

Reacciones de hidroarilación e hidroalcoxilación intramolecular de alquinos catalizadas por indio(III): Aplicaciones en la síntesis de 2H-cromenos, 1,2-dihidroquinolinas y benzo[*b*]furanos.

Lorena Alonso Marañón

---

Tesis doctoral / 2018

**Directores:**

Dr. José Pérez Sestelo

Dra. Montserrat Martínez Cebeira

**Programa de doctorado:** Química Ambiental y Fundamental RD 99/2011



UNIVERSIDADE DA CORUÑA





UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Memoria presentada en la Facultad de Ciencias de la Universidad de A Coruña por **Lorena Alonso Maraño**n para optar al Grado de Doctora con Mención Internacional por la Universidad de A Coruña.

A Coruña, febrero 2018

Lorena Alonso Maraño

Dr. José Pérez Sestelo

Dra. Montserrat Martínez Cebeira





UNIVERSIDADE DA CORUÑA

**JOSÉ PÉREZ SESTELO** y **MONTSERRAT MARTÍNEZ CEBEIRA**, Profesores Titulares del Departamento de Química de la Universidade da Coruña,

#### **AUTORIZAN**

La defensa de la presente Tesis Doctoral titulada “REACCIONES DE HIDROARILACIÓN E HIDROALCOXILACIÓN INTRAMOLECULAR DE ALQUINOS CATALIZADAS POR INDIO(III): APLICACIONES EN LA SÍNTESIS DE 2H-CROMENOS, 1,2-DIHIIDROQUINOLINAS Y BENZO[*b*]FURANOS”, que Dña. **LORENA ALONSO MARAÑÓN** ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Química de la Universidade da Coruña, para optar al Grado de Doctor en Química con mención de Doctor Internacional.

Y para que así conste, a los efectos oportunos, firman la presente en A Coruña, a 5 de febrero de 2018.

José Pérez Sestelo

Montserrat Martínez Cebeira



# Índice

<b>Abreviaturas y acrónimos .....</b>	<b>1</b>
<b>Resumen .....</b>	<b>3</b>
<b>Prólogo .....</b>	<b>5</b>
<b>Capítulo 1. Indio en síntesis orgánica. ....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 El indio. ....</b>	<b>9</b>
<b>1.2 Aplicaciones del indio en síntesis orgánica. ....</b>	<b>10</b>
1.2.1 Alilindio.....	11
1.2.2 Propargilindio y alenilindio.....	14
1.2.3 Enolatos de indio: reacciones tipo Reformatsky.....	16
1.2.4 Hidruros de indio: reacciones de reducción y radicalarias. ....	17
1.2.5 Compuestos organometálicos de indio(III). ....	19
1.2.6 Sales de indio(III) como ácidos de Lewis. ....	27
<b>Capítulo 2. Objetivos .....</b>	<b>43</b>
<b>Capítulo 3. Reacciones de hidroarilación de alquinos catalizadas por sales de indio(III). ....</b>	<b>47</b>
<b>3.1. La reacción de hidroarilación de alquinos. ....</b>	<b>49</b>
3.1.1. Hidroarilación de alquinos catalizada por metales de transición.....	53
3.1.2. Hidroarilación de alquinos catalizada por otros metales.....	67
<b>3.2. Resultados y discusión. ....</b>	<b>70</b>
3.2.1. Reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos catalizadas por indio(III). ....	71
3.2.2. Reacciones secuenciales de hidroarilación y acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III). ....	91
3.2.3. Reacciones de cicloisomerización en cascada catalizadas por indio(III). ....	101
<b>3.3. Conclusiones .....</b>	<b>112</b>
<b>3.4. Parte experimental. ....</b>	<b>113</b>
3.4.1. Métodos generales. ....	113

3.4.2. Síntesis de aril propargil éteres y aminas. ....	114
3.4.3. Reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos catalizadas por indio(III). ....	131
3.4.4. Reacciones secuenciales: IMHA catalizadas por indio(III)-acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. ....	145
3.4.5. Preparación de diínos. ....	157
3.4.6. Reacciones de cicloisomerización en cascada catalizadas por indio(III). ....	174
<b>Capítulo 4. Formación de enlaces carbono-heteroátomo mediante catálisis de sales de indio(III). ....</b>	<b>183</b>
<b>4.1. La reacción de hidroaminación de alquinos. ....</b>	<b>185</b>
<b>4.2. La reacción de hidroalcoxilación de alquinos. ....</b>	<b>194</b>
<b>4.3. Resultados y discusión. ....</b>	<b>201</b>
4.3.1. Reacciones de hidroaminación de alquinos catalizadas por indio(III). ....	201
4.3.2. Reacciones hidroalcoxilación de alquinos catalizadas por indio(III). ....	206
4.3.3. Estudios mecanísticos de la reacción de hidroalcoxilación de <i>orto</i> -alquinilfenoles catalizada por indio(III). ....	211
4.3.4. Reacciones de cicloisomerización en cascada ....	218
<b>4.4. Conclusiones. ....</b>	<b>224</b>
<b>4.5. Parte experimental. ....</b>	<b>225</b>
4.5.1. Preparación de sustratos nitrogenados. ....	225
4.5.2. Reacciones de hidroaminación catalizadas por indio(III). ....	232
4.5.3. Preparación de 2-alquinilfenoles. ....	236
4.5.4. Reacciones de hidroalcoxilación catalizadas por indio(III). ....	248
4.5.5. Preparación de diínos. ....	256
4.5.6. Reacciones de cicloisomerización en cascada. ....	262
<b>Capítulo 5. Conclusiones generales. ....</b>	<b>265</b>
<b>Anexo I. Espectros de RMN. ....</b>	<b>269</b>

## Abreviaturas y acrónimos

---

En esta Memoria se han empleado las abreviaturas más comunes en Química siguiendo las recomendaciones de la American Chemical Society.

Además, se han utilizado las siguientes abreviaturas y acrónimos.

ccf	cromatografía en capa fina
CHD	1,4-ciclohexadieno
dba	1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona
dd	doble doblete (en RMN)
DCE	1,2-dicloroetano
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad
Diglime	dietilenglicol dimetiléter
di- <i>i</i> -Prpf	di-isopropil fosfino ferroceno
DMAc	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMI	1,3-dimetil-2-imidazolidinona
DME	1,2-dimetoxietano
dt	doble triplete (en RMN)
DTBP	2,6-di-(tertbutil)piridina
EM	espectrometría de masas
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
IMHA	Hidroarilación Intramolecular de Alquinos
Nf	Nonafluorobutanosulfonato
p.f.	punto de fusión
PMP	<i>para</i> -metoxifenilo
t.a.	temperatura ambiente



## Resumen

---

En esta memoria de Tesis Doctoral se recoge el trabajo de investigación realizado sobre reacciones de hidroarilación, hidroaminación e hidroalcoxilación intramolecular de alquinos catalizadas por indio(III) y su utilidad para la preparación de compuestos heterocíclicos.

En primer lugar, se estudió la formación de enlaces carbono-carbono en reacciones de hidroarilación intramolecular regioselectiva de aril propargil éteres. Además, se desarrollaron procesos secuenciales de hidroarilación catalizada por indio(III)-acoplamiento cruzado catalizada por paladio, donde tiene lugar la formación de dos enlaces carbono-carbono en "one-pot". Finalmente se estudiaron reacciones de cicloisomerización en cadena 6-*endo* de diínos derivados de aril propargil éteres proporcionando nafto[c]cromenos empleando únicamente 5 mol% del catalizador de indio(III).

En un segundo capítulo de la Tesis, se estudió la formación de enlaces carbono-nitrógeno y carbono-oxígeno en reacciones de hidroaminación e hidroalcoxilación intramoleculares catalizadas por indio(III). El desarrollo de esta metodología permitió el acceso a heterociclos nitrogenados y oxigenados como 1,2-dihidroquinolinas, isoquinolinas, indoles y benzo[b]furanos de manera regioselectiva.

## Resumo

---

Nesta memoria de Tese Doutoral recóllese o traballo de investigación realizado sobre reaccións de hidroarilación, hidroaminación e hidroalcoxilación intramolecular de alquinos catalizadas por indio(III) e a súa utilidade para a preparación de compostos heterocíclicos.

En primeiro lugar, estudouse a formación de enlaces carbono-carbono en reaccións de hidroarilación intramolecular rexioselectiva de aril propargil éteres. Ademais, desenvóléronse procesos secuenciais de hidroarilación catalizada por indio(III)-acoplamiento cruzado catalizada por paladio onde ten lugar a formación de

dous enlaces carbono-carbono en "one-pot". Finalmente, estudáronse reaccións de cicloisomerización en cadea 6-*endo* de díinos derivados de aril propargil éteres proporcionando nafto[*c*]cromenos empregando únicamente 5 mol% do catalizador de indio(III).

Nun segundo capítulo da Tese, estudouse a formación de enlaces carbono-nitróxeno e carbono-osíxeno en reaccións de hidroaminación e hidroalcoxilación intramoleculares catalizadas por indio(III) permitindo o acceso a heterociclos nitroxenados e osixenados como 1,2-dihidroquinolinas, isoquinolinas, indoles e benzo[*b*]furans de maneira rexioselectiva.

## Abstract

---

In this PhD Thesis, the research developed about indium-catalyzed intramolecular hydroarylation, hydroamination and hydroalkoxylation reactions and their application to the synthesis of heterocyclic compounds is presented.

In the first place, the formation of carbon-carbon bonds in regioselective intramolecular hydroarylation reactions of aryl propargyl ethers is studied. Sequential processes involving indium-catalyzed hydroarylation-palladium-catalyzed cross-coupling reactions where the formation of two carbon-carbon bonds are formed in "one-pot" were developed. Finally, cascade 6-*endo* cycloisomerization reactions of aryl propargyl ethers diyne derivatives affording naphtho[*c*]chromenes using only 5 mol% of indium(III) catalyst were studied.

In the second chapter of the Thesis, the formation of carbon-nitrogen and carbon-oxygen bonds in indium(III)-catalyzed intramolecular hydroamination and hydroalkoxylation reactions was studied obtaining nitrogen and oxygen heterocycles such as 1,2-dihydroquinolines, isoquinolines, indols and benzo[*b*]furans regioselectively.

## Prólogo

---

En esta Tesis Doctoral se describe el trabajo de investigación realizado sobre el estudio de la actividad catalítica de las sales de indio(III) en la activación de sistemas insaturados para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.

En el primer capítulo se presentan los antecedentes existentes en la bibliografía sobre la química del indio en Síntesis Orgánica. Así, se describe la síntesis y reactividad de las diferentes especies de indio como organometálicos de indio(I) e indio(III), hidruros de indio(III) así como el empleo de las sales de indio(III) como ácido de Lewis promoviendo reacciones de adición a derivados carbonílicos y reacciones de activación de enlaces carbono-carbono insaturados.

En el segundo capítulo se recogen los objetivos planteados para el desarrollo de esta Tesis Doctoral.

El tercer capítulo está dedicado a la utilización de las sales de indio(III) como catalizadores en la reacción de hidroarilación intramolecular de aril propargil éteres y aminas. El capítulo comienza con una revisión bibliográfica de la reacción de hidroarilación de alquinos: definición, mecanismo y utilidad sintética organizada según los catalizadores empleados. A continuación, se exponen los resultados obtenidos en la reacción de hidroarilación de aril propargil éteres bajo catálisis de indio(III) analizando su reactividad y su utilidad en la formación de nuevos enlaces carbono-carbono. Como continuación de esta investigación se describe el desarrollo de procesos secuenciales en los que se combinan una reacción de hidroarilación catalizada por sales de indio(III) con una reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) catalizada por paladio. Posteriormente se describe la extensión de esta reacción de hidroarilación al desarrollo de reacciones de cicloisomerización en cadena catalizadas por sales de indio(III). Por último, se exponen las conclusiones y se detallan los procedimientos experimentales de las reacciones llevadas a cabo.

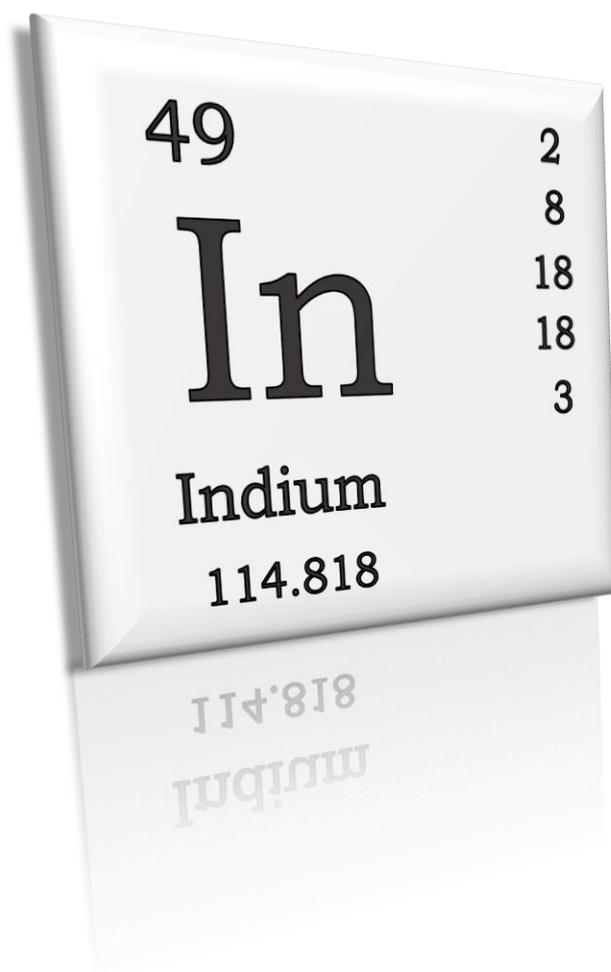
En el cuarto capítulo se estudia la actividad catalítica de las sales de indio(III) en reacciones de formación de enlaces carbono–nitrógeno (hidroaminación) y carbono–oxígeno (hidroalcoxilación) mediante activación intramolecular de alquinos. Inicialmente se realiza una revisión bibliográfica sobre las reacciones de hidroaminación e hidroalcoxilación de alquinos organizada por los catalizadores metálicos empleados. A continuación, se describen los resultados obtenidos en el estudio de estas reacciones utilizando catálisis de indio(III). Además se incluye un estudio computacional acerca del mecanismo de la reacción. Finalmente se exponen las conclusiones y se detalla el trabajo experimental desarrollado.

En el quinto y último capítulo, se recogen las conclusiones generales del trabajo realizado sobre la utilización de las sales de indio(III) como catalizadores en reacciones de hidroarilación, hidroaminación y hidroalcoxilación intramoleculares de alquinos, así como cicloisomerizaciones en cadena. Además, la memoria consta de un anexo en el que se incluyen los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de todos los compuestos sintetizados que se encuentra en la memoria USB adjunta. En dicha memoria USB se encuentra, además, una versión en PDF de la Tesis Doctoral, así como los artículos de investigación publicados hasta el momento.

## Capítulo 1.

# Indio en Síntesis Orgánica

---





## 1.1. EL INDIO.

El indio (In) es un elemento químico de número atómico 49 que se encuentra en el grupo 13 de la tabla periódica. Tiene una configuración electrónica  $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^1$ , y presenta estados de oxidación +1 y +3, siendo este último el más característico. Fue descubierto en 1863, por dos físicos de origen suizo, F. Reich y H. T. Richter, mientras examinaban blendas de zinc en busca de talio. El análisis espectrográfico mostró una línea brillante de color azul índigo que no había sido observada antes. Tras la separación del nuevo elemento, lo nombraron indio en relación al color de la línea en el espectro.<sup>1</sup>

El indio metal posee una coloración plateada clara, tiene brillo metálico y es dúctil, más blando que el plomo, cristalino, diamagnético y con punto de fusión de 156 °C. Es un metal altamente plástico que puede ser deformado por compresión, es menos volátil que el zinc o el cadmio, aunque puede ser sublimado en hidrógeno o a vacío. Presenta una abundancia natural similar a la de la plata ( $\approx 0.1$  ppm), y aparece únicamente como trazas en algunos minerales de zinc o plomo, obteniéndose mediante electrólisis de sus sales.

El indio presenta una serie de propiedades físico-químicas que lo hacen atractivo en Síntesis Orgánica. Por ejemplo, el primer potencial de ionización del indio, 5.79 eV, es similar al de otros metales alcalinos como litio (5.39) y sodio (5.12 eV), y mucho menor que el del zinc (9.39 eV), estaño (7.43 eV) y magnesio (7.65 eV). Esto hace que sea un buen candidato para participar en procesos de transferencia monolectrónica (SET).<sup>2</sup> Otra característica destacable es que el indio metal presenta gran estabilidad frente al aire o al oxígeno a temperatura ambiente, aunque forma óxidos estables de indio(III) por calentamiento. El indio metal es estable en medio acuoso, aunque finamente dividido puede reaccionar con agua proporcionando hidróxidos. El indio se disuelve en la mayoría de los ácidos y presenta elevada resistencia bajo condiciones básicas, además, reacciona con halógenos a temperatura ambiente para dar lugar a sales de

---

<sup>1</sup> Wade, K.; Banister, A. J. En *Comprehensive Inorganic Chemistry*; Bailar, J. C., Emeléus, H. J., Nyholm, R., Trotman-Dickenson, A. F., Eds; Pergamon Press: Oxford, **1973**; Vol. 1, Cap. 12, pág. 1065.

<sup>2</sup> Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J. *Synthesis* **2007**, 1739.

indio(III). No presenta toxicidad aparente, con la salvedad del indio en polvo, que al igual que los metales finamente divididos, ha de ser manejado con precaución.<sup>3</sup>

La utilización del indio en la industria se remonta a la Segunda Guerra Mundial, empleándose como recubrimiento en motores aeronáuticos de alto rendimiento. También se destinó a nuevas aplicaciones en aleaciones, en soldadura y en la industria electrónica. Más recientemente, el óxido de indio se emplea en la fabricación de paneles electroluminiscentes, y el óxido de indio y estaño es empleado en la preparación de electrodos transparentes presentes en pantallas táctiles de teléfonos móviles y tabletas. Además, el indio también se utiliza en aleaciones de bajo punto de fusión así como en la fabricación de fotoconductores, transistores, rectificadores y termistores.<sup>4</sup>

## 1.2. APLICACIONES DEL INDIO EN SÍNTESIS ORGÁNICA.

Los primeros compuestos organoíndicos se prepararon en 1934, mediante la transmetalación de dimetilmercurio con indio, dando lugar a la formación de  $\text{Me}_3\text{In}$ .<sup>5</sup> Durante los siguientes años, la investigación desarrollada en este campo se centró en la preparación de especies del tipo  $\text{R}_3\text{In}$ ,  $\text{RInX}_2$ ,  $\text{R}_2\text{InX}$  y el estudio de sus propiedades. En 1974 se describió la primera aplicación del indio en síntesis orgánica, promoviendo la reacción de Reformatsky entre etilbromoacetato y compuestos carbonílicos.<sup>6</sup> Sin embargo, no fue hasta finales de los 80, a raíz del descubrimiento de que las especies de alilindio son reactivos útiles para la alilación de carbonilos, cuando su uso se volvió más generalizado. Posteriormente, el desarrollo de reacciones de acoplamiento cruzado empleando organometálicos de indio(III) bajo catálisis de metales de transición contribuyó al uso de estos organometálicos en transformaciones sintéticas, atrayendo el interés de la comunidad científica. Durante las últimas décadas, también se han

---

<sup>3</sup> (a) Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087. (b) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149. (c) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347. (d) Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, 633. (e) Nair, V.; Ros, S. Jayan, C. N.; Pillai, B. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1959.

<sup>4</sup> Huang, Y.-Z.; Ma, X.-W.; Yang, Y.-D.; Xiao, J.-L. *Semicond. Sci. Technol.* **2016**, *31*, 113002.

<sup>5</sup> Dennis, L. M.; Work, R. W.; Rochow, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1047.

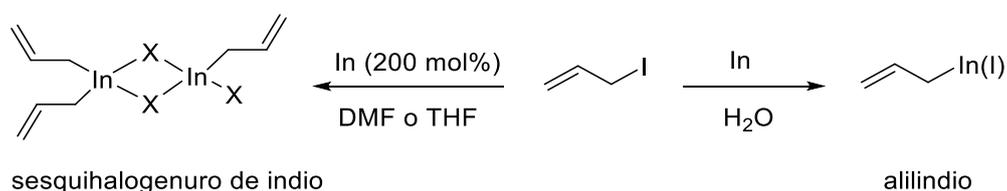
<sup>6</sup> Chao, L.-C.; Rieke, R. D. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *67*, C64.

desarrollado aplicaciones del indio como agente reductor,<sup>7</sup> iniciador radicalario<sup>8</sup> o en catálisis como ácido de Lewis.<sup>9</sup> A continuación, se presentan las aplicaciones más destacadas.<sup>10</sup>

### 1.2.1. Alilindio.

La adición de indio(0) a haluros alílicos permite la obtención de compuestos de alilindio. Se pueden obtener diferentes especies dependiendo de la cantidad de In(0) y del disolvente empleado (esquema 1).<sup>11</sup>

Esquema 1.



Las especies de alilindio(III) se pueden preparar por adición oxidante de ioduro de indio(I) a sustratos alílicos (esquema 2a)<sup>12</sup> o mediante transmetalación de alilindio(III) a reactivos de Grignard alílicos<sup>13</sup> o estannanos<sup>14</sup> con haluros de indio(III) (esquema 2b). También es posible sintetizar compuestos de dialilindio(III) y monoalilindio(III) empleando este procedimiento mediante el ajuste de las proporciones molares del organometálico alílico y el haluro de indio(III).

<sup>7</sup> (a) Pitts, M. R.; Harrison, J. R.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 955. (b) Baba, A.; Shibata, I. *Chem. Rec.* **2005**, 5, 323.

<sup>8</sup> Miyabe, H.; Naito, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1267.

<sup>9</sup> Yadav, J. S.; Antony, A.; George, J.; Subba Reddy, B. V. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 414.

<sup>10</sup> Shen, Z.-L.; Wang, S.-Y.; Chok, Y.-K.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 271.

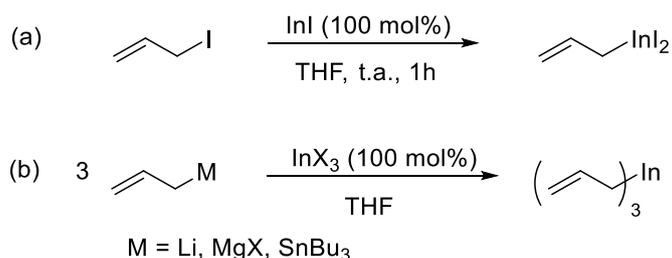
<sup>11</sup> (a) Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1831. (b) Chan, T. H.; Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3228.

<sup>12</sup> (a) Gynane, M. J. S. Waterworth, L. G.; Worrall, I. J. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1973**, 9, 543. (b) Araki, S.; Ito, H.; Katsumura, N.; Butsugan, Y. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 369, 291. (c) Araki, S.; Shimizu, T.; Johar, P. S.; Jin, S.-J.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2538;

<sup>13</sup> Peckermann, I.; Raabe, G.; Spaniol, T. P.; Okuda, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5061.

<sup>14</sup> Referencias seleccionadas: (a) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3163. (b) Teo, Y.-C.; Tan, K.-T.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2005**, 1318.

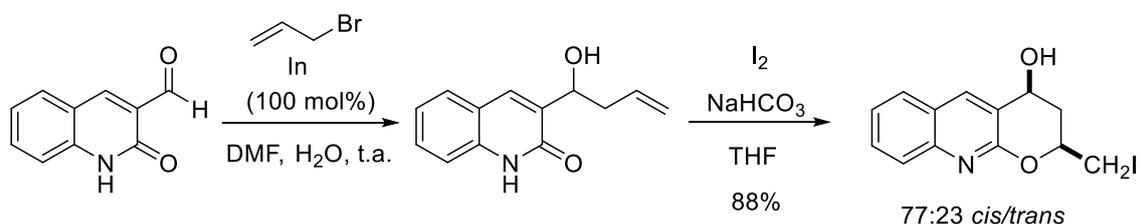
Esquema 2.



Las especies de alilindio reaccionan con compuestos carbonílicos y derivados bajo condiciones suaves.<sup>10</sup> De este modo, se pueden llevar a cabo reacciones de alilación estereoselectivas<sup>15</sup> que han sido aplicadas en la síntesis de productos naturales y de interés farmacológico.<sup>16</sup> A continuación, se recogen algunos ejemplos.

La reacción de alilindio(I) con compuestos carbonílicos proporciona alcoholes homoalílicos en buenos rendimientos mediante reacción regioselectiva en la posición  $\gamma$ . Por otra parte, la reacción con compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, da lugar a la formación de los productos de adición 1,2 en buenos rendimientos y tiempos de reacción cortos.<sup>11a</sup> Esta reacción presenta elevada versatilidad, permitiendo la alilación de gran variedad de derivados carbonílicos.<sup>17</sup> La gran quimioselectividad de los reactivos de alilindio ha permitido el desarrollo de reacciones tándem, como por ejemplo la funcionalización de quinolinas fusionadas a partir de 3-formil-2-quinolona (esquema 3).<sup>18</sup>

Esquema 3.



<sup>15</sup> Kumar, D.; Vemula, S. R.; Balasubramanian, N.; Cook, G. R. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2169.

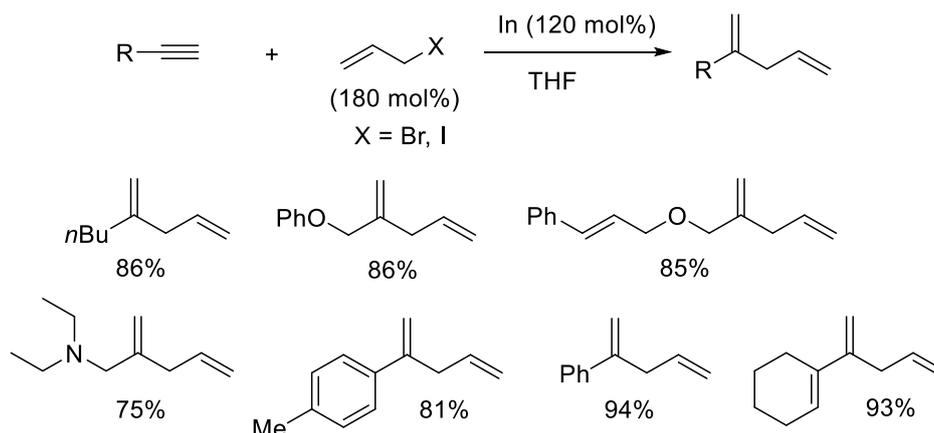
<sup>16</sup> Referencias seleccionadas: (a) Hansen, F. G.; Bundgaard, E.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10139. (b) Zhou, H.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4368. (c) Smaltz, D. J.; Svenda, J.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1812. (d) Takahashi, K.; Komine, K.; Yokoi, Y.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7364.

<sup>17</sup> Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7017.

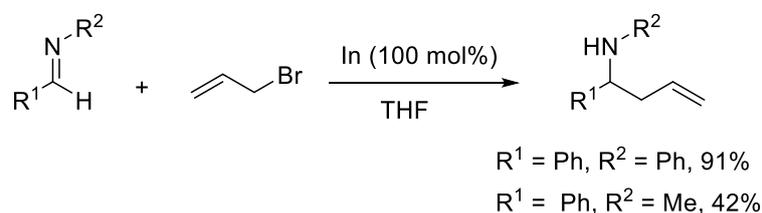
<sup>18</sup> Singh, M. K.; Chandra, A.; Singh, B.; Singh, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5987.

Los compuestos de alilindio se adicionan a alquenos y alquinos en reacciones de adición proporcionando el aducto de adición Markovnikov (esquema 4).<sup>19</sup> Al igual que en la alilación de carbonilos, los compuestos de alilindio también reaccionan con iminas aromáticas y alifáticas (esquema 5), desarrollándose reacciones de alilación de iminas estereoselectivas y aplicadas a la síntesis de productos de interés.<sup>20</sup>

Esquema 4.



Esquema 5.



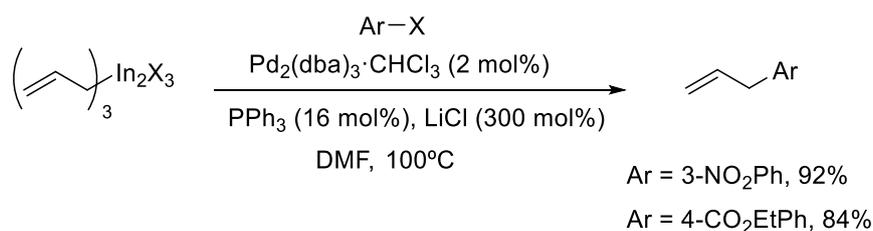
El sesquihalogenuro de alilindio también reacciona de manera eficiente en reacciones de acoplamiento cruzado con diversos electrófilos bajo catálisis de paladio. La reacción tolera gran variedad de grupos funcionales en el haluro arílico como nitro, éster, cetona o acetal. Esta reacción tiene lugar en la posición  $\alpha$  del haluro alílico, independientemente de su sustitución (esquema 6).<sup>21</sup>

<sup>19</sup> (a) Fujiwara, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2318. (b) Fujiwara, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4095. (c) Ranu, B. C.; Majee, A. *Chem. Commun.* **1997**, 1225.

<sup>20</sup> Referencias seleccionadas: (a) Loh, T.-P.; Ho, D. S.-C.; Xu, K.-C.; Sim, K. Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 865. (b) Kumar, S.; Kumar, V.; Satwinder, S.; Chimni, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5073. (c) Lee, C. L. K.; Ling, H. Y.; Loh, T.-P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7787. (d) Tan, K. L.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1315; (e) Min, Q.-Q.; He, C.-Y.; Zhou, H.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8029.

<sup>21</sup> Lee, P. H.; Sung, S.-Y.; Lee, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3201.

Esquema 6.

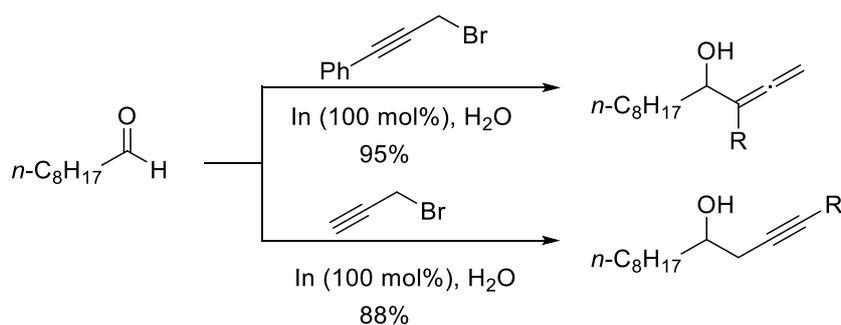


### 1.2.2. Propargilindio y alenilindio.

Al igual que en halogenuros alílicos, la inserción directa de indio metal en un haluro propargílico proporciona especies de propargilindio y alenilindio, que coexisten en equilibrio en el medio de reacción. Generalmente, estos reactivos se preparan *in situ* y reaccionan en reacciones de adición a carbonilos y derivados, así como en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.<sup>22</sup>

La reacción de alenilindio y propargilindio con aldehídos en medio acuoso, proporciona mezclas de los alcoholes homopropargílicos y alenílicos correspondientes. La reacción de bromuros propargílicos con sustituyentes como un grupo fenilo, proporciona el alcohol alenílico, mientras que la reacción de bromuros propargílicos con alquinos terminales da lugar a la formación del alcohol homopropargílico (esquema 7).<sup>22</sup>

Esquema 7.

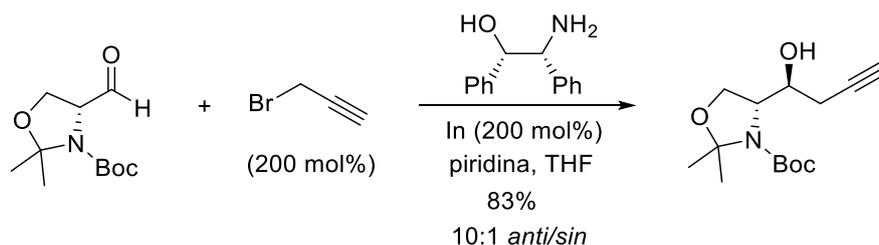


Recientemente, la utilización de ligandos quirales como (-)-cinchonidina o (1*S*,2*R*)-(+)-2-amino-1,2-difeniletanol ha permitido la propargilación asimétrica de aldehídos con bromuro propargílico en presencia de indio(0) (esquema 8).<sup>23</sup>

<sup>22</sup> Isaac, M. B.; Chan, T.-H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1003.

<sup>23</sup> (a) Loh, T.-P.; Lin, M. J.; Tan, K.-L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 507. (b) Hirayama, L.C.; Dunham, K. K.; Singaram, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5173. (c) Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Buckley, J. J.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 889.

Esquema 8.



La reacción de adición de propargilindio a iminas y óxidos de iminas también ha sido estudiado empleando THF acuoso dando lugar a la formación de los productos propargilados en buenos rendimientos bajo condiciones suaves (esquema 9).<sup>24</sup> En este ejemplo, es necesaria la adición de  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  como aditivo ya que, además de activar el indio metálico, parece inhibir las reacciones de homoacoplamiento e hidrólisis de la imina.

Esquema 9.

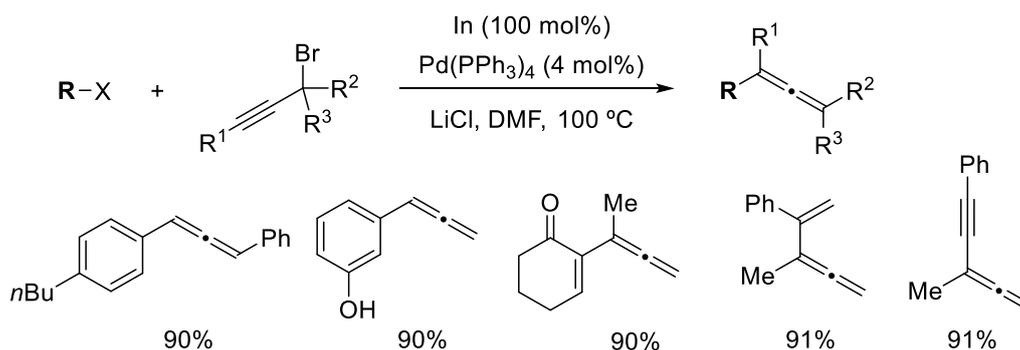


Las especies de propargilindio también participan en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio con halogenuros orgánicos proporcionando alenos de manera regioselectiva independientemente de la sustitución en el bromuro propargílico (esquema 10). La metodología fue extendida a reacciones de acoplamiento múltiple de arenos polihalogenados, así como a reacciones selectivas mediante la adición de dos bromuros propargílicos diferentes.<sup>25</sup>

<sup>24</sup> Prajapati, D.; LAskar, D. D.; Gogoi, B. J.; Devi, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6755.

<sup>25</sup> Lee, K.; Seomon, D.; Lee, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3901.

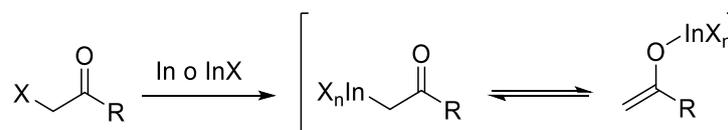
Esquema 10.



### 1.2.3. Enolatos de indio: reacciones tipo Reformatsky.

La reacción de compuestos carbonílicos  $\alpha$ -halogenados con indio(0) en disolventes orgánicos proporciona enolatos de indio en equilibrio entre el C-enolato y el O-enolato (esquema 11).<sup>26</sup>

Esquema 11.



La activación del indio(0), por reducción de tricloruro de indio con potasio en xileno a reflujo, promueve reacciones tipo Reformatsky entre  $\alpha$ -haloésteres y compuestos carbonílicos, proporcionando  $\beta$ -hidroxiésteres en tiempos de reacción cortos.<sup>26a</sup> Esta reacción presenta gran tolerancia a grupos funcionales oxigenados como hidroxilos o ésteres y ha sido utilizada en la síntesis de lactonas derivadas de azúcares (esquema 12).<sup>27</sup> Además de compuestos  $\alpha$ -bromo o  $\alpha$ -iodo carbonílicos, también se han utilizado  $\alpha$ -halonitrilos<sup>28</sup> así como 1-bromo-1-nitroalcanos.<sup>29</sup>

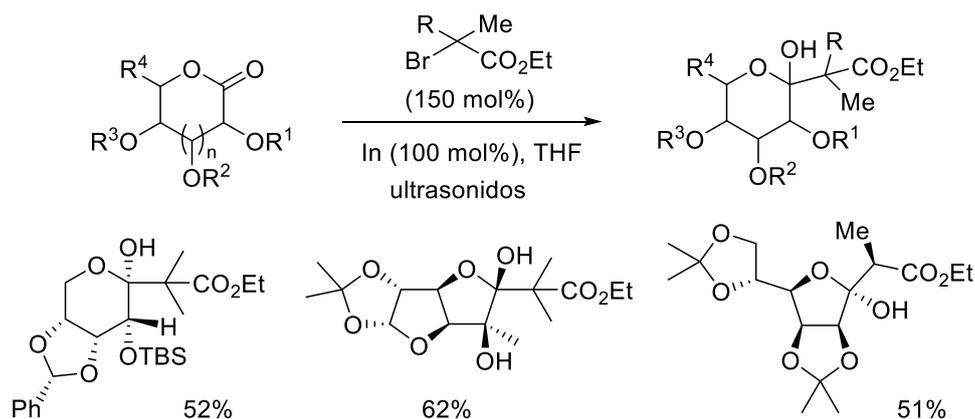
<sup>26</sup> (a) Chao, L.-C.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2253. (b) Rieke, R. D.; *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 301. (c) Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 453.

<sup>27</sup> Soengas, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 105.

<sup>28</sup> Araki, S.; Yamada, M.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1126.

<sup>29</sup> Soengas, R. G.; Estévez, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5190.

Esquema 12.



### 1.2.4. Hidruros de indio: reacciones de reducción y radicalarias.

La reacción de sales de indio(III) con diferentes hidruros metálicos proporciona hidruros de indio. Inicialmente, se prepararon mediante reacción con  $Bu_3SnH$ ,<sup>30</sup> sin embargo, debido a la elevada toxicidad del estaño, se ha reemplazado por otros hidruros menos tóxicos como  $NaBH_4$ ,<sup>31</sup> DIBAL-H<sup>32</sup> o  $Et_3SiH$ ,<sup>33</sup> (esquema 13).

Esquema 13.



Los hidruros de indio, independientemente de su generación, participan en diferentes tipos de reacciones como reducción de haluros, proporcionando los alcanos correspondientes en moderados rendimientos (esquema 14).<sup>34</sup>

<sup>30</sup> Miyai, T.; Inoue, K.; Yasuda, M.; Shibata, I.; Baba, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1929.

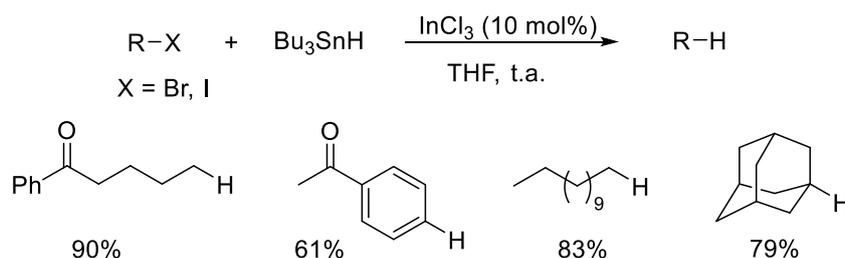
<sup>31</sup> Ranu, B. C.; Samanta, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7405.

<sup>32</sup> Takami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2993.

<sup>33</sup> Hayashi, N.; Shibata, I.; Baba, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4981.

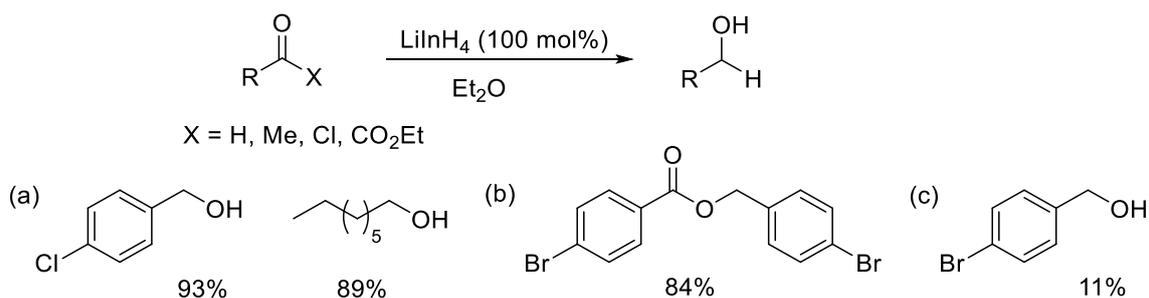
<sup>34</sup> (a) Inoue, K.; Yasuda, M.; Shibata, I.; Baba, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 113. (b) Inoue, K.; Sawada, A.; Shibata, I.; Baba, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4661.

Esquema 14.



Por otro lado, los hidruros de litio e indio ( $\text{LiInH}_4$ ,  $\text{LiPhInH}_3$ ,  $\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ ) se preparan *in situ* mediante reacción de  $\text{LiH}$ ,  $\text{PhLi}$  y  $\text{InCl}_3$  y permiten la reducción de aldehídos, cetonas, cloruros de ácido y ésteres. Por ejemplo, la reducción de aldehídos con  $\text{LiInH}_4$  permite obtener los alcoholes correspondientes (esquema 15a). Los cloruros de ácido se reducen a ésteres (esquema 15b), mientras que estos solo proporcionan los alcoholes correspondientes en bajos rendimientos (esquema 15c).<sup>35</sup>

Esquema 15.



Los hidruros de indio también se han empleado en reacciones aldólicas reductoras,<sup>36</sup> aminaciones reductoras<sup>37</sup> y ciclaciones radicalarias.<sup>33 38</sup> El hidruro de dicloroindio, generado por reacción de DIBAL-H y  $\text{InCl}_3$  reacciona con alquenos en presencia de  $\text{Et}_3\text{B}$  para proporcionar un intermedio de (*Z*)-alquenilindio, que reacciona con electrófilos como iodo o deuterio, proporcionando el alqueno con configuración *cis*.

<sup>35</sup> (a) Yamada, M.; Tanaka, K.; Araki, S.; Butsugan, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3169. (b) Yamada, M.; Araki, S.; Horie, T.; Kawai, M.; Yamamura, H.; Araki, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15685.

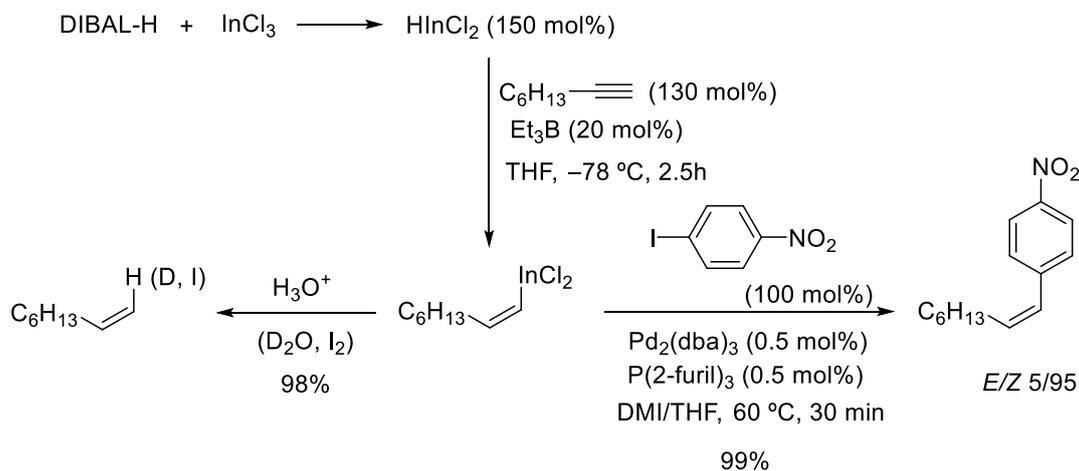
<sup>36</sup> (a) Shibata, I.; Kato, H.; Ishida, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 711. (b) Ieli, R.; Miyamoto, S.; Tsunoi, S.; Shibata, I. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 471,

<sup>37</sup> Lee, O.-Y.; Law, K.-L.; Ho, C.-Y.; Yang, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8829.

<sup>38</sup> (a) Takami, K.; Mikami, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6627. (b) Hayashi, N.; Shibata, I.; Baba, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3093. (d) Qin, Y.-Y.; Yang, Y.-Y.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Synthesis* **2006**, 1475.

Asimismo, éstos intermedios de organoindio también reaccionan con ioduros arílicos en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio dando lugar a los (Z)-alquenos en una reacción con elevada quimioselectividad (esquema 16).<sup>32,38a</sup>

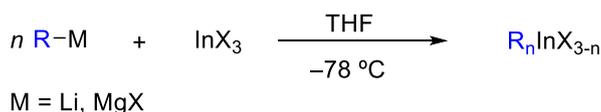
Esquema 16.



### 1.2.5. Compuestos organometálicos de indio(III).

Los organometálicos de indio(III) se pueden preparar mediante transmetalación de una sal de indio(III) con organolíticos o magnesianos, aunque esta metodología presenta como limitación la baja selectividad de los reactivos de litio o de Grignard (esquema 17). Asimismo, mediante el ajuste de la estequiometría, es posible la obtención de triorganoíndicos, diorganoíndicos o monoorganoíndicos, que son utilizados en reacciones de acoplamiento cruzado inmediatamente tras su preparación.<sup>39</sup>

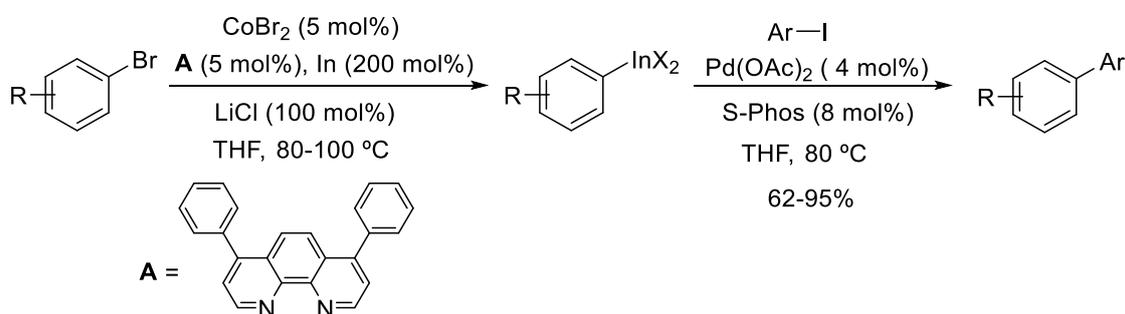
Esquema 17.



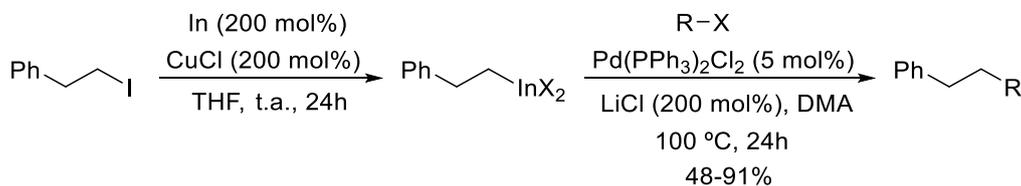
<sup>39</sup> (a) Clark, H. C.; Pickard, A. L. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 427. (b) Tuck, D. G. en *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, U. K., 1982; Vol. 1, Cap. 7, pag. 687. (c) Auner, N. En *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry*; Hermann, W. A., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1996, Vol. 2, pag. 118.

Otras especies organometálicas de indio(III) son preparadas mediante inserción de bromuros o ioduros arílicos con indio metálico empleando catálisis de cobalto (esquema 18),<sup>40</sup> cobre (esquema 19)<sup>41</sup> o cantidades estequiométricas de cloruro de litio (esquema 20).<sup>42</sup> Además, tal y como se comentó previamente, los organometálicos de indio alílicos y propargílicos se pueden sintetizar a partir de los correspondientes halogenuros e indio metal, así como mediante la transmetalación de las especies de paladio con sales de indio(I). Todas estas especies participan eficientemente en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

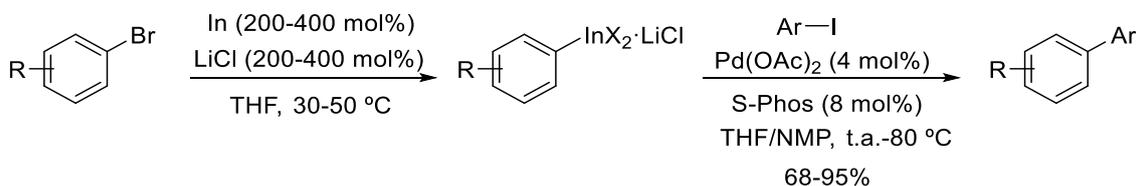
Esquema 18.



Esquema 19.



Esquema 20.



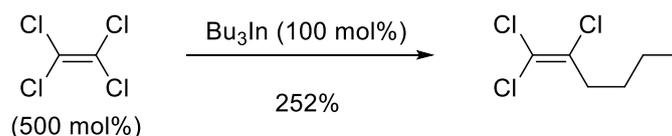
<sup>40</sup> Adak, L.; Yoshikai, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7563.

<sup>41</sup> Shen, Z.-L.; Goh, K. K. K.; Yang, Y.-S.; Lai, Y.-C.; Wong, C. H. A.; Cheong, H.-L.; Loh, T.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 511.

<sup>42</sup> (a) Chen, Y.-H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7648. (b) Papoian, V.; Minehan, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7376. (c) Chupak, L. S.; Wolkowski, J. P.; Chantigny, Y. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1388. (d) Chen, Y.-H.; Sun, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2236.

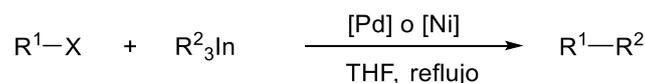
La primera reacción de organometálicos de indio(III) fue descubierta en 1992. Se trataba de reactivos alquílicos de indio como  $\text{Bu}_3\text{In}$  o  $\text{Me}_3\text{In}$  que reaccionan con halogenuros orgánicos en reacciones de alquilación en ausencia de catalizadores metálicos. En esta transformación, se observó la transferencia de los tres grupos orgánicos enlazados al indio debido a los elevados rendimientos obtenidos, calculados en función de la cantidad de organometálico empleado (esquema 21).<sup>43</sup>

Esquema 21.



En 1999, este grupo de investigación descubrió que los reactivos triorganoíndicos participan de forma eficiente en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.<sup>44</sup> Los primeros resultados mostraron que se obtenían los productos de acoplamiento cruzado en buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos. Además, se comprobó que se transferían los tres grupos orgánicos enlazados al indio, mostrando así una elevada economía atómica. También se observó una gran versatilidad en la transferencia de grupos orgánicos de distinta naturaleza electrónica,  $\text{sp}^3$ ,  $\text{sp}^2$  y  $\text{sp}$  bajo condiciones de reacción suaves y en presencia de varios grupos funcionales (esquema 22).<sup>45</sup>

Esquema 22.



X = Cl, Br, I, OTf

$\text{R}^1$  = alqueno, arilo, bencilo, alilo, acilo

$\text{R}^2$  = alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo

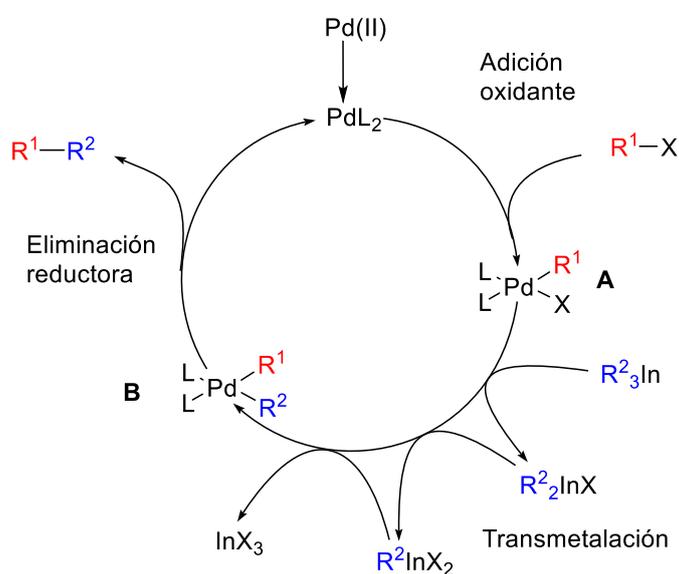
<sup>43</sup> Nomura, R.; Miyazaki, S.-I.; Matsuda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2738

<sup>44</sup> Pérez, I.; Pérez Sestelo, J. Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1267.

<sup>45</sup> (a) Pérez, I.; Pérez Sestelo, J. Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155. (b) Pena, M. A.; Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Commun.* **2002**, 2246.

Para la reacción de acoplamiento cruzado de reactivos triorganoíndicos se propone un mecanismo similar al mecanismo general para las reacciones de acoplamiento cruzado (esquema 23). La reacción se inicia con la adición oxidante del halogenuro orgánico al catalizador de paladio(0) formándose una especie de paladio(II) (esquema 23, **A**). A continuación, tiene lugar la transmetalación del organometálico de indio(III) al paladio, donde a través de la formación de las especies  $R_2InX$  y  $RInX_2$ , se transfieren los tres grupos orgánicos enlazados al indio, proporcionando el complejo **B**. Finalmente, los dos grupos orgánicos se unen en una etapa de eliminación reductora, regenerando la especie catalíticamente activa.

Esquema 23.

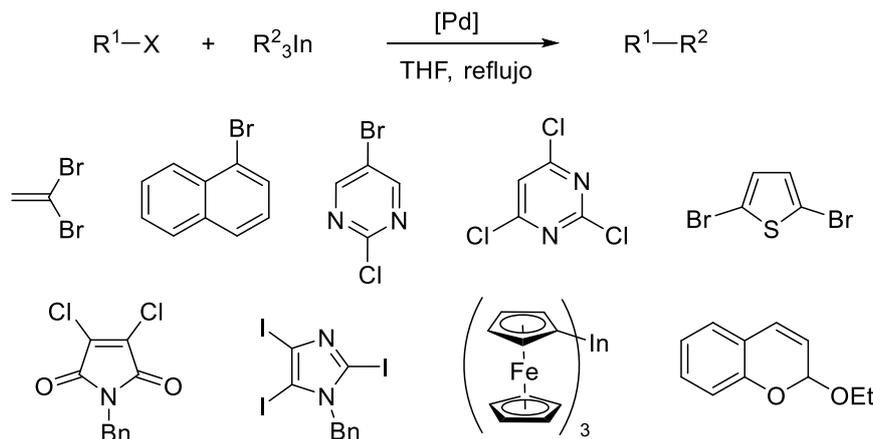


La reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) catalizada por paladio ha sido ampliamente estudiada en nuestro grupo de investigación y aplicada a la funcionalización de alquenos,<sup>46</sup> así como anillos aromáticos y heteroaromáticos

<sup>46</sup> Riveiros, R.; Saya, L.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1959.

como naftalenos,<sup>47</sup> pirimidinas,<sup>48</sup> tiofenos,<sup>49</sup> maleimidias,<sup>50</sup> imidazoles<sup>51</sup> o ferrocenos.<sup>52</sup> Recientemente también se ha demostrado la eficacia de los organometálicos de indio(III) en reacciones de acoplamiento cruzado sobre acetales de benzopirano en presencia de cantidades estequiométricas de ácidos de Lewis, sin la necesidad de catálisis de metales de transición (esquema 24).<sup>53</sup>

Esquema 24.



Los organometálicos de indio(III) también se han utilizado en reacciones de sustitución alílica catalizadas por cobre,<sup>54</sup> paladio<sup>55</sup> y rodio<sup>56</sup> (esquema 25) así como

<sup>47</sup> Mosquera, A.; Pena, M. A.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2555.

<sup>48</sup> (a) Mosquera, A.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3745. (b) Martínez, M. M.; Pérez-Caaveiro, C.; Peña-López, M.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9045

<sup>49</sup> Martínez, M.; Peña López, M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3892.

<sup>50</sup> (a) Bouissane, L.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1285. (b) Mosquera, A.; Fernández, M. I.; Canle López, M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14524.

<sup>51</sup> Pérez Caaveiro, C.; Pérez Sestelo, J.; Martínez, M. M.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9586.

<sup>52</sup> Mato, M.; Pérez-Caaveiro, C.; Sarandeses, L. A. Pérez Sestelo, J. *Adv.Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1388.

<sup>53</sup> Gil-Negrete, J. M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4316.

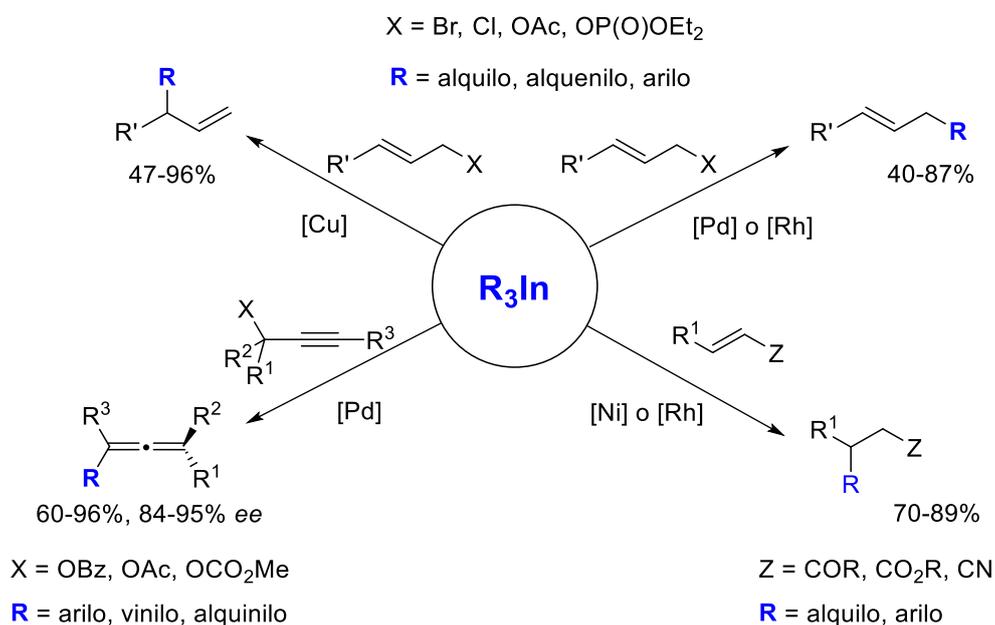
<sup>54</sup> Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2518.

<sup>55</sup> Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8136.

<sup>56</sup> Riveiros, R.; Tato, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3018.

reacciones de adición 1,4 a sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizadas por níquel<sup>57</sup> y rodio<sup>58</sup> (esquema 25). Asimismo, los triorganoíndicos también reaccionan con ésteres propargílicos bajo catálisis de paladio para proporcionar alenos en buenos rendimientos y elevada regioselectividad en una reacción tipo  $S_N2'$ .<sup>59</sup> En esta reacción es posible la obtención de alenos quirales a partir de ésteres propargílicos quirales en una reacción que transcurre con estereoselectividad *anti*, proporcionando alenos con elevados excesos enantioméricos (esquema 25).

Esquema 25.



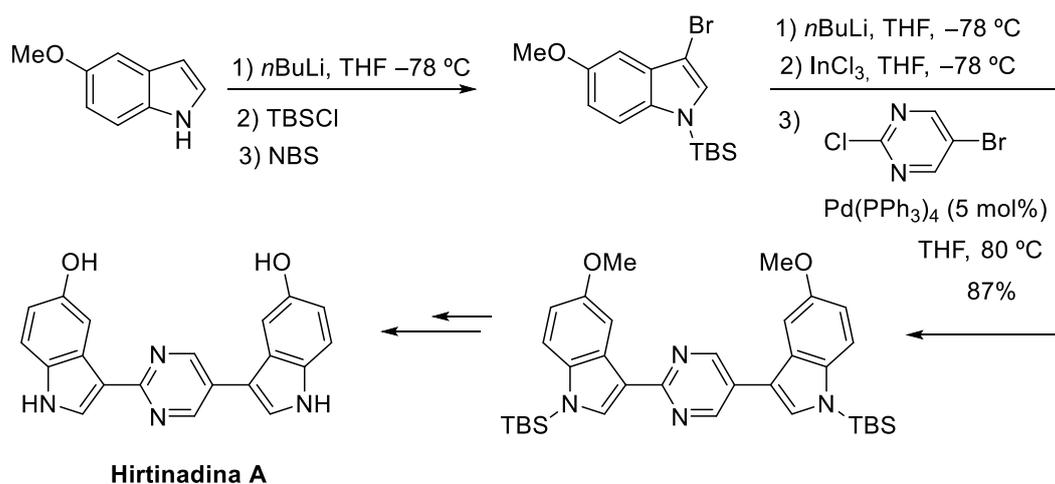
El desarrollo de la metodología de funcionalización de heterociclos mediante reacciones de acoplamiento cruzado empleando organometálicos de indio(III) ha permitido su aplicación a la síntesis de compuestos con actividad biológica. Por ejemplo, el alcaloide Hirtinadina A, que presenta actividad *in vivo* frente a una línea celular de leucemia y frente a células KB de carcinoma epidermoide ha sido sintetizado mediante una reacción de acoplamiento cruzado doble sobre el núcleo de pirimidina empleando organometálicos de indio(III) (esquema 26).<sup>48a</sup>

<sup>57</sup> Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Maestro, M. A.; Mouriño, A.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10074.

<sup>58</sup> Tato, R.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1606.

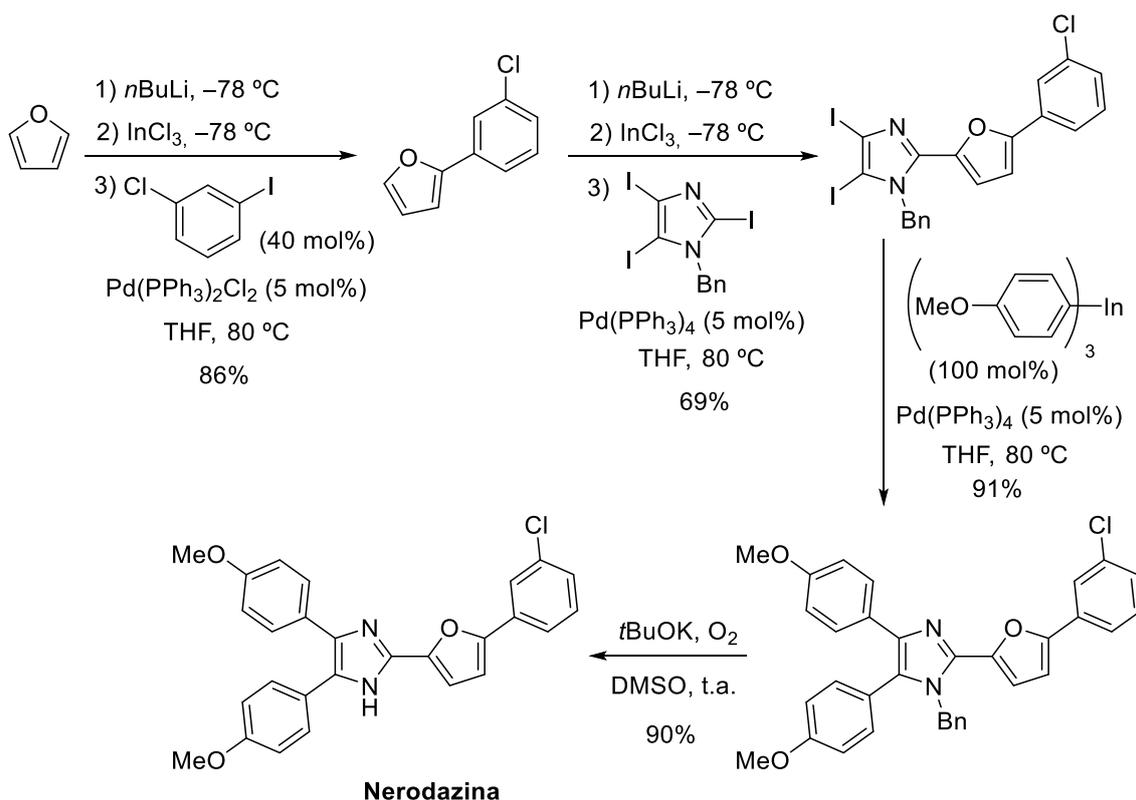
<sup>59</sup> (a) Riveiros, R.; Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1403. (b) Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Synthesis* **2007**, *22*, 3595.

Esquema 26.



Por otro lado, la funcionalización selectiva del anillo de imidazol, mediante reacciones de acoplamiento cruzado selectivo, permitió la síntesis de Neurodazina, inductor de la producción de neuronas que se presenta como una alternativa para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (esquema 27). La síntesis consistió en una secuencia sintética de tres reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio, las cuales transcurren con elevada economía atómica. El empleo de esta ruta sintética permitió el acceso a Neurodazina en tan sólo 4 etapas con un rendimiento global del 49%.<sup>51</sup>

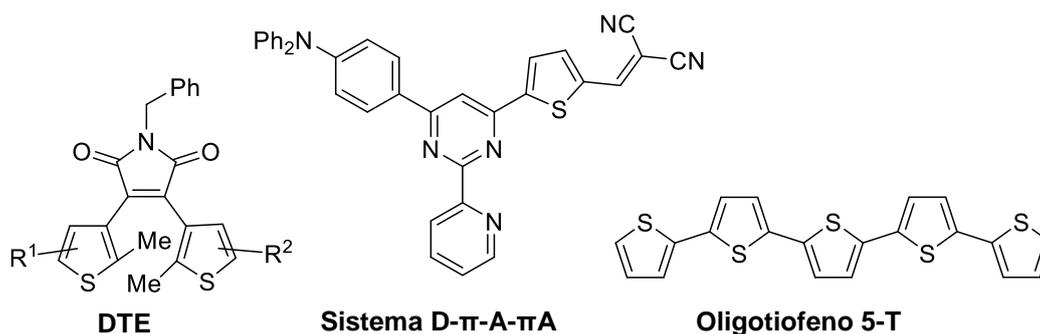
Esquema 27.



La aplicación de la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación, permitió además la síntesis de compuestos con interés en ciencia de materiales como la obtención de ditieniletenos (DTEs) con puente maleimida mediante reacciones de acoplamiento cruzado selectivo de organometálicos de indio(III) sobre 3,4-dicloromaleimida.<sup>50b</sup> También se sintetizaron oligotiofenos empleando reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) iterativas<sup>49</sup> y sistemas dador-aceptor (D- $\pi$ -A) mediante reacciones de acoplamiento cruzado secuenciales con triorganoíndicos sobre el núcleo de pirimidina (figura 1).<sup>60</sup>

<sup>60</sup> Pérez Caaveiro, C. *Organometálicos de indio(III) en reacciones de acoplamiento cruzado con heterociclos nitrogenados: aplicaciones en la síntesis de productos bioactivos y materiales orgánicos*; Tesis Doctoral; Universidade da Coruña: A Coruña, 2017.

Figura 1.



### 1.2.6. Sales de indio(III) como ácidos de Lewis.

Las especies de indio(III) son ácidos de Lewis blandos que han sido utilizados ampliamente en diversas transformaciones en Síntesis Orgánica. Se consideran ácidos de Lewis débiles en comparación con otros elementos del grupo 13 como B(III), Al(III) y Ga(III) debido al mayor tamaño del radio iónico del indio(III).<sup>61</sup> Las sales de indio(III) suelen ser más estables frente a la humedad y el aire, permitiendo la realización de reacciones bajo condiciones estándar de atmósfera y, en algunos casos empleando agua como disolvente. Estas propiedades pueden ser útiles en el desarrollo de procedimientos para la síntesis de carbo- y heterociclos.

Las sales de indio(III) pueden ser utilizadas como ácido de Lewis en reacciones de activación de sistemas insaturados promoviendo el ataque de un nucleófilo para formar nuevos enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Esta habilidad del indio viene dada por su carácter  $\pi$ -ácido de Lewis. Por otro lado, el carácter  $\sigma$ -ácido de Lewis de las sales de indio(III) hace que también presenten tendencia a coordinarse con heteroátomos como grupos funcionales oxigenados (hidroxilos o grupos carbonilo). Esta oxofilia hace que muchas reacciones mediadas por sales de indio(III) tengan lugar con gran regio- quimio- y estereoselectividad, permitiendo una activación dual por parte del indio. Así, las sales de indio(III) han sido ampliamente utilizadas como catalizadores para promover la adición nucleófila a derivados de carbonilos y enlaces múltiples carbono-

<sup>61</sup> *Chemistry of Aluminium, Gallium, Indium and Thallium*; Downs, A. J., Ed.; Springer: New York, 1993.

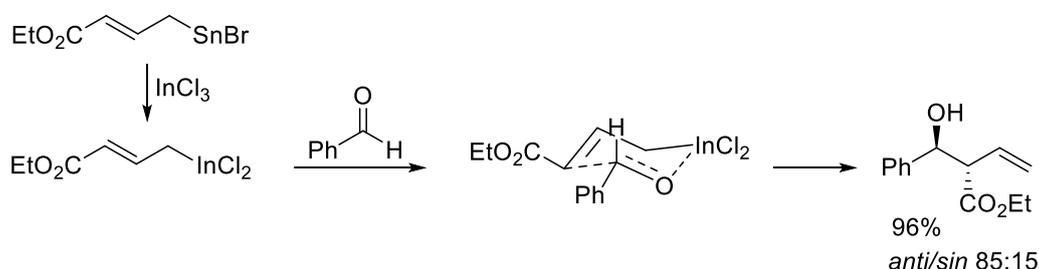
carbono, tanto en su versión inter- como intramolecular. Por otro lado, el desarrollo de cicloisomerizaciones de *orto*-alquínil arilos, eninos, díinos o derivados catalizadas por sales de indio(III) permiten la obtención de ciclos y heterociclos aromáticos en procesos con elevada economía atómica dando acceso a estructuras diversas de alto valor añadido.<sup>10, 62</sup>

Una de las sales de indio más empleadas es el  $\text{In}(\text{OTf})_3$  debido a su elevado carácter ácido de Lewis. Las sales metálicas derivadas del ácido trifluorometanosulfónico son catalizadores poderosos en numerosos tipos de reacciones debido a su carácter iónico. Al ser derivados del superácido de Brønsted, se consideran superácidos de Lewis.<sup>63</sup> Por otro lado, los haluros de indio(III) ( $\text{InCl}_3$ ,  $\text{InBr}_3$ ,  $\text{InI}_3$ ) también han sido empleados en numerosas reacciones de activación de sistemas insaturados.

#### ❖ Activación de carbonilos.

La reacción de alilación de compuestos carbonílicos con estannanos se puede realizar en presencia de  $\text{InCl}_3$  obteniendo los productos de alilación en buenos rendimientos y elevadas estereoselectividades. El mecanismo propuesto para la reacción implica la transmetalación del reactivo de alilestaño a  $\text{InCl}_3$ , seguido de la formación de un intermedio cíclico de 6 miembros, del tipo Zimmerman-Traxler, que proporciona el producto final, justificándose la elevada estereoselectividad de la reacción por la estabilidad del intermedio cíclico (esquema 28).<sup>64</sup>

Esquema 28.



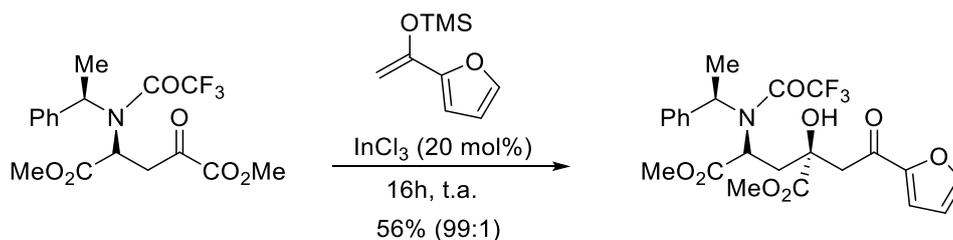
<sup>62</sup> Pathipati, S. R.; van der Werf, A.; Selander, N. *Synthesis*, **2017**, *49*, 4931.

<sup>63</sup> Compain, G.; Sikk, L.; Massi, L.; Gal, J-F.; Duñach, E. *Chem. Phys. Chem.* **2017**, *18*, 683.

<sup>64</sup> Li, X.-R.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 1535.

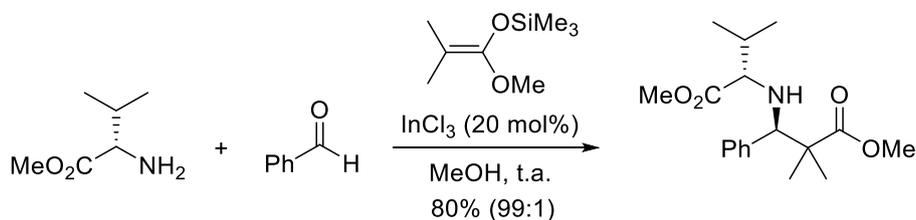
La reacción aldólica de Mukaiyama de un cetoéster permite obtener  $\beta$ -hidroxicetonas empleando catálisis con sales de indio(III) de manera estereoselectiva en ausencia de disolvente. En esta reacción, el control de la estereoselectividad se basa en la preferencia conformacional debido al impedimento estérico ejercido por los sustituyentes del cetoéster (esquema 29).<sup>65</sup>

Esquema 29.



Las sales de indio(III) también han sido empleadas en reacciones de adición a iminas. La reacción tiene lugar con aldehídos enolizables y no enolizables y aminas alifáticas, permitiendo el acceso a compuestos  $\beta$ -aminocarbonílicos en buenos rendimientos y elevadas diastereoselectividades (esquema 30).<sup>66</sup>

Esquema 30.



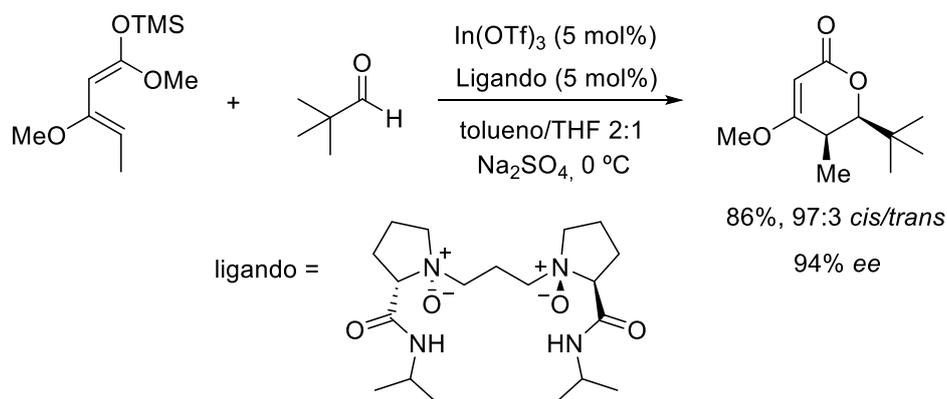
Las sales de indio(III) también han sido utilizadas como catalizadores eficaces en reacciones de Diels-Alder. La reacción hetero Diels-Alder de dienos tipo Brassard con aldehídos alifáticos permite la síntesis de  $\delta$ -lactonas de manera diastereo- y enantioselectiva empleando un sistema catalítico quiral basado en  $\text{In}(\text{OTf})_3$  acompañado de un  $N,N'$ -dióxido quiral (esquema 31).<sup>67</sup>

<sup>65</sup> Loh, T.-P.; Huang, J.-M.; Goh, S.-H.; Vittal, J. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1291.

<sup>66</sup> Loh, T.-P.; Chen, S.-L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3647.

<sup>67</sup> Lin, L.; Kuang, Y.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3868.

Esquema 31.



### ❖ Activación de enlaces C–C insaturados.

Las sales de indio(III) pueden ser utilizadas como ácidos de Lewis para promover adiciones a enlaces C–C insaturados. El indio, por su tamaño y su estructura electrónica es un ácido de Lewis blando que se coordina con alquenos y alquinos. Durante los últimos años se han descrito diferentes aplicaciones sintéticas y se muestra como una herramienta útil para reacciones de carbo- y heterociclación situando al indio como una alternativa eficiente<sup>68</sup> al empleo de oro<sup>69</sup> y plata.<sup>70</sup>

El primer ejemplo de una reacción de hidroarilación catalizada por indio(III) consistió en la reacción de hidroarilación intermolecular de alquinos con arenos, bajo catálisis de  $\text{In}(\text{OTf})_3$  proporcionando 1,1-diarilalquenos en buenos rendimientos (esquema 32).<sup>71</sup>

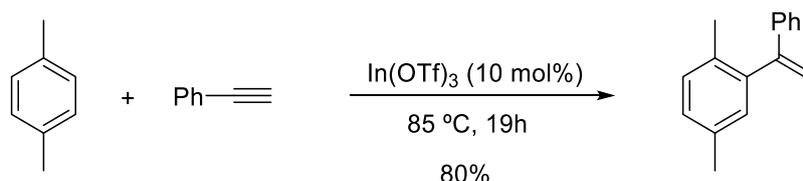
<sup>68</sup> (a) Jia-Jie, W.; Zhu, Y.; Zhan, Z.-P. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 108. (b) Boyarskiv, V. P.; Ryabukhin, D. S.; Bokach, N.; A.; Vasilyev, A.; V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5894. (c) Aguilar, E.; Sanz, R.; Fernández-Rodríguez, M. A.; García-García, P.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8256.

<sup>69</sup> (a) Fürstner, A.; Davies, P. W.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410. (b) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657.

<sup>70</sup> Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124.

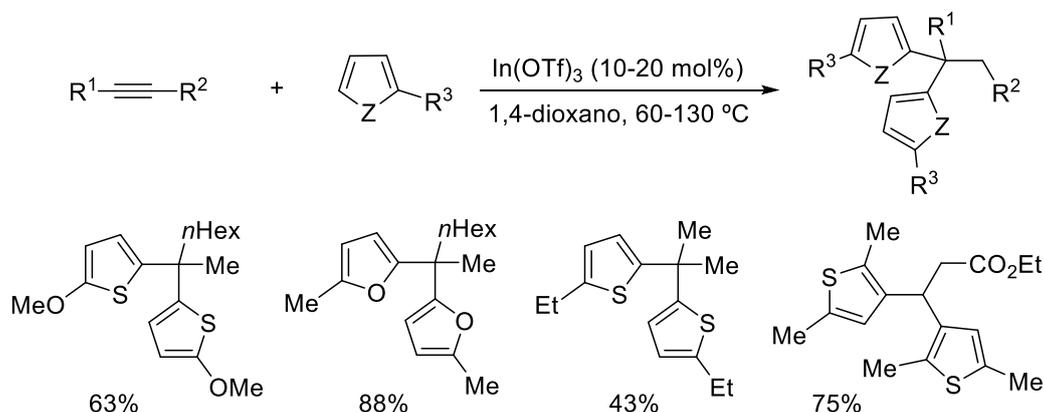
<sup>71</sup> Tsuchimoto, T.; Maeda, T.; Shirakawa, E.; Yawakami, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 1573.

Esquema 32.



Posteriormente, esta reacción se extendió a la utilización de nucleófilos heteroaromáticos, ricos en electrones como pirroles, furanos o tiofenos empleando como catalizador  $\text{In}(\text{OTf})_3$ . La reacción de hidroarilación intermolecular de dichos heterociclos con alquinos internos da lugar a la doble adición del areno proporcionando los aductos 2:1 areno-alkino en una reacción regioselectiva (esquema 33).<sup>72</sup>

Esquema 33.

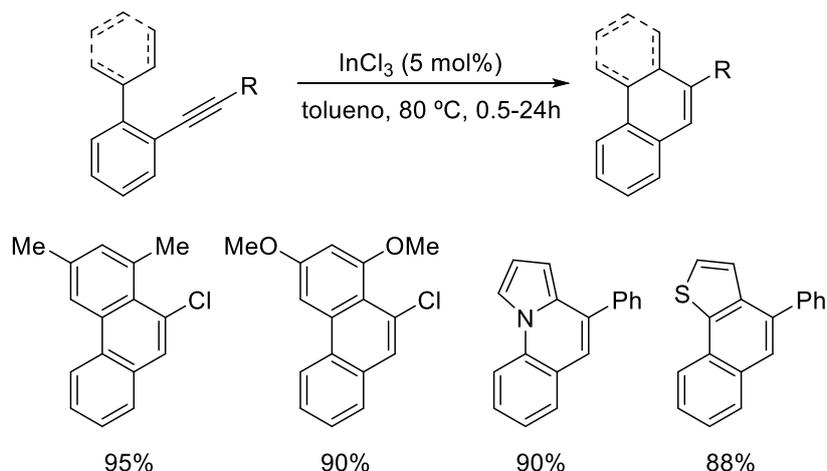


El indio también ha sido descrito como un catalizador eficiente en la síntesis de derivados de fenantrenos y 10-halofenantrenos en la hidroarilación intramolecular de *orto*-alkinil biarilos (esquema 34).<sup>73</sup> La reacción tiene lugar regioselectivamente con alquinos internos proporcionando los aductos de ciclación 6-*endo*. Sin embargo, en el caso del alquino terminal, la regioselectividad se ve disminuida observándose una mezcla de los productos de ciclación 5-*exo* y 6-*endo*.

<sup>72</sup> Tsuchimoto, T.; Hatanaka, K.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *Chem. Commun.* **2003**, 2454.

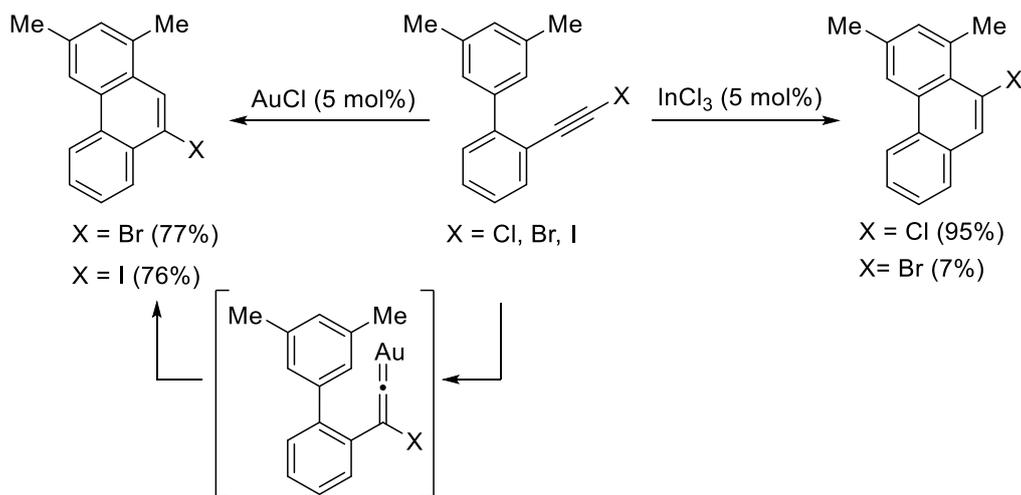
<sup>73</sup> (a) Fürstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264. (b) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

Esquema 34.



Durante el transcurso de su investigación, el Prof. Fürstner y colaboradores estudiaron la reactividad de diferentes catalizadores metálicos en la hidroarilación de haloalquinos, observándose una relación entre la regioselectividad y el catalizador empleado. Así, en la reacción catalizada por  $\text{InCl}_3$  se obtiene el 10-halofenantreno esperado mientras que, empleando como catalizador  $\text{AuCl}$  se observa la migración del halógeno a la posición 9. Esta migración se explica mediante la formación de un vinilideno de oro que favorece la migración 1,2-halógeno (esquema 35).<sup>73</sup>

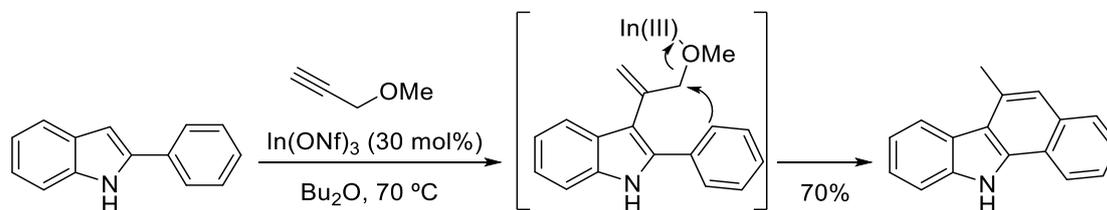
Esquema 35.



La catálisis de indio(III) también ha sido utilizada para promover la alquilación de sustratos aromáticos ricos en electrones como los indoles. La transformación transcurre en dos etapas, primero tiene lugar la hidroarilación intermolecular en la

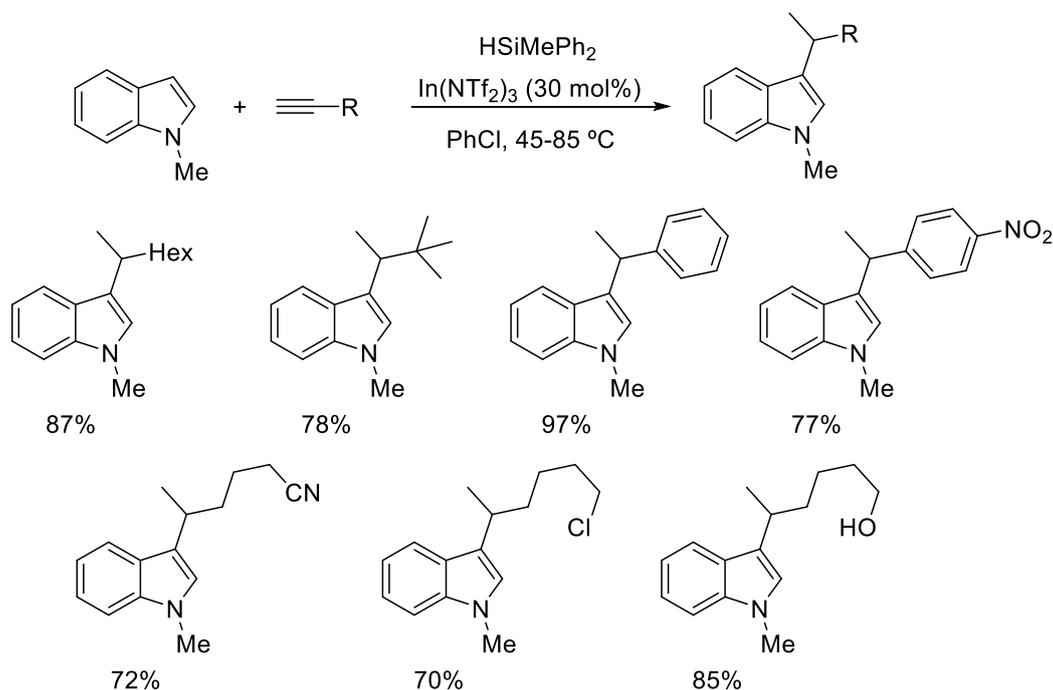
posición C-3 del indol y, a continuación, mediante ataque nucleófilo del areno siguiendo una  $S_N2$  intramolecular, favorecida por la coordinación del metoxilo con la sal de indio, proporciona, tras rearomatización, el carbazol en buen rendimiento (esquema 36).<sup>74</sup>

Esquema 36.



La hidroarilación reductora de indoles tiene lugar con alquinos terminales en presencia de silanos bajo catálisis de indio(III). La reacción tiene lugar con alquinos alquílicos o arílicos presentando gran tolerancia a grupos funcionales, dando lugar a la formación de 3-alkilindoles en buenos rendimientos (esquema 37).<sup>75</sup>

Esquema 37.

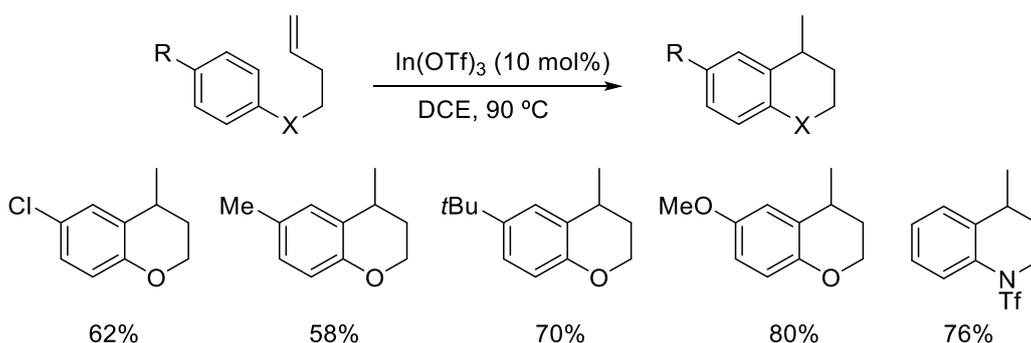


<sup>74</sup> Tsuchimoto, T.; Matsubayashi, H.; Kaneko, M.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1336.

<sup>75</sup> Tsuchimoto, T.; Kanbara, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 912.

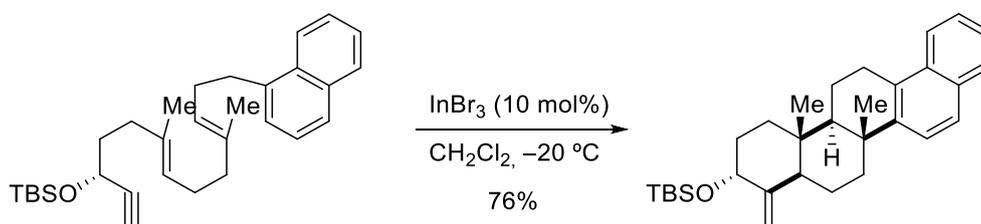
También existen ejemplos de hidroarilación de alquenos bajo catálisis de indio(III). La reacción de cicloisomerización de  $\omega$ -aril-1-alquenos catalizada por triflato de indio(III) proporciona cromanos en buenos rendimientos a través de una ciclación 6-*exo* (esquema 38).<sup>76</sup> Los resultados obtenidos mediante catálisis con indio se muestran superiores en cuanto a rendimiento y selectividad de la reacción en comparación con los obtenidos previamente bajo catálisis de rutenio.<sup>77</sup>

Esquema 38.



En 2011, el Prof. E. J. Corey describió por primera vez la utilización de sales de indio(III) como catalizadores en reacciones de cicloisomerización de sistemas enínicos a bajas temperaturas con elevadas cargas catalíticas (20 mol%).<sup>78</sup> Además, esta metodología fue empleada en la síntesis de policiclos quirales de elevada complejidad estructural, observándose una superioridad en comparación con otros catalizadores ampliamente usados en este tipo de transformaciones como Au(I), Ag(I), Hg(I) (esquema 39).

Esquema 39.



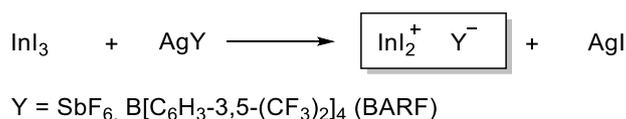
<sup>76</sup> Wang, S.; Li, P.; Li, X.; Yang, Z.; An, X.; Guo, C.-C.; Tan, Z. *Tetrahedron* **2010**, *51*, 4466.

<sup>77</sup> Youn, S. W.; Pastine, S. J.; Sames, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 581.

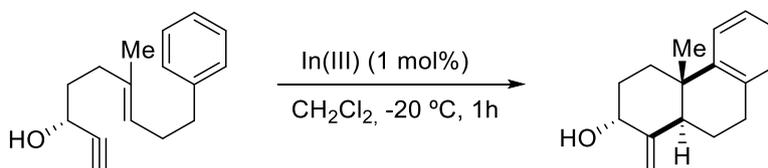
<sup>78</sup> (a) Surendra, K.; Qiu, W.-W.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9724. (b) Qiu, W.-W.; Surendra, K.; Yin, L.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5893.

Más recientemente, el profesor Corey también publicó que las sales de indio(III) son excelentes catalizadores en las reacciones de policiclación de eninos permitiendo la formación de hasta 3 enlaces carbono-carbono en un único matraz de reacción.<sup>79</sup> En su trabajo, se describe el estudio la reactividad de nuevos catalizadores de In(III) generados mediante la adición de sales de plata(I) a haluros de indio. La precipitación del haluro de plata genera una especie de indio  $\text{InX}_2^+$  altamente electrófila, que presenta mayor actividad debido a la presencia de un anión poco coordinante como el hexafluoroantimoniato ( $\text{SbF}_6^-$ ) o el tetrakis-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato ( $\text{BARF}^-$ ) (esquema 40). La reactividad de estas nuevas especies de indio(III) se comparó con la reactividad de las sales comunes bajo las mismas condiciones, observándose un mayor rendimiento en las reacciones empleando los nuevos catalizadores (esquema 41).

