

Universidad de Oviedo

Facultad de Química

Departamento de Química
Orgánica e Inorgánica

Instituto Universitario de
Química Organometálica

Paula Fernández Canelas

TESIS DOCTORAL

2019

**Cicloisomerización de haloalquinos
catalizada por complejos de oro:
síntesis de benzo[*b*]furanos**

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Cicloisomerización de haloalquinos catalizada por complejos de oro: síntesis de benzo[<i>b</i>]furanos	Inglés: Gold-catalyzed cycloisomerization of haloalkynes: synthesis of benzo[<i>b</i>]furans
2.- Autor	
Nombre: Paula Fernández Canelas	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química	
Órgano responsable: Química Orgánica e Inorgánica	

RESUMEN (en español)

Los resultados recogidos en esta Memoria se encuadran en el campo de la catálisis homogénea y de su impacto sobre el desarrollo de nueva metodología para síntesis orgánica utilizando catalizadores de oro, fundamentalmente de oro(I) aunque también se ha utilizado oro(III) para alguna aplicación específica. En general, estos catalizadores son especies carbofílicas, que posibilitan la activación de diferentes tipos de insaturaciones basadas en átomos de carbono previa formación del correspondiente complejo de coordinación con el sistema π presente en el precursor orgánico.

En esta Memoria se emplean sustratos insaturados que contienen como rasgo estructural común la estructura de haloacetileno. El objetivo es que la incorporación del halógeno permita modificar radicalmente la reactividad usual de un alquino convencional y, de esta manera, posibilitar el diseño de nuevas transformaciones. La investigación realizada ha permitido validar esta hipótesis y ha dado lugar al descubrimiento de cuatro nuevas reacciones, tres procesos de cicloisomerización y una reacción intermolecular tras activación carbofílica del haloalquino por interacción con el catalizador de oro. De forma más específica, la Memoria recoge los resultados correspondientes a nuevas reacciones catalíticas de oxiacilación, hidrosililación, oxibencilación y de oxisililación de alquinos. En todo momento se describen en detalle los métodos sintéticos utilizados y se presta especial atención a los aspectos relativos a la asignación estructural.

El primer capítulo revisa los aspectos clave del estado del conocimiento en relación con los objetivos de la Memoria. El capítulo segundo identifica las condiciones experimentales necesarias para llevar a cabo la conversión de una gran variedad de ésteres derivados de 2-yodoetilfenoles en 2-acil-3-yodobenzo[*b*]furanos, así como el alcance de la nueva transformación. La metodología establecida se utilizó para definir una modificación selectiva del fármaco comercial conocido como naproxeno. En el contexto del estudio del mecanismo de la reacción se aportaron evidencias experimentales que apoyan la generación de un vinilideno de oro como intermedio clave del proceso. Dicho estudio permitió también sentar bases para establecer un proceso inusual de hidrosililación de alquinos. A su vez se identificó un catalizador alternativo para llevar a cabo una transformación similar partiendo de bromoalquinos.

El tercer capítulo se divide en dos apartados, focalizados en las dos nuevas reacciones que se describen en cada uno de ellos. Así, la primera parte se dedica a presentar los resultados de la investigación realizada para documentar una nueva reacción de oxibencilación que permite preparar 2-bencil-3-yodobenzo[*b*]furanos de forma regioselectiva. Junto a las características de la reacción, se estudia experimentalmente el mecanismo de la misma. La segunda parte contiene los resultados obtenidos para un proceso diferente, si bien formalmente relacionado, como es la síntesis de (3-bromobenzofuran-2-il)triisopropilsilanos a través de una nueva reacción de oxisililación.

RESUMEN (en Inglés)

This doctoral dissertation impact on the field of homogeneous catalysis and its relevance for contemporary organic synthesis. In particular, the accomplished results relate to current methodological advances using gold catalysts, mainly relying on gold(I) complexes, though gold(III) will be considered for specific purposes. As a rule, these catalysts are recognized as powerful carbophilic species enabling the selective activation of a variety of carbon-based unsaturated functional groups after coordination to the π -platform defining the organic structural motif.

The presence of a haloalkyne unit in all the substrates used in this dissertation provides a unifying structural frame to discuss all the undertaken research. The idea behind this fact is to develop new transformations that are different from those known for a conventional acetylene. Ideally, the halogen would be instrumental to forge new chemistry by modifying the evolution of the interaction of the gold catalyst with the alkyne; thus, triggering new chemical pathways and unveiling new reactions. The research herein described fully support this notion and resulted in the discovery of four new processes. Three of them are cycloisomerization processes, and an additional one is an intermolecular process. Namely, catalytic oxyacylation, hydrosilylation, oxybenzylation and oxysilylation reactions are among those new transformations. Careful description of the experimental protocols and attention to the structural assignment is paid through out all the dissertation.

First chapter is devoted to review key concepts as well as the state of the art related to the main objectives being pursued. In the second chapter, the required conditions to carry out the conversion of a wide variety of esters arising from 2-iodoethynylphenols are recognized. Moreover, the scope of a new synthesis of 2-acyl-3-iodobenzo[*b*]furans is covered. As an application, this new synthetic methodology was applied for a late stage modification of the commercial drug naproxen. Within the context of the study of the mechanism additional experimental work was conducted and supports the intermediacy of a gold vinylidene as the key intermediate species responsible of the noticed ester activation. Along this study, basis for an uncommon hydrosilylation process were gathered. Furthermore, a proper catalyst was recognized to conduct a related transformation using bromoalkynes.

Finally, chapter three is divided in two sections aimed to the presentation of two different new reactions. The first part addresses the search for a catalytic oxybenzylation reaction of iodoalkynes. Proper conditions to regioselectively prepare 2-benzyl-3-iodobenzo[*b*]benzofurans are presented. Far from discussing the influence of the nature of the substituents over the outcome of the cycloisomerization process, attention is also given to the reaction mechanism. The second section of this chapter deals with a formally related but entirely new chemical reaction, which enables a straight entry into (3-bromobenzofuran-2-yl)triisopropylsilanes by means of an unprecedented bromoalkyne oxysilylation reaction that is presented.

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

AGRADECIMENTOS

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de tesis José Manuel González Díaz que me haya dado la oportunidad de formar parte del grupo SOS (Síntesis Orgánica Selectiva). Son muchas las cosas que he tenido la oportunidad de aprender a su lado, cómo la importancia de cultivar la paciencia y la perseverancia y, sobre todo, a luchar por mis objetivos.

También quiero agradecer a Eduardo Rubio que me haya enseñado a ver la química no solo desde el punto de vista del laboratorio sino desde la Resonancia Magnética Nuclear.

A Alfredo Ballesteros, por haberse “ensuciado las manos” enseñándome los más intrínsecos secretos del laboratorio.

Del mismo modo, quiero agradecerle a Luis López todas las palabras amables con las que cada día nos ha mostrado su apoyo incondicional.

A Ángel Suárez, por haber realizado todos los estudios de rayos X necesarios para el desarrollo de esta Tesis, así como al resto de personas que han colaborado desde el Servicio científico-técnico de la Universidad de Oviedo.

A Pablo Barrio por haber tenido la oportunidad de trabajar juntos mano a mano y por su alegría desbordante cada minuto del día.

A Silvia, por haberme apoyado siempre dentro y fuera del laboratorio y por haber caminado juntas en esta andanza.

Aunque es imposible nombrar a todos y cada uno de mis compañeros, quiero agradecerles tanto a los que ya se han ido como a los que trabajan cada día en lograr sus metas, por haber hecho que del trabajo surjan momentos inolvidables.

Por último, quiero dar las gracias a mis padres, por haberme apoyado siempre en cada decisión que he ido tomado a lo largo de mi vida, así como a mi hermana (y mis sobris), por entender que no siempre he podido estar en familia.

A Paco, por estar a mi lado acompañándome en cada nueva dirección que le he ido dando a mi vida a lo largo de estos años. Por enseñarme a poner un ladrillo cada día y saber apreciar que la noche es más oscura justo antes del amanecer.

Y a Clara, mi enana, por esas conversaciones eternas, por soportarme y escucharme.

ABREVIATURAS

Abreviaturas

°C	Grado celsius
AgNO ₃	Nitrato de plata
BARF	Tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato
Bu ₄ NCl	Cloruro de tetrabutilamonio
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
Ctrl	Tecla de "control"
CuI	Yoduro de cobre(I)
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (mejoramiento sin distorsión por transferencia de polarización)
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
ESI	Ionización por electrospray
Et ₃ N	Trietilamina
eq.	Equivalente (s)
EWG	Electron withdrawing group (grupo electrón atractor)
g	Gramo
h	Hora (s)
HBF ₄ ·OEt	Complejo de ácido tetrafluorobórico y éter etílico
HCl	Cloruro de hidrógeno
HRMS	High resolution mass spectroscopy (espectroscopía de masas de alta resolución)
Hz	Hertzio
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
IPy ₂ BF ₄	Tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio(I)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
JohnPhos	2-(di- <i>tert</i> -butilfosfino)difenilo
L	Ligando
M	Molar o Metal
Me	Metil
mg	Miligramo(s)
Mig.	Migración
ml	Mililitro(s)
mmol	Milimol(es)
NaCl	Cloruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -Yodosuccinimida
Ph	Fenilo
PPh ₃	Trifenilfosfano
ppm	Partes por millón
Py	Piridina

Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
TBS	<i>Tert</i> -butildimitilsilil
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsilil
TLC	Thin Layer Chromatography (cromatografía en capa fina)
TMS	Trimetilsilil

ÍNDICE

Índice

CAPÍTULO I

CONTEXTO GENERAL Y OBJETIVOS DE LA MEMORIA	1
1.1. Consideraciones generales	3
1.2. Introducción	3
1.3. Enlaces σ C-Au: especies mono- y diauradas	4
1.4. Coordinación η^2 oro(I)-alqueno.....	9
1.5. Coordinación η^2 -oro(I)-alquino: estructura y modelos de reactividad.	11
1.6. Adición a complejos η^2 oro(I)-alquino de nucleófilos: significación en catálisis	13
1.7. Síntesis orgánica: impacto de las reacciones de funcionalización de alquinos catalizadas por oro(I).....	25
1.8. Algunos elementos de control de la selectividad en catálisis por oro(I).....	28
1.9. Complejos de oro(III) en síntesis orgánica.....	32
1.10. Catálisis por oro(I): aspectos de la actividad reciente del grupo.	35
1.11. Objetivos generales de esta Memoria.....	48

CAPÍTULO II

OXI-ACILACIÓN DE HALOALQUINOS	53
II.1. ANTECEDENTES	55
II.1.1. Complejos vinilideno-metal de transición en síntesis orgánica.	57
II.1.2. Complejos β -yodovinilideno-metal de transición: estructura y reactividad.	59
II.1.3. Complejos vinilideno de oro(I) en síntesis orgánica.....	62
II.1.3.1. Estudios estructurales sobre vinilideno de oro(I).....	62
II.1.3.2. Vinilidenos de oro(I) por migración 1,2-de heteroátomo: aplicaciones catalíticas	63
II.1.3.3. Otros métodos de generación catalítica de vinilidenos de oro(I) y sus aplicaciones catalíticas.....	66
II.1.3.4. Reacción de oxiacilación de sistemas insaturados.	70
II.2. OBJETIVOS	73
II.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	75
II.3.1. Condiciones experimentales para promover la oxiacilación intramolecular de yodoalquinos.	81
II.3.2. Alcance de la reacción de cicloisomerización.....	86
II.3.3. Caracterización estructural: aspectos representativos.....	92
II.3.4. Experimentos adicionales y mecanismo de la reacción.	98
II.3.5. Reactividad de sistemas relacionados empleando bromoalquinos.	102
II.4. EXPERIMENTAL	111
II.5. CARACTERIZACIÓN	153
II.6. ESPECTROS RMN	183

CAPÍTULO III

CICLACIÓN HALOALQUINO/ETER: SÍNTESIS DE 2-HALO-BENZOFURANOS	245
III.1. ANTECEDENTES	247
III.1.1. Benzofuranos por ciclación alquino / éter promovida por adición estequiométrica de reactivos adicionales.	248
III.1.2. Benzofuranos por ciclación catalítica alquino / fenol.	249
III.1.3. Benzofuranos por ciclación catalítica alquino / alquil aril éter.	250
III.2. OBJETIVOS	253

CAPÍTULO III.3.A.	
OXI-BENCILACIÓN DE ALQUINOS.....	257
III.3.A.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	259
III.3.A.2. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL.....	266
III.3.A.3. EXPERIMENTOS ADICIONALES Y MECANISMO DE LA REACCIÓN.....	274
III.3.A.4. EXPERIMENTAL.....	279
III.3.A.5. CARACTERIZACIÓN.....	313
III.3.A.6. ESPECTRO RMN.....	339
CAPÍTULO III.3.B.	
OXI-SILILACIÓN DE ALQUINOS.....	395
III.3.B.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	397
III.3.B.1.1. Condiciones experimentales para promover la oxi-silación intramolecular de bromoalquinos.....	397
III.3.B.1.2. Alcance de la reacción de cicloisomerización.....	399
III.3.B.1.3. Determinación estructural.....	401
III.3.B.1.4. Propuesta del mecanismo de la reacción.....	403
III.3.B.2. EXPERIMENTAL.....	405
III.3.B.3. CARACTERIZACIÓN.....	413
III.3.B.4. ESPECTROS RMN.....	427
CONCLUSIONES.....	455

CAPÍTULO I:

CONTEXTO GENERAL Y OBJETIVOS DE LA MEMORIA

La Memoria recoge, contextualiza y discute los resultados de la investigación que he realizado para aspirar al grado de Doctor en Química, en el marco del Programa de Doctorado “Síntesis y Reactividad Química” del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

1.1- Consideraciones generales

De forma específica, se presentan nuevas transformaciones de derivados de 2-(2-haloetil)fenoles catalizadas por complejos de oro, la gran mayoría de oro(I). En conjunto, las reacciones que se han establecido definen estrategias catalíticas para la obtención selectiva de diferentes tipos de derivados del esqueleto de benzo[*b*]furano. Desde el punto de vista sintético, las transformaciones son robustas a escala de gramo. La Memoria, junto a la preparación de un conjunto representativo de ejemplos de las distintas familias de moléculas objetivo seleccionadas, dedica atención al estudio experimental de los mecanismos de reacción de los nuevos procesos catalíticos.

1.2- Introducción.

La síntesis de compuestos orgánicos es una actividad vigente e incide, de forma nítida, sobre nuestras necesidades cotidianas al dar respuesta a la demanda creciente de moléculas y materiales con propiedades definidas. Sobre dicha base, la síntesis orgánica está íntimamente vinculada a aspectos tan diversos como el bienestar y calidad de vida, la demanda de fuentes alternativas de energía, o el uso racional de los recursos naturales.

El desarrollo de nuevas reacciones catalíticas es uno de los pilares en los que se basa el desarrollo de la “Química Verde” al perseguir un diseño eficiente, buscando la optimización del aporte de reactivos químicos y tratando de minimizar tanto el consumo energético como la generación y el tratamiento de los residuos asociados.¹ El profesor Whitesides, en un reciente artículo de opinión bajo el título de “Reinventing Chemistry”, destaca el alcance y el peso específico que la energía y la catálisis jugarán en dicho escenario.²

La significación actual en síntesis orgánica de la catálisis mediante compuestos de oro nace a partir de contribuciones aisladas, desarrolladas en los últimos años del siglo pasado, a las que se puede considerar como estudios pioneros en el campo.³

A lo largo de la primera década de este siglo, dicho ámbito de investigación experimentó un crecimiento exponencial. El rápido desarrollo de su intersección con la catálisis y la síntesis

¹ I. Delidovich, R. Palkovits, (Catalytic versus stoichiometric reagents as a key concept for Green Chemistry) *Green Chemistry* **2016**, *18*, 590-593.

² G. M. Whitesides, (Reinventing Chemistry) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3196-3209.

³ a) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, (Catalytic Asymmetric Aldol Reaction: Reaction of Aldehydes with Isocyanacetate Catalyzed by a Ferrocenylphosphine-Gold(I) Complex) *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405-6406; b) A. Togni, S. D. Pastor, (Chiral Cooperativity: The Nature of Diastereoselective and Enantioselective Step in the Gold(I)-Catalyzed Aldol Reaction Utilizing Chiral Ferrocenylamine Ligands) *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1649-1664; c) Y. Fukuda, K. Utimoto, (Effective Transformation of Unactivated Alkynes into Ketones or Acetals by Means of Au(III) Catalysis) *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729-3731; d) M. Sawamura, Y. Nakayama, T. Kato, Y. Ito, (Gold(I)-Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction of *N*-Methoxy-*N*-methyl- α -isocyanacetamide (α -Isocyano Weinreb Amide). An Efficient Synthesis of Optically Active β -Hydroxy α -Amino Aldehydes and Ketones) *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1727-1732; e) J. Henrique Teles, S. Brode, M. Chabanas, (Cationic Gold(I) Complexes: Highly Efficient Catalysts for the Addition of Alcohols to Alkynes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418; f) A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, (A New Gold-Catalyzed C-C Bond Formation) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285-2288.

orgánica ha contribuido de forma notoria, estableciendo aplicaciones metodológicas potentes, versátiles y selectivas.⁴

De forma paralela, se llevaron a cabo estudios estructurales orientados a caracterizar la interacción de los complejos de oro con diferentes sistemas insaturados. Se aislaron y caracterizaron de forma rigurosa distintos intermedios de reacción. Todo ello permite racionalizar y dotar de mayor carácter predecible al estudio de este tipo de transformaciones.⁵ Estos resultados potenciaron el impacto del oro sobre la metodología sintética y determinaron su desarrollo exponencial. El efecto relativístico del oro juega un papel para justificar la reactividad,⁶ en particular la selectividad de su interacción con sustratos insaturados basados en carbono, clave en su uso como ácido de Lewis carbofílico. Desde un punto de vista estructural, se debe destacar la singularidad y significación de la noción de interacción aurofílica, bien documentada en la bibliografía.⁷

1.3- Enlaces σ C-Au: especies mono- y diauradas.

En relación con la preparación y caracterización de complejos de oro y su interés sintético como reactivos o intermedios en catálisis homogénea, la formación de enlaces vinil-oro se logra fácilmente por reacción de ácidos borónicos con $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$, en isopropanol a 50 °C, en presencia de carbonato de cesio.⁸ Aplicando esta metodología se han caracterizado en estado sólido complejos con enlaces σ Au-C(sp²).⁹ El estudio de la reactividad de estas especies auradas pone de manifiesto la necesidad de utilizar reactivos con elevada electrofilia para activar el enlace C-Au, por ejemplo reacciones de protonación y de halogenación (Esquema 1, ecuación a). La especie electrófila de oro que se libera posibilita el diseño eventual de procesos catalíticos.

⁴ Revisiones representativas seleccionadas: a) A. Fürstner, P. W. Davies, (Catalytic Carbophilic Activation: Catalysis by Platinum and Gold π Acids) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449; b) A. S. K. Hashmi, (Gold-Catalyzed Organic Reactions) *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211; c) Z. Li, C. Brouwer, C. He, (Gold-Catalyzed Organic Transformations) *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239-3265; d) A. Arcadi, (Alternative Synthetic Methods through New Developments in Catalysis by Gold) *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266-3325; e) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, (Gold-Catalyzed Cycloisomerizations of Enynes: A Mechanistic Perspective) *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350; f) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, (Ligand Effects in Homogeneous Au Catalysis) *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378; g) N. T. Patil, Y. Yamamoto, (Coinage Metal-Assisted Synthesis of Heterocycles) *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395-3442; h) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, (Gold-Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond-Forming Reactions) *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657-1712; i) N. Krause, C. Winter, (Gold-Catalyzed Nucleophilic Cyclization of Functionalized Allenes: A Powerful Access to Carbo- and Heterocycles) *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994-2009.

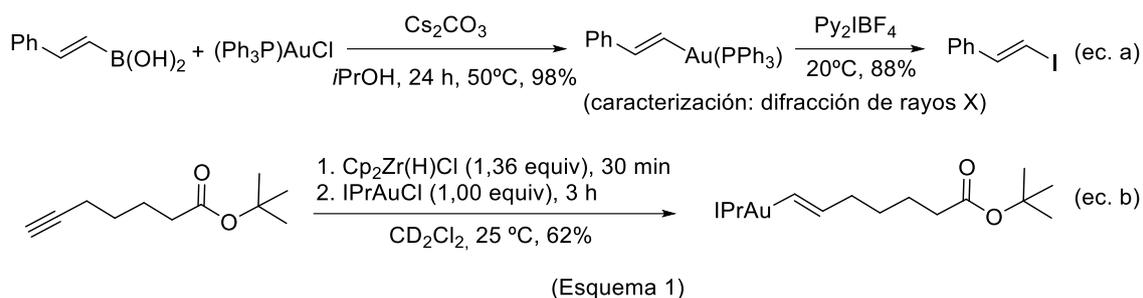
⁵ Revisiones: a) A. S. K. Hashmi, (Homogeneous Gold Catalysis Beyond Assumptions and Proposals-Characterization of Intermediates), *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232-5241; b) L.-P. Liu, G. B. Hammond, (Recent advances in the isolation and reactivity of organogold complexes), *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129-3139; c) R. E. M. Brooner, R. A. Widenhoefer, (Cationic, Two-Coordinated Gold π -Complexes), *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11714-11724.

⁶ Revisión: a) P. Pyykkö, (Theoretical Chemistry of Gold) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412-4456; implicación en catálisis: b) D. J. Gorin, F. D. Toste, (Relativistic effects in homogeneous gold catalysis) *Nature* **2007**, *446*, 395-403.

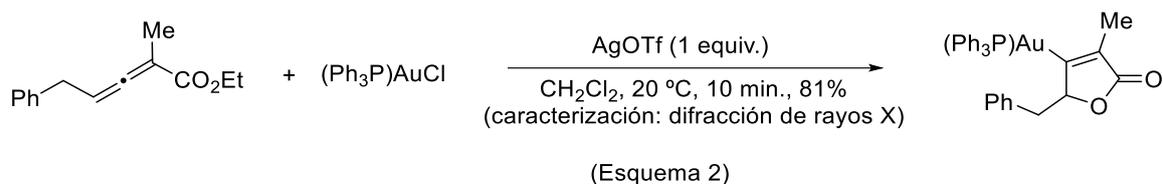
⁷ Revisiones: a) H. Schmidbaur, A. Schier, (A briefing on aurophilicity), *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1931-1951; b) H. Schmidbaur, A. Schier, (Aurophilic interactions as a subject of current research: an up-date), *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 370-412.

⁸ D. V. Partyka, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray, (Relativistic Functional Groups: Aryl-Carbon Gold Bond-Formation by Selective Transmetalation of Boronic Acids) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8188-8191

⁹ A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, (Synthesis, structure and reactivity of organogold compounds of relevance to homogeneous gold catalysis) *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 592-597.



Posteriormente, se demostró que partiendo de un alquino terminal, la secuencia hidrocirconación/transmetalación circonio-oro es una alternativa para generar, de forma estereoselectiva, compuestos con la estructura de (*E*)-alqueniloro(I) (Esquema 1, ecuación b).¹⁰ La reacción utiliza una fuente comercial del reactivo de Schwartz, que contiene una cierta cantidad de Cp₂ZrCl₂. Para compensar su presencia se añade un exceso del reactivo Cp₂Zr(H)Cl, responsable de la hidrocirconación. Se han obtenido y caracterizado complejos de oro(I) utilizando alenos como precursores,¹¹ y se ha documentado la reactividad de las especies auradas generadas (Esquema 2).¹²



A partir de sistemas propargílicos se preparan complejos alenil-oro. Gimeno utilizó la reacción de bromuros de trifenilpropargilfosfonio con oro(I) y oro(III) para preparar alenos que contienen un enlace σ C-Au, estructura que carecía de precedente (Esquema 3, ecuaciones a-b).¹³ Posteriormente, nuestro grupo ha preparado y caracterizado compuestos aurados relacionados, con estructura de complejo σ-alenil-oro por reacción de propargil silanos con fosfito de oro(I), y ha demostrado su papel como intermedios en el acoplamiento catalítico de propargilsilanos con aldehídos (Esquema 3, ecuación c).¹⁴

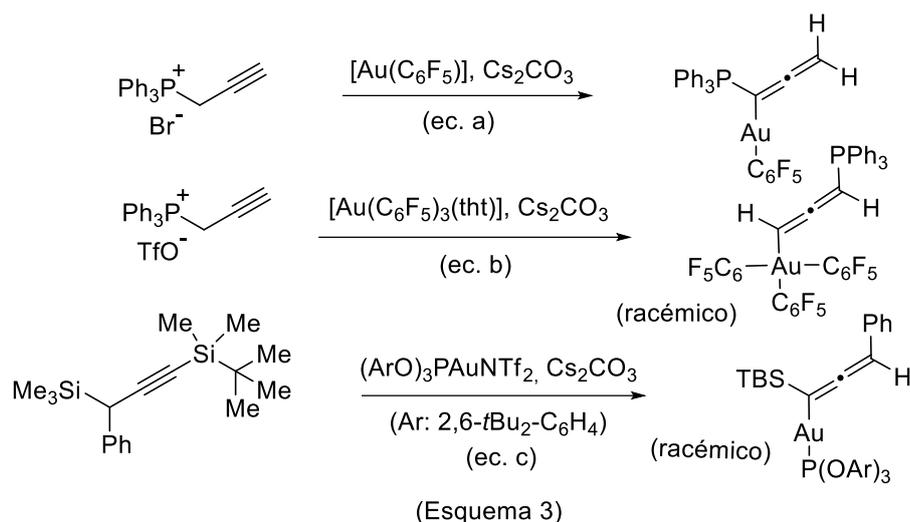
¹⁰ T. P. Cornell, Y. Shi, S. A. Blum, (Synthesis of Alkenylgold(I) Compounds via Sequential Hydrozirconation and Zirconium to Gold Transmetalation) *Organometallics* **2012**, *31*, 5990-5993.

¹¹ T. J. Brown, A. Sugie, M. G. D. Leed, R. A. Widenhoefer (Structures and Dynamic Solution Behavior of Cationic, Two Coordinate Gold(I)-π-Allene Complexes) *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6959-6971.

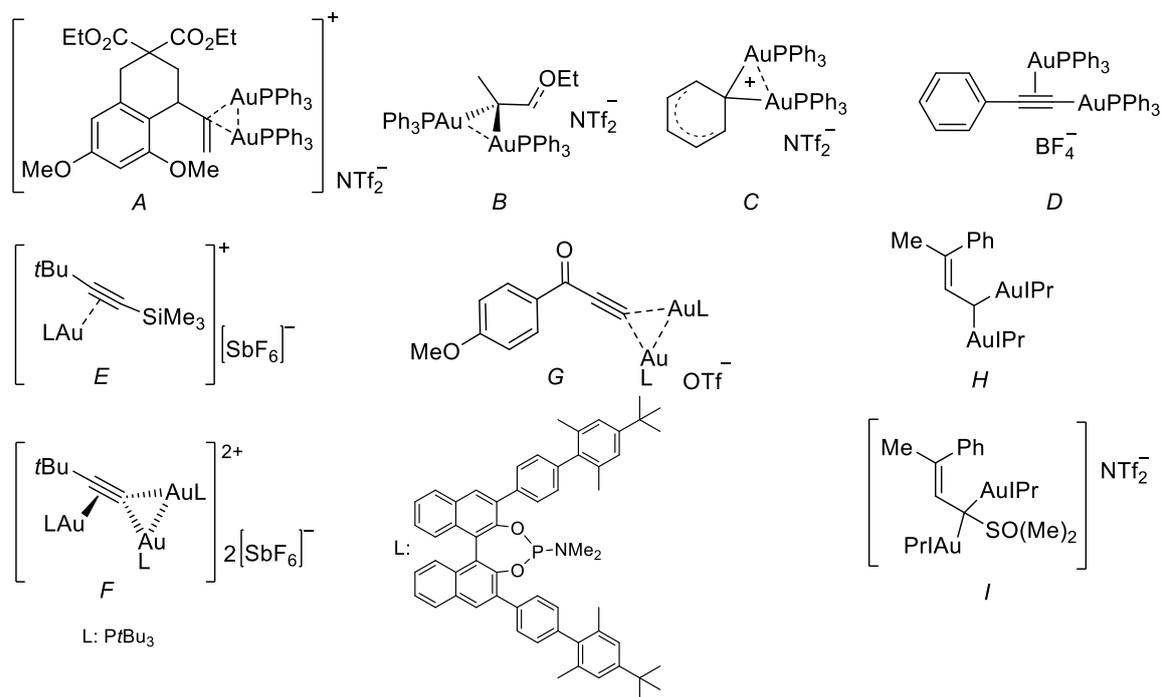
¹²a) L.-P. Liu, B. Xu, M. S. Mashuta, G. B. Hammond (Synthesis and Structural Characterization of Stable Organogold(I) Compounds. Evidence for the Mechanism of Gold-Catalyzed Cyclizations) *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642-17643; b) L.-P. Liu, G. B. Hammond (Reactions of Cationic Gold(I) with Allenates: Synthesis of Stable Organogold(I) Complexes and Mechanistic Investigations on Gold-Catalyzed Cyclizations) *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1230-1236.

¹³ A. Johnson, A. Laguna, M. C. Gimeno, (Axially Chiral Allenyl Gold Complexes) *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12812-12815.

¹⁴ S. Fernández, J. González, J. Santamaría, A. Ballesteros, (Propargylsilanes as Reagents for Synergistic Gold(I) Catalyzed Propargylation of carbonyl Compounds. Isolation and Characterization of σ-Gold(I) Allenyl Intermediates) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10703-10707.



La formación de especies diauradas concita atención, tanto por el estudio de su estructura como por su significación en catálisis homogénea de oro(I).¹⁵ El Esquema 4 recoge una selección representativa de compuestos cuya estructura se ha determinado, en su mayoría, mediante difracción de rayos X, y cuya reactividad se ha investigado en detalle. La representación gráfica de las estructuras no se ha unificado, mostrando las estructuras tal y como se representaron en la publicación original correspondiente.



(Esquema 4)

La reacción de especies vinil-oro con una fuente electrófila de oro(I) da complejos 1,1-diaurados. En este sentido, se ha preparado, aislado, caracterizado y evaluado la reactividad

¹⁵ A. Gómez-Suárez, S. P. Nolan, (Dinuclear Gold Catalysis: Are two Gold Centers Better than One?) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8156-8159.

del complejo A (Esquema 4). Dicha estructura se corresponde con la de la especie que acumula el catalizador de oro como estado inactivo o “resting state” en procesos catalíticos de hidroarilación de alenos.¹⁶ Por otra parte, Fürstner y su grupo mostraron la influencia que los sustituyentes unidos al alquino tienen sobre la naturaleza de las especies diauradas formadas y su reactividad. Así, partiendo de 1-etoxi-propino se ha preparado la especie *gem*-diaurada B, resistente a la protonación y evidenciando una estructura de carbocatión estabilizado por oxígeno, flanqueado por dos enlaces C-Au. Dicho compuesto se preparó a partir del vinilborano en presencia de dos equivalentes de oro(I); en este caso, se utilizó el complejo estable al aire desarrollado por Gagosz [(Ph₃P)AuNTf₂].¹⁷ Al añadir un equivalente de oro(I) se aísla la especie diaurada B y se recupera la mitad del vinilborano, indicando que la captura del vinil-oro(I) es más rápida que su formación.

De idéntica manera, se prepararon especies mono y di-auradas partiendo de sustratos que contienen sustituyentes con menor capacidad de estabilización de carga positiva en el carbono contiguo, y se analizó la influencia de dicho efecto sobre la estructura y la reactividad de las mismas.¹⁸

La formación de especies diauradas a partir de compuestos aromáticos (estructura C, Esquema 4), y hetero-aromáticos tiene precedente y se dispone de diversos protocolos para su preparación selectiva.¹⁹

Por otra parte, la síntesis de complejos σ -alquini-oro está bien establecida.²⁰ A temperatura ambiente, son compuestos estables al aire y a la humedad, y presentan interés tanto en relación

¹⁶ D. Weber, M. A. Tarselli, M. R. Gagné, (Mechanistic Surprises in the Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroarylation of Allenes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5733-5736.

¹⁷ N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, (Phosphine Gold(I) Bis-(trifluoromethanesulfonyl)imidate Complexes as New Highly Efficient and Air-Stable Catalysts for the Cycloisomerization of Enynes) *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136.

¹⁸ G. Seidel, C. W. Lehmann, A. Fürstner, (Elementary Steps in Gold Catalysis: The significance of *gem*-Diauration) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8466-8470.

¹⁹ Ejemplos representativos: a) A. N. Nesmeyanov, E. G. Perevalova, K. I. Grandberg, D. A. Lemenovskii, T. V. Baukova, O. B. Afanassova, (A new Type of Organogold Compound) *J. Organomet. Chem.* **1974**, *65*, 131-144; b) R. Usón, A. Laguna, E. J. Fernández, A. Mendia, P. G. Jones, [(Polyhalophenyl)silver(I) complexes as arylating agents: Crystal structure of [μ -2,4,6-C₆F₃H₂](AuPPh₃)]ClO₄] *J. Organomet. Chem.* **1988**, *350*, 129-138; c) O. Schuster, A. Schier, H. Schmidbaur, (The Quest for Complexes with a Coordinative Gold-Bismuth Bond) *Organometallics* **2003**, *22*, 4079-4083; d) K. A. Porter, A. Schier, H. Schmidbaur, (Auration of Thiophene and Furan: Structures of the 2-Mono- and 2,2-Diaurated Products) *Organometallics* **2003**, *22*, 4922-4927; f) A. S. K. Hashmi, I. Braun, P. Nösel, J. Schädlich, M. Wietek, M. Rudolph, F. Rominger, (Simple Gold-Catalyzed Synthesis of Benzofulvenes-*gem*-Diaurated Species as “Instant Dual-Activation” Precatalyst) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4456-4460; g) J. E. Heckler, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray, (Geminally Diaurated Gold(I) Aryls from Boronic Acids) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5924-5928; h) A. Gómez-Suárez, S. Dupuy, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, (Straightforward Synthetic Access to *gem*-Diaurated and Digold σ , π -Acetylide Species) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 938-942.

²⁰ a) C. J. Aguirre, M. C. Gimeno, A. Laguna, M. Laguna, J. M. de Luzuriaga, F. Puente, (Ylide-gold(I) complexes of the types [Au(ylide)L]⁺[Au(ylide)(C \equiv CR)] and [Au(ylide){Co(CO)₄}] *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *208*, 31-36; b) J. Vicente, M. T. Chicote, M. D. Abrisqueta, (Alkynyl Gold(I) Complexes. The First Family of Ethynyl Gold(I) Complexes) *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 497-498; c) J. Vicente, A. R. Singhal, P. J. Jones, (New Ylide-, Alkynyl-, and Mixed Alkynyl/Ylide-Gold(I) Complexes) *Organometallics* **2002**, *21*, 5887-5900; d) V. Lavallo, G. D. Frey, S. Kousar, B. Donnadieu, G. Bertrand, (Allene formation by gold catalyzed cross-coupling of masked carbenes and vinylidenes) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 13569-13573; e) H.-T. Liu, X.-G. Xiong, P. D. dau, Y.-L. Wang, D.-L. Huang, J. Li, L.-S. Wang, (Probing the nature of gold-carbon bonding in gold-alkynyl complexes) *Nature Commun.* **2013**, *4*, 2201-2207.

con la obtención de sistemas luminiscentes,²¹ como por la actividad biológica que muestran algunos representantes de dicha clase de estructuras.²²

Widenhoefer puso de manifiesto que la reacción de arilacetilenos terminales con IPrAuCl [IPr: 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno] y AgSb₆ origina complejos π -alquino, inestables térmicamente. Su caracterización se realizó en disolución, mediante técnicas espectroscópicas. Cuando se eleva la temperatura a 0 °C, se observa la ruptura del enlace C(sp)-H y la formación de una nueva especie (estructura *D*, Esquema 4), así como un ácido de Brønsted fuerte en disolución. La especie dinuclear de oro(I), con estructura de complejo σ,π -acetiluro, se aisló y se caracterizó en disolución mediante espectroscopia de RMN y, en estado sólido, mediante difracción de rayos X.²³

De igual manera, se documentó el perfil de reactividad asociado a este tipo de transformación y al complejo aislado en diferentes transformaciones.²⁴ La reacción de (3,3-dimetilbut-1-in-1-il)trimetilsilano con [AuCl(PtBu₃)]/AgSbF₆ a temperatura ambiente, en diclorometano, durante 3 horas, origina un sólido cristalino estable al aire. El análisis por difracción de rayos X de dicho compuesto revela la estructura de complejo π acetileno-oro catiónico (Esquema 4, estructura *E*). Cuando dicha reacción se prolonga durante 16 horas, se obtiene de forma eficaz y selectiva el complejo trinuclear *F*. Esta especie dicatiónica triaurada muestra que la agrupación P₂Au₂ que estabiliza el acetiluro, evidenciando un modo de enlace de 3 centros y dos electrones estabilizado por una interacción Au \cdots Au.

Asensio y su grupo han demostrado en detalle y con rigor aspectos estructurales y reactividad diferencial asociada a este tipo de estructuras.²⁵ Por otra parte, se ha documentado la significación de especies diauradas en procesos asimétricos. Por ejemplo, como catalizadores en reacciones enantioselectivas de cicloadición [4+2] de inonas con ciclohexadieno utilizando ligandos quirales enantiopuros (estructura *G*, Esquema 4).²⁶

Recientemente, se ha descrito que un enlace C(sp²)-Au(I) de un ciclopropeno reacciona con oro(I) para originar una especie catiónica muy reactiva, el catión alílico 1,1-diaurado *H* (Esquema 4).²⁷ La estructura propuesta se basa en datos espectroscópicos, de espectrometría de masas y en estudios de reactividad química. En este sentido, se ha aislado y caracterizado mediante estudios de difracción de rayos X el compuesto *I* (Esquema 4), resultado de la adición nucleófila de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente, reacción que transcurre de forma cuantitativa en unos pocos minutos.

²¹ M. C. Blanco, J. Cámara, M. C. Gimeno, P. G. Jones, A. Laguna, J. M. López de Luzuriaga, M. E. Olmos, M. D. Villacampa, (Luminiscent Homo- and Heteropolynuclear Gold Complexes Stabilized by a Unique Acetylide Fragment) *Organometallics* **2011**, *31*, 2597-2605.

²² I. Mármol, M. Virumbrales-Muñoz, J. Quero, C. Sánchez-de-Diego, L. Fernández, I. Ochoa, E. Cerrada, M. J. R. Yoldi, (Alkynyl gold(I) complex triggers necroptosis via ROS generation in colonorectal carcinoma cells) *J. Inorg. Biochem.* **2017**, *176*, 123-133.

²³ T. J. Brown, R. A. Widenhoefer, (Cationic Gold(I) p-Complexes of Terminal Alkynes and Their Conversion to Dinuclear σ,π -Acetylide Complexes) *Organometallics* **2011**, *30*, 6003-6009.

²⁴ T. N. Hooper, M. Green, C. A. Russell, (Cationic Au(I)alkyne complexes: synthesis, structure and reactivity) *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2313-2315.

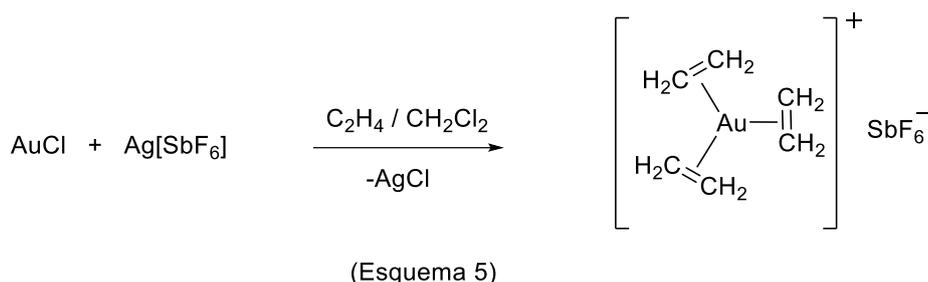
²⁵ A. Gimeno, A. B. Cuenca, S. Suárez-Pantiga, C. Ramírez de Arellano, M. Medio-Simón, G. Asensio, (Competitive Gold-Activation Modes in Terminal Alkynes: An Experimental and Mechanistic Study) *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 683-688

²⁶ M. Nanko, S. Shibuya, Y. Inaba, S. Ono, S. Ito, K. Mikami, (gem-Digold Acetylide Complexes for Catalytic Intermolecular [4+2] Cycloaddition: Having Two Gold Centers is Better for Asymmetric Catalysis) *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7353-7357.

²⁷ F. F. Mulks, P. W. Antoni, J. H. Gross, J. Graf, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (1,1-Digoldallylium Complexes: Diaurated Allylic Carbocations Indicate New Prospects of the Coordination Chemistry of Carbon) *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4687-4695.

1.4- Coordinación η^2 oro(I)-alqueno.

Los complejos neutros di-coordinados de oro(I) con un compuesto insaturado que se comporta como ligando π se conocen desde la década de los sesenta del siglo pasado.²⁸ De igual forma, se ha descrito la preparación de complejos neutros tricoordinados relacionados.²⁹ Con independencia de la geometría, la variedad de hidrocarburos aromáticos insaturados utilizados es significativa.³⁰ Por el contrario, la preparación y caracterización de los complejos catiónicos de oro(I) es más reciente. En particular, utilizando etileno como ligando, el grupo de Rasika Dias preparó y caracterizó hexafluoroantimoniato oro(I) tris(etileno) (Esquema 5).³¹



La difracción de rayos X mostró que el oro se coordina a tres moléculas de etileno con una geometría trigonal-plana, con forma de rueda de tres radios. La espectroscopia de resonancia magnética nuclear muestra un apantallamiento, tanto para los átomos de hidrógeno como para los átomos de carbono. Así, el valor de δ es de 4,94 ppm frente a 5,40 ppm para el etileno libre (¹H RMN), y de 92,7 ppm para el complejo frente a 123,4 ppm para el alqueno (¹³C RMN).

Los complejos catiónicos de oro(I) con alquenos juegan un papel relevante en reacciones de funcionalización catalítica de los mismos, y de otros sistemas insaturados basados en carbono, por incorporación de un nucleófilo, en particular de un heteroátomo. La mayoría de mecanismos propuestos para dichas reacciones implican el ataque, fuera de la esfera de coordinación, del nucleófilo al complejo π oro-alqueno. Sin embargo, los estudios sobre la caracterización de complejos catiónicos di-coordinados con estructura de complejo- π oro(I)-alqueno es relativamente reciente.³² Widenhoefer y su grupo documentaron que la reacción de especies

²⁸ Ejemplos: a) A. J. Chalk, [1,5-Cyclooctadiene Complexes of Gold(I) and Gold(III)] *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4733-4734; b) R. Hüttel, H. Dietl, (Gold Complexes of Cycloalkenes and Cycloalkadienes) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 438-438; c) D. B. Dell'Amico, F. Calderazzo, R. Dantona, J. Strähle, H. Weiss, [Olefin Complexes of Gold(I) by CO Displacement from AuCl(CO)] *Organometallics* **1987**, *6*, 1207-1210.

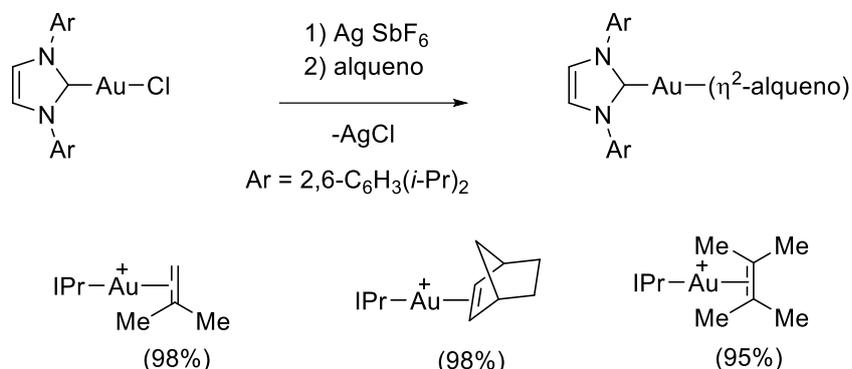
²⁹ a) R. M. Dávila, R. J. Staples, J. P. Fackler, (Synthesis and Characterization of Au₄(MNT)(dppee)₂(Cl)₂·¹/₄CH₂Cl₂ (MNT = 1,2-Dicyanoethene-1,2-dithiolate-*S,S'*; dppee = *cis*-Bis(diphenylphosphino)ethylene): A Gold(I) Metal-Olefin Complex in Which the Olefin Orientation Relative to the Coordination Plane Involving the Metal Is Defined) *Organometallics* **1994**, *13*, 418-420.; b) K. Köhler, S. J. Siverio, I. Hyla-Kryspin, R. Gleiter, L. Zsolnai, A. Driess, G. Huttner, H. Lang, (Trigonal-Planar-Coordinated Organogold(I) Complexes Stabilized by Organometallic 1,4-Diynes: Reaction Behavior, Structure, and Bonding) *Organometallics*, **1997**, *16*, 4970-4979; c) H. V. Rasika Dias, J. Wu, (Thermally Stable Gold(I) Ethylene Adducts: [HB{3,5-(CF₃)₂Pz}₃]-Au(CH₂=CH₂)] and [(HB{3-(CF₃),5-(Ph)Pz}₃)-Au(CH₂=CH₂)] *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7814-7816.

³⁰ Revisión: H. Schmidbaur, A. Schier, (Gold η^2 -Coordination to Unsaturated and Aromatic Hydrocarbons: The Key Step in Gold-Catalyzed Organic Transformations) *Organometallics* **2010**, *29*, 2-23.

³¹ H. V. Rasika Dias, M. Fianchini, T. R. Cundari, C. F. Campana, (Synthesis and Characterization of the Gold(I) Tris(ethylene) Complex [Au(C₂H₄)₃][SbF₆]) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 556-559.

³² D. Zuccaccia, L. Belpassi, F. Tarantelli, A. Macchioni, (Ion-Pairing in Cationic Olefin-Gold(I) Complexes) *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3170-3171.

catiónicas de oro(I) con alquenos origina complejos catiónicos estables con ligandos carbeno *N*-heterocíclico (NHCs),³³ así como la caracterización inequívoca en estado sólido de dichos complejos (Esquema 6).³⁴



(Esquema 6)

En estudios posteriores, dicho grupo abordó la estructura en disolución de especies monoméricas relacionadas, en este caso basadas en trifenilfosfina como ligando ancilar.³⁵ Por otra parte, a modo de ejemplo representativo, un estudio reciente sobre la reacción de aminoauración intramolecular de alquenos no activados pone de manifiesto la significación que la formación catalítica de complejos catiónicos de oro(I) con alquenos desempeña para la activación de dicho sistema insaturado frente al ataque del nucleófilo nitrogenado.³⁶

En el último cuarto del siglo pasado la naturaleza de este tipo de complejos catiónicos motivó diversos estudios teóricos³⁷ que ofrecen en una descripción detallada del enlace operativo en los complejos de oro(I) implicados en procesos catalíticos.³⁸

Esta investigación, en la frontera de la determinación estructural básica con la de su implicación en ciclos catalíticos en los que se postula la participación de dichas especies, se extendió a otros sistemas insaturados carbonados. Por ejemplo, se ha caracterizado la

³³ P de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, (Cationic NHC-gold(I) complexes: Synthesis, isolation and catalytic activity) *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 551-560.

³⁴ T. J. Brown, M. G. Dickens, R. A. Widenhoefer, (Synthesis, X-ray Crystal Structures, and Solution Behavior of Monomeric, Cationic, Two-Coordinate Gold(I) π -Alkene Complexes) *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6350-6351.

³⁵ R. E. M. Brooner, T. J. Brown, R. A. Widenhoefer, (Synthesis and Study of Cationic, Two-Coordinate Triphenylphosphine Gold(I) π -Alkene Complexes) *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8276-8284.

³⁶ R. L. LaLonde, W. E. Brenzovich, Jr., D. Benitez, E. Tkatchouk, K. Kelley, W. A. Goddard, III, F. D. Toste, (Alkylgold complexes by intramolecular aminoauration of unactivated alkenes) *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 226-233.

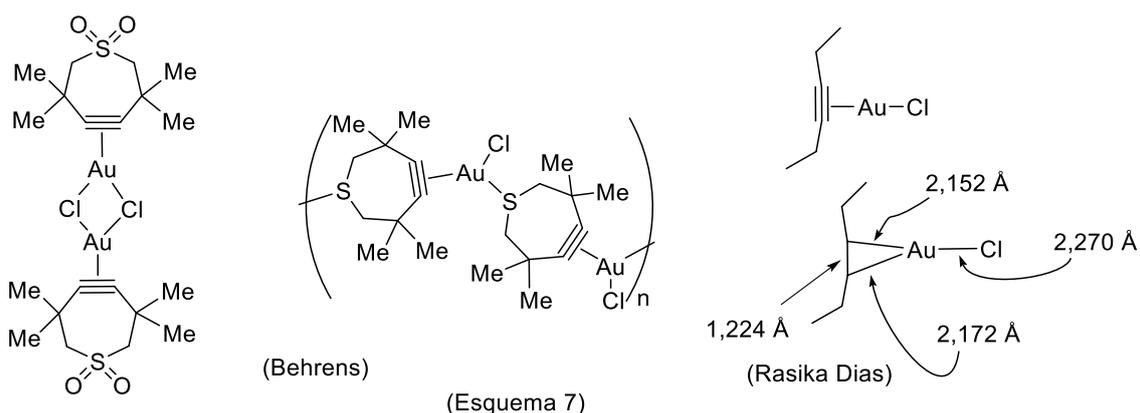
³⁷ (a) T. Ziegler, A. Rauk, (A Theoretical Study of Ethylene-Metal Bond in Complexes between Cu⁺, Ag⁺, Au⁺, Pt⁰, Pt²⁺ and Ethylene Based on the Hartree-Fock-Slater Transition-State Method) *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 1558-1565. (b) R. H. Hertwig, W. Koch, D. Schröder, H. Schwarz, (A Comparative Computational Study of Cationic Coinage Metal-Ethylene Complexes (C₂H₄)M⁺ (M = Cu, Ag, and Au)) *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253-12260. (c) M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. Frenking, (Energy Positioning Analysis of the Bonding in Ethylene and Acetylene Complexes of Group 6,8 and 11 Metals: (CO)₅TM-C₂H_x and Cl₄TM-C₂H_x (TM = Cr, Mo, W), (CO)₄TM-C₂H_x (TM = Fe, Ru, Os), and TM⁺-C₂H_x (TM = Cu, Ag, Au)) *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134-3142.

³⁸ N. Salvi, L. Belpassi, F. Tarantelli, (On the Dewar-Chatt-Duncanson Model for Catalytic Gold(I) Complexes) *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7231-7240.

interacción de cationes oro(I) con dienos conjugados³⁹ y su significación en reacciones de polimerización de dichos sustratos insaturados.⁴⁰ De igual forma, se han llevado a cabo estudios estructurales relacionados implicando alenos,⁴¹ así como sobre su significación en el mecanismo de reacciones catalíticas empleando oro(I) catiónico.⁴² La significación de dichos estudios utilizando alquinos se documentan con cierto nivel de detalle en los apartados que se exponen a continuación, dada su relación directa con el contenido de esta Memoria, y su interés para el desarrollo de metodología sintética.

1.5- Coordinación η^2 -oro(I)-alquino: estructura y modelos de reactividad.

Los métodos sintéticos basados en la activación de alquinos mediante catálisis homogénea por oro(I) experimentaron un gran impulso al comienzo del vigente siglo. A pesar de ello, el número de estructuras de complejos π alquino-oro(I) caracterizadas de forma rigurosa, es reducido. Al igual que para el caso de los alquenos, se describieron en primer lugar complejos neutros, entre los que incluyen estructuras tanto oligo-⁴³ como monoméricas⁴⁴ (Esquema 7). En ambos casos, la coordinación del átomo de oro(I) genera estructuras planas y trigonales, con valores cortos para la distancia de enlace Au-C(alquino).



³⁹ (a) R. A. Sanguramath, T. N. Hooper, C. P. Butts, M. Green, J. E. McGrady, C. A. Rusell, (The Interaction of Gold(I) Cations with 1,3-Dienes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7592-7595. (b) R. E. M. Brooner, R. A. Widenhoefer, (Synthesis, X-ray Crystal Structures, and Solution Behavior of Cationic, Two-Coordinate Gold(I) η^2 -Diene Complexes) *Organometallics* **2011**, *30*, 3182-3193; corrección: *Organometallics* **2012**, *31*, 3456-3456.

