

# Reacciones intramoleculares de Heck y de carbolitiación tipo Parham

Estereoselectividad y aplicación a la síntesis de quinolinas y  
pirroloisoquinolinas

MEMORIA PRESENTADA POR  
**Oihane García Calvo**  
PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

*Leioa, Septiembre 2011*

*A mi familia*

*A mis amigos*

*A Quim*

*Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a las Dras. Esther Lete y Nuria Sotomayor, directoras de este trabajo, porque sin su ayuda y apoyo continuo nada de esto hubiera sido posible.*

*De igual modo me gustaría agradecer a mis compañeros de laboratorio, tanto los que siguen como los que ya no están, por “aquellos maravillosos años”. En especial a Unai y Asier, porque además de compañeros fueron y son amigos y gran parte de esta Tesis se la debo a ellos.*

*Gracias al resto de compañeros y profesores del Departamento que de un modo u otro han aportado su granito de arena. No puedo olvidarme de Mari Luz González, secretaria de Departamento, por tantos y tantos favores prestados.*

*Para finalizar debo dar las gracias a la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) por la concesión de la beca predoctoral de formación investigadora, así como al Gobierno Vasco y al Ministerio de Educación y Ciencia por la financiación recibida para la realización de este proyecto. A los Servicios Generales (SGIker) de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU), en especial a Maria Isabel Collado (Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas) y Luis Bartolomé (Análisis Elemental), por todos los análisis realizados. Y como no, a Petronor por su generosa donación de hexano.*

*“La vida es una obra de teatro que no permite ensayos.  
Por eso canta, ríe, baila, ama y vive tan intensamente  
cada momento de tu vida antes de que el telón baje  
y la obra termine sin aplausos”.*

*Charles Chaplin.*

*Abreviaturas y Acrónimos*

---

Å	Angstrom	DEPT	Distorsionless
Ac	acetilo		Enhancement by
Ar	argón, arilo		Polarization Transfer
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'- binaftilo	DIPA	diisopropilamina
		DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
Bn	bencilo	DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonilo	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil-litio	DMSO	dimetilsulfóxido
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -Butil-litio	dvte.	disolvente
c	cuadruplete, concentración	DoM	Directed <i>ortho</i> -Metalation
°C	grados Celsius	E	electrófilo
C <sub>arom</sub>	carbono aromático	EDC	1-etil-3-(3-
ccf	cromatografía en capa fina		dimetilaminopropil)carbodiimida
CG	cromatografía gaseosa	Eds.	editores
CIPE	Complex Induced Proximity Effect	<i>ee</i>	exceso enantiomérico
		EM	Espectrometría de Masas
COSY	COrelated Spectroscopy	EMAR	Espectrometría de Masas de Alta
cm	centímetro		Resolución
δ	desplazamiento químico	eq	equivalente
d	doblete	EtOH	etanol
dba	dibencilidenacetona	Et <sub>2</sub> O	eter etílico
dd	doble doblete	Et <sub>3</sub> N	triethylamina
ddd	doble doblete de dobletes	g	gramo
dt	doble triplete	h	hora

H <sub>arom</sub>	hidrógeno aromático	mmol	milimol
Het	heterociclo	MTBE	metil <i>t</i> -butil éter
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence	n.O.e Nu	nuclear Overhauser effect nucleófilo
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence	p. p.f.	página punto de fusión
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución	Ph PMP	fenilo 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina
Hz	Hercios	ppm	partes por millón
IE	Impacto electrónico	rd	relación diastereomérica
IQ	Ionización química	Rdto.	rendimiento
IR	Infrarrojo	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
<i>J</i>	constante de acoplamiento	s	singlete
LDA	diisopropil amiduro de litio	sa	singlete ancho
<i>L</i> -DOPA	Ácido ( <i>S</i> )-2-amino-3-(3,4- dihidroxifenil)propanoico	<i>s</i> -BuLi t	<i>s</i> -butil-litio tiempo, triplete
m	multiplete	T	temperatura
M	molaridad	t.a.	temperatura ambiente
MeI	yoduro de metilo	td	triplete de dobletes
MesLi	mesitil-litio	TFA	ácido trifluoroacético
MHz	Megahercios	TMEDA	tetrametiletildiamina
min	minuto	TMS	trimetilsililo
mL	mililitro	vol.	volumen

## *Resumen*

---

---

### ***Resumen***

En el trabajo de investigación que se recoge en esta memoria se ha realizado un estudio comparativo de las reacciones intramoleculares de Heck y de carbolitiación tipo Parham en síntesis de heterociclos nitrogenados, ya que ambas metodologías requieren sustratos comunes. Se han analizado distintas variables con objeto de determinar el alcance y las limitaciones del método, incidiendo especialmente en su estereoselectividad.

Por otro lado, la aplicación de los mencionados procedimientos ha permitido llevar a cabo la síntesis asimétrica de hexahidropirrolisoquinolinas 10-sustituidas y tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas, partiendo de sustratos enantioméricamente puros derivados de *L*-prolinal y (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído, respectivamente. Cabe destacar que, en ambos casos, la reacción de carbolitiación tipo Parham cursa con total diastereoselectividad para la construcción de anillos de 6 miembros mediante procesos 6-*exo*-trig.

<b>CAPÍTULO 1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	1
<b>1.1. ANTECEDENTES</b>	3
<b>1.2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO</b>	16
<b>1.2.1. Reacciones de carbolitiación intramolecular estereocontroladas para la síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas y 2,4-disustituidas.</b>	17
<b>1.2.2. Reacciones de Heck intramoleculares para la síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas y 2,4-disustituidas. Estudio de la regioselectividad.</b>	18
<b>1.2.3. Estudio de la reacción de carbolitiación intramolecular estereocontrolada sobre <i>N</i>-(2-yodobencil)pirrolidinas 2-sustituidas.</b>	19
<b>1.2.4. Reacciones de Heck intramoleculares para la síntesis de hexahidropirrolo[1,2-<i>b</i>]isoquinolinas 10-sustituidas. Estudio de la regioselectividad.</b>	20
<b>CAPÍTULO 2. REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN TIPO PARHAM</b>	21
<b>2.1. ASPECTOS GENERALES</b>	23
<b>2.2. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LA REACCIÓN DE CARBOLITIACIÓN INTRAMOLECULAR DE ARIL-LITIOS</b>	26
<b>2.2.1. Formación de anillos de cinco eslabones a través de reacciones de carbolitiación intramolecular.</b>	27
<b>2.2.2. Formación de anillos de seis eslabones a través de reacciones de carbolitiación intramolecular.</b>	44
<b>2.2.3. Reacciones de carbolitiación enantioselectivas.</b>	49
<b>2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	56
<b>2.3.1. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de <i>o</i>-yodoanilinas <i>N</i>-alquenisustituidas. Síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas.</b>	58

## Índice

---

---

2.3.1.1. Síntesis de <i>o</i> -yodoanilinas <i>N</i> -alqueniilsustituidas.	58
2.3.1.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de <i>o</i> -yodoanilinas <i>N</i> -alqueniilsustituidas.	64
2.3.1.2.1. <i>Ensayos de carbolitiación intramolecular sobre la N-(3-butenil)-N-metil-o-yodoanilina (8).</i>	65
2.3.1.2.2. <i>Reacciones de carbolitiación intramolecular sobre o-yodoanilinas N-alqueniilsustituidas activadas con grupos atractores de electrones.</i>	66
2.3.1.2.3. <i>Reacciones de carbolitiación intramolecular enantioselectivas sobre o-yodoanilinas N-alqueniilsustituidas activadas con grupos atractores de electrones.</i>	72
<b>2.3.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham diastereoselectivas. Síntesis de tetrahidroquinolinas 2,4-disustituidas enantioméricamente puras.</b>	77
2.3.2.1. Síntesis de 5-( <i>N</i> -metil- <i>o</i> -yodofenilamino)pent-2-enamida ( <b>17</b> ).	79
2.3.2.2. Reacción de ciclación Parham en la síntesis de la tetrahidroquinolina 2,4-disustituida <b>18</b> .	86
<b>2.3.3. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de N-(<i>o</i>-yodobencil)pirrolidinas 2-alqueniilsustituidas. Síntesis de hexahidropirrolisoquinolinas 10-sustituidas.</b>	91
2.3.3.1. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham. Síntesis de hexahidropirrolisoquinolinas 10-sustituidas.	98
<b>2.3.4. Reacciones de ciclación Parham de N-(<i>o</i>-yodobencil)pirrolidinas con carbamatos y amidas como electrófilos internos.</b>	105
2.3.4.1. Síntesis de las <i>N</i> -( <i>o</i> -yodobencil)pirrolidinas ( <b>S</b> )- <b>38</b> y ( <b>S</b> )- <b>41</b> .	107
2.3.4.2. Reacciones de ciclación Parham de las <i>N</i> -( <i>o</i> -yodobencil)pirrolidinas ( <b>S</b> )- <b>38</b> y ( <b>S</b> )- <b>41</b> . Síntesis asimétrica de 7,8-dimetoxitetrahidropirrol[1,2- <i>b</i> ]isoquinolin-10-ona ( <b>42</b> ).	109
<b>2.4. CONCLUSIONES</b>	114

<b>CAPÍTULO 3. REACCIONES DE HECK</b>	117
<b>3.1. ASPECTOS GENERALES</b>	119
<b>3.1.1. Mecanismo de la reacción</b>	124
<b>3.1.2. Aplicaciones sintéticas de la reacción de Heck intramolecular</b>	129
3.1.2.1. Reacciones de Heck asimétricas.	138
<b>3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	141
<b>3.2.1. Reacciones de Heck intramoleculares de <i>o</i>-yodoanilinas <i>N</i>-alquenilsustituidas. Síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas.</b>	142
<b>3.2.2. Reacciones de Heck intramoleculares de <i>N</i>-(<i>o</i>-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituidas. Síntesis de hexahidropirrolo[1,2-<i>b</i>]quinolinas.</b>	155
<b>3.3. CONCLUSIONES</b>	167
<b>CAPÍTULO 4. EXPERIMENTAL</b>	171
<b>4.1. TÉCNICAS EXPERIMENTALES</b>	177
<b>4.2. REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN INTRAMOLECULAR TIPO PARHAM DE YODOANILINAS <i>N</i>-ALQUENILSUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS 4-SUSTITUIDAS</b>	181
<b>4.2.1. Síntesis de <i>o</i>-yodoanilinas <i>N</i>-alquenilsustituidas</b>	181
4.2.1.1. Síntesis de <i>N</i> -( <i>t</i> -butoxicarbonil)- <i>o</i> -yodoanilina ( <b>1</b> ).	181
4.2.1.2. Síntesis de <i>N</i> -( <i>t</i> -butoxicarbonil)- <i>N</i> -metil - <i>o</i> -yodoanilina ( <b>2</b> ).	182
4.2.1.3. Síntesis de <i>N</i> -metoxicarbonil- <i>o</i> -yodoanilina ( <b>3</b> ).	183
4.2.1.4. Síntesis de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxicarbonil- <i>o</i> -yodoanilina ( <b>4</b> ).	184
4.2.1.5. Síntesis de <i>N</i> -metil- <i>o</i> -yodoanilina ( <b>5</b> ).	185
4.2.1.6. Síntesis de <i>N</i> -(3-butenil)- <i>N</i> -metoxicarbonil- <i>o</i> -yodoanilina ( <b>6</b> ).	186
4.2.1.7. Síntesis de <i>N</i> -(3-butenil)-2-yodoanilina ( <b>7</b> ).	188
4.2.1.8. Síntesis de <i>N</i> -(3-butenil)- <i>N</i> -metil- <i>o</i> -yodoanilina ( <b>8</b> ).	189
4.2.1.9. Síntesis de cloruro de dietilcarbamoilmetiltrifenilfosfonio.	190

## Índice

---

---

4.2.1.10. Síntesis de <i>N,N</i> -dietil-2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfaniliden)acetamida	192
4.2.1.11. Síntesis de <i>N,N</i> -dietil-5-[( <i>o</i> -yodofenil)metilamino]pent-2-enamida ( <b>9</b> )	193
4.2.1.12. Síntesis de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxi-5-[(2-yodofenil)metilamino]pent-2-enamida ( <b>10</b> )	195
<b>4.2.2 Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de <i>o</i>-yodoanilinas <i>N</i>-alquensustituidas.</b>	197
4.2.2.1 Ensayos de carbolitiación intramolecular sobre la <i>N</i> -(3-butenil)- <i>N</i> -metil- <i>o</i> -yodoanilina ( <b>8</b> )	197
4.2.2.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular sobre <i>o</i> -yodoanilinas <i>N</i> -alquensustituidas activadas con grupos atractores de electrones.	198
4.2.2.2.1. Síntesis de <i>N,N</i> -dietil-2-( <i>N</i> -metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)acetamida ( <b>12</b> )	198
4.2.2.2.2. Síntesis de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxi-2-( <i>N</i> -metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)acetamida ( <b>13</b> )	204
<b>4.3. REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN TIPO PARHAM DIASTEREOSELECTIVAS. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS 2,4-DISUSTITUIDAS ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS</b>	208
<b>4.3.1. Síntesis de 5-(<i>N</i>-metil-<i>o</i>-yodofenilamino)pent-2-enamida (<b>17</b>)</b>	208
4.3.1.1. Síntesis de ( <i>R</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído ( <b>14</b> )	209
4.3.1.2. Síntesis de <i>N</i> -[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4' <i>S</i> )-il]but-3-en-(1 <i>R</i> )-il]- <i>o</i> -yodoanilina ( <b>15</b> )	209
4.3.1.3. Síntesis de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4' <i>S</i> )-il]-3'-buten-(1' <i>R</i> )-il]-2-yodoanilina ( <b>16</b> )	212
4.3.1.4. Síntesis de ( <i>R,E</i> )-5-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4' <i>S</i> )-il]- <i>N,N</i> -dietil-5-( <i>N</i> -metil- <i>o</i> -yodofenilamino)pent-2-enamida ( <b>17</b> ).	213

<b>4.3.2. Reacción de ciclación Parham en la síntesis de la tetrahydroquinolina</b>	
<b>2,4-disustituida 18</b>	215
4.3.2.1. Síntesis de (2 <i>R</i> )-[(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4' <i>S</i> )-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-(4 <i>R</i> )-il]- <i>N,N</i> -dietilacetamida ( <b>18</b> )	215
<b>4.4. REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN TIPO PARHAM DE <i>N</i>-(<i>o</i>-YODOBENCIL)PIRROLIDINAS 2-ALQUENILSUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE HEXAHIDROPIRROLO[1,2-<i>b</i>]ISOQUINOLINAS 10-SUSTITUIDAS</b>	217
<b>4.4.1. Síntesis de las <i>N</i>-(<i>o</i>-yodobencil)pirrolidinas (<i>S</i>)-31 y (<i>S</i>)-32</b>	217
4.4.1.1. Síntesis de <i>N</i> -( <i>t</i> -butoxicarbonil)pirrolidina ( <b>19</b> ).	217
4.4.1.2. Síntesis de <i>N</i> -( <i>t</i> -butoxicarbonil)prolinal ( <b>20</b> ).	218
4.4.1.3. Síntesis de <i>N</i> -( <i>t</i> -butoxicarbonil)-2-vinilprolina ( <b>21</b> ).	219
4.4.1.4. Síntesis de (-)-( <i>S,E</i> )-3-[1-( <i>t</i> -butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]- <i>N,N</i> -dietilacrilamida ( <b>22</b> ).	220
4.4.1.5. Síntesis de trifluoroacetato de 2-vinilprolina ( <b>23</b> ).	221
4.4.1.6. Síntesis de ( <i>S,E</i> )- <i>N,N</i> -dietil-3-(pirrolidin-2-il)acrilamida ( <b>24</b> ).	222
4.4.1.7. Síntesis de 2-vinil- <i>N</i> -( <i>o</i> -yodobencil)pirrolidina ( <b>25</b> ).	223
4.4.1.8. Síntesis de ( <i>E</i> )- <i>N,N</i> -dietil-3-[1-( <i>o</i> -yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida ( <b>26</b> ).	225
4.4.1.9. Síntesis del alcohol 4,5-dimetoxi- <i>o</i> -yodobencílico <b>27</b>	226
4.4.1.10. Síntesis del bromuro de 4,5-dimetoxi- <i>o</i> -yodobencilo <b>28</b>	227
4.4.1.11. Síntesis de (-)-( <i>S,E</i> )-3-[1-( <i>t</i> -butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxiacrilamida ( <b>29</b> )	228
4.4.1.12. Síntesis de ( <i>S,E</i> )- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxi-3-(pirrolidin-2-il)acrilamida ( <b>30</b> )	230
4.4.1.13. Síntesis de ( <i>S,E</i> )- <i>N,N</i> -dietil-3-[(4,5-dimetoxi- <i>o</i> -yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida ( <b>31</b> )	231

4.4.1.14. Síntesis de ( <i>S,E</i> )- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxi-3-[(4,5-dimetoxi- <i>o</i> -yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida ( <b>32</b> )	233
<b>4.4.2 Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham. Síntesis de hexahidropirroloisoquinolinas 10-sustituídas</b>	<b>235</b>
4.4.2.1. Ensayo de ciclación Parham sobre la ( <i>E</i> )- <i>N,N</i> -dietil-3-[1-( <i>o</i> -yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida. Síntesis de <i>N</i> -bencil-2-vinil-pirrolidina ( <b>33</b> )	235
4.4.2.2. Síntesis de <i>N,N</i> -dietil-2-[(10 <i>RS</i> ,10 <i>aSR</i> )-1,2,3,5,10,10 <i>a</i> -hexahidropirrolo[1,2- <i>b</i> ]isoquinolin-10-il]acetamida ( <b>34</b> )	236
4.4.2.3. Síntesis de <i>N,N</i> -dietil-2-[(7,8-dimetoxi)-(10 <i>R</i> ,10 <i>aS</i> )-1,2,3,5,10,10 <i>a</i> -hexahidropirrolo[1,2- <i>b</i> ]isoquinolin-10-il]acetamida ( <b>35</b> )	237
4.4.2.4. Síntesis de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxi-2-[(7,8-dimetoxi)-(10 <i>R</i> ,10 <i>aS</i> )-1,2,3,5,10,10 <i>a</i> -hexahidropirrolo[1,2- <i>b</i> ]isoquinolin-10-il]acetamida ( <b>36</b> )	240
<b>4.5. REACCIONES DE CICLACIÓN PARHAM DE N-(<i>o</i>-YODOBENCIL)PIRROLIDINAS CON CARBAMATOS Y AMIDAS COMO ELECTRÓFILOS INTERNOS</b>	<b>243</b>
<b>4.5.1. Síntesis de las <i>N</i>-(<i>o</i>-yodobencil)pirrolidinas (<i>S</i>)-38 y (<i>S</i>)-41</b>	<b>243</b>
4.5.1.1. Síntesis del hidrocloreuro de ( <i>S</i> )-metoxicarbonilpirrolidina [( <i>S</i> )-37]	245
4.5.1.2. Síntesis del <i>N</i> -(4,5-dimetoxi- <i>o</i> -yodobencil)-( <i>S</i> )-metoxicarbonilpirrolidina [( <i>S</i> )-38]	244
4.5.1.3. Síntesis de <i>N</i> -( <i>t</i> -butoxicarbonil)- <i>N,N</i> -dietil- <i>L</i> -prolinamida [( <i>S</i> )-39]	245
4.5.1.4. Síntesis de trifluoroacetato de ( <i>S</i> )-( <i>N,N</i> -dietilcarbamoil)-1-pirrolidinio [( <i>S</i> )-40]	247
4.5.1.5. Síntesis del ( <i>S</i> )- <i>N,N</i> -dietil-1-(4,5-dimetoxi- <i>o</i> -yodobencil)pirrolidina-2-carboxamida [( <i>S</i> )-41]	248
<b>4.5.2. Reacciones de ciclación Parham de las N-(<i>o</i>-yodobencil)pirrolidinas (<i>S</i>)-38 y (<i>S</i>)-41. Síntesis asimétrica de 7,8-dimetoxitetrahidropirrolo[1,2]isoquinolin-10-ona (<b>42</b>)</b>	<b>249</b>

<b>4.6. REACCIONES DE HECK INTRAMOLECULARES DE <i>o</i>-YODOANILINAS <i>N</i>-ALQUENILSUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS 4-SUSTITUIDAS Y 2,4-DISUSTITUIDAS</b>	251
4.6.1. Síntesis de <i>N</i> -metil-4-metiliden-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (43)	251
4.6.2. Síntesis de 1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (44)	252
4.6.3. Síntesis de ( <i>E</i> )- <i>N,N</i> -dietil-2-( <i>N</i> -metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-iliden)acetamida (45)	254
4.6.4. Síntesis de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxicarbamoilmetilen-2-( <i>N</i> -metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-iliden)acetamida (46)	255
4.6.5. Síntesis de (2 <i>R</i> )-[(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4' <i>S</i> )-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-(4 <i>E</i> )-iliden]- <i>N,N</i> -dietilacetamida (47)	257
<b>4.7. REACCIONES DE HECK INTRAMOLECULARES DE <i>N</i>-(<i>o</i>-YODOBENCIL)PIRROLIDINAS 2-ALQUENILSUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE HEXAHIDROPIRROLO[1,2-<i>b</i>]ISOQUINOLINAS</b>	258
4.7.1. Síntesis de 10-metiliden-1,2,3,5,10,10a-hexahidropirrolo[1,2- <i>b</i> ]isoquinolina (48)	258
4.7.2. Síntesis de ( <i>Z</i> )- <i>N,N</i> -dietil-2-(1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2- <i>b</i> ]isoquinolin-10[5 <i>H</i> ]-iliden)acetamida (49)	260
4.7.3. Síntesis de la ( <i>S,Z</i> )- <i>N,N</i> -dietil-2-[(7,8-dimetoxi)-1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2- <i>b</i> ]isoquinolin-10[5 <i>H</i> ]iliden]acetamida [( <i>S</i> )-50]	261
4.7.4. Síntesis de la ( <i>S,Z</i> )- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxi-2-[(7,8-dimetoxi)-1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2- <i>b</i> ]isoquinolin-10[5 <i>H</i> ]iliden]acetamida [( <i>S</i> )-51]	263
4.7.5. Síntesis de 7,8-dimetoxi-5 <i>H</i> -benzo[ <i>e</i> ]pirrolo[1,2- <i>a</i> ]azepina (52)	264
<b>CONCLUSIONES</b>	267
<b>ANEXO. ESPECTROS MÁS REPRESENTATIVOS</b>	269

---

## CAPÍTULO 1

### *JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS*

---

#### 1.1. ANTECEDENTES

#### 1.2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

1.2.1. Reacciones de carbolitiación intramolecular estereocontroladas para la síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas y 2,4-disustituidas.

1.2.2. Reacciones de Heck intramoleculares para la síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas y 2,4-disustituidas. Estudio de la regioselectividad.

1.2.3. Estudio de la reacción de carbolitiación intramolecular estereocontrolada sobre *N*-(2-yodobencil)pirrolidinas 2-sustituidas.

1.2.4. Reacciones de Heck intramoleculares para la síntesis de hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolinas 10-sustituidas. Estudio de la regioselectividad.

## 1.1. ANTECEDENTES

Si bien la química sintética no sigue siempre un mismo patrón, la secuencia habitual implica, en primer lugar, la formación del esqueleto carbonado seguida de una adecuada alteración de los grupos funcionales. Así pues, para construir esqueletos carbonados son primordiales las reacciones en que se forman nuevos enlaces carbono-carbono.

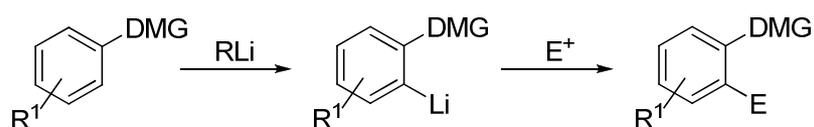
En las últimas décadas se han desarrollado metodologías basadas en la química organometálica que resultan ser sumamente útiles para acceder a productos orgánicos de gran interés. Dentro de este área, los compuestos organolíticos<sup>1</sup> y, en particular, los aril- y heteroaril-litios son intermedios útiles y versátiles en química orgánica sintética, ya que mediante reacción con electrófilos carbonados, además de dar lugar a la formación de enlaces carbono-carbono, permiten la incorporación de nuevos grupos funcionales en la molécula. Por tanto, las estrategias basadas en la litiación aromática han experimentado un gran auge en la síntesis orgánica y, en particular, en el campo de los productos naturales.

---

<sup>1</sup> a) Wakefield, B. J. *The Chemistry of Organolithium Compounds*, 2ª Ed, Pergamon Press: Nueva York, 1990. b) Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: London, 1990. c) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, 1ª Ed, Pergamon Press: Nueva York, 2002. d) Hodgson, D. M., Ed., *Organolithiums in Enantioselective Synthesis, Topics in Organometallic Chemistry*; Springer: Berlín 2003, vol. 5. e) Rappoport, Z.; Marek, I. Eds., *The Chemistry of Organolithium Compounds; Patai Series: The Chemistry of Functional Groups*, Wiley: Chichester, 2004. f) Majewski, M.; Sniekus, V. Eds. en *Science of Synthesis*, vol. 8a [Compounds of Group 1 (Li...Cs)], Thieme, Stuttgart, 2006.

La reacción de litiación aromática<sup>2</sup> puede llevarse a cabo mediante intercambio hidrógeno-litio o halógeno-litio. En este último caso, la reacción transcurre muy rápidamente incluso a bajas temperaturas, lo que permite la preparación de aril-litios en presencia de grupos funcionales muy reactivos, como cetonas o imidas. Asimismo, el intercambio halógeno-litio es el método más adecuado para introducir átomos de litio en posiciones no activadas de la molécula, lo que permite introducir funcionalidad en posiciones en las que no sería posible mediante la reacción de sustitución electrófila aromática.

La *orto*-litiación dirigida<sup>3</sup> puede considerarse como una reacción ácido-base en la que la desprotonación se lleva a cabo por una base fuerte, habitualmente un alquil-litio, en posición *orto* a un sustituyente que contiene como mínimo un heteroátomo, conduciendo así a especies *orto*-litiadas, que por tratamiento con reactivos electrófilos proporcionan productos 1,2-disustituídos (Esquema 1.1). Esta metodología complementa los métodos tradicionales de sustitución electrófila aromática, ya que permite acceder a patrones de sustitución difíciles de obtener por otras vías, presentando un alto grado de compatibilidad funcional.



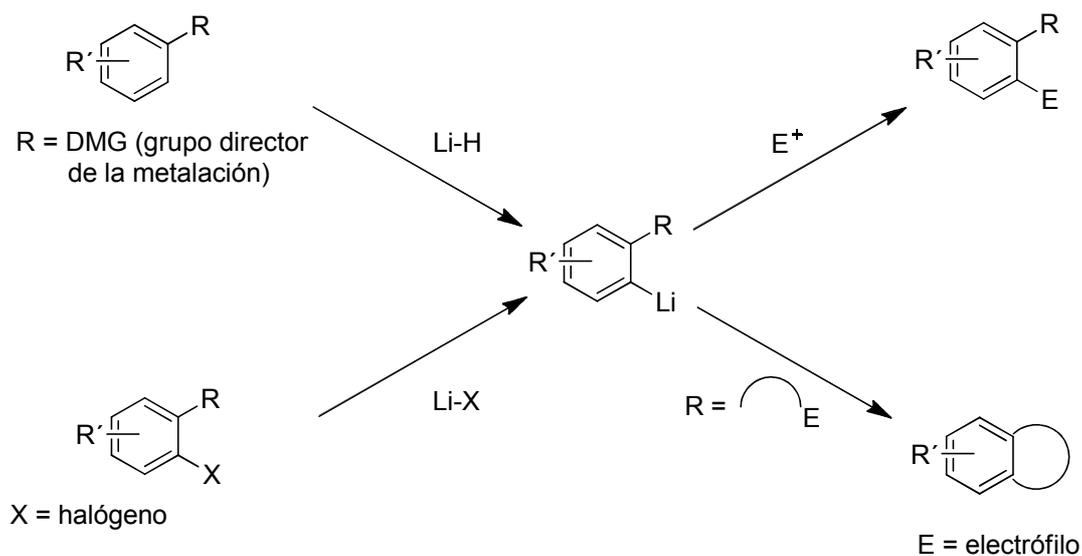
Esquema 1.1

<sup>2</sup> a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. b) Snieckus, V. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2155. c) Gray, M.; Tinkl, M.; Snieckus, V. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G. Eds., Pergamon: Exeter, 1995, *vol. 11*, p.66. d) Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975. e) Clayden, J. en *The Chemistry of Organolithium Compounds; Patai Series: The Chemistry of Functional Groups*, Rappoport, Z.; Marek, I. Eds., Wiley: Chichester, 2004, p.495.

<sup>3</sup> a) Gilman, H.; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109. b) Wittig, G.; Fuhrmann, G. *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1197.

A pesar de que las reacciones de metalación aromática dirigida (DoM) han sido extensamente aplicadas a la síntesis orgánica, nos centraremos únicamente en la litiación por intercambio halógeno-litio, por estar más relacionada con el presente trabajo de investigación.

Así, en el caso de la reacción de litiación aromática mediante intercambio halógeno-litio, una vez que se ha llevado a cabo la etapa de litiación, los compuestos de aril o heteroaril-litio formados pueden reaccionar con electrófilos externos o internos. Cuando los electrófilos son internos se obtienen productos ciclados. Las ciclaciones intramoleculares que emplean compuestos de aril-litio generados por intercambio halógeno-litio son conocidas como ciclaciones Parham (Esquema 1.2).<sup>4</sup>



Esquema 1.2

<sup>4</sup> a) Parham, W. E.; Jones, L. D.; Sayed, Y. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2394. b) Parham, W. E.; Bradsher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300.

Nuestro grupo de investigación ha estudiado ampliamente las reacciones de ciclación Parham.<sup>5</sup> Esta reacción está considerada como una interesante aproximación a la síntesis regioselectiva de carbociclos y heterociclos, ya que ciertos grupos electrófilos tales como haluros de alquilo,<sup>6</sup> epóxidos,<sup>7</sup> alquenos,<sup>8</sup> alquinos,<sup>9</sup> cetonas,<sup>10</sup> iminas,<sup>11</sup> amidas<sup>12</sup> o carbamatos<sup>12</sup> permanecen pasivos durante la reacción de intercambio halógeno-metal, pero exhiben la suficiente reactividad para participar en el proceso de anelación posterior.

En este contexto, las imidas son también interesantes como electrófilos internos. Dado que las *N,N*-diaciliminas y las imidas reaccionan con nucleófilos mucho más rápidamente que las amidas primarias, se evaluó en primer lugar la competencia entre la metalación y la adición nucleófila de reactivos organolíticos sobre *N*-fenetimidias, tanto por intercambio hidrógeno-litio, como halógeno-litio (Esquema 1.3). Así, se observa que el intercambio yodo-litio es más rápido que la adición nucleófila, de modo

<sup>5</sup> Para revisiones recientes, véanse: a) Ardeo, A.; Collado, M. I.; Osante, I.; Ruiz, J.; Sotomayor, N.; Lete, E. en *Targets in Heterocyclic Systems*, Eds. Attanassi, O.; Spinelli, D.; Italian Society of Chemistry: Roma, 2001, vol.5, p 393. b) Sotomayor, N.; Lete, E. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 275. c) Arrasate, S.; Sotomayor, N.; Lete, E. *New Methods for the Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*; Vicario, J. L., Badía, D., Carrillo, L., Eds.; Research Signpost: India, 2005; p 223. d) Martínez-Estíbalez, U.; Gómez-SanJuan, A.; García-Calvo, O.; Aranzamendi, E.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 3610.

<sup>6</sup> a) Bradsher, C.K.; Reames, D. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1384. b) Plotkin, M.; Chen, S.; Spoons, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2269. c) Hodgetts, K. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8655.

<sup>7</sup> a) Bradsher, C. K.; Reames, D. C. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3800. b) Kondo, Y.; Matsudaira, T.; Sato, J.; Murata, N.; Sakamoto, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 736.

<sup>8</sup> a) Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5435. b) Bailey, W. F.; Daskapan, T.; Rampalli, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1334. c) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5397.

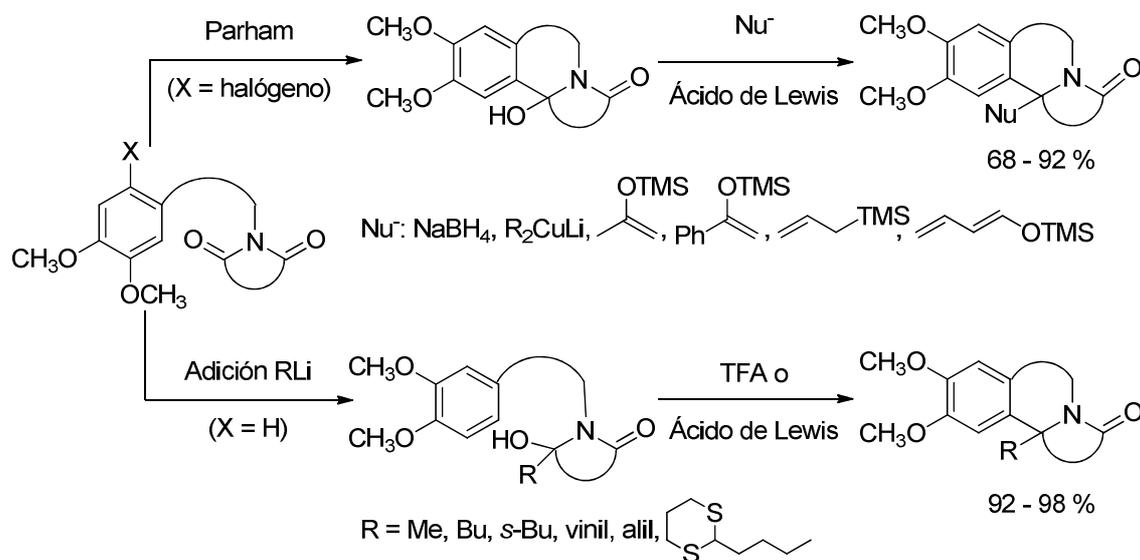
<sup>9</sup> Le Strat, F.; Harrowen, D. C.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 489.

<sup>10</sup> a) Aidhen, I. S.; Narashimhan, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2171. b) Kihara, M.; Kashimoto, M.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 67.

<sup>11</sup> Bradsher, C. K.; Hunt, D. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 327.

<sup>12</sup> Para algunos ejemplos representativos, véase: a) Lamas, C.; Castedo, L.; Domínguez, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6247. b) Paleo, M. R.; Lamas, C.; Castedo, L.; Domínguez, D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2029. c) Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Synthesis* **2006**, 1333. d) Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5787. e) Wang, Z.; Li, Z.; Wang, K.; Wang, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 292. b) Wang, Z.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1377.

que la ciclación intramolecular de los compuestos de aril-litio formados conduce a las correspondientes 10b-hidroxipirroloisoquinolinas, que deshidratan durante la elaboración.<sup>13</sup> Dado que los productos de la ciclación Parham de *N*-fenetilimidias poseen inicialmente una función  $\alpha$ -hidroxilactama bicíclica son precursores directos de iones *N*-aciliminio bicíclicos, lo que permite la introducción de sustituyentes en la posición  $\alpha$  al nitrógeno mediante una reacción de  $\alpha$ -amidoalquilación intermolecular con diferentes nucleófilos.<sup>14</sup> Por otro lado, la adición nucleófila del reactivo organolítico al carbonilo imídico es más rápida que el intercambio hidrógeno-litio, dando lugar a  $\alpha$ -hidroxilactamas, las cuales por tratamiento con TFA proporcionan las correspondientes pirroloisoquinolinas, a través de una reacción de  $\alpha$ -amidoalquilación intramolecular en la que el anillo aromático actúa como nucleófilo interno.

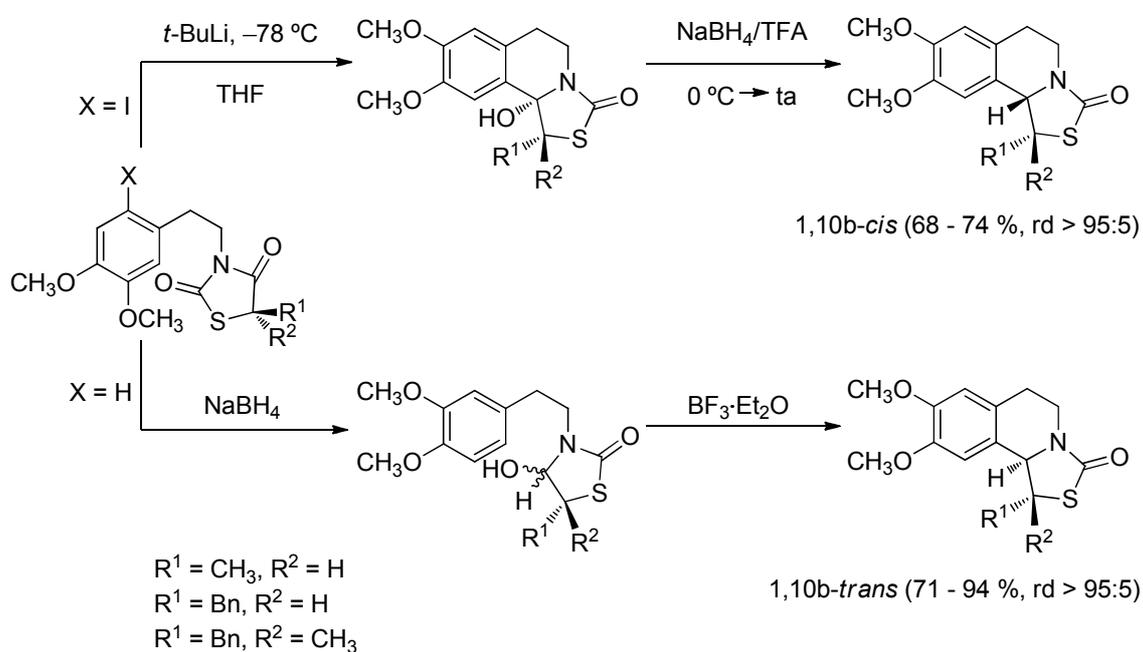


Esquema 1.3

<sup>13</sup> a) Lete, E.; Eguiarte, A.; Sotomayor, N.; Vicente, T.; Villa, M. J. *Synlett* **1993**, 41. b) Collado, M. I.; Manteca, I.; Sotomayor, N.; Villa, M. J.; Lete, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2080. c) Moreau, A.; Lorion, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3303. d) Lorion, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Synthesis* **2008**, 2141.

<sup>14</sup> Osante, I.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1253.

De este modo, se han desarrollado dos metodologías sintéticas complementarias: adición nucleófila-ciclación vía iones *N*-aciliminio ( $\alpha$ -amidoalquilación intramolecular) y ciclación Parham- $\alpha$ -amidoalquilación intermolecular, que además han resultado ser diastereocomplementarias, por lo que se han podido aplicar a la síntesis estereocontrolada de diversos tipos de heterociclos nitrogenados, tales como tiazolo[4,3-*a*]isoquinolinas<sup>15</sup> (Esquema 1.4) o pirrolo[2,1-*a*]isoquinolinas<sup>16</sup> (Esquema 1.5).



Esquema 1.4

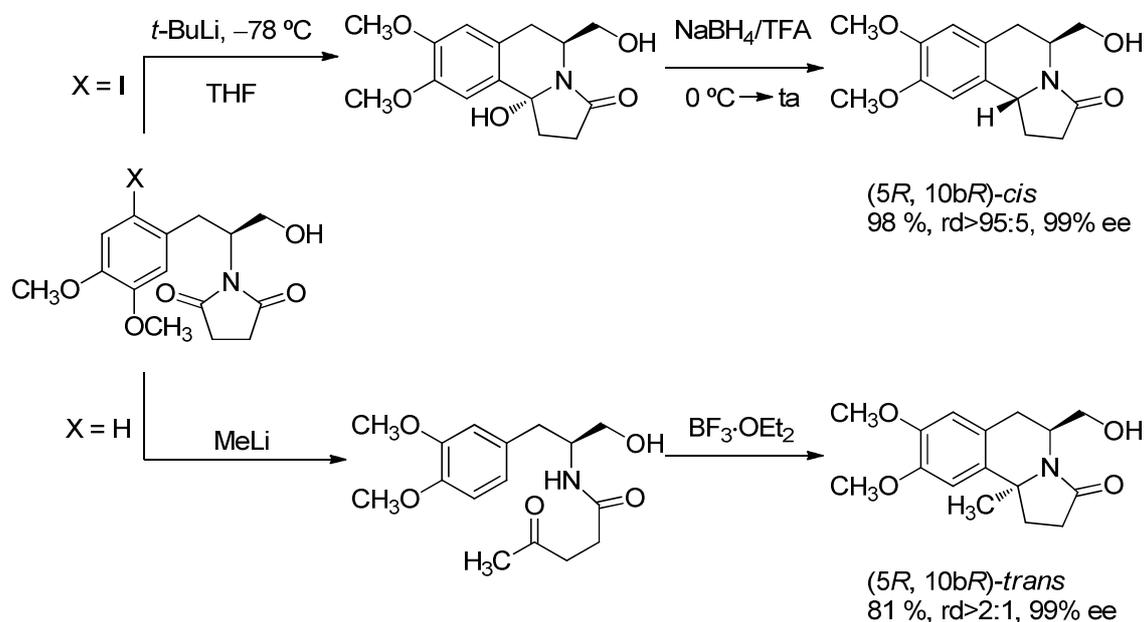
En el caso de la síntesis de tiazolo[4,3-*a*]isoquinolinas, el curso estereoquímico de la  $\alpha$ -amidoalquilación está controlado por los sustituyentes del anillo de tiazolidindiona, de modo que el ataque del nucleófilo (un hidruro, en el caso de  $\alpha$ -amidoalquilación intermolecular, y el anillo aromático, en el proceso intramolecular)

<sup>15</sup> a) Osante, I.; Collado, M. I.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Synlett*, **2000**, 101. b) Osante, I.; Collado, M. I.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1267.

<sup>16</sup> a) García, E.; Arrasate, S.; Ardeo, A.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1511. b) García, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10368.

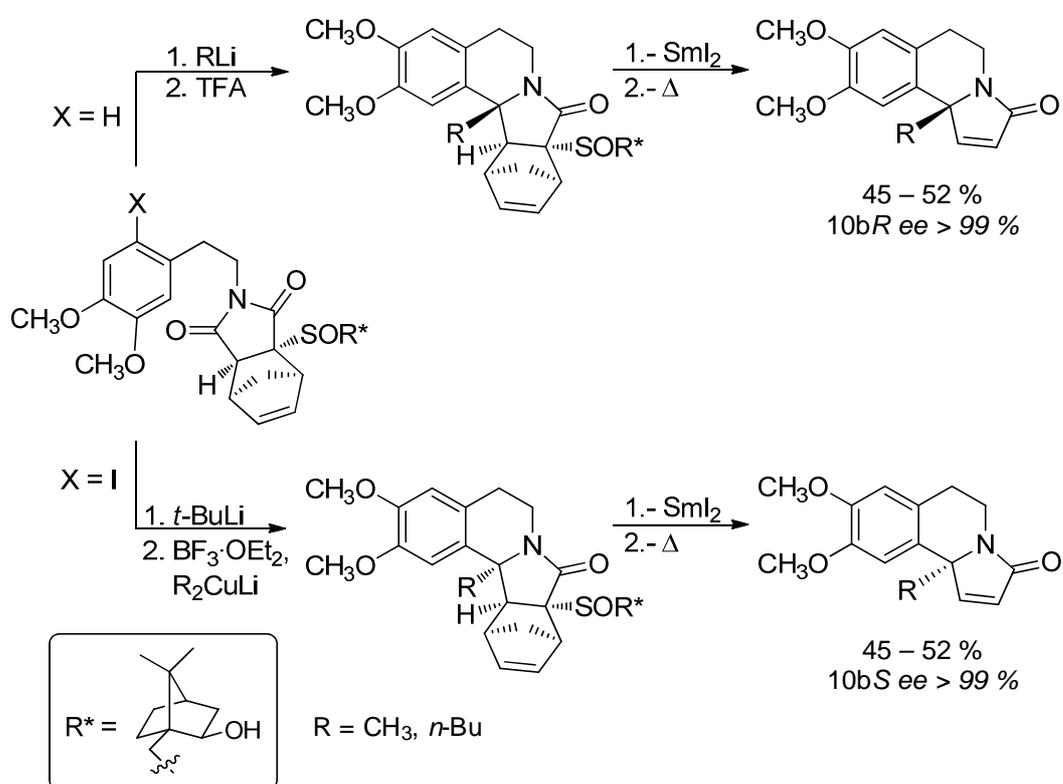
ocurre por la cara menos impedida del ion *N*-aciliminio intermedio, opuesta al sustituyente más voluminoso (Esquema 1.4).<sup>15</sup>

Así mismo, la estereoselectividad de la  $\alpha$ -amidoalquilación puede controlarse por medio de un centro estereogénico en posición  $\alpha$  al átomo de nitrógeno. Así, mediante la adición nucleófila de organolíticos, seguida de  $\alpha$ -amidoalquilación intramolecular sobre succinimidas derivadas de la *L*-DOPA, se accede a pirroloisoquinolinas (*5S,10bS*)-*trans*, enantioméricamente puras. Sin embargo, la estereoselectividad depende del sustituyente angular (en la posición 10b de la pirroloisoquinolina) y de las condiciones de reacción empleadas. Es posible también llevar a cabo la  $\alpha$ -amidoalquilación intermolecular de una hidroxilactama obtenida mediante ciclación Parham, que conduce al isómero (*5S,10bS*)-*cis*, enantioméricamente puro (Esquema 1.5).<sup>16</sup>



Esquema 1.5

Posteriormente, se ha puesto a punto un método para la síntesis de dihidropirrolisoquinolonas enantioméricamente enriquecidas introduciendo en una *N*-fenetilmorbornendicarboxiimida un grupo 2-*exo*-hidroxi-10-bornilsulfinilo como auxiliar quiral. La secuencia adición nucleófila de organolíticos- $\alpha$ -amidoalquilación intramolecular o bien ciclación Parham- $\alpha$ -amidoalquilación intermolecular, seguidas de la eliminación del auxiliar quiral y posterior reacción retro Diels-Alder conduce a los heterociclos en ambas formas enantioméricas (Esquema 1.6).<sup>17</sup>



Esquema 1.6

<sup>17</sup> a) González-Temprano, I.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Synlett* **2002**, 593. b) González-Temprano, I.; Osante, I.; Lete, E.; Sotomayor, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3875.

También se ha podido demostrar que la combinación de reacciones de  $\alpha$ -amidoalquilación y ciclaciones Parham, con reacciones de metátesis intramolecular (RCM) o adición conjugada, son estrategias útiles para la síntesis de esqueletos de distintos tipos de alcaloides, algunos de los cuales se muestran en la figura 1.1.<sup>18</sup>

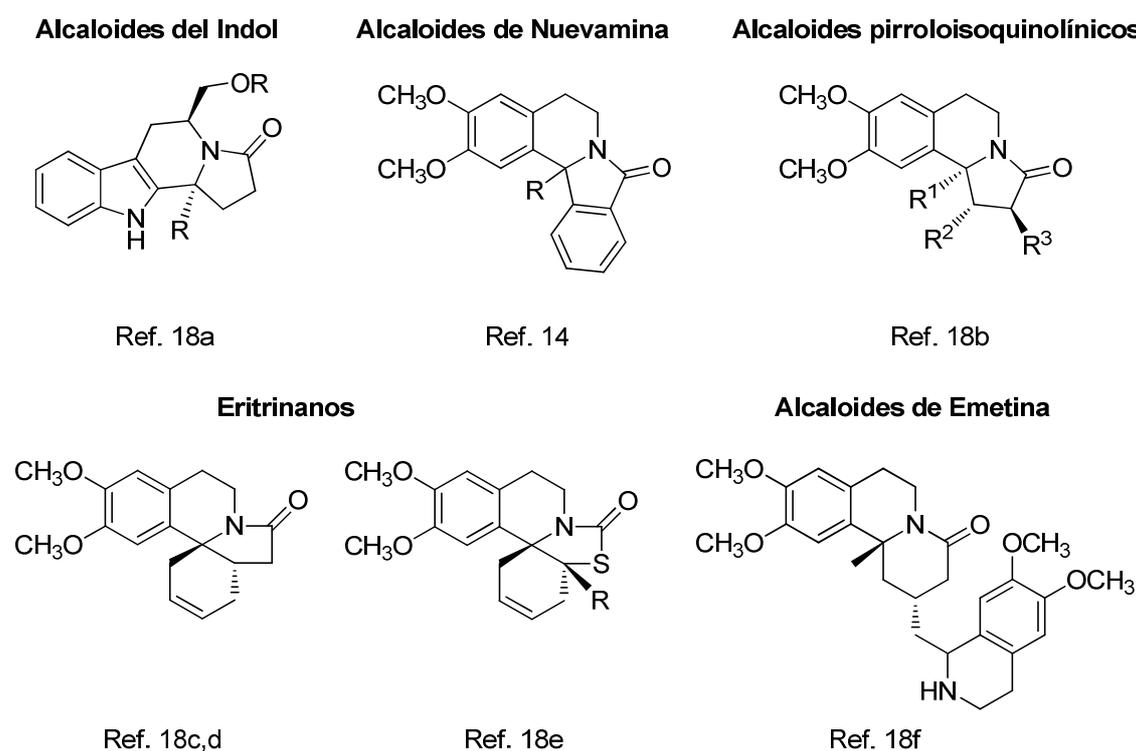
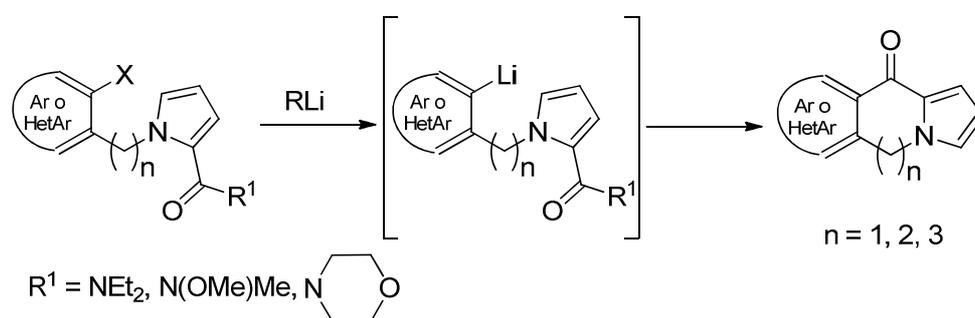


Figura 1.1

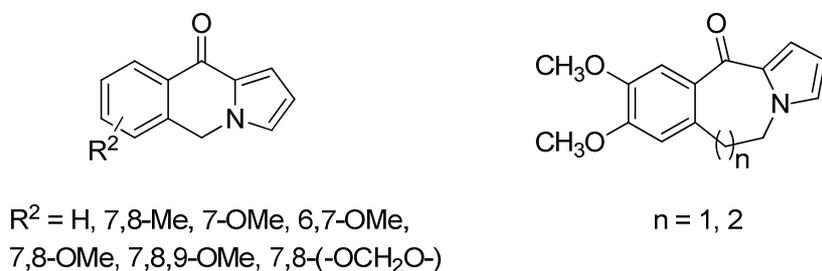
Paralelamente, también se han llevado a cabo trabajos sobre reacciones de ciclación tipo Parham empleando amidas como electrófilos internos. En este caso, la secuencia metalación-ciclación es un equivalente aniónico de la reacción de Friedel-

<sup>18</sup> a) Ardeo, A.; García, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8445. b) Camarero, C.; González-Temprano, I.; Gómez-SanJuan, A.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5787. c) Osante, I.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 323. d) Osante, I.; Abdullah, M. N.; Arrasate, S.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Arkivoc* **2007**, *4*, 206. e) Abdullah, M. N.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1323. f) García, E.; Lete, E.; Sotomayor, N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6776.

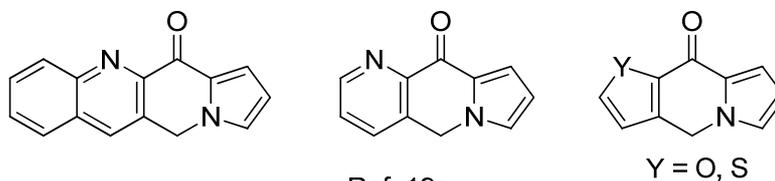
Crafts, con la ventaja de realizarse bajo condiciones experimentales más suaves y sin los requerimientos electrónicos de ésta (Esquema 1.7). Esta estrategia ha permitido la construcción de anillos de 6, 7 u 8 miembros, empleando tanto reactivos de aril-litio como de heteroaril-litio. De esta forma, se ha podido acceder a sistemas indolizidínicos benzo y heterofusionados, benzazepínicos y/o benzazocínicos (Figura 1.2).<sup>19</sup>



Esquema 1.7



Ref. 19a, 19b

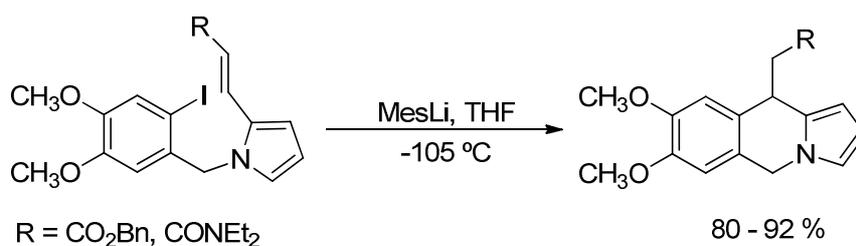


Ref. 19c

Figura 1.2

<sup>19</sup> a) Ruiz, J.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1115. b) Ruiz, J.; Ardeo, A.; Ignacio, R.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3311. c) Ruiz, J.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6182.

Más recientemente se ha llevado a cabo el estudio de la reacción de ciclación Parham utilizando alquenos como electrófilos internos. Así se ha comprobado que la carbolitiación intramolecular de *o*-yodobencilpírroles<sup>20</sup> utilizando reactivos de alquil-litio como agentes metalantes falla cuando el alqueno empleado no está sustituido, recuperándose en todos los casos el sustrato desyodado. Sin embargo, la introducción de grupos aceptores de electrones en el alqueno y el empleo de un reactivo organolítico poco nucleófilo y voluminoso, como el mesilito-litio, permite la obtención de pirrolo[1,2-*b*]isoquinolinas con excelentes rendimientos, evitándose reacciones competitivas de adición conjugada del reactivo organolítico sobre el doble enlace del alqueno (Esquema 1.8).

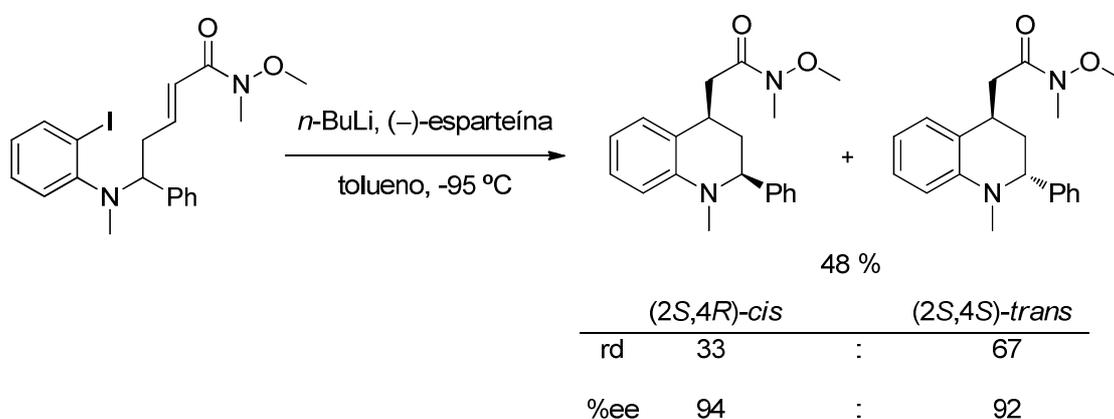


Esquema 1.8

Por otra parte, también se ha demostrado la posibilidad de acceder a tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas<sup>21</sup> mediante reacciones de carbolitiación intramolecular. De igual modo, la reacción únicamente tiene lugar con alquenos deficientes de electrones y el curso estereoquímico de la misma depende del reactivo organolítico, del disolvente o del empleo de aditivos tales como TMEDA o ligandos quirales bidentados como la (-)-esparteína. Así, los mejores resultados se obtienen con la amida de Weinreb como grupo atractor de electrones, observando que el empleo de (-)-esparteína conduce mayoritariamente al diastereoisómero *trans* con excelentes excesos enantioméricos (Esquema 1.9).

<sup>20</sup> Lage, S.; Villaluenga, I.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Synlett* **2008**, 20, 3188.

<sup>21</sup> Martínez-Estibalez, U.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1237.



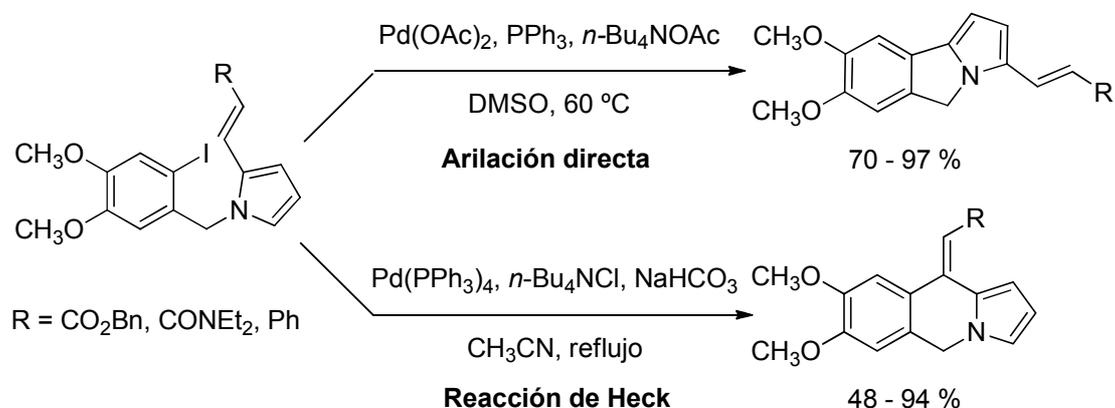
Esquema 1.9

Llegados a este punto, se ha realizado un estudio comparativo de la reacción de carbolitiación y Heck<sup>22</sup> intramoleculares, ya que ambas metodologías requieren sustratos comunes. Así, cuando se somete *N*-(*o*-yodobencil)pirroles a condiciones de reacción tipo Heck se observa que existe competencia con la reacción de arilación directa<sup>23</sup> sobre el C<sub>2</sub> del pirrol, comprobándose además que la ciclación puede dirigirse hacia pirroloisoindoles o pirroloisoquinolinas, en función del sistema catalítico y las condiciones experimentales empleadas (Esquema 1.10).<sup>24</sup>

<sup>22</sup> Para revisiones seleccionadas sobre la reacción de Heck, véanse: a) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345. b) Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427. c) Genet, J. P.; Savignac, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 305. d) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. e) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771. f) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622. g) Knowles, J. P.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 31. h) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555. i) Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8756. j) Oestreich, M. *The Mizoroki-Heck reaction*; Wiley & Sons: Münster, 2009.

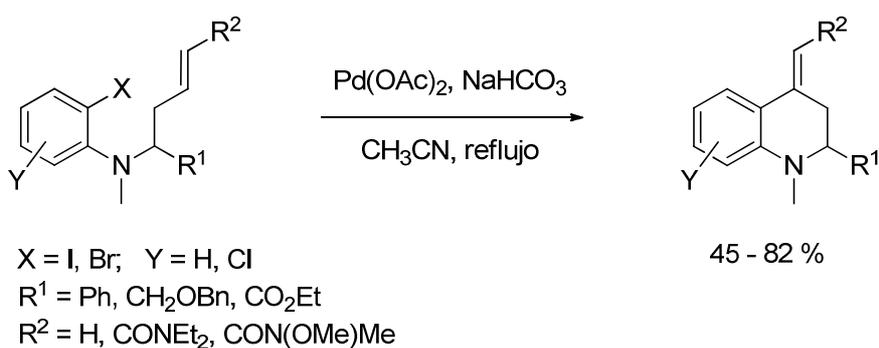
<sup>23</sup> Para revisiones, véanse: a) Shilov, A. E.; Shulpin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879. b) Stahl, S. S.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2180. c) Jia, C.; Kimatura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633. d) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507. e) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67. f) Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391. g) Albericio, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. h) Lyons, T. W.; Scandford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. i) Gaunt, J.; Beck, E. M. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 85. j) Livendahl, M.; Echavarren, A. M. *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 630.

<sup>24</sup> Lage, S.; Martínez-Estibalez, U.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2460.



Esquema 1.10

A su vez, la reacción de Heck también ha resultado ser un interesante y atractivo método para acceder a tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas partiendo de *o*-yodo u *o*-bromoanilinas alqueniilsustituidas mostrando una excelente regioselectividad y un alto grado de compatibilidad funcional. Las ciclaciones, que se rigen en todos los casos por procesos 6-*exo*-*trig*, proceden con buenos rendimientos empleando distintos sistemas catalíticos, incluso  $\text{Pd(OAc)}_2$  en ausencia de fosfinas (Esquema 1.11).<sup>25</sup>



Esquema 1.11

<sup>25</sup> Martínez-Estibález, U. Tesis Doctoral, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa, 2008.

## 1.2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

El objetivo general del presente trabajo de investigación radica principalmente en el desarrollo de nuevos métodos de síntesis de heterociclos nitrogenados mediante el empleo de reactivos organolíticos y/o reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono.

Se pretende determinar el alcance y limitaciones de la reacción de carbolitiación intramolecular tipo Parham para la síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas. Además, se incidirá en el empleo de ligandos quirales para realizar las síntesis enantioselectivas. Por otro lado, se realizará un estudio comparativo de las reacciones de carbolitiación y Heck intramoleculares, ya que ambas metodologías requieren sustratos comunes.

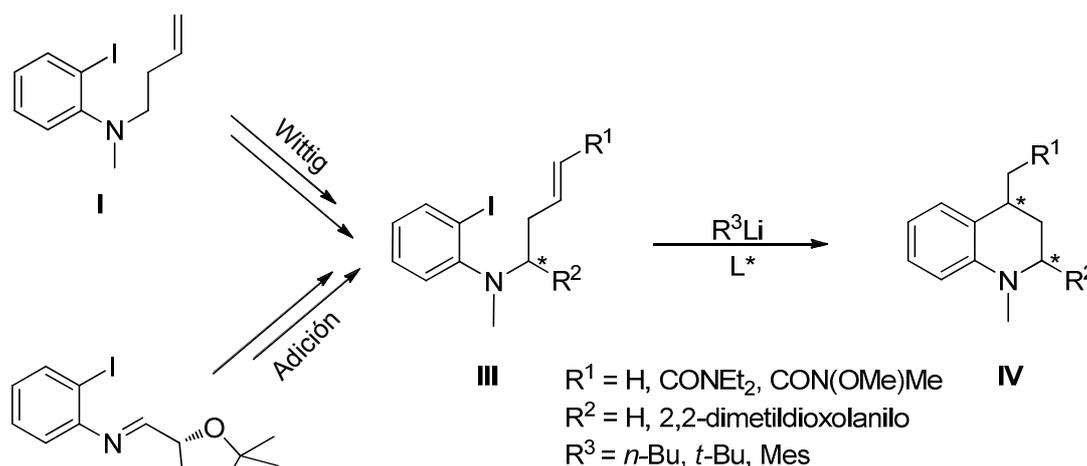
Paralelamente, se estudiarán las reacciones de Parham y Heck intramoleculares para la síntesis estereoselectiva de tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas partiendo de *o*-yodoanilinas *N,N*-disustituidas con un carbono asimétrico en la posición  $\alpha$  al nitrógeno.

Finalmente, se llevarán a cabo reacciones de Parham y Heck intramoleculares sobre *N*-bencilpirrolidinas con un estereocentro en el carbono  $\alpha$  al nitrógeno, estudiando la influencia del mismo en la estereoquímica de la reacción.

Así, las etapas a cubrir para alcanzar estos objetivos se resumen en los siguientes puntos:

### 1.2.1. Reacciones de carbolitiación intramolecular estereocontroladas para la síntesis de tetrahidroquinolinas 4-sustituidas y 2,4-disustituidas.

Se realizará un estudio de la reacción de carbolitiación intramolecular tipo Parham de *o*-yodoanilinas *N,N*-disustituidas **III** para la síntesis de sistemas tetrahidroquinolínicos tipo **IV**. La estrategia a seguir consiste en la generación de un intermedio de aril-lito, mediante intercambio yodo-litio, seguida de ciclación intramolecular con alquenos como electrófilos internos. Esto permitirá la formación de un nuevo centro estereogénico cuya configuración se pretende controlar empleando ligandos quirales o introduciendo previamente otro estereocentro en la posición  $\alpha$  al nitrógeno. Estos sustratos **III** podrían ser sintetizados mediante reacciones de Wittig sobre el alqueno tipo **I**, generado por reacciones de alquilación de la *o*-yodoanilina comercial, o bien mediante procesos de adición de organomagnesianos a iminas de estructura **II**, generadas por condensación del (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído con la *o*-yodoanilina (Esquema 1.12).



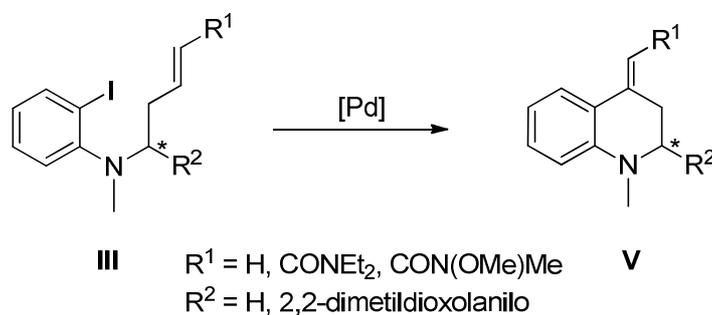
Esquema 1.12

En primer lugar se investigarán los distintos factores que intervienen en este tipo de procesos, tales como reactivos organolíticos, agentes coordinantes, disolventes, temperaturas, tiempo de reacción o métodos de adición; poniendo inicialmente a punto la reacción para la *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina ( $R^1, R^2 = H$ ). Así mismo, se valorará la necesidad de introducir grupos aceptores de electrones en el alqueno [ $R^1 = CONEt_2, CON(OMe)Me$ ] con el fin de facilitar la ciclación. Una vez puesta a punto la reacción en versión racémica, se estudiará la misma en su versión enantioselectiva en presencia del ligando quirral (–)-esparteína.

Además se llevará a cabo la síntesis de las *o*-yodoanilinas *N,N*-disustituidas **III** introduciendo un sustituyente en la posición  $\alpha$  al nitrógeno ( $R^2 = 2,2$ -dimetildioxolano) que proporciona un centro estereogénico, con el fin de estudiar la diastereoselectividad de la reacción. La introducción del sustituyente  $R^2$  proporciona a la molécula un nuevo punto reactivo que le convierte en un posible precursor sintético de moléculas más complejas.

### **1.2.2. Reacciones de Heck intramoleculares para la síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas y 2,4-disustituidas. Estudio de la regioselectividad.**

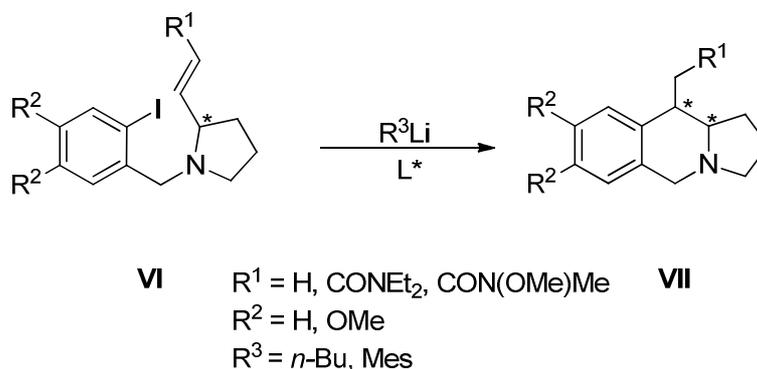
Los sustratos sobre los que se estudiarán las reacciones de carbolitación en el apartado anterior también son precursores de tetrahydroquinolinas tipo **V** a las que se pueden acceder mediante reacción de Heck (Esquema 1.13). Así, se analizará la regioselectividad de dicha reacción en función de la sustitución del alqueno y del sistema catalítico empleado, realizando posteriormente un estudio comparativo de ambos procedimientos.



Esquema 1.13

### 1.2.3. Estudio de la reacción de carbolitación intramolecular estereocontrolada sobre *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-sustituidas.

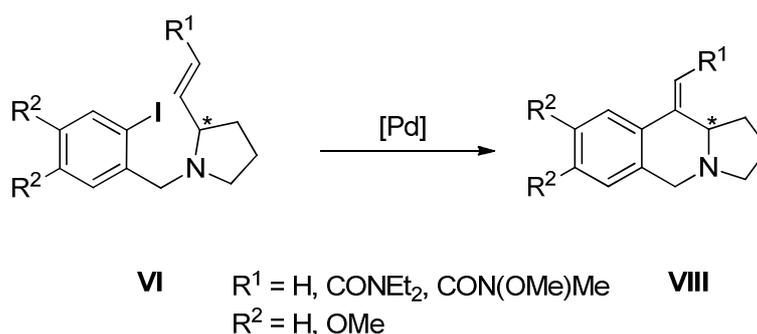
Se investigará la reacción de carbolitación intramolecular para la síntesis enantioselectiva de hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolinas 10-sustituidas **VII**. Para ello se prepararán las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituidas **VI** que serán sometidas a diferentes condiciones de carbolitación tipo Parham (Esquema 1.14). Además, se evaluará el efecto de distintos patrones de sustitución en la olefina [ $R^1 = \text{H, CONEt}_2, \text{CON(OMe)Me}$ ].



Esquema 1.14

#### 1.2.4. Reacciones de Heck intramoleculares para la síntesis de hexahidropirrol[1,2-*b*]isoquinolinas 10-sustituidas. Estudio de la regioselectividad.

Dado que las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituidas **VI** también son sustratos adecuados para la reacción de Heck, se estudiará la posibilidad de acceder al esqueleto de pirrolo[1,2-*b*]isoquinolina tipo **VIII** evaluando la regioselectividad de la reacción en función de la sustitución del alqueno, el catalizador y las condiciones de reacción empleadas (Esquema 1.15). Asimismo, se compararán los resultados obtenidos mediante esta metodología con los proporcionados por las reacciones de carbolitación intramoleculares.



Esquema 1.15

---



---

## CAPÍTULO 2

### ***REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN INTRAMOLECULAR TIPO PARHAM***

---



---

#### **2.1. ASPECTOS GENERALES**

#### **2.2. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LA REACCIÓN DE CARBOLITIACIÓN INTRAMOLECULAR DE ARIL-LITIOS.**

**2.2.1. Formación de anillos de cinco eslabones a través de reacciones de carbolitiación intramolecular.**

**2.2.2. Formación de anillos de seis eslabones a través de reacciones de carbolitiación intramolecular.**

**2.2.3. Reacciones de carbolitiación enantioselectivas.**

#### **2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

**2.3.1. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituidas. Síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas.**

2.3.1.1. Síntesis de *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituidas.

2.3.1.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituidas.

2.3.1.2.1. *Ensayos de carbolitiación intramolecular sobre la N-(3-butenil)-N-metil-o-yodoanilina (8).*

2.3.1.2.2. *Reacciones de carbolitiación intramolecular sobre o-yodoanilinas N-alquenilsustituidas activadas con grupos atractores de electrones.*

2.3.1.2.3. *Reacciones de carbolitiación intramolecular enantioselectivas sobre o-yodoanilinas N-alquenilsustituidas activadas con grupos atractores de electrones.*

**2.3.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham diastereoselectivas. Síntesis de tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas enantioméricamente puras.**

2.3.2.1. Síntesis de 5-(*N*-metil-*o*-yodofenilamino)pent-2-enamida (**17**).

2.3.2.2. Reacción de ciclación Parham en la síntesis de la tetrahydroquinolina 2,4-disustituida **18**.

**2.3.3. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituidas. Síntesis de hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolinas 10-sustituidas.**

2.3.3.1. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham. Síntesis de hexahidropirroloisoquinolinas 10-sustituidas.

**2.3.4. Reacciones de ciclación Parham de *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas con carbamatos y amidas como electrófilos internos.**

2.3.4.1. Síntesis de las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas (**S**)-**38** y (**S**)-**41**.

2.3.4.2. Reacciones de ciclación Parham de las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas (**S**)-**38** y (**S**)-**41**. Síntesis asimétrica de 7,8-dimetoxitetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10-ona (**42**).

## **2.4. CONCLUSIONES**

## 2.1. ASPECTOS GENERALES

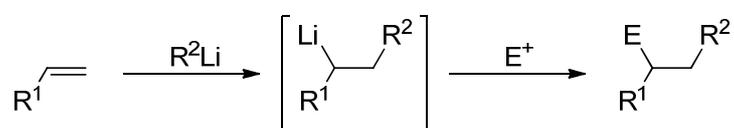
Una reacción de carbolitiación se puede definir como la adición de un compuesto organolítico a un enlace  $\pi$  de un sistema olefínico o alquínico, de modo que se generan al mismo tiempo un nuevo enlace carbono-carbono y una nueva especie litiada, la cual puede ser sometida a posteriores transformaciones *in situ*.<sup>1</sup> El término carbolitiación se aplica, en general, a las reacciones sobre alquenos o alquinos no activados aunque, como se mostrará posteriormente, en algunos casos es necesario introducir en el sistema  $\pi$  un sustituyente que estabilice el organolítico resultante, favoreciendo así la adición sobre el electrófilo.

En las reacciones de carbolitiación intermolecular de alquenos, la nueva especie litiada puede reaccionar con diferentes electrófilos externos para la obtención de nuevos productos (Esquema 2.1). Es necesario evitar reacciones posteriores de adición del organolítico formado sobre el alqueno de partida (polimerización), para que la reacción de carbolitiación intermolecular adquiera utilidad sintética. Esto se ha conseguido

---

<sup>1</sup> Para revisiones sobre carbolitiación, véanse: a) Marek, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 535. b) Clayden, J. en *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 2002; p. 273. c) Mealy, M. J.; Bailey, W. F. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 646, 59. d) Normant, J. F. *Top. Organomet. Chem.* **2003**, 287. e) Fañanás, F. J.; Sanz, R., En *The Chemistry of Organolithium Compounds; Patai Series: The Chemistry of Functional Groups*, Rappoport, Z.; Marek, I. Eds., Wiley: Chichester, 2006, p.295. f) Hogan, A. M. L.; O'Shea, D. F. *Chem. Commun.* **2008**, 3839. g) Sanz, R. En *Targets in Heterocyclic Systems*, Attanasi, O. Spinelli, D. Eds., Sociedad Italiana de Química: Roma, 2008, vol. 12, p.349. h) Martínez-Estibalez, U.; Gómez-SanJuan, A.; García-Calvo, O.; Arrasate, S.; Sotomayor, N.; Lete, E. En *Targets in Heterocyclic Systems*, Vol. 14, Attanasi, O. Spinelli, D. Eds., Sociedad Italiana de Química: Roma, 2010, vol. 14, p.124. i) Lete, E.; Sotomayor, N. en *Science of Synthesis, Vol. 8a update [Compound of Group 1 (Li...Cs)]*, Yus, M. Ed., Thieme, Stuttgart, 2011, en prensa.

utilizando *s*-BuLi y *t*-BuLi con eteno como alqueno de partida, ya que la reacción de carbolitiación es más rápida cuando R<sup>2</sup> es un grupo alquilo voluminoso.<sup>2</sup> Por otra parte, la reacción de polimerización también puede evitarse introduciendo sustituyentes en la olefina que estabilicen el organolítico resultante. Así, por ejemplo, se han efectuado con éxito carbolitiaciones intermoleculares sobre estirenos o estilbenos, ya que conducen a la formación de bencil-litios.<sup>3</sup>



Esquema 2.1

En este tipo de reacciones suelen emplearse reactivos de alquil-litio, a baja temperatura y en presencia de aditivos como la *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina. Por otro lado, los alquencil- y aril-litios son menos reactivos que los alquil-litios. Así, la adición de reactivos de aril-litio sobre olefinas no activadas no tiene lugar o requiere temperaturas de reacción más altas, siendo los rendimientos, en general, más bajos.

La carbolitiación de sistemas acetilénicos está mucho menos desarrollada que la de los olefínicos. Aunque se ha demostrado que la carbolitiación de alquinos es útil para la preparación de alquenos tri y tetrasustituidos de estereoquímica definida, en algunos casos la regioselectividad del proceso es el principal problema, ya que la abstracción de

<sup>2</sup> Barlett, P. D.; Friedman, S.; Stiles, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1771.

<sup>3</sup> a) Wei, X.; Johnson, P.; Taylor, R. J. K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1109. b) Coleman, C. M.; O'Shea, D. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4054. c) Kessler, A.; Coleman, C. M.; Charoenying, P.; O'Shea, D. F., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7836. d) Tang, S.; Han, J.; He, J.; Zheng, J.; He, Y.; Pan, X.; She, X., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1348. e) Cottineau, B.; Gillaizeau, I.; Farard, J.; Auclair, M.; Coudert, G., *Synlett* **2007**, 1925. f) Hogan, A. L.; O'Shea, D. F., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3769. g) Hogan, A. L.; O'Shea, D. F., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9557.

protones acetilénicos y propargílicos predomina sobre la adición.<sup>4</sup> La carbolitiación intramolecular de alquinos es un proceso con limitaciones sintéticas, debido a que sólo se pueden usar algunos tipos de alquinos y a que los vinil-litios intermedios tienden a isomerizar fácilmente,<sup>5</sup> aunque pueden llevarse a cabo reacciones de carbolitiación intramoleculares de alquil-<sup>6</sup> y vinil-litios<sup>7</sup> acetilénicos con excelente regio y estereocontrol. Además se puede llevar a cabo la carbolitiación de alquinos con protones propargílicos cuando la adición es acelerada por una reacción intramolecular o por la introducción de un grupo que contenga un heteroátomo o un grupo electroatractor en la posición propargílica.<sup>8</sup>

Por su relación con el trabajo de investigación que se ha llevado a cabo, nos centraremos en las reacciones de carbolitiación intramolecular. En este tipo de reacciones es necesario generar el organolítico en presencia del alqueno o alquino, para lo que se han utilizado reacciones de desprotonación,<sup>9</sup> intercambio estaño-litio,<sup>10</sup> selenio-litio<sup>11</sup> o reacciones de litiación reductora.<sup>12</sup>

<sup>4</sup> Knochel, P. En *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Semmelhack, M. F., Eds.; Pergamon, Oxford, 1991, p. 865.

<sup>5</sup> Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Press: Oxford, 2002; Capítulo 7, p. 275.

<sup>6</sup> a) Bailey, W. F.; Ovaska, T. V.; Leipert, T. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3901. b) Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 627. c) Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *Chem. Lett.* **1993**, 819. d) Funk, R. L.; Bolton, G. L.; Brummond, K. M.; Ellestad, K. E.; Stallman, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7023. e) Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3080.

<sup>7</sup> a) Ovaska, T. V.; Warren, R. R.; Lewis, C. E.; Wachter-Jurcsak, N. M.; Bailey, W. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5868. b) Bailey, W. F.; Wachter-Jurcsak, N. M.; Pineau, M. R.; Ovaska, T. V.; Warren, R. R.; Lewis, C. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8216.

<sup>8</sup> Igawa, K.; Tomooka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 232.

<sup>9</sup> Funk, R. L.; Bolton, G. L.; Brummond, K. M.; Ellestad, K. E.; Stallman, J. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7023. b) Oestreich, M.; Fröhlich, R.; Hoppe, D., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1745. c) Oestreich, M.; Fröhlich, R.; Hoppe, D., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8616.

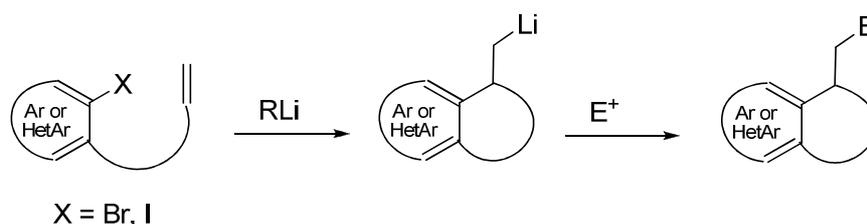
<sup>10</sup> a) Coldham, I.; Hufton, R.; Snowden, D. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5322. b) Coldham, I.; Hufton, R.; Price, K. N.; Rathmell, R. E.; Snowden, D. J.; Vennall, G. P., *Synthesis* **2001**, 1523. c) Coldham, I.; Price, K. N.; Rathmell, R. E., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2111. d) Ashweek, N. J.; Coldham, I.; Snowden, D. J.; Vennall, G. P., *Chem.–Eur. J.* **2002**, *8*, 195.

<sup>11</sup> Krief, A.; Remacle, B.; Mercier, J., *Synlett* **2000**, 1443.

Aunque muchas de estas reacciones implican la formación de un alquil- o alquenal-litio,<sup>1</sup> nos centraremos en las reacciones de carbolitiación intramolecular de aril- o heteroaril-litios, generados mediante intercambio halógeno-litio. La combinación de la versatilidad de esta reacción con la posibilidad de funcionalización y del control de la estereoselectividad que ofrece la carbolitiación constituye una interesante estrategia para la síntesis de carbociclos y heterociclos.

## 2.2. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LA REACCIÓN DE CARBOLITIACIÓN INTRAMOLECULAR DE ARIL-LITIOS.

La reacción de carbolitiación intramolecular empleando reactivos de aril- y heteroaril-litio, generados por intercambio halógeno-litio, ha permitido la construcción de anillos de cinco eslabones a través de procesos 5-*exo-trig* o 5-*exo-dig*, dependiendo del tipo de insaturación (doble o triple enlace), por lo que constituye una ruta regioselectiva y altamente diastereoselectiva hacia sistemas heterocíclicos y carbocíclicos (hetero)benzofusionados funcionalizados (Esquema 2.2).<sup>1</sup> Sin embargo, su aplicación a la síntesis de sistemas de seis miembros o mayores no está tan estudiada.



Esquema 2.2

<sup>12</sup> a) Deng, K.; Bensari-Bouguerra, A.; Whetstone, J.; Cohen, T., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2360. b) Deng, K.; Bensari, A.; Cohen, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12106. c) Yus, M.; Ortiz, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3833. d) Ortiz, R.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1699.

A continuación se discuten algunas aplicaciones sintéticas de la reacción de carbolitiación intramolecular que implican la adición de aril- o heteroaril-litios a alquenos o alquinos, agrupados en función del tamaño del anillo formado. Finalmente, se discutirán las reacciones de carbolitiación enantioselectivas.

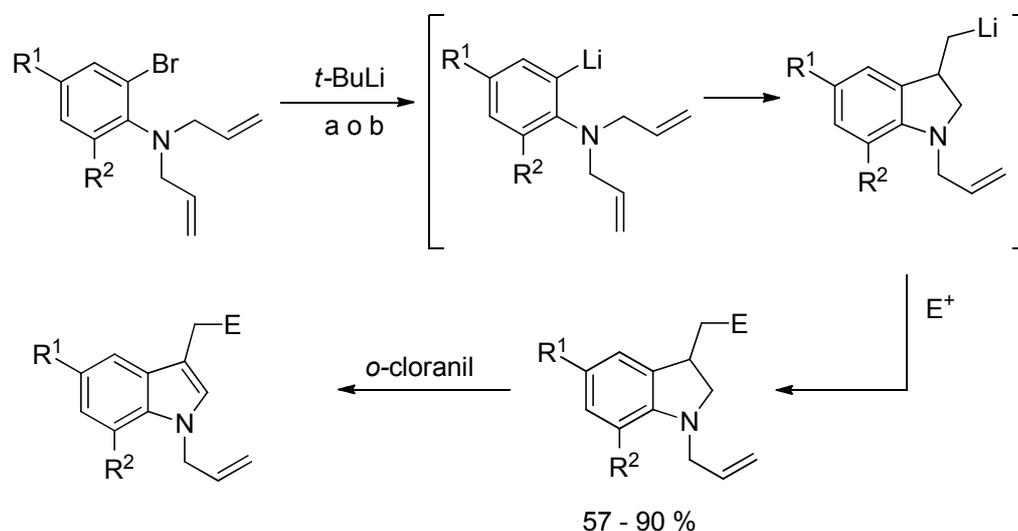
### **2.2.1. Formación de anillos de cinco eslabones a través de reacciones de carbolitiación intramolecular.**

Liebeskind<sup>13</sup> y Bailey<sup>14</sup> describieron simultáneamente y de forma independiente la preparación de *N*-alilindolinas con diferentes patrones de sustitución mediante reacciones de carbolitiación intramolecular a través de aril-litios generados por intercambio halógeno-litio (Esquema 2.3). Así, el tratamiento de 2-bromo-*N,N*-dialililanilinas con *t*-BuLi genera compuestos de aril-litio que, tras carbolitiación intramolecular, conducen a compuestos de (1-alil-3-indolinil)metil-litio. Estos compuestos organolíticos pueden ser protonados o reaccionar con diferentes electrófilos para proporcionar indolinas sustituidas en C<sub>3</sub> con buenos rendimientos. Estas a su vez, por tratamiento con *o*-cloranil, rinden los correspondientes 3-metilindoles.<sup>13,14</sup>

---

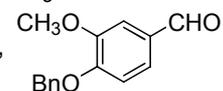
<sup>13</sup> Zhang, D.; Liebeskind, L.S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2594.

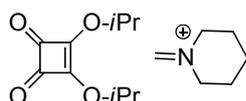
<sup>14</sup> Bailey, W. F.; Jiang, X. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2596.



a: (Ref. 13) 1. *t*-BuLi, *t*-BuOMe,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  ta  
2.  $\text{E}^+$

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{N}(\text{alil})_2$   
 $\text{R}^2 = \text{H}, \text{OCH}_3$

$\text{E}^+ = \text{H}_2\text{O},$  



b: (Ref. 14) 1. *t*-BuLi, pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$   
2. TMEDA,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$   $0\text{ }^{\circ}\text{C}$   
3.  $\text{E}^+$

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3$

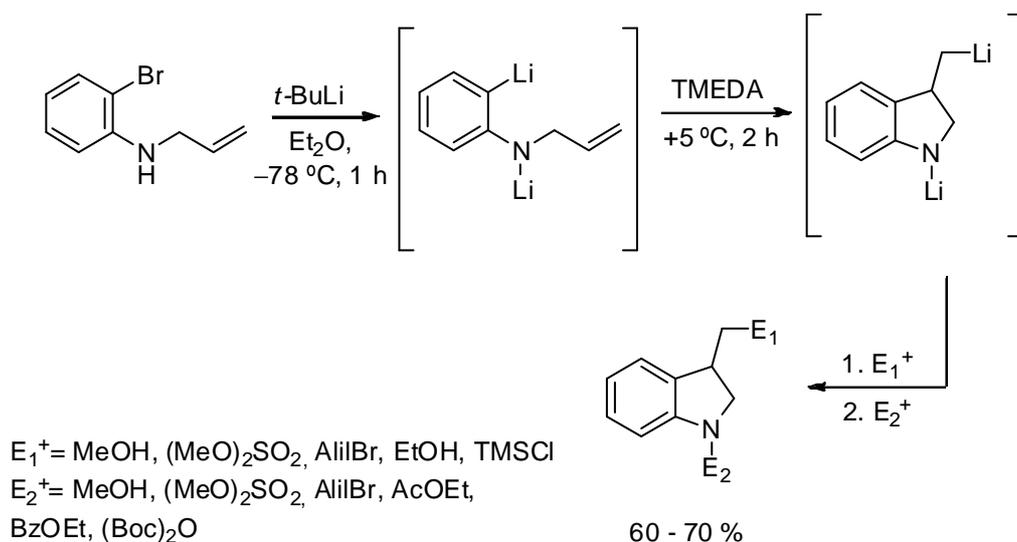
$\text{R}^2 = \text{H}$

$\text{E}^+ = \text{CH}_3\text{OH}, \text{CH}_3\text{OD}, (\text{CH}_3)_3\text{SiCl},$   
 $\text{Bu}_3\text{SnCl}, (\text{CH}_3)_2\text{NCHO}, (\text{CH}_3)_3\text{CCHO},$   
 $\text{ClCO}_2\text{Et}$

Esquema 2.3

Posteriormente, el procedimiento se ha aplicado a 2-bromo-*N*-alilanilinas, las cuales por tratamiento con un exceso de *t*-BuLi (3 equiv.) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  conducen a los correspondientes compuestos de aril-litio *N*-litiados, cuya carbolitiación intramolecular requiere el empleo de TMEDA y calentamiento hasta  $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La posterior reacción con diferentes electrófilos proporciona una serie de indolinas funcionalizadas en las

posiciones 1 y 3 del anillo, con buenos rendimientos globales por adición secuencial de dos electrófilos distintos ( $E_1 \neq E_2$ ) (Esquema 2.4).<sup>15</sup>

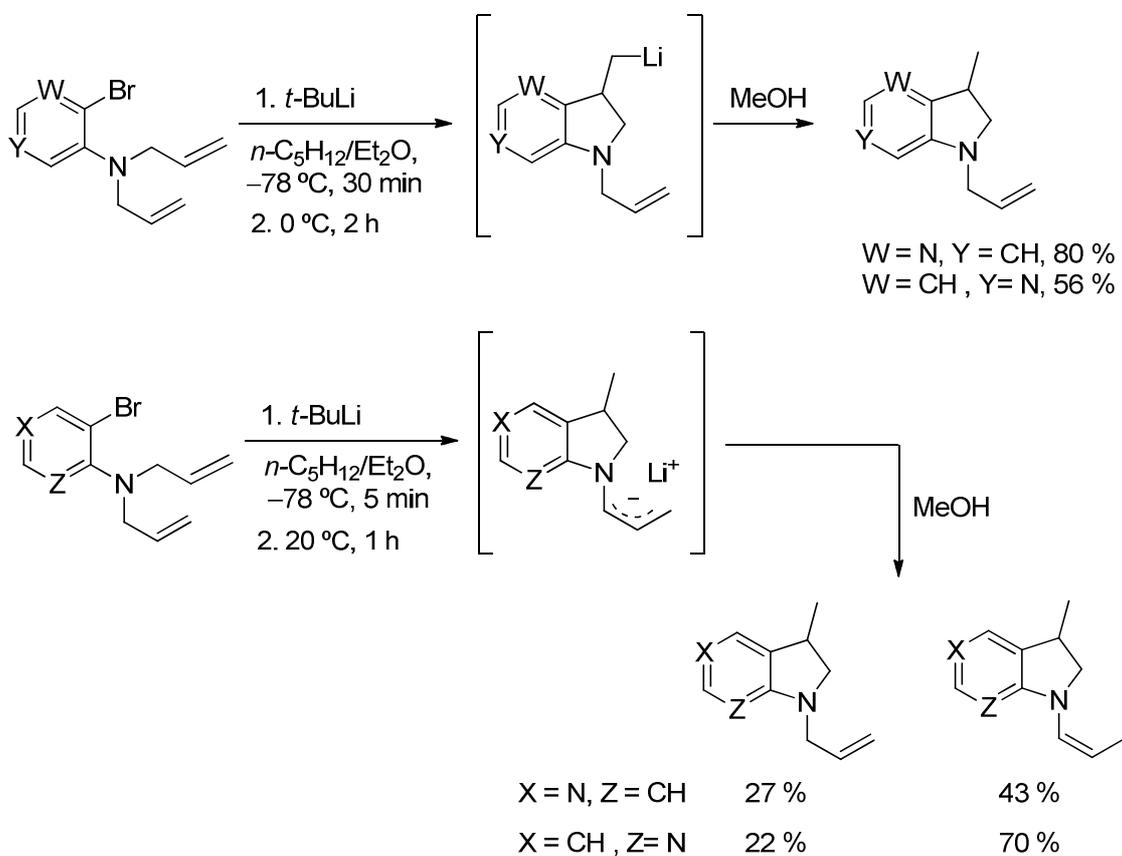


Esquema 2.4

El proceso se ha extendido a compuestos de heteroaril-litio para la síntesis de 4-, 5-, 6-, y 7-azaindolininas 3-sustituidas. Mientras que la ciclación de 3-aza-2-bromoanilinas y 5-aza-2-bromoanilinas *N*-alquenilsustituidas da lugar, tras una etapa posterior de protonación, a las correspondientes 1-alil-3-metilindolininas, la ciclación de 4-aza-2-bromoanilinas y 6-aza-2-bromoanilinas *N*-alquenilsustituidas sigue un curso inesperado. Así, las esperadas 1-alilazaindolininas se aíslan como productos minoritarios de la reacción, siendo las correspondientes (*Z*)-enaminas los productos mayoritarios. Ambos productos pueden derivar del mismo anión alílico de configuración *Z*, generado inicialmente en la ciclación, mediante protonación (Esquema 2.5).<sup>16</sup>

<sup>15</sup> Bailey, W.F.; Luderer, M. R.; Mealy, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5303.

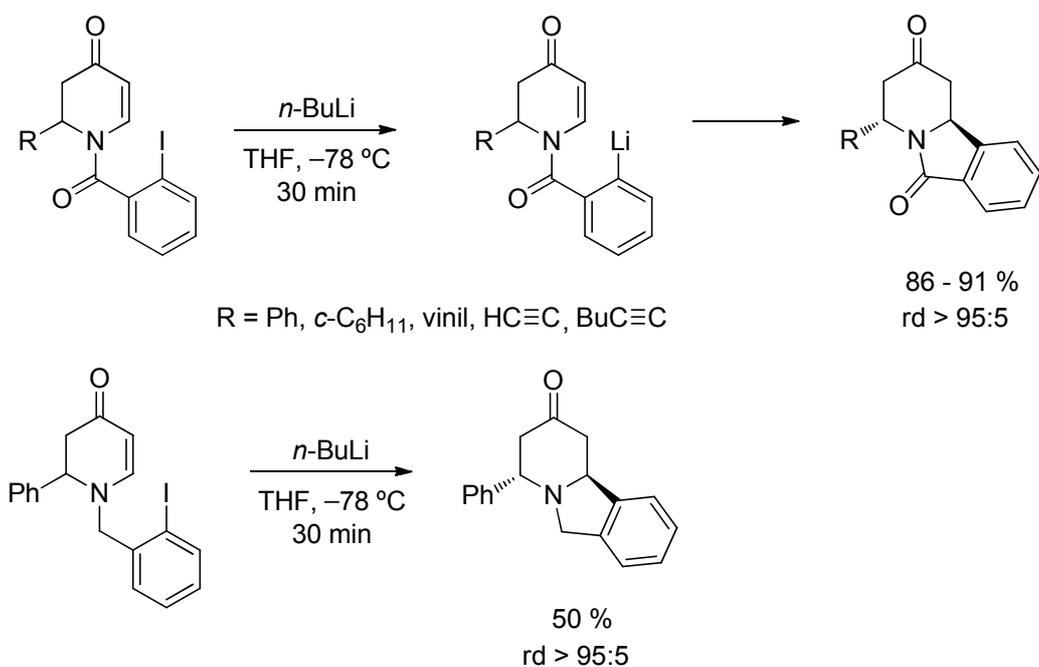
<sup>16</sup> Bailey, W. F.; Salgaonkar, P. D.; Brubaker, D.; Sharma, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1071.



