



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTADE DE CIENCIAS

Facultade de Ciencias  
Campus da Zapateira, s/n.  
E-15071 A Coruña (España)  
Tel.: +34 981 167 000  
Fax: +34 981 167 065

# **Reactividad de Organometálicos de In(III) con Sistemas Benzoheterocíclicos**

Memoria del Trabajo de Fin de Máster en  
Ciencias, Tecnologías y Gestión Ambiental  
presentado por Josep María Gil-Negrete  
Martin en la Universidade da Coruña.

A Coruña, 29 de julio de 2014.





Luis Sarandeses da Costa, profesor del Departamento de Química Fundamental de la Universidade da Coruña,

**CERTIFICA:**

Que el trabajo descrito en la presente memoria, titulado “Reactividad de Organometálicos de Indio(III) con Sistemas Benzoheterocíclicos”, fue realizado bajo su dirección por D. Josep M<sup>a</sup> Gil-Negrete Martín en los laboratorios de Química Orgánica del Departamento de Química Fundamental de la Universidade da Coruña.

Considerando que constituye un *Trabajo Fin de Máster*, autoriza su presentación dentro del Máster en Ciencias, Tecnologías y Gestión Ambiental de la Universidad de A Coruña.

Y para que así conste, y surta los efectos oportunos, firma el presente en A Coruña, a 14 de julio de 2014.



## Agradecimientos

Al profesor Luis Sarandeses por darme la oportunidad de realizar el trabajo de fin de máster en su grupo de investigación, por guiarme durante todo el proceso de aprendizaje en el laboratorio, por la confianza depositada en mí y por su paciencia.

Al profesor Ricardo Riveiros por toda la ayudada prestada, por estar siempre dispuesto a aclarar mis dudas y resolver cualquier problema, por su afán de transmitirme conocimientos y por hacer del laboratorio un lugar de trabajo agradable.

A los profesores José Pérez Sestelo y Montserrat Martínez por haberme ayudado y aconsejado siempre que fue necesario.

A mis compañeras del grupo de investigación Lorena Alonso y Cristina Pérez Caaveiro por enseñarme a desenvolverme en el día a día de un laboratorio de Química Orgánica.

Al Ministerio de Economía y Competitividad por la concesión del proyecto de investigación CTQ2012-31200 bajo el cual se ha podido desarrollar este trabajo.

A mis padres, sin cuyo apoyo no podría haber hecho nada de esto.

Gracias.



# Índice

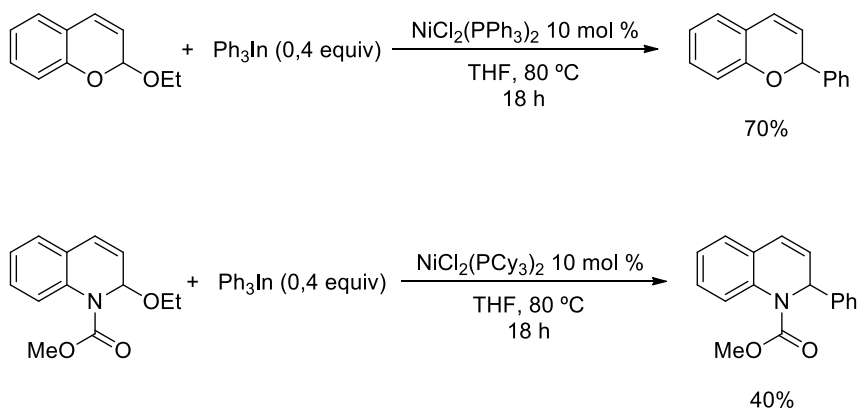
Resumen .....	1
1. Objetivos .....	5
2. Introducción .....	9
2.1. Compuestos triorganoíndicos .....	11
2.2. Compuestos benzoheterocíclicos: Propiedades de interés y antecedentes bibliográficos en síntesis.....	18
2.2.1 2 <i>H</i> -cromenos-2-sustituidos .....	18
2.2.2 1,2-dihidroquinolinas-2-sustituidas .....	24
2.2.3 Isocromanos-1-sustituidos .....	29
3. Resultados y discusión .....	33
4. Parte Experimental .....	51
4.1 Métodos generales.....	53
4.2 Preparación de los compuestos de partida .....	54
4.3 Preparación de los organometálicos de indio(III).....	57
4.4 Reacciones de acoplamiento cruzado de acetales benzoheterocíclicos con reactivos triorganoíndicos bajo catálisis de Ni .....	57
4.5 Reacciones de acetales benzoheterocíclicos con reactivos triorganoíndicos bajo activación por BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> .....	58
5. Conclusiones .....	65
6. Espectros.....	69



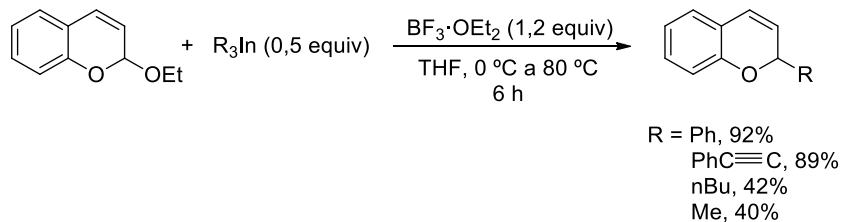


## Resumen

En este trabajo de fin de máster se estudió la reactividad de varios compuestos benzoheterocíclicos con reactivos triorganoíndicos bajo catálisis con complejos de níquel y bajo activación con ácidos de Lewis. Se consiguió llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado de trifenilindio sobre los acetales de cromo y quinolina mediante catálisis con níquel. Probablemente estas reacciones transcurran a través de intermedios tipo  $\pi$ -alil-níquel. El empleo de cantidades subestequiométricas del reactivo triorganoíndico demuestra que se transfiere de manera efectiva más de un grupo orgánico del organometal al electrófilo.

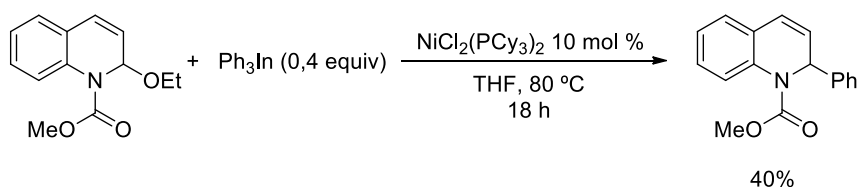
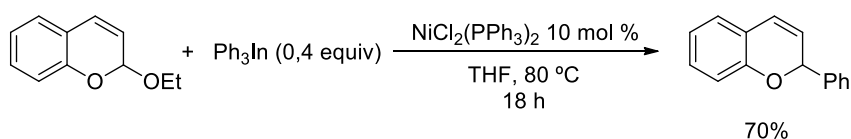


En el estudio de las reacciones con ácidos de Lewis se encontró que utilizando BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> es posible generar nuevos enlaces carbono-carbono en los acetales benzoheterocíclicos mediante el ataque nucleófilo de reactivos triorganoíndicos sobre intermedios oxocarbenio o azacarbenio. Los resultados constituyen el primer ejemplo de síntesis de cromenos-2-sustituidos mediante adición nucleófila de organometales (de indio) en presencia de ácidos de Lewis, en donde se transfieren grupos arilo, alquinilo y alquilo.

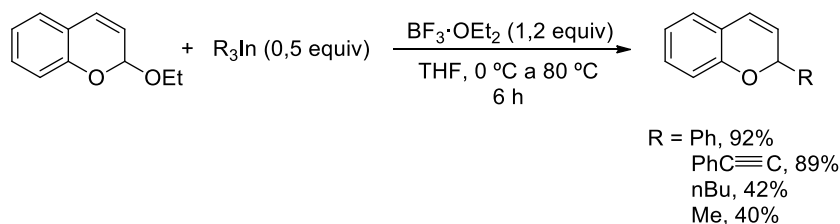


## Summary

In this master's final project the reactivity of triorganoindium species towards several benzoheterocyclic compounds under nickel catalysis and under Lewis Acids activation was studied. The cross-coupling reaction of triphenylindium with chromene and quinoline acetals by means of nickel catalysis was achieved. These reactions probably take place through  $\pi$ -allyl-Ni intermediates. The use of substoichiometric quantities of the triorganoindium reagent shows that more than one organic group is effectively transferred to the electrophile.

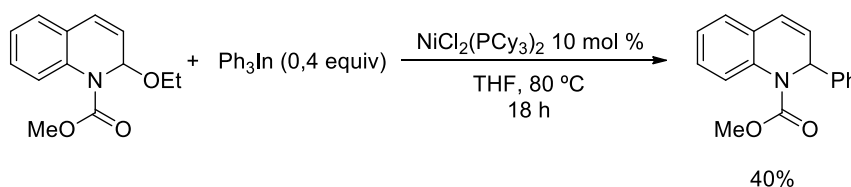
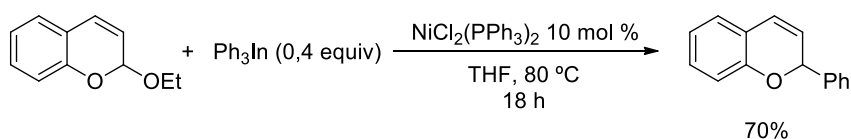


Within the study of reactions promoted by Lewis Acids, it was found that BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> allows the creation of new carbon-carbon bonds in the benzoheterocyclic compounds via nucleophilic attack of oxocarbenium or azacarbenium intermediates by triorganoindium reagents. These results are the first examples of synthesis of 2-substituted-chromenes by means of nucleophilic addition by (indium) organometallics in the presence of a Lewis acid, in which aryl, alkynyl, and alkyl groups can be transferred.

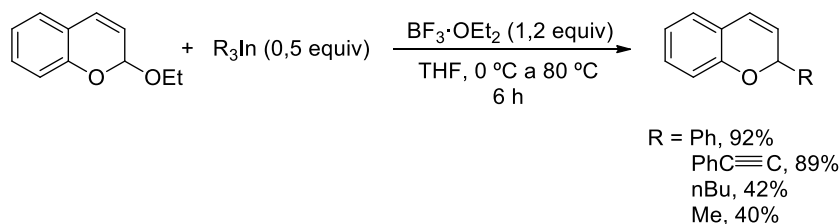


## Resumo

Neste traballo de fin de máster estudouse a reactividade de varios compostos benzoheterocíclicos con reactivos triorganoíndicos baixo catálise con complexos de níquel e baixo activación con ácidos de Lewis. Conseguiuse levar a cabo a reacción de axuste cruzado de trifenilindio sobre os acetais de cromeno e quinolina mediante catálise con níquel. Probablemente estas reaccións transcorran a través de intermedios tipo  $\pi$ -alil-níquel. O emprego de cantidades subestequiométricas do reactivo triorganoíndico demostra que se transfere de maneira efectiva máis dun grupo orgánico do organometal ao electrófilo.



No estudo das reaccións con ácidos de Lewis descubriuse que utilizando BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> é posible xerar novos enlaces carbono-carbono nos acetais benzoheterocíclicos mediante o ataque nucleófilo de reactivos triorganoíndicos sobre intermedios oxocarbenio ou azocarbenio. Os resultados constitúen o primeiro exemplo de síntese de cromenos-2-substituídos mediante adición nucleófila de organometais (de indio) en presenza de ácidos de Lewis, onde se transfiren grupos arilo, alquínilo e alquilo.





**1**

**Objetivos**

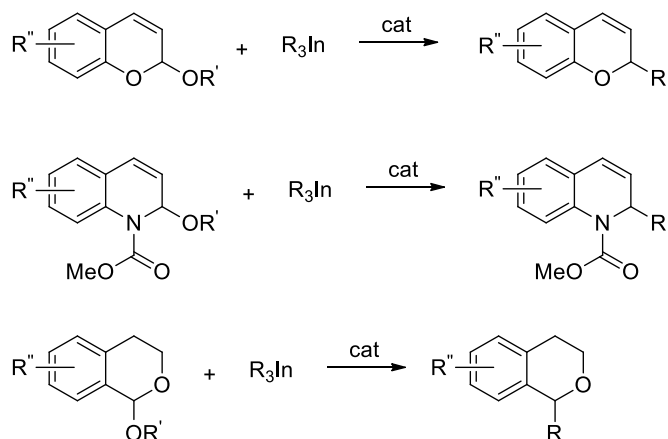


## Objetivos

---

El trabajo de fin de máster presentado se encuentra enmarcado dentro de un proyecto de investigación dirigido al desarrollo de nuevas aplicaciones de los compuestos organometálicos de indio(III) en síntesis orgánica. La investigación se ha dirigido al estudio de la reactividad de sustratos bencílicos y homobencílicos unidos a heteroátomos como son los 2*H*-cromenos-2-sustituídos, las 1,2-dihidroquinolinas-2-sustituídas y el isocromano-1-sustituído.

Los objetivos de este trabajo de fin de máster se centran en el estudio de la reactividad de los compuestos arriba indicados con organometales de indio para llevar a cabo reacciones de formación de enlaces carbono-carbono.



La reactividad particular de los organoíndicos puede requerir el empleo de diferentes especies catalíticas en la reacción (metales de transición, ácidos de Lewis, etc.) que serán estudiadas oportunamente.





**2**

# **Introducción**

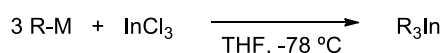


## 2.1 Compuestos triorganoíndicos

La primera síntesis de un compuesto triorganoíndico data de 1934 cuando el Profesor Dennis y sus colaboradores sintetizaron trimetilindio ( $\text{Me}_3\text{In}$ ) mediante la transmetalación de metilmercurio con indio metal.<sup>1</sup> Posteriormente, el trabajo de varios grupos de investigación demostró que los triorganoíndicos pueden prepararse por transmetalación de haluros de indio(III) con reactivos organolíticos, con magnesianos o con reactivos de organoaluminio. Los compuestos triorganoíndicos fueron empleados por primera vez en síntesis orgánica en 1992 por el Profesor Nomura y colaboradores en una reacción de acoplamiento cruzado con haluros de alqueno.<sup>2</sup> En años siguientes, el trabajo de los Profesores Sarandeses y Pérez Sestelo,<sup>3,4</sup> Lee<sup>5</sup>, Minehan y otros consolidó el papel de los compuestos triorganoíndicos como reactivos versátiles capaces de reaccionar con una amplia gama de electrófilos. En estas reacciones, las especies de indio destacan por su alta selectividad derivada de su baja nucleofilia en comparación con otros organometales, y por la alta economía atómica del proceso, que es posible gracias a la transferencia de los tres grupos orgánicos

Los compuestos triorganoíndicos pueden prepararse por transmetalación de una especie organometálica altamente reactiva y fácilmente disponible como un compuesto organolítico ( $\text{RLi}$ ) u organomagnésico ( $\text{RMgX}$ ) con un haluro de indio(III) (Esquema 1). La única limitación yace en la preparación de dichos compuestos organolíticos u organomagnésicos. Además, ajustando la proporción de los dos reactivos de partida, se pueden preparar diferentes organometales de indio:  $\text{R}_3\text{In}$ ,  $\text{R}_2\text{InX}$  o  $\text{RInX}_2$ .

### Esquema 1



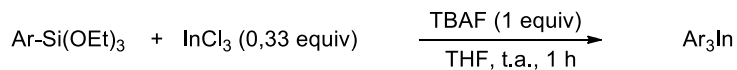
R = arilo, alquilo, alqueno, alquino, alilo, etc.  
M = Li, MgX

Alternativamente, pueden prepararse reactivos de triarilindio mediante tratamiento de trietoxiarilsilanos con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en presencia de 1/3 equivalentes de tricloruro de indio(III) en THF<sup>6</sup> (Esquema 2). Este método permite preparar los compuestos en

- 1 Dennis, L. M.; Work, L. W.; Rochow, E.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1047.
- 2 Nomura, R.; Miyazaki, S. I.; Matsuda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2738
- 3 Perez, I.; Perez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1267
- 4 Perez, I.; Perez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4155
- 5 Lee, P. H.; Sung S.-y.; Lee, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3201
- 6 Fontis-Sanchis, E.; Sastre-Santos, A.; Fernandez-Lázaro, F. *Dalton Trans.* **2009**, 2470

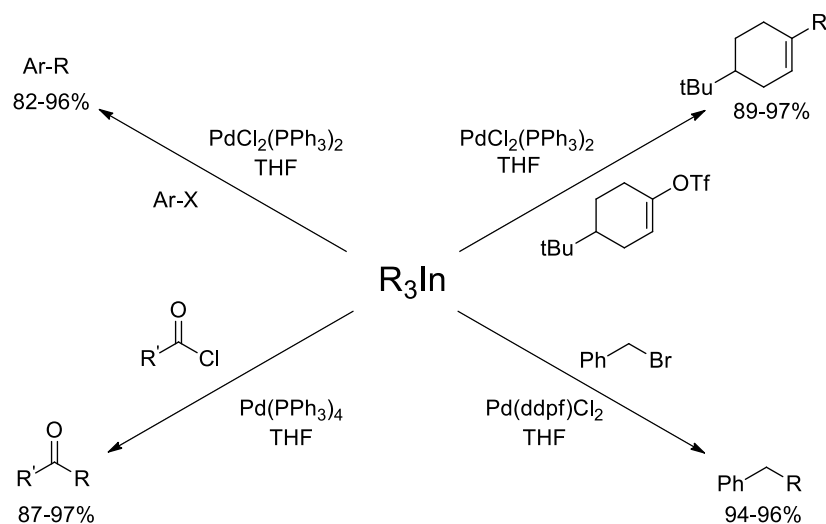
condiciones más suaves y en presencia de grupos incompatibles con los magnesianos u organolíticos.

Esquema 2



A diferencia de otros compuestos organometálicos más reactivos, los triorganoíndicos son poco nucleófilos y se muestran generalmente inertes ante la simple presencia de especies electrófilas como los aldehídos. Los compuestos triorganoíndicos se emplean fundamentalmente en reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metales de transición. Los Profesores Sarandeses y Pérez Sestelo<sup>3,4</sup> llevaron a cabo un estudio sistemático de las reacciones de acoplamiento cruzado con reactivos triorganoíndicos y electrófilos de diferente naturaleza (Esquema 3)

Esquema 3

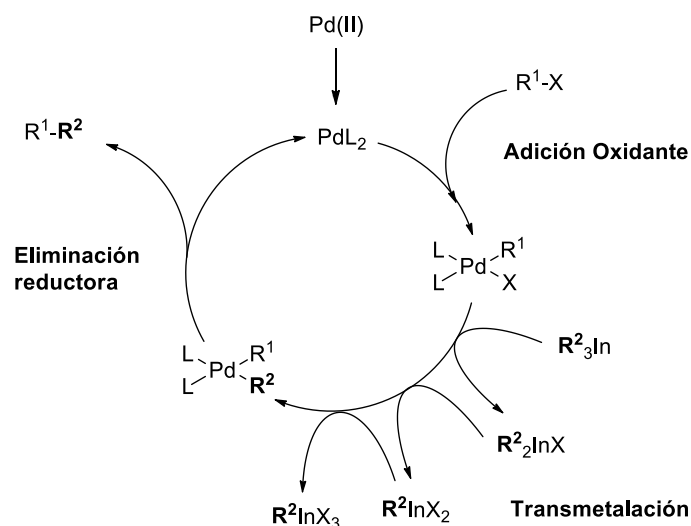


En todas las reacciones del Esquema 3 se empleó un 34 mol % de  $R_3\text{In}$  que indica la transferencia de manera efectiva de los tres grupos unidos al indio. Mediante esta metodología se consiguió la transferencia de grupos alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo a electrófilos tan diversos como haluros de arilo, triflatos de alquenilo, bromuros de bencilo o cloruros de bencilo.

La reacción se puede explicar de acuerdo al mecanismo general de las reacciones de acoplamiento cruzado: Una etapa inicial de adición oxidante sobre el complejo con el metal en bajo estado de oxidación, transmetalación del grupo orgánico unido al nucleófilo al metal, y eliminación reductora que da como resultado la unión de los dos grupos orgánicos y la

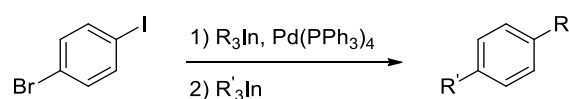
regeneración de la especie catalítica (Esquema 4). La diferencia para el caso particular de los reactivos triorganoíndicos es la formación de especies  $R_2InX$  y  $RInX_2$  generadas en el medio de reacción, que se vuelven a introducir en el ciclo de reacción hasta que se transfieren los tres grupos R.

Esquema 4. Ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento cruzado con  $R_3In$



El orden de reactividad que se puede establecer en función de la velocidad de adición oxidante del  $Pd(0)$  al enlace C-X junto con la baja proporción de subproductos asociados a la aplicación de compuestos de indio, permitieron el desarrollo de reacciones de acoplamiento secuenciales, por adición sucesiva de dos organometálicos de indio diferentes a compuestos con dos posiciones electrófilas (Esquema 5).<sup>7</sup>

Esquema 5. Generación de compuestos aromáticos disustituídos no simétricos

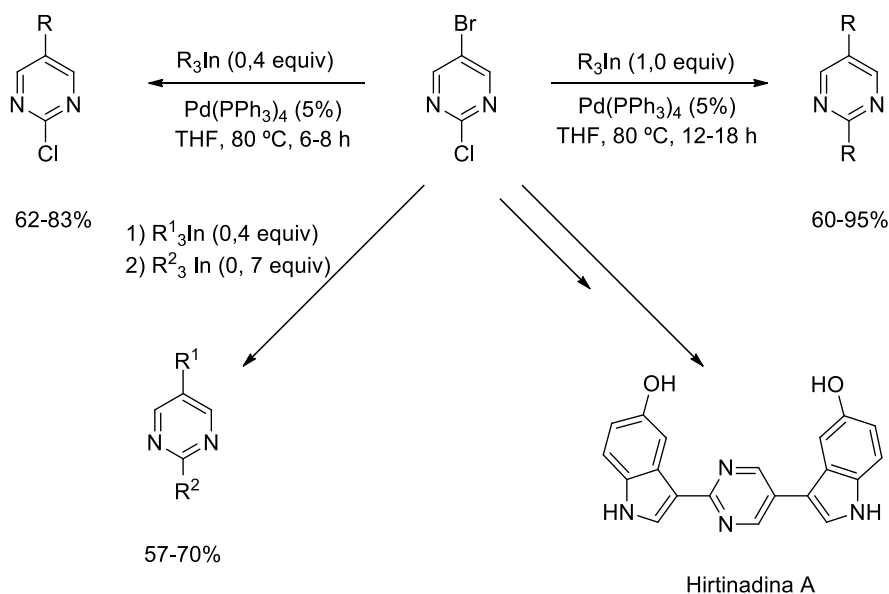


Los reactivos triorganoíndicos también participan en reacciones de acoplamiento cruzado sobre sustratos heteroaromáticos como las 5-bromo-2-cloropirimidinas (Esquema 6). Esta reacción tiene lugar de forma quimioselectiva con buenos rendimientos para dar lugar a 2-cloropirimidinas-5-sustituídas o a pirimidinas-2,5-disustituídas en función de la cantidad de organometálico empleada. La utilidad de esta metodología permitió llevar a cabo la síntesis del alcaloide Hirtinadina A<sup>8</sup>

7 Pena, M. A.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A.; *Synthesis* **2005**, 485

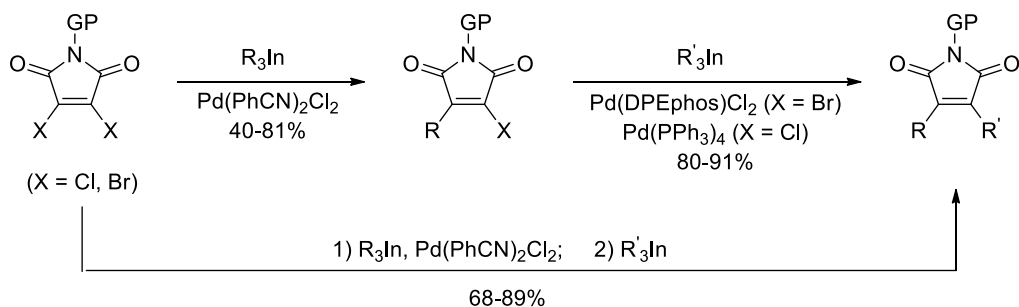
8 Endo T.; Tsuda, M.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 423

