



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado

“Síntesis y Reactividad Química”

**Reacciones de Cicloisomerización con
Derivados de Benzaldehídos: Síntesis de
Sistemas Policíclicos con Estructura de
Isoquinolina y Pirrol**

Patricia Fernández Fernández

Tesis doctoral

2018



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

| 1.- Título de la Tesis | |
|---|--|
| Español Reacciones de cicloisomerización con derivados de benzaldehídos: Síntesis de sistemas policíclicos con estructura de isoquinolina y pirrol. | Inglés: Cycloisomerization reactions with benzaldehyde derivatives: Synthesis of polycyclic systems containing isoquinoline and pyrrol frameworks. |

| 2.- Autor | |
|---|--------------------|
| <u>Nombre:</u> PATRICIA FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ | DNI/Pasaporte/NIE: |
| Programa de Doctorado: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA | |
| Órgano responsable: UNIVERSIDAD DE OVIEDO | |

RESUMEN (en español)

En la presente memoria se han estudiado diferentes reacciones de cicloisomerización de *orto*-alquinilbenzaldiminas y alquinaminas, en presencia de un complejo metálico, para acceder a diferentes e interesantes heterociclos nitrogenados.

En el Capítulo 1 se ha descrito la síntesis de compuestos nitrogenados derivados de *azaphilone* mediante una reacción catalizada por triflato de plata. En primer lugar, se estudió la reacción empleando dos iminas diferentes (una de ellas derivada de un *orto*-alquinilsalicilaldehído y otra derivada de un *orto*-alquinilbenzaldehído) para acceder a compuestos "hetero-diméricos". Posteriormente, mediante el empleo de tres iminas diferentes, se obtuvieron "hetero-trímeros". Ambas familias de compuestos podrían ser interesantes en el contexto de la química médica y podrían utilizarse como indicadores colorimétricos.

En el Capítulo 2 se ha descrito la síntesis de pirano[2,3,4-*ij*]isoquinolinas y benzo[*de*]cromenos a partir de iminas derivadas de *orto*-alquinilsalicilaldehídos, en presencia de triflato de plata. La reacción de cicloisomerización de estas iminas da lugar a isoquinolinonas como intermedios, que reaccionan con acetilenos. Cuando se emplea una cantidad equimolecular de alquino, se produce una reacción [4+2] que da lugar a las pirano[2,3,4-*ij*]isoquinolinas. En cambio, si se utiliza exceso de alquino, dos unidades del mismo se incorporan para formar los derivados de benzo[*de*]cromenos, a través de una nueva cicloadición [2+2] y varios procesos de apertura y cierre de anillo. En general, se trata de una nueva reacción con la que se puede acceder a dos clases de nuevos compuestos que pueden ser interesantes, y de difícil acceso mediante



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

otras rutas.

En el Capítulo 3, se ha descrito una nueva reacción para la síntesis de hexahidrocromeno[2,3-*b*]pirroles, a partir de 3-butinaminas y derivados de 2-(hidroximetil)fenol. Para ello, se ha empleado como sistema catalítico una combinación de (JohnPhos)AuNTf₂/ BF₃·OEt₂. Éstos catalizadores promueven, de forma independiente, la formación *in situ* de una enamina cíclica y un derivado de *o*-QM, que reaccionan a través de una cicloadición formal [4+2], dando lugar a los derivados de hexahidrocromeno[2,3-*b*]pirrol.

RESUMEN (en Inglés)

This dissertation presents the results obtained related to cycloisomerization reactions of *ortho*-alkynylsalicylaldehydes and alkynamines, in the presence of different metal catalysts, to access nitrogenated heterocycles.

In chapter 1 a new synthesis of *azaphilone* derivatives is described. First, there are two cycloisomerization reactions of two different imines, (one derived from an *ortho*-alkynylsalicylaldehyde and another from an *ortho*-alkynylbenzaldehyde) in the presence of a silver catalyst. Then, after a formal coupling process a new “hetero-dimeric” compound is obtained. Furthermore, when a third imine is added to the reaction mixture, it is possible to isolate an “hetero-trimer” derivative.

In chapter two, the synthesis of new pyrano[2,3,4-*ij*]isoquinoline and benzo[*de*]chromene derivatives is described. First, there is a cycloisomerization reaction of the *ortho*-alkynylsalicylaldehyde in the presence of silver triflate, to form an isoquinolinone intermediate which is able to react with methyl propiolate. Moreover, when only one equivalent of the alkyne is used, the reaction product is the tricyclic pyrano[2,3,4-*ij*]isoquinoline, after a formal [4+2] cycloaddition. On the other hand, when more equivalents of the acetylene were employed, benzo[*de*]chromene derivatives were isolated after a formal [2+2] cycloaddition reaction and several processes of ring opening or closing.

In chapter 3, the reaction between 3-butyneamines and 2-(hydroxymethyl)phenol was studied. As catalysts, a combination of (JohnPhos)AuNTf₂ and BF₃·OEt₂ were employed, to access a cyclic enamine and an *ortho*-quinonemethide, respectively. Then, a formal [4+2] cycloaddition between these two intermediates takes place to obtain hexahydrochromene[2,3-*b*]pyrrol derivatives with high yields.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA

Abreviaturas y acrónimos**A**

| | |
|----|----------|
| Å | ångström |
| Ac | acetilo |
| Ar | arilo |

B

| | |
|-------|------------------------------|
| BINOL | 1,1'-bi-2-naftol |
| Bn | bencilo |
| Boc | <i>tert</i> -butoxicarbonilo |
| Bu | butilo |

C

| | |
|------|----------------------------|
| °C | grados centígrados |
| cat | catalizador |
| Cbz | benciloxicarbonil |
| COSY | Correlation Spectroscopy |
| CSA | ácido 10-alcanforsulfónico |
| Cy | ciclohexilo |

D

| | |
|-------|---|
| DABCO | 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano |
| dba | dibencilidenoacetona |
| DCD | Dewar-Chat-Duncanson |
| DCE | 1,2-dicloroetano |
| DCM | diclorometano |
| DEPT | Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer |
| DFT | density functional theory |
| diast | diastereoisómero |
| dig | digonal |
| DMA | <i>N,N</i> -dimetilacetamida |
| DPP | difenilfosfato |
| d.r. | relación diastereoisomérica |
| DTBMP | 2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilpiridina |

E

| | |
|-------|--|
| E | electrófilo |
| ee | exceso enantiomérico |
| EMAR | Espectrometría de Masas de Alta Resolución |
| equiv | equivalentes |
| ESI | Ionización por Electrospray |
| Et | Etilo |

Abreviaturas

G

g gramos

H

HMBC Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy
HSQC Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy
Hz hercios

I

IBX ácido 2-iodoxibenzoico
iPr isopropilo

J

J Constante de acoplamiento
JohnPhos (bifenil-2-il)di-*tert*-butilfosfina

K

K grados Kelvin

L

L ligando

M

M Metal, Molar
mayor mayoritario
Me metilo
MeCN acetonitrilo
minor minoritario
mmol milimol
Ms metanosulfonilo
MS Molecular Sieves / tamiz molecular

N

NFSI *N*-fluorobencenosulfonimida
nm nanómetros
NOESY Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
NTf₂ Bis(trifluorometano)sulfonimidato
Nu nucleófilo

O

o-QM *ortho*-Quinone Methide (*orto*-metilideno quinona)
ORTEP Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program

| | |
|----------------|----------------------------------|
| P | |
| Ph | fenilo |
| Piv | Pivalato (2,2-dimetilpropanoato) |
| PMB | <i>para</i> -metoxibencilo |
| PMP | <i>para</i> -metoxifenilo |
| <i>n</i> -Pr | propilo |
| ppm | partes por millón |
| <i>p</i> -TsOH | ácido <i>p</i> -toluensulfónico |
| R | |
| R _f | factor de retención |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| rt | temperatura ambiente |
| T | |
| T | temperatura |
| t | tiempo |
| Tf | trifluorometanosulfonilo |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| TfOH | ácido trifluorometanosulfónico |
| TLC | cromatografía de capa fina |
| Tol | tolueno |
| trig | trigonal |
| Ts | <i>p</i> -toluensulfonilo |
| U | |
| UV | ultravioleta |
| V | |
| Vis | visible |

Índice**Antecedentes Generales**

| | |
|---|----|
| A.1 Introducción | 1 |
| A.2 Conceptos Básicos en la Activación de Enlaces Múltiples Carbono-Carbono mediante Complejos de metales de transición | 2 |
| A.2.1 Interacción metal-insaturación: ácidos π | 2 |
| A.2.2 Mecanismo general de la ciclación electrofílica catalizada por metales de transición | 6 |
| A.2.3 Regioquímica de la ciclación | 7 |
| A.3 Adición Intramolecular de Nucleófilos a Alquinos: Síntesis de Heterociclos | 8 |
| A.3.1 Nucleófilos con hibridación sp^3 | 8 |
| A.3.1.1 Alcoholes: ejemplos seleccionados | 8 |
| A.3.1.2 Aminas: ejemplos seleccionados | 16 |
| A.3.2 Nucleófilos con hibridación sp^2 | 21 |
| A.3.2.1 Cicloisomerización de alquinilbenzaldehídos | 21 |
| A.3.2.2 Cicloisomerización de alquinilbenzaldiminas | 30 |

Capítulo 1: Síntesis de Derivados Nitrogenados de *Azaphilone* a partir de *orto*-Alquinilbenzaldehídos

| | |
|---|----|
| 1.1 Introducción y Objetivos | 39 |
| 1.2 Discusión de Resultados | 41 |
| 1.2.1 Estudios preliminares y optimización | 41 |
| 1.2.2 Estudio de la generalidad de la reacción | 48 |
| 1.2.3 Estudios espectroscópicos: absorción Vis-UV | 50 |
| 1.2.4 Mecanismo de reacción | 54 |
| 1.2.5 Cálculos teóricos y síntesis de “hetero-trímeros” | 56 |
| 1.3 Resumen | 61 |

Capítulo 2: Síntesis de Pirano[2,3,4-*ij*]isoquinolinas y Benzo[*de*]cromenos a partir de *orto*-Alquinsalicilaldehídos

| | |
|---|-----|
| 2.1 Introducción y Objetivos | 65 |
| 2.2 Discusión de Resultados | 69 |
| 2.2.1 Síntesis de pirano[2,3,4- <i>ij</i>]isoquinolinas | 69 |
| 2.2.1.1 Estudios preliminares y optimización | 69 |
| 2.2.1.2 Determinación estructural | 71 |
| 2.2.1.3 Generalidad de la reacción | 73 |
| 2.2.1.4 Reacción con anilinas <i>orto</i> -sustituidas | 76 |
| 2.2.2 Síntesis de derivados de benzo[<i>de</i>]cromenos | 92 |
| 2.2.2.1 Estudios preliminares y optimización | 92 |
| 2.2.2.2 Generalidad de la reacción | 92 |
| 2.2.2.3 Determinación estructural | 94 |
| 2.2.3 Experimentos de control y mecanismo de reacción | 96 |
| 2.2.4 Cálculos computacionales | 100 |
| 2.3 Resumen | 109 |

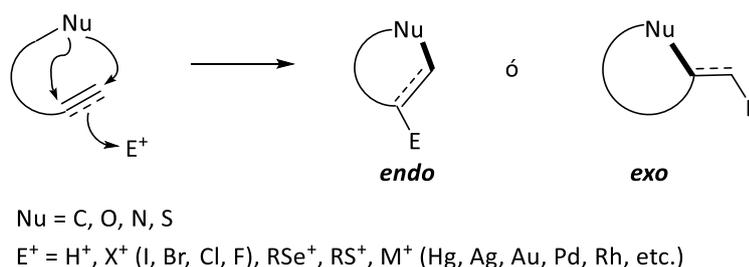
| | |
|--|-----|
| Capítulo 3: Síntesis de Derivados de Hexahidrocromeno[2,3-<i>b</i>]pirroles a partir de Alquinaminas y Derivados de 2-(Hidroximetil)fenoles | |
| 3.1 Introducción y Objetivos | 113 |
| 3.1.1 Síntesis y reactividad de <i>o</i> -QM | 114 |
| 3.1.2 Objetivos | 117 |
| 3.2 Discusión de Resultados | 118 |
| 3.2.1 Primeros resultados y optimización | 118 |
| 3.2.2 Determinación estructural | 121 |
| 3.2.3 Generalidad de la reacción | 123 |
| 3.2.4 Propuesta mecanística | 127 |
| 3.3 Resumen | 129 |
| Conclusiones | 133 |
| Parte Experimental | |
| Aspectos Generales | 137 |
| Capítulo 1 | 139 |
| Capítulo 2 | 165 |
| Capítulo 3 | 182 |

Antecedentes Generales

A.1 Introducción

Las ciclaciones electrofílicas son aquellas reacciones en las que un reactivo electrofílico activa un enlace múltiple carbono-carbono (perteneciente a un alqueno o alquino), favoreciendo la adición intramolecular de un nucleófilo (**Esquema A.1**).¹ El enlace carbono-electrófilo que se ha formado en dicha ciclación puede ser manipulado en reacciones posteriores.

A través de esta estrategia es posible acceder a sistemas carbocíclicos cuando el nucleófilo es una especie carbonada o a sistemas heterocíclicos cuando el nucleófilo es un heteroátomo.



Esquema A.1 Concepto de ciclación electrofílica.

El Prof. Bougault fue el primer científico que investigó las reacciones de ciclación electrofílica, a principios del siglo XX. En concreto, estudió la reacción de iodociclación de ácidos carboxílicos insaturados.² Los iones halonio (I^+ , Br^+ y Cl^+) han sido los electrófilos más utilizados en este tipo de ciclaciones,³ debido principalmente a dos motivos: por un lado, se trata de especies fácilmente accesibles a partir de su especie molecular (X_2), y por otro lado, dan lugar a una molécula que contiene un enlace carbono-halógeno, que puede ser modificado en posteriores transformaciones. Además de los iones halonio, otros compuestos como derivados de azufre, selenio o metales de

¹ a) M. D. Dowle, D. I. Davies, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 171. b) P. A. Barlett, *Asymmetric Synthesis* (Ed.: J. D. Morrison), Academic Press, San Diego, **1984**, Vol.3, cap. 6. c) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321. d) K. E. Harding, T. H. Tiner, *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed.: B. Trost), Pergamon Press, New York, **1991**, *4*, 363. e) S. Robin, G. Rousseau, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13681. f) S. Ranganathan, K. M. Muraleedharan, N. K. Vaish, N. Jayaraman, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273. g) A. N. French, S. Bissmire, T. Wirth, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 354. h) R. C. Larock, *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski), Wiley-VCH, New York, **2005**, 51. i) F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Handbook of Cyclization Reactions* (Ed.: S. Ma), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, Vol. 2, cap. 19, 951. j) X. Jiang, H. Liu, *Comprehensive Organic Synthesis (Second Edition)* (Ed.: P. Knochel and G. A. Molander), Elsevier, **2014**, Vol. 4, cap. 7, 412.

² M. J. Bougault, *C. R. Acad. Sci.* **1904**, *139*, 864.

³ a) G. Chen, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8306. b) S. A. Snyder, D.S. Treitler, A. P. Brucks, *Aldrichimica Acta*, **2011**, *44*, 27. c) A. Mendoza, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 384. d) J. R. Wolstenhulme, V. Gouverneur, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3560. e) T. Aggarwal, S. Kumar, A. K. Verma, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7639.

transición han sido empleados frecuentemente como electrófilos (**Esquema A.1**). Habitualmente, los procesos de ciclación electrofílica tienen lugar en condiciones suaves y con alta regio- y estereoselectividad.

En este contexto, las reacciones catalizadas por metales de transición se han convertido en una herramienta esencial en el desarrollo de nuevas transformaciones en las que se pueden obtener estructuras complejas partiendo de reactivos muy simples. En particular, la activación electrofílica de sistemas insaturados es uno de los campos más estudiados en el contexto de la catálisis.⁴

La presente Memoria de Investigación se centra en el desarrollo de nuevas reacciones que implican uno o varios pasos de ciclación electrofílica catalizados por metales de transición, para la síntesis de diferentes heterociclos. Por ello, a continuación se comentarán algunos aspectos básicos de la ciclación electrofílica catalizada por complejos metálicos.

A.2 Conceptos Básicos en la Activación de Enlaces Múltiples Carbono-Carbono mediante Complejos de Metales de Transición

A.2.1 Interacción metal-insaturación: ácidos π

Como se ha mencionado anteriormente, algunas sales y complejos de metales de transición tienen la capacidad de coordinarse a enlaces múltiples carbono-carbono a través de enlaces π . Las especies metálicas que se coordinan de esta forma se describen en la bibliografía como “ácidos π ”.⁵

El mecanismo de las reacciones de ciclación electrofílica se inicia con la interacción del electrófilo (catalizador) con el sistema π de la insaturación, dando lugar a un intermedio activado. En particular, cuando el electrófilo es una especie metálica **M**, el intermedio activado puede ser representado a través de dos estructuras límite (**Figura A.1**): un complejo dativo π **A1** o un intermedio metalacíclico **A2**. La estructura **A2** implica una interacción pseudo-covalente del metal con ambos átomos de carbono. En cambio, el complejo dativo π **A1** se podría describir como una interacción electrostática entre el dador y el aceptor que apenas influye en el orden de enlace del sistema insaturado.⁶

⁴ a) F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Targets in Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties* (Eds.: O. Attanasi, D. Spinelli), Springer, **2009**, Vol. 13, 273. b) S. Suárez-Patinga, J. M. González, *Pure Appl. Chem.* **2013**, 85, 721.

⁵ A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410.

⁶ D. M. P. Mingos en *Comprehensive Organometallic Chemistry, Vol 3*, (Eds.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, 1.

Como se explicará a continuación, ambas aproximaciones son sólo una simplificación de la realidad.

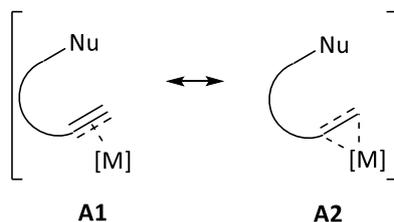


Figura A.1 Interacción metal-insaturación en la activación electrofílica de sistemas insaturados.

El enlace entre complejos metálicos y alquenos o alquinos como ligando η^2 se discute según el modelo Dewar-Chatt-Duncanson (DCD).⁷ Este modelo asume que la formación de un enlace de tipo σ se produce por el solapamiento efectivo entre el sistema π del ligando con un orbital del metal de simetría adecuada. Además, existe una contribución de tipo π debido a la retrodonación de densidad electrónica por parte del metal hacia un orbital antienlazante π^* del sistema insaturado.

Si se consideran únicamente los complejos metal-alquino, se han de tener en cuenta cuatro interacciones que contribuyen al enlace (**Figura A.2**):

- Una donación simétrica- σ ($M \leftarrow L$, $L =$ alquino) desde los orbitales π del alquino contenidos en el plano, $L(\pi_{||})$, a un orbital d vacío del metal, $M(d_z^2)$.
- Una retrodonación simétrica- π ($M \rightarrow L$) desde los orbitales d_{xz} del metal a un orbital vacío de simetría adecuada $L(\pi_{\perp}^*)$ del ligando.
- Una donación π ($M \leftarrow L$), desde un orbital perpendicular al plano, $L(\pi_{\perp})$, a otro orbital d vacío del metal, $M(d_{yz})$.
- Una retrodonación δ ($M \rightarrow L$), desde un orbital d lleno del metal, $M(d_{xy})$, a un orbital vacío del alquino, perpendicular al plano, $L(\pi_{\perp}^*)$.

⁷ a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, 71. b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.

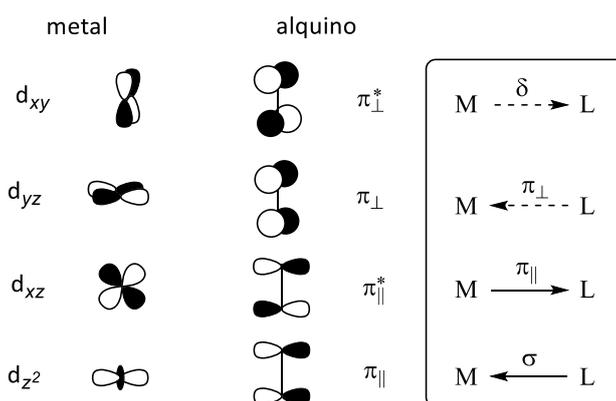


Figura A.2 Modelo de Dewar-Chatt-Duncanson.

La contribución relativa de cada una de estas componentes al enlace entre el metal y el ligando insaturado, define las propiedades del complejo. Además, diferentes estudios teóricos han confirmado que la donación σ del ligando suele ser la componente más importante del enlace.⁸

En referencia a los enlaces metal-alquino, la transferencia neta de carga que se produce desde el alquino al metal se asemeja al modo de activación de grupos funcionales heteroatómicos (como carbonilos) mediante ácidos de Lewis. En este sentido, Fürstner y Davies definen el concepto de “ácidos π ” como un grupo de complejos metálicos electrofílicos que interaccionan preferentemente con enlaces múltiples carbono-carbono.⁵ La baja afinidad de los ácidos π por ligandos heteroatómicos los hace muy selectivos hacia otros sistemas menos coordinantes como alquenos o alquinos, incluso en presencia de otros grupos habitualmente más reactivos. La afinidad de estos compuestos metálicos hacia sistemas carbonados insaturados se conoce como “carbofilia”. Además, cuando en una molécula existen tanto dobles como triples enlaces carbono-carbono, la activación del ácido π tiene lugar preferentemente por el alquino, lo que se conoce como “alquinofilia”.

A medida que se desciende en un grupo de la tabla periódica se produce un descenso de la carga nuclear efectiva, lo que provoca un aumento de la polarizabilidad de los orbitales de la capa de valencia. Esto influye directamente en la carbofilia, que aumenta a medida que se desciende en un grupo.

En resumen, se pueden extraer las siguientes conclusiones generales en cuanto a la capacidad de determinados complejos de metales de transición para participar en procesos de activación electrofílica de alquenos y alquinos:

⁸ a) A. Dedieu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 543. b) M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. Frenking, *J. Phys. Chem. A.* **2004**, *108*, 3134.

- Los complejos más apropiados para la activación de enlaces múltiples son los derivados de los metales de los grupos 9 a 12 en un estado de oxidación que permita una configuración electrónica de capa cerrada (d^8 o d^{10}). Además, los complejos catiónicos son más eficaces que sus análogos neutros, ya que se maximiza la interacción electrostática y se minimiza la retrodonación del metal al ligando, que resulta negativa para la activación electrofílica del alquino.

- Dentro de un mismo grupo de la tabla periódica, la carbofilia aumenta al descender en el grupo debido al aumento de la polarizabilidad, provocado por el descenso en la carga nuclear efectiva.

- Los complejos de los metales del 6° periodo, (donde los efectos relativistas son más significantes),⁹ son especialmente útiles para la activación carbófila de sistemas insaturados debido a su alta afinidad por ligandos blandos como son los compuestos carbonados insaturados. Además, al aumentar el estado de oxidación, aumenta simultáneamente la carga nuclear efectiva, lo cual conduce a complejos (catalizadores) capaces de interactuar de forma efectiva con ligandos más duros como pueden ser las funciones carbonílicas. Estos catalizadores son especialmente interesantes ya que permiten la dualidad entre un ácido de Lewis σ (ácido de Lewis convencional) y ácido de Lewis π (ácido π).

Por tanto, los complejos metálicos más empleados en procesos de activación electrofílica, son los derivados de rodio(I), iridio(I), paladio(II), platino(II ó IV), plata(I), oro(I ó III) y mercurio (II). (**Figura A.3**).

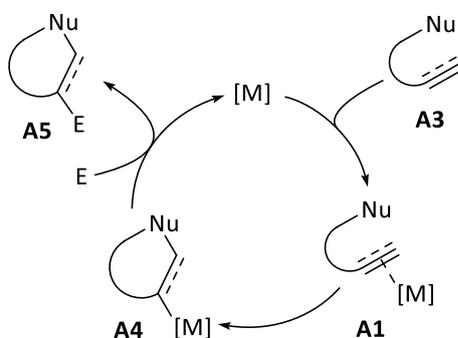
| 9 | 10 | 11 | 12 |
|--|--|---|---|
| 27 Co [Ar] 4s ² 3d ⁷ | 28 Ni [Ar] 4s ² 3d ⁸ | 29 Cu [Ar] 4s ¹ 3d ¹⁰ | 30 Zn [Ar] 4s ² 3d ¹⁰ |
| 45 Rh [Kr] 5s ¹ 4d ⁸ | 46 Pd [Kr] 4d ¹⁰ | 47 Ag [Kr] 5s ¹ 4d ¹⁰ | 48 Cd [Kr] 5s ² 4d ¹⁰ |
| 77 Ir [Xe] 6s ² 4f ¹⁴ 5d ⁷ | 78 Pt [Xe] 6s ¹ 4f ¹⁴ 5d ⁹ | 79 Au [Xe] 6s ¹ 4f ¹⁴ 5d ¹⁰ | 80 Hg [Xe] 6s ² 4f ¹⁴ 5d ¹⁰ |

Figura A.3 Elementos que se comportan habitualmente como ácidos π .

⁹ D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature*, **2007**, 446, 395.

A.2.2 Mecanismo general de la ciclación electrofílica catalizada por metales de transición

Como se ha explicado anteriormente, la interacción entre el complejo metálico [M] y el sistema insaturado **A3** es el primer paso del mecanismo general de las reacciones de ciclación electrofílicas catalizadas por metales de transición (**Esquema A.2**). Esta interacción da lugar al intermedio activado **A1**, en el que ha aumentado la electrofilia de los carbonos de la insaturación, favoreciendo así el ataque de un nucleófilo. De este modo, se genera un nuevo complejo η^1 -vinilo **A4** que contiene un nuevo enlace carbono-nucleófilo y un enlace carbono-metal. Posteriormente, este intermedio reacciona con diferentes electrófilos del medio de reacción o del propio sustrato, dando lugar al producto cíclico **A5**. Además, se regenera el complejo metálico [M] que puede iniciar un nuevo ciclo catalítico.



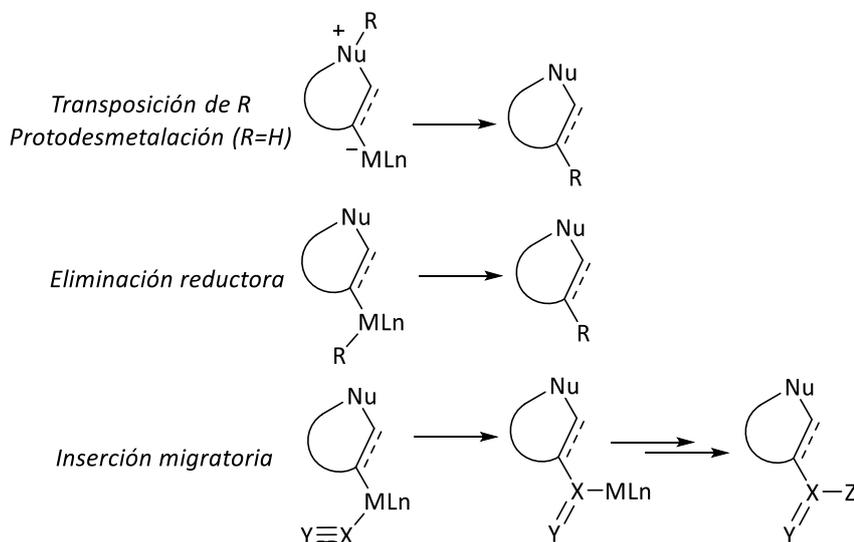
Esquema A.2 Ciclo catalítico general de las ciclaciones electrofílicas.

Habitualmente, en las reacciones catalíticas el proceso de desmetalación cierra el ciclo catalítico, completándose así la reacción de adición electrofílica. Dependiendo de la naturaleza de dicho electrófilo, se pueden definir diferentes reacciones de desmetalación (**Esquema A.3**):

- **Protodesmetalación:** cuando el electrófilo que reacciona con el enlace metal-carbono es un protón. Éste es el proceso más común.
- **Carbodesmetalación:** cuando se produce la transposición de un fragmento carbonado.
- **Procesos que implican a la esfera de coordinación del metal, como:**
 - **Eliminación reductora:** proceso en el cual se recupera el complejo metálico con un estado de oxidación dos unidades inferior al de partida, por lo que es necesario un proceso adicional de adición

oxidante para recuperar la especie metálica inicial y completar el ciclo catalítico.

- *Inserción migratoria*: proceso que da lugar a un nuevo complejo metálico capaz de seguir evolucionando en posteriores reacciones.



Esquema A.3 Posibles procesos de desmetalación.

A.2.3 Regioquímica de la ciclación

La regioquímica de la ciclación sobre complejos metal-insaturación puede predecirse siguiendo las reglas de Baldwin.¹⁰ Estas reglas clasifican las ciclaciones mediante tres criterios:

- El tamaño del ciclo: el número de eslabones que posee el nuevo ciclo formado.
- El enlace roto durante el proceso: si en el producto final se encuentra fuera del nuevo ciclo se denomina *exo* y si se encuentra dentro del mismo, se denomina *endo*.
- La simetría del centro electrófilo: tetraédrica (*tet*), trigonal (*tri*) o digonal (*dig*).

Estas reglas establecen unos criterios para predecir las posibles combinaciones que conducen a una interacción orbital favorable en el estado de transición. En concreto, atendiendo a los complejos metal-alquino, éstos presentan una geometría

¹⁰ a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734. b) K. Gilmore, I. V. Alabugin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513.

digonal, para la cual están favorecidos los procesos 5-, 6- y 7-*exo-dig* y 3-, 4-, 5-, 6- y 7-*endo-dig*.

Estas reglas son orientativas ya que las características estéricas y/o electrónicas del material de partida y la naturaleza del fragmento metálico pueden conducir a regioselectividades diferentes a las establecidas por las reglas de Baldwin.

A.3 Adición Intramolecular de Nucleófilos a Alquinos: Síntesis de Heterociclos

Debido a la importancia de la química heterocíclica tanto para la química orgánica como para la química médica, las reacciones de ciclación electrofílica catalizadas por metales de transición se han convertido en una herramienta muy interesante para la síntesis de heterociclos. Debido a que en esta memoria se presentarán diferentes resultados obtenidos mediante este tipo de ciclaciones, a continuación se llevará a cabo una revisión de algunos ejemplos recogidos en la bibliografía para la síntesis de heterociclos a través de estrategias basadas en la ciclación carbofílica de alquinos con nucleófilos heteroatómicos.¹¹

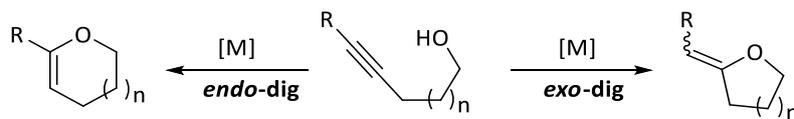
Los ejemplos se han dividido en dos grupos principales: nucleófilos con hibridación sp^3 (alcoholes y aminas) y nucleófilos con hibridación sp^2 , especialmente *orto*-alquinilbenzaldehídos y *orto*-alquinilbenzaldiminas, ya que son los sustratos empleados en la mayor parte del trabajo contenido en esta memoria.

A.3.1 Nucleófilos con hibridación sp^3

A.3.1.1 Alcoholes: ejemplos seleccionados

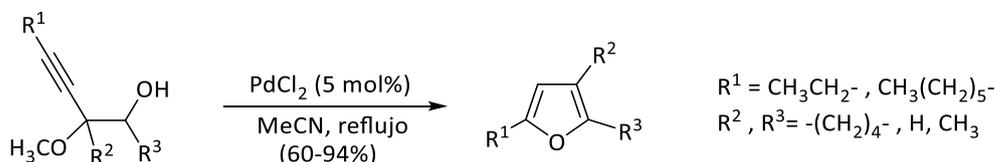
La adición intramolecular de grupos hidroxilo a alquinos activados constituye una estrategia sintética importante para la obtención de heterociclos oxigenados (**Esquema A.4**). Estos procesos se caracterizan por poseer una alta eficiencia, una elevada economía atómica y por desarrollarse en condiciones de reacción suaves.

¹¹ a) G. Zeni, R. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. b) M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174. c) S. F. Kirsh, *Synthesis*, **2008**, 3183. d) B. Godoi, R. F. Schumacher, G. Zeni, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937. e) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028. f) C. J. V. Halliday, J. M. Lynam, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 12611.



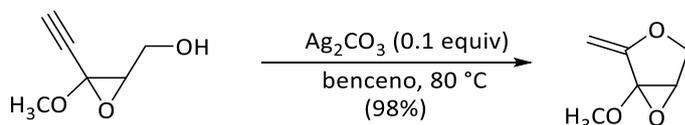
Esquema A.4 Cicloisomerización de alquinoles.

Las reacciones de hidroalcoxilación de alquinos tienen su origen en la reacción de hidratación de alquinos.¹² En este contexto, a principios del siglo XX el Prof. Nieuwland descubre que las sales de mercurio(II) son capaces de catalizar la reacción de adición de nucleófilos oxigenados a alquinos,¹³ y desde entonces se han desarrollado numerosos estudios con catalizadores cada vez más eficientes para esta sencilla reacción. Por ejemplo, en 1983 el Prof. Utimoto publicó la síntesis de furanos a través de una hidroalcoxilación 5-*endo-dig* de 3-alquino-1-oles catalizada por cloruro de paladio(II), en un proceso que incluye la eliminación de metanol (**Esquema A.5**):¹⁴



Esquema A.5 Síntesis de furanos de Utimoto.

El grupo del Prof. Pale también desarrolló una reacción de ciclación de 3-alcoxipent-4-in-1-oles, catalizada por carbonato de plata, para la síntesis de 2-metileno oxolanos (**Esquema A.6**):¹⁵



Esquema A.6 Cicloisomerización catalizada por plata(I).

Por otro lado, la primera hidroalcoxilación intramolecular catalizada por oro(III) fue publicada por Utimoto en 1991.¹⁶ Poco después, el Prof. Teles demostró que los

¹² Primer ejemplo de hidratación de alquinos: a) M. Kucherov, *Chem. Ber.* **1881**, *14*, 1540. Revisión sobre la hidratación de alquinos: b) L. Hintermann, A. Labonne, *Synthesis*, **2007**, 1121.

¹³ J. S. Reichert, J. H. Bayley, J. A. Nieuwland. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 1552.

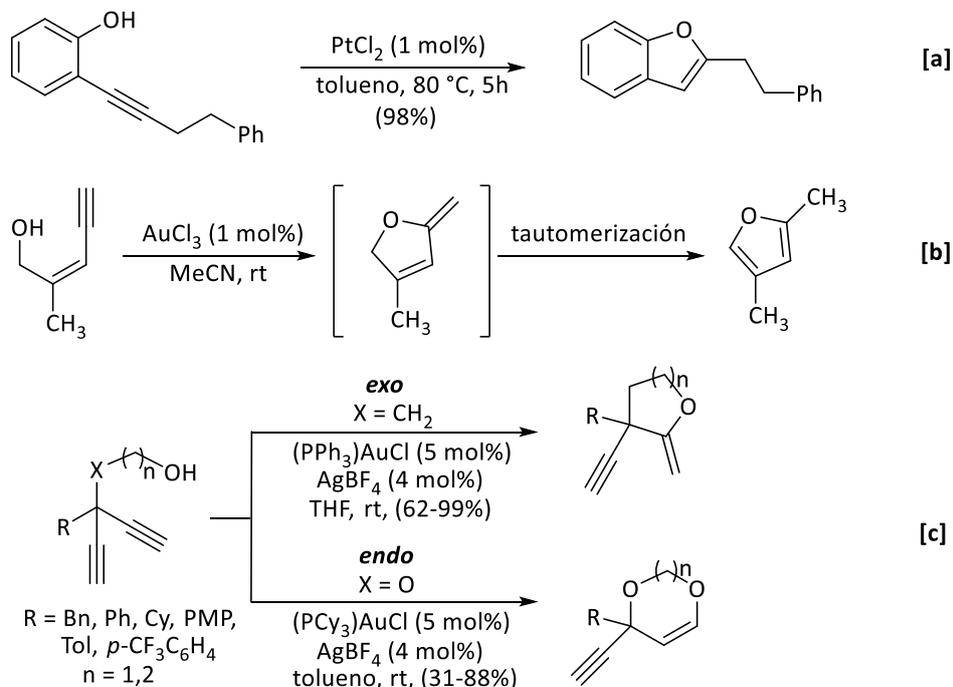
¹⁴ K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845.

¹⁵ a) J. Chucho, P. Pale, *Tetrahedron Let.* **1987**, *51*, 6447. b) J. Chucho, P. Pale, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019.

¹⁶ a) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729. b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 213.

complejos de oro(I) catiónicos también tenían la capacidad de catalizar la adición de alcoholes a alquinos.¹⁷

A partir de estos primeros resultados, se ha continuado estudiando ampliamente este tipo de reacciones de hidroalcoxilación. A continuación se muestran algunos ejemplos (**Esquema A.7**):



Esquema A.7 Ejemplos de hidroalcoxilaciones.

En la **ecuación [a]** del esquema anterior se muestra una reacción de hidroalcoxilación 5-*endo* intramolecular de *orto*-alquiniifenoles catalizada por cloruro de platino(II), que da lugar a derivados de benzofurano.¹⁸ Por otro lado, el grupo del Prof. Hashmi ha demostrado que los (*Z*)-pent-2-en-4-inoles pueden ciclar dando lugar a furanos, en una reacción catalizada por Au(III).¹⁹ En primer lugar se produce una cicloisomerización 5-*exo* del enol inicial. Posteriormente, una tautomerización del enoeter exocíclico formado, da lugar al furano termodinámicamente más estable (**Esquema A.7, ecuación [b]**). En la última ecuación (**Esquema A.7, ecuación [c]**),²⁰ se muestra un ejemplo en el que la competencia *endo/exo* se controla mediante el diseño

¹⁷ J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

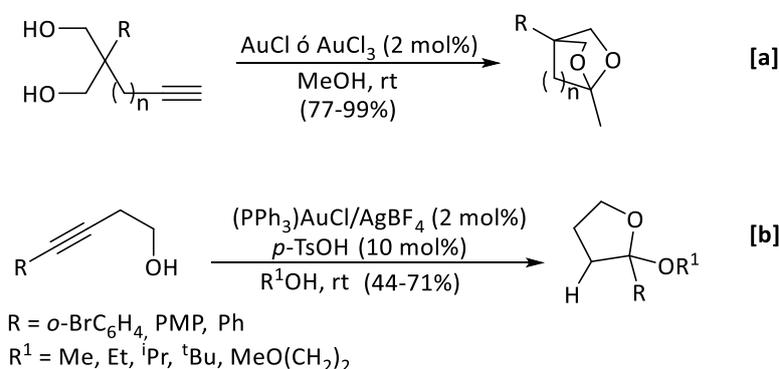
¹⁸ A. Fürstner, P. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.

¹⁹ A. S. K. Hashmi, L. Schwartz, J.-H. Choi, T. M. Frost. *Angew Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285.

²⁰ a) K. Wilkens, M. Uhlemann, C. Czekelius, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13323. b) R. Rüttinger, J. Leutzow, M. Wilsdorf, K. Wilkens, C. Czekelius, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 224.

del sustrato y el control de las condiciones de reacción. Los autores proponen que la sustitución del diinol de partida es clave en la selectividad. El isómero *endo* se obtiene exclusivamente cuando un grupo alcoxi ocupa esta posición, mientras que la sustituyentes alifáticos dan lugar al isómero *exo*. Los autores explican este comportamiento basándose en una coordinación *endo* favorable entre el oxígeno de la posición 3 y el catalizador.

Por otro lado, existen reacciones en las que primero se produce una hidroalcoxilación que da lugar a un enol éter que evoluciona posteriormente en procesos en cascada. Estos procesos son sintéticamente interesantes ya que permiten acceder a estructuras heterocíclicas complejas partiendo de reactivos muy simples. Por ejemplo, Michelet y Genet desarrollaron una doble hidroalcoxilación intramolecular de alquínil dioles que dio lugar a acetales bicíclicos con buenos rendimientos y en condiciones de reacción suaves (**Esquema A.8, ecuación [a]**).²¹ En este caso, el enol éter formado sufre una segunda hidroalcoxilación intramolecular dando lugar al derivado acetálico final. Esta segunda adición no tiene por qué producirse siempre de forma intramolecular, sino que el segundo grupo hidroxilo puede adicionarse de forma intermolecular. De hecho, en el grupo del Prof. Krause se desarrolló una nueva síntesis de acetales partiendo de alquinoles en presencia de un alcohol externo (**Esquema A.8, ecuación [b]**).²² En este trabajo los autores proponen que el complejo catiónico de oro(I) es el catalizador de la reacción inicial de hidroalcoxilación, mientras que la adición del alcohol externo al intermedio enol éter es catalizada por un ácido de Brønsted.



Esquema A.8 Algunos procesos en cascada.

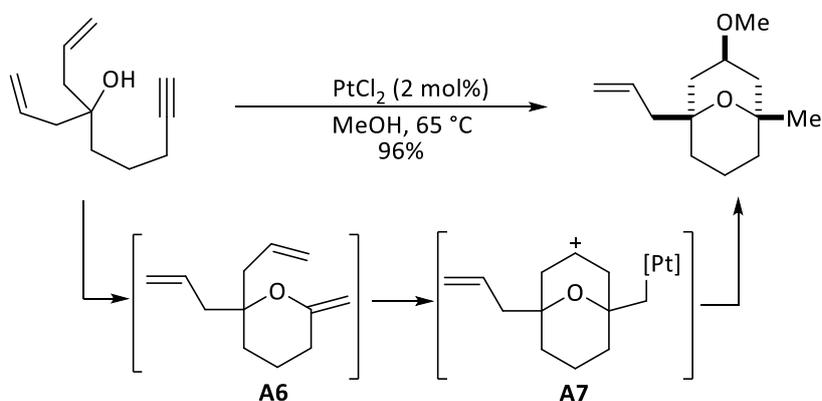
En el contexto de las reacciones en cascada, nuestro grupo de investigación desarrolló una hidroalcoxilación intramolecular seguida de una ciclación de tipo Prins que dio lugar a interesantes estructuras bicíclicas (**Esquema A.9**).²³ La reacción comienza

²¹ S. Antoniotti, E. Genin, V. Michelet, J-P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976.

²² V. Belting, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489.

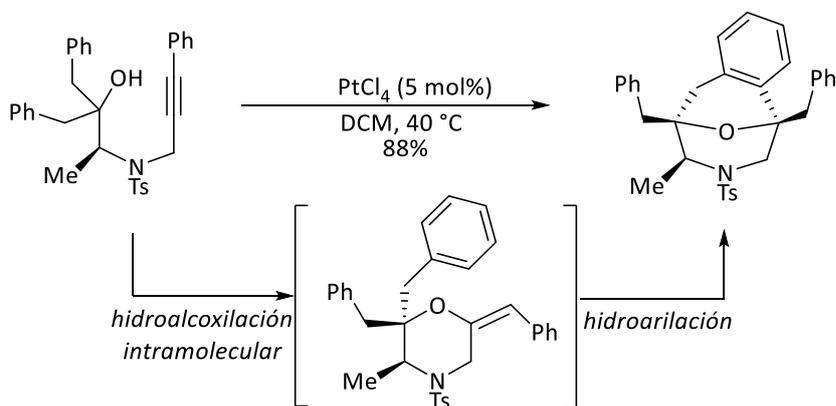
²³ J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091.

con una hidroalcoxilación del alcohol terciario inicial que da lugar a un enol éter exocíclico **A6**, en presencia de catalizadores de oro o platino. Posteriormente, en presencia del catalizador se forma la especie catiónica **A7**, que es atrapada por el alcohol externo (metanol en este caso). Una última etapa de protodesmetalación explica la formación del producto final.



Esquema A.9 Hidroalcoxilación y ciclación de Prins.

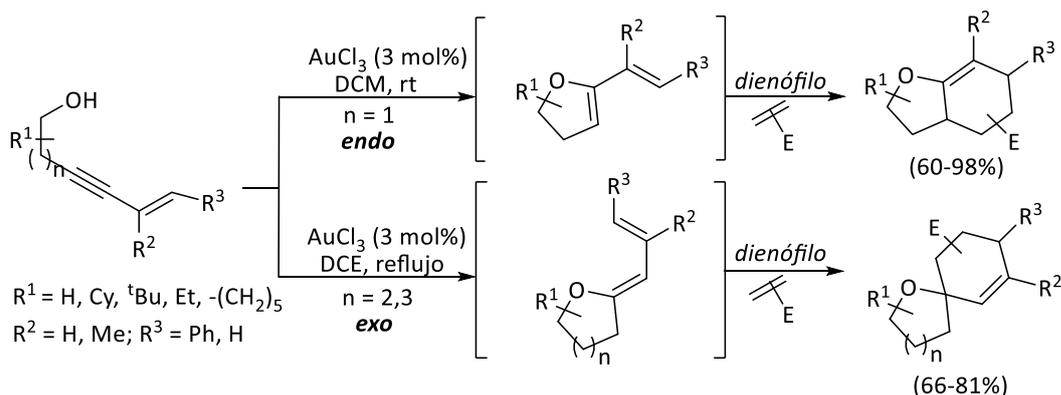
Por otro lado, en nuestro grupo de investigación también se ha llevado a cabo un proceso de hidroalcoxilación/hidroarilación. Al igual que en la reacción anterior, primero tiene lugar la formación del enol éter exocíclico que posteriormente evoluciona a través de una hidroarilación formal del enlace carbono-carbono del enol éter. Empleando esta metodología es posible acceder a heterociclos benzofusionados de 8 eslabones, partiendo de derivados de alquínol que contengan un grupo arilo en la posición adecuada (**Esquema A.10**).²⁴



Esquema A.10 Reacción de hidroalcoxilación/hidroarilación.

²⁴ J. Barluenga, A. Fernández, A. Satrustegui, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4153.

Los enol éteres que resultan de la cicloisomerización de alquinoles también pueden ser utilizados como sustratos en posteriores reacciones de cicloadición [4+2]. En este contexto, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una reacción en cascada que consiste en una cicloisomerización y posterior cicloadición Diels-Alder, catalizada por oro. Así, a partir de diferentes eninoles se puede acceder fácilmente a compuestos heterocíclicos que provienen de la reacción Diels-Alder entre el dieno rico que deriva de la cicloisomerización y un dienófilo apropiado (**Esquema A.11**).²⁵



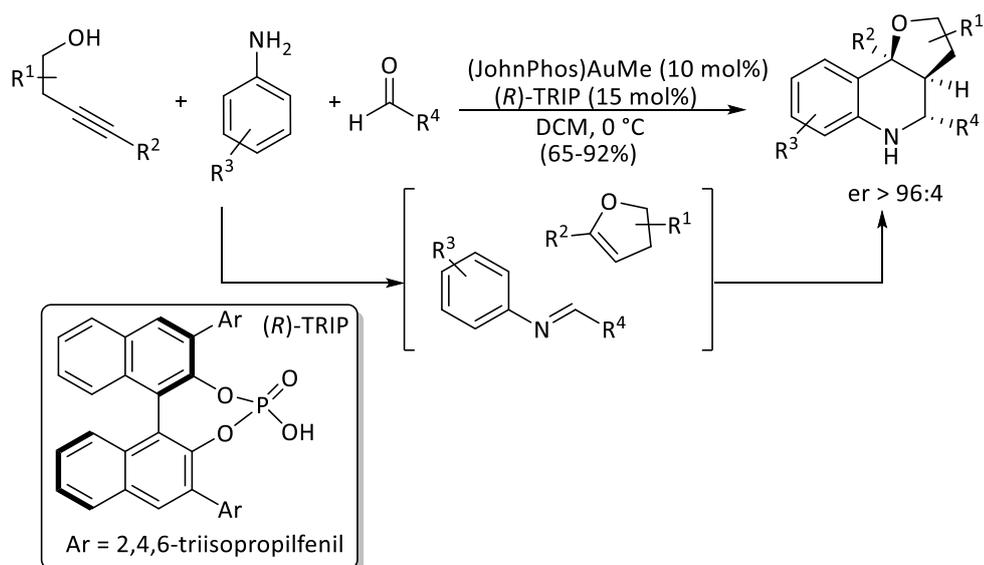
Esquema A.11 Reacción de hidroalcoxilación/cicloadición Diels-Alder.

Tal y como se observa en el **Esquema A.11**, cuando se emplean alcoholes homopropargílicos, tiene lugar la formación del enol éter endocíclico que da lugar a compuestos heterocíclicos fusionados, mientras que la utilización de alquinoles de cadena más larga favorece la formación del enol éter exocíclico que, tras la posterior cicloadición, forma los derivados espirocíclicos.

Además de este tipo de reacciones, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una síntesis enantioselectiva y multicomponente entre derivados de butinolos, aldehídos y anilinas en presencia de un complejo de oro(I) y el ácido fosfórico quiral (*R*)-TRIP (**Esquema A.12**).²⁶ En este caso, la reacción tiene lugar entre el intermedio enol éter endocíclico y la arilimina formada *in situ*. Así, el ácido quiral promueve la cicloadición formal [4+2] asimétrica (reacción de Povarov) entre estos dos intermedios, para obtener derivados de hexahidrofuro[3,2,c]quinolinas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.

²⁵ J. Barluenga, J. Calleja, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7110.

²⁶ J. Calleja, A. B. González-Pérez, A. R. de Lera, R. Álvarez, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 996.



Esquema A.12 Reacción de hidroalcoxilación/Povarov enantioselectiva.

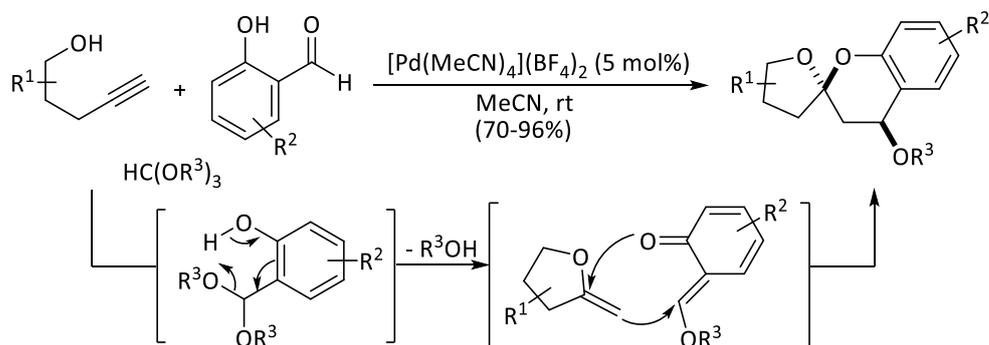
En el contexto de las reacciones multicomponente, en nuestro grupo de investigación también se ha descrito una nueva metodología para la síntesis de espiroacetales funcionalizados a partir de aldehídos que poseen un grupo hidroxilo en la posición adecuada (**Esquema A.13, ecuación [A]**).²⁷ En este trabajo se describe la reacción catalizada por un complejo catiónico de paladio(II) entre derivados de pentinoles, salicilaldehídos y ortoésteres. La condensación del salicilaldehído con el ortoéster da lugar a un acetal, que evoluciona a un intermedio heterodieno (mediante pérdida del correspondiente alcohol). Posteriormente tiene lugar una reacción de cicloadición formal [4+2] entre dicho dieno y el enol éter generado *in situ*, dando lugar a productos espiroacetálicos con buenos rendimientos y como un único diastereoisómero.

Basándose en esta estrategia (aunque con algunos cambios en el sistema catalítico), años más tarde nuestro grupo de investigación fue capaz de construir el esqueleto central del (-)-ácido Berkélico, logrando su síntesis total en 14 etapas (**Esquema A.13, ecuación [B]**).²⁸

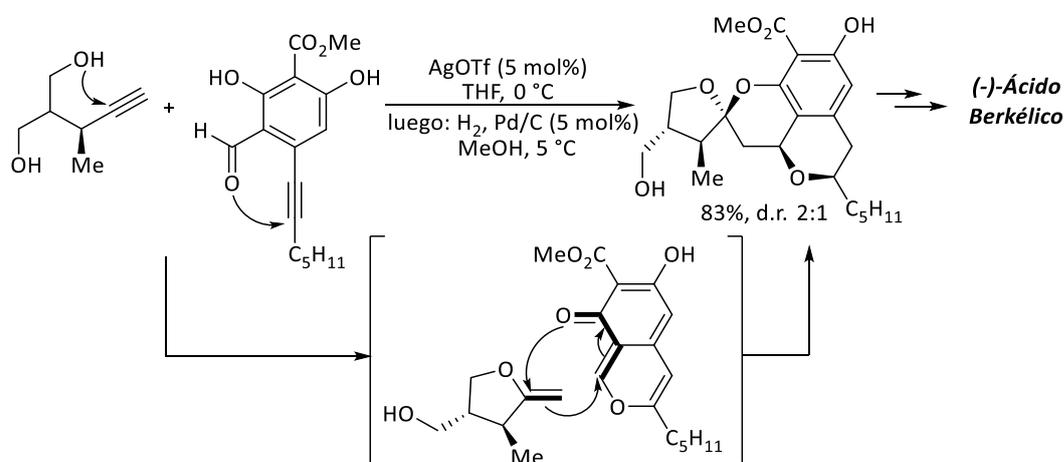
²⁷ J Barluenga, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1644.

²⁸ F. J. Fañanás, A. Mendoza, T. Arto, B. Temelli, F. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4930.

[a]



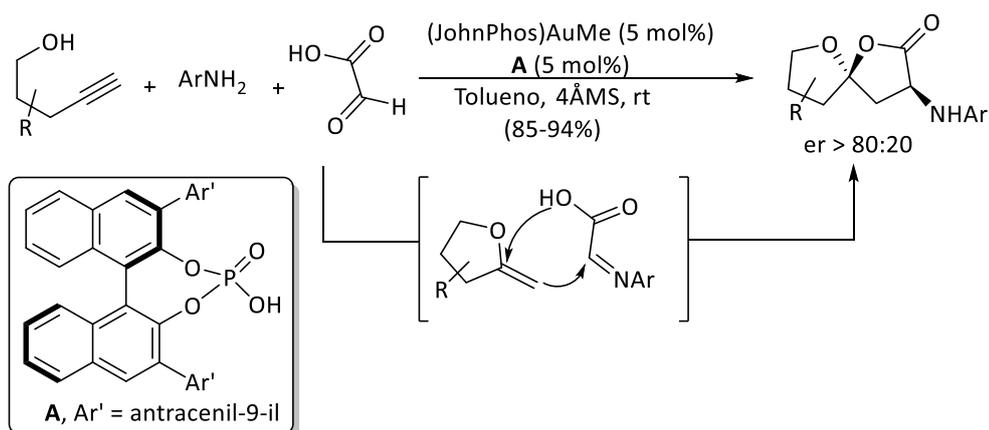
[b]



Esquema A.13 Síntesis de espiroacetales a través de una reacción multicomponente y aplicación en síntesis total.

Por otro lado, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una síntesis asimétrica de espiroacetales utilizando ácido glioxílico en lugar de aldehídos (**Esquema A.14**).²⁹ Así, la reacción entre derivados de 4-pentin-1-ol, anilinas y ácido glioxílico, en presencia de una combinación de (JohnPhos)AuMe y un ácido fosfórico derivado del (*R*)-BINOL (**A**) como catalizadores, dio lugar a una familia de derivados de dioxaspiro[4.4]nonano con elevados rendimientos y excesos enantioméricos. La reacción tiene lugar a través de una cicloadición formal [3+2] entre el correspondiente enol éter exocíclico y la imina, ambos formados *in situ*.

²⁹ L. Cala, A. Mendoza, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2715.



Esquema A.14 Síntesis asimétrica de espiroacetales.

A.3.1.2 Aminas: ejemplos seleccionados

Los heterociclos nitrogenados son estructuras presentes en innumerables productos naturales y compuestos con actividad biológica.³⁰ Por ello, la creación de nuevos enlaces carbono-nitrógeno constituye un reto en la química orgánica. En particular, una metodología interesante es la hidroaminación de alquinos para formar iminas o enaminas, dependiendo de la sustitución del material de partida. En este contexto, a continuación se muestra una revisión de los ejemplos más significativos de reacciones de ciclación electrofílica de alquinos promovida por ácidos carboxílicos, empleando un nucleófilo nitrogenado,³¹ más concretamente, una amina.

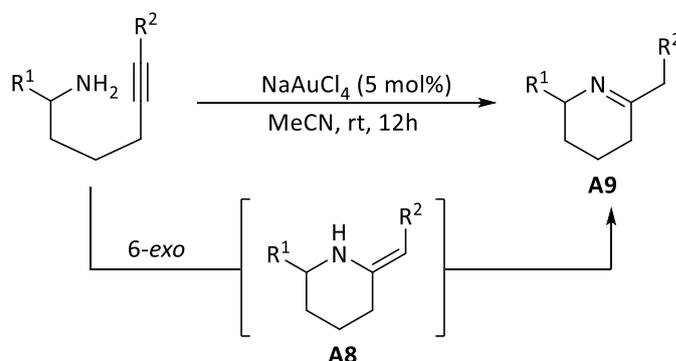
En 1987, el Prof. Utimoto desarrolló la primera reacción de hidroaminación intramolecular de alquinos catalizada por una sal de oro (**Esquema A.15**).³² Se trata de una reacción catalizada por tetracloroaurato de sodio, que conduce a un intermedio de tipo enamina exocíclica **A8**, que en el medio de reacción evoluciona al tautómero más estable **A9**. En este contexto, tras esta reacción se han sucedido muchas en las que se demostró la capacidad de diferentes catalizadores para promover este tipo de

³⁰ a) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell, Oxford, **2000**, 589. b) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278. c) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873. d) T. Kawasaki, K. Higuchi, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 76. e) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875.

³¹ a) R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555. b) K. C. Hultzs, M. Yus, F. Foubelo, M. Tad, T. E. Müller, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795. c) W. Debrouwer, T. S. A. Heugebaert, B. I. Roman, C. V. Stevens, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2975.

³² a) Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles*, **1987**, *25*, 297. b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis*, **1991**, 975.

transformaciones. Por ejemplo, destacan los derivados de oro(I ó III),³³ paladio(II),³⁴ cobre(I),³⁵ rodio(I) e iridio(I),³⁶ y plata(I)³⁷.



Esquema A.15 Reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por una sal de oro(III).

Esta estrategia ha sido muy utilizada en la síntesis de heterociclos como pirazoles, pirroles, indoles o isoquinolinas (**Esquema A.16, ecuación [a]**).^{38a} Además, como se muestra en el siguiente esquema, no sólo se utilizan aminas como nucleófilos, sino que otros grupos funcionales como las amidas también son susceptibles de participar en procesos de cicloisomerización (**Esquema A.16, ecuación [b]**).^{38b}

³³ a) D. M. Barber, H. Sanganee, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4379. b) K. Hirano, Y. Inaba, N. Takahashi, M. Shimano, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1212. c) G. Cera, S. Piscitelli, M. Chiarucci, G. Fabrizi, A. Goggiani, R. S. Ramón, S. P. Nolan, M. Bandini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9891. d) A. K. Mourad, J. Leutzow, C. Czekelius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11149.

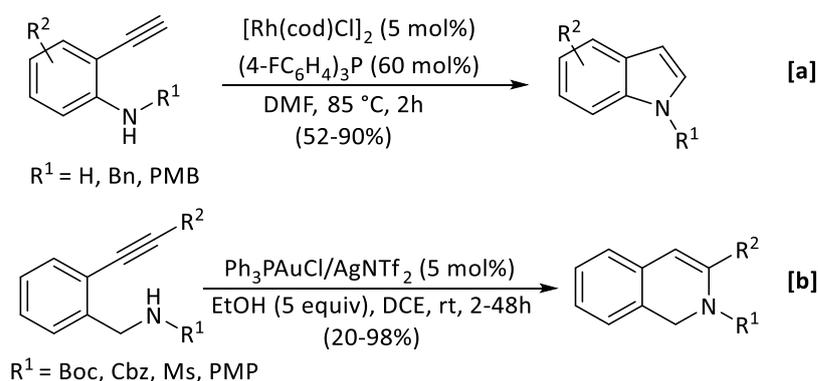
³⁴ a) R. Q. Su, T. E. Müller, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6027. b) L. M. Lutete, I. Kadota, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1622.

³⁵ a) J. Penzien, C. Haessner, A. Jentys, H. Köhler, T. E. Müller, J. A. Lercher, *J. Catal.* **2004**, 221, 302. b) H.-F. Wang, T. Yang, F.-F. Xu, D. J. Dixon, *Chem. Commun.*, **2009**, 3916.

³⁶ a) C. Hua, K. Q. Vuong, M. Bhadhade, B. A. Messerle, *Organometallics*, **2012**, 31, 1790. b) L. D. Field, B. A. Messerle, K. Q. Vuong, P. Turner, T. Failes, *Organometallics*, **2007**, 26, 2058.

³⁷ V. B. R. Iska, V. Verdolino, O. W., P. Helquist, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1325.

³⁸ a) B. M. Trost, A. McClory, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2074. b) T. Enomoto, A.-L. Girard, Y. Yasui, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9158.



Esquema A.16 Síntesis de diferentes heterociclos a través de reacciones de hidroaminación intramolecular.

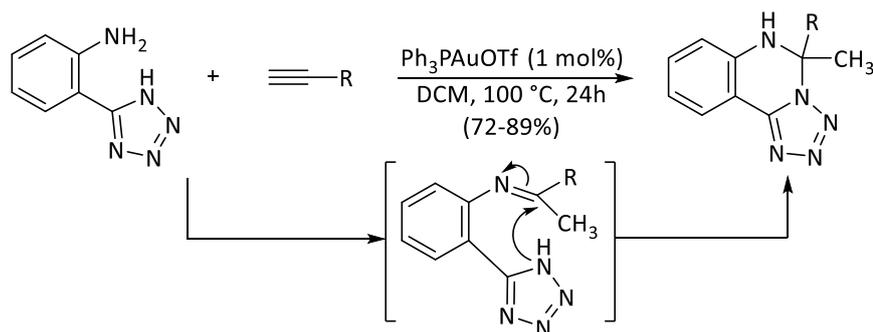
Tal y como se ha comentado anteriormente, la hidroaminación intramolecular de alquinos genera enaminas o iminas cíclicas dependiendo de la sustitución del sustrato de partida. Estos intermedios pueden sufrir una segunda activación catalítica y participar en procesos en cascada.³⁹ A continuación se mostrarán algunos ejemplos de este tipo de procesos.

Una de las reacciones típicas es la doble hidroaminación: la doble adición de nucleófilos nitrogenados a alquinos catalizada por metales de transición, que juega un papel muy importante en la síntesis de compuestos de estructura compleja.⁴⁰ En este contexto, el grupo del Prof. Patil desarrolló una reacción de doble hidroaminación de alquinos terminales utilizando anilinas sustituidas con tetrazoles como nucleófilos para la formación de nuevas tetrazoloquinazolinas fusionadas (**Esquema A.17**).⁴¹

³⁹ N. T. Patil, V. Singh, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 419.

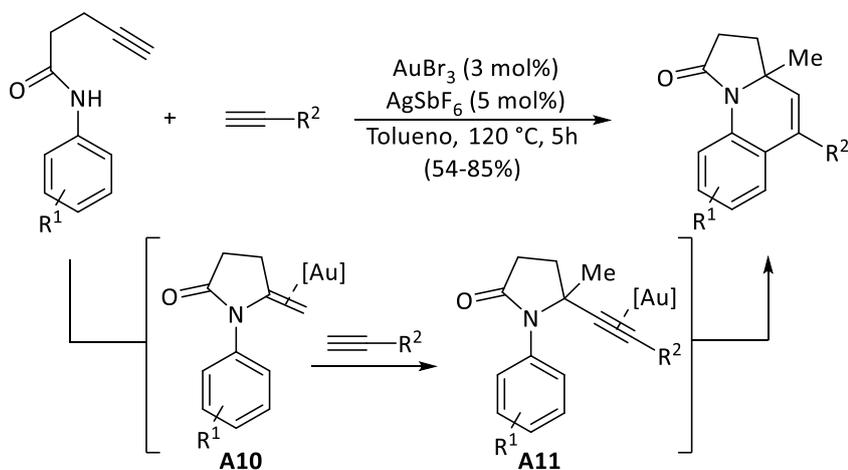
⁴⁰ N. T. Patil, P. G. V. V. Lackshmi, B. Sridhar, S. Patra, M. P. Bhadra, C. R. Patra, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1790.

⁴¹ P. G. V. V. Lackshmi, N. T. Patil, *Asian J. Chem.* **2014**, 26, 2971.



Esquema A.17 Síntesis de tetrazoloquinazolinas a través de una doble hidroaminación de alquinos.

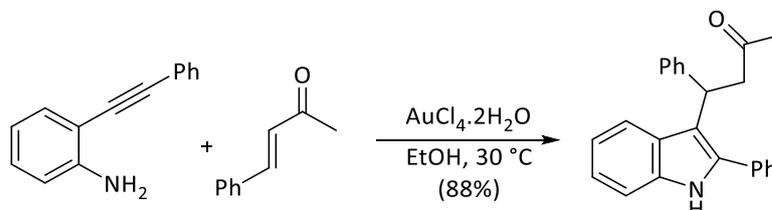
También se han empleado estrategias que consisten en un proceso de hidroaminación/alquilación/hidroarilación, a través de las que se puede acceder a interesantes y complejas estructuras partiendo de compuestos muy sencillos.⁴² Por ejemplo, en el grupo de investigación del Prof. Liu se ha desarrollado un método de síntesis en cascada de pirrolo[1,2-*a*]quinolin-1-(2*H*)-onas catalizado por AuBr₃/AgSbF₆, con buenos rendimientos y excelentes regio- y quimioselectividades (**Esquema A.18**).^{42b} En primer lugar, ocurre un proceso de hidroaminación intramolecular del alquino formando la enamina **A10**, que experimenta una adición del alquino de forma intermolecular. Así, se forma la propargilamina **A11**, que finalmente sufre un proceso de hidroarilación intramolecular, obteniéndose así el producto final.



Esquema A.18 Síntesis de pirrolo[1,2-*a*]quinolin-1(2*H*)-onas a través de un proceso en cascada de hidroaminación/alquilación/hidroarilación.

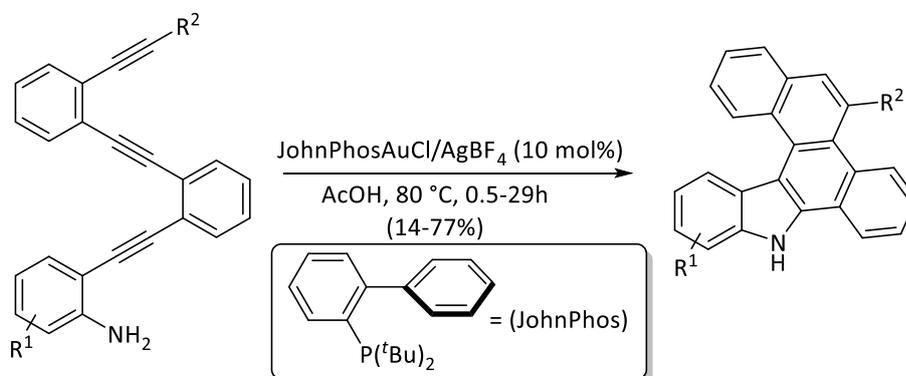
⁴² a) X-Y. Liu, C-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3805. b) Y. Zhou, E. Feng, G. Liu, D. Ye, J. Li, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7344.

Por otro lado, muchas de estas reacciones están orientadas a la síntesis de indoles.⁴³ Por ejemplo, en el **Esquema A.19** se muestra una reacción de hidroaminación/adición conjugada.^{43b} En primer lugar se produce la reacción de hidroaminación de las 2-alkinil-fenilaminas, y posteriormente se produce una adición 1,4 a la cetona α,β -insaturada. De esta forma, se puede acceder a indoles sustituidos en la posición 3, con buenos rendimientos.



Esquema A.19 Reacción de síntesis de indoles.

En este contexto, en el grupo del Prof. Ohno se ha desarrollado una nueva metodología que consiste en un proceso de hidroaminación/hidroarilación para la síntesis de indoles fusionados a través de un proceso tándem en el que tienen lugar diferentes etapas consecutivas de cicloisomerización.⁴⁴ Por ejemplo, en el **Esquema A.20** se muestra la síntesis de benzo[*a*]nafto[2,1-*c*]carbazoles.^{44b} Se trata de un proceso en cascada catalizado por oro(I), en el que tiene lugar una 5-*endo*-hidroaminación y 6-*endo*-hidroarilación de anilinas que poseen grupos polieninos. De esta forma, se pueden obtener productos de estructura compleja con elevados rendimientos.



Esquema A.20 Síntesis de derivados de carbazol.

⁴³ a) M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608. b) M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Aschi, G. Bianchi, F. Marinelli, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2265.

⁴⁴ a) K. Hirano, Y. Inaba, T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 368. b) K. Hirano, Y. Inaba, K. Takasu, S. Oishi, Y. Takemoto, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9068.

A.3.2 Nucleófilos con hibridación sp^2

En las secciones anteriores se han mostrado ejemplos de reacciones de hidroalcoxilación e hidroaminación en las que el nucleófilo (alcohol o amina) se adicionaba al alquino activado por un complejo metálico. Además, existen otras reacciones en las que el nucleófilo heteroatómico no posee un protón. Éste es el caso de los aldehídos e iminas. Ambos pueden actuar como nucleófilo atacando a un triple enlace activado, y generando así intermedios de tipo oxonio o iminio. Éstas son especies muy reactivas que pueden evolucionar posteriormente a través de cicloadiciones, adiciones nucleofílicas, ciclaciones o reagrupamientos (**Figura A.4**).

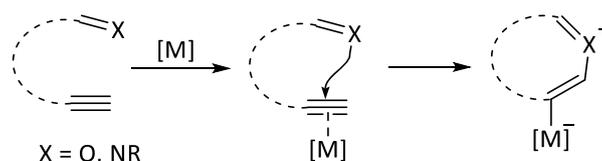


Figura A.4 Formación de los intermedios oxonio/iminio.

A continuación, en un primer apartado se comentarán algunos ejemplos destacados de ciclaciones de aldehídos y en un segundo apartado se comentarán en mayor detalle reacciones en las que las iminas participan como nucleófilo, ya que la mayor parte de los resultados de esta tesis están relacionados con este tipo de reacciones.

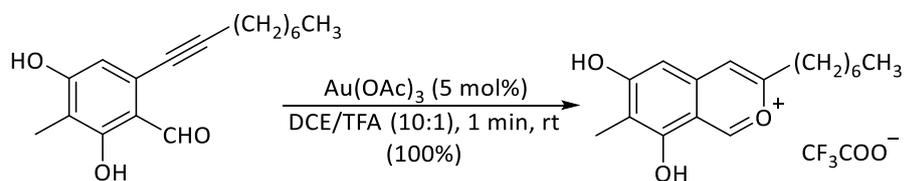
A.3.2.1 Cicloisomerización de alquinilbenzaldehídos

La ciclación electrofílica de *o*-alquinilbenzaldehídos da lugar a intermedios de tipo isocromenilio. La preparación de sales de pirilio y de isocromenilio, así como su utilidad sintética en química orgánica, han sido ampliamente estudiadas.⁴⁵ En este contexto, una de las rutas más eficientes para la síntesis de derivados de isocromenilio es a través de reacciones de cicloisomerización de *orto*-alquinilbenzaldehídos. Aunque esta transformación puede ser promovida por diferentes reactivos electrofílicos,⁴⁶ cabe destacar el uso de metales de transición como catalizadores de estos procesos. Por

⁴⁵ a) K. Dimroth, K. H. Wolf, in *Newer Methods of Preparative Chemistry* (Ed: W. Foerst), Academic Press, New York, **1964**, 3, 357. b) A. T. Balaban, A. Dinculescu, G. N. Dorofeenko, G. W. Fischer, A. V. Koblik, V. V. Mezheristkii, W. Schroth, *Pyrylium Salts: Syntheses, Reactions and Physical Properties*, Academic Press, New York, **1982**. c) J. Santamaría, C. Valdés, *Six-Membered Rings with One Oxygen: Pyrylium Ion, Related Systems and Benzo-derivatives*, J. Álvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga (Eds.), *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2011**, 18, 1631.

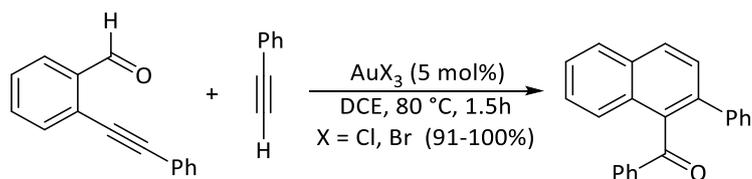
⁴⁶ Algunos ejemplos: a) J. D. Tovar, T. M. Swager, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6499. b) J. Barluenga, H. Vázquez-Villa, A. Ballesteros, J. M. González, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9028.

ejemplo, en el grupo del Prof. Porco Jr. se desarrolló la transformación de *orto*-alquinilbenzaldeídos en las correspondientes sales de isocromenilio, en presencia de un catalizador de oro(III) y ácido trifluoroacético (**Esquema A.21**).⁴⁷



Esquema A.21 Síntesis de derivados de isocromenilio.