Esquema 2.5

Por otra parte, cuando el alqueno está activado por un grupo electroattractor, la ciclación es más rápida incluso a baja temperatura. Así, la carbolitiación intramolecular de *N*-acil-2,3-dihidropiridinas con *n*-BuLi a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  ocurre de manera eficiente y con completo control de la estereoquímica para dar las correspondientes pirido[2,1-*a*]isoindolodionas como único diastereoisómero *trans* con excelente rendimiento. El procedimiento también puede aplicarse a los correspondientes derivados *N*-

bencilsustituidos, aunque en este caso la reacción transcurre con rendimientos moderados (Esquema 2.6).<sup>17</sup>



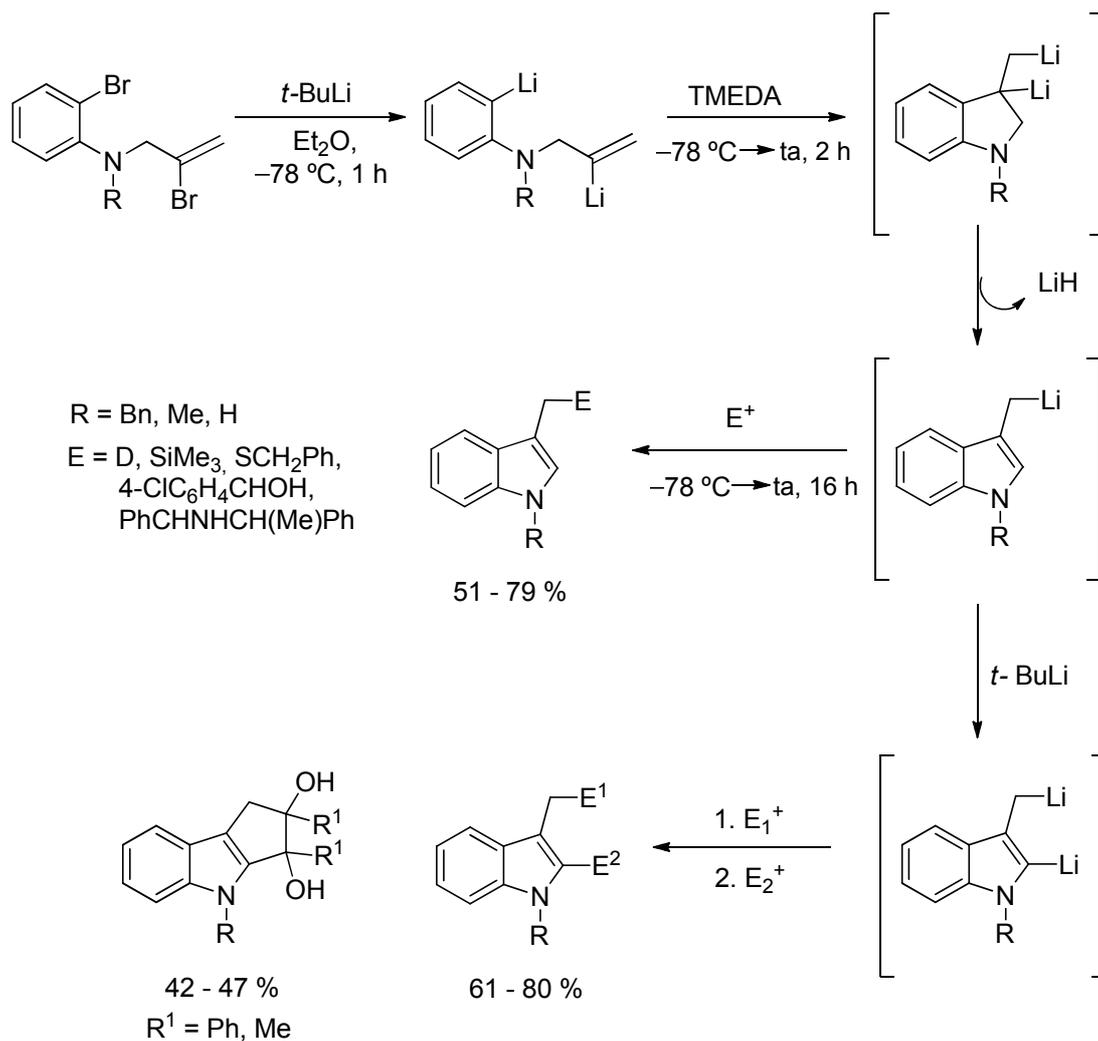
Esquema 2.6

También se ha demostrado que es posible llevar a cabo la reacción de carbometalación sobre dobles enlaces litiados en presencia de TMEDA.<sup>18</sup> Así, el intercambio bromo-litio de *N*-(2-bromovinil)-*o*-bromoanilinas da lugar a intermedios dilitiados que, tras tratamiento con TMEDA, experimentan la carbolitiación intramolecular, seguida de eliminación de LiH, rindiendo 3-litiometilindoles, los cuales a su vez pueden reaccionar con diferentes electrófilos para dar lugar a diversos indoles funcionalizados. Por otra parte, el empleo de un exceso de *t*-BuLi (5 equiv.) posibilita la

<sup>17</sup> Comins, D. L.; Zhang, Y.-m. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12248.

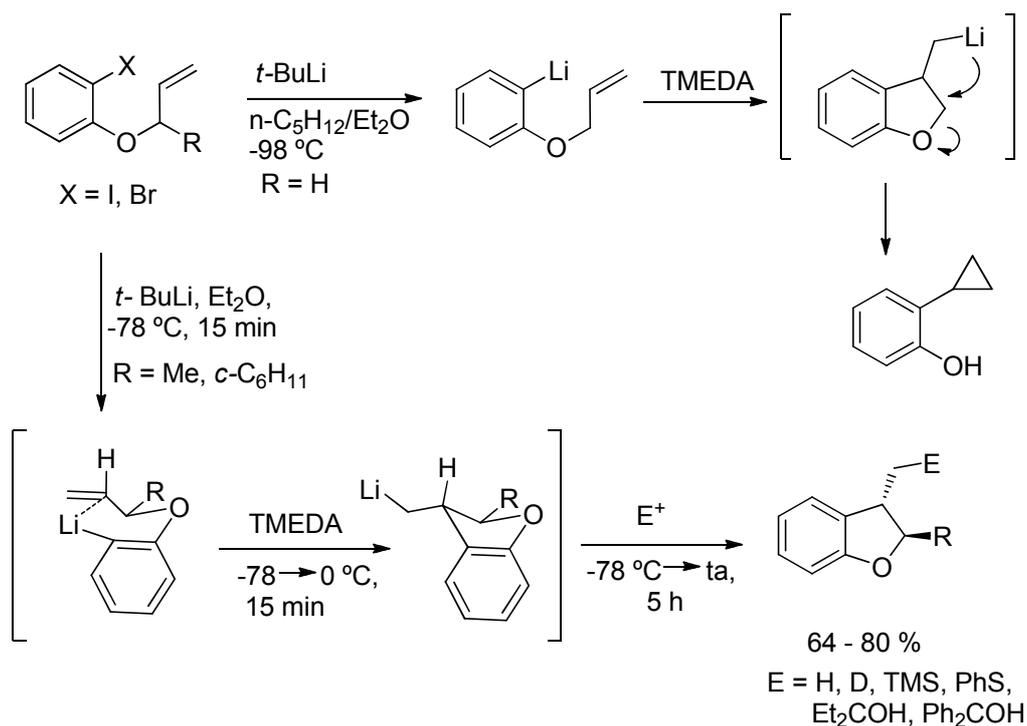
<sup>18</sup> a) Barluenga, J.; Sanz, R.; Granados, A.; Fañanás, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4865. b) Fañanás, F. J.; Granados, A.; Sanz, R.; Ignacio, J. M.; Barluenga, J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2896.

litiación adicional en la posición 2 del anillo de indol, lo que da lugar a especies dianiónicas que, por reacción con 1,2-dicetonas, conducen a los correspondientes ciclopent[*b*]indoles como un único diastereoisómero (Esquema 2.7).



Esquema 2.7

La reacción de carbolitiación también es una estrategia útil para la síntesis de benzofuranos, siendo determinante el patrón de sustitución del alil éter precursor.<sup>19</sup> Como se muestra en el esquema 2.8, cuando no hay sustituyentes en  $\alpha$  al átomo de oxígeno ( $R = H$ ) el aril-litio, generado por intercambio bromo-litio, experimenta un proceso de ciclación 5-*exo* que da lugar al 3-litiometil-2,3-dihidrofurano. Este compuesto organolítico no es suficientemente estable e isomeriza rápidamente *via* ciclación-eliminación para dar 2-ciclopropilfenol. El proceso de eliminación se puede evitar introduciendo un sustituyente en la posición  $\alpha$  del alilo ( $R = \text{metilo, ciclohexilo}$ ), obteniéndose así los correspondientes *trans*-2,3-dihidrobenzofuranos con total diastereoselectividad (Esquema 2.8).

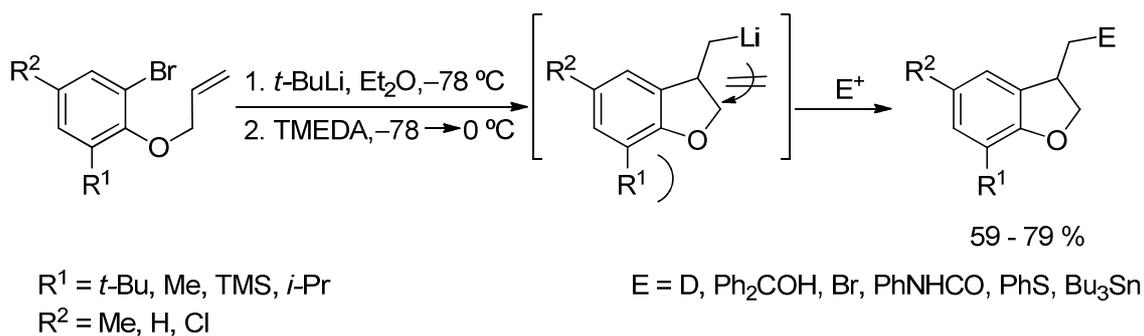


Esquema 2.8

<sup>19</sup> Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5397.

Este hecho se explica asumiendo que la etapa de ciclación tiene lugar a través de un estado de transición tipo silla en el que el sustituyente R ocupa preferentemente la posición pseudoecuatorial. Cuando la reacción se lleva a cabo sobre sustratos enantioméricamente puros, de configuración *R*, se obtienen (2*R*, 3*S*)-dihidrobenzofuranos con buenos rendimientos y valores de *ee* elevados.

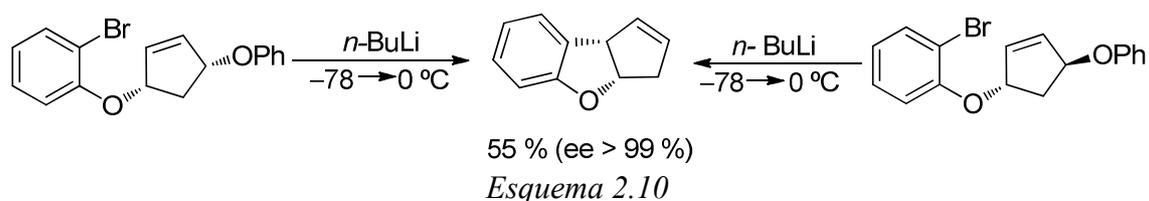
Por otro lado, la sustitución en la posición 6 del anillo aromático de los 2-propenil éteres también evita la isomerización del litiometildihidrofurano intermedio, inhibiendo la etapa de 1,3-eliminación y posibilitando la formación de 2,3-dihidrobenzofuranos funcionalizados (Esquema 2.9).<sup>19</sup>



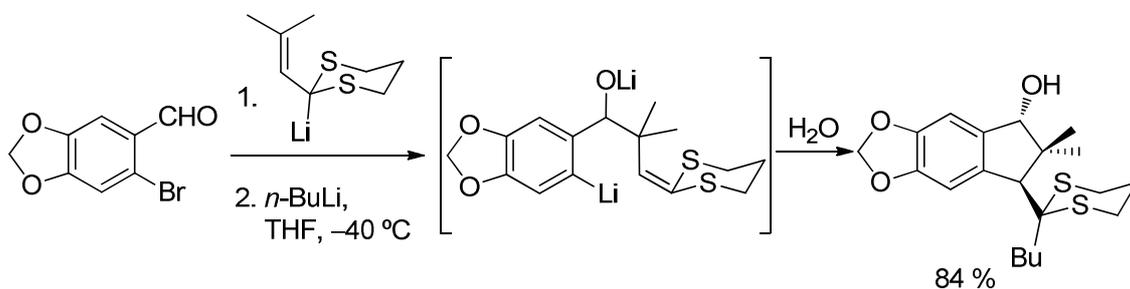
*Esquema 2.9*

Como se ha podido observar en los ejemplos anteriores, el elevado estereocontrol con el que transcurre la reacción de carbolitiación permite obtener productos enantioméricamente puros a partir de precursores quirales no racémicos. Así, es posible acceder a ciclopenta[*b*]benzofuranos con rendimientos moderados y altos *ee*, a través de un proceso tipo  $S_N2'$ , que transcurre con completa diastereoselectividad,

independientemente de la configuración del C<sub>4</sub> del ciclopent-2-eno de partida (Esquema 2.10).<sup>20</sup>



También se ha demostrado que la ciclación de 2-litio-2-vinil-1,3-ditiano a *o*-bromobenzaldehído da lugar un ditioacetal intermedio, que por tratamiento con *n*-BuLi sufre el intercambio bromo-litio, seguido de ciclación 5-*exo*-trig, proporcionando el indano correspondiente con buen rendimiento y total diastereoselectividad (Esquema 2.11).<sup>21</sup>



Esquema 2.11

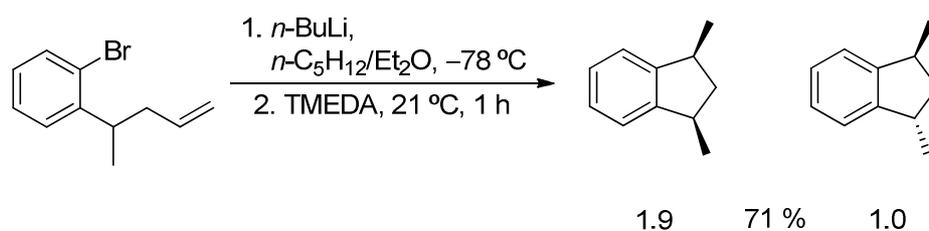
Bailey y colaboradores<sup>22</sup> han publicado numerosos ejemplos de este tipo de carbolitiaciones intramoleculares diastereoselectivas, empleando en todas ellas TMEDA como aditivo, tal y como se muestra en el esquema 2.12 para el 4-(2-bromofenil)pent-1-

<sup>20</sup> Nishiyama, H.; Sugimoto, H.; Wakita, H.; Nagase, H. *Synlett* **1998**, 930.

<sup>21</sup> Harrowven, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2879.

<sup>22</sup> Bailey, W. F.; Mealy, M. J.; Wilberg, K. B., *Org. Lett.* **2002**, 4, 791.

eno. Cabe destacar que en ausencia de este aditivo la reacción también tiene lugar, pero con peores resultados.

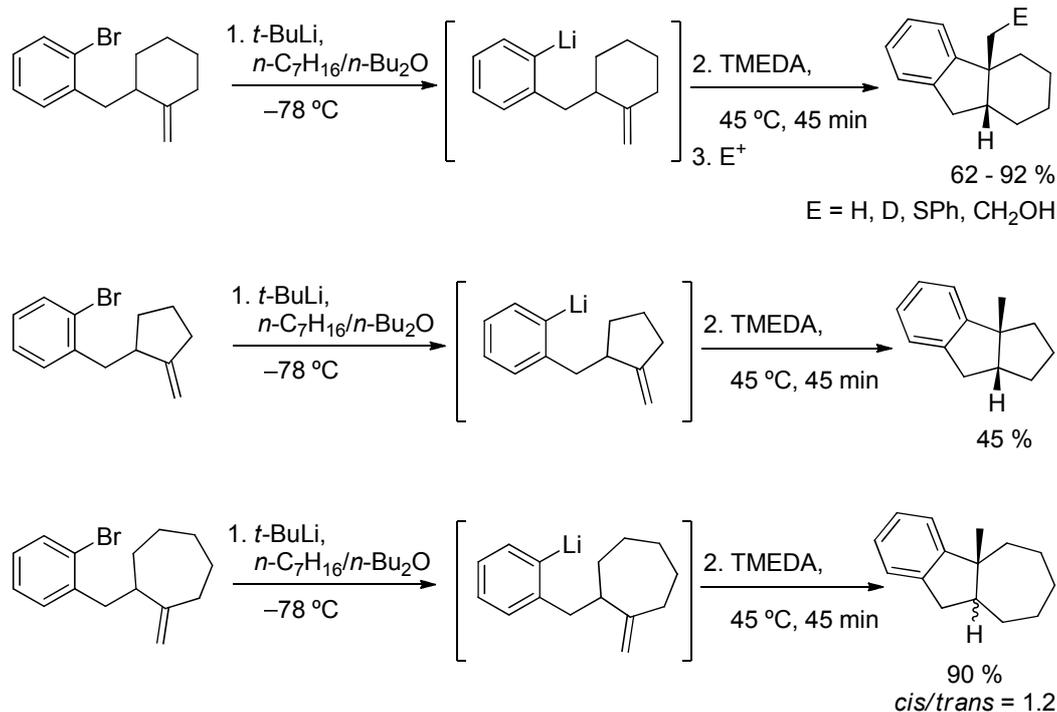


Esquema 2.12

Posteriormente,<sup>23</sup> estos mismos autores han llevado a cabo un estudio de la reacción de carbolitiación sobre 2-(*o*-bromobencil)-1-metilencicloalcanos, observándose que la ciclación a baja temperatura es un proceso lento, pero termodinámicamente favorable. Sin embargo, cuando la disolución del aril-litio, generado por intercambio bromo-litio, en *n*-heptano–di(*n*-butil)éter se calienta a 45 °C se obtienen los correspondientes productos de ciclación 5-*exo* litiados, que pueden ser finalmente protonados o reaccionar con un electrófilo externo para dar *cis*-hexahidrofluorenos 4 $\alpha$ -sustituídos (Esquema 2.13). El empleo de esta mezcla de disolventes es importante para minimizar la abstracción de protón debido a la alta temperatura requerida para la ciclación. Como se puede observar, en el caso de anillos de cinco y seis miembros se obtienen únicamente los isómeros *cis*, mientras que para el ciclo de 7 eslabones el proceso resulta menos estereoselectivo. Este hecho puede explicarse en base a la geometría del estado de transición por el cual transcurre la ciclación. Así, la coordinación del átomo de litio con el doble enlace exocíclico del ciclopentano o ciclohexano solo puede ocurrir por la cara *Si*, obteniéndose únicamente los isómeros *cis*.

<sup>23</sup> Bailey, W. F.; Daskapan, T.; Rampalli, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1334.

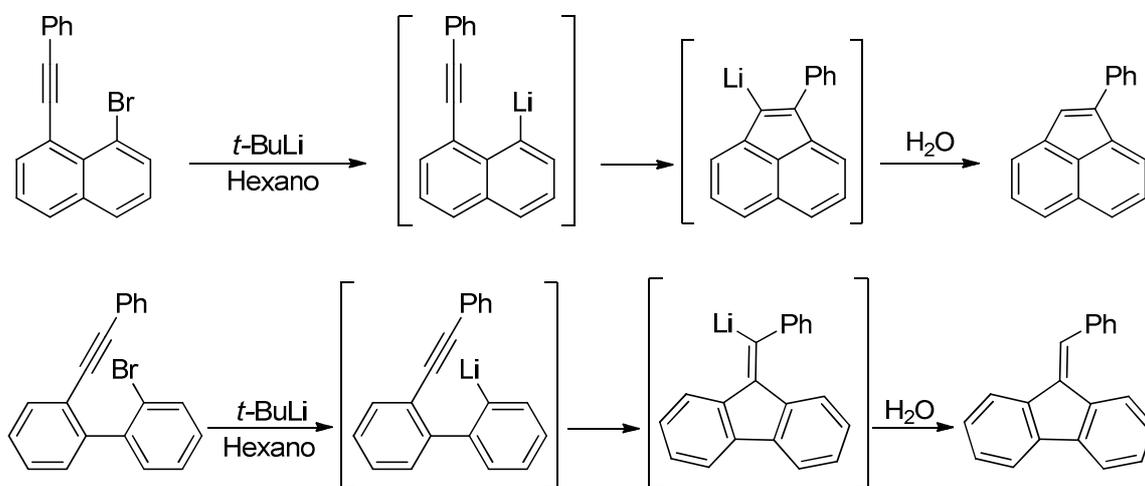
Por el contrario, la flexibilidad conformacional del metilencicloheptano es el motivo de la pérdida de diastereoselectividad en la ciclación.



Esquema 2.13

Por otra parte, también es posible efectuar las reacciones de carbolitiación intramolecular con alquinos como electrófilos internos. Desde los primeros resultados descritos en 1966 por Kandil<sup>24</sup> sobre la síntesis de bencilidenfluorenos y sistemas relacionados (Esquema 2.14), se han descrito relativamente pocos ejemplos sobre carbolitiación intramolecular de alquinos empleando aril-litios.

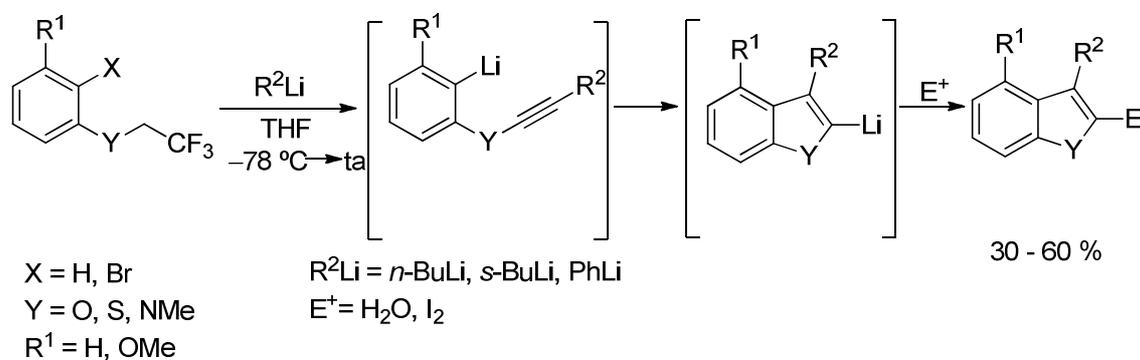
<sup>24</sup> Kandil; S. A. Dessy, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3027.



Esquema 2.14

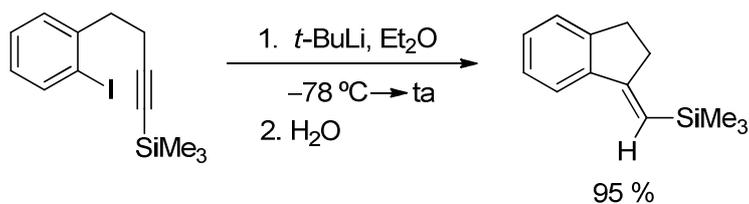
Uno de ellos recoge el trabajo realizado por Johnson<sup>25</sup> sobre la síntesis de benzofuranos, indoles y benzotiofenos a través de un proceso 5-*endo*-dig (Esquema 2.15). Así, el tratamiento de 2,2,2-trifluoroetilfenil éteres, tioéteres o aminas con 4 equivalentes de un reactivo de alquil- o aril-litio da lugar a una completa deshalogenación de la cadena de trifluoroetilo, con una posterior introducción del grupo R<sup>2</sup> en la posición acetilénica. Las subsiguientes litiación aromática y ciclación conducen a los correspondientes 2-litioheterociclos, los cuales se hacen reaccionar con diferentes electrófilos externos para dar una serie de heterociclos con rendimientos globales moderados.

<sup>25</sup> Johnson, F.; Subramanian, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5040.



Esquema 2.15

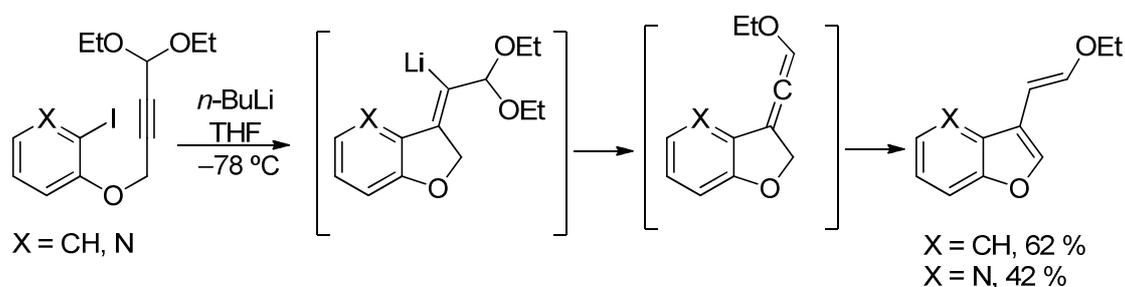
Por otro lado, Negishi<sup>26</sup> ha extendido la reacción de carbolitiación intramolecular al uso de trialquilsililalquinos como electrófilos internos. La litiación en la posición  $\delta$  del trimetilsililalquino con *t*-BuLi conduce a la formación estereoselectiva de carbociclos de 5 miembros con un doble enlace exocíclico. De este modo, se consigue obtener derivados del indano a partir de 4-[(2-yodofenil)but-1-inil]trimetilsilano con buenos rendimientos incluso en ausencia de TMEDA (Esquema 2.16).



Esquema 2.16

<sup>26</sup> Wu, G.; Cederbaum, F. E.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 493.

En relación con su trabajo sobre reacciones de eliminación conjugada que implican acetales y sistemas propargílicos,<sup>27</sup> Maddaluno ha desarrollado un nuevo método para obtener 3-vinilbenzofuranos, furopiridinas e indoles basado en la reacción de carbolitiación intramolecular sobre derivados acetilénicos.<sup>28</sup> Como se puede ver en el esquema 2.17, el tratamiento del aril éter yodado o la correspondiente yodopiridina con *n*-BuLi rinde el correspondiente aril-litio intermedio, el cual tras una adición 5-*exo*-dig sobre el triple enlace seguida de eliminación del etóxido de litio e isomerización del aleno exocíclico proporciona sistemas 1,3-diénicos con total *E*-selectividad.



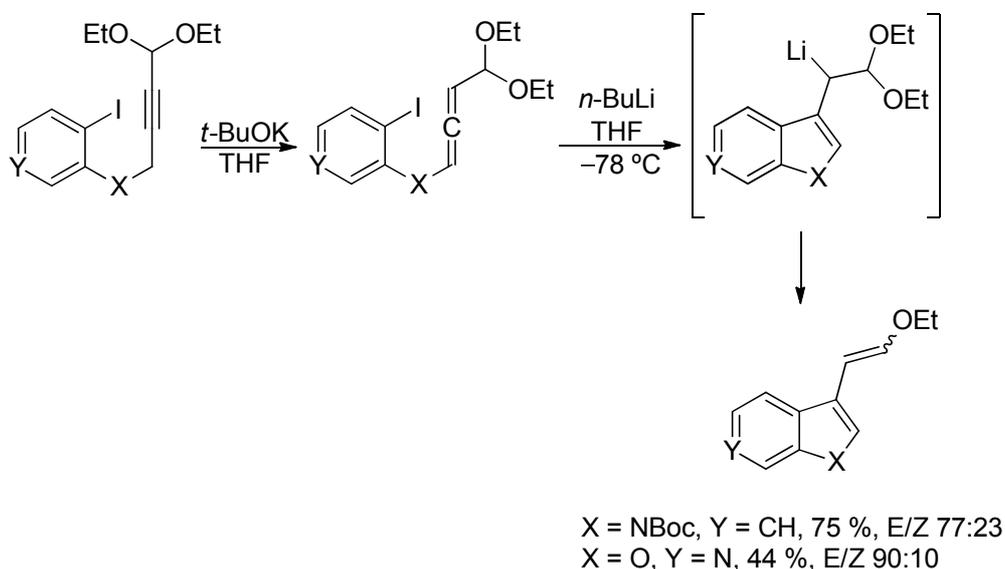
Esquema 2.17

Cuando se emplea como sustrato una *o*-yodoanilina no se produce el intercambio yodo-litio ni con *n*-BuLi ni con *t*-BuLi. Sin embargo, si en primer lugar se isomeriza el triple enlace a aleno con *t*-BuOK, es posible efectuar la carbolitiación intramolecular con *t*-BuLi obteniendo los correspondientes heterociclos como mezcla de isómeros *E:Z* en relación 77:23. Este procedimiento se ha extendido posteriormente a la síntesis de otras furopiridinas (Esquema 2.18).<sup>29</sup>

<sup>27</sup> a) Guillam, A.; Toupet, L.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5110-5122. b) Guillam, A.; Toupet, L.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9348. c) Le Strat, F.; Maddaluno, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5367.

<sup>28</sup> Le Strat, F.; Maddaluno, J. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 2791.

<sup>29</sup> Le Strat, F.; Harrowven, D.C.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 489.

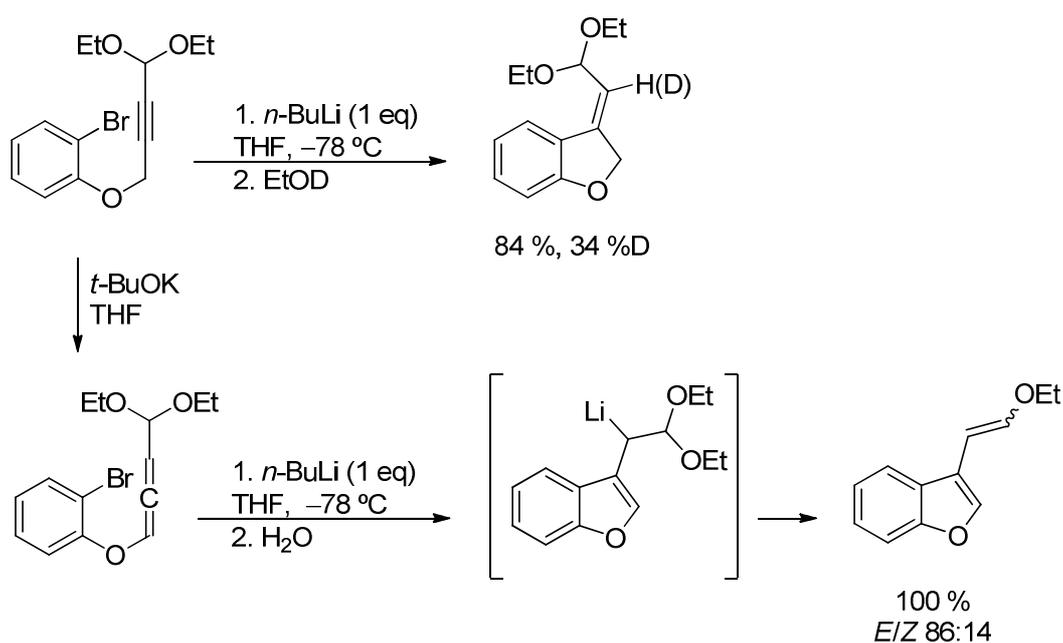


Esquema 2.18

Posteriormente, Maddaluno<sup>30</sup> ha reinvestigado el mecanismo de la reacción de carbolitiación intramolecular de éteres propargílicos tanto experimental como teóricamente, mediante cálculos de DFT (Density Functional Theory). Los resultados muestran que un equivalente de *n*-BuLi es suficiente para efectuar el intercambio halógeno-litio y la posterior heterociclación, aunque la reacción se detiene en la formación del dihidrobenzofurano, sin observarse la eliminación espontánea de etóxido de litio. El hecho de que sólo se obtenga el aducto de configuración *E* conduce a pensar que la reacción se lleva a cabo por medio de una adición *anti* sobre el alqueno. Cálculos de DFT muestran que este hecho está directamente relacionado con la coordinación del átomo de litio a un átomo de oxígeno del acetal terminal. El experimento se ha repetido sobre el aleno, observando que un único equivalente de *n*-BuLi no sólo es suficiente para provocar el intercambio halógeno-litio y la ciclación, sino que también conduce a la eliminación de etóxido de litio. En este caso, los cálculos de DFT apoyan el hecho de

<sup>30</sup> Fressigné, C.; Girard, A.-L.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5159.

que la adición intramolecular del aril-litio sobre el átomo central del aleno conduce a la formación del benzofurano litiado, el cual finalmente experimenta un proceso de  $\beta$ -eliminación para dar el correspondiente dieno con excelente rendimiento y elevada estereoselectividad (Esquema 2.19).



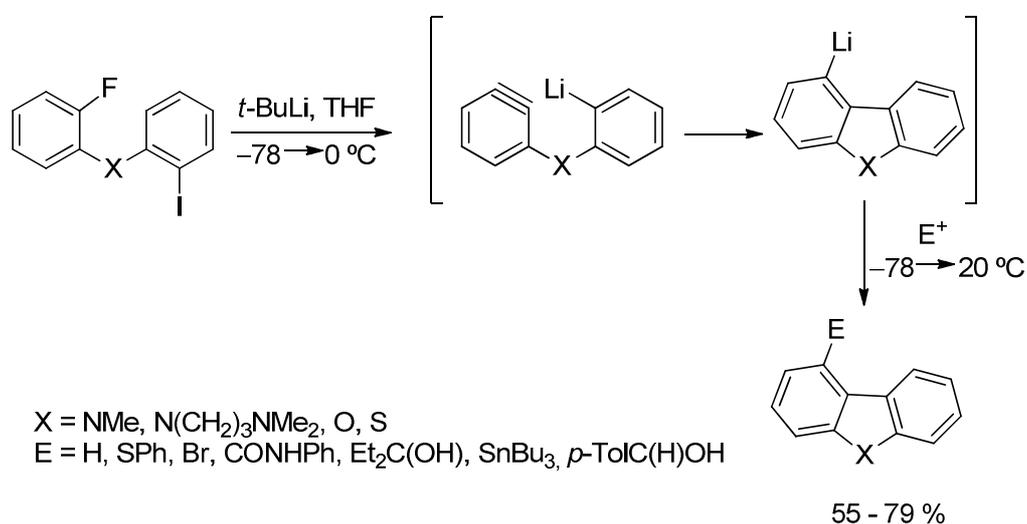
Esquema 2.19

Teniendo en cuenta los datos obtenidos, se puede concluir que es posible controlar el curso estereoquímico de la reacción de carbolitiación mediante un apropiado diseño del sustrato de partida.<sup>31</sup> Estos autores también han propuesto un posible mecanismo para el último paso de la transformación en el cual el éter propargílico litiado se convierte en el 3-vinilbenzofurano.<sup>32</sup>

<sup>31</sup> Fressigné, C.; Girard, A.-L.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 891.

<sup>32</sup> Fressigné, C.; Girard, A.-L.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 721.

Finalmente, también se han usado arinos como electrófilos internos en reacciones de carbolitiación intramolecular. La generación y posterior ciclación de organolíticos derivados de bencino ha sido estudiada usando alquil-litios<sup>33</sup> o vinil-litios.<sup>34</sup> Así, el tratamiento de 2-fluorofenil-2-yodofenilaminas, éteres y tioéteres con 3.3 equivalentes de *t*-BuLi y la posterior reacción con una serie de electrófilos externos proporciona los correspondientes derivados de carbazol, dibenzofurano y dibenzotiofeno, que se muestran en el esquema 2.20.



Esquema 2.20

<sup>33</sup> a) Bailey, W. F.; Longstaff, S. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 432. b) Bailey, W. F.; Longstaff, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6899.

<sup>34</sup> a) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Fernández, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1049. b) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Fernández, Y. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2034.

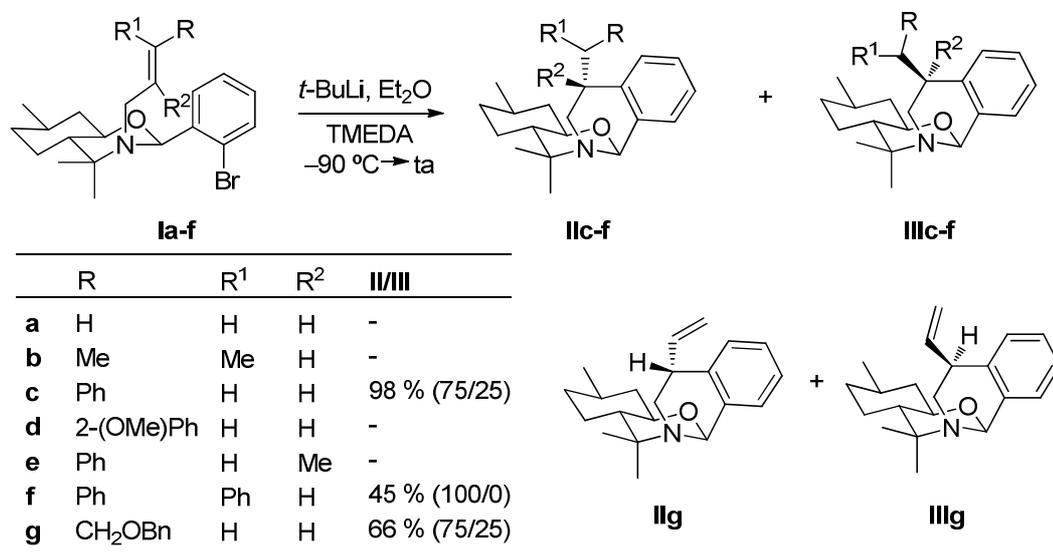
### 2.2.2. Formación de anillos de seis eslabones a través de reacciones de carbolitiación intramolecular.

Como se ha mostrado anteriormente, la reacción de carbolitiación intramolecular de aril-litios insaturados es un método muy adecuado para la construcción de anillos de cinco eslabones. Sin embargo, existen pocos precedentes sobre la formación de ciclos de seis miembros mediante carbociclación de dobles enlaces desactivados, probablemente debido a que la ciclación 6-*exo* es un proceso más lento que la 5-*exo*.<sup>35</sup>

En este contexto, Pedrosa<sup>36</sup> ha llevado a cabo la síntesis de tetrahidroisoquinolinas 4-sustituidas enantioméricamente puras, a través de un proceso de carbolitiación intramolecular diastereoselectiva sobre alquenos no activados, empleando como auxiliar quiral el (-)-8-aminomentol (Esquema 2.21). Así, los aril-litios preparados mediante intercambio bromo-litio a partir de 2-(*o*-bromofenil)-1,3-benzoxacinas participan en un proceso de ciclación 6-*exo* dando lugar a las correspondientes isoquinolinas. La formación del aril-litio ocurre de manera rápida, pero la ciclación 6-*exo* es más lenta que la 5-*exo* y sólo se lleva a cabo si el alqueno terminal contiene un grupo fenilo que estabilice el alquil-litio generado en la ciclación, o bien un buen grupo saliente que dirija el proceso hacia una reacción tipo S<sub>N</sub>2'. Curiosamente, ampliando el tiempo de reacción o en ausencia de TMEDA, se lleva a cabo la ciclación 6-*exo* seguida de una apertura nucleófila intramolecular del sistema *N,O*-acetal, para dar los correspondientes azabenzonorbornanos, incluso cuando el alqueno no presenta sustitución.

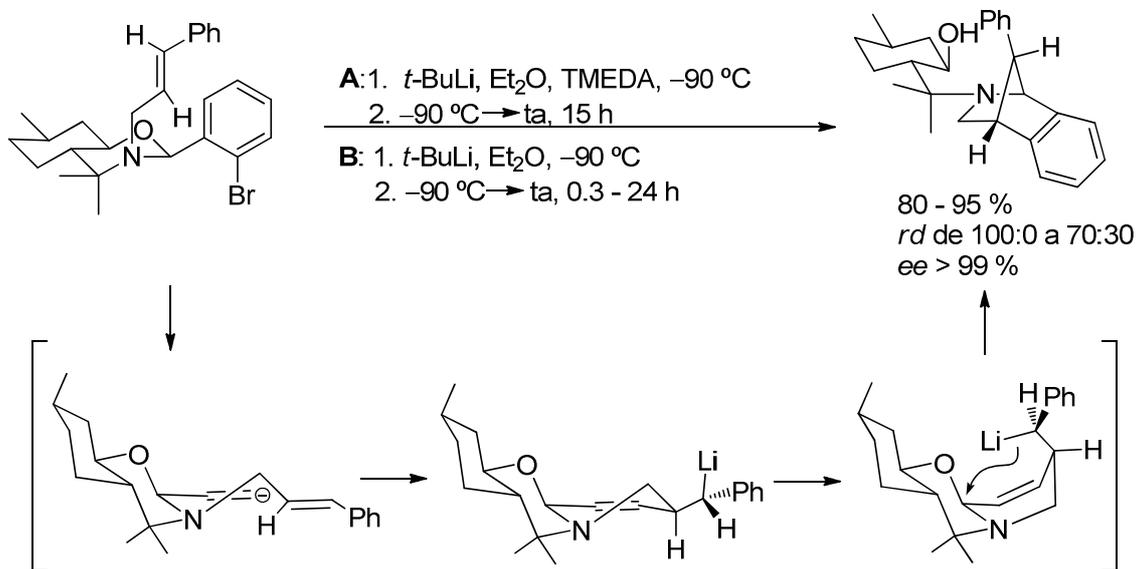
<sup>35</sup> Para un ejemplo de ciclación 6-*exo* usando vinil-litio, véase: Chamberlin, A. R.; Bloom, S. H.; Cervini, L. A.; Fotsch, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4788. Véase también: a) Bailey, W. F.; Patricia, J. J.; Del Gobbo, V. C.; Jarret, R. M.; Okarma, P. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1999. b) Coldham, I.; Vennall, C. P. *Chem. Commun.* **2000**, 1569.

<sup>36</sup> Pedrosa, R.; Andrés, C.; Iglesias, J. M.; Pérez-Encabo, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1817.



Esquema 2.21

La estereoquímica de la reacción se puede explicar teniendo en cuenta que el único isómero obtenido se forma por coordinación del átomo de litio al sistema  $\pi$  del alqueno, seguida de una inserción *sin* a través de un estado de transición tipo silla, donde el doble enlace se encuentra en una disposición pseudoecuatorial. De este modo, se forma el alquil-litio intermedio que conduce, tras hidrólisis, a las correspondientes tetrahidroisoquinolinas. El ataque intramolecular del alquil-litio sobre el carbono en  $\alpha$  al átomo de nitrógeno, provocaría la apertura del sistema *N,O*-acetal. Esta reacción ocurre con inversión de configuración en el centro organolítico, o más probablemente por epimerización previa del organolítico debido al carácter bencílico del carbono unido al átomo de litio (Esquema 2.22).



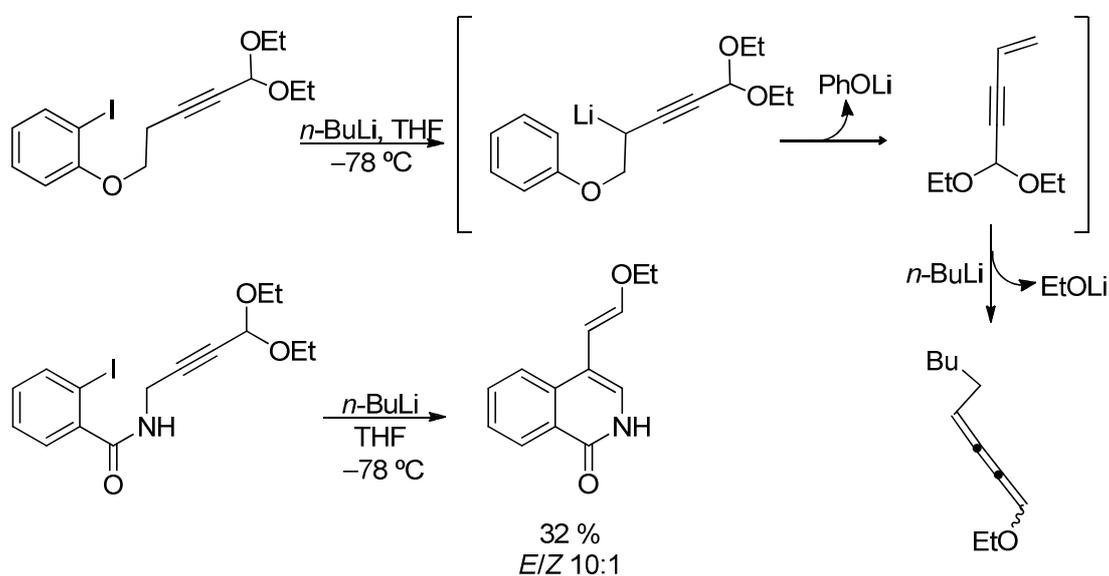
Esquema 2.22

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha demostrado que la reacción de carbolitiación 6-*exo* para acceder a sistemas isoquinolínicos requiere el empleo de alquenos deficientes de electrones. Sin embargo, la presencia de grupos aceptores de electrones puede dar lugar a reacciones competitivas de adición del reactivo organolítico al doble enlace. Como ya hemos comentado anteriormente, en algunos casos es necesario el empleo de un reactivo organolítico voluminoso y poco nucleófilo, como el MesLi, para evitar que se lleven a cabo dichas reacciones, lográndo así un aumento en el rendimiento de la reacción (Capítulo 1, Esquema 1.8).<sup>37</sup>

Por otra parte, la formación de anillos de 6 eslabones a través de un proceso 6-*exo-dig* mediante carbolitiación intramolecular con alquinos como electrófilos internos,<sup>30</sup> también presenta problemas. Así, en el caso del éter propargílico que se

<sup>37</sup> Lage, S.; Villaluenga, I.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Synlett*, **2008**, 20, 3188-3192.

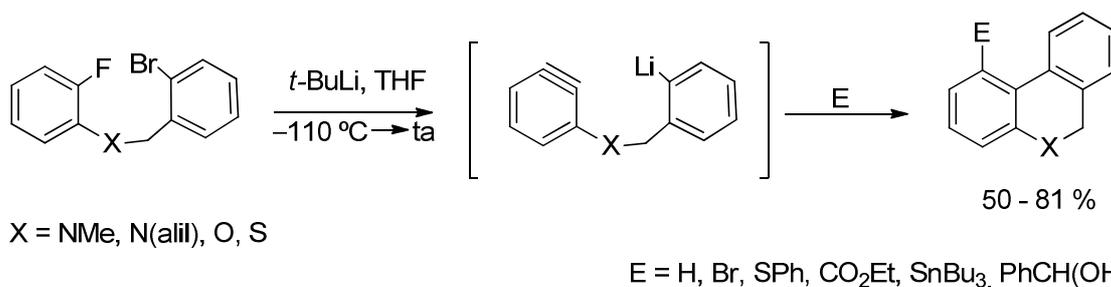
muestra en el esquema 2.23, tras el intercambio yodo-litio se produce una desprotonación en la posición propargílica que facilita la eliminación inicial de fenóxido de litio. La adición de un exceso de *n*-BuLi provoca la eliminación de etóxido de litio, obteniéndose el cumuleno correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros 1:1. También se ha estudiado este tipo de reacciones para la síntesis de quinolinas a partir de aminas y amidas propargílicas, pero la ciclación sólo fue posible en el caso de la amida que se muestra en el esquema 2.23, aunque siempre con bajos rendimientos (13 – 32%).



Esquema 2.23

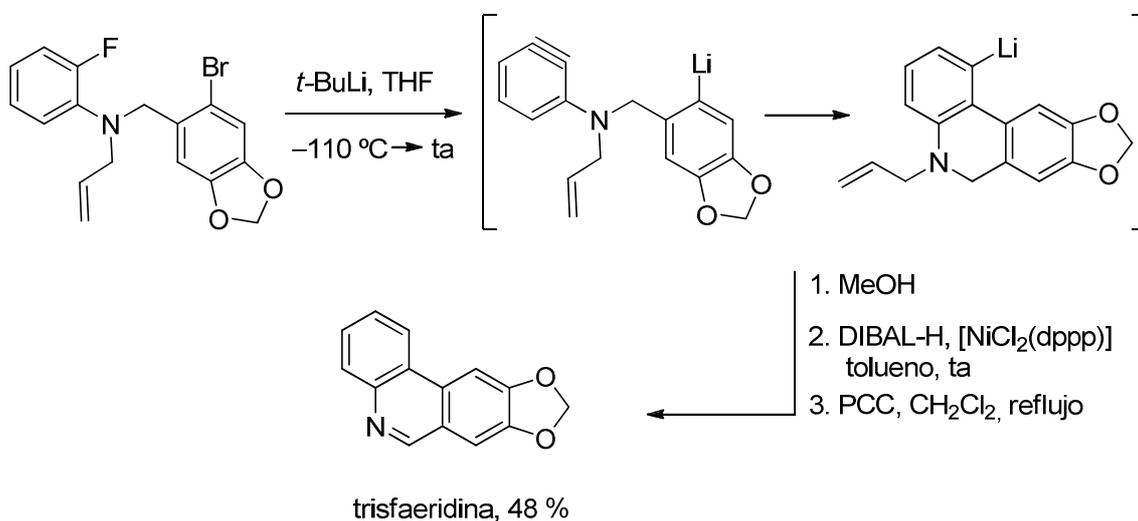
Por otro lado, se ha comprobado que la reacción de ciclación de derivados bencínicos puede llevarse a cabo a través de un proceso 6-*exo* para la síntesis de dihidrofenantridinas, dibenzopiranos y dibenzotiopiranos con rendimientos de moderados a buenos,<sup>34b</sup> tal como se muestra en el esquema 2.24. En primer lugar, se produce el intercambio bromo-litio y la formación del intermedio bencínico, que

posteriormente reacciona con diferentes electrófilos para dar lugar a los correspondientes *N*-, *O*- o *S*- heterociclos de 6 miembros benzofusionados.

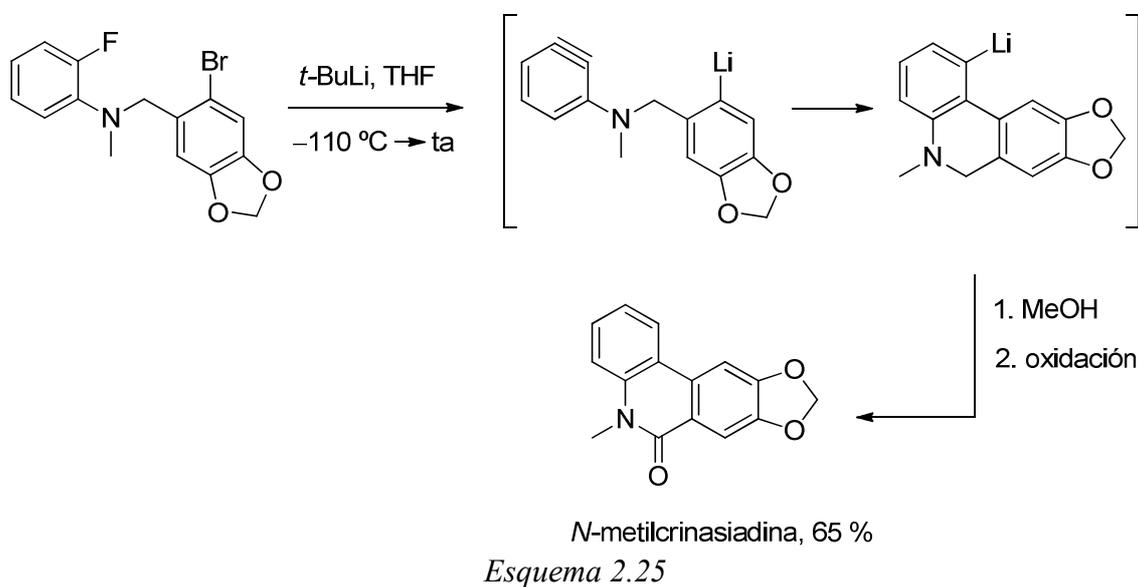


Esquema 2.24

Este tipo de ciclaciones se ha aplicado a la síntesis de productos naturales con esqueleto de fenantridina como los alcaloides de la familia *Amaryllidaceae* trisfaeridina y *N*-metilcrinasiadina (Esquema 2.25).<sup>38</sup>



<sup>38</sup> Sanz, R.; Fernández, Y.; Castroviejo, M. P.; Pérez, A.; Fañanás, F. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 62.



### 2.2.3. Reacciones de carbolitiación enantioselectivas.

Las reacciones de carbolitiación intramolecular pueden llevarse a cabo en versión enantioselectiva mediante el empleo de un ligando quiral que promueva la selectividad facial del doble enlace. Tal como se ha indicado anteriormente, el curso estereoquímico de este tipo de ciclaciones es consecuencia de un estado de transición rígido en el que el átomo de litio está coordinado al enlace  $\pi$ .

Así, se ha demostrado que las reacciones de alquil-litios a alquenos para la síntesis de ciclopentilmetil-litios, y sus análogos heterocíclicos, transcurre de forma estereoselectiva. De este modo, la cicloisomerización del 5-hexenil-litio ocurre con

retención del C<sub>1</sub> unido al átomo de litio, al tratarse de una adición *sin* al doble enlace  $\pi$  (Esquema 2.26).<sup>39</sup>



Esquema 2.26

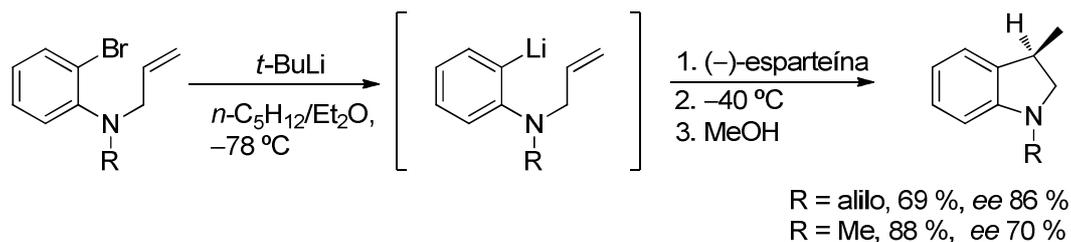
Dado que el átomo de litio posee, en este estado de transición, dos lugares adicionales disponibles para la coordinación, puede llevarse a cabo una cicloisomerización enantioselectiva de un compuesto organolítico olefínico aquiral en presencia de ligandos quirales bidentados, como la (-)-esparteína,<sup>40</sup> ampliamente usada en reacciones de carbolitiación enantioselectivas. Así, Bailey ha descrito el uso de la reacción de carbolitiación intramolecular en la síntesis enantioselectiva de indolinas.<sup>41</sup> El tratamiento de la *N,N*-dialil-2-bromoanilina con *t*-BuLi en *n*-pentano/dietil éter a -78 °C genera un compuesto de aril-litio, el cual en presencia de cantidades estequiométricas de (-)-esparteína a -40 °C, cicla conduciendo a la (*R*)-(-)-1-alil-3-metilindolina con buen rendimiento y exceso enantiomérico (Esquema 2.27). El uso de THF como disolvente tiene como consecuencia una pérdida de enantioselectividad casi completa (*ee* 2 %). La enantioselectividad es mayor a temperaturas más bajas (ej. *ee* 88 % a 0°C vs. *ee* 93 % a -40 °C), aunque a baja temperatura la ciclación es demasiado lenta para ser de utilidad. Cabe destacar que, en idénticas condiciones, la

<sup>39</sup> a) Bailey, W. F.; Khanolkar, A. D.; Gavaskar, K.; Ovaska, T. V.; Rossi, K.; Thiel, Y.; Wilberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5720.

<sup>40</sup> Para revisiones del uso de (-)-esparteína como ligando quiral, véanse: a) Beak, P.; Basu, A.; Gallagher, D. J.; Park, Y. S.; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552. b) Hoppe, D.; Hense, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2282. c) Beak, P.; Anderson, D. R.; Curtis, M. D.; Lumer, J. M.; Pippel, D. J.; Weisenburger, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 715. d) Hoppe, D.; Christoph, G., En *The Chemistry of Organolithium Compound; Patai Series: The Chemistry of Functional Groups*, Rappoport, Z.; Marek, I. Eds., John Wiley & Sons: New York, 2004, p.1055.

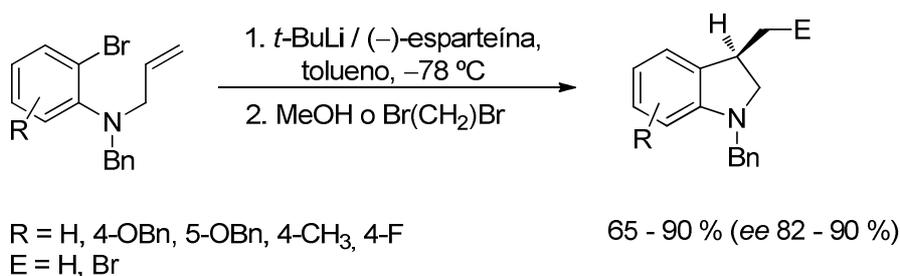
<sup>41</sup> Bailey, W. F.; Mealy, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6787.

enantioselectividad disminuye si se usan *N*-alil-*N*-metilanilinas, en vez de su análogo dialílico (*ee* 70 % vs. *ee* 86 %), lo cual parece indicar que la presencia de dos grupos alílicos enantiotópicos contribuye a la enantioselectividad del proceso.



Esquema 2.27

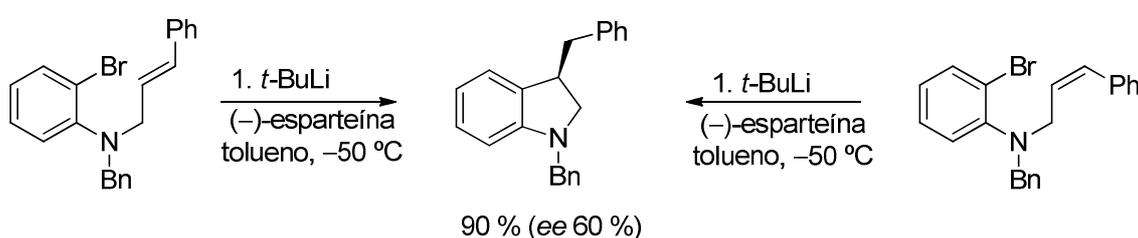
Por otra parte, Groth<sup>42</sup> ha descrito la carbolitiación enantioselectiva de *N*-alil-*N*-bencil-2-bromoanilinas con *t*-BuLi en presencia de (-)-esparteína, empleando tolueno como disolvente. Los compuestos de indolilmetil-litio resultantes se hacen reaccionar con metanol o dibromoetano dando lugar a una serie de indolinas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 2.28).



Esquema 2.28

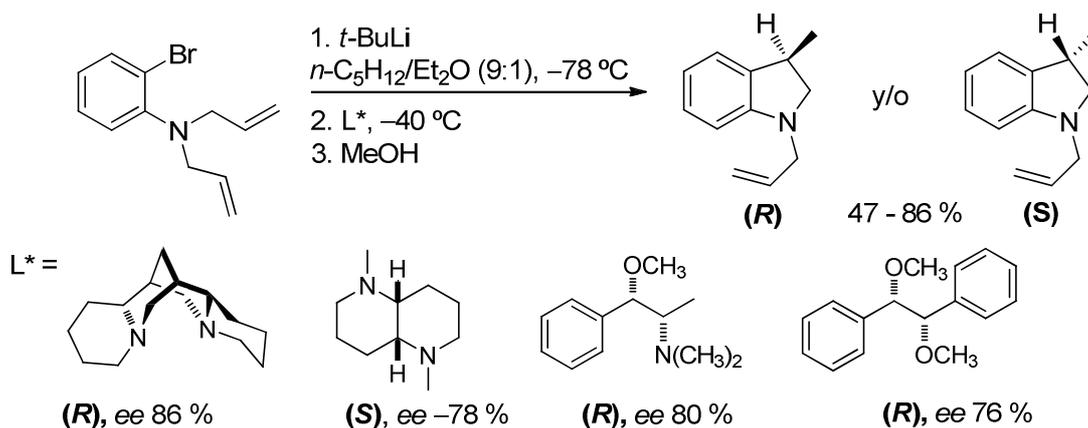
<sup>42</sup> Groth, U.M.; Sanz Gil, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6790.

Resulta interesante destacar que la geometría del doble enlace no ejerce ninguna influencia en la enantioselectividad de la reacción. Como se muestra en el esquema 2.29, las dos bromoanilinas *E* y *Z* conducen a la misma indolina con un exceso enantiomérico moderado (60%). En este caso, el intercambio bromo-litio se lleva a cabo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pero la carbolitiación requiere temperaturas más altas.



Esquema 2.29

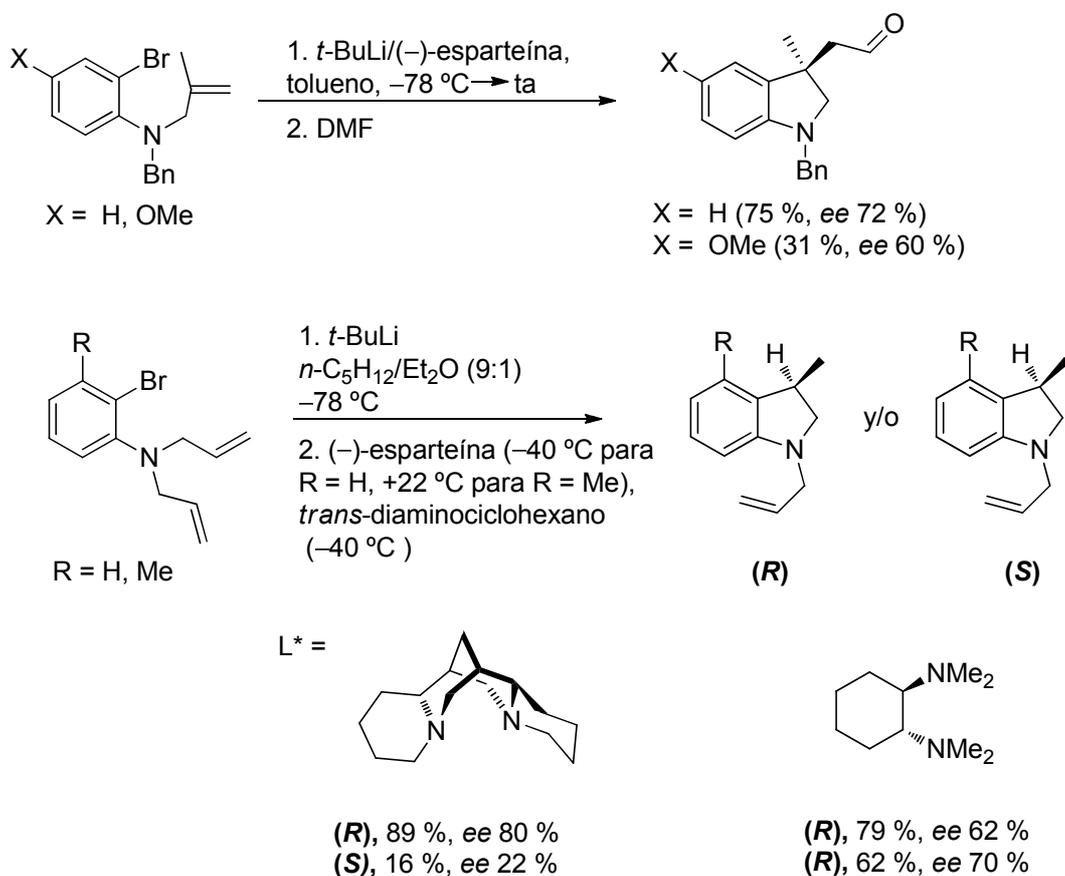
Posteriormente, Bailey ha analizado la influencia de una serie de ligandos quirales en la estereoquímica de la reacción de carbolitiación sobre la *N,N*-dialil-*o*-bromoanilina (Esquema 2.30).<sup>43</sup>



Esquema 2.30

<sup>43</sup> Mealy, M. J.; Luderer, M. R.; Bailey, W. F.; Sommer, M. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6042.

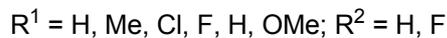
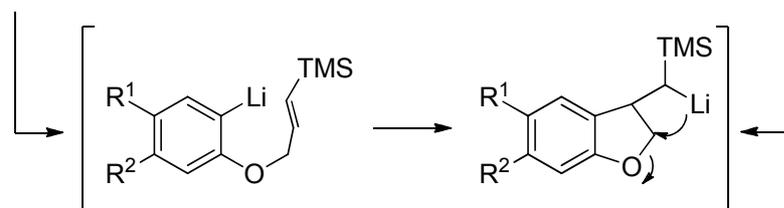
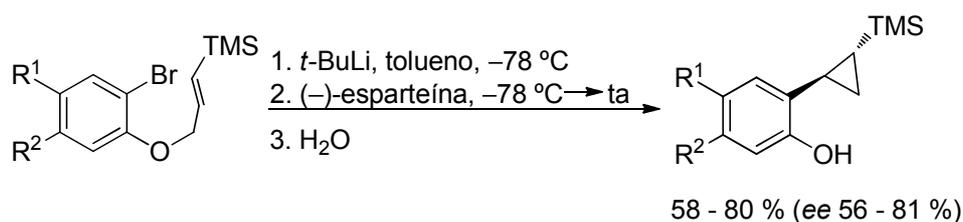




Esquema 2.32

Aunque, en principio la sustitución en el anillo parece no afectar al proceso de ciclación, se ha comprobado que sí ejerce influencia en el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción. En este contexto, Bailey ha demostrado que la ciclación de *o*-bromo-4-metoxianilinas proporciona rendimientos y *ee* menores cuando hay un sustituyente en la posición *orto* al átomo de litio (Esquema 2.32).<sup>43</sup>

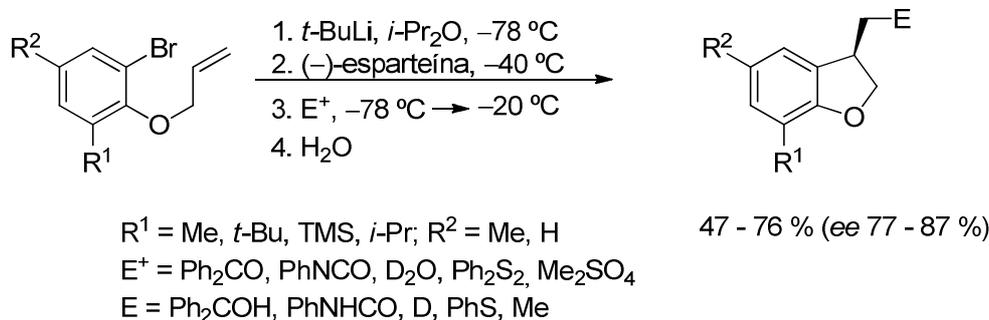
Por otro lado, Barluenga<sup>45</sup> ha demostrado que los alil *o*-bromofeniléteres aquirales pueden sufrir un proceso tándem de carbolitiación/ $\gamma$ -eliminación en presencia de (-)-esparteína, proporcionando los correspondientes ciclopropanos con *ee* de moderados a buenos (Esquema 2.33).



Esquema 2.33

Finalmente, la sustitución en la posición 6 del anillo aromático evita la isomerización del intermedio metildihidrofuril-litio. Así, se puede obtener 2,3-dihidrobencofuranos funcionalizados con excesos enantioméricos elevados mediante carbolitiación intramolecular en presencia de (-)-esparteína (Esquema 2.34).<sup>19</sup>

<sup>45</sup> Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2225.



Esquema 2.34

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha publicado recientemente el primer ejemplo de carbolitación intramolecular de *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituidas para la formación de tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas enantioméricamente enriquecidas empleando (-)-esparteína como ligando quiral (Capítulo 1, Esquema 1.9).<sup>46</sup>

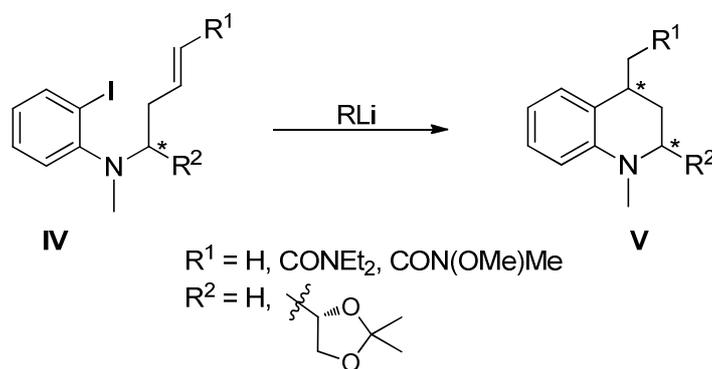
### 2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con los objetivos marcados en el capítulo 1, para realizar un estudio de la reactividad y estereoselectividad de la reacción de carbolitación intramolecular tipo Parham en la síntesis de tetrahydroquinolinas y hexahidropirroloisoquinolinas, se debía disponer como precursores *o*-yodoanilinas y *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas alquenilsustituidas, respectivamente. Ambos tipos de precursores deben tener un átomo de halógeno en el anillo aromático, para que se efectúe el intercambio halógeno-litio, y un alqueno que actúe como electrófilo interno en la ciclación.

<sup>46</sup> Martínez-Estibalez, U.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1237.

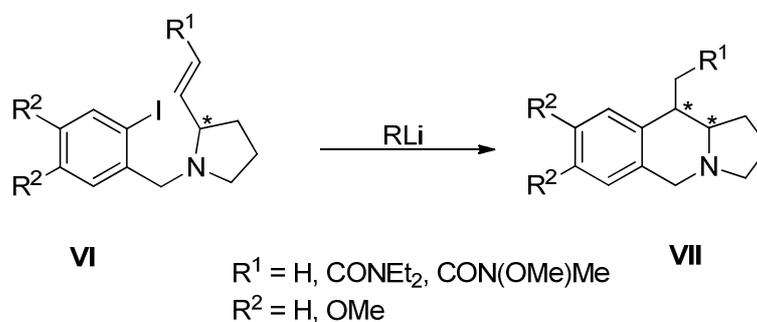
Inicialmente se sintetizarán las olefinas terminales pero, dado los resultados previos del grupo, se prevé también preparar derivados con olefinas activadas con grupos atractores de electrones, probablemente necesarios para que tenga éxito la reacción de carbolitiación. En cuanto al halógeno, se decidió emplear en ambos casos yodo, ya que el intercambio yodo-litio es muy rápido y favorece este tipo de procesos.

Ya que en nuestro grupo de investigación se ha comprobado que el curso de la carbolitiación intramolecular de *o*-yodoanilinas *N*-sustituidas para la síntesis de tetrahidroquinolinas 1,4-disustituidas varía en función de la naturaleza del reactivo organolítico empleado para efectuar el intercambio halógeno-litio, el disolvente o el empleo de aditivos,<sup>46</sup> se analizará detalladamente la reacción sobre sustratos sin sustituyentes en  $\alpha$  al nitrógeno para tratar de esclarecer este tipo de procesos. Por otra parte, se estudiará la posibilidad de llevar a cabo las reacciones de carbolitiación enantioselectivas en presencia de ligandos quirales como (-)-esparteína. Alternativamente, y en caso de no obtener buenos excesos enantioméricos, se estudiará la introducción de un centro estereogénico en  $\alpha$  al nitrógeno que controle la estereoquímica del nuevo centro generado. Para ello se ha elegido el (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolanilo como sustituyente R<sup>2</sup> (Esquema 2.35).



Esquema 2.35

Por otra parte, nuestro grupo también ha comprobado que la carbolitiación intramolecular de *N*-(*o*-yodobencil)pirroles permite acceder al núcleo pirrolo[1,2-*b*]isoquinolínico con buenos resultados.<sup>37</sup> Se tratará de extender este procedimiento a los análogos pirrolidínicos, que ya incorporan un centro estereogénico en  $\alpha$  al nitrógeno, lo que permitirá estudiar el control que ejerce dicho centro en la diastereoselectividad de la carbolitiación intramolecular. Estos sustratos podían prepararse de forma enantioméricamente pura partiendo de *L*-prolinal lo que nos permitirá acceder a las hexahidropirroloisoquinolinas enantioméricamente enriquecidas (Esquema 2.36).



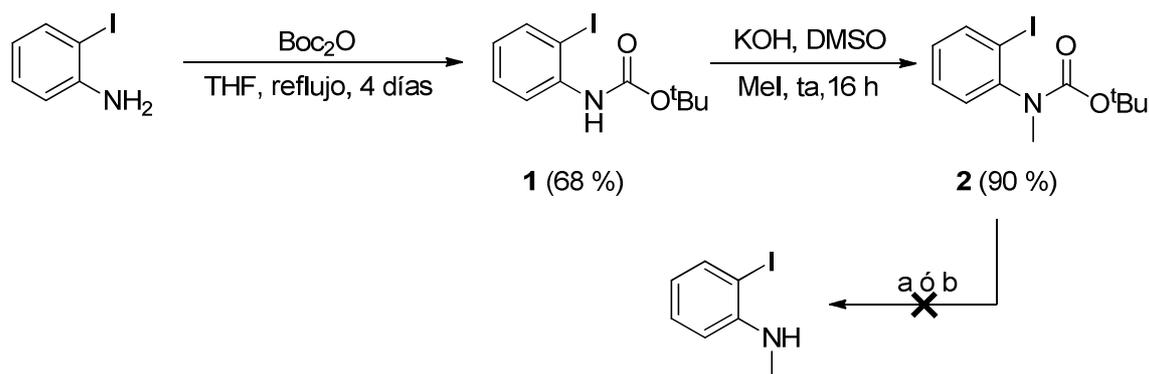
*Esquema 2.36*

### 2.3.1. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de *o*-yodoanilinas *N*-alquensustituidas. Síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas.

#### 2.3.1.1. Síntesis de *o*-yodoanilinas *N*-alquensustituidas.

En primer lugar, se procedió a la síntesis de las *o*-yodoanilinas *N*-alquensustituidas **IV**. La ruta sintética diseñada comenzaba con la protección de la *o*-yodoanilina comercial, para evitar posibles problemas de dialquilación. Para ello, tras

un análisis de los diferentes grupos protectores existentes para este tipo de aminas,<sup>47</sup> se comenzó utilizando el grupo *t*-butoxicarbonilo. Así, siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>48</sup> se protegió la *o*-yodoanilina comercial empleando Boc<sub>2</sub>O en THF a reflujo, obteniéndose el carbamato **1** con buen rendimiento. Una vez protegido el grupo amino, se llevó a cabo la metilación del mismo obteniéndose la *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina **2** con un excelente rendimiento, como se muestra en el esquema 2.37. A continuación, se intentó llevar a cabo la desprotección del grupo amino, empleando HCl bajo distintas condiciones experimentales.<sup>49</sup> Sin embargo, en los distintos ensayos realizados siempre se recuperaba el producto de partida inalterado (Esquema 2.37).



Reactivos y condiciones: a) HCl 3M, AcOEt, t.a., 30 min. b) HCl 3M, EtOH, reflujo, 16 h.

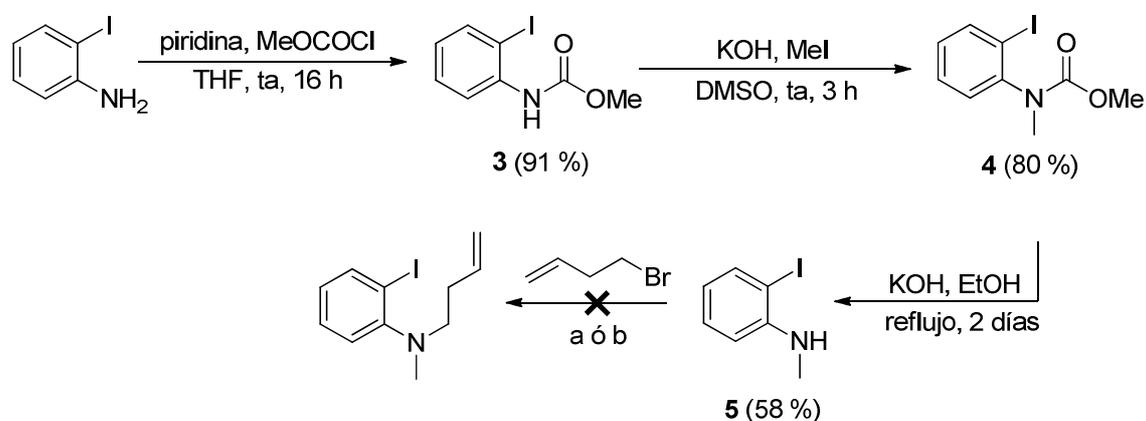
Esquema 2.37

<sup>47</sup> Veáanse, por ejemplo: a) Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: 4<sup>a</sup> Ed. New York 2006. b) Kocienski, P. J. *Protecting groups*, 3<sup>a</sup> Ed. Thieme-Verlag, Stuttgart 2005.

<sup>48</sup> Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126.

<sup>49</sup> a) Stahl, G. L.; Walter, R.; Smith, C. W.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2286. b) Hewawasam, P.; Fan, W.; Ding, M.; Flint, K.; Cook, D.; Goggins, G. D.; Myers, R. A.; Gribkoff, V. K.; Boissard, C. G.; Dworetzky, S. I.; Starrett, J. E.; Lodge, N. J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2819.

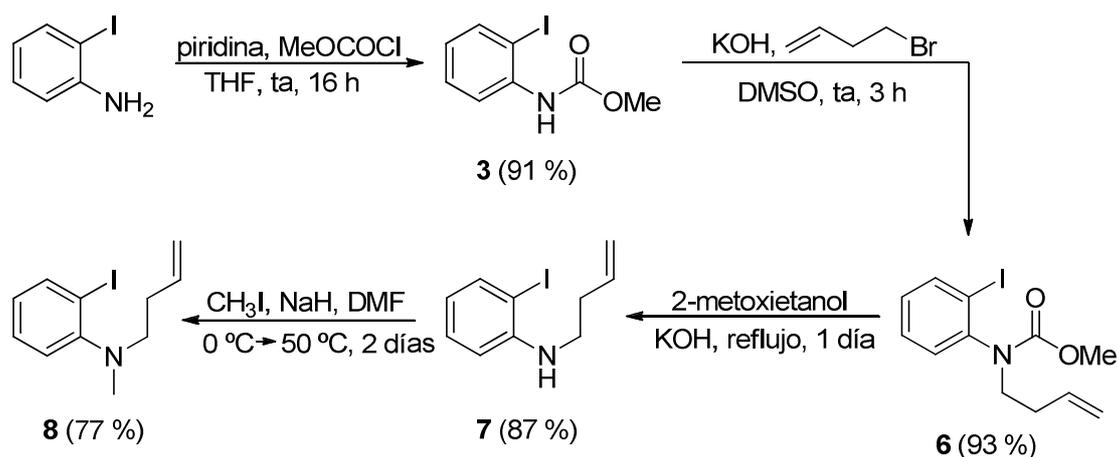
Teniendo en cuenta los problemas encontrados a la hora de llevar a cabo la desprotección, se decidió cambiar el grupo protector eligiendo esta vez el grupo metoxicarbonilo. Así, se llevó a cabo la protección de la *o*-yodoanilina empleando cloroformiato de metilo en THF a temperatura ambiente, obteniéndose la *N*-metoxicarbonil-*o*-yodoanilina **3** con excelente rendimiento (Esquema 2.38). Posteriormente, se llevó a cabo la metilación del carbamato **3** según las condiciones descritas para el carbamato **1**, obteniéndose la *N*-metil-*N*-metoxicarbonil-*o*-yodoanilina **4** con buen rendimiento. A continuación, se llevó a cabo la desprotección del grupo metoxicarbonilo, obteniéndose la *N*-metil-*o*-yodoanilina (**5**) con rendimiento moderado. Una vez superado el problema de desprotección, se prosiguió con la *N*-alquilación con el correspondiente haluro de 3-butenilo. Desafortunadamente, a pesar de que se ensayaron diferentes condiciones experimentales, en todos los casos se recuperó el producto de partida inalterado (Esquema 2.38).



Condiciones: a) KOH, DMSO, ta, 48 h. b) LDA, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  ta, 3 h.

Esquema 2.38

Llegados a este punto, se decidió modificar una vez más la ruta sintética con el fin de obtener la *o*-yodoanilina *N,N*-dialquilada **8**. Para ello, tras proteger el grupo amino mediante la transformación en el carbamato **3**, se llevó a cabo la *N*-alquilación con bromuro de 3-butenilo, previa desprotonación del grupo amino. Así, se obtuvo la *N*-(3-butenil)-*N*-metoxicarbonil-*o*-yodoanilina **6** con un rendimiento excelente (Esquema 2.39). El siguiente paso a seguir era la desprotección del grupo amino, obteniéndose así la *N*-(3-butenil)-*o*-yodoanilina **7** también con excelente rendimiento. Finalmente, se llevó a cabo la metilación de la amina **7** con MeI, obteniéndose la *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**8**) con buen rendimiento (Esquema 2.39).

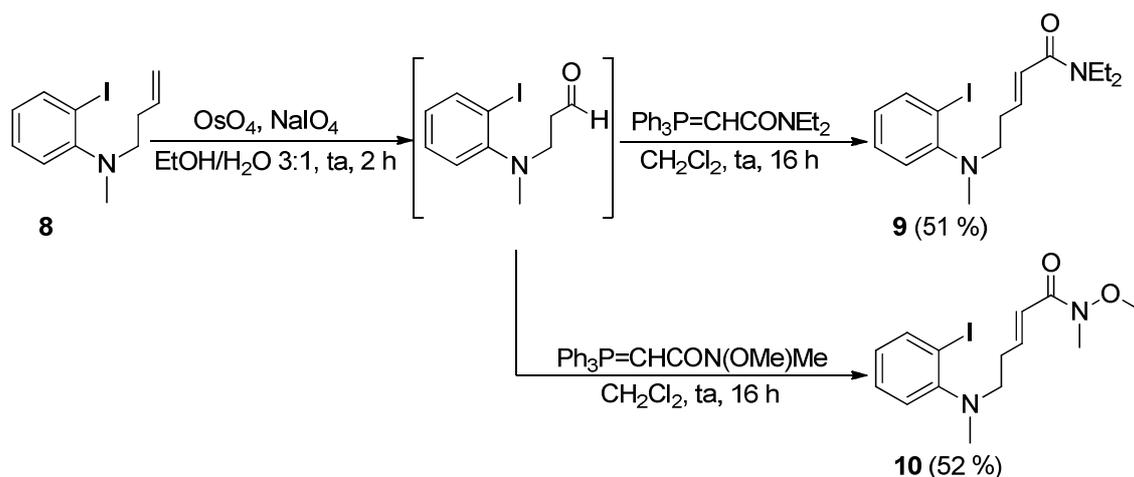


Esquema 2.39

A continuación, se llevó a cabo la síntesis de las *o*-yodoanilinas **9** y **10** con grupos aceptores de electrones en el alqueno, mediante una secuencia que implicaba ruptura oxidativa del doble enlace de la amina **8** con OsO<sub>4</sub>,<sup>50</sup> seguida de reacción de Wittig.

<sup>50</sup> Para algunos ejemplos representativos del uso de OsO<sub>4</sub>, véanse: a) VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973. b) Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187. c) Clive, D. L. J.; Bo, Y.; Selvakumar, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3277. d) Iikubo, K.; Ishikawa, Y.; Ando, N.; Umezawa, K.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 291. e) Belotti, M.; Andreatta, G.; Pradaux, F.; BouzBouz, S.;

Para ello, en ambos casos, se disolvió la amina **8** en una mezcla de disolventes EtOH/H<sub>2</sub>O 3:1 y se añadió OsO<sub>4</sub> y NaIO<sub>4</sub>. Al cabo de 2 horas, se comprobó que había tenido lugar la formación del aldehído correspondiente mediante la extracción de una alícuota y realización de un espectro de RMN-<sup>1</sup>H [9.69 ppm (t, *J* = 1.9 Hz, 1H)]. Aún así, este aldehído no pudo aislarse ni caracterizarse completamente debido a su inestabilidad, ya que se oxidaba rápidamente. Por ello, se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción de Wittig,<sup>51</sup> sin purificación adicional. Así, se hizo reaccionar al aldehído recién preparado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, con el iluro de fósforo Ph<sub>3</sub>P=CHCONEt<sub>2</sub>, sintetizado previamente, o el Ph<sub>3</sub>P=CHCON(OMe)Me comercial, obteniéndose ambas anilinas con rendimientos globales moderados (Esquema 2.40).

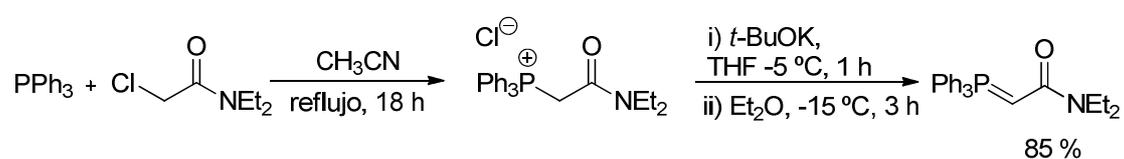


Esquema 2.40

Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3613. f) Vanheusden, V.; Busson, R.; Herdewijn, P.; Van Calenbergh, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4446. g) Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217.

<sup>51</sup> Para algunos ejemplos representativos de esta metodología, véanse: a) Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5910. b) Mori, M.; Uozumi, Y.; Kimura, M.; Ban, Y. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3793. c) Pietrusiewicz, K. M.; Monkiewicz, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *6*, 739. d) Suh, H.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 470. e) Pérez, I.; Liu, S. -G.; Martin, N.; Echegoyen, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3796. f) Chandrasekhar, M.; Chnadra, K. L.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2773.

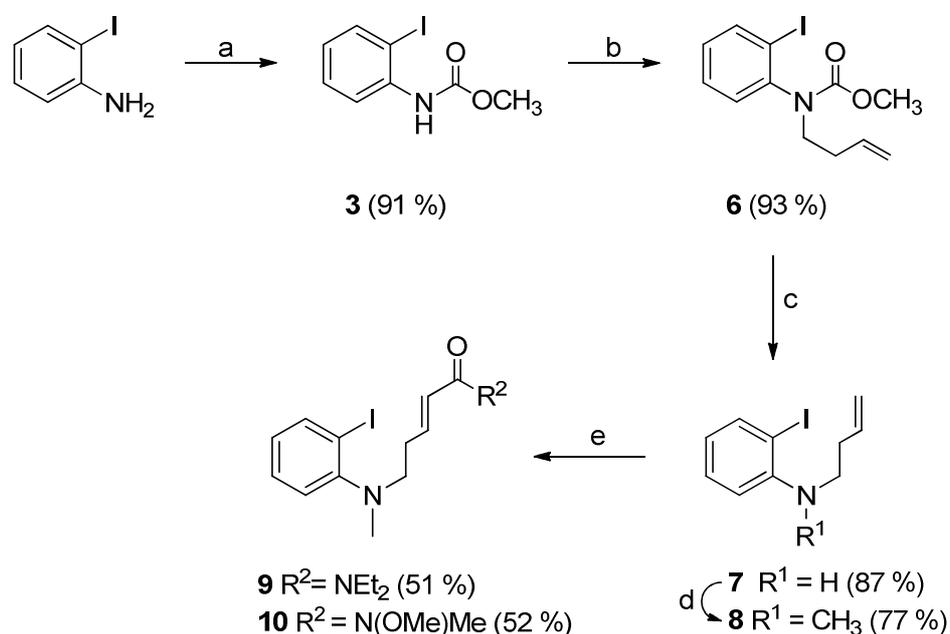
Como ya se ha indicado, tuvo que sintetizarse el iluro de fósforo  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCONEt}_2$  previamente, ya que éste no era comercial, siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía (Esquema 2.41).<sup>52</sup> Posteriormente, éste tuvo que almacenarse a baja temperatura bajo atmósfera inerte para evitar su descomposición.



Esquema 2.41

Finalmente, a modo de resumen, en el esquema 2.42 se muestra la ruta sintética completa llevada a cabo en la preparación de los sustratos y las condiciones de cada reacción optimizadas. Así, se consiguió obtener las *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituidas **8**, **9** y **10** con unos rendimientos globales de moderados a buenos.

<sup>52</sup> Cardillo, G.; Gentilucci, L.; De Matteis, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5957.



**Reactivos y condiciones:** **a)** CH<sub>3</sub>OCOCl, piridina, THF, ta, 16 h. **b)** CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, KOH, DMSO, ta, 3 h. **c)** KOH, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, reflujo, 1 día. **d)** CH<sub>3</sub>I, NaH, DMF, Ar, 0 °C → 50 °C, 2 días. **e)** i) OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O, ta, 2 h. ii) Ph<sub>3</sub>P=CHCONEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 16 h (**9**) o bien, ii) Ph<sub>3</sub>P=CHCON(OMe)Me, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 16 h (**10**).

Esquema 2.42

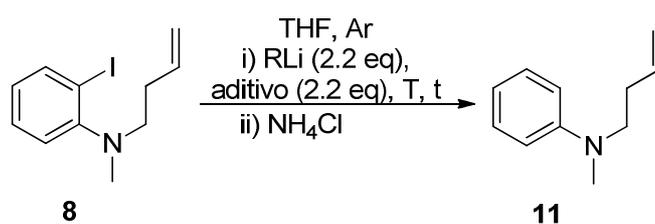
### 2.3.1.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituidas.

En primer lugar, se comenzó con el estudio de la ciclación Parham de las *N*-metil-*o*-yodoanilinas alquenilsustituidas **8**, **9** y **10** con objeto de sintetizar tetrahydroquinolinas 4-sustituidas. Para ello, se utilizarían las condiciones habituales para este tipo de carbolitiaciones intramoleculares, consistentes en la adición de un compuesto organolítico (*n*-BuLi y *t*-BuLi), a baja temperatura (de -105 °C a -40 °C) y bajo una atmósfera de argón, para formar el correspondiente aril-litio que,

posteriormente reaccione con el doble enlace interno presente en la molécula proporcionando un producto ciclado.

2.3.1.2.1. Ensayos de carbolitiación intramolecular sobre la *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**8**).

Se realizaron múltiples ensayos de carbolitiación sobre la amina **8**, modificando variables como el reactivo organolítico (*n*-BuLi y *t*-BuLi), la presencia de aditivos (TMEDA) y la temperatura (de  $-78$  °C hasta temperatura ambiente). Sin embargo, en todos los casos se obtuvo únicamente el producto desyodado **11** (Esquema 2.43). En vista de estos resultados, se dedujo que el intercambio yodo-litio se llevó a cabo eficazmente formándose el aril-litio correspondiente a baja temperatura. Por el contrario, la ciclación intramolecular no se producía probablemente debido a la baja electrofilia de la olefina. Por lo tanto, el aril-litio formado se protonaba al añadir una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  para parar la reacción, aislándose en todos casos la anilina desyodada.



Esquema 2.43

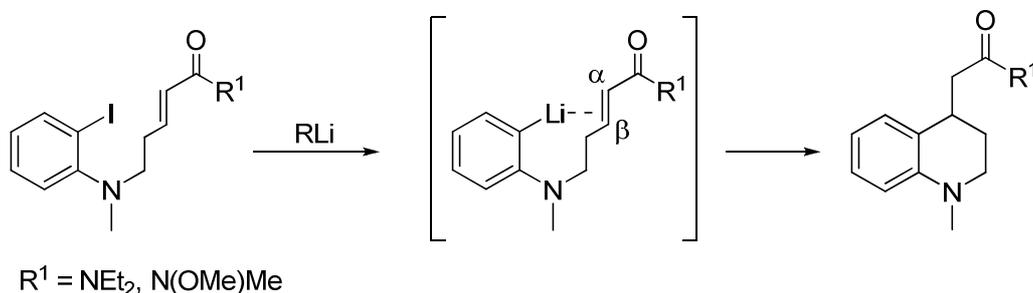
Tabla 2.1. Ensayos de carbolitiación intramolecular de la *o*-yodoanilina **8**

#	RLi	Aditivo	T (°C)	t (h)	Rdto. (%) <b>11</b>
1	<i>n</i> -BuLi	-	-78	4	89
2	<i>n</i> -BuLi	-	-78 → -40	4	84
3	<i>n</i> -BuLi	-	-78 → ta	16	88
4	<i>n</i> -BuLi	TMEDA	-78	16	90
5	<i>t</i> -BuLi	-	-78	4	83
6	<i>t</i> -BuLi	-	-78 → -40	4	72
7	<i>t</i> -BuLi	TMEDA	-78	16	73

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestro grupo de investigación para compuestos de estructura similar, que presentan un alqueno terminal como electrófilo interno.<sup>46</sup> Probablemente, esto es debido a que la ciclación 6-*exo* es un proceso menos favorable que la 5-*exo*. Como se ha indicado en la introducción, apenas existen referencias bibliográficas de este tipo de carbolitiaciones intramoleculares para la construcción de anillos de 6 miembros, y los ejemplos descritos utilizan alquenos sustituidos (véase apartado 2.2.2, Esquema 2.21).<sup>36</sup>

#### 2.3.1.2.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular sobre *o*-yodoanilinas *N*-alquensustituidas activadas con grupos atractores de electrones.

En vista de estos resultados, se comenzó el estudio de la reacción de carbolitiación intramolecular tipo Parham sobre las amidas **9** y **10** en las que se preveía que el doble enlace activado por la presencia del grupo carbamoilo facilitaría la adición del aril-litio en posición  $\beta$  del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado y, por tanto, el proceso de ciclación 6-*exo*-trig (Esquema 2.44).



Esquema 2.44

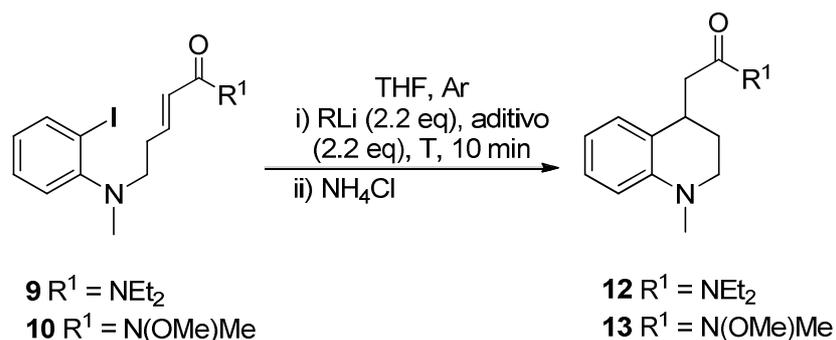
En este caso, la reacción de carbolitiación podría clasificarse como una reacción de adición conjugada<sup>53</sup> de un compuesto organometálico, en concreto un aril-litio, sobre una amida  $\alpha,\beta$ -insaturada como aceptor de Michael. Cabe destacar que, las amidas presentan una menor reactividad como electrófilos en los procesos de adición conjugada, en comparación con los ésteres o las cetonas. Esto es debido al carácter dador de electrones del átomo de nitrógeno, el cual entra en conjugación con el sistema insaturado disminuyendo así la electrofilia del doble enlace. Por este motivo existe relativamente un menor número de ejemplos de reacciones de adición conjugada de compuestos de aril-litio sobre amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, tanto en versión inter como intramolecular. Sin embargo, tal como ha quedado patente en la introducción de este capítulo, la inserción de grupos aceptores en los alquenos, incluso los grupos *N,N*-

<sup>53</sup> Para algunas revisiones sobre diferentes tipos de reacciones de adición conjugada, véanse: a) Fürstner, A.; Dierkes, T.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286. b) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771. c) Leonard, J.; Díez-Barra, E.; Merino, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051. d) Fleming, F. F.; Wang, Q. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035. e) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829. f) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033. g) Iguchi, M. Yamada, K.; Tomioka, K. en *Topics in Organometallic Chemistry*, Hodgson, D. M.; Brown, J. M.; Fürstner, A.; Hofmann, P.; van Koten, G.; Reetz, M.; Dixneuf, P.; Hegedus, L. S.; Knochel, P.; Murai, S., Eds., Springer-Verlag: Berlin, 2003, vol. 5, p. 37. h) Nguyen, B. N.; Hii, K. K.; Szymanski, W.; Janssen, D. B. en *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis*, vol. 1, De Vries, J. G.; Molander, G. A.; Evans, P. A. Eds. Thieme, Stuttgart, 2011, p.571. i) Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L.; Reyes, E. *Organocatalytic enantioselective conjugate addition reactions: a powerful tool for the stereocontrolled synthesis of complex molecules*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2011, p. 354.

dialquilcarbamoilo, permite llevar a cabo con éxito reacciones de carbolitiación intramolecular.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio de la reacción de carbolitiación intramolecular mediante intercambio litio-yodo sobre las *o*-yodoanilinas **9** y **10** (Esquema 2.45, Tabla 2.2). Este estudio comenzó sobre la amida **9** empleando los reactivos organolíticos habituales, *n*-BuLi y *t*-BuLi, y evaluando la influencia de la adición de un aditivo coordinante, como el TMEDA, obteniéndose en todos los casos la correspondiente tetrahydroquinolina **12**.