Esquema 6. Acoplamiento cruzado de  $R_3In$  con 2,5-dihalopirimidinas bajo catálisis de Pd



La utilidad de los reactivos triorganoíndicos en reacciones de acoplamiento cruzado sobre sustratos heteroaromáticos pudo extenderse con éxito a la síntesis de maleimidias 3,4-disustituidas,<sup>9</sup> una familia de productos con importantes aplicaciones farmacológicas (Esquema 7)

Esquema 7. Síntesis de maleimidias 3,4-disustituidas por acoplamiento cruzado con  $R_3In$



También se ha desarrollado la reacción de acoplamiento cruzado carbonilante con reactivos triorganoíndicos. Independientemente y casi de forma simultánea, los grupos de los Profesores Lee<sup>10</sup> y Sarandeses<sup>11</sup> descubrieron que el  $Pd(PPh_3)_4$  cataliza de forma eficiente la reacción sobre haluros (o pseudohaluros) alquílicos y arílicos con CO por transferencia de los

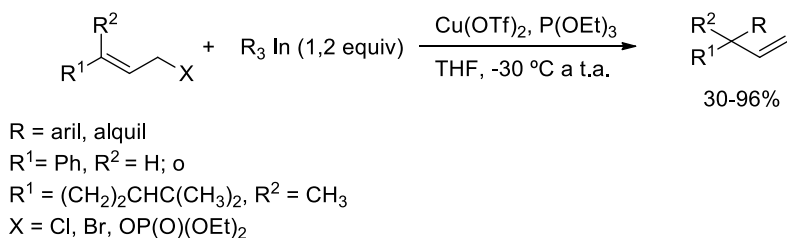
9 Bouissane, L.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1285

10 Lee, P. H.; Lee, S. W.; Lee, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1103

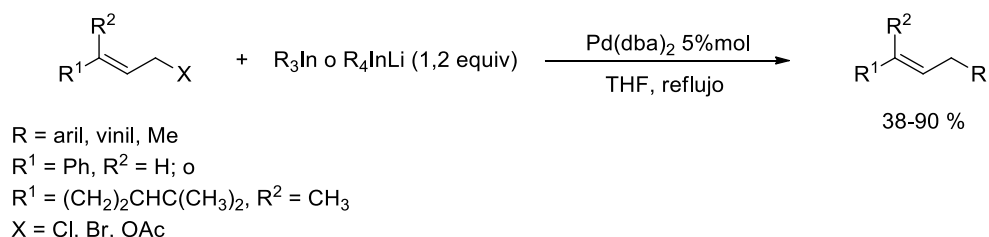
11 Pena, M. A.; Perez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Synthesis* **2003**, 780



Esquema 10. Sustitución alílica con  $R_3In$  sobre fosfatos de geranilo y cinamilo con catálisis de cobre

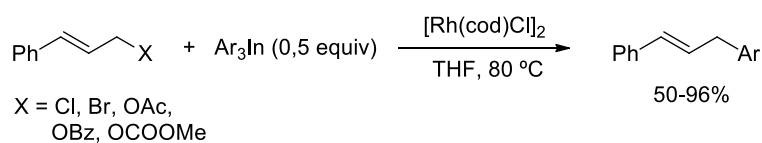


Esquema 11. Sustitución alílica con  $R_3In$  catalizada por Pd



No obstante en estas reacciones solo se transfiere un grupo R del triorganoíndico y para que la reacción transcurra en buen rendimiento se requieren 1,2 equivalentes. En una contribución más reciente,<sup>15</sup> se demostró que dicha sustitución alílica puede llevarse a cabo con menos cantidad de reactivo triorganoíndico empleando catálisis de rodio (Esquema 12). La reacción permite obtener los productos  $\alpha$ -sustituidos en buen rendimiento y con excelente regioselectividad.

Esquema 12. Sustitución alílica con  $R_3In$  catalizada por Rh



La reacción entre compuestos de alquínilindio y sustratos bencílicos bajo catálisis por metales de transición es particularmente efectiva para llevar a cabo la formación de enlaces  $sp-sp^3$  y el indio es probablemente el mejor metal para realizar esta reacción, tal y como ha sido puesto de manifiesto en un trabajo reciente del Profesor Negishi<sup>16</sup> (premio Nobel de química 2010). Dada la alta quimioselectividad de las reacciones con organometales de indio, la reacción tiene éxito sobre sustratos funcionalizados allí donde el empleo de otros

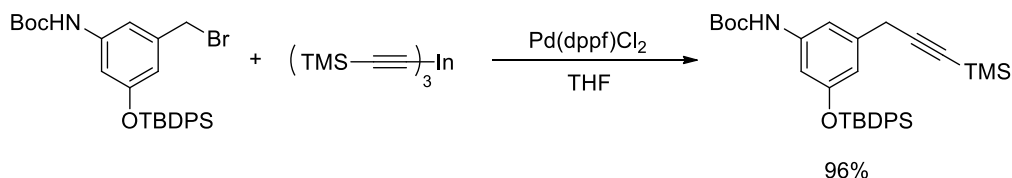
15 Riveiros, R.; Tato, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3018

16 Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6738



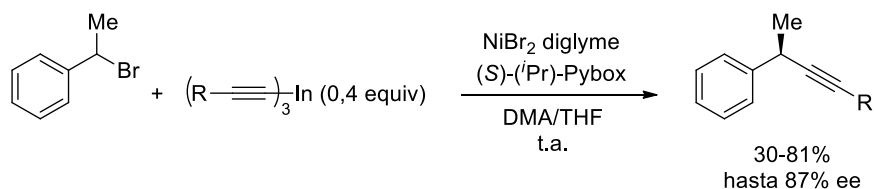
nucleófilos fracasa, por ejemplo en la síntesis de un intermedio clave de la Proansamitocina, un precursor del potente agente antitumoral Ansamitocina (Esquema 13)<sup>17, 18</sup>

*Esquema 13. Síntesis del intermedio de la Proansamitocina por reacción de acoplamiento cruzado con organometales de trialquinilindio sobre bromuros bencílicos*



El grupo de investigación de los Profesores Sarandeses y Pérez Sestelo llevó a cabo la primera reacción de acoplamiento enantioselectiva  $sp-sp^3$  de organometales de trialquinilindio con bromuros bencílicos racémicos bajo catálisis de níquel.<sup>19</sup> La reacción es estereoespecífica y estereoconvergente, es decir, los dos enantiómeros de electrófilo racémico dan lugar a un solo enantiómero del producto (Esquema 14). Además, la reacción transcurre con solo 0,4 equivalentes del reactivo triorganoíndico, lo que constituye otro ejemplo de reacciones con alta economía atómica.

*Esquema 14. Acoplamiento cruzado enantioselectivo de bromuros bencílicos con organometales de trialquinilindio*



A la vista de su versatilidad en reacciones de acoplamiento cruzado con una gran variedad de electrófilos, de la quimioselectividad que presentan en estas reacciones y de la capacidad de llevarlas a cabo con alta economía atómica, se puede pensar en los compuestos triorganoíndicos como especies nucleófilas idóneas en la generación de nuevos enlaces carbono-carbono.

17 Frenzel, T.; Brunjes, M.; Quitschalle, M.; Kirschning, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 135

18 Meyer, A.; Brunjes, M.; Taft, F.; Frenzel, T.; Sasse, F.; Kirschning, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1489

19 Caeiro, J.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem Eur. J.* **2008**, 14, 741

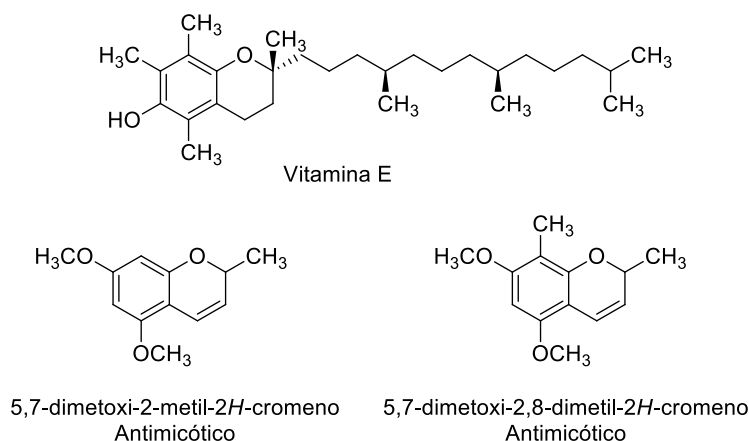
## 2.2 Compuestos benzoheterocíclicos

Como se ha indicado anteriormente, este trabajo de fin de máster se centra en el estudio de la reactividad de organometales de indio con compuestos benzoheterocíclicos, en concreto los 2*H*-cromenos-2-sustituidos, las 1,2-dihidroquinolinas-2-sustituidas y el isocromano-1-sustituido. Esta familia de compuestos posee características que los hacen muy útiles por su actividad biológica y farmacológica. Un resumen de estas propiedades así como de antecedentes bibliográficos en su síntesis se incluye a continuación.

### 2.2.1 2*H*-cromenos-2-sustituidos

Los 2*H*-cromenos-2-sustituidos son un componente estructural importante en un gran número de productos naturales y sintéticos que muestran actividad biológica, asimismo, se encuentran también en compuestos con potenciales aplicaciones industriales y tecnológicas. La vitamina E (Figura 1) es un ejemplo de producto natural que posee la estructura de los 2*H*-cromenos-2-sustituidos. Recientemente se han aislado dos de estos compuestos (Figura 1) en el aceite esencial de la hoja del *Calyptantes tricon*, los cuales muestran potente actividad antimicótica.<sup>20</sup>

Figura 1. Productos naturales con la estructura de los 2*H*-cromenos-2-sustituidos



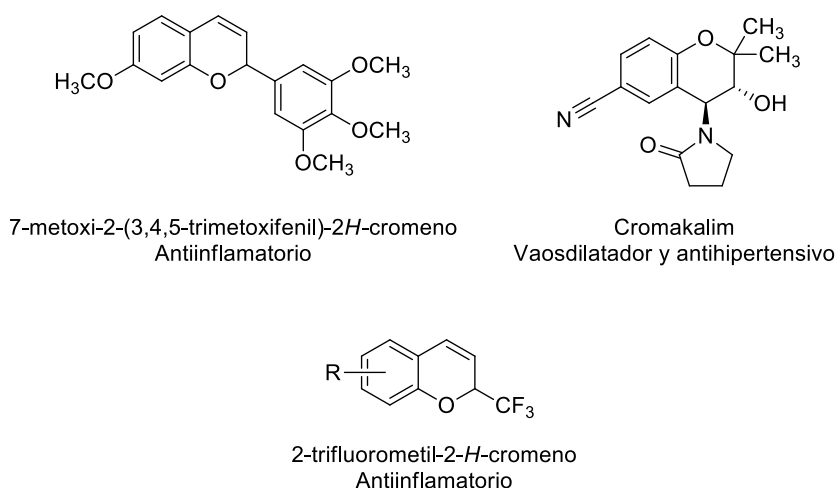
Los derivados del 2-trifluorometil-2*H*-cromeno (Figura 2) constituyen un tipo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos que actúan por inhibición selectiva de la ciclooxigenasa.<sup>21</sup> Se ha demostrado que algunos derivados del 2,2-dimetil-2*H*-cromeno pueden regular la

20 Thomas, N.; Zachariah, S. M. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2013**, 6(2), 11

21 Kwangwoo, C.; Song-Kyu, P.; Hwan, M. K.; Yongseok, C.; Myung-Hwa, K.; Chun-Ho, P. *Bioorg. Med Chem.* **2008**, 16, 553

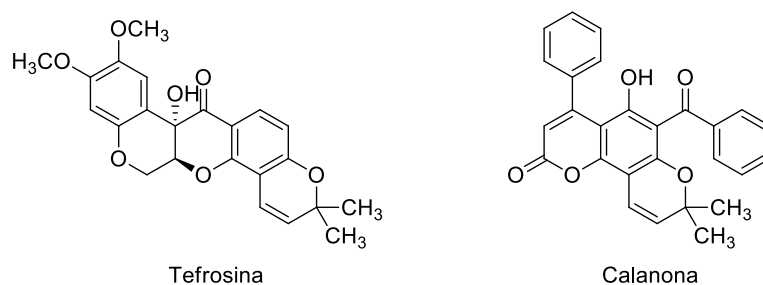
activación de los canales de potasio, lo que les confiere propiedades antiisquémicas y antihipertensivas.<sup>22</sup> Un ejemplo es el fármaco Cromakalin (Figura 2), que actúa como vasodilatador y antihipertensivo.<sup>23</sup> Asimismo, los derivados del 7-metoxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2H-cromeno (Figura 2) actúan como inhibidores de las citoquinas involucradas en la respuesta inflamatoria de dolencias como la artritis, la psoriasis o el síndrome del colon espástico.<sup>24</sup>

Figura 2. Fármacos con la estructura de los 2H-cromenos-2-sustituidos



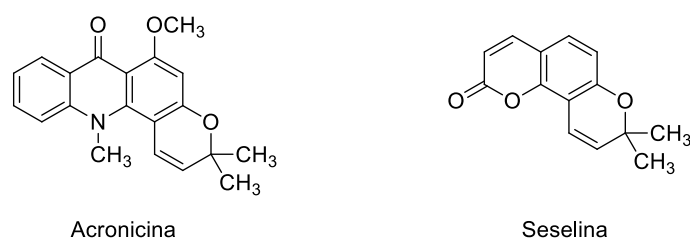
El motivo estructural de los 2H-cromenos-2-sustituidos se encuentra también en productos naturales que muestran actividad anticancerígena en ensayos clínicos, entre ellos la tefrosina<sup>25</sup> (células de cáncer de pulmón), la calanona<sup>26</sup> (leucemia y cáncer cervical), la acronicina<sup>27</sup> (cánceres de ovario y colon) o la seselina<sup>28</sup> (cáncer de piel) (Figuras 3 y 4)

Figura 3. 2H-cromenos-2-sustituidos con actividad anticancerígena



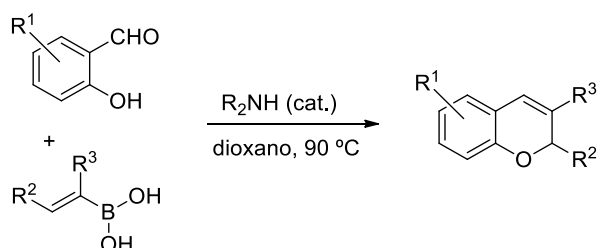
- 22 (a) Chang, S.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 864 (b) Ramin, G. V.; Zahra, T. S.; Rahman, K. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 905
- 23 Kudoh, S.; Okada, H.; Nakahira, K.; Nakamura, H. *Analyt Sci*, **1990**, 6, 53
- 24 Cheng, J.-F.; Ishikawa, A.; Ono, Y.; Arrhenius, T.; Nadzan, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3647
- 25 Li, J.; Wang, X. L.; Fang, Y. C.; Wang, C. Y. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2010**, 12, 992
- 26 Heny, E.; Indwiani, A. M.; *Indo J. Chem.* **2010**, 10, 240
- 27 Koch, M. *Bull Acad Natl Med.* **2007**, 191, 83
- 28 Nishino, H.; Okuyama, T.; Takata, M.; Shibata, S.; Tokuda, H.; Takayasu J.; *Carcinogenesis* **1990**, 11, 1557.

Figura 4. 2H-cromenos-2-sustituidos con actividad anticancerígena



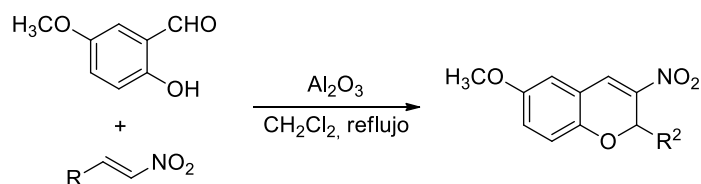
Dado el interés que suscitan los 2H-cromenos-2-sustituidos se han dedicado considerables esfuerzos en desarrollar metodologías de síntesis viables y versátiles que permitan acceder a estos compuestos. En primer lugar cabe mencionar la síntesis mediante reacciones de condensación. Los 2H-cromenos-2-sustituidos se pueden preparar a partir de salicilaldehídos por reacción de condensación de Petasis empleando ácidos alquenilborónicos y cantidades catalíticas de una amina secundaria (Esquema 15).<sup>29</sup> De esta forma, se han obtenido 2-alkil y 2-aril 2H-cromenos.

Esquema 15. Síntesis de 2H-cromenos-2-sustituidos mediante reacción de Petasis



Alternativamente pueden hacerse reaccionar los salicilaldehídos con nitroalquenos mediante catálisis con alúmina básica, teniendo lugar una reacción en tándem de adición nucleófila seguida de eliminación para dar lugar a los correspondientes 3-nitro-2H-cromenos-2-sustituidos (Esquema 16)<sup>30</sup>

Esquema 16. Síntesis de 3-nitro-2H-cromenos-2-sustituidos

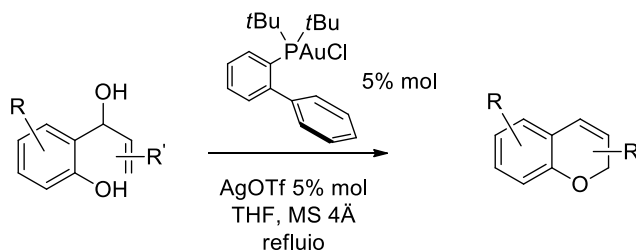


29 Wang, Q.; Finn, M. G. *Org. Lett.* **2000**, 2(25), 4063

30 Tronchet, J. M. J.; Zerelli, S.; Bernardinelli, G. J. *Carbohydr. Chem.* **1999**, 18, 343

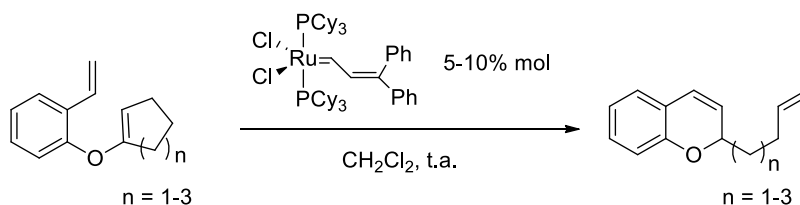
Se ha sintetizado 2-metil-2H-cromeno y 2-fenil-2H-cromeno por ciclación 6-endo-trig de alcoholes alílicos derivados de salicilaldehídos mediante catálisis con complejos de Au(I).<sup>31</sup>

Esquema 17. Síntesis de 2H-cromenos-2-sustituidos por catálisis con Au(I)



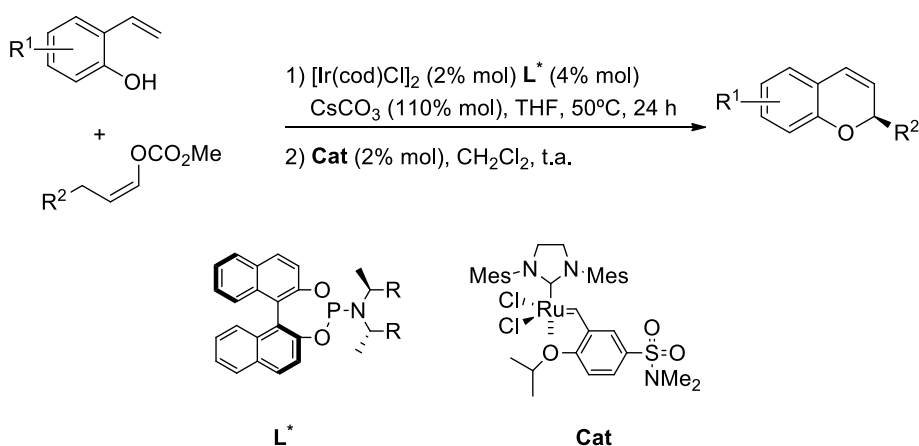
Se obtienen 2H-cromenos-2-sustituidos a partir de estilil éteres empleando catalizadores de rutenio o de molibdeno en reacciones de metátesis de cierre de anillo (Esquema18)<sup>32</sup>

Esquema 18. Síntesis de 2H-cromenos-2-sustituidos por reacción de RCM



Puede emplearse esta estrategia para la síntesis enantioselectiva de los 2H-cromenos-2-sustituidos si se incorpora previamente un centro quiral en los éteres (Esquema 19).<sup>33</sup>

Esquema 19. Síntesis enantioselectiva de 2H-cromenos-2-sustituidos por RCM



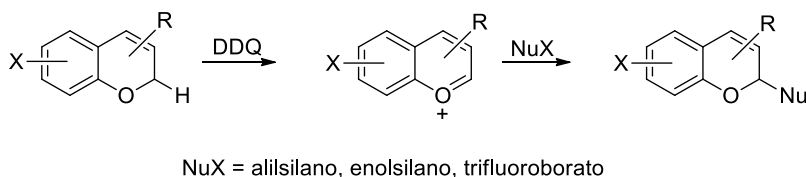
31 Aponick, A.; Biannic, B.; Jong, M. R. *Chem. Comm.* **2010**, 46, 6849

32 Harrity, J. P. A.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Visser, M. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2343

33 He, H.; Ye, K. Y.; Wu, Q. F.; Dai, L. X.; You, S. L.; *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1084

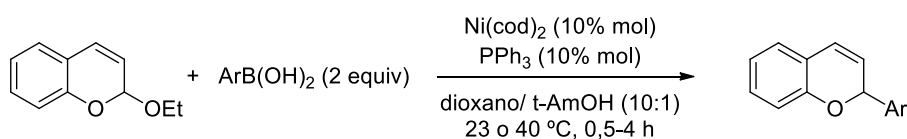
Es posible la síntesis de 2*H*-cromenos-2-sustituidos por reacciones de activación oxidante C-H. Esto se consigue sometiendo el 2*H*-cromeno a la acción de un agente oxidante para generar el catión oxocarbenio y que posteriormente reaccione con un nucleófilo. El grupo de investigación del Profesor Floreancig condujo un estudio de la reacción utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) como oxidante y diferentes compuestos organometálicos como nucleófilos (Esquema 20).<sup>34</sup>

Esquema 20. Síntesis de 2*H*-cromenos-2-sustituidos por reacción de activación C-H oxidante



Otra aproximación a la síntesis de los 2*H*-cromenos-2-sustituidos son las reacciones de acoplamiento cruzado con ácidos borónicos como nucleófilos (Esquema 21). La Profesora Doyle y su grupo de investigación han desarrollado un método de síntesis de 2-aryl-2*H*-cromenos a partir de 2-etoxi-2*H*-cromeno empleando catálisis de Ni.<sup>35</sup> Las condiciones de reacción son suaves y se transfieren en buen rendimiento grupos arilo pobres y ricos en electrones y en presencia de grupos sensibles como amidas o aldehídos.

Esquema 21. Síntesis de 2-aryl-2*H*-cromenos por reacción de acoplamiento cruzado con ácidos borónicos bajo catálisis de Ni



Una de las pocas metodologías existentes para la síntesis enantioselectiva de 2*H*-cromenos-2-sustituidos se basa en la catálisis con ácidos de Brønsted quirales. Se pueden preparar 2-vinil-2*H*-cromenos a partir de 2-etoxi-2*H*-cromeno de manera enantioselectiva por medio del empleo de ésteres vinilborónicos y catálisis con ácidos dicarboxílicos quirales (Esquema 22).<sup>36</sup> Los ésteres actúan como ácidos de Lewis promoviendo la salida del grupo etoxilo y dando lugar a un catión oxocarbenio electrófilo. A continuación, el éster borónico se

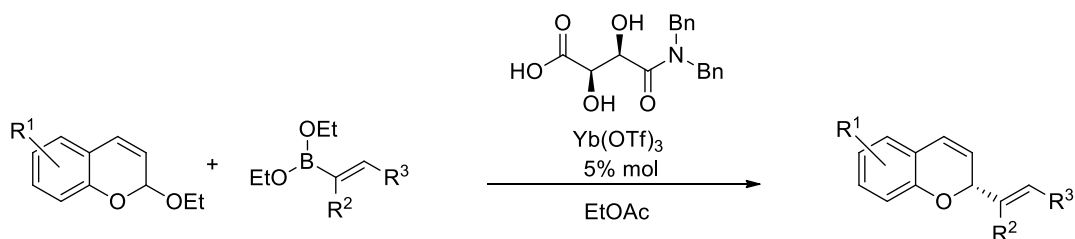
34 Floreancig, P. E.; Clausen, D. J. *J. Org. Chem* **2012**, *77*, 6574

35 Graham, J. A.; Doyle, A. G. *Org. Lett* **2012**, *14*, 1616

36 Moquist, P. N.; Kodama, T.; Schaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7096

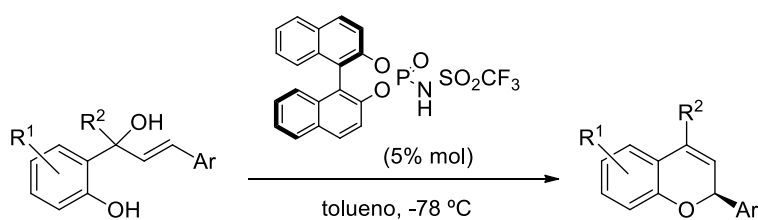
asocia con el ácido quiral formando una especie que transfiere el grupo vinilo de manera selectiva por una de las caras del ión oxocarbenio. La principal desventaja de este método es que solo es posible la transferencia de grupos vinílicos.