Esquema 40.



Esquema 41.



In(III)	AgX	Rdto
$\text{InI}_3$	-	5%
$\text{InI}_3$	$\text{AgSbF}_6$	92%
$\text{InI}_3$	$\text{AgBARF}$	87%

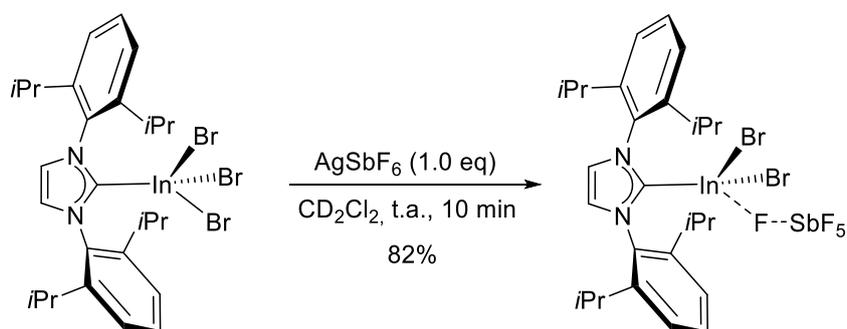
En el año 2015, Gandón y colaboradores describieron la síntesis de un complejo de indio(III) con un ligando derivado de un carbeno *N*-heterocíclico (NHC), proporcionando la estructura de rayos X del complejo.<sup>80</sup> Este complejo  $[\text{IPr-InBr}_3]$ , es estable al aire y por sí solo no presenta actividad catalítica. Para su activación es

<sup>79</sup> Surendra, K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10918.

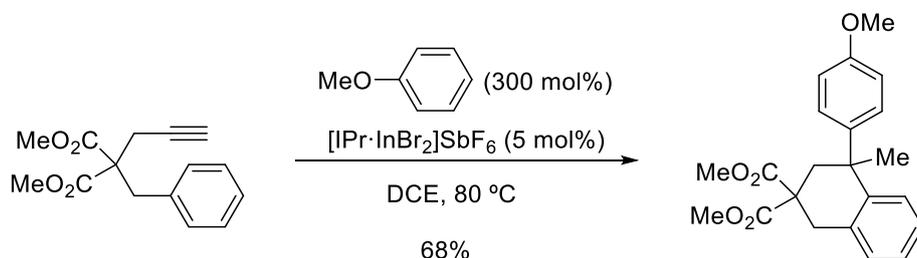
<sup>80</sup> Michelet, B.; Colard-Ité, J.-R.; Thierry, G.; Guillot, R. Bour, C.; Gandon, V. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7401.

necesaria la adición de una sal de plata que, mediante precipitación de bromuro de plata, genera la especie de  $[\text{IPr}\cdot\text{InBr}_2]^+$  con un anión poco coordinante como el hexafluoroantimoniato (esquema 42). Este anión, así como el ligando NHC facilitan la coordinación de la especie de indio al alquino aumentando así su reactividad. De este modo, mediante el empleo del nuevo sistema catalítico, es posible realizar dos hidroarilaciones consecutivas sobre un mismo sustrato: una intramolecular sobre un alquino, y otra intermolecular sobre el alqueno resultante de la primera (esquema 43).

Esquema 42.

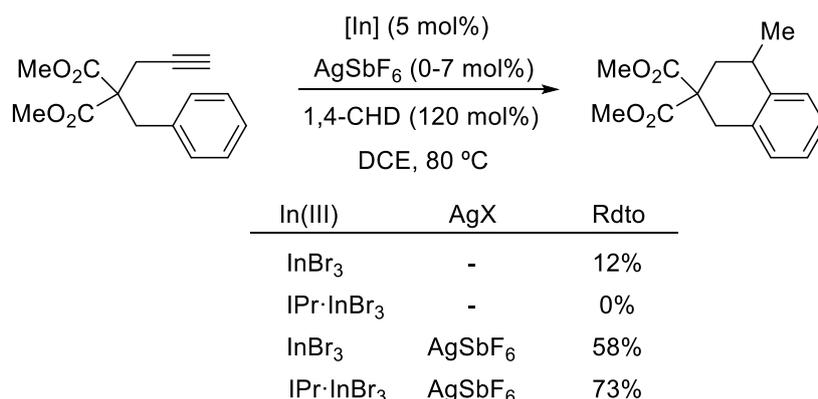


Esquema 43.



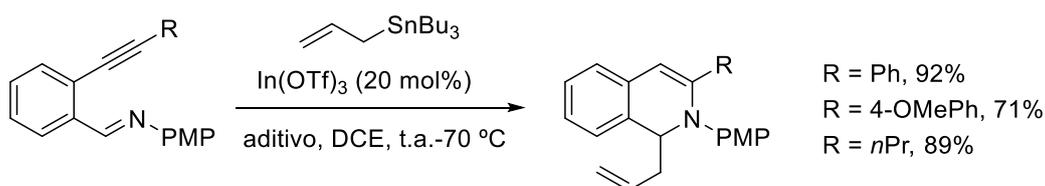
También se demostró la reactividad de la nueva especie catalítica en reacciones de hidroarilación reductora mediante reacción con 1,4-diclohexadieno (1,4-CHD) (esquema 44). La eficacia de la reacción fue testada empleando diferentes sistemas catalíticos. La reacción empleando  $\text{InBr}_3$  como catalizador, proporcionó el producto deseado, aunque en bajo rendimiento, mientras que la utilización de  $[\text{IPr}\cdot\text{InBr}_3]$  no proporcionó ningún producto de reacción. Sin embargo, se comprobó que mediante la adición de  $\text{AgSbF}_6$  a  $\text{InBr}_3$  el rendimiento de la reacción se ve incrementado ligeramente mientras que la utilización de la nueva especie catalítica proporcionó los mejores resultados (esquema 44).<sup>80</sup>

Esquema 44.



Las reacciones de adición a sistemas insaturados también tienen lugar empleando nucleófilos heteroaromáticos, permitiendo la formación de enlaces carbono–heteroátomo mediante adición de nucleófilos oxigenados, nitrogenados o azufrados bajo catálisis de indio(III). De este modo, la reacción de alilación de iminas seguida de hidroaminación intramolecular catalizada por indio(III) permitió la síntesis *one-pot* de 1,2-dihidroisoquinolinas (esquema 45).<sup>81</sup> En esta reacción, el indio participa en la activación del alquino y la imina, teniendo lugar la formación de un enlace carbono–nitrógeno y un enlace carbono–carbono en un único paso. Para esta transformación, es necesario el empleo de una elevada carga catalítica (20 mol%) además de la utilización de aditivos.

Esquema 45.

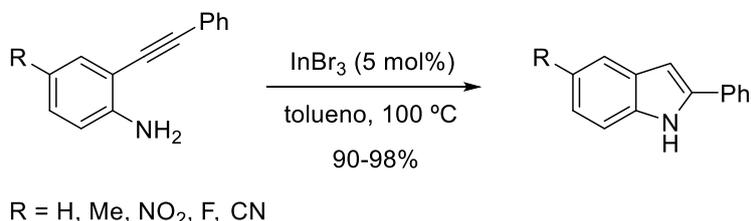


El tratamiento de *orto*-alquinilanilinas con InBr<sub>3</sub> permite la síntesis de indoles de diferente naturaleza y sustitución mediante una reacción de hidroaminación (esquema 46). La reacción tiene lugar con sustituyentes activantes y desactivantes en el anillo

<sup>81</sup> (a) Yanada, R.; Obika, S.; Kono, H.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3822. (b) Obika, S.; Kono, H.; Yasui, Y.; Yanada, R.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4462.

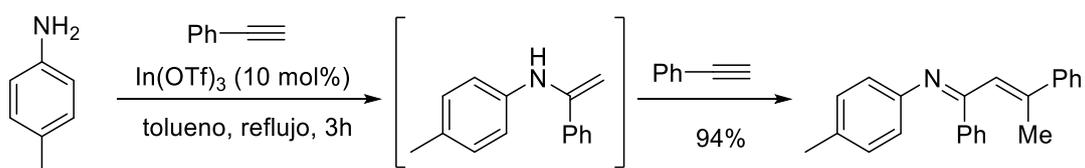
aromático, así como con diferente sustitución en el alquino proporcionando indoles 2-funcionalizados en excelentes rendimientos.<sup>82</sup>

Esquema 46.



La reacción intermolecular de anilinas con alquinos aromáticos terminales tiene lugar en presencia de In(OTf)<sub>3</sub> para proporcionar enaminas en buenos rendimientos. La adición de un exceso del alquino, favorece la adición de otra molécula de alquino a la imina dando lugar a la formación de alquil iminas en una secuencia de hidroaminación/hidroalquilación (esquema 47).<sup>83</sup>

Esquema 47.



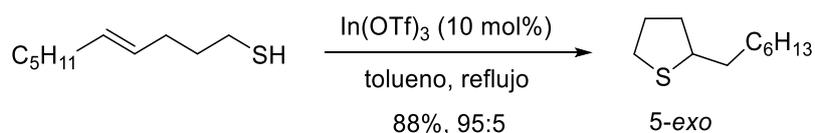
También se ha estudiado la adición de tioles a alquinos bajo catálisis de sales de indio(III). De este modo, la hidrotiolación de alquenos se puede realizar empleando catálisis de In(OTf)<sub>3</sub> de manera inter- e intramolecular de manera regioselectiva. Esta transformación tiene lugar en el carbono interno de alquenos terminales, y en el carbono menos sustituido en alquenos internos, permitiendo la formación de nuevos enlaces carbono–azufre. La reacción tiene lugar en disolventes polares como dicloroetano, nitrometano o tolueno, proporcionando los productos de hidrotiolación en buenos rendimientos (esquema 48).<sup>84</sup>

<sup>82</sup> (a) Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 631. (b) Sakai, N.; Annaka, K.; Fujita, A.; Sato, A.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4160.

<sup>83</sup> Sarma, R.; Prajapati, D. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9525.

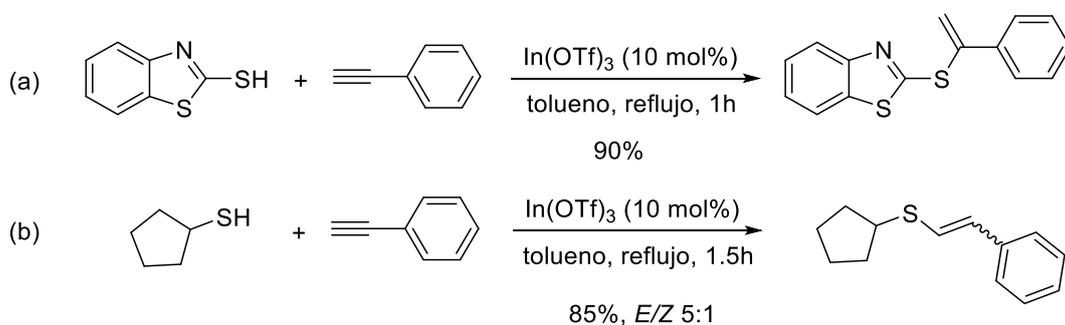
<sup>84</sup> (a) Weiner, M.; Dunach, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 287. (b) Weiner, M.; Coulombel, L.; Dunach, E. *Chem. Commun.* **2006**, 332.

Esquema 48.



La hidrotiolación de alquinos terminales bajo catálisis de indio(III) proporciona los productos de adición Markovnikov con tioles heteroaromáticos (esquema 49a), mientras que en el caso de tioles aromáticos y alifáticos se obtiene el producto de adición *anti*-Markovnikov como una mezcla de isómeros (esquema 49b).<sup>85</sup>

Esquema 49.



#### ❖ Activación dual.

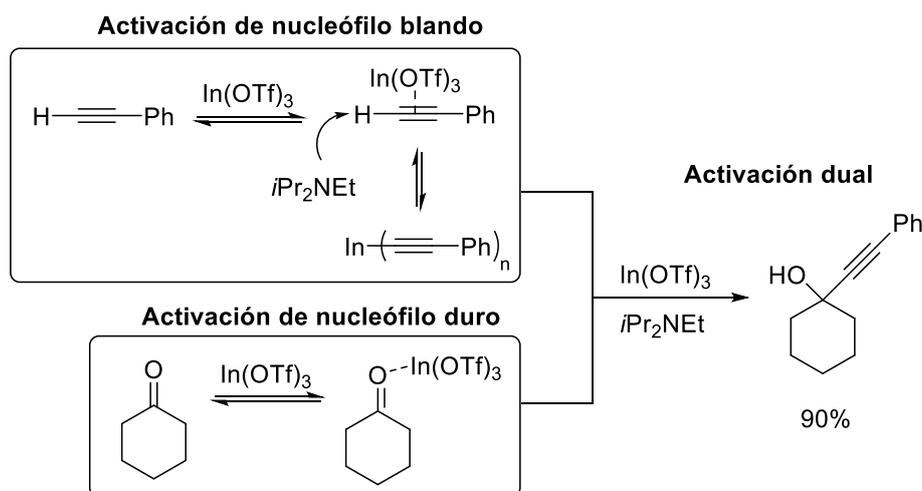
La capacidad del indio(III) para activar a sistemas C–C insaturados y compuestos carbonílicos ha permitido el desarrollo de procesos de activación dual. Así, en la adición de alquinos terminales a cetonas catalizada por indio(III) se propone que el indio se coordine, además de al carbonilo, al triple enlace aumentando la acidez del hidrógeno alquínico. La adición nucleófila de estos acetiluros de indio(III) a derivados de carbonilos bajo catálisis de  $\text{InBr}_3$  proporciona alcoholes propargílicos (esquema 50).<sup>86</sup> La reacción tiene lugar mediante una activación dual por parte del indio ya que se propone una coordinación tanto con el carbonilo, como con el alquino mediante la formación del acetiluro de indio en cantidades catalíticas. Esta metodología también se desarrolló en su versión asimétrica mediante el empleo de (*R*)-BINOL.<sup>87</sup>

<sup>85</sup> Sarma, R.; Rajesh, N.; Prajapati, D. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4014.

<sup>86</sup> Takita, R.; Fukuta, Y.; Tsuji, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1363.

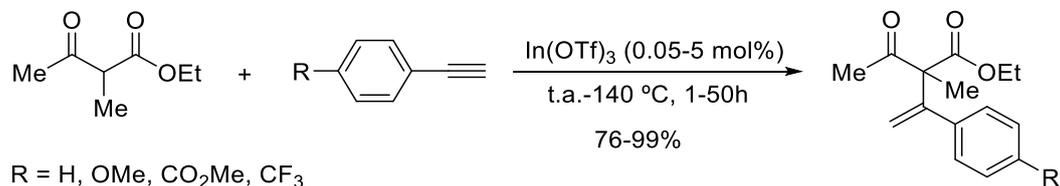
<sup>87</sup> Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13760.

Esquema 50.



También se ha descrito la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos de manera inter- e intramolecular mediante una reacción Conia-eno<sup>88</sup> catalizada por sales altamente electrófilas como  $\text{In}(\text{OTf})_3$  o  $\text{In}(\text{NTf}_2)_3$ . Esta reacción tiene lugar de manera regioselectiva en el carbono interno de alquinos terminales (esquema 51).<sup>89</sup>

Esquema 51.



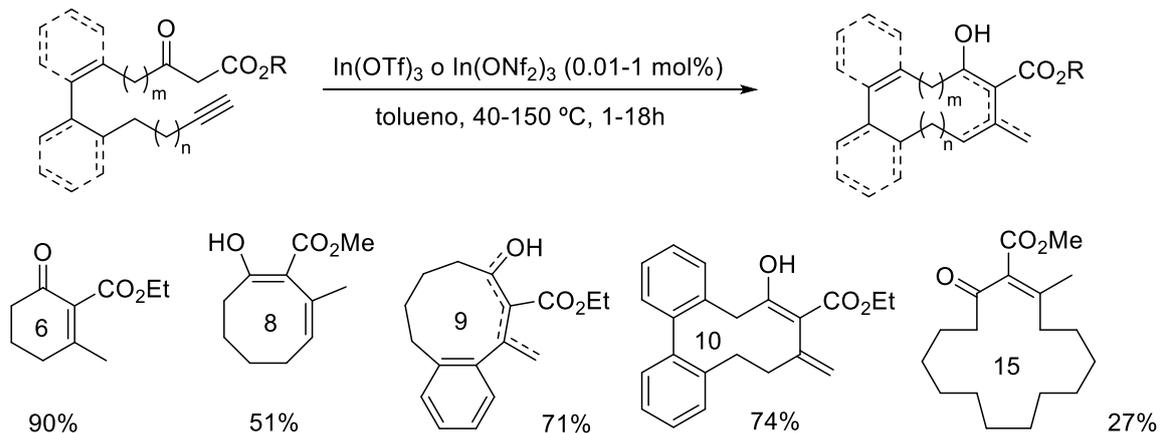
La variante intramolecular de esta transformación, permite el acceso a carbo- y heterociclos de entre 6 y 15 miembros empleando bajas cargas catalíticas (esquema 52).<sup>89</sup> El mecanismo propuesto para esta reacción se basa en una activación dual, tanto de los carbonilos como del alquino promovida por la sal de indio(III). Primero, el indio se coordina con el compuesto 1,3-dicarbonílico formando un enolato de indio (**A**). Éste a su vez, promueve una adición al alquino, generando una especie de alquenil-indio (**B**)

<sup>88</sup> Hack, D.; Blümel, M.; Chauhan, P.; Philipps, A. R.; Enders, D. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6059.

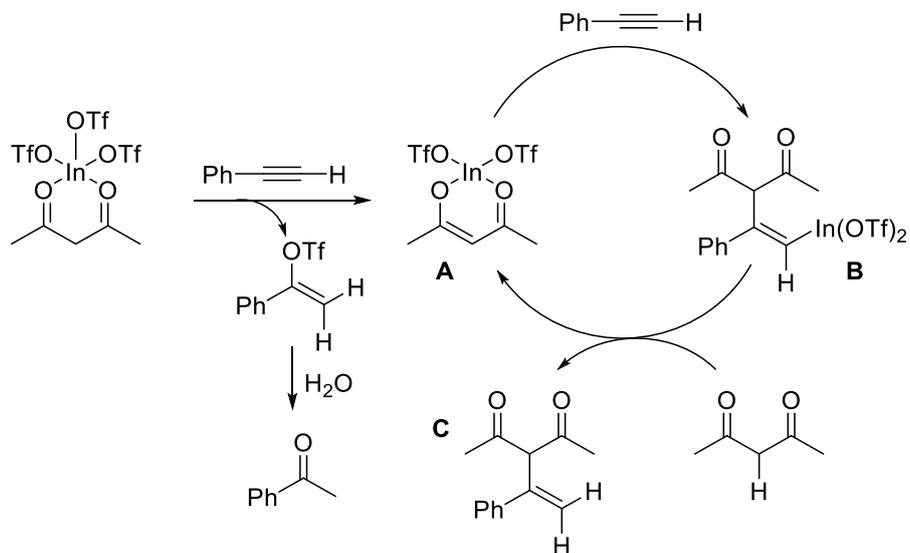
<sup>89</sup> (a) Nakamura, M.; Endo, K.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13002. (b) Endo, K.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5264. (c) Tsuji, H.; Yamagata, K.-I.; Itoh, Y.; Endo, K.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8060. (d) Itoh, Y.; Tsuji, H.; Yamagata, K.-I.; Tanaka, I.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17161.

que, tras protonación, regenera el enolato de indio obteniéndose el producto de reacción (C). Este mecanismo se apoya con la detección de pequeñas cantidades de acetofenona, generada por reacción del alquino con cantidades catalíticas del TfOH liberado en la formación del enolato de indio (esquema 53).

Esquema 52.



Esquema 53.



En base a los antecedentes recogidos en la bibliografía podemos concluir que la utilización del indio en Síntesis Orgánica es un campo en desarrollo creciente. La reactividad única que presentan los compuestos organoíndicos, así como la utilización de condiciones de reacción poco energéticas en comparación con otras especies organometálicas, permite su utilización en presencia de grupos funcionales sensibles de un modo directo, económico y versátil. Además, gracias a su tolerancia al medio acuoso,

la funcionalización de biomoléculas, como carbohidratos, se puede realizar empleando disolventes acuosos de acuerdo con los principios de la química verde. Por otro lado, las sales de indio(III) son catalizadores eficientes para la activación de sistemas insaturados, presentando la posibilidad de promover procesos de activación dual. El desarrollo de nuevas especies catalíticas de indio(III) altamente electrófilas le otorga al indio un gran interés en reacciones de carbo- y heterociclación. Su baja toxicidad, así como la gran tolerancia a grupos funcionales oxigenados y nitrogenados hacen que las sales de indio(III) se presenten como una alternativa versátil y útil a los metales de transición en reacciones de activación de sistemas insaturados.

## ***Capítulo 2.***

## **Objetivos.**

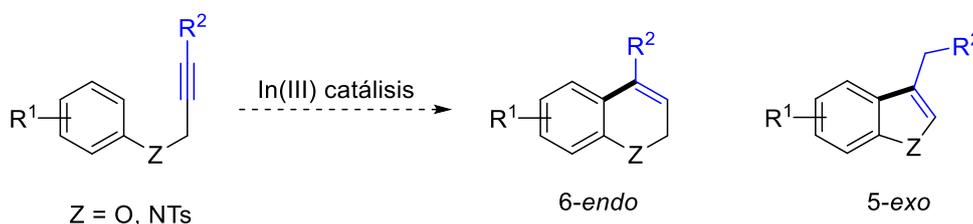
---



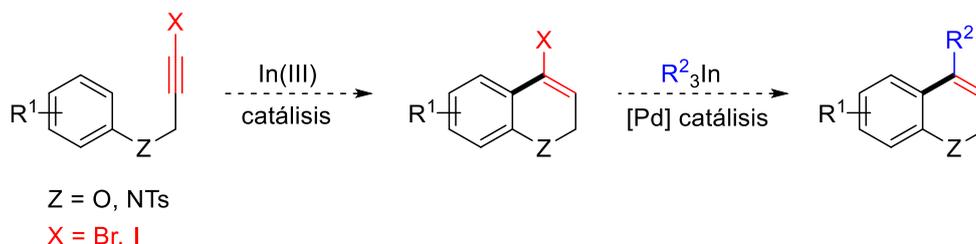


El objetivo fundamental de esta Tesis Doctoral se centra en el estudio de la actividad catalítica de las sales de indio(III) en reacciones de cicloisomerización de alquinos para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo: aplicaciones a la síntesis de estructuras privilegiadas. De manera concreta se plantean los siguientes objetivos:

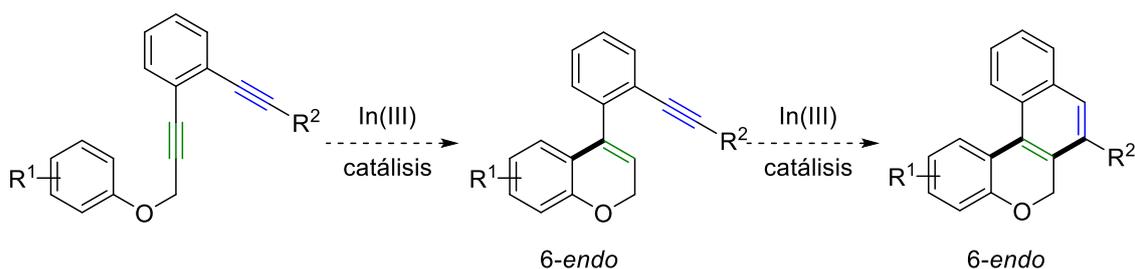
(1) Estudio de la reacción de hidroarilación intramolecular de aril propargil éteres y aminas mediante catálisis con indio(III): regioselectividad, versatilidad, mecanismo y aplicación a la síntesis de 2*H*-cromenos y 1,2-dihidroquinolinas.



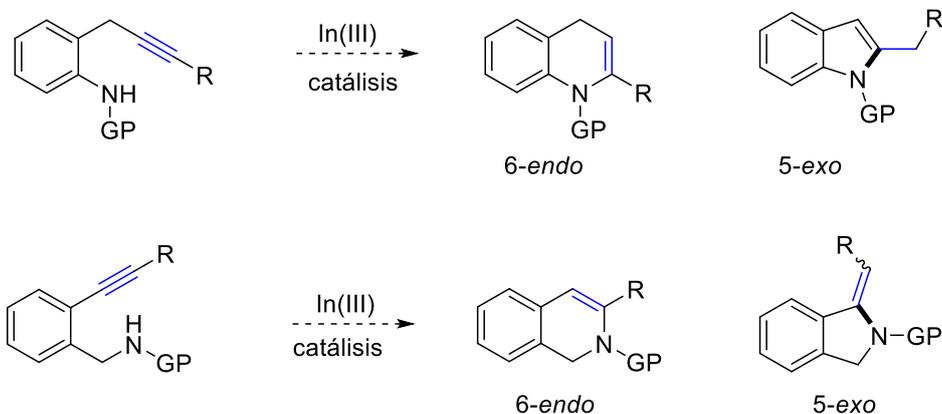
(2) Estudio de reacciones secuenciales de formación de más de un enlace mediante combinación de una reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos catalizada por indio(III) con otras reacciones catalizadas por otros metales, o mediante una reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) catalizada por paladio.



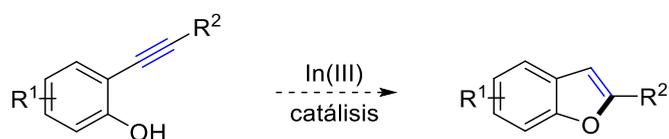
(3) Desarrollo de reacciones de cicloisomerización en cascada de poliinos derivados de aril propargil éteres mediante combinación de reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos y cicloisomerización de eninos empleando catálisis de indio(III).



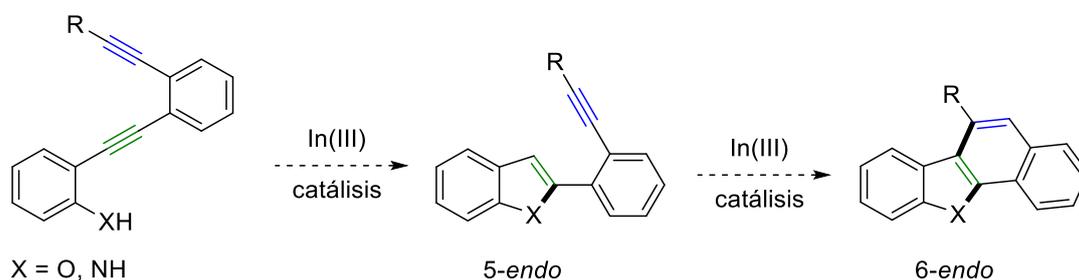
(4) Formación de enlaces carbono-nitrógeno mediante reacciones de cicloisomerización de alquinos catalizadas por indio(III): estudio de la reacción de hidroaminación de *orto*-propargil anilinas y *orto*-alquinil bencilaminas para la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados.



(5) Formación de enlaces carbono-oxígeno mediante reacciones de cicloisomerización de alquinos catalizadas por indio(III): estudio de la reacción de hidroalcoxilación intramolecular de *orto*-alquinil fenoles para la síntesis de benzofuranos 2-sustituidos.



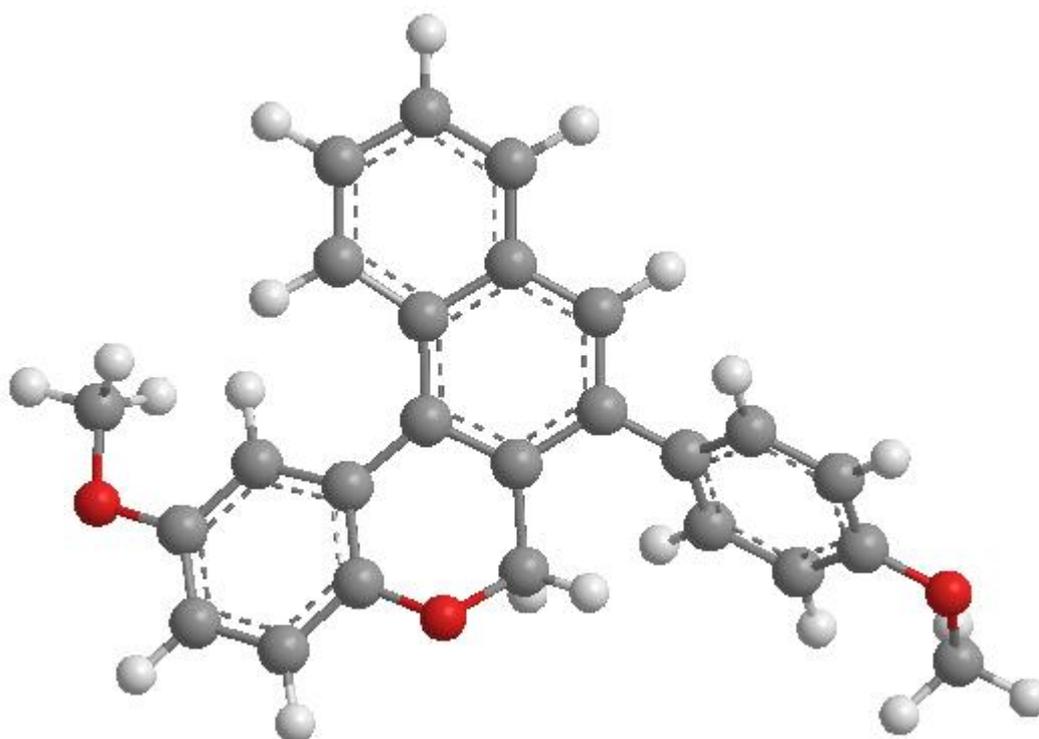
(6) Desarrollo de reacciones de cicloisomerización en cascada catalizadas por indio(III) para la síntesis de compuestos policíclicos.



## *Capítulo 3.*

# Reacciones de hidroarilación de alquinos catalizadas por indio(III).

---



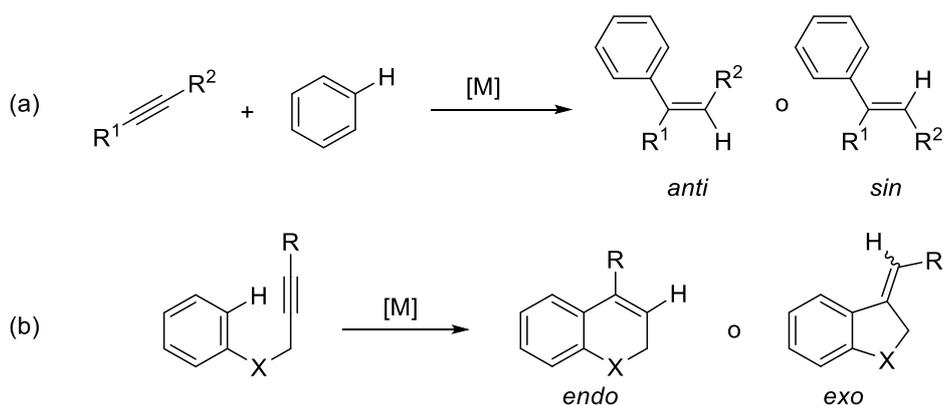


La activación de grupos funcionales como los alquinos mediante coordinación con metales de transición y ácidos de Lewis es una estrategia sintética útil para la formación de enlaces C–C. Una de las reacciones más interesantes es la reacción de hidroarilación de alquinos. De acuerdo con los objetivos planteados, este capítulo está centrado en el estudio de la reacción de hidroarilación de alquinos catalizada por indio(III). El capítulo comienza con una breve revisión bibliográfica de la reacción de hidroarilación de alquinos y a continuación se describe el trabajo realizado en las reacciones de hidroarilación bajo catálisis de indio(III).

### 3.1. LA REACCIÓN DE HIDROARILACIÓN DE ALQUINOS.

La reacción de hidroarilación es una transformación sintética que permite la inserción de un areno y un hidrógeno a una especie insaturada (alqueno o alquino), formándose un nuevo enlace carbono-carbono ( $Csp^2-Csp^3$  o  $Csp^2-Csp^2$  respectivamente).<sup>68b,90</sup> Esta reacción puede tener lugar de manera inter- o intramolecular. En la variante intermolecular, la inserción en el triple enlace C–C puede transcurrir de manera *sin* o *anti* (esquema 54a). Por otro lado, la reacción intramolecular, implica la cicloisomerización de alquinilarenos proporcionando (hetero)ciclos con un doble enlace endocíclico o exocíclico (esquema 54b).<sup>91</sup>

Esquema 54.



<sup>90</sup> (a) De Haro, T.; Nevado, C. *Comprehensive Organic Synthesis* **2014**, 1621.

<sup>91</sup> Yamamoto, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 1575.

La reacción de hidroarilación de alquinos ofrece una interesante alternativa a las reacciones de Heck o acoplamiento cruzado tradicionales, ya que presenta la ventaja de no requerir prefuncionalización del areno. Además, es una reacción catalítica con alta economía atómica y proporciona estereo- o regioisómeros definidos en función del catalizador, ligandos y condiciones de reacción.<sup>92</sup> Por otro lado, la reacción de hidroarilación de alquenos se puede llevar a cabo bajo catálisis de metales de transición, representando una alternativa a las aproximaciones generales de alquilación como las alquilaciones electrófilas empleando halogenuros alquílicos y las alquilaciones de enolatos.<sup>93</sup> En la presente Tesis Doctoral nos centraremos en el estudio de las reacciones de hidroarilación de alquinos.

Aunque estas reacciones podrían incluirse como funcionalizaciones C–H, en el mayor de los casos no existe interacción directa del areno con el metal. Por lo tanto, se asemejan más a reacciones de sustitución electrófila aromática, donde el electrófilo es un complejo de metal-alquino.<sup>94</sup> Sin embargo, dependiendo del tipo de interacción entre el metal y el triple enlace o el metal y el areno, se pueden observar varios mecanismos de reacción:<sup>92</sup>

Generalmente, la reacción de hidroarilación de alquinos transcurre mediante la coordinación de un metal electrófilo (un complejo metálico o un ácido de Lewis o de Brønsted) con el enlace múltiple, activándolo frente a la adición de un nucleófilo (esquema 55, **A**). Esta especie activada sufre el ataque nucleófilo del compuesto aromático, formando un complejo alquenil metal (**B**), que, mediante protodesmetalación, proporciona el producto final (el arenoalqueno).

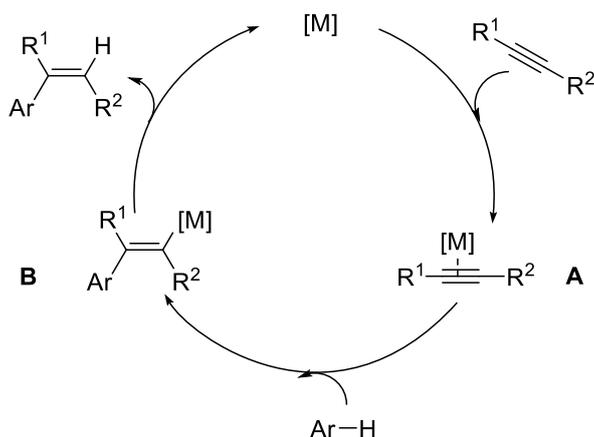
---

<sup>92</sup> Kitamura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1111.

<sup>93</sup> Dong, Z.; Ren, Z.; Thompson, S. J.; Xu, Y.; Dong, G. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9333.

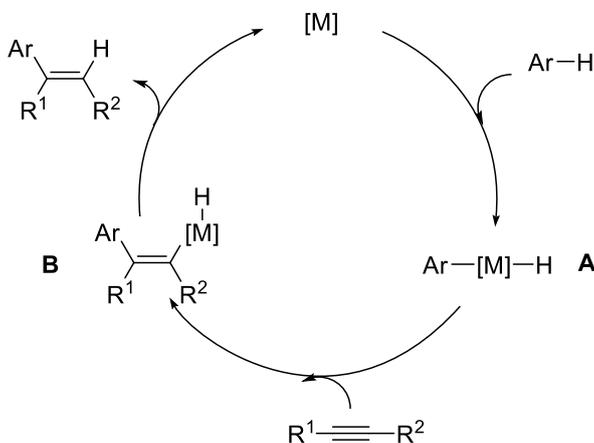
<sup>94</sup> Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Synthesis* **2005**, *2*, 167.

Esquema 55.



Alternativamente, también se han descrito ejemplos en los que la hidroarilación transcurre mediante un mecanismo en el que la primera etapa consiste en la adición oxidante de un metal de naturaleza nucleófila en el enlace C–H del areno, formando un complejo de aril–metal (esquema 56, **A**). A continuación, este complejo se inserta en el alquino de manera *syn* proporcionando un intermedio alquenil metal (**B**) que, mediante eliminación reductora genera el arilalqueno.<sup>95</sup>

Esquema 56.



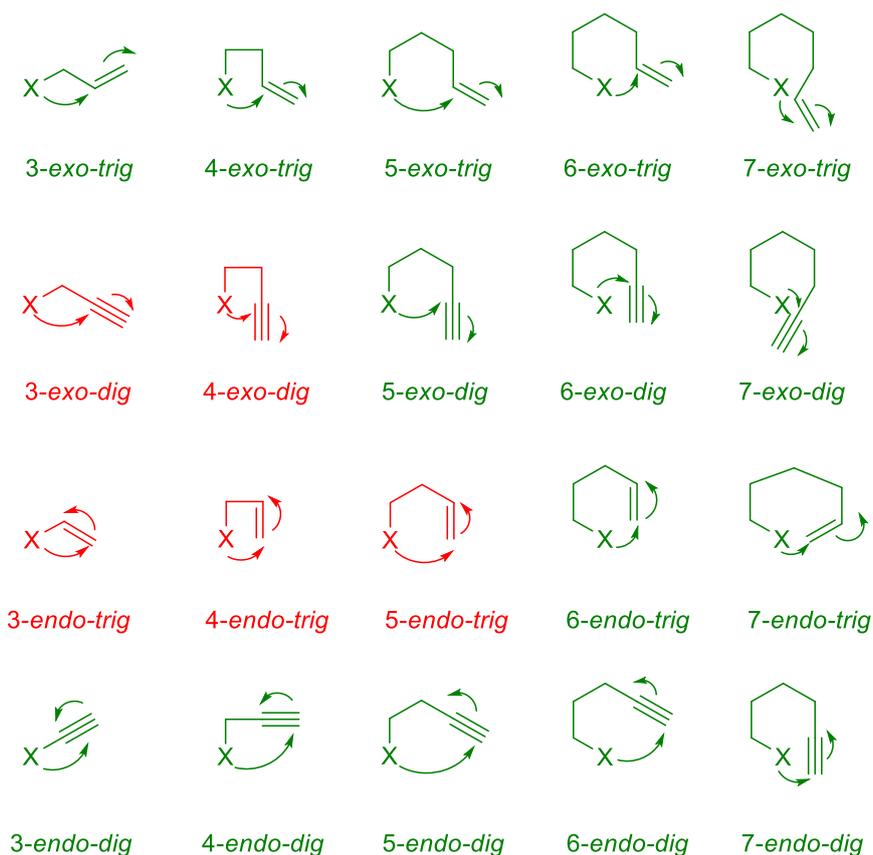
Las reacciones de cicloisomerización se ven influenciadas por efectos estéricos y electrónicos, lo que influye en la velocidad y en el producto de la reacción. Las reglas de Baldwin,<sup>96</sup> son reglas empíricas que permiten predecir la regioquímica de una reacción de formación de un anillo (figura 2, reacciones favorecidas en verde,

<sup>95</sup> De Mendoza, P.; Echavarren, A. M. en *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Hashmi, S. A. K.; Toste, F. D.; Eds: Wiley-VCH: Verlag CmbH & CO. **2012**, Cap.5, p.135.

<sup>96</sup> Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.

desfavorecidas en rojo). Las reacciones de cicloisomerización se nombran de la siguiente manera: en primer lugar, un número para indicar el tamaño del anillo formado; a continuación, el prefijo *endo-* o *exo-*, dependiendo de si el enlace que se rompe es exocíclico o endocíclico y finalmente, el sufijo *-dig*, *-trig*, o *-tet* en función de la geometría del átomo de carbono que reacciona.<sup>97</sup>

Figura 2.



Las reacciones de hidroarilación de alquinos han sido estudiadas bajo catálisis de diferentes metales de transición, destacando entre ellos paladio, platino y oro. Estos metales ofrecen una importante versatilidad sintética, permitiendo en algunos casos realizar transformaciones dominó o en cascada.<sup>90</sup> Por el contrario, poseen ciertas limitaciones como su elevado coste, su estabilidad y la necesidad de utilizar complejos de difícil preparación y estabilidad.

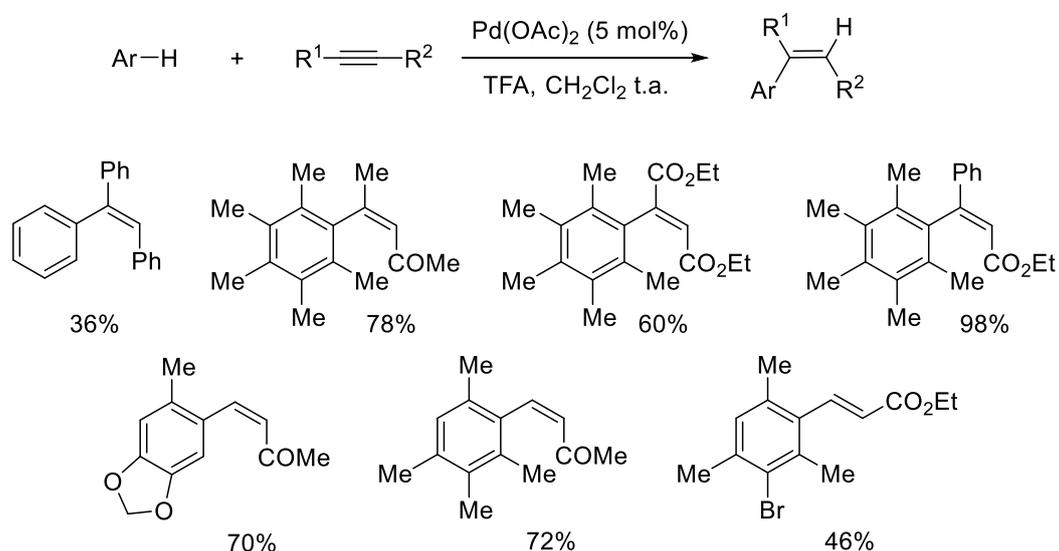
<sup>97</sup> (a) Alabugin, I. V.; Gilmore, K. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11246. (b) Gilmore, K.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2016**, 6, 487.

Alternativamente se pueden utilizar metales principales en elevados estados de oxidación como hierro(III), indio(III) o galio(III). Además, la actividad de estos metales puede verse modulada mediante el empleo de co-catalizadores y ligandos, lo que parece indicar que estamos ante una nueva generación de catalizadores de elevada eficiencia. A lo largo del presente capítulo se hará una breve revisión de las transformaciones realizadas empleando catalizadores metálicos.<sup>90</sup>

### 3.1.1. Hidroarilación de alquinos catalizada por metales de transición.

El paladio es uno de los metales de transición más empleados en reacciones de hidroarilación. Los primeros ejemplos fueron descritos Fujiwara en el año 2000 empleando Pd(OAc)<sub>2</sub> y ácido trifluoroacético (TFA) con alquinos deficientes y arenos ricos en electrones, proporcionando arilalquenos (esquema 57).<sup>98</sup> Esta reacción tiene lugar con diversos arenos y alquinos internos y terminales obteniéndose el producto de hidroarilación en la variante inter- o intramolecular con buenos rendimientos.

Esquema 57.

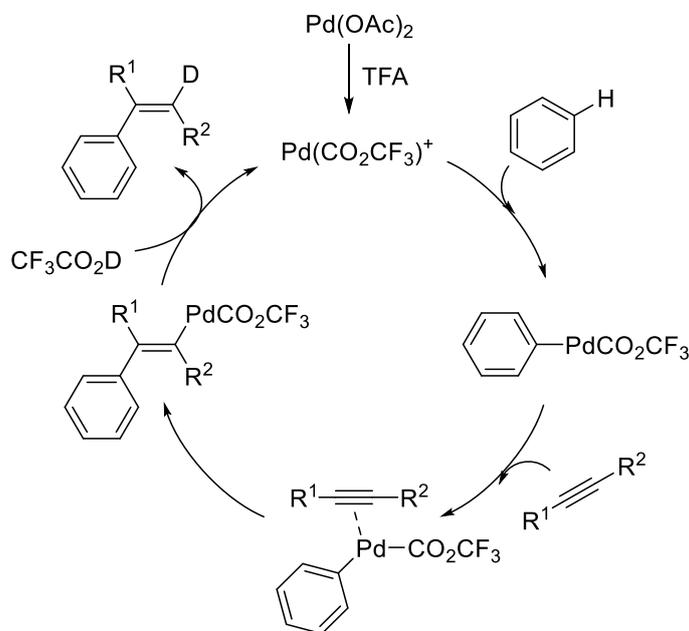


El mecanismo propuesto inicialmente y apoyado mediante experimentos de deuteración implica la metalación del areno, formando una especie de  $\sigma$ -aril paladio

<sup>98</sup> (a) Jia, C.; Piao, D.; Oyamada, J.; Lu, W.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Science* **2000**, *287*, 1992.  
 (b) Jia, C.; Lu, W.; Oyamada, J.; Kitamura, T.; Matsuda, K.; Irie, M.; Fujiwara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7252.

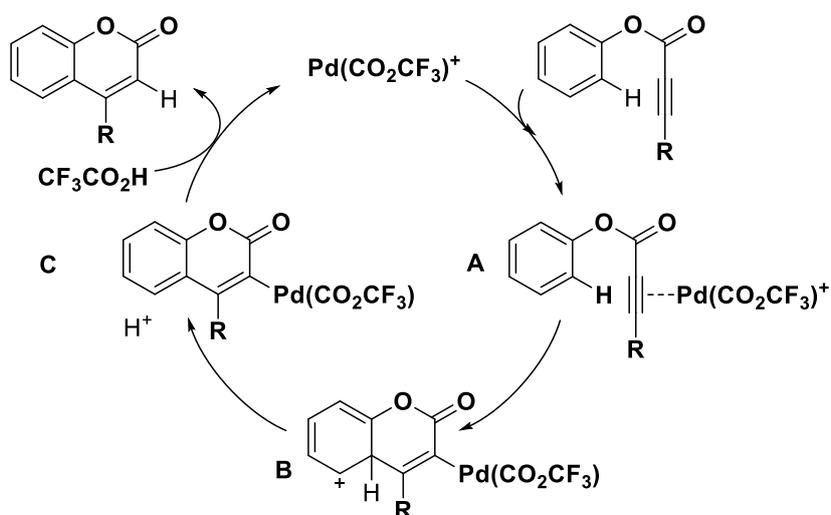
que a continuación, se coordina e inserta en el triple enlace con estereoquímica *trans* (esquema 58). La protonación de este intermedio de vinil-paladio es promovida por el disolvente, proporcionando el *cis*-arilalqueno.<sup>99</sup>

Esquema 58.



Sin embargo, posteriormente se demostró mediante la realización de experimentos de deuteración que la reacción transcurre mediante un mecanismo tipo sustitución electrófila aromática (esquema 59).<sup>100</sup>

Esquema 59.

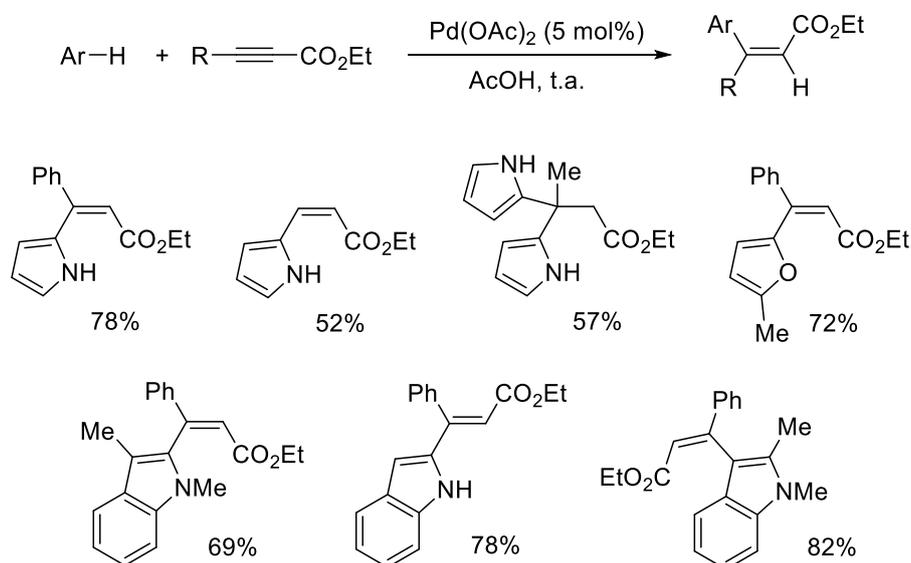


<sup>99</sup> Jia, C.; Piao, D.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7516.

<sup>100</sup> Tunge, J. A.; Foresee, L. N. *Organometallics* **2005**, *24*, 6440.

La reacción de hidroarilación catalizada por Pd(II) también tiene lugar con pirroles, furanos e indoles proporcionando preferentemente *Z*-heteroarilalquenos en buenos rendimientos (esquema 60).<sup>101</sup> En los ésteres propargílicos con grupos poco voluminosos, se observa producto de doble adición al alquino, obteniéndose 3-diarilpropanoatos como producto mayoritario, mientras que con sustituyentes voluminosos, la reacción se detiene en el producto de monoaddición. Sin embargo, al realizar la reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, esta reactividad se puede controlar obteniendo únicamente los productos de monoaddición.

Esquema 60.



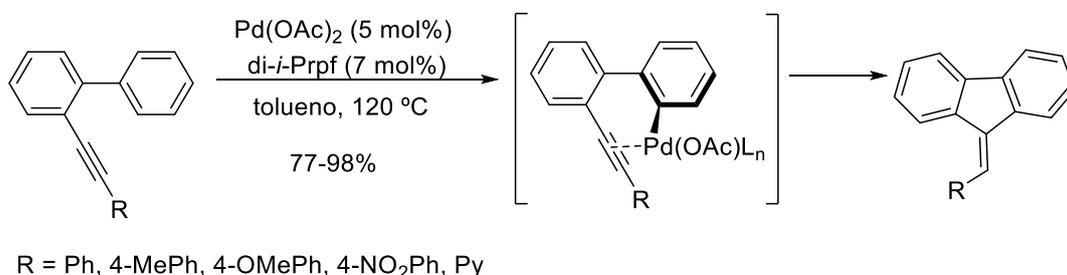
La reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos catalizada por paladio también ha sido aplicada a la síntesis de derivados de fluoreno mediante una cicloisomerización de *orto*-alquiniarilos. La reacción tiene lugar con biarilos con sustituyentes desactivantes en el anillo aromático en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub> y ligandos fosfina de manera regioselectiva proporcionando los productos de ciclación 5-*exo* con configuración *cis* en el alqueno (esquema 61).<sup>102</sup> Estudios mecanísticos proponen la formación de una especie de *orto*-paladación que, tras inserción migratoria en el triple enlace, genera una especie de vinilpaladio, proporcionando el fluoreno en una etapa

<sup>101</sup> Lu, W.; Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2927.

<sup>102</sup> (a) Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5636. (b) Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1101.

de protodesmetalación. Esta reacción constituye un ejemplo de reacción de hidroarilación de alquinos que transcurre mediante la metalación del areno empleando catálisis de paladio.

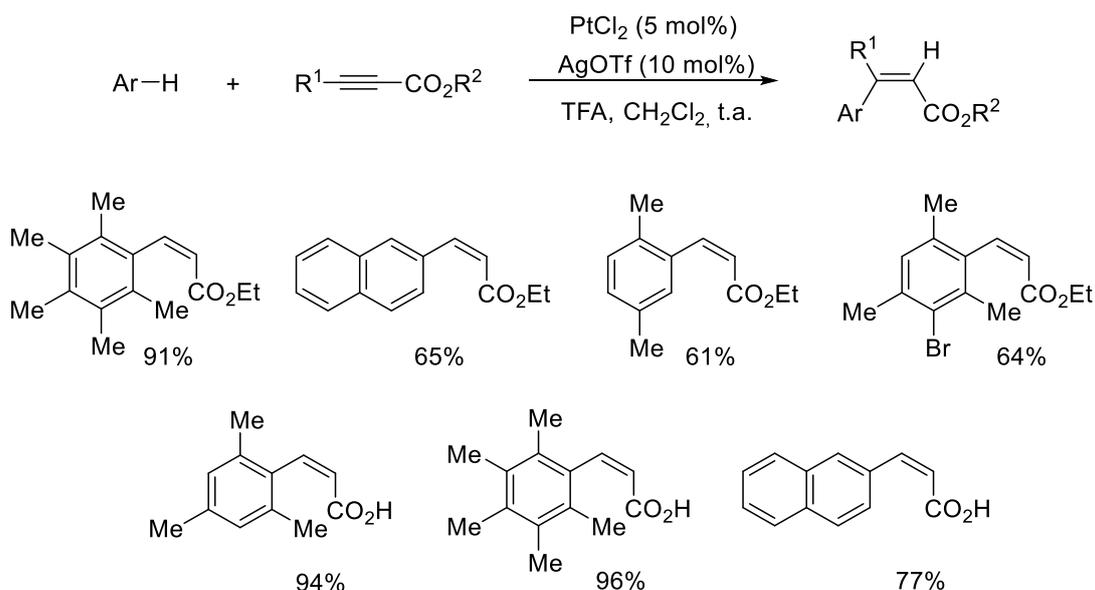
Esquema 61.



Las especies catiónicas de platino(II) también se han mostrado como catalizadores eficientes para la hidroarilación de alquinos, obteniéndose resultados comparables a los obtenidos bajo catálisis de paladio(II). Además de los ejemplos descritos por Fujiwara empleando el sistema catalítico formado por PtCl<sub>2</sub>/TFA,<sup>98</sup> arenos y heteroarenos reaccionan con ácidos y ésteres propargílicos en presencia de PtCl<sub>2</sub> y AgOTf proporcionando cinnamatos de manera estereoselectiva en buenos rendimientos (esquema 62).<sup>103</sup> La adición de sales de plata promueve la formación de una especie de platino(II) catiónica que presenta mayor actividad en la reacción de hidroarilación. En comparación, en las reacciones catalizadas por platino no se observa la formación de las especies de doble adición, que si se observan bajo catálisis con paladio.

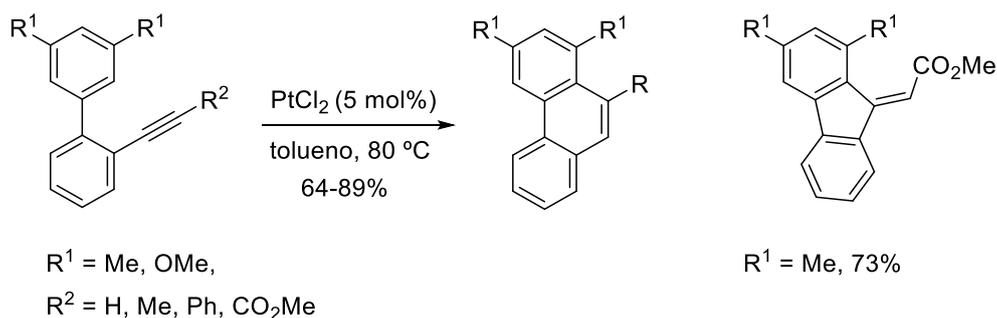
<sup>103</sup> (a) J. Oyamada, T. Kitamura, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3823. (b) J. Oyamada, T. Kitamura, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12754.

Esquema 62.



Como se comentó en la introducción, Fürstner y colaboradores describieron la reacción de hidroarilación de *orto*-alquiniarilos bajo catálisis de platino. La reacción tiene lugar siguiendo un mecanismo tipo sustitución electrófila aromática proporcionando de manera regioselectiva el producto de ciclación 6-*endo* en alquinos terminales e internos. En el caso de alquinos con un éster, se observa un cambio en la regioselectividad hacia el producto de ciclación 5-*exo* (esquema 63).<sup>73</sup>

Esquema 63.

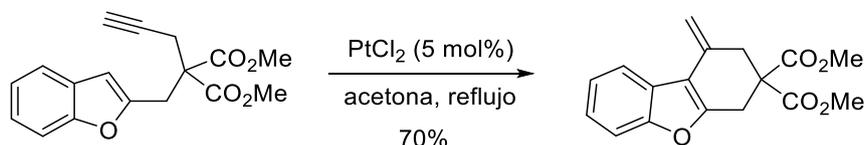


Este cambio en la reactividad se explica debido a que en este caso, se ve favorecida la adición 1,4 al sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado frente a la hidroarilación, lo que se corresponde con el producto de ciclación 5-*exo*. El desarrollo de esta metodología se aplicó la síntesis total de diversos alcaloides derivados de *Tylophora*, que presentan

actividad citotóxica.<sup>104</sup> En este trabajo se compara la actividad catalítica de diferentes metales como Pt(II), Au(I), Au(III), Ga(III), In(III) observándose que la hidroarilación de *orto*-haloalquinilbifenilos bajo catálisis de oro(I) transcurre con migración de halógeno, mientras que el empleo de catálisis de indio(III) esta migración no tiene lugar (ver esquema 35, pag, 36).

La reacción de hidroarilación intramolecular de arenos ricos en electrones catalizada por platino(II) da lugar a la formación de heterociclos oxigenados y nitrogenados como benzofuranos, naftofuranos, 2*H*-dihidroquinolinas y 2*H*-cromenos.<sup>105</sup> Las reacciones transcurren siguiendo un mecanismo tipo Friedel-Crafts proporcionando ciclos de 6 miembros, donde, mediante cálculos computacionales se propone la formación de un carbeno de platino como intermedio durante el transcurso de la reacción (esquema 64).<sup>106</sup> Dichos cálculos también permitieron confirmar que existe una preferencia termodinámica por la ciclación 6-*endo* en comparación con la 5-*exo* para la cicloisomerización de aril propargil éteres y amins proporcionando 2*H*-cromenos y 1,2-dihidroquinolinas.

Esquema 64.



Hace unos años, el Prof. Sames realizó un estudio comparativo de la reactividad de PtCl<sub>2</sub> y PtCl<sub>4</sub> en la reacción de hidroarilación de éteres propargílicos. En este estudio se comprobó la sensibilidad de dicha reacción a efectos electrónicos. De este modo, la reacción de hidroarilación intramolecular de arenos ricos en electrones tiene lugar de manera eficiente empleando tanto platino(II) como platino(IV) (esquema 65).<sup>107</sup> Por otro lado, cuando la sustitución en el anillo aromático o en el alquino consiste en grupos desactivantes, el catalizador de Pt(II) resulta poco efectivo, observándose la

<sup>104</sup> Fürstner, A. Kennedy, J. W. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7398.

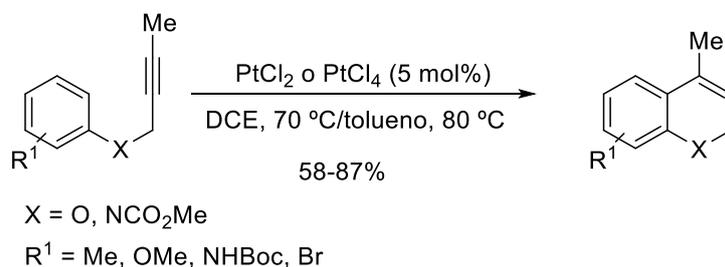
<sup>105</sup> Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155.

<sup>106</sup> Martín-Matute, B.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5757.

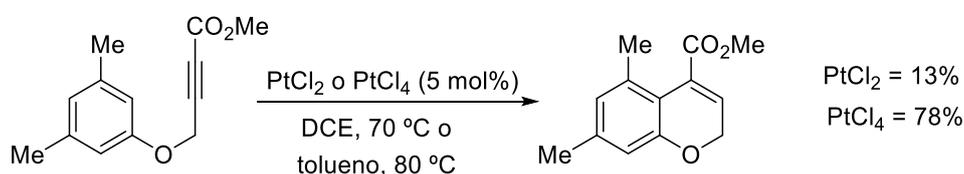
<sup>107</sup> (a) Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. *Tetrahedron* **2003**, 8859. (b) Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1055.

superioridad de la sal de platino(IV) que proporciona los productos de hidroarilación en mayores rendimientos, (esquema 66).

Esquema 65.

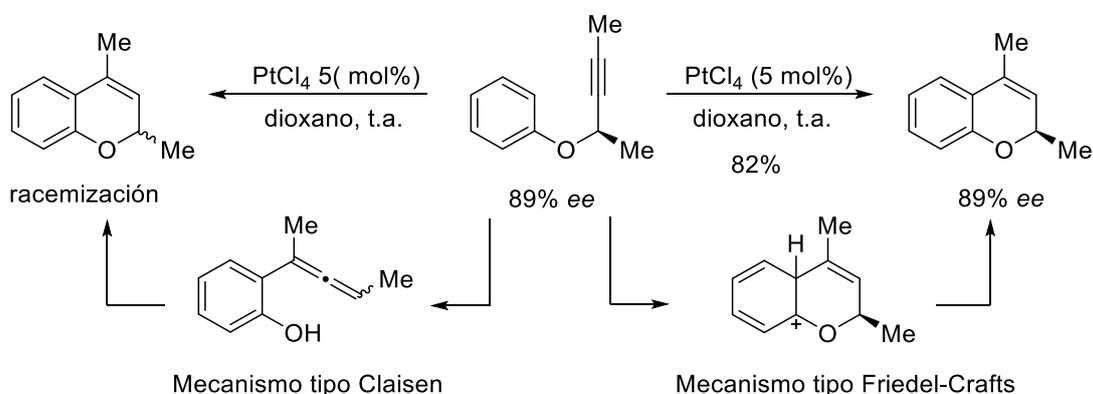


Esquema 66.



En este estudio, se observó que la reacción de hidroarilación de un aril propargil éter quiral bajo catálisis de Pt(IV) proporciona el cromeno con el mismo exceso enantiomérico que el sustrato de partida. Este resultado muestra que no existe ruptura del enlace carbono–oxígeno durante el transcurso de la reacción, sugiriendo que el mecanismo operativo en esta transformación consiste en una alquilación tipo Friedel-Crafts (esquema 67). El estudio del mecanismo de reacción permitió descartar un posible mecanismo basado en el reordenamiento tipo Claisen.

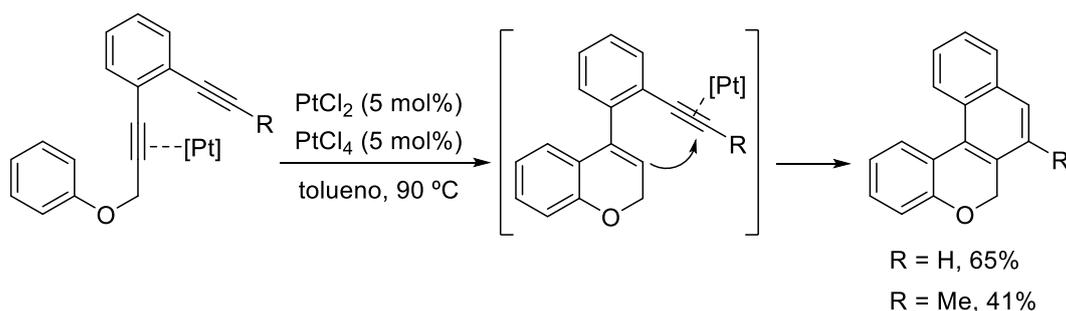
Esquema 67.



Recientemente se ha descrito la combinación de una reacción de hidroarilación con una cicloisomerización enérgica en cascada empleando diénos derivados de aril

propargil éteres bajo catálisis de platino(II) y platino(IV). La reacción solo tiene lugar con alquinos terminales o metilados proporcionando naftocromenos en rendimientos moderados (esquema 68). Se justifica la necesidad de emplear ambas sales de platino debido a la existencia de dos alquinos de similar naturaleza, de modo que la coordinación del platino se realiza en ambos alquinos, y sólo la coordinación a uno de ellos promueve la reacción de hidroarilación.<sup>108</sup>

Esquema 68.



Además de paladio y platino, los compuestos de oro(I) se han descrito como unos de los catalizadores más eficientes en la activación electrófila de alquinos bajo catálisis homogénea, desarrollándose diversas metodologías sintéticas para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.<sup>109</sup>

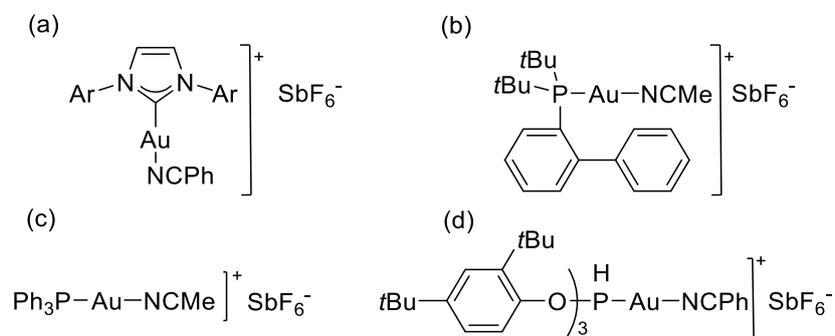
Aunque algunas sales de oro(I) y oro(III) presentan, por sí solas, actividad catalítica como  $\text{NaAuCl}_4$  o  $\text{AuCl}$ , la gran mayoría de los catalizadores de oro(I) empleados en la activación de sistemas insaturados incluyen ligandos fosfina o ligandos de carbenos *N*-Heterocíclicos (NHC) formando complejos de oro(I). Las propiedades de los complejos de oro se pueden modular estérica- o electrónicamente en función del ligando, afectando así a su reactividad en la activación de sistemas insaturados. De este modo, complejos que contienen ligandos ricos en electrones como los derivados de carbenos *N*-heterocíclicos (figura 3, **a**), son menos electrófilos que aquellos que tienen ligandos fosfina (figura 3, **b,c**). Por otro lado, los que incluyen ligandos tipo fosfito son los catalizadores más electrófilos (figura 3, **d**). Generalmente, las especies catalíticamente activas de oro(I), son especies catiónicas y se generan *in*

<sup>108</sup> Storch, J.; Bernard, M.; Sýkora, J.; Karban, J.; Čermák, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 260.

<sup>109</sup> Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028.

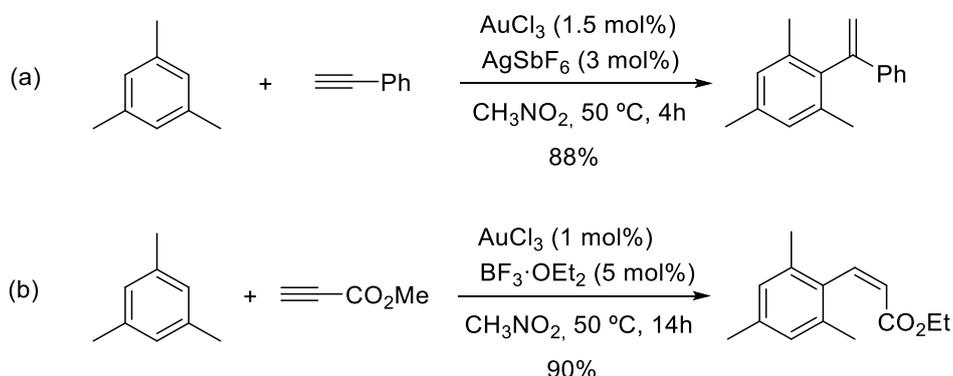
*situ* mediante abstracción del anión cloruro al tratar el complejo de oro con una sal de plata con contraiones poco coordinantes como  $\text{SbF}_6^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  o  $\text{BF}_4^-$ .<sup>109</sup>

Figura 3.



Las sales de oro como  $\text{AuCl}_3$  o  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  exhiben baja actividad catalítica y suelen necesitar ser activadas mediante el uso de co-catalizadores de plata. La primera reacción de hidroarilación catalizada por oro fue la reacción de fenilacetileno con mesitileno empleando como catalizador una combinación de oro(III) y plata(I).<sup>110</sup> Esta reacción tiene lugar de manera regioselectiva en el carbono interno de alquinos terminales proporcionando 1,1-diarilalquenos en buenos rendimientos (esquema 69a). La variación de la sustitución en el alquino por un grupo éster cambió por completo la regioselectividad de la reacción obteniéndose, bajo catálisis de sales de oro(I), los productos de hidroarilación en el carbono terminal, dando lugar a alquenos con configuración *Z* (esquema 69b).

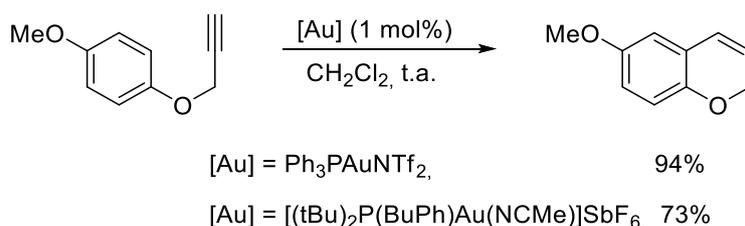
Esquema 69.



<sup>110</sup> Reetz, M. T.; Summer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485.

La utilidad de sales y complejos de oro en la reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos ha sido ampliamente estudiada por diferentes grupos de investigación, empleada en la síntesis de estructuras heterocíclicas como cromenos, dihidroquinolinas, cumarinas y benzopirazinas.<sup>105</sup> Inicialmente, se estudiaron aril propargil éteres con alquinos terminales prestando atención a la influencia de la sustitución en el anillo aromático.<sup>111</sup> Dichas reacciones se realizaron con catalizadores de oro altamente reactivos como el descrito por Gagosz,<sup>112</sup>  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  y el desarrollado por Echavarren<sup>113</sup>  $[(\text{tBu})_2\text{P}(\text{BuPh})\text{Au}(\text{NCMe})]\text{SbF}_6$ , lo que reduce la carga catalítica hasta 1 mol% (esquema 70) proporcionando los correspondientes 2H-cromenos en buenos rendimientos bajo condiciones suaves. En estos trabajos, se considera la posibilidad de que la reacción tenga lugar a través de un reordenamiento tipo Claisen ya que en algunos casos se detectan los correspondientes 2-metilbenzofuranos.

Esquema 70.



El grupo de J. M González (Universidad de Oviedo) estudió la reacción de hidroarilación de iodoalquinilaminas bajo catálisis de oro(I). En este caso, durante la hidroarilación, se observa una migración 1,2 del halógeno en función de los ligandos del catalizador empleado, proporcionando 3-iodo-2H-dihidroquinolinas o 4-iodo-2H-dihidroquinolinas (esquema 71).<sup>114</sup> Esta reactividad se explica mediante la generación de un vinilideno de oro, cuya formación se ve favorecida debido a la estabilización del

<sup>111</sup> (a) Curtis, N. R.; Prodger, J. C.; Rassias, G.; Walker, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6279. (b) Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissement, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901. (c) Lykakis, I. N.; Efe, C.; Gryparis, C.; Stratakis, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2334. (d) Jurberg, I. D.; Gagosz, F. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 37.

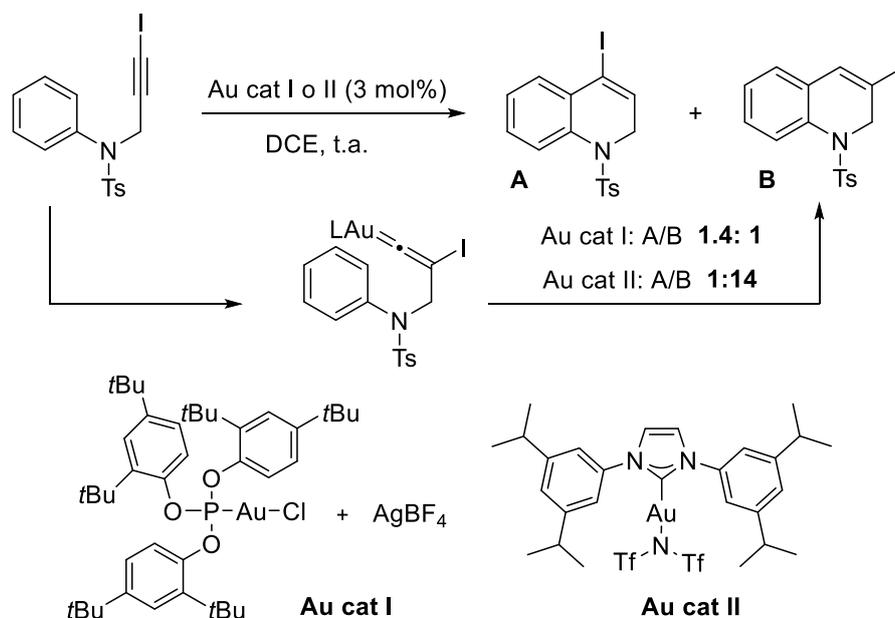
<sup>112</sup> Mèzailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.

<sup>113</sup> Herrero-Gómez, H.; Nieto-Oberhuer, C.; López S.; Benet-Bucholz, J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455.

<sup>114</sup> Morán-Poladura, P.; Suárez-Pantiga, S.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 12.

mismo por el ligando NHC del catalizador II. Sin embargo, la reacción empleando ligandos fosfito altamente electrófilos proporciona el producto de ciclación sin migración de manera mayoritaria, ya que el vinilideno de oro no se encuentra estabilizado por los ligandos y, por tanto, no se forma.

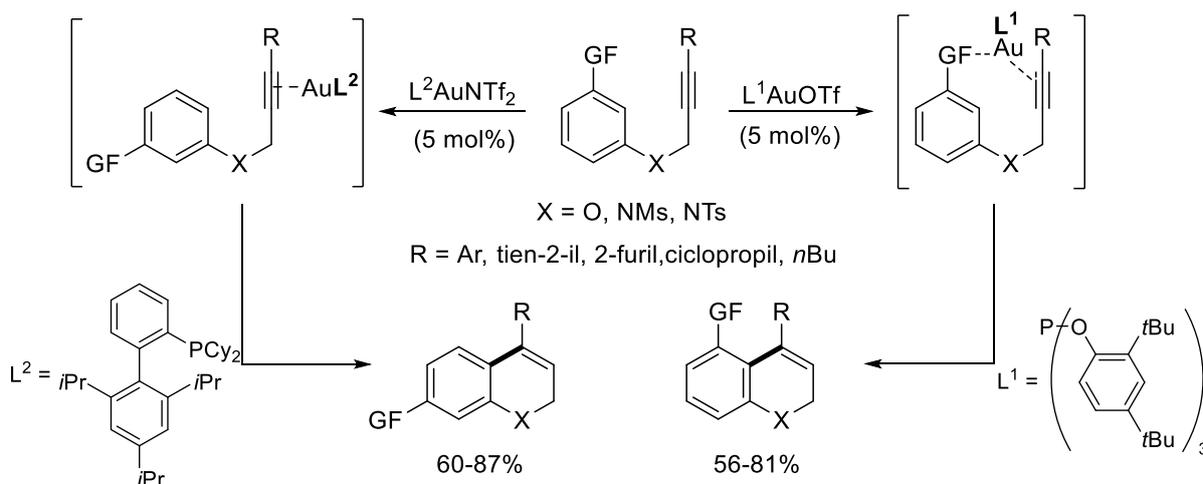
Esquema 71.



La regioselectividad de hidroarilación de aril propargil éteres y aminas sustituidos en el areno se puede controlar empleando catálisis de oro(I). La utilización de ligandos tipo fosfito, pobres en electrones ( $L^1$ ) en el complejo de oro(I) hace que éste posea menor carácter electrófilo, favoreciendo la coordinación dual con el grupo amida y el alquino. De este modo, se dirige la hidroarilación a la posición *orto*, más impedida estéricamente. Por otro lado, el empleo de complejos de oro con ligandos voluminosos y ricos en electrones como los basados en fosfinas ( $L^2$ ), conduce a la formación del producto de hidroarilación en la posición *para* al grupo director (esquema 72).<sup>115</sup>

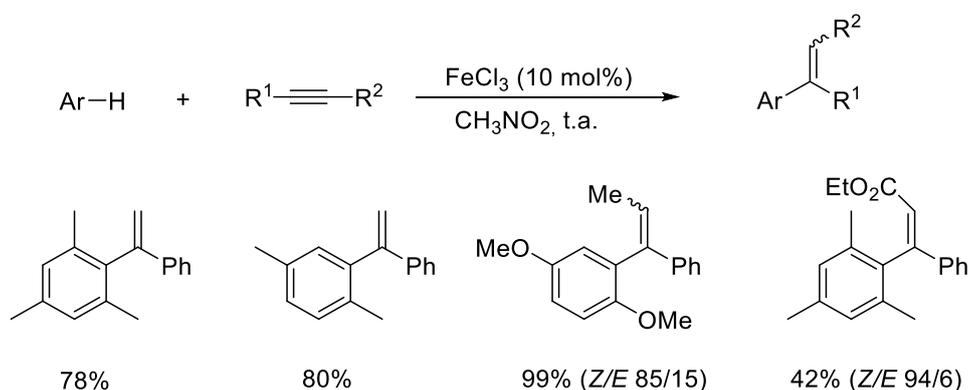
<sup>115</sup> Ding, D.; Mou, T.; Feng, M.; Jiang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5218.

Esquema 72.



Además de los metales nobles como paladio, platino u oro, la utilización de sales de hierro ha atraído gran atención recientemente debido a su abundancia, precio y baja toxicidad. La reacción de fenilacetilenos con arenos ricos en electrones en presencia de tricloruro de hierro (10 mol%) tiene lugar en el carbono interno del alquino proporcionando 1-aryl-1-fenilalquenos en buenos rendimientos (esquema 73). La versatilidad de la reacción en su versión intramolecular se demuestra mediante su aplicación a la síntesis de cumarinas utilizando un 20 mol% de catalizador.<sup>116</sup>

Esquema 73.

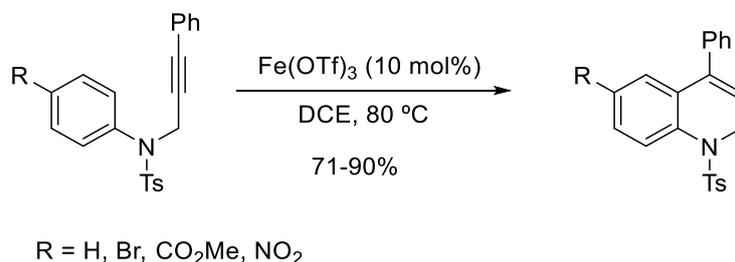


El uso catalítico de sales de hierro también ha permitido la síntesis de 1,2-dihidroquinolinas mediante hidroarilación intramolecular de aril propargil amins. La reacción transcurre en presencia de grupos funcionales desactivantes en el anillo

<sup>116</sup> Li, R.; Wang, S. R.; Lu, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2219.

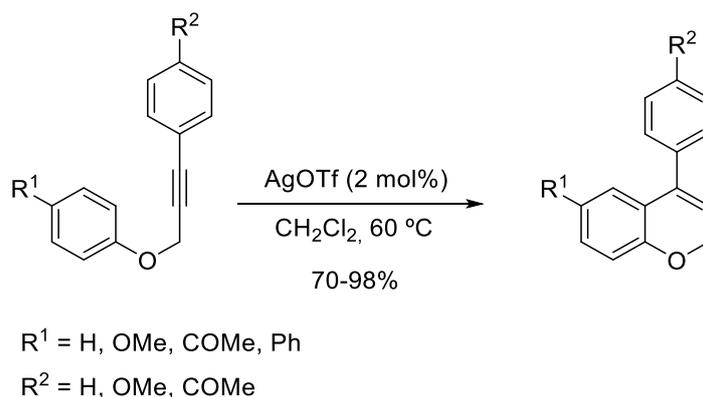
aromático como halógenos, éster o nitro, pero solo tiene lugar con grupos aromáticos dadores en el alquino (esquema 74).<sup>117</sup>

Esquema 74.



Las sales de plata también se han mostrado catalizadores eficientes en la reacción de hidroarilación de alquinos. La hidroarilación de aril propargil éteres con alquinos internos, tiene lugar bajo catálisis de AgOTf de manera regioselectiva dando lugar a la formación de 2H-cromenos 4-sustituidos (esquema 75).<sup>118</sup>

Esquema 75.



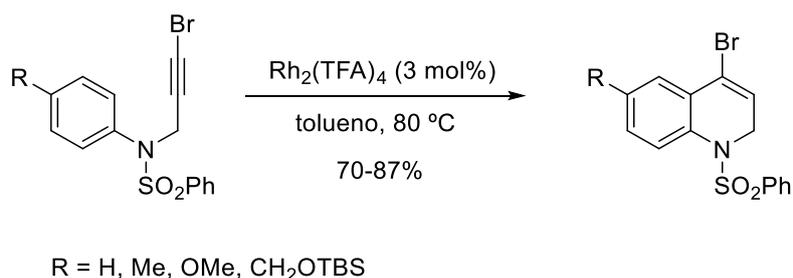
La reacción de hidroarilación de alquinos también se puede realizar empleando catálisis de rodio. La aplicación de esta metodología permite la obtención de alquienil arenos y heteroarenos en una reacción que se propone, tiene lugar mediante la metalación del (hetero)areno por parte del rodio. Un ejemplo de esta metodología consiste en la hidroarilación de aril halopropargil aminas permitiendo el acceso a estructuras de dihidroquinolina (esquema 76).<sup>119</sup>

<sup>117</sup> Komeyama, K.; Igawa, R.; Takaki, K. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1748.

<sup>118</sup> Arcadi, A.; Blesi, F.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Marinelli, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9700.

<sup>119</sup> Murase, H.; Senda, K.; Senoo, M.; Hata, T.; Urabe, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, 317.

Esquema 76.



La reacción de hidroarilación también ha sido estudiada en sus variantes inter- e intramolecular, bajo catálisis de metales de transición como rutenio,<sup>120</sup> cobalto,<sup>121</sup> níquel<sup>122</sup> y mercurio,<sup>123</sup>. En estas reacciones se propone un mecanismo basado en la *orto*-metalación, bien por el empleo de grupos directores que dirigen la metalación a una posición determinada, o bien mediante una inserción oxidante. Por ejemplo, en el esquema 77 se muestra el mecanismo propuesto en la reacción de hidroarilación de imizadoles bajo catálisis de níquel. La realización de estudios mecanísticos sugiere la formación de una especie tipo  $\pi$ -areno- $\pi$ -alquino de níquel(0) (**A**) que a continuación sufre una adición oxidante al enlace C–H (**B**), seguida de una inserción migratoria del alquino en el enlace Ni–H (**C**). La formación del nuevo enlace C–C mediante eliminación reductora proporciona el producto de hidroarilación.

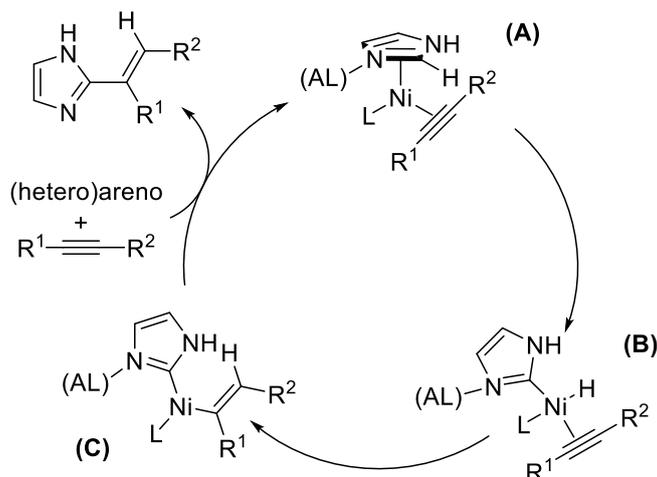
<sup>120</sup> (a) Chatani, N.; Inoue, H.; Ikeda, T.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4913. (b) Hashimoto, Y.; Hirano, K.; Sato, T.; Kakiuchi, F.; Miura, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2058. (c) Hashimoto, Y.; Hirano, K.; Sato, T.; Kakiuchi, F.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 638. (d) Manikandan, R.; Jeganmohan, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10420.

<sup>121</sup> (a) Gao, K.; Lee, P.-S.; Fujita, T.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12249. (b) Lee, P.-S.; Fujita, T.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17283. (c) Snyder, N. L.; Medici, E. J.; en *C–H Bond Activation in Organic Synthesis*, CRC Press, San Francisco, 2014, Cap 8, p. 217.

<sup>122</sup> Nakao, Y.; *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 242.

<sup>123</sup> Nishizawa, M.; Takao, H.; Yadav, V. K.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4563.

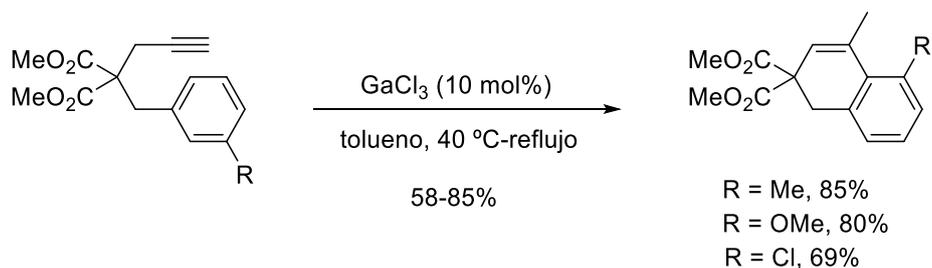
Esquema 77.



### 3.1.2. Hidroarilación de alquinos catalizada por otros metales.

La reacción de hidroarilación de alquinos también puede ser catalizada por metales principales como el galio. Las sales de galio(III) se han mostrado efectivas en la cicloisomerización de 5-aryl-1-alquinos y 6-aryl-1-alquinos formando el producto 6-*exo*. En esta reacción es importante la presencia de los dos grupos éster para favorecer la orientación del alquino hacia el anillo aromático (esquema 78).<sup>124</sup> Se propone un mecanismo basado en una sustitución electrófila aromática.<sup>125</sup>

Esquema 78.



Recientemente, se han sintetizado complejos de galio(III) con ligandos *N*-heterocíclicos como  $[IPr \cdot GaCl_3]$ , que incrementan su actividad como ácidos de Lewis.<sup>126</sup>

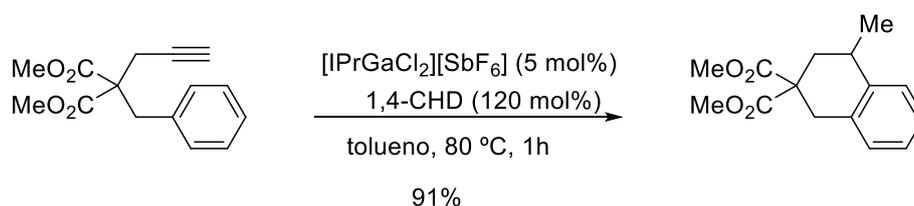
<sup>124</sup> Inoue, H.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1414.

<sup>125</sup> Michelet, G.; Thierry, G.; Bour, C.; Gandon, V. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10925.

<sup>126</sup> Preparación y estructura de los complejos de Ga(III): (a) Tang, S.; Monot, J.; El-Hellani, A.; Michelet, B.; Guillot, R.; Gandon, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10239. (b) El-Hellani, A.; Monot, J.;

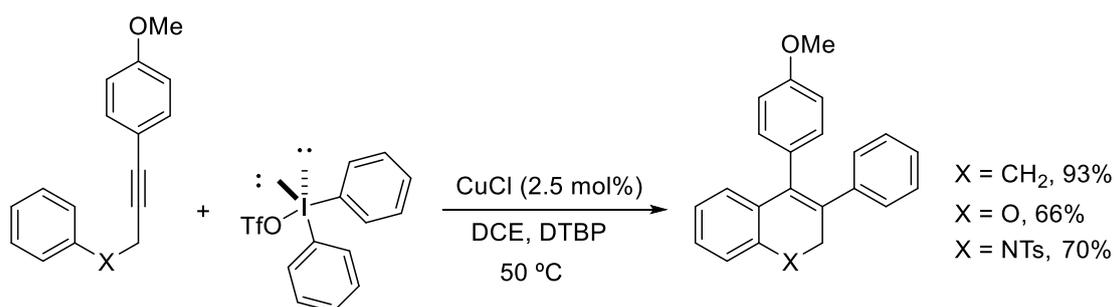
La reacción de este complejo con una sal de plata genera la especie catalítica  $[\text{IPr}\cdot\text{GaX}_2]^+$  que presenta ciertas ventajas frente a la utilización de las sales de galio altamente higroscópicas, permitiendo la realización de procesos tándem, hidroarilaciones sucesivas o reacciones de transferencia de hidrógeno de manera eficiente y empleando menores cargas catalíticas.<sup>127</sup> Por ejemplo, la reacción de hidroarilación en presencia de 1,4-ciclohexadieno tiene lugar con transferencia de hidrógeno proporcionando el producto de ciclación reductora en excelentes rendimientos y tiempos de reacción cortos (esquema 79).<sup>127a</sup>

Esquema 79.



La carbofuncionalización de alquinos bajo catálisis de cobre(I) permite obtener alquenos tetrasustituídos. Esta reacción consiste en un proceso tándem donde el intermedio de alquénil metal, producto de una hidroarilación reacciona con triflatos de aril, diaril o vinil idonio permitiendo el acceso a dihidronaftalenos, 2H-cromenos y 1,2-dihidroquinolinas (esquema 80).<sup>128</sup>

Esquema 80.



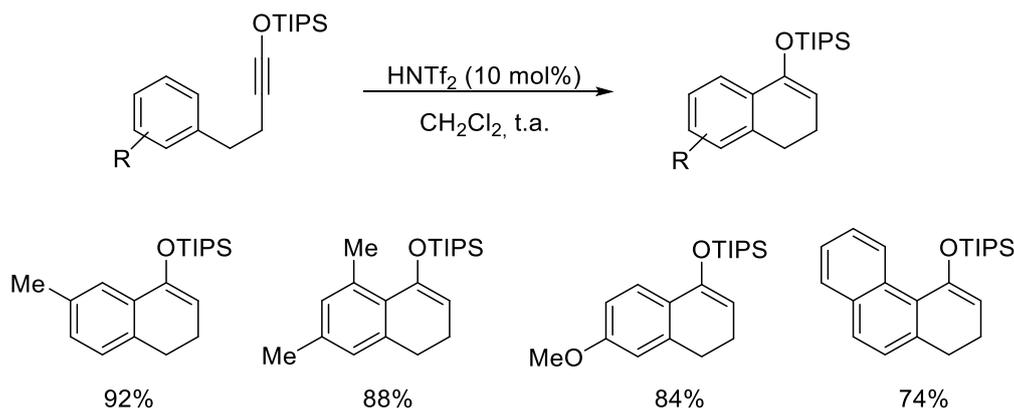
Guillot, C.; Bour, C.; Gandon, V. *Inorg. Chem.* **2013**, *53*, 506. (c) Bour, C.; Monot, J.; Tang, S.; Guillot, R.; Farjon, J. Gandon, V. *Organometallics* **2014**, *33*, 594.

<sup>127</sup> Referencias seleccionadas: (a) Michelet, B.; Bour, C.; Gandon, V. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14488. (b) Michelet, B.; Tang, S.; Thiery, G.; Monot, J.; Li, H.; Guillot, R.; Bour, C.; Gandon, V. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1603.

<sup>128</sup> (a) Suero, M. G.; Bayle, E. D.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5332. (b) Walkinshaw, A. J.; Zu, W.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12532.

La reacción de hidroarilación de alquinos también se puede realizar empleando catálisis de ácidos de Brønsted como  $\text{Tf}_2\text{NH}$ . Por ejemplo, en el esquema 81 se describe la cicloisomerización de aril triisopropilsililoxialquinos.<sup>129</sup> El mecanismo propuesto implica la protonación del alquino, formando un catión estabilizado por el átomo de silicio, seguida de ataque nucleófilo del anillo aromático.

Esquema 81.