El uso de un aditivo coordinante, como el TMEDA, hace que el rendimiento de la reacción aumente, ya que se produce la coordinación de dicho aditivo con el aril-litio favoreciendo la ciclación y evitando, en parte, reacciones paralelas de adición (Tabla 2.2, entradas 2 y 4). Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos por otros autores en los que, aunque la carbolitiación tiene lugar sin TMEDA, la adición de ésta es el procedimiento más indicado.<sup>14</sup>



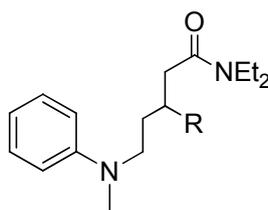
Esquema 2.45

Tabla 2.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular de las *o*-yodoanilinas **9** y **10**

#	R <sup>1</sup>	RLi	Aditivo	T (°C)	Rdto. (%)	
					12	13
1	NEt <sub>2</sub>	<i>n</i> -BuLi	-	-105	70 <sup>a</sup>	-
2	NEt <sub>2</sub>	<i>n</i> -BuLi	TMEDA	-105	78 <sup>a</sup>	-
3	NEt <sub>2</sub>	<i>t</i> -BuLi	-	-105	55 <sup>a</sup>	-
4	NEt <sub>2</sub>	<i>t</i> -BuLi	TMEDA	-105	61 <sup>a</sup>	-
5	NEt <sub>2</sub>	MesLi	-	-78	85	-
6	N(OMe)Me	<i>n</i> -BuLi	-	-78	-	50
7	N(OMe)Me	<i>n</i> -BuLi	TMEDA	-78	-	53
8	N(OMe)Me	<i>t</i> -BuLi	-	-78	-	40
9	N(OMe)Me	<i>t</i> -BuLi	TMEDA	-78	-	45
10	N(OMe)Me	MesLi	-	-78	-	71

a) Se detectó, por RMN-<sup>1</sup>H la formación de productos de adición conjugada del organolítico al alqueno (5-10%)

Desafortunadamente, en todos casos se detectó por RMN-<sup>1</sup>H la presencia, en el crudo de reacción, de productos de adición conjugada del reactivo organolítico al doble enlace (Figura 2.1), lo que en algunos casos disminuía considerablemente el rendimiento de la reacción.



R = *n*-Bu, *t*-Bu

Figura 2.1

Por este motivo, se decidió emplear un reactivo organolítico voluminoso y poco nucleófilo, como el MesLi.<sup>54</sup> Así, nuestro grupo ha demostrado que el proceso de carbolitiación intramolecular se ve favorecido al evitar reacciones paralelas de adición.<sup>37</sup> Este reactivo debe prepararse *in situ* en el momento de realizar la reacción, ya que no es lo bastante estable para almacenarlo, por tratamiento de una disolución de 2-bromomesitileno, en THF anhidro bajo atmósfera inerte, con *t*-BuLi a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>55</sup> Así, el tratamiento de la anilina **9** con MesLi condujo a la tetrahydroquinolina **12** con buen rendimiento (Tabla 2.2, entrada 5).

A continuación, se estudió la reacción de carbolitiación intramolecular tipo Parham sobre la amida **10**, en la que el electrófilo interno es una amida de Weinreb  $\alpha,\beta$ -insaturada. Ya desde su primera descripción por Weinreb,<sup>56</sup> las *N*-metil-*N*-metoxiamidas han sido ampliamente utilizadas en síntesis de cetonas mediante reacción intermolecular con organolíticos o reactivos de Grignard. La característica particular de estas amidas frente a otras es su capacidad de estabilizar el intermedio organolítico generado en el medio por la formación de quelatos. En la bibliografía se recogen algunos ejemplos interesantes, algunos de ellos de nuestro grupo de investigación, sobre el empleo de la amida de Weinreb como electrófilo interno en ciclaciones tipo Parham, para la síntesis de cetonas.<sup>57</sup> En nuestro caso, se trataba de comprobar si este grupo podía mejorar el proceso de carbolitiación estabilizando de manera más eficaz el alquil-litio resultante. Así, se llevaron a cabo experimentos similares a los anteriormente

<sup>54</sup> Véase, como ejemplo representativo de utilización de MesLi como una alternativa al LDA: Kondo, Y.; Asai, M.; Miura, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 13.

<sup>55</sup> a) Rathman, T. L.; Woltermann, C. J. *PharmaChem.* **2003**, 2, 6. b) Seebach, D.; Neumann, H. *Chem. Ber.* **1974**, 107, 847. c) Yoshifuji, M.; Nakamura, T.; Inamoto, N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6325.

<sup>56</sup> Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

<sup>57</sup> a) Selnick, H. G.; Radzillowski, E. M.; Ponticello, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 721. b) Aidhen, I. S.; Ahuja, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5431. c) Pearson, N. D.; Broom, N. J. P.; O'Hanlon, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3771. d) Ruiz, J.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1115. e) Ruiz, J.; Ardeo, A.; Ignacio, R.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3311. f) Ruiz, J.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6182.

explicados para la amida **9** (Tabla 2.2, entradas 6-10). Sin embargo, en este caso se obtuvieron peores resultados, debido a la dificultad en la purificación de la tetrahydroquinolina **13**. De igual modo, a pesar de que se observaron en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción diversos productos secundarios de adición conjugada del reactivo organolítico, no fue posible llevar a cabo su aislamiento ni caracterización. Finalmente, una vez más el mejor resultado se obtuvo empleando MesLi como reactivo organolítico (Tabla 2.2, entrada 10).

La determinación estructural de las tetrahydroquinolinas **12** y **13** se llevó a cabo mediante técnicas de espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C, requiriendo el empleo de experimentos mono y bidimensionales. En la tabla 2.3 se muestran las señales más características y comunes de RMN-<sup>1</sup>H de las tetrahydroquinolinas **12** y **13**, que se emplearon para elucidar su estructura, destacando los protones en  $\alpha$  al grupo carbamoilo, que en el caso de R = CONEt<sub>2</sub> (**12**) aparecen como dos dobletes de dobletes bien diferenciados.

Tabla 2.3. Selección de datos espectroscópicos de RMN-<sup>1</sup>H de las tetrahydroquinolinas **12** y **13**.

	$\delta$ <sup>1</sup> H (ppm), Mult. (J, Hz)			
	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> COR <sup>1</sup>
<b>12</b>	3.16–3.22, m	1.86–2.12, m	3.43–3.49, m	2.50, dd (15.1, 9.3) 2.60, dd (15.1, 5.3)
<b>13</b>	3.16–3.19, m 3.30, td (11.2, 3.7)	1.84–2.12, m	3.39–3.44, m	2.66–2.78, m

En cuanto a los espectros de RMN-<sup>13</sup>C de ambos compuestos, en la figura 2.2 se muestran los desplazamientos químicos de cada uno de los carbonos.

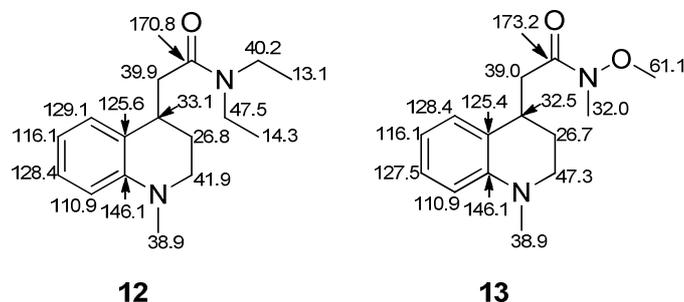
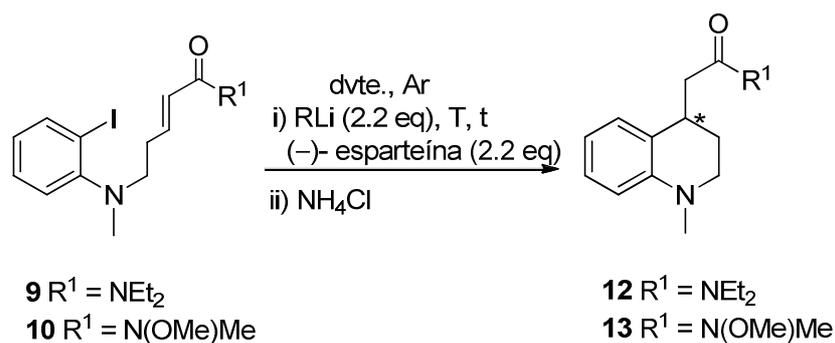


Figura 2.2

2.3.1.2.3. Reacciones de carbolitiación intramolecular enantioselectivas sobre o-yodoanilinas *N*-alquenilsustituídas activadas con grupos atractores de electrones.

Una vez puesta a punto la reacción de carbolitiación intramolecular tipo Parham en versión racémica, se llevó a cabo el proceso en presencia del ligando quiral bidentado (-)-esparteína (Esquema 2.46), con el objeto de estudiar la posibilidad de llevar a cabo la reacción de manera enantioselectiva.<sup>58</sup>



Esquema 2.46

<sup>58</sup> Como se ha indicado en la introducción, se han descrito diversos ejemplos de carbolitiación enantioselectiva asistida por (-)-esparteína. Véanse ref. 40 – 46.

Tabla 2.4. Reacciones de carbolitiación de las *o*-yodoanilinas **9** y **10** en presencia de (-)-esparteína

#	Método	R <sup>1</sup>	RLi	T (°C)	Dvte.	t (min)	Rdto.	ee
							(%)	(%)
							12/13 <sup>a</sup>	12/13
1	A	NEt <sub>2</sub>	<i>n</i> -BuLi	-90	tolueno	30	46	10
2	A	NEt <sub>2</sub>	<i>t</i> -BuLi	-90	tolueno	30	49	0
3	A	NEt <sub>2</sub>	<i>n</i> -BuLi	-95	tolueno	10	49	8
4	B	NEt <sub>2</sub>	<i>n</i> -BuLi	-90	tolueno	30	43	0
5	B	NEt <sub>2</sub>	<i>t</i> -BuLi	-90	tolueno	30	48	6
6	C	NEt <sub>2</sub>	<i>n</i> -BuLi	-90	tolueno	30	44	0
7	C	NEt <sub>2</sub>	<i>t</i> -BuLi	-90	tolueno	30	45	4
8	D	NEt <sub>2</sub>	<i>n</i> -BuLi	-78/-40	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> /Et <sub>2</sub> O	90	47	8
9	D	NEt <sub>2</sub>	<i>t</i> -BuLi	-78/-40	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> /Et <sub>2</sub> O	90	52	0
10	A	N(OMe)Me	<i>n</i> -BuLi	-90	tolueno	30	41	6
11	A	N(OMe)Me	<i>t</i> -BuLi	-90	tolueno	30	42	2
12	A	N(OMe)Me	<i>n</i> -BuLi	-95	tolueno	10	33	28
13	B	N(OMe)Me	<i>n</i> -BuLi	-90	tolueno	30	47	8
14	B	N(OMe)Me	<i>t</i> -BuLi	-90	tolueno	30	48	4
15	C	N(OMe)Me	<i>n</i> -BuLi	-90	tolueno	30	40	2
16	C	N(OMe)Me	<i>t</i> -BuLi	-90	tolueno	30	43	4
17	D	N(OMe)Me	<i>n</i> -BuLi	-78/-40	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> /Et <sub>2</sub> O	90	0	-
18	D	N(OMe)Me	<i>t</i> -BuLi	-78/-40	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> /Et <sub>2</sub> O	90	0	-

a) Se observó la formación de diversos productos secundarios que no pudieron ser aislados.

Así, se estudió la reacción mediante cuatro procedimientos experimentales diferentes, en función del orden de adición del reactivo organolítico y el ligando. Los procedimientos A – C se llevaron a cabo en tolueno, disolvente no coordinante, que posibilita la coordinación de la (-)-esparteína con el organolítico. Por otro lado, el

procedimiento D se llevó a cabo en una mezcla de disolventes  $C_5H_{12}/Et_2O$  (9:1), siendo el componente mayoritario un hidrocarburo, para que disminuya el grado de disociación del reactivo organolítico. En la tabla 2.4 se muestra una selección de los ensayos realizados y los resultados obtenidos en los mismos.

El primer método (**A**), basado en el trabajo de Groth,<sup>42</sup> consiste en adicionar (-)-esparteína sobre una disolución del alquil-litio a baja temperatura, o viceversa, y mantenerlo bajo agitación durante 30 minutos, tras lo cual se adicionó vía cánula una disolución del sustrato. 30 minutos después de la adición se paró la reacción con una disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  (entradas 1, 2, 3, 10, 11 y 12).

El segundo método (**B**) consiste en adicionar (-)-esparteína sobre una disolución del sustrato a baja temperatura y mantenerlo bajo agitación durante 30 minutos, tras lo cual se adicionó el reactivo organolítico. Después de 30 minutos desde la adición se dió por concluída la reacción (entradas 4, 5, 13 y 14).<sup>43</sup>

El tercer procedimiento experimental (**C**) es una adición inversa al método **A**, para lo cual en primer lugar se coordinan el reactivo organolítico y la (-)-esparteína a baja temperatura durante 30 minutos y posteriormente se adiciona la mezcla de ambos sobre una disolución del sustrato. Tras 30 minutos de agitación se paró la reacción con una disolución saturada de  $NH_4Cl$  (entradas 6, 7, 15 y 16).

El último método (**D**), basado en el trabajo de Bailey y Mealy,<sup>41</sup> consiste en disolver el sustrato en una mezcla de disolventes  $C_5H_{12}/Et_2O$  (9:1), añadir el alquil-litio y agitar a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 10 minutos. Después se adicionó el aditivo (-)-esparteína y la mezcla de reacción se mantuvo 10 minutos más a la misma temperatura. Posteriormente

se aumentó la temperatura hasta  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  y, tras 90 minutos de agitación, se paró la reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$  con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (entradas 8, 9, 17 y 18).

A pesar de los intentos realizados, la reacción no proporcionó buenos resultados. Los rendimientos fueron notablemente inferiores a los obtenidos cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de (-)-esparteína, y los excesos enantioméricos fueron muy pobres, obteniéndose en varios casos mezcla racémica de productos. No se observó tampoco una diferencia significativa según el procedimiento empleado, comparando las entradas 2, 5, 7 y 9 o 10, 13 y 15.

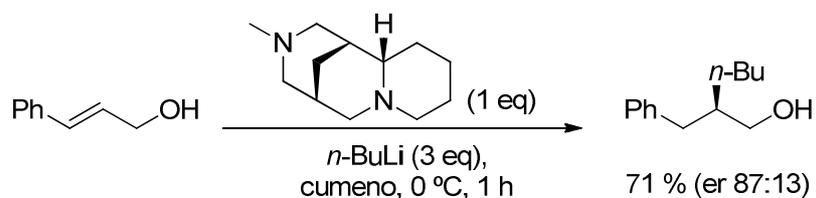
El mejor resultado, en cuanto a enantioselectividad (entrada 12), se obtuvo disminuyendo el tiempo y la temperatura de reacción, aunque esto conlleva un descenso del rendimiento. Por el contrario, en el caso de  $\text{R}^1 = \text{NEt}_2$  no ejerce ninguna influencia el tiempo de reacción (entradas 1 y 3).

En todos los casos, los excesos enantioméricos fueron determinados mediante HPLC en fase quiral empleando una columna Chiracel OJH con un flujo  $0.8\text{ mL/min}$  en una fase móvil constituida por hexano:*i*PrOH (98:2).

Dado que la (-)-esparteína no nos proporcionaba buenos resultados decidimos utilizar otro ligando para coordinarse con el litio. Bailey ha estudiado otras diaminas y aminoácidos en este tipo de reacciones, comprobando que ninguna ofrece mejores resultados (Esquema 2.30).<sup>43</sup> Por ello elegimos la amina bidentada (1*R*,5*S*,11*aS*)-3-metildecahidro-1,5-metanopirido[1,2-*a*][1,5]diazocina, que ha sido utilizada con éxito como sustituta de la (+)-esparteína,<sup>59</sup> tal como se muestra en el esquema 2.47. En este

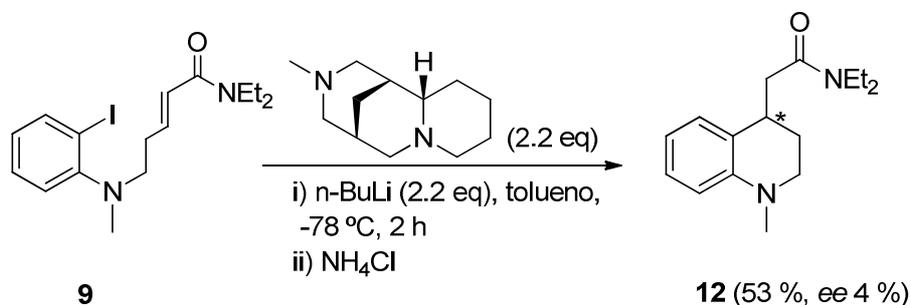
<sup>59</sup> Dearden, M. J.; McGrath, M. J.; O'Brien, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5789.

caso, la carbolitiación intermolecular condujo al enantiómero opuesto al obtenido previamente con la (-)-esparteína.<sup>60</sup>



Esquema 2.47

Sin embargo, cuando se llevó acabo la reacción siguiendo el método **A**, anteriormente explicado, prolongando el tiempo hasta observar (ccf) la total desaparición del producto de partida, no se logró mejorar ni el rendimiento ni en el *ee* (Esquema 2.48). Este resultado desalentador, además de la diferencia económica con la (-)-esparteína, hizo que descartáramos realizar ensayos adicionales con este ligando.



Esquema 2.48

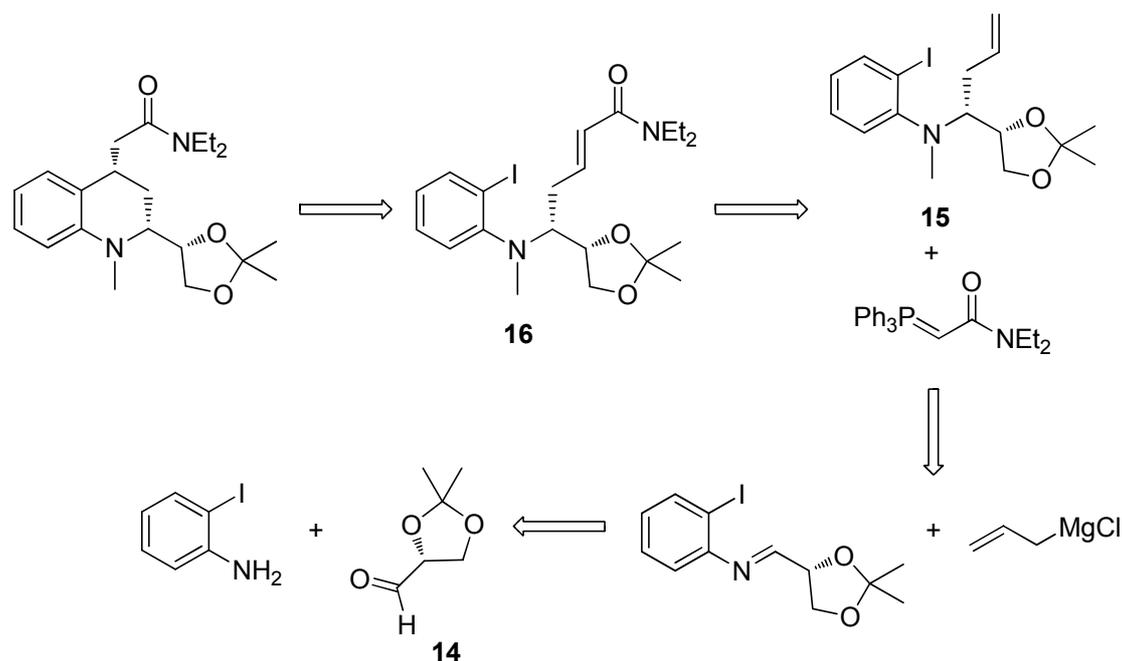
En este contexto, nuestro grupo de investigación había demostrado con *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituidas análogas que, en presencia de un ligando quiral bidentado como la (-)-esparteína, se consigue acceder a tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas enantioméricamente enriquecidas (*ee* 90 – 94 %).<sup>46</sup> Así, cuando se emplea

<sup>60</sup> Norsikian, S.; Marek, I.; Klein, S.; Poisson, J.-F.; Normant, J. F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2055.

como sustrato la correspondiente amida de Weinreb se obtienen excelentes enantioselectividades. Desafortunadamente, en nuestro caso el ligando quiral no es capaz de diferenciar ninguna de las caras del alqueno, quizá porque las *o*-yodoanilinas de partida no presentan en su estructura ningún impedimento estérico que favorezca el ataque por una cara frente a otra.

### **2.3.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham diastereoselectivas. Síntesis de tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas enantioméricamente puras.**

Tal como se ha indicado en el capítulo 1, para llevar a cabo el estudio de la diastereoselectividad de la reacción de carbolitiación intramolecular tipo Parham, se eligieron como precursores *o*-yodoanilinas que presentan un centro estereogénico en  $\alpha$  al átomo de nitrógeno. Así, para la síntesis de las anilinas, se diseñó una ruta retrosintética que partía de *o*-yodoanilina y un aldehído enantioméricamente puro, cuyo centro estereogénico controlara la estereoselectividad del proceso (Esquema 2.49). Por ello, se eligió el (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído y se empleó una secuencia análoga a la ya diseñada en nuestro grupo para la preparación de las *o*-yodoanilinas *N*-alqueniilsustituidas.<sup>46</sup> De esta forma, el centro estereogénico del aldehído controlaría la adición del organometálico a la imina, y el de la amina obtenida controlaría el de la reacción de carbolitiación.



Esquema 2.49

La elección de este aldehído tenía un doble objetivo. Por una parte, permitiría acceder a tetrahydroquinolinas enantioméricamente puras cuya síntesis mediante reacciones de carbolitiación enantioselectivas no estaba dando buenos resultados. Por otro lado, la posición en que se encuentra el aldehído dotaría de una funcionalidad extra a la tetrahydroquinolina formada tras la reacción de carbolitiación. Así, se podría acceder a esqueletos de analogía estructural con una serie de tetrahydroquinolinas 2-sustituidas que presentan actividad farmacológica, como por ejemplo las 2-carboxitetrahydroquinolinas que son antagonistas de la glicina (Figura 2.3).<sup>61</sup>

<sup>61</sup> a) Di Fabio, R.; Capelli, A. M.; Conti, N.; Cugola, A.; Donati, D.; Feriani, A.; Gastaldi, P.; Gaviraghi, G.; Hewkin, G. T.; Micheli, F.; Missio, A.; Mugnaini, M.; Pecunioso, A.; Quaglia, A. M.; Ratti, E.; Rossi, L.; Tedesco, G.; Trist, D. G.; Reggiani, A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 841. b) Di Fabio, R.; Alvaro, G.; Bertani, B.; Giacobbe, S. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 809. c) Di Fabio, R.; Alvaro, G.; Bertani, B.; Donati, D.; Giacobbe, S.; Marchioro, C.; Palma, C.; Lynn, S. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7319.

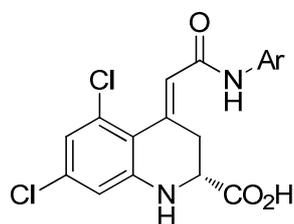
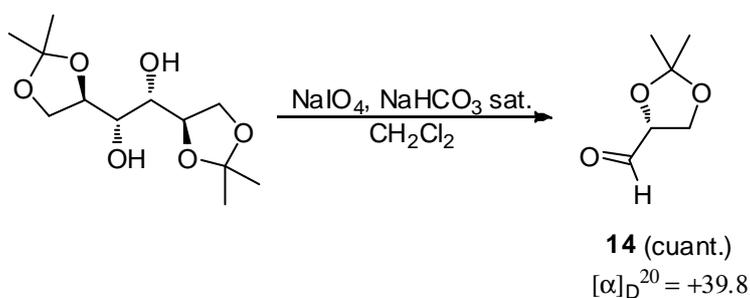


Figura 2.3

2.3.2.1. Síntesis de 5-(*N*-metil-*o*-yodofenilamino)pent-2-enamida (**17**).

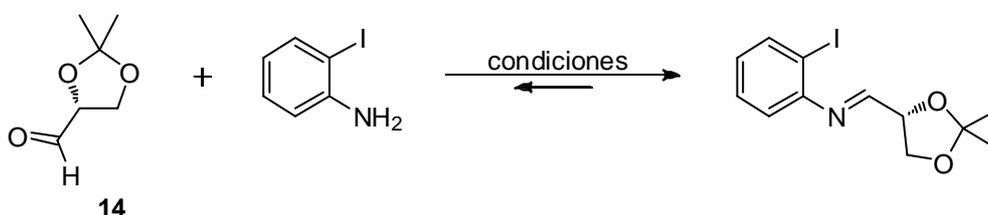
Como se ha indicado, el primer paso de la ruta sintética propuesta requería la síntesis de la correspondiente imina a partir de *o*-yodoanilina y (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído, el cual tuvo que ser previamente preparado *in situ* debido a su inestabilidad. Así, a partir del 1,2,5,6-diisopropiliden-*D*-manitol comercial, mediante una ruptura oxidativa con NaIO<sub>4</sub> se obtuvo el aldehído objetivo con excelente rendimiento (Esquema 2.50).<sup>62</sup>



Esquema 2.50

<sup>62</sup> a) Schmid, C. R.; Bryant, J. D. *Org. Synth.* **1995**, *72*, 6. b) Azzouz, R.; Fruit, C.; Bischoff, L.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1154.

A continuación se estudió la condensación del aldehído **14** con la *o*-yodoanilina. (Esquema 2.51). En la tabla 2.4 se indican las diferentes condiciones de reacción empleadas. Sin embargo, en ningún caso se pudo aislar ni caracterizar la imina, debido a su baja estabilidad. En las mejores condiciones, se obtuvo la imina por condensación de cantidades equimolares del aldehído **14** con *o*-yodoanilina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en presencia de sulfato magnésico anhidro, que se utilizó sin posterior purificación (Tabla 2.4, entrada 3).



Esquema 2.51

Tabla 2.4. Ensayos de formación de la imina.

<b>14</b> (eq)	anilina (eq)	condiciones	T	t (h)
1	1	Et <sub>2</sub> O, MgSO <sub>4</sub> , tamiz molecular de 4Å <sup>63</sup>	reflujo	15 <sup>a</sup>
1	1	tolueno, Dean-Stark	reflujo	2 <sup>b</sup>
1	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MgSO <sub>4</sub>	ta	15
1	1.2	Et <sub>2</sub> O, MgSO <sub>4</sub> <sup>64</sup>	0 °C → ta	15
1	2	H <sub>2</sub> O/1,2-dicloroetano <sup>65</sup>	ta	6

a) Mezcla de aldehído, anilina e imina.

b) Productos de descomposición.

<sup>63</sup> Martínez-Estíbalez, U.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2919.

<sup>64</sup> Cossy, J.; Pévet, I.; Meyer, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2841.

<sup>65</sup> Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Kaluza, Z.; Barakat, K. J.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3603.

Es importante realizar una buena elaboración del crudo de reacción. Se debe tratar con una disolución acuosa diluída de un ácido débil (AcOH al 10%) para arrastrar a la fase acuosa el exceso de anilina. Hay que tener especial cuidado con el ácido empleado, ya que la imina se hidroliza fácilmente en condiciones ácidas fuertes. En ocasiones, si todavía quedan restos de aldehído, bien porque no haya reaccionado totalmente o bien porque se haya hidrolizado parcialmente la imina, se puede tratar la fase orgánica con una disolución acuosa de NaHSO<sub>3</sub>.

La etapa clave en la síntesis de la amina **16** consiste en la adición estereoselectiva de un derivado de alilmagnesio a la imina anterior.

La formación de centros estereogénicos que implican un enlace C-N mediante la adición de nucleófilos a enlaces C=N es un procedimiento ampliamente estudiado, tanto utilizando procesos diastereoselectivos,<sup>66</sup> como enantioselectivos.<sup>67</sup> Los modelos que se han utilizado para explicar o predecir la diastereoselectividad facial están basados en los modelos de adición a compuestos carbonílicos de Cram o Felkin-Anh,<sup>68</sup> aunque en el caso de las iminas el sustituyente del nitrógeno puede jugar también un papel importante.

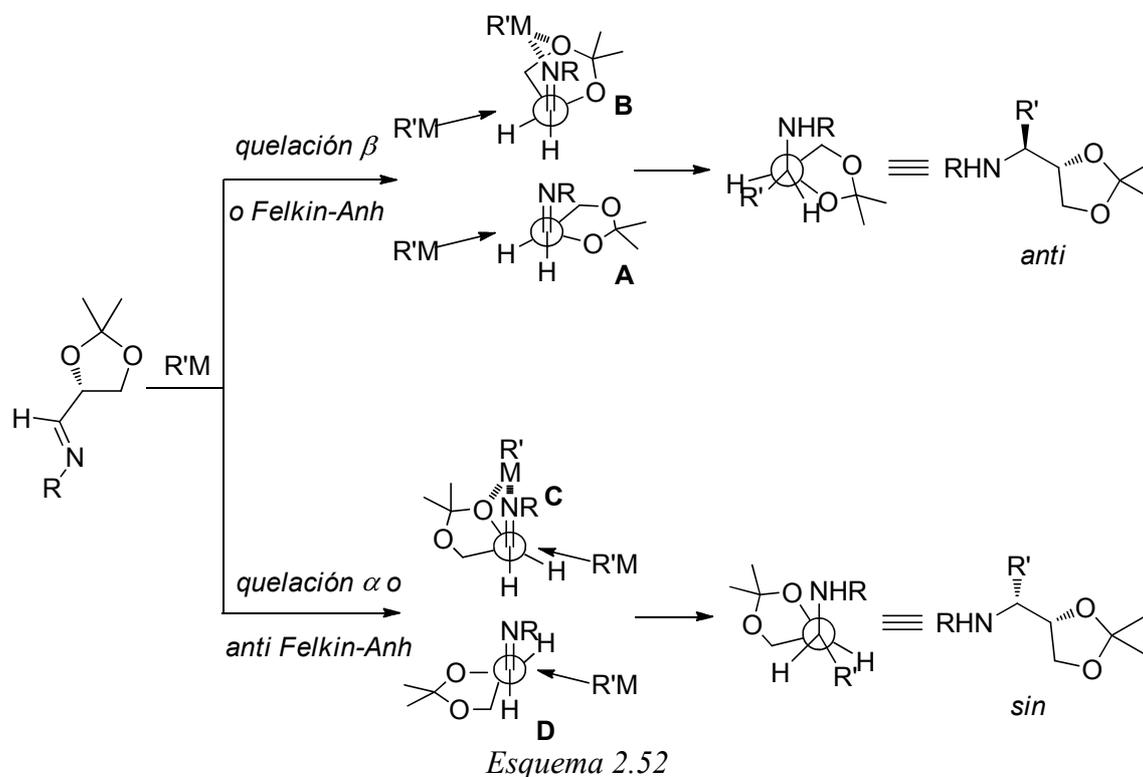
En el caso de las iminas derivadas del (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (**14**) la predicción del curso estereoquímico de la adición del organometálico no es siempre sencillo, ya que depende del reactivo y de las condiciones de reacción empleados. En el esquema 2.52 se muestran los posibles modelos que pueden plantearse para explicar la estereoselectividad.

---

<sup>66</sup> Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407.

<sup>67</sup> a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. b) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626.

<sup>68</sup> Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.

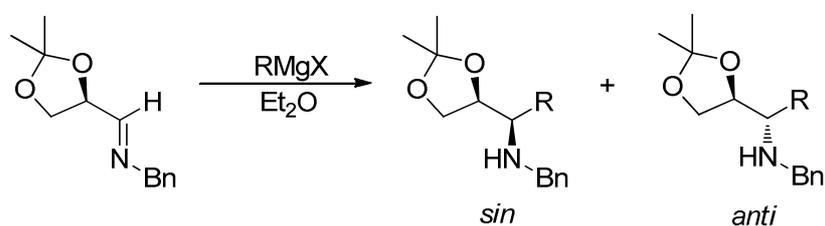


Para reacciones no controladas por quelación se ha utilizado el modelo de Felkin-Anh (Modelo A) para explicar la formación de los diastereoisómeros *anti*. Así mismo, el isómero *anti* se obtendría también a través de la formación de un quelato de 6 miembros con el átomo de oxígeno en posición  $\beta$  (Modelo B).

Por otra parte, la formación del isómero *sin* puede atribuirse a la formación de un quelato de 5 miembros con el átomo de oxígeno en posición  $\alpha$  (Modelo C). Así mismo, la formación del isómero *sin* puede explicarse a través de una conformación anti Felkin-Anh (Modelo D). En este modelo, el grupo  $\alpha$ -alcoxi se sitúa ortogonal respecto al enlace C=N (como en el modelo A), aunque el grupo alcoximetilo ocupa la posición

*anti* respecto al nitrógeno de la imina, para evitar la interacción estérica con el sustituyente en el átomo de nitrógeno.

Las reacciones de adición a este tipo de iminas se han estudiado en detalle por el grupo del profesor Cativiela.<sup>69</sup> Como se muestra en el esquema 2.53, la diastereoselectividad puede variar en función de la naturaleza del reactivo empleado.<sup>70</sup>



	<i>sin/anti</i>	Ref.
MeMgBr	55:45	69
BnMgCl	>98:2	70c
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> MgBr	70:30	69
PhMgBr	<2:98	70a
CH <sub>2</sub> =CHMgBr	<2:98	70b
BnMgCl, BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	10:90	70d

Esquema 2.53

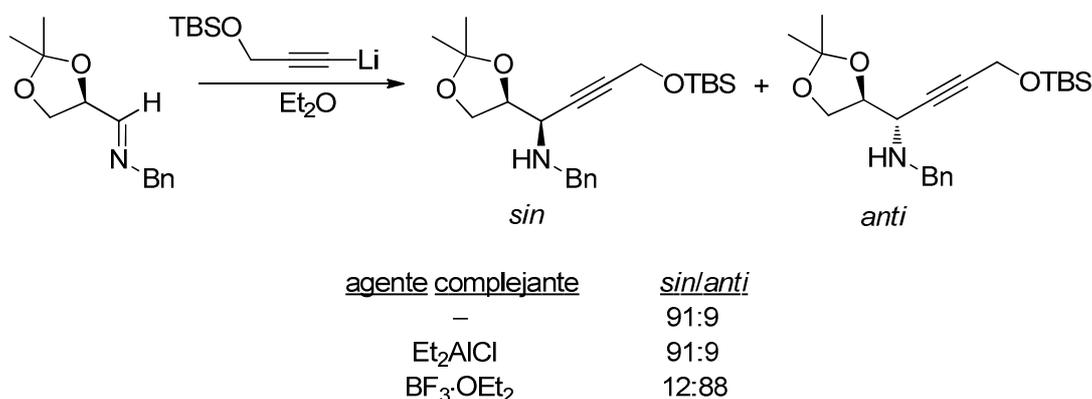
Cuando se utiliza un exceso de un reactivo de Grignard se obtiene mayoritariamente el isómero *sin*, aunque la diastereoselectividad se invierte cuando se usan reactivos de fenil o vinilmagnesio. La formación del isómero *sin* se atribuye a la formación de un quelato en  $\alpha$ , mientras que el isómero *anti* provendría del ataque por la

<sup>69</sup> Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Díez, R.; Gálvez, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2268.

<sup>70</sup> a) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1411. b) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Synthesis* **1997**, 747. c) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 341. d) Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron* **2009**, *20*, 2226.

cara *Si*, a través de un intermedio tipo **A**. Efectivamente, cuando se adiciona BnMgCl en presencia de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> se invierte la estereoselectividad, evitando la formación del quelato en  $\alpha$ . Este mismo efecto se ha observado en la adición de éteres de enol.<sup>71</sup>

De modo análogo transcurre la adición de derivados de alquínil-litio (Esquema 2.54),<sup>72</sup> donde la adición de Et<sub>2</sub>AlCl favorece la formación de un quelato de 5 miembros, mientras que la adición de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> conduce al isómero *anti* (Felkin-Anh), evitando la quelación.



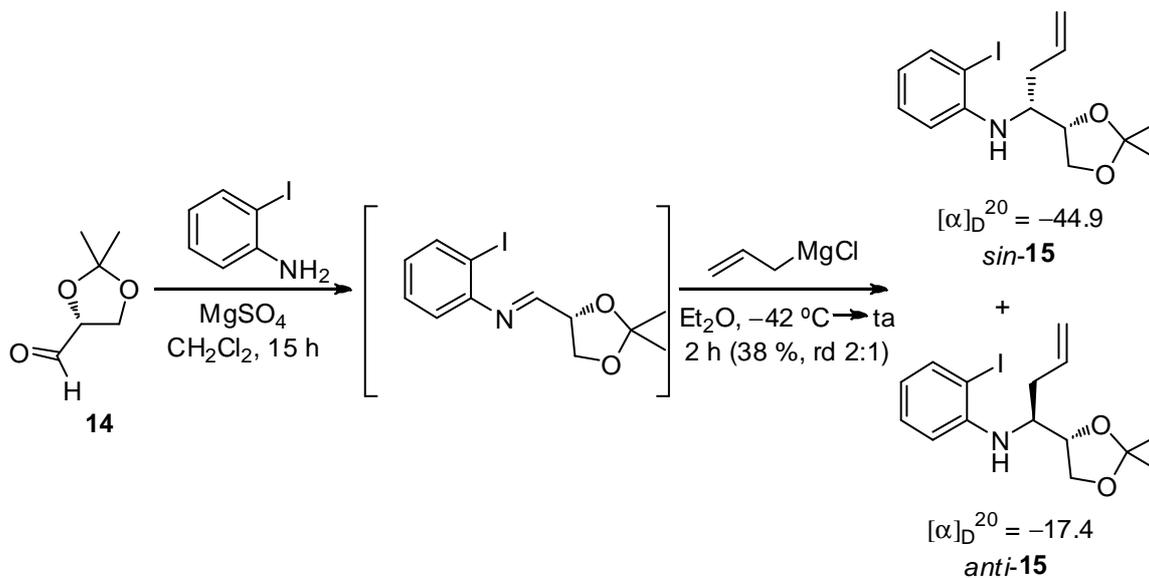
Esquema 2.54

En nuestro caso, se ensayaron diversas condiciones de reacción, empleando tanto bromuro como cloruro de alilmagnesio y disminuyendo la temperatura de reacción hasta –42 °C. Las mejores condiciones para la síntesis de la *o*-yodoanilina monoalquilada **15**, a pesar de no haber conseguido una diastereoselectividad total, se detallan en el esquema 2.55. Así, se obtuvo mayoritariamente el isómero *sin*-**15**, en una relación diastereomérica 2:1, proveniente del ataque por la cara *Re* de la imina a través

<sup>71</sup> a) Harding, K. E.; Southard, J. M. *Tetrahedron* **2005**, *16*, 1845.

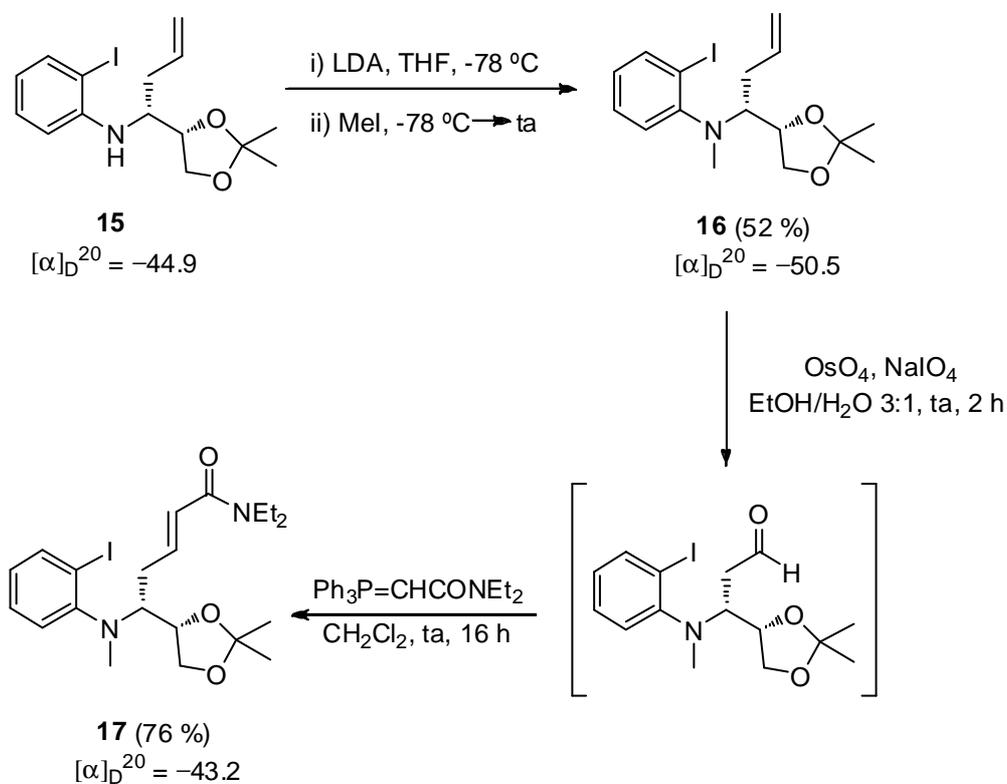
<sup>72</sup> a) Flögel, O.; Amombo, M. G. O.; Reißig, H.-U.; Zahn, G.; Brüdgam, I.; Hartl, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1405. b) Díez, R.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2114.

de un quelato de 5 miembros tipo C. Este resultado es coincidente con el descrito por Catiuela para la bencilimina análoga derivada de **14**.<sup>69</sup> El bajo rendimiento global se atribuye a la dificultad de formación de la imina intermedia.



Esquema 2.55

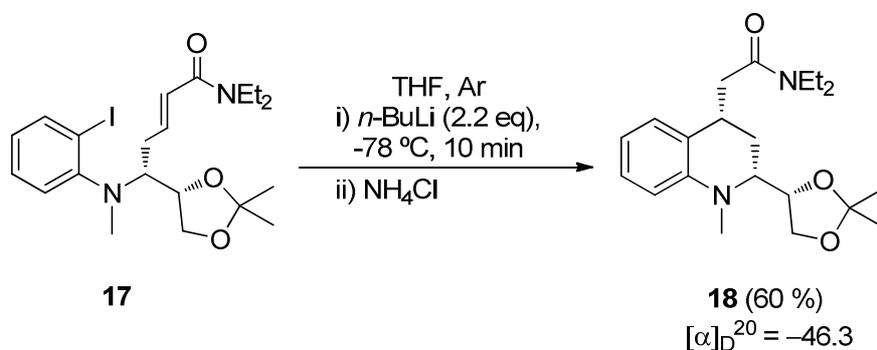
Ambos diastereoisómeros se separaron por métodos cromatográficos y se continuó la síntesis con el isómero *sin-15*, llevando a cabo la protección de la amina mediante metilación, a través de la activación del doble enlace, mediante una secuencia que implica ruptura oxidativa, seguida de reacción de Wittig para obtener la (*R,E*)-5-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]-*N,N*-dietil-5-(*N*-metil-*o*-yodofenilamino)pent-2-enamida (**17**) (Esquema 2.56).



Esquema 2.56

### 2.3.2.2. Reacción de ciclación Parham en la síntesis de la tetrahydroquinolina 2,4-disustituida **18**.

Una vez estudiada a fondo la reacción de ciclación Parham y, llegados a este punto, nuestro mayor interés era poder obtener la tetrahydroquinolina **18** como un único diastereoisómero y definir su estereoquímica. Así, se sometió a la *o*-yodoanilina *N,N*-disustituida **17** a las condiciones habituales de carbolitiación llevándose a cabo la ciclación en un tiempo muy corto de reacción (Esquema 2.57).



Esquema 2.57

La estructura de la tetrahydroquinolina 2,4-disustituida **18** fue determinada mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear. En cuanto al espectro de RMN-<sup>1</sup>H, caben destacar dos dobles dobletes a 2.64 y 2.78 ppm, correspondientes a los protones del CH<sub>2</sub>CONEt<sub>2</sub>; dos multipletes en torno a 3.39 y 3.50 ppm correspondientes a H<sub>2</sub> y H<sub>4</sub>, respectivamente; un triplete a 3.76 ppm que corresponde al protón H<sub>4'A</sub> y un multiplete en torno a 4.07 ppm en el que se encuentran solpadas las señales de los protones H<sub>4'B</sub> y H<sub>5'</sub>. Estas señales se encuentran detalladas en la figura 2.4 y fueron determinadas sin ambigüedad mediante experimentos bidimensionales de correlación <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (COSY) y <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C (HSQCed), mostrándose este último en la figura 2.5.

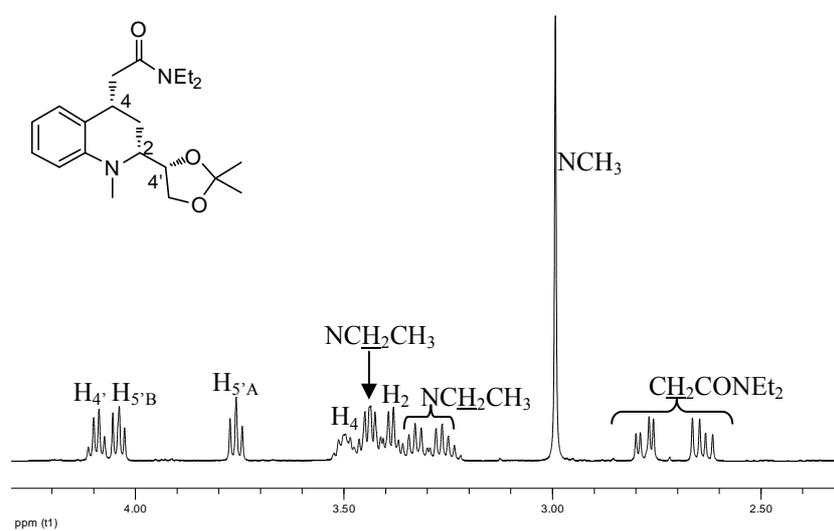


Figura 2.4

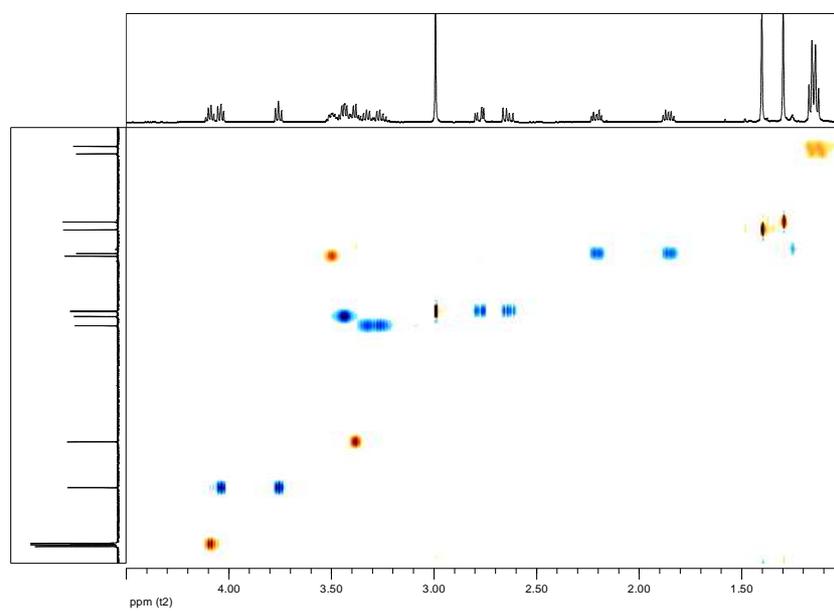


Figura 2.5

Como se muestra en el esquema 2.57, la reacción transcurrió con total diastereoselectividad, obteniéndose la tetrahidroquinolina **18**, con los sustituyentes en posiciones 2 y 4 en posiciones relativas *cis*, que proviene del ataque del aril-litio por la cara *Re* del alqueno, a través de un estado de transición en el que ambos sustituyentes ocuparían posiciones pseudoecuatoriales (Figura 2.6).

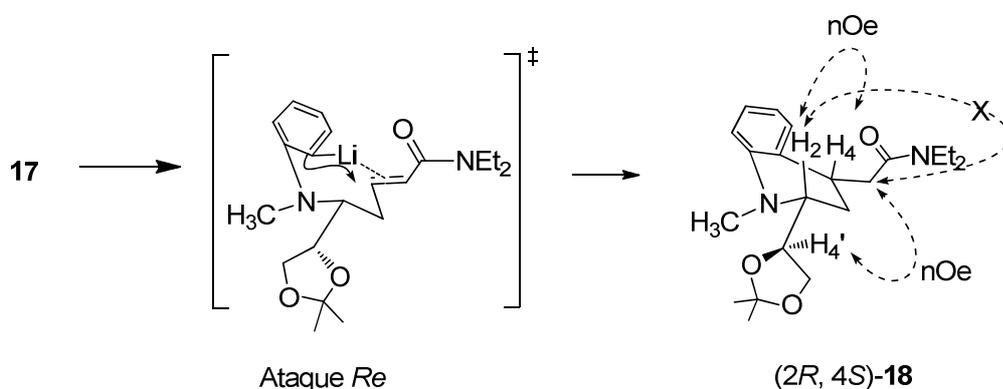


Figura 2.6

La estereoquímica se determinó mediante experimentos NOESY. Los resultados más significativos se muestran en la figura 2.7. Así, la presencia de n.O.e entre H<sub>4'</sub> y los protones metilénicos del sustituyente en posición 4 de la tetrahidroquinolina indican que ambos sustituyentes se encuentran en posición relativa *cis*. La presencia de n.O.e entre H<sub>2</sub> y H<sub>4</sub> es difícil de determinar con claridad, debido a la proximidad de las señales. Sin embargo, no se observa n.O.e entre H<sub>2</sub> y los protones metilénicos del grupo CH<sub>2</sub>CONEt<sub>2</sub>. Por lo tanto, dado que la configuración del C<sub>2</sub> es *R*, la configuración de C<sub>4</sub> se asignó como *S*.

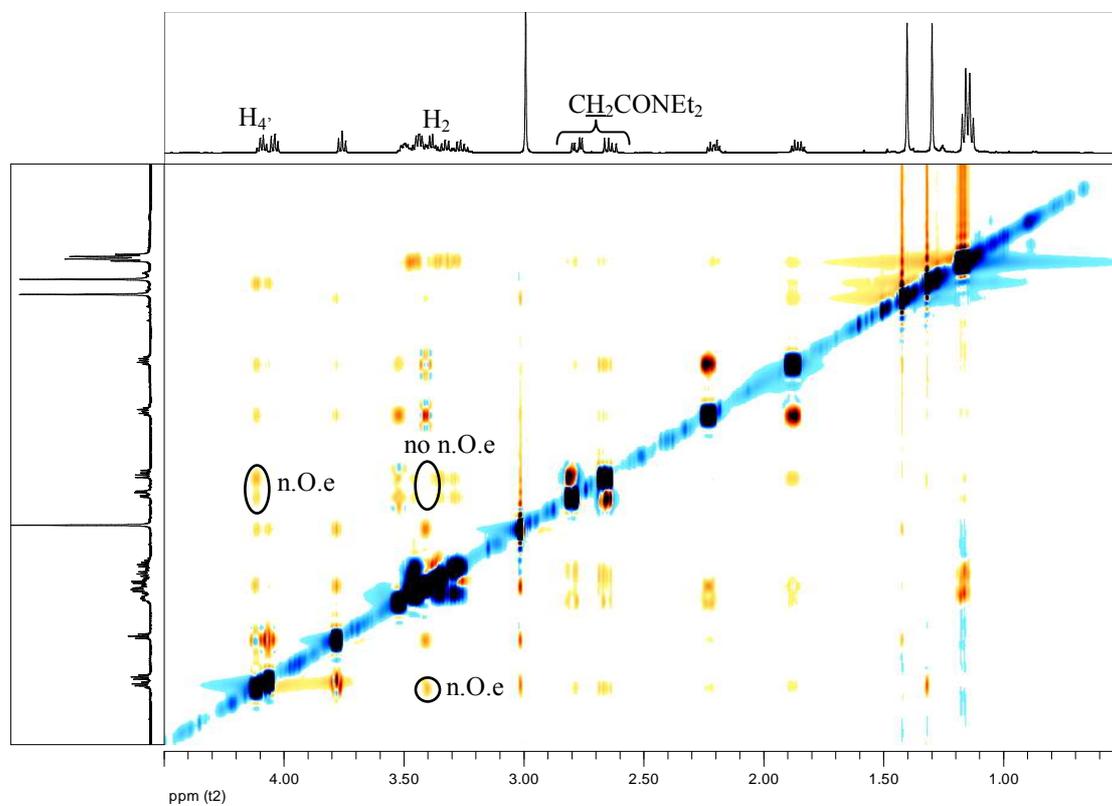
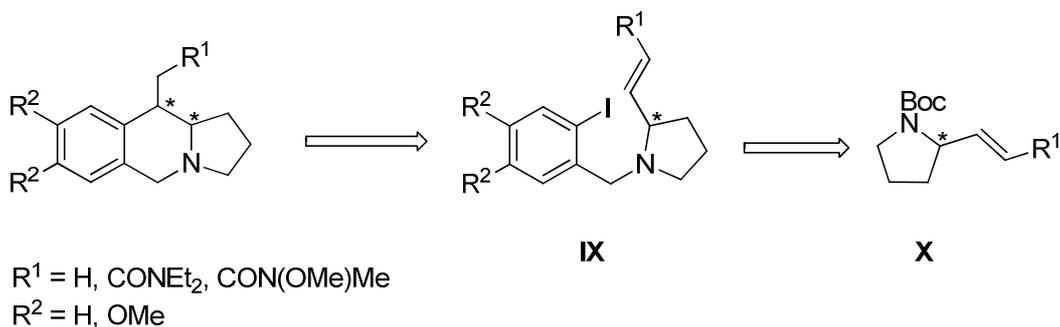


Figura 2.7

En vista de este resultado, se puede concluir que la existencia de un centro estereogénico en  $\alpha$  al nitrógeno de la amina controla de manera eficaz la estereoselectividad de la reacción de carbolitiación intramolecular.

### 2.3.3. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituidas. Síntesis de hexahidropirroloisoquinolinas 10-sustituidas.

A continuación, se pasó a estudiar las reacciones de carbolitiación de *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituidas con el fin de acceder a hexahidropirroloisoquinolinas tanto en su versión racémica, como enantioméricamente enriquecida. Parte de este trabajo se realizó en los laboratorios del departamento de Química Orgánica de la University of Sheffield (UK) durante una estancia predoctoral, bajo la dirección del profesor Iain Coldham, y ha sido publicado recientemente.<sup>73</sup> Para ello se planteó, en primer lugar, el siguiente esquema retrosintético (Esquema 2.58).



Esquema 2.58

De este modo, la ruta sintética comenzaría con la síntesis del derivado de prolina **X**. Posteriormente se llevará a cabo la desprotección y posterior alquilación del grupo amino de la prolina, para obtener el derivado **IX**, precursor de la ciclación.

<sup>73</sup> García-Calvo, O.; Sotomayor, N.; Lete, E.; Coldham, I. *Arkivoc* **2011**, 57.

En primer lugar, durante la estancia pre-doctoral, se pretendía sintetizar el derivado de prolina **X** mediante un acoplamiento de Negishi,<sup>74</sup> en base a los trabajos desarrollados en dicho grupo sobre acoplamiento cruzado de haluros de arilo con reactivos de organozinc, catalizado por paladio.

El grupo de Coldham ha llevado a cabo una exhaustiva investigación sobre procesos de resolución cinética en reacciones de sustitución nucleófila enantioselectivas con *N*-alquil-2-litio-pirrolidinas y *N*-alquil-2-litio-piperidinas.<sup>75</sup> Así mismo, han estudiado las reacciones de carbolitiación intramolecular de  $\alpha$ -amino-organolíticos generados por intercambio litio-estaño para la formación de pirrolidinas y pirrolicidinas.<sup>76</sup> Este procedimiento se ha aplicado también a la síntesis de indolicidinas y pirrolicidinas enantioméricamente puras.<sup>77</sup>

Paralelamente, también han llevado a cabo un estudio de la reacción de Negishi en acoplamientos de bromuros de arilo con especies de organozinc derivadas de la desprotonación de *N*-(*t*-butoxicarbonil)piperidinas (Esquema 2.59).<sup>78</sup>

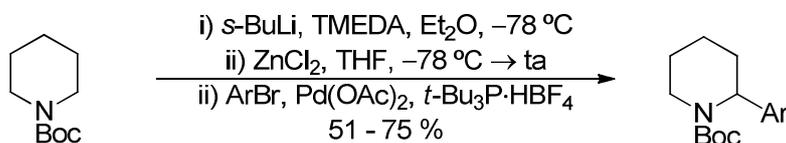
<sup>74</sup> a) Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729. b) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683. c) Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254. d) Okukado, N.; Van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1027.

<sup>75</sup> a) Coldham, I.; Dufour, S.; Haxell, T. F. N.; Howard, S.; Vennall, G. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3887. b) Coldham, I.; Patel, J. J.; Sanchez-Jimenez, G. *Chem. Commun.* **2005**, 3083. c) Coldham, I.; Dufour, S.; Haxell, T. F. N.; Vennall, G. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3205. d) Coldham, I.; Dufour, S.; Haxell, T. F. N.; Patel, J. J.; Sanchez-Jimenez, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10943. e) Coldham, I.; Raimbault, S.; Chovatia, P. T.; Patel, J. J.; Leonori, D.; Sheikh, N. S.; Whittaker, D. T. E. *Chem. Commun.* **2008**, 4174. f) Coldham, I.; Leonori, D.; Beng, T. K.; Gawley, R. E. *Chem. Commun.* **2009**, 5239. g) Beng, T. K.; Yousaf, T. I.; Coldham, I.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6908.

<sup>76</sup> a) Coldham, I.; Hufton, R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12541. b) Coldham, I.; Hufton, R.; Snowden, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5322. c) Coldham, I.; Hufton, R.; Price, K. N.; Rathmell, R. E.; Snowden, D. J.; Vennall, G. P. *Synthesis* **2001**, 1523. d) Coldham, I.; Hufton, R.; Price, K. N.; Rathmell, R. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2111.

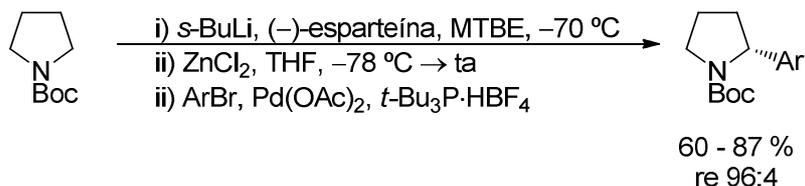
<sup>77</sup> Ashweek, N. J.; Coldham, I.; Snowden, D. J.; Vennall, G. P. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 195.

<sup>78</sup> Coldham, I.; Leonori, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3923.



Esquema 2.59

Por otra parte, otros autores<sup>79</sup> también han llevado a cabo la reacción de  $\alpha$ -arilación enantioselectiva de *N*-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina catalizada por paladio. El empleo del ligando quiral (-)-esparteína en la etapa de desprotonación es imprescindible para la formación de la especie de organozinc enantioméricamente pura. Así, consiguieron acceder a 2-aryl-*N*-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidinas de manera enantioselectiva y con buenos rendimientos (Esquema 2.60).

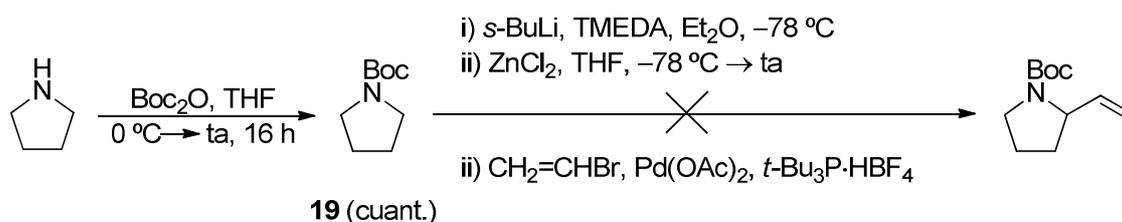


Esquema 2.60

Para comenzar, se ensayó la metodología descrita por Coldham con la *N*-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina (**19**), previamente sintetizada, y bromuro de vinilo en versión racémica. Desafortunadamente, tras numerosos ensayos no se consiguió acceder a la *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-vinilpirrolidina (Esquema 2.61). Por el momento no se dispone de una explicación a este resultado negativo, ya que los resultados con haluros de arilo han

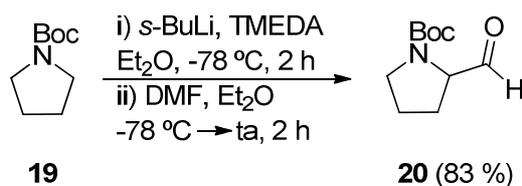
<sup>79</sup> Campos, K. R.; Klapars, A.; Waldman, J. H.; Dormer, P. G.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3538.

sido buenos y, en la bibliografía, se han descrito reacciones de Negishi empleando haluros de alqueno y reactivos de alquinc secundarios.<sup>80</sup>



Esquema 2.61

Llegados a este punto, se decidió optar por otra alternativa para acceder a la *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-vinilpirrolidina, consistente en la desprotonación en  $\alpha$  al grupo amino de la pirrolidina, seguido de reacción con un electrófilo. Esta metodología, basada en el trabajo de Beak,<sup>81</sup> ha sido usada por Coldham en sus investigaciones sobre procesos de resolución dinámica, también en piperidinas.<sup>82</sup> Por medio de esta metodología, y empleando DMF como electrófilo de la reacción, se obtuvo *N*-(*t*-butoxicarbonil)prolinal (**20**) con buen rendimiento (Esquema 2.62).



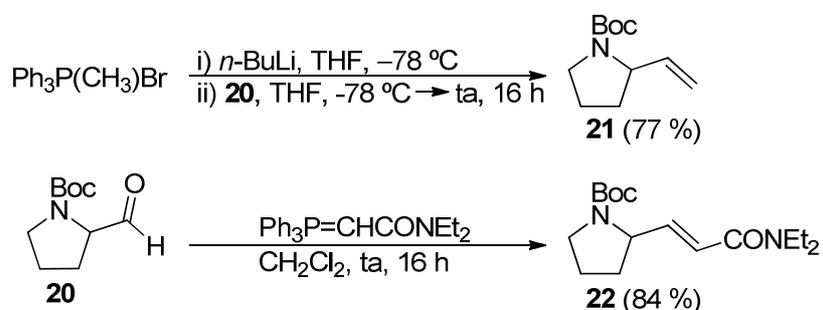
Esquema 2.62

<sup>80</sup> Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.

<sup>81</sup> Beak, P.; Li, W. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109.

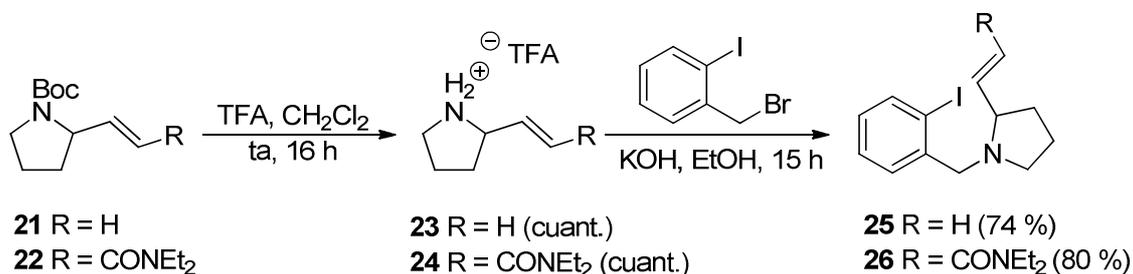
<sup>82</sup> Véase, como ejemplo: Ref. 75e.

A continuación, se procedió a aplicar la metodología puesta a punto en nuestro grupo de investigación sobre pirroles análogos.<sup>37</sup> Así, el siguiente paso consistió en la formación de una olefina mediante reacción de Wittig. Para la síntesis del alqueno terminal **21**, el iluro de fósforo se prepara *in situ*, antes de la adición del aldehído, como se muestra en el esquema 2.63. Por el contrario, en el caso de la pirrolidina **22**, el iluro de fósforo ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCONEt}_2$ ) se prepara previamente, mediante el procedimiento anteriormente explicado para las *o*-yodoanilinas<sup>52</sup> (Esquema 2.63).



Esquema 2.63

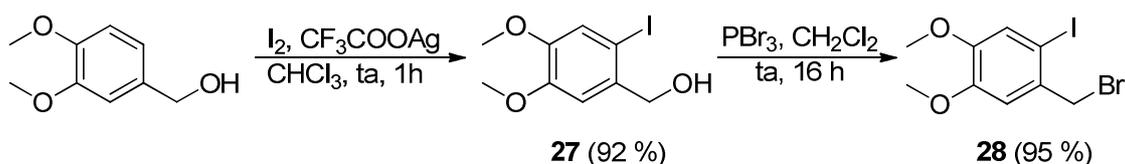
Para concluir con la síntesis de los sustratos, se llevó a cabo la desprotección del grupo amino con TFA y posterior *N*-alquilación con el bromuro de *o*-yodobencilo comercial, como se muestra en el esquema 2.64. De esta forma, se obtuvieron las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas **25** y **26** con excelentes rendimientos globales.



Esquema 2.64

Dado que no fue posible acceder a las pirrolidinas de forma enantioméricamente pura, mediante la metodología desarrollada en el grupo de Coldham y, de vuelta en la UPV/EHU, se optó por aplicar la química puesta a punto en nuestro grupo de investigación para sustratos análogos, partiendo de *L*-prolinal. Además, se decidió introducir grupos metoxilo en el anillo aromático, tanto para comprobar su posible efecto en las posteriores reacciones de ciclación como por el interés de esta sustitución para la actividad biológica de este tipo de heterociclos. Así, el esqueleto pirrolo[1,2-*b*]isoquinolínico, presente en alcaloides como el licorano, perteneciente a la familia *Amaryllidaceae*,<sup>83</sup> o las fenantroindolicidinas.<sup>84</sup>

Para ello, previamente tuvo que sintetizarse el bromuro de 4,5-dimetoxi-*o*-yodobencilo (**28**). Así, el primer paso consistió en la yodación aromática del alcohol 3,4-dimetoxibencílico utilizando I<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>COOAg, ya que este método había sido usado previamente en nuestro grupo de investigación con éxito.<sup>57d,e,f</sup> Posteriormente, se trató el alcohol yodado **27** con PBr<sub>3</sub> obteniéndose el bromuro de bencilo **28** con excelente rendimiento global (Esquema 2.65).

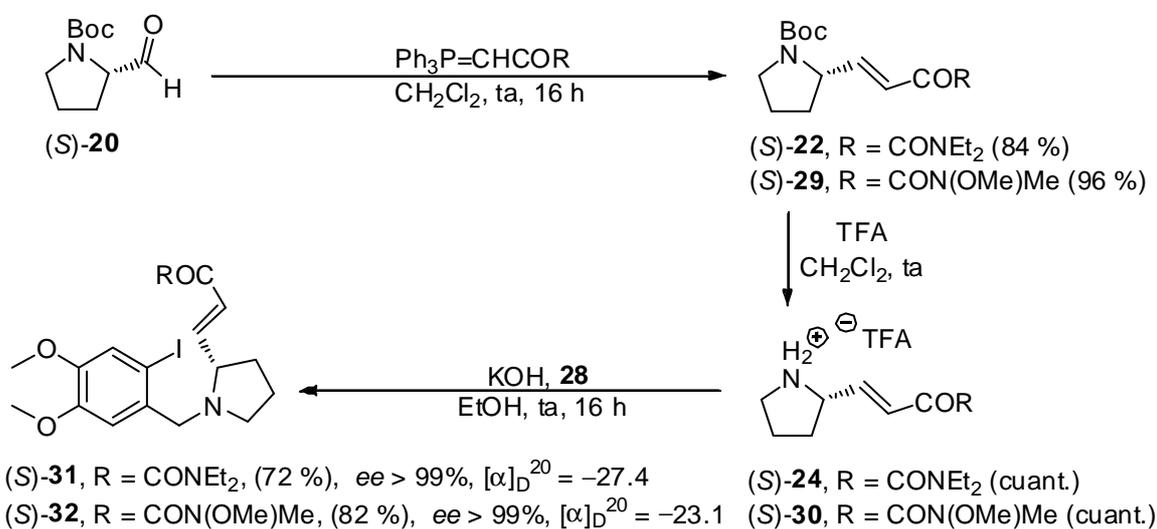


Esquema 2.65

<sup>83</sup> a) Hoshino, O. En *The Alkaloids*, Vol. 51, Cordell, G. A. Ed. Academic Press: San Diego, 1998, Vol. 51 p. 324. b) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 363.

<sup>84</sup> a) Li, Z.; Jin, Z.; Huang, R. *Synthesis* **2001**, 2365. b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139.

A continuación, se llevó a cabo la síntesis de las 3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamidas **31** y **32** enantioméricamente puras (Esquema 2.66). Para ello, se partió del *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*L*-prolinal, disponible comercialmente, y se empleó la misma ruta sintética anteriormente descrita. Así, en primer lugar se lleva a cabo una reacción de Wittig, seguida de la desprotección del grupo amino de la pirrolidina y *N*-alquilación con bromuro de 4,5-dimetoxi-*o*-yodobencilo (**28**).



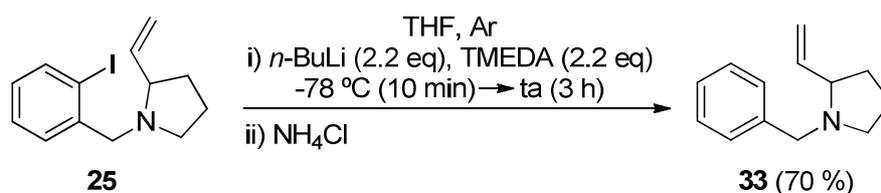
Esquema 2.66

Paralelamente, se llevó a cabo la síntesis de las pirrolidinas **31** y **32** en versión racémica, con el doble objetivo de poner a punto la metodología y determinar los excesos enantioméricos en cada una de las etapas mediante HPLC (Chiracel ASH, hexano:*i*-PrOH 90:10, 0.8 mL/min). De este modo, se pudo comprobar que la síntesis de **31** y **32** se había llevado a cabo sin racemización.

### 2.3.3.1. Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham. Síntesis de hexahidropirroloisoquinolinas 10-sustituidas.

Como ya se ha indicado anteriormente, nuestro grupo ha demostrado que es posible llevar a cabo de modo eficiente la reacción de carbolitiación intramolecular sobre *N*-(*o*-yodobencil)pirroles 2-alquenilsustituidos.<sup>37</sup> En este caso, se pretende aplicar dicha reacción sobre *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituidas con un centro estereogénico en  $\alpha$  al nitrógeno, estudiando su estereoselectividad.

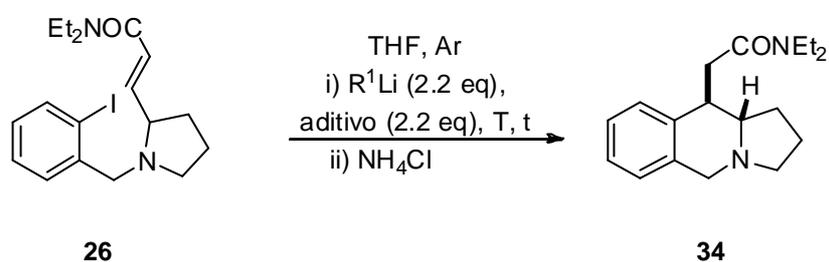
En primer lugar se llevó a cabo un ensayo de carbolitiación intramolecular tipo Parham sobre la 2-vinil-*N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina **25**, comprobando que, al igual que en el caso de la *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**8**), los alquenos terminales no presentan suficiente electrofilia como para que tenga lugar la carbolitiación 6-*exo*-trig. Así, tras someter al sustrato **25** a condiciones habituales de carbolitiación, únicamente se obtuvo el producto desyodado **33**, tal como se muestra en el esquema 2.67, para uno de los ensayos realizados empleando *n*-BuLi en presencia de TMEDA.



Esquema 2.67

Tal y como se había comprobado anteriormente, la introducción de un grupo electroatractor en el alqueno favorece la ciclación 6-*exo*-trig del intermedio de aril-litio para dar lugar a la hexahidropirroloisoquinolina **34** (Esquema 2.68). La ciclación tiene lugar a baja temperatura, aunque los mejores resultados se obtuvieron cuando se dejó

atemperar la reacción (Tabla 2.6). Cabe destacar que la naturaleza del reactivo organolítico (*n*-BuLi o *t*-BuLi), así como el uso de TMEDA, no afecta significativamente al rendimiento de la reacción. Así mismo, no se detectó la formación de productos secundarios derivados del ataque nucleófilo del reactivo organolítico al doble enlace olefínico, como se observan en sistemas pirrólicos relacionados,<sup>37</sup> por lo que en este caso no fue necesario el empleo de MesLi.



Esquema 2.68

Tabla 2.6. Reacciones de carbolitiación intramolecular de la (*E*)-*N,N*-dietil-3-[1-(*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida **26**.

RLi	Aditivo	T (°C)	t (min)	Rdto.(%) <b>34</b>
<i>n</i> -BuLi	-	-78	30	69
<i>n</i> -BuLi	-	-78 → ta	10 → 180	88
<i>n</i> -BuLi	TMEDA	-78	30	70
<i>n</i> -BuLi	TMEDA	-78 → ta	10 → 180	90
<i>t</i> -BuLi	-	-78	30	62
<i>t</i> -BuLi	-	-78 → ta	10 → 180	75
<i>t</i> -BuLi	TMEDA	-78	30	63
<i>t</i> -BuLi	TMEDA	-78 → ta	10 → 180	79

La determinación estructural se realizó mediante espectroscopía de RMN- $^1\text{H}$ , en la que se pudo determinar sin ambigüedad que los multipletes en torno a 1.65 y 2.08 ppm corresponden a los protones  $\text{H}_1$ , que el multiplete a 2.23 ppm incluye la señal de  $\text{H}_{10a}$ ; que los dos dobles dobles a 2.53 y 2.73 ppm corresponden a los protones  $\text{H}_{11}$  y que la señal del protón  $\text{H}_{10}$  aparece como un multiplete entre 3.50 – 3.57 ppm.

Cabe destacar que la ciclación tuvo lugar con total estereoselectividad obteniéndose, en todos los casos, la hexahidropirroloisoquinolina **34** como único diastereoisómero. El ataque del aril-litio ocurría, como se indica en la figura 2.8, conduciendo a una configuración relativa *trans* entre  $\text{H}_{10}$  y  $\text{H}_{10a}$ . Los datos más significativos extraídos del experimento NOESY se pueden observar también en la misma figura. Así, se comprobó que existía n.O.e entre los protones  $\text{H}_{10}$  y  $\text{H}_1$  y entre  $\text{H}_{10a}$  y los protones metilénicos del sustituyente en el  $\text{C}_{10}$  ( $\text{H}_{11}$ ).

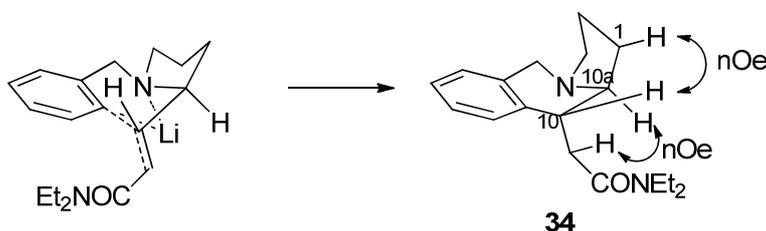
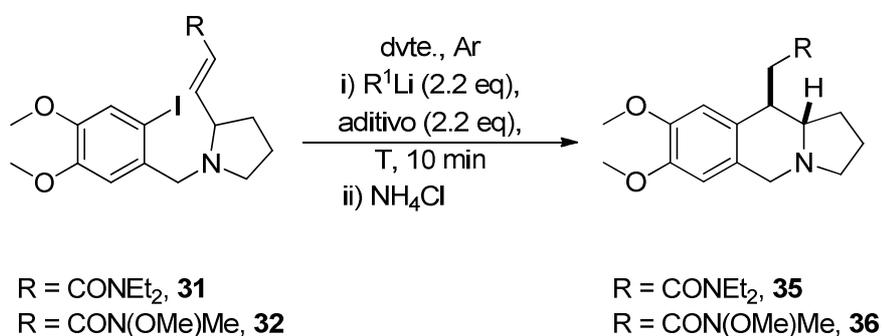


Figura 2.8

Del mismo modo, se llevó a cabo la reacción de ciclación Parham sobre las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquénilsustituidas **31** y **32** (Esquema 2.69) racémicas, con objeto de poner a punto el método. Se probaron diferentes condiciones de reacción, variando el reactivo organolítico (*n*-BuLi o MesLi) y evaluando la presencia de un aditivo [TMEDA o (-)-esparteína], obteniéndose en todos los casos un único diastereoisómero de configuración relativa 10,10a-*trans* con rendimientos de moderados

a buenos (Tabla 2.7). En este caso, el empleo de mesitil-litio como reactivo organolítico permite aumentar ligeramente el rendimiento de la reacción, tal como se puede observar comparando las entradas 2 y 4 de la tabla. Es muy probable que el empleo de *n*-BuLi promueva reacciones paralelas de adición conjugada, disminuyendo el rendimiento de la reacción, aunque en este caso no pudieron identificarse los productos secundarios derivados de las mismas.



Esquema 2.69

Tabla 2.7. Reacciones de carbolitiación intramolecular sobre las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas **31** y **32**.

#	Sustrato	Dvte.	R <sup>1</sup> Li	Aditivo	T (°C)	Rdto. (%)		ee %
						<b>35</b>	<b>36</b>	
<b>1</b>	<b>31</b>	THF	<i>n</i> -BuLi	TMEDA	-78	63	-	-
<b>2</b>	<b>32</b>	THF	<i>n</i> -BuLi	TMEDA	-78	-	56	-
<b>3</b>	<b>31</b>	THF	MesLi	-	-105	67	-	-
<b>4</b>	<b>32</b>	THF	MesLi	-	-105	-	64	-
<b>5</b>	<b>31</b>	tolueno	<i>n</i> -BuLi	(-)-espart.	-90	74	-	20
<b>6</b>	<b>32</b>	tolueno	<i>n</i> -BuLi	(-)-espart.	-90	-	65	4

Llegados a este punto, se decidió ensayar la reacción de carbolitiación intramolecular en presencia del ligando quiral bidentado (-)-esparteína, con objeto de llevar a cabo el proceso de forma enantioselectiva. Sin embargo, en todos los ensayos realizados se obtuvieron *ee* bajos (4 – 20 %), tal como se observa en la tabla 2.7 (entradas 5 y 6).

Los excesos enantioméricos fueron determinados mediante HPLC en fase quiral empleando una columna Chiracel ASH con un flujo 0.8 mL/min en una fase móvil constituida por hexano:*i*PrOH (90:10). A modo de ejemplo, se adjunta el cromatograma de la hexahidropirrolisoquinolina **35**, en el caso de utilizar (-)-esparteína como aditivo en la reacción de ciclación Parham (entrada 5) (Figura 2.9).

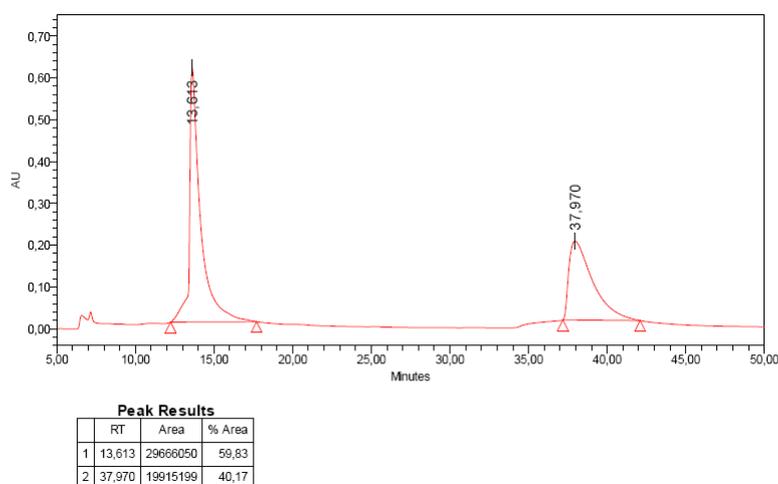
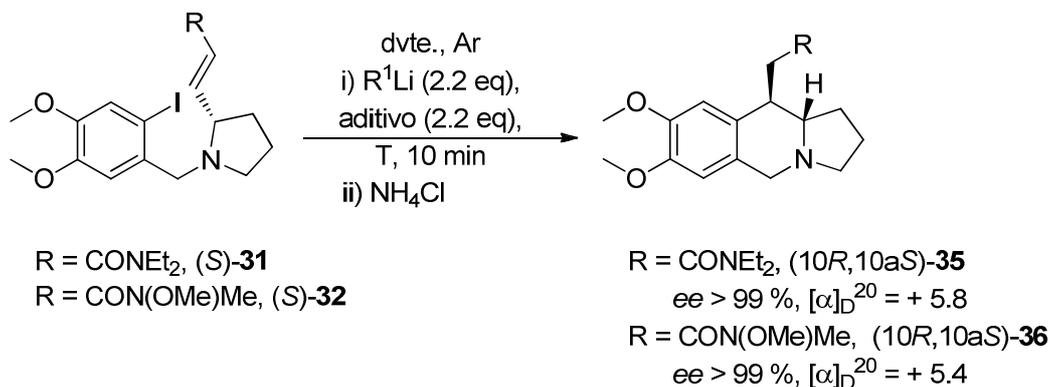


Figura 2.9

En todos los casos se llevó a cabo el mismo procedimiento experimental, que consiste en adicionar sobre una disolución del reactivo organolítico en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a la que se ha añadido previamente TMEDA o (-)-esparteína, otra disolución del sustrato en THF y, tras 10 minutos, parar la reacción a baja temperatura con una disolución

acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Así, puede observarse que la reacción en presencia de TMEDA es completamente estereoselectiva, obteniéndose únicamente las pirroloisoquinolinas **35** y **36** de configuración relativa 10,10a-*trans*. Los resultados son similares utilizando *n*-BuLi o MesLi (Tabla 2.7, entradas 1-4). Sin embargo, cuando se utilizó (-)-esparteína los excesos enantioméricos fueron muy bajos, obteniéndose el mismo diastereoisómero *trans* (entradas 5 y 6). Esto contrasta con trabajos previos en nuestro grupo de investigación donde se observó una inversión de la diastereoselectividad en la reacción de carbolitiación en presencia de (-)-esparteína o TMEDA en la síntesis de tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas.<sup>46</sup>

Paralelamente se llevaron a cabo reacciones de ciclación Parham sobre las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituidas (*S*)-**31** y (*S*)-**32** enantioméricamente puras (Esquema 2.70). Del mismo modo, se observó que la reacción cursaba con total diastereoselectividad, obteniéndose únicamente el diastereoisómero 10,10a-*trans* enantioméricamente puro (*ee* > 99 %), sin observarse racemización.



Esquema 2.70

Tabla 2.8. Reacciones de carbolitiación intramolecular sobre las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas (*S*)-**31** y (*S*)-**32** enantioméricamente puras.

#	Sustrato	Dvte.	R <sup>1</sup> Li	Aditivo	T (°C)	Rdto. (%)	
						(10 <i>R</i> ,10 <i>aS</i> )- <b>35</b>	(10 <i>R</i> ,10 <i>aS</i> )- <b>36</b>
1	( <i>S</i> )- <b>31</b>	THF	<i>n</i> -BuLi	TMEDA	-78	60	-
2	( <i>S</i> )- <b>32</b>	THF	<i>n</i> -BuLi	TMEDA	-78	-	58
3	( <i>S</i> )- <b>31</b>	THF	MesLi	-	-105	66	-
4	( <i>S</i> )- <b>32</b>	THF	MesLi	-	-105	-	65
5	( <i>S</i> )- <b>31</b>	tolueno	<i>n</i> -BuLi	(-)-espart.	-90	73	-
6	( <i>S</i> )- <b>32</b>	tolueno	<i>n</i> -BuLi	(-)-espart.	-90	-	68

Las reacciones de carbolitiación en presencia del ligando quiral (-)-esparteína (entradas 5 y 6) condujeron únicamente a los diastereoisómeros 10,10*a*-*trans*, como en el caso de los sustratos racémicos. En la figura 2.10 se puede observar el cromatograma de HPLC de la hexahidropirrolisoquinolina (10*R*,10*aS*)-**35** sintetizada en las condiciones de reacción que mejor resultado proporcionaron (entrada 5, tabla 2.8).

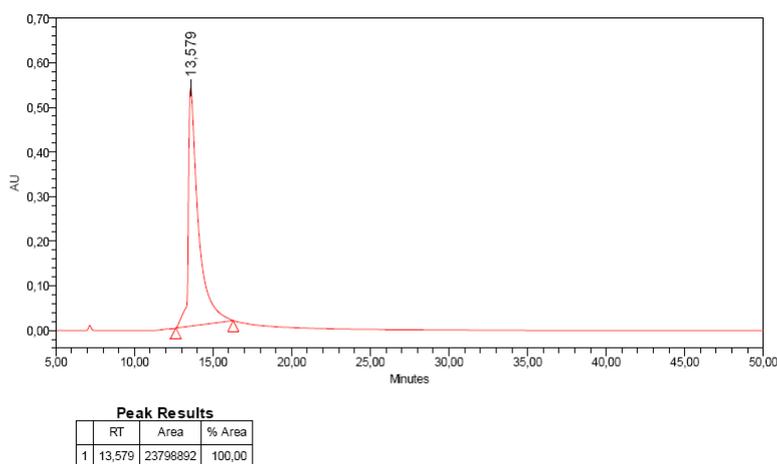
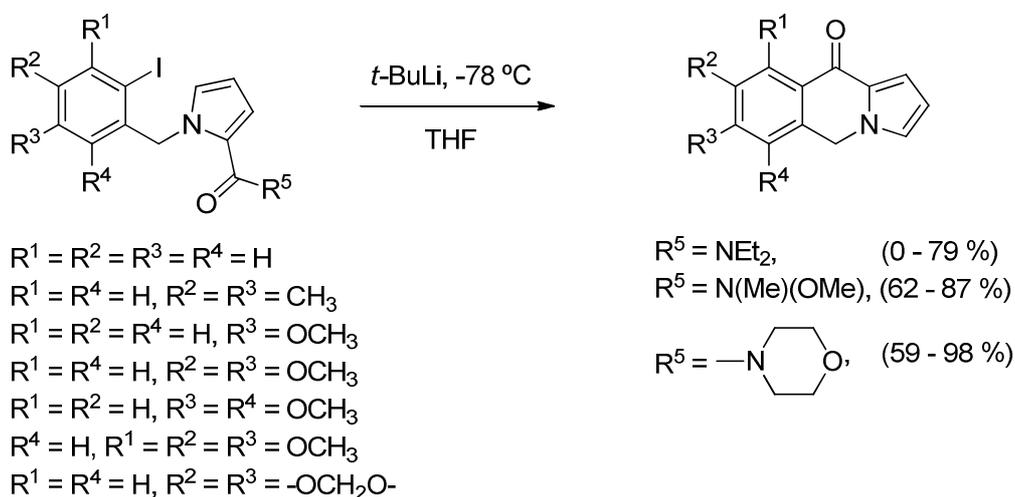


Figura 2.10

### 2.3.4. Reacciones de ciclación Parham de *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas con carbamatos y amidas como electrófilos internos.

Nuestro grupo de investigación también ha llevado a cabo un estudio de la reacción de ciclación Parham para la síntesis del sistema pirroloisoquinolínico empleando amidas como electrófilos internos. Así, en este caso, la secuencia metalación aromática-ciclación procede con buenos rendimientos, obteniéndose los mejores resultados cuando se utilizan amidas de Weinreb o morfolinoamidas (Esquema 2.71).<sup>85</sup>



Esquema 2.71

Esta metodología se ha extendido a la construcción de anillos de 7 y 8 miembros, así como a sistemas indolicídnicos heterofusionados (Figura 2.11).

<sup>85</sup> a) Ref.37. b) Ref.57d,e,f.

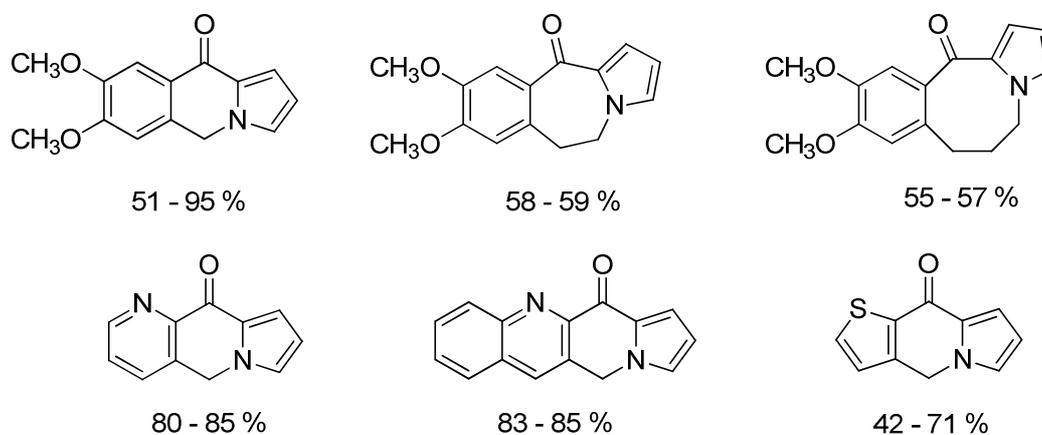


Figura 2.11

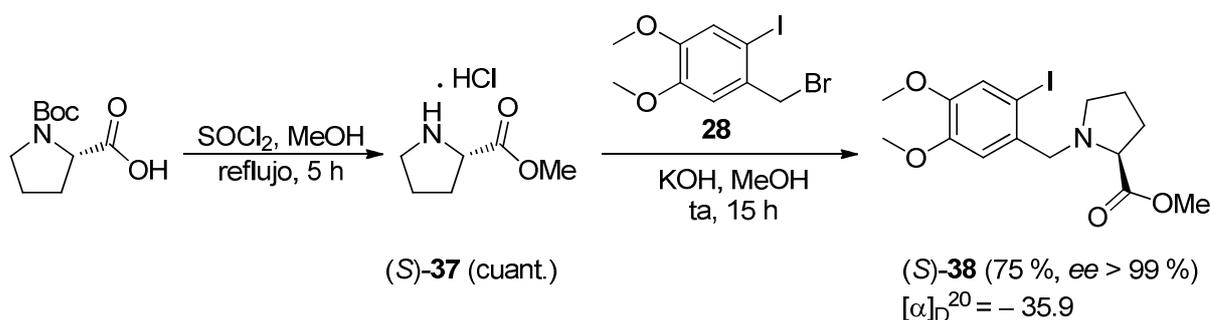
El hecho de que los carbamatos y las amidas sean buenos electrófilos en las reacciones de ciclación Parham puede explicarse asumiendo que el intercambio halógeno-litio puede estar favorecido por un efecto CIPE (Complex Induced Proximity Effect).<sup>86</sup> Así, la coordinación previa del reactivo organolítico con el oxígeno carbonílico del carbamato o la amida puede favorecer la etapa de metalación y posteriormente estabilizar el aril-litio resultante.

En base a estos precedentes, decidimos estudiar la reacción de ciclación Parham de *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas enantioméricamente puras en presencia de un grupo carbamoilo como electrófilo interno. Para ello, se llevó a cabo la síntesis de los sustratos enantioméricamente puros.

<sup>86</sup> a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. b) Park, Y. S.; Weisenburger, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10537. c) Pippel, D. J.; Curtis, M. D.; Du, H.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2. d) Wishler, M. C.; MacNiel, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.

2.3.4.1. Síntesis de las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas (*S*)-**38** y (*S*)-**41**.

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de la *N*-(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)-2-metoxicarbonilpirrolidina (**38**), tanto en versión racémica como enantioméricamente enriquecida. A continuación, se detalla la ruta sintética en su versión enantiopura (Esquema 2.72). Así, se hizo reaccionar la *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*L*-prolina comercial con cloruro de tionilo en MeOH lo cual desencadenó dos reacciones simultáneas, la desprotección del grupo amino y la esterificación del ácido, obteniéndose el hidrocloreto de 2-(*S*)-metoxicarbonilpirrolidina [(*S*)-**37**]. Finalmente se llevó a cabo la *N*-alquilación del derivado (*S*)-**37**, obteniéndose la *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina (*S*)-**38** (*ee* > 99 %) con buen rendimiento.



Esquema 2.72

El exceso enantiomérico fue determinado mediante HPLC en fase quiral empleando una columna Chiracel OD con un flujo 0.6 mL/min en una fase móvil constituida por hexano:*i*PrOH (98:2). A continuación, se muestra el cromatograma de la *N*-(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)-2-metoxicarbonilpirrolidina (**38**), tanto el de la mezcla racémica (Figura 2.12), como el del isómero (*S*) enantiopuro (Figura 2.13).

