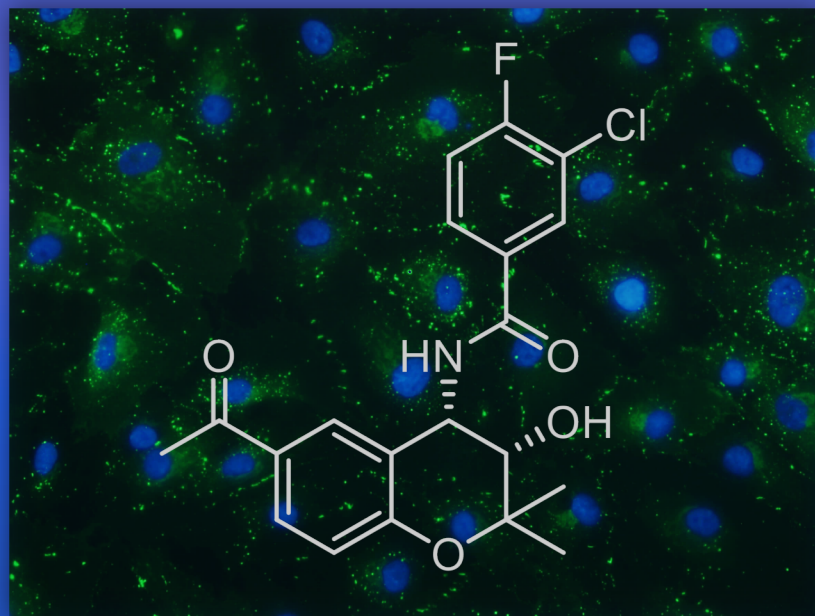


MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN QUÍMICA Y QUÍMICA INDUSTRIAL

SÍNTESIS DE CROMENOS BIOACTIVOS:
TONABERSAT Y DERIVADOS

SÍNTESE DE CROMENOS BIOACTIVOS:
TONABERSAT E DERIVADOS

SYNTHESIS OF BIOACTIVE CHROMENES:
TONABERSAT AND ANALOGUES



Lucía Ageitos Castiñeiras

Director: José Pérez Sestelo

Septiembre 2018

Universidade de A Coruña, Centro de
Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA)

Agradecimientos:

Me gustaría agradecer a mi director, José Pérez Sestelo, ofrecirme continuar en este proyecto, y por ayudarme y aconsejarme durante la realización del mismo. También me gustaría mencionar a la profesora Montserrat Martínez por toda la ayuda y apoyo prestada además de hacerme sentir en casa.

No puedo olvidarme de mis compañeros de laboratorio Lorena Alonso, Ramón Millán y Josep María Gil por sus consejos, su ayuda, su dedicación y su apoyo, así como los compañeros que hicieron este año su Trabajo de Fin de Grado. Por último y no menos importante me gustaría agradecer este trabajo a mis compañeros del máster, por entender nuestros agobios, por las cenas, por el apoyo y por la gran amistad que formamos durante este año.

Este trabajo se lo dedico y agradezco también a mi familia sin la que no sería posible llegar hasta aquí, a mis amigos que tanto me han apoyado y escuchado, a Alex que es mi gran apoyo y a esas personas que he conocido en el laboratorio y se han convertido en parte de mi vida, Lorena y Ramón.

Cada uno de vosotros formáis parte de este trabajo.

Gracias.

Acrónimos:

μL	Micro litro
AEDs	Fármacos contra la epilepsia (anti-epileptic drugs)
ATP	Adenosín trifosfato
BARF	Tetrakis [3,5-bis (trifluorometil) fenil] borato
Cx26	Conexina 26
Cx43	Conexina 43
Cxs	Conexinas
d	Doblete
DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Doble doblete
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DMF	Dimetil formamida
dt	Doble triplete
e.e.	Exceso enantiomérico
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
ESI	Ionización por electrospray
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
Hz	Hercios
IE	Ionización electrónica
IMHA	Hidroarilación intramolecular
IPr	(1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-ilideno)
J	Constante de acoplamiento
LC/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
m	Multiplete
M	Molar

<i>m/z</i>	Relación Masa/Carga
mg	Miligramo
mL	Mililitro
mmol	Milimol
MS	Espectro de masas
N	Normal
NBS	N-bromosuccinimida
NIH	Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos
NINDS	Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares
NIS	N-yodosuccinimida
OLEDs	Dispositivos orgánicos emisores de luz
pK _a	Constante de disociación ácida
ppm	Partes por millón
s	Singulete
SNC	Sistema nervioso central
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	Trifluoroacético
TPP	Trifenil fosfina
tt	Triple triplete
UC	Unión comunicante
UV	Ultravioleta
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
δ	Desplazamiento químico

Índice

Resumen	1
Abstract	2
1. Introducción	3
1.1. Los cromenos: estructura y actividad biológica	3
1.2. Tonabersat	4
1.2.1. Síntesis de Tonabersat	6
1.3. Síntesis de 2H-cromenos	8
1.3.1. Hidroarilación intramolecular (IMHA)	9
2. Objetivos	3
3. Resultados y discusión	19
3.1. Planteamiento sintético	18
3.2. Preparación de los aril propargil éteres	19
3.3. Síntesis y funcionalización de los 2H-cromenos	20
3.4. Síntesis y funcionalización de los 4-halo 2H-cromenos	25
3.5. Inversión de la configuración del carbono C-3 del amido-alcohol	34
4. Procedimiento experimental	38
Condiciones generales	38
Procedimiento general para la preparación de los aril propargil éteres 1a-1c	39
1-(4-((2-metilbut-3-in-2-il)oxi)fenil)etanona (1a)	39
4-((2-metilbut-3-in-2-il)oxi) benzoato de metilo (1b)	40
4-((2-metilbut-3-in-2-il)oxi)benzonitrilo (1c)	40
Preparación del (prop-2-in-1-iloxi)benzeno (1d)³⁴	40
Preparación del 1-(4-((4-bromo-2-metilbut-3-in-2-il)oxi)fenil) etan-1-ona (2a)	41
Procedimiento general para la preparación de los bromopropargil aril éteres 2b y 2c	41
4-((4-bromo-2-metilbut-3-in-2-il)oxi)benzoato de metilo (2b)	42
4-((4-bromo-2-metilbut-3-in-2-il)oxi)benzonitrilo (2c)	42
Preparación del metil 4-((4-yodo-2-metilbut-3-in-2-il)oxi)benzoato (3)	43

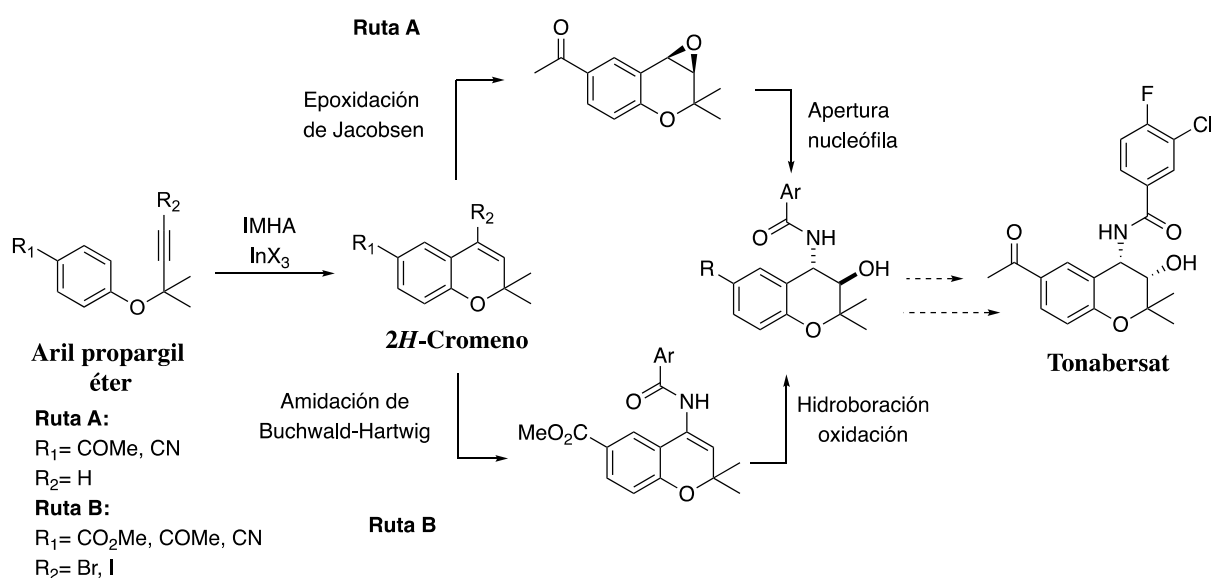
Índice

Procedimiento general para la preparación de los 2<i>H</i>-cromenos (4a y 4b) y 4-halo cromenos (5a, 5b y 6)	43
1-(2,2-dimetil-2 <i>H</i> -cromen-6-il)etanona (4a)	44
2,2-dimetil-2 <i>H</i> -cromeno-6-carbonitrilo (4b)	44
1-(4-bromo-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -cromen-6-il)etan-1-ona (5a)	44
4-bromo-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -cromen-6-carboxilato de metilo (5b)	45
4-yodo-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -cromeno-6-carboxilato (6)	45
Preparación del (±) 1-(1a,7b-dihidro-2,2-dimetil-2<i>H</i>-oxireno [c][1] benzopiran -6-il)etanona	46
Preparación del 1-(1a<i>R</i>,7b<i>R</i>-Dihidro-2,2-dimetil-2<i>H</i>-oxireno[c][1]benzo-piran-6- il)etanona	47
Preparación del 1-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-azido-3-hidroxicromen-6-il)etanona (10).	47
Preparación del 1-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-amino-3-hidroxi-2,2-dimetilcromen-6-il) etanona (11)	48
Preparación del N-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-6-acetil-3-hidroxicromen-4-il)benzamida (9)	48
Preparación de 4-benzamida-2,2-dimetil-2<i>H</i>-cromen-6-carboxilato de metilo (12)	50
Preparación del (±) 4- benzamido-3-hidroxi-2,2- dimetilcroman-6-carboxilato de metilo (13)	51
Preparación del (±) 4- benzamido-3-hidroxi-2,2- dimetilcroman-6-carboxilato de metilo (14)	51
5. Conclusiones	54
6. Anexos	56

En este trabajo de fin de máster se ha estudiado la síntesis de Tonabersat y derivados mediante dos aproximaciones sintéticas. Tonabersat es un compuesto activo derivado del cromeno que se encuentra en fase clínica IIb para el tratamiento de la migraña con aura gracias a su acción como inhibidor de las conexinas, un tipo de proteína transmembrana.

El *2H*-cromeno, presente en un gran número de productos naturales, es una estructura privilegiada debido a su amplia actividad biológica y fotocromica. Nuestro grupo de investigación propuso una metodología basada en la hidroarilación intramolecular (IMHA) de aril propargil éteres catalizada por sales de In(III) para su síntesis. Esta reacción, transcurre con elevada eficiencia, estéreo- y regioselectividad.

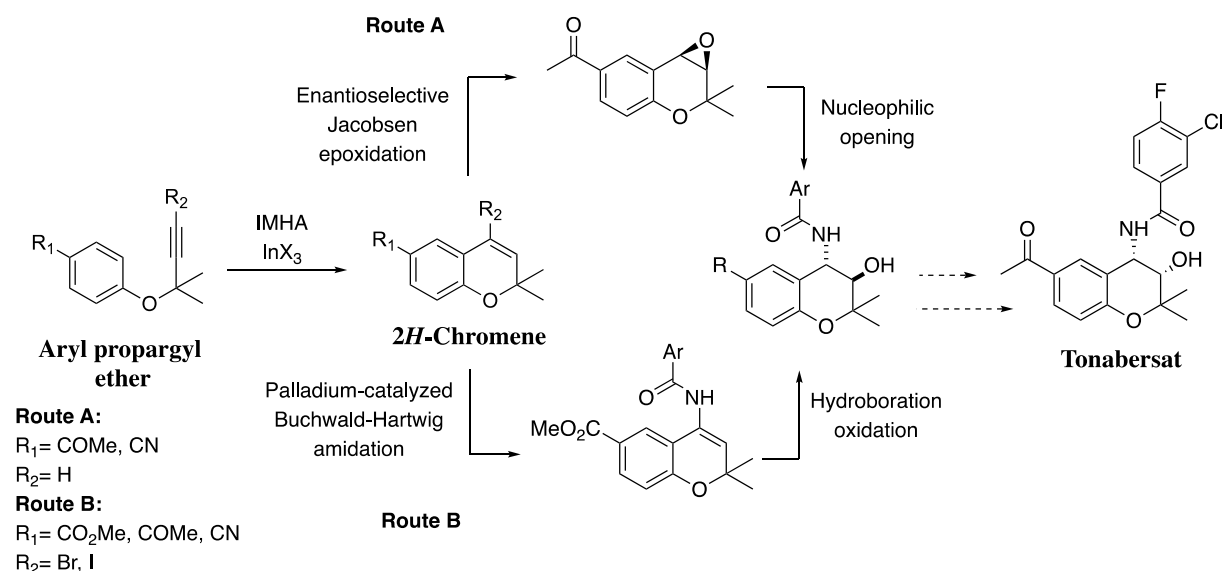
Las dos aproximaciones propuestas y estudiadas en este trabajo utilizan como etapas clave, la reacción de IMHA catalizada por sales de In(III) para la formación de los *2H*-cromenos y posteriores transformaciones estereoselectivas para la creación de estereocentros. En la *ruta A*, tras la reacción de IMHA se propone una epoxidación enantioselectiva de Jacobsen seguida de una apertura nucleófila. En la *ruta B*, se plantea la combinación de la IMHA y la reacción de amidación Buchwald-Hartwig catalizada por paladio seguida de una hidrobtoración oxidación incorporando el grupo amida y alcohol. Ambas rutas sintéticas permitirían la preparación de análogos de Tonabersat de manera versátil y eficiente.



In this master's degree project, the synthesis of Tonabersat and analogues had been studied through two synthetic approaches. Tonabersat is an active chromene in the clinical trial IIb for the treatment of migraine with aura due to its action as an inhibitor of the connexins, a type of transmembrane proteins.

2*H*-chromene, present in a vast number of natural products, is a privileged structure due to its large biological and photochromic activity. Our research group proposed a methodology for its synthesis based on the intramolecular hydroarylation (IMHA) of aryl propargyl ethers catalyzed by In(III) salts. This reaction proceeds with high efficiency, stereo- and regioselectivity.

Both synthetic approaches proposed and studied in the present work use, as key steps, the indium(III)-catalyzed IMHA reaction for the preparation of 2*H*-chromenes and further stereoselective transformations creating stereocenters. In *route A*, the IMHA reaction followed by an enantioselective Jacobsen epoxidation and a nucleophilic opening of the epoxide is proposed. In *route B*, a combination of the IMHA reaction and a palladium-catalyzed Buchwald-Hartwig amidation followed by a hydroboration oxidation allows the conveniently functionalization of the 2*H*-chromene. Both synthetic routes would allow the preparation of Tonabersat analogues in a versatile and efficient way.



1. Introducción

1.1. Los cromenos: estructura y actividad biológica

Los cromenos son compuestos heterocíclicos oxigenados formados por un anillo de benceno condensado con un anillo pirano. Destacan los *2H*-cromenos y los *4H*-cromenos, aunque también son conocidas sus formas oxidadas denominadas cromenonas (figura 1), así como los benzo- y naftocromenos.¹

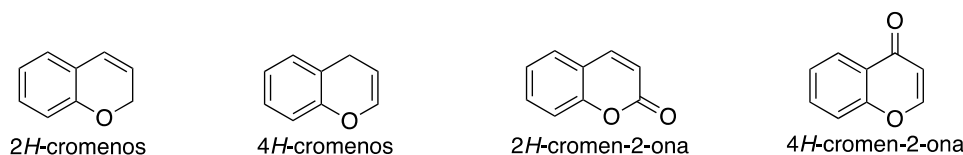


Figura 1

Esta estructura está presente en productos naturales de origen vegetal que se encuentran en los tallos y hojas, y menos frecuentemente, en las raíces de algunas plantas. Destacan como *2H*-cromenos naturales la vitamina E, compuestos derivados del cannabinoil² y aquellos aislados de las hojas de *Orthosiphom aristatus* (metilripariocromeno), utilizados en medicina tradicional para el tratamiento de la hipertensión y la diabetes (figura 2).³

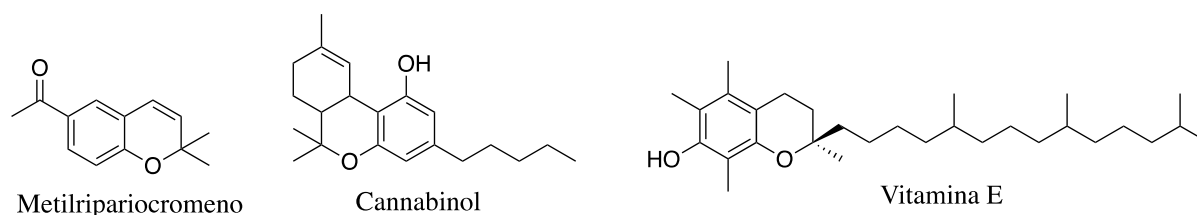


Figura 2

El esqueleto *2H*-cromeno es conocido por formar parte de compuestos bioactivos⁴ que destacan por sus propiedades antitumorales, antioxidantes, anestésicas, antiinflamatorias, antidiabéticas, antialérgicas, y por poseer actividad sobre el VIH y/o sobre el sistema nervioso central (SNC). Esto ha derivado en su utilización como bloque de construcción en química orgánica aumentando su presencia en numerosos fármacos,⁵ destacando aquellos enfocados al tratamiento de trastornos neurológicos como la esquizofrenia o el Alzheimer.

¹ Costa, M.; Dias, T. A.; Brito, A.; Proença, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 487.

² Kogan, N. M.; Rabinowitz, R.; Levi, P.; Gibson, D.; Sandor, P.; Schlesinger, M.; Mechoulam, R. *Med. Chem.* **2004**, *47*, 3800.

³ Shibuya, H.; Bohgaki, T.; Matsubara, T.; Watarai, M.; Ohashi, K.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 695. (b) Ohashi, K.; Bohgaki, T.; Matsubara, T.; Shibuya, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 433.

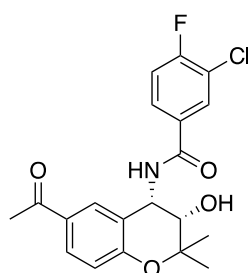
⁴ Ellis, G. *Chromenes, Chromanones, and Chromones*; John Wiley & Sons: Hoboken, 1977.

⁵ Para una revisión sobre *2H*-cromenos consultar: Majumdar, N.; Paul, N.; Mandal, S.; de Bruin, B.; Wulff, W. *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 2329.

Por otro lado, esta estructura ha demostrado poseer actividad fotocromica siendo ampliamente utilizada en el campo de la ciencia de los materiales destacando su papel como compuesto orgánico emisor de luz (OLEDs), tinte láser, abrillantador óptico, sensibilizador triple o sonda de fluorescencia.⁶

1.2. Tonabersat

Dentro de la familia de fármacos y compuestos bioactivos con una estructura derivada del cromeno se encuentra **Tonabersat**, (SB-220453), un compuesto activo desarrollado por Smithkline-Beecham para el tratamiento de la epilepsia y de la migraña (figura 3).⁷



Tonabersat

Figura 3

En 2008, se presentaron resultados positivos en los ensayos de fase clínica IIB para el tratamiento de la migraña con aura mostrando un carácter antiinflamatorio de Tonabersat. En 2010, ensayos desarrollados en el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) y el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y accidentes Cerebrovasculares (NINDS) demostraron el carácter anticonvulsante de Tonabersat que lo hace efectivo contra la epilepsia. La actividad de este compuesto activo se asocia a su acción como inhibidor de las uniones comunicantes (UCs) de las neuronas establecidas por las proteínas conocidas como conexinas (Cxs), proteínas transmembrana encargadas de la comunicación celular. Estas proteínas oligomerizan formando conexones en la superficie de la célula que, a su vez, pueden acoplarse con otros conexones de células adyacentes dando lugar a las uniones comunicantes que permiten la comunicación entre células. Los canales o conexones insertados no acoplados se llaman hemicanales y permiten la comunicación entre la célula y el espacio intercelular.⁸

⁶ (a) Moorthy, J.; Mandal, S.; Mukhopadhyay, A.; Samanta, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6872. (b) Sousa, C.; Pina, J.; Seixas de Melo, J.; Berthet, J.; Delbaere, S.; Coelho, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 1768.

⁷ Bialer, M.; Johannessen, S. I.; Levy, R. H.; Perucca, E.; Tomson, T.; White, H. S. *Epilepsy Research* **2013**, *103*, 2.

⁸ Para una revisión sobre conexinas consultar: (a) Goodenough, D.; Goliger, J.; Paul, D. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 475. (b) Meşe, G.; Richard, G.; White, T. *J. Invest. Dermatol.* **2007**, *127*, 2516.

Las conexinas están relacionadas con distintas enfermedades debido a su intervención en procesos biológicos como la proliferación celular, procesos de diferenciación o transmisión de señales. Actualmente se han descrito 28 enfermedades genéticas causadas por mutaciones en las conexinas,⁹ así como otras patologías debidas a alteraciones en las funciones o cambios en la expresión de esta proteína destacando daño celular y/o procesos degenerativos a nivel cardíaco, neurológico (enfermedades neurodegenerativas) y de la articulación (artrosis o procesos inflamatorios) por lo que Tonabersat podría producir modulación en distintos trastornos.¹⁰

Massagué estudió la actividad inhibidora de Tonabersat frente a la metástasis cerebral, ya que, a través de la modulación que produce sobre la conexina 43 (Cx43) y 26 (Cx26) inhibe la interacción entre los astrocitos, células mayoritarias del cerebro, y las células tumorales. Esto promueve un bloqueo en la liberación de componentes inflamatorios por parte de los astrocitos que inhibe el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis en los modelos animales estudiados.¹¹

Un estudio reciente sobre la interacción de Tonabersat con la Cx43 destaca la importancia en la concentración usada durante el tratamiento y la interacción sobre la actividad de los hemicanales. Observaron que a bajas concentraciones y cortos tiempos de tratamiento se produce una inhibición en la liberación de ATP a través de los hemicanales atenuando el proceso inflamatorio posterior a una lesión. Por lo tanto, Tonabersat podría estar actuando de manera directa sobre los hemicanales reduciendo su apertura en condiciones de lesión abordando el tratamiento de diversas lesiones y/o enfermedades inflamatorias crónicas incluyendo la distrofia muscular, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo del SNC, accidente cerebrovascular o isquemia, glaucoma, Alzheimer, dolor crónico, retinopatía diabética, degeneración muscular o enfermedades infecciosas.¹⁰

Su eficacia frente a estas enfermedades se debe a su novedoso mecanismo de acción en su sitio de enlace, el cual se encuentra en el cerebro y es distinto al de los demás agentes farmacológicos del SNC, incluyendo tanto compuestos para la migraña, para la epilepsia (AEDs), análogos de aminoácidos y/o moduladores iónicos. El mecanismo de acción está relacionado con la

⁹ Srinivas, M.; Verselis, V. K.; White, T. W. *Biochim. Biophys. Acta* **2018**, 1860, 192.

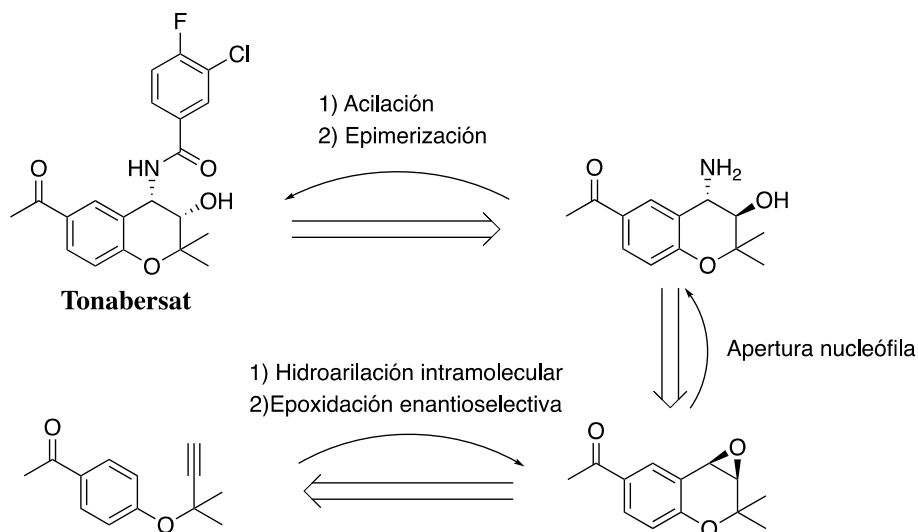
¹⁰ Kim, Y.; Griffin, J.; Nor, M.; Zhang, J.; Freestone, P.; Danesh-Meyer, H.; Rupenthal, I.; Acosta, M.; Nicholson, L.; O'Carroll, S.; Green, C. *Neurotherapeutics* **2017**, 14, 1148.

¹¹ Chen, Q.; Boire, A.; Jin, X.; Valiente, M.; Er, E.; Lopez-Soto, A.; S. Jacob, L.; Patwa, R.; Shah, H.; Xu, K.; Cross, J.; Massagué, J. *Nature* **2016**, 533, 493.

actividad estereoespecífica de Tonabersat con el sitio de unión lo que puede producir un desacoplamiento de las uniones gap neuronales.⁷

1.2.1. Síntesis de Tonabersat

La síntesis de Tonabersat está descrita en diversas patentes, pero, no se encuentra recogida en ninguna revista científica. El estudio de las patentes realizado para este trabajo de fin de máster mostró el uso de una ruta sintética principal que permite la síntesis enantioselectiva de Tonabersat a partir de un aril propargil éter utilizando como intermediarios sintéticos clave un cromeno, un epóxido enantiopuro y el amino-alcohol formado a partir de la apertura regioselectiva y nucleófila del epóxido (esquema 1).¹²

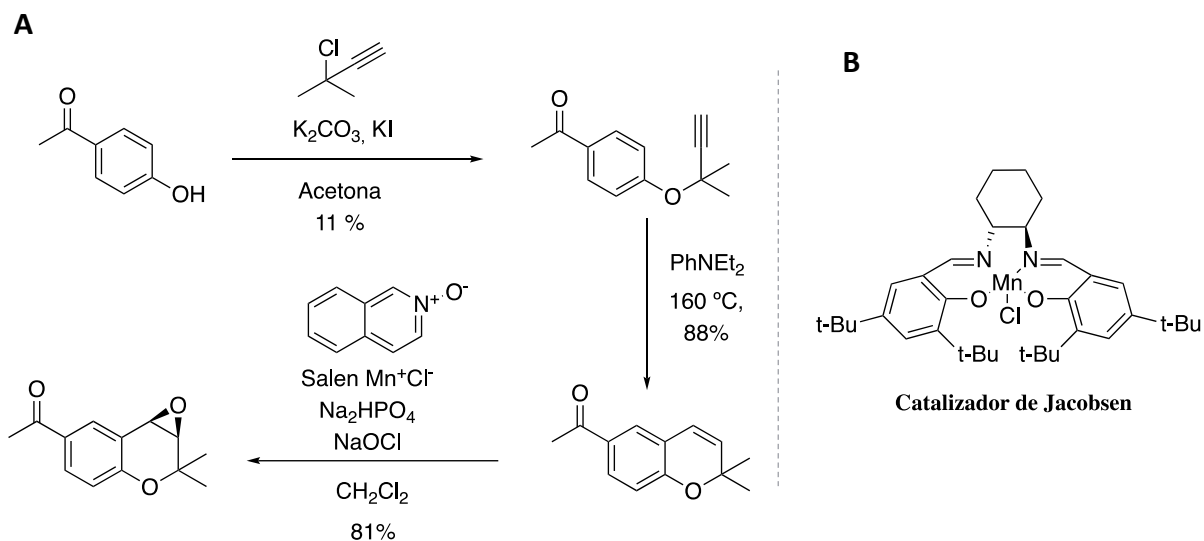


Esquema 1

Esta ruta, por tanto, parte de la formación del aril propargil éter que, a su vez, sufre una reacción de hidroarilación intramolecular (IMHA) para formar el 2H-cromeno. A continuación, se lleva a cabo la epoxidación enantioselectiva de Jacobsen.¹³ Esta reacción utiliza un salen de manganeso(II) conocido como catalizador de Jacobsen responsable de la enantioselectividad de la reacción (esquema 2B).

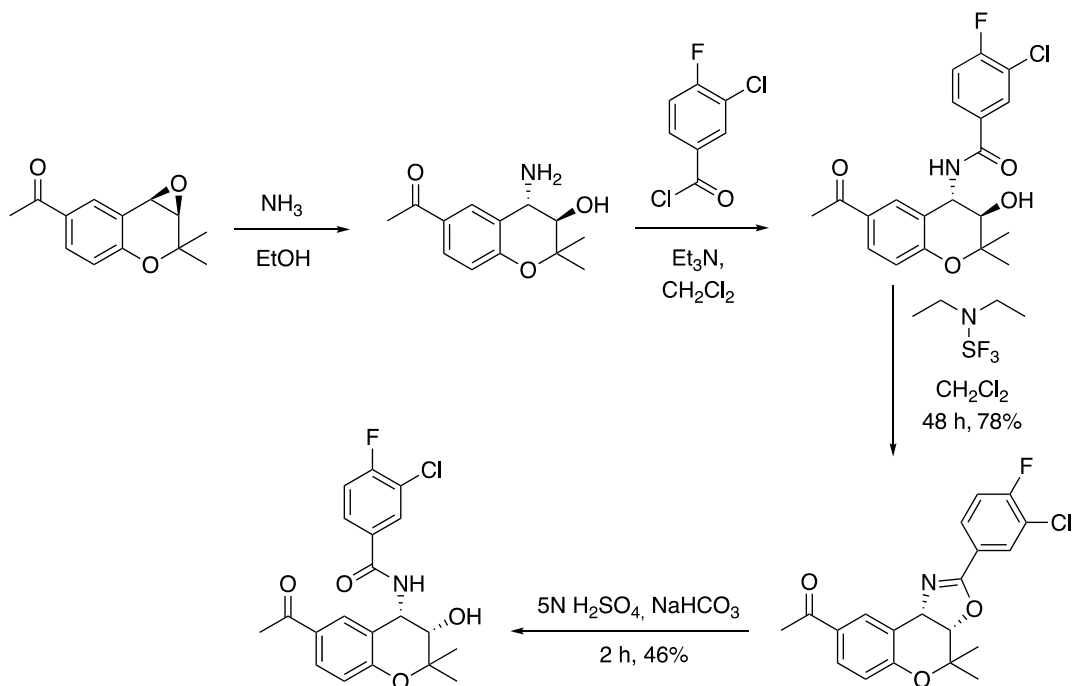
¹² (a) SmithKline Beecham Pharmaceuticals (1994). *Bicyclic compounds with pharmaceutical activity*. WO 94/13656. (b) Chan, W. N.; Evans, J. M.; Hadley, M. S.; Herdon, H. J.; Jerman, J. C.; Morgan, H. K.; Stean, T.; Thompson, M.; Upton, N.; Vong, A. K. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4537. (c) Roxburgh, C. J. *Synthesis* **1996**, *1996*, 307. (d) Burrell, G.; Evans, J. M.; Jones, G. E.; Stemp, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3649.

¹³ J. Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.



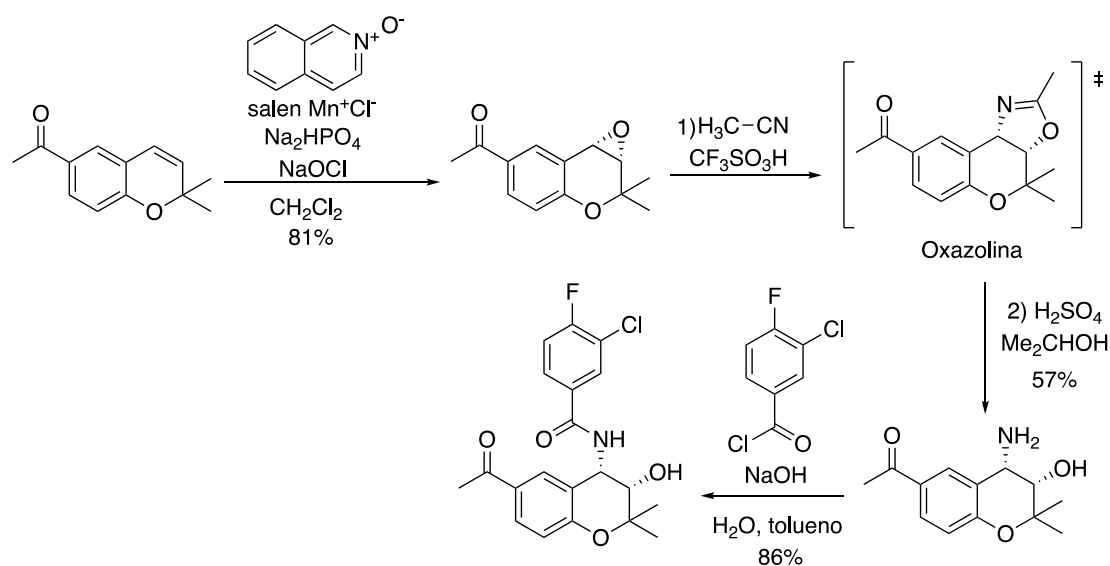
Esquema 2

Una vez formado el epóxido se trata con amoníaco en etanol produciendo su apertura y originando el *(3R,4S)-trans*-aminoalcohol. A continuación, se lleva a cabo la reacción de acilación de este sustrato con el cloruro de 3-cloro-4-fluorobenzoilo en presencia de trietilamina dando lugar al *(3R,4S)-trans*-amidoalcohol. Seguidamente, una ciclación del amido-alcohol mediante su tratamiento con trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST) produce la inversión de la estereoquímica del grupo alcohol, formando una *(3aS-cis)*-oxazolina que finalmente se trata con ácido sulfúrico 5N abriendo el ciclo y dando lugar a Tonabersat (esquema 3).