⁴⁰ R. A. Sanguramath, S. K. Patra, M. Green, C. A. Rusell, (The coordination and polymerization of cyclic 1,3-dienes by gold(I) cations) *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1060-1062.

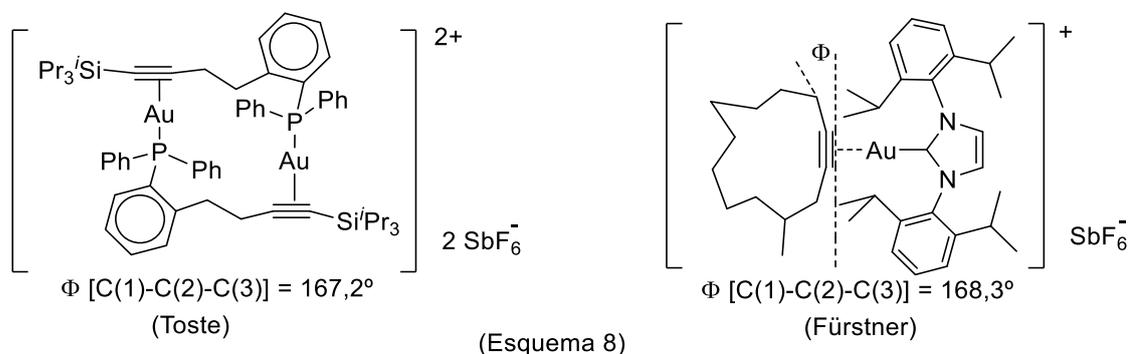
⁴¹ T. J. Brown, A. Sugie, M. G. D. Leed, R. A. Widenhoefer, (Structures and Dynamic Solution Behavior of Cationic, Two-Coordinate Gold(I)- π -Allene Complexes) *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6959-6971.

⁴² Revisión: (a) W. Yang, S. K. Hashmi, (Mechanistic insights into the gold chemistry of allenes) *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2941-2955. Ejemplos representativos: (b) V. Gandon, G. Lemièrre, A. Hours, L. Fensterbank, M. Malacria, (The Role of Bent Acyclic Allene Gold Complexes in Axis-to-Center Chirality Transfer) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7534-7538. (c) Z. J. Wang, D. Benitez, E. Tkatchouck, W. A. Goddard III, F. D. Toste, (Mechanistic Study of Gold(I)-catalyzed Intermolecular Hydroamination of Allenes) *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13064-13071.

⁴³ P. Schulte, U. Behrens, (Strong coordination of cycloheptynes by gold(I) chloride: synthesis and structure of two complexes of the type [(alkyne)AuCl]) *Chem. Commun.* **1998**, 1633-1634.

⁴⁴ J. Wu, P. Kroll, H. V. Rasika Dias, (Gold(I) Chloride Coordinated 3-Hexyne) *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 423-425.

De forma análoga, se han caracterizado diferentes complejos π -alquino-oro(I) catiónico mediante difracción de rayos X. Entre ellos se encuentran complejos con estructura tanto de dímero⁴⁵ como de monómero⁴⁶ (Esquema 8).



La estructura de los complejos π mononucleares alquino-oro(I) catiónico se ha investigado mediante espectroscopia multinuclear de resonancia magnética nuclear, tanto 1D como 2D, y cálculos teóricos.⁴⁷ Usando el anión tetrafluoroborato, se han caracterizado complejos con una fosfina (Ar^{F} : 3,5-bis(trifluorometil)fenil) y un ligando NHC (1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno, IPr). El espectro de ^{13}C RMN, para la interacción de 2-hexino con el complejo catiónico de oro(I) y fosfina muestra un desapantallamiento mayor para los carbonos C2 y C3, que para el caso del sistema con el ligando IPr. El estudio computacional también revela mayor disminución de la densidad electrónica del alquino en el caso del complejo con fosfina. Por otra parte, a diferencia de lo observado en los pares iónicos oro(I)-alqueno estudiados previamente, el complejo del alquino con el oro catiónico-fosfina, localiza el anión tetrafluoroborato más cerca del oro, situándose entre la fosfina y el alquino, más próximo a la primera.

Estudios posteriores establecieron datos de afinidad de enlace para distintos alquinos frente a complejos catiónicos de oro. La densidad electrónica del alquino afecta en gran medida a dicho valor, mientras que el efectos estérico asociado a la sustitución del mismo ejerce menor influencia.⁴⁸

Se ha preparado un complejo catiónico de oro(I) que contiene dos alquinos como ligandos por reacción estequiométrica de AgSbF_6 con $\text{Au}(\text{ciclooctino})_2\text{Cl}$, en diclorometano. En el complejo catiónico $[(\text{ciclooctino})_2\text{Au}]^+$ formado, el átomo de oro(I) se coordina de forma lineal con dos moléculas de ciclooctino y los átomos de carbono de ambos alquinos se disponen en una estructura tetraédrica alrededor del átomo de oro (Esquema 9).⁴⁹

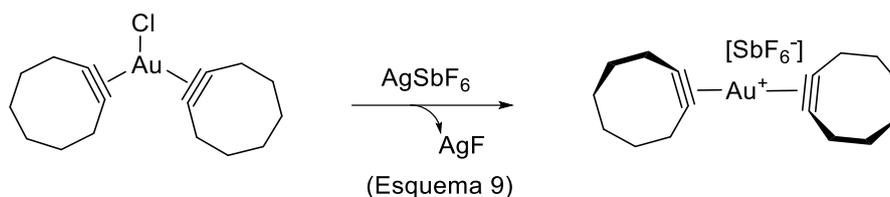
⁴⁵ N. D. Shapiro, F. D. Toste, (Synthesis and structural characterization of isolable phosphine coinage metal π -complexes) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 2779-2782.

⁴⁶ S. Flügge, A. Anoop, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, (Structure and Bonding in Neutral and Cationic 14-Electron Gold Alkyne π Complexes) *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8558-8565.

⁴⁷ D. Zuccaccia, L. Belpassi, L. Rocchigiani, F. Tarantelli, A. Macchioni, (A Phosphine Gold(I) π -Alkyne Complex: Tuning the Metal-Alkyne Bond Character and Counterion Position by the Choice of the Ancillary Ligand) *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3080-3082.

⁴⁸ T. J. Brown, R. A. Widenhoefer, (Synthesis and equilibrium binding studies of cationic, two-coordinate gold(I) π -alkyne complexes) *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1216-1220.

⁴⁹ A. Das, C. Dash, M. A. Celik, M. Yousufuddin, G. Franking, H. V. R. Dias, (Tris(alkyne) and Bis(alkyne) Complexes of Coinage Metals: Synthesis and Characterization of $(\text{ciclooctene})_3\text{M}^+$ (M = Cu, Ag) and $(\text{ciclooctene})_2\text{Au}^+$ and Coinage Metal (M = Cu, Ag, Au) Family Group Trends) *Organometallics* **2013**, *32*, 3135-3144.



Un estudio combinado utilizando cálculos DFT (“density functional theory”) y datos de espectrometría de masas permitió estimar la energía de enlace del fragmento $\text{Au}(\text{PMe}_3)^+$ con distintos sustratos insaturados.⁵⁰ El valor para un triple enlace interno es superior (del orden de 0,1 eV) al de un doble enlace, siendo el valor menor el correspondiente a la unión con un compuesto aromático. El sustituyente del alquino juega un papel clave. Así, por sustitución de un alquilo (o arilo) por hidrógeno, conlleva que el valor para el etino es menor que el del etileno.

Muy recientemente, utilizando 1,3-diacetilenos y un pequeño clúster de oro se ha documentado una interacción atractiva $\text{Au}-\pi$ sin precedente.⁵¹ La estructura cristalina del clúster *[núcleo+exo]-tipo* $[\text{Au}_8]^{4+}$ sustituido en posiciones remotas por dos unidades de 4-fenil-1,3-butadiino muestra una distancia $\text{Au}-\text{C}_\alpha$ inusualmente corta, que se racionalizó invocando la existencia de una interacción atractiva entre el triple enlace terminal y el núcleo bitetraédrico $[\text{Au}_6]$ vecino. Esta interacción, avalada por datos adicionales de espectroscopia de RMN e IR, no se detecta para un alquino como el fenilacetileno. La naturaleza atractiva de la interacción se asocia a la disminución, en comparación con un alquino simple, de la energía del orbital π^* para el 1,2-diino, facilitando la retro-donación de los electrones de valencia del núcleo que forman los átomos de oro del clúster a dicho orbital vacío.

En definitiva, la información estructural existente sobre complejos de oro(I) con alquinos avala el papel determinante de la coordinación del alquino con el complejo catiónico de oro en una gran variedad de transformaciones catalíticas, de interés en síntesis orgánica. Los ciclos catalíticos propuestos postulan, de forma generalizada, que dicha coordinación es la etapa elemental inicial, con independencia de abordar reacciones formalmente diferentes entre sí.

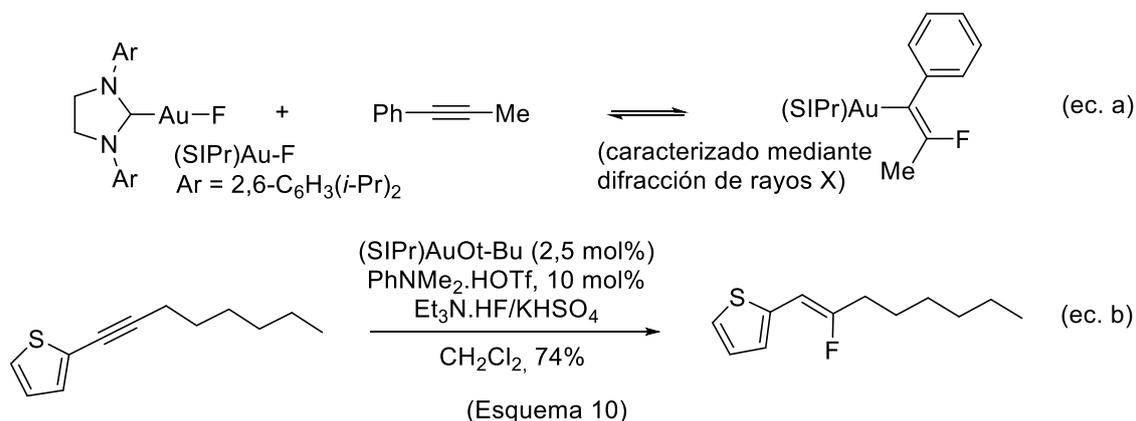
1.6- Adición a complejos η^2 oro(I)-alquino de nucleófilos: significación en catálisis.

Los complejos oro(I)-alquino reaccionan con nucleófilos para dar lugar, inicialmente, a la formación de nuevas especies vinil auradas. Así, se conocen diferentes ejemplos de este tipo de transformación que, por otra parte, se encuentran en la base del diseño subsecuente de numerosas y variadas reacciones catalíticas con utilidad en síntesis orgánica. Por ejemplo, se ha descrito la reacción de adición de flúor y oro a alquinos,⁵² proceso que tiene lugar de forma reversible. La estructura del aducto se ha establecido de forma inequívoca en estado sólido a partir de los datos de difracción de rayos X (Esquema 10, ecuación a). Sobre dicha base, los autores plantearon las bases de un proceso catalítico de hidrofluoración de alquinos internos, reacción que transcurre de forma regio- y estereoselectiva (Esquema 10, ecuación b).

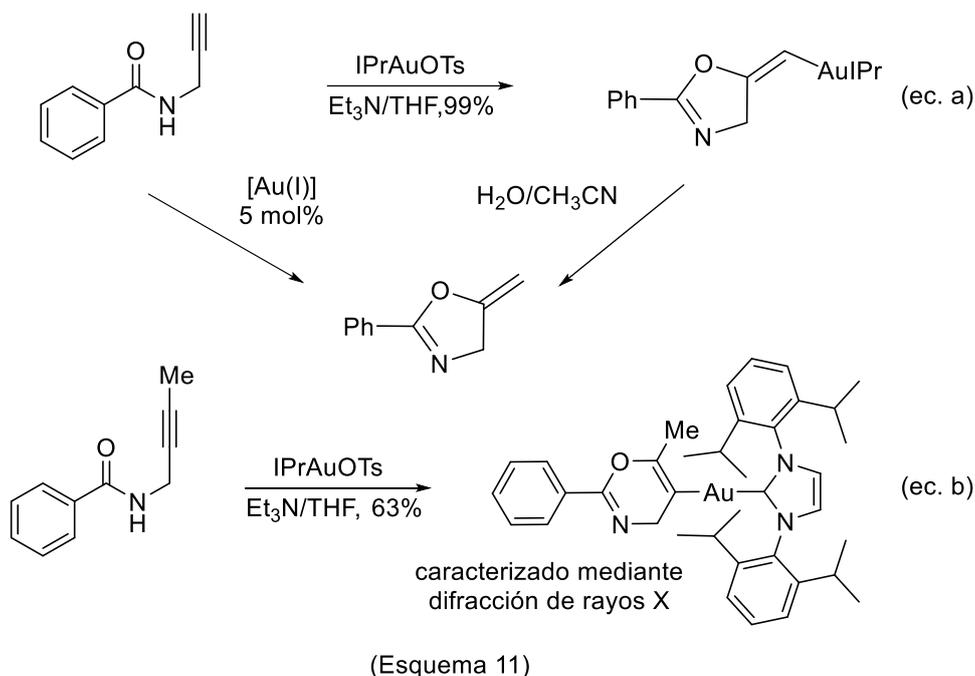
⁵⁰ L. Jasiková, J. Roithová, (Interaction of the Gold(I) Cation $\text{Au}(\text{PMe}_3)^+$ with Unsaturated Hydrocarbons) *Organometallics* **2012**, *31*, 1935-1942.

⁵¹ M. Iwasaki, Y. Shichibu, K. Konishi, (Unusual Attractive $\text{Au}-\pi$ Interactions in Small Diacetylene-Modified Gold Clusters) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2443-2447.

⁵² J. A. Akana, K. X. Bhattacharyya, P. Müller, J. P. Sadighi, (Reversible C-F Bond Formation and the Au-Catalyzed Hydrofluorination of Alkynes) *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7736-7737.



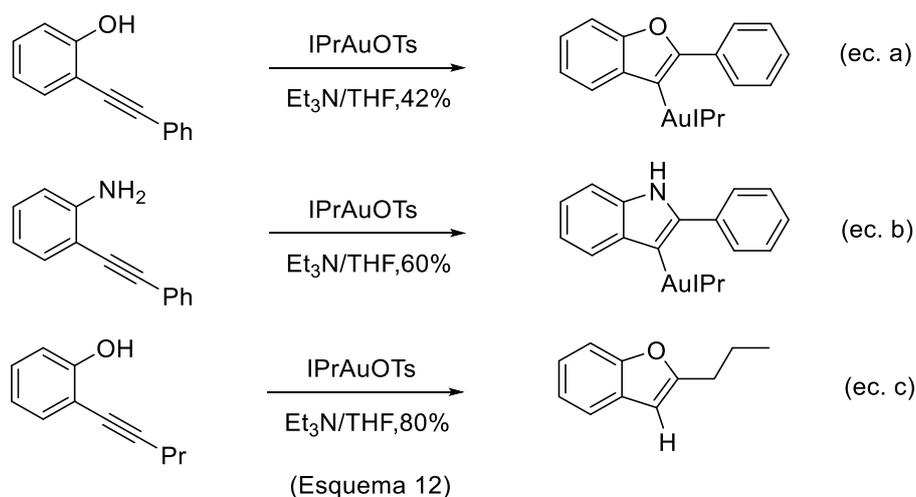
De forma similar, el empleo de complejos de oro(I) con el ligando IPr y distintos aniones permite llevar a cabo la reacción catalítica de cicloisomerización de *N*-propargilcarboxamidas. Si se parte de un alquino terminal se obtienen el producto de ciclación 5-*exo*-dig (Esquema 11, ecuación a). Si el alquino es interno, el cierre transcurre según el modo alternativo 6-*endo*-dig.



Se han caracterizado en disolución las especies vinilauradas⁵³ generadas por ciclación de *N*-propargilcarboxamidas promovida por oro(I) en presencia de una base capaz de inhibir la etapa subsiguiente de protodesmetalación, sin afectar a la evolución del proceso de ciclación inicial. En el caso de la formación del ciclo de seis eslabones, dicha especie aurada se aisló y caracterizó mediante difracción de rayos X (Esquema 11, ecuación b). La reacción estequiométrica en presencia de exceso de base confirma que, tanto para el caso de alquinos terminales como internos, la selectividad de los procesos se asocia con el transcurso de la etapa de ciclación promovida tras la interacción del alquino con el complejo de oro(I).

⁵³ A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, F. Rominger, (Gold Catalysis: Isolation of Vinylgold Complexes Derived from Alkynes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247-8249.

La ciclación catalizada por IPrAu(OTs) de *orto*-alquinilfenoles, y la de las anilinas relacionadas, origina benzofuranos e indoles, respectivamente. En relación con el estudio del mecanismo de dichas transformaciones, para el caso en el que el alquino esté sustituido por un grupo aromático, la reacción estequiométrica en presencia de trietilamina permitió aislar los intermedios aurados correspondientes, que caracterizaron mediante difracción de rayos X (Esquema 12, ecuaciones a y b).⁵⁴ Por el contrario, si el sustituyente adicional del alquino es alifático, la reacción estequiométrica de dicho precursor con el complejo de oro(I) en presencia de trietilamina no permite obtener especies vinilauradas. En este caso, la reacción evoluciona y origina el producto de protodesmetalación, al igual que ocurre en el proceso catalítico en ausencia de base para los alquinos sustituidos por restos aromáticos (ecuación c).



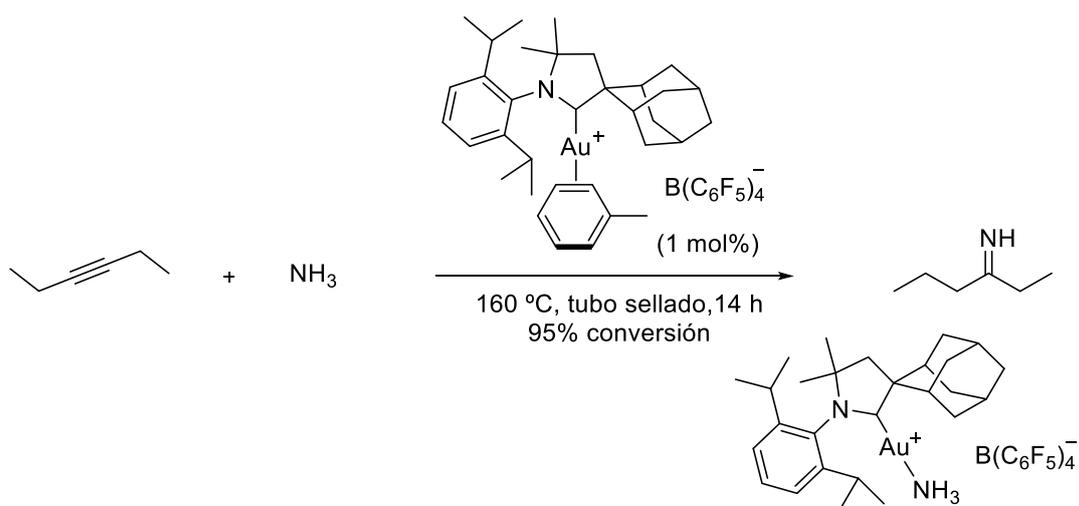
Las evidencias experimentales que acompañan a estas reacciones, y a otras relacionadas formalmente, avalan que la etapa de incorporación del nucleófilo transcurre fuera de la esfera de coordinación del oro, por ataque directo a uno de los átomos de carbono del alquino, una vez que dicha insaturación se activa tras complejarse con el metal.

La mayoría de las reacciones de adición de nucleófilos a alquinos se ajustan a este modelo. Sin embargo, durante años, se postuló que las reacciones de adición de nucleófilos nitrogenados a alquinos siguen un modelo alternativo, en el que la formación del enlace C-N transcurre mediante una inserción, etapa que se produciría en la esfera de coordinación del metal. Así, utilizando como catalizador un complejo catiónico de oro(I) que utiliza como ligando un alquil amino carbeno cíclico “cyclic (alkyl)(amino)carbeno (CAAC)”, se llevan a cabo tanto la adición de amoniaco a alquinos,⁵⁵ como secuencias de reacción más complejas, implicando al menos una etapa de aminación de un alquino implicando aminas primarias y secundarias⁵⁶ (Esquema 13).

⁵⁴ A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, (On the Trapping of Vinylgold Intermediates) *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 971-975.

⁵⁵ V. Lavallo, G. D. Frey, B. Donnadieu, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, (Homogeneous Catalytic Hydroamination of Alkynes and Allenes with Ammonia) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224-5228.

⁵⁶ a) X. Zeng, G. D. Frey, S. Kousar, G. Bertrand, (A Cationic Gold(I) Complex as a General Catalyst for the Intermolecular Hydroamination of Alkynes: Application to the One-Pot Synthesis of Allenes from Two Alkynes and a Sacrificial Amine) *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3056-3060; b) X. Zeng, G. D. Frey, R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, (Synthesis of a Simplified Version of Stable Bulky and Rigid Cyclic (Alkyl)(amino)carbenes, and Catalytic Activity of the Ensuing Gold(I) Complex in the Three-Component Preparation of 1,2-Dihydroquinoline Derivatives) *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8690-8696.



La transformación origina la imina primaria, el tautómero de la enamina resultante de la reacción de adición. Se realizaron diferentes experimentos de control que muestran que el complejo de oro con amoníaco se forma *in situ* rápidamente a partir del precatalizador utilizado y la fuente de nitrógeno. La adición a dicho complejo de un exceso de alquino no libera amoníaco mientras que, a partir del complejo preformado del alquino con el oro catiónico, la adición de amoníaco provoca la sustitución del alquino, con facilidad. Se demostró que el complejo oro-amoníaco (la estructura se muestra en la parte inferior del Esquema 13) cataliza la reacción, y se propuso que es la especie que acumula en reposo (“resting state”), o estado estático, de la forma activa del catalizador. Teniendo en cuenta precedentes bibliográficos de adición de aminas a alquinos⁵⁷ y alenos,⁵⁸ los autores postularon que en presencia de un exceso de alquino dicha especie interviene en la incorporación de nitrógeno a través de un proceso de inserción, etapa que transcurriría en la esfera de coordinación del metal.

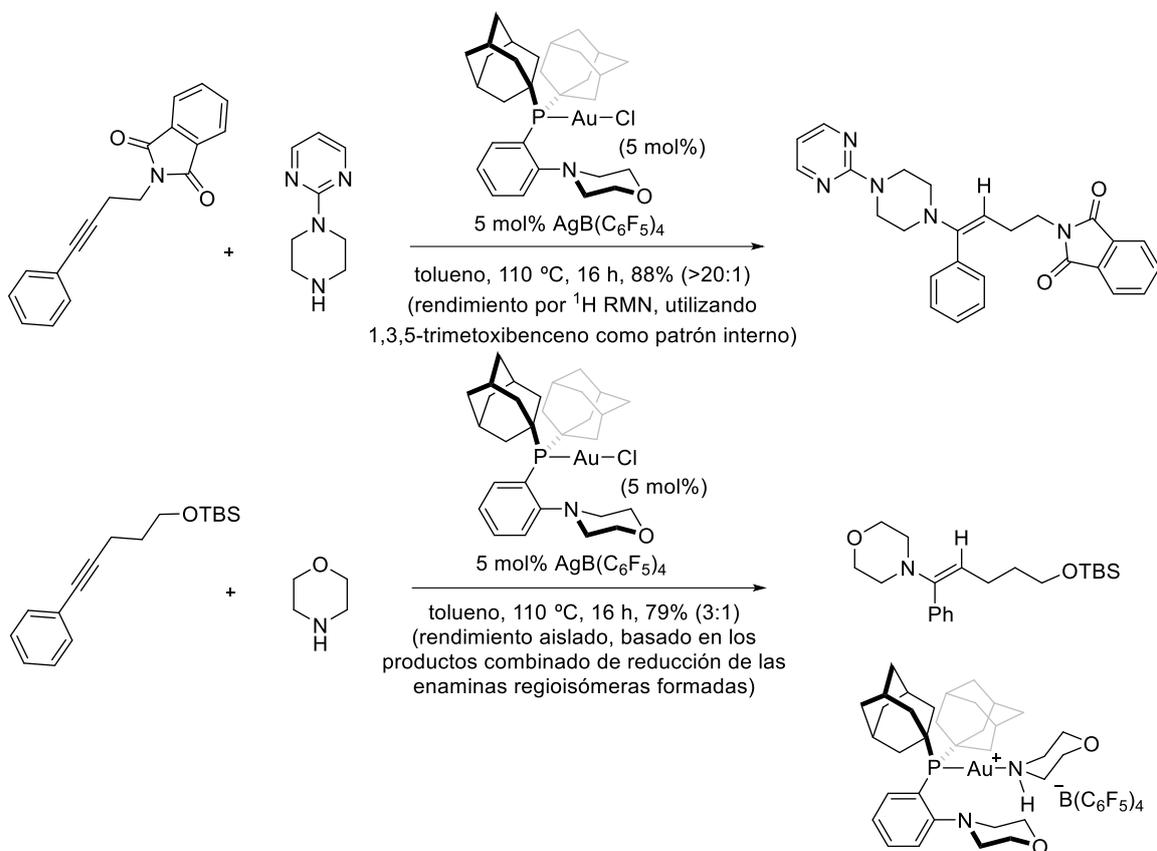
El grupo de Stradiotto identificó una familia de ligandos-*P,N* como soporte idóneo de precatalizadores de oro(I) para reacciones elusivas de hidroaminación de alquinos internos, como las que implican dialquilaminas. La reacción es estereoselectiva y conduce de forma mayoritaria o exclusiva a la formación de *E*-enaminas⁵⁹ (Esquema 14). Este proceso tolera la presencia de diferentes grupos funcionales, tanto sobre el alquino como la amina. Los autores detallan el resultado de diferentes experimentos de control. La reacción del precatalizador basado en el complejo de AuCl con el ligando-*P,N* de referencia (cuya estructura se determinó mediante difracción de rayos X) con AgB(C₆F₅)₄ (relación 1:1) en presencia de un equivalente de 3-hexino origina el correspondiente complejo catiónico oro(I)-alquino. El tratamiento de dicho complejo con morfolina (1 equivalente), por desplazamiento del alquino conduce al aducto que

⁵⁷ E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, (Au(I)-Catalyzed Highly Efficient Intermolecular Hydroamination of Alkynes) *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349-3352.

⁵⁸ N. Nishina, Y. Yamamoto, (Gold-Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Allenes with Arylamines and Resulting High Chirality Transfer) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3314-3317.

⁵⁹ K. D. Hesp, M. Stradiotto, (Stereo- and Regioselective Gold-Catalyzed Hydroamination of Internal Alkynes with Dialkylamines) *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18026-18029.

se muestra en la parte inferior del Esquema 14. Su estructura se determinó cristalográficamente. Este aducto no revierte la situación por adición de un exceso de alquino.



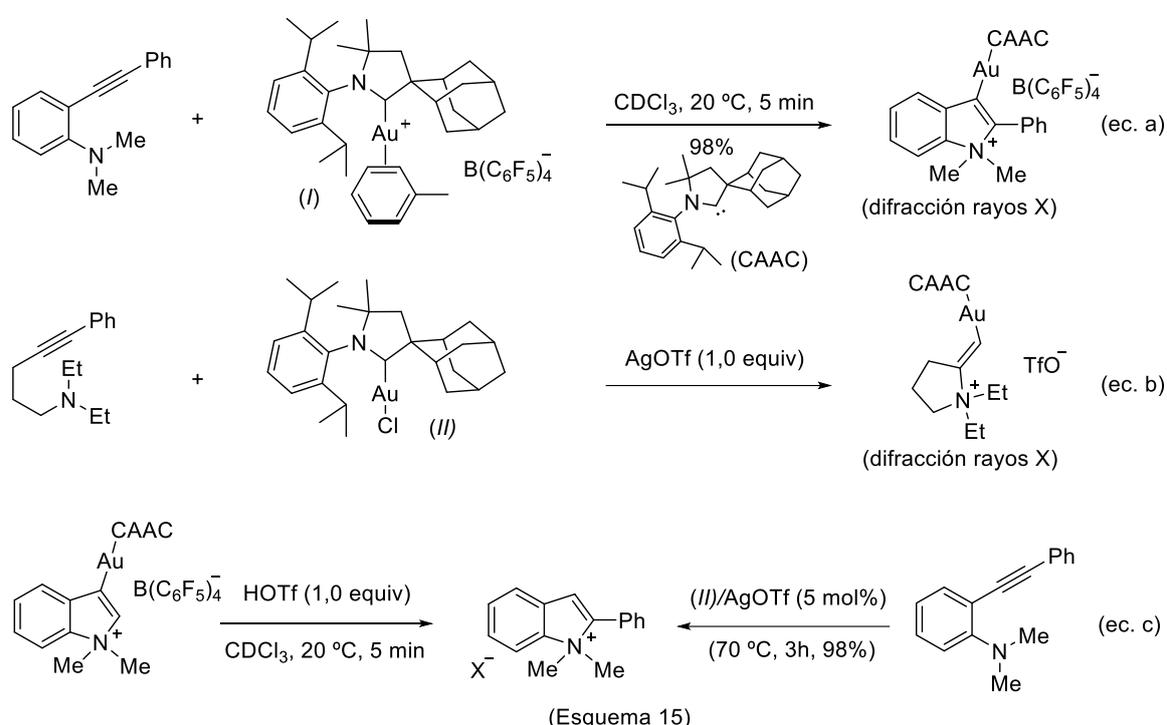
La adición como precatalizador de dicho complejo a una mezcla del alquino y morfolina promueve, bajo condiciones de reacción análogas, la hidroaminación del acetileno con una eficacia comparable al sistema descrito inicialmente. Ello, unido a la estéreo- y regioselectividad con la que transcurre esta transformación, permitió a los autores proponer que la reacción evoluciona mediante un mecanismo que transcurre en la esfera de coordinación del metal.

La coordinación asociativa del alquino al correspondiente complejo oro(I)-amina, y la disociación concomitante de protón, irían seguidas de la inserción del enlace Au-N en el alquino, generando una especie intermedia vinil-oro(I). El ciclo catalítico se cerraría con un paso de protodesauración estereoselectiva, que liberaría la *E*-enamina formada y, en presencia del exceso de amina, regeneraría la especie clave "L-Au-N".

El átomo adicional de nitrógeno, que forma parte de la estructura del ligando y ocupa una posición cercana al átomo de oro en el complejo, jugaría un papel importante en las operaciones de transferencia de protón, contribuyendo a justificar el aumento de la velocidad del proceso asociado al empleo de este tipo de ligando-*P,N* en la reacción de hidroaminación de alquinos.

Bertrand y su grupo profundizaron en el estudio del mecanismo de adición de aminas a alquinos internos catalizado por oro(I), en busca de evidencias que apoyasen de forma sólida la propuesta de un mecanismo de inserción dentro de la esfera de coordinación del oro para la

hidroaminación de alquinos. Dicha propuesta no se ajusta a lo descrito para las reacciones de adición de otros nucleófilos a alquinos, ni tampoco al caso de la aminación de dichos sistemas insaturados catalizada mediante paladio o platino. El objetivo central fue buscar evidencias para la participación de especies de oro tricordinado, conteniendo el ligando CAAC, la amina y el alquino. Se eligieron reacciones intramoleculares dado que transcurren bajo condiciones más suaves, en consonancia con la significación de la contribución entrópica, que podrían favorecer la observación y caracterización de dichas especies. Los resultados son concordantes con los descritos de forma independiente, y prácticamente simultánea, por el grupo de Hashmi,⁵⁴ recogidos en el Esquema 12, en páginas previas. No se obtuvieron evidencias para el proceso de inserción. Los resultados avalan, al menos para estos sistemas, un mecanismo de aminación que transcurre según la hipótesis común de reacción fuera de la esfera de coordinación del oro⁶⁰ (Esquema 15).



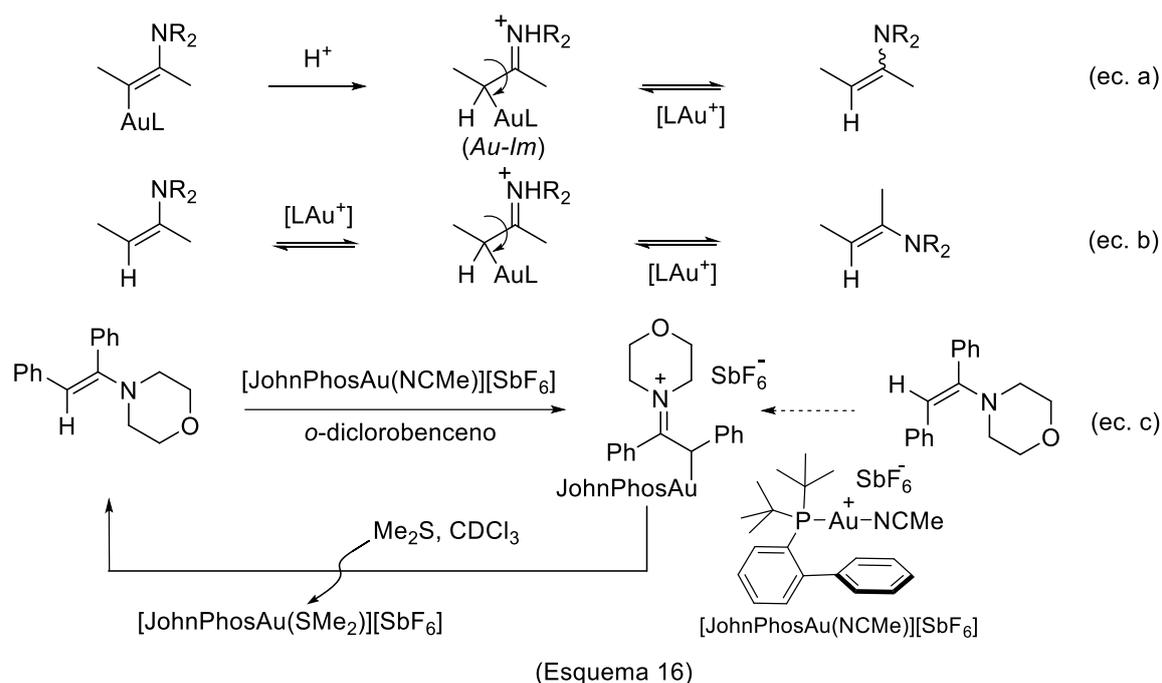
El Esquema 15 (ecuación a) muestra que la reacción estequiométrica del precatalizador (I) con el precursor orgánico origina un complejo de oro tras ciclación. Dicho compuesto se caracterizó cristalográficamente. Un precursor más flexible se cicla con idéntica facilidad (ecuación b). La reacción de protonación conduce a la sal de amonio del derivado heterocíclico. Además, la protonación estequiométrica del precursor orgánico con ácido trifluorometanosulfónico (tríflico) tiene lugar sobre el átomo de nitrógeno. La sal así obtenida no se cicla tras calentarla durante 3 días a 120 °C, en ausencia de oro(I) (ecuación c). Sin embargo, en presencia de una cantidad catalítica de oro (mezcla 1:1 del precatalizador (II) y AgOTf), la ciclación se completa tras 3 horas a 70 °C. Este resultado sugiere que al menos la

⁶⁰ X. Zeng, R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, (Serendipitous Discovery of the Catalytic Hydroammoniation and Methylation of Alkynes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 942-946.

hidroaminación intramolecular de alquinos catalizada por oro(I) no implica la formación de especies de oro(I) tricoordinadas.

Posteriormente, Maier realizó un estudio detallado del mecanismo de esta reacción de hidroaminación catalítica⁶¹ y, experimentalmente, estableció que implica un proceso convencional de adición nucleófila, etapa que transcurre fuera de la esfera de coordinación del oro, al igual que para otros nucleófilos. La estereoquímica con la que se obtienen los productos constituía el argumento principal para invocar un proceso alternativo de inserción.

Maier documentó que la estereoquímica observada no se corresponde con la del proceso de adición inicial. Por contra, es consecuencia de la formación subsiguiente de sales de auro-iminio (*Au-Im*) por activación en el medio de reacción de la enamina formada inicialmente. Estas especies se originan en la protonación de los compuestos vinil-oro(I) obtenidos al adicionar el compuesto nitrogenado. Se trata de intermedios que son conformacionalmente flexibles; por tanto, la geometría inicial del aducto no es decisiva, y la distribución final de enaminas se genera bajo condiciones de control termodinámico (Esquema 16, ecuación a). A su vez, el complejo de oro(I) puede provocar la isomerización de la enamina formada inicialmente. Nuevamente, se trata de un proceso bajo condiciones de control termodinámico. (Esquema 16, ecuación b).



En línea con esta hipótesis, a partir de la enamina derivada de la adición catalítica de morfolina a difenilacetileno (tolano) se generó la especie *Au-Im* correspondiente por adición estequiométrica de la fuente de oro(I) (ecuación c). Dicha especie se caracterizó en disolución mediante RMN. Su espectro de ^1H RMN es dependiente de la temperatura y confirma la rotación en torno al enlace C1-C2. La adición de sulfuro de metilo regenera la enamina, nuevamente con estereoquímica *E* (>95%). La rotación alrededor del enlace C1-C2 para la especie auro-iminio

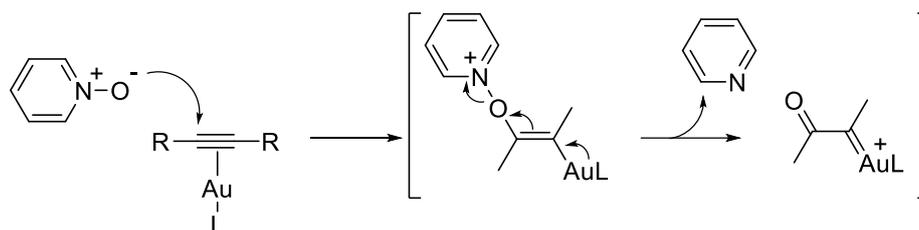
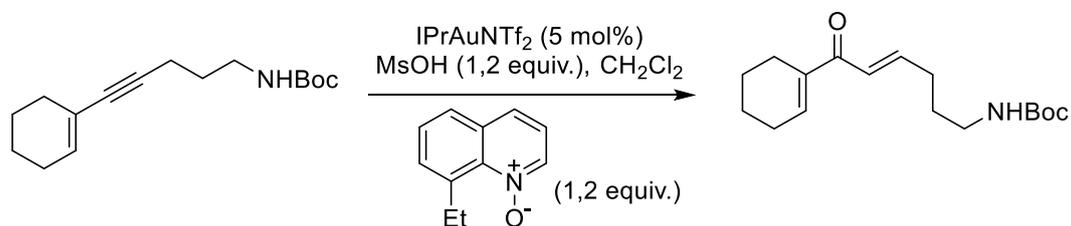
⁶¹ A. Zhdanko, M. E. Maier, (Mechanistic Study of Gold(I)-Catalyzed Hydroamination of Alkynes: Outer or Inner Sphere Mechanism?) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7760-7764.

hace que su formación sea independiente de la geometría inicial de la enamina precursora, por tanto, se genera el mismo intermedio partiendo de la enamina *Z* que, posteriormente, por captura de oro, se convierte de forma estereoselectiva en la enamina *E*.

En paralelo, Maier determinó experimentalmente, con elevado grado de detalle, el mecanismo de la reacción relacionada de hidroxialquilación de alquinos.⁶² Demostró que el ciclo catalítico implica un único átomo de oro y estableció que las especies diauradas, cuya estabilidad participan en procesos que transcurren fuera del ciclo catalítico.

De igual manera, desde la perspectiva sintética, se continúan documentando procesos de adición de diversas fuentes básicas de nitrógeno, como por ejemplo los referidos a utilización de hidracina como nucleófilo.⁶³

El empleo como nucleófilos de sulfóxidos, *N*-óxidos de piridina y nitronas entre otros sistemas permite definir nuevas transformaciones sintéticas de alquinos catalizadas por oro(I). Este tipo de procesos se caracterizan por evolucionar vía especies α -oxo carbeno.⁶⁴ La transformación representada en el Esquema 17 constituye un ejemplo representativo.⁶⁵



(Esquema 17)

⁶² A. Zhdanko, M. E. Maier, (The Mechanism of Gold(I)-Catalyzed Hydroalkoxylation of Alkynes: An Extensive Experimental Study) *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1918-1930.

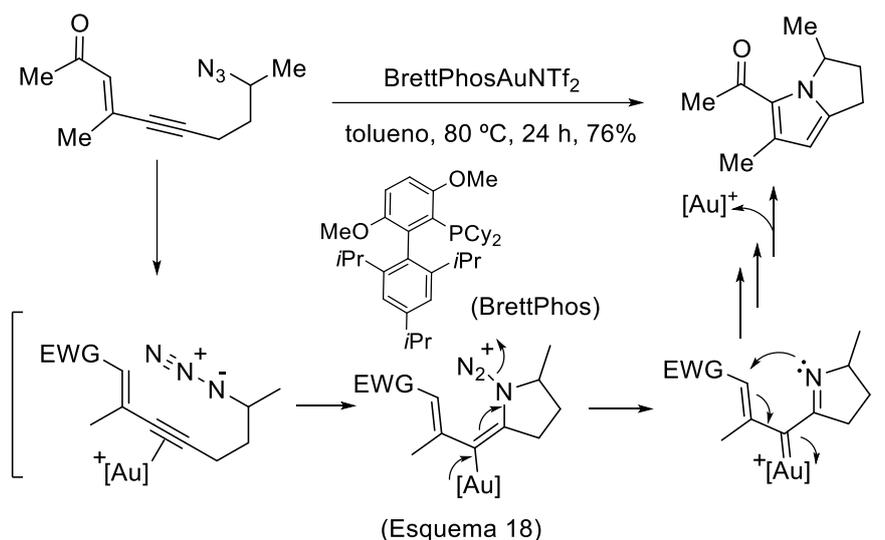
⁶³ a) R. Kinjo, B. Donnadiou, G. Bertrand, (Gold-Catalyzed Hydroamination of Alkynes and Allenes with Parent Hydrazine) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5560-5563; b) N. L. Rotta-Loria, A. J. Chisholm, P. M. MacQueen, R. MacDonald, M. Ferguson, M. Stradiotto, (Exploring the Influence of Phosphine Ligation on the Gold-Catalyzed Hydrohydrazidation of Terminal Alkynes at Room Temperature) *Organometallics* **2017**, *36*, 2470-2475.

⁶⁴ a) Revisión: J. Xiao, X. Li, (Gold α -Oxo Carbenoids in Catalysis: Catalytic Oxygen-Atom Transfer to Alkynes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226-7236; ejemplos seleccionados: b) Y. Wang, K. Ji, S. Lan, L. Zhang, (Rapid Access to Chroman-3-ones through Gold-Catalyzed Oxidation of Propargyl Aryl Ethers) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1915-1918; c) G. Henrion, T. E. J. Chavas, X. Le Goff, F. Gagosz, (Biarylphosphonite Gold(I) Complexes as Superior Catalysts for Oxydative Cyclization Propynyl Arenes into Indan-2-ones) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6277-6282; d) K. Graf, C. L. Rühl, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (Metal-Free Oxydative Cyclization of Alkynyl Aryl Ethers to Benzofuranones) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12727-12731.

⁶⁵ B. Lu, C. Li, L. Zhang, (Gold-Catalyzed Highly Regioselective Oxidation of C-C Triple Bonds without Acid Additives: Propargyl Moieties as Masked α,β -Unsaturated Carbonyls) *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070-14072.

El ataque del átomo de oxígeno del dipolo origina un aducto inicial, cuya fragmentación, en este caso liberando piridina, forma *in situ* un α -oxo carbeno. Su evolución posterior a través de reacciones típicas de un carbeno conduce a los productos de reacción; en este caso mediante una de inserción 1,2-C-H.

De igual manera, la generación de α -imino carbenos de oro(I) permite la construcción rápida de una gran variedad de estructuras heterocíclicas.⁶⁶ En el Esquema 18 se muestra un ejemplo representativo.⁶⁷



Tras complejar el alquino con el oro(I), la adición nucleófila al alquino activado del átomo de nitrógeno interno posibilita la formación del primer enlace C-N. Posteriormente, el carácter electrón-dador del enlace vinil-oro formado asiste el desplazamiento de una molécula de nitrógeno y origina el α -imino carbeno. En las etapas subsiguientes se forma el heterociclo aromático y se regenera la especie activa de oro, originando un proceso catalítico.

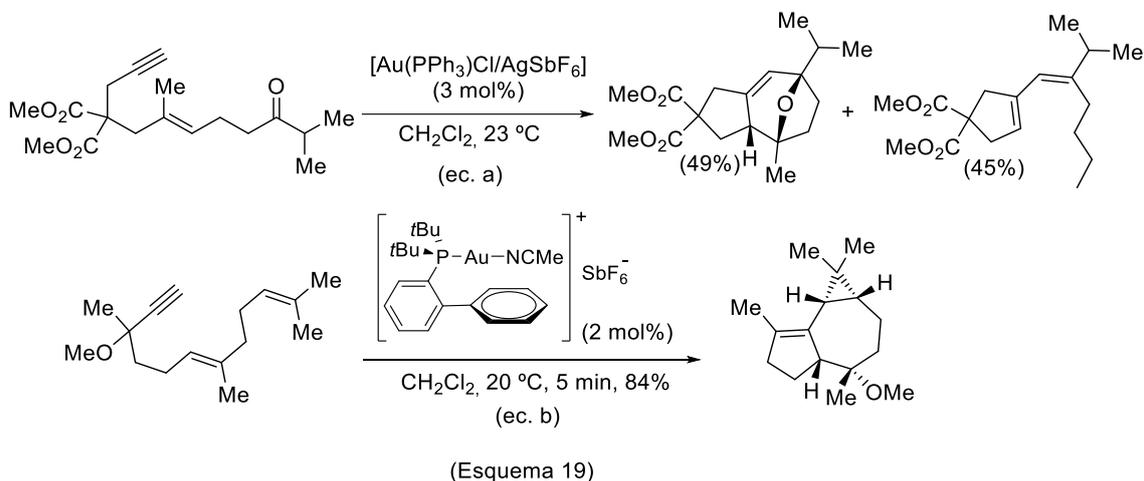
En relación con la formación de enlaces C-C por activación electrófila de alquinos, Echavarren documentó la diversidad de la reactividad de la reacción de cicloisomerización de eninos catalizada por oro(I).⁶⁸ Sus contribuciones ponen de manifiesto la significación de las especies

⁶⁶ a) Revisión: P. W. Davies, M. Garzón, (Nucleophilic Nitrenoids Through p-Acid Catalysis: Providing a Common Basis for Rapid Access into Diverse Nitrogen Heterocycles) *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 694-708; ejemplos representativos recientes: b) N. S. Y. Loy, S. Choi, S. Kima and C.-M. Park, (The synthesis of pyrroles and oxazoles based on gold α -imino carbene complexes) *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7336-7339; c) Z. Zeng, H. Jin, J. Xie, B. Tian, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (α -Imino Gold Carbenes from 1,2,4-Oxadiazoles: Atom-Economical Access to Fully Substituted 4-Aminoimidazoles) *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1020-1023; d) G. H. Lonca, C. Tejo, H. L. Chan, S. Chiba, F. Gagosz, (Gold(I)-catalyzed 6-endo-dig azide-yne cyclization: efficient access to 2H-1,3-oxazines) *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 736-739.

⁶⁷ Z.-Y. Yan, Y. Xiao, L. Zhang, (Gold-Catalyzed One-Step Construction of 2,3-Dihydro-1H-Pyrrolizines with an Electron-Withdrawing group in the 5-position: A Formal Synthesis of 7-Methoxymitosene) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8624-8627.

⁶⁸ Revisión: E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren (Gold-Catalyzed Cycloisomerizations of Enynes: A Mechanistic Perspective) *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350.

catiónicas de oro para documentar el potencial sintético de dichos sistemas,⁶⁹ y aportan catalizadores novedosos,⁷⁰ que han tenido gran impacto sobre numerosas transformaciones catalizadas por oro(I), de naturaleza muy diversa. La presencia de sustituyentes adecuados en las cadenas laterales permite establecer metodologías más complejas (Esquema 19),⁷¹ con utilidad en la planificación y en la ejecución de la síntesis de distintos productos naturales.⁷²



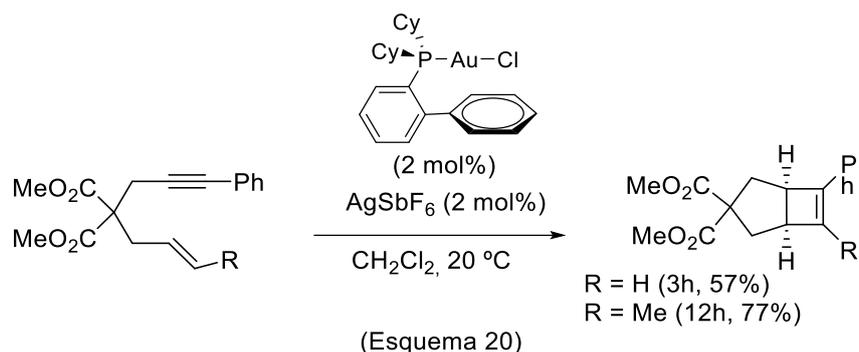
La ecuación a muestra una ciclación estereoselectiva tipo Prins, resultado de la captura por el carbonilo de la cadena lateral del intermedio catiónico formado en la evolución del ciclopropil carbeno originado en la activación inicial del enino por oro(I). La ecuación b supone la formación de cationes alil-oro a partir de propargil éteres. Echavarren y su grupo también introdujeron las reacciones de ciclación de 1,6-eninos para dar biciclo[3.2.0]hept-6-enos⁷⁰ (Esquema 20).

⁶⁹ C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, (Cationic Gold(I) Complexes: Highly Alkynophilic Catalysts for the *exo*- and *endo*-Cyclization of Enynes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406.

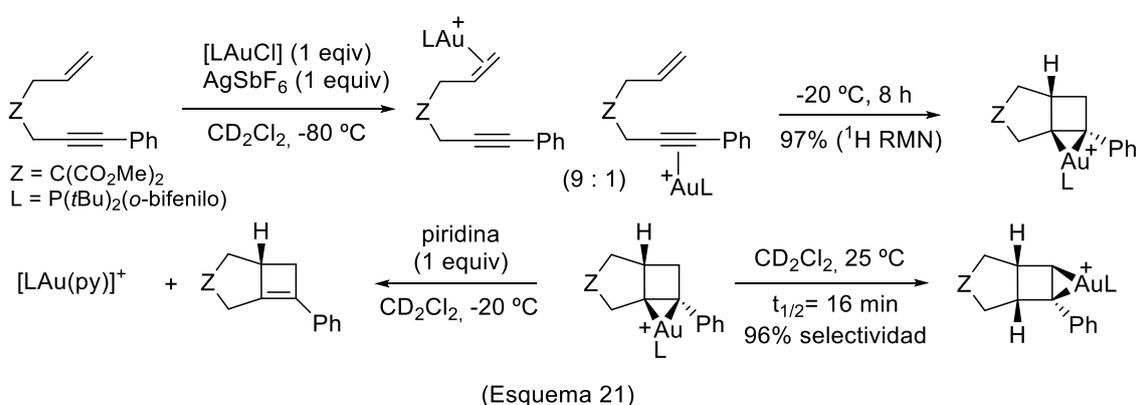
⁷⁰ a) C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren, (Intramolecular [4+2] Cycloadditions of 1,3-Enynes or Arylalkynes with Alkenes with Highly Reactive Cationic Phosphine Au(I) Complexes) *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178-6179; b) C. Nieto-Oberhuber, P. Pérez-Galán, E. Herrero-Gómez, T. Lauterbach, C. Rodríguez, S. López, C. Bour, A. Rosellón, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, (Gold(I)-Catalyzed Intramolecular [4+2] Cycloadditions of Arylalkynes or 1,3-Enynes with Alkenes: Scope and Mechanism) *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269-279.