Estas sales de isocromenilio son especies muy reactivas que a menudo participan en procesos de cicloadición. Entre otros compuestos, son típicas las reacciones entre *o*-alquinilbenzaldeídos y alquinos. En este sentido, el grupo del Prof. Yamamoto ha estudiado exhaustivamente los procesos de benzoanulación vía intermedios de tipo pirilio. Por ejemplo, en el **Esquema A.22** se muestra la síntesis de derivados de naftilcetonas a través de una reacción de cicloadición formal [4+2] catalizada por oro(III).⁴⁸

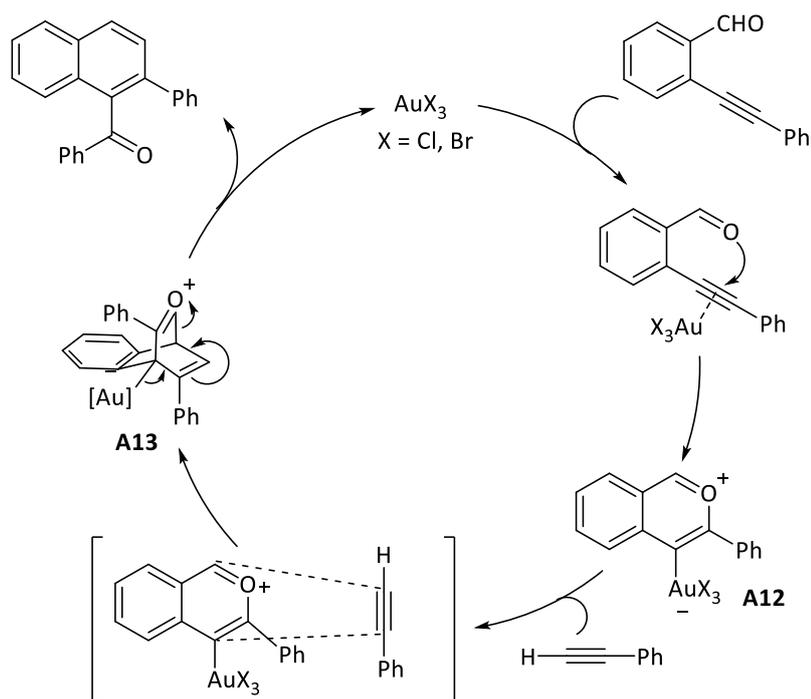


Esquema A.22 Reacción de benzoanulación catalizada por oro(III).

La selectividad de la reacción anterior depende de las propiedades electrónicas de los alquinos empleados. Como se puede ver en el **Esquema A.22**, cuando se trata de alquinos terminales como el fenilacetileno, se obtiene únicamente el producto derivado de 2-naftilcetona. El mecanismo propuesto por los autores se muestra en el **Esquema A.23**.

⁴⁷ J. Zhu, A. R. Germain, J. A. Porco Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1239.

⁴⁸ a) N. Asao, K. Takahashi, S. Lee, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650. b) N. Asao, T. Nogami, S. Lee, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10921.



Esquema A.23 Mecanismo de la reacción [4+2] catalizada por oro(III).

En primer lugar, el catalizador de oro(III) activa el triple enlace del *ortho*-alquinilbenzaldehído, favoreciendo el ataque nucleofílico del oxígeno del carbonilo. Así, se forma el intermedio de tipo isocromenilio **A12**. Posteriormente tiene lugar una reacción de cicloadición formal [4+2] entre el intermedio **A12** y el alquino,⁴⁹ formándose el intermedio de tipo oxonio **A13**. Finalmente se produce un reagrupamiento que da lugar al producto final, regenerándose la especie catalítica AuX_3 .

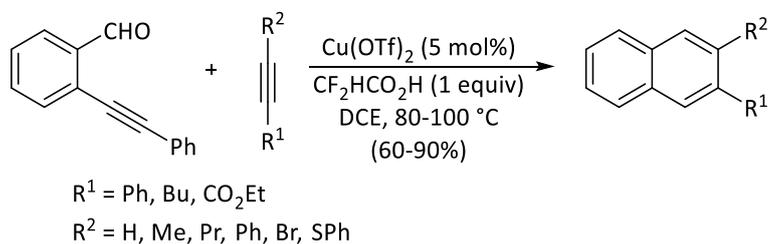
Además de reacciones como la anterior, en la que se forman derivados de naftaleno, se han desarrollado síntesis de otros compuestos heterocíclicos, como por ejemplo quinolinas o isoquinolinas, en los que se parte de 2-alquinilpiridinacetaldehídos.⁵⁰

También se ha estudiado el uso de otros catalizadores metálicos diferentes del oro en reacciones de benzoanulación entre *ortho*-alquinilbenzaldehídos y alquinos. Por ejemplo, cuando se utilizan complejos de cobre en presencia de ácidos de Brønsted, se forman derivados de naftaleno (**Esquema A.24**).^{48b} En concreto, cuando el 2-

⁴⁹ A pesar de que estas reacciones se explican habitualmente como reacciones [4+2], algunos autores sugieren la posibilidad de cicloadición [3+2]: a) B. F. Straub, *Chem. Commun.* **2004**, 1726. b) N. Kim, Y. Kim, W. Park, D. Sung, A. K. Gupta, C. H. Oh, *Org Lett.* **2005**, 7, 5289.

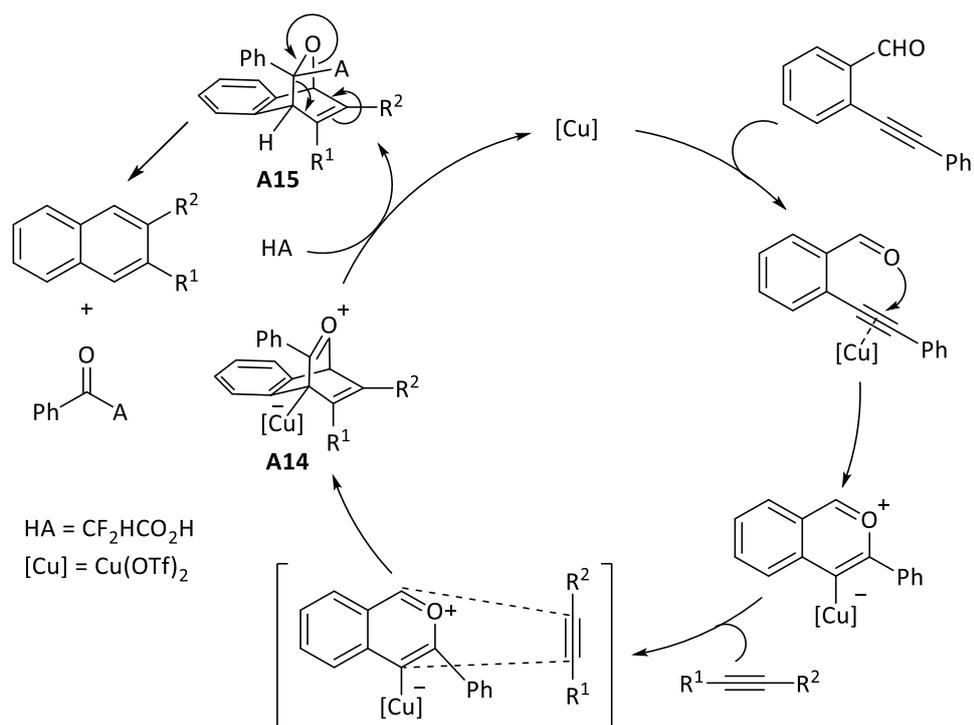
⁵⁰ B. Panda, J. Bhadra, T. K. Sarkar, *Synlett*, **2011**, 689.

alquinilbenzaldehído se trata con alquinos internos en presencia de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y un equivalente de ácido difluoroacético, se obtienen productos derivados de naftaleno.



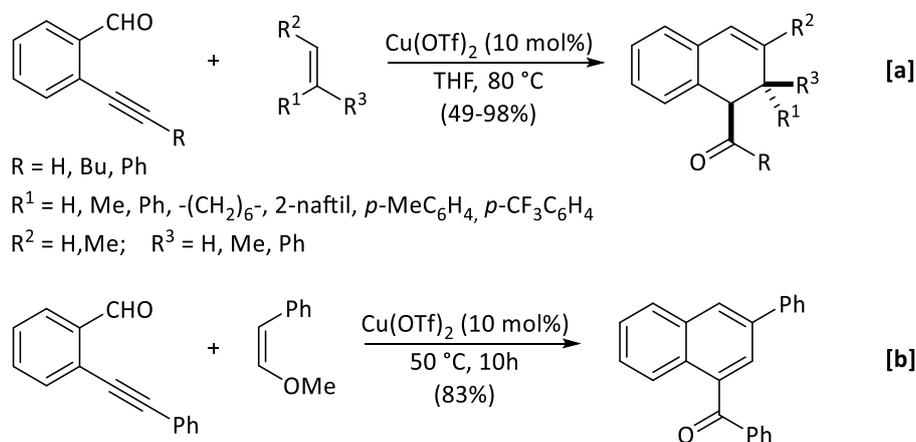
Esquema A.24 Reacción de síntesis de naftalenos catalizada por $\text{Cu}(\text{II})$.

El mecanismo que proponen los autores para la formación de los productos anteriores es similar al mostrado en el **Esquema A.23** para las reacciones catalizadas por oro. Sin embargo, el intermedio de tipo oxonio **A14**, análogo a **A13** en el **Esquema A.23**, evoluciona de forma diferente (**Esquema A.25**). En este caso, se produce una protodesmetalación en presencia del ácido difluoroacético, con un posterior ataque del anión carboxilato al carbonilo, formando el intermedio **A15**. Por último, una reacción retro-Diels-Alder explica la formación del derivado de naftaleno final.



Esquema A.25 Mecanismo de reacción de benzoanulación catalizada por $\text{Cu}(\text{II})$.

Por otro lado, además de alquinos, también otros compuestos insaturados como alquenos o enol éteres pueden participar en reacciones de benzoanulación de *orto*-alquinilbenzaldehídos, reaccionando mediante una cicloadición formal con los intermedios de tipo isocromenilio formados *in situ*.

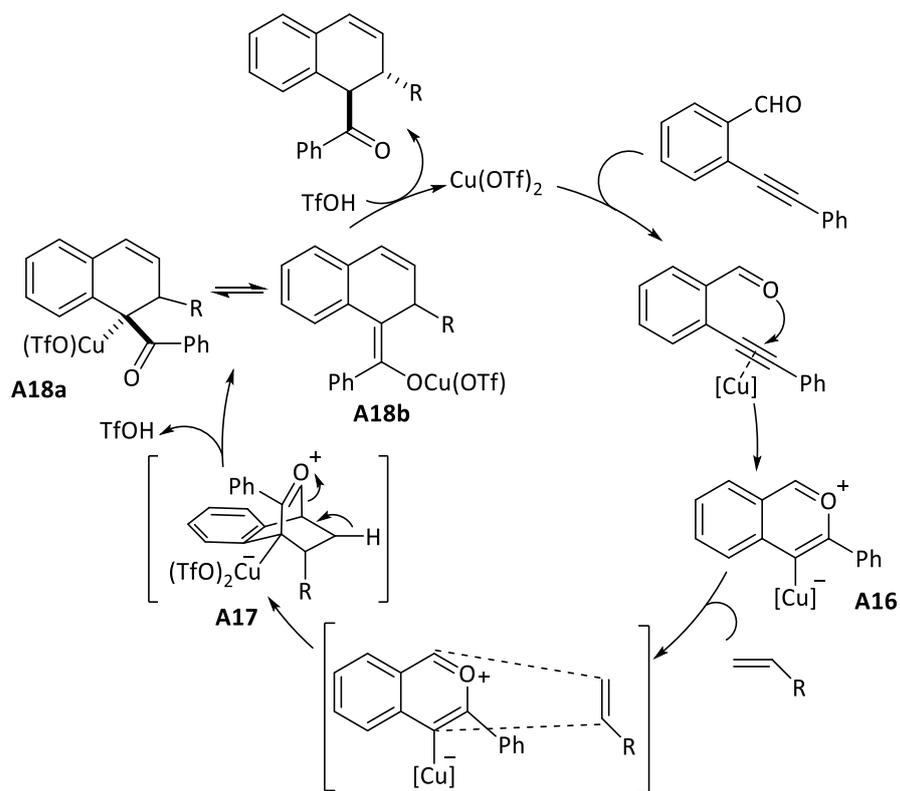


Esquema A.26 Reacciones de *o*-alquinilbenzaldehídos con alquenos.

Cuando los *orto*-alquinilbenzaldehídos reaccionan con alquenos en presencia de Cu(OTf)₂, se obtienen derivados de 1,2-dihidronaftalenos (**Esquema A.26, ecuación [a]**).⁵¹ En el caso particular en que se emplea como alqueno el β-metoxiestireno, se puede acceder fácilmente a fenil(3-fenilnaftalen-1-il)metanona (**Esquema A.26, ecuación [b]**).

El mecanismo propuesto para estas reacciones se muestra en el **Esquema A.27**. La catalizador de cobre activa el triple enlace del *orto*-alquinilbenzaldehído, favoreciendo así la formación del intermedio isocromenilio **A16**. A continuación tiene lugar una reacción de cicloadición [4+2] entre este intermedio y el alqueno, que da lugar al intermedio bicíclico **A17**, que rápidamente evoluciona tras un proceso de apertura de anillo, a la especie **A18a**, la cual está en equilibrio con el enolato de cobre **A18b**. Una posterior protonación del mismo debida al ácido tríflico presente en el medio de reacción, da lugar al producto final, regenerándose la especie catalítica. En el caso en que el sustituyente R sea un grupo metoxi, la eliminación de metanol y posterior aromatización explica la formación del derivado de naftaleno que se observa en la reacción del **Esquema A.26, ecuación [b]**.

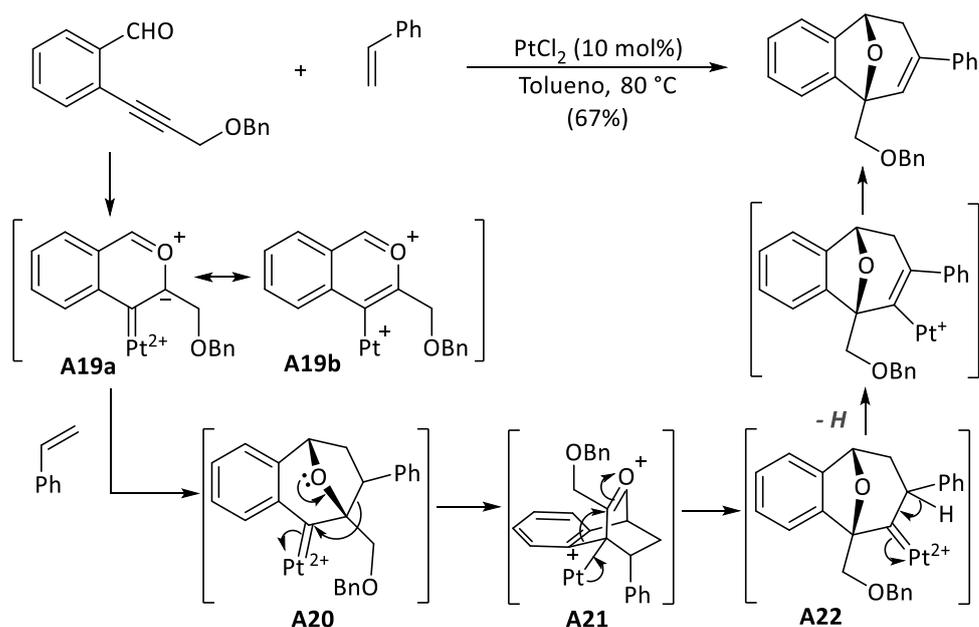
⁵¹ N. Asao, T. Kasahara, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3504.



Esquema A.27 Mecanismo de reacción.

También se ha estudiado este tipo de reacciones con otros metales como catalizadores. Por ejemplo, en 2010 el grupo del Prof. Chang Ho Oh estudió la síntesis de policiclos oxigenados a través de una reacción de cicloadición [3+2] catalizada por cloruro de platino (II) (**Esquema A.28**).⁵²

⁵² C. H. Oh, H. J. Yi, J. H. Lee, D. H. Lim, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3007.



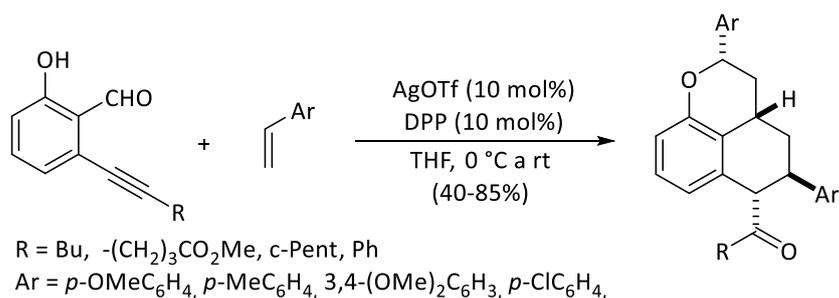
Esquema A.28 Reacción con alquenos catalizada por platino.

Para explicar la formación del producto del **Esquema A.28**, los autores proponen el siguiente mecanismo: en primer lugar, el dicloruro de platino activa el triple enlace favoreciendo el ataque del nucleófilo oxigenado. De esta forma se accede al intermedio isocromenilio de platino, que se puede representar mediante dos formas resonantes. Los autores sugieren que el intermedio **A19** experimenta una reacción de cicloadición formal [3+2] con el alqueno, dando lugar al intermedio **A20**. Este intermedio evoluciona a través de una migración 1,2 de alquilo⁵³ inducido por el par de electrones no enlazantes del oxígeno. Así se forma la especie **A21** que evoluciona a través de una migración de arilo para formar el carbeno de platino **A22**. Este intermedio sufre un proceso de eliminación y finalmente una protodesmetalación, dando lugar al producto final.

Posteriormente, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una reacción relacionada con la anterior en la que, utilizando un catalizador de plata, se accedió a derivados de benzo[de]cromenil cetonas a través de un proceso en cascada entre *orto*-alquinilsalicilaldehídos y alquenos (**Esquema A.29**).⁵⁴ Como alquenos se emplearon diferentes derivados de estireno. Además, dos unidades del alqueno se incorporaron a la molécula final.

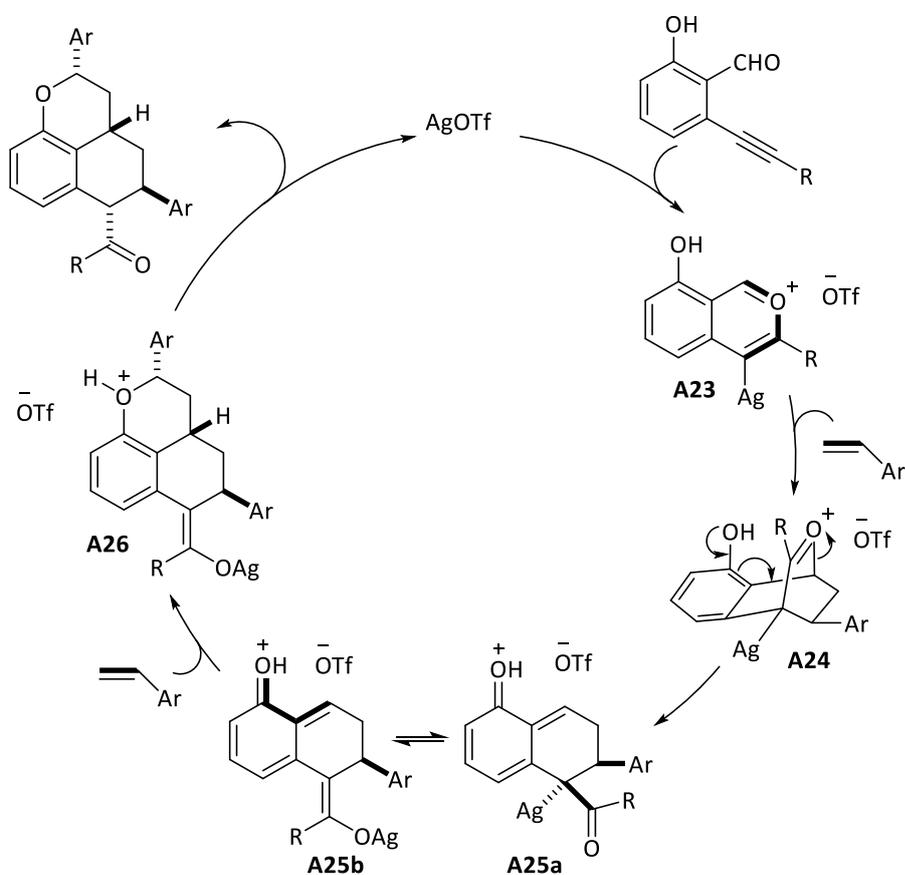
⁵³ Migración de alquilo propuesta anteriormente: H. Kusama, H. Funami, N. Iwasawa, *Synthesis*, **2007**, 13, 2014.

⁵⁴ T. Arto, P. Fernández, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 13405.



Esquema A.29 Reacción entre *orto*-alquinilsalicilaldehídos y estirenos.

Para explicar la formación de las benzo[*de*]cromenil cetonas que se muestran en el esquema anterior, se propone el siguiente mecanismo (**Esquema A.30**):

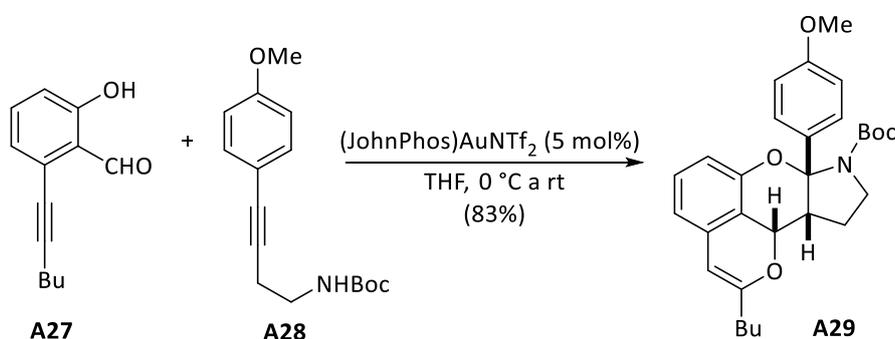


Esquema A.30 Mecanismo de reacción catalizada por AgOTf.

En primer lugar se produce una reacción de cicloisomerización típica del *orto*-alquinilsalicilaldehído en presencia de triflato de plata, para formar el intermedio isocromenilio **A23**. Como se ha explicado anteriormente, este intermedio es capaz de

reaccionar a través de una cicloadición formal [4+2] con un derivado de estireno, formando un nuevo intermedio **A24** que evoluciona a través de un proceso de apertura de anillo, dando lugar a la nueva especie **A25**. La cetona de este intermedio está en equilibrio con el correspondiente enolato de plata **A25b**. En este momento tiene lugar una segunda cicloadición formal [4+2] entre el heterodieno de **A25b** y un segundo equivalente de estireno, formándose así el intermedio tricíclico **A26**. Finalmente, tiene lugar un proceso de protodesmetalación a través del cual se regenera el catalizador de plata y se obtiene el producto final.

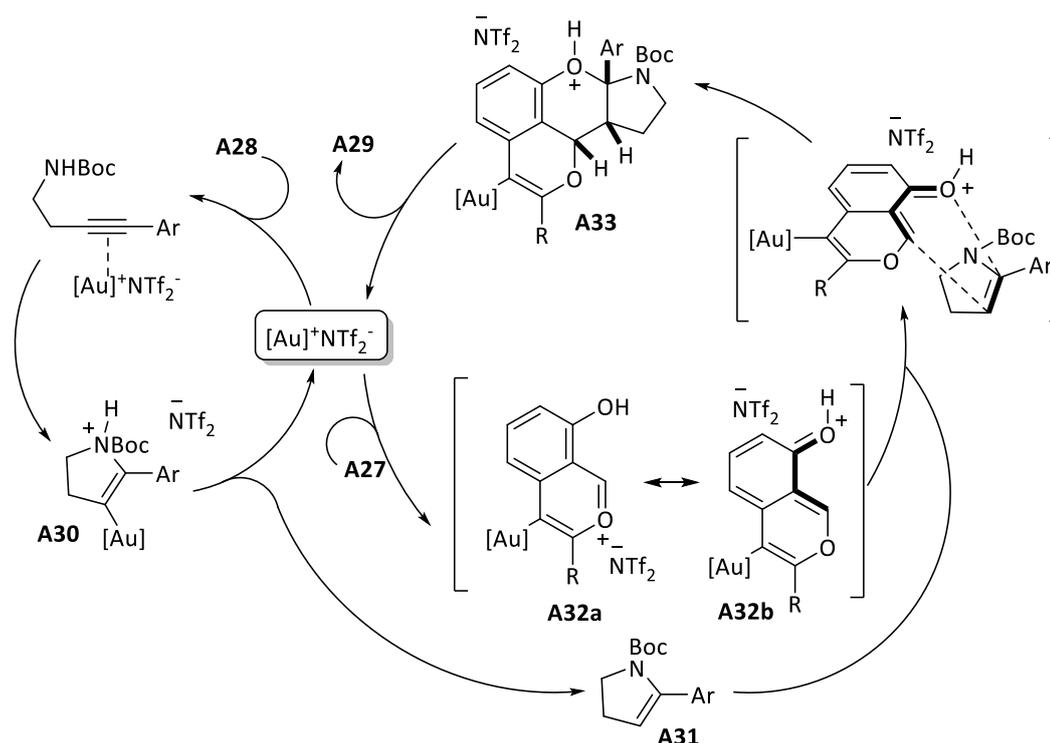
En el mismo año, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una reacción catalizada por oro entre *orto*-alquinilsalicilaldehídos y alquinaminas, para acceder a compuestos tetracíclicos con buenos rendimientos y elevada economía atómica (**Esquema A.31**).⁵⁵



Esquema A.31 Reacción de *orto*-alquinilsalicilaldehídos catalizada por oro.

El mecanismo de reacción se muestra en el **Esquema A.32**. En primer lugar, el complejo de oro activa el triple enlace de la alquinamina **A28**, favoreciendo la adición intramolecular del nitrógeno al alquino. De esta forma se obtiene el intermedio **A30**, que tras un proceso de protodesmetalación da lugar a la enamina cíclica **A31**, regenerándose así la especie catalítica de oro. Por otro lado, esta especie catalítica también es capaz de activar el alquino del *orto*-alquinilsalicilaldehído **A27**. Esta coordinación favorece la adición intramolecular del oxígeno del aldehído al alquino, formando la especie **A32**. Este intermedio se puede representar mediante dos formas resonantes: el intermedio isocromenilio **A32a** o la isocromanona **A32b**. A continuación tiene lugar una reacción de cicloadición formal [4+2] entre el heterodieno electrónicamente pobre que se observa en la forma resonante **A32b** y la enamina electrónicamente rica **A31** formada anteriormente. Esta reacción de cicloadición formal da lugar al intermedio **A33**, que tras un proceso de protodesmetalación genera los compuestos tetracíclicos **A29**, regenerándose así la especie catalítica.

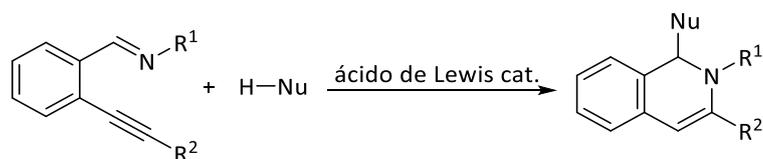
⁵⁵ T. Arto, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7218.



Esquema A.32 Mecanismo de la reacción catalizada por Au(I).

A.3.2.2 Cicloisomerización de alquinilbenzaldiminas

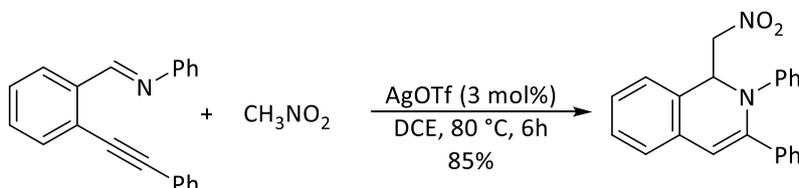
La ciclación electrofílica de *o*-alquinilbenzaldiminas da lugar a intermedios de tipo isoquinolinio. La preparación de estos derivados nitrogenados es de gran interés en química orgánica. En este contexto, una de las reacciones más típicas para acceder a este tipo de compuestos consiste en la cicloisomerización de *o*-alquinilbenzaldiminas catalizada por un ácido de Lewis, en presencia de un nucleófilo (**Esquema A.33**).⁵⁶



Esquema A.33 Adición de nucleófilos a *o*-alquinilbenzaldiminas.

⁵⁶ N. Asao, S. Yudha S., T. Nogami, Y. Yamamoto, *Heterocycles*, **2008**, 76, 471.

Entre las especies nucleofílicas más empleadas en este tipo de reacciones destacan los indoles,⁵⁷ fosfitos,⁵⁸ cetonas,⁵⁹ nitrometano,⁶⁰ alquinos,⁶⁰ o diazo compuestos.⁶¹ Por ejemplo, en 2005 el grupo del Prof. Yamamoto desarrolló una reacción nitro-Mannich en la que participan *orto*-alquinilbenzaldiminas y nitrometano como nucleófilo, catalizada por triflato de plata, en la que se accede a derivados de 1,2-dihidroisoquinolinas con elevados rendimientos (**Esquema A.34**).⁶⁰



Esquema A.34 Reacción de *o*-alquinilbenzaldiminas con nitrocompuestos.

Para explicar la formación del producto anterior, los autores proponen el mecanismo que se muestra en el esquema **Esquema A.35**. En primer lugar, el ácido π (AgOTf) se coordina al triple enlace, favoreciendo así el ataque del nitrógeno de la imina y formando el intermedio isoquinolinio **A34**. Posteriormente el nitrometano **A35** ataca a la sal de isoquinolinio y tras una etapa de protodesmetalación, se obtiene el producto final y se regenera la especie catalítica.

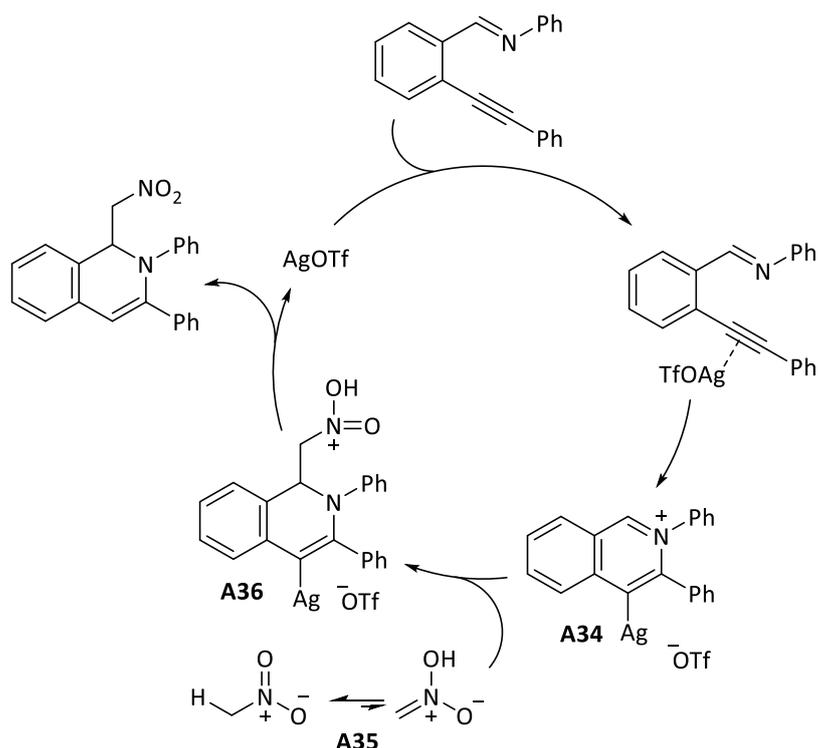
⁵⁷ a) J.-W. Zhang, Z. Xu, Q. Gu, X.-X. Shi, X.-B. Leng, S.-L. You, *Tetrahedron*, **68**, **2012**, 5263. b) X. Yu, J. Wu, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 238. c) H. Wang, X. Han, X. Lu, *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 2611.

⁵⁸ W. Sun, Q. Ding, X. Sun, R. Fan, J. Wu, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 690.

⁵⁹ Q. Ding, J. Wu, *Org. Lett.* **2007**, Vol. 9, No. 24, 4959.

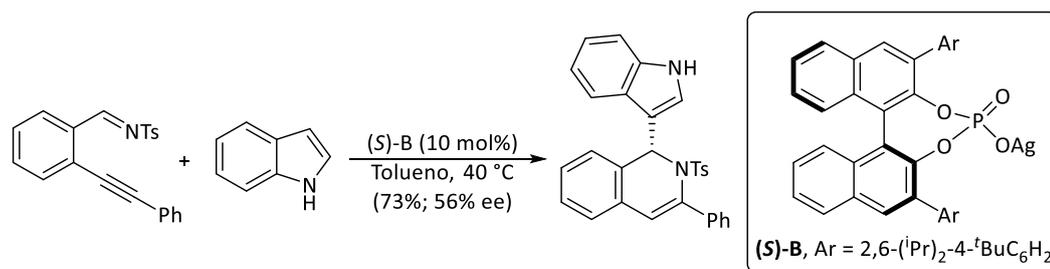
⁶⁰ N. Asao, S. Yudha S., T. Nogami, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5526.

⁶¹ T. Xiao, P. Peng, Y. Xie, Z.-Y. Wang, L. Zhou, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4332.



Esquema A.35 Mecanismo de reacción nitro-Mannich.

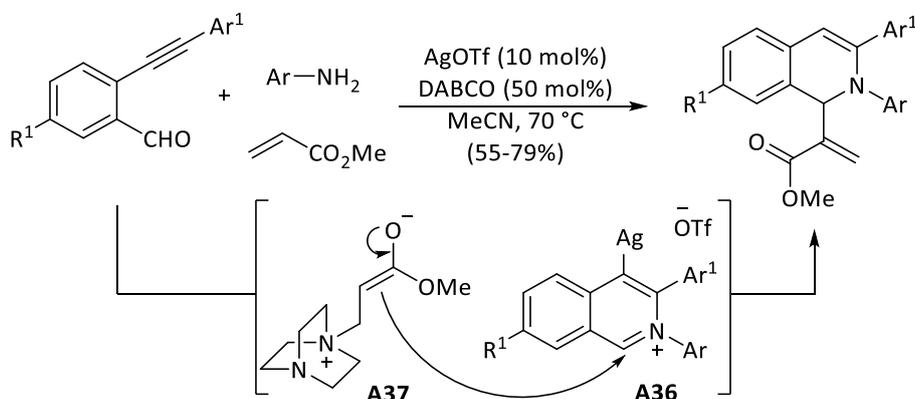
Otro de los nucleófilos típicos que se emplean en este tipo de reacciones son los derivados de indol.⁵⁷ En 2012 el grupo del Prof. Shu-Li You desarrolló la reacción entre *orto*-alquinilaril aldiminas e indoles catalizada por un fosfato de plata quiral, para acceder a derivados de 1,2-dihidroisoquinolinas con moderados rendimientos y enantioselectividades (**Esquema A.36**).^{57a}



Esquema A.36 Reacción de adición de derivados de indol.

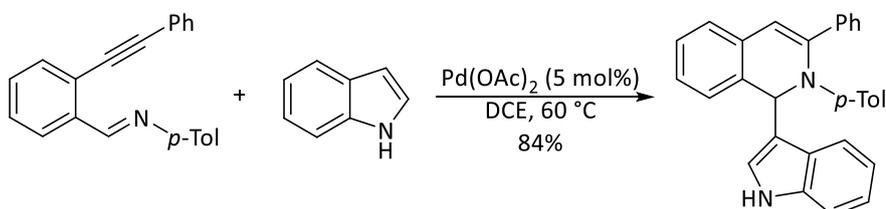
Aunque en los ejemplos anteriores se muestran reacciones en las que los reactivos de partida son *orto*-alquinilbenzaldiminas, en otros casos éstas se forman en el medio de reacción mediante la condensación de los correspondientes aldehídos y arilaminas. Por ejemplo, en 2017 se desarrolló una reacción de Morita-Baylis-Hillman

catalizada por triflato de plata, entre aldehídos, arilminas y acrilato de metilo (**Esquema A.37**).⁶² El intermedio isoquinolinio **A36** (generado *in situ* a partir del aldehído y la anilina, en presencia de triflato de plata), actúa como electrófilo frente al intermedio de tipo enolato **A37**, dando lugar derivados de dihidroisoquinolinas 1,2,3-trisustituídas con elevados rendimientos.



Esquema A.37 Reacción de Morita-Baylis-Hillman.

Por otro lado, aunque las sales de plata son catalizadores habituales de las reacciones de cicloisomerización de iminas, también se han llevado a cabo reacciones de este tipo empleando otros complejos metálicos. Por ejemplo, se ha desarrollado una reacción para la síntesis de indoles sustituidos en la posición 3, partiendo del 1*H*-indol y una *orto*-alquinilbenzaldimina, catalizada por Pd(OAc)₂ (**Esquema A.38**).^{57c}

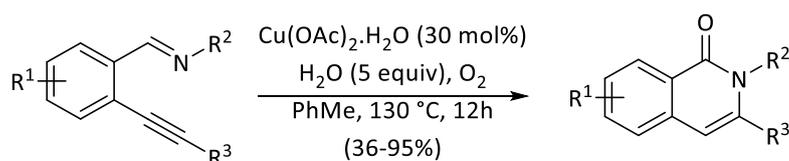


Esquema A.38 Reacción de alquinilbenzaldiminas catalizada por paladio.

Además del paladio, también se ha demostrado que el cobre es capaz de catalizar la reacción de cicloisomerización de estas iminas. En 2015 Zhang y colaboradores estudiaron una reacción tándem para la construcción de isoquinolin-1(2*H*)-onas catalizada por acetato de cobre(II), empleando alquinilbenzaldiminas y agua como nucleófilo (**Esquema A.39**).⁶³

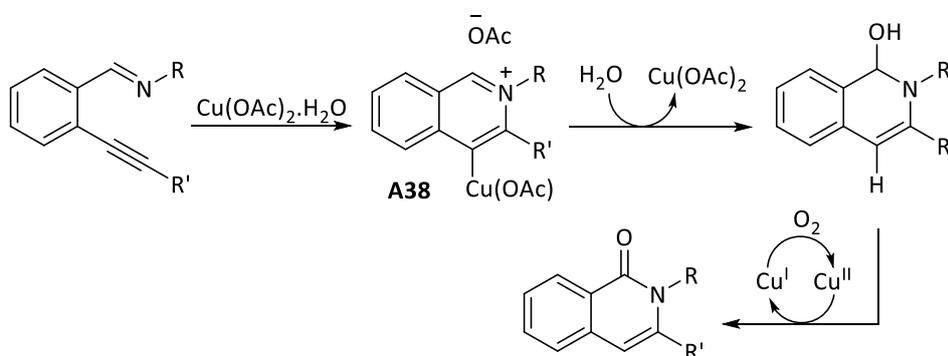
⁶² D. Basavaiah, P. Thamizharasi, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5135.

⁶³ M. Zhang, H. -J. Zhang, W. Ruan, T.-B. Wen, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5914.



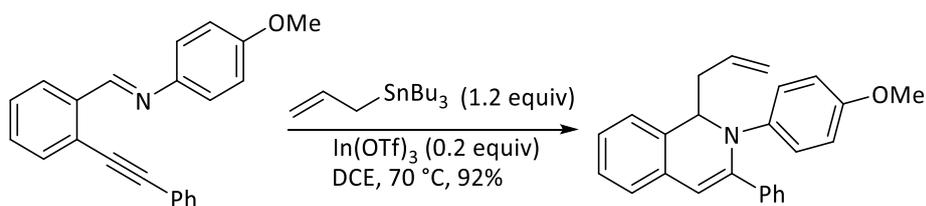
Esquema A.39 Reacción de alquinilbenzaldiminas catalizada por cobre.

El mecanismo de la reacción anterior se muestra en el **Esquema A.40**. En primer lugar, el acetato de cobre (II) se coordina al alquino de la *orto*-alquinilbenzaldimina, favoreciendo así el ataque del nitrógeno. De esta forma, se obtiene el intermedio isoquinolinio **A38**. Posteriormente, tiene lugar el ataque nucleofílico del agua a dicho intermedio, y finalmente se produce una reacción de oxidación del carbono hemiaminal, con Cu(II) y oxígeno, formando así el producto final.



Esquema A.40 Mecanismo de reacción catalizada por cobre.

En el contexto de las reacciones de ciclación de iminas, también se ha observado que los complejos de indio son buenos catalizadores. En concreto, Takemoto y colaboradores han desarrollado una reacción entre *orto*-alquinilbenzaldiminas y diferentes nucleófilos, catalizada por $\text{In}(\text{OTf})_3$, que permite acceder a 1,2-dihidroisoquinolinas con diferentes sustituyentes en el carbono 1 (**Esquema A.41**).⁶⁴



Esquema A.41 Reacción de formación de 1,2-dihidroisoquinolinas catalizada por $\text{In}(\text{OTf})_3$.

⁶⁴ R. Yanada, S. Obika, H. Kono, Y. Takemoto; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3822.

Por otro lado, a pesar de que lo más habitual es la adición de diferentes nucleófilos a la sal isoquinolinio, estos intermedios también son susceptibles de participar en otro tipo de reacciones, como las de cicloadición dipolar,⁶⁵ que se comentarán en apartados posteriores de esta memoria.

Con el apartado anterior se da por concluida la parte correspondiente a los Antecedentes Generales. En esta parte de la memoria se ha intentado destacar el papel de los complejos de metales nobles en procesos de activación electrofílica de alquinos haciendo especial énfasis en su aplicación en la síntesis de heterociclos.

En este contexto, nos planteamos como objetivo general de nuestra investigación el desarrollo de nuevas reacciones de síntesis estereoselectiva de heterociclos basadas en la activación inicial de un alquino por medio de un complejo de un metal de transición.

Esta memoria recoge los resultados más relevantes que se han obtenido durante el desarrollo de este trabajo. Los resultados se han organizado en tres capítulos. En el primer capítulo se describe la reacción de formación de derivados nitrogenados de *azaphilone* a partir de iminas derivadas de *orto*-alquinilbenzaldehídos, catalizada por triflato de plata. En el segundo capítulo se recoge el estudio de una reacción en la que se emplea el mismo catalizador metálico para el estudio de cicloisomerización de las iminas anteriores y su empleo como precursores de reacciones pericíclicas. Por último, en el tercer capítulo se describe la reacción de cicloadición entre *orto*-metilideno quinonas y alquinaminas catalizada por un complejo de oro(I).

⁶⁵ S. Su, J. A. Porco Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7744.

Capítulo 1
***Síntesis de Derivados Nitrogenados de
Azaphilone a partir de orto-
Alquinilbenzaldehídos***

1.1 Introducción y Objetivos

En los Antecedentes Generales se ha puesto de manifiesto que las reacciones de ciclación electrofílica catalizadas por metales de transición son procesos muy interesantes para la síntesis de sistemas heterocíclicos.

En este contexto, en nuestro grupo de investigación se han realizado algunas contribuciones relacionadas con el desarrollo de reacciones de cicloisomerización para la síntesis de derivados de *azaphilones*.^{28,54,55} Además, el grupo del Prof. Porco Jr. también ha desarrollado diversas síntesis de estos compuestos.^{47,66}

Las *azaphilones* son una familia de productos naturales con importantes propiedades farmacológicas. Así, algunos miembros de esta familia presentan actividad antiviral, anticancerígena o anti-inflamatoria.⁶⁷ Además, este tipo de sustancias presentan utilidad como colorantes debido a su intenso color, y en concreto se ha visto que pueden ser empleadas como colorantes alimentarios.⁶⁸

Las *azaphilones* se caracterizan estructuralmente por poseer un esqueleto de isocromeno (habitualmente isocromenona). Algunos ejemplos de estos productos naturales son el (-)-*mitorubrin*, el *phomoeuphorbin B* o el ácido (-)-berkélico (sintetizado en nuestro grupo de investigación).²⁸ Además, también existen derivados nitrogenados como el antibiótico *isochromophilone IX*, que posee un esqueleto de isoquinolinona (Figura 1.1).

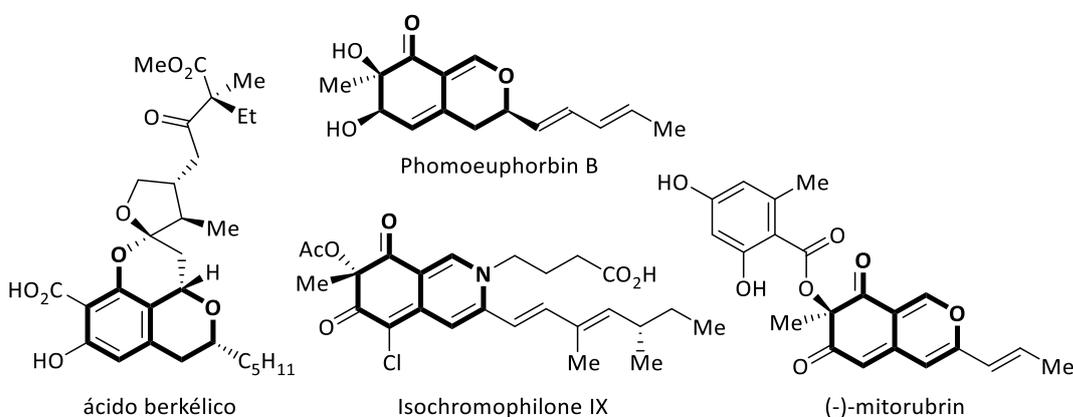


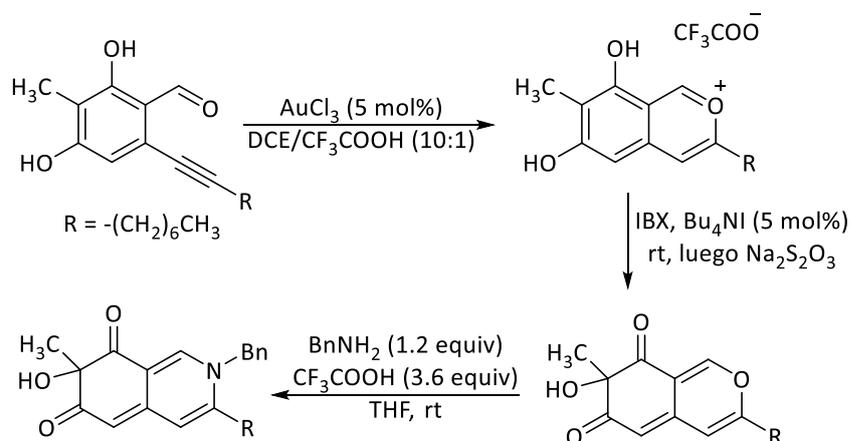
Figura 1.1 Algunos ejemplos de *azaphilones*.

⁶⁶ a) J. Zhu, N. P. Grigoriadis, J. P. Lee, J. A. Porco Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9342. b) M. Achard, A. B. Beeler, J. A. Porco, Jr., *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 236.

⁶⁷ a) J.-M. Gao, S.-X. Yang, J.-C. Qin, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4755. b) N. Osmanova, W. Schultze, N. Ayoub, *Phytochem. Rev.* **2010**, *9*, 315.

⁶⁸ S. A. S. Mapari, U. Thrane, A. S. Meyer, *Trends Biotechnol.* **2010**, *28*, 300.

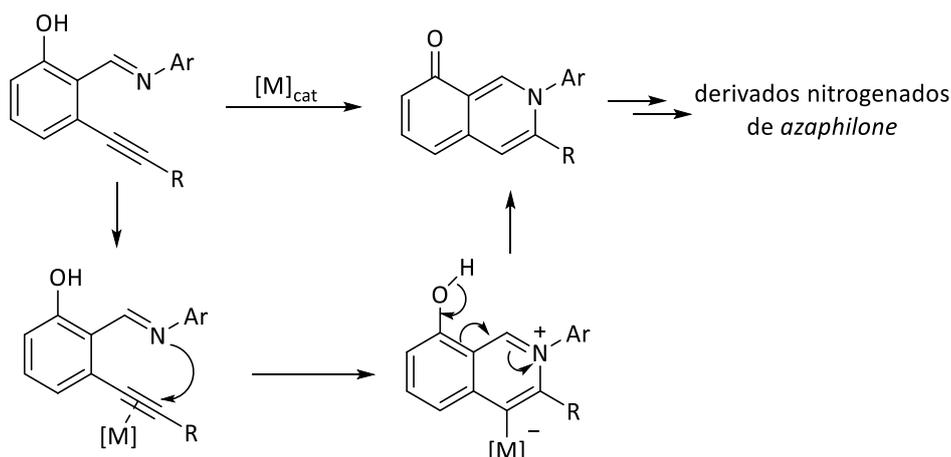
Las síntesis de *azaphilones* nitrogenadas que se encuentran descritas en la bibliografía implican la cicloisomerización de los correspondientes *orto*-alquinilsalicilaldehídos en presencia de un catalizador metálico para formar, tras una oxidación, los derivados de isocromeno. A continuación, para obtener derivados nitrogenados de *azaphilone*, es necesario un tratamiento final con una amina.^{47,67a} Un ejemplo de estas síntesis puede observarse en el **Esquema 1.1**. En él se hace reaccionar el *orto*-alquinilsalicilaldehído en presencia de AuCl₃, y tras un proceso de cicloisomerización y posterior protodesmetalación en presencia del ácido trifluoroacético, se obtiene la sal de isocromenilio, que posteriormente se oxida con ácido 2-iodooxibenzoico. Este paso conduce a un intermedio derivado de isocromeno, que en presencia de bencilamina, da lugar a la correspondiente *azaphilone* nitrogenada.



Esquema 1.1 Síntesis típica de *azaphilones* nitrogenadas.

Continuando con nuestro interés en el contexto de las reacciones de cicloisomerización catalizadas por complejos derivados de metales de transición, nos planteamos abordar el estudio de la síntesis de derivados nitrogenados de *azaphilone*. Para sintetizar estos compuestos de una manera alternativa, pensamos que la forma más directa para generar este tipo de derivados sería a través de una reacción de cicloisomerización de iminas derivadas del *orto*-alquinilsalicilaldehídos, catalizada por un metal de transición (**Esquema 1.2**).⁶⁹ En esta reacción, el metal activaría el triple enlace del alquino, favoreciendo el ataque del nitrógeno de la imina sobre el carbono distal del triple enlace carbono-carbono. De esta forma se obtendría la correspondiente sal de isoquinolinio que, tras una etapa de protodesmetalación, daría lugar a derivados de isoquinolinonas.

⁶⁹ P. Fernández, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3002.

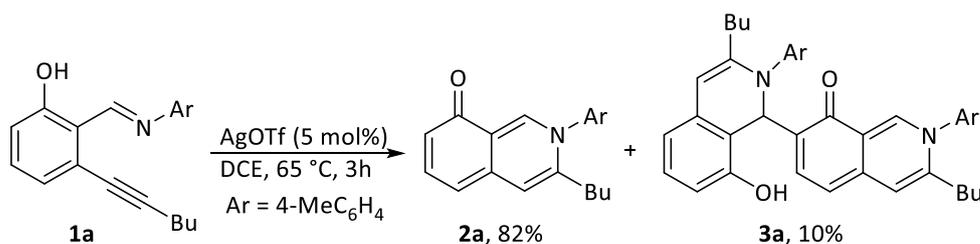


Esquema 1.2 Propuesta de síntesis de azafilones nitrogenadas.

1.2 Discusión de Resultados

1.2.1 Estudios preliminares y optimización

Para evaluar la viabilidad de la reacción propuesta, se eligió como material de partida la imina **1a**. En primer lugar se decidió estudiar la reacción de cicloisomerización utilizando como catalizador una sal de plata. La elección de este catalizador se debió a que, habitualmente, éstos han sido los que mejores resultados han dado en reacciones de cicloisomerización similares.^{57a,60,62,65} Así, se ensayó la reacción de la imina **1a** en presencia de un 5 mol% de AgOTf en 1,2-dicloroetano como disolvente, a 65 °C (**Esquema 1.3**). Al cabo de 3 horas se obtuvo la isoquinolinona esperada **2a** con un 82% de rendimiento. La formación de este compuesto podría explicarse a través de los intermedios que se muestran en el **Esquema 1.2**.



Esquema 1.3 Resultado inicial.

Por otro lado, tal y como se puede observar en el esquema anterior, además de la isoquinolinona **2a**, se obtuvo una pequeña cantidad (10%) de otro producto inesperado. Se trata de un compuesto nuevo con una estructura inusual y compleja, la cual se pudo

determinar a través de diferentes datos espectroscópicos. Así, el espectro de masas de alta resolución del nuevo producto **3a**, confirmó que la masa molecular era el doble que la del compuesto **2a**, por lo que pudimos conocer que en la formación del compuesto **3a** participaban dos moléculas de la imina de partida.

Además, para llevar a cabo la determinación estructural completa de este compuesto se realizaron varios experimentos de Resonancia Magnética Nuclear mono y bidimensionales. De todos los experimentos realizados, el espectro de HMBC fue el que más información nos proporcionó para confirmar la estructura de la molécula. En la **Figura 1.2** se destacan varios cruces de señales que fueron claves en la determinación estructural de **3a**. Por ejemplo, el carbono del carbonilo que se encuentra a 170.5 ppm, posee picos de cruce con los protones **Ha** (asignado al singulete que se encuentra a 9.26 ppm), con el protón **Hb** (doblete centrado en 8.20 ppm) y con el **Hc** (singulete a 6.66 ppm), lo que indica que el carbonilo se encuentra a una distancia de 3 enlaces respecto a dichos átomos de hidrógeno. Además, también se observa el cruce entre el protón **Hb** y el carbono a 58.1 ppm, (que con el experimento de HSQC se asignó al carbono alifático unido al **Hc**). Esto indica que el protón **Hc** se encuentra a 3 enlaces del carbono del carbonilo, y también a 3 enlaces del carbono unido a **Hb**. Por otro lado, el protón **Hc** también posee pico de cruce con el carbono de 154.8 ppm, asignado al carbono fenólico, por lo que el protón **Hc** también se encuentra a una distancia de 3 enlaces de este carbono.

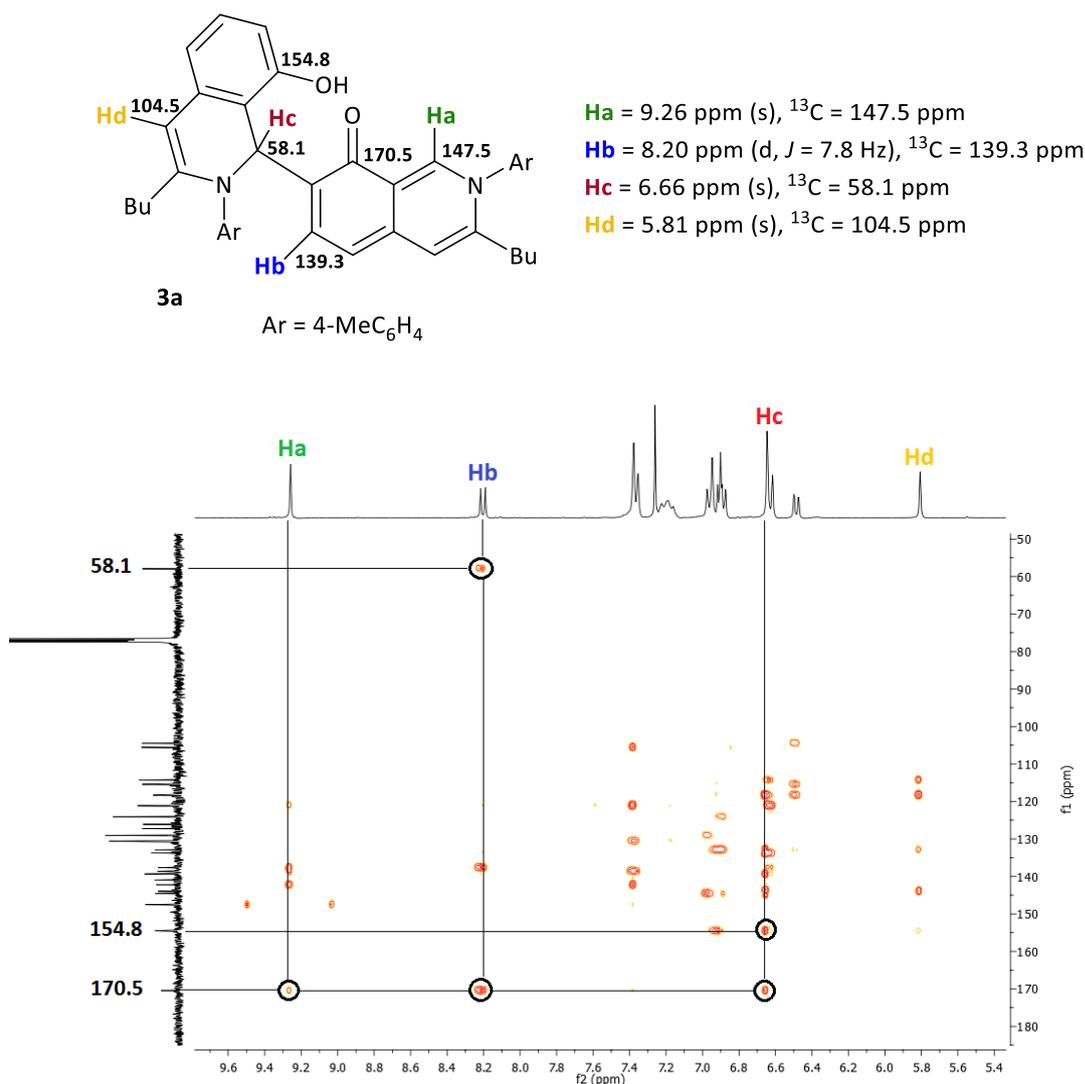
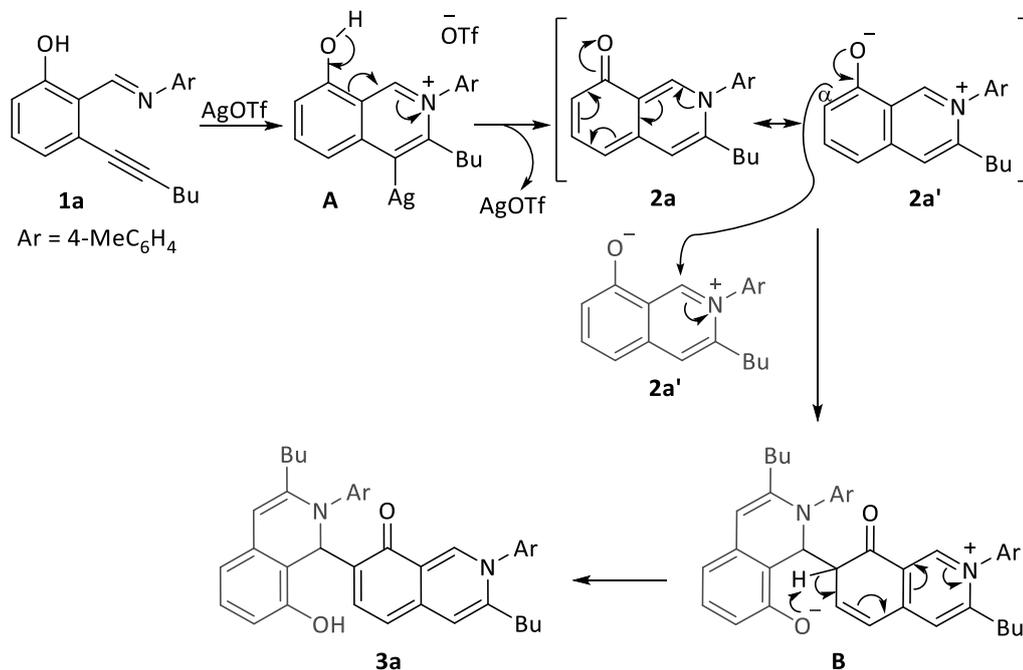


Figura 1.2 Ampliación del espectro de HMBC de la molécula **3a**.

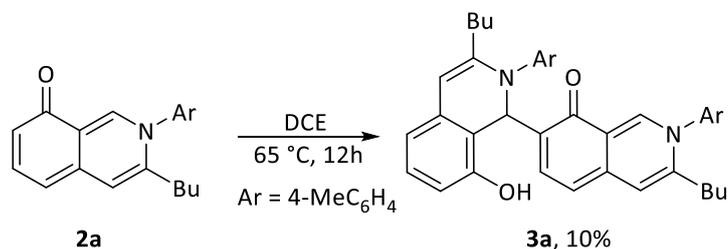
Con todo ello, pudimos determinar que la estructura del subproducto **3a** podría considerarse como un “dímero” constituido por un esqueleto central de isoquinolinona y una isoquinolina como sustituyente.

Para explicar la formación del dímero **3a** se propone el mecanismo que se muestra en el **Esquema 1.4**. En primer lugar, se produciría la cicloisomerización de la *orto*-alquinilsalicilaldimina en presencia de AgOTf, para generar el intermedio **A**. A continuación se produce una protodesmetalación que genera el intermedio **2a**, que se puede representar mediante las dos formas resonantes **2a/2a'**. Este intermedio

reacciona a través de un ataque nucleofílico del carbono α sobre el carbono imínico de un segundo equivalente de **2a/2a'**. De esta forma se genera una nueva especie **B** que, tras una reacción ácido-base, da lugar al nuevo producto **3a**.

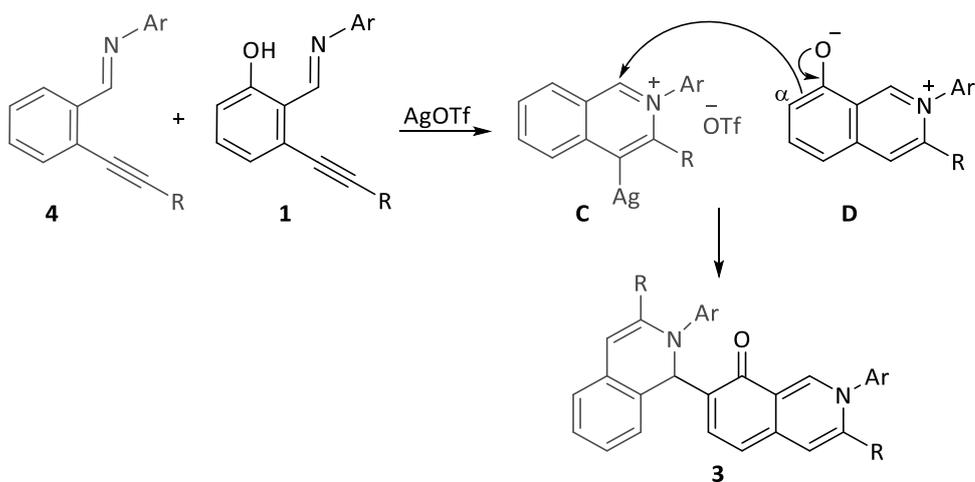


Además, en el **Esquema 1.5** se muestra un experimento de control que se ha llevado a cabo para averiguar si el catalizador de plata jugaba algún papel en la reacción. Para ello, se disolvió el compuesto **2a** (previamente aislado, ver **Esquema 1.3**) en 1,2-dicloroetano, y se calentó la reacción a 65 °C. Al cabo de 12 horas se aisló el dímero **3a** con un 10% de rendimiento. Con esta prueba se demuestra que el compuesto **2a** es un intermedio de la reacción, y que además, el catalizador de plata sólo interviene en la reacción de ciclosimerización de la imina, y no en la reacción de acoplamiento.



Como ya se ha señalado, el producto **3a** nos pareció muy interesante, no sólo por su estructura, sino también por otros factores como por ejemplo su intenso color rojo, lo cual podría tener diferentes aplicaciones. Además, la participación de la isoquinolinona **2a** como nucleófilo en el mecanismo de formación de **3a** es otro aspecto sobresaliente de esta nueva reacción.

En este punto, nos planteamos la búsqueda de productos similares a **3a**, pero más interesantes desde un punto de vista sintético. En concreto, pensamos que en lugar de la construcción de especies “homodiméricas” como **3a** en las que participan dos equivalentes de la misma imina de partida, podríamos sintetizar “heterodímeros”, en los que los dos derivados de isoquinolina de la molécula procediesen de iminas diferentes (**Esquema 1.6**). En concreto, pensamos en que el resto isoquinolina (la parte de la izquierda en la molécula **3**), podría derivar de una *orto*-alquinilbenzaldimina como **4**, mientras que la isoquinolinona (parte de la derecha) podría derivar de una *orto*-alquinilsalicilaldimina como **1**. Así, tras la etapa de cicloisomerización en presencia de un catalizador apropiado, la imina **4** daría lugar al intermedio **C**, mientras que la imina **1** (tras la etapa de protodesmetalación), generaría el intermedio **D**. A continuación, se produciría el ataque desde el carbono nucleófilo del enolato del intermedio **D**, al carbono imínico de **C**, formando compuestos “heterodiméricos” **3** de compleja estructura.

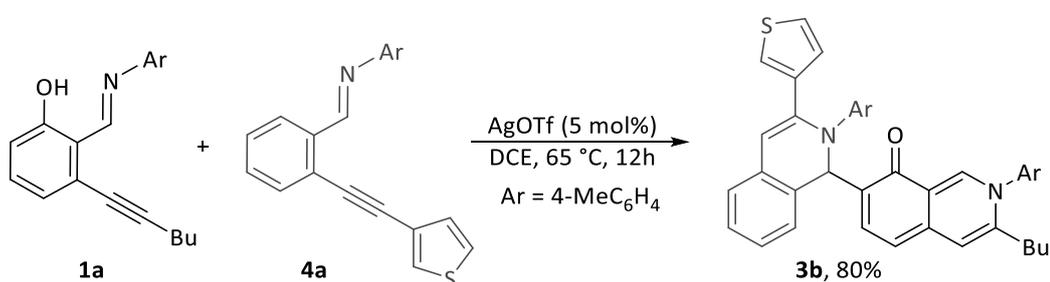


Esquema 1.6 Nueva propuesta de síntesis.

Además, cabe destacar que la propuesta anterior supone un reto sintético ya que existe la posibilidad de que, además de formarse el compuesto **3** tras la reacción de acoplamiento entre **C** y **D**, el intermedio **D** reaccione consigo mismo (como se explica en el **Esquema 1.4**), generando especies “homodiméricas”. En el caso de que se formase

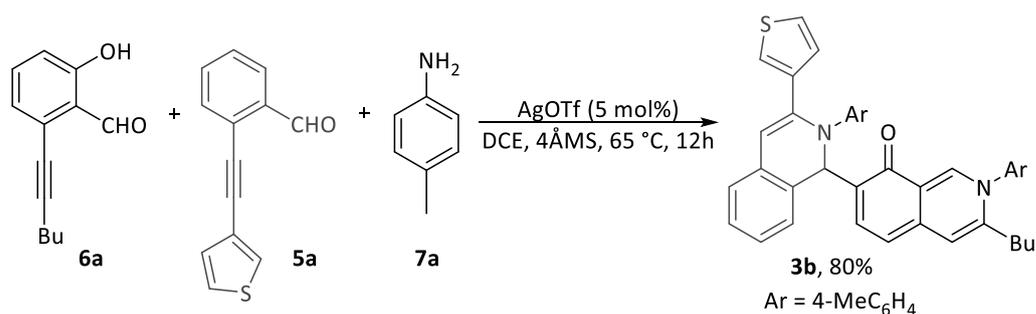
una mezcla de ambos productos, sería necesario hacer un estudio para dirigir la reacción hacia la formación de las especies “heterodiméricas” exclusivamente.

Para evaluar la propuesta anterior, ensayamos la reacción que se muestra en el **Esquema 1.7**. En primer lugar se hizo reaccionar la imina **1a** (1 equivalente) que deriva de un *orto*-alquinilsalicilaldehído y la imina **4a** (1 equivalente) que proviene de un *orto*-alquinilbenzaldehído. De nuevo se utilizó AgOTf como catalizador y 1,2-dicloroetano como disolvente, a una temperatura de 65 °C. Al cabo de 12 horas se observó que el crudo de reacción tenía de nuevo un color rojo intenso y tras la purificación por columna cromatográfica, se aisló el producto “heterodimérico” **3b** con un 80% de rendimiento. Además, al contrario de lo esperado, en el crudo de reacción sólo se observó la presencia de pequeñas cantidades (menos de un 5%) del monómero **2a** y el homodímero **3a** obtenidos anteriormente.



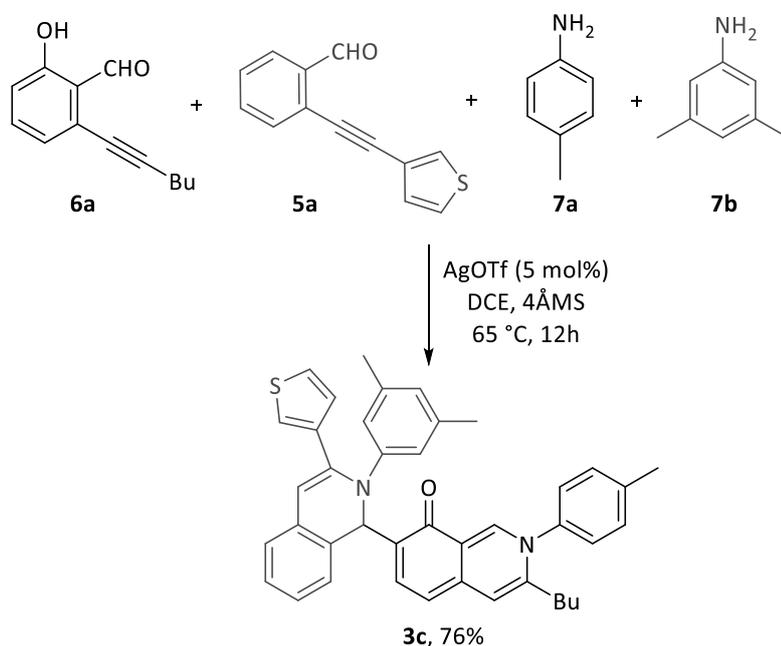
Esquema 1.7 Ensayo de síntesis de heterodímeros a partir de dos iminas diferentes.

Teniendo en cuenta que las iminas **1a** y **4a** se forman fácilmente a partir de los correspondientes aldehídos por condensación con una anilina, pensamos en llevar a cabo la síntesis del producto **3b** directamente a partir de los correspondientes aldehídos y anilinas, a través de un proceso de acoplamiento formal multicomponente. Así, tal y como se observa en el **Esquema 1.8**, se hicieron reaccionar los aldehídos **5a** (1 equivalente) y **6a** (1 equivalente) con 2 equivalentes de *p*-toluidina, en presencia de un 5 mol% de triflato de plata y 1,2-dicloroetano como disolvente. Tras 12 horas a 65 °C, se obtuvo el producto **3b** con un 80% de rendimiento, idéntico al obtenido en la reacción en la que se emplearon las iminas preformadas (**Esquema 1.7**).



Esquema 1.8 Ensayo de síntesis de heterodímeros a partir de los correspondientes aldehídos.

Con la reacción anterior se demostró que las iminas podían formarse en el medio de reacción sin que esto tuviera influencia en el rendimiento de la misma. Siguiendo con el proceso de simplificación operacional de la reacción, pensamos en llevar a cabo una reacción de cuatro componentes: dos aldehídos diferentes (un *orto*-alquinilsalicilaldehído y un *orto*-alquinilbenzaldehído) y dos anilinas con diferente patrón de sustitución (**Esquema 1.9**). Para ello se hizo reaccionar en primer lugar el *orto*-alquinilsalicilaldehído **6a** con la anilina **7a** en 1,2-dicloroetano. Una vez formada la imina, se añadió un 5 mol% de AgOTf y pasados unos minutos se adicionó el aldehído **5a** y la anilina **7b**. Después de 12 horas a 65 °C, conseguimos aislar el producto de acoplamiento de cuatro componentes **3c**, con un 76% de rendimiento.



Esquema 1.9 Ensayo de reacción con cuatro componentes.

A pesar de que el producto **3c** se obtuvo con buen rendimiento, decidimos llevar a cabo una optimización de algunos de los factores que intervienen en la reacción como el disolvente, el catalizador, la temperatura o el tiempo.

En cuanto al catalizador, de todos los que se han probado, sólo algunas sales de plata como AgBF₄ o AgSbF₆ dieron lugar a rendimientos similares a los obtenidos con AgOTf, pero en ningún caso más elevados. Por otro lado, se ensayó la reacción con varios disolventes diferentes al 1,2-dicloroetano, pero en ningún caso se logró mejorar el resultado obtenido, si bien con tetrahidrofurano el rendimiento obtenido fue muy similar (un 74% frente al 76% obtenido con 1,2-dicloroetano). También se hizo un estudio de temperaturas y tiempos de reacción, pero en ningún caso se consiguió mejorar el rendimiento de la reacción que se muestra en el **Esquema 1.9**.

Con todo ello, se pudo concluir que las condiciones óptimas de reacción de formación de los compuestos **3** implicaban un 5 mol% de AgOTf como catalizador en 1,2-dicloroetano como disolvente a 65 °C, durante 12 horas.