Esquema 3

Otras patentes de la misma empresa proponen alternativas con pequeños cambios o mejoras sobre la principal.¹⁴ Destaca la ruta patentada en el año 2002 que propone una variante de la reacción de Ritter que permite la obtención del amino-alcohol en conformación *cis*. Para ello, el epóxido formado se trata con un ácido de Lewis fuerte en presencia de un cianuro formándose un intermedio oxazolina. El tratamiento de este intermedio con un ácido fuerte como el ácido sulfúrico promueve la formación del amino-alcohol deseado formando Tonabersat a través de su reacción con el cloruro de ácido adecuado (esquema 4).¹²



1.3. Síntesis de 2H-cromenos

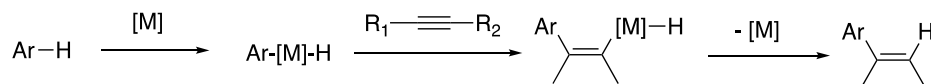
La importancia de los cromenos ha estimulado un incremento en el interés por su estructura y en la búsqueda de estrategias versátiles que permitan su síntesis, aumentando en los últimos años las publicaciones relacionadas con este propósito.⁵ Dentro de las estrategias planteadas pueden distinguirse tres grupos principales: (1) síntesis mediada por metales, (2) síntesis catalizada por ácidos/bases de Lewis o Bronsted y (3) reacciones enantioselectivas organocatalizadas.⁵ Dentro de la síntesis mediada por metales destacan las reacciones de metátesis alquino-carbonilo, adiciones [3 + 3], cicloisomerizaciones, reacciones con carbenos de Fisher y reacciones intramoleculares de Heck. Entre las reacciones sin metales cabe mencionar las reacciones de ciclación electrófila de aril propargil éteres, adiciones tipo Michael, o síntesis soportada en sílica, y, por último, entre las reacciones organocatalizadas

¹⁴ Smithkline Beecham P.L.C (2002). *Novel process for the preparation of 4-benzoylamino chroman derivatives*. WO 02/42285 A1.

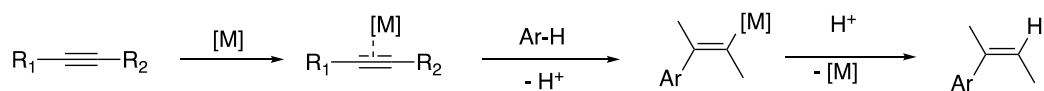
enantioselectivas destaca la síntesis de *2H*-cromenos mediante reorganización termal de aril propargil éteres, reacciones catalizadas mediante líquidos iónicos o reacciones intramoleculares de Wittig y transposiciones de Claisen asistidas mediante energía microondas. La reacción de hidroarilación intramolecular (IMHA) de aril propargil éteres se encuentra dentro del primer y segundo grupo ya que puede llevarse a cabo tanto con ácidos de Lewis como con metales de transición existiendo numerosos estudios sobre esta estrategia sintética sobre la que se centrará este trabajo de fin de máster.

1.3.1. Hidroarilación intramolecular (IMHA)

La hidroarilación, tanto intra- como intermolecular, es un tipo de cicloisomerización que permite la inserción de un triple enlace C-C de un alquino en enlaces C-H de un anillo aromático siendo una atractiva alternativa a reacciones tipo Heck o de acoplamiento cruzado.¹⁵ Esta reacción podría incluirse como una funcionalización del enlace C-H en la que el arilo es activado mediante un enlace metal-arilo (esquema 5), pero, en la mayoría de casos no existe una interacción directa con el metal sino que, el mecanismo se aproxima más a una reacción de sustitución electrófila aromática en la que el electrófilo sería el complejo metal-alquino que reacciona con un areno rico en electrones (esquema 6).¹⁵



Esquema 5

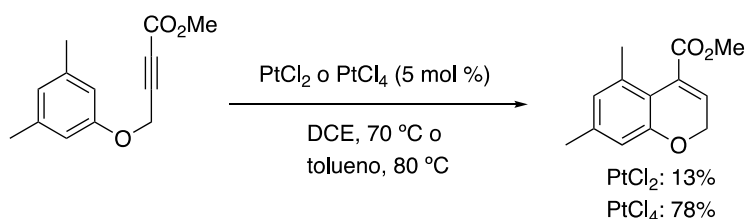


Esquema 6

La eficiencia de la reacción de hidroarilación intramolecular de aril propargil éteres depende del ácido de Lewis o metal de transición empleado, la nucleofilia del anillo aromático y las condiciones de reacción empleadas. Por otra parte, aspectos claves de esta reacción son su regioselectividad (*6-endo* vs *5-exo*) y versatilidad (uso de alquinos terminales e internos funcionalizados) los cuales se verán afectados por el tipo de catálisis llevada a cabo. Existen distintos ejemplos de catálisis con metales para llevar a cabo esta reacción los cuales se tratarán a continuación.

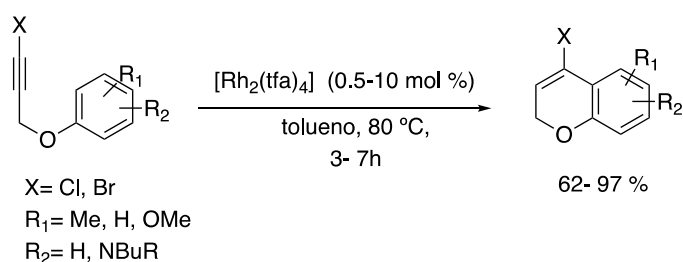
¹⁵ Kitamura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 1111.

Entre los catalizadores más conocidos y comunes para llevar a cabo la reacción de hidroarilación intramolecular se encuentran las sales o complejos de Pt que destacan por su reactividad y selectividad.¹⁶ Un estudio comparativo sobre la reactividad entre las sales de Pt(II) y Pt(IV) mostró que en presencia de arenos ricos en electrones la reacción procede eficientemente en presencia de ambos catalizadores, en cambio, cuando el anillo aromático se encuentra funcionalizado con grupos atractores de carga el Pt(II) resulta ser poco eficiente, mientras que las sales de PtCl₄ producen mayores rendimientos (esquema 7).¹⁵



Esquema 7

Las sales de rodio(II) también se han descrito como una atractiva alternativa que permite preparar 2H-cromenos funcionalizados con un halógeno en la posición C-4 con regioselectividad 6-*endo* en elevados rendimientos empleando únicamente una carga catalítica entre 0.5 y 1 mol %. En cambio, en presencia de grupos nitrogenados en el anillo aromático es necesario aumentar la carga catalítica hasta un 10 mol % para obtener los mismos resultados (esquema 8).¹⁷



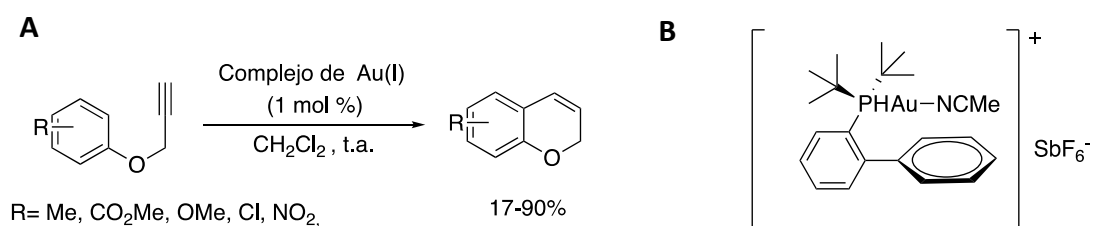
Esquema 8

Más recientemente se ha demostrado que el oro y la plata, a pesar de sus elevados precios, son catalizadores muy interesantes debido a su carácter medioambiental y su capacidad de formar heterociclos. En el caso de los complejos de Au(I) es común la necesidad de añadir un cocatalizador, generalmente HBF₄ o sales de Ag(I), para activar el complejo de Au(I). Esto

¹⁶ (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.

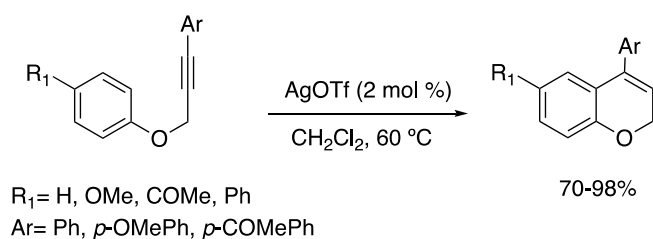
¹⁷ Murase, H.; Senda, K.; Senoo, M.; Hata, T.; Urabe, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 317.

lleva consigo la dificultad a la hora de trabajar con las higroscópicas sales de plata, la formación de subproductos y reacciones no deseadas. En 2009, Menon utilizó un complejo de Au(I) estable reportado por Echavarren que cataliza las reacciones de IMHA de aril propargil éteres en ausencia de cocatalizadores (esquema 9B). La reacción procede en elevada eficiencia incluso en presencia de grupos desactivadores del anillo, en condiciones suaves y con una carga catalítica del 1 mol % (esquema 9A). Por el contrario, la regioselectividad es baja dando lugar a los productos 6-*endo* y/o 5-*exo*, dependiendo del reactivo de partida.¹⁸



Esquema 9

Las sales de plata son, en general, menos eficientes en la formación de 2*H*-cromenos ya que, únicamente en aquellos casos en los que el aril propargil éter se encuentre sustituido con otro arilo sobre el alquino se producen los 2*H*-cromenos 4-sustituídos (esquema 10).¹⁹



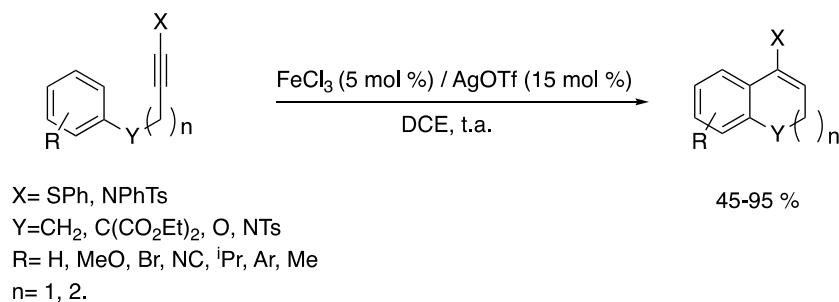
Esquema 10

Los elevados costes de los metales preciosos han conducido a la búsqueda de alternativas de mayor eficacia destacando el Fe(II) y el In(III). El hierro es abundante, económico y no causa daño ambiental lo que ha promovido un incremento en su utilización y en la búsqueda de nuevas aplicaciones sintéticas. En 2013, Eom estudió la formación de sulfuros y aminas de vinilo cíclicas conteniendo en su esqueleto 1,2-dihidronaftalenos, 2*H*-cromenos o 1,2-dihidroquinolinas a través de la IMHA de alquínil aril fenil sulfuros y sulfonamidas. Tanto para la formación de sulfuros como aminas de vinilo cíclicas se usaron condiciones similares, usando como catalizador el FeCl₃ en presencia de AgOTf como cocatalizador, activando la sal

¹⁸ Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901.

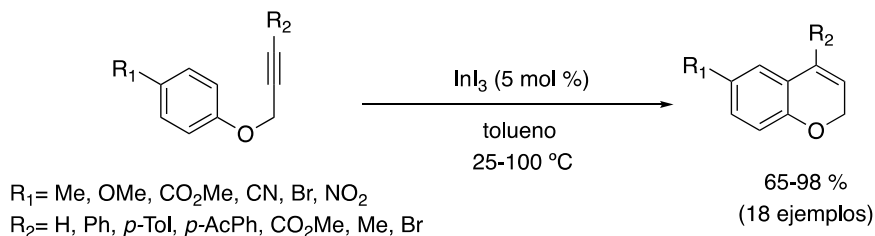
¹⁹ Arcadi, A.; Blesi, F.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Marinelli, F. *Org. Biom. Chem.* **2012**, *10*, 9700.

de hierro lo que, como en los casos anteriores, aumenta los subproductos y disminuye la economía atómica. Para llevar a cabo la reacción utilizaron un 5 mol % de FeCl₃ y un 15 mol % de AgOTf en DCE a t.a. obteniendo selectivamente el producto 6-*endo* y 7-*endo* en buenos rendimientos y cortos tiempos de reacción, aunque, en presencia de sustituyentes dadores de carga en el anillo aromático los rendimientos disminuyen (esquema 11).²⁰



Esquema 11

El indio(III) fue descrito por Fürstner como catalizador de hidroarilaciones intramoleculares de derivados de difenilos alquínlicos enfocado a la síntesis de fenantrenos.²¹ Más tarde, nuestro grupo de investigación empleó estas sales para catalizar las hidroarilaciones intramoleculares de aril propargil éteres incluyendo en el estudio alquinos terminales, internos y halogenados, así como anillos aromáticos sustituidos tanto con grupos dadores como atractores de carga resultando ser una alternativa muy eficiente y de elevada regioselectividad, generando exclusivamente el producto 6-*endo-dig* (esquema 12).²²



Esquema 12

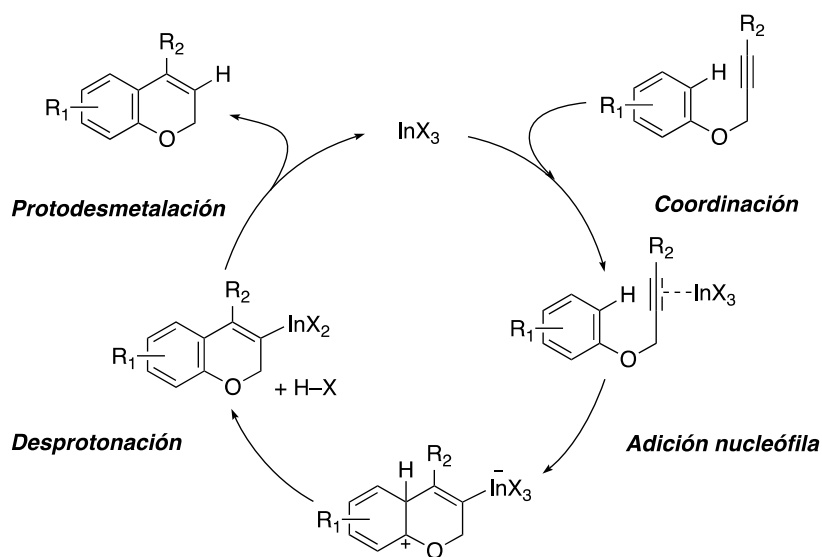
Esta reacción transcurre mediante un mecanismo Friedel-Crafts en el que se produce una sustitución electrófila aromática promovida por una activación π -alquino al coordinarse la sal de indio, generando un intermedio organometálico de indio alquénlico. A continuación, a través de una desprotonación, se recupera la aromaticidad produciendo un haloácido que, tras

²⁰ Eom, D.; Mo, J.; Lee, P. H.; Gao, Z.; Kim, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 533.

²¹ (a) Fürstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6264. (b) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4556.

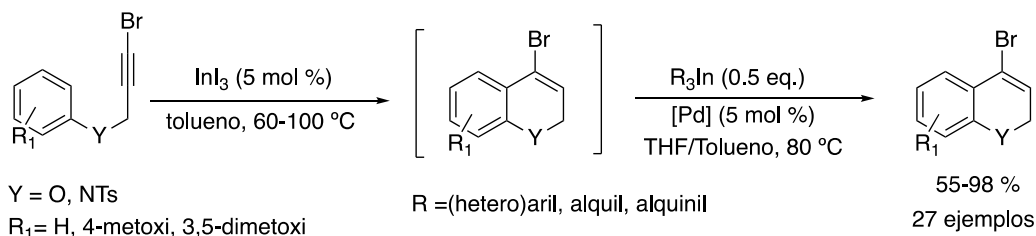
²² Alonso-Marañón, L.; Martínez, M. M.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 379.

una protodesmetalación libera el producto obtenido y regenera la sal de In(III) empleada (esquema 13).²¹



Esquema 13

Esta reacción permite la preparación de 4-halo 2H-cromenos a partir de halopropargil aril éteres, lo que hace posible la combinación de la IMHA con una posterior reacción de acoplamiento cruzado catalizada con sales de Pd obteniendo 2H-cromenos funcionalizados de manera regioselectiva en la posición C-4 lo que aporta gran versatilidad e interés sintético a la reacción. Además, el empleo de triorganoíndicos en la reacción de acoplamiento cruzado permite transferir los tres grupos orgánicos aumentando su eficiencia en comparación con la utilización de otros compuestos organometálicos (esquema 14).²³ El indio, por otra parte, presenta baja toxicidad, compatibilidad con el medio acuoso y elevada tolerancia a grupos oxigenados y nitrogenados lo que lo convierte en un reactivo sostenible.²⁴



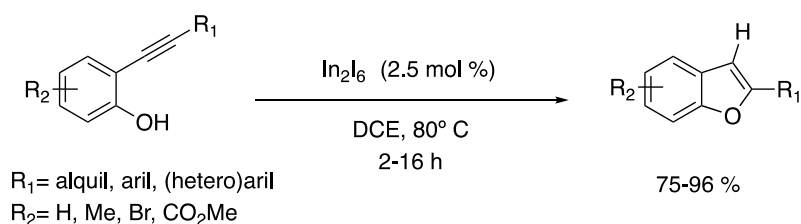
Esquema 14

²³ Alonso-Marañón, L.; Sarandeses, L.; Martínez, M.; Pérez Sestelo, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 500.

²⁴ Alonso-Marañón, L.; Martínez, M.; Sarandeses, L.; Gomez-Bengoia, E.; Pérez Sestelo, J. *J. Org. Chem.* **2018**. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00829

El indio es comúnmente conocido por ser un ácido de Lewis σ blando que permite la activación de grupos carbonílicos en reacciones fundamentales de química orgánica, demostrando, de esta manera, su utilidad sintética en reacciones tanto inter- como intramoleculares de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. En los últimos años se ha estudiado como ácido de Lewis π en la activación de enlaces insaturados, esta capacidad sintética fue explicada por Corey basándose en la hipótesis de que los orbitales 5d son suficientemente bajos en energía como para producir una hibridación con el orbital 5p vacío favoreciendo una doble coordinación con los dos orbitales π ortogonales de los enlaces insaturados.²⁵

Nuestro grupo de investigación estudió, además de la formación de 2*H*-cromenos, la preparación de benzo[*b*]furanos bajo catálisis con sales de In(III) mediante una reacción de hidroalcoxilación intramolecular obteniendo el compuesto deseado en elevada regioselectividad (5-*endo-dig*) y excelentes rendimientos (esquema 15).²³

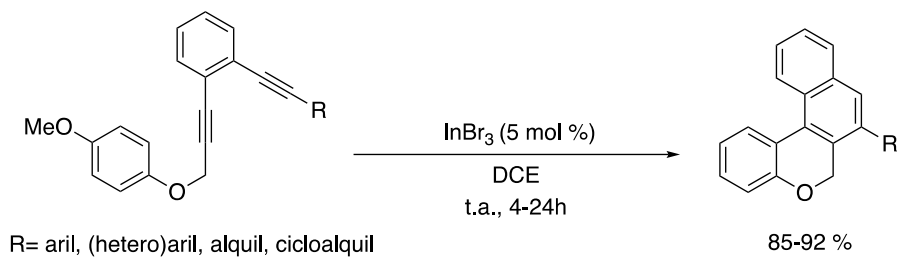


Esquema 15

Por otra parte, teniendo en cuenta la capacidad de las sales de In(III) de activar los enlaces C-C insaturados se llevó a cabo el estudio de reacciones en cascada permitiendo la preparación de compuestos orgánicos complejos en un solo paso sintético. A partir de los estudios previos llevados a cabo en el grupo se propuso la reacción en cascada de una hidroarilación y una cicloisomerización usando como reactivo de partida un aril propargil éter con un arilo y un alquino externo, de esta manera, con una regioselectividad 6-*endo* se podrían preparar nafto[*c*]cromenos, estructuras muy importantes presentes tanto en productos naturales como sintéticos. Los resultados mostraron que la catálisis con InBr₃ usando un 5 mol % como carga catalítica es una estrategia eficaz para llevar a cabo la reacción de policiclación dando lugar al

²⁵ (a) Qiu, W.-W.; Surendra, K.; Yin, L.; Corey, E. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 5893. (b) Surendra, K.; Qiu, W.-W.; Corey, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9724.

producto con una regioselectividad 6-*endo* (esquema 16) y pudiendo formar hasta 3 nuevos enlaces.²⁶



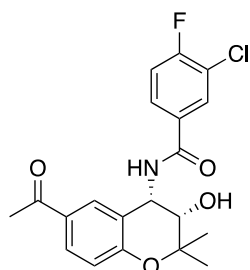
Esquema 16

²⁶ Alonso-Marañón, L.; Sarandeses, L.; Martínez, M.; Pérez Sestelo, J. *Org. Chem. Front.* **2018**. DOI: 10.1039/C8QO00457A

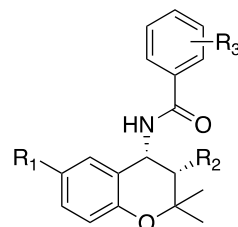
2.Objetivos

Objetivos

En este trabajo de fin de máster se propone como principal objetivo la búsqueda de una metodología versátil, eficiente y estereoselectiva que permita la síntesis de Tonabersat y derivados.



Tonabersat

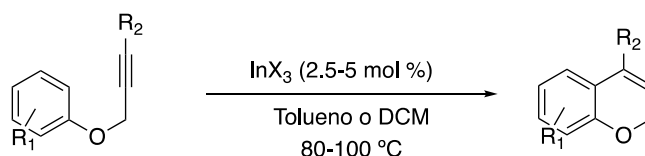


Análogos de Tonabersat

R₁ = OH, OR, F, alquilo
R₂ = COMe, CO₂Me, NH₂COR, ...
R₃ = Cl, F, ...

Este objetivo general se puede desglosar en dos objetivos específicos:

1. Estudio de la reacción de hidroarilación intramolecular (IMHA) de aril propargil éteres catalizada mediante sales de In(III) y optimización de sus condiciones de reacción.



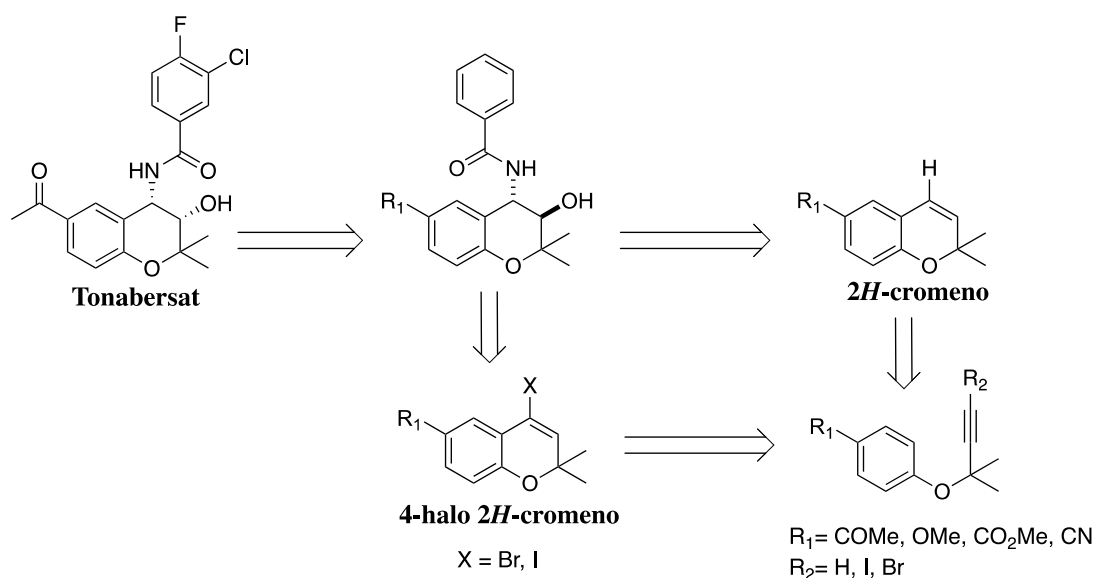
R₁ = CO₂Me, COMe, CN
R₂ = H, Br, I

2. Funcionalización estereoselectiva de los cromenos sintetizados para la preparación de análogos de Tonabersat. De esta manera, se plantea el estudio de la versatilidad de la ruta y la introducción de grupos funcionales de elevado interés biológico.

3. Resultados y discusión

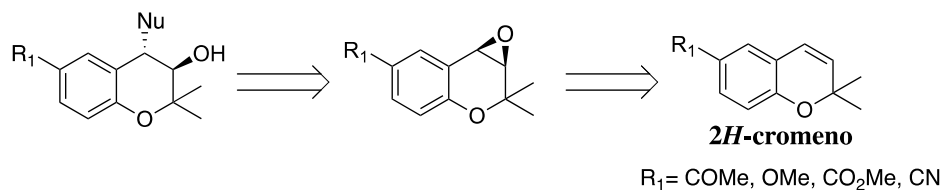
3.1. Planteamiento sintético

Este trabajo de fin de máster es la continuación del trabajo de fin de grado que comenzó con un primer planteamiento sintético sobre el que se basan ambos trabajos. Para ello, se realizó un análisis retrosintético que permitiese la formación de Tonabersat y derivados de manera versátil y estereoselectiva (esquema 17). En el plan sintético propuesto se establecieron como etapas clave la reacción de hidroarilación intramolecular (IMHA) catalizada mediante sales de In(III), una estrategia sintética versátil y eficiente, que ofrece la posibilidad de formar tanto *2H*-cromenos como 4-halo *2H*-cromenos, y una funcionalización diferente para cada uno de ellos formando estereocentros y aportando versatilidad.



Esquema 17

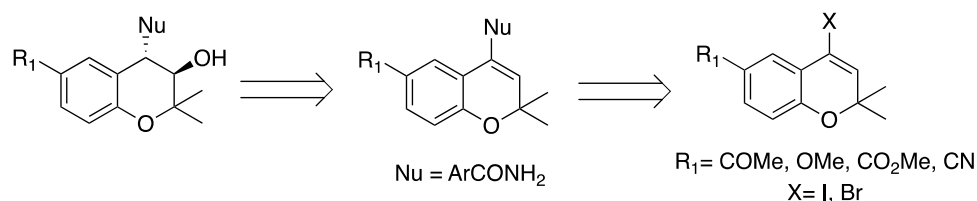
La primera propuesta, similar a la ruta patentada, se basa en la epoxidación enantioselectiva del alqueno que, mediante una apertura nucleófila del epóxido daría lugar al *2H*-cromeno funcionalizado de manera estereoselectiva en la posición C-3 y C-4 en disposición *trans* (esquema 18). Esta ruta sintética fue en su mayor parte desarrollada durante el trabajo de fin de grado siendo completada en el presente trabajo.



Esquema 18

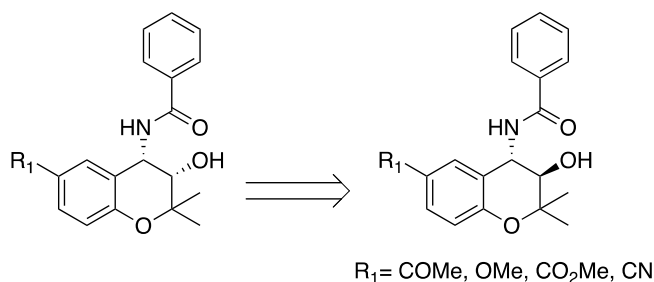
En el segundo planteamiento sintético se propone la funcionalización de un 4-halo *2H*-cromeno, en concreto 4-bromo *2H*-cromenos y 4-yodo *2H*-cromenos, en la posición C-4 mediante una

reacción de acoplamiento cruzado catalizada por sales de Pd(II), siendo por tanto una propuesta novedosa y original (esquema 19). Se plantea el estudio de la formación de enlaces carbono-nitrógeno con el propósito de introducir un grupo amido en C-4. Una vez obtenida la enamida se podrían estudiar distintas transformaciones que aportasen estereoselectividad e interés biológico. Finalmente, con el objetivo de obtener análogos se propone estudiar una hidroborcación oxidación estereoselectiva que introduzca el grupo alcohol presente en Tonabersat.



Esquema 19

Una vez formados los amido-alcoholes mediante ambas rutas sintéticas se plantea la inversión de la configuración en el carbono C-3 con el objetivo de obtener el amido-alcohol en disposición *cis* (esquema 20).



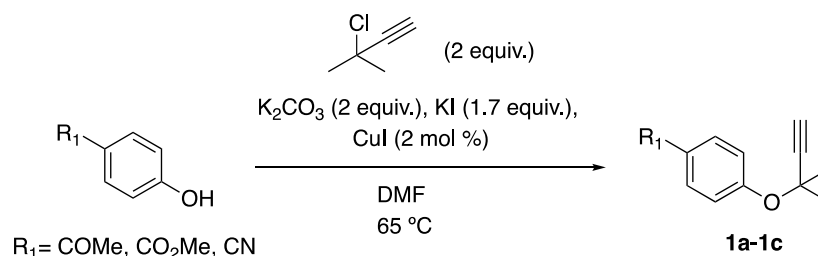
Esquema 20

3.2. Preparación de los aril propargil éteres

En primer lugar, se prepararon los precursores, es decir, los aril propargil éteres a partir de fenoles comerciales siguiendo un procedimiento experimental descrito.²⁷ Con el objetivo de estudiar la versatilidad de la reacción y la capacidad de formación de análogos de Tonabersat se prepararon distintos precursores funcionalizados en el anillo aromático. Siguiendo este protocolo, los distintos fenoles comerciales se hicieron reaccionar con el 3-cloro-3-metil-1-butino en presencia de K₂CO₃, KI y CuI en DMF a 65° C (esquema 21, tabla 1). Los aril propargil éteres **1a**, **1b** y **1c** se obtuvieron en un 78, 79 y 84 % de rendimiento respectivamente. Sus estructuras fueron determinadas mediante RMN-¹H, a partir de la señal del protón

²⁷ Bell, D.; Davies, M.; Geen, G.; Mann, I. *Synthesis* **1995**, 1995, 707.

alquínico de **1a**, **1b** y **1c** a δ 2.63, 2.62 y 2.65 ppm respectivamente, RMN-¹³C, gracias a las señales de los carbonos alquínicos a δ 74.8 y 72.3 ppm para **1a**, δ 74.7 y 72.3 ppm para **1b** y δ 75.2 y 72.7 ppm para **1c**. Por último, las estructuras fueron estudiadas por espectrometría de masas localizando el pico del ión molecular de **1a**, **1b** y **1c** a m/z 202, 218 y 208 respectivamente.

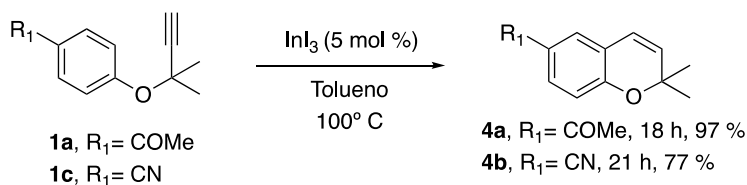


Entrada	Producto	R ₁	t (h)	Rdto (%)
1	1a	COMe	21	78
2	1b	CO ₂ Me	19	79
3	1c	CN	23	84

Tabla 1

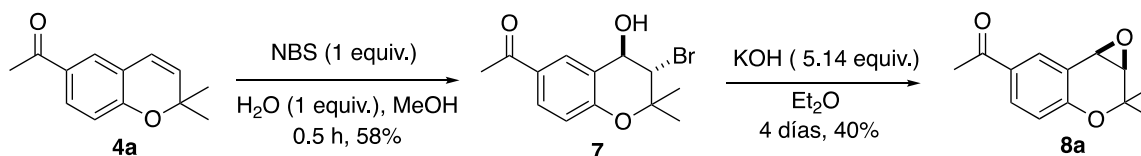
3.3. Síntesis y funcionalización de los 2H-cromenos

De acuerdo con el plan sintético establecido, a continuación, se estudió la ciclación de los aril propargil éteres sintetizados con anterioridad mediante la reacción de hidroarilación intramolecular catalizada por sales de In(III). Siguiendo el procedimiento experimental descrito por el grupo de investigación en el que se desarrolló el trabajo de fin de máster, los aril propargil éteres fueron tratados con InI₃ (5 mol %) en tolueno a 100° C en condiciones de atmósfera inerte (esquema 22).²² De esta manera, se obtuvieron los 2H-cromenos **4a** y **4b** en buenos rendimientos, 97 y 77 % respectivamente, confirmando su obtención mediante RMN-¹H, a través de los hidrógenos alquénicos como dobletes a δ 6.36 y 5.67 ppm para **4a** y a δ 6.27 y 5.69 ppm para **4b**, por RMN-¹³C, en el que se pueden observar las señales de los carbonos alquénicos a δ 130.2 y 120.6 ppm en el caso de **4a** y a δ 130.1 y 120.7 ppm en el espectro de **4b**. Por último, la espectrometría de masas muestra el pico del ión molecular de **4a** y **4b** a m/z 203 y 186 respectivamente.