⁷¹ a) E. Jiménez-Núñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, (Prins Cyclizations in Au-Catalyzed Reactions of Enynes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452-5455; b) E. Jiménez-Núñez, M. Raducan, T. Lauterbach, K. Molawi, C. R. Solorio, A. M. Echavarren, (Evolution of Propargyl Ethers into Allylgold Cations in the Cyclization of Enynes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6152-6155.

⁷² a) M. Gaydou, R. E. Miller, N. Delpont, J. Cecon, A. M. Echavarren, (Synthesis of (+)-Schisanwilsonene A by Tandem Gold-Catalyzed Cyclization/1,5-Migration/Cyclopropanation) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6396-6399; b) J. Carreras, M. Livendahl, P. R. McGonigal, A. Echavarren, (Gold(I) as an Artificial Cyclase: Short Stereodivergent Synthesis of (-)-Epiglobulol and (-)-4 β ,7 α - and (-)-4 α ,7 α -Aromadendranediols) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4896-4899.



En relación con la observación directa de especies reactivas en el proceso básico de ciclación de eninos, Widenhoefer aportó información estructural relevante (Esquema 71).⁷³

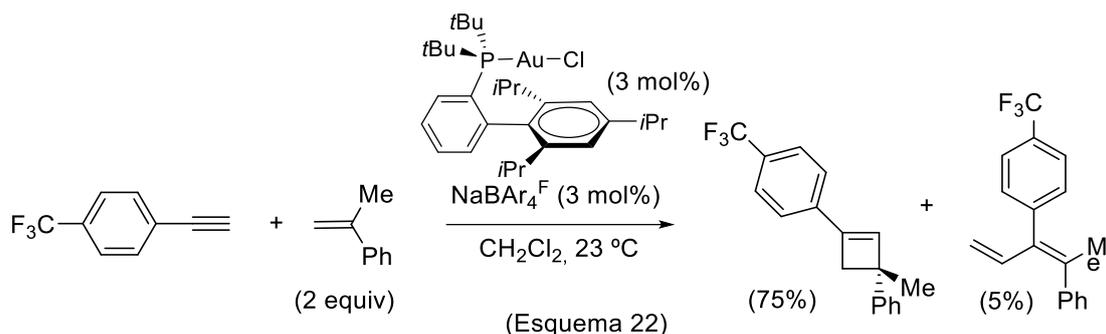


La reacción del enino con oro(I) y la sal de plata (mezcla 1:1:1) en CD_2Cl_2 , se monitorizó por RMN a $-80\text{ }^\circ\text{C}$. Se forman los complejos π -alqueno y π -alquino, en relación aproximada 9:1. Al elevar la temperatura a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, el metalaciclopropano fue la única especie detectable conteniendo la fosfina. Dicha especie se desmetalata con facilidad a baja temperatura, por simple adición de piridina, liberando el sustrato orgánico. El complejo oro-biciclo[3.2.0]hept-1(7)-eno es inestable térmicamente, y experimenta una rápida migración 1,3 de hidrógeno formando un nuevo metalaciclopropano, el complejo oro-biciclo[3.2.0]hept-6(7)-eno. Finalmente, la reacción del enino con 5 mol% del precatalizador de oro y la sal de plata (relación = 1:1), en CD_2Cl_2 y a $25\text{ }^\circ\text{C}$, origina de forma catalítica el producto esperado, de acuerdo a la bibliografía.

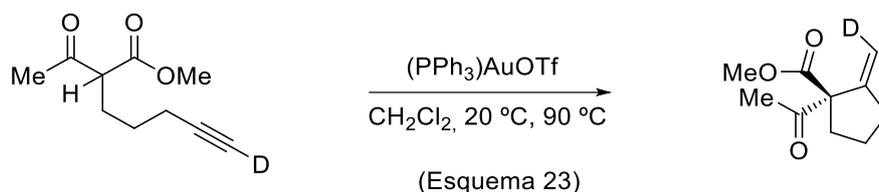
De igual forma, Echavarren y su grupo han documentado la reacción intermolecular de cicloadición [2+2] de alquinos con alquenos (Esquema 22).⁷⁴

⁷³ R. E. M. Brooner, T. J. Brown, R. A. Widenhoefer, (Direct Observation of a Cationic Gold(I)-Bicyclo[3.2.0]hept-1(7)-eno Complex Generated in the Cycloisomerization of a 7-Phenyl-1,6-enyne) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6259-6261.

⁷⁴ a) V. López-Carrillo, A. M. Echavarren, (Gold(I)-Catalyzed Intermolecular [2+2] Cycloaddition of Alkynes with Alkenes) *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9292-9294; b) M. E. de Orbe, L. Amenós, M. S. Kirillova, Y. Wang, V. López-Carrillo, F. Maseras, A. M. Echavarren, (Cyclobutene vs 1,3-Diene Formation in the Gold-Catalyzed Reaction of Alkynes with Alkenes: The Complete Mechanistic Picture) *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 10302-10311; c) M. E. de Orbe, A. M. Echavarren, (Broadening the Scope of the Gold-Catalyzed [2+2] Cycloaddition Reaction: Synthesis of Vinylcyclobutenes and Further Transformations). *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2740-2752.

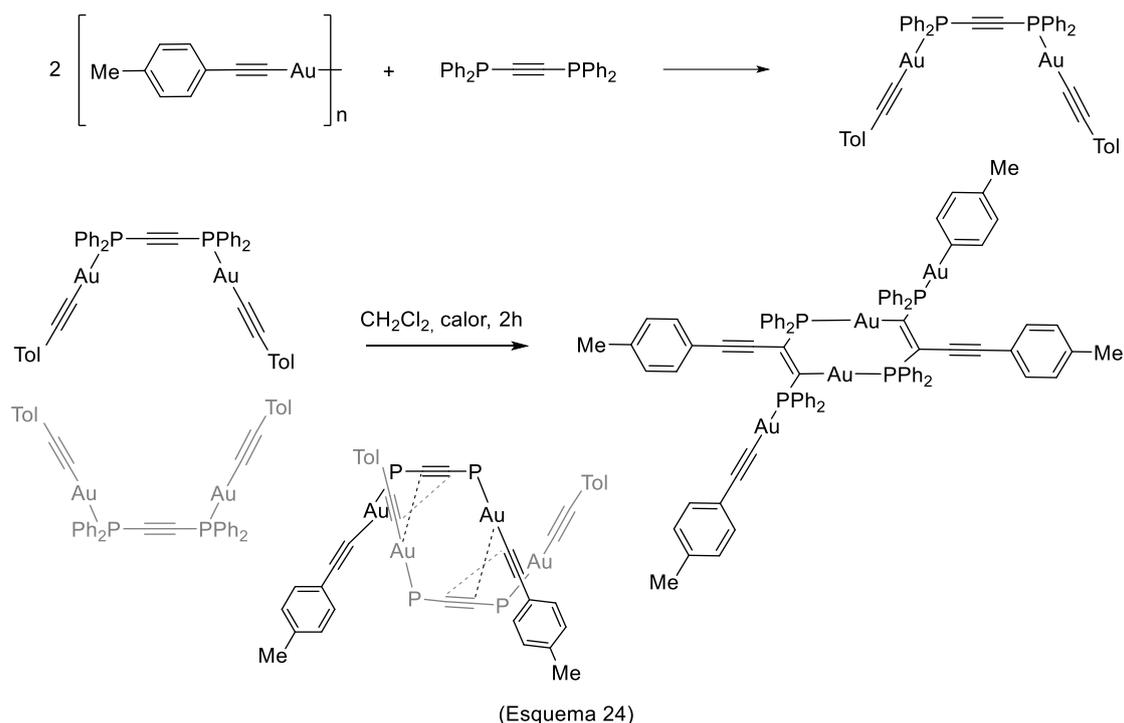


La reacción de adición intramolecular a un alquino del enlace C-H activado de un β -cetoester es otro ejemplo representativo de la selectividad con la que transcurren los procesos de activación electrófila de alquinos mediante especies definidas de oro(I). El Esquema 23 muestra un ejemplo de este proceso, conocido como reacción Conia-eno catalizada por oro(I). Dicha reacción es una de las primeras aplicaciones catalíticas con utilidad en síntesis orgánica que se documentaron coincidiendo con el auge y desarrollo reciente de la química de oro(I).



Gimeno ha demostrado que a partir de un complejo de oro dinuclear bien definido y caracterizado, que se prepara con facilidad a partir de la reacción del acetiluro de oro(I) polimérico con un bis(difenilfosfina)alquino como ligando puente, el calentamiento suave conduce a la formación de un derivado de oro tetranuclear que contiene subunidades oro-enino inusuales. La transformación transcurre de forma directa y selectiva. La estructura de la especie tetranuclear se caracterizó también mediante difracción de rayos X (Esquema 24).⁷⁵

⁷⁵ J. Cámara, M. C. Blanco, A. Laguna, P. Naumov, M. C. Gimeno, (A stable gold(I)-enyne obtained by alkyne carboauration in a complex rearrangement) *Chem. Commun.* **2017**, 53, 9202-9205.



Para visualizar la formación de este nuevo complejo Au_4 , se ha invocado la adición del fragmento $AuC\equiv C-Tol$ al triple enlace interno de la difosfina, hecho que implica una segunda unidad bimetalica. El Esquema 24 incluye presenta de modo esquemático y simplificado los enlaces implicados en la evolución de dicha transformación. Los datos cristalográficos avalan la estructura del complejo tetranuclear formado y ponen de manifiesto que, el metalacido central dinuclear de ocho eslabones, muestra un enlace $Au\cdots Au$ muy corto y puentes fosfino-enino. Este proceso supone otra transformación que genera especies vinil-oro, en este caso a través de una reacción inusual de carboauración del alquino.

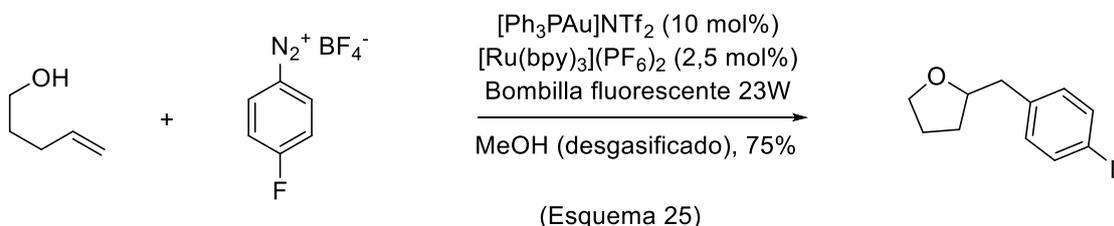
1.7- Síntesis orgánica: impacto de las reacciones de funcionalización de alquinos catalizadas por oro(I).

Sobre las bases expuestas en la sección previa, en poco más de una década, la combinación de alquinos con catalizadores de oro(I) ha generado un gran número de reacciones novedosas. Entre ellas se incluyen distintos procesos elementales de adición, que se pueden catalogar de representativas, y un conjunto elevado de transformaciones innovadoras que, en numerosas ocasiones, llevan asociado un incremento elevado de la complejidad molecular. En este sentido, algunas de estas metodologías se han aplicado con éxito en la síntesis de productos naturales.

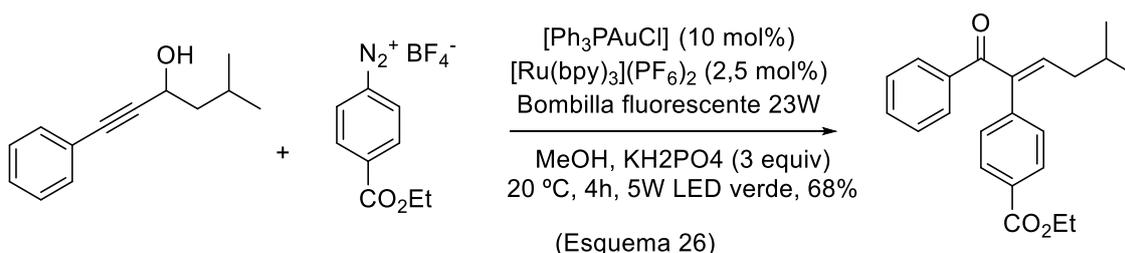
La enumeración en detalle de las diferentes reacciones descritas va más allá de la intención de esta sección. Por otra parte, las mismas se recogen de forma sistemática y repetida en las numerosas revisiones que han aparecido en la bibliografía, a lo largo de los últimos quince años.⁴ Una revisión publicada en fecha relativamente reciente proporciona una visión actualizada, clara

y sistemática, del potencial que ofrece la catálisis mediante complejos de oro(I) por activación de alquinos.⁷⁶ La pujanza del área es evidente en otras revisiones más focalizadas y actuales.⁷⁷

En los últimos años, la activación de alquinos catalizada por oro(I) ha experimentado otro avance asociado a su combinación con procesos fotoredox empleando luz visible.⁷⁸ La contribución pionera en el campo se resume de forma gráfica a continuación (Esquema 25).



En este escenario, la ciclación alcohol/alqueno promovida por oro da lugar a la formación adicional de un enlace C(sp³)-C(sp²). La compatibilidad del ciclo catalítico basado en oro con el proceso fotoredox catalizado por el complejo de rutenio, permite que la especie vinil-oro(I) formada evolucione, a temperatura ambiente, integrándose en un ciclo catalítico Au(I)/Au(III). Tras las etapas de adición radicalaria y transferencia monoeléctronica, la eliminación reductora a partir de la especie vinil-aril-oro(III) libera el producto y regenera oro(I). Este aproximación evita el concurso de un oxidante estequiométrico y, frecuentemente, el uso alternativo de condiciones más drásticas para llevar a cabo procesos basados en el par Au(I)/Au(III).⁷⁹ Los catálisis Au(I)/Au(III) basada en procesos fotoredox y luz visible se aplicaron rápidamente a reacciones que implican el uso de alquinos. Así, la reacción de alcoholes propargílicos con sales de arildiazonio da lugar a α -arilenonas mediante esta estrategia (Esquema 26).⁸⁰



⁷⁶ R. Dorel, A. M. Echavarren, (Gold(I)-Catalyzed Activation of Alkynes for the Construction of Molecular Complexity) *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072.

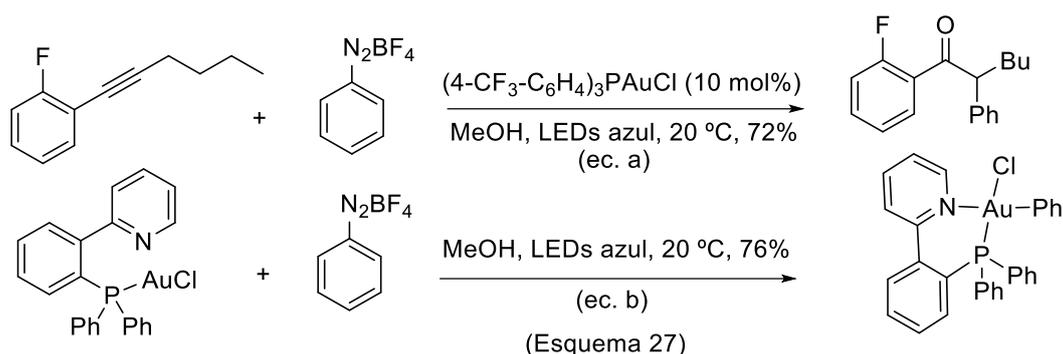
⁷⁷ a) D. B. Huple, S. Ghorpade, R.-S. Liu, (Recent Advances in Gold-Catalyzed N- and O- Functionalizations of Alkynes with Nitrones, Nitroso, Nitro and Nitroxy Species) *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1348-1367; b) C. Praveen, (Carbophilic Activation of p-systems via gold coordination: Towards regioselective access of intermolecular addition products) *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *392*, 1-34.

⁷⁸ a) M. N. Hopkinson, A. Tlahuext-Aca, F. Glorius, (Merging Visible Light Photoredox and Gold Catalysis) *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2261-227; b) M. Zhang, C. Zhu, L.-W. Ye, (Recent Advances in Dual Visible Light Photoredox and Gold-Catalyzed Reactions) *Synthesis* **2017**, *49*, 1150-1157.

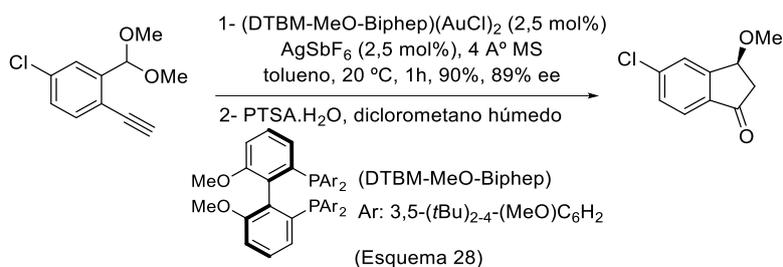
⁷⁹ A. S. Melhado, W. E. Brenzovich, Jr.; A. D. Lackner, F. D. Toste, (Gold-Catalyzed Three-Component Coupling: Oxidative Oxyarylation of Alkenes) *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8885-8887.

⁸⁰ A. Tlahuext-Aca, M. Hopkinson, R. A. Garza-Sánchez, F. Glorius, (Alkyne Difunctionalization by Dual Gold/Photoredox Catalysis) *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5909-5913.

Posteriormente, Hashmi demostró que utilizando un catalizador de oro(I), e irradiando con luz visible, se obtiene de forma eficaz el producto de la reacción de difuncionalización de un alquino con una sal de diazonio en metanol (Esquema 27, ecuación a).⁸¹ Utilizando un ligando *P,N*-bidentado, la reacción estequiométrica del complejo piridina-fosfina con tetrafluoroborato de fenil-diazonio origina un complejo quelato de oro(III) estabilizado (Esquema 27, ecuación b). Dicho complejo se aisló y se caracterizó mediante difracción de rayos X. Este resultado, a diferencia de las condiciones utilizadas por otros autores en los trabajos previos en el área, representa un avance significativo al no requerir la utilización de un fotosensibilizador adicional.⁸²



Los procesos enantioselectivos son otro ámbito en el que la funcionalización de sistemas insaturados utilizando catalizadores de oro(I) ha experimentado avances significativos en esta década.⁸³ En relación con la funcionalización de alquinos, Toste y su grupo describieron la reacción enantioselectiva de carboalcoxilación de alquinos (Esquema 28).⁸⁴



⁸¹ L. Huang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (Photosensitizer-Free Visible-Light-Mediated Gold-Catalyzed 1,2-Difunctionalization of Alkynes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4808-4813.

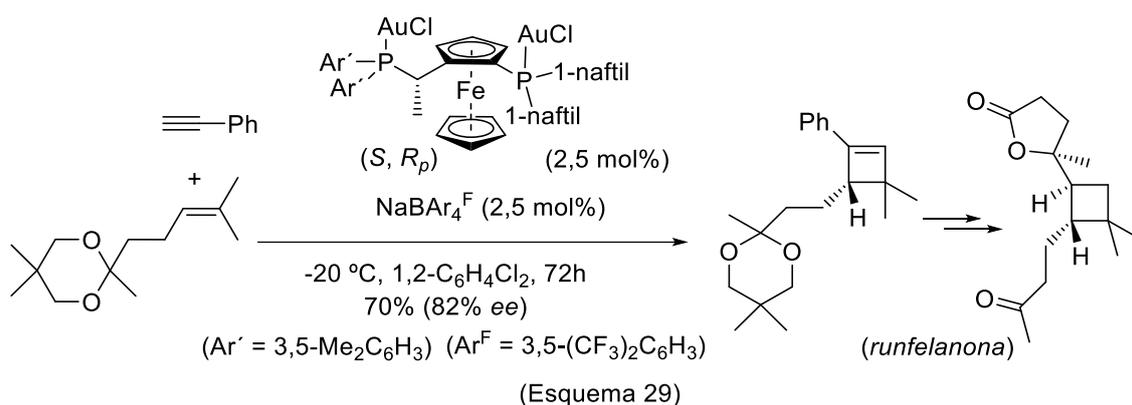
⁸² Resultados adicionales: a) L. Huang, F. Rominger, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, (A general access to organogold(III) complexes by oxidative addition of diazonium salts) *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6435-6438; b) S. Witzel, J. Xie, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, (Photosensitizer-Free, Gold-Catalyzed C-C Cross-Coupling of Boronic Acids and Diazonium Salts Enabled by Visible-Light) *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1522-1528; c) J. Xie, K. Sekine, S. Witzel, P. Krämer, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, (Light-Induced Gold-Catalyzed Hiyama Arylation: A Coupling Access to Biarylboronates) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16648-16653.

⁸³ Revisión reciente: Y. Li, W. Li, J. Zhang, (Gold-Catalyzed Enantioselective Annulations) *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 467-512.

⁸⁴ W. Zi, F. D. Toste, (Gold(I)-Catalyzed Enantioselective Carboalkoxylation of Alkynes) *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12600-12603.

Varias de las metodologías de síntesis orgánica basadas en el empleo de catalizadores de oro han tenido repercusión positiva en síntesis total de productos naturales.⁸⁵ Los procesos que utilizan catalizadores de oro ofrecen aproximaciones flexibles para la preparación tanto de una molécula objetivo y sus análogos, como para obtener de forma rápida y unificada los diferentes miembros de una familia de productos naturales.⁸⁶

Echavarren y su grupo identificaron catalizadores útiles para la llevar a cabo la reacción intermolecular de cicloadición [2+2] asimétrica de alquinos y alquenos. En el desarrollo de dicho estudio, aplicaron el catalizador que ofrece mejores prestaciones a la síntesis de un producto natural, en particular en la preparación enantioselectiva de la runfelanona (Esquema 29).⁸⁷



1.8- Algunos elementos de control de la selectividad en catálisis por oro(I).

Desde el punto de vista del diseño sintético, la posibilidad de controlar de forma simple la selectividad de una transformación tiene un interés indudable. La modificación de la naturaleza del catalizador de oro tiene repercusión sobre su reactividad. Su morfología y los diferentes factores que afectan su estructura y comportamiento químico han sido objeto de estudio.⁸⁸

A lo largo de estos quince últimos años se ha utilizado una variedad de complejos de oro(I) para establecer distintos procesos catalíticos. La enumeración detallada de los diferentes complejos que han posibilitado estas transformaciones está fuera del alcance de esta introducción. Sin embargo, atendiendo a su significación general, se reseñan brevemente los tipos de ligandos más frecuentemente empleados para sintetizar dichos catalizadores.

⁸⁵ Revisiones: a) D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, (Gold catalysis in total synthesis-recent achievements) *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331-1367; b) A. Fürstner, (Gold and platinum catalysis-a convenient tool for generating molecular complexity) *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208-3221.

⁸⁶ M. S. Kirillova, M. E. Muratore, R. Dorel, A. M. Echavarren, (Concise Total Synthesis of Lundurines A-C Enabled by Gold Catalysis and a Homodienyl Retro-Ene/Ene Isomerization) *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3671-3674.

⁸⁷ C. García-Morales, B. Ranieri, I. Escofet, L. López-Suárez, C. Obradors, A. I. Konovalov, A. Echavarren, (Enantioselective Synthesis of Cyclobutenes by Intermolecular [2+2] Cycloaddition with Non-C₂ Symmetric Digold Catalysts) *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13628-13631.

⁸⁸ Revisión reciente: B. Ranieri, I. Escofet, A. M. Echavarren, (Anatomy of gold catalysts: facts and myths) *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7103-7118.

Los complejos de oro(I) di-coordinado con estructura lineal, conteniendo ligandos dadores con demanda estérica elevada son habituales. En particular, los complejos de cloruro de oro(I) con fosfinas, con fosfitos o con ligandos carbeno *N*-heterocíclico (NHC) son los precatalizadores usuales. Entre los primeros, por su repercusión, ser comerciales y por lo frecuente de su empleo por la comunidad especializada, destaca el uso de dialquil bifenil fosfinas voluminosas.⁸⁹ Dichos precatalizadores generan especies catalíticamente activas por abstracción de cloruro tras adición de una sal de plata. En presencia de acetonitrilo, los catalizadores catiónicos resultantes se aíslan como sólidos estables. La coordinación del nitrilo es relativamente débil y permite su manejo en el medio de reacción, sin requerir la presencia adicional de sales de plata. Se ha mostrado que la interacción metal-areno del oro(I) con el anillo aromático del bifenilo que le rodea es débil. Sin embargo, dicha interacción es intensa para los complejos de plata(I) relacionados.⁹⁰ Si se utiliza bis(triflimidato) de plata para abstraer cloruro, los complejos de oro se pueden aislar con facilidad. Dada la débil coordinación del bis(trifluorometanosulfonilo), reaccionan de modo similar a los complejos catiónicos estabilizados por nitrilo.⁹¹

Los complejos de oro con ligandos de tipo NHC alcanzaron notoriedad rápidamente.⁹² Ello se solapa en el tiempo con el desarrollo de las aplicaciones sintéticas de la catálisis por oro(I),⁹³ si bien también se han preparado complejos de oro(III) con ligandos NHC.⁹⁴ Se han establecido escalas para cuantificar los efectos estéricos como función de los sustituyentes del ligando NHC, aspecto relevante a la hora de seleccionar precatalizadores para aplicaciones catalíticas específicas.⁹⁵ La búsqueda de métodos sintéticos alternativos para preparar complejos oro-NHC continúa recibiendo atención; en particular, en relación con síntesis que eviten la utilización de sales de plata.⁹⁶

⁸⁹ E. Herrero-Gómez, C. Nieto-Oberhuber, S. López, J. Benet-Buchholz, A. M. Echavarren, (Cationic, η^1/η^2 -Gold Complexes of Simple Arenes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455-5459.

⁹⁰ P. Pérez-Galán, N. Delpont, E. Herrero-Gómez, F. Maseras, A. M. Echavarren, (Metal-Arene Interactions in Dialkylbiarylphosphane Complexes of Copper, Silver and Gold) *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5324-5332.

⁹¹ A. Buzas, F. Gagosz, (Gold(I) Catalyzed Isomerization of 5-en-2-yn-1-yl Acetates: An Efficient Access to Acetoxy Bicyclo[3.1.0]hexenes and 2-Cycloalken-1-ones) *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614-12615.

⁹² Revisión: N. Marion, S. P. Nolan, (N-Heterocyclic carbenes in gold catalysis) *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776-1782.

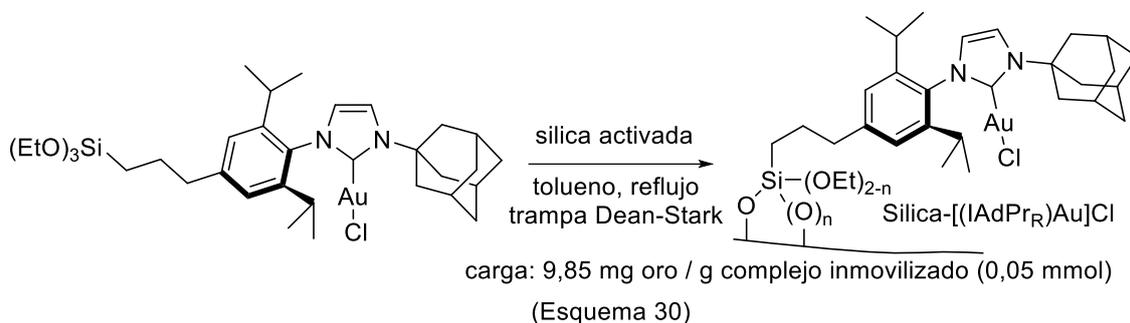
⁹³ Contribuciones iniciales representativas: b) M. R. Fructos, T. R. Belderrain, P. de Frémont, N. M. Scott, S. P. Nolan, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, (A Gold Catalyst for Carbene-Transfer Reactions from Ethyl Diazoacetate) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284-5288; c) P. de Frémont, E. D. Stevens, M. R. Fructos, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, S. P. Nolan, (Synthesis, isolation and characterization of cationic gold(I) *N*-heterocyclic carbene (NHC) complexes) *Chem. Commun.* **2006**, 2045-2047.

⁹⁴ S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, A. T. Bonura, E. D. Stevens, S. P. Nolan, (Synthesis and Structural Studies of $[AuCl_3(NHC)]$ Complexes) *Organometallics* **2010**, *29*, 394-402.

⁹⁵ Revisiones: a) A. Gómez-Suárez, D. J. Nelson, S. P. Nolan, (Quantifying and understanding the steric properties of *N*-heterocyclic carbenes) *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2650-2660; b) H. Clavier, S. P. Nolan, (Percent buried volume for phosphine and *N*-heterocyclic carbene ligands: steric properties in organometallic chemistry) *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841-861; trabajo representativo: c) A. Gómez-Suárez, R. S. Ramón, O. Songis, A. M. Z. Slawin, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, (Influence of a Very Bulky *N*-Heterocyclic Carbene in Gold-Mediated Catalysis) *Organometallics* **2011**, *30*, 5463-5470.

⁹⁶ Ejemplos seleccionados: a) S. R. Patrick, A. Gómez-Suárez, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, (New $[Au(NHC)(OH)]$ Complexes for Silver-Free Protocols) *Organometallics* **2013**, *33*, 421-424; b) A. Johnson, M. C. Gimeno, (An efficient and sustainable synthesis of NHC gold complexes) *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9664-9667; c) R. M. P. Veeboer, D. Gasperini, F. Nahra, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, (Expedient Synthesis of Neutral and Cationic Au(I)-NHC Complexes) *Organometallics* **2017**, *36*, 3645-3653.

Recientemente, Asensio y su grupo han preparado complejos NHC-oro(I) inmovilizados sobre silica y han investigado su actividad catalítica y su estabilidad (Esquema 30).⁹⁷



Catalizan reacciones de hidratación, hidroaminación, hidroarilación, y procesos de cicloisomerización. Operando en hornadas, su respuesta decae al reciclar, posiblemente debido a la degradación originada por la agitación del imán. Sin embargo, cuando se emplean en condiciones de flujo continuo, la situación es diferente. Un cartucho se puede emplear de forma sucesiva para catalizar diferentes reacciones, sin observar pérdida de actividad.

Los complejos oro(I) con ligando NHC tienen interés más allá de la síntesis orgánica. Se han preparado los primeros complejos NHC-oro(I) tri-coordinado por reacción de complejos (NHC)AuCl con nido-carborano difenilfosfina $\{(PPh_3)_2C_2B_9H_{10}\}$. Los complejos resultantes son estables, en disolución y en estado sólido y son luminiscentes. La energía de emisión se sitúa en un rango que va desde el azul al verde, dependiendo de los sustituyentes presentes en el ligando NHC.⁹⁸

Catalizadores con ligandos relacionados suscitan interés en la comunidad especializada, buscando alternativas a limitaciones asociadas a los complejos basados en los ligandos NHC. Entre ellos se pueden mencionar los complejos con ligandos NAC⁹⁹ (“N-acyclic carbenes”) y los complejos con ligandos ADC¹⁰⁰ (“diamino carbenes”).

Con estructuras diferentes a las anteriores, los complejos de oro(I) con triazoles muestran elevada estabilidad térmica. En términos de selección de condiciones de reacción, posibilitando “ventanas experimentales” para llevar a cabo procesos que requieren condiciones de reacción drásticas.¹⁰¹

⁹⁷ J. T. Sarmiento, S. Suárez-Pantiga, A. Olmos, T. Varea, G. Asensio, (Silica-Immobilized NHC-Gold(I) Complexes: Versatile Catalysts for the Functionalization of Alkynes under Batch and Continuous Flow Conditions) *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7146-7155.

⁹⁸ R. Visbal, I. Ospino, J. M. López-de-Luzuriaga, A. Laguna, M. Concepción Gimeno, (N-Heterocyclic Carbene Ligands as Modulators of Luminiscence in Three-Coordinate Gold(I) Complexes with Spectacular Quantum Yields) *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4712-4715.

⁹⁹ Ejemplo representativo: M. C. Blanco-Jaimes, C. R. N. Böhling, J. M. Serrano-Becerra, A. S. K. Hashmi, (Highly Active Mononuclear NAC-Gold Catalysis) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7963-7966.

¹⁰⁰ Aplicación: M. Aliaga-Lavrijsen, R. P. Herrera, M. D. Villacampa, M. C. Gimeno, (Efficient Gold(I) Acyclic Diaminocarbenes for the Synthesis of Propargylamines and Indolizines) *ACS Omega* **2018**, *3*, 9805-9813.

¹⁰¹ H. Duan, S. Sengupta, J. L. Petersen, N. G. Akhmedov, X. Shi, (Triazole-Au(I) Complexes: A New Class of Catalysts with Improved Thermal Stability and Reactivity for Intermolecular Alkyne Hydroamination) *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12100-12102.

Por otra parte, la naturaleza del anión juega un papel destacado a la hora de controlar la selectividad de numerosas reacciones catalizadas por complejos de oro(I) y ofrece otra variable experimental para el diseño del catalizador.¹⁰²

Así, a modo de ejemplo representativo, utilizando catalizadores de oro(I) con estructura $[t\text{-BuXPhosAu}(\text{MeCN})]Y$ (Y = anión; $t\text{-BuXPhos}$ = 2-Di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo), se estudió en detalle la influencia del anión sobre el resultado de la reacción de cicloadición [2+2] de alquinos con alquenos.¹⁰³ Los mejores resultados se obtuvieron al emplear el anión $\text{BAR}_4^{\text{F}^-}$ [$\text{BAR}_4^{\text{F}^-}$ = 3,5-bis(trifluorometil)fenilborato]. Para racionalizar dicho efecto (mejoras de rendimiento desde un 10 hasta un 30%), se llevó a cabo un estudio cinético. En este caso, la etapa limitante de la velocidad es el intercambio de ligando para generar el complejo (η^2 -fenilacetileno)-oro(I). El estudio evaluó diferencias sutiles entre las diferentes transformaciones y las interpretó en función de la naturaleza del anión, destacando su influencia en la disminución de la formación de la especie σ,π -(alquino)-dioro(I), que no es catalíticamente productiva.

Otro ejemplo del papel del anión se debe al grupo de Murakami,¹⁰⁴ al describir la obtención de 1-silaindenos catalizada por $[t\text{-BuXPhosAu}][\text{NTf}_2]$. El estudio computacional posterior revela la intervención activa del anión bistriflimidato en varias etapas de la coordenada de reacción.

Un tercer ejemplo destacable del papel del anión en la optimización de un proceso es un estudio comparativo, utilizando procesos bien establecidos en catálisis de oro(I) para los que, en ocasiones, el efecto del anión es superior al del ligando.¹⁰⁵ Se explora la actividad de aniones utilizados menos frecuentemente (estudios comparativos), y se documenta su utilidad sintética.

La combinación de efectos de ligando y anión posibilita el diseño selectivo de reacciones divergentes con utilidad sintética.¹⁰⁶ La ejecución de procesos catalíticos en ambientes confinados es una estrategia emergente. Se ha descrito una aproximación supramolecular combinando diseño de catálisis metálica con principios de procesos enzimáticos, con un resultado prometedor.¹⁰⁷ El potencial de las cajas supramoleculares para modular la selectividad

¹⁰² Revisiones: a) M. Jia, M. Bandini, (Counterion Effects in Homogeneous Gold Catalysis) *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638-1652; b) D. Zuccaccia, A. Del Zotto, W. Baratta, (The pivotal role of the counterion in gold catalyzed hydration and alkoxylation of alkynes) *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *396*, 103-116.

¹⁰³ A. Homs, C. Obradors, D. Leboeuf, A. M. Echavarren, (Dissecting Effects in Gold(I)-Catalyzed Intermolecular Cycloadditions) *Org. Lett.* **2014**, *356*, 221-228.

¹⁰⁴ T. Matsuda, Y. Yamaguchi, M. Shigeno, S. Sato, M. Murakami, (Gold-catalysed alkenyl- and arylsilylation reactions forming 1-silaindenes) *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8697-8699.

¹⁰⁵ J. Schießl, J. Schulmeister, A. Doppiu, E. Wörner, M. Rudolph, R. Karch, A. S. K. Hashmi, (An Industrial perspective on Counter Anions in Gold Catalysis: On Alternative Counter Anions) *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3949-3959.

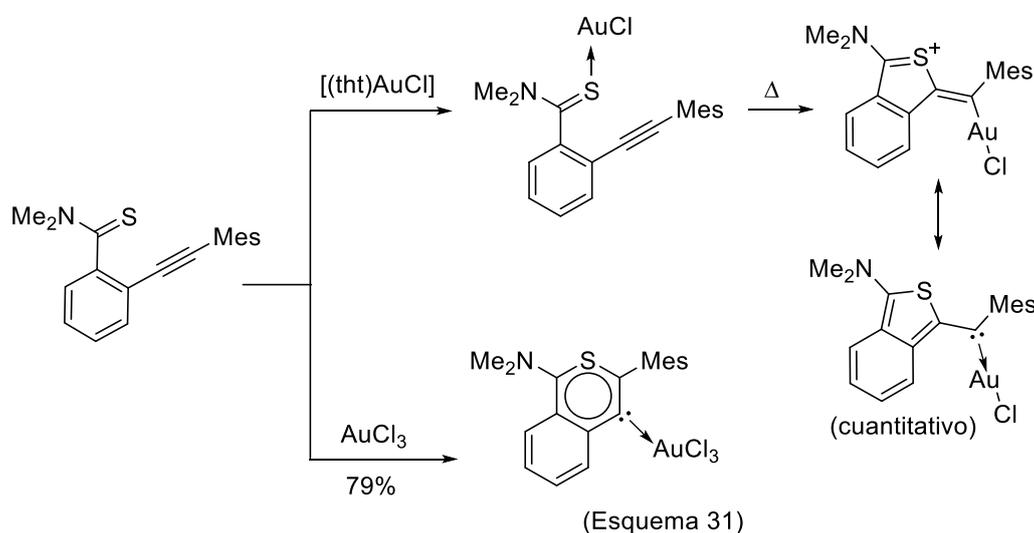
¹⁰⁶ a) Y. Wei, M. Shi (Divergent Synthesis of Carbo- and Heterocycles via Gold-Catalyzed Reactions) *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2515-2524; b) D. Ding, T. Mou, M. Feng, X. Jiang, (Utility of Ligand Effect in Homogeneous Gold Catalysis: Enabling Regiodivergent π -Bond-Activated Cyclization) *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5218-5221.

¹⁰⁷ Z. J. Wang, K. N. Clary, R. G. Bergman, K. N. Raymond, F. D. Toste, (A supramolecular approach to combining enzymatic and transition metal catalysis) *Nature Chem.* **2013**, *5*, 100-103.

de procesos catalíticos basados en oro es un ámbito vigente.¹⁰⁸ La cicloisomerización catalizada por oro usando nanoesferas sustituidas por grupos guanidinio es un ejemplo.¹⁰⁹

1.9- Complejos de oro(III) en síntesis orgánica.

La mayoría de las transformaciones orgánicas catalizadas por oro implican complejos de oro(I). La utilidad sintética de los complejos de oro(III) es conocida, si bien se ha documentado en una extensión significativamente menor. En ocasiones, la consideración de ambos estados de oxidación permite definir procesos complementarios. Las transformaciones estequiométricas siguientes ofrecen un ejemplo representativo (Esquema 31).¹¹⁰



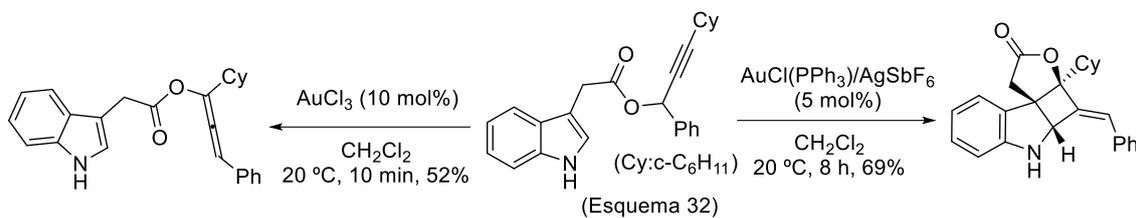
El estado de oxidación del oro controla la regioselectividad de la ciclación. La promovida por oro(I) conduce a la formación de un diaril carbeno. Se trata del primer ejemplo de la síntesis de dicho tipo de compuesto metálico sin que implique el uso de un diazo compuesto. La reacción de los ésteres propargílicos del ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético con catalizadores de oro basados en diferentes estado de oxidación del metal es otro escenario sintético divergente, en el que las

¹⁰⁸ Revisión: A. C. H. Jans, X. Caumes, J. N. H. Reek, (Gold Catalysis in (Supra)Molecular Cages to Control Reactivity and Selectivity) *ChemCatChem* **2019**, *11*, 287-297.

¹⁰⁹ S. Gonell, J. N. H. Reek, (Gold-catalyzed Cycloisomerization Reactions within Guanidinium M₁₂L₂₄ Nanospheres: the Effect of Local Concentrations) *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1458-1464.

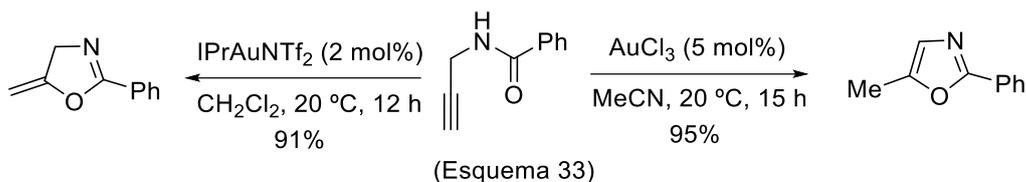
¹¹⁰ G. Ung, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, (Gold(III)-versus Gold(I)-Induced Cyclization: Synthesis of Six-Membered Mesoionic Carbene and Acyclic (aryl)(Heteroaryl) Carbene Complexes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 758-761.

correspondientes reacciones catalíticas a partir de un mismo precursor conducen a la obtención de productos de naturaleza muy diferente (Esquema 32).¹¹¹



No obstante, en muchas ocasiones, para los procesos directos de adición de nucleófilos a sistemas insaturados, ambos estados de oxidación del metal catalizan la misma transformación, si bien con matices en su reactividad intrínseca dada su diferente naturaleza como electrófilos.

Las reacciones de ciclación de *N*-propargilamidas catalizadas por especies de oro en diferente estado de oxidación proporcionan un buen ejemplo del empleo diferencial de ambos estados de oxidación para promover el mismo tipo de ciclación, si bien con distinta evolución posterior en el medio, bajo las condiciones de reacción (Esquema 33).¹¹²



Así, tanto el oro(I) como el oro(III) promueven la reacción de ciclación 5-*exo-dig* para generar en ambos casos el esqueleto de 5-metileno-4,5-dihidrooxazol. En el caso del catalizador de oro(III), el compuesto se caracterizó a baja temperatura (-25 °C). Sin embargo, dada la mayor actividad del catalizador, a temperatura ambiente, el producto de ciclación evoluciona y se isomeriza al esqueleto aromático del oxazol que se muestra en el Esquema 33.

En ocasiones en las que el catalizador de oro(I) y el de oro(III) forman el mismo producto, se ha propuesto que la sal de oro(III) es un precatalizador que *in situ* se reduce a oro(I). Este es el caso de la ciclación de α -amino y α -tioalenos para dar, respectivamente, 3-pirrolinas y 2,5-dihidrotiofenos.¹¹³ La propuesta tiene en cuenta el producto secundario formado en el caso de

¹¹¹ L. Zhang, (Tandem Au-Catalyzed 3,3-Rearrangement-[2,2] Cycloadditions of Propargylic Esters: Expedient Access to Highly Functionalized 2,3-Indoline-Fused Cyclobutanes) *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804-16805.

¹¹² a) A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, (Gold Catalysis: Mild Conditions for the Synthesis of Oxazoles from *N*-Propargylcarboxamides and Mechanistic Aspects) *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391-4394; b) A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco-Jaimes, A. M. Schuster, F. Rominger, (From *N*-Propargylic Amides to Functionalized Oxazoles: Domino Gold Catalysis/Oxydation by Dioxxygen) *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6394-6408.

¹¹³ a) N. Morita, N. Krause, (The First Gold-Catalyzed C-S Bond Formation: Cycloisomerization of α -Thioallenes to 2,5-Dihydrothiophenes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897-1899; b) N. Morita, N. Krause, (Gold-Catalyzed Cycloisomerization of α -Aminoallenes to 3-Pyrrolines –Optimization and Mechanistic Studies) *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4634-4641.

la reacción con oro(III), la capacidad del sustrato para reducir la sal de oro(III), y la degradación de la especie de oro(III), visible en el medio de reacción. Con carácter general, la reducción de sales de oro(III) a oro(I) se puede producir por parte de una variedad de grupos funcionales, entre ellos un alcohol.¹¹⁴ En presencia de agua o alcoholes, los complejos de oro(III)¹¹⁵ y oro(I)¹¹⁶ originan aquo complejos, ácidos de Brønsted en los que aumenta la acidez del grupo XOH.

En cualquier caso, la introducción de ligandos apropiados dota a los complejos de oro(III) de una química organometálica tremendamente rica y en continuo desarrollo y expansión.¹¹⁷ De igual manera, existen numerosos ejemplos de transformaciones sintéticas que implican una etapa inicial de activación de un sustrato insaturado mediante complejos de oro(III).

La utilidad de los complejos de oro(III) se asoció inicialmente tanto a reacciones de adición a un alquino,¹¹⁸ como a procesos de hidrogenación.¹¹⁹ Posteriormente, de la mano de los sistemas

¹¹⁴ a) B. Pal, P. K. Sen, K. S. Gupta, (Reactivity of alkanols and aryl alcohols towards tetrachloroaurate(III) in sodium acetate-acetic acid buffer medium) *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 284-294; b) reducción de oro(III) por transferencia electrónica fotoinducida: C. Mongin, I. Pianet, G. Jonusauskas, D. M. Bassani, B. Bibal, (Supramolecular Photocatalyst for the Reduction of Au(III) to Au(I) and High-Turnover Generation of Gold Nanocrystals) *ACS Catal.* **2015**, *5*, 380-387.

¹¹⁵ W. Robb, (Kinetics and Mechanism of Reactions of Gold(III) Complexes. I. The Equilibrium Hydrolysis of Tetrachlorogold(III) in Acetic Medium.

¹¹⁶ O. Kanno, W. Kuriyama, Z. J. Wang, F. D. Toste, (Regio- and Enantioselective Hydroamination of Dienes by Gold(I)/Menthol Cooperative Catalysis) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9919-9922.

¹¹⁷ Ejemplos representativos seleccionados: a) M. Joost, A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, (Facile Oxidative Addition of Aryl Iodides to Gold(I) by Ligand Design: Bending Turns on Reactivity) *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14654-14657; b) C.-Y. Wu, T. Horibe, C. B. Jacobsen, F. D. Toste, (Stable gold(III) catalysts by oxidative addition of a carbon-carbon bond) *Nature* **2015**, *517*, 449-454; c) F. Rekhroukh, L. Estevez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, (β -Hydride Elimination at Low-Coordinate Gold(III) Centers) *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11920-11929; d) F. Rekhroukh, L. Estevez, C. Bijani, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, Coordination-Insertion of Norbornene at Gold: A Mechanistic Study) *Organometallics* **2016**, *35*, 995-1001; e) R. Kumar, A. Linden, C. Nevado, (Evidence for Direct Transmetalation of Au^{III}-F with Boronic Acids) *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13790-13793; f) A. V. Zhukhovitskiy, I. J. Kobylanskiy, C.-Y. Wu, F. D. Toste, (Migratory Insertion of Carbenes into Au(III)-C Bonds) *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 466-474; g) M. J. Harper, C. J. Arthur, J. Crosby, E. J. Emmett, R. L. Falconer, A. J. Fensham-Smith, P. J. Gates, T. Leman, J. E. McGrady, J. F. Bower, C. A. Russell, (Oxidative Addition, Transmetalation, and Reductive Elimination at a 2,2'-Bipyridyl-Ligated Gold Center) *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4440-4445.

¹¹⁸ Ejemplos seleccionados: a) N. Asao, K. Takahashi, S. Lee, T. Kasahara, Y. Yamamoto, (AuCl₃-Catalyzed Benzannulation: Synthesis of Naphthyl Ketone Derivatives from *o*-Alkynylbenzaldehydes with Alkynes) *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650-12651; b) R. Casado, M. Contel, M. Laguna, P. Romero, S. Sanz, (Organometallic Gold(III) Compounds as Catalysts for the Addition of Water and Methanol to Terminal Alkynes) *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11925-11935; c) M. T. Reetz, K. Sommer, (Gold-Catalyzed Hydroarylation of Alkynes) *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485-3496; d) Z. Shi, C. He, (Efficient Functionalization of Aromatic C-H Bonds Catalyzed by Gold(III) under Mild and Solvent-Free Conditions) *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669-3671;

¹¹⁹ A. Comas-Vives, C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, G. Ujaque, (Single-Site Homogeneous and Heterogeneous Gold(III) Hydrogenation Catalysts: Mechanistic Implications) *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4756-4765.

de reoxidación ha extendido su incidencia a las reacciones de acoplamiento cruzado.¹²⁰ Más recientemente, la química de oro(III) ha impactado en el ámbito de la catálisis asimétrica.¹²¹

Globalmente, se puede considerar que la significación de la segunda generación de catalizadores de oro(III), en los que el diseño del ligando es un factor decisivo, muestra un crecimiento muy destacado y es previsible que su significación en el diseño de metodología para síntesis orgánica continúe su expansión rápidamente.

1.10- Catálisis por oro(I): aspectos de la actividad reciente del grupo.

A lo largo de la última década, el grupo concentró una parte significativa de su actividad en la búsqueda de nuevas reacciones de activación electrófila de sistemas insaturados catalizadas por complejos de oro(I). Esta investigación entronca con actividad previa del grupo, relativa al diseño de metodología de síntesis orgánica utilizando procesos estequiométricos promovidos por reactivos que transfieren yodo.¹²² En esta sección se revisan algunas de las transformaciones que avalan la experiencia del grupo en el campo de la catálisis por oro(I). Otros aspectos recientes de la actividad del mismo, como la química de carbenos de cinc, el empleo de complejos de rodio y de cobre en catálisis, o bien otros más específicos como la funcionalización de ferroceno no se detallan en esta breve revisión.

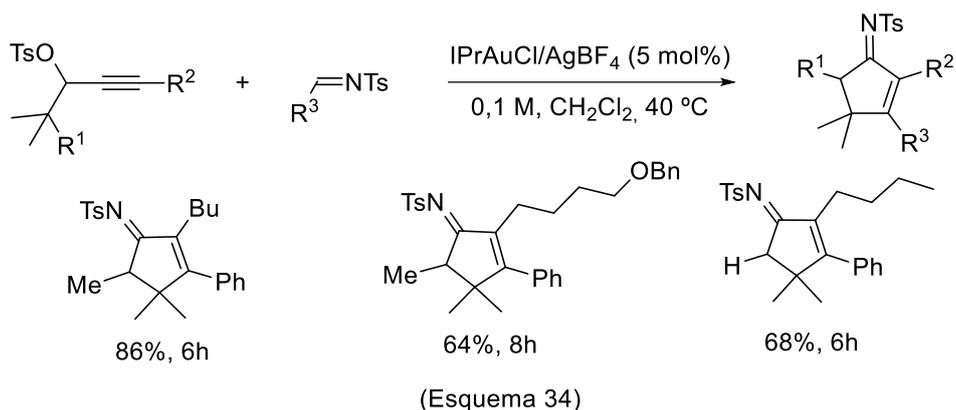
El grupo documentó la reacción intermolecular de tosilatos propargílicos con *N*-tosil iminas. La reacción transcurre según un modelo de ciclación [4+1] y genera ciclopent-2-eniminas, de forma selectiva (Esquema 34).¹²³

¹²⁰ Ejemplos representativos: a) A. D. Melhado, W. E. Brenzovich, Jr., A. D. Lackner, F. D. Toste, (Gold-Catalyzed Three-Component Coupling: Oxidative Oxyarylation of Alkenes) *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8885-8887; b) Y. Yang, P. Antoni, M. Zimmer, K. Sekine, F. F. Mulks, L. Hu, L. Zhang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (Dual Gold/Silver Catalysis Involving Alkynylgold(III) Intermediates Formed by Oxidative Addition and Silver-Catalyzed C-H Activation for the Direct Alkynylation of Cyclopropenes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5129-5133.