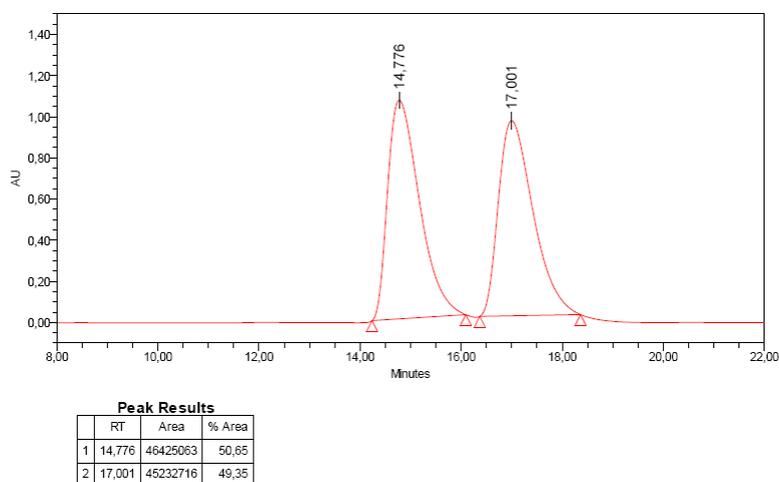


Figura 2.12

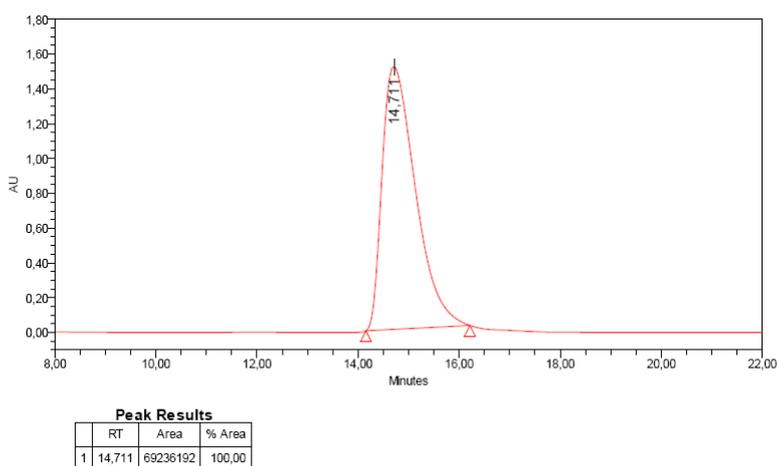
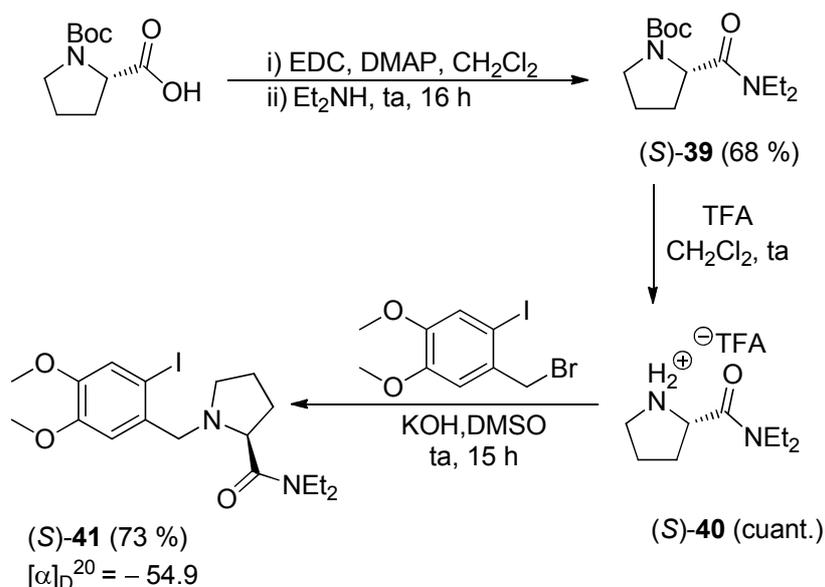


Figura 2.13

Paralelamente, se sintetizó la *N*-(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)-2-(*N,N*-dietyl)-*L*-prolinamida (**41**) mediante la ruta sintética detallada en el esquema 2.73. Así, se preparó la amida (*S*)-**39** a partir de la *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*L*-prolina comercial.<sup>87</sup> Finalmente, tras una secuencia que implica la desprotección del grupo amino de la pirrolidina y

<sup>87</sup> Ribeiro, L.; Silva, N.; Iley, J.; Rautio, J.; Järvinen, T.; Mota-Filipe, H.; Moreira, R.; Mendes, E. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 32.

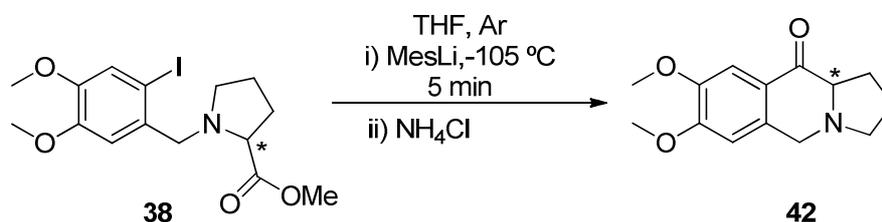
posterior *N*-alquilación se obtuvo la *N*-(*o*-yodobencil)-*L*-prolinamida (*S*)-**41** con buen rendimiento y elevada pureza óptica.



Esquema 2.73

2.3.4.2. Reacciones de ciclación Parham de las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas (*S*)-**38** y (*S*)-**41**. Síntesis de 7,8-dimetoxitetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10-ona (**42**).

En primer lugar, se puso a punto la reacción de ciclación Parham sobre la *N*-(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)-2-metoxicarbonilpirrolidina (**38**), utilizando mesitil-litio como agente metalante (Esquema 2.74). En base a los precedentes existentes, se eligió este reactivo organolítico con el fin de evitar posibles reacciones competitivas de adición nucleófila al grupo carbonilo o desprotonación. Aún así, únicamente se aisló la pirroloisoquinolina **42** con unos rendimientos moderados (Tabla 2.9).



Esquema 2.74

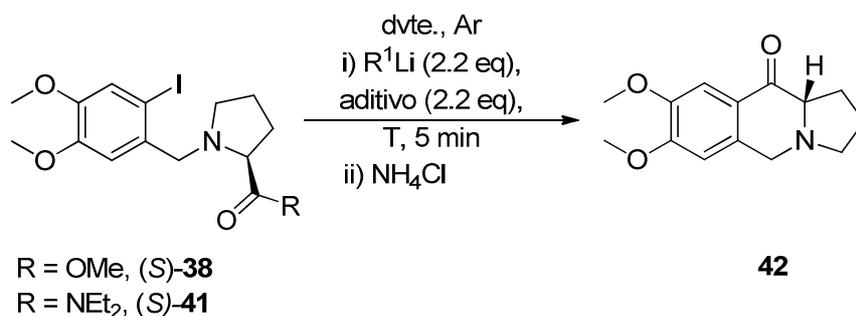
Tabla 2.9. Reacciones de ciclación Parham de la *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina **38** Síntesis asimétrica de 7,8-dimetoxitetrahidropirrolo[1,2]isoquinolin-10-ona (**42**).

#	Sustrato	MesLi (eq)	Rdto. (%) <b>42</b>	% <i>ee</i>
1	<b>38</b>	2	41	-
2	( <i>S</i> )- <b>38</b>	2	40	0
3	<b>38</b>	1.5	45	-
4	( <i>S</i> )- <b>38</b>	1.5	51	6
5	<b>38</b>	1	39	-
6	( <i>S</i> )- <b>38</b>	1	42	6

Por otro lado, se llevó a cabo la ciclación Parham sobre el sustrato enantioméricamente puro (*S*)-**38**, en condiciones de reacción similares. Desafortunadamente, en todos los casos se obtuvieron mezclas racémicas de la pirroloisoquinolina **42** (entradas 2, 4 y 6), a pesar de que se emplearon tiempos de reacción muy cortos para intentar evitar la racemización. Se realizaron ensayos adicionales disminuyendo los equivalentes del reactivo organolítico, pero aun así no se observó mejora alguna.

Llegados a este punto, con objeto de evitar la racemización en la síntesis de la pirroloisoquinolona **42**, se realizaron diferentes ensayos de ciclación Parham sobre los sustratos enantiopuros (*S*)-**38** y (*S*)-**41**, modificando los diferentes parámetros de

reacción (cantidad del reactivo organolítico, aditivos, disolvente y temperatura) (Esquema 2.75, Tabla 2.10).



Esquema 2.75

Tabla 2.10. Reacciones de carbolitiación intramolecular sobre las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas (S)-**38** y (S)-**41** enantioméricamente puras.

#	Sustrato	RLi (eq)	Dvte.	Aditivo	T (°C)	Rdto.(%) <b>42</b>	% ee
1	(S)- <b>41</b>	<i>n</i> -BuLi (2.2)	THF	TMEDA	-78	50	10
2	(S)- <b>38</b>	<i>n</i> -BuLi (2.2)	tolueno	TMEDA	-90	38	10
3	(S)- <b>38</b>	<i>n</i> -BuLi (2.2)	tolueno	(-)-esparteína	-90	40	16
4	(S)- <b>38</b>	<i>n</i> -BuLi (1.1)	tolueno	(-)-esparteína	-90	41	46
5	(S)- <b>41</b>	<i>n</i> -BuLi (2.2)	tolueno	(-)-esparteína	-90	42	40
6	(S)- <b>41</b>	<i>n</i> -BuLi (1.1)	tolueno	(-)-esparteína	-90	45	60

En primer lugar, se realizó la reacción de ciclación Parham sobre la amida (S)-**41** en las condiciones estándar (*n*-BuLi, TMEDA, THF, -78 °C) en este tipo de reacciones (entrada 1), obteniéndose la pirroloisoquinolina **42** con un *ee* del 10%. Por ello se decidió emplear en los experimentos sucesivos un disolvente apolar, como el tolueno, que además nos permitiría disminuir la temperatura de la reacción. Sin embargo,

operando en estas condiciones experimentales (*n*-BuLi, TMEDA, tolueno, -90 °C), el éster (*S*)-**38** proporcionó la pirroloisoquinolina **42** también con *ee* 10 % (entrada 2).

A continuación, se decidió estudiar el efecto del ligando quiral (-)-esparteína. Así, en condiciones de reacción similares (entradas 3 y 5) se observaron mejoras en los excesos enantioméricos para ambos sustratos (*S*)-**38** y (*S*)-**41**. En el caso de la amida (*S*)-**41** el aumento del *ee* fue más notable, por lo que se decidió modificar otra variable influyente, el número de equivalentes del reactivo organolítico. De este modo, al reducir el número de equivalentes a la mitad, se observó que, en ambos casos, se obtenían mejores resultados (entradas 4 y 6), aunque no se pudo evitar la racemización parcial. Por tanto, el mejor resultado se obtuvo a partir de la *N*-(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)-2-(*N,N*-dietil)-*L*-prolinamida [(*S*)-**41**], empleando 1.1 eq. de *n*-BuLi y (-)-esparteína como aditivo.

De igual manera, el exceso enantiomérico fue determinado mediante HPLC en fase quiral empleando una columna Chiracel OD con un flujo 0.6 mL/min en una fase móvil constituida por hexano:*i*PrOH (2%). A modo de ejemplo, en la figura 2.14 se puede observar el cromatograma de la 7,8-dimetoxitetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10-ona (**42**), obtenida a partir de la amida (*S*)-**41**, en las condiciones de reacción que mejor resultado proporcionaron (entrada 6).

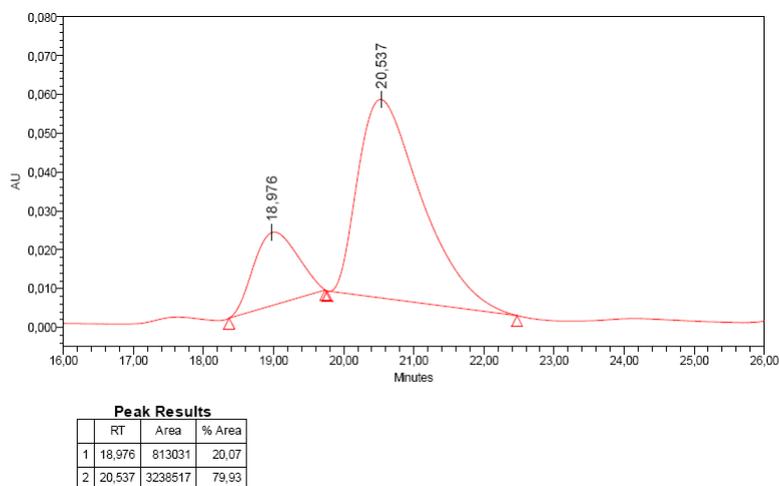


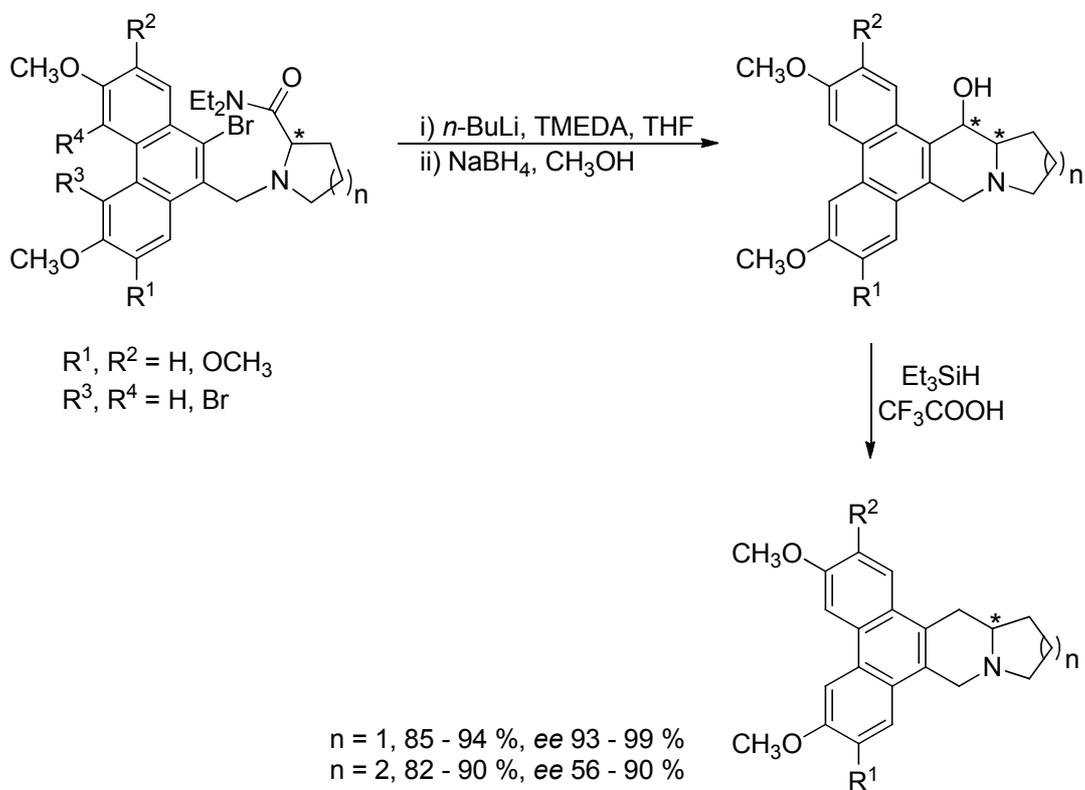
Figura 2.14

La racemización probablemente tenga lugar sobre la pirroloisoquinolina **42** una vez formada en el medio básico de reacción. No es probable que se produzca la desprotonación de la amida o el éster previamente, ya que esto evitaría la ciclación.

Efectivamente, de modo paralelo a la realización de este trabajo, Wang y colaboradores llevaron a cabo la síntesis enantioselectiva de fenantroindolicidinas y fenantroquinolicidinas mediante una ruta sintética cuya etapa clave es una reacción de ciclación tipo Parham, con amidas<sup>88</sup> o nitrilos<sup>89</sup> como electrófilos internos. En el caso de utilizar una amida como electrófilo interno, estos autores han evitado hasta cierto punto la racemización del compuesto ciclado llevando a cabo la reducción *in situ* del grupo carbonilo, tras la ciclación Parham. La posterior reducción del grupo hidroxilo da lugar a las correspondientes fenantroindolicidinas y quinolicidinas con excesos enantioméricos de moderados a muy buenos (Esquema 2.76).

<sup>88</sup> a) Wang, Q.; Wang, K.; Li, Z.; Wang, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 292-299. b) Wang, Q.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1377.

<sup>89</sup> Wang, Z.; Wang, L.; Wang, Q. *Synthesis* **2011**, 6, 979.

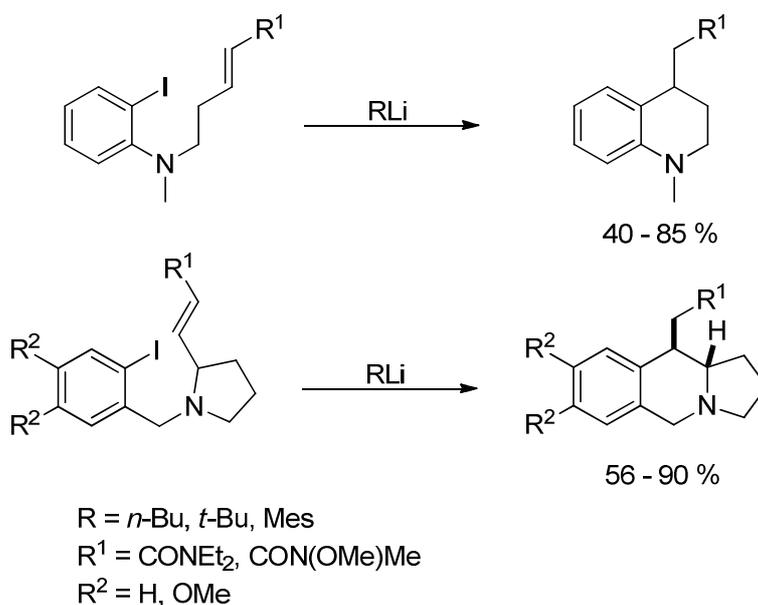


Esquema 2.76

## 2.4. CONCLUSIONES

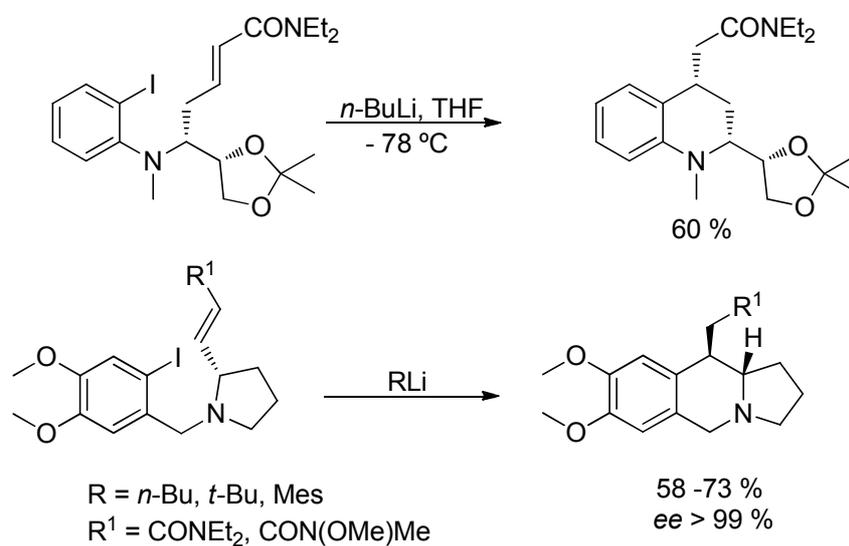
En este trabajo se ha demostrado que es posible acceder a sistemas tetrahydroquinolínicos 4-sustituídos y hexahidropirrolidínicos 10-sustituídos mediante reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituídas y *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituídas, respectivamente. El intercambio halógeno-litio tiene lugar en todos los casos, pero para que la carbolitiación se lleve a cabo es necesario que el alqueno esté sustituido por un grupo aceptor de electrones [CONEt<sub>2</sub> o CON(OMe)Me]. En ambos casos, el empleo del

ligando quiral (-)-esparteína no proporcionó buenos excesos enantioméricos. Cuando se lleva a cabo la reacción de carbolitiación intramolecular de las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas racémicas, se obtuvieron de manera estereoselectiva las correspondientes pirroloisoquinolinas de configuración relativa 10,10a-*trans* (Esquema 2.77).



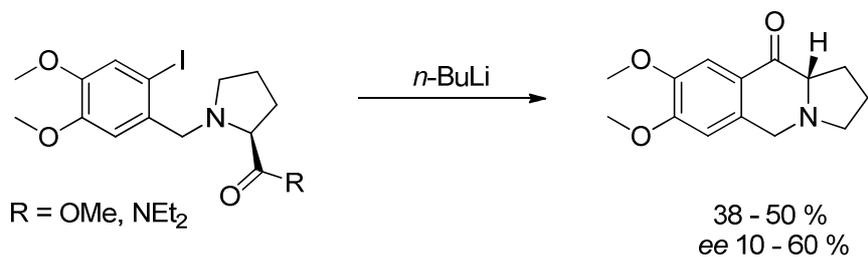
Esquema 2.77

Por otro lado, es posible llevar a cabo la reacción de carbolitiación de manera diastereoselectiva para la síntesis de tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas, a partir de *o*-yodoanilinas *N*-alquensustituidas enantioméricamente puras, que presenten un estereocentro en  $\alpha$  al átomo de nitrógeno. Así mismo, mediante carbolitiación intramolecular se puede acceder diastereoselectivamente al sistema pirroloisoquinolínico, a partir de las correspondientes *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas enantioméricamente puras (Esquema 2.78).



Esquema 2.78

Finalmente, cuando se lleva a cabo la reacción de ciclación Parham, con un éster o una amida como electrófilos internos, se obtiene la correspondiente pirroloisoquinolona que presenta un centro estereogénico en  $\alpha$  al grupo carbonilo. Desafortunadamente, no es posible evitar la racemización de dicho centro debido al medio básico presente en la reacción (Esquema 2.79).



Esquema 2.79

---



---

## CAPÍTULO 3

### *REACCIONES DE HECK*

---

#### 3.1. ASPECTOS GENERALES

##### 3.1.1. Mecanismo de la reacción

##### 3.1.2. Aplicaciones sintéticas de la reacción de Heck intramolecular

##### 3.1.2.1. Reacciones de Heck asimétricas.

#### 3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.2.1. Reacciones de Heck intramoleculares de *o*-yodoanilinas *N*-alquensustituidas. Síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas y 2,4-disustituidas.

3.2.2. Reacciones de Heck intramoleculares de *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquensustituidas. Síntesis de hexahidropirrol[1,2-*b*]quinolinas.

#### 3.3. CONCLUSIONES

### 3.1. ASPECTOS GENERALES

En la bibliografía se pueden encontrar gran variedad de procesos catalíticos basados en metales de transición para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono. En particular, los complejos de paladio<sup>1</sup> han sido utilizados durante muchos años por su gran versatilidad en síntesis orgánica, ya que actúan como catalizadores altamente activos y selectivos.

Son particularmente importantes las reacciones catalizadas por paladio en las que intervienen haluros de arilo. Así, la reacción de Heck produce olefinas funcionalizadas, mientras que en la reacción de Sonogashira<sup>2</sup> se forman alquinos arílicos. En las reacciones de Suzuki<sup>3</sup> (con ácidos arilborónicos) y Stille<sup>4</sup> (con compuestos de tributilestaño) se obtienen derivados biarílicos. Las reacciones de Negishi<sup>5</sup> (con

---

<sup>1</sup> Para revisiones bibliográficas véanse los siguientes libros: a) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: New York, 2000. b) Negishi, E. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 2002; vol. 1 y 2. c) Oestreich, M. *The Mizoroki-Heck reaction*; Wiley & Sons: Münster, 2009.

Para revisiones bibliográficas más recientes, véanse los siguientes artículos: d) Volumen especial *30 years of the Cross-coupling Reaction*, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 1. e) Agrofoglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1875. f) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979. d) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2285. g) Ziegert, R. E.; Torang, J.; Knepper, K.; Brase, S. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 147. h) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4644. i) Liégault, B.; Renaud, J.-L.; Bruneau, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 290.

<sup>2</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.

<sup>3</sup> Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437.

<sup>4</sup> Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992.

<sup>5</sup> Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729.

reactivos de organozinc) y Kumada<sup>6</sup> (con organomagnesianos) promueven la síntesis de compuestos alquilarílicos. Cabe destacar que el premio Nobel de Química 2010 ha sido otorgado a los científicos Richard R. Heck, Ei-chi Negishi y Akira Suzuki por su enorme contribución a las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Así, la química del paladio ha llegado a convertirse en una parte muy activa de la química organometálica y de coordinación, muy relacionada con procesos catalíticos homogéneos y heterogéneos.

En este capítulo nos centraremos en la reacción de Heck, que ocupa un lugar importante entre las transformaciones químicas en las que interviene la catálisis con paladio.<sup>7</sup> Además, esta reacción en su versión intramolecular se presenta como una excelente alternativa a los procesos de ciclación Parham desarrollados en el capítulo anterior.

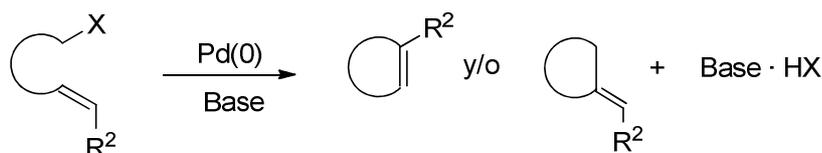
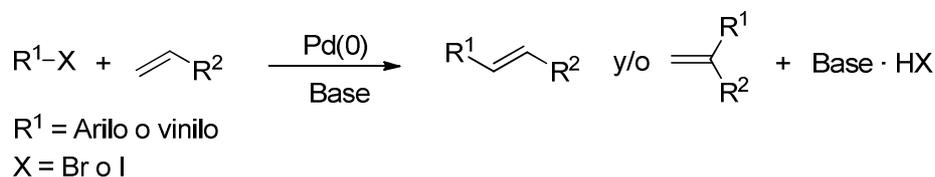
La reacción de Heck o Mizoroki-Heck<sup>8</sup> puede definirse como la arilación o alquenilación de olefinas catalizada por complejos de paladio y puede realizarse de forma inter o intramolecular (Esquema 3.1).

---

<sup>6</sup> a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374. b) Corriu, R. J.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144.

<sup>7</sup> a) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345. b) Heck, R. F. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; vol. 4. c) de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379. d) Ref. 2e. e) Ref. 2f. f) Hegedous, L. S. en *Organometallics in Synthesis*; Schlosser, M. Ed., Wiley & Sons: Chichester, 2002, cap. 10, p. 1123. g) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771.

<sup>8</sup> a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518. b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. c) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320. d) Ref. 1c.



Esquema 3.1

La reacción de Heck intermolecular constituye una importante vía para la obtención de olefinas funcionalizadas, dienos u otros compuestos insaturados, empleándose también en la síntesis de polímeros. Por su parte, su versión intramolecular constituye un excelente procedimiento de síntesis de carbociclos y heterociclos.

Por otro lado, la mayoría de las reacciones intramoleculares proceden de modo *exo-trig* sobre el carbono más sustituido del doble enlace carbono-carbono. Así, generalmente está más favorecida la formación de anillos de 5 eslabones, aunque pueden formarse incluso de 3 o 4 eslabones. El modo *endo-trig* requiere una cadena de unión entre el anillo y la olefina mucho más flexible para adoptar la conformación adecuada. En los casos en los que la ciclación *endo* está favorecida por motivos electrónicos (alquenos de Michael) pueden formarse ciclos más grandes.

Una característica importante de la reacción de Heck es que puede llevarse a cabo con casi todos los tipos de olefinas, aunque los alquenos deficientes en electrones están particularmente favorecidos. Además, estas reacciones toleran una gran variedad de grupos funcionales, y no suelen requerir una eliminación rigurosa de oxígeno y agua.

De hecho, muchas arilaciones de alquenos tienen lugar de manera muy eficiente en medios acuosos.<sup>9</sup>

Por otro lado, el factor más importante a la hora de determinar la reactividad de una olefina es el carácter y el número de sustituyentes que presenta en los átomos del doble enlace carbono-carbono. La conversión de la reacción y el rendimiento del producto disminuyen generalmente al incrementar el tamaño y el número de sustituyentes del doble enlace.

El etileno es la olefina más reactiva,<sup>10</sup> aunque los etilenos monosustituídos y 1,1-disustituídos también dan lugar al acoplamiento tipo Heck. Sin embargo, existen pocos ejemplos de reacciones de Heck con etilenos tetrasustituídos, aunque la reactividad de este tipo de alquenos puede verse incrementada cuando se encuentran conjugados con grupos carbonilo.

La utilidad sintética de esta reacción se debe a la gran variedad de sustratos de partida a la que se puede aplicar y a que resulta ser un proceso altamente quimioselectivo. La clave de la reacción de Heck radica en elegir adecuadamente las condiciones de reacción en función del alqueno (rico o deficiente en electrones) y el grupo saliente (haluros o triflatos, principalmente), ya que son los factores que determinarán la regioselectividad del proceso.

Este proceso suele estar catalizado por complejos de Pd(0) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, ...] con ligandos fosfina, aunque muy a menudo se utilizan sales de Pd(II), generalmente Pd(OAc)<sub>2</sub>, como precatalizadores en presencia de ligandos, generándose la especie de

<sup>9</sup> a) Bumagin, N. A.; More, P. G.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 397. b) Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324. c) Genet, J. P.; Blart, E.; Savignac, M. *Synlett* **1992**, 715. d) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3051.

<sup>10</sup> Plevyak, J. E.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 5018.

Pd(0) *in situ*. El principal papel de estos ligandos es mantener al paladio en su estado de oxidación (0) en forma de especies estables como PdL<sub>4</sub> o PdL<sub>2</sub>; sin embargo, estos ligandos presentan una serie de inconvenientes, tales como su toxicidad, la imposibilidad de recuperación y también su precio. A todo esto, se añade el hecho de que los complejos de paladio completamente coordinados presentan una baja reactividad, lo que implicaría un aumento de la cantidad de paladio para incrementar la velocidad de reacción.

Desde el trabajo original de Heck,<sup>8a</sup> se han llevado a cabo numerosas modificaciones y mejoras sobre el catalizador de paladio. Por ejemplo, Jeffery<sup>11</sup> ha demostrado que la adición de sales de tetraalquilamonio puede aumentar la reactividad y selectividad de la reacción. En la descomposición termolítica de Pd(OAc)<sub>2</sub>, en presencia de sales de tetraalquilamonio, se produce la ruptura del enlace Pd-OAc generándose nanopartículas de Pd(0) estabilizadas, que son capaces de catalizar la reacción de Heck.<sup>12</sup> Así, las denominadas condiciones de Jeffery [Pd(OAc)<sub>2</sub> como fuente de paladio, una base inorgánica, una sal de amonio cuaternario y un disolvente polar aprótico] permiten desarrollar el acoplamiento en condiciones de reacción suaves y en tiempos no muy amplios.

Además, el empleo de bases está relacionado con la regeneración del catalizador de paladio y pueden ser de origen orgánico (trialquilaminas) o de origen inorgánico (NaHCO<sub>3</sub>, NaOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etc.). Por otro lado, las reacciones de Heck se efectúan generalmente en disolventes orgánicos polares apróticos (CH<sub>3</sub>CN, DMF, DMSO, etc.).

<sup>11</sup> a) Jeffery, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1287. b) Larock, R. C.; Babu, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5291. c) Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113 y referencias allí citadas.

<sup>12</sup> a) Reetz, M. T.; Lohmer, G.; Schwickardi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 481. b) Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 165.

En ocasiones también se puede emplear una mezcla de disolvente orgánico y agua, o incluso esta última como único medio de reacción.<sup>13</sup>

### 3.1.1. Mecanismo de la reacción

La reacción de Heck se basa en la habilidad que presentan algunas especies de Pd(0) de sufrir adiciones oxidantes a enlaces C-X y la adición de los intermedios formados (RPdX) a enlaces insaturados. El mecanismo clásico de la reacción de Heck se explica de manera general a través del ciclo catalítico que se muestra en el esquema 3.2, que fue propuesto por Dieck y Heck<sup>14</sup> para reacciones catalizadas por Pd(OAc)<sub>2</sub> y ligandos fosfina monodentados.

En primer lugar se lleva a cabo la reducción de complejos de Pd(II) a Pd(0) y la generación de especies activas, de 14 electrones, a través de un equilibrio de intercambios de ligandos. Esta etapa ha sido ampliamente estudiada por Amatore y Jutand<sup>15</sup> en reacciones asistidas por fosfinas.

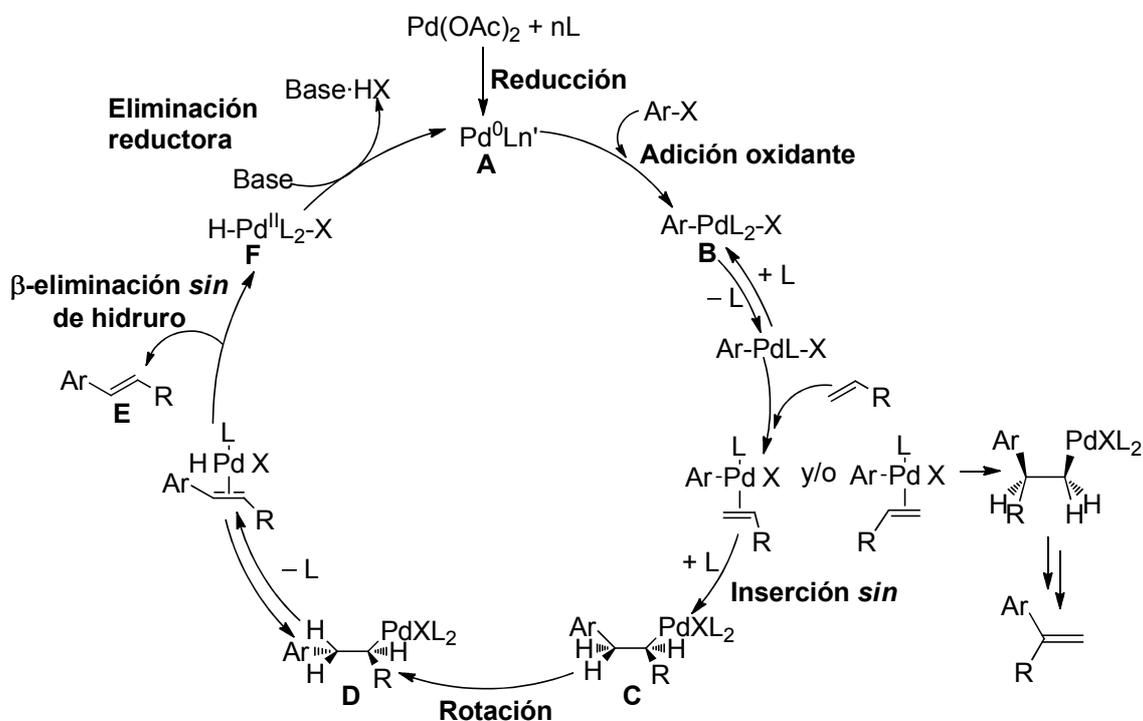
Una vez formado el complejo de Pd(0) (**A**) se inicia el ciclo catalítico, mediante una adición oxidante a un haluro de arilo (ArX) para dar un complejo de Pd(II) de 16 electrones (**B**). Esta adición es muy sensible a la naturaleza nucleófila y a la fuerza de los enlaces C-X y C-M. El orden de reactividad es I >> OTf > Br >> Cl.<sup>16</sup>

<sup>13</sup> Ref. 11c.

<sup>14</sup> Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 1133.

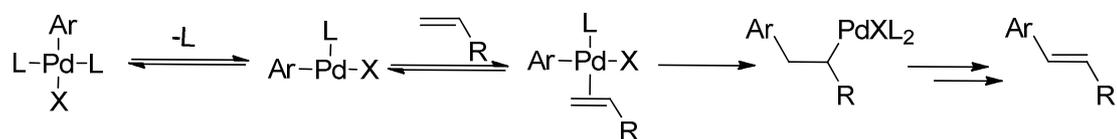
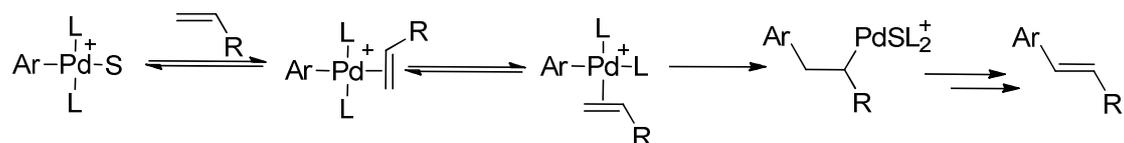
<sup>15</sup> a) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254. b) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Rev.* **2000**, 33, 314. c) Jutand, A. en *The Mizoroki-Heck reaction*; Oestreich, M. Ed. Wiley & Sons: Münster, 2009, cap.1, p.1.

<sup>16</sup> a) Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, 14, 1810. b) Jutand, A.; Negri, S.; de Vries, J. G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1711.



Esquema 3.2

La adición oxidante proporciona un haluro de  $\sigma$ -aryl-paladio(II),  $\text{trans-ArPdXL}_2$ , el cual se coordina en primer lugar con el alqueno, después de la disociación de un ligando fosfina, para después producirse la inserción *sin* del alqueno, dando lugar al haluro de  $\sigma$ -alkyl-paladio(II) C. Para este paso de inserción se han propuesto dos mecanismos, uno neutro y otro catiónico, en función de la especie catalítica de paladio (Esquema 3.3).

**Mecanismo neutro****Mecanismo catiónico**

Esquema 3.3

En la ruta no polar (mecanismo neutro) se produce la pérdida de uno de los ligandos, dejando una vacante en el complejo, que se coordinará inmediatamente con la olefina; mientras que en la ruta polar (mecanismo catiónico) se produce una reorganización estructural que da lugar a la pérdida de una especie iónica, cuya vacante será ocupada posteriormente por la olefina.

Ambas rutas se pueden llevar a cabo con especies  $\text{PR}_3$  monodentadas, mientras que para ligandos  $\text{PR}_3$  bidentados se encuentra favorecida la ruta polar por motivos estéricos.<sup>17</sup> En el caso de sistemas catalíticos libres de fosfinas se considera más probable un proceso polar, por el simple hecho de que este tipo de reacciones tienen lugar en disolventes polares.

Posteriormente, el intermedio **C** sufre una rotación para dar otro intermedio **D**. Esto es esencial porque así se establece la necesaria relación *syn* entre el  $\beta$ -hidrógeno y el átomo de paladio. Con el  $\beta$ -hidrógeno y el metal de transición en un mismo plano,

<sup>17</sup> Portnoy, M.; Ben-David, Y.; Rousso, I.; Milstein, D. *Organometallics* **1994**, *13*, 3465.

ocurre la  $\beta$ -eliminación del hidruro dando lugar al producto de acoplamiento **E** y a un complejo  $\text{H-Pd}^{\text{II}}\text{L}_2\text{-X}$  (**F**).

Finalmente, tiene lugar la eliminación reductora en la especie **F**, lo que permite regenerar la especie catalítica de  $\text{Pd}(0)$  para volver a iniciar el ciclo y liberar  $\text{HX}$ , que se neutraliza con una base presente en el medio. Este medio básico tiene un papel importante en el ciclo catalítico de la reacción ya que además estabiliza el complejo de  $\text{Pd}(0)$  evitando su descomposición.

La naturaleza de la especie formada tras la adición oxidante (**B**) determina el mecanismo de la inserción al doble enlace y éste juega un papel decisivo en la regioselectividad del proceso.

Los primeros ejemplos de la reacción de Heck se llevaron a cabo con haluros de arilo o vinilo (fundamentalmente yoduros) en presencia de fosfinas monodentadas. En estas condiciones, tras la adición oxidante se forma un enlace fuerte  $\text{Pd-I}$ . Por tanto, la coordinación del alqueno tiene lugar previa disociación de uno de los ligandos neutros, formándose el complejo neutro de  $\text{Pd}(\text{II})$ . La introducción del triflato como grupo saliente cambió completamente la situación. Debido a la labilidad del enlace  $\text{Pd-OTf}$  del complejo formado tras la adición oxidante, la inserción del alqueno ocurre tras la disociación del propio triflato, formando un complejo catiónico.

Por otra parte, cuando se emplea el sistema catalítico  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{nPPh}_3$ , Jutand ha demostrado que la especie formada tras la adición oxidante de un yoduro de arilo (**B**) es  $\text{Ar Pd}^{\text{II}}(\text{PPh}_3)(\text{OAc})$ ,<sup>15</sup> con un enlace  $\text{Pd-O}$  más lábil que el  $\text{Pd-I}$ , y que puede dar lugar a un mecanismo catiónico.

Sin embargo, la reacción de Heck es una metodología flexible y se puede conducir la reacción hacia un mecanismo u otro, independientemente del grupo saliente. Así, el intermedio neutro puede generarse con aril-triflatos mediante adición de iones haluro. Por otra parte, el complejo catiónico puede ser generado a partir de yoduros de arilo, por adición de agentes que eliminen el haluro del medio, como sales de plata o talio, fundamentalmente TlOAc o AgOAc. Estos agentes provocan la abstracción del anión haluro de la esfera de coordinación del paladio y la formación del complejo  $\text{ArPd}^{\text{II}}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})$ , que como hemos visto, puede dar lugar a un mecanismo catiónico. Así mismo, la adición de estas sales puede intervenir en el control de la dirección de la  $\beta$ -eliminación, suprimiendo la isomerización del doble enlace e influyendo en la velocidad de la reacción.

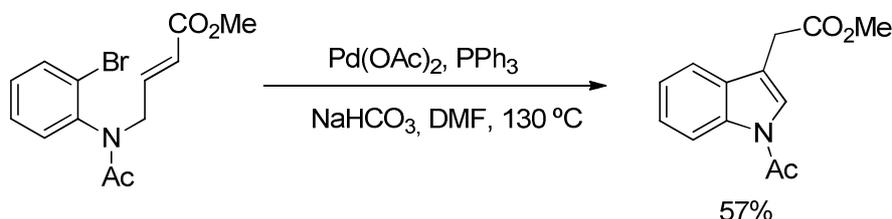
La reacción de Heck con alquenos ricos en electrones en las condiciones clásicas pueden dar lugar al acoplamiento tanto en la posición  $\alpha$  como en la posición  $\beta$  del doble enlace, lo que provoca habitualmente regioselectividades pobres. Así, para que esta reacción transcurra regioselectivamente, es preciso que la etapa de inserción transcurra a través del mecanismo catiónico anteriormente explicado. Por este motivo, se han desarrollado condiciones de reacción adecuadas tanto para la  $\alpha$  como para la  $\beta$  arilación selectiva de éteres de enol y enaminas.

La presencia de grupos electroattractores en uno de los átomos de carbono del doble enlace provoca generalmente que el acoplamiento del organopaladio ocurra directamente en el otro átomo de carbono del doble enlace, lo que dota de total regioselectividad a la reacción.

### 3.1.2. Aplicaciones sintéticas de la reacción de Heck intramolecular

A continuación, se revisarán algunos ejemplos bibliográficos para ilustrar la utilidad de la reacción de Heck intramolecular en síntesis de sistemas carbocíclicos y heterocíclicos. Únicamente se indican los ejemplos más relacionados con nuestro trabajo de investigación, que se basan en reacciones de Heck intramoleculares entre haluros de arilo y alquenos o, excepcionalmente, alquinos.

En 1977, Mori y colaboradores<sup>18</sup> describieron la primera síntesis de heterociclos mediante reacción de Heck intramolecular con una olefina deficiente de electrones. Así, a partir de (*E*)-4-[*N*-(2-bromofenil)acetamido]but-2-enoato de metilo en presencia de acetato de paladio, trifenilfosfina, NaHCO<sub>3</sub> en DMF consiguieron acceder al esqueleto indólico de manera regioselectiva y con un rendimiento moderado (Esquema 3.4).

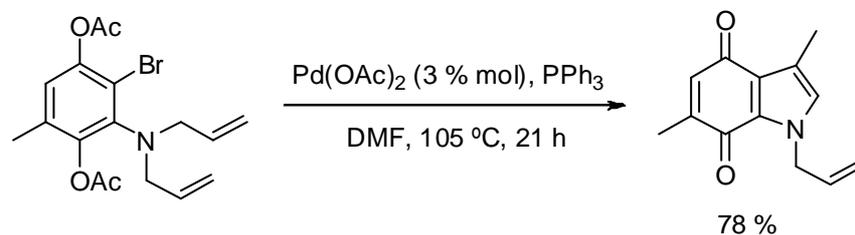


Esquema 3.4

A partir de entonces, se han descrito numerosos ejemplos de síntesis de indoles mediante este procedimiento. Del mismo modo, se llevó a cabo la síntesis de indoloquinolinas mediante un proceso 5-*endo*-trig, tal y como se muestra en el esquema 3.5.<sup>19</sup>

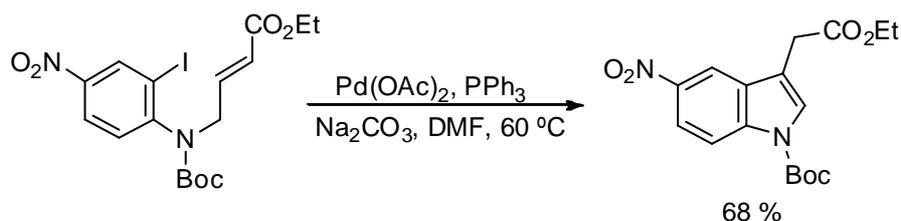
<sup>18</sup> Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1037.

<sup>19</sup> Hegedus, L. S.; Mulhern, T. A.; Mori, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4282.



Esquema 3.5

La misma regioselectividad se ha obtenido con sustratos análogos en la síntesis de indoles 3-sustituídos llevada a cabo por Gronowitz.<sup>20</sup> El uso de TEA, como base, conducía prácticamente a resultados similares que el carbonato de sodio (Esquema 3.6).

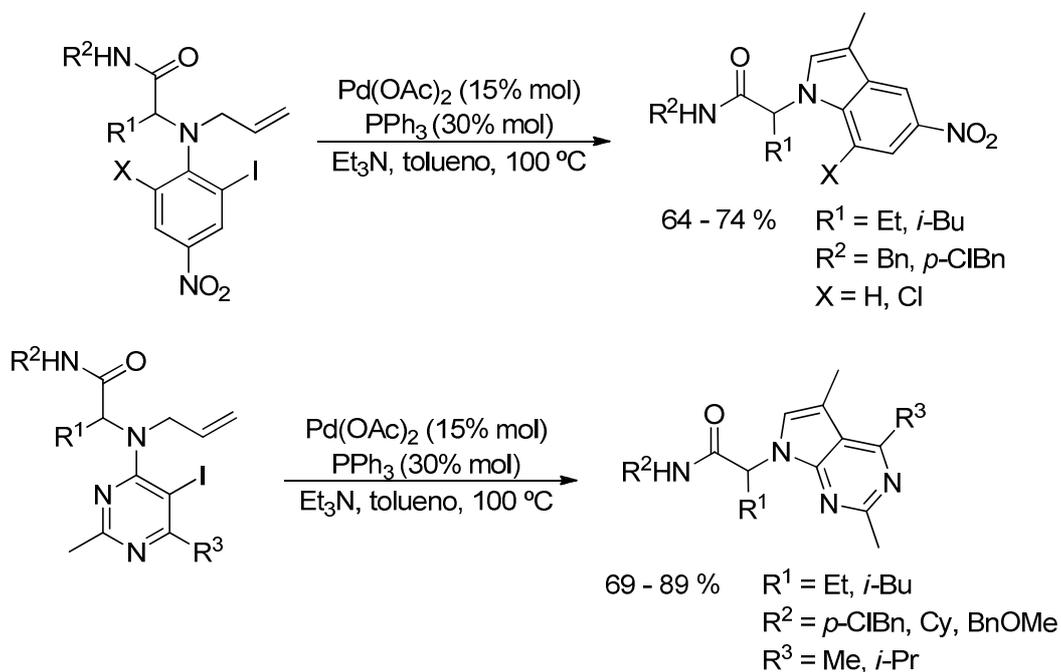


Esquema 3.6

Posteriormente, Grimaud y colaboradores<sup>21</sup> describieron la síntesis de sistemas indólicos e indolopirimidínicos mediante el tandem reacción de Heck-isomerización (Esquema 3.7).

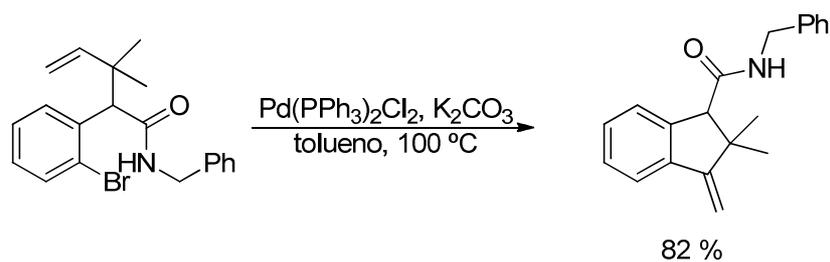
<sup>20</sup> Wensbo, D.; Annby, U.; Gronowitz, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10323.

<sup>21</sup> El Kaim, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, *16*, 3417.



Esquema 3.7

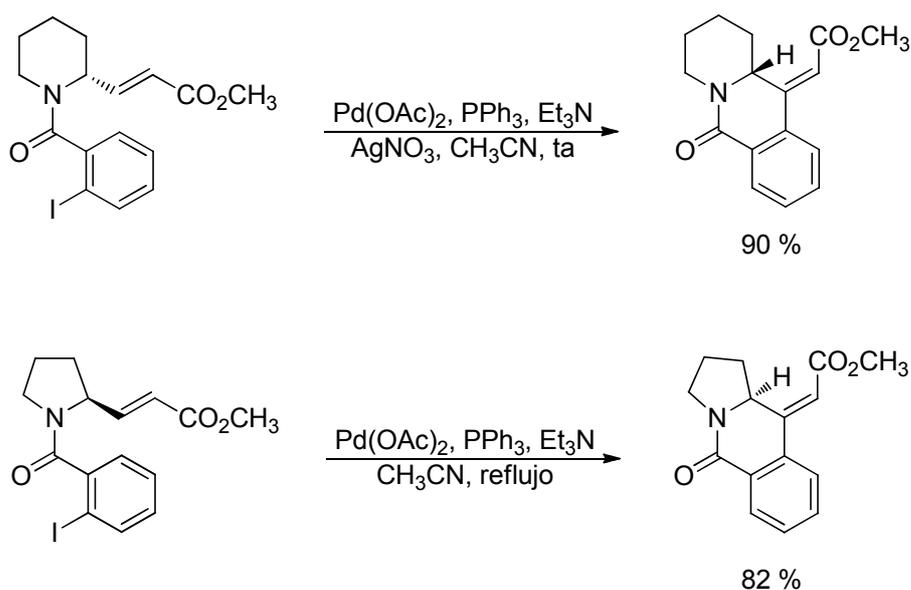
Más recientemente, se ha sintetizado el esqueleto de indeno de manera regioselectiva mediante reacción de Heck intramolecular que transcurre a través de un proceso 5-*exo-trig* (Esquema 3.8).<sup>22</sup>



Esquema 3.8

<sup>22</sup> Viswanathan, R.; Deligonul, N.; Ignateko, V. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3594.

Además de permitir la construcción de anillos de 5 eslabones, la reacción de Heck es una herramienta extremadamente útil para la síntesis de ciclos de 6 miembros. En este contexto, Herradón y colaboradores<sup>23</sup> han descrito la síntesis de piperidinas y pirrolidinas *N*-aciladas con total regio- y estereoselectividad (Esquema 3.9).

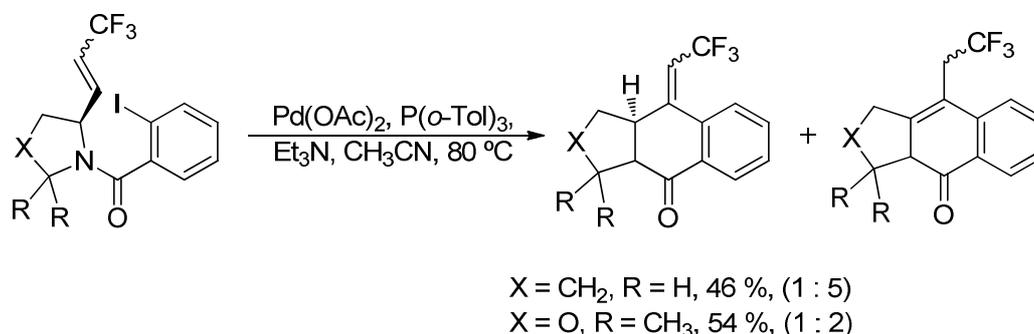


Esquema 3.9

Por otro lado, Ishibashi<sup>24</sup> llevó a cabo la síntesis de pirrolo y oxazoloisoquinolonas, observando que en las mismas condiciones de reacción la regioselectividad aumentaba empleando la pirrolidina que se muestra en el esquema 3.10, como sustrato de partida.

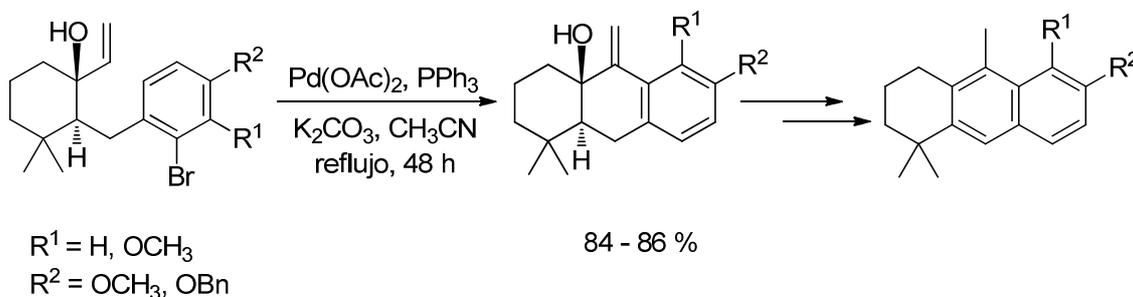
<sup>23</sup> Salgado, A.; Mann, E.; Sánchez-Sancho, F.; Herradón, B. *Heterocycles* **2003**, *60*, 57.

<sup>24</sup> Yamamoto, S.; Sugimoto, H.; Tamura, O.; Mori, T.; Matsuo, N.; Ishibashi, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8919.



Esquema 3.10

Así mismo, el grupo de Banerjee<sup>25</sup> puso a punto una ruta sintética que permitía el acceso al esqueleto de tetrahydroantraceno, a través de una reacción de Heck intramolecular que implicaba la arilación interna de un doble enlace no sustituido. La anelación procedió exclusivamente mediante un proceso 6-*exo*-trig, proporcionando los correspondientes alcoholes tricíclicos con excelente rendimiento. A partir de dichos alcoholes y tras sucesivos pasos de síntesis se accedió a los correspondientes tetrahydroantracenos (Esquema 3.11).



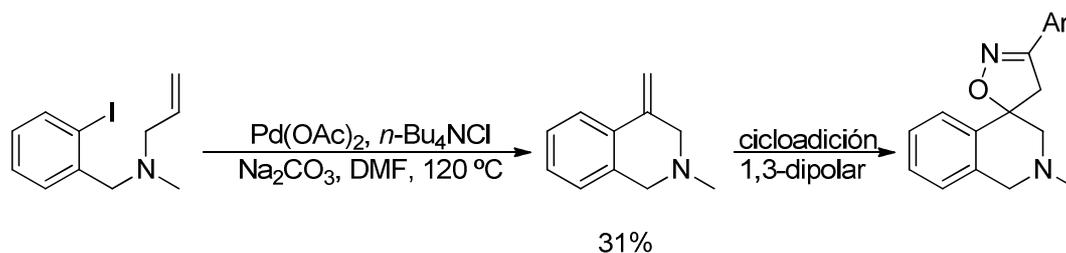
Esquema 3.11

Por su parte, Brogini y colaboradores<sup>26</sup> pusieron a punto la síntesis de metilentetraisoquinolinas, intermedios clave en la preparación de tetraisoquinolinas 4-

<sup>25</sup> Sengupta, S.; Mukhopadhyay, R.; Achari, B.; Banerjee, A. K. *Tetrahedron* **2005**, *46*, 1515.

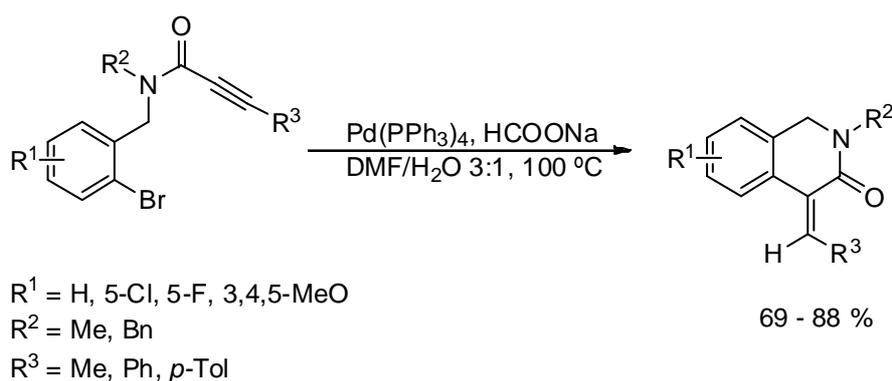
<sup>26</sup> Beccalli, E. M.; Brogini, G.; Martinelli, M.; Masciocchi, N.; Sottocornola, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4521.

espiroanuladas. La reacción de Heck transcurre con total regioselectividad, obteniéndose exclusivamente el isómero 6-*exo*, sin observarse isomerización alguna del doble enlace (Esquema 3.12).



Esquema 3.12

Más recientemente, se ha descrito la síntesis de 1,4-dihidroisoquinolin-3-onas 4-sustituídas mediante reacción de Heck, en este caso la arilación de un alquino. Así, se observó que la sustitución en el anillo aromático ( $R^1$ ) no ejercía ninguna influencia en el curso de la reacción, mientras que el sustituyente del alquino ( $R^3$ ) influía ligeramente, ya que los productos en los que  $R^3 = \text{Me}$  se obtuvieron con mejores rendimientos (Esquema 3.13).<sup>27</sup>



Esquema 3.13

<sup>27</sup> Ma, T.; Chen, W.; Zhang, G.; Yu, Y. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 488.

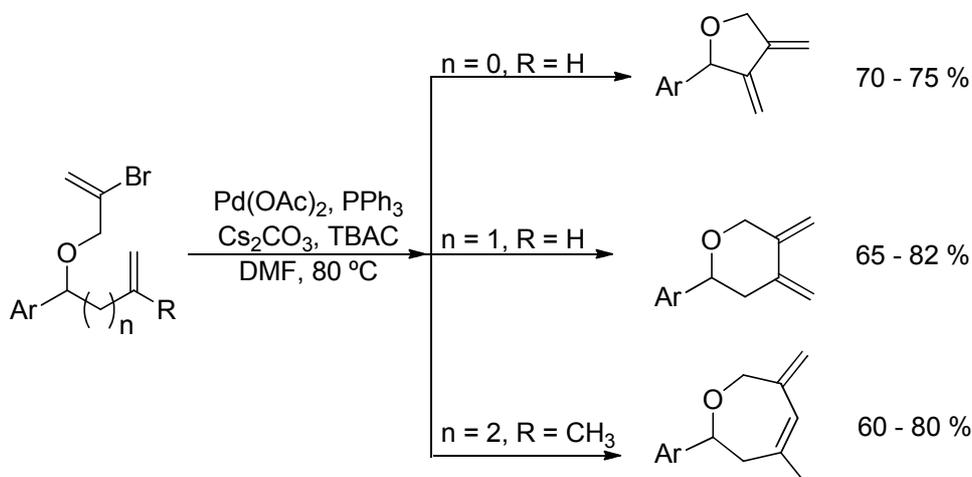
La preparación de heterociclos de 7 o más eslabones mediante reacción de Heck es menos frecuente que la síntesis de anillos de 5 y 6 miembros. No obstante, a pesar de que los primeros ejemplos datan de finales de los 90,<sup>28</sup> en los últimos años ha aumentado considerablemente la investigación en este campo.<sup>29</sup>

En este contexto, Samanta y colaboradores<sup>30</sup> han descrito la síntesis de heterociclos oxigenados de 5, 6 y 7 miembros mediante reacción de Heck (Esquema 3.14). Los anillos de 5 y 6 eslabones se forman a través de un proceso *exo*-trig, mientras que los de 7 lo hacen mediante un proceso *endo*-trig. La reacción no presenta demasiadas restricciones en cuanto a la sustitución del anillo aromático; el proceso de ciclación tiene lugar tanto con sustituyentes dadores, como con aceptores de electrones, a excepción del grupo nitro. Las condiciones empleadas están representadas en el esquema 3.14. Sin embargo, la reacción también se puede llevar a cabo usando acetonitrilo, como disolvente, y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, como base.

<sup>28</sup> Véanse, por ejemplo: a) Gibson, S. E.; Middleton, R. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1743. b) Gibson, S. E.; Guillo, N.; Middleton, R. J.; Thuilliez, A.; Tozer, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, *1*, 447. c) Tietze, L. F.; Burkhardt, O.; Henrich, M. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1407. d) Jin, J.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2050. e) Jin, J.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5773. f) Gibson, S. E.; Jones, J. O.; McCague, R.; Tozer, M. J.; Whittcombe, N. J. *Synlett* **1999**, 954. g) Denieul, M.-P.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4901.

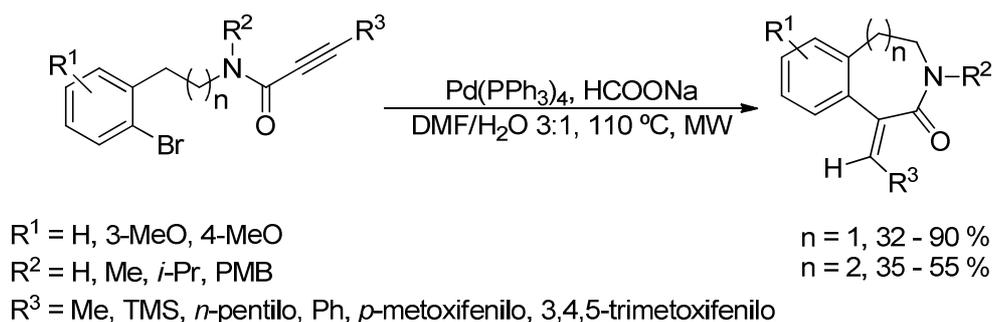
<sup>29</sup> a) Denieul, M.-P.; Laursen, B.; Hazell, R.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6052. b) Laursen, B.; Denieul, M.-P.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2231. c) Kalinin, A. V.; Chauder, B. A.; Rakhit, S.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3519. d) Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417. e) Enders, D.; Lenzen, A.; Backes, M.; Janeck, C.; Catlin, K.; Lannou, M.-I.; Runsink, J.; Raabe, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10538. f) Cropper, E. L.; White, A. J. P.; Ford, A.; Hii, K. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1732. g) Bru, C.; Guillou, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9043. h) Lee, H. S.; Kim, S. H.; Kim, T. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1773. i) Majumdar, K. C.; Ray, K.; Ganai, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1736. j) Majumdar, K. C.; Ghosh, T.; Chakravorty, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3372.

<sup>30</sup> Samanta, S.; Mohapatra, H.; Jana, R.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7153.



Esquema 3.14

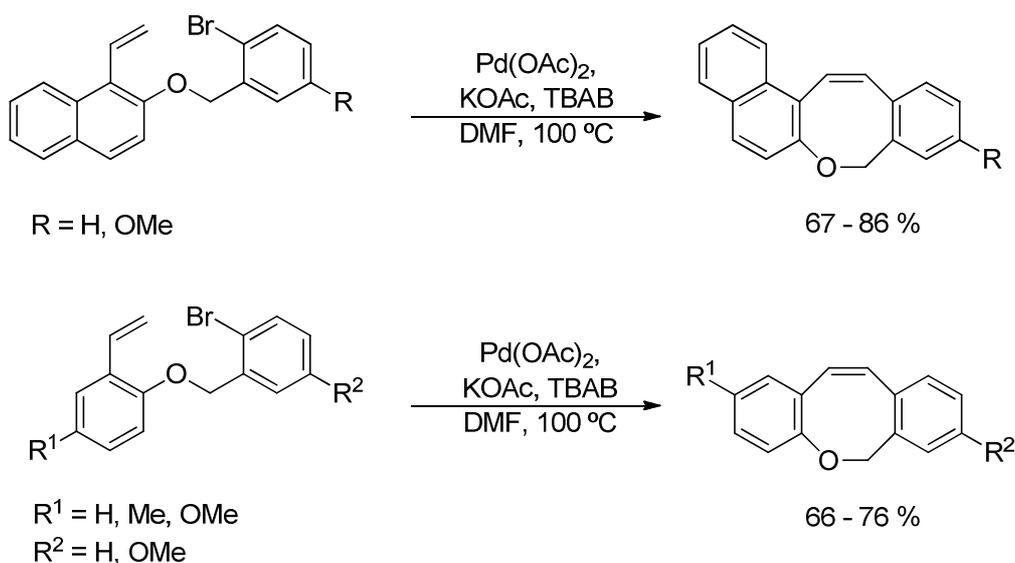
Por otro lado, Van der Eycken y Donets<sup>31</sup> han desarrollado un nuevo procedimiento para la síntesis de 3-benzazepinonas 1-sustituidas (Esquema 3.15). La construcción de los anillos de 7 y 8 miembros se lleva a cabo mediante una reacción de Heck intramolecular asistida por microondas, que transcurre con total regio- y estereoselectividad.



Esquema 3.15

<sup>31</sup> a) Donets, P. A.; Van der Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3017. b) Para una revisión más reciente, véase: Peshkov, V. A.; Van Hove, S.; Donets, P. A.; Pereshivko, O. P.; Van Hecke, K.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1837.

Encontramos un ejemplo de ciclación 8-*endo*-trig en la síntesis de derivados de oxocina (Esquema 3.16). Así, Majumdar y colaboradores<sup>32</sup> han conseguido optimizar las condiciones de reacción para la síntesis regioselectiva de heterociclos oxigenados de 8 eslabones.

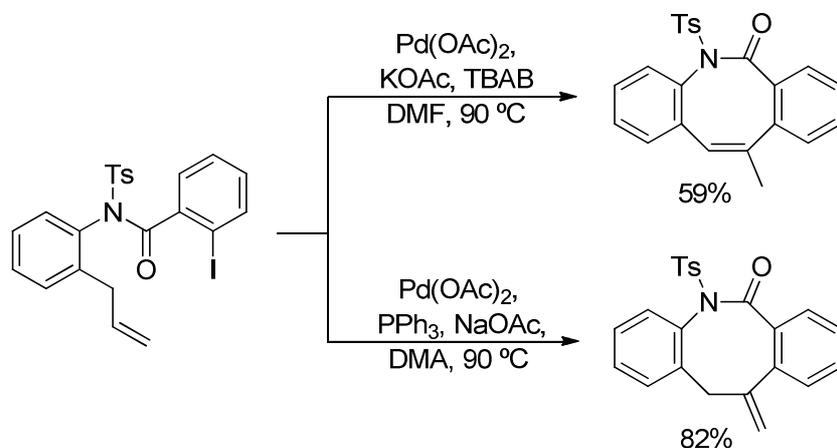


Esquema 3.16

Los mismos autores han conseguido a su vez optimizar la síntesis regioselectiva de dibenzoazozinonas, demostrando que es posible determinar la regioquímica de la reacción en función de las condiciones empleadas (Esquema 3.17).<sup>33</sup> Así, empleando el sistema catalítico formado por Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> y NaOAc, la reacción cursa mediante un proceso de ciclación 8-*exo*-trig, obteniéndose el producto de control cinético con el doble enlace exocíclico. Sin embargo, en ausencia de ligandos fosfina se aísla el producto de control termodinámico con el doble enlace endocíclico, derivado de la isomerización del producto anterior.

<sup>32</sup> Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B.; Sinha, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1319.

<sup>33</sup> Majumdar, K. C.; Samanta, S.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4866.



Esquema 3.17

### 3.1.2.1. Reacciones de Heck asimétricas.

Para finalizar hay que comentar que un campo que todavía se encuentra en plena expansión son las reacciones de Heck asimétricas. El objetivo es obtener productos enantioméricamente enriquecidos, a partir de sustratos racémicos usando una cantidad catalítica de ligandos quirales, llevándose a cabo así un proceso práctico y económico.

Estudios mecanísticos recientes han revelado que la reacción de Heck intramolecular enantioselectiva transcurre a través de etapas de reacción complejas. Cuando se emplean ligandos bidentados, la enantioselectividad de la reacción de Heck se puede explicar a través de un mecanismo catiónico, al que es posible acceder mediante la correcta elección del sistema catalítico (catalizador de paladio, ligando y aditivos empleados).<sup>1c</sup>

Existe una inmensa variedad de catalizadores de paladio, entre los que destacan Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> y Pd[(alil)Cl]<sub>2</sub>. Los ligandos bidentados, normalmente fosfinas, son indispensables para obtener una alta enantioselectividad. En este contexto, la bifosfina quirral BINAP ha sido usada desde los primeros estudios sobre la reacción de Heck asimétrica.<sup>34</sup> A menudo se emplean cantidades estequiométricas de bases y aditivos. Bases inorgánicas como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o aminas básicas como la Et<sub>3</sub>N son las más comúnmente utilizadas, aunque la base PMP se suele utilizar en reacciones que cursen a través de un mecanismo neutro.<sup>35</sup> Como aditivos, las sales de plata<sup>36</sup> y otros metales (talio, por ejemplo)<sup>37</sup> incrementan la enantioselectividad de la reacción.

Existen revisiones interesantes sobre estas reacciones,<sup>38</sup> que están siendo muy empleadas en síntesis totales de alcaloides. En el esquema 3.18 se muestra un ejemplo.<sup>39</sup> El grupo de Overman demostró que al llevar a cabo reacciones de Heck intramoleculares sobre *o*-yodoanilidas (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas se obtenían espirooxindoles con excelentes rendimientos y moderada enantioselectividad. Estos estudios llevaron al sorprendente descubrimiento de que ambos enantiómeros del producto de ciclación podían formarse con buena selectividad usando un simple enantiómero de un ligando difosfina quirral. Así, el uso de Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> producía el enantiómero *S*(+) con un exceso enantiomérico del 71%, mientras que el uso de la amina PMP como base en condiciones idénticas daba *R*-

<sup>34</sup> a) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738. b) Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846.

<sup>35</sup> Ashimori, A.; Overman, L.E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571.

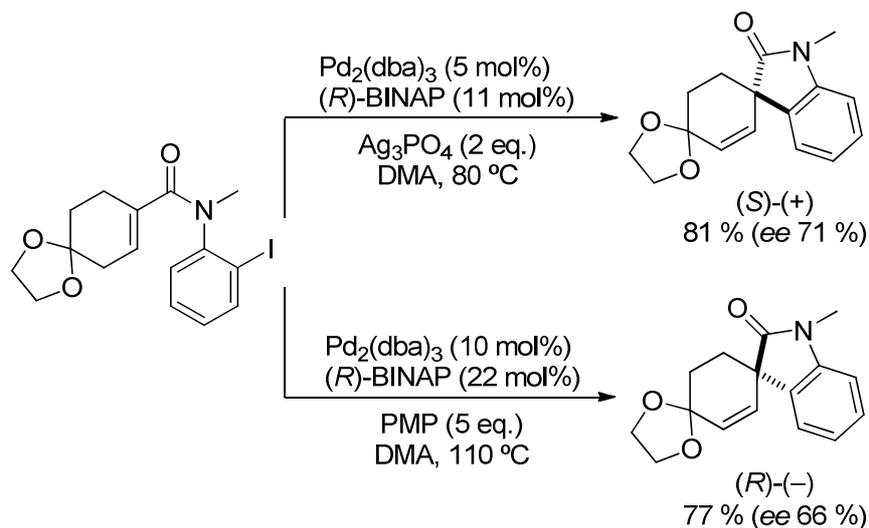
<sup>36</sup> Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Chem. Lett.* **1990**, 1953.

<sup>37</sup> Grigg, R.; Loganathan, V.; Santhakumar, V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 687.

<sup>38</sup> Para revisiones, véanse: a) Link, J. T. *Org. React.* **2002**, *60*, 157. b) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. c) Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; Ohshima, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533. d) Lormann, M. E. P.; Nieger, M.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *691*, 2159. e) Minatti, A.; Zheng, X.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9253. f) Dounay, A. B.; Humpreys, P.G.; Overman, L. E.; Wroblewski, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5368. g) Dounay, A.B.; Overman, L. E. en *The Mizoroki-Heck reaction*, Oestreich, M. Ed.; Wiley & sons: Münster, 2009, cap.16, p.533. h) Overman, L. E.; Rosen, M. D. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6514.

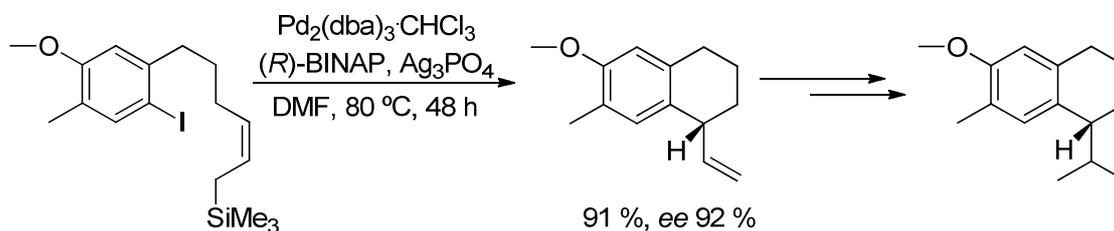
<sup>39</sup> Ashimori, A.; Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949.

(-) (*ee* 66 %). Resultados similares se obtuvieron con *o*-yodoanilidas (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas análogas.



Esquema 3.18

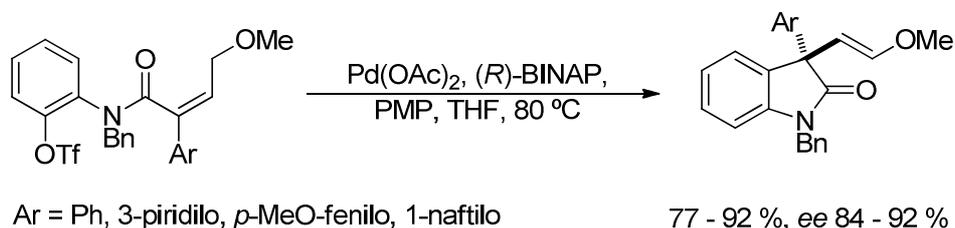
A continuación, se muestra otro ejemplo de reacción de Heck intramolecular asimétrica que conlleva un proceso de ciclación  $\text{S}_{\text{N}}2'$  tras la inserción del paladio en el doble enlace. Así, Tietze y colaboradores<sup>40</sup> efectuaron la síntesis de un norsesquiterpeno natural, de modo enantioselectivo, cuyo paso clave es una reacción de Heck intramolecular enantioselectiva sobre un alilsilano (esquema 3.19).



Esquema 3.19

<sup>40</sup> Tietze, L. F.; Raschke, T. *Synlett* **1995**, 597.

Posteriormente, Overman y colaboradores llevaron a cabo un estudio de la reacción de Heck asimétrica para la síntesis de 3-alkil-3-ariloxindoles.<sup>41</sup> Así, determinaron que mediante el empleo del sistema catalítico constituido por Pd(OAc)<sub>2</sub>, (R)-BINAP y PMP en THF a 80 °C se obtenían buenos rendimientos y *ee* (Esquema 3.20).



*Esquema 3.20*

### 3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro trabajo sobre carbolitiación intramolecular tipo Parham (véase capítulo 2), se habían sintetizado una serie de sustratos (Figura 3.1), que son también adecuados para reacciones intramoleculares de tipo Heck. En efecto, todos ellos poseen un yoduro de arilo en su estructura, que permitirá llevar a cabo una adición oxidante, junto con una olefina terminal o una olefina activada con grupos *N,N*-dietilcarbamoilo o *N*-metil-*N*-metoxicarbamoilo sobre la que se podrá realizar la inserción migratoria. Así, mediante reacciones de Heck intramoleculares se podría acceder a los esqueletos tetrahydroquinolínicos y hexahidropirrolisoquinolínicos correspondientes.

<sup>41</sup> Dounay, A. B.; Hatanaka, K.; Kodanko, J. J.; Oestreich, M.; Overman, L. E.; Pfeifer, L.A.; Weiss, M. *M. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6261.

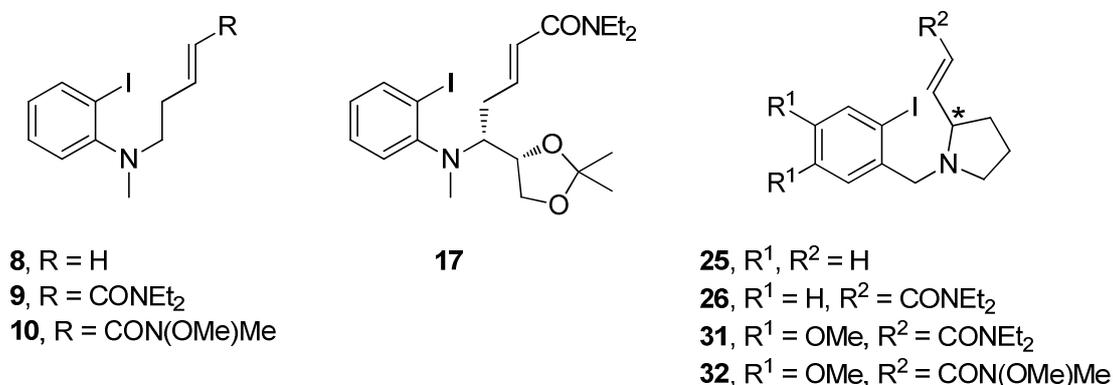
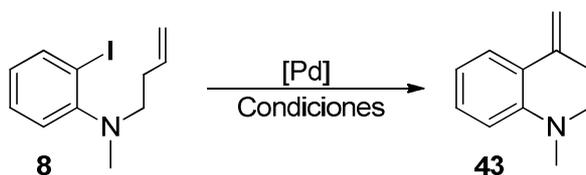


Figura 3.1

### 3.2.1. Reacciones de Heck intramoleculares de *o*-yodoanilinas *N*-alqueniilsustituidas. Síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas y 2,4-disustituidas.

En primer lugar, se sometió la anilina yodada **8** a diferentes condiciones de reacción tipo Heck, en base a los precedentes existentes en nuestro grupo de investigación. En todos los casos, se utilizaron diferentes complejos de Pd [Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] bajo diversas condiciones experimentales, variando la base, la sal de amonio o de plata como aditivo, el disolvente, la temperatura y el tiempo de reacción (Esquema 3.21, Tabla 3.1).



Esquema 3.21

Tabla 3.1. Reacciones de Heck intramolecular de la *o*-yodanilina **8**.

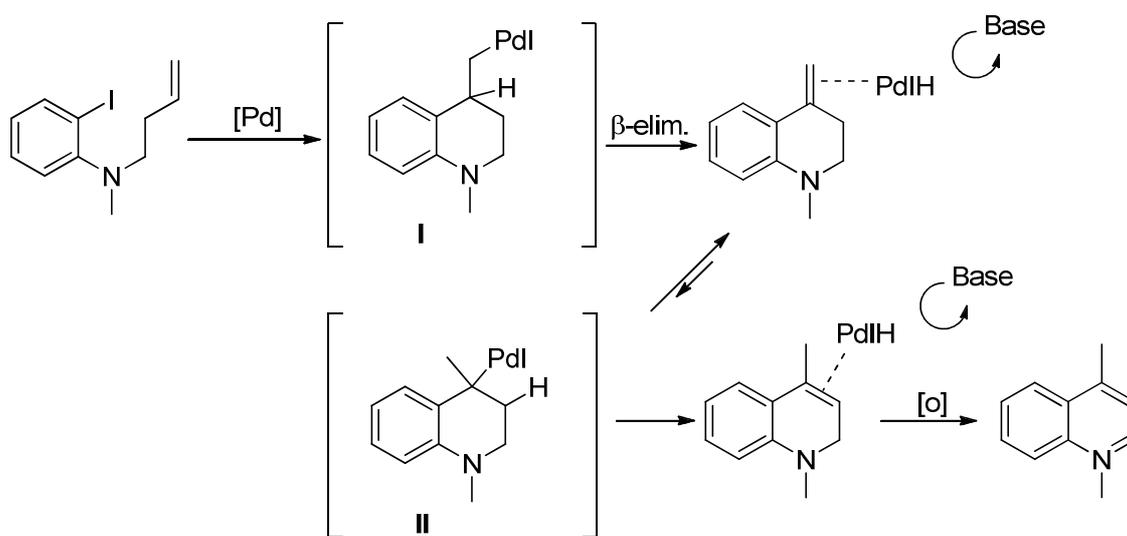
#	Dvte.	Cat. (mol %)	PPh <sub>3</sub> (mol %)	Base (eq.)	Aditivo (eq.)	T (°C)	t (h)	Prod. Rdto.(%)
1	DMF	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	30	NaHCO <sub>3</sub> (2.2)	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl (1.3)	100	5	- <sup>a</sup>
2	CH <sub>3</sub> CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	20	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.6)	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5)	refl.	5	- <sup>a</sup>
3	DMF	Pd(OAc) <sub>2</sub> (15)	30		Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5)	90	5	<b>43</b> (46)
4	DMF	Pd(OAc) <sub>2</sub> (30)	30		Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5)	90	12	<b>43</b> (69)
5	DMF	Pd(dba) <sub>2</sub> (4)	14	-	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NOAc (2.5)	50	16	p.p.
6	DMF	Pd(dba) <sub>2</sub> (4)	14	-	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NOAc <sup>b</sup> (2.5)	50	16	<b>43</b> (71)
7	DMF	Pd(dba) <sub>2</sub> (5)	14	-	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NOAc <sup>b</sup> (2.5)	50	24	<b>43</b> (72)
8	tolueno	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (30)	-	Et <sub>3</sub> N (2)	-	refl.	12	<b>44</b> (55)

a) Mezcla de productos ciclados, entre los que se detectó **43** por RMN-<sup>1</sup>H.

b) Se utilizó también CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-SiMe<sub>3</sub> (5 eq) como aditivo.

Los primeros ensayos se llevaron a cabo empleando el sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>, en las condiciones mostradas en las entradas 1 y 2. Sin embargo, en todos los ensayos realizados se obtuvo una mezcla compleja de productos, que no se pudieron separar mediante las técnicas cromatográficas habituales. En todos los experimentos realizados se comprobó que la reacción tenía lugar, ya que el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de los crudos de reacción revelaba la presencia de la quinolina **43**, apareciendo las señales más características de los protones del alqueno, correspondientes al doble enlace exocíclico, a 4.77 ppm (s, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>) y 5.38 ppm (s, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>).

La formación de esta mezcla de productos podría explicarse en base a los problemas de regioselectividad en la eliminación que a menudo presenta la reacción de Heck. En este caso, dado que el sustrato posee una olefina terminal, permite acceder a la quinolina, tanto con el doble enlace exocíclico como endocíclico. Esto puede explicarse atendiendo a la  $\beta$ -eliminación del hidruro del ciclo catalítico del paladio. Después de la eliminación, el PdIH liberado se coordina con el alqueno. Si este PdIH no es capturado rápidamente y neutralizado por la base, se puede producir una readdición al doble enlace, formándose un nuevo intermedio de paladio (**II**), que puede eliminar por el otro lado de la estructura dando lugar a otra olefina. Además, la quinolina con el doble enlace endocíclico así formada podría oxidarse fácilmente hasta el correspondiente compuesto aromático (Esquema 3.22).



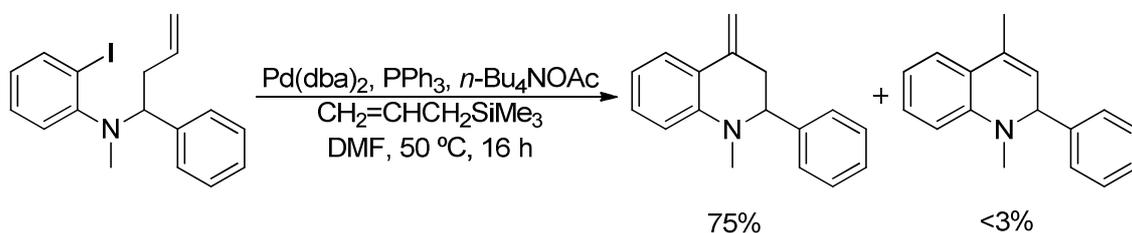
Esquema 3.22

Así, en las entradas 3, 4, 6 y 7 se muestran las condiciones experimentales, junto con los rendimientos correspondientes que permitieron la obtención del producto **43**. En las entradas 3 y 4 se utilizó  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como fuente de Pd(II),  $\text{PPh}_3$  y  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ,

observándose que un aumento en la cantidad de catalizador y en el tiempo de reacción aumentaba el rendimiento considerablemente. El regiocontrol en la formación del doble enlace observado en presencia del sistema catalítico [Pd(OAc)<sub>2</sub>/Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF] puede explicarse basándose en la gran tendencia que posee el intermedio de Pd **I** (Esquema 3.22) para disociar ligandos neutros (tales como PPh<sub>3</sub> o DMF presentes en el medio de reacción) o haluros en presencia de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, por lo que su estabilidad en dicho medio es mucho mayor que el intermedio **II**. Así la presencia de **II** en el medio es minoritaria, revirtiéndose el equilibrio hacia el complejo **I**, por lo que exclusivamente se obtiene la tetrahydroquinolina **43**.<sup>42</sup> Por otra parte, en las entradas 6 y 7 se utilizó Pd(dba)<sub>2</sub> como fuente de Pd(0), PPh<sub>3</sub> y, como aditivos, *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc y CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>. Comparando ambas entradas se puede observar que el rendimiento de la reacción no mejora aumentando la cantidad de catalizador ni el tiempo de reacción. Hay que destacar que la presencia de CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub> es imprescindible para obtener el producto deseado con buen rendimiento, aunque su función aún no está esclarecida. Este aditivo fue usado previamente en nuestro grupo de investigación con el objetivo de llevar a cabo una reacción de Heck intermolecular<sup>43</sup> que permitiera introducir un resto alílico en la posición *orto* del anillo aromático. Sin embargo, no se obtuvo el producto de acoplamiento intermolecular, sino el producto resultado de una ciclación intramolecular (Esquema 3.23). Además, cabe destacar que en ausencia de este aditivo la reacción no evoluciona, recuperándose únicamente el producto de partida inalterado (entrada 5).

<sup>42</sup> Abelman, M. W.; Oh, T.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4133.

<sup>43</sup> Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8445.



Esquema 3.23

Finalmente, dado que en trabajos anteriores del grupo, el empleo de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y Et<sub>3</sub>N en reflujo de tolueno permitía la obtención de tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas con un doble enlace *endo*,<sup>44</sup> se procedió a emplear este sistema catalítico (entrada 8). Sin embargo, en nuestro caso, se obtuvo la tetrahydroquinolina **44** (Figura 3.2), derivado de la reducción del doble enlace.

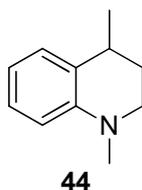


Figura 3.2

En la figura 3.3 se muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la tetrahydroquinolina **44**. En él se pueden observar dos señales que integran cada una para 3 protones; un doblete a 1.29 ppm (CH<sub>3</sub>) y un singlete a 2.89 ppm (NCH<sub>3</sub>). Además, cabe destacar la ausencia de las señales propias de un alqueno tanto *endo*- como *exocíclico* (entre 4 y 6 ppm).

<sup>44</sup> Martínez-Estibalez, U. Tesis Doctoral, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa, 2008.

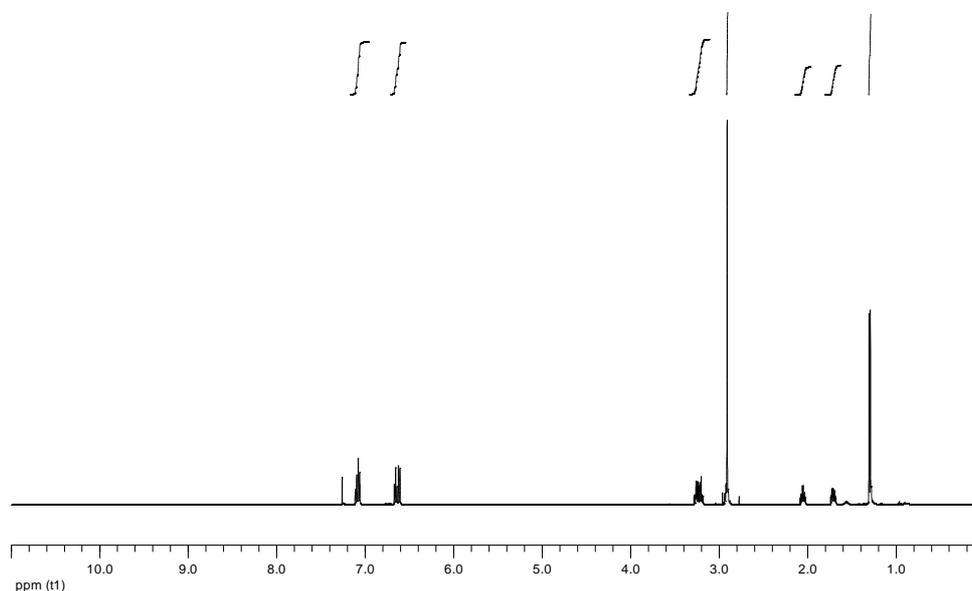
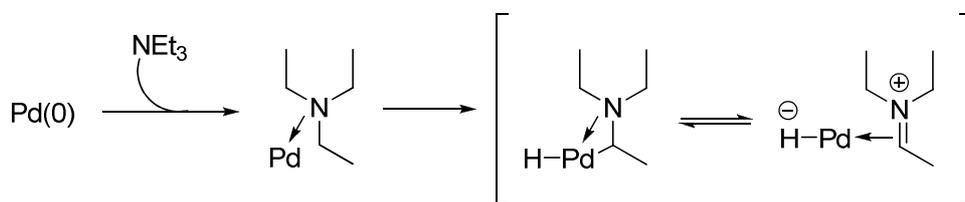


Figura 3.3. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la tetrahydroquinolina **44**.

La formación de **44** puede explicarse teniendo en cuenta a la naturaleza del sistema catalítico empleado ya que, el uso de trietilamina en una reacción catalizada por paladio, puede producir reacciones inesperadas de isomerización y/o reducción.

En relación a lo anteriormente mencionado, Rodríguez<sup>45</sup> ha llevado a cabo un estudio de las propiedades del sistema catalítico Pd/Et<sub>3</sub>N. En él determina que se produce la formación de un complejo imínico de hidruro de paladio, generado tras la unión del catalizador de paladio a la trietilamina (Esquema 3.24), el cual cataliza la reducción del doble enlace olefínico.

<sup>45</sup> a) Coquerel, Y.; Brémond, P.; Rodríguez, J. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4805. b) Coquerel, Y.; Rodríguez, J. *Arkivoc* **2008**, 227.

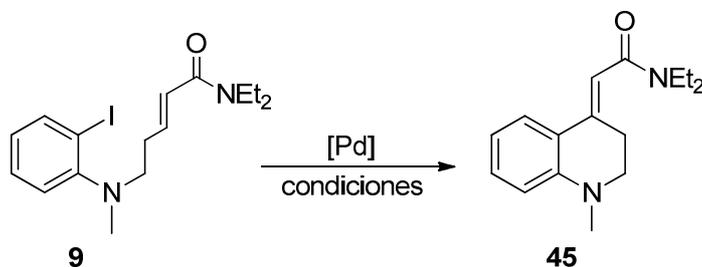


Esquema 3.24

Así, es posible que, una vez formado el producto ciclado tras la reacción de Heck, se lleve a cabo la reducción del doble enlace obteniéndose el producto **44** (entrada 8).

Por otra parte, se ensayó la reacción de Heck con la amina **9**, en la que se emplea un alqueno activado por un aceptor de Michael, el grupo dietilcarbamóilo, de modo que la ciclación 6-*exo* estará siempre favorecida por motivos electrónicos (Esquema 3.25).

Las condiciones de reacción se eligieron en función de los resultados obtenidos en la reacción de Heck intramolecular de la amina **8** (Tabla 3.1). Así, sobre una suspensión de la amina **9** en CH<sub>3</sub>CN se adicionó Pd(OAc)<sub>2</sub>, en cantidades catalíticas, el ligando PPh<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub>, para proporcionar el medio básico necesario. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas y, tras la elaboración y posterior purificación, se obtuvo la tetrahydroquinolina **45** con un rendimiento moderado (entrada 1).



Esquema 3.25

Tabla 3.2. Reacciones de Heck intramolecular de la *o*-yodoanilina **9**.

#	Dvte.	Cat. (mol %)	PPh <sub>3</sub> (mol %)	Base (eq.)	Aditivo (eq.)	T (°C)	t (h)	Rdto.(%) 45
1	CH <sub>3</sub> CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> (15)	30	NaHCO <sub>3</sub> (2.2)	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl (1.3)	refl.	6	62
2	DMF	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	30	-	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5)	100	6	67
3	CH <sub>3</sub> CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> (15)	-	NaHCO <sub>3</sub> (2.2)	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl (1.3)	refl.	6	61
4	DMF	Pd(dba) <sub>2</sub> (4)	14	-	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NOAc (2.5)	50	16	p.p.
5	DMF	Pd(dba) <sub>2</sub> (4)	14	-	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NOAc <sup>a</sup> (2.5)	50	16	p.p.
6	tolueno	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (30)	-	Et <sub>3</sub> N (2.2)	-	refl.	6	76

a) Se utilizó también CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-SiMe<sub>3</sub> (5 eq) como aditivo.

Posteriormente se modificó el disolvente, manteniendo el carácter polar/aprótico del mismo, observándose que la reacción transcurre de manera más efectiva utilizando DMF y empleando una sal de plata (Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) como aditivo, que además proporciona basicidad al medio de reacción (entrada 2). Además, se decidió ensayar la reacción en ausencia de fosfinas. Así, comparando las entradas 1 y 3 de la tabla, se puede observar que la adición de PPh<sub>3</sub> no supone una mejora notable en el rendimiento de la reacción.

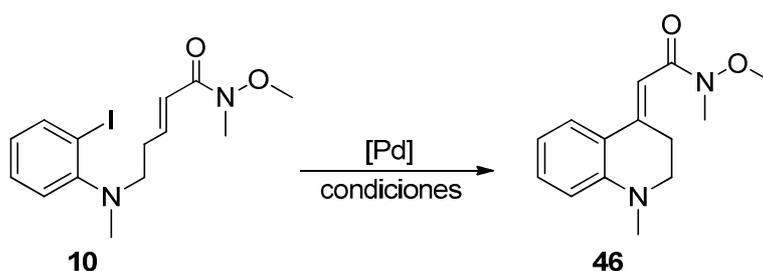
Por otro lado, resultaba lógico ensayar las condiciones de reacción que mejor resultado nos habían proporcionado para la amina **8**, [Pd(dba)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>/*n*-Bu<sub>4</sub>NOAc/CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>] (Tabla 3.1, entrada 6) y probar las mismas en ausencia del aditivo CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub> para comprobar esta vez su influencia en la reacción (Tabla 3.2,

entradas 4 y 5). Sin embargo, en ambos casos no se observó evolución alguna de la misma, obteniéndose el sustrato de partida inalterado.

Finalmente, las condiciones recogidas en la entrada 6 [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N] son las que mejor resultado proporcionaron, obteniendo, tras la elaboración y posterior purificación, la quinolina **45** con buen rendimiento.

Del mismo modo se ensayó la reacción de Heck con la amina **10**, en la que también se emplea un alqueno activado por el grupo *N*-metil-*N*-metoxicarbonilo (Esquema 3.26). A modo de comparación, se llevaron a cabo las mismas condiciones experimentales utilizadas con la amina **9** (tabla 3.3).

Como se puede observar en la tabla, se obtuvieron unos resultados similares a los que nos había proporcionado la amida **9**. Así, se comprobó que mediante el empleo del catalizador Pd(OAc)<sub>2</sub>, tanto en presencia como en ausencia de fosfinas, se obtenía la tetrahydroquinolina **46** con buenos rendimientos. Sin embargo, el empleo del sistema catalítico [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N] proporcionó una vez más el mejor resultado.



Esquema 3.26

Tabla 3.3. Reacciones de Heck intramolecular de la *o*-yodoanilina **10**.