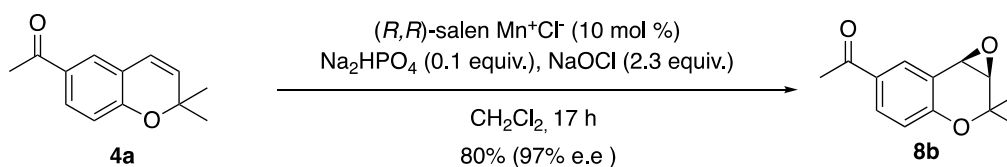
Esquema 22

Una vez sintetizados los *2H*-cromenos se llevó a cabo la oxidación planteada sobre el sustrato **4a**, ya que es el compuesto que más se ajusta a la estructura de Tonabersat. Inicialmente, se llevó a cabo una epoxidación racémica mediante la formación de un intermedio bromohidrina y una posterior ciclación intramolecular (esquema 23).²⁸ Para ello, el *2H*-cromeno **4a** se trató con NBS en agua y MeOH obteniéndose la bromohidrina **7** en un 58 % de rendimiento. Su estructura fue confirmada mediante RMN-¹H que identificó los CH unidos al bromo y al alcohol como dobletes a δ 4.95 y 4.15 ppm respectivamente. Una vez obtenida la bromohidrina, se hizo reaccionar con KOH a t.a. dando lugar al epóxido **8a** como una mezcla racémica en un 40 % de rendimiento.



Esquema 23

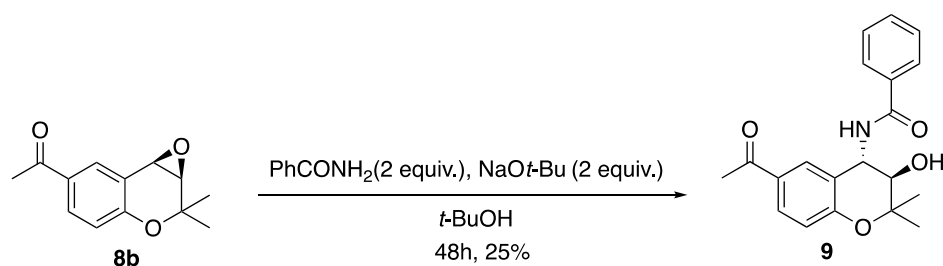
Paralelamente, se realizó la epoxidación enantioselectiva de Jacobsen. Una reacción de gran importancia en el campo de la química orgánica ya que permite preparar compuestos con elevados excesos enantioméricos convirtiéndose en una etapa clave en la formación de epóxidos bioactivos.¹³ Para ello, el *2H*-cromeno se hizo reaccionar con una disolución acuosa del catalizador de Jacobsen ((*R,R*)-salen Mn⁺Cl⁻, esquema 2B), Na₂HPO₄ y NaOCl a pH 11.3 obteniéndose el epóxido **8b** en un 80 % de rendimiento.



Esquema 24

²⁸ Evans, J.; Fake, C.; Hamilton, T.; Poyser, R.; Watts, E. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1582.

este grupo en una sola etapa simplificando la ruta patentada (esquema 25).²⁹ Se escogió el grupo benzamida ya que permite estudiar la versatilidad de la ruta sintética, la reactividad del amido-alcohol presente en Tonabersat y la preparación de nuevos análogos. Para ello, el epóxido **8b** se trató con la benzamida y NaOtBu en *t*-BuOH aumentando la temperatura de reacción desde t.a. hasta reflujo obteniendo el amido-alcohol **9** en un rendimiento del 25 %. Su estructura fue confirmada mediante RMN-¹H, en el que se muestra el CH unido a la amida a δ 3.77 ppm y al alcohol a δ 5.27 ppm, RMN-¹³C, en el que se observa la característica señal del carbonilo de la amida a δ 170.4 ppm, y espectrometría de masas, que muestra el pico del ión molecular a m/z 340 así como el valor de masa exacta, 340.1555, para C₂₀H₂₂NO₄⁺.

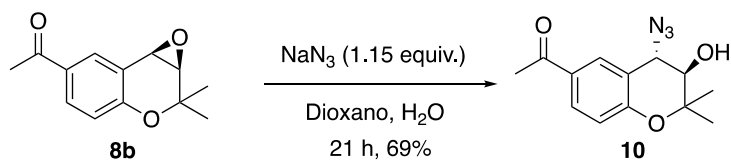


Esquema 25

Este discreto rendimiento es debido a la baja nucleofilia de la benzamida ya que el carbonilo de la amida retira carga sobre el nitrógeno. Es por ello que se plantearon otras alternativas como la apertura del epóxido con un ión azida (esquema 26)³⁰, ya que presenta mayor nucleofilia. Sin embargo, para alcanzar la síntesis del análogo de Tonabersat obtenido en el caso anterior sería necesario aumentar el número de etapas sintéticas. Así pues, el epóxido **8b** se hizo reaccionar con azida sódica en una mezcla de dioxano y agua a t.a. obteniendo el azido-alcohol **10** en un 69 % de rendimiento. Una vez se confirmó su obtención mediante RMN-¹H, a través de la señal de los CH unidos a la azida y al alcohol que se muestran como dobletes a δ 3.63 y 4.48 ppm respectivamente, y espectrometría de masas, a través del pico del ión molecular a m/z 261 para C₁₃H₁₅O₃N₃, se llevó a cabo la reducción del compuesto **10** (esquema 27) lo que permitiría obtener el amino-alcohol **11** que, mediante una reacción con un cloruro de ácido en medio básico, podría permitir la síntesis de Tonabersat y derivados.

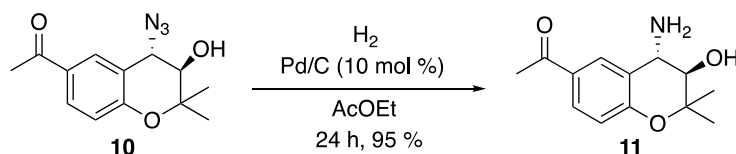
²⁹ Chan, W. N.; Evans, J. M.; Vong, A. K. Hadley, M.; Herdon, H.; Jerman, J.; Morgan, H.; Stean, T.; Thompson, M.; Upton, N. *J. med. Chem.* **1996**, *39*, 4537.

³⁰ Buckle, D.; Arch, J.; Fenwick, A.; Houge-Frydrych, C.; Pinto, I.; Smith, D.; Taylor, S.; Tedder, J. *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 3028.



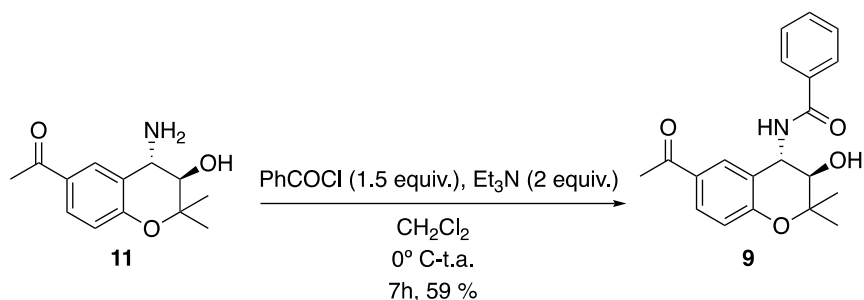
Esquema 26

Siguiendo un procedimiento experimental descrito,³¹ el azido-alcohol **10** se trató con hidrógeno y Pd/C en AcOEt obteniéndose el amino-alcohol **11** en un 95 % de rendimiento. Al igual que en los casos anteriores su estructura fue confirmada mediante RMN-¹H, en el que se observaron las señales de los CH unidos al grupo amino y alcohol a δ 3.35 y 3.69 ppm respectivamente, RMN-¹³C, en el que se observan las señales de los carbonos unidos al grupo amino y alcohol a δ 51.0 y 75.7 ppm respectivamente, y mediante espectrometría de masas que localizó el pico del ión molecular a m/z 236 y el valor de masa exacta, 236.1286, para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$.



Esquema 27

A continuación, se llevó a cabo la acilación. Así pues, el amino-alcohol **11** se hizo reaccionar con el cloruro de benzoilo en presencia de Et_3N en DCM a 0°C dando lugar al amido-alcohol **9** en un 59 % de rendimiento (esquema 28). Su obtención fue confirmada a través de RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masas mostrando las señales mencionadas anteriormente para este compuesto.



Esquema 28

Finalmente, mediante el uso de esta segunda alternativa para la apertura del epóxido, y a pesar de aumentar el número de etapas sintéticas, se obtuvo un rendimiento total del 39 % en comparación con el 25 % obtenido mediante el tratamiento del epóxido con la benzamida.

³¹ Corey, E. J.; Link, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1906.

3.4. Síntesis y funcionalización de los 4-halo 2*H*-cromenos

Tal y como se describió en el planteamiento sintético inicial se estudió de manera paralela la síntesis de derivados de Tonabersat a partir de la formación de 4-halo 2*H*-cromenos, para, posteriormente funcionalizarlos mediante una reacción de acoplamiento cruzado.

En primer lugar, se sintetizaron los correspondientes halopropargil aril éteres. Para ello, se siguieron dos metodologías descritas en las que los aril propargil éteres son tratados con AgNO₃ y NBS en acetona a t.a. (esquema 29, tabla 2).^{32, 22} Esta reacción procede en elevada eficiencia obteniendo los bromopropargil aril éteres **2a**, **2b** y **2c** en un 98, 94 y 88 % de rendimiento respectivamente. Sus estructuras fueron determinadas mediante RMN-¹H, a través de las señales de los metilos a δ 1.69, 1.65 y 1.68 ppm para **2a**, **2b** y **2c** respectivamente, por RMN-¹³C, gracias al carbono alquínico unido al bromo a δ 81.4 ppm para **2a** y **2b** y a δ 81.0 ppm para **2c**, y por espectrometría de masas que muestra el pico del ión molecular para **2a**, **2b** y **2c** a *m/z* 280, 296 y 286 respectivamente.



Entrada	Producto	R ₁	AgNO ₃	NBS	t (h)	Rdto (%)
1	2a	COMe	0.5	1.1	2	98
2	2b	CO ₂ Me	0.4	1.4	3	94
3	2c	CN	0.4	1.4	16	88

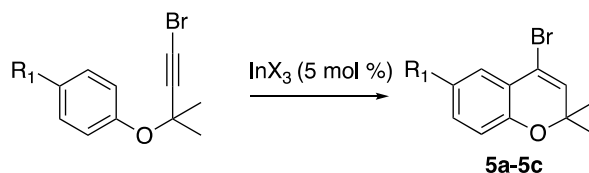
Tabla 2

Seguidamente, siguiendo el procedimiento descrito por el grupo de investigación los distintos halopropargil aril éteres se hicieron reaccionar con InI₃ en tolueno a 100° C (esquema 30, tabla 3, entrada 1-3).²² Los resultados obtenidos no fueron los esperados ya que los 4-halo 2*H*-cromenos **5a** y **5b** se obtuvieron en rendimientos moderados confirmando sus estructuras mediante RMN-¹H, a través del protón alquénico a δ 6.06 ppm en el caso de **5a** y δ 6.05 ppm en el caso de **5b**, RMN-¹³C, gracias al carbono alquénico unido al bromo a δ 116.2 ppm, y mediante espectrometría de masas que localizó el pico del ión molecular a *m/z* 281 y 298 para **5a** y **5b** respectivamente. Sin embargo, no fue posible preparar el compuesto **5c** en dichas

³² Bellavance, G.; Barriault, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6701.

condiciones. Además, durante el transcurso de la reacción se observó la presencia y formación de un segundo compuesto altamente polar elucidado e identificado mediante GC-MS y RMN-¹H como el fenol inicial utilizado en la ruta sintética.

A la vista de los resultados se propuso que la aparición de dicho fenol era debido a la elevada temperatura a la que era sometida la reacción descomponiendo, por tanto, el aril propargil éter rompiendo el enlace carbono-oxígeno del éter. Para comprobar este planteamiento se volvieron a realizar los experimentos modulando la temperatura, el disolvente y la sal de In(III) empleada (esquema 30, tabla 3, entrada 4-7). Desafortunadamente muchas de las reacciones no tuvieron lugar al disminuir la temperatura o empeoraron los rendimientos, por otro lado, el fenol seguía formándose en el medio de reacción, siendo en algún caso el único producto observado mediante cromatografía en capa fina. Además, mediante estudios paralelos fue posible observar por cromatografía en capa fina que las reacciones llevadas a cabo con InBr₃ producían una mayor cantidad de fenol y menos producto que aquellas que se hicieron reaccionar con InI₃. Por otra parte, también se observó una modulación según el disolvente utilizado, viendo que, con tolueno los resultados eran mejores que usando DCM. Teniendo en cuenta estos resultados se planteó la presencia de un problema electrónico ya que únicamente se daba este suceso en presencia de alquinos halogenados.



Esquema 30

Entrada	Producto	R ₁	InX ₃	Disolvente	T (° C)	t (h)	Rdto (%)
1	5a	COMe	InI ₃	Tolueno	100	81	44
2	5b	CO ₂ Me	InI ₃	Tolueno	100	15	50
3	5c	CN	InI ₃	Tolueno	100	5	-
4	5a	COMe	InI ₃	DCM	80	32	-
5	5a	COMe	InBr ₃	DCM	80	32	-
6	5b	CO ₂ Me	InI ₃	Tolueno	80	26	26
7	5c	CN	InI ₃	Tolueno	80	22	-

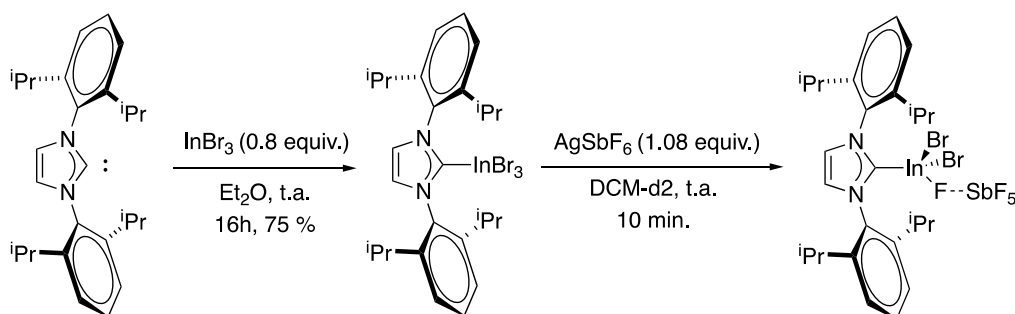
Tabla 3

Recurriendo a los antecedentes del grupo en los que se desarrollaron reacciones de IMHA en presencia de alquinos internos sustituidos con un bromo, se observó que la principal diferencia entre los sustratos era la presencia de los metilos en alfa al éter.²²

Las sales de In(III) son ácidos de Lewis con carácter π , lo que promueve la activación de sistemas insaturados, pero, su carácter σ aporta oxofilia a la sal favoreciendo su coordinación con grupos oxigenados. Esta característica favorece que muchas reacciones mediadas por sales de indio(III) procedan en elevada regio- quimio- y estereoselectividad, permitiendo una activación dual por parte del indio. En este caso, a partir de los resultados, se planteó que, a pesar del elevado carácter carbofílico de las sales de In(III), el carácter oxofílico promueve la rotura del aril propargil éter, ya que, los metilos en alfa al éter forman un carbocatión terciario muy estable. Este planteamiento concuerda con los resultados obtenidos en las cromatografías de capa fina ya que el uso de DCM, al ser un disolvente polar, promueve las reacciones tipo S_N1 y la sal de $InBr_3$, al ser un ácido más duro que el InI_3 , es más oxofílico.

Con el fin de mejorar los resultados se propuso el empleo de las sales de $[IPr \cdot InBr_2][SbF_6]$ e $InI_2^+BARF^-$, altamente electrófilas y reactivas debido al carácter poco coordinante del anión. En ambas sales está presente un catión InX_2^+ en el que participan dos orbitales π vacantes del indio que se coordinan con los orbitales π ortogonales de los alquinos promoviendo una activación selectiva del enlace $C \equiv C$ mediante una doble coordinación.

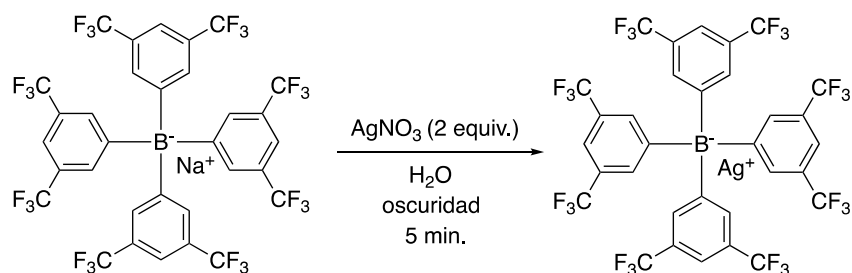
La sal de $[IPr \cdot InBr_2][SbF_6]$, estudiada y sintetizada por Bour y Gandon,³³ es estable al aire eliminando la higroscopicidad de las sales de $InBr_3$ y siendo, por tanto, más fácil de tratar en el laboratorio. Para formar esta sal se llevó a cabo la preparación del $[IPr \cdot InBr_3]$ (esquema 31). Para ello, el $InBr_3$ se hizo reaccionar con IPr a 0° C en Et_2O dejando alcanzar, a continuación, t.a. dando lugar a un precipitado blanco que se hizo reaccionar con $AgSbF_6$ en $CH_2Cl_2-d_2$ formando otro precipitado de color grisáceo. Este precipitado se estudió mediante RMN- 1H y, a pesar de utilizar la caja seca y condiciones anhidras durante todo el proceso, no se observaron señales del compuesto, lo que puede ser debido a la degradación del carbeno IPr ya que es altamente inestable.



Esquema 31

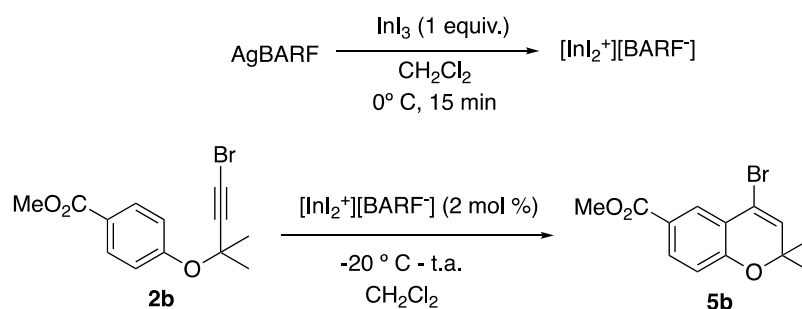
³³ Michelet, B.; Colard-Itté, J. R.; Thiery, G.; Guillot, R.; Bour, C.; Gandon, V. *Chem. Comm.* **2015**, 51, 7401.

En el caso de la sal de $\text{InI}_2^+\text{BARF}^-$, estudiada por Corey,³⁴ se forma un catión InI_2^+ , que, al igual que pasaba en el caso anterior posee una gran afinidad por el sistema π del alquino lo que favorece, en este caso, una gran disminución en la carga catalítica necesaria, usándose únicamente un 2 mol %. Así pues, en primer lugar, se llevó a cabo la preparación de la sal AgBARF por transmetalación con NaBARF (esquema 32). Para ello, el NaBARF fue tratado con AgNO_3 bajo condiciones de total oscuridad conservando el producto obtenido en éter a -80°C .



Esquema 32

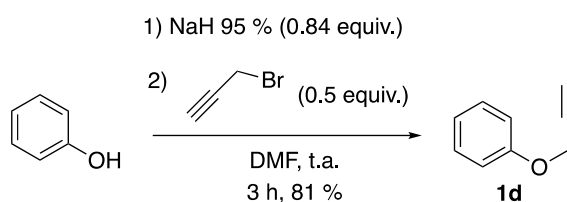
A continuación, se llevó a cabo la preparación de la sal $\text{InI}_2^+\text{BARF}^-$. Esta sal no se aísla si no que se hace reaccionar *in situ* con el sustrato sobre el que se quiera realizar la reacción de IMHA. Por ello, la disolución de AgBARF previamente preparada se sometió a vacío y, una vez seco, se hizo reaccionar con InI_3 en DCM formando la sal de In(III) y tratándola, posteriormente, con el sustrato deseado a -20°C . Esta reacción se llevó a cabo sobre el halopropargil aril éter **2b** estudiando la formación del 4-halo *2H*-cromeno **5b** (esquema 33). A -20°C no fue posible observar la formación de ningún producto por lo que se dejó alcanzar t.a. de manera progresiva, formándose únicamente el fenol. Finalmente, la reacción se paró recuperando un 19 % del reactivo de partida.



Esquema 33

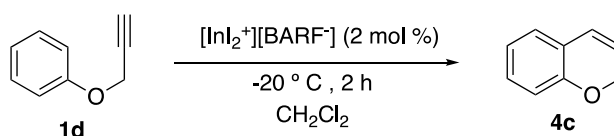
³⁴ Surendra, K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10918.

A la vista de los resultados se decidió estudiar esta reacción con un sustrato descrito por Corey para comprobar que la sal de $\text{InI}_2^+\text{BARF}^-$ se formaba en el medio de reacción (esquema 34).³⁴ Para ello, una disolución de fenol en DMF se hizo reaccionar con el 3-bromo-1-propino en presencia de NaH al 95 % obteniendo el aril propargil éter **1d** en un 81 %, confirmando su estructura mediante RMN-¹H, gracias a la señal a δ 2.52 ppm correspondiente al hidrógeno alquinílico, RMN-¹³C, a través de la señal de los carbonos alquinílicos a δ 75.5 y 78.7 ppm, y espectrometría de masas, que localizó el pico del ión molecular a m/z 132.



Esquema 34

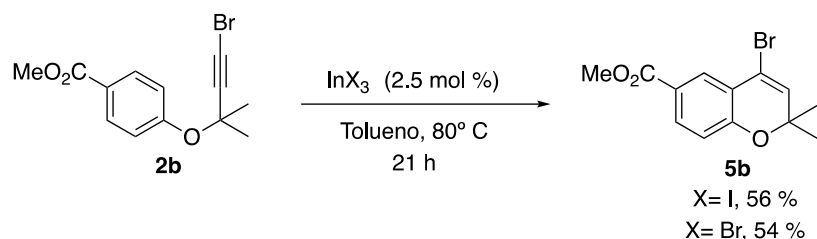
Una vez obtenido se llevó a cabo la reacción de IMHA utilizando los tiempos y condiciones especificadas por Corey para dicho sustrato (esquema 35). El producto obtenido fue estudiado mediante RMN-¹H viendo que el único producto presente era el reactivo de partida. Esto nos confirmó que la sal de $\text{InI}_2^+\text{BARF}^-$ no se estaba formando, posiblemente, debido a la descomposición de la sal de AgBARF, altamente inestable.



Esquema 35

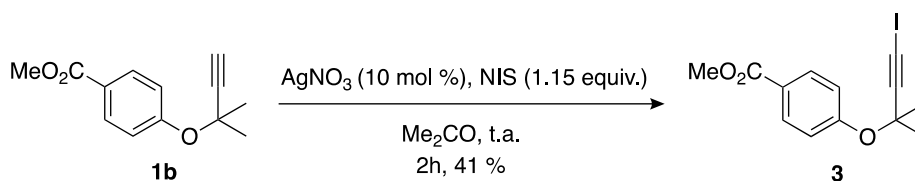
Dado que no fue posible formar estas sales y llevar a cabo las reacciones de IMHA se plantearon otras alternativas. En primer lugar, se propuso disminuir la carga catalítica empleada con el propósito de promover que la sal de In(III) utilizada actuase exclusivamente sobre el alquino. Para ello se realizaron experimentos paralelos con InI_3 e InBr_3 al 2.5 mol % sobre el bromopropargil aril éter **2b** en tolueno (esquema 36). Se utilizó el procedimiento experimental descrito previamente llevando a cabo la reacción a 80°C con el fin de evitar la aceleración de

la reacción y la formación de fenol. Los resultados obtenidos fueron ligeramente mejores, aunque no se consiguió evitar la formación de fenol en el medio.



Esquema 36

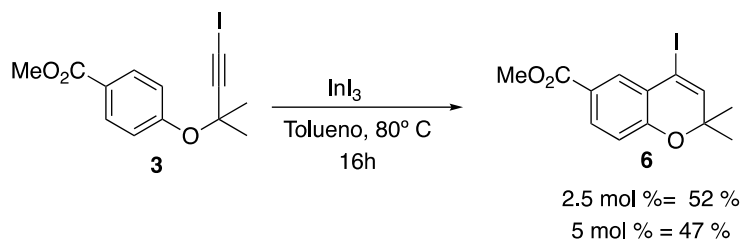
Paralelamente se propuso la iodación de los alquinos con el objetivo de disminuir la electrofilia del alquino y facilitar la coordinación de la sal de In(III) a este. Este experimento se llevó a cabo sobre el aril propargil éter **1b** que se trató con AgNO_3 y NIS en acetona (esquema 37),³⁵ obteniéndose el sustrato **3** en un 41 % de rendimiento. Su estructura fue determinada mediante RMN- ^1H , gracias a la señal de los metilos que integran por 6 protones a δ 1.68 ppm, RMN- ^{13}C , a través de la señal del carbono alquinílico unido al yodo a δ 95.9 ppm, y por espectrometría de masas que localizó el pico del ión molecular a m/z 367 y el valor de masa exacta, 366.9801, para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{INa}^+$.



Esquema 37

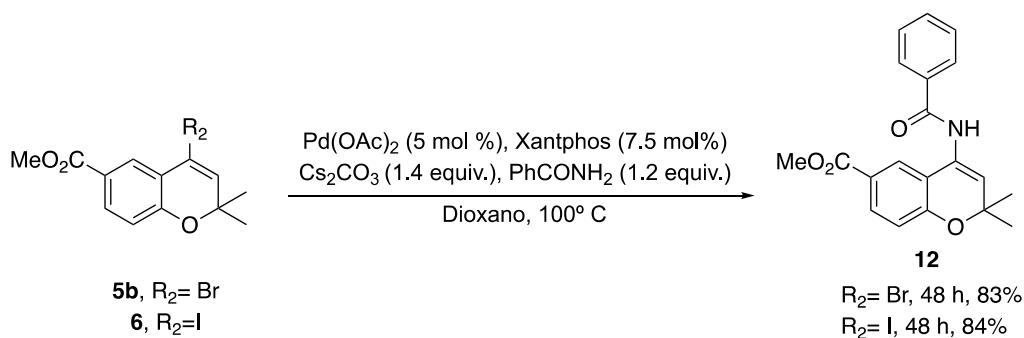
Una vez preparado el yodopropargil aril éter **3** se realizaron paralelamente dos experimentos de IMHA catalizada con InI_3 utilizando un 5 y un 2.5 mol % (esquema 38). El producto de reacción se obtuvo en un 52 % de rendimiento usando un 2.5 mol % y en un 41 % empleando un 5 mol %. Su estructura fue elucidada y confirmada mediante RMN- ^1H , que muestra el protón alquenílico como un singulete a δ 6.38 ppm, RMN- ^{13}C , que muestra el carbono CH alquenílico a δ 141.2 ppm, y por espectrometría de masas, que localizó el pico del ión molecular a m/z 345 así como la masa exacta, 344.9985, para la fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{I}^+$. A la vista de los resultados se puede concluir que el empleo de un yodo en la posición alquinílica no mejora los rendimientos.

³⁵ Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2120.



Esquema 38

Tras estos experimentos de optimización de la reacción de IMHA se decidió continuar con la ruta sintética planteada a partir del sustrato **5b** y **6** estudiando la formación de enlaces carbono-nitrógeno a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por sales de Pd(II). Se escogió la reacción de amidación de Buchwald-Hartwig, una estrategia de elevada compatibilidad con grupos funcionales, que permite introducir el grupo amida en el carbono C-4 en un solo paso sintético.³⁶ De este modo, se hizo reaccionar **5b** y **6** con la benzamida en presencia de Pd(OAc)₂, Xantphos y Cs₂CO₃ en dioxano a 100° C obteniendo la enamida **12** en un 83 % a partir del sustrato **5b** y en un 84 % usando el compuesto **6** como reactivo de partida (esquema 39). La estructura de la enamida se determinó por RMN-¹H, gracias a la señal del CH del alqueno a δ 6.60 ppm, C¹³-RMN, observándose dos señales de carbonilos a δ 166.6 y 166.5 ppm, y mediante espectrometría de masas que localiza el pico del ión molecular a m/z 338 así como el valor de masa exacta, 338.1392, para C₂₀H₂₀O₄N⁺.



Esquema 39

El mecanismo de esta reacción se puede explicar mediante el mecanismo general de las reacciones de acoplamiento cruzado (figura 5B).³⁷ En primer lugar, se lleva a cabo la reducción del Pd(II) a Pd(0) mediante su coordinación con el Xantphos (figura 5A) seguida de una etapa de adición oxidante del haluro orgánico sobre el complejo de Pd(0), formando una especie de

³⁶ (a) Yin, J., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6043. (b) Yin, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101.

³⁷ (a) Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584. (b) Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7232

Pd(II). A continuación, se forma la amida de paladio tras la abstracción del haluro con el Cs_2CO_3 . Seguidamente, una eliminación reductora genera y libera el producto del acoplamiento regenerando el catalizador de Pd(0).

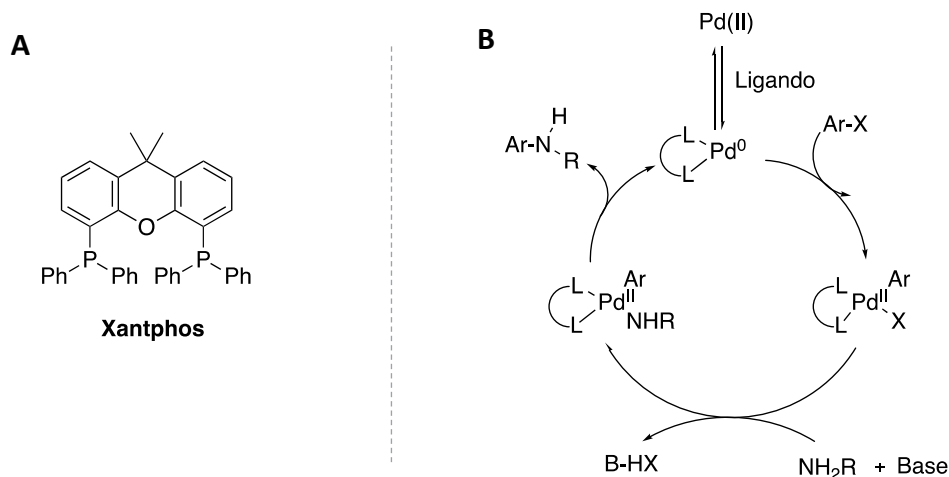
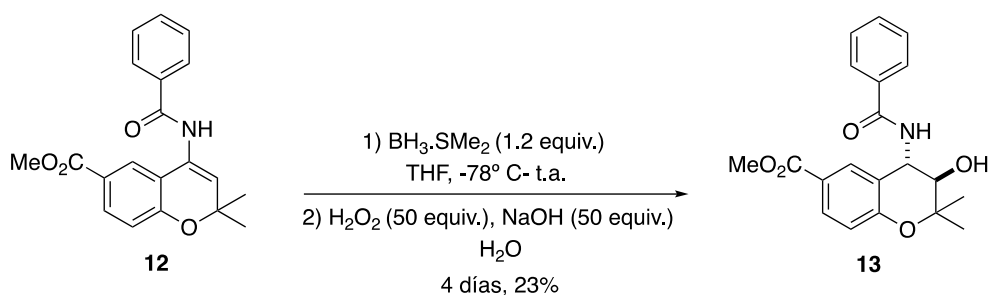


Figura 5

La enamida es un intermedio sintético que, a través de distintas funcionalizaciones, permite preparar una gran cantidad de compuestos con posible actividad biológica, aportando gran versatilidad e interés sintético a la ruta planteada. En primer lugar, se propuso la hidroboración oxidación de este compuesto con el propósito de introducir el alcohol en la posición C-3 de manera regioselectiva y anti-markovnikov. Para ello, se llevó a cabo esta reacción con $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ seguida de una oxidación con H_2O_2 y NaOH (esquema 40).³⁸ Así pues, la enamida **12** se hizo reaccionar con el borano a -78°C y, seguidamente, se dejó alcanzar t.a. de manera progresiva. Tras cuatro días aún no se había consumido por completo el reactivo de partida, por lo que, la mezcla de reacción se trató con H_2O y con una disolución acuosa 1:1 de H_2O_2 al 30 % y NaOH al 20 %, obteniendo el producto en un 23 % de rendimiento. Este compuesto fue elucidado estructuralmente confirmándose la presencia del amido-alcohol **13** gracias al RMN- ^1H , que muestra dos señales a δ 5.28 y 3.80 ppm correspondientes a los CH unidos al alcohol y a la amida respectivamente, y por espectrometría de masas que localizó el pico del ión molecular a m/z 378 y el valor de masa exacta, 378.1315, para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}^+$.