Esquema 22. Síntesis enantioselectiva de 2-vinil-2H-cromenos con ácidos de Brønsted quirales



Una estrategia distinta se basa en el uso de fosforamidas quirales (obtenidas por fosforilación y amidación de uno de los enantiómeros del BINOL) sobre alcoholes alílicos (Esquema 23).<sup>37</sup> En esta reacción, los autores proponen que la fosforamida protona al alcohol alílico y que éste a continuación se deshidrata obteniéndose un carbocatión que se asocia con el anión quiral de la fosforamida. El fenol lleva a cabo un ataque nucleófilo de manera selectiva sobre una de las dos caras de la molécula debido al gran volumen estérico que impone la fosforamida.

Esquema 23. Síntesis enantioselectiva de 2-aryl-2H-cromenos con catálisis con fosforamidas quirales

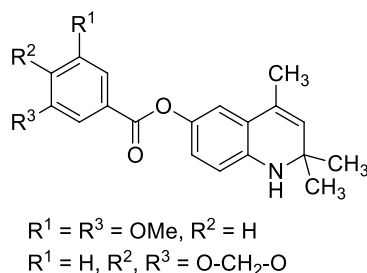


37 M. Rueping.; Uria, U.; Lin M.-Y.; Atodiresei, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3732

### 2.2.2 1,2-dihidroquinolinas-2-sustituidas

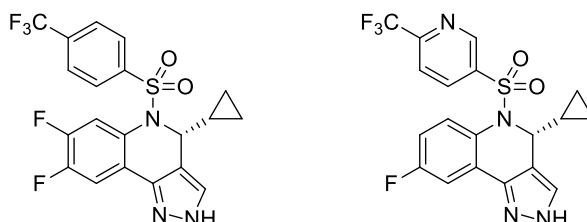
Las 1,2-dihidroquinolinas 2-sustituidas están presentes en varios compuestos con propiedades antiparasitarias, como por ejemplo los ésteres derivados de la 2,2-dimetil-6-hidroxi-1,2-dihidroquinolina, que muestran importante actividad contra el *Trypanosoma brucei*, parásito causante de la tripanosomiasis o enfermedad del sueño en África (Figura 5).<sup>38</sup>

Figura 5. 1,2-dihidroquinolinas con actividad antiparasitaria



Recientemente, mediante estudios basados en el diseño racional de fármacos se han descubierto 1,2-dihidroquinolinas 2-sustituidas que pueden emplearse en el control de la degeneración neuronal que tiene lugar en la enfermedad del Alzheimer (Figura 6).<sup>39</sup>

Figura 6. Compuestos con actividad en el control de la enfermedad del Alzheimer



Además de sustancias con bioactividad o usos terapéuticos, también hay 1,2-dihidroquinolinas-2-sustituidas que poseen aplicaciones industriales. Por ejemplo, la 7-hidroxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Figura 7) es un precursor en la síntesis de rodaminas,<sup>40</sup> una familia de compuestos aromáticos heterocíclicos que se utilizan como colorantes y como amplificadores de láseres de colorante. El polímero de la 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina se emplea como aditivo para prevenir la oxidación del caucho (Figura 7).<sup>41</sup>

38 Fotie, J.; Kaiser, M.; Delfin, D. A.; Manley, J.; Reid, C. S.; Paris, J.-M.; Wenzler, T.; Maes, L.; Mahasenan K. V.; Li, C.; Wervobetz, K. A. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 966

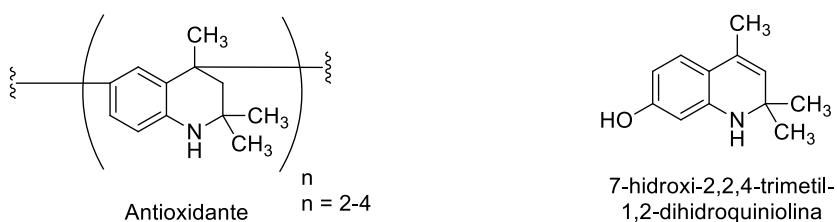
39 Probst, G., et al. (52 autores) *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 5261

40 Belov, V. N.; Bossi, M. L.; Fölling, J.; Boyarskiy, V. P.; Hell, S. W. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10762

41 Liu, Y.; Gao, Q.; Liu, L.; Li, S. *Asian J. Chem.* **2013**, 25, 2956

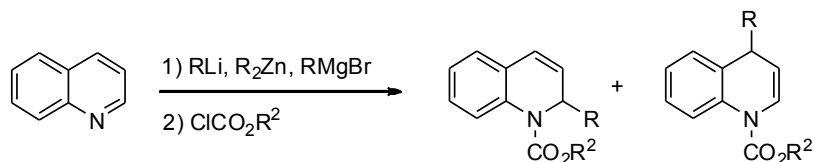


Figura 7. Ejemplos de 1,2-dihidroquinolinas-2-sustituidas con aplicaciones industriales



En cuanto a la síntesis de 1,2-dihidroquinolinas-2-sustituidas, el método más inmediato es mediante tratamiento directo de quinolina con un reactivo organometálico de litio, magnesio o zinc, seguido a continuación de adición en el medio de un éster del ácido clorofórmico como el cloroformiato de metilo o de bencilo (Esquema 24).<sup>42</sup>

Esquema 24



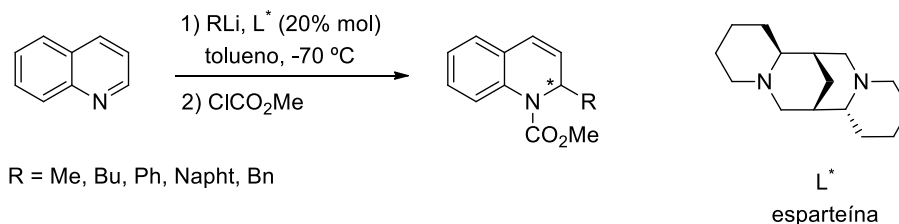
Hay muchos ejemplos en la bibliografía a lo largo de los últimos cuarenta años que emplean esta metodología para la síntesis de este tipo de compuestos. No obstante, en mayor o menor medida, todas ellas presentan problemas de regioselectividad (mezclas de los productos 1,2 y 1,4), quimioselectividad (debido a la elevada nucleofilia de los organometales utilizados) e incluso bajos rendimientos.

Destaca el trabajo del Profesor Alexakis y su grupo de investigación, que constituye uno de los pocos ejemplos de síntesis enantioselectivas de 1-alcoxicarbonil-1,2-dihidroquinolinas-2-sustituidas, en este caso mediante el empleo de reactivos de Grignard y auxiliares quirales, con excesos enantioméricos de hasta un 79% (Esquema 25).<sup>43</sup>

42 (a) Esich, J. J.; Comfort, D. R. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 38, 209 (b) Crawforth, C. E.; Meth-Cohn, O.; Russel, C. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 259 (c) Goldstein, S. W.; Dambek, P. J.; *Synthesis*. **1989**, 221 (d) Guanti, G.; Perrozzi, S.; Riva, R. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3923 (e) Amiot, F.; Cointeaux, L.; Jan Silve, E.; Alexakis, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8221

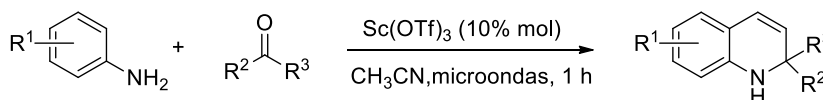
43 Cointeaux, L.; Alexakis, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16, 925

Esquema 25. Síntesis enantioselectiva de 1-metoxicarbonil-1,2-dihidroquinolinas-2-sustituidas empleando reactivos de Grignard



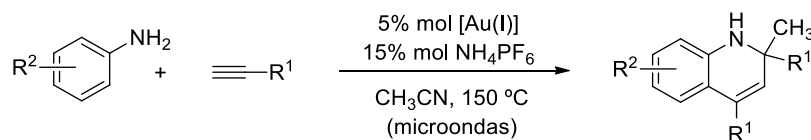
Las 1,2-dihidroquinolinas-2-sustituidas pueden también prepararse por reacción de condensación. La síntesis de quinolinas e isoquinolinas mediante reacciones de condensación se conoce desde finales del siglo XIX.<sup>44</sup> Hoy día sigue siendo una alternativa viable, aunque obviamente en condiciones optimizadas y adaptadas a los estándares de la química orgánica moderna. Por ejemplo, pueden sintetizarse 1,2-dihidroquinolinas 2-sustituidas mediante una variante de la síntesis de Skraup que emplea triflato de escandio como catalizador y calentamiento por radiación de microondas (Esquema 26)<sup>45</sup>

Esquema 26. Síntesis de 1,2-dihidroquinolinas 2-sustituidas por reacción de Skraup modificada



Las 1,2-dihidroquinolinas 2-sustituidas se pueden sintetizar a partir de anilinas mediante un proceso de hidroaminación/hidroarilación en tándem catalizado por complejos de Au(I) (Esquema 27)<sup>46</sup>

Esquema 27. Síntesis de 1,2-dihidroquinolinas 2-sustituidas mediante reacción de hidroaminación/hidroarilación en tándem catalizada por Au



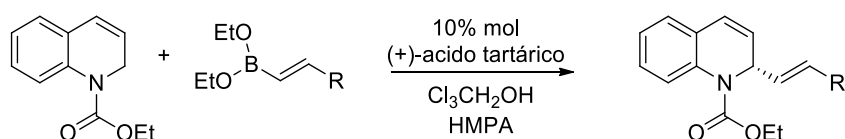
44 (a) Skraup, Z. H. *Monatsh Chem.* **1881**, 2, 139 (b) Levin, L.; Riehm, P. *Chem. Ber.* **1886**, 19, 1394 (c) Doebner, O.; Miller, W. *Chem. Ber.* **1881**, 14, 2812

45 Theoclitou, M.-E.; Robinson, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3907

46 (a) Liu, X.-Y.; Ding, P.; Huang, J.-S.; Che, C.-M.; *Org. Lett.* **2007**, 9, 2645 (b) Zeng, X.; Frey, G. D.; Kinjo, R.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8690.

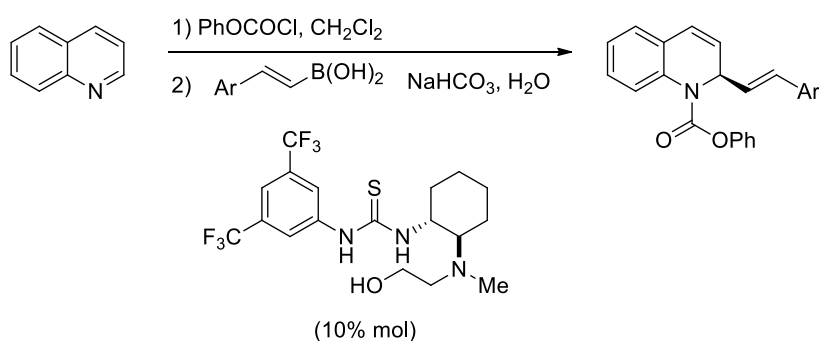
Es posible la síntesis enantioselectiva de 1,2-dihidroquinolinas 2-sustituidas empleando ácidos o ésteres borónicos con cantidades catalíticas de una sustancia quiral en el medio de reacción. En el caso de los ésteres borónicos, éstos tienen carácter de ácido de Lewis y actúan sobre el compuesto de partida, la 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, dando lugar a un catión iminio electrófilo. Los ésteres borónicos forman un complejo con un enantiómero del ácido tartárico de manera que el ataque sobre el catión iminio tiene lugar de manera selectiva sobre una de las dos caras de la molécula (Esquema 28)<sup>47</sup>

Esquema 28



Alternativamente se han empleado tioureas quirales como catalizadores,<sup>48</sup> en un mecanismo donde primero se forma una sal de quinolinio por tratamiento de quinolina con un éster del ácido clorofórmico, la cual a continuación se coordina con la tiourea quiral de manera que el ataque del ácido borónico activado tenga lugar de manera selectiva por una de las caras de la molécula (Esquema 29). La principal desventaja de estos métodos que combinan organocatálisis con nucleófilos de boro es que están limitados a la transferencia de grupos vinílicos.

Esquema 29

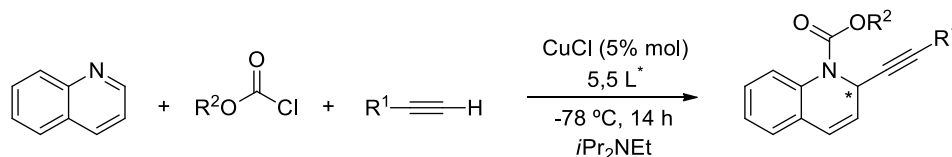


47 Kodama, T.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6316

48 Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6686

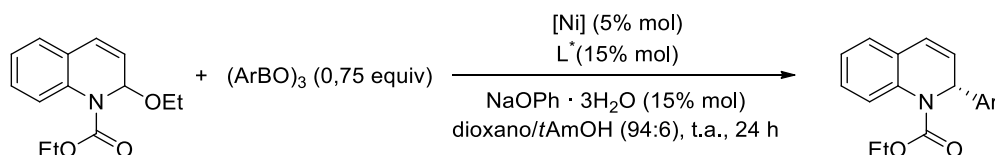
Las 2-alquínil-1-alcoxicarbonil-1,2-dihidroquinolinas se pueden preparar a partir de quinolinas generando primero la sal de quinolinio por tratamiento con un cloroformiato y añadiendo un alquino terminal a continuación en presencia de cobre catalítico.<sup>49</sup> El uso de un ligando quiral permite además que la reacción sea enantioselectiva (Esquema 30)

Esquema 30



También es posible la síntesis de 2-aril-1,2-dihidroquinolinas mediante reacción de acoplamiento cruzado con ésteres borónicos. Al igual que para los 2*H*-cromenos-2-sustituidos, el grupo de investigación de la Profesora Doyle ha desarrollado un método de síntesis basado en catálisis de níquel (Esquema 31).<sup>50</sup> Es un método versátil que permite la transferencia de grupos arilo ricos o pobres en electrones y es compatible con otros grupos funcionales sensibles presentes en el medio de reacción. Además es enantioselectivo, gracias al empleo de ligandos quirales.

Esquema 31



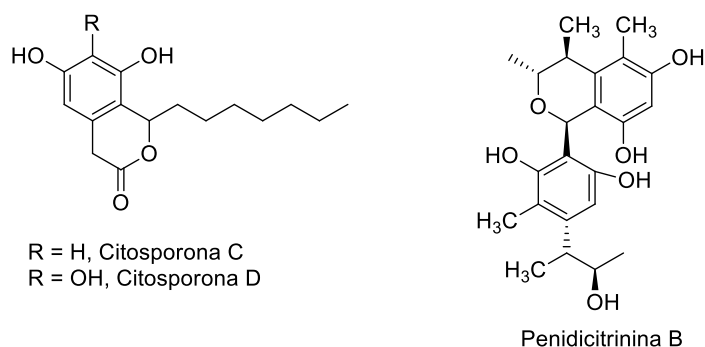
49 Black, D. A.; Beveridge, R. E.; Arndtsen, B. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1906

50 Shields, J. D.; Ahneman, D. T.; Graham, J. A.; Doyle, A. G. *Org. Lett.* **2014**, 16, 142

### 2.2.3 Isocromanos-1-sustituídos

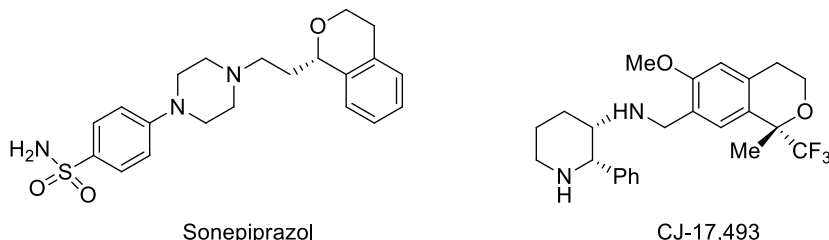
El isocromano 1-sustituido forma parte de la estructura de productos naturales con potencial actividad biológica y terapéutica, así como de fármacos aprobados para su utilización en seres humanos. Las citosporonas C y D incluyen al isocromano 1-sustituido en su estructura (Figura 8). Se trata de productos naturales aislados del género de hongos *Cytospora*, que muestran actividad contra las bacterias *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, y *Escherichia coli*, además de actividad antifúngica contra la *Candida albicans*.<sup>51</sup> La penidicitrinina B es un producto natural sacado de los hongos *Penicillium citrinum* que muestra actividad citotóxica frente a ciertas clases de células tumorales (Figura 8).<sup>52</sup>

Figura 8. Productos naturales que incluyen isocromano-1-sustituido en su estructura



El fármaco Sonepiprazol, que actúa como inhibidor selectivo del receptor D4 de la dopamina, es un isocromano 1-sustituido (Figura 9). El isocromano catalogado como compuesto CJ-17,493 (Figura 9) es un antagonista del receptor del péptido neuroquinina-1, cuyos niveles anormales están asociados a enfermedades como la migraña, el asma, la artritis o la depresión.<sup>53</sup> Actualmente la compañía farmacéutica Pfizer investiga para conseguir la aprobación de dicho compuesto como agente terapéutico.<sup>54</sup>

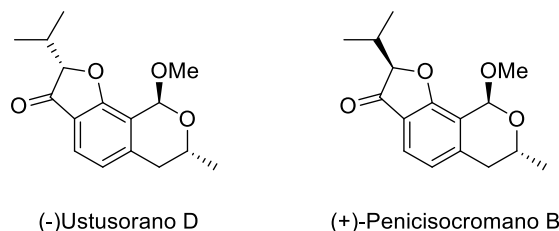
Figura 9. Fármacos con la estructura del isocromano-1-sustituido



- 51 Zamberlam, C. E. M.; Meza, A.; Braga Leite, C.; Marques, M. R.; P. de Lima, D.; Beatriz, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, 23
- 52 Liu, H.-C.; Du, L.; Zhu, T. J.; Li, D.-H.; Geng, M.-Y.; Gu, Q.-Q. *Helv. Chim. Acta*, **2010**, 93, 2224
- 53 Chahl, L. A.; *Curr. Drug Targets* **2006**, 7, 993
- 54 Caron, S.; Do, N. M.; Sieser, J. E.; Arpin, P.; Vázquez, E. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 1015

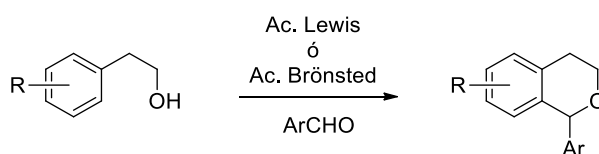
Hay también ejemplos de productos naturales con potenciales aplicaciones para el tratamiento del cáncer, como el (-)-ustusorano D y el penicisocromano B (Figura 10) aislados de los hongos *Aspergillus ustus* y *Penicillium* respectivamente, los cuales muestran actividad citotóxica frente a las células del cáncer de colon de tipo HCT 116.<sup>55</sup>

Figura 10. Isocromanos-1-sustituídos con actividad citotóxica



Los isocromanos-1-sustituídos se pueden preparar por reacciones de condensación entre 2-aril-etanol y aldehídos aromáticos mediante catálisis con ácidos de Brønsted o de Lewis (Esquema 32).<sup>56</sup>

Esquema 32. Síntesis de isocromanos-1-sustituídos por reacciones de condensación



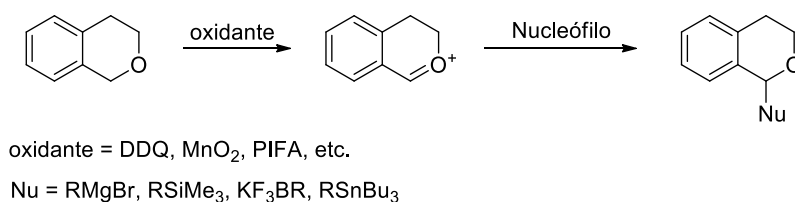
La síntesis de isocromanos-1-sustituídos también es posible mediante activación oxidante C-H. La síntesis de isocromanos-1-sustituídos puede llevarse a cabo a partir de isocromanos, mediante el empleo de un agente oxidante que reaccione en la posición bencílica, para dar lugar al catión oxocarbenio y posterior reacción de éste con un nucleófilo (Esquema 33). Se han publicado varios trabajos en los últimos años, donde se emplean diferentes oxidantes en combinación con nucleófilos organometálicos de magnesio, silicio, boro o estaño<sup>57</sup>. La principal desventaja de este método de síntesis yace en la poca compatibilidad tanto del oxidante como de los nucleófilos con otros grupos funcionales presentes en la molécula.

55 Kuramochi, K.; Tsubaki, K.; Kuriyama, I.; Yoshiyuki, M.; Yoshida, H.; Takeuchi, T.; Kamisuki, S.; Sugawara, F.; Kobayashi, F. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 1737

56 (a) Miyake, A.; Itoh, K.; Tada, N.; Oka, Y. *Takeda Kenkyushoho* **1982**, 41, 24 (b) Satoh, D; Hashimoto, T.; Aoyama, K. *Yakugaku Zasshi* **1975**, 95, 1183

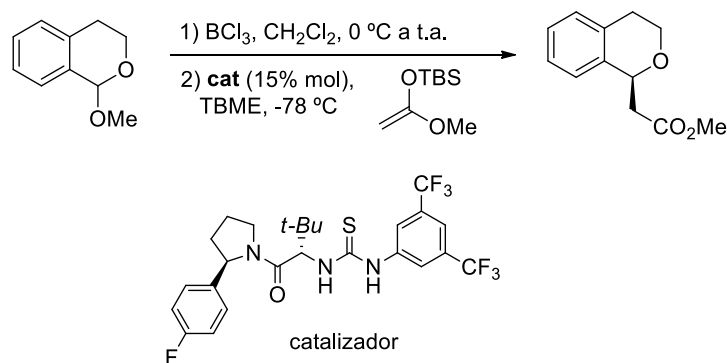
57 Clausen, D. J.; Floreancig, P. E. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6574

Esquema 33. Síntesis isocromanos-1-sustituidos por reacción de activación oxidante C-H



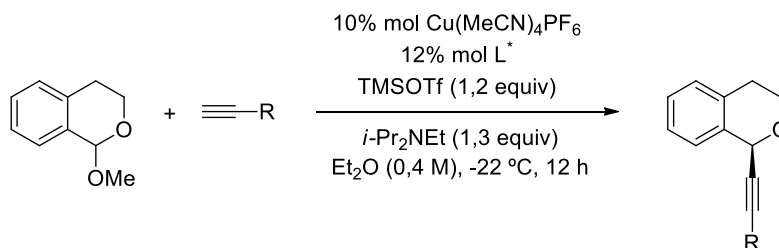
En uno de los pocos ejemplos de síntesis enantioselectiva de isocromanos-1-sustituidos, se consigue que una tiourea quiral genere el catión oxocarbenio a partir del 1-cloroisocromano a baja temperatura, produciéndose a continuación el ataque nucleófilo de un silil enol acetal de manera selectiva por una de las caras de la molécula (Esquema 34).<sup>58</sup>

Esquema 34. Síntesis enantioselectiva empleando cantidades catalíticas de tiourea quiral



El grupo de investigación de la Profesora Watson ha desarrollado un método de síntesis de 1-alquínil-isocromanos que se basa en la generación del catión oxocarbenio mediante tratamiento con triflato de trimetilsililo (TMSOTf) como ácido de Lewis, seguido por acoplamiento de un alquino mediante catálisis con Cu (Esquema 35).<sup>59</sup> La reacción en presencia de un ligando quiral permite que pueda llevarse a cabo de manera enantioselectiva con excesos enantioméricos de hasta el 94%.