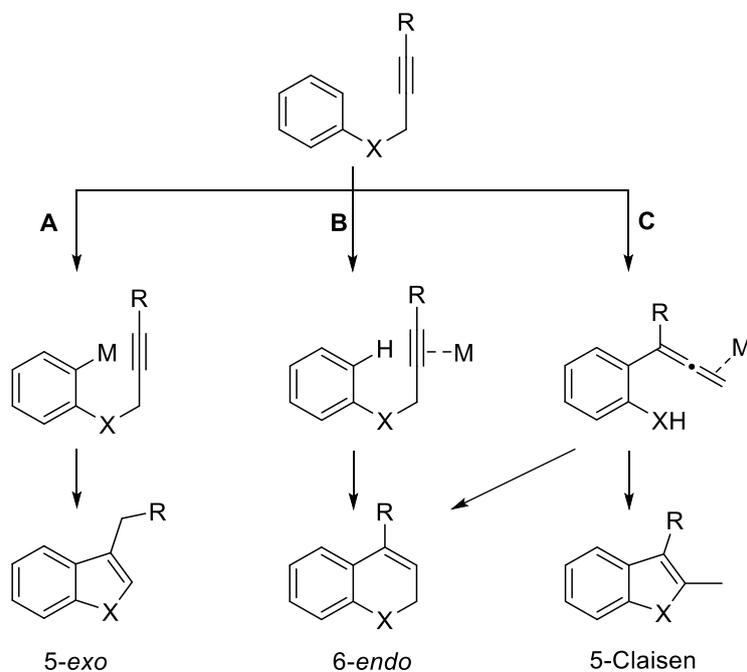
A la vista de los ejemplos descritos en la revisión bibliográfica podemos concluir que la reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos es una herramienta sintética de gran utilidad para la síntesis de ciclos y heterociclos como 2*H*-cromenos y 1,2-dihidroquinolinas. La cicloisomerización de aril propargil éteres y aminas ha sido desarrollada empleando catálisis de diversos metales de transición, así como reactivos electrófilos permitiendo el acceso a estos heterociclos.

Además, en la hidroarilación intramolecular de aril propargil éteres y aminas existen varias posibilidades en cuanto al mecanismo en función de los catalizadores empleados. Un posible mecanismo consistiría en la metalación de un C–H del areno y posterior inserción en el triple enlace, donde se obtendría una ciclación 5-*exo* con posterior isomerización del doble enlace a una estructura heteroaromática (esquema 82, mecanismo **A**). El mecanismo **B** implicaría una activación del enlace insaturado por parte de un metal, y ataque nucleófilo de un C–H del areno adyacente, obteniéndose de manera favorecida, el producto de ciclación 6-*endo* (esquema 82). Por último, existe la posibilidad de que la reacción transcurra según un reordenamiento tipo Claisen (esquema 82, mecanismo **C**). Éste implicaría una ruptura del enlace C–

<sup>129</sup> Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10204.

heteroátomo, formando un aleno o vinilideno metálico, que a continuación, sería atacado por el heteroátomo, proporcionando el producto de ciclación 5-*exo* o 6-*endo*.<sup>130</sup>

Esquema 82.



### 3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

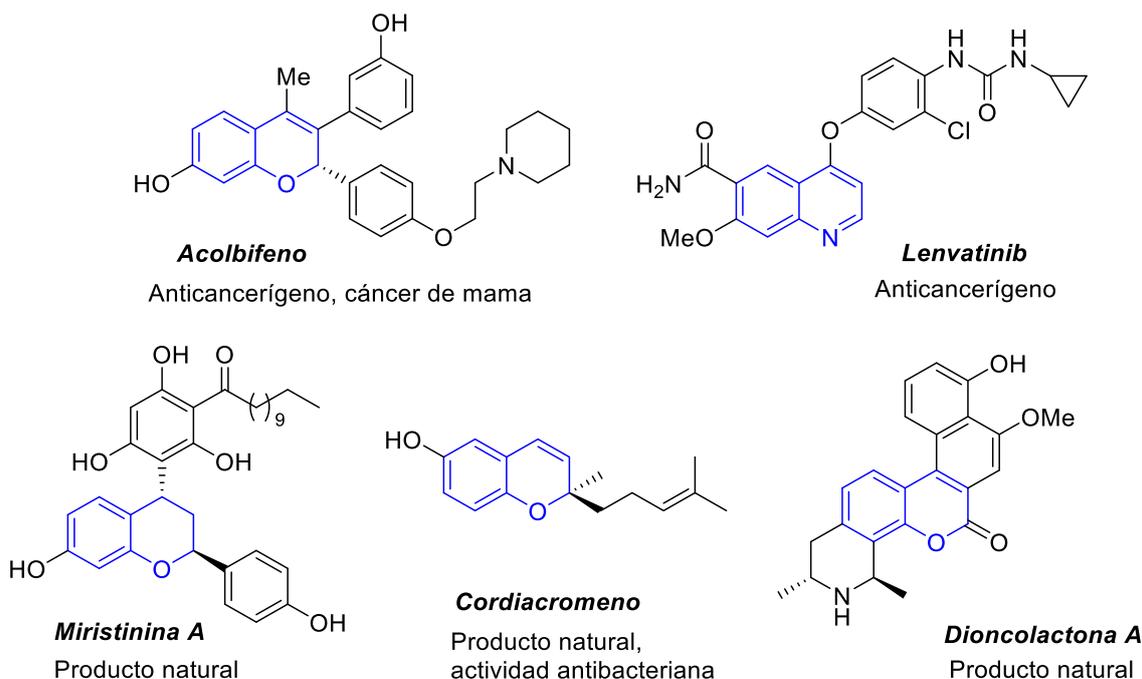
De acuerdo con los objetivos planteados, en este capítulo se propone el estudio de la reacción de hidroarilación intramolecular de aril propargil éteres y aminas empleando catálisis de indio(III), y su utilidad en la obtención de 2*H*-cromenos y 1,2-dihidroquinolinas. Los derivados de cromenos y quinolinas son unidades estructurales presentes en numerosos productos naturales y sintéticos con actividad biológica, por lo que el desarrollo de nuevas herramientas que permitan su síntesis de manera eficiente es de gran interés.<sup>131</sup> Otras estructuras derivadas de cromenos tienen aplicaciones en el campo de ciencia de materiales debido a sus propiedades

<sup>130</sup> Pastine, S. J.; Sames, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4053.

<sup>131</sup> (a) Pratap, R.; Ram, V. J.; *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10476. (b) Rastogi, S. K.; Medellin, D. C.; Kornienko, A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 410.

fotocrómicas,<sup>132</sup> y como reguladores de biopolímeros.<sup>133</sup> Asimismo, las estructuras derivadas de quinolinas también se encuentran presentes en numerosos productos naturales y sintéticos con interesantes debido a su actividad anticancerígena, antivírica, antibacteriana o antifúngica, entre otras (figura 4).<sup>134</sup>

Figura 4.



### 3.2.1. Reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos catalizadas por indio(III).

De acuerdo con los objetivos planteados, nuestro trabajo de investigación comenzó con el estudio la reacción de hidroarilación intramolecular de aril propargil éteres bajo catálisis de indio(III). Inicialmente, como compuestos de partida se

<sup>132</sup> Referencias seleccionadas: (a) Moorthy, J. N.; Mandal, S.; Mukhopadhyay, A.; Samanta, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6872. (b) Sousa, C. M.; Pina, J.; Seixas de Melo, J.; Berthet, J.; Delbaere, S.; Coelho, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1768.

<sup>133</sup> (a) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893. (b) Kogan, N. M.; Rabinowitz, R.; Levi, P.; Gibson, D.; Sandor, P.; Schlesinger, M.; Mechoulam, R. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3800.

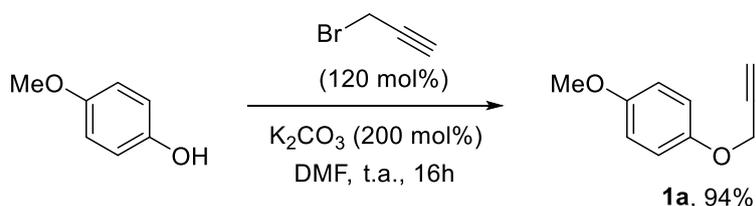
<sup>134</sup> (a) Chung, P.-Y.; Bian, Z.-X.; Pun, H.-Y.; Chan, D.; Chan, A. S.-C.; Chui, C.-H.; Tang, J. C.-O.; Lam, K.-H. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 947. (b) Ahktar, J.; Khan, A. A.; Ali, Z.; Haider, R.; Yar, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 143.

eligieron aquellos, sobre los que ya se habían realizado transformaciones catalizadas por otros metales como oro, platino o paladio, analizando los efectos electrónicos y estéricos de la sustitución tanto en el alquino como en el anillo aromático.

❖ **Hidroarilación de aril propargil éteres: síntesis de 2H-cromenos.**

El primer paso en nuestro trabajo consistió en el estudio de la hidroarilación del aril propargil éter **1a**, sintetizado mediante reacción de 4-metoxifenol con bromuro propargílico en presencia de  $K_2CO_3$  (esquema 83).<sup>135</sup>

Esquema 83.



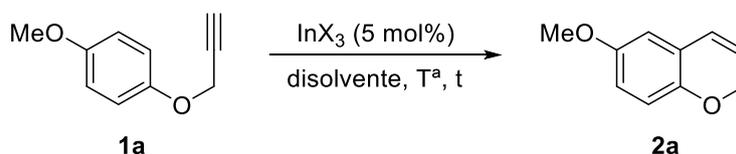
Inicialmente se ensayaron diferentes condiciones de reacción, encontrándose que el tratamiento con  $InCl_3$  (5 mol%) en tolueno a temperatura ambiente y a reflujo no conduce a la formación del producto de hidroarilación, recuperándose el reactivo de partida inalterado (tabla 1, entradas 1 y 2). Sin embargo, la utilización de  $InBr_3$  (5 mol%), condujo a la formación de 6-metoxi-2H-cromeno **2a** en un 58% de rendimiento tras 24 horas a temperatura ambiente (tabla 1, entrada 3). La reacción tiene lugar de manera regioselectiva, obteniéndose únicamente el producto de ciclación 6-*endo* y no se observa la ruptura del enlace carbono-oxígeno del éter. De manera paralela también se probó la actividad catalítica de  $InI_3$  (5 mol%). En este caso no solo se redujo el tiempo de reacción a 4 horas, sino que también aumentó el rendimiento, proporcionando el cromeno **2a** en un 85% (tabla 1, entrada 4). Este resultado parece indicar que  $InBr_3$  y  $InI_3$  presentan una mayor actividad como ácidos de Lewis, comparados con  $InCl_3$  favoreciendo la coordinación con el triple enlace. Sin embargo, la reacción empleando  $In(OTf)_3$ , no proporcionó producto de hidroarilación propiciando la formación de 4-metoxifenol como consecuencia de la ruptura del enlace carbono-oxígeno del éter propargílico (tabla 1, entrada 5). A pesar de existir

<sup>135</sup> Orbisaglia, S.; Jacques, B.; Braunstein, P.; Hueber, D.; Pale, P.; Blanc, A.; Frémont, P. *Organometallics* **2013**, *32*, 4153.

antecedentes en reacciones de hidroarilación catalizadas por esta sal, en la reacción de **1a**, parece que el  $\text{In}(\text{OTf})_3$  tiene mayor oxofilia y provoca la ruptura del éter.

A continuación, se estudió el efecto del disolvente, comprobándose que la reacción de hidroarilación de **1a** también tiene lugar con  $\text{InI}_3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente en rendimientos similares (tabla 1, entrada 6). Por otro lado, la utilización de disolventes coordinantes como THF o próticos como MeOH, no proporcionó el producto de hidroarilación recuperándose en ambos casos, el reactivo de partida inalterado (tabla 1, entradas 7 y 8). La reacción de hidroarilación empleando  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) en MeOH a 80 °C condujo a la formación de un 15% de conversión al producto de hidroarilación determinado mediante  $\text{RMN-}^1\text{H}$  (tabla 1, entrada 9).

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción.



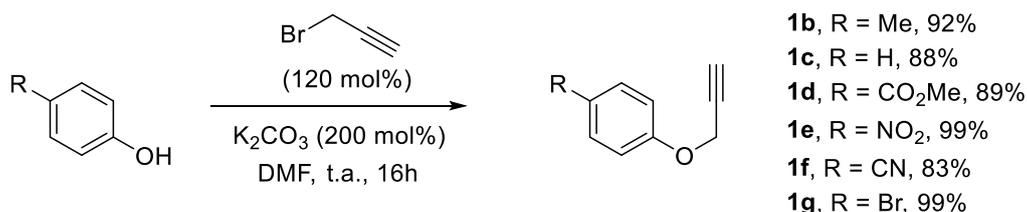
Entrada	$\text{InX}_3$	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rdto(%) <sup>a,b</sup>
1	$\text{InCl}_3$	tolueno	25	48	— (100)
2	$\text{InCl}_3$	tolueno	100	24	— (100)
3	$\text{InBr}_3$	tolueno	25	24	58
4	$\text{InI}_3$	tolueno	25	4	85
5	$\text{In}(\text{OTf})_3$	tolueno	100	24	—
6	$\text{InI}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	25	4	83
7	$\text{InI}_3$	THF	80	24	— (100)
8	$\text{InI}_3$	MeOH	80	24	— (100)
9	$\text{InBr}_3$	MeOH	80	24	15 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Rendimientos aislados. <sup>b</sup> Compuesto de partida recuperado entre paréntesis.

<sup>c</sup> Conversión determinada por  $\text{RMN-}^1\text{H}$

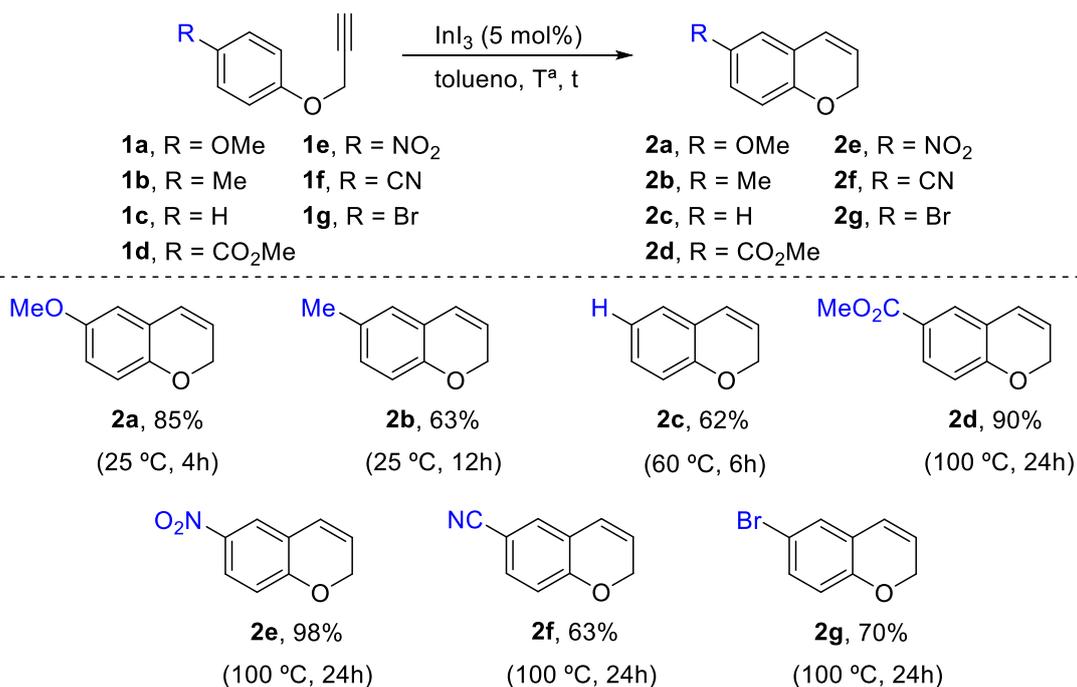
El siguiente paso en nuestro estudio fue el estudio del efecto de la sustitución en el anillo aromático. Para ello se sintetizaron aril propargil éteres con diferente sustitución en el anillo aromático (esquema 84).

Esquema 84.



De este modo, encontramos que la hidroarilación catalizada por InI<sub>3</sub> (5 mol%) del aril propargil éter **1b**, con un sustituyente metilo, tiene lugar a temperatura ambiente y en tiempos de reacción cortos, proporcionando el producto de hidroarilación **2b** en 63% de rendimiento (esquema 85). La reacción también tiene lugar con el aril propargil éter **1c**, sin sustitución en el anillo aromático, obteniéndose el cromeno **2c** en un rendimiento similar (62%). Sin embargo, con el areno con un grupo éster **1d**, es necesario calentar a 100 °C para obtener el producto de hidroarilación 6-*endo* en un 90% de rendimiento. La reacción de 4-nitrofenil-2-propinil éter **1e** empleando 5 mol% de InI<sub>3</sub> en tolueno a 100 °C proporcionó 6-nitro-2H-cromeno en un 98% de rendimiento. Otros bencenos con sustituyentes desactivantes como CN o Br en el anillo aromático también reaccionan bajo las condiciones establecidas, aislándose los respectivos cromenos **2f** y **2g** en buenos rendimientos tras calentar a reflujo durante 24 horas (esquema 85).

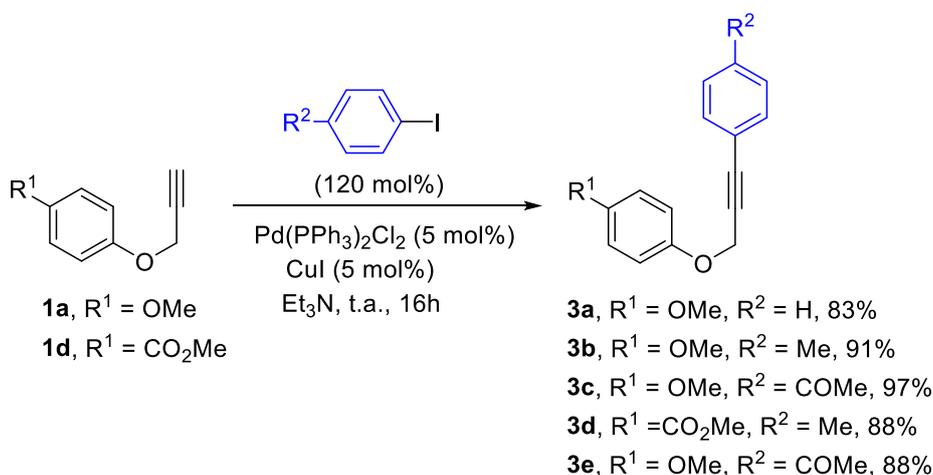
Esquema 85.



En general, estos resultados muestran la eficiencia de las sales de indio(III) ya que transcurre con elevada regioselectividad proporcionando únicamente el producto de hidroarilación 6-*endo*, sin observarse la ruptura del enlace C–O del éter propargílico, en comparación a los obtenidos empleando otros metales. En la reacción de hidroarilación de aril propargil éteres catalizada por oro, se obtienen mezclas de los productos de ciclación 5-*exo* y 6-*endo* que varían en proporción en función de la sustitución.<sup>95</sup> Por otro lado, la reacción de hidroarilación de aril propargil éteres con alquinos terminales bajo catálisis de platino proporciona mezclas de 2*H*-cromeno y 4*H*-cromeno.<sup>107b</sup> Además, en el caso de la catálisis con rutenio<sup>120a</sup> y galio<sup>124,136</sup> la reacción de hidroarilación de sustratos similares no tiene lugar al introducir un heteroátomo en la cadena o esta transcurre en bajos rendimientos.

A continuación, nos planteamos investigar la reactividad de alquinos internos, que proporcionaría cromenos sustituidos en la posición C-4. Para este fin se prepararon distintos alquinos internos a partir del éter propargílico **1a** o **1d** mediante reacción de Sonogashira con ioduros orgánicos (esquema 86).<sup>137</sup>

Esquema 86.



La reacción de hidroarilación de 4-metoxifenil-3-fenil-2-propinil éter **3a** con InI<sub>3</sub> (5 mol%) a temperatura ambiente durante 16 horas proporcionó 4-fenil-6-metoxi-2*H*-cromeno **4a** en un 79% de rendimiento (esquema 87). Por otra parte, el tratamiento

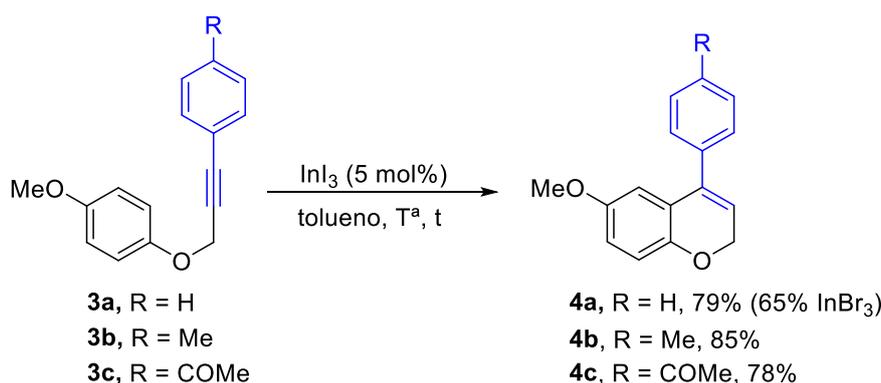
<sup>136</sup> (a) Li, H.-J.; Guillot, R.; Gandon, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8435; (b) Tang, S.; Monot, J.; El-Hellani, A.; Michelet, B.; Guillot, R.; Bour, C.; Gandon, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4556.

<sup>137</sup> Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347.

con  $\text{InBr}_3$  (5 mol%), dio lugar a la formación del cromeno **4a** en un 65% de rendimiento tras 16 horas a temperatura ambiente. Sin embargo, se encontró que con  $\text{InCl}_3$  (5 mol%), no se obtuvo ningún producto de reacción tanto a temperatura ambiente como a reflujo.

Seguidamente, decidimos estudiar la influencia de la sustitución en el alquino en la reacción de hidroarilación. De este modo, se observó que la reacción del aril propargil éter **3b**, con un grupo *para*-tolilo en el alquino transcurrió eficientemente empleando  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a temperatura ambiente durante 16 horas, proporcionando 6-metoxi-4-*para*-tolil-2H-cromeno **4b** en un 85% de rendimiento (esquema 87). Por otra parte, la hidroarilación del aril propargil éter con un grupo como el acetilo en el alquino, **3c** evolucionó hacia el cromeno **4c**, tras 72 horas a reflujo, aislándose el producto de la hidroarilación en un 78% de rendimiento.

Esquema 87.



La menor reactividad del aril propargil éter **3c** se puede explicar debido a que el grupo acetilo es un sustituyente desactivante, que retira carga del alquino disminuyendo así la eficacia de la coordinación con el indio. Además, debido a su carácter oxofílico la sal de indio se podría coordinar con el grupo carbonilo, reduciendo su disponibilidad para coordinarse con el alquino.

Cuando la reacción de hidroarilación se llevó a cabo con el éter propargílico **3d**, que tiene un grupo éster en el anillo aromático, fue necesario calentar a reflujo en tolueno durante 72 horas en presencia de 10 mol% de  $\text{InI}_3$  para dar lugar al cromeno **4d** en un 45%, recuperándose 38% del compuesto de partida (esquema 88). Asimismo, la reacción del éter propargílico **3e**, con un grupo *para*-acetilfenil en el alquino, precisó

del empleo de las mismas condiciones drásticas de reacción, para proporcionar el cromeno **4e** en un 38% de rendimiento y recuperar 45% de sustrato de partida.

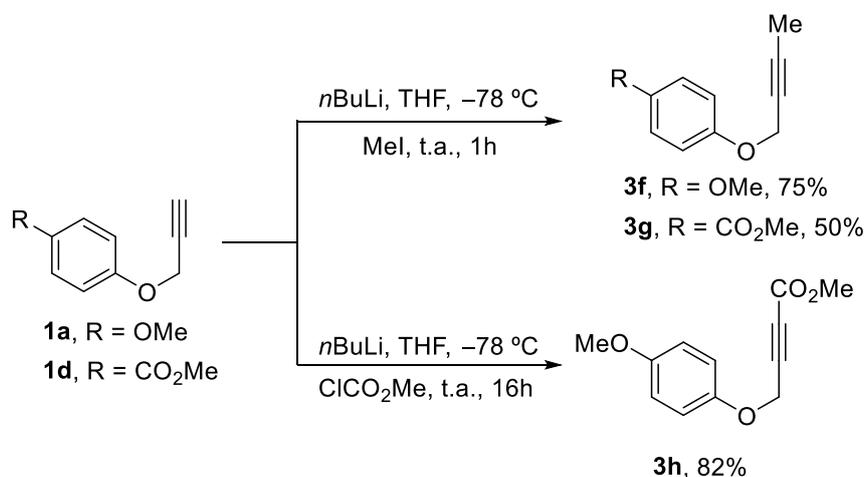
Esquema 88.



La presencia grupo desactivante del anillo aromático puso de manifiesto la necesidad de utilizar una mayor carga catalítica en comparación con los éteres propargílicos activados. Sin embargo, tampoco se podría descartar la posibilidad de una coordinación de la sal de indio(III) con el grupo carbonilo del éster, reduciendo así su disponibilidad para coordinarse con el alquino, lo que se traduce en una menor actividad catalítica.

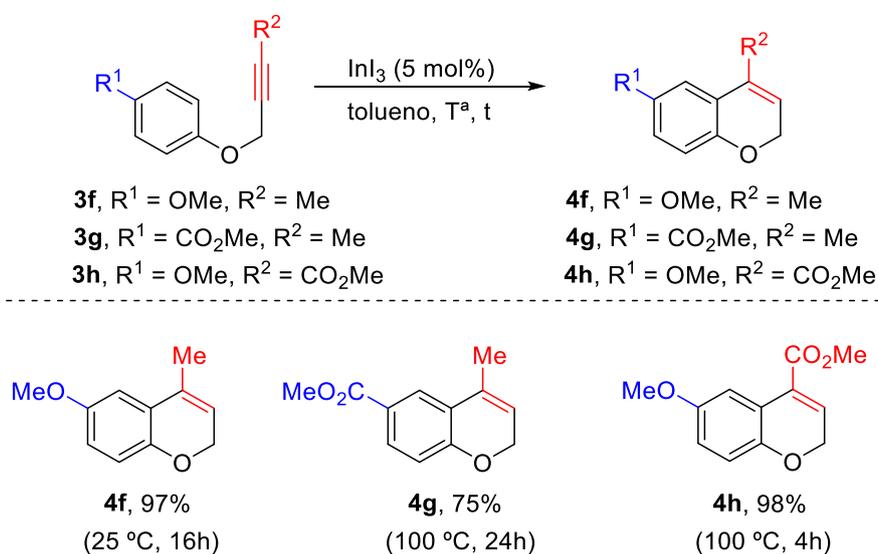
A continuación, también estudiamos la reacción de hidroarilación con los éteres propargílicos **3f**, **3g** y **3h** los cuales se sintetizaron mediante metalación de los aril propargil éteres **1a** y **1d** con *n*BuLi y posterior reacción con ioduro de metilo y cloroformiato de metilo respectivamente (esquema 89).<sup>78b, 107b</sup>

Esquema 89.



El tratamiento del alquino interno **3f** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a temperatura ambiente durante 16 horas proporcionó 4-metil-6-metoxi-2*H*-cromeno **4f** como único regioisómero, en un rendimiento del 97% (esquema 90). De manera análoga, la reacción de **3g** proporcionó 4-metil-2*H*-cromeno-6-carboxilato de metilo **4g** en un 75%, siendo necesario un aumento de la temperatura hasta 100 °C durante 24 horas. La reacción de hidroarilación del propiolato **3h** en presencia de  $\text{InI}_3$  (5 mol%) también transcurrió de manera regioselectiva proporcionando el producto 6-*endo* **4h** como único producto tras calentamiento a reflujo durante 4 en un 98% de rendimiento (esquema 90).

Esquema 90.



Las reacciones de hidroarilación de propiolatos han sido objeto de estudio en la bibliografía, se encuentran patrones de reactividad diferentes en función de la naturaleza del alquino o el catalizador empleado. En la hidroarilación del aril propargil **3h** catalizada por platino, se obtiene el producto de ciclación 6-*endo*,<sup>107a</sup> mientras que en la cicloisomerización de *orto*-alquiniilbiriilos empleando catálisis de platino, se observa una clara preferencia hacia la ciclación 5-*exo* de alquinos funcionalizados con un grupo éster.<sup>73b</sup> Este cambio en la reactividad se explica debido a que en este caso, se ve favorecida la adición 1,4 al sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado frente a la hidroarilación, lo que se corresponde con el producto de ciclación 5-*exo*.

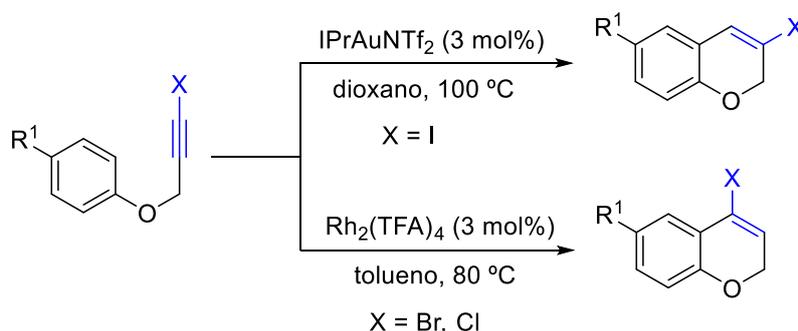
De manera general, se comprobó que la reacción de hidroarilación catalizada por indio(III) es una reacción versátil y sensible a los efectos electrónicos del areno y el

alquino. Cuando tenemos un anillo muy rico en electrones con sustituyentes dadores, la reacción tiene lugar, incluso con sustituyentes desactivantes en el alquino. Si por el contrario el anillo se encuentra desactivado, su capacidad nucleófila se ve reducida y la reacción no llega a completarse incluso elevando la temperatura o aumentando la carga catalítica. Esta elevada influencia de la riqueza electrónica en el anillo aromático, sugiere que la reacción tiene lugar siguiendo un mecanismo basado en una sustitución electrófila aromática por parte del anillo aromático sobre un alquino activado por la sal de indio(III).

Como continuación en nuestra investigación, decidimos explorar la reacción de hidroarilación de 3-halopropargil aril éteres empleando catálisis de indio(III). En esta transformación se obtendrían 4-halocromenos que podrían ser posteriormente funcionalizados mediante reacciones de acoplamiento cruzado, permitiendo así el acceso a una mayor variedad estructural.

Según los antecedentes descritos en la bibliografía, en la reacción de hidroarilación de halopropargil aril éteres y aminas bajo catálisis de oro se observa una migración del halógeno a la posición C-3 que se puede controlar en función de los ligandos del complejo de oro(I).<sup>138</sup> Por otro lado, la reacción de hidroarilación de cloro- y bromopropargil aril éteres y aminas empleando catálisis de rodio(I) la hidroarilación tiene lugar sin migración (esquema 91).<sup>119</sup>

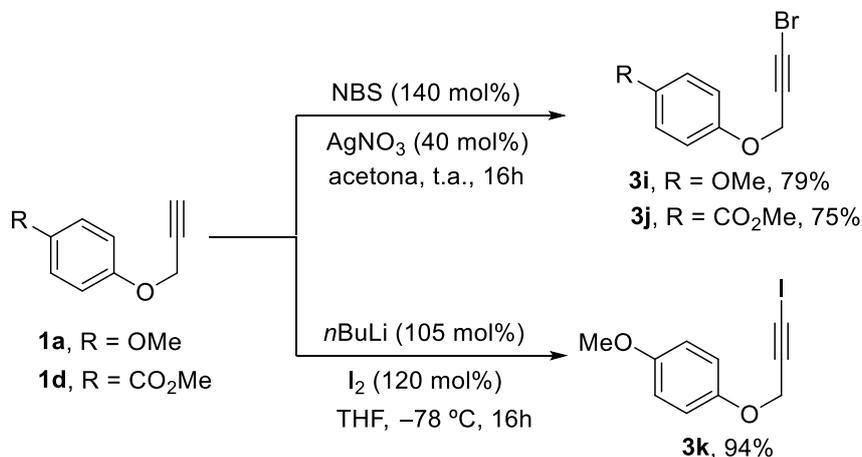
Esquema 91.



<sup>138</sup> Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Belstein Eur. J.* **2013**, 9, 2120.

En primer lugar, se sintetizaron los correspondientes halopropargil aril éteres mediante bromación con *N*-bromosuccinimida y  $\text{AgNO}_3$ ,<sup>119</sup> o iodación mediante desprotonación con *n*BuLi y reacción con  $\text{I}_2$  (esquema 92).<sup>139</sup>

Esquema 92.

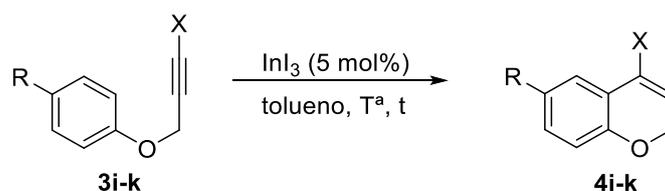


Para empezar, se estudió la reacción de hidroarilación del 3-bromo-2-propinil aril éter **3i**. El tratamiento de **3i** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) a temperatura ambiente durante 6 horas, dio lugar a la formación de 4-bromo-6-metoxicromeno **4i** en un 95% de rendimiento (tabla 2, entrada 1). Sorprendentemente, cuando se empleó  $\text{InCl}_3$  (5 mol%), se obtuvo un rendimiento similar, aunque fue necesario calentar a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  durante 4 horas (tabla 2, entrada 2). Es interesante el aumento en la reactividad del alquino debido a la presencia del halógeno, haciéndolo más electrófilo y permitiendo que la hidroarilación tenga lugar empleando ácidos de Lewis débiles como  $\text{InCl}_3$ , mientras que el alquino terminal **1a** no reaccionó bajo estas condiciones.

Por otra parte, la reacción de hidroarilación del éter propargílico con el grupo éster **3j** requirió de calentamiento a reflujo en tolueno durante 24 horas obteniéndose el 4-bromocromeno **4j** en un 95% de rendimiento (tabla 2, entrada 3). El iodoalquino **3k** mostró una reactividad similar, aunque en este caso, se observaron reacciones secundarias sobre el producto, aislándose sólo un 30% de 4-iodocromeno **4k** (tabla 2, entrada 4). Afortunadamente, cuando se llevó a cabo la reacción empleando  $\text{InCl}_3$  (5 mol%) a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  se obtuvo el cromeno **4k** en un 95% de rendimiento tras 1 hora (tabla 2, entrada 5).

<sup>139</sup> Masters, K.-S.; Flynn, B. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8081.

Tabla 2: Reacciones de hidroarilación de halopropargil aril éteres.

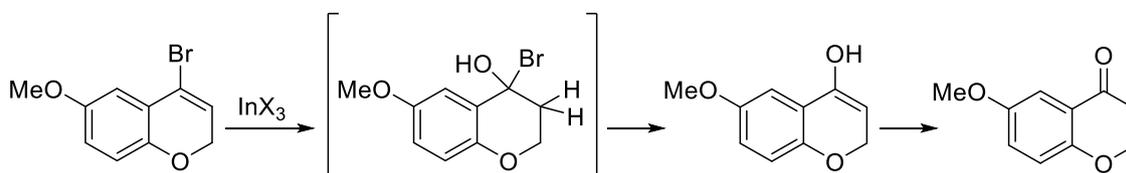


Entrada	R	X	T (°C)	t (h)	2H-Cromeno	Rdto (%)
1	OMe ( <b>3i</b> )	Br	25	6	<b>4i</b>	95
2	OMe ( <b>3i</b> )	Br	60	4	<b>4i</b>	95 <sup>a</sup>
3	CO <sub>2</sub> Me ( <b>3j</b> )	Br	100	24	<b>4j</b>	95
4	OMe ( <b>3k</b> )	I	25	16	<b>4k</b>	30
5	OMe ( <b>3k</b> )	I	60	1	<b>4k</b>	95 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reacción empleando InCl<sub>3</sub> (5 mol%)

En estas transformaciones se observó la formación de un producto secundario con el aumento del tiempo de reacción correspondiente a 6-metoxi-croman-4-ona, cuya formación podría explicarse a través de la coordinación del indio a los halocromenos, favoreciendo un proceso de hidratación y eliminación (esquema 93).

Esquema 93.

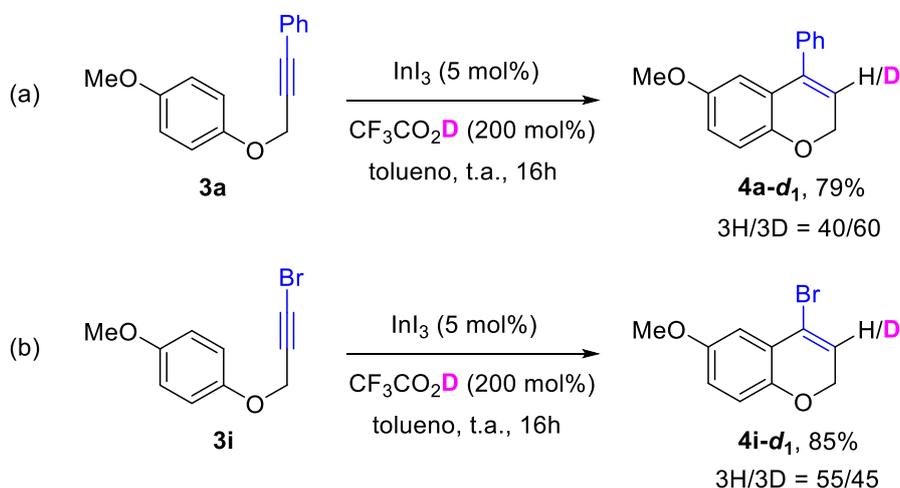


Estos resultados indican que se pueden preparar 4-halocromenos mediante una reacción de hidroarilación de halopropargil aril éteres de manera regioselectiva proporcionando el producto 6-*endo* sin migración del halógeno, observada en la catálisis con oro(I).<sup>114</sup> Esta reactividad es similar a la observada con rodio(I).<sup>119</sup>

A continuación, decidimos estudiar el mecanismo de la reacción empleando disolventes y reactivos deuterados. El primer experimento consistió en llevar a cabo la reacción en presencia de una fuente de deuterio como D<sub>2</sub>O, MeOD o CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D. Inicialmente, se realizó la reacción de hidroarilación del aril propargil éter **3a** en presencia D<sub>2</sub>O o MeOD, sin embargo, no se observó la formación de ningún producto de reacción, posiblemente debido a la inactivación del catalizador de indio en

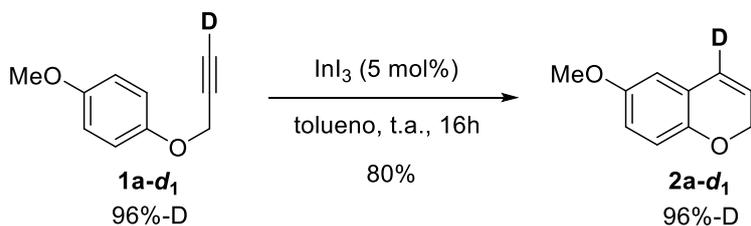
presencia de estos reactivos. Alternativamente, el tratamiento de **3a** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a temperatura ambiente en presencia de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$  (200 mol%), proporcionó el cromeno **4a-d<sub>1</sub>** en un 79% de rendimiento con una incorporación de deuterio determinado mediante  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (esquema 94a). Del mismo modo, el alquino bromado **3i** reaccionó en las mismas condiciones proporcionando el 4-bromocromeno **4i-d<sub>1</sub>** con una incorporación parcial de deuterio del 45%, determinado por  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (esquema 94b). La reacción del aril propargil éter **3a** con  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$  en ausencia del catalizador de indio(III) durante 48 horas, no proporcionó el cromeno **4a**, recuperándose el sustrato de partida inalterado.

Esquema 94.



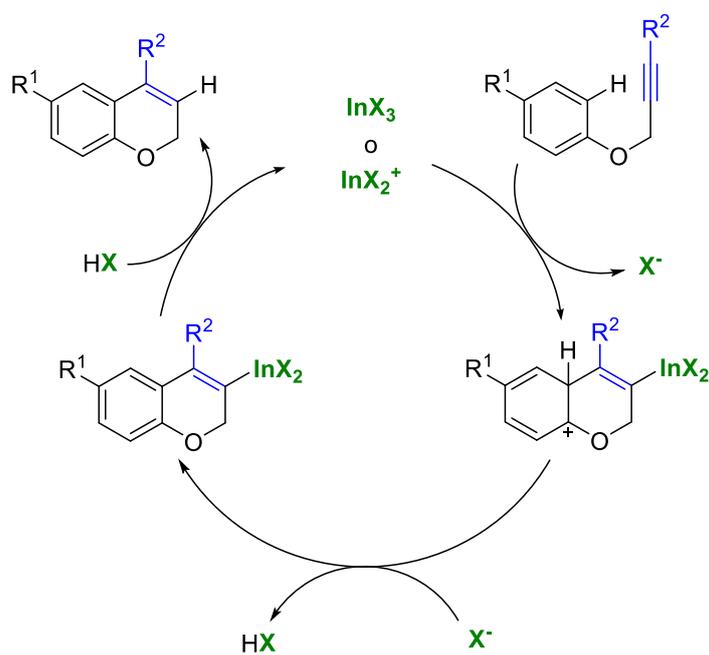
Por otra parte, también se preparó el aril propargil éter deuterado en el alquino mediante desprotonación con  $n\text{BuLi}$  y reacción con  $\text{D}_2\text{O}$ , obteniéndose el alquino deuterado **1a-d<sub>1</sub>** en un 83%, incorporando 96% de deuterio. La reacción del compuesto **1a-d<sub>1</sub>** en las condiciones habituales de la hidroarilación,  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a temperatura ambiente, condujo a la formación de 4-deutero-6-metoxicromeno **2a-d<sub>1</sub>** en un 80% de rendimiento sin cambios en el porcentaje de la deuteración (esquema 95).

Esquema 95.



Teniendo en cuenta nuestros resultados experimentales, y los precedentes en estudios mecanísticos con indio(III), se puede proponer un mecanismo tipo Friedel-Crafts, que explica la incorporación parcial de deuterio en la posición C-3 del cromeno. Además, se puede descartar un mecanismo tipo Claisen debido a que en ningún caso se obtiene el 2-metilbenzofurano, producto de ciclación 5-*exo*. El mecanismo propuesto implica la activación del alquino por la especie de indio(III) que, puede ser  $\text{InX}_3$  o  $\text{InX}_2^+$ , a continuación, tiene lugar la sustitución electrófila aromática, generando un intermedio organometálico de indio alquenílico. Después, con la re-aromatización y por tanto liberación de ácido, tiene lugar la protodesmetalación para proporcionar el cromeno, regenerando la especie catalítica (esquema 96). Durante el proceso de revisión del manuscrito publicado en *Organic and Biomolecular Chemistry*, uno de los *referees* nos sugirió que la especie catalítica podría ser  $\text{InX}_2^+$ , generado a partir de  $\text{In}_2\text{X}_6$  por desproporción.

Esquema 96.



Con posterioridad a la publicación de nuestros resultados, el grupo de investigación del Prof. Lee de la Universidad de Taiwan realizó un estudio mecanístico sobre la reacción de hidroarilación de aril propargil éteres catalizada por indio(III) mediante cálculos computacionales.<sup>140</sup> En este estudio se propuso que la reacción se

<sup>140</sup> Menkir, M. G.; Lee, S.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6508.

inicia mediante la coordinación- $\pi$  de  $\text{InX}_3$  con el alquino, en una reacción tipo Friedel-Crafts de modo *exo*- o *endo*-dig. También se realizaron cálculos energéticos teniendo en cuenta dos especies catalíticas posibles de indio:  $\text{InI}_2^+$  o  $\text{InI}_3$ . El cálculo del perfil energético de la reacción de fenil propargil éter empleando  $\text{InI}_2^+$  como especie catalítica muestra energías de activación similares para la ciclación 5-*exo* y 6-*endo*. Además, cuando se introduce un sustituyente como metoxilo o metoxicarbonilo en el anillo aromático la barrera energética para la ciclación 5-*exo* disminuye. Por el contrario, la utilización de  $\text{InI}_3$  muestra una preferencia cinética por la ciclación 6-*endo*.

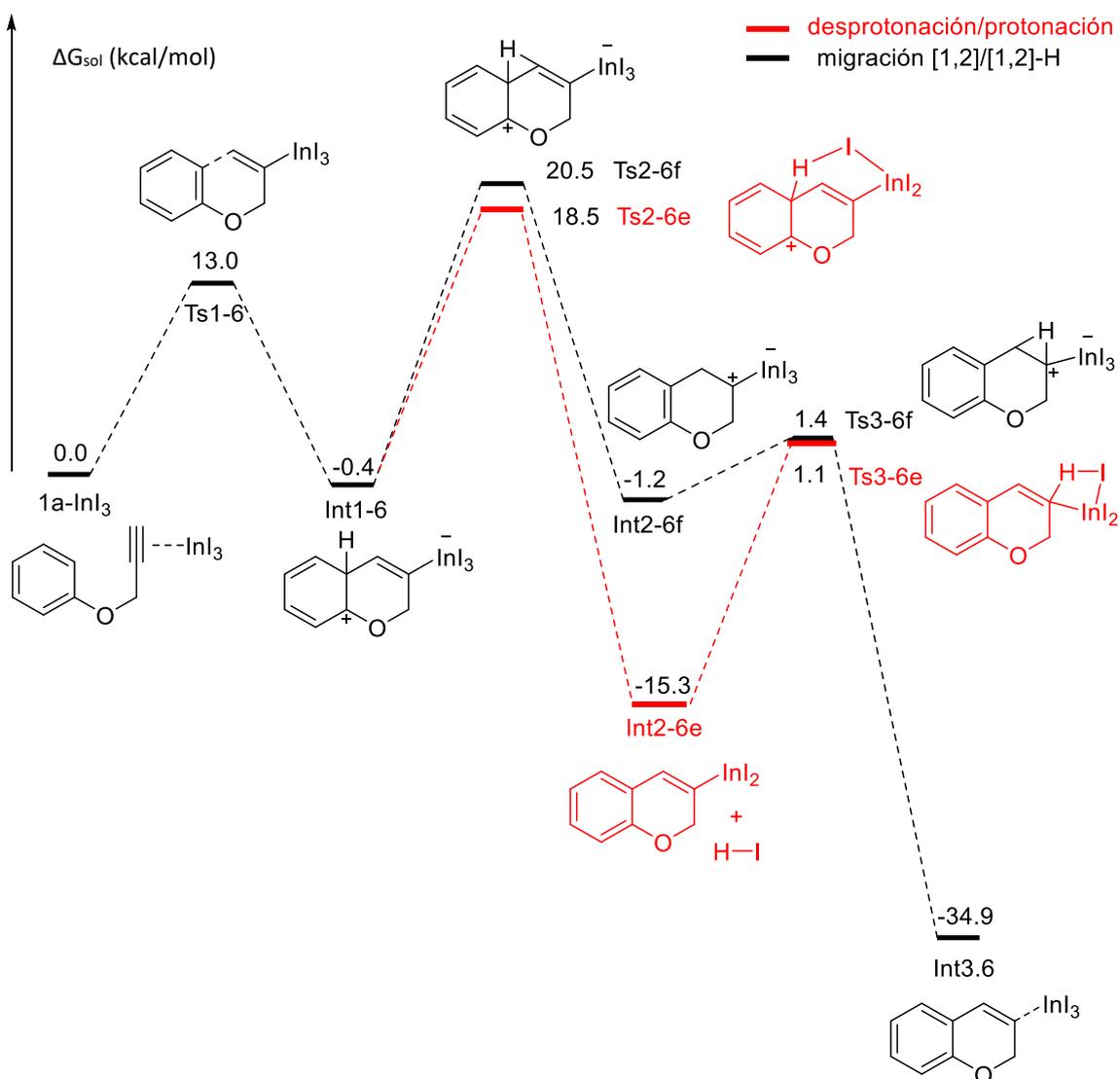
De este modo, se estudió la hidroarilación de fenil propargil éter bajo catálisis de  $\text{InI}_3$  en tolueno mediante cálculos DFT (figura 5). El perfil energético muestra que la reacción se inicia con la coordinación del indio al alquino, mostrando éste una geometría tetragonal. La ciclación tiene lugar con regioselectividad 6-*endo*, dando lugar a la formación del intermedio zwitteriónico **Int1-6** mediante sustitución electrófila aromática. A continuación, la reacción puede tener lugar por dos vías: desprotonación/protonación o migración [1,3]-H. En la desprotonación, el átomo de iodo enlazado al indio se aproxima y desprotona el areno, formando el intermedio de alquenilindio **Int2-6e** en un proceso exotérmico, con un orden de enlace C-In de 0.60. Esta liberación de energía es debida a la estabilización de **Int2-6e** debido a la aromatización y liberación de ácido ya que desaparece la separación de cargas de **Int1-6**. La posterior protonación de **Int2-6e** debida a HI da lugar a la formación de **Int3-6** en un proceso ligeramente exotérmico.

Alternativamente, puede tener lugar una migración [1,3]-H bien en un paso o mediante dos migraciones [1,2]-H consecutivas para transformar el intermedio **Int1-6** en **Int3-6**. Finalmente, la hidroarilación finaliza con la descoordinación del catalizador de indio en **Int3-6** proporcionando el 2*H*-cromeno. En general, la reacción completa es exotérmica por 36.1 kcal/mol, lo que sugiere el carácter irreversible de la reacción de hidroarilación intramolecular catalizada por indio(III).

Ya que la primera migración [1,2]-H se encuentra desfavorecida desde un punto de vista cinético y termodinámico, en comparación con el paso de desprotonación, se propone que la ciclación 6-*endo* transcurra siguiendo un proceso de desprotonación/protonación. Además, se sugiere que la etapa lenta del ciclo catalítico

es el paso de desprotonación con una barrera energética de 18.9 kcal/mol. De este modo, el papel del indio, además de activar el alquino para el ataque nucleófilo del areno, consiste en facilitar la aromatización mediante la desprotonación.

Figura 5.

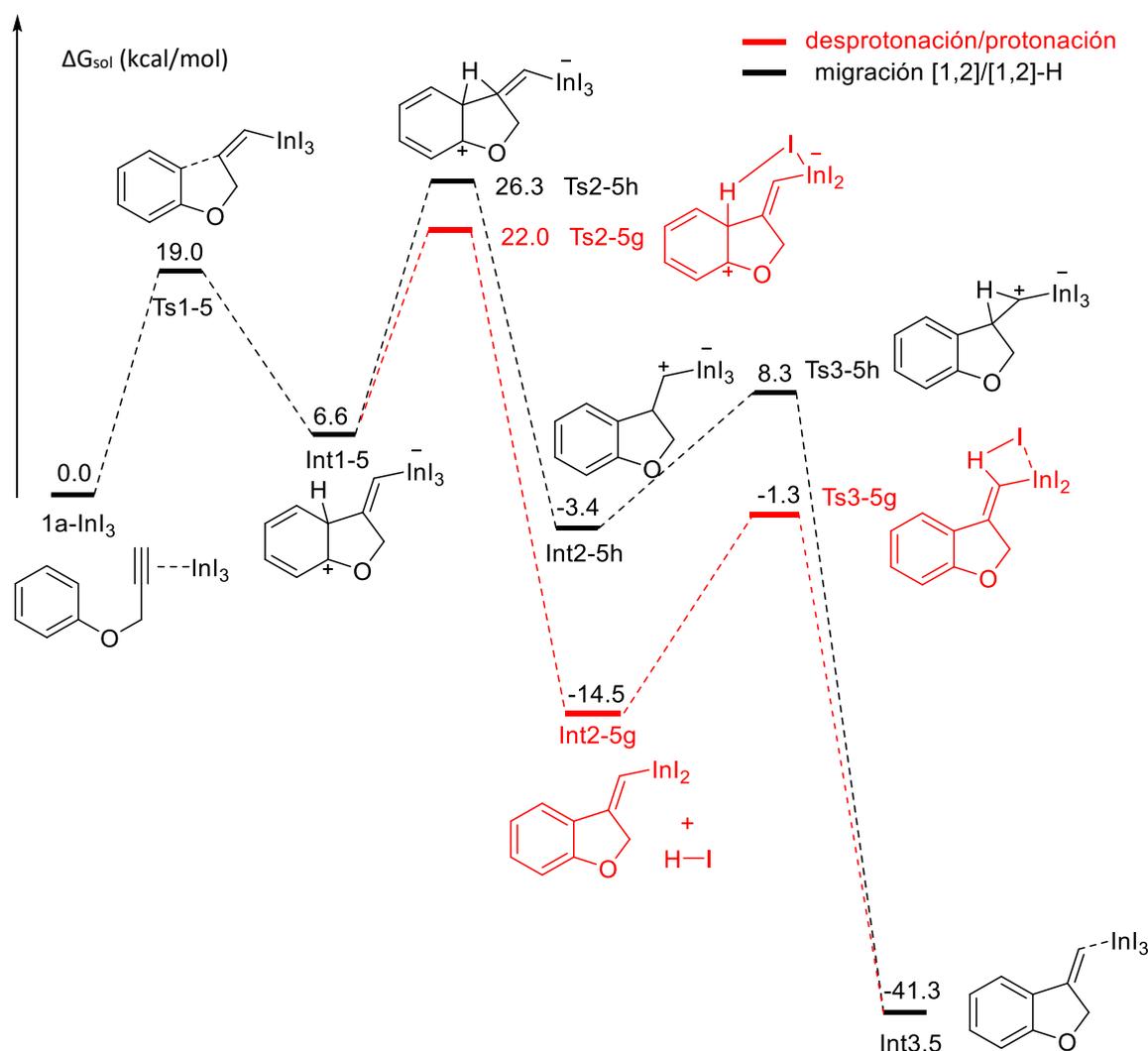


Los autores también estudiaron mediante cálculos teóricos un posible mecanismo competitivo que implicase una ciclación 5-*exo-dig* (figura 6). En este caso, la ciclación tiene lugar en el carbono interno del alquino, formando un intermedio cíclico de 5 miembros **Int1-5**, en un paso altamente endotérmico (6.6 kcal/mol), con una barrera de activación 6.0 kcal/mol mayor que la ciclación 6-*endo*. Además, este intermedio presenta una estructura altamente tensionada, lo que puede explicar la elevada energía de este intermedio. De manera análoga a la ciclación 6-*endo*, el

intermedio **Int1-5** puede proporcionar el complejo de benzofurano-catalizador por dos vías: desprotonación/protonación o mediante dos migraciones [1,2]-H consecutivas.

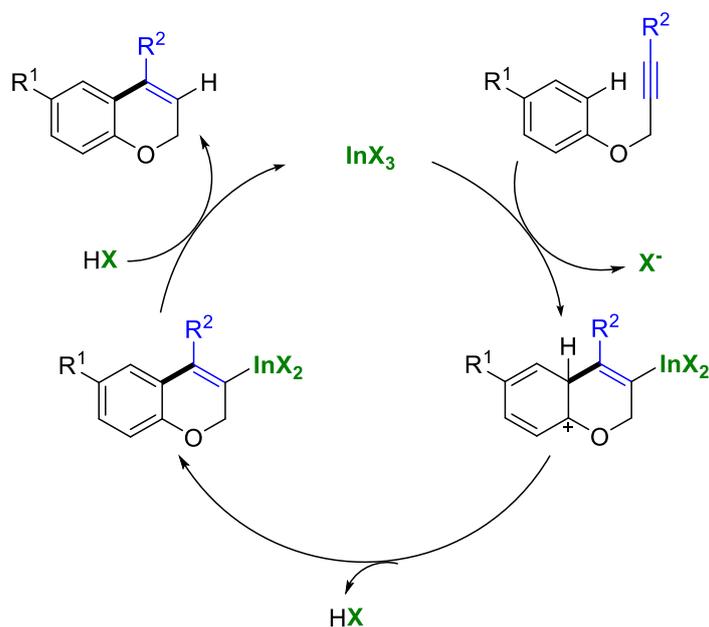
Los procesos de migración [1,2]-H consecutiva tiene lugar a través de **Ts2-5h** y **Ts3-5h**, implicando barreras de activación elevadas (19.7 y 12.0 kcal/mol respectivamente), por lo que, al igual que en la ciclación 6-*endo*, la vía cinéticamente más favorable es la desprotonación/protonación, que implica energías de activación menores. Finalmente, el benzofurano se descoordina del indio en un proceso endotérmico 6.3 kcal/mol por lo que la reacción completa es exotérmica por 35.0 kcal/mol. A pesar de que la ciclación 5-*exo* proporciona el complejo benzofurano-catalizador más estable termodinámicamente, tras la liberación del catalizador se obtiene un producto menos estable.

Figura 6.



En general, se observa una preferencia cinética y termodinámica por la ciclación 6-*endo*-dig en comparación con la ciclación 5-*exo*-dig en la hidroarilación intramolecular de fenil propargil éter catalizada por indio(III), lo que concuerda con los resultados obtenidos experimentalmente. Además, la ciclación 6-*endo* transcurre preferentemente mediante una etapa de desprotonación/protonación. Estos resultados proponen un nuevo ciclo catalítico en el que la especie catalítica es  $\text{InI}_3$  y no  $\text{InI}_2^+$  (esquema 97).

Esquema 97.



Los resultados obtenidos en el estudio de la reacción de hidroarilación intramolecular de aril propargil éteres fueron publicados en *Organic and Biomolecular Chemistry (Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 379) siendo imagen de portada del número.

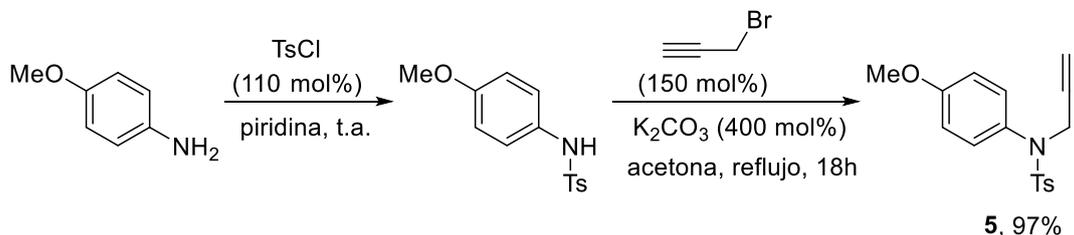
❖ **Hidroarilación de aril propargil aminas: síntesis de 1,2-dihidroquinolinas.**

Como continuación en el estudio de la reacción de hidroarilación intramolecular alquinos bajo catálisis de indio(III), nos planteamos investigar la reacción de hidroarilación intramolecular de aril propargil aminas, que permitiría la síntesis de 1,2-dihidroquinolinas.

Para comenzar, nos centramos en estudiar la reacción de hidroarilación con la *N*-propargil-*para*-metoxianilina **5**. Esta anilina se sintetizó a partir de 4-metoxianilina mediante protección con cloruro de tosilo en piridina, y a continuación, propargilación

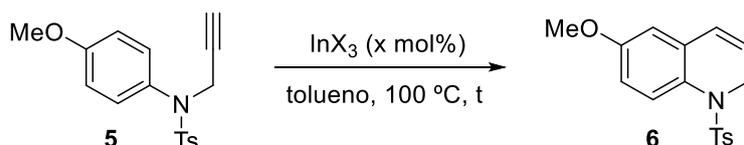
con bromuro propargílico y  $K_2CO_3$  en acetona a reflujo, proporcionando la aril propargil amina en un 97% de rendimiento global (esquema 98).<sup>141</sup>

Esquema 98.



A continuación, se ensayó la reacción de hidroarilación de la amina **5** en presencia de catalíticas de diferentes sales de indio(III). El empleo de  $InCl_3$  (5 mol%) a reflujo en tolueno no condujo a la formación del producto esperado, recuperándose el sustrato de partida inalterado (tabla 3, entrada 1), mientras que la utilización de  $InBr_3$  (5 mol%) dio lugar a la dihidroquinolina **6** aunque en una baja conversión, determinada por RMN-<sup>1</sup>H (tabla 3, entrada 2). El aumento de la carga catalítica a 10 mol% permitió un ligero aumento de la conversión al 24% (tabla 3, entrada 3). Sin embargo, la utilización de  $InI_3$  (5 mol%) proporcionó el producto **6** en una conversión del 40%, que solo mejoró hasta un 46% al aumentar la carga catalítica a 10 mol% (tabla 3, entradas 4 y 5). Finalmente, la utilización de  $In(OTf)_3$  (10 mol%) proporcionó resultados similares.

Tabla 3: Reacciones de hidroarilación de aril propargil aminas.

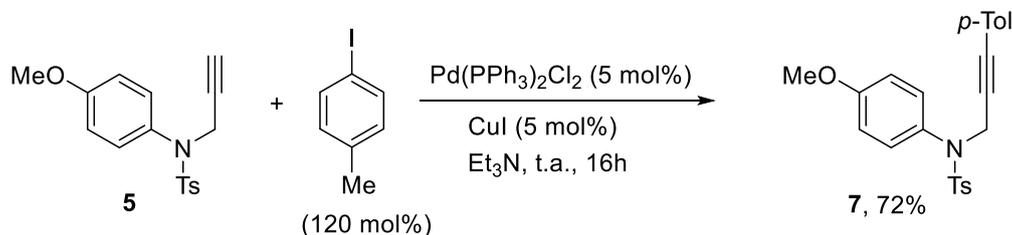


Entrada	$InX_3$ (x mol%)	t (h)	Conversión RMN- <sup>1</sup> H(%)
1	$InCl_3$ (5 mol%)	48	—
2	$InBr_3$ (5 mol%)	96	15
3	$InBr_3$ (10 mol%)	48	24
4	$InI_3$ (5 mol%)	48	40
5	$InI_3$ (10 mol%)	72	46
6	$In(OTf)_3$ (10 mol%)	48	42

<sup>141</sup> (a) Yang, L.-Q.; Wang, K.-B.; Li, C.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *14*, 2775. (b) Roy, B.; Ansary, I.; Samanta, S.; Majumdar, K. C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5119.

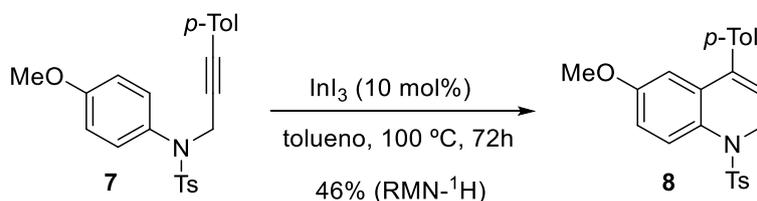
Ante estos resultados procedimos a estudiar la reacción de hidroarilación con alquinos internos. Estos sustratos se sintetizaron mediante reacción de Sonogashira de la *N*-propargil-*para*-metoxianilina **5** con 4-iodotolueno (esquema 99).<sup>137</sup>

Esquema 99.



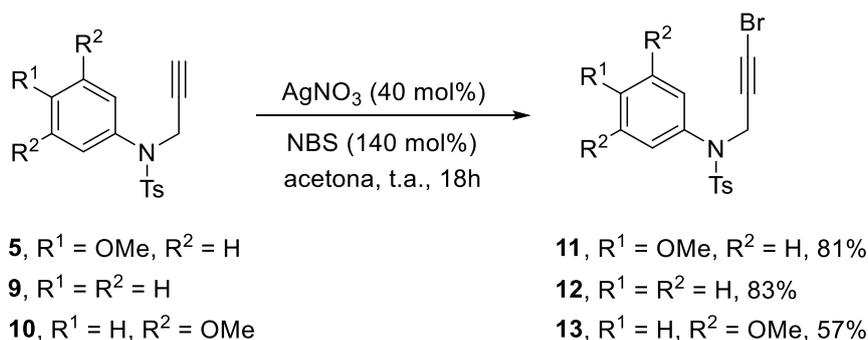
El tratamiento de la *N*-propargilanilina **7** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) bajo las condiciones de reacción optimizadas, dio lugar a la formación de la dihidroquinolina **8** pero en una baja conversión. El empleo de cargas catalíticas elevadas ( $\text{InI}_3$  10 mol%) y tiempos de reacción mayores únicamente proporcionaron un 46% de conversión del compuesto de partida determinado por RMN- $^1\text{H}$  (esquema 100).

Esquema 100.



A continuación, decidimos estudiar la reactividad de halopropargil aril aminas en la reacción de hidroarilación catalizada por indio(III) que se prepararon mediante bromación de las propargil aminas correspondientes empleando  $\text{AgNO}_3$  y NBS en acetona (esquema 101).<sup>119</sup>

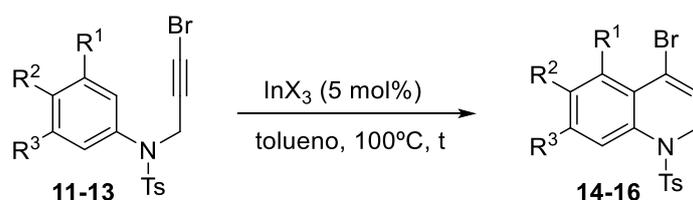
Esquema 101.



En este caso, la reacción de hidroarilación de la *N*-propargilanilina **11** tiene lugar empleando como catalizador  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{InBr}_3$  o  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a reflujo, proporcionando la 4-bromodihidroquinolina **14** en excelentes rendimientos (tabla 4, entradas 1-3). Debido a la presencia del halógeno, la riqueza electrónica en el alquino es mayor, facilitando así la coordinación con la sal de indio. Por el contrario, la utilización de  $\text{In}(\text{OTf})_3$ , sólo proporcionó una pequeña cantidad del producto de hidroarilación (tabla 4, entrada 4).

Análogamente, la 3-bromo-2-propinil-*N*-tosilanilina **12** sin sustitución en el anillo aromático también reaccionó bajo catálisis de  $\text{InBr}_3$  para proporcionar, tras 2 horas a reflujo en tolueno, 4-bromo-dihidroquinolina **15** en un 88% (tabla 4, entrada 5). Por último, también se estudió la *N*-propargilanilina activada **13** en las condiciones establecidas, observándose tras 24 horas a reflujo en tolueno, la formación de una pequeña cantidad (32%) del producto de hidroarilación **16** (tabla 4, entrada 6). Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo empleando  $\text{InI}_3$ , el producto de hidroarilación **16** se obtuvo en un rendimiento elevado (75%) tras solo 3 horas a reflujo en tolueno (tabla 4, entrada 7).

Tabla 4: Reacción de hidroarilación de bromopropargil aril anilinas catalizada por indio(III).



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	InX <sub>3</sub>	t (h)	compuesto	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	OMe	H	$\text{InCl}_3$	16	<b>14</b>	95
2	OMe	H	$\text{InBr}_3$	2	<b>14</b>	95
3	OMe	H	$\text{InI}_3$	2	<b>14</b>	80
4	OMe	H	$\text{In}(\text{OTf})_3$	16	<b>14</b>	–
5	H	H	$\text{InBr}_3$	2	<b>15</b>	88
6	OMe	OMe	$\text{InBr}_3$	24	<b>16</b>	32 (30)
7	OMe	OMe	$\text{InI}_3$	3	<b>16</b>	60

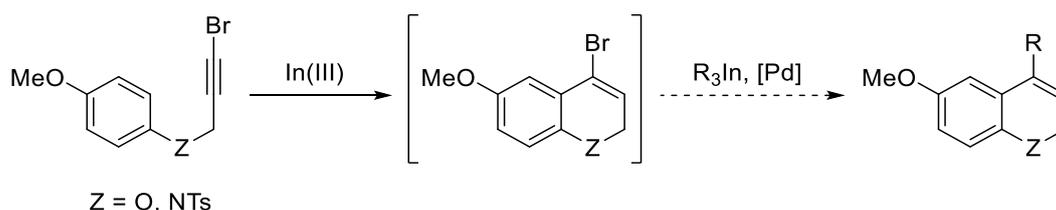
<sup>a</sup> Rendimiento aislado, sustrato de partida recuperado entre paréntesis.

En base a estos resultados, podemos concluir que la reacción de hidroarilación de aril propargil aminas es menos favorable que en el caso de los análogos oxigenados. Esta baja reactividad se puede explicar debido a la riqueza electrónica del anillo aromático, ya que a pesar de la existencia de grupos activantes, el grupo tosilato retira carga reduciendo así su nucleofilia. Otro factor importante a tener en cuenta es la riqueza electrónica en el alquino. La presencia del halógeno en el triple enlace hace más electrófila la posición del carbono adyacente al halógeno debido a su electronegatividad, favoreciendo el ataque nucleófilo del anillo aromático, que tiene lugar sin migración de halógeno.

### 3.1.3. Reacciones secuenciales de hidroarilación y acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III).

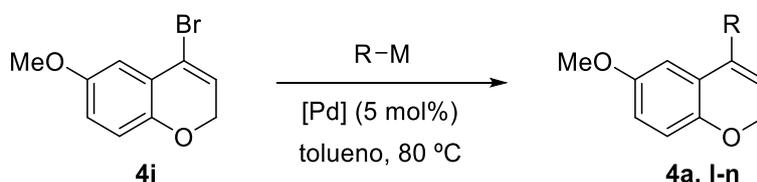
En nuestro grupo de investigación, existe una larga experiencia en reacciones de acoplamiento cruzado de triorganoíndicos con electrófilos orgánicos bajo catálisis de metales de transición, pero hasta la fecha no se habían combinado dos reacciones diferentes en un solo matraz de reacción, en las que el indio fuera el reactivo principal de ambas. De este modo, la combinación en un único matraz (*one-pot*) de una reacción de hidroarilación de un bromopropargil aril éter catalizada por indio(III) generaría un 4-bromocromeno. La posterior reacción con un organometálico de indio(III) bajo catálisis de paladio, proporcionaría cromenos-4 funcionalizados. El desarrollo de esta metodología permitiría, además, obtener estructuras de dihidroquinolina sustituidas en la posición C-4 que como se vio anteriormente, no son accesibles mediante reacciones de hidroarilación de los alquinos internos bajo catálisis de indio(III) (esquema 102).

Esquema 102.



De acuerdo con este planteamiento, inicialmente decidimos estudiar la reacción de acoplamiento cruzado sobre 4-bromo-6-metoxicromeno **4i**. En este estudio observamos que el empleo de 50 mol% de Ph<sub>3</sub>In bajo catálisis de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%) proporcionó el producto de acoplamiento cruzado en un 88% y 87% de rendimiento, respectivamente (tabla 5, entrada 1 y 2). La reacción también transcurrió bien con organometálicos de indio heteroarílicos como tri(tien-2-il)indio bajo catálisis de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose el cromeno **4l** en un 89% (tabla 5, entrada 3). Sin embargo, para que la reacción de tri(feniletinil)indio tuviese lugar, fue necesaria la utilización del catalizador Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, dando lugar a la formación del producto de acoplamiento cruzado **4m** en un 67% (tabla 5, entrada 4). La reacción también tuvo lugar empleando tri-*n*butilindio proporcionando el producto **4n** en un 60% (tabla 5, entrada 5). Estos resultados ponen de manifiesto la elevada eficiencia de los triorganoíndicos transfiriendo los tres grupos orgánicos enlazados al indio bajo catálisis de paladio.

Tabla 5: Reacciones de acoplamiento cruzado sobre 4-bromo-6-metoxi-2H-cromeno.



Entrada	R-M (50 mol%)	[Pd] (5 mol%)	2H-cromeno	Rdto (%)
1	Ph <sub>3</sub> In	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>4a</b>	88
2	Ph <sub>3</sub> In	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<b>4a</b>	87
3	(tien-2-il) <sub>3</sub> In	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>4l</b>	89
4	(PhCC) <sub>3</sub> In	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	<b>4m</b>	67
5	<i>n</i> Bu <sub>3</sub> In	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>4n</b>	60
6	PhSnBu <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<b>4a</b>	30 <sup>a</sup>
7	PhZnCl	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<b>4a</b>	40 <sup>b</sup>
8	PhB(OH) <sub>2</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<b>4a</b>	87 <sup>c</sup>
9	PhCCH	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>4m</b>	80 <sup>d</sup>

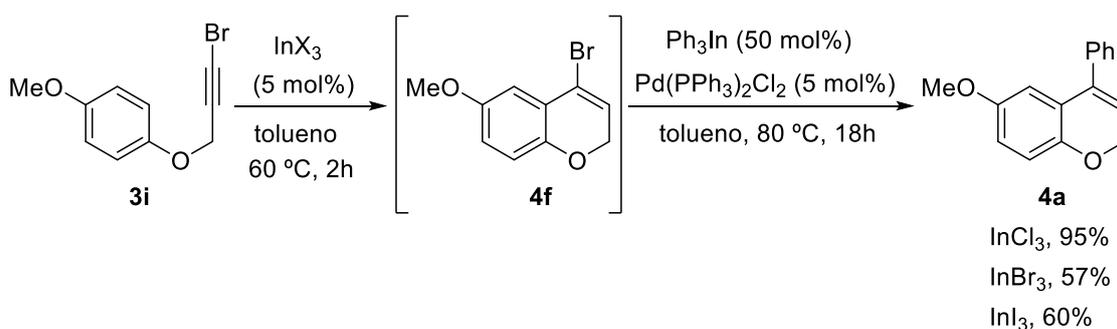
<sup>a</sup> PhSnBu<sub>3</sub> (400 mol%), tolueno, 100 °C. <sup>b</sup> PhZnCl (400 mol%), THF/tolueno 2:1.

<sup>c</sup> PhB(OH)<sub>2</sub> (220 mol%), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (600 mol%), tolueno/EtOH 2:1. <sup>d</sup> PhCCH (200 mol%), *n*Pr<sub>2</sub>NH (>500 mol%).

Para comparar la reactividad de los triorganoíndicos con otros reactivos organometálicos, decidimos estudiar también la reacción con organometálicos de boro, zinc, estaño y cobre. De este modo, pudimos comprobar que la reacción de acoplamiento cruzado tiene lugar en bajos rendimientos empleando feniltributil estaño y cloruro de fenil zinc, obteniéndose el cromeno **4a** en 30 y 40% respectivamente (tabla 5, entradas 6 y 7). Sin embargo, la reacción con ácido fenilborónico tuvo lugar en buen rendimiento, obteniéndose el producto de acoplamiento cruzado **4a** en rendimientos similares a los obtenidos con indio (tabla 5, entrada 8). Además, la reacción de Sonogashira empleando fenilacetileno en ausencia de cobre también tuvo lugar de manera eficiente, obteniéndose el cromeno **4m** en un 80% de rendimiento (tabla 5, entrada 9).

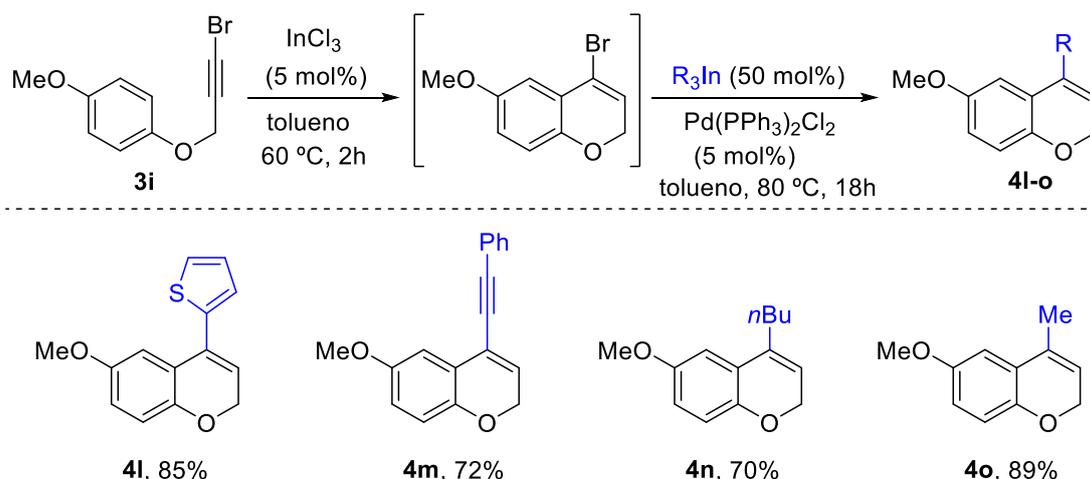
Una vez establecidas las condiciones experimentales para la reacción de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio sobre 4-bromo-6-metoxi-2H-cromeno, decidimos estudiar el proceso secuencial de hidroarilación–acoplamiento cruzado. Cuando realizamos la reacción de hidroarilación de 3-bromo-2-propinil aril éter **3i** bajo catálisis de  $\text{InCl}_3$  (5 mol%) en tolueno durante 2 horas, seguido de la adición de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (50 mol%, disolución en THF) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (5 mol%) durante 18 horas a 80 °C se obtuvo el 4-fenil-6-metoxicromeno **4a** en un 95% de rendimiento (esquema 103). La sustitución de la sal de indio por  $\text{InBr}_3$  o  $\text{InI}_3$  permitió obtener el cromeno **4a** en 57 y 60% de rendimiento respectivamente (esquema 103). Estos resultados parecen indicar que el mayor carácter ácido de Lewis  $\text{InBr}_3$  y  $\text{InI}_3$  favorece la aparición de subproductos no deseados en la reacción de hidroarilación, y en consecuencia provocan un menor rendimiento en el proceso secuencial.

Esquema 103.



A continuación, estudiamos el alcance de la metodología utilizando organometálicos de diferente naturaleza (esquema 104). El tratamiento de **3i** con  $\text{InCl}_3$  (5 mol%) en tolueno a 60 °C, durante 2 horas seguido de la adición de tri(tien-2-il)indio (50 mol%) proporcionó el cromeno **4l** en un 85% de rendimiento global. Del mismo modo, el organometálico alquinílico tri(feniletinil)indio (50 mol%) también proporcionó el producto de acoplamiento cruzado **4m**, empleando  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (5 mol%) como catalizador. También estudiamos la reactividad de organometálicos de indio alquílicos como  $n\text{Bu}_3\text{In}$  o  $\text{Me}_3\text{In}$ . En ambos casos, la reacción de **3i** bajo las condiciones de reacción inicialmente desarrolladas condujo a la formación de los cromenos **4n** y **4o** en 70% y 89% de rendimiento respectivamente (esquema 104). Es destacable que, en todos los ejemplos, los rendimientos de la reacción secuencial son mayores que si se realizasen cada reacción de manera independiente, lo que además requeriría procesos de aislamiento del 4-bromocromeno.

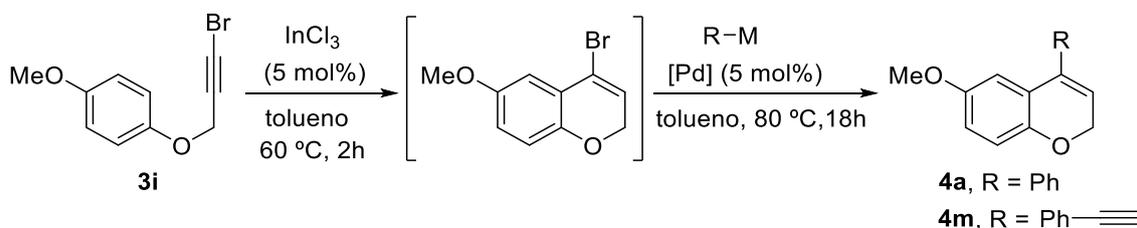
Esquema 104.



De la misma manera, también estudiamos la utilidad de otros organometálicos en este proceso secuencial de IMHA-acoplamiento cruzado. En este caso, y siguiendo las condiciones previamente establecidas, la reacción con feniltributylestaño sólo proporcionó el producto de acoplamiento cruzado en un 40% de rendimiento (tabla 6, entrada 1). Análogamente, empleando cloruro de fenilzinc (400 mol%) bajo catálisis de  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (5 mol%) se obtuvo el cromeno **4a** en un 40% de rendimiento (tabla 6, entrada 2). Únicamente la reacción con ácido fenilborónico (220 mol%) y empleando  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  como base (600 mol%) y bajo catálisis de  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (5 mol%) dio lugar al

cromeno **4a** en un 87% de rendimiento (tabla 6, entrada 3). Alternativamente, también se llevó a cabo la reacción secuencial de hidroarilación–Sonogashira en ausencia de cobre empleando 200 mol% de fenilacetileno bajo catálisis de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mol%), obteniéndose el cromeno **4m** en un 85% de rendimiento (tabla 6, entrada 4).

Tabla 6: Optimización condiciones IMHA–acoplamiento cruzado.



Entrada	R-M	[Pd] (5 mol%)	2H-Cromeno	Rdto (%)
1	PhSnBu <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<b>4a</b>	40 <sup>a</sup>
2	PhZnCl	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<b>4a</b>	40 <sup>b</sup>
3	PhB(OH) <sub>2</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<b>4a</b>	87 <sup>c</sup>
4	PhCCH	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>4m</b>	85 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> PhSnBu<sub>3</sub> (400 mol%), tolueno, 100 °C. <sup>b</sup> PhZnCl (400 mol%), THF/tolueno 2:1.

<sup>c</sup> PhB(OH)<sub>2</sub> (220 mol%), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (600 mol%), tolueno/EtOH 2:1. <sup>d</sup> PhCCH (200 mol%), *i*Pr<sub>2</sub>NH (>500 mol%).

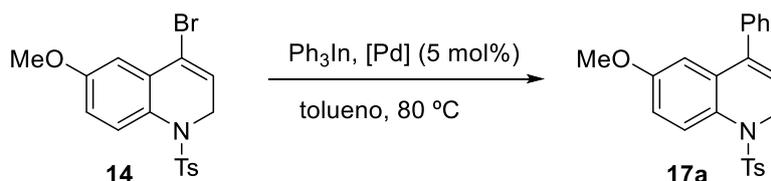
Estos resultados muestran que los organometálicos de indio(III) son eficientes en la reacción no solo de acoplamiento cruzado sobre 4-bromocromenos, sino también en procesos secuenciales de hidroarilación–acoplamiento cruzado proporcionando los productos de la reacción “one-pot” en excelentes rendimientos. En estas transformaciones secuenciales se pueden observar las características generales de las reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) catalizadas por paladio donde los tres grupos orgánicos enlazados al indio son transferidos en una reacción con elevada economía atómica. Además, los rendimientos obtenidos con los organometálicos de indio son mucho mejores en comparación con los de los demás reactivos organometálicos, proporcionando únicamente las reacciones con ácido fenilborónico los productos de la reacción secuencial en buenos rendimientos.

A continuación, decidimos explorar la transformación secuencial de hidroarilación seguida de reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio sobre 3-bromopropargil anilinas. Esta transformación secuencial nos permitiría

acceder a dihidroquinolinas funcionalizadas en la posición C-4 que no son accesibles mediante reacciones de hidroarilación de alquinos internos bajo catálisis de indio(III).

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento cruzado sobre la 4-bromodihidroquinolina **14** bajo las condiciones habituales, empleando  $\text{Ph}_3\text{In}$  (50 mol%) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (5 mol%) como catalizador, lo que dio lugar a la formación del producto **17a** en bajo rendimiento (30%) recuperándose el 70% del compuesto de partida (tabla 7, entrada 1). Al reemplazar el catalizador de paladio por uno de paladio(0),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , (5 mol%), se obtuvo el producto de acoplamiento cruzado con 63% de rendimiento (tabla 7, entrada 2). Con intención de mejorar el rendimiento, se aumentó la cantidad de reactivo triorganoíndico y, de este modo, el empleo de 70 mol% de trifenilindio permitió obtener el producto **17a** en un rendimiento del 94% (tabla 7, entrada 3).

Tabla 7: Acoplamiento cruzado sobre 4-bromo-6-metoxi-N-tosil-2H-dihidroquinolina.

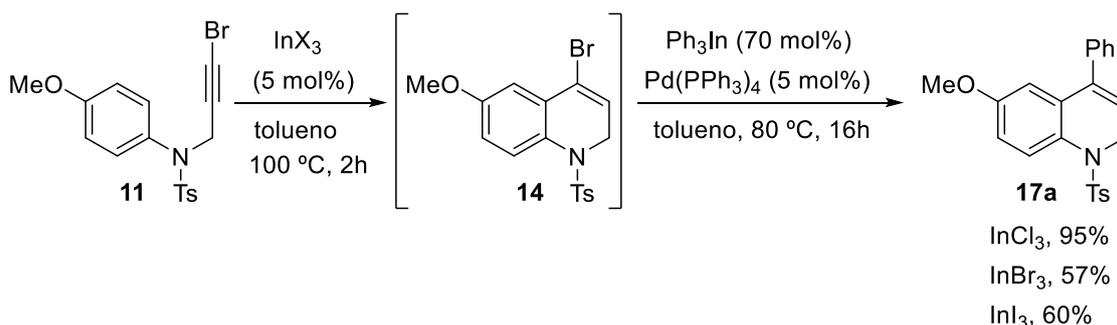


Entrada	$\text{Ph}_3\text{In}$ (mol%)	$[\text{Pd}]$ (5 mol%)	Rdto (%)
1	$\text{Ph}_3\text{In}$ (50 mol%)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	30 (70) <sup>a</sup>
2	$\text{Ph}_3\text{In}$ (50 mol%)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	63
3	$\text{Ph}_3\text{In}$ (70 mol%)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	94

<sup>a</sup> Relación de productos determinada por RMN-<sup>1</sup>H

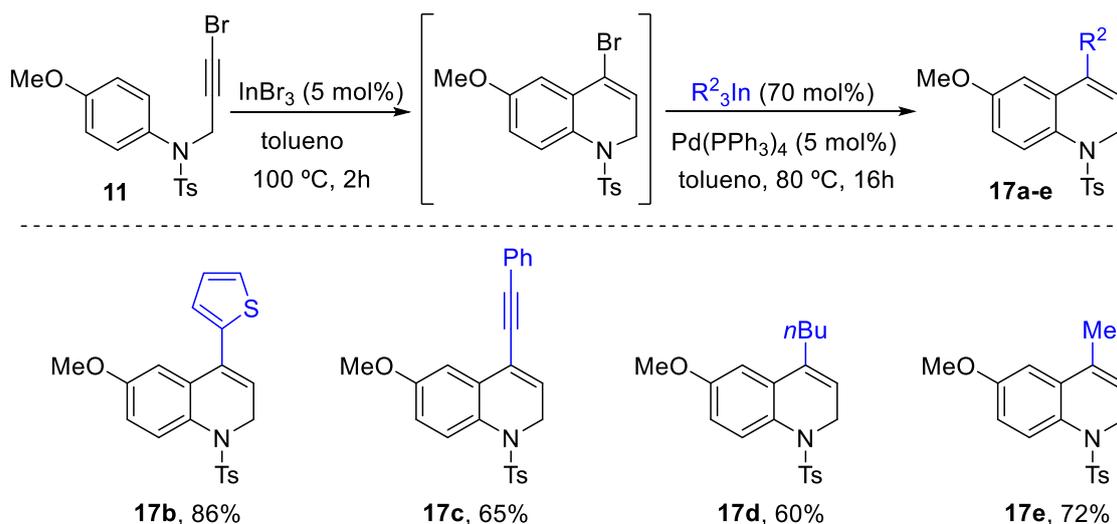
La siguiente etapa fue el estudio de la transformación secuencial de IMHA catalizada por indio(III)–acoplamiento cruzado catalizada por paladio. Inicialmente se probaron diferentes catalizadores de indio para encontrar las mejores condiciones experimentales (esquema 105). La reacción secuencial sobre **11** empleando  $\text{InCl}_3$  (5 mol%) en tolueno a reflujo durante 16 horas, seguida de la adición de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (70 mol%) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5 mol%) proporcionó el producto de IMHA–acoplamiento cruzado **17a** en un 70%. Por otra parte, la utilización de  $\text{InBr}_3$  o  $\text{InI}_3$  (5 mol%) dio lugar a la formación del producto de IMHA–acoplamiento cruzado **17a** en un 92% y 80% respectivamente. Ante estos resultados, se seleccionó la sal de indio  $\text{InBr}_3$  como catalizador del proceso secuencial IMHA–acoplamiento cruzado.

Esquema 105.



Seguidamente, se estudió la versatilidad con diferentes organometálicos de indio (esquema 106). De este modo el proceso secuencial sobre la amina **11** con  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) seguido de la adición de tri(tien-2-il)indio y  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (5 mol%) dio lugar a la dihidroquinolina **17b** en un 86% de rendimiento. La reacción con tri(feniletinil)indio requirió del empleo de  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (5 mol%) como catalizador en la reacción de acoplamiento cruzado, obteniéndose el producto **17c** en un 65%. También se ensayó el proceso secuencial empleando organometálicos de indio alquílicos. Así, el tratamiento de la *N*-bromopropargil anilina **11** con  $\text{InBr}_3$  (5 mol%), seguida de la adición de organometálicos de indio alquílicos como tributilindio y trimetilindio bajo catálisis de paladio proporcionó las dihidroquinolinas-4-sustituidas **17d** y **17e** en 60% y 72% de rendimiento respectivamente.

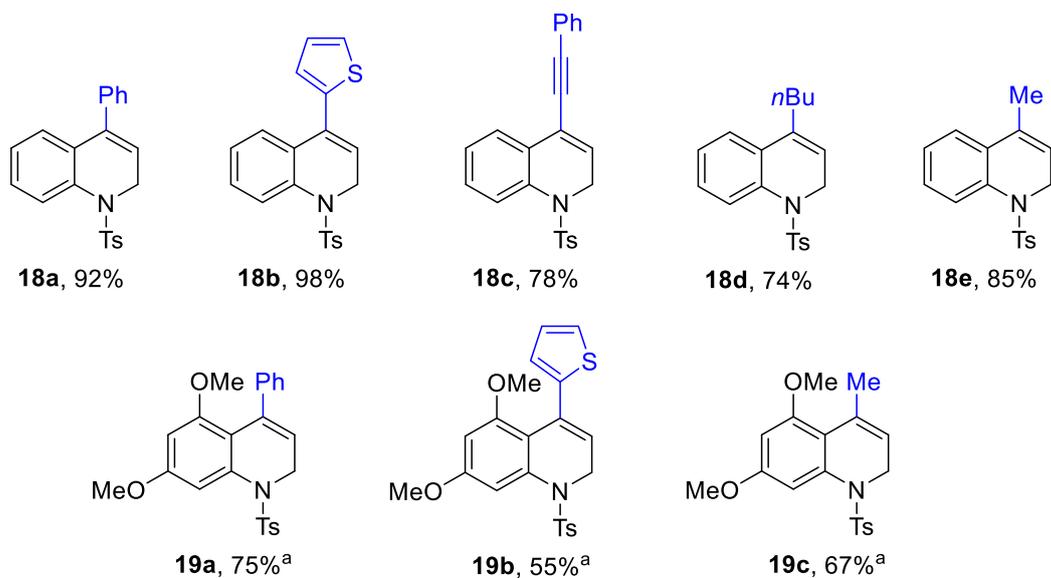
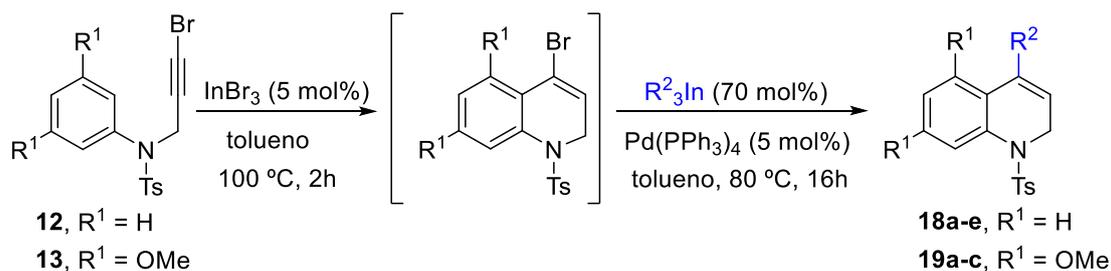
Esquema 106.



Para ampliar la versatilidad de la metodología desarrollada, también estudiamos la reactividad de los organometálicos de indio(III) con otras bromopropargil anilinas sustituidas (esquema 107). De este modo, la transformación secuencial sobre *N*-(3-bromopropinil)-*N*-tosilanilina **12** empleando 5 mol% de  $\text{InBr}_3$  en tolueno durante 2 horas, y a continuación adición de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (70 mol%) y 5 mol% de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  proporcionó, tras agitación a 80 °C durante 16 horas, la dihidroquinolina **18a** en un excelente rendimiento del 92%. La reacción también se puede llevar a cabo de forma eficiente utilizando organometálicos de indio heteroarílicos como tri(tien-2-il)indio, obteniendo el correspondiente producto de **18b** en un 98%. Por otro lado, el empleo de un organometálico alquinílico y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (5 mol%) como catalizador, proporcionó el producto **18c** en un 78%. De igual forma, cuando se llevó a cabo la reacción con organometálicos alquílicos como tributilindio o trimetilindio, se obtuvieron los productos **18d** y **18e** en 74% y 85% de rendimiento respectivamente.

Por último, la anilina **13**, que presenta dos grupos metoxilo en las posiciones 3 y 5, también reaccionó satisfactoriamente en el proceso secuencial IMHA–acoplamiento cruzado (esquema 107). Como se comentó en el apartado anterior, en este caso, fue necesario la utilización de  $\text{InI}_3$  como catalizador de la reacción de hidroarilación. De este modo, el tratamiento de la anilina **13** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a reflujo durante 2 horas y a continuación, adición de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (70 mol%) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5 mol%) proporcionó la dihidroquinolina **19a** en un 75% de rendimiento. El proceso secuencial empleando organometálicos heteroarílicos como tri(tien-2-il)indio o trimetilindio también transcurrió satisfactoriamente, obteniéndose los productos **19b** y **19c** en buenos rendimientos.