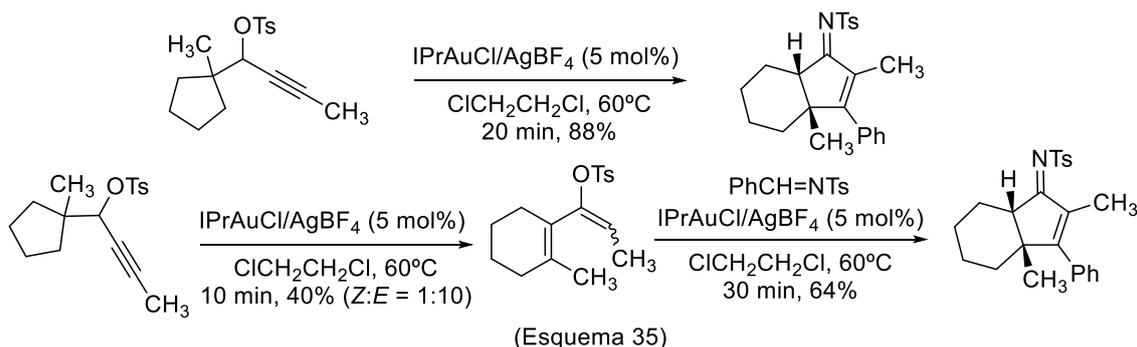
¹²¹ Para una breve puesta en context del estado del arte ("Highlight"): J. Rodriguez, D. Bourissou, (Well-Defined Chiral Gold(III) Complexes: New Opportunities in Asymmetric Catalysis) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 386-388.

¹²² S. Suárez-Pantiga, J. M. González, (Electrophilic activation of unsaturated systems: Applications to selective organic synthesis) *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 721-739.

¹²³ S. Suárez-Pantiga, E. Rubio, C. Álvarez-Rúa, J. M. González, (Intermolecular Reaction of Internal Alkynes and Imines: Propargyl Tosylates as Key Partners in a Gold-Catalyzed [4+1] Unusual Cyclization Leading to Cyclopent-2-enimines) *Org. Lett.* **2009**, *11*, 13-16.



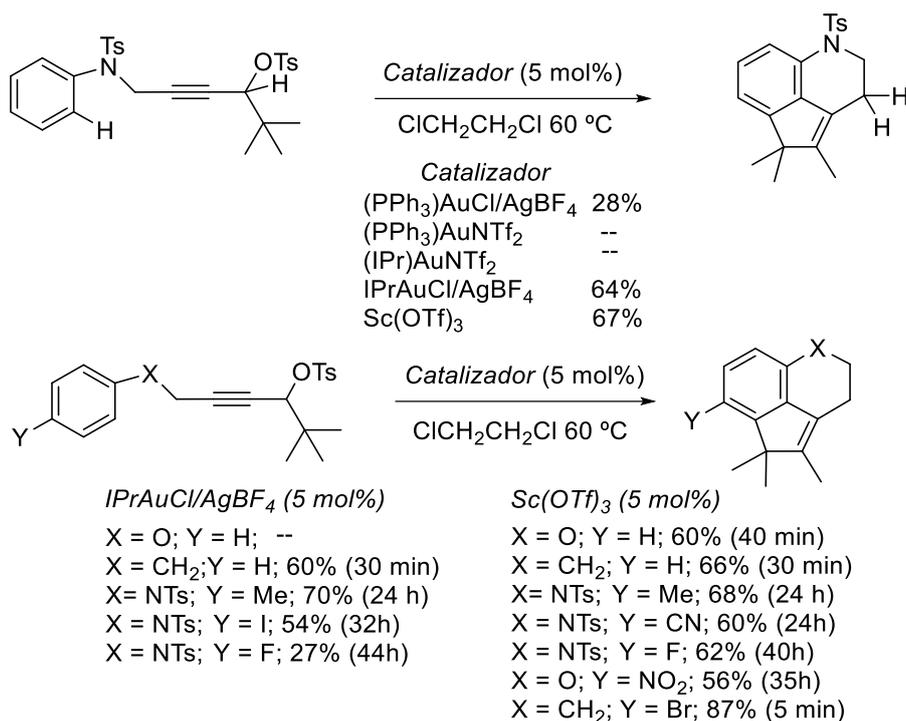
La reacción implica una nueva secuencia “dominó” en la que, inicialmente, la isomerización catalítica del tosilato propargílico genera *in situ* un 2-tosiloxi-1,2-dieno. De forma alternativa, dicho dieno se preparó por isomerización catalítica del tosilato inicial en ausencia de la imina. Su reacción posterior con la imina en presencia del catalizador de oro(I) conduce de forma selectiva al cicloaducto [4+1] (Esquema 35).



La isomerización del propargilo inicial y la evolución posterior del dieno en presencia de la imina implican varias etapas individuales catalizadas por oro (I), entre las que destacan dos electrociclaciones, una de ellas un ejemplo inicial de la reacción aza-Nazarov. El mecanismo propuesto en la publicación original se refrendó posteriormente mediante un estudio computacional realizado por otro grupo.¹²⁴ Con objeto de ampliar el alcance de la hidroarilación de alquinos catalizada por oro(I), reacción que requiere un segundo sustituyente activante en el areno, se sintetizaron precursores que conectan un sistema propargílico con el anillo aromático mediante un heteroátomo o bien a través de una posición bencílica (Esquema 36).¹²⁵

¹²⁴ J. G. Harrison, D. J. Tantillo, (Role of gold in a complex cascade reaction involving two electrocyclization steps) *J. Mol. Model.* **2013**, *19*, 1981-1984.

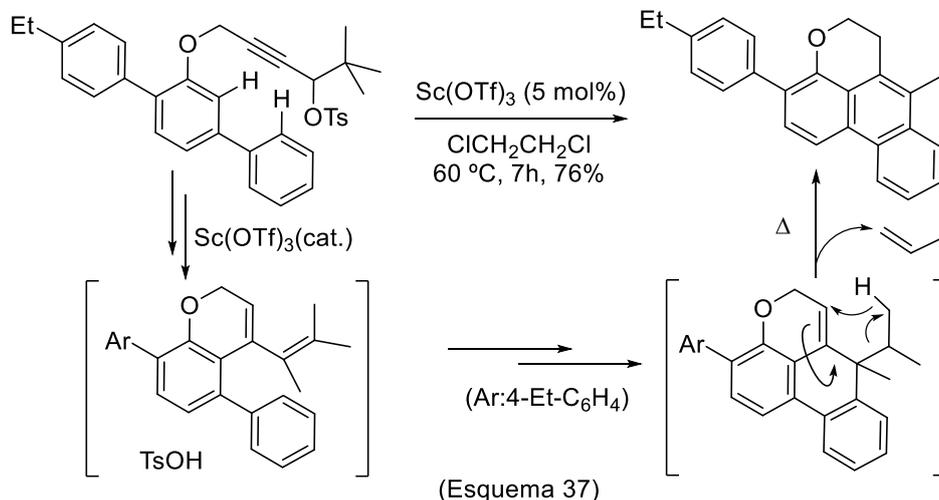
¹²⁵ S. Suárez-Pantiga, D. Palomas, E. Rubio, J. M. González, (Consecutive C-H Functionalization Reactions of Arenes: Synthesis of Carbo- and Heteropolycyclic Skeletons) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7857-7861.



(Esquema 36)

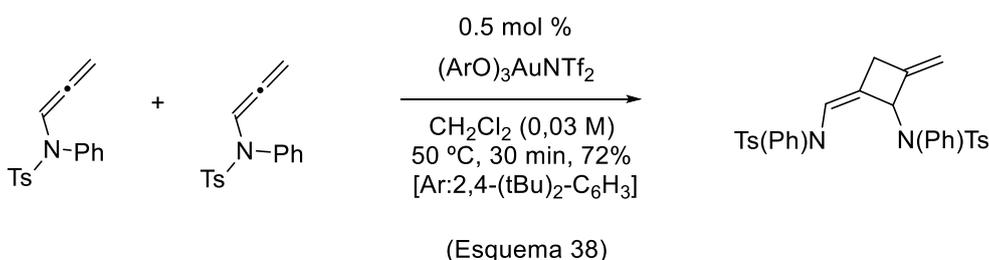
La hipótesis de trabajo que sustenta este diseño se basa en la ciclación [4+1]. Atendiendo a ello, la hidroarilación procedería inicialmente dando un 1,3-dieno, cuya activación posterior por el metal evolucionaría a través de intermedios catiónicos diferentes del catión vinílico usual, posibilitando un alcance distinto para esta nueva ciclación. Dos hechos son representativos de esta reacción de hidroarilación, por una parte, se crean dos ciclos. Los experimentos de control mostraron que la formación del ciclo de seis eslabones está catalizada por el metal, mientras que la ciclación posterior se debe al ácido p-toluensulfónico liberado al medio tras la ciclación inicial. En segundo lugar, el triflato de escandio es una alternativa al oro(I) en este proceso.

La versatilidad del proceso permitió establecer una secuencia dominó alternativa, que incorpora una reacción retro-eno en la etapa final (Esquema 37).

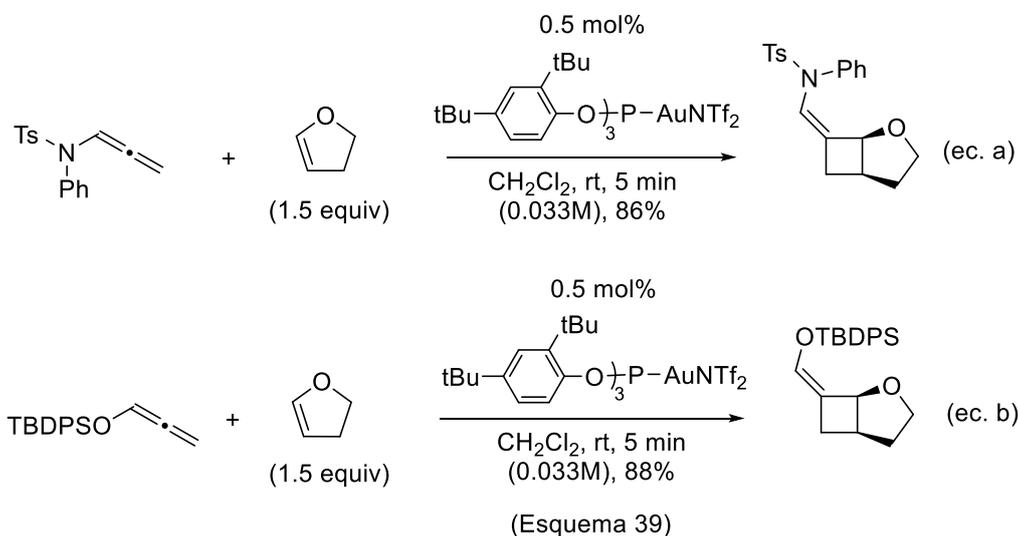


(Esquema 37)

Otra línea de investigación aborda reacciones de cicloadición catalizadas por oro(I) implicando de alenamidas, entre ellas procesos [2+2], [3+2], [4+2] y [2+2+2]. La reacción intermolecular de cicloadición [2+2] de alenamidas catalizada por complejos de oro(I) determinó el acoplamiento selectivo de dos componentes con elevada densidad electrónica, proceso para el que prácticamente no existía precedente en el momento de su ejecución (Esquema 38).¹²⁶



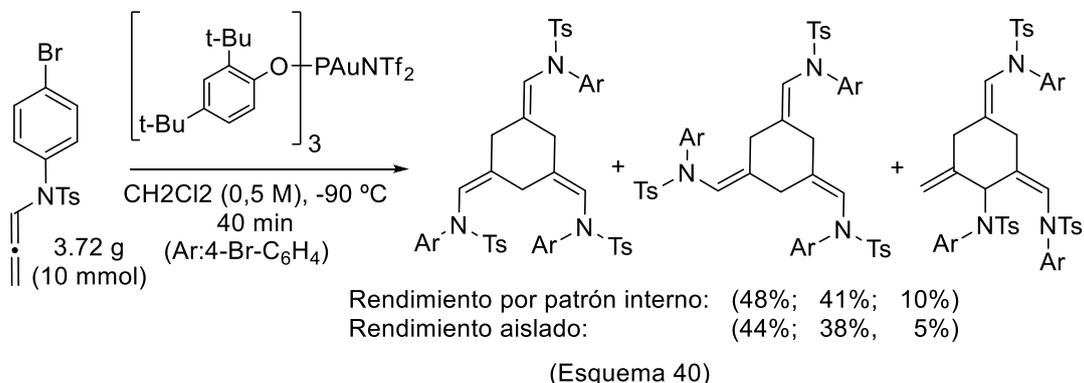
La reacción catalítica transcurre por pasos. La activación carbofílica de la alenamida por el catalizador genera *in situ* el electrófilo que, a través de la posición terminal del doble enlace distal, reacciona con el carbono central de una segunda alenamida que actúa como nucleófilo. El cierre origina un nuevo enlace C(sp²)-C(sp³) por reacción del vinil-oro con el iminio intermedio. Sobre esta base, se amplió el alcance de la ciclación [2+2] por reacción de alenamida con otra insaturación rica en densidad electrónica, como es un enol éter. Esta nueva reacción ocurre de forma selectiva y con gran generalidad en la elección de enol éter (Esquema 39, ecuación a).



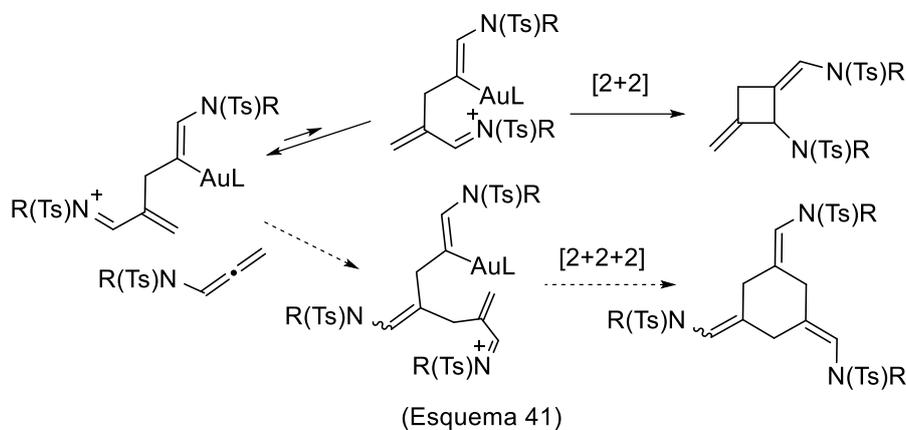
La alenamida se puede reemplazar por otro de aleno activado, como un alenil silil éter, sin que la selectividad y la eficiencia de la ciclación [2+2] se resientan (Esquema 39, ecuación b).

¹²⁶ S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M. González, (Phosphite-Gold(I)-Catalyzed [2+2] Intermolecular Cycloaddition of Enol Ethers with N-Allenylsulfonamides) *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1651-1657.

Modificando las condiciones experimentales es posible llevar a cabo de forma satisfactoria el proceso alternativo de ciclación [2+2+2] de una alenamida, de forma general y selectiva (Esquema 40).¹²⁷ La ciclotrimerización de alquinos está bien documentada; sin embargo, para la reacción de trimerización de un aleno sólo existe algún antecedente aislado.



Para favorecer la reacción de dimerización es preciso calentar ligeramente, posiblemente para vencer la barrera de la rotación requeridas para producir el cierre en la especie intermedia. Atendiendo a este hecho y a la mayor exigencia entrópica de la trimerización, se postuló que una disminución de la temperatura y un aumento de la concentración del sustrato contribuirían a facilitar el proceso de ciclotrimerización (Esquema 41).

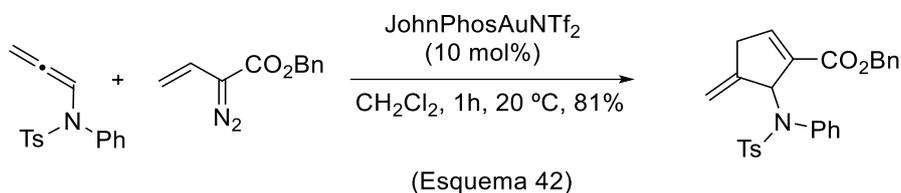


Experimentalmente, se mostró que la ciclotrimerización tiene lugar de forma selectiva a baja temperatura, como se recoge en el Esquema 40. Si la reacción se verifica a temperaturas intermedias se forman mezclas variables de productos de dimerización y trimerización.

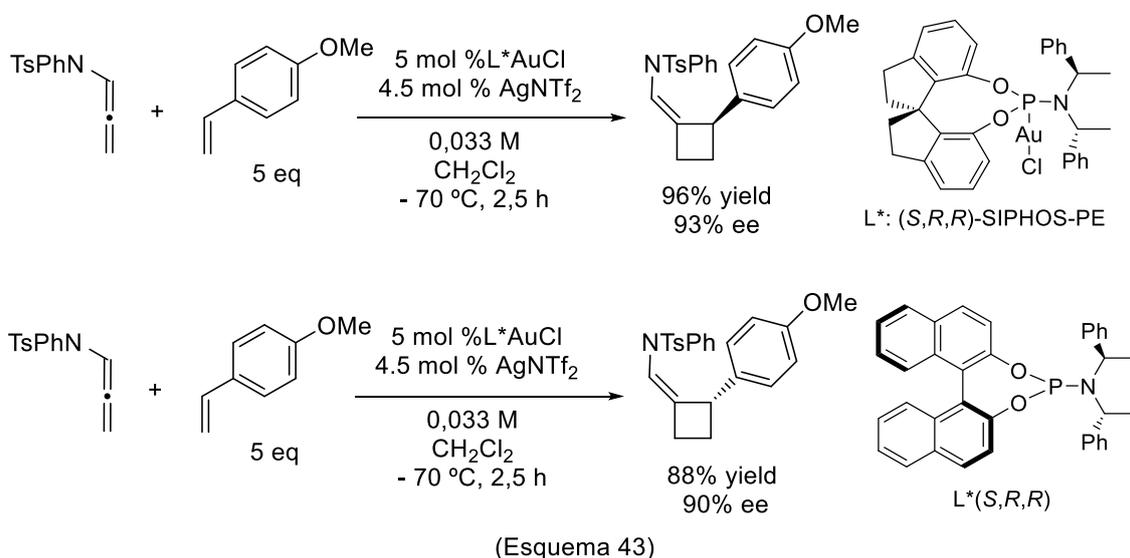
De forma análoga, el grupo ha utilizado la versatilidad de la reactividad de una alenamida bajo catálisis de oro(I) para documentar otras ciclaciones. En este sentido, se han llevado a cabo reacciones de cicloadición [3+2] con diazo compuestos, proceso que implica al doble enlace

¹²⁷ C. Hernández-Díaz, E. Rubio, J. M. González, (Gold-Catalyzed Allenamide [2+2+2]-Cyclotrimerization) *Eur. J. Org.* **2016**, 265-269.

proximal, y no al más usual enlace distal del aleno (Esquema 42).¹²⁸ Utilizando derivados del esqueleto de 2-vinilindol como sustratos, se han reportado reacciones de cicloadición [4+2] con alenamidas.¹²⁹



La reacción enantioselectiva de cicloadición [2+2] de alenamidas con vinilarenos catalizada por oro(I) es otro ejemplo de las transformaciones desarrolladas por el grupo (Esquema 43).¹³⁰

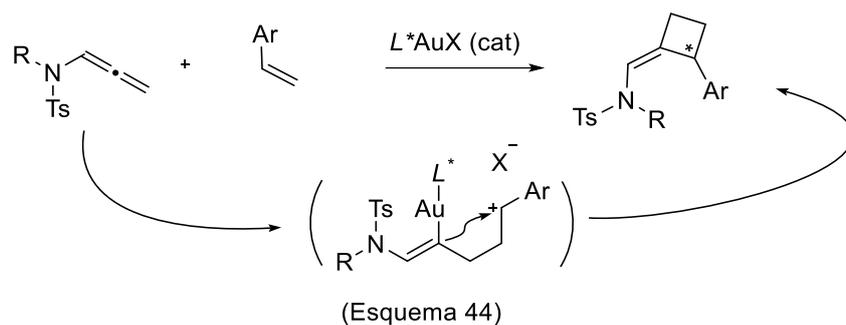


El proceso se basa en la capacidad del enlace C(sp²)-Au para reaccionar con el catión intermedio, etapa en la que el ligando quiral enantiopuro unido al oro controla la estereoquímica absoluta de la ciclación (Esquema 44).

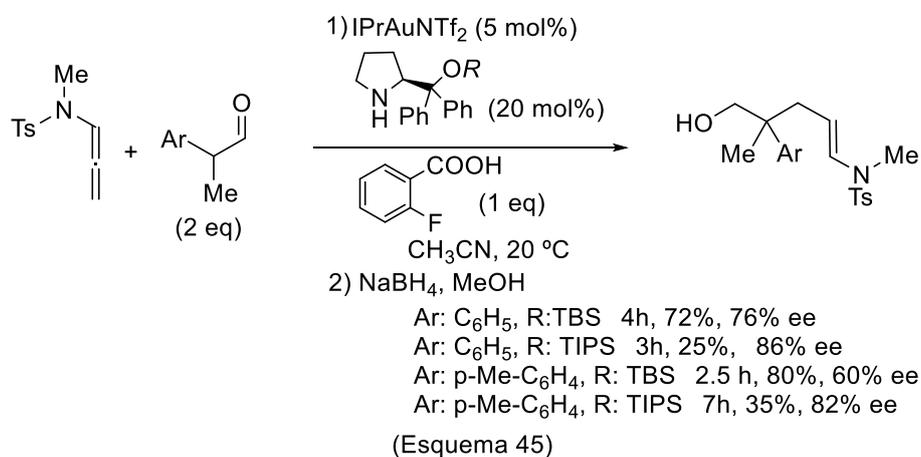
¹²⁸ E. López, J. González, L. A. López, (Unusual Regioselectivity in the Gold(I)-Catalyzed [3+2] Carbocycloaddition Reaction of Vinylidazo Compounds and *N*-Allenamides) *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1428-1432.

¹²⁹ V. Pirovano, L. Decataldo, E. Rossi, R. Vicente, (Gold-catalyzed synthesis of tetrahydrocarbazole derivatives through an intermolecular cycloaddition of vinyl indoles and *N*-allenamides) *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3594-3596.

¹³⁰ S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, E. Rubio, J. M. González, (Intermolecular [2+2] Reaction of *N*-Allenylsulfonamides with Vinylarenes: Enantioselective Gold(I)-Catalyzed Synthesis of Cyclobutane Derivatives) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 31, 11552-11555.



Las alenamidas se han utilizado para documentar los primeros ejemplos intermoleculares de catálisis sinérgica mediante un catalizador de oro(I) y un organocatalizador. Este principio permite realizar reacciones enantioselectivas de alilación de aldehídos (Esquema 45).¹³¹

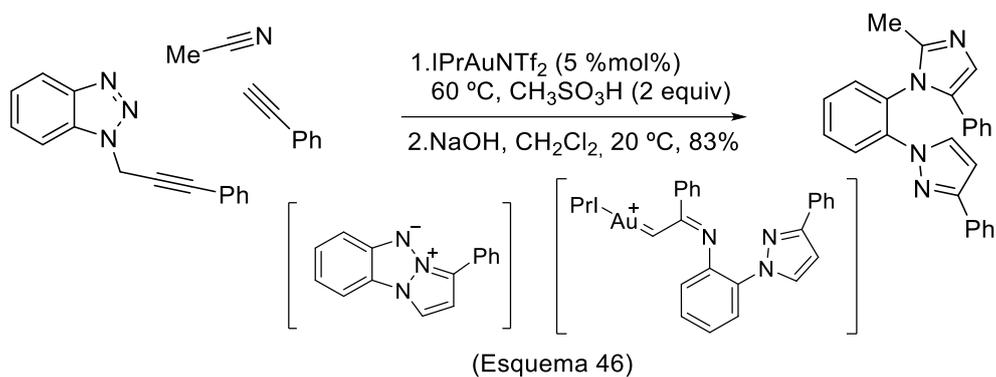


El proceso combina el potencial del catalizador carbófilico de oro para generar el electrófilo en el medio de reacción con la capacidad del derivado de prolino que se emplea como organocatalizador para, simultáneamente, activar el carbonilo y controlar la estereoquímica de la alquilación. La reacción requiere el concurso de un ácido, cuya estructura se debe optimizar, para evitar que la interacción con el metal pueda volver pasivo al organocatalizador y, al mismo tiempo, facilitar su condensación con el aldehído.

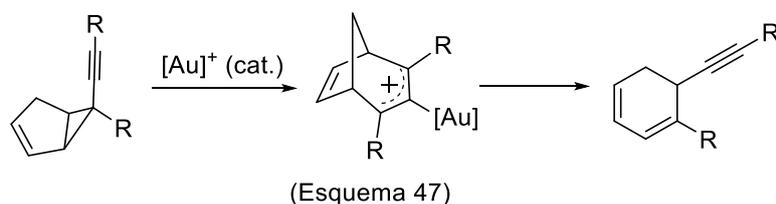
El grupo ha establecido nuevas reacciones de alquinos catalizadas por oro(I), como la síntesis de tres componentes de 2-imidazolil-1-pirazolilbencenos a partir de un alquino, un nitrilo y un 1-propargil-1H-benzotriazol (Esquema 46).¹³²

¹³¹ A. Ballesteros, P. Morán-Poladura, J. M. González, (Gold(I) operational in synergistic catalysis for the intermolecular α -addition reaction of aldehydes across allenamides) *Chem. Commun.* **2016**, 52, 2905-2908.

¹³² J. González, J. Santamaría, A. L. Suárez-Sobrino, A. Ballesteros, (One-Pot and Regioselective Gold-Catalyzed Synthesis of 2-Imidazolyl-1-pyrazolylbenzenes from 1-Propargyl-1H-benzotriazoles, Alkynes and Nitriles through α -Imino Gold(I) Carbene Complex) *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1398-1403.



El proceso establece una nueva secuencia “dominó” a partir de la cicloisomerización inicial del precursor, en este caso un benzotriazol. El dipolo formado *in situ* ataca de forma intramolecular al alquino activado por el catalizador de oro y evoluciona hasta originar un α -imino carbeno de oro(I). Su captura posterior por el nitrilo presente en el medio conduce a la estructura heterocíclica resultante. En el mismo sentido, el grupo investigó la reactividad de otros acetilenos, como los alquínil-ciclopropanos, y documentó reacciones complejas de reagrupamiento (Esquema 47).¹³³ El mecanismo se ha investigado en detalle, tanto de forma experimental como a través de estudios computacionales detallados. Todo ello ha permitido aislar y caracterizar un catión alílico aurado como especie intermedia.

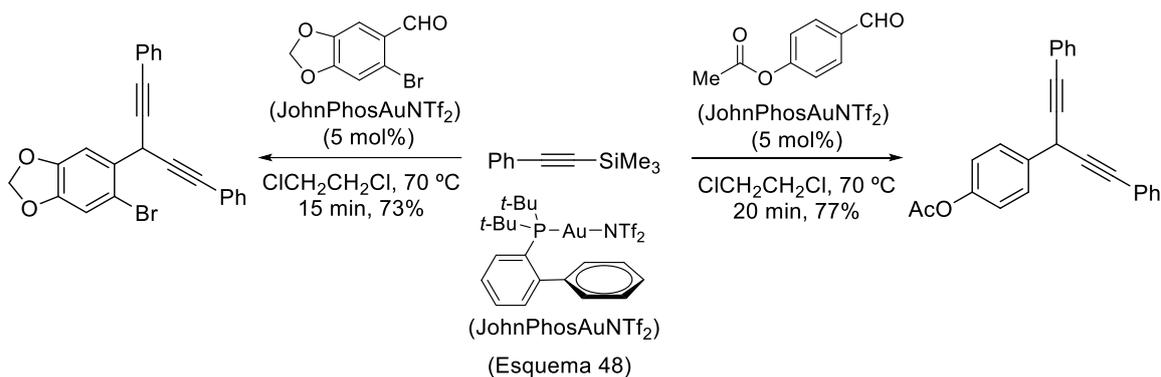


Dentro de este contexto general, el grupo tiene interés en modificar la reactividad de acetilenos terminales por simple sustitución de hidrógeno por un heteroátomo. En este ámbito, se investigó la reactividad de alquínilsilanos y la de los correspondientes yodoalquinos en busca de procesos diferenciales, estudios que continúan activos y en desarrollo.

La activación de trimetilsililacetilenos permite llevar a cabo reacciones de bis(alquínilación) inusuales, resultado que fue objeto de la portada del número correspondiente (Esquema 48).¹³⁴

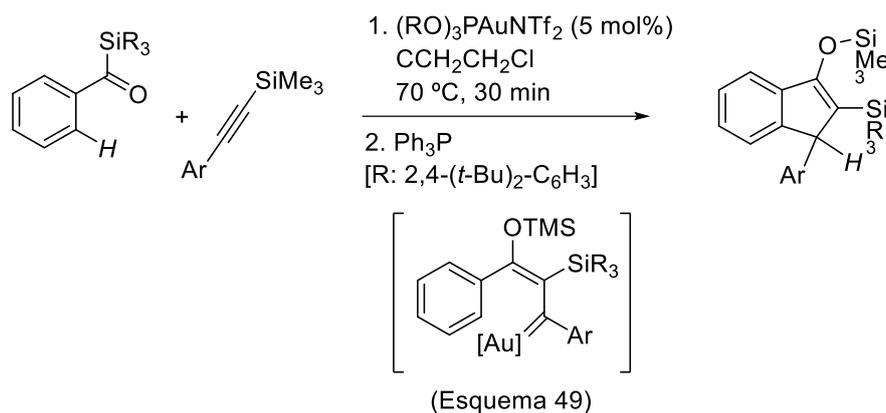
¹³³ E. Tudela, J. González, R. Vicente, J. Santamaría, M. A. Rodríguez, A. Ballesteros, (Mechanistic Studies on the Rearrangement of 1-Alkenyl-2-alkynylcyclopropanes: From Allylic Gold(I) Cations to Stable Carbocations) *Angew. Chem. Int.* **2014**, *53*, 12097-12100.

¹³⁴ B. Rubial, A. Ballesteros, J. M. González, (Gold(I)-Catalyzed Bis-Alkynylation Reaction of Aromatic Aldehydes with Alkynylsilanes) *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3337-3343.



La activación del alquino por el catalizador carbofílico conlleva la liberación controlada al medio de reacción de iones sililio. Dicha especie oxófila es la responsable de la activación posterior del carbonilo en el medio de reacción.

Sobre esta base conceptual el grupo ha contribuido con avances adicionales en el área. Por ejemplo, la preparación de indanonas por reacción de acilsilanos con alquiniilsilanos catalizada por complejos de oro(I) (Esquema 49).¹³⁵

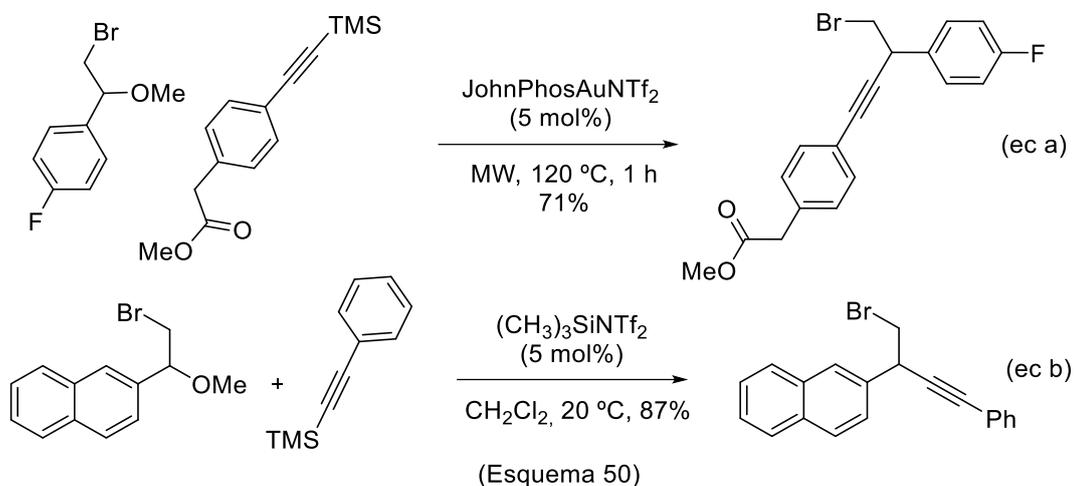


Se demostró que el catalizador carbofílico inicia la transformación liberando trimetilsilil bis(triflimidato) a partir del alquiniilsilano. Posteriormente, dicha especie oxófila activa al acilsilano y promueve el acoplamiento del alquino. El estudio experimental en detalle del mecanismo permitió documentar con rigor las diferentes etapas de la formación de la indanona.

La flexibilidad de esta aproximación se basa en el cambio en el medio de reacción de una catálisis inicial carbofílica a catálisis oxofílica. Esto abrió una nueva vía de investigación del grupo, orientada hacia el empleo de iones sililio en catálisis. Al respecto, se ha establecido una alquiniación de β-haloéteres bencílicos con alquiniilsilanos catalizada por oro(I) que, de forma alternativa, se puede catalizar utilizando directamente bistriflimidato de trimetilsililo. Se ha investigado el alcance comparativo de ambas estrategias (generación *in situ* de sililio frente a su

¹³⁵ J. González, J. Santamaría, A. Ballesteros, (Gold(I)-Catalyzed Addition of Silylacetylenes to Acylsilanes: Synthesis of Indanones by C-H Functionalization through a Gold(I) Carbenoid) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *127*, 13882-13885.

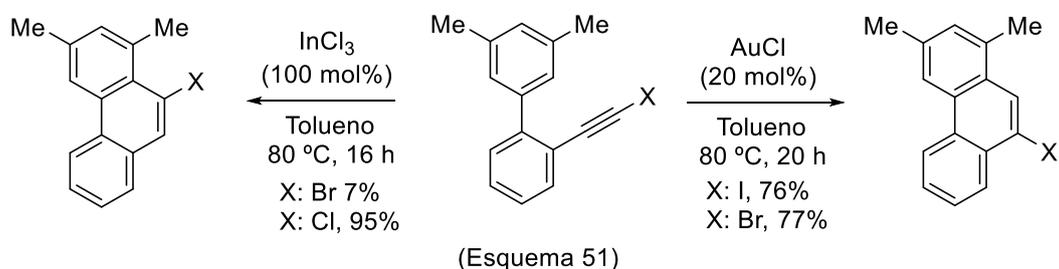
preparación previa a su uso), y se ha sintetizado una veintena de compuestos siguiendo esta estrategia (Esquema 50).¹³⁶



Las reacciones catalizadas por oro(I) de yodoalquinos han permitido que el grupo documente también una reactividad química diferencial con respecto al alquino terminal correspondiente.

Hasta la fecha, este comportamiento diferencial se ha verificado sobre dos tipos de transformaciones: la funcionalización C-H intramolecular de arenos para generar 1,2-dihidroquinolinas y cromenos, y la activación C-H intramolecular de posiciones bencílicas conducente a esqueletos de indeno. Inicialmente, y en conexión con el interés del grupo en reacciones de hidroarilación de alquinos, se investigó la reactividad de *N*-propargiltosilanilinas.

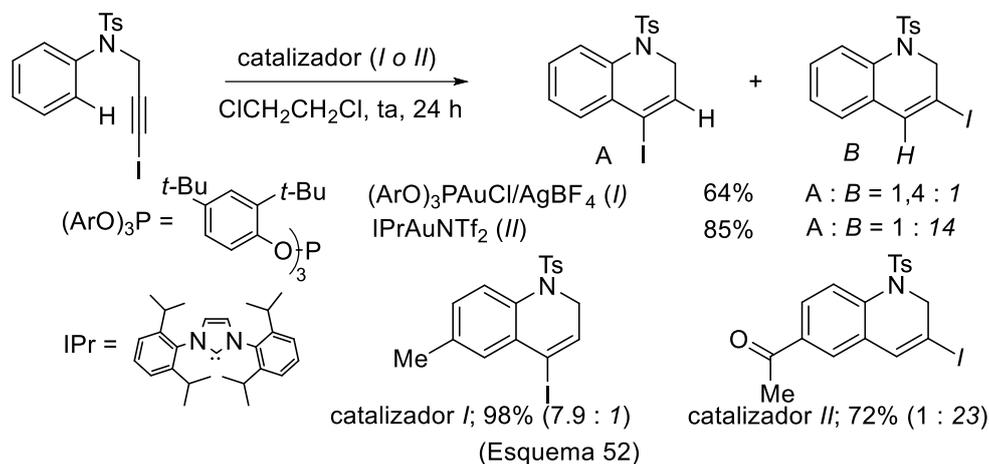
Fürstner y su grupo describieron un único ejemplo en el que la ciclación de un yodoalquino implica un reagrupamiento adicional 1,2 de halógeno usando cloruro de oro(I) como catalizador. Esta observación aislada se realizó en el contexto de un amplio estudio sobre cicloisomerización catalítica orientada a síntesis de fenantrenos. Empleando tricloruro de indio, el proceso transcurre de forma regular, originando el regiosómero complementario. Sobre la base de la estructura del producto final, se postuló que la reacción catalizada por AuCl transcurre probablemente a través de la formación de un vinilideno de oro (Esquema 51).¹³⁷ No se reportaron transformaciones ni aplicaciones adicionales de este fenómeno.



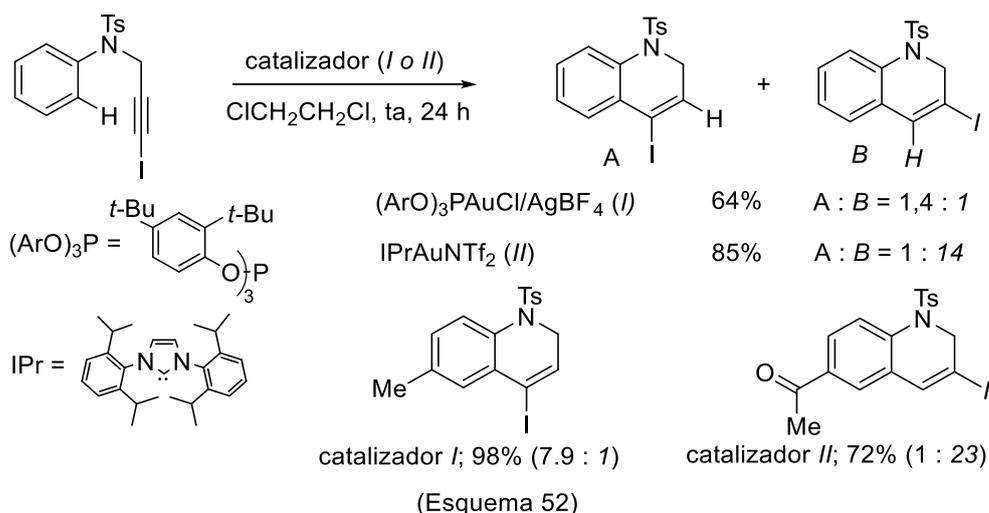
¹³⁶ B. Rubial, A. Ballesteros, J. M. González, (Silylium-Catalyzed Carbon-Carbon Coupling of Alkynylsilanes with (2-Bromo-1-methoxyethyl)arenes: Alternative Approaches) *Eur. J. Org.* **2018**, 6194-6198.

¹³⁷ V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, (Synthesis of Phenanthrenes and Polycyclic Heteroarenes by Transition-Metal Catalyzed Cycloisomerization Reactions) *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556-4575.

Nuestro grupo se interesó por esta transformación. Se optó por utilizar oro(I) como único catalizador para acceder a una reactividad divergente, usando el ligando como elemento de control. Esta noción se aplicó a un esqueleto molecular distinto, eligiendo *N*-(3-iodoprop-2-ynil)-*N*-tosilanilinas como sustratos, reacción que generó 1,2-dihidroquinolinas (Esquema 52).¹³⁸



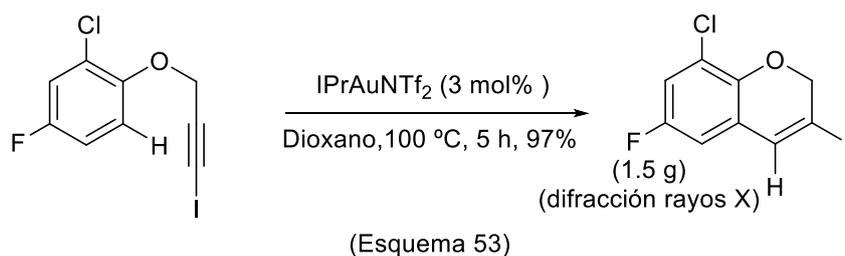
Se obtienen dos regioisómeros yodados, uno resultado de la ciclación directa (A), y otro con migración adicional 1,2 de yodo (B). La relación de ambos es función del ligando unido al oro. Un complejo de oro con fosfito, un ligando σ -dador que es un buen π -aceptor, favorece la formación del regioisómero A sobre el B. El complejo con el ligando de tipo NHC IPr, excelente σ -dador y mal π -aceptor, invierte la selectividad de la cicloisomerización de forma dramática.



¹³⁸ P. Morán-Poladura, S. Suárez-Pantiga, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M González, (Regiocontrolled gold(I)-catalyzed cyclization of *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-*N*-tosylanilines) *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 12-15.

Un ligando con características electrónicas intermedias entre el fosfito y el IPr, como la trifenilfosfina origina mezclas de regioisómeros con valores de la relación A:B comprendidos entre los correspondientes a ambas situaciones extremas. Atendiendo a las características electrónicas del areno, la selección del ligando permite transformaciones con utilidad sintética, tanto para la síntesis de uno como otro de los isómeros. A diferencia de los alquinos terminales, o de los internos C-sustituídos, que requieren la presencia de un segundo activante para experimentar la hidroarilación catalizada por oro(I), el yodoalquino cicla incluso cuando el areno contiene un grupo que retira densidad de carga, por ejemplo, la cetona que se muestra en la parte inferior del Esquema 52. Este hecho avala la posible generación *in situ* de un vinilideno de oro como intermedio de la ciclación conducente a la formación del regioisómero tipo B, proceso que competiría con la ciclación Friedel-Crafts que produce el regioisómero A.

La sustitución del conector *N*-tosil por un éter es un reto para obtener los productos de ciclación con trasposición de yodo, dado que su mayor capacidad dadora favorece la formación del producto de hidroarilación directa. Se investigó la reactividad de aril (3-yodoprop-2-in-1-il) éteres para sintetizar derivados de 3-yodo-2*H*-cromeno sustituidos por hidrógeno en la posición 4 y un patrón de sustitución inusual en el anillo aromático carbocíclico. Con tal fin, sobre la base de las observaciones precedentes se seleccionó como catalizador de oro(I) el complejo IPrAuNTf₂ (Esquema 53).¹³⁹ La reacción transcurre de forma satisfactoria y es compatible con un número significativo de grupos funcionales (éster, nitro, aldehído, nitrilo, diferentes halógenos). Estos resultados expanden nuevamente el alcance de la hidroarilación catalizada por oro(I).

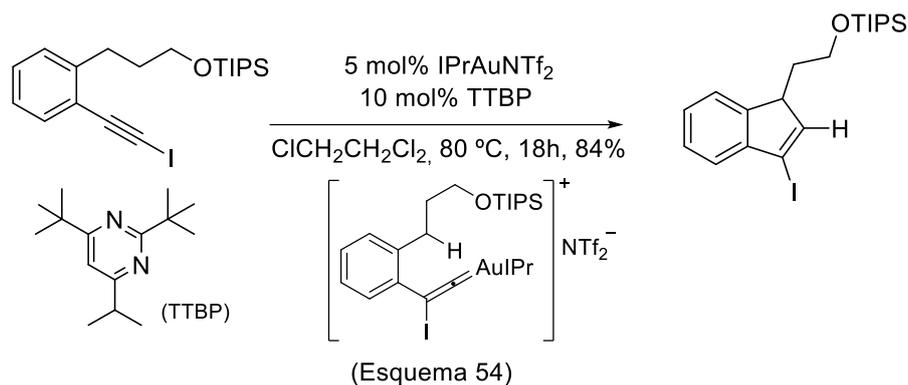


Las evidencias obtenidas apoyan la participación de un vinilideno de oro como intermedio en la ciclación con migración de yodo. Un mecanismo alternativo se iniciaría por sustitución electrófila aromática liberando ácido, que podría protonar el C=C sobre el C(sp²) unido al I. Esta etapa estaría facilitada por la retrodonación del fragmento AuIPr con formación de un carbeno sobre el carbono contiguo. La migración selectiva del yodo sobre el hidrógeno y la liberación del catalizador cerrarían el ciclo catalítico: No obstante, diversos hechos hacen que esta ruta alternativa sea improbable. Entre otros puntos, exigiría que arenos con grupos desactivantes experimentasen la ciclación con facilidad, en contra de los precedentes bibliográficos existentes.

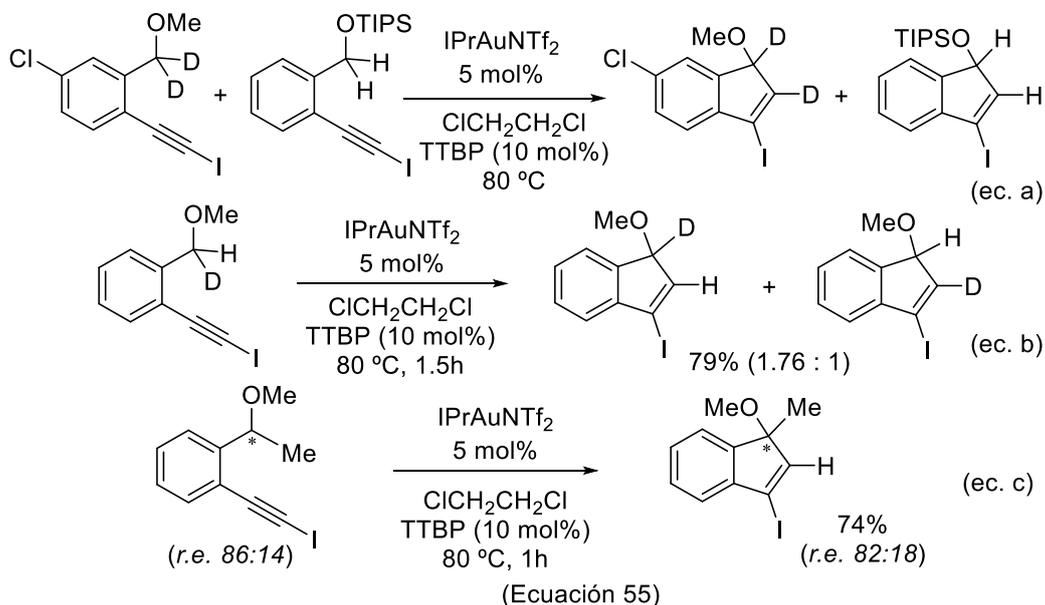
En busca de evidencias adicionales para la formación de un vinilideno de oro en una reacción de un yodoalquino, se investigó la cicloisomerización catalizada por oro(I) de 1-(iodoetil)-2-(1-metoxialquil)arenos (Esquema 54).¹⁴⁰

¹³⁹ P. Morán-Poladura, E. Rubio, J. M. González, (Gold(I)-catalyzed hydroarylation reaction of aryl (3-iodoprop-2-yn-1-yl) ethers: synthesis of 3-iodo-2*H*-chromenes) *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2120-2126.

¹⁴⁰ P. Morán-Poladura, E. Rubio, J. M. González, (Intramolecular C-H Activation through Gold(I)-Catalyzed Reaction of Iodoalkynes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *127*, 3095-3098.



La transformación se racionalizó asumiendo la formación en el medio de reacción de un vinilideno de oro, resultado de la migración 1,2 del átomo de yodo tras la interacción inicial del sustrato con el catalizador de oro(I). La inserción intramolecular del C-H bencílico en el vinilideno es responsable de la formación del esqueleto de 3-yodo-1H-indeno. La propuesta se sustentó sobre la base de experimentos adicionales (Esquema 55). Entre ellos, marcaje y cruce (ecuación a, la ausencia de cruce, sugiere un transcurso intramolecular del proceso), estudios cinéticos (ecuación b, la magnitud del efecto cinético isótopico primario intramolecular avala la ruptura del enlace C-H en la etapa determinante de la velocidad), y experimentos de control de la estereoquímica con sustratos enantioenriquecidos (ecuación c, se observó retención de la estereoquímica, consistente con una inserción del enlace C-H en el vinilideno intermedio).



En definitiva, esta selección de reacciones muestra la experiencia adquirida por el grupo en la ejecución de nuevas transformaciones sintéticas catalizadas por complejos de oro(I), y el perfil del tipo de estudios que usualmente acomete, en busca siempre de transformaciones novedosas en el área.

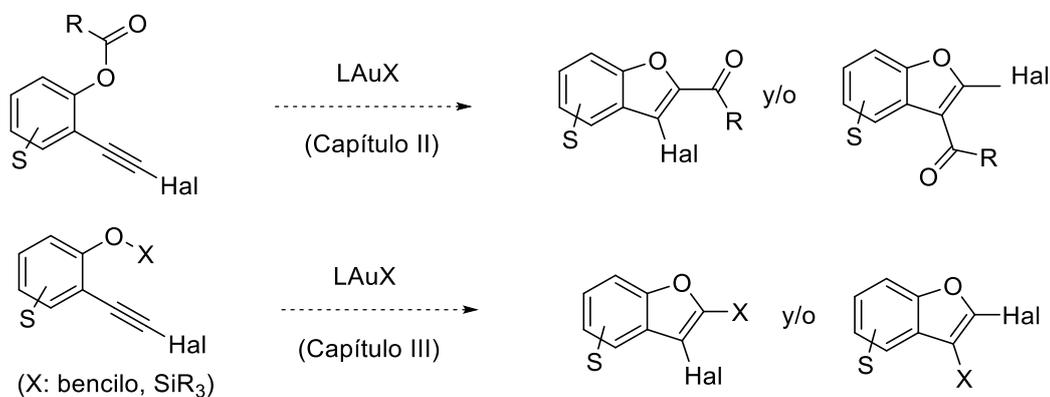
1.11- Objetivos generales de esta Memoria.

La investigación que conforma esta Memoria se vincula con la última línea de trabajo del grupo descrita en la sección previa, relativa al establecimiento de nuevas transformaciones basadas en la generación catalítica de vinilidenos de oro β -yodo sustituidos por activación carbofílica de yodoalquinos.

Los precedentes específicos son escasos e incluyen un único ejemplo debido a Fürstner y su grupo en el contexto de un estudio general de hidroarilación de alquinos,¹³⁷ al que se puede catalogar como la observación seminal, y las tres reacciones de ciclosomerización descritas por nuestro grupo. Entre ellas dos procesos de hidroarilación inusuales (recogidos en artículos por invitación de los editores, en números especiales de las correspondientes revistas)¹³⁸⁻¹³⁹ y una ciclación por activación C-H.¹⁴⁰

Sobre esta base, considerando que la estrategia resultante de la activación electrófila de este tipo de alquinos es compatible con nucleófilos poco habituales, como un enlace $C(sp^3)$ -H, y posibilita su funcionalización selectiva, se me propuso como objetivo tratar de ampliar el impacto sintético de la generación catalítica *in situ* de β -yodo-vinilidenos de oro, al tiempo de profundizar en el estudio experimental del mecanismo de estos procesos.

Como objetivos más específicos se eligieron la funcionalización de enlaces carbono-oxígeno, tanto del enlace $O-C(sp^2)$ de un éster (los resultados obtenidos utilizando yodo- y bromoalquinos conforman el Capítulo II de esta Memoria), como los enlaces $O-C(sp^3)$ y $O-Si(sp^3)$ de éteres (ambos procesos se detallan y discuten en las distintas secciones que conforman el Capítulo III).



(Esquema 56)

Es preciso señalar que para compuestos modelo relacionados con las estructuras seleccionadas, si bien en ausencia de halógeno (alquinos terminales e internos C-sustituidos), la bibliografía pone de manifiesto la existencia de ciclaciones catalizadas por complejos de metales de acuñar. Dichos procesos conducen exclusivamente al cierre con migración del grupo unido al oxígeno a la posición C-3 del benzofurano (dichos precedentes se detallarán en los antecedentes específicos de cada capítulo). No se conocen ejemplos de ciclación con migración de dicho grupo a la nueva posición C-2 del heterociclo elaborado. Los precursores halogenados abrirían la puerta a la observación del proceso divergente, por evolución vía vinilideno de oro, si bien se

pueden producir procesos de ciclación competitiva que se deben contemplar como una alternativa viable, de acuerdo a los precedentes conocidos.