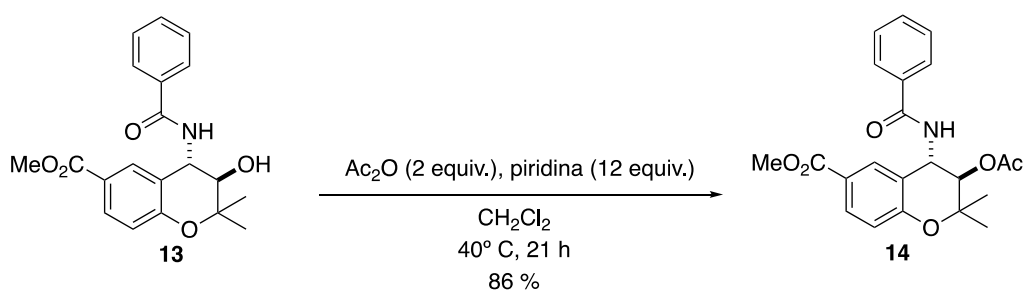
³⁸ Oppolzer, W.; Bochet, C. G., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2959.



Esquema 40

Con el propósito de mejorar este rendimiento se repitió la reacción cambiando las condiciones. En esta ocasión se duplicaron los equivalentes de borano utilizando, por tanto, 2.4 equivalentes y se aumentó la temperatura de reacción hasta los 60°C . A pesar de ello, no se llegó a consumir el reactivo de partida llevando a cabo la oxidación que dio lugar al amido-alcohol **13** en el mismo rendimiento que en el caso anterior.

Para llevar a cabo una elucidación estructural más completa se realizó una acetilación sobre el sustrato **13** con el objetivo de aumentar el peso del compuesto y facilitar su manejo y su determinación estructural (esquema 41). Para ello, el amido-alcohol **13** se hizo reaccionar con Ac_2O y piridina a 40°C , dando lugar al producto **14** en un 86 % determinando su estructura mediante RMN- ^1H , en el que aparece la señal correspondiente al nuevo acetilo a δ 3.83 ppm como un singulete,, RMN- ^{13}C , a través de las señales correspondientes al CH_3 del acetilo a δ 20.0 ppm y al carbono del carbonilo a δ 171.1 ppm, y espectrometría de masas, observando el pico del ión molecular a m/z 420 y el valor de masa exacta, 420.1417, que coincide con el teórico, 420.1433, para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{Na}^+$.



Esquema 41

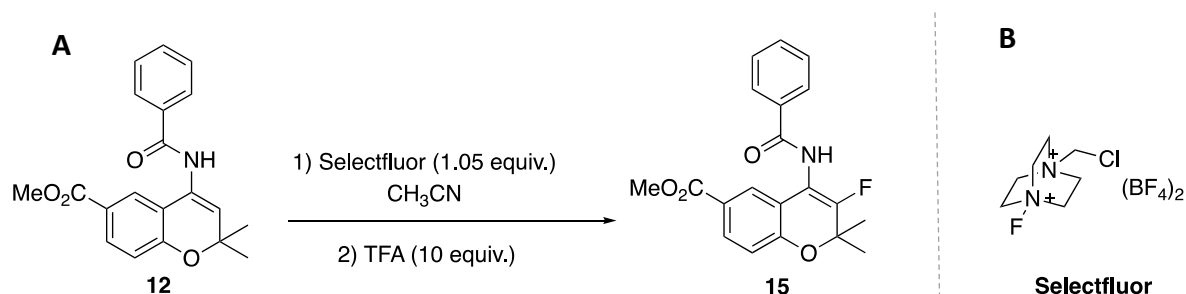
Paralelamente, se estudió la hidroborcación con 9-BBN con el objetivo de aumentar el rendimiento de la reacción siguiendo un procedimiento experimental descrito.³⁹ El sustrato **12**,

³⁹ (a) Singaram, B.; Goralski, C. T.; Fisher, G. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5691. (b) Singaram, B.; Goralski, C. T.; Rangaishenvi, M. V.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 384.

por tanto, se hizo reaccionar con el 9-BBN en THF a t.a.. Tras 24 horas un estudio de RMN-¹H mostró únicamente el reactivo de partida recuperándolo en un 100 %.

A la vista de los resultados se llevó a cabo la reacción con las condiciones de reacción descritas para el BH₃·SMe₂. Tras 24 horas no se apreciaron cambios mediante cromatografía en capa fina por lo que se aumentó la temperatura hasta los 60° C observándose la aparición de un segundo compuesto. A las 48 horas, a pesar de no haberse consumido completamente el reactivo de partida se realizó la oxidación con H₂O y una mezcla 1:1 de NaOH al 20 % y H₂O₂ al 30 %. Tras 22 horas el aspecto de la reacción mediante cromatografía en capa fina no varió, por tanto se decidió estudiar la reacción mediante RMN-¹H viendo que el producto deseado no se había formado.

Paralelamente, se estudió la fluoración de la enamida, ya que, el grupo flúor presenta una elevada actividad biológica que aumenta el interés sintético del compuesto. Para ello se llevó a cabo una fluoración estudiada por Munoz⁴⁰ que utiliza como fuente de F⁺ el selectfluor (esquema 42A y B). Así pues, la enamida **12** se trató con Selectfluor y trifluoroacético en acetonitrilo, tras 21 horas se aislaron 3 compuestos ninguno de ellos identificado como el producto deseado.



3.5. Inversión de la configuración del carbono C-3 del amido-alcohol

Por último, tal y como se mencionó en el planteamiento sintético, se propuso el estudio de la epimerización de los amido-alcoholes sintetizados. En este caso, únicamente fue posible el estudio de la reacción sobre el sustrato **9**, el único obtenido enantioméricamente puro.

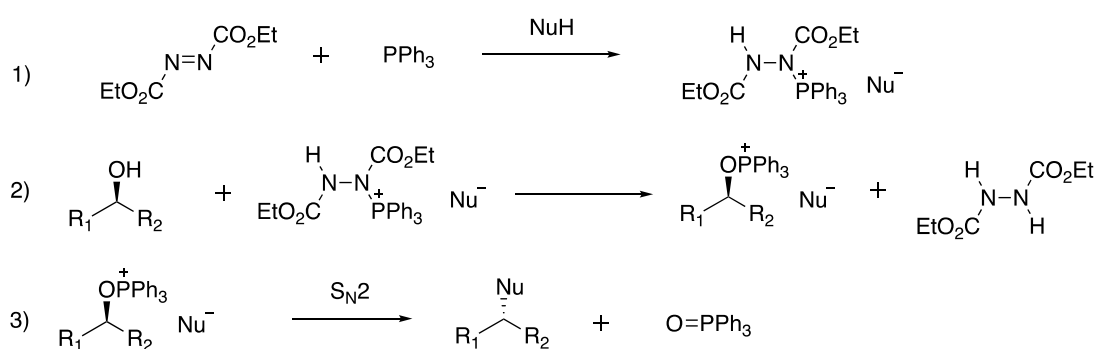
Para ello se propuso la reacción de Mitsunobu que consiste en el tratamiento de un alcohol con un ácido o nucleófilo, una fosfina y un azodicarboxilato formando un éster con inversión de

⁴⁰ Munoz, S. B.; Krishnamurti, V.; Barrio, P.; Mathew, T.; Prakash, G. S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1042.

configuración. Este éster posteriormente es hidrolizado dando lugar de nuevo al alcohol con retención de configuración, obteniendo finalmente una epimerización del alcohol inicial.

En la reacción original, descrita en 1967, se describe el tratamiento de alcoholes secundarios con un ácido benzoico como nucleófilo, en presencia de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y trifenilfosfina (TPP). Esta estrategia se convirtió rápidamente en una etapa clave en la química orgánica, química de productos naturales y la química médica debido a su eficacia, estereoespecificidad y a las condiciones suaves utilizadas.⁴¹

El mecanismo de esta reacción se divide en tres pasos (esquema 43). En primer lugar, la trifenilfosfina reacciona con el DEAD formando un aducto P-N zwitteriónico que, en presencia del nucleófilo, en este caso el ácido, se protona dando lugar a la sal de fosfonio. A continuación, una transferencia del grupo fósforo al alcohol promueve la activación del alcohol formando la sal de oxifosfonio. Por último, esta sal reacciona con el nucleófilo desprotonado mediante una reacción S_N2 dando lugar al producto deseado y al óxido de trifenilfosfina. Esta reacción, por tanto, es clasificada como una reacción redox en la que la trifenilfosfina es oxidada a óxido de trifenilfosfina y el DEAD es reducido a dicarboxilato de hidracina de dietilo.⁴² Estos compuestos, formados en el medio de reacción, dificultan en gran medida el aislamiento y purificación del producto lo que ha derivado en numerosos estudios sobre alternativas que faciliten su separación, modificando las fosfinas utilizadas y planteando el estudio de pronucleófilos bifuncionales^{43, 44}.



Esquema 43

Paralelamente, se realizaron estudios sobre los ácidos ideales a utilizar en la reacción prestando atención al pK_a del mismo. Se estudió el empleo del ácido fórmico, acético y ácidos benzoicos

⁴¹ Swamy, K. K.; Kumar, N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551.

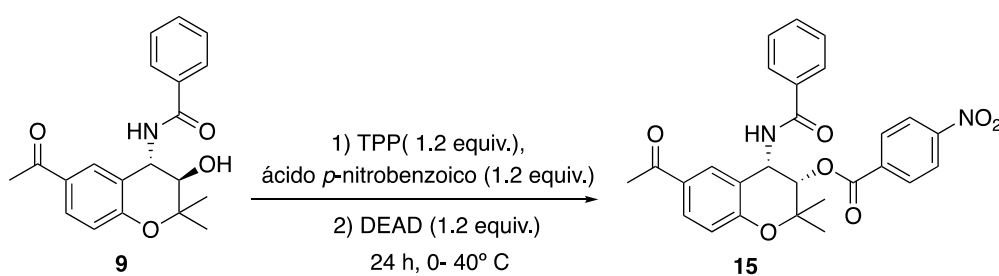
⁴² (a) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proc. Int.* **1996**, *28*, 127. (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, *1981*, 1.

⁴³ (a) Tsunoda, T.; Itô, S. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1994**, *52*, 113; **1997**, *55*, 631 (b) Itô, S. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **2001**, *121*, 567.

⁴⁴ Muramoto, N.; Yoshino, K.; Misaki, T.; Sugimura, T. *Synthesis* **2013**, *45*, 931.

sustituidos observándose que aquellos más débiles, como el ácido fórmico o acético, obtenían resultados discretos mientras que los ácidos fuertes como el ácido 4-nitrobenzoico, descrito por Dodge y colaboradores, y el cloroacético, descrito por Bessodes, producían elevados rendimientos en presencia de alcoholes secundarios impedidos estéricamente. La importancia de la acidez reside en el mecanismo ya que, durante la esterificación se produce una competición entre la activación del ácido carboxílico y la del alcohol por lo que es necesario utilizar un ácido lo suficientemente básico como para iniciar la activación del alcohol prestando atención al pH del medio.⁴⁵

Para llevar a cabo la reacción se siguió un procedimiento experimental descrito por Crimmins (esquema 44).⁴⁶ Siguiendo este protocolo el alcohol se hizo reaccionar con la TPP, DEAD y el ácido *p*-nitrobenzoico en tolueno a 0° C dejando alcanzar, posteriormente, t.a.. Tras 19 horas la reacción no avanzaba en mayor medida por lo que se aumentó la temperatura hasta los 40° C dejándolo reaccionar durante 3 horas más. Al cabo de este tiempo se paró la reacción y se estudiaron los productos obtenidos por RMN- ¹H pero no fue posible localizar el producto deseado.



Esquema 44

⁴⁵ (a) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proc. Int.* **1996**, 28, 127. (b) Dodge, J. A.; Trujillo, J. I.; Presnell, M. J. *Org. Chem.* **1994**, 59, 234.

⁴⁶ Crimmins, M. T.; Pace, J. M.; Nantermet, P. G.; Kim-Meade, A. S.; Thomas, J. B.; Watterson, S. H.; Wagman, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10249.

4. Procedimiento experimental

CONDICIONES GENERALES

Todo el material de vidrio empleado se introdujo en una estufa a 60°C durante varias horas. Al retirarlo de la estufa se colocó un septum de goma y se estableció una corriente de argón con entrada y salida a través de una aguja o cánula. Una vez frío, se calentó con un mechero de alcohol para eliminar el resto de humedad y se dejó enfriar. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón y las temperaturas indicadas hacen referencia a las temperaturas del baño empleado. Para las reacciones a baja temperatura de entre 0° C y -20° C se emplearon baños de agua/hielo o sal/hielo mientras que, para reacciones a menor temperatura se empleó una sonda de refrigeración Cryocool-inmersion CC-100 II (*Neslab*) en un baño de acetona o EtOH.

Los disolventes utilizados se purificaron mediante destilación bajo argón previamente a su uso empleando un agente desecante adecuado: Na/benzofenona para el THF y Et₂O, Na para tolueno y CaH₂ para el CH₂Cl₂ y CH₃CN. La NBS utilizada fue purificada previamente mediante una recristalización en agua.⁴⁷ El resto de disolventes o reactivos comerciales se utilizaron sin purificación previa. Las sales de In(III) empleadas fueron tratadas bajo argón o manipuladas en la caja seca bajo atmósfera de nitrógeno.

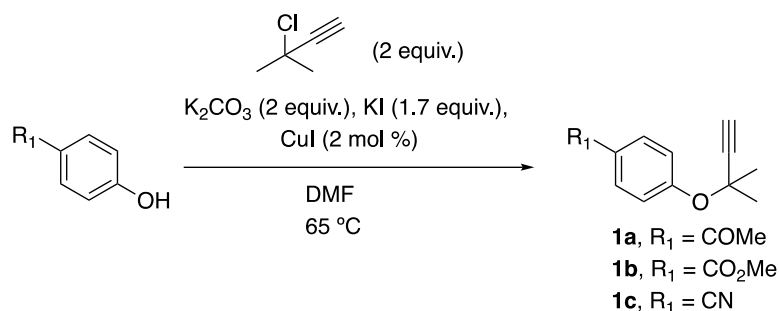
Para seguir las reacciones se empleó la cromatografía en capa fina utilizando placas de gel de sílice Alugram® Xtra SIL G/UV254 de 0.20 mm de grosor, visualizando las manchas bajo luz UV (254 nm) o por revelado tras inmersión de la capa fina en una disolución de ácido fosfomolibdico [10 g H₃P(Mo₃O₁₀)₄·H₂O en 100 ml EtOH (95%)]. Las purificaciones de las reacciones se llevaron a cabo mediante cromatografía en columna en gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh).

La caracterización de los compuestos se realizó mediante RMN en el Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA) con un espectrómetro Bruker Avance 300 y en el SAI en un espectrómetro Bruker Avance 400 empleando en ambos casos el CDCl₃ como disolvente a t.a.. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en hercios (Hz). Los espectros de masas, tanto de baja como de alta resolución, fueron

⁴⁷ Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon: Oxford, 1988.

realizados en el SAI en un espectrómetro de sector magnético Thermo MAT95XP y un espectrómetro de analizador QSTAR Elite LC/MS Turbo Spray.

Procedimiento general para la preparación de los aril propargil éteres 1a-1c



Sobre una disolución del fenol (1 equiv.), K₂CO₃ (2 equiv.), KI (1.7 equiv.) y CuI (2 mol %) en DMF (5 mL) se añadió el 3-cloro-3-metil-1-butino (2 equiv.) gota a gota y se calentó a 65° C. Una vez se consumió por completo el reactivo de partida (19-23 horas), la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación sobre agua (40 mL) y se extrajo con hexano (3 x 40 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lavó con NaOH 2M (40 mL), HCl 2N (40 mL), se secó con MgSO₄, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó en columna obteniendo, tras concentrar y secar bajo vacío, el aril propargil éter deseado.

1-(4-((2-metilbut-3-in-2-il)oxi)fenil)etanona (1a)

De acuerdo con el procedimiento general el 1-(4-hidroxifenil)etanona (0.664 g, 4.88 mmol) se hizo reaccionar con K₂CO₃ (1.348 g, 9.75 mmol), KI (1.376 g, 8.29 mmol), CuI (18.5 mg, 0.098 mmol) y el 3-cloro-3-metil-1-butino (1.000 g, 9.75 mmol) en DMF (5 mL) obteniéndose tras 21 horas, después de purificación en columna (20 % AcOEt/Hexano), **1a** como un aceite amarillo (647 mg, 66 %)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.69 (s, 6H) ppm. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 196.9 (C), 160.0 (C), 131.2 (C), 129.9 (2 x CH), 119.2 (2 x CH), 85.1 (C), 74.8 (CH), 72.3 (C), 29.6 (2 x CH₃), 26.4 (CH₃) ppm. EM (IE) *m/z* (%): 202 [M]⁺ (3), 121 [M - C₅H₅O]⁺ (100). EMAR (IE): *m/z* calculado para C₁₃H₁₄O₂ 202.0988, encontrado 202.0980.

4-((2-metilbut-3-in-2-il) oxi) benzoato de metilo (**1b**)

De acuerdo con el procedimiento general el 4-hidroxibenzoato de metilo (1.500 g, 9.86 mmol) se hizo reaccionar con K_2CO_3 (2.725 g, 19.72 mmol), KI (2.782 g, 16.76 mmol), CuI (37.6 mg, 0.20 mmol) y el 3-cloro-3-metil-1-butino (2.725 g, 19.72 mmol) en DMF (10 mL) obteniéndose tras 18 horas, después de purificación en columna (10-20 % AcOEt/Hexano), **1b** como un aceite naranja (1.699 g, 79 %).

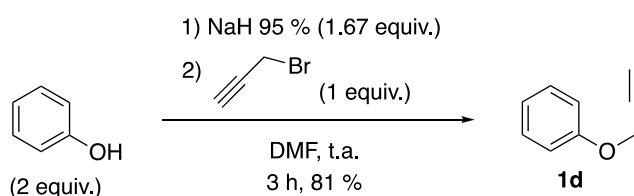
RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 1.70 (s, 6H) ppm. RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.8 (C), 159.8 (C), 130.9 (2 x CH), 123.8 (C), 119.3 (2 x CH), 85.2 (C), 74.7 (CH), 72.3 (C), 51.8 (CH $_3$), 29.4 (2 x CH $_3$) ppm. EM (IE) m/z (%): 218 [M] $^+$ (4), 133 [$M - C_5H_{10}O$] $^+$ (62), 121 [$M - C_5H_5O_2$] $^+$ (97). EMAR (IE): m/z calculado para $C_{13}H_{14}O_3$ 218.0937, encontrado 218.0917.

4-((2-metilbut-3-in-2-il)oxi)benzonitrilo (**1c**)²⁷

De acuerdo con el procedimiento general el 4-hidroxibenzonitrilo (1.000 g, 8.39 mmol) se hizo reaccionar con el K_2CO_3 (2.319 g, 16.78 mmol), KI (1.85 equiv., 2.580 g, 15.53 mmol), CuI (32.0 mg, 0.17 mmol) y el 3-cloro-3-metilbut-1-ino (1.720 g, 16.78 mmol) en DMF (8.5 mL) obteniéndose tras 23 horas, después de purificación en columna (15 % AcOEt/Hexano), **1c** como un sólido amarillo (1.338 g, 84 %).

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 2.65 (s, 1H), 1.69 (s, 6H) ppm. RMN- ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ 159.4 (C), 133.4 (2 x CH), 120.0 (2 x CH), 105.1 (C), 84.7 (C), 75.2 (CH), 72.7 (C), 29.5 (2 x CH $_3$). EM (ESI) m/z (%): 208.1 [$M + Na$] $^+$ (48). EMAR (ESI): m/z calculado para $C_{12}H_{11}NONa^+$ 208.0732, encontrado 208.0743.

Preparación del (prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**1d**)³⁴

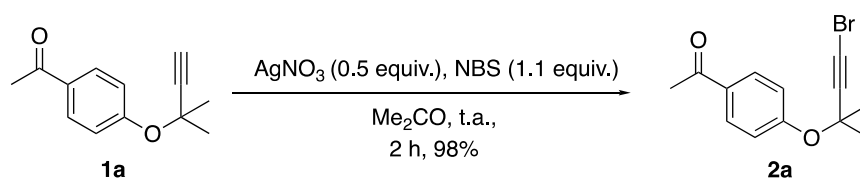


Sobre una disolución del fenol (1.040 g, 11.05 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó poco a poco el NaH al 95% (221 mg, 9.21 mmol) observándose un burbujeo intenso. Después de 10 minutos agitando a t.a. se añadió gota a gota el 3-bromo-1-propino (616 μ L, 5.53 mmol) sobre la mezcla de reacción. Al cabo de 3 horas se añadió H_2O (30 mL), se vertió en un embudo de decantación

y se extrajo con Et₂O (3 x 30 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lavó con H₂O (5 x 30 mL), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna (5-10 % AcOEt/Hexano) obteniendo el sustrato **1d** como un aceite amarillo (590.4 mg, 81 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 4.70 (s, 2H), 2.52 (s, 1H) ppm. RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 157.6 (C), 129.5 (2 x CH), 121.6 (CH), 114.9 (2 x CH), 78.7 (C), 75.5 (CH), 55.8 (CH₂) ppm. EM (IE) *m/z* (%): 132 [M]⁺ (44), 131 [M - H]⁺ (98). EMAR (IE): *m/z* calculado para C₉H₈O 132.0570, encontrado 132.0563.

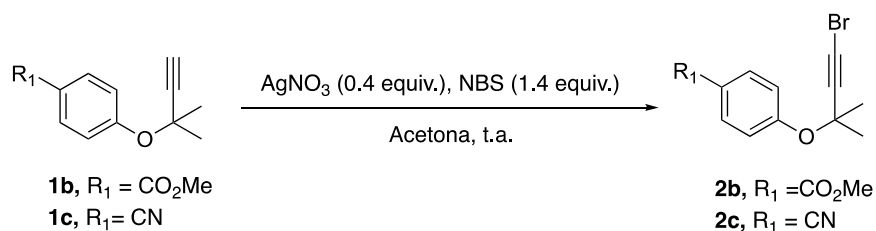
Preparación del 1-(4-((4-bromo-2-metilbut-3-in-2-il)oxi)fenil) etan-1-ona (**2a**)



Sobre una disolución del aril propargil éter **1a** (100.8 mg, 0.49 mmol) en acetona (4,2 mL) se añadió AgNO₃ (41.9 mg, 0.247 mmol) y, tras 10 minutos, NBS (97.4 mg, 0.45 mmol). Al cabo de dos horas la mezcla de reacción se filtró sobre celita lavando con AcOEt y se concentró el filtrado a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (20% AcOEt/hexano) obteniendo el producto **2a** como un líquido viscoso marrón claro (135.5 mg, 98%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.69 (s, 6H) ppm. RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 197.0 (C), 159.9 (C), 131.4 (C), 130.0 (2 x CH), 119.3 (2 x CH), 81.4 (C), 73.5 (C), 47.3 (C), 29.5 (2 x CH₃), 26.4 (CH₃) ppm. EM (IE) *m/z* (%): 280 [M]⁺ (99), 279 [M - H]⁺ (71), 265 [M - CH₃]⁺ (100). EMAR (IE): *m/z* calculado para C₁₃H₁₃O₂Br 280.0093, encontrado 280.0080.

Procedimiento general para la preparación de los bromopropargil aril éteres **2b** y **2c**



Sobre una disolución del aril propargil éter en acetona (14 mL) se añadió AgNO₃ (0.4 equiv.) y NBS (1.4 equiv.) consecutivamente bajo agitación y se dejó reaccionar a t.a. bajo condiciones de oscuridad (3- 16 h). A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se eluyó en AcOEt (40 mL) y se lavó con H₂O (40 mL) y NaCl saturado (2 x 40mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna obteniendo los bromoaril propargil éteres **2b** y **2c**.

4-((4-bromo-2-metilbut-3-in-2-il)oxi)benzoato de metilo (**2b**)

De acuerdo con el procedimiento general el aril propargil éter **1b** (802.5 mg, 3.68 mmol) se hizo reaccionar con AgNO₃ (249.8 mg, 1.47 mmol) y NBS (916.2 mg, 5.15 mmol) en acetona (20 mL) obteniéndose, después de purificación en columna (7 % AcOEt/Hexano), **2b** como un sólido naranja (1.030 g, 94 %).

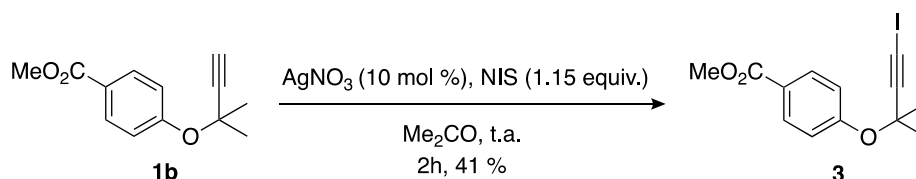
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.65 (s, 6H) ppm. RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (C), 159.6 (C), 131.0 (2 x CH), 123.9 (C), 119.3 (2 x CH), 81.4 (C), 73.4 (C), 51.8 (CH₃), 47.2 (C), 29.6 (2 x CH₃) ppm. EM (IE) *m/z* (%): 296 [M, ⁷⁹Br]⁺, 298 [M, ⁸¹Br]⁺. EMAR (IE): *m/z* calculado para C₁₃H₁₃O₃Br 296.0043, encontrado 296.0043.

4-((4-bromo-2-metilbut-3-in-2-il)oxi)benzonitrilo (**2c**)

De acuerdo con el procedimiento general el aril propargil éter **1c** (200.0 mg, 1.08 mmol) se hizo reaccionar con AgNO₃ (73.4 mg, 0.43 mmol) y NBS (269.1 mg, 1.51 mmol) en acetona (7 mL) obteniéndose, después de purificación en columna (5 % AcOEt/Hexano), **2c** como un sólido blanco (251.4 mg, 88 %).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H) ppm. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 159.3 (C), 133.5 (2 x CH), 120.0 (2 x CH), 119.1 (C), 105.3 (C), 81.0 (C), 73.8 (C), 47.9 (C), 29.4 (2 x CH₃) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 286.0 [M, ⁷⁹Br + Na]⁺ (38), 288.0 [M, ⁸¹Br + Na]⁺ (6). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₂H₁₀NONaBr⁺ 285.9837, encontrado 285.9850.

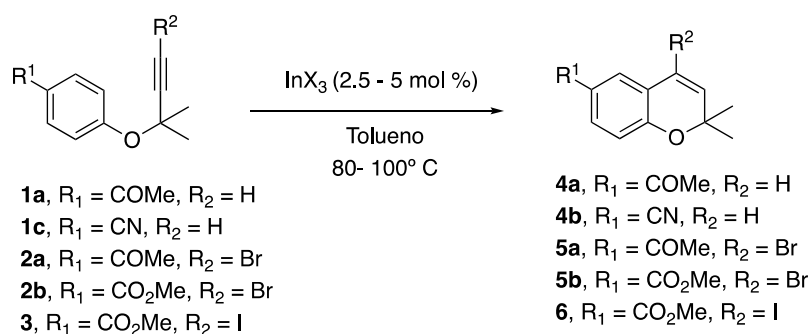
Preparación del metil 4-((4-yodo-2-metilbut-3-in-2-il)oxi)benzoato (**3**)



Sobre una disolución del aril propargil éter **1b** (500.0 mg, 2.29 mmol) en acetona (12 mL) se introdujo AgNO₃ (39.0 mg, 10 mol %) en condiciones de oscuridad. Tras 10 minutos se añadió NIS (593.0 mg, 2.63 mmol) y se dejó agitando a t.a. durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se introdujo en un baño agua-hielo a 0 °C y posteriormente se filtro a vacío. El filtrado se concentró a presión reducida obteniendo un crudo que fue purificado mediante cromatografía en columna (5-8 % AcOEt/hexano) obteniéndose un sólido amarillo identificado como el yodopropargil aril éter **3** (372.3 mg, 47%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.68 (s, 6H) ppm. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 166.9 (C), 159.7 (C), 131.0 (CH), 123.9 (C), 119.4 (CH), 95.9 (C), 74.0 (C), 51.9 (CH₃), 29.6 (2 x CH₃) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 367.0 [M + Na]⁺ (28). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₃H₁₃O₃INa⁺ 366.9801, encontrado 366.9826.

Procedimiento general para la preparación de los 2*H*-cromenos (**4a** y **4b**) y 4-halo cromenos (**5a**, **5b** y **6**)



La sal de indio(III) (2.5-5 mol %) se pesó en un matraz Schlenk dentro de la caja seca. Posteriormente, se adicionó una disolución del aril propargil éter correspondiente en tolueno (10 mL) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura requerida (80-100° C) hasta consumir por completo el compuesto de partida. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación sobre Et₂O (60 mL) y se extrajo con NH₄Cl saturado (30 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El

crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el 2*H*-cromeno y el 4-halo 2*H*-cromeno deseado.

1-(2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-il)etanona (4a)

De acuerdo con el procedimiento general, el aril propargil éter **1a** (100 mg, 0.49 mmol) se hizo reaccionar con InI₃ (12.3 mg, 0.025 mmol, 5 mol %) a 100° C en tolueno (6 mL) durante 18 horas tras las cuales se obtuvo, después de purificación en columna (20 % AcOEt/Hexano) el 2*H*-cromeno **4a** como un aceite amarillo (97 mg, 97%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.46 (s, 6H) ppm. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 196.6 (C), 157.4 (C), 131.2 (CH), 130.3 (C), 130.2 (CH), 126.9 (CH), 121.6 (CH), 120.6 (C), 116.1 (CH), 77.5 (C), 28.3 (2 x CH₃), 26.2 (CH₃) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 203.1 [M + H]⁺ (54). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₃H₁₅O₂⁺ 203.1066, encontrado 203.1074.

2,2-dimetil-2*H*-cromeno-6-carbonitrilo (4b)

De acuerdo con el procedimiento general, el aril propargil éter **1c** (125 mg, 0.67 mmol) se hizo reaccionar con InI₃ (16.7 mg, 0.034 mmol, 5 mol %) a 100° C en tolueno (8 mL) durante 21 horas, tras las cuales se obtuvo, después de purificación en columna (6 % AcOEt/Hexano), el 2*H*-cromeno **4b** como un aceite amarillo (96.1 mg, 77%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 6H) ppm. RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 156.8 (C), 133.3 (CH), 132.2 (CH), 130.1 (CH), 121.7 (C), 120.7 (CH), 119.3 (C), 117.2 (CH), 103.8 (C), 77.9 (C), 28.4 (2 x CH₃) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 186.1 [M + H]⁺ (7), 208.7 [M + Na]⁺ (40). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₂H₁₂NO⁺ 186.0913, encontrado 186.0920.

1-(4-bromo-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-il)etan-1-ona (5a)

De acuerdo con el procedimiento general, el bromopropargil aril éter **2a** (300 mg, 1.04 mmol) se hizo reaccionar con InI₃ (25.7 mg, 0.052 mmol, 5 mol %) a 80° C en tolueno (8 mL) durante 21 horas, tras las cuales se obtuvo, después de purificación en columna (10 % AcOEt/Hexano), el 4-halo 2*H*-cromeno **5a** como un aceite espeso marrón claro (127.1 mg, 44%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.48 (s, 6H) ppm. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 196.4 (C), 157.1 (C), 132.5 (CH), 131.3 (CH), 130.7 (C), 127.7 (CH), 120.1 (C), 116.5 (CH), 116.2 (C), 79.7 (C), 28.0 (2 x CH₃), 26.4 (C) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 281.0 [M, ⁷⁹Br + H]⁺ (10), 281.0 [M, ⁸¹Br + H]⁺ (11). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₃H₁₄BrO₂⁺ 281.0171, encontrado 281.0179.

4-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-6-carboxilato de metilo (5b)

De acuerdo con el procedimiento general, el bromopropargil aril éter **2b** (200 mg, 0.67 mmol) se hizo reaccionar con InI₃ (8.3 mg, 0.017 mmol, 2.5 mol %) a 80° C en tolueno (15 mL) durante 81 horas, tras las cuales se obtuvo, después de purificación en columna (15 % AcOEt/Hexano), el 4-bromo 2H-cromeno **5b** como un sólido marrón (111.6 mg, 56 %).

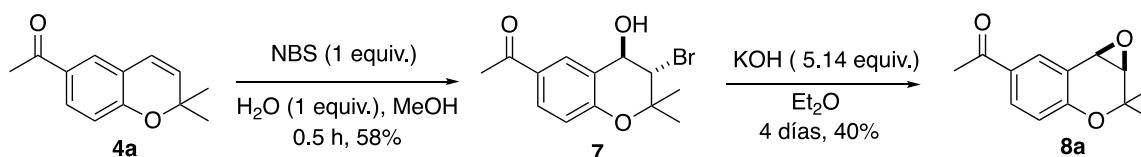
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.47 (s, 6H) ppm. RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 166.5 (C), 156.9 (C), 132.4 (CH), 132.2 (CH), 128.7 (CH), 123.0 (C), 120.2 (C), 116.5 (CH), 116.2 (C), 79.6 (C), 52.0 (CH₃), 28.0 (2 x CH₃) ppm. EM (IE) *m/z* (%): 298 [M, ⁸¹Br]⁺ (9), 296 [M, ⁷⁹Br]⁺ (8), 283 [M, ⁸¹Br - CH₃]⁺ (98), 281 [M, ⁷⁹Br - CH₃]⁺ (100). EMAR (IE): *m/z* calculado para C₁₃H₁₃O₃Br 296.0043, encontrado 296.0041.