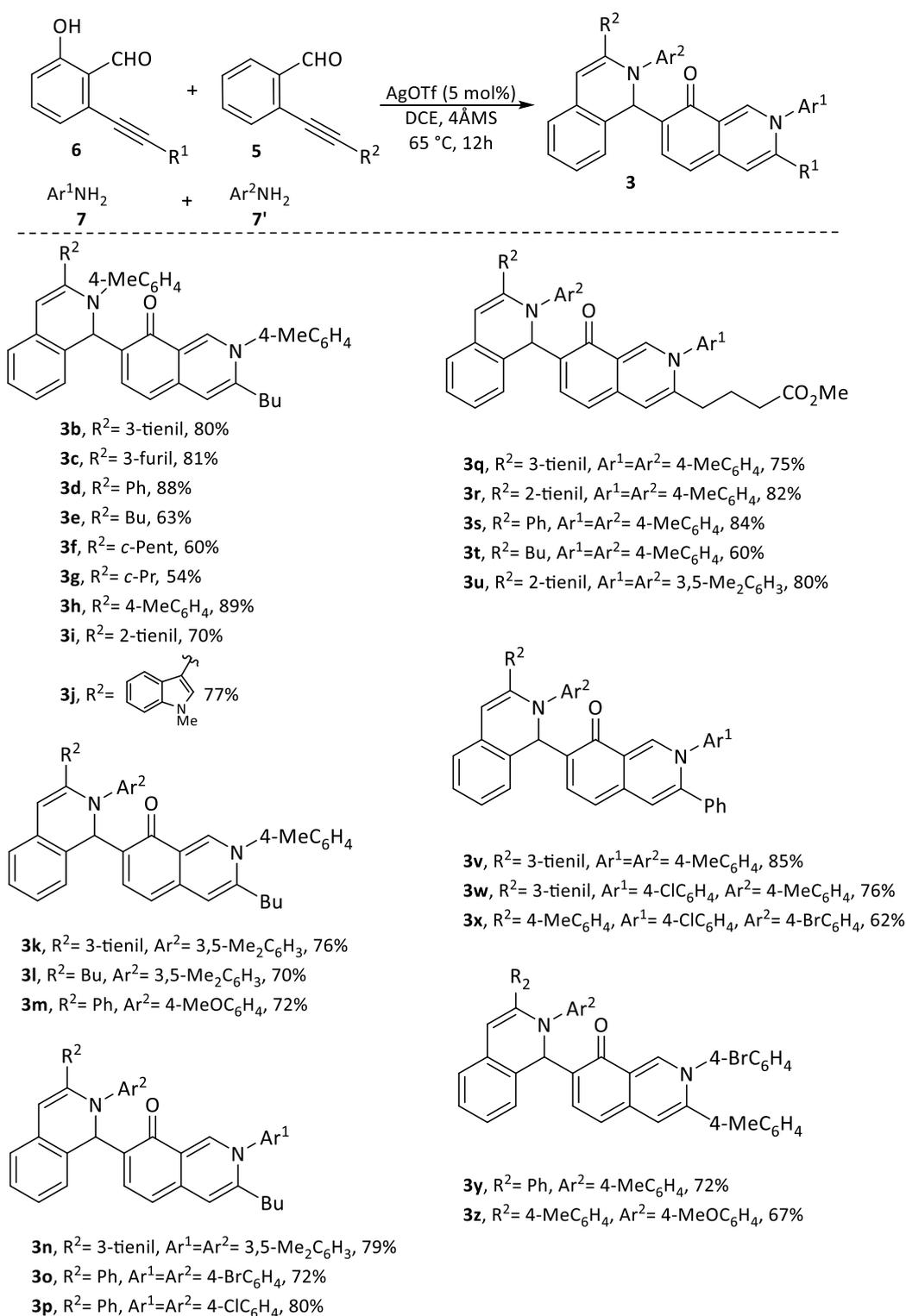
1.2.2 Estudio de la generalidad de la reacción

A continuación, decidimos estudiar la generalidad de la reacción de formación de “heterodímeros” **3** mediante el empleo de varios *orto*-alquinilsalicilaldehídos **6**, *orto*-alquinilbenzaldehídos **5** y anilinas **7/7'**. Así, se pudo sintetizar la pequeña librería de compuestos nitrogenados derivados de *azaphilone* **3** que se muestra en el **Esquema 1.10**.

La reacción parece general en cuanto a la sustitución de los *orto*-alquinilsalicilaldehídos **6** y *orto*-alquinilbenzaldehídos **5**. Los alquinos de ambos aldehídos pueden tener sustituyentes (R¹ y R²) tanto alifáticos (cíclicos o lineales) como aromáticos. Además, se ha observado que también pueden estar sustituidos con sistemas heterocíclicos como el 2-tienil (**3i**, **3r**, **3u**), 3-tienil (por ejemplo **3b**), 3-furil (**3c**) o derivados de indol (**3j**).

Por otro lado, la reacción también parece general en términos de la sustitución de las anilinas **7/7'**. Así, se han sintetizado compuestos empleando anilinas sustituidas tanto con grupos electrón-dadores (**3m**) como electrón-atractores (**3o**).

En todos los casos los productos derivados de *azaphilone* **3** se obtuvieron con moderados o buenos rendimientos tras una purificación por columna cromatográfica, y la formación de otros subproductos similares al monómero **2a** o al “homodímero” **3a** fue mínima.

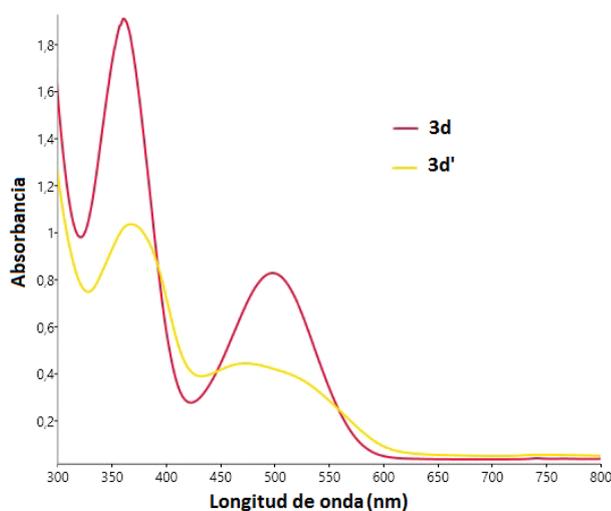
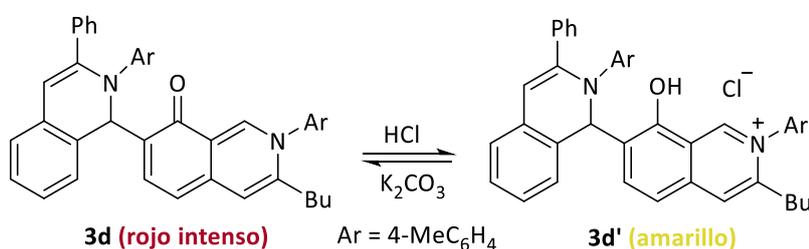


Esquema 1.10 Generalidad de la reacción.

1.2.3 Estudios espectroscópicos: absorción Vis-UV

La familia de productos **3** anteriormente mostrada se caracteriza por su intenso color rojo. Además, se observó que el color rojo de la disolución de cualquiera de estos compuestos se tornaba a amarillo cuando dicha disolución era tratada con un ácido, y que el color rojo podía recuperarse añadiendo al medio una base.

Estos cambios de color pueden explicarse atendiendo a lo que se muestra en el **Esquema 1.11**. Así, cuando por ejemplo, el compuesto **3d** (de color rojo intenso) se trata con HCl, se produce la protonación del carbonilo dando lugar a la sal de isoquinolinio **3d'**. La disolución de esta sal tiene un tono amarillo. Por otro lado, el tratamiento de la disolución amarilla de **3d'** con una base como K₂CO₃ permite revertir el equilibrio hacia la disolución roja (**3d**).⁷⁰



Esquema 1.11 Equilibrio entre la forma neutra **3d** y la sal **3d'** y espectros de absorción.

⁷⁰ Equilibrios similares a este ya han sido descritos anteriormente: a) S. V. Kessar, Y. P. Gupta, P. Balakrishnan, K. K. Sawal, T. Mohammad, M. Dutt; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1708. b) S. Spinozzi, C. Colliva, C. Camborata, M. Roberti, C. Ianni, F. Neri, C. Calvarese, A. Lisotti, G. Mazzella, A. Roda; *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 766. c) Y.-X. Wang, W.-J. Kong, Y.-H. Li, S. Tang, Z. Li, Y.-B. Li, Y.-Q. Shan, C.W. Bi, J.-D. Jiang, ED.Q. Song, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6552.

Además en el **Esquema 1.11** se muestran los espectros de absorción Vis-UV de ambos compuestos en etanol. En el caso del compuesto **3d**, se observa una intensa banda de absorción a 498 nm en la región del visible. Como se sabe, las absorciones entre 470 y 500 nm se corresponden con la observación del color rojo. En cambio, el compuesto **3d'** tiene el máximo de absorción a 460 nm, lo que también está de acuerdo con el color amarillo que se observa, ya que el rango de longitudes de onda que dan lugar a la observación del color amarillo-anaranjado está entre los 420-470 nm.

Por otro lado, la caracterización del compuesto protonado **3d'** fue sencilla ya que tanto en el espectro de ^{13}C -RMN como en el espectro de infrarrojo, desapareció la señal del carbonilo que anteriormente se observaba en el producto **3d**. Ésto puede observarse en la **Figura 1.3**, en la que se muestran los espectros de ^{13}C -RMN de los compuestos **3d/3d'**. En la **Figura 1.3, [a]** se muestra el espectro de ^{13}C -RMN del producto **3d**, en el que se observa que la señal más desapantallada del espectro, que corresponde al carbono del carbonilo, se encuentra a 174.6 ppm. En cambio, en la **Figura 1.3, [b]**, (correspondiente al espectro de ^{13}C -RMN del compuesto amarillo **3d'**), la señal de carbono más desapantallada se encuentra a 154.1 ppm, y se asigna al carbono fenólico, corroborando así la desaparición de la señal del grupo carbonilo.

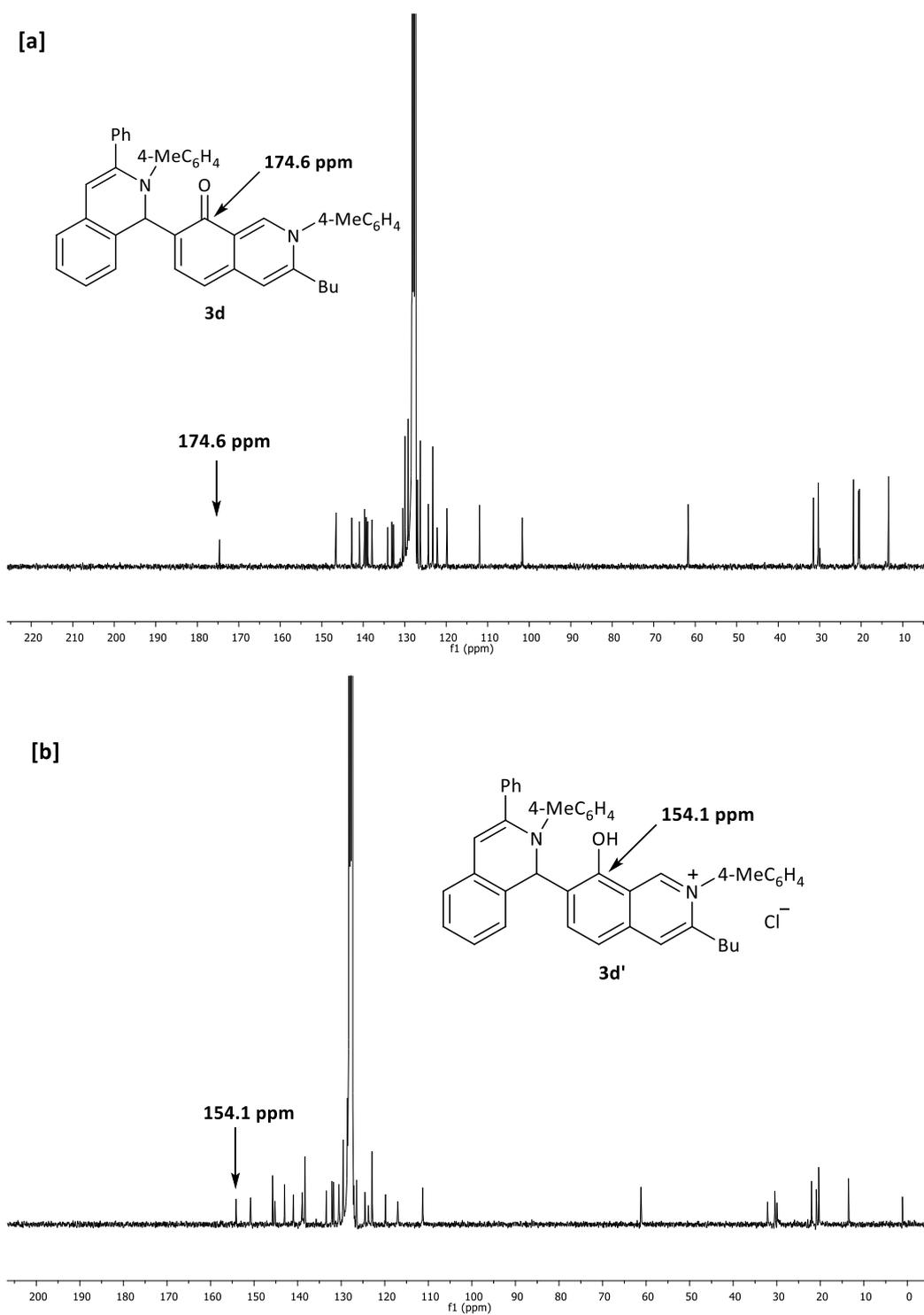


Figura 1.3 Espectros de ^{13}C -RMN de los compuestos **3d/3d'**.

Otro aspecto interesante del equilibrio que se produce entre las especies **3d** y **3d'**, es la diferente solubilidad de las mismas. Así, en la **Figura 1.4** se muestra la fotografía de un vial que contiene dos disolventes inmiscibles de diferente naturaleza (acuoso/orgánico). El pH de la fase acuosa es de 5.5, y a este pH existe un equilibrio entre las especies **3d** y **3d'**. Debido a la diferente solubilidad de estas dos especies en disolventes acuosos y orgánicos, se observa cómo el compuesto **3d** (rojo) se disuelve perfectamente en éter, mientras que la sal **3d'** (amarilla) se disuelve en la fase acuosa.



Figura 1.4 Diferente solubilidad de los compuestos **3d** y **3d'**.

Por otro lado, se ha estudiado el cambio gradual de color de rojo a amarillo disolviendo la especie **3d** en disoluciones reguladoras de diferentes valores de pH. En la **Figura 1.5** se pueden observar los diferentes espectros de absorción.

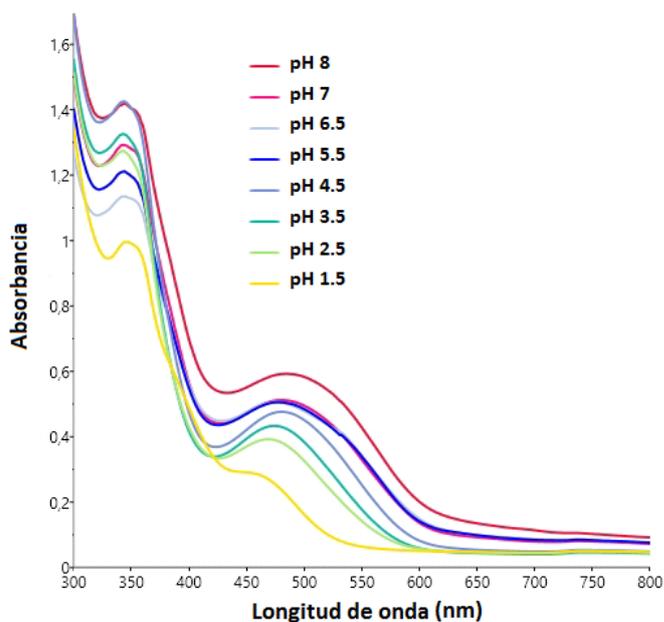


Figura 1.5 Espectro de absorción de **3d** en disoluciones reguladoras de diferentes pH.

Este estudio confirma que este tipo de compuestos podrían tener aplicaciones como colorantes⁶⁸ o como indicadores colorimétricos, ya que el cambio observado en el espectro de absorción (y por tanto en el color de la muestra) al añadir ácido o base es muy significativo.

1.2.4 Mecanismo de reacción

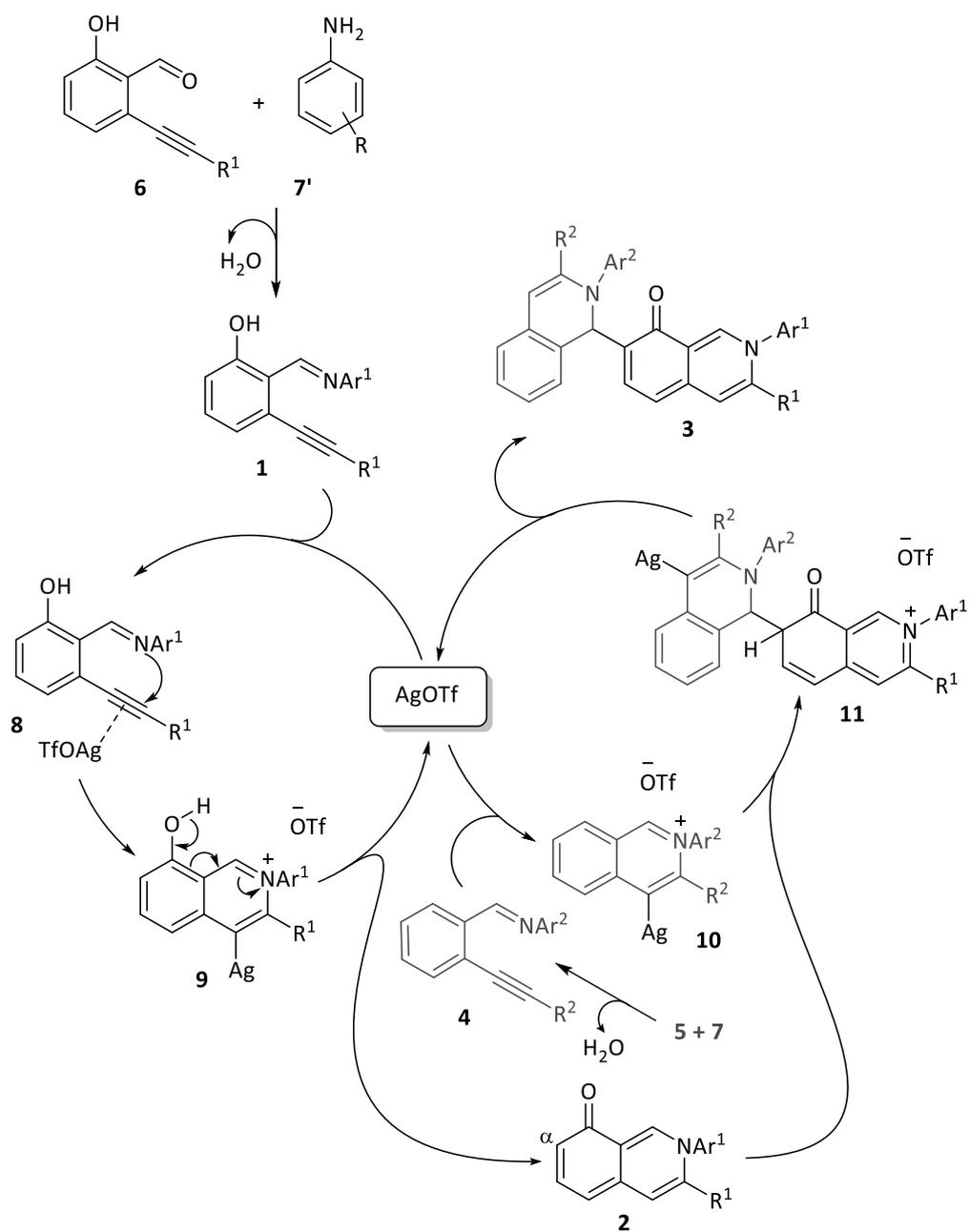
En el **Esquema 1.12** se muestra una propuesta mecanística que podría explicar la formación de los productos derivados de *azaphilone* **3**, a través de una reacción *one-pot* de acoplamiento entre cuatro componentes. Dicha propuesta consta de dos ciclos catalíticos en los que el triflato de plata actúa como catalizador común.

En primer lugar se propone la coordinación del catalizador al triple enlace de la imina **1**, formada *in situ* a partir del *orto*-alquinilsalicilaldehído **6** y la anilina **7'**, para producir el intermedio **8**. Esta coordinación favorece la adición intramolecular del nitrógeno de la imina al alquino, dando lugar al intermedio de tipo isoquinolinio **9**. A continuación se produce un proceso de protodesmetalación formal mediante el que se forma el derivado de isoquinolinona **2** y se regenera el catalizador de plata.

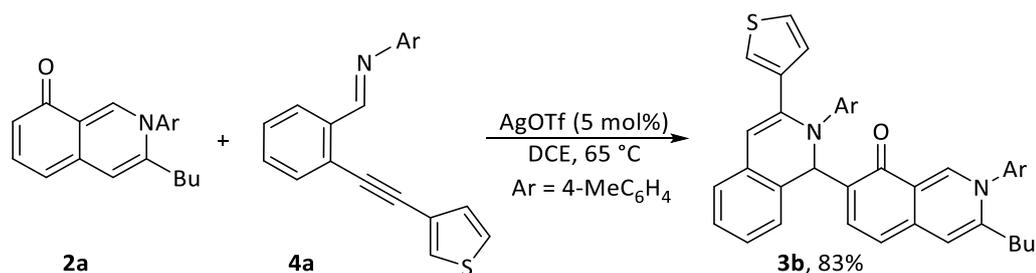
De forma similar, el triflato de plata también promueve la reacción de cicloisomerización de la imina **4** (derivada del *orto*-alquinilbenzaldehído **5** y la anilina **7**), formando el intermedio isoquinolinio **10**. A diferencia del intermedio **8**, esta especie no puede sufrir un proceso de protodesmetalación ya que no posee la función fenólica que proporcionaría el protón. Por el contrario, este intermedio **10** puede reaccionar a través de un ataque nucleofílico del carbono en α del carbonilo de la isoquinolinona **2** sobre el carbono imínico de la sal de isoquinolinio **10**, formando así un nuevo intermedio **11**. Finalmente, tiene lugar un proceso de rearomatización y posterior protodesmetalación que da lugar al producto **3**, regenerándose la especie catalítica.

Este proceso se puede considerar como una reacción catalítica auto-tándem ya que un sólo catalizador (AgOTf) promueve dos reacciones diferentes en un mismo matraz de reacción.

Además, para apoyar este mecanismo se llevó a cabo un experimento de control en el que se hizo reaccionar a la isoquinolinona **2a** previamente sintetizada (ver **Esquema 1.3**), con la imina **4a** en condiciones de reacción similares a las anteriormente comentadas. De esta forma se obtuvo el compuesto esperado **3b** con un 83% de rendimiento, demostrando así que la isoquinolinona **2** es un intermedio de la reacción (**Esquema 1.13**).



Esquema 1.12 Propuesta mecanística.



Esquema 1.13 Experimento de control.

1.2.5 Cálculos teóricos y síntesis de “hetero-trímeros”

Una de las características más sorprendentes de la reacción de formación de derivados nitrogenados de *azaphilone* es la actuación de la isoquinolinona **2** como nucleófilo, reaccionando con la especie electrofílica **10** (ver mecanismo, **Esquema 1.12**). Habitualmente, la cicloisomerización de iminas derivadas de *orto*-alquínilsalicilaldehídos da lugar a especies electrofílicas (sales de isoquinolinio),⁵⁶ por lo que su actuación como nucleófilo es un nuevo papel que hasta ahora se desconocía.

Por tanto, nos pareció interesante llevar a cabo un estudio teórico que pudiese corroborar nuestra percepción de que la posición α de la isoquinolinona **2** tenía carácter nucleófilo. Para ello, se llevó a cabo un estudio computacional con el que se calcularon los índices de Fukui (**Figura 1.6**).⁷¹ Se trata de un cálculo mediante el cual se obtiene información sobre qué átomos de una molécula tienen tendencia a perder o ganar electrones, es decir, permite valorar cuáles son las posiciones nucleofílicas y electrofílicas en una molécula. Los valores positivos indican las posiciones nucleofílicas mientras que los valores negativos se interpretan como posiciones electrofílicas.

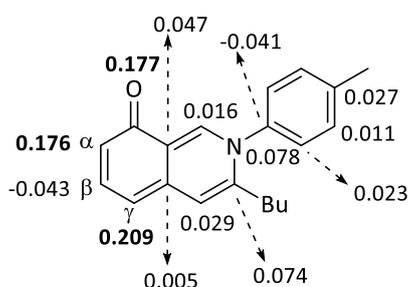


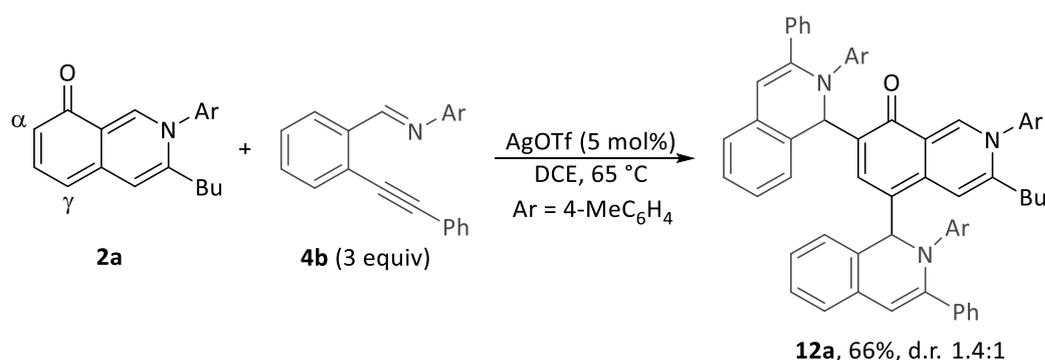
Figura 1.6 Índices Fukui f_k^- basados en los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) y análisis de población (M06-2X/6-311G**//b3lyp/6-31G*).

⁷¹ Los cálculos computacionales han sido realizados en nuestro grupo de investigación, por el Prof. Carlos Valdés.

Como se puede observar en la figura anterior, el carbono α (en posición α respecto del carbonilo), parece ser uno de los puntos más nucleofílicos de la molécula, ya que posee uno de los índices de Fukui con valor positivo más elevado (0.176). Este resultado está de acuerdo con la selectividad observada en nuestra reacción, ya que es precisamente a través del C_α por la posición por la que la isoquinolinona **2** actúa como nucleófilo. Además, este estudio predice que el C_γ también es un punto nucleofílico en nuestra molécula (índice Fukui = 0.209).

Este resultado nos pareció muy interesante, ya que el hecho de tener dos posiciones nucleofílicas en la molécula, nos hizo plantearnos la posibilidad de que la isoquinolinona **2** se pudiese comportar como un nucleófilo bidentado reaccionando por ambas posiciones: primero podría reaccionar con una imina a través del C_α (como ya hemos observado) y posteriormente por la posición γ con otro equivalente de imina. De esta forma se podría acceder a un derivado de *azaphilone* de estructura compleja partiendo de reactivos sencillos y de fácil preparación.

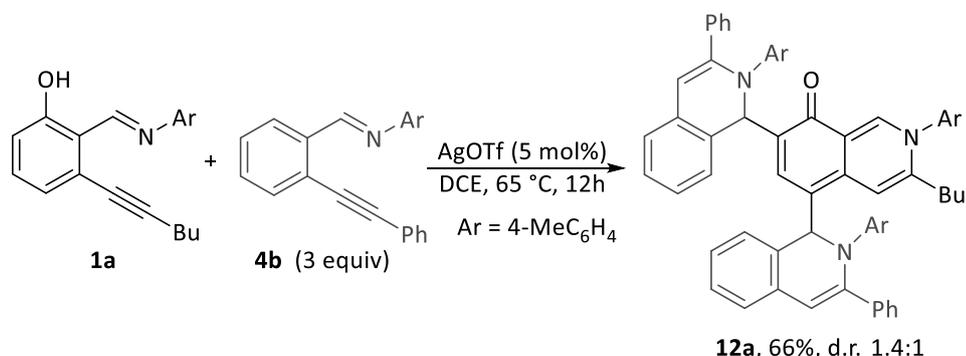
Para evaluar la viabilidad de nuestra propuesta y comprobar si la isoquinolinona **2a** podía realmente comportarse como un nucleófilo bidentado, se ensayó una reacción similar a la que se muestra en el **Esquema 1.13**, pero en este caso hicimos reaccionar a la isoquinolinona **2a** con 3 equivalentes de la imina **4b**, derivada de un *orto*-alquinilbenzaldehído (**Esquema 1.14**). La reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que se habían empleado anteriormente: 5 mol% de AgOTf y 1,2-dicloroetano como disolvente, a 65 °C. Al cabo de 12 horas se observó la formación del producto esperado **12a**: un “hetero-trímero” en el que se habían incorporado dos unidades de isoquinolina tras haber actuado el intermedio **2a** como nucleófilo por las posiciones α y γ . El producto se obtuvo con un 64% de rendimiento, como mezcla de diastereoisómeros en proporción 1.4:1.



Esquema 1.14 Evaluación de la isoquinolinona **2a** como nucleófilo bidentado.

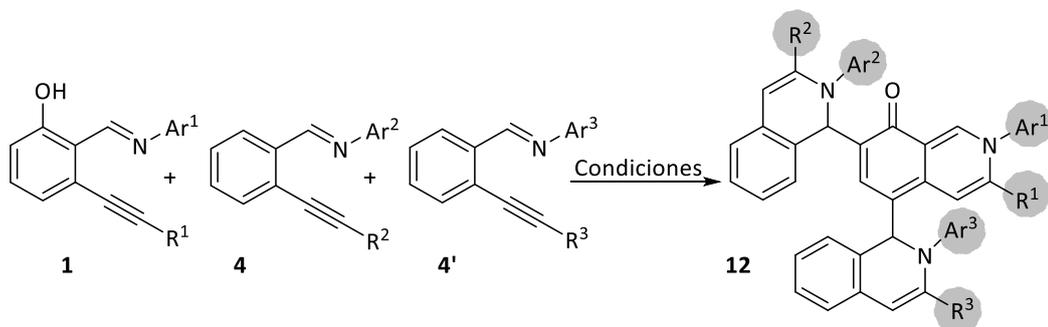
Teniendo en cuenta que la isoquinolinona **2a** se puede sintetizar *in situ* a través de un proceso de cicloisomerización, decidimos llevar a cabo la reacción partiendo de las

dos iminas correspondientes (**Esquema 1.15**). Para ello, se hizo reaccionar a la *orto*-alquinilsalicilaldimina **1a** (que sería la que diese lugar al intermedio **2a**), con 3 equivalentes de la imina **4b**, bajo las condiciones de reacción empleadas anteriormente. Así, tras 12 horas de reacción, el producto **12a** fue aislado con un 66% de rendimiento y como mezcla de diastereoisómeros en proporción 1.4:1.



Esquema 1.15 Ensayo de reacción en la que se incorporan dos unidades de *orto*-alquinilbenzaldimina.

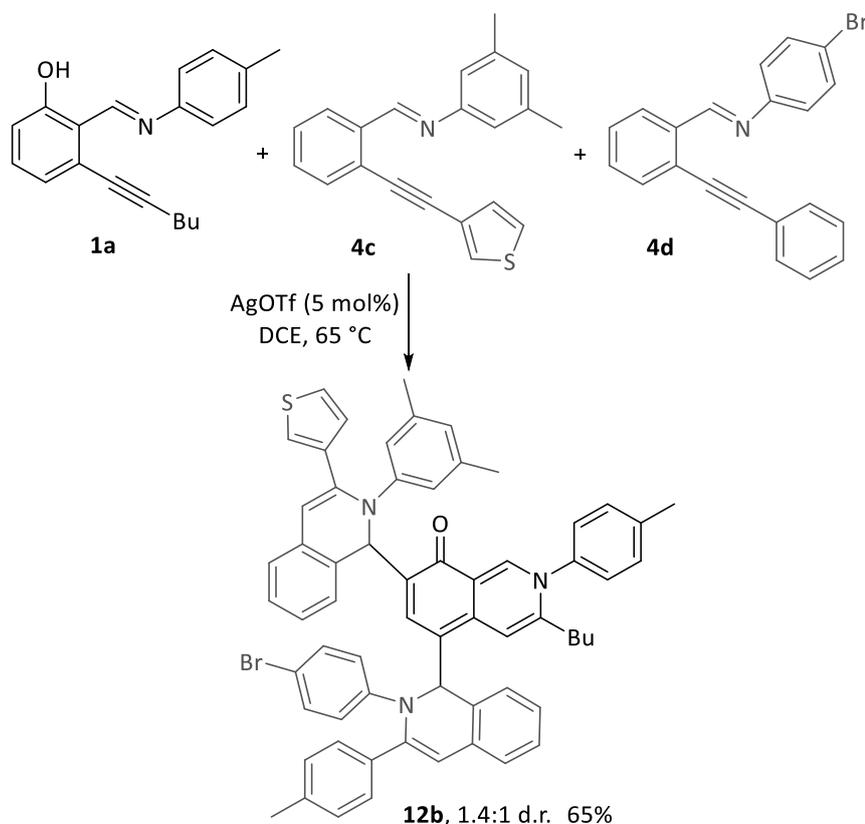
A continuación decidimos estudiar la reacción entre la imina **1a** y dos iminas diferentes: **4** y **4'**. Con esta reacción se podría acceder a especies complejas derivadas de *azaphilone* en la que habría 6 puntos de la molécula que permitirían una sencilla funcionalización (**Esquema 1.16**).



Esquema 1.16 Propuesta de reacción con 6 componentes diferentes.

Para ensayar la reacción propuesta en el **Esquema 1.16**, se hizo reaccionar un equivalente de las iminas **1a** y **4c**, utilizando de nuevo AgOTf como catalizador y 1,2-dicloroetano como disolvente, durante 12 horas a 65 °C. Por TLC se pudo observar la formación del heterodímero correspondiente a la reacción de la isoquinolinona **2a** por la posición α . A continuación se añadieron dos equivalentes de la tercera imina (**4d**) y se dejó reaccionar a la misma temperatura durante 8 horas aproximadamente. El producto

que se aisló de esta reacción fue el “hetero-trímero” **12b**, con un 65% de rendimiento y como mezcla de diastereoisómeros en proporción 1.4:1. (**Esquema 1.17**).



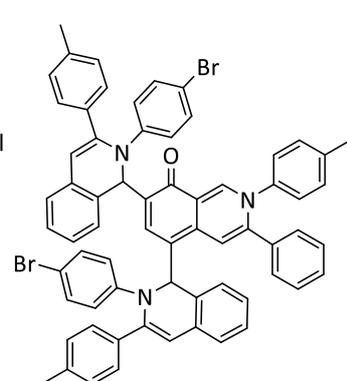
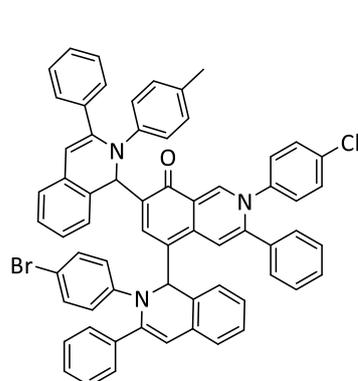
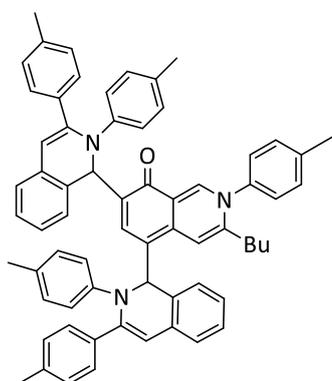
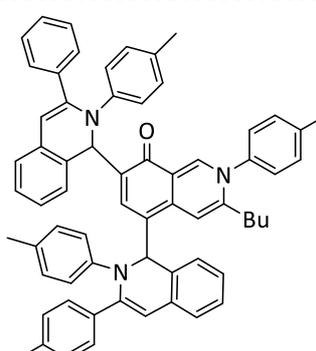
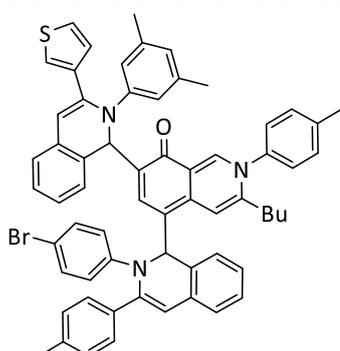
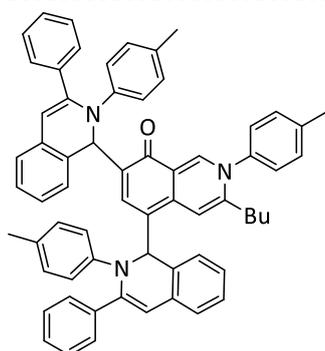
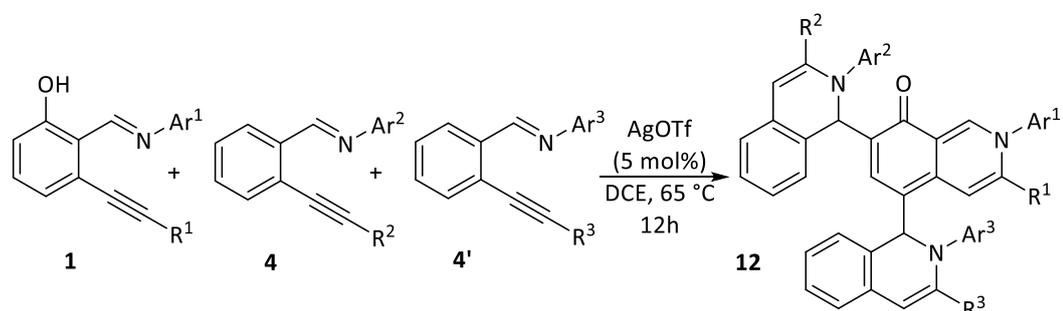
Esquema 1.17 Reacción con 3 iminas diferentes.

Por tanto, se puede considerar que se ha llevado a cabo una reacción de acoplamiento en la que intervienen seis componentes (tres aldehídos y tres anilinas) en una sola etapa y que permite acceder a compuestos de estructura compleja con varios puntos de diversificación. Por otro lado, es importante destacar que la reacción global implica tres reacciones de cicloisomerización y dos procesos formales de acoplamiento cruzado.

En este punto nos pareció interesante sintetizar una pequeña colección de estos productos, ya que tienen un esqueleto inusual y de nuevo presentan un color rojo intenso, por lo que podrían tener diferentes aplicaciones.

La generalidad de la reacción se muestra en el **Esquema 1.18**. La reacción tolera tanto sustituyentes alifáticos como aromáticos en las posiciones terminales de los triples enlaces, y las diferentes anilinas pueden estar sustituidas tanto con grupos dadores y

atractores de electrones. En todos los casos los compuestos se obtuvieron con rendimientos moderados y como mezcla de dos diastereoisómeros.



^a Se siguió el procedimiento A. ^b Procedimiento B.

Esquema 1.18 Generalidad de la reacción.

En cuanto al procedimiento para llevar a cabo la reacción anterior, en los casos en que se emplean tres iminas diferentes (síntesis de los trímeros **12b**, **12c** y **12e**), se siguió el *procedimiento A*: las iminas **1** (1 equivalente) y **4** (1 equivalente) se hicieron

reaccionar con un 5 mol% de AgOTf en 1,2-dicloroetano, a 65 °C durante 12 horas. A continuación, se adicionó la imina **4'** (2 equivalentes) y se mantuvo la reacción a la misma temperatura durante 8 horas. En cambio, cuando se emplearon únicamente dos iminas diferentes (es decir, **4 = 4'**), que corresponde con la síntesis de los trímeros **12a**, **12d** y **12f**, se siguió el *procedimiento B*, que consistió en la adición de las iminas **1** (1 equivalente) y **4** (3 equivalentes), con un 5 mol% de AgOTf en 1,2-dicloroetano, a una temperatura de 65 °C durante 12 horas. Al cabo de este tiempo se pudieron aislar los correspondientes productos con buenos rendimientos.

1.3 Resumen

En este capítulo se ha descrito una nueva síntesis de compuestos nitrogenados derivados de *azaphilones* mediante una reacción catalizada por triflato de plata.

En primer lugar se llevó a cabo la reacción de cicloisomerización de dos iminas (una de ellas derivada de un *orto*-alquinilsalicilaldehído y otra derivada de un *orto*-alquinilbenzaldehído) que permitió acceder a los compuestos **3**, en los que la isoquinolinona **2** que se formó en el medio de reacción había actuado como nucleófilo, y la sal de isoquinolinio **10** como electrófilo. Posteriormente, tras un estudio computacional se observó que no sólo el C α (en alfa del carbonilo) de la isoquinolinona **2** era nucleófilo, sino que también el C γ era susceptible de reaccionar con electrófilos. Así, se llevó a cabo la reacción entre tres iminas diferentes, que dieron lugar a los “heterotrímeros” **12** con buenos rendimientos. En la formación de estos compuestos tienen lugar tres reacciones de cicloisomerización de iminas y dos procesos formales de acoplamiento cruzado. Además, una característica destacable en ambas reacciones es la elevada economía atómica.

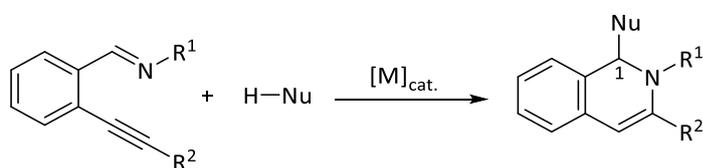
En general, se han sintetizado compuestos de difícil acceso mediante métodos convencionales, y que además pueden ser interesantes en el contexto de la química médica. Por otro lado, debido a su color rojo intenso podrían tener aplicaciones como tintes o indicadores colorimétricos.

Capítulo 2

Síntesis de Pirano[2,3,4-ij]isoquinolinas y Benzo[de]cromenos a partir de orto-Alquinilsalicilaldehídos

2.1 Introducción y Objetivos

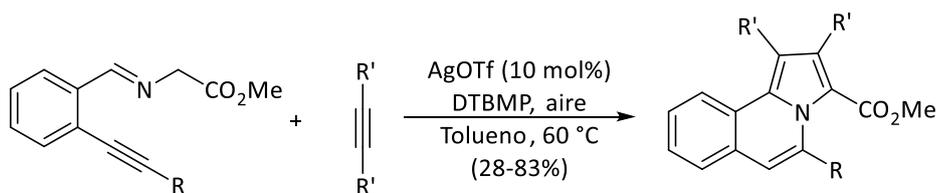
Tal y como se ha expuesto en las secciones anteriores de esta memoria, las reacciones de cicloisomerización de *orto*-alquinilbenzaldehídos catalizadas por complejos metálicos, en presencia de diferentes reactivos, se han convertido en una estrategia muy interesante para la síntesis de una gran variedad de moléculas complejas. En este sentido, a pesar del exhaustivo estudio que se ha hecho sobre *orto*-alquinilbenzaldehídos, las reacciones de cicloisomerización de sus homólogos nitrogenados, las *orto*-alquinilbenzaldiminas, no han recibido tanta atención. Además, la mayor parte de las reacciones descritas en la bibliografía en este contexto hacen referencia a procesos de cicloisomerización de *orto*-alquinilbenzaldiminas en presencia de diferentes nucleófilos para dar lugar a 1,2-dihidroisoquinolinas que incorporan al nucleófilo en la posición 1 (**Esquema 2.1**). Sin embargo, la reactividad frente a otros reactivos ha sido menos estudiada.⁵⁶



Nu = cetonas, fosfitos, alquinos, indoles, etc.

Esquema 2.1 Adición de diferentes nucleófilos a *o*-alquinilbenzaldiminas.

Un ejemplo de reactividad de *orto*-alquinilbenzaldiminas que no encaja en el modelo del **Esquema 2.1**, se muestra en el **Esquema 2.2**.⁶⁵ Esta reacción hace referencia a un proceso de cicloadición 1,3-dipolar desarrollada por el Prof. Porco Jr. en 2007. Se trata de una reacción entre *orto*-alquinilbenzaldiminas y alquinos, catalizada por triflato de plata.



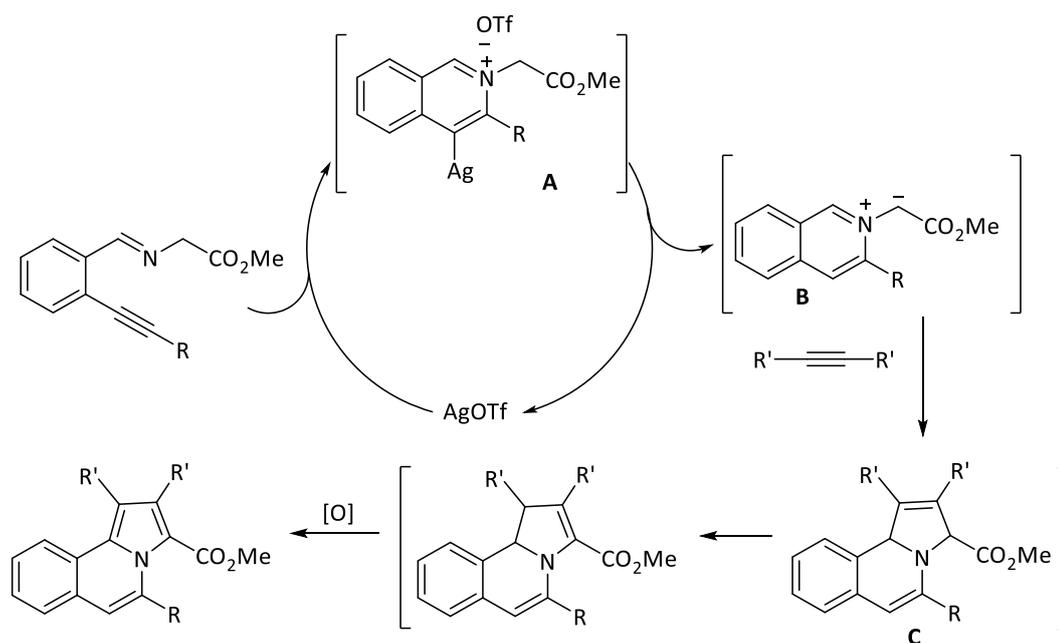
R = H, $-(\text{CH}_2)_6\text{Me}$, Me, Ph, SiMe_3

R' = CO_2Me , CO_2Et , CHO, Ph

DTBMP = 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina

Esquema 2.2 Reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

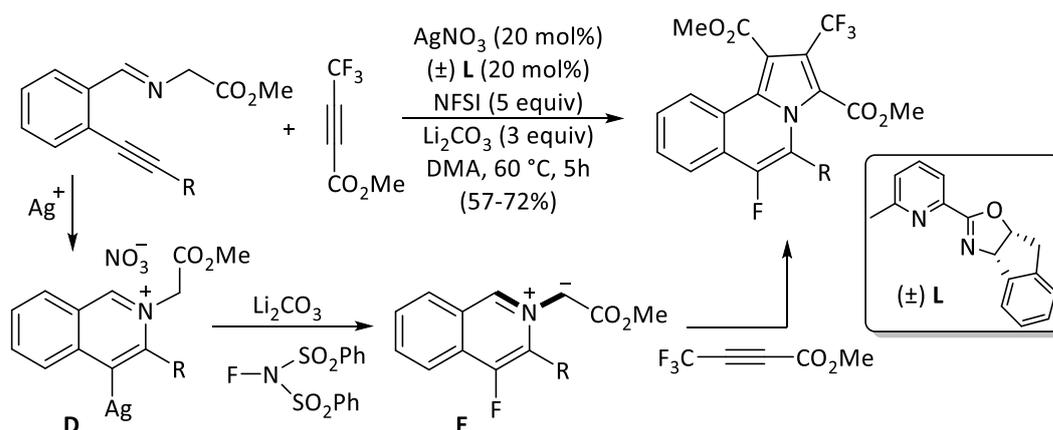
El mecanismo que proponen los autores para explicar este proceso se muestra en el **Esquema 2.3**. La reacción comienza con la cicloisomerización de la imina, en presencia de triflato de plata, formándose así la sal de isoquinolinio **A**. Los hidrógenos en posición α al grupo éster son relativamente ácidos y pueden participar en un proceso de protodesmetalación (formalmente intramolecular) para generar el azometino **B** (que puede considerarse como un dipolarófilo), liberando el catalizador de plata. Esta especie reacciona con el alquino a través de una cicloadición 1,3-dipolar para formar el intermedio **C**, que tras una etapa de isomerización y posterior oxidación en presencia del aire, da lugar a los derivados de pirroloisoquinolina finales.



Esquema 2.3 Mecanismo de reacción de cicloisomerización/cicloadición dipolar.

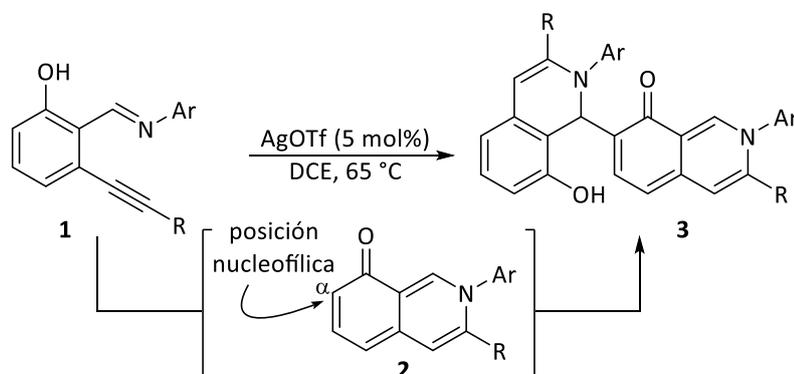
Años más tarde, el Prof. Liu desarrolló una reacción similar que condujo a 6-fluoropirrolo[*a*]isoquinolinas (**Esquema 2.4**).⁷² De forma análoga al caso anterior, se propone, en primer lugar, la cicloisomerización de la imina en presencia del catalizador de plata, dando lugar al intermedio **D** (análogo a **A** en el **Esquema 2.3**), y a continuación tiene lugar un proceso de fluorinación oxidativa del enlace sp^2 C-Ag, con el agente de fluoración NFSI (N-fluorobencenosulfonimida). Así, se forma el intermedio **E**, con carácter de dipolo, que participa en una cicloadición 1,3-dipolar con el alquino, de nuevo electrónicamente pobre. De esta forma se obtienen las fluoropirrolo[*a*]isoquinolinonas finales con buenos rendimientos.

⁷² T. Xu, G. Liu, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5416.



Esquema 2.4 Reacción de formación de fluoropirrolo[a]isoquinolinonas.

Por otro lado, en el Capítulo 1 de la presente memoria se ha descrito la reacción de iminas derivadas de *orto*-alquinilsalicilaldehídos en presencia de un catalizador de plata, que conduce a derivados de *azaphilone* (**Esquema 2.5**). El proceso tiene lugar a través de una reacción inicial de cicloisomerización de la imina que, tras una protodesmetalación, da lugar al intermedio isoquinolinona **2**. Este intermedio actúa como nucleófilo por la posición alfa (respecto del carbonilo) atacando a otro equivalente de la imina **1**, y formando así compuestos “homo-diméricos” como **3**, o incluso puede reaccionar con un equivalente de una imina que proviene de un benzaldehído, dando lugar a compuestos “hetero-diméricos” (ver apartado 1.2 del Capítulo 1).



Esquema 2.5 Reacción de síntesis de derivados de azaphilone.

Como ya se ha comentado, uno de los aspectos más destacables de la reacción anterior es la actuación de la isoquinolinona **2** como nucleófilo. Sin embargo, observando detenidamente la estructura de dicho intermedio, se pueden distinguir otros puntos potencialmente reactivos, como el heterodieno de la parte superior (resaltado en **negrita** en la **Figura 2.1**), que podría participar en reacciones de

cicloaddición [4+2] con dienófilos apropiados, o el alqueno de la enamina de la parte inferior, que podría intervenir en procesos [2+2] con alquenos o alquinos (**Figura 2.1**).⁷³

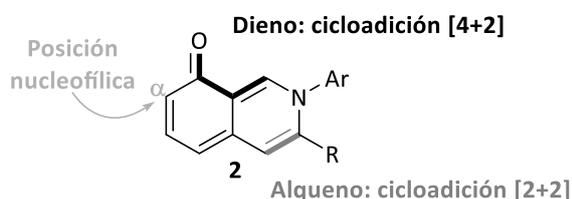
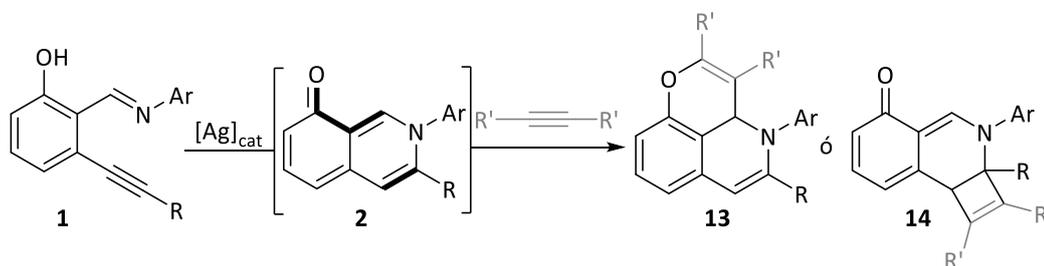


Figura 2.1 Posibles reactividades del intermedio isoquinolinona.

Con todos estos antecedentes, nos planteamos estudiar la reactividad del intermedio isoquinolinona **2** en reacciones de cicloaddición [4+2] y/o [2+2] con alquinos para obtener, potencialmente, productos de tipo **13** y/o **14** (**Esquema 2.6**).



Esquema 2.6 Propuesta de reactividad del intermedio isoquinolinona.

En caso de éxito, los resultados obtenidos podrían complementar los estudios de los Prof. Porco Jr. y Liu en los que se demostraba que la cicloisomerización de *ortho*-alquilbenzaldiminas daba lugar a intermedios de tipo azometino que participaban en reacciones de cicloaddición 1,3-dipolar, y por otro lado también complementaría nuestros estudios previos en los que habíamos demostrado la capacidad de los intermedios de tipo isoquinolinona **2** como nucleófilos (**Esquema 2.5**).

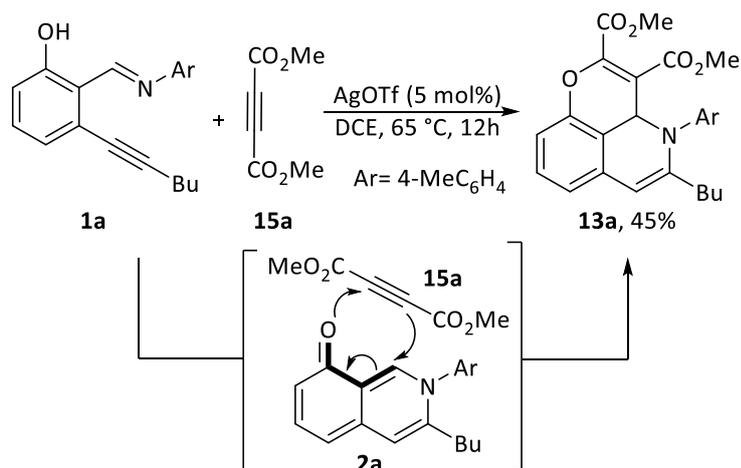
⁷³ Se han descrito reacciones de cicloaddición [2+2] con sistemas similares: P. G. Lehman, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *48*, 4863.

2.2 Discusión de Resultados

2.2.1 Síntesis de pirano[2,3,4-*ij*]isoquinolinas

2.2.1.1 Estudios preliminares y optimización

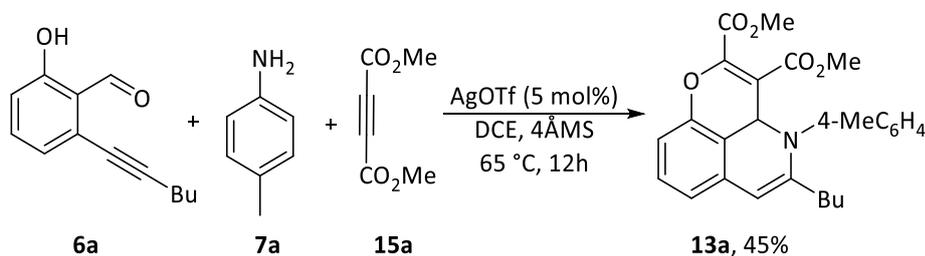
Para estudiar la viabilidad de las reacciones propuestas, se eligió como material de partida la imina **1a** y como alquino se empleó el acetileno dicarboxilato de dimetilo **15a** (**Esquema 2.7**). La reacción se llevó a cabo con un equivalente de cada uno de ellos, en 1,2-dicloroetano como disolvente y empleando un 5 mol% de AgOTf como catalizador. Se seleccionó este catalizador porque en el estudio recogido en el capítulo anterior se había comprobado que era el que proporcionaba mejores resultados en la cicloisomerización de este tipo de iminas. Así, en estas condiciones y tras 12 horas de reacción a 65 °C, se consiguió aislar el producto **13a** con un 45% de rendimiento. Como se puede observar, este producto es el derivado de la reacción de cicloadición formal entre el alquino y el intermedio isoquinolinona **2a** que actúa como dieno, tal y como se había propuesto en la **Figura 2.1**. La estructura del compuesto **13a** pudo ser determinada mediante experimentos de Resonancia Magnética Nuclear mono y bidimensionales, como se explicará más adelante.



Esquema 2.7 Primer ensayo de la reacción propuesta.

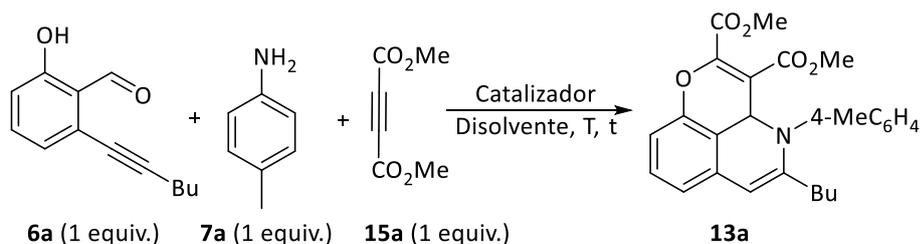
Como ya se ha descrito en el primer capítulo de esta memoria, las iminas **1** se pueden sintetizar *in situ* fácilmente mediante condensación del correspondiente aldehído y anilina, por lo que a continuación nos planteamos la posibilidad de llevar a cabo la reacción multicomponente entre el aldehído, la anilina y el alquino (**Esquema 2.8**). Para ello se hizo reaccionar una mezcla 1:1:1 del aldehído **6a**, la anilina **7a** y el alquino **15a**. Como sistema catalítico y condiciones se emplearon las mismas que en la reacción anterior: 5 mol% de AgOTf en 1,2-dicloroetano, a 65 °C. Tras 12 horas de

reacción, el compuesto **13a** fue aislado con un 45% de rendimiento. Este valor es idéntico al obtenido en la reacción en que se empleó la imina preformada (**Esquema 2.7**).



Esquema 2.8 Ensayo de la reacción multicomponente.

En este punto, decidimos llevar a cabo una optimización de las diferentes variables de la reacción con el objetivo de incrementar el rendimiento. En la **Tabla 2.1** se recogen algunos de los resultados más relevantes de dicho estudio. Las condiciones que se muestran en la entrada 1 se corresponden con las anteriormente comentadas para nuestro experimento inicial.



| Entrada | Disolvente (0.15M) | Catalizador (5 mol%) | T(°C) | t (h) | 13a (%) |
|-----------|--------------------|----------------------|-----------|----------|----------------|
| 1 | DCE | AgOTf | 65 | 12 | 45 |
| 2 | 1,4-dioxano | AgOTf | 65 | 12 | 50 |
| 3 | THF | AgOTf | 65 | 12 | 52 |
| 4 | THF | AgOTf | 25 | 12 | _[a] |
| 5 | DCE | AgOTf | 90 | 12 | _[b] |
| 6 | 1,4-dioxano | AgOTf | 110 | 12 | _[b] |
| 7 | Tolueno | AgOTf | 110 | 12 | _[b] |
| 8 | THF | AgSbF ₆ | 65 | 12 | 40 |
| 9 | THF | AgBF ₄ | 65 | 12 | 43 |
| 10 | THF | AgOTf | 65 | 3 | 52 |
| 11 | THF | AgOTf | 65 | 0.5 | 35 |

Tabla 2.1 Estudios de optimización de la reacción. ^[a] Sólo se aisló el alquino **15a** y la isoquinolinona **2a**. ^[b] Mezcla compleja en el crudo de reacción.

En primer lugar se estudió la influencia del disolvente, y tras evaluar diferentes opciones se comprobó que el uso de 1,4-dioxano o tetrahidrofurano (THF), conducía a los mejores resultados (rendimientos de 50 y 52% respectivamente; entradas 2 y 3). Posteriormente se hizo un estudio acerca de la temperatura de reacción. En primer lugar se comprobó que la reacción no tenía lugar a temperatura ambiente, pudiéndose identificar en el crudo de reacción las señales del intermedio isoquinolinona **2** y del alquino **15a** sin reaccionar (entrada 4). Sin embargo, a temperaturas superiores a 65 °C se observó la formación de mezclas complejas de productos que no se pudieron identificar (entradas 5-7).

En cuanto al catalizador, de nuevo las sales de plata fueron los únicos catalizadores que promovieron la reacción de cicloisomerización de la *orto*-alquinsalicilaldimina. En las entradas 8 y 9 se puede comprobar que la reacción tuvo lugar con AgSbF_6 y AgBF_4 , pero de nuevo el rendimiento fue más elevado empleando AgOTf (entrada 3).

Finalmente, se estudió el tiempo de reacción, y se pudo establecer que tiempos superiores a 3 horas a 65 °C, no conducían a rendimientos mejores (entradas 10-11).

Por tanto, las condiciones óptimas de reacción son las que se muestran en la entrada 10 de la **Tabla 2.1**, en las que se empleó una mezcla 1:1:1 de aldehído, anilina y acetileno, en THF y con 5 mol% de AgOTf como catalizador. Tras calentar la mezcla de reacción a 65 °C durante 3 horas, el producto **13a** pudo ser aislado con un 52% de rendimiento.

2.2.1.2 Determinación estructural

Para llevar a cabo la determinación estructural del compuesto **13a** se realizaron diferentes experimentos de Resonancia Magnética Nuclear. Así, en la **Figura 2.2** se muestra una ampliación del espectro de HMBC del compuesto **13a**. En el espectro se destacan varios cruces de señales que fueron clave en la determinación estructural.

El protón **Ha** (asignado al triplete aparente centrado en 7.21 ppm) posee picos de cruce con los carbonos cuaternarios situados a 135.8 ppm y 146.5 ppm (siendo éste último el carbono cuaternario unido a oxígeno), por lo que se asumió que el protón **Ha** se encontraba a una distancia de 3 enlaces de los carbonos anteriores. Además, por el experimento de COSY, pudimos conocer que los protones **Hb** (doble doblete centrado en 6.91 ppm) y **Hc** (doblete centrado en 6.86 ppm) se encontraban en posiciones vecinales a **Ha**, siendo **Hc** (el más apantallado) el que está en posición "*orto*" respecto al oxígeno.

Por otro lado, cuando se analizaron los cruces que se producían con el protón **Hd** (singlete situado a 6.16 ppm), se observó que se encontraba a una distancia de 3 enlaces del carbono cuaternario situado a 107.7 ppm y del carbono de 118.5 ppm (carbono unido a **Hb**). También tenía cruces con los carbonos situados a 135.8 y 153.7 ppm, siendo estos los carbonos cuaternarios situados a una distancia de dos enlaces de **Hd**. Además, el carbono de 153.7 ppm fue el único cuaternario que presentó correlaciones con las señales del butilo. Por otro lado, el protón **Hd** también mostró un pico de cruce, aunque muy poco intenso, con el carbono cuaternario unido a oxígeno, situado a 146.5 ppm, encontrándose por tanto a una distancia de 4 enlaces del mismo.

Por último, se examinaron los picos de cruce del protón **He** (asignado al singlete que se encontraba a 5.31 ppm), con los carbonos situados a 150.9 ppm (siendo este el carbono cuaternario unido a un grupo éster), 146.5 ppm (el carbono cuaternario unido a oxígeno) y 135.8 ppm (el carbono cuaternario que ya se ha comentado que se encontraba a una distancia de 3 enlaces de **Ha**, y 2 enlaces de **Hd**), por lo que pudimos conocer que el protón **He** se encontraba a una distancia de 3 enlaces de dichos carbonos. Además, también se observó que la señal del protón **He** presentaba cruces con los carbonos cuaternarios situados a 105.7 y 107.7 ppm, encontrándose ambos a una distancia de 2 enlaces de **He**.

Con todo lo anterior, se pudo corroborar que la estructura del derivado **13a** se correspondería con la de un compuesto tricíclico con estructura de pirano[2,3,4-*ij*]isoquinolina, que se formaría, tal y como se ha propuesto en el **Esquema 2.7**, a través de una reacción de cicloadición formal [4+2] entre el dieno de la isoquinolinona **2a**, y el alquino **15a**.

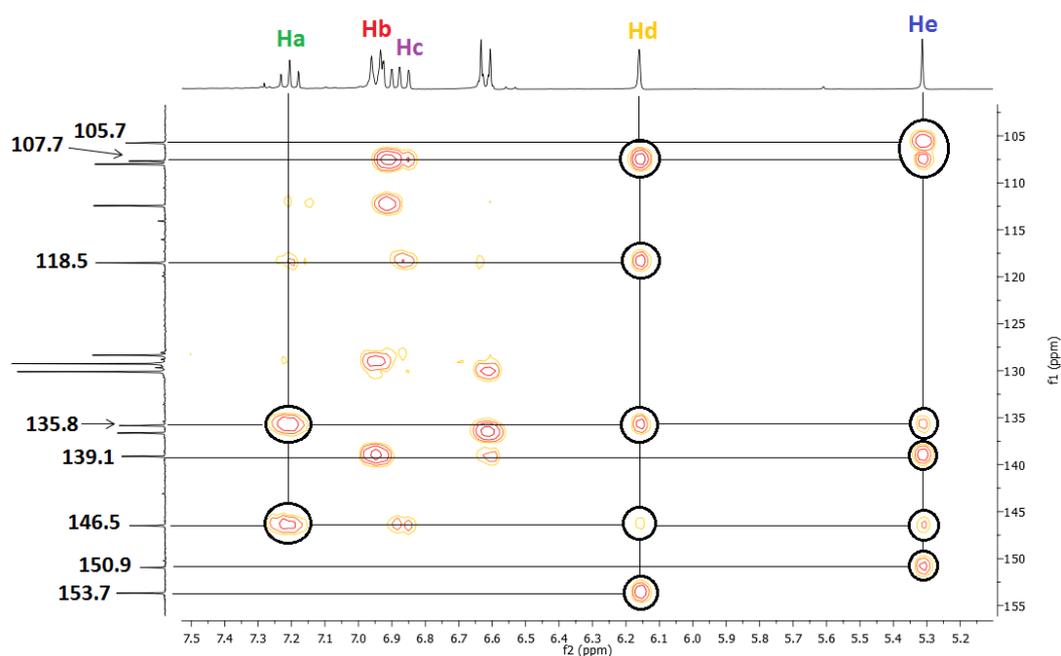
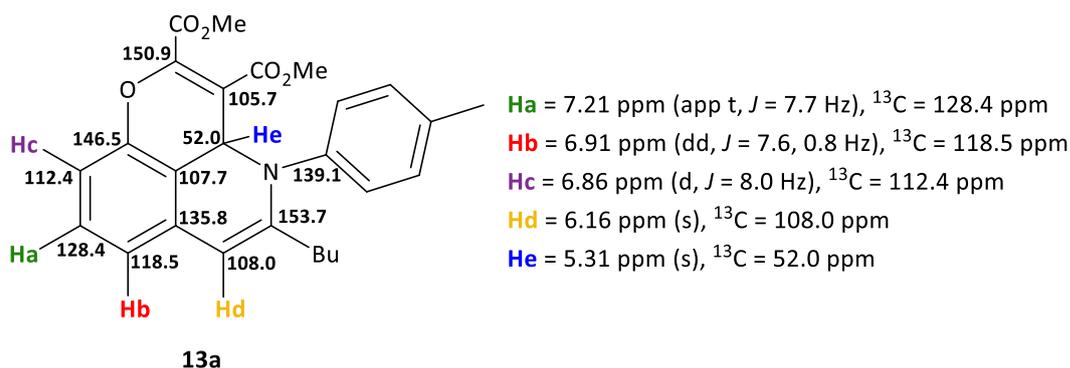
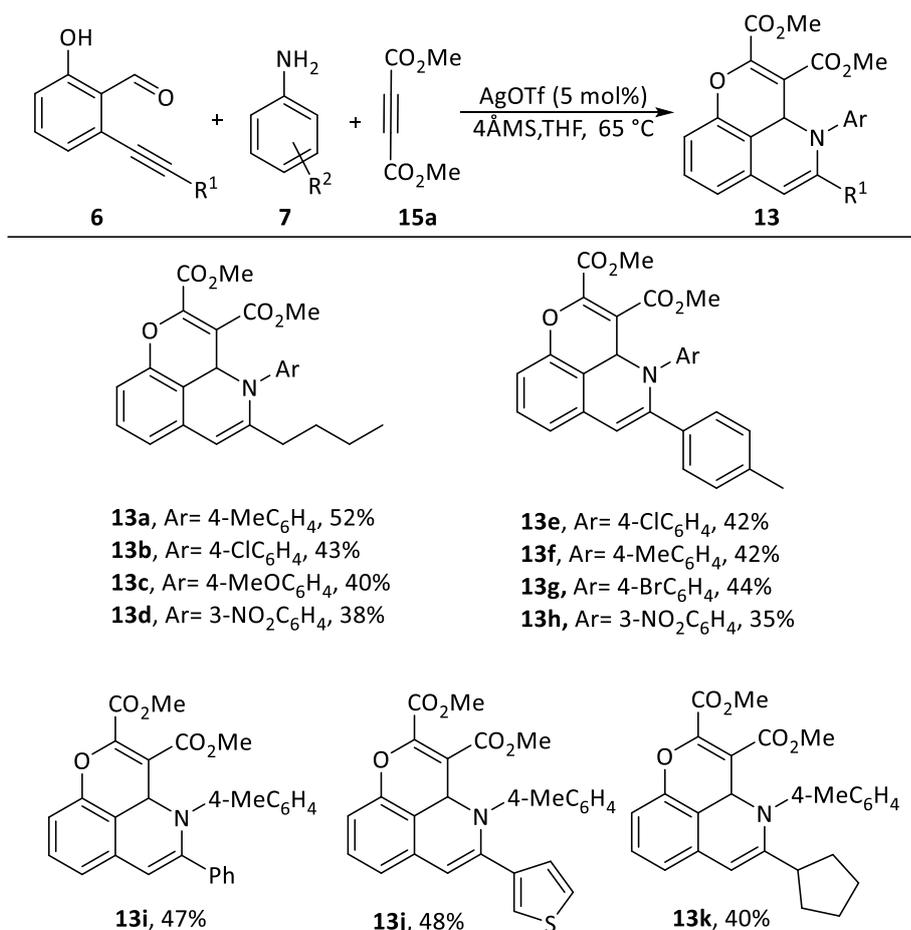


Figura 2.2 Ampliación del espectro de HMBC de la molécula **13a**.

2.2.1.3 Generalidad de la reacción

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la formación de los productos **13** y determinada su estructura, se estudió la generalidad del proceso. Para ello se emplearon diferentes *orto*-alquinilsalicilaldehídos **6** y anilinas **7**. Los resultados de este estudio se muestran en el **Esquema 2.9**.



Esquema 2.9 Generalidad de la reacción.

La reacción parece general en cuanto a la sustitución del triple enlace del aldehído **6** (R¹), permitiendo grupos tanto alifáticos (**13a-d,k**) como aromáticos (**13e-i**) o heterociclos (**13j**). En cuanto a la anilina, se comprobó que toleraba tanto grupos electrón-dadores (por ejemplo **13c**) como electrón-atractores (**13d**). Anilinas sustituidas en el anillo aromático con diferentes halógenos (por ejemplo **13b**), también dieron buenos resultados. De esta forma, se ha podido sintetizar una familia de 11 compuestos **13** con rendimientos moderados.

Por otro lado, la estructura de los compuestos **13** pudo ser confirmada mediante análisis de difracción de Rayos-X monocristal del compuesto **13e** (Figura 2.3).