En origen, la ejecución de esta propuesta conlleva la realización de diferentes tareas, entre ellas, la síntesis y caracterización de un buen número de precursores que implican secuencias multipaso que, en función de los sustituyentes adicionales, pueden requerir modificaciones y ajustes específicos. Por otra parte, la puesta a punto de las condiciones de cicloisomerización exige identificar un catalizador y unas condiciones experimentales apropiadas, lo que determinará una evaluación de la influencia de diferentes variables experimentales, que muy probablemente dependerá de la naturaleza específica del proceso en estudio. La determinación estructural de las moléculas objetivo recibirá atención particular y, dada la similitud entre algunos esqueletos, requerirá confirmación en estado sólido mediante difracción de rayos X. El interés en apoyar la propuesta mecanística implicará experimentación adicional.

Entre las razones que avalan la idoneidad y conveniencia de realizar la investigación propuesta se pueden señalar:

a) Atendiendo a la novedad de la investigación previa desarrollada por el grupo en el campo y al incremento de conocimiento generado la investigación propuesta es oportuna. Plantea retos conceptuales y debe contribuir a consolidar y aumentar la visibilidad de la estrategia subyacente. Se debe señalar que, en la actualidad, la actividad en reacciones mediadas por vinilidenos de oro se realiza en un ámbito de competencia internacional creciente. Los estudios relacionados basados en una aproximación conceptual diferente como es la catálisis dual (requiere la intervención de precursores alternativos, en ese caso dos alquinos, uno de ellos debe ser terminal, y la actuación sinérgica de dos átomos de oro) es objeto de atención creciente por parte de numerosos grupos internacionales. Dicha estrategia alternativa se discute en los antecedentes del Capítulo II.

b) Con carácter general, la catálisis mediante complejos de oro por activación de alquinos ofrece una gran variedad de soluciones sintéticas en moléculas con presencia de diversos grupos funcionales. Esta quimioselectividad es un aspecto destacado de las metodologías desarrolladas alrededor de dicho elemento químico. Manteniendo la activación del alquino como la etapa inicial del proceso, una simple modificación de un alquino terminal, como es la sustitución del hidrógeno por yodo, permite documentar una reactividad química diferencial. Este hecho es muy significativo y, al mismo tiempo, posibilita el uso como componente nucleófilo de funciones poco usuales, incluso consideradas poco reactivas. Todo ello resulta en retos y objetivos diferenciales cuya investigación se debe abordar.

c) Las reacciones de cicloisomerización catalítica que suponen transformaciones novedosas tienen un interés indudable; en particular, si utilizan precursores abundantes. En esta Memoria, se plantea la utilización de una variedad de derivados convencionales de *o*-alquinilfenoles simples para acceder a esqueletos de benzo[*b*]furano mediante una metodología sintética novedosa. Estos heterociclos concitan interés por su perfil de actividad biológica,¹⁴¹ y su síntesis continúa recibiendo atención frecuente por parte de la comunidad sintética.¹⁴²

¹⁴¹ Revisión reciente: R. J. Nevagi, S. N. Dighe, S. N. Dighe, (Biological and medicinal significance of benzofuran) *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 561-581.

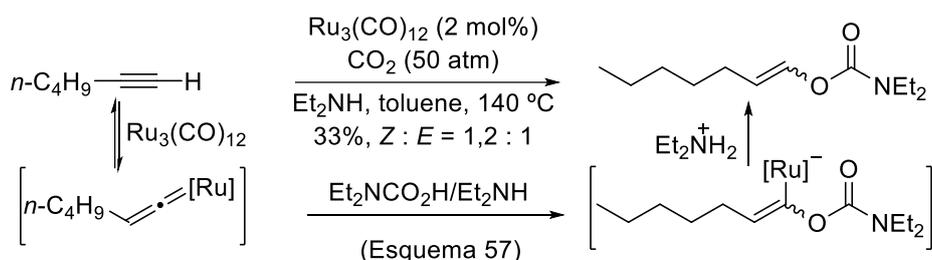
¹⁴² Revisión: (a) A. Blanc, V. Bénétiau, J.-M. Weibel, P. Pale, (Silver & gold-catalyzed routes to furans and benzofurans) *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9184-9205. Ejemplos recientes: (b) H. Tsuji, C. Mitsui, L. Ilies, Y. Sato, E. Nakamura, (Synthesis and Properties of 2,3,6,7-Tetraarylbenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difurans as Hole-transporting Material) *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11902-11903. (c) M. Nagamochi, Y.-Q. Fang, M. A. Lautens, (A General and Pactical Method of Alkynyl Indole and Benzofuran Synthesis via Tandem Cu- and Pd-Catalyzed Cross-Couplings) *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2955-2958. (d) W. Huang, J. H.-C. Liu, P. Alayoglu, Y. Li, C. A. Withan, C.-K. Tsung, F. D. Toste, G. A. Somorjai, (Highly Active Heterogeneous Palladium Nanoparticles Catalysts for homogeneous Electrophilic Reactions in Solution and the Utilization of a Continuous Flow Reactor) *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16771-16773. (e) A. S. K. Hashmi, W. Yang, F. Rominger, (Gold(I)-Catalyzed Formation of Benzo[*b*]furans from 3-Silyloxy-1,5-enynes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5762-5765. (f) A. J. Warner, A. Churn, J. S. McGough, M. J. Ingleson, (BCl₃-Induced Annulative Oxo- and Thioboration for the Formation of C3-Borylated Benzofurans and Benzothiophenes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 354-358.

CAPÍTULO II:
OXI-ACILACIÓN DE
HALOALQUINOS

II.1. ANTECEDENTES

II.1.1- Complejos vinilideno-metal de transición en síntesis orgánica.

La química de las especies vinilideno estabilizadas por formación de complejos con metales de transición y su utilidad como catalizadores en síntesis orgánica está documentada y ha sido utilizada por numerosos grupos con finalidad preparativa.¹⁴³ La isomerización acetileno-vinilideno es uno de los reagrupamientos 1,2 de hidrógeno más significativos y una de las reacciones de isomerización más destacada en química orgánica.¹⁴⁴ El vinilideno tautómero del acetileno terminal es termodinámicamente menos estable y la barrera para la interconversión de ambas especies es elevada.¹⁴⁵ La reacción de alquinos terminales con metales de transición es la entrada usual para obtener complejos organometálicos con ligandos vinilideno.^{1a} Los estudios sobre la preparación y propiedades de vinilidenos metálicos se desarrollaron rápidamente; no obstante, su utilización como catalizadores en reacciones orgánicas tuvo una evolución inicial más lenta. La reacción de Dixneuf (Esquema 57)¹⁴⁶ abrió el campo de las aplicaciones catalíticas, que se centraron inicialmente en la reactividad de los vinilidenos de rutenio.¹⁴⁷



¹⁴³ Revisiones: (a) S. W. Roh, K. Choi, C. Lee, (Transition Metal Vinylidene- and Allenylidene-Mediated Catalysis in Organic Synthesis) *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4293-4356; (b) R. S. Grainger, K. R. Munro, (Recent Advances in alkylidene carbene chemistry) *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7795-7835; (c) B. M. Trost, A. McClory, (Metal Vinylidenes as Catalytic Species in Organic Reactions) *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 164-194; (d) C. Bruneau, P. H. Dixneuf, (Metal Vinylidenes and Allenylidenes in Catalysis: Applications in Anti-Markovnikov Additions to Terminal Alkynes and Alkene Metathesis) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176-2203; (e) Y. Wakatsuki, (Mechanistic aspects regarding the formation of metal vinylidenes from alkynes and related reactions) *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4092-4109.

¹⁴⁴ Estudio reciente: J. A. DeVine, N. L. Weichman, B. Laws, J. Chang, M. C. Babin, G. Balerdi, C. Xie, C. L. Malbon, W. C. Lineberger, D. R. Yarkony, R. W. Field, S. T. Gibson, J. Ma, H. Guo, D. N. Neumark, (Encoding of vinylidene isomerization in its anion photoelectron spectrum) *Science* **2017**, *358*, 336-339.

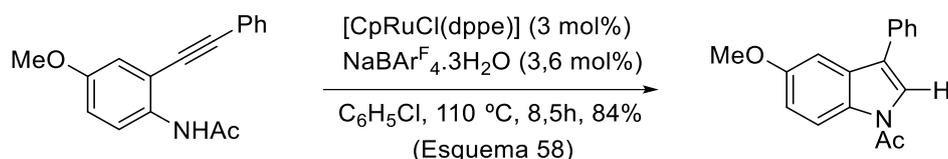
¹⁴⁵ K. M. Ervin, S. Gronert, S. E. Barlow, M. K. Gilles, A. G. Harrison, V. M. Bierbaum, C. H. DePuy, W. C. Lineberger, G. B. Ellison, (Bond strengths of ethylene and acetylene) *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5750-5759.

¹⁴⁶ (a) Y. Sasaki, P. H. Dixneuf, (A Novel Catalytic Synthesis of Vinyl Carbamates from Carbon Dioxide, Diethylamine, and Alkynes in the Presence of $Ru_3(CO)_{12}$) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 790-791; (b) Y. Sasaki, P. H. Dixneuf, (Ruthenium-Catalyzed Synthesis of Vinyl Carbamates from Carbon Dioxide, Acetylene, and Secondary Amines) *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 314-315; (c) R. Mahé, Y. Sasaki, C. Bruneau, P. H. Dixneuf (Catalytic Synthesis of Vinyl Carbamates from Carbon Dioxide and Alkynes with Ruthenium Complexes) *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1518-1523.

¹⁴⁷ (a) B. M. Trost, B. M. Dyker, R. J. Kulawiec, (A Ruthenium-Catalyzed Reconstitutive Condensation of Acetylenes and Allyl alcohols) *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7809-7811; (b) B. M. Trost, R. J. Kulawiec, (Mechanism of the Ruthenium-Catalyzed Reconstitutive Condensation of Acetylenes and Allyl Alcohols) *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5579-5584; (c) C. A. Merlic, M. E. Pauly, (Ruthenium-Catalyzed Cyclizations of Dienylalkynes Via Vinylidene Intermediates) *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11319-11320.

Los desarrollos posteriores incluyen aplicaciones basadas en otros muchos metales,¹⁴⁸ hasta alcanzar la visibilidad de los estudios contemporáneos.¹⁴⁹

Los procesos catalíticos iniciales asumieron la reversibilidad de la formación del vinilideno. Posteriormente, utilizando complejos de hierro y de rutenio se evidenció que acetilenos internos pueden originar vinilidenos disustituídos.¹⁵⁰ Más recientemente, se demostró que la obtención de vinilidenos estabilizados por metal por migración 1,2 de un resto carbonado es un proceso reversible.¹⁵¹ Desde la perspectiva de la química computacional, estas especies concitan interés y atraen esfuerzo investigador.¹⁵² La síntesis de indoles C-3-sustituídos, mediante la ciclación catalizada por rutenio de 2-alkinilanilidas, es un avance sintético asociado con la generación catalítica de vinilidenos metálicos por migración de un resto carbonado (Esquema 58).¹⁵³



En fecha reciente, se ha publicado el reagrupamiento estequiométrico de acil- y sulfonil-acetilenos internos a vinilidenos de molibdeno. A temperatura ambiente, los experimentos de RMN revelan que los productos se forman como mezcla de rotámeros alrededor del enlace Mo=C_α. Los estudios de marcaje avalan la migración selectiva 1,2 del grupo acilo. La difracción de rayos X muestra que el ligando vinilideno se coordina de forma prácticamente perpendicular al plano ocupado por el ligando cicloheptatrienilo presente en el complejo de molibdeno inicial (Esquema 59).¹⁵⁴

¹⁴⁸ (Molibdeno) (a) R. E. McDonald, M. M. Gleason, (Molybdenum-Catalyzed Alkynol Cycloisomerization Coupled with Stereoselective Glycosylations of Deoxyfuranose Glycals and 3-Amidofuranose Glycals) *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6648-6659; (Rodio) (b) B. M. Trost, Y. H. Rhee, (A Rh(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Homo- and Bis-homopropargylic Alcohols) *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7482-7483; (c) B. M. Trost, A. McClory, (Rhodium-Catalyzed Cycloisomerization: Formation of Indoles, Benzofurans, and Enol Lactones) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2074-2077; (Cromo y Wolframio) (d) K. Ohe, T. Yokoi, K. Miki, F. Nishino, S. Uemura, (Chromium and Tungsten-Triggered Valence Isomerization of cis-1-Acyl-2-ethynylcyclopropanes via [3,3] Sigmatropy of [2-Acylcyclopropyl]vinylidene-Metal Intermediates) *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 526-527; (Platino) (e) M. Tobisu, H. Nakai, N. Chatani, (Platinum and Ruthenium Chloride-Catalyzed Cycloisomerization of 1-Alkyl-2-ethynylbenzenes: Interception of π -Activated Alkynes with a Benzylic C-H Bond) *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5471-5475.

¹⁴⁹ Y.-Y. Zhou, C. Uyeda, (Catalytic reductive [4+1]-cycloadditions of vinylidenes and dienes) *Science* **2019**, *363*, 857-862.

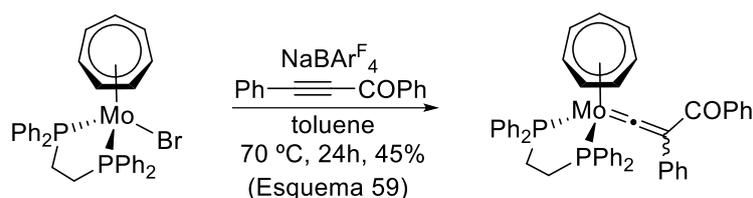
¹⁵⁰ T. Miura, N. Iwasawa, (Reactions of Iodinated Vinylidene Complexes Generated from 1-Iodo-1-alkynes and W(CO)₅(thf)) *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 518-519.

¹⁵¹ Y. Mutoh, K. Imai, Y. Kimura, Y. Ikeda, Y. Ishii, (Reversibility of Disubstituted Vinylidene-Internal Alkyne Isomerization at Cationic Ruthenium and Iron Complexes) *Organometallics* **2011**, *30*, 204-207.

¹⁵² O. J. S. Pickup, I. Khazal, E. J. Smith, A. C. Whitwood, J. M. Lynam, K. Bolaky, T. C. King, B. J. Rawe, N. Fey, (Computational Discovery of Stable Transition-Metal Vinylidene Complexes) *Organometallics* **2014**, *33*, 1751-1761.

¹⁵³ T. Watanabe, Y. Mutoh, S. Saito, (Ruthenium-Catalyzed Cycloisomerization of 2-Alkynylanilides: Synthesis of 3-Substituted Indoles by 1,2-Carbon Migration) *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7749-7752.

¹⁵⁴ T. Kuwabara, K. Sakajiri, Y. Oyama, S. Kodama, Y. Ishii, (Molybdenum-Mediated Vinylidene Rearrangement of Internal Acylalkynes and Sulfonylalkynes) *Organometallics*, **2019**, *38*, 1560-1566.

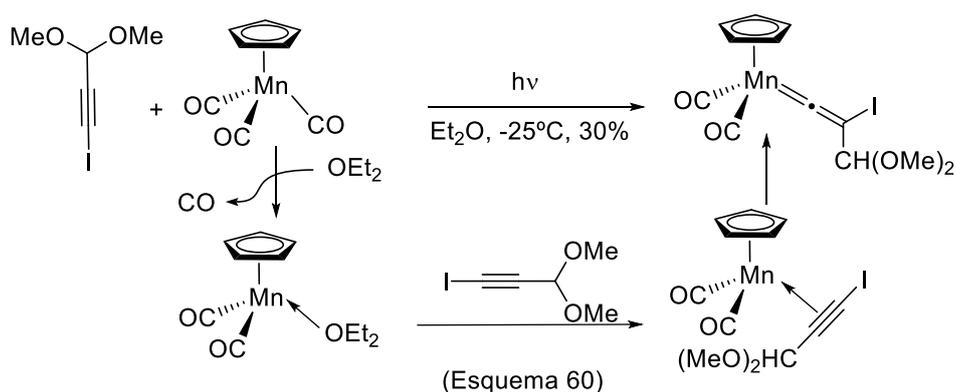


En el caso de los sulfonilalquinos internos se forman tres productos, cuya proporción depende de los sustituyentes y de las condiciones de reacción. Las estructuras de los productos incluyen los siguientes tipos de complejos: η^2 -fotónioalquino, η^2 -alquino y el vinilideno correspondiente.

Estos últimos trabajos expanden la significación de los vinilidenos metálicos y refuerzan, nuevamente a través de observaciones puntuales, la viabilidad de su obtención a partir de acetilenos internos. Este hecho confronta la noción mayoritariamente aceptada, que señala que dichos acetilenos no isomerizan a vinilidenos dado el carácter inerte de los enlaces C-C.

II.1.2- Complejos β -yodovinilideno-metal de transición: estructura y reactividad.

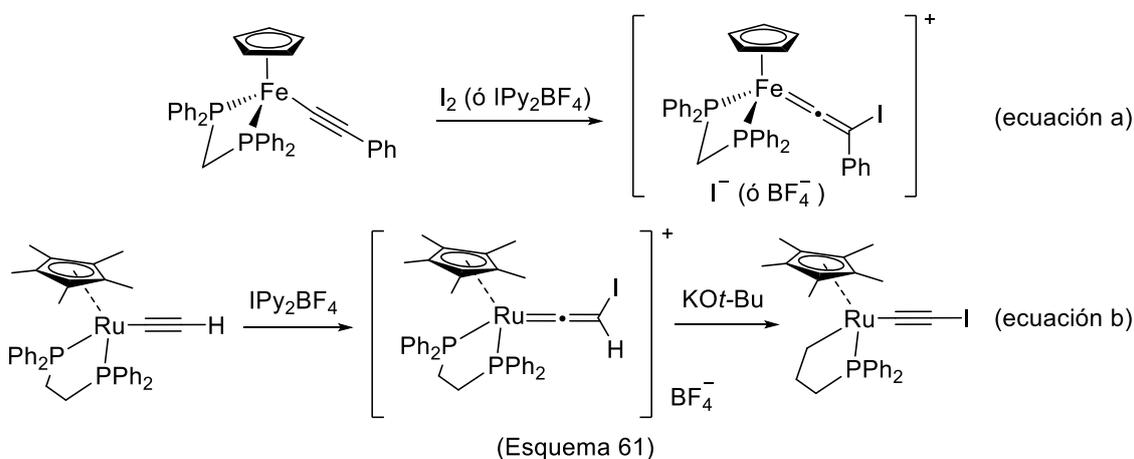
Los enlaces carbono-yodo reaccionan con numerosos complejos de metales de transición a través de procesos de adición oxidante. Para el caso de los 1-yodoalquinos, este tipo de reacción limita la aplicación de estos sustratos como precursores para la obtención de vinilidenos metálicos por migración 1,2 de yodo. No obstante, existe algún ejemplo para el que la reacción evoluciona de forma diferencial y permite la preparación de un vinilideno sustituido por yodo en el carbono en posición β (Esquema 60).¹⁵⁵



La estructura del vinilideno fue confirmada en estado sólido mediante difracción de rayos X.

¹⁵⁵ C. Löwe, H.-U. Hund, H. Berke, (1,2-Halogenverschiebung in Cymantrenacetylen-Komplexen) *J. Organomet. Chem.* **1989**, 371, 311-319.

Algunos acetiluros metálico, por reacción con un buen dador de yodonio permiten preparar vinilidenos metálicos bajo condiciones de reacción suaves (Ecuación 61).



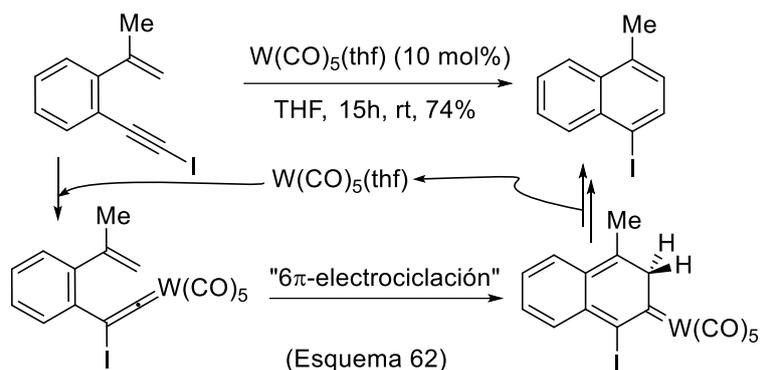
En la ecuación a, se esquematiza la reacción del acetiluro de hierro con yodo para dar el vinilideno correspondiente.¹⁵⁶ La ecuación b, muestra la formación de un vinilideno de rutenio por reacción del acetiluro con IPy_2BF_4 (reactivo de Barluenga).¹⁵⁷ La estructura del vinilideno de rutenio se confirmó por difracción de rayos X. La reacción del vinilideno con *tert*-butóxido de potasio en diclorometano conduce de forma selectiva al correspondiente yodoalquino.

La participación de estas especies yodadas como intermedios en reacciones catalíticas cuenta con escaso precedente. Iwasawa mostró la reacción de 1-yodo-1-alcinos con $\text{W}(\text{CO})_5(\text{thf})$ para dar 1-yodonaftalenos. Sobre la base de la estructura del producto, postuló que la reacción evoluciona por generación catalítica del vinilideno de wolframio yodosustituido (Esquema 62).¹⁵⁸

¹⁵⁶ M. P. Gamasa, J. Gimeno, E. Lastra, B. M. Martín, A. Anillo, A. Tripicchio, (Novel Cationic Vinylidene Complexes of Iron(II) Containing $\text{Fe}(\eta\text{-C}_5\text{H}_5)_2$ as Metal Auxillary ($\text{L}_2 = \text{Bis}(\text{diphenylphosphino})\text{methane}$ (dppm) and $\text{Bis}(\text{dimethylphosphino})\text{methane}$ (dmpm)). Crystal Structure of $[\text{Fe}\{=\text{C}=\text{C}(\text{Me})\text{Ph}\}(\eta\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppm})\text{I}]$) *Organometallics* **1992**, *11*, 1373-1381.

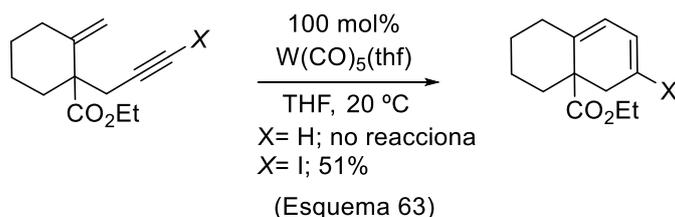
¹⁵⁷ M. I. Bruce, M. Jevric, C. R. Parker, W. Patalinghug, B. W. Skelton, A. H. White, N. N. Zaitseva, (Iodoalkynyl- and iodo-butadiynyl-ruthenium complexes) *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2915-2920.

¹⁵⁸ T. Miura, N. Iwasawa, (Reactions of Iodinated Vinylidene Complexes Generated from 1-Iodo-1-alkynes and $\text{W}(\text{CO})_5(\text{thf})$) *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 518-519.



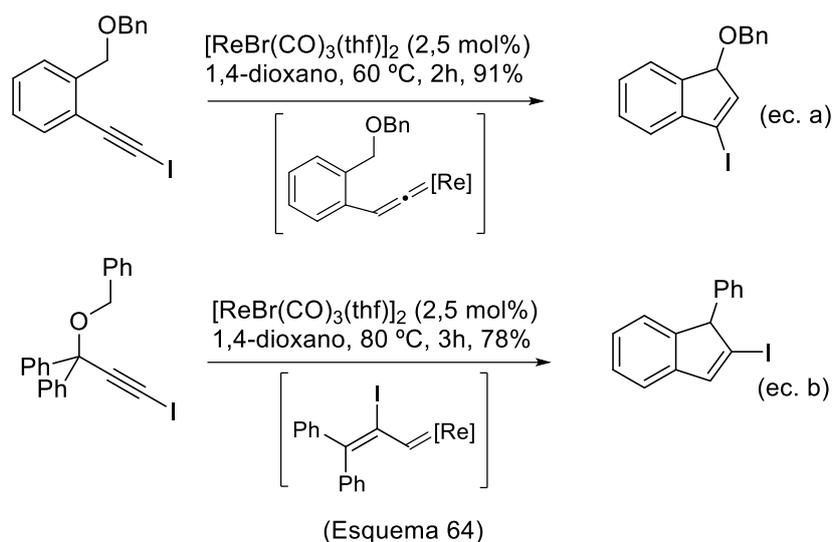
El β -yodovinilideno evoluciona por migración 1,2 de hidrogeno y posterior recuperación del catalizador por liberación del producto de ciclación.

La eficiencia del proceso es muy dependiente de la estructura del sustrato. Así, la ciclación de un derivado con estructura genérica de 1-yodo-5-en-1-ino requirió la adición de la cantidad estequiométrica del complejo de wolframio. En cualquier caso, el sistema yodado reacciona en estas condiciones, por el contrario, el sustrato relacionado que contiene el acetileno terminal se recuperó inalterado cuando se sometió a idénticas condiciones experimentales (Esquema 63).



Muy recientemente, Takai y Murai han preparado vinilidenos de renio¹⁵⁹ a partir de 2-(1-benciloxi)-1-(yodoetil)benzoceno (Esquema 64, ecuación a). Este resultado está en línea el trabajo previo realizado por nuestro grupo utilizando dichos precursores y catalizadores de oro.¹⁴⁰

¹⁵⁹ M. Murai, K. Takai, (Rhenium-Catalyzed Cyclization via 1,2-Iodine and 1,5-Hydrogen Migration for the Synthesis of 2-Iodo-1H-Indenes) *Org. Lett.* **2019**, DOI: 10.1021/acs.orglett9b02380.



De forma alternativa, modificando la estructura del precursor, el vinilideno evoluciona *in situ* para producir un carbeno de renio (Esquema 64, ecuación b). La reacción se inicia por formación del vinilideno, seguida de migración 1,5 de hidrógeno. La capacidad de retrodonación del fragmento metálico posibilita el proceso de fragmentación, liberando un aldehído y el carbeno de renio que, posteriormente, conduce al yodoindeno.

II.1.3- Complejos vinilideno de oro(I) en síntesis orgánica.

Los complejos de oro han demostrado su capacidad para catalizar un gran número de reacciones orgánicas, entre las que se incluye una gama amplia de diversidad de procesos. En lo referente a la naturaleza de los intermedios de reacción implicados en dichas transformaciones, la participación de vinilidenos de oro es relativamente limitada frente a la de otros tipos de especies reactivas. En general, se puede afirmar que con alguna excepción que ya se ha reseñado, su desarrollo se ha producido en la década presente.¹⁶⁰

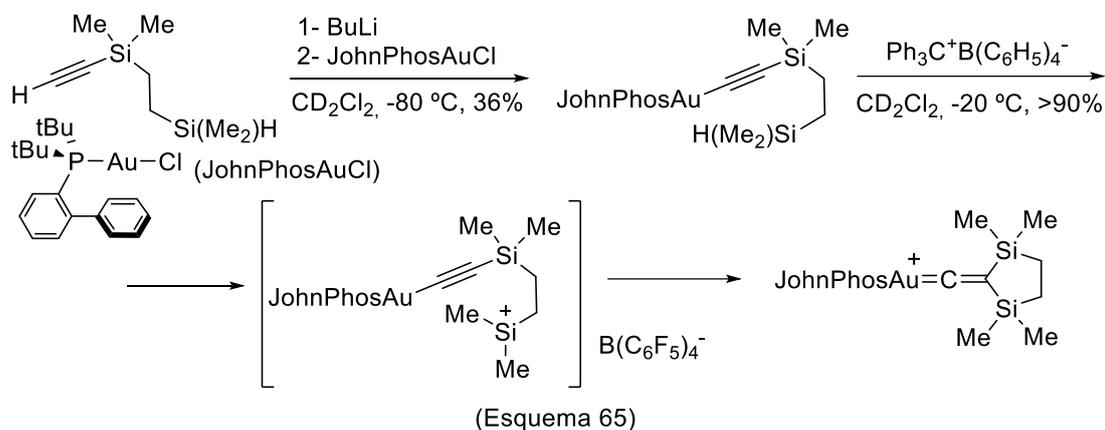
II.1.3.1- Estudios estructurales sobre vinilideno de oro(I).

La contribución de Widenhoefer y su grupo es el trabajo existente sobre la determinación experimental de la estructura de un vinilideno de oro(I) (Esquema 65).¹⁶¹ El vinilideno se sintetizó de acuerdo a la secuencia descrita en el Esquema previo. Su caracterización se realizó mediante experimentos de resonancia magnética multinuclear a baja temperatura. En particular, entre las señales características del espectro de ¹³C RMN a -90 °C, está la presencia del átomo de carbono

¹⁶⁰ Revisión: F. Gagosz, (Gold Vinylidenes as Useful Intermediates in Synthetic Organic Chemistry) *Synlett*, **2019**, *51*, 1087-1099.

¹⁶¹ R. J. Harris, R. A. Widenhoefer, (Synthesis and Characterization of a Gold Vinylidene Complex Lacking π -Conjugated Heteroatoms) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6867-6889.

unido al oro, que aparece a $\delta (C_{\alpha}) = 206$ ppm, y la del correspondiente carbono en posición 2, que lo hace a $\delta (C_{\beta}) = 112$ ppm. Estas señales no son visibles para una muestra con una distribución isotópica natural, incluso incrementando de forma significativa el periodo de adquisición. Fue preciso preparar el isotopómero de dicho compuesto de oro, marcado doblemente [1,2- $^{13}C_2$]-vinilideno, para registrar dichas señales.



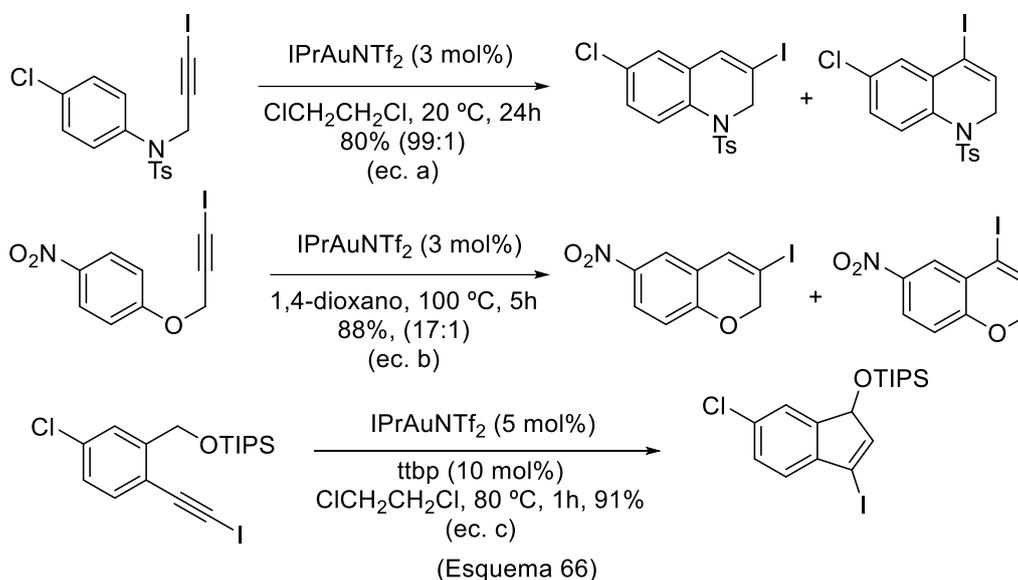
Los valores encontrados están en claro acuerdo con la estructura propuesta para dicha especie. Dicho isotopómero muestra un comportamiento fluxional. La interconversión de C1 y C2 se pudo racionalizar considerando que, al elevar la temperatura, el vinilideno probablemente experimenta una migración 1,2 del grupo sililo para dar un intermedio con estructura de η^2 -disilaciclohexino, que no se observa, fenómeno para el que existe precedente en la bibliografía, y para el que se ha determinado una barrera $\Delta G^\ddagger = 9,7$ kcal.mol $^{-1}$. Tanto para el vinilideno como para una serie de carbenos de oro(I), se ha determinado experimentalmente la capacidad dadora que el ligando ancilar L unido al oro determina sobre el carbono C1 a través del metal (L-Au \rightarrow C1). En este contexto, el fragmento [P(tBu) $_2$ (o-biphenyl)-Au] es normalmente un dador más intenso que el fragmento (IPr-Au), y ambos son inductivamente mucho más electrón-dadores que los restos [(Ph $_3$ P)-Au] y [(MeO) $_3$ P-Au].¹⁶²

II.1.3.2- Vinilidenos de oro(I) por migración 1,2-de heteroátomo: aplicaciones catalíticas

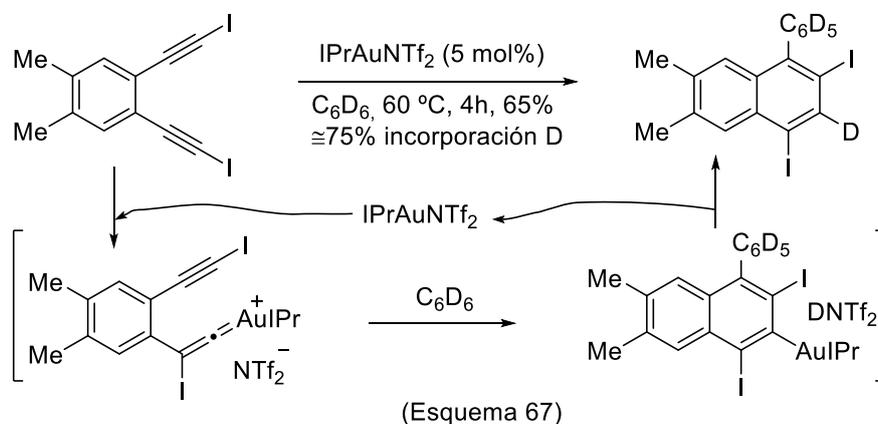
La migración 1,2-H es la entrada usual para obtener vinilidenos a partir de acetilenos terminales, como se ha documentado en secciones previas de este capítulo. Al igual que para el el wolframio, la migración 1,2 de yodo constituye una alternativa, si bien cuenta con escaso precedente. En la Sección 1.10, en el Capítulo I, se detallaron los trabajos iniciales en el campo de las aplicaciones sintéticas de los vinilidenos de oro, generados tras activación de yodoalquinos con cantidades catalíticas de oro(I). Entre ellos se incluye la observación seminal formulada por Fürstner¹³⁷ (*CEJ* **2004**, *10*, 4556-4575; página 44), así como los resultados

¹⁶² R. G. Carden, N. Lam, R. A. Widenhoefer, (Experimental Evaluation of (L)Au Electron-Donor Ability in Cationic Gold Carbene Complexes) *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17992-18001.

obtenidos por nuestro grupo de investigación¹³⁸⁻¹⁴⁰ (*JOMC* **2011**, 696, 12-15; *BJOC* **2013**, 9, 2120-2128; *ACIE* **2015**, 54, 3052-3055; páginas 45-46). En el Esquema 66 se muestran ejemplos adicionales de las transformaciones que puso a punto el grupo de investigación, que incluyen reacciones de hidroarilación y procesos catalíticos de activación C-H.



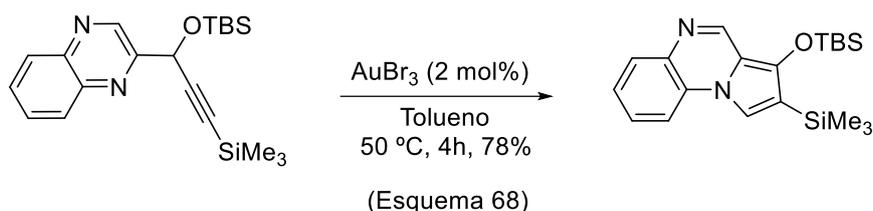
Hashmi ha ampliado el alcance de la reactividad catalítica de vinilidenos de oro originados por migración 1,2 de yodo (Esquema 67).¹⁶³



Gevorgyan comunicó la migración 1,2 tanto de silicio, como de estaño y germanio en reacciones que permiten preparar esqueletos heterocíclicos con estructura de pirroles fusionados sustituidos en la posición C2. Como sustratos de esta transformación se emplean los alquinos heterosustituidos correspondientes (Esquema 68).¹⁶⁴

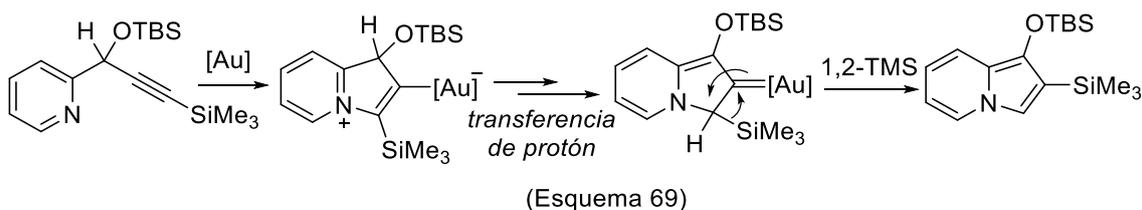
¹⁶³ P. Nösel, V. Müller, S. Mader, S. Moghimi, M. Rudolph, I. Braun, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (Gold-Catalyzed Hydroaryllating Cyclization of 1,2-Bis(2-iodoethynyl)benzenes) *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 500-506.

¹⁶⁴ I. V. Seregin, V. Gevorgyan, (Gold-Catalyzed 1,2-Migration of Silicon, Tin, and Germanium en Route to C-2 Substituted Fused Pyrrole-Containing Heterocycles) *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12050-12051.



Así, partiendo de un alquino terminal modificado por sustitución por un fragmento trimetilsililo, se han establecido nuevas transformaciones sintéticas para cuya evolución propuso la formación catalítica de un vinilideno de oro por migración 1,2 del heteroátomo.¹⁶⁵

Sobre la base de un estudio computacional posterior dicho proceso transcurre a través de un mecanismo alternativo. Inicialmente, se produce el cierre por ataque del par de electrones del heterociclo inicial al alquino activado por oro(III). El intermedio genera un carbeno por transferencia de protón. La migración selectiva del grupo TMS conduciría a la formación del producto observado (Esquema 69).¹⁶⁶

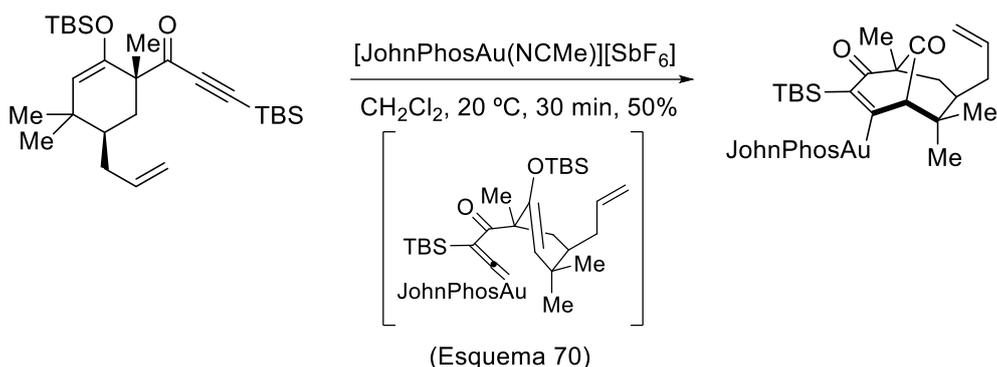


Barriault, en el contexto de una investigación encaminada a la síntesis total de un producto natural, aisló y caracterizó mediante difracción de rayos X una amplia serie de complejos vinil oro(I) por ciclación intramolecular de inonas sililadas con silil enol éteres (Esquema 70).¹⁶⁷

¹⁶⁵ A. S. Dudnik, Y. Xia, Y. Li, V. Gevorgyan, (Computation-Guided Development of Au-Catalyzed Cycloisomerizations Proceeding via 1,2-Si or 1,2-H Migrations: Regiodivergent Synthesis of Silylfurans) *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7645-7655.

¹⁶⁶ Y. Xia, A. S. Dudnik, Y. Li, V. Gevorgyan, (On the Validity of Au-vinylidenes in the Gold-Catalyzed 1,2-Migratory Cycloisomerization of Skipped Propargylpyridines) *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5538-5541.

¹⁶⁷ P. McGee, G. Bellavance, I. Korobkov, A. Tarasewicz, L. Barriault, (Synthesis and Isolation of Organogold Complexes through a Controlled 1,2-Silyl Migration) *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9662-9665.



Los experimentos de control adicionales apoyan la generación de un vinilideno de oro como el intermedio clave para justificar la formación de las especies vinil oro aisladas. El vinilideno se forma por migración intramolecular 1,2 del sustituyente sililado del alquino, tras la activación inicial del acetileno por el complejo de oro(I).

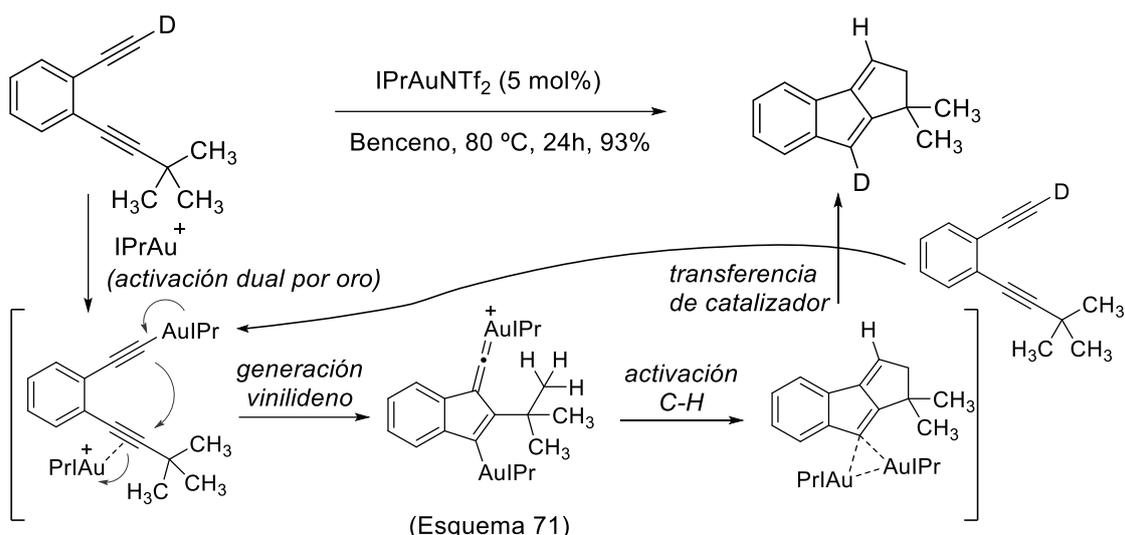
II.1.3.3- Otros métodos de generación catalítica de vinilidenos de oro(I) y sus aplicaciones catalíticas.

Con posterioridad al establecimiento de métodos sintéticos basados en la formación catalítica de un vinilideno de oro a partir de un derivado de un acetileno terminal sustituido por un heteroátomo que experimenta la reacción de migración 1,2 tras activación carbofílica del alquino, se desarrollaron otras estrategias alternativas para acceder a la generación de este tipo de intermedios en el medio de reacción.

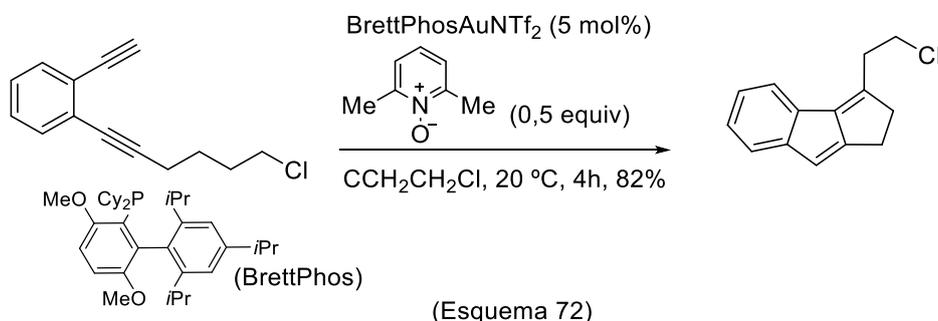
La catálisis dual conforma una entrada bien documentada para la obtención de vinilidenos de oro.¹⁶⁸ La situación más frecuente implica la reacción intramolecular de dos alquinos (al menos uno debe de ser terminal) y de dos moléculas del catalizador de oro. El acetileno terminal se transforma en un acetiluro de oro (componente nucleófilo) y el segundo átomo de oro activa carbofílicamente al otro alquino (componente electrófilo). La mayoría de las reacciones descritas implican 1,2-bencenodiiinos como precursores. La aplicación de esta estrategia a la preparación de derivados de benzofulveno es un ejemplo muy representativo (Esquema 71).¹⁶⁹

¹⁶⁸ Revisión: A. S. K. Hashmi, (Dual Gold Catalysis) *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864-876.

¹⁶⁹ A. S. K. Hashmi, I. Braun, P. Nösel, J. Schädlich, M. Wietek, M. Rudolph, F. Rominger, (Simple Gold-Catalyzed Synthesis of Benzofulvenes-*gem*-Diaurated Species as "Instant Dual-Activation" Precatalyst) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 4456-4460.



El cierre resultado de la activación dual genera el vinilideno de oro. El proceso de activación C-H conduce a una especie *gem*-diaurada,¹⁷⁰ que se aisló y caracterizó. Dicha especie incorpora oro en el sustrato inicial, actuando como un precatalizador. Su participación en la etapa de transferencia del catalizador justifica la elevada incorporación de deuterio con la que se obtiene el producto orgánico de la reacción. Zhang publicó una transformación similar utilizando un sistema catalítico diferente y aportó resultados computacionales para apoyar una propuesta mecanística que también contempla la formación del vinilideno y una inserción C-H posterior, si bien incluye una de regeneración del sistema catalítico diferente (Esquema 72).¹⁷¹

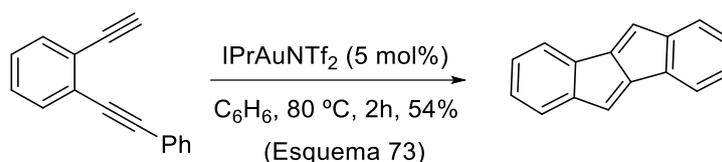


De igual forma, Hashmi aplicó esta aproximación a la preparación de dibenzopentalenos utilizando precursores relacionados, pero con grupos arilo en el alquino interno (Esquema 73).¹⁷²

¹⁷⁰ Estudios previos sobre estas especies *gem*-diauradas y su papel en ciclos catalíticos: (a) P. H.-Y. Cheong, P. Morganelli, M. R. Luzung, K. N. Houk, F. D. Toste, (Gold-Catalyzed Cycloisomerization of 1,5-Allenynes via Dual Activation of an Ene Reaction) *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4517-4526; (b) A. Simonneau, F. Jaroschik, D. Lesage, M. Karanik, R. Guillot, M. Malacria, J.-C. Tabet, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, V. Gandon, Y. Gimbert, (Tracking gold acetylides in gold(I)-catalyzed cycloisomerization reactions of enynes) *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2417-2422.

¹⁷¹ L. Ye, Y. Wang, D. H. Aue, L. Zhang, (Experimental and Computational Evidence for Gold Vinylidenes: Generation from Terminal Alkynes via a Bifurcation Pathway and Facile C-H Insertions) *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31-34.

¹⁷² A. S. K. Hashmi, M. Wieteck, I. Braun, P. Nösel, L. Jongbloed, M. Rudolph, F. Rominger, (Gold-Catalyzed Synthesis of Dibenzopentalenes - Evidence for Gold Vinylidenes) *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 555-562.



La detección de intermedios en transformaciones que transcurren de acuerdo a un esquema de catálisis dual por oro ha recibido atención, tanto desde un punto de vista experimental como computacional.¹⁷³ El número de aplicaciones sintéticas basadas en la generación de un vinilideno de oro como especie reactiva clave mediante una estrategia de catálisis dual es creciente.¹⁷⁴

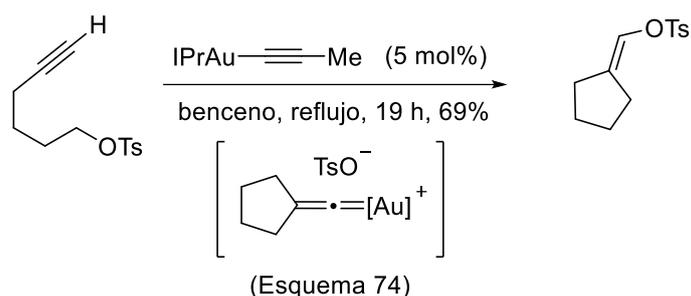
En relación con estrategias alternativas para obtener vinilidenos de oro, Bertrand sintetizó alenos por acoplamiento cruzado de acetilenos terminales con enaminas. El proceso se catalizó mediante un complejo de oro con un ligando CAAC [Cyclic (Alkyl)(Amino)Carbene] y su evolución se produce via vinilideno de oro^{20d} (Capítulo I, página 6).

Hashmi sintetizó cicloalquilidenmetil tosilatos por cicloisomerización catalizada por oro(I) de α,ω -alquinitosilatos a través de un vinilideno de oro. Utilizó el complejo propinil oro con el ligando IPr como precatalizador. La liberación de propino produce al acetiluro del sustrato y, la capacidad retrodonadora del fragmento IPrAu permite generar el vinilideno por desplazamiento de tosilato. La estrategia se conoce como aproximación del grupo saliente (Esquema 74).¹⁷⁵

¹⁷³ (a) S. Tsupova, M. M. Hansmann, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (New Pathways for the Dual Gold-Catalyzed Cyclizations of Diynes) *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16286-16291; (b) J.-F. Greisch, P. Weis, K. Brendle, M. M. Kappes, J. R. N. Haler, J. Far, E. De Pauw, C. Albers, S. Bay, T. Wurm, M. Rudolph, J. Schulmeister, A. S. K. Hashmi, (Detection of Intermediates in Dual Gold Catalysis Using High-Resolution Ion Mobility Mass Spectrometry) *Organometallics* **2018**, *37*, 1493-1500; (c) A. J. Plajer, L. Ahrens, M. Wieteck, D. M. Lustosa, R. Babaahmadi, B. Yates, A. Ariafard, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (Different Selectivities in the Insertion into C(sp²)-H Bonds: Benzofulvenes by Dual Gold Catalysis Competition Experiments) *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10766-10772.

¹⁷⁴ (a) J. Bucher, T. Stöber, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (CO Extrusion in Homogeneous Gold Catalysis: Reactivity of Gold Acyl Species Generated through Water Addition to Gold Vinylidenes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1666-1670; (b) C. Yu, B. Chen, T. Zhou, Q. Tian, G. Zhang, (Gold(I)-Catalyzed Tandem Transformation with Diynes: Rapid Access to Linear Cyclopentenone-Fused Polycyclic Molecules) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10903-10907; (c) S. Tsupova, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (Dual Gold-Catalysis: Bidirectional Processes and Tandem sp³-C-H Insertion Reactions) *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12259-12263; (d) J. Bucher, T. Wurm, S. Taschinski, E. Sachs, D. Ascough, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (Dual Gold Catalysis: Synthesis of Fluorene Derivatives from Diynes) *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 225-233; (e) H.-Fa, S.-Y. Wang, T.-Z. Qin, W. Zi, (Dual Gold-Catalyzed Formal Tetrahydro-Diels-Alder Reactions for the Synthesis of Carbazoles and Indolines) *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17911-17914; (f) Q. Zhao, D. F. L. Rayo, D. Campeau, M. Daenen, F. Gagosz, (Gold-Catalyzed Formal Dehydro-Diels-Alder Reaction of Ene-Ynamide Derivatives Bearing Terminal Alkyne Chains: Scope and Mechanistic Studies) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13603-13607; (g) F. Zamami, R. Babaahmadi, B. F. Yates, M. G. Gardiner, A. Ariafard, S. G. Pyne, C. Hyland, (Dual Gold-Catalyzed Cycloaromatization of Unconjugated (*E*)-Enediynes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2136-2141.