4-yodo-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carboxilato (6)

De acuerdo con el procedimiento general, el iodopropargil aril éter **3** (100 mg, 0.29 mmol) se hizo reaccionar con InI₃ (3.6 mg, 7.26 · 10⁻³ mmol, 2.5 mol %) a 80° C en tolueno (4 mL) durante 16 horas, tras las cuales se obtuvo, después de purificación en columna (4% AcOEt/Hexano), el 4-yodo 2H-cromeno **6** como un sólido blanco (52 mg, 52 %).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.45 (s, 6H) ppm. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 166.4 (C), 159.3 (C), 141.2 (CH), 132.9 (CH), 132.4 (CH), 123.2 (C), 121.5 (C), 116.6 (CH), 91.1 (C), 80.1 (C), 52.0 (CH₃), 27.7 (2 x CH₃) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 345.0 [M + H]⁺ (5), 367.0 [M + Na]⁺ (28). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₃H₁₄O₃I⁺ 344.9982, encontrado 344.9985.

Preparación del (±) 1-(1a,7b-dihidro-2,2-dimetil-2H-oxireno [c][1] benzopiran -6-il)etanona



Preparación de la bromohidrina **7**:

Sobre una disolución del 2H-cromeno **4a** (150.0 mg, 0.74 mmol) en MeOH (0.3 mL) y H₂O (0.015 mL, 0.74 mmol) se añadió NBS (138.6 mg, 0.79 mmol) y se hizo reaccionar a t.a. bajo agitación. Al cabo de media hora, se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación sobre H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lavó con H₂O (3 x 5 mL), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida obteniéndose un sólido amarillo identificado como **7** (120 mg, 58%).

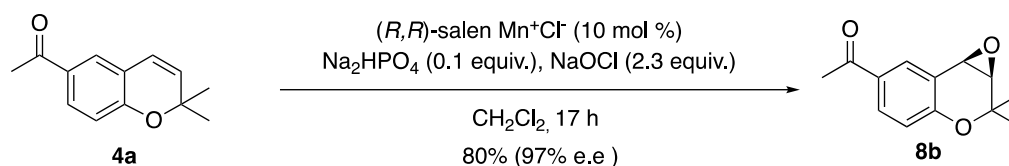
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.62 (s, 6H) ppm.

Preparación del epóxido racémico **8a**:

Sobre una disolución de la bromohidrina **7** (120 mg, 0.40 mmol) en Et₂O (8 mL) se añadió el KOH (115.9 mg, 2.07 mmol). Tras cuatro días la mezcla de reacción se filtró a vacío y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna (10-20% AcOEt/Hexano) dando lugar a un sólido beige identificado como **8a** (34.9 mg, 40%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 196.4 (C), 157.0 (C), 131.2 (CH), 130.6 (C), 130.5 (CH), 119.8 (C), 117.9 (CH), 74.3 (C), 62.4 (CH), 50.6 (CH), 26.3 (CH₃), 25.5 (CH₃), 23.0 (CH₃) ppm. EM (IE) *m/z* (%): 218 [M]⁺ (78), 203 [M - CH₃]⁺ (22). EMAR (IE): *m/z* calculado para C₁₃H₁₄O₃ 218.0937, encontrado 280.0937.

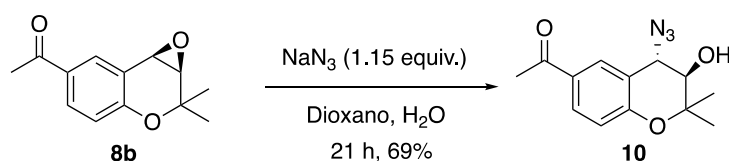
Preparación del 1-(1*R*,7*bR*-Dihidro-2,2-dimetil-2*H*-oxireno[c][1]benzo-piran-6-il)etanona



Sobre una disolución del 2*H*-cromeno **4a** (500 mg, 2.47 mmol) y el complejo de manganeso(II) (157 mg, 10 mol %) en DCM (5mL) se añadió gota a gota una disolución previamente preparada de 0.05 M de Na_2HPO_4 (35.7 mg, 0.25 mmol) y $NaOCl$ (2.92 mL) en H_2O ultrapura (15mL) a pH 11.3. Tras 17 horas la mezcla de reacción vertió en un embudo de decantación y se extrajo con hexano (50 mL). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El extracto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (10-50 % $AcOEt$ /hexano) obteniendo un líquido muy viscoso color amarillo oscuro identificado como el producto deseado **8b** (434.6 mg, 81%).

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm. RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.4 (C), 157.0 (C), 131.2 (CH), 130.6 (C), 130.5 (CH), 119.8 (C), δ 117.9 (CH), 74.3 (C), 62.4 (CH), 50.6 (CH), 26.3 (CH_3), 25.5 (CH_3), 23.0 (CH_3) ppm. EM (IE) m/z (%): 218 [M] $^{+}$ (91), 203 [$M - CH_3$] $^{+}$ (26). EMAR (IE): m/z calculado para $C_{13}H_{14}O_3$ 218.0937, encontrado 280.0949.

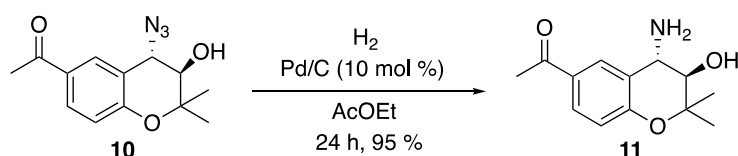
Preparación del 1-((3*R*,4*S*)-4-azido-3-hidroxicromen-6-il)etanona (**10**)



Sobre una disolución del epóxido **8b** (100 mg, 0.458 mmol) en dioxano (0.8 mL) y H_2O (0.16 mL) se añadió NaN_3 (104.5 mg, 1.608 mmol) y se dejó reaccionar bajo agitación a t.a. . Tras 21 horas la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación sobre H_2O (10 mL) y se extrajo con éter (2 x 40 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía columna (20-50% $AcOEt$ /hexano) dando lugar a **10** como un sólido amarillo claro (82.3 mg, 69%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) ppm. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 197.2 (C), 156.9 (C), 130.3 (CH), 129.8 (CH), 119.6 (C), 117.5 (CH), 79.4 (2 x C), 74.5 (CH), 61.0 (CH), 26.34 (CH₃), 26.30 (CH₃), 19.1 (CH₃) ppm. EM (IE) *m/z* (%): 261 [M]⁺ (100), 146 [M - C₄H₉N₃O]⁺ (47). EMAR (IE): *m/z* calculado para C₁₃H₁₅O₃N₃ 261.1108, encontrado 261.1104.

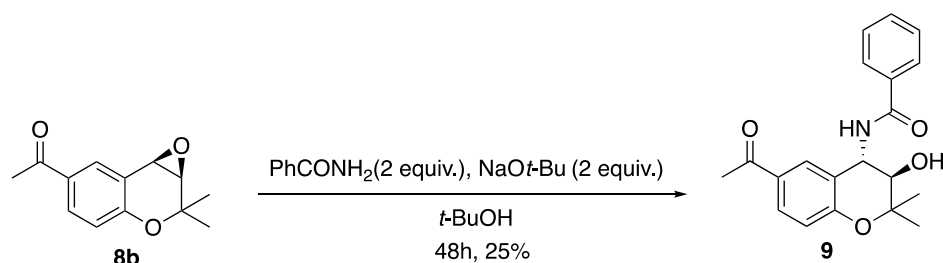
Preparación del 1-((3*R*,4*S*)-4-amino-3-hidroxi-2,2-dimetilcromen-6-il) etanona (**11**)



El azido-alcohol **10** (76.5 mg, 0.29 mmol) y Pd/C (3.1 mg, 10 mol %) se disolvieron en AcOEt calidad HPLC (5 mL) y se dejó reaccionar bajo atmósfera de H₂ a t.a. . Tras 23 horas, la mezcla de reacción se filtró por celita y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (25-60 % AcOEt/hexano) y se secó a vacío obteniendo el producto **11** como un líquido amarillo viscoso (65.2 mg, 95 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.17 (s, 3H) ppm. RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 197.1 (C), 157.0 (C), 130.1 (C), 129.7 (CH), 128.2 (CH), 125.1 (C), 117.0 (CH), 79.3 (C), 75.7 (CH), 51.0 (CH), 26.9 (CH₃), 26.3 (CH₃), 18.9 (CH₃) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 236 [M + H]⁺ (26), 219 [M + H - OH]⁺ (100). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₃H₁₈NO₃⁺ 236.1281, encontrado 236.1286.

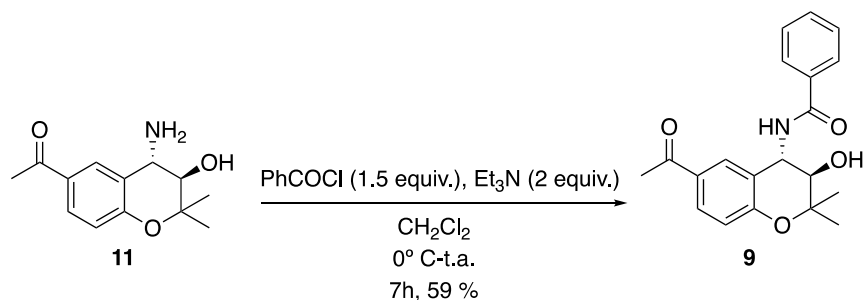
Preparación del N-((3*R*,4*S*)-6-acetil-3-hidroxicromen-4-il)benzamida (**9**)



Procedimiento experimental a partir del epóxido **8b**:

Sobre una disolución del epóxido **8b** (100 mg, 0.4582 mmol) en *t*-BuOH (4mL) se añadió benzamida (109 mg, 0.9 mmol) y NaOt-Bu (86.5 mg, 0.9 mmol) consecutivamente a t.a.. Tras

5 h se introdujo la reacción en un baño a 50° C y tras otras 20 horas se aumentó la temperatura hasta reflujo (85°C). Al cabo de 24 horas la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación sobre NH₄Cl (25mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lavó con H₂O (30 mL) y NaCl saturado (30 mL), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida dando lugar a un extracto que fue purificado mediante cromatografía en columna (50% AcOEt/Hexano) obteniéndose, después de concentrar y secar a vacío, el producto **9** como un sólido amarillo claro (38.7 mg, 25%).

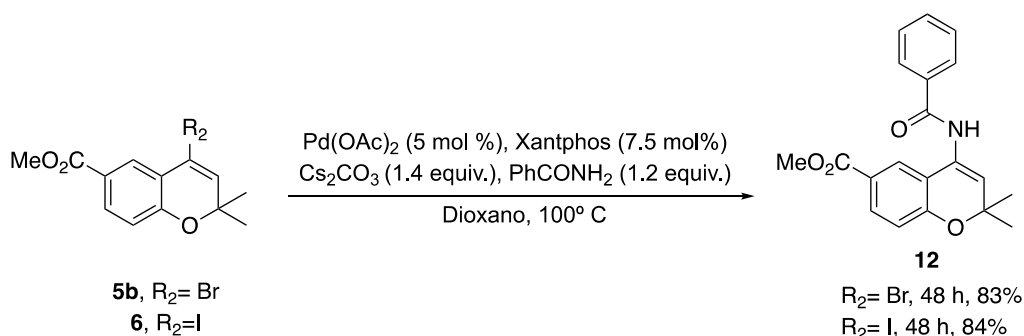


Procedimiento experimental a partir del amino-alcohol **11**:

Sobre una disolución del amino-alcohol **11** (65 mg, 0.28 mmol) en DCM (3 mL) se adicionó Et₃N (77 µL, 0.55 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0° C y se añadió gota a gota el cloruro de benzoilo (48 µL, 0.41 mmol). Posteriormente se dejó alcanzar t.a. y después de 6.5 h se introdujo NaHCO₃ saturado (10 mL), se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secó con MgSO₄, se filtró a gravedad, y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (30-50 % AcOEt/hexano) obteniendo el amido-alcohol **9** como un sólido blanco (55.2 mg, 59 %)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.87 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H) ppm. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 196.7 (C), 170.4 (C), 157.7 (C), 132.9 (C), 132.3 (CH), 130.42 (CH), 130.40 (C), 128.7 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.2 (2 x CH), 121.3 (C), 117.6 (CH), 80.0 (C), 76.6 (CH), 51.4 (CH), 26.3 (CH₃), 26.2 (CH₃), 18.5 (CH₃) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 340 [M+H]⁺ (55). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₂₀H₂₂NO₄⁺ 340.1348, encontrado 340.1555.

Preparación de 4-benzamida-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-carboxilato de metilo (**12**).



Procedimiento experimental a partir del sustrato **5b**:

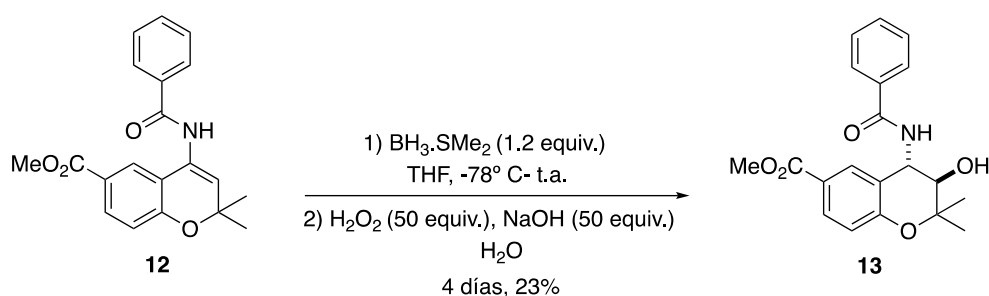
En un Schlenk se introdujo el 4-bromo 2*H*-cromeno **5b** (191.0 mg, 0.64 mmol), Pd(OAc)_2 (7.2 mg, 5 mol %), CsCO_3 (293.2 mg, 0.90 mmol), Xantphos (27.9 mg, 7.5 mol %), benzamida (93.4 mg, 0.77 mmol) y se diluyeron en dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100° C y, al cabo de 48 horas, se eluyó en DCM, se filtró a gravedad y posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (10-20% AcOEt/hexano) obteniendo la enamida **12** como un sólido beige (178.5 mg, 83 %).

Procedimiento experimental a partir del sustrato **6**:

En un tubo Schlenk se introdujo el 4-yodo 2*H*-cromeno **6** (100.0 mg, 0.29 mmol), Pd(OAc)_2 (3.3 mg, 5 mol %), CsCO_3 (132.5 mg, 0.41 mmol), Xantphos (12.6 mg, 7.5 mol %), benzamida (42.2 mg, 0.35 mmol) y se disolvieron en dioxano (5 mL). Seguidamente la mezcla de reacción se introdujo en un baño a 100° C y, tras 48 horas, diluyó en DCM, se filtró a gravedad y posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (10-15 % AcOEt/hexano) obteniendo la enamida **12** como un sólido beige (89 mg, 84 %).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.92-7.84 (m, 4H), 7.59-7.50 (m, 4H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.53 (s, 6H) ppm. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ 166.6 (C), 166.5 (C), 158.0 (C), 134.5 (C), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 128.9 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 126.4 (C), 122.5 (C), 121.9 (CH), 119.3 (CH), 118.5 (C), 117.3 (CH), 77.7 (C), 52.0 (CH_3), 28.3 (2 x CH_3) ppm. EM (ESI) m/z (%): 338.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (28), 360.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100). EMAR (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}^+$ 338.1386, encontrado 338.1392.

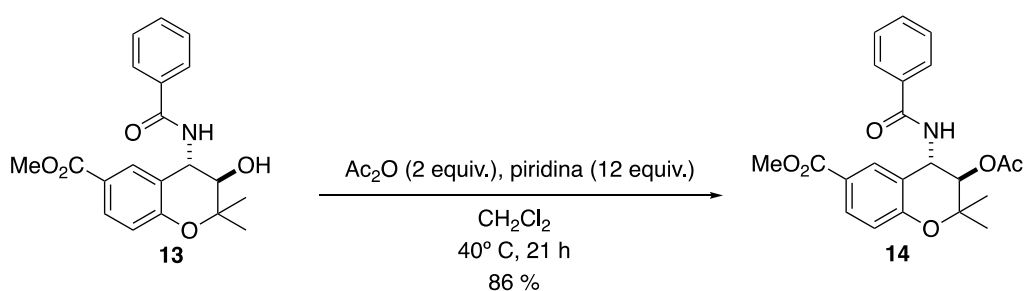
Preparación del (±) 4- benzamido-3-hidroxi-2,2- dimetilcroman-6-carboxilato de metilo (13)



Sobre una disolución de la enamida **12** (99.4 mg, 0.29 mmol) en 25 mL de THF seco a -78°C y bajo agitación se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (76.0 mg, 0.34 mmol) dejando, posteriormente, alcanzar t.a. de manera progresiva. Tras 48 horas se procedió a la oxidación, para ello, se añadió H_2O (100 μL , 5.60 mmol) y una disolución acuosa al 20% NaOH /30% H_2O_2 (1:1, 13.99 mmol). Al cabo de una hora la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación se extrajo con DCM (20 mL), la fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró a gravedad y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (10% AcOEt /hexano - 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) obteniendo el amido-alcohol **13** como un sólido color beige (23.1 mg, 23%).

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.28 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) ppm. EM (ESI) m/z (%): 378.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 356.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (7). EMAR (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}^+$ 378.1311, encontrado 378.1315

Preparación del (±) 4- benzamido-3-hidroxi-2,2- dimetilcroman-6-carboxilato de metilo (14)



Sobre una disolución del amido-alcohol **13** (23.0 mg, 0.065 mmol) en DCM (2 mL) se introdujo piridina (62.5 μL , 0.776 mmol) y Ac_2O anhidro (12.2 μL , 0.130 mmol). A continuación, la

mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 21 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en un embudo de decantación sobre DCM (10 mL) y se lavó con HCl 5N (5 mL) y NaCl saturado (5 mL). La fase orgánica se seco con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (30 % AcOEt/hexano-AcOEt) obteniendo el sustrato **14** como un sólido polvoriento blanco (22 mg, 85 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dt, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (tt, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.60 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H) ppm. RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 171.1 (C), 168.2 (C), 166.4 (C), 156.5 (C), 133.9 (C), 132.0 (CH), 131.2 (CH), 130.1 (CH), 128.8 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 123.3 (C), 121.3 (C), 117.4 (CH), 78.0 (C), 74.1 (CH), 52.0 (CH), 48.3 (CH₃), 26.3 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.0 (CH₃) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 420.1 [M + Na]⁺ (100), 398.1 [M + H]⁺ (10). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₂₂H₂₃NO₆Na⁺ 420.1433, encontrado 420.1417.

5. Conclusiones

En este trabajo de fin de máster se ha estudiado la síntesis de Tonabersat y derivados mediante dos aproximaciones sintéticas que permitieron alcanzar la síntesis de derivados avanzados de Tonabersat.

De manera más reseñable se puede concluir que:

- Se ha avanzado en una síntesis estereoselectiva de análogos de Tonabersat basada en la ruta patentada que permite funcionalizar de manera versátil, mediante una epoxidación enantioselectiva y posteriores aperturas nucleófilas, el *2H*-cromeno en la posición C-4 y C-3.
- Se ha estudiado y desarrollado una estrategia sintética original para la obtención de derivados de Tonabersat a partir de la combinación de la reacción de hidroarilación intramolecular (IMHA) de halopropargil aril éteres con una reacción de amidación de Buchwald-Hartwig catalizada por paladio.
- A pesar de la elevada eficiencia que presenta la IMHA para formar *2H*-cromenos a partir de aril propargil éteres, la síntesis de 4-halo *2H*-cromenos en presencia de un carbono cuaternario en alfa al éter promueve una rotura del halopropargil aril éter dando lugar a fenol en el medio de reacción y disminuyendo, por tanto, la eficacia de la ruta sintética.

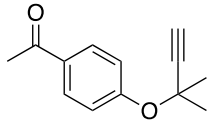
In this master's degree project, the synthesis of Tonabersat and analogues has been studied through two synthetic approaches that allowed the achievement of the synthesis of advanced analogues of Tonabersat

In a remarkable way, it can be concluded that:

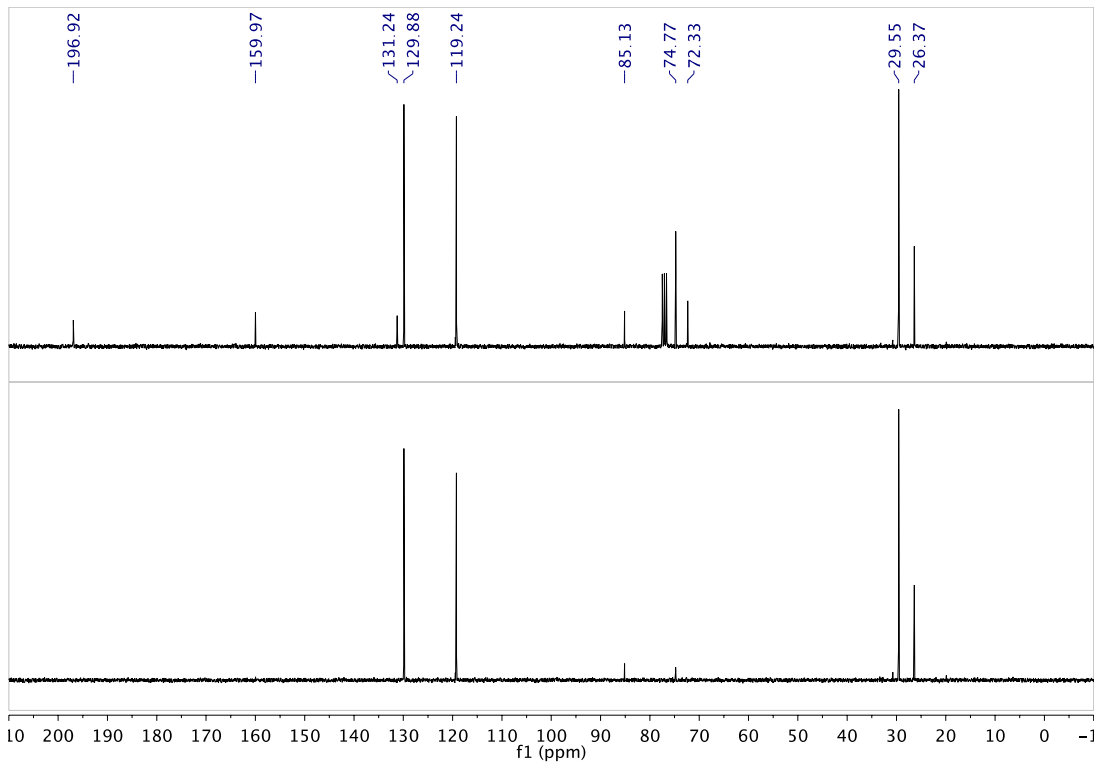
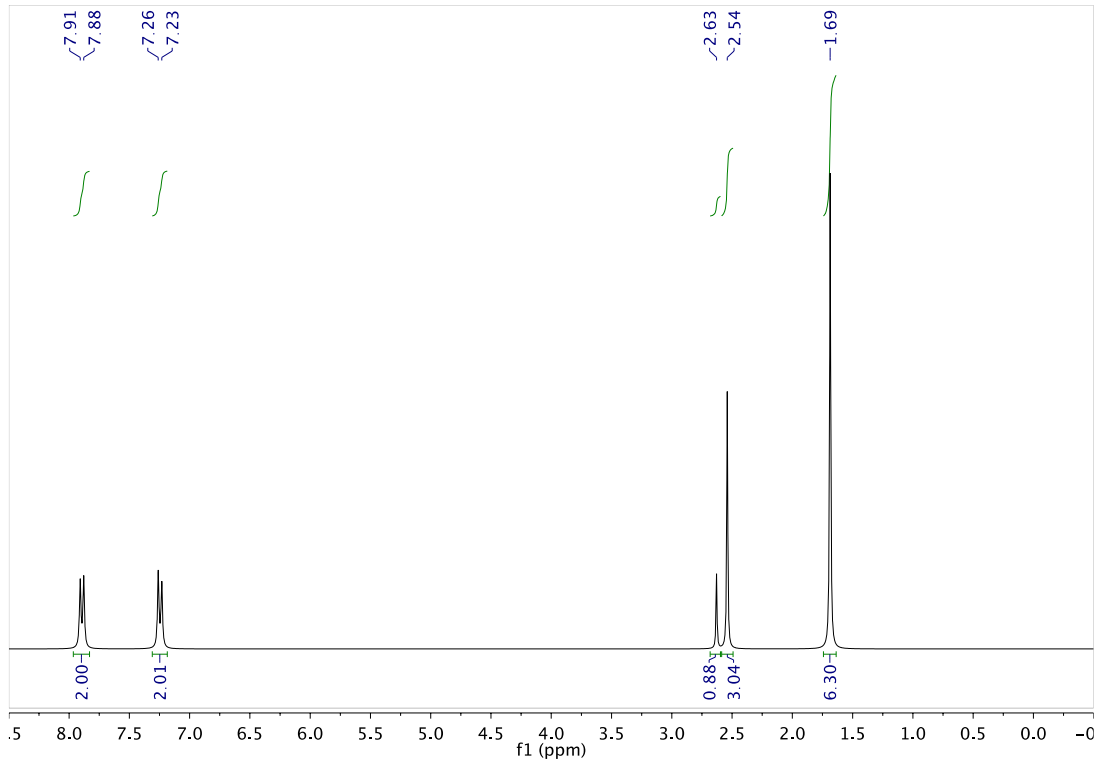
- Progress has been made in a stereoselective synthesis of analogues of Tonabersat based on the patented route that allows the versatile functionalization of C-4 and C-3 of the *2H*-chromene through an enantioselective epoxidation and further nucleophilic openings.
- A novel and original synthetic approach has been studied and developed for the achievement of Tonabersat analogues from the combination of the intramolecular hydroarylation (IMHA) of halopropargyl aryl ethers with a palladium-catalyzed Buchwald-Hartwig amidation.
- In spite of the efficiency of the IMHA for preparing *2H*-chromenes from aryl propargyl ethers, the synthesis of 4-halo *2H*-chromenes with a quaternary carbon in alpha to the ether promotes a breakdown of the halopropargyl aryl ether resulting phenol in the reaction and decreasing, therefore, the efficiency of the synthetic route.

6. Anexos

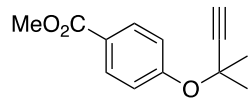
Espectros



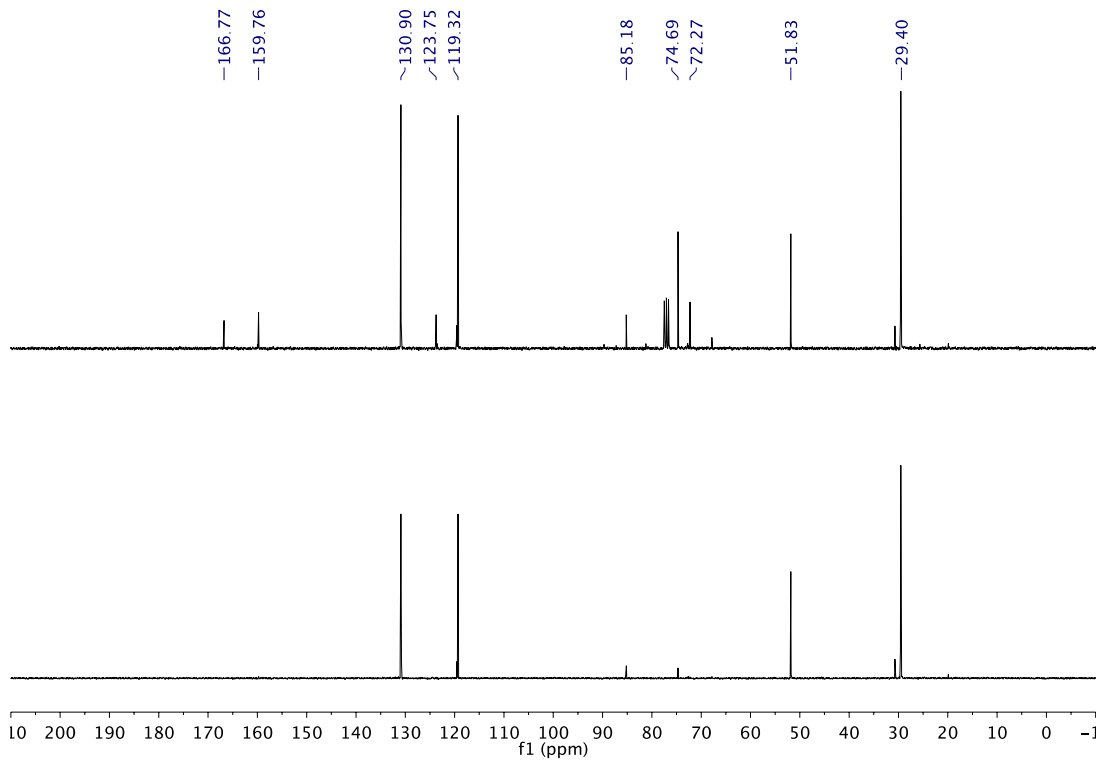
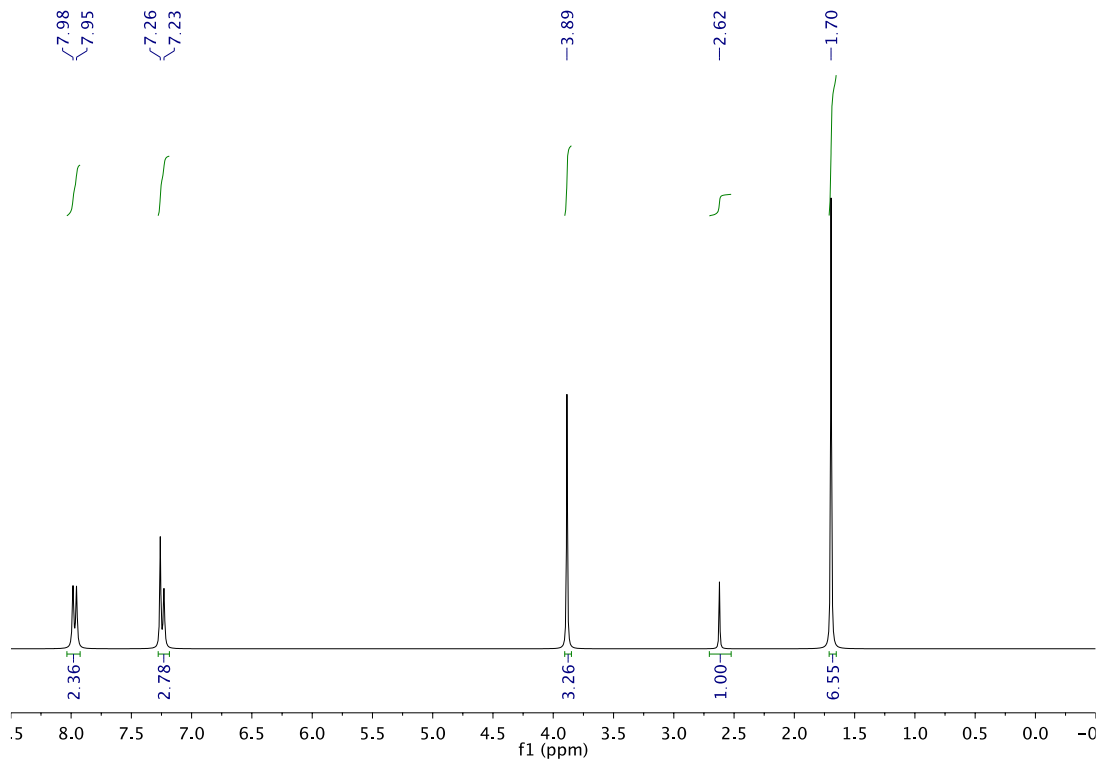
1a