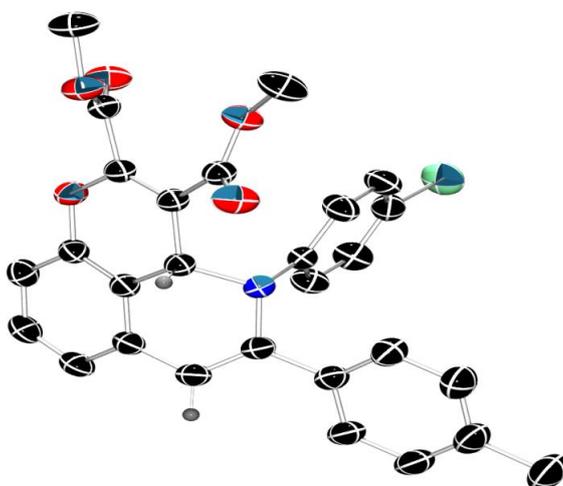
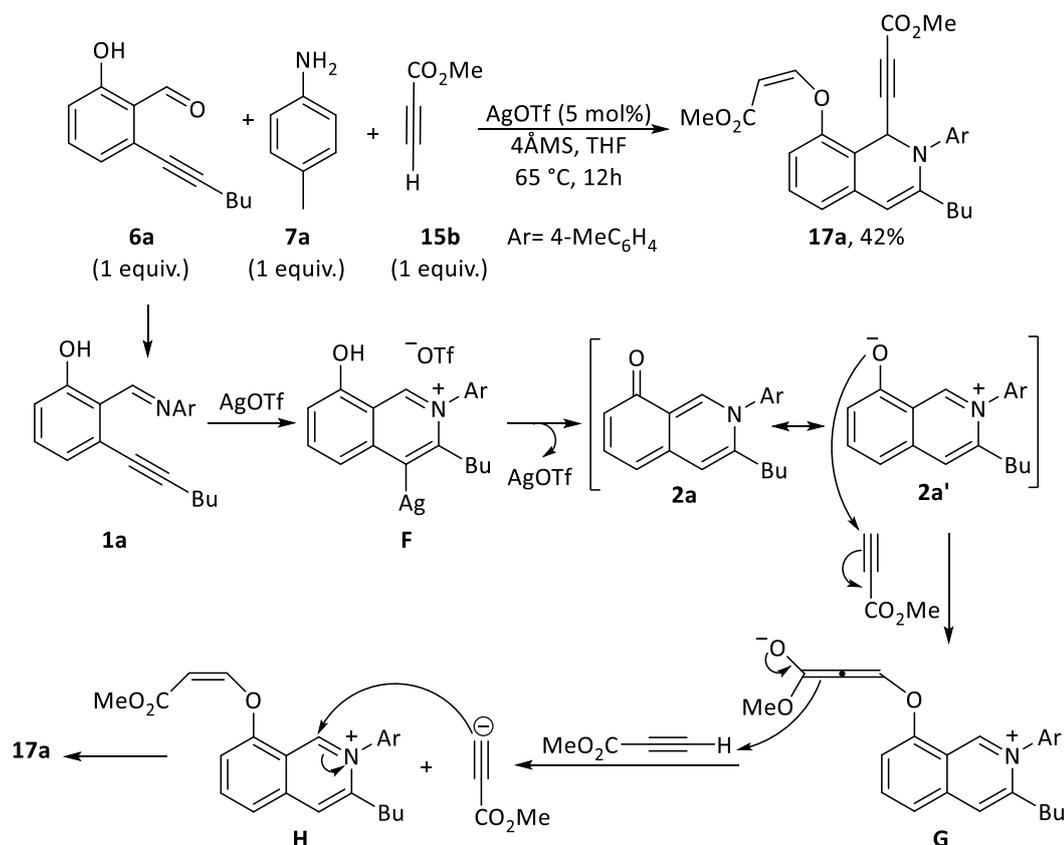


Figura 2.3 Representación ORTEP de la resolución del derivado **13e**.

Además, durante el estudio de la generalidad de la reacción, se probaron diferentes alquinos disustituídos (con cetonas, grupos fenilo, grupos CF_3 , etc.), pero sólo se consiguió reacción con el alquino **15a**, que posee dos grupos éster. Sin embargo, se observó un resultado muy interesante cuando se utilizó un alquino terminal, en concreto el propiolato de metilo **15b** (**Esquema 2.10**). Como se puede ver, en este caso no tuvo lugar la reacción de cicloadición [4+2], sino que se formó un nuevo producto **17a**. La formación de este compuesto se puede explicar a través de la generación inicial de la isoquinolinona **2a** según un proceso análogo al comentado anteriormente en el **Esquema 1.4**. Este intermedio reaccionaría a través del oxígeno nucleófilo, mediante una adición 1,4 a una molécula del alquino **15b**, generando así el intermedio **G**. A su vez, este intermedio podría reaccionar a través de un proceso ácido-base con una segunda molécula de alquino terminal, formando el intermedio **H**. Finalmente, el acetiluro formado en la etapa anterior actuaría como nucleófilo atacando al carbono electrófilo de **H**, formando así el compuesto **17a**.



Esquema 2.10 Reacción con alquinos terminales.

2.2.1.4 Reacción con anilinas *orto*-sustituidas

En todo el estudio acerca de la formación de los derivados de isoquinolina **13**, únicamente se contempla la utilización de anilinas sustituidas en posiciones *meta* o *para*. En este contexto, merecen una discusión particular los resultados observados cuando las reacciones se llevaron a cabo con anilinas *orto*-sustituidas.

Antes de explicar cómo afecta la sustitución de la anilina a la formación de los compuestos **13**, conviene comentar algunos aspectos interesantes acerca de la formación de las isoquinolinonas **2** con este tipo de anilinas. Para entender mejor este estudio, en la **Figura 2.4, [a]** se presenta el espectro de ¹H-RMN de la isoquinolinona **2a**, procedente de una anilina *para*-sustituida (**7a**). Como es de esperar, la señal del primer CH₂ del butilo (que corresponde a los protones **Ha**), es un triplete centrado en 2.50 ppm (*J* = 7.9 Hz). Evidentemente, estos dos hidrógenos son equivalentes y se acoplan con el CH₂ vecinal dando lugar al triplete observado.

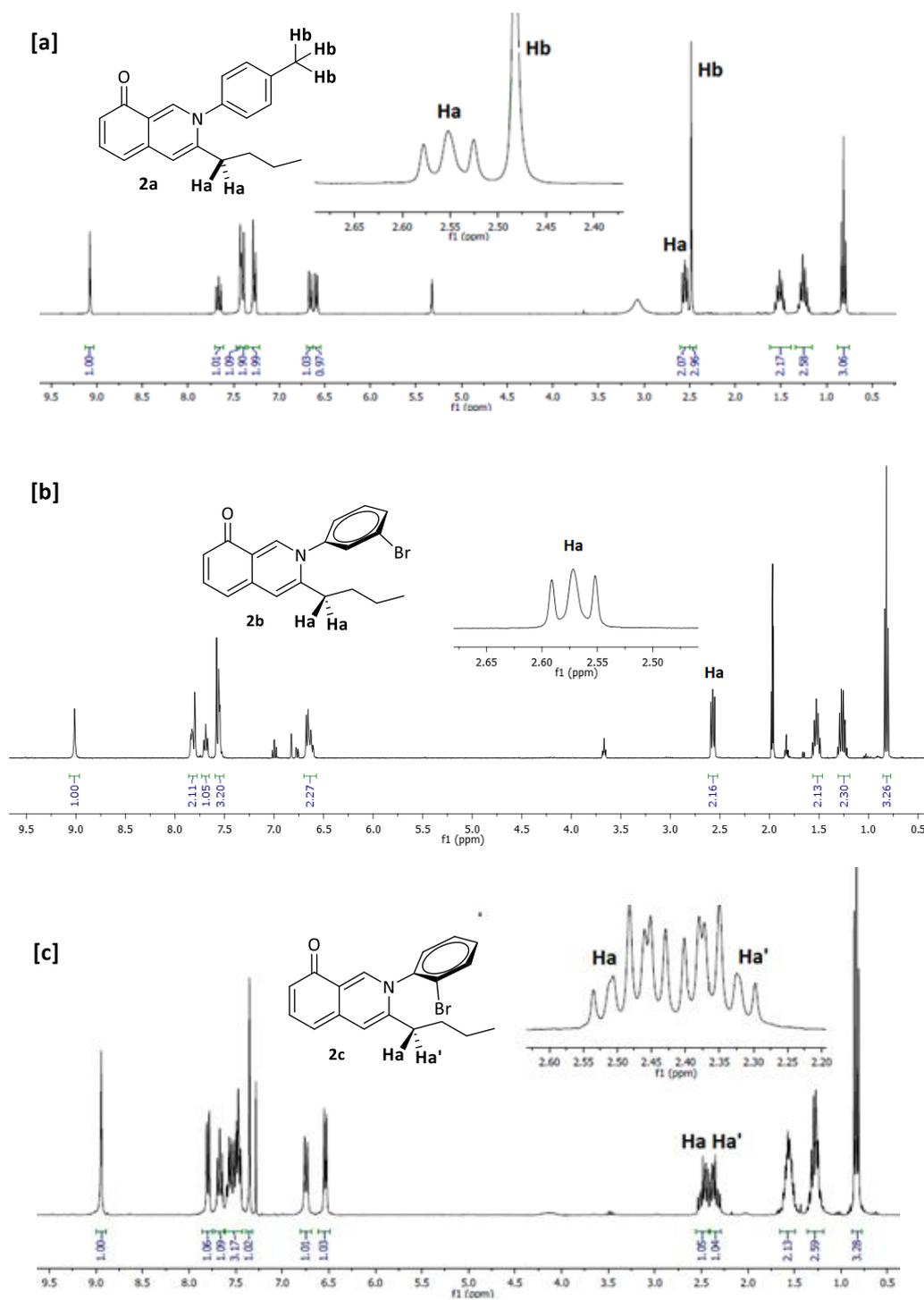


Figura 2.4 Espectros de ¹H-RMN de los compuestos **2a**, **2b**, **2c**.

Por otro lado, en la **Figura 2.4, [b]** se muestra el espectro de ^1H -RMN de la isoquinolinona **2b**,⁷⁴ que posee un átomo de bromo como sustituyente en la posición *meta* de la anilina. Al igual que en el caso anterior, la señal de los protones **Ha** correspondientes al primer CH_2 del butilo, se corresponde con un triplete centrado en 2.57 ppm ($J = 7.1$ Hz) resultado del acoplamiento con el CH_2 vecinal. En la **Figura 2.4, [c]** se muestra el espectro de ^1H -RMN de la isoquinolinona **2c**, que posee un bromo como sustituyente en la posición *orto* de la anilina. A diferencia de los casos anteriores, los dos hidrógenos (**Ha** y **Ha'**) correspondientes al primer CH_2 del butilo, aparecen como señales diferentes, con un sistema de acoplamiento AA'BB'. Además, también se ha analizado el espectro de ^1H -RMN de la isoquinolinona **2d** (**Figura 2.5, [a]**) derivada de otra anilina *orto*-sustituida, en este caso con un grupo fenilo, y la isoquinolinona **2e**, derivada de la *orto*-fluoroanilina, (**Figura 2.5, [b]**). En ambos compuestos la señal de los protones **Ha** y **Ha'** no se observa como una única señal correspondiente a un triplete sino que, de nuevo, ambos hidrógenos aparecen como señales diferentes.

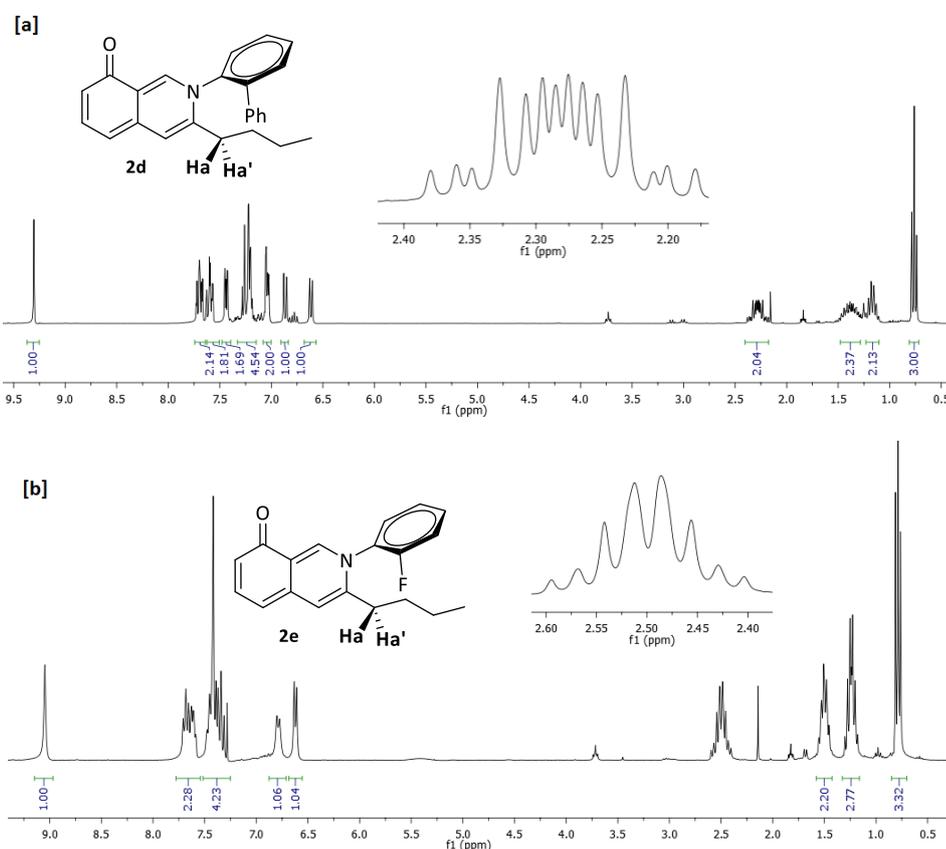


Figura 2.5 Espectros de ^1H -RMN de los compuestos **2d** y **2e**.

⁷⁴ La síntesis de los compuestos **2** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento que se muestra en el **Esquema 1.3** del Capítulo 1, para la síntesis del compuesto **2a**.

Este comportamiento, aparentemente anómalo para los hidrógenos **Ha** y **Ha'** en los espectros de ^1H -RMN de las isoquinolinonas **2c**, **2d** y **2e**, se puede explicar por la presencia de un eje quiral en estas moléculas (**Figura 2.6**).

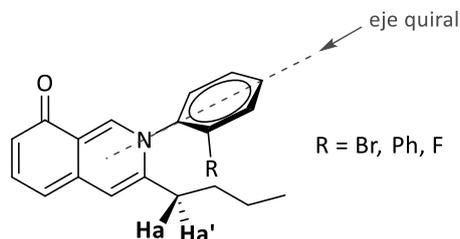


Figura 2.6 Eje quiral de las isoquinolinonas **2**.

Debido a la existencia del grupo R (Br, Ph, F) relativamente voluminoso, alrededor de este eje quiral hay una rotación restringida, de forma que los dos posibles isómeros conformacionales tienen una vida media suficientemente larga, al menos en la escala de tiempo de la Resonancia Magnética Nuclear. Esto motivaría la observación de los hidrógenos **Ha** y **Ha'** como hidrógenos diastereotópicos. Los dos isómeros conformacionales que surgen como consecuencia del eje quiral podrían considerarse como rotámeros si la energía es relativamente baja y la barrera se puede superar a temperatura ambiente, o como atropoisómeros, si la barrera energética es tan alta que sería posible aislar ambos isómeros (**Figura 2.7**). En otras palabras, los rotámeros tendrían un tiempo de vida media lo suficientemente largo para poder ser detectados por RMN, pero corto para poder ser aislados independientemente. Sin embargo, en el caso de los atropoisómeros la rotación en torno al eje quiral sería tan lenta (por definición, con vida media > 1000 s), que el aislamiento de cada isómero sería posible.

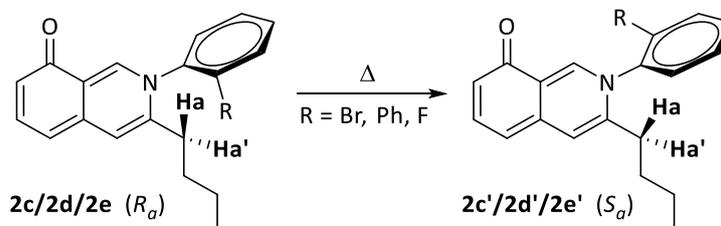


Figura 2.7 Rotación en torno al eje quiral de las isoquinolinonas **2c**, **2d** y **2e**.

En este contexto, los experimentos de RMN con variación de la temperatura se encuentran entre el tipo de técnicas más empleadas a la hora de distinguir mezclas de isómeros que se interconvierten rápidamente (rotámeros) de aquellas otras que no se encuentran en equilibrio (atropoisómeros).

En nuestro caso, para los compuestos **2c/2d/2e**, si la barrera de rotación fuese relativamente baja (rotámeros), con un aumento de temperatura en el experimento de

RMN se podría conseguir que la rotación en torno al eje quiral fuese “libre” y así las señales de los hidrógenos **Ha/Ha'** coalescerían dando lugar a una única señal que se correspondería con un triplete. Así, en la **Figura 2.8** se muestran las señales ampliadas de los protones **Ha** y **Ha'** de los compuestos **2c**, **2d** y **2e** correspondientes a los espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 a 25 °C (298 K) y a 60 °C (333 K). Como se puede observar, en ninguno de los casos se observó la coalescencia de las señales **Ha/Ha'**. Además, se realizaron experimentos en otros disolventes como CD_3CN o tolueno- d_8 , alcanzando hasta los 80 °C (353 K), y en ningún caso se observó variación respecto al espectro a 298 K.

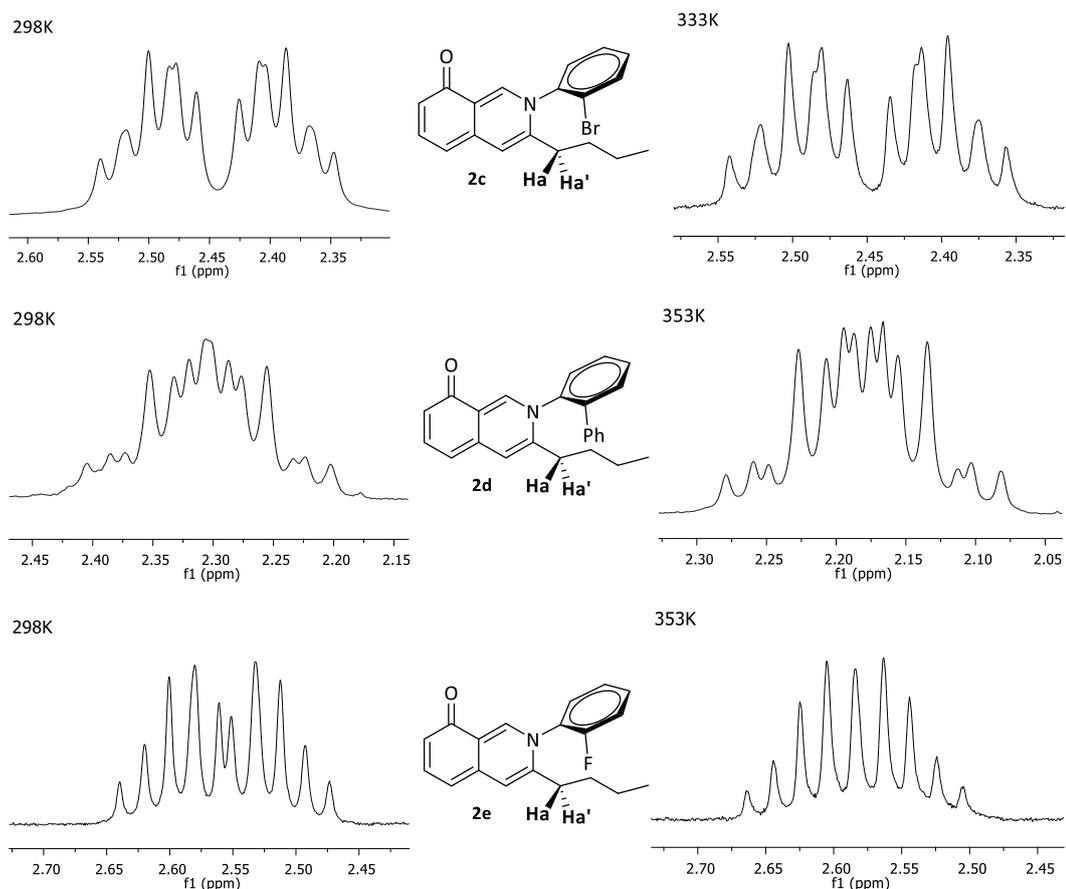
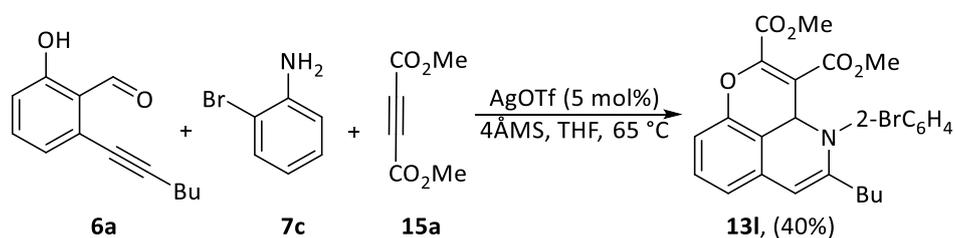


Figura 2.8 Ampliaciones de los espectros de ^1H -RMN de **Ha/Ha'** a 298 K y 343 K.

Esto nos indica que incluso a temperatura elevada, la rotación alrededor del eje quiral sigue restringida. Esto parece indicar que a temperatura ambiente los compuestos **2c/2d/2e** existen como dos formas atropisoméricas con una vida media relativamente larga y potencialmente podrían ser separados y aislados de forma independiente.

Teniendo en cuenta lo anterior, pensamos que la reacción de cicloadición formal [4+2] de este tipo de isoquinolinonas con alquinos, para dar lugar a los compuestos **13**, podría ser interesante. En estos casos, los compuestos **13** contendrían dos elementos de quiralidad diferentes: un eje quiral y un estereocentro. Así, pensamos que la presencia del eje quiral en **2b/2c/2d** podría ejercer un control sobre la estereoquímica del centro estereogénico de la molécula **13**. Además, si el control fuese perfecto podríamos esperar la formación de un único diastereoisómero.

Por tanto, en primer lugar llevamos a cabo la reacción entre el *orto*-alquinilsalicilaldehído **6a**, la 2-bromoanilina **7c**, y el acetileno dicarboxilato de dimetilo **15a**, usando el mismo catalizador y condiciones que se habían empleado anteriormente para la síntesis de los compuestos **13** (**Esquema 2.11**).



Esquema 2.11 Reacción empleando 2-bromoanilina.

De la reacción anterior se obtuvo el producto esperado **13l**, con un 40% de rendimiento. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **13l** (**Figura 2.9**) se observó la presencia aparente de dos diastereoisómeros, en una relación de 2.4:1. Esta relación se obtuvo fácilmente de la integración de las señales (singuletes) correspondientes a los protones **Ha** y **Hb** (**Figura 2.9**).

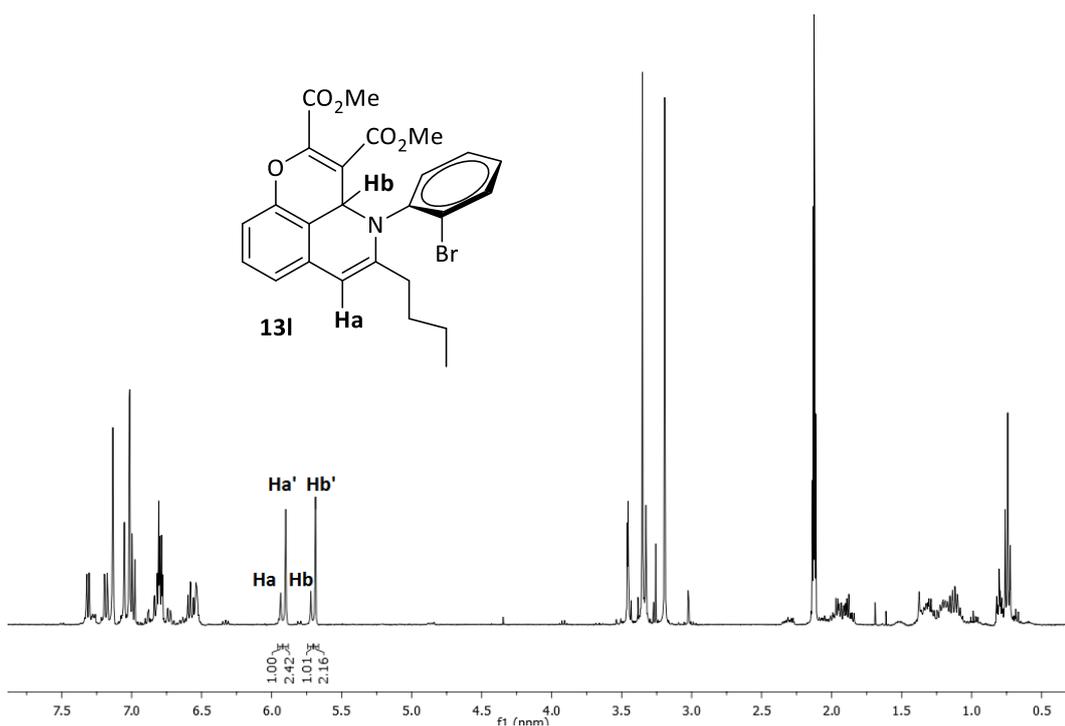


Figura 2.9 Espectro de ^1H -RMN del compuesto **13I**, en tolueno- d_8 a 25 °C.

Para comprobar si estas señales dobladas se debían a la presencia de dos isómeros interconvirtiéndose rápidamente (rotámeros) o a una mezcla de isómeros no interconvertibles a temperatura ambiente (atropoisómeros), de nuevo se llevaron a cabo experimentos de RMN con variación de la temperatura (**Figura 2.10**).

Para observar el cambio en las señales nos fijamos en los singuletes de **Ha/Ha'**, y **Hb/Hb'**. Cuando se calentó la muestra de 25 a 40 °C, se pudo ver que las señales de **Ha** y **Ha'** se aproximaban la una a la otra, y lo mismo con **Hb** y **Hb'** (**Figura 2.10**). Al subir la temperatura a 60 °C se observó la coalescencia de las señales, y a 70 °C los dos singuletes correspondientes a las señales de **Ha** y **Hb** estuvieron bien definidos. Con esto podríamos concluir que la temperatura de coalescencia estaría en torno a los 60 °C. Por tanto, lo que se produce al calentar es un libre giro en torno al eje quiral. Así, las señales dobladas que se observan a temperatura ambiente en el ^1H -RMN son debidas a la presencia, a esta temperatura, de dos rotámeros, y la relación 2.4:1 se corresponde con la población en equilibrio de cada uno de los rotámeros (diastereoisómeros).

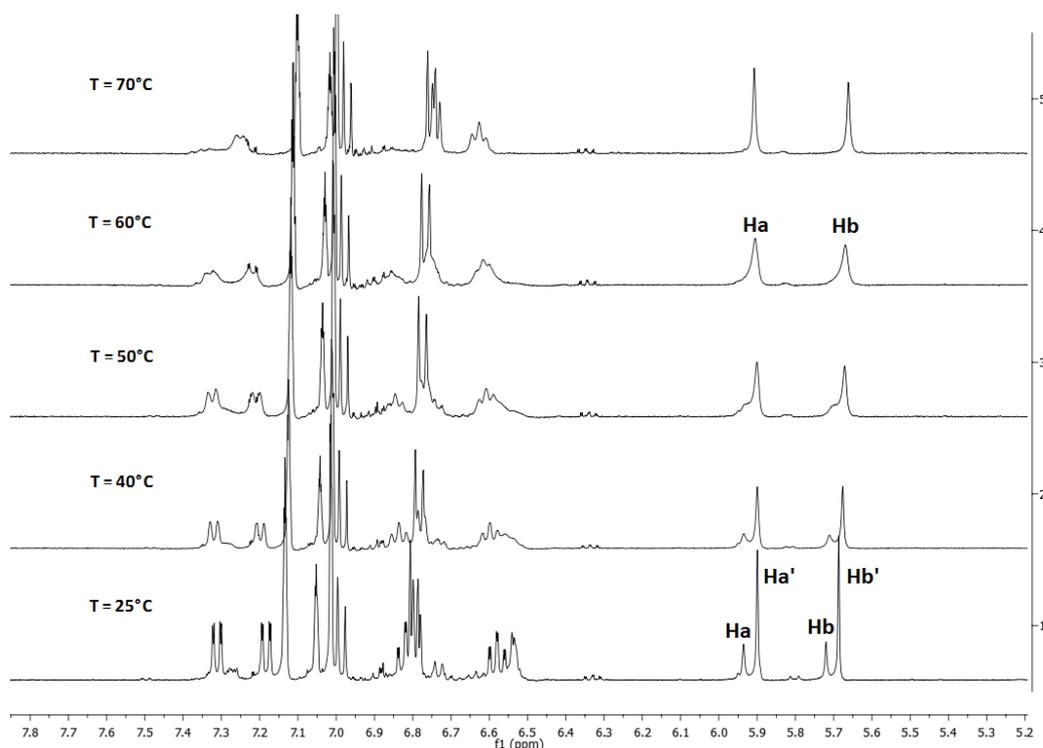


Figura 2.10 Espectros de ^1H -RMN del compuesto **13I**, en tolueno- d_8 a varias temperaturas.

Por otro lado, otra manera de estudiar este tipo de situaciones en las que coexisten dos isómeros potencialmente interconvertibles, son los experimentos de RMN de intercambio químico selectivo, que esencialmente consisten en la realización de un experimento 1D-NOE selectivo.⁷⁵ Es decir, se aplica un pulso de saturación selectivamente a una señal del espectro de ^1H -RMN, seguido de un pulso no selectivo de 90° . De esta manera, al realizar la resta entre el espectro de ^1H -RMN estándar y el espectro en el que se ha aplicado el pulso de saturación, se observa la señal que ha sido selectivamente saturada en fase negativa. Asimismo, si la señal saturada corresponde a un protón que se equilibra rápidamente (en la escala de tiempo de RMN) con otro protón situado a un desplazamiento químico diferente (rotámeros), ambas señales aparecerían en fase negativa en el espectro 1D-NOE, debido a una transferencia de saturación. Sin embargo, si los protones objeto de estudio no se interconvierten (mezcla de atropoisómeros), esta transferencia de saturación no tendría lugar, ya que se trata de moléculas diferentes e independientes. Por lo tanto, la señal no irradiada no saldría en fase negativa.

⁷⁵ Explicación de la diferencia entre rotámeros y diastereoisómeros: D. X. Hu, P. Gricce, S. V. Ley, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5198.

Teniendo todo esto en cuenta, hemos analizado nuestra mezcla de isómeros mediante experimentos de RMN de intercambio químico selectivo. En la parte de arriba de la **Figura 2.11** se observa el experimento de NOE selectivo sobre la señal **Hb**. Así, cuando se irradió selectivamente la señal **Hb** (señalada con una flecha), apareció un nuevo pico en fase negativa, en el desplazamiento del protón **Hb'**. Esto indica que existe una interconversión rápida entre los dos diastereoisómeros (rotámeros).

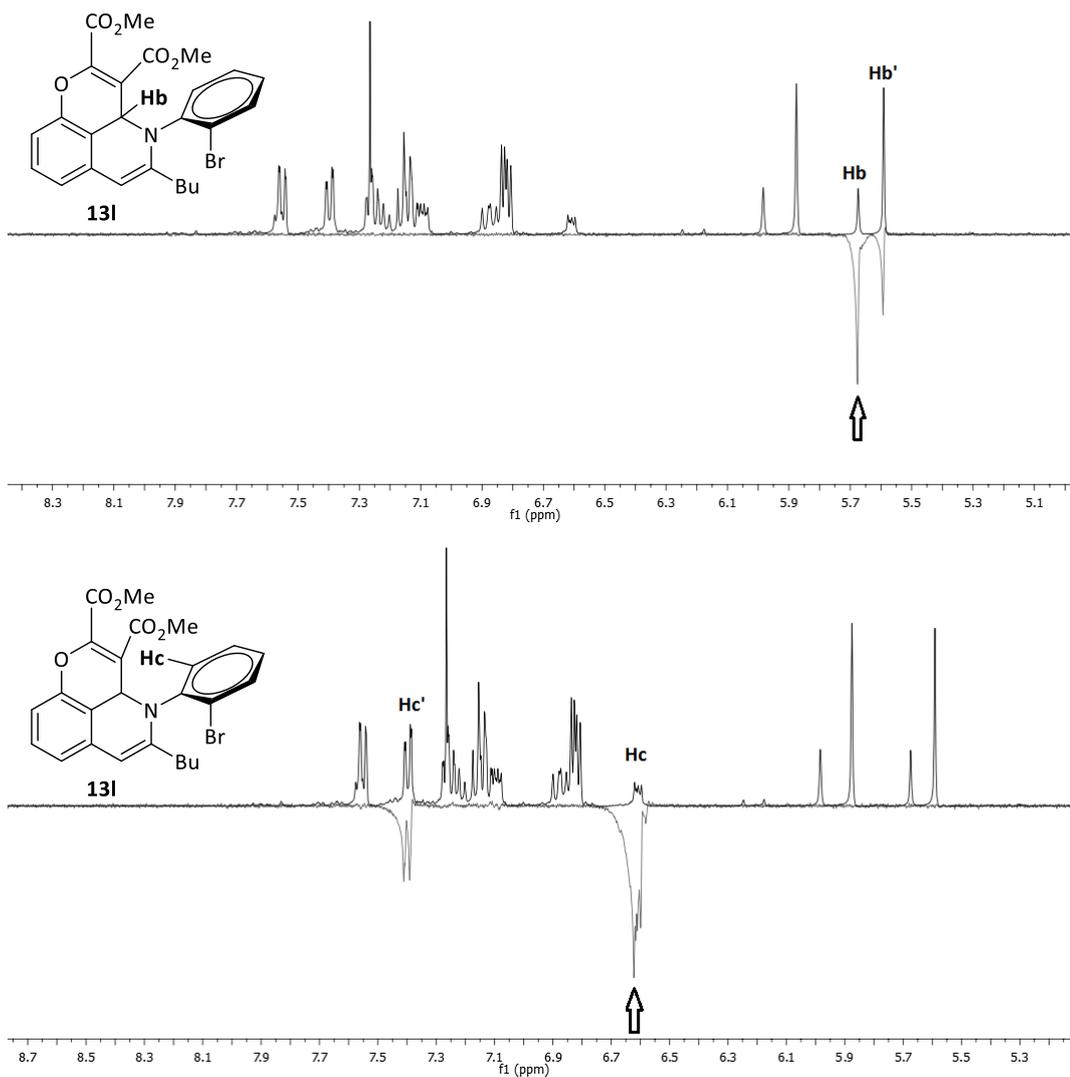


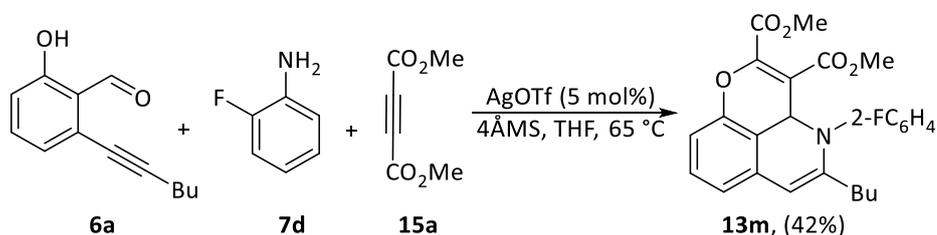
Figura 2.11 Espectros de NOE selectivo.

Por otro lado, en el espectro de la parte inferior de la **Figura 2.11**, se muestra el experimento de NOE selectivo sobre la señal **Hc**, en la posición *orto* de la anilina. En este

caso, al irradiar selectivamente la señal de **Hc**, aparece un nuevo pico en la misma fase, que se corresponde con la señal de **Hc'**, corroborando de nuevo, que la relación de isómeros observada se corresponde con la población en equilibrio de los rotámeros interconvertibles a temperatura ambiente.

En este punto, conviene comparar la isoquinolinona **2c** precursora del producto **13l**, con el propio producto **13l**. Así, se había concluido que en la isoquinolinona **2c**, la rotación parecía estar totalmente restringida a temperatura ambiente, mientras que en el compuesto **13l**, sorprendentemente, esta rotación no está restringida a la misma temperatura.

A continuación, decidimos estudiar la reacción de cicloadición empleando la *orto*-fluoroanilina **7d** (Esquema 2.12). Así, se obtuvo el compuesto **13m** con un 42% de rendimiento.



Esquema 2.12 Reacción empleando 2-fluoroanilina.

En este caso, en el análisis de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **13m** a temperatura ambiente (Figura 2.12), se observó un único juego de señales. Es decir, en este caso no se observa la presencia de rotámeros como ocurría en el caso del compuesto **13l**.

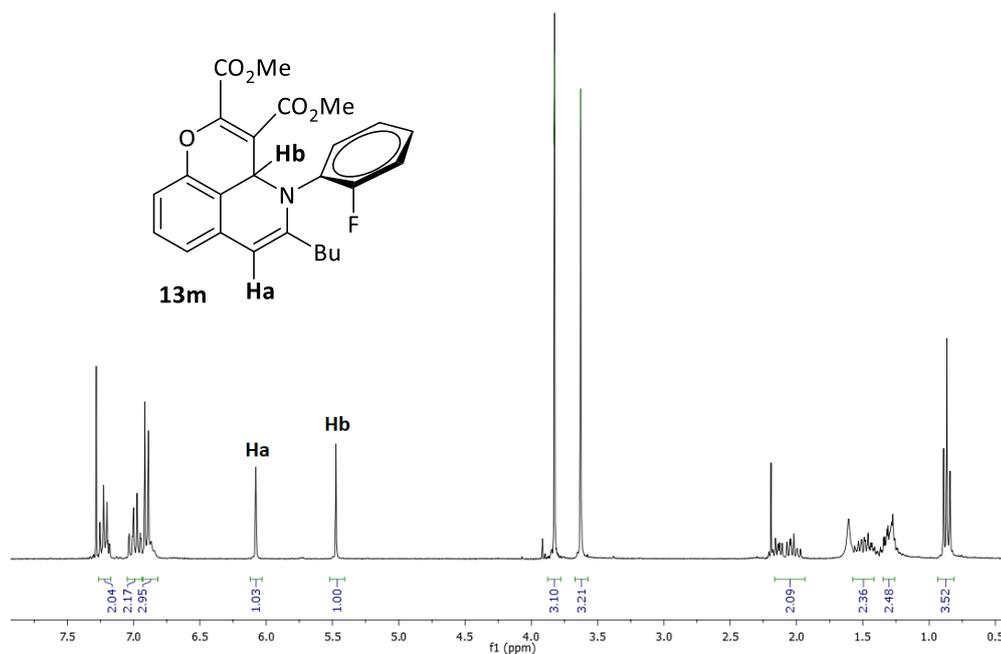


Figura 2.12 Espectro de ^1H -RMN del compuesto **13m**.

Esto podría explicarse por el tamaño de los sustituyentes en la posición *orto* de la anilina. Cuando se tiene un átomo de bromo, se observa una mezcla de rotámeros que se interconvierten a temperatura ambiente (**compuesto 13l**). Sin embargo, cuando el átomo de bromo se sustituye por un átomo de flúor (compuesto **13m**), de un tamaño considerablemente menor, se produce una rotación libre alrededor del eje, y por tanto las señales **Ha** y **Hb** no aparecen desdobladas.

Además, para corroborar que en el caso del compuesto **13m** lo que se produce es un libre giro alrededor del eje quiral, se ha llevado a cabo experimentos de Resonancia Magnética Nuclear a baja temperatura, con el objetivo de dificultar el giro. En la **Figura 2.13** se muestran espectros de ^1H -RMN a diferentes temperaturas. Así, se puede observar que a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ algunas señales del espectro se han desdoblado. Esto indica que al bajar la temperatura la rotación es más lenta, y durante el tiempo de resonancia no se completa el giro, por lo que se observan ambos rotámeros. Cuando se sube la temperatura a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, las señales se observan como singuletes anchos, y al subir la temperatura a $25\text{ }^\circ\text{C}$ se vuelve a tener un sólo juego de señales, con singuletes bien definidos.

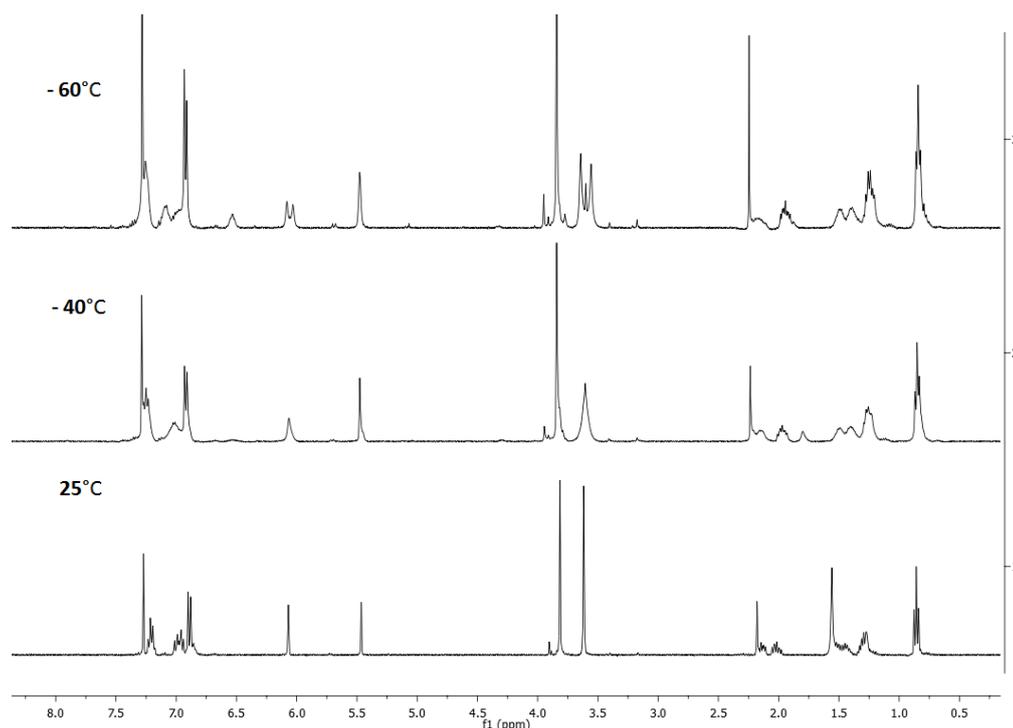
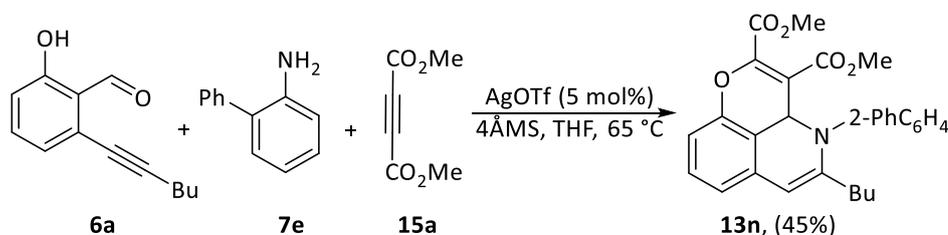


Figura 2.13 Espectros de ^1H -RMN a baja temperatura del compuesto **13m**.

Continuando con el análisis de los sustituyentes en la posición *orto*, decidimos llevar a cabo la reacción de formación del compuesto **13** con la *orto*-fenilanilina (**Esquema 2.13**). Conviene señalar que en este caso el sustituyente (Ph) es muy voluminoso. En esta reacción se obtuvo el producto esperado **13n**, con un 45% de rendimiento.



Esquema 2.13 Reacción empleando 2-fenilanilina.

El compuesto **13n** se analizó por RMN, y en el espectro de protón (**Figura 2.14**) se observó un único juego de señales. Además, se realizaron espectros de ^1H -RMN a diferentes temperaturas, desde -60 hasta 80 °C, y en ningún caso se observó desdoblamiento de señales. Esto parece indicar que debido al volumen relativamente grande del sustituyente fenilo en la posición *orto* de la anilina, el giro alrededor del eje

quiral está muy restringido y por ello no se observa interconversión entre los diastereoisómeros en el producto final.

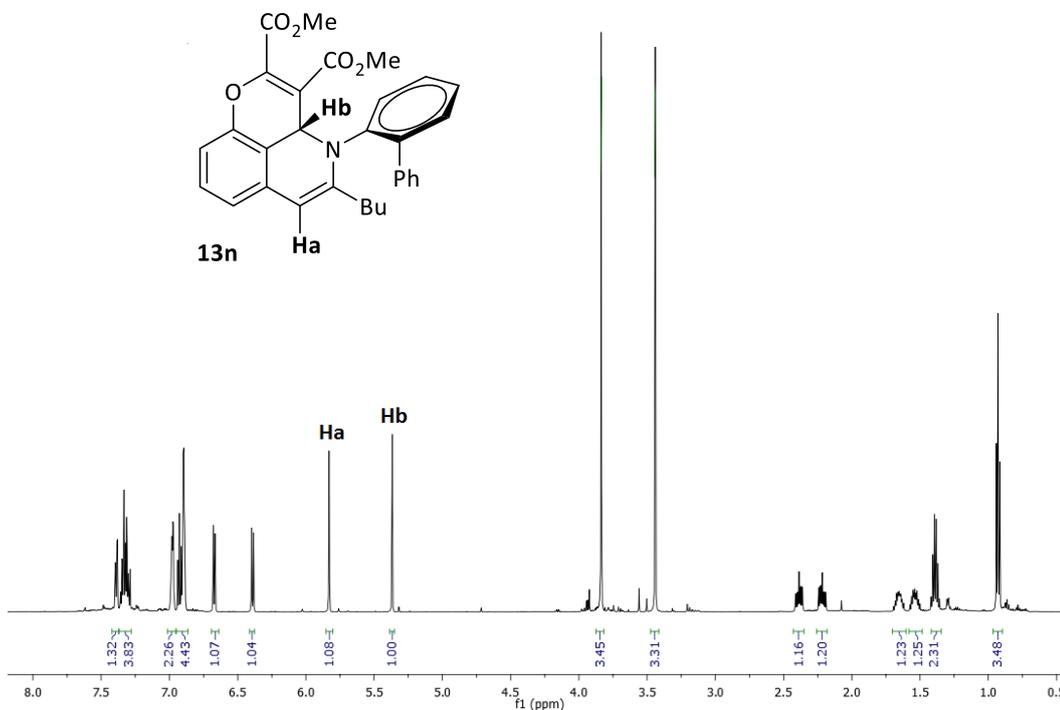


Figura 2.14 Espectro de ^1H -RMN del compuesto **13n**.

En este punto conviene destacar la diferencia entre los compuestos **13m** (sustituyente pequeño en la anilina) y el compuesto **13n** (sustituyente voluminoso). Aunque en ambos casos se observa un único juego de señales en el espectro de ^1H -RMN, en el caso del compuesto **13m** se interpreta que esto es debido a la rotación libre alrededor del eje quiral. Sin embargo, en el caso de **13n** se interpreta como debido a la presencia de un único diastereoisómero.

Así, en el compuesto **13n** (único diastereoisómero) nos pareció interesante conocer la configuración relativa del centro estereogénico y del eje quiral. Tentativamente, su estructura pudo asignarse mediante estudios de Resonancia Magnética Nuclear. En primer lugar, se necesitó conocer el desplazamiento de algunos protones clave. En la **Figura 2.15** se muestra el espectro de HMBC de ^{15}N del compuesto **13n**. En él se pudo observar señal de cruce entre el nitrógeno y los protones **Ha** (ddd centrado en 2.39 ppm, con $J = 15.5, 10.3, 5.3$ Hz) y **Ha'** (ddd centrado en 2.22 ppm, con $J = 15.5, 10.4, 5.7$ Hz), indicando que ambos se encontraban a una distancia de tres enlaces. Además, también se observó pico de cruce entre el nitrógeno y el protón **Hc** (singulete a 5.83 ppm, que se corresponde con el CH del alqueno) que por tanto

también se encuentra a una distancia de tres enlaces respecto al átomo de nitrógeno. Por último, el dato más interesante fue el pico de cruce entre el nitrógeno y el protón **Hd** (dd centrado en 7.39 ppm, con $J = 7.4, 1.5$ Hz), siendo este el protón en *orto* de la anilina, que se encuentra a 3 enlaces de distancia respecto al átomo de nitrógeno.

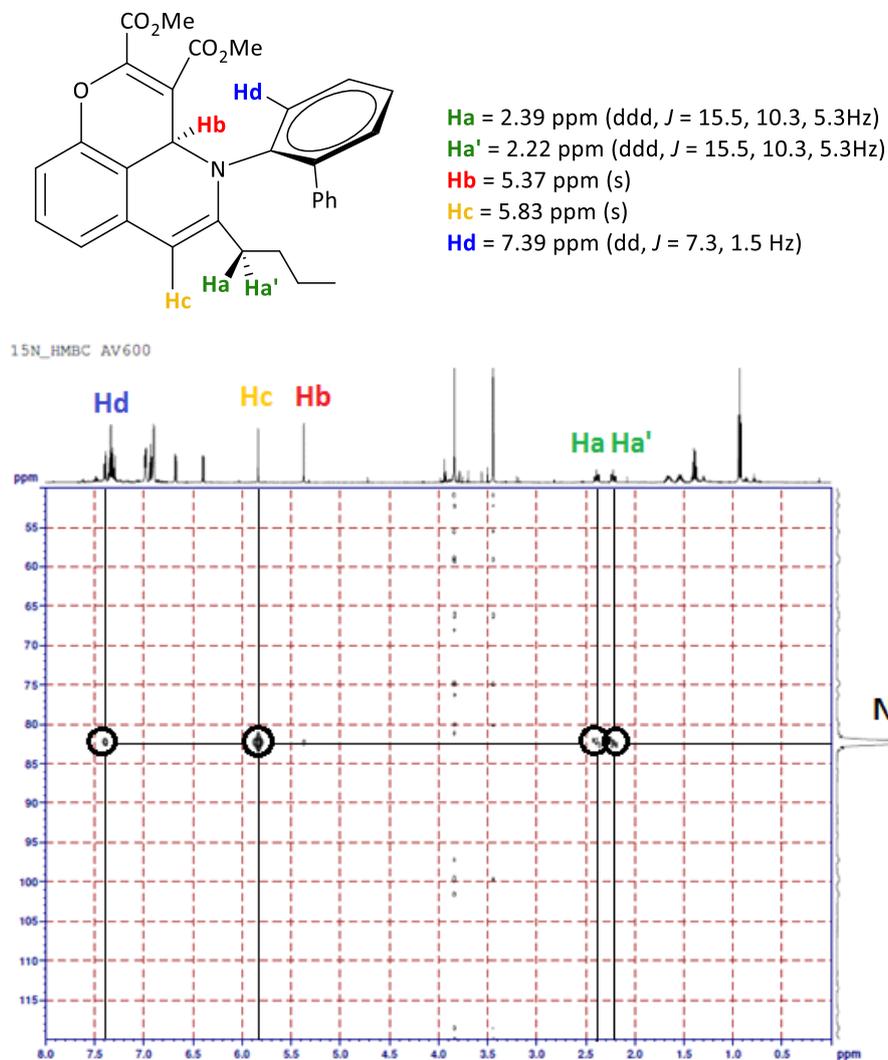


Figura 2.15 Espectro de ^{15}N -HMBC del compuesto **13n**.

A continuación, se llevó a cabo un experimento de NOE selectivo (**Figura 2.16**), en el que se irradió la señal de **Hb**, y se observó que existía efecto NOE con el protón **Hd**, lo cual parece indicar que ambos se encuentran hacia el mismo lado del plano. Todo ello nos permitió asignar la estructura del compuesto **13n** como aquella en la que el sustituyente en *orto* del arilo (Ph) y el hidrógeno **Hb** están en lados del plano diferentes.

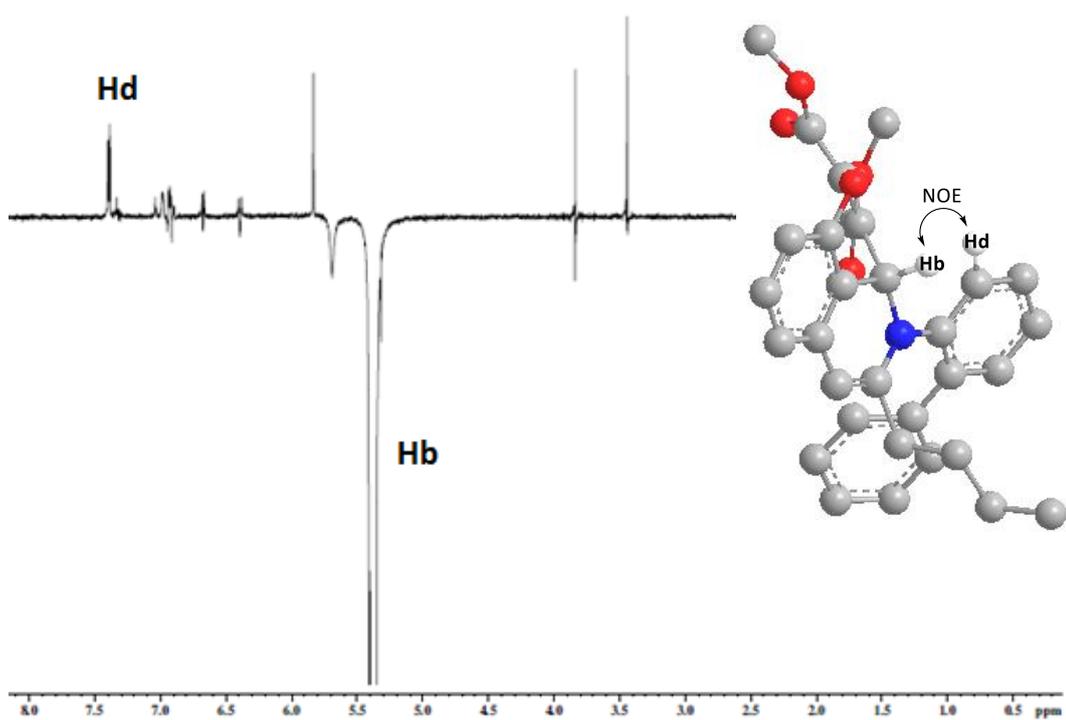
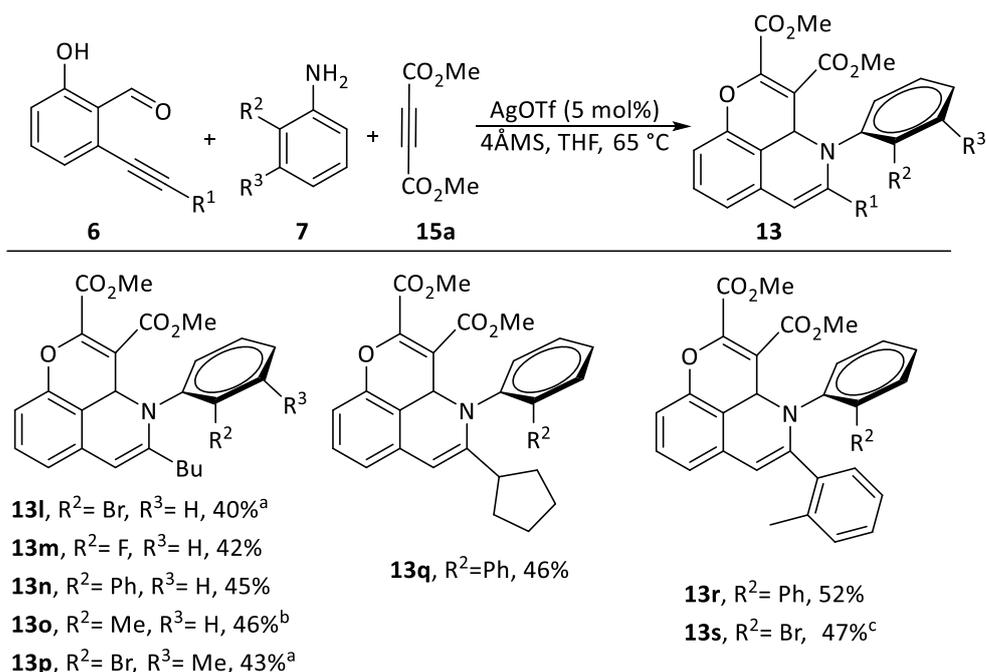


Figura 2.16 Espectro de NOE selectivo de la señal **Hb**.

Una vez llevado a cabo todo este estudio, se decidió sintetizar una pequeña librería de compuestos **13** a partir de anilinas sustituidas en la posición *orto* (**Esquema 2.14**).



^a Aislado como una mezcla 2.4:1 de rotámeros a temperatura ambiente. ^b Aislado como una mezcla 3.5:1 de rotámeros a temperatura ambiente. ^c Aislado como una mezcla 8:1 de rotámeros a temperatura ambiente.

Esquema 2.14 Síntesis de los compuestos 13 a partir de orto-anilinas.

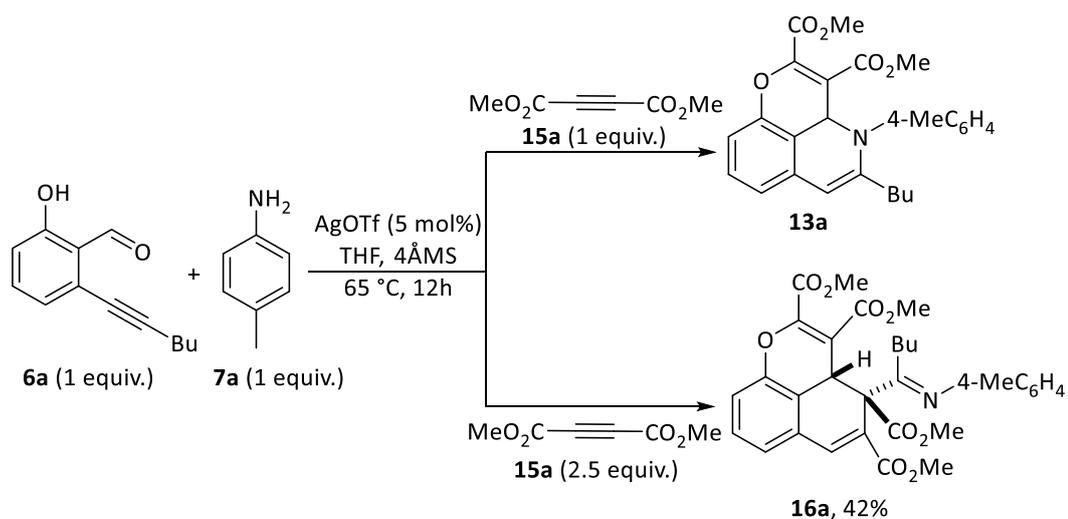
En el esquema anterior se puede observar que cuando se emplearon anilinas sustituidas con un bromo o un metilo en la posición *orto*, siempre se obtuvo una mezcla de isómeros que por analogía con el compuesto **13l** se asumió que su relación se correspondía con la población en equilibrio de los dos posibles rotámeros. Sin embargo, cuando el sustituyente fue un fenilo, más voluminoso, se observó la presencia de un único atropisómero (ejemplos **13n**, **13q** y **13r**).

2.2.2 Síntesis de derivados de benzo[de]cromenos

2.2.2.1 Estudios preliminares y optimización

En los estudios de optimización de las condiciones de reacción entre el aldehído **6a**, la anilina **7a**, y el alquino **15a** que se han comentado en la **Tabla 2.1**, se abordaron únicamente factores como el disolvente, la temperatura, el catalizador o el tiempo de reacción. Todo ese estudio se llevó a cabo empleando 1 equivalente de cada uno de los reactivos. Sin embargo, se obtuvieron resultados muy interesantes cuando se varió la proporción del alquino.

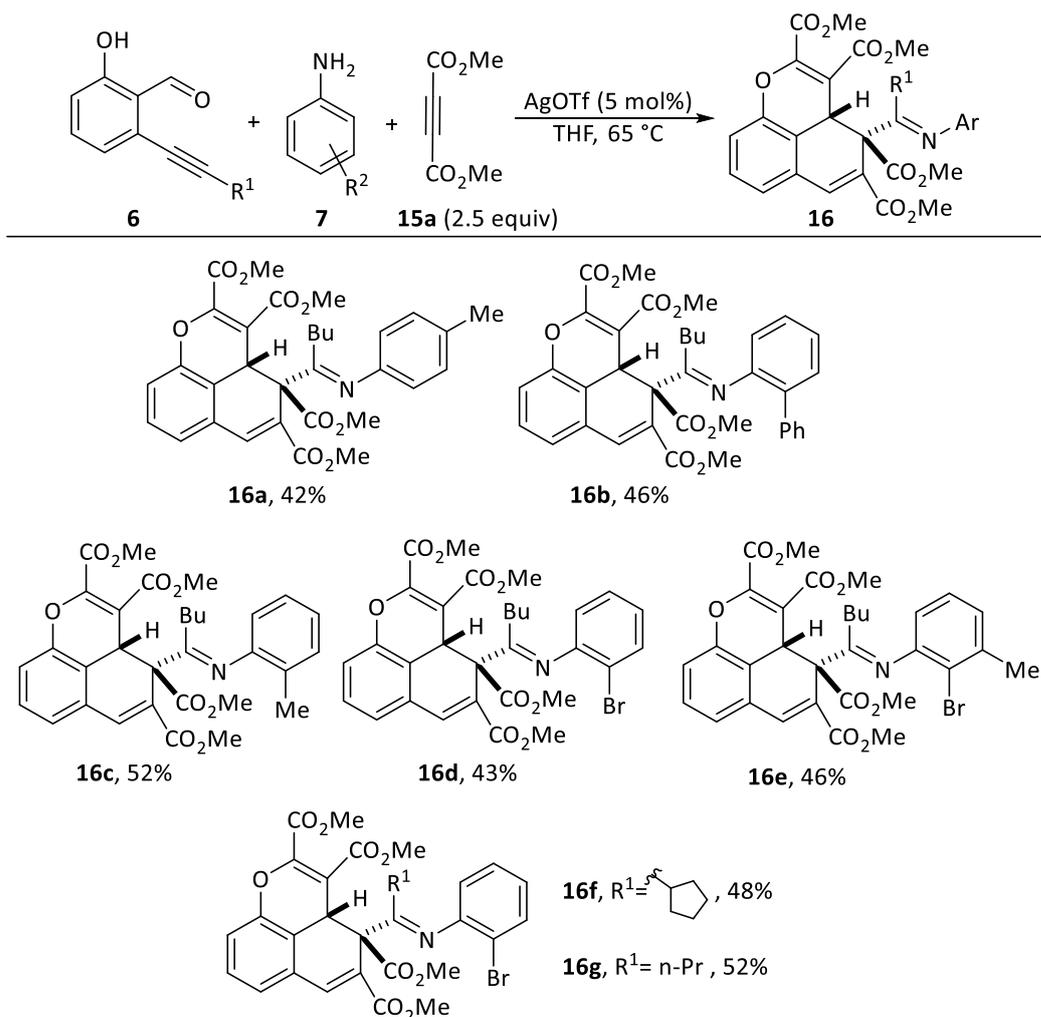
Así, como ya se ha comentado, con un equivalente del alquino **15a**, se obtuvo la pirano[2,3,4-*ij*]isoquinolina **13a**, que incorpora una molécula de alquino (**Esquema 2.15**). En cambio, cuando la reacción se llevó a cabo con 2.5 equivalentes del acetileno dicarboxilato de dimetilo (**15a**), en lugar de observarse la formación del compuesto **13a**, se obtuvo un nuevo producto **16a** totalmente inesperado, y cuya formación no pareció trivial. Este benzo[de]cromeno **16a** se obtuvo como único diastereoisómero con un rendimiento del 42%. Los intentos de mejorar dicho rendimiento no tuvieron éxito. La determinación estructural de dicho compuesto se explicará en un apartado posterior de esta memoria.



Esquema 2.15 Estudio de la estequiometría del alquino.

2.2.2.2 Generalidad de la reacción

En el **Esquema 2.16** se muestra la generalidad de la reacción de formación de derivados de benzo[*de*]cromenos. Para ello, se hicieron reaccionar diferentes aldehídos **6**, anilinas **7**, y de nuevo se ha empleado el acetileno **15a** ya que fue el único que dio lugar a la formación de los productos **16**. Aunque en el crudo de estas reacciones sólo se pudo detectar la presencia de los productos **16**, el rendimiento obtenido tras la purificación fue moderado en todos los casos.



Esquema 2.16 Generalidad de la reacción.

En cuando al *orto*-alquínilsalicilaldehído **6**, la posición terminal del alquino R¹ debe poseer sustituyentes alifáticos, y tolera tanto restos cíclicos (**16f**) como lineales (por ejemplo, **16a**). En cambio, la reacción no tuvo lugar con sustituyentes aromáticos.

Por otro lado, la reacción parece general en cuanto a la sustitución de la anilina **7**, observándose reacción incluso con anilinas sustituidas en la posición *orto* (por ejemplo, **16b**).

2.2.2.3 Determinación estructural

Para conocer la estructura de los compuestos **16**, fue necesaria la realización de diversos experimentos de Resonancia Magnética Nuclear. En concreto, en la **Figura 2.17** se muestra una ampliación del espectro de HMBC del compuesto **16d**. En este espectro se ven algunos picos de cruce significativos. Por ejemplo, el singulete a 7.83 ppm (asignado al protón **Ha**), presenta picos de cruce con el carbono a 60.4 ppm (siendo éste el único carbono cuaternario alifático), con el carbono cuaternario situado a 116.4 ppm, con el carbono a 124.4 ppm (que en el HSQC se pudo identificar como el carbono unido a **Hb**), y con el carbono de 166.9 ppm, correspondiente a uno de los carbonos carbonílicos de los ésteres. Por tanto, el protón **Ha** se encuentra a una distancia de tres enlaces de los carbonos anteriormente citados. Por otro lado, uno de los protones más fáciles de asignar fue el **Hc**, correspondiente al singulete que se encuentra a 5.07 ppm. Se trata del único CH alifático de la molécula, cuyo carbono se encuentra a 40.1 ppm. Atendiendo a los picos de cruce, se pudo comprobar que el protón **Hc** se encontraba a una distancia de dos enlaces de los carbonos situados a 60.4 y 116.4 ppm, y también se observó un pico de cruce poco intenso entre **Hc** y el carbono a 138.9 ppm (unido a **Ha**), situado a una distancia de cuatro enlaces.

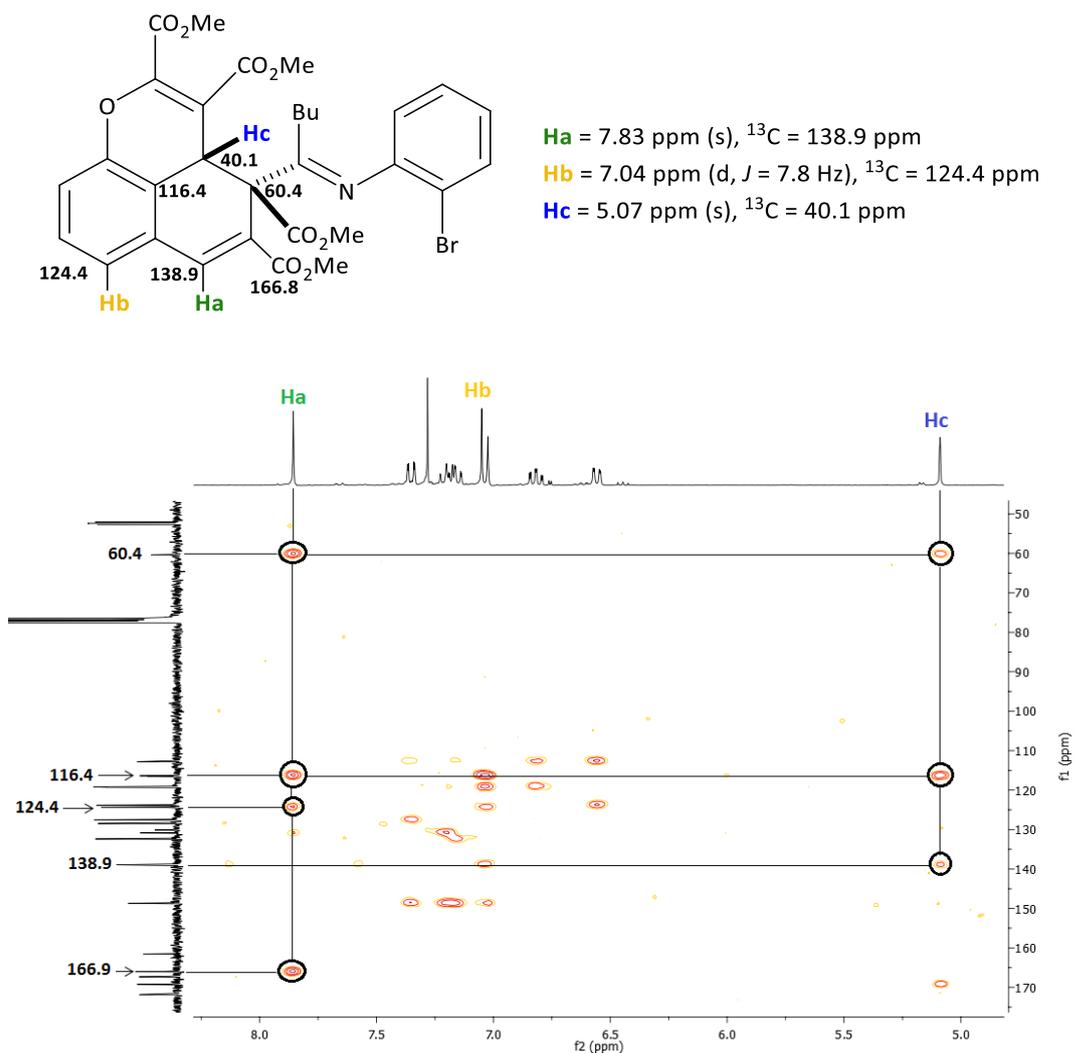


Figura 2.17 Ampliación del espectro de HMBC del compuesto **16d**.

Además, tanto la estructura como la configuración relativa de los centros estereogénicos de los compuestos anteriores fue confirmada mediante análisis de difracción de Rayos-X monocristal del producto **16d** (**Figura 2.18**).

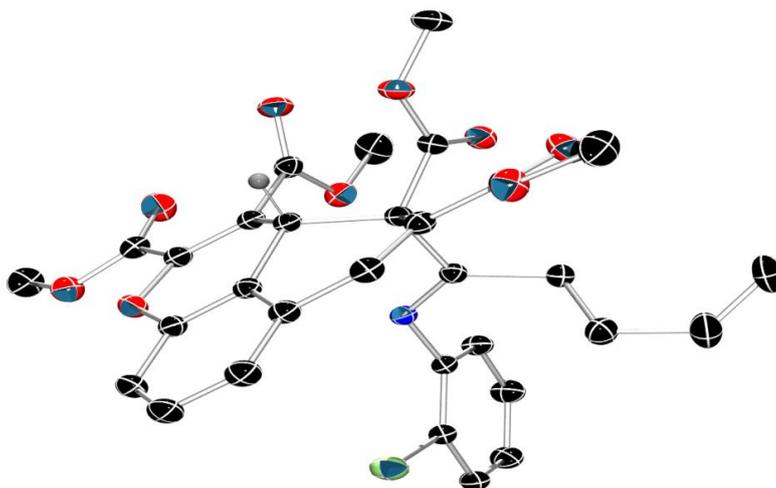


Figura 2.18 Representación ORTEP de la resolución del derivado **16d**.

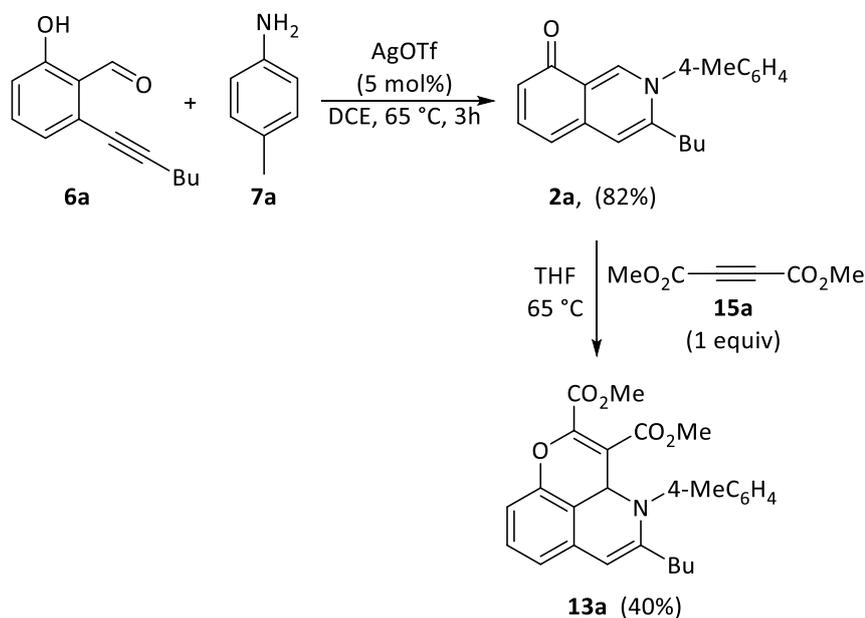
2.2.3 Experimentos de control y mecanismo de reacción

Para tener más información sobre las reacciones de formación de los compuestos **13** y **16**, y poder así formular una propuesta mecanística, decidimos realizar algunos experimentos de control.