#	Dvte.	Cat. (mol %)	PPh <sub>3</sub> (mol %)	Base (eq.)	Aditivo (eq.)	T (°C)	t (h)	Rdto.(%) <b>46</b>
1	CH <sub>3</sub> CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> (15)	30	NaHCO <sub>3</sub> (2.2)	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl (1.3)	refl.	6	62
2	DMF	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	30	-	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5)	100	6	66
3	CH <sub>3</sub> CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> (15)	-	NaHCO <sub>3</sub> (2.2)	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl (1.3)	refl.	6	60
4	DMF	Pd(dba) <sub>2</sub> (4)	14	-	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NOAc (2.5)	50	16	p.p.
5	DMF	Pd(dba) <sub>2</sub> (4)	14	-	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NOAc <sup>a</sup> (2.5)	50	16	p.p.
6	tolueno	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (30)	-	Et <sub>3</sub> N (2.2)	-	refl.	6	67

En la tabla 3.4 se muestran las señales más características y comunes de RMN-<sup>1</sup>H de las quinolinas **45** y **46**, observándose claramente que la ciclación 6-*exo* ha tenido lugar, dado que únicamente aparece la señal de un protón olefínico, que resuena como singlete, junto con las señales de los protones alifáticos H<sub>3</sub>. Como se puede observar las señales de la quinolina **46** aparecen desplazadas hacia campo más bajo con respecto a las de la quinolina **45** y la mayor diferencia la muestran los protones olefínicos que aparecen como singletes a 6.39 y 6.56 ppm, respectivamente.

Tabla 3.4. Selección de datos espectroscópicos de RMN-<sup>1</sup>H de **45** y **46**.

	$\delta$ <sup>1</sup> H (ppm), Mult. (J, Hz)			
	H <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>alqueno</sub>	H <sub>5</sub>
<b>45</b>	3.05-3.12, m	3.21–3.27, m	6.39, s	7.45, dd (7.4, 1.4)
<b>46</b>	3.21-3.23, m	3.37, t (6.5)	6.65, s	7.55, d (7.9)

Se emplearon espectros bidimensionales de correlación <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (COSY) y <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C (HSQCed) para poder asignar sin ninguna ambigüedad tanto las señales de RMN-<sup>1</sup>H como las de RMN-<sup>13</sup>C de ambas quinolinas.

En ambos casos, la correlación bidimensional NOESY permitió comprobar la presencia de n.O.e entre el protón olefinico H<sub>alqueno</sub> y el protón H<sub>5</sub>, lo que permitió determinar la estereoquímica del doble enlace (Figura 3.4).

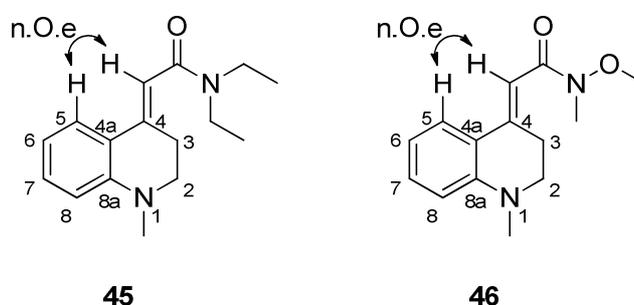


Figura 3.4

En cuanto a los espectros de RMN-<sup>13</sup>C de las quinolinas **45** y **46**, en la figura 3.5 se muestran los desplazamientos químicos de cada uno de los carbonos del esqueleto quinolinico. La mayor diferencia la muestran los carbonos olefinicos terciarios con unos desplazamientos de 111.7 y 106.9 ppm, respectivamente.

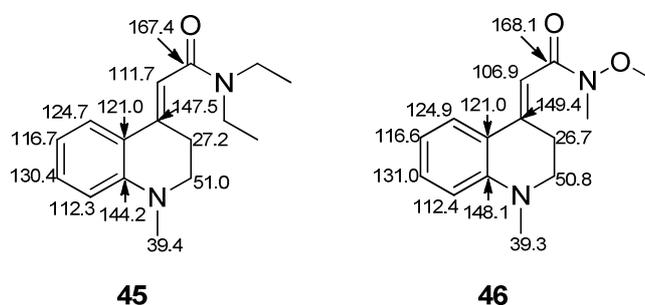
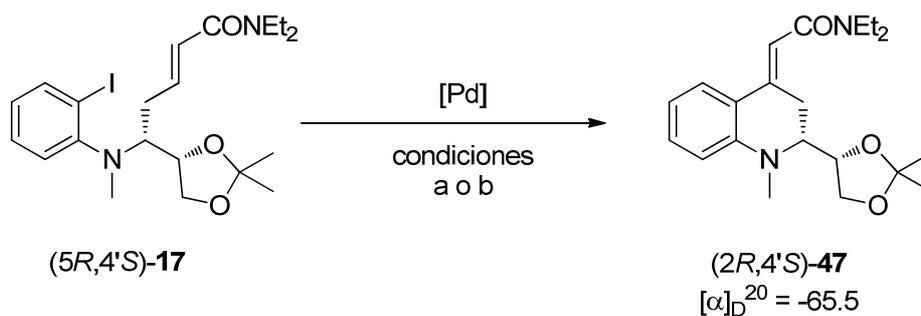


Figura 3.5

Por último, se llevó a cabo la reacción de Heck intramolecular para la síntesis asimétrica de la tetrahydroquinolina 2,4-disustituida ( $2R,4'S$ )-**47** a partir de la amina ( $5R,4'S$ )-**17**, cuya preparación se ha detallado en el capítulo anterior. Así, el empleo de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  sobre una disolución de la anilina ( $5R,4'S$ )-**17** a reflujo de tolueno, proporcionó la tetrahydroquinolina ( $2R,4'S$ )-**47** con buen rendimiento. Por otro lado, el sistema catalítico  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2, \text{PPh}_3, \text{Ag}_2\text{CO}_3]$  en condiciones estandar (DMF,  $90\text{ }^\circ\text{C}$ ), permitió acceder al esqueleto quinolínico en condiciones más suaves y en un tiempo más corto de reacción (Esquema 3.27).



Condiciones: a)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (30 mol%),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.2 eq), tolueno, reflujo, 6 h, 72%

b)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10 mol%),  $\text{PPh}_3$  (30 mol%),  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (1.5 eq), DMF,  $90\text{ }^\circ\text{C}$ , 5h, 68%

Esquema 3.27

Así, la reacción procedió de forma totalmente regioselectiva, obteniéndose únicamente el producto de ciclación 6-*exo* con buenos rendimientos. La estructura de la tetrahydroquinolina 2,4-disustituida (2*R*,4'*S*)-**47** fue determinada mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear. Las señales de RMN-<sup>1</sup>H más representativas se encuentran detalladas en la figura 2.4 y fueron determinadas sin ambigüedad mediante experimentos bidimensionales de correlación <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (COSY) y <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C (HSQCed) (Figura 3.6)

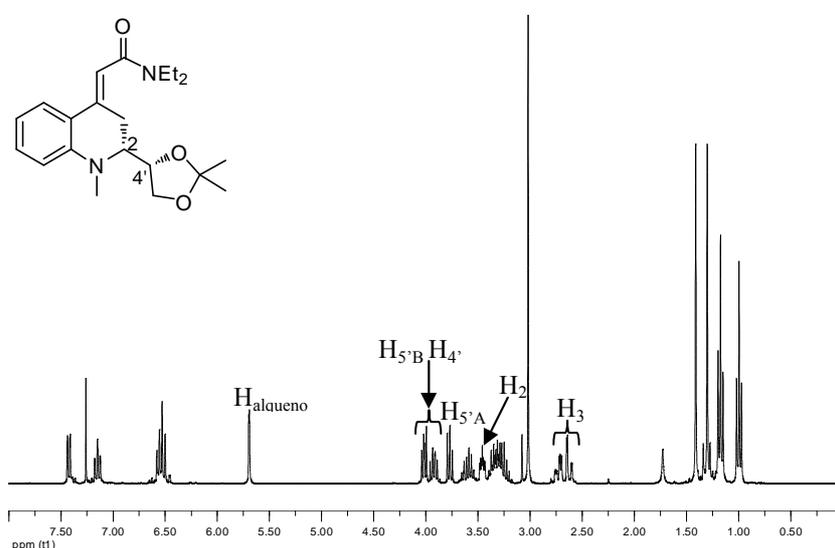


Figura 3.6. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la tetrahydroquinolina (2*R*,4'*S*)-**47**.

La correlación bidimensional NOESY permitió comprobar la presencia de n.O.e entre el protón olefínico H<sub>alqueno</sub> y el protón H<sub>5</sub>, lo que permitió determinar la estereoquímica del doble enlace (Figura 3.7).

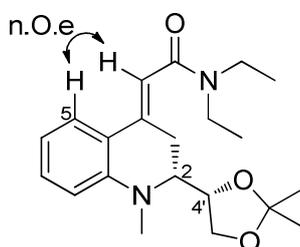
(2*R*,4'*S*)-47

Figura 3.7

En definitiva, se puede concluir que se han puesto a punto condiciones para la síntesis regioselectiva de tetrahydroquinolinas funcionalizadas en la posición 4 mediante reacciones de Heck. Además, se pudo acceder a tetrahydroisoquinolinas 2,4-disustituidas de forma regio y estereoselectiva por medio de reacciones de Heck intramoleculares.

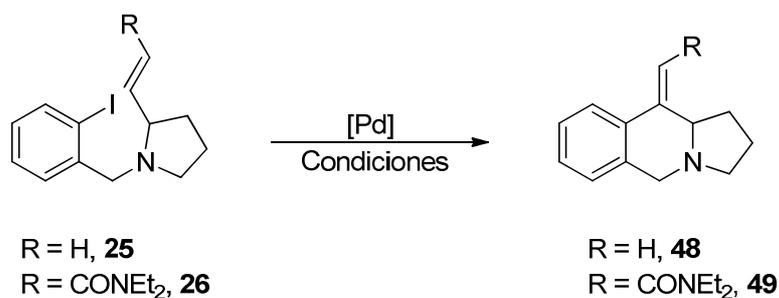
### 3.2.2. Reacciones de Heck intramoleculares de *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituidas. Síntesis de hexahidropirrolo[1,2-*b*]quinolinas.

Al igual que en el apartado anterior, y como alternativa a las reacciones de carbolitación tipo Parham, se aplicó la reacción de Heck intramolecular sobre las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituidas **25** y **26**. Parte de este trabajo también se realizó durante la estancia predoctoral en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica de la University of Sheffield (UK), en colaboración con el Prof. Coldham.<sup>46</sup>

En el esquema 3.28 y la tabla 3.5 se muestran los resultados obtenidos en la aplicación de la reacción de Heck para la síntesis de hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolinas 10-sustituidas. Tal y como puede observarse, se han encontrado las

<sup>46</sup> García-Calvo, O.; Sotomayor, N.; Lete, E.; Coldham, I. *Arkivoc* **2011**, 57.

condiciones experimentales para que la reacción curse con total regioselectividad, a través de un proceso 6-*exo*-trig para dar los heterociclos con buenos rendimientos.



Esquema 3.28

Tabla 3.5. Reacciones de Heck intramolecular sobre las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas **25** y **26**.

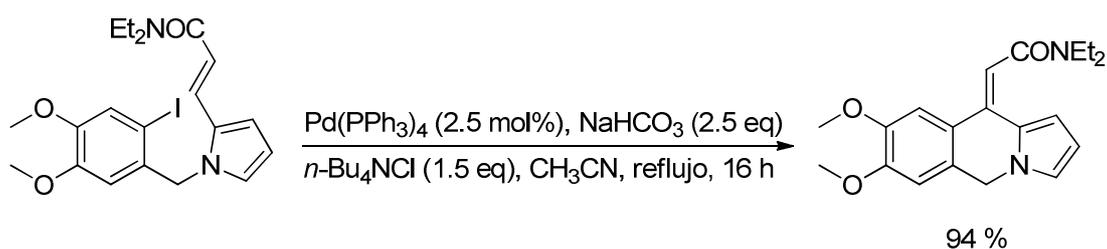
#	R	Dvte.	Cat. (mol %)	fosfina (mol %)	Base (eq.)	t (h)	Rdto. (%)
1	H	DMF	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	PPh <sub>3</sub> (20)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5)	48	<b>48</b> (65)
2	CONEt <sub>2</sub>	DMF	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	PPh <sub>3</sub> (20)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5)	48	- <sup>a</sup>
3	CONEt <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)	-	NaHCO <sub>3</sub> (2.5)	72	p.p. <sup>a,b</sup>
4	CONEt <sub>2</sub>	tolueno	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (30)	-	Et <sub>3</sub> N (2.2)	72	- <sup>a</sup>
5	CONEt <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> (10)	Et <sub>3</sub> N (2.2)	48	<b>49</b> (89)
6	CONEt <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> (10)	Et <sub>3</sub> N (2.2)	24	<b>49</b> (96)
7	CONEt <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> (10)	Et <sub>3</sub> N (2.2)	24	<b>49</b> (cuant.)
8	H	CH <sub>3</sub> CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> (10)	Et <sub>3</sub> N (2.2)	24	p.p.

a) Productos de descomposición.

b) Se añadió *n*-Bu<sub>4</sub>NCl (1.5 eq.), como aditivo.

El estudio de la reacción comenzó con las condiciones indicadas en la entrada 1. Así, una disolución de la 2-vinil-*N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina (**25**) en DMF se trató con el sistema catalítico [Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>] obteniéndose la 10-metiliden-1,2,3,5,10,10a-hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolina (**48**) con buen rendimiento.

Sin embargo, cuando se sometió a la *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina **26** a las condiciones de reacción anteriormente descritas (entrada 2) únicamente se obtuvo una mezcla compleja de productos derivados de la descomposición del sustrato de partida. Por este motivo, se decidió modificar las variables típicas de una reacción de Heck (catalizador, disolvente, base...). Así, en la entrada 3 se recogen las condiciones de reacción que mejores resultado proporcionaron en nuestro grupo de investigación para un sustrato de estructura similar (esquema 3.29).<sup>47</sup> Desafortunadamente, en nuestro caso, cuando se empleó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.5 mol%) como catalizador con NaHCO<sub>3</sub> (2.5 eq.) como base y *n*-Bu<sub>4</sub>NCl (1.5 eq.) como aditivo, la reacción no evolucionaba recuperándose el producto de partida inalterado. Cuando se duplicó la cantidad de catalizador, únicamente se pudo aislar, junto al producto de partida, una serie de productos de descomposición (entrada 3).



Esquema 3.29

<sup>47</sup> Lage, S.; Martínez-Estibalez, U.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2460.

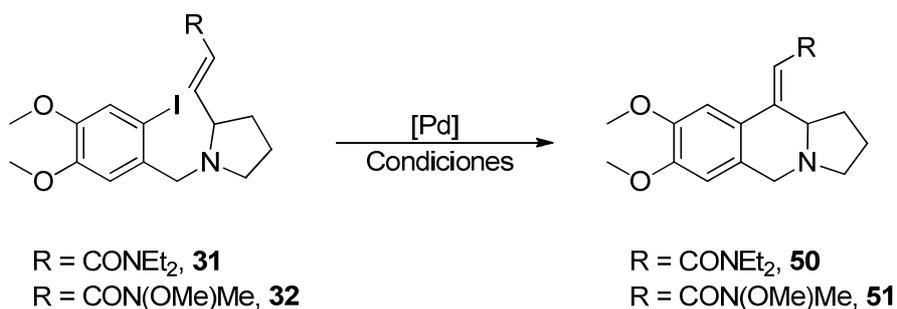
En vista de estos resultados, se decidió utilizar la misma fuente de paladio [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] pero cambiando la base (Et<sub>3</sub>N) y efectuando el proceso en un disolvente apolar como el tolueno, ya que estas condiciones de reacción eran las que mejores resultados nos habían proporcionado para la síntesis de las tetrahydroquinolinas 4-sustituidas **45** y **46** (Tablas 3.2 y 3.3, entrada 6 en ambas). Una vez más solo se consiguió aislar productos de descomposición (entrada 4).

Tras una búsqueda bibliográfica, se decidió emplear fosfinas más voluminosas como la P(*o*-Tol)<sub>3</sub>, ya que se ha descrito que su uso es fundamental para que se produzca la ciclación satisfactoriamente y con total regioselectividad, en pirrolidinas de estructura similar.<sup>24</sup> Así, en estas condiciones [Pd(OAc)<sub>2</sub>, P(*o*-Tol)<sub>3</sub> y Et<sub>3</sub>N en CH<sub>3</sub>CN a reflujo] se obtuvo la hexahidropirroisoquinolina **49** con muy buen rendimiento (entrada 5).

Una vez llegados a este punto, se decidió llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción anteriores. Para ello, se disminuyó el tiempo de reacción a la mitad (24 h), observando un aumento en el rendimiento de la misma (entrada 6). A su vez, se redujo también la carga de catalizador a la mitad (5 mol%), obteniendo así la hexahidropirroloisoquinolina objetivo cuantitativamente, en las mejores condiciones de reacción (entrada 7).

Ya que se habían logrado optimizar las condiciones de reacción para la (*E*)-*N,N*-dietil-3-[1-(*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (**26**), se decidió ensayar las mismas condiciones con la 2-vinil-*N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina (**25**). Sin embargo, en este caso no se observó evolución alguna de la reacción, recuperándose únicamente el producto de partida inalterado (entrada 8).

Del mismo modo, se llevó a cabo la reacción de Heck sobre las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alqueniisustituidas **31** y **32** (Esquema 3.30). Debido a la similitud estructural entre ambas, en primer lugar se aplicaron las condiciones de reacción anteriormente optimizadas con la pirrolidina **26** (Tabla 3.6, entrada 1).



Esquema 3.30

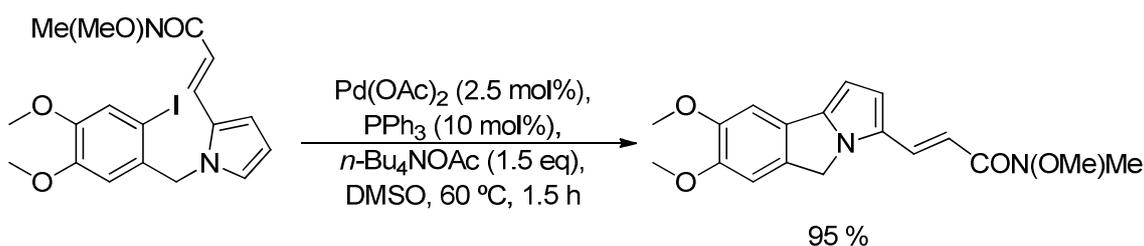
Tabla 3.6. Reacciones de Heck intramolecular sobre las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas **31** y **32**.

#	R	Dvte.	Cat. (mol %)	fosfina (mol %)	Base (eq.)	Aditivo (eq.)	t (h)	Rdto (%)
1	CONEt <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> (10)	Et <sub>3</sub> N (2.2)	-	4	<b>50</b> (75)
2	CON(OMe)Me	CH <sub>3</sub> CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> (10)	Et <sub>3</sub> N (2.2)	-	24	<b>51</b> (70)
3	CON(OMe)Me	CH <sub>3</sub> CN	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> (10)	Et <sub>3</sub> N (2.2)	-	24	<b>51</b> (71)
4	CON(OMe)Me	DMSO	Pd(OAc) <sub>2</sub> (2.5)	PPh <sub>3</sub> (10)	-	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NOAc (1.5)	15	p.p.
5	CON(OMe)Me	CH <sub>3</sub> CN	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (2.5)	-	NaHCO <sub>3</sub> (2.5)	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl (1.5)	48	p.p.

En este caso, se pudo observar que el empleo del sistema catalítico [Pd(OAc)<sub>2</sub>, P(*o*-Tol)<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N en CH<sub>3</sub>CN a reflujo] conducía a una conversión total en un tiempo mucho más corto (4 h), obteniéndose la hexahidropirroloisoquinolina **50** con buen rendimiento.

Bajo idénticas condiciones experimentales la *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina **32** también proporcionó la correspondiente (*Z*)-*N*-metil-*N*-metoxi-2-[(7,8-dimetoxi)-1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]iliden]acetamida (**51**) con buen rendimiento, aunque en este caso se requirió un tiempo de reacción más largo (24 h), como puede observarse en la entrada 2 de la tabla 3.6. Un aumento en la carga de catalizador (10 mol%) no logró mejorar el rendimiento ni reducir el tiempo de reacción (entrada 3).

En este caso, se decidió realizar ensayos adicionales, ya que con pirroles de estructura similar, en los que el alqueno estaba activado con una amida de Weinreb, el empleo de Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> había dado lugar a la reacción de arilación directa en vez de la reacción de Heck intramolecular (Esquema 3.31).<sup>47</sup>



Esquema 3.31

En nuestro caso, no era posible esta reacción de arilación directa, por lo que se trataba de comprobar si el empleo de este sistema catalítico tenía éxito en este caso. Sin embargo, operando bajo estas condiciones no se observó evolución alguna de la reacción

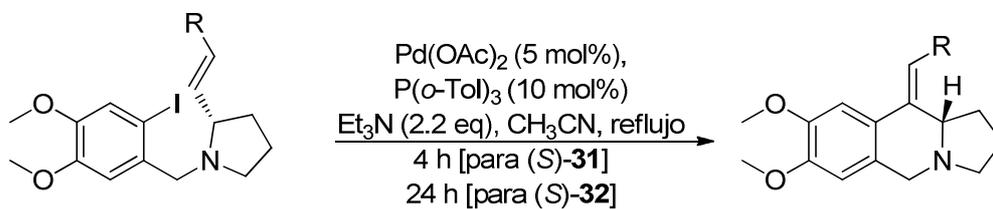
y tras 15 h se recuperó el sustrato de partida inalterado (entrada 4). Por último, se llevaron a cabo otras condiciones experimentales previamente utilizadas, comprobando que en este caso el uso de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> tampoco permitía efectuar la ciclación (entrada 5).

A modo de conclusión, se puede decir que se han conseguido optimizar las condiciones de reacción [Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), P(*o*-Tol)<sub>3</sub> (10 mol%) y Et<sub>3</sub>N (2.2 eq) en CH<sub>3</sub>CN a reflujo] para la síntesis de hexahidropirroloisoquinolinas 10-sustituidas. Cabe destacar que, para alquenos activados por un grupo carbamoilo, el empleo de una fosfina voluminosa, como P(*o*-Tol)<sub>3</sub>, es indispensable para que se lleve a cabo la reacción.

Estos resultados contrastan con los descritos para sistemas piperidínicos análogos, en los que empleando las condiciones de Jeffery [Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, KOAc, *n*-Bu<sub>4</sub>NI, DMF] obtuvieron las benzoquinolicidinas con buenos rendimientos.<sup>48</sup>

Paralelamente, se llevaron a cabo reacciones de Heck sobre las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituidas (*S*)-**31** y (*S*)-**32** enantioméricamente enriquecidas. Partiendo de los sustratos enantiopuros obtenidos tal como se ha indicado en el capítulo anterior, se llevó a cabo la reacción bajo las condiciones anteriormente optimizadas [Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(*o*-Tol)<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N], obteniéndose las hexahidropirroloisoquinolinas (*S*)-**50** y (*S*)-**51** con buen rendimiento y sin pérdida de pureza óptica (Esquema 3.32).

<sup>48</sup> Sánchez-Sancho, F.; Mann, E.; Herradón, B. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 360.



R = CONEt<sub>2</sub>, (S)-**31**

R = CON(OMe)Me, (S)-**32**

R = CONEt<sub>2</sub>, (S)-**50**, 79%,  $[\alpha]_D^{20} = -98.5$

R = CON(OMe)Me, (S)-**51**, 70 %,  $[\alpha]_D^{20} = -97.3$

Esquema 3.32

Los excesos enantioméricos fueron determinados mediante HPLC en fase quiral empleando una columna Chiracel OD con un flujo 0.6 mL/min en una fase móvil constituida por hexano:*i*PrOH (20%).

A modo de ejemplo, se muestran los cromatogramas de la hexahidropirrolisoquinolina **50** (R = CONEt<sub>2</sub>), tanto de la mezcla racémica (Figura 3.9), como del producto enantioméricamente enriquecido (S)-**50** (Figura 3.10).

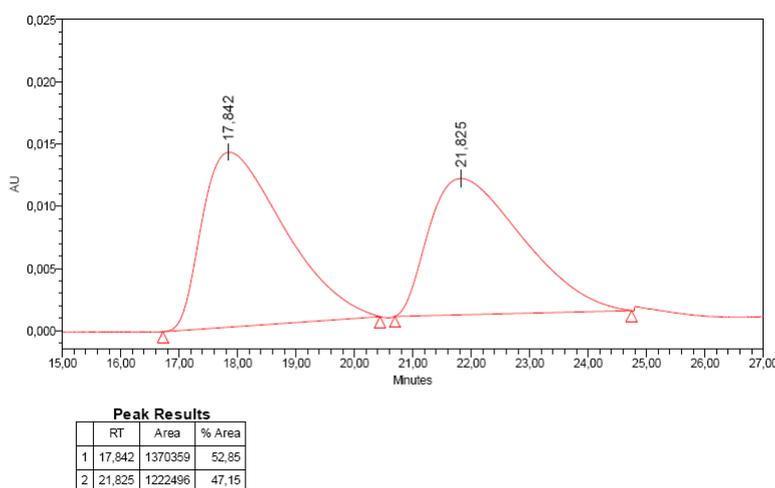


Figura 3.9

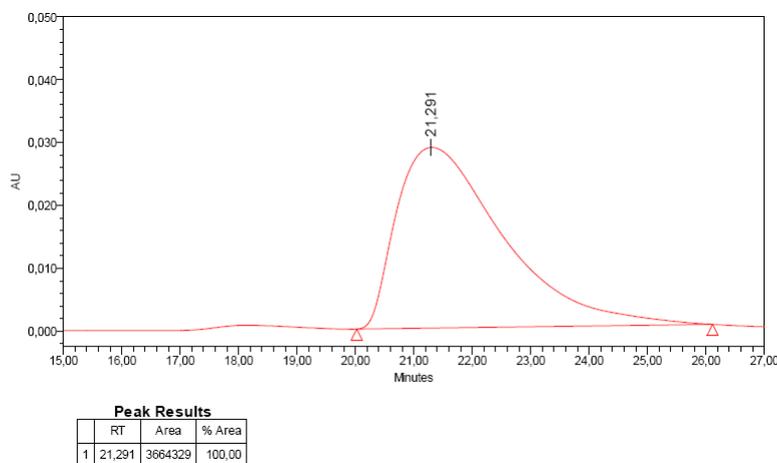


Figura 3.10

En la tabla 3.7 y en la figura 3.12 se muestran, mediante RMN de protón y carbono, las señales más características de las hexahidropirrolisoquinolinas **50** y **51**. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H cabe destacar la señal de los protones H<sub>5</sub>, la del protón H<sub>10a</sub> que aparece en ambos casos como un triplete, la del protón olefínico y las de los protones aromáticos (H<sub>5</sub> y H<sub>9</sub>) que aparecen todas como singletes.

Tabla 3.7. Selección de datos espectroscópicos de RMN-<sup>1</sup>H de **50** y **51**.

	$\delta^1\text{H}$ (ppm), Mult. (J, Hz)				
	H <sub>5a</sub>	H <sub>5b</sub>	H <sub>10a</sub>	H <sub>alqueno</sub>	H <sub>5arom</sub> / H <sub>9arom</sub>
<b>50</b>	3.63, d (14.7)	3.80, d (14.7)	3.96, t (7.8)	6.26, s	6.60, s / 7.02, s
<b>51</b>	3.77, d (5.6)	3.77, d (5.6)	4.71, t (7.6)	6.48, s	6.64, s / 7.04, s

La correlación bidimensional NOESY de RMN-<sup>1</sup>H permitió comprobar la presencia de efecto n.O.e entre el protón olefínico H<sub>alqueno</sub> y el protón H<sub>9</sub>, lo que permitió determinar la estereoquímica del doble enlace (Figura 3.11).

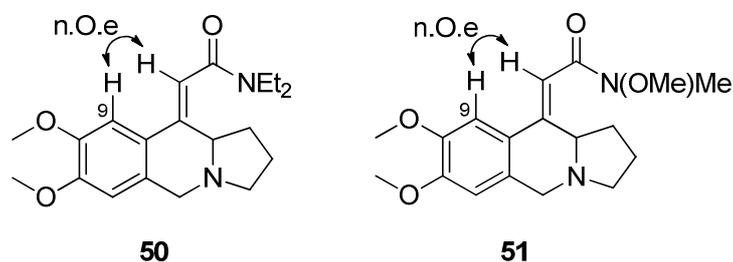


Figura 3.11

Además, se emplearon espectros bidimensionales de correlación  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) y  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HSQCed) para poder asignar sin ninguna ambigüedad tanto las señales de RMN- $^1\text{H}$  como las de RMN- $^{13}\text{C}$  de ambas isoquinolinas.

En cuanto a los espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  de ambos compuestos, en la figura 3.12 se muestran los desplazamientos químicos de cada uno de los carbonos del esqueleto pirroloisoquinolínico. La mayor diferencia la muestran los carbonos olefínicos terciarios con unos desplazamientos de 114.5 y 110.1 ppm, respectivamente.

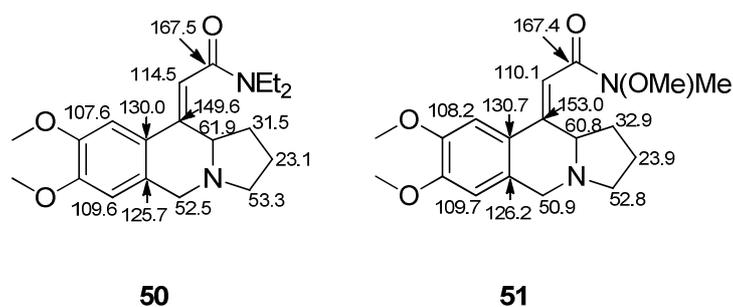
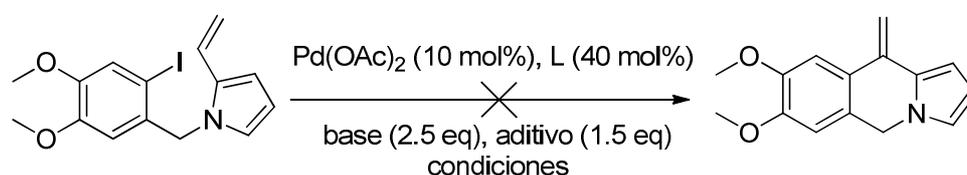


Figura 3.12

En definitiva, se puede concluir que se han puesto a punto condiciones para la síntesis regio y enantioselectiva de hexahidropirroloisoquinolinas funcionalizadas en la posición 10 mediante reacciones de Heck.

Anteriormente en nuestro grupo de investigación y en el curso de trabajos sobre la competencia entre la reacción de Heck intramolecular y la reacción de arilación directa sobre el anillo de pirrol, se había observado que la reacción de Heck fallaba cuando se aplicaba sobre el 2-vinil-*N*-(*o*-yodobencil)pirrol en el que el alqueno no presenta activación, a pesar de los numerosos ensayos realizados (Esquema 3.33, Tabla 3.8),<sup>49</sup> utilizando diferentes aditivos y condiciones, en presencia de PPh<sub>3</sub> o sin ligandos.



Esquema 3.33

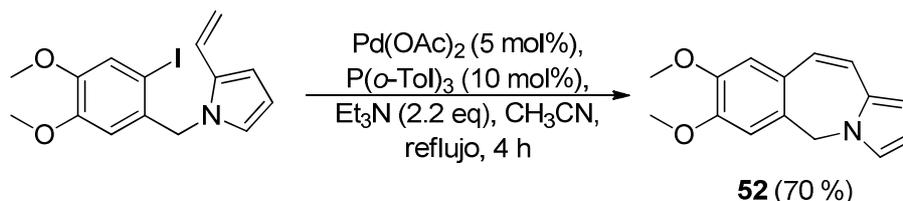
Tabla 3.8. Ensayos de reacción de Heck intramolecular del 2-vinil-*N*-(*o*-yodobencil)pirrol.

#	L	base	aditivo	condiciones
1	PPh <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBr	CH <sub>3</sub> CN, 60 °C, 16 h
2	PPh <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl	CH <sub>3</sub> CN, 60 °C, 8 h
3	PPh <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl	DMF, 60 °C, 8 h
4	PPh <sub>3</sub>	KOAc	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl	CH <sub>3</sub> CN, 60 °C, 8 h
5	-	NaHCO <sub>3</sub>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl	CH <sub>3</sub> CN, 60 °C, 8 h
6	PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (10/1), ta, 24 h
7	PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl	DMF/H <sub>2</sub> O (10/1), ta, 24 h

Llegados a este punto, y habiendo optimizado las condiciones de Heck para la síntesis de hexahidropirroloisoquinolinas a partir de *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquensustituidas, se decidió reinvestigar la ciclación utilizando la P(*o*-Tol)<sub>3</sub> como

<sup>49</sup> Lage, S. Tesis Doctoral, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Leioa, Abril 2008.

ligando. Sin embargo, en estas condiciones se obtuvo la 7,8-dimetoxi-5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a]azepina (**52**) con buen rendimiento. De este modo se consiguió acceder regioselectivamente al producto de ciclación 7-*endo*-trig (Esquema 3.34).



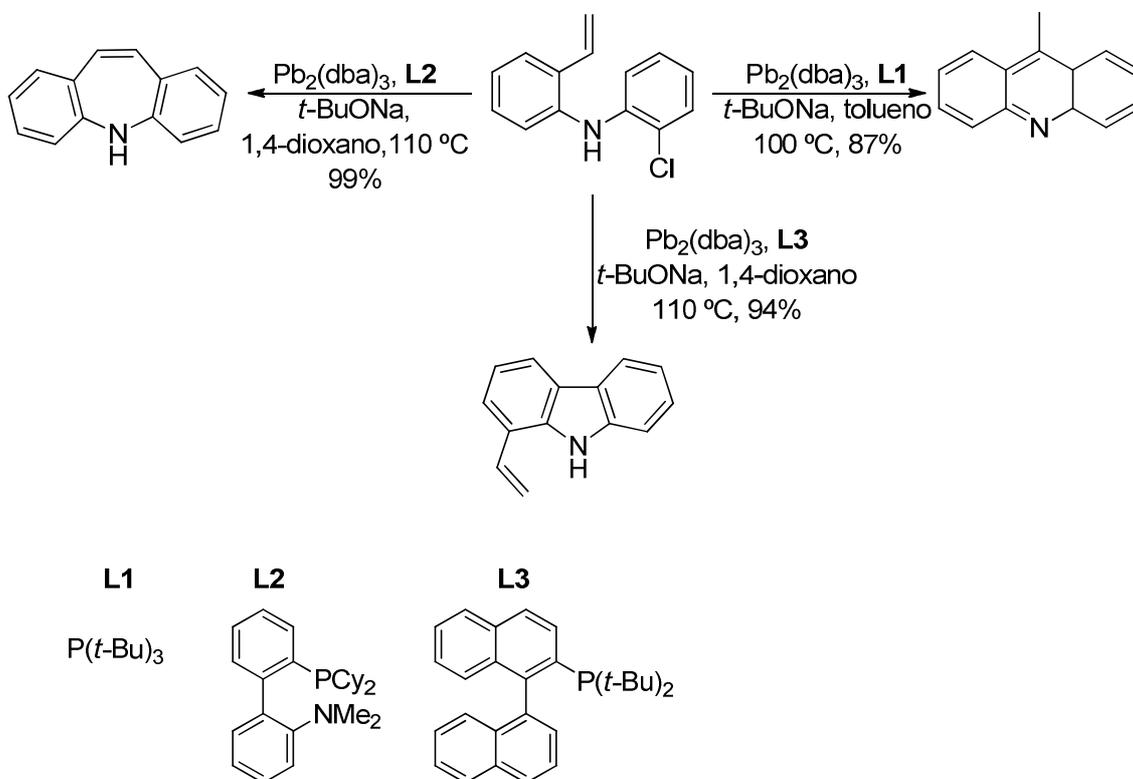
Esquema 3.34

La estructura de la molécula se confirmó sin ambigüedad mediante resonancia magnética nuclear. En efecto, en el experimento de RMN-<sup>1</sup>H, se pueden observar las señales de los protones del alqueno a 6.46 ppm (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H, H<sub>11</sub>) y 6.68 ppm (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H, H<sub>10</sub>). Así mismo, en el espectro de RMN-<sup>13</sup>C destacan las señales de los carbonos olefinicos a 122.1 ppm (C<sub>11</sub>) y 124.2 ppm (C<sub>10</sub>).

Este resultado es interesante ya que la formación de anillos de 7 miembros mediante ciclaciones de Heck 7-*endo* es muy poco habitual,<sup>50</sup> e ilustra la importancia de los ligandos en la regioselectividad de la reacción de Heck. Así, recientemente Buchwald ha descrito el primer ejemplo de una ciclación 7-*endo* utilizando cloruros de arilo.<sup>51</sup> En este caso, la ciclación puede dirigirse hacia un proceso 7-*endo*, 6-*exo* o incluso a una arilación directa 5-*exo* utilizando la misma fuente de paladio, pero diferentes ligandos (Esquema 3.35).

<sup>50</sup> a) Para una revisión de la reacción de Heck en la formación de heterociclos, véase: Müller, T.; Brase, S. en *The Mizoroki-Heck reaction*, Oestreich, M. Ed.; Wiley & sons: Münster, 2009, p. 215. b) Para un ejemplo: Declerk, V.; Ribière, P.; Nédellec, Y.; Allouchi, H.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 201.

<sup>51</sup> Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14048.

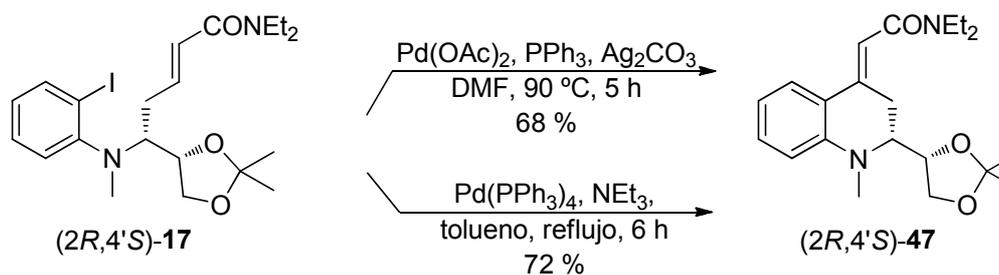
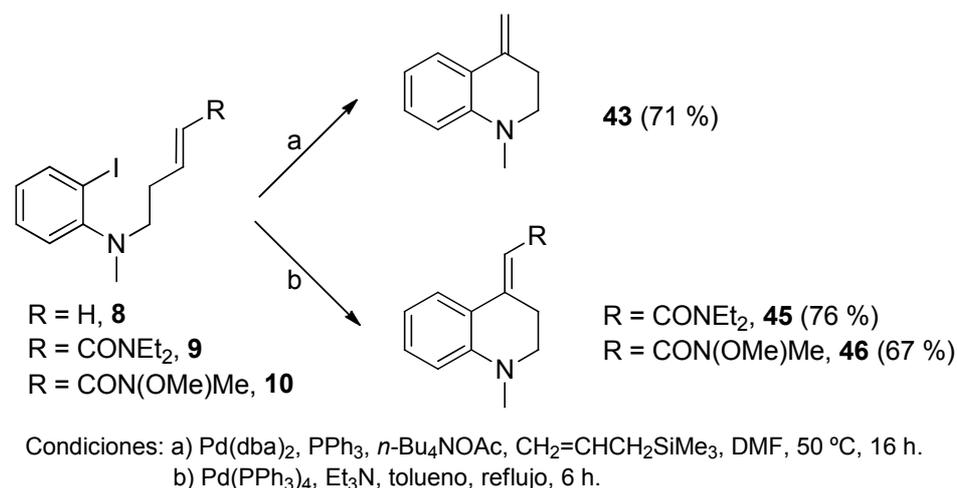


Esquema 3.35

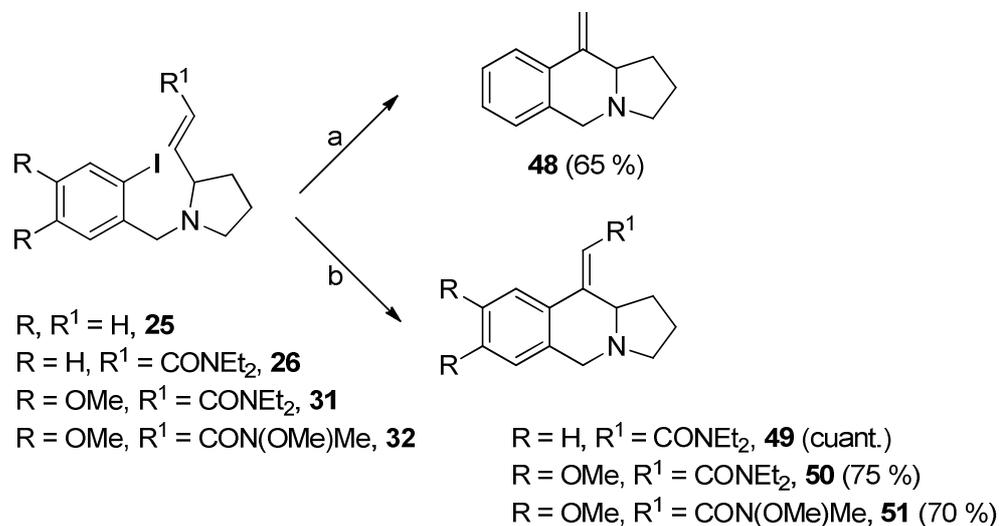
### 3.3. CONCLUSIONES

La química que se ha presentado en este capítulo ha resultado ser un interesante y atractivo método para acceder a esqueletos quinolínicos y pirroloisoquinolínicos partiendo respectivamente de *o*-yodoanilinas y *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas que presentan un doble enlace en sus estructuras, tanto terminal como sustituido con grupos aceptores de electrones [ $\text{CONEt}_2$  o  $\text{CON(OMe)Me}$ ]. Las ciclaciones procedieron con buenos rendimientos y con una interesante tolerancia a la presencia de otros grupos funcionales. Las reacciones de Heck se rigieron por procesos 6-*exo*-trig, dando lugar a ciclos de 6 eslabones. En todos los casos la ciclación fue totalmente regioselectiva,

lográndose también controlar la dirección de la eliminación eligiendo los sistemas catalíticos más adecuados. Así mismo, se consiguieron optimizar las condiciones de reacción para la síntesis de tetrahydroquinolinas 4-sustituidas y 2,4-disustituidas enantioméricamente puras, y pirroloisoquinolinas 10-alquenilsustituidas. En este último caso, el ligando fosfina ha demostrado tener una gran relevancia en la reactividad. Así mismo, fue posible llevar a cabo la síntesis en su versión enantioselectiva, partiendo de *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas enantioméricamente enriquecidas. En los esquemas 3.36 y 3.37 se muestran resumidos los mejores resultados obtenidos en las condiciones de reacción, una vez optimizadas.

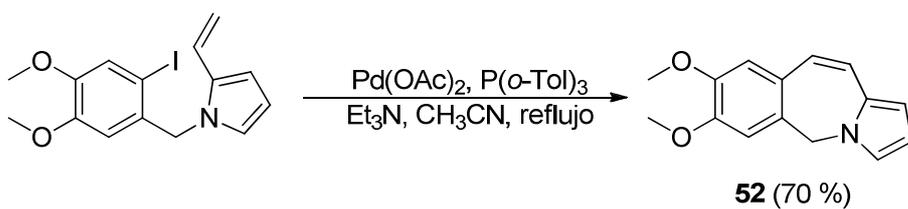
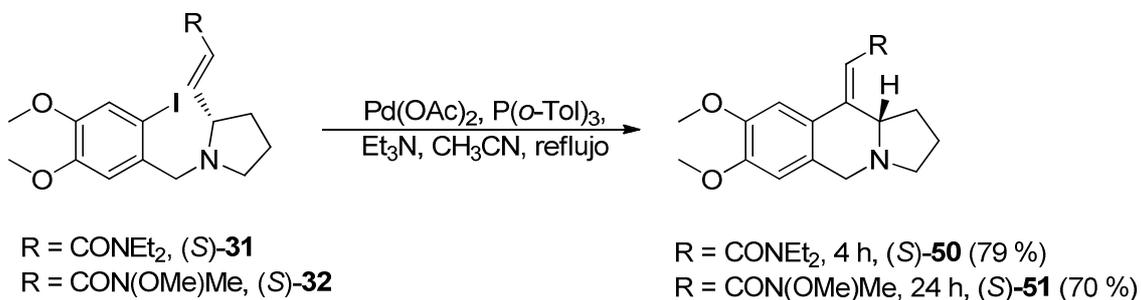


Esquema 3.36



Condiciones: a)  $Pd(OAc)_2$ ,  $PPh_3$ ,  $K_2CO_3$ , DMF, 80 °C, 48 h.

b)  $Pd(OAc)_2$ ,  $P(o-Tol)_3$ ,  $Et_3N$ ,  $CH_3CN$ , reflujo, 24 h.



Esquema 3.37

---

**CAPÍTULO 4**

**EXPERIMENTAL**

---

**4.1. TÉCNICAS EXPERIMENTALES**

**4.2. REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN INTRAMOLECULAR TIPO PARHAM DE *o*-YODOANILINAS *N*-ALQUENILSUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS 4-SUSTITUIDAS.**

**4.2.1. Síntesis de *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituidas.**

4.2.1.1. Síntesis de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*o*-yodoanilina (1)

4.2.1.2. Síntesis de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*-metil -*o*-yodoanilina (2)

4.2.1.3. Síntesis de *N*-metoxicarbonil-*o*-yodoanilina (3)

4.2.1.4. Síntesis de *N*-metil-*N*-metoxicarbonil-*o*-yodoanilina (4)

4.2.1.5. Síntesis de *N*-metil-*o*-yodoanilina (5)

4.2.1.6. Síntesis de *N*-(3-butenil)-*N*-metoxicarbonil-*o*-yodoanilina (6)

4.2.1.7. Síntesis de *N*-(3-butenil)-2-yodoanilina (7)

4.2.1.8. Síntesis de *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (8)

4.2.1.9. Síntesis de cloruro de dietilcarbamoilmetiltrifenilfosfonio

4.2.1.10. Síntesis de *N,N*-dietil-2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfaniliden)acetamida

4.2.1.11. Síntesis de *N,N*-dietil-5-[(*o*-yodofenil)metilamino]pent-2-enamida (9)

4.2.1.12. Síntesis de *N*-metil-*N*-metoxi-5-[(2-yodofenil)metilamino]pent-2-enamida (10)

#### **4.2.2 Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de *o*-yodoanilinas *N*-alqueniilsustituidas.**

4.2.2.1 Ensayos de carbolitiación intramolecular sobre la *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**8**).

4.2.2.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular sobre *o*-yodoanilinas *N*-alqueniilsustituidas activadas con grupos atractores de electrones.

4.2.2.2.1. *Síntesis de N,N-dietil-2-(N-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)acetamida (12)*

4.2.2.2.2. *Síntesis de N-metil-N-metoxi-2-(N-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)acetamida (13)*

#### **4.3. REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN TIPO PARHAM DIASTEREOSELECTIVAS. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS 2,4-DISUSTITUIDAS ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS.**

##### **4.3.1. Síntesis de 5-(*N*-metil-*o*-yodofenilamino)pent-2-enamida (17).**

4.3.1.1. Síntesis de (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (**14**).

4.3.1.2. Síntesis de *N*-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]but-3-en-(1*R*)-il]-*o*-yodoanilina (**15**).

4.3.1.3. Síntesis de *N*-metil-*N*-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]-3'-buten-(1'*R*)-il]-*o*-yodoanilina (**16**).

4.3.1.4. Síntesis de (*R,E*)-5-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]-*N,N*-dietil-5-(*N*-metil-*o*-yodofenilamino)pent-2-enamida (**17**).

##### **4.3.2. Reacción de ciclación Parham en la síntesis de la tetrahidroquinolina 2,4-disustituida 18.**

4.3.2.1. Síntesis de (2*R*)-[(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-(4*R*)-il]-*N,N*-dietilacetamida (**18**).

#### **4.4. REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN TIPO PARHAM DE *N*-(*o*-YODOBENCIL)PIRROLIDINAS 2-ALQUENILSUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE HEXAHIDROPIRROLO[1,2-*b*]ISOQUINOLINAS 10-SUSTITUIDAS.**

##### **4.4.1. Síntesis de las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas (S)-31 y (S)-32.**

4.4.1.1. Síntesis de *N*-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina (19).

4.4.1.2. Síntesis de *N*-(*t*-butoxicarbonil)prolinal (20).

4.4.1.3. Síntesis de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-vinilprolina (21).

4.4.1.4. Síntesis de (-)-(S,E)-3-[1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]-*N,N*-dietilacrilamida (22).

4.4.1.5. Síntesis de trifluoroacetato de 2-vinilprolina (23).

4.4.1.6. Síntesis de (*S,E*)-*N,N*-dietil-3-(pirrolidin-2-il)acrilamida (24).

4.4.1.7. Síntesis de 2-vinil-*N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina (25).

4.4.1.8. Síntesis de (*E*)-*N,N*-dietil-3-[1-(*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (26).

4.4.1.9. Síntesis del alcohol 4,5-dimetoxi-2-yodobencílico 27.

4.4.1.10. Síntesis del bromuro de 4,5-dimetoxi-*o*-yodobencilo 28.

4.4.1.11. Síntesis de (-)-(S,E)-3-[1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]-*N*-metil-*N*-metoxiacrilamida (29).

4.4.1.12. Síntesis de (*S,E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)acrilamida (30).

4.4.1.13. Síntesis de (*S,E*)-*N,N*-dietil-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (31).

4.4.1.14. Síntesis de (*S,E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (32).

##### **4.4.2 Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham. Síntesis de hexahidropirroloisoquinolinas 10-sustituidas.**

4.4.2.1. Ensayo de ciclación Parham sobre la (*E*)-*N,N*-dietil-3-[1-(*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida. Síntesis de *N*-bencil-2-vinil-pirrolidina (33).

4.4.2.2. Síntesis de *N,N*-dietil-2-[(1*OR*S,10*aSR*)-1,2,3,5,10,10*a*-hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10-il]acetamida (**34**).

4.4.2.3. Síntesis de *N,N*-dietil-2-[(7,8-dimetoxi)-(10*R*,10*aS*)-1,2,3,5,10,10*a*-hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10-il]acetamida (**35**).

4.4.2.4. Síntesis de *N*-metil-*N*-metoxi-2-[(7,8-dimetoxi)-(10*R*,10*aS*)-1,2,3,5,10,10*a*-hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10-il]acetamida (**36**).

#### **4.5. REACCIONES DE CICLACIÓN PARHAM DE *N*-(*o*-YODOBENCIL)PIRROLIDINAS CON CARBAMATOS Y AMIDAS COMO ELECTRÓFILOS INTERNOS.**

##### **4.5.1. Síntesis de las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas (*S*)-38 y (*S*)-41.**

4.5.1.1. Síntesis del hidrocloreto de (2*S*)-metoxicarbonilpirrolidina [(*S*)-37].

4.5.1.2. Síntesis del *N*-(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)-(2*S*)-metoxicarbonilpirrolidina [(*S*)-38].

4.5.1.3. Síntesis de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N,N*-dietil-*L*-prolinamida [(*S*)-39].

4.5.1.4. Síntesis de trifluoroacetato de (2*S*)-(N,N-dietilcarbamoil)-1-pirrolidinio [(*S*)-40].

4.5.1.5. Síntesis del (2*S*)-*N,N*-dietil-1-(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidina-2-carboxamida [(*S*)-41].

**4.5.2. Reacciones de ciclación Parham de las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas (*S*)-38 y (*S*)-41. Síntesis asimétrica de 7,8-dimetoxitetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10-ona (**42**).**

#### **4.6. REACCIONES DE HECK INTRAMOLECULARES DE *o*-YODOANILINAS *N*-ALQUENILSUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS 4-SUSTITUIDAS Y 2,4-DISUSTITUIDAS.**

**4.6.1. Síntesis de *N*-metil-4-metiliden-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**43**).**

4.6.2. Síntesis de 1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (44).

4.6.3. Síntesis de (*E*)-*N,N*-dietil-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-iliden)acetamida (45).

4.6.4. Síntesis de (*E*)-*N*-metil-*N*-metoxicarbamoilmetilen-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-iliden)acetamida (46).

4.6.5. Síntesis de (*2R*)-[(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-(4*E*)-iliden]-*N,N*-dietilacetamida (47).

#### 4.7. REACCIONES DE HECK INTRAMOLECULARES DE *N*-(*o*-YODOBENCIL)PIRROLIDINAS 2-ALQUENILSUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE HEXAHIDROPIRROLO[1,2-*b*]ISOQUINOLINAS.

4.7.1. Síntesis de 10-metiliden-1,2,3,5,10,10a-hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolina (48).

4.7.2. Síntesis de (*Z*)-*N,N*-dietil-2-(1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]iliden)acetamida (49).

4.7.3. Síntesis de la (*S,Z*)-*N,N*-dietil-2-[(7,8-dimetoxi)-1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]iliden]acetamida [(*S*)-50].

4.7.4. Síntesis de la (*S,Z*)-*N*-metil-*N*-metoxi-2-[(7,8-dimetoxi)-1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]iliden]acetamida [(*S*)-51].

4.7.5. Síntesis de 7,8-dimetoxi-5*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*]azepina (52).

#### 4.1. TÉCNICAS EXPERIMENTALES.

**RMN:** Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono (RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$ ) se realizaron a 20 - 25 °C en un espectrómetro Bruker AV-300 (300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75.5 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y Bruker AV-500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125.7 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), utilizando como disolvente y patrón interno cloroformo deuterado:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 7.26$  ppm ( $^1\text{H}$ ) y 77.0 ppm ( $^{13}\text{C}$ ); o metanol deuterado:  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta = 3.31$  ppm ( $^1\text{H}$ ) y 49.0 ppm ( $^{13}\text{C}$ ). Los desplazamientos químicos están dados en  $\delta$  (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hercios (Hz). Para la asignación de las señales de los espectros de RMN- $^1\text{H}$ , en los casos necesarios, se efectuaron experimentos de doble irradiación (irradiación selectiva de señales) o de correlación 2D (COSY, NOESY, HSQCed o HMBC). Los espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  se realizaron con desacoplamiento total de protón, empleando experimentos DEPT para la asignación de los diferentes tipos de carbono. Los experimentos n.O.e diferencia se llevaron a cabo por irradiación de todas las líneas de un multiplete.<sup>1</sup> Los experimentos COSY, HSQCed, HMBC o NOESY se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker AV-500 a 25 °C.

**IR:** Los espectros de infrarrojo se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1600 FT-IR, en pastilla de KBr (sólidos) o por deposición de una disolución saturada en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  del analito seguido de evaporación del disolvente (film) (aceites). En cada caso, únicamente se citan las bandas de absorción más características ( $\text{cm}^{-1}$ ).

---

<sup>1</sup> Kinss, M.; Sanders, J. K. M. *J. Mag. Res.* **1984**, 56, 518.

**EM:** Los análisis GC-MS se realizaron en un cromatógrafo Agilent 7890A con un detector Agilent MSD 5975C, usando una columna HP-1 (100 % metil polisiloxano, 30 m × 0.25 mm × 0.25 μm). Los espectros de masas se registraron utilizando condiciones de impacto electrónico (IE) a 70 eV. Los datos obtenidos están expresados en relación masa/carga (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto del pico base (100 %). Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) fueron realizados por los Servicios Generales de Espectrometría de Masas de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) en un cromatógrafo de masas con un analizador de tiempo de vuelo (TOF) (Modelo GCT de Micromass) en condiciones de impacto electrónico (IE) a 70 eV o ionización química (IQ) a 230 eV (metano como gas reactivo, modo positivo).

**P<sub>f</sub>:** Los valores de punto de fusión se midieron en un aparato Büchi B540 en tubos capilares abiertos.

**Análisis Elemental (AE):** Los microanálisis fueron realizados por el servicio central de análisis de los servicios generales de investigación (SGIker) de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) y se efectuaron en un analizador elemental Perkin-Elmer 2400 CHN.

**HPLC:** La cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral se llevó a cabo empleando un cromatógrafo Waters 2695 con detector de fotodiodos (Waters 2998), utilizando columnas Chiralcel: OD, OJH y ASH de 0.46 cm × 25 cm.

**Polarimetría:** Los valores de rotación óptica se midieron en un polarímetro Perkin Elmer 241 Jasco P-2000 a 20 °C con una lámpara de sodio a 589 nm, en una celda de 1 dm y con la muestra en el disolvente y a la concentración que se indica en cada caso.

**Disolventes:** Los disolventes empleados se purificaron y secaron previamente a su utilización siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía.<sup>2</sup> El *n*-hexano y el acetato de etilo usados como eluyentes en cromatografía fueron destilados antes de su uso. El diclorometano, acetonitrilo y tetracloruro de carbono se destilaron sobre CaH<sub>2</sub>; tetrahidrofurano (THF), tolueno y éter etílico se destilaron sobre sodio bajo argón, dejándolos atemperar antes de su utilización. Así mismo, los disolventes anteriormente mencionados también pueden secarse utilizando tamiz molecular activado mediante microondas. Los productos de partida comerciales (Aldrich, Fluka y Across) se utilizaron sin purificación alguna en general. El yoduro de metilo y las aminas TMEDA y (–)-esparteína se destilaron y se guardaron bajo atmósfera de argón.

**Varios:** Las reacciones se monitorizaron por cromatografía en capa fina con cromatofolios de silicagel Merck 60 F<sub>254</sub> o cromatofolios de aluminio óxido Merck 60 F<sub>254</sub> neutro, utilizando como revelador luz UV ( $\lambda = 254$  nm y 360 nm) o disolución al 10 % de ácido fosfomolibdico en etanol. Para las separaciones cromatográficas en columna se utilizó silicagel 60, 230 - 400 mesh ATMS o óxido de aluminio 90 activo neutro, 70 - 230 mesh ATMS cuando se realizaron bajo presión.<sup>3</sup> Los reactivos organolíticos fueron valorados periódicamente antes de su uso con ácido difenilacético en THF seco a 0 °C. El argón necesario para llevar a cabo las reacciones en atmósfera inerte se secó previamente haciéndolo pasar a través de una precolumna de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y una columna de KOH y CaCl<sub>2</sub>. Todo el material de vidrio empleado se secó antes de su uso en un horno a 120 °C durante 12 horas, y enfriado en atmósfera inerte. La transferencia de los disolventes o disoluciones se hicieron mediante jeringa o *vía* cánula.

<sup>2</sup> a) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>a</sup> Ed., Pergamon Press: Oxford, 1997. b) Williams, d. B. G.; Lawton, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351-8354.

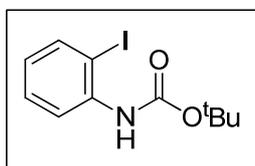
<sup>3</sup> Still, W. C.; Kann, H.; Miltra, A. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

Los disolventes se eliminaron a presión reducida en rotavapores Büchi R210, R114 y R111. Las pesadas se realizaron en balanzas Mettler AE-260 y AB-204-S. Las reacciones a baja temperatura se llevaron a cabo empleando baños (CH<sub>3</sub>CN/N<sub>2</sub> líquido para -40 °C, AcOEt/N<sub>2</sub> líquido para -78 °C, MeOH/N<sub>2</sub> líquido para -90 °C y EtOH/N<sub>2</sub> líquido para -105 °C), o bien empleando refrigeradores de inmersión TERMO HAAKE EK90.

## 4.2. REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN INTRAMOLECULAR TIPO PARHAM DE YODOANILINAS *N*-ALQUENILSUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS 4-SUSTITUIDAS.

### 4.2.1. Síntesis de *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituidas.

#### 4.2.1.1. Síntesis de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*o*-yodoanilina (**1**).<sup>4</sup>



Sobre una disolución de la *o*-yodoanilina comercial (3.00 g, 14.00 mmol) en THF (30 mL) se adicionó Boc<sub>2</sub>O (4.93 g, 22.40 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante cuatro días. Transcurrido ese tiempo se añadió H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 5%) y se obtuvo la *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*o*-yodoanilina (**1**) (3.02 g, 9.47 mmol), cuyos datos corresponden con los descritos.

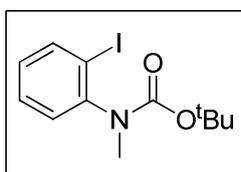
**C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>2</sub>** (319 g/mol)     **Rdto:** 68 %     **P<sub>f</sub>:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.54 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 6.75 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>), 6.83 (sa, 1H, NH), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

<sup>4</sup> Poriel, C.; Liang, J.-J.; Rault-Berthelot, J.; Barrière, F.; Cocherel, N.; Slawin, A. M. Z.; Horhant, D.; Virboul, M.; Alcaraz, G.; Audebrand, N.; Vignau, L.; Huby, N.; Wantz, G.; Hirsch, L. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10055.

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 28.4 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>), 81.0 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 88.9 (C<sub>2arom</sub>), 120.2 (C<sub>6arom</sub>), 124.7 (C<sub>4arom</sub>), 129.2 (C<sub>5arom</sub>), 138.9 (C<sub>3arom</sub>), 146.8 (C<sub>1arom</sub>), 152.5 (CO)

#### 4.2.1.2. Síntesis de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**2**).<sup>5</sup>



Sobre una disolución de la *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*o*-yodoanilina (**1**) (0.78 g, 2.44 mmol) en DMSO (20 mL) se adicionó KOH triturado (0.32 g, 4.80 mmol) y se agitó la suspensión resultante durante 1 h. Después se adicionó MeI (0.45 ml, 7.20 mmol) y se mantuvo bajo agitación 16 h más. Transcurrido ese tiempo se paró la reacción con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  10 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 20%) y se obtuvo un sólido blanco (0.70 g, 2.10 mmol), cuyos datos corresponden con los descritos.

**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>2</sub>** ( 333 g/mol)    **Rdto:** 90 %    **Pf:** 50 – 52 (hexano/AcOEt)

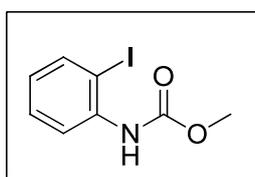
[bib. 51.5 – 52 (hexano/Et<sub>2</sub>O)]<sup>5</sup>

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) ( $\delta$ , ppm) 1.35 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.13 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.97 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>), 7.20 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.34 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.84 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

<sup>5</sup> Yasui, Y.; Kamisaki, H.; Ishida, T.; Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1980.

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 28.2 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 36.3 (NCH<sub>3</sub>), 80.1 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 99.4 (C<sub>2arom</sub>), 128.5 (C<sub>6arom</sub>), 128.6 (C<sub>4arom</sub>), 129.2 (C<sub>5arom</sub>), 139.3 (C<sub>3arom</sub>), 145.9 (C<sub>1arom</sub>), 154.2 (CO)

#### 4.2.1.3. Síntesis de *N*-metoxycarbonil-*o*-yodoanilina (**3**).



Sobre una disolución de la *o*-yodoanilina comercial (2.98 g, 13.62 mmol) y piridina (2.21 mL, 27.25 mmol) en THF seco (30 mL) se adicionó lentamente cloroformiato de metilo (1.17 mL, 14.99 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 16 h, observándose la aparición de un precipitado blanco. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) y se lavó con HCl 10% (30 mL), seguido de H<sub>2</sub>O (2 × 30 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida, obteniéndose el carbamato **3** (3.42 g, 12.35 mmol).

**C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>INO<sub>2</sub>** (277 g/mol)      **Rdto:** 91 %    **P<sub>f</sub>:** 57 – 59 °C (Et<sub>2</sub>O)

**RMN-<sup>1</sup>H:** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.79 (td,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>), 6.96 (sa, 1H, NH), 7.31 (td,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.74 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 8.02 – 8.05 (m, 1H, H<sub>3arom</sub>).

**RMN-<sup>13</sup>C:** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 52.5 (OCH<sub>3</sub>), 88.8 (C<sub>2arom</sub>), 120.2 (C<sub>6arom</sub>), 125.1 (C<sub>4arom</sub>), 129.2 (C<sub>5arom</sub>), 138.3 (C<sub>1arom</sub>), 138.8 (C<sub>3arom</sub>), 153.8 (C=O).

**IR** (KBr): ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3374 (NH), 1739 (C=O)

**EM** (IE): (m/z) 277 ( $\text{M}^+$ , 37), 245 (69), 150 (100), 135 (33), 91 (26), 90 (34), 64 (14), 63 (18).

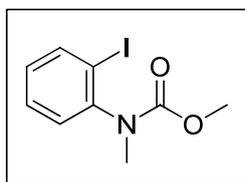
**EMAR** (IE):  $\text{C}_8\text{H}_8\text{INO}_2$       Calculado: 276.9600      Encontrado: 276.9606

**Análisis Elemental:**  $\text{C}_8\text{H}_8\text{INO}_2$

Calculado:    %C: 34.68    %H: 2.91    %N: 5.06

Encontrado:  %C: 35.23    %H: 3.09    %N: 5.14

#### 4.2.1.4. Síntesis de *N*-metil-*N*-metoxicarbonil-*o*-yodoanilina (**4**).



Sobre una disolución de la *N*-metoxicarbonil-*o*-yodoanilina (**3**) (1.00 g, 3.61 mmol) en DMSO (30 mL) se adicionó KOH triturado (0.48 g, 7.22 mmol). Tras 1 h de agitación se añadió MeI (0.67 mL, 10.83 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo bajo esas condiciones 2 h más. Transcurrido ese tiempo se paró la reacción con agua. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $1 \times 10$  mL). Los extractos orgánicos se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 30%) y obteniéndose la *N*-metil-*N*-metoxicarbonil-*o*-yodoanilina (**4**) (0.84 g, 2.87 mmol).

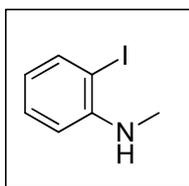
$C_9H_{10}INO_2$  (291 g/mol)     **Rdto:** 80 %     **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 3.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.01 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>), 7.23 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 37.2 (NCH<sub>3</sub>), 53.2 (OCH<sub>3</sub>), 99.3 (C<sub>2arom</sub>), 128.5 (C<sub>6arom</sub>), 129.1 (C<sub>4arom</sub>), 129.5 (C<sub>5arom</sub>), 139.6 (C<sub>3arom</sub>), 145.4 (C<sub>1arom</sub>), 155.7 (C=O)

**IR (KBr):** (cm<sup>-1</sup>) 1739 (C=O)

#### 4.2.1.5. Síntesis de *N*-metil-*o*-yodoanilina (**5**).<sup>6</sup>



Sobre una disolución de la *N*-metil-*N*-metoxicarbonil-*o*-yodoanilina (**4**) (0.18 g, 0.63 mmol) en EtOH (20 mL) se adicionó KOH triturado (0.28 g, 5.04 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante dos días. Transcurrido ese tiempo se paró la reacción con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 10%) y se

<sup>6</sup> Le pera, A.; Leggio, A.; Liguori, A. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6100.

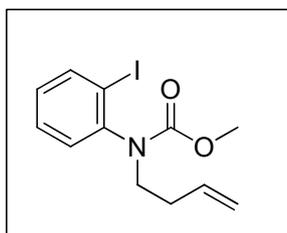
obtuvo la *N*-metil-*o*-yodoanilina (**5**) (0.09 g, 0.36mmol), cuyos datos corresponden con los descritos en la bibliografía.

**C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>IN** (233 g/mol) **Rdto:** 58 % **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 2.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 4.22 (sa, 1H, NH), 6.47 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>), 6.58 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.26 (dt, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.67 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 31.0 (NCH<sub>3</sub>), 85.2 (C<sub>2arom</sub>), 110.1 (C<sub>6arom</sub>), 118.7 (C<sub>4arom</sub>), 129.5 (C<sub>5arom</sub>), 138.9 (C<sub>3arom</sub>), 148.2 (C<sub>1arom</sub>)

#### 4.2.1.6. Síntesis de *N*-(3-butenil)-*N*-metoxycarbonil-*o*-yodoanilina (**6**).



Sobre una disolución de la *N*-metoxycarbonil-*o*-yodoanilina (**3**) (1.21 g, 4.35 mmol) en DMSO (30 mL), se añadió KOH triturado (0.57 g, 8.70 mmol). Tras una hora de agitación se adicionó bromuro de 3-butenilo (1.37 mL, 13.05 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo agitando 3 h más. Pasado ese tiempo, se añadió H<sub>2</sub>O (30 mL) para neutralizar el exceso de base. Después se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 30 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 × 30 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 30%) y se obtuvo la *N*-(3-butenil)-*N*-metoxycarbonil-*o*-yodoanilina (**6**) (1.48 g, 4.46 mmol).

**C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>2</sub>** (331 g/mol)     **Rdto:** 93 %     **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 2.29 – 2.40 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.32 – 3.38 (m, 1H, NCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 – 4.01 (m, 1H, NCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>2</sub>), 5.05 – 5.12 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.75 – 5.83 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 7.03 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>), 7.19 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.36 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.88 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 32.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 49.4 (OCH<sub>3</sub>), 52.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 100.3 (C<sub>2arom</sub>), 116.8 (CH=CH<sub>2</sub>), 129.0, 129.8, 130.4 (C<sub>4arom</sub>, C<sub>5arom</sub>, C<sub>6arom</sub>), 135.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 138.8 (C<sub>3arom</sub>), 143.7 (C<sub>1arom</sub>), 155.4 (C=O)

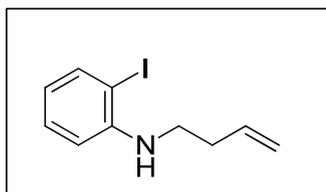
**IR** (film): (cm<sup>-1</sup>) 1708 (C=O)

**EM** (IE): (m/z) 290 (M<sup>+</sup> – 41, 100), 231 (24), 104 (2)

**EMAR** (IE): Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>INO<sub>2</sub> [M<sup>+</sup> – alilo]: 289.9678     Encontrado: 289.9671

**Análisis Elemental:** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>2</sub>

Calculado:	%C: 43.52	%H: 4.26	%N: 4.23
Encontrado:	%C: 43.69	%H: 4.48	%N: 4.61

4.2.1.7. Síntesis de *N*-(3-butenil)-*o*-yodoanilina (7).

Sobre una disolución de *N*-(3-butenil)-*N*-metoxycarbonil-*o*-yodoanilina (6) (0.90 g, 2.70 mmol) en 2-metoxietanol (30 mL) se añadió KOH triturado (2.86 g, 43.30 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante un día. Pasado ese tiempo, se paró la reacción con H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 10%) y se obtuvo la *N*-(3-butenil)-*o*-yodoanilina (7) (0.65g, 2.36 mmol).

**C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>IN** (273 g/mol)      **Rdto:** 87 %    **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 2.39 – 2.51 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.18 – 3.29 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.23 (sa, 1H, NH), 5.14 – 5.26 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.78 – 5.94 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.45 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>), 6.57 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.18 – 7.25 (m, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.66 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 33.4 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.2 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 85.5 (C<sub>2arom</sub>), 110.7 (C<sub>6arom</sub>), 117.6 (CH=CH<sub>2</sub>), 118.6 (C<sub>4arom</sub>), 129.4 (C<sub>5arom</sub>), 135.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 139.1 (C<sub>3arom</sub>), 147.2 (C<sub>1arom</sub>)

**IR** (film): (cm<sup>-1</sup>) 1584 (C=C), 3378 (NH)

EM (IE) m/z: 273 ( $M^+$ , 18), 232 (100), 203 (3), 104 (14), 91 (3), 78 (5)

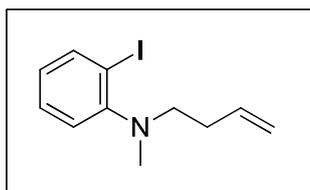
EMAR (IE):  $C_{10}H_{12}IN$       Calculado: 273.0015      Encontrado: 273.0016

**Análisis Elemental:**  $C_{10}H_{12}IN$

Calculado:    %C: 43.98    %H: 4.43    %N: 5.13

Encontrado:  %C: 44.16    %H: 4.78    %N: 5.25

#### 4.2.1.8. Síntesis de *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**8**).



Sobre una disolución de la *N*-(3-butenil)-*o*-yodoanilina (**7**) (0.29 g, 1.06 mmol) en DMF (20 mL), bajo una atmósfera de argón y a 0 °C, se adicionó NaH (0.11 g, 4.23 mmol). A continuación, tras dejar atemperar la mezcla de reacción durante 30min, se añadió MeI (0.53 mL, 8.47 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 días. Pasado ese tiempo, se añadió MeOH (10 mL). La fase acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  ( $3 \times 10$  mL). La fase orgánica se lavó abundantemente con  $H_2O$  ( $5 \times 10$  mL). La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 2%) y se obtuvo la *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**8**) (0.23 g, 0.81 mmol).

$C_{11}H_{14}IN$  (287 g/mol)

**Rdto:** 77 %

**Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 2.26 – 2.36 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.73 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.02 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.96 – 5.11 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.77 – 5.94 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.74 – 6.84 (m, 1H, H<sub>4arom</sub>), 7.10 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.24 – 7.35 (m, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.86 (dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 32.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 42.4 (NCH<sub>3</sub>), 56.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 99.1 (C<sub>2arom</sub>), 115.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 122.0 (C<sub>6arom</sub>), 125.3 (C<sub>4arom</sub>), 128.9 (C<sub>5arom</sub>), 136.2 (CH=CH<sub>2</sub>), 134.0 (C<sub>3arom</sub>), 154.0 (C<sub>1arom</sub>)

**IR** (film): (cm<sup>-1</sup>) 1631 (C=C)

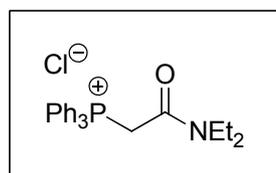
**EM** (IE) m/z: 287 (M<sup>+</sup>, 2), 246 (100), 118 (22), 91 (10), 77 (6)

**EMAR** (IE): Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>IN [M<sup>+</sup> – alilo]: 245.9780      Encontrado: 245.9786

**Análisis Elemental:** C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>IN

Calculado:	%C: 46.01	%H: 4.91	%N: 4.88
Encontrado:	%C: 46.21	%H: 5.14	%N: 5.09

#### 4.2.1.9. Síntesis de cloruro de dietilcarbamoilmetiltrifenilfosfonio.



Sobre una disolución de PPh<sub>3</sub> (7.15 g, 27.01 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (200 mL) se añadió 2-cloroacetamida (3.00 mL, 22.51 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Pasado ese tiempo se dejó atemperar y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, AcOEt/MeOH 50%), obteniéndose la sal de fosfonio como un sólido blanco (8.50 g, 20.68 mmol).

**C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>CINOP** (411 g/mol) **Rdto:** 92 % **P<sub>f</sub>:** 198 – 199 °C (hexano/AcOEt)

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, en *cis* respecto a CO), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, en *trans* respecto a CO), 3.23 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, en *cis* respecto a CO), 3.84 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, en *trans* respecto a CO), 5.68 (d, *J<sub>H-P</sub>* = 12.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 7.49 – 7.95 (m, 15H, H<sub>arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 12.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, en *cis* respecto a CO), 14.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, en *trans* respecto a CO), 34.4 (d, <sup>1</sup>*J<sub>C-P</sub>* = 8.2 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 40.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, en *cis* respecto a CO), 43.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, en *trans* respecto a CO), 119.7 (d, <sup>1</sup>*J<sub>C-P</sub>* = 89.7 Hz, C<sub>1arom</sub>), 129.7 (d, <sup>2</sup>*J<sub>C-P</sub>* = 12.5 Hz, C<sub>2arom</sub>, C<sub>6arom</sub>), 133.9 (d, <sup>3</sup>*J<sub>C-P</sub>* = 9 Hz, C<sub>3arom</sub>, C<sub>5arom</sub>), 134.2 (d, <sup>4</sup>*J<sub>C-P</sub>* = 3.6 Hz, C<sub>4arom</sub>), 163.1 (d, <sup>1</sup>*J<sub>C-P</sub>* = 3.6 Hz, CO)

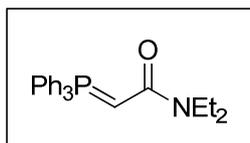
**IR** (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 1627 (C=O)

**EM** (IE): (m/z) 375 (14), 304(24), 303(100), 302(18), 301(43), 277(18), 276(28), 275(38), 262(18), 183(35), 165(23), 152(13), 108(15), 95(10), 77(17), 71(21)

**EMAR** (IE): C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>CINOP

Calculado: 376.1830

Encontrado: 376.1840

4.2.1.10. Síntesis de *N,N*-dietil-2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfaniliden)acetamida.<sup>7</sup>

Sobre una disolución de cloruro de dietilcarbamoilmetiltrifenilfosfonio (6.38, 15.50 mmol) en THF (50 mL) a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se adicionó *t*-BuOK (1.91, 17.10 mmol) y se mantuvo bajo agitación durante 1 h. Transcurrido el tiempo, se eliminó el disolvente en el rotavapor. El sólido formado se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  caliente y se enfrió a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. Finalmente se filtró a vacío, el sólido se lavó con pentano y se secó, obteniéndose un sólido blanco (5.36, 14.30 mmol).

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NOP}$  (375 g/mol)     **Rdto:** 92 %     **Pf:** 150 – 152  $^{\circ}\text{C}$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ )  
[bib. 151 – 152  $^{\circ}\text{C}$  ]<sup>8</sup>

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 1.14 (t,  $J = 7,1\text{ Hz}$ , 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.35 (c,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.41 – 7.70 (m, 16H,  $\text{P}=\text{CHCONEt}_2$ ,  $3 \times \text{Ph}$ )

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 12.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ , en *cis* respecto a CO), 14.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ , en *trans* respecto a CO), 39.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ , en *cis* respecto a CO), 42.7 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ , en *trans* respecto a CO), 77.2 ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}$ ), 128.4 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 12.6\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_{2\text{arom}}$ ,  $\text{C}_{6\text{arom}}$ ), 131.9 ( $\text{C}_{3\text{arom}}$ ,  $\text{C}_{5\text{arom}}$ ), 132.0 ( $\text{C}_{4\text{arom}}$ ), 132.3 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 104.1\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_{1\text{arom}}$ ), 169.6 (CO)

**IR (KBr):** ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1637 (C=O)

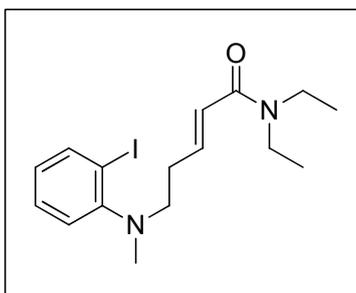
<sup>7</sup> Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62(21), 7418.

<sup>8</sup> Bestmann, H. J.; Kisielowski, L. *Chemische Berichte* **1983**, 116(4), 1320.

**EM** (IE): (m/z) 375 ( $M^+$ , 15), 304(23), 303(100), 302(10), 301(23), 277(10), 276(26), 275(35), 262(10), 183(24), 165(17), 77(12)

**EMAR** (IE):  $C_{24}H_{26}NOP$       Calculado: 375.1075      Encontrado: 375.1055

4.2.1.11. Síntesis de *N,N*-dietil-5-[(*o*-yodofenil)metilamino]pent-2-enamida (**9**).



Sobre una disolución de la *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**8**) (0.12 g, 0.40 mmol) en una mezcla de disolventes EtOH/H<sub>2</sub>O 3/1 (16 mL), se añadió OsO<sub>4</sub> (4.00 mg, 0.02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en completa oscuridad durante 15 min. A continuación, se añadió NaIO<sub>4</sub> (0.26 g, 1.21 mmol) en pequeñas porciones y se mantuvo bajo agitación durante 2 h. Transcurrido el tiempo, el crudo de reacción se filtró sobre celita, lavándolo al mismo tiempo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O, añadiendo la mínima cantidad de una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> para que se produzca la separación de fases. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y, sin llegar a concentrar, se hizo reaccionar con Ph<sub>3</sub>P=CHCONEt<sub>2</sub> (0.30 g, 0.80 mmol) durante 16 h. Finalmente, la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), seguido de una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en

columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) y se obtuvo la pentenamida **9** (0.08 g, 0.20 mmol).

**C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>2</sub>O** (386 g/mol)     **Rdto:** 51 %     **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.06 – 1.22 [m, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.42 – 2.47 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=), 2.73 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.02 – 3.14 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=), 3.24 – 3.48 [m, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6.20 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH=CHCO), 6.78 (td, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>), 6.83 – 6.96 (m, 1H, CH=CHCO), 7.09 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.22 – 7.34 (m, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.84 (*J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 13.2, 14.9 [N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 30.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=), 40.8, 42.1 [N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 42.7 (NCH<sub>3</sub>), 55.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=), 99.3 (C<sub>2arom</sub>), 121.7 (CH=CHCO), 122.2 (C<sub>6arom</sub>), 125.5 (C<sub>4arom</sub>), 129.0 (C<sub>5arom</sub>), 140.1 (C<sub>3arom</sub>), 143.1 (CH=CHCO), 153.8 (C<sub>1arom</sub>), 165.5 (CO)

**IR** (film): (cm<sup>-1</sup>) 1655 (C=O)

**EM** (IE): (m/z) 246 (M<sup>+</sup> – 140, 100), 233 (2), 118 (9), 91 (6), 77(4), 72 (8)

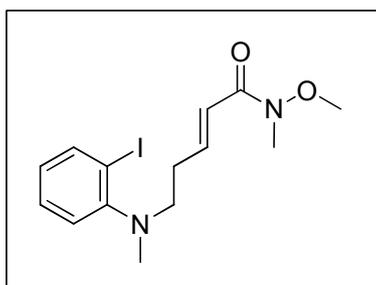
**EMAR** (IE): Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>IN [M<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>CH=CHCONEt<sub>2</sub>]: 245.9780

Encontrado: 245.9768

**Análisis Elemental:** C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>2</sub>O

Calculado:     %C: 49.59     %H: 6.47     %N: 7.47

Encontrado:     %C: 49.75     %H: 6.00     %N: 7.25

4.2.1.12. Síntesis de *N*-metil-*N*-metoxi-5-[(*o*-yodofenil)metilamino]pent-2-enamida (**10**).

Sobre una disolución de la *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**8**) (1.79 g, 6.24 mmol) en una mezcla de disolventes EtOH/H<sub>2</sub>O 3/1 (32 mL), se añadió OsO<sub>4</sub> (0.06 g, 0.25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en completa oscuridad durante 15 min. A continuación, se añadió NaIO<sub>4</sub> (4.02 g, 18.73 mmol) en pequeñas porciones y se mantuvo bajo agitación durante 2 h. Transcurrido el tiempo, se filtró el crudo de reacción sobre celita lavándolo al mismo tiempo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O, añadiendo la mínima cantidad de una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> para que se produzca la separación de fases. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y, sin llegar a concentrar, se hizo reaccionar con Ph<sub>3</sub>P=CHCON(OMe)Me comercial (4.63 g, 12.49 mmol) durante 16 h. Finalmente, la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), seguido de una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) y se obtuvo la pentenamida (**10**) (1.20 g, 3.21 mmol).

**C**<sub>14</sub>**H**<sub>19</sub>**I****N**<sub>2</sub>**O**<sub>2</sub> (374 g/mol)    **Rdto:** 51 %    **P<sub>f</sub>:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 2.47 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=), 2.72 [s, 3H, N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>], 3.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=), 3.21 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.66 [s, 3H, N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>], 6.40 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, CH=CHCO), 6.79 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>), 6.93 – 7.03 (m, 1H, CH=CHCO), 7.09 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.83 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 30.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=), 32.3 (NCH<sub>3</sub>), 42.5 [N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>], 55.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=), 61.1 [N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>], 99.2 (C<sub>2arom</sub>), 119.7 (CH=CHCO), 122.1 (C<sub>6arom</sub>), 125.5 (C<sub>4arom</sub>), 128.9 (C<sub>5arom</sub>), 140.0 (C<sub>3arom</sub>), 144.9 (CH=CHCO), 153.6 (C<sub>1arom</sub>), 166.7 (CO)

**IR (film):** (cm<sup>-1</sup>) 1663 (CO)

**EM (IE):** (m/z) 246 (M<sup>+</sup> – 128, 100), 232 (3), 203 (2), 118 (10), 91 (6), 77 (4)

**EMAR (IE):** Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>IN [M<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>CH=CHCON(OMe)Me]: 245.9780

Encontrado: 245.9779

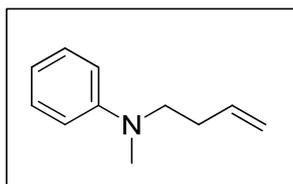
**Análisis Elemental:** C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Calculado:	%C: 44.51	%H: 5.75	%N: 7.68
Encontrado:	%C: 44.93	%H: 5.12	%N: 7.49

#### 4.2.2 Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituidas.

##### 4.2.2.1 Ensayos de carbolitiación intramolecular sobre la *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**8**).

Sobre una disolución de la *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**8**) (0.17 g, 0.61 mmol) en THF anhidro (10 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera inerte se añadió *n*-BuLi (1,12 mL de una disolución 1.19 M en hexano, 1.34 mmol) gota a gota. La disolución resultante se mantuvo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 min. Posteriormente se añadió TMEDA (0.20 mL, 1.34 mmol) y se mantuvo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 16 h. Transcurrido ese tiempo, se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ). Los extractos orgánicos se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida obteniéndose la *N*-(3-butenil)-*N*-metilanilina (**11**) (0.09 g, 0.55 mmol).



$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$  (161 g/mol)

**Rdto:** 90 %

**Pf:** aceite

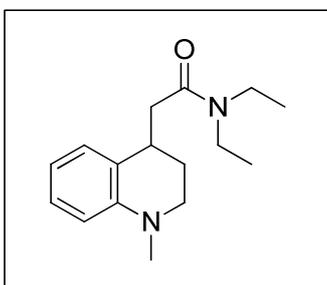
**RMN- $^1\text{H}$ :** ( $\delta$ , ppm) 2.30 – 2.41 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.95 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.34 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 5.00 – 5.18 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.76 – 5.94 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.66 – 6.76 (m, 3H,  $\text{H}_{2\text{arom}}$ ,  $\text{H}_{4\text{arom}}$ ,  $\text{H}_{6\text{arom}}$ ), 7.19 – 7.30 (m, 2H,  $\text{H}_{3\text{arom}}$ ,  $\text{H}_{5\text{arom}}$ )

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 31.0 (NCH<sub>2</sub>C<sub>H</sub>2), 38.3 (NCH<sub>3</sub>), 52.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 112.1 (C<sub>2arom</sub>, C<sub>6arom</sub>), 116.0 (C<sub>4arom</sub>), 116.4 (CH=C<sub>H</sub>2), 129.1 (C<sub>3arom</sub>, C<sub>5arom</sub>), 135.9 (C<sub>H</sub>=CH<sub>2</sub>), 149.0 (C<sub>1arom</sub>)

**IR (film):** (cm<sup>-1</sup>) 1631 (C=C)

4.2.2.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular sobre *o*-yodoanilinas *N*-alqueniilsustituidas activadas con grupos atractores de electrones.

4.2.2.2.1. Síntesis de *N,N*-dietil-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)acetamida (**12**)



• *Procedimiento 1 (en ausencia de aditivos):*

Sobre una disolución de la *N,N*-dietil-5-[(*o*-yodofenil)metilamino]-pent-2-enamida (**9**) (65.40 mg, 0.17 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo atmósfera de argón y a -78 °C, se añadió *n*-BuLi (0.53 mL de una disolución 0.7 M en hexano, 0.37 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 10 min. Pasado ese tiempo, se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) a -78 °C y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos

se lavaron con una disolución saturada de NaCl ( $2 \times 10$  mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la tetrahydroquinolina **12** (32.00 mg, 0.14 mmol).

**C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O** (260 g/mol)      **Rdto:** 70 %      **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 1.09 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ )\*, 1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ )\*, 1.86 – 1.90 (m, 1H,  $\text{H}_{3a}$ ), 2.07 – 2.12 (m, 1H,  $\text{H}_{3b}$ ), 2.50 (dd,  $J = 15.1, 9.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CON}$ ), 2.60 (dd,  $J = 15.1, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CON}$ ), 2.90 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.16 – 3.22 (m, 3H,  $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ,  $2 \times \text{H}_2$ ), 3.23 – 3.27 (m, 1H,  $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.28 – 3.36 (m, 1H,  $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ), 3.43 – 3.49 (m, 2H,  $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 6.56 – 6.64 (m, 2H,  $\text{H}_6, \text{H}_8$ ), 7.00 – 7.13 (m, 2H,  $\text{H}_5, \text{H}_7$ )

\* Señales parcialmente solapadas

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 13.1, 14.3 [ $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ], 26.8 ( $\text{C}_3$ ), 33.1 ( $\text{C}_4$ ), 38.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 40.2 ( $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 41.9 ( $\text{C}_2$ ), 47.5 ( $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 110.9 ( $\text{C}_8$ ), 116.1 ( $\text{C}_6$ ), 125.6 ( $\text{C}_{4a}$ ), 128.4 ( $\text{C}_7$ ), 129.1 ( $\text{C}_5$ ), 146.1 ( $\text{C}_{8a}$ ), 170.8 ( $\text{CO}$ )

**IR** (Film): ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1631 (C=O)

**EM** (IE) m/z: 260 ( $\text{M}^+$ , 95), 160 (81), 146 (100), 144 (99), 131 (59), 91 (8), 77 (8)

**EMAR** (IE):  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$       Calculado: 260.1889      Encontrado: 260.1881

- *Procedimiento 2 (con TMEDA, como aditivo):*

Se disolvió la *N,N*-dietil-5-[(*o*-yodofenil)metilamino]-pent-2-enamida (**9**) (60.90 mg, 0.16 mmol) en THF anhidro (10 mL) y se enfrió a  $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 min, bajo atmósfera inerte. Posteriormente se añadió *n*-BuLi (0.4 mL de una disolución 0.91 M en hexano, 0.35 mmol) gota a gota. La disolución resultante se mantuvo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante otros 10 min. Finalmente, se añadió TMEDA (0.05 mL, 0.35 mmol) y se mantuvo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 min. Transcurrido ese tiempo se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) y con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  mL). Los extractos orgánicos se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) proporcionando la 4-(*N,N*-dietilcarbamoilmetil)-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**12**) (32.00 mg, 0.12 mmol). **Rdto:** 78 %

- *Procedimiento 3 (con MesLi, como reactivo organolítico):*

Sobre una disolución de 2-bromomesitileno (0.05 mL, 0.33 mmol) en THF (20 mL) bajo una atmósfera inerte a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió *t*-BuLi (0.04 mL de una disolución 0.99 M en pentano, 0.67 mmol) y se mantuvo la disolución a esa temperatura durante 1 h, observándose la aparición de un color amarillo intenso. Transcurrido el tiempo, se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 min y posteriormente se adicionó via cánula una disolución de la pentenamida **9** (0.06 g, 0.17 mmol) en THF (10 mL). Se mantuvo la reacción bajo agitación a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 min y finalmente se paró con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se dejó atemperar y la fase orgánica se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  mL). Los extractos orgánicos se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se

filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la 4-(*N,N*-dietilcarbamoilmetil)-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**12**) (0.04 g, 0.14 mmol). **Rdto:** 85 %

● *Procedimiento 4 (con (-)-esparteína, como aditivo; método A):*

Sobre una disolución de *n*-BuLi (0.85 mL de una disolución 0.77 M en hexano, 0.65 mmol) en tolueno anhidro (10 mL), bajo atmósfera de argón y a -90 °C, se añadió (-)-esparteína (0.15 mL, 0.63 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 30 min. Pasado ese tiempo se adicionó vía cánula una disolución de la pentenamida **9** (0.11 g, 0.30 mmol) en tolueno (5 mL). Tras 30 min desde la adición, se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) a -90 °C y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de NaCl (2 × 10 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la tetrahydroquinolina **12** (0.04 g, 0.14 mmol). **Rdto:** 46 %

*ee* = 10 % (Chiracel OJH, hexano:*i*-PrOH 98:2, 0.8 mL/min, *t<sub>r</sub>* = 21.5 min, 55 %, *t<sub>r</sub>* = 24.8 min, 45 %)

- *Procedimiento 5 (con (-)-esparteína, como aditivo; método B):*

Sobre una disolución de la pentenamida **9** (0.09 g, 0.25 mmol) en tolueno anhidro (10 mL), bajo atmósfera de argón y a  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió (-)-esparteína (0.13 mL, 0.54 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 30 min. Pasado ese tiempo se adicionó *t*-BuLi (0.53 mL de una disolución 1.01 M en pentano, 0.54 mmol) y, tras 30 minutos bajo agitación, se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) a  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) y con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/*i*-AcOEt 80%) obteniéndose la tetrahydroquinolina **12** (0.03 g, 0.12 mmol). **Rdto:** 48 %

*ee* = 6 % (Chiracel OJH, hexano:*i*-PrOH 98:2, 0.8 mL/min,  $t_r = 21.5\text{ min}$ , 53 %,  $t_r = 24.8\text{ min}$ , 47 %)

- *Procedimiento 6 (con (-)-esparteína, como aditivo; método C):*

Sobre una disolución de *t*-BuLi (0.53 mL de una disolución 1.01 M en pentano, 0.54 mmol) en tolueno anhidro (5 mL), bajo atmósfera de argón y a  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió (-)-esparteína (0.12 mL, 0.53 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 30 min. Pasado ese tiempo, se adicionó la mezcla anterior sobre una disolución de la pentenamida **9** (0.09 g, 0.24 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) y, después de 30 minutos bajo agitación, se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) a  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) y con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se

concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la tetrahydroquinolina (**12**) (0.03 g, 0.12 mmol). **Rdto:** 45 %

*ee* = 4 % (Chiracel OJH, hexano:*i*-PrOH 98:2, 0.8 mL/min,  $t_r$  = 21.5 min, 52 %,  $t_r$  = 24.8 min, 48 %)

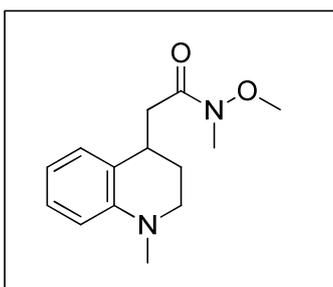
● *Procedimiento 7 (con (-)-esparteína, como aditivo; método D):*

Sobre una disolución de la pentenamida **9** (0.11 g, 0.27 mmol) en una mezcla de disolventes C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>/ Et<sub>2</sub>O 9/1 (10 mL), bajo atmósfera de argón y a -78 °C, se añadió *t*-BuLi (0.80 mL de una disolución 0.71 M en pentano, 0.60 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 10 min. Pasado ese tiempo, se añadió (-)-esparteína (1.02 mL, 0.60 mmol) y se mantuvo a -78 °C durante 7 min. Posteriormente se aumentó la temperatura hasta -40 °C y se mantuvo agitando durante 90 min. Finalmente se volvió a enfriar hasta -78 °C y se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de NaCl (2 × 10 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la tetrahydroquinolina **12** (0.04 g, 0.15 mmol).