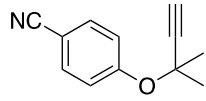
Espectros



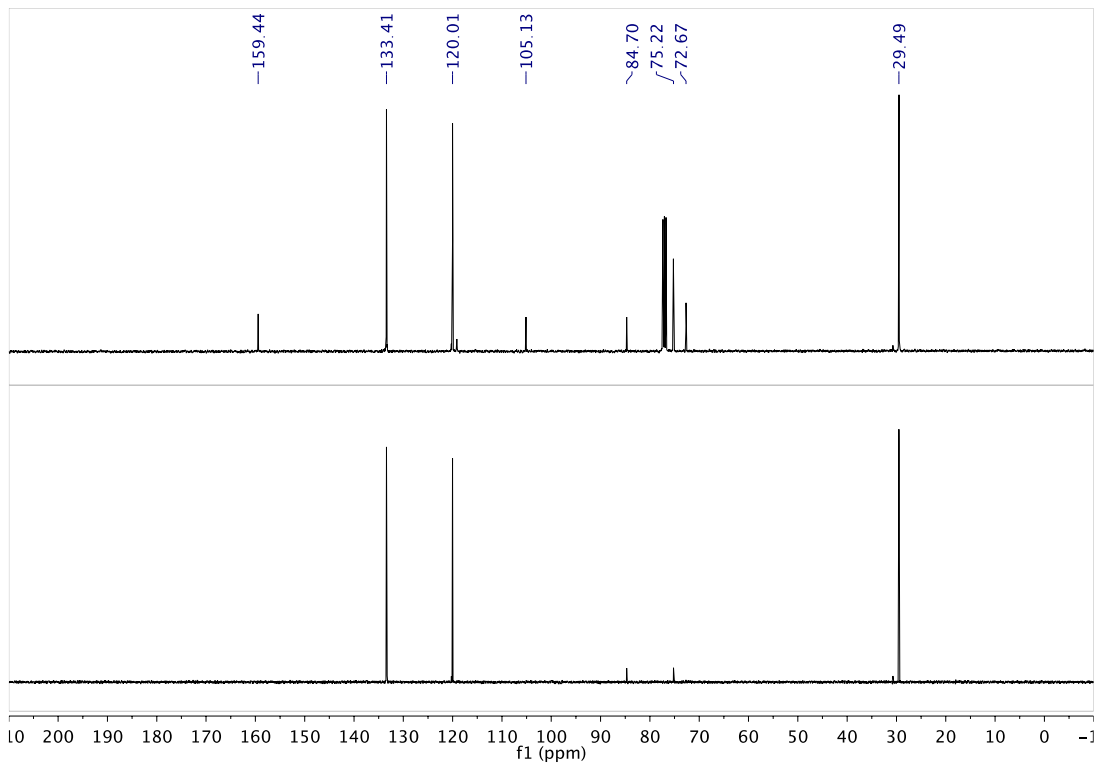
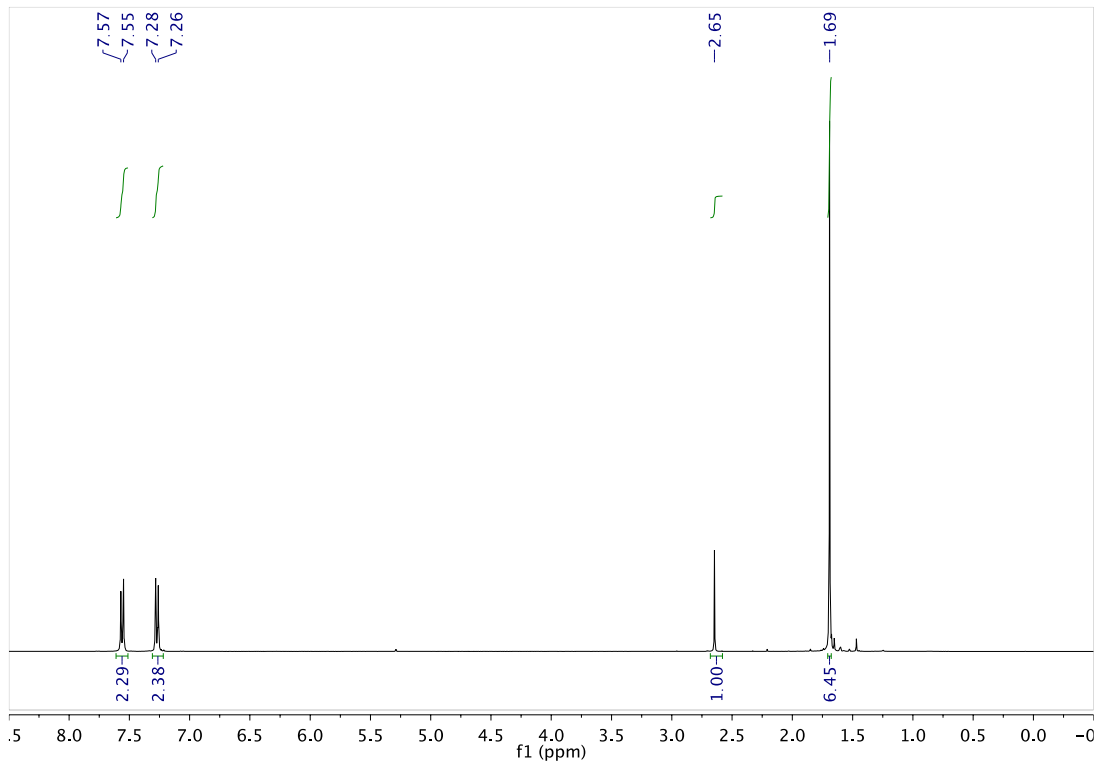
1b



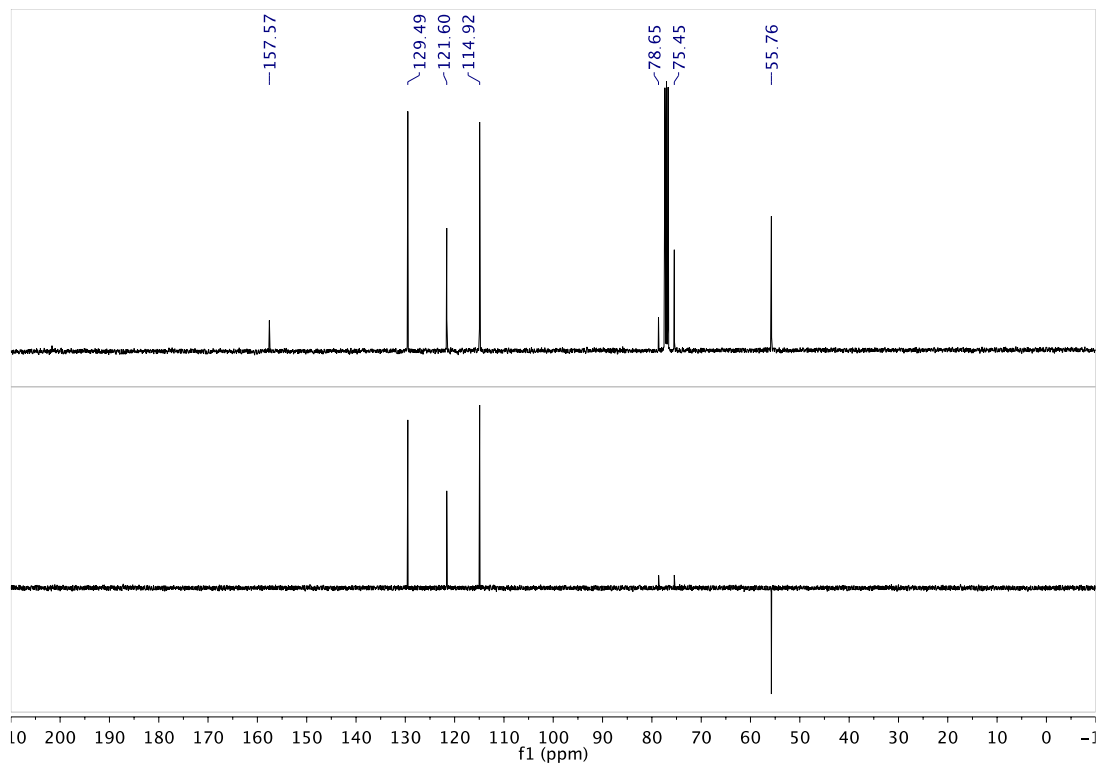
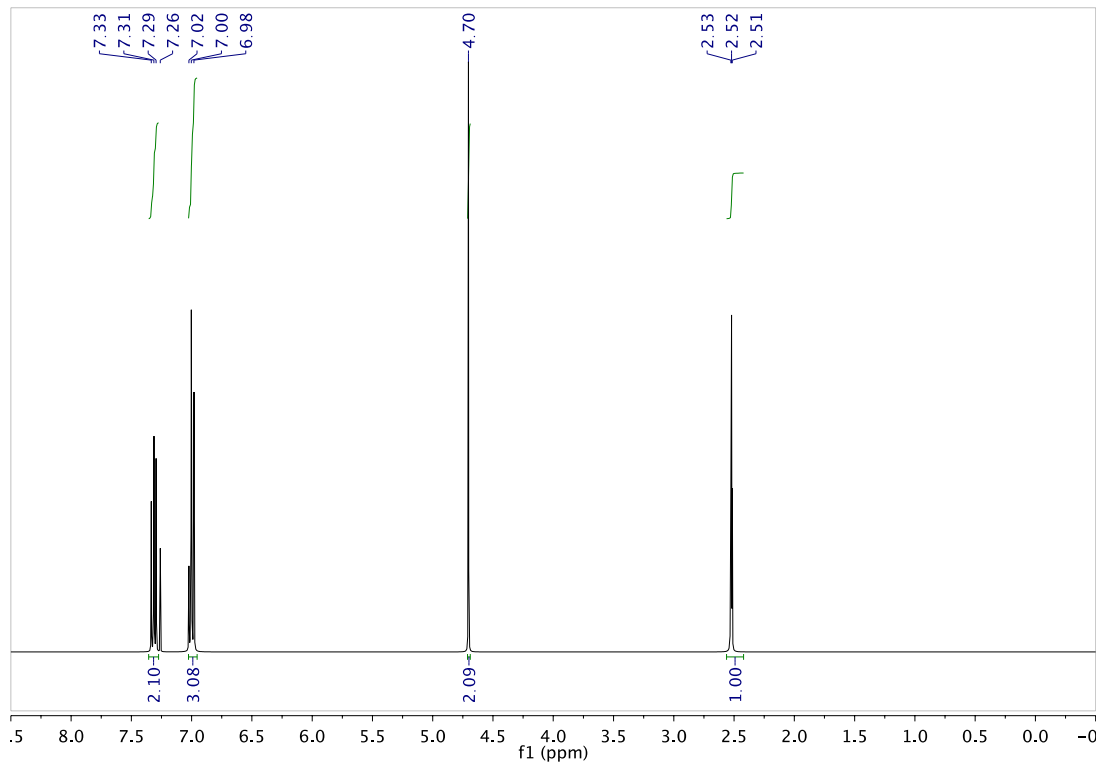
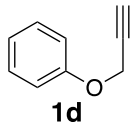
Espectros



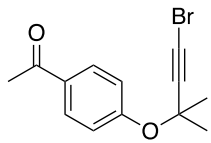
1c



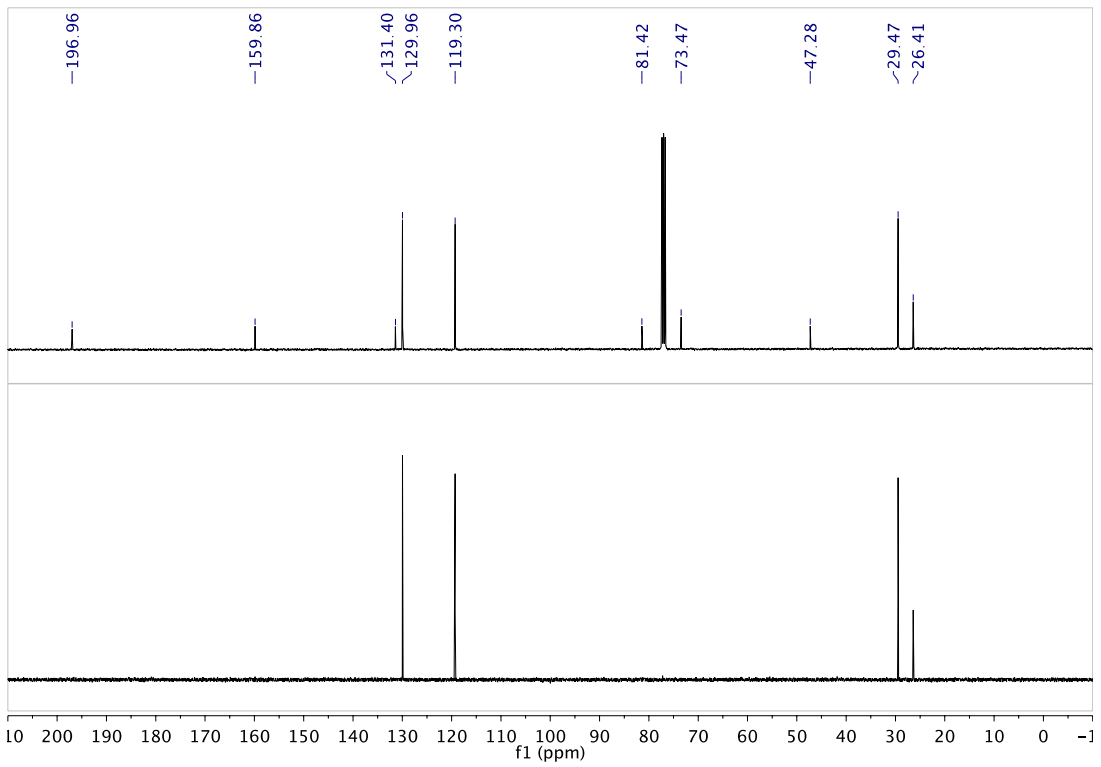
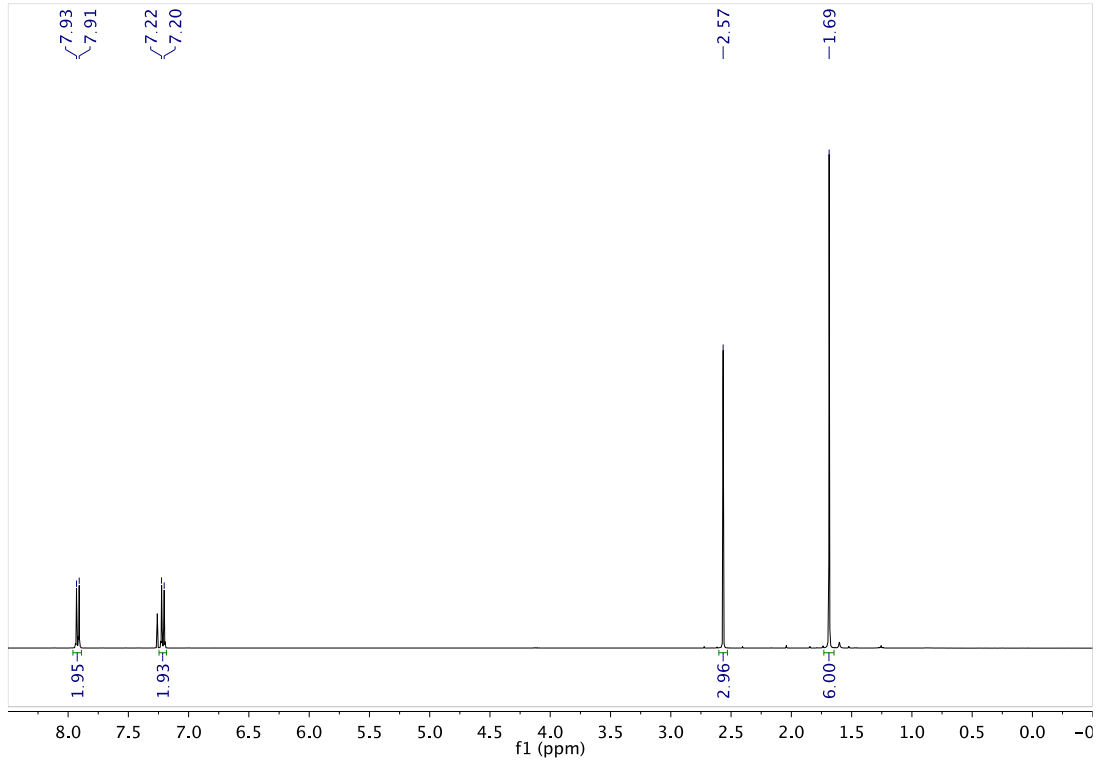
Espectros



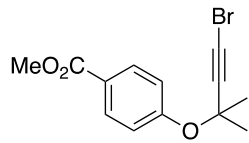
Espectros



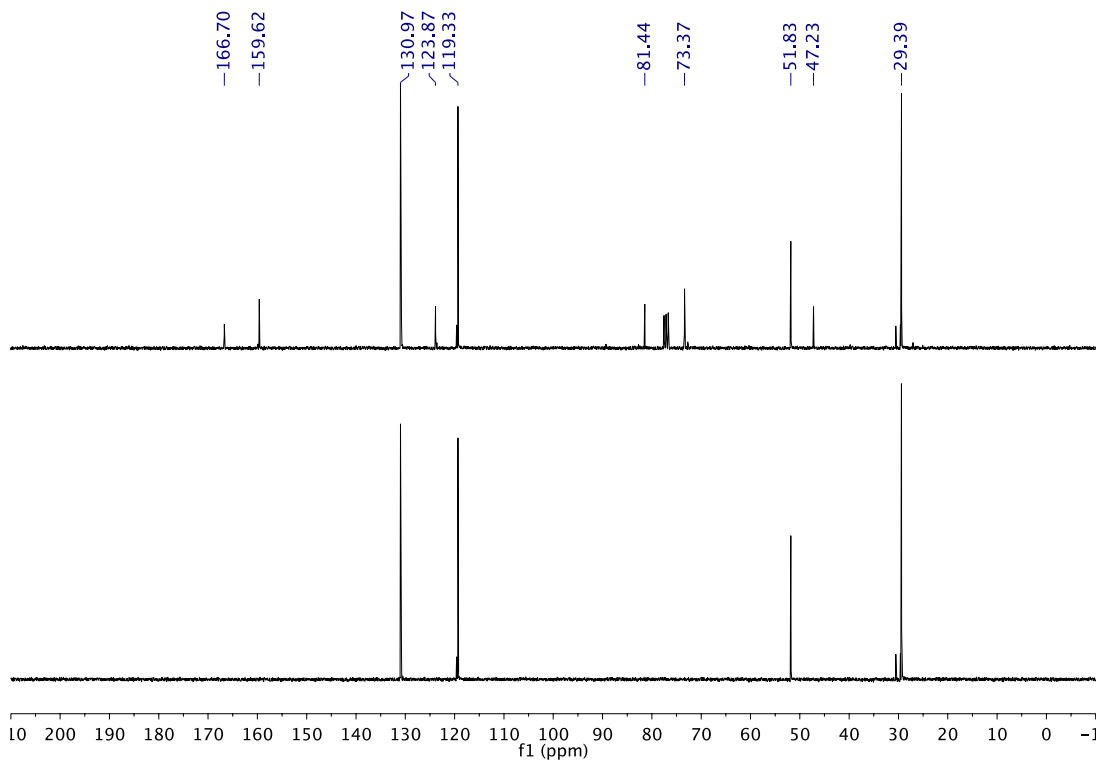
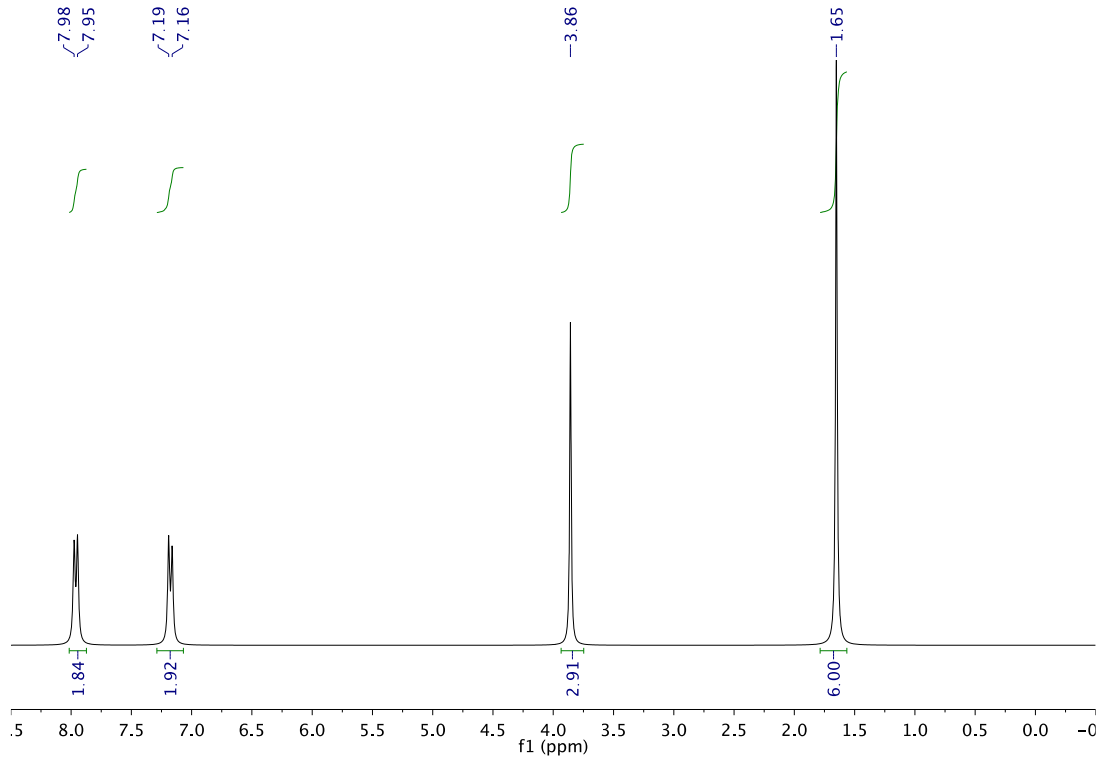
2a



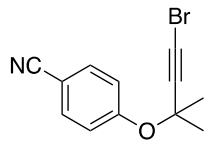
Espectros



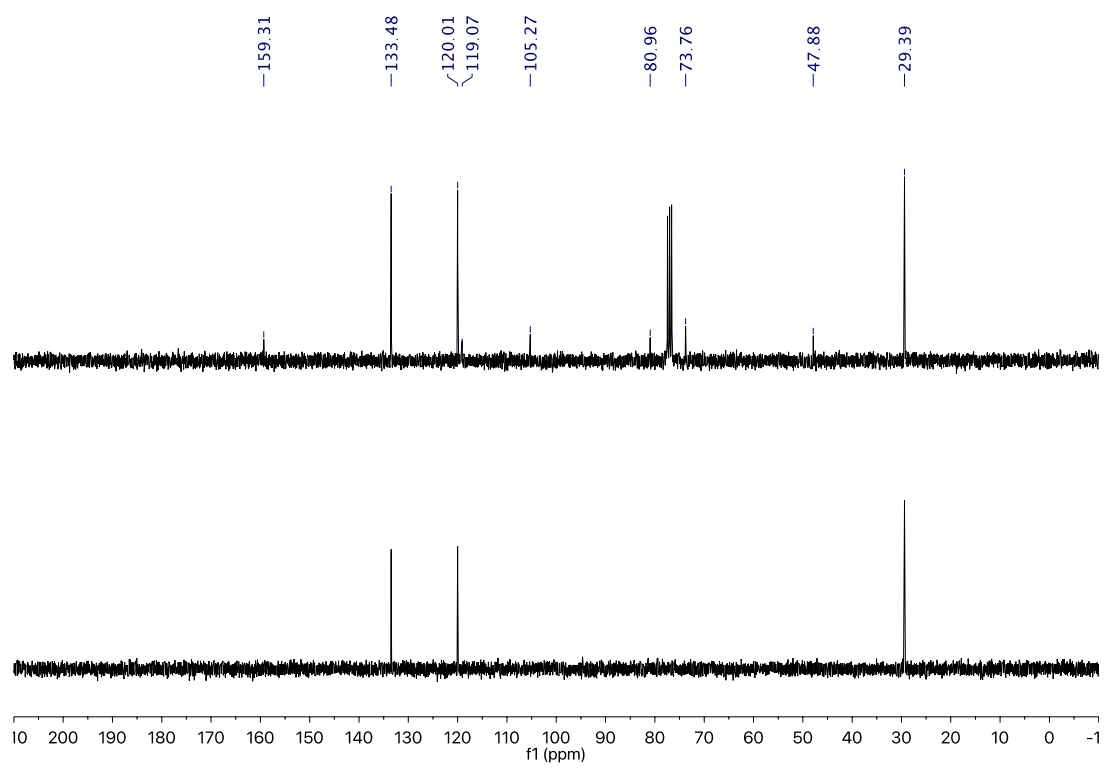
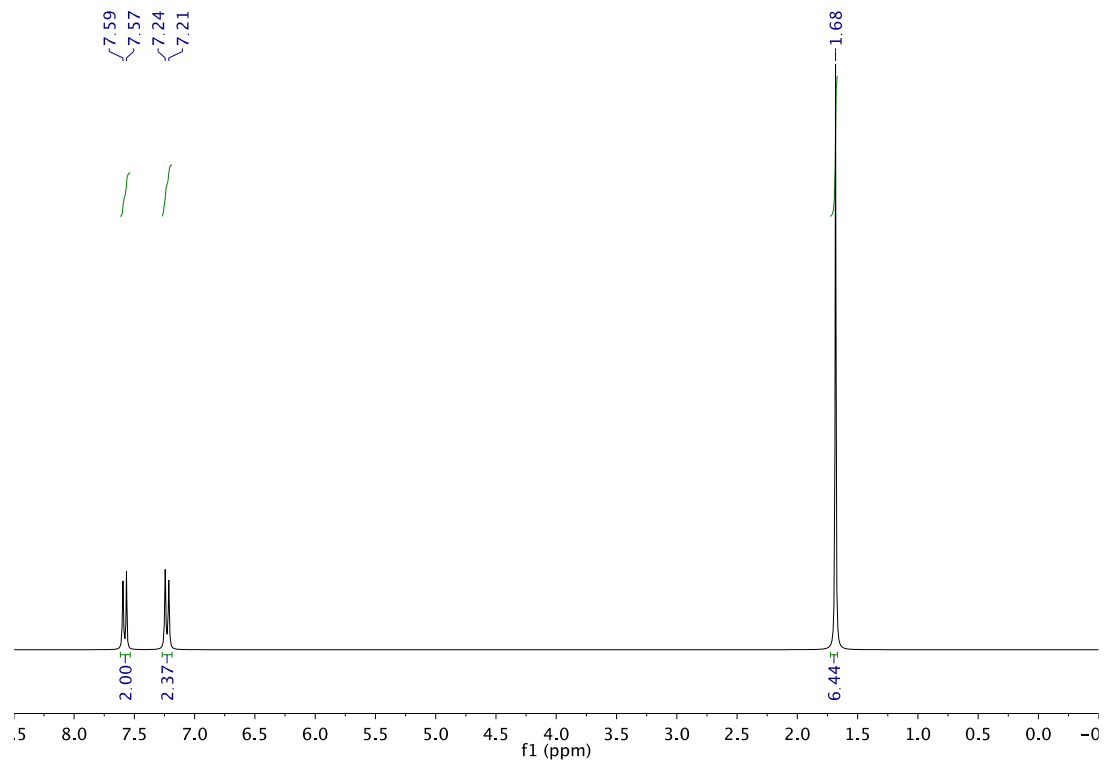
2b



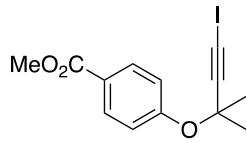
Espectros



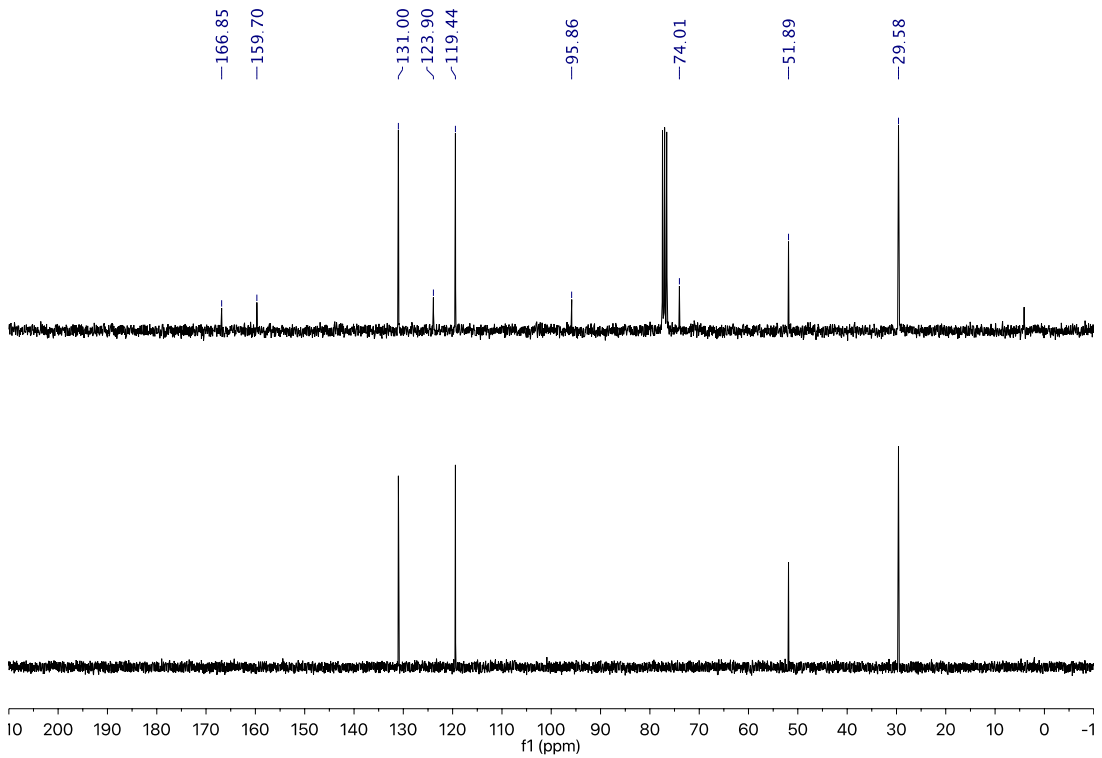
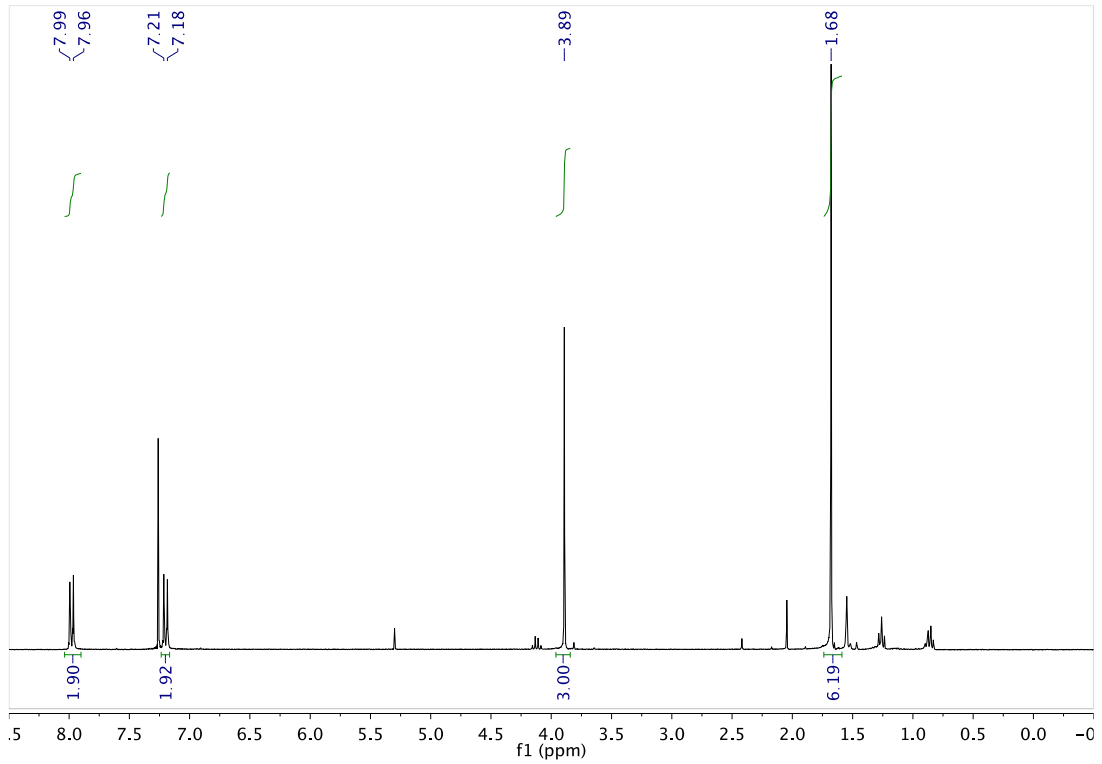
2c