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción que se muestra en el **Esquema 2.17**, en la que se hizo reaccionar el *orto*-alquinilsalicilaldehído **6a** y la anilina **7a**, en 1,2-dicloroetano y con un 5 mol% de AgOTf, a 65 °C. Como ya se describió en el Capítulo 1 de esta memoria, en esta reacción se produce la formación de la correspondiente imina, que cicloisomeriza en presencia del catalizador de plata para generar la isoquinolinona **2a** con un 82% de rendimiento.

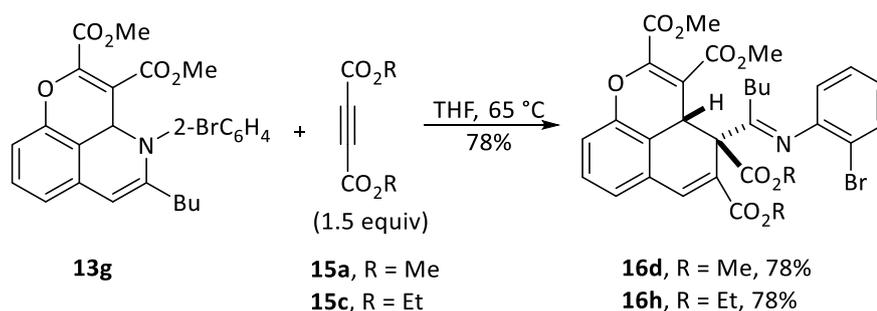
Para averiguar si la isoquinolinona **2a** era un intermedio de la reacción de cicloadición formal [4+2] y para saber si el catalizador de plata jugaba algún papel en el proceso, se decidió hacer reaccionar la isoquinolinona **2a** (previamente aislada) con el alquino **15a**, tanto en presencia como en ausencia del catalizador de plata (AgOTf). Aunque en presencia del catalizador se observó la formación del producto **13a**, el resultado más relevante se observó en ausencia de catalizador, ya que también en este caso se obtuvo el producto **13a** tras 12 horas a reflujo de THF con un rendimiento análogo al de la reacción en presencia del catalizador (40%). Esta prueba confirma que la isoquinolinona **2a** es un intermedio en la reacción de formación de los compuestos **13**, y

además, que el catalizador de plata no parece intervenir en la reacción entre la isoquinolinona y el alquino, siendo por tanto esta cicloadición un proceso térmico.



Esquema 2.17 Experimento de control.

A continuación decidimos estudiar si los compuestos **13** en los que se había incorporado una molécula de alquino, eran intermedios en la formación de los compuestos **16**, en los que se habían incorporado dos unidades de alquino (**Esquema 2.18**). Para ello llevamos a cabo la reacción entre el producto **13g** aislado y el acetileno **15a** ($\text{R} = \text{Me}$), en THF como disolvente y calentando a 65°C . Tras 12 horas de reacción, el compuesto **16d** fue aislado con un 78% de rendimiento. Esto permitió determinar que el compuesto **13g** era un intermedio de reacción, y que de nuevo no se requería ningún catalizador ni aditivo para la formación del producto **16d**.



Esquema 2.18 Prueba mecanística.

También se llevó a cabo la reacción de síntesis de derivados de benzo[de]cromenos **16** empleando un alquino diferente al usado para generar **13g**. En concreto, se ensayó la reacción entre el compuesto **13g** que ha incorporado una molécula de acetilododicarboxilato de dimetilo **15a** y el acetilododicarboxilato de dietilo **15c** (Esquema 2.18). De esta forma se pudo aislar el compuesto **16h**, que incorpora dos unidades de alquino diferentes, con un rendimiento del 78%. En cambio, cuando se ensayó la reacción con otros alquinos, no se observó la formación de los compuestos **16**.

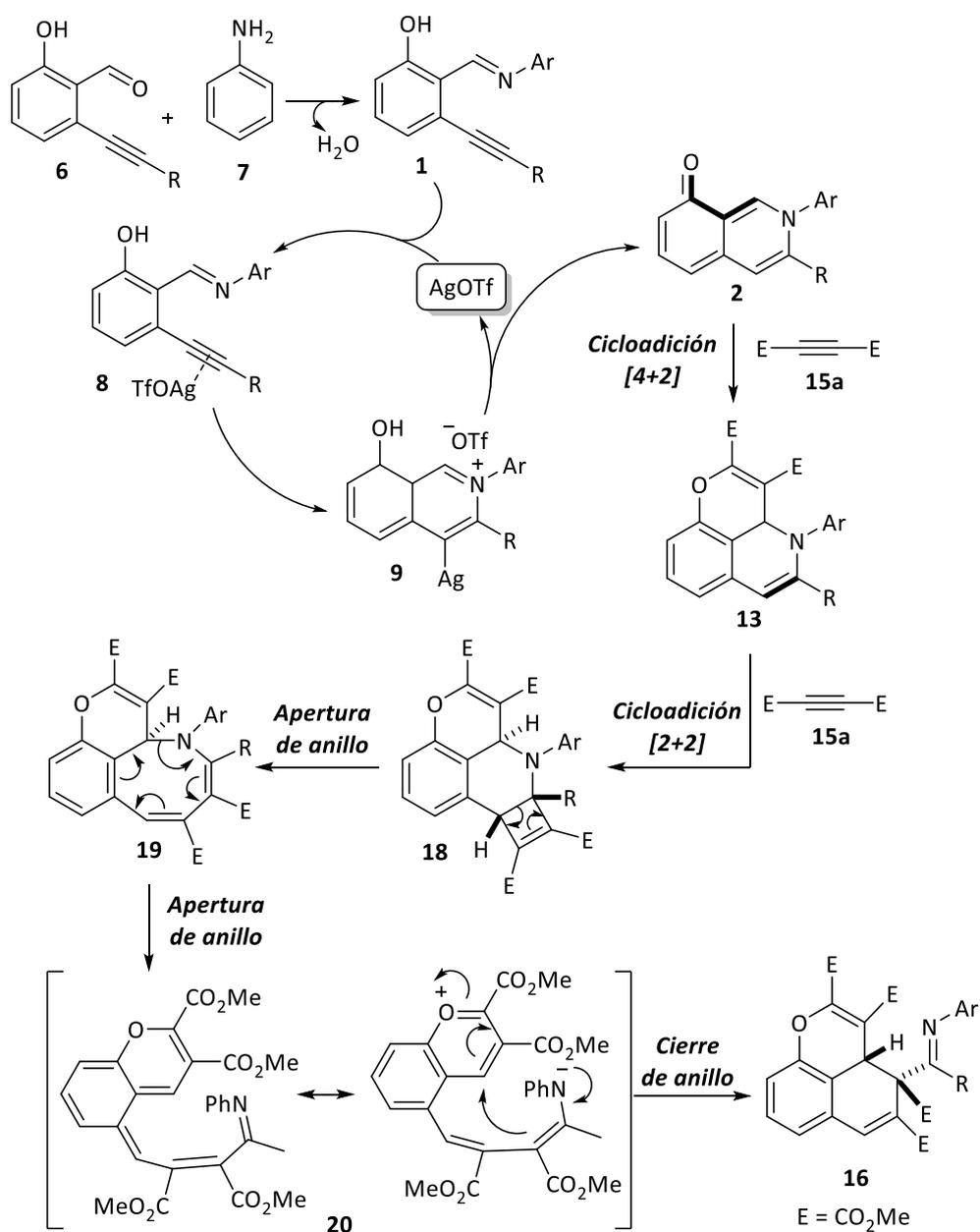
Con todo lo anterior, la propuesta mecanística para la formación de las pirano[2,3,4-*ij*]isoquinolinas **13** y los derivados de benzo[de]cromenos **16**, se muestra en el Esquema 2.19.

La condensación entre el *orto*-alquinilsalicilaldehído **6** y la anilina **7** da lugar a la *orto*-alquinilsalicilaldimina **1**, que entra en el ciclo catalítico. En primer lugar, se produce la coordinación del catalizador de plata al alquino de **1**, generando el intermedio **8**. Esta coordinación favorece la adición intramolecular del nitrógeno de la imina al alquino, lo que da lugar al nuevo intermedio **9**. Esta especie es capaz de sufrir una protodesmetalación formalmente intramolecular, formando la isoquinolinona **2** y regenerando así el catalizador de plata.

Posteriormente, este intermedio **2** actúa como heterodieno en una reacción de cicloadición formal térmica [4+2] con el acetilododicarboxilato de dimetilo **15a**, que da lugar a las pirano[2,3,4-*ij*]isoquinolinas **13**.

Cuando se utiliza únicamente un equivalente de alquino, la reacción se detiene en este punto. Sin embargo, cuando se emplea un exceso del acetilododicarboxilato de dimetilo **15a**, los productos **13** reaccionan de nuevo con el alquino a través de una reacción de cicloadición formal térmica [2+2], que da lugar a los derivados de ciclobuteno **18**. Estos intermedios sufren una apertura electrocíclica de anillo de 4 eslabones, que da lugar a los nuevos intermedios **19**, que contienen un ciclo de 8 eslabones.⁷⁶ A su vez, estos derivados de benzo[*c*]azocinas **19**, evolucionan de nuevo a través de otro proceso de apertura electrocíclica del ciclo de 8 eslabones, dando lugar a los compuestos bicíclicos **20**. Finalmente tiene lugar un proceso de cierre de anillo a través del doble enlace enamínico, que explica la formación de los derivados de benzo[de]cromenos **16**.

⁷⁶ La reacción de los productos **13** con un nuevo equivalente de alquino, que da lugar a los derivados de ciclobuteno **18** y posteriormente a los compuestos tricíclicos **19**, ha sido descrita anteriormente en productos similares.⁷³



Esquema 2.19 Propuesta de mecanismo de reacción.

Es importante señalar que la secuencia propuesta desde la isoquinolinona **2** hasta el producto final **16** consta, formalmente, de cinco reacciones pericíclicas consecutivas. Por ello, el estudio de esta propuesta desde el punto de vista computacional parece muy interesante. Así, se decidió abordar dicho estudio, cuyos resultados se resumen a continuación.

2.2.4 Cálculos computacionales

El mecanismo que se propone en el apartado anterior fue estudiado mediante cálculos computacionales basados en la Teoría del Funcional de Densidad (DFT), realizados en nuestro grupo de investigación por el Prof. Carlos Valdés, empleando el paquete de programas Gaussian 09.

En primer lugar, se estudió la reacción de cicloadición formal [4+2] entre la isoquinolinona **2** y el acetileno dicarboxilato de dimetilo **15a**, para formar los derivados de dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolinas **13**, empleando el nivel de cálculo M06-2X/6-311++G**/pcm (**Figura 2.19**). Este estudio indicó que la reacción tiene lugar a través de un proceso concertado, con un estado de transición altamente asincrónico. Así, en el estado de transición **ET-I**, el enlace C-O está mucho más desarrollado ($d_{C-O} = 1.78 \text{ \AA}$) que el enlace C-C, para el que se encontró una distancia $d_{C-C} = 2.82 \text{ \AA}$. Este proceso se distingue por tener una elevada energía libre de Gibbs de activación ($\Delta G_{\text{act}} = 27.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), típica de estados de transición ordenados de reacciones de cicloadición concertadas. Además, la reacción es altamente exérgica ($\Delta G_{\text{reac}} = -27.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

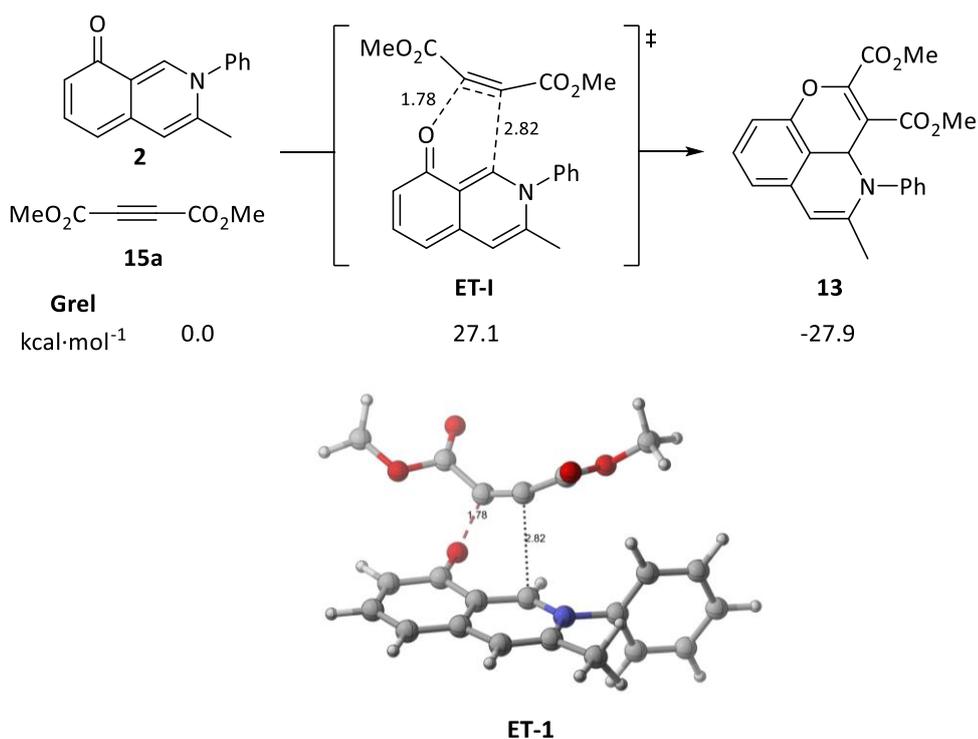


Figura 2.19 Cálculos DFT de la reacción de cicloadición [4+2].

Siguiendo con el mecanismo propuesto en el **Esquema 2.19**, a continuación se estudió la reacción de cicloadición formal [2+2] entre la dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolina **13** y el acetileno dicarboxilato de dimetilo **15a**, para generar el derivado de ciclobuteno **18**. Además, teniendo en cuenta la importancia de los diferentes sustituyentes en el resultado de la reacción, los cálculos se desarrollaron sobre un sistema que incluye todos los átomos, mediante el nivel de cálculo b3lyp/6-31G*.

Este estudio computacional indicó que la reacción tiene lugar a través de un proceso por pasos, que se inicia mediante el ataque nucleofílico del carbono β de la enamina cíclica al acetileno altamente electrófilo, para generar así el intermedio zwitterionico **18'**. Además, para la aproximación del alquino **15a** al derivado de isoquinolina **13**, son posibles dos trayectorias, siendo el estado de transición menos energético **ET-II** el correspondiente a la aproximación del alquino **15a** por la cara *re* del compuesto **13**. Es decir, se aproxima por el mismo lado en que está el átomo de hidrógeno en la posición terciaria. Además, esta reacción se caracteriza por poseer una elevada energía de Gibbs de activación ($\Delta G_{act} = 26.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Posteriormente, el intermedio **18'** sufre un proceso de ciclación que da lugar al intermedio **18**, que contiene un ciclobuteno. El proceso global de la reacción de cicloadición formal [2+2] es altamente exotérmico y exergónico ($\Delta G = -12.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

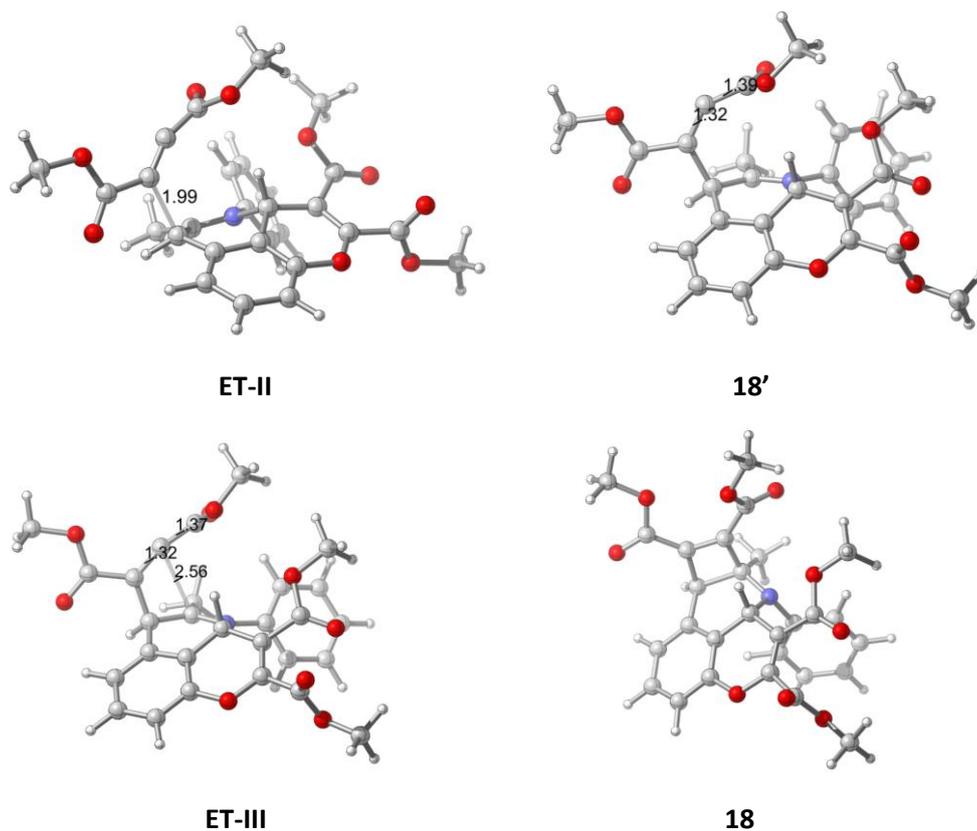
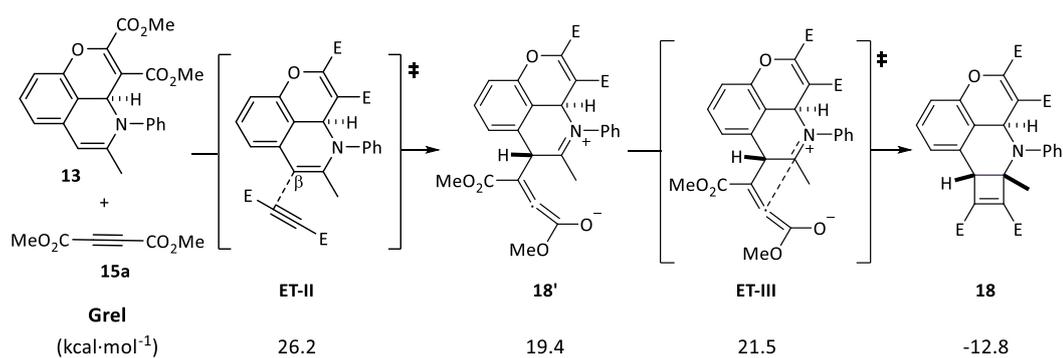


Figura 2.20 Cicloadición formal [2+2].

A continuación se estudió la reacción de apertura del ciclobuteno presente en el compuesto **18**, para generar la benzo[c]azocina **19** (ver mecanismo en el **Esquema 2.19**). Para esta apertura electrocíclica se hallaron dos estados de transición diferentes, dependiendo de la torcuoselectividad de la reacción (**Figura 2.21**). La reacción conrotatoria en el sentido de las agujas del reloj (*R*), generaría un intermedio **19'** inestable, con un doble enlace con geometría *trans* en el ciclo de 8 eslabones. Sin embargo, si el giro tiene lugar en el otro sentido, la participación del par de electrones

del nitrógeno permite una expansión de anillo más favorecida, a través del estado de transición **ET-IV**, que finalmente daría lugar al intermedio **19**, que contiene el anillo de 8 eslabones menos tensionado. La energía de Gibbs de activación calculada para alcanzar el **ET-IV'** es: $\Delta G_{\text{act}} = 28.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, mientras que para alcanzar el **ET-IV**, la energía de Gibbs de activación es $\Delta G_{\text{act}} = 22.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Por tanto, entre ambos estados de transición se ha calculado una diferencia de $5.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, formándose así el producto **19**, más estable que el **19'**. De nuevo se trata de una etapa exérgica y exotérmica.

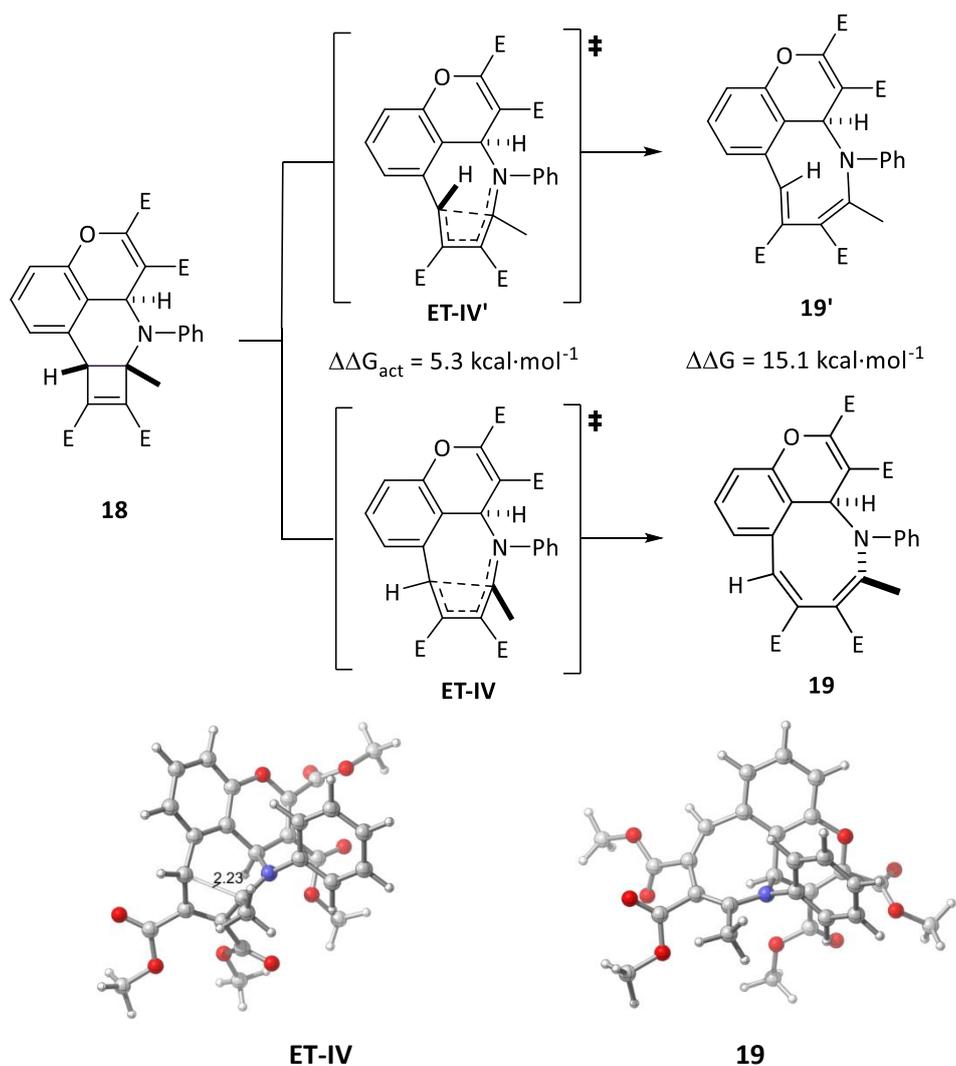


Figura 2.21 Torcuoselectividad en la expansión electrocíclica de anillo.

Siguiendo con la propuesta mecanística que se muestra en el **Esquema 2.19**, el siguiente paso de reacción es la apertura electrocíclica del anillo de 8 eslabones presente en el intermedio **19**, para dar el intermedio **20**. El estudio computacional

mostró que este proceso transcurre a través de un estado de transición típico de una reacción conrotatoria de un sistema de $8\pi e^-$, con una energía de Gibbs de activación de $\Delta G_{act} = 22.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Figura 2.22**). De esta forma se obtiene el intermedio **20**, en el que la cadena lateral se dispone de forma helicoidal, debido a la estereoquímica Z del doble enlace. El intermedio **20** puede ser representado mediante dos formas resonantes: una estructura no aromática y una estructura zwitterionica aromática. Tras una revisión sobre las distancias de enlace del intermedio **20**, se puede concluir que ambas formas canónicas contribuyen de forma similar al híbrido de resonancia. Aun así, el intermedio **20** puede sufrir cambios conformacionales a través de la rotación de algunos enlaces, para formar isómeros más estables.

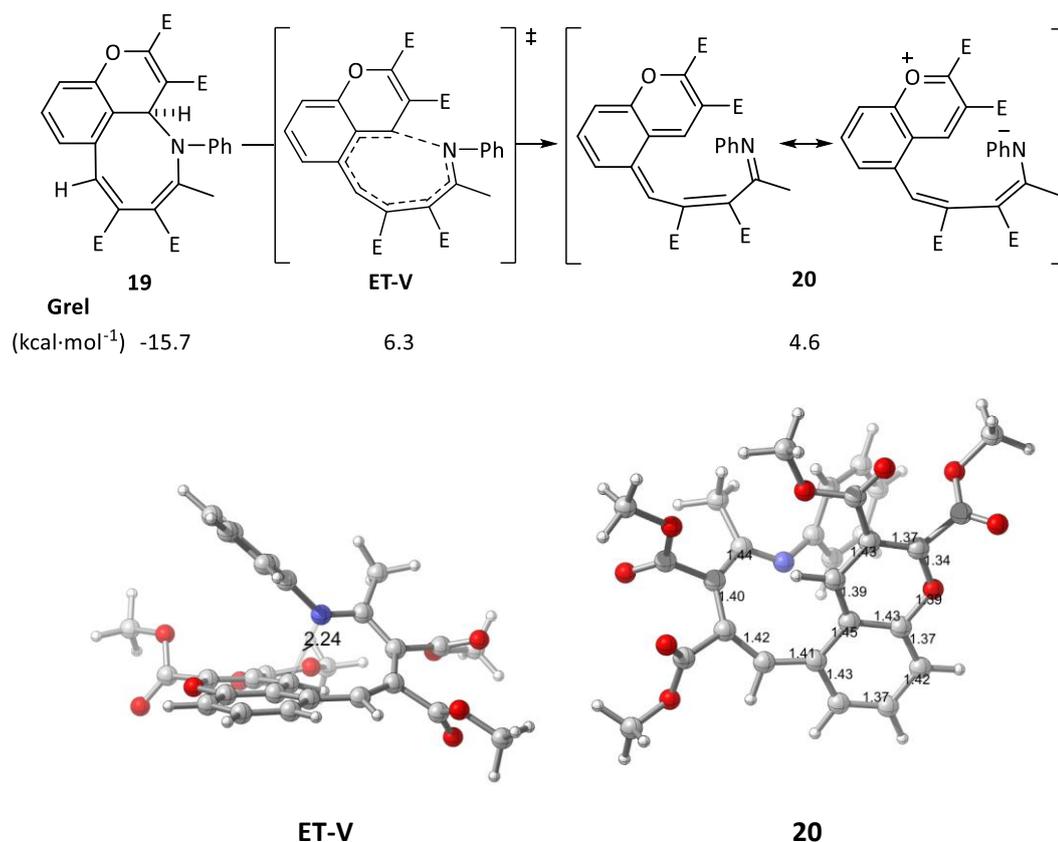


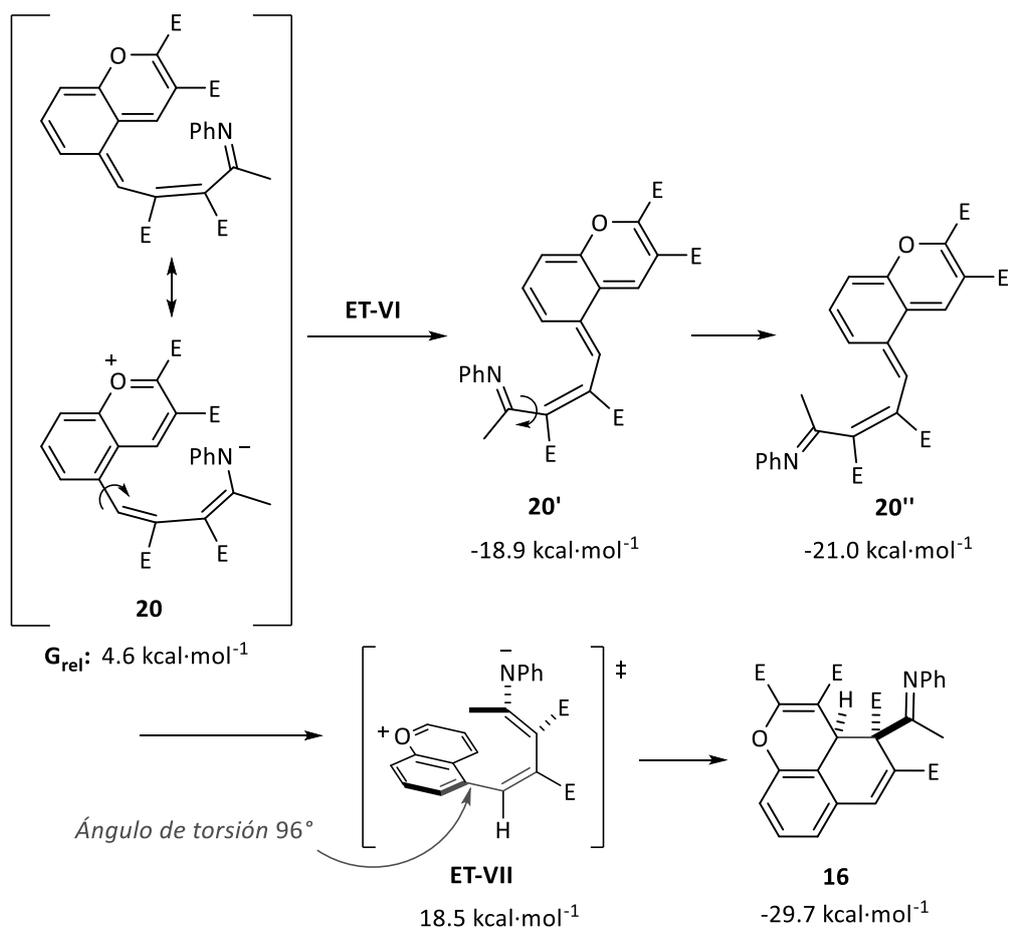
Figura 2.22 Apertura electrocíclica del ciclo de 8 eslabones.

La ciclación final del intermedio **20** para formar el compuesto **16** podría entenderse como un cierre electrocíclico de anillo, de $6\pi e^-$ (ver **Esquema 2.19**). Sin embargo, la estereoquímica del producto final obtenido se corresponde con una simetría prohibida de acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffman. Es decir, la formación del producto final a partir del intermedio **20** implicaría un proceso conrotatorio para un sistema de $6\pi e^-$. Por otra parte, la simetría permitida para un

sistema de $6\pi e^-$ sería una ciclación disrotatoria, que para el sustrato **20**, debido a la elevada sustitución del sistema, tampoco sería posible, ya que habría un gran impedimento estérico.

En este punto, se hicieron numerosos intentos mediante diversos niveles de cálculo para localizar el estado de transición para la ciclación de **20** y formación del producto **16** (**Esquema 2.20**). Finalmente, se halló un punto de silla que presenta una frecuencia imaginaria débil, que se corresponde con la trayectoria de la ciclación con la que se obtiene el producto **16** (**Figura 2.23**). Por tanto, se cree que la ciclación tiene lugar a partir del intermedio **20''**, que deriva del intermedio **20**, a través de **20'**. Así, la energía de Gibbs de activación necesaria para alcanzar el **ET-VI** y formar el producto **20'**, es $\Delta G_{\text{act}} = 12.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. A continuación, el intermedio **20'** daría lugar a **20''**, con una energía similar. Por otro lado, la estructura del punto de silla **ET-VII** ($\Delta G_{\text{act}} = 12.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), se corresponde con un estado de transición temprano para la formación del enlace C-C. Curiosamente, el estado de transición puede verse como un sistema zwitterionico no conjugado que contiene el ión cromenilio, separado del anión amiduro por un doble enlace ortogonal. Por tanto, este último proceso de ciclación podría considerarse como una adición nucleófila del anión al ión isocromenilio. La falta de conjugación del sistema de electrones π , permite que tenga lugar la ciclación prohibida por simetría.

Este último paso sería altamente exotérmico, ya que se recupera la aromaticidad del anillo de benceno. El proceso global también es exergónico ($\Delta G = -25.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), siendo la fuerza directora de la reacción en cascada. También cabe destacar que el estado de transición de energía más alta, y por tanto el paso determinante de la reacción, se corresponde con la ciclación para formar el anillo de ciclobuteno.



Esquema 2.20 Proceso final de ciclación.

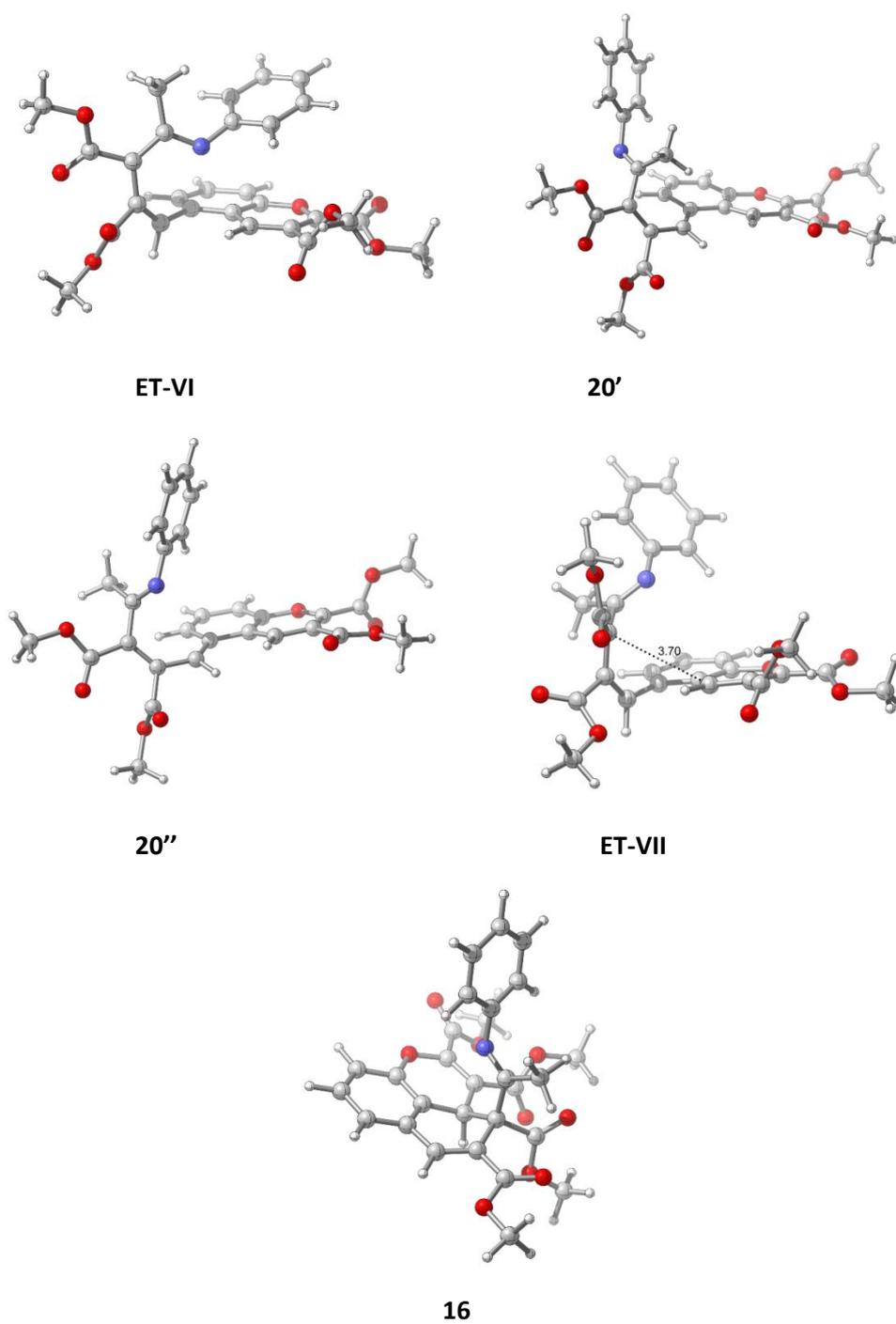


Figura 2.23 Modelos de los puntos críticos de la ciclación final.

A continuación se muestra el perfil energético de la reacción en cascada (**Figura 2.24**). En él se pueden observar los valores de las energías libres de Gibbs, expresadas en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

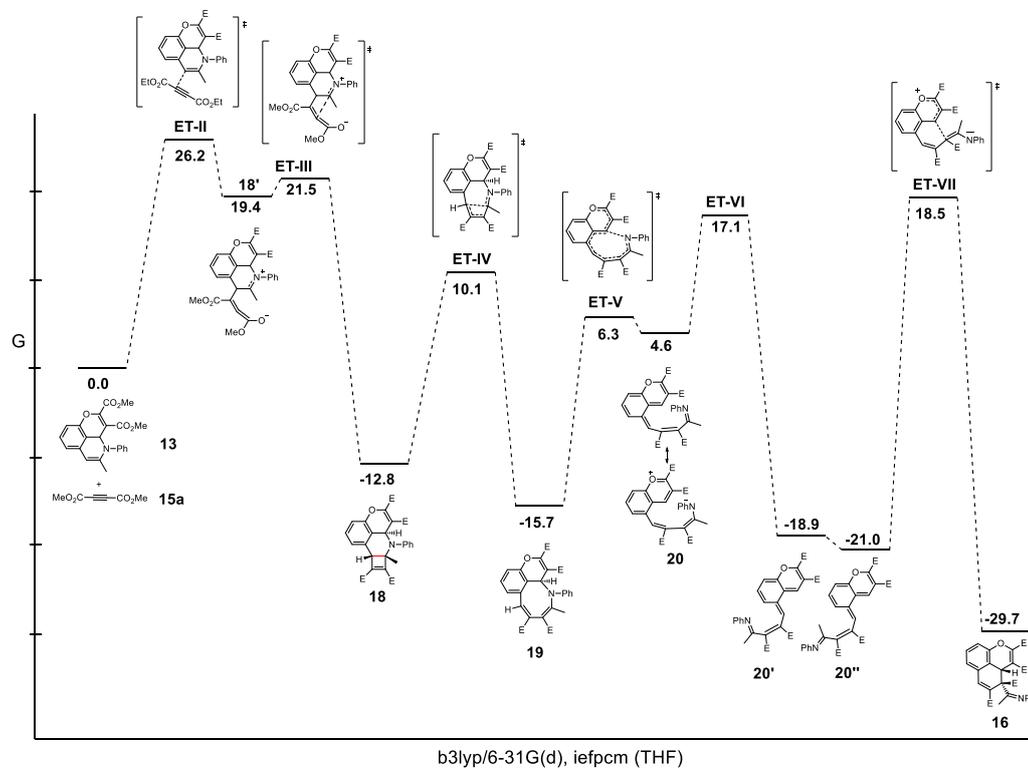


Figura 2.24 Perfil energético.

2.3 Resumen

En este capítulo se ha descrito una nueva síntesis de pirano[2,3,4-*ij*]isoquinolinas y benzo[*de*]cromenos a partir de iminas derivadas de *orto*-alquínilsalicilaldehídos, en un proceso catalizado por triflato de plata.

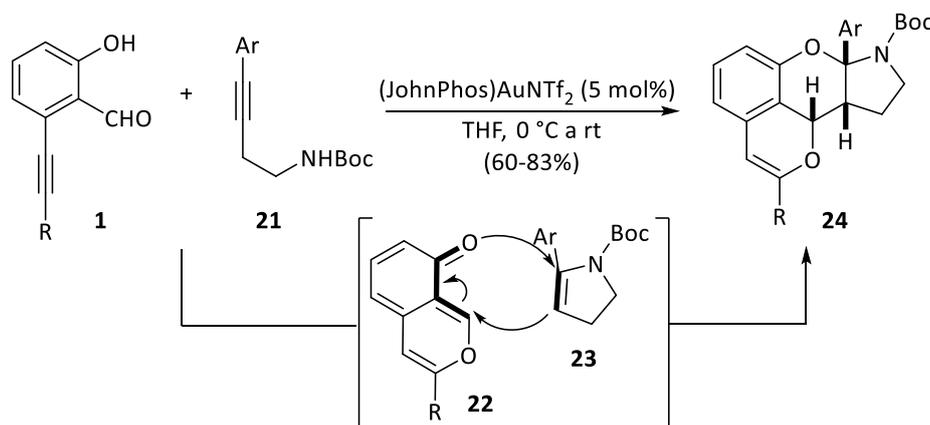
La correspondiente cicloisomerización de iminas derivadas de *orto*-alquínilsalicilaldehídos da lugar a isoquinolinonas como intermedios, que reaccionan con acetilenos. Cuando se emplea una cantidad equimolecular de alquino, se produce una reacción [4+2] que da lugar a las pirano[2,3,4-*ij*]isoquinolinas **13**. En cambio, si se utiliza un exceso de alquino, tiene lugar la incorporación de dos unidades del mismo para formar los benzo[*de*]cromenos **16**, a través de una nueva cicloadición [2+2] y varios procesos de apertura y cierre de anillo.

En general, se trata de una nueva reacción con la que se puede acceder a dos clases de nuevos compuestos que pueden ser interesantes debido a su inusual estructura, y difícil acceso mediante otras rutas sintéticas.

Capítulo 3
Síntesis de Derivados de
Hexahidrocromeno[2,3-b]pirroles
a partir de Alquinaminas
y Derivados de 2-(Hidroximetil)fenoles

3.1 Introducción y Objetivos

Tal y como se ha comentado en el apartado de Antecedentes Generales, las reacciones de cicloisomerización de alquinaminas en presencia de catalizadores metálicos conducen a intermedios cíclicos de tipo enamina o imina (dependiendo de la sustitución del material de partida), que en presencia de otros reactivos dan lugar a derivados heterocíclicos nitrogenados con estructuras complejas. Un ejemplo de este tipo de reacciones es el que se muestra en el **Esquema 3.1** desarrollado en nuestro grupo de investigación, en el que se ha llevado a cabo la síntesis de derivados de piranocromeno[2,3-*b*]pirroles.⁵⁵ En concreto, se trata de una reacción en la que un mismo catalizador de Au(I) promueve la reacción de cicloisomerización de *orto*-alquinilsalicilaldehídos **1** y alquinaminas **21**. Así, tras la reacción de cicloisomerización, los compuestos **21** dan lugar a las enaminas cíclicas **23**, mientras que la cicloisomerización de los aldehídos **1** genera los intermedios de tipo isocromenona **22**. Ambos intermedios actúan como dienófilo y dieno respectivamente, en una reacción de cicloadición formal [4+2], para dar lugar a los productos **24** con buenos rendimientos.⁷⁷



Esquema 3.1 Reacción de cicloadición [4+2] llevada a cabo en nuestro grupo de investigación.

Atendiendo a la estructura de los intermedios **22**, éstos pueden considerarse un tipo particular de *orto*-metilideno quinonas (*o*-QM): una clase de intermedios cuyo desarrollo se ha visto notablemente incrementado en los últimos años.⁷⁸ Concretamente, este tipo de heterodienos participan a menudo en reacciones de cicloadición formal [4+2] con demanda electrónica inversa, acoplándose con dienófilos

⁷⁷ El mecanismo de esta reacción se encuentra explicado con más detalle en el **Esquema A.32** del apartado de Antecedentes Generales.

⁷⁸ a) T. P. Pathak, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9210; b) N. J. Willis, C. D. Bray, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9160; c) M. S. Singh, A. Nagaraju, N. Anand, S. Chowdhury, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 55924; d) A. A. Jaworski, K. A. Scheidt, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10145.

electrónicamente ricos. En este contexto, nos propusimos ampliar el estudio de la reacción anteriormente comentada intentando extender el proceso a *o*-QM más secillos (**Figura 3.1**).

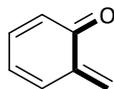


Figura 3.1 Estructura de un *o*-QM convencional.

Por ello, antes de comentar los resultados de la investigación, haremos una breve introducción sobre la síntesis y reactividad de las *orto*-metilideno quinonas.

3.1.1 Síntesis y reactividad de *o*-QM

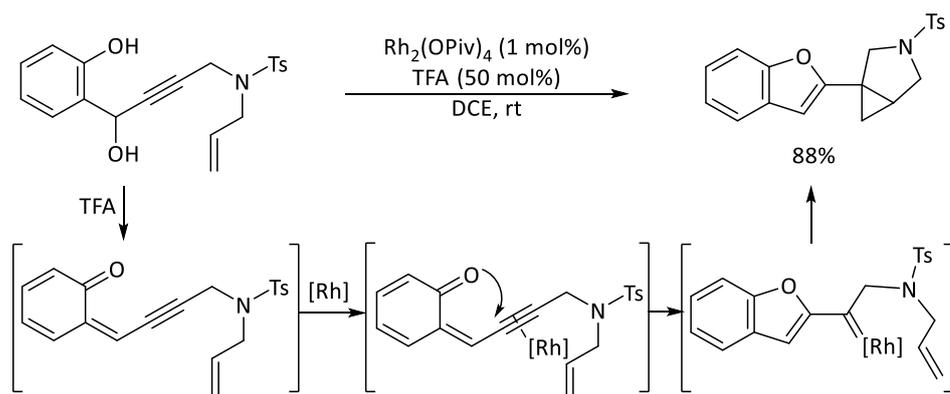
Como ya se ha comentado, el desarrollo de nuevas transformaciones químicas a través de intermedios de tipo “*o*-QM” se ha incrementado mucho en los últimos años. Habitualmente, este tipo de especies se generan *in situ* mediante el tratamiento de los correspondientes precursores bajo condiciones ácidas⁷⁹ o básicas.⁸⁰

Formación de *o*-QM en condiciones ácidas:

En 2016 el grupo del Prof. Zhu desarrolló una reacción de ciclopropanación mediante el empleo de catálisis dual ácido/metal (**Esquema 3.2**).^{79a} En concreto, el ácido trifluoroacético es el responsable de la formación del intermedio *o*-QM, que en presencia del complejo de rodio experimenta un proceso de cicloisomerización, con la correspondiente formación del carbeno de rodio. Esta especie es capaz de experimentar un proceso de ciclopropanación intramolecular, dando lugar a los benzofuranos finales con buenos rendimientos. Es necesario indicar que la reacción no tiene lugar si únicamente se emplea el complejo metálico, lo cual demuestra la necesidad del ácido para promover la formación del *o*-QM.

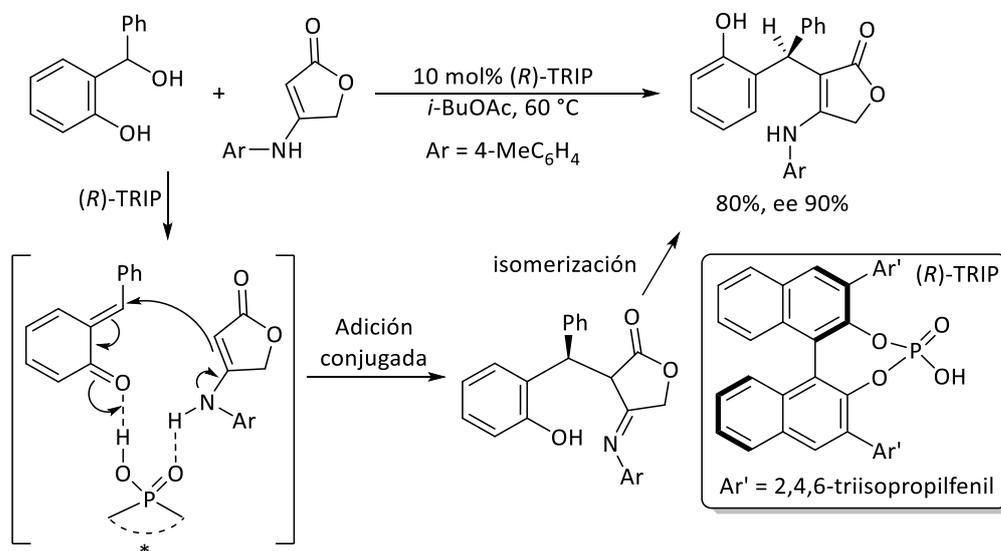
⁷⁹ a) J. Ma, K. Chen, H. Fu, L. Zhang, W. Wu, H. Jiang, S. Zhu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1322; b) M.-M. Xu, H.-Q. Wang, Y. Wan, G. He, J. Yan, S. Zhang, S.-L. Wang, F. Shi, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 358; c) J.-L. Wu, J.-Y. Wang, P. Wu, G.-J. Mei, F. Shi, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2465; d) J. C. Green, E. R. Brown, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2929.

⁸⁰ a) C. D. Bray, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2815; b) B. Wu, X. Gao, Z. Yan, W.-X. Huang, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4334.



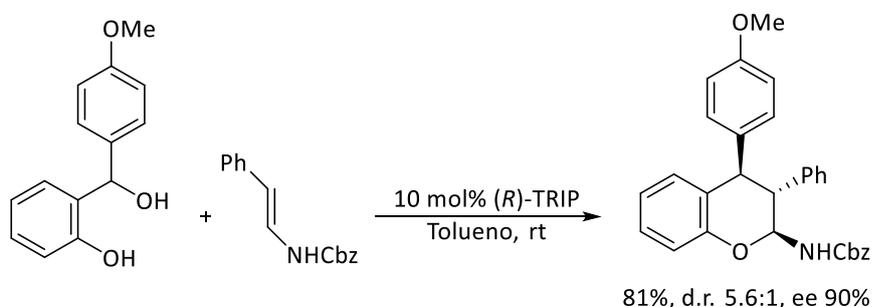
Esquema 3.2 Ejemplo de síntesis de *o*-QM en medio ácido.

También es habitual la reacción del intermedio de tipo *o*-QM como aceptor en reacciones de adición 1,4. Un ejemplo de ello es el que se muestra en el **Esquema 3.3**.^{79b} Se trata de una síntesis asimétrica de derivados de ácidos tetrónicos, a partir de 2-(hidroximetil)fenoles y enaminas derivadas de ácido tetrónico. El intermedio *o*-QM se genera en medio ácido, en concreto, en presencia del ácido fosfórico quiral (*R*)-TRIP. Posteriormente, dicho ácido fosfórico activa tanto el intermedio *o*-QM como la enamina mediante enlaces de hidrógeno, favoreciendo así la adición conjugada enantioselectiva. Así se obtiene un intermedio de tipo imina, que finalmente sufre un proceso de isomerización a la forma enamina. De esta forma se obtienen los compuestos finales derivados de ácidos tetrónicos, con sustituyentes diarilmetano, con buenos rendimientos y enantioselectividades.



Esquema 3.3 Ejemplo de adición de nucleófilos sobre los *o*-QM.

Además de participar en reacciones de adición 1,4, los *o*-QM suelen actuar como dienos en procesos de cicloadición, siendo las más típicas las cicloadiciones [4+2].⁸¹ Por ejemplo, en 2017 el grupo del Prof. Pan desarrolló una reacción de anulación enantioselectiva entre enaminas y 2-(hidroximetil)fenoles, para formar, en presencia del ácido fosfórico quiral (*R*)-TRIP, derivados de cromanos (**Esquema 3.4**).^{81d}



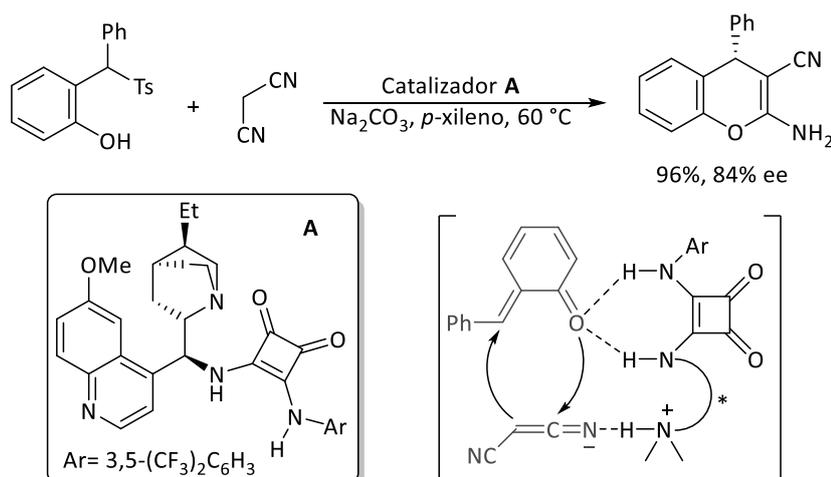
Esquema 3.4 Ejemplo de síntesis de cromanos.

La protonación y posterior deshidratación del *orto*-hidroxibencil alcohol, en presencia del ácido fosfórico quiral, da lugar al intermedio *o*-QM. De nuevo, el ácido fosfórico activa tanto el *o*-QM como la enamina, facilitando la cicloadición formal [4+2] entre ambos compuestos. Así, se puede acceder a los derivados de cromanos con buenos rendimientos.

Formación de *o*-QM en condiciones básicas:

Existen numerosos ejemplos de reacciones que involucran la formación de *o*-QM en presencia de bases. Por ejemplo, en el **Esquema 3.5** se muestra la síntesis enantioselectiva de 2-amino-4*H*-cromenos funcionalizados a partir de 2-(1-tosilalquil)fenoles.^{80b} En dicha reacción, el derivado de 2-(tosilalquil)fenol, en presencia de una base inorgánica como carbonato de sodio, da lugar al intermedio *o*-QM. Por otro lado, el catalizador quiral **A** es el responsable de la desprotonación del malononitrilo, que forma la especie nucleofílica que reaccionará con la *o*-QM mediante una adición Michael y posterior ciclación, en un proceso catalizado de nuevo por **A**. De esta forma, es posible acceder a 2-amino-4*H*-cromenos con excelente rendimiento y enantioselectividad.

⁸¹ a) E. E. Allen, C. Zhu, J. S. Panek, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1878; b) Y. Xie, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4936; c) S. J. Gharpure, A. M. Sathiyarayanan, P. K. Vuram, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18279; d) C. Gharui, S. Singh, S. C. Pan, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7272.



Esquema 3.5 Ejemplo de síntesis de *o*-QM en presencia de base.

Además de la generación de *o*-metilideno quinonas en condiciones ácidas o básicas, se han descrito otras metodologías para la formación *in situ* de *o*-QM mediante procesos de eliminación promovidos por diferentes agentes⁸² o procesos térmicos,⁸³ entre otros.

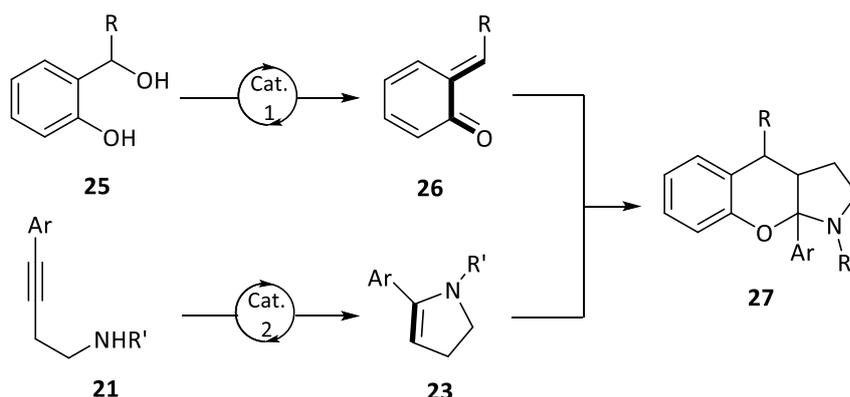
3.1.2 Objetivos

Como se ha mencionado brevemente con anterioridad, nos propusimos desarrollar una nueva ruta sintética para capturar intermedios tipo *o*-QM con olefinas ricas en electrones. Para ello, nos planteamos emplear como materiales de partida los derivados de 2-(hidroximetil)fenol **25** y las 3-butinaminas **21**, (**Esquema 3.6**). Así, en presencia del catalizador adecuado, los compuestos **25** podrían ser precursores de *o*-QM como **26**, mientras que la cicloisomerización de las 3-butinaminas daría lugar a las enaminas cíclicas **23**. A continuación, los derivados de *o*-QM **26** actuarían como heterodieno en un proceso de cicloadición formal con las enaminas **23**. De esta forma, podríamos acceder fácilmente a derivados de hexahidrocromeno[2,3-*b*]pirrol **27**.⁸⁴

⁸² a) T. B. Samarakoon, M. Y. Hur, R. D. Kurtz, P. R. Hanson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2182; b) T. A. Wenderski, M. A. Marsini, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 118; c) W.-J. Bai, J. G. David, Z.-G. Feng, M. G. Weaver, K.-L. Wu, T. R. R. Pettus, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3655.

⁸³ S. González-Pelayo, L. A. López, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6003.

⁸⁴ P. Fernández, P. Alonso, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *29*, 3957.



Esquema 3.6 Propuesta de reacción.

Es necesario mencionar que, para llevar a cabo nuestra propuesta, creímos que sería necesario el empleo de dos catalizadores diferentes: por un lado, un catalizador metálico que promoviese la cicloisomerización de la alquinamina, y por otro lado, un ácido que promoviese la formación del intermedio *o*-QM.

3.2 Discusión de Resultados

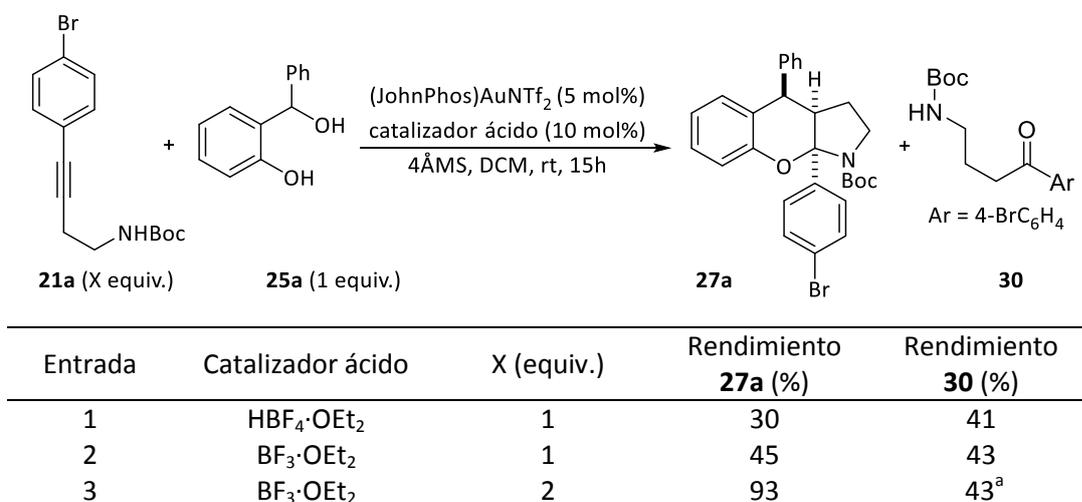
3.2.1 Primeros resultados y optimización

Para evaluar la viabilidad de nuestra propuesta de reacción, se eligió como sistema modelo el formado por el [4-(4-bromofenil)but-3-in-1-il]carbamato de *tert*-butilo **21a**, y como precursor del intermedio *o*-QM, el 2-[fenil(hidroxi)metil]fenol **25a** (Tabla 3.1).

En cuanto a los catalizadores, decidimos elegir un complejo de oro(I) como catalizador metálico para promover la cicloisomerización de la alquinamina **21a**. En concreto, empleamos el (JohnPhos)AuNTf₂, ya que había mostrado buenos resultados en reacciones similares desarrolladas en nuestro grupo de investigación (ver Esquema 3.1).⁵⁵ Por otro lado, como ya se ha mencionado anteriormente, para la formación del intermedio *o*-QM a partir del compuesto **25a**, sería necesario un segundo catalizador y para ello se pensó en la utilización de un ácido. Así, comenzamos nuestro estudio de la reacción evaluando diferentes ácidos de Brønsted.^{85,86}

⁸⁵ El uso de un sistema catalítico binario metal/ácido de Brønsted ha sido descrito numerosas veces en la bibliografía: a) P. Klumphu, C. Desfeux, Y. T. Zhang, S. Handa, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6354; b) K. Goutham, V. Kadiyala, B. Sridhar, G. V. Karunakar, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7813; c) X. Chen, D. P. Day, W. T. Teo, P. W. H. Chan, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5936.

En primer lugar se ensayó la reacción que se muestra en la entrada 1 de la **Tabla 3.1**, en la que se empleó un 10 mol% de ácido tetrafluorobórico como catalizador ácido y un 5 mol% de (Johnphos)AuNTf₂, en diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente. Al cabo de 15 horas aproximadamente, el compuesto **27a** fue aislado con un 30% de rendimiento, como un único diastereoisómero. La determinación estructural de dicho compuesto se comentará con detalle en un apartado posterior de este capítulo. Sin embargo, en esta reacción también se aisló el subproducto **30** con un 41% de rendimiento. Esta cetona proviene de la hidratación del triple enlace de la alquinamina **21a**. Diferentes ensayos realizados con el objetivo de evitar la formación de este subproducto y que incluyeron, entre otros, el uso de una mayor cantidad de 4ÅMS, no tuvieron éxito.



^a A pesar de que se consigue aumentar el rendimiento del producto deseado (**27a**) debido al empleo de 2 equivalentes de alquinamina, la cantidad de subproducto **30** obtenida sigue siendo la misma.

Tabla 3.1 Ensayos principales de la reacción.

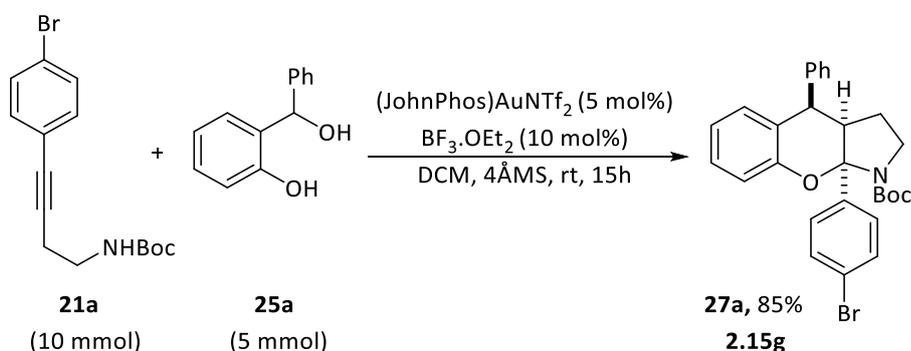
Posteriormente, se ensayó la reacción con otro tipo de ácidos de Brønsted como el difenilfosfato, el ácido 10-alcanforsulfónico, ácido benzoico o ácido tríflico. De todos ellos, el único que dio lugar al producto final fue el ácido tríflico, pero condujo a un rendimiento similar al obtenido con ácido tetrafluorobórico. Aunque los rendimientos referidos al producto deseado **27a** fueron bajos, estos primeros ensayos sirvieron para demostrar que la reacción propuesta era viable.

⁸⁶ Además, también ha sido empleado en nuestro grupo de investigación: a) A. Galván, J. Calleja, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3409; b) A. Galván, J. Calleja, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6038; c) J. Barluenga, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7044.

En este punto, nos planteamos estudiar la reacción con ácidos de Lewis en lugar de ácidos próticos, ya que, aunque existen menos ejemplos, en la bibliografía también se encuentran descritos sistemas catalíticos que combinan complejos metálicos y ácidos de Lewis.⁸⁷ Así, en la entrada 2 de la **Tabla 3.1**, se muestra el primer ensayo llevado a cabo empleando ácidos de Lewis, en concreto, trifluoruro de boro. Como se puede ver, en condiciones similares a las comentadas anteriormente, se pudo obtener el producto deseado **27a** con un rendimiento ligeramente superior (45%) al obtenido con HBF₄ (30%), pero en este experimento también se observó la formación de la cetona **30** con un rendimiento del 43%. Sin embargo, cuando se duplicó el número de equivalentes de la alquinamina **21a** (entrada 3), se consiguió aislar el producto **27a** con un 93% de rendimiento, aunque siguió obteniéndose el subproducto **30**.

Además de los ensayos mostrados en la **Tabla 3.1**, se llevó a cabo una optimización de diferentes parámetros como la temperatura, tiempo, disolvente o carga de catalizador, pero en ningún caso se consiguió aumentar el rendimiento, por lo que se pudo confirmar que las condiciones óptimas de reacción son las que se muestran en la entrada 3 de la **Tabla 3.1**.

A continuación, decidimos averiguar si era posible escalar la reacción, y para ello se llevó a cabo un ensayo empleando 5 mmol de 2-[fenil(hidroxi)metil]fenol **25a** y 10 mmol de la alquinamina **21a** (**Esquema 3.7**). Así, en presencia de un 5 mol% de (Johnphos)AuNTf₂ y 10 mol% BF₃·OEt₂ y de nuevo en diclorometano como disolvente, se pudieron aislar 2.15 gramos del producto **27a** (85% de rendimiento).



Esquema 3.7 Reacción a escala de 5 mmol.

⁸⁷ a) B. Wang, M. Liang, J. Tang, Y. Deng, J. Zhao, H. Sun, C.-H. Tung, J. Jia, Z. Xu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4614; b) S. Zhang, Z. Xu, J. Jia, C.-H. Tung, Z. Xu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12084.

3.2.2 Determinación estructural

La estructura y configuración relativa de los centros estereogénicos del producto **27a**, fue determinada mediante experimentos de Resonancia Magnética Nuclear, tanto mono como bidimensionales.

A continuación se detallan los desplazamientos químicos de los protones más representativos, las constantes de acoplamiento, y los picos de cruce del NOESY que nos permitieron asignar la estructura y la disposición relativa de los sustituyentes en los centros estereogénicos (**Figura 3.2**). El análisis de ^1H -RMN del compuesto **27a** muestra un aparente doble triplete centrado en 2.67 ppm ($J = 13.0, 5.8$ Hz), que se asignó al protón **Hb** del carbono cabeza de puente. Por otro lado, el doblete centrado en 3.94 ppm ($J = 5.8$ Hz), se asignó al protón **Ha**. El análisis de los picos de cruce del NOESY muestra como el átomo de hidrógeno **Hb** presenta efecto NOE con el protón **Ha**, lo cual indica que ambos se encuentran al mismo lado del plano. Además, también se puede observar efecto NOE entre el protón **Hb** y los átomos de hidrógeno en posición *orto* **Hc** (asignado al doblete centrado en 7.23 ppm, con $J = 8.5$ Hz). Esto indica que tanto **Ha**, como **Hb** y el anillo aromático donde se encuentra **Hc**, están hacia el mismo lado del plano.

Con este breve análisis se pudo conocer la configuración relativa de los centros estereogénicos, pero además, hay otros picos de cruce que lo avalan. Por ejemplo, los protones en posición *orto* del otro anillo aromático, **He** (asignado al doblete centrado en 7.13 ppm, con $J = 7.9, 1.6$ Hz) poseen efecto NOE con los protones **Hd** (multiplete entre 2.01 – 1.89 ppm) y **Hd'** (multiplete entre 1.70 – 1.61 ppm) del anillo de pirrolidina. Ésto indica que ambos hidrógenos se encuentran hacia el mismo lado, y por tanto, al lado opuesto a los protones **Ha** y **Hb**. Por tanto, el compuesto **27a** es el (3*aR**,4*R**,9*aR**)-9*a*-(4-bromofenil)-4-fenil-2,3,3*a*,9*a*-tetrahidrocromeno[2,3-*b*]pirrol-1(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo.

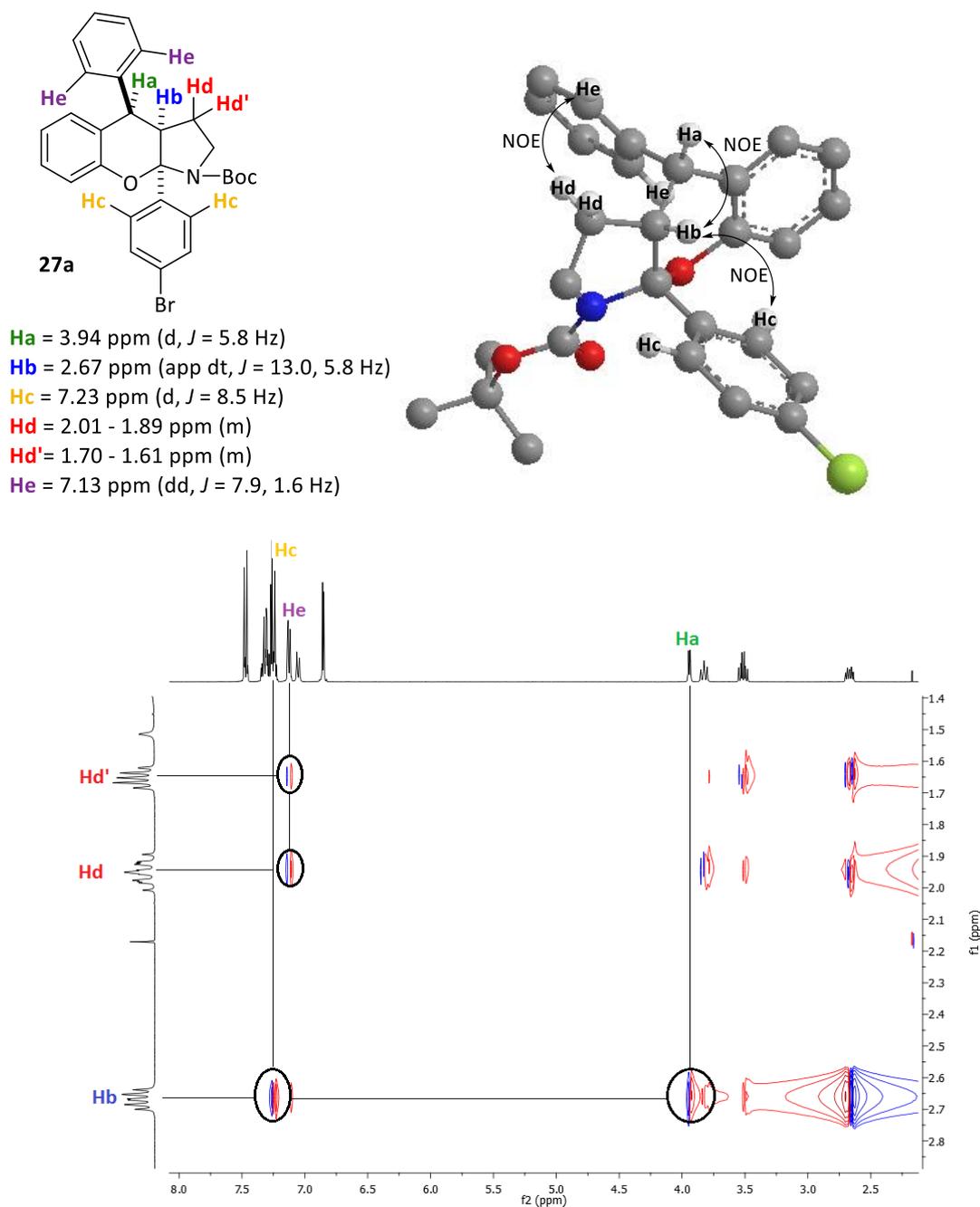


Figura 3.2 Determinación de la configuración relativa del compuesto **27a** mediante experimentos de ^1H -RMN y NOESY.

Además, la estructura del compuesto **27a** pudo ser posteriormente confirmada mediante análisis de difracción de Rayos-X monocristal (**Figura 3.3**).

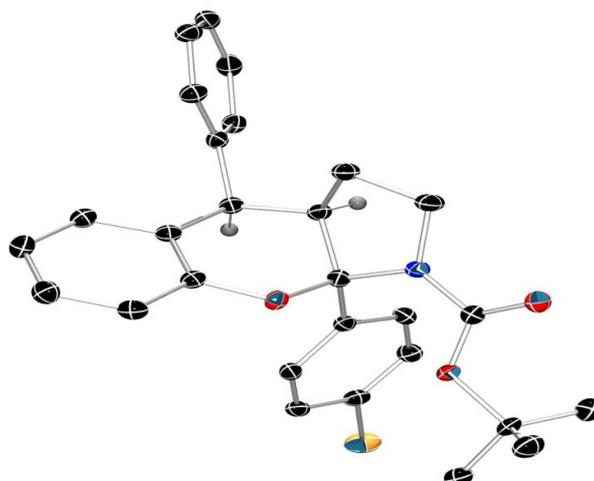


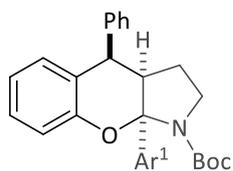
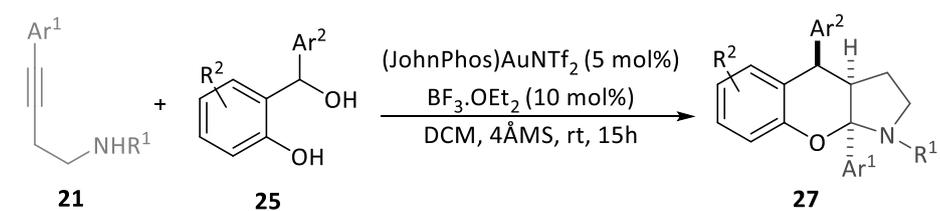
Figura 3.3 Representación ORTEP de la resolución del derivado **27a**.