Esquema 35



58 Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7198

59 Mauty, P.; Srinivas, H. D.; Watson, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17142

La importancia de estos compuestos benzoheterocíclicos queda patente por el número de ejemplos de sustancias con propiedades biológicas, terapéuticas o de utilidad industrial. Tal y como acaba de verse son relativamente pocos los métodos que existen para prepararlos y la mayoría de ellos sufren limitaciones tales como la poca variedad de productos que se pueden obtener o la baja compatibilidad de los reactivos con la presencia de grupos funcionales sensibles. En este contexto, los organometálicos de indio dadas sus propiedades (baja nucleofilia, elevada quimioselectividad, baja toxicidad, economía atómica de las reacciones, etc.) se presentan como candidatos adecuados para acceder a estos compuestos mediante reacciones de formación de enlaces carbono-carbono.



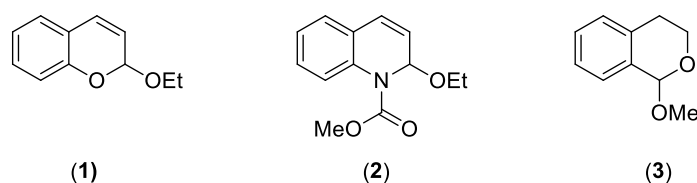
**3**

## **Resultados y discusión**



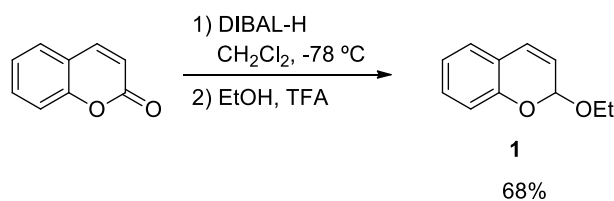
A lo largo de esta sección se describirán los experimentos realizados en el estudio de la reacción de organometales de indio con acetales benzoheterocíclicos que pueden generar iones oxocarbenio y azacarbenio como intermedios. En base a los precedentes sobre estas reacciones, esta investigación se ha dirigido al estudio de las reacciones con el 2-etoxi-2H-cromeno (**1**), la 2-etoxi-1-metoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (**2**) y el 1-metoxiisocromano (**3**) (Figura 11)

Figura 11. Acetales benzoheterocíclicos empleados como productos de partida



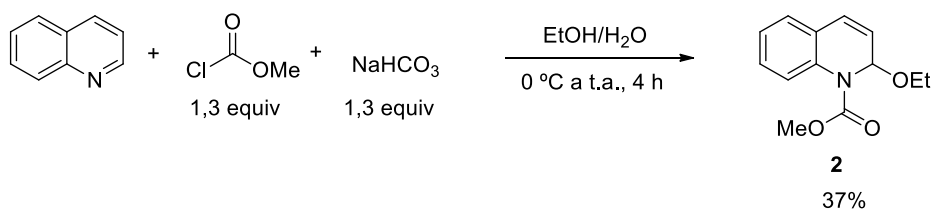
El compuesto **1** se preparó a partir de cumarina por reducción con DIBAL-H a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y posterior tratamiento con EtOH en presencia de una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético (Esquema 36). La estructura de **1** se confirmó mediante espectroscopía de RMN- $^1\text{H}$  por la presencia del triplete a  $\delta$  1,22 ppm y los múltiples a  $\delta$  3,68 y 3,95 ppm correspondientes al grupo etoxilo, así como por la presencia de las señales de los protones alquénlicos a  $\delta$  5,86 ppm (dd,  $J = 9,7; 3,7$  Hz; 1H) y a  $\delta$  6,73 ppm (d,  $J = 9,7$  Hz; 1H) y el protón alílico a  $\delta$  5,71 ppm (d,  $J = 3,7$  Hz; 1H). El espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  indicó la existencia de 11 átomos de carbono, dos de ellos cuaternarios, lo que concuerda con la estructura de **1**. El rendimiento de la reacción fue del 68%.

Esquema 36. Síntesis del compuesto **1**



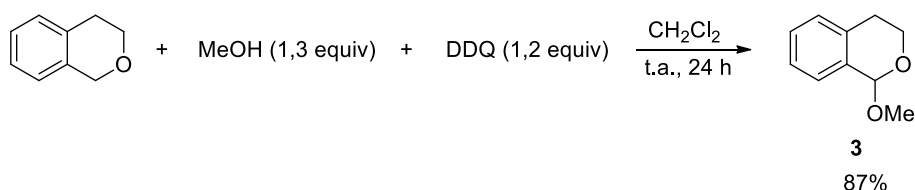
El compuesto **2** se preparó a partir de quinolina por reacción con 130 mol % de cloroformiato de metilo en etanol (Esquema 37). La estructura de **2** se confirmó mediante espectroscopía de RMN- $^1\text{H}$  por la presencia del triplete a  $\delta$  1,13 y el multiplete a  $\delta$  3,62 ppm correspondientes al grupo etoxilo, por el singlete a  $\delta$  3,86 ppm correspondiente al grupo metoxilo, y también por las señales de los protones alquénlicos y el protón alílico a  $\delta$  6,14 ppm (m, 2H) y  $\delta$  6,73 ppm (d,  $J = 7,5$  Hz; 1H). El rendimiento de la reacción fue del 37%.

## Esquema 37. Síntesis del compuesto 2



El compuesto **3** se preparó por reacción de isocromano con 120 mol % de DDQ y 130 mol % de MeOH en diclorometano anhidro (Esquema 38). La estructura de **3** se confirmó mediante espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H, observándose la señal a  $\delta$  3,57 ppm que integra por tres protones correspondiente al grupo metoxilo y la señal del protón bencílico a  $\delta$  5,47 (s, 1H) ppm. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C indicó la presencia de 10 átomos de carbono, dos de ellos cuaternarios. Asimismo, el ion molecular del espectro de masas proporcionó un valor de  $m/z = 164$  que coincide con el valor de la masa calculada para **3**. El rendimiento de la reacción fue del 87%

## Esquema 38. Síntesis del compuesto 3



En base a los precedentes sobre trabajos similares recogidos en la bibliografía,<sup>34, 49</sup> se ha planteado la utilización de catalizadores de Ni para llevar a cabo la reacción de R<sub>3</sub>In con **1**. En una primera aproximación, se escogió THF como disolvente por ser el más común y se empleó un 100 mol % de Ph<sub>3</sub>In, un gran exceso para estimar en primer lugar si la reacción transcurría efectivamente. En el caso de obtener resultados satisfactorios, se procedería a la optimización de la reacción disminuyendo la cantidad de Ph<sub>3</sub>In.

Se hizo reaccionar el compuesto **1** con un 100 mol % de Ph<sub>3</sub>In y un 10 mol % de NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en THF (Tabla 1, entrada 1). El Ph<sub>3</sub>In fue preparado por transmetalación de PhLi con InCl<sub>3</sub> a baja temperatura (véase Parte Experimental). La reacción se dejó 18 horas a reflujo y se observó mediante cromatografía en capa fina (ccf) la aparición de un producto de reacción menos polar que el compuesto de partida. Tras elaborar la reacción, se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice. Mediante RMN-<sup>1</sup>H pudo identificarse el producto de reacción como **1a** por comparación con datos espectroscópicos en la bibliografía.<sup>34</sup> El espectro reveló una pequeña proporción del isómero **1b**, que mediante

integración de las señales resultó ser un 8% del producto total obtenido. El rendimiento de la reacción fue de un 62%, pudiendo además recuperarse casi todo el producto de partida que no reaccionó. Se recogió también una fracción con bifenilo, resultante de la reacción de homoacoplamiento del  $\text{Ph}_3\text{In}$ .

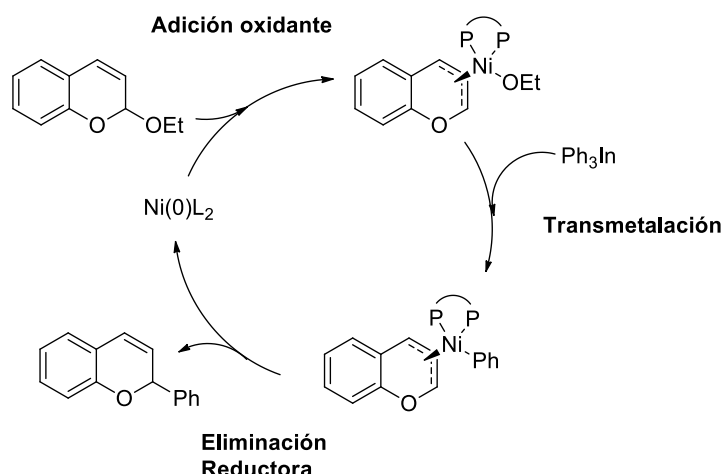
Tabla 1. Reacción de **1** con  $\text{Ph}_3\text{In}$  y varios catalizadores de Ni

Entrada	mol % $\text{Ph}_3\text{In}$	[Ni]	Rendimiento %	(1a:1b)
1	100	$\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$	62	92:8
2	100	$\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$	–	–
3	100	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	90	93:7
4	40	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	70	95:5

Bajo las mismas condiciones, el empleo de  $\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$  10 mol % en presencia del ligando XantPhos 20 mol % (Tabla 1, entrada 2) no condujo a ningún producto de reacción. Al hacer la reacción con un 10 mol % de  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (Tabla 1, entrada 3) se observó por ccf la aparición de la misma mancha que en el experimento con  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ . Tras elaborar el crudo y purificar, se determinó mediante RMN- $^1\text{H}$  la formación de **1a**. El rendimiento de la reacción en este caso fue de un 90%. Aquí también se encontró una pequeña proporción del 4-fenil-cromeno **1b**.

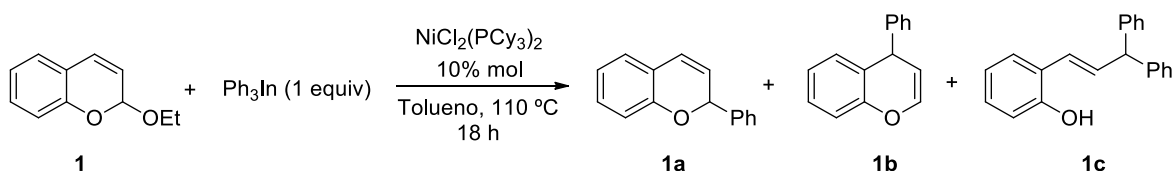
Se llevó a cabo la reacción con un 10 mol % de  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  pero empleando 0,4 equivalentes de trifenilindio (Tabla 1, entrada 4) para comprobar si se transfería más de un grupo orgánico del reactivo de indio. Tras 18 horas a reflujo, y elaborar y purificar, pudo cuantificarse el compuesto **1a** con un rendimiento del 70% (nuevamente, con una pequeña cantidad de **1b**). Esto demuestra que se transfiere más de un grupo orgánico del reactivo triorganoíndico al electrófilo. Para explicar la obtención de los productos **1a** y **1b** se puede plantear un mecanismo de reacción de acoplamiento cruzado en donde se forma un  $\pi$ -alil complejo con el níquel (Esquema 39)

Esquema 39. Mecanismo de reacción de acoplamiento cruzado de  $\text{Ph}_3\text{In}$  sobre **1** por catálisis de níquel



Al llevar a cabo la reacción de **1** con un 100 mol % de  $\text{Ph}_3\text{In}$  y un 10 mol % de  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)$  pero usando como disolvente tolueno y reflujo a  $110\text{ }^\circ\text{C}$  (Esquema 40) apareció un producto polisustituido **1c** cuya estructura fue confirmada mediante RMN- $^1\text{H}$  por la presencia de la señal del hidroxilo a  $\delta_{\text{H}}$  5,04 ppm, las señales de los protones alquénicos a  $\delta_{\text{H}}$  6,58 ppm (t,  $J = 7,5\text{ Hz}$ ; 1H) y  $\delta_{\text{H}}$  7,03 ppm y la señal del protón con los dos fenilos adyacentes a  $\delta_{\text{H}}$  3,43 ppm (d,  $J = 7,5\text{ Hz}$ ; 1H). El espectro de masas proporcionó un valor de ion molecular de  $m/z = 286$  que coincide con el peso calculado para **1c**. Se obtuvo un 34% de **1c**, un 32% de **1a** y trazas de **1b**.

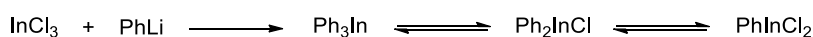
Esquema 40



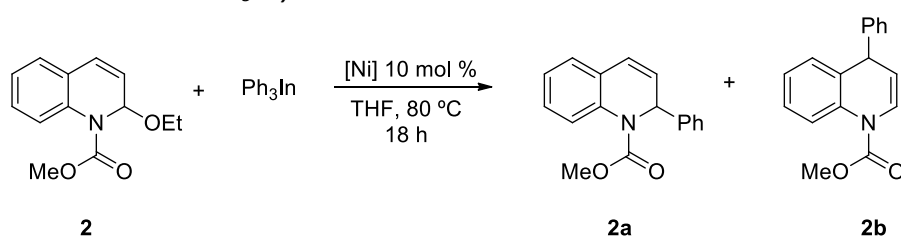
La formación del producto **1c** como consecuencia de la reacción del producto **1a** con el organometálico de indio podría deberse al aumento de temperatura respecto a los experimentos con THF. Se estudió también la reacción empleando un dihalogenuro de indio, el  $\text{PhInCl}_2$ , que se prepara de la misma manera que el  $\text{Ph}_3\text{In}$ , solo que añadiendo únicamente un equivalente de  $\text{InCl}_3$  y dejando equilibrar el sistema al producto termodinámico ( $\text{PhInCl}_2$ ) en un equilibrio del tipo Schlenk (Esquema 41).<sup>60</sup> Cuando se llevó a cabo la reacción de **1** con un 120 mol % de  $\text{PhInCl}_2$  y un 10 mol % de  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  en THF y a reflujo a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  durante 18 horas no se obtuvo producto de reacción.

60 Clark, H. C.; Pickard, A. L. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 427

Esquema 41. Equilibrio de tipo Schlenk entre las especies organometálicas de In(III)



La reacción del acetal de quinolina **2** con  $\text{Ph}_3\text{In}$  bajo catálisis se estudió con los mismos complejos de níquel empleados para **1** y bajo las mismas condiciones de reacción: THF y reflujo a 80 °C durante 18 horas. Se hizo reaccionar el compuesto **2** con un 100 mol % de  $\text{Ph}_3\text{In}$  en THF y un 10 mol % de  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  (Tabla 2, entrada 1). Tras 18 horas a 80 °C, la ccf reveló una mancha de polaridad menor a la del compuesto de partida.

Tabla 2. Reacción de **2** con  $\text{Ph}_3\text{In}$  y varios catalizadores de Ni

Entrada	mol % $\text{Ph}_3\text{In}$	[Ni]	Rendimiento %	(2a:2b)
1	100	$\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$	69	70:30
2	100	$\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$	–	–
3	100	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	–	–
4	40	$\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$	40	90:10
5**	100	$\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$	18	73:27

\*\*La reacción se llevó a cabo en tolueno a 110 °C

Tras elaborar y purificar, se determinó mediante  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  que se trataba de una mezcla de **2a** y **2b**, por la presencia de dos señales singlete a  $\delta_{\text{H}}$  3,85 y  $\delta_{\text{H}}$  3,62 ppm que se correspondían a los protones del grupo OMe de cada uno de los isómeros. Las señales a  $\delta_{\text{H}}$  6,21 ppm (m, 2H) y  $\delta_{\text{H}}$  6,65 ppm (m, 1H) coinciden con los datos en la bibliografía para **2a**.<sup>61</sup> Las señales minoritarias a  $\delta_{\text{H}}$  3,43 ppm (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H) y  $\delta_{\text{H}}$  6,02 ppm (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H) se asignan al protón bencílico y a uno de los protones alquenílicos del isómero **2b** respectivamente. La relación de integrales indicó una proporción 70:30 para **2a** y **2b**. El espectro de masas dio un valor de ion molecular de  $m/z = 265$  que coincide con la masa calculada para los dos isómeros. El rendimiento de la reacción fue de un 69%.

Al llevar a cabo la reacción de **2** con un 100 mol %  $\text{Ph}_3\text{In}$ , un 10 mol % de  $\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$  y un 20 mol % del ligando XantPhos en THF (Tabla 2, entrada 2) no se observó producto de reacción, únicamente formación de bifenilo. Tampoco se obtuvo nada del producto esperado cuando se hizo reaccionar **2** con un 100 mol % de  $\text{Ph}_3\text{In}$  y un 10 mol % de  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (Tabla 2, entrada 3). Sorprendentemente, el catalizador que había dado los mejores resultados en las mismas condiciones de reacción con el compuesto **1** no funcionó sobre el acetal de quinolina.

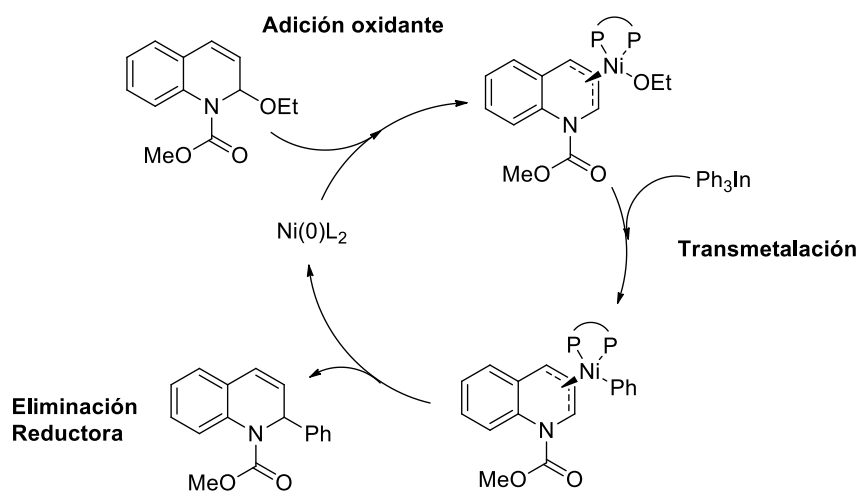
Para analizar en qué medida era posible transferir más de un grupo fenilo del reactivo triorganoíndico al electrófilo se hizo la reacción de **2** con un 40 mol % de  $\text{Ph}_3\text{In}$  y un 10 mol % de  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  en THF (Tabla 2, entrada 4). Después de 18 horas de reacción a reflujo, se observó mediante ccf la aparición de la mancha con  $R_f$  correspondiente a los productos **2a** y **2b**. El espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  mostró las señales características antes descritas para estos productos, aunque ahora la relación de integrales para ambos era de 90:10, siendo otra vez mayoritario el producto **2a**. El rendimiento de la reacción fue de un 40%.

La reacción de **2** con un 100 mol % de  $\text{Ph}_3\text{In}$  y un 10 mol % de  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  empleando como disolvente tolueno y reflujo a 110 °C (Tabla 2, entrada 5) dio lugar tras 18 horas a una mezcla de **2a** y **2b** en proporción 73:27 con un rendimiento del 18%. En la capa fina se observó presencia de compuesto de partida y lo que presumiblemente sería producto de descomposición del compuesto de partida, aunque éste no llegó a aislarse por cromatografía en columna. Igual que en el caso del acetal de cromeno, también se estudió la reacción de **2** con un 120 mol % de  $\text{PhInCl}_2$ , en este caso bajo catálisis de  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ , y tampoco se obtuvo nada del producto esperado.

Puede pensarse en el mismo mecanismo que el planteado para las reacciones con el acetal de cromeno, es decir, una reacción de acoplamiento cruzado donde el catión iminio forma un  $\pi$ -alil complejo con el níquel y el reactivo triorganoíndico transfiere uno o más de sus grupos fenilo (Esquema 42).



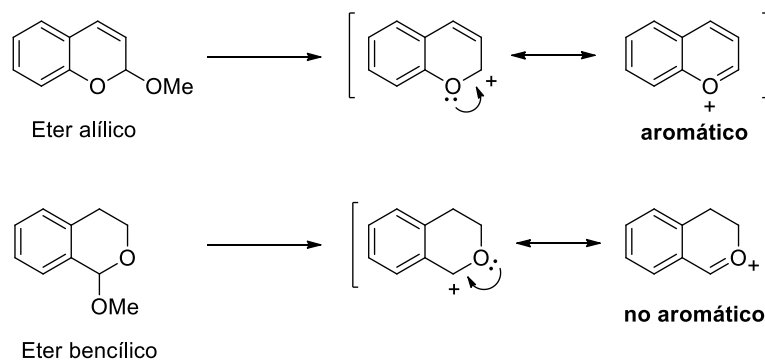
Esquema 42. Mecanismo de reacción de acoplamiento cruzado de  $\text{Ph}_3\text{In}$  sobre **2** por catálisis de níquel



Es posible que la etapa de adición oxidante sobre el complejo de níquel requiera la presencia de una fosfina con más carácter  $\sigma$  dador que ceda más carga al centro metálico como es el caso de la  $\text{PCy}_3$ . Esto podría explicar el hecho de que la reacción sí transcurra con el  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  pero no con el  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , ya que en términos de volumen estérico, ambas fosfinas son muy semejantes.

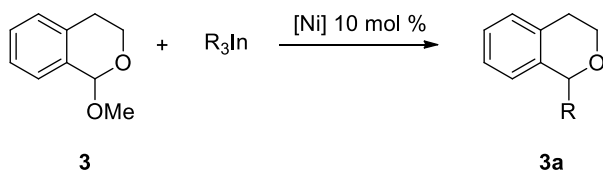
La siguiente etapa fue el estudio del acoplamiento de un grupo fenilo al acetal de isocromano **3** mediante reacción con  $\text{Ph}_3\text{In}$  catalizada por un complejo de níquel. Puede pensarse en la reacción como una sustitución sobre un éter bencílico, donde en este caso la formación del ión oxocarbenio es menos favorable que para el cromeno o la quinolina.

Esquema 43



Por analogía con las reacciones anteriores, se intentó la reacción de **3** con un 100 mol % de  $\text{Ph}_3\text{In}$  y catálisis con un 10 mol % de  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  en THF a  $80^\circ\text{C}$  durante 18 horas (Tabla 3, entrada 1) pero no se observó ningún producto de reacción más allá de la formación de bifenilo a causa de la dimerización reductiva del organometálico.

Tabla 3. Reacción de **3** con reactivos triorganoíndicos y bajo catálisis de Ni en varias condiciones



Entrada	mol % $R_3In$	[Ni]	Condiciones	Rendimiento
1	100	$NiCl_2(PPh_3)_2$	THF, 80 °C	–
2	100	$NiCl_2(PCy_3)_2$	Tolueno, 110 °C	–
3	100	$NiCl_2$ :glyme, BatoPhen	DMA/THF (8:2), 80 °C	–
4	100	$NiCl_2$ :glyme, XantPhos	Tolueno, 110 °C	–

Tomando como referencia el trabajo del Profesor Percec y colaboradores con catalizadores de Ni(II) en reacciones de acoplamiento de ésteres borónicos sobre naftil éteres,<sup>62</sup> se intentó la reacción de **3** con un 100 mol % de  $Ph_3In$  y un 10 mol % de  $NiCl_2(PCy_3)_2$  en tolueno a 110 °C durante 18 horas (Tabla 3, entrada 2). No obstante, tampoco se observó la aparición del producto de acoplamiento. Buscando opciones alternativas, se intentó la reacción en las condiciones optimizadas para el acoplamiento de reactivos trialquilíndicos sobre bromuros bencílicos secundarios.<sup>18</sup> Se utilizó un 100 mol % de  $Ph_3In$ , un 10 mol % de  $NiCl_2$ :glyme y un 20 mol % del ligando batofenantrolina (en las condiciones originales se empleaba un ligando tipo Pybox) y se empleó como disolvente una mezcla de dimetilacetamida / THF 8:2 (Tabla 3, entrada 3). Tampoco hubo la reacción esperada.