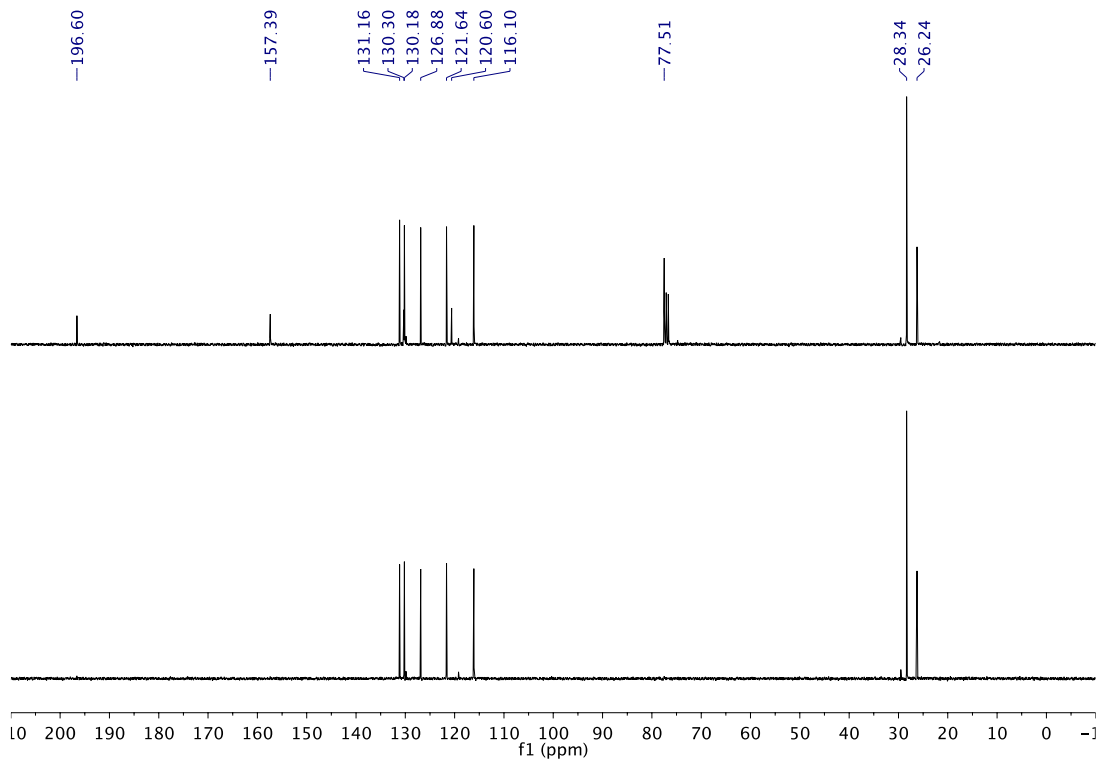
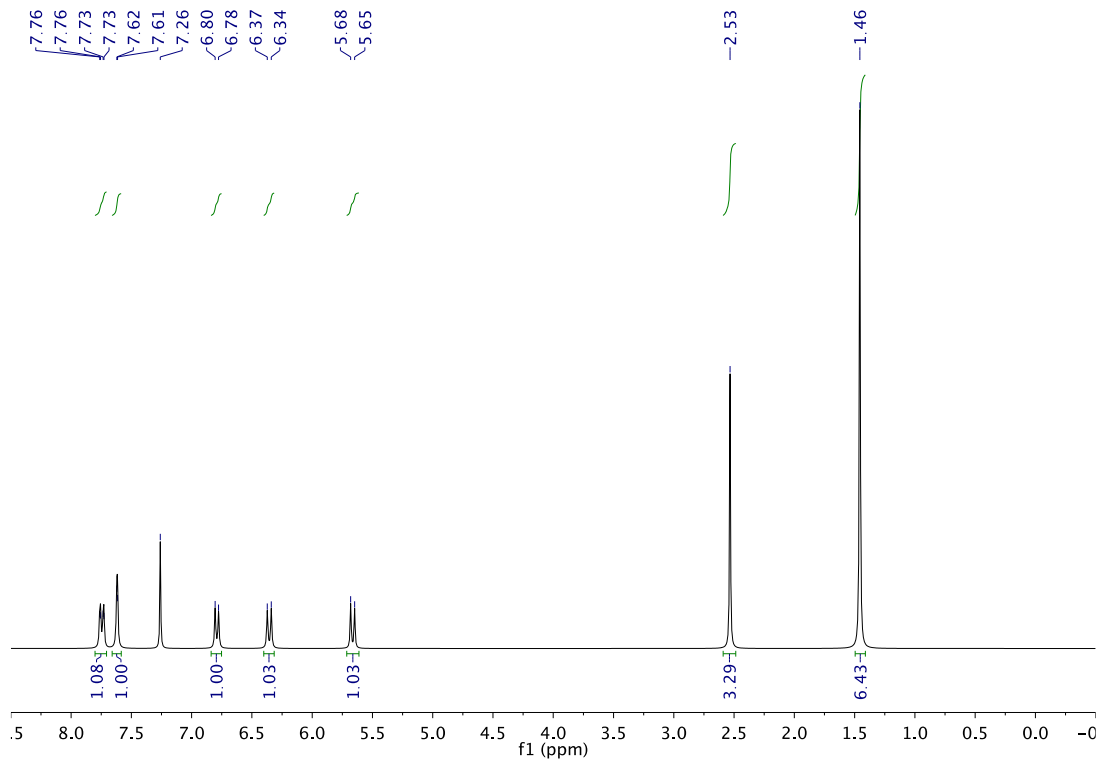
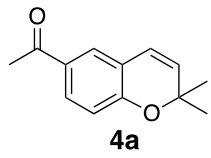
Espectros



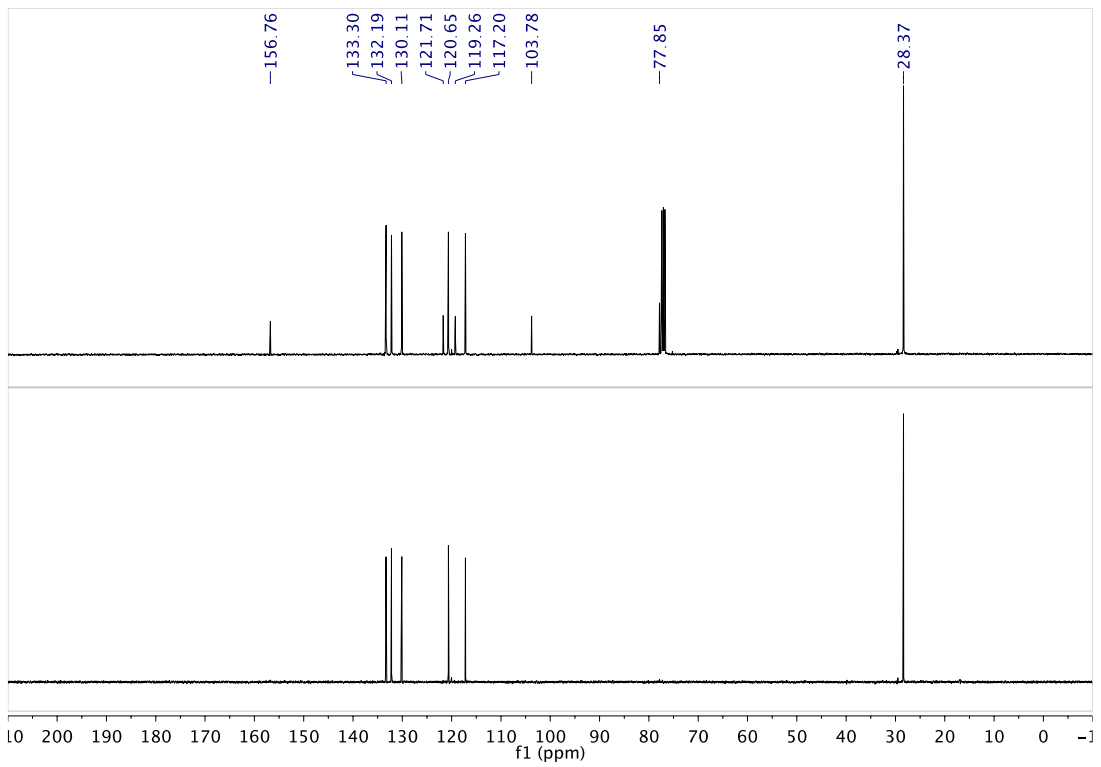
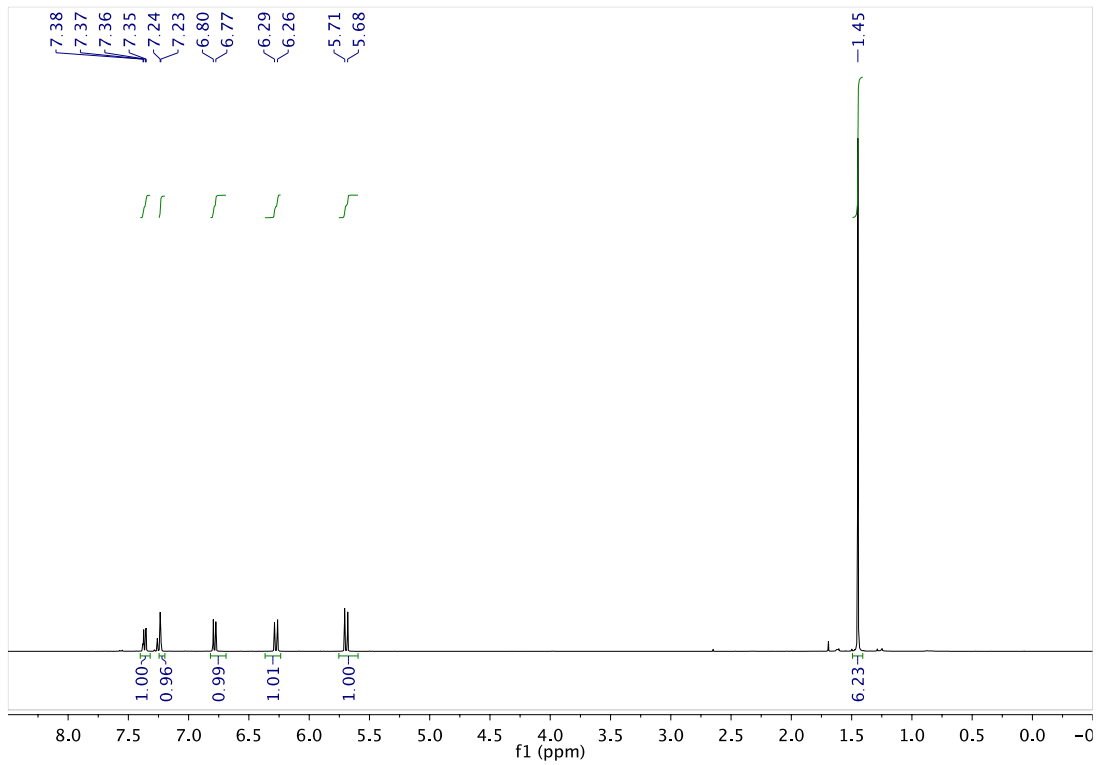
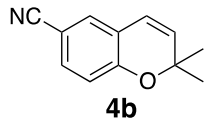
3



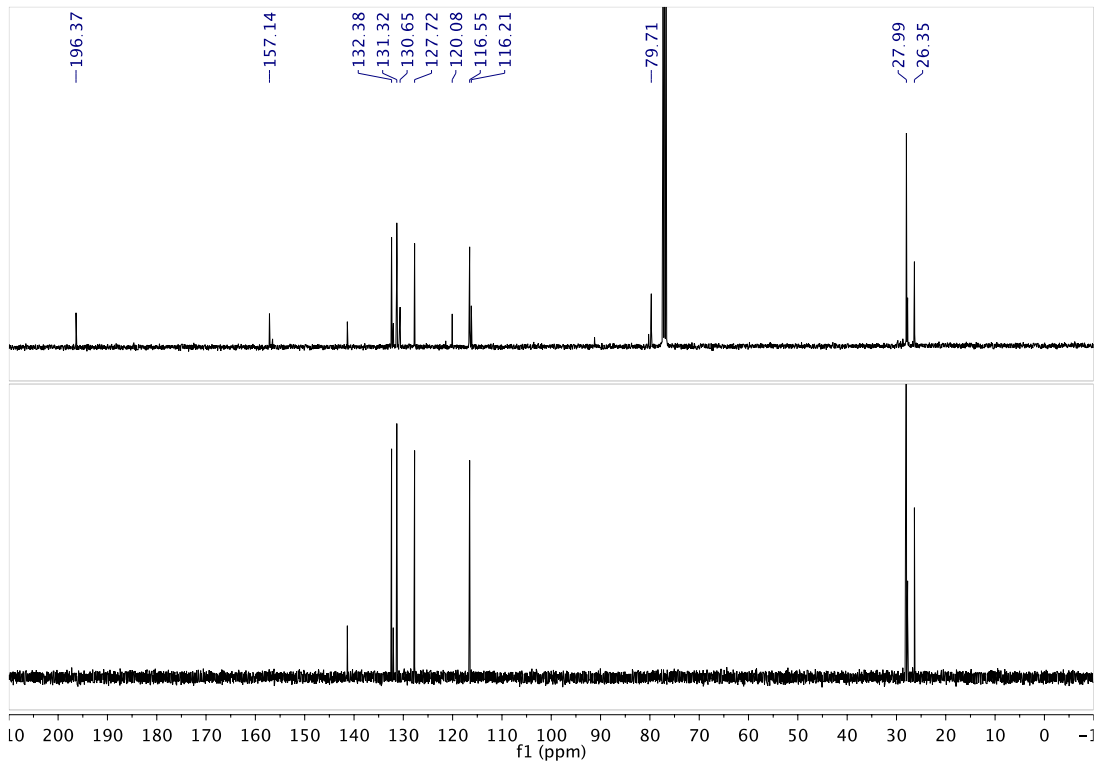
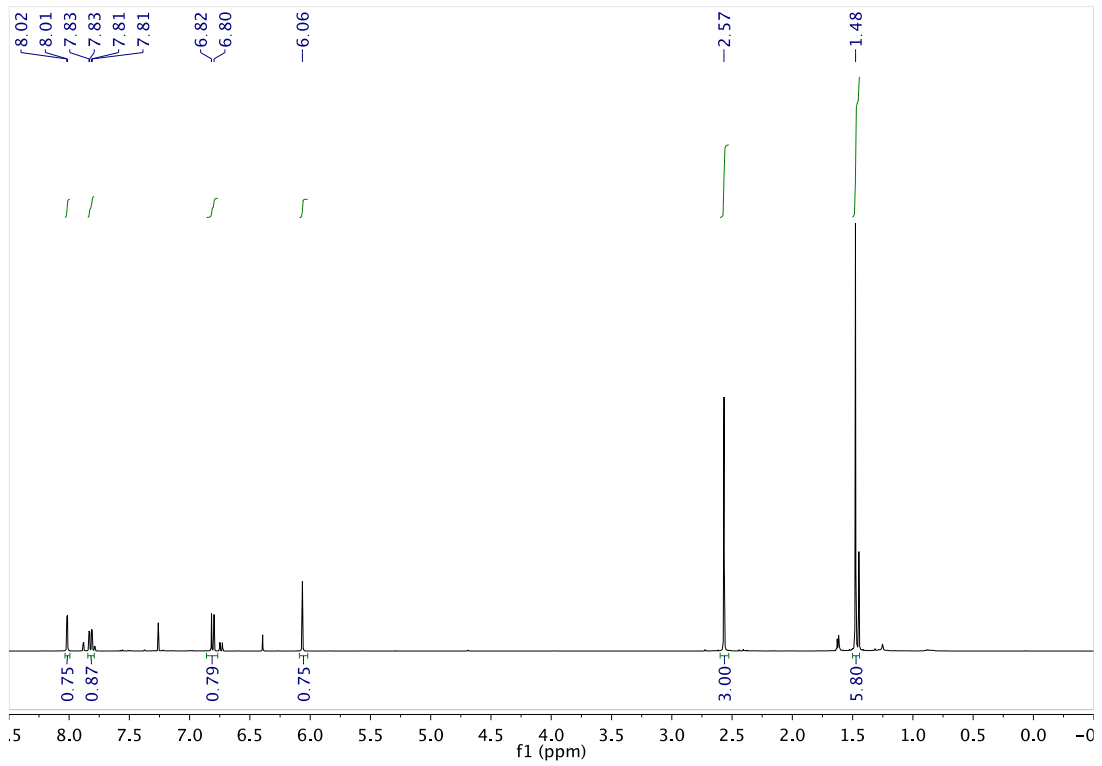
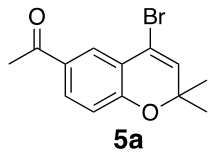
Espectros



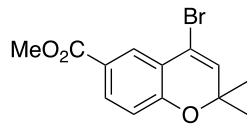
Espectros



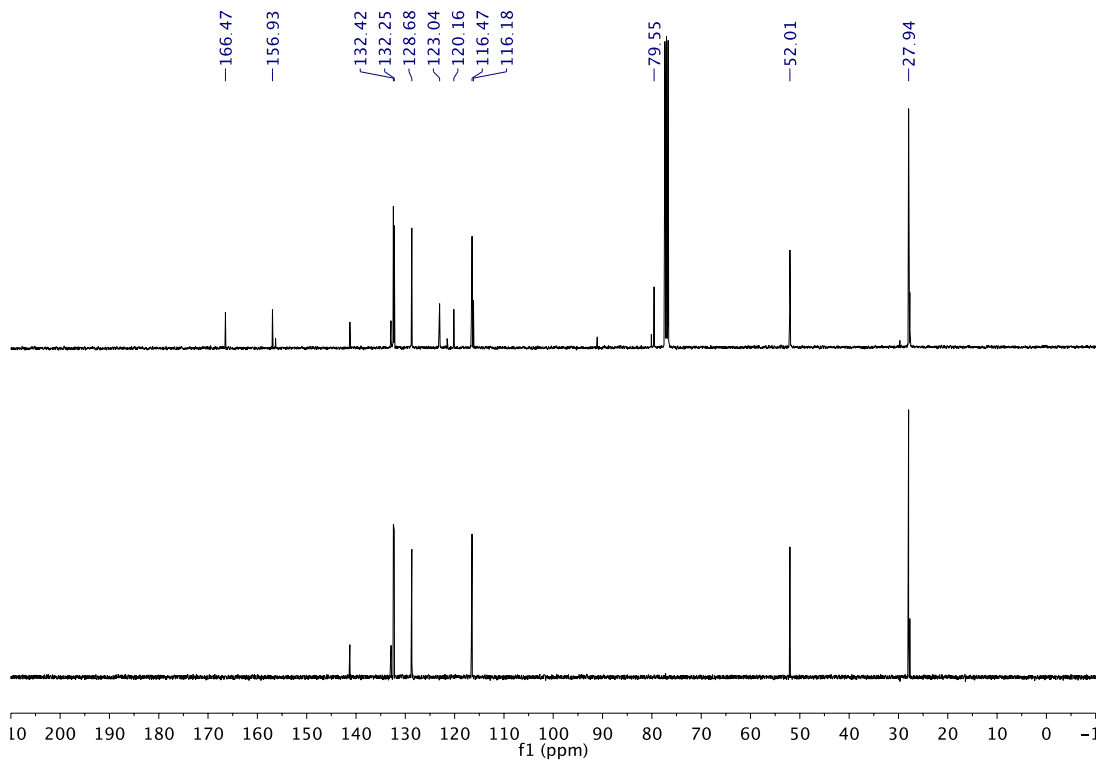
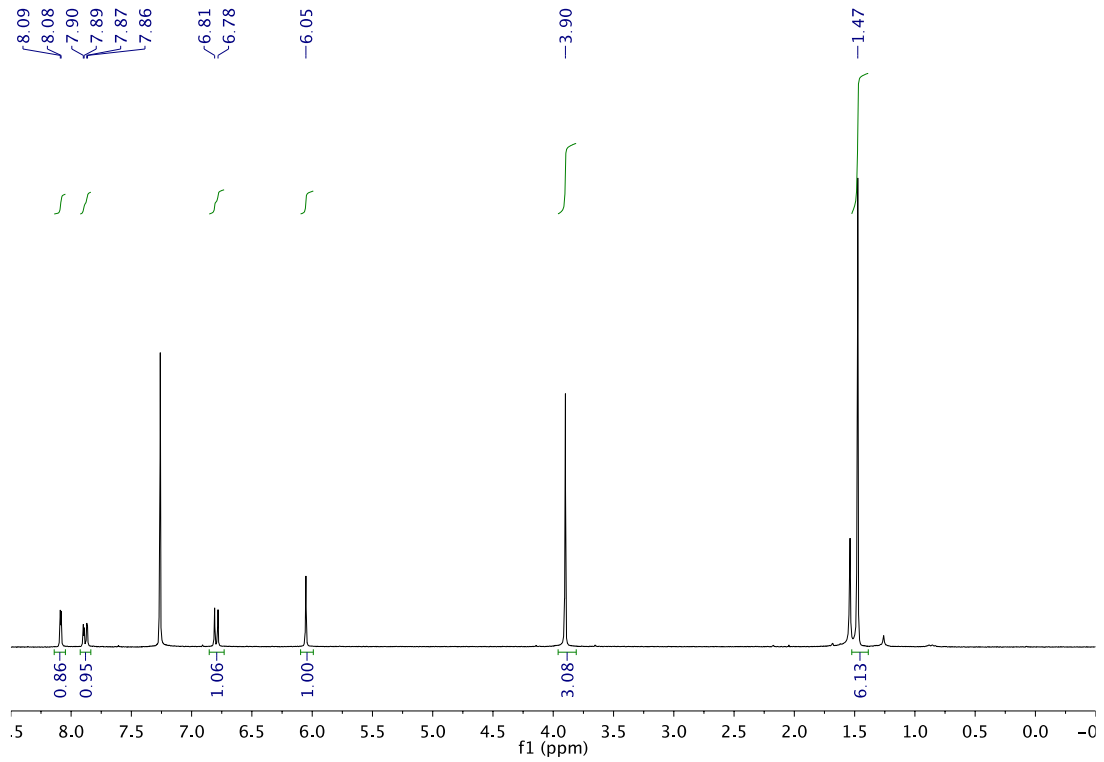
Espectros



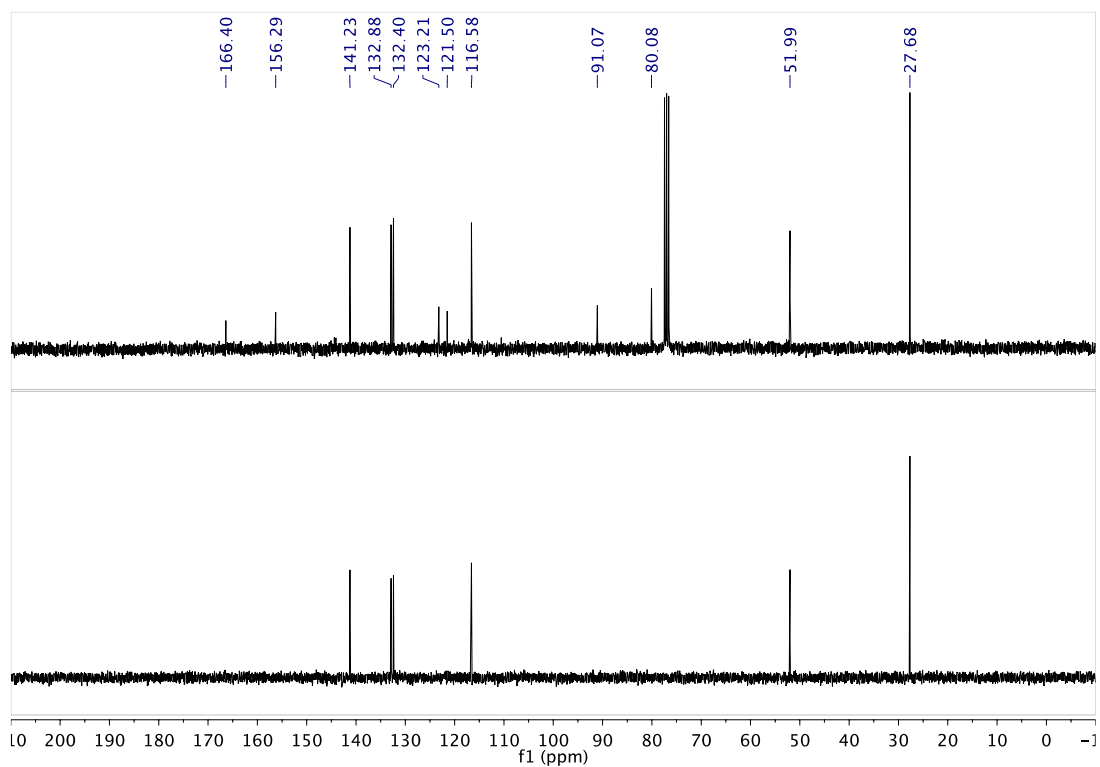
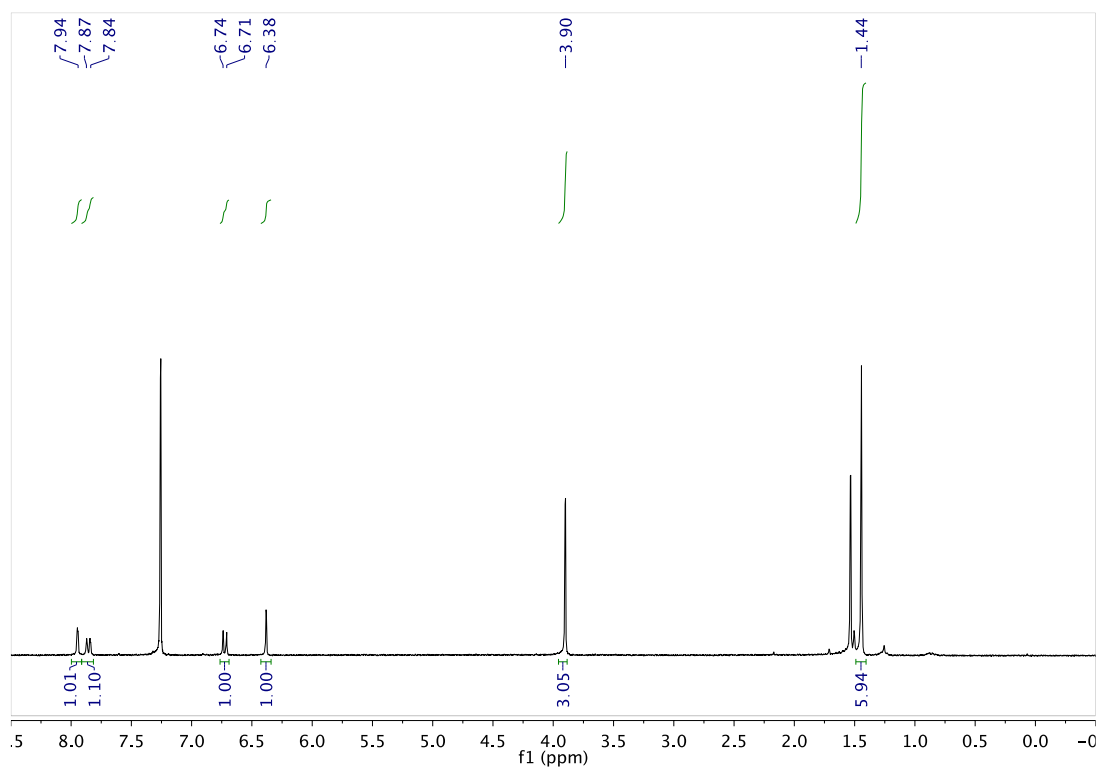
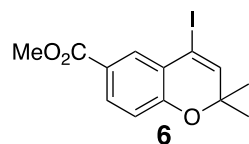
Espectros



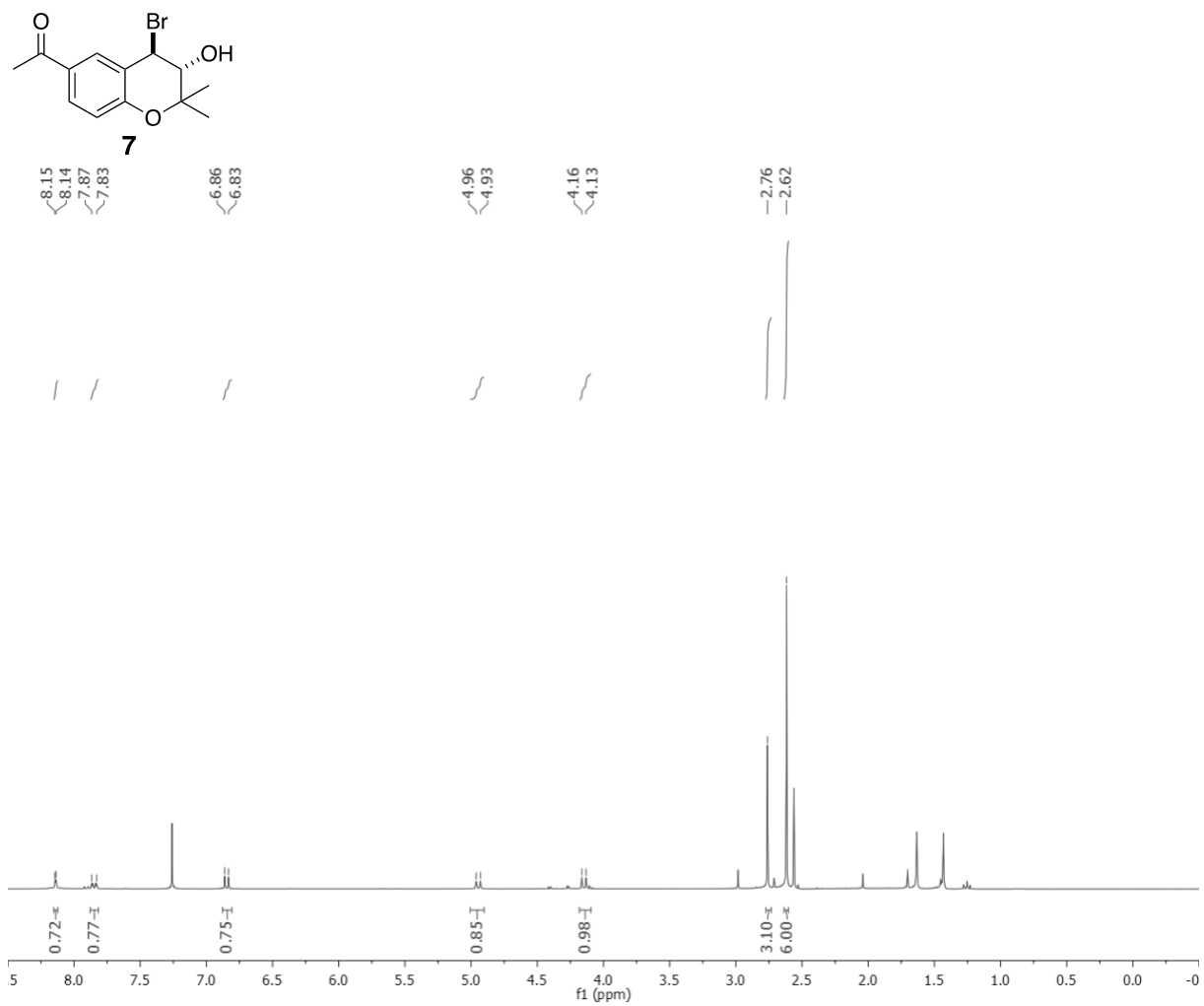
5b



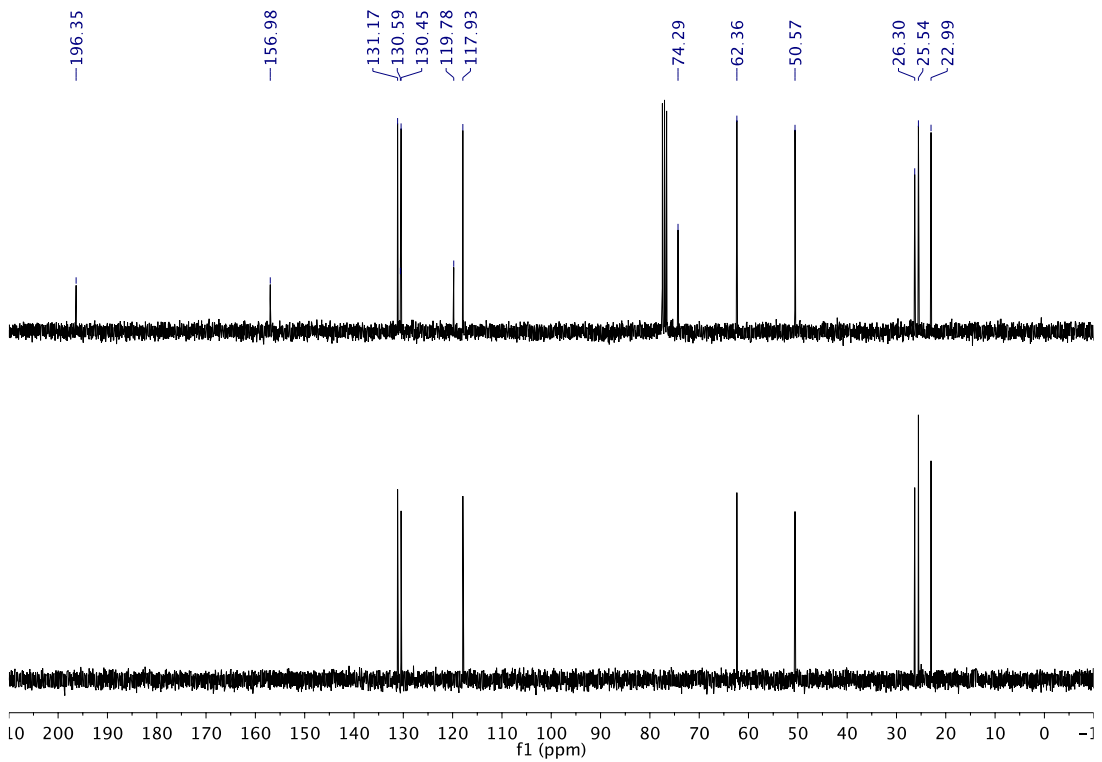
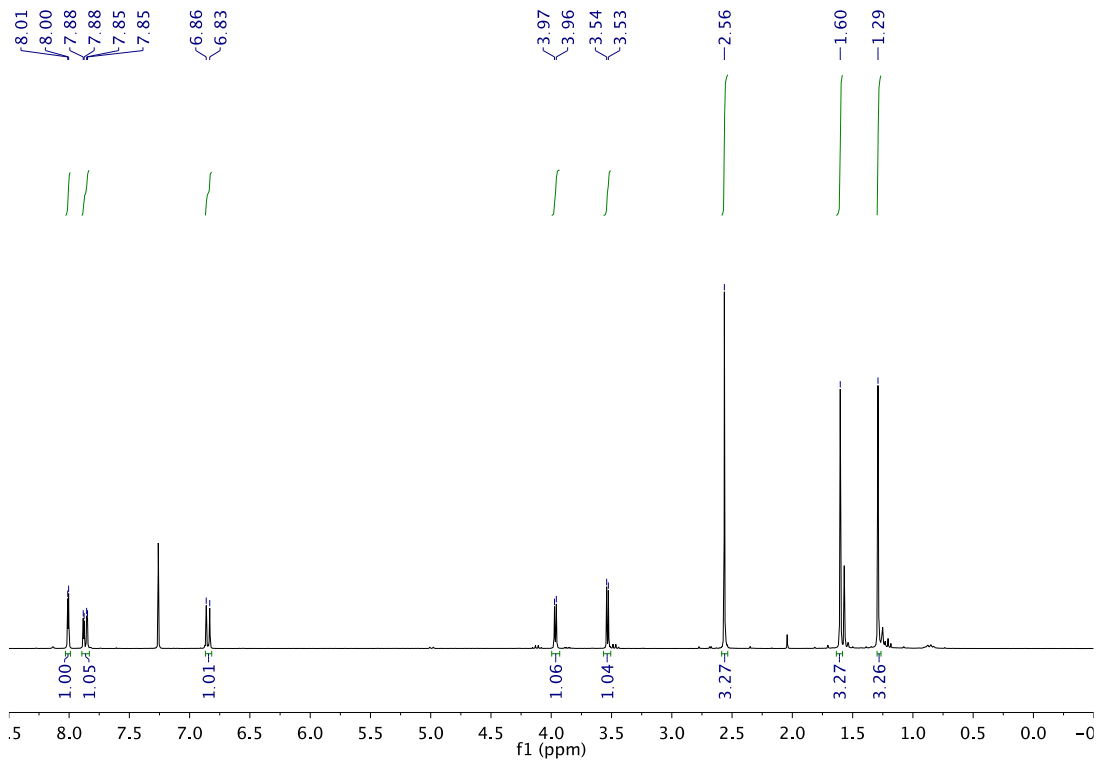
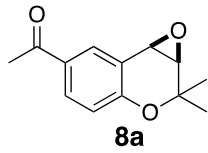
Espectros