3.2.3 Generalidad de la reacción

Una vez conocida la estructura del compuesto **27a** y las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción, decidimos sintetizar una librería de compuestos empleando sustratos con diferentes patrones de sustitución (**Esquema 3.8**). Para ello, en primer lugar empleamos derivados de 2-(hidroximetil)fenol **25** sustituidos con un grupo aromático (Ar^2), en combinación con diferentes alquinaminas **21**.

Cuando las alquinaminas **21** poseen un grupo aromático en la posición terminal del triple enlace (Ar^1), la reacción tiene lugar con buenos rendimientos. Además, la reacción es compatible con sustituyentes en *orto*, *meta* y *para*, así como la disustitución en el anillo aromático (**27m**). Por otro lado, también se ha probado la reacción con heterociclos en la posición terminal del triple enlace, como el 2-tiofeno (**27o**). En cambio, cuando se ensayó la reacción con grupos alifáticos en el triple enlace, o con alquinos terminales, no se observó reacción. En cuanto a la sustitución del nitrógeno de la alquinamina **21**, aunque en la mayoría de los ejemplos se ha empleado el grupo *tert*-butilmetoxicarbonil (Boc), la reacción también permite otros sustituyentes como el grupo metoxicarbonil (**27h,j**) o el grupo tosilo (**27i**).

Por otro lado, el grupo aromático (Ar^2) del 2-(hidroximetil)fenol **25** también permite diferentes sustituyentes, y el anillo aromático central permite sustituyentes R^2 , como grupos metoxi (**27p**) o metilo (**27q**), en diferentes posiciones.



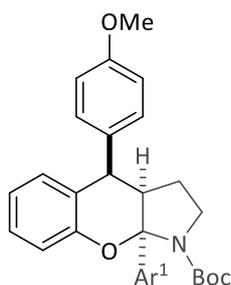
27a, $\text{Ar}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, 85%, único diast., **2.15 g**

27b, $\text{Ar}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 99%, único diast.

27c, $\text{Ar}^1 = 4\text{-PhC}_6\text{H}_4$, 85%, único diast.

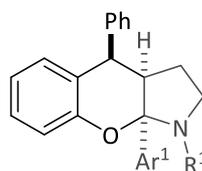
27d, $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 89%, d.r.= 4:1

27e, $\text{Ar}^1 = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$, 74%, d.r.= 1.4:1



27f, $\text{Ar}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 75%, único diast.

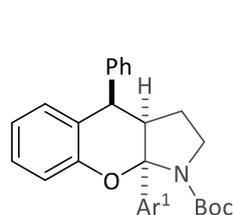
27g, $\text{Ar}^1 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 82%, único diast.



27h, $\text{Ar}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, 88%, único diast.

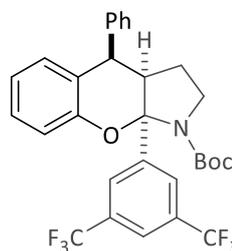
27i, $\text{Ar}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1 = \text{Ts}$, 62%, único diast.

27j, $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, 98%, d.r.= 4:1

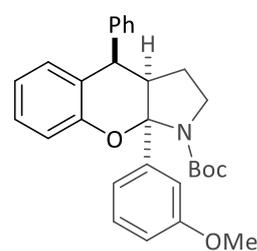


27k, $\text{Ar}^1 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$, 99%, único diast.

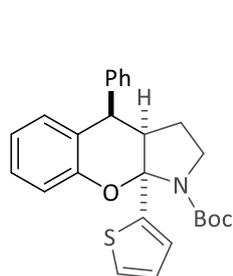
27l, $\text{Ar}^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, 98%, d.r.= 4:1



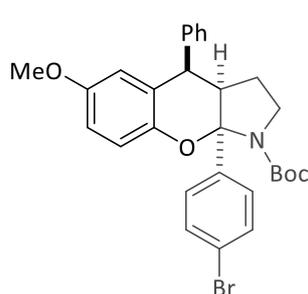
27m, 99%, único diast.



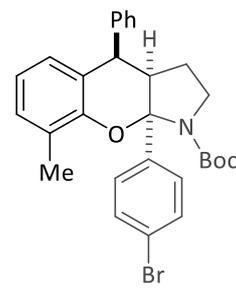
27n, 85%, único diast.



27o, 50%, d.r.= 1:1



27p, 95%, único diast.



27q, 80%, único diast.

Esquema 3.8 Generalidad de la reacción.

Así, se ha logrado acceder fácilmente a un total de 17 derivados de hexahidrocromeno[2,3-*b*]pirrol diferentes. Además, en todos los casos los productos se obtuvieron con buenos rendimientos, y en la mayoría de los casos como un único diastereoisómero.

Atendiendo a los casos en los que se forman dos diastereoisómeros, el diastereoisómero minoritario sigue manteniendo la fusión *cis* entre los heterociclos, y sólo difiere del mayoritario en la configuración relativa del centro estereogénico de la posición 4, como se puede ver en el ejemplo mostrado en la **Figura 3.4**. Además, una característica que define la configuración relativa de los centros donde se encuentran **Ha** y **Hb**, es su constante de acoplamiento. Así, cuando ambos hidrógenos están orientados hacia el mismo lado (diastereoisómero mayoritario), las constantes varían levemente en el entorno de 5.5 Hz, mientras que en el caso del diastereoisómero minoritario, las constantes de acoplamiento entre **Ha** y **Hb** (situados a diferentes lados del plano), están entorno a los 3.5 Hz (observándose incluso un singulete en algunos casos, que indicaría que ambos protones no se acoplan).

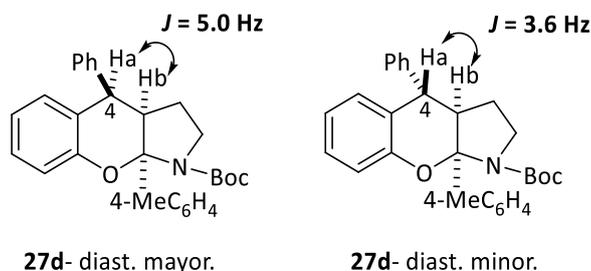
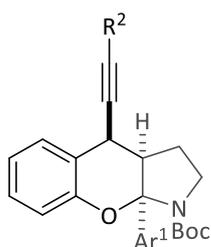
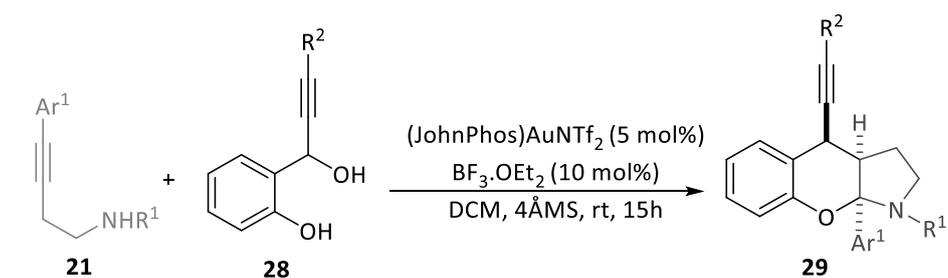


Figura 3.4 Constante de acoplamiento entre **Ha** y **Hb** en ambos diastereoisómeros del compuesto **27d**.

A continuación, se decidió evaluar un poco más el alcance de la reacción, y ensayar la misma con diferentes 2-(hidroximetil)fenoles **28** sustituidos con un grupo alquino. Así, se podrían sintetizar derivados de hexahidrocromeno[2,3-*b*]pirrol que podrían funcionalizarse posteriormente a través del triple enlace.

Por tanto, empleando las condiciones óptimas de reacción utilizadas anteriormente, se sintetizaron fácilmente una serie de hexahidrocromeno[2,3-*b*]pirroles con un alquino en su estructura (**Esquema 3.9**).

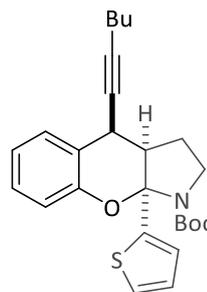


29a, $\text{Ar}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 99%, d.r.= 2:1

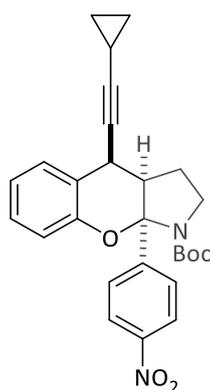
29b, $\text{Ar}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 93%, d.r.= 2:1

29c, $\text{Ar}^1 = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, 85%, d.r.= 3:1

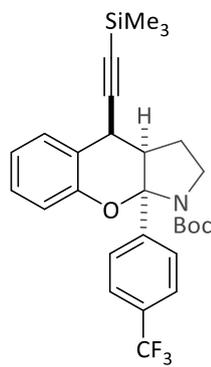
29d, $\text{Ar}^1 = 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, 85%, d.r.= 2:1



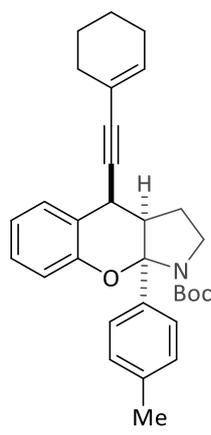
29e, 62%, d.r.= 1:1



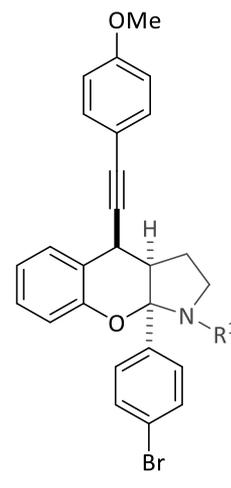
29f
78%, d.r.= 3:1



29g
97%, d.r.= 3:1



29h
98%, d.r.= 1.5:1



29i, $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, 70%, d.r.= 1.5:1
29j, $\text{R}^1 = \text{Ts}$, 70%, d.r.= 1.5:1

Esquema 3.9 Generalidad de la reacción.

De nuevo, la reacción resultó general en cuanto a los sustituyentes del grupo aromático (Ar^1) de la alquinamina **21**, permitiendo diferentes sustituyentes en varias posiciones del anillo aromático, así como también sustituyentes heteroaromáticos (**29e**). En cambio, al igual que en la reacción anterior, no se observó la formación del producto

deseado cuando se emplearon alquínaminas con el alquino terminal, o sustituido con grupos alifáticos. Por otro lado, el nitrógeno puede poseer grupos metoxicarbonilo (**29i**) o tosilo (**29j**) además del grupo *tert*-butiloxycarbonil.

En cuanto a los sustituyentes (R^2) del alquino de los 2-(hidroximetil)fenoles **28**, pueden ser tanto anillos aromáticos (**29a-d**), como alifáticos (**29e**). Además, también se han empleado como sustituyentes otros grupos interesantes como el ciclopropilo (**29f**), el grupo trimetilsililo (**29g**) o un ciclohexenilo (**29h**).

En todos los casos, se ha podido acceder a los productos de forma sencilla y con buenos rendimientos. Es necesario mencionar que todos los productos que se han obtenido empleando alquinos como sustituyentes en los 2-(hidroximetil)fenoles, han dado lugar a una mezcla de diastereoisómeros en proporciones que varían, desde 3:1 a 1:1. Al igual que en la reacción anterior, ambos isómeros se caracterizan por una fusión *cis* de los anillos, siendo la configuración del estereocentro en la posición propargílica la que varía.

3.2.4 Propuesta mecanística

Para la formación de los derivados de hexahidrocromeno[2,3-*b*]pirrol **27**, se propone el mecanismo que se muestra en el **Esquema 3.10**, que consta de 3 ciclos catalíticos.

En el primer ciclo catalítico (ciclo 1), el ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) promueve la deshidratación del 2-(hidroximetil)fenol **25**. Para ello, en primer lugar se produce la coordinación de dicho ácido al grupo hidroxilo bencílico del 2-(hidroximetil)fenol **25**, para formar la nueva especie **31**. Esta coordinación favorece la reacción de deshidratación, que da lugar al intermedio con estructura de *o*-QM **26**, regenerándose así el ácido de Lewis.

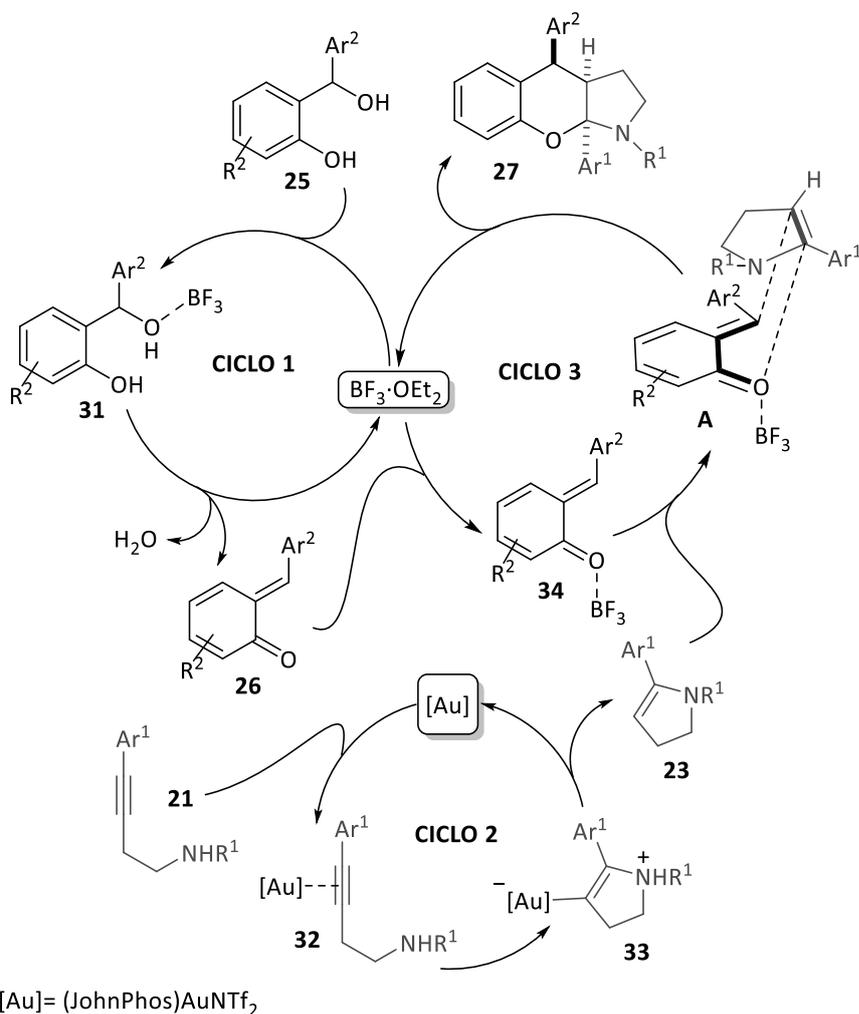
De forma simultánea, el catalizador de Au(I) actúa en el segundo ciclo catalítico (ciclo 2), coordinándose al triple enlace de la alquínamina **21**, dando lugar a la especie **32**. Dicha coordinación favorece una reacción de adición 5-*endo* del átomo de nitrógeno al alquino, dando lugar al intermedio **33**. A continuación se produce una reacción de protodesmetalación que da lugar al derivado de enamina cíclica **23**, regenerándose la especie catalítica (JohnPhos)AuNTf₂.

En este punto, el intermedio de tipo enamina cíclica **23** entra a un nuevo ciclo catalítico (ciclo 3), reaccionando con la especie **34** formada tras la coordinación del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ al átomo de oxígeno carbonílico del *o*-QM **26**. De esta forma tendría lugar una reacción de cicloadición formal [4+2] que conduce a los derivados de

hexahidrocromeno[2,3-*b*]pirrol **27**, mientras que el ácido de Lewis se regenera y comienza un nuevo ciclo catalítico.

La configuración relativa de los nuevos centros estereogénicos observada en los casos en los que se forma un único diastereoisómero, o en el mayoritario cuando se forman mezclas, se puede explicar mediante una aproximación *endo* del dienófilo al dieno (refiriéndonos como “endo” a la orientación del nitrógeno del dienófilo **23** con respecto al dieno **26**, como se muestra en **A** (Esquema 3.10).

La reacción global puede considerarse como un proceso *one-pot*, en el que dos catalizadores diferentes participan en 3 ciclos catalíticos independientes.



Esquema 3.10 Mecanismo de reacción.

3.3 Resumen

En este capítulo se ha descrito una nueva reacción para la síntesis de derivados de hexahidrocromeno[2,3-*b*]pirrol, partiendo de 3-butanaminas y derivados de 2-(hidroximetil)fenol.

La reacción requiere el uso de un sistema catalítico formado por una combinación de un ácido de Lewis como el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y un complejo metálico de Au(I). Este sistema catalítico promueve la formación *in situ* de una enamina cíclica y un derivado de *o*-QM, que reaccionan entre ellos mediante una cicloadición formal [4+2], generando los derivados de hexahidrocromeno[2,3-*b*]pirrol **27** y **29**.

Este tipo de compuestos con una estructura poli-heterocíclica interesante, serían difíciles de obtener de otra forma. Además, los productos se obtienen con elevados rendimientos y también se ha comprobado que la reacción se puede llevar a cabo a escala multigramo, sin que ello afecte al rendimiento de la misma.

Conclusiones

En la presente memoria se han estudiado diferentes reacciones de cicloisomerización de *orto*-alquinilbenzaldiminas y alquinaminas, en presencia de un complejo metálico, mediante las que se ha accedido a diferentes e interesantes heterociclos nitrogenados.

En el Capítulo 1 se ha descrito una nueva síntesis de compuestos nitrogenados derivados de *azaphilones* mediante una reacción catalizada por triflato de plata. En primer lugar, se estudió la reacción de cicloisomerización de dos iminas diferentes (una de ellas derivada de un *orto*-alquinilsalicilaldehído y otra derivada de un *orto*-alquinilbenzaldehído) que permitió acceder a compuestos “hetero-diméricos”. Posteriormente, tras un estudio computacional se observó que no sólo la posición del C α de la isoquinolinona era nucleófila, sino que también el C γ era susceptible de reaccionar con electrófilos. Así, se llevó a cabo la reacción entre tres iminas diferentes, que dieron lugar a los “hetero-trímeros” con buenos rendimientos. Ambas familias de compuestos podrían ser interesantes en el contexto de la química médica, además de sus posibles aplicaciones como tintes o indicadores colorimétricos, debido a su color rojo intenso.

En el Capítulo 2 se ha descrito una nueva síntesis de pirano[2,3,4-*ij*]isoquinolinas y benzo[*de*]cromenos a partir de iminas derivadas de *orto*-alquinilsalicilaldehídos, en un proceso catalizado por triflato de plata. La reacción de cicloisomerización de iminas derivadas de *orto*-alquinilsalicilaldehídos da lugar a isoquinolinonas como intermedios, que reaccionan con acetilenos. Cuando se emplea una cantidad equimolecular de alquino, se produce una reacción [4+2] que da lugar a las pirano[2,3,4-*ij*]isoquinolinas. En cambio, si se utiliza un exceso de alquino, tiene lugar la incorporación de dos unidades del mismo para formar los derivados de benzo[*de*]cromenos, a través de una nueva cicloadición [2+2] y varios procesos de apertura y cierre de anillo. En general, se trata de una nueva reacción con la que se puede acceder a dos clases de nuevos compuestos que pueden ser interesantes debido a su inusual estructura, y difícil acceso mediante otras rutas sintéticas.

En el Capítulo 3, se ha descrito una nueva reacción para la síntesis de derivados de hexahidrocromeno[2,3-*b*]pirrol, partiendo de 3-butinaminas y derivados de 2-(hidroximetil)fenol. Para ello, se ha empleado como sistema catalítico una combinación de (JohnPhos)AuNTf₂/ BF₃·OEt₂. Éstos catalizadores promueve, de forma independiente, la formación *in situ* de una enamina cíclica y un derivado de *o*-QM, que reaccionan entre ellos mediante una cicloadición formal [4+2], dando lugar a los derivados de hexahidrocromeno[2,3-*b*]pirrol, con elevados rendimientos.

Parte Experimental

Aspectos Generales

1. Reacciones

Todas las operaciones que implicaron la manipulación de reactivos organometálicos u otros sistemas sensibles a la humedad o al oxígeno, se realizaron en atmósfera inerte de argón (99.999%), aplicando técnicas de Schlenk. El material de vidrio fue secado previamente a su utilización.

Para reacciones a baja temperatura se emplearon mezclas frigoríficas utilizando nitrógeno líquido y acetona. Para las reacciones a baja temperatura durante tiempos prolongados se utilizaron baños refrigerados por una sonda de inmersión de un criogenizador Julabo® F70 con controlador de temperatura.

Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de silicona, empleando una placa calefactora dotada de termómetro de contacto.

2. Disolventes

Todos los disolventes utilizados en reacciones bajo atmósfera inerte fueron secados con agentes deshidratantes adecuados, como se indica a continuación:

Dietil éter, tolueno, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y hexano fueron secados empleando un sistema Puresolv® inmediatamente antes de ser utilizados.

Tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y metanol fueron secados haciéndolos refluir, bajo atmósfera inerte, sobre sodio, y posteriormente destilados y almacenados bajo atmósfera de nitrógeno.

Diclorometano y 1,2-dicloroetano fueron secados haciéndolos refluir, bajo atmósfera inerte, sobre hidruro de calcio, y posteriormente destilados y almacenados bajo atmósfera de nitrógeno.

3. Reactivos de Partida

Algunos reactivos comerciales líquidos fueron destilados antes de ser utilizados. El resto de reactivos comerciales fueron empleados sin previa purificación.

4. Técnicas cromatográficas

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna, se llevó a cabo utilizando gel de sílice (230-240 mesh, Aldrich) como fase estacionaria.

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición al UV ($\lambda = 254$ nm), disolución de vainillina, o permanganato potásico.

5. Técnicas analíticas

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN):

Los experimentos de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, ^{19}F -RMN, y los experimentos bidimensionales fueron realizados en los equipos Bruker AV-600, Bruker AV-400, Bruker AV-300 y Bruker DPX-300. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano como patrón de referencia interno en el disolvente deuterado correspondiente. Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en hertzios (Hz) en todos los casos. Las abreviaturas utilizadas para designar la multiplicidad son las siguientes: (s) = singulete, (d) = doblete, (dd) = doble doblete, (ddd) = doble doblete de dobletes, (dt) = doble triplete, (t) = triplete, (td) = triple doblete, (tt) = triple triplete, (quint) = quintuplete, (m) = multiplete, (t ap) = triplete aparente, (td ap) = doble triplete aparente, (sa) = singulete ancho.

Espectrometría de masas de alta resolución (EMAR):

Los experimentos de espectrometría de masas de alta resolución (EMAR) se realizaron con espectrómetros Finnigan-Mat 95 (Universidad de Oviedo) empleándose métodos de ionización por electrospray (ESI).

Espectroscopia Vis-UV:

Los espectros de absorción de Vis-UV fueron adquiridos en un espectrofotómetro Biochrom Libra S80

Puntos de fusión:

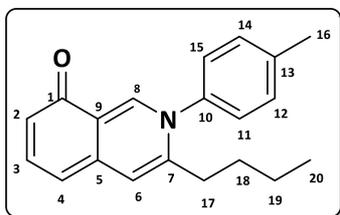
Los puntos de fusión se han medido en un aparato Gallenkamp, empleando un tubo capilar abierto, y no han sido corregidos.

Capítulo 1

Síntesis de los compuestos 2a y 3a:

En un matraz Schlenk, bajo atmósfera de argón, se disuelve la *orto*-alquinilsalicilaldimina **1a** (0.15 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL) mediante agitación magnética. Posteriormente, se adiciona triflato de plata (5 mol%), y se calienta la mezcla a 65 °C durante 3 horas. A continuación, se filtra la reacción a través de una placa filtrante con Celita®, se elimina el disolvente, y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna con sílica gel, empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente.

3-Butil-2-(*p*-tolil)isoquinolin-8(2*H*)-ona (2a)



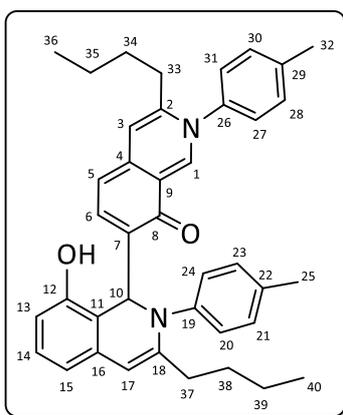
Aceite rojo

¹H-RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 9.07 (s, 1H, H₈), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 7.5 Hz, 1H, H₃), 7.43 (s, 1H, H₆), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{12,14}), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{11,15}), 6.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₂), 6.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 2.55 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₁₇), 2.48 (s, 3H, H₁₆), 1.58 – 1.46 (m, 2H, H₁₈), 1.34 – 1.17 (m, 2H, H₁₉), 0.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₂₀).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 174.6, 147.0, 144.1, 141.9, 141.5, 139.7, 139.2, 131.0, 126.8, 121.8, 121.6, 117.8, 105.1, 32.5, 31.1, 22.6, 21.5, 13.9.

EMAR: calculada para C₂₀H₂₂NO [M+H]⁺ 292.1695, encontrada 292.1696.

3,3'-Dibutil-8-hidroxi-2,2'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'*H*)-ona (3a)



Sólido rojo.

R_f = 0.47 (hexano/acetato de etilo 1:1).

Punto de fusión: 127-129 °C.

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 8.91 (s, 1H, H₁), 8.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₆), 7.41 (s, 1H, H₁₀), 7.23 – 7.15 (m, 1H, H₁₄), 7.14 – 7.07 (m, 3H, H_{15,20,24}), 6.85 – 6.79 (m, 2H, H_{3,13}), 6.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{21,23}), 6.72 – 6.61 (m, 2H, H_{28,30}), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 6.47 – 6.17 (m, 2H,

H_{27,31}), 6.10 (s, 1H, H₁₇), 2.76 – 2.58 (m, 1H, H_{37a}), 2.58 – 2.37 (m, 1H, H_{37b}), 2.19 – 1.99 (m, 2H, H₃₃), 1.98 y 1.94 (2 s, 6H, H_{25,32}), 1.84 – 1.68 (m, 2H, H₃₈), 1.41 – 1.20 (m, 4H, H_{34,39}), 1.07 – 0.96 (m, 2H, H₃₅), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₄₀), 0.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₃₆).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 171.7, 156.4, 147.3, 145.4, 144.2, 142.1, 140.2, 139.5, 138.8, 138.1, 134.7, 134.0, 133.1, 130.4, 129.5, 126.2, 126.0, 124.7, 121.6, 119.4, 116.4, 115.0, 105.7, 105.2, 59.1, 33.7, 31.8, 30.8, 30.7, 23.2, 22.1, 20.9, 20.8, 14.2, 13.7.

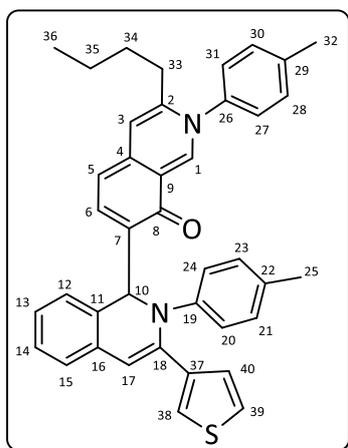
EMAR: calculada para C₄₀H₄₃N₂O₂ [M+H]⁺ 583.3319, encontrada 583.3314.

Síntesis de los compuestos 3b-z:

Método A: (reacciones con una única anilina 7): En un tubo de carrusel que contiene 4Å Molecular Sieves (50 mg) previamente activadas, se añade el correspondiente *orto*-alquinilbenzaldehído **5** (0.15 mmol), *orto*-alquinilsalicilaldehído **6** (0.15 mmol) y la anilina **7** (0.30 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL), bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 horas, y posteriormente se añade triflato de plata (5 mol%). A continuación, se calienta la reacción a 65 °C durante 12 horas. Tras este tiempo, se filtra la reacción sobre una placa con Celita®, se elimina el disolvente, y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna con sílica gel, empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente.

Método B: (reacciones empleando dos anilinas 7/7'): En un tubo de carrusel que contiene 4Å Molecular Sieves (50 mg) previamente activadas, se añade el correspondiente *orto*-alquinilsalicilaldehído **6** (0.15 mmol) y la anilina **7** (0.15 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL), bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 horas, y posteriormente se añade el triflato de plata (5 mol%). Tras 10 minutos, se añaden el *orto*-alquinilbenzaldehído **5** (0.15 mmol) y la anilina **7'** (0.15 mmol). A continuación, se calienta la reacción a 65 °C durante 12 horas. Tras este tiempo, se filtra la reacción sobre una placa con Celita®, se elimina el disolvente, y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna con sílica gel, empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente. Alternativamente, en lugar de la adición del aldehído **5** y la anilina **7'**, se puede añadir la correspondiente imina preformada.

3'-Butil-3-(tiofen-3-il)-2,2'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'*H*)-ona (3b)



Sólido rojo.

$R_f = 0.46$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 130-132 °C.

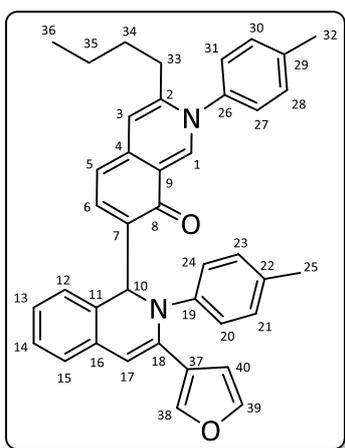
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.04 (s, 1H, H_1), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.80 – 7.70 (m, 3H, $\text{H}_{12,20,24}$), 7.44 (s, 1H, H_{10}), 7.33 – 7.27 (m, 2H, $\text{H}_{15,38}$), 7.23 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_{39}), 7.20 – 7.15 (m, 1H, H_{14}), 7.05 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_{13}), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{21,23}$), 6.73 (s, 1H, H_{17}), 6.70 – 6.63 (m, 3H, $\text{H}_{28,30,40}$), 6.56 (s, 1H, H_3), 6.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{27,31}$), 6.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 1.97 (s,

3H, H_{25}), 1.91 (s, 3H, H_{32}), 1.91 – 1.83 (m, 2H, H_{33}), 1.00 – 0.75 (m, 4H, $\text{H}_{34,35}$), 0.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{36}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 175.0, 147.0, 146.8, 141.3, 141.1, 139.6, 139.2, 138.5, 138.1, 134.1, 133.3, 132.8, 130.9, 130.2, 129.5, 127.3, 127.3, 127.2, 127.0, 126.5, 125.2, 124.4, 123.3, 123.2, 122.4, 120.1, 111.0, 101.8, 62.3, 31.8, 30.6, 22.1, 20.9, 20.7, 13.7.

EMAR: calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 593.2621, encontrada 593.2615.

3'-Butil-3-(furan-3-il)-2,2'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'*H*)-ona (3c)



Sólido rojo.

$R_f = 0.60$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 146-148 °C.

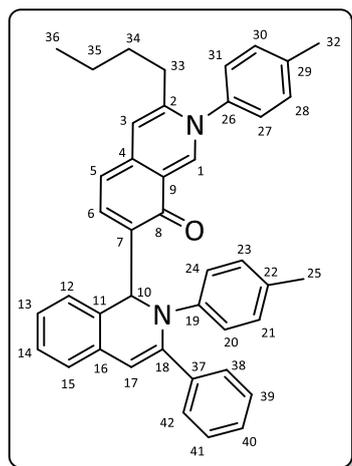
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.10 (s, 1H, H_1), 8.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{12}), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 7.46 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, H_{38}), 7.35 (s, 1H, H_{10}), 7.27 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, H_{15}), 7.19 – 7.10 (m, 1H, H_{14}), 7.05 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H, H_{13}), 6.89 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_{39}), 6.88 – 6.84 (m, 2H, $\text{H}_{21,23}$), 6.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{28,30}$), 6.64 (s, 1H, H_3), 6.58 (s, 1H, H_{17}), 6.45 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H, H_{40}), 6.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{27,31}$), 6.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 2.00 (s, 3H, H_{25}), 1.96 – 1.82 (m, 5H, $\text{H}_{32,33}$), 0.99 – 0.71 (m, 4H, $\text{H}_{34,35}$), 0.57 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{36}).

Parte Experimental

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 174.9, 146.8, 142.8, 141.9, 141.1, 139.6, 139.4, 139.2, 138.1, 135.4, 133.9, 133.3, 132.5, 131.3, 130.2, 129.4, 127.4, 127.2, 126.9, 126.5, 125.7, 124.2, 123.5, 122.4, 120.1, 110.3, 109.8, 101.8, 62.3, 31.7, 30.6, 22.1, 20.9, 20.8, 13.7.

EMAR: calculada para C₄₀H₃₇N₂O₂ [M+H]⁺ 577.2849, encontrada 577.2843.

3'-Butil-3-fenil-2,2'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'H)-ona (3d)



Sólido rojo.

R_f = 0.51 (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 129-131 °C.

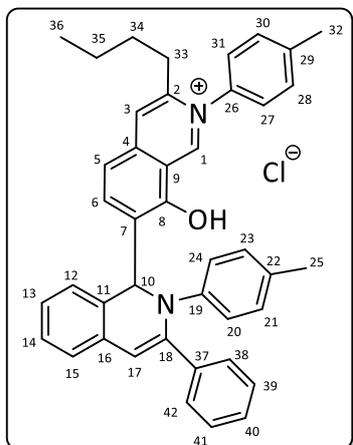
¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 9.29 (s, 1H, H₁), 8.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₆), 7.79 – 7.72 (m, 4H, H_{20,24,38,42}), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₂), 7.52 (s, 1H, H₁₀), 7.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₅), 7.20 – 7.13 (m, 1H, H₁₄), 7.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₃), 7.01 – 6.89 (m, 3H, H_{39,40,41}), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{21,23}), 6.76 (s, 1H, H₃), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{28,30}), 6.61 (s, 1H, H₁₇), 6.42 (sa, 2H, H_{27,31}), 6.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₅), 1.94 y 1.92 (2 s, 6H, H_{25,32}), 1.89 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₃₃), 1.01 – 0.74 (m, 4H, H_{34,35}), 0.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₃₆).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 174.6, 146.7, 146.5, 142.8, 140.9, 139.7, 139.4, 139.3, 138.9, 137.9, 134.1, 133.1, 132.7, 130.5, 129.9, 129.2, 128.1, 127.7, 127.4, 126.9, 126.8, 126.2, 124.3, 123.2, 122.2, 119.9, 112.0, 101.7, 61.7, 31.5, 30.4, 21.9, 20.6, 20.4, 13.4.

IR (Nujol) γ (cm⁻¹): 1683, 1640, 1593, 1561.

EMAR: calculada para C₄₂H₃₉N₂O [M+H]⁺ 587.3056, encontrada 587.3047.

Cloruro de 3'-butil-8'-hidroxi-3-fenil-2,2'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-2'-io (3d')



Sólido rojo.

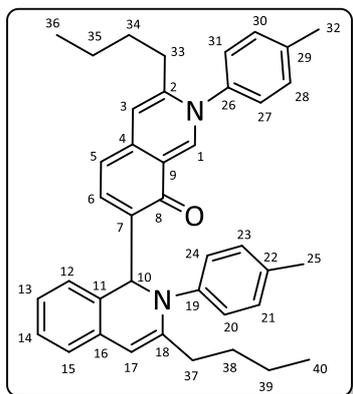
Punto de fusión: 202 -204 °C.

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 154.1, 150.8, 145.7, 145.2, 143.0, 141.0, 138.9, 138.3, 133.4, 132.1, 132.1, 131.7, 130.5, 129.5, 128.6, 127.1, 126.5, 124.5, 123.8, 122.9, 119.8, 117.0, 111.3, 61.2, 32.1, 30.5, 22.0, 20.9, 20.4, 13.5.

EMAR: calculada para C₄₂H₃₉N₂O [M]⁺ 587.3056, encontrada 587.3053.

IR (Nujol) γ (cm⁻¹): 3383, 1637, 1558.

3,3'-Dibutil-2,2'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'*H*)-ona (3e)



Sólido rojo.

R_f = 0.36 (hexano/acetato de etilo 1:1).

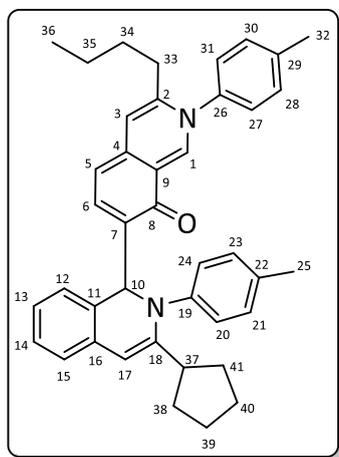
Punto de fusión: 104-106 °C.

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 9.05 (s, 1H, H₁), 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₆), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{20,24}), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁₂), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁₅), 7.25 (s, 1H, H₁₀), 7.19 – 7.12 (m, 1H, H₁₄), 7.05 – 6.97 (m, 3H, H_{13,21,23}), 6.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{28,30}), 6.62 (s, 1H, H₃), 6.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{27,31}), 6.26 (s, 1H, H₁₇), 6.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₅), 2.64 (ddd, *J* = 14.6, 8.1, 6.1 Hz, 1H, H_{37a}), 2.29 (ddd, *J* = 14.6, 8.1, 6.9 Hz, 1H, H_{37b}), 2.07 (s, 3H, H₂₅), 1.93 (s, 3H, H₃₂), 1.90 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃₃), 1.61 – 1.44 (m, 2H, H₃₈), 1.22 – 1.06 (m, 2H, H₃₉), 0.99 – 0.88 (m, 2H, H₃₄), 0.88 – 0.76 (m, 2H, H₃₅), 0.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₄₀), 0.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₃₆).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 175.0, 146.8, 146.1, 144.7, 141.0, 140.5, 139.5, 139.2, 138.0, 133.6, 133.4, 132.7, 132.1, 130.2, 129.6, 127.1, 127.0, 126.5, 126.2, 125.0, 123.5, 122.5, 120.0, 109.4, 101.5, 62.0, 33.8, 31.8, 30.9, 30.6, 22.7, 22.1, 20.9, 14.2, 13.7.

EMAR: calculada para $C_{40}H_{43}N_2O$ $[M+H]^+$ 567.3369, encontrada 567.3366.

3'-Butil-3-ciclopentil-2,2'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'*H*)-ona (3f)



Sólido rojo.

$R_f = 0.31$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

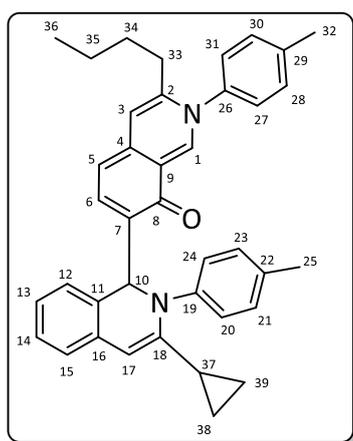
Punto de fusión: 121-124 °C.

1H -RMN (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.08 (s, 1H, H₁), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{20,24}), 7.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₆), 7.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₁₂), 7.31 – 7.26 (m, 2H, H_{10,15}), 7.20 – 7.13 (m, 1H, H₁₄), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{21,23}), 7.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₁₃), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{28,30}), 6.63 (s, 1H, H₃), 6.45 (s, 1H, H₁₇), 6.29 (sa, 2H, H_{27,31}), 6.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₅), 2.98 (quint, $J = 7.9$ Hz, 1H, H₃₇), 2.09 (s, 3H, H₂₅), 1.93 (s, 3H, H₃₂), 1.91 – 1.15 (m, 10H, H_{33,38,39,40,41}), 1.00 – 0.75 (m, 4H, H_{34,35}), 0.58 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₃₆).

^{13}C -RMN (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 175.0, 148.9, 147.0, 146.9, 141.2, 140.7, 139.6, 139.2, 138.0, 133.5, 133.1, 132.6, 131.7, 130.2, 129.7, 127.1, 126.5, 126.4, 124.7, 123.9, 122.5, 120.0, 108.0, 101.6, 62.1, 43.2, 34.2, 31.8, 31.3, 30.6, 25.5, 25.2, 22.2, 20.9, 13.7.

EMAR: calculada para $C_{41}H_{43}N_2O$ $[M+H]^+$ 579.3369, encontrada 579.3358.

3'-Butil-3-ciclopropil-2,2'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'*H*)-ona (3g)



Sólido rojo.

$R_f = 0.57$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 122-124 °C.

1H -RMN (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.00 (s, 1H, H₁), 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₆), 7.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H₁₂), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{20,24}), 7.31 (s, 1H, H₁₀), 7.16 – 7.14 (m, 1H, H₁₅), 7.11 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H₁₄), 7.06 – 6.96 (m, 3H, H_{13,21,23}), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{28,30}), 6.61

(s, 1H, H₃), 6.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{27,31}), 6.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₅), 5.99 (s, 1H, H₁₇), 2.09 (s, 3H, H₂₅), 1.90 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₃₃), 1.57 (tt, *J* = 8.3, 5.2 Hz, 1H, H₃₇), 1.00 – 0.75 (m, 4H, H_{34,35}), 0.71 – 0.47 (m, 4H, H_{38,39}), 0.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₃₆).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 174.7, 146.8, 146.6, 146.1, 141.0, 139.6, 139.3, 139.2, 138.1., 133.9, 133.0, 132.9, 131.9, 130.2, 129.5, 127.1, 126.5, 125.7, 124.6, 123.3, 122.4, 120.1, 102.7, 101.7, 62.1, 31.8, 30.6, 22.1, 20.9, 15.1, 13.7, 10.6, 8.2.

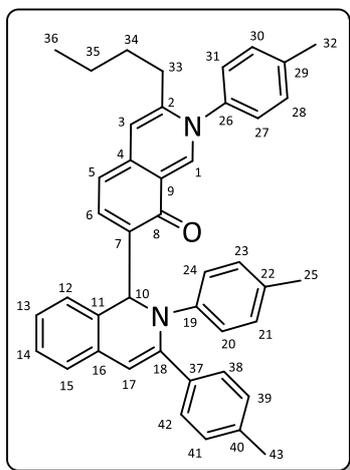
EMAR: calculada para C₃₉H₃₉N₂O [M+H]⁺ 551.3056, encontrada 551.3050.

3'-Butil-2,2',3-tri-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'*H*)-ona (3h)

Sólido rojo.

R_f = 0.34 (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 154-156 °C.

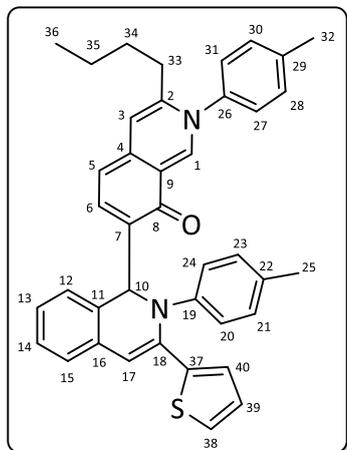


¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 9.15 (s, 1H, H₁), 8.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₆), 7.80 – 7.70 (m, 3H, H_{12,38,42}), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{20,24}), 7.52 (s, 1H, H₁₀), 7.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₁₅), 7.20 – 7.12 (m, 1H, H₁₄), 7.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₁₃), 6.87– 6.76 (m, 5H, H_{17,21,23,28,30}), 6.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{39,41}), 6.59 (s, 1H, H₃), 6.35 (sa, 2H, H_{27,31}), 6.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₅), 1.95, 1.94 y 1.93 (3 s, 9H, H_{25,32,43}), 1.93 – 1.86 (m, 2H, H₃₃), 1.05 – 0.72 (m, 4H, H_{34,35}), 0.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₃₆).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 174.7, 147.0, 146.9, 143.1, 141.2, 139.9, 139.7, 139.2, 138.2, 137.2, 136.7, 134.4, 133.5, 133.0, 130.6, 130.2, 129.4, 127.2, 126.9, 126.5, 124.5, 123.5, 122.5, 120.2, 111.5, 102.1, 61.9, 31.8, 30.6, 22.1, 21.1, 20.9, 20.7, 13.7.

EMAR: calculada para C₄₃H₄₁N₂O [M+H]⁺ 601.3213, encontrada 601.3203.

3'-Butil-3-(tiofen-2-il)-2,2'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'H)-ona (3i)



Sólido rojo.

$R_f = 0.38$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

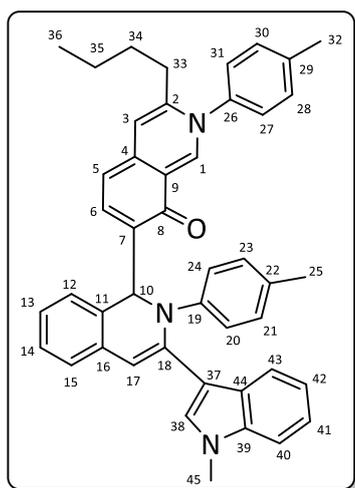
Punto de fusión: 145-147 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.09 (s, 1H, H_1), 8.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 7.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{12}), 7.40 (s, 1H, H_{10}), 7.27 – 7.20 (m, 2H, $\text{H}_{15,38}$), 7.11 (t, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H, H_{14}), 7.02 (td, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H, H_{13}), 6.92 (s, 1H, H_{17}), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{21,23}$), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{28,30}$), 6.65 (dd, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H, H_{40}), 6.59 (s, 1H, H_3), 6.51 (dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, 1H, H_{39}), 6.40 – 6.28 (m, 2H, $\text{H}_{27,31}$), 6.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 1.97 – 1.80 (m, 8H, $\text{H}_{25,32,33}$), 1.00 – 0.74 (m, 4H, $\text{H}_{34,35}$), 0.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{36}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 175.0, 147.1, 146.9, 143.9, 141.2, 139.8, 139.6, 139.2, 138.1, 137.4, 134.0, 132.9, 132.6, 131.3, 130.2, 129.5, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 126.5, 126.3, 124.8, 124.6, 123.6, 122.4, 120.1, 111.6, 101.9, 62.6, 31.8, 30.6, 22.1, 20.9, 20.8, 13.7.

EMAR: calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 593.2621, encontrada 593.2609.

3'-Butil-3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2,2'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'H)-ona (3j)



Sólido rojo.

$R_f = 0.43$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 159-161 °C.

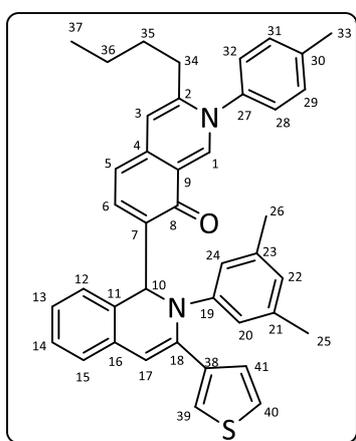
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.17 (s, 1H, H_1), 8.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_6), 8.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{43}), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{12}), 7.47 (s, 1H, H_{38}), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{40}), 7.25 – 6.97 (m, 8H, $\text{H}_{10,13,14,15,21,23,41,42}$), 6.85 – 6.71 (m, 3H, $\text{H}_{17,28,30}$), 6.65 (s, 1H, H_3), 6.44 (sa, 2H, $\text{H}_{27,31}$), 6.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_5), 2.59 (s, 3H, H_{45}), 1.95 (s, 3H, H_{25}), 2.01 – 1.92

(m, 2H, H₃₃), 1.88 (s, 3H, H₃₂), 1.03 – 0.75 (m, 4H, H_{34,35}), 0.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₃₆).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 175.1, 147.9, 146.9, 141.5, 140.3, 139.8, 139.2, 138.4, 138.2, 137.8, 133.8, 132.9, 130.4, 130.3, 130.2, 129.4, 127.2, 126.9, 126.5, 126.1, 124.1, 123.1, 122.5, 121.9, 121.5, 120.3, 120.2, 114.7, 110.1, 109.7, 101.9, 62.4, 31.9, 31.8, 30.6, 22.1, 20.9, 20.7, 13.7.

EMAR: calculada para C₄₅H₄₁N₃O [M+H]⁺ 640.3322, encontrada 640.3320.

3'-Butil-2-(3,5-dimetilfenil)-3-(tiofen-3-il)-2'-(*p*-tolil)-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'H)-ona (3k)



Sólido rojo.

R_f = 0.27 (hexano/acetato de etilo 1:1).

Punto de fusión: 115-117 °C.

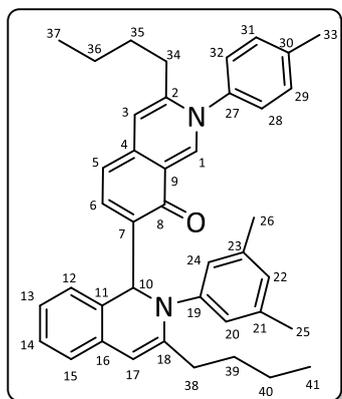
¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 9.05 (s, 1H, H₁), 8.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₆), 7.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₂), 7.51 (s, 2H, H_{20,24}), 7.47 (s, 1H, H₁₀), 7.33 – 7.28 (m, 2H, H_{15,39}), 7.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₄₀), 7.20 – 7.12 (m, 1H, H₁₄), 7.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₃), 6.76 (s, 1H, H₁₇), 6.73 – 6.65 (m, 3H, H_{29,31,41}), 6.56 (s, 1H, H₃), 6.44 (s, 1H, H₂₂), 6.31 (sa, 2H, H_{28,32}), 6.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₅), 2.08 (s,

6H, H_{25,26}), 1.94 (s, 3H, H₃₃), 1.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₃₄), 1.00 – 0.73 (m, 4H, H_{35,36}), 0.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₃₇).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 175.0, 149.3, 146.8, 141.4, 141.2, 139.6, 139.5, 139.2, 138.5, 138.1, 137.9, 134.4, 133.2, 132.7, 130.2, 129.5, 127.4, 127.2, 127.0, 126.5, 125.2, 124.5, 124.1, 123.2, 122.4, 121.2, 120.0, 111.4, 101.8, 62.2, 31.7, 30.6, 22.1, 21.6, 20.9, 13.7.

EMAR: calculada para C₄₁H₃₉N₂OS [M+H]⁺ 607.2777, encontrada 607.2777.

3,3'-Dibutil-2-(3,5-dimetilfenil)-2'-(p-tolil)-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'H)-ona (3l)



Sólido rojo.

$R_f = 0.29$ (hexano/acetato de etilo 1:1).

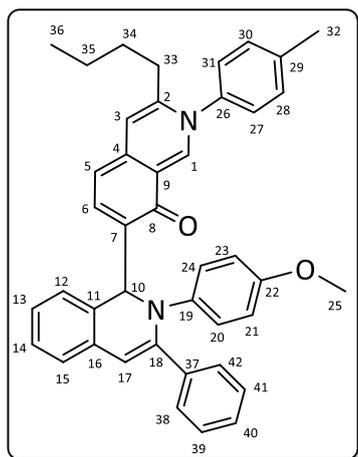
Punto de fusión: 128-130 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.02 (s, 1H, H_1), 7.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.67 (s, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 7.50 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{12}), 7.32 – 7.20 (m, 2H, $\text{H}_{10,15}$), 7.18 – 7.11 (m, 1H, H_{14}), 6.99 (td, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H, H_{13}), 6.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{29,31}$), 6.58 (s, 1H, H_{22}), 6.38 – 6.32 (sa, 2H, $\text{H}_{28,32}$), 6.31 (s, 1H, H_{17}), 6.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 2.81 – 2.63 (m, 1H, H_{38a}), 2.41 – 2.25 (m, 1H, H_{38b}), 2.20 (s, 6H, $\text{H}_{25,26}$), 1.96 (s, 3H, H_{33}), 1.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{34}), 1.61 – 1.45 (m, 2H, H_{39}), 1.23 – 1.06 (m, 2H, H_{40}), 0.98 – 0.76 (m, 4H, $\text{H}_{35,36}$), 0.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_{41}), 0.57 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{37}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 175.1, 148.6, 146.7, 144.7, 141.1, 140.5, 139.6, 139.2, 138.1, 138.1, 133.3, 133.2, 132.9, 130.2, 127.1, 127.0, 126.5, 126.3, 124.8, 123.6, 122.6, 122.5, 119.9, 110.5, 101.4, 62.0, 33.9, 31.8, 31.0, 30.6, 22.7, 22.1, 21.6, 20.9, 14.2, 13.7.

EMAR: calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 581.3526, encontrada 581.3513.

3'-Butil-2-(4-metoxifenil)-3-fenil-2'-(p-tolil)-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'H)-ona (3m)



Sólido rojo.

$R_f = 0.26$ (hexano/acetato de etilo 1:1).

Punto de fusión: 135-137 °C.

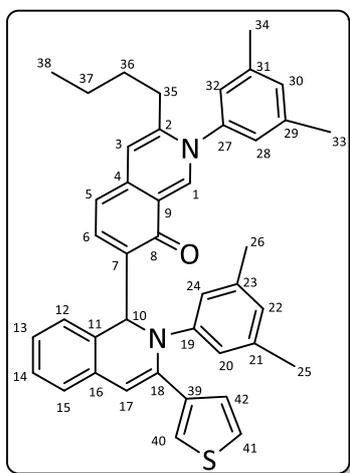
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.17 (s, 1H, H_1), 8.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 7.75 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{38,42}$), 7.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{12}), 7.42 (s, 1H, H_{10}), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{15}), 7.29 – 7.16 (m, 1H, H_{14}), 7.06 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{13}), 7.02 – 6.87 (m, 3H, $\text{H}_{39,40,41}$), 6.76 (s, 1H, H_3), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{28,30}$), 6.63 – 6.48 (m, 3H, $\text{H}_{17,21,23}$),

6.44 – 6.28 (m, 2H, H_{27,31}), 6.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₅), 3.13 (s, 3H, H₂₅), 1.95 (s, 3H, H₃₂), 1.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H₃₃), 1.04 – 0.74 (m, 4H, H_{34,35}), 0.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₃₆).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 174.9, 155.3, 146.9, 143.2, 142.7, 141.4, 140.1, 139.7, 139.5, 139.2, 138.2, 133.9, 133.2, 133.2, 130.3, 128.6, 127.2, 127.0, 126.5, 124.9, 124.5, 122.5, 120.2, 114.2, 111.6, 102.0, 62.4, 54.7, 31.8, 30.6, 22.1, 20.9, 13.7.

EMAR: calculada para C₄₂H₃₉N₂O₂ [M+H]⁺ 603.3006, encontrada 603.2992.

3'-Butil-2,2'-bis(3,5-dimetilfenil)-3-(tiofen-3-il)-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'H)-ona (3n)



Sólido rojo.

R_f = 0.32 (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 138-140 °C.

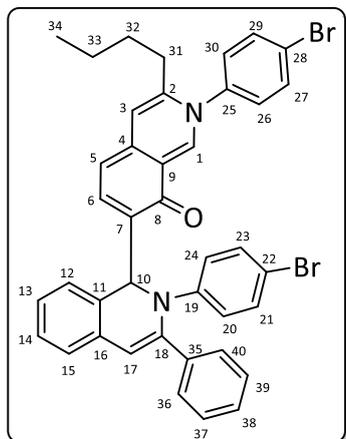
¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 9.08 (s, 1H, H₁), 8.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H₆), 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H₁₂), 7.57 (s, 2H, H_{20,24}), 7.51 (s, 1H, H₁₀), 7.35 – 7.28 (m, 2H, H_{15,40}), 7.27 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H₄₁), 7.21 – 7.13 (m, 1H, H₁₄), 7.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H₁₃), 6.78 (s, 1H, H₁₇), 6.66 (dd, $J = 5.0, 3.0$, 1H, H₄₂), 6.60 y 6.58 (2 s, 2H, H_{22,30}), 6.44 (s, 1H, H₃), 6.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H₅), 6.05 (s, 2H, H_{28,32}), 2.10 (s, 6H, H_{25,26}), 1.95 – 1.84 (m, 8H, H_{33,34,35}),

1.00 – 0.72 (m, 4H, H_{36,37}), 0.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₃₈).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 175.0, 149.4, 146.7, 141.6, 141.5, 141.0, 139.7, 139.5, 138.5, 138.1, 138.0, 134.3, 133.1, 132.8, 131.2, 127.4, 127.2, 127.1, 125.1, 124.5, 124.4, 124.2, 123.2, 122.3, 121.2, 119.9, 111.5, 101.7, 62.3, 31.6, 30.6, 22.1, 21.6, 20.9, 13.6.

EMAR: calculada para C₄₂H₄₁N₂OS [M+H]⁺ 621.2934, encontrada 621.2922.

2,2'-Bis(4-bromofenil)-3'-butil-3-fenil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'H)-ona (3o)



Sólido rojo.

$R_f = 0.40$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

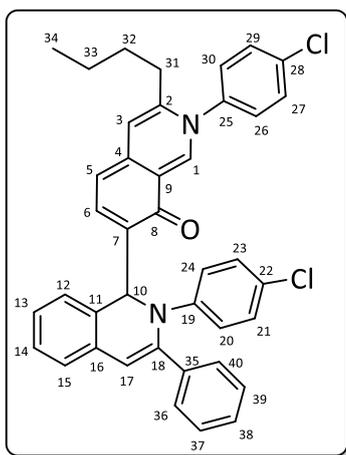
Punto de fusión: 130-132 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 8.92 (s, 1H, H_1), 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 7.62 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{36,40}$), 7.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{12}), 7.37 – 7.31 (m, 2H, $\text{H}_{10,15}$), 7.21 – 7.16 (m, 1H, H_{14}), 7.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{21,23}$), 7.06 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H, H_{13}), 6.99 – 6.86 (m, 5H, $\text{H}_{27,29,37,38,39}$), 6.77 (s, 1H, H_3), 6.48 (s, 1H, H_{17}), 6.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 5.99 – 5.87 (sa, 2H, $\text{H}_{26,30}$), 1.80 – 1.64 (m, 2H, H_{31}), 1.03 – 0.68 (m, 4H, $\text{H}_{32,33}$), 0.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_{34}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 175.2, 148.0, 146.7, 142.0, 140.9, 140.7, 140.2, 138.7, 138.1, 134.2, 132.9, 132.1, 131.7, 128.8, 128.3, 127.5, 127.0, 124.9, 124.9, 123.9, 122.3, 120.2, 114.5, 113.7, 102.5, 61.8, 31.6, 30.5, 22.0, 13.6.

EMAR: calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{33}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 715.0954, encontrada 715.0942.

3'-Butil-2,2'-bis(4-clorofenil)-3-fenil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'H)-ona (3p)



Sólido rojo.

$R_f = 0.41$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

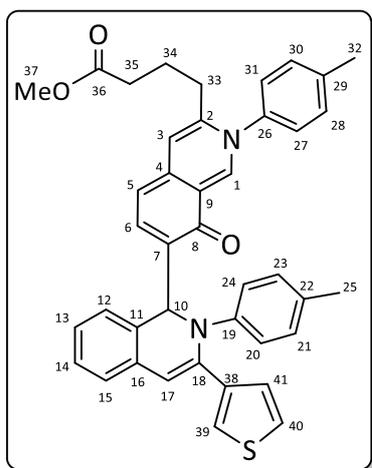
Punto de fusión: 135-137 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 8.91 (s, 1H, H_1), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 7.63 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{36,40}$), 7.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{12}), 7.36 – 7.31 (m, 2H, $\text{H}_{10,15}$), 7.21 – 7.13 (m, 1H, H_{14}), 7.06 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{13}), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{21,23}$), 6.96 – 6.86 (m, 3H, $\text{H}_{37,38,39}$), 6.80 – 6.73 (m, 3H, $\text{H}_{3,27,29}$), 6.48 (s, 1H, H_{17}), 6.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 6.03 – 5.91 (sa, 2H, $\text{H}_{26,30}$), 1.75 – 1.65 (m, 2H, H_{31}), 0.89 – 0.71 (m, 4H, $\text{H}_{32,33}$), 0.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_{34}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 175.2, 147.6, 146.8, 142.1, 141.0, 140.7, 139.7, 138.8, 138.1, 135.7, 134.1, 132.9, 132.2, 129.9, 128.8, 128.7, 127.5, 127.1, 126.8, 124.9, 124.6, 122.3, 120.2, 113.5, 102.3, 61.9, 31.6, 30.5, 22.0, 13.6.

EMAR: calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 627.1964, encontrada 627.1956.

4-(8'-Oxo-3-(tiofen-3-il)-2,2'-di-*p*-tolil-1,2,2',8'-tetrahidro-[1,7'-biisoquinolin]-3'-il)butanoato de metilo (3q)



Sólido rojo.

$R_f = 0.27$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 133-135 °C.

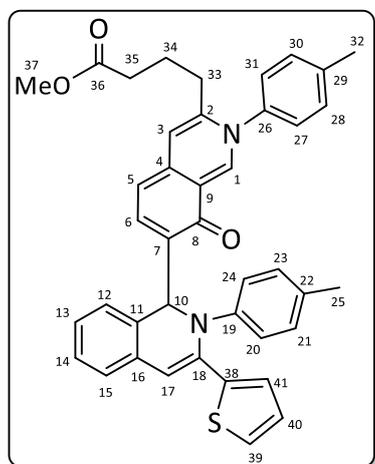
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.05 (s, 1H, H_1), 8.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.75 – 7.70 (m, 3H, $\text{H}_{12,20,24}$), 7.40 (s, 1H, H_{10}), 7.32 – 7.27 (m, 2H, $\text{H}_{15,39}$), 7.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_{40}), 7.20 – 7.15 (m, 1H, H_{14}), 7.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{13}), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{21,23}$), 6.73 (s, 1H, H_{17}), 6.71 – 6.64 (m, 3H, $\text{H}_{28,30,41}$), 6.52 (s, 1H, H_3), 6.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{27,31}$), 6.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 3.16 (s, 3H, H_{37}), 1.97 (s, 3H, H_{25}),

1.93 (s, 3H, H_{32}), 1.90 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{33}), 1.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{35}), 1.35 – 1.29 (m, 2H, H_{34}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 174.9, 172.4, 147.0, 146.9, 141.3, 140.1, 139.7, 139.7, 139.0, 138.4, 137.9, 134.0, 133.4, 132.8, 131.0, 130.3, 129.5, 127.3, 127.3, 127.0, 126.5, 125.2, 124.4, 123.3, 123.2, 122.3, 120.5, 111.1, 102.1, 62.3, 51.1, 32.5, 31.3, 23.5, 20.9, 20.7.

EMAR: calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 637.2519, encontrada 637.2517.

4-(8'-Oxo-3-(tiofen-2-il)-2,2'-di-*p*-tolil-1,2,2',8'-tetrahidro-[1,7'-biisoquinolin]-3'-il)butanoato de metilo(3r)



Sólido rojo.

$R_f = 0.32$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

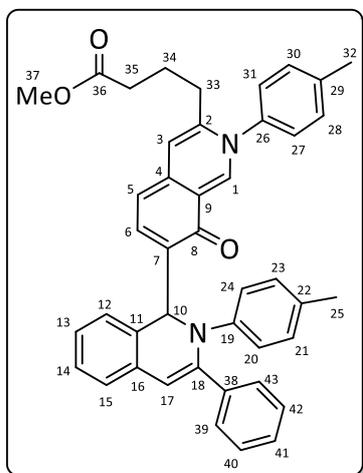
Punto de fusión: 120-122 °C.

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 9.10 (s, 1H, H₁), 8.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₆), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{20,24}), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₂), 7.37 (s, 1H, H₁₀), 7.26 – 7.20 (m, 2H, H_{15,39}), 7.11 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H₁₄), 7.02 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H₁₃), 6.91 (s, 1H, H₁₇), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{21,23}), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{28,30}), 6.64 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H, H₄₁), 6.53 (s, 1H, H₃), 6.51 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H, H₄₀), 6.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{27,31}), 6.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₅), 3.17 (s, 3H, H₃₇), 2.02 – 1.88 (m, 8H, H_{25,32,33}), 1.69 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₃₅), 1.35 – 1.21 (m, 2H, H₃₄).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 174.5, 172.1, 146.9, 146.8, 143.6, 139.8, 139.6, 139.4, 138.8, 137.6, 137.1, 133.6, 132.7, 132.4, 131.2, 130.0, 129.3, 127.2, 127.1, 127.0, 126.2, 126.1, 124.6, 124.3, 123.3, 122.1, 120.3, 111.4, 102.1, 62.4, 50.8, 32.3, 31.0, 23.2, 20.6, 20.5.

EMAR: calculada para C₄₁H₃₇N₂O₃S [M+H]⁺ 637.2519, encontrada 637.2512.

4-(8'-Oxo-3-fenil-2,2'-di-*p*-tolil-1,2,2',8'-tetrahydro-[1,7'-biisoquinolin]-3'-il)butanoato de metilo (3s)



Sólido rojo.

$R_f = 0.28$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 127-129 °C.

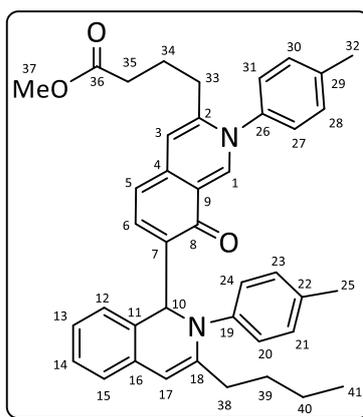
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.14 (s, 1H, H_1), 8.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.86 – 7.74 (m, 4H, $\text{H}_{20,24,39,43}$), 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{12}), 7.49 (s, 1H, H_{10}), 7.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{15}), 7.20 – 7.12 (m, 1H, H_{14}), 7.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{13}), 6.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{40,42}$), 6.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{41}), 6.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{21,23}$), 6.76 (s, 1H, H_3), 6.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{28,30}$), 6.54 (s, 1H, H_{17}), 6.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{27,31}$), 6.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H,

H_5), 3.15 (s, 3H, H_{37}), 1.94 y 1.93 (2 s, 6H, $\text{H}_{25,32}$), 1.92 – 1.86 (m, 2H, H_{33}), 1.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{35}), 1.33 – 1.21 (m, 2H, H_{34}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 174.8, 172.4, 147.2, 146.7, 143.0, 140.2, 140.0, 139.7, 139.4, 139.0, 137.9, 134.3, 133.4, 133.0, 130.8, 130.3, 129.5, 128.4, 128.0, 127.7, 127.3, 127.2, 126.5, 124.6, 123.5, 122.4, 120.5, 112.2, 102.2, 61.9, 51.1, 32.5, 31.3, 23.5, 20.9, 20.7.

EMAR: calculada para $\text{C}_{43}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 631.2955, encontrada 631.2959.

4-(3-Butil-8'-oxo-2,2'-di-*p*-tolil-1,2,2',8'-tetrahydro-[1,7'-biisoquinolin]-3'-il)butanoato de metilo (3t)



Sólido rojo.

$R_f = 0.27$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 94-96 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.02 (s, 1H, H_1), 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 7.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{12}), 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{15}), 7.25 (s, 1H, H_{10}), 7.25 – 7.18 (m, 1H, H_{14}), 7.06 – 6.96 (m, 3H, $\text{H}_{13,21,23}$), 6.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{28,30}$), 6.58 (s, 1H, H_3), 6.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{27,31}$),

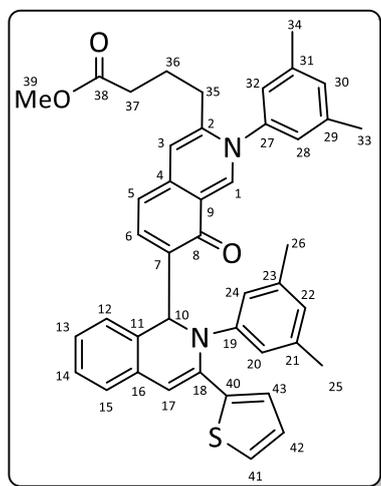
Parte Experimental

6.25 (s, 1H, H₁₇), 6.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₅), 3.19 (s, 3H, H₃₇), 2.72 – 2.55 (m, 1H, H_{38a}), 2.36 – 2.22 (m, 1H, H_{38b}), 2.06 y 1.93 (2 s, 6H, H_{25,32}), 1.90 – 1.87 (m, 2H, H₃₃), 1.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H₃₅), 1.60 – 1.46 (m, 2H, H₃₉), 1.36 – 1.21 (m, 2H, H₃₄), 1.20 – 1.08 (m, 2H, H₄₀), 0.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H₄₁).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 174.9, 172.4, 147.0, 146.1, 144.7, 140.4, 140.1, 139.7, 139.1, 137.8, 133.8, 133.3, 132.6, 132.2, 130.3, 129.6, 127.1, 127.0, 126.5, 126.2, 125.0, 123.5, 122.4, 120.4, 109.2, 101.8, 62.0, 51.1, 33.8, 32.6, 31.3, 30.8, 23.5, 22.7, 20.9, 14.1.

EMAR: calculada para C₄₁H₄₃N₂O₃ [M+H]⁺ 611.3268, encontrada 611.3272.

4-(2,2'-Bis(3,5-dimetilfenil)-8'-oxo-3-(tiofen-2-il)-1,2,2',8'-tetrahidro-[1,7'-biisoquinolin]-3'-il)butanoato de metilo (3u)



Sólido rojo.

R_f = 0.39 (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 125-127 °C.

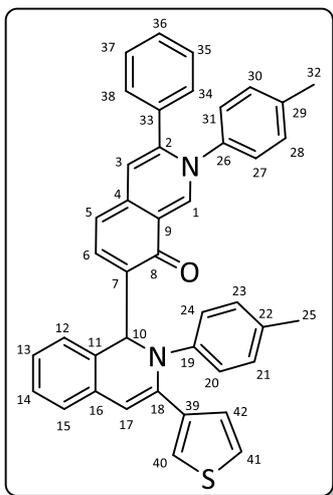
¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 9.09 (s, 1H, H₁), 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₆), 7.68 (s, 2H, H_{20,24}), 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₁₂), 7.45 (s, 1H, H₁₀), 7.28 – 7.24 (m, 2H, H_{15,41}), 7.11 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H₁₄), 7.02 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H₁₃), 6.96 (s, 1H, H₁₇), 6.65 – 6.60 (m, 2H, H_{22,43}), 6.54 (s, 1H, H₃₀), 6.50 (dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, 1H, H₄₂), 6.46 (s, 1H, H₃), 6.20 – 6.11 (m, 3H, H_{5,28,32}), 3.17 (s, 3H, H₃₉), 2.07 (s, 6H, H_{25,26}), 2.00 –

1.87 (m, 8H, H_{33,34,35}), 1.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H₃₇), 1.39 – 1.22 (m, 2H, H₃₆).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 174.9, 172.4, 149.5, 147.0, 144.1, 141.4, 140.0, 139.9, 139.7, 138.1, 137.9, 137.4, 134.1, 132.8, 132.7, 131.3, 127.5, 127.3, 126.2, 124.8, 124.6, 124.4, 122.3, 121.6, 120.4, 112.1, 102.2, 62.7, 51.1, 32.5, 31.2, 23.6, 21.6, 21.0.

EMAR: calculada para C₄₃H₄₁N₂O₃S [M+H]⁺ 665.2832, encontrada 665.2823.

3'-Fenil-3-(tiofen-3-il)-2,2'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'*H*)-ona (3v)



Sólido rojo.

$R_f = 0.48$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 165-167 °C.

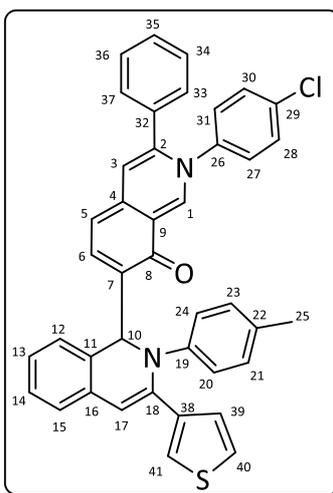
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.19 (s, 1H, H_1), 8.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.81 – 7.72 (m, 3H, $\text{H}_{12,20,24}$), 7.44 (s, 1H, H_{10}), 7.34 – 7.28 (m, 2H, $\text{H}_{15,40}$), 7.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_{41}), 7.21 – 7.15 (m, 1H, H_{14}), 7.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{13}), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{21,23}$), 6.83 – 6.77 (m, 3H, $\text{H}_{28,30,42}$), 6.75 (s, 1H, H_{17}), 6.71 – 6.63 (m, 4H, $\text{H}_{3,35,36,37}$), 6.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{34,38}$), 6.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{27,31}$), 6.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 1.98 (s, 3H, H_{25}), 1.79

(s, 3H, H_{32}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 175.4, 146.9, 141.3, 140.5, 140.3, 139.5, 138.4, 137.4, 134.9, 134.1, 133.7, 132.8, 131.1, 129.8, 129.6, 129.5, 127.4, 127.3, 127.3, 127.0, 126.3, 125.2, 124.4, 123.4, 123.3, 123.2, 122.8, 111.1, 103.0, 62.5, 20.7, 20.7.

EMAR: calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 613.2308, encontrada 613.2303.