**Rdto:** 47 %

*ee* = 8 % (Chiracel OJH, hexano : *i*-PrOH 98:2, 0.8 mL/min,  $t_r$  = 21.5 min, 54 %,  $t_r$  = 24.8 min, 46 %)

4.2.2.2.2. Síntesis de *N*-metil-*N*-metoxi-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)acetamida (**13**)



● Procedimiento 1 (en ausencia de aditivos):

Sobre una disolución de la pentenamida **10** (0.12 g, 0.32 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo atmósfera de argón y a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió *n*-BuLi (1.03 mL de una disolución 0.7 M en hexano, 0.72 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 10 min. Pasado ese tiempo, se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) y con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 10$  mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la tetrahidroquinolina **13** (0.04 g, 0.16 mmol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  (248 g/mol)      **Rdto:** 50 %      **Pf:** aceite

**RMN- $^1\text{H}$ :** ( $\delta$ , ppm) 1.84 – 1.89 (m, 1H,  $\text{H}_{3a}$ ), 2.04 – 2.12 (m, 1H,  $\text{H}_{3b}$ ), 2.66 – 2.78 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.91 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.16 – 3.19 (m, 1H,  $\text{H}_{2a}$ )\*, 3.20 [s, 3H,  $\text{N}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ ]\*, 3.30 (td,  $J = 11.2, 3.7\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{2b}$ ), 3.39 – 3.44 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.59 [s, 3H,  $\text{N}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ ], 6.60 – 6.64 (m, 2H,  $\text{H}_6, \text{H}_8$ ), 7.04 – 7.13 (m, 2H,  $\text{H}_5, \text{H}_7$ )

\* Señales solapadas.

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 26.7 (C<sub>3</sub>), 32.0 [N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>], 32.5 (C<sub>4</sub>), 38.9 (NCH<sub>3</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>CO), 47.3 (C<sub>2</sub>), 61.1 [N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>], 110.9 (C<sub>8</sub>), 116.1 (C<sub>6</sub>), 125.4 (C<sub>4a</sub>), 127.5 (C<sub>7</sub>), 128.4 (C<sub>5</sub>), 146.1 (C<sub>8a</sub>), 173.2 (CO)

**IR** (film): (cm<sup>-1</sup>) 1659 (C=O)

**EM** (IE): (m/z) 248 (M<sup>+</sup>, 17), 158 (9), 144 (100), 118 (6), 91 (4), 77(4)

**EMAR** (IE): C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>    Calculado: 248.1525    Encontrado: 248.1517

● *Procedimiento 2 (con TMEDA, como aditivo):*

Se disolvió la pentenamida **10** (0.11 g, 0.29 mmol) en THF anhidro (10 mL) y se enfrió a -105 °C durante 10 min, bajo atmósfera inerte. Posteriormente se añadió *n*-BuLi (0.9 mL de una disolución 0.71 M en hexano, 0.65 mmol) gota a gota. La disolución resultante se mantuvo a -78 °C durante otros 10 min. Finalmente, se añadió TMEDA (0.10 mL, 0.65 mmol) y se mantuvo a -78 °C durante aproximadamente 10 min. Transcurrido ese tiempo se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) a -78 °C y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) proporcionando la tetrahydroquinolina **13** (0.04 g, 0.16 mmol).

**C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O** (248 g/mol)    **Rdto:** 53 %    **P<sub>f</sub>:** aceite

- *Procedimiento 3 (con MesLi como reactivo organolítico):*

Sobre una disolución de 2-bromomesitileno (0.09 mL, 0.57 mmol) en THF (20 mL) bajo una atmósfera inerte a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió *t*-BuLi (1.53 mL de una disolución 0.74 M en pentano, 1.13 mmol) y se mantuvo la disolución a esa temperatura durante 1 h, observándose la aparición de un color amarillo intenso.

Transcurrido el tiempo, se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 min y posteriormente se adicionó via cánula una disolución de la pentenamida **10** (0.11 g, 0.28 mmol) en THF (10 mL). Se mantuvo la reacción bajo agitación a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 min y finalmente se paró con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se dejó atemperar y la fase orgánica se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  mL). Los extractos orgánicos se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la tetrahydroquinolina **13** (0.05 g, 0.20 mmol). **Rdto:** 71 %

- *Procedimiento 4 (con (-)-esparteína, como aditivo; método A):*

Sobre una disolución de (-)-esparteína (0.16 mL, 0.44 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) bajo atmósfera de argón y a  $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió *n*-BuLi (0.86 mL de una disolución 0.71 M en hexano, 0.61 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 30 min. Pasado ese tiempo se adicionó vía cánula una disolución de la pentenamida **10** (0.11 g, 0.28 mmol) en tolueno (5 mL). Tras 30 min desde la adición, se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) a  $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) y con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 10$  mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se

purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la tetrahydroquinolina **13** (0.02 g, 0.06 mmol). **Rdto:** 33 %

*ee* = 28 % (Chiracel OJH, hexano : *i*-PrOH 98:2, 0.8 mL/min,  $t_r$  = 23.6 min, 64 %,  $t_r$  = 25.3 min, 36 %)

• *Procedimiento 5 (con (-)-esparteína, como aditivo; método B):*

Sobre una disolución de la pentenamida **10** (0.08 g, 0.25 mmol) en tolueno anhidro (10 mL), bajo atmósfera de argón y a  $-90$  °C, se añadió (-)-esparteína (0.10 mL, 0.45 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 30 min. Pasado ese tiempo se adicionó *t*-BuLi (0.60 mL de una disolución 0.74 M en pentano, 0.45 mmol) y, tras 30 minutos bajo agitación, se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) a  $-90$  °C y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de NaCl (2 × 10 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la tetrahydroquinolina **13** (0.03 g, 0.12 mmol). **Rdto:** 47 %

*ee* = 8 % (Chiracel OJH, hexano : *i*-PrOH 98:2, 0.8 mL/min,  $t_r$  = 23.6 min, 54 %,  $t_r$  = 25.3 min, 46 %)

● *Procedimiento 6 (con (-)-esparteína, como aditivo; método C):*

Sobre una disolución de *n*-BuLi (1.3 mL de una disolución 0.71 M en hexano, 0.97 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) bajo atmósfera de argón y a  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió (-)-esparteína (0.2 mL, 0.97 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 10 min. Pasado ese tiempo se adicionó una disolución de la pentenamida **10** (0.16 g, 0.44 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) y, tras 30 minutos bajo agitación, se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) a  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) y con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 10$  mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la tetrahydroquinolina **13** (0.04 g, 0.17 mmol). **Rdto:** 40 %

*ee* = 2 % (Chiracel OJH, hexano : *i*-PrOH 98:2, 0.8 mL/min,  $t_r$  = 23.6 min, 51 %,  $t_r$  = 25.3 min, 49 %)

### 4.3. REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN TIPO PARHAM DIASTEREOSELECTIVAS. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS 2,4-DISUSTITUIDAS ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS.

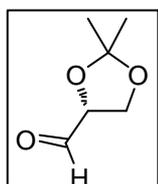
#### 4.3.1. Síntesis de 5-(*N*-metil-*o*-yodofenilamino)pent-2-enamida (**17**).

4.3.1.1. Síntesis de (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (**14**).<sup>9</sup>

Sobre una disolución de 1,2,5,6-diisopropiliden-(*D*)-manitol (2 g, 7.62 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mL) se adicionó una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (0.8 mL) y NaIO<sub>4</sub> (3.26 g, 15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Pasado el tiempo se filtró por gravedad y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose el aldehído **14** (1 g, 7.69 mmol).

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (130 g/mol)

Rdto: cuantitativo P<sub>f</sub>: aceite



$[\alpha]_D^{20}$ : + 39.8 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

$[\alpha]_D^{20}$ (bib.): + 53.8 (c = 2, CHCl<sub>3</sub>)<sup>9</sup>

**RMN-<sup>1</sup>H**: (δ, ppm) 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.13 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 4.38 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 9.71 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, CHO)

**RMN-<sup>13</sup>C**: (δ, ppm) 25.3, 26.4 (2 × CH<sub>3</sub>), 65.7 (C<sub>5</sub>), 80.0 (C<sub>4</sub>); 111.4 (C<sub>2</sub>), 202.0 (CHO)

4.3.1.2. Síntesis de *N*-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]but-3-en-(1*R*)-il]-*o*-yodoanilina (**15**).

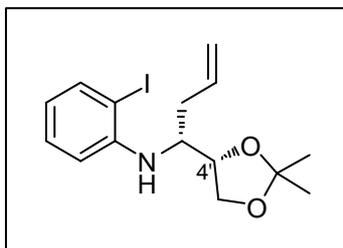
Sobre una disolución del aldehído **14** (0.17 g, 0.78 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL) se añadió *o*-yodoanilina (0.10 g, 0.78 mmol) y MgSO<sub>4</sub> (0.16 g, 1.37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Posteriormente el crudo de reacción se elaboró lavando con varias disoluciones: AcOH 10% ac. (2 × 10 mL), NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 × 10 mL), NaHSO<sub>3</sub> sat. (2 × 10 mL) y NaCl sat. (2 × 10 mL) obteniéndose un aceite. Por

<sup>9</sup> a) Schmid, C. R.; Bryant, J. D. *Org. Synth.* **1995**, 72, 6. b) Azzouz, R.; Fruit, C.; Bischoff, L.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1154-1157.

RMN-<sup>1</sup>H se observó la presencia de la imina, la cual fue imposible purificar. Así se disolvió el aceite obtenido en Et<sub>2</sub>O anhidro (20 mL) a -42 °C bajo atmósfera de argón y se adicionó cloruro de alilmagnesio (0.98 mL, 1.97 mmol de una disolución 2M en THF). Tras 4 h de agitación a -42 °C se dejó atemperar la reacción y finalmente se paró con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), extrayendo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O (2 × 10mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 20%), obteniéndose los diastereoisómero *sin* (0.07 g, 0.19 mmol) y *anti* (0.04 g, 0.11 mmol) (2:1).

**C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>2</sub>** (373 g/mol)    **Rdto.global:** 38%    **Pf:** aceite

- *N*-[2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]but-3-en-(1*R*)-il]-*o*-yodoanilina (diastereoisómero *sin*):



$[\alpha]_D^{20}: -44.9$  (c = 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub><sub>diox</sub>), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub><sub>diox</sub>), 2.37 – 2.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.59 – 3.65 (m, 1H, NHCH), 3.87 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H, H<sub>5'A</sub>), 4.05 – 4.08 (m, 1H, H<sub>5'B</sub>), 4.11 – 4.14 (m, 2H, NH, H<sub>4'</sub>), 5.13 – 5.17 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.80 – 5.88 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>), 6.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 25.2, 26.8 ( $2 \times \text{CH}_{3\text{diox}}$ ), 35.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 55.7 (NHCH), 66.8 ( $\text{C}_{5'}$ ), 77.6 ( $\text{C}_{4'}$ ), 86.2 ( $\text{C}_{2\text{arom}}$ ), 109.5 ( $\text{C}_{2'}$ ), 111.7 ( $\text{C}_{6\text{arom}}$ ), 118.8 ( $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 118.9 ( $\text{C}_{4\text{arom}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{5\text{arom}}$ ), 133.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$ ), 139.2 ( $\text{C}_{3\text{arom}}$ ), 146.5 ( $\text{C}_{1\text{arom}}$ )

**IR** (Film): ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1586 (C=C), 3370 (NH)

**EM** (IQ) m/z: 374 ( $\text{MH}^+$ , 33), 373 ( $\text{M}^+$ , 54), 332 (47), 316 (100), 272 (86)

**EMAR** (IQ):  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{INO}_2$  ( $\text{MH}^+$ )

Calculado: 374.0617

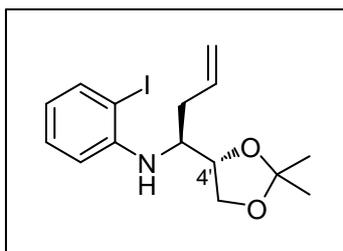
Encontrado: 374.0612

**Análisis Elemental:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{INO}_2$

Calculado: %C: 48.27 %H: 5.40 %N: 3.75

Encontrado: %C: 48.39 %H: 5.77 %N: 3.80

- *N*-[2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]but-3-en-(1*S*)-il]-*o*-yodoanilina (diastereoisómero *anti*):



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $-17.4$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_{3\text{diox}}$ ), 1.58 (s, 3H,  $\text{CH}_{3\text{diox}}$ ), 2.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.45 – 3.53 (m, 1H, NHCH), 3.76 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5'\text{A}}$ ), 3.98 – 4.06 (m, 1H,  $\text{H}_{5'\text{B}}$ ), 4.37 (td,  $J = 7.0, 2.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 4.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, NH), 5.10 – 5.19 (m, 2H,  $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 5.77 – 5.91 (m, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$ ), 6.42 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{arom}}$ ),

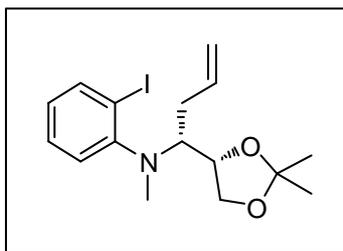
6.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.18 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 25.2, 26.8 (2  $\times$  CH<sub>3</sub>diox), 36.6 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 53.4 (NHCH), 66.3 (C<sub>5'</sub>), 76.0 (C<sub>4'</sub>), 85.8 (C<sub>2arom</sub>), 109.4 (C<sub>2'</sub>), 110.8 (C<sub>6arom</sub>), 118.1 (CH=CH<sub>2</sub>), 118.5 (C<sub>4arom</sub>), 129.3 (C<sub>5arom</sub>), 134.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 139.4 (C<sub>3arom</sub>), 146.4 (C<sub>1arom</sub>)

#### 4.3.1.3. Síntesis de *N*-metil-*N*-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]-3'-buten-(1'*R*)-il]-*o*-yodoanilina (**16**).

Sobre una disolución de LDA, preparada a partir de diisopropilamina (0.6 mL, 4.19 mmol) y *n*-BuLi (4.2 mL de una disolución 1M en hexanos, 4.19 mmol), en THF anhidro (5 mL) a  $-78$  °C bajo atmósfera de argón se adicionó vía cánula una disolución del isómero *sin* de la amina **15** (0.85 g, 2.27 mmol) en THF anhidro (10 mL). Una vez realizada la adición, se dejó agitando la mezcla de reacción a  $-78$  °C durante 30 min. Posteriormente se añadió MeI (0.4 mL, 5.76 mmol). Tras 10 min se dejó atemperar y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Finalmente se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2  $\times$  10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 5%) obteniéndose la amina terciaria **16** (0.45 g, 1.17 mmol).

**C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>2</sub>** (387 g/mol)    **Rdto:** 52%    **Pf:** aceite



$[\alpha]_D^{20}$ :  $-50.5$  ( $c = 0.5$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>diox), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>diox), 2.47 – 2.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2.82 (s, 1H, NCH<sub>3</sub>), 3.47 – 3.53 (m, 1H, NCH<sub>3</sub>CH), 3.70 (dd,  $J = 8.4$ , 6.9 Hz, 1H, H<sub>5'A</sub>), 4.05 (dd,  $J = 8.4$ , 6.9 Hz, 1H, H<sub>5'B</sub>), 4.37 – 4.44 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.97 – 5.14 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.87 – 6.01 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.72 (dt,  $J = 7.9$ , 1.5 Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>), 7.11 (dd,  $J = 7.9$ , 1.5 Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.24 – 7.30 (m, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.82 (dd,  $J = 7.9$ , 1.5 Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 25.3, 26.6 (2  $\times$  CH<sub>3</sub>diox), 32.1 (NCH<sub>3</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 63.4 (NCH), 68.2 (C<sub>5'</sub>), 77.9 (C<sub>4'</sub>), 96.9 (C<sub>2</sub>), 109.2 (C<sub>2'</sub>), 116.2 (C<sub>6</sub>), 124.2 (CH=CH<sub>2</sub>), 124.6 (C<sub>4</sub>), 128.7 (C<sub>5</sub>), 136.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 140.6 (C<sub>3</sub>), 153.6 (C<sub>1</sub>)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1589 (C=C)

**Análisis Elemental:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>2</sub>

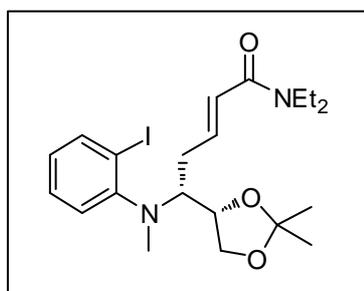
Calculado:	%C: 49.62	%H: 5.73	%N: 3.62
Encontrado:	%C: 50.82	%H: 5.69	%N: 3.58

4.3.1.4. Síntesis de (*R,E*)-5-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]-*N,N*-dietil-5-(*N*-metil-*o*-yodofenilamino)pent-2-enamida (**17**).

Sobre una disolución de la butenilamina **16** (0.45 g, 1.16 mmol) en una mezcla de disolventes EtOH/H<sub>2</sub>O 3/1 (16 mL), se añadió OsO<sub>4</sub> (0.01 g, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en completa oscuridad durante 15 min. A continuación, se añadió NaIO<sub>4</sub> (0.75 g, 3.48 mmol) en pequeñas porciones y se mantuvo bajo agitación durante 2 h. Transcurrido el tiempo, el crudo de reacción se filtró sobre celita, lavándolo al mismo tiempo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O, añadiendo la mínima cantidad

de una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  para que se produzca la separación de fases. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró por gravedad y, sin llegar a concentrar, se hizo reaccionar con  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCONEt}_2$  (0.96 g, 2.56 mmol) durante 16 h. Finalmente, la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  ( $1 \times 10$  mL), seguido de una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  ( $1 \times 10$  mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) y se obtuvo la *N,N*-dietil-5-[(*o*-yodofenil)metilamino]-pent-2-enamida (**17**) (0.43 g, 0.88 mmol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{IN}_2\text{O}_3$  (486 g/mol)    **Rdto:** 76 %    **Pf:** aceite



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $-43.2$  ( $c = 0.1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**RMN- $^1\text{H}$ :** ( $\delta$ , ppm) 1.07 – 1.16 (m, 6H,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3_{\text{diox}}$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3_{\text{diox}}$ ), 2.60 – 2.72 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ), 2.77 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.26 – 3.42 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.52 (dd,  $J = 11.8, 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.67 (dd,  $J = 8.4, 6.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5'\text{A}}$ ), 3.99 (dd,  $J = 8.4, 6.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5'\text{B}}$ ), 4.38 (dd,  $J = 11.8, 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 6.21 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 6.66 – 6.74 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.93 – 7.03 (m, 1H,  $\text{H}_{4\text{arom}}$ ), 7.06 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{arom}}$ ), 7.20 – 7.28 (m, 1H,  $\text{H}_{5\text{arom}}$ ), 7.78 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{arom}}$ )

**RMN- $^{13}\text{C}$ :** ( $\delta$ , ppm) 13.0, 14.8 ( $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 25.2, 26.5 ( $2 \times \text{CH}_3_{\text{diox}}$ ), 30.7 ( $\text{C}_4$ ), 35.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 40.5, 41.9 ( $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 63.1 ( $\text{C}_5$ ), 68.0 ( $\text{C}_{5'}$ ), 77.2 ( $\text{C}_{4'}$ ), 97.1 ( $\text{C}_{2\text{arom}}$ ), 109.1 ( $\text{C}_{2'}$ ), 121.8 ( $\text{C}_{6\text{arom}}$ ), 123.9 ( $\text{C}_2$ ), 124.9 ( $\text{C}_{4\text{arom}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{5\text{arom}}$ ), 140.5 ( $\text{C}_{3\text{arom}}$ ), 143.6 ( $\text{C}_3$ ), 153.1 ( $\text{C}_1$ ), 165.4 (CO)

IR (Film): ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1613 (C=C), 1657 (C=O)

**Análisis Elemental:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$

Calculado: %C: 51.86 %H: 6.42 %N: 5.76

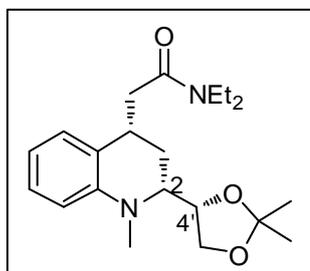
Encontrado: %C: 52.35 %H: 6.73 %N: 5.64

### 4.3.2. Reacción de ciclación Parham en la síntesis de la tetrahydroquinolina 2,4-disustituída **18**.

4.3.2.1. Síntesis de (2*R*)-[(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-(4*S*)-il]-*N,N*-dietilacetamida (**18**).

Sobre una disolución de la *N,N*-dietil-pent-2-enamida **17** (0.15 g, 0.31 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo atmósfera de argón y a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió *n*-BuLi (0.7 mL de una disolución 1 M en hexano, 0.69 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 10 min. Pasado ese tiempo, se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $1 \times 10\text{ mL}$ ) y con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la *N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 2,4-disustituída **18** (0.07 g, 0.19 mmol), como un único diastereoisómero.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$  (360 g/mol)      **Rdto:** 60 %      **Pf:** aceite



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20}: -46.3 \text{ (c = 0.5, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 1.12 – 1.18 (m, 6H, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub><sub>diox</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub><sub>diox</sub>), 1.83 – 1.88 (m, 1H, H<sub>3A</sub>), 2.18 – 2.23 (m, 1H, H<sub>3B</sub>), 2.64 (dd,  $J = 15.7, 8.6$  Hz, 1H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CONEt<sub>2</sub>), 2.78 (dd,  $J = 15.7, 5.2$  Hz, 1H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CONEt<sub>2</sub>), 2.99 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.23 – 3.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.37 – 3.41 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.41 – 3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.48 – 3.52 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.76 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H<sub>5'A</sub>), 4.03 – 4.11 (m, 2H, H<sub>5'B</sub>, H<sub>4'</sub>), 6.62 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.67 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.05 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.10 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 13.2, 14.3 (2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.2, 26.5 (2  $\times$  CH<sub>3</sub><sub>diox</sub>), 30.3 (C<sub>3</sub>), 30.8 (C<sub>4</sub>), 39.5, 39.6 (NCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CO), 40.4, 41.9 (2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.5 (C<sub>2</sub>), 67.9 (C<sub>4'</sub>), 76.9 (H<sub>5'</sub>), 108.6 (H<sub>2'</sub>), 113.1 (C<sub>8</sub>), 116.9 (C<sub>6</sub>), 126.7, 127.2 (C<sub>5</sub>), 127.6 (C<sub>7</sub>), 128.1 (C<sub>4a</sub>), 145.9 (C<sub>8a</sub>), 171.2 (CO)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1659 (C=O)

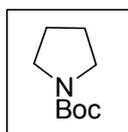
**Análisis Elemental:** C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Calculado:	%C: 69.97	%H: 8.95	%N: 7.77
Encontrado:	%C: 69.86	%H: 8.88	%N: 7.57

#### 4.4. REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN TIPO PARHAM DE *N*-(*o*-YODOBENCIL)PIRROLIDINAS 2-ALQUENILSUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE HEXAHIDROPIRROLO[1,2-*b*]ISOQUINOLINAS 10-SUSTITUIDAS.

##### 4.4.1. Síntesis de las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas (*S*)-31 y (*S*)-32.

###### 4.4.1.1. Síntesis de *N*-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina (**19**).<sup>10</sup>



Sobre una disolución de Boc<sub>2</sub>O (4.60 g, 20.88 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió pirrolidina (1.25 g, 17.40 mmol) y se mantuvo agitando a baja temperatura durante 4 h. Después se dejó atemperar la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. más. Finalmente se paró la reacción con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10% (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 × 10 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 20%) y se obtuvo la pirrolidina **19** (2.98 g, 17.42 mmol), cuyos datos coinciden con los descritos.

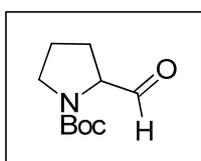
**C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>** (171 g/mol)      **Rdto:** cuantitativo      **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.47 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.81 – 1.86 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 3.28 – 3.34 (m, 4H, 2 × NCH<sub>2</sub>)

<sup>10</sup> a) Campos, K.R.; O'Brien, P.; Barker, G. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4176-4179. b) Dieter, R.K.; Li, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7726-7735.

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 25.4 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 28.6 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 45.8 (C<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 78.9 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 154.7 (CO)

#### 4.4.1.2. Síntesis de *N*-(*t*-butoxicarbonil)prolinal (**20**).<sup>11</sup>



Sobre una disolución 0.5 M de *N*-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina (**19**) (0.50 g, 2.95 mmol) en Et<sub>2</sub>O anhidro (6 mL) a -78 °C se añadió TMEDA destilada (0.4 mL, 2.99 mmol) y *s*-BuLi (3.4 mL de una disolución 1.03 M en ciclohexano/hexano 92/8, 3.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a baja temperatura durante 2 h y posteriormente se añadió vía cánula otra disolución de DMF en Et<sub>2</sub>O anhidro (2 mL). Finalmente se dejó atemperar paulatinamente y se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 × 10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 20%) y se obtuvo el aldehído **20** (0.49 g, 2.45 mmol), cuyos datos coinciden con los descritos.

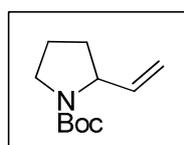
**C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>** (199 g/mol)     **Rdto:** 83%     **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) (relación de rotámeros 2:1) 1.42 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, rotámero mayoritario], 1.50 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, rotámero minoritario], 1.79–2.27 (m, 4H, 2 × H<sub>4</sub>, 2 × H<sub>3</sub>), 3.36–3.68 (m, 2H, 2 × H<sub>5</sub>), 3.98–4.30 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 9.46 (s, CHO, rotámero mayoritario), 9.52 (s, CHO, rotámero minoritario).

<sup>11</sup> Beak, P.; Lee, W. L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1109.

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 24.0 (C<sub>4</sub>), 24.6 (C<sub>3</sub>), 28.3 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 46.7 (C<sub>5</sub>), 65.0 (C<sub>2</sub>), 80.6 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 158.2 (CO), 200.4 (CHO)

#### 4.4.1.3. Síntesis de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-vinilpirrolidina (**21**).<sup>12</sup>



Sobre una disolución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1.92 g, 5.28 mmol) en THF anhidro (15 mL) a 0 °C, se añadió *n*-BuLi (5.32 mL de una disolución 1.3 M en hexano, 6.96 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se enfrió a -78 °C y se adicionó sobre ella una disolución de *N*-(*t*-butoxicarbonil)prolinal (**20**) (1.05 g, 5.28 mmol) en THF anhidro (10 mL). Tras 30 min a -78 °C, se dejó atemperar la mezcla de reacción y se paró la misma con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). La fase orgánica se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL) y los extractos orgánicos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 10%) y se obtuvo el alqueno **21** (0.80 g, 4.06 mmol), cuyos datos espectroscópicos coinciden con los encontrados en la bibliografía.

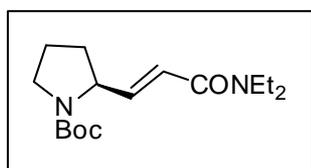
**C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>** (197 g/mol)      **Rdto:** 77%      **Pf:** aceite

**RMN<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 1.46 [s, 9H, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)], 1.67–1.76 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.77–1.93 (m, 2H, 2 × H<sub>4</sub>), 1.95–2.10 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.32–3.49 (m, 2H, 2 × H<sub>5</sub>), 4.21–4.42 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.96–5.17 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.68–5.84 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>).

<sup>12</sup> Molander, G.A.; Romero, J. A. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2631-2643.

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 23.0 (C<sub>4</sub>), 28.5 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 31.8 (C<sub>3</sub>), 46.3 (C<sub>5</sub>), 59.1 (C<sub>2</sub>), 79.1 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 113.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 138.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 154.6 (CO)

4.4.1.4. Síntesis de (-)-(S,E)-3-[1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]-*N,N*-dietilacrilamida (**22**).



$$[\alpha]_D^{20} = -66.0 \text{ (c = 1.1, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Sobre una disolución de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*L*-prolinal [(*S*)-**20**] (0.24 g, 1.21 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se añadió Ph<sub>3</sub>P=CHCONEt<sub>2</sub> (0.90 g, 2.41 mmol) y se mantuvo agitando la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Finalmente, el crudo de reacción se lavó con H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL), seguido de una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra, hexano/AcOEt 50%) y se obtuvo la acrilamida (*S*)-**22** (0.30 g, 1.01 mmol). De modo paralelo se sintetizó la acrilamida **22** racémica.

**C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>** (296 g/mol)     **Rdto:** 84%     **P<sub>f</sub>:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 1.10 – 1.21 (m, 6H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.74 – 1.90 (m, 3H, 2 × H<sub>4'</sub>, H<sub>3'A</sub>), 1.96 – 2.10 (m, 1H, H<sub>3'B</sub>), 3.30 – 3.49 (m, 6H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H<sub>5'</sub>), 4.35 – 4.55 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 6.10 – 6.30 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 6.60 – 6.84 (m, 1H, H<sub>3</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) (rotámeros) 13.1, 14.9 ( $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 22.7, 23.6 ( $2 \times \text{C}_4'$ ), 28.5 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 31.0, 31.7 ( $2 \times \text{C}_3'$ ), 40.8, 42.2 ( $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 46.2, 46.5 ( $2 \times \text{C}_5'$ ), 57.9, 58.1 ( $2 \times \text{C}_2$ ), 79.5 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 119.3, 120.6 ( $2 \times \text{C}_2$ ), 143.9, 145.6 ( $2 \times \text{C}_3$ ), 154.5 ( $\text{CO}_{\text{carbamato}}$ ), 165.7 ( $\text{CO}_{\text{amida}}$ )

**IR (Film):** ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1609 (C=C), 1685 (C=O)

**EM (IQ) m/z:** 297 ( $\text{MH}^+$ , 7), 241 (100), 240 (10), 223 (6), 196 (10), 124 (13), 96 (6)

**EMAR (IQ):**  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{MH}^+$ )

Calculado: 297.2178

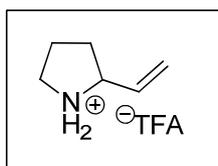
Encontrado: 297.2172

**Análisis Elemental:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$

Calculado:    %C: 64.83    %H: 9.52    %N: 9.45

Encontrado: %C: 64.34    %H: 9.47    %N: 9.81

#### 4.4.1.5. Síntesis de trifluoroacetato de 2-vinilprolina (**23**).



Sobre una disolución de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-vinilpirrolidina (**21**) (0.33 g, 1.67 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) se añadió TFA (1.3 mL, 16.60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido el tiempo se eliminó el disolvente en el rotavapor y se obtuvo el trifluoroacetato de 2-vinilpirrolidina (**23**)

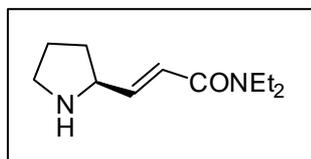
(0.56 g, 2.63 mmol). Los datos espectroscópicos de la amina libre se encuentran descritos en la bibliografía.<sup>13</sup>

**C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>** (211 g/mol)    **Rdto:** cuantitativo    **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.78–2.48 (m, 4H, 2 × H<sub>3</sub>, 2 × H<sub>4</sub>), 3.25–3.65 (m, 2H, 2 × H<sub>5</sub>), 4.00–4.30 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 5.30 – 5.62 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.72–6.14 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 7.69–8.34 (sa, 1H, NHaHb<sup>+</sup>), 8.51–9.16 (sa, 1H, NHaHb<sup>+</sup>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 23.5 (C<sub>3</sub>), 30.4 (C<sub>4</sub>), 45.2 (C<sub>5</sub>), 62.6 (C<sub>2</sub>), 116.9 (c, *J*<sub>C-F</sub> = 288.7 Hz, CF<sub>3</sub>), 122.0 (CH=CH<sub>2</sub>), 131.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 161.1 (c, *J*<sub>C-F</sub> = 38.9 Hz, CO<sub>TFA</sub>)

#### 4.4.1.6. Síntesis de (*S,E*)-*N,N*-dietil-3-(pirrolidin-2-il)acrilamida (**24**).



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.0$  (c = 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (trifluoroacetato)

Sobre una disolución de *N,N*-dietil-3-[*N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-pirrolidin]acrilamida [(*S*)-**23**] (0.29 g, 0.97 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se añadió TFA (0.38 mL, 4.85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido el tiempo se eliminó el disolvente en el rotavapor y se obtuvo el trifluoroacetato de la acrilamida (0.30 g, cuantitativa). Cuando el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra, MeOH/AcOEt 50%) se obtuvo la amina libre (*S*)-**24** (0.12 g, 0.61 mmol). De modo paralelo se sintetizó la acrilamida **24** racémica.

<sup>13</sup> Arredondo, V. M.; McDonald, F. E.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4871.

$C_{11}H_{20}N_2O$  (196 g/mol)      **Rdto:** 65%      **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 1.11 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.61 – 1.74 (m, 1H,  $H_{3'A}$ ), 1.86 – 1.94 (m, 2H,  $2 \times H_{4'}$ ), 1.94 – 2.04 (m, 1H,  $H_{3'B}$ ), 2.91 – 3.11 (m, 2H,  $H_{5'}$ ), 3.22 (s, 1H, NH), 3.32 – 3.42 (m, 4H,  $2 \times CH_2CH_3$ ), 3.77 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $H_{2'}$ ), 6.38 (dd,  $J = 15.0, 1.0$  Hz, 1H,  $H_2$ ), 6.83 (dd,  $J = 15.0, 6.5$  Hz, 1H,  $H_3$ )

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 13.0, 14.8 ( $2 \times CH_2CH_3$ ), 25.0 ( $C_{4'}$ ), 31.9 ( $C_{3'}$ ), 40.8, 42.1 ( $2 \times CH_2CH_3$ ), 46.3 ( $C_{5'}$ ), 59.7 ( $C_{2'}$ ), 120.3 ( $C_2$ ), 145.8 ( $C_3$ ), 165.5 (CO)

**IR (Film):** ( $cm^{-1}$ ) 1609 (C=C), 1656 (C=O), 3448 (NH)

**EM (IQ) m/z:** 197 ( $MH^+$ , 56), 195 (18), 124 (100), 96 (25)

**EMAR (IQ):**  $C_{11}H_{21}N_2O$  ( $MH^+$ )

Calculado: 197.1654

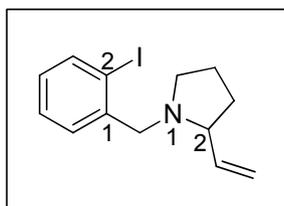
Encontrado: 197.1659

**Análisis Elemental:**  $C_{11}H_{20}N_2O$

Calculado:    %C: 67.31    %H: 10.27    %N: 14.27

Encontrado: %C: 67.78    %H: 10.21    %N: 14.42

#### 4.4.1.7. Síntesis de 2-vinil-*N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina (**25**).



Sobre una disolución de trifluoroacetato de 2-vinilpirrolidina (**23**) (0.55 g, 3.07 mmol) en EtOH (15 mL) se añadió KOH triturado (0.34 g, 6.13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Pasado ese tiempo se añadió el bromuro de *o*-yodobencilo comercial (0.95 g, 3.07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15h. Finalmente se paró la reacción con H<sub>2</sub>O (10 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con AcOEt (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 10%) y se obtuvo la 2-vinil-*N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina (**25**) (0.71 g, 2.27 mmol).

**C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>IN** (313 g/mol)

**Rdto:** 74% **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.60–1.90 (m, 3H, H<sub>3A</sub>, 2 × H<sub>4</sub>), 1.93–2.07 (m, 1H, H<sub>3B</sub>), 2.21 (c, *J* = 8.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.96 (c, *J* = 8.5 Hz, 1H, H<sub>5A</sub>), 3.03 (dt, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H, H<sub>5B</sub>), 3.30 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, ArCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N), 3.98 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, ArCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N), 5.13 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H, CH=CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.24 (dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H, CH=CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.74 – 5.93 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.94 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>), 7.33 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.83 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 22.3 (C<sub>4</sub>), 31.6 (C<sub>3</sub>), 53.5 (C<sub>5</sub>), 62.1 (ArCH<sub>2</sub>N), 68.8 (C<sub>2</sub>), 100.0 (C<sub>2arom</sub>), 116.5 (CH=CH<sub>2</sub>), 128.0 (C<sub>5arom</sub>), 128.4 (C<sub>4arom</sub>), 130.2 (C<sub>6arom</sub>), 139.2 (CH=CH<sub>2</sub>, C<sub>3arom</sub>), 140.9 (C<sub>1arom</sub>)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1654 (C=C)

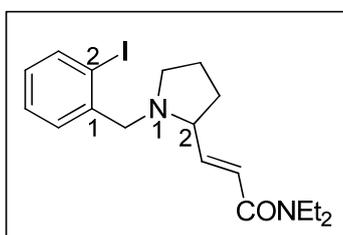
**EM (IQ) m/z:** 314 (M<sup>+</sup> + 1, 41), 313 (M<sup>+</sup>, 100), 186 (40)

**EMAR (IQ):** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>IN (M<sup>+</sup> + 1)

Calculado: 314.0406

Encontrado: 314.0403

4.4.1.8. Síntesis de (*E*)-*N,N*-dietil-3-[1-(*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (**26**).



Sobre una disolución de trifluoroacetato de *N,N*-dietil-3-(pirrolidin-2-il)acrilamida (**24**) (0.15 g, 0.48 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió KOH triturado (0.06 g, 0.96 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente se añadió bromuro de *o*-yodobencilo comercial (0.15 g, 0.48 mmol) y se mantuvo agitando durante 15 h. Pasado ese tiempo se paró la reacción con H<sub>2</sub>O (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 × 10 mL). La purificación en columna (alúmina neutra, hexano/AcOEt 20%) rindió la pirrolidina **26** (0.16g, 0.39 mmol).

**C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>IN<sub>2</sub>O** (412 g/mol)    **Rdto:** 80%    **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.60–1.90 (m, 3H, H<sub>3A</sub>, 2 × H<sub>4</sub>), 1.98–2.09 (m, 1H, H<sub>3B</sub>), 2.27 (c, *J* = 8.5 Hz, 1H, H<sub>5A</sub>), 3.01–3.12 (m, 1H, H<sub>5B</sub>), 3.16–3.46 (m, 6H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, PhCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N, H<sub>2</sub>), 3.85 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, PhCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N), 6.36 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH=CHCONEt<sub>2</sub>), 6.85 (dd, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H, CH=CHCONEt<sub>2</sub>)\*, 6.89 (td, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H<sub>4arom</sub>)\*, 7.29 (td, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H<sub>5arom</sub>), 7.48 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.77 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H<sub>3arom</sub>)

\*Señales solapadas

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 13.2, 14.9 ( $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{C}_4$ ), 31.6 ( $\text{C}_3$ ), 40.8, 42.2 ( $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 53.8 ( $\text{C}_5$ ), 62.6 ( $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 66.4 ( $\text{C}_2$ ), 99.6 ( $\text{C}_{2\text{arom}}$ ), 121.0 ( $\text{CH}=\text{CHCONEt}_2$ ), 128.1 ( $\text{C}_{5\text{arom}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{4\text{arom}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{6\text{arom}}$ ), 139.1 ( $\text{C}_{3\text{arom}}$ ), 141.7 ( $\text{C}_{1\text{arom}}$ ), 147.1 ( $\text{CH}=\text{CHCONEt}_2$ ), 165.5 ( $\text{CO}$ )

**IR (Film):** ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1615 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1661 ( $\text{C}=\text{O}$ )

**EM (IQ) m/z:** 413 ( $\text{MH}^+$ , 100), 412 (29), 340 (17), 287 (20), 195 (21)

**EMAR (IQ):**  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{IN}_2\text{O}$  ( $\text{MH}^+$ )

Calculado: 413.1090

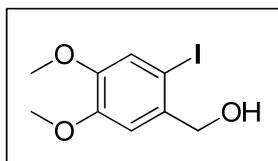
Encontrado: 413.1096

**Análisis Elemental:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{IN}_2\text{O}$

Calculado:    %C: 52.43    %H: 6.11    %N: 6.79

Encontrado:  %C: 52.78    %H: 6.17    %N: 6.40

#### 4.4.1.9. Síntesis del alcohol 4,5-dimetoxi-*o*-yodobencílico **27**.<sup>14</sup>



Una disolución de yodo molecular (2.8 g, 11.00 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (70 mL) se adicionó sobre una suspensión de trifluoroacetato de plata (2.43 g, 11.00 mmol) y alcohol 3,4-dimetoxibencílico (1.85 g, 11.00 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) y se agitó

<sup>14</sup> Ahmad-Jonan, S. A.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1992**, 675.

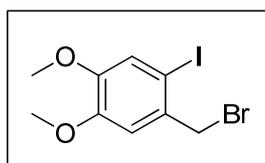
durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (si es de color rosa-violeta) o con  $\text{H}_2\text{O}$  (si es incoloro), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cristalización en hexano/AcOEt rindió el alcohol yodado **27** (2.97 g, 10.10 mmol), cuyos datos coinciden con los descritos en la bibliografía.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IO}_3$  (294 g/mol)      **Rdto:** 92%    **Pf:** 95 – 96 °C (hexano/AcOEt)  
[bib. 96 – 97 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ )]<sup>14</sup>

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 2.40 (s, 1H, OH), 3.84 (s, 6H, 2 ×  $\text{OCH}_3$ ), 4.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.97 (s, 1H,  $\text{H}_{6\text{arom}}$ ), 7.18 (s, 1H,  $\text{H}_{3\text{arom}}$ )

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 55.8, 56.1 (2 ×  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 68.9 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 85.2 ( $\text{C}_{2\text{arom}}$ ), 111.4 ( $\text{C}_{6\text{arom}}$ ), 121.3 ( $\text{C}_{3\text{arom}}$ ), 135.1 ( $\text{C}_{1\text{arom}}$ ), 148.7 ( $\text{C}_{4\text{arom}}$ ), 149.3 ( $\text{C}_{5\text{arom}}$ )

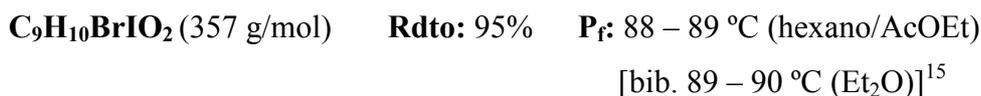
#### 4.4.1.10. Síntesis del bromuro de 4,5-dimetoxi-*o*-yodobencilo **28**.<sup>15</sup>



Sobre una disolución del alcohol **27** (3.2 g, 11.00 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (60 mL) a temperatura ambiente se añadió  $\text{PBr}_3$  (1.24 mL, 13.20 mmol) y se mantuvo la agitación durante 16 h en ausencia de humedad. La mezcla de reacción se trató con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL), se recogió la fase orgánica y la fase acuosa se

<sup>15</sup> Olivera, R.; San Martín, R.; Domínguez, E.; Solaus, X.; Urtiaga, M. K.; Arriortua, M. I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6398.

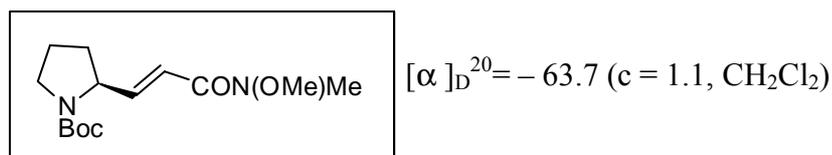
extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 mL). El conjunto de extractos orgánicos se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El bromuro de bencilo **28** obtenido se purificó por cristalización de hexano/AcOEt (3.7g, 10.40 mmol), cuyos datos coinciden con los descritos en la bibliografía.



**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 3.86 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 4.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 6.96 (s, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.22 (s, 1H, H<sub>3arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 39.4 (CH<sub>2</sub>Br), 56.0, 56.2 (2 × CH<sub>3</sub>O), 88.5 (C<sub>2arom</sub>), 112.7 (C<sub>6arom</sub>), 121.8 (C<sub>3arom</sub>), 132.5 (C<sub>1arom</sub>), 149.6 (C<sub>4arom</sub>, C<sub>5arom</sub>)

4.4.1.11. Síntesis de (-)-(S,E)-3-[1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]-*N*-metil-*N*-metoxiacrilamida (**29**).



Sobre una disolución de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*L*-prolinal [(*S*)-**20**] (0.41 g, 2.10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se añadió Ph<sub>3</sub>P=CHCON(OMe)Me (1.56 g, 4.20 mmol) y se mantuvo agitando la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Finalmente, el crudo de reacción se lavó con H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 43.0mL). Los extractos orgánicos se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL), seguido de una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por

gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra, hexano/AcOEt 50%) y se obtuvo la *N,N*-dietil-3-[*N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-pirrolidin]-2-acrilamida [(*S*)-**29**] (0.57 g, 2.01 mmol). De modo paralelo se sintetizó la acrilamida **29** racémica.

**C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>** (284 g/mol)     **Rdto:** 96%     **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.17 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.47 – 1.67 (m, 3H, 2 × H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>), 1.72 – 1.94 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.98 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.06 – 3.29 (m, 2H, 2 × H<sub>5</sub>), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.10 – 4.35 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 6.15 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>2b</sub>), 6.55 (dd, *J* = 15.0, 4.4 Hz, 1H, H<sub>2a</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) (rotámetros) 13.6 (C<sub>4</sub>), 27.8 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 20.3 (C<sub>3</sub>), 31.7 (NCH<sub>3</sub>), 45.6 (C<sub>5</sub>), 57.5, 59.6 (2 × C<sub>2</sub>), 61.1 (OCH<sub>3</sub>), 78.7 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 117.3, 117.7 (2 × C<sub>2b</sub>), 145.5, 146.5 (2 × C<sub>2a</sub>), 165.9 (CO<sub>carbamato</sub>), 170.2 (CO<sub>amida</sub>)

**IR** (Film): (cm<sup>-1</sup>) 1634 (C=C), 1695 (C=O)

**EM** (IQ) *m/z*: 285 (MH<sup>+</sup>, 8), 229 (100), 224 (7), 196 (11), 95 (7)

**EMAR** (IQ): C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>)

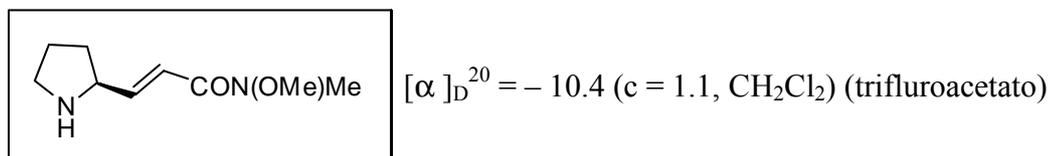
Calculado: 285.1736

Encontrado: 285.1742

**Análisis Elemental:** C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calculado:     %C: 59.13     %H: 8.51     %N: 9.85

Encontrado:   %C: 59.48     %H: 8.25     %N: 9.43

4.4.1.12. Síntesis de (*S,E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)acrilamida (**30**).

Sobre una disolución de (*E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-3-[*N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-pirrolidin]acrilamida [(*S*)-**29**] (0.21 g, 0.75 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se añadió TFA (0.3 mL, 3.73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido el tiempo se eliminó el disolvente en el rotavapor y se obtuvo el trifluoroacetato de *N*-metil-*N*-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)acrilamida [(*S*)-**30**] (0.23 g, 0.76 mmol). Para obtener la amina libre se lavó el crudo de reacción con una disolución acuosa de NaOH al 10% y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose la *N*-metil-*N*-metoxi-3-(2-pirrolidin)acrilamida (0.12 g, 0.65 mmol). De modo paralelo se sintetizó la acrilamida **30** racémica.

**C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** (184 g/mol)      **Rdto:** 87%      **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.41 – 1.48 (m, 1H, H<sub>3'A</sub>), 1.63 – 1.78 (m, 2H, 2 × H<sub>4'</sub>), 1.87 – 1.94 (m, 1H, H<sub>3'B</sub>), 2.15 (s, 1H, NH), 2.82 – 2.87 (m, 1H, H<sub>5'A</sub>), 2.94 – 2.99 (m, 1H, H<sub>5'B</sub>), 3.14 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 6.43 (d, *J* = 15.4 Hz 1H, H<sub>2</sub>), 6.83 (dd, *J* = 15.4, 6.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 25.0 (C<sub>4'</sub>), 31.7 (C<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 46.3 (C<sub>5'</sub>), 59.4 (C<sub>2'</sub>), 61.5 (OCH<sub>3</sub>), 117.5 (C<sub>2</sub>), 148.5 (C<sub>3</sub>), 166.6 (CO)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1625 (C=C), 1669 (C=O), 3452 (NH)

EM (IQ) m/z: 185 (MH<sup>+</sup>, 8), 183 (18), 124 (100), 96 (21)

EMAR (IQ): C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>)

Calculado: 185.1212

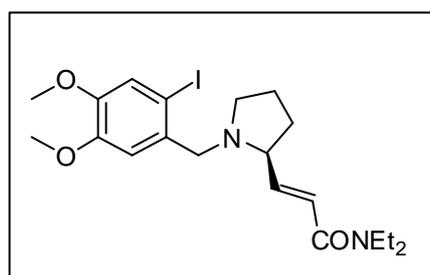
Encontrado: 185.1217

Análisis Elemental: C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calculado: %C: 58.67 %H: 8.75 %N: 15.21

Encontrado: %C: 58.48 %H: 8.25 %N: 15.43

4.4.1.13. Síntesis de (*S,E*)-*N,N*-dietil-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (**31**).



$[\alpha]_D^{20} = -27.4$  (c = 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Sobre una disolución de trifluoroacetato de (*S,E*)-*N,N*-dietil-3-(2-pirrolidin)acrilamida [(*S*)-**24**] (1.00 g, 3.22 mmol) en EtOH (30 mL) se añadió KOH triturado (0.43 g, 6.43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Pasado ese tiempo se añadió el bromuro de 4,5-dimetoxi-*o*-yodobencilo (**28**) (0.57 g, 1.61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Finalmente se paró la reacción con H<sub>2</sub>O (20 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con AcOEt (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se

concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) y se obtuvo la pirrolidina (*S*)-**31** (0.55 g, 1.16 mmol). De modo paralelo se sintetizó la pirrolidina **31** racémica.

**C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>** (472 g/mol)    **Rdto:** 72%    **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.10 – 1.14 (m, 6H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.65–1.84 (m, 3H, H<sub>3A</sub>, 2 × H<sub>4</sub>), 1.98–2.04 (m, 1H, H<sub>3A</sub>), 2.25 (c, *J* = 8.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.99–3.03 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.16 (c, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.28 – 3.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)\*, 3.30 d, *J* = 14.0 Hz, 1H, ArCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N)\*, 3.39 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, ArCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.33 (d, *J* = 15.0 Hz, CH=CHCONEt<sub>2</sub>), 6.84 (dd, *J* = 15.0, 7.8 Hz, 1H, CH=CHCONEt<sub>2</sub>), 7.03 (s, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.17 (s, 1H, H<sub>3arom</sub>)    \* Señales solapadas

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 13.0, 14.8 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.8 (C<sub>4</sub>), 31.5 (C<sub>3</sub>), 40.7, 42.1 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.6 (C<sub>5</sub>), 55.9, 56.0 (2 × OCH<sub>3</sub>), 62.1 (ArCH<sub>2</sub>N), 66.4 (C<sub>2</sub>), 87.1 (C<sub>2arom</sub>), 112.7 (CH=CHCONEt<sub>2</sub>), 121.2 (C<sub>3arom</sub>), 134.1 (C<sub>1arom</sub>), 147.2 (CH=CHCONEt<sub>2</sub>), 148.3 (C<sub>5arom</sub>), 149.3 (C<sub>4arom</sub>), 165.4 (CO)

**IR** (Film): (cm<sup>-1</sup>) 1615 (C=C), 1662 (C=O)

**EM** (IQ) *m/z*: 473 (MH<sup>+</sup>, 96), 472 (M<sup>+</sup>, 29), 471 (M<sup>+</sup> – 1, 26), 345 (23), 277 (100), 195 (75)

**EMAR** (IQ): C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>)

Calculado: 473.1301

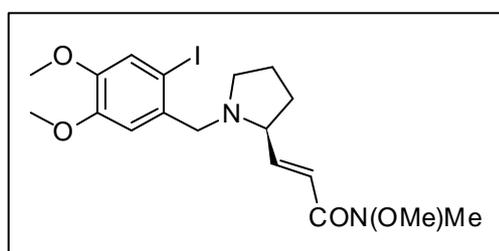
Encontrado: 473.1313

**Análisis Elemental:** C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Calculado: %C: 50.85 %H: 6.19 %N: 5.93

Encontrado: %C: 50.41 %H: 6.25 %N: 5.98

4.4.1.14. Síntesis de (*S,E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (**32**).



$[\alpha]_D^{20} = -23.1$  (c = 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Sobre una disolución de trifluoroacetato de (*S,E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-3-(2-pirrolidin)acrilamida [(*S*)-**30**] (0.80 g, 2.69 mmol) en EtOH (30 mL) se añadió KOH triturado (0.36 g, 5.38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Pasado ese tiempo se añadió el bromuro de 4,5-dimetoxi-*o*-yodobencilo (**28**) (0.48 g, 1.35 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Finalmente se paró la reacción con H<sub>2</sub>O (20 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con AcOEt (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) y se obtuvo la pirrolidina (*S*)-**32** (0.51 g, 1.11 mmol). De modo paralelo se sintetizó la pirrolidina **32** racémica.

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (460 g/mol) **Rdto:** 82% **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 1.65–1.88 (m, 3H, H<sub>3A</sub>, 2  $\times$  H<sub>4</sub>), 2.01–2.07 (m, 1H, H<sub>3B</sub>), 2.28 (c,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sub>5A</sub>), 3.03 (td,  $J = 9.0$ , 3.1 Hz, m, 1H, H<sub>5B</sub>), 3.20 – 3.24 (m, 1H, H<sub>2</sub>)\*, 3.23 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>)\*, 3.34 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, ArCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, ArCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N), 3.81 (s, 3H, NOCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.56 (d,  $J = 15.4$  Hz, CH=CHCONEt<sub>2</sub>), 6.95 (dd,  $J = 15.4$ , 7.9 Hz, 1H, CH=CHCONEt<sub>2</sub>), 7.04 (s, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.19(s, 1H, H<sub>3arom</sub>)

\* Señales solapadas

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 22.9 (C<sub>4</sub>), 31.6 (C<sub>3</sub>), 53.7 (C<sub>5</sub>), 56.0, 56.1 (2  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 61.7 (NOCH<sub>3</sub>), 62.1 (ArCH<sub>2</sub>N), 66.3 (NCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>), 87.3 (C<sub>2arom</sub>), 112.9 (C<sub>6arom</sub>), 119.2 (CH=CHCONEt<sub>2</sub>), 121.4 (C<sub>3arom</sub>), 134.2 (C<sub>1arom</sub>), 148.4 (C<sub>5arom</sub>), 149.1 (CH=CHCONEt<sub>2</sub>), 149.4 (C<sub>4arom</sub>), 166.6 (CO)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1634 (C=C), 1668 (C=O)

**EM (IQ) m/z:** 461(M<sup>+</sup> + 1, 37), 460 (M<sup>+</sup>, 4), 431(26), 430 (19), 277 (100)

**EMAR (IQ):** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup> + 1)

Calculado: 461.0937

Encontrado: 461.0954

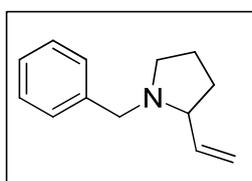
**Análisis Elemental:** C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calculado: %C: 46.97 %H: 5.47 %N: 6.09

Encontrado: %C: 47.41 %H: 5.46 %N: 5.49

#### 4.4.2 Reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham. Síntesis de hexahidropirrolisoquinolinas 10-sustituidas.

4.4.2.1. Ensayo de ciclación Parham sobre la (*E*)-*N,N*-dietil-3-[1-(*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida. Síntesis de *N*-bencil-2-vinil-pirrolidina (**33**).



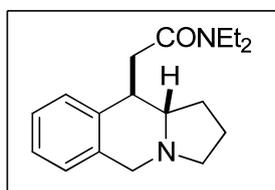
Sobre una disolución de 2-vinil-*N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina (**25**) (0.15 g, 0.46 mmol) en THF anhidro (10 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bajo una atmósfera de Ar se añadió *n*-BuLi (0.41 mL de una disolución 1.3 M en hexano, 1.02 mmol) y TMEDA (0.15 mL, 1.02 mmol). Tras 10 min de agitación continua a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se dejó atemperar la reacción y se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido ese tiempo, se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ). Los extractos orgánicos se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 20%) obteniéndose la *N*-bencil-2-vinilpirrolidina (**33**) (0.06 g, 0.32 mmol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}$  (187 g/mol)      Rdto: 70%      P<sub>f</sub>: aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 1.55 – 1.91 (m, 3H,  $\text{H}_{3\text{A}}$ ,  $2 \times \text{H}_4$ ), 1.92 – 2.07 (m, 1H,  $\text{H}_{3\text{B}}$ ), 2.14 (c,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{5\text{A}}$ ), 2.83 (c,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{5\text{B}}$ ), 2.96 (td,  $J = 10.0, 3.0\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.11 (d,  $J = 13.0\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{PhCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{N}$ ), 4.07 (d,  $J = 13.0\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{PhCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{N}$ ), 5.19 (dd,  $J = 10.0, 1.5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ )\*, 5.24 (dd,  $J = 10.0, 1.5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ )\*, 5.66 – 6.01 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.19 – 7.42 (m, 5H,  $\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_6$ )      \* Señales solapadas

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 22.1 (C<sub>4'</sub>), 31.6 (C<sub>3'</sub>), 53.3 (C<sub>5'</sub>), 58.1 (C<sub>1a</sub>), 68.4 (C<sub>2'</sub>), 116.5 (C<sub>2'b</sub>), 126.7 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 128.1 (C<sub>4</sub>), 129.0 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 139.5 (C<sub>2'a</sub>), 141.0 (C<sub>1</sub>)

4.4.2.2. Síntesis de *N,N*-dietil-2-[(10*RS*,10a*SR*)-1,2,3,5,10,10a-hexahidropirrololo[1,2-*b*]isoquinolin-10-il]acetamida (**34**).



Sobre una disolución de (*E*)-*N,N*-dietil-3-[1-(*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (**26**) (0.06 g, 0.15 mmol) en THF anhidro (10 mL) a  $-78$  °C bajo una atmósfera de Ar se añadió *n*-BuLi (0.30 mL de una disolución 1.3 M en hexano, 0.34 mmol) y TMEDA (0.15 mL, 1.02 mmol). Tras 10 min de agitación continua a  $-78$  °C, se dejó atemperar la reacción y se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido ese tiempo, se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la isoquinolina **34** (0.04 g, 0.14 mmol).

**C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O** (286 g/mol)                      Rdto: 90%    **P<sub>f</sub>**: aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 1.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.62 – 1.69 (m, 1H, H<sub>1A</sub>), 1.71 – 1.78 (m, 1H, H<sub>2A</sub>), 1.80 – 1.93 (m, 1H, H<sub>2B</sub>), 2.03 – 2.14 (m, 1H, H<sub>1B</sub>), 2.17 – 2.29 (m, 2H, H<sub>3A</sub>, H<sub>10a</sub>), 2.53 (dd,  $J = 15.7, 6.0$  Hz, 1H, H<sub>11A</sub>), 2.73 (dd,  $J = 15.7, 6.0$  Hz, 1H, H<sub>11B</sub>), 3.24 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.33 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.37 –

3.48 (m, 3H, H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.50 – 3.57 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 4.05 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.03 – 7.20 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 13.0, 14.5 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.5 (C<sub>2</sub>), 30.4 (C<sub>1</sub>), 37.9 (C<sub>11</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.4 (C<sub>10</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.9 (C<sub>3</sub>), 56.2 (C<sub>5</sub>), 67.1 (C<sub>10a</sub>), 125.7 (C<sub>7</sub>), 126.5, 126.6 (C<sub>9</sub>, C<sub>8</sub>), 127.1 (C<sub>6</sub>), 135.1 (C<sub>9a</sub>), 138.8 (C<sub>5a</sub>), 172.0 (CO)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1639 (C=O)

**EM (IQ) m/z:** 287 (MH<sup>+</sup>, 100), 286 (M<sup>+</sup>, 5), 214 (3), 186 (2), 172 (11)

**EMAR (IQ):** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O (MH<sup>+</sup>)

Calculado: 287.2123

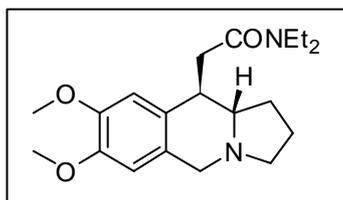
Encontrado: 287.2135

**Análisis Elemental:** C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O

Calculado: %C: 75.48 %H: 9.15 %N: 9.78

Encontrado: %C: 15.51 %H: 9.03 %N: 9.60

4.4.2.3. Síntesis de *N,N*-dietil-2-[(7,8-dimetoxi)-(10*R*,10*aS*)-1,2,3,5,10,10*a*-hexahidropirrol[1,2-*b*]isoquinolin-10-il]acetamida (**35**).



- Método 1 (partiendo de la mezcla racémica de sustrato, **31**):

Sobre una disolución de *n*-BuLi (0.36 mL de una disolución 1.16 M en hexano, 0.42 mmol) en tolueno anhidro (10 mL), bajo atmósfera de argón y a  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió (–)-esparteína (0.10 mL, 0.42 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 30 min. Pasado ese tiempo se adicionó vía cánula una disolución de (*E*)-*N,N*-dietil-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (**31**) (0.09 g, 0.19 mmol) en tolueno (5 mL). Tras 10 min desde la adición, se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) a  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (1x10 mL) y con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (2x10 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, AcOEt/MeOH 50%) obteniéndose la isoquinolina **35** (0.05 g, 0.14 mmol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$  (346 g/mol)     **Rdto:** 74 %     **Pf:** aceite

*ee* = 20 % (Chiracel ASH, hexano:*i*-PrOH 90:10, 0.8 mL/min,  $t_r = 13.6$  min, 60 %,  $t_r = 38.0$  min, 40 %)

- Método 2 [partiendo del sustrato enantioméricamente puro, (**S**)-**31**]:

Sobre una disolución de *n*-BuLi (0.41 mL de una disolución 1.16 M en hexano, 0.41 mmol) en tolueno anhidro (10 mL), bajo atmósfera de argón y a  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió (–)-esparteína (0.09 mL, 0.41 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 30 min. Pasado ese tiempo se adicionó vía cánula una disolución de (*S,E*)-*N,N*-dietil-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida [(**S**)-**31**] (0.09 g, 0.19 mmol) en tolueno (5 mL). Tras 10 min desde la adición, se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) a  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con

Et<sub>2</sub>O (1 x 10 mL) y con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de NaCl (2x10 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, AcOEt/MeOH 50%) obteniéndose la isoquinolina (**S**)-**35** (0.05 g, 0.14 mmol).

**C**<sub>20</sub>**H**<sub>30</sub>**N**<sub>2</sub>**O**<sub>3</sub> (346 g/mol)    **Rdto**: 73 %    **Pf**: aceite

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: +5.8 (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**ee** = >99 % (Chiracel ASH, hexano:*i*-PrOH 90:10, 0.8 mL/min, t<sub>r</sub> = 13.6 min, >99 %, t<sub>r</sub> = 38.0 min, <1 %)

**RMN-<sup>1</sup>H**: (δ, ppm) 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.64 – 1.72 (m, 1H, H<sub>1A</sub>), 1.75 – 1.81 (m, 1H, H<sub>2A</sub>), 1.85 – 1.94 (m, 1H, H<sub>2B</sub>), 2.02 – 2.08 (m, 1H, H<sub>1B</sub>), 2.11 – 2.20 (m, 1H, H<sub>10a</sub>), 2.26 (m, 1H, H<sub>3A</sub>), 2.52 (dd, *J* = 15.7, 6.5 Hz, 1H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CO), 2.64 (dd, *J* = 15.7, 6.5 Hz, 1H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CO), 3.22 (td, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H, H<sub>3B</sub>), 3.31 – 3.39 (m, 3H, H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.44 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.45 – 3.51 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.52 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 6.73 (s, 1H, H<sub>9</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C**: (δ, ppm) 13.1, 14.6 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.5 (C<sub>2</sub>), 30.2 (C<sub>1</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>CO), 40.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.0 (C<sub>10a</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.9 (C<sub>3</sub>), 55.7 (C<sub>5</sub>), 55.8 (2 × OCH<sub>3</sub>), 67.1 (C<sub>10</sub>), 109.3 (C<sub>6</sub>), 110.2 (C<sub>9</sub>), 127.3 (C<sub>5a</sub>), 130.8 (C<sub>9a</sub>), 147.0 (C<sub>7</sub>), 147.6 (C<sub>8</sub>), 171.2 (CO)

**IR** (Film): (cm<sup>-1</sup>) 1651 (C=O)

**EM** (IQ) m/z: 347 (MH<sup>+</sup>, 85), 346 (M<sup>+</sup>, 8), 274 (2), 246 (3), 231 (100)

**EMAR (IQ):** C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>)

Calculado: 347.2348

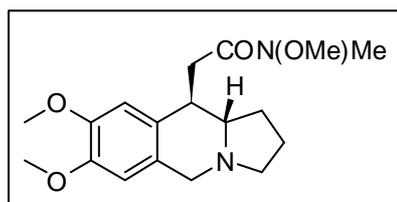
Encontrado: 347.2335

**Análisis Elemental:** C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Calculado:    %C: 69.33    %H: 8.73    %N: 8.09

Encontrado:  %C: 69.53    %H: 8.04    %N: 8.57

4.4.2.4. Síntesis de *N*-metil-*N*-metoxi-2-[(7,8-dimetoxi)-(10*R*,10*aS*)-1,2,3,5,10,10*a*-hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10-il]acetamida (**36**).



- Método 1 (partiendo de la mezcla racémica de sustrato, **32**):

Sobre una disolución de *n*-BuLi (0.46 mL de una disolución 1.04 M en hexano, 0.48 mmol) en tolueno anhidro (10 mL), bajo atmósfera de argón y a -90 °C, se añadió (-)-esparteína (0.11 mL, 0.48 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 30 min. Pasado ese tiempo se adicionó vía cánula una disolución de la acrilamida **32** (0.10 g, 0.22 mmol) en tolueno (5 mL). Tras 10 min desde la adición, se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) a -90 °C y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (1 x 10 mL) y con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, AcOEt/MeOH 50%) obteniéndose la isoquinolina **36** (0.05 g, 0.15 mmol).

**C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>** (334 g/mol)    **Rdto:** 65 %    **Pf:** aceite

*ee* = 4 % (Chiracel ASH, hexano:*i*-PrOH 90:10, 0.8 mL/min, *t<sub>r</sub>* = 17.2 min, 52 %, *t<sub>r</sub>* = 44.5 min, 48 %)

- Método 2 [partiendo del sustrato enantioméricamente puro, **(S)-32**]:

Sobre una disolución de *n*-BuLi (0.47 mL de una disolución 1.04 M en hexano, 0.48 mmol) en tolueno anhidro (10 mL), bajo atmósfera de argón y a -90 °C, se añadió (-)-esparteína (0.11 mL, 0.48 mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 30 min. Pasado ese tiempo se adicionó vía cánula una disolución de (*S,E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida [**(S)-32**] (0.10 g, 0.22 mmol) en tolueno (5 mL). Tras 10 min desde la adición, se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) a -90 °C y se dejó atemperar. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (1x10 mL) y con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de NaCl (2x10 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, AcOEt:MeOH 50%) obteniéndose la isoquinolina [**(S)-36**] (0.05 g, 0.15 mmol).

**C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>** (334 g/mol)    **Rdto:** 68 %    **Pf:** aceite

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +5.4 (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

*ee* = >99 % (Chiracel ASH, hexano:*i*-PrOH 90:10, 0.8 mL/min, *t<sub>r</sub>* = 17.4 min, >99 %, *t<sub>r</sub>* = 44.5 min, <1 %)

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 1.60 – 1.68 (m, 1H, H<sub>1A</sub>), 1.75 – 1.94 (m, 2H, 2 × H<sub>2</sub>), 2.00 – 2.14 (m, 2H, H<sub>1B</sub>, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CO), 2.18 – 2.32 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>10a</sub>), 2.78 (t,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CO), 3.19 – 3.27 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 3.22 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.45 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.68 (s, 3H, NOCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)\*, 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)\*, 3.97 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.54 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 6.77 (s, 1H, H<sub>9</sub>)

\*Señales solapadas

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 21.5 (C<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>CO), 36.4 (C<sub>1</sub>), 40.8 (NCH<sub>3</sub>), 54.8 (C<sub>3</sub>), 55.7 (C<sub>5</sub>), 55.8, 55.9 (2 × OCH<sub>3</sub>), 61.4 (NOCH<sub>3</sub>), 66.7 (C<sub>10a</sub>), 109.4 (C<sub>6</sub>), 110.1 (C<sub>9</sub>), 127.3 (C<sub>9a</sub>), 130.3 (C<sub>5a</sub>), 147.1 (C<sub>8</sub>), 147.6 (C<sub>7</sub>), 173.8 (CO)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1651 (C=O)

**EM (IQ) m/z:** 335 (MH<sup>+</sup>, 100), 334 (M<sup>+</sup>, 10), 333 (18), 303 (58), 231 (9)

**EMAR (IQ):** C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>)

Calculado: 335.1971

Encontrado: 335.1971

**Análisis Elemental:** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calculado:    %C: 64.65    %H: 7.84    %N: 8.38

Encontrado:    %C: 64.57    %H: 8.19    %N: 8.02

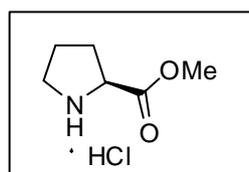
#### 4.5. REACCIONES DE CICLACIÓN PARHAM DE *N*-(*o*-YODOBENCIL)PIRROLIDINAS CON CARBAMATOS Y AMIDAS COMO ELECTRÓFILOS INTERNOS.

##### 4.5.1. Síntesis de las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas (*S*)-38 y (*S*)-41.

###### 4.5.1.1. Síntesis del hidrocloreuro de (*S*)-metoxicarbonilpirrolidina [(*S*)-37].

Sobre una disolución de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*L*-prolina comercial (0.32 g, 1.49 mmol), en MeOH (10 mL) a 0 °C se añadió SOCl<sub>2</sub> (0.3 mL, 3.87 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Pasado ese tiempo se dejó atemperar y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose la pirrolidina (*S*)-37 como un sólido amarillento (0.25 g, 1.49 mmol), cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>16</sup>

**C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>** (165 g/mol)    **Rdto:** cuantitativo    **Pf:** 67 – 69 °C (MeOH)  
[bib. 68 – 70 °C (MeOH)]<sup>17</sup>



$[\alpha]_D^{20} = -32.6$  (c = 2, MeOH)

$[\alpha]_D^{20}$  (bib.) = -34.5 (c = 2, MeOH)<sup>18</sup>

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.82–2.12 (m, 3H, H<sub>3</sub>, 2 × H<sub>4</sub>), 2.14–2.42 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.30–3.56 (m, 2H, 2 × H<sub>5</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.28 – 4.46 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 7.54 (sa, 1H, HCl)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 23.7 (C<sub>4</sub>), 28.8 (C<sub>3</sub>), 46.0 (C<sub>5</sub>), 53.6 (OCH<sub>3</sub>), 59.2 (C<sub>2</sub>), 169.2 (CO)

<sup>16</sup> Huy, P.; Neudoerfl, J.-M.; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 216.

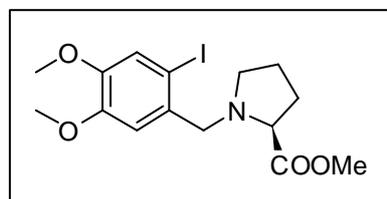
<sup>17</sup> Babu, K.; Suresh, V.V.; Veedhi, B. R. A. *Indian Journal of Chemistry* **2006**, *45B*, 1942-1944.

<sup>18</sup> Tao, G.-h; He, L.; Liu, W.-s; Xu, L.; Xiong, W.; Wang, T.; Kou, Y. *Green Chem.* **2006**, *8*, 639.

#### 4.5.1.2. Síntesis del *N*-(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)-(*S*)-metoxicarbonilpirrolidina [(*S*)-**38**].

Sobre una disolución del hidrocloreuro de (*S*)-metoxicarbonilpirrolidina [(*S*)-**37**] (0.25 g, 1.49 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió KOH triturado (0.20 g, 2.97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Pasado ese tiempo se adicionó el bromuro de 4,5-dimetoxi-*o*-yodobencilo (**28**) (0.26, 0.74 mmol). Tras 15 h de agitación continua a temperatura ambiente se paró la reacción con H<sub>2</sub>O (10 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con AcOEt (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 50%) y se obtuvo la pirrolidina (*S*)-**38** (0.45 g, 1.11 mmol).

**C**<sub>15</sub>**H**<sub>20</sub>**I****N**O<sub>4</sub> (405 g/mol)    **R**dto: 75%    **P**<sub>f</sub>: aceite



$[\alpha]_D^{20} = -35.9$  (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

*ee* = >99 % (Chiracel OD, hexano:*i*-PrOH 98:2, 0.6 mL/min, *t*<sub>r</sub> = 14.7 min, >99 %, *t*<sub>r</sub> = 17.0 min, <1 %)

**RMN-<sup>1</sup>H**: (δ, ppm) 1.70 – 1.99 (m, 3H, H<sub>3A</sub>, 2 × H<sub>4</sub>), 2.03 – 2.19 (m, 1H, H<sub>3B</sub>), 2.50 (dd, *J* = 16.5, 7.6 Hz, 1H, H<sub>5A</sub>), 2.97 – 3.09 (m, 1H, H<sub>5B</sub>), 3.37 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.23 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>)\*, 3.64 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, ArCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N)\*, 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)\*, 3.83 (m, 1H, ArCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N)\*, 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)\*, 7.04 (s, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.17 (s, 1H, H<sub>3arom</sub>)

\* Señales solapadas

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 23.4 (C<sub>4</sub>), 29.4 (C<sub>3</sub>), 51.7 (COOCH<sub>3</sub>), 53.2 (C<sub>5</sub>), 56.0, 56.1 (2 × OCH<sub>3</sub>), 62.0 (ArCH<sub>2</sub>N), 65.1 (C<sub>2</sub>), 87.7 (C<sub>2arom</sub>), 113.2 (C<sub>6arom</sub>), 121.3 (C<sub>3arom</sub>), 133.6 (C<sub>1arom</sub>), 148.5 (C<sub>5arom</sub>), 149.3 (C<sub>4arom</sub>), 174.7 (CO)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1736 (C=O)

**EM (IQ) m/z:** 406 (MH<sup>+</sup>, 8), 405 (M<sup>+</sup>, 3), 346 (95), 277 (100)

**EMAR (IQ):** C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>INO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>)

Calculado: 406.0515

Encontrado: 406.0523

**Análisis Elemental:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>4</sub>

Calculado:    %C: 44.46    %H: 4.97    %N: 3.46

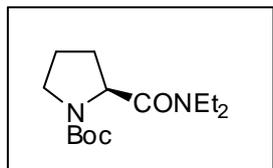
Encontrado:  %C: 43.99    %H: 4.97    %N: 3.36

#### 4.5.1.3. Síntesis de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N,N*-dietil-*L*-prolinamida [(*S*)-**39**].

Sobre una disolución de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*L*-prolina comercial (0.50 g, 2.82 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL) se añadió EDC (0.62 g, 3.26 mmol), DMAP (0.06 g, 0.46 mmol) y Et<sub>2</sub>NH (0.3 mL, 2.79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Pasado ese tiempo se lavó el crudo de reacción con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y con NaCl (10 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, AcOEt 100%)

y se obtuvo la prolinamida **39** (0.52 g, 1.93 mmol), cuyos datos de RMN-<sup>1</sup>H aparecen descritos en la bibliografía.<sup>19</sup>

**C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>** (270 g/mol)     **Rdto:** 68%     **Pf:** aceite



$[\alpha]_D^{20}$ : -33.4 (c = 2, CH<sub>3</sub>COOH)

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) (relación de rotámeros 2:1) 0.89 – 1.01 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.02 – 1.13 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, rotámero mayoritario], 1.27 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, rotámero minoritario], 1.59–1.76 (m, 2H, 2 × H<sub>4</sub>), 1.77 – 2.13 (m, 2H, 2 × H<sub>3</sub>), 2.96 – 3.52 (m, 6H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2 × H<sub>5</sub>), 4.42 (dd, *J* = 8.0, 3.2 Hz, H<sub>2</sub>, rotámero mayoritario), 4.29 (dd, *J* = 8.0, 3.2 Hz, H<sub>2</sub>, rotámero minoritario)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 13.0, 14.6 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.2, 24.0 (2 × C<sub>4</sub>), 28.3, 28.4 [2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 30.01, 31.01 (2 × C<sub>3</sub>), 40.8, 41.6 (2 × C<sub>5</sub>), 46.6, 56.3 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 79.0, 79.3 (2 × C<sub>2</sub>), 153.8, 154.2 [2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 171.8 (CO)

**IR** (Film): (cm<sup>-1</sup>) 1653 (C=O<sub>amida</sub>), 1694 (C=O<sub>éster</sub>)

**EM** (IQ) *m/z*: 271 (MH<sup>+</sup>, 1), 270 (M<sup>+</sup>, 1), 197 (13), 171 (100), 114 (16)

**EMAR** (IQ): C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>)

Calculado: 271.2022

Encontrado: 271.2026

<sup>19</sup> Ribeiro, L.; Silva, N.; Iley, J.; Rautio, J.; Järvinen, T.; Mota-Filipe, H.; Moreira, R.; Mendes, E. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 32.

**Análisis Elemental:** C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

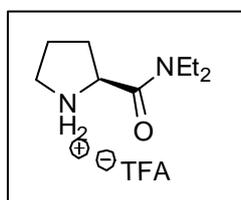
Calculado: %C: 62.19 %H: 9.69 %N: 10.36

Encontrado: %C: 62.48 %H: 9.58 %N: 10.16

#### 4.5.1.4. Síntesis de trifluoroacetato de (*S*)-*N,N*-dietilcarbamoil-1-pirrolidinio [(*S*)-**40**].

Sobre una disolución de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N,N*-dietil-*L*-prolinamida [(*S*)-**39**] (0.23 g, 0.85 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se añadió TFA (0.7 mL, 8.48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido el tiempo se eliminó el disolvente en el rotavapor y se obtuvo el trifluoroacetato de (*S*)-*N,N*-dietilcarbamoil-1-pirrolidinio [(*S*)-**40**] (0.39 g, 1.37 mmol). Los datos de RMN-<sup>1</sup>H de la amina libre se encuentran descritos en la bibliografía.<sup>19</sup>

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>·C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>-</sup> (284 g/mol) **Rdto:** cuantitativo **Pf:** aceite



$[\alpha]_D^{20} = -35.5$  (c = 2, CH<sub>3</sub>COOH)

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.82–1.97 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.98–2.18 (m, 2H, 2 × H<sub>4</sub>), 2.39 – 2.60 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.20 – 3.56 (m, 6H, H<sub>5</sub>, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.59 – 4.77 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 7.80 – 8.05 (sa, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 9.35 – 9.60 (sa, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 12.1, 13.3 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.6 (C<sub>3</sub>), 29.8 (C<sub>4</sub>), 40.9, 41.7 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.1 (C<sub>5</sub>), 58.4 (C<sub>2</sub>), 115.4 (c, *J*<sub>C-F</sub> = 288.7 Hz, CF<sub>3</sub>), 160.7 (c, *J*<sub>C-F</sub> = 39.4 Hz, CO<sub>TFA</sub>), 167.4 (CO)

**IR** (Film): ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1651 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$ ), 1791 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{TFA}}$ ), 2988 ( $\text{NH}_2^+$ )

**EM** (IQ)  $m/z$ : 171 (100), 169 (42), 130 (16), 115 (96), 95 (18)

**EMAR** (IQ):  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}^+$ )

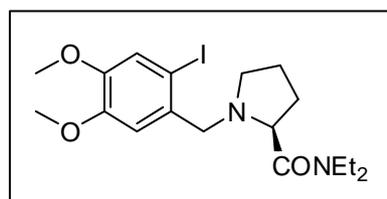
Calculado: 171.0496

Encontrado: 171.0493

4.5.1.5. Síntesis del (*S*)-*N,N*-dietil-1-(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidina-2-carboxamida [(*S*)-**41**].

Sobre una disolución del trifluoroacetato de (*S*)-*N,N*-dietilcarbamoil-1-pirrolidinio [(*S*)-**40**] (0.49 g, 1.72 mmol) en DMSO (10 mL) se añadió KOH triturado (0.23 g, 3.45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Pasado ese tiempo se adicionó el bromuro de 4,5-dimetoxi-*o*-yodobencilo (**28**) (0.31, 0.86 mmol). Tras 15 h de agitación continua a temperatura ambiente se paró la reacción con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 20$  mL). Los extractos orgánicos se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, AcOEt/MeOH 20%) y se obtuvo la carboxamida (*S*)-**41** (0.28 g, 0.63 mmol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{O}_3$  (446 g/mol) **Rdto:** 73% **Pf:** aceite



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.9$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**RMN-<sup>1</sup>H:** ( $\delta$ , ppm) 0.93 – 1.03 (m, 6H, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.68 – 1.82 (m, 2H, 2  $\times$  H<sub>4</sub>), 1.83– 2.12 (m, 2H, 2  $\times$  H<sub>3</sub>), 2.49 (dd,  $J = 16.0, 7.5$  Hz, 1H, H<sub>5A</sub>), 3.04 – 3.34 (m, 5H, H<sub>5B</sub>, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.41 – 3.50 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.58 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H, ArCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N), 3.73 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H, ArCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>N)\*, 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)\*, 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)\*, 7.06 (s, 1H, H<sub>6arom</sub>), 7.11 (s, 1H, H<sub>3arom</sub>) \* Señales solapadas

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 13.1, 14.6 (2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.4 (C<sub>4</sub>), 29.8 (C<sub>3</sub>), 40.3, 41.3 (2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.4 (C<sub>5</sub>), 56.0, 56.1 (2  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 61.8 (ArCH<sub>2</sub>N), 63.0 (C<sub>2</sub>), 187.5 (C<sub>2arom</sub>), 113.5 (C<sub>6arom</sub>), 121.2 (C<sub>3arom</sub>), 134.1 (C<sub>1arom</sub>), 148.4 (C<sub>5arom</sub>), 149.3 (C<sub>4arom</sub>), 172.9 (CO)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1651 (C=O)

**EM (IQ) m/z:** 447 (MH<sup>+</sup>, 34), 446 (M<sup>+</sup>, 3), 346 (100), 276 (47)

**EMAR (IQ):** C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>)

Calculado: 447.1145

Encontrado: 447.1152

**Análisis Elemental:** C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Calculado: %C: 48.44 %H: 6.10 %N: 6.28

Encontrado: %C: 48.51 %H: 6.26 %N: 6.00

#### 4.5.2. Reacciones de ciclación Parham de las *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas (*S*)-38 y (*S*)-41. Síntesis asimétrica de 7,8-dimetoxitetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10-ona (42).

Sobre una disolución de (–)-esparteína (0.11 mL, 0.48 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) a –90 °C se añadió *n*-BuLi (0.23 mL de una disolución 1.04 M en hexano, 0.23



**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 21.4 (C<sub>2</sub>), 25.0 (C<sub>1</sub>), 54.0 (OCH<sub>3</sub>), 54.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (C<sub>3</sub>), 56.1 (C<sub>5</sub>), 69.0 (C<sub>10a</sub>), 108.1 (C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>), 124.4 (C<sub>9a</sub>), 137.2 (C<sub>5a</sub>), 148.2 (C<sub>8</sub>), 153.5 (C<sub>7</sub>), 195 (CO)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1673 (C=O)

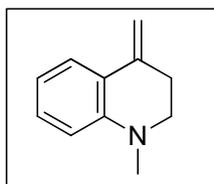
**Análisis Elemental:** C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

Calculado: %C: 68.00 %H: 6.93 %N: 5.66

Encontrado: %C: 68.34 %H: 6.75 %N: 5.75

#### 4.6. REACCIONES DE HECK INTRAMOLECULARES DE *o*-YODOANILINAS *N*-ALQUENILSUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS 4-SUSTITUIDAS Y 2,4-DISUSTITUIDAS.

##### 4.6.1. Síntesis de *N*-metil-4-metiliden-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (43).



Sobre una disolución de la *N*-(3-butenil)-*N*-metil-2-yodoanilina (**8**) (0.12 g, 0.43 mmol) en DMF (10 mL), se adicionó el sistema catalítico formado por Pd(dba)<sub>2</sub> (9.80mg, 0.02 mmol, 4 mol%), PPh<sub>3</sub> (0.02 g, 0.06 mmol, 14 mol%), CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub> (0.33 g, 1.07 mmol) y *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc (0.34 mL, 2.14 mmol) bajo atmósfera inerte, y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. Pasado ese tiempo, se dejó atemperar y se filtró por celita, lavándolo con Et<sub>2</sub>O. Posteriormente, el filtrado se lavó

con H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL), seguido de una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 10%), obteniéndose la *N*-metil-4-metiliden-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**43**) (0.05 g, 0.30 mmol).

**C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N** (159 g/mol)      **Rdto:** 71 %      **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 2.69 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, 2 × H<sub>3</sub>), 2.91 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.26 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, 2 × H<sub>2</sub>), 4.77 (s, 1H, C=CHaHb), 5.38 (s, 1H, C=CHaHb), 6.64 – 6.69 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 7.16 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, H<sub>7</sub>), 7.51 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, H<sub>5</sub>)

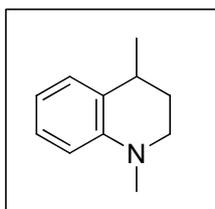
**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 32.1 (C<sub>3</sub>), 39.6 (NCH<sub>3</sub>), 51.8 (C<sub>2</sub>), 105.7 (C=CH<sub>2</sub>), 112.1 (C<sub>8</sub>), 116.7 (C<sub>6</sub>), 121.4 (C<sub>4a</sub>), 124.6 (C<sub>5</sub>), 129.3 (C<sub>7</sub>), 140.6 (C=CH<sub>2</sub>), 146.3 (C<sub>8a</sub>)

**IR** (film): (cm<sup>-1</sup>) 1596 (C=C)

**Análisis Elemental:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N

Calculado:	%C: 82.97	%H: 8.23	%N: 8.80
Encontrado:	%C: 82.71	%H: 7.93	%N: 8.77

#### 4.6.2. Síntesis de 1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**44**).



Sobre una disolución de la *N*-(3-butenil)-*N*-metil-2-yodoanilina (**8**) (0.23 g, 0.79 mmol) en tolueno (10 mL), se adicionó el sistema catalítico formado por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.28 g, 0.24 mmol, 30 mol%) y Et<sub>3</sub>N (0.22 mL, 1.58 mmol), bajo una atmósfera inerte, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Pasado ese tiempo se dejó atemperar y se diluyó en AcOEt (10 mL). Posteriormente, se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 10%), obteniéndose la 1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**44**) (0.07 g).

**C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N** (161 g/mol)      **Rdto:** 55 %    **Pf:** aceite

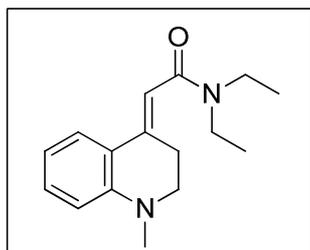
**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.64 – 1.74 (m, 1H, H<sub>3a</sub>), 2.00 – 2.07 (m, 1H, H<sub>3b</sub>), 2.87 – 2.94 (m, 1H, H<sub>2</sub>)\*, 2.89 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>)\*, 3.15 – 3.29 (m, 2H, 2 × H<sub>4</sub>), 6.59 – 6.66 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 7.04 – 7.11 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>)

\* Señales parcialmente solapadas

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 22.6 (CH<sub>3</sub>CH), 30.0 (C<sub>4</sub>), 30.8 (C<sub>3</sub>), 48.2 (C<sub>2</sub>), 110.9 (C<sub>8</sub>), 116.1 (C<sub>6</sub>), 127.0 (C<sub>7</sub>), 127.7 (C<sub>5</sub>), 128.0 (C<sub>4a</sub>), 146.1 (C<sub>8a</sub>)

**EM (IQ) m/z:** 162 (MH<sup>+</sup>, 90), 161 (100), 146 (16), 120 (22)

**EMAR (IQ):** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N      Calculado: 162.1283      Encontrado: 162.1275

**4.6.3. Síntesis de (*E*)-*N,N*-dietil-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-iliden)acetamida (**45**).**

Sobre una disolución de la *N,N*-dietil-5-[(2-yodofenil)metilamino]pent-2-enamida (**9**) (0.09 g, 0.23 mmol) en DMF (20 mL), se añadió el sistema catalítico formado por Pd(OAc)<sub>2</sub> (8.00 mg, 0.03 mmol, 10 mol% ), PPh<sub>3</sub> (0.02 g, 0.07 mmol, 30 mol% ) y Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.10 g, 0.35 mmol), bajo una atmósfera inerte, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Pasado ese tiempo, se dejó atemperar y se filtró por celita, lavándolo con Et<sub>2</sub>O. El filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL), seguido de una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) y se obtuvo la (*E*)-*N,N*-dietilcarbamoilmetilen-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-iliden)acetamida (**45**) (0.03 g, 0.12 mmol).

**C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O** (258 g/mol)      **Rdto:** 52 %      **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.16 – 1.21 (m, 6H, 2 × NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.91 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.05 – 3.12 (m, 2H, 2 × H<sub>3</sub>), 3.21 – 3.27 (m, 2H, 2 × H<sub>2</sub>), 3.38 – 3.50 [m, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6.39 (s, 1H, CH=C), 6.64 – 6.68 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 7.20 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, H<sub>7</sub>), 7.45 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 13.3, 14.5 [(NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 27.2 (C<sub>3</sub>), 39.4 (NCH<sub>3</sub>), 39.9, 42.6 [(NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 51.0 (C<sub>2</sub>), 111.7 (CH=C), 112.3 (C<sub>8</sub>), 116.7 (C<sub>6</sub>), 121.0 (C<sub>4a</sub>), 124.7 (C<sub>5</sub>), 130.4 (C<sub>7</sub>), 144.2 (C<sub>8a</sub>), 147.5 (C<sub>4</sub>), 167.4 (CO)

**IR** (film): (cm<sup>-1</sup>) 1626 (C=O)

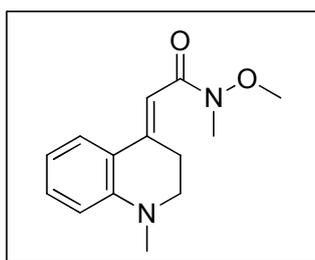
**EM** (IE) m/z: 258 (M<sup>+</sup>, 52), 184 (56), 158 (100), 143 (21)

**EMAR** (IE): C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O      Calculado: 258.1732      Encontrado: 258.1738

**Análisis Elemental:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O

Calculado:	%C: 74.38	%H: 8.58	%N: 10.84
Encontrado:	%C: 74.86	%H: 8.77	%N: 10.96

#### 4.6.4. Síntesis de (*E*)-*N*-metil-*N*-metoxicarbamoilmetilen-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-iliden)acetamida (**46**).



Sobre una disolución de *N*-metil-*N*-metoxi-5-[(2-yodofenil)metilamino]pent-2-enamida (**10**) (0.95 g, 0.25 mmol) en tolueno (10 mL), se adicionó el sistema catalítico Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.89 mg, 0.08 mmol, 30 mol%) y Et<sub>3</sub>N (0.08 mL, 0.56 mmol). La mezcla se

calentó a reflujo durante 6 h. Transcurrido ese tiempo, se dejó atemperar la reacción, se añadió AcOEt (10 mL) y se lavó con una disolución de NH<sub>4</sub>Cl saturada (3 × 10 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 40%) y se obtuvo la tetrahydroquinolina **46** (0.04 g, 0.10 mmol).

**C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** (246 g/mol)     **Rdto:** 67 %     **P<sub>f</sub>:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 2.91 (NCH<sub>3</sub>), 3.21 – 3.23 (m, 2H, 2 × H<sub>3</sub>)\*, 3.23 [s, 3H, N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>]\*, 3.37 – 3.39 (m, 2H, 2 × H<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 6.64 – 6.72 (m, 3H, C=CH, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 7.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>)

\*Señales solapadas

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 26.7 (C<sub>3</sub>), 32.3 [N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>], 39.3 (NCH<sub>3</sub>), 50.8 (C<sub>2</sub>), 61.5 [N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>], 106.9 (C=CH), 112.4 (C<sub>8</sub>), 116.6 (C<sub>6</sub>), 121.0 (C<sub>4a</sub>), 124.9 (C<sub>5</sub>), 131.0 (C<sub>7</sub>), 148.1 (C<sub>8a</sub>), 149.4 (C<sub>4</sub>), 168.1 (CO)

**IR** (film): (cm<sup>-1</sup>) 1651 (C=O)

**EM** (IQ) m/z: 247 (MH<sup>+</sup>, 34), 246 (M<sup>+</sup>, 21), 217 (82), 216 (81), 186 (M<sup>+</sup> – 60, 100), 158 (30), 144 (17)

**EMAR** (IQ): C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>)

Calculado: 247.1447

Encontrado: 247.1443

**Análisis Elemental:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

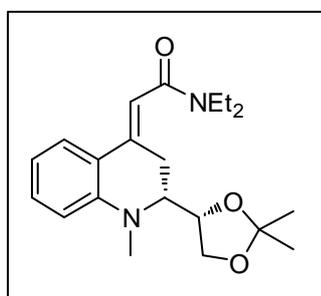
Calculado:    %C: 68.27    %H: 7.37    %N: 11.37

Encontrado:    %C: 68.01    %H: 7.97    %N: 11.06

#### 4.6.5. Síntesis de (2*R*)-[(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-(4*E*)-iliden]-*N,N*-dietilacetamida (47).

Sobre una disolución de la pentenamida **17** (0.16 g, 0.32 mmol) en DMF (10 mL), se añadió el sistema catalítico formado por Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.007 g, 3 mol%), PPh<sub>3</sub> (0.02 g, 9 mol%) y Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.14 g, 0.48 mmol), bajo una atmósfera inerte, y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. Pasado ese tiempo, se dejó atemperar y se filtró por celita, lavándolo con Et<sub>2</sub>O. El filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL), seguido de una disolución saturada de NaCl (10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 80%) obteniéndose la tetrahydroquinolina 2,4-disustituida **47** (0.08 g, 0.22 mmol).

**C**<sub>21</sub>**H**<sub>30</sub>**N**<sub>2</sub>**O**<sub>3</sub> (358 g/mol)     **Rdto:** 68 %     **Pf:** aceite



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -65.5 \text{ (c = 5, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub><sub>diox</sub>), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub><sub>diox</sub>), 2.62 (dd, *J* = 13.3, 2.2 Hz, 1H, H<sub>3A</sub>), 2.73 (ddd, *J* = 13.3, 5.1, 2.2 Hz, 1H, H<sub>3B</sub>), 3.03 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.20 – 3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.43 – 3.48 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.54 – 3.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>5'A</sub>), 3.92 (dd, *J* = 13.1, 7.5 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.02 (dd, *J* = 7.5, 5.6 Hz, 1H, H<sub>5'B</sub>), 5.69 (s, 1H,

C=CH), 6.50 – 6.58 (m, 2H, H<sub>8</sub>, H<sub>6</sub>), 7.12 – 7.18 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 7.43 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 12.4, 14.1 (2  $\times$  CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.7, 26.8 (2  $\times$  CH<sub>3</sub><sub>diox</sub>), 33.0 (C<sub>3</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.0 (NCH<sub>3</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.0 (C<sub>2</sub>), 67.6 (C<sub>4'</sub>), 76.7 (C<sub>5'</sub>), 108.5 (C<sub>2'</sub>), 111.2 (C<sub>8</sub>), 115.9 (C<sub>6</sub>), 118.6 (C<sub>4a</sub>), 118.9 (C=C<sub>H</sub>), 127.8 (C<sub>5</sub>), 130.3 (C<sub>7</sub>), 134.0 (C<sub>8a</sub>), 144.3 (C<sub>4</sub>), 168.9 (CO)

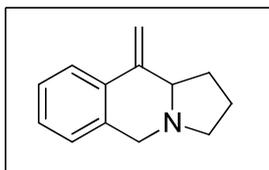
**IR** (Film): (cm<sup>-1</sup>) 1630 (C=O)

**Análisis Elemental:** C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Calculado:	%C: 70.36	%H: 8.44	%N: 7.81
Encontrado:	%C: 70.27	%H: 8.37	%N: 7.61

#### 4.7. REACCIONES DE HECK INTRAMOLECULARES DE *N*-(*o*-YODOBENCIL)PIRROLIDINAS 2-ALQUENILSUSTITUIDAS. SÍNTESIS DE HEXAHIDROPIRROLO[1,2-*b*]ISOQUINOLINAS.