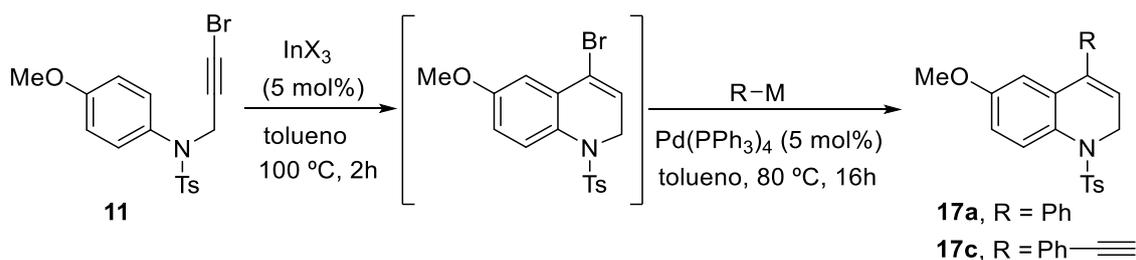
Esquema 107.



<sup>a</sup> Reacción empleando InI<sub>3</sub>

Finalmente, se estudió la reactividad de otros reactivos organometálicos en el proceso secuencial de IMHA–acoplamiento cruzado sobre bromopropargil anilinas. El tratamiento de la anilina **11** con InBr<sub>3</sub> (5 mol%), seguido de adición feniltributilestaño bajo catálisis de paladio proporcionó la dihidroquinolina **17a** en un modesto 38% de rendimiento (tabla 8, entrada 1). En cambio, la reacción con ácido fenilborónico tuvo lugar de manera eficiente, empleando Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, proporcionando la dihidroquinolina **17a** en un 80% (tabla 8, entrada 2). También se realizó el proceso secuencial IMHA–Sonogashira en ausencia de cobre empleando fenilacetileno, lo que proporcionó la dihidroquinolina **17c** en un 80% de rendimiento (tabla 8, entrada 3).

Tabla 8: Reacciones secuenciales IMHA–acoplamiento cruzado.



Entrada	R-M	2H-dihidroquinolina	Rdto (%)
1	PhSnBu <sub>3</sub>	<b>17a</b>	38 <sup>a</sup>
2	PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>17a</b>	80 <sup>b</sup>
3	PhCCH	<b>17c</b>	80 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> PhSnBu<sub>3</sub> (400 mol%) tolueno, 100 °C. <sup>b</sup> PhB(OH)<sub>2</sub> (220 mol%), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (600 mol%), tolueno/EtOH 2:1. <sup>c</sup> PhCCH (200 mol%), *i*Pr<sub>2</sub>NH (>500 mol%).

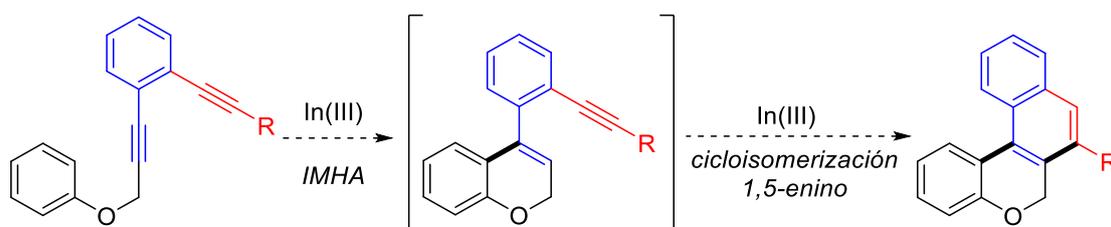
Estos resultados demuestran que la metodología de IMHA catalizada por indio–acoplamiento cruzado de organometálicos de indio catalizada por paladio permite la síntesis regioselectiva de cromenos y dihidroquinolinas funcionalizados en la posición C-4 a partir de aril bromopropargil éteres y aminas respectivamente. En esta transformación es posible combinar reacciones catalíticas en indio y paladio, además, es destacable el papel que juegan los organometálicos de indio(III) frente a los organometálicos convencionales de zinc, boro o estaño, ya que son transferidos gran variedad de grupos orgánicos con elevada eficiencia y altos rendimientos.

Los resultados obtenidos en el estudio de las reacciones secuenciales de hidroarilación y acoplamiento cruzado de bromopropargil aril éteres y aminas fueron publicados en Organic Chemistry Frontiers siendo la imagen de portada interior del número (*Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 500).

### 3.2.3. Reacciones de cicloisomerización en cascada catalizadas por indio(III).

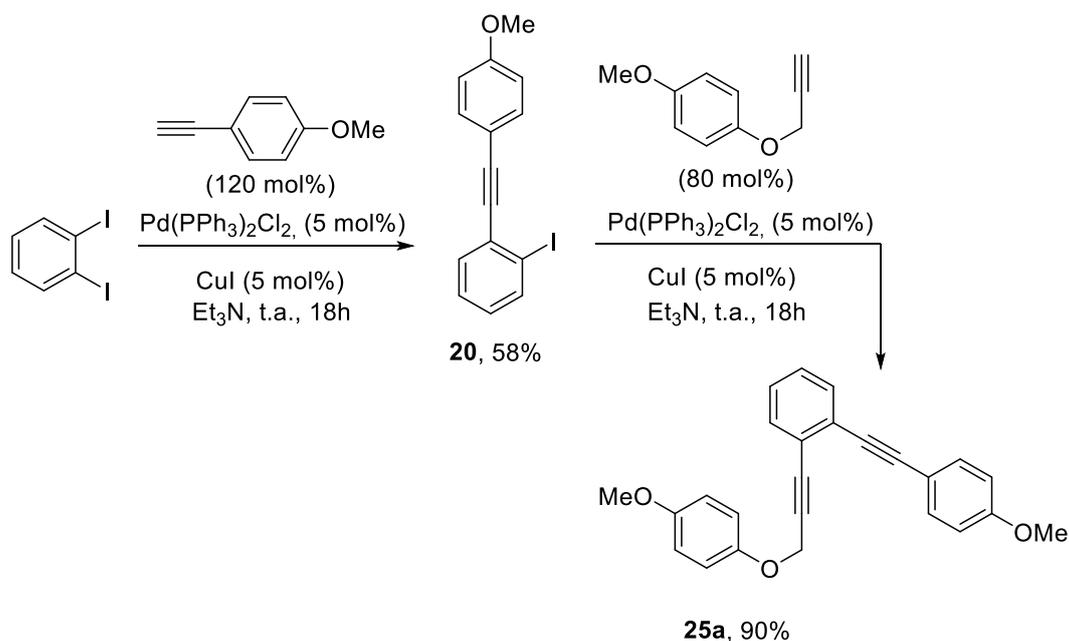
Una vez demostrada la utilidad de los haluros de indio(III) para promover la reacción de hidroarilación de aril propargil éteres proporcionando 2*H*-cromenos, nuestro siguiente objetivo fue abordar el estudio de la reactividad de sistemas poliínicos en los que fuera posible una reacción de cicloisomerización en cascada formándose dos o más enlaces carbono-carbono en una única reacción. Esta metodología nos permitiría acceder a estructuras de naftocromenos donde el producto de una hidroarilación, ejerce de nucleófilo en una cicloisomerización de un 1,5-enino (esquema 108).

Esquema 108.



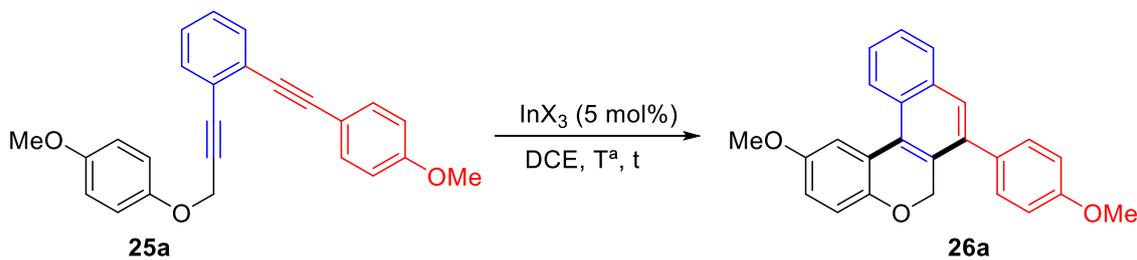
Nuestro trabajo comenzó con la preparación del diíno **25a**, la cual se llevó a cabo a partir de 1,2-diiodobenceno, mediante reacción de Sonogashira con 4-metoxifenilacetileno, proporcionando el alquino **20**. Una segunda reacción de Sonogashira de **20** con el aril propargil éter **1a** dio lugar a la formación del diíno **25a** en buen rendimiento (esquema 109).

Esquema 109.



El tratamiento del éter propargílico diínico **25a** con InI<sub>3</sub> (5 mol%) en DCE a temperatura ambiente dio lugar, tras 24 horas, al naftocromeno **26a** en un 78% de rendimiento (tabla 9, entrada 1). La formación de este compuesto se puede explicar mediante una reacción de hidroarilación intramolecular 6-*endo* seguida de una cicloisomerización 6-*endo* del 1,5-enino generado, proporcionando el naftocromeno **26a**. Con el propósito de reducir el tiempo de reacción, se aumentó la temperatura a 80 °C, observándose un descenso en el rendimiento, posiblemente debido a la descomposición térmica del reactivo de partida (tabla 9, entrada 2). Sin embargo, cuando se utilizó InBr<sub>3</sub> (5 mol%) la reacción tuvo lugar a temperatura ambiente obteniéndose el naftocromeno **26a** en un 85% de rendimiento (tabla 9, entrada 3). De este modo mostramos que el indio(III) puede promover reacciones de cicloisomerización en cascada empleando solamente 5 mol% de carga catalítica.

Tabla 9: Optimización de las condiciones para la reacción de cicloisomerización en cascada.

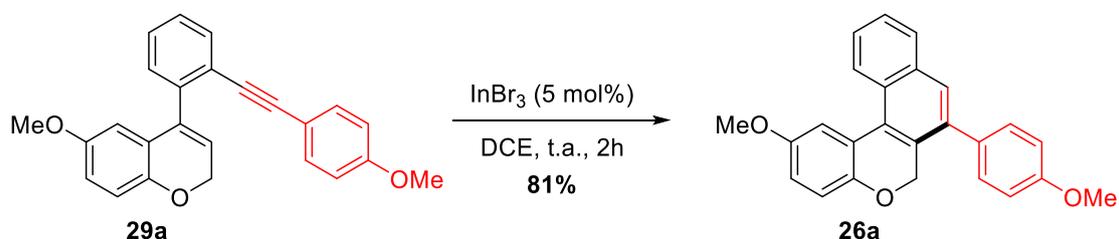


Entrada	InX <sub>3</sub> (5 mol%)	T <sup>a</sup> (°C)	tiempo (h)	Rdto (%)
1	InI <sub>3</sub>	25	24	78
2	InI <sub>3</sub>	80	16	38
3	InBr <sub>3</sub>	25	24	85

La formación del naftocromeno implica una hidroarilación intramolecular de alquino catalizada por indio(III) proporcionando un intermedio cromeno que a continuación, reacciona como nucleófilo en una cicloisomerización de un 1,5-enino bajo catálisis de indio(III) para dar lugar al naftocromeno.

Para confirmar esta hipótesis, decidimos sintetizar el producto de hidroarilación y someterlo a las condiciones de reacción habituales de reacción.<sup>142</sup> A continuación, estudiamos la reacción de cicloisomerización con el derivado **29a** bajo las condiciones de reacción optimizadas, encontrándose que en tan solo 2 horas se había consumido el compuesto de partida, proporcionando el naftocromeno **26a** en un 81% de rendimiento (esquema 110).

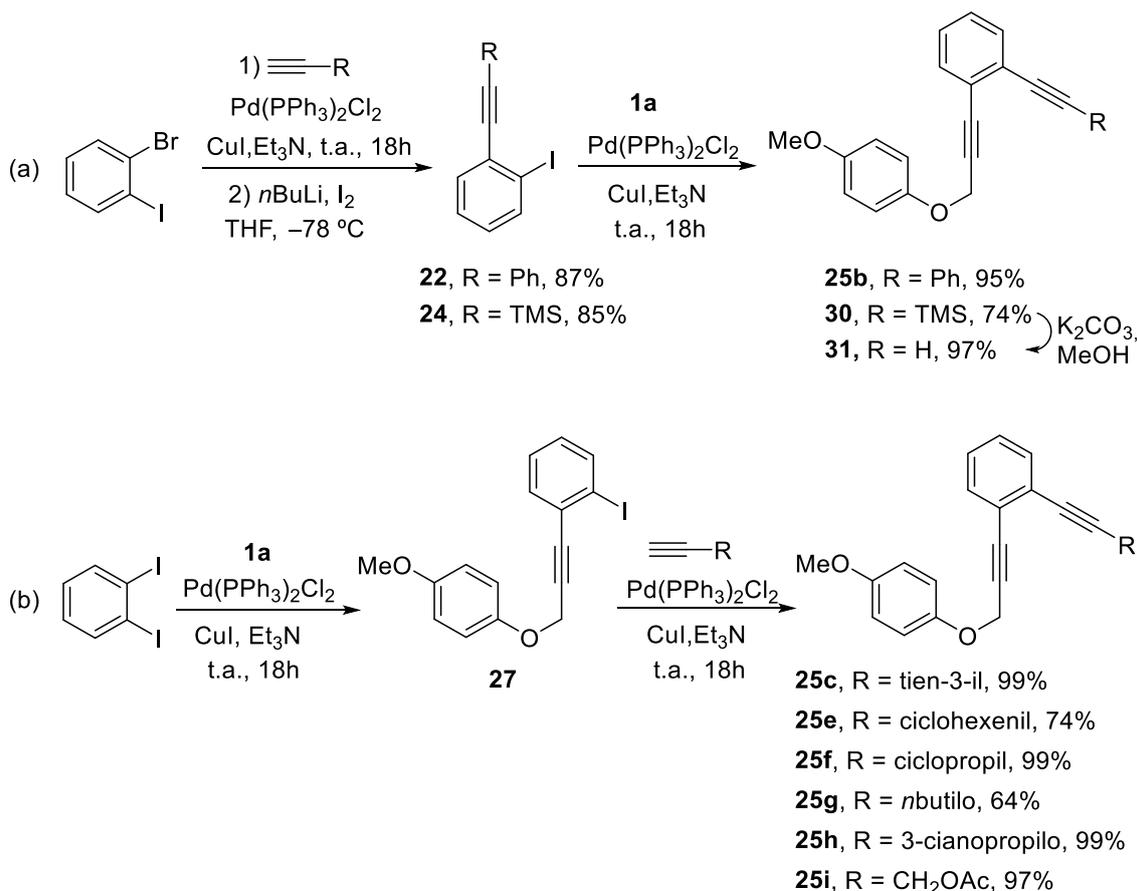
Esquema 110.

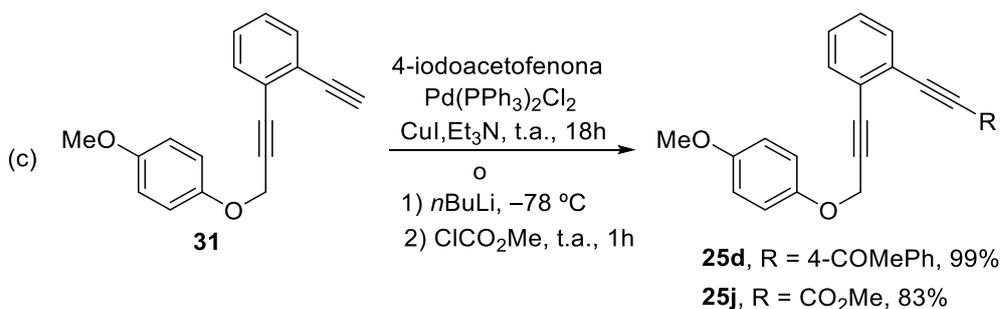


<sup>142</sup> La síntesis del cromeno **29a** se llevó a cabo a partir del aril propargil éter **1a**, mediante reacción de Sonogashira con 1,2-diiodobenceno seguido de una hidroarilación catalizada por indio(III) y finalmente una reacción de Sonogashira del cromeno resultante con 4-metoxifenilacetileno.

En vista de la eficiencia mostrada en la transformación en cascada catalizada por  $\text{InBr}_3$ , a continuación, decidimos estudiar la versatilidad de la reacción mediante la variación de la sustitución en el alquino externo. Para ello, se sintetizaron diversos diinos a partir del aril propargil éter **1a** mediante tres rutas principales. La primera consistió en la preparación del orto-iodoalquino con los grupos fenilo o trimetilsililo mediante un procedimiento similar al seguido en la preparación de **25a** (esquema 111a). La segunda aproximación se basó en la reacción de Sonogashira del aril propargil éter **1a** con 1,2-diiodobenceno, seguido de acoplamiento el alquino **27** con diferentes alquinos terminales (esquema 111b). La segunda ruta consistió en la funcionalización del alquino terminal **31** mediante reacción de Sonogashira con 4-iodoacetofenona, o bien desprotonación con  $n\text{BuLi}$  y reacción con cloroformiato de metilo (esquema 111c).

Esquema 111.

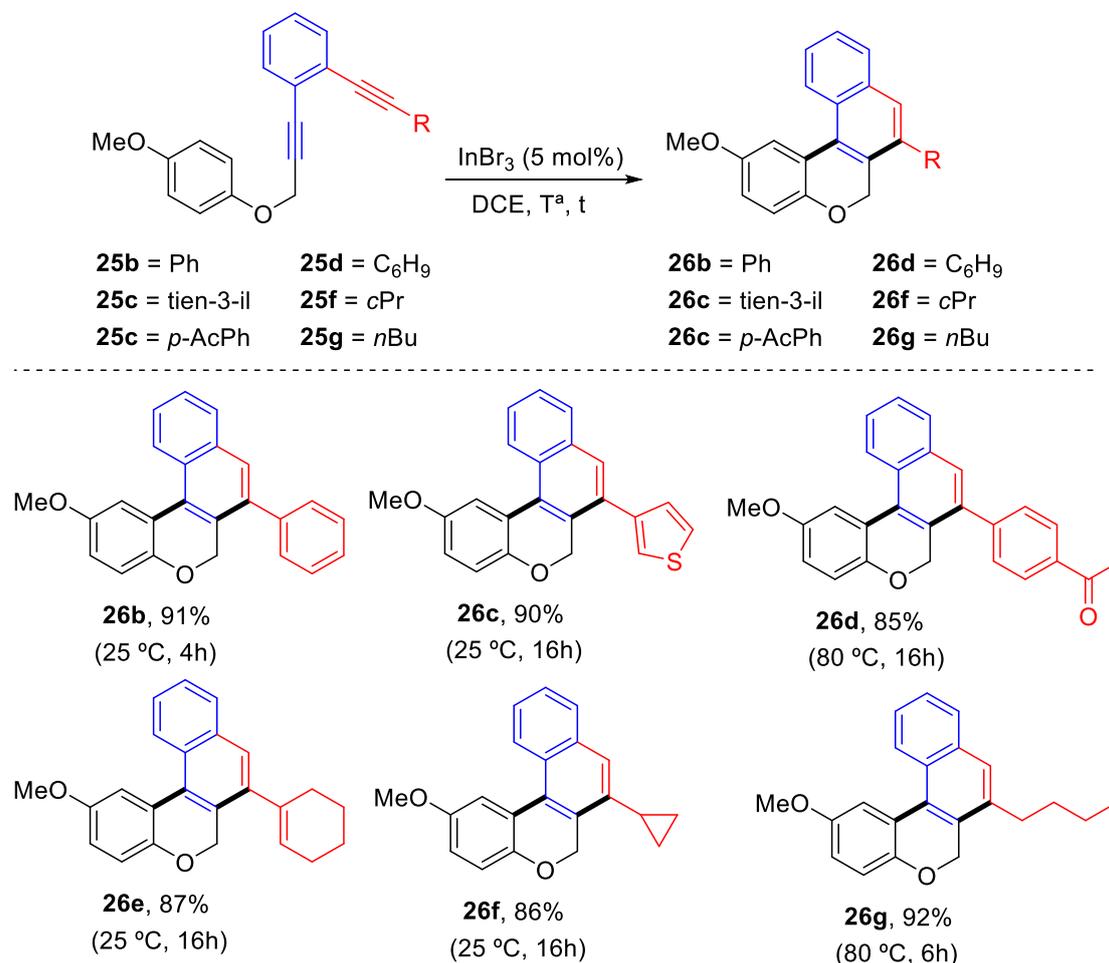




A continuación, se estudió su reactividad en las reacciones de cicloisomerización en cadena (esquema 112). La reacción del diino **25b** con un sustituyente fenilo en el alquino externo, en presencia de  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) condujo a la formación del naftocromeno **26b** en un 91% de rendimiento en tan solo 4 horas a temperatura ambiente. Del mismo modo, la reacción en cadena hidroarilación–cicloisomerización enílica también tuvo lugar empleando el diino **25c**, con un grupo 3-tienil en el alquino externo, proporcionando el producto **26c** en un 90% de rendimiento. Cuando se empleó el diino **25d**, que posee un grupo desactivante acetilo, se observó una disminución en la velocidad de la reacción, siendo necesario un aumento de la temperatura a  $80^\circ\text{C}$  durante 16 horas, lo que proporcionó el naftocromeno **26d** en un 85%. La necesidad del aumento de la temperatura sugiere que el carácter oxofílico de la sal de indio juega un papel importante, coordinándose posiblemente con el grupo carbonilo y reduciendo su disponibilidad para coordinarse con el alquino. Además, tampoco se puede descartar que la presencia de un grupo desactivante como el acetilo, reduzca la afinidad del indio por el alquino externo de la molécula. La generalidad y versatilidad de la metodología se exploró con diinos que presentan sustitución alifática en el alquino externo. De este modo, la reacción del diino con un grupo ciclohexeno **25e** proporcionó tras 16 horas a temperatura ambiente en presencia de 5 mol% de  $\text{InBr}_3$ , el naftocromeno **26e** en un 87% de rendimiento. De igual modo, el sustrato con un grupo ciclopropilo reaccionó en presencia de  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) dando lugar a la formación del producto **26f** en un excelente 86% de rendimiento. Por el contrario, el empleo de un grupo butilo en el alquino (**25g**) bajo las condiciones de reacción previamente optimizadas, proporcionó el producto de hidroarilación en un 68% de rendimiento. Con el aumento de la

temperatura se obtuvo el naftocromeno **26g** en un 92% de rendimiento tras solo 6 horas a reflujo.

Esquema 112.

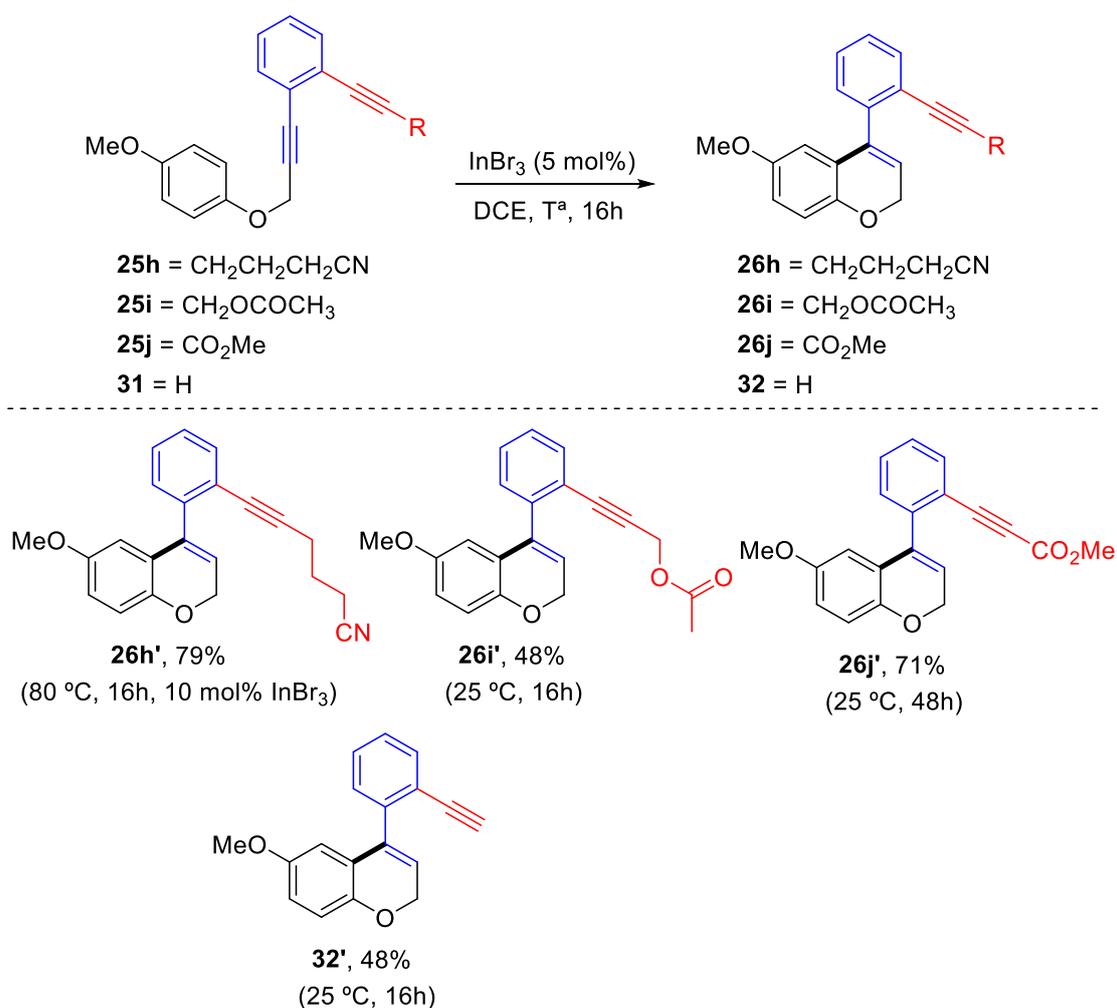


También se estudió la reacción de cicloisomerización en cadena con grupos alifáticos funcionalizados en el alquino externo (esquema 113). En la reacción del diño con una cadena de butanonitrilo **25h** fue necesario el aumento de la temperatura y la carga catalítica a 10 mol% para obtener el producto de hidroarilación **26h'** en un 79% de rendimiento, pero en ningún caso se observó la formación del producto de cicloisomerización en cadena. Resultados similares se observaron en la reacción del diño con un grupo CH<sub>2</sub>OAc **25i**, donde la reacción bajo las condiciones optimizadas condujo a la formación del producto de hidroarilación en un 65% de rendimiento (esquema 113). El aumento de la temperatura, así como la carga catalítica no condujo a la formación del producto de cicloisomerización en cadena proporcionando únicamente el cromeno **26i** en menores rendimientos.

Esta menor reactividad se puede atribuir a la presencia de grupos carbonilos o ricos en electrones adicionales, como el grupo nitrilo, susceptibles de ser coordinados por el indio, disminuyendo así su disponibilidad para activar el alquino.

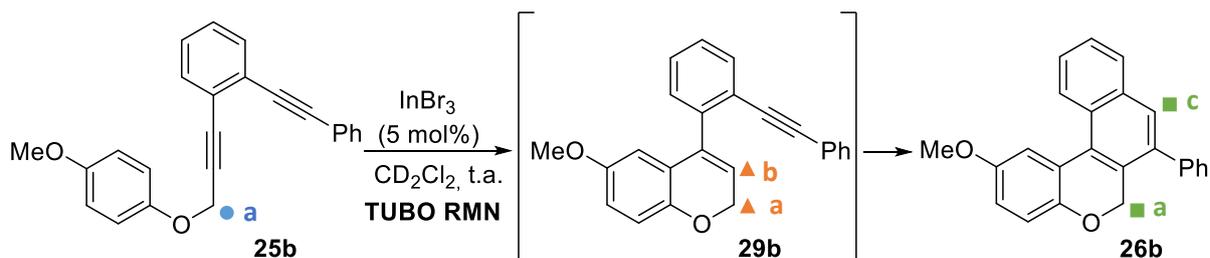
Además, se estudió la reacción de cicloisomerización en cadena del propiolato **25j** en presencia de  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) proporcionando el producto de hidroarilación **26j'** en un 71% tras 48 horas a temperatura ambiente (esquema 113). En esta reacción se aisló como producto minoritario, una mezcla inseparable de los productos de cicloisomerización en cadena 6-*endo* y 5-*exo* (6%). Finalmente, se ensayó la reacción con el diíno terminal **31** con  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) a temperatura ambiente, proporcionando el producto de hidroarilación **32'** en un modesto 48% de rendimiento. El aumento de la temperatura o la carga catalítica no condujeron a la formación del naftocromeno, traduciéndose en menores rendimientos del cromeno **32'**.

Esquema 113.



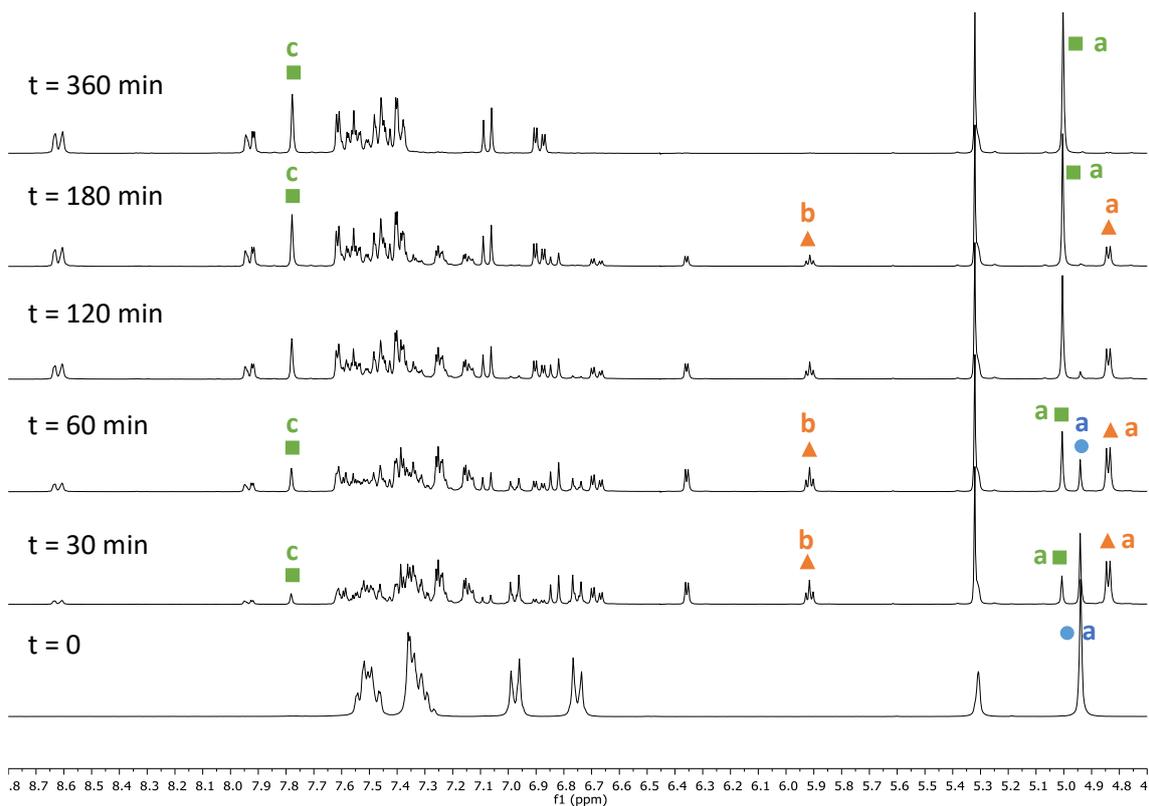
A continuación, decidimos monitorizar el proceso de cicloisomerización en cadena mediante RMN-<sup>1</sup>H, lo que nos permitiría identificar las especies presentes en el ciclo catalítico de la reacción. De este modo se realizó la reacción en un tubo de RMN, empleando como disolvente CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se fueron registrando espectros de RMN-<sup>1</sup>H cada 5 minutos (esquema 114).

Esquema 114.



En el experimento (figura 7) se puede observar cómo desaparecen las señales correspondientes al diéno **25b** (s, 4.94 ppm, color azul, t = 0) y van apareciendo las del intermedio cromeno **29b** (d, 4.84 ppm y t, 5.92 ppm, color naranja, t = 30 min). Transcurridos únicamente 30 minutos de reacción, ya se observa la formación de una pequeña cantidad de naftocromeno **26b** (s, 5.01 ppm y s, 7.78 ppm, color verde, t = 30 min), que va aumentando con el progresivo consumo del diéno **25b**, observándose como durante algún tiempo (t = 30–120 min), coexisten las tres especies: diéno, cromeno y naftocromeno. Esto parece indicar que el intermedio cromeno es altamente reactivo y reacciona en cuanto se forma, para proporcionar el producto de cicloisomerización en cadena. Transcurridas tres horas de reacción (t = 180 min), todo el diéno se ha transformado en el intermedio cromeno **29b** (d, 4.84 y t, 5.92 ppm, color naranja) y naftocromeno **26b** (s, 5.01 y s, 7.78 ppm, color verde) hasta que, finalmente (t = 360 min) el único producto existente es el producto de cicloisomerización en cadena **26b** (s, 5.01, s, 7.78 ppm, color verde).

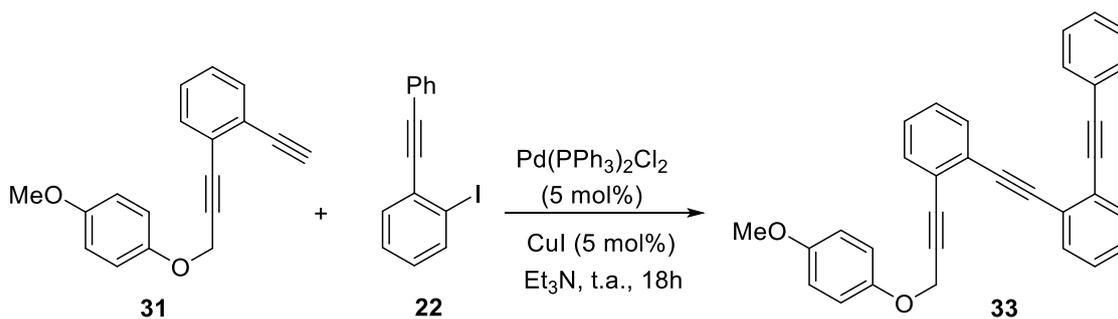
Figura 7.



Ante estos resultados, podemos deducir que el intermedio cromeno **29b** es muy reactivo, evolucionando en cuanto se forma al naftocromeno **26b**. Esta observación se podría generalizar para los diénos aromáticos o alifáticos sin funcionalización (**25a-g**), observándose una clara evolución de la reacción hacia la formación del naftocromeno. Sin embargo, en los diénos alifáticos funcionalizados (**25h-j y 31**), parece que la cicloisomerización enílica no se ve tan favorecida ya que la reacción se detiene en la hidroarilación intramolecular. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que la presencia de grupos funcionales oxigenados puede interferir en la activación del alquino por parte de la sal de indio(III).

Para finalizar nuestro estudio, nuestro siguiente paso consistió en evaluar la reacción de cicloisomerización en cascada de un triéno, con el fin de formar hasta tres enlaces C–C en una única reacción empleando catálisis de indio(III). Para ello se sintetizó el triéno **33** mediante una reacción de Sonogashira del aril propargil éter **31** con el fragmento **22** (esquema 115).

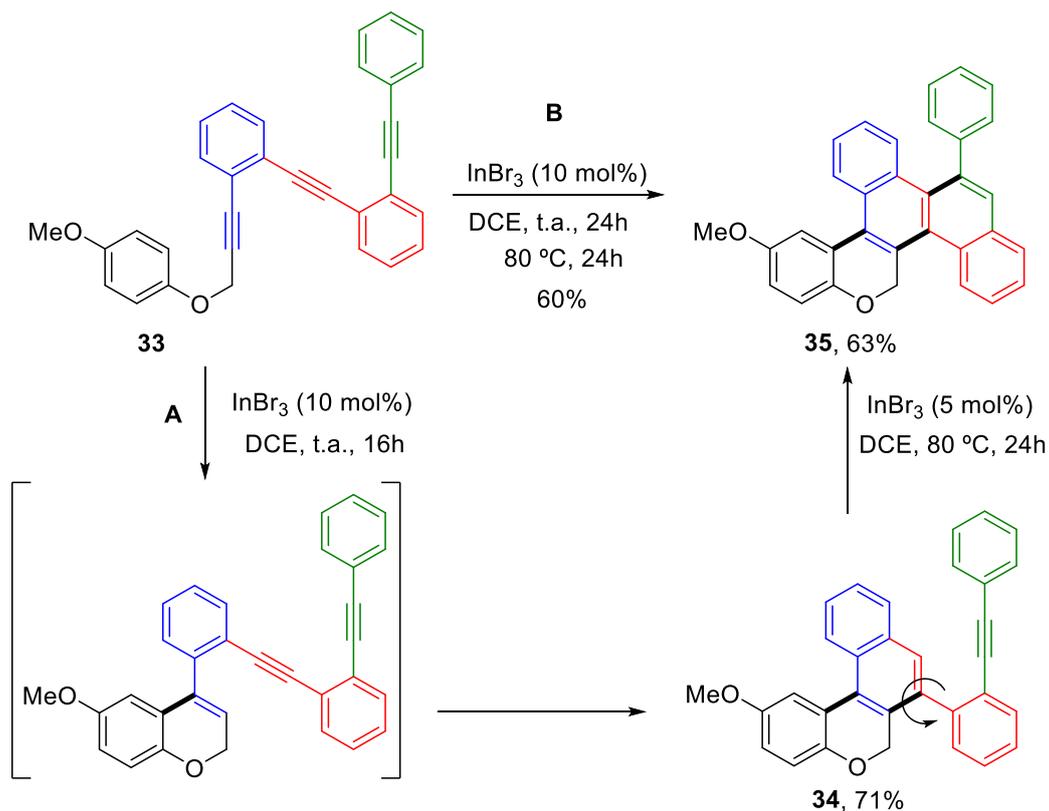
Esquema 115.



Inicialmente el tratamiento del triíno **33** con  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) en DCE a temperatura ambiente, no proporcionó ningún producto de reacción, recuperándose el sustrato de partida inalterado. Un aumento de la carga catalítica hasta 10 mol% de  $\text{InBr}_3$  dio lugar al producto de hidroarilación seguido de monociclación enílica **34** en un 70% de rendimiento, tras 16 horas a temperatura ambiente (esquema 116, A). La reacción del naftocromeno **34** con  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) proporcionó, tras calentamiento a 80 °C durante 24 horas, el producto de triple ciclación **35** en un 63% de rendimiento (esquema 116, A). Un aspecto relevante de esta reacción es la libre rotación del anillo aromático del compuesto **34**, observado por RMN- $^1\text{H}$  en el desdoblamiento de las señales del  $\text{CH}_2$  del cromeno, que hace que el alquino se encuentre orientado hacia el átomo de oxígeno del cromeno. Esto implica la necesidad de calentar para que la última cicloisomerización enílica tenga lugar. De este modo, la reacción del triíno **33** empleando 10 mol% de  $\text{InBr}_3$ , a temperatura ambiente durante 24 horas y, una vez consumido todo el triíno aumentando la temperatura a 80 °C durante 24 horas, proporcionó el criseno[5,6-*c*]cromeno **35** en un 60% de rendimiento (esquema 116, B).

Es de destacar que esta transformación en la que participan tres triples enlaces carbono-carbono constituye una metodología novedosa, eficiente y elegante para la construcción de esqueletos policíclicos tipo criseno[5,6-*c*]cromeno con la consecuente formación de tres enlaces carbono-carbono en un único matraz de reacción.

Esquema 116.



De este modo, mediante reacciones de cicloisomerización de alquinos en cadena, catalizadas por indio(III), hemos conseguido sintetizar estructuras policíclicas derivadas de naftocromenos, altamente aromáticas y que, hasta la fecha, no habían sido sintetizadas previamente, empleando sólo 5 mol% de InBr<sub>3</sub>. No existen en la bibliografía precedentes de cicloisomerizaciones de este tipo de estructuras catalizadas por metales de transición, tan sólo los ejemplos de Storch<sup>108</sup> donde se estudia la catálisis con platino(II) y platino(IV) proporcionando los productos de cicloisomerización en cadena en rendimientos moderados. Estos experimentos representan el primer ejemplo de cicloisomerización de alquinos en cadena catalizada por sales de indio(III) permitiendo la formación de hasta tres enlaces carbono-carbono en un único matraz de reacción.

### 3.2. CONCLUSIONES.

Los resultados obtenidos en el estudio de la reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos bajo catálisis de indio(III) nos permiten concluir que:

- Las sales de indio(III) son catalizadores eficientes en la reacción de hidroarilación intramolecular de aril propargil éteres proporcionando el producto de cicloisomerización *6-endo* como único regioisómero. La reactividad de aril propargil amins se ve reducida debido, probablemente a la existencia de un grupo protector que retira carga. Sin embargo, la introducción de un halógeno en el alquino permitió la obtención de 4-bromo-1,2-dihidroquinolinas en excelentes rendimientos.
- Se desarrolló un proceso secuencial que implica la hidroarilación de aril bromopropargil éteres y amins catalizada por indio(III) seguido de reacción de acoplamiento cruzado del 4-bromo-2*H*-cromeno o 4-bromo-1,2-dihidroquinolina resultante con organometálicos de indio(III) catalizada por paladio. De este modo, tiene lugar la formación de dos enlaces C–C en un único matraz de reacción.
- Las reacciones de cicloisomerización en cadena de sistemas diínicos derivados de aril propargil éteres catalizadas por sales de indio(III) tienen lugar de manera regioselectiva. En primer lugar, tiene lugar una hidroarilación *6-endo* seguido de una cicloisomerización *6-endo* de un 1,5-enino empleando bajas cargas catalíticas, lo que da lugar a la formación de derivados de nafto[*c*]cromenos en excelentes rendimientos que no habían sido sintetizadas previamente.

### 3.4. PARTE EXPERIMENTAL.

#### 3.4.1. Métodos generales.

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón en material previamente secado. Los disolventes se purificaron previamente a su uso mediante destilación bajo atmósfera de argón, empleando un agente desecante adecuado: Na/benzofenona para THF y Et<sub>2</sub>O, Na para tolueno, CaH<sub>2</sub> para diclorometano y dicloroetano. Otros disolventes como acetona, DMF, MeOH, así como los reactivos comerciales se usaron sin purificación previa. Las sales de indio(III) triioduro de indio (99.998%), tribromuro de indio (99%), tricloruro de indio (99.99%) y triflato de indio(III) se emplearon bajo argón. *n*BuLi y PhLi fueron valorados por métodos conocidos antes de su uso.<sup>143</sup> La NBS se purificó mediante recristalización en agua antes de ser usada.<sup>144</sup> El catalizador de paladio Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> se preparó a partir de PdCl<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> e hidracina siguiendo métodos descritos.<sup>145</sup> En las reacciones a baja temperatura se emplearon baños de acetona con un Cryocool-Immersion Cooler CC-100 II de Neslab mientras que para las reacciones a 0 °C o -20 °C se emplearon baños de agua/hielo o hielo/sal respectivamente. Las temperaturas de reacción corresponden a los baños externos. Las reacciones se siguieron mediante cromatografía en capa fina empleando placas de gel de sílice Alugram® Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> de 0.20 mm de grosor y se visualizaron bajo luz ultravioleta UV 254 nm empleando como revelador una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico. Las purificaciones en cromatografía en columna se realizaron utilizando gel de sílice de 230–400 mesh.

Los puntos de fusión se midieron en un equipo Stuart Cientific SMP3 de Bibby y no están corregidos. Los espectros de RMN se realizaron en los Servicios de Apoyo á Investigación (SAI) de la Universidade Da Coruña (UDC) y en el Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA) y se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 (300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C) a temperatura ambiente. Salvo indicación contraria, los espectros de RMN se adquirieron empleando CDCl<sub>3</sub> como disolvente y como referencia las trazas internas de CHCl<sub>3</sub>. Se emplearon

---

<sup>143</sup> Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielen, N. J. *Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281.

<sup>144</sup> Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon: Oxford, 1988.

<sup>145</sup> Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1963**, *13*, 121.

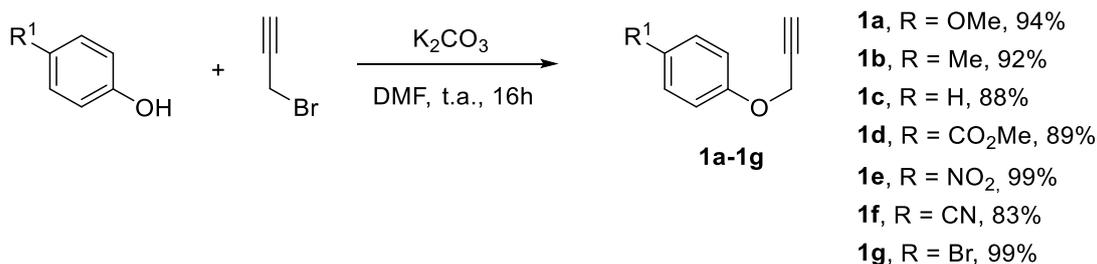
experimentos DEPT para asignar los tipos de carbono. Los desplazamientos químicos están expresados en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en hercios (Hz).

Los espectros de masas de baja resolución (EM) se midieron en un espectrómetro Thermo Finnigan Trace EM a 70eV y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se realizaron en un espectrómetro Thermo Finigan MAT 95XP o en un QSTAR LC/EM Turbo Spray. Los espectros de IR se registraron empleando un espectrómetro Bruker Vector 22.

### 3.4.2. Síntesis de aril propargil éteres y aminas.

#### ❖ Procedimiento general A: síntesis de aril propargil éteres (**1a-1g**).<sup>135</sup>

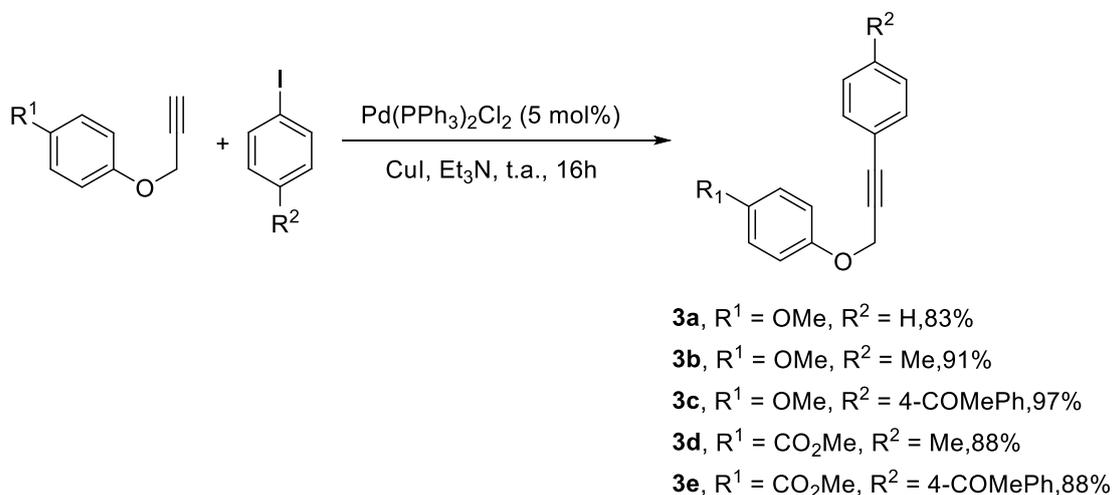
Sobre una disolución del fenol correspondiente (21.3 mmol, 100 mol%) en DMF (40 mL), se añadió carbonato potásico (5.87 g, 42.5 mmol, 200 mol%) y 3-bromo-1-propino (2.85 mL disolución 80% en tolueno, 25.5 mmol, 120 mol%) y se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación sobre H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL), se lavó la fase orgánica con disolución de NaCl saturada (30 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica gel para proporcionar el aril propargil éter correspondiente (**1a-1g**).



#### ❖ Procedimiento general B: síntesis de aril propargil éteres internos (**3a-3e**).<sup>137</sup>

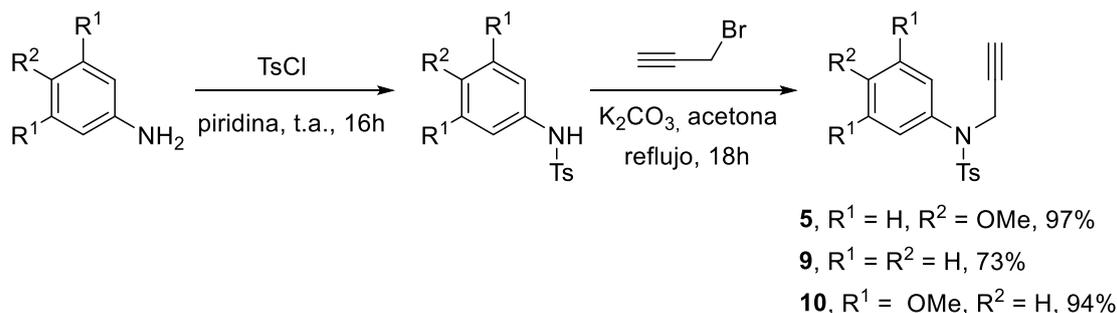
El aril propargil (**1a** o **1d**) (1.40 mmol) se añadió sobre una suspensión del ioduro aromático correspondiente (1.68 mmol, 120 mol%), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (49 mg, 0.07 mmol, 5 mol%) y CuI (13 mg, 0.07 mmol, 5 mol%) en Et<sub>3</sub>N (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre H<sub>2</sub>O

(15 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 × 30 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílica gel para obtener los alquinos internos **3a-3e**.



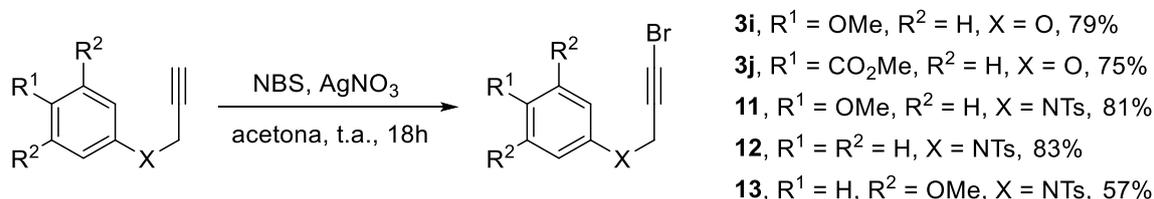
❖ **Procedimiento general C: síntesis de aril propargil aminas.**<sup>141</sup>

Sobre una disolución de la correspondiente anilina (8.12 mmol) en piridina (2.5M) se añadió *p*-TsCl (1.70 g, 8.93 mmol, 110 mol%) a temperatura ambiente y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de 20 mL de H<sub>2</sub>O y se acidificó hasta alcanzar un pH aproximadamente de 3 mediante la adición gota a gota, de HCl concentrado. A continuación, se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se empleó en el siguiente paso sin purificación previa. Sobre una disolución de la anilina previamente protegida (8.12 mmol) en acetona (40 mL), se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.48 g, 32.5 mmol, 400 mol%) y 3-bromo-1-propino (1.35 mL, 12.2 mmol, 150 mol%) y se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílica gel para proporcionar la correspondiente aril propargil amina (**5**, **9**, **10**).



❖ **Procedimiento general D: síntesis de bromopropargil aril éteres y aminas.**<sup>119</sup>

El aril propargil éter o amina (7.44 mmol) se disolvió en acetona (40 mL) y se añadieron AgNO<sub>3</sub> (0.505 g, 2.98 mmol 40 mol%) y NBS (1.85 g, 10.4 mmol, 140 mol%) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas protegida de la luz. A continuación, se evaporó el disolvente y el residuo resultante se disolvió en AcOEt (30 mL). Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de NaCl (3 × 20 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró. Tras purificación mediante cromatografía en columna en sílica gel, se obtuvieron los correspondientes aril bromopropargil éteres (**3i**, **3j**) y aminas (**11-13**).



**3.4.2.1. 1-Metoxi-4-(prop-1-in-1-iloxi)benceno (1a).**<sup>146</sup>

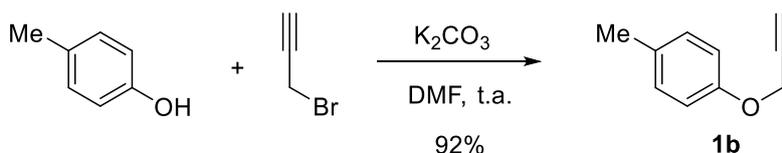


Siguiendo el procedimiento general A, el aril propargil éter **1a** se preparó a partir de 4-metoxifenol (2.64 g). Después de purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), el producto **1a** se obtuvo como un aceite incoloro (3.24 g, 20.0 mmol, 94%). R<sub>f</sub> = 0.33, 10% AcOEt/Hexano; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.94 (dd, J =

<sup>146</sup> Khan, M. A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3682.

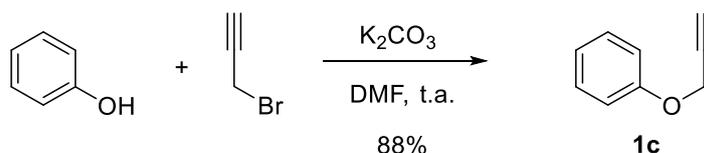
9.3, 3.0 Hz, 2H), 6.86 (dd,  $J = 9.3, 3.0$  Hz, 2H), 4.66 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.51 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.5 (C), 151.7 (C), 116.2 (2  $\times$  CH), 114.6 (2  $\times$  CH), 78.9 (C), 75.3 (C), 56.6 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2953, 2834, 2120, 1503 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  162 [M]<sup>+</sup> (25), 123 [M - C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 162.0675, encontrado 162.0684.

### 3.4.2.2. 1-Metil-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (**1b**).<sup>146</sup>



Siguiendo el procedimiento general A, el aril propargil éter **1b** se preparó a partir de 4-metilfenol (2.30 g). Después de purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano), el producto **1b** se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo (2.86 g, 19.6 mmol, 92%).  $R_f = 0.30$ , 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.69 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 2.53 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.5 (C), 130.9 (C), 129.9 (2  $\times$  CH), 114.8 (2  $\times$  CH), 78.8 (C), 75.3 (CH), 55.9 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3031, 2922, 2121, 1507 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  146 [M]<sup>+</sup> (68), 107 [M - C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (60); 83 [M - C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O [M]<sup>+</sup> 146.0726, encontrado 146.0719.

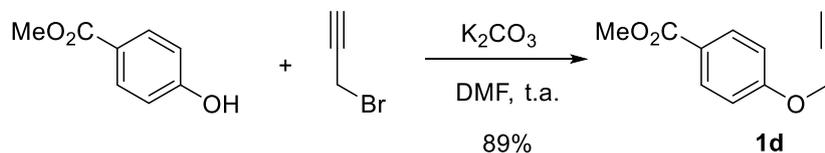
### 3.4.2.3. (Prop-2-in-1-iloxi)benceno (**1c**).



Siguiendo el procedimiento general A, el aril propargil éter **1c** se preparó a partir de fenol (2.00 g). Después de purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el producto **1c** se obtuvo como un aceite amarillo (2.50 g, 18.9 mmol, 88%).  $R_f = 0.40$ , 10% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.03 – 6.96 (m, 3H), 4.70 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 2.52 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157.6 (C), 129.5 (2  $\times$  CH), 121.6 (C), 114.9 (2  $\times$  CH), 78.6 (C), 75.4 (CH), 55.8 (CH<sub>2</sub>); **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3064, 2868, 2122, 1597, 1588, 1493 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  132 [M]<sup>+</sup>

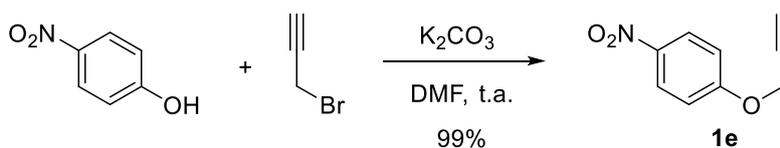
(23), 131 [M – H]<sup>+</sup> (70); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O [M]<sup>+</sup> 132.0570, encontrado 132.0568.

#### 3.4.2.4. 4-(Prop-2-in-iloxi)benzoato de metilo (**1d**).<sup>147</sup>



Siguiendo el procedimiento general A, el aril propargil éter **1d** se preparó a partir de 4-metilhidroxibenzoato (3.24 g). Después de purificación mediante cromatografía en columna ( $R_f = 0.30$ , 10% AcOEt/Hexano), el producto **1d** se obtuvo como un sólido amarillo claro (2.06 g, 18.9 mmol, 89%). **P.f.** 74-75 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz, 2H), 7.00 (dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz, 2H), 4.75 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.55 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.7 (C), 161.2 (C), 131.5 (2 × CH), 123.5 (C), 114.5 (2 × CH), 77.8 (C), 76.1 (CH), 56.8 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2961, 2865, 2164, 1703, 1606 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  190 [M]<sup>+</sup> (25), 131 [M – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (13), 83 [M – C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 190.0624, encontrado 190.0619.

#### 3.4.2.5. 1-Nitro-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (**1e**).<sup>111c</sup>

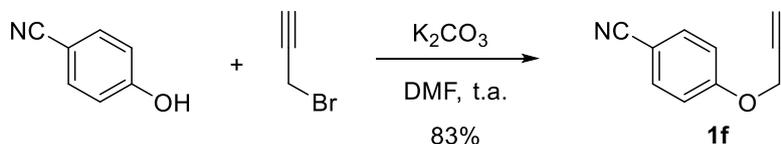


Siguiendo el procedimiento general A, el aril propargil éter **1e** se preparó a partir de 4-nitrofenol (2.96 g). Después de purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano), el producto **1e** se obtuvo como un sólido amarillo claro (3.73 g, 21.0 mmol, 99%).  $R_f = 0.21$ , 15% AcOEt/Hexano; **P.f.** 117-118 °C (p.f. teórico 113-115 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.19 (dd,  $J = 9.3, 2.8$  Hz, 2H), 7.04 (dd,  $J = 9.3, 2.8$  Hz, 2H), 4.79 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 2.58 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.3 (C), 142.1 (C), 125.8 (2 × CH), 115.0 (2 × CH), 77.2 (C), 76.7 (CH), 56.3 (CH<sub>2</sub>) ppm; **IR**

<sup>147</sup> Zhang, W.; Li, Z.; Zhou, M.; Wu, F.; Hou, X.; Luo, H.; Liu, H.; Han, X.; Yan, G.; Ding, Z.; Li, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 799.

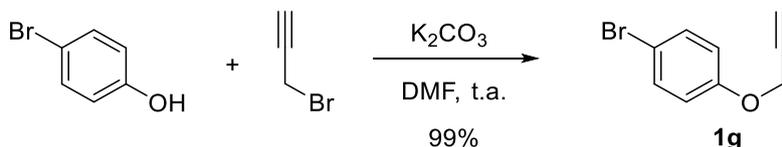
(ATR)  $\nu_{\max}$  2924, 2826, 2129, 1588, 1491  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  177  $[\text{M}]^+$  (11), 131  $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$  (90); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3$   $[\text{M}]^+$  177.0420, encontrado 177.0418.

#### 3.4.2.6. 4-(Prop-2-in-1-iloxi)benzonitrilo (**1f**).<sup>111c</sup>



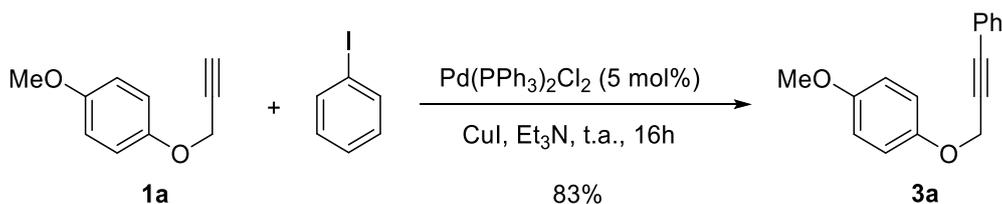
Siguiendo el procedimiento general A, el aril propargil éter **1f** se preparó a partir de 4-cianofenol (2.53 g). Después de purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), el producto **1f** se obtuvo como un sólido blanco (2.79 g, 17.3 mmol, 83%).  $R_f = 0.38$ , 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 113-115 °C (p.f. teórico 140-141 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.75 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 2.56 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.7 (C), 133.9 (2  $\times$  CH), 118.9 (C), 115.7 (2  $\times$  CH), 105.0 (C), 77.3 (C), 76.6 (CH), 56.0 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2917, 2862, 2221, 2127, 1604, 1505  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  158.0600, encontrado 158.0594.

#### 3.4.2.7. 1-Bromo-4-(prop-2-in-iloxi)benceno (**1g**).<sup>137</sup>



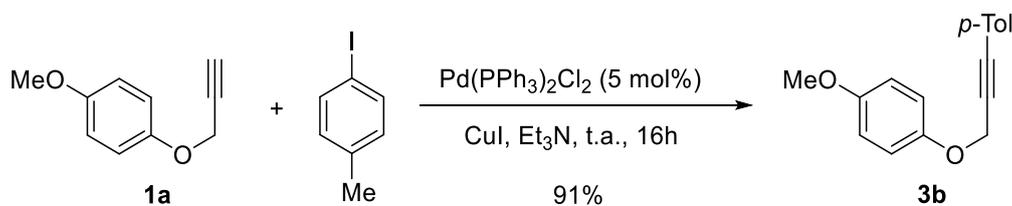
Siguiendo el procedimiento general A, el aril propargil éter **1g** se preparó a partir de 4-bromofenol (3.68 g). Después de purificación mediante cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), el producto **1g** se obtuvo como un aceite amarillo claro (4.44 g, 21.0 mmol, 99%).  $R_f = 0.30$ , 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.55 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.6 (C), 132.3 (2  $\times$  CH), 116.8 (2  $\times$  CH), 113.9 (C), 78.2 (C), 76.0 (CH), 56.0 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2926, 2869, 2122, 1673, 1484  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  212  $[\text{M}, ^{81}\text{Br}]^+$  (13), 210  $[\text{M}, ^{79}\text{Br}]^+$  (11), 145  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_3\text{O}, ^{81}\text{Br}]^+$  (41), 143  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_3\text{O}, ^{79}\text{Br}]^+$  (43), 131  $[\text{M} - \text{Br}]^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}$   $[\text{M}]^+$  209.9675, encontrado 209.9671.

**3.4.2.8. 1-Metoxi-4-(3-fenilprop-2-in-ilo)benzoceno (3a).<sup>118</sup>**



Siguiendo el procedimiento general B, la reacción del alquino **1a** (227 mg, 1.40 mmol) con iodobenceno (1.83 mL, 1.68 mmol 120 mol%) durante 16 horas proporcionó, después de purificación en cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), el producto **3a** como un sólido blanco (279 mg, 1.17 mmol, 83%).  $R_f = 0.25$ , 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 77-79 °C (p.f. teórico 76-78 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 7.00 (dd,  $J = 6.8, 2.4$  Hz, 2H), 6.87 (dd,  $J = 6.8, 2.4$  Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.78 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.4 (C), 152.0 (C), 131.8 (2  $\times$  CH), 128.6 (CH), 128.3 (2  $\times$  CH), 122.4 (C), 116.3 (2  $\times$  CH), 114.6 (2  $\times$  CH), 87.0 (C), 84.3 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2962, 2912, 2849, 2228, 1508, 1493 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  238 [M]<sup>+</sup> (13), 123 [M – C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (37), 115 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 238.0988, encontrado 238.0987.

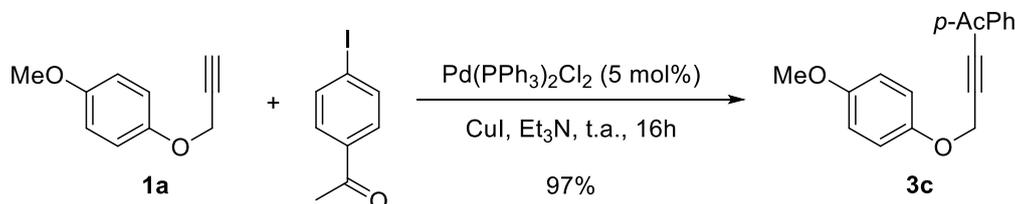
**3.4.2.9. 1-Metoxi-4-(3-(*p*-tolil)prop-2-in-ilo)benzoceno (3b).**



Siguiendo el procedimiento general B, la reacción del alquino **1a** (227 mg, 1.40 mmol) con 4-iodotolueno (367 mg, 1.68 mmol 120 mol%) durante 16 horas proporcionó, después de purificación en cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), el producto **3b** como un sólido blanco (322 mg, 1.28 mmol, 91%).  $R_f = 0.38$ , 5% AcOEt/Hexano; **P.f.** 97-99 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.99 (dd,  $J = 9.2, 3.7$  Hz, 2H), 6.86 (dd,  $J = 9.2, 3.7$  Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.4 (C), 152.0 (C), 138.8 (C), 131.7 (2  $\times$  CH), 129.0 (2  $\times$  CH), 119.3 (C), 116.3 (2  $\times$  CH), 114.6 (2  $\times$  CH), 87.2 (C), 83.5 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2999, 2926, 2857, 2834, 2227, 1504, 1462,

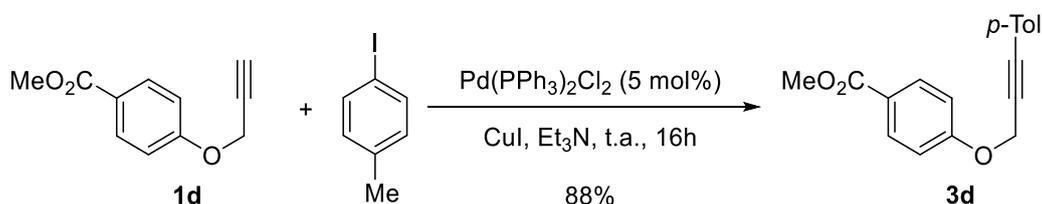
1439  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  252  $[\text{M}]^+$  (13), 129  $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2]^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  252.1145, encontrado 252.1143.

#### 3.4.2.10. 4-[3-(4-Metoxifenoxi)prop-2-in-1-il]fenil]etanona (**3c**).<sup>118</sup>



Siguiendo el procedimiento general B, la reacción del alquino **1a** (227 mg, 1.40 mmol) con 4-iodoacetofenona (344 mg, 1.68 mmol 120 mol%) durante 16 horas proporcionó, después de purificación en cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), el producto **3c** como un sólido naranja claro (382 mg, 1.36 mmol, 97%).  $R_f = 0.16$ , 5% AcOEt/Hexano; **P.f.** 93-94 °C (p.f. teórico 92-93 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.98 (dd,  $J = 9.2, 3.7$  Hz, 2H), 6.87 (dd,  $J = 9.2, 3.7$  Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.59 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.2 (C), 154.5 (C), 151.8 (C), 136.6 (C), 131.9 (2  $\times$  CH), 128.2 (2  $\times$  CH), 127.2 (C), 116.3 (2  $\times$  CH), 114.7 (2  $\times$  CH), 87.6 (C), 86.2 (C), 57.5 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2960, 2911, 2835, 2051, 1679, 1601, 1506  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  280  $[\text{M}]^+$  (8), 157  $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2]^+$  (35), 123  $[\text{M} - \text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}]^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$  280.1094, encontrado 280.1092.

#### 3.4.2.11. 4-[(3-*p*-Tolil)prop-2-in-1-iloxi]benzoato de metilo (**3d**).<sup>148</sup>

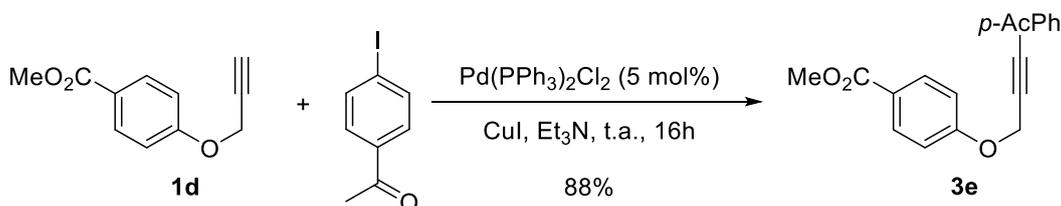


Siguiendo el procedimiento general B, la reacción del alquino **1d** (266 mg, 1.40 mmol) con 4-iodotolueno (367 mg, 1.68 mmol 120 mol%) durante 16 horas proporcionó, después de purificación en cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), el producto **3d** como un sólido blanco (246 mg, 1.24 mmol, 88%).  $R_f = 0.26$ , 10%

<sup>148</sup> Komeyama, K.; Yamada, T.; Igawa, R.; Takaki, K. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6372.

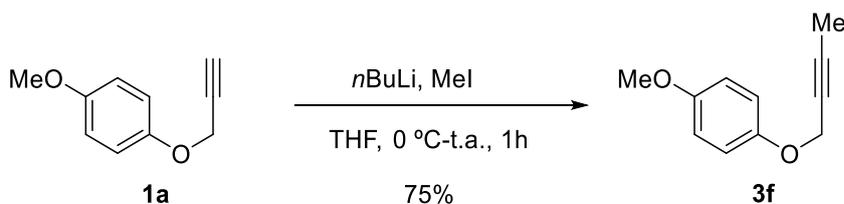
AcOEt/Hexano; **P.f.** 118-119 °C (p.f. teórico 119-120 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2 (C), 161.5 (C), 139.0 (C), 131.7 (2 × CH), 131.5 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 123.2 (C), 118.9 (C), 114.6 (2 × CH), 87.9 (C), 82.4 (C), 56.8 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2997, 2953, 2223, 1708, 1602, 1508 cm<sup>-1</sup>; **EMAR** (IE) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 280.1094, encontrado 280.1093.

#### 3.4.2.12. 4-[(3-Acetilfenil)prop-2-in-1-iloxi]benzoato de metilo (3e).



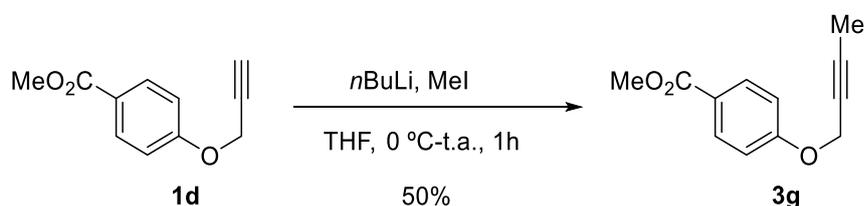
Siguiendo el procedimiento general B, la reacción del alquino **1d** (266 mg, 1.40 mmol) con 4-iodoacetofenona (344 mg, 1.68 mmol) durante 16 horas proporcionó, después de purificación en cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), el producto **3e** como un sólido amarillo claro (281 mg, 1.24 mmol, 88%). **R<sub>f</sub>** = 0.18, 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 95-97 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.58 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.1 (C), 166.7 (C), 161.3 (C), 136.7 (C), 131.9 (2 × CH), 131.6 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 126.7 (C), 123.4 (C), 114.5 (2 × CH), 86.8 (C), 86.3 (C), 56.5 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2960, 2919, 1711, 1682, 1598 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE) *m/z* 308 [M]<sup>+</sup> (5), 249 [M - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (10), 157 [M - C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (71); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> 308.1043, encontrado 308.1042.

#### 3.4.2.13. 1-(But-2-in-1-iloxi)-4-metoxibenceno (3f).<sup>137</sup>



Sobre una disolución de **1a** (402 mg, 2.48 mmol) en THF seco (20 mL) a 0 °C se añadió *n*BuLi (1.16 mL, 2.60 mmol, 105 mol%) gota a gota. Tras 20 minutos, se adicionó MeI (1.50 mL, 2.97 mmol, 120 mol%) y la reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente, agitándose a ésta temperatura durante 1 hora adicional. A continuación, se paró la reacción mediante la adición de EtOH (1 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), proporcionando el producto **3f** como un aceite incoloro (327 mg, 1.86 mmol, 75%).  $R_f = 0.26$ , 10% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.92 (dd,  $J = 9.3, 2.9$  Hz, 2H), 6.84 (dd,  $J = 9.3, 2.9$  Hz, 2H), 4.60 (dd,  $J = 4.7, 2.3$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.86 (t,  $J = 2.3$  Hz, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.2 (C), 152.0 (C), 116.0 (2  $\times$  CH), 114.6 (2  $\times$  CH), 83.4 (C), 74.3 (C), 57.2 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 3.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2920, 2859, 2834, 2299, 2227, 1504, 1460 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  176 [M]<sup>+</sup> (39), 123 [M - C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 176.0832, encontrado 176.0831.

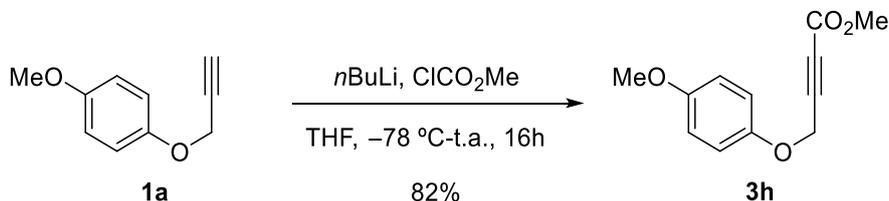
#### 3.4.2.14. 4-(But-2-in-1-ilo)benzoato de metilo (**3g**).<sup>107b</sup>



Sobre una disolución de **1d** (472 mg, 2.48 mmol) en THF seco (20 mL) a 0 °C se añadió *n*BuLi (1.16 mL, 2.60 mmol, 105 mol%) gota a gota. Tras 20 minutos, se adicionó MeI (1.50 mL, 2.97 mmol, 120 mol%) y la reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente, agitándose durante 1 hora adicional. A continuación, se paró la reacción mediante la adición de EtOH (1 mL) y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), proporcionando el producto **3g** como un aceite blanco viscoso (253 mg, 1.24 mmol, 50%).  $R_f = 0.40$ , 10% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.00 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 2H), 7.00 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 2H), 4.72 (dd,  $J = 4.6, 2.3$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.87 (t,  $J = 2.3$  Hz, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.8 (C), 161.5 (C), 131.5 (2  $\times$  CH), 123.1 (C), 114.5 (2  $\times$  CH), 84.4 (C), 73.3 (C), 56.5 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 3.64 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2955, 2868,

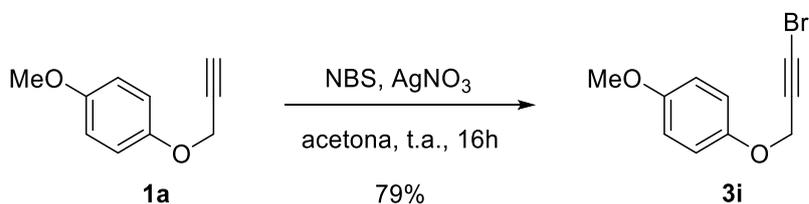
2243, 1703, 1605, 1580, 1511, 1436  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR** (ESI) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  205.0859, encontrado 205.0865.

### 3.4.2.15. 4-(4-Metoxifenoxi)but-2-inoato de metilo (3h).



Sobre una disolución de **1a** (402 mg, 2.48 mmol) en THF seco (20 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió *n*BuLi (1.16 mL, 2.60 mmol, 105 mol%). Tras 30 minutos, se adicionó cloroformiato de metilo (0.333 mL, 4.22 mmol, 170 mol%) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL), se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtró y concentró a vacío. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (15%  $\text{AcOEt/Hexano}$ ), proporcionando el producto **3h** como un aceite incoloro (448 mg, 2.03 mmol, 82%).  $R_f = 0.29$ , 15%  $\text{AcOEt/Hexano}$ ; **RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.92 (dd,  $J = 9.3, 2.9$  Hz, 2H), 6.85 (dd,  $J = 9.3, 2.9$  Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.78 (s, 6H) ppm; **RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.8 (C), 153.3 (C), 151.4 (C), 116.3 (2  $\times$  CH), 114.7 (2  $\times$  CH), 82.6 (C), 78.2 (C), 56.5 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2955, 2924, 2852, 2240, 1713, 1505, 1435  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  220  $[\text{M}]^+$  (18), 123  $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2]^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$  220.0730, encontrado 220.0730.

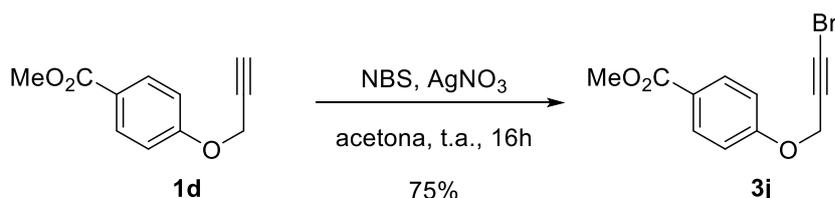
### 3.4.2.16. (3-Bromoprop-2-in-1-iloxi)-4-metoxibenceno (3i).<sup>119</sup>



De acuerdo con el procedimiento general D, el aril bromopropargil éter **3i** se preparó por reacción de **1a** (1.20 g, 7.44 mmol) con  $\text{AgNO}_3$  (0.505 g, 2.98 mmol, 40 mol%) y NBS (1.85 g, 10.4 mmol, 140 mol%) y tras purificación mediante cromatografía en columna (10%  $\text{AcOEt/Hexano}$ ), se aisló el producto **3i** como un aceite amarillo (1.42 g, 5.88 mmol, 79%).  $R_f = 0.33$ , 10%  $\text{AcOEt/Hexano}$ ; **RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.92 (dd,  $J$

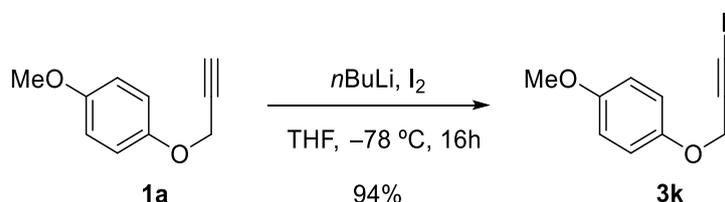
= 9.4, 2.9 Hz, 2H), 6.85 (dd,  $J = 9.4, 2.9$  Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.77 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.5 (C), 151.7 (C), 116.1 (2  $\times$  CH), 114.7 (2  $\times$  CH), 75.4 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 47.3 (C) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2951, 2908, 2834, 2217, 1504 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  242 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (12), 240 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (13); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 239.9780, encontrado 239.9790.

#### 3.4.2.17. 4-(3-Bromoprop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo (3j).



De acuerdo con el procedimiento general D, el aril bromopropargil éter **3j** se preparó por reacción de **1d** (1.42 g, 7.44 mmol) con AgNO<sub>3</sub> (0.505 g, 2.98 mmol, 40 mol%) y NBS (1.85 g, 10.4 mmol, 140 mol%) y tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), se aisló el producto **3j** como un sólido amarillo (1.50 g, 5.58 mmol, 75%).  $R_f = 0.20$ , 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 76-78 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.00 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 2H), 6.98 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.89 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.6 (C), 161.1 (C), 131.6 (2  $\times$  CH), 123.5 (C), 114.4 (2  $\times$  CH), 74.4 (C), 56.7 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 48.4 (C) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2954, 2226, 1712, 1698, 1603, 1432 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  270 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (12), 268 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (13), 211 [M - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (22), 209 [M - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (22); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>Br [M]<sup>+</sup> 267.9730, encontrado 267.9738.

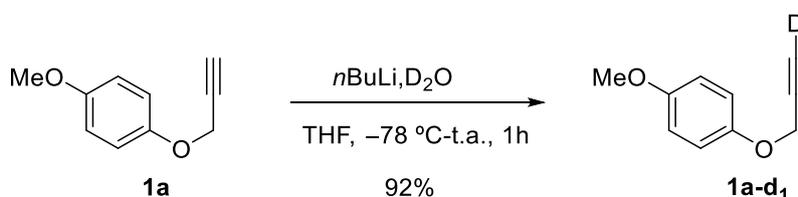
#### 3.4.2.18. (3-Iodoprop-2-in-1-iloxi)-4-metoxibenceno (3k).<sup>139</sup>



Sobre una disolución de **1a** (1.20 g, 7.44 mmol) en THF seco (20 mL) a -78 °C se añadió *n*BuLi (3.50 mL, 7.81 mmol, 2.25M en hexano, 105 mol%) gota a gota. Tras 30 minutos se adicionó una disolución de yodo (2.27 g, 8.93 mmol, 120 mol%) en THF seco (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.<sup>139</sup> La

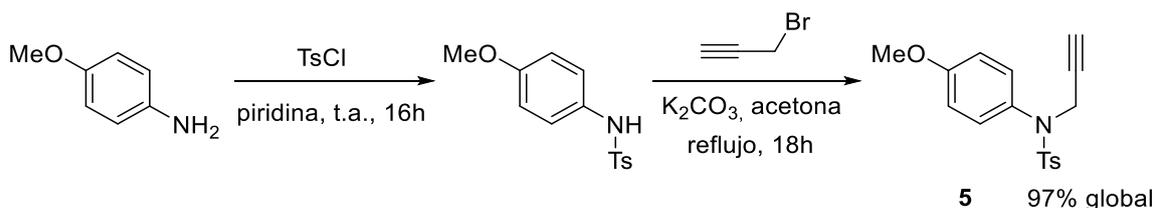
reacción se detuvo mediante la adición de unas gotas de MeOH y se vertió sobre una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 40 mL). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10% EtOAc/Hexano) para proporcionar el producto **3k** como un sólido amarillo claro (2.01 g, 6.99 mmol, 94%). *R<sub>f</sub>* = 0.3, 10% EtOAc/hexano; **P.f.** 62-67 °C (p.f. teórico 42-44 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.5 (C), 151.7 (C), 116.2 (2 × CH), 114.7 (2 × CH), 89.6 (C), 77.1 (C), 58.2 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>); **IR** (ATR) *v*<sub>max</sub> 2956, 2892, 2833, 2186, 1499, 1453 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE) *m/z* 289 [M, <sup>128</sup>I]<sup>+</sup> (2), 288 [M, <sup>127</sup>I]<sup>+</sup> (21), 123 [M – C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>I]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>I [M]<sup>+</sup> 287.9642, encontrado 287.9641.

#### 3.4.2.19. 1-Metoxi-4-[(prop-2-in-1-il-3-d)oxi]benceno (1a-d<sub>1</sub>).



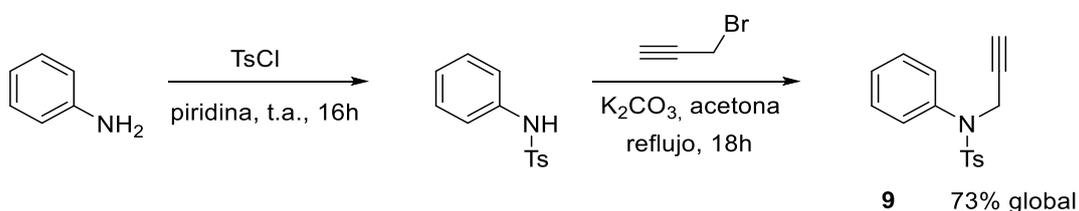
Sobre una disolución de **1a** (0.316 g, 1.95 mmol) en THF seco (10 mL) a –78 °C se añadió *n*BuLi (0.900 mL, 2.03 mmol, 2.03M en hexano, 104 mol%) gota a gota. Tras 30 minutos se adicionó D<sub>2</sub>O (70 μL, 3.90 mmol, 200 mol%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió sobre una disolución H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con AcOEt (2 × 15 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró para proporcionando el producto **1a-d<sub>1</sub>** como un aceite claro sin purificación posterior (0.291 g, 1.78 mmol, 92%). *R<sub>f</sub>* = 0.33, 10% EtOAc/hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.5 (C), 151.7 (C), 116.2 (2 × CH), 114.6 (2 × CH), 58.6 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>).

3.4.2.20. *N*-(4-metoxifenil)-*N*-(prop-2-inil)-4-metilbencenosulfonamida (**5**).<sup>149</sup>



De acuerdo con el procedimiento general C, **5** se preparó a partir de 4-metoxianilina (1.00 g, 8.12 mmol) obteniéndose, tras purificación mediante cromatografía en columna (30% AcOEt/Hexano) como un sólido blanco (2.48 g, 7.88 mmol, 97%).  $R_f = 0.34$ , 30% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.40 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.3 (C), 143.6 (C), 135.7 (C), 131.8 (C), 130.1 (2  $\times$  CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 114.2 (2  $\times$  CH), 78.2 (C), 73.9 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  315 [M]<sup>+</sup> (25), 160 [M - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>NS [M]<sup>+</sup> 315.0924, encontrado 315.0924.

3.4.2.21. *N*-Fenil-*N*-(prop-2-inil)-4-metilbencenosulfonamida (**9**).<sup>149</sup>

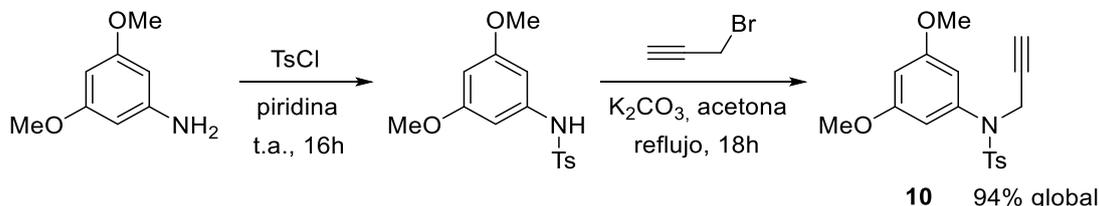


De acuerdo con el procedimiento general C, **9** se preparó a partir de anilina (0.756 g, 8.12 mmol) obteniéndose, tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano) como un sólido marrón (1.70 g, 5.93 mmol, 73%).  $R_f = 0.34$ , 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 90-94 °C (p.f. teórico 88-91 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54 (dt,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 4H), 4.44 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.6 (C), 139.4 (C), 135.6 (C), 129.3 (2  $\times$  CH), 129.0 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.1 (CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 78.1 (C), 73.7 (CH), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  3288, 3064, 2924, 1595,

<sup>149</sup> Shen, Q.; Zhang, L.; Zhou, Y.-R.; Li, J.-X. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6725.

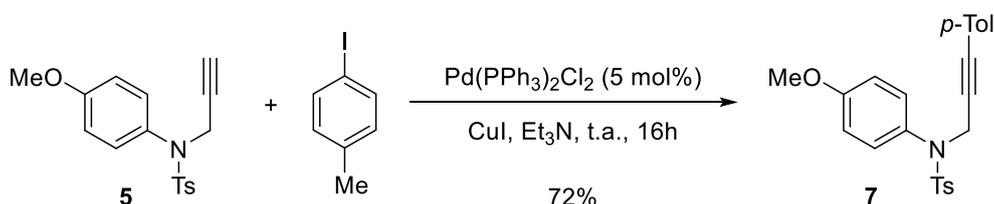
1491, 1453, 1347, 1161  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  285  $[\text{M}]^+$  (84), 130  $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2]^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}]^+$  285.0818, encontrado 285.0812.

### 3.4.2.22. *N*-(3,5-Dimetoxifenil)-*N*-(prop-2-inil)-4-metilbencenosulfonamida (**10**).



De acuerdo con el procedimiento general C, **10** se preparó a partir de 3,5-dimetoxianilina (1.24 g, 8.12 mmol) obteniéndose, tras purificación mediante cromatografía en columna (40% AcOEt/Hexano) como un sólido blanco (2.64 g, 7.64 mmol, 94%).  $R_f = 0.31$ , 40% AcOEt/Hexano; **P.f.** 71-73 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.40 – 6.42 (m, 3H); 4.42 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.6 (2  $\times$  C), 143.7 (C), 141.1 (C), 135.6 (C), 129.2 (2  $\times$  CH), 128.1 (2  $\times$  CH), 106.4 (2  $\times$  CH), 100.4 (CH), 78.2 (C), 73.8 (CH), 55.4 (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3284, 2940, 2840, 1595, 1460, 1428  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  345  $[\text{M}]^+$  (10), 315  $[\text{M} - \text{CH}_3\text{O}]^+$  (32), 190  $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2]^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{NS}$   $[\text{M}]^+$  345.1029, encontrado 345.1034.

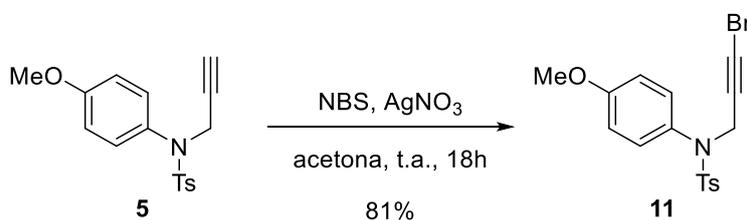
### 3.4.2.23. *N*-(4-Metoxifenil)-*N*-(3-(*p*-tolil)prop-2-in-il)-4-metilbencenosulfonamida (**7**).



Sobre una disolución de 4-iodotolueno (366 mg, 1.68 mmol, 120 mol%)  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (49.1 mg, 0.070 mmol, 5 mol%) y  $\text{CuI}$  (13.3 mg, 0.070 mmol, 5 mol%) en  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 mL) se añadió la amina **5** (442 mg, 1.40 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se vertió sobre  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2  $\times$  30 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$  (30 mL),

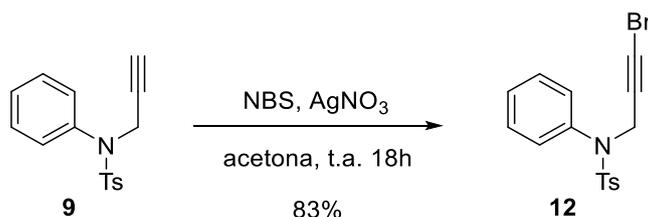
se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílica gel (20% AcOEt/Hexano), para obtener el alquino interno **7** como un sólido amarillo viscoso (409 mg, 1.00 mmol, 72%).  $R_f = 0.22$ , 20% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.22 – 7.19 (m, 4H), 7.07 (s, 4H), 6.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.3 (C), 143.3 (C), 138.5 (C), 136.2 (C), 132.3 (C), 131.4 (2 × CH), 130.2 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 119.4 (C), 114.1 (2 × CH), 85.6 (C), 83.1 (C), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 42.4 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>) ppm.

#### 3.4.2.24. *N*-(3-Bromoprop-2-inil)-*N*-(4-metoxifenil)-4-metilbencenosulfonamida (**11**).



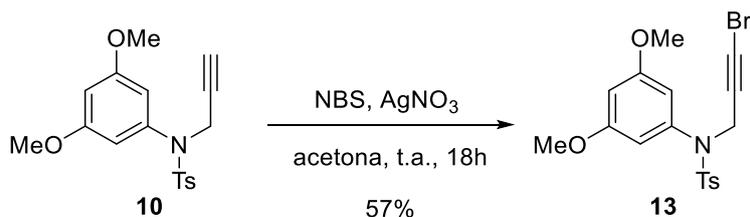
De acuerdo con el procedimiento general D, la anilina **11** se preparó por reacción de **5** (2.34 g, 7.44 mmol) con AgNO<sub>3</sub> (0.505 g, 2.98 mmol 40 mol%) y NBS (1.85 g, 10.4 mmol, 140 mol%) y tras purificación mediante cromatografía en columna (30% AcOEt/Hexano), se obtuvo la anilina bromada **11** como un sólido amarillo claro (2.38 g, 6.02 mmol, 81%).  $R_f = 0.37$ , 30% AcOEt/Hexano; **P.f.** 102-105 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.42 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.4 (C), 143.6 (C), 135.7 (C), 132.0 (C), 129.9 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 114.3 (2 × CH), 74.7 (C), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 45.3 (C), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2962, 2846, 2226, 1595, 1510 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  395 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (40), 393 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (38), 238 [M, <sup>81</sup>Br – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (98), 236 [M, <sup>79</sup>Br – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup> 393.0029, encontrado 393.0029.

3.4.2.25. *N*-(3(-Bromoprop-2-inil)-*N*-fenil-4-metilbencenosulfonamida (**12**).