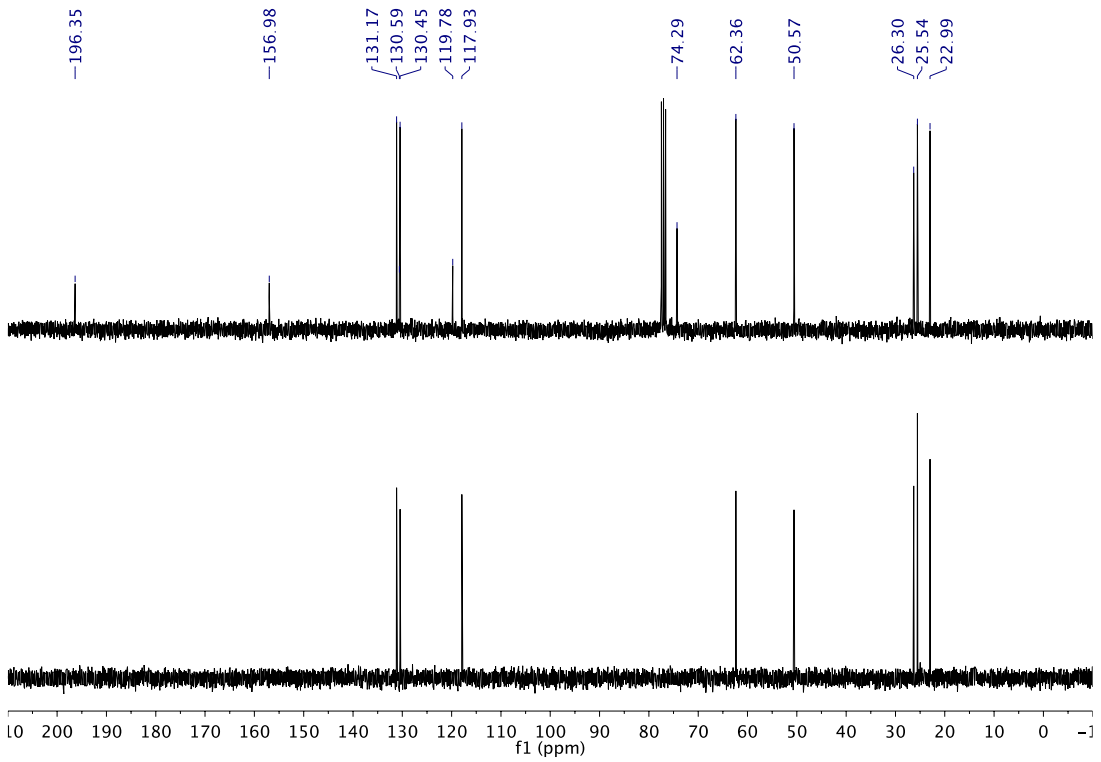
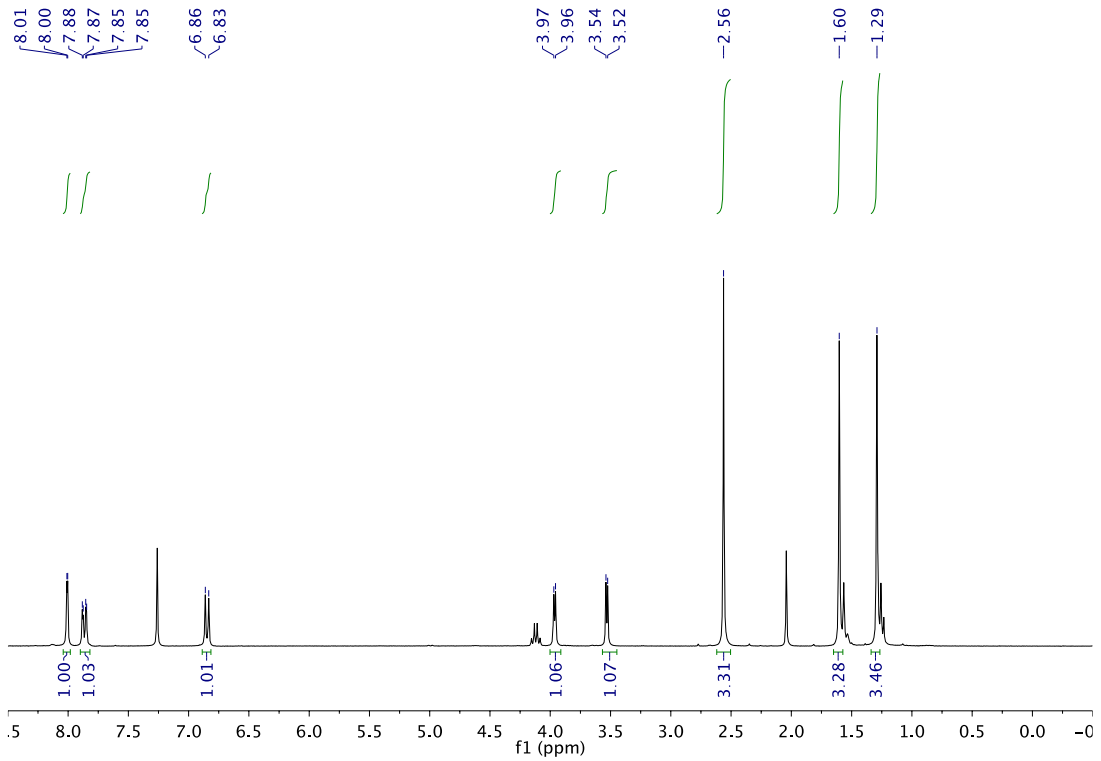
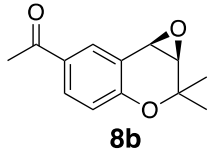
Espectros



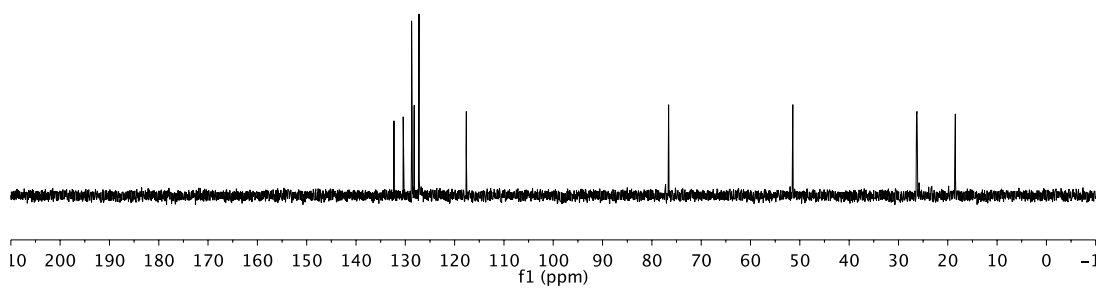
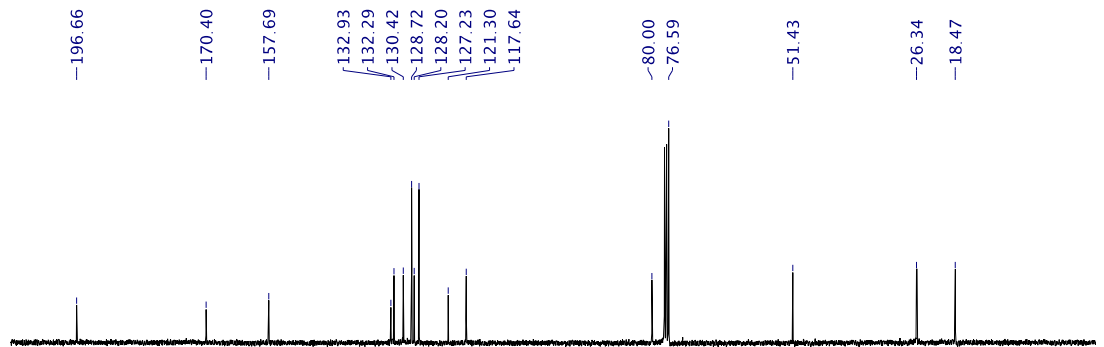
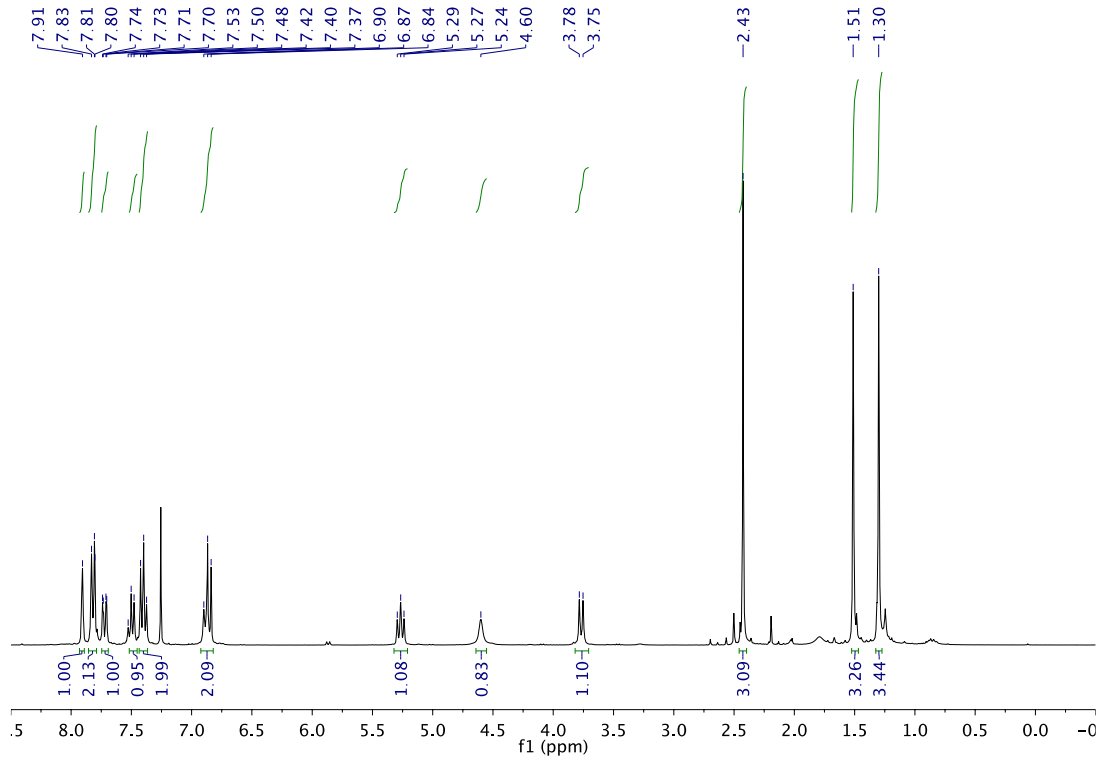
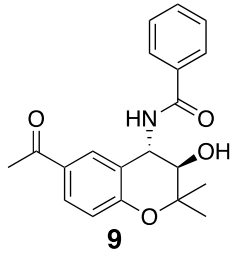
Espectros



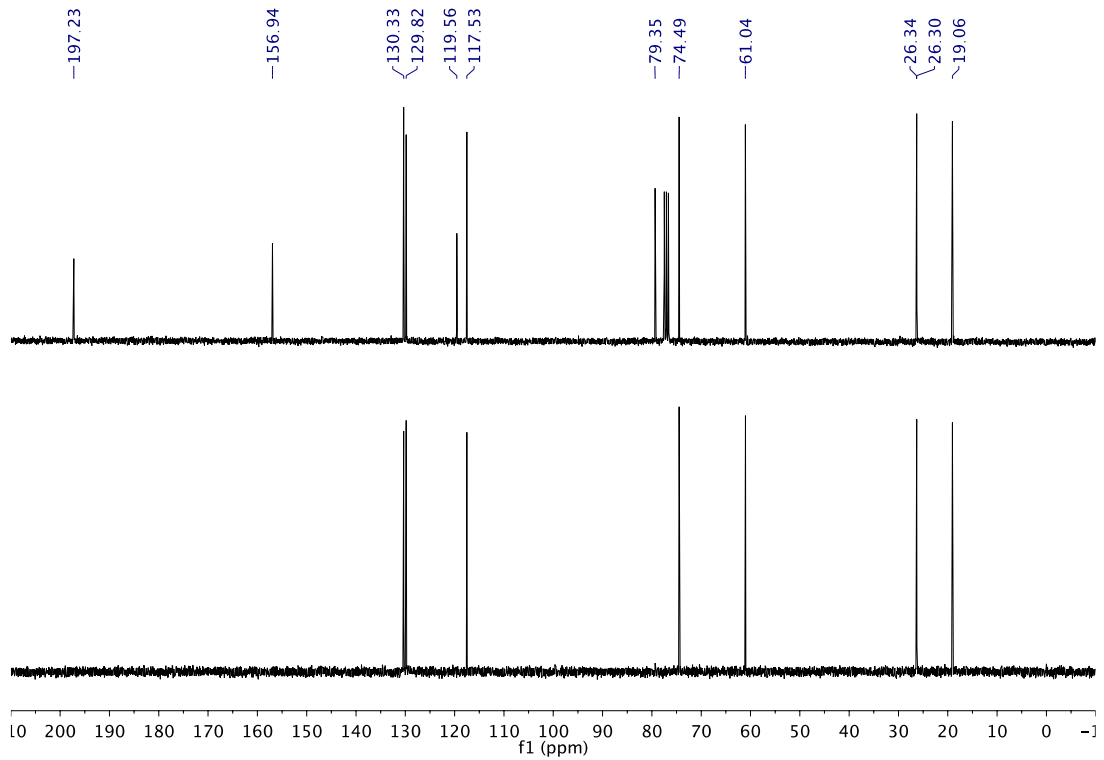
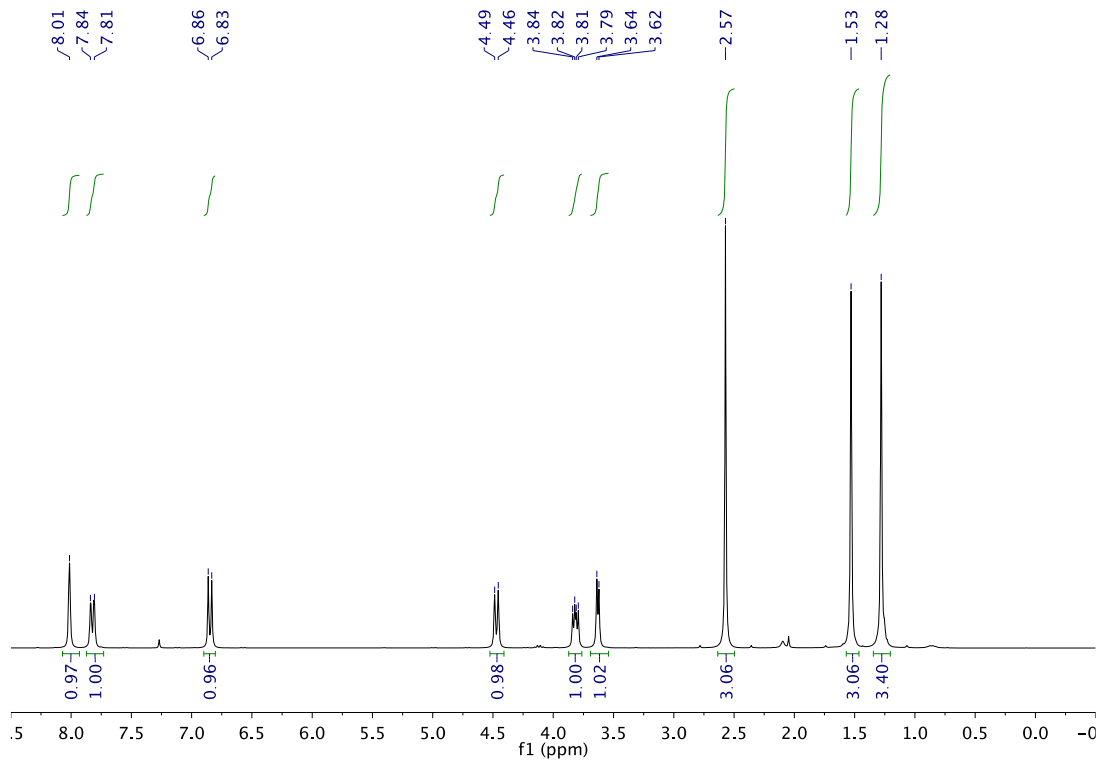
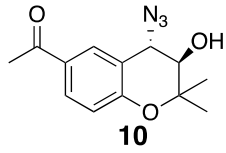
Espectros



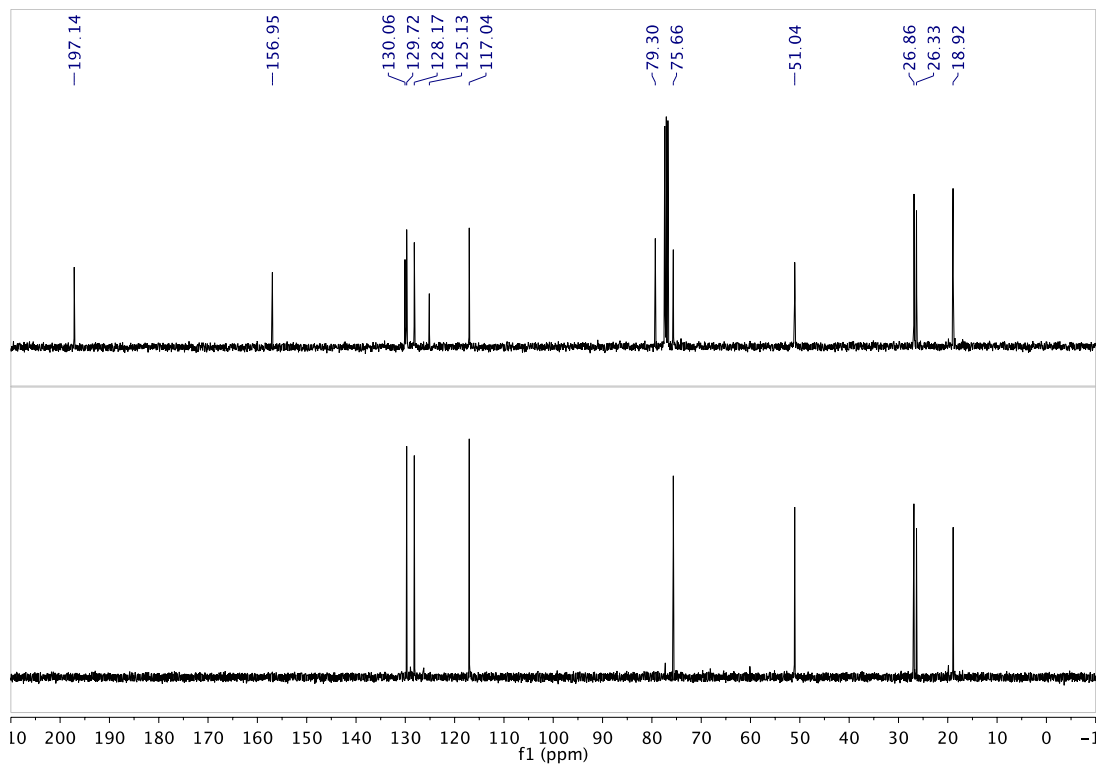
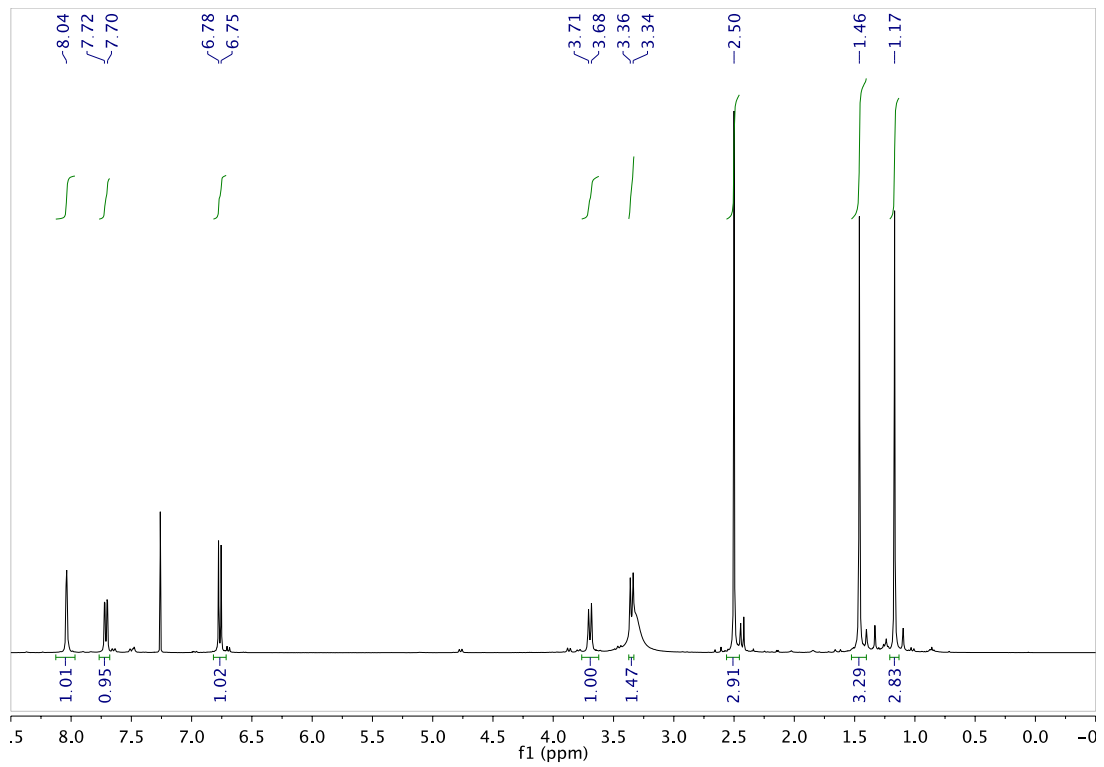
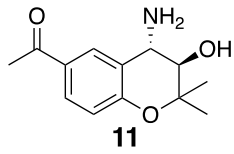
Espectros



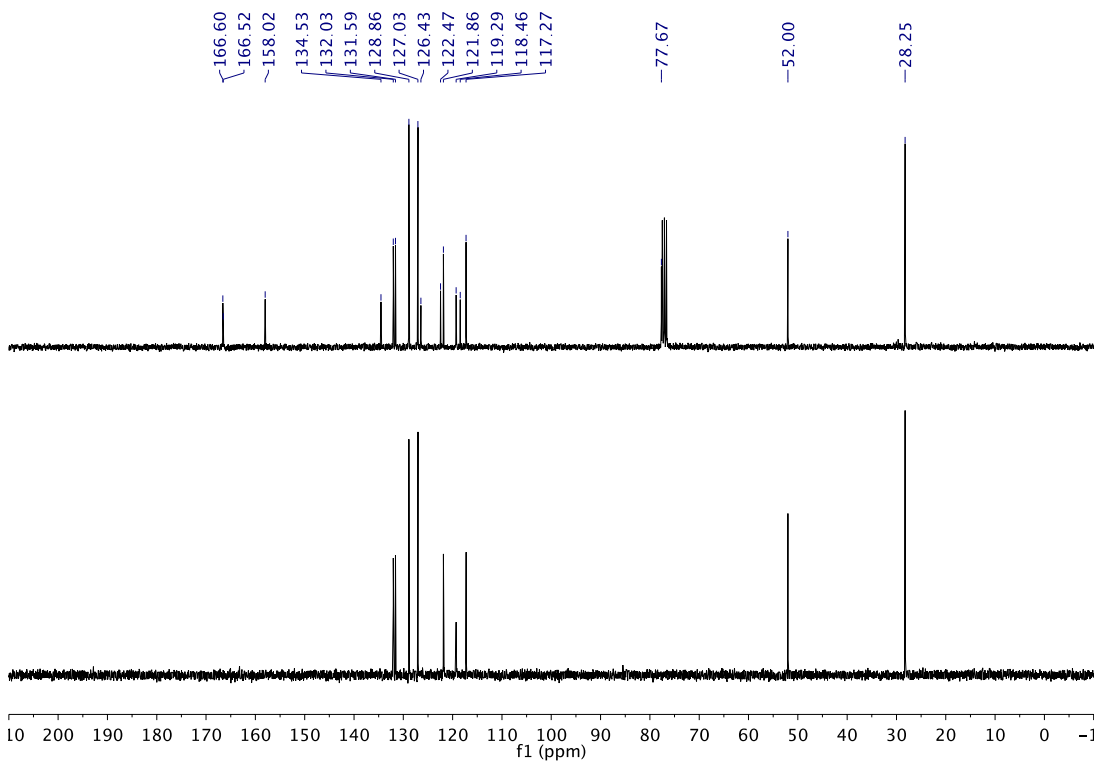
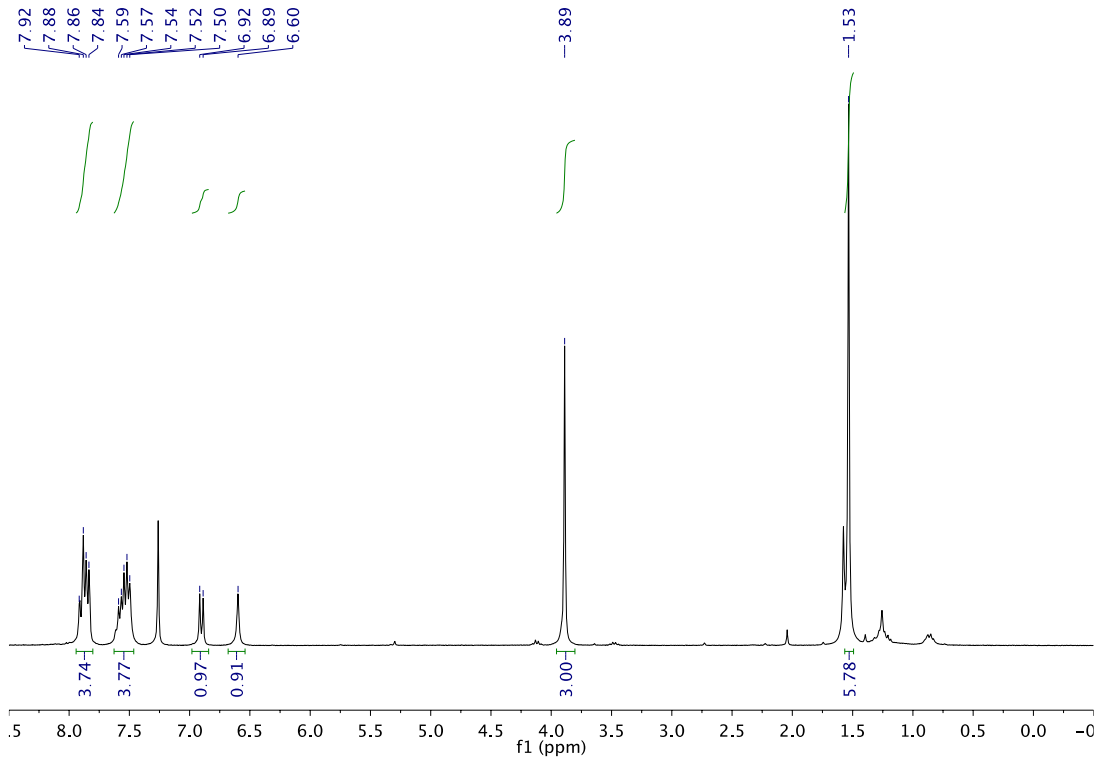
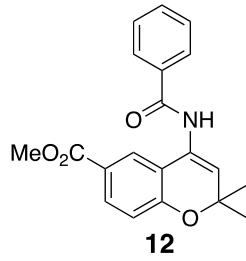
Espectros



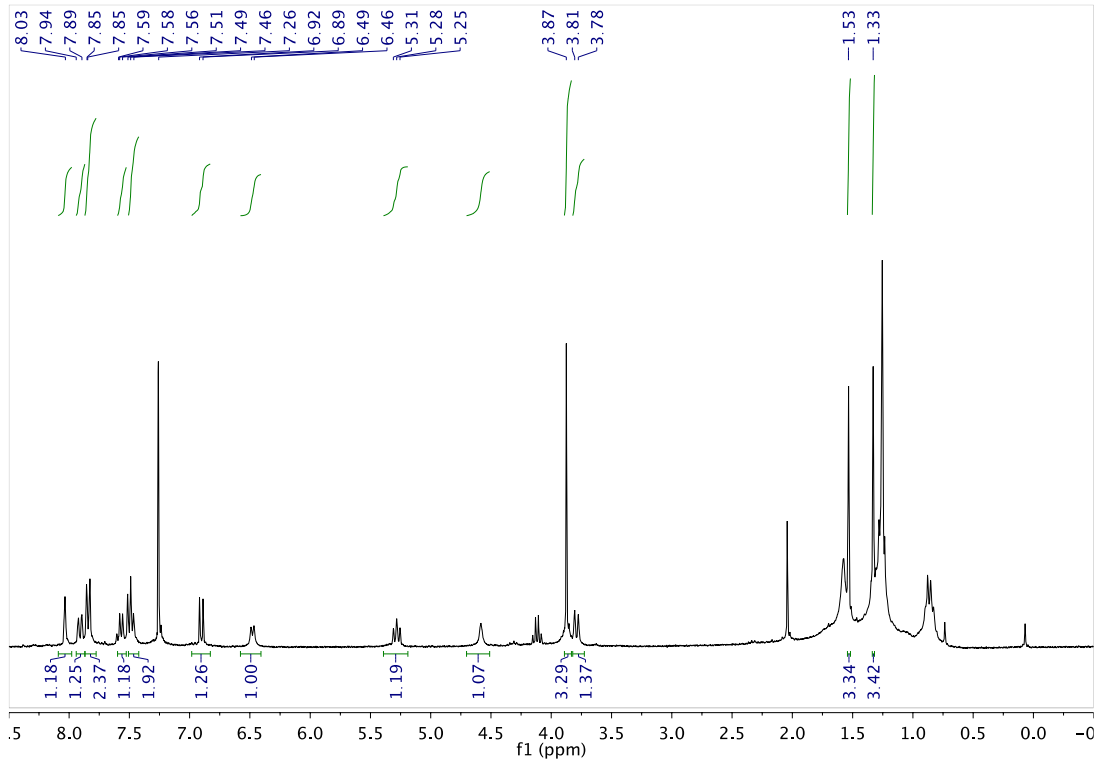
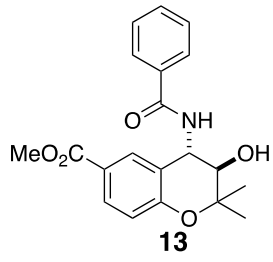
Espectros



Espectros



Espectros



Espectros