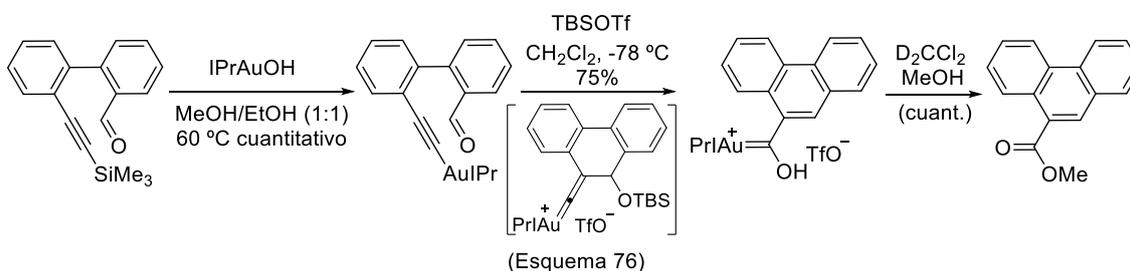
¹⁷⁵ (a) J. Bucher, T. Wurm, K. S. Naliev, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (Cyclization of Gold Acetylides: Synthesis of Vinyl Sulfonates via Gold Vinylidene Complexes) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3934-3939; (b) L. Nunes dos Santos Comprido, J. E. M. N. Klein, G. Knizia, J. Kästner, A. S. K. Hashmi, (Gold(I) Vinylidene Complexes as Reactive Intermediates and Their Tendency to π -Backbond) *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2892-2895.



Zhang utilizó la activación electrófila de acetiluros de oro generados de forma catalítica a partir de eninonas conjugadas para preparar ciclopentanonas funcionalizadas. La evolución de la transformación tiene lugar a partir del correspondiente acetiluro que, por reacción con el electrófilo (en este caso un dador de bromonio como NBA) genera el vinilideno de oro, que es la especie responsable del proceso subsiguiente de activación C-H que origina las ciclopent-2-enonas α -bromosustituidas resultantes de la transformación global (Esquema 75).¹⁷⁶



Fürstner preparó un carbeno de oro catiónico, de tipo Fischer conteniendo un sustituyente fenantreno por cicloisomerización del acetiluro del 2'-etnil-bifenil-2-carbaldehído con el fragmento metálico AuIPr. Tras la adición de una dador de sililio (TBSOTf), el proceso conlleva la formación inicial de un intermedio con estructura de vinilideno de oro, que evoluciona para dar un carbeno que se aisló y caracterizó mediante difracción de rayos X. (Esquema 76).¹⁷⁷



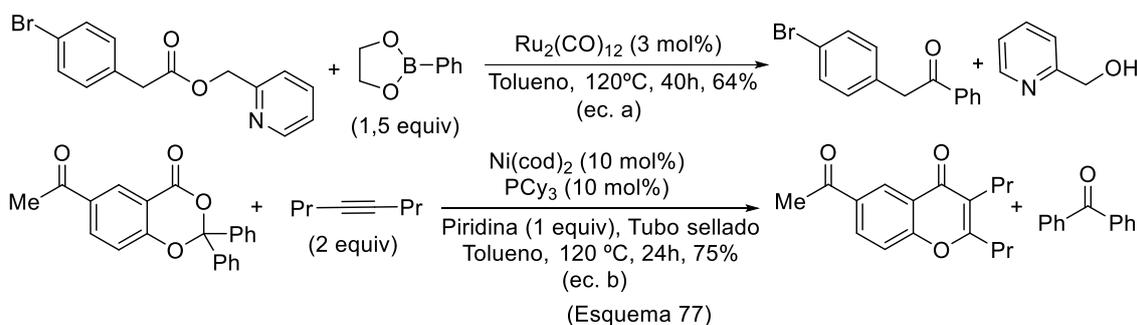
¹⁷⁶ (a) Y. Wang, M. Zarca, L.-Z. Gong, L. Zhang, (A C-H Insertion Approach to Functionalized Cyclopentenones) *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7516-7519; (b) J. E. M. N. Klein, G. Knizia, L. Nunes dos Santos Comprido, J. Kästner, A. S. K. Hashmi, (C(sp³)-H Bond Activation by Vinylidene Gold(I) Complexes: A Concerted Asynchronous or Stepwise Process?) *Chem. Eur. J.* **2017** *23*, 16097-16103.

¹⁷⁷ W. Debrouwer, A. Fürstner, (Rearrangement of a Transient Gold Vinylidene into Gold Carbenes) *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4271-4275.

El tratamiento de una disolución del carbeno con metanol origina 9-fenatrenocarboxilato de metilo. En ausencia de metanol, si la disolución del carbeno alcanza temperatura ambiente, se produce la descarbonilación y se aísla fenantreno como producto de reacción.

II.1.3.4- Reacción de oxiacilación de sistemas insaturados.

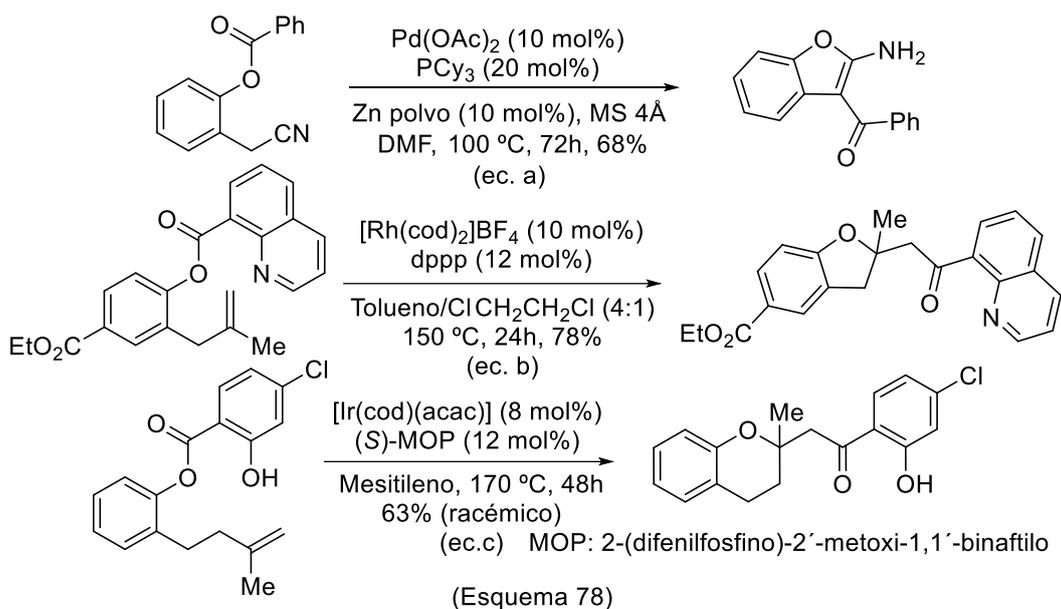
Los ésteres reaccionan usualmente fragmentándose tras reaccionar con un nucleófilo, o bien se descarbonilan si se activan con metales de transición.¹⁷⁸ Aunque es una situación muy poco usual, se conoce algún ejemplo en el que tras activar el enlace acilo-OR, si se suprime la descarbonilación, el complejo acil-metal-alcóxido formado experimenta una transformación intermolecular adicional (Esquema 77).¹⁷⁹ No obstante, estas reacciones implican la pérdida de un fragmento del éster precursor, bien un alcohol (ec. a)^{37a} ó bien una cetona (ec. b).^{37b}



La búsqueda de métodos sintéticos que utilicen la estructura íntegra del sustrato centró la investigación en procesos intramoleculares, si bien el número es muy limitado (Esquema 78).

¹⁷⁸ Y.-S. Lin, A. Yamamoto en: *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis* (Ed.: S. Murai) Springer, Berlín, 1999, pgs. 161-192.

¹⁷⁹ (a) H. Tatamidani, K. Yokota, F. Kakiuchi, N. Chatani, (Catalytic Cross-Coupling Reaction of Esters with Organoboron Compounds and Decarbonylative Reduction of Esters with HCOONH₄: A New Route to Acyl Transition Metal Complexes through the Cleavage of Acyl-Oxygen Bonds in Esters) *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5615-5621; (b) A. Ooguri, K. Nakai, T. Kurahashi, S. Matsubara, (Nickel-Catalyzed Cycloaddition of Salicylic Acid Ketals to Alkynes via Elimination of Ketones) *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13194-13195.



Al respecto, utilizando catalizador de paladio con una fosfina voluminosa y cinc, Ohe preparó 3-acil-2-aminobenzofuranos por isomerización de 2-(cianometil) fenil esterés (Esquema 78, ecuación a).¹⁸⁰ Los autores proponen la adición oxidante de paladio en bajo estado de oxidación al enlace acilo-oxígeno, seguido de la oxiacilación intramolecular del nitrilo y de una migración de hidrógeno como etapas implicadas en la formación del esqueleto de benzofurano.

Douglas documentó reacciones de oxiacilación intramolecular de alquenos catalizadas por rodio(I); no obstante, la reacción se limita a sustratos derivados del ácido 8-quinolina carboxílico (Esquema 78, ecuación b).¹⁸¹ La quinolina estabiliza el complejo metal-acilo intermedio y minimiza la descarbonilación. Dicho grupo, utilizó el hidroxilo de los salicilatos como elemento director de reacciones de oxiacilación de alquenos catalizadas iridio (Esquema 78, ecuación c).¹⁸²

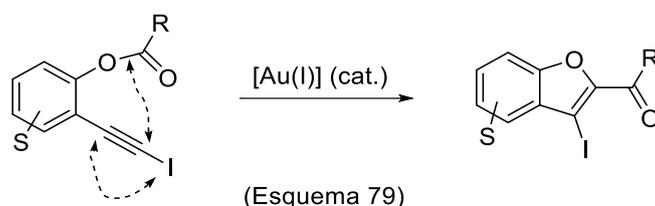
¹⁸⁰ M. Murai, K. Miki, K. Ohe, (A new route to 3-acyl-2-aminobenzofurans: palladium-catalysed cycloisomerisation of 2-(cyanomethyl)phenyl esters) *Chem. Commun.* **2009**, 3466-3468.

¹⁸¹ (a) G. T. Hoang, V. J. Reddy, H. H. K. Nguyen, C. J. Douglas, (Insertion of an Alkene into an Ester: Intramolecular Oxyacylation Reaction of Alkenes through Acyl C-O Bond Activation) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 123, 1922-1924; (b) G. T. Hoang, D. J. Walsh, K. A. McGarry, C. B. Anderson, C. J. Douglas, (Development and Mechanistic Study of Quinoline-Directed Acyl C-O Bond Activation and Alkene Oxyacylation Reactions) *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2972-2983; adición oxidante de rodio(I) al enlace acilo-oxígeno: (c) D. B. Grotjahn, C. Joubran, (Facile Oxydative Addition of Rhodium(I) to the Acyl-Oxygen Bond of 2-((Diphenylphosphino)methylquinolin-8-ol Acetate) *Organometallics* **1995**, 14, 5171-5177.

¹⁸² G. T. Hoang, Z. Pan, J. T. Brethorst, C. J. Douglas, (Intramolecular Oxyacylation of Alkenes Using Hydroxyl Directing Group) *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11383-11394.

II.2. OBJETIVOS

Sobre la base de los antecedentes recogidos en los apartados previos de esta Sección, y considerando el interés sintético que presenta la generación de un vinilideno por migración 1,2 de yodo a partir de un yodoalquino en presencia de un catalizador de oro(I), se planteó investigar la posibilidad de establecer una aplicación sintética diferencial, basada en dicha noción. En concreto, en este capítulo, se recogen los resultados que he obtenido en relación con la reacción intramolecular de oxiacilación de alquinos, de acuerdo al planteamiento general que se formula gráficamente a continuación (Esquema 79).



La investigación específica propuesta es atractiva y tiene interés atendiendo a los siguientes hechos y consideraciones generales:

I) No se ha descrito previamente la utilidad de la reactividad de vinilidenos estabilizados por metales para promover la reacción intramolecular de oxiacilación de alquinos.

II) Este tipo de cicloisomerización es totalmente novedoso en el contexto de la catálisis contemporánea por oro(I).

III) La investigación de esta transformación tronca en una línea de investigación del grupo. Su consecución representaría un avance importante, al tiempo de incrementar la visibilidad y repercusión sintética del acceso a vinilidenos de oro por migración 1,2 de yodo tras la activación carbófila de yodoalquinos.

IV) Las reacciones de cicloisomerización catalizadas por complejos de oro presentan interés para sintetizar pequeños heterocíclicos (como benzo[*b*]furano), en particular en términos de economía atómica.¹⁸³ Las aplicaciones industriales de los catalizadores son objeto de atención en la actualidad,¹⁸⁴ en consecuencia, los avances en los procesos de extracción y reciclado del metal son útiles,¹⁸⁵ así como los de otros aspectos para establecer su impacto y utilidad real.¹⁸⁶

¹⁸³ Revisiones: (a) P. Belmont, E. Parker, Silver and Gold Catalysis for Cycloisomerization Reactions, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6075-6089; (b) I. D. G. Watson, F. D. Toste, Catalytic enantioselective carbon-carbon bond formation using cycloisomerization reactions, *Chemical Science* **2012**, *3*, 2899-2919.

¹⁸⁴ R. Ciriminna, E. Falletta, C. Della Pina, J. H. Teles, M. Pagliaro, Industrial Applications of Gold Catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14210-14217.

¹⁸⁵ Revisión: (a) P. Fröhlich, T. Lorenz, G. Martin, B. Brett, M. Bertau, Valuable Metals-Recovery Processes, Current Trends, and Recycling Strategies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2544-2580; ver también (b) C. Yue, H. Sun, W.-J. Liu, B. Guan, X. Deng, X. Zhang, P. Yang, Environmentally Benign, Rapid and Selective Extraction of Gold from Ores and Waste Material, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9331-9335.

¹⁸⁶ K. S. Egorova, V. P. Ananikov, Which Metals are Green for Catalysis? Comparison of the Toxicities of Ni, Cu, Fe, Pd, Pt, Rh, and Au Salts, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150-12162.

Su ejecución no está exenta de riesgo dado que la simple combinación de un yodoalquino y un catalizador de oro(I) no garantiza el acceso a productos derivados de la participación de un vinilideno como especie intermedia. De hecho, se conocen numerosos ejemplos de transformaciones muy diversas entre sí, para las que la reacción resultante de la combinación de un complejo de oro, un haloalquino y un nucleófilo transcurre sin reagrupamiento de halógeno.¹⁸⁷

Al respecto, sobre la base de precedentes existentes (se expondrán de forma detallada en los antecedentes del Capítulo III) se debe considerar la posibilidad de un cierre alternativo, por ataque nucleófilo directo al triple enlace activado por oro del oxígeno fenólico unido al grupo acilo. Tras la ciclación, el proceso se completaría por migración 1,3-acilo, sin que el producto implique el reagrupamiento de halógeno.

Por otra parte, el moderado carácter nucleófilo de dicho átomo de oxígeno debería favorecer la evolución del proceso a través del proceso buscado, vía generación catalítica y reversible del vinilideno. De forma adicional, se debe considerar la viabilidad de la formación de un ciclo de seis eslabones, que se podría formar como resultado del ataque nucleófilo directo del oxígeno del grupo acilo, más nucleófilo, al triple enlace sin migración de yodo. No obstante, las restricciones geométricas podrían condicionar de forma severa la evolución de dicho intermedio aurado en ausencia de protones. De nuevo, si este escenario es reversible, permitiría la regeneración del sustrato y la liberación del catalizador y podría permitir la evolución alternativa de la reacción global por formación de los productos provenientes de un vinilideno de oro como intermedio productivo de la misma.

¹⁸⁷ (Yodo): (a) S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, (Gold(I)-Catalyzed 5-endo-dig Carbocyclization of Acetylenic Dicarboxylic Compounds) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350-5352; (b) P. Nösel, L. N. dos Santos Comprido, T. Lauterbach, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (1,6-Carbene Transfer: Gold-Catalyzed Oxidative Diyne Cyclizations) *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15662-15666; (c) P. J. González-Liste, J. Francos, S. E. García-Garrido, V. Cadierno, Gold-Catalyzed Regio- and Stereoselective Addition of Carboxylic Acids to Iodoalkynes: Access to (Z)- β -Iodoenol Esters and 1,4-Disubstituted (Z)-Enynyl Esters) *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1507-1516; (bromo y cloro): (d) L. Xie, Y. Wu, W. Yi, L. Zhu, J. Xiang, W. He, (Gold-Catalyzed Hydration of Haloalkynes to α -Halomethyl Ketones) *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9190-9195; (e) K. Speck, K. Karaghiosoff, T. Magauer, (Sequential O-H/C-H Bond Insertion of Phenols Initiated by the Gold(I)-Catalyzed Cyclization of 1-Bromo-1,5-enynes) *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1982-1985.

II.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta Sección se exponen y discuten los resultados obtenidos en relación con la investigación que he realizado sobre la reacción de oxiacilación intramolecular de alquinos catalizada por complejos de oro(I).

La reacción es viable y conduce a la síntesis de 2-acil-3-yodobenzo[*b*]furanos. La transformación global es singular dado que la cicloisomerización de los 2-(yodoetnil)aril ésteres catalizada por oro, implica dos procesos selectivos de migración. Desde el punto de vista del mecanismo, una etapa clave es la migración [1,2] del yodo que conduce a la formación de un vinilideno de oro intermedio, esta etapa inicial será la responsable de que el átomo de yodo sustituya finalmente la posición C-3 del esqueleto heterocíclico que se ensamblará como consecuencia del proceso subsiguiente del enlace O-acilo en el vinilideno. Como resultado de la misma, el resto acilo pasa a unirse, de forma selectiva, al C-2 del anillo del heterociclo de benzofurano sintetizado. Por tanto, el proceso de cicloisomerización supone la formación de tres nuevos enlaces, de forma específica un enlace C-C, un enlace C-O y el enlace C-I.

A continuación, se presentan los datos obtenidos como consecuencia del estudio de las condiciones de reacción, de la generalización de la reacción con la introducción de distintos sustituyentes en diferentes posiciones del fragmento acilo y del anillo proveniente del fragmento fenólico, así como una serie de experimentos encaminados a obtener información adicional orientada a elucidar las etapas implicadas y el intermedio de reacción que genera los benzofuranos obtenidos.

Para su exposición, la información recogida en esta Sección se ha organizado de acuerdo a los siguientes apartados:

- Condiciones experimentales para promover la oxiacilación intramolecular de yodoalquinos.
- Alcance de la reacción de la cicloisomerización.
- Caracterización estructural: aspectos representativos.
- Experimentos adicionales y mecanismo de la reacción.
- Reactividad de sistemas relacionados empleando bromoalquinos.

Inicialmente se evalúa la influencia del catalizador y de las diferentes variables experimentales implicadas sobre la reacción objetivo.

Posteriormente, se explora la influencia de diferentes patrones de sustitución en el sustrato sobre la reacción de cicloisomerización. Al mismo tiempo, se define una aplicación de esta transformación para la modificación directa de un fármaco comercial (naproxeno).

Aunque el Capítulo incluye una Sección específica destinada a definir la preparación de los distintos compuestos implicados y a su caracterización rigurosa, esta Sección contiene un apartado en el que se resumen brevemente los aspectos clave asociados con la determinación estructural de los productos de oxiacilación. En dicho apartado se detallan las principales conclusiones obtenidas utilizando técnicas de resonancia magnética nuclear y difracción de rayos X, así como información obtenida mediante el análisis de compuestos quirales enantioenriquecidos mediante cromatografía de líquidos utilizando columnas quirales.

A continuación, se documentan los resultados obtenidos en distintos experimentos de control adicionales que se realizaron para obtener información adicional sobre el transcurso de

la reacción. Posteriormente, se formula una propuesta para el mecanismo de la reacción catalítica intramolecular de oxiacilación, que establece un nuevo proceso de cicloisomerización catalizado por oro(I).

Finalmente, se describen los resultados obtenidos utilizando el mismo tipo de precursor, pero modificando la naturaleza del halógeno que sustituye al alquino. Se detallan las condiciones experimentales más adecuadas cuando se utilizan bromoalquinos, así como las principales características del proceso resultante.

II.3.1. Condiciones experimentales para promover la oxiacilación intramolecular de yodoalquinos.

En relación con el contenido de la investigación a realizar, que implica el desarrollo de una nueva transformación intramolecular catalizada por oro, se evaluó en primer lugar el efecto sobre la viabilidad del proceso de distintos catalizadores de oro, que presentan ligandos y contraniones de diferente naturaleza. Al mismo tiempo se analizó la posible influencia sobre el transcurso de la reacción que presentan algunas modificaciones de variables experimentales, como la elección del disolvente y la selección de la temperatura de reacción, en busca de la obtención de resultados más adecuados.

Influencia del catalizador.

La optimización de la reacción de cicloisomerización se llevó a cabo utilizando el fenilacetato de 2-(yodoetil)fenilo (**1a**) como sustrato modelo, cuya preparación se describe en la parte experimental. En busca de una optimización de las condiciones de reacción se exploró la actividad de diferentes catalizadores de oro frente a dicho sustrato.

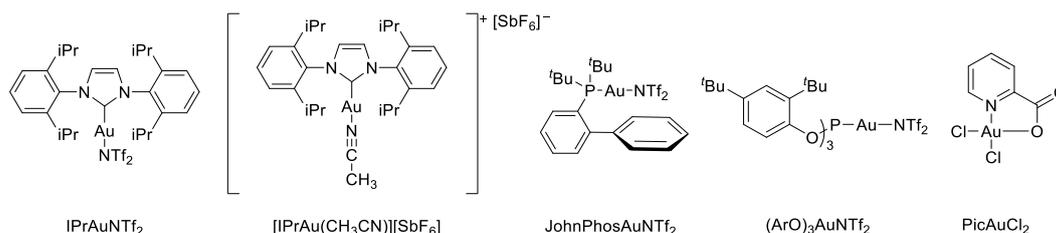
En esta primera evaluación se seleccionó 1,2-dicloroetano (DCE) anhidro como disolvente y se optó por llevar la reacción a 80 °C. Dichas condiciones se eligieron sobre la base de resultados previos del grupo en reacciones catalizadas por oro que evolucionan a través de vinilidenos, como se ha discutido en los antecedentes de este Capítulo. Los resultados más representativos que se han obtenido se recogen en la *Tabla 1*.

Tabla 1: Efecto del catalizador sobre el proceso de oxiacilación.

Entrada	Catalizador	mol %	Disolvente	T ^a	t	Rto. (%) ^[a]
1	IPrAuNTf ₂	2.5	DCE	80 °C	1 h.	80
2	[IPrAu(CH ₃ CN)][SbF ₆]	2.5	DCE	80 °C	25 min.	82 ^[b]
3	JohnPhosAuNTf ₂	2.5	DCE	80 °C	23 h.	7
4	(ArO) ₃ PAuNTf ₂	2.5	DCE	80 °C	23 h.	0
5	AuCl	5	DCE	80 °C	23 h.	71
6	PicAuCl ₂	2.5	DCE	80 °C	23 h.	26
7	-	-	DCE	80 °C	23 h.	-

^[a] El rendimiento se determinó a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de la mezcla de reacción tras añadir CH₂Br₂ como parón interno.

^[b] Rendimiento del producto aislado tras cromatografía de columna.



Los resultados recogidos en dicha Tabla ponen de manifiesto que el objetivo es viable, al identificar catalizadores capaces de promover la reacción. Al mismo tiempo, la información recogida en la Tabla evidencia que la estructura del catalizador es clave, al respecto.

En este sentido, el ligando ancilar que se encuentra unido al oro en el catalizador ejercen una influencia destacada sobre el transcurso de la reacción, atendiendo a sus características estereoelectrónicas. Así, un ligando de tipo carbeno NHC como el IPr es un ligando con fuerte carácter σ -dador y débil π -aceptor. En este caso, el fragmento IPrAu resultante presenta menor carácter como ácido de Lewis frente al alquino y, de forma destacada, el ligando potencia la retrodonación desde el oro hacia el alquino. Además, los catalizadores basados en este ligando presentan una razonable estabilidad térmica que beneficia al sistema catalítico en casos en los que la reacción térmica requiera tiempos de reacción prolongados. Por otra parte, la reacción no se produce cuando una disolución del sustrato se calienta a la temperatura indicada durante un tiempo prolongado, recuperándose el sustrato inicial inalterado (entrada 7).

Los mejores resultados para este nuevo proceso catalítico, la reacción de oxiacilación, se obtuvieron utilizando el ligando IPr (entradas 1 y 2). El fosfito origina un fragmento LAu con mayor acidez, pero menor capacidad de retrodonación hacia el alquino; en este caso no se produce la reacción de cicloisomerización (entrada 4). Una fosfina voluminosa (JohnPhos) promueve la reacción, pero en una extensión muy reducida (entrada 3).

El empleo de la sal AuCl como catalizador conduce a buenos resultados, en línea con la capacidad retrodonadora del fragmento AuCl, si bien se requiere doblar la cantidad de catalizador (entrada 5). No obstante, la estabilidad térmica de dicha sal condiciona su utilización generalizada. El empleo de oro en otro estado de oxidación, origina el producto de oxiacilación, si bien en una extensión mucho menor (entrada 6).

La reacción también muestra un efecto del anión. Una comparativa muestra que el complejo de Au(I) con el anión $[\text{SbF}_6]$ (entrada 2) presenta una actividad ligeramente mayor que si como catalizador se emplea un complejo con un anión más coordinante, como el triflimidato $[\text{NTf}_2]$ (entradas 1 y 2). Si bien en términos de rendimiento ambos sistemas catalíticos se comportan de forma análoga, la reacción con el sistema más catiónico transcurre de forma más rápida, originando un sistema catalítico más eficiente.

Influencia del disolvente.

Para el caso del fenilacetato de 2-(yodoetil)fenilo (**1a**), el catalizador $[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$ permitió obtener el producto de la reacción de cicloisomerización [1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-feniletan-1-ona, (**2a**)], con el mayor valor de rendimiento y, a su vez, requiriendo el menor tiempo de reacción. Sobre esta base, se procedió a continuación, a investigar la influencia que alguna modificación del disolvente podría ejercer sobre el transcurso de dicha reacción de cicloisomerización.

En busca de unas condiciones idóneas para llevar a cabo la reacción se ensayó la reacción utilizando diferentes disolventes apróticos en condiciones anhidras. En todos los casos, la concentración del sustrato **1a** fue 0.1 M, el mismo valor que se utilizó previamente en el estudio que seleccionó $[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$ como el catalizador más adecuado. Los resultados más significativos se resumen en la *Tabla 1*.

Se analizó la reacción utilizando como disolventes 1,2-dicloroetano, 1,4-dioxano y tetrahidrofurano (entradas 1-3). La reacción en 1,2-dicloroetano como disolvente es la que conduce a un mejor resultado (entrada 1). Cuando se intenta llevar a cabo la transformación empleando disolventes con características similares en cuanto a polaridad, pero con mayor

capacidad coordinante, como son los casos del dioxano y el THF (entradas 2 y 3) no se observa reacción.

Tabla 2: Efecto del disolvente sobre la reacción catalítica de cicloisomerización.

Entrada	Disolvente	T ^a	t	Rto. (%) ^[a]
1	DCE	80 °C	25 min.	82 ^[b]
2	Dioxano	80 °C	23 h.	-
3	THF	80 °C	23 h.	-
4	Tolueno	80 °C	23 h.	27
5	HFIP	50 °C	23 h.	9

^[a] El rendimiento se determinó a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de la mezcla de reacción tras añadir CH₂Br₂ como patrón interno.

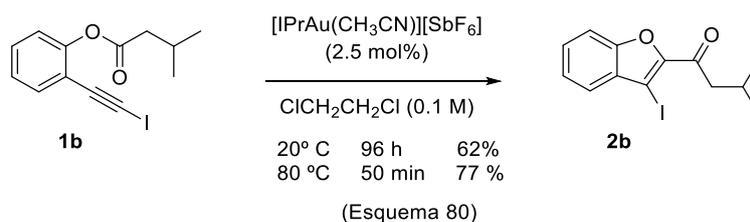
^[b] Rendimiento del producto aislado tras cromatografía de columna.

Se ensayó también el resultado de la transformación utilizando tolueno como disolvente (entrada 4). Aunque se comprueba que la cicloisomerización tiene lugar, se comprueba que transcurre con un rendimiento significativamente menor. El producto de cicloisomerización **2a** se obtuvo en este caso con un rendimiento del 27 %. Finalmente, la entrada 5 recoge el resultado obtenido cuando la reacción se llevó a cabo en hexafluoroisopropanol (HFIP). Se trata de un disolvente polar prótico que es poco coordinante, y tiene facilidad para formar enlaces por puente de hidrógeno. Se obtuvo un resultado modesto, **2a** se formó con un rendimiento del 9 %. Cabe destacar que, en este caso y a diferencia de los anteriores, la reacción se llevó a cabo a una temperatura inferior de 50 °C (el punto de ebullición del HFIP es de 58 °C).

Efecto de la temperatura sobre la reacción.

Se utilizó la reacción de 3-metilbutanoato de 2-(yodoetil)fenilo (**1b**) como sustrato con la finalidad de determinar si calentar la mezcla de reacción tiene efecto sobre la eficiencia de la misma. A tal fin, se emplearon las mejores condiciones de reacción obtenidas hasta el momento, que suponen la utilización de [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] como catalizador, con una carga de 2.5 mol%, y 1,2-dicloroetano anhidro como disolvente, utilizando una concentración del sustrato de 0.1 M.

Los resultados obtenidos, tanto para la reacción a temperatura ambiente como para aquella en la que se calienta a 80°C se resumen en el Esquema 80.



Cuando la transformación se verifica a temperatura ambiente (ta) durante 96 horas (monitorizando la desaparición del sustrato) se aisló el compuesto 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ona (**2b**) con un rendimiento del 62 %. Sin embargo, cuando la mezcla de reacción se calentó a 80 °C, temperatura próxima al punto de ebullición del 1,2-dicloetano (83 °C) durante 50 minutos, un tiempo significativamente mucho menor al requerido a temperatura ambiente, el producto de reacción se aisló con un rendimiento ligeramente mayor, del 77 %.

En resumen, el resultado que se obtiene al calentar la reacción a reflujo del disolvente es superior, tanto en términos del rendimiento de producto aislado, como por requerir un menor tiempo de reacción para completar la conversión del sustrato.

Evaluación de la influencia sobre la reacción del uso del aditivo ttpb.

El estudio previo de la reacción de inserción de enlaces C-H en vinilidenos de oro por activación de yodoalquinos puso de manifiesto que la adición de una cantidad catalítica de la base 2,4,6-tri-*tert*-butilpirimidina (ttpb) tiene un efecto positivo, en particular en relación con la obtención de rendimientos consistentes ya que una vez consumido el sustrato, el producto de reacción comenzaba a degradarse y, por tanto, disminuía el rendimiento al ampliar la escala de tiempo. Se decidió evaluar si la adición de ttpb posibilita o inhibe la reacción de oxiacilación y, en caso de tener lugar, si presenta algún efecto beneficioso.

En este caso, como sustrato se empleó el 2-(yodoetil)fenil furano-2-carboxilato (**1l**) (no se numera de forma consecutiva, dado que en el apartado siguiente, la discusión del alcance de los productos se ordenan y exponen en función del grupo acilo). El sustrato se evaluó en las mejores condiciones de reacción disponibles, tanto en presencia como en ausencia de la base (*Tabla 3*).

Tabla 3: Inhibición de la reacción por adición de ttpb

Entrada	Catalizador (mol %)	Aditivo	mol %	t	Rto. (%)	Relación ^[c] 1l:2l
1	2.5	-	-	3 h	32 ^[a]	2:1
2	2.5	ttpb	100	48 h	-	11:1
3	2.5	ttpb	5	5 h	-	8:1
4	5	-	-	3 h	78 ^[b]	1:10
5	5	ttpb	5	48 h	-	7:1

^[a] Rendimiento calculado utilizando CH₂Br₂ como patrón interno.

^[b] Rendimiento aislado.

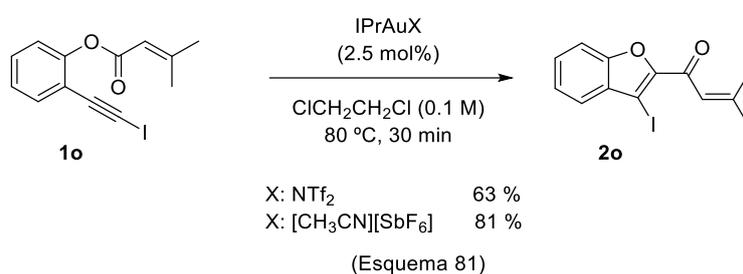
^[c] Relación determinada en el crudo de reacción.

Se realizaron ensayos adicionando diferentes cantidades de base y de catalizador. En todos los casos, en presencia de la base la reacción se inhibió de forma significativa el transcurso de la reacción, recuperándose mayoritariamente el sustrato inalterado. Atendiendo a la naturaleza

catiónica del catalizador, la base puede interactuar con el metal de forma competitiva a la activación del yodoalquino, originando una especie no reactiva que inhibe significativamente la evolución de la reacción.

Verificación de las mejores condiciones de reacción.

Para confirmar que las mejores condiciones obtenidas para el sustrato **1a** también son condiciones idóneas para el resto de sustratos que conforman el estudio posterior del alcance de la transformación, se decidió reevaluar la significación de las dos mejores condiciones de reacción identificadas utilizando **1a** como modelo sobre un sustrato perteneciente a la misma familia estructural, pero conteniendo un grupo acilo de naturaleza muy diferente. Los resultados obtenidos se detallan en el Esquema 81.

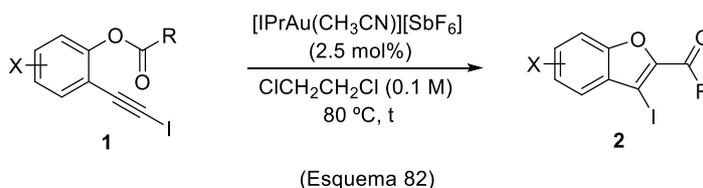


Se llevaron a cabo en paralelo dos reacciones del sustrato 3-metilbut-2-enoato de 2-(yodoetil)fenilo (**1o**), utilizando las mismas condiciones de reacción (1,2-dicloroetano anhidro, sustrato 0.1 M, calentamiento a 80 °C, 30 minutos), variando únicamente el tipo de catalizador añadido, con idéntica carga en ambos casos (2.5 mol%).

De esta manera, se corroboró que el compuesto 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-metilbut-2-en-1-ona (**2o**) se obtiene con mayor rendimiento al utilizar el catalizador de [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (rendimiento aislado por cromatografía de columna del 81 %), que en el caso de utilizar como catalizador IPrAuNTf₂ (63 %). Los resultados obtenidos en este caso para obtener el compuesto **2o** y los obtenidos para el compuesto **2a** apuntan en la misma dirección, y muestran de forma clara la mayor eficacia del complejo [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] para catalizar la reacción de cicloisomerización que representa el nuevo proceso de oxiacilación intramolecular.

II.3.2. Alcance de la reacción de cicloisomerización.

Sobre la base de los resultados obtenidos en los estudios que se recogen en el apartado previo, se investigó la utilidad que dichas condiciones experimentales presentan para establecer una transformación con carácter más general en lo referente a la naturaleza de los sustratos (**1**), tratando de documentar el alcance de la reacción que utiliza $[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$ como catalizador, en 1,2 dicloroetano anhidro como disolvente, a 80 °C (Esquema 82).



Las principales modificaciones estudiadas hacen referencia al uso de precursores que contienen grupos acilo con muy distinta naturaleza. Se documenta la reacción para el caso de grupos acilo alifáticos, aromáticos, hetroaromáticos y para grupos acilo conjugados con alquenos. Por otra parte, también se analizó el comportamiento en la reacción de cicloisomerización de sustratos derivados de fenoles sustituidos. Los resultados obtenidos para diferentes precursores se recogen de forma gráfica en la

Tabla .

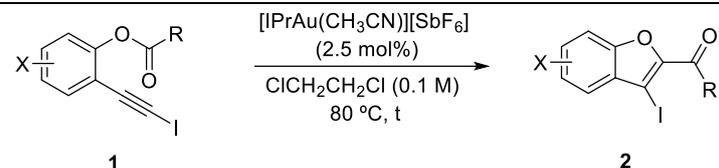
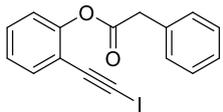
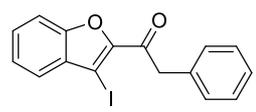
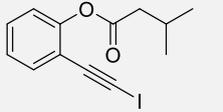
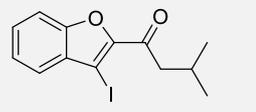
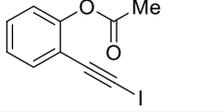
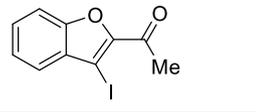
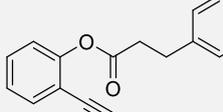
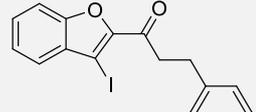
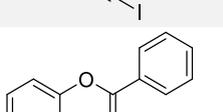
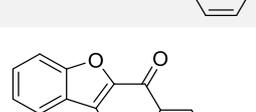
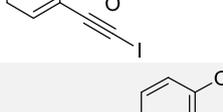
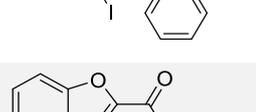
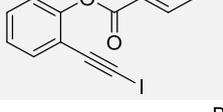
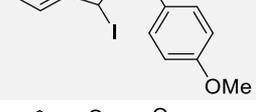
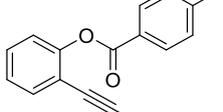
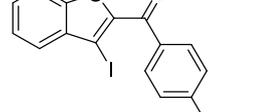
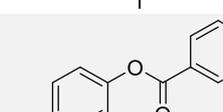
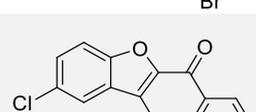
En primer lugar, se sintetizaron ésteres con diferentes cadenas alifáticas, incluyendo diferentes tipos de restos alquilo y posiciones lábiles, como un sistema bencílico (entradas 1-4). En todos los casos se trata de reacciones que requieren tiempos de reacción relativamente cortos, para las que la conversión del sustrato se completó de forma eficiente en menos de una hora, obteniendo rendimientos satisfactorios de producto aislado del correspondiente producto de cicloisomerización **2**, de forma consistente en el rango del 80 %. En ninguno de los casos se detectó la formación significativa de productos alternativos de reacción. Este hecho, en el caso del precursor bencílico y del sistema alifático ramificado es destacable dadas las posibilidades que ambos sistemas ofrecen, para en diferentes etapas de la transformación, evolucionar a través de procesos alternativos de activación C-H.

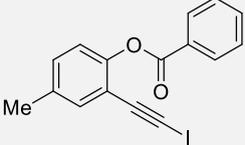
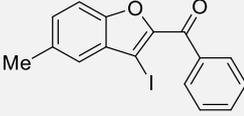
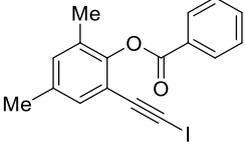
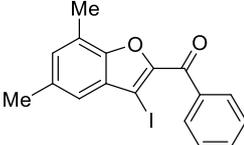
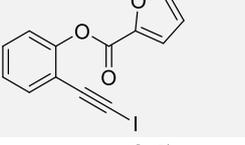
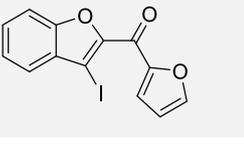
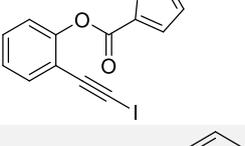
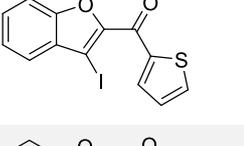
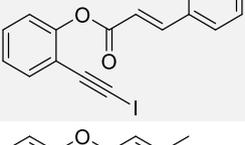
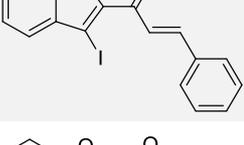
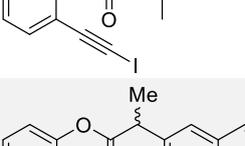
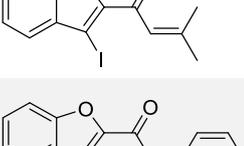
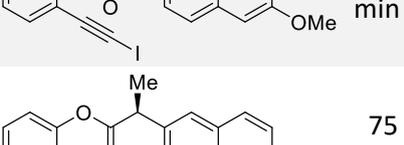
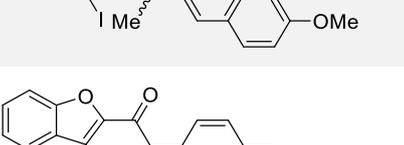
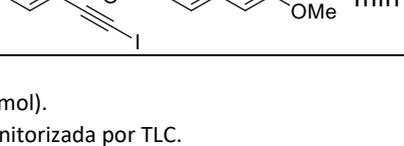
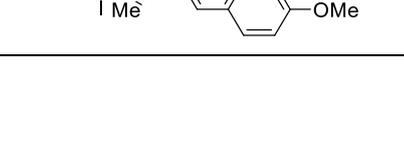
De igual manera, se obtuvieron resultados satisfactorios cuando se ensayó la reacción utilizando diferentes sustituyentes ariloilo, contexto en el que se exploró la viabilidad de la reacción cuando se modifica la sustitución del grupo que procede del fragmento fenólico en el precursor **1** (entradas 5-11).

Inicialmente, utilizando precursores que se obtienen a partir del 2-(iodoetil)fenol, se evaluó la reacción de sustratos que se diferencian simplemente en la naturaleza del fragmento ariloilo (entradas 5-7). Al respecto, el éster **1f**, que procede de un ácido aril carboxílico rico en electrones, al contener el sustituyente *p*-metoxifenilo, se consumió rápidamente; sin embargo, la existencia de reacciones secundarias condicionó en parte la eficacia de formación de la cetona **2f**, que se aisló con un rendimiento moderado (entrada 6). Por el contrario, los ésteres **1e** y **1g** que derivan, respectivamente, del ácido benzoico y del *p*-bromobenzoico, reaccionan de manera

más lenta, pero conducen de forma más eficiente a la formación de las aril benzofuranil cetonas **2e** y **2g** (entradas 5 y 7, respectivamente).

Tabla 4: Generalización de la reacción.

					
1	Sustrato ^[a]	t ^[b]	2	Sustrato	Rdto. (%) ^[c]
1	1a 	25 min	2a 		82
2	1b 	50 min	2c 		77
3	1c 	25 min	2b 		78
4	1d 	25 min	2d 		80
5	1e 	4 h	2e 		76
6	1f 	20 min	2f 		43
7	1g 	1 h	2g 		66
8	1h 	90 min	2h 		68
9	1i 	24 h	2i 		72

10	1j		4 h	2j		76
11	1k		1 h	2k		85 ^[d]
12	1l		3 h	2l		78 ^[d]
13	1m		75 min	2m		75
14	1n		20 min	2n		65
15	1o		30 min	2o		81
16	Rac-1p		75 min	Rac-2p		67
17	1p		75 min	2p		56

^[a] 0.1 M (0.2 mmol).

^[b] Reacción monitorizada por TLC.

^[c] Rendimiento aislado tras cromatografía de columna (ver parte experimental).

^[d] Añadiendo 5 mol% de catalizador.

La sustitución en el anillo proveniente del resto fenólico también es posible (entradas 8-10). Se prepararon precursores que contienen sustituyentes con distintas características electrónicas. Así, la reacción ciclación transcurre de forma eficaz y permite transformar los precursores **1h** y **1j**, que contienen sustituyentes que se catalogan como desactivante o activante moderado en la posición *para* (4-Cl y 4-Me, respectivamente), en los benzofuranos **2h** y **2j** (entradas 8 y 10). De igual forma, se obtuvo un buen rendimiento de producto de cicloisomerización al utilizar un precursor que contiene un grupo más desactivante en la posición *para*, como un grupo éster (entrada 9); si bien, en este caso, se requirió un tiempo de reacción significativamente más largo. Como se muestra en la entrada 11, el precursor disustituido **1k** muestra que este tipo de ciclación catalítica también es compatible con sustratos sustituidos en la posición *orto*. En este

caso, se añadió 5 mol% del catalizador, obteniendo en tan solo una hora el producto **2k** con un 85% de rendimiento.

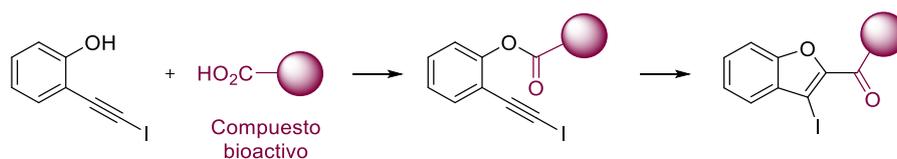
A su vez, este proceso de síntesis del anillo de cinco eslabones presente en el esqueleto de benzofurano se aplica también de forma satisfactoria en el caso de precursores **1** en los que el éster se sintetiza a partir de ácidos carboxílicos heteroaromáticos. En este caso, la reacción conduce a la obtención de bis(heteroaril) cetonas. Los precursores **1l** y **1m**, obtenidos a partir de los ácidos 2-furano carboxílico y 2-tiofeno carboxílico, condujeron a la síntesis de las moléculas **2l** y **2m**, respectivamente (entradas 12-13). Los rendimientos obtenidos están en el rango del 75-80 % en tiempos de reacción no muy largos; si bien, en el caso del precursor derivado de furano (**1l**) la reacción se llevó a cabo con una carga de 5 mol % del catalizador.

Por otra parte, este proceso catalítico de cicloisomerización permite sintetizar cetonas α,β insaturadas de forma eficaz y simple (entradas 14-15). Los procesos transcurren en tiempos de reacción relativamente cortos, inferiores a media hora, y con buen rendimiento.

Aunque el estudio del alcance de la reacción se llevó a cabo empleando una escala pequeña, se demostró adicionalmente que las reacciones son eficientes en escala de gramo. Por ejemplo, se prepararon 1.45 g del compuesto **2o** con un rendimiento del 78 %. Dicho rendimiento es equivalente al que se obtuvo al realizar la reacción empleando una escala de trabajo menor (80 % cuando se partió de 0.2 mmol del precursor).

Esta nueva reacción de oxiacilación conduce a 2-benzofuril cetonas con amplias posibilidades para generar rápidamente distintos derivados en la posición C-3 haciendo uso de la rica reactividad del enlace $C(sp^2)-I$. En particular, las cetonas α,β -insaturadas **2l** y **2m** tienen interés adicional dada la diversidad de reacciones asociadas con este tipo de sistema conjugado, así como presentan interés en el contexto de las reacciones de ciclación tipo Nazarov. Al respecto, aunque las aplicaciones potenciales son muchas y de naturaleza diversa, se decidió centrar el interés en aplicar esta metodología para promover una modificación selectiva de un compuesto bioactivo, para tratar de demostrar la versatilidad de la transformación en el contexto conocido como "late stage functionalization of bioactive drugs."

En este sentido, el sencillo acoplamiento de un fragmento 2-(iodoetil)fenol con un compuesto bioactivo que contiene la función ácido carboxílico permitiría obtener un precursor adecuado por formación de un éster para, posteriormente, provocar una modificación profunda de la estructura del principio activo inicial. La reacción de cicloisomerización conllevaría la conversión de dicho compuesto bioactivo desde un O-derivado lábil a un nuevo C-derivado, de forma selectiva. La transformación global implica la conversión de un ácido carboxílico en un éster por métodos convencionales y su evolución catalítica a una cetona aplicando la nueva metodología desarrollada en este Capítulo.



(Esquema 83)

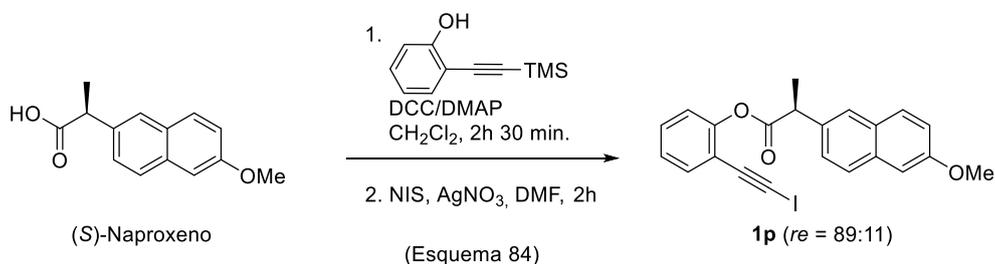
Al mérito de esta aplicación contribuye la versatilidad que añade la reacción, tanto en términos de selección de una plataforma fenólica alternativa con sustitución adicional, como de las modificaciones que posibilita el átomo de yodo. De esta manera se podría crear de forma rápida una biblioteca de compuestos basada en un compuesto bioactivo y evaluar el potencial de los nuevos híbridos obtenidos como candidatos a fármacos.

Para ver el posible alcance real de la reacción en este contexto se optó por evaluar la capacidad del proceso para modificar un fármaco que contiene un centro quiral enantio enriquecido en posición α al ácido carboxílico. Ello permitiría añadir información valiosa sobre si la reacción de cicloisomerización catalizada por oro(I) mantiene o degrada la integridad estereoquímica de dicho estereocentro.

Sobre la base de estas consideraciones se seleccionó el fármaco conocido como (S)-naproxeno. Es una molécula ópticamente activa, con la estructura del ácido (S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico. Se trata de uno de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)¹⁸⁸ más utilizados. El Naproxeno ocupó el puesto 68 de los medicamentos más recetados en los Estados Unidos en 2016, con más de 11 millones de prescripciones.¹⁸⁹ Su mecanismo de acción inhibe la prostaglandina sintetasa, empleándose así para el tratamiento sintomático del dolor leve-moderado, estados febriles, artritis reumatoide, osteoporosis, episodios agudos de gota, espondilitis anquilosante, dismenorrea, alteraciones musculoesqueléticas con dolor e inflamación, migraña, etc. Su dispensación está sujeta a preinscripción médica. Se administra por vía oral, la dosis habitual en adultos es entre 250 y 500 mg cada 12 horas, se une muy bien a la albúmina y por lo tanto tiene una vida en la sangre más larga que otros medicamentos del grupo AINE, llegando hasta 12 horas por dosis.¹⁹⁰

En primer lugar, se utilizó la forma racémica del naproxeno para preparar el precursor correspondiente *rac*-**1p** (las condiciones para su síntesis se detallan en la parte experimental), y se sometió al proceso de cicloisomerización (Tabla 1, entrada 16). Utilizando la carga usual de catalizador (2,5 mol%), tras reaccionar durante 75 minutos, se aisló la correspondiente benzofuril cetona **2p** con un rendimiento del 67%. Ello permite tanto documentar la compatibilidad del esqueleto del precursor con el proceso de cicloisomerización catalítica, como disponer del patrón racémico para evaluar, posteriormente, el transcurso estereoquímico de la reacción utilizando el fármaco enantio-enriquecido como precursor.

Sobre esta base se procedió a modificar el fármaco siguiendo la secuencia que experimental que se detalla a continuación (Esquema 84).



¹⁸⁸ P. J. Harrington, E. Lodewijk. *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 72-76.

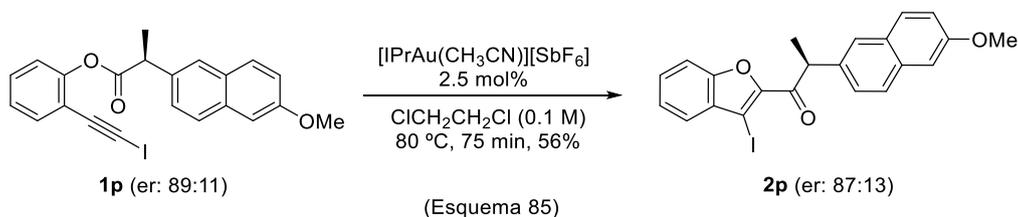
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/op960009e>

¹⁸⁹ (Dato recogido en Junio del 2019) <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>

¹⁹⁰ Vademecum <https://www.vademecum.es/principios-activos-naproxeno-m01ae02>

Se partió de una muestra comercial de la molécula bioactiva (pureza dada por el fabricante (HPLC) $\geq 97.5\%$), y se sintetizó el éster **1p** que será el sustrato del proceso de ciclosimerización. En esta etapa previa, se observó una disminución de la pureza enantiomérica ($re = 89:11$).

A continuación, se añadió el catalizador de oro(I) a una disolución en 1,2-dicloroetano del sustrato **1p** enriquecido enantioméricamente (Esquema 85).