De acuerdo con el procedimiento general D, la anilina **12** se preparó por reacción de **9** (2.12 g, 7.44 mmol) con  $\text{AgNO}_3$  (0.505 g, 2.98 mmol 40 mol%) y NBS (1.85 g, 10.4 mmol, 140 mol%) y tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se obtuvo la anilina bromada **12** como un sólido amarillo (2.25 g, 6.17 mmol, 83%).  $R_f = 0.29$ , 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 99-102 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 2.43 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.7 (C), 139.6 (C), 135.6 (C), 129.2 (2  $\times$  CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 128.2 (2  $\times$  CH), 128.1 (CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 74.5 (C), 45.5 (C), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3058, 2971, 2225, 1651, 1499  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  365 [M,  $^{81}\text{Br}$ ]<sup>+</sup> (25), 363 [M,  $^{79}\text{Br}$ ]<sup>+</sup> (24), 210 [M,  $^{81}\text{Br} - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2$ ]<sup>+</sup> (90), 208 [M,  $^{79}\text{Br} - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2$ ]<sup>+</sup> (86); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{S}$  [M]<sup>+</sup> 362.9923, encontrado 362.9905.

3.4.2.26. *N*-(3(-Bromoprop-2-inil)-*N*-(3,5-dimetoxifenil)-4-metilbencenosulfonamida (**13**).

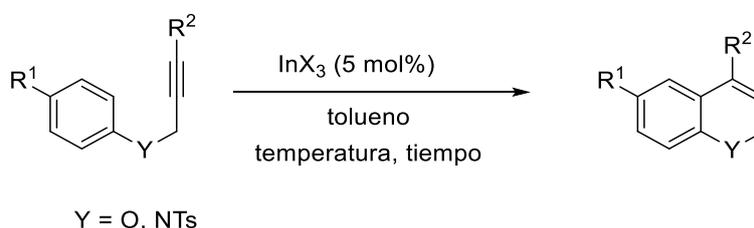


De acuerdo con el procedimiento general D, la anilina **13** se preparó por reacción de **10** (2.57 g, 7.44 mmol) con  $\text{AgNO}_3$  (0.505 g, 2.98 mmol 40 mol%) y NBS (1.85 g, 10.4 mmol, 140 mol%) y tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se obtuvo la anilina bromada **13** como un sólido blanco (1.80 g, 4.24 mmol, 57%).  $R_f = 0.36$ , 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 81-82 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 8.2$ , 2H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.41 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.42 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.7 (2  $\times$  C), 143.7 (C), 141.3 (C), 135.7 (C),

129.2 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 106.2 (2 × CH), 100.6 (CH), 74.6 (C), 55.4 (2 × CH<sub>3</sub>), 45.5 (C), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2931, 2840, 2219, 1539, 1458, 1427 cm<sup>-1</sup>; EM (IE)  $m/z$  344 [M – Br]<sup>+</sup> (16), 240 [M, <sup>81</sup>Br – C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>SO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (17), 238 [M, <sup>79</sup>Br – C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>SO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (15); EMAR (IE) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>S [M]<sup>+</sup> 423.0134, encontrado 423.0118.

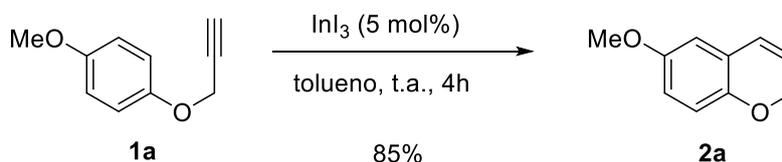
### 3.4.3. Reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos catalizadas por indio(III).

#### 3.4.3.1. Procedimiento general.



En un matraz schlenck previamente purgado con argón, se introdujo la sal de indio(III) adecuada (5 mol%) y se purgó nuevamente el sistema. A continuación, se adicionó una disolución del alquino correspondiente (escala de 100 mg) en tolueno (0.15M) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura requerida durante el tiempo necesario para el consumo total del compuesto de partida, comprobado por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano) para obtener el 2H-cromeno o la 2H-dihidroquinolina correspondiente.

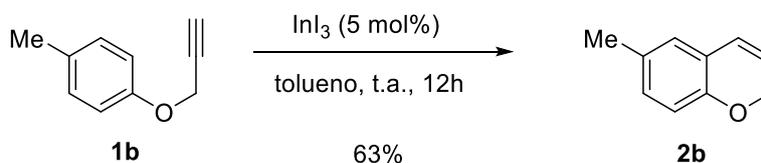
#### 3.4.3.2. 6-Metoxi-2H-cromeno (**2a**).<sup>111b</sup>



De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **2a** se preparó mediante reacción de **1a** (100 mg, 0.616 mmol) con InI<sub>3</sub> (15.3 mg, 0.031 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente en tolueno (5 mL) durante 4 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano, 1% Et<sub>3</sub>N), se aisló **2a** como un aceite

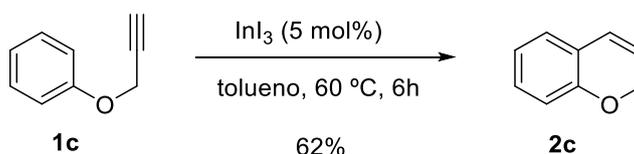
incolore (85.3 mg, 0.526 mmol, 85%). **Rf** = 0.24, 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.74 –6.66 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.84 (dt, *J* = 9.8, 3.6 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.1 (C), 148.0 (C), 124.7 (CH), 123.1 (C), 116.2 (CH), 111.8 (CH), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2997, 2832, 1724, 1490 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE) *m/z* 162 [M]<sup>+</sup> (80), 161 [M – H]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 162.0675, encontrado 162.0670.

### 3.4.3.3. 6-Metil-2H-cromeno (2b).<sup>11b</sup>



De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **2b** se preparó mediante reacción de **1b** (100 mg, 0.684 mmol) con InI<sub>3</sub> (16.9 mg, 0.034 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente en tolueno (5 mL) durante 12 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (2% AcOEt/Hexano, 1% Et<sub>3</sub>N), se aisló **2b** como un aceite incoloro (63.1 mg, 0.432 mmol, 63%). **Rf** = 0.25, 2% AcOEt/Hexano **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.92 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.77 (dt, *J* = 9.8, 3.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.9 (C), 130.5 (C), 129.5 (CH), 127.1 (CH), 124.7 (CH), 122.2 (C), 122.0 (CH), 115.4 (CH), 65.5 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3019, 2922, 2825, 2729, 1491 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE) *m/z* 146 [M]<sup>+</sup> (44), 145 [M – H]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O [M]<sup>+</sup> 146.0726, encontrado 146.0726.

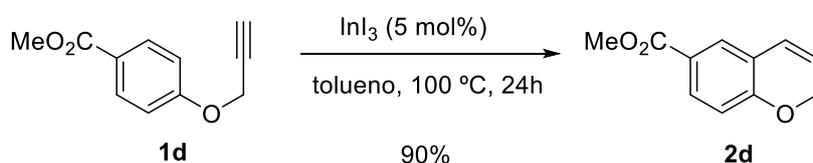
### 3.4.3.4. 2H-Cromeno (2c).<sup>78b</sup>



De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **2c** se preparó mediante reacción de **1c** (100 mg, 0.757 mmol) con InI<sub>3</sub> (18.7 mg, 0.038 mmol, 5 mol%) a 60 °C en tolueno (5 mL) durante 6 horas. Tras purificación mediante cromatografía en columna (5%

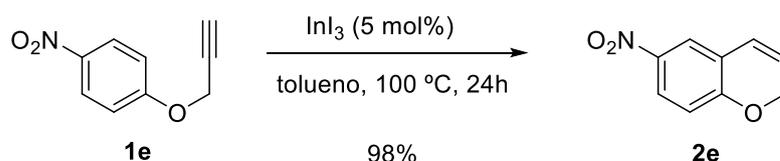
AcOEt/Hexano, 1% Et<sub>3</sub>N), se aisló **2c** como un aceite incoloro (62.2 mg, 0.471 mmol, 62%). **Rf** = 0.45, 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.79 (dt, *J* = 9.8, 3.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 3.5, 1.9 Hz, 2H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.1 (C), 129.1 (CH), 126.6 (CH), 124.6 (CH), 122.4 (C), 122.0 (CH), 121.3 (CH), 115.7 (CH), 65.5 (CH<sub>2</sub>); **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  3042, 2922, 1725, 1641, 1529 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE) *m/z* 132 [M]<sup>+</sup> (27), 131 [M - H]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O [M]<sup>+</sup> 132.0570 encontrado 132.0564.

### 3.4.3.5. 2H-Cromeno-6-carboxilato de metilo (2d).



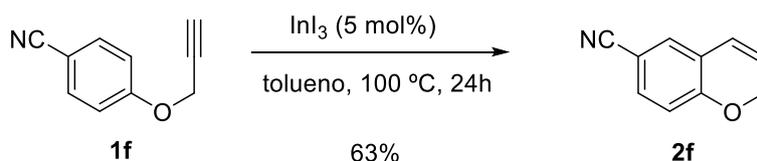
De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **2d** se preparó mediante reacción de **1d** (100 mg, 0.526 mmol) con InI<sub>3</sub> (13.0 mg, 0.026 mmol, 5 mol%) a 100 °C en tolueno (5 mL) durante 24 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano, 1% Et<sub>3</sub>N), se aisló **2d** como un aceite blanco viscoso (90.3 mg, 0.475 mmol, 90%). **Rf** = 0.24, 10% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.78 (dt, *J* = 9.9, 3.4 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 3.4, 2.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7 (C), 158.1 (C), 131.2 (CH), 128.2 (CH), 123.8 (CH), 123.1 (C), 122.2 (CH), 121.5 (C), 115.6 (CH), 66.1 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>2</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2951, 2848, 1713, 1612, 1493 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE) *m/z* 190 [M]<sup>+</sup> (53), 189 [M - H]<sup>+</sup> (92), 83 [M - C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 190.0624, encontrado 190.0614.

### 3.4.3.6. 6-Nitro-2H-cromeno (2e).<sup>111c</sup>



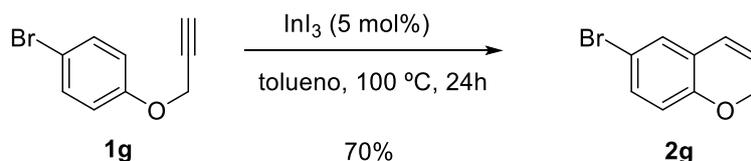
De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **2e** se preparó mediante reacción de **1e** (100 mg, 0.564 mmol) con  $\text{InI}_3$  (14.0 mg, 0.028 mmol, 5 mol%) a 100 °C en tolueno (5 mL) durante 24 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano, 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ), se aisló **2e** como un sólido amarillo claro (97.8 mg, 0.552 mmol, 98%). **Rf** = 0.28, 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 134-135 °C (p.f. teórico >210 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (dd,  $J$  = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (dt,  $J$  = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 5.88 (dt,  $J$  = 9.9 3.4 Hz, 1H), 5.01 (dd,  $J$  = 3.4, 1.9 Hz, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.5 (C), 141.8 (C), 125.3 (CH), 123.7 (CH), 122.9 (CH), 122.1 (CH), 121.7 (C), 116.0 (CH), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2920, 2850, 1505, 1400  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  176 [ $\text{M} - \text{H}$ ]<sup>+</sup> (7), 83 [ $\text{M} - \text{C}_4\text{H}_4\text{NO}_2$ ]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> 177.0420, encontrado 177.0415.

### 3.4.3.7. 6-Carbonitrilo-2H-cromeno (**2f**).<sup>111c</sup>



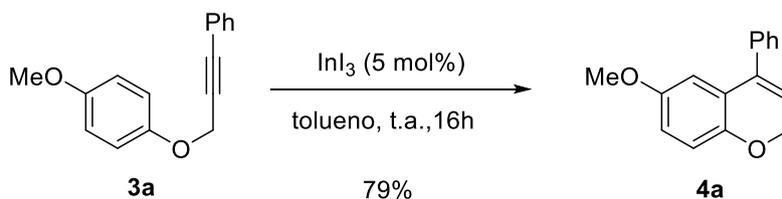
De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **2f** se preparó mediante reacción de **1f** (100 mg, 0.636 mmol) con  $\text{InI}_3$  (15.8 mg, 0.032 mmol, 5 mol%) a 100 °C en tolueno (5 mL) durante 24 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano, 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ), se aisló **2f** como un sólido blanco (63.3 mg, 0.403 mmol, 63%). **Rf** = 0.30, 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 65-67 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (dt,  $J$  = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 5.83 (dt,  $J$  = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 4.94 (dd,  $J$  = 3.4, 1.9 Hz, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.7 (C), 133.4 (CH), 130.2 (CH), 123.5 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 119.0 (C), 116.6 (CH), 104.4 (C), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2922, 2872, 2222, 1647, 1488  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> 158.0600, encontrado 158.0601.

### 3.4.3.8. 6-Bromo-2H-cromeno (**2g**).<sup>150</sup>



De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **2g** se preparó mediante reacción de **1g** (100 mg, 0.474 mmol) con  $\text{InI}_3$  (11.7 mg, 0.027 mmol, 5 mol%) a 100 °C en tolueno (5 mL) durante 24 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (2% AcOEt/Hexano, 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ), se aisló **2g** como un aceite incoloro (70.1 mg, 0.332 mmol, 70%). **Rf** = 0.25, 2% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.17 (dd,  $J$  = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (dt,  $J$  = 9.9, 1.7 Hz, 1H), 5.79 (dt,  $J$  = 9.9, 3.5 Hz, 1H), 4.82 (dd,  $J$  = 3.5, 1.7 Hz, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.1 (C), 131.6 (CH), 129.0 (CH), 124.1 (C), 123.5 (CH), 123.2 (CH), 117.4 (CH), 113.2 (C), 65.6 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2955, 2916, 2848, 2755, 1479, 1421  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  212 [ $\text{M}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ]<sup>+</sup> (55), 210 [ $\text{M}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> 209.9675, encontrado 209.9668.

### 3.4.3.9. 4-Fenil-6-metoxi-2H-cromeno (**4a**).

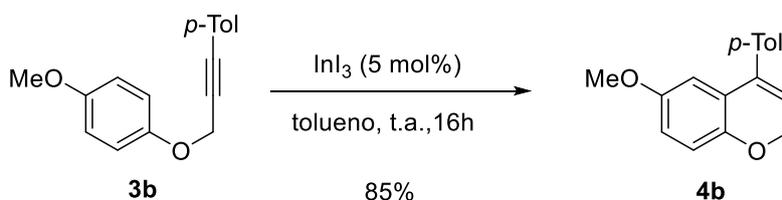


De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **4a** se preparó mediante reacción de **3a** (100 mg, 0.419 mmol) con  $\text{InI}_3$  (10.4 mg, 0.021 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente en tolueno (3 mL) durante 16 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se aisló **4a** como un sólido blanco (79.2 mg, 0.332 mmol, 79%). **Rf** = 0.33, 5% AcOEt/Hexano; **P.f.** 62-64 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 – 7.36 (m, 5H), 6.87 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J$  = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.51 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 5.87 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.81 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.0 (C), 148.6 (C), 138.1 (C), 137.2 (C), 128.6 (2 × CH),

<sup>150</sup> Efe, C; Lykakis, N.; Stratakis, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 803.

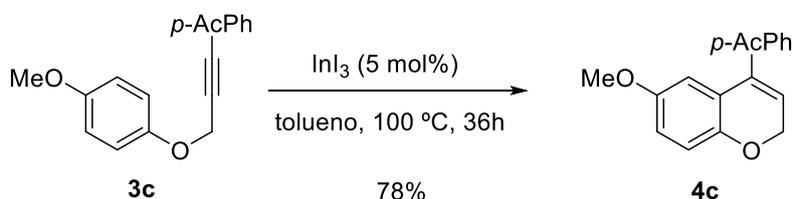
128.4 (2 × CH), 127.8 (CH), 124.5 (C), 120.9 (CH), 116.6 (CH), 114.1 (CH), 111.6 (CH), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2997, 2939, 2832, 1736, 1576, 1486 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  238 [M]<sup>+</sup> (46), 237 [M - H]<sup>+</sup> (52); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 238.0988, encontrado 238.0984.

### 3.4.3.10. 6-Metoxi-4-(*p*-tolil)-2H-cromeno (**4b**).



De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **4b** se preparó mediante reacción de **3b** (100 mg, 0.396 mmol) con InI<sub>3</sub> (9.8 mg, 0.020 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente en tolueno (3 mL) durante 16 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (2% AcOEt/Hexano), se aisló **4b** como un sólido amarillo claro (85.1 mg, 0.337 mmol, 85%). **Rf** = 0.28, 2% AcOEt/Hexano; **P.f.** 82-84 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.26 – 7.19 (m, 4H), 6.85 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J$  = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 5.83 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.78 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.9 (C), 148.7 (C), 137.6 (C), 137.1 (C), 135.2 (C), 129.1 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 124.6 (C), 120.4 (CH), 116.6 (CH), 114.1 (CH), 111.6 (CH), 65.1 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2995, 2939, 2832, 1486, 1463, 1425 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  252 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 252.1145, encontrado 252.1139.

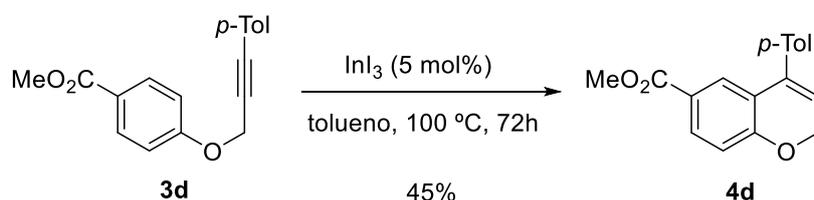
### 3.4.3.11. 1-[4-(6-Metoxi-2H-cromen-4-il)fenil]-etanona (**4c**).<sup>118</sup>



De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **4c** se preparó mediante reacción de **3c** (100 mg, 0.357 mmol) con InI<sub>3</sub> (8.8 mg, 0.018 mmol, 5 mol%) a 100 °C en tolueno (3 mL) durante 36 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se aisló **4c** como un sólido amarillo (77.9 mg, 0.278 mmol, 78%). **Rf** =

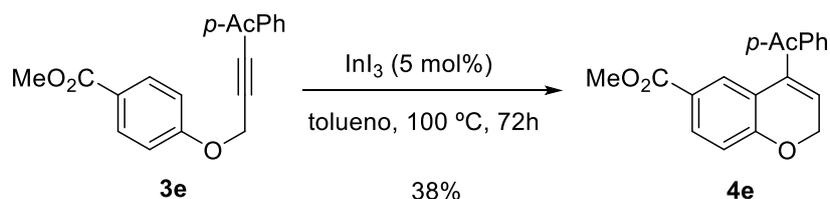
0.26, 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 96-98 °C (p.f. teórico 95-98 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.90 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.94 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.6 (C), 154.0 (C), 148.6 (C), 143.0 (C), 136.5 (2 × C), 128.8 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 123.8 (C), 122.0 (CH), 116.9 (CH), 114.5 (CH), 111.4 (CH), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2959, 2910, 2835, 1679, 1600, 1505, 1429 cm<sup>-1</sup>; **EMAR** (IE) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 281.1172, encontrado 281.1166.

### 3.4.3.12. 4-(*p*-Tolil)-2*H*-cromeno-6-carboxilato de metilo (**4d**).



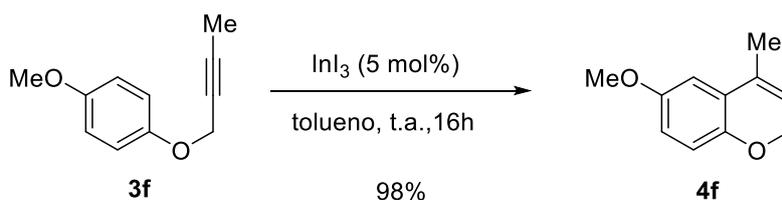
De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **4d** se preparó mediante reacción de **3d** (100 mg, 0.357 mmol) con InI<sub>3</sub> (8.8 mg, 0.018 mmol, 5 mol%) a 100 °C tolueno (3 mL) durante 72 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (2% AcOEt/Hexano), se aisló **4d** como un sólido amarillo claro (45.3 mg, 0.162 mmol, 45%). **R<sub>f</sub>** = 0.22, 2% AcOEt/Hexano; **P.f.** 84-86 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (br s, 4H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.80 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8 (C), 158.8 (C), 137.9 (C), 136.4 (C), 134.7 (C), 131.1 (CH), 129.3 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 127.5 (CH), 123.1 (C), 123.0 (C), 119.8 (CH), 116.2 (CH), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2951, 2923, 2850, 2225, 1713, 1605, 1507, 1436 cm<sup>-1</sup>; **EMAR** (IE) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 281.1172, encontrado 281.1169.

### 3.4.3.13. 4-(4-Acetilfenil)-2*H*-cromeno-6-carboxilato de metilo (**4e**).



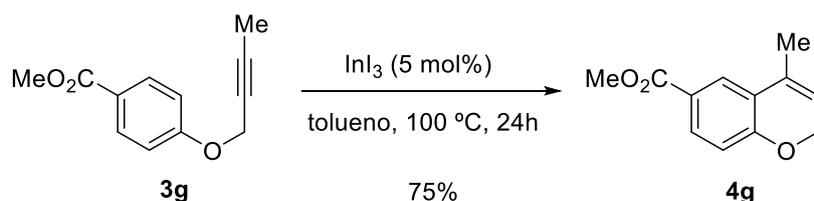
De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **4e** se preparó mediante reacción de **3e** (100 mg, 0.324 mmol) con  $\text{InI}_3$  (8.0 mg, 0.016 mmol, 5 mol%) a 100 °C tolueno (3 mL) durante 72 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se aisló **4e** como un sólido blanco (37.6 mg, 0.122 mmol, 38%). **Rf** = 0.21, 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 119-121 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (dd,  $J$  = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 5.86 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 4.96 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.64 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.6 (C), 166.5 (C), 158.7 (C), 142.4 (C), 136.7 (C), 135.8 (C), 131.5 (CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 127.2 (CH), 123.2 (C), 122.4 (C), 121.3 (CH), 116.4 (CH), 65.7 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2955, 2842, 1717, 1679, 1603, 1575  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  309.1121, encontrado 309.1121.

#### 3.4.3.14. 6-Metoxi-4-metil-2H-cromeno (**4f**).<sup>150</sup>



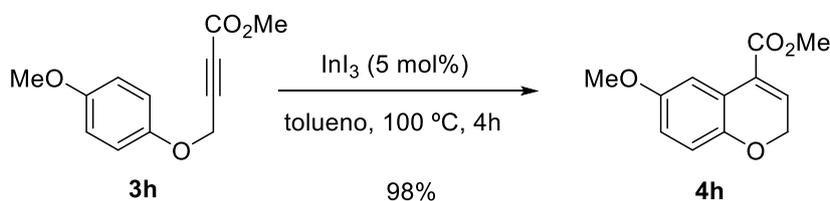
De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **4f** se preparó mediante reacción de **3f** (100 mg, 0.567 mmol) con  $\text{InI}_3$  (14.0 mg, 0.028 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente tolueno (3 mL) durante 16 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se aisló **4f** como un sólido amarillo claro (97.8 mg, 0.555 mmol, 98%). **Rf** = 0.41, 5% AcOEt/Hexano; **P.f.** 119-121 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.77 – 6.66 (m, 3H), 5.62 (dd,  $J$  = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J$  = 3.5, 1.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.02 (dd,  $J$  = 3.3, 1.7 Hz, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.1 (C), 148.1 (C), 130.3 (C), 125.2 (C), 119.4 (CH), 116.0 (CH), 113.3 (CH), 109.7 (CH), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2943, 2919, 2832, 2733, 1577, 1490, 1425  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  176  $[\text{M}]^+$  (62), 161  $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$  (87); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  176.0832, encontrado 176.0827.

**3.4.3.15. 4-Metil-2H-cromeno-6-carboxilato de metilo (4g).**



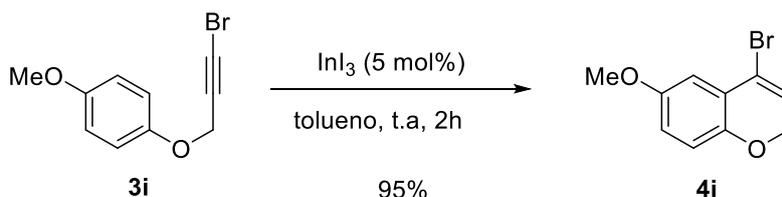
De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **4g** se preparó mediante reacción de **3g** (100 mg, 0.490 mmol) con  $\text{InI}_3$  (12.1 mg, 0.024 mmol, 5 mol%) a 100 °C tolueno (3 mL) durante 24 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se aisló **4g** como un aceite amarillo (75.2 mg, 0.368 mmol, 75%). **Rf** = 0.25, 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 – 7.79 (m, 2H), 6.78 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.85 (dd,  $J$  = 3.4, 1.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.06 (dd,  $J$  = 3.4, 1.7 Hz, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9 (C), 158.3 (C), 131.0 (CH), 129.5 (CH), 125.3 (CH), 123.5 (C), 122.8 (C), 118.6 (CH), 115.5 (CH), 66.0 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2951, 2844, 1711, 1607, 1492, 1437  $\text{cm}^{-1}$ ; **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  205.0859, encontrado 205.0861.

**3.4.3.16. 6-Metoxi-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (4h).**



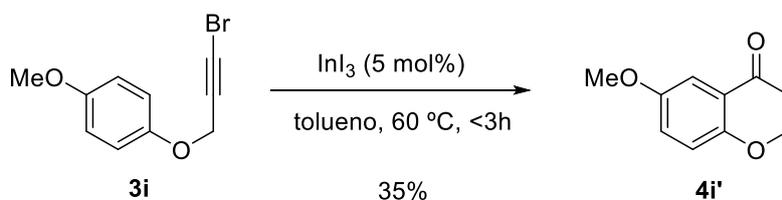
De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **4h** se preparó mediante reacción de **3h** (100 mg, 0.454 mmol) con  $\text{InI}_3$  (11.2 mg, 0.023 mmol, 5 mol%) a 100 °C tolueno (3 mL) durante 4 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se aisló **4h** como un aceite amarillo (97.7 mg, 0.444 mmol, 98%). **Rf** = 0.26, 20% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.89 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 6.80 – 6.72 (m, 2H), 4.77 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.1 (C), 154.2 (C), 148.0 (C), 132.8 (CH), 127.1 (C), 120.2 (C), 116.7 (CH), 115.4 (CH), 111.5 (CH), 64.6 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2996, 2951, 2834, 1717, 1574, 1487, 1434  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  220  $[\text{M}]^+$  (93), 205  $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$  (83); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$  220.0730, encontrado 220.0729.

**3.4.3.17. 4-Bromo-6-metoxi-2H-cromeno (4i).**<sup>150</sup>



De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **4i** se preparó mediante reacción de **3i** (100 mg, 0.415 mmol) con  $\text{InI}_3$  (10.3 mg, 0.021 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente tolueno (3 mL) durante 2 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se aisló **4i** como un aceite incoloro (95.4 mg, 0.396 mmol, 95%).  $R_f = 0.25$ , 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.18 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.3 (C), 148.3 (C), 124.3 (CH), 122.7 (C), 118.0 (C), 116.5 (CH), 115.8 (CH), 112.3 (CH), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2954, 2906, 2832, 2722, 1687, 1621, 1574, 1480, 1427  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  242 [ $\text{M}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ]<sup>+</sup> (54), 240 [ $\text{M}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ]<sup>+</sup> (56); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_2$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> 239.9780, encontrado 239.9790.

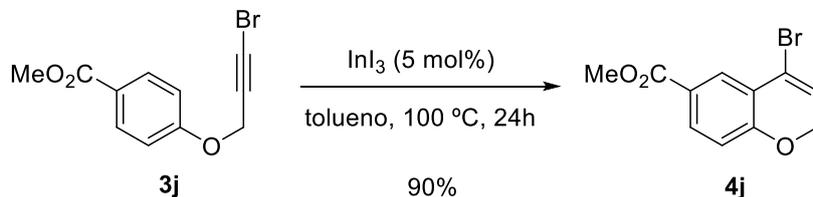
**3.4.3.18. 6-Metoxicroman-4-ona (4i').**



De acuerdo con el procedimiento general, la 6-metoxicromanona **4i'** se obtuvo mediante reacción de **3i** (100 mg, 0.415 mmol) con  $\text{InI}_3$  (10.3 mg, 0.021 mmol, 5 mol%) a 60 °C tolueno (3 mL) durante más de 3 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se aisló **4i'** como un aceite incoloro (25.9 mg, 0.145 mmol, 35%).  $R_f = 0.10$ , 10% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 9.0, 3.2$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.47 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.77 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.8 (C), 156.6 (C), 154.0 (C), 125.2 (CH), 121.1 (C), 119.2 (CH), 107.5 (CH), 67.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 37.7

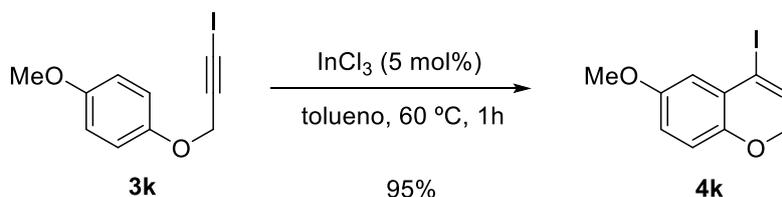
(CH<sub>2</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 179 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 178.0624, encontrado 178.0629.

### 3.4.3.19. 4-Bromo-2H-cromeno-6-carboxilato de metilo (4j).



De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **4j** se preparó mediante reacción de **3j** (100 mg, 0.372 mmol) con InI<sub>3</sub> (9.2 mg, 0.018 mmol, 5 mol%) a 100 °C tolueno (3 mL) durante 24 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), se aisló **4j** como un sólido blanco (90.1 mg, 0.335 mmol, 90%). **Rf** = 0.28, 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 104-106 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.15 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.3 (C), 158.1 (C), 132.5 (CH), 128.8 (CH), 123.8 (CH), 123.5 (C), 121.2 (C), 117.2 (C), 115.8 (CH), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 52.0 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR) *v*<sub>max</sub> 3070, 2954, 2909, 2860, 1708, 1640, 1327 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE) *m/z* 270 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (39), 268 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (38); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 267.9730, encontrado 267.9738.

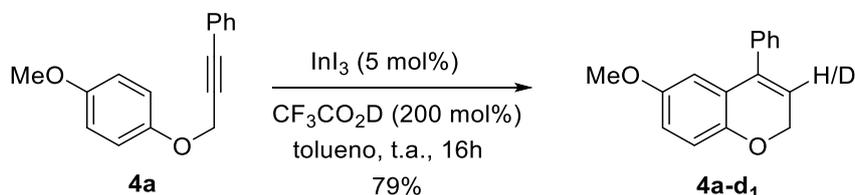
### 3.4.3.20. 4-Iodo-6-metoxi-2H-cromeno (4k).



De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **4k** se preparó mediante reacción de **3k** (100 mg, 0.347 mmol) con InCl<sub>3</sub> (3.8 mg, 0.017 mmol, 5 mol%) a 60 °C en tolueno (3 mL) durante 1 hora. Tras purificación en cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), se aisló **4k** como un aceite amarillo (95.6 mg, 0.332 mmol, 95%). **Rf** = 0.38, 10% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.75 – 6.65 (m, 2H), 6.53 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.4 (C), 147.7 (C), 133.4 (CH), 124.2 (C), 116.6 (2 × CH), 115.7 (CH),

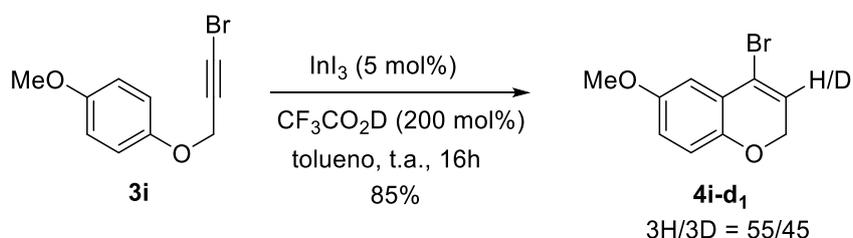
93.1 (C), 67.5 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>); **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2932, 2832, 1682, 1608, 1514, 1487, 1428 cm<sup>-1</sup>; **EMAR** (IE) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 287.9642, encontrado 287.9631.

### 3.4.3.21. 6-Metoxi-4-fenil-2H-(3d)cromeno (4a-d<sub>1</sub>).



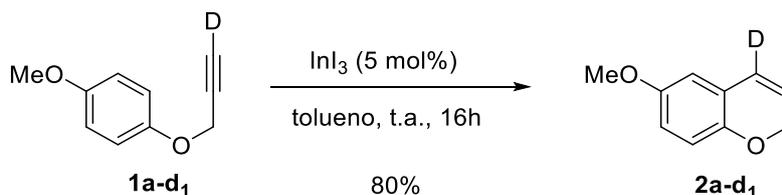
De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **2a-d<sub>1</sub>** se preparó mediante reacción de **1a-d<sub>1</sub>** (95 mg, 0.394 mmol) con InI<sub>3</sub> (9.7 mg, 0.019 mmol, 5 mol%) en presencia de CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D (60 μL, 0.788 mmol, 200 mol%) a temperatura ambiente en tolueno (5 mL) durante 16 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se aisló **4k** como un aceite amarillo (74.5 mg, 0.311 mmol, 79%). **R<sub>f</sub>** = 0.33, 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43–7.36 (m, 5H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.87 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

### 3.4.3.22. 4-Bromo-6-metoxi-2H-(3d)cromeno (4i-d<sub>1</sub>).



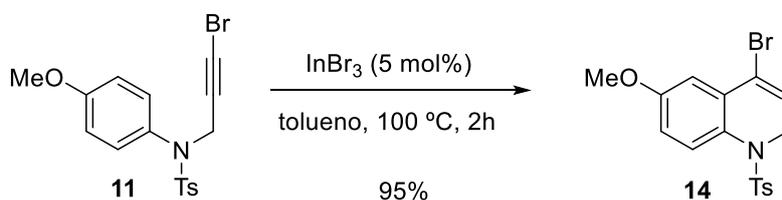
De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **4i-d<sub>1</sub>** se preparó mediante reacción de **3i** (75 mg, 0.315 mmol) con InI<sub>3</sub> (8.0 mg, 0.016 mmol, 5 mol%) en presencia de CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D (48 μL, 0.629 mmol, 200 mol%) a temperatura ambiente en tolueno (5 mL) durante 16 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se aisló **4k** como un aceite amarillo (81.4 mg, 0.334 mmol, 85%, 3H/3D 55:45). **R<sub>f</sub>** = 0.25, 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 6.18 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

### 3.4.3.23. 6-Metoxi-2H-cromeno-4-d (2a-d<sub>1</sub>).



De acuerdo con el procedimiento general, el cromeno **2a-d<sub>1</sub>** se preparó mediante reacción de **1a-d<sub>1</sub>** (104 mg, 0.637 mmol) con InI<sub>3</sub> (16.0 mg, 0.032 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente en tolueno (5 mL) durante 16 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se aisló **4k** como un aceite amarillo (83.0 mg, 0.509 mmol, 80%). *R<sub>f</sub>* = 0.24, 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.83–5.80 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.1 (C), 148.0 (C), 124.7 (CD), 122.8 (CH), 116.6 (CH), 114.1 (CH), 111.8 (CH), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>).

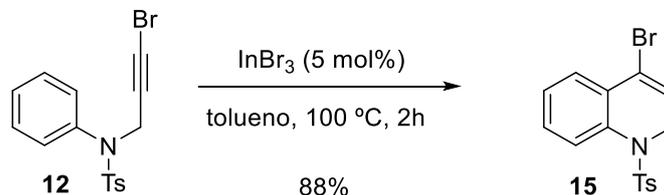
### 3.4.3.24. 4-Bromo-6-metoxi-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (14).



De acuerdo con el procedimiento general, la dihidroquinolina **14** se preparó mediante reacción de **11** (100 mg, 0.254 mmol) con InBr<sub>3</sub> (4.5 mg, 0.013 mmol, 5 mol%) a 100 °C tolueno (3 mL) durante 2 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se aisló **14** como un sólido blanco (94.8 mg, 0.240 mmol, 95%). *R<sub>f</sub>* = 0.28, 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 140-143 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 5.85 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.5 (C), 143.8 (C), 135.3 (C), 130.2 (C), 129.3 (2 × CH), 128.7 (CH), 128.3 (C), 127.3 (2 × CH), 126.2 (CH), 118.7(C), 114.4(CH), 112.3 (CH), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 47.0 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR) *v*<sub>max</sub> 2923, 2851, 1728, 1600, 1568, 1479 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE) *m/z* 395 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (12), 393 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (11), 238 [M, <sup>81</sup>Br – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (68), 236 [M, <sup>79</sup>Br – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

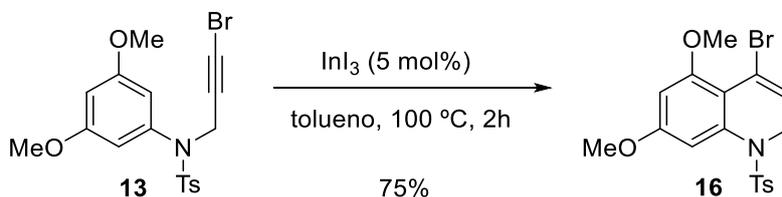
(67), 159 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup> 393.0029, encontrado 393.0027.

### 3.4.3.25. 4-Bromo-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (15).



De acuerdo con el procedimiento general, la dihidroquinolina **15** se preparó mediante reacción de **12** (100 mg, 0.275 mmol) con InBr<sub>3</sub> (4.9 mg, 0.014 mmol, 5 mol%) a 100 °C tolueno (3 mL) durante 2 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), se aisló **15** como un sólido amarillo (87.9 mg, 0.241 mmol, 88%). **Rf** = 0.22, 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 109-110 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.87 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.9 (C), 135.4 (2 × C), 129.4 (CH), 129.3 (2 × CH), 129.0 (C), 127.22 (2 × CH), 127.20 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 125.7 (CH), 118.8(C), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR) ν<sub>max</sub> 3064, 2923, 2856, 1620, 1597, 1476, 1450 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE) *m/z* 365 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (20), 363 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (19), 210 [M, <sup>81</sup>Br – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100), 208 [M, <sup>79</sup>Br – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (98); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>2</sub>S [M]<sup>+</sup> 362.9923, encontrado 362.9907.

### 3.4.3.26. 4-Bromo-5,7-dimetoxi-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (16).



De acuerdo con el procedimiento general, la dihidroquinolina **16** se preparó mediante reacción de **13** (100 mg, 0.236 mmol) con InI<sub>3</sub> (5.8 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) a 100 °C tolueno (3 mL) durante 2 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se aisló **16** como un sólido amarillo (75.2 mg, 0.177 mmol, 75%). **Rf** = 0.26, 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 114-115 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, *J* = 8.3

Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.38 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.68 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm; **RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.6 (C), 157.1 (C), 143.8 (C), 139.2 (C), 136.1 (C), 129.5 (2  $\times$  CH), 127.1 (2  $\times$  CH), 124.7 (CH), 113.9 (C), 111.8 (C), 103.4 (CH), 98.7 (CH), 55.7 (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 46.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2940, 2842, 1605, 1565, 1462  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (EI)  $m/z$  425 [ $\text{M}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ] $^+$  (23), 423 [ $\text{M}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ] $^+$  (22), 270 [ $\text{M}$ ,  $^{81}\text{Br} - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2$ ] $^+$  (43), 268 [ $\text{M}$ ,  $^{79}\text{Br} - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2$ ] $^+$  (44); **EMAR** (EI) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4\text{S}$  [ $\text{M}$ ] $^+$  423.0134, encontrado 423.0127.

### **3.4.4. Reacciones secuenciales: IMHA catalizadas por indio(III) – acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.**

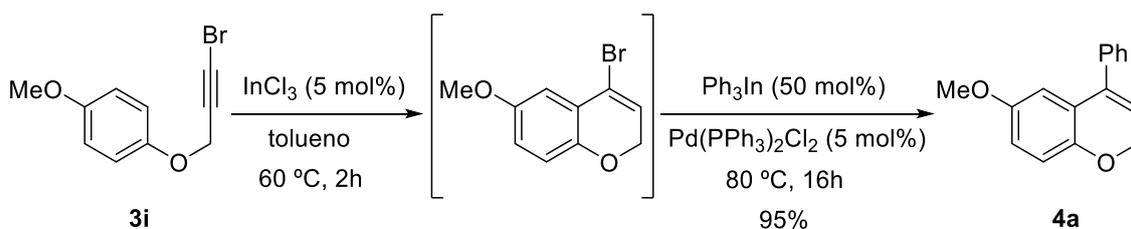
#### **3.4.4.1. Preparación de los organometálicos de indio(III).**

En un matraz de reacción bajo atmósfera de argón, se adicionó una disolución de  $\text{InCl}_3$  en THF 0.46M (50 o 70 mol%) sobre 2-4 mL de THF seco. La disolución incolora de  $\text{InCl}_3$ , se enfrió a  $-78$  °C durante 15 minutos. A continuación, se adicionó lentamente la disolución del organolítico correspondiente (150 o 210 mol%), y la mezcla resultante se agitó a  $-78$  °C durante 30 minutos. Posteriormente, se retiró del baño dejándose alcanzar temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Los reactivos organolíticos derivados de fenilacetileno y tiofeno se prepararon por metalación de los mismos con  $n\text{BuLi}$  (150 o 210 mol%) a  $-78$  °C. A continuación, se añadió una disolución de  $\text{InCl}_3$  en THF 0.46M (50 o 70 mol%) y se agitó durante 30 minutos a  $-78$  °C. Tras alcanzar temperatura ambiente, los organometálicos de indio se utilizaron en reacciones de acoplamiento cruzado inmediatamente después de su preparación.

### 3.4.4.2. Procedimiento general.

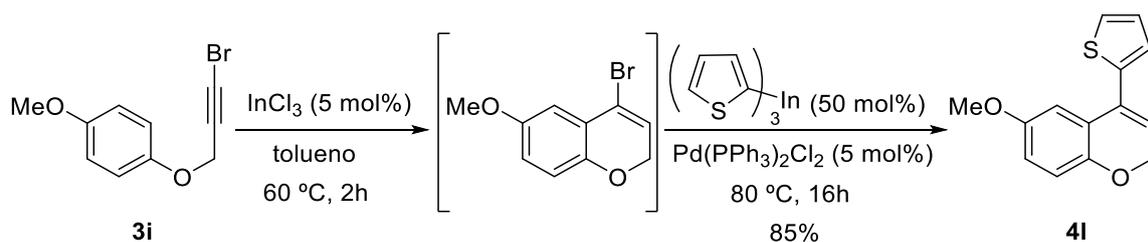
En un matraz schlenck previamente purgado con argón, se introdujo la sal de indio(III) adecuada (5 mol%) y se purgó el sistema con argón. A continuación, se adicionó una disolución del aril bromopropargil éter o amina correspondiente (escala de 100 mg) en tolueno (0.08M) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura adecuada hasta el total consumo total del producto de partida, monitorizado por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la reacción de hidroarilación, se adicionó el catalizador de paladio (5 mol%) y la disolución del reactivo triorganoíndico (50 mol% o 70 mol%) en THF (~0.1 M) recién preparado. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C hasta la total desaparición por capa fina del producto de partida. La reacción se detuvo mediante la adición de unas gotas de MeOH y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (10 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl (15 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron y se concentró el disolvente a vacío. Finalmente, el crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano) para obtener el producto de acoplamiento cruzado correspondiente.

### 3.4.4.3. 6-Metoxi-4-fenil-2H-cromeno (4a).



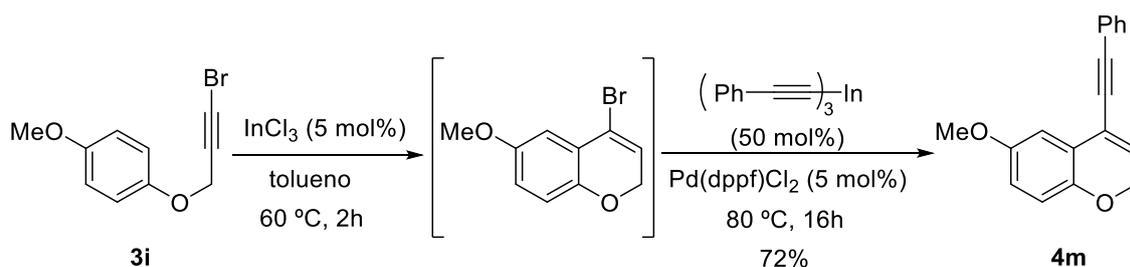
El producto **4a** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **3i** (100 mg, 0.415 mmol), InCl<sub>3</sub> (4.6 mg, 0.021 mmol, 5 mol%), trifenilindio (0.207 mmol, 50 mol%) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14.7 mg, 0.021 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **4a** como un sólido blanco (93.0 mg, 0.394 mmol, 95%).

### 3.4.4.4. 6-Metoxi-4-(tien-2-il)-2H-cromeno (4l).



El producto **4l** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **3i** (100 mg),  $\text{InCl}_3$  (4.6 mg), tri(thien-2-il)indio (0.207 mmol, 50 mol%) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (14.7 mg). Tras purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **4l** como un aceite verdoso (86.2 mg, 0.353 mmol, 85%).  $R_f = 0.27$ , 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (dd,  $J = 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 3.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 5.0, 3.6$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J = 8.7, 3.0$  Hz, 1H), 6.03 (t,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 3.73 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.1 (C), 148.7 (C), 139.7 (C), 130.5 (C), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 125.0 (CH), 123.9 (C), 121.7 (CH), 116.8 (CH), 114.6 (CH), 111.3 (CH), 64.8 ( $\text{CH}_2$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3434, 3105, 3072, 2933, 2831, 1731, 1486, 1423  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  244  $[\text{M}]^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}]^+$  244.0553, encontrado 244.0545.

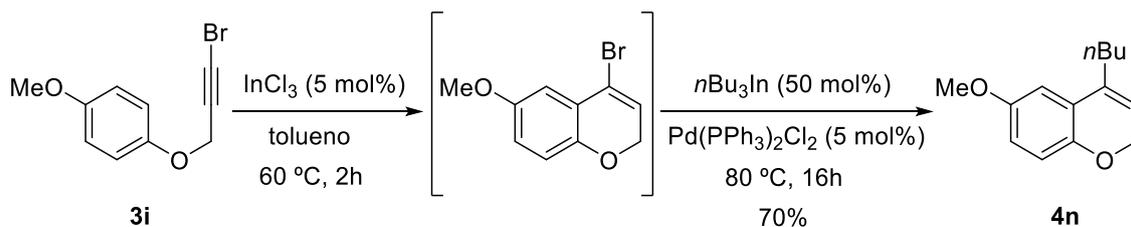
### 3.4.4.5. 4-Feniletinil-6-metoxi-2H-cromeno (4m).



El producto **4m** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **3i** (100 mg),  $\text{InCl}_3$  (4.6 mg), tri(feniletinil)indio (0.207 mmol, 50 mol%) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (15.4 mg, 0.021 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **4m** como un aceite marrón (78.4 mg, 0.299 mmol, 72%).  $R_f = 0.33$ , 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 3H), 7.13 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.76 – 6.73 (m, 2H), 6.24 (t,  $J = 4.1$  Hz,

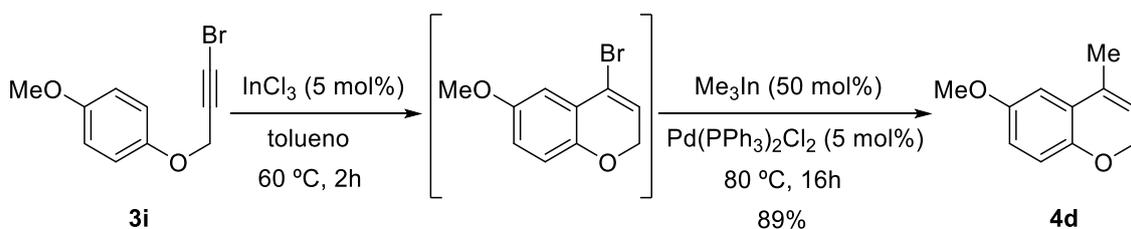
1H), 4.82 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.3 (C), 147.6 (C), 131.7 (2  $\times$  CH), 128.6 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 127.8 (CH), 122.8 (C), 122.2 (C), 119.5 (C), 116.5 (CH), 114.9 (CH), 111.1 (CH), 92.2 (C), 84.7 (C), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2955, 2923, 2855, 1623, 1560, 1492, 1432 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  262 [M]<sup>+</sup> (10); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 262.0988, encontrado 262.0983.

#### 3.4.4.6. 4-Butil-6-metoxi-2H-cromeno (4n).



El producto **4n** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **3i** (100 mg), InCl<sub>3</sub> (4.6 mg), tributilindio (0.207 mmol, 50 mol%) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14.7 mg). Tras purificación por cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **4n** como un aceite beige (64.3 mg, 0.291 mmol, 70%).  $R_f = 0.42$ , 10% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.78 – 6.75 (m, 2H), 6.67 (dd,  $J = 8.8$ , 2.8 Hz, 1H), 5.62 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.67 (dt,  $J = 3.8$ , 1.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.37 (td,  $J = 7.5$ , 1.1 Hz, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 3H), 1.46 – 1.34 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.0 (C), 148.4 (C), 134.5 (C), 124.7 (C), 118.4 (CH), 116.2 (CH), 113.0 (CH), 109.6 (CH), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2957, 2928, 2832, 1574, 1482, 1429, 1253, 1215, 1191 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  218 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 218.1301, encontrado 218.1301.

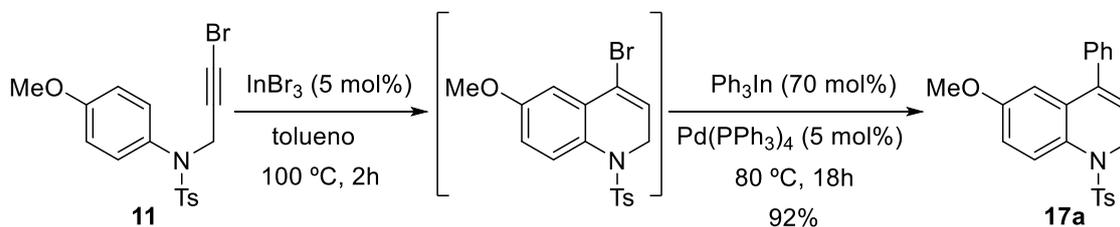
#### 3.4.4.7. 4-Metil-6-metoxi-2H-cromeno (4d).



El producto **4d** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **3i** (100 mg), InCl<sub>3</sub> (4.6 mg), trimetilindio (0.207 mmol, 50 mol%) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14.7 mg). Tras

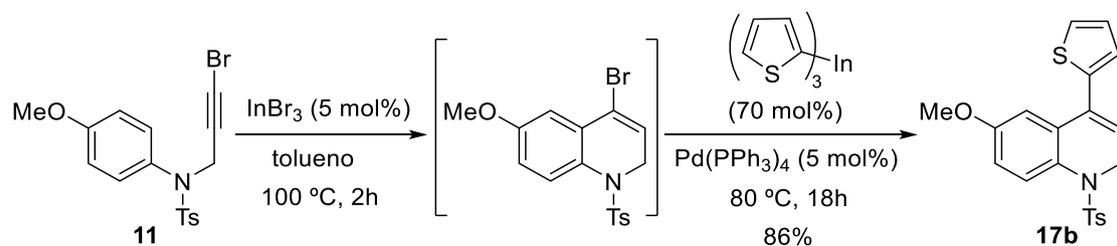
purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **4d** como un aceite amarillo claro (65.0 mg, 0.369 mmol, 89%).

#### 3.4.4.8. 4-Fenil-6-metoxi-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (17a).



El producto **17a** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **11** (100 mg, 0.254 mmol) con  $\text{InBr}_3$  (4.5 mg, 0.013 mmol, 5 mol%), trifenilindio (0.178 mmol, 70 mol%) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (14.7 mg, 0.013 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **17a** como un sólido amarillo (91.5 mg, 0.233 mmol, 92%).  $R_f = 0.28$ , 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 190-192 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.26 – 7.19(m, 3H), 7.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.87 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 6.72 – 6.69 (m, 2H), 6.40 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 5.57 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.0 (C), 143.3 (C), 138.6 (C), 137.9 (C), 136.1 (C), 132.1 (C), 129.0 (2 × CH), 128.8 (CH), 128.5 (2 × CH), 128.4 (C), 128.0 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 127.6 (CH), 122.2 (CH), 113.0 (CH), 111.8 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 45.6 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3002, 2927, 2833, 1732, 1599, 1481  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  391 [M]<sup>+</sup> (5), 236 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup> 391.1237, encontrado 391.1229.

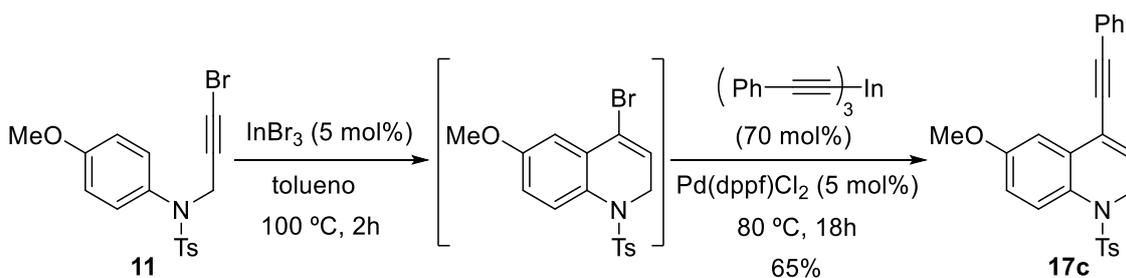
#### 3.4.4.9. 6-Metoxi-4-(tien-2-il)-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (17b).



El producto **17b** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **11** (100 mg, 0.254 mmol) con  $\text{InBr}_3$  (4.5 mg, 0.013 mmol, 5 mol%), tri(thien-2-il)indio (0.178 mmol, 70 mol%) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (14.7 mg, 0.013 mmol, 5 mol%). Tras purificación por

cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **17b** como un sólido naranja (86.8 mg, 0.218 mmol, 86%).  $R_f = 0.34$ , 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 166-170 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.18 (dd,  $J = 5.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.93 – 6.88 (m, 2H), 6.74 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 3.5, 1.1$  Hz, 1H), 5.67 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.1 (C), 143.4 (C), 139.4 (C), 135.8 (C), 131.6 (C), 131.5 (C), 129.1 (2  $\times$  CH), 128.9 (CH), 128.4 (C), 127.4 (2  $\times$  CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 125.0 (CH), 123.3 (CH), 113.5 (CH), 111.4 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  2923, 2850, 1600, 1568, 1484, 1257, 1161 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  397 [M]<sup>+</sup> (10), 242 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 397.0801, encontrado 397.0801.

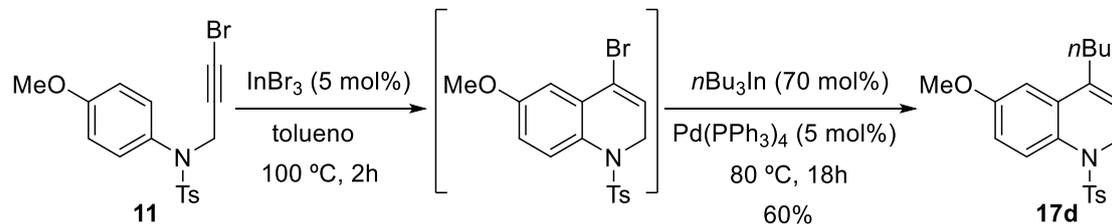
#### 3.4.4.10. 4-(Feniletinil)-6-metoxi-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (**17c**).



El producto **17c** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **11** (100 mg, 0.254 mmol) con InBr<sub>3</sub> (4.5 mg, 0.013 mmol, 5 mol%), tri(feniletinil)indio (0.178 mmol, 70 mol%) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (9.5 mg, 0.013 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **17c** como un sólido naranja viscoso (68.6 mg, 0.165 mmol, 65%).  $R_f = 0.29$ , 20% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 3H), 7.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 5.90 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.28 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.4 (C), 143.7 (C), 135.5 (C), 131.5 (2  $\times$  CH), 130.0 (C), 129.3 (CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 127.7 (C), 127.4 (2  $\times$  CH), 122.7 (C), 120.4 (C), 117.5 (CH), 113.6 (CH), 111.0 (C), 110.6 (C), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 45.7 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  2921, 2840, 1598, 1568, 1348 cm<sup>-1</sup>; **EM**

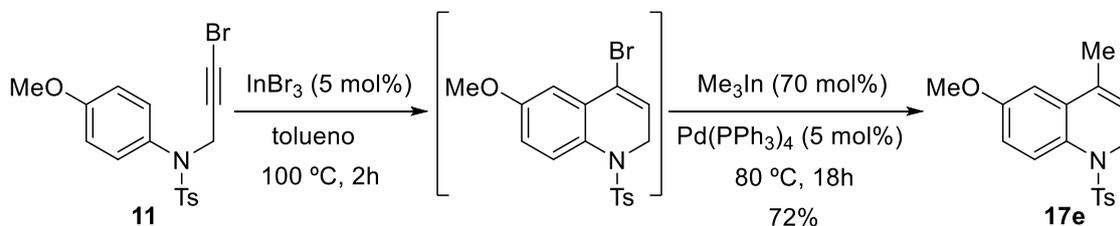
(IE)  $m/z$  415  $[M]^+$  (5), 260  $[M - C_7H_7SO_2]^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $C_{25}H_{21}NO_3S$   $[M]^+$  415.1237, encontrado 415.1218.

#### 3.4.4.11. 4-Butil-6-metoxi-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (17d).



El producto **17d** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **11** (100 mg, 0.254 mmol) con  $InBr_3$  (4.5 mg, 0.013 mmol, 5 mol%), tributilindio (0.178 mmol, 70 mol%) y  $Pd(PPh_3)_4$  (14.7 mg, 0.013 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **17d** como un sólido blanco (56.6 mg, 0.152 mmol, 60%).  $R_f$  = 0.33, 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 64-70 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (dd,  $J$  = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 5.33 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 4.33 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.20 – 1.08 (m, 2H), 0.87 – 0.77 (m, 5H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  158.1 (C), 143.0 (C), 136.5 (C), 135.8 (C), 132.1 (C), 129.0 (2  $\times$  CH), 128.6 (CH), 128.2 (C), 127.4 (2  $\times$  CH), 119.9 (CH), 111.9 (CH), 109.4 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  2925, 2860, 1606, 1569, 1482, 1335, 1176  $cm^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  371  $[M]^+$  (5), 216  $[M - C_7H_7SO_2]^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $C_{21}H_{25}NO_3S$   $[M]^+$  371.1550, encontrado 371.1535.

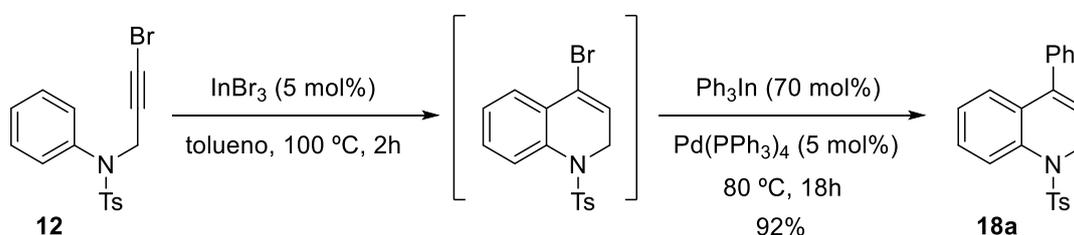
#### 3.4.4.12. 6-Metoxi-4-metil-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (17e).



El producto **17e** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **11** (100 mg, 0.254 mmol) con  $InBr_3$  (4.5 mg, 0.013 mmol, 5 mol%), trimetilindio (0.178 mmol, 70 mol%) y  $Pd(PPh_3)_4$  (14.7 mg, 0.013 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **17e** como un

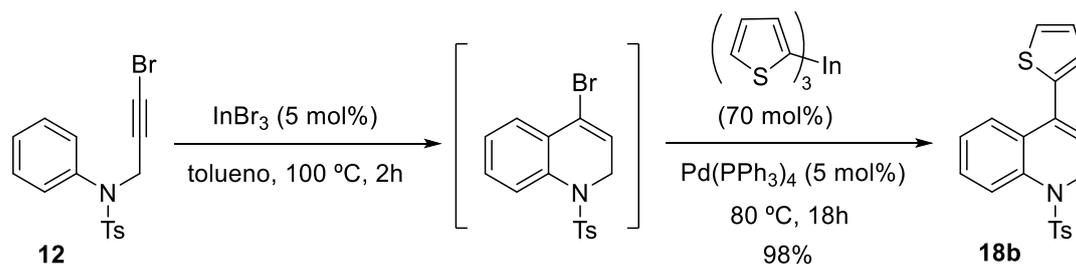
sólido naranja (60.2 mg, 0.183 mmol, 72%).  $R_f = 0.31$ , 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 132-135 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.84 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 5.31 – 5.28 (m, 1H) 4.30 (dd,  $J = 4.2, 1.6$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (dd,  $J = 3.2, 1.6$  Hz, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.3 (C), 143.0 (C), 136.1 (C), 132.8 (C), 131.3 (C), 128.8 (2 × CH), 128.5 (CH), 128.1 (C), 127.5 (2 × CH), 120.8 (CH), 112.0 (CH), 109.4 (CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  2921, 2850, 1650, 1602, 1484 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  329 [M]<sup>+</sup> (9), 174 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup> 329.1080, encontrado 329.1074.

#### 3.4.4.13. 4-Fenil-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (18a).



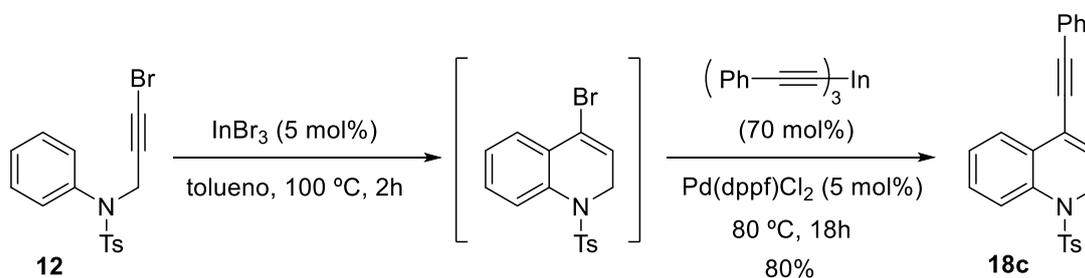
El producto **18a** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **12** (100 mg, 0.275 mmol), InBr<sub>3</sub> (4.8 mg, 0.014 mmol, 5 mol%), trifenilindio (0.193 mmol, 70 mol%) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16.2 mg, 0.014 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **18a** como un sólido blanco (91.4 mg, 0.253 mmol, 92%).  $R_f = 0.20$ , 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 168-170 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.80 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.36 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 3H), 7.15 (dt,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.87 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 6.73 – 6.70 (m, 2H), 5.58 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 2.28 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.4 (C), 138.7 (C), 138.1 (C), 136.2 (C), 135.6 (C), 131.0 (C), 129.1 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 128.2 (CH), 128.0 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 126.6 (CH), 126.0 (CH), 121.6 (CH), 45.5 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  3066, 2920, 2849, 1634, 1493, 1478 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  361 [M]<sup>+</sup> (12), 206 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S [M]<sup>+</sup> 361.1131, encontrado 361.1123.

**3.4.4.14. 4-(Tien-2-il)-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (18b).**



El producto **18b** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **12** (100 mg, 0.275 mmol),  $\text{InBr}_3$  (4.8 mg, 0.014 mmol, 5 mol%), tri(tien-2-il)indio (0.193 mmol, 70 mol%) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (16.2 mg, 0.014 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **18b** como un sólido amarillo claro (99.0 mg, 0.270 mmol, 98%).  $R_f = 0.27$ , 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 157-159 °C; **RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.21 – 7.18 (m, 3H), 7.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.93 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 3.5, 1.0$  Hz, 1H), 5.68 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 2.24 (s, 3H) ppm; **RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.5 (C), 139.6 (C), 135.9 (C), 135.6 (C), 131.6 (C), 130.4 (C), 129.1 (2  $\times$  CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (2  $\times$  CH), 126.7 (2  $\times$  CH), 126.5 (CH), 125.8 (CH), 125.0 (CH), 122.8 (CH), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3062, 2847, 1597, 1483, 1449  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  367 [ $\text{M}$ ] $^+$  (9), 212 [ $\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2$ ] $^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$  [ $\text{M}$ ] $^+$  367.0695, encontrado 367.0691.

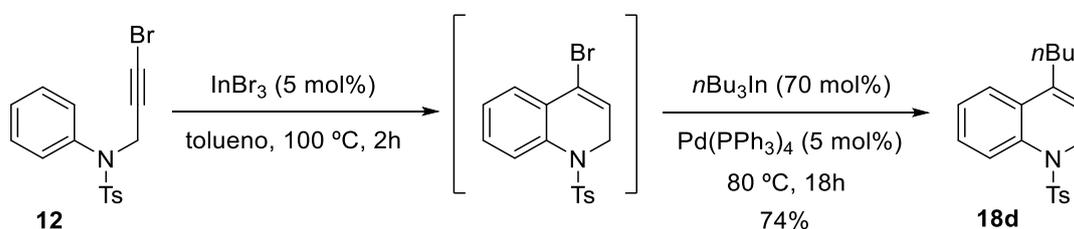
**3.4.4.15. 4-Feniletinil-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (18c).**



El producto **18c** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **12** (100 mg, 0.275 mmol),  $\text{InBr}_3$  (4.8 mg, 0.014 mmol, 5 mol%), tri(feniletinil)indio (0.193 mmol, 70 mol%) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (10.2 mg, 0.014 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **18c** como un

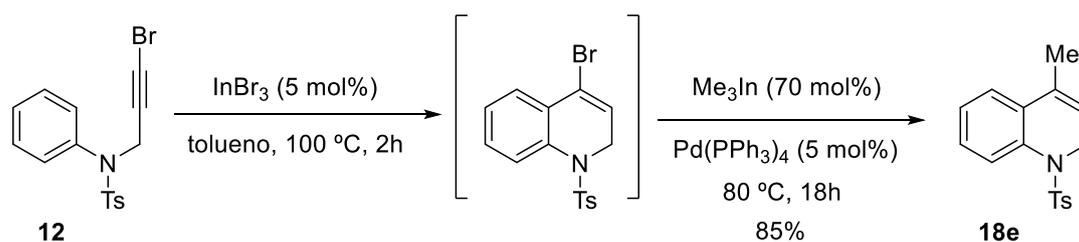
sólido naranja (84.8mg, 0.220 mmol, 80%).  $R_f = 0.22$ , 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 93-94 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.52 (dd  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 7H), 7.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.93 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 2.28 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.8 (C), 135.6 (C), 134.8 (C), 131.5 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 128.4 (2 × CH), 127.3 (2 × CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 125.6 (CH), 122.7 (C), 120.4 (C), 91.5 (C), 84.6 (C), 45.5 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  3061, 2921, 1596, 1485, 1451 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  385 [M]<sup>+</sup> (5), 230 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S [M]<sup>+</sup> 385.1131, encontrado 385.1133.

#### 3.4.4.16. 4-Butil-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (18d).



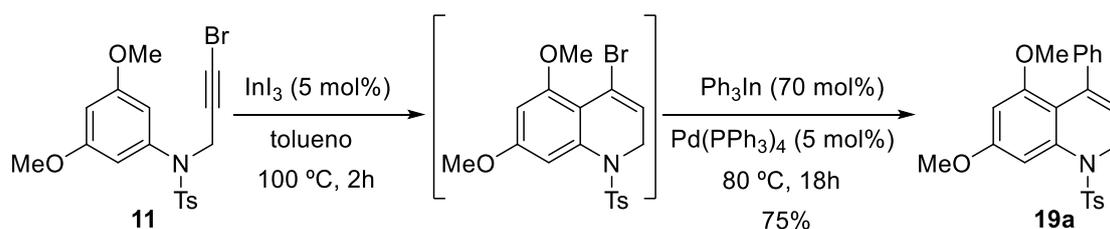
El producto **18d** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **12** (100 mg, 0.275 mmol), InBr<sub>3</sub> (4.8 mg, 0.014mmol, 5 mol%), tributilindio (0.193 mmol, 70 mol%) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16.2 mg, 0.014 mmol% 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **18d** como un sólido blanco (69.5 mg, 0.203 mmol, 74%).  $R_f = 0.28$ , 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 65-67 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.76 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 3H), 7.22 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.36 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.23 – 1.10 (m, 2H), 0.91 – 0.81 (m, 5H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.0 (C), 136.7 (C), 135.9 (C), 135.4 (C), 130.9 (C), 129.0 (2 × CH), 127.6 (CH), 127.4 (3 × CH), 126.5 (CH), 123.1 (CH), 119.3 (CH), 45.3 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{max}$  2069, 2958, 2932, 2861, 1598, 1485, 1450 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  341 [M]<sup>+</sup> (20), 186 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S [M]<sup>+</sup> 341.1441, encontrado 341.1428.

**3.4.4.17. 4-Metil-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (18e).**



El producto **18e** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **12** (100 mg, 0.275 mmol),  $\text{InBr}_3$  (4.8 mg, 0.014 mmol, 5 mol%), trimetilindio (0.193 mmol, 70 mol%) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (16.2 mg, 0.014 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **18e** como un sólido amarillo claro (70.0 mg, 0.234 mmol, 85%).  $R_f = 0.29$ , 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 108-110 °C; **RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 4H), 7.11 (dd  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 5.33 – 5.31 (m, 1H), 4.34 (dd,  $J = 4.2, 1.7$  Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.58 (s, 3H) ppm; **RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.1 (C), 136.2 (C), 135.2 (C), 131.6 (C), 131.4 (C), 128.8 (2  $\times$  CH), 127.8 (CH), 127.4 (2  $\times$  CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 123.3 (CH), 120.3 (CH), 45.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2847, 1595, 1484, 1452, 1337  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  299  $[\text{M}]^+$  (19), 144  $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2]^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}]^+$  299.0975, encontrado 299.0971.

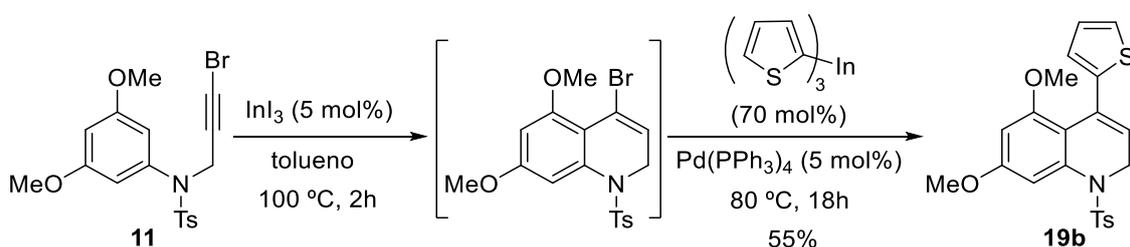
**3.4.4.18. 5,7-Dimetoxi-4-fenil-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (19a).**



El producto **19a** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **13** (100 mg, 0.236 mmol),  $\text{InI}_3$  (5.8 mg, 0.012 mmol, 5 mol%), trifenilindio (0.165 mmol, 70 mol%) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (8.3 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **19a** como un sólido naranja (74.6 mg, 0.177 mmol, 75%).  $R_f = 0.21$ , 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 71-74 °C; **RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.12 – 7.09 (m, 4H), 6.96 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.57

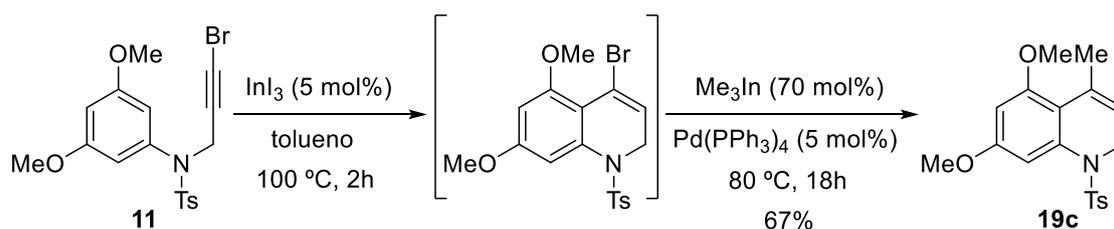
(dd,  $J = 7.6, 1.9$  Hz, 2H), 6.31 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.45 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.1 (C), 157.0 (C), 143.3 (C), 140.7 (C), 139.0 (C), 137.2 (C), 136.5 (C), 129.1 (2  $\times$  CH), 127.4 (2  $\times$  CH), 126.9 (2  $\times$  CH), 126.4 (2  $\times$  CH), 126.2 (CH), 120.1 (CH), 113.5 (C), 103.4 (CH), 98.6 (CH), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 45.6 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2937, 2842, 1603, 1566 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  421 [M]<sup>+</sup> (35), 266 [M - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S [M]<sup>+</sup> 421.1342, encontrado 421.1324.

### 3.4.4.19. 5,7-Dimetoxi-4-(tien-2-il)-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (19b).



El producto **19b** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **13** (100 mg, 0.236 mmol), InI<sub>3</sub> (5.8 mg, 0.012 mmol, 5 mol%), tri(tien-2-il)indio (0.165 mmol, 70 mol%) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8.3 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **19b** como un aceite naranja (55.5 mg, 0.130 mmol, 55%).  $R_f = 0.22$ , 20% AcOEt/Hexano; **P.f.** 71-74 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 5.1, 1.1$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.78 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 1H), 6.34 – 6.32 (m, 2H), 5.55 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.2 (C), 157.1 (C), 143.5 (C), 142.8 (C), 138.9 (C), 136.4 (C), 130.3 (C), 129.2 (2  $\times$  CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 125.7 (CH), 124.2 (CH), 123.1 (CH), 121.0 (CH), 113.2 (C), 103.4 (CH), 98.6 (CH), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 45.3 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  2922, 2851, 1601, 1564 cm<sup>-1</sup>; **EM** (IE)  $m/z$  427 [M]<sup>+</sup> (26), 272 [M - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 427.0907, encontrado 427.0901.

### 3.4.4.20. 5,7-Dimetoxi-4-metil-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (19c).

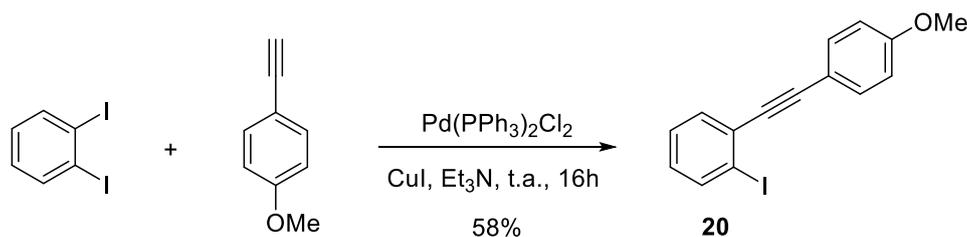


El producto **19c** se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **13** (100 mg, 0.236 mmol),  $\text{InI}_3$  (5.8 mg, 0.012 mmol, 5 mol%), trimetilindio (0.165 mmol, 70 mol%) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (8.3 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). Tras purificación por cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), se obtuvo el producto **19c** como un aceite naranja (56.8 mg, 0.158 mmol, 67%).  $R_f = 0.23$ , 20% AcOEt/Hexano; **RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.10 – 5.06 (m, 1H), 4.16 (dd,  $J = 4.8, 1.4$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.58 (s, 3H) ppm; **RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2 (C), 157.5 (C), 143.1 (C), 138.3 (C), 136.7 (C), 132.2 (C), 128.8 (2  $\times$  CH), 127.5 (2  $\times$  CH), 118.3 (CH), 115.0 (C), 103.6 (CH), 98.3 (CH), 55.6 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  2924, 2842, 1603, 1567, 1455, 1421  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM** (IE)  $m/z$  359  $[\text{M}]^+$  (36), 204  $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2]^+$  (100), 204  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{10}\text{SO}_2]^+$  (46); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NS}$   $[\text{M}]^+$  359.1186, encontrado 359.1170.

### 3.4.5. Preparación de diínos.

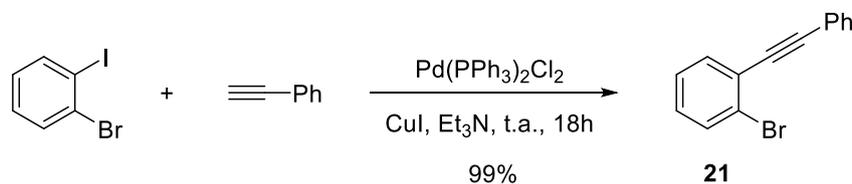
Los diferentes poliínos se prepararon por reacción de Sonogashira de los fragmentos previamente sintetizados. Estos fragmentos fueron preparados mediante reacción de Sonogashira de ioduros y alquinos comerciales.

### 3.4.5.1. 1-Iodo-2-[(4-metoxifenil)etnil]benceno (**20**).<sup>151</sup>



Sobre una disolución de 4-metoxifenilacetileno (0.485 g, 3.67 mmol, 120 mol%) en Et<sub>3</sub>N (0.4M, 8 mL), se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (42.8 mg, 0.061 mmol, 2 mol%), CuI (5.9 mg, 0.031 mmol, 1 mol%). A continuación, se añadió 1,2-diiodobenceno (1.0 g, 3.06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de 20 mL de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con AcOEt (3 × 30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5-10% AcOEt/Hexano) el compuesto **20** como un sólido blanco (0.594 g, 1.78 mmol, 58%). **Rf** = 0.38, 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 108-110 °C (p.f. teórico 97-99 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0 (C), 138.7 (CH), 133.1 (2 × CH), 132.1 (CH), 130.1 (C), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 115.1 (C), 114.1 (2 × CH), 101.0 (C), 93.2 (C), 90.5 (C), 55.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI) *m/z* 334 [M]<sup>+</sup> (100), 319 [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (20); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>IO [M]<sup>+</sup> 333.9849 encontrado 333.9850.

### 3.4.5.2. 1-Bromo-(2-feniletinil)benceno (**21**).<sup>152</sup>



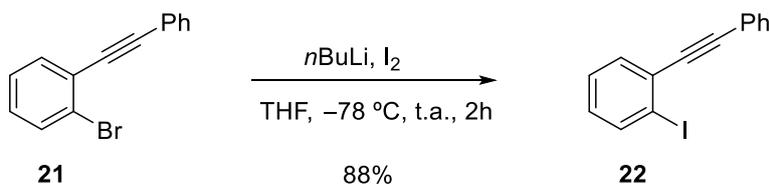
Siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>153</sup> sobre una disolución de 2-bromiodobenceno (0.700 mL, 5.45 mmol) en 12 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron

<sup>151</sup> Verma, A. K.; Joshi, M.; Singh, V. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1630.

<sup>152</sup> Orita, A.; Yoshioka, N.; Struwe, P.; Braier, A.; Beckmann, A.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1355.

secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.191 g, 0.272 mmol, 5 mol%) y CuI (0.104 g, 0.545 mmol, 10 mol%). A continuación, se añadió fenilacetileno (0.660 mL, 6.00 mmol, 110 mol%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL). La fase acuosa se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna (2% AcOEt/Hexano) el compuesto **21** como un aceite amarillo (1.58 g, 5.40 mmol, 99%). **Rf** = 0.41, 2% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 – 7.55 (m, 4H), 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.30 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.2 (CH), 132.4 (CH), 131.7 (2 × CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (2 × CH), 127.0 (CH), 125.6 (C), 125.4 (C), 122.9 (C), 93.9 (C), 88.0 (C) ppm; **EM** (EI) *m/z* 258 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (98), 256 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>14</sub>BrH<sub>9</sub> [M]<sup>+</sup> 255.9882 encontrado 256.9888.

### 3.4.5.3. 1-Iodo-2-(feniletinil)benceno (**22**).<sup>154</sup>



Siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>155</sup> sobre una disolución de **21** (1.58 g, 6.15 mmol) en 30 mL de THF seco enfriada a –78 °C, se adicionó *n*BuLi gota a gota (3.10 mL, 7.37 mmol, 120 mol%) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. A continuación, se añadió I<sub>2</sub> en una porción (2.18 g, 8.60 mmol, 140 mol%) y tras agitación a –78 °C durante 2 horas, se dejó alcanzar temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de H<sub>2</sub>O (10 mL) y se vertió en un embudo de decantación sobre Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 mL), se extrajo con AcOEt (3 × 40 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío. Tras purificación por cromatografía en columna (2% AcOEt/Hexano) se obtuvo el compuesto **22** como un aceite amarillo (1.62 g, 5.33 mmol, 88%). **Rf** = 0.50, 2% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 4H), 7.03 (dt,

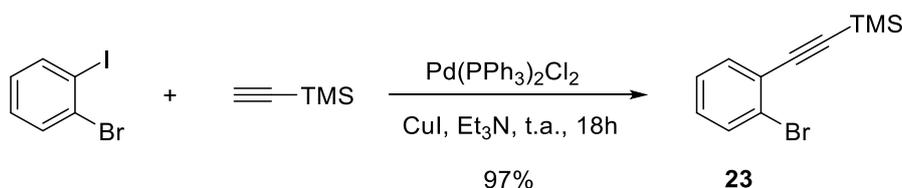
<sup>153</sup> Preparación según: Wagh, S. B.; Hsu, Y.-C.; Liu, R.-S. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7160.

<sup>154</sup> Du, C.-J. F.; Hart, H. J. *Org. Chem.* **1987**, *52*, 4311.

<sup>155</sup> Preparación según: Du, C.-J. F.; Hart, H. J. *Org. Chem.* **2014**, *79*, 8171.

$J = 7.7, 1.4 \text{ Hz, 1H}$  ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.7 (CH), 132.4 (CH), 131.6 (2 × CH), 129.8 (C), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (2 × CH), 127.8 (CH), 122.9 (C), 101.2 (C), 93.0 (C), 91.6 (C) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  304 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub> [M]<sup>+</sup> 303.9743 encontrado 303.9774.

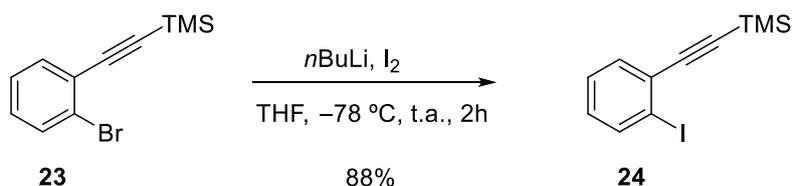
#### 3.4.5.4. [(2-Bromofenil)etnil]trimetilsilano (**23**).<sup>156</sup>



Seguendo un procedimiento experimental descrito,<sup>153</sup> sobre una disolución de 2-bromiodobenceno (1.00 mL, 7.79 mmol) en 15 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.273 g, 0.389 mmol, 5 mol%) y CuI (0.148 g, 0.778 mmol, 10 mol%). A continuación, se añadió etniltrimetilsilano (1.20 mL, 8.57 mmol, 110 mol%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL). La fase acuosa se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna (2% AcOEt/Hexano) el compuesto **23** como un aceite amarillo (1.92 g, 7.58 mmol, 97%). **Rf** = 0.50, 2% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.58 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.50 (dd,  $J = 7.5 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.24 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.17 (td,  $J = 7.8, 1.5 \text{ Hz, 1H}$ ), 0.29 (s, 9H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  133.6 (CH), 132.3 (CH), 129.5 (CH), 126.9 (CH), 125.8 (C), 125.2 (C), 103.0 (C), 99.6 (C), -0.17 (3 × CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  254 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (22), 252 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (21), 239 [M, <sup>81</sup>Br - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 237 [M, <sup>79</sup>Br - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (98); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrSi [M]<sup>+</sup> 251.9964 encontrado 251.9971.

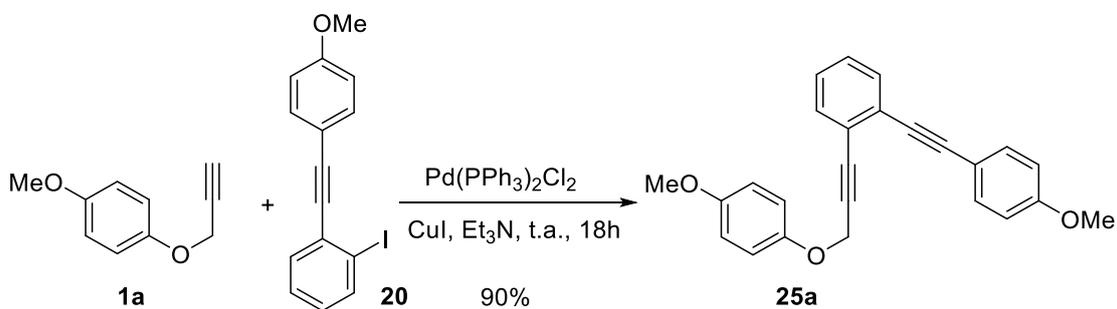
<sup>156</sup> Swenton, J. S.; Callinan, A.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 78.

3.4.5.5. (2-Iodofenil)etniltrimetilsilano (**24**).<sup>157</sup>



Siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>155</sup> sobre una disolución de **23** (1.92 g, 7.58 mmol) en 40 mL de THF seco enfriada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó *n*BuLi gota a gota (3.90 mL, 9.10 mmol, 120 mol%) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió  $\text{I}_2$  en una porción (2.70 g, 10.6 mmol, 140 mol%) y tras agitación a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 horas, se dejó alcanzar temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se vertió en un embudo de decantación sobre  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL), se extrajo con AcOEt ( $3 \times 40\text{ mL}$ ), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtró y concentró a vacío. Tras purificación por cromatografía en columna (2% AcOEt/Hexano) se obtuvo el compuesto **24** como un aceite amarillo (2.01 g, 6.70 mmol, 88%). **Rf** = 0.36, 100% Hexano; **RMN**-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (dd,  $J = 7.7, 1.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.47 (dd,  $J = 7.7, 1.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.28 (dt,  $J = 7.7, 1.1\text{ Hz}$ , 1H), 6.98 (dt,  $J = 7.7, 1.7\text{ Hz}$ , 1H), 0.29 (s, 9H) ppm; **RMN**-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.7 (CH), 132.7 (CH), 129.6 (C), 129.5 (CH), 127.7 (CH), 106.5 (C), 101.2 (C), 98.8 (C),  $-0.20$  ( $3 \times \text{CH}_3$ )ppm; **EM** (EI)  $m/z$  300  $[\text{M}]^+$  (37), 285  $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$  (100); **EMAR** (EI) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{I}\text{Si}$   $[\text{M}]^+$  299.9826 encontrado 299.9826.

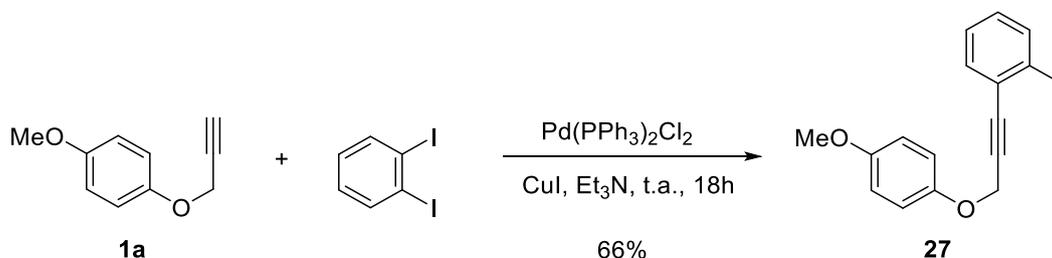
3.4.5.6. 1-[3-(4-Metoxifenoxi)prop-1-in-1-il]-2-[(4-metoxifenil)etnil]benceno (**25a**).



<sup>157</sup> Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Hong, Y. P.; Tsay, S.-C.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7944.

Sobre una disolución de **1a** (291 mg, 1.80 mmol) en 3 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (52.5 mg, 0.075 mmol, 5 mol%) y CuI (14.3 mg, 0.075 mmol, 5 mol%). A continuación, se añadió una disolución de **20** (720 mg, 2.16 mmol, 120 mol%) en 2 mL de Et<sub>3</sub>N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano) el producto **25a** como un sólido marrón (596 mg, 1.62 mmol, 90%). **Rf** = 0.12, 5% AcOEt/Hexano; **P.f.** 86-88 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.21 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8 (C), 154.3 (C), 152.1 (C), 133.2 (2 × CH), 132.1 (CH), 131.5 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 126.4 (C), 124.6 (C), 116.2 (2 × CH), 115.3 (C), 114.6 (2 × CH), 114.0 (2 × CH), 93.6 (C), 88.2 (C), 86.8 (C), 85.5 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 368 [M]<sup>+</sup> (137), 245 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (61), 230 [M – C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (52), 202 [M – C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 368.1407 encontrado 368.1401.

#### 3.4.5.7. 1-Iodo-2-[3-(4-metoxifenoxi)prop-1-in-il]benceno (**27**).



Sobre una disolución del aril propargil éter **1a** (500 mg, 3.08 mmol) en 6 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (108 mg, 0.154 mmol, 5 mol%) y CuI (29.3 mg, 0.154 mmol, 5 mol%). A continuación, se añadió 1,2-diiodobenceno (0.405 mL, 3.08 mmol, 120 mol%) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 15 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5-10% AcOEt/Hexano) el producto **27** como un aceite amarillo (741 mg, 2.03 mmol, 66%). **Rf** =

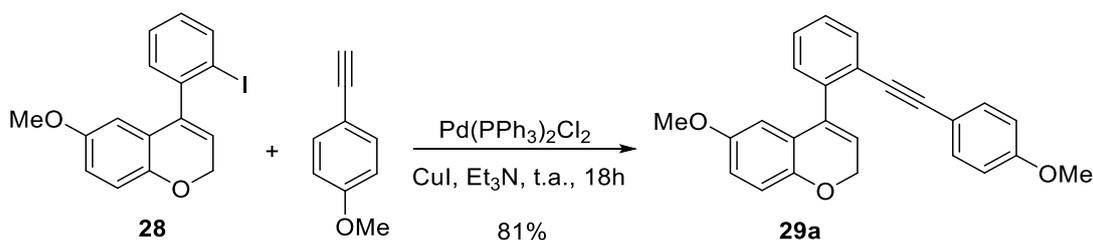
0.28, 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.79 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.5 (C), 151.9 (C), 138.7 (CH), 133.0 (CH), 129.8 (CH), 129.0 (C), 127.7 (CH), 116.4 (2 × CH), 114.6 (2 × CH), 100.7 (C), 88.8 (C), 88.2 (C), 57.4 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 364 [M]<sup>+</sup> (32), 241 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (96), 123 [M – C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>I]<sup>+</sup> (48); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>I [M]<sup>+</sup> 363.9955 encontrado 363.9952.

#### 3.4.5.8. 4-(2-Iodofenil)-6-metoxi-2H-cromeno (28).



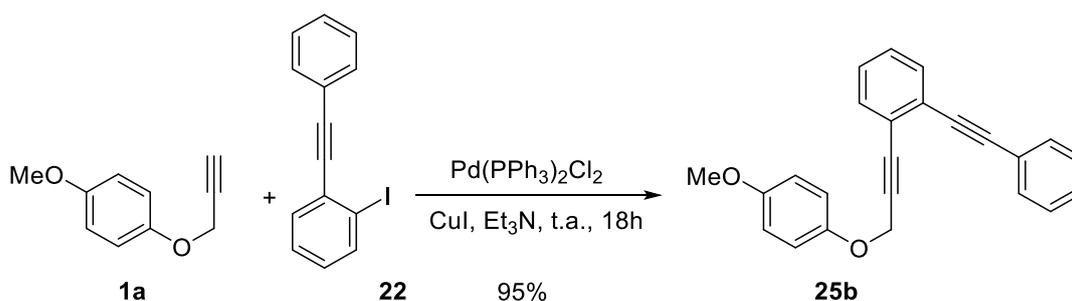
De acuerdo con el procedimiento general para las reacciones de hidroarilación, el cromeno **28** se preparó mediante reacción de **27** (98.0 mg, 0.269 mmol) con InBr<sub>3</sub> (0.410 mL disolución 0.033M en DCE, 0.013 mmol) a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras purificación en cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), se aisló **28** como un aceite blanquecino (88.1 mg, 0.242 mmol, 90%). *R<sub>f</sub>* = 0.35, 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.74 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.96 – 4.81 (m, 2H), 3.65 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.0 (C), 148.0 (C), 142.9 (C), 139.42 (C), 139.40 (CH), 130.3 (CH), 129.3 (CH), 128.3 (CH), 123.7 (C), 122.5 (CH), 116.4 (CH), 113.9 (CH), 111.7 (CH), 99.5 (C), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI) *m/z* 364 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 363.9955 encontrado 363.9939.