En un último intento, se llevó a cabo la reacción siguiendo el protocolo del Profesor Jarvo y colaboradores para la metilación de acetales y ésteres bencílicos mediante catálisis de Ni.<sup>63</sup> Se empleó un 100 mol % de  $Me_3In$ , un 10 mol % de  $NiCl_2$ :glyme y un 20 mol % de la fosfina bidentada xantphos en tolueno (Tabla 3, entrada 4). Tras seis horas a temperatura ambiente y otras doce horas a 110 °C no se observó la aparición de ningún producto de reacción.

Pese a probar con distintos catalizadores de Ni, disolventes coordinantes y no coordinantes, y utilizar fosfinas bidentadas quelatantes no se consiguió sintetizar el producto **3a**. La formación del catión oxocarbenio es menos favorable para el caso del acetal de isocromano que para los acetales de cromeno y quinolina, que poseen una insaturación entre los carbonos 3 y 4 que hace del oxocarbenio o iminio resultante una especie aromática. Esta

62 Leowanawat, P.; Zhang, N.; Percec, V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1018

63 Wisniewska, H. M.; Swift, E. C.; Jarvo, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9083

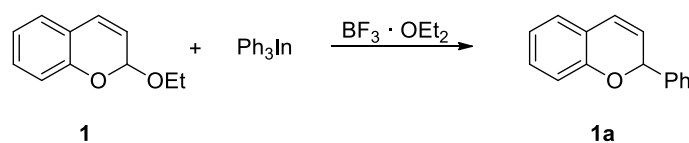
diferencia de reactividad se pone de manifiesto en un trabajo reciente donde la oxidación del total de isocromano en el medio de reacción con DDQ requería 24 horas a temperatura ambiente, frente a apenas unos minutos a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  para el cromeno.<sup>33</sup> Además, en la bibliografía revisada sobre las reacciones de sustitución alílica o bencílica mediante catálisis de Ni, los éteres alquílicos resultan los peores grupos salientes con los rendimientos más bajos en contraste con otros grupos como acetales, tioéteres o tioésteres. Por otro lado, haría falta un estudio mucho más exhaustivo con más catalizadores de Ni, variación de condiciones de reacción y empleo de aditivos, pero eso está fuera del alcance del presente trabajo de fin de máster.

Aunque los resultados anteriores son satisfactorios para los acetales de cromeno y quinolina, se decidió seguir explorando esta reacción. Posiblemente la catálisis con metales de transición en el caso de **1** y **2** conduce al producto de acoplamiento cruzado mediante intermedios de tipo  $\pi$ -alil-Ni con un cierto carácter aromático, intermedios que no se pueden formar para el isocromano **3**. Por ello se buscó un método de generación de intermedios oxocarbenio y azacarbenio sin que existiera la intervención de parámetros como las insaturaciones próximas. En este sentido, se recaló en los trabajos del Profesor Bode que emplea ácidos de Lewis en la reacción de nucleófilos con acetales mixtos.<sup>64</sup> En este caso, aunque la compatibilidad de los organoíndicos con los ácidos de Lewis no había sido investigada, se decidió llevar a cabo las reacciones anteriores sustituyendo la catálisis por metales de transición por la utilización de ácidos de Lewis.

Con este propósito se escogió  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  como ácido de Lewis y se llevó a cabo la reacción de **1** con  $\text{Ph}_3\text{In}$  100 mol % y  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  200 mol% a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  empleando un disolvente no coordinante como el dicloroetano (DCE) (Tabla 4, entrada 1). Tras 40 minutos de reacción se observó la práctica desaparición del producto de partida (ccf) y la aparición de un nuevo compuesto que se correspondía con **1a**, que fue completa después de toda la noche a temperatura ambiente. Tras elaborar y purificar mediante cromatografía en columna, se aisló el producto cuya identidad fue confirmada mediante espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H. El rendimiento fue del 92%. No se detectó isómero **1b**.

---

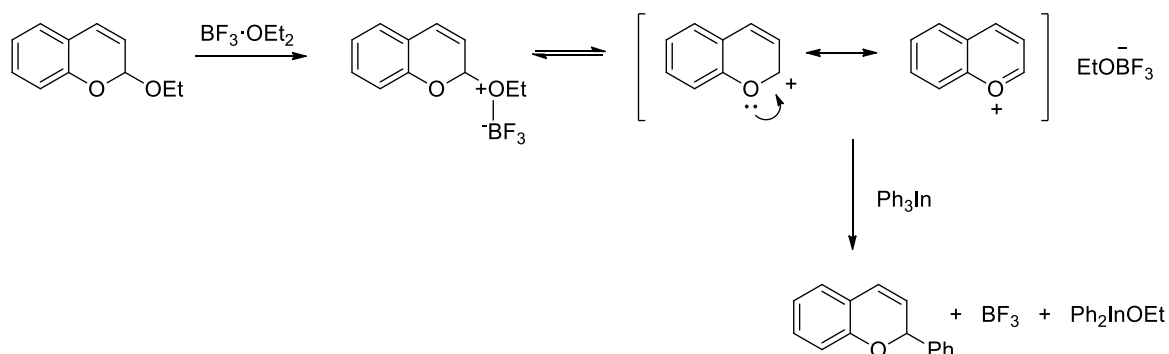
64 Vo, C.-V. T.; Mitchell, T. A.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14082

Tabla 4. Reacción de **1** con  $\text{Ph}_3\text{In}$  bajo activación por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 

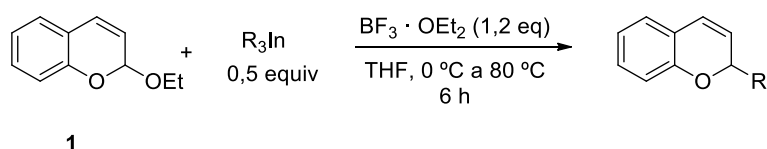
Entrada	mol % $\text{Ph}_3\text{In}$	mol % $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Condiciones	Rendimiento %
1	100	200	DCE/THF (3:1), -20 °C a t.a., 18 h	92
2	100	120	THF, 0 °C a t.a., 12 h	56
3	40	120	THF, 0 °C a 80 °C, 6 h	63
4	50	120	THF, 0 °C a 80 °C, 6 h	91

Tras este buen resultado se buscó optimizar las condiciones para la reacción de **1** con  $\text{Ph}_3\text{In}$ . Se llevó a cabo la reacción con un 40 mol % de  $\text{Ph}_3\text{In}$  y un 120 mol % de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  usando THF como disolvente (Tabla 4, entrada 2). La mezcla de reactivos tuvo lugar a 0 °C y después se dejó alcanzar temperatura ambiente. Tras doce horas reaccionando, se elaboró el crudo y se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice. Se aisló y caracterizó el compuesto **1a**, obteniéndose un rendimiento del 56%. Tampoco se detectó nada del isómero **1b**. Se repitió la reacción con un 40 mol % de  $\text{Ph}_3\text{In}$  y un 120 mol % de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  en THF, pero esta vez se puso a reflujo a 80 °C durante seis horas (Tabla 4, entrada 3). El rendimiento en este caso fue del 63% gracias al aumento de la temperatura. Con el propósito de mejorar el rendimiento de la reacción, se incrementó la cantidad del reactivo triorganoíndico hasta un 50 mol %, manteniéndose los demás parámetros inalterados (Tabla 4, entrada 4). El rendimiento de la reacción fue del 91% obteniéndose únicamente producto **1a**.

Estos resultados constituyen el primer ejemplo de síntesis de cromenos-2-sustituidos mediante adición nucleófila de organometales (de indio) en presencia de ácidos de Lewis. Asimismo, el elevado rendimiento obtenido empleando cantidades subestequiométricas de organoíndicos demuestra la eficaz transferencia de más de un grupo unido al indio al electrófilo. Puede sugerirse un mecanismo de reacción en el que el  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  se coordina al grupo etoxilo de **1** promoviendo su salida y la formación de un catión oxocarbenio con gran carácter electrófilo, el cual es atacado por el  $\text{Ph}_3\text{In}$  (Esquema 44)

Esquema 44. Mecanismo de la reacción de **1** con  $\text{Ph}_3\text{In}$  por activación con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 

A la vista de los resultados, se decidió investigar la transferencia de otros grupos diferentes del fenilo al cromeno **1**, como son los grupos alquino, alquilo, etc. Así, la reacción de **1** con un 50 mol % de tri(feniletinil)indio bajo las condiciones optimizadas proporcionó el producto de acoplamiento **1d** en un rendimiento del 89% (Tabla 5, entrada 2). La estructura del producto se confirmó mediante espectroscopía de RMN- $^1\text{H}$  observándose las señales de los protones alquenílicos a  $\delta_{\text{H}}$  5,87–5,83 ppm (dd,  $J = 9,3; 3,9$  Hz; 1H) y  $\delta_{\text{H}}$  6,53–6,50 ppm (d,  $J = 9,3$  Hz; 1H) y del protón alílico a  $\delta_{\text{H}}$  5,80 ppm (d,  $J = 3,9$  Hz; 1H). En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  pudieron apreciarse los carbonos alquínílicos a 85,7 y 86,0 ppm.

Tabla 5. Síntesis de cromenos-2-sustituídos a partir de **1** en las condiciones optimizadas

Entrada	$\text{R}_3\text{In}$	Rendimiento %
1	$\text{Ph}_3\text{In}$	91
2	$(\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C})_3\text{In}$	89
3 <sup>a</sup>	$\text{Bu}_3\text{In}$	42
4 <sup>b</sup>	$\text{Me}_3\text{In}$	40

a) Se obtuvo una mezcla de 2-cromeno y 4-cromeno en proporción 2:1. La reacción estuvo a reflujo 18 horas. b) La reacción transcurrió a temperatura ambiente 12 horas y luego 2 horas a reflujo a 80 °C

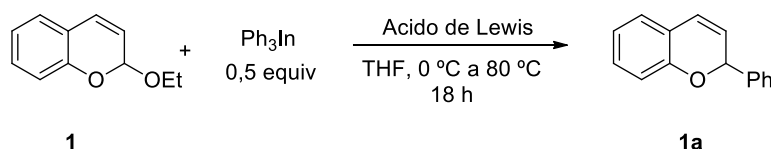
El estudio de la reactividad de **1** con organoíndicos alquílicos se realizó con  $\text{Bu}_3\text{In}$  y  $\text{Me}_3\text{In}$ . La reacción de **1** con  $\text{Bu}_3\text{In}$  dio lugar a una mezcla de 2-butil-2*H*-cromeno (**1e**) y 4-butil-4*H*-cromeno (**1f**) (Tabla 5, entrada 3). La estructura de **1e** se confirmó por la presencia de señales características del grupo *n*-butilo en la región alifática:  $\delta_{\text{H}}$  0,96-0,87 ppm (t, 3H),  $\delta_{\text{H}}$  1,58-1,34

ppm (m, 4H) y  $\delta_{\text{H}}$  1,88-1,63 ppm (m, 2H), además de señales de protones alquénlicos a  $\delta_{\text{H}}$  6,41-6,38 ppm (d,  $J = 9,9$  Hz; 1H) y  $\delta_{\text{H}}$  5,71-5,66 ppm (dd,  $J = 9,9; 3,3$  Hz; 1H) y de un protón alílico a  $\delta_{\text{H}}$  4,89-4,83 ppm (m, 1H). Para el isómero **1f** aparece un protón bencílico en vez de uno alílico, con menor desplazamiento químico a  $\delta_{\text{H}}$  3,47-3,42 ppm. El de ion molecular dio el mismo valor de  $m/z = 188$  para **1e** y **1f**. El rendimiento de la reacción fue de 42% con una relación entre **1e** y **1f** aproximadamente 2:1.

La reacción de **1** con  $\text{Me}_3\text{In}$  en las condiciones optimizadas condujo a la obtención de 2-metil-2H-cromeno (**1g**) con un rendimiento del 40% (Tabla 5, entrada 4). La estructura del producto se confirmó mediante RMN- $^1\text{H}$  observándose un doblete a  $\delta$  1,37 ppm que se puede asignar al grupo metilo, así como señales del protón alílico a  $\delta_{\text{H}}$  4,98-4,86 ppm (m, 1H) y de los protones alquénlicos a  $\delta_{\text{H}}$  5,61-5,55 (dd,  $J = 9,8; 3,0$  Hz; 1H) y  $\delta_{\text{H}}$  6,33-6,27 ppm (d,  $J = 9,8$  Hz; 1H).

Los resultados muestran que los grupos alquilo se transfieren peor que el fenilo y el alquino. Esto puede deberse a la mayor tendencia de los grupos alquilo a ceder carga al indio en comparación con los grupos fenilo o alquínico, o quizás a la ausencia de interacciones  $\pi$ - $\pi$  en los alquilo que hagan menos favorable la aproximación al electrófilo. Se probaron otros dos ácidos de Lewis distintos del  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (Tabla 6) pero en ninguno de los casos se observó la formación del producto de reacción.

Tabla 6. Reacción de **1** con  $\text{Ph}_3\text{In}$  con ácidos de Lewis distintos de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$

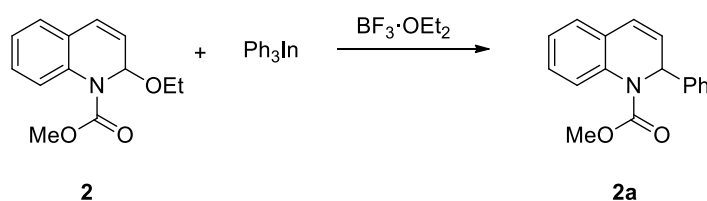


Entrada	Acido de Lewis	Rendimiento
1	$\text{In}(\text{OTf})$ 120 mol %	–
2	$\text{InCl}_3$ 120 mol %	–

Asimismo, cuando se intentó la reacción de **1** con un 120 mol % de  $\text{PhLi}$  en presencia de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (120 mol %) no se obtuvo el producto **1a**, únicamente se observó la descomposición del producto de partida. Es probable que esto se deba a la elevada nucleofilia del  $\text{PhLi}$  en comparación con el  $\text{Ph}_3\text{In}$ .

Una vez estudiada la reactividad de **1** con  $R_3In$  bajo activación con  $BF_3 \cdot OEt_2$ , se procedió al estudio de la reactividad de **2**. Se hizo la reacción de **2** con un 100 mol % de  $Ph_3In$  en presencia de  $BF_3 \cdot OEt_2$  200 mol % empleando DCE como disolvente (Tabla 7, entrada 1). Se observó mediante ccf la aparición de un producto con  $R_F$  correspondiente a **2a**. Se elaboró y luego purificó mediante cromatografía en columna aislándose un compuesto que tras análisis por RMN resultó ser **2a**. No se detectó nada del isómero **2b**. El rendimiento de la reacción fue del 76%.

Tabla 7. Reacción de **2** con  $Ph_3In$  en bajo activación con  $BF_3 \cdot OEt_2$



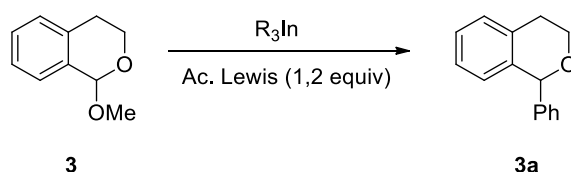
Entrada	mol % $Ph_3In$	mol % $BF_3 \cdot OEt_2$	Condiciones	Rendimiento %
1	100	200	DCE/THF (3:1) -20 °C a t.a., 18 h	76
2	40	120	THF, 0 °C a t.a., 18 h	35
3	50	120	THF, 0 °C a 80 °C, 18 h	55

A continuación, se llevó a cabo la reacción de **2** con un 40 mol % de  $Ph_3In$  para ver hasta qué punto era posible la transferencia de más de un grupo fenilo al electrófilo (Tabla 7, entrada 2). Tras 18 horas de reacción se obtuvo el producto **2a** con un 35% de rendimiento. Al hacer reaccionar el compuesto **2** con un 50 mol % de  $Ph_3In$  y manteniéndose los demás parámetros inalterados (Tabla 7, entrada 3) el rendimiento aumentó hasta el 55%. Nuevamente no se detectó el isómero **2b**.

Puede plantearse el mismo mecanismo de reacción que para el acetal de cromeno, es decir, coordinación del  $BF_3 \cdot OEt_2$  al etoxilo promoviendo su salida y dando lugar a un catión iminio que es atacado por el organoíndico. Los rendimientos para la reacción de **2** con  $Ph_3In$  bajo activación con  $BF_3 \cdot OEt_2$  son mejores en comparación con los obtenidos con catálisis de níquel. Ahora la reacción transcurre de forma regioespecífica en el carbono dos, ya que no se obtiene el isómero **2b**.

Ante los buenos resultados anteriores de reacción de  $R_3In$  con **1** y **2** en presencia de ácidos de Lewis, se procedió a investigar la reactividad de **3**. Tomando como referencia el trabajo de la Profesora Watson donde se llevan a cabo acoplamiento de alquinos terminales sobre derivados de cromeno mediante generación de iones oxocarbenio con triflato de trimetilsililo (TMSOTf),<sup>58</sup> decidió escogerse este mismo ácido de Lewis para ensayar la reacción de **3** con un 100 mol % de  $Ph_3In$  (Tabla 8, entrada 1). No obstante, tras 18 horas a 80 °C no se detectó ningún producto de reacción.

Tabla 8. Reacción de **3** y reactivos organoíndicos con ácidos de Lewis en distintas condiciones



Entrada	$R_3In$	Acido de Lewis	Condiciones	Rend. %
1	$Ph_3In$ 100 mol %	TMSOTf	THF, 80°C, 18 h	–
2	$Ph_3In$ 100 mol %	TMSOTf	DME/THF 3:1, 80°C, 18 h	–
3	$PhInCl_2$ 150 mol %	TMSOTf	DME/THF 3:1, 80°C, 18 h	trazas
4	$PhInCl_2$ 150 mol %	TMSOTf	DME/THF 3:1, 80°C, 5 d	trazas
5	$Ph_3In$ 100 mol %	$BF_3 \cdot OEt_2$	THF, 0°C a 80°C, 18 h	90

Al cambiar el THF por un disolvente menos coordinante como es el dimetoxietano (DME) (Tabla 8, entrada 2) tampoco se observó producto de reacción. Se pensó en emplear un dihalogenuro de indio como nucleófilo ya que estas especies tienen mayor carácter de ácido de Lewis que los triorganoíndicos. En este sentido, se hizo la reacción de **3** con un 150 mol % de  $PhInCl_2$  para ver si en presencia de TMSOTf (120 mol %) se obtenía el compuesto **3a** (Tabla 8, entrada 3). Tras 18 horas de reacción se observaron trazas del producto **3a** en el crudo. Volvió a repetirse la reacción (Tabla 8, entrada 4) y esta vez el sistema se dejó reaccionando durante cinco días, siguiendo periódicamente el progreso de la reacción mediante ccf. No obstante, solamente se obtuvieron trazas de **3a**.

Decidió entonces emplearse  $BF_3 \cdot OEt_2$  como ácido de Lewis para llevar a cabo la reacción de **3** con  $Ph_3In$  100 mol % en THF (Tabla 8, entrada 5). Tras 18 horas a 80 °C se observó por ccf la aparición de un producto de reacción y la ausencia de producto de partida. Tras elaborar y purificar, se identificó el producto como **3a** mediante espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H tras



observarse la señal singlete del protón bencílico a  $\delta_H$  5,77 ppm, las señales de los protones sobre el carbono tres a  $\delta_H$  4,01-3,93 ppm (m, 1H) y  $\delta_H$  4,27-4,20 ppm (m, 1H) y las señales de los protones del carbono cuatro a  $\delta_H$  2,86-2,81 ppm (dt, J = 16,7; 4,2 Hz; 1H) y  $\delta_H$  3,23-3,13 ppm (m, 1H). Se cuantificaron nueve protones aromáticos, y un total de 14 protones lo cual se corresponde con el compuesto **3a**. Además el espectro de masas dio un valor de ion molecular de  $m/z = 210$  que coincide con el valor calculado para la masa de **3a**. El rendimiento de la reacción fue del 90%.

El  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  por tanto permite acceder al compuesto **3a** mediante un mecanismo probablemente similar al de la reacción con los otros dos acetales benzoheterocíclicos, en donde el ácido de Lewis se coordina al grupo OMe promoviendo la formación de un catión oxocarbenio electrófilo que es atacado por el organometálico de indio. La reacción constituye el primer ejemplo de obtención de un isocromano-1-sustituido mediante adición nucleófila de un organoíndico en presencia de un ácido de Lewis.

Los resultados demuestran que el empleo de cantidades prácticamente estequiométricas de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  conduce a la transferencia de grupos orgánicos en los acetales benzoheterocíclicos **1**, **2** y **3** utilizando reactivos triorganoíndicos como nucleófilos. Las reacciones transcurren de manera regioselectiva formándose el nuevo enlace carbono-carbono en la posición más próxima al heteroátomo. Además, los experimentos realizados con cromeno y quinolina indican que se transfiere más de un grupo orgánico del organometal de indio al electrófilo. Para el caso concreto del acetal de cromeno fue posible la transferencia no solo del grupo fenilo sino también de un grupo alquínico (en muy buen rendimiento) y dos grupos alquilo.



**4**

**Parte experimental**



#### 4.1 Métodos Generales

Las reacciones en disolventes apróticos se realizaron bajo atmósfera de argón seco. Los disolventes utilizados se purificaron y secaron según los procedimientos descritos,<sup>65</sup> y se destilaron inmediatamente antes de su uso por calentamiento a reflujo en atmósfera de argón sobre un agente desecante adecuado (Na/benzofenona para THF; Na para tolueno; CaH<sub>2</sub> para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y DCE). El dimetoxietano y el DMA se secaron mediante adición de tamices moleculares de 4Å. Se empleó InCl<sub>3</sub> comercial (Alfa Aesar) con una pureza del 99,99%, y los demás reactivos son comerciales y se utilizaron sin purificación previa.

Las reacciones a baja temperatura se hicieron empleando una sonda de refrigeración Cryocool-Inmersion Cooler CC-100 II de Neslab, mientras que para las reacciones a 0 °C se utilizaron baños de agua-hielo. Las purificaciones por cromatografía en columna se realizaron según las indicaciones de Still<sup>66</sup> utilizando gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh). Para las cromatografías en capa fina (ccf) se utilizó gel de sílice Merck 60 F<sub>254</sub>, visualizando las manchas bajo luz UV (254 nm), o por revelado al calor tras la inmersión de la capa fina en una disolución de ácido fosfomolibdico o de *p*-anisaldehído.

Los espectros de RMN se realizaron en los Servicios de Apoyo á Investigación (SAI) de la Universidade da Coruña y se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 (300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C) o en un Bruker Avance 500 (500 MHz para <sup>1</sup>H y 125 MHz para <sup>13</sup>C). Se empleó CDCl<sub>3</sub> como disolvente y como referencia interna las propias trazas de CHCl<sub>3</sub> que contiene el mismo. Los espectros de masas, tanto de baja como de alta resolución, se hicieron en los SAI en un espectrómetro de sector magnético Thermo MAT95XP y en un espectrómetro de analizador cuadrupolar Thermo TraceMS.

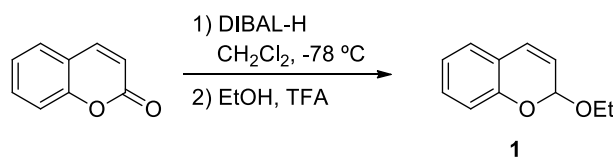
---

65 *Purification of Laboratory Chemicals*; Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Eds.; Oxford: Butterworth-Heinemann 1997

66 Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923

## 4.2 Preparación de los compuestos de partida

### 4.2.1 2-etoxi-2H-cromeno (1)



En un matraz de fondo redondo de 250 mL, a una disolución de cumarina (2 g, 13,7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) a  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  se añadió una disolución de DIBAL-H en hexano (15 mL, 14,4 mmol, 1,0 M) durante 1 hora empleando una jeringa automática. Se dejó a  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 18 horas, se añadió EtOAc (100 mL) y se filtró a través de una capa de celita. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl (150 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y concentró. El residuo seco amarillo se disolvió en EtOH (50 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0,04 mL, 0,54 mmol) y se dejó con agitación durante 18 horas más. Transcurrido este tiempo, se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (100 mg, 0,72 mmol), se agitó 20 minutos, se filtró a gravedad y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se purificó en columna cromatográfica a presión (hex/AcOEt 95:5) y después de concentrar y secar a alto vacío el producto **1** (1,642 g, 68%) se obtuvo como un aceite amarillo.