Tras aislar el producto y analizar la muestra se comprobó que a lo largo del transcurso de la transformación catalítica se retiene la integridad estereoquímica del estereocentro en posición α ($re = 87:13$). El compuesto **2p**, mantiene esencialmente el valor de la relación de enantiómeros respecto al específico del sustrato de partida **1p**, siendo por tanto el proceso de ciclosimerización una reacción estereo-retentiva. Esta característica es significativa ya que existen fármacos quirales para los que cada una de sus formas enantioméricas puede provocar efectos opuestos en el organismo. En otros casos, aunque el efecto es similar, un enantiómero es significativamente más activo que otro. Por otra parte, se conocen ejemplos para los que un enantiómero es activo y el otro inactivo y, también, puede ocurrir que un enantiómero tenga un efecto beneficioso mientras que el otro sea tóxico. En el caso particular del Naproxeno, se comercializa el enantiómero puro, ya que la actividad fisiológica del enantiómero *S* es 28 veces mayor que la del enantiómero *R*, siendo éste hepatotóxico.¹⁹¹ Ello confiere un interés adicional al descubrimiento de la retención de la integridad estereoquímica asociada al proceso de ciclosimerización descrito, de cara a su posible aplicación en un contexto farmacológico de búsqueda de nuevas estructuras bioactivas.

Por motivos de tiempo, no se estudió la actividad biológica de este nuevo compuesto, teniendo en mente, el envío del mismo para una evaluación de sus propiedades farmacológicas.

¹⁹¹ *Chirality*. **2018**; *30*, 1049–1053.

II.3.3. Caracterización estructural: aspectos representativos.

Este apartado recoge los aspectos que, con carácter general, sustentan la asignación de la estructura de los productos **2** obtenidos como resultado de la reacción de ciclosimerización catalizada por oro de los éteres **1**, utilizados como precursores. La estructura de los compuestos obtenidos, tanto sustratos iniciales como productos finales, se esclareció mediante experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C y, en la mayoría de los casos DEPT 135, así como mediante los datos de espectrometría de masa de alta resolución (HRMS). Para algunos compuestos, la asignación propuesta se corroboró con la determinación de la estructura a partir de los datos de difracción de rayos X.

La caracterización detallada de los diferentes precursores y productos se incluye en la Sección correspondiente de la Parte Experimental.

Estudios de Resonancia Magnética Nuclear.

Respecto a los experimentos de RMN, se observan picos característicos claves para la determinación de los compuestos. Las Figuras 1 y 2 muestran los espectros de carbono de los compuestos **1a** y **2a**, como ejemplo de la asignación de las diferentes señales sobre las que se basó la elucidación estructural de los sustratos de partida (**1**) y de los productos finales (**2**).

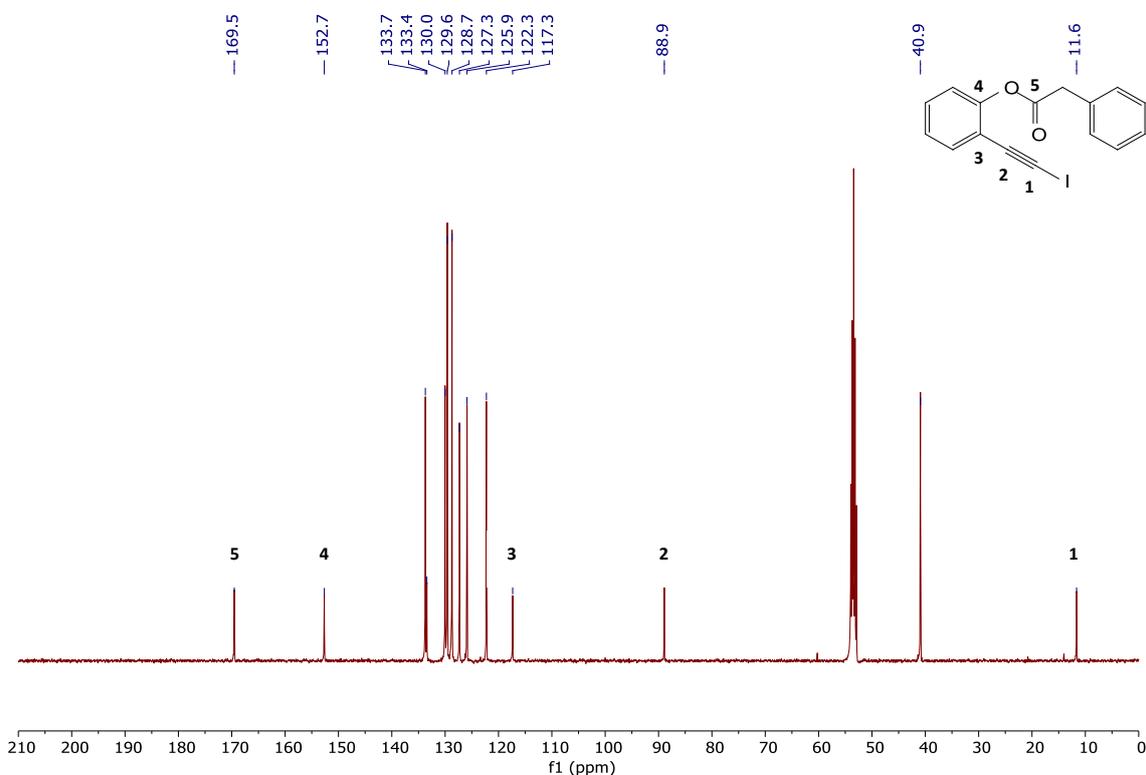


Figura 1
(Espectro de ^{13}C RMN de **1a**)

Las señales más representativas de todos los compuestos (**1**) para la asignación en el espectro de ^{13}C son las marcadas con números del 1 al 5. Las más representativas son las de los carbonos del triple enlace, la del carbono (1) unido al yodo y el carbono (2) que componen el triple enlace, así como el carbono (3) del anillo aromático unido al carbono del triple enlace. También son significativas las que engloban al éster, tanto el carbono (4) del anillo aromático único al oxígeno del éster, como del carbono (5) del grupo carbonilo. Las restantes señales, tanto por su número como por los valores de desplazamiento químico, son perfectamente compatibles con los restantes carbonos presentes en dicha molécula

Al comparar los espectros de carbono de los sustratos **1** y de los productos **2** se observa de forma inmediata una modificación drástica de la estructura. El espectro del crudo de reacción, evidencia la desaparición de las señales más representativas de **1**, mostrando que se ha consumido completamente el sustrato. Los compuestos **2**, los productos resultantes de la reacción de cicloisomerización, muestran a lo largo de toda la serie, un patrón consistente con la estructura de 3-yodo-2-acilbenzofurano propuesta. Las señales más representativas para dichos compuestos corresponden a la resonancia del carbono del benzofurano unido a yodo etiquetado como (6) en el espectro adjunto, el carbono del anillo heterocíclico unido a la cetona (7), y el carbono del grupo carbonilo, en este caso la cetona que se denota como (8) en la *Figura 2*. Algunos picos característicos de ambas estructuras, como son las señales de los carbonos cuaternario del anillo aromático etiquetados como (3) y (4) en la *Figura* adjunta, presentes tanto en el sustrato inicial como en el benzofurano, muestran valores de desplazamiento químico diferenciado en ambos casos y, el desapantallamiento que se observa apoya la modificación estructural propuesta.

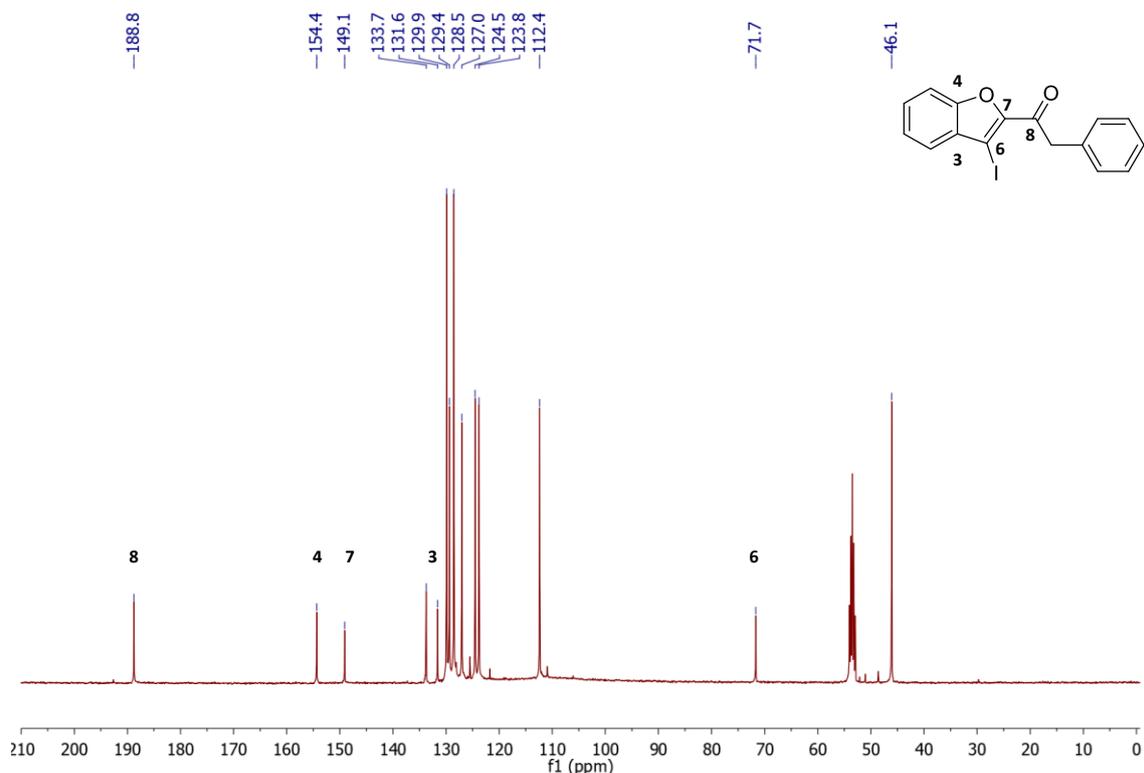


Figura 2
(Espectro de ^{13}C RMN de **2a**)

Difracción de Rayos X.

Para confirmar las estructuras propuestas a partir de las constantes físicas, datos de espectrometría de masas y de espectroscopia de resonancia magnética nuclear se recurrió a la difracción de rayos X. En concreto, se recrystalizaron los compuestos **2c** y **2k** para obtener cristales de elevada calidad y poder determinar su estructura a partir de datos cristalográficos.

El compuesto 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ona (**2c**), con fórmula molecular $C_{13}H_{13}IO_2$, posee un sistema de cristal monoclinico con grupo espacial $C2/c$. La estructura molecular correspondiente a dicho compuesto corrobora la asignación estructural formulada y se representa a continuación (Figura 3).



Figura 3

(Estructura molecular de **2c** determinada a partir de los datos difracción de rayos X)

De igual manera, se analizó la estructura del compuesto (3-yodo-5,7-dimetilbenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**2k**), de fórmula molecular $C_{17}H_{13}IO_2$. En este caso, el compuesto cristaliza en el sistema de cristal triclinico, con grupo espacial $P-1$. La estructura molecular obtenida para dicho compuesto se detalla en la Figura 4.

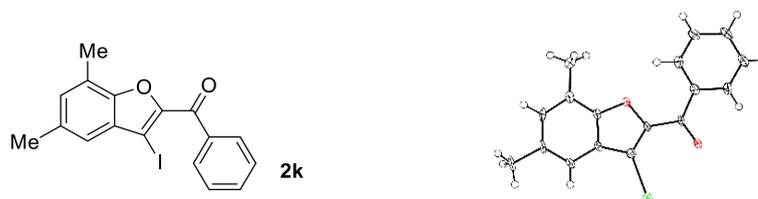


Figura 4

(Estructura molecular de **2k** determinada a partir de los datos de difracción de rayos X)

Los datos cristalográficos correspondientes a dichos compuestos se depositaron en la base de datos, y bajo los códigos asociados: CCDC 1917876 (**2c**) y CCDC 1917877 (**2k**) se recogen los datos cristalográficos suplementarios. Para ver los datos estructurales de cristal con mayor detalle ver parte experimental.

Análisis de compuestos quirales por cromatografía de líquidos con columnas quirales.

Para determinar la pureza estereoquímica de las reacciones implicando moléculas quirales se procedió a su análisis en un equipo UPLC.

Al respecto, las medidas implicando los sustratos **rac-1p** y **1p** y los productos de isomerización **rac-2p** y **2p** se llevaron a cabo con una precolumna y columna CHIRALPAK® AD-H, usando una mezcla de disolventes de isopropanol:hexano (10:90), empleando un flujo de 0.5 ml/min y manteniendo constante la temperatura, tanto de la columna como de la muestra (ver condiciones en parte experimental).

La Figura 5 muestra el cromatograma correspondiente al sustrato 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 2-(yodoetil)fenilo (**rac-1p**). Se observa la presencia de dos picos separados de forma nítida. La integración de sus áreas respectivas corresponde a la de la mezcla racémica.

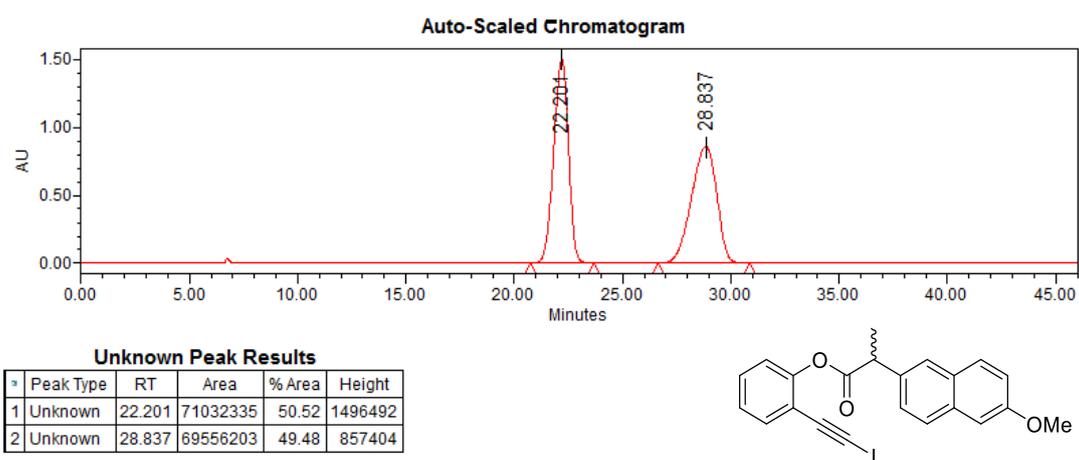
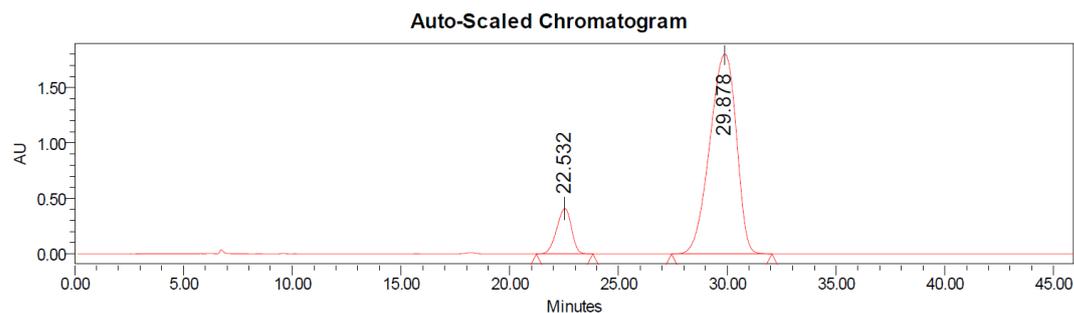


Figura 5
(Cromatograma de **rac-1p**)

Por otra parte, la Figura 6 muestra el cromatograma del precursor enantio-enriquecido que se utilizó en la evaluación del transcurso estereoquímico del proceso de cicloisomerización catalizado por oro descrito previamente (Esquema 85).

En este caso, el cromatograma del (S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 2-(yodoetil)fenilo es el de una muestra del compuesto **1p** enriquecida enantioméricamente. Se observan dos picos, que aparecen con los mismos tiempos de retención que en el caso anterior; sin embargo, la proporción de los enantiómeros se ha modificado de forma sensible. En este caso, el porcentaje del área correspondiente a cada pico es diferente. El primer pico corresponde al sustrato derivado del enantiómero *R*, y revela que dicho estereoisómero se encuentra con presente en un pequeño porcentaje (11.26 %). Por su parte, el enantiómero *S* es mayoritario (88.74 %). En definitiva, el compuesto **1p** que, posteriormente se somete a las condiciones de cicloisomerización catalítica es una muestra enriquecida enantioméricamente, con presencia significativamente mayoritaria del enantiómero *S*.



Unknown Peak Results

Peak Type	RT	Area	% Area	Height
1 Unknown	22.532	19423822	11.26	409313
2 Unknown	29.878	153056440	88.74	1804170

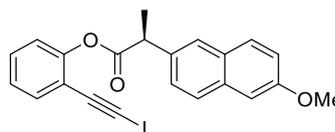
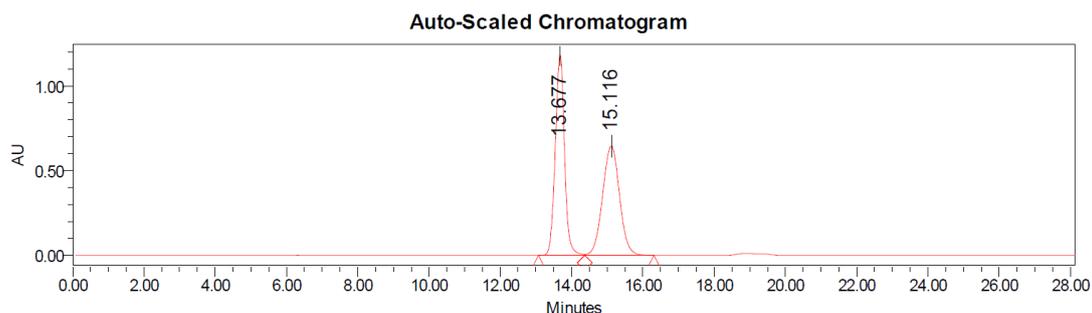


Figura 6
(Cromatograma de **1p** enantioenriquecido)

Como se indicó en el estudio del alcance de la reacción, las dos muestras del sustrato **1p** previas se utilizaron para investigar su comportamiento en la reacción de cicloisomerización catalizada por oro(I). Utilizando **1p** como mezcla racémica se obtuvo el compuesto 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ona racémico (**rac-2p**), que permitió establecer condiciones analíticas apropiadas para evaluar el transcurso estereoquímico posterior de la reacción empleando la muestra enantioenriquecida.

La **Figura 7** muestra el cromatograma obtenido para la reacción correspondiente a la mezcla racémica.



Unknown Peak Results

Peak Type	RT	Area	% Area	Height
1 Unknown	13.677	21317354	49.94	1183961
2 Unknown	15.116	21368790	50.06	646205

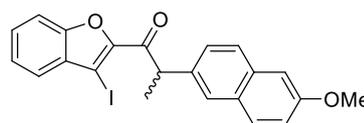


Figura 7
(Cromatograma para **rac-2p**)

Finalmente, la *Figura 8* corresponde al producto **2p** que se aísla tras la reacción del sustrato **1p** enantioenriquecido con el catalizador de oro(I) a 80 °C.

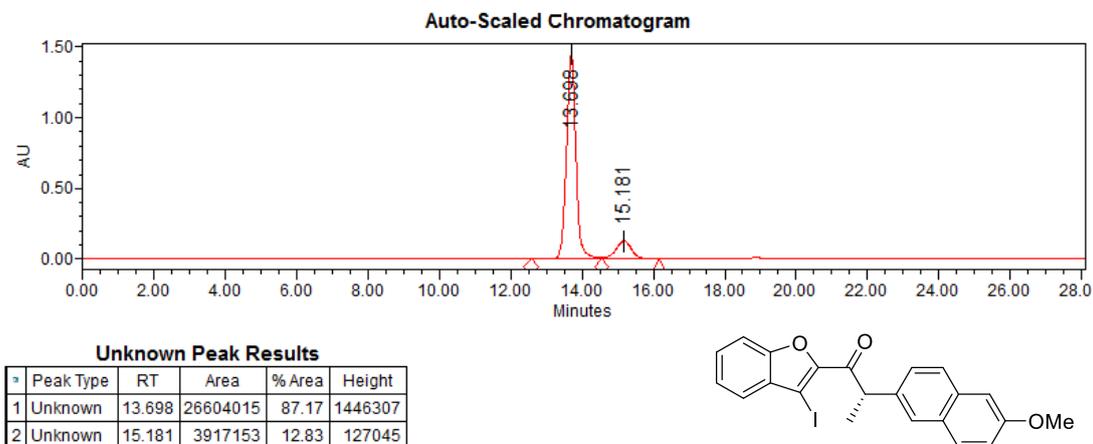


Figura 8
(Cromatograma de **2p** por cicloisomerización de **1p** enantioenriquecido)

La reacción conduce a la formación de 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ona (**2p**) enantioenriquecida. Nuevamente, se vuelve a observar la presencia de dos picos, determinando prácticamente la misma relación enantiomérica presente en el cromatograma correspondiente al sustrato de partida (**1p**) (re: 11.26:88.74, *Figura 6*).

En este caso, la integración de las áreas de los picos origina valores de 12.83 % razonablemente correspondiente al enantiómero *R*, frente al 87.17 % que se obtiene para el derivado del enantiómero mayoritario, el (*S*)-1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ona. Los porcentajes de las áreas de los picos correspondientes a cada enantiómero se mantienen, sin observar modificaciones destacables.

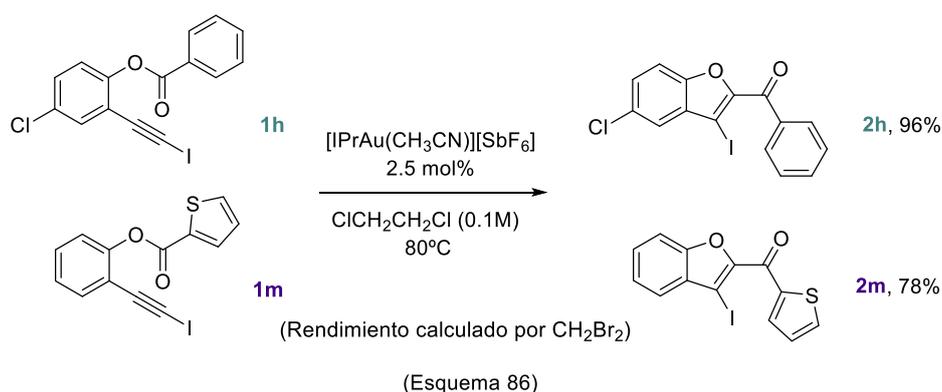
En definitiva, la reacción de cicloisomerización no influye de forma significativa sobre la relación enantiomérica. El compuesto **2p** mantiene la configuración del estereocentro y está enriquecido en el enantiómero *S*.

II.3.4. Experimentos adicionales y mecanismo de la reacción.

En una aproximación inicial, atendiendo a la estructura de los productos **2** que resultan del proceso de cicloisomerización catalizado por el complejo catiónico de oro $[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$, y, considerando tanto la inhibición de la ciclación por *ttbp* como el transcurso estereoquímico de la reacción cuando se emplean precursores que contienen un estereocentro en posición α al acilo que migra, es razonable asumir que la reacción de oxiacilación intramolecular de 2-(yodoetil)aril ésteres transcurre mediante la secuencia prevista en el planteamiento inicial. Al respecto, la complejación selectiva del oro por el alquino supondría la etapa inicial. La evolución posterior de dicho complejo generaría un vinilideno de oro sustituido en posición β por yodo, como resultado de una migración reversible 1,2-de yodo. El vinilideno de oro sería la especie responsable de la activación del enlace O-C(O)R a través de un proceso intramolecular de inserción. Para proporcionar argumentos adicionales a esta propuesta tentativa se decidió llevar a cabo una serie de experimentos adicionales de control, que se detallan a continuación.

Experimentos de cruce.

Para apoyar la naturaleza intramolecular del proceso de oxiacilación se diseñó un experimento de cruce potencial, utilizando las condiciones experimentales generales definidas para las cicloisomerización catalítica conducente a los compuestos **2**. En un tubo de carrusel se introdujeron dos sustratos que contienen modelos de sustitución que diferencian adecuadamente los dos fragmentos fenólicos y los restos acilo, en este caso aroílo, que conforman la estructura de los sustratos. De acuerdo a este planteamiento los compuestos **1h** y **1m** (0.4 mmol, 0.2 mmol de cada uno) se disolvieron en 1,2-dicloroetano anhidro (4 ml), con una concentración de 0.1 M en relación con ambos sustratos, y se añadió el catalizador de oro(I) (2.5 mol%, 8,7 mg) con respecto a ambos sustratos de partida. La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de argón, calentando a 80 °C durante 2 horas. Una vez finalizada la reacción y tras evaporar el disolvente, se agregó una cantidad medida de CH_2Br_2 a la muestra como patrón interno para determinar el rendimiento de cada producto (Esquema 86).



Las Figuras 9 y 10 muestran tres espectros de protón de forma comparada: el compuesto **2h** (verde), el compuesto **2m** (azul) y de la reacción de cruce (rojo). El experimento de cruce es negativo. Se distinguen las señales características de los compuestos **2h** y **2m**, pero no hay indicios de sustratos **1** sin convertir, ni de la formación de productos **2** alternativos, resultantes

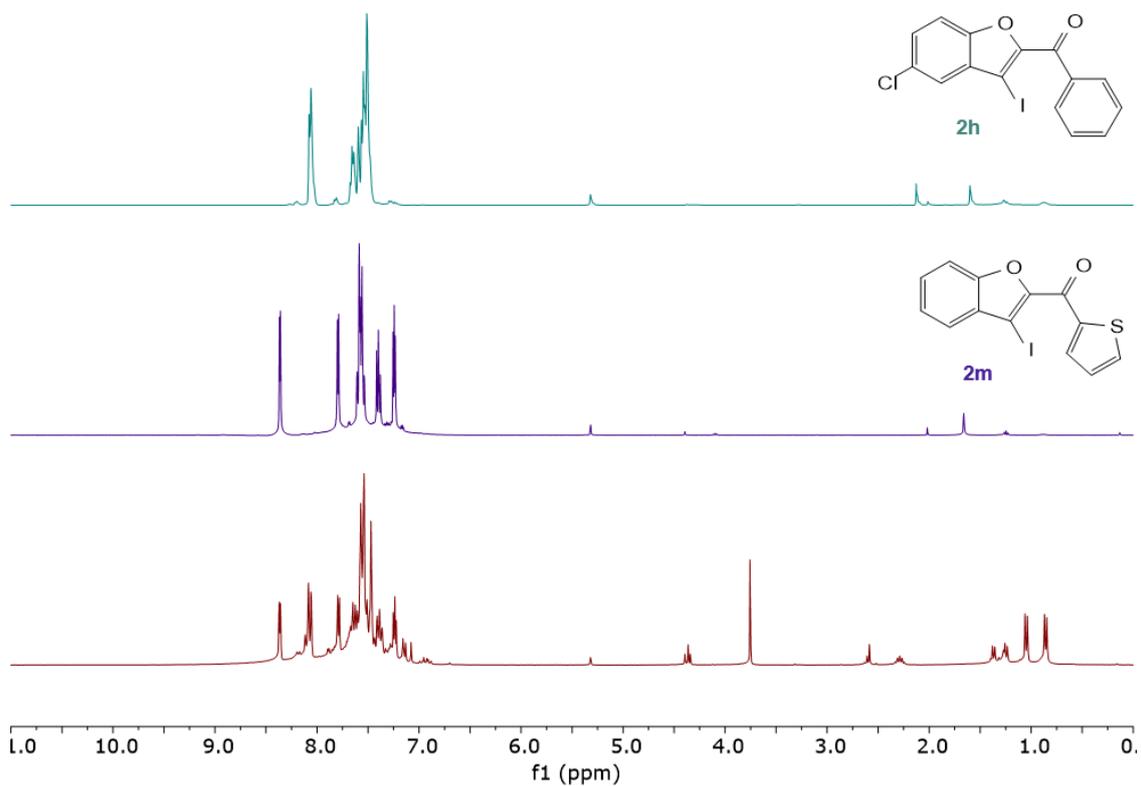


Figura 9
(Espectros de ^1H RMN de **2h**, **2m** y del crudo del experimento negativo de cruce).

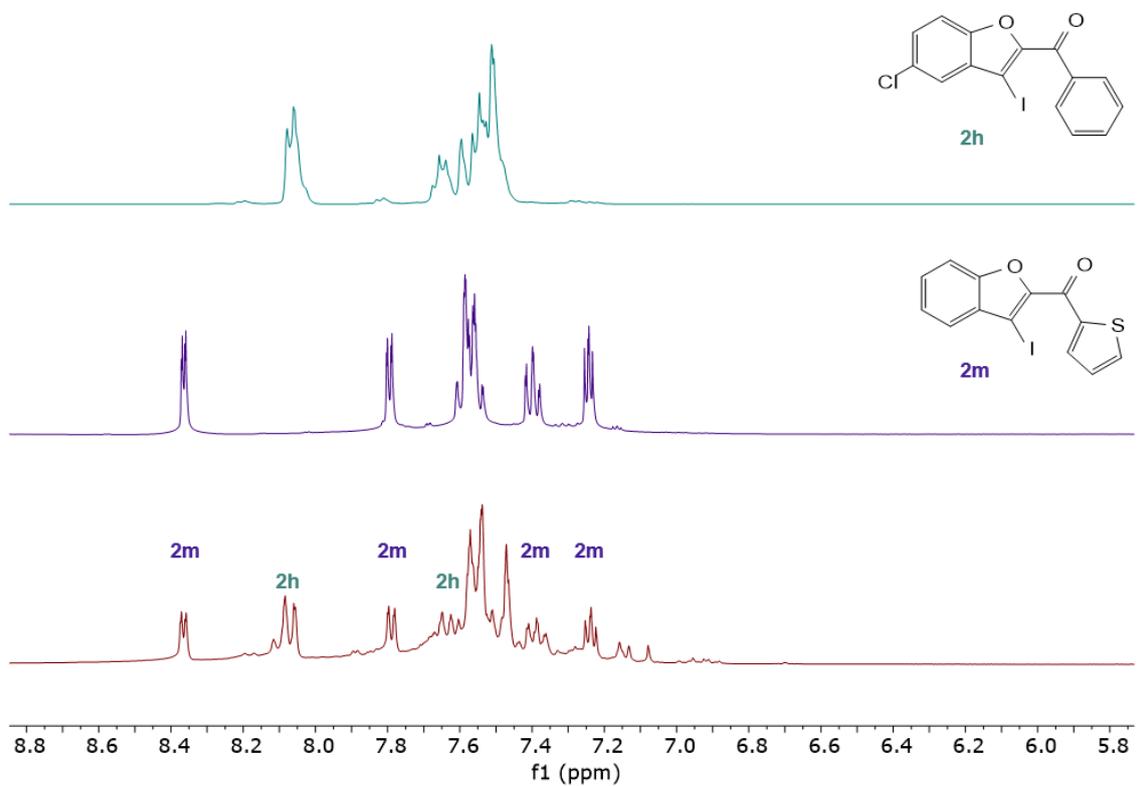
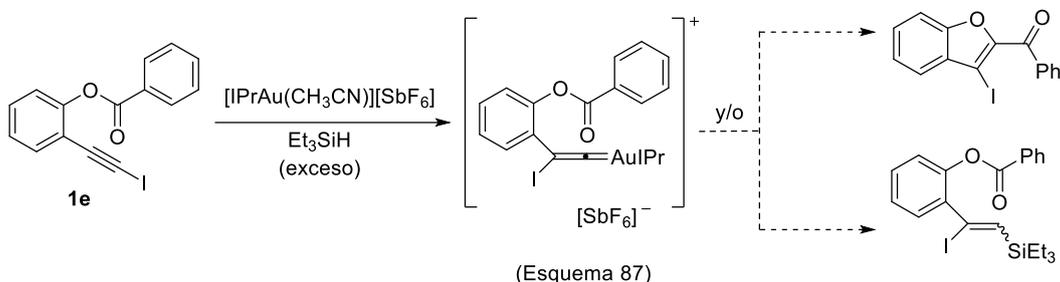


Figura 10
(Ampliaciones de los espectros de ^1H RMN).

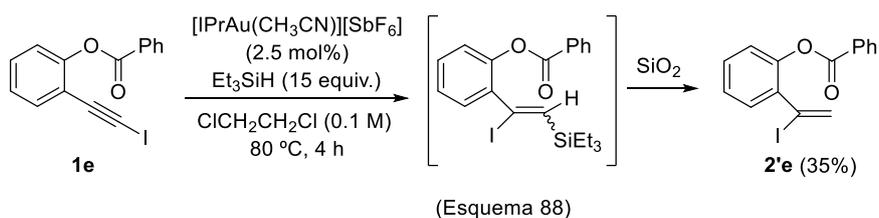
de reacciones de cruce. Sobre esta base, al no detectar ninguna evidencia de formación de productos cruzados, es razonable asumir que la formación de **2** es una etapa intramolecular. Al mismo tiempo, el resultado de este experimento hace improbable un mecanismo alternativo por fragmentación de los ésteres en el medio de reacción, como etapa previa a la formación de la cetona.

Evidencia adicional de la formación del vinilideno de oro.

Para apoyar la participación del vinilideno de oro, que se generaría por migración 1,2 de yodo tras activación carbofílica del yodoalquino, se consideró la posibilidad de interceptar dicha especie intermedia con anterioridad a su participación en el proceso de inserción responsable de la formación del producto de oxiacilación **2**. En este sentido, se realizó un ensayo inicial en presencia de un exceso de trietilsilano, un reactivo común en procesos de hidrosilación. El planteamiento general se resume de forma gráfica en el Esquema 87.



Al exponer al sustrato **1e** al catalizador de oro en presencia de un exceso de trietilsilano se inhibió el proceso de oxiacilación conducente a **2e** y, tras purificación cromatográfica utilizando silica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano:AcOEt 20:1 como eluyente, se aisló en su lugar un nuevo compuesto, el benzoato de 2-(1-yodoetenil)fenilo (**2'e**) (Esquema 88).



El resultado de la reacción es compatible con un proceso de hidrosilación implicando la formación de un vinilideno de oro. El fragmento trietil(vinilsilano) es lábil y, al someterse a la columna cromatográfica, experimenta una fácil *ipso*-protodesilación dando lugar a la formación de **2'e**, que es el compuesto que se aísla y caracteriza posteriormente a través de experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT135 y de sus datos de HRMS.

Se aislaron también otras pequeñas fracciones que contienen el derivado del sustrato **1e** en el que se ha intercambiado el átomo de yodo por otro de hidrógeno, y el producto que proviene de su evolución a través de la secuencia hidrosilación catalítica-protodesilación subsiguiente.

Este nuevo proceso de hidrosililación precisa una optimización cuidadosa de las condiciones experimentales para ser una reacción con utilidad sintética; no obstante, los resultados obtenidos apoyan la generación del vinilidenos de oro(I) tras la activación carbofílica del yodoalquino por migración 1,2 de yodo.

En definitiva, la propuesta para el mecanismo de la reacción que se formula en el Esquema 89 se sustenta sobre la base de los siguientes hechos experimentales:

I) La estructura de 2-acil-3-yodobenzo[*b*]furano **2** que resulta de la isomerización catalizada por oro(I), un proceso que implica un patrón de doble de migración sin antecedente conocido.

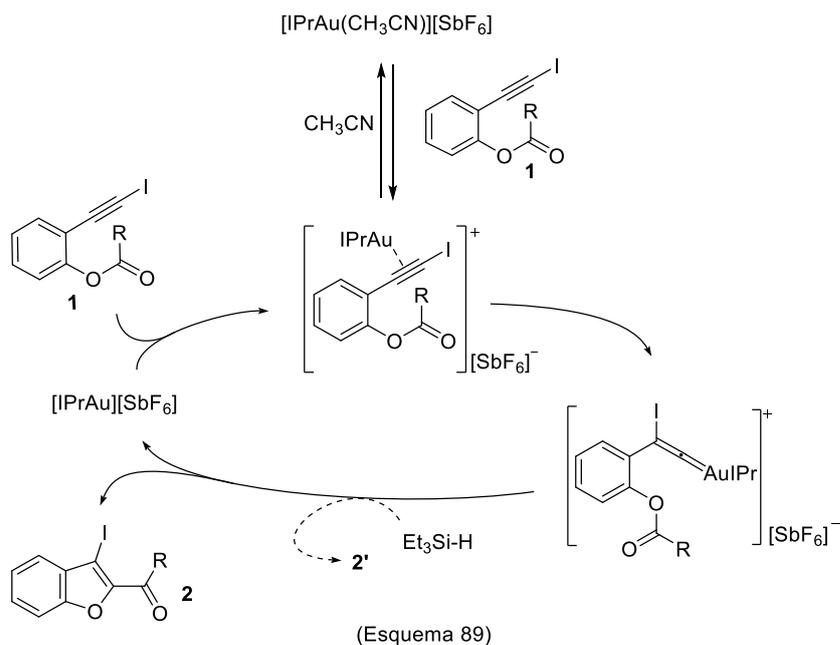
II) Los productos **2** se forman como regioisómero único, su estructura difiere de la descrita para sistemas relacionados. Usualmente, el proceso catalítico sitúa al grupo que migra desde el oxígeno que provoca el cierre de anillo sobre la posición C-3 del benzofurano que se forma.

III) El experimento de cruce es negativo. Este hecho apoya el carácter intramolecular de la transformación durante su evolución.

IV) La reacción del precursor quiral enantioenriquecido **1p** que contiene un estereocentro en la posición contigua al grupo acilo que migra transcurre sin que se produzca prácticamente modificación de la relación inicial de los enantiómeros. La naturaleza estéreo-retentiva del proceso excluye en gran medida una evolución del proceso implicando iones acilio intermedios.

V) La inhibición del proceso por interacción del catalizador catiónico con bases impedidas, apoya la implicación directa del oro en la activación del alquino.

VI) La supresión de la reacción de cicloisomerización en presencia de silano, y la estructura del producto aislado tras la reacción de hidrosililación avalan la participación de un vinilideno como especie responsable de la activación selectiva del enlace O-acilo.



La etapa inicial implica el desplazamiento de nitrilo por formación del complejo del yodoalquino con el catalizador catiónico de oro(I) como etapa inicial. En una etapa subsiguiente, el proceso de activación carbófila del alquino progresa por migración 1,2 del átomo de yodo, proceso que conduce a la formación del vinilideno de oro(I), probablemente de forma reversible. El proceso de oxiacilación se completa en una tercera etapa, por inserción intramolecular del enlace O-Acilo en el vinilideno de oro, un proceso que regenera la especie catalítica y liberando el correspondiente 2-acil-3-yodobenzo[*b*]furano **2**. Si la reacción se lleva a cabo en presencia de un exceso de silano, el vinilideno experimenta un proceso de hidrosililación que conduce a la formación alternativa del compuesto **2'**, según se detalló previamente.

Esta propuesta acomoda de forma razonable toda la información experimental de la que se dispone, y es consistente con el modelo que sustentó el diseño original de la transformación.

II.3.5. Reactividad de sistemas relacionados empleando bromoalquinos.

A continuación, se expone una selección de los datos más representativos vinculados a la búsqueda de condiciones de reacción apropiadas para llevar a cabo esta reacción partiendo de un bromoalquino. Se discute el efecto de varios catalizadores de oro, del disolvente y de la temperatura para verificar esta reacción.

Influencia del catalizador.

La reacción de cicloisomerización se llevó a cabo empleando 3-metilbut-2-enoato de 2-(bromoetil)fenilo (**3a**) como sustrato modelo (su preparación se describe en la parte experimental). Se investigó la reacción de **3a** frente a diferentes catalizadores de oro(I) y (III). En la *Tabla 5* se recogen los resultados más representativos que se han obtenido.

Tabla 5: Efecto del catalizador sobre la cicloisomerización bromoalquino-éster.

Entrada	Catalizador	mol %	Disolvente	T ^a	t	Rdto. (%) ^[a]
1	[IPrAu(CH ₃ CN)][SbF ₆]	2,5	DCE	80 °C	90 min.	-
2	[IPrAu(CH ₃ CN)][SbF ₆]	5	DCE	80 °C	8 h.	19
3	JohnPhosAuNTf ₂	5	DCE	80 °C	8 h.	-
4	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ ^[b]	5	DCE	80 °C	8 h.	10
5	PicAuCl ₂ ^[c]	2,5	DCE	80 °C	90 min.	42
6	PicAuCl ₂	5	DCE	80 °C	2 h.	46

^[a] El rendimiento se calculó a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción tras añadir CH₂Br₂ como patrón.

^[b] [Ar: 2,4-(*t*-Bu)₂C₆H₃]

^[c] Pic: 2-piridinocarboxilato (2-picolinato).

La reacción del bromoalquino muestra una diferencia clara con la descrita anteriormente para el yodoalquino. Ni el empleo del complejo catiónico con el ligando IPr, ni la reacción utilizando una fosfina voluminosa producen resultados satisfactorios (entradas 1-3).

Por contra, en este caso, el complejo de oro con fosfito promueve la reacción, si bien en muy pequeña extensión. La diferencia de electronegatividad entre el bromo y el yodo podría conllevar una diferencia de reactividad de los correspondientes alquinos frente al catalizador de oro en la etapa de activación inicial. En este sentido, el empleo del complejo de oro(III), más electrófilo, se tradujo en un proceso más eficaz.

Influencia del disolvente.

Se evaluó el efecto de la modificación del disolvente sobre la reacción de ciclación del sustrato **3a** utilizando el catalizador de oro(III) PicAuCl₂, que fue el catalizador con el que se obtuvo el mayor rendimiento. Los resultados se recogen en la *Tabla 6*.

Tabla 6: Efecto del disolvente sobre la oxiacilación de 3a.

Entrada	PicAuCl ₂ (mol%)	Disolvente	T ^a	t	Rdto. (%) ^[a]
1	5	DCE	80 °C	2 h.	46
2	5	Tolueno	110 °C	2 h.	100
3	5	1,4-Dioxano	110 °C	2 h.	52
4	5	MeCN	84 °C	2 h.	-
5	2,5	Tolueno	110 °C	90 min.	68
6	2,5	Tolueno	110 °C	2 h.	82

^[a] El rendimiento se calculó a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción tras añadir CH₂Br₂ como patrón.

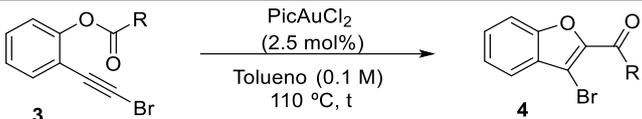
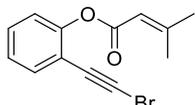
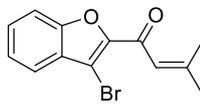
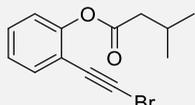
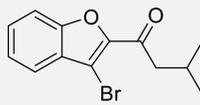
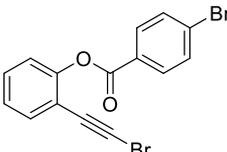
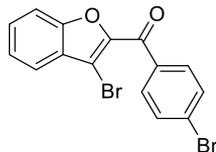
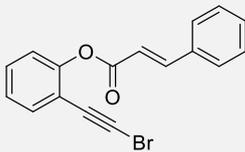
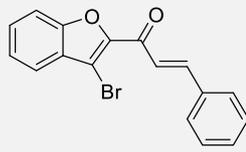
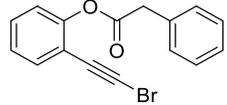
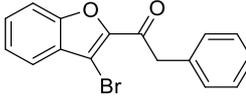
En este caso se observa que el disolvente ejerce una influencia destacada sobre el proceso (entradas 1-4). Para este sistema catalítico, el empleo de tolueno anhidro a reflujo durante 2 horas determina un excelente resultado.

La reducción a la mitad de la carga de catalizador, bajo las mismas condiciones de reacción, origina todavía muy buen rendimiento del cicloalado (entrada 6). Por otra parte, al emplear un tiempo de reacción más corto el rendimiento es inferior, demostrando el progreso del proceso en el tiempo y la pervivencia del catalizador bajo dichas condiciones experimentales.

Compatibilidad de la reacción con grupos acilo de diferente naturaleza.

Utilizando tolueno anhidro como disolvente y una carga de oro(III) igual a 2,5 mol% se procedió a explorar en pequeña extensión la posibilidad de llevar a cabo el proceso de oxiacilación utilizando diferentes carboxilatos de 2-(bromoetil)fenilo **3**. Los resultados obtenidos se resumen de forma gráfica, a continuación, en la *Tabla 7*.

Tabla 7: Ciclación de bromoalquinos **3**: síntesis de 3-bromo-2-acilbenzofuranos **4**.

						
Entrada	3	Sustrato ^[a]	t ^[b]	4	Producto	Rdto. (%) ^[c]
1	3a		2 h	4a		82
2	3b		1 h	4b		72
3	3c		2,5 h	4c		56
4	3d		1 h	4d		61
5	3e		7 h	4e		45

^[a] 0.1 M (0.2 mmol).

^[b] Reacción monitorizada por TLC.

^[c] Rendimiento aislado por cromatografía de columna (ver parte experimental).

Los compuestos preparados muestran que esta ciclación es compatible con grupos acilo de diferente naturaleza. En este sentido la reacción puede utilizar como precursores ésteres derivados de ácido carboxílicos alifáticos, aromáticos y α,β -insaturados. De nuevo, este hecho presenta interés en relación con la aplicación de la metodología para definir aplicaciones adicionales de esta metodología.

Caracterización estructural

Para la asignación de la estructura de los bromoalquinos de partida **3** y de los productos **4** se utilizaron experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C y, en algún caso DEPT 135, así como los datos de espectrometría de masa de alta resolución (HRMS). Para algunos compuestos, la asignación propuesta se corroboró con la determinación de la estructura a partir de los datos de difracción de rayos X.

La caracterización detallada de los diferentes precursores y productos se incluye en la Sección correspondiente de la Parte Experimental.

Estudios de Resonancia Magnética Nuclear.

Para ver las diferencias entre los compuestos yodados y bromados, se seleccionaron los compuestos **3e** y **4e**, que poseen la misma estructura que los correspondientes **1a** y **2a** con la variación de un bromo o un yodo en el alquino. De esta manera se pueden observar los picos característicos claves para la asignación de cada compuesto. Las Figuras 11 y 12 muestran los espectros de carbono de los compuestos, como ejemplo de la asignación de las diferentes señales sobre las que se basó la elucidación estructural de los sustratos de partida (**3**) y de los productos finales (**4**).

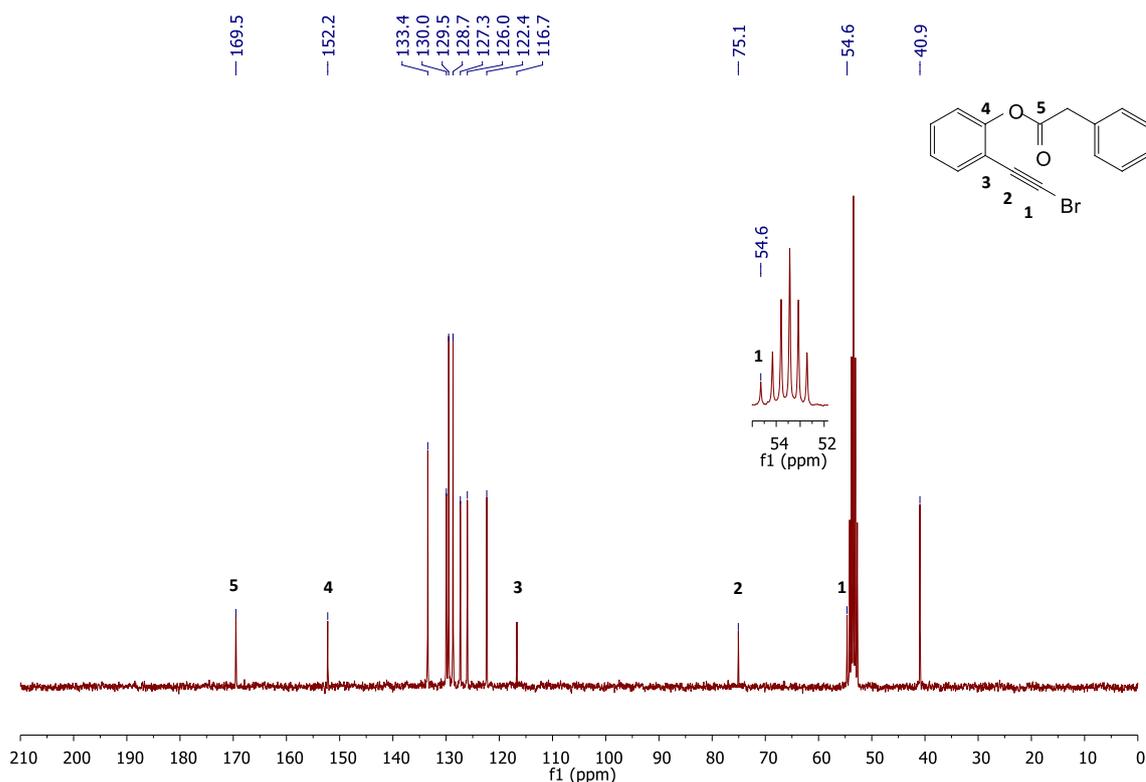


Figura 11
(Espectro de ^{13}C RMN de **3e**)

Las señales más representativas de los compuestos (**3**) para la asignación en el espectro de ^{13}C son las marcadas con números del 1 al 5. Como en el caso de los yodoalquino, las señales más representativas corresponden al triple enlace, el carbono (1) unido al bromo y el carbono (2) que se une al anillo aromático. Por otra parte, también es indicativa la señal etiquetada como (3) que es el carbono del anillo aromático unido al triple enlace. Otras señales significativas corresponden al éster, tanto el carbono (4) del anillo aromático único al oxígeno del éster, como del carbono (5) del grupo carbonilo.

Fijándose en las señales marcadas anteriormente para los compuestos **3**, es fácil apreciar como en el espectro de carbono de los productos **4**, desaparecen dichas señales y se aprecian nuevas señales características de las estructuras 3-bromo-2-acilbenzofurano. De nuevo, las señales más representativas para dichos compuestos son la resonancia del carbono del benzofurano unido a bromo etiquetado como (6) en el espectro adjunto, el carbono del anillo heterocíclico unido a la cetona (7), y el carbono del grupo carbonilo, en este caso la cetona que se denota como (8) en la Figura 12. Algunos picos característicos de ambas estructuras, como

son las señales de los carbonos cuaternario del anillo aromático etiquetados como (3) y (4) en la Figura 12, presentes tanto en el sustrato inicial como en el benzofurano, muestran valores de desplazamiento químico diferenciado en ambos casos y, el desapantallamiento que se observa apoya la modificación estructural propuesta.