#### 3.4.5.9. 6-Metoxi-4-[2-(4-(metoxifenil)etnil)]fenil-2H-cromeno (29a).



Sobre una disolución del cromeno **28** (88.1 mg 0.242 mmol) en 2 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.5 mg 0.012 mmol, 5 mol%) y CuI (2.3 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) y se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 4-metoxifenilacetileno (0.040 mL, 0.290 mmol, 120 mol%) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano) el cromeno **29a** como un aceite naranja viscoso (72.2 mg, 0.196 mmol, 81%). **R<sub>f</sub>** = 0.20, 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.93 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5 (C), 154.0 (C), 148.2 (C), 140.2 (C), 136.3 (CH), 132.9 (2 × CH), 132.0 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 124.5 (C), 123.3 (C), 122.5 (CH), 116.3 (CH), 115.4 (C), 114.0 (CH), 113.8 (2 × CH), 111.8 (CH), 93.8 (C), 87.2 (C), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI) *m/z* 368 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 368.1407 encontrado 368.1392.

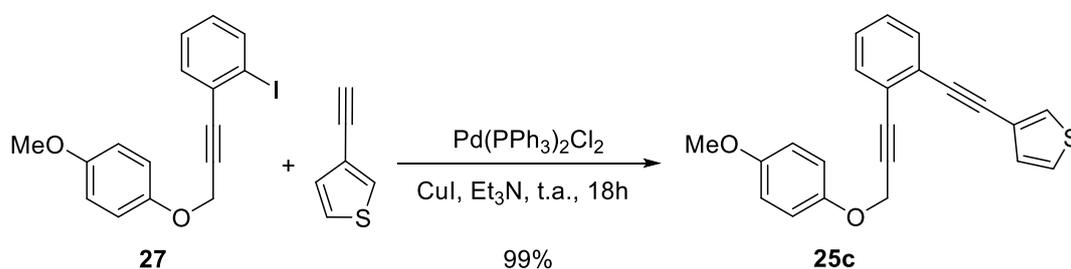
#### 3.4.5.10. 1-[3-(4-Metoxifenoxi)prop-1-in-1-il]-2-(feniletinil)benceno (**25b**).



Sobre una disolución de **1a** (291 mg, 1.80 mmol) en 3 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (52.5 mg, 0.075 mmol, 5 mol%) y CuI (14.3 mg, 0.075 mmol, 5 mol%). A continuación, se añadió una disolución de **22** (656 mg, 2.16 mmol, 120 mol%) en 2 mL de Et<sub>3</sub>N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de disolución de NH<sub>4</sub>Cl saturada (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (2%

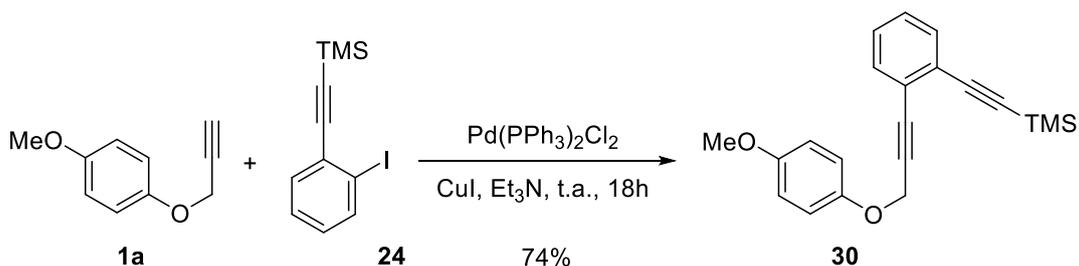
AcOEt/Hexano) el producto **25b** como un sólido marrón (577 mg, 1.71 mmol, 95%). **Rf** = 0.20, 2% AcOEt/Hexano; **P.f.** 66-68 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.36 – 7.28 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.73 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.3 (C), 152.1 (C), 132.2 (CH), 131.8 (3 × CH), 128.4 (CH), 128.3 (3 × CH), 127.9 (CH), 126.0 (C), 124.8 (C), 123.1 (C), 116.2 (2 × CH), 114.6 (2 × CH), 93.5 (C), 88.4 (C), 88.0 (C), 85.6 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 338 [M]<sup>+</sup> (32), 215 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 338.1301 encontrado 338.1300.

### 3.4.5.11. 3-[(2-(3-(4-Metoxifenoxi)prop-1-in-1-il)fenil)etnil]tiofeno (**25c**).



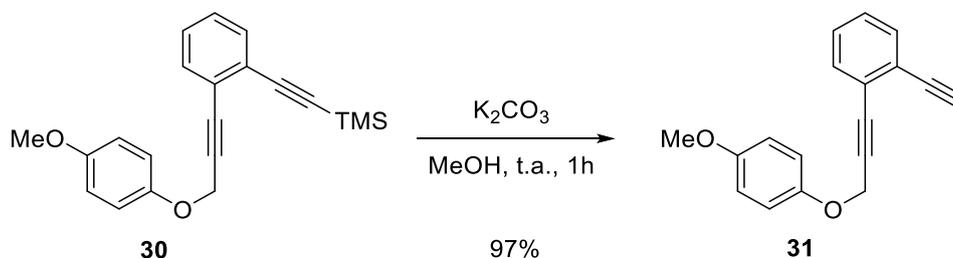
Sobre una disolución de **27** (150 mg, 0.419 mmol) en 2 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14.7mg, 0.021 mmol, 5 mol%) y CuI (4.0 mg, 0.021 mmol, 5 mol%) y 3-etiniltiofeno (0.045 mL, 0.419 mmol, 100 mol%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el producto **25c** como un aceite viscoso amarillo (143 mg, 0.414 mmol, 99%). **Rf** = 0.31, 10% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 – 7.49 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.75 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.4 (C), 152.1 (C), 132.2 (CH), 131.7 (CH), 130.0 (CH), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 126.0 (C), 125.4 (CH), 124.8 (C), 122.2 (C), 116.2 (2 × CH), 114.7 (2 × CH), 88.8 (C), 88.5 (C), 87.6 (C), 85.7 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 344 [M]<sup>+</sup> (35), 221 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S [M]<sup>+</sup> 344.0866 encontrado 344.0854.

**3.4.5.12. [(2-(3-(4-Metoxifenoxi)prop-1-in-1-il)fenil)etnil]trimetilsilano (30).**



Seguindo un procedimiento experimental modificado,<sup>108</sup> sobre una disolución del aril propargil éter **1a** (500 mg, 3.08 mmol) en 5 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43.3 mg, 0.062 mmol, 2 mol%) y CuI (23.4 mg, 0.123 mmol, 4 mol%). A continuación, se añadió una disolución de **24** (1.02 g, 3.39 mmol, 110 mol%) en 2 mL de Et<sub>3</sub>N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano) el producto **30** como un aceite viscoso incoloro (763 mg, 2.28 mmol, 74%). **Rf** = 0.22, 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 0.27 (s, 9H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.4 (C), 152.1 (C), 132.1 (2 × CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 125.8 (C), 125.3 (C), 116.3 (2 × CH), 114.6 (2 × CH), 103.2 (C), 98.4 (C), 88.2 (C), 85.5 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), –0.06 (3 × CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI) *m/z* 334 [M]<sup>+</sup> (100), 211 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (20); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si [M]<sup>+</sup> 334.1384 encontrado 334.1376.

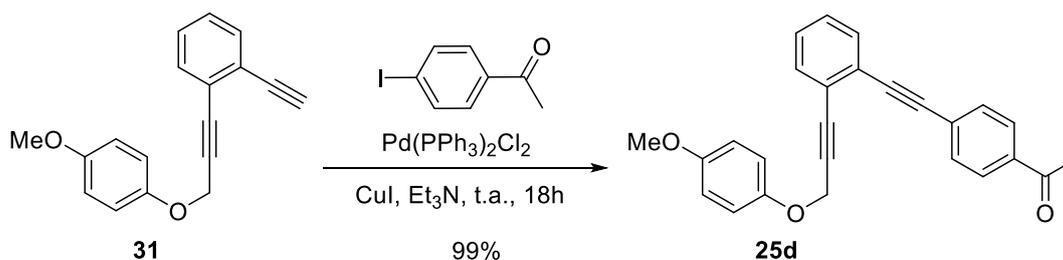
**3.4.5.13. 1-Etnil-2-[3-(4-metoxifenoxi)prop-1-in-1-il]benceno (31).**



Sobre una disolución del diño **30** (318 mg, 0.951 mmol) en MeOH (5 mL, 0.2M) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (158 mg, 1.14 mmol, 120 mol%) y la disolución resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre 10 mL de H<sub>2</sub>O y de extrajo con AcOEt (3 × 15 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), el compuesto **31** como un aceite blanquecino viscoso (241 mg, 0.922 mmol, 97%). **Rf** = 0.15, 5% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.23 (s, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.4 (C), 152.0 (C), 132.5 (CH), 132.2 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 125.4 (C), 124.8 (C), 116.4 (2 × CH), 114.5 (2 × CH), 88.4 (C), 85.3 (C), 81.9 (C), 81.1 (CH), 57.4 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI) *m/z* 262 [M]<sup>+</sup> (21), 139 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 262.0988 encontrado 262.0970.

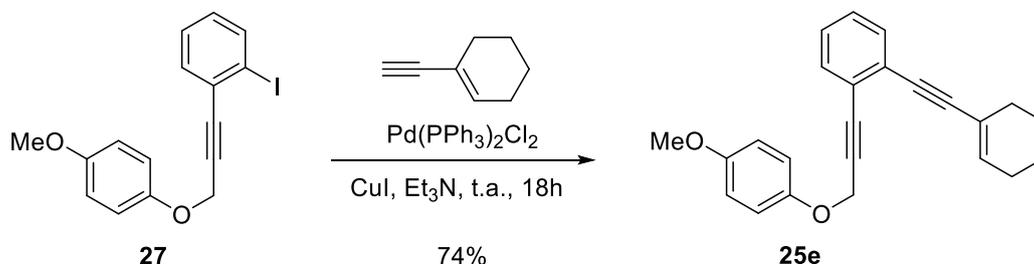
#### 3.4.5.14. 1-[4-((2-(3-(4-Metoxifenoxi)prop-1-in-il)fenil)etnil)fenil]etan-1-ona (25d).



Sobre una disolución del diéno **31** (200 mg 0.762 mmol) en 2 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26.8 mg, 0.038 mmol, 5 mol%) y CuI (7.2 mg, 0.038 mmol, 5 mol%). A continuación, se añadió una disolución de 4-iodoacetofenona (225 mg, 0.914 mmol, 120 mol%) en 2 mL de Et<sub>3</sub>N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), el producto **25d** como un sólido marrón (287 mg, 0.754 mmol, 99%). **Rf** = 0.13, 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 73-75 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.59 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.2 (C), 154.4 (C), 152.0 (C), 136.3 (C), 132.2 (CH), 131.9 (CH), 131.8 (2 × CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (2 × CH), 127.9 (C), 125.3 (C), 125.1 (C), 116.1 (2 × CH), 114.6 (2 × CH), 92.6 (C), 91.2 (C), 88.8 (C), 85.5 (C), 57.5

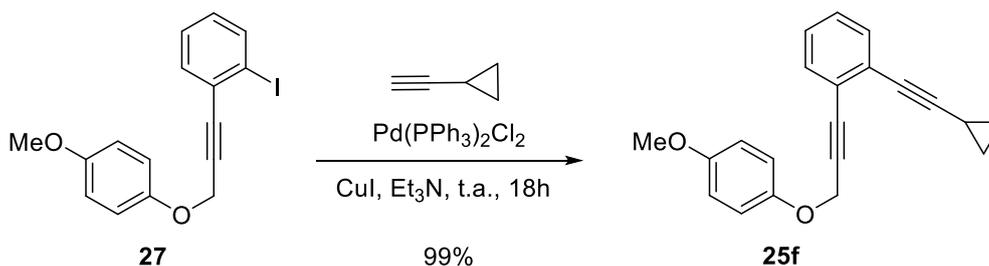
(CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI) *m/z* 380 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 380.1407 encontrado 380.1408.

**3.4.5.15. 1-(Ciclohex-1-en-1-iletinil)-2-[3-(4-metoxifenoxi)prop-1-in-1-il]benceno (25e).**



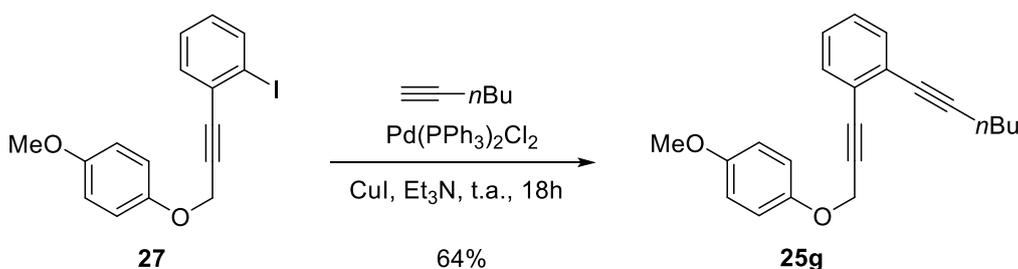
Sobre una disolución del aril propargil éter **27** (275 mg, 0.755 mmol) en 5 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26.5 mg, 0.038 mmol, 5 mol%), CuI (7.2 mg, 0.038 mmol, 5 mol%) y etinilciclohexeno (0.093 mL, 0.793 mmol, 105 mol%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el producto **25e** como un aceite amarillo (191 mg, 0.559 mmol, 74%). **R<sub>f</sub>** = 0.35, 10% AcOEt/Hexano; **RMN**-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.25 – 2.16 (m, 4H), 1.68 – 1.64 (m, 4H) ppm; **RMN**-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.4 (C), 152.2 (C), 135.8 (CH), 132.1 (CH), 131.6 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (C), 124.6 (C), 120.8 (CH), 116.2 (2 × CH), 114.6 (2 × CH), 95.6 (C), 88.1 (C), 85.8 (C), 85.5 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), ppm; **EM** (EI) *m/z* 342 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 342.1614 encontrado 342.1618.

3.4.5.16. 1-Ciclopropiletinil-2-[3-(4-metoxifenoxi)prop-1-in-1-il]benceno (25f).



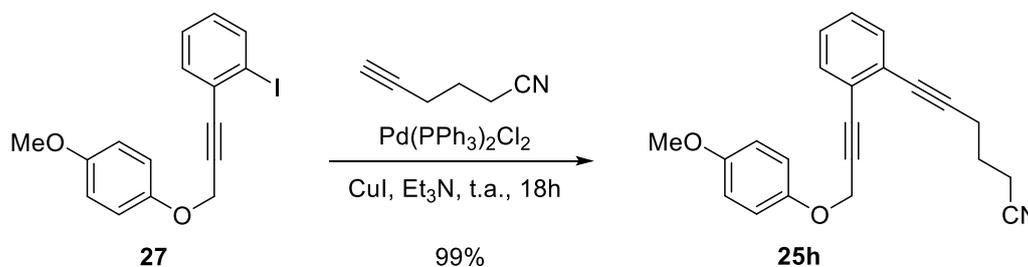
Sobre una disolución del aril propargil éter **26** (275 mg, 0.755 mmol) en 5 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  se añadieron secuencialmente  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (26.5 mg, 0.038 mmol, 5 mol%),  $\text{CuI}$  (7.2 mg, 0.038 mmol, 5 mol%) y ciclopropilacetileno (0.067 mL, 0.793 mmol, 105 mol%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) y se extrajo con  $\text{AcOEt}$  ( $3 \times 10$  mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10%  $\text{AcOEt/Hexano}$ ) el producto **25f** como un aceite viscoso naranja (228 mg, 0.760 mmol, 99%).  $R_f = 0.33$ , 10%  $\text{AcOEt/Hexano}$ ; **RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.41 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.49 – 1.44 (m, 1H), 0.90 – 0.85 (m, 4H) ppm; **RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.4 (C), 152.1 (C), 132.0 (CH), 131.8 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (C), 124.8 (C), 116.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 114.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 98.2 (C), 87.8 (C), 85.9 (C), 74.3 (C), 57.6 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 9.0 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 0.49 (CH) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  302 [ $\text{M}$ ] $^+$  (16), 192 [ $\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$ ] $^+$  (24), 178 [ $\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$ ] $^+$  (82), 69 [ $\text{M} - \text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}$ ] $^+$  (100); **EMAR** (EI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2$  [ $\text{M}$ ] $^+$  302.1301 encontrado 302.1306.

3.4.5.17. 1-(Hex-1-in-1-il)-2-[3-(4-metoxifenoxi)prop-1-in-1-il]benceno (25g).



Sobre una disolución del aril propargil éter **27** (275 mg, 0.755 mmol) en 5 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26.5 mg, 0.038 mmol, 5 mol%), CuI (7.2 mg, 0.038 mmol, 5 mol%) y hexino (0.092 mL, 0.793 mmol, 105 mol%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el producto **25g** como un aceite viscoso naranja (154 mg, 0.484 mmol, 65%). *R<sub>f</sub>* = 0.40, 10% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 4H) ppm, 0.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.4 (C), 152.1 (C), 132.1 (CH), 131.8 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (C), 124.7 (C), 116.2 (2 × CH), 114.6 (2 × CH), 94.9 (C), 87.7 (C), 86.0 (C), 79.2 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI) *m/z* 318 [M]<sup>+</sup> (42), 195 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (50), 181 [M – C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (60); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 318.1614 encontrado 318.1630.

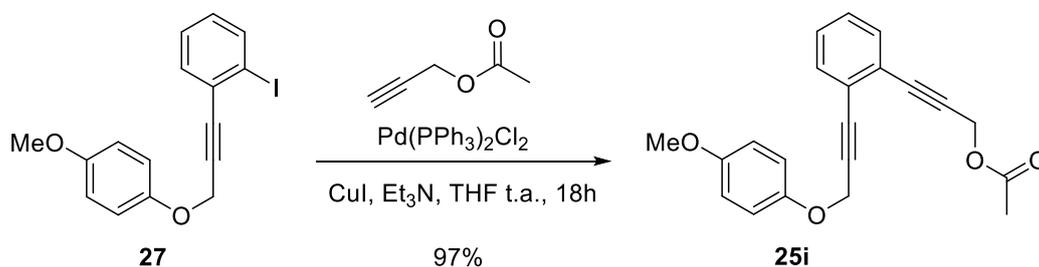
#### 3.4.5.18. 6-[2-(3-(4-Metoxifenoxi)prop-1-in-1-il)fenil]hex-5-inonitrilo (**25h**).



Sobre una disolución del aril propargil éter **27** (275 mg, 0.755 mmol) en 5 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26.5 mg, 0.038 mmol, 5 mol%), CuI (7.2 mg, 0.038 mmol, 5 mol%) y 5-hexinonitrilo (0.085 mL, 0.793 mmol, 105 mol%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano) el producto **25h** como un aceite viscoso amarillo (184 mg, 0.747 mmol,

99%). **Rf** = 0.16, 20% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.54 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 1.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.4 (C), 150.0 (C), 132.1 (CH), 131.8 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 125.8 (C), 124.8 (C), 119.4 (C), 116.2 (2 × CH), 114.7 (2 × CH), 91.5 (C), 88.0 (C), 85.8 (C), 80.9 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>2</sub>), 16.0 (CH<sub>2</sub>) ppm; **EM** (EI) *m/z* 239 [M]<sup>+</sup> (11), 277 [M – C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (42), 206 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (63); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 329.1410 encontrado 329.1403.

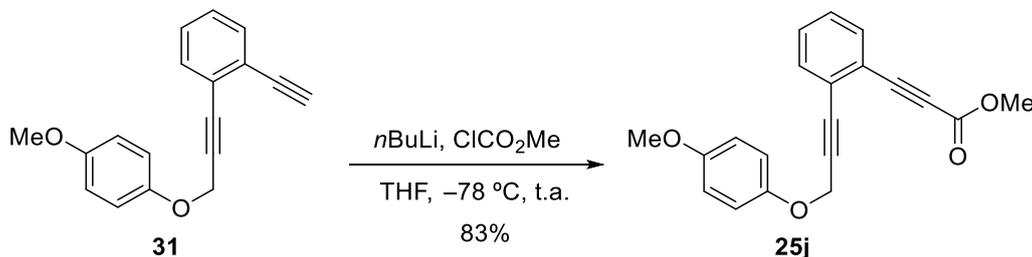
### 3.4.5.19. 3-[2-(3-(4-Metoxifenoxi)prop-1-in-1-il)fenil]prop-2-in-1-il acetato (25i).



Sobre una disolución del aril propargil éter **27** (275 mg, 0.755 mmol) en 5 mL de Et<sub>3</sub>N y 4 mL de THF se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (106 mg, 0.151 mmol, 20 mol%) y acetato propargílico (0.080 mL, 0.793 mmol, 105 mol%) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se añadió CuI (14.4 mg, 0.076 mmol, 10 mol%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano) el producto **25i** como un aceite naranja (245 mg, 0.732 mmol, 97%). **Rf** = 0.30, 20% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.2 (C), 154.4 (C), 151.0 (C), 132.2 (CH), 132.1 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 125.2 (C), 124.8 (C), 116.2 (2 × CH), 114.6 (2 × CH), 88.6 (C), 87.0 (C), 85.3 (C), 84.7 (C), 57.4 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI) *m/z* 334 [M]<sup>+</sup> (10), 292 [M – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> (47),

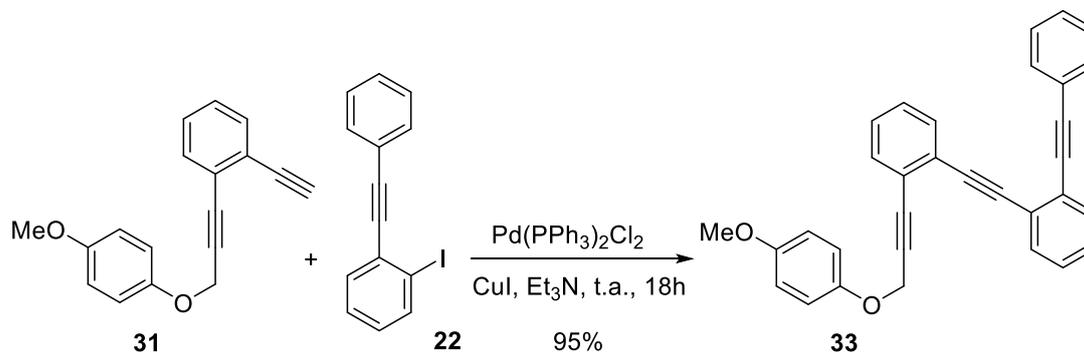
169 [M – C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (50), 85 [M – C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (69); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>211</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> 334.1200 encontrado 334.1189.

**3.4.5.20. 3-(2-(3-(4-Metoxifenoxi)prop-1-in-1-il)fenil)propiolato de metilo (25j).**



Sobre una disolución del dieno **31** (250 mg, 0.381 mmol) en THF seco (8 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió gota a gota *n*BuLi (0.190 mL, 0.400 mmol, 105 mol%). Tras 30 minutos, se adicionó cloroformiato de metilo (0.150 mL, 1.91 mmol, 200 mol%) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O (10 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), proporcionando el producto **25j** como un aceite amarillo (102 mg, 0.316 mmol, 83%). **Rf** = 0.13, 10% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H) 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.4 (C), 154.3 (C), 151.9 (C), 133.2 (CH), 132.4 (CH), 130.3 (CH), 128.5 (CH), 126.4 (C), 122.3 (C), 116.2 (2  $\times$  CH), 114.6 (2  $\times$  CH), 89.8 (C), 84.6 (C), 84.4 (C), 83.3 (C), 57.3 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 320 [M]<sup>+</sup> (45), 261 [M – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (42), 123 [M – C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> 320.1043, encontrado 320.1055.

**3.4.5.21. 1-[3-(4-Metoxifenoxi)prop-1-in-1-il]-2-[(2-(feniletinil)fenil)etinin]benceno (33).**



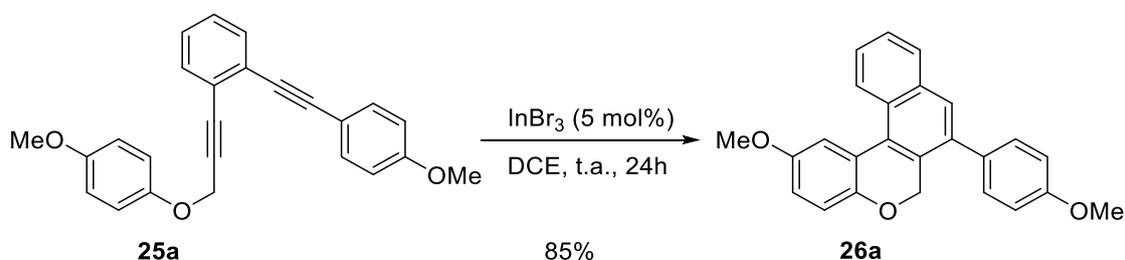
Sobre una disolución del diíno **31** (471 mg 1.80 mmol) en 3 mL de Et<sub>3</sub>N se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (52.5 mg, 0.075 mmol, 5 mol%) y CuI (14.3 mg, 0.075 mmol, 5 mol%) y se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una disolución de **22** (656 mg, 2.16 mmol, 120 mol%) en 2 mL de Et<sub>3</sub>N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna el triíno **33** como un aceite viscoso marrón (577 mg, 1.71 mmol, 95%). **R<sub>f</sub>** = 0.19, 10% AcOEt/Hexano; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 – 7.50 (m, 6H), 7.37 – 7.30 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.70 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.2 (C), 152.0 (C), 132.3 (CH), 132.2 (CH), 132.0 (CH), 131.9 (CH), 131.8 (2 × CH), 128.5 (CH), 128.4 (3 × CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.1 (C), 125.8 (C), 125.7 (C), 124.9 (C), 123.3 (C), 116.1 (2 × CH), 114.5 (2 × CH), 93.7 (C), 92.2 (C), 92.0 (C), 88.6 (C), 88.4 (C), 85.5 (C), 57.4 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI) *m/z* 438 [M]<sup>+</sup> (21), 315 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (97), 313 [M – C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>32</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 438.1614 encontrado 438.0608.

### 3.4.6. Reacciones de cicloisomerización en cascada catalizadas por indio(III).

#### 3.4.6.1. Procedimiento general.

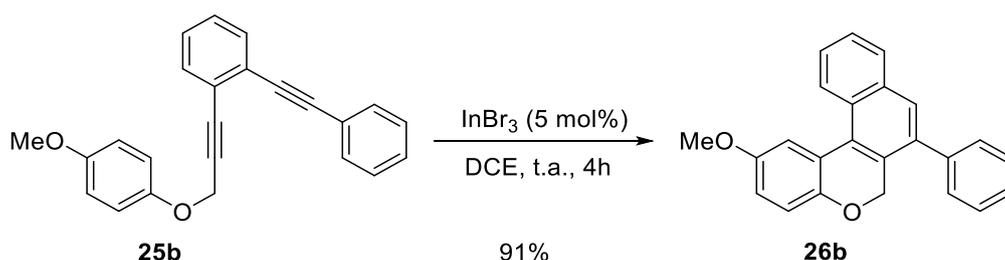
En un matraz schlenck previamente purgado con argón, se disolvió el poliino (100 mg) en dicloroetano (3 mL) y se adicionó una disolución de  $\text{InBr}_3$  en DCE 0.033M (5 mol%). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura requerida hasta el consumo total del compuesto de partida. Una vez finalizada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano) para obtener el producto de pol ciclación correspondiente.

#### 3.4.6.2. 2-Metoxi-7-(4-metoxifenil)-6H-nafto[2,1-c]cromeno (26a).



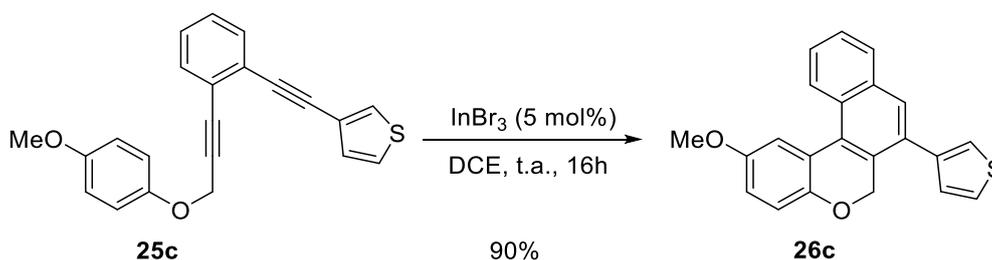
Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **25a** (0.271 mmol, 100 mg) con  $\text{InBr}_3$  (0.410 mL, 0.014 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente durante 24 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el producto **26a** como un sólido amarillo (84.7 mg, 0.230 mmol, 85%). **R<sub>f</sub>** = 0.20, 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 142-144 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (dd,  $J$  = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2 (C), 154.3 (C), 150.6 (C), 136.8 (C), 134.0 (C), 132.4 (C), 132.0 (C), 130.4 (2 × CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (C), 127.8 (C), 126.6 (CH), 125.9 (CH), 125.2 (C), 125.1 (CH), 117.8 (CH), 114.2 (CH), 113.9 (2 × CH), 113.8 (CH), 68.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  368 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_2$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> 368.1407 encontrado 368.1403.

### 3.4.6.3. 2-Metoxi-7-fenil-6H-nafto[2,1-c]cromeno (26b).



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **25b** (0.295 mmol, 100 mg) con  $\text{InBr}_3$  (0.450 mL, 0.015 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente durante 4 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el producto **26b** como un sólido beige (90.8 mg, 0.268 mmol, 91%). **Rf** = 0.41 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 150-152 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 3H), 7.4 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 7.11 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J$  = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.91 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.3 (C), 150.6 (C), 139.7 (C), 137.1 (C), 133.9 (C), 132.1 (C), 129.3 (2 × CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (2 × CH), 128.4 (C), 127.9 (C), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 126.0 (CH), 125.2 (C), 125.1 (CH), 117.8 (CH), 114.2 (CH), 113.9 (CH), 68.2 ( $\text{CH}_2$ ), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  338 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (30); **EMAR** (EI) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_2$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> 338.1301 encontrado 338.1295.

### 3.4.6.4. 2-Metoxi-7-(tien-3-il)-6H-nafto[2,1-c]cromeno (26c)



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **25c** (0.290 mmol, 100 mg) con  $\text{InBr}_3$  (0.440 mL, 0.015 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente durante 16 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el producto **26c** como un sólido amarillo (90.1 mg, 0.261 mmol, 90%). **Rf** = 0.33, 10% AcOEt/Hexano; **P.f.** 170-172 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J$  =

7.8 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (dd,  $J = 4.7, 3.0$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.90 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.3 (C), 150.6 (C), 140.1 (C), 133.9 (C), 132.4 (C), 131.6 (C), 128.9 (CH), 128.8 (CH + C), 128.6 (CH), 128.5 (C), 127.9 (C), 126.8 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 125.1 (CH), 123.5 (CH), 117.8 (CH), 114.2 (CH), 113.9 (CH), 68.1 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  344 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S [M]<sup>+</sup> 344.0866 encontrado 344.0859.

### 3.4.6.5. 1-[4-(2-Metoxi-6H-nafto[2,1-c]cromen-7-il)fenil]etanona (26d).



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **25d** (0.263 mmol, 100 mg) con InBr<sub>3</sub> (0.400 mL, 0.013 mmol, 5 mol%) a 80 °C durante 14 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano) el producto **26d** como un sólido rojo (85.2 mg, 0.223 mmol, 85%). **Rf** = 0.25 (20% AcOEt/Hexano); **P.f.** 187-189 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.91 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  197.6 (C), 154.4 (C), 150.5 (C), 144.5 (C), 136.3 (C), 135.9 (C), 133.8 (C), 131.6 (C), 129.5 (2 × CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (C), 128.5 (2 × CH), 128.2 (C), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 117.8 (CH), 114.3 (CH), 114.0 (CH), 68.0 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  380 [M]<sup>+</sup> (100), 322 [M – C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O]<sup>+</sup> (41); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 380.1407 encontrado 380.1406.

**3.4.6.6. 7-(Ciclohex-1-en-1-il)-2-metoxi-6H-nafto[2,1-c]cromeno (26e).**



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **25e** (0.292 mmol, 100 mg) con  $\text{InBr}_3$  (0.440 mL, 0.015 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente durante 18 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el producto **26e** como un aceite amarillo (87.4 mg, 0.255 mmol, 87%). **Rf** = 0.40 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 148-150 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J$  = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.33 – 2.25 (m, 4H), 1.86 – 1.76 (m, 4H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.3 (C), 150.6 (C), 139.5 (C), 136.7 (C), 134.0 (C), 132.3 (C), 128.7 (CH), 128.0 (C), 127.9 (CH), 127.4 (C), 126.9 (CH), 126.3 (CH), 125.7 (CH), 125.3 (C), 125.0 (CH), 117.7 (CH), 114.1 (CH), 113.7 (CH), 68.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  342  $[\text{M}]^+$  (34); **EMAR** (EI) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  342.1614 encontrado 3842.1606.

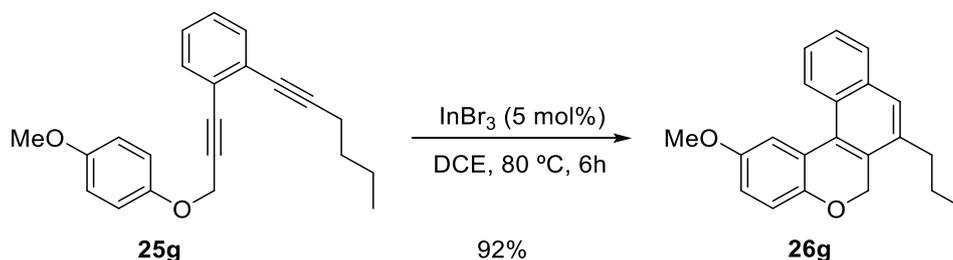
**3.4.6.7. 7-Ciclopropil-2-metoxi-6H-nafto[2,1-c]cromeno (26f).**



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **25f** (0.331 mmol, 100 mg) con  $\text{InBr}_3$  (0.500 mL, 0.017 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente durante 18 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el producto **26f** como un sólido amarillo (85.8 mg, 0.284 mmol, 86%). **Rf** = 0.36 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 99-101 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J$  =

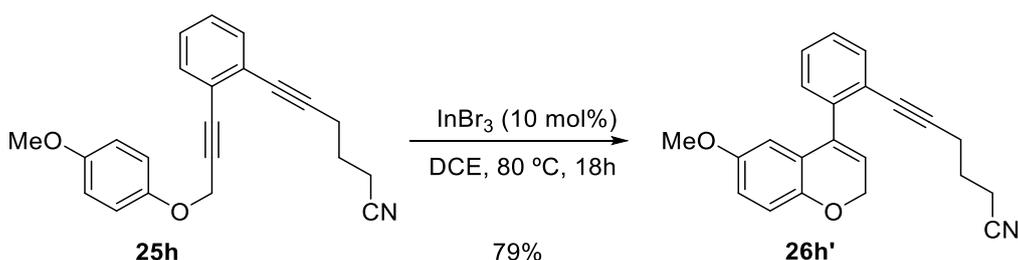
7.8 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (t,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.99 – 1.95 (m, 1H), 1.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 0.81 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.3 (C), 150.4 (C), 135.9 (C), 134.7 (C), 134.1 (C), 128.5 (CH), 127.9 (C), 126.9 (C), 126.1 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (C), 125.0 (CH), 117.8 (CH), 114.1 (CH), 113.6 (CH), 67.0 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>2</sub>), 6.3 (2  $\times$  CH<sub>2</sub>) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  302 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 302.1301 encontrado 302.1307.

#### 3.4.6.8. 7-Butil-2-metoxi-6H-nafto[2,1-c]cromeno (26g).



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **25g** (0.314 mmol, 100 mg) con InBr<sub>3</sub> (0.480 mL, 0.016 mmol, 5 mol%) a 80 °C durante 6 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el producto **26g** como un aceite amarillo (92.3 mg, 0.290 mmol, 92%). **R<sub>f</sub>** = 0.38 (10% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.79 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.69 – 1.64 (m, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.3 (C), 150.4 (C), 135.6 (C), 134.1 (C), 133.1 (C), 128.3 (CH), 127.8 (C), 127.7 (CH), 127.3 (C), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 125.2 (C), 125.1 (CH), 117.7 (CH), 114.1 (CH), 113.6 (CH), 67.0 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>2</sub>) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  318 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 318.1614 encontrado 318.1612.

3.4.6.9. 6-(2-(6-Metoxi-2H-cromen-4-il)fenil)hex-5-inonitrilo (**26h'**).



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **25h** (0.304 mmol, 100 mg) con  $\text{InBr}_3$  (0.920 mL, 0.030 mmol, 10 mol%) a 80 °C durante 18 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano) el producto **26h'** como un aceite rojo (79.3 mg, 0.240 mmol, 79%).  $R_f$  = 0.23 (20% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 6.85 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J$  = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.29 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 5.82 (t,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 4.85 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.38 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.17 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.60 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.0 (C), 147.9 (C), 140.5 (C), 136.6 (C), 132.2 (CH), 129.7 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 124.5 (C), 122.9 (C), 122.2 (CH), 119.4 (C), 116.4 (CH), 113.6 (CH), 111.9 (CH), 91.3 (C), 81.2 (C), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.5 ( $\text{CH}_2$ ), 15.7 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  329 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (5), 83 [ $\text{M} - \text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_2$ ]<sup>+</sup>; (100); **EMAR** (EI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> 329.1410 encontrado 329.1403.

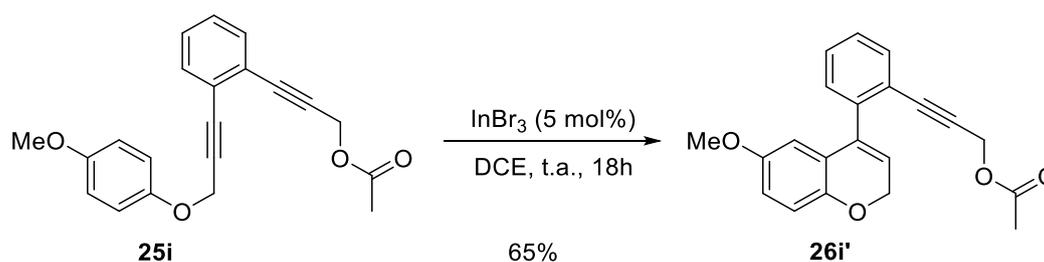
3.4.6.10. 4-(2-Etinilfenil)-6-metoxi-2H-cromeno (**32**).



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **31** (0.381 mmol, 100 mg) con  $\text{InBr}_3$  (0.580 mL, 0.019 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente durante 16 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5-10% AcOEt/Hexano) el producto **32** como un aceite amarillo (34.4 mg, 0.131 mmol, 34%).  $R_f$  = 0.30 (10% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.41

– 7.26 (m, 3H), 6.84 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.89 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.87 (d,  $J = 3.4$  Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.04 (s, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.9 (C), 148.1 (C), 140.9 (C), 135.5 (C), 133.4 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 124.5 (C), 122.6 (CH), 121. (C), 116.3 (CH), 113.8 (CH), 111.6 (CH), 82.2 (C), 80.7 (CH), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  262 [M]<sup>+</sup> (98), 261 [M – H]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 262.0988 encontrado 262.0984.

### 3.4.6.11. 3-(2-(6-Metoxi-2H-cromen-4-il)fenil)prop-2-in-1-il-acetato (26i').



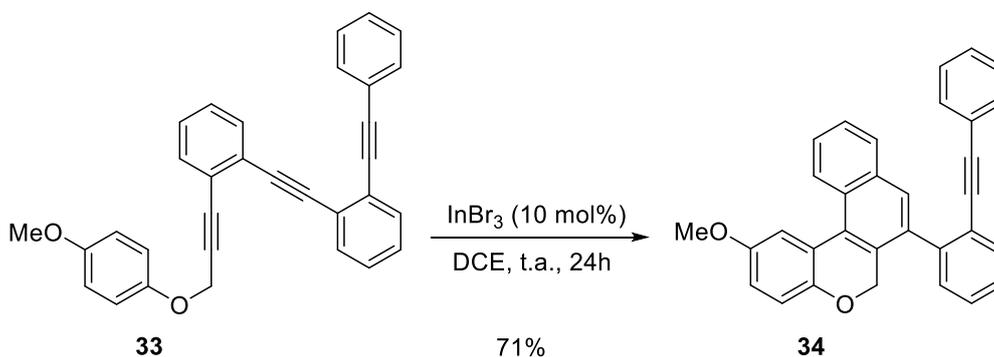
Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **25j** (0.300 mmol, 100 mg) con InBr<sub>3</sub> (0.450 mL, 0.015 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente durante 18 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano) el producto **26j'** como un aceite amarillo (64.8 mg, 0.194 mmol, 65%). **R<sub>f</sub>** = 0.25 (20% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 3H), 6.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.87 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.0 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.1 (C), 153.9 (C), 148.2 (C), 140.7 (C), 135.5 (C), 132.7 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 124.4 (C), 122.7 (CH), 121.9 (C), 116.3 (CH), 113.9 (CH), 111.6 (CH), 86.8 (C), 85.2 (C), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  334 [M]<sup>+</sup> (42), 274 [M – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (80) 243 [M – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (95); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> 334.1200 encontrado 334.1187.

### 3.4.6.12. 3-[2-(6-Metoxi-2H-cromen-4-il)fenil]propiolato de metilo (26j').



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **25j** (0.312 mmol, 100 mg) con  $\text{InBr}_3$  (0.470 mL, 0.016 mmol, 5 mol%) a temperatura ambiente durante 48 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano) el producto **26j'** como un aceite rojizo (71.3 mg, 0.223 mmol, 71%).  $R_f$  = 0.33 (5% AcOEt/Hexano); **RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J$  = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.28 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 5.93 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 4.87 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H) ppm; **RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.0 (2  $\times$  C), 148.3 (C), 142.0 (C), 134.5 (C), 134.1 (CH), 130.5 (CH), 129.8 (CH), 127.8 (CH), 124.2 (C), 123.6 (CH), 119.4 (C), 116.5 (CH), 114.0 (CH), 111.5 (CH), 85.4 (C), 83.4 (C), 65.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  320 [ $\text{M}$ ] $^+$  (67), 305 [ $\text{M} - \text{CH}_3$ ] $^+$  (100), 261 [ $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ ] $^+$  (54), 83 [ $\text{M} - \text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2$ ] $^+$  (100); **EMAR** (EI) calculado  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4$  [ $\text{M}$ ] $^+$  320.1043 encontrado 320.1040.

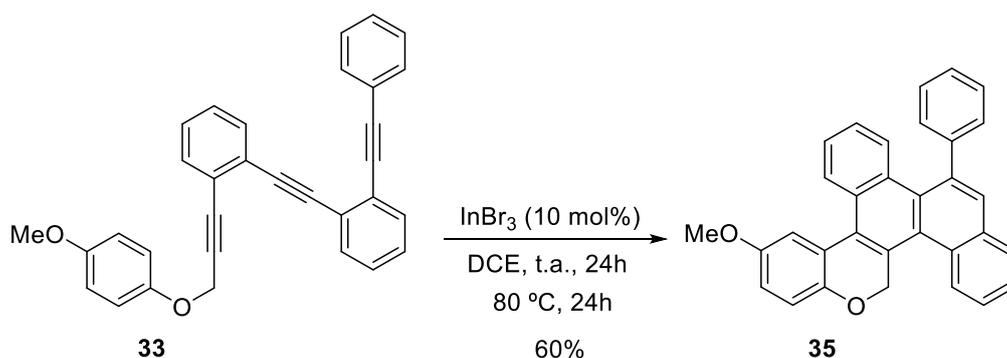
### 3.4.6.13. 2-Metoxi-7-[2-(feniletinil)fenil]-6H-nafto[2,1-c]cromeno (**34**).



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **33** (0.228 mmol, 100 mg) con  $\text{InBr}_3$  (0.690 mL, 0.023 mmol, 10 mol%) a temperatura ambiente durante 24 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano) el producto **34** como un aceite viscoso verdoso (71.4 mg, 0.163 mmol, 71%).  $R_f$  = 0.15 (5% AcOEt/Hexano);  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.43 – 7.45 (m, 3H), 7.15 – 7.05 (m, 3H), 6.99 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 6.91 (dd,  $J$  = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.11 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 4.91 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.3 (C), 150.8 (C), 142.2 (C), 135.7 (C), 133.8 (C), 133.2 (C), 131.9 (CH), 131.3 (2  $\times$  CH), 129.9 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (C), 128.4 (CH), 128.1 (3  $\times$  CH),

127.9 (CH), 127.3 (C), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 125.2 (C), 125.1 (CH), 123.4 (C), 122.8 (C), 117.9 (CH), 114.1 (CH), 113.8 (CH), 93.2 (C), 88.5 (C), 68.3 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  438 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado C<sub>32</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 438.1614 encontrado 438.1599.

**3.4.6.14. 11-Metoxi-1-fenil-7H-criseno[5,6-c]cromeno (35).**

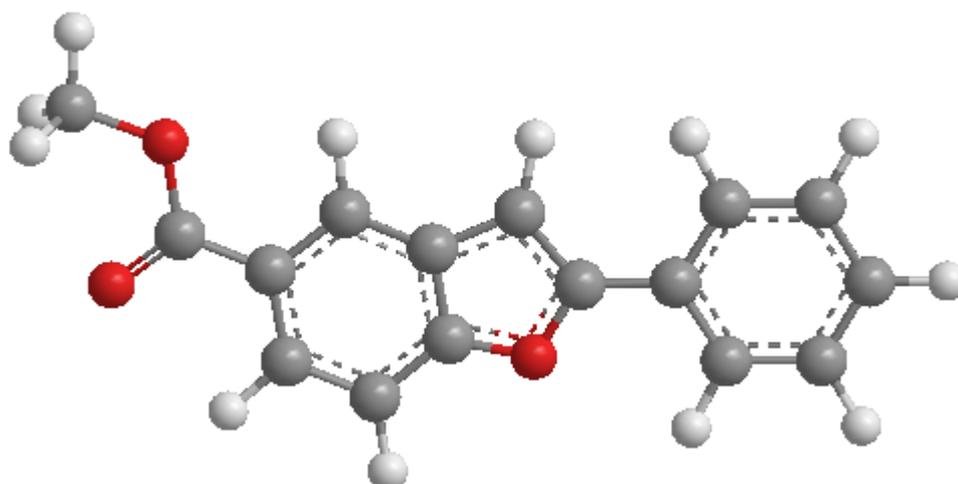


Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **33** (0.228 mmol, 100 mg) con InBr<sub>3</sub> (0.690 mL, 0.023 mmol, 10 mol%) a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación, a 80 °C durante otras 24 horas para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el triíno **35** como un sólido amarillo (60.2 mg, 0.137 mmol, 60%). **R<sub>f</sub>** = 0.20 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 88-90 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.50 – 7.43 (m, 6H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.93 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.4 (C), 150.8 (C), 145.2 (C), 138.0 (C), 132.5 (C), 131.7 (C), 130.9 (CH), 130.6 (C), 129.9 (CH), 129.14 (2 × CH), 129.09 (C), 128.9 (2 × CH), 128.88 (C), 128.8 (2 × C), 128.4 (CH), 128.0 (C), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 125.4 (C), 125.0 (CH), 123.9 (CH), 117.4 (CH), 114.6 (CH), 114.0 (CH), 70.9 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (EI)  $m/z$  438 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado C<sub>32</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 438.1614 encontrado 438.1605.

## *Capítulo 4.*

# Reacciones de formación de enlaces carbono-heteroátomo mediante catálisis de indio(III).

---





La activación de enlaces C–C insaturados mediante catálisis con metales puede permitir no solo la formación de enlaces carbono–carbono sino también carbono–heteroátomo. Así, en su variante intramolecular, se puede utilizar para la síntesis de compuestos heterocíclicos empleando como nucleófilo un heteroátomo contenido en la molécula.<sup>158</sup> De acuerdo con los objetivos generales planteados en esta Tesis Doctoral, este capítulo se centra en el estudio de la reacción de formación de enlaces carbono-nitrógeno y carbono-oxígeno mediante reacciones de hidroaminación e hidroalcoxilación de alquinos bajo catálisis de indio(III). Inicialmente se hace una breve presentación de las reacciones de hidroaminación e hidroalcoxilación intramoleculares de alquinos incluyendo una revisión bibliográfica. A continuación, se describe el trabajo realizado.

#### 4.1. LA REACCIÓN DE HIDROAMINACIÓN DE ALQUINOS.

La reacción de hidroaminación consiste en el ataque nucleófilo de una amina a un enlace múltiple carbono–carbono que puede ser de un alqueno, aleno o alquino, proporcionando aminas, iminas y enaminas.<sup>159</sup> Hasta el momento, la reacción de hidroaminación ha sido desarrollada fundamentalmente bajo catálisis de metales de transición, incluyendo lantánidos. Más recientemente también se han descrito metodologías que utilizan metales principales.

La hidroaminación de alquenos proporciona aminas secundarias o terciarias estables. Por otra parte, la hidroaminación de alquinos da lugar a la formación de enaminas e iminas, especies intermedias en procesos secuenciales. Los alquinos reaccionan de manera más favorable en reacciones de hidroaminación que los alquenos, debido a la menor energía de los enlaces- $\pi$  en comparación con alquenos ( $\approx 70$  kJ/mol más débiles).<sup>160</sup>

---

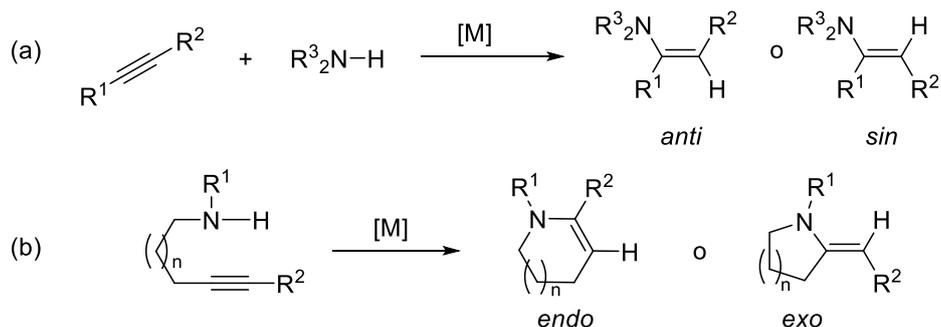
<sup>158</sup> Abbiati, G.; Beccalli, E. M.; Rossi, E. en *Groups 9 and 10 Metals catalyzed O-H bond addition to Unsaturated Molecules*. Topics in Organometallic Chemistry **2013**, *43*, 231.

<sup>159</sup> Schafer, L. L.; Yim, J. C.-H.; Yonson, N. en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, Ed A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich. Wiley-VCH, 2014, Cap. 15, p. 1135.

<sup>160</sup> Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407.

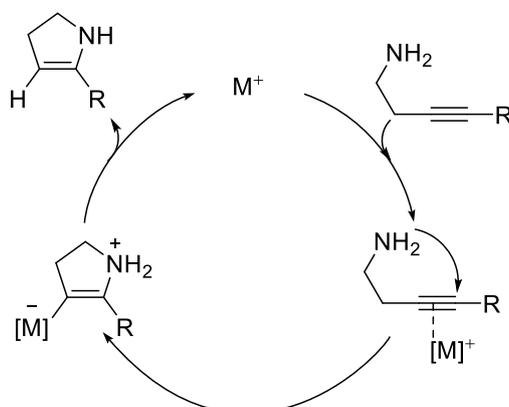
La reacción de hidroaminación de alquinos, puede transcurrir de manera intermolecular o intramolecular (esquema 117). La variante intramolecular, de elevada economía atómica, se presenta como un método efectivo de síntesis de heterociclos nitrogenados. En este capítulo nos centraremos en el estudio de la reacción de hidroaminación intramolecular de alquinos.

Esquema 117.



El mecanismo más habitual en la reacción de hidroaminación de alquinos consiste en la activación del alquino por parte del catalizador metálico promoviendo el ataque nucleófilo de la amina. A continuación, el intermedio de metálico sufre una protodesmetalación, generando la enamina o imina correspondiente que puedes sufrir posteriores funcionalizaciones (esquema 118). Alternativamente, en reacciones catalizadas por lantánidos o metales como titanio o zirconio, también puede transcurrir mediante un mecanismo basado en la activación del nitrógeno de la amina (enlace N-metal).<sup>161</sup>

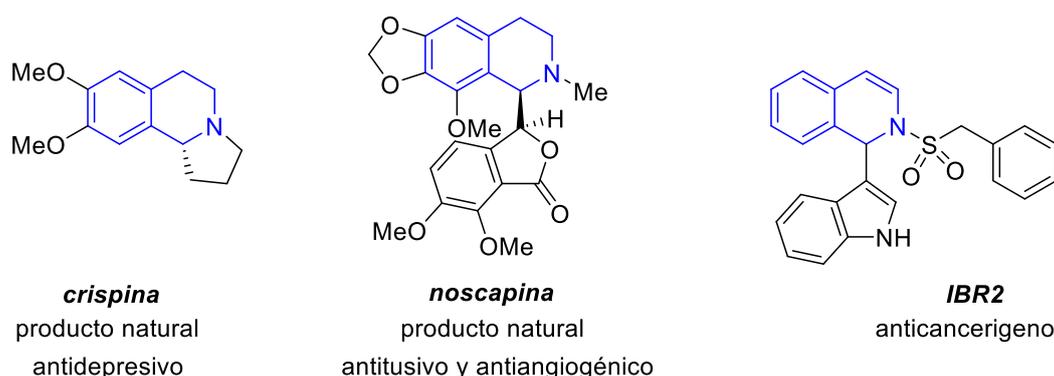
Esquema 118.



<sup>161</sup> Johnson, J. S.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2923.

La reacción de hidroaminación intramolecular de alquinos ha sido desarrollada, de manera eficiente para la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados como indoles, pirroles, imidazoles y otros<sup>162</sup> presentes en numerosos productos naturales y compuestos con actividad biológica (figura 8).<sup>134b, 163</sup>

Figura 8.



Así, se ha descrito la síntesis de indoles mediante reacción de hidroaminación de *orto*-alquinilanilinas con diferentes metales de transición como catalizadores, entre los que destacan los complejos de oro(I) y oro(III),<sup>164</sup> paladio(II),<sup>165</sup> rodio(I)<sup>166</sup> y plata(I).<sup>167</sup> Además, esta transformación permite realizar reacciones tándem en las que

<sup>162</sup> Yim, J. C.-H.; Schafer, L. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6825.

<sup>163</sup> (a) Joshi, P. V.; Sayed, A. A.; RaviKumar, A.; Puranik, V. G.; Zinjarde, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 246.

<sup>164</sup> (a) Alfonsi, M.; Arcadi, A.; Aschi, M.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2265. (b) Majumdar, K. C.; Samanta, S.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7213.

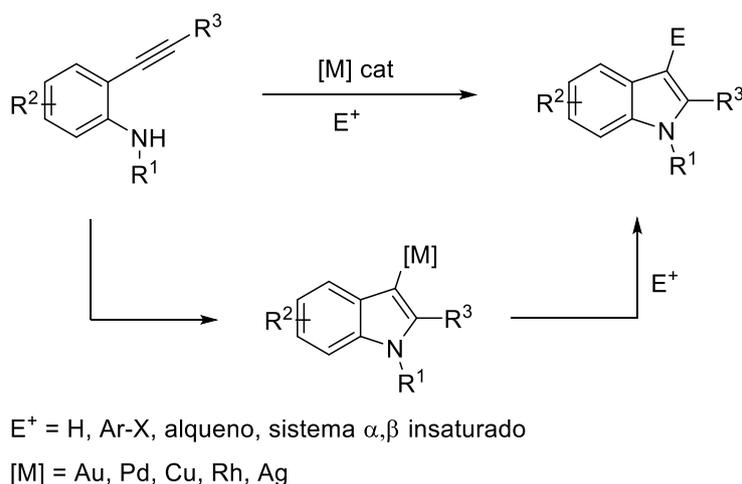
<sup>165</sup> (a) Iritani, K.; Matsubara, S.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799. (b) Yasuhara, A.; Takeda, Y.; Suzuki, N.; Sakamoto, Y. *Chem Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 235. (c) Shen, Z.; Lu, X. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10896. (d) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Adv. Synth Catal.* **2006**, *348*, 1301. (e) Han, X.; Lu, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3336. (f) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Perboni, A.; Sferazza, A.; Stabile, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3279. (g) Gabriele, B.; Veltri, L.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Costa, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2549. (h) Ye, K.-Y.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3040. (i) Shem, R.; Kusakabe, T.; Takahashi, K.; Kato, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4602. (j) Denis, J. G.; Franci, G.; Altucci, L.; Aurrecoechea, J. M.; de Lera, A. R.; Álvarez, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2800.

<sup>166</sup> (a) Trost, B. M.; McClory, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2074. (b) Boyer, A.; Isono, N.; Lackner, S.; Lautens, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6468. (c) Mizukami, A.; Ise, Y.; Kimachi, T.; Inamoto, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 748.

<sup>167</sup> (a) McNulty, J.; Keshar, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1622. (b) Gao, Y.; Lu, G.; Zhang, P.; Zhang, L.; Tang, G.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1242.

el intermedio organometálico reacciona con haluros orgánicos, en una reacción de acoplamiento cruzado. Del mismo modo, estos intermedios también reaccionan con alquenos o sistemas  $\alpha,\beta$  insaturados en una reacción tipo Heck o adición 1,4 permitiendo así la obtención de indoles 2,3-disustituídos (esquema 119).

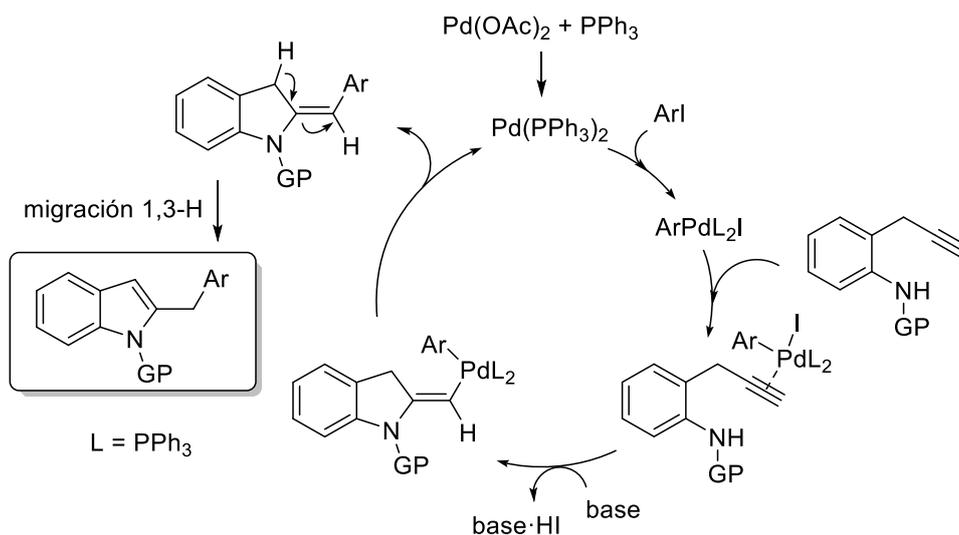
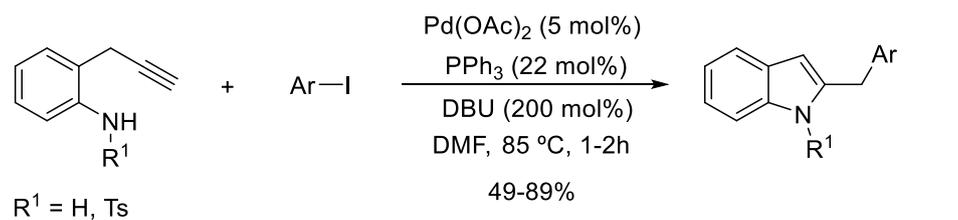
Esquema 119.



La síntesis de indoles también se puede realizar mediante hidroaminación de 2-(2-propinil)anilinas bajo catálisis de paladio(II).<sup>168</sup> Cuando se realiza en presencia de ioduros arílicos, se pueden obtener 2-arilmetilindoles en un proceso en cadena. La reacción tiene lugar con gran variedad de ioduros aromáticos y heteroaromáticos en tiempos de reacción cortos y buenos rendimientos (esquema 120). El mecanismo de la reacción consiste en una adición oxidante del ioduro arílico a la especie de paladio(0), seguido de una coordinación de la especie de paladio(II) generada al alquino. A continuación, tiene lugar el ataque nucleófilo del nitrógeno al triple enlace, generando un intermedio de alquencil paladio que, por eliminación reductora e isomerización, genera el producto de reacción. Esta metodología también se aplicó a un proceso tándem hidroaminación-reacción de Heck proporcionando 2-alquencilindoles.

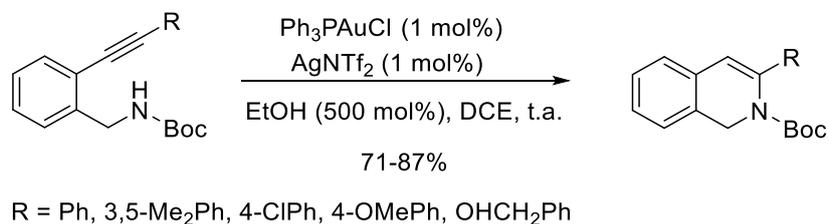
<sup>168</sup> Das, B.; Kundu, P.; Chowdhury, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 741.

Esquema 120.



La reacción de hidroaminación de (2-alquínil)benzilanilinas bajo catálisis de oro(I) permite la formación de dihidroisoquinilinas mediante ciclación regioselectiva 6-*endo* (esquema 121).<sup>169</sup> La cicloisomerización transcurre de manera eficiente con alquinos internos con grupos aromáticos, mientras que la presencia de sustituyentes alifáticos da lugar a los productos de hidroaminación en bajo rendimiento.

Esquema 121.

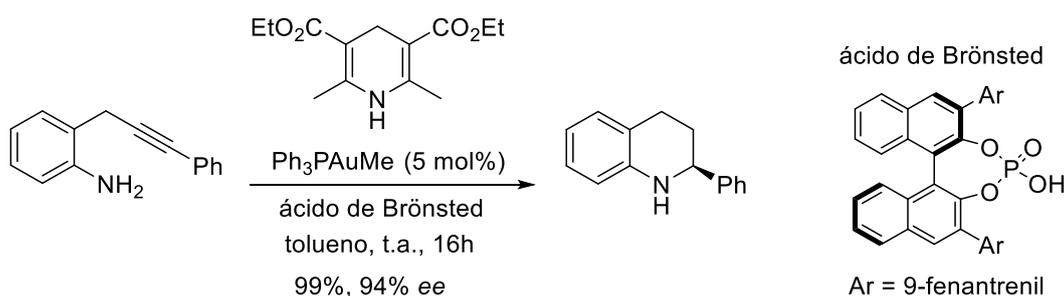


La reacción de hidroaminación de 2-(2-propinil)anilinas catalizada por oro(I) seguida de reducción estereoselectiva proporciona 2-aryl tetrahydroquinolinas

<sup>169</sup> (a) Enomoto, T.; Obika, A.; Yasui, Y.; Takemoto, Y.; Synlett **2008**, *11*, 1647. (b) Enomoto, T.; Girard, A.-L.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9158.

(esquema 122).<sup>170</sup> En esta reacción, se forma una dihidroquinolina que reacciona con un éster de Hantzsch en presencia de un ácido de Brønsted quiral, dando lugar a la formación de la tetrahidroquinolina correspondiente. La reacción transcurre de manera eficiente con 2-(2-propinil)anilinas con sustitución aromática o alifática en el alquino, así como variedad de sustitución en el anillo aromático, proporcionando las tetrahidroquinolinas en excelentes rendimientos y excesos enantioméricos.

Esquema 122.

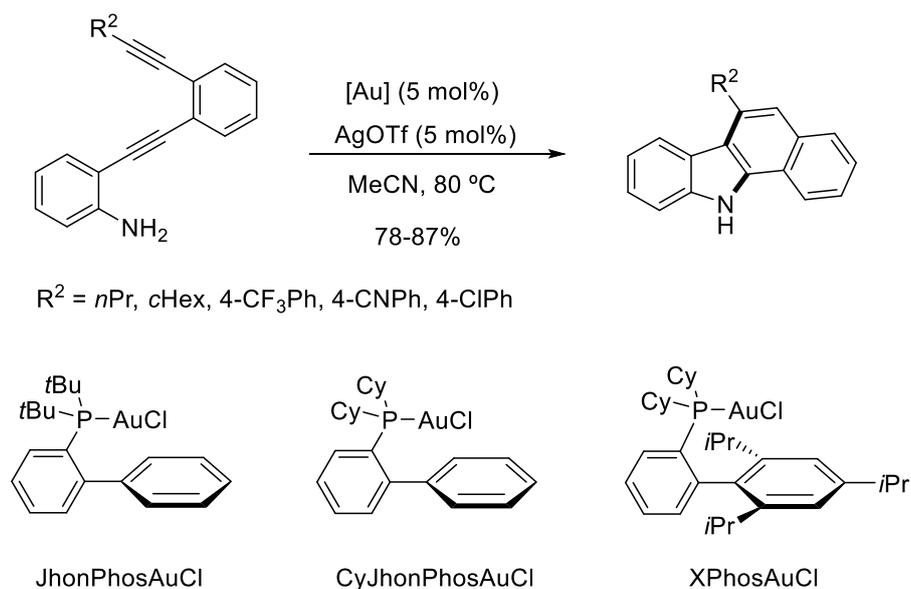


Las reacciones de hidroaminación de alquinos también puede combinarse con otras reacciones de cicloisomerización en cadena. Ohno y colaboradores publicaron la síntesis de carbazoles a partir de anilinas mediante secuencia hidroaminación/hidroarilación de diinos *orto*-sustituidos bajo catálisis de oro(I) (esquema 123).<sup>171</sup> La transformación transcurre eficientemente con grupos alifáticos y aromáticos en el alquino externo de la molécula, resultando más efectiva la ciclación cuando los sustituyentes de dicho alquino son desactivantes mientras que, grupos dadores en el alquino externo como metoxilo o metilo, proporcionan los carbazoles correspondientes en bajos rendimientos. Para esta metodología es necesario el empleo de complejos de oro(I) con ligandos fosfina voluminosos, los cuales, mediante reacción con sales de plata forman las especies de oro catiónicas con mayor actividad catalítica.

<sup>170</sup> Han, Z.-Y.; Xiao, H.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182.

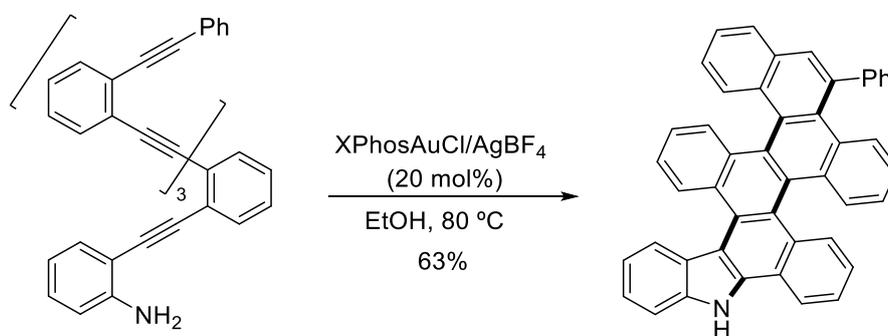
<sup>171</sup> (a) Hirano, K.; Inaba, Y.; Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 368. (b) Hirano, K.; Inaba, Y.; Takahashi, N.; Shimano, M.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1212.

Esquema 123.



Esta estrategia sintética ha permitido la formación de hasta cinco nuevos enlaces mediante una secuencia de reacciones de hidroaminación y cuádruple hidroarilación en cascada, proporcionando estructuras de benzo[ $\alpha$ ]nafto[1',2',11,12]criseno[5,6-*c*]carbazol (esquema 124).<sup>172</sup>

Esquema 124.



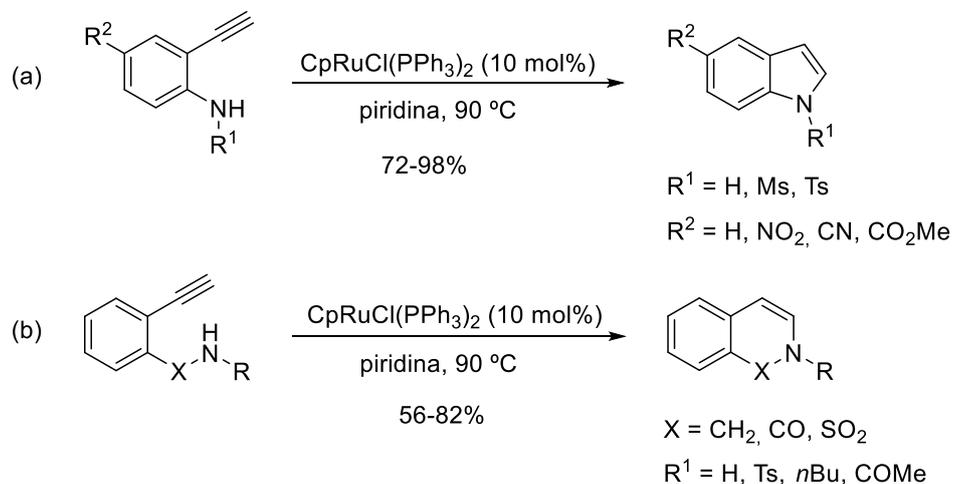
Además del oro(I), el rutenio también ha sido utilizado como catalizador en reacciones de hidroaminación intramolecular de alquinos.<sup>173</sup> El tratamiento de orto-alkinilanilinas y derivados con catalizadores de rutenio(II) permite la obtención de diversos heterociclos nitrogenados como indol y 1,2-dihidroisoquinolina con variedad

<sup>172</sup> Hirano, K.; Inaba, Y.; Takasu, K.; Oishi, S.; Takemoto, Y.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9068.

<sup>173</sup> (a) Varela-Fernández, A.; Varela, J. A.; Súa, C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 1933. (b) Varela-Fernández, A.; Varela, J. A.; Súa, C. *Synthesis* **2012**, *14*, 3285.

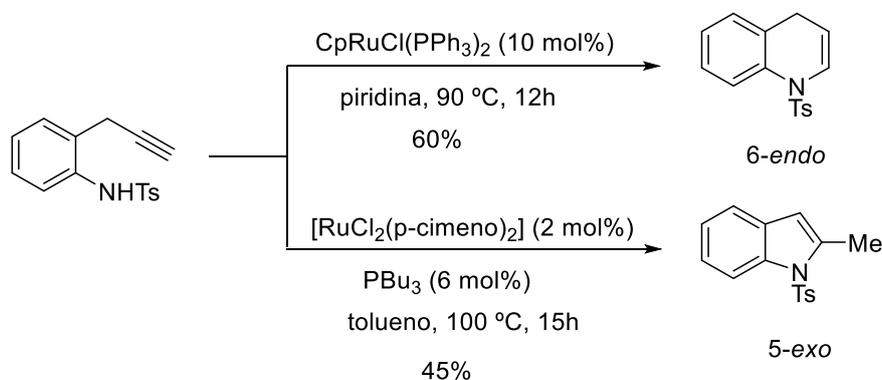
de grupos protectores en el átomo de nitrógeno, así como con grupos funcionales desactivantes en el anillo aromático en buenos rendimientos (esquema 125).

Esquema 125.



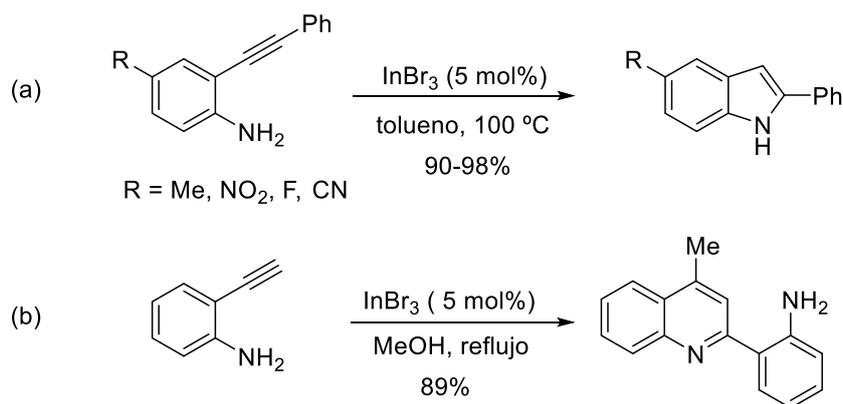
Mediante la variación de la especie catalítica de rutenio y las condiciones de reacción, es posible controlar la regioselectividad, permitiendo la obtención de 2-metilindoles y 1,2-dihidroquinolinas (esquema 126).

Esquema 126.



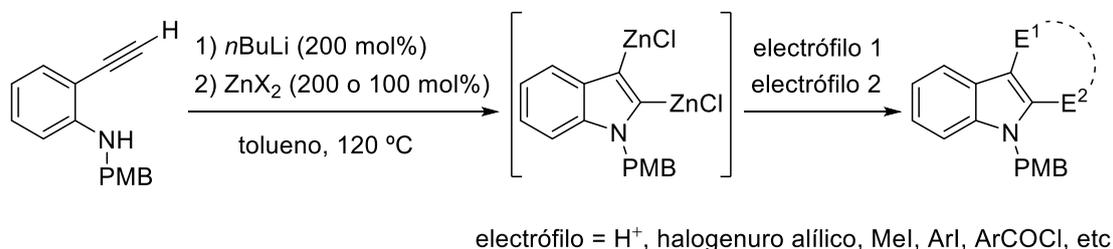
Como se ha indicado en la introducción, la reacción de hidroaminación de *orto*-alquinilanilinas también ha sido descrita mediante catálisis con indio(III).<sup>82</sup> Esta reacción transcurre con  $\text{InBr}_3$  con alquinos internos a reflujo en tolueno, proporcionando indoles sustituidos en C-2 en buenos rendimientos (esquema 127a). Sin embargo, la reacción de hidroaminación con alquinos terminales produce una dimerización intermolecular a través de una reacción electrófila entre dos alquinos, activados por la coordinación con la sal de indio(III), seguida de ataque nucleófilo de la anilina (esquema 127b).

Esquema 127.



El tratamiento de *orto*-etinilanilinas con una base como *n*BuLi permite la obtención de indoles 2,3-difuncionalizados. Esta transformación tiene lugar mediante la formación de un dianion que cicla en presencia de cantidades estequiométricas de una sal de zinc(II) proporcionando un intermedio 2,3-dizincioindol. Este intermedio resultante, puede ser funcionalizado con uno o dos electrófilos diferentes de manera inter- o intramolecular tanto en la posición C-2 como en la C-3 de manera selectiva (esquema 128).<sup>174</sup>

Esquema 128.



En resumen, la reacción de hidroaminación intramolecular de alquinos puede ser catalizada por diferentes metales de transición como paladio(II), rodio(II), oro(I) o cobre(I) dando lugar a una variedad de compuestos heterocíclicos nitrogenados como indoles, 1,2-dihidroquinolinas o 1,2-dihidroisoquinolinas en buenos rendimientos y elevada regioselectividad. El desarrollo de procesos catalíticos con metales no preciosos es de interés desde un punto de vista de la Química Sostenible.

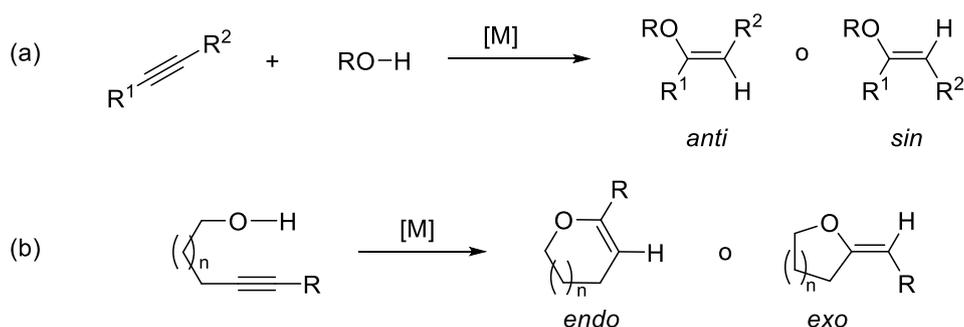
<sup>174</sup> Ilies, L.; Isomura, M.; Yamaguchi, S.-I.; Nakamura, T.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 23

## 4.2. LA REACCIÓN DE HIDROALCOXILACIÓN DE ALQUINOS.

La reacción de hidroalcoxilación consiste en la adición de un grupo hidroxilo de un alcohol a un enlace múltiple carbono–carbono proporcionando la formación de un nuevo enlace carbono–oxígeno. Esta reacción ha sido estudiada bajo catálisis de metales de transición permitiendo la funcionalización de alquinos, alquenos y alenos de manera eficiente, y proporcionando una variedad de compuestos heterocíclicos oxigenados.<sup>175</sup> A continuación, en este apartado del presente capítulo de esta Tesis Doctoral se realizará una presentación y revisión de las reacciones de hidroalcoxilación intramolecular de alquinos.

Del mismo modo que en la reacción de hidroaminación, la reacción de hidroalcoxilación de alquinos puede tener lugar de manera inter- o intramolecular, resultando en la formación de enol éteres o heterociclos oxigenados (esquema 129). La reacción de hidroalcoxilación es una herramienta de gran utilidad sintética que permite el acceso a estructuras cíclicas a través de una cicloisomerización con elevada eficiencia atómica. Los catalizadores más empleados son metales de transición, entre los que destacan el paladio y el platino, aunque el empleo de ácidos de Lewis de metales principales, más económicos, son una alternativa de gran interés.<sup>176</sup>

Esquema 129.



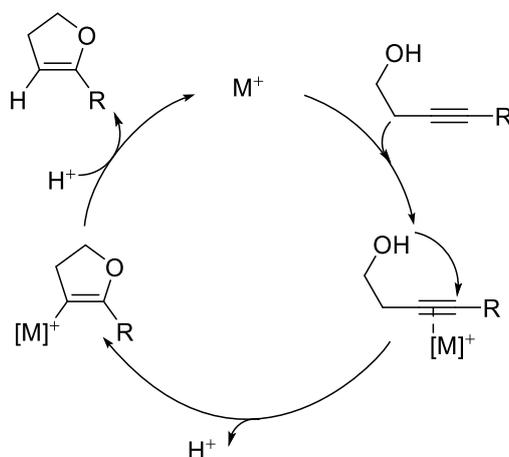
Desde el descubrimiento de la reacción de hidroalcoxilación intermolecular de alquinos en los años 70, se han desarrollado numerosos ejemplos sobre esta reacción

<sup>175</sup> Julian, L. D. en *Synthesis of Saturated Heterocycles via Metal-Catalyzed Alkene Hydroamination or Hydroalkoxylation Reactions*. Topics of Heterocyclic Chemistry, Springer, **2013**, 32, 109.

<sup>176</sup> Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3079.

tanto en su versión intermolecular como en la intramolecular empleando catálisis de metales de transición. La variante intramolecular ha sido la más estudiada proponiéndose un mecanismo basado en la coordinación del metal de transición o ácido de Lewis con el alquino, seguido de posterior ataque nucleófilo del hidroxilo dando lugar a la formación de una especie de alquenil-metal que, tras protodesmetalación proporciona el éter, regenerando la especie catalítica (esquema 130).<sup>177</sup>

Esquema 130.



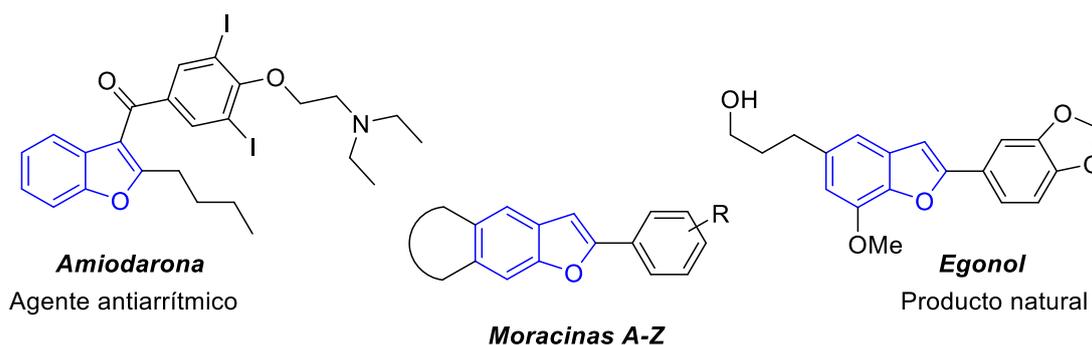
La reacción de hidroalcoxilación de *orto*-alquínulfenoles ha sido empleada con éxito en la síntesis de benzofuranos. Los benzofuranos se encuentran presentes en gran número de compuestos bioactivos y son estructuras privilegiadas en Química Médica, por lo que el desarrollo de nuevas metodologías que permitan el acceso a dichos heterociclos de una manera eficiente y sostenible es de gran importancia (figura 9).<sup>178</sup> En comparación con las síntesis clásicas, las síntesis catalizadas por metales de transición son una herramienta sintética muy útil debido a su simplicidad, menor generación de residuos y elevada economía atómica.<sup>179</sup>

<sup>177</sup> (a) Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1997**, 507. (b) McDonald, F. E. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3103.

<sup>178</sup> Novák, Z.; Kotschy, A. en *Synthesis and Modifications of Heterocycles by Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Topics of Heterocyclic Chemistry, Springer, **2016**, 45, 231.

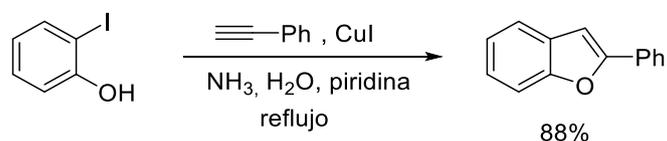
<sup>179</sup> Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. en *Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation*, Ed Andrei K. Yudin, Wiley-VCH 2011, Cap.9, p.317.

Figura 9.



Los primeros ejemplos de síntesis de benzofuranos y derivados a partir de *orto*-iodofenoles y acetiluros de cobre fue realizada por Castro y colaboradores en los años 60 empleando catálisis de metales de transición (esquema 131).<sup>180</sup> Siguiendo la propuesta original, se han desarrollado muchos ejemplos de preparación de benzofuranos sustituidos a partir de *orto*-iodofenoles mediante una reacción de cicloisomerización catalizada por metales de transición, entre los que destacan cobre,<sup>181</sup> paladio,<sup>182</sup> paladio y cobre<sup>183</sup> o hierro.<sup>184</sup>

Esquema 131.



En los últimos años, la catálisis con oro(I) y oro(III) se ha mostrado como una herramienta útil en reacciones de hidroalcoxilación intramolecular debido a la

<sup>180</sup> (a) Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313. (b) Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163

<sup>181</sup> (a) Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713. (b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiani, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 641. (c) Moure, M. J.; SanMartin, R.; Domínguez, E. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2070.

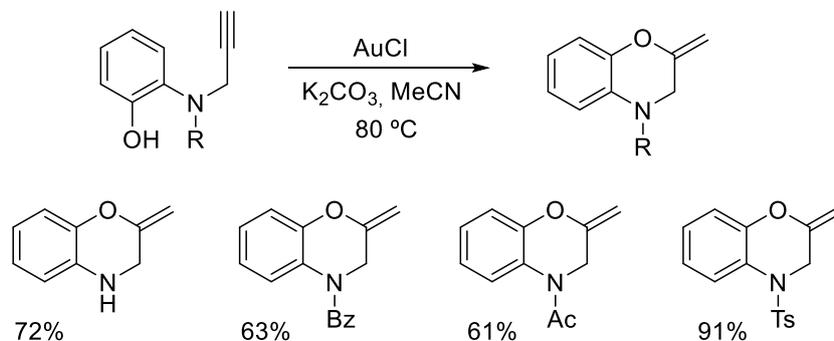
<sup>182</sup> (a) Yamaguchi, M.; Katsumata, H.; Manabe, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9270. (b) Zhou, R.; Wang, W.; Jiang, Z.-J.; Wang, K.; Zheng, Z.-L.; Fu, H.-Y.; Chen, H.; Li, R.-X. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6023.

<sup>183</sup> (a) Torii, S.; Xu, L. H.; Okumoto, H. *Synlett* **1992**, 515. (b) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Del Rosario, M.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9280. (c) Schumacher, R. F.; Honraedt, A.; Bolm, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3737.

<sup>184</sup> Carril, M.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4862.

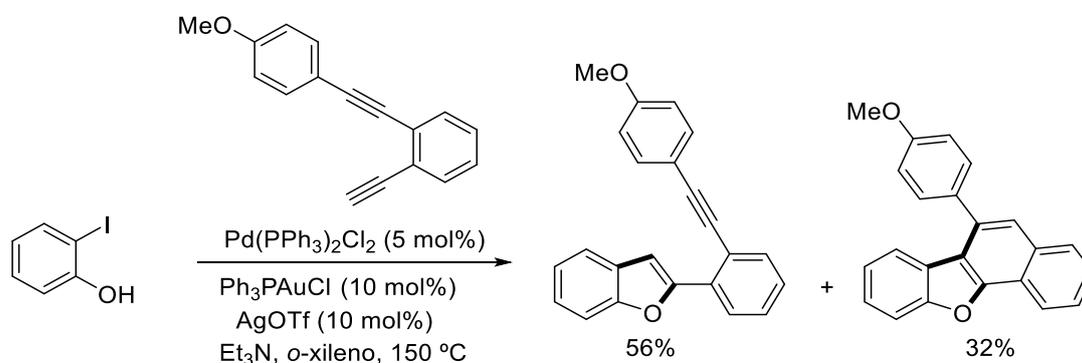
alquino-filia que presentan los complejos de oro.<sup>185</sup> De este modo, mediante catálisis de oro(I) es posible obtener 2-alkiliden-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinas a partir de *orto*-alquínil fenoles bajo condiciones de reacción suaves (esquema 132).<sup>186</sup>

Esquema 132.



La catálisis de oro(I) también ha permitido desarrollar reacciones en cadena donde se combina la reacción de hidroalcoxilación con otras reacciones de cicloisomerización como la hidroarilación. La reacción se inicia con una reacción de Sonogashira de un iodofenol con un diíno catalizada por paladio, seguida del ataque nucleófilo del oxígeno al alquino activado por el complejo de Au(I) para dar lugar al derivado del benzofurano. Este a su vez, reacciona en una hidroarilación intramolecular proporcionando los naftobenzofuranos en moderados rendimientos, debido a la inactivación del catalizador de oro (esquema 133).<sup>187</sup> La eliminación de la base tras la reacción de Sonogashira, les permitió la formación de cuatro enlaces en una reacción en “*one-pot*” (esquema 134).

Esquema 133.

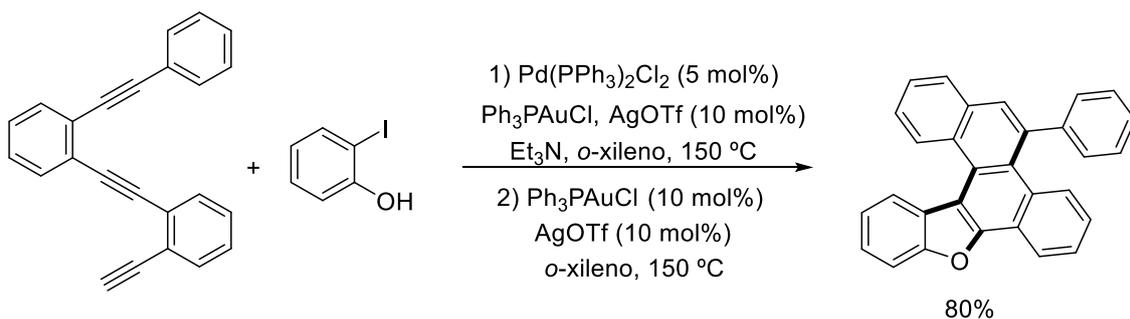


<sup>185</sup> Goodwin, J. A.; Aponick, A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8730.

<sup>186</sup> Manzo, A. M.; Perboni, A.; Brogini, G.; Rigamonti, M. *Synthesis*, **2011**, 127.

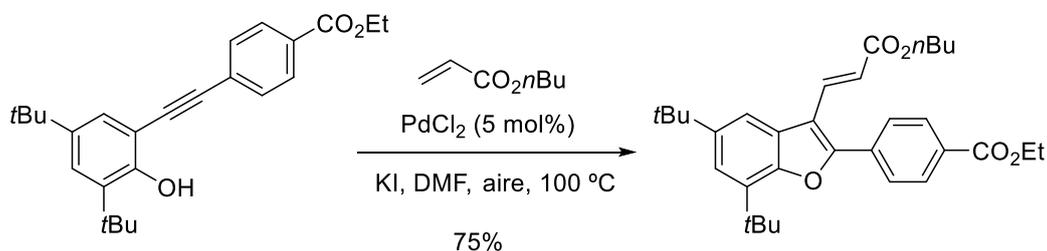
<sup>187</sup> Byers, P. M.; Rashid, J. I.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6032.

Esquema 134.



La reacción de hidroalcoxilación de *orto*-alquínifenoles catalizada por paladio también posibilita el desarrollo de procesos tándem en los que el intermedio de alquénil-paladio reacciona con diversos electrófilos orgánicos como disulfuros,<sup>188</sup> aldehídos,<sup>189</sup> monóxido de carbono,<sup>190</sup> halogenuros orgánicos,<sup>191</sup> y otros dando lugar a la formación de benzofuranos 2,3-disustituidos. Por ejemplo, la combinación de una reacción de hidroalcoxilación de *orto*-alquínifenoles con reacción de Heck bajo catálisis de paladio permite la obtención de 3-alquénil-2-arilbenzofuranos en buenos rendimientos (esquema 135).<sup>192</sup>

Esquema 135.



De manera análoga, esta transformación secuencial también se ha desarrollado empleando catálisis de rodio(II). Así, la combinación de una reacción de hidroalcoxilación seguida de una adición conjugada 1,4 proporciona 3-alquil-2-arilbenzofuranos, obteniéndose como producto secundario el de adición de Heck. El

<sup>188</sup> Du, H.-A.; Zhang, X.-G.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7844.

<sup>189</sup> Wang, H.; Han, X.; Lu, X. *Synlett* **2011**, *17*, 2590.

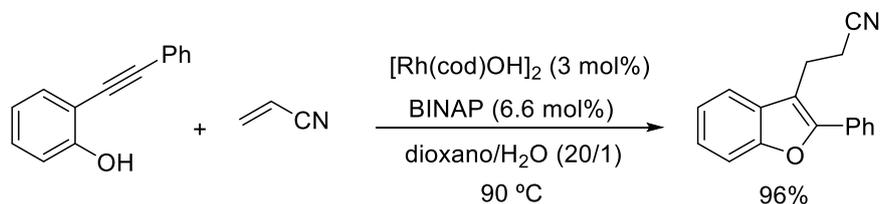
<sup>190</sup> (a) Nan, Y.; Miao, H.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 297. (b) Hu, Y.; Zhang, Y.; Yang, Z.; Fathi, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2365.

<sup>191</sup> Hu, Y.; Nawoschik, K. J.; Liao, Y.; Ma, J.; Fathi, R.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2235.

<sup>192</sup> Álvarez, R.; Martínez, C.; Madich, Y.; Denis, J. G.; Aurrecochea, J. M.; R. de Lera, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12746.

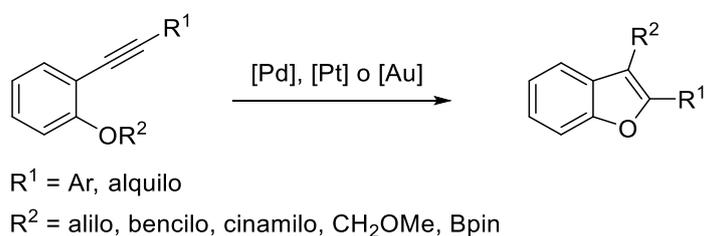
empleo de ligandos como BINAP permite aumentar la selectividad de la reacción (esquema 136).<sup>166b, 193</sup>

Esquema 136.



Cuando la reacción de hidroalcoxilación catalizada por paladio,<sup>194</sup> platino<sup>195</sup> u oro,<sup>196</sup> se realiza con *orto*-alquínil fenoléteres puede tener lugar la migración del grupo unido al oxígeno, a la posición C-3 del benzofurano, proporcionando benzofuranos 2,3-disustituídos. Esta migración se ha observado la empleando diferentes grupos carbonados como 1-etoxietil, MOM, BOM y TBS bajo catálisis de paladio y platino, y el grupo BPin empleando catálisis de oro (esquema 137).