2'-(4-Clorofenil)-3'-fenil-3-(tiofen-3-il)-2-(*p*-tolil)-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'*H*)-ona (3w)



Sólido rojo.

$R_f = 0.5$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 167-169 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 8.99 (s, 1H, H_1), 8.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_6), 7.78 – 7.67 (m, 3H, $\text{H}_{12,20,24}$), 7.37 (s, 1H, H_{10}), 7.34 – 7.27 (m, 2H, $\text{H}_{15,41}$), 7.24 (dd, $J = 5.0$, 1.2 Hz, 1H, H_{40}), 7.20 – 7.13 (m, 1H, H_{14}), 7.07 (td, $J = 7.4$, 1.2 Hz, 1H, H_{13}), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{21,23}$), 6.83 – 6.76 (m, 2H, $\text{H}_{28,30}$), 6.74 (s, 1H, H_{17}), 6.68 (dd, $J = 5.0$, 3.0 Hz, 1H, H_{39}), 6.66 (s, 1H, H_3), 6.64 – 6.58 (m, 5H,

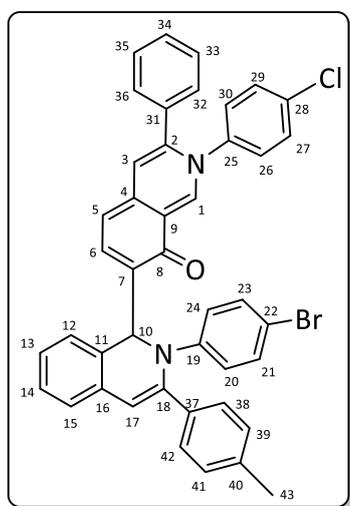
Parte Experimental

$H_{33,34,35,36,37}$), 6.13 – 6.07 (m, 3H, $H_{5,27,31}$), 1.97 (s, 3H, H_{25}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 175.6, 146.9, 146.5, 141.2, 141.0, 140.1, 139.6, 138.4, 137.1, 134.4, 134.3, 133.5, 132.8, 131.2, 129.5, 129.4, 128.8, 127.4, 127.4, 127.2, 127.0, 125.3, 124.5, 123.4, 123.2, 122.6, 111.1, 103.3, 62.5, 20.7.

EMAR: calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 633.1761, encontrada 633.1748.

2-(4-Bromofenil)-2'-(4-clorofenil)-3'-fenil-3-(p-tolil)-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'H)-ona (3x)



Sólido rojo.

$R_f = 0.64$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

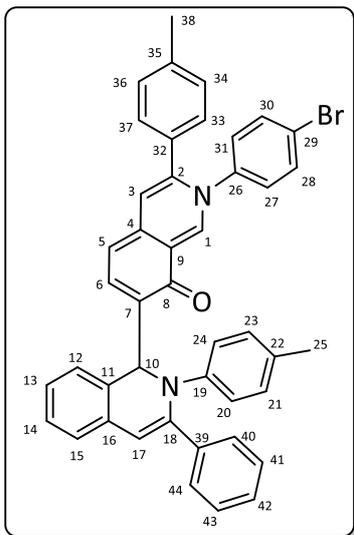
Punto de fusión: 172-174 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.07 (s, 1H, H_1), 7.83 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_6), 7.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $H_{38,42}$), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $H_{20,24}$), 7.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{12}), 7.38 – 7.32 (m, 2H, $H_{10,15}$), 7.23 – 7.14 (m, 1H, H_{14}), 7.12 (s, 1H, H_{17}), 7.08 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, H_{13}), 6.87 – 6.74 (m, 7H, $H_{21,23,27,29,34,39,41}$), 6.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $H_{33,35}$), 6.61 (s, 1H, H_3), 6.59 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 2H, $H_{32,36}$), 6.12 – 6.06 (m, 3H, $H_{5,26,30}$), 1.92 (s, 3H, H_{43}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 175.7, 148.1, 146.7, 142.0, 140.9, 140.5, 140.4, 137.7, 137.3, 135.8, 134.6, 134.2, 133.8, 133.1, 133.0, 131.7, 129.5, 129.5, 128.9, 127.6, 127.4, 127.1, 125.1, 124.8, 123.3, 122.7, 114.6, 113.0, 103.3, 62.0, 21.1.

EMAR: calculada para $\text{C}_{43}\text{H}_{31}\text{BrClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 705.1302 encontrada 705.1293.

2'-(4-Bromofenil)-3-fenil-2,3'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'*H*)-ona (3y)



Sólido rojo.

$R_f = 0.56$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

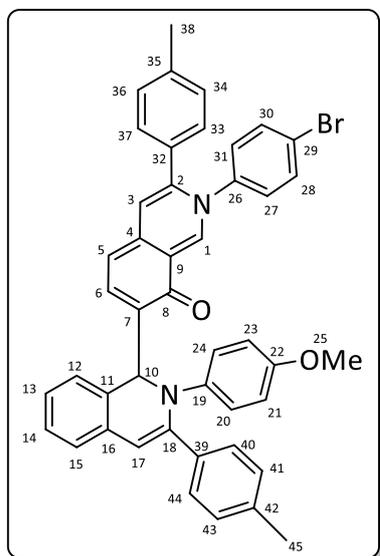
Punto de fusión: 175-177 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.08 (s, 1H, H_1), 7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_6), 7.83 – 7.73 (m, 4H, $\text{H}_{20,24,40,44}$), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{12}), 7.47 (s, 1H, H_{10}), 7.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_{15}), 7.21 – 7.16 (m, 2H, $\text{H}_{14,17}$), 7.07 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{13}), 7.03 – 6.82 (m, 5H, $\text{H}_{21,23,41,42,43}$), 6.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{28,30}$), 6.73 (s, 1H, H_3), 6.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{34,36}$), 6.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{33,37}$), 6.12 – 6.05 (m, 3H, $\text{H}_{5,27,31}$), 1.93 y 1.87 (2 s, 6H, $\text{H}_{25,38}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 175.5, 146.7, 146.7, 142.9, 141.6, 140.2, 140.1, 139.3, 138.9, 137.3, 134.2, 133.8, 133.1, 132.5, 131.4, 131.0, 129.5, 129.5, 129.2, 128.6, 127.9, 127.4, 127.2, 124.7, 123.5, 123.1, 122.7, 122.6, 112.3, 103.3, 62.2, 21.0, 20.7.

EMAR: calculada para $\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 685.1849, encontrada 685.1836.

2'-(4-Bromofenil)-2-(4-metoxifenil)-3,3'-di-*p*-tolil-1,2-dihidro-[1,7'-biisoquinolin]-8'(2'*H*)-ona (3z)



Sólido rojo.

$R_f = 0.51$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

Punto de fusión: 168-170 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (30 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.08 (s, 1H, H_1), 7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_6), 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{40,44}$), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{12}), 7.40 – 7.35 (m, 2H, $\text{H}_{10,15}$), 7.20 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, H_{14}), 7.09 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, H_{13}), 6.87 – 6.80 (m, 4H, $\text{H}_{28,30,41,43}$), 6.80 (s, 1H, H_{17}), 6.75 (s, 1H, H_3), 6.68 – 6.60 (m, 4H, $\text{H}_{21,23,34,36}$), 6.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{33,37}$), 6.16 – 6.07 (m, 3H, $\text{H}_{5,27,31}$), 3.15 (s, 3H, H_{25}), 1.94 y 1.87 (2 s, 6H, $\text{H}_{38,45}$).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 175.6, 155.5, 146.6, 143.2, 142.8, 141.6, 140.2, 140.1, 139.0, 137.4, 137.2, 136.5, 134.2, 133.4, 133.3, 132.5, 131.5, 129.5, 129.4, 129.2, 127.4, 127.3, 126.9, 125.0, 124.5, 123.2, 122.7, 122.5, 114.3, 111.0, 103.3, 62.6, 54.8, 21.1, 21.0.

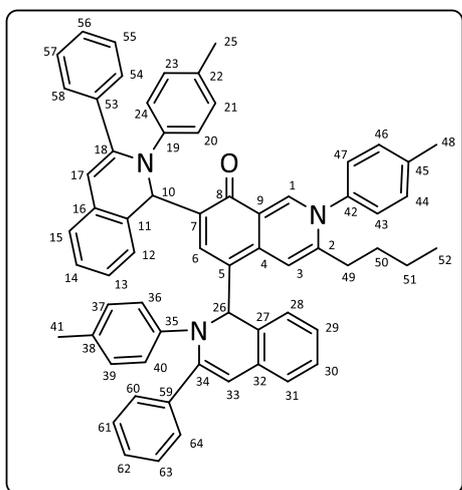
EMAR: calculada para C₄₅H₃₆BrN₂O₂ [M+H]⁺ 715.1954, encontrada 715.1939.

Síntesis de los compuestos 12:

Método A: (reacciones empleando tres iminas diferentes: 1, 4 y 4'): En un matraz Schlenk, bajo atmósfera de argón, se disuelven las correspondientes *orto*-alquinilsalicilaldimina **1** (0.1 mmol) y la *orto*-alquinilbenzaldimina **4** (0.1 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL) bajo agitación magnética. Posteriormente, se añade triflato de plata (5 mol%), y se calienta la mezcla a 65 °C durante 12 horas. Tras este tiempo, se añade la imina **4'** (0.25 mmol), y se deja reaccionar a 65 °C. Pasadas 8 horas, se filtra la reacción a través de una placa filtrante con Celita®, se elimina el disolvente, y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna con sílica gel, empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente.

Método B: (reacción empleando dos iminas 1 y 4): En un matraz Schlenk, bajo atmósfera de argón, se disuelven las correspondientes *orto*-alquinilsalicilaldimina **1** (0.1 mmol) y la *orto*-alquinilbenzaldimina **4** (0.3 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL) bajo agitación magnética. Posteriormente, se añade triflato de plata (5 mol%), y se calienta la mezcla a 65 °C durante 12 horas. Tras este tiempo, la reacción se filtra a través de una placa filtrante con Celita®, se elimina el disolvente, y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna con sílica gel, empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente.

3'-Butil-3,3''-difenil-2,2',2''-tri-*p*-tolil-1,1'',2,2''-tetrahidro-[1,5':7',1''-terisoquinolin]-8'(2'H)-ona (1,4:1 mezcla de diastereoisómeros) (12a)



Sólido rojo.

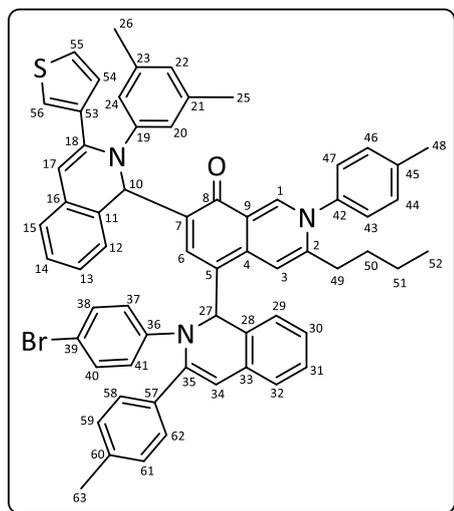
$R_f = 0.66$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) señales representativas: 9.41 (s, 1H, $\text{H}_{1 \text{ mayor}}$), 9.37 (s, 1H, $\text{H}_{1 \text{ minor}}$), 8.66 (s, 1H, $\text{H}_6 \text{ mayor}$), 8.08 (s, 1H, $\text{H}_6 \text{ minor}$), 7.91 (s, 1H, $\text{H}_3 \text{ minor}$), 7.85 (s, 1H, $\text{H}_3 \text{ mayor}$), 7.54 (s, 1H, $\text{H}_{10 \text{ mayor}}$), 7.40 (s, 1H, $\text{H}_{10 \text{ minor}}$), 6.51 (s, 1H, $\text{H}_{26 \text{ mayor}}$), 6.43 (s, 1H, $\text{H}_{26 \text{ minor}}$), 2.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H, H_{49}), 1.29 – 1.13 (m, 4H, H_{50}), 1.02 – 0.95 (m, H_{51}), 0.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, H_{52}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm) δ : 174.9, 174.5, 147.2, 147.1, 147.0, 146.9, 146.6, 143.0, 142.6, 142.1, 142.0, 141.8, 139.7, 139.4, 139.3, 139.1, 139.0, 138.9, 138.9, 134.5, 134.2, 133.6, 133.2, 133.1, 133.0, 132.8, 132.2, 132.1, 132.0, 131.7, 131.6, 130.3, 130.3, 130.0, 129.2, 129.1, 129.1, 127.2, 127.0, 126.9, 126.7, 126.6, 126.5, 126.4, 126.2, 126.1, 125.5, 125.2, 124.7, 124.7, 124.5, 123.8, 123.4, 123.1, 122.5, 121.9, 113.2, 112.0, 110.5, 109.3, 65.8, 65.0, 61., 61.2, 32.1, 30.5, 21.9, 20.6, 20.4, 13.5.

EMAR: calculada para $\text{C}_{64}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 882.4417, encontrada 882.4403.

2-(4-Bromofenil)-3'-butil-2''-(3,5-dimetilfenil)-3''-(tiofen-3-il)-2',3-di-*p*-tolil-1,1'',2,2''-tetrahidro-[1,5':7',1''-terisoquinolin]-8'(2'H)-ona (1,4:1 mezcla de diastereoisómeros) (12b)



Sólido rojo.

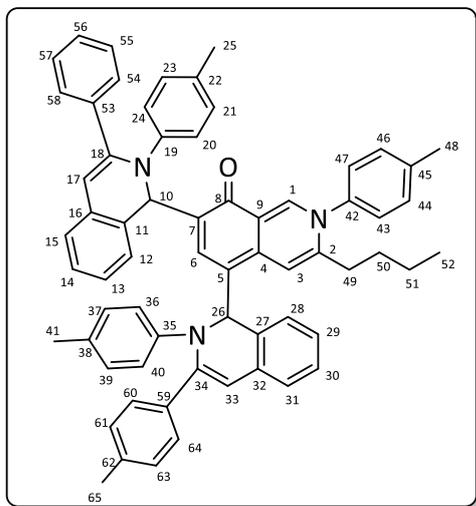
$R_f = 0.60$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, C_6D_6) δ (ppm) señales representativas: 9.22 (s, 1H, $\text{H}_{1 \text{ minor}}$), 9.21 (s, 1H, $\text{H}_{1 \text{ mayor}}$), 8.59 (s, 1H, $\text{H}_{6 \text{ minor}}$), 7.92 (s, 1H, $\text{H}_6 \text{ mayor}$), 7.68 (s, 1H, $\text{H}_3 \text{ mayor}$), 7.64 (s, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 7.62 (s, 1H, $\text{H}_3 \text{ minor}$), 7.37 (s, 1H, $\text{H}_{10 \text{ minor}}$), 7.22 (s, 1H, $\text{H}_{10 \text{ mayor}}$), 6.43 (s, 1H, $\text{H}_{24 \text{ mayor}}$), 6.36 (s, 1H, $\text{H}_{24 \text{ minor}}$), 6.31 (s, 1H, $\text{H}_{27 \text{ minor}}$), 6.23 (s, 1H, $\text{H}_{27 \text{ mayor}}$), 6.29, 6.32, 5.97, 5.80 (4 s, 4H, $\text{H}_{17,34}$), 1.14 – 1.03 (m, 4H, H_{50}), 0.90 – 0.81 (m, 4H, H_{51}), 0.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{H}_{52 \text{ minor}}$), 0.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{H}_{52 \text{ mayor}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (151 MHz, C_6D_6) δ 175.1, 174.6, 149.4, 148.8, 148.5, 147.4, 147.2, 142.4, 142.3, 142.3, 142.2, 142.1, 141.0, 141.4, 139.8, 139.0, 138.9, 137.9, 137.9, 137.8, 137.6, 137.4, 135.7, 135.7, 135.4, 134.5, 133.9, 133.8, 133.5, 133.3, 133.0, 132.4, 132.2, 131.8, 131.6, 130.3, 129.4, 129.4, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 127.0, 126.9, 126.9, 126.7, 126.6, 126.4, 126.3, 125.8, 125.6, 125.3, 125.1, 124.9, 124.8, 124.6, 124.2, 124.1, 123.2, 123.0, 122.7, 121.8, 121.4, 121.1, 118.6, 117.1, 116.8, 116.0, 115.1, 115.0, 112.4, 111.6, 111.3, 110.6, 65.5, 64.1, 61.9, 61.7, 32.3, 32.3, 30.8, 30.7, 22.1, 21.9, 21.6, 21.4, 21.2, 20.9, 13.8.

EMAR: calculada para $\text{C}_{63}\text{H}_{55}\text{BrN}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 980.3243, encontrada 980.3229.

3'-Butil-3''-fenil-2,2'',3-tetra-*p*-tolil-1,1'',2,2''-tetrahidro-[1,5':7',1''-terisoquinolin]-8'(2'H)-ona (1,1:1 mezcla de diastereoisómeros) (12c)



Sólido rojo.

$R_f = 0.58$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

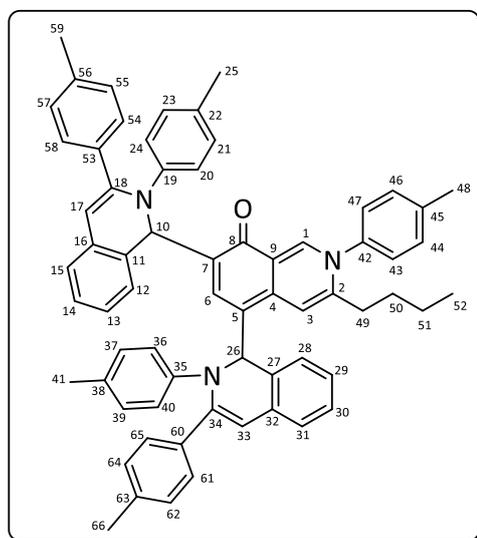
¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) señales representativas: 9.29 (s, 1H, H₁ minor), 9.27 (s, 1H, H₁ mayor), 8.53 (s, 1H, H₆ minor), 7.98 (s, 1H, H₆ mayor), 7.82 (s, 1H, H₃ mayor), 7.76 (s, 1H, H₃ minor), 7.45 (s, 1H, H₁₀ minor), 7.27 (s, 1H, H₁₀ mayor), 6.39 (s, 1H, H₂₆ minor), 6.29 (s, 1H, H₂₆ mayor), 1.23 – 1.03 (m, 4H, H₅₀), 0.98 – 0.78 (m, 4H, H₅₁), 0.63 – 0.55 (m, 6H, H₅₂).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 175.2, 174.8, 147.6, 147.4, 147.3, 147.1, 146.9,

146.8, 143.4, 143.2, 143.0, 142.4, 142.2, 142.1, 140.3, 139.7, 139.6, 139.4, 139.2, 137.2, 137.0, 136.5, 136.4, 134.5, 133.9, 133.5, 133.4, 133.3, 133.1, 132.5, 132.3, 132.2, 132.0, 131.8, 131.7, 130.5, 130.5, 130.3, 129.4, 129.4, 129.3, 127.4, 127.3, 127.3, 127.2, 127.0, 126.9, 126.7, 126.5, 126.4, 126.2, 125.9, 125.3, 124.9, 124.7, 124.7, 124.1, 123.7, 123.4, 122.7, 122.3, 119.7, 118.3, 117.0, 116.8, 113.5, 112.3, 110.2, 109.0, 65.9, 65.5, 61.7, 61.4, 32.4, 30.8, 22.2, 22.0, 21.2, 20.9, 20.6, 13.8, 13.8.

EMAR: calculada para C₆₅H₅₈N₃O [M+H]⁺ 896.4574, encontrada 896.4554.

3'-Butil-2,2',2'',3,3''-penta-*p*-tolil-1,1'',2,2''-tetrahidro-[1,5':7',1''-terisoquinolin]-8'(2'H)-ona (1,3:1 mezcla de diastereoisómeros) (12d)



Sólido rojo.

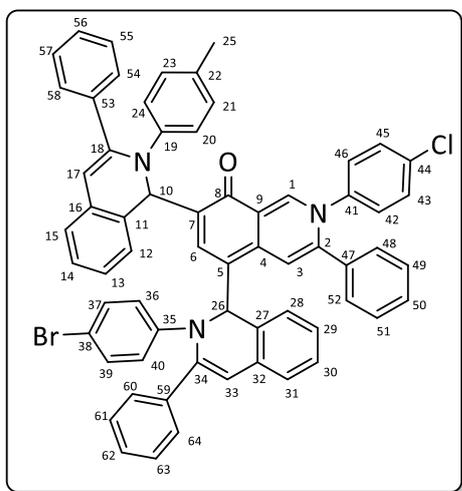
$R_f = 0.61$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) señales representativas: 9.29 (s, 1H, $\text{H}_{1\text{ minor}}$), 9.26 (s, 1H, $\text{H}_{1\text{ mayor}}$), 8.55 (s, 1H, $\text{H}_{6\text{ minor}}$), 8.04 (s, 1H, $\text{H}_{6\text{ mayor}}$), 7.85 (s, 1H, $\text{H}_{3\text{ mayor}}$), 7.80 (s, 1H, $\text{H}_{3\text{ minor}}$), 7.46 (s, 1H, $\text{H}_{10\text{ minor}}$), 7.36 (s, 1H, $\text{H}_{10\text{ mayor}}$), 6.40 (s, 2H, H_{26}), 1.28 – 1.04 (m, 4H, H_{50}), 0.98 – 0.78 (m, 4H, H_{51}), 0.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{H}_{52\text{ minor}}$), 0.58 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{H}_{52\text{ mayor}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 174.8, 174.5, 147.4, 147.1, 147.0, 146.9, 146.7, 146.7, 143.1, 143.0, 142.6, 142.2, 142.0, 141.9, 140.2, 139.5, 138.9, 136.9, 136.8, 136.6, 136.4, 136.3, 136.1, 134.3, 134.0, 133.7, 133.2, 133.1, 132.8, 132.3, 131.8, 131.5, 131.4, 130.1, 129.2, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9, 127.7, 127.0, 126.6, 126.2, 124.9, 124.6, 124.4, 123.8, 123.5, 123.2, 122.5, 122.1, 119.5, 117.9, 116.9, 116.7, 112.5, 111.4, 110.0, 108.7, 65.6, 61.4, 61.1, 32.1, 30.6, 30.4, 21.9, 21.8, 20.9, 20.9, 20.7, 20.4, 13.6, 13.6.

EMAR: calculada para $\text{C}_{66}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 910.4730, encontrada 910.4716.

2-(4-Bromofenil)-2'-(4-clorofenil)-3,3',3''-trifenil-2''-(p-tolil)-1,1'',2,2''-tetrahidro-[1,5':7',1''-terisoquinolin]-8'(2'H)-ona (1,7:1 mezcla de diastereoisómeros) (12e)



Sólido rojo.

$R_f = 0.7$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

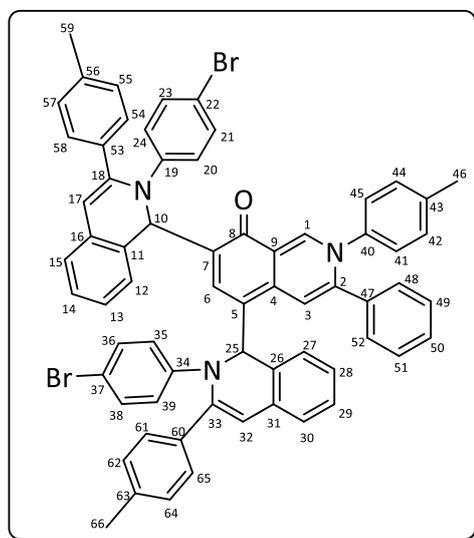
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, C_6D_6) δ (ppm) señales representativas: 9.18 (s, 1H, $\text{H}_{1 \text{ minor}}$), 9.17 (s, 1H, $\text{H}_{1 \text{ mayor}}$), 8.43 (s, 1H, $\text{H}_{6 \text{ minor}}$), 7.93 (s, 1H, $\text{H}_{6 \text{ mayor}}$), 7.81 (s, 1H, $\text{H}_3 \text{ mayor}$), 7.79 (s, 1H, $\text{H}_3 \text{ minor}$), 7.49 (s, 1H, $\text{H}_{10 \text{ mayor}}$), 7.38 (s, 1H, $\text{H}_{10 \text{ minor}}$), 1.91 (s, 3H, $\text{H}_{25 \text{ mayor}}$), 1.88 (s, 3H, $\text{H}_{25 \text{ minor}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 176.0, 175.5, 148.4, 148.1, 147.0, 146.7, 142.7, 142.2,

142.1, 142.0, 141.4, 141.2, 140.9, 139.7, 139.3, 139.0, 138.3, 138.3, 136.2, 134.5, 133.9, 133.8, 133.3, 133.2, 133.0, 132.8, 132.2, 132.0, 131.8, 131.7, 131.4, 130.9, 129.6, 129.5, 129.1, 127.5, 127.4, 127.1, 127.0, 126.9, 126.8, 126.6, 126.3, 125.8, 125.7, 125.3, 125.1, 124.8, 124.5, 123.7, 123.4, 122.7, 122.2, 119.7, 119.6, 119.0, 118.0, 115.3, 113.5, 112.8, 112.2, 111.6, 64.9, 64.3, 62.1, 61.5, 20.7, 20.6.

EMAR: calculada para $\text{C}_{64}\text{H}_{46}\text{BrClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 986.2435, encontrada 986.2429.

2,2''-bis(4-bromofenil)-3'-fenil-2',3,3''-tri-*p*-tolil-1,1'',2,2''-tetrahidro-[1,5':7',1''-terisoquinolin]-8'(2'H)-ona (1,3:1 mezcla de diastereoisómeros) (12f)



Sólido rojo.

$R_f = 0.65$ (hexano/acetato de etilo 1:2).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) señales representativas: 9.43 (s, 1H, $\text{H}_{1 \text{ minor}}$), 9.37 (s, 1H, $\text{H}_{1 \text{ mayor}}$), 8.30 (s, 1H, $\text{H}_6 \text{ minor}$), 7.22 (s, 1H, $\text{H}_{10 \text{ mayor}}$), 5.89 (s, 1H, $\text{H}_{25 \text{ minor}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 175.8, 175.1, 148.5, 148.2, 148.2, 148.1, 147.6, 147.5, 142.8, 142.1, 142.0, 141.9, 141.3, 141.1, 140.6, 140.1, 138.6, 137.6, 137.5, 137.4, 137.3, 136.0, 135.8, 135.6, 135.5, 134.9, 134.8, 134.4, 134.2, 133.4, 133.3, 133.2, 133.0, 132.5, 132.4, 132.1, 132.1,

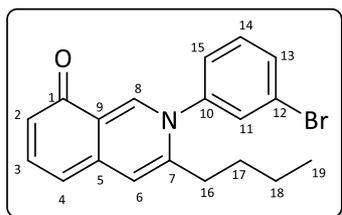
131.9, 131.7, 131.6, 130.0, 129.6, 129.4, 129.3, 129.0, 128.9, 128.6, 127.3, 127.2, 127.0, 126.8, 126.7, 126.5, 126.3, 125.9, 125.4, 125.2, 125.1, 124.9, 124.8, 124.4, 122.8, 122.6, 119.7, 119.6, 119.4, 117.5, 115.2, 115.0, 114.4, 114.3, 114.1, 113.1, 112.4, 110.9, 65.1, 64.3, 61.9, 61.0, 21.3, 21.2, 21.1, 20.7.

Capítulo 2

Síntesis de los compuestos 2b-2e:

(Ver síntesis del compuesto **2a**, en la parte experimental del capítulo 1).

2-(3-Bromofenil)-3-butilisoquinolin-8(2H)-ona (2b)

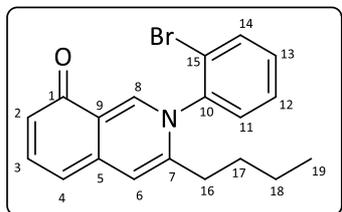


Aceite rojo

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.16 (s, 1H, H_8), 7.82 – 7.72 (m, 2H, $\text{H}_{3,13}$), 7.62 – 7.50 (m, 3H, $\text{H}_{6,11,14}$), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{15}), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_2), 6.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_4), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{16}), 1.64 – 1.50 (m, 2H, H_{17}), 1.37 – 1.24 (m, 2H, H_{18}), 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_{19}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9, 146.3, 143.2, 142.0, 141.8, 138.8, 134.0, 131.6, 129.6, 125.5, 123.4, 121.9, 121.0, 117.4, 107.5, 31.9, 30.6, 22.0, 13.6.

2-(2-Bromofenil)-3-butilisoquinolin-8(2H)-ona (2c)

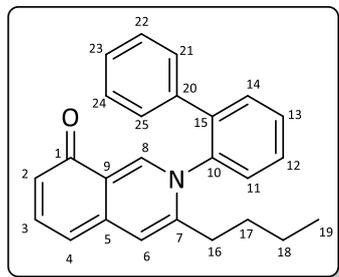


Aceite rojo

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.98 (s, 1H, H_8), 7.81 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_{14}), 7.70 (dd, $J = 8.5, 7.5$ Hz, 1H, H_3), 7.58 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_{12}), 7.50 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_{13}), 7.47 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_{11}), 7.40 (s, 1H, H_6), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_2), 6.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_4), 2.55 – 2.45 (m, 1H, H_{16a}), 2.40 – 2.31 (m, 1H, H_{16b}), 1.68 – 1.46 (m, 2H, H_{17}), 1.34 – 1.20 (m, 2H, H_{18}), 0.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H_{19}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.8, 146.1, 142.3, 142.0, 140.1, 138.8, 134.1, 132.1, 129.1, 128.8, 121.6, 121.5, 120.5, 118.7, 104.6, 31.4, 30.1, 22.0, 13.6.

2-[(1,1'-Bifenil)-2-il]-3-butilisquinolin-8(2H)-ona (2d)

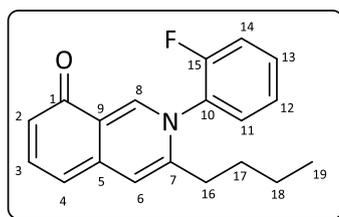


Aceite rojo

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.26 (s, 1H, H₈), 7.68 – 7.46 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 – 6.98 (m, 6H), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₂), 6.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₄), 2.32 – 2.05 (m, 2H, H₁₆), 1.48 – 1.21 (m, 2H, H₁₇), 1.20 – 1.04 (m, 2H, H₁₈), 0.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₁₉).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.87, 146.91, 142.66, 141.58, 138.9, 138.8, 138.7, 136.4, 131.4, 130.9, 129.1, 128.9, 128.4, 128.2, 127.8, 121.4, 120.5, 118.4, 104.0, 31.4, 30.2, 22.0, 13.5.

2-(2-Fluorofenil)-3-butilisquinolin-8(2H)-ona (2e)



Aceite rojo

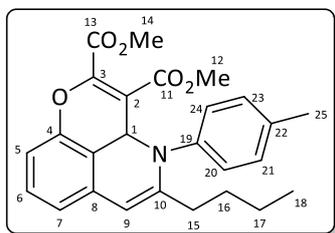
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.05 (s, 1H, H₈), 7.73 – 7.57 (m, 2H, H_{3,6}), 7.50 – 7.28 (m, 4H, H_{11,12,13,14}), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₂), 6.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₄), 2.60 – 2.38 (m, 2H, H₁₆), 1.58 – 1.41 (m, 2H, H₁₇), 1.35 – 1.16 (m, 2H, H₁₈), 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁₉).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 174.4, 156.1 (d, *J*_{CF} = 253.0 Hz), 146.8, 143.1, 142.1, 138.9, 133.0, 132.8, 128.8, 128.6, 125.7, 121.1, 118.1, 117.3 (d, *J*_{CF} = 18.9 Hz), 105.8, 31.4, 30.2, 22.0, 13.5.

Síntesis de los compuestos 13:

En un tubo de carrusel equipado con imán, se añaden 4Å Molecular Sieves (50 mg), y los correspondientes *orto*-alquiniisalicialdehído **6** (0.15 mmol) y anilina **7** (0.15 mmol), y se disuelven en tetrahidrofurano (1 mL), bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se añade el alquino **15** (0.15 mmol) y triflato de plata (5 mol%). Posteriormente, se calienta la mezcla a 65 °C durante 3 horas. Una vez transcurrido este tiempo, se filtra la reacción a través de una placa con Celita®, se elimina el disolvente, y la mezcla resultante se purifica mediante cromatografía de columna con sílica gel, empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente.

5-Butil-4-(*p*-tolil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13a)



Sólido marrón.

$R_f = 0.23$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

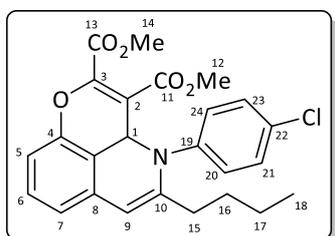
Punto de fusión: 77-79 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.21 (t ap, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_6), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{21,23}$), 6.91 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, H_7), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_5), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 6.16 (s, 1H, H_9), 5.31 (s, 1H, H_1), 3.83 y 3.75 (2 s, 6H, $\text{H}_{12,14}$), 2.27 (s, 3H, H_{25}), 2.14 – 1.98 (m, 2H, H_{15}), 1.59 – 1.48 (m, 2H, H_{16}), 1.43 – 1.22 (m, 2H, H_{17}), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_{18}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.1, 162.9, 153.7, 150.9, 146.5, 139.1, 136.6, 135.8, 130.1, 129.2, 128.4, 118.5, 112.4, 108.0, 107.7, 105.7, 53.0, 52.0, 51.8, 33.6, 30.9, 22.2, 21.0, 13.4.

EMAR: calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.1961, encontrada 434.1949.

5-Butil-4-(4-clorofenil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13b)



Sólido naranja.

$R_f = 0.44$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

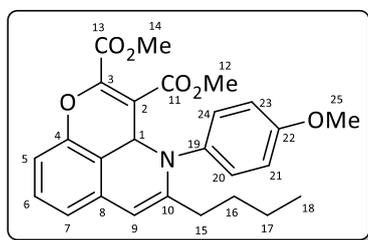
Punto de fusión: 79-81 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.21 (t ap, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_6), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{21,23}$), 6.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_7), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_5), 6.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 6.22 (s, 1H, H_9), 5.29 (s, 1H, H_1), 3.84 y 3.76 (2 s, 6H, $\text{H}_{12,14}$), 2.12 – 1.97 (m, 2H, H_{15}), 1.62 – 1.22 (m, 4H, $\text{H}_{16,17}$), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_{18}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.0, 162.8, 153.3, 151.4, 146.5, 140.5, 135.4, 132.5, 131.2, 128.8, 128.6, 118.9, 113.0, 109.6, 107.8, 105.3, 53.1, 52.2, 52.0, 33.5, 30.8, 22.2, 13.9.

EMAR: calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClNO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.1415, encontrada 454.1410.

5-Butil-4-(4-metoxifenil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-ij]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13c)



Sólido marrón.

$R_f = 0.27$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

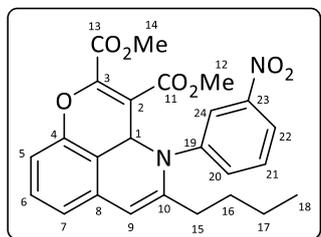
Punto de fusión: 80-82 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.19 (t ap, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_6), 6.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_7), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_5), 6.65 (s ap, 4H, $\text{H}_{20,21,23,24}$), 6.10 (s, 1H, H_9), 5.29 (s, 1H, H_1), 3.81, 3.73 y 3.72 (3 s, 9H, $\text{H}_{12,14,25}$), 2.15 – 1.92 (m, 2H, H_{15}), 1.56 – 1.44 (m, 2H, H_{16}), 1.39 – 1.22 (m, 2H, H_{17}), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_{18}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.1, 162.9, 158.3, 153.8, 150.8, 146.5, 135.8, 134.5, 131.7, 128.4, 118.5, 113.7, 112.4, 107.5, 107.5, 105.8, 55.2, 53.0, 52.0, 51.8, 33.5, 30.9, 22.2, 14.0.

EMAR: calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_7$ $[\text{M}+\text{OH}]^+$ 466.1860, encontrada 466.1868.

5-Butil-4-(3-nitrofenil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-ij]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13d)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.43$ (hexano/acetato de etilo 3:1).

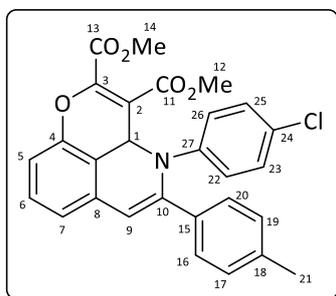
Punto de fusión: 86-88 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.00 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 1.0$ Hz, 1H, H_{22}), 7.63 (t ap, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{24}), 7.31 (t ap, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_6), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{21}), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_7), 6.94 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 1.0$ Hz, 1H, H_{20}), 6.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_5), 6.39 (s, 1H, H_9), 5.35 (s, 1H, H_1), 3.86 y 3.83 (2 s, 6H, $\text{H}_{12,14}$), 2.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{15}), 1.65 – 1.51 (m, 2H, H_{16}), 1.46 – 1.25 (m, 2H, H_{17}), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_{18}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.9, 162.6, 152.6, 152.0, 148.2, 146.6, 143.4, 135.3, 134.9, 129.5, 129.0, 124.2, 121.5, 119.5, 113.6, 112.2, 108.0, 104.8, 53.1, 52.6, 52.3, 33.5, 30.8, 22.1, 13.9.

EMAR: calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487.1475, encontrada 487.1480.

4-(4-Clorofenil)-5-(*p*-tolil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13e)



Sólido marrón.

$R_f = 0.38$ (hexano/acetato de etilo 4:1).

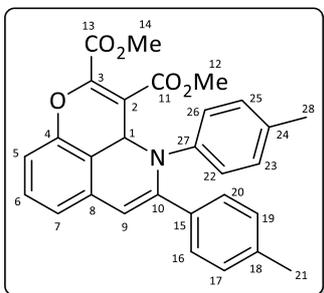
Punto de fusión: 199-201 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{16,20}$), 7.30 (t ap, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_6), 7.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_7), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{17,19}$), 7.00 – 6.91 (m, 4H, $\text{H}_{5,9,23,25}$), 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{22,26}$), 5.39 (s, 1H, H_1), 3.98 y 3.89 (2 s, 6H, $\text{H}_{12,14}$), 2.26 (s, 3H, H_{21}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.3, 162.9, 152.6, 151.2, 146.9, 140.6, 139.1, 135.5, 133.4, 131.6, 129.5, 129.1, 128.7, 128.1, 120.0, 113.9, 111.6, 109.2, 104.8, 53.1, 52.8, 52.3, 21.3.

EMAR: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClNO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.1259, encontrada 488.1251.

4,5-di-*p*-tolil-3a,4-dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13f)



Sólido marrón.

$R_f = 0.38$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

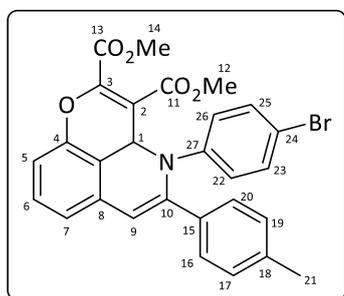
Punto de fusión: 92-94 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{16,20}$), 7.27 (t ap, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_6), 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_7), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{17,19}$), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_5), 6.87 (s, 1H, H_9), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{23,25}$), 6.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{22,26}$), 5.38 (s, 1H, H_1), 3.89 y 3.87 (2 s, 6H, $\text{H}_{12,14}$), 2.29 y 2.13 (2 s, 6H, $\text{H}_{21,28}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.4, 163.1, 152.2, 151.7, 147.0, 139.2, 138.8, 135.9, 135.8, 133.9, 129.2, 129.0, 128.5, 128.3, 128.3, 119.7, 113.6, 110.8, 109.4, 105.2, 53.1, 52.7, 52.1, 21.2, 20.9.

EMAR: calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468.1805, encontrada 468.1810.

4-(4-Bromofenil)-5-(p-tolil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-ij]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13g)



Sólido marrón.

$R_f = 0.29$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

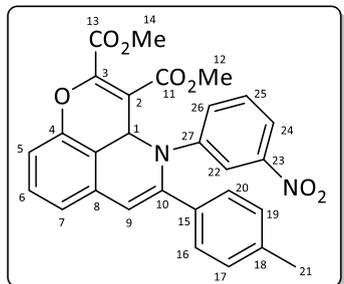
Punto de fusión: 196-198 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{16,20}$), 7.28 (t ap, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_6), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_7), 7.12 – 7.07 (m, 4H, $\text{H}_{17,19,23,25}$), 6.96 – 6.89 (m, 2H, $\text{H}_{5,9}$), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{22,26}$), 5.37 (s, 1H, H_1), 3.97 y 3.89 (2 s, 6H, $\text{H}_{12,14}$), 2.30 (s, 3H, H_{21}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.3, 162.9, 152.6, 151.1, 146.9, 141.2, 139.1, 135.5, 133.3, 131.7, 129.8, 129.1, 128.7, 128.1, 120.0, 119.7, 114.0, 111.7, 109.3, 104.8, 53.1, 52.8, 52.3, 21.3.

EMAR: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{BrNO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 532.0754, encontrada 532.0749.

4-(3-Nitrofenil)-5-(p-tolil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-ij]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13h)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.26$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

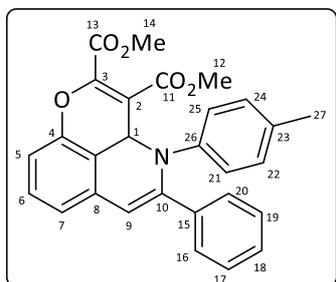
Punto de fusión: 209-211 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.82 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 1.0$ Hz, 1H, H_{24}), 7.63 – 7.56 (m, 3H, $\text{H}_{16,20,22}$), 7.31 (t ap, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_7), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{25}), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{17,19}$), 7.03 (s, 1H, H_9), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_5), 6.89 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 1.0$ Hz, 1H, H_{26}), 5.46 (s, 1H, H_1), 4.02 y 3.87 (2 s, 6H, $\text{H}_{12,14}$), 2.29 (s, 3H, H_{21}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.1, 162.6, 152.8, 150.4, 148.2, 146.8, 143.6, 139.5, 135.2, 133.9, 132.8, 129.3, 129.1, 128.1, 123.0, 120.8, 120.5, 114.4, 112.9, 109.2, 104.6, 53.2, 53.1, 52.6, 21.3.

EMAR: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499.1499, encontrada 499.1500.

5-Fenil-4-(*p*-tolil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13i)



Sólido marrón.

$R_f = 0.19$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

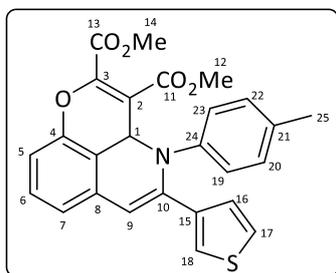
Punto de fusión: 90-92 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{16,20}$), 7.34 – 7.24 (m, 4H, $\text{H}_{6,17,18,19}$), 7.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_7), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_5), 6.92 (s, 1H, H_9), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{22,24}$), 6.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{21,25}$), 5.42 (s, 1H, H_1), 3.98 y 3.87 (2 s, 6H, $\text{H}_{12,14}$), 2.14 (s, 3H, H_{27}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.4, 163.0, 152.2, 151.6, 147.0, 139.1, 136.7, 135.9, 135.7, 129.2, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 119.9, 113.8, 111.5, 109.4, 105.1, 53.1, 52.8, 52.2, 20.9.

EMAR: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.1648, encontrada 454.1650.

5-(Tiofen-3-il)-4-(*p*-tolil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13j)



Sólido naranja.

$R_f = 0.26$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

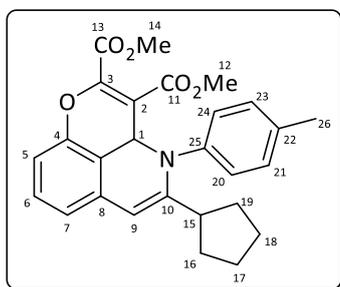
Punto de fusión: 91-93 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.49 (dd, $J = 3.0, 0.8$ Hz, 1H, H_{18}), 7.33 (dd, $J = 5.0, 0.8$ Hz, 1H, H_{17}), 7.26 (t ap, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_6), 7.18 (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H, H_{16}), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_7), 6.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_5), 6.87 (s, 1H, H_9), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,22}$), 6.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{19,23}$), 5.36 (s, 1H, H_1), 3.96 y 3.86 (2 s, 6H, $\text{H}_{12,14}$), 2.15 (s, 3H, H_{25}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.4, 163.0, 152.2, 147.0, 146.7, 139.4, 139.1, 136.0, 135.5, 129.3, 128.5, 128.0, 126.6, 125.4, 124.9, 119.9, 113.8, 111.2, 109.4, 105.1, 53.1, 52.7, 52.2, 20.9.

EMAR: calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.1213, encontrada 460.1207.

5-Ciclopentil-4-(*p*-tolil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13k)



Sólido marrón.

$R_f = 0.4$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

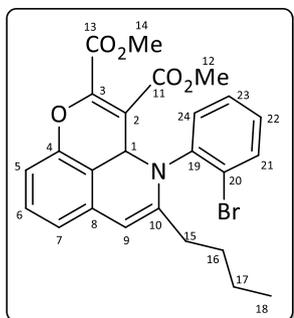
Punto de fusión: 93-95 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.19 (t ap, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_6), 6.94 – 6.90 (m, 3H, $\text{H}_{7,21,23}$), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_5), 6.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,24}$), 6.26 (s, 1H, H_9), 5.25 (s, 1H, H_1), 3.81 y 3.78 (2 s, 6H, $\text{H}_{12,14}$), 2.39 (quint, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{15}), 2.24 (s, 3H, H_{26}), 2.00 – 1.90 (m, 1H, H_{16a}), 1.73 – 1.62 (m, 3H, $\text{H}_{16b,19}$), 1.60 – 1.43 (m, 4H, $\text{H}_{17,18}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.2, 163.0, 157.9, 151.1, 146.5, 139.5, 136.5, 135.8, 129.9, 129.2, 128.3, 118.9, 112.6, 108.1, 106.3, 105.7, 53.0, 52.3, 51.9, 43.4, 33.5, 30.9, 25.1, 24.9, 21.0.

EMAR: calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_6$ [$\text{M}+\text{OH}$] $^+$ 462.1911, encontrada 462.1910.

4-(2-Bromofenil)-5-butil-3a,4-dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (2.6:1 mezcla de rotámeros) (13l)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.47$ (hexano/acetato de etilo 3:1).

Punto de fusión: 205-207 °C.

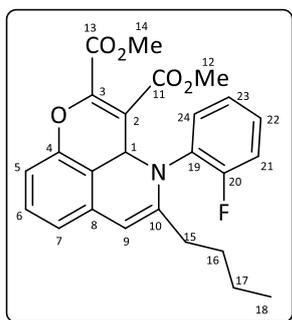
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 298K) δ (ppm) señales representativas: 7.42 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, H_{24} mayor), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_7 mayor), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_5 mayor), 6.67 – 6.62 (m, 1H, H_{24} menor), 6.00 (s, 1H, H_9 menor), 5.89 (s, 1H, H_9 mayor), 5.69 (s, 1H, H_1 menor), 5.61 (s, 1H, H_1 mayor), 3.83 y 3.45 (2 s, 6H, $\text{H}_{12,14}$ mayor), 3.80 y 3.61 (2 s, 6H, $\text{H}_{12,14}$ menor).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 298K) δ (ppm): 166.3, 165.7, 162.7, 162.3, 153.8, 150.5, 148.7, 147.5, 146.6, 145.8, 141.4, 139.6, 137.4, 136.8, 136.0, 133.5, 133.2, 133.0, 129.2, 128.8, 128.3, 128.1, 127.9, 126.7, 118.2, 117.6, 112.5, 111.1, 108.4, 106.9, 106.7, 105.5, 104.8, 101.8, 53.0, 52.8, 52.3, 51.7, 33.2, 32.6, 31.0, 30.2, 22.4, 22.3, 13.8, 13.8.

¹H-RMN (400 MHz, Tolueno-d₈, 343K) δ (ppm): 7.28 – 7.22 (m, 1H, H₂₄), 7.04 – 6.94 (m, 3H, H_{21,22,23}), 6.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₅), 6.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₇), 6.63 (t ap, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₆), 5.91 (s, 1H, H₉), 5.66 (s, 1H, H₁), 3.40 y 3.34 (2 s, 6H, H_{12,14}), 2.03 – 1.89 (m, 1H, H_{15a}), 1.37 – 1.25 (m, 1H, H_{15b}), 1.23 – 1.09 (m, 4H, H_{16,17}), 0.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₁₈).

EMAR: calculada para C₂₅H₂₅BrNO₆ [M+OH]⁺ 514.0859, encontrada 514.0855.

4-(2-Fluorofenil)-5-butil-3a,4-dihidropirano[2,3,4-ij]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13m)



Sólido amarillo.

R_f = 0.42 (hexano/acetato de etilo 3:1).

Punto de fusión: 197-199 °C.

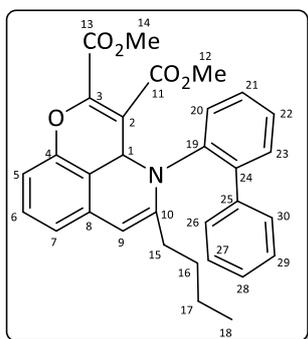
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.26 – 7.19 (m, 2H, H_{6,21}), 7.04 – 6.83 (m, 5H, H_{5,7,22,23,24}), 6.08 (s, 1H, H₉), 5.47 (s, 1H, H₁), 3.83 y 3.63 (2 s, 6H, H_{12,14}), 2.22 – 2.09 (m, 1H, H_{15a}), 2.08 – 1.94 (m, 1H, H_{15b}), 1.59 – 1.24 (m, 4H, H_{16,17}), 0.87 (t, *J*

= 7.2 Hz, 3H, H₁₈).

¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 165.7, 162.7, 161.2 (d, *J*_{CF} = 247 Hz), 150.5, 146.2, 135.9, 134.1, 129.3, 129.2, 128.4, 123.9, 123.9, 118.3, 116.1 (d, *J*_{CF} = 21.4 Hz), 112.3, 107.4, 106.2, 53.0, 51.8, 51.8, 33.1, 30.7, 22.3, 13.9.

¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -131.6.

4-([1,1'-Bifenil]-2-il)-5-butil-3a,4-dihidropirano[2,3,4-ij]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13n)



Sólido amarillo.

R_f = 0.3 (hexano/acetato de etilo 7:1).

Punto de fusión: 200-202 °C.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H, H₂₀), 7.37 – 7.27 (m, 3H, H_{21,22,23}), 6.99 – 6.97 (m, 2H, H_{26,30}), 6.92 (t ap, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₆), 6.91 – 6.88 (m, 3H, H_{27,28,29}), 6.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₇), 6.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H,

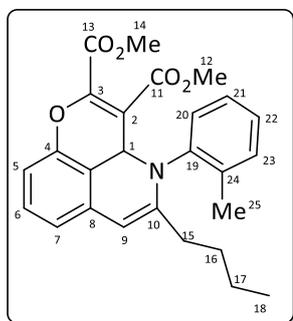
Parte Experimental

H₅), 5.83 (s, 1H, H₉), 5.37 (s, 1H, H₁), 3.84 y 3.44 (2 s, 6H, H_{12,14}), 2.39 (ddd, $J = 15.5, 10.3, 5.3$ Hz, 1H, H_{15a}), 2.32 (m, 1H, H_{15b}), 1.71 – 1.62 (m, 1H, H_{16a}), 1.58 – 1.49 (m, 1H, H_{16b}), 1.44 – 1.35 (m, 2H, H₁₇), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H₁₈).

¹³C-RMN (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.1, 163.0, 150.2, 149.8, 144.7, 144.6, 139.5, 138.5, 136.6, 136.4, 131.4, 128.6, 127.9, 127.3, 127.2, 126.8, 117.1, 111.2, 106.0, 104.7, 99.8, 53.0, 51.7, 51.7, 33.7, 30.5, 22.9, 14.1.

EMAR: calculada para C₃₁H₃₀NO₅ [M+H]⁺ 496.2118, encontrada 496.2113.

5-Butil-4-(*o*-tolil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (3.5:1 mezcla de rotámeros) (13o)



Sólido amarillo.

R_f = 0.60 (hexano/acetato de etilo 3:1).

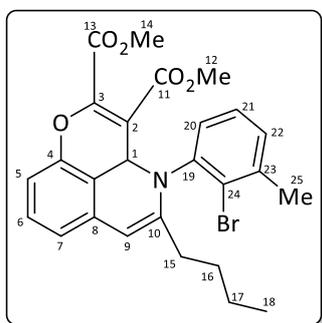
Punto de fusión: 189-191 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) señales representativas: 7.30 – 7.11 (m, 9H, H_{6,20} mayor, 21, 22, 23), 6.91 – 6.79 (m, 4H, H_{5,7}), 6.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H₂₀ minor), 5.92 (s, 1H, H₉ minor), 5.86 (s, 1H, H₉ mayor), 5.62 (s, 1H, H₁ minor), 5.56 (s, 1H, H₁ mayor), 3.81 y 3.45 (2 s, 6H, H_{12,14} mayor), 3.80 y 3.46 (2 s, 6H, H_{12,14} minor), 2.15 – 1.85 (m, 4H, H₁₅), 1.44 – 1.14 (m, 8H, H_{16,17}), 0.84 – 0.73 (m, 6H, H₁₈).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.2, 165.8, 162.7, 162.5, 153.6, 150.1, 149.6, 145.7, 140.8, 140.4, 140.0, 139.1, 137.1, 136.5, 135.4, 132.0, 130.3, 128.8, 128.5, 128.2, 127.8, 127.7, 126.6, 125.3, 117.8, 117.4, 116.1, 111.9, 110.9, 110.1, 107.9, 106.5, 105.7, 105.6, 103.5, 100.8, 53.1, 52.9, 52.5, 51.9, 51.7, 51.6, 33.3, 32.3, 30.9, 30.4, 22.4, 22.3, 18.6, 18.2, 13.8.

EMAR: calculada para C₂₆H₂₈NO₅ [M+H]⁺ 434.1962, encontrada 434.1968.

4-(2-Bromo-3-metilfenil)-5-butil-3a,4-dihidropirano[2,3,4-ij]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (2.6:1 mezcla de rotámeros) (13p)



Sólido naranja.

$R_f = 0.34$ (hexano/acetato de etilo 4:1).

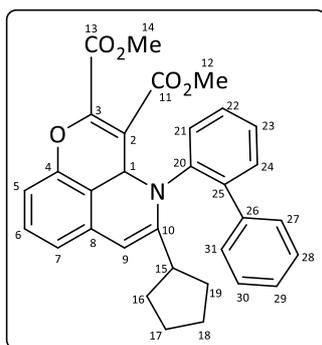
Punto de fusión: 205-207 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) señales representativas: 7.27 – 7.11 (m, 5H, H_{20 mayor,21,22}), 6.99 (t ap, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{6 mayor}), 6.91 – 6.79 (m, 5H, H_{5,6 minor,7}), 6.50 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, H_{20 minor}), 5.95 (s, 1H, H_{9 minor}), 5.87 (s, 1H, H_{9 mayor}), 5.72 (s, 1H, H_{1 minor}), 5.61 (s, 1H, H_{1 mayor}), 3.82 y 3.45 (2 s, 6H, H_{12,14 mayor}), 3.80 y 3.55 (2 s, 6H, H_{12,14 minor}), 2.45 (s, 3H, H_{25 minor}), 2.37 (s, 3H, H_{25 mayor}), 2.07 – 1.80 (m, 4H, H₁₅), 1.45 – 1.14 (m, 8H, H_{16,17}), 0.86 – 0.72 (m, 6H, H₁₈).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.4, 165.7, 162.7, 162.2, 153.6, 150.2, 148.8, 146.5, 145.8, 141.5, 139.9, 139.7, 139.2, 137.0, 136.2, 134.5, 131.0, 130.4, 130.2, 130.0, 128.7, 128.0, 127.4, 125.8, 117.9, 117.5, 112.2, 111.0, 108.7, 106.7, 106.6, 105.0, 104.5, 101.3, 52.9, 52.8, 52.2, 51.7, 51.7, 33.2, 32.5, 31.1, 30.2, 24.2, 22.4, 22.3, 13.8.

EMAR: calculada para C₂₆H₂₇BrNO₆ [M+OH]⁺ 528.1016, encontrada 528.1017.

4-([1,1'-Bifenil]-2-il)-5-ciclopentil-3a,4-dihidropirano[2,3,4-ij]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13q)



Sólido naranja.

$R_f = 0.31$ (hexano/acetato de etilo 4:1).

Punto de fusión: 188-190 °C.

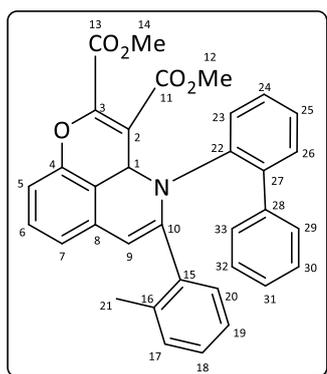
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.46 – 7.39 (m, 1H, H₂₁), 7.37 – 7.27 (m, 3H, H_{22,23,24}), 7.02 – 6.84 (m, 6H, H_{6,27,28,29,30,31}), 6.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H₇), 6.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H₅), 5.90 (s, 1H, H₉), 5.35 (s, 1H, H₁), 3.83 y 3.45 (2 s, 6H, H_{12,14}), 2.84 – 2.63 (m, 1H, H₁₅), 2.22 – 2.09 (m, 1H, H_{16a}), 1.94 – 1.46 (m, 7H, H_{16b,17,18,19}).

Parte Experimental

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.1, 162.9, 154.2, 150.1, 144.9, 144.5, 139.3, 138.6, 136.7, 136.3, 131.4, 128.5, 127.8, 127.2, 127.2, 127.0, 126.7, 117.2, 111.1, 106.0, 104.7, 97.3, 52.9, 51.8, 51.6, 42.2, 33.8, 32.3, 25.4, 25.1.

EMAR: calculada para C₃₂H₃₀NO₅ [M+H]⁺ 508.2118, encontrada 508.2114.

4-([1,1'-Bifenil]-2-il)-5-(*o*-tolil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (13r)



Sólido amarillo.

R_f = 0.52 (hexano/acetato de etilo 4:1).

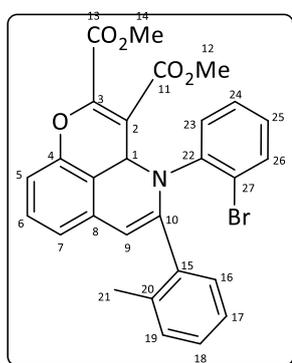
Punto de fusión: 197-199 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 7.24 – 6.83 (m, 13H, H_{6,17,18,19,20,24,25,26,29,30,31,32,33}), 6.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₂₃), 6.67 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H₇), 6.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₅), 5.91 (s, 1H, H₉), 5.66 (s, 1H, H₁), 3.83 y 3.37 (2 s, 6H, H_{12,14}), 2.64 (s, 3H, H₂₁).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.8, 162.9, 150.4, 148.4, 144.8, 143.9, 139.9, 138.7, 138.3, 137.2, 135.4, 135.3, 131.3, 129.8, 129.2, 128.8, 128.4, 127.5, 127.3, 127.3, 127.2, 126.6, 125.4, 118.2, 112.7, 107.7, 105.2, 104.5, 53.0, 51.9, 51.6, 20.3.

EMAR: calculada para C₃₄H₂₇NNaO₅ [M+Na]⁺ 552.1781, encontrada 552.1779.

4-(2-Bromofenil)-5-(*o*-tolil)-3a,4-dihidropirano[2,3,4-*ij*]isoquinolin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (8:1 mezcla de rotámeros) (13s)



Sólido amarillo.

R_f = 0.33 (hexano/acetato de etilo 4:1).

Punto de fusión: 179-181 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) Señales representativas del diast. mayor.: 7.46 – 7.37 (m, 1H, H₂₃), 7.24 (t ap, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₆), 7.14 – 7.06 (m, 2H, H_{16,17}), 7.01 – 6.85 (m, 7H, H_{5,7,18,19,24,25,26}), 6.02 (s, 1H, H₉), 5.88 (s, 1H, H₁), 3.84 y 3.47 (2

s, 6H, H_{12,14}), 2.47 (s, 3H, H₂₁).

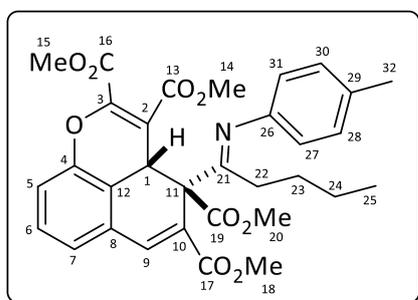
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.1, 162.7, 150.9, 147.4, 146.0, 139.8, 137.1, 136.8, 136.5, 136.3, 133.2, 129.6, 128.7, 128.2, 127.3, 126.3, 125.0, 118.6, 112.3, 107.6, 106.4, 104.5, 53.0, 51.9, 51.7, 19.8.

EMAR: calculada para C₂₈H₂₃BrNO₆ [M+OH]⁺ 548.0703, encontrada 548.0703.

Síntesis de los compuestos 16:

En un tubo de carrusel equipado con imán, se añaden 4Å Molecular Sieves (50 mg), y los correspondientes *orto*-alquinilsalicilaldehído **6** (0.15 mmol) y anilina **7** (0.15 mmol), y se disuelven en tetrahidrofurano (1 mL), bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se añade el alquino **15** (0.38 mmol) y triflato de plata (5 mol%). Posteriormente, se calienta la mezcla a 65 °C durante 12 horas. Una vez transcurrido este tiempo, se filtra la reacción a través de una placa con Celita®, se elimina el disolvente, y la mezcla resultante se purifica mediante cromatografía de columna con sílica gel, empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente.

(3aS*,4R*)-4-[(E)-1-(*p*-tolilimino)pentil]-3a,4-dihidrobenzo[*de*]cromeno-2,3,4,5-tetracarboxilato de tetrametilo (16a)



Sólido amarillo.

R_f = 0.32 (hexano/acetato de etilo 2:1).

Punto de fusión: 142-144 °C.

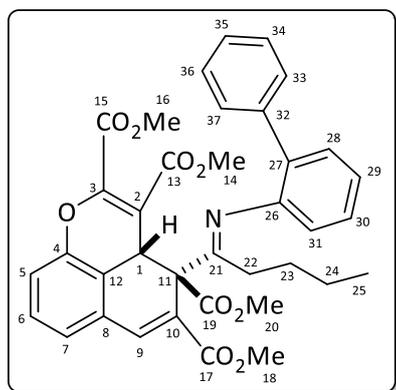
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (s, 1H, H₉), 7.40 – 7.24 (m, 1H, H₆), 7.17 – 7.10 (m, 2H, H_{5,7}), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H_{28,30}), 6.47 (d, J = 7.0

Hz, 2H, H_{27,31}), 5.09 (s, 1H, H₁), 3.93, 3.84, 3.82 y 3.58 (4 s, 12H, H_{14,16,18,20}), 2.29 (s, 3H, H₃₂), 2.27 – 1.88 (m, 2H, H₂₂), 0.95 – 0.63 (m, 4H, H_{23,24}), 0.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H₂₅).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.7, 168.1, 166.2, 165.5, 162.1, 149.1, 147.8, 145.4, 133.3, 133.0, 132.1, 131.6, 129.8, 129.2, 125.4, 118.4, 118.0, 115.7, 113.1, 53.1, 52.4, 52.2, 52.0, 49.3, 44.7, 29.2, 28.9, 22.7, 20.8, 13.0.

EMAR: calculada para C₃₂H₃₄NO₉ [M+H]⁺ 576.2225, encontrada 576.2214.

(3aS*,4R*)-4-{(E)-1-([1,1'-bifenil]-2-ilimino)pentil}-3a,4-dihidrobenzo[de]cromeno-2,3,4,5-tetracarboxilato de tetrametilo (16b)



Sólido amarillo.

R_f = 0.24 (hexano/acetato de etilo 3:1).

Punto de fusión: 85-87 °C.

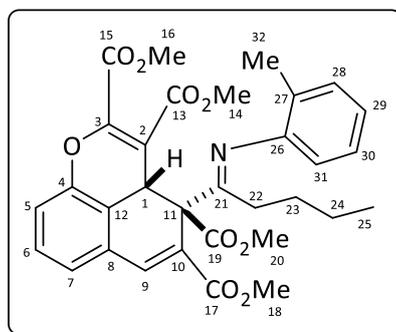
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.73 (s, 1H, H₉), 7.32 – 6.96 (m, 12H, H_{5,6,7,28,29,30,31,33,34,35,36,37}), 5.01 (s, 1H, H₁), 3.84, 3.79, 3.72 y 3.60 (4 s, 12H, H_{14,16,18,20}), 2.09 (dd, J = 13.4, 5.6 Hz, 2H, H₂₂), 0.86 – 0.69 (m,

4H, H_{23,24}), 0.48 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H₂₅).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.9, 167.5, 166.9, 165.8, 161.6, 148.6, 147.7, 140.5, 139.7, 138.0, 132.2, 130.9, 130.3, 130.2, 128.8, 128.4, 128.1, 127.4, 126.1, 123.8, 123.3, 119.8, 118.5, 116.3, 61.4, 52.7, 52.3, 52.2, 40.8, 32.4, 28.0, 22.9, 13.1.

EMAR: calculada para C₃₇H₃₆NO₉ [M+H]⁺ 638.2384, encontrada 638.2367.

(3aS*,4R*)-4-[(E)-1-(o-tolilimino)pentil]-3a,4-dihidrobenzo[de]cromeno-2,3,4,5-tetracarboxilato de tetrametilo (16c)



Sólido naranja.

R_f = 0.43 (hexano/acetato de etilo 2:1).

Punto de fusión: 96-98 °C.

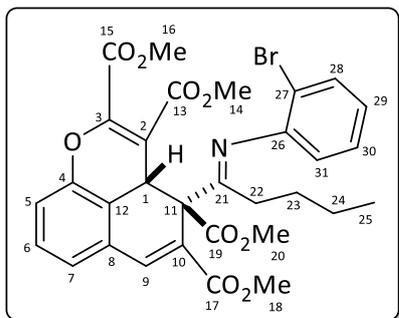
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 7.82 (s, 1H, H₉), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H₆), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₃₁), 7.07 – 6.95 (m, 3H, H_{5,7,30}), 6.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H₂₉), 6.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H₂₈), 5.05 (s, 1H,

H₁), 3.83, 3.81, 3.79, 3.78 (4 s, 12H, H_{14,16,18,20}), 2.49 – 2.30 (m, 2H, H₂₂), 0.95 – 0.68 (m, 4H, H_{23,24}), 0.52 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H₂₅).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.9, 167.3, 166.9, 166.0, 161.5, 148.9, 148.6, 139.1, 138.4, 131.3, 130.7, 129.8, 128.5, 126.3, 125.8, 123.9, 122.6, 118.8, 60.8, 52.7, 52.4, 52.3, 52.1, 40.1, 31.1, 28.4, 22.8, 16.8, 13.1.

EMAR: calculada para $C_{32}H_{34}NO_9$ $[M+H]^+$ 576.2228, encontrada 576.2218.

(3aS*,4R*)-4-{(E)-1-[(2-bromofenil)imino]pentil}-3a,4 dihidrobenzo[de]cromeno-2,3,4,5-tetracarboxilato de tetrametilo (16d)



Sólido blanco.

$R_f = 0.34$ (hexano/acetato de etilo 3:1).

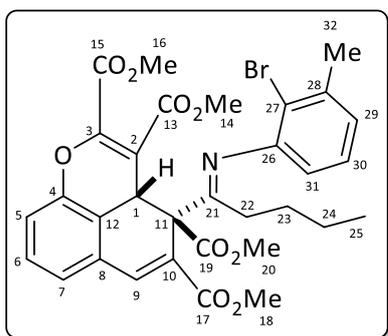
Punto de fusión: 136-138 °C.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.83 (s, 1H, H₉), 7.33 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, H₂₈), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₆), 7.16 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, H₃₀), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₇), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₅), 6.80 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H₂₉), 6.54 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, H₃₁), 5.07 (s, 1H, H₁), 3.81, 3.79, 3.78 y 3.76 (4 s, 12H, H_{14,16,18,20}), 2.52 – 2.37 (m, 2H, H₂₂), 0.97 – 0.79 (m, 4H, H_{23,24}), 0.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H₂₅).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.8, 169.2, 167.3, 166.0, 161.5, 148.7, 148.7, 138.9, 132.4, 130.9, 130.1, 128.5, 127.6, 124.4, 123.8, 119.3, 119.2, 116.6, 116.4, 112.8, 60.4, 52.7, 52.5, 52.4, 52.1, 40.1, 31.3, 28.3, 22.9, 13.1.

EMAR: calculada para $C_{31}H_{31}BrNO_9$ $[M+H]^+$ 640.1176, encontrada 640.1158.

(3aS*,4R*)-4-{(E)-1-[(2-bromo-3-metilfenil)imino]pentil}-3a,4-dihidrobenzo[de]cromeno-2,3,4,5-tetracarboxilato de tetrametilo (16e)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.33$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 87-89 °C.

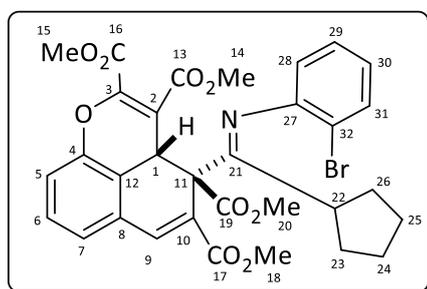
1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.86 (s, 1H, H₉), 7.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H₆), 7.09 – 6.99 (m, 3H, H_{5,7,30}), 6.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H₂₉), 6.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₃₁), 5.10 (s, 1H, H₁), 3.83, 3.81, 3.80 y 3.78 (4 s, 12H, H_{14,16,18,20}), 2.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H₂₂), 2.28 (s, 3H, H₃₂), 0.98 – 0.79 (m, 4H, H_{23,24}), 0.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H₂₅).

$J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, H₂₅).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.9, 168.7, 167.4, 166.0, 161.5, 149.1, 148.7, 138.9, 138.3, 130.9, 128.4, 126.9, 124.6, 124.4, 119.3, 116.7, 116.5, 115.4, 60.4, 52.7, 52.5, 52.3, 52.1, 40.0, 31.2, 28.2, 23.2, 13.1.

EMAR: calculada para C₃₂H₃₃BrNO₉ [M+H]⁺ 654.1333, encontrada 654.1315.

(3aS*,4R*)-4-{(E)-[(2-bromofenil)imino](ciclopentil)metil}-3a,4-dihidrobenzo[de]cromeno-2,3,4,5-tetracarboxilato de tetrametilo (16f)



Sólido amarillo.

R_f = 0.40 (hexano/acetato de etilo 2:1).

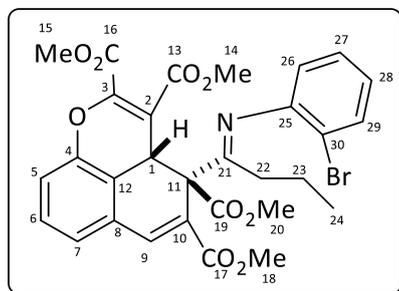
Punto de fusión: 128-130 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.82 (s, 1H, H₉), 7.29 (dd, $J = 7.9, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, H₃₁), 7.20 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, H₆), 7.09 – 6.97 (m, 3H, H_{5,7,29}), 6.71 (td ap, $J = 7.8, 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H₃₀), 6.43 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, H₂₈), 5.10 (s, 1H, H₁), 3.82 (s, 12H, H_{14,16,18,20}), 3.33 – 3.17 (m, 1H, H₂₂), 1.72 – 1.43 (m, 4H, H_{23,26}), 1.32 – 1.13 (m, 4H, H_{24,25}).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.0, 170.1, 167.1, 166.1, 161.5, 148.5, 148.0, 139.8, 138.2, 132.4, 131.7, 131.3, 128.5, 126.8, 124.3, 122.8, 119.4, 118.9, 116.3, 116.2, 111.0, 62.4, 52.8, 52.4, 52.4, 52.3, 45.6, 40.6, 32.5, 31.2, 25.6, 25.4.

EMAR: calculada para C₃₂H₃₁BrNO₉ [M+H]⁺ 652.1175, encontrada 652.1176.

(3aS*,4R*)-4-{(E)-1-[(2-bromofenil)imino]butil}-3a,4-dihidrobenzo[de]cromeno-2,3,4,5-tetracarboxilato de tetrametilo (16g)



Sólido amarillo.

R_f = 0.39 (hexano/acetato de etilo 2:1).

Punto de fusión: 134-136 °C.