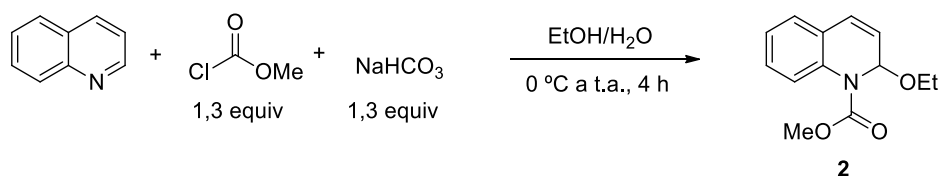
**CCF** (hex/AcOEt, 95:5): 0,25

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22 (t,  $J = 7,1 \text{ Hz}$ ; 3H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 5,71 (d,  $J = 3,7 \text{ Hz}$ ; 1H), 5,86 (dd,  $J = 9,7$ ; 3,7 Hz; 1H), 6,73 (d,  $J = 9,7 \text{ Hz}$ ; 1H), 6,96 (td,  $J = 7,2$ ; 1,2 Hz; 2H) 7,14 (dd,  $J = 7,2$ ; 1,2 Hz; 1H), 7,18-7,25 (m, 1H) ppm

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15,3 ( $\text{CH}_3$ ); 63,5 ( $\text{CH}_2$ ); 95,0 (CH); 116,5 (CH); 120,0 (CH); 120,8 (CH); 121,4 (C); 126,5 (CH); 127,0 (CH); 129,3 (CH); 151,5 (C) ppm

**EM** (IE)  $m/z$  %: 176 ( $\text{M}^+$ , 18%); 147 ( $\text{M}^+ - \text{OEt}$ , 100%)

#### 4.2.2 2-etoxi-1-metoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (2)



A una disolución de quinolina (4,7 mL, 40 mmol) en etanol (12 mL) y agua (1,5 mL) se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (4,6 g, 54 mmol) y se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuación se añadió cloroformiato de metilo (4,0 mL, 52 mmol) durante 10 minutos, se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas más. Se añadió agua-hielo (50 mL) y se filtró, lavando con agua (100 mL). El sólido se secó en un desecador y se recristalizó en  $\text{Et}_2\text{O}$  a  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  obteniéndose 3,43 g de **2** (14,7 mmol, 37%).

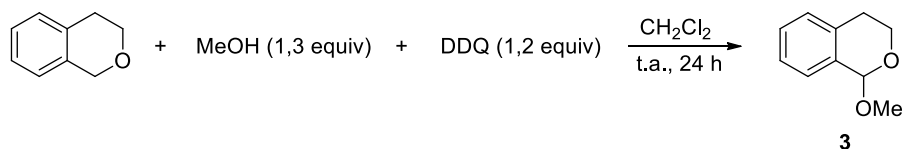
**CCF** (hex/AcOEt, 65:35): 0,39

**RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,13 (t,  $J = 7,0$  Hz; 3H), 3,56-3,68 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,14 (m, 2H), 6,73 (d,  $J = 7,5$  Hz; 1H), 7,12 (td,  $J = 7,4$ ; 1,2 Hz; 1H), 7,21 (dd,  $J = 7,7$ ; 1,8 Hz; 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,30 (d,  $J = 1,8$  Hz; 1H) ppm

**RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15,1 ( $\text{CH}_3$ ); 53,3 ( $\text{CH}_3$ ); 62,36 ( $\text{CH}_2$ ); 78,3 (CH); 123,8 (CH); 124,2 (2xCH); 125,8 (C); 126,9 (CH); 127,68 (CH); 127,73 (CH); 133,7 (C); 155,4 (C) ppm

**EM** (IE)  $m/z$  %: 233 ( $\text{M}^+$ , 4%), 188 ( $\text{M}^+ - \text{OEt}$ , 100%)

### 4.2.3 1-metoxiisocromano (**3**)



A una disolución de DDQ (4,03 g, 17,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) se añadió MeOH (0,8 mL, 19,4 mmol) e isocromano (1,9 mL, 14,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (100 mL, disolución saturada) y se filtró a través de una capa de celita. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (50 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), se filtró y se concentró. La purificación se hizo mediante cromatografía en columna (hexano/Et<sub>2</sub>O 80:20, 1% Et<sub>3</sub>N). Después de concentrar y secar a alto vacío se obtuvo **3** (2,127 g, 13 mmol, 87%) como un aceite amarillo.

**CCF** (hex/Et<sub>2</sub>O, 90:10): 0,25

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,62-2,67 (m, 1H); 3,02-3,08 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,91-3,95 (ddd, J = 11,3; 6,1; 1,7 Hz; 1H), 4,12-4,17 (dt, J = 11,3; 3,4 Hz; 1H), 5,47 (s, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 3H) ppm

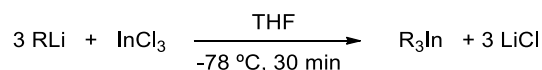
**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 28,0 (CH<sub>2</sub>); 55,3 (CH<sub>3</sub>); 57,8 (CH<sub>2</sub>); 97,8 (CH); 126,3 (CH); 127,4 (CH); 128,2 (CH); 128,4 (CH); 134,0 (C); 134,1 (C) ppm

**EM** (IE) *m/z* %: 164 (M<sup>+</sup>, 16%), 133 (M<sup>+</sup> - OMe, 100%)



### 4.3 Preparación de los organometálicos de In(III)

En un matraz de fondo redondo se secó  $\text{InCl}_3$  (0,35 mmol) bajo corriente positiva de argón por calentamiento con un mechero de alcohol. Se dejó llegar a temperatura ambiente, se añadió THF seco (~0,05 M) y se agitó hasta obtener una disolución incolora. A continuación se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió lentamente una disolución del organometálico de litio (1,0–2,5 M en hexano, THF o  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Se agitó a baja temperatura durante 30 minutos y se retiró del baño, dejándola llegar a temperatura ambiente.



Alternativamente, los organometales de indio se prepararon tomando volúmenes determinados de una disolución de  $\text{InCl}_3$  en THF de molaridad conocida. Se preparó un gran volumen de disolución de  $\text{InCl}_3$  para minimizar la exposición de los frascos de reactivo a la atmósfera, dada la gran higroscopicidad del  $\text{InCl}_3$ . Dicha disolución se preparó en un matraz de Schlenk de fondo redondo de 250 mL previamente purgado y flameado a vacío, en el cual se introdujeron rápidamente 20,18 g de  $\text{InCl}_3$ . Se dejó a vacío durante dos horas para eliminar completamente la humedad, se llenó con argón y se introdujo THF anhidro hasta tener una disolución 0,46 M.

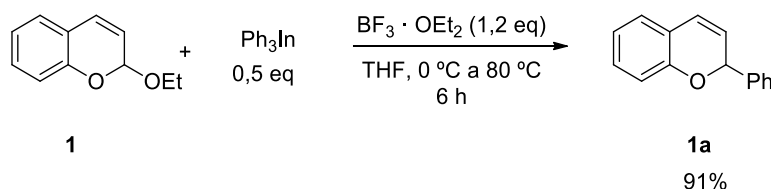
### 4.4 Reacciones de acoplamiento cruzado de reactivos triorganoíndicos con acetales benzoheterocíclicos bajo catálisis de Ni

En un matraz Schlenk, a una disolución del compuesto de partida (0,6 mmol) y el catalizador de níquel (0,06 mmol) en el disolvente convenido (5 mL) se añadió una disolución del reactivo triorganoíndico (6 mL, 0,3 mmol) y se agitó a la temperatura convenida. La reacción se detuvo por adición de MeOH (1 mL), se concentró en un pequeño volumen y se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL). Se lavó con agua (2 x 30 mL) y disolución saturada de NaCl (30 mL). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), se filtró y concentró a presión reducida. El crudo se purificó en columna de gel de sílice a presión.

#### 4.5 Reacciones de acetales benzoheterocíclicos con reactivos triorganoíndicos bajo activación por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

A una disolución del compuesto de partida (0,6 mmol) en el disolvente convenido (5 mL), a 0 °C, se añadió  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,72 mmol). Se esperó 10 minutos y se añadió una disolución del reactivo triorganoíndico. En los casos necesarios, se acopló un refrigerante Liebig para llevar a cabo el calentamiento. Se detuvo la reacción por adición de gotas de MeOH y se concentró en el rotavapor. Se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) y se lavó con agua (2 x 30 mL) y disolución saturada de NaCl (30 mL). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), se filtró y concentró a presión reducida. El crudo se purificó en columna de gel de sílice a presión.

##### 4.5.1 2-fenil-2H-cromeno (1a)



Seguendo el procedimiento general, el compuesto **1a** se preparó por reacción de **1** (0,106 g, 0,6 mmol) con una disolución de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (6 mL, 0,05 M) en THF en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,091 mL, 0,72 mmol). La reacción transcurrió a reflujo durante seis horas. Tras elaborar y purificar por cromatografía en columna con gel de sílice (hex/AcOEt 95:5) se obtuvieron 0,114 g de **1a** como un aceite incoloro (91%).

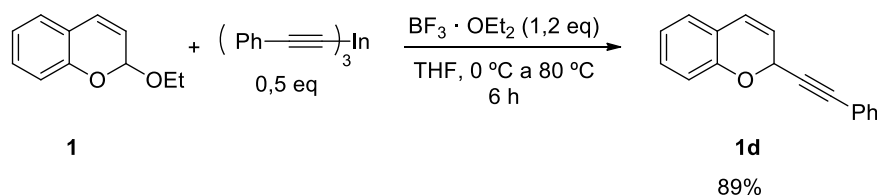
CCF (hex/AcOEt, 80:20): 0,55

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,82 (dd,  $J = 9,8; 3,4$  Hz; 1H), 5,94 (dd,  $J = 3,4; 1,9$  Hz; 1H), 6,56 (dd,  $J = 9,8; 1,9$  Hz; 1H), 6,82 (dd,  $J = 8,0; 1,2$  Hz; 1H). 6,89 (td,  $J = 7,4; 1,2$  Hz; 1H), 7,03 (dd,  $J = 7,5; 1,7$  Hz; 1H), 7,13 (td,  $J = 7,8$  Hz;  $J = 1,8$  Hz; 1H); 7,33-7,43 (m, 3H), 7,44-7,50 (m, 2H) ppm

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  77,2 (CH); 116,0 (CH); 121,2 (CH); 121,3 (C); 124,0 (CH); 124,8 (CH); 126,6 (CH); 127,0 (2xCH); 128,3 (CH); 128,6 (2xCH); 129,5 (CH); 140,9 (C); 153,2 (C) ppm

EM (IE)  $m/z$  %: 208 ( $\text{M}^+$ , 76%), 207 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ , 100%), 131 ( $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$ , 47%)

#### 4.5.2 2-(feniletinil)-2H-cromeno (**1d**)



Seguendo el procedimiento general se preparó el compuesto **1d** por reacción de **1** (0,106 g, 0,6 mmol) con una disolución de tri(feniletinil)indio (5 mL, 0,06 M) en THF en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,091 mL, 0,72 mmol). El reactivo triorganoíndico se preparó por tratamiento de fenilacetileno (0,1 mL, 0,9 mmol) en THF con  $n\text{BuLi}$  (0,4 mL, 2,26 M) a  $-78^\circ\text{C}$  y posterior adición de disolución de  $\text{InCl}_3$  (0,65 mL, 0,46 M). La reacción transcurrió a reflujo durante seis horas. Tras elaborar y purificar por cromatografía en columna con gel de sílice (hex/ $\text{AcOEt}$  98:2) se obtuvieron 0,122 g de **1d** como un aceite incoloro (89%).

CCF (hex/ $\text{AcOEt}$ , 80:20): 0,53

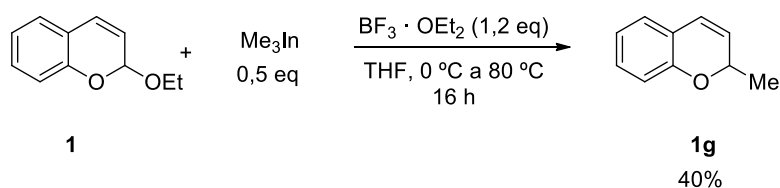
**RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,80 (d,  $J = 3,9$  Hz; 1H), 5,85 (dd,  $J = 9,3; 3,9$  Hz; 1H), 6,52 (d,  $J = 9,3$  Hz; 1H), 6,92 (m, 2H), 7,04 (dd,  $J = 8,0; 1,8$  Hz; 1H), 7,13-7,19 (td,  $J = 7,8; 1,8$  Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 2H) ppm

**RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  65,1 (CH); 85,7 (C); 86,0 (C); 116,5 (CH); 121,4 (C); 121,8 (CH); 122,1 (CH); 122,2 (C); 124,6 (CH); 126,8 (CH); 128,2 (2xCH); 128,6 (CH); 129,5 (CH); 131,9 (2xCH); 152,5 (C) ppm

EM (IE)  $m/z$  %: 232 ( $\text{M}^+$ , 100%)



4.5.4 2-metil-2H-cromeno (**1g**)



Siguiendo el procedimiento general se preparó el compuesto **1g** por reacción de **1** (0,106 g, 0,6 mmol) con una disolución de  $\text{Me}_3\text{In}$  (5 mL, 0,06 M) en THF en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,091 mL, 0,72 mmol). La reacción transcurrió 14 horas a temperatura ambiente y dos horas a 80 °C. Tras elaborar y purificar mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hex/AcOEt 97:3) se obtuvieron 0,034 g de **1g** como un aceite incoloro (40%).

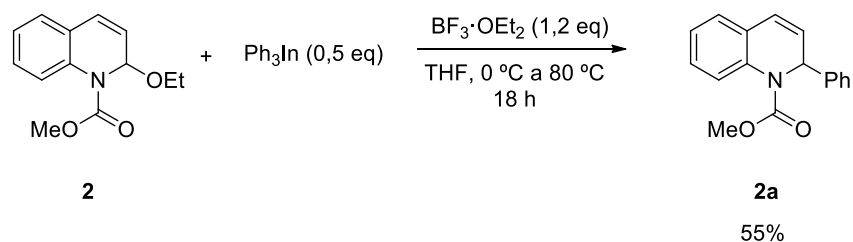
CCF (hex/AcOEt, 80:20): 0,59

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 (d,  $J = 6,6$  Hz; 3H), 4,96-5,06 (m, 1H), 5,65 (dd,  $J = 9,8$ ; 3,1 Hz; 1H), 6,38 (dd,  $J = 9,8$ ; 1,8 Hz; 1H), 6,78 (d,  $J = 8,2$  Hz; 1H), 6,84 (td,  $J = 7,4$ ; 1,2 Hz; 1H), 6,96 (dd,  $J = 7,4$ ; 1,8 Hz; 1H), 7,10 (m, 1H) ppm

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21,3 ( $\text{CH}_3$ ); 71,4 (CH); 115,9 (CH); 121,0 (CH); 121,8(C); 123,7 (CH); 126,4 (CH); 126,9 (CH); 129,1 (CH); 153,5 (C) ppm

**EM** (IE)  $m/z$  %: 146 ( $\text{M}^+$ , 14%), 131 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 100%)

#### 4.5.5 2-fenil-1-metoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (**2a**)



Siguiendo el procedimiento general se preparó el compuesto **2a** por reacción de **2** (0,100 g, 0,43 mmol) con una disolución de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (2,2 mL, 0,101 M) en THF en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,065 mL, 0,515 mmol). Tras 18 horas de reacción a 80 °C y elaboración y purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (hex/AcOEt 95:5) se obtuvieron 0,062 g de **2a** como un aceite incoloro (55%).

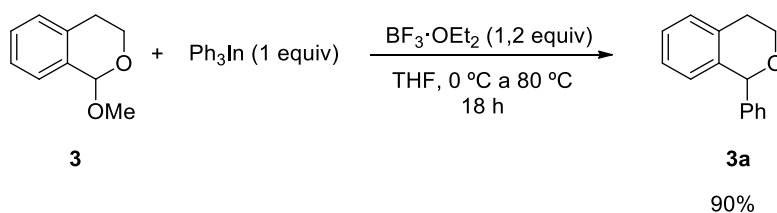
CCF (hex/AcOEt, 80:20): 0,39

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,85 (s, 3H), 6,18-6,24 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,03-7,06 (td,  $J = 7,5$ ; 1,2 Hz; 1H), 7,09-7,14 (dd,  $J = 7,5$ ; 1,8 Hz; 1H), 7,15-7,20 (m, 1H); 7,20-7,30 (m, 5H), 7,51 (d,  $J = 6,9$  Hz; 1H) ppm

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  53,2 (CH<sub>3</sub>); 55,6 (CH); 124,3 (CH); 124,6 (CH); 125,3 (CH); 126,3 (CH); 127,0 (2xCH); 127,1 (C); 127,8 (2xCH); 128,2 (CH); 128,5 (2xCH); 134,7 (C); 139,6 (C); 155,2 (C) ppm

**EM** (IE)  $m/z$  %: 265 ( $\text{M}^+$ , 59%), 188 ( $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$ , 100%)

#### 4.5.6 1-fenil-isocromano (**3a**)



Seguendo el procedimiento general se preparó el compuesto **3a** por reacción de **3** (0,100 g, 0,61 mmol) con una disolución de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (6 mL, 0,101 M) en THF en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,092 mL, 0,73 mmol). Tras 18 horas de reacción a 80 °C se elaboró y purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hex/AcOEt 97:3) obteniéndose 0,114 g de **3a** como un sólido blanco cristalino (90%).

CCF (hex/AcOEt, 80:20): 0,46

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,81-2,86 (dt,  $J = 16,7; 4,2$  Hz; 1H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,79 (d,  $J = 7,9$  Hz; 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,32-7,34 (m, 5H) ppm

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28,9 ( $\text{CH}_2$ ); 63,9 ( $\text{CH}_2$ ); 79,7 (CH); 125,93 (CH); 126,6 (CH); 126,9 (CH); 128,1 (CH); 128,4 (2xCH); 128,7 (CH); 128,9 (2xCH); 133,9 (C); 137,4 (C); 142,3 (C) ppm

**EM** (IE)  $m/z$  %: 210 ( $\text{M}^+$ , 100%)



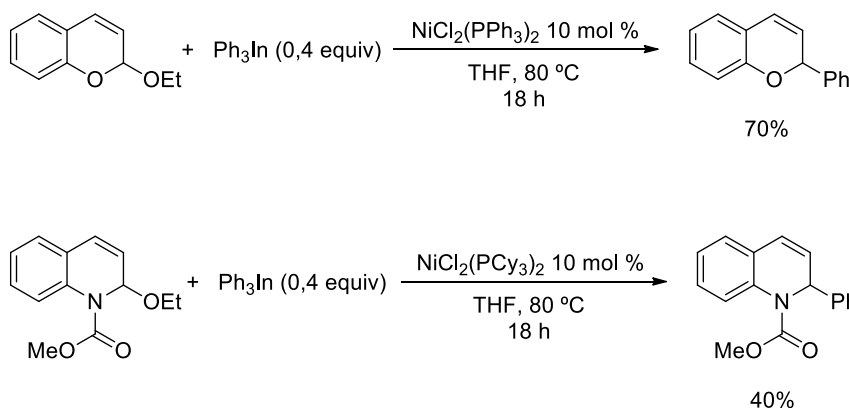


**5**

**Conclusiones**

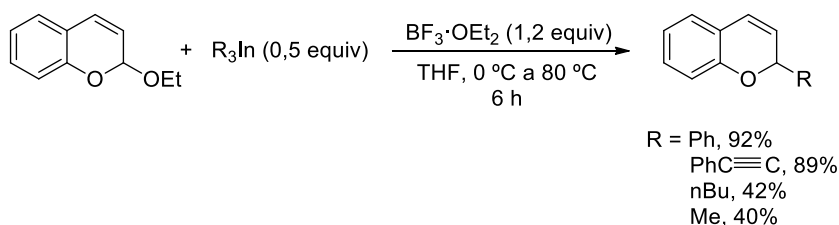


A la vista de los resultados obtenidos puede afirmarse que se ha conseguido llevar a cabo con éxito la reacción de acoplamiento cruzado de trifenilindio sobre los acetales de cromeno y quinolina bajo catálisis con complejos de níquel. En ambos casos se obtienen mayoritariamente los productos de sustitución alílica en la posición dos junto a una pequeña cantidad del isómero-4-sustituido. Probablemente las reacciones tengan lugar a través de intermedios de tipo  $\pi$ -alil-níquel.



Además, el empleo de cantidades subestequiométricas de trifenilindio en la reacción demuestra que se transfiere más de un grupo orgánico del organometal al electrófilo. La reacción no tiene lugar sobre el acetal de isocromano probablemente por la ausencia de la insaturación que sí poseen los acetales de cromeno y quinolina y que proporciona carácter aromático a los intermedios oxocarbenio o azacarbenio.

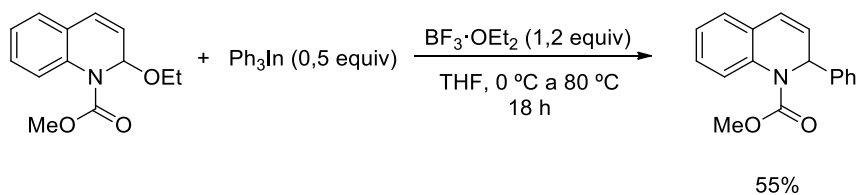
En el estudio de las reacciones con ácidos de Lewis se encontró que utilizando  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  es posible generar nuevos enlaces carbono-carbono en los tres acetales benzoheterocíclicos. En el caso del acetal de cromeno, los resultados constituyen el primer ejemplo de síntesis de cromenos-2-sustituidos mediante adición nucleófila de organometales (de indio) en presencia de ácidos de Lewis, en donde se transfieren grupos arilo, alquínilo y alquilo.



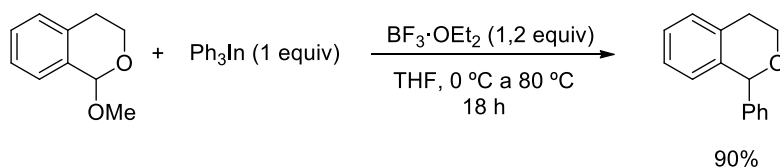
La reacción del acetal de quinolina con trifenilindio bajo activación con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  transcurre con mejor rendimiento y mejor regioselectividad que en el caso de la catálisis con complejos de níquel. Se observa también que en la reacción se transfiere más de un grupo orgánico del organometal al electrófilo.

## Conclusiones

---



Tras probar con varios ácidos de Lewis y distintas condiciones de reacción, pudo llevarse a cabo la reacción del acetal de isocromano con trifenilindio usando  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  para obtener 1-fenil-isocromano en buen rendimiento.



Los resultados alcanzados en este trabajo de fin de máster abren la puerta a seguir investigando la optimización de estas reacciones, a llevarlas a cabo en presencia de otros grupos funcionales presentes en los compuestos de partida, a estudiar la transferencia de más grupos orgánicos, e incluso a estudiar la posibilidad de que las reacciones transcurran de manera enantioselectiva.