Esquema 137.



En la reacción de hidroalcoxilación catalizada por platino(II) se observó la migración de grupos alcoxialquilo o derivados de alilo a través de diversos mecanismos, obteniéndose, en ambos casos el benzofurano 2,3-disustituído en buenos

<sup>193</sup> Isono, N.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1329.

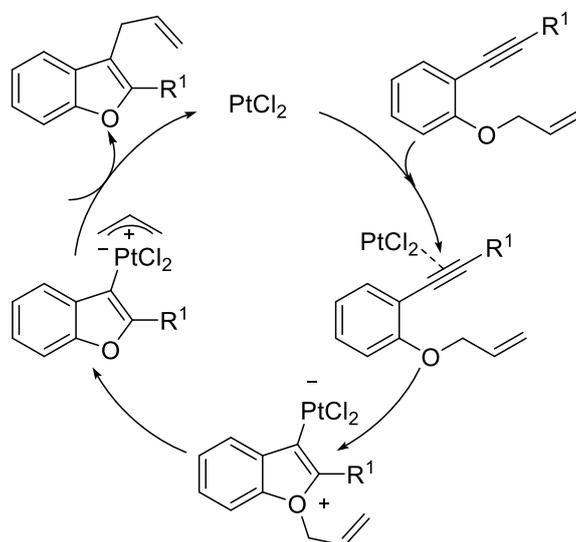
<sup>194</sup> (a) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L. *Synlett* **1998**, 741. (b) Liang, Z.; Ma, S.; Yu, J.; Xu, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9219. (c) Dhage, Y. D.; Shirai, T.; Arima, M.; Nakazima, A.; Hikawa, H.; Azumaya, I.; Kusakabe, T.; Takahashi, K.; Kato, K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 42623. (d) Watanabe, K.; Mino, T.; Ikematsu, T.; Hatta, C.; Yoshida, Y.; Sakamoto, M. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 979.

<sup>195</sup> (a) Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15022. (b) Fürstner, A.; Davis, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024. (c) Fürstner, A.; Heilmann, E. K.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4760. (d) Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Yamagishi, U.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8670.

<sup>196</sup> (a) Hirner, J. J.; Faizi, D. J.; Blum, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4740. (b) Obata, T.; Suzuki, S.; Nakagawa, A.; Kajihara, R.; Noguchi, K.; Saito, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4136.

rendimientos. El mecanismo propuesto por Fürstner y colaboradores (ref 39b) implica la formación de una especie de  $\pi$ -alil platino que proporciona el benzofurano 2,3-disustituido, regenerando la especie catalítica (esquema 138).

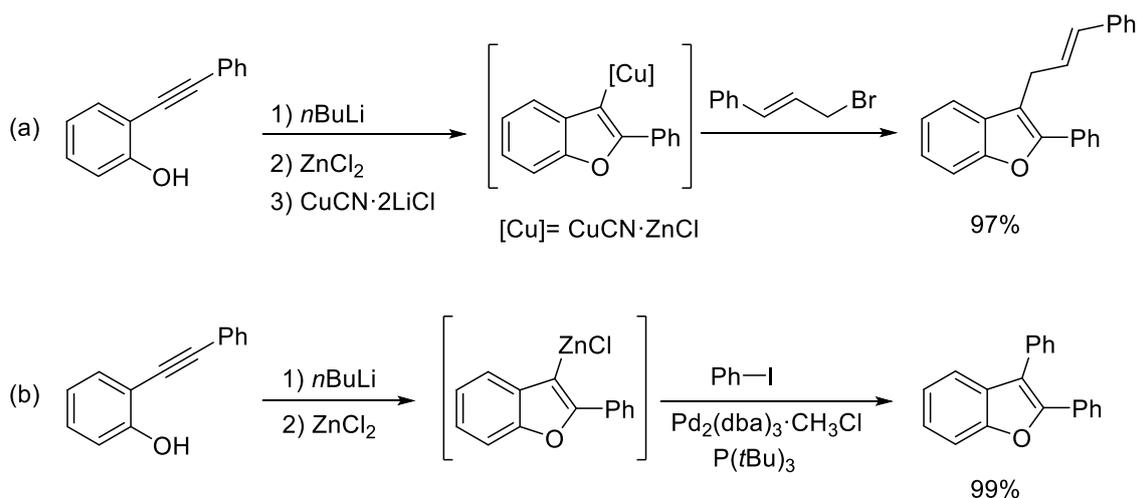
Esquema 138.



Recientemente, el Prof Nakamura ha descrito la síntesis de benzofuranos 2,3-disustituidos a partir de *orto*-alquinilfenoles y cantidades estequiométricas de cobre(I) o zinc(II).<sup>197</sup> Así, el tratamiento de un *orto*-alquinilfenol con una base como *n*BuLi, proporciona un fenóxido que, al ser tratado con 1.0 equivalentes de ZnCl<sub>2</sub>, da lugar a la formación de un intermedio organometálico 3-zinciobenzofurano. Dicho organometálico, reacciona con diversos electrófilos dando acceso a benzofuranos 2,3-disustituidos. Entre los electrófilos empleados destacan los halogenuros alílicos, aldehídos y cloruros de ácido aromáticos, en una reacción tipo sustitución nucleófila (esquema 139a). Por otro lado, la reacción del reactivo organozíncico con halogenuros orgánicos en presencia de un catalizador de paladio adecuado, proporciona los productos de acoplamiento cruzado en la posición C-3 del benzofurano (esquema 139b). Como inconvenientes de esta metodología radican el hecho de que no es posible la obtención de benzofuranos sin sustitución en la posición C-2, además de requerir cantidades estequiométricas de base, Zn(I) y Cu(I).

<sup>197</sup> (a) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 944. (b) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2803.

Esquema 139.



Como se ha mostrado a lo largo de la introducción de este capítulo, la reacción de hidroalcoxilación intramolecular de alquinos es una herramienta sintética muy útil para la síntesis de heterociclos oxigenados como benzofuranos. Se trata de una transformación eficiente con elevada economía atómica que ha sido estudiada empleando catálisis de metales de transición entre los que destacan paladio, platino u oro. La utilización de metales principales supone un reto de interés en Síntesis Orgánica.

### 4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

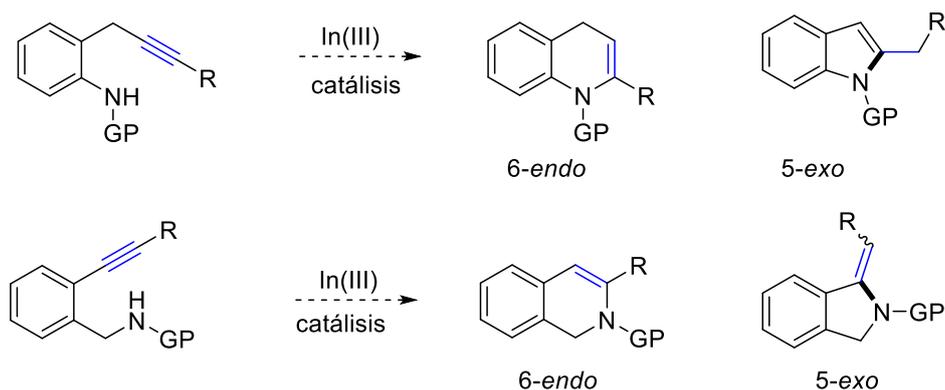
De acuerdo con los objetivos generales planteados y en base a los antecedentes expuestos, en este capítulo se recoge el estudio de la utilidad sintética de las sales de indio(III) en las reacciones de hidroaminación e hidroalcoxilación intramolecular de fenoles y derivados que dan lugar a la formación de enlaces carbono–nitrógeno y carbono–oxígeno respectivamente.

#### 4.3.1. Reacciones de hidroaminación de alquinos catalizadas por indio(III).

Teniendo en cuenta los antecedentes existentes en la bibliografía sobre reacciones de hidroaminación de *orto*-alquinilanilinas catalizadas por indio(III) aplicada

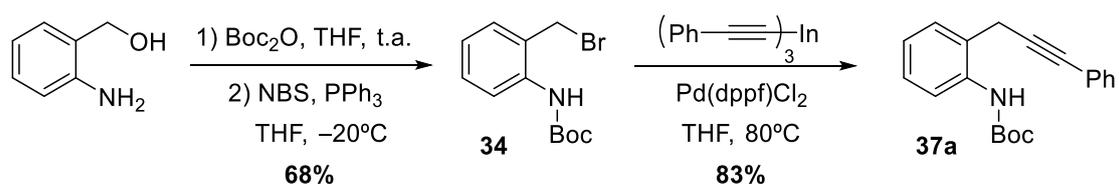
a la formación de indoles, decidimos estudiar la utilidad del indio(III) en otros sustratos como son *orto*-propargilanilinas y *orto*-alquinilbencilaminas. De este modo, la reacción de hidroaminación nos permitiría acceder a heterociclos nitrogenados como 1,2-dihidroquinolinas, 1,2-dihidroisoquinolinas, indoles a isoindoles de una manera eficiente, económica y versátil (esquema 140).

Esquema 140.



Inicialmente decidimos estudiar la reactividad de la *orto*-propargilanilina **37a** bajo catálisis de indio(III). La anilina **37a** se sintetizó siguiendo una ruta sintética de 3 etapas (esquema 141): (1) protección de 2-aminobencil alcohol como carbamato *tert*-butílico, (2) bromación para obtener un bromuro bencílico y (3) reacción de acoplamiento cruzado con tri(feniletinil)indio bajo catálisis de paladio.<sup>198</sup>

Esquema 141.



Una vez preparada, y de acuerdo con los precedentes bibliográficos de preparación de indoles bajo catálisis de indio(III), se trató la *orto*-propargilanilina **37a** con  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) en tolueno a reflujo. Al cabo de 16 horas se observó la desaparición

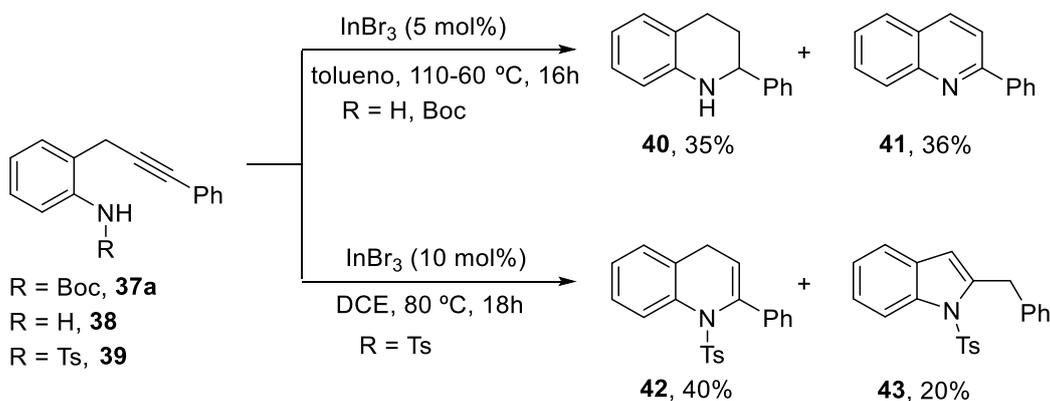
<sup>198</sup> Kline, T.; Fromhold, M.; McKennon, T. E.; Cai, S.; Treiberg, J.; Ihle, N.; Sherman, D.; Schwan, W.; Hickey, M. J.; Warrenner, P.; Witte, P. R.; Brody, L. L.; Goltry, L.; Barker, L. M.; Anderson, S. U.; Tanaka, S. K. Shawar, R. M.M Nguyen, L. Y.; Langhorne, M.; Bigelow, A.; Embuscado, L.; Naeemi, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 73.

de **37a** y la formación de una mezcla de productos que se identificaron como la tetrahydroquinolina **40** y la quinolina **41** como una mezcla 1:1 en un rendimiento global del 70% (esquema 142). La formación de ambos productos se puede explicar de acuerdo con una hidroaminación 6-*endo* en la que tiene lugar la ruptura del grupo *tert*butoxicarbonilo, seguramente debido al medio ácido o a la elevada temperatura. La formación de una mezcla de los productos **40** y **41** en cantidades equimolares nos hizo pensar que se podría producir un proceso de reducción-oxidación simultáneo. Sin embargo, la adición de oxidantes como DDQ no permitió obtener un producto de forma mayoritaria. El empleo de otras sales de indio y condiciones experimentales con intención de mejorar los rendimientos y evitar dichas reacciones secundarias, no condujo a una mejora significativa de los resultados.

A continuación, decidimos a ensayar la reacción hidroaminación con la propargil anilina libre **38**. De igual manera, la reacción con  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) en tolueno a 60 °C también proporcionó la tetrahydroquinolina **40** y la quinolina **41** como una mezcla 1:1 en rendimientos muy similares (esquema 142).

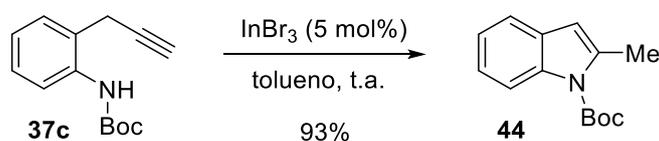
Ante estos resultados decidimos estudiar la reactividad de la propargilanilina tosilada **39**. En este caso, el tratamiento con  $\text{InBr}_3$  (10 mol%) en DCE a reflujo proporcionó mezclas de los productos de ciclación 6-*endo* **42** y 5-*exo* **43** en 40 y 20% respectivamente, recuperándose 12% del sustrato de partida (esquema 142). Cuando se emplearon otras sales de indio como  $\text{InI}_3$ , o disolventes no coordinantes como tolueno, no se obtuvo una mejora en la regioselectividad o los rendimientos de la reacción.

Esquema 142.



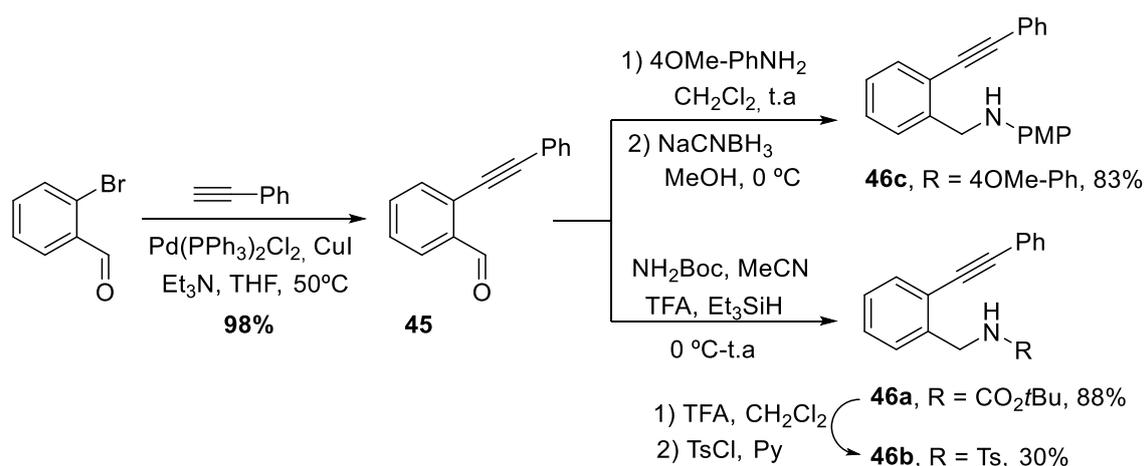
A continuación, investigamos la reactividad de una propargil anilina con el alquino terminal. En este caso, el tratamiento 2-propinil-*N*-tertbutoxicarbonil anilina **37c** con  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) en tolueno, proporcionó a temperatura ambiente el producto de ciclación 5-*exo* *N*-Boc-2-metilindol (**44**) en un excelente 93% de rendimiento (esquema 143). Sorprendentemente, la regioselectividad de la reacción de hidroaminación cambia drásticamente, proporcionando el ciclo de 5 miembros. La hidroaminación empleando diclorometano como disolvente también proporcionó el indol **44** en un rendimiento similar (86%).

Esquema 143.



Como continuación en nuestra investigación, decidimos la *orto*-alquiniilbencilaminas con distintos grupos protectores bajo catálisis de indio(III) y su utilidad para la síntesis de isoindoles o dihidroisoquinolinas. Su preparación se llevó a cabo mediante reacción de Sonogashira de 2-bromobenzaldehído con fenilacetileno y reacción el aldehído con la amina deseada que, tras reducción de la imina formada, dio lugar a las aminas bencílicas correspondientes (esquema 144).<sup>169b, 199</sup>

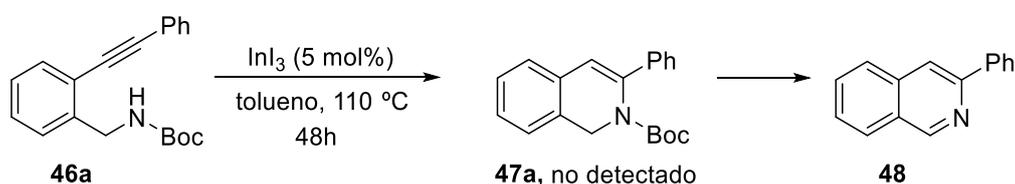
Esquema 144.



<sup>199</sup> Hiroya, K.; Jouka, R.; Kameda, M.; Yasuhara, A.; Sakamoto, T.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9697.

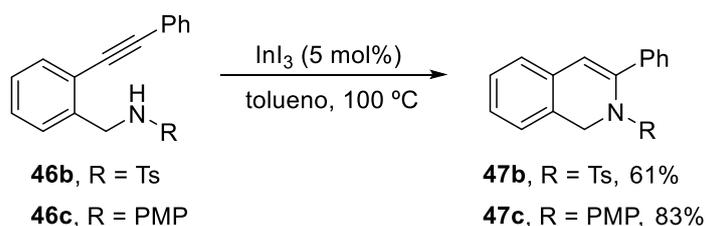
Seguidamente, llevamos a cabo el estudio de su reactividad en la reacción de hidroaminación bajo catálisis de indio(III). Comenzamos estudiando la reacción de la bencilamina **46a** que dispone de un grupo carbamato en el nitrógeno. Desafortunadamente, el tratamiento de **46a** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a  $110\text{ }^\circ\text{C}$  solo condujo, después de 48 horas a reflujo a trazas de la isoquinolina **48** (esquema 145). La modificación de las condiciones de reacción no permitió mejorar los resultados obtenidos. Probablemente la coordinación del indio con el grupo carbonilo del grupo carbamato inhibe la capacidad catalítica del indio.

Esquema 145.



A continuación, estudiamos la reactividad de las bencilaminas **46b** y **46c** que poseen grupos tosilato y *para*-metoxifenilo en el nitrógeno respectivamente. En este caso, y utilizando las condiciones de reacción anteriores (5 mol% de  $\text{InI}_3$  en tolueno a reflujo), se obtuvo el producto de ciclación 6-*endo* de manera regioselectiva aislándose las dihidroisoquinolinas correspondientes en buenos rendimientos y tiempos de reacción cortos (esquema 146).

Esquema 146.



En resumen, podemos decir que *orto*-propargilanilinas y *orto*-alquinilbencilaminas con un alquino interno proporcionan el producto de hidroaminación 6-*endo* en rendimientos moderados, mientras que *orto*-propargilanilinas con un alquino terminal dan lugar al producto de ciclación 5-*exo*. De este modo, la reacción de [2-(prop-2-in-1-il)fenil]carbamato de *tert*butilo bajo catálisis de indio(III) tiene lugar de acuerdo con una cicloisomerización 5-*exo*, proporcionando

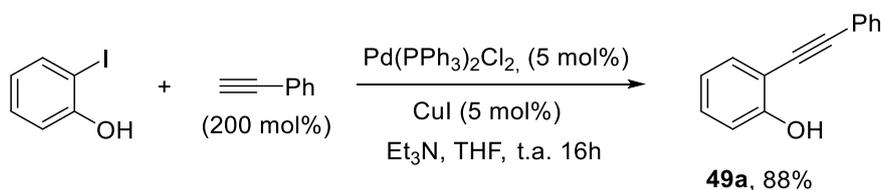
*N*-Boc-2-metilindol en un excelente rendimiento bajo condiciones de reacción suaves. El estudio de estas transformaciones indica que el grupo protector, y por lo tanto, la nucleofilia del átomo de nitrógeno y el tipo de sustitución sobre el alquino son muy importantes en la regioselectividad y el rendimiento de la reacción de hidroaminación.

#### 4.3.2. Reacciones de hidroalcoxilación de alquinos catalizadas por indio(III).

El siguiente objetivo en el desarrollo de esta Tesis Doctoral fue el estudio de la reacción de hidroalcoxilación intramolecular de alquinos promovida por sales de indio(III). Para su desarrollo se eligieron *orto*-alquinilfenoles, sustratos que permitirían la síntesis de benzofuranos.

Nuestro trabajo comenzó con el estudio de la reactividad de 2-feniletinilfenol en presencia de diferentes sales de indio(III). Dicho sustrato se sintetizó mediante reacción de Sonogashira sobre *orto*-iodofenol con fenilacetileno (esquema 147).<sup>200</sup>

Esquema 147.

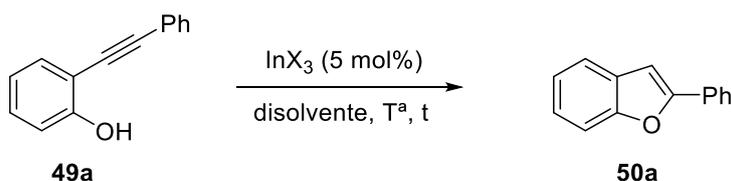


De acuerdo con nuestra experiencia, inicialmente probamos la reacción de **49a** con 5 mol% de InI<sub>3</sub> en DCE a temperatura ambiente, obteniéndose la formación lenta de 2-fenilbenzofurano **50a** en bajo rendimiento (tabla 10, entrada 1). Afortunadamente, el aumento de la temperatura a 80 °C permitió obtener una conversión total en tan sólo 2 horas, aislándose el benzo[*b*]furano **50a** en un 95% de rendimiento (tabla 10, entrada 2). Este resultado indica que el InI<sub>3</sub> es compatible con el grupo hidroxilo del fenol. Del mismo modo, la utilización de otros disolventes no coordinantes como tolueno o diclorometano también permitieron la obtención del producto de hidroalcoxilación en excelentes rendimientos, aunque fueron requeridos

<sup>200</sup> Martínez, C.; Álvarez, R.; Aurrecoechea, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1083.

mayores tiempos de reacción (tabla 10, entradas 3 y 4). Con el propósito de estudiar la compatibilidad del indio(III) y los medios práticos, se estudió la reacción empleando MeOH como disolvente. Sin embargo, la reacción de **49a** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en MeOH no tuvo lugar, recuperándose el sustrato de partida inalterado (tabla 10, entrada 5). Asimismo, la utilización de disolventes coordinantes como MeCN tampoco propició la formación del benzofurano **50a** (tabla 10, entrada 6).

Tabla 10: Optimización de las condiciones para la reacción de hidroalcoxilación.



Entrada	$\text{InX}_3$ (5 mol%)	disolvente	$T^a$ (°C)	t (h)	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	$\text{InI}_3$	DCE	25	16	15 (85) <sup>b</sup>
2	$\text{InI}_3$	DCE	80	2	95
3	$\text{InI}_3$	tolueno	80	7	93
4	$\text{InI}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	40	48	90
5	$\text{InI}_3$	MeOH	65	48	- <sup>b</sup>
6	$\text{InI}_3$	MeCN	80	16	trazas <sup>b</sup>
7	$\text{InBr}_3$	DCE	80	2	85
8	$\text{InCl}_3$	DCE	80	40	82
9	$\text{In}(\text{OTf})_3$	DCE	80	16	trazas <sup>b</sup>

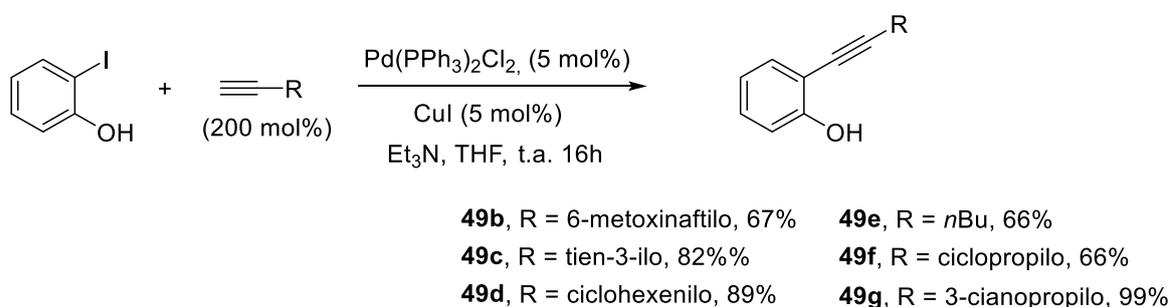
<sup>a</sup> Rendimiento aislado. <sup>b</sup> Sustrato de partida recuperado entre paréntesis

A continuación, probamos la utilidad de otras sales de indio(III) en la reacción de hidroalcoxilación de *orto*-feniletinilfenol (**49a**). En este estudio observamos tratamiento de 2-feniletinilfenol con 5 mol% de  $\text{InBr}_3$  también proporciona el benzo[*b*]furano **50a** en un 85% de rendimiento en tiempos de reacción similares (tabla 10, entrada 7). Del mismo modo, empleando como catalizador  $\text{InCl}_3$  (5 mol%) se obtuvo el benzofurano **50a** en un 82%, aunque este caso fue necesario calentamiento a reflujo durante 48 horas (tabla 10, entrada 8). Por el contrario, la utilización de  $\text{In}(\text{OTf})_3$  sólo proporcionó trazas del producto de hidroalcoxilación, recuperándose

mayoritariamente el sustrato de partida (tabla 10, entrada 9). Estos resultados muestran que el indio(III) es un excelente ácido de Lewis para promover la reacción de hidroalcoxilación de orto-alquinilfenoles y la síntesis de benzofuranos.

Una vez que comprobamos que la reacción de hidroalcoxilación era posible mediante catálisis con indio(III), decidimos explorar su versatilidad empleando *orto*-alquinilfenoles con diferente sustitución en el alquino y en el anillo aromático, los cuales fueron sintetizados mediante reacción de Sonogashira de *orto*-iodofenol con diversos alquinos (esquema 148).<sup>200</sup>

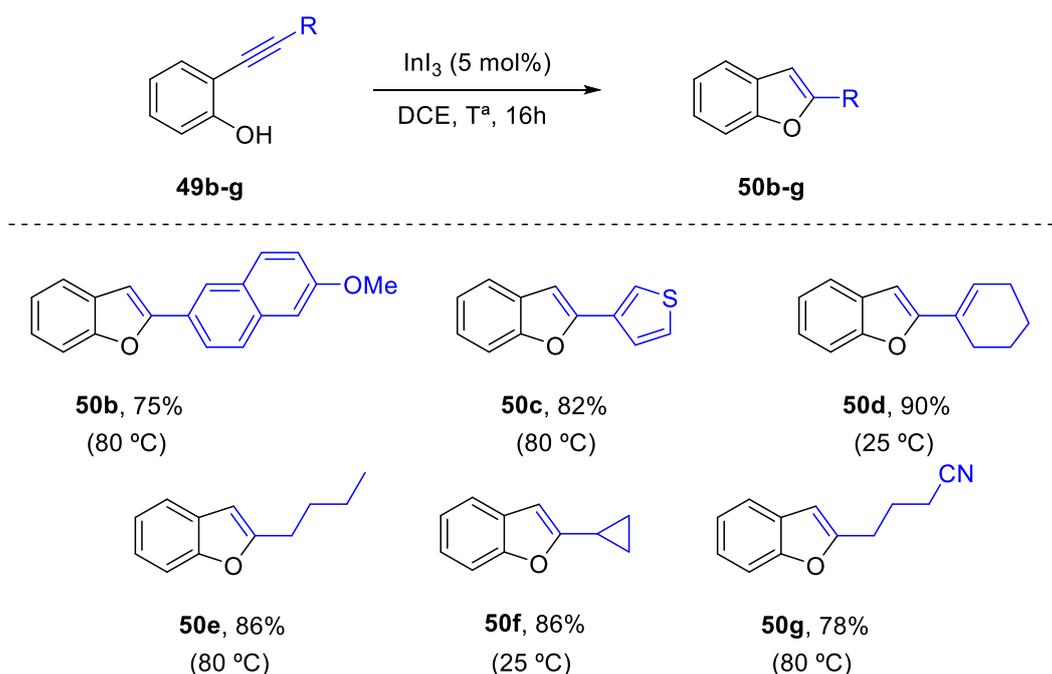
Esquema 148.



De este modo, empleando las condiciones de reacción optimizadas,  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en DCE a reflujo durante 16 horas, nos planteamos estudiar la reacción de diferentes alquinos internos. En primer lugar, estudiamos la influencia de un sustituyente voluminoso en el alquino como el grupo 6-metoxinaftaleno (**49b**) el cual, bajo las condiciones de reacción optimizadas, dio lugar al benzofurano **50b** en un 75% de rendimiento (esquema 149). El tratamiento de un fenol con un grupo heteroaromático en el alquino como el 2-(3-tieniletinil)fenol **49c** con 5 mol% de  $\text{InI}_3$  en DCE a reflujo proporcionó 2-(tien-3-il)benzofurano **50c** en un excelente 85%. A continuación, se ensayó la reacción de hidroalcoxilación de *orto*-alquinilfenoles con sustitución alifática. De este modo, la reacción de hidroalcoxilación de 2-ciclohexeniletinilfenol tuvo lugar a temperatura ambiente en presencia de 5 mol% de  $\text{InI}_3$  proporcionando 2-ciclohexenilbenzofurano **50d** en un 90% de rendimiento. Otros grupos alifáticos, como *n*butilo o ciclopropilo también permitieron obtener los benzofuranos correspondientes. De este modo, el tratamiento de los fenoles **49e** y **49f** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en DCE a reflujo dio lugar a la formación de 2-butilbenzofurano **50e** y

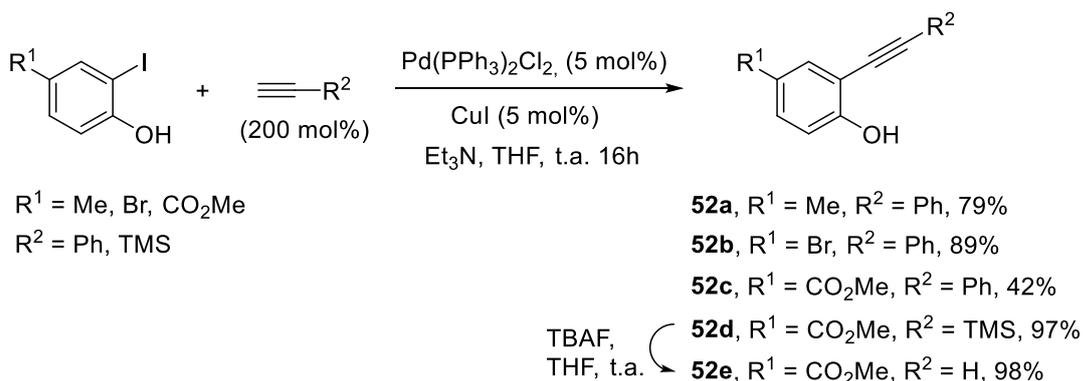
2-ciclopropilbenzofurano **50f** en 86% de rendimiento en ambos casos. Análogamente, la reacción de hidroalcoxilación del *orto*-alquinilfenol sustituido con una cadena de butanonitrilo **49g**, tuvo lugar satisfactoriamente empleando 5 mol% de  $\text{InI}_3$  dando lugar al benzofurano **50g** en un 78% de rendimiento. Es de destacar que la presencia de otro triple enlace como es el caso del grupo ciano, no afecta a la regioselectividad de la reacción.

Esquema 149.



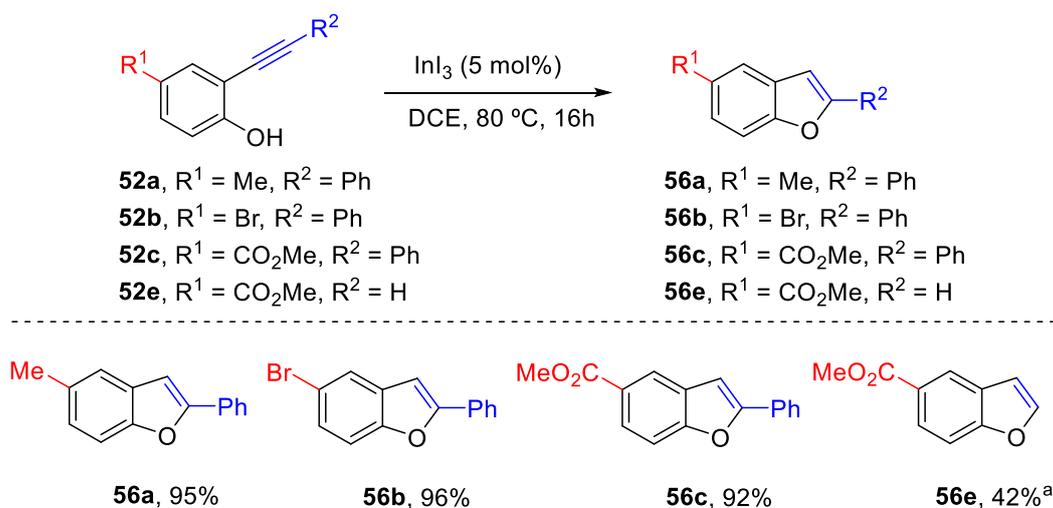
Una vez estudiada la reactividad de *orto*-alquinilfenoles con diferentes sustituyentes en el alquino, estudiamos el efecto de la sustitución en el anillo bencénico. Para ello, se sintetizaron *orto*-alquinilfenoles mediante reacción de Sonogashira de *orto*-iodofenoles con diferente sustitución (esquema 150).<sup>200</sup>

Esquema 150.



A continuación, se ensayó la reacción de hidroalcoxilación de los *orto*-alquínifenoles sintetizados. Se observó que la introducción de sustituyentes dadores en el anillo aromático (**52a**) resultó compatible con la reacción de hidroalcoxilación obteniéndose el benzofurano **56a** en un 96% de rendimiento (esquema 151). Por otro lado, la reacción de hidroalcoxilación también tuvo lugar, con sustituyentes desactivantes como un halógeno o un grupo éster. En este caso, el 4-bromo-2-feniletinilfenol **52b** reaccionó bajo las condiciones de reacción optimizadas obteniéndose 5-bromo-2-fenilbenzofurano **56b** en un excelente rendimiento (96%). Análogamente, la reacción del fenol **52c** con un grupo éster en el anillo aromático, proporcionó el benzofurano **56c** en un 92% de rendimiento. Es de destacar que la reacción de hidroalcoxilación transcurre con anillos aromáticos con sustitución activante y desactivante, mostrando una gran versatilidad. También estudiamos la reacción del etinilfenol **52e**, con un alquino terminal. La reacción de hidroalcoxilación del etinilfenol **52e** bajo las condiciones habituales no tuvo lugar, sin embargo, empleando tolueno a reflujo proporcionó el benzofurano **56e** en un 42% de rendimiento. A pesar del moderado rendimiento, esta reacción constituye uno de los pocos ejemplos de reacciones de hidroalcoxilación con alquinos terminales existentes en la bibliografía.

Esquema 151.



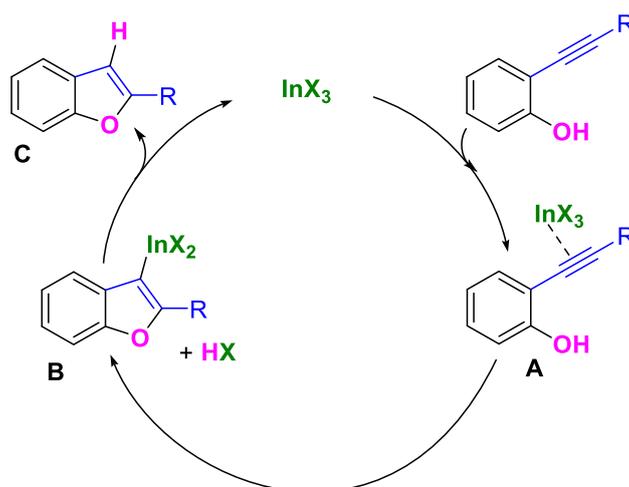
<sup>a</sup> Reacción en tolueno a reflujo

### 4.3.3. Estudios mecanísticos de la reacción de hidroalcoxilación de *orto*-alquiniolfenoles catalizada por indio(III).

#### ❖ Experimentos de deuteración.

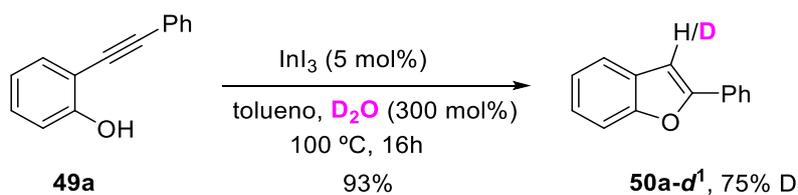
De manera paralela a los estudios de reactividad estudiamos el mecanismo de la reacción. De acuerdo con el mecanismo propuesto para las reacciones de IMHA, se propuso la coordinación de la sal de indio(III) al alquino que favorece el ataque nucleófilo del oxígeno al triple enlace, generando un organometálico de indio alquénico. A continuación, tiene lugar la protodesmetalación mediante el HX generado en el medio, proporcionando el benzofurano, regenerando la especie catalítica de indio(III) (esquema 152).

Esquema 152.



Con objeto de aportar evidencias experimentales sobre el mecanismo propuesto para la formación del benzofurano, decidimos llevar a cabo la reacción del fenol **49a** en presencia de una fuente de deuterio. De este modo, el tratamiento de 2-feniletinilfenol con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a reflujo en presencia de  $\text{D}_2\text{O}$  (300 mol%) proporcionó 3-deutero-2-fenil benzofurano en un 93% de rendimiento (**50a-d<sup>1</sup>**) observándose un 75% de deuterio en la posición C-3 (esquema 153). Estos resultados apoyan la existencia de una especie de alquenil-indio generada en cantidades catalíticas durante la reacción de hidroalcoxilación, que es deuterada en presencia de exceso de  $\text{D}_2\text{O}$ .

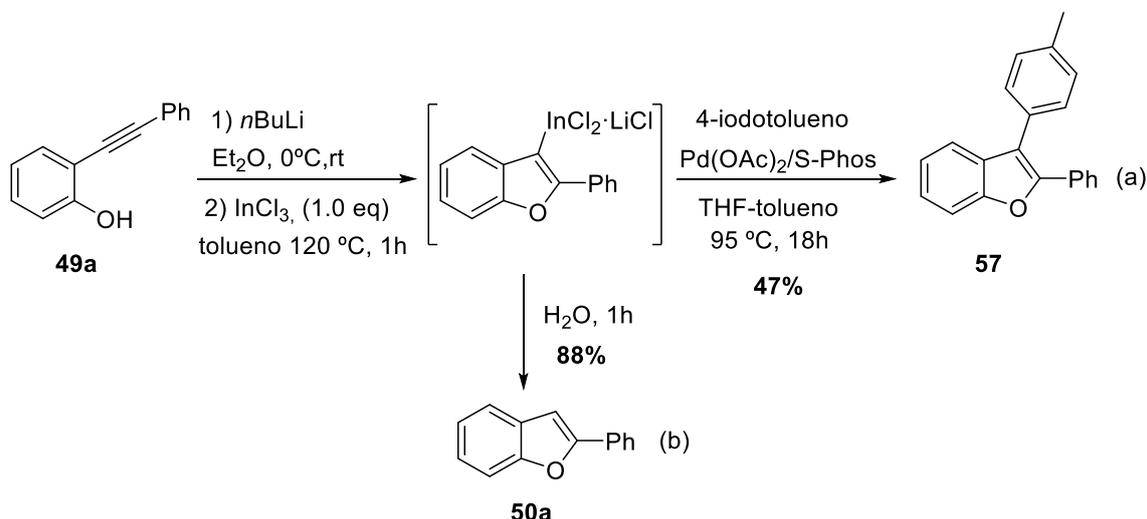
Esquema 153.



A continuación, decidimos estudiar el aislamiento y reactividad de la especie de alquenilindio. Con este propósito nos planteamos el tratamiento del fenol con una base orgánica para captar todos los protones existentes en el medio. En estas condiciones, el organometálico de indio, generado en cantidades estequiométricas, podría ser utilizado para la síntesis de benzofuranos 2,3-disustituídos a través de una reacción de acoplamiento cruzado bajo catálisis de paladio del reactivo de alquenil-indio con haluros orgánicos.<sup>174, 197</sup>

De esta forma, y siguiendo el procedimiento experimental descrito por el profesor Nakamura,<sup>174, 197</sup> se abordó la preparación del organometálico de indio de manera estequiométrica. La reacción se inició mediante una desprotonación del fenol con *n*BuLi, seguido de adición de InCl<sub>3</sub> (100 mol%). Tras eliminación del disolvente a vacío, la mezcla de reacción se reflujo en tolueno dando lugar a la formación de 3-benzofurilindio. La adición posterior de 4-iodotolueno en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub> y SPhos en THF/tolueno condujo a la formación del producto de acoplamiento cruzado **57** en un 47% de rendimiento (esquema 154a). Además, se comprobó que en ausencia de paladio y del electrófilo, tras elaboración acuosa de la reacción, se obtuvo el benzofurano **50a** en 88% de rendimiento (esquema 154b).

Esquema 154.



Estos resultados prueban la existencia de un intermedio organometálico de alquenil-indio y suponen un importante avance ya que puede considerarse como la primera evidencia de dicha especie, así como el inicio hacia una nueva metodología de síntesis de benzofuranos 2,3-disustituídos mediante una reacción *one-pot* de cicloisomerización mediada por indio(III)–acoplamiento cruzado catalizada por paladio.

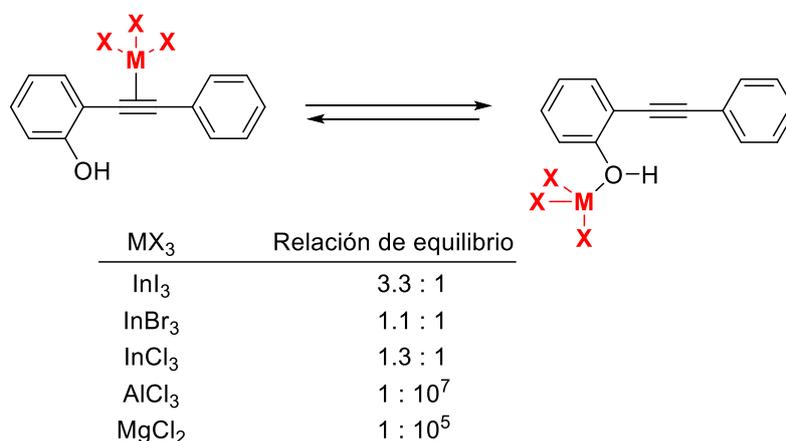
#### ❖ Cálculos computacionales.

A continuación, estudiamos el mecanismo de la reacción mediante cálculos DFT. Dichos cálculos fueron realizados por el profesor Enrique Gómez Bengoa de la Universidad del País Vasco. Para empezar, se estudió la energía de coordinación del

indio dependiendo del haluro de indio empleado, así como los intermedios y estados de transición teóricamente presentes en el ciclo catalítico, empleando la especie **49a**.

Inicialmente se calculó la habilidad del indio(III) para coordinarse con el oxígeno fenólico (oxofilia) y con el grupo alquino (alquinofilia). Estos cálculos indican que, aunque no existe una preferencia total de coordinación con el alquino frente al oxígeno, se trata de un equilibrio favorecido hacia la coordinación con el alquino. Estos resultados obtenidos se compararon con los calculados para ácidos de Lewis convencionalmente oxofílicos como  $\text{AlCl}_3$  o  $\text{MgCl}_2$ , encontrándose que, en este último caso, el equilibrio se encuentra mucho más desplazado hacia la coordinación con el hidroxilo (figura 10).

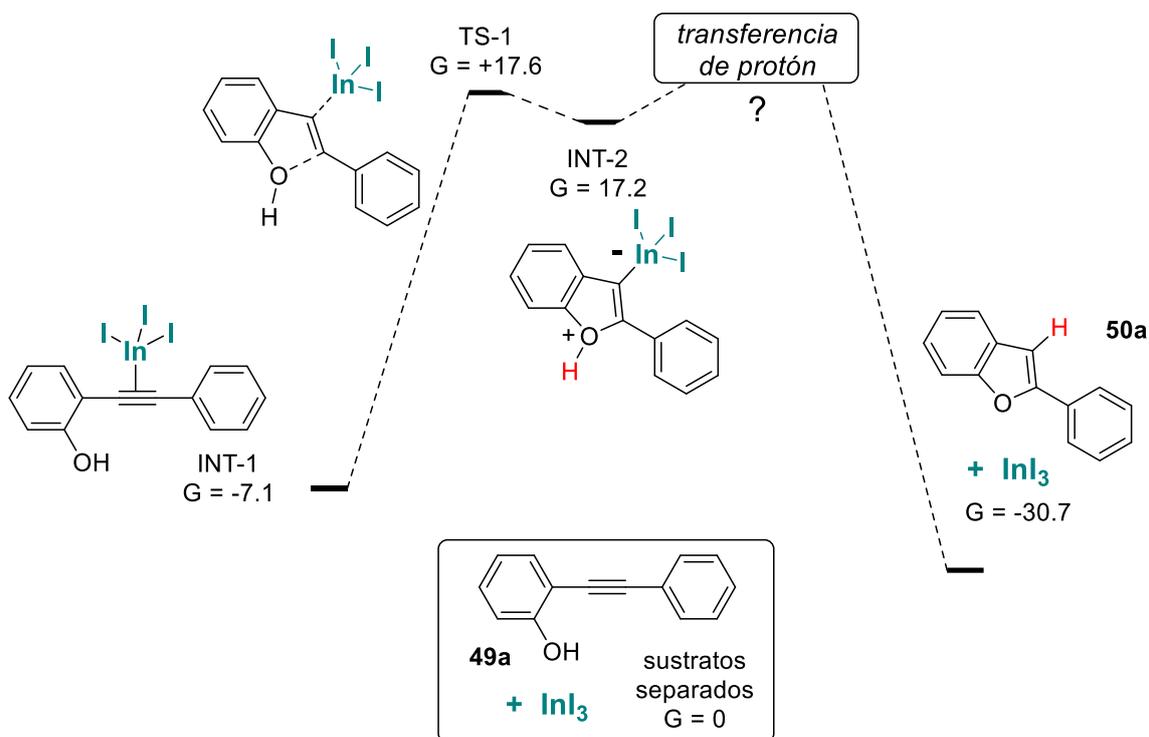
Figura 10.



Posteriormente, se calculó el perfil energético de la reacción de hidroalcoxilación empleando  $\text{InI}_3$ . Para ello se propuso que la reacción se inicia con una coordinación de la sal de  $\text{InI}_3$  con el alquino, formándose el intermedio INT-1 que posee menor energía que los reactivos **49a** e  $\text{InI}_3$  por separado (-7.1 kcal/mol). La siguiente etapa implica el cierre de anillo, donde se mostró que, aunque la energía de activación es elevada (+24.7 kcal/mol), se trata de un proceso posible. En esta transformación se genera un intermedio zwitteriónico inestable, mediante la formación de los enlaces O–C y C–In (INT-2, G = 17.2 kcal/mol), sólo 0.4 kcal/mol menor que el estado de transición. Estos datos indican que la cicloisomerización es un proceso altamente reversible, y no tendrá lugar por completo hasta que el catión oxonio de INT-2 se desprotone o el 2sea transferido a su posición final en **50a** (figura 11). Sin

embargo, no está claro cómo tiene lugar esa transferencia de H ya que, experimentalmente no existe ningún reactivo en el medio de reacción además de la sal de indio.

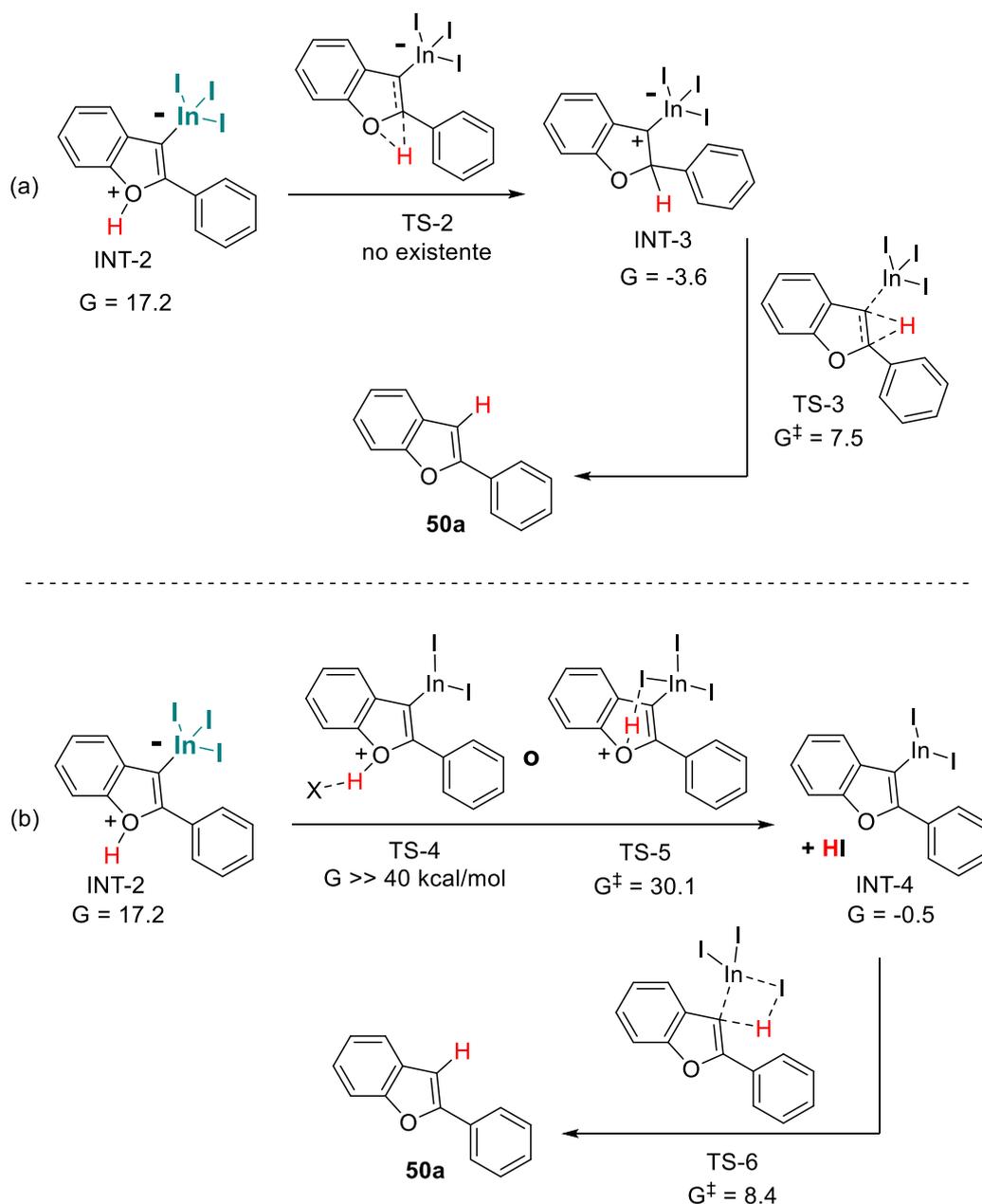
Figura 11.



Para la transferencia de hidrógeno, se proponen dos posibles mecanismos. Por un lado, una migración [1,2]-intramolecular doble donde primero tendría lugar una migración al carbono adyacente al oxígeno (INT-3), y a continuación, al alqueno en **50a** (figura 12a). La segunda migración es factible y baja en energía, sin embargo, no es posible que TS-2 exista debido a que el átomo de oxígeno tendría que adoptar una conformación muy restringida para iniciar la transferencia de hidrógeno. Alternativamente, se propone la captación del protón por medio de un anión yoduro, desprendido del indio, para formar el intermedio INT-4 neutro y estable (figura 12b). Sin embargo, el yoduro no es lo suficientemente básico como para actuar de este modo, tanto en la versión intermolecular (TS-4) como en la intramolecular (TS-5), pudiendo descartar ambos procesos. Estos datos parecen indicar que la ruptura del

enlace C–In por parte del HI tiene lugar en un único paso similar al propuesto en TS-6 en el caso de que un intermedio similar a INT-4 se forme de algún modo.

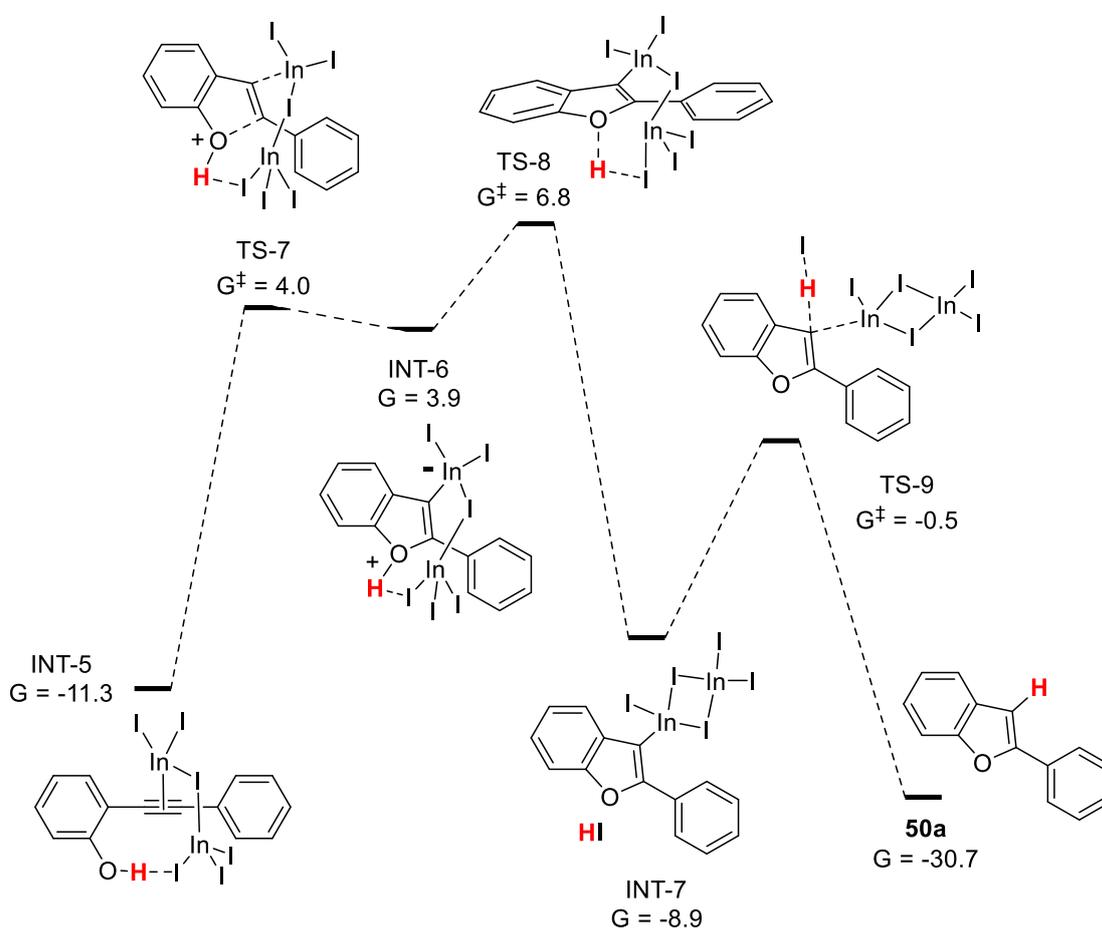
Figura 12.



A continuación, se consideró la naturaleza dimérica del triioduro de indio, ya que podría influir en la estabilización de los diferentes intermedios y estados de transición del ciclo catalítico. El perfil de energía de la reacción calculado en presencia de  $\text{In}_2\text{I}_6$  muestra que la complejación con el alquino es más fuerte con  $\text{In}_2\text{I}_6$  que con  $\text{InI}_3$  (INT-5, figura 13), debido a una doble coordinación del indio, con el hidroxilo además

de con el alquino. Esta doble coordinación C–In + I–OH es incluso más importante en los siguientes pasos de la reacción. Por ejemplo, la energía de activación de TS-7 es sólo 15.3 kcal/mol debido a la activación del triple enlace y de la nucleofilia incrementada del grupo hidroxilo (figura 13). El intermedio zwitteriónico INT-6 es alto en energía, pero la reversibilidad del proceso se ve compensada ahora con la facilidad en la abstracción de hidrógeno en TS-8, sólo 2.9 kcal/mol más alta que INT-6. La elevada flexibilidad del dímero  $\text{In}_2\text{I}_6$ , es clave en este proceso ya que gracias a la baja energía de la ruptura del enlace C– $\text{InI}_2$  (TS-9), la formación del intermedio neutro INT-7 se vuelve fácil e irreversible.

Figura 13.



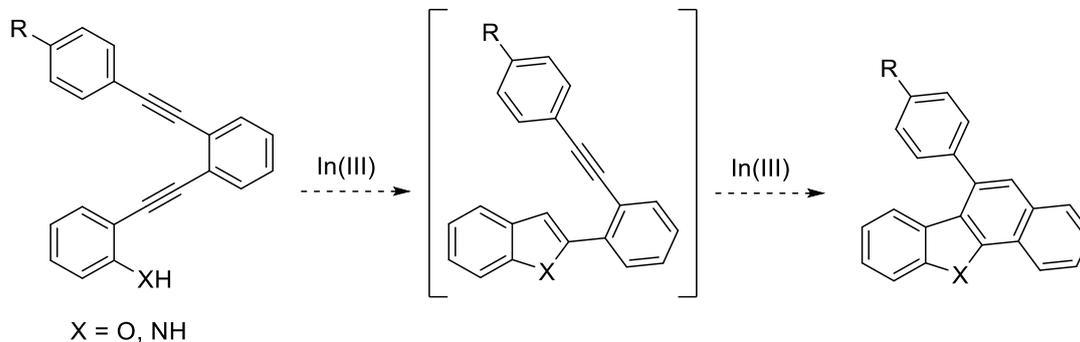
En resumen, los cálculos teóricos apoyan un mecanismo basado en la coordinación del indio de manera simultánea con el alquino y el grupo hidroxilo, propiciando la ciclación intramolecular. Este hecho permitiría no sólo proponer un mecanismo para la protonación del intermedio organometálico de indio alquenílico, sino también explicar los resultados obtenidos en los experimentos de acoplamiento

cruzado, donde dicha especie reacciona proporcionando el producto de acoplamiento cruzado en rendimientos moderados.

#### 4.3.4. Reacciones de cicloisomerización en cascada.

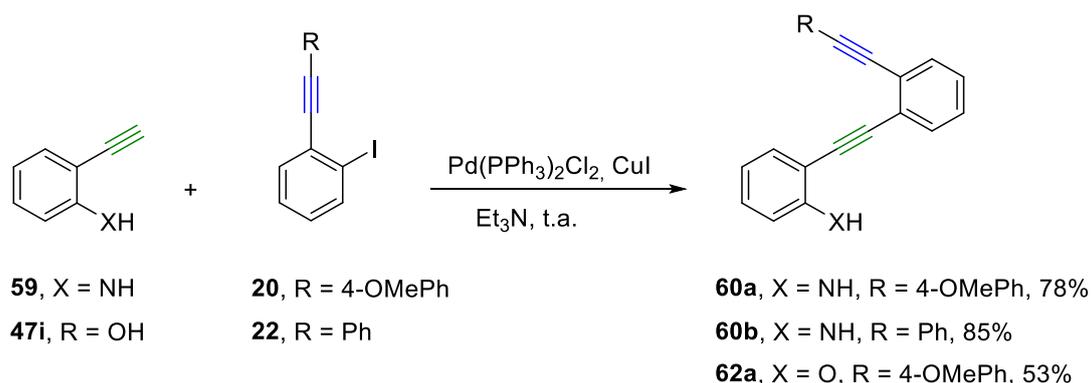
A lo largo de este capítulo se ha puesto de manifiesto que es posible realizar reacciones de hidroaminación e hidroalcoxilación empleando catálisis de sales de indio. Además, como se comentó en el capítulo anterior, el desarrollo de reacciones en cascada catalizadas por indio(III) donde se forme más de un enlace con un único catalizador supone un importante reto sintético directo para la preparación de estructuras policíclicas a partir de sustratos acíclicos a través de un proceso en “one-pot”. Por esta razón, decidimos investigar reacciones en cadena que implican un primer paso de hidroaminación o hidroalcoxilación de un alquino, seguido de una reacción de hidroarilación intramolecular de alquino (esquema 155).

Esquema 155.

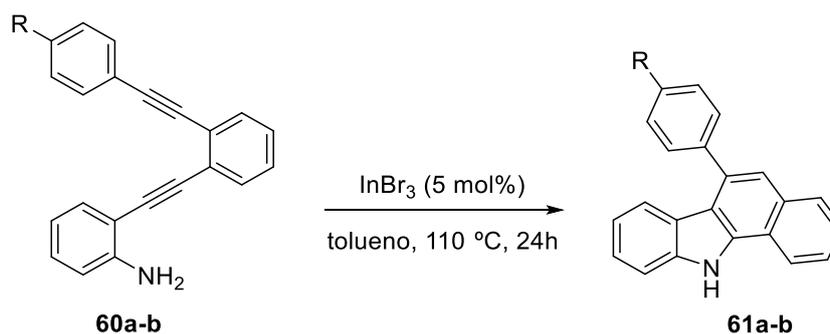


En primer lugar, se prepararon varios compuestos diínicos derivados de *orto*-alquínil fenoles y anilinas en los que se introdujeron diferentes sustituyentes en el alquino externo de la molécula (esquema 156).

Esquema 156.



A continuación, se estudiaron la reactividad de la anilina **60a** con el sistema diínico empleando las condiciones desarrolladas para la reacción de hidroaminación. Desafortunadamente, el calentamiento a reflujo en DCE o tolueno en presencia de  $\text{InI}_3$  (5 mol%) no condujo a la formación del compuesto esperado **61a**, recuperándose el sustrato de partida inalterado (tabla 11, entradas 1 y 2). Por otra parte, cuando se realizó la reacción con  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) en tolueno a reflujo se obtuvo el benzo[*a*]carbazol **61a** en rendimiento moderado (30%, tabla 11, entrada 3), condiciones empleadas en la síntesis de indoles a partir de *orto*-alquinilanilinas.<sup>82b</sup> Ante este resultado, por lo que decidimos evaluar el efecto del sustituyente metoxilo en el anillo aromático enlazado al alquino externo. De este modo, llevamos a cabo la reacción de cicloisomerización en cadena con la anilina (**60b**), que no posee el sustituyente fenilo. En este caso encontramos que, bajo las mismas condiciones,  $\text{InBr}_3$  (5 mol%) en tolueno a reflujo, se obtuvo el benzo[*a*]carbazol **61b** en un 86% de rendimiento (tabla 11, entrada 4). La formación de este producto se puede explicar mediante reacción de hidroaminación regioselectiva 5-*endo* para formar el indol seguido de reacción de cicloisomerización enílica del indol en C-3 sobre el alquino externo. A continuación, se produce la reacción de hidroarilación intramolecular entre el intermedio indol y el alquino restante, activado mediante coordinación con la sal de indio(III), proporcionando el producto de ciclación 6-*endo* de manera regioselectiva.

Tabla 11. Síntesis de benzo[*a*]carbazoles mediante catálisis de indio(III).

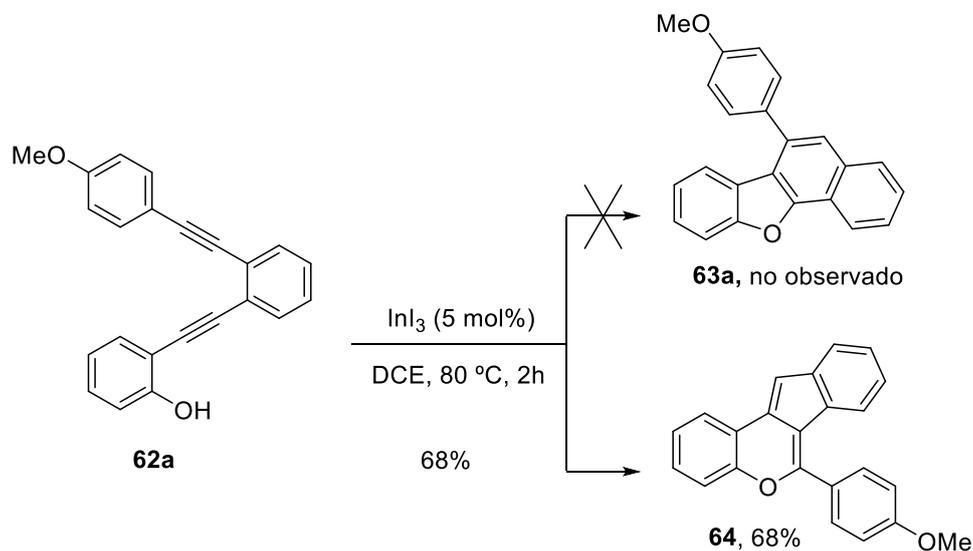
Entrada	R	In(III) (5 mol%)	disolvente	T <sup>a</sup> (°C)	Rdto (%)	Producto
1	OMe ( <b>60a</b> )	InI <sub>3</sub>	DCE	80	-	<b>61a</b>
2	OMe ( <b>60a</b> )	InI <sub>3</sub>	tolueno	110	-	<b>61a</b>
3	OMe ( <b>60a</b> )	InBr <sub>3</sub>	tolueno	110	30	<b>61a</b>
4	H ( <b>60b</b> )	InBr <sub>3</sub>	tolueno	110	81	<b>61b</b>

Considerando los resultados obtenidos en la reacción de hidroalcoxilación, decidimos también abordar el estudio de un nuevo proceso en cascada de derivados oxigenados mediado por una sal de indio(III). Este proceso consiste en una reacción de hidroalcoxilación para generar un intermedio de benzofurano, que posteriormente reaccionaría con un alquino en una reacción de hidroarilación intramolecular.

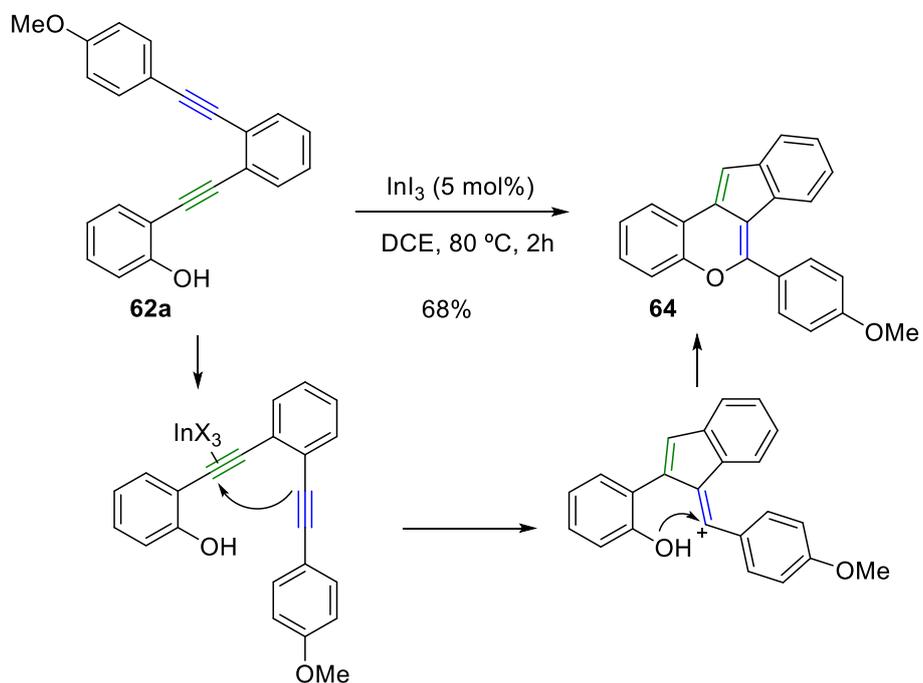
De acuerdo con nuestra experiencia previa, el *orto*-alquinil fenol **62a** funcionalizado con un sustituyente *para*-metoxifenilo alquinil se sometió a las condiciones de reacción previamente establecidas para las reacciones de hidroalcoxilación de 2-alquinilfenoles, (5 mol% de InI<sub>3</sub> en DCE a 80 °C). Al cabo de dos horas a reflujo en DCE, se observó por cromatografía en capa fina que el sustrato de partida se había consumido para proporcionar un único producto de reacción. Sin embargo, el producto aislado no se correspondió con el naftobenzofurano esperado **63a**, sino que resultó ser el indenocromeno **64**, aislado en un 68% de rendimiento (esquema 157). Dicho producto podría formarse a través de una ciclación

carbocatiónica entre los dos alquinos y a continuación, ataque del OH al carbocatión generado, para dar lugar al producto final (esquema 158).<sup>201</sup>

Esquema 157.



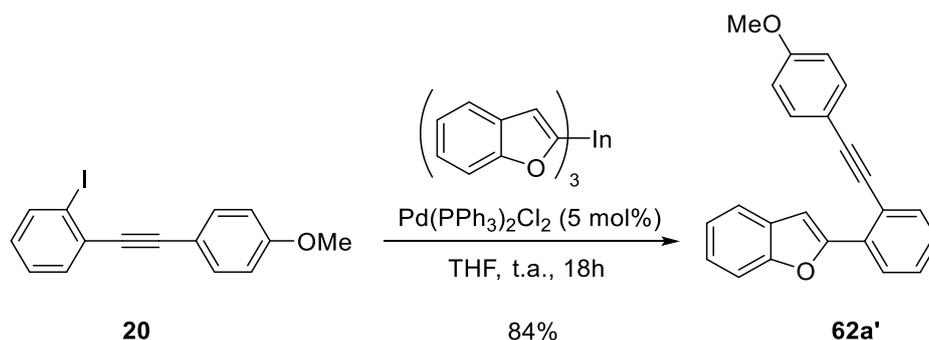
Esquema 158.



<sup>201</sup> Jiang, H.; Ferrada, G.; Zhang, X.; Oniwa, K.; Islam, A.; Han, L.; Sun, Y.-J.; Bao, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y.; Jin, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4065.

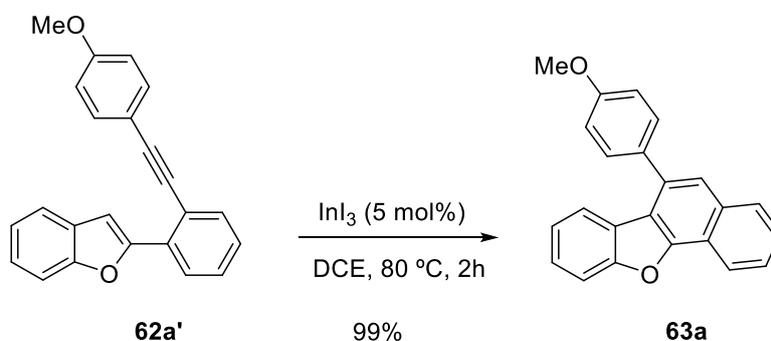
A raíz de este resultado, decidimos profundizar en la secuencia de este proceso en cascada y para ello, sintetizamos el producto de la reacción de hidroalcoxilación, el benzofurano **62a'**, que se sintetizó mediante reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio del organometálico de indio del benzofurano con el fragmento **20** (esquema 159).

Esquema 159.



A continuación, el tratamiento del benzofurano **62a'** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en DCE a 80 °C durante 2 horas, proporcionó el naftobenzofurano **63a** en un rendimiento cuantitativo (esquema 160).

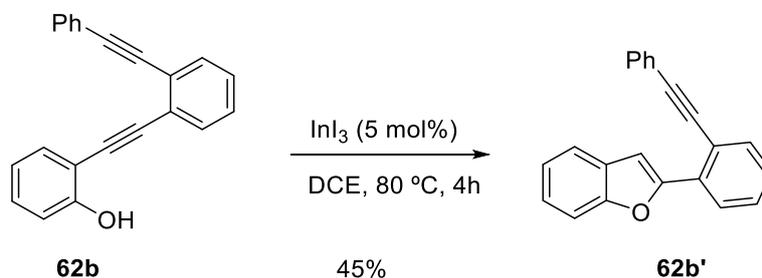
Esquema 160.



Estos resultados parecen indicar que la elevada riqueza electrónica del alquino externo de la molécula, debida a la presencia del grupo metoxilo, favorece una cicloisomerización electrófila entre los alquinos, proporcionando el indenocromeno **63**, esta circunstancia se evita si existe un nucleófilo adecuado como el benzofurano. Para confirmar esta teoría, decidimos examinar la reactividad del derivado **62b**, con un grupo fenilo no funcionalizado en el alquino externo. En este caso, el tratamiento del fenol **62b** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en DCE a reflujo proporcionó el intermedio benzofurano

**62b'** en un 45% de rendimiento, sin embargo, este intermedio no evolucionó para dar lugar al naftobenzofurano (esquema 161).

Esquema 161.



A pesar del moderado rendimiento y de que solamente ha tenido lugar la reacción de hidroalcoxilación intramolecular, se puede observar una diferencia en la reactividad del sustrato **62b** que reacciona preferentemente a través de ataque nucleófilo del hidroxilo proporcionando el benzofurano. Por el contrario, el fenol **62a** en el que el alquino externo posee un grupo metoxifenilo, reacciona de manera más favorable a través de los dos alquinos.

En resumen, en este apartado se muestran los resultados obtenidos en reacciones de cicloisomerización en cascada bajo catálisis con indio(III) permitiendo el acceso a estructuras derivadas de benzo[*a*]carbazoles y naftobenzofuranos. Se trata de resultados preliminares no descritos en la bibliografía que permiten la formación de dos enlaces C–N/C–C o C–O/C–C en una cicloisomerización en cadena empleando catálisis de indio(III). Como ya se comentó anteriormente, el desarrollo de procesos en cadena donde se formen varios enlaces en un único matraz de reacción es de gran interés para la investigación en Síntesis Orgánica. En consecuencia, esta estrategia sintética resulta muy interesante como una nueva y potente herramienta en la síntesis de heterociclos fusionados funcionalizados.

#### 4.4. CONCLUSIONES.

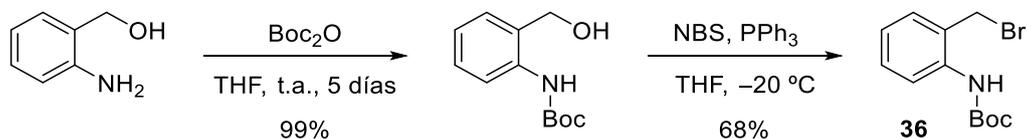
Los resultados obtenidos en el estudio de la actividad de las sales de indio(III) como catalizadores en reacciones de hidroaminación e hidroalcoxilación permiten obtener las siguientes conclusiones:

- Las sales de indio(III) han demostrado actuar de manera eficiente como ácidos de Lewis promoviendo reacciones de hidroaminación e hidroalcoxilación intramolecular de alquinos. Esta habilidad ha sido empleada con éxito en la obtención de estructuras cíclicas de 5 y 6 miembros como benzo[*b*]furanos y 1,2-dihidroquinolinas de manera regioselectiva.
- El estudio del mecanismo de la reacción de hidroalcoxilación mediante cálculos DFT permitió proponer un mecanismo basado en una coordinación dual del indio con el alquino y el grupo hidroxilo.
- Experimentos de deuteración y en ausencia de protones proponen la existencia de una especie intermedia de alquencilindio que ha sido atrapada de manera eficiente mediante reacción con electrófilos en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio.
- Estudios preliminares en las reacciones de cicloisomerización en cadena de diínos derivados de *orto*-alquínil anilinas o fenoles que implican una hidroaminación o hidroalcoxilación, seguida de hidroarilación bajo catálisis con indio(III) muestran la viabilidad del proceso. Además, se observa una gran influencia de la riqueza electrónica de los sustituyentes, encontrándose patrones de reactividad diferentes.

## 4.5. PARTE EXPERIMENTAL.

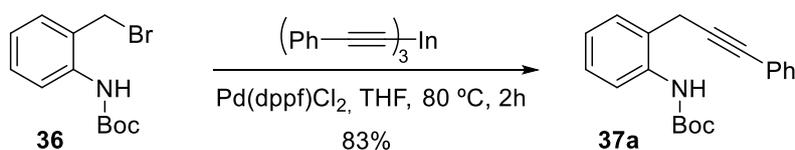
### 4.5.1. Preparación de sustratos nitrogenados.

#### 4.5.1.1. Tertbutil-[2-(bromometil)fenil]carbamato (**36**).<sup>198</sup>



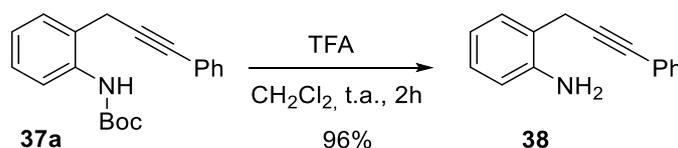
Sobre una disolución de 2-aminobencil alcohol (2.00 g, 16.2 mmol) en THF seco (40 mL) se añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (3.72 g, 17.0 mmol, 105 mol%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Se eliminó el disolvente a vacío y se filtró a través de  $\text{SiO}_2$ , proporcionando el aminoalcohol protegido que se empleó en la siguiente etapa sin purificación. Sobre una disolución del *N*-Boc-aminobencil alcohol (3.60 g, 16.1 mmol) en 55 mL de THF se añadió  $\text{PPh}_3$  (5.10 g, 19.4 mmol, 120 mol%) y la mezcla de reacción se enfrió a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 minutos. A continuación, se adicionó NBS en porciones ( $7 \times 0.500\text{ g}$ , 19.4 mmol, 120 mol%) durante 1 hora. Finalizada la adición, se agitó a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  hasta total consumo del sustrato de partida, monitorizado por cromatografía en capa fina. Se filtró a través de  $\text{SiO}_2$  y se concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5-20% AcOEt/Hexano) el producto **36** como un aceite viscoso amarillo (3.16 g, 11.0 mmol, 68%). **Rf** = 0.25 (5% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.05 (dt,  $J = 7.5, 1.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.68 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.54 (s, 9H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.9 (C), 137.0 (C), 130.0 (2  $\times$  CH), 127.2 (C), 124.0 (CH), 122.9 (CH), 80.9 (C), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 (3  $\times$   $\text{CH}_3$ ) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  287 [M,  $^{81}\text{Br}$ ]<sup>+</sup> (14), 285 [M,  $^{79}\text{Br}$ ]<sup>+</sup> (14), 231 [M –  $\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $^{81}\text{Br}$ ]<sup>+</sup> (54), 229 [M –  $\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $^{79}\text{Br}$ ]<sup>+</sup> (55), 150 [M –  $\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$ ] (96); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$  [M]<sup>+</sup> 285.0359 encontrado 285.0347.

#### 4.5.1.2. Tertbutil-[2-(3-fenilprop-2-in-1-il)fenil]carbamato (**37a**).

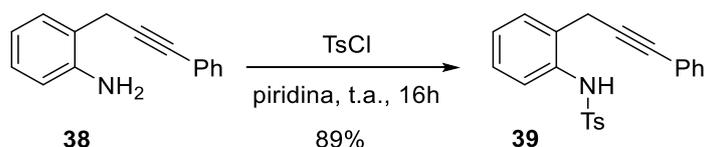


En un schlenk previamente purgado se disolvió **36** (1.50 g, 5.24 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.214 g, 0.262 mmol, 3 mol%) en 15 mL de THF y se adicionó una disolución de tri-(feniletinil)indio recién preparado (2.10 mmol, 40 mol%) en 10 mL de THF. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas, finalizada la reacción se detuvo mediante la adición de unas gotas de MeOH y se concentró a vacío. Tras purificación mediante cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano) se obtuvo el producto **37a** como un sólido naranja (1.34 g, 4.35 mmol, 83%). **Rf** = 0.21 (5% AcOEt/Hexano); **P.f.** 93-95 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 5H), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.54 (s, 9H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.1 (C), 136.4 (C), 131.6 (2 × CH), 129.4 (CH), 128.2 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.9 (CH), 124.1 (CH), 123.0 (C), 122.2 (C), 85.7 (C), 83.7 (C), 80.5 (C), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>) ppm; **EMAR** (ESI-TOF) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 308.1645 encontrado 308.1642.

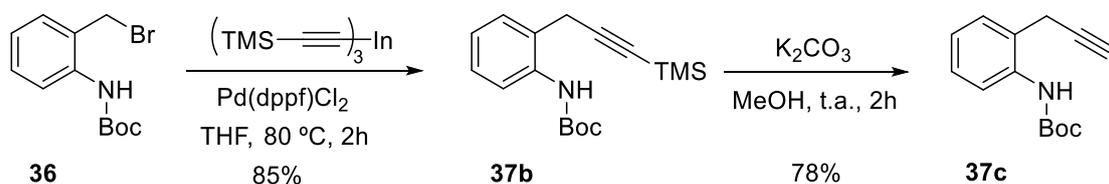
#### 4.5.1.3. 2-(3-Fenilprop-2-in-1-il)anilina (**38**).<sup>170</sup>



Sobre una disolución de **37a** (1.00 g, 3.25 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) se adicionó TFA (3 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa 1M de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 15 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (30-40% AcOEt/Hexano) la anilina **38** como un aceite amarillo (0.647 g, 3.12 mmol, 96%). **Rf** = 0.44 (40% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.15 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.83 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 7.09, 0.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.70 (s, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.6 (C), 131.7 (2 × CH), 129.4 (C), 128.3 (2 × CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 123.4 (C), 121.4 (C), 118.9 (CH), 116.0 (CH), 86.3 (C), 82.9 (C), 22.6 (CH<sub>2</sub>) ppm; **EMAR** (ESI-TOF) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N [M + H]<sup>+</sup> 208.1120 encontrado 208.1131.

4.5.1.4. 4-Metil-*N*-[2-(3-fenilprop-2-in-1-il)fenil]bencenosulfonamida (**39**).<sup>202</sup>

Sobre una disolución de la anilina **38** (0.670 g, 3.25 mmol) en 5 mL de piridina, se adicionó cloruro de tosilo (0.682 g, 3.58 mmol, 110 mol%) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de H<sub>2</sub>O (30 mL) y se acidificó hasta pH aproximadamente 3 mediante la adición de HCl concentrado gota a gota. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con AcOEt (3 × 30 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (20 mL,) se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (20-30% AcOEt/Hexano) la toluensulfonamida **39** como un sólido amarillo (1.05 g, 2.90 mmol, 89%). **R<sub>f</sub>** = 0.34 (30% AcOEt/Hexano); **P.f.** 118-120 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 – 7.13 (m, 11H), 7.07 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.39 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.9 (C), 136.8 (C), 134.8 (C), 131.7 (2 × CH), 130.2 (C), 129.8 (CH), 129.7 (2 × CH), 128.3 (3 × CH), 128.1 (CH), 127.1 (2 × CH), 126.4 (CH), 125.0 (CH), 122.6 (CH), 85.3 (C), 84.1 (C), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EMAR** (ESI-TOF) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 362.1209 encontrado 362.1214.

4.5.1.5. *Tert*butil-[2-(prop-2-in-1-il)fenil]carbamato (**37c**).<sup>203</sup>

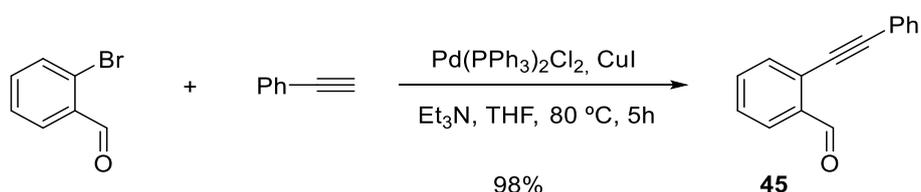
En un schlenk previamente purgado se disolvió la anilina **36** (1.50 g, 5.24 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.214 g, 0.262 mmol, 3 mol%) en 15 mL de THF y se adicionó una disolución de tris(trimetilsililetinil)indio recién preparado (2.10 mmol, 40 mol%) en 10

<sup>202</sup> Turnpenny, B. W.; Chemler, S. R. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1786.

<sup>203</sup> Borrero, N. V.; DeRatt, L. G.; Barbosa, L. F.; Abboud, K. A.; Aponick, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1754.

mL de THF. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas, finalizada la reacción se detuvo mediante la adición de unas gotas de MeOH y se concentró a vacío. El residuo obtenido se empleó en la siguiente etapa sin previa purificación. Sobre una disolución de **37b** (1.35 g, 4.46 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.740 g, 5.35 mmol, 120 mol%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Finalizada la reacción, se detuvo mediante la adición de H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el producto **37c** como un sólido blanco (0.804 g, 3.47 mmol, 78%). **Rf** = 0.26 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 62-64 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.25 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.2 (C), 136.0 (C), 129.2 (CH + C), 127.9 (CH), 124.4 (CH), 122.9 (CH), 80.5 (C), 71.4 (C), 50.8 (C), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 231 [M]<sup>+</sup> (5), 131 [M – C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100), **EMAR** (IE) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 231.1254 encontrado 231.1254.

#### 4.5.1.6. 2-(Feniletinil)benzaldehído (**45**).<sup>204</sup>

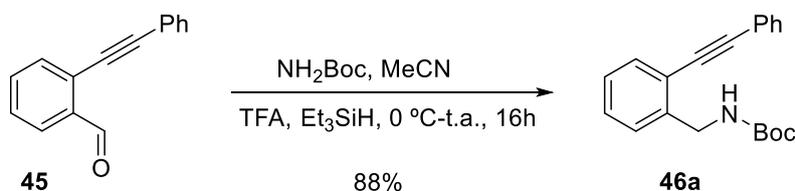


Sobre un matraz de fondo redondo acoplado a un refrigerante Liebig se adicionaron sucesivamente sobre 5 mL de THF, 2-bromobenzaldehído (1.00 mL, 8.57 mmol), fenilacetileno (1.10 mL, 10.3 mmol, 120 mol%) y Et<sub>3</sub>N (2.4 mL, 17.1 mmol, 200 mol%) y se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó CuI (0.082 g, 0.428 mmol, 5 mol%) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.180 g, 0.257 mmol, 3 mol%) y la mezcla resultante se refluxó durante 5 horas. Finalizada la reacción, se eliminó el disolvente a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (2% Et<sub>2</sub>O/Hexano) proporcionando el producto **45** como un aceite naranja (1.73 g, 8.40 mmol, 98%). **Rf** = 0.18 (2% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.66 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66

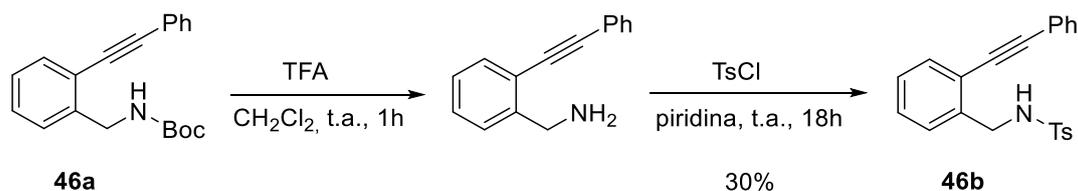
<sup>204</sup> Dopico, P. G.; Finn, M. G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 29.

– 7.56 (m, 4H), 7.48 – 7.38 (m, 4H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.7 (CH), 135.9 (C), 133.8 (CH), 133.2 (CH), 131.7 (2 × CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 × CH), 127.3 (CH), 126.9 (C), 122.3 (C), 96.3 (C), 84.9 (C) ppm; **EM** (EI) *m/z* 206 [M]<sup>+</sup> (74), 105 [M – C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O [M]<sup>+</sup> 205.0726 encontrado 205.0738.

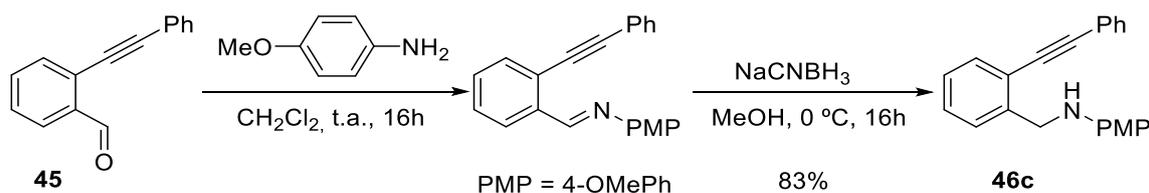
#### 4.5.1.7. Tertbutil-[2-(feniletinil)bencil]carbamato (**46a**).<sup>169b</sup>



Sobre una disolución de tertbutil carbamato (1.00 g, 8.54 mmol, 200 mol%) en MeCN seco (10 mL) se adicionó una disolución de 2-feniletinilbenzaldehído (0.880 g, 4.27 mmol, 100 mol%) en 10 mL de MeCN y se introdujo a 0 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadieron Et<sub>3</sub>SiH (1.35 mL, 8.54 mmol, 200 mol%) y TFA (0.425 mL, 5.55 mmol, 130 mol%) y se agitó a 0 °C durante media hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Finalizada la reacción, se introdujo en un baño a 0 °C y se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa 1M de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), agitándose durante 30 min a esa temperatura. Se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), el producto **46a** como un sólido naranja. Para eliminar los restos de Et<sub>3</sub>SiH remanentes, se secó el producto a vacío calentando a 50 °C durante 2 horas (1.12 g, 3.76 mmol, 88%). **Rf** = 0.30 (5% AcOEt/Hexano); **P.f.** 89-91 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 – 7.52 (m, 3H), 7.40 – 7.24 (m, 6H), 5.02 (br s, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.8 (C), 140.5 (C), 132.2 (CH), 131.6 (2 × CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 123.0 (C), 122.2 (C), 94.2 (C), 87.0 (C), 79.5 (C), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (3 × CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (ESI) *m/z* 208 [M – C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (35), 308 [M + H]<sup>+</sup> (10), 330 [M + Na]<sup>+</sup> (55); **EMAR** (EI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 308.1645 encontrado 308.1644.

4.5.1.8. 4-Metil-N-[2-(feniletinil)bencil]bencenosulfonamida (**46b**).<sup>199</sup>

Sobre una disolución de **44a** (0.500 g, 1.63 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) se adicionó TFA (0.880 mL, 11.2 mmol, 690 mol%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa 1M de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 15$  mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtró y concentró a vacío, proporcionando la bencilamina de manera cuantitativa que se empleó en el siguiente paso sin previa purificación. Sobre una disolución de la bencilamina (0.340 g, 1.63 mmol) en 2 mL de piridina, se adicionó cloruro de tosilo (0.341 g, 1.79 mmol, 110 mol%) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se acidificó hasta pH aproximadamente 3 mediante la adición de HCl concentrado. Se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con AcOEt ( $3 \times 10$  mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5-10% AcOEt/Hexano), el producto **46b** como un sólido blanco (0.181 g, 0.488 mmol, 30%). **Rf** = 0.11 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 166-168 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 6H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.19 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 5.01 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 4.38 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.3 (C), 137.8 (C), 136.9 (C), 132.3 (CH), 131.5 (2  $\times$  CH), 129.6 (2  $\times$  CH), 128.8 (CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 127.8 (CH), 127.1 (2  $\times$  CH), 122.5 (C), 122.3 (C), 94.4 (C), 86.5 (C), 46.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **EM** (ESI)  $m/z$  384 [ $\text{M} + \text{Na}$ ]<sup>+</sup> (100), 362 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (12), 206 [ $\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2$ ]<sup>+</sup> (50); **EMAR** (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> 362.1214 encontrado 362.1228.

4.5.1.9. 4-Metoxi-*N*-[2-(feniletinil)bencil]anilina (**46c**).<sup>199</sup>

Sobre una disolución de 2-feniletinilbenzaldehído (0.800 g, 3.88 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) en presencia de MS 4Å se añadió 4-metoxianilina (0.480 g, 3.88 mmol, 100 mol%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se filtró y se concentró el disolvente a presión reducida, proporcionando la imina en un rendimiento cuantitativo que se empleó en el siguiente paso sin previa purificación. Sobre una disolución de la imina (1.21 g, 3.88 mmol) en MeOH (30 mL) a 0 °C se adicionó NaCNBH<sub>3</sub> en porciones (4 × 0.122 g, 7.76 mmol, 200 mol%) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 16 horas. Finalizada la reacción, se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa 1M de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el producto **46c** como un sólido beige (1.01 g, 3.22 mmol, 83%). **Rf** = 0.24 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 86-88 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 6H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.01 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.3 (C), 137.8 (C), 136.9 (C), 132.3 (CH), 131.5 (2 × CH), 129.6 (2 × CH), 128.8 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 127.8 (CH), 127.1 (2 × CH), 122.5 (C), 122.3 (C), 94.4 (C), 86.5 (C), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (ESI) *m/z* 314 [M + H]<sup>+</sup> (53), 304 [M – CH<sub>3</sub>O + Na]<sup>+</sup> (100), 191 [M – C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>NO]<sup>+</sup> (44), 135 [M – C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup> (45); **EMAR** (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO [M + H]<sup>+</sup> 314.1545 encontrado 314.1544.