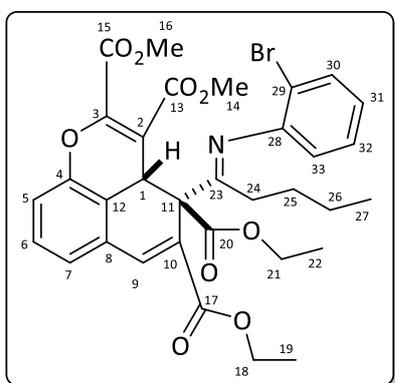
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.85 (s, 1H, H₉), 7.35 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, H₂₉), 7.24 – 7.11 (m, 2H,

$H_{6,27}$), 7.06 – 7.00 (m, 2H, $H_{5,7}$), 6.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{28}), 6.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{26}), 5.09 (s, 1H, H_1), 3.83, 3.81, 3.80 y 3.79 (4 s, 12H, $H_{14,16,18,20}$), 2.54 – 2.38 (m, 2H, H_{22}), 1.13 – 0.83 (m, 2H, H_{23}), 0.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_{24}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.8, 169.1, 167.3, 166.1, 161.5, 148.8, 148.7, 139.2, 138.9, 132.4, 130.9, 130.3, 128.5, 127.6, 124.4, 123.8, 119.3, 119.1, 116.4, 116.3, 112.7, 60.4, 52.7, 52.5, 52.4, 52.1, 40.0, 33.8, 20.0, 14.6.

EMAR: calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{BrNO}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 626.1015, encontrada 626.1020.

(3aS*,4R*)-4-{(E)-1-[(2-bromofenil)imino]pentil}-3a,4-dihidrobenzo[de]cromeno-2,3,4,5-tetracarboxilato de 4,5-dietilo-2,3-dimetilo (16h)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.36$ (hexano/acetato de etilo 2:1).

Punto de fusión: 78-80 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 7.82 (s, 1H, H_9), 7.33 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H, H_{30}), 7.21 – 7.09 (m, 2H, $H_{6,32}$), 7.04 – 6.97 (m, 2H, $H_{5,7}$), 6.79 (td, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, H_{31}), 6.53 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_{33}), 5.07 (s, 1H, H_1), 4.34 – 4.14 (m, 4H, $H_{18,21}$), 3.78 y 3.75 (2 s,

6H, $H_{14,16}$), 2.58 – 2.36 (m, 2H, H_{24}), 1.39 – 1.27 (m, 6H, $H_{19,22}$), 0.99 – 0.80 (m, 4H, $H_{25,26}$), 0.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_{27}).

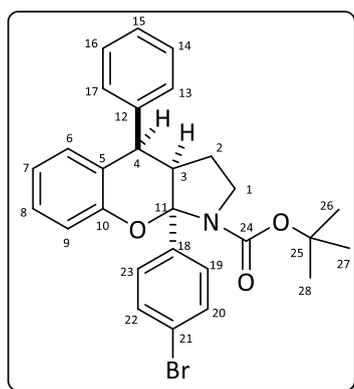
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 169.4, 167.4, 165.6, 161.6, 148.8, 148.7, 138.6, 132.4, 130.9, 128.4, 127.5, 124.3, 123.8, 119.2, 119.2, 116.7, 116.5, 112.8, 61.7, 61.3, 52.7, 52.1, 40.1, 31.3, 28.4, 22.9, 14.3, 13.7, 13.1.

EMAR: calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{BrNO}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 668.1489, encontrada 668.1473.

Capítulo 3

Síntesis de los compuestos 27 y 29: A un matraz Schlenk provisto de imán se añaden 25 mg de Molecular Sieves, 4Å. El sistema se sella y se calienta con una pistola de aire caliente a vacío. A continuación, se introduce una atmósfera de argon y se añaden la alquinamina **21** (0.3 mmol, 2 equiv.) y el diol **25** ó **28** (0.15 mmol, 1 equiv.) y se disuelven en diclorometano (1.5 mL). Sobre esta disolución se añaden JohnPhosAuNTf₂ (0.015 mmol, 5 mol%) y BF₃·OEt₂ (0.015 mmol, 10 mol%). A continuación, se agita la reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. Una vez transcurrido este tiempo, se añaden 2 mL de hexano, y se filtra la suspensión a través de una placa filtrante con Celita®, empleando dietil éter como eluyente. Posteriormente, se elimina el disolvente a presión reducida, y se purifica el crudo mediante cromatografía de columna, empleando gel de sílice y mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(4-Bromofenil)-4-fenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27a)



Sólido blanco.

R_f = 0.51 (hexano/acetato de etilo 5:1).

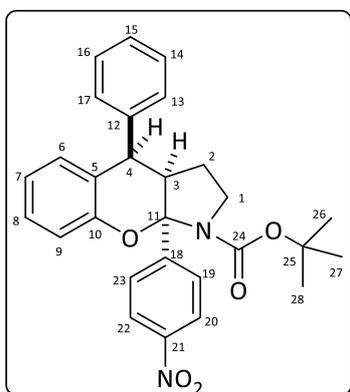
Punto de fusión: 225-227 °C.

¹H-RMN (400 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 7.50 – 7.45 (m, 2H, H_{20,22}), 7.36 – 7.22 (m, 6H, H_{8,14,15,16,19,23}), 7.13 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 2H, H_{13,17}), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₉), 6.87 – 6.83 (m, 2H, H_{6,7}), 3.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H, H₄), 3.84 (ap t, J = 9.8 Hz, 1H, H_{1a}), 3.51 (td, J = 10.7, 6.9 Hz, 1H, H_{1b}), 2.67 (dt, J = 13.0, 5.8 Hz, 1H, H₃), 2.01 – 1.89 (m, 1H, H_{2a}), 1.70 – 1.61 (m, 1H, H_{2b}), 1.23 (s, 9H, H_{26,27,28}).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.5, 153.4, 142.3, 140.5, 131.2, 129.5, 128.9, 128.5, 128.3, 127.3, 127.1, 121.8, 121.3, 120.7, 116.3, 94.1, 80.2, 53.4, 46.6, 40.9, 28.0, 23.8.

EMAR: calculada para C₂₈H₂₈BrNNaO₃ [M+Na]⁺ 528.1144, encontrada 528.1142.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(4-Nitrofenil)-4-fenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27b)



Sólido blanco.

$R_f = 0.19$ (hexano/acetato de etilo 10:1).

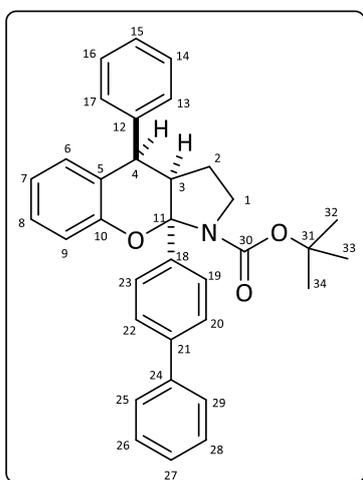
Punto de fusión: 229-231 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 8.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,22}$), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{19,23}$), 7.38 – 7.23 (m, 4H, $\text{H}_{8,14,15,16}$), 7.14 – 7.05 (m, 3H, $\text{H}_{9,13,17}$), 6.91 – 6.86 (m, 2H, $\text{H}_{6,7}$), 3.92 – 3.82 (m, 2H, $\text{H}_{1a,4}$), 3.55 (td, $J = 10.7, 6.9$ Hz, 1H, H_{1b}), 2.76 – 2.67 (m, 1H, H_3), 2.07 – 1.92 (m, 1H, H_{2a}), 1.71 (dt, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1H, H_{2b}), 1.22 (s, 9H, $\text{H}_{26,27,28}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 153.3, 153.1, 150.5, 147.5, 140.0, 129.4, 129.0, 128.6, 128.6, 127.3, 126.5, 123.4, 121.6, 121.1, 116.4, 93.9, 80.7, 53.5, 46.7, 40.9, 28.0, 24.0.

EMAR: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 495.1890, encontrada 495.1886.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-([1,1'-Bifenil]-4-il)-4-fenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27c)



Sólido blanco.

$R_f = 0.50$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 213-215 °C.

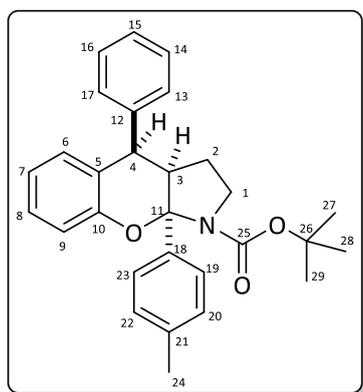
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 – 7.60 (m, 2H, $\text{H}_{25,29}$), 7.59 – 7.55 (m, 2H, $\text{H}_{19,23}$), 7.49 – 7.41 (m, 4H, $\text{H}_{20,22,26,28}$), 7.39 – 7.24 (m, 5H, $\text{H}_{8,14,15,16,27}$), 7.16 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{13,17}$), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_9), 6.90 – 6.84 (m, 2H, $\text{H}_{6,7}$), 4.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_4), 3.86 (ap t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.57 (td, $J = 10.7, 6.9$ Hz, 1H, H_{1b}), 2.85 – 2.71 (m, 1H, H_3), 2.09 – 1.90 (m, 1H, H_{2a}), 1.68 (dt, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1H, H_{2b}), 1.21 (s, 9H, $\text{H}_{32,33,34}$).

Parte Experimental

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 153.8, 153.7, 142.1, 140.8, 140.3, 129.6, 129.0, 128.7, 128.4, 128.3, 127.2, 127.0, 126.8, 125.9, 121.9, 120.5, 116.4, 94.5, 80.0, 53.5, 46.7, 41.0, 28.0, 23.9.

EMAR: calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 526.2352, encontrada 526.2345.

(3aR*,4R*,9aR*)-4-Fenil-9a-(p-tolil)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27d-mayoritario)



Sólido blanco.

R_f = 0.50 (hexano/acetato de etilo 5:1).

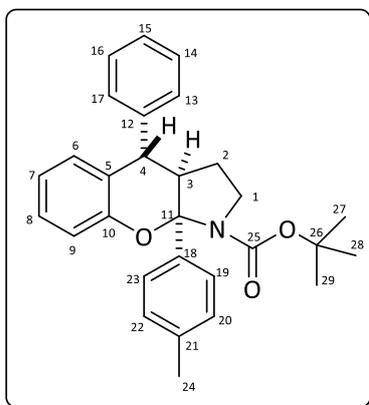
Punto de fusión: 199-201 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.35 – 7.21 (m, 6H, $\text{H}_{8,14,15,16,19,23}$), 7.16 – 7.11 (m, 4H, $\text{H}_{13,17,20,22}$), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_9), 6.86 – 6.79 (m, 2H, $\text{H}_{6,7}$), 3.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H_4), 3.81 (ap t, J = 9.8 Hz, 1H, H_{1a}), 3.52 (td, J = 10.7, 6.9 Hz, 1H, H_{1b}), 2.77 – 2.63 (m, 1H, H_3), 2.37 (s, 3H, H_{24}), 2.01 – 1.87 (m, 1H, H_{2a}), 1.70 – 1.58 (m, 1H, H_{2b}), 1.20 (s, 9H, $\text{H}_{27,28,29}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 154.0, 141.2, 140.2, 137.0, 129.8, 129.1, 128.9, 128.6, 128.4, 127.2, 125.6, 122.2, 120.6, 116.6, 94.8, 80.0, 53.7, 46.9, 41.2, 28.2, 24.1, 21.1.

EMAR: calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 464.2196, encontrada 464.2199.

(3aR*,4S*,9aR*)-4-Fenil-9a-(p-tolil)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27d-minoritario)



Sólido blanco.

$R_f = 0.34$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 195-197 °C.

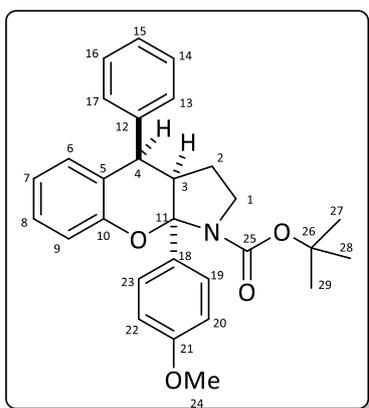
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.31 – 7.25 (m, 1H, H_{15}), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_9), 7.05 – 6.98 (m, 5H, $\text{H}_{8,13,17,19,23}$), 6.96 – 6.92 (m, 2H, $\text{H}_{14,16}$), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,22}$), 6.79 – 6.74 (m, 2H, $\text{H}_{6,7}$), 4.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_4), 3.79 – 3.64 (m, 2H, H_1), 3.05 – 2.97 (m, 1H, H_3), 2.23 (s, 3H, H_{24}), 2.21 – 2.12 (m, 1H, H_{2a}), 1.95

– 1.85 (m, 1H, H_{2b}), 1.20 (s, 9H, $\text{H}_{27,28,29}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 153.7, 142.9, 136.2, 130.1, 128.3, 128.2, 128.2, 128.0, 127.8, 125.8, 125.8, 123.8, 121.3, 117.5, 94.4, 79.7, 54.2, 46.1, 44.3, 28.0, 27.9, 20.7.

EMAR: calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 464.2196, encontrada 464.2195.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(4-Metoxifenil)-4-fenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27e-mayoritario)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.37$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 206-208 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.26 – 7.11 (m, 6H, $\text{H}_{8,14,15,16,19,23}$), 7.05 – 7.01 (m, 2H, $\text{H}_{13,17}$), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_9), 6.79 – 6.71 (m, 4H, $\text{H}_{6,7,20,22}$), 3.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_4), 3.77 – 3.66 (m, 4H, $\text{H}_{1a,24}$), 3.41 (td, $J = 10.7, 6.9$ Hz, 1H, H_{1b}), 2.58 (dt, $J = 13.1, 5.8$ Hz, 1H, H_3), 1.91 – 1.76 (m, 1H, H_{2a}), 1.57 – 1.47 (m,

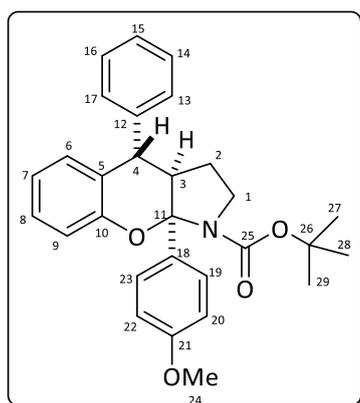
1H, H_{2b}), 1.11 (s, 9H, $\text{H}_{27,28,29}$).

Parte Experimental

^{13}C -RMN (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 159.3, 154.0, 141.2, 129.8, 129.2, 128.6, 128.4, 127.2, 126.9, 122.2, 120.6, 116.6, 113.8, 94.7, 80.0, 55.5, 53.6, 46.9, 41.3, 28.3, 24.0.

EMAR: calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 480.2145, encontrada 480.2147.

(3aR*,4S*,9aR*)-9a-(4-Metoxifenil)-4-fenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27e-minoritario)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.17$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 129-131 °C.

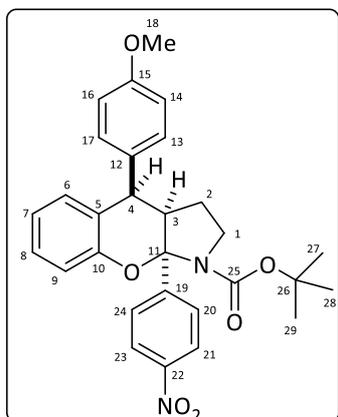
^1H -RMN (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.31 – 7.24 (m, 1H, H_8), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_9), 7.07 – 7.00 (m, 5H, $\text{H}_{14,15,16,19,23}$), 6.95 – 6.92 (m, 2H, $\text{H}_{13,17}$), 6.81 – 6.72 (m, 2H, $\text{H}_{6,7}$), 6.62 – 6.55 (m, 2H, $\text{H}_{20,22}$), 4.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_4), 3.77 – 3.62 (m, 5H, $\text{H}_{1a,1b,24}$), 3.02 (ddd, $J = 10.0, 6.9, 3.5$ Hz, 1H, H_3), 2.20 – 2.09 (m, 1H, H_{2a}), 1.90

– 1.82 (m, 1H, H_{2b}), 1.21 (s, 9H, $\text{H}_{27,28,29}$).

^{13}C -RMN (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 158.6, 153.6, 143.0, 130.2, 128.3, 128.2, 127.8, 127.1, 125.9, 121.3, 117.5, 113.0, 94.0, 79.7, 55.3, 54.1, 46.1, 44.2, 28.1, 27.9.

EMAR: calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 480.2145, encontrada 480.2142.

(3aR*,4R*,9aR*)-4-(4-Metoxifenil)-9a-(4-nitrofenil)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27f)



Sólido amarillo.

R_f = 0.39 (hexano/acetato de etilo 5:1).

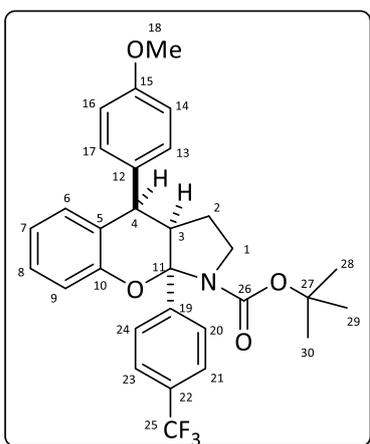
Punto de fusión: 212-214 °C.

¹H-RMN (400 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{21,23}), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{20,24}), 7.30 – 7.23 (m, 1H, H₈), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H₉), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{13,17}), 6.90 – 6.83 (m, 4H, H_{6,7,14,16}), 3.89 – 3.77 (m, 5H, H_{1a,4,18}), 3.55 (td, J = 10.6, 7.1 Hz, 1H, H_{1b}), 2.74 – 2.63 (m, 1H, H₃), 2.05 – 1.90 (m, 1H, H_{2a}), 1.78 – 1.68 (m, 1H, H_{2b}), 1.22 (s, 9H, H_{27,28,29}).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 159.3, 153.5, 153.3, 150.8, 147.7, 132.2, 130.6, 129.2, 128.8, 126.7, 123.7, 122.3, 121.4, 116.6, 114.4, 94.2, 80.9, 55.5, 54.0, 47.0, 40.2, 28.3, 24.3.

EMAR: calculada para C₂₉H₃₀N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 525.1996, encontrada 525.1992.

(3aR*,4R*,9aR*)-4-(4-Metoxifenil)-9a-[4-(trifluorometil)fenil]-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27g)



Sólido blanco.

R_f = 0.46 (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 219-221 °C.

¹H-RMN (400 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): δ 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{21,23}), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{20,24}), 7.28 – 7.22 (m, 1H, H₈), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₉), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{13,17}), 6.91 – 6.83 (m, 4H, H_{6,7,14,16}), 3.93 – 3.79 (m, 5H, H_{1a,4,18}), 3.55 (td, J = 10.6, 7.0 Hz, 1H, H_{1b}), 2.75 – 2.61 (m, 1H, H₃), 2.05 – 1.87 (m, 1H, H_{2a}), 1.78 – 1.67 (m, 1H, H_{2b}), 1.19 (s, 9H, H_{28,29,30}).

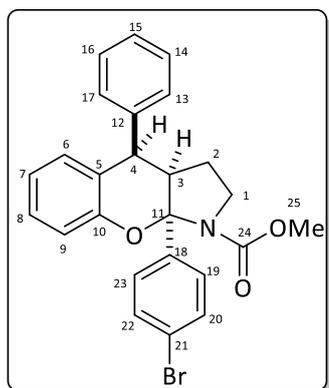
Parte Experimental

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): δ 159.2, 153.7, 153.6, 147.6, 132.5, 130.7, 130.0 (q, *J*_{CF} = 30.0 Hz), 129.2, 128.6, 126.2, 125.3, 124.2 (q, *J*_{CF} = 277.2 Hz), 122.4, 121.1, 116.6, 114.3, 94.3, 80.5, 55.5, 53.9, 46.9, 40.2, 28.2, 24.2.

¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -62.4.

EMAR: calculada para C₃₀H₃₀F₃NNaO₄ [M+Na]⁺ 548.2019, encontrada 548.2024.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(4-Bromofenil)-4-fenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de metilo (27h)



Sólido blanco.

R_f = 0.50 (hexano/acetato de etilo 5:1).

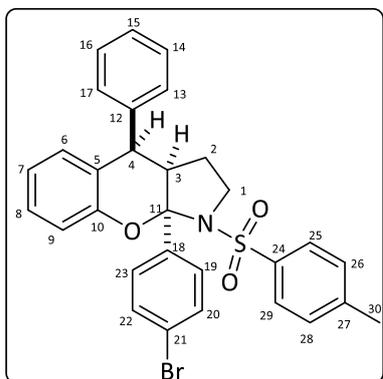
Punto de fusión: 197-199 °C.

¹H-RMN (400 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{20,22}), 7.25 – 7.11 (m, 6H, H_{8,14,15,16,19,23}), 7.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_{13,17}), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₉), 6.77 – 6.72 (m, 2H, H_{6,7}), 3.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₄), 3.74 (ap t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{1a}), 3.55 – 3.37 (m, 4H, H_{1b,25}), 2.68 – 2.52 (m, 1H, H₃), 2.02 – 1.77 (m, 1H, H_{2a}), 1.57 (dt, *J* = 12.9, 6.6 Hz, 1H, H_{2b}).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 154.7, 153.2, 141.1, 140.4, 131.5, 129.5, 129.0, 128.5, 128.5, 127.2, 121.7, 121.7, 120.9, 116.5, 94.3, 53.0, 52.2, 46.9, 40.8, 24.1.

EMAR: calculada para C₂₅H₂₂BrNNaO₃ [M+Na]⁺ 486.0675, encontrada 486.0676.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(4-Bromofenil)-4-fenil-1-tosil-1,2,3,3a,4,9a-hexahidrocromeno[2,3-b]pirrol (27i)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.66$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

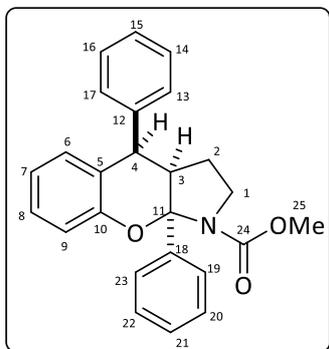
Punto de fusión: 190-192 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,22}$), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{25,29}$), 7.33 – 7.17 (m, 7H, $\text{H}_{14,15,16,19,23,26,28}$), 7.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_8), 6.98 – 6.92 (m, 2H, $\text{H}_{13,17}$), 6.75 – 6.71 (m, 3H, $\text{H}_{6,7,9}$), 3.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H_4), 3.63 – 3.43 (m, 2H, H_1), 2.68 (dt, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1H, H_3), 2.39 (s, 3H, H_{30}), 1.85 – 1.65 (m, 1H, H_{2a}), 1.60 – 1.50 (m, 1H, H_{2b}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.8, 143.7, 140.2, 139.7, 136.7, 131.7, 129.5, 129.1, 128.8, 128.7, 128.7, 128.1, 127.4, 122.6, 121.3, 115.9, 96.7, 52.7, 47.8, 40.7, 24.0, 21.7.

EMAR: calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{BrNNaO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 582.0708, encontrada 582.0712.

(3aR*,4R*,9aR*)-4,9a-Difenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de metilo (27j-mayoritario)



Sólido blanco.

$R_f = 0.32$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 212-214 °C.

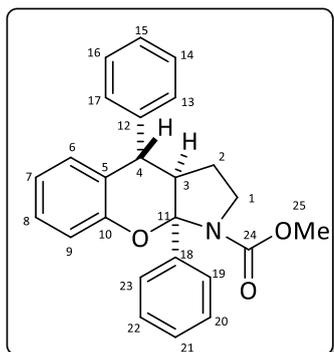
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.41 – 7.22 (m, 9H, $\text{H}_{8,14,15,16,19,20,21,22,23}$), 7.15 – 7.08 (m, 3H, $\text{H}_{9,13,17}$), 6.88 – 6.83 (m, 2H, $\text{H}_{6,7}$), 3.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_4), 3.86 (ap t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.63 – 3.51 (m, 4H, $\text{H}_{1b,25}$), 2.81 – 2.68 (m, 1H, H_3), 2.07 – 1.92 (m, 1H, H_{2a}), 1.68 (dt, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1H, H_{2b}).

Parte Experimental

^{13}C -RMN (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 154.8, 153.5, 141.9, 140.7, 129.5, 128.9, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.1, 125.3, 121.8, 120.6, 116.5, 94.7, 53.1, 52.0, 47.0, 40.8, 24.1.

EMAR: calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 408.1570, encontrada 408.1576.

(3aR*,4S*,9aR*)-4,9a-Difenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de metilo (27j-minoritario)



Sólido blanco.

R_f = 0.26 (hexano/acetato de etilo 5:1).

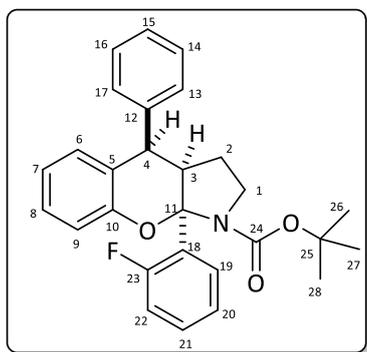
Punto de fusión: 142-145 °C.

^1H -RMN (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.31 – 7.26 (m, 1H, H_{21}), 7.20 – 7.13 (m, 3H, $\text{H}_{15,20,22}$), 7.10 – 7.05 (m, 3H, $\text{H}_{8,14,16}$), 7.04 – 7.00 (m, 3H, $\text{H}_{9,13,17}$), 6.96 – 6.93 (m, 2H, $\text{H}_{19,23}$), 6.80 – 6.74 (m, 2H, $\text{H}_{6,7}$), 4.10 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H_4), 3.87 – 3.64 (m, 2H, H_1), 3.52 (s, 3H, H_{25}), 3.14 – 2.98 (m, 1H, H_3), 2.27 – 2.12 (m, 1H, H_{2a}), 2.00 – 1.86 (m, 1H, H_{2b}).

^{13}C -RMN (75 MHz, 298K, CDCl_3) δ (ppm): 153.3, 153.2, 140.7, 130.3, 129.6, 129.0, 128.5, 128.4, 127.7, 127.1, 125.2, 121.6, 120.7, 117.6, 116.5, 94.3, 52.3, 46.9, 40.7, 24.0.

EMAR: calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 408.1570, encontrada 408.1576.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(2-Fluorofenil)-4-fenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (27k)



Sólido blanco.

R_f = 0.5 (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 226-228 °C.

^1H -RMN (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): δ 7.50 (ap t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{22}), 7.36 – 7.23 (m, 5H, $\text{H}_{8,14,15,16,21}$), 7.15 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H, $\text{H}_{13,17}$), 7.12 – 7.04 (m, 3H,

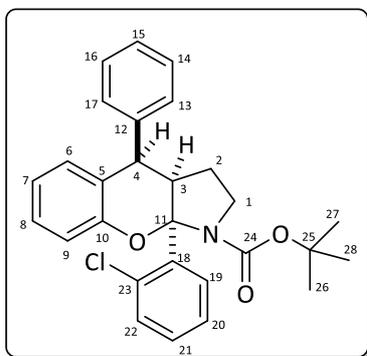
$H_{9,19,20}$, 6.89 – 6.84 (m, 2H, $H_{6,7}$), 3.98 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_4), 3.78 (ap t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.53 (td, $J = 10.8, 6.7$ Hz, 1H, H_{1b}), 3.06 – 2.96 (m, 1H, H_3), 2.02 – 1.85 (m, 1H, H_{2a}), 1.71 – 1.60 (m, 1H, H_{2b}), 1.20 (s, 9H, $H_{26,27,28}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): δ 158.7 (d, $J_{\text{CF}} = 247.7$ Hz), 153.3, 140.6, 129.5, 129.3, 128.8, 128.4, 128.3, 127.1, 123.8, 121.9, 120.7, 116.4, 115.9 (d, $J_{\text{CF}} = 22.6$ Hz), 92.1, 79.7, 50.1, 45.8, 41.3, 28.0, 23.9.

$^{19}\text{F-RMN}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -110.8.

EMAR: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 468.1945, encontrada 468.1944.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(2-Clorofenil)-4-fenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27I-mezcla de diastereoisómeros)



Sólido blanco.

$R_f = 0.66$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 226-228 °C.

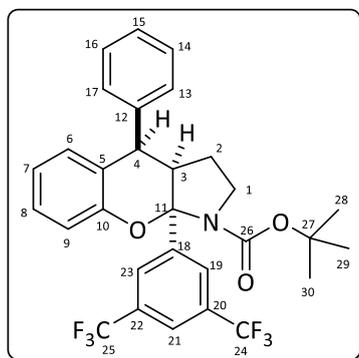
Señales significativas: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{22} , min diast), 7.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{22} , maj diast), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H,

H_9 , maj diast), 3.31 – 3.21 (m, 1H, H_3 , maj diast), 3.21 – 3.10 (m, 1H, H_3 , min diast), 1.45 (s, 9H, $H_{26,27,28}$, min diast), 1.11 (s, 9H, $H_{26,27,28}$, maj diast).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 153.3, 153.3, 152.5, 140.6, 138.9, 137.8, 131.5, 131.3, 130.1, 129.6, 129.4, 129.1, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 127.1, 126.8, 121.5, 120.7, 116.4, 116.1, 94.1, 93.5, 79.8, 47.8, 47.2, 45.9, 45.4, 41.1, 41.0, 28.4, 27.8, 24.6, 24.0.

EMAR: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 484.1649, encontrada 484.1649.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-4-fenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27m)



Sólido blanco.

R_f = 0.62 (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 162-164 °C

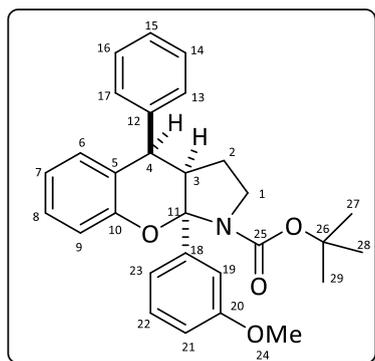
¹H-RMN (400 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 7.89 – 7.84 (m, 3H, H_{19,21,23}), 7.39 – 7.27 (m, 4H, H_{8,14,15,16}), 7.14 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H, H_{13,17}), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₉), 6.96 – 6.86 (m, 2H, H_{6,7}), 3.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H₄), 3.87 (ap t, J = 10.3 Hz, 1H, H_{1a}), 3.59 (td, J = 10.3, 7.0 Hz, 1H, H_{1b}), 2.77 (dt, J = 12.3, 5.5 Hz, 1H, H₃), 2.07 – 1.94 (m, 1H, H_{2a}), 1.76 (dt, J = 12.3, 6.4 Hz, 1H, H_{2b}), 1.18 (s, 9H, H_{28,29,30}).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 153.2, 152.9, 146.6, 139.7, 131.9 (q, J_{CF} = 33.6 Hz), 129.4, 128.9, 128.7, 128.6, 127.4, 125.9, 123.3 (q, J_{CF} = 266.0 Hz), 121.9, 121.4, 116.5, 93.7, 80.7, 53.7, 46.6, 40.8, 27.8, 23.9.

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -62.8.

EMAR: calculada para C₃₀H₂₇F₆NNaO₃ [M+Na]⁺ 586.1787, encontrada 586.1784.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(3-Metoxifenil)-4-fenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27n)



Sólido blanco.

R_f = 0.50 (hexano/acetato de etilo 5:1).

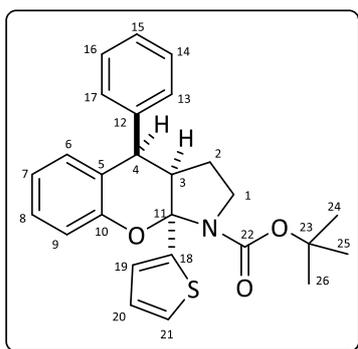
Punto de fusión: 158-160 °C.

¹H-RMN (400 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 7.35 – 7.20 (m, 5H, H_{8,14,15,16,22}), 7.16 – 7.12 (m, 2H, H_{13,17}), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H₉), 6.97 – 6.92 (m, 2H, H_{19,23}), 6.87 – 6.82 (m, 3H, H_{6,7,21}), 3.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H₄), 3.85 – 3.79 (m, 1H, H_{1a}), 3.76 (s, 3H, H₂₄), 3.53 (td, J = 10.7, 6.8 Hz, 1H, H_{1b}), 2.77 – 2.66 (m, 1H, H₃), 2.01 – 1.87 (m, 1H, H_{2a}), 1.64 (dt, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H, H_{2b}), 1.21 (s, 9H, H_{27,28,29}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 159.7, 153.8, 153.7, 144.8, 140.8, 129.5, 129.1, 128.9, 128.4, 128.2, 127.0, 121.9, 120.5, 117.9, 116.3, 112.7, 111.8, 94.4, 79.9, 55.2, 53.4, 46.7, 41.0, 28.0, 23.9.

EMAR: calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 480.2145, encontrada 480.2145.

(3aR*,4R*,9aR*)-4-Fenil-9a-(tiofen-2-il)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27o-diast. A)



Sólido blanco.

$R_f = 0.54$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

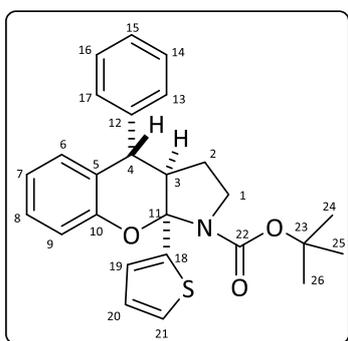
Punto de fusión: 181-183 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.37 – 7.20 (m, 5H, $\text{H}_{8,14,15,16,21}$), 7.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{13,17}$), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_9), 6.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{19}), 6.95 – 6.91 (m, 1H, H_{20}), 6.89 – 6.82 (m, 2H, $\text{H}_{6,7}$), 4.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_4), 3.76 (ap t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.50 (td, $J = 10.7, 7.0$ Hz, 1H, H_{1b}), 2.92 – 2.76 (m, 1H, H_3), 1.98 – 1.85 (m, 1H, H_{2a}), 1.68 – 1.55 (m, 1H, H_{2b}), 1.30 (s, 9H, $\text{H}_{24,25,26}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 153.7, 153.1, 146.6, 140.7, 129.6, 128.9, 128.5, 128.2, 127.1, 126.4, 124.8, 124.4, 121.9, 120.9, 116.7, 92.7, 80.2, 54.6, 46.4, 41.4, 28.1, 23.6.

EMAR: calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.1784, encontrada 434.1777.

(3aR*,4S*,9aR*)-4-Fenil-9a-(tiofen-2-il)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27o-diast. B)



Sólido blanco.

$R_f = 0.40$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 120-122 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.28 – 7.24 (m, 1H, H_{15}), 7.16 – 7.08 (m, 4H, $\text{H}_{8,9,14,16}$), 7.02 (d, $J = 4.9$

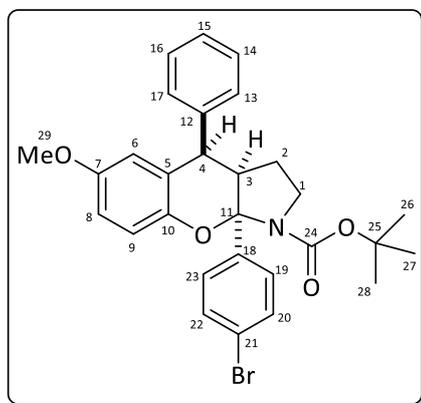
Parte Experimental

Hz, 1H, H₂₁), 6.97 – 6.86 (m, 4H, H_{6,7,13,17}), 6.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H₁₉), 6.74 – 6.69 (m, 1H, H₂₀), 4.08 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H₄), 3.75 – 3.63 (m, 1H, H_{1a}), 3.06 – 3.02 (m, 1H, H_{1b}), 2.23 (td, $J = 12.5, 6.8$ Hz, 1H, H_{2a}), 1.93 – 1.81 (m, 1H, H_{2b}), 1.30 (s, 9H, H_{24,25,26}).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 154.0, 153.5, 148.9, 143.1, 130.1, 128.7, 128.6, 128.5, 126.6, 126.1, 124.9, 124.5, 122.1, 118.1, 93.2, 80.5, 55.6, 46.0, 44.8, 28.5, 28.1.

EMAR: calculada para C₂₆H₂₈NO₃S [M+H]⁺ 434.1784, encontrada 434.1769.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(4-Bromofenil)-6-metoxi-4-fenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27p)



Sólido blanco.

R_f = 0.58 (hexano/acetato de etilo 5:1).

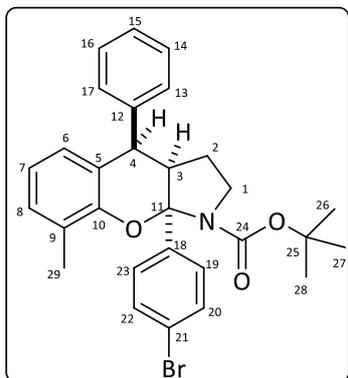
Punto de fusión: 182-184 °C.

¹H-RMN (400 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{20,22}), 7.38 – 7.22 (m, 5H, H_{14,15,16,19,23}), 7.17 – 7.10 (m, 2H, H_{13,17}), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H₉), 6.83 (ddd, $J = 8.8, 3.0, 1.0$ Hz, 1H, H₈), 6.41 (dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz, 1H, H₆), 3.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H₄), 3.82 (ap t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.65 (s, 3H, H₂₉), 3.56 – 3.42 (m, 1H, H_{1b}), 2.72 – 2.60 (m, 1H, H₃), 2.01 – 1.86 (m, 1H, H_{2a}), 1.64 (dt, $J = 12.7, 6.5$ Hz, 1H, H_{2b}), 1.23 (s, 9H, H_{26,27,28}).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 153.8, 153.6, 147.5, 142.4, 140.3, 131.2, 129.5, 128.5, 127.4, 127.2, 122.7, 121.2, 117.0, 114.4, 114.1, 94.0, 80.1, 55.6, 53.5, 46.6, 41.3, 28.0, 23.9.

EMAR: calculada para C₂₉H₃₀BrNNO₄ [M+Na]⁺ 558.1250, encontrada 558.1261.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(4-Bromofenil)-8-metil-4-fenil-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (27q)



Sólido blanco.

$R_f = 0.50$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

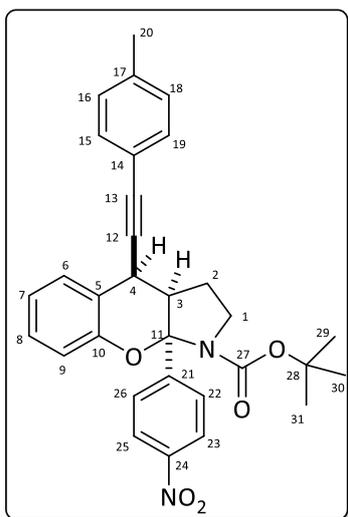
Punto de fusión: 209-212 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{20,22}$), 7.34 – 7.26 (m, 3H, $\text{H}_{14,15,16}$), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{19,23}$), 7.16 – 7.10 (m, 3H, $\text{H}_{8,13,17}$), 6.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_7), 6.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_6), 3.96 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H_4), 3.84 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.56 – 3.43 (m, 1H, H_{1b}), 2.75 – 2.63 (m, 1H, H_3), 2.36 (s, 3H, H_{29}), 2.01 – 1.84 (m, 1H, H_{2a}), 1.72 – 1.61 (m, 1H, H_{2b}), 1.21 (s, 9H, $\text{H}_{26,27,28}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 153.8, 151.3, 143.0, 140.6, 131.2, 129.5, 129.5, 128.4, 127.2, 127.0, 126.4, 125.3, 121.8, 121.2, 120.2, 94.3, 80.0, 53.6, 46.7, 41.1, 28.0, 24.0, 15.9.

EMAR: calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{BrNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 542.1301, encontrada 542.1297.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(4-Nitrofenil)-4-(p-toliletinil)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29a-mayoritario)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.45$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 152-154 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 8.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{23,25}$), 7.65 – 7.56 (m, 3H, $\text{H}_{6,22,26}$), 7.37 – 7.29 (m, 3H, $\text{H}_{8,15,19}$), 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{16,18}$), 7.07 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, H_7), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_9), 3.96 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H_4), 3.77 (ap t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.67 (td, $J = 10.4, 7.2$ Hz, 1H, H_{1b}), 3.02 (ddd, $J = 11.9, 7.1, 4.8$

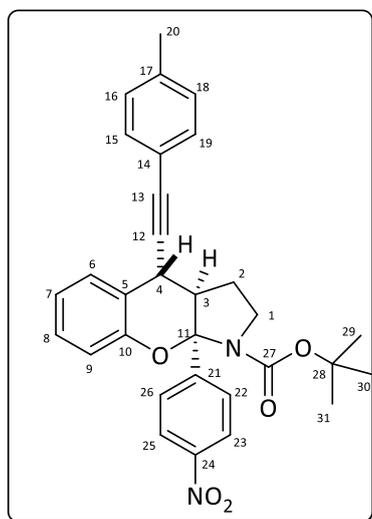
Parte Experimental

Hz, 1H, H₃), 2.36 (s, 3H, H₂₀), 2.30 – 2.19 (m, 1H, H_{2a}), 1.90 – 1.77 (m, 1H, H_{2b}), 1.24 (s, 9H, H_{29,30,31}).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 153.1, 152.0, 150.9, 147.5, 138.5, 131.6, 129.0, 129.0, 128.3, 126.3, 123.5, 122.0, 120.6, 119.8, 116.8, 94.3, 85.6, 85.0, 80.7, 52.6, 46.8, 28.8, 28.0, 23.7, 21.3.

EMAR: calculada para C₃₁H₃₀N₂NaO₅ [M+Na]⁺ 533.2046, encontrada 533.2049.

(3aR*,4S*,9aR*)-9a-(4-Nitrofenil)-4-(p-toliletinil)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29a-minoritario)



Sólido amarillo.

R_f = 0.23 (hexano/acetato de etilo 5:1).

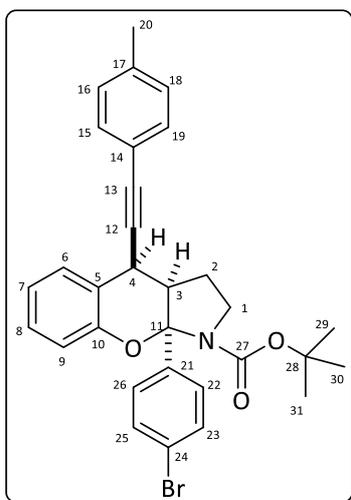
Punto de fusión: 176-178 °C.

¹H-RMN (400 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{23,25}), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{22,26}), 7.39 – 7.25 (m, 2H, H_{6,8}), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H₉), 7.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H₇), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H_{15,19}), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H_{16,18}), 3.94 (s, 1H, H₄), 3.86 – 3.64 (m, 2H, H_{1a,1b}), 3.17 – 3.01 (m, 1H, H₃), 2.27 (s, 3H, H₂₀), 2.19 – 2.06 (m, 1H, H_{2a}), 1.93 – 1.79 (m, 1H, H_{2b}), 1.26 (s, 9H, H_{29,30,31}).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 153.1, 151.6, 150.8, 147.2, 138.1, 130.9, 129.8, 129.2, 128.7, 127.1, 122.9, 122.0, 119.8, 119.4, 117.3, 93.0, 88.2, 83.6, 80.7, 52.1, 46.3, 29.8, 28.0, 26.8, 21.1.

EMAR: calculada para C₃₁H₃₀N₂NaO₅ [M+Na]⁺ 533.2046, encontrada 533.2048.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(4-Bromofenil)-4-(p-toliletinil)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29b-mayoritario)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.64$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 98-100 °C.

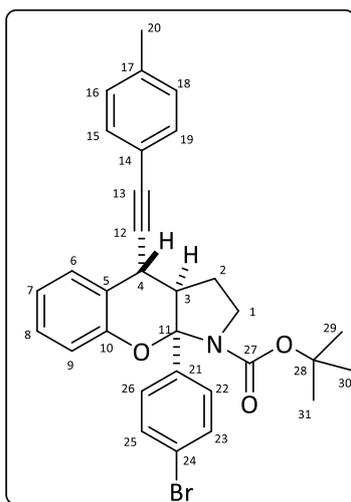
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.49 (ddd, $J = 7.6, 1.9, 0.9$ Hz, 1H, H_6), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{23,25}$), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{15,19}$), 7.20 – 7.12 (m, 3H, $\text{H}_{8,22,26}$), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{16,18}$), 6.92 (t, $J = 7.6$, 1H, H_7), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_9), 3.86 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H_4), 3.64 (ap t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.52 (td, $J = 10.5$,

7.1 Hz, 1H, H_{1b}), 2.85 (ddd, $J = 12.0, 7.0, 4.8$ Hz, 1H, H_3), 2.25 (s, 3H, H_{20}), 2.14 – 2.00 (m, 1H, H_{2a}), 1.75 – 1.60 (m, 1H, H_{2b}), 1.13 (s, 9H, $\text{H}_{29,30,31}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 153.6, 152.5, 143.0, 138.5, 131.8, 131.5, 129.2, 129.0, 128.4, 127.3, 121.8, 120.7, 120.2, 116.9, 94.6, 86.4, 84.9, 80.4, 52.6, 46.9, 28.9, 28.2, 23.7, 21.5.

EMAR: calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{BrNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 566.1301, encontrada 566.1300.

(3aR*,4S*,9aR*)-9a-(4-Bromofenil)-4-(p-toliletinil)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29b-minoritario)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.45$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 187-189 °C.

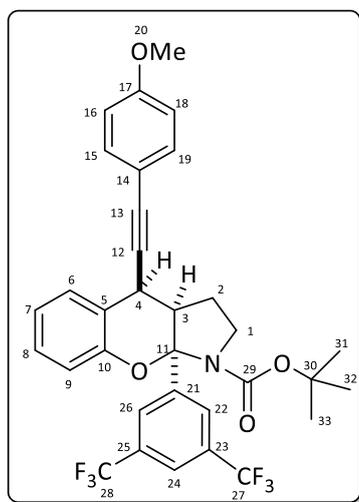
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{23,25}$), 7.23 – 7.14 (m, 4H, $\text{H}_{6,8,22,26}$), 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_9), 6.93 – 6.86 (m, 3H, $\text{H}_{7,15,19}$), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{16,18}$), 3.84 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H_4), 3.71 – 3.62 (m, 1H, H_{1a}), 3.61 – 3.50 (m, 1H, H_{1b}), 2.94 (ddd, $J = 11.2, 6.8, 2.6$ Hz, 1H, H_3), 2.20 (s, 3H, H_{20}), 2.04 – 1.93 (m, 1H, H_{2a}), 1.83 – 1.69 (m, 1H, H_{2b}), 1.13 (s, 9H,

H_{29,30,31}).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 153.7, 152.3, 143.0, 138.0, 131.6, 131.1, 129.9, 129.2, 129.0, 128.2, 121.9, 121.5, 120.4, 120.1, 117.5, 93.7, 88.5, 83.5, 80.5, 52.3, 46.5, 30.2, 28.3, 27.0, 21.5.

EMAR: calculada para C₃₁H₃₀BrNNaO₃ [M+Na]⁺ 566.1301, encontrada 566.1310.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-4-[(4-metoxifenil)etilil]2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29c-mayoritario)



Sólido amarillo.

R_f = 0.67 (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 97-99 °C.

¹H-RMN (400 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 7.81 – 7.73 (m, 3H, H_{22,24,26}), 7.54 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H, H₆), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_{15,19}), 7.21 (ddd, J = 8.0, 7.6, 1.5 Hz, 1H, H₈), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H₇), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H₉), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_{16,18}), 3.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H₄), 3.71 (s, 3H, H₂₀), 3.65 – 3.49 (m, 2H, H₁), 3.03 – 2.87 (m, 1H, H₃), 2.22 – 2.09 (m, 1H, H_{2a}), 1.70

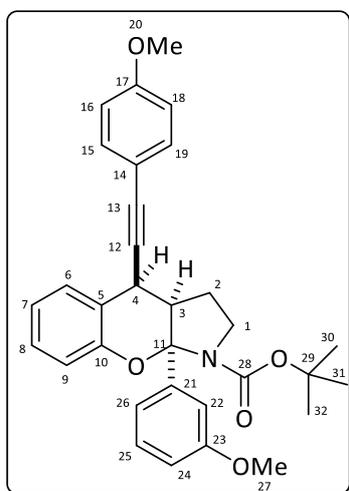
(ddt, J = 12.8, 11.7, 9.5 Hz, 1H, H_{2b}), 1.09 (s, 9H, H_{31,32,33}).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 159.9, 153.0, 151.9, 147.1, 133.0, 132.0 (q, J_{CF} = 33.5 Hz), 129.0, 128.1, 125.7, 123.2 (q, J_{CF} = 271.0 Hz), 122.3, 121.3, 117.0, 115.0, 114.1, 94.2, 85.1, 84.6, 80.7, 55.2, 53.1, 46.8, 28.9, 27.8, 23.6.

¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -62.7.

EMAR: calculada para C₃₃H₂₉F₆NNaO₄ [M+Na]⁺ 640.1893, encontrada 640.1889.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(3-Metoxifenil)-4-[(4-metoxifenil)etnil]-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29d-mayoritario)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.43$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

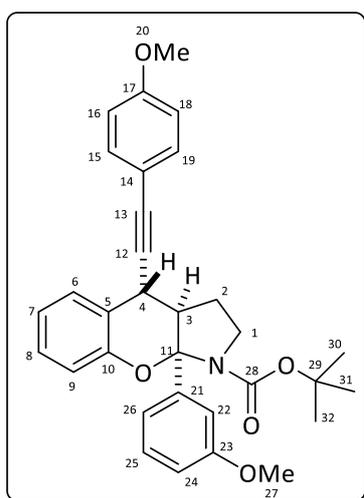
Punto de fusión: 91-93 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.49 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, H_{26}), 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{15,19}$), 7.19 – 7.11 (m, 2H, $\text{H}_{6,8}$), 6.94 – 6.84 (m, 4H, $\text{H}_{7,9,22,25}$), 6.77 – 6.70 (m, 3H, $\text{H}_{16,18,24}$), 3.91 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H_4), 3.71 y 3.68 (2 s, 6H, $\text{H}_{20,27}$), 3.67 – 3.60 (m, 1H, H_{1a}), 3.57 – 3.50 (m, 1H, H_{1b}), 2.91 (ddd, $J = 12.0, 6.9, 4.8$ Hz, 1H, H_3), 2.13 – 2.01 (m, 1H, H_{2a}), 1.72 – 1.60 (m, 1H, H_{2b}), 1.12 (s, 9H, $\text{H}_{30,31,32}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 160.0, 159.9, 153.8, 152.7, 145.5, 133.3, 129.4, 128.9, 128.4, 121.5, 121.0, 117.9, 116.9, 115.5, 114.2, 113.0, 111.8, 94.9, 86.0, 84.5, 80.1, 55.5, 52.7, 46.9, 29.0, 28.2, 23.7.

EMAR: calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 534.2250, encontrada 534.2265.

(3aR*,4S*,9aR*)-9a-(3-Metoxifenil)-4-[(4-metoxifenil)etnil]-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29d-minoritario)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.32$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 178-180 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.34 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, H_{26}), 7.29 – 7.24 (m, 1H, H_8), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{25}), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_9), 7.03 – 6.96 (m, 5H, $\text{H}_{6,7,15,19,22}$), 6.76 – 6.69 (m, 3H, $\text{H}_{16,18,24}$), 3.92 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_4), 3.78 y 3.67 (2 s, 6H, $\text{H}_{20,27}$), 3.77 – 3.70 (m, 2H, H_{1a}), 3.09 – 3.00 (m, 1H, H_3), 2.16 – 2.07

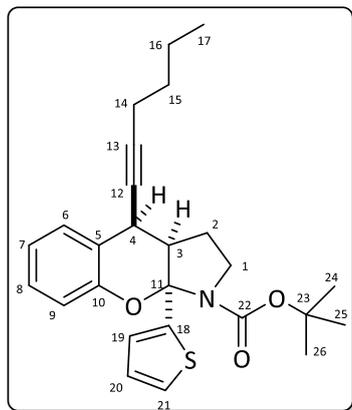
Parte Experimental

(m, 1H, H_{2a}), 1.94 – 1.86 (m, 1H, H_{2b}), 1.22 (s, 9H, H_{30,31,32}).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 159.4, 159.2, 152.5, 142.0, 132.9, 129.3, 129.2, 128.7, 128.7, 128.6, 128.3, 121.5, 118.4, 117.3, 115.4, 113.5, 112.6, 112.4, 94.0, 87.5, 82.8, 79.9, 55.1, 52.3, 46.1, 30.4, 28.0, 26.8.

EMAR: calculada para C₃₂H₃₃NNaO₅ [M+Na]⁺ 534.2250, encontrada 534.2260.

(3aR*,4R*,9aR*)-4-(Hex-1-in-1-il)-9a-(tiofen-2-il)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29e-dia. A)



Sólido naranja.

R_f = 0.37 (hexano/acetato de etilo 7:1).

Punto de fusión: 99-101 °C.

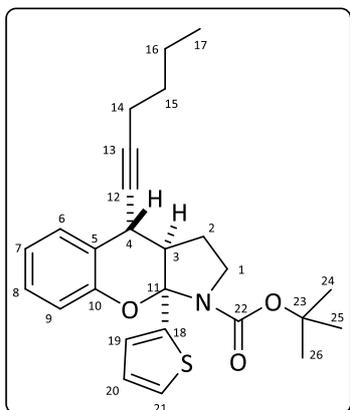
¹H-RMN (400 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H₆), 7.26 – 7.19 (m, 2H, H_{8,21}), 7.01 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H₉), 6.97 – 6.91 (m, 3H, H_{7,19,20}), 3.90 (s, 1H, H₄), 3.71 – 3.63 (m, 1H, H_{1a}), 3.57 (td, J = 10.6, 7.0 Hz, 1H, H_{1b}), 3.03 (ddd, J = 12.1, 7.0, 4.8 Hz, 1H, H₃),

2.27 (td, J = 7.0, 2.3 Hz, 2H, H₁₄), 2.13 – 2.03 (m, 1H, H_{2a}), 1.69 – 1.41 (m, 5H, H_{2b,15,16}), 1.30 (s, 9H, H_{24,25,26}), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H₁₇).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 153.6, 151.9, 147.8, 128.4, 128.0, 126.5, 124.3, 123.8, 121.8, 121.6, 116.8, 93.2, 84.7, 80.1, 53.9, 46.3, 31.0, 28.5, 28.0, 23.2, 21.9, 18.4, 13.4.

EMAR: calculada para C₂₆H₃₂NO₃S [M+H]⁺ 438.2097, encontrada 438.2086.

(3aR*,4S*,9aR*)-4-(Hex-1-in-1-il)-9a-(tiofen-2-il)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29e-dia. B)



Sólido naranja.

$R_f = 0.33$ (hexano/acetato de etilo 7:1).

Punto de fusión: 186-188 °C.

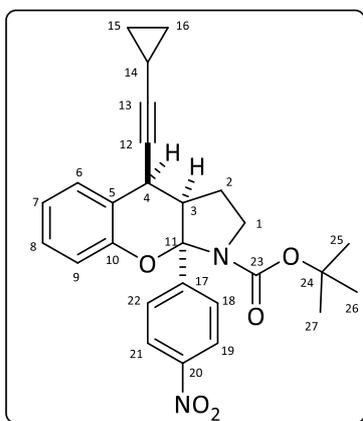
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_6), 7.27 – 7.22 (m, 1H, H_8), 7.15 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H, H_{21}), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_9), 7.00 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, H_7), 6.94 (dd, $J = 3.6, 1.3$ Hz, 1H, H_{19}), 6.86 (dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, 1H, H_{20}), 3.80 – 3.64 (m, 3H, $\text{H}_{1,4}$),

2.82 (dd, $J = 13.3, 7.0$ Hz, 1H, H_3), 2.25 – 2.14 (m, 1H, H_{2a}), 2.04 – 1.92 (m, 3H, $\text{H}_{2b,14}$), 1.42 – 1.23 (m, 13H, $\text{H}_{15,16,24,25,26}$), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_{17}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 153.6, 152.3, 148.7, 128.4, 126.0, 124.1, 124.0, 123.0, 121.9, 117.5, 93.5, 84.0, 80.1, 78.6, 54.0, 45.4, 30.9, 30.6, 28.1, 26.4, 21.8, 18.3, 13.4.

EMAR: calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.2097, encontrada 438.2094.

(3aR*,4R*,9aR*)-4-(Ciclopropiletinil)-9a-(4-nitrofenil)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29f-mayoritario)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.55$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 92-94 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 8.11 – 8.04 (m, 2H, $\text{H}_{19,21}$), 7.49 – 7.41 (m, 2H, $\text{H}_{18,22}$), 7.40 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, H_6), 7.20 – 7.12 (m, 1H, H_7), 6.93 (td, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H, H_8), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_9), 3.70 – 3.45 (m, 3H, $\text{H}_{1,4}$), 2.83 – 2.70 (m, 1H, H_3), 2.10 – 1.96

(m, 1H, H_{2a}), 1.70 – 1.53 (m, 1H, H_{2b}), 1.30 – 0.94 (m, 10H, $\text{H}_{14,25,26,27}$), 0.86 – 0.75 (m, 2H, $\text{H}_{15a,16a}$), 0.70 – 0.62 (m, 2H, $\text{H}_{15b,16b}$).

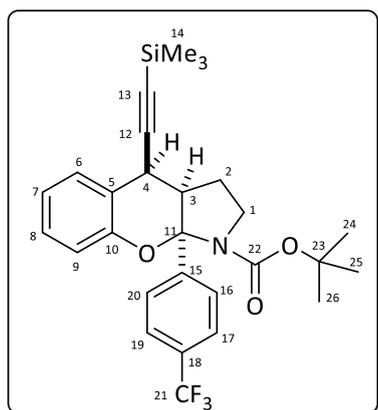
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 153.4, 152.1, 151.2, 147.7, 129.0, 128.4, 201

Parte Experimental

126.5, 123.6, 122.1, 121.3, 116.9, 94.5, 88.5, 80.9, 72.3, 53.0, 47.0, 28.4, 28.3, 23.8, 8.4, 8.3, 0.07.

EMAR: calculada para $C_{27}H_{28}N_2NaO_5$ $[M+Na]^+$ 483.1849, encontrada 483.1890.

(3aR*,4S*,9aR*)-9a-[4-(Trifluorometil)fenil]-4-[(trimetilsilil)etnil]-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29g-mayoritario)



Sólido blanco.

R_f = 0.64 (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 106-108 °C.

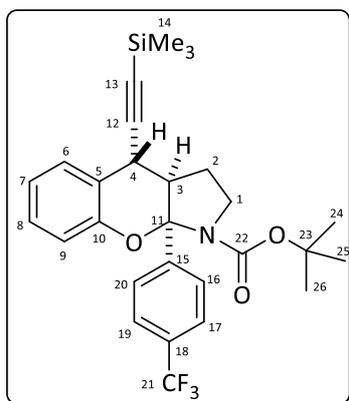
1H -RMN (400 MHz, 330K, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.61 – 7.57 (m, 2H, $H_{17,19}$), 7.53 – 7.46 (m, 3H, $H_{6,16,20}$), 7.30 – 7.24 (m, 1H, H_8), 7.03 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H, H_7), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_9), 3.78 – 3.69 (m, 2H, $H_{1a,4}$), 3.63 (td, J = 10.5, 7.2 Hz, 1H, H_{1b}), 2.97 – 2.85 (m, 1H, H_3), 2.20 – 2.07 (m, 1H, H_{2a}), 1.75 – 1.70 (m, 1H, H_{2b}), 1.20 (s, 9H, $H_{24,25,26}$), 0.20 (s, 9H, H_{14}).

^{13}C -RMN (100 MHz, 330K, $CDCl_3$) δ (ppm): 153.6, 152.4, 147.9, 130.2 (q, J_{CF} = 33.8 Hz), 129.1, 128.4, 127.1 (q, J_{CF} = 271.0 Hz), 126.0, 125.4, 121.9, 120.3, 116.9, 103.7, 94.5, 89.6, 80.6, 52.4, 46.9, 29.2, 28.2, 23.6, 0.2.

^{19}F -RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -62.5.

EMAR: calculada para $C_{28}H_{32}F_3NNaO_3Si$ $[M+Na]^+$ 538.1995, encontrada 538.1997.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-[4-(Trifluorometil)fenil]-4-[(trimetilsilil)etnil]-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29g-minoritario)



Sólido blanco.

$R_f = 0.55$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 240-242 °C.

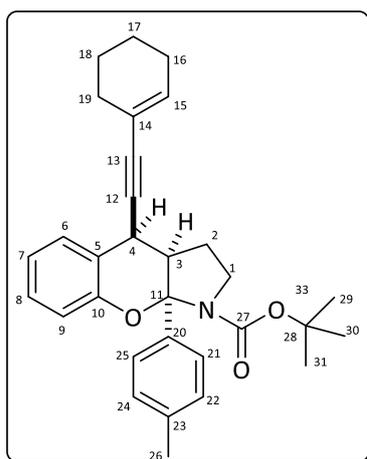
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 8.26 – 8.19 (m, 4H, $\text{H}_{16,17,19,20}$), 8.02 – 7.93 (m, 2H, $\text{H}_{6,8}$), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_9), 7.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_7), 4.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_4), 4.46 – 4.33 (m, 2H, $\text{H}_{1a,1b}$), 3.68 (ap t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_3), 2.83 – 2.72 (m, 1H, H_{2a}), 2.61 – 2.46 (m, 1H, H_{2b}), 1.89 (s, 9H, $\text{H}_{24,25,26}$), 0.62 (s, 9H, H_{14}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 153.6, 152.2, 147.9, 129.9 (q, $J_{\text{CF}} = 271.0$ Hz), 129.8, 129.2, 126.8, 125.0, 124.6 (q, $J_{\text{CF}} = 271.0$ Hz), 122.0, 120.2, 117.5, 105.3, 93.6, 87.5, 80.6, 52.2, 46.4, 30.6, 28.2, 27.2, 0.1.

$^{19}\text{F-RMN}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -62.3.

EMAR: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NNaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 538.1995, encontrada 538.2006.

(3aR*,4R*,9aR*)-4-(Ciclohex-1-en-1-iletinil)-9a-(p-tolil)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29h-mayoritario)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.38$ (hexano/acetato de etilo 6:1).

Punto de fusión: 96-9 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_6), 7.26 – 7.21 (m, 3H, $\text{H}_{8,21,25}$), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{22,24}$), 6.99 – 6.96 (m, 2H, $\text{H}_{7,9}$), 6.12 – 6.07 (m, 1H, H_{15}), 3.88 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H_4), 3.73 (ap t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.61 (td, $J = 10.5, 7.0$ Hz, 1H, H_{1b}), 2.96 – 2.82 (m, 1H, H_3), 2.35 (s, 3H, H_{26}), 2.20 – 2.03 (m, 5H, $\text{H}_{2a,16,19}$), 1.72 – 1.56 (m, 5H, $\text{H}_{2b,17,18}$), 1.20 (s, 9H, $\text{H}_{24,25,26}$).

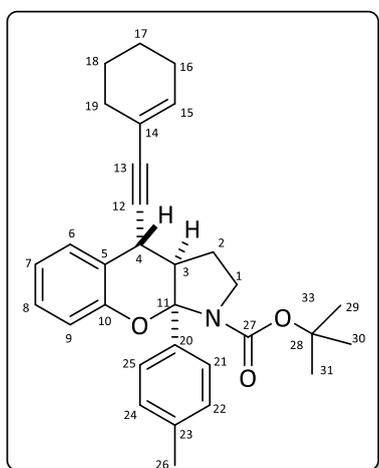
Parte Experimental

H_{29,30,31}).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 153.7, 152.5, 140.6, 136.8, 134.3, 128.7, 128.5, 128.1, 125.1, 121.1, 120.8, 120.6, 116.5, 94.7, 86.1, 84.4, 79.8, 52.5, 46.6, 29.5, 28.5, 28.0, 25.5, 23.3, 22.3, 21.5, 20.8.

EMAR: calculada para C₃₁H₃₆NO₃ [M+H]⁺ 470.2689, encontrada 470.2683.

(3aR*,4S*,9aR*)-4-(Ciclohex-1-en-1-iletinil)-9a-(p-tolil)-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (29h-minoritario)



Sólido amarillo.

R_f = 0.34 (hexano/acetato de etilo 6:1).

Punto de fusión: 192-194 °C.

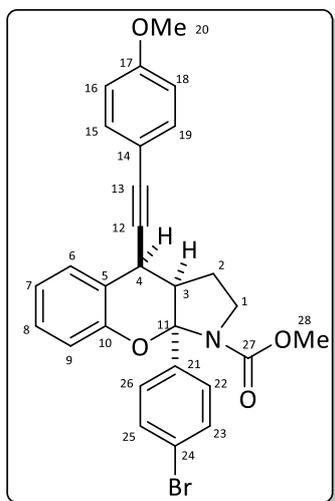
¹H-RMN (400 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 7.31 – 7.20 (m, 4H, H_{6,8,21,25}), 7.09 – 7.02 (m, 3H, H_{9,22,24}), 6.96 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H₇), 5.70 – 5.64 (m, 1H, H₁₅), 3.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H₄), 3.78 – 3.64 (m, 2H, H₁), 2.89 (ddd, J = 10.2, 6.7, 3.7 Hz, 1H, H₃), 2.31 (s, 3H, H₂₆), 2.14 – 2.01 (m, 1H, H_{2a}), 1.98 (sa, 2H, H₁₉), 1.84 – 1.80 (m, 1H, H_{2b}), 1.76 (sa, 2H, H₁₆), 1.55 – 1.46 (m, 4H,

H_{17,18}), 1.21 (s, 9H, H_{29,30,31}).

¹³C-RMN (100 MHz, 330K, CDCl₃) δ (ppm): 153.7, 152.5, 140.6, 136.4, 133.7, 129.3, 128.6, 128.3, 125.8, 121.3, 121.0, 120.5, 117.2, 94.2, 86.3, 84.7, 79.8, 52.3, 46.0, 30.1, 29.0, 28.0, 26.6, 25.5, 22.3, 21.5, 20.1.

EMAR: calculada para C₃₁H₃₆NO₃ [M+H]⁺ 470.2689, encontrada 470.2682.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(4-Bromofenil)-4-[(4-metoxifenil)etinil]-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de metilo (29i-mayoritario)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.41$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

Punto de fusión: 93-95 °C.

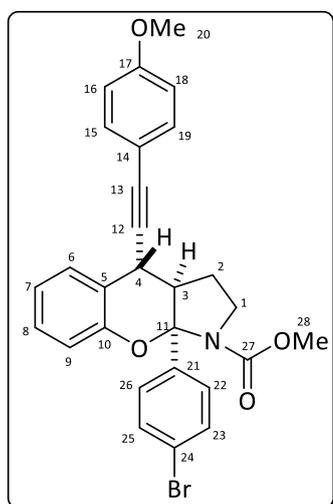
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_6), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{23,25}$), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{15,19}$), 7.21 – 7.14 (m, 3H, $\text{H}_{8,22,26}$), 6.97 – 6.90 (m, 2H, $\text{H}_{7,9}$), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{16,18}$), 3.88 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H_4), 3.72 (s, 3H, H_{20}), 3.70 – 3.65 (m, 1H, H_{1a}), 3.58 (td, $J = 10.5, 7.1$ Hz, 1H, H_{1b}), 3.48 (s, 3H, H_{28}), 2.86 (ddd, $J = 12.0, 7.0, 4.8$ Hz, 1H, H_3), 2.19 – 2.06 (m, 1H, H_{2a}), 1.79 –

1.65 (m, 1H, H_{2b}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 160.0, 154.9, 152.2, 141.9, 133.3, 131.8, 129.1, 128.5, 127.2, 122.1, 121.9, 120.6, 117.0, 115.3, 114.3, 94.8, 85.5, 84.7, 55.5, 52.5, 52.3, 47.2, 28.8, 23.9.

EMAR: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 540.0780, encontrada 540.0792.

(3aR*,4S*,9aR*)-9a-(4-Bromofenil)-4-[(4-metoxifenil)etnil]-2,3,3a,9a-tetrahidrocromeno[2,3-b]pirrol-1(4H)-carboxilato de metilo (29i-minoritario)



Sólido amarillo.

$R_f = 0.30$ (hexano/acetato de etilo 5:1).

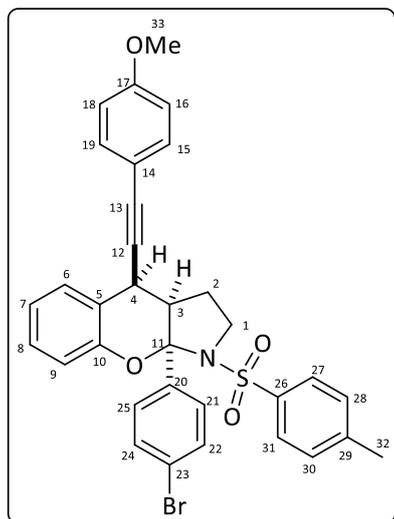
Punto de fusión: 75-77 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{23,25}$), 7.25 – 7.20 (m, 3H, $\text{H}_{6,22,26}$), 7.20 – 7.15 (m, 1H, H_8), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_9), 6.90 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H_7), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{15,19}$), 6.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{16,18}$), 3.85 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H_4), 3.81 – 3.59 (m, 5H, $\text{H}_{1,20}$), 3.48 (s, 3H, H_{28}), 3.00 – 2.88 (m, 1H, H_3), 2.08 – 1.98 (m, 1H, H_{2a}), 1.88 – 1.74 (m, 1H, H_{2b}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 330K, CDCl_3) δ (ppm): 159.6, 152.1, 142.0, 133.1, 131.3, 129.9, 129.2, 128.1, 122.0, 120.3, 117.6, 115.3, 114.1, 93.9, 87.6, 83.5, 55.4, 52.4, 51.9, 46.6, 30.0, 27.1.

EMAR: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 540.0780, encontrada 540.0786.

(3aR*,4R*,9aR*)-9a-(4-Bromofenil)-4-[(4-metoxifenil)etnil]-1-tosil-1,2,3,3a,4,9a-hexahidrocromeno[2,3-b]pirrol (29j-mayoritario)



Sólido naranja.

$R_f = 0.26$ (hexano/acetato de etilo 7:1).

Punto de fusión: 170-172 °C.

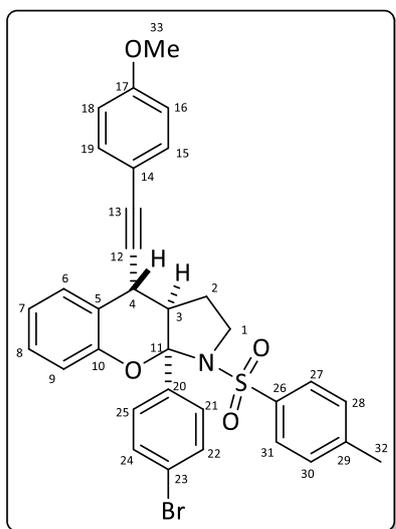
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{22,24}$), 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_6), 7.55 – 7.44 (m, 2H, $\text{H}_{27,31}$), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{28,30}$), 7.35 – 7.28 (m, 4H, $\text{H}_{15,19,21,25}$), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_8), 6.97 (ap t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_7), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{16,18}$), 6.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_9), 3.84 – 3.71 (m, 5H, $\text{H}_{1a,4,33}$), 3.51 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_{1b}), 3.09 – 2.95 (m,

1H, H₃), 2.46 (s, 3H, H₃₂), 2.29 – 2.16 (m, 1H, H_{2a}), 1.74 – 1.60 (m, 1H, H_{2b}).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.6, 151.5, 143.6, 140.0, 136.5, 133.1, 131.5, 129.8, 129.1, 128.6, 127.9, 127.1, 122.5, 121.7, 119.1, 115.7, 114.8, 113.9, 96.6, 85.0, 84.1, 55.3, 51.3, 47.8, 28.1, 23.5, 21.6.

EMAR: calculada para C₃₃H₂₉BrNO₄S [M+H]⁺ 614.0995, encontrada 614.0972.

(3aR*,4S*,9aR*)-9a-(4-Bromofenil)-4-[(4-metoxifenil)etnil]-1-tosil-1,2,3,3a,4,9a-hexahidrocromeno[2,3-b]pirrol (29j-minoritario)



Sólido naranja.

R_f = 0.11 (hexano/acetato de etilo 7:1).

Punto de fusión: 184-186 °C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{22,24}), 7.56 – 7.48 (m, 3H, H_{6,27,31}), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{28,30}), 7.37 – 7.31 (m, 4H, H_{15,19,21,25}), 7.22 (ap t, J = 7.8 Hz, 1H, H₈), 6.99 (ap t, J = 7.0 Hz, 1H, H₇), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{16,18}), 6.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H₉), 3.82 – 3.79 (m, 5H, H_{1a,4,33}), 3.53 (ap t, J = 8.9 Hz, 1H, H_{1b}), 3.12 – 2.96 (m, 1H, H₃), 2.48 (s, 3H, H₃₂), 2.26 – 2.16 (m, 1H, H_{2a}), 1.81 – 1.64 (m, 1H, H_{2b}).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.6, 151.5, 143.5, 140.0, 136.6, 133.1, 131.5, 129.1, 128.9, 128.6, 127.9, 122.5, 121.7, 119.2, 115.7, 114.8, 113.9, 96.6, 85.0, 84.2, 55.3, 51.4, 47.9, 28.1, 23.5, 21.6.

EMAR: calculada para C₃₃H₂₈BrNNaO₄S [M+Na]⁺ 636.0814, encontrada 636.0812.