##### 4.7.1. Síntesis de 10-metiliden-1,2,3,5,10,10a-hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolina (48).



Sobre una disolución de 2-vinil-*N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina (**25**) (0.16 g, 0.50 mmol) en DMF (2 mL) se añadió en sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.01 g, 5 mol%), PPh<sub>3</sub> (0.03 g, 10 mol%) y K<sub>3</sub>CO<sub>3</sub> (0.10 g, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días. Pasado ese tiempo se paró la reacción con H<sub>2</sub>O (10 mL), se separó la fase orgánica y la acuosa de extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron por gravedad y concentraron a presión reducida. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 50%) obteniéndose la quinolina **48** (0.06 g, 0.32 mmol).

**C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N** (185 g/mol) **Rdto:** 65% **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.82 – 2.05 (m, 3H, 2 × H<sub>2</sub>, H<sub>1A</sub>), 2.12 – 2.43 (m, 2H, H<sub>1B</sub>, H<sub>3A</sub>), 2.81 – 2.97 (m, 1H, H<sub>3B</sub>), 3.22 – 3.40 (m, 1H, H<sub>10a</sub>), 3.53 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>5A</sub>), 4.15 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>5B</sub>), 5.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>11A</sub>), 5.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>11B</sub>), 7.08 – 7.14 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7.19 – 7.25 (m, 2H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 7.69 – 7.76 (m, 1H, H<sub>9</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 21.4 (C<sub>2</sub>), 28.6 (C<sub>1</sub>), 54.8 (C<sub>3</sub>), 56.2 (C<sub>5</sub>), 64.7 (C<sub>10a</sub>), 106.3 (C<sub>11</sub>), 123.9 (C<sub>9</sub>), 126.6 (C<sub>8</sub>), 126.9 (C<sub>7</sub>), 127.6 (C<sub>5a</sub>), 132.5 (C<sub>6</sub>), 135.0 (C<sub>9a</sub>), 144.0 (C<sub>10</sub>)

**IR** (Film): (cm<sup>-1</sup>) 1630 (C=C)

**EM** (IQ) *m/z*: 186 (MH<sup>+</sup>, 92), 185 (M<sup>+</sup>, 100), 184 (54)

**EMAR** (IQ): C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N (MH<sup>+</sup>)

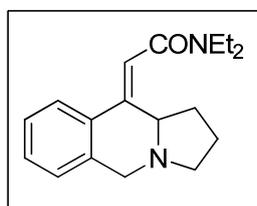
Calculado: 186.1283

Encontrado: 186.1292

**Análisis Elemental:** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>

Calculado: %C: 84.28 %H: 8.16 %N: 7.56

Encontrado: %C: 84.04 %H: 8.39 %N: 6.92

**4.7.2. Síntesis de (Z)-N,N-dietil-2-(1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2-b]isoquinolin-10[5H]iliden)acetamida (49).**

Sobre una disolución de (*E*)-*N,N*-dietil-3-[1-(*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (**26**) (0.050 g, 0.12 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 mL) se añadió en sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.001 g, 6 mol%), P(*o*-Tol)<sub>3</sub> (0.004, 12 mol%) y Et<sub>3</sub>N (0.03 mL, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 día. Pasado ese tiempo se dejó atemperar la reacción y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (silicagel, AcOEt/MeOH 20%) obteniéndose la pirroloisoquinolina **49** (0.035 g, 0.12 mmol).

**C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O** (284 g/mol)      **Rdto:** cuantitativo      **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.16 – 1.21 (m, 6H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.53 – 1.86 (m, 3H, 2 × H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>), 2.49 – 2.60 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.66 – 2.79 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3.35 – 3.50 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H<sub>5A</sub>), 3.87 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H<sub>5B</sub>), 4.19 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H<sub>10a</sub>), 6.40 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 7.12 – 7.15 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7.23 – 7.29 (m, 2H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 7.52 – 7.55 (m, 1H, H<sub>9</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 12.9, 14.2 ( $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 23.4 ( $\text{C}_2$ ), 31.9 ( $\text{C}_1$ ), 39.5, 42.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 52.4 ( $\text{C}_3$ ), 53.2 ( $\text{C}_5$ ), 61.8 ( $\text{C}_{10a}$ ), 116.6 ( $\text{C}_{11}$ ), 124.6 ( $\text{C}_9$ ), 127.1 ( $\text{C}_8$ ), 127.2 ( $\text{C}_7$ ), 128.4 ( $\text{C}_6$ ), 133.9 ( $\text{C}_{5a}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{9a}$ ), 146.1 ( $\text{C}_{10}$ ), 167.0 (CO)

**IR (Film):** ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1610 (C=C), 1632 (C=O)

**Análisis Elemental:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

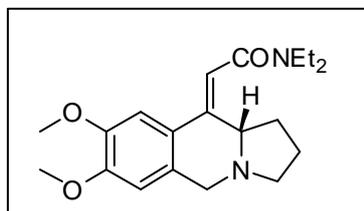
Calculado: %C: 76.02 %H: 8.51 %N: 9.85

Encontrado: %C: 76.33 %H: 7.98 %N: 9.68

#### 4.7.3. Síntesis de la (*S,E*)-*N,N*-dietil-2-[(7,8-dimetoxi)-1,2,3,10a-tetrahidropirrolol[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]iliden]acetamida [(*S*)-50]..

Sobre una disolución de (*S,E*)-*N,N*-dietil-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida [(*S*)-31] (0.096 g, 0.20 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL) se añadió en sistema catalítico  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.002 g, 5 mol%),  $\text{P}(o\text{-Tol})_3$  (0.006, 10 mol%) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.06 mL, 0.45 mmol). Se cerró el sistema con un refrigerante y se calentó a reflujo durante 1 día. Pasado ese tiempo se dejó atemperar la reacción, el crudo de reacción se filtró sobre celita y el filtrado se lavó con una disolución saturada de NaCl (10 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró por gravedad y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (silicagel, MeOH 100%) obteniéndose la quinolina (*S*)-50 (0.049 g, 0.14 mmol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$  (344 g/mol)    **Rdto:** 70%    **P<sub>f</sub>:** aceite



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -98.5 \text{ (c = 1, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

*ee* = >99 % (Chiracel OD, hexano:*i*-PrOH 80:20, 0.6 mL/min, *t<sub>r</sub>* = 17.2 min, <1 %, *t<sub>r</sub>* = 25.3 min, >99 %)

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.16 – 1.20 (m, 6H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.53 – 1.66 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 1.71 – 1.81 (m, 2H, 2 × H<sub>2</sub>), 2.44 – 2.57 (m, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>), 2.77 – 2.85 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.33 – 3.50 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.63 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.80 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)\*, 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)\*, 3.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>10a</sub>), 6.26 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 6.60 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 7.02 (m, 1H, H<sub>6</sub>)

\* Señales solapadas

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 12.8, 14.1 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.1 (C<sub>2</sub>), 31.5 (C<sub>1</sub>), 39.4, 42.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.5 (C<sub>5</sub>), 53.3 (C<sub>3</sub>), 61.9 (C<sub>10a</sub>), 107.6 (C<sub>9</sub>), 109.6 (C<sub>6</sub>), 114.5 (C<sub>11</sub>), 125.7 (C<sub>5a</sub>), 130.0 (C<sub>9a</sub>), 145.6 (C<sub>8</sub>), 148.0 (C<sub>7</sub>), 149.6 (C<sub>10</sub>), 167.5 (CO)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1608 (C=C), 1635 (C=O)

**EM (IQ) m/z:** 345 (MH<sup>+</sup>, 95), 344 (M<sup>+</sup>, 61), 302 (100), 272 (28), 244 (82)

**EMAR (IQ):** C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>)

Calculado: 345.2178

Encontrado: 345.2194

**Análisis Elemental:** C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

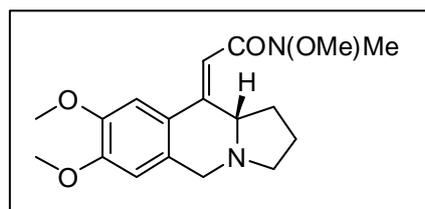
Calculado: %C: 69.74 %H: 8.19 %N: 8.13

Encontrado: %C: 69.51 %H: 8.15 %N: 8.67

#### 4.7.4. Síntesis de la (*S,E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-2-[(7,8-dimetoxi)-1,2,3,10a-tetrahidropirrollo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]iliden]acetamida [(*S*)-51].

Sobre una disolución de (*S,E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida [(*S*)-32] (0.114 g, 0.25 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 mL) se añadió en sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.003 g, 5 mol%), P(*o*-Tol)<sub>3</sub> (0.004, 10 mol%) y Et<sub>3</sub>N (0.08 mL, 0.55 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 día. Pasado ese tiempo se dejó atemperar la reacción y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (silicagel, MeOH 100%) obteniéndose la quinolina (*S*)-51 (0.065 g, 0.20 mmol).

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (332 g/mol) Rdto: 79% Pf: aceite



$[\alpha]_D^{20} = -97.3$  (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

*ee* = >99 % (Chiracel OD, hexano:*i*-PrOH 90:10, 0.6 mL/min, *t<sub>r</sub>* = 32.1 min, <1 %, *t<sub>r</sub>* = 40.6 min, >99 %)

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 1.52 – 1.88 (m, 3H, 2 × H<sub>2</sub>, H<sub>1A</sub>), 2.57 – 2.81 (m, 3H, 2 × H<sub>3</sub>, H<sub>1B</sub>), 3.25 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, NOCH<sub>3</sub>), 3.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, 2 × H<sub>5</sub>), 3.89 (s, 3H,

OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.71 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H<sub>10a</sub>), 6.48 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 6.64 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.04 (s, 1H, H<sub>9</sub>)

**RMN-<sup>13</sup>C:** ( $\delta$ , ppm) 23.9 (C<sub>2</sub>), 32.9 (NCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 50.9 (C<sub>5</sub>), 52.8 (C<sub>3</sub>), 55.9, 56.1 (2  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 60.8 (C<sub>10a</sub>), 61.6 (NOCH<sub>3</sub>), 108.2 (C<sub>9</sub>), 109.7 (C<sub>6</sub>), 110.1 (C<sub>11</sub>), 126.2 (C<sub>5a</sub>), 130.7 (C<sub>9a</sub>), 148.1 (C<sub>8</sub>), 150.3 (C<sub>7</sub>), 153.0 (C<sub>10</sub>), 167.4 (CO)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1625 (C=C), 1644 (C=O)

**EM (IQ) m/z:** 333 (MH<sup>+</sup>, 45), 332 (M<sup>+</sup>, 4), 301 (100), 272 (19), 244 (29)

**EMAR (IQ):** C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>)

Calculado: 333.1814

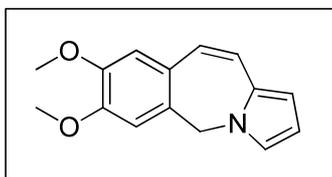
Encontrado: 333.1826

**Análisis Elemental:** C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calculado: %C: 65.04 %H: 7.28 %N: 8.43

Encontrado: %C: 65.25 %H: 7.93 %N: 8.29

#### 4.7.5. Síntesis de 7,8-dimetoxi-5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a]azepina (52).



Sobre una disolución de *N*-(4,5-dimetoxi-2-yodobencil)-2-vinilpirrol (0.16 g, 0.45 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 mL) se añadió el sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.005 g, 5 mol%),

P(*o*-Tol)<sub>3</sub> (0.014, 10 mol%) y Et<sub>3</sub>N (0.14 mL, 0.98 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 día. Pasado ese tiempo se dejó atemperar la reacción y el crudo de reacción se filtró sobre celita y el filtrado se lavó con una disolución saturada de NaCl (10 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró por gravedad y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (silicagel, hexano/AcOEt 20%) obteniéndose así la pirroloazepina **52** (0.07 g, 0.31 mmol).

**C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>** (241 g/mol)      **Rdto:** 70%      **Pf:** aceite

**RMN-<sup>1</sup>H:** (δ, ppm) 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.86 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 6.19 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>), 6.46 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 6.68 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H<sub>10</sub>)\*, 6.69 – 6.70 (m, 1H, H<sub>3</sub>)\*, 6.76 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 6.78 (s, 1H, H<sub>9</sub>)

\* Señales solapadas

**RMN-<sup>13</sup>C:** (δ, ppm) 52.5 (C<sub>5</sub>), 56.0, 56.1 (2 × OCH<sub>3</sub>), 108.9 (C<sub>2</sub>), 109.2 (C<sub>1</sub>), 111.6 (C<sub>9</sub>), 112.0 (C<sub>6</sub>), 121.7 (C<sub>3</sub>), 122.1 (C<sub>11</sub>), 124.2 (C<sub>10</sub>), 127.0 (C<sub>9a</sub>), 130.5 (C<sub>5a</sub>), 132.0 (C<sub>11a</sub>), 148.3 (C<sub>8</sub>), 148.4 (C<sub>7</sub>)

**IR (Film):** (cm<sup>-1</sup>) 1637 (C=C)

**EM (IQ) m/z:** 242 (M<sup>+</sup> + 1, 49), 241 (M<sup>+</sup>, 100), 226 (12), 210 (1)

**EMAR (IQ):** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (M<sup>+</sup> + 1)

Calculado: 242.1181

Encontrado: 242.1184

**Conclusiones**

◆ Es posible acceder a sistemas tetrahydroquinolínicos 4-sustituidos y hexahidropirrolidínicos 10-sustituidos mediante reacciones de carbolitiación intramolecular tipo Parham de *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituidas y *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas 2-alquenilsustituidas, respectivamente. Es necesario que el alqueno esté sustituido por un grupo aceptor de electrones [CONEt<sub>2</sub> o CON(OMe)Me] para que se lleve a cabo la etapa de ciclación. En ambos casos, el empleo del ligando quiral (-)-esparteína no proporcionó buenos excesos enantioméricos.

◆ Es posible llevar a cabo la reacción de carbolitiación de manera diastereoselectiva para la síntesis de tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas, a partir de *o*-yodoanilinas *N*-alquenilsustituidas enantioméricamente puras, derivadas del (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído, que presentan un estereocentro en  $\alpha$  al átomo de nitrógeno.

◆ La reacción de carbolitiación intramolecular de *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas racémicas conduce de manera estereoselectiva las correspondientes pirroloisoquinolinas de configuración relativa 10,10a-*trans*. La aplicación de este proceso a pirrolidinas enantioméricamente puras, derivadas de *L*-prolinal, permite la síntesis enantioselectiva de las pirroloisoquinolinas.

◆ La reacción de ciclación Parham sobre bencilpirrolidinas derivadas de *L*-prolina con un éster o una amida como electrófilo interno permite acceder al esqueleto de pirroloisoquinolona. Sin embargo, en todos los casos se obtiene el producto racémico, debido al medio básico presente en la reacción.

♦ La reacción de Heck intramolecular también permite acceder a los esqueletos quinolínicos y pirroloisoquinolínicos. Así, se ha conseguido optimizar las condiciones para su síntesis, observándose que en todos los casos la ciclación fue totalmente regioselectiva, lográndose también controlar la dirección de la eliminación eligiendo los sistemas catalíticos adecuados.

♦ En la síntesis de pirroloisoquinolinas, el ligando fosfina ha demostrado tener una gran relevancia en la reactividad. Además, es posible llevar a cabo la síntesis en su versión asimétrica, partiendo de *N*-(*o*-yodobencil)pirrolidinas enantioméricamente enriquecidas.

---

---

**ANEXO**

***ESPECTROS MÁS REPRESENTATIVOS***

---

---

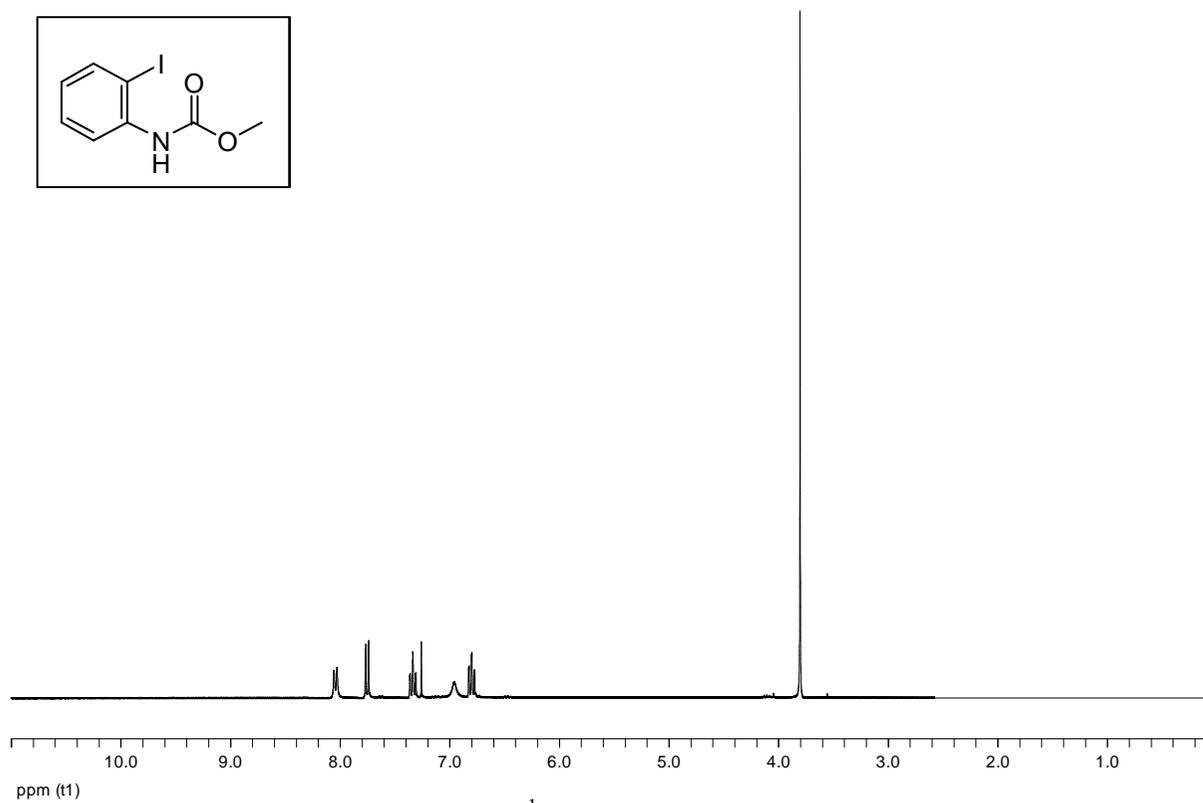
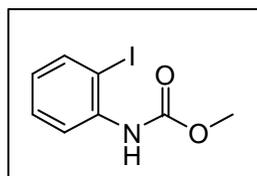


Figura 1. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de *N*-metoxicarbonil-*o*-yodoanilina (**3**)

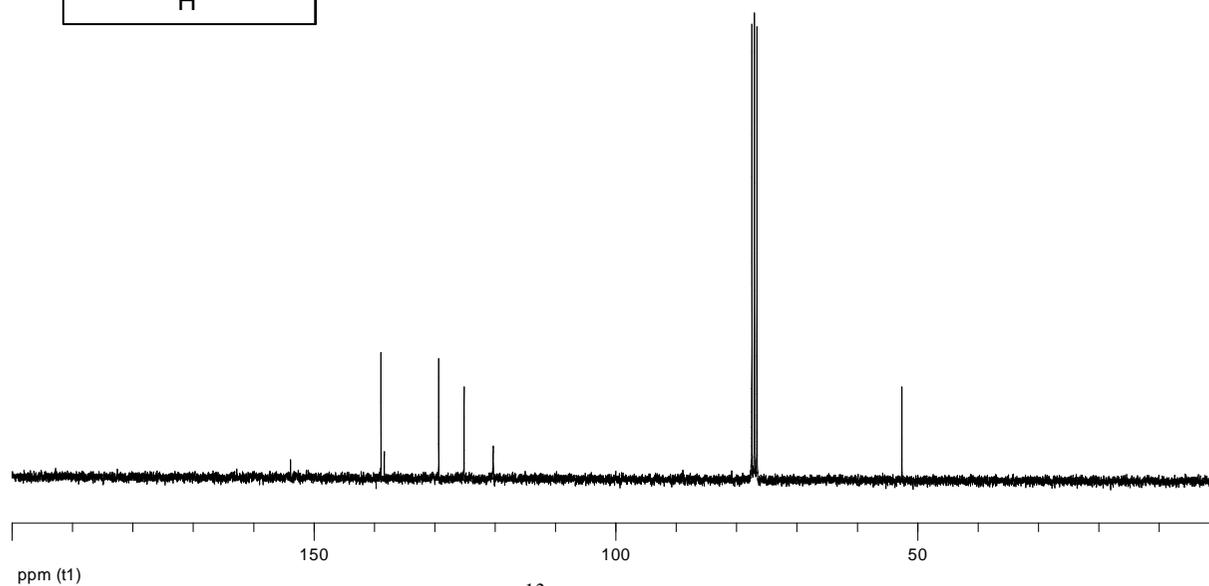
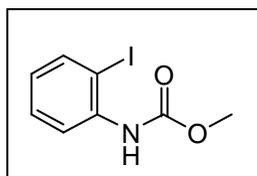


Figura 2. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N*-metoxycarbonil-*o*-yodoanilina (**3**)

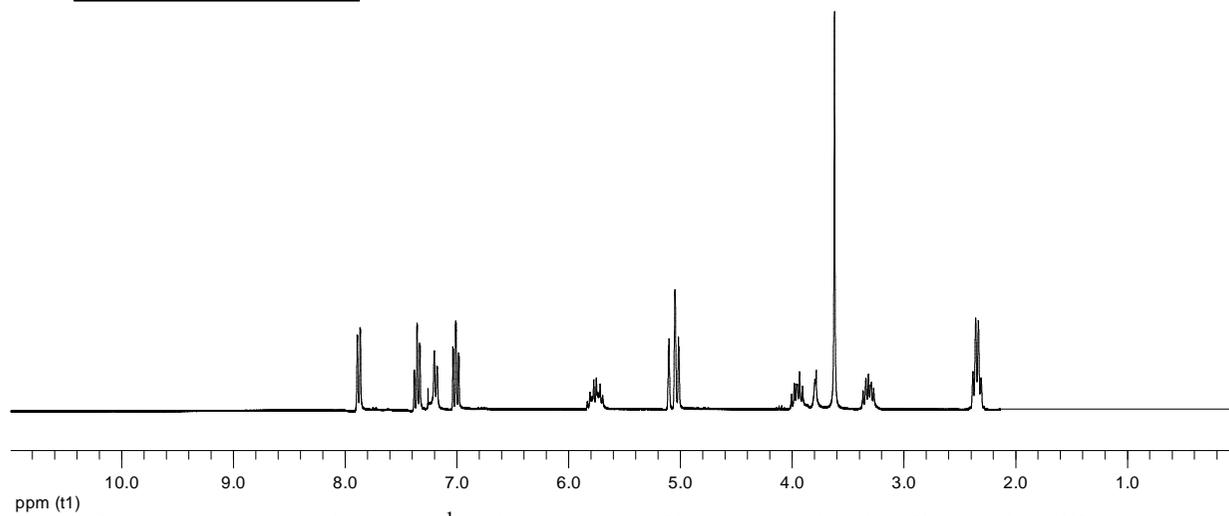
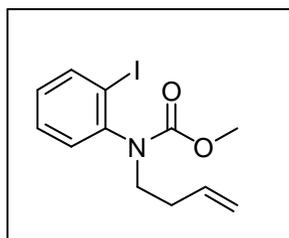


Figura 3. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de *N*-(3-butenil)-*N*-metoxycarbonil-*o*-yodoanilina (**6**).

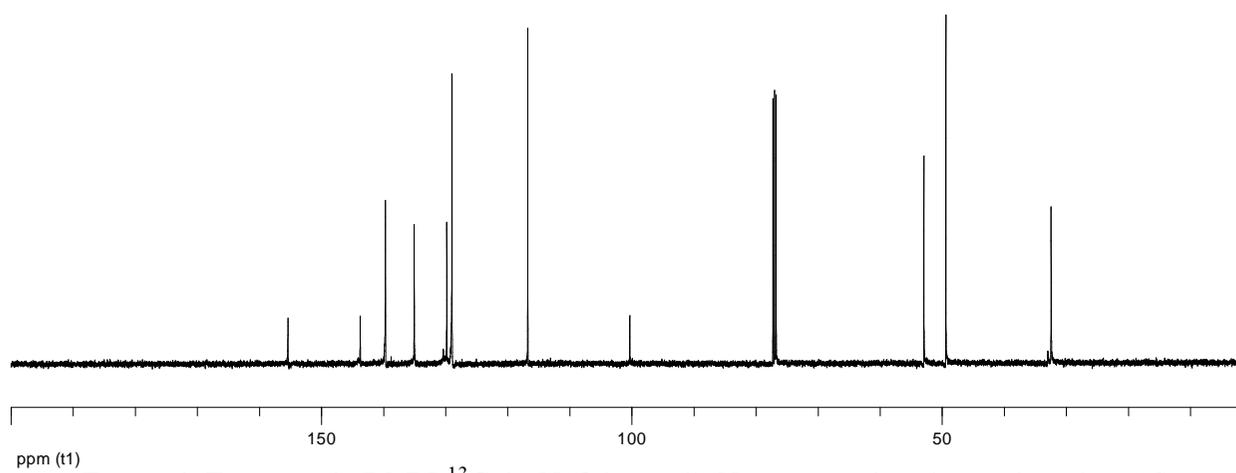
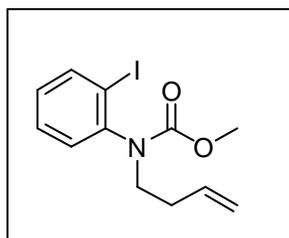


Figura 4. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N*-(3-butenil)-*N*-metoxycarbonil-*o*-yodoanilina (**6**).

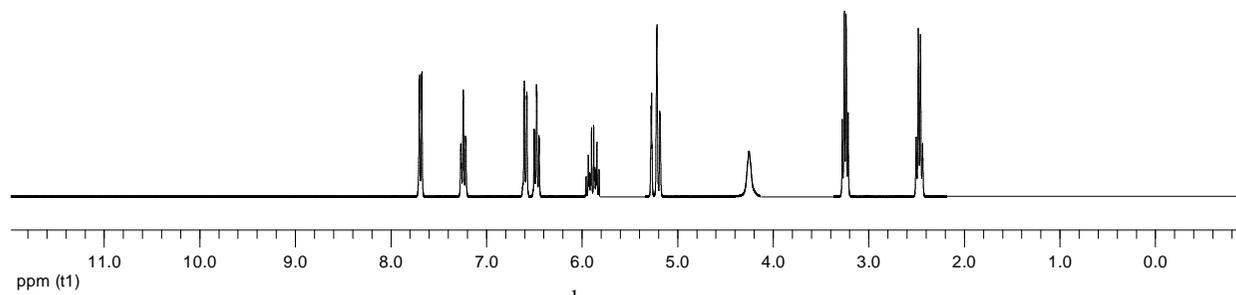
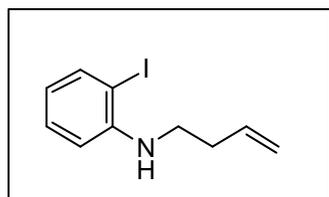


Figura 5. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de *N*-(3-butenil)-*o*-yodoanilina (7).

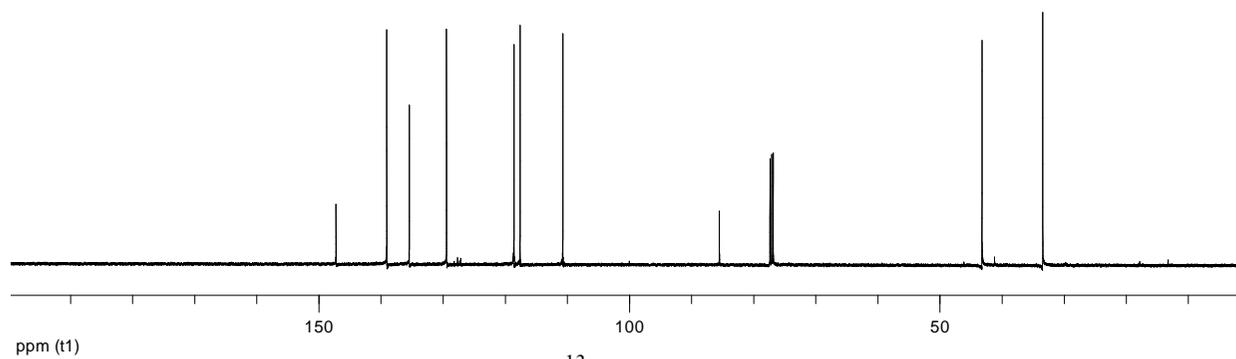
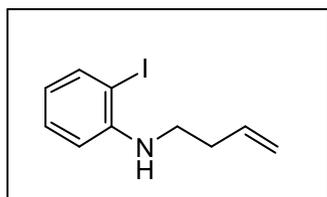


Figura 6. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de *N*-(3-butenil)-*o*-yodoanilina (7).

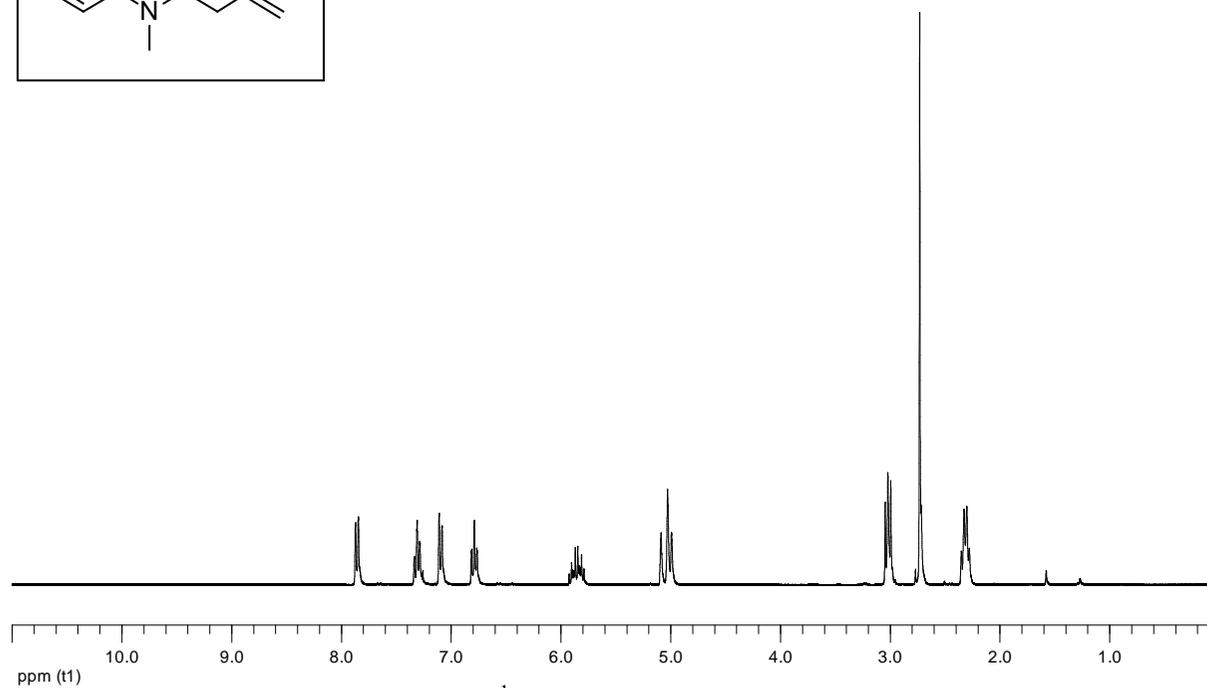
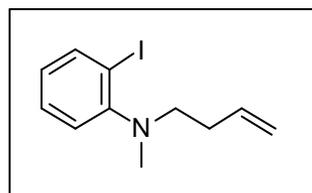


Figura 7. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**8**).

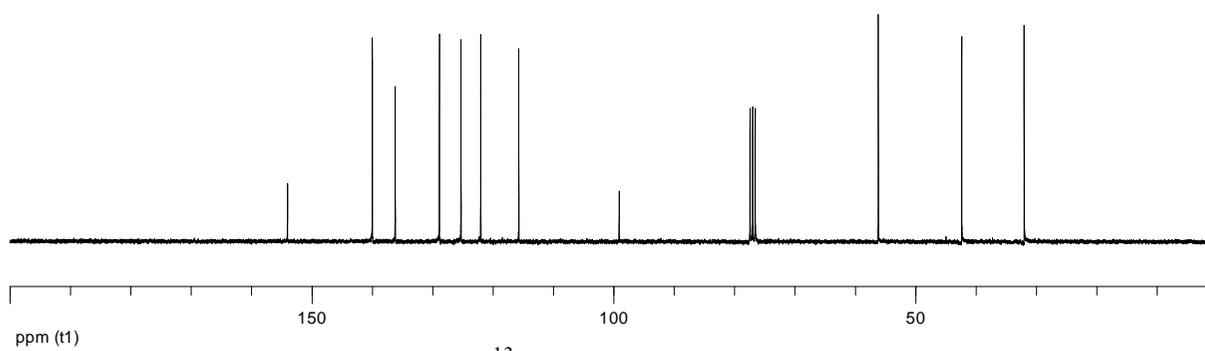
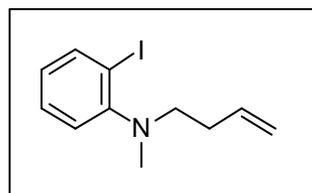


Figura 8. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N*-(3-butenil)-*N*-metil-*o*-yodoanilina (**8**).

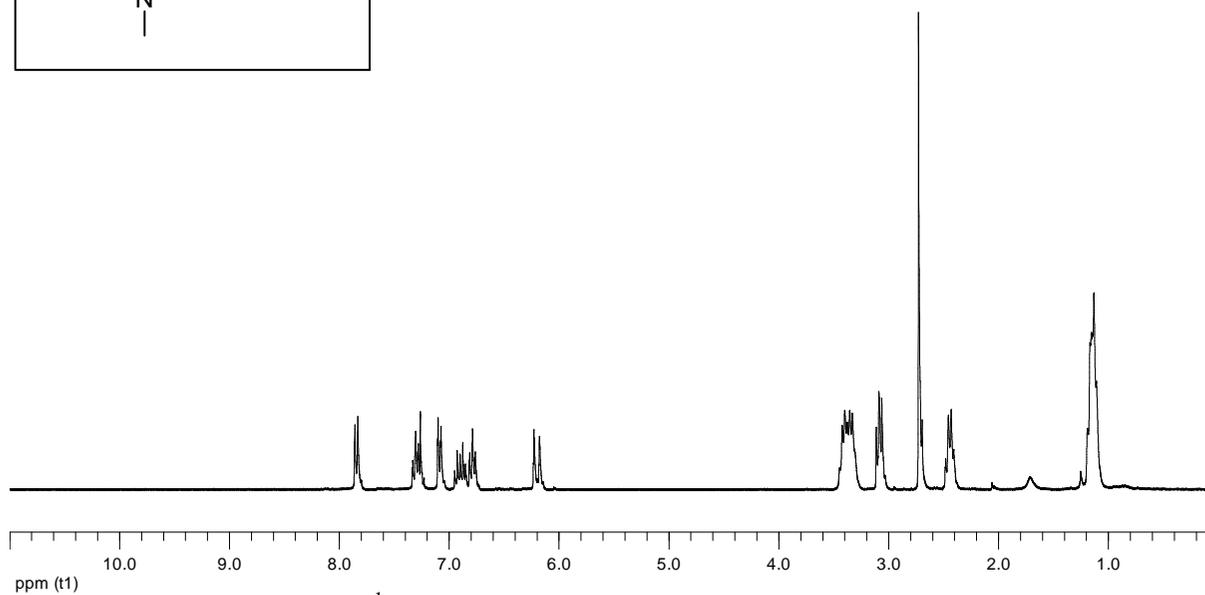
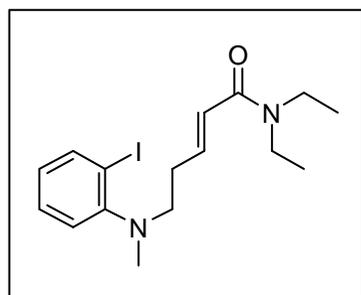


Figura 9. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de *N,N*-dietil-5-[(*o*-yodofenil)metilamino]-pent-2-enamida (**9**).

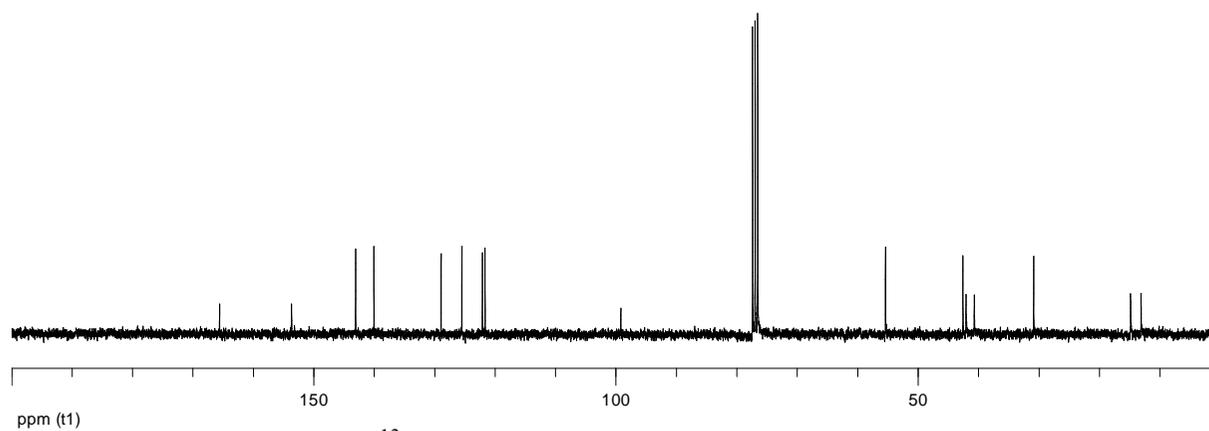
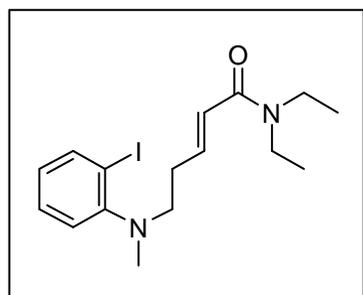


Figura 10. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N,N*-dietil-5-[(*o*-yodofenil)metilamino]-pent-2-enamida (**9**).

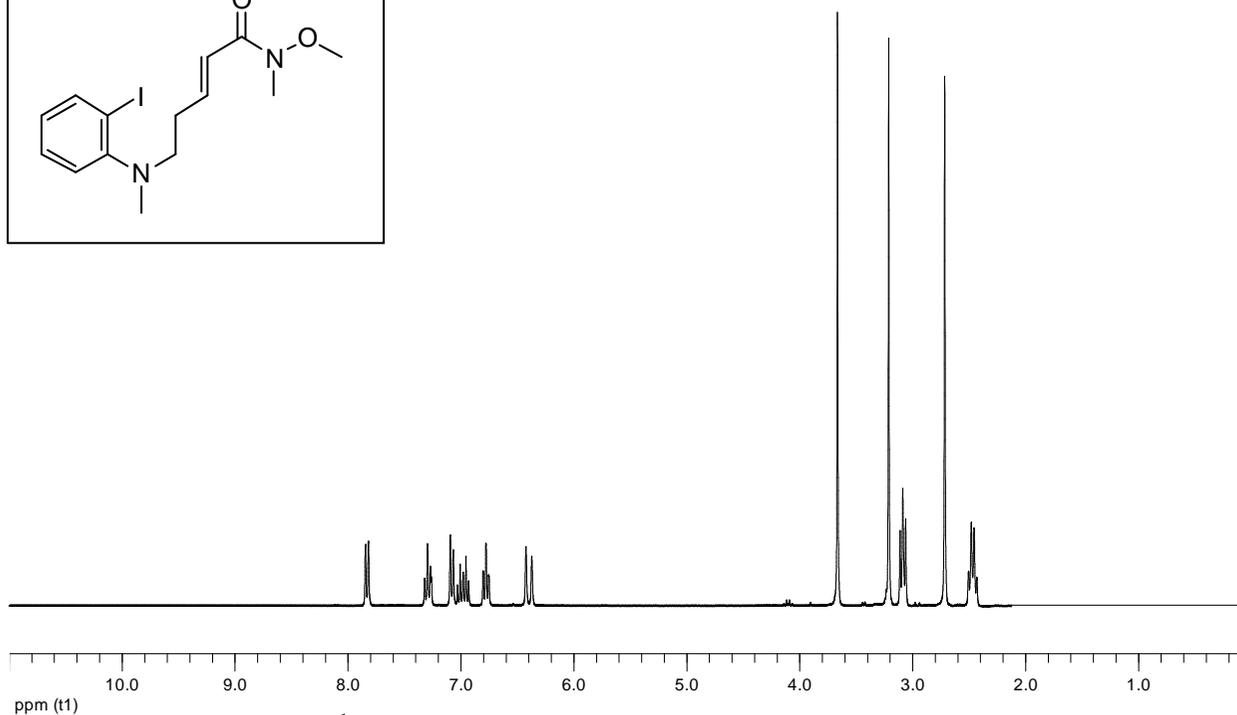
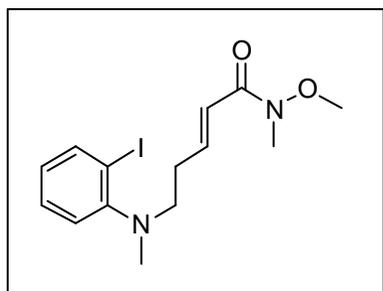


Figura 11. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de *N*-metil-*N*-metoxi-5-[(*o*-yodofenil)metilamino]-pent-2-enamida (**10**).

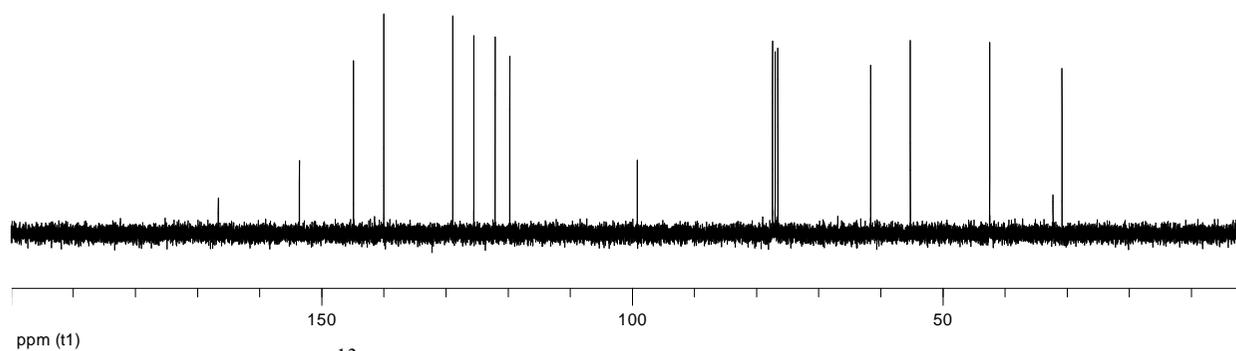
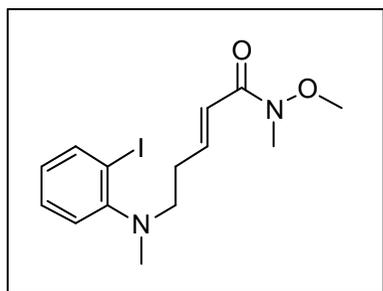


Figura 12. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N*-metil-*N*-metoxi-5-[(*o*-yodofenil)metilamino]-pent-2-enamida (**10**).

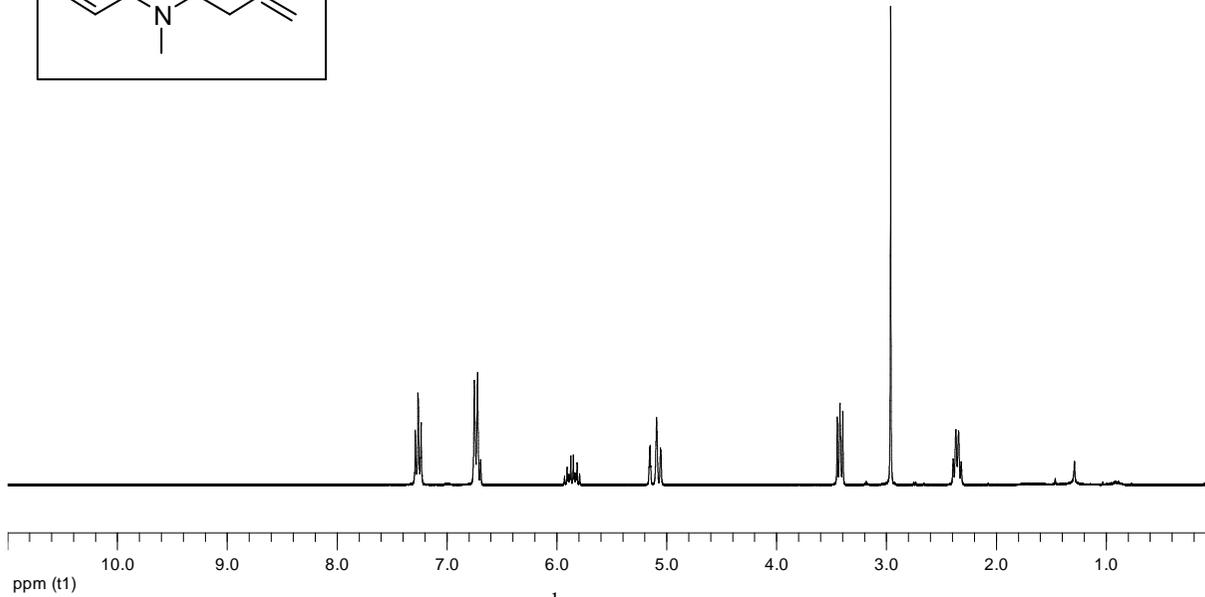
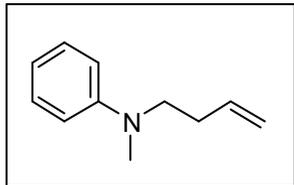


Figura 13. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de *N*-(3-butenil)-*N*-metilanilina (**11**)

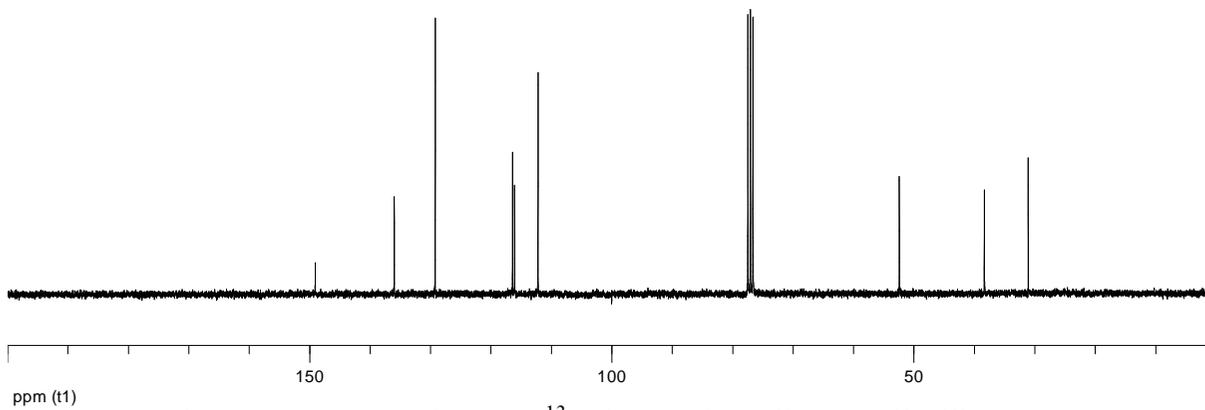
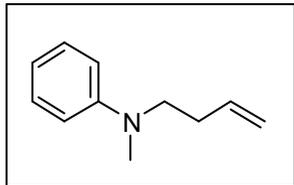


Figura 14. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de *N*-(3-butenil)-*N*-metilanilina (**11**)

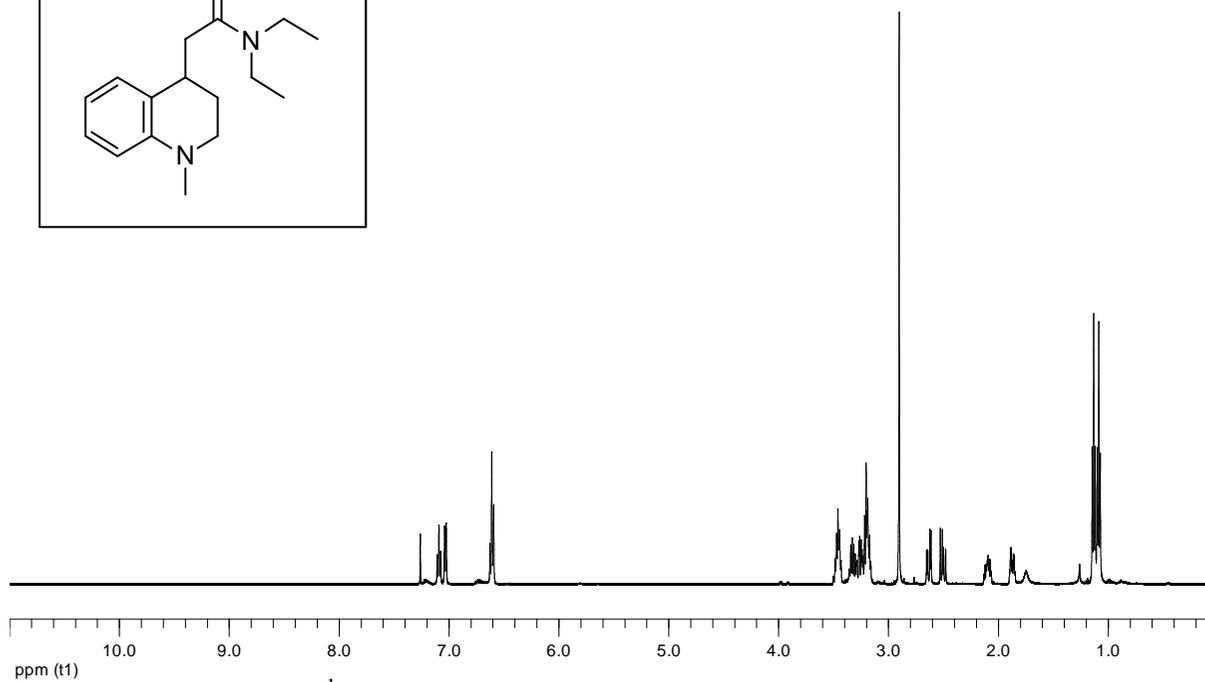
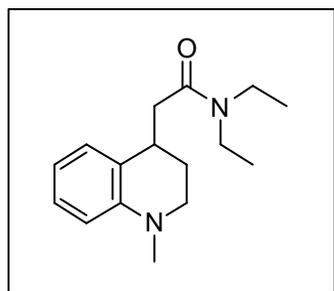


Figura 15. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de *N,N*-dietil-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)acetamida (**12**).

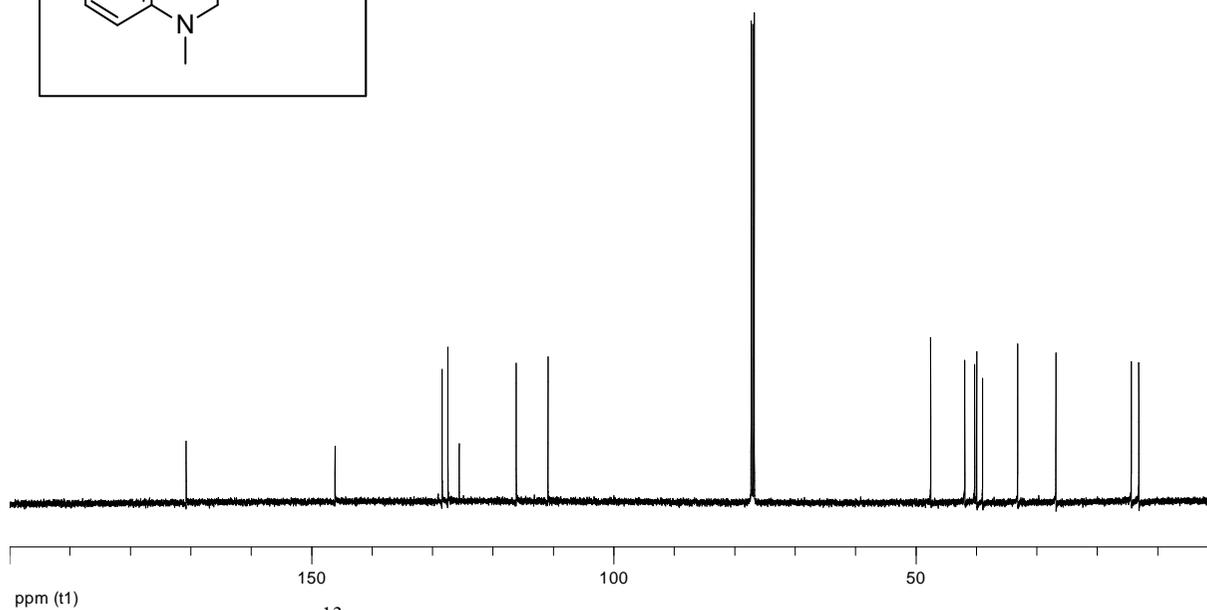
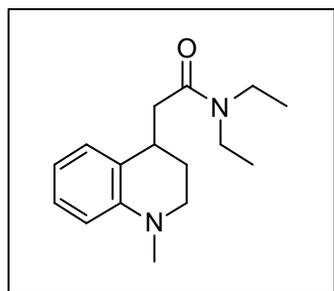


Figura 16. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N,N*-dietil-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)acetamida (**12**).

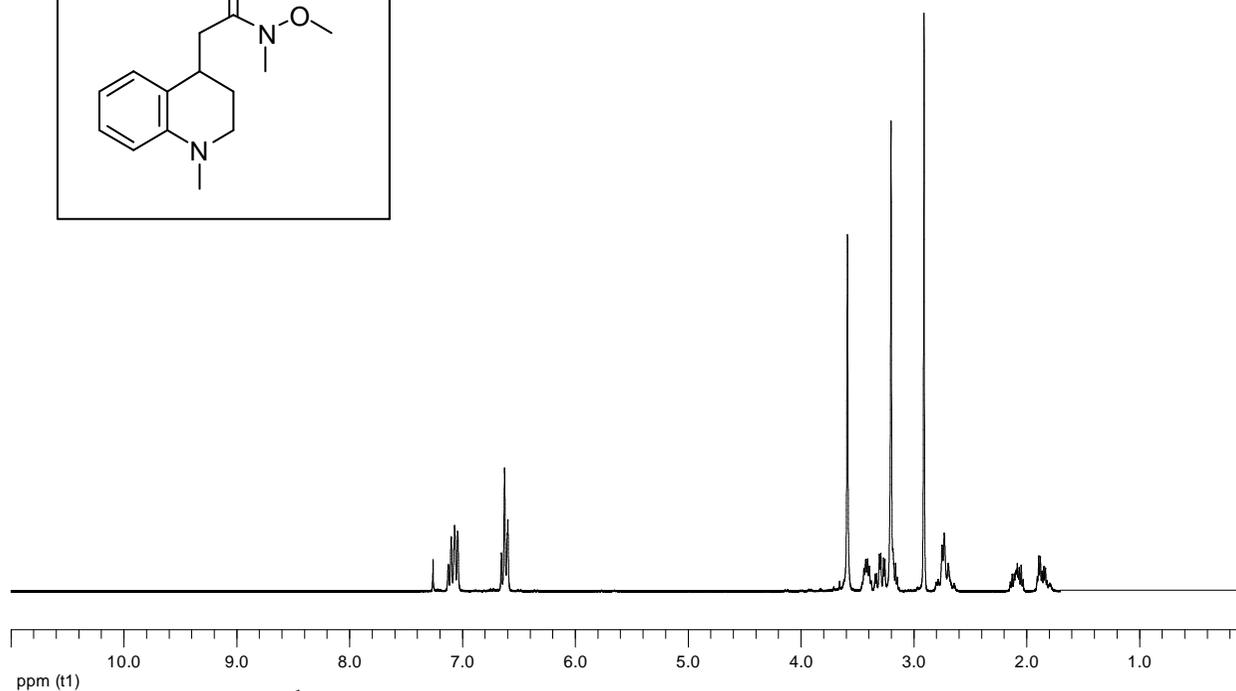
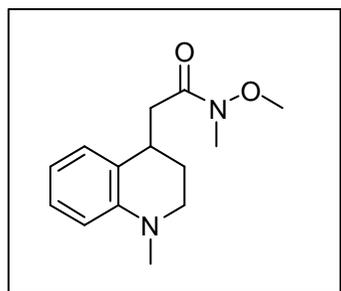


Figura 17. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de *N*-metil-*N*-metoxi-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)acetamida (**13**).

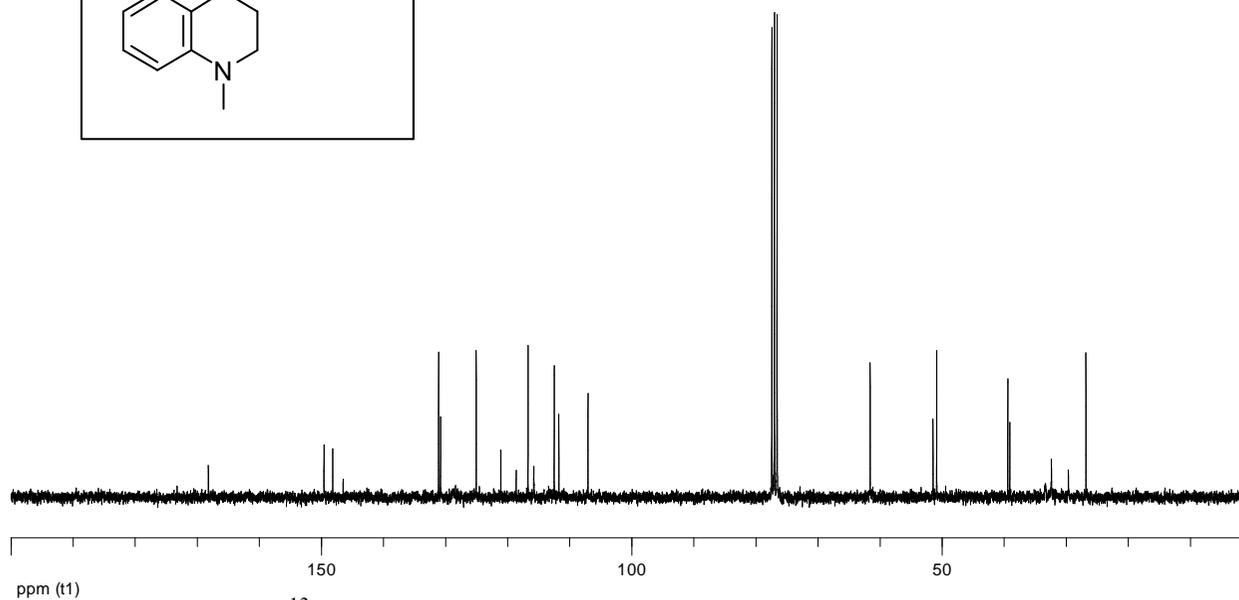
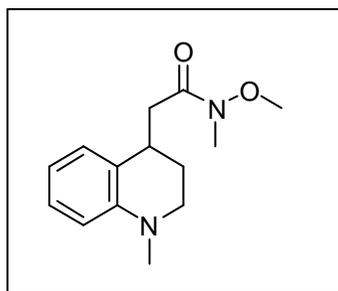


Figura 18. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N*-metil-*N*-metoxi-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)acetamida (**13**).

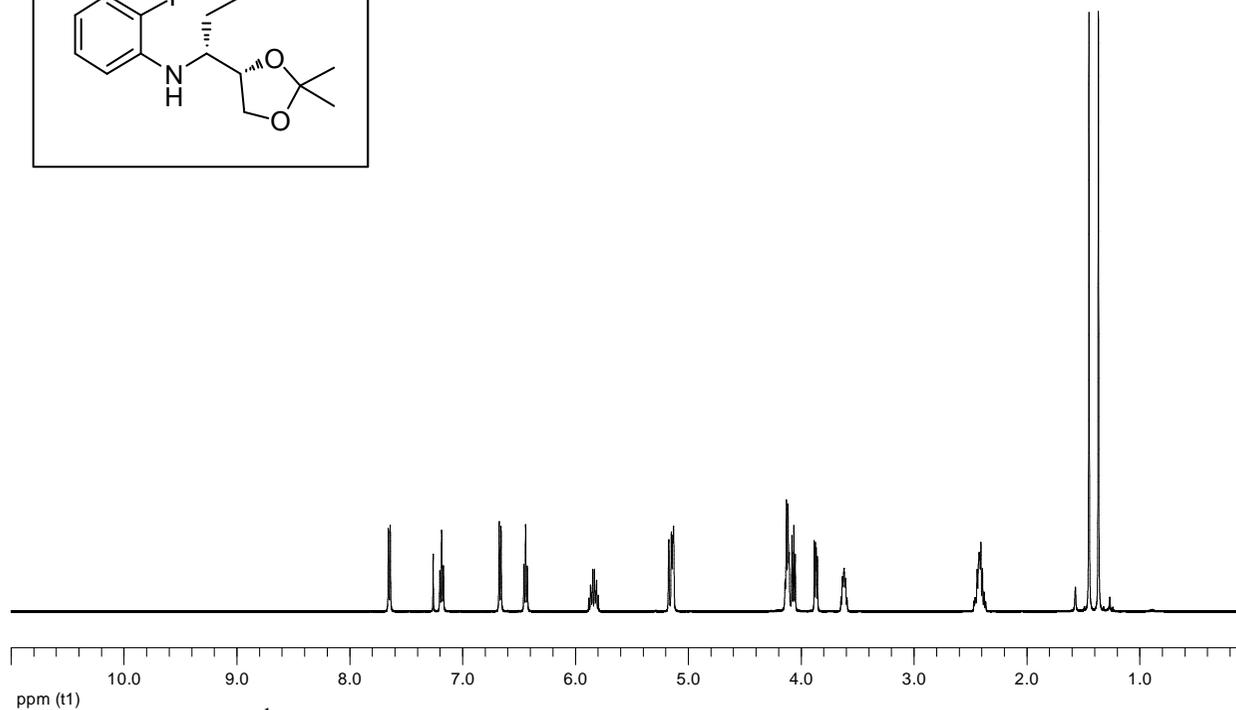
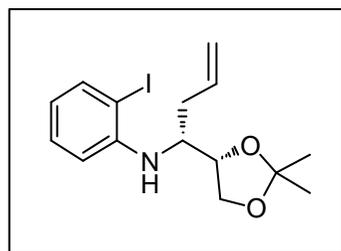


Figura 19. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de *N*-[2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]but-3-en-(1*R*)-il]-*o*-yodoanilina (*sin-15*).

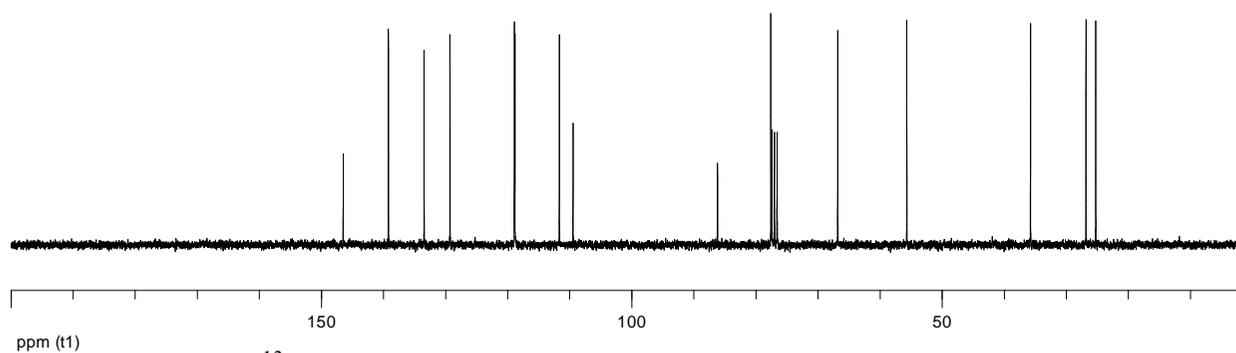
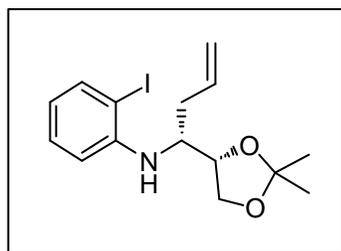


Figura 20. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N*-[2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]but-3-en-(1*R*)-il]-*o*-yodoanilina (*sin-15*).

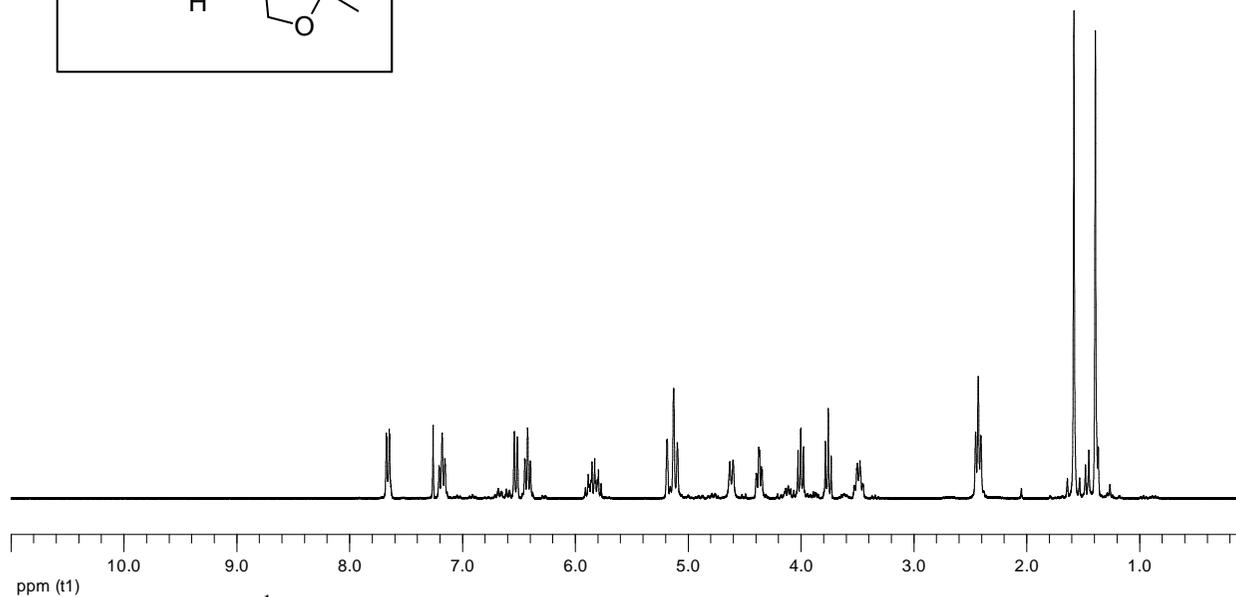
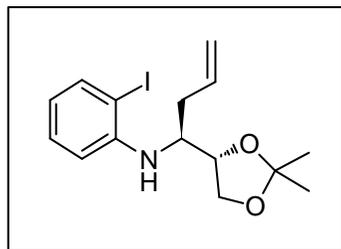


Figura 21. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de *N*-[2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]but-3-en-(1*S*)-il]-*o*-yodoanilina (*anti*-15).

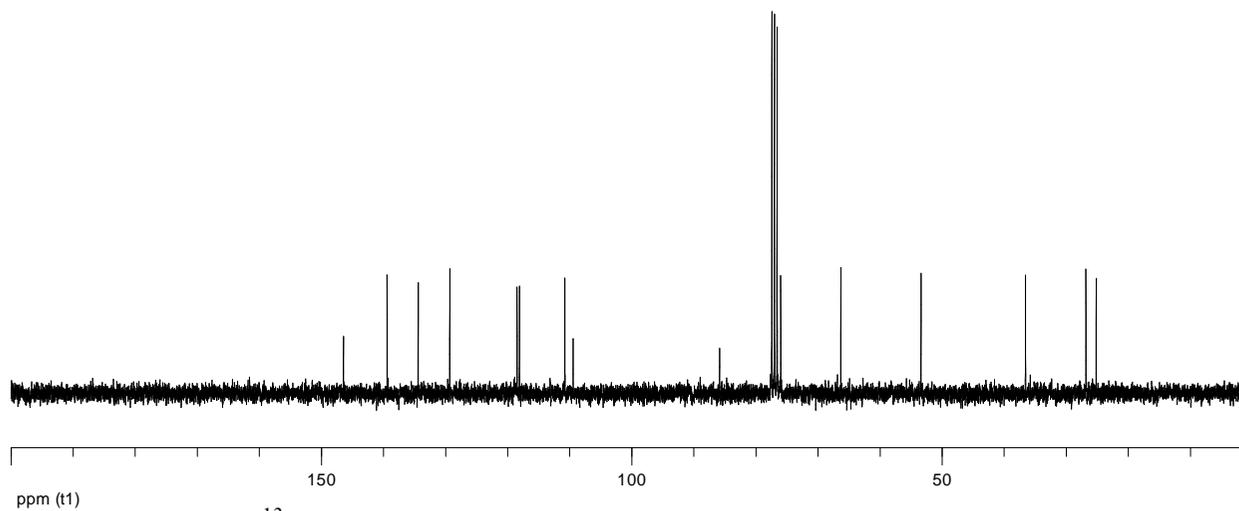
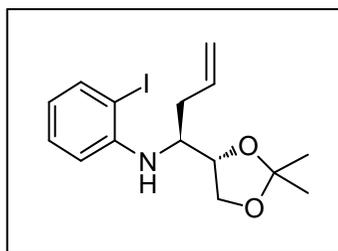


Figura 22. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N*-[2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]but-3-en-(1*S*)-il]-*o*-yodoanilina (*anti*-15).

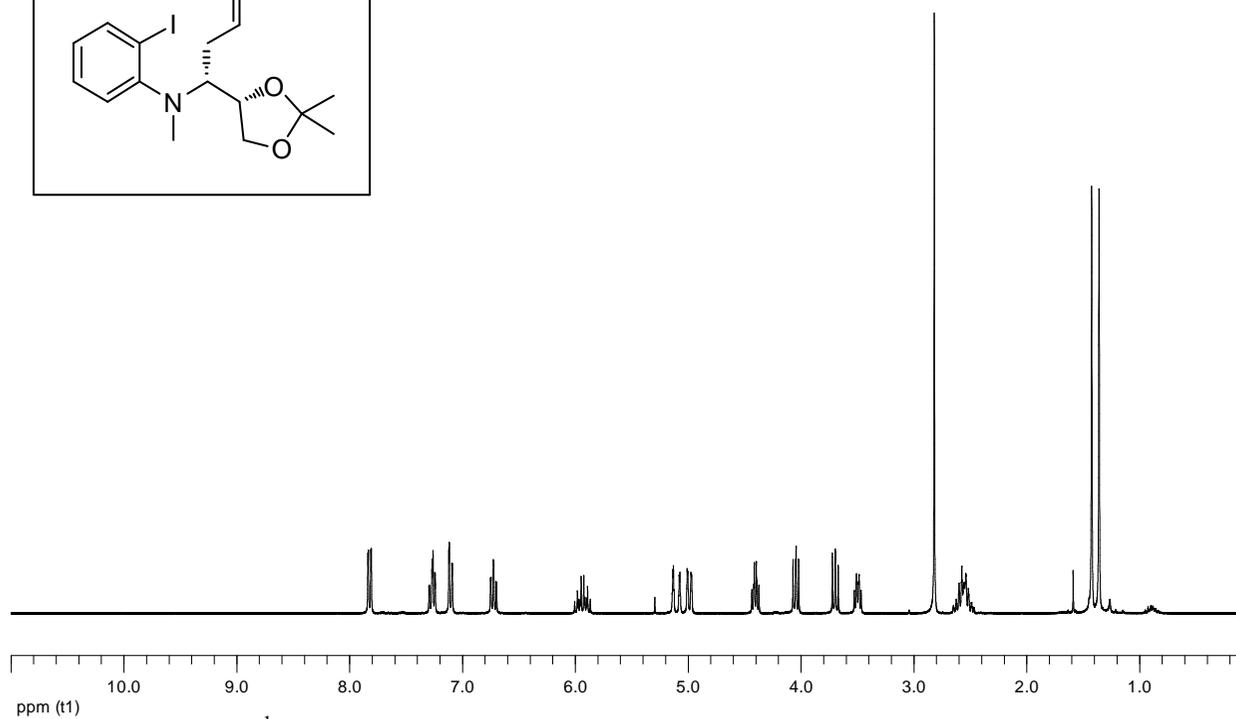
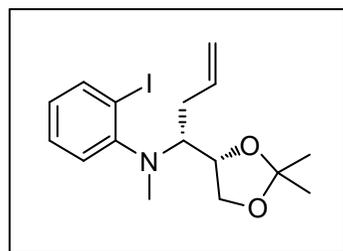


Figura 23. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de *N*-metil-*N*-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]-3'-buten-(1'*R*)-il]-2-yodoanilina (**16**).

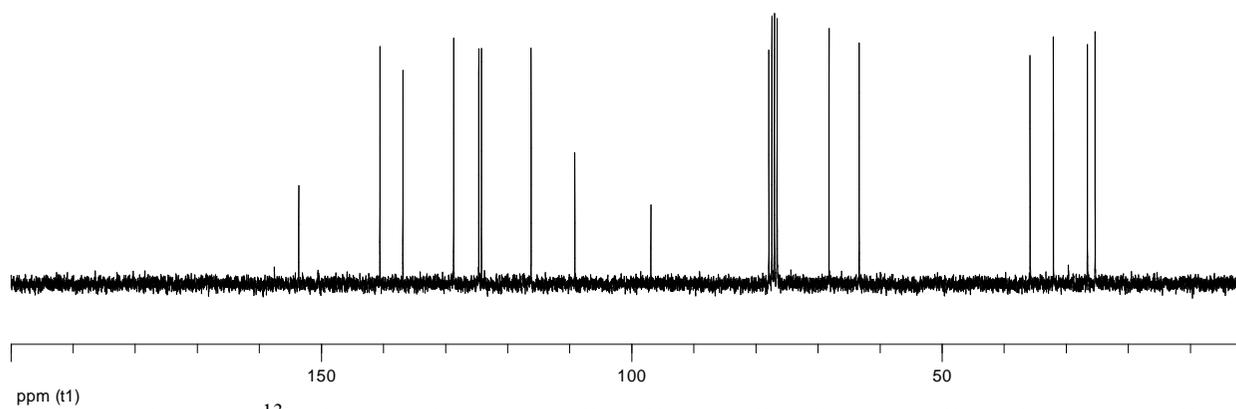
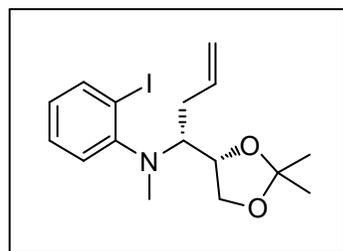


Figura 24. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N*-metil-*N*-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]-3'-buten-(1'*R*)-il]-2-yodoanilina (**16**).

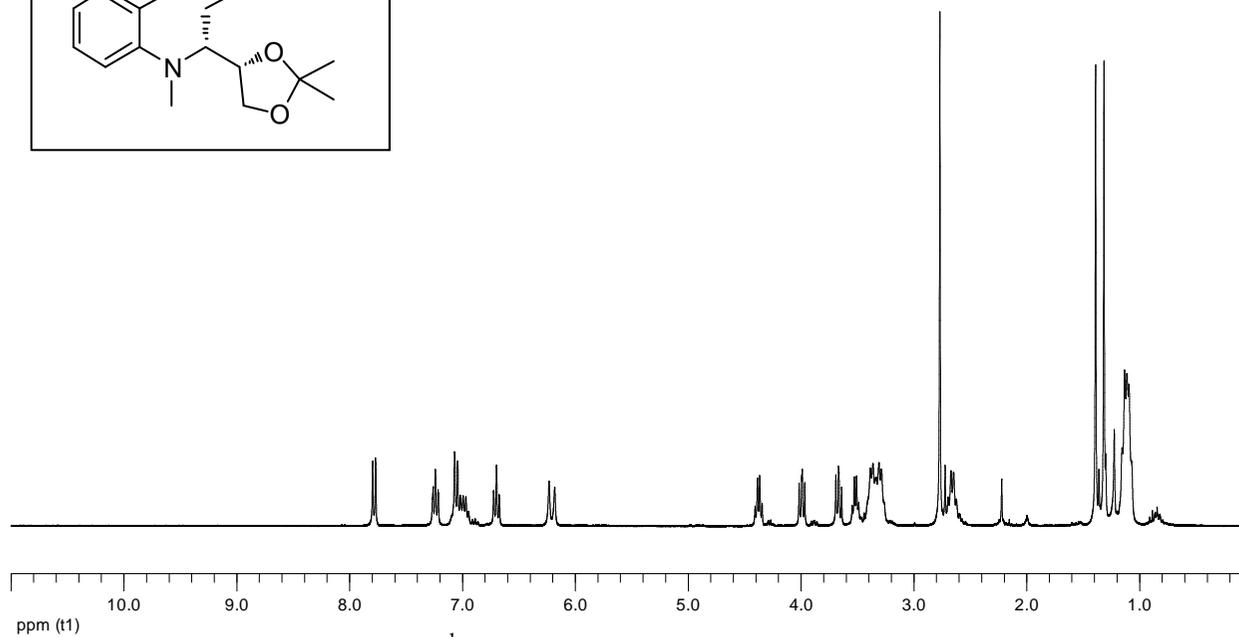
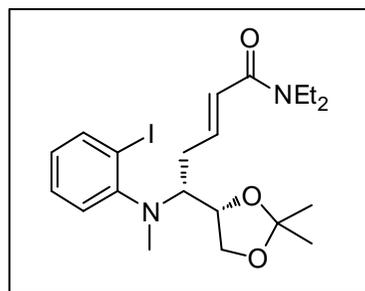


Figura 25. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de (*R,E*)-5-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]-*N,N*-dietil-5-(*N*-metil-*o*-yodofenilamino)pent-2-enamida (**17**).

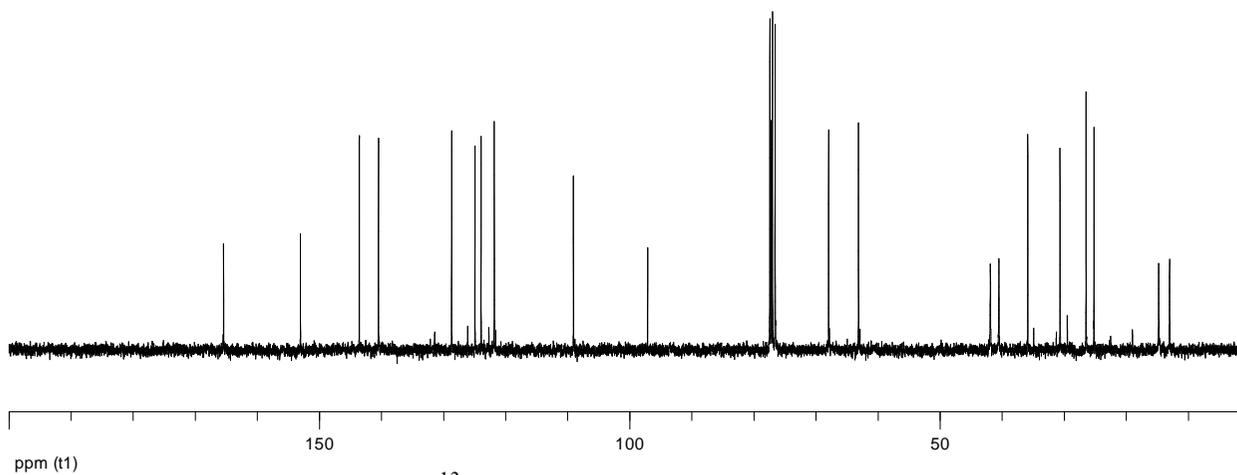
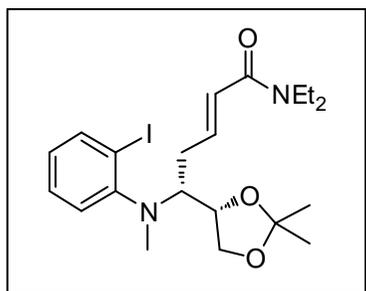


Figura 26. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de (*R,E*)-5-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]-*N,N*-dietil-5-(*N*-metil-*o*-yodofenilamino)pent-2-enamida (**17**).

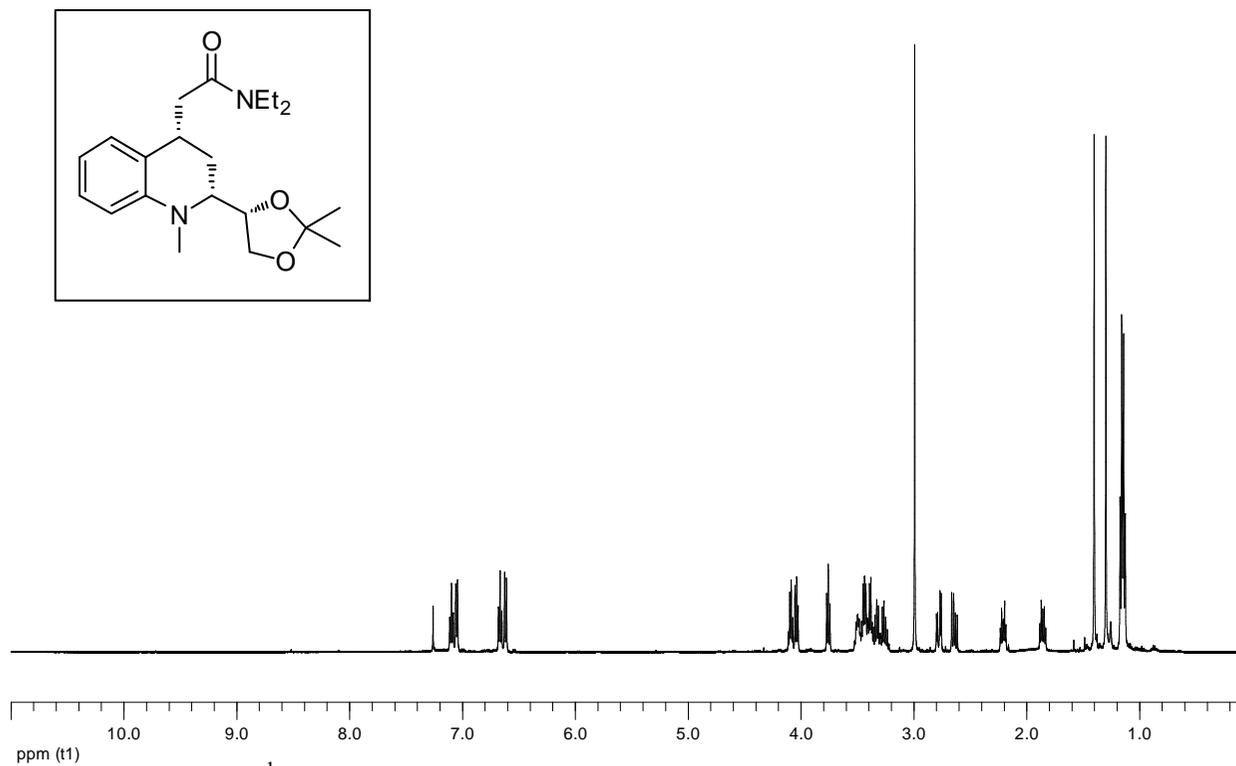


Figura 27. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de (2*R*)-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-(4*R*)-il]-*N,N*-dietilacetamida (**18**).

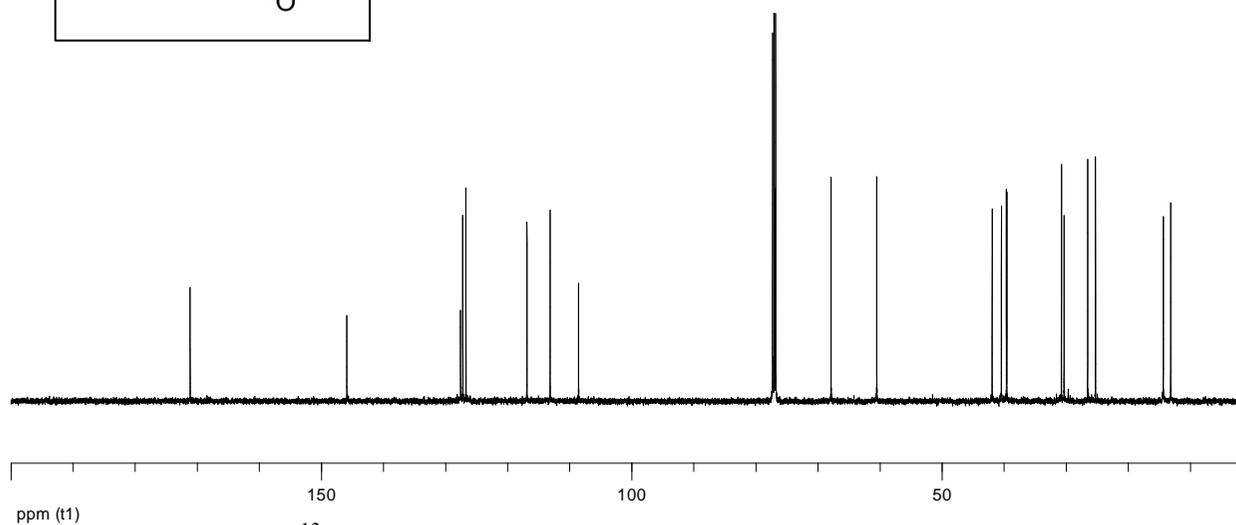
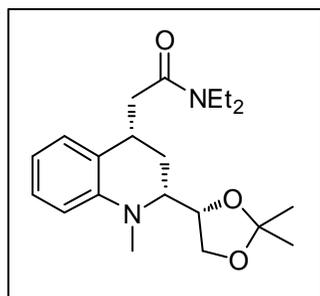


Figura 28. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de (2*R*)-[(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-(4*R*)-il]-*N,N*-dietilacetamida (**18**).

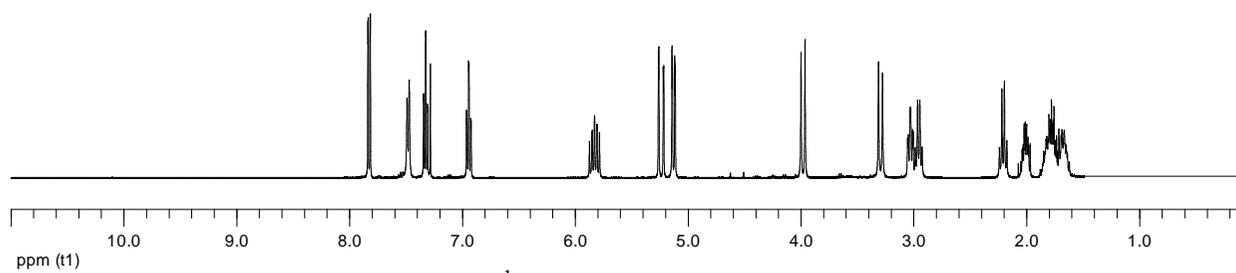
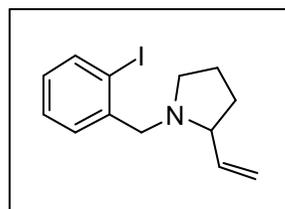


Figura 29. Espectro RMN- $^1\text{H}$  de 2-vinil-*N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina (**25**).

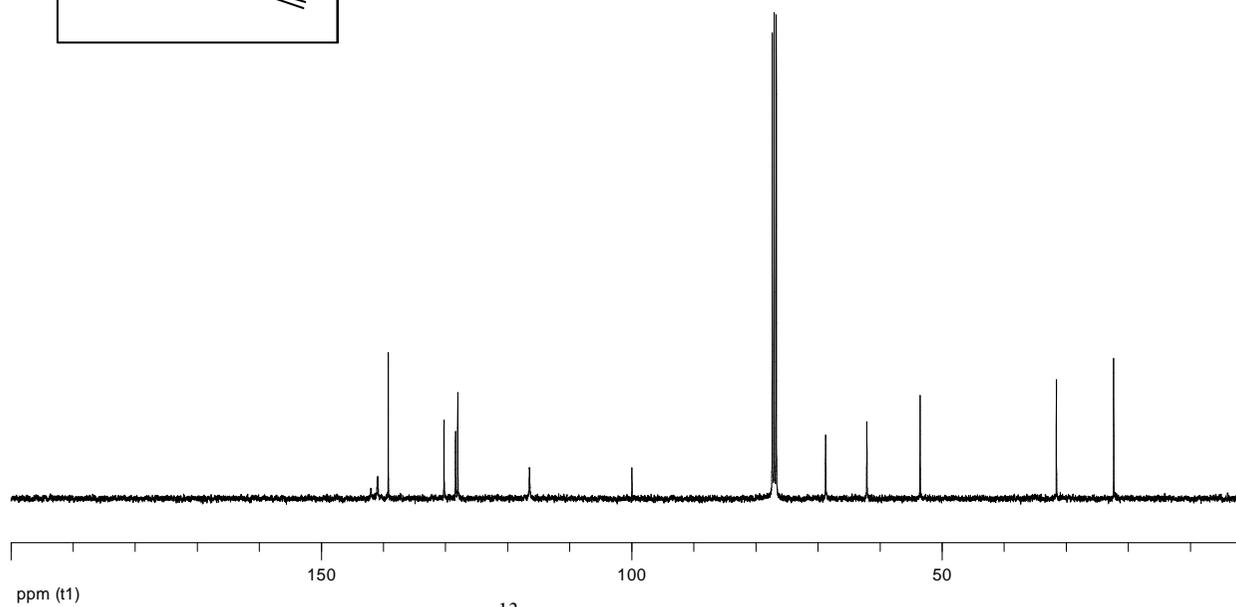
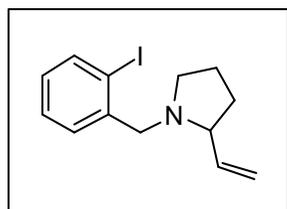


Figura 30. Espectro RMN-<sup>13</sup>C de 2-vinil-*N*-(*o*-yodobencil)pirrolidina (**25**).

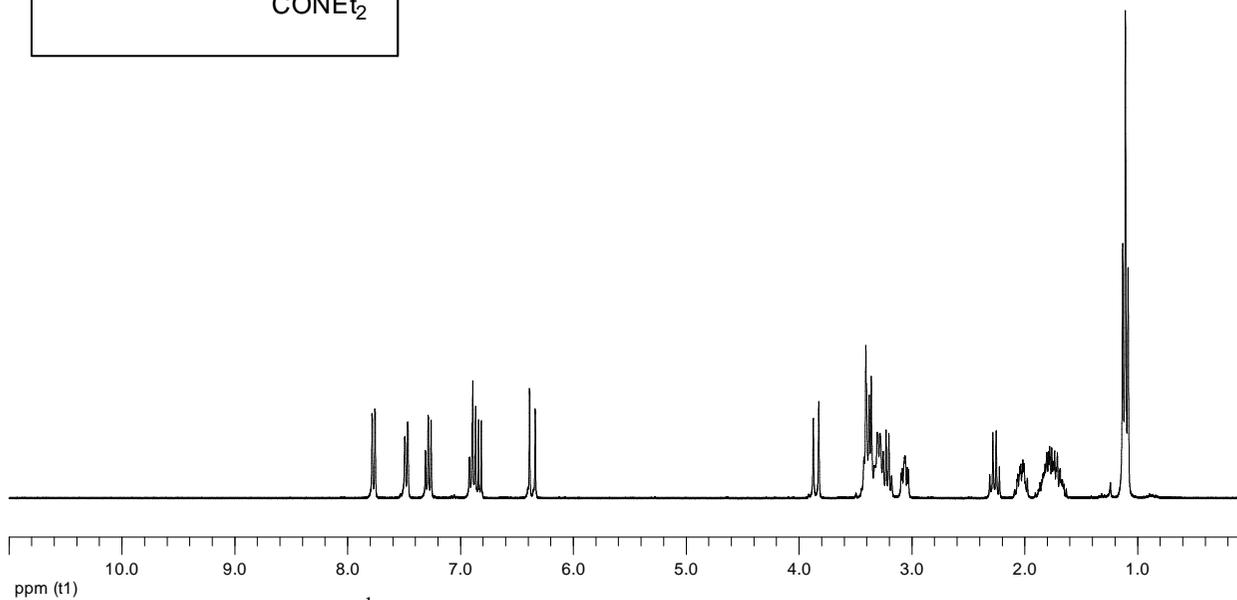
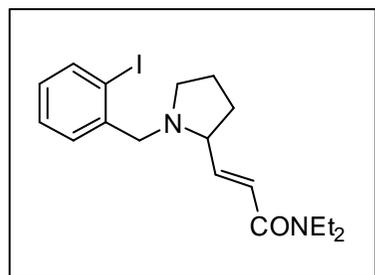


Figura 31. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de (*E*)-*N,N*-dietil-3-[1-(*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (**26**).

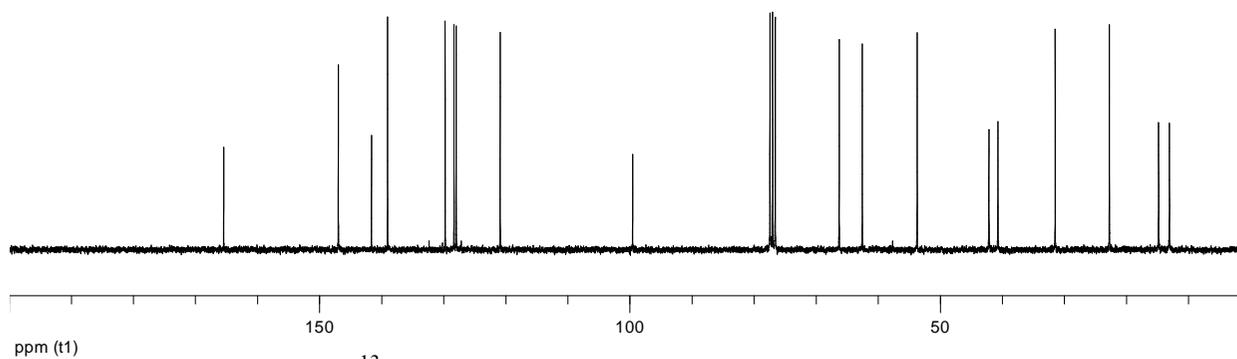
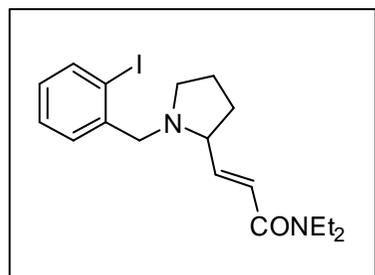


Figura 32. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de (*E*)-*N,N*-dietil-3-[1-(*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (**26**).