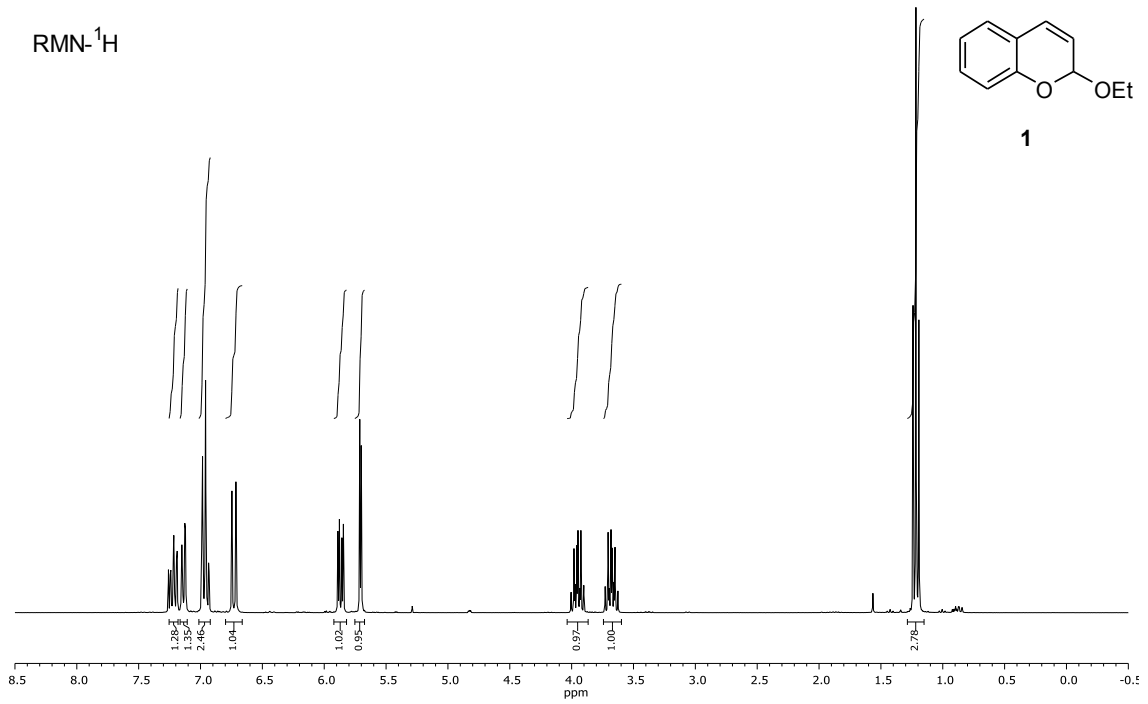
**6**

**Espectros**

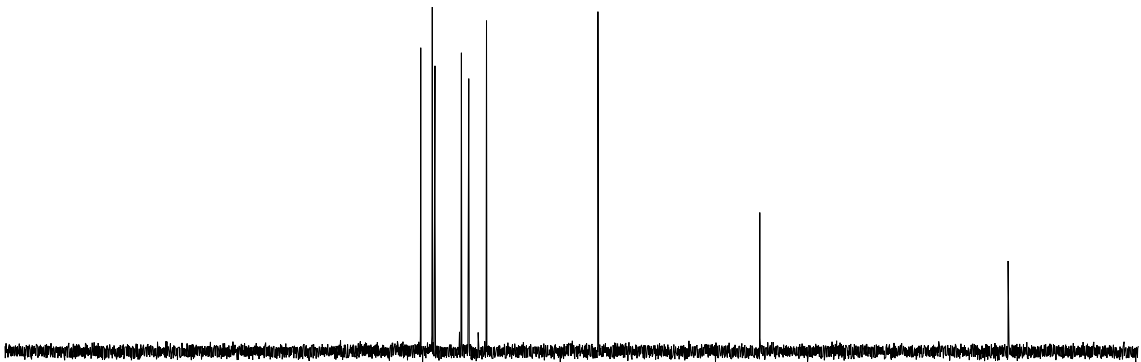


Espectros

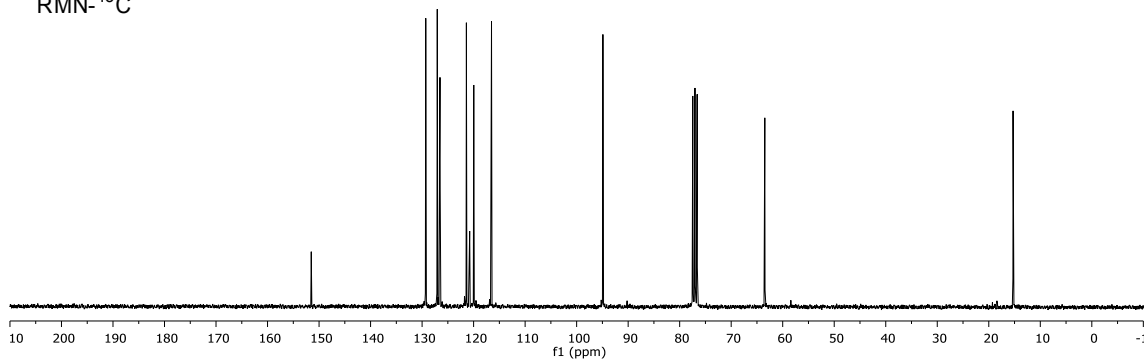
RMN-<sup>1</sup>H



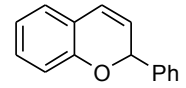
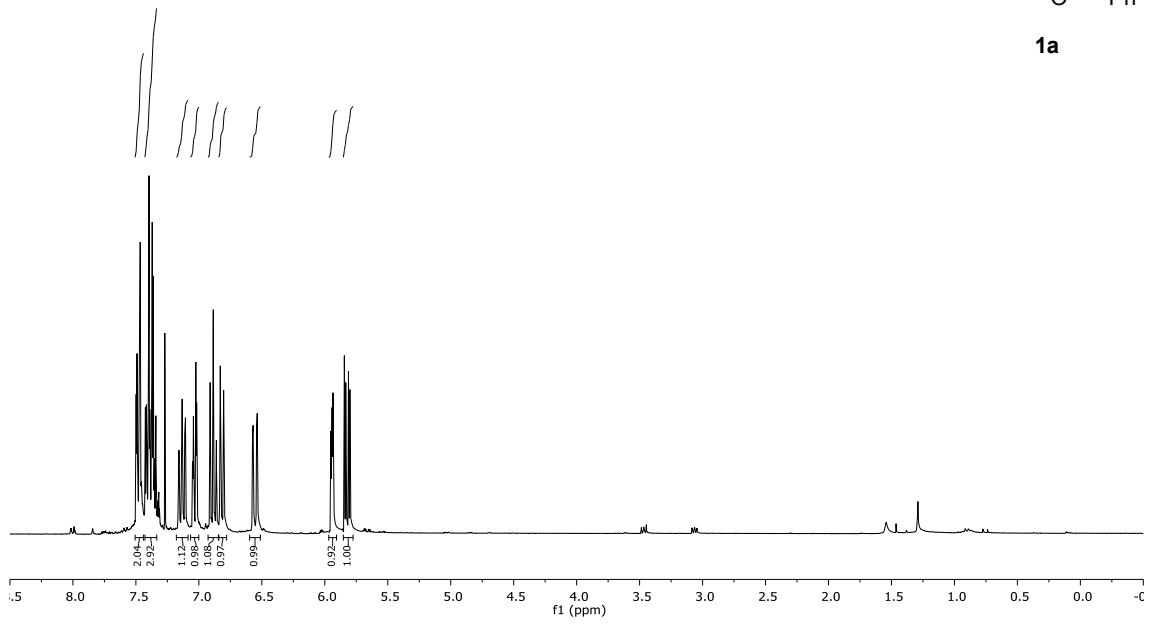
DEPT 45



RMN-<sup>13</sup>C

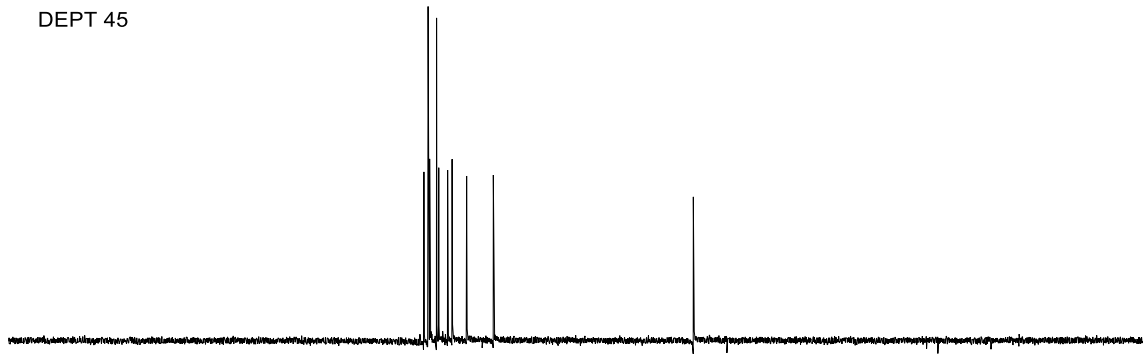


RMN-<sup>1</sup>H

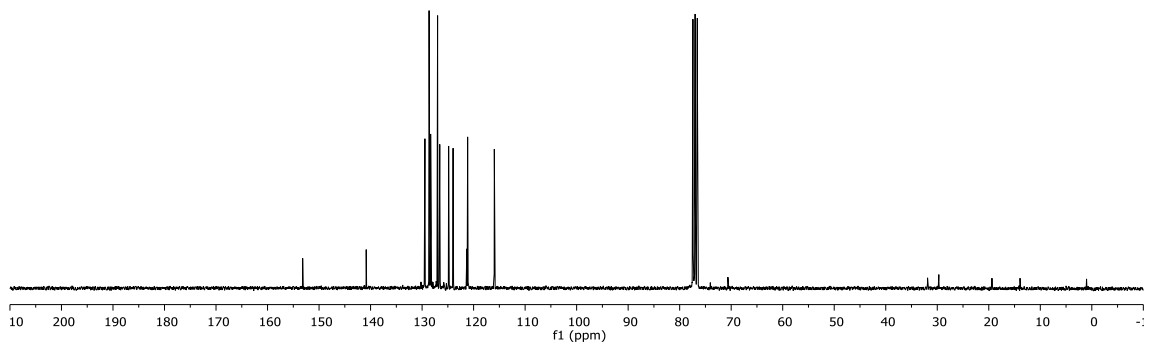


1a

DEPT 45

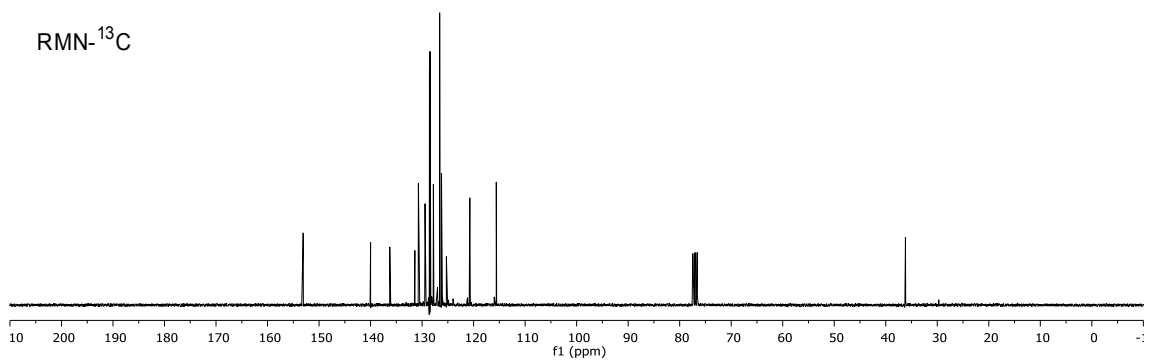
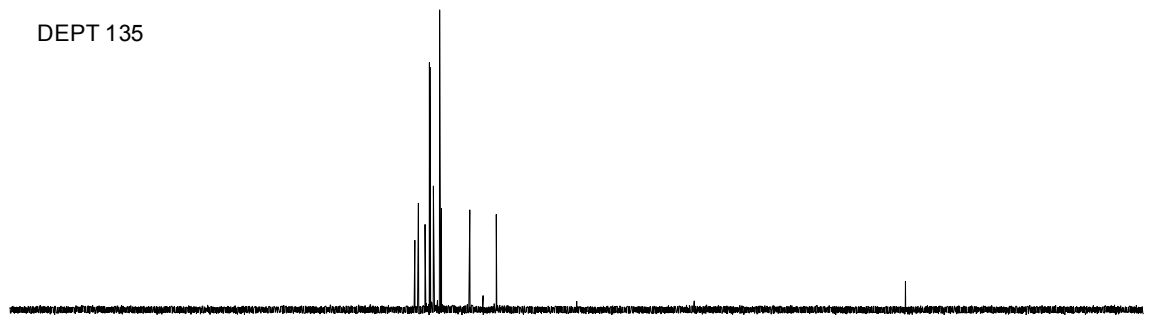
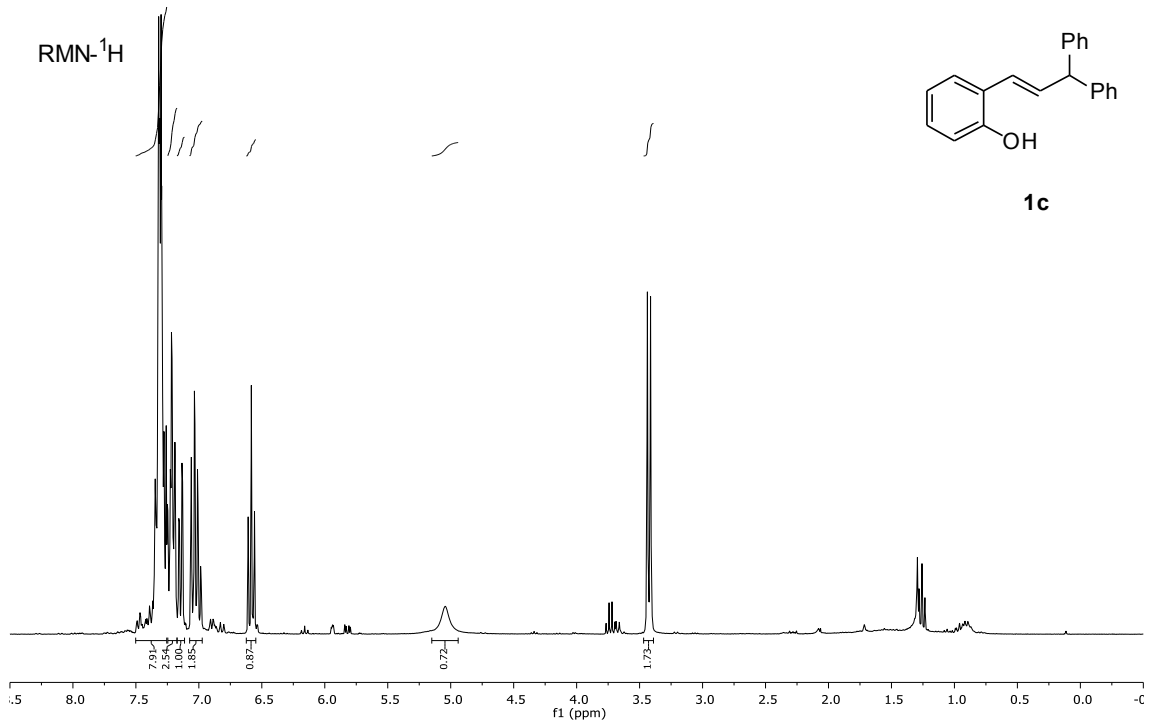