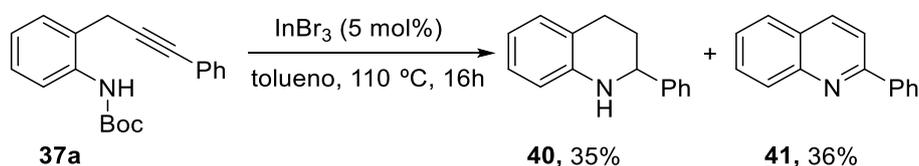
## 4.5.2. Reacciones de hidroaminación catalizadas por indio(III).

### 4.5.2.1. Procedimiento general.

Sobre una disolución del alquino correspondiente (escala de 100 mg) en tolueno o DCE (0.08M) se añadió  $\text{InBr}_3$  o  $\text{InI}_3$  (5 mol% o 10 mol%) y se agitó a la temperatura necesaria hasta total consumo del sustrato de partida por capa fina. Finalizada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto de hidroaminación correspondiente.

### 4.5.2.2. Reacción de hidroarilación catalizada por indio(III) sobre tertbutil-[2-(3-fenilprop-2-in-1-il)fenil]carbamato (**37a**).

Siguiendo el procedimiento general, mediante reacción de **37a** (100 mg, 0.325 mmol) con  $\text{InBr}_3$  (5.8 mg, 0.016 mmol) en tolueno (5 mL) durante 16 horas a 110 °C, se obtuvieron, tras purificación mediante cromatografía en columna (2% AcOEt/Hexano), los productos **40** (23.8 mg, 0.114 mmol, 35%) como un aceite incoloro y **41** (24.0 mg, 0.117 mmol, 36%) como un aceite viscoso incoloro.



### 2-Fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**40**).<sup>205</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.63 (10% AcOEt/Hexano); **RMN**-<sup>1</sup>**H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 – 7.28 (m, 5H) 7.06 – 7.01 (m, 2H), 6.68 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.46 (dd,  $J = 9.2, 3.3$  Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.76 (dt,  $J = 16.3, 4.8$  Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H) ppm; **RMN**-<sup>13</sup>**C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.8 (C), 144.7 (C), 129.3 (CH), 128.6 (2 × CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 126.5 (2 × CH), 120.9 (C), 117.2 (CH), 114.0 (CH), 56.3 (CH), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  209  $[\text{M}]^+$  (100), 132  $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5]^+$  (96), **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$   $[\text{M}]^+$  209.1199 encontrado 209.1188.

<sup>205</sup> Pitts, M. R.; Harrison, J. R.; Moody, J. C. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **2001**, 1, 955.

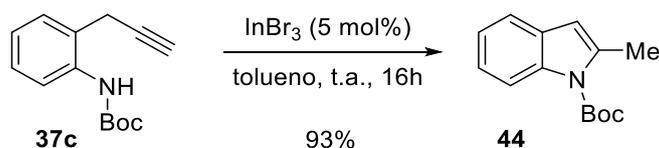
**2-Fenilquinolina (41).**<sup>206</sup>

**Rf** = 0.50 (10% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.23 – 8.17 (m, 4H) 7.89 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J$  = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 4H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157.4 (C), 148.3 (C), 139.7 (C), 136.7 (CH), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 192.3 (CH), 128.8 (2  $\times$  CH), 127.6 (2  $\times$  CH), 127.4 (CH), 127.2 (C) 126.3 (CH), 119.0 (CH) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  205 [M]<sup>+</sup> (100), 102 [M – C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N]<sup>+</sup> (30), **EMAR** (IE) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N [M]<sup>+</sup> 205.0886 encontrado 205.0879.

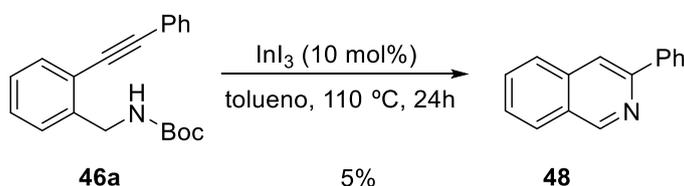
**4.5.2.3. 2-Fenil-1-tosil-1,4-dihidroquinolina (42).**

Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **39** (50 mg, 0.138 mmol) con InI<sub>3</sub> (3.4 mg, 0.007 mmol) en DCE (5 mL) a 80 °C durante 18 horas, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano) 2-fenil-1-tosil-1,4-dihidroquinolina (**42**) como un sólido beige (15.0 mg, 0.041 mmol, 30%). **Rf** = 0.32 (20% AcOEt/Hexano); **P.f.** 171-173 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.42 – 7.26 (m, 6H), 7.22 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.04 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  144.0 (C), 141.4 (C), 138.3 (C), 137.8 (C), 134.8 (C), 134.1 (C), 129.2 (2  $\times$  CH), 128.2 (2  $\times$  CH), 128.1 (CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 126.0 (2  $\times$  CH), 121.6 (CH), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), ppm; **EM** (ESI)  $m/z$  362.1 [M + H]<sup>+</sup> (23), 206 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 362.1209 encontrado 362.1222.

<sup>206</sup> Fournet, A.; Vagneur, B.; Richimme, P.; Bruneton, J. *Can. J. Chem.* **1989**, 2116.

4.5.2.4. Metil-1*H*-indol-1-carboxilato de tertbutilo (**44**).<sup>207</sup>

Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **37c** (54.0 mg, 0.232 mmol) con InBr<sub>3</sub> (4.1 mg, 0.012 mmol) en tolueno (3 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas, proporcionando, tras purificación por cromatografía en columna (5-10% AcOEt/Hexano), *N*-Boc-2-metilindol (**44**) como un sólido beige (50.0 mg, 0.216 mmol, 93%). **Rf** = 0.48 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 156-159 °C; **RMN**-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 2H) (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.70 (s, 9H) ppm; **RMN**-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.7 (C), 137.8 (C), 136.5 (C), 129.4 (C), 123.1 (CH), 122.6 (CH), 119.5 (CH), 115.5 (CH), 107.9 (CH), 83.6 (C), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 231[M]<sup>+</sup> (77), 175 [M – C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup> (97), 131 [M – C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 231.1254 encontrado 231.1245.

4.5.2.5. 3-Fenilisoquinolina (**48**).<sup>208</sup>

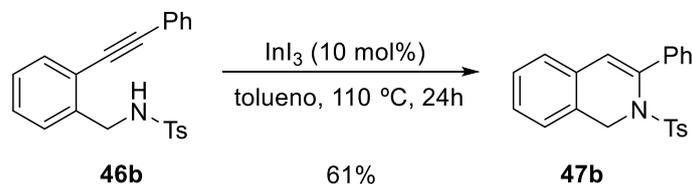
Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **46a** (100 mg, 0.325 mmol) con InI<sub>3</sub> (16.0 mg, 0.032 mmol) en tolueno (5 mL) a 110 °C durante 18 horas, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (2-5% AcOEt/Hexano) el producto **48** como un aceite verdoso (3.3 mg, 0.016 mmol, 5%). **Rf** = 0.30 (5% AcOEt/Hexano); **RMN**-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.35 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H) ppm. **EM** (IE) *m/z*

<sup>207</sup> Macleod, C.; McKiernan, G. J.; Guthrie, E. J.; Farrugia, L. J.; Hamprecht, D. W.; Macritchie, J.; Hartley, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 387.

<sup>208</sup> Sard, H. J. *Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1085.

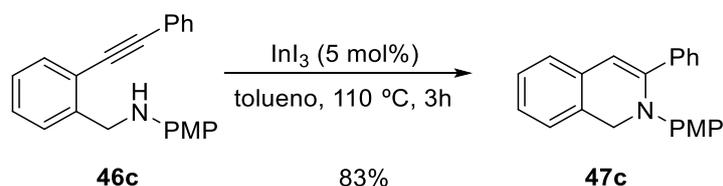
206 [M + H]<sup>+</sup> (45), 205 [M + H]<sup>+</sup> (43); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N [M]<sup>+</sup> 205.0866 encontrado 205.0882

#### 4.5.2.6. 3-Fenil-2-tosil-1,2-dihidroisoquinolina (**47b**).



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **46b** (100 mg, 0.277 mmol) con InI<sub>3</sub> (13.7 mg, 0.028 mmol) en tolueno (10 mL) a 110 °C durante 24 horas, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) 3-fenil-2-tosil-1,2-dihidroisoquinolina (**47b**) como un sólido gris (61.0 mg, 0.169 mmol, 61%). **Rf** = 0.18 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 171-173 °C; **RMN**-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.10 – 6.99 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm; **RMN**-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.1 (C), 140.2 (C), 137.5 (C), 134.4 (C), 131.5 (C), 129.9 (C), 128.8 (CH), 128.23 (2 × CH), 128.20 (2 × CH), 127.7 (CH), 127.5 (2 × CH), 127.3 (2 × CH), 127.2 (CH), 125.2 (CH), 124.8 (CH), 120.3 (CH), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (ESI) *m/z* 384 [M + Na]<sup>+</sup> (100), 362 [M+H]<sup>+</sup> (13), 206 [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (53); **EMAR** (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 362.1214 encontrado 362.1219.

#### 4.5.2.7. 2-(4-Metoxifenil)-3-fenil-1,2-dihidroisoquinolina (**47c**).<sup>81b</sup>

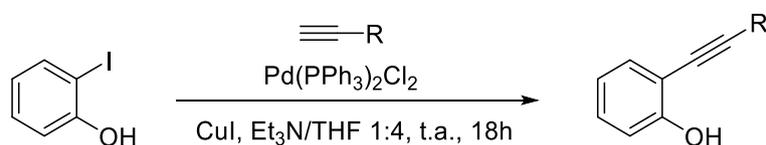


Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **46c** (30.0 mg, 0.096 mmol) con InI<sub>3</sub> (2.3 mg, 0.010 mmol) en tolueno (3 mL) a 110 °C durante 3 horas, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) 2-(4-metoxifenil)-3-fenil-1,2-dihidroisoquinolina (**47c**) como un sólido amarillo (25.0 mg, 0.069 mmol, 83%). **Rf** = 0.40 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 154-156 °C; **RMN**-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 – 7.50 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 5H), 7.16 – 7.10 (m,

1H), 7.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.65 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.68 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.7 (C), 144.3 (C), 140.6 (C), 137.2 (C), 133.7 (C), 128.6 (C), 128.2 (2  $\times$  CH), 127.9 (2  $\times$  CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 126.1 (CH), 124.9 (CH), 124.0 (2  $\times$  CH), 123.4 (CH), 113.8 (2  $\times$  CH), 110.7 (CH), 56.1 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  313 [M]<sup>+</sup> (60), 312 [M – H]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO [M]<sup>+</sup> 313.1461 encontrado 313.1455.

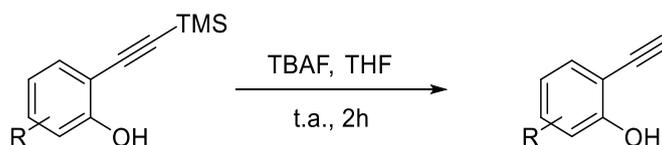
### 4.5.3. Preparación de 2-alquinilfenoles.

#### 4.5.3.1. Procedimiento general 1 (PG1): reacción de Sonogashira de 2-iodofenoles.<sup>200</sup>



Sobre una disolución de 2-iodofenol (1.00 g, 4.54 mmol) en una mezcla 4:1 THF/Et<sub>3</sub>N se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (64 mg, 0.091 mmol, 2 mol%) y CuI (35 mg, 0.182 mmol, 4 mol%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió el alquino correspondiente (9.09 mmol, 200 mol%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de 20 mL de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  30 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna, los correspondientes 2-alquinilfenoles.

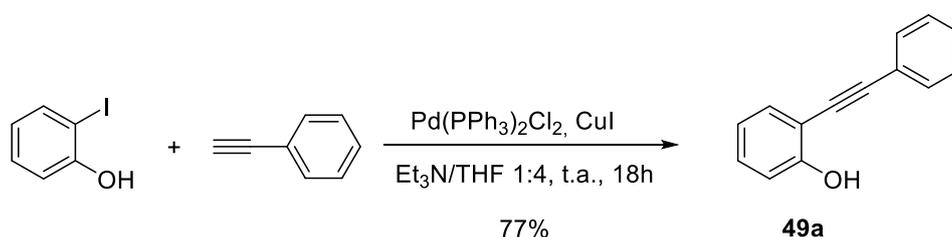
#### 4.5.3.2. Procedimiento general 2 (PG2): desprotección del TMS.<sup>209</sup>



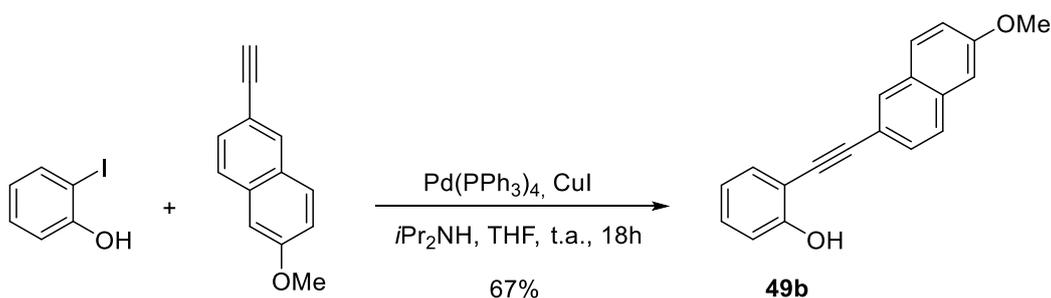
<sup>209</sup> Varela-Fernández, A.; González-Rodríguez, C.; Varela, J. A.; Castedo, L.; Súa, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5350.

Sobre una disolución del correspondiente alquino-TMS (4.20 mmol) en 35 mL de THF (0.12 M) se añadió gota a gota una disolución de TBAF (5.25 mL, 125 mol%, 1.0 M en THF) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación sobre una disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna, los correspondientes alquinos terminales.

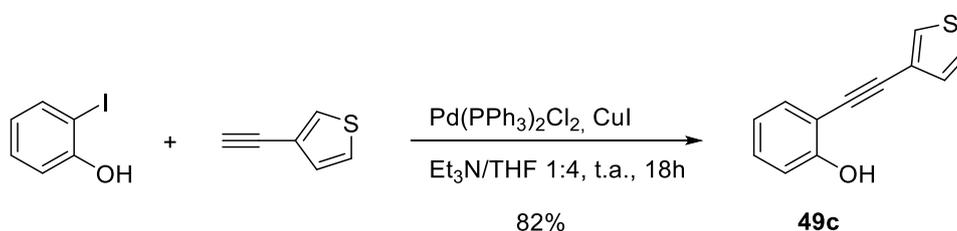
#### 4.5.3.3. 2-Feniletinilfenol (49a).<sup>183b</sup>



Se preparó siguiendo el procedimiento PG1 mediante reacción de 2-iodofenol con fenilacetileno (1.00 mL), proporcionando tras purificación por cromatografía en columna (10 % AcOEt/Hexano) 2-feniletinilfenol como un sólido marrón (0.680 g, 3.50 mmol, 77%). **Rf** = 0.20 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 73-75 °C (p.f. teórico 68-70 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.38 (m, 3H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.0 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 6.93 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5 (C), 131.7 (CH), 131.6 (2 × CH), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (2 × CH), 122.4 (C), 120.4 (CH), 114.7 (CH), 109.6 (C), 96.4 (C), 83.0 (C) ppm; **EM** (IE) *m/z* 194 [M]<sup>+</sup> (98), 165 [M – CH<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (100), 77 [M – C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O]<sup>+</sup> (62); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O [M]<sup>+</sup> 194.0726 encontrado 194.0726.

4.5.3.4. 2-[(6-Metoxinaftalen-2-il)etinin]fenol (**49b**).<sup>210</sup>

Se preparó siguiendo el procedimiento PG1 modificado mediante reacción de 2-iodofenol (1.00 g, 4.54 mmol) con 6-metoxi-2-etinilnaftaleno (0.994 g, 5.45 mmol, 120 mol%) bajo catálisis de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (131 mg, 0.114 mmol, 2.5 mol%) y CuI (43.3 mg, 0.227 mmol, 5 mol%) en *i*Pr<sub>2</sub>NH (10 mL, 77.3 mmol, 1700 mol%) y THF (16 mL). Tras purificación mediante cromatografía en columna (5-10% AcOEt/Hexano) se obtuvo **49b** como un sólido amarillo claro (0.835 g, 3.05 mmol, 67%). **R<sub>f</sub>** = 0.15 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 114-116 °C (p.f. teórico 115-117 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.93 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.6 (C), 156.5 (C), 134.4 (C), 131.7 (CH), 131.5 (CH), 130.4 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (C), 127.0 (CH), 120.5 (CH), 119.6 (CH), 117.2 (C), 114.8 (CH), 109.9 (C), 105.9 (CH), 97.1 (C), 82.7 (C), 55.4 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 274 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 274.0988 encontrado 274.0986.

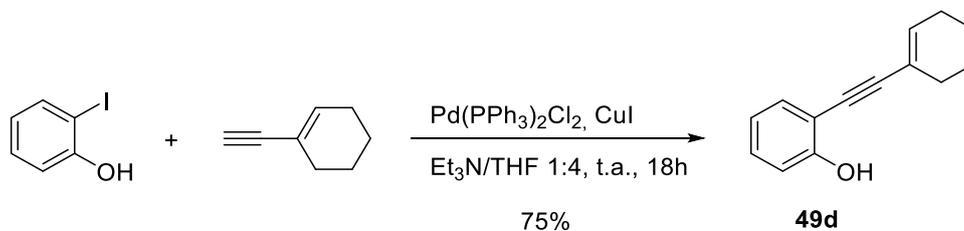
4.5.3.5. 2-(Tien-3-iletinil)fenol (**49c**).<sup>211</sup>

<sup>210</sup> Auzias, M.G.; Neuburger, M.; Wegner, H. A. *Synlett* **2010**, 2443.

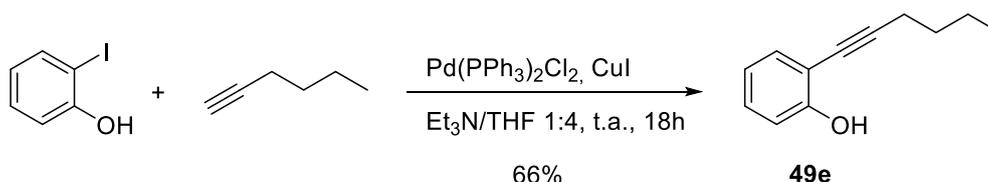
<sup>211</sup> Li, Y.; Gryn'ova, G.; Saenz, F.; Jeanbiurquin, X.; Sivula, K.; Corminboeuf, C.; Wase, J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8058.

Se preparó siguiendo el procedimiento PG1 por reacción de 2-iodofenol con 3-etiniltiofeno (0.895 mL) para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) **49c** como un sólido naranja (0.746 g, 3.73 mmol, 82%). **Rf** = 0.21 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 103-105 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (dd, *J* = 3.0, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5 (C), 131.6 (CH), 130.4 (CH), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 125.7 (CH), 121.4 (C), 120.4 (CH), 114.7 (CH), 109.5 (C), 91.4 (C), 82.6 (C) ppm; **EM** (IE) *m/z* 200 [M]<sup>+</sup> (100), 171 [M – CH<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (95) ; **EMAR** (IE) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>OS [M]<sup>+</sup> 200.0290 encontrado 200.0294.

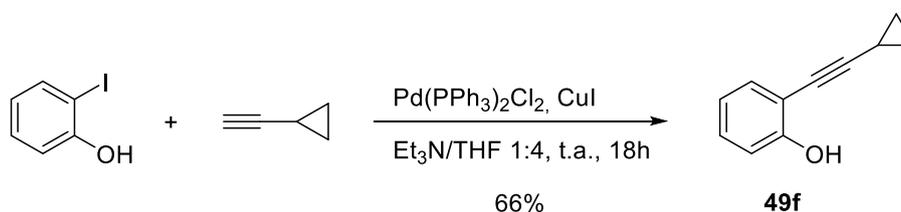
#### 4.5.3.6. 2-(Ciclohex-1-en-1-iletinil)fenol (**49d**).



Se preparó siguiendo el procedimiento PG1 por reacción de 2-iodofenol con 1-etinilciclohex-1-eno (1.07 mL) para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna en alúmina (5% AcOEt/Hexano) **49d** como un sólido naranja (0.676 g, 3.41 mmol, 75%). **Rf** = 0.25 (2% AcOEt/Hexano); **P.f.** 62-64 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.29 – 6.25 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 4H), 1.74 – 1.63 (m, 4H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.2 (C), 136.2 (CH), 131.3 (CH), 129.9 (CH), 120.2 (CH), 120.1 (C), 114.4 (CH), 110.1 (C), 98.5 (C), 80.2 (C), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 198 [M]<sup>+</sup> (100), 170 [M – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (80) ; **EMAR** (IE) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O [M]<sup>+</sup> 198.1039 encontrado 198.1037.

4.5.3.7. 2-(Hexin-1-il)-fenol (**49e**).<sup>212</sup>

Se preparó siguiendo el procedimiento PG1 por reacción de 2-iodofenol con hexino (1.04 mL) para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano) **49e** como un aceite naranja (0.522 g, 3.00 mmol, 66%). **Rf** = 0.41 (20% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.84 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.72 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5 (C), 131.4 (CH), 129.5 (CH), 120.1 (CH), 114.3 (CH), 110.2 (C), 98.0 (C), 74.5 (C), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EMAR** (IE) *m/z* 174 [M]<sup>+</sup> (42), 131 [M – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O [M]<sup>+</sup> 174.1039 encontrado 174.1039.

4.5.3.8. 2-(Ciclopropiletinil)fenol (**49f**).<sup>213</sup>

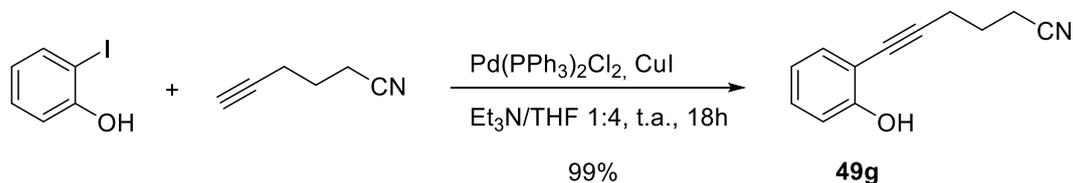
Se preparó siguiendo el procedimiento PG1 por reacción de 2-iodofenol con etinilciclopropano (0.770 mL) para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna (5% Et<sub>2</sub>O/Hexano) **49f** como un aceite amarillo (0.475 g, 3.00 mmol, 66%). **Rf** = 0.18 (5% Et<sub>2</sub>O/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.84 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 0.98 – 0.90 (m, 2H), 0.88 – 0.82 (m, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.8 (C), 131.6 (CH), 129.6 (CH), 120.1 (CH), 114.3 (CH), 110.1 (C),

<sup>212</sup> Yoneda, E.; Sugioka, T.; Hirao, K.; Zhang, S.-W.; Takahashi, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 477.

<sup>213</sup> Li, Y.-L.; Li, J.; Yu, S.-N.; Wang, J.-B.; Yu, Y.-M.; Deng, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8271.

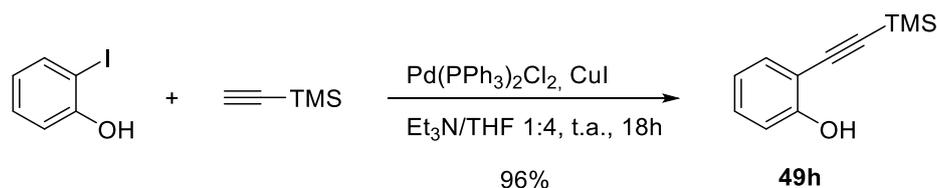
101.0 (C), 69.5 (C), 9.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 0.2 (CH) ppm; **EM** (IE) *m/z* 158 [M]<sup>+</sup> (100), 131 [M – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (71); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O [M]<sup>+</sup> 158.0726 encontrado 158.0724.

#### 4.5.3.9. 6-(2-Hidroxifenil)hex-5-inonitrilo (**49g**).



Se preparó siguiendo el procedimiento PG1 por reacción de 2-iodofenol con 5-hexinonitrilo (0.950 mL) para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano) **49g** como un sólido amarillo (0.833 g, 4.50 mmol, 99%). **R<sub>f</sub>** = 0.16 (20% AcOEt/Hexano); **P.f.** 50-52 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.69 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.6 (C), 131.8 (CH), 130.1 (CH), 120.3 (CH), 119.0 (C), 114.7 (CH), 109.4 (C), 100.0 (C), 94.1 (C), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 18.8 (CH<sub>2</sub>), 16.4 (CH<sub>2</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 174 [M]<sup>+</sup> (46), 131 [M – C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO [M]<sup>+</sup> 185.0835 encontrado 185.0837.

#### 4.5.3.10. 2-[(Trimetilsilil)etnil]fenol (**49h**).<sup>214</sup>

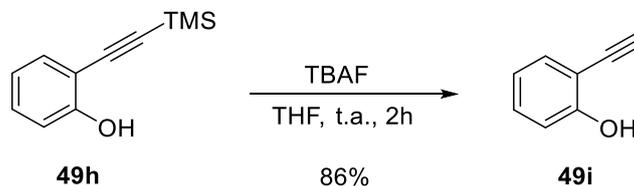


Se preparó siguiendo el procedimiento PG1 por reacción de 2-iodofenol con trimetilsililacetileno (1.28 mL) para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano) **49h** como un aceite viscoso naranja (0.830 g, 4.36 mmol, 96%). **R<sub>f</sub>** = 0.25 (5% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 0.30 (s, 9H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.1 (C),

<sup>214</sup> Barton, T.; Groh, B. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 158.

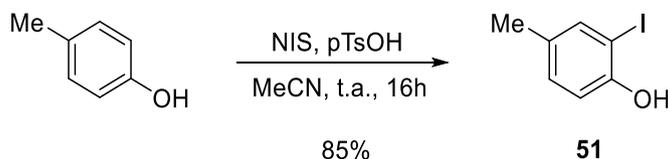
131.6 (CH), 130.6 (CH), 120.2 (CH), 114.5 (CH), 109.5 (C), 102.4 (C), 98.9 (C), -0.04 (3 × CH<sub>3</sub>) ppm.

#### 4.5.3.11. 2-Etinilfenol (49i).<sup>215</sup>



Se preparó siguiendo el procedimiento PG2 por reacción de 2-(trimetilsilil)etinil)fenol con TBAF para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna (20% Et<sub>2</sub>O/Hexano) **49i** como un aceite marrón (0.426 g, 3.61 mmol, 86%). **R<sub>f</sub>** = 0.26 (10% AcOEt/Hexano); **RMN**-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.80 (br s, 1H), 3.47 (s, 1H) ppm; **RMN**-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.4 (C), 132.0 (CH), 130.9 (CH), 120.3 (CH), 114.8 (CH), 108.2 (C), 84.3 (CH), 78.3 (C) ppm; **EM** (IE) *m/z* 118 [M]<sup>+</sup> (40); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O [M]<sup>+</sup> 118.0413 encontrado 118.0415.

#### 4.5.3.12. 2-Iodo-4-metilfenol (51).<sup>216</sup>



Siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>217</sup> sobre una disolución de 4-metilfenol (0.550 g, 5.09 mmol) y ácido para-toluensulfónico (0.968 g, 5.09 mmol, 100 mol%) en MeCN (25 mL) se añadió de *N*-iodosuccinimida en porciones (4 × 285 mg, 5.09 mmol, 100 mol%) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 mL) y se acidificó con una disolución acuosa de HCl al 5% (10 mL). Se extrajo con AcOEt (3 × 30 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar,

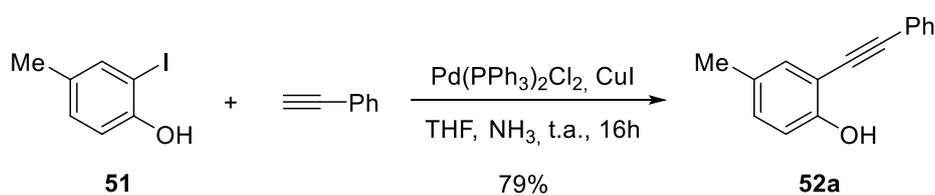
<sup>215</sup> Alberola, A.; Calvo, B.; González-Ortega, A.; Pedrosa, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3075.

<sup>216</sup> Holzapfel, C. W.; Williams, B. G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 8555.

<sup>217</sup> Schmidt, B.; Riemer, M.; Karras, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8680.

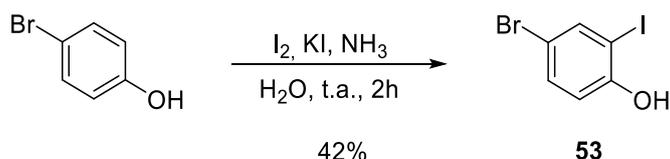
tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) 2-iodo-4-metilfenol como un sólido blanco (1.01 g, 4.32 mmol, 85%). **Rf** = 0.14 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 47-49 °C (p.f. teórico 34-35 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.26 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.6 (C), 138.3 (CH), 131.9 (C), 130.8 (CH), 114.7 (CH), 85.4 (C), 19.9 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 234 [M]<sup>+</sup> (39), 105 [M – HI]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>IO [M]<sup>+</sup> 233.9536 encontrado 233.9536.

#### 4.5.3.13. 4-Metil-2-(feniletinil)fenol (**52a**).<sup>183b</sup>

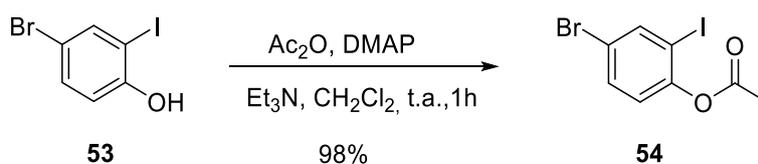


Siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>218</sup> sobre una disolución de 2-iodo-4-metilfenol (0.600 g, 2.564 mmol) en THF (16 mL) se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mg, 0.026 mmol, 1 mol%), CuI (9.8 mg, 0.051 mmol, 2 mol%) y fenilacetileno (0.340 mL, 3.07 mmol, 120 mol%) y se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una disolución acuosa de NH<sub>3</sub> (200 mol%, 0.5M) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, filtraron y concentraron para obtener, tras purificación mediante cromatografía en columna 10% AcOEt/Hexano, **52a** como un sólido naranja (0.420 g, 2.03 mmol, 79%). **Rf** = 0.26 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 71-73 °C (p.f. teórico 67-68 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 – 7.54 (m, 2H), 7.40 – 7.38 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 2.30 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.4 (C), 131.7 (CH), 131.6 (2 × CH), 131.3 (CH), 129.6 (C), 128.7 (CH), 128.5 (2 × CH), 122.5 (C), 114.5 (CH), 109.2 (C), 96.0 (C), 83.3 (C), 20.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 208 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O [M]<sup>+</sup> 208.0883 encontrado 208.0880.

<sup>218</sup> Liu, J.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4742.

**4.5.3.14. 4-Bromo-2-iodofenol (53).**<sup>216</sup>

Siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>219</sup> sobre una disolución de 4-bromofenol (1.00 g, 5.78 mmol) en NH<sub>3</sub> acuoso (15 mL), se añadió gota a gota una disolución de KI (2.89 g, 17.3 mmol, 300 mol%) y I<sub>2</sub> (1.47 g, 5.78 mmol, 100 mol%) en 12 mL de H<sub>2</sub>O y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió H<sub>2</sub>O (15 mL), se acidificó hasta pH aproximadamente 2 y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5-20% AcOEt/Hexano) **53** como un sólido blanco (0.704 g, 2.43 mmol, 42%). **Rf** = 0.26 (20% AcOEt/Hexano); **P.f.** 79-81 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.2 (C), 139.8 (CH), 133.1 (CH), 116.3 (CH), 113.0 (C), 86.1 (C) ppm; **EM** (IE) *m/z* 300 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (99), 298 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BrIO [M]<sup>+</sup> 297.8485 encontrado 297.8480.

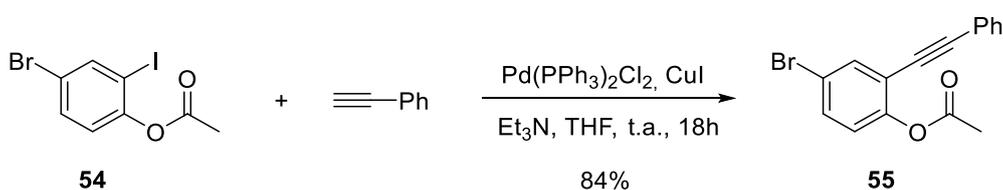
**4.5.3.15. 4-Bromo-2-iodofenilacetato (54).**<sup>196a</sup>

Siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>196a</sup> sobre una disolución de 4-bromo-2-iodofenol (400 mg, 1.38 mmol) y DMAP (8.5 mg, 0.070 mmol, 5 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) a 0 °C se añadieron Et<sub>3</sub>N (0.230 mL, 1.66 mmol, 120 mol%) y anhídrido acético (0.182 mL, 1.66 mmol, 120 mol%) gota a gota y la reacción se agitó a esa temperatura durante 1 hora. A continuación, se vertió en un embudo de decantación sobre H<sub>2</sub>O (10 mL) y se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) y con una disolución

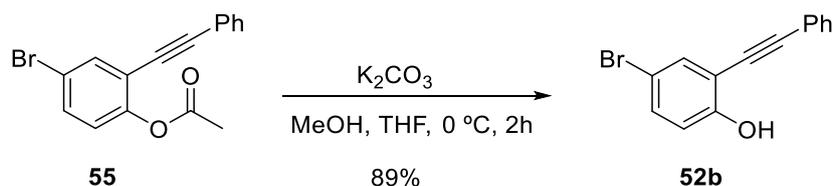
<sup>219</sup> Guzzo, P. R.; Henderson, A. J.; Isherwood, M.; Lee, C. Y.; Ghosh, A.; Zhao, H. U.S. Pat. Appl. Publ. (2012), US 20120184531 A1.

acuosa saturada de NaCl (3 × 10 mL). El producto se obtuvo sin purificación como un sólido viscoso marrón claro (0.468 g, 1.35 mmol, 98%). **Rf** = 0.36 (10% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3 (C), 150.5 (C), 141.3 (CH), 132.5 (CH), 124.1 (CH), 119.7 (C), 91.4 (C), 21.2 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 342 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (9), 340 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (9), 300 [M, <sup>81</sup>Br – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (92), 298 [M, <sup>79</sup>Br – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrIO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 339.8590 encontrado 339.8586.

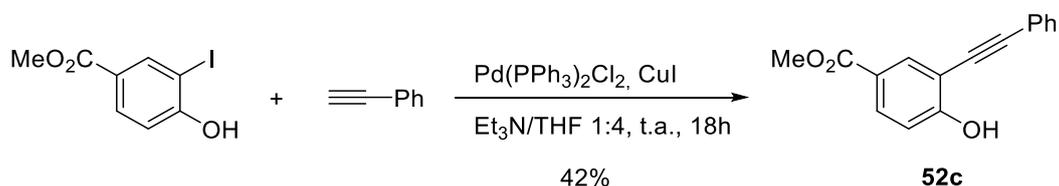
#### 4.5.3.16. 4-Bromo-2-(feniletinil)fenilacetato (**55**).



Siguiendo un procedimiento experimental modificado,<sup>196a</sup> sobre una disolución de 4-bromo-2-iodofenilacetato (0.460 g, 1.35 mmol) en 5 mL de THF y Et<sub>3</sub>N (0.752 mL, 5.40 mmol, 400 mol% se adicionaron sucesivamente, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19.0 mg, 0.027 mmol, 2 mol%), CuI (12.8 mg, 0.067 mmol, 5 mol%) y fenilacetileno (0.440 mL, 4.05 mmol, 300 mol%) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5-10% AcOEt/Hexano) **55** como un sólido viscoso marrón claro (0.355 g, 1.13 mmol, 84%). **Rf** = 0.20 (10% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 3H), 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.5 (C), 150.6 (C), 135.4 (CH), 132.4 (CH), 131.6 (2 × CH), 128.9 (CH), 128.4 (2 × CH), 123.8 (CH), 122.4 (C), 119.5 (C), 118.7 (C), 95.4 (C), 82.9 (C), 20.8 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 316 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (8), 314 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (8), 274 [M, <sup>81</sup>Br – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (98), 272 [M, <sup>79</sup>Br – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 313.9937 encontrado 313.9927.

4.5.3.17. 4-Bromo-2-(feniletinil)fenol (**52b**).<sup>189</sup>

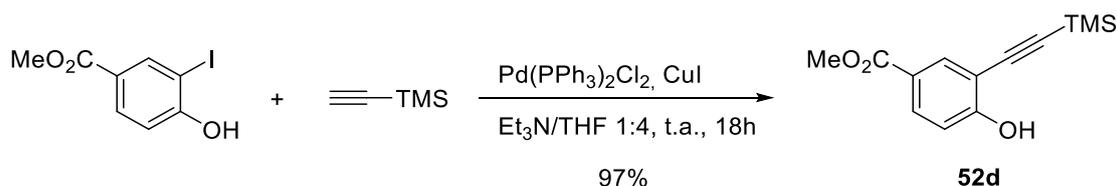
Seguindo un procedimiento experimental modificado,<sup>196a</sup> sobre una disolución de  $K_2CO_3$  (0.285 g, 2.22 mmol, 200 mol%) en una mezcla de MeOH/THF (14 mL, 4:3) a 0 °C, se adicionó, gota a gota una disolución de **55** (0.350 g, 1.11 mmol) en 2 mL de THF y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. Finalizada la reacción, la mezcla se vertió en un embudo de decantación sobre una disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (20 mL), se secó sobre  $MgSO_4$ , filtró y concentró el disolvente a vacío, para proporcionar tras purificación en cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el fenol **52b** como un sólido naranja (0.270 g, 0.989 mmol, 89%). **Rf** = 0.75 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 105-107 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.56 – 7.53 (m, 3H), 7.41 – 7.35 (m, 4H), 6.89 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155.1 (C), 133.8 (CH), 133.3 (CH), 131.7 (2 × CH), 129.2 (CH), 128.6 (2 × CH), 121.8 (C), 116.5 (CH), 112.0 (C), 111.7 (C), 97.5 (C), 81.7 (C) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  274 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (98), 272 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para  $C_{14}H_9BrO$  [M]<sup>+</sup> 271.9831 encontrado 271.9841.

4.5.3.18. 4-Hidroxi-3-(feniletinil)benzoato de metilo (**52c**).<sup>166b</sup>

Se preparó siguiendo el procedimiento PG1 por reacción de 4-hidroxi-3-iodobenzoato de metilo (1.26 g) con fenilacetileno (1.00 mL) para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna (20-30% AcOEt/Hexano) **52c** como un sólido amarillo claro (0.481 g, 1.91 mmol, 42%). **Rf** = 0.35 (30% AcOEt/Hexano); **P.f.** 116-118 °C (p.f. teórico 114-116 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H) 7.97 (dd,  $J$  = 8.6, 2.1

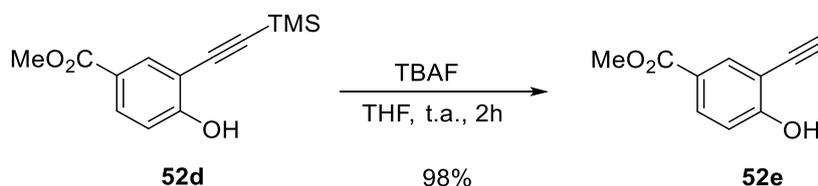
Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.40 – 7.38 (m, 3H), 7.02 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.90 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.2 (C), 160.0 (C), 133.8 (CH), 132.1 (CH), 131.7 (2  $\times$  CH), 129.1 (CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 122.7 (C), 121.9 (C), 114.8 (CH), 109.9 (C), 97.0 (C), 81.9 (C), 52.1 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  252 [M]<sup>+</sup> (100), 221 [M – CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (98), 193 [M – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (80); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 252.0781 encontrado 252.0787.

#### 4.5.3.19. 4-Hidroxi-3-[(trimetilsilil)etnil]benzoato de metilo (52d).



Se preparó siguiendo el procedimiento PG1 por reacción de 4-hidroxi-3-iodobenzoato de metilo (1.26 g) con trimetilsililacetileno (1.28 mL) para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano) **52d** como un sólido amarillo claro (1.09 g, 4.41 mmol, 97%). **Rf** = 0.28 (20% AcOEt/Hexano); **P.f.** 144-146 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.07 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H) 7.94 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 0.29 (s, 9H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.1 (C), 160.5 (C), 133.7 (CH), 132.3 (CH), 122.5 (C), 114.5 (CH), 109.8 (C), 103.5 (C), 97.6 (C), 52.0 (CH<sub>3</sub>), -0.14 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  248 [M]<sup>+</sup> (15), 233 [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 217 [M – CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (14); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>SiO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 248.0863 encontrado 248.0864.

#### 4.5.3.20. 3-Etnil-4-hidroxibenzoato de metilo (52e).



Se preparó siguiendo el procedimiento PG2 por reacción de 4-hidroxi-3-[(trimetilsilil)etnil]benzoato de metilo (1.05 g) con TBAF para proporcionar, tras purificación por cromatografía en columna (40% Et<sub>2</sub>O/Hexano) **52e** como un aceite marrón (0.725 g, 4.12 mmol, 98%). **Rf** = 0.25 (40% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,

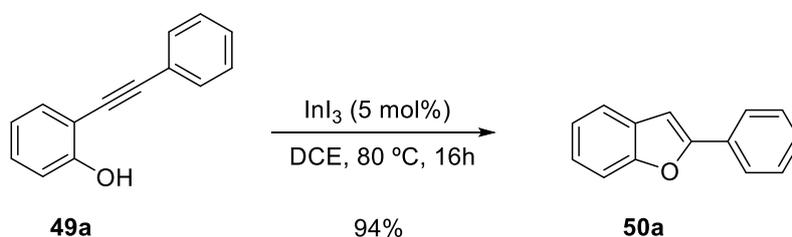
CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H) 7.98 (dd,  $J$  = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (s, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.0 (C), 160.9 (C), 134.2 (CH), 132.6 (CH), 122.7 (C), 114.9 (CH), 108.5 (C), 85.0 (CH), 77.2 (C), 52.1 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  176 [M]<sup>+</sup> (63), 145 [M – CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 177.0468 encontrado 177.0466.

#### 4.5.4. Reacciones de hidroalcoxilación catalizadas por indio(III).

##### 4.5.4.1. Procedimiento general.

En un matraz schlenk previamente purgado con argón se disolvió el correspondiente 2-alquiniifenol (escala de 100 mg) en DCE (0.08M) y se añadió InI<sub>3</sub> (5 mol%). La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura necesaria durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna 2% AcOEt/Hexano para proporcionar los correspondientes benzofuranos-2-sustituídos.

##### 4.5.4.2. 2-Fenilbenzofurano (50a).<sup>220</sup>

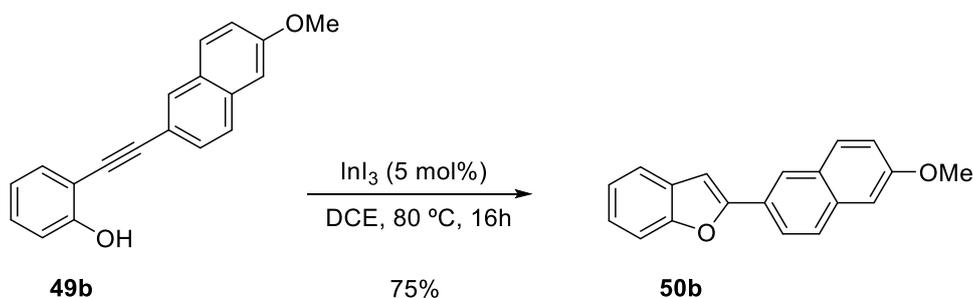


Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **49a** (100 mg, 0.515 mmol) con InI<sub>3</sub> (12.7 mg, 0.026 mmol) en DCE (6 mL) durante 16 horas a 80 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano) el benzofurano **50a** como un sólido blanco en escamas (93.9 g, 0.484 mmol, 94%). **R<sub>f</sub>** = 0.53 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 122-124 °C (p.f. teórico 120-121 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (dd,  $J$  = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.60 (dd,  $J$  = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.39 – 7.21 (m, 3H), 7.04 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.9 (C), 154.9 (C), 130.5 (C), 129.2 (C), 128.8 (2

<sup>220</sup> Baumgartner, M. T.; Jiménez, L. B.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, 2, 1092.

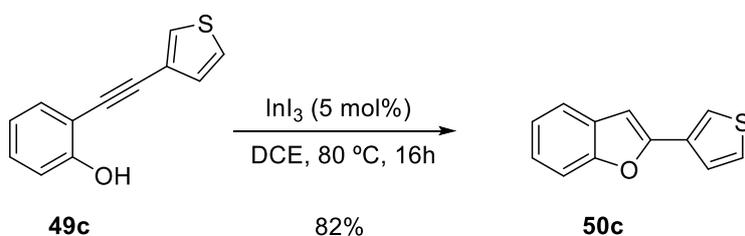
× CH), 128.5 (CH), 124.9 (2 × CH), 124.2 (CH), 122.9 (CH) 120.9 (CH), 116.2 (CH), 101.3 (CH) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  194  $[M]^+$  (100), 165  $[M - CHO]^+$  (40); **EMAR** (IE) calculado para  $C_{14}H_{10}O$   $[M]^+$  194.0726 encontrado 194.0726.

#### 4.5.4.3. 2-(6-Metoxinaftalen-2-il)benzofurano (**50b**).<sup>181c</sup>



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **49b** (100 mg, 0.364 mmol) con  $\text{InI}_3$  (9.1 mg, 0.018 mmol) en DCE (4 mL) durante 16 horas a 80 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), el benzofurano **50b** como un sólido beige (75.0 mg, 0.485 mmol, 75%). **R<sub>f</sub>** = 0.45 (20% AcOEt/Hexano); **P.f.** 193-195 °C (p.f. teórico 194-195 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.17 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 3.96 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.2 (C), 156.2 (C), 154.9 (C), 134.6 (C), 129.9 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 125.7 (C) 124.1 (CH), 123.8 (CH), 123.4 (CH), 122.9 (CH), 120.8 (CH), 119.4 (CH), 111.1 (CH), 105.9 (CH), 101.1 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  274  $[M]^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $C_{19}H_{14}O_2$   $[M]^+$  274.0988 encontrado 274.0986.

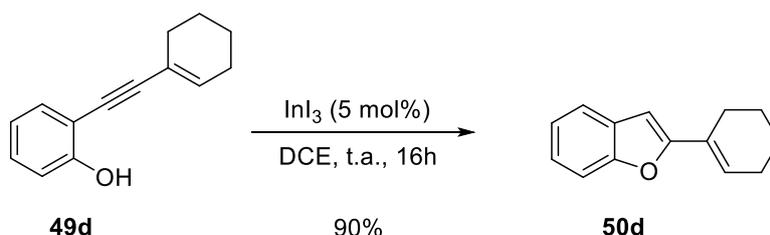
#### 4.5.4.4. 2-(Tien-3-il)benzofurano (**50c**).<sup>221</sup>



<sup>221</sup> O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743.

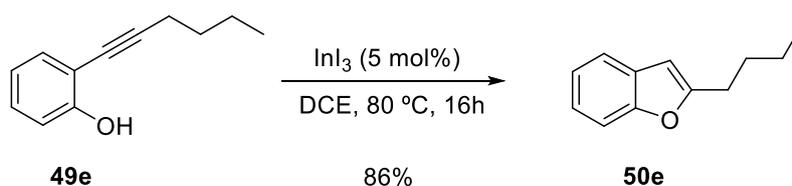
Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **49c** (100 mg, 0.500 mmol) con  $\text{InI}_3$  (12.3 mg, 0.025 mmol) en DCE (6 mL) durante 16 horas a 80 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), el benzofurano **50c** como un sólido blanco en escamas (82.0 mg, 0.410 mmol, 82%). **Rf** = 0.46 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 134-136 °C (p.f. teórico 133-135 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (dd,  $J$  = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 6.84 (s, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.5 (C), 152.7 (C), 134.2 (C), 129.1 (C), 126.5 (CH), 125.1 (CH), 124.1 (CH), 122.9 (CH), 121.4 (CH), 120.8 (CH), 111.0 (CH), 101.0 (CH) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  200  $[\text{M}]^+$  (100), 171  $[\text{M} - \text{CHO}]^+$  (30); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{OS}$   $[\text{M}]^+$  200.0290 encontrado 200.0290.

#### 4.5.4.5. 2-(Ciclohex-1-en-1-il)benzofurano (**50d**).<sup>222</sup>

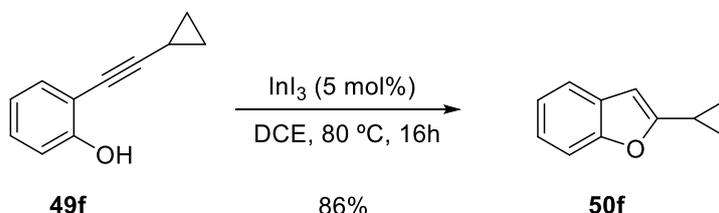


Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **49d** (100 mg, 0.504 mmol) con  $\text{InI}_3$  (12.5 mg, 0.025 mmol) en DCE (6 mL) durante 16 horas a temperatura ambiente, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), el benzofurano **50d** como un sólido blanco (90.0 mg, 0.454 mmol, 90%). **Rf** = 0.62 (5% AcOEt/Hexano); **P.f.** 92-94 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.77 (dd,  $J$  = 25.0, 5.8 Hz, 4H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.5 (C), 154.4 (C), 129.2 (C), 127.2 (C), 126.1 (CH), 123.8 (CH), 122.5 (CH), 120.5 (CH), 110.7 (CH), 100.0 (CH), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  198  $[\text{M}]^+$  (100), 170  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$  (71); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}$   $[\text{M}]^+$  198.1039 encontrado 198.1027.

<sup>222</sup> Cano, R.; Yus, M.; Ramón, D. J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1393.

4.5.4.6. 2-Butilbenzofurano (50e).<sup>223</sup>

Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de 89.4 mg de **49e** (100 mg, 0.574 mmol) con InI<sub>3</sub> (14.2 mg, 0.029 mmol) en DCE (7 mL) durante 16 horas a 80 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), el benzofurano **50e** como un aceite amarillo (86 mg, 0.494 mmol, 86%). *R<sub>f</sub>* = 0.68 (10% AcOEt/Hexano); **RMN**-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.38 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.74 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.43 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm; **RMN**-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7 (C), 154.6 (C), 129.0 (C), 123.0 (CH), 122.3 (CH), 120.1 (CH), 110.7 (CH) 101.7 (CH), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 174 [M]<sup>+</sup> (25), 131 [M – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O [M]<sup>+</sup> 174.1039 encontrado 174.1040.

4.5.4.7. 2-Ciclopropilbenzofurano (50f).<sup>224</sup>

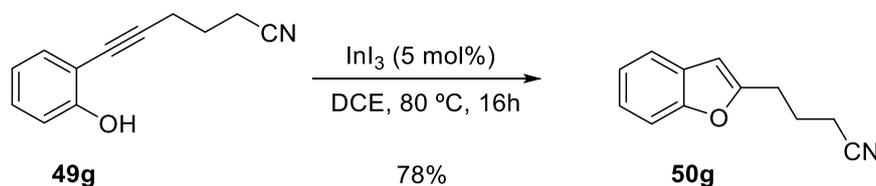
Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **49f** (100 mg, 0.632 mmol) con InI<sub>3</sub> (15.7 mg, 0.032 mmol) en DCE (8 mL) durante 16 horas a temperatura ambiente, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (2% AcOEt/Hexano), el benzofurano **50f** como un aceite incoloro (86 mg, 0.543 mmol, 86%). *R<sub>f</sub>* = 0.57 (2% AcOEt/Hexano); **RMN**-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 2.07 – 2.02 (m 1H), 1.02 – 0.98

<sup>223</sup> Kooradin, C.; Dohle, W.; Rodríguez, A. L.; Schmidt, B.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1571.

<sup>224</sup> Hercouet, A.; Le Corre, M.; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2873.

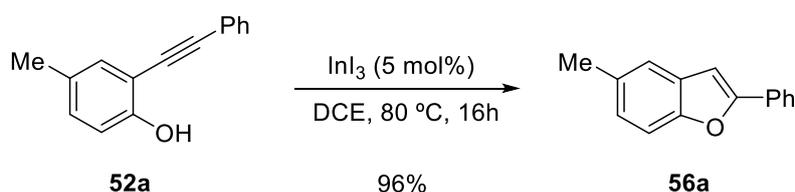
(m, 4H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.5 (C), 154.3 (C), 129.1 (C), 122.9 (CH), 122.4 (CH), 119.9 (CH), 110.6 (CH), 100.3 (CH), 9.3 (CH), 7.2 (2 × CH<sub>2</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 158 [M]<sup>+</sup> (98); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O [M]<sup>+</sup> 158.0726 encontrado 158.0728.

#### 4.5.4.8. 4-(Benzofuran-2-il)butanonitrilo (50g).



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **49g** (100 mg, 0.540 mmol) con InI<sub>3</sub> (13.4 mg, 0.027 mmol) en DCE (7 mL) durante 16 horas a 80 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), el benzofurano **50g** como un aceite amarillo (75.7 mg, 0.409 mmol, 78%). **R<sub>f</sub>** = 0.30 (20% AcOEt/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 2.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.17 – 2.07 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.3 (C), 154.8 (C), 128.6 (C), 123.7 (CH), 122.7 (CH), 120.5 (CH), 119.2 (C), 110.9 (CH) 103.4 (CH), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 16.5 (CH<sub>2</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 185 [M]<sup>+</sup> (33), 131 [M – C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO [M]<sup>+</sup> 185.0835 encontrado 185.0836.

#### 4.5.4.9. 5-Metil-2-fenilbenzofurano (56a).<sup>225</sup>

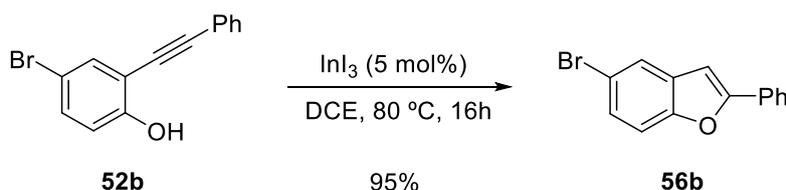


Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **52a** (100 mg, 0.480 mmol) con InI<sub>3</sub> (11.9 mg, 0.024 mmol) en DCE durante 16 horas a 80 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), el benzofurano **56a** como un sólido blanco (96 mg, 0.461 mmol, 96%).

<sup>225</sup> Bates, C. G.; Saejueng, P.; Murphy, J. M.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4727.

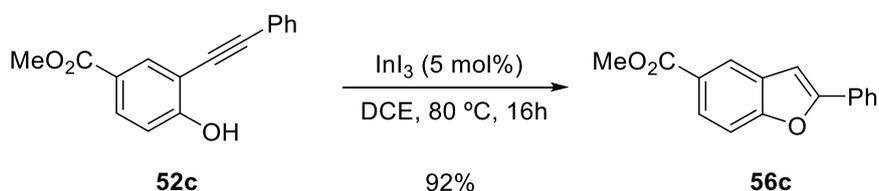
**Rf** = 0.48 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 132-134 °C (p.f. teórico 131-133 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.49 – 7.36 (m, 5H), 7.11 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.47 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.0 (C), 153.3 (C), 132.3 (C), 130.6 (C), 129.3 (C), 128.7 (2 × CH), 128.4 (CH), 125.5 (CH), 124.8 (2 × CH), 120.7 (CH), 110.6 (CH), 101.1 (CH), 21.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 208 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O [M]<sup>+</sup> 208.0883 encontrado 208.0878.

#### 4.5.4.10. 5-Bromo-2-feniletinilbenzofurano (**56b**).<sup>225</sup>



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **52b** (100 mg, 0.366 mmol) con InI<sub>3</sub> (9.1 mg, 0.018 mmol) en DCE (5 mL) durante 16 horas a 80 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), el benzofurano **56b** como un sólido blanco (135 mg, 0.494 mmol, 95%). **Rf** = 0.40 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 157-159 °C (p.f. teórico 158-159 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.72 – 7.71 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 6.97 (s, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.2 (C), 153.6 (C), 131.2 (C), 129.9 (C), 129.0 (CH), 128.8 (2 × CH), 127.1 (CH), 125.0 (2 × CH), 123.5 (CH), 116.0 (C), 112.6 (CH), 100.6 (CH) ppm; **EM** (IE) *m/z* 274 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (98), 272 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrO [M]<sup>+</sup> 271.9831 encontrado 271.9832.

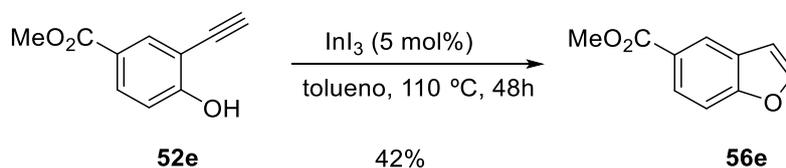
#### 4.5.4.11. 2-Fenilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**56c**).<sup>166b</sup>



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **52c** (100 mg, 0.396 mmol) con InI<sub>3</sub> (9.8 mg, 0.020 mmol) en DCE (5 mL) durante 16 horas a 80 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), el benzofurano **56c** como un sólido marrón claro (92 mg, 0.364 mmol,

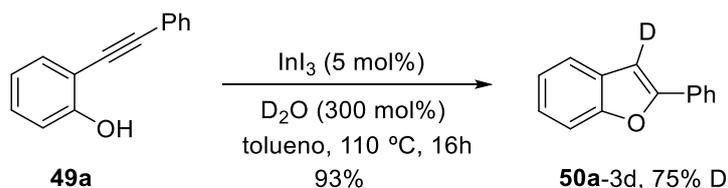
92%). **Rf** = 0.38 (20% AcOEt/Hexano); **P.f.** 160-162 °C (p.f. teórico 155-157 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.3 (C), 157.4 (C), 157.3 (C), 129.9 (C), 129.2 (C), 129.0 (CH), 128.9 (2 × CH), 126.0 (CH), 125.3 (C), 125.1 (2 × CH), 123.3 (CH), 111.0 (CH), 101.5 (CH), 52.1 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 252 [M]<sup>+</sup> (100), 221 [M – CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (60), 193 [M – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (27); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 252.0781 encontrado 252.0769.

#### 4.5.4.12. Benzofuran-5-carboxilato de metilo (56e).<sup>209</sup>



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **52e** (100 mg, 0.568 mmol) con InI<sub>3</sub> (14.1 mg, 0.028 mmol) en DCE (7 mL) durante 48 horas en tolueno a 110 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (30-40% AcOEt/Hexano), el benzofurano **56e** como un sólido blanco (42 mg, 0.239 mmol, 42%). **Rf** = 0.56 (40% AcOEt/Hexano); **P.f.** 79-81 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2 (C), 157.5 (C), 146.2 (CH), 127.4 (C), 126.0 (CH), 125.2 (C), 123.7 (CH), 111.2 (CH), 107.1 (CH), 52.1 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 176 [M]<sup>+</sup> (44), 145 [M – CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 176.0468 encontrado 176.0467.

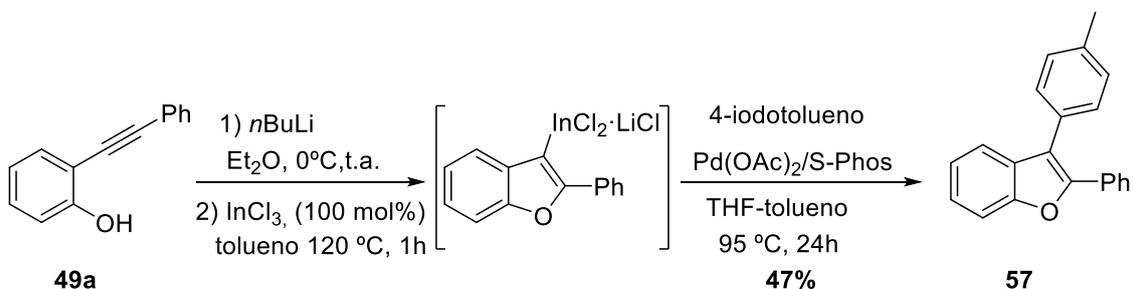
#### 4.5.4.13. 2-Fenilbenzofurano-3d (50a-3d).<sup>193</sup>



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de **49a** (100 mg, 0.512 mmol) con InI<sub>3</sub> (12.7 mg, 0.026 mmol) en presencia de D<sub>2</sub>O (0.030 mL, 1.537 mmol,

300 mol%), durante 16 horas en tolueno (6 mL) a 110 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% AcOEt/Hexano), el benzofurano **50a-3d** como un sólido blanco en escamas (93.4 mg, 0.479 mmol, 93%, 75%-d). **Rf** = 0.53 (10% AcOEt/Hexano); **P.f.** 120-122 °C (p.f. teórico 118-119 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.90 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 7.05 (s, 0.25H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.9 (C), 154.9 (C), 130.5 (C), 129.2 (C), 128.8 (2 × CH), 128.6 (CH), 125.0 (2 × CH), 124.3 (CH), 122.9 (CH) 120.9 (CH), 111.2 (CH), 101.3 (CD) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  195 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>OD [M]<sup>+</sup> 195.0785 encontrado 195.0786.

#### 4.5.4.14. 2-Fenil-3-(p-tolil)benzofurano (**57**).<sup>191</sup>



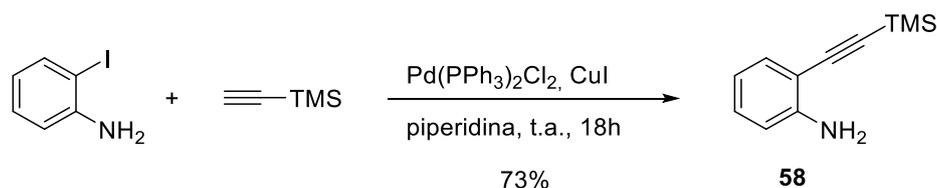
Sobre una disolución de **49a** (100 mg, 0.515 mmol) en 0.5 mL de Et<sub>2</sub>O enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota *n*BuLi (0.220 mL, disolución 2.40 M en hexanos, 100 mol%) y la disolución se agitó a esa temperatura 10 minutos y 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió InCl<sub>3</sub> (1.15 mL, disolución 0.45M en THF, 100 mol%), se eliminó el disolvente a vacío bajo argón, y se secó a vacío durante 2 horas. Seguidamente, se acopló un refrigerante Liebig, se disolvió el aceite marrón resultante en 2 mL de tolueno y se reflujo a 120 °C durante 1 hora. Cuando la capa fina mostró que se había consumido todo el fenol **49a**, se adicionaron Pd(OAc)<sub>2</sub> (5.8 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), SPhos (21.1 mg, 0.052 mmol, 10 mol%) y 4-iodotolueno (135 mg, 0.617 mmol, 120 mol%) disueltos en 2 mL de THF y se reflujo a 95 °C durante 24 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío, para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (Hexano) el producto de acoplamiento cruzado como un sólido amarillo (68.8 mg,

0.242 mmol, 47%). **Rf** = 0.38 (Hexano); **P.f.** 72-74 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 – 7.26 (m 7H), 2.47 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.0 (C), 150.4 (C), 137.4 (C), 130.8 (C), 130.4 (C), 129.7 (2 × CH), 129.6 (2 × CH), 129.0 (C), 128.4 (CH), 128.3 (2 × CH), 127.0 (2 × CH), 124.6 (CH), 122.9 (CH), 120.1 (CH), 117.5 (C), 110.0 (CH), 21.4 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 284 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O [M]<sup>+</sup> 284.1196 encontrado 284.1191.

#### 4.5.5. Preparación de diinos.

Los correspondientes diinos se sintetizaron mediante reacción de Sonogashira de los fragmentos **20** y **22** previamente preparados.

##### 4.5.5.1. 2-[(Trimetilsilil)etinin]anilina (**58**).<sup>226</sup>



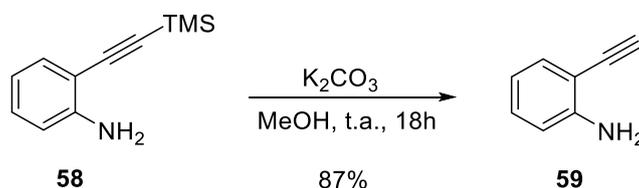
Siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>227</sup> sobre un matraz de fondo redondo acoplado a un refrigerante Liebig se adicionaron sucesivamente 2-iodoanilina (1.50 g, 6.85 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.240 g, 0.342 mmol, 5 mol%), CuI (0.065 g, 0.342 mmol, 5 mol%) y Et<sub>3</sub>N (30 mL). A continuación, se adicionó trimetilsililacetileno (1.20 mL, 8.22 mmol, 120 mol%) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La disolución resultante se vertió sobre H<sub>2</sub>O (30 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano) el producto **58** como un aceite amarillo (1.19 g, 6.27 mmol, 91%). **Rf** = 0.30 (5% EtOAc/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.39 (sa, 2H), 0.29 (s, 9H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.3 (C), 132.3 (CH), 130.0

<sup>226</sup> Erdélyi, M.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165.

<sup>227</sup> Youn, S. W.; Lee, S. R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4652.

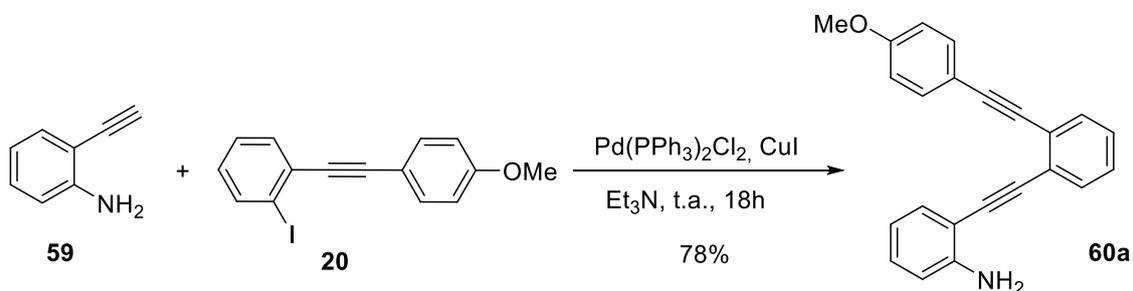
(CH), 117.7 (CH), 114.2 (CH), 107.8 (C), 101.8 (C), 99.7 (C), 0.16 (3 × CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 189 [M]<sup>+</sup> (82), 174 [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NSi [M]<sup>+</sup> 189.0968 encontrado 189.0971.

#### 4.5.5.2. 2-Etinilanilina (**59**).<sup>228</sup>



Siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>229</sup> sobre una disolución de la anilina **58** (1.19 g, 6.27 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.74 g, 12.6 mmol, 200 mol%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se vertió sobre H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10% Et<sub>2</sub>O/Hexano), la etinilanilina **59** como un aceite amarillo (0.735 g, 6.27 mmol, 99%). **R<sub>f</sub>** = 0.25 (10% Et<sub>2</sub>O/Hexano); **RMN**-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.26 (sa, 2H), 3.40 (s, 1H) ppm; **RMN**-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.5 (C), 132.6 (CH), 130.1 (CH), 117.8 (CH), 114.3 (CH), 106.6 (C), 82.4 (CH), 80.6 (C) ppm; **EM** (IE) *m/z* 117 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N [M]<sup>+</sup> 117.0573 encontrado 117.0562.

#### 4.5.5.3. 2-[(2-((4-Metoxifenil)etnil)fenil)etnil]anilina (**60a**).<sup>171a</sup>

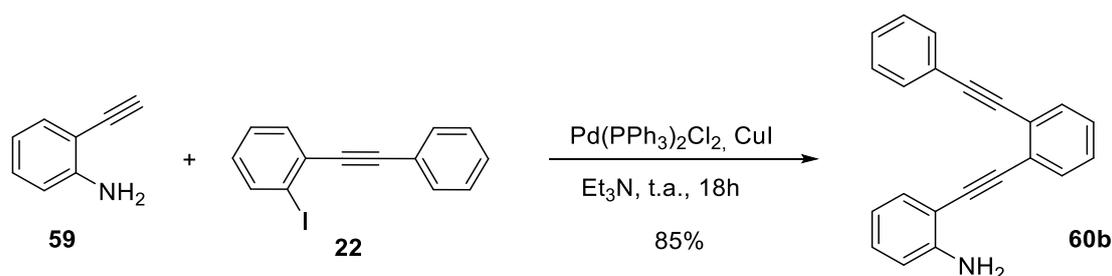


<sup>228</sup> Topolski, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5588.

<sup>229</sup> Matsuoka, J.; Matsuda, Y.; Kawada, Y.; Oishi, S.; Ohno, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7444.

En un matraz equipado con refrigerante purgado con argón, se añadieron **20** (408 mg, 1.22 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (42.8 mg, 0.061 mmol, 5 mol%), CuI (11.6 mg, 0.061 mmol, 5 mol%) y Et<sub>3</sub>N (3 mL). Sobre esta disolución, se añadió a temperatura ambiente, una disolución de 2-etinilanilina (150 mg, 1.28 mmol, 105 mol%) en THF y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), el producto **60a** como un aceite naranja viscoso (308 mg, 0.952 mmol, 78%). *R<sub>f</sub>* = 0.25 (20% EtOAc/Hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.14 (td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.73 – 6.67 (m, 2H), 4.39 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8 (C), 148.2 (C), 133.4 (2 × CH), 132.0 (CH), 131.9 (CH), 131.4 (CH), 129.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 125.7 (C), 125.3 (C), 117.6 (CH), 115.0 (C), 114.0 (2 × CH), 113.9 (CH), 107.6 (C), 93.8 (C), 93.1 (C), 90.3 (C), 87.5 (C), 55.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 323 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ON [M]<sup>+</sup> 323.1305 encontrado 323.1328.

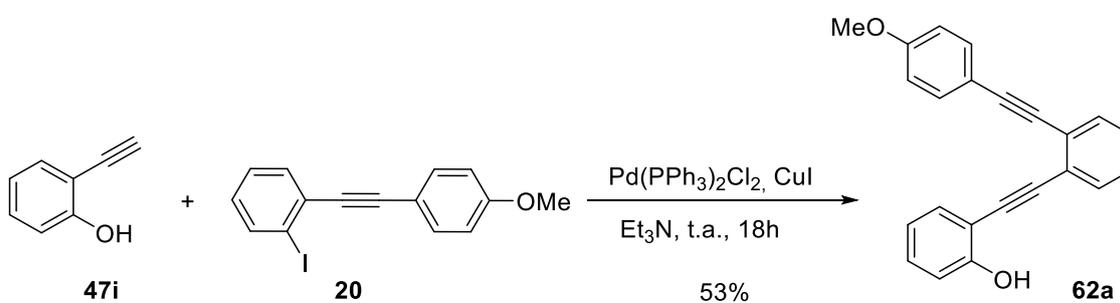
#### 4.5.5.4. 2-[(2-(Feniletinil)fenil)etinin]anilina (**60b**).<sup>171a</sup>



En un matraz equipado con refrigerante purgado con argón, se añadieron **22** (371 mg, 1.22 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (42.8 mg, 0.061 mmol, 5 mol%), CuI (11.6 mg, 0.061 mmol, 5 mol%) y Et<sub>3</sub>N (3 mL). Sobre esta disolución, se añadió a temperatura ambiente, una disolución de 2-etinilanilina (150 mg, 1.28 mmol, 105 mol%) en THF (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para

proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (10-20% AcOEt/Hexano), el producto **60b** como un sólido marrón (304 mg, 1.04 mmol, 85%). **R<sub>f</sub>** = 0.20 (20% AcOEt/Hexano); **P.f.** 95-97 °C (p.f. teórico 90-91 °C); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 – 7.59 (m, 4H), 7.45 – 7.32 (m, 6H), 7.17 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 2H), 4.40 (s ancho, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.2 (C), 132.1 (CH), 132.0 (C), 131.9 (2 × CH), 131.4 (CH), 130.0 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (2 × CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 125.9 (C), 125.0 (C), 123.0 (C), 117.6 (CH), 114.1 (C), 107.5 (C), 93.7 (C), 93.1 (C), 90.5 (C), 88.93 (C) ppm; **EM** (IE) *m/z* 293 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N [M]<sup>+</sup> 293.1199 encontrado 293.1186.

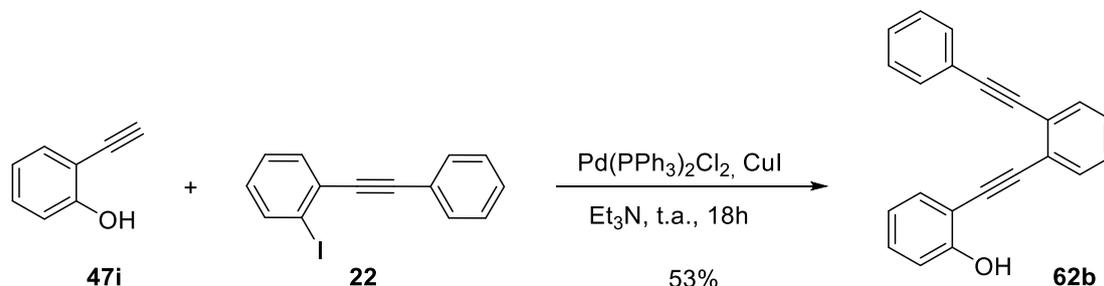
#### 4.5.5.5. 2-[(2-((4-Metoxifenil)etnil)fenil)etnil]fenol (**62a**).



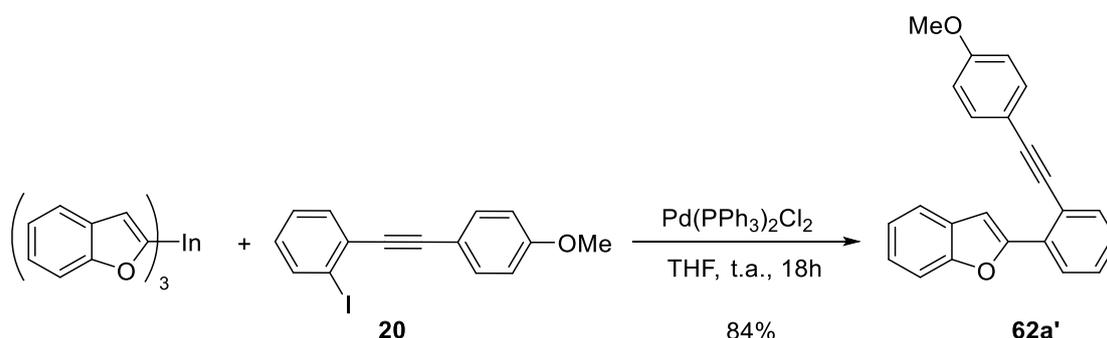
Sobre una disolución de **20** (659 mg, 1.97 mmol) en Et<sub>3</sub>N (4 mL) a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (69.2 mg, 0.098 mmol, 5 mol%), CuI (18.8 mg, 0.098 mmol, 5 mol%) y una disolución de 2-etnilfenol **47i** (280 mg, 2.37 mmol, 120 mol%) en 3 mL de Et<sub>3</sub>N. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron y concentraron a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5-10% AcOEt/Hexano) el producto **62a** como un sólido amarillo (320 mg, 0.986 mmol, 50%). **R<sub>f</sub>** = 0.15 (10% EtOAc/Hexano); **P.f.** 87-89 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 – 7.54 (m, 4H), 7.47 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.02 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 3.85 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0 (C), 157.1 (C), 133.5 (2 × CH), 132.2 (CH), 131.3 (CH), 131.1 (CH), 130.6 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 125.8 (C), 124.4 (C), 120.2 (CH), 114.8 (C), 114.6 (C), 114.1 (2 × CH), 109.5

(C), 95.7 (C), 94.2 (C), 87.4 (C), 87.1 (C), 55.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 324 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 324.1145 encontrado 324.1156.

#### 4.5.5.6. 2-[(2-(Feniletinil)fenil)etinin]fenol (**62b**).<sup>201</sup>



Sobre una disolución de **22** (0.600 g, 1.97 mmol) en Et<sub>3</sub>N (4 mL) a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14.7 mg, 0.021 mmol, 5 mol%), CuI (4.0 mg, 0.021 mmol, 5 mol%) y una disolución de 2-etnilfenol **47i** (280 mg, 2.37 mmol, 120 mol%) en 3 mL de Et<sub>3</sub>N. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron y concentraron a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5-10% AcOEt/Hexano) el producto **62b** como un sólido amarillo (248 mg, 0.850 mmol, 43%). **R<sub>f</sub>** = 0.15 (10% EtOAc/Hexano); **P.f.** 84-86 °C; **RMN**-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 – 7.58 (m, 4H), 7.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H) ppm; **RMN**-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.1 (C), 132.4 (CH), 132.0 (2 × CH), 131.4 (CH), 131.2 (CH), 130.7 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (3 × CH), 128.2 (CH), 125.4 (C), 124.6 (C), 122.5 (C), 120.3 (CH), 114.8 (CH), 109.4 (C), 95.5 (C), 94.0 (C), 88.2 (C), 87.5 (C) ppm; **EM** (IE) *m/z* 294 [M]<sup>+</sup> (40); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>O [M]<sup>+</sup> 294.1039 encontrado 294.1054.

4.5.5.7. 2-[2-((4-Metoxifenil)etnil)fenil]benzofurano (**62a'**).<sup>187</sup>

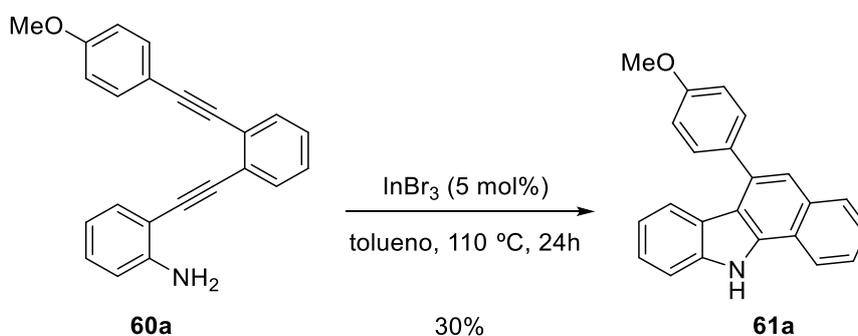
Sobre una disolución de **20** (150 mg, 0.449 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.8 mg, 0.022 mmol, 5 mol%) en 2 mL de THF se añadió una disolución de tri(benzofuranil)indio (0.179 mmol, 40 mol%) preparado por metalación de benzofurano (0.060 mL, 0.539 mmol, 120 mol%) con *n*BuLi (0.250 mL, 0.539 mmol, 120 mol%) en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y posterior transmetalación a InCl<sub>3</sub> (0.179 mmol, 0.400 mL disolución 0.45M en THF, 40 mol%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de unas gotas de MeOH, se concentró el disolvente y redisolvió en AcOEt (10 mL). El crudo se vertió sobre de una disolución acuosa saturada de NaCl (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró a vacío para proporcionar, tras purificación mediante cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), el producto **62a'** como un sólido amarillo (123 mg, 0.378 mmol, 84%). **Rf** = 0.20 (5% EtOAc/Hexano); **P.f.** 103-105  $^{\circ}\text{C}$ ; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.09 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 4.75 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.9 (C), 154.3 (C), 154.0 (C), 137.7 (CH), 133.0 (2 × CH), 131.2 (C), 129.3 (C), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (CH), 124.6 (CH), 122.8 (CH), 121.3 (CH), 120.0 (C), 115.4 (C), 114.2 (2 × CH), 111.0 (CH), 105.8 (CH), 94.6 (C), 88.2 (C), 55.4 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 324 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 324.1145 encontrado 324.1151.

#### 4.5.6. Reacciones de cicloisomerización en cascada.

##### 4.5.6.1. Procedimiento general.

En un matraz schlenk previamente purgado con argón se disolvió el correspondiente diño (aproximadamente 100 mg) en 6 mL de DCE y se añadió la sal de indio correspondiente (5 mol%). La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura adecuada durante el tiempo necesario para el consumo del reactivo de partida. Una vez finalizada la reacción, se concentró el disolvente y el crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar los correspondientes productos de policiclación.

##### 4.5.6.2. 6-(4-Metoxifenil)-11H-benzo[*a*]carbazol (61a).<sup>230</sup>



Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de la amina **60a** (99.6 mg, 0.308 mmol) con  $\text{InBr}_3$  (5.3 mg, 0.015 mmol) en tolueno (4 mL) durante 24 horas a 110 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano), el producto **61a** como un aceite viscoso beige (30.0 mg, 0.092 mmol, 30%). **Rf** = 0.30 (20% AcOEt/Hexano); **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 3H), 3.97 (s, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2 (C), 138.7 (C), 136.3 (C), 135.3 (C), 133.7 (C), 132.2 (C), 130.5 (2 × CH), 128.8 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 124.0 (C), 122.1 (CH), 120.9 (CH), 120.3 (CH), 120.1 (C), 119.6 (CH), 117.0 (C), 113.8 (2 × CH), 110.9 (CH) 55.4 (CH<sub>3</sub>) ppm; **MS** (EI)  $m/z$  293 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (100); **HRMS** (EI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}$  [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> 293.1199 encontrado 293.1194.

<sup>230</sup> Xie, R.; Ling, Y.; Fu, H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 12210.

4.5.6.3. 6-Fenil-11*H*-benzo[*a*]carbazol (**61b**).<sup>230</sup>

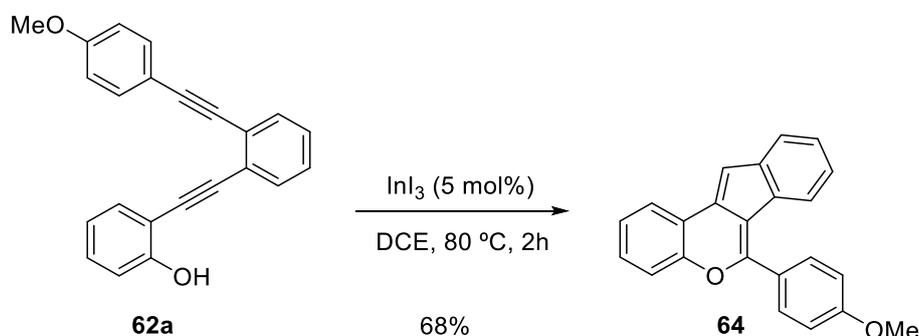
Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción de la anilina **60b** (90.4 mg, 0.308 mmol) con  $\text{InBr}_3$  (5.3 mg, 0.015 mmol) en tolueno (4 mL) durante 24 horas a 110 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/Hexano) el producto **61b** como un sólido naranja (73.2 mg, 0.249 mmol, 81%). **Rf** = 0.33 (20% AcOEt/Hexano); **P.f.** 120-123 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 6H), 7.48 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.3 (C), 138.7 (C), 136.6 (C), 135.3 (C), 132.1 (C), 129.4 (2  $\times$  CH), 128.9 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 127.6 (CH), 125.7 (CH), 125.4 (CH), 124.7 (C), 123.9 (C), 122.1 (CH), 120.9 (CH), 120.4 (CH), 120.2 (C), 119.3 (CH), 116.8 (C), 111.0 (CH) ppm; **EM** (IE)  $m/z$  293  $[\text{M}]^+$  (100); **EMAR** (IE) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}$   $[\text{M}]^+$  293.1199 encontrado 293.1194.

4.5.6.4. 6-(4-Metoxifenil)nafto[1,2-*b*]benzofurano (**63a**).<sup>187</sup>

Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción del benzofurano **62a'** (100 mg, 0.308 mmol) con  $\text{InI}_3$  (7.6 mg, 0.015 mmol) durante 2 horas a 80 °C, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (5%

AcOEt/Hexano) el producto **63a** como un sólido beige (98.9 mg, 0.305 mmol, 99%). **Rf** = 0.30 (5% AcOEt/Hexano); **P.f.** 183-185 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 4H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5 (C), 156.2 (C), 152.3 (C), 135.3 (C), 132.9 (C), 132.4 (C), 130.3 (2 × CH), 128.2 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 124.8 (C), 123.3 (CH), 122.5 (CH), 122.2 (CH), 121.0 (CH), 120.4 (C), 117.8 (C), 113.9 (2 × CH), 111.7 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>) ppm; **EM** (IE) *m/z* 324 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 324.1145 encontrado 324.1145.

#### 4.5.6.5. 6-(4-Metoxifenil)indeno[1,2-c]cromeno (**64**).

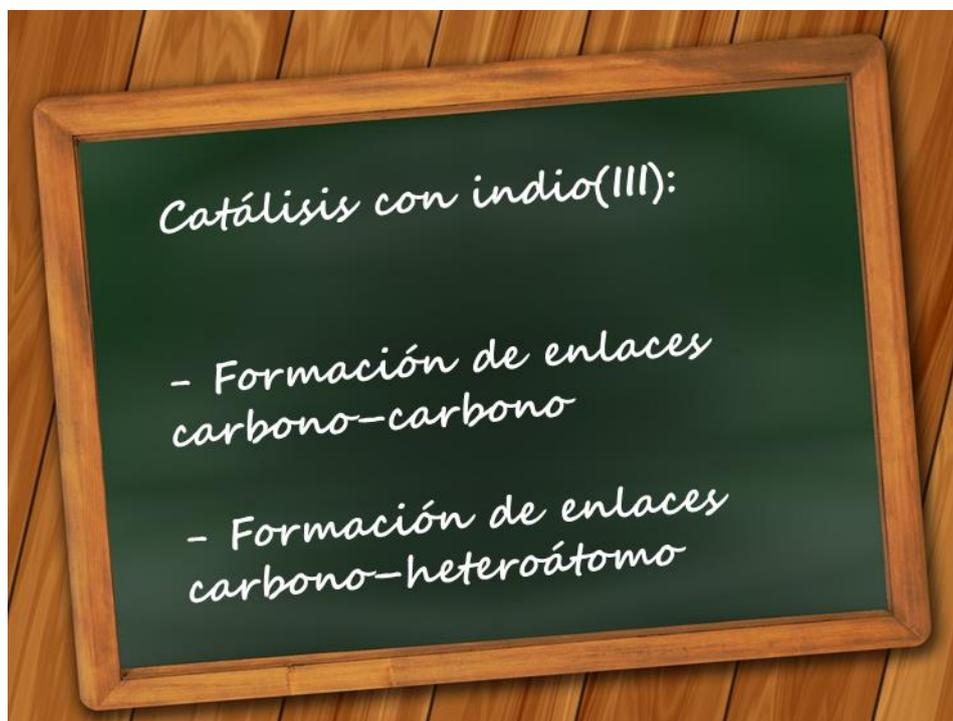


Se preparó siguiendo el procedimiento general por reacción del fenol **62a** (100 mg, 0.308 mmol) con InI<sub>3</sub> (7.6 mg, 0.015 mmol) en DCE (4 mL) a 80 °C durante 2 horas, proporcionando, tras purificación mediante cromatografía en columna (5% AcOEt/Hexano), el producto **64** como un sólido amarillo (67.9 mg, 0.209 mmol, 68%). **Rf** = 0.30 (5% AcOEt/Hexano); **P.f.** 143-145 °C; **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (dd, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 3.96 (s, 3H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.4 (C), 152.8 (C), 149.7 (C), 143.3 (C), 131.1 (2 × CH), 130.7 (C), 129.7 (C), 127.9 (CH), 126.6 (CH), 126.0 (C), 124.7 (CH), 124.1 (CH), 122.2 (CH), 121.7 (CH), 120.5 (CH), 119.8 (C), 117.7 (CH), 116.9 (C), 114.1 (2 × CH), 106.9 (CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>) ppm; **MS** (EI) *m/z* 324 [M]<sup>+</sup> (100); **EMAR** (IE) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 324.1145 encontrado 324.1148.

## Capítulo 5.

### Conclusiones generales

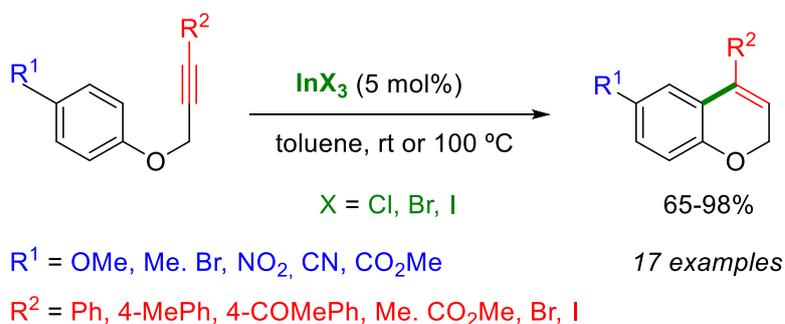
---



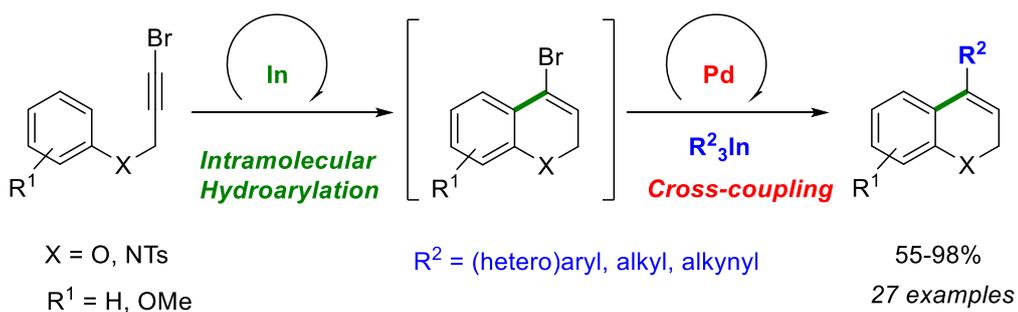


In this PhD Thesis, indium(III) halides have been shown as useful reagents for the activation of alkynes towards an intramolecular nucleophilic attack forming new carbon–carbon or carbon–oxygen bonds. This methodology allowed the synthesis and functionalization of various heterocyclic compounds:

- The indium(III)-catalyzed intramolecular hydroarylation of aryl propargyl ethers afforded 2*H*-chromenes. The reaction takes place regioselectively affording only the 6-*endo* product with terminal and internal alkynes bearing electron-rich and electron deficient substituents in the benzene ring and in the alkyne. This methodology was published in the journal *Organic and Biomolecular Chemistry* (*Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 379).



- The indium-catalyzed IMHA using bromopropargyl aryl ethers or amines can be also combined in a sequential process with a palladium-catalyzed cross-coupling reaction with triorganoindium reagents. This methodology allowed the synthesis of 4-substituted 2*H*-chromenes and 1,2-dihydroquinolines in a one-pot process showing high atom economy. The results obtained in this research were published in the journal *Organic Chemistry Frontiers* (*Org. Chem Front.* **2017**, *4*, 500).



- The formation of carbon–heteroatom bonds using indium(III) catalysis was studied. In this research, the indium-catalyzed hydroalkoxylation of *ortho*-alkynylphenols afforded 2-substituted benzo[*b*]furans in excellent yields. The reaction conditions show excellent tolerance to different substituents at the benzene ring and the alkyne moiety. Theoretical calculations support a mechanism where the  $\pi$ -coordination of the indium with the alkyne promotes the cyclization step. In this reaction, the first evidence of the formation of an alkenyl-indium organometallic during the hydroalkoxylation reaction was found. A manuscript with the results of this research is in preparation.



- The indium-catalyzed cycloisomerization of diyne derivatives prepared from aryl propargyl ethers allowed us to perform a cascade reaction forming two C–C bond using only 5 mol% of indium(III) halides. The reaction proceeds regioselectively affording the 6-*endo* hydroarylation product, that undergoes a 1,5-enyne cycloisomerization to afford naphtho[2,1-*c*]chromenes in excellent yields. Preliminary results on the indium-catalyzed cascade reaction of diyne derivatives of *ortho*-alkynyl anilines and phenols were also presented. A manuscript with the results of this research is in preparation.