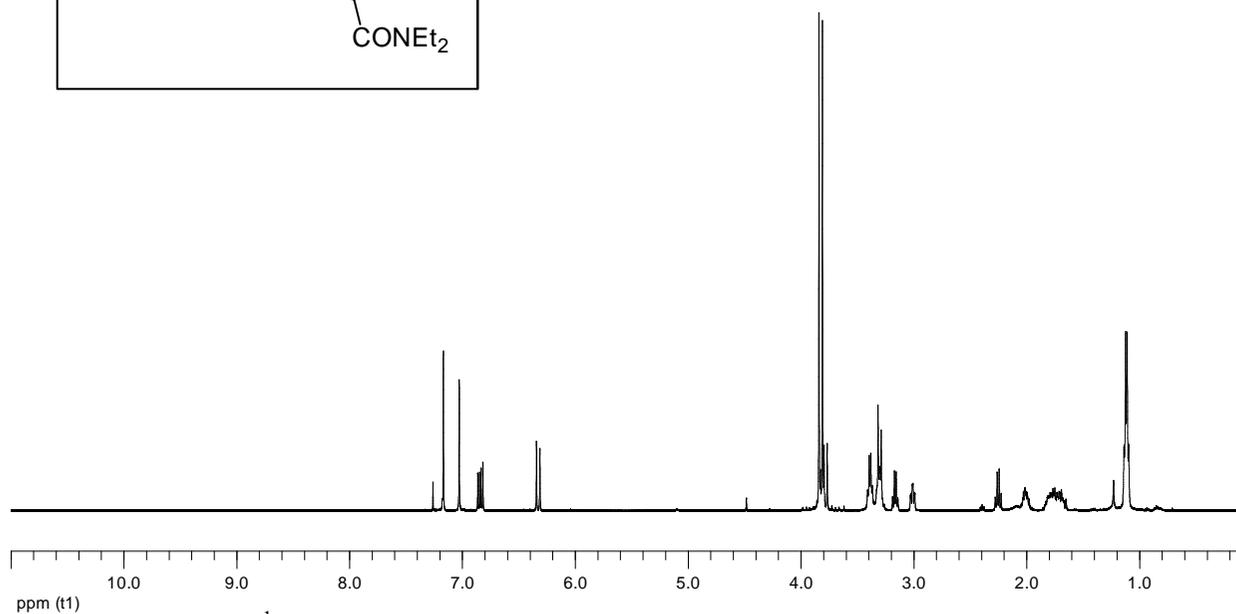
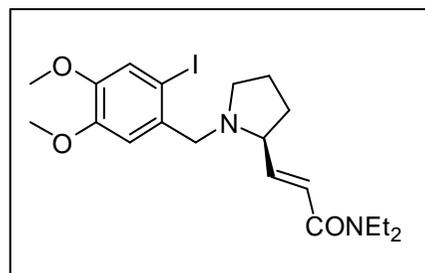


Figura 33. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de  $(S,E)$ - $N,N$ -dietil-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (**S-31**).

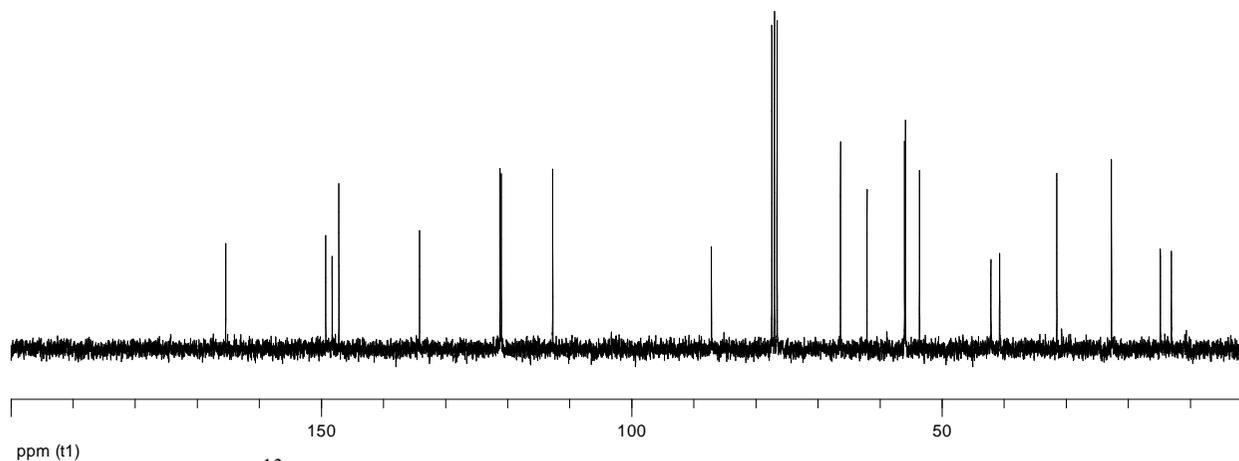
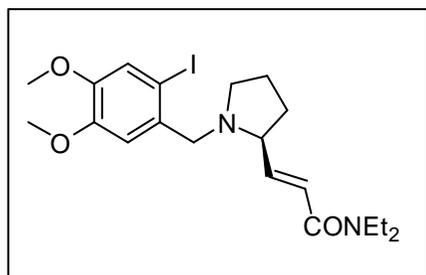


Figura 34. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de (*S,E*)-*N,N*-dietil-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (**S-31**).

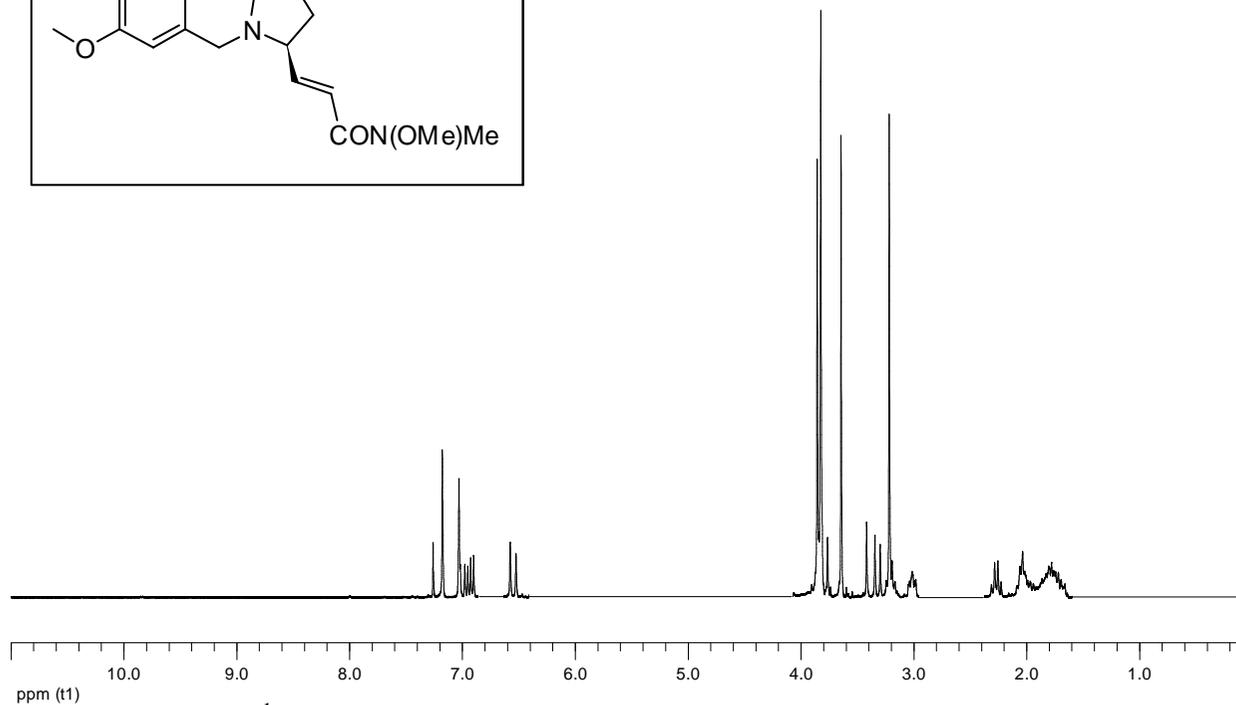
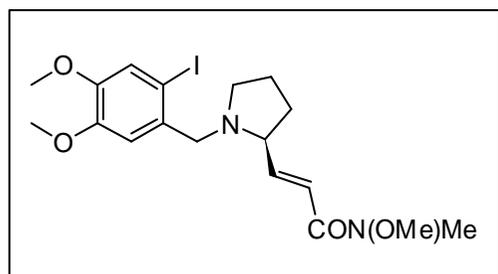


Figura 35. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de (*S,E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (*S*-32).

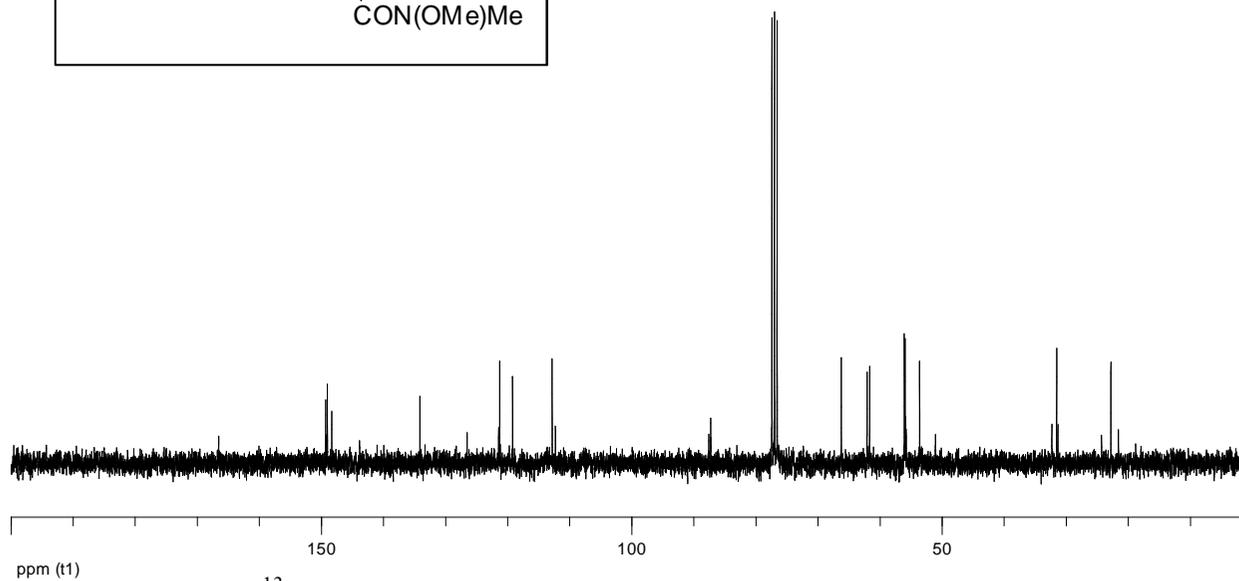
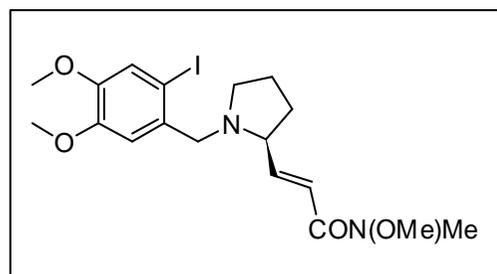


Figura 36. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de (*S,E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-3-[(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidin-2-il]acrilamida (*S*-32).

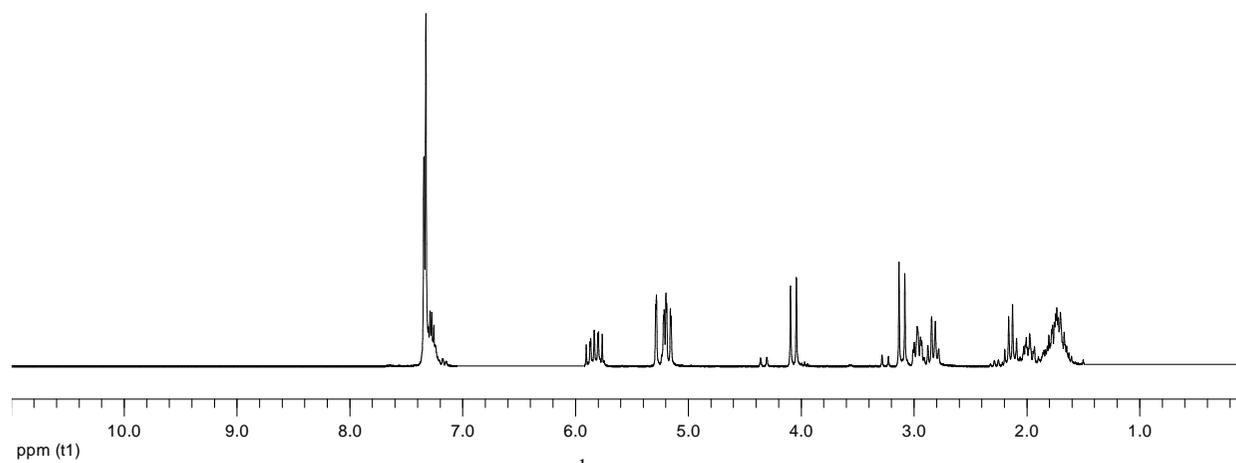
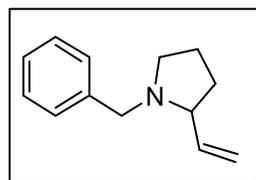


Figura 37. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de *N*-bencil-2-vinilpirrolidina (**33**).

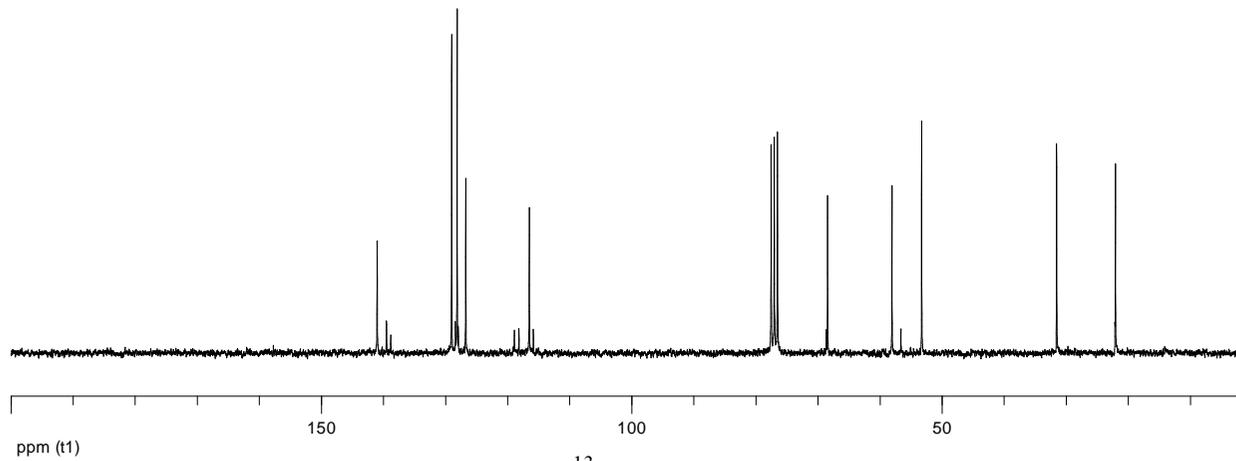
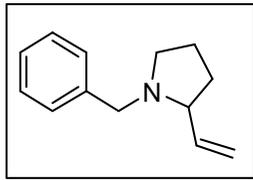


Figura 38. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N*-bencil-2-vinilpirrolidina (**33**).

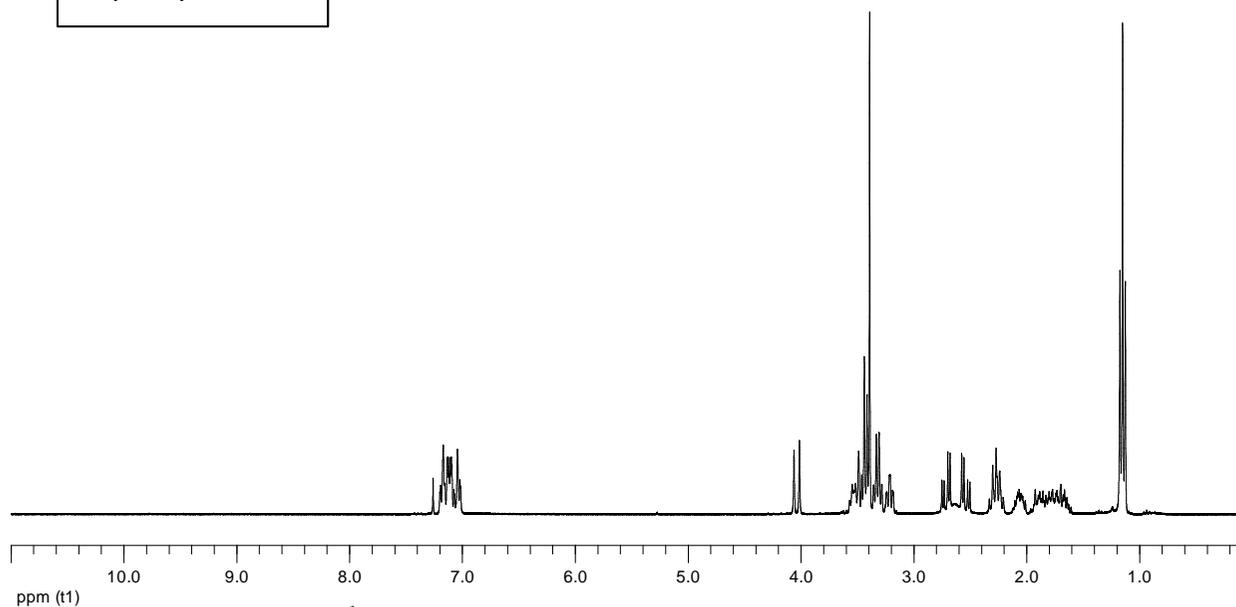
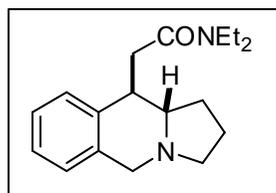


Figura 39. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de *N,N*-dietil-2-[(10*RS*,10*aSR*)-1,2,3,5,10,10*a*-hexahidropirrol[1,2-*b*]isoquinolin-10-il]acetamida (**34**).

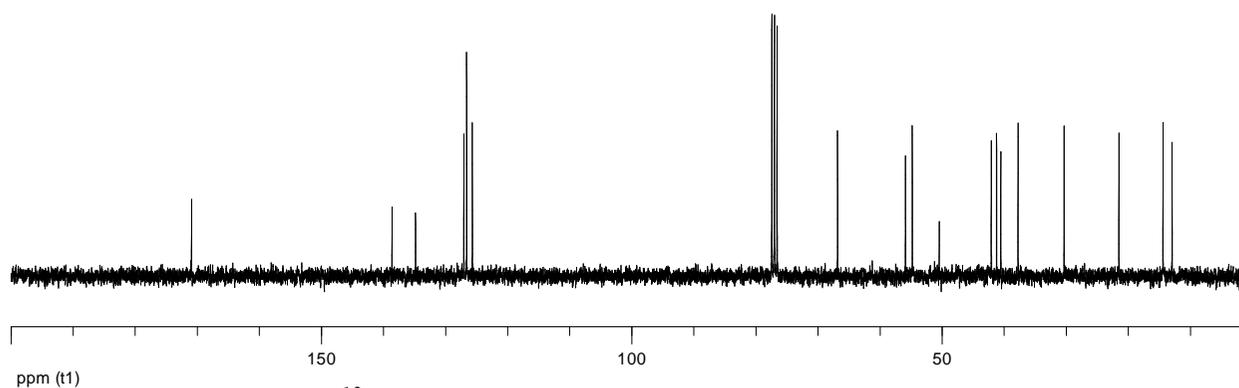
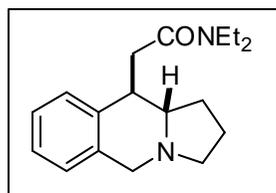


Figura 40. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de *N,N*-dietil-2-[(10*RS*,10a*SR*)-1,2,3,5,10,10a-hexahidropirrol[1,2-*b*]isoquinolin-10-il]acetamida (**34**).

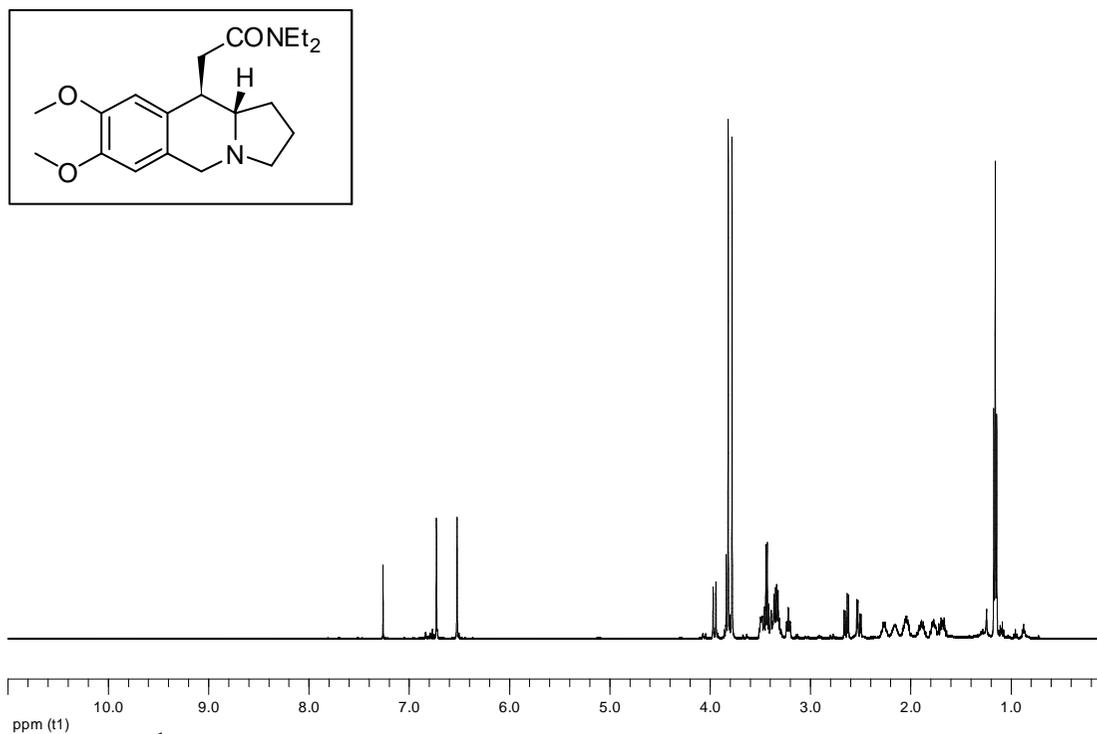


Figura 41. Espectro RMN-<sup>1</sup>H de *N,N*-dietil-2-[(7,8-dimetoxi)-(10*R*,10*aS*)-1,2,3,5,10,10*a*-hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10-il]acetamida (**35**).

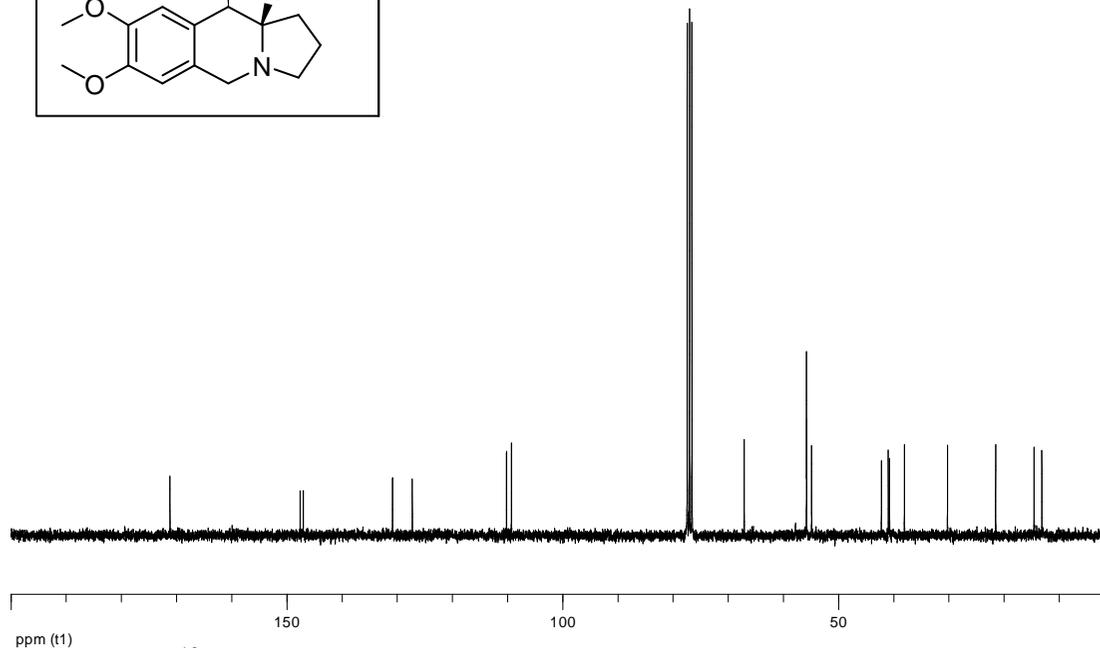
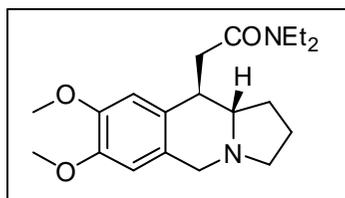


Figura 42. Espectro RMN-<sup>13</sup>C de *N,N*-dietil-2-[(7,8-dimetoxi)-(10*R*,10*aS*)-1,2,3,5,10,10*a*-hexahidropirrololo[1,2-*b*]isoquinolin-10-il]acetamida (**35**).

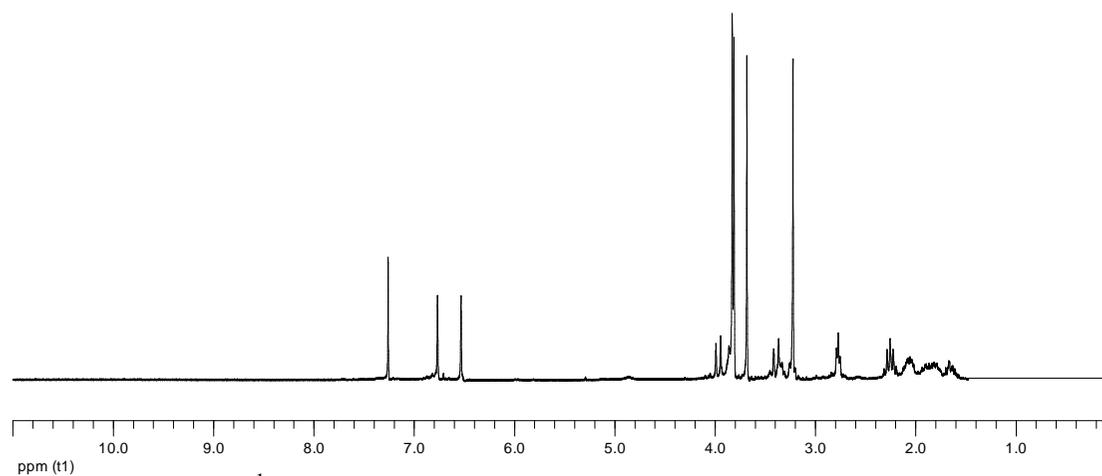
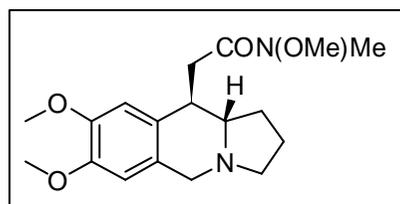


Figura 43. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de *N*-metil-*N*-metoxi-2-[(7,8-dimetoxi)-(10*R*,10*aS*)-1,2,3,5,10,10*a*-hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10-il]acetamida (**36**).

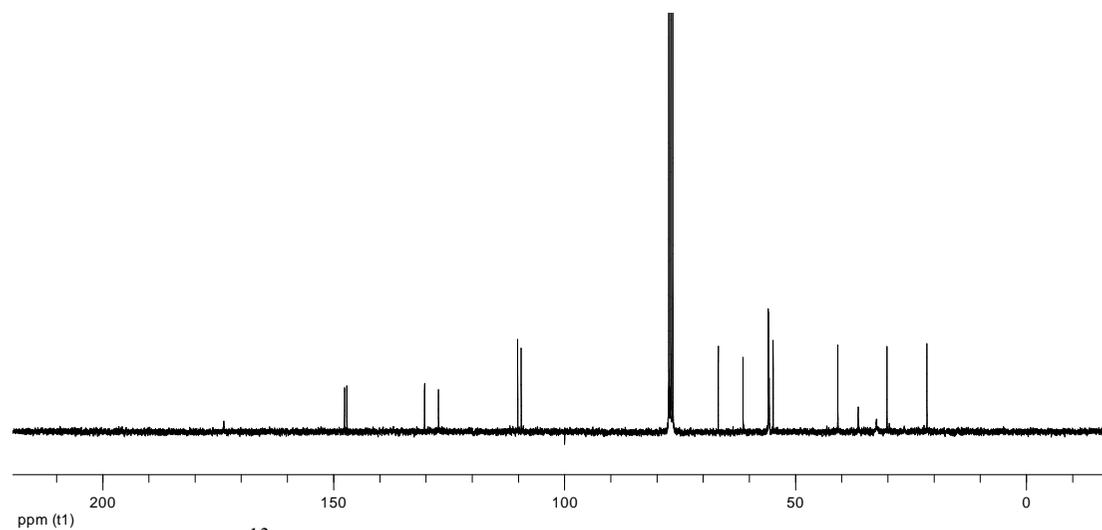
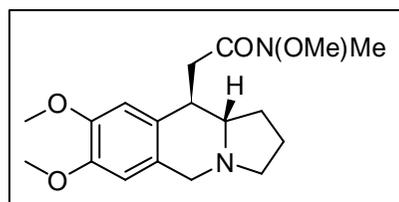


Figura 44. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N*-metil-*N*-metoxi-2-[(7,8-dimetoxi)-(10*R*,10*aS*)-1,2,3,5,10,10*a*-hexahidropirrol[1,2-*b*]isoquinolin-10-il]acetamida (**36**).

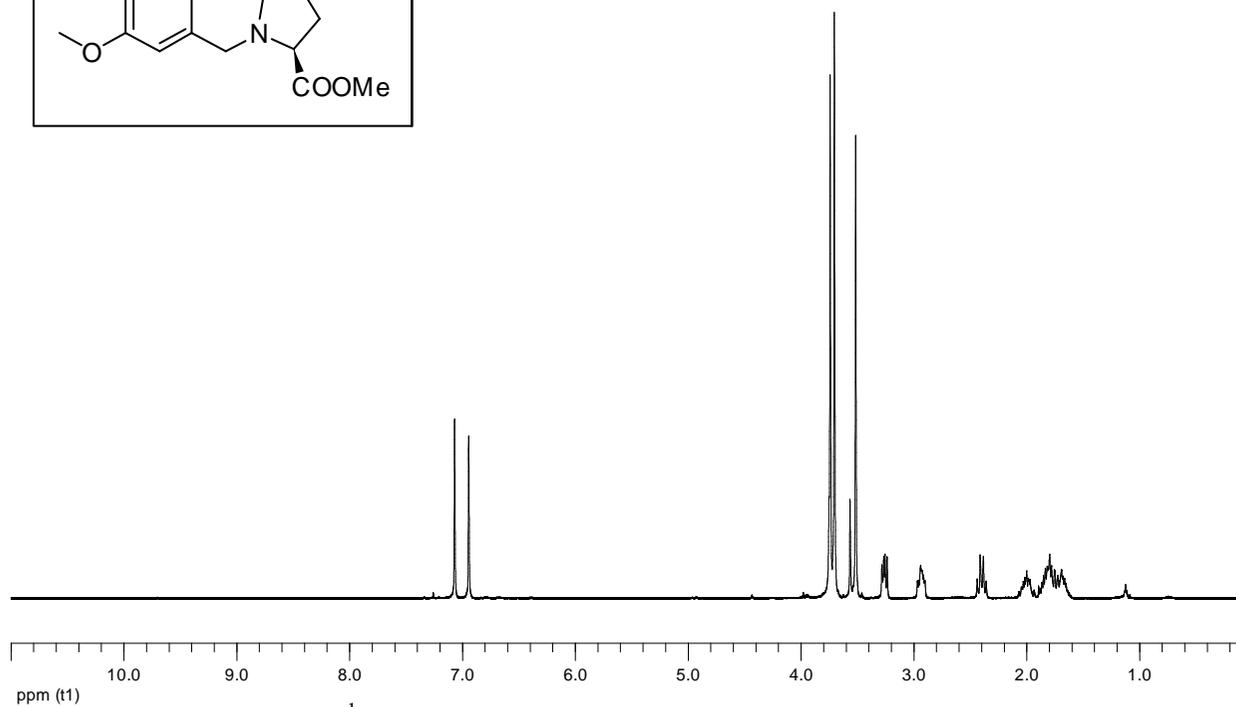
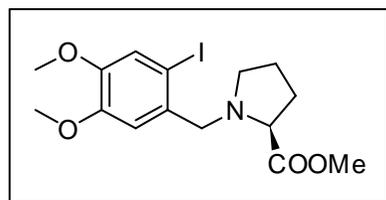


Figura 45. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de *N*-(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)-(*S*)-metoxicarbonilpirrolidina (*S*-38).

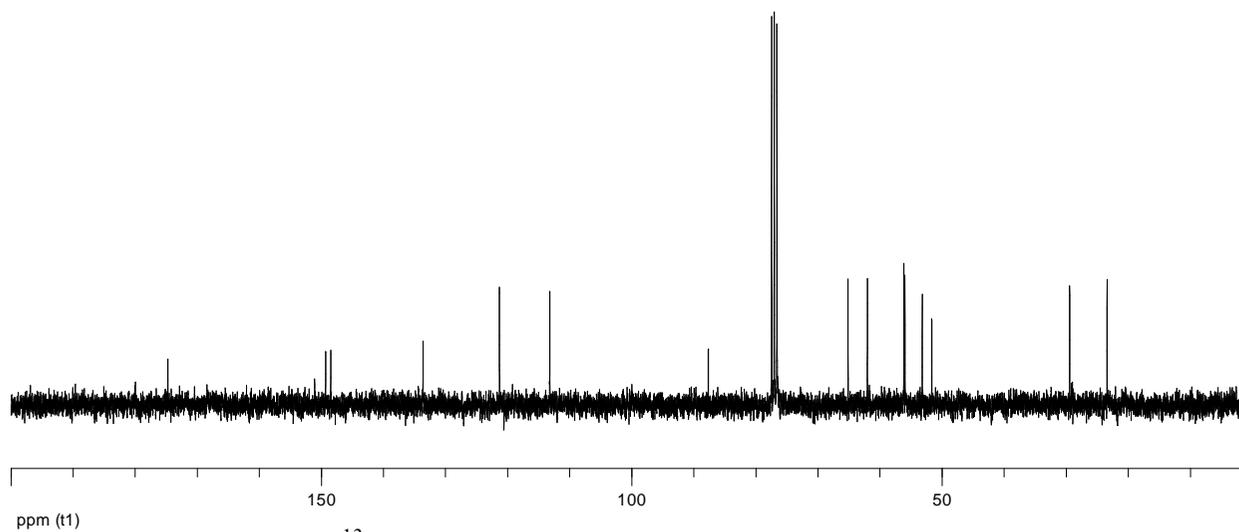
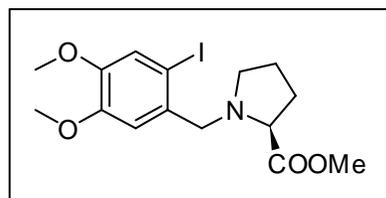


Figura 46. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de *N*-(4,5-dimethoxy-*o*-yodobencil)-(*S*)-metoxicarbonilpirrolidina (**S-38**).

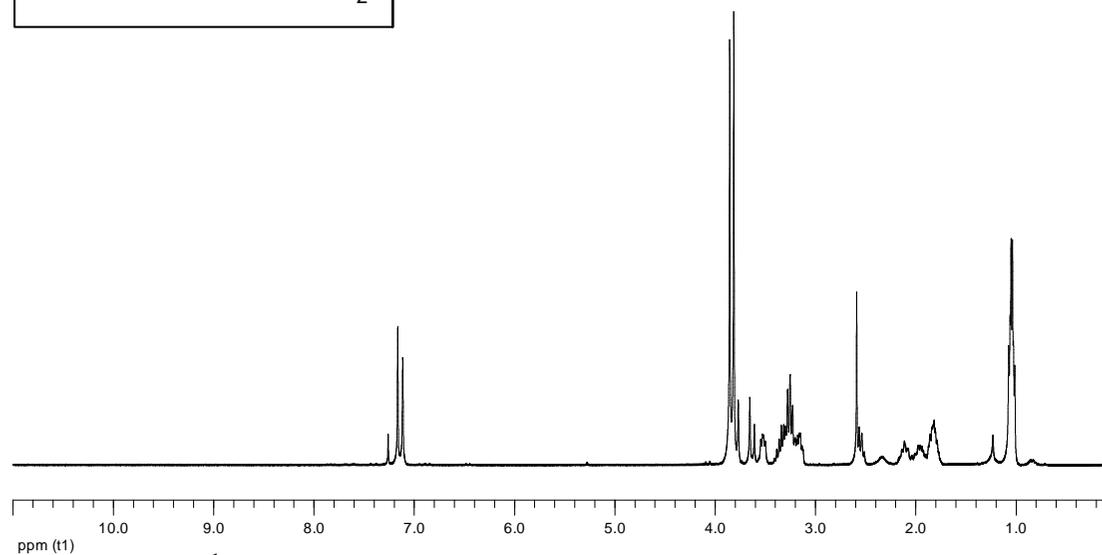
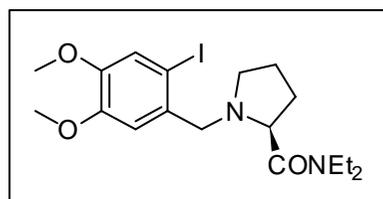


Figura 47. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de (*S*)-*N,N*-dietil-1-(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidina-2-carboxamida (*S*-41).

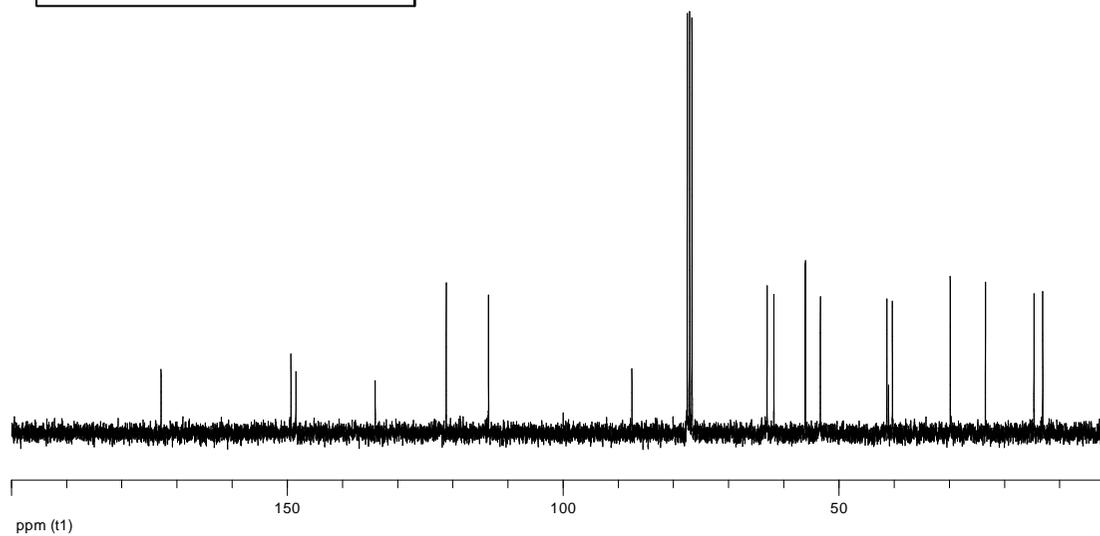
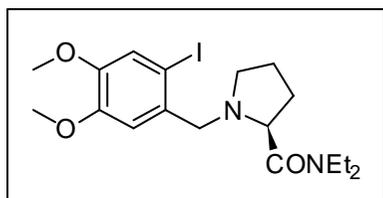


Figura 48. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de (*S*)-*N,N*-dietil-1-(4,5-dimetoxi-*o*-yodobencil)pirrolidina-2-carboxamida (*S*-41).

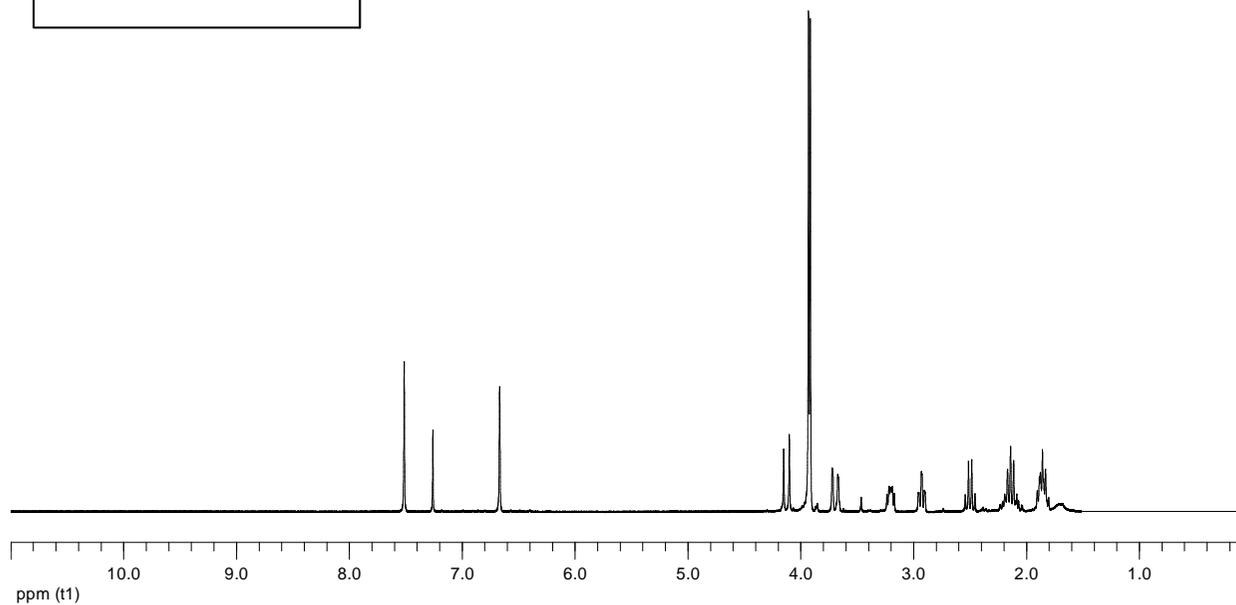
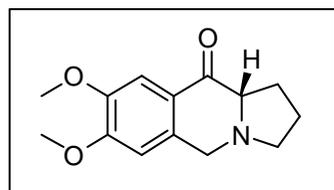


Figura 49. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de (10a*S*)-7,8-dimetoxi-[1,2,3,10a]-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]-ona (**42**).

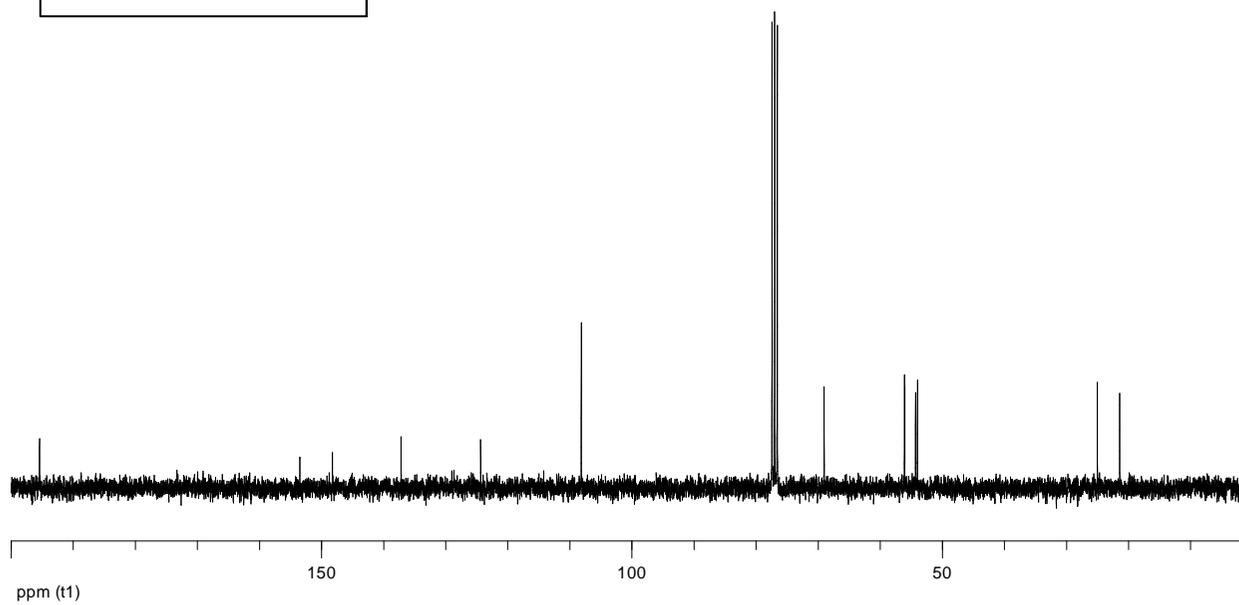
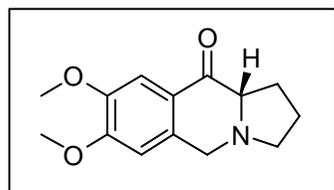


Figura 50. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de (10a*S*)-7,8-dimetoxi-[1,2,3,10a]-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]-ona (**42**).

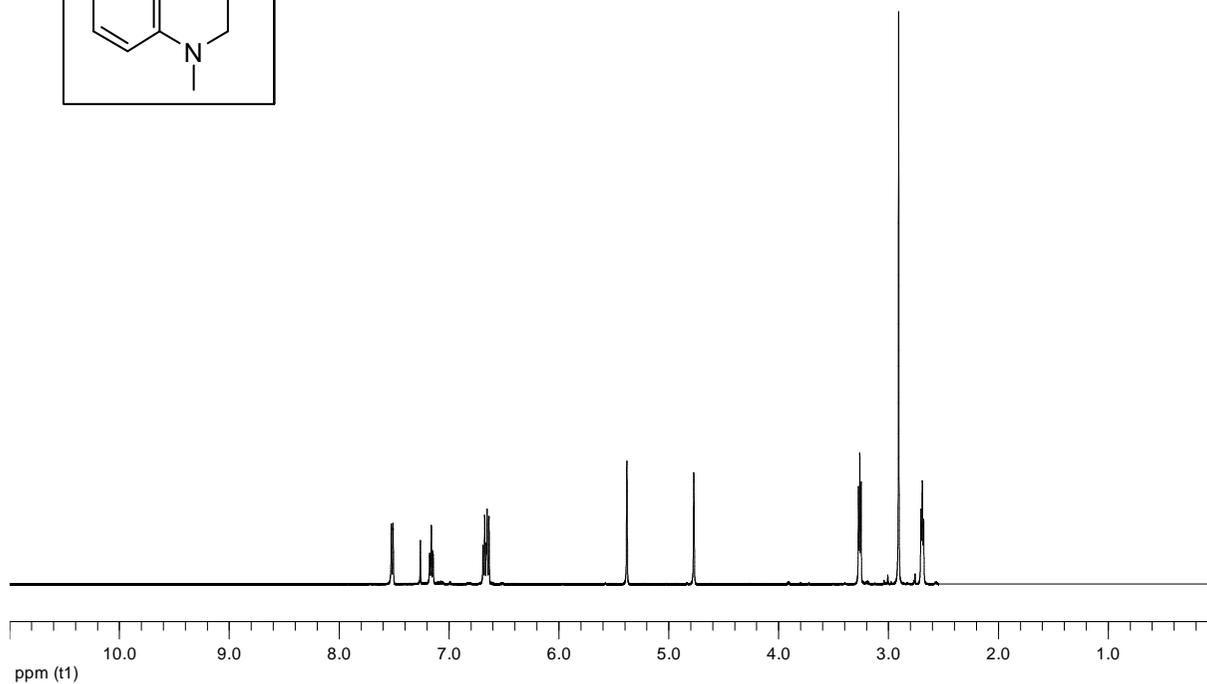
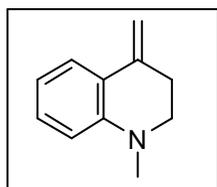


Figura 51. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de *N*-metil-4-metiliden-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**43**).

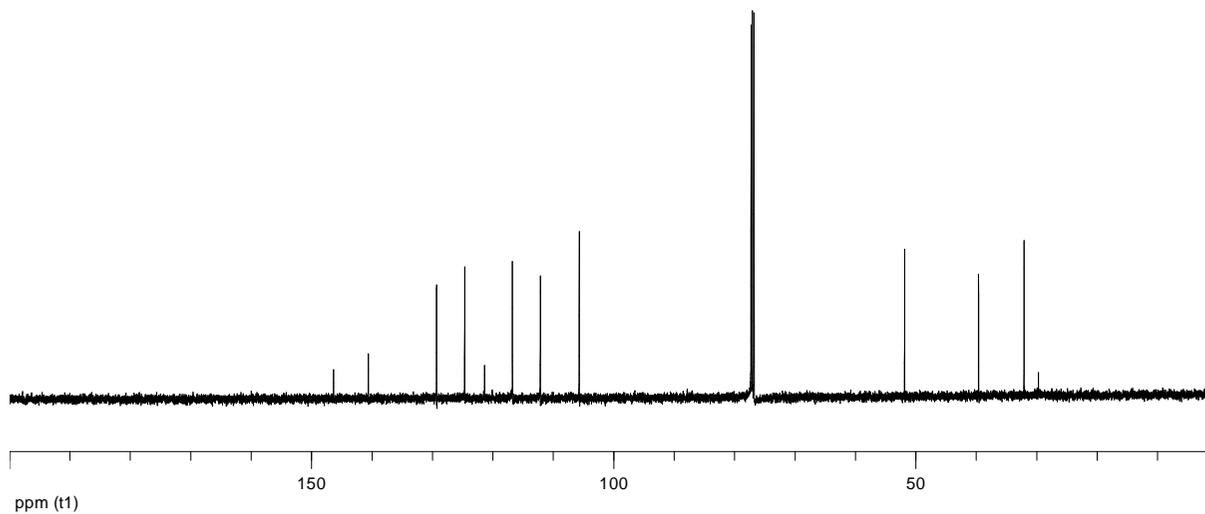
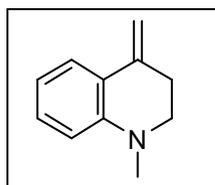


Figura 52. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de *N*-metil-4-metiliden-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (43).

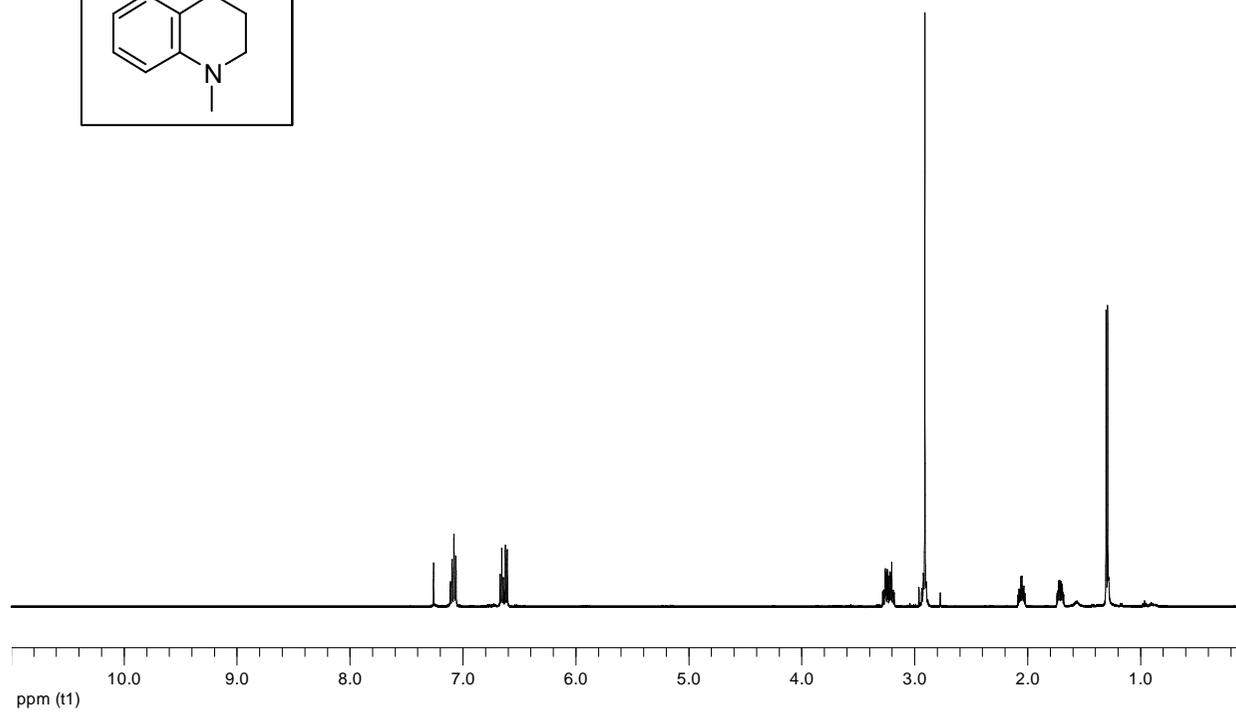
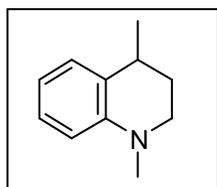


Figura 53. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de 1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**44**).

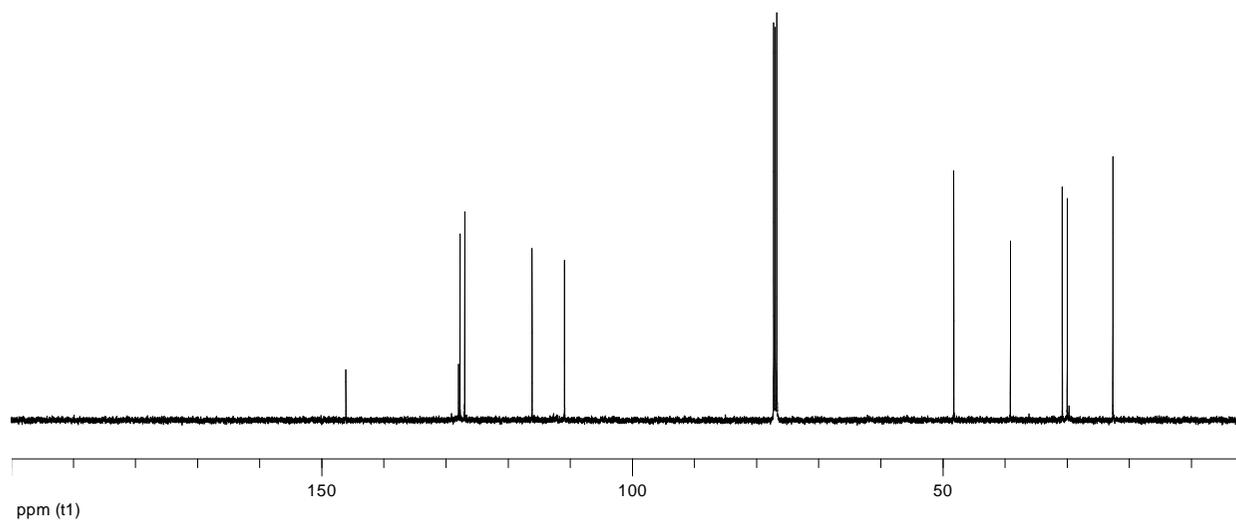
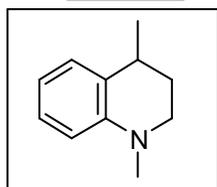


Figura 54. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**44**).

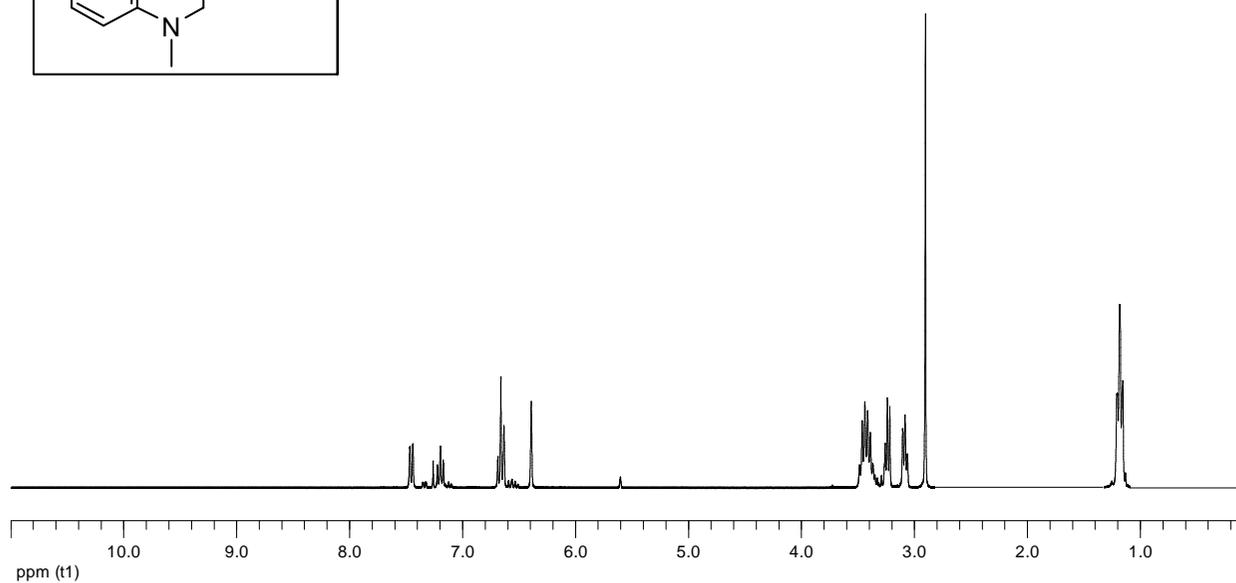
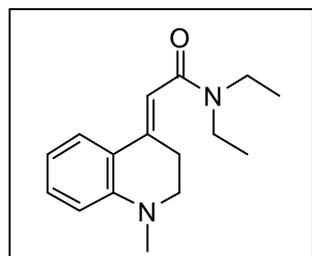


Figura 55. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de (*E*)-*N,N*-dietil-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-iliden)acetamida (**45**).

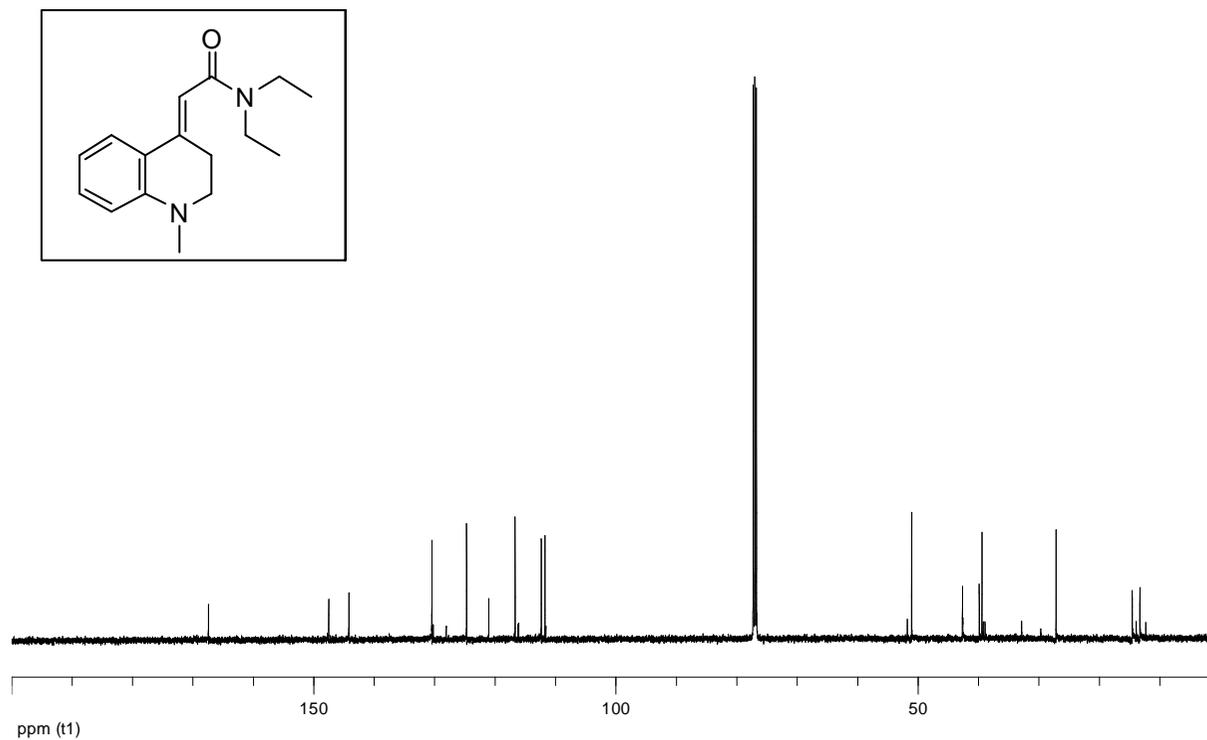


Figura 56. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de (*E*)-*N,N*-dietil-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-iliden)acetamida (**45**).

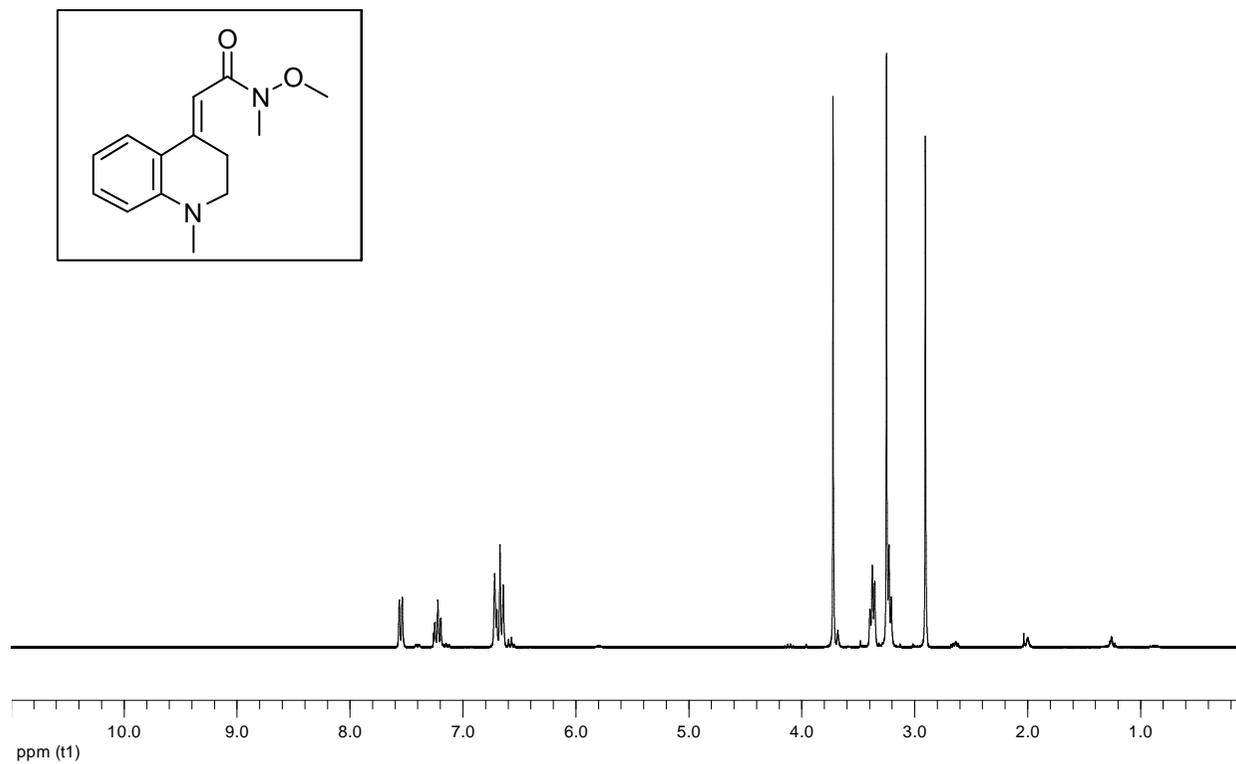


Figura 57. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de (*E*)-*N*-metil-*N*-metoxicarbamoilmetilen-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-iliden)acetamida (**46**).

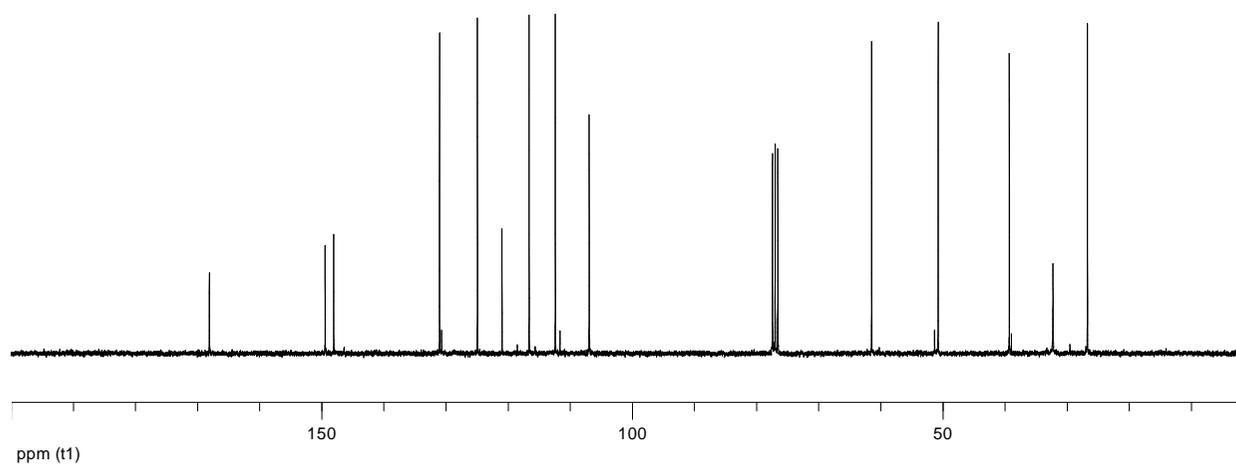
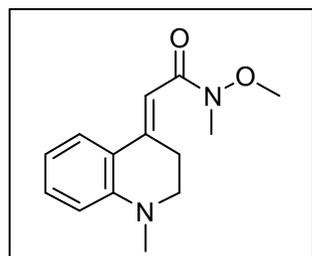


Figura 58. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de (*E*)-*N*-metil-*N*-metoxicarbamoilmetilen-2-(*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-iliden)acetamida (**46**).

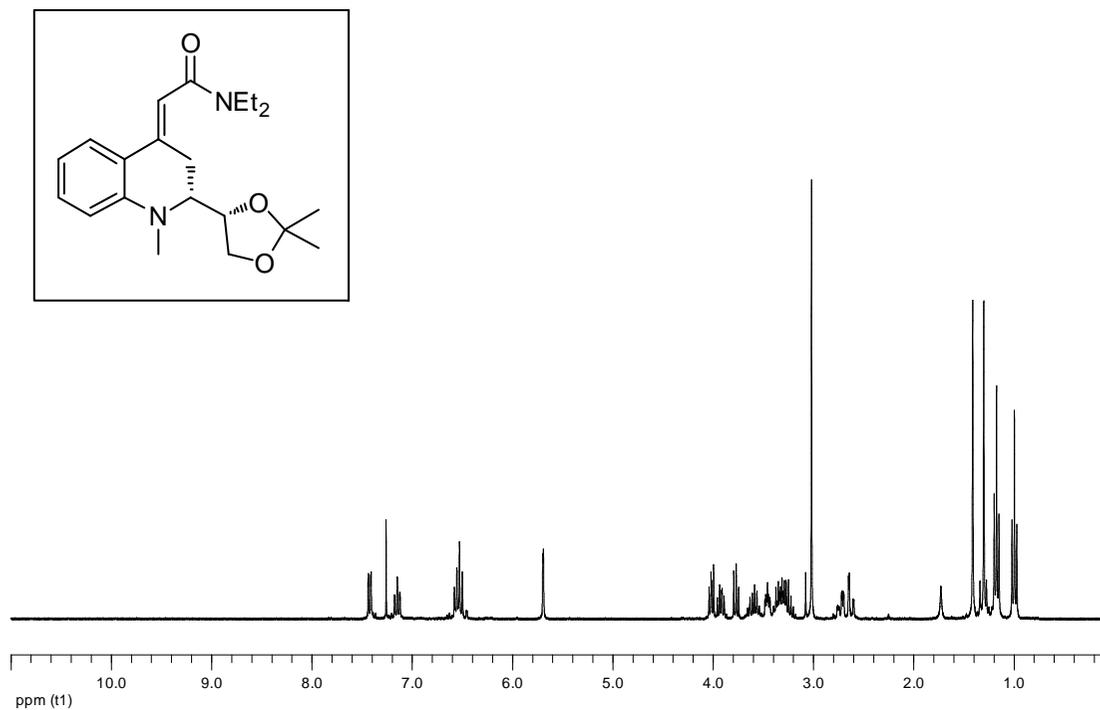


Figura 59. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de (2*R*)-[(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-(4*E*)-iliden]-*N,N*-dietilacetamida (**47**).

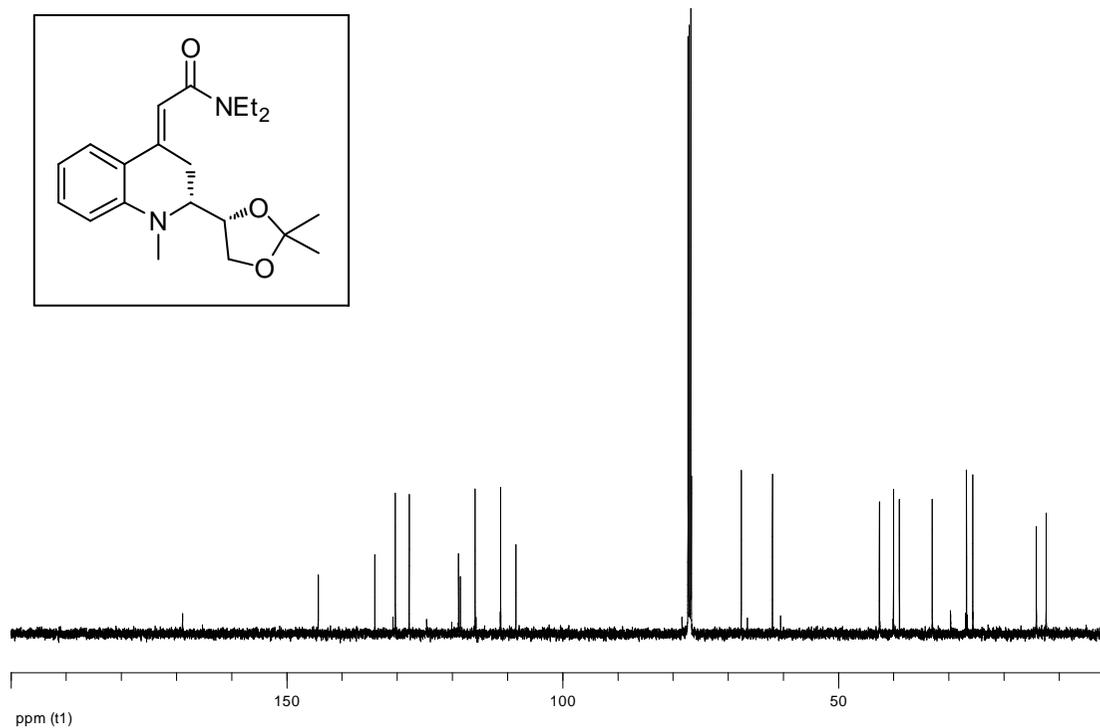


Figura 60. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de (2*R*)-[(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-(4'*S*)-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-(4*E*)-iliden]-*N,N*-dietilacetamida (**47**).

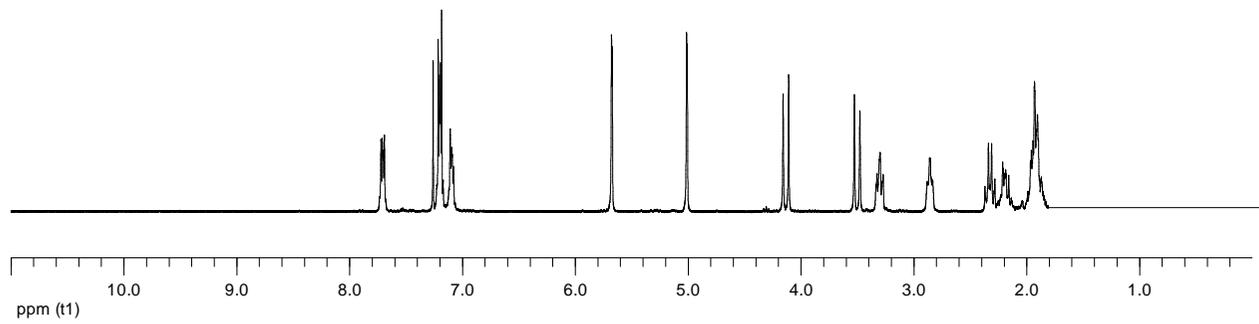
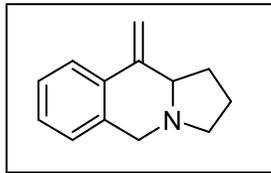


Figura 61. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 10-metiliden-1,2,3,5,10,10a-hexahidropirrololo[1,2-*b*]isoquinolina (**48**).

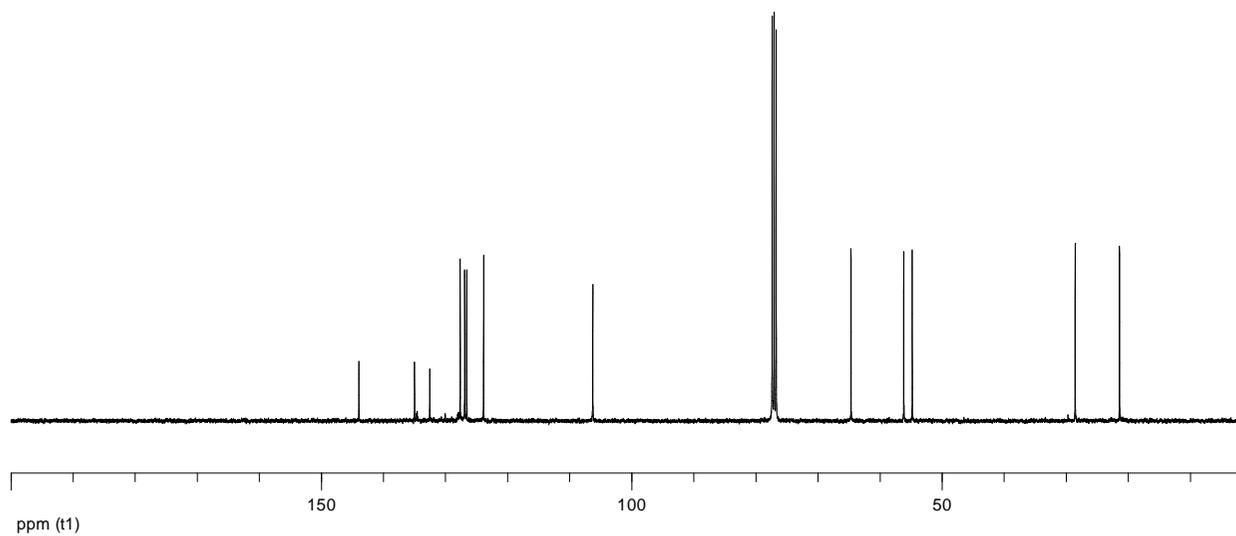
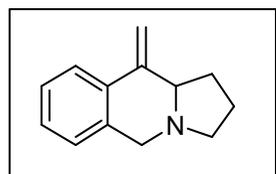


Figura 62. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 10-metiliden-1,2,3,5,10,10a-hexahidropirrol[1,2-*b*]isoquinolina (**48**).

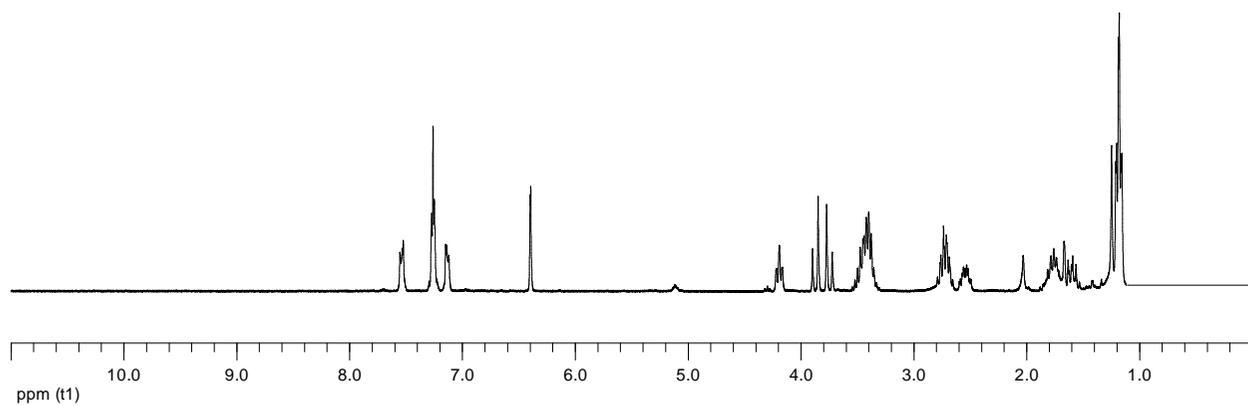
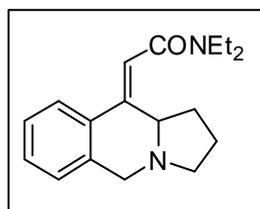


Figura 63. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de (*Z*)-*N,N*-dietil-2-(1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]iliden)acetamida (**49**).

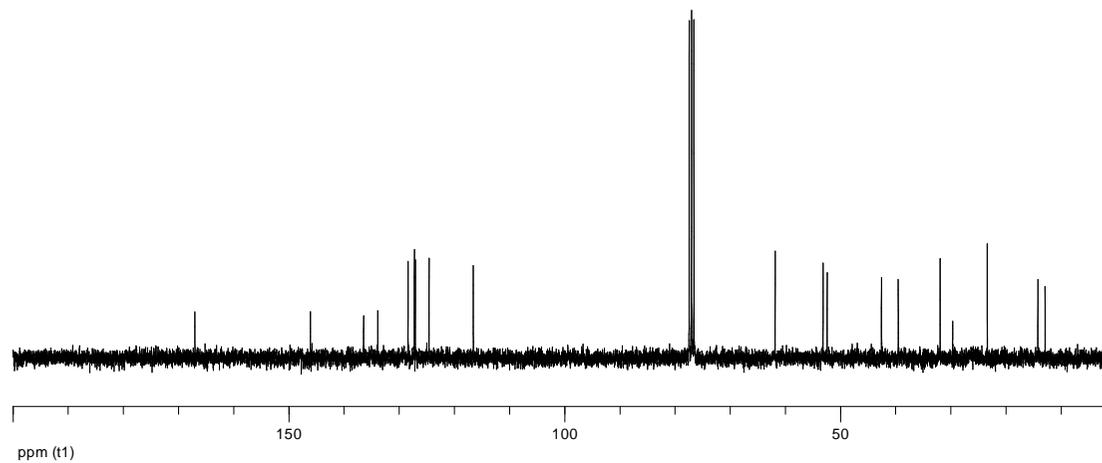
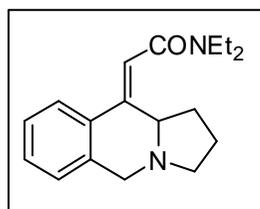


Figura 64. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de (*Z*)-*N,N*-dietil-2-(1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]iliden) acetamida (**49**).

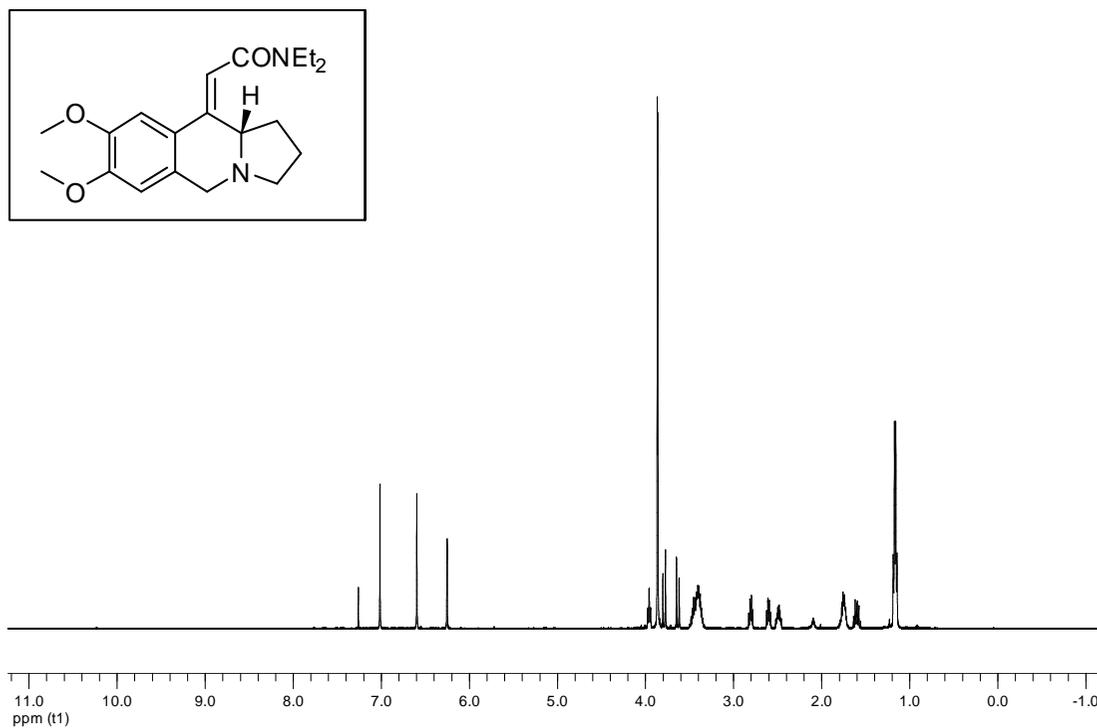


Figura 65. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de (*S,E*)-*N,N*-dietil-2-[(7,8-dimetoxi)-1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]iliden]acetamida (**50**).

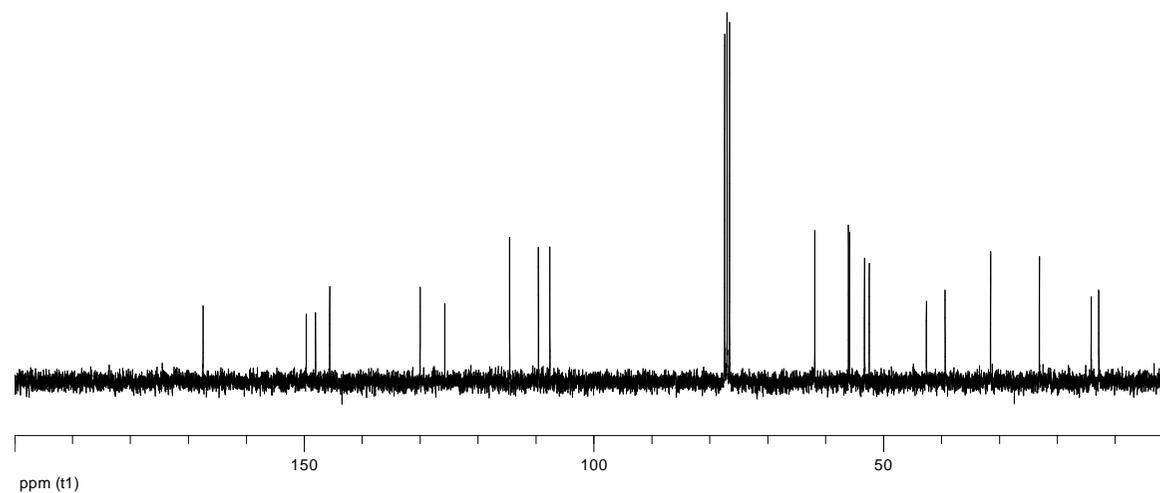
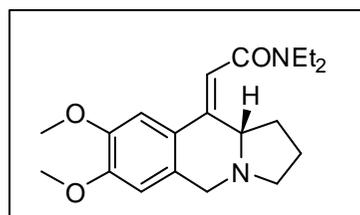


Figura 66. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de (*S,E*)-*N,N*-dietil-2-[(7,8-dimetoxi)-1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]iliden]acetamida (**50**).

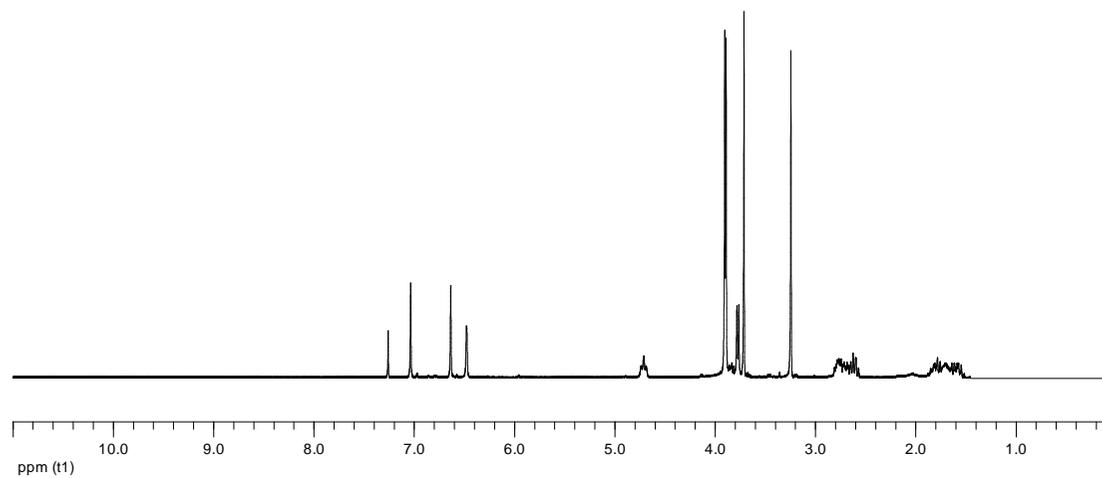
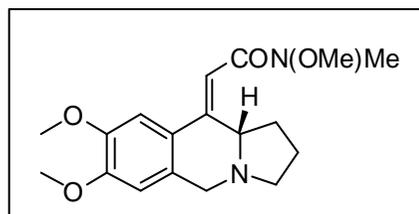


Figura 67. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de (*S,E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-2-[(7,8-dimetoxi)-1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]iliden]acetamida (**51**).

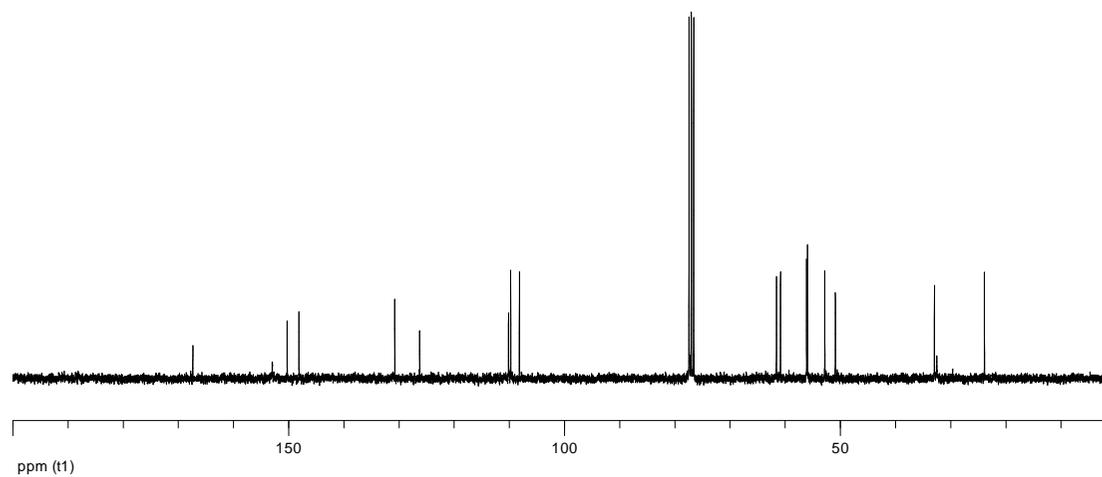
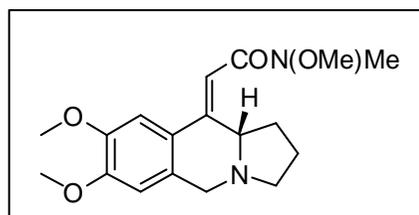


Figura 68. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de (*S,E*)-*N*-metil-*N*-metoxi-2-[(7,8-dimetoxi)-1,2,3,10a-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-10[5*H*]iliden]acetamida (**51**).

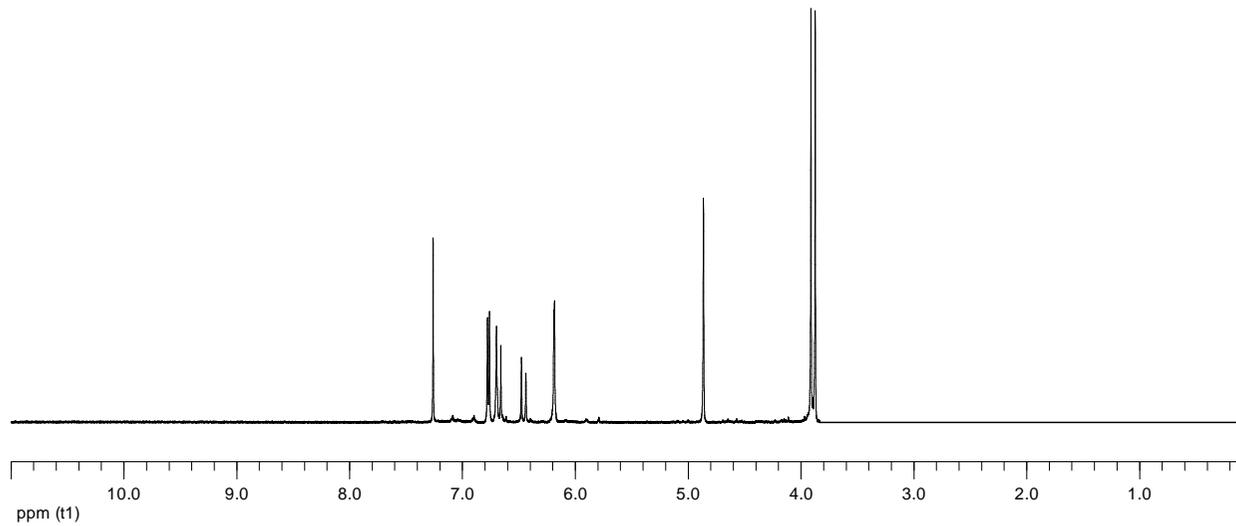
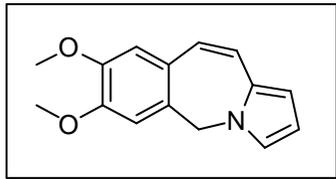


Figura 69. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de 7,8-dimetoxi-5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a]azepina (**52**).

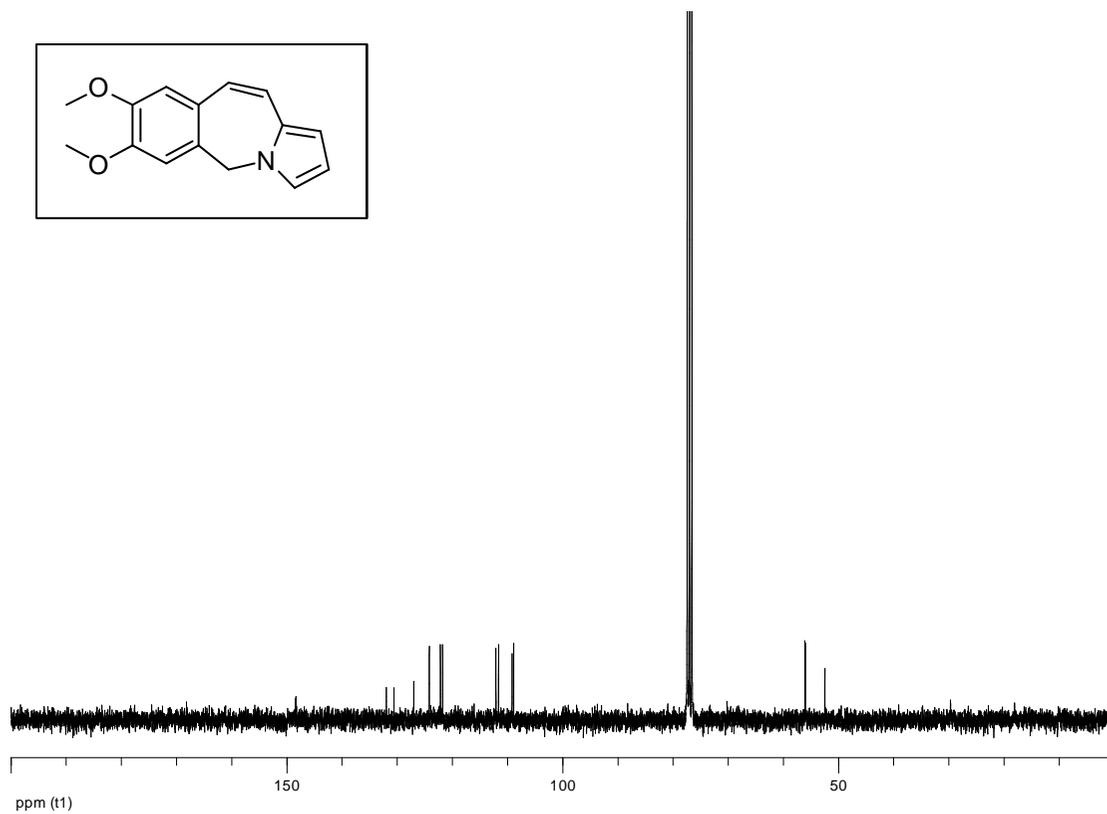
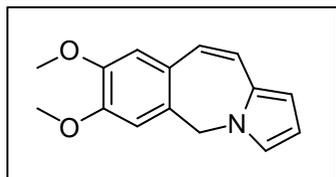


Figura 70. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 7,8-dimetoxi-5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a]azepina (**52**).