RMN-<sup>13</sup>C



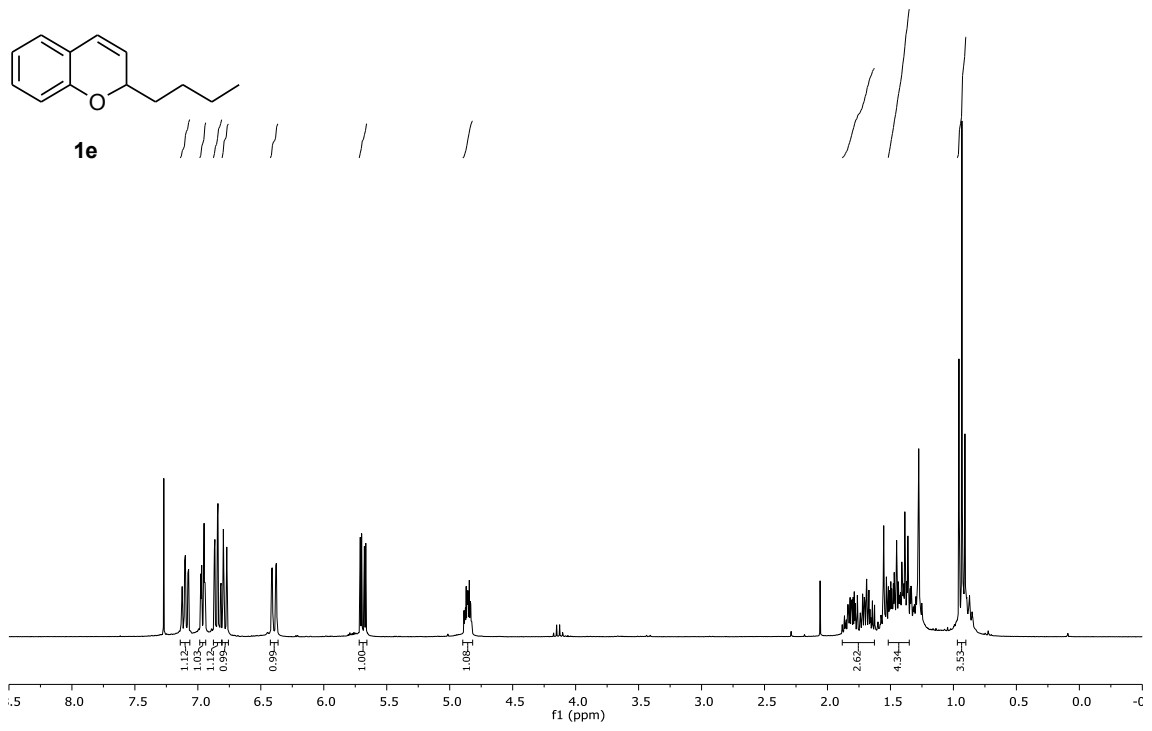


Espectros

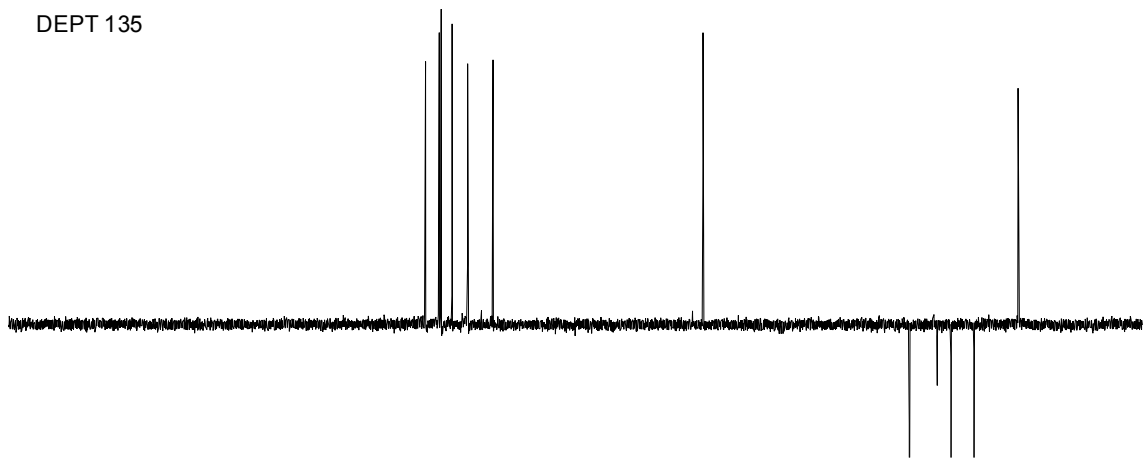




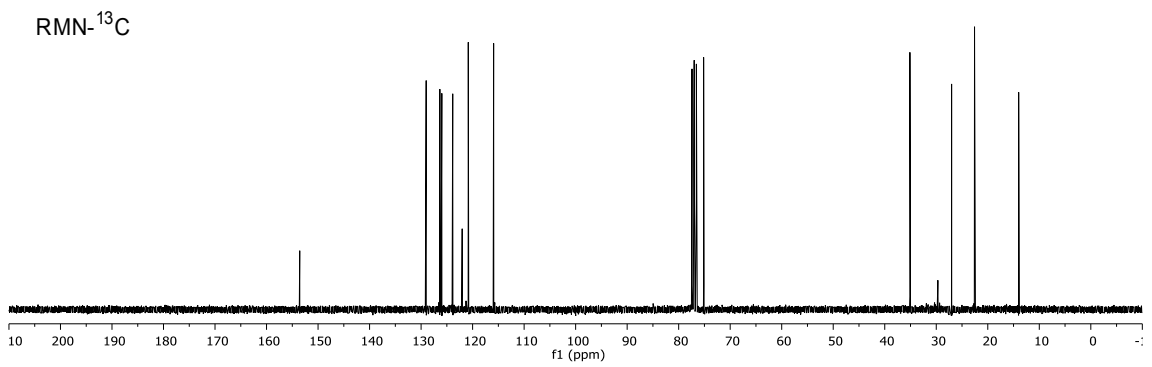
# Espectros



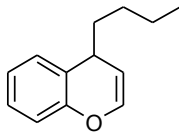
DEPT 135



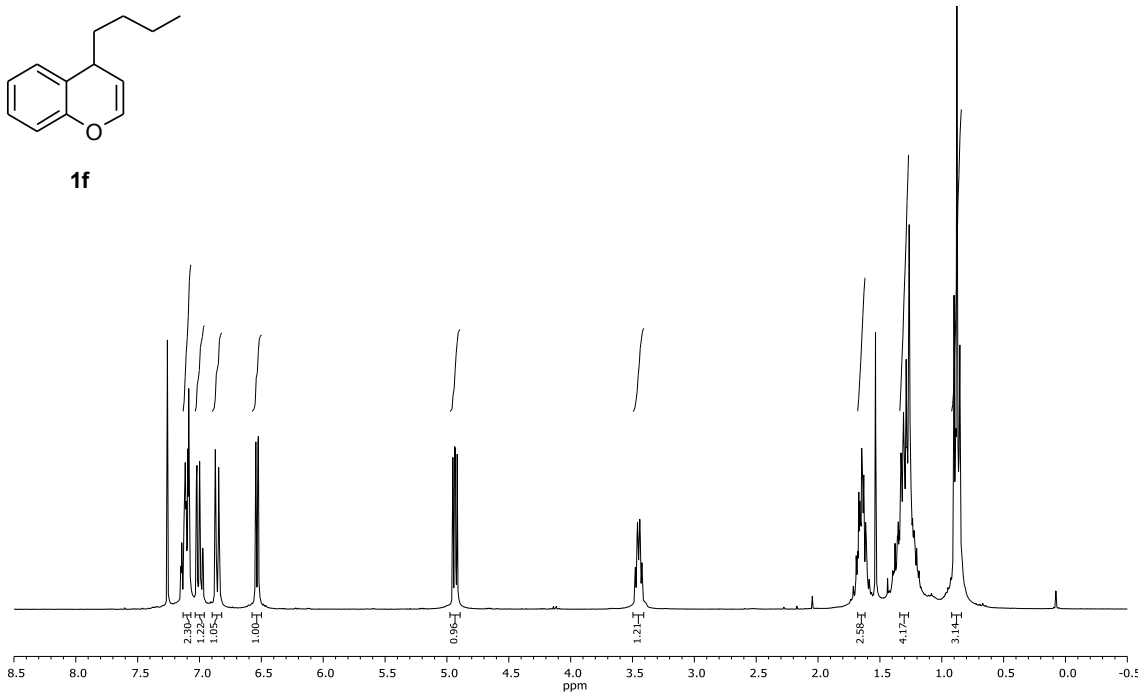
RMN-<sup>13</sup>C



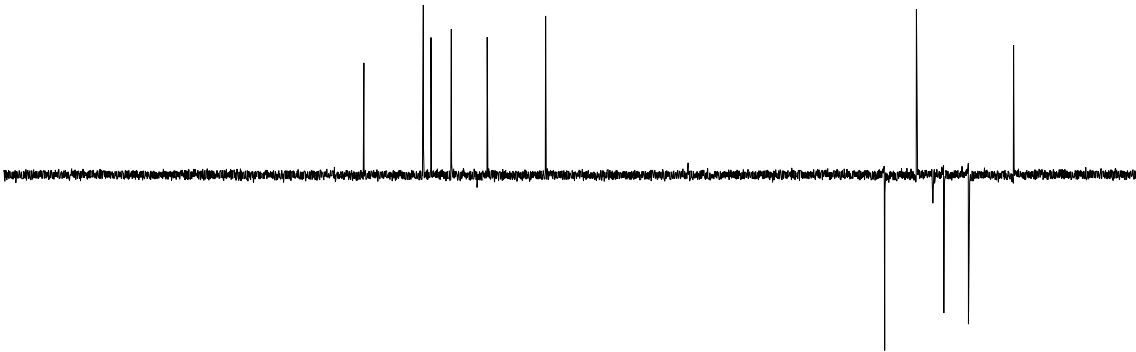
# Espectros



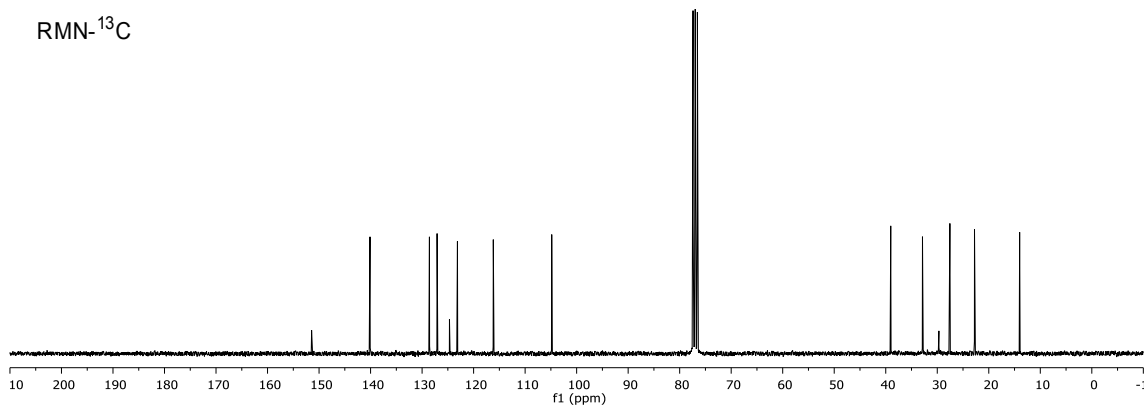
**1f**



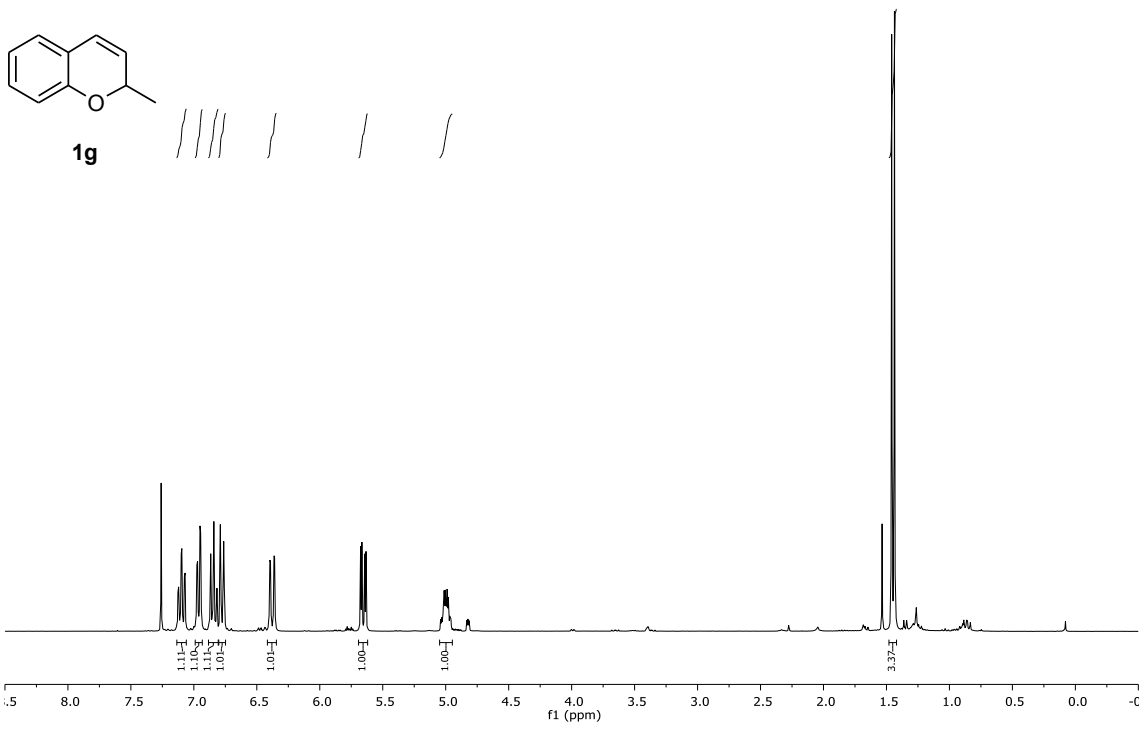
DEPT 135



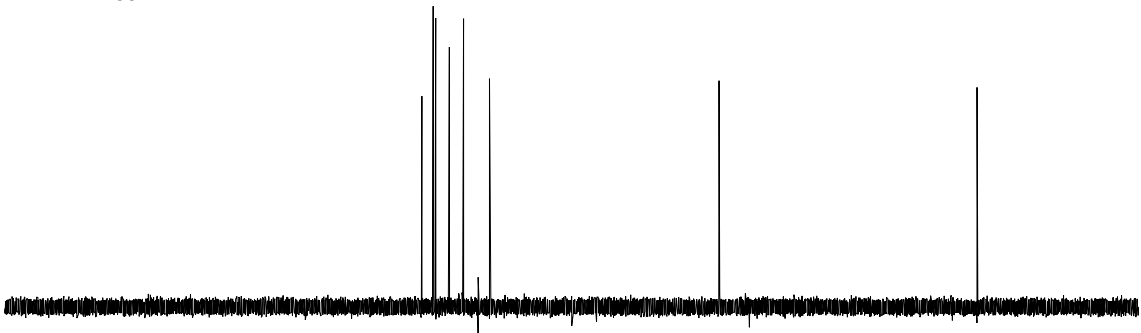
RMN-<sup>13</sup>C



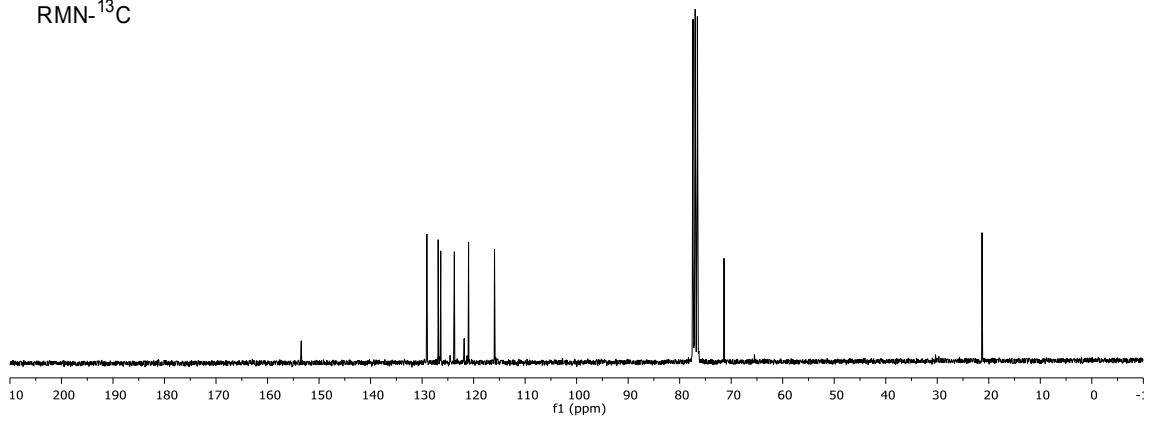
# Espectros



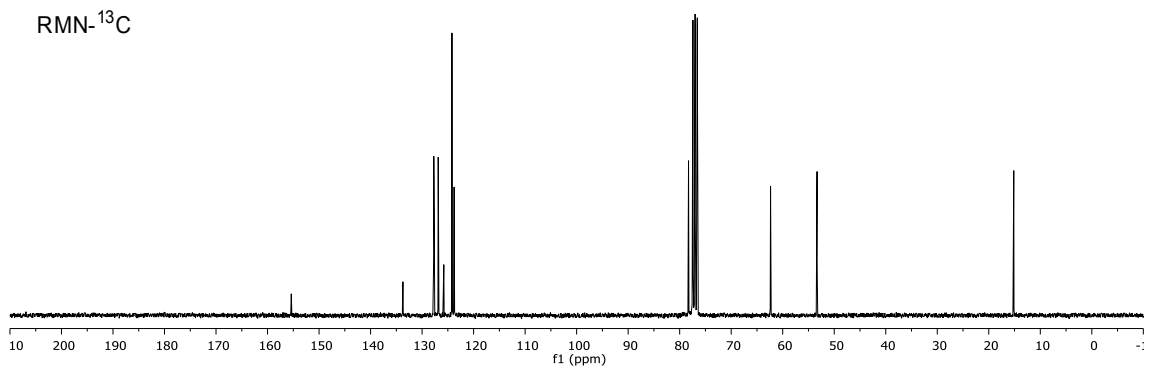
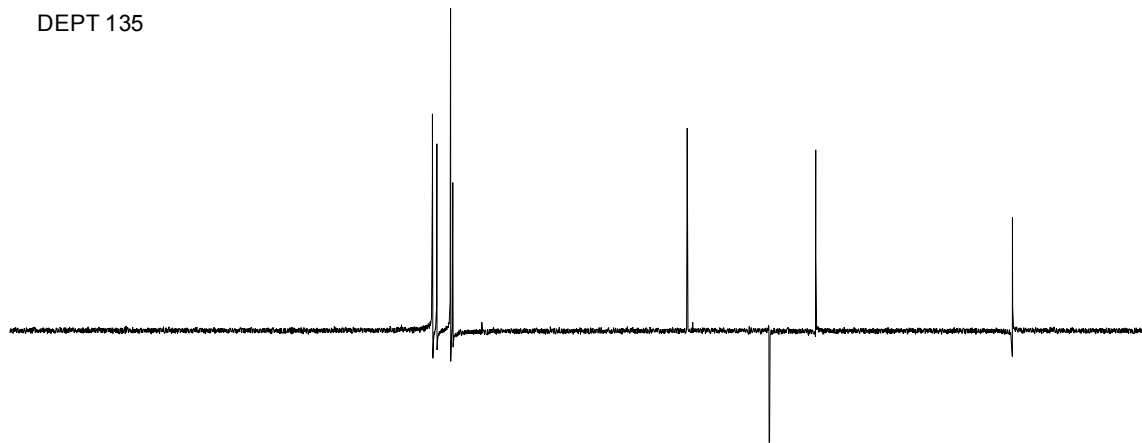
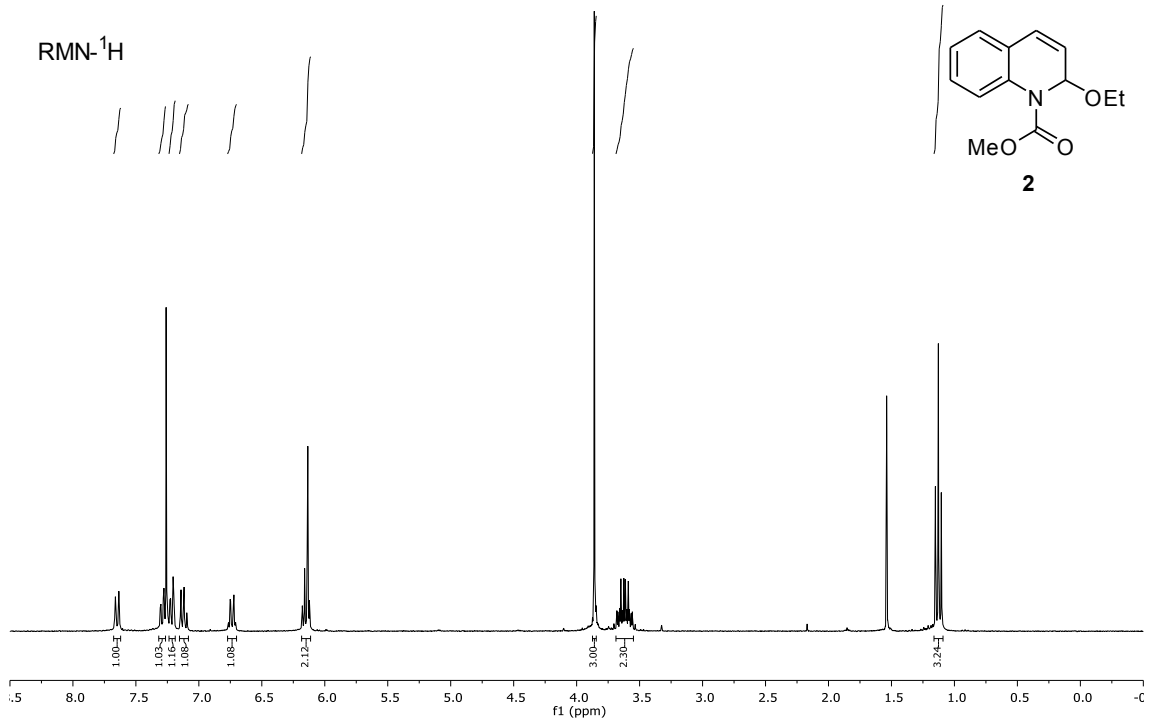
DEPT 135



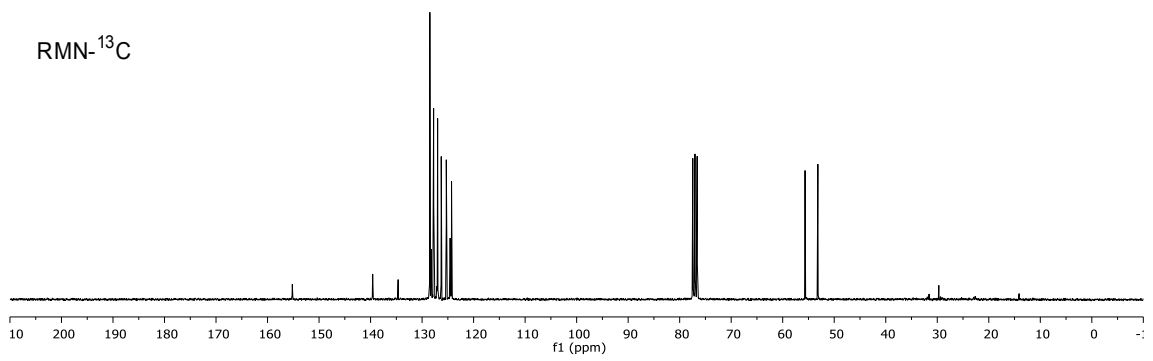
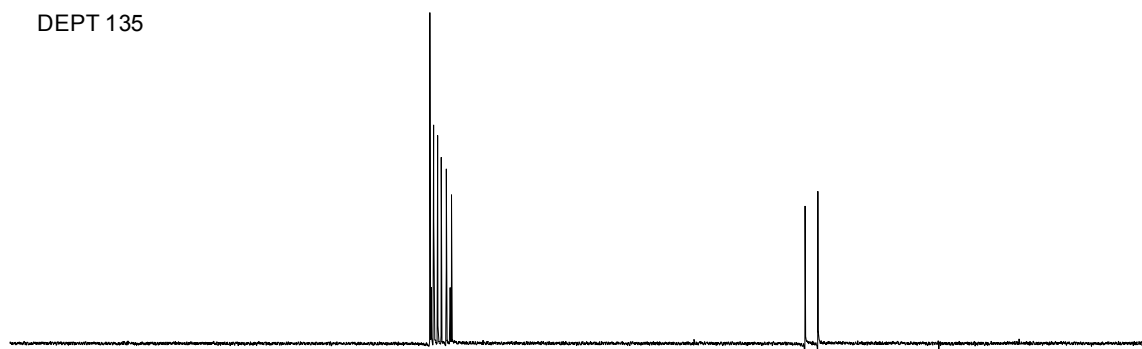
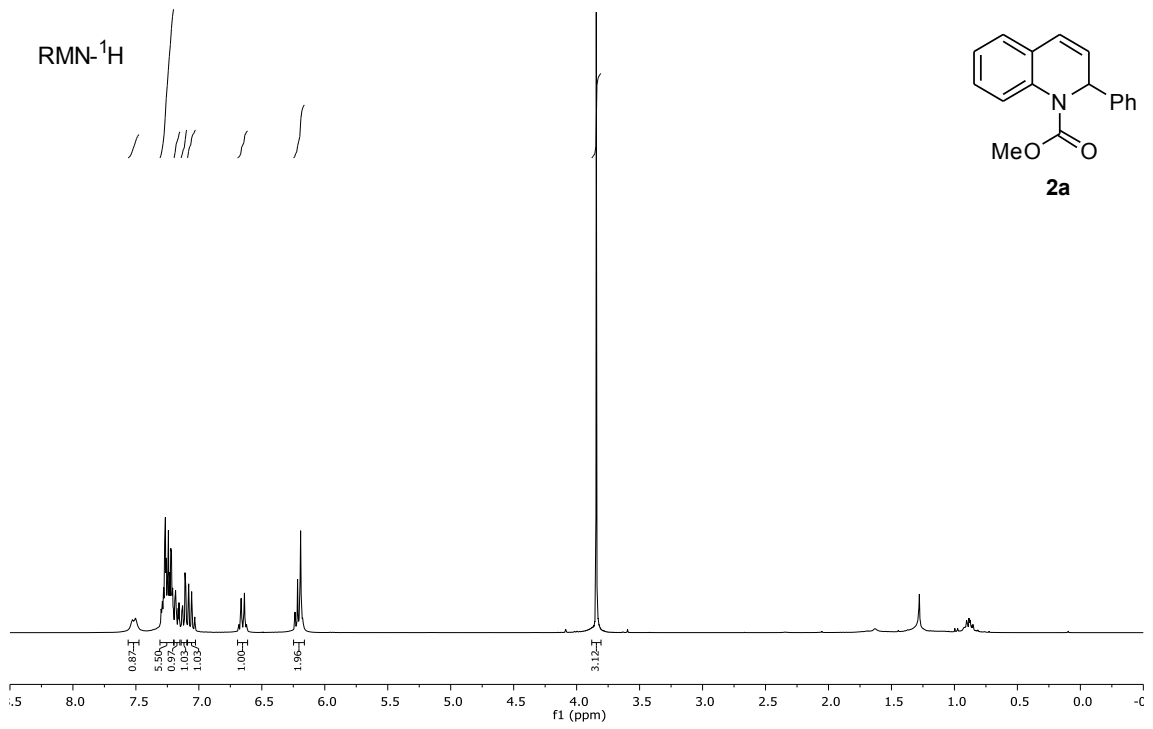
RMN-<sup>13</sup>C



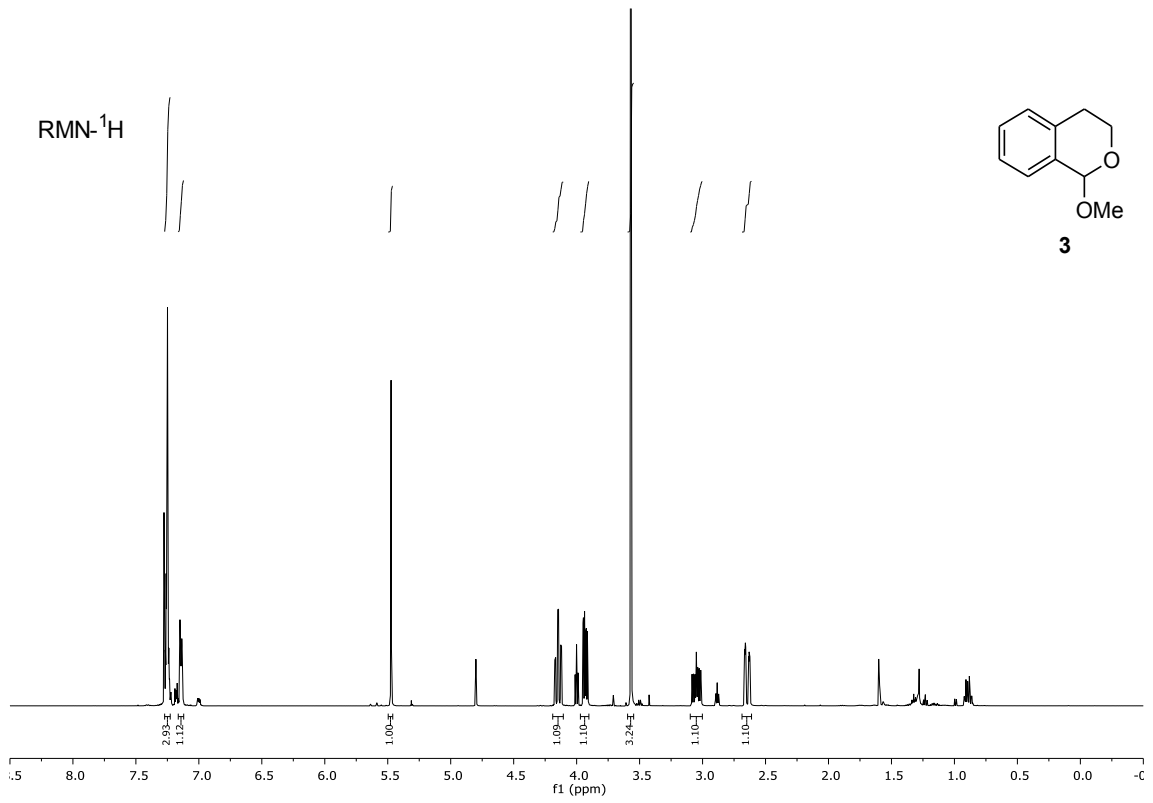
Espectros



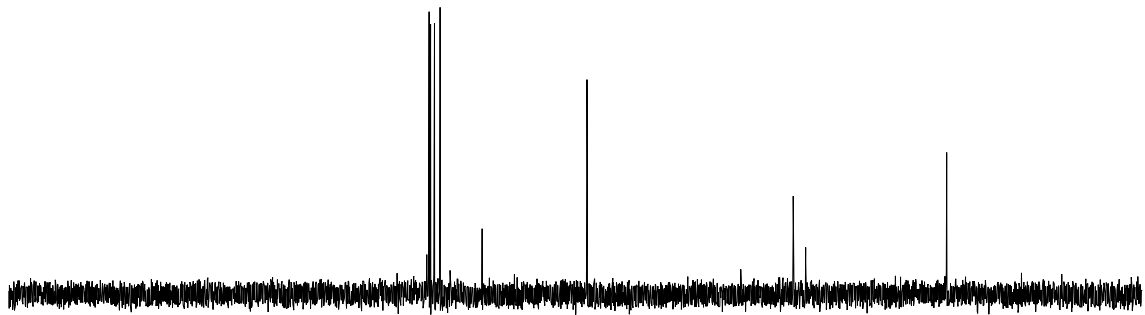
# Espectros



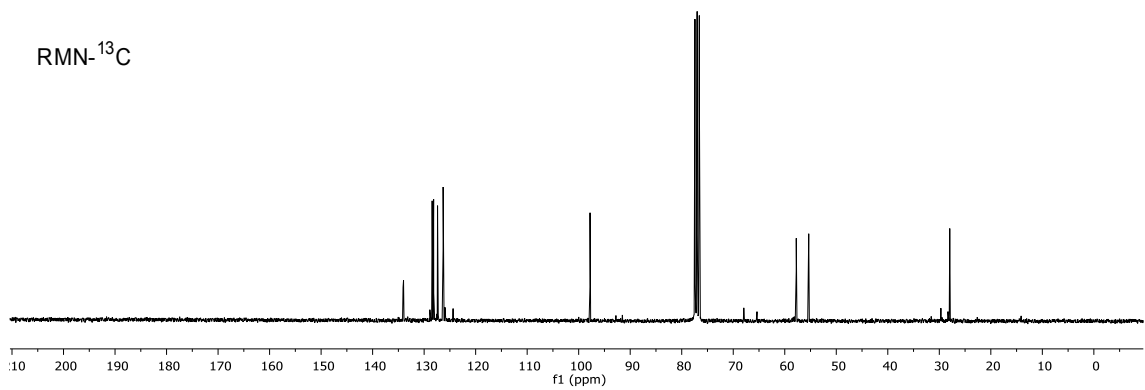
Espectros



DEPT 45



RMN-<sup>13</sup>C





Espectros