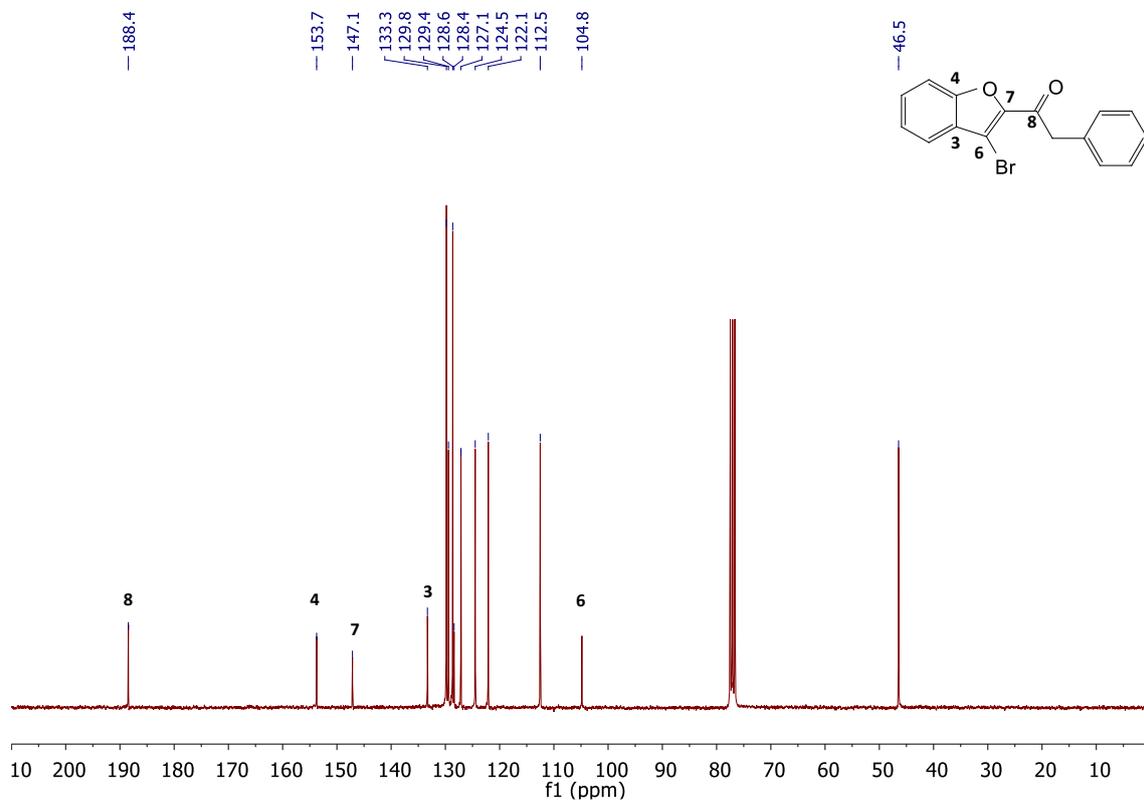
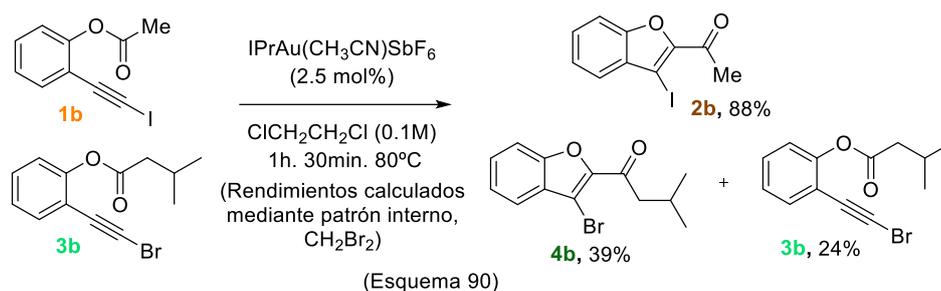


Figura 12
(Espectro de ^{13}C RMN de **4e**)

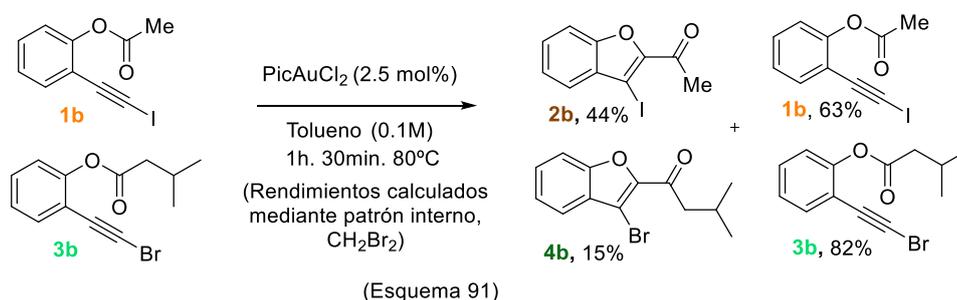
Experimentos de control.

Se realizó un primer experimento con las condiciones utilizadas en la reacción de ciclación de los sustratos **1** para obtener benzofuranos **2**. En éste caso, se introdujeron en un tubo de carrusel el yodoalquino **1b** y el bromoalquino **3b** (0,1 mmol de cada uno), se añadió 1,2-dicloroetano anhidro (2 ml) y posteriormente el catalizador de oro(I) (4,3 mg, 2.5 mol% con respecto a ambos sustratos). La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón, a 80 °C, durante una hora y media. Tras evaporar el disolvente, se agregó como estándar interno para determinar el rendimiento una cantidad definida de dibromometano (Esquema 90).



Se observa que el precursor yodado se consume íntegramente en el tiempo de reacción, formándose **2b** con un 88 % de rendimiento. En ese mismo tiempo, se recupera el 24 % del sustrato **3b** inalterado. Bajo estas condiciones se forma un 39 % del producto **4b**. Posteriormente, tras cromatografiar la mezcla de reacción, se aislaron dichos compuestos con rendimientos esencialmente comparables.

Se llevó a cabo un segundo experimento utilizando de nuevo los mismos sustratos de partida, pero empleando como condiciones de reacción las que se identificaron como más adecuadas para preparar los benzofuranos bromados **4**. El procedimiento experimental fue análogo al del experimento anterior, con la diferencia de la naturaleza del catalizador, el disolvente y la temperatura (Esquema 91).



En este experimento, aunque las condiciones de reacción utilizadas son las más favorables para la ciclación del compuesto bromado, una fracción importante del sustrato **3b** permanece inalterada, se obtiene únicamente un 15 % del benzofurano bromado **4b**. En el contexto del experimento de competencia, la isomerización del precursor yodado ocurre con mayor facilidad que la del bromado. Los tiempos de reacción para **2b** y **4b** son 25 minutos y 1 hora respectivamente.

Toda esta información se obtuvo a partir del análisis de los espectros de protón de las mezclas de reacción correspondientes a los experimentos de competencia. Dichos espectros, y los correspondientes a los diferentes sustratos y productos relacionados se recogen en la *Figura 11*.

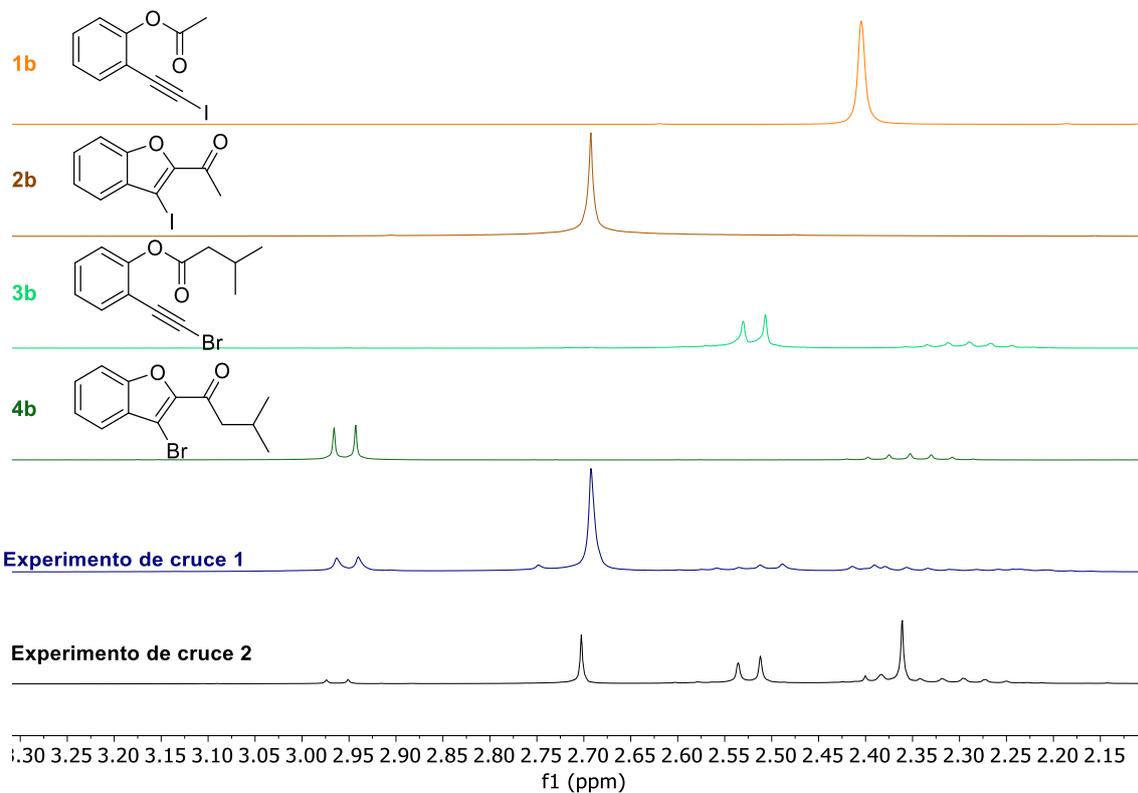
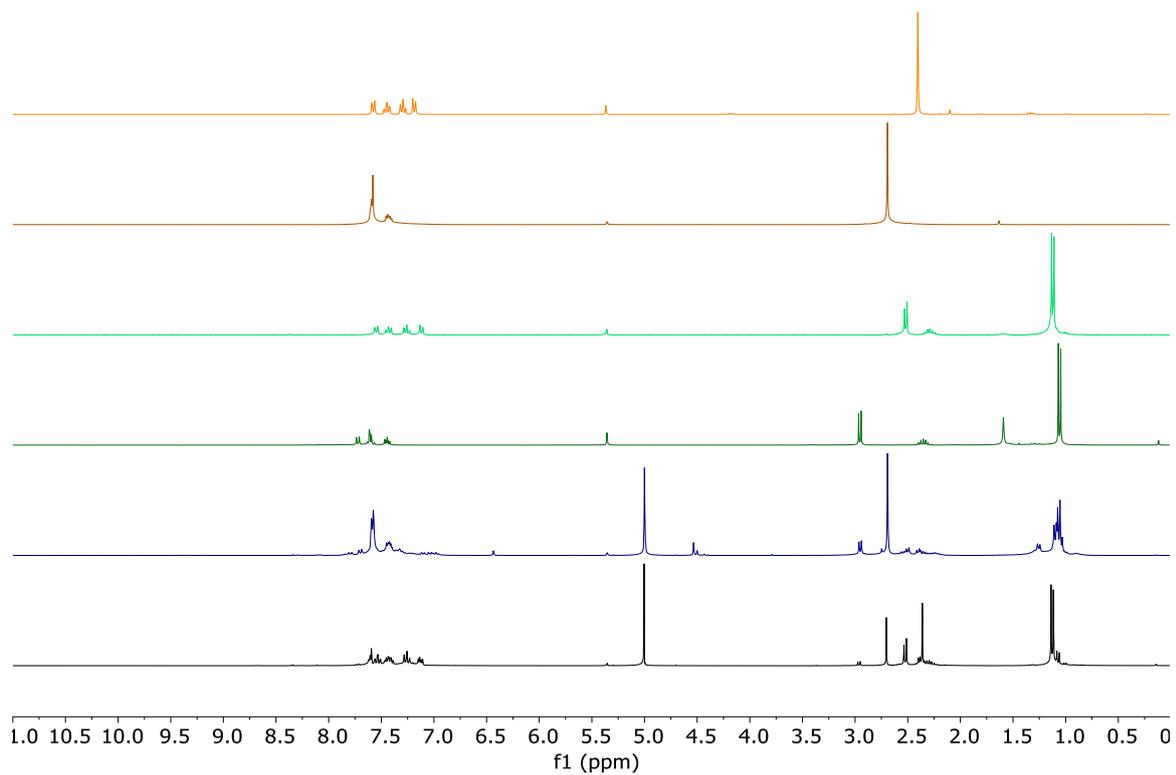
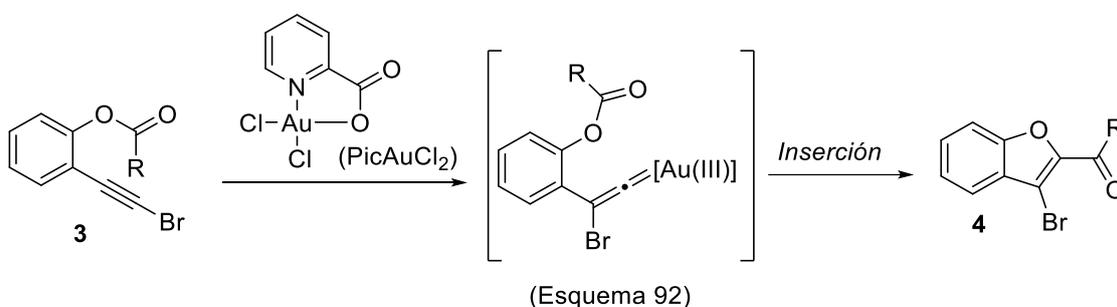


Figura 13: Espectros de ^1H RMN y ampliaciones correspondientes a los experimentos de competencia y a los compuestos **1b**, **2b**, **3b** y **4b**.

La Figura 13, muestra la ampliación de la comparativa de seis espectros de protón (^1H RMN): el sustrato con yodo **1b** (naranja), el producto de cicloisomerización yodado **2b** (marrón), el sustrato de partida con bromo **3b** (verde claro), el producto con bromo **2b** (verde oscuro), el resultado del experimento de competencia 1 (azul marino) y el del experimento 2 (negro). En la parte inferior de la Figura se muestran ampliaciones en las que se distinguen perfectamente las señales características de los compuestos presentes en las mezclas correspondientes, así como etiquetados los compuestos individuales con su numeración y letra respectiva. En particular, se muestra la zona que contiene las señales del grupo metilo, el caso de los compuestos **1b** y **2b** y para los compuestos **3b** y **4b**, la correspondiente al grupo metileno, que aparece como doblete.

También es significativo que no se producen cruces en las reacciones de los precursores que contienen halógenos diferentes, y que cada uno de los sustratos experimenta su ciclación de forma intramolecular.

Desde el punto de vista del mecanismo, la reacción intramolecular de oxiacilación del bromoalquino podría transcurrir de forma similar al caso del precursor yodado (Esquema 92).



La mayor electrofilia de los complejos de oro(III) favorece la activación del bromoalquino. Posteriormente, una migración 1,2 del átomo de bromo origina el correspondiente vinilideno de oro(III). Al respecto, cálculos DFT recientes sugieren que el oro(III) podría estabilizar mejor un ligando vinilideno que el oro(I).¹⁹² Al no haber obtenido evidencias de procesos de transferencia de halógeno en los experimentos de competencia previos, se puede asumir que el proceso se produce en la esfera de coordinación del metal. Finalmente, el vinilideno promovería la reacción de oxiacilación a través de un proceso de inserción, originando los benzofuranos **4**.

¹⁹² L. Ciano, N. Fey, C. J. Halliday, J. M. Lynam, L. M. Milner, N. Mistry, N. E. Pridmore, N. S. Townsend, A. C. Whitwood, (Dispersion, solvent and metal effects in the binding of gold cations to alkynyl ligands: implications for Au(I) catalysis) *Chem. Commun.* **2015**, 51, 9702-9705.

II.4. EXPERIMENTAL

SÍNTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA (1)

Método general para la síntesis de derivados de yodofenilacetileno (1)

La síntesis de los sustratos **1a – 1g** y **1l – 1p** partió en todos los casos del compuesto comercial 2-yodofenol. El sustrato 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol se preparó utilizando la reacción de Sonogashira (ver método general). Posteriormente, se llevó a cabo la esterificación de los productos obtenidos tras la reacción de acoplamiento mediante distintas estrategias. Para cada sustrato se describirá de forma particular la reacción empleada. Finalmente, se realizó la yodación del alquino; se indicará el procedimiento para cada uno de los sustratos iniciales.

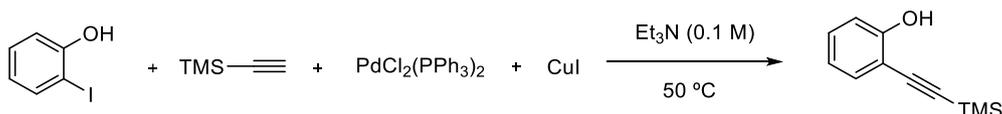


Para los compuestos **1h – 1k** se llevó a cabo previamente una yodación aromática en orto al fenol, que se describirá para cada uno de los sustratos.



Método general para el acoplamiento de Sonogashira¹⁹³

Para la síntesis de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol se partió del producto comercial 2-yodofenol a través de la reacción catalizada por paladio(0). El siguiente esquema muestra las condiciones generales que se utilizaron:



En un matraz de dos bocas, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se prepara una disolución de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 eq., 0.17 mmol, 117.9 mg) y yoduro de cobre (0.02 eq., 0.17 mmol, 32.0 mg) en trietilamina (0.10 M, 84.00 ml). Seguidamente, se añade el producto comercial 2-yodofenol (1.00 eq., 8.40 mmol, 2.00 g). Pasados 10 minutos, se añade trimetilsililacetileno (1.10 eq., 9.24 mmol, 1.30 ml) con agitación vigorosa. La reacción se calienta a 50 °C durante 5 horas. A continuación, se elimina la fuente de calor, se añade hexano (20.00 ml) y se filtra a través de celita la mezcla de reacción. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionaria y como eluyente hexano:AcOEt (5:1) para obtener 1.45 g del compuesto 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol con un rendimiento del 92 %.

¹⁹³ "Heterocycles by PtCl₂-Catalyzed Intramolecular Carboalkoxylation or Carboamination of Alkynes".

A. Fürstner, P. W. Davies. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024–15025.

Pulsar Ctrl + clic para seguir vínculo: <http://dx.doi.org/10.1021/ja055659p>

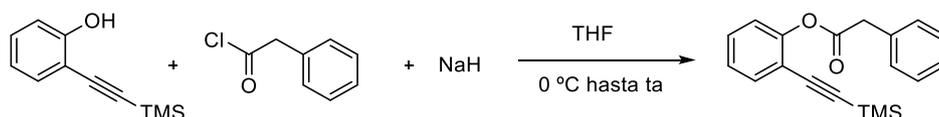
La preparación expuesta en el párrafo precedente, es el resultado de una amplia optimización de diferentes procedimientos descritos en la bibliografía para llevar a cabo la reacción de Sonogashira. Para los sustratos objetivo de este estudio se obtuvieron excelentes resultados, tanto a nivel de rendimiento como a la escala de reacción, permitiendo preparar desde 1.30 g hasta 11 g del producto deseado.

Síntesis de fenilacetato de 2-(yodoetil)fenilo (1a)

- Sonogashira

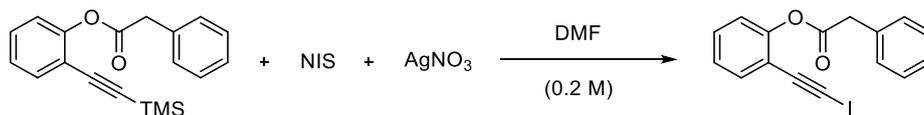
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación¹⁹⁴



En un matraz de dos bocas bajo atmósfera inerte se prepara una disolución de NaH (1.10 eq., 6.60 mmol, 158.4 mg) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (2.50 M, 2.64 ml) y se enfría a 0 °C. En otro matraz de dos bocas bajo atmósfera inerte, se prepara una disolución del compuesto 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 6.00 mmol, 1.14 g) disuelto en THF anhidro (0.77 M., 7.79 ml). Esta segunda disolución se añade con una cánula, durante 5 minutos, sobre la primera con agitación vigorosa. Transcurridos 10 minutos, se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de fenilacetilo cloruro de 2-fenilacetilo (1.10 eq., 6.60 mmol, 0.87 ml) en THF anhidro (1.55 M, 4.40 ml) y se añade con una cánula sobre la reacción anterior, durante 5 minutos, manteniendo la temperatura a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 4 horas y 30 minutos. Posteriormente, se añade agua (0.30 M, 20 ml) y ácido acético (46.20 M, 0.13 ml) y se extrae 2 veces con éter. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (3 x 10 ml) y finalmente se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando sílica gel como soporte y como eluyente hexano:AcOEt (40:1), obteniéndose 1.68 g de un sólido amarillo, fenilacetato de 2-[(trimetilsilil)etnil] fenilo, con un rendimiento del 91 %.

- Preparación del yodoalquino¹⁹⁵



Sobre una disolución de fenilacetato de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenilo (1.00 eq., 2.00 mmol, 616.9 mg) en DMF (0.20 M, 10.00 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 3.00 mmol, 674.9 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 2.20 mmol, 373.7 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase

¹⁹⁴ "Bismuth(III) triflate catalyzed tandem esterification–Fries–oxa–Michael route to 4-chromanones".

K. Meraz, K. K. Gnanasekaran, R. Thing, R. A. Bunce. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5057–5061. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.10.005>

¹⁹⁵ Tesis Doctoral Pablo Morán Poladura, Universidad de Oviedo, 2015. "ACTIVACIÓN ELECTRÓFILA DE SISTEMAS INSATURADOS: APLICACIONES EN SÍNTESIS DE ESTRUCTURA CARBO- Y HETEROCICLAS Y EXPLORACIÓN DE NUEVAS TRANSFORMACIONES SINTÉTICAS."

<http://hdl.handle.net/10651/33974>

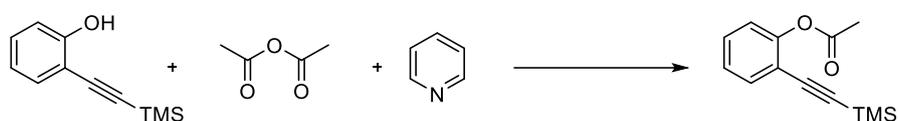
orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 10 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1) aislándose 650.4 mg del compuesto fenilacetato de 2-(yodoetil)fenilo (**1a**) como un sólido amarillo con 90 % de rendimiento.

Síntesis de acetato de 2-(yodoetil)fenilo (**1b**)

- Sonogashira

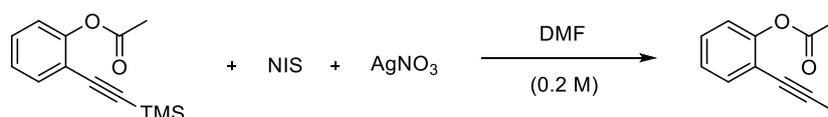
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente. **¡Error! Marcador no definido.**

- Esterificación¹⁹⁶



Sobre una disolución de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 2.50 mmol, 475.8 mg) se añaden sucesivamente anhídrido acético (1.50 eq., 3.75 mmol, 0.35 ml) y piridina (0.60 eq., 1.50 mmol, 0.12 ml). La reacción se agita vigorosamente durante una hora. A continuación, se añade agua y se agita durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se extrae con éter 3 veces y las fases orgánicas se lavan de manera secuencial con una disolución acuosa de HCl 1 M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y, finalmente, con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1) obteniéndose 517.4 mg del producto deseado con un 89 % de rendimiento.

- Preparación del yodoalquino¹⁹⁵



Sobre una disolución de acetato de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenilo (1.00 eq., 2.23 mmol, 517.4 mg) en DMF (0.20 M, 11.00 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 3.35 mmol, 752.5 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 2.45 mmol, 416.7 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y posteriormente se adiciona sobre el medio una disolución de cloruro de amonio saturada (10 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio (5 x 10 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando

¹⁹⁶ "TiCl₄/Et₃N-Mediated Condensation of Acetate and Formate Esters: Direct Access to β-Alkoxy- and β-Aryloxyacrylates". J. M. Álvarez-Calero, Z. D. Jorge, G. M. Massanet. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6344-6347. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03233>

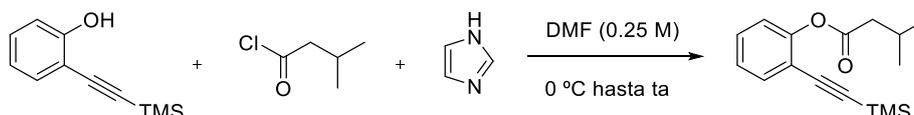
como eluyente hexano:AcOEt (10:1) aislándose 523.9 mg del acetato de 2-(yodoetil)fenilo (**1b**) como un aceite amarillento con 82 % de rendimiento.

Síntesis de 3-metilbutanoato de 2-(yodoetil)fenilo (1c)

- Sonogashira

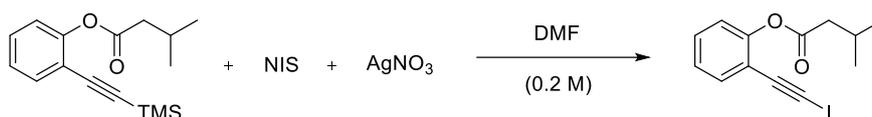
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación



Sobre una disolución de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 4.00 mmol, 761.3 mg) en DMF (0.25 M, 16.00 ml) a 0 °C, se añaden sucesivamente imidazol (2.50 eq., 10.00 mmol, 680.8 mg) y cloruro de 3-metilbutanoilo (1.40 eq., 5.60 mmol, 0.68 ml). La reacción se agita vigorosamente durante 5 minutos y posteriormente se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 23 horas. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y se agita durante 20 minutos. Pasado este tiempo, se extrae con éter (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl (5 x 10 ml). La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1) obteniéndose 966.7 mg del producto con un 88 % de rendimiento.

- Preparación del yodoalquino



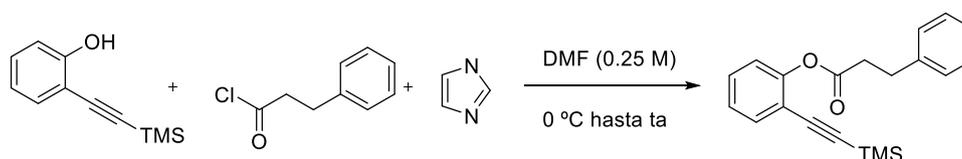
Sobre una disolución de 3-metilbutanoato de 2-[(trimetilsilil) etnil]fenilo (1.00 eq., 1.50 mmol, 411.7 mg) en DMF (0.20 M, 7.50 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 2.25 mmol, 506.2 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 1.65 mmol, 280.3 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona sobre el medio una disolución de cloruro de amonio saturada (7 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 10 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1) aislándose 275.2 mg del producto 3-metilbutanoato de 2-(yodoetil)fenilo (**1c**) como un aceite amarillo con 56 % de rendimiento.

Síntesis de 3-fenilpropanoato de 2-(yodoetil)fenilo (1d)

- Sonogashira

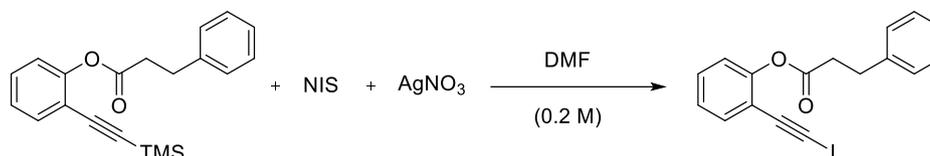
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación



Sobre una disolución de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 3.00 mmol, 571.0 mg) en DMF (0.25 M, 12.00 ml) a 0 °C, se añaden sucesivamente imidazol (2.50 eq., 7.50 mmol, 510.6 mg) y cloruro de 3-fenilpropanoilo (1.40 eq., 4.20 mmol, 0.62 ml). La reacción se agita vigorosamente durante 5 minutos y posteriormente se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se agita durante 20 minutos. Pasado este tiempo, se extrae con éter (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl (5 x 10 ml). La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1) obteniéndose 435.9 mg del producto deseado con un 45 % de rendimiento.

- Preparación del yodoalquino



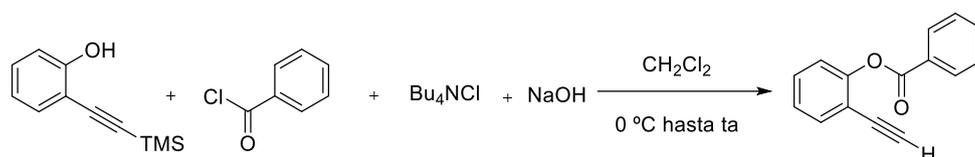
Sobre una disolución de 3-fenilpropanoato de 2-(trimetilsilil)etnil]fenilo (1.00 eq., 1.17 mmol, 377.5 mg) en DMF (0.20 M, 5.85 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 1.76 mmol, 394.8 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 1.29 mmol, 218.6 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona sobre el medio una disolución de cloruro de amonio saturada (5 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 5 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1) aislándose 377.2 mg de un aceite amarillo, 3-fenilpropanoato de 2-(yodoetil)fenilo (**1d**) con un 86 % de rendimiento.

Síntesis de benzoato de 2-(yodoetil)fenil (1e)

- Sonogashira

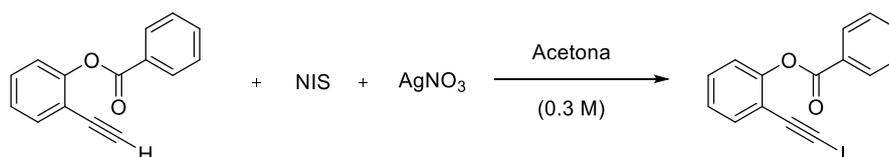
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación¹⁹⁷



En un matraz se introduce 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 5.00 mmol, 951.6 mg) y una disolución de NaOH 10 % acuoso y se enfría a $0\text{ }^\circ\text{C}$. En otro matraz se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de tetrabutamonio (0.10 eq., 0.50 mmol, 139.0 mg) disuelto en diclorometano anhidro (0.30 M, 1.70 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Esta segunda disolución se vierte sobre la primera con agitación vigorosa. Posteriormente, se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de benzoilo (1.00 eq., 5.00 mmol, 0.58 ml) en diclorometano anhidro (1.00 M, 5.00 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añade sobre la primera reacción manteniendo la temperatura a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez finalizada la adición, la fuerte agitación se mantiene a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 minutos. Finalmente, se añade agua helada (5 ml) y se para la reacción tras 35 minutos. Se extrae con éter dos veces y el conjunto de las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl (3 x 5 ml) y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1), obteniendo 866.9 mg del producto con un rendimiento del 78 %.

- Preparación del yodoalquino¹⁹⁸



Sobre una disolución de benzoato de 2-etnilfenilo (1.00 eq., 3.82 mmol, 849.2 mg) en acetona (0.30 M, 12.73 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.20 eq., 4.58 mmol, 1.03 g) y nitrato de plata (0.10 eq., 0.38 mmol, 64.9 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona hexano (8 ml) y se filtra a través de celita con hexano de nuevo como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1)

¹⁹⁷ "O-Acylation of Substituted Phenols with Various Alkanoyl Chlorides Under Phase-Transfer Catalyst Conditions". A. M. Simion, I. Hashimoto, Y. Mitoma, N. Egashira, C. Simion. *Synthetic Communications*, **2012**, 42, 921-931. <https://doi.org/10.1080/00397911.2011.584007>

¹⁹⁸ "Regioselective Synthesis of Polyheterohalogenated Naphthalenes via the Benzannulation of Haloalkynes". D. Lehnerr, J. M Alzola, E. B. Lobkovsky, W. R. Dichtel. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 18122-18127. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201503418>

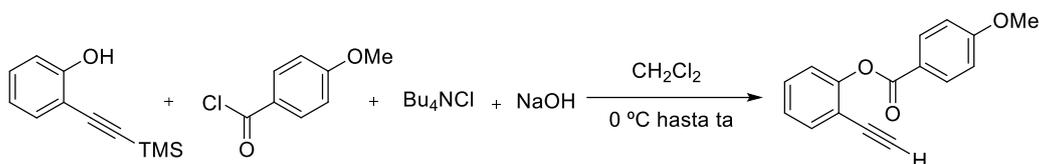
aislándose 1.16 g del compuesto benzoato de 2-(yodoetil)fenilo (**1e**) como un aceite marrón con 87 % de rendimiento.

Síntesis de 4-metoxibenzoato de 2-(yodoetil)fenilo (**1f**)

- Sonogashira

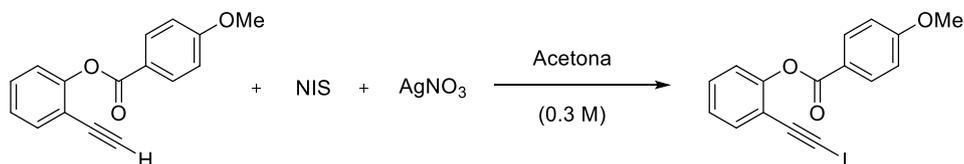
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación



En un matraz se introduce 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 3.00 mmol, 570.9 mg) y una disolución de NaOH 10 % acuoso y se enfría a 0 °C. En otro matraz se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de tetrabutilamonio (0.10 eq., 0.30 mmol, 83.4 mg) disuelto en diclorometano anhidro (0.30 M, 1.00 ml) a 0 °C. Esta segunda disolución se vierte sobre la primera con agitación vigorosa. Posteriormente, se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de 4-metoxibenzoilo (1.00 eq., 3.00 mmol, 0.41 ml) en diclorometano anhidro (1.00 M, 3.00 ml) a 0 °C y se añade sobre la primera reacción manteniendo la temperatura a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la fuerte agitación se mantiene a 0 °C durante 5 minutos. A continuación, se añade agua helada (3 ml) y se para la reacción tras 35 minutos. Se extrae con éter 2 veces y el conjunto de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl (3 x 5 ml) y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica usando un gradiente de eluyentes hexano:AcOEt (40:1 a 20:1), obteniendo 664.0 mg del producto con un rendimiento del 88 %.

- Preparación del yodoalquino



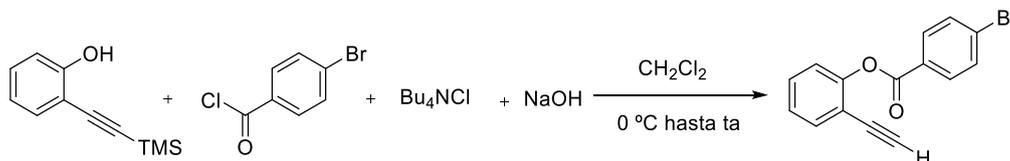
Sobre una disolución de 4-metoxibenzoato de 2-etnilfenilo (1.00 eq., 1.63 mmol, 411.2 mg) en acetona (0.30 M, 5.43 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.20 eq., 1.96 mmol, 440.0 mg) y nitrato de plata (0.10 eq., 0.16 mmol, 27.7 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona sobre el medio hexano (5 ml) y se filtra a través de celita con hexano de nuevo como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (10:1) aislándose 568.0 mg del producto -metoxibenzoato de 2-(yodoetil)fenil (**1f**) como un sólido blanco con 92 % de rendimiento.

Síntesis de 4-bromobenzoato de 2-(yodoetil)fenilo (1g)

- Sonogashira

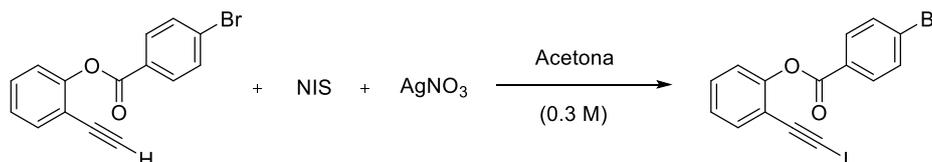
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación



En un matraz se introduce 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 3.00 mmol, 570.9 mg) y una disolución de NaOH 10 % acuoso y se enfría a $0\text{ }^\circ\text{C}$. En otro matraz se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de tetrabutilamonio (0.10 eq., 0.30 mmol, 83.4 mg) disuelto en diclorometano anhidro (0.30 M, 1.00 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Esta segunda disolución se vierte sobre la primera con agitación vigorosa. Posteriormente, se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de 4-bromobenzoilo (1.00 eq., 3.00 mmol, 658.4 mg) en diclorometano anhidro (1.00 M, 3.00 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añade sobre la primera reacción manteniendo la temperatura a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez finalizada la adición, la fuerte agitación se mantiene a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 minutos. A continuación, se añade agua helada (3 ml) y se para la reacción tras 30 minutos. Se extrae con éter 2 veces y el conjunto de las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 5 ml) y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1), obteniéndose 587.9mg del compuesto 4-bromobenzoato de 2-etnilfenilo con un rendimiento del 65 %.

- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de 4-bromobenzoato de 2-etnilfenilo (1.00 eq., 1.88 mmol, 566.1 mg) en acetona (0.30 M, 6.26 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.20 eq., 2.26 mmol, 507.5 mg) y nitrato de plata (0.10 eq., 0.19 mmol, 31.9 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona sobre el medio hexano (6 ml) y se filtra a través de celita con hexano de nuevo como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1) aislándose 754.7 mg del producto 4-bromobenzoato de 2-(yodoetil)fenilo (**1g**) como un sólido blanco con 94 % de rendimiento.

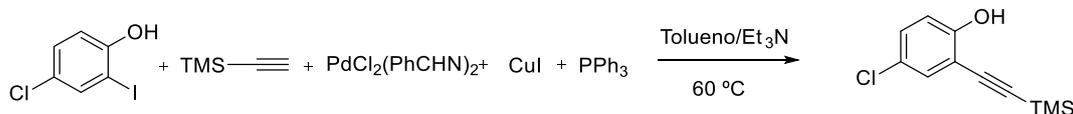
Síntesis de benzoato de 4-cloro-2-(yodoetil)fenilo (1h)

- Yodación aromática



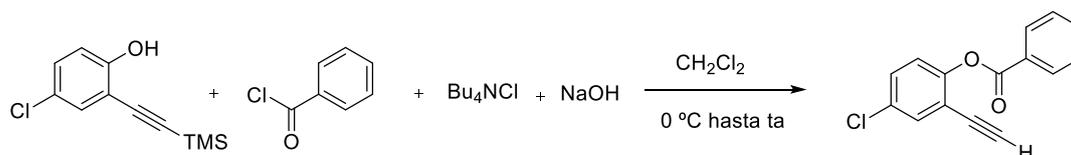
A una disolución del producto comercial 4-clorofenol (1.00 eq., 24.00 mmol, 3.10 g) en diclorometano anhidro (500 ml) a 0 °C se añaden, sucesivamente, el complejo de ácido tetrafluorobórico y éter dietílico (0.92 eq., 22.00 mmol, 3.00 ml) y, lentamente, durante 30 minutos se añade tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (0.83 eq., 20.00 mmol, 7.40 g). Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y, tras una hora, se adiciona una disolución de tiosulfato de sodio (5 % w/v) (100 ml). Seguidamente, se concentra (hasta aproximadamente 100 ml). La fase orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M (100 ml), tiosulfato de sodio (5 % w/v) (100 ml) y una disolución saturada de cloruro de sodio (100 ml), y se seca sobre sulfato de sodio. El crudo se filtra a través de celita con hexano:AcOEt (2:1) como eluyente y se concentra, obteniendo el producto deseado que será utilizado en la siguiente etapa de la reacción.

- Sonogashira



A una disolución 4-cloro-2-yodofenol (1.00 eq., 20.00 mmol, 5.09 g) en una mezcla de 50 ml de tolueno:triethyl amina seca (4:1) en un matraz de dos bocas, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añaden, con agitación vigorosa, en intervalos de 5 minutos los siguientes compuestos: cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II) (0.02 eq., 0.40 mmol, 150.0 mg), trifenilfosfina (0.06 eq., 1.20 mmol, 310.0 mg), yoduro de cobre (0.02 eq., 0.40 mmol, 80.0 mg) y trimetilsililacetileno (2.00 eq., 40.00 mmol, 5.60 ml). La reacción se agita a 60 °C durante 14 horas. Transcurrido este tiempo se retira la fuente de calor y, una vez enfriada la mezcla, se añade una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se filtra a través de celita con acetato de etilo (50 ml) como eluyente. La mezcla se concentra y el crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna con un gradiente de eluyentes hexano:AcOEt (40:1 a 20:1), aislando 3.11 g del producto deseado con un 69 % de rendimiento.

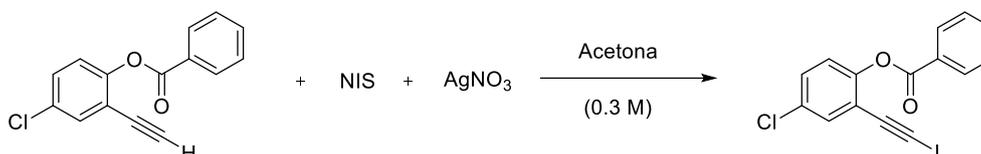
- Esterificación



En un matraz se introduce 4-cloro-2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 2.00 mmol, 449.5 mg) y una disolución de NaOH 10 % acuoso y se enfría a 0 °C. En otro matraz se prepara otra disolución

del compuesto comercial cloruro de tetrabutilamonio (0.10 eq., 0.20 mmol, 55.6 mg) disuelto en diclorometano anhidro (0.30 M, 0.70 ml) a 0 °C. Esta segunda disolución se vierte sobre la primera con agitación vigorosa. Posteriormente, se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de benzoilo (1.00 eq., 2.00 mmol, 0.23 ml) en diclorometano anhidro (1.00 M, 2.00 ml) a 0 °C y se añade sobre la primera reacción manteniendo la temperatura a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la fuerte agitación se mantiene a 0 °C durante 5 minutos. A continuación, se añade agua helada (2 ml) y se para la reacción tras una hora. Se extrae con éter 2 veces y el conjunto de las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 3 ml) y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1), obteniéndose 384.1 mg del producto benzoato de 4-cloro-2-etinilfenilo con un rendimiento del 75 %.

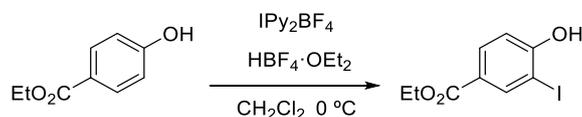
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de benzoato de 4-cloro-2-etinilfenilo (1.00 eq., 1.50 mmol, 384.1 mg) en acetona (0.30 M, 5.00 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.20 eq., 1.80 mmol, 404.9 mg) y nitrato de plata (0.10 eq., 0.16 mmol, 25.5 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona sobre el medio hexano (5 ml) y se filtra a través de celita con hexano de nuevo como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1) aislándose 526.0 mg de benzoato de 4-cloro-2-(yodoetinil)fenilo (**1h**) como un sólido amarillento con 92 % de rendimiento.

Síntesis de benzoato de 4-(etoxicarbonil)-2-(yodoetinil) (1i)

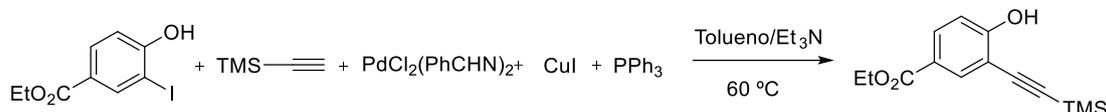
- Yodación aromática



Sobre una disolución del producto comercial 4-hidroxibenzoato de etilo (1.00 eq., 24.00 mmol, 4.00 g) en diclorometano (500 ml) a 0°C se añade el complejo de ácido tetrafluorobórico en éter (0.92 eq., 22.00 mmol, 3.00 ml) y, a continuación, tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (0.83 eq., 20.00 mmol, 7.40 g) en porciones durante 30 minutos. Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y, tras una hora, se adiciona una disolución de tiosulfato de sodio (5 % w/v) (100 ml). Seguidamente, se concentra (aproximadamente 100 ml) y se lava con ácido clorhídrico 1 M (100 ml), tiosulfato de sodio (5 % w/v) (100 ml) y una disolución saturada de cloruro de sodio (100 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. El crudo se filtra a través de celita con

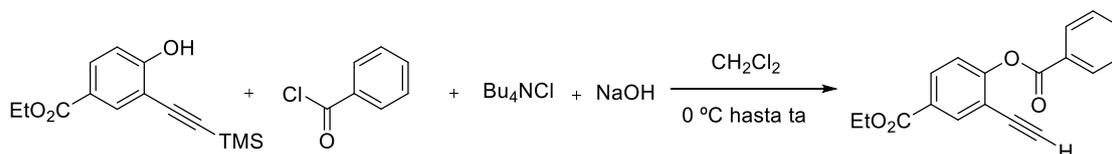
una mezcla de hexano:AcOEt (1:1) como eluyente y se concentra obteniendo el producto deseado.

- Sonogashira



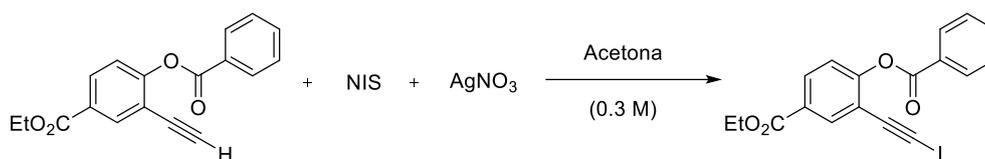
Partiendo de 4-hidroxi-3-yodobenzoato de etilo (1.00 eq., 20.00 mmol, 5.84 g) en una mezcla de 50 ml de tolueno:triethyl amina seca (4:1) en un matraz de dos bocas, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añade sucesivamente cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II) (0.02 eq., 0.40 mmol, 150.0 mg), trifenilfosfina (0.06 eq., 1.20 mmol, 310.0 mg), yoduro de cobre (0.02 eq., 0.40 mmol, 80.0 mg) y trimetilsililacetileno (2.00 eq., 40.00 mmol, 5.60 ml) con agitación vigorosa e intervalos de 5 minutos entre la adición de cada compuesto. La reacción se agita a 60 °C durante 14 horas. A continuación, se retira la fuente de calor, cuando la mezcla de reacción está a temperatura ambiente se añade una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se filtra a través de celita con acetato de etilo (50 ml) como eluyente. La mezcla se concentra y el crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna con un gradiente de eluyentes hexano:AcOEt (20:1 a 10:1) aislando el producto deseado con un 85 % de rendimiento.

- Esterificación



En un matraz se introduce 4-hidroxi-3-[(trimetilsilil)]benzoato de etilo (1.00 eq., 2.00 mmol, 524.8 mg) y una disolución de NaOH 10 % acuoso y se enfría a 0 °C. En otro matraz se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de tetrabutilamonio (0.10 eq., 0.20 mmol, 55.6 mg) disuelto en diclorometano anhidro (0.30 M, 0.70 ml) a 0 °C. Esta segunda disolución se vierte sobre la primera con agitación vigorosa. Posteriormente, se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de benzoilo (1.0 eq., 2.00 mmol, 0.23 ml) en diclorometano anhidro (1.00 M, 2.00 ml) a 0 °C y se añade sobre la primera reacción manteniendo la temperatura a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la fuerte agitación se mantiene a 0 °C durante 5 minutos. Posteriormente, se añade agua helada (2 ml) y se para la reacción tras una hora. Se extrae con éter 2 veces y el conjunto de las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl (3 x 3 ml) y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1), obteniéndose 400.3 mg del producto con un rendimiento del 68 %.

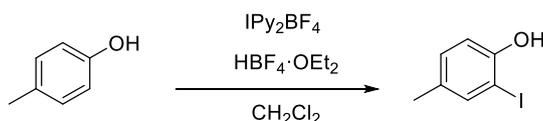
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de benzoato de 2-etinil-4-etoxicarbonilfenilo (1.00 eq., 1.33 mmol, 392.7 mg) en acetona (0.30 M, 4.43 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.20 eq., 1.60 mmol, 359.0 mg) y nitrato de plata (0.10 eq., 0.13 mmol, 22.6 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando finaliza la reacción se adiciona hexano (5 ml) y se filtra a través de celita con hexano de nuevo como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando sílica gel como soporte y hexano:AcOEt (20:1) como eluyente. Finalmente, se aíslan 316.8 mg de benzoato de 2-(2-yodoetil)-4-etoxicarbonilfenilo (**1i**) como un sólido blanco con 57 % de rendimiento.

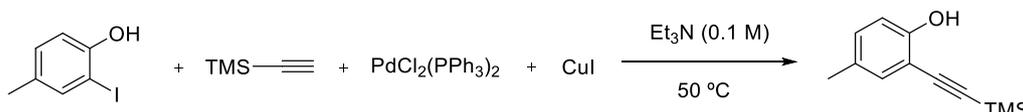
Síntesis de benzoato de 2-(yodoetil)-4-metilfenilo (1i)

- Yodación aromática¹⁹⁹



Partiendo del producto comercial p-cresol (4-metilfenol) (1.00 eq., 20 mmol, 2.09 ml) en diclorometano (0.20 M, 100 ml) se añade sucesivamente el complejo de ácido tetrafluorobórico en éter (1.10 eq., 22.00 mmol, 3.02 ml) y tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (1.00 eq., 20.00 mmol, 7.45 g) en porciones durante 30 minutos. Después de una hora, se adiciona una disolución de tiosulfato de sodio (5 % w/v) (100 ml). El crudo se extrae con diclorometano (3 x 100 ml) y la fase orgánica se seca y concentra. Finalmente, se purifica en columna cromatográfica utilizando una mezcla hexano:AcOEt (20:1) como eluyente. Se concentra, obteniendo 2.90 g de 2-yodo-4-metilfenol con un rendimiento del 62 %.

- Sonogashira

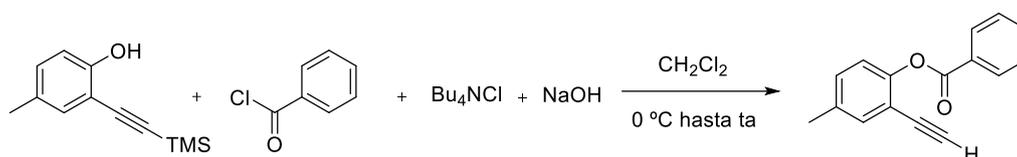


En un matraz de dos bocas, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se prepara una disolución de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 eq., 0.19 mmol, 134.1 mg) y yoduro de cobre (0.02 eq., 0.19 mmol, 36.4 mg) en trietilamina (95.30 ml). Seguidamente se adiciona

¹⁹⁹ Tesis Doctoral Marta Pérez Álvarez, Universidad de Oviedo, 1997. "APLICACIÓN DEL IPY₂BF₄ EN LA ELABORACIÓN DE ÍNDOLES Y DE OTRAS SUSTANCIAS DE INTERÉS BIOLÓGICO POR YODACIÓN DE MOLÉCULAS ÓPTICAMENTE PURAS". <http://hdl.handle.net/10651/13667>

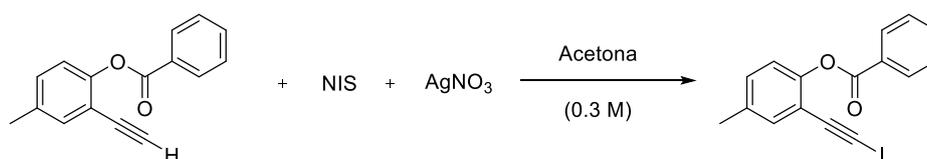
2-yodo-4-metilfenol (1.00 eq., 9.53 mmol, 2.23 g). Pasados 10 minutos se añade trimetilsililacetileno (1.10 eq., 10.49 mmol, 1.48 ml) con agitación vigorosa. La reacción se agita a 50 °C durante 6 horas. A continuación, se añade hexano (20 ml) y se filtra a través de celita. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1) para obtener 1.83 g del compuesto 4-metil-2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (94 %).

- Esterificación



En un matraz se introduce 4-metil-2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 1.50 mmol, 393.6 mg) y una disolución de NaOH 10 % acuoso y se enfría a 0 °C. En otro matraz se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de tetrabutilamonio (0.10 eq., 0.15 mmol, 41.7 mg) disuelto en diclorometano anhidro (0.30 M, 0.50 ml) a 0 °C. Esta segunda disolución se vierte sobre la primera con agitación vigorosa. Posteriormente, se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de benzoilo (1.00 eq., 1.50 mmol, 0.17 ml) en diclorometano anhidro (1.00 M, 1.50 ml) a 0 °C y se añade sobre la primera reacción manteniendo la temperatura a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la fuerte agitación se mantiene a 0 °C durante 5 minutos. Finalmente, se añade agua helada (2 ml) y se para la reacción tras una hora. Se extrae con éter 2 veces y el conjunto de las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl (3 x 3 ml) y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como fase estacionaria gel de sílica y como eluyente hexano:AcOEt (20:1). Finalmente, se obtienen 390.0 mg de benzoato de 2-etnil-4-metilfenilo con un rendimiento del 97 %.

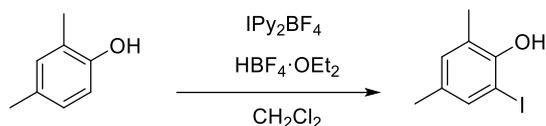
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de Benzoato de 2-etnil-4-metilfenilo (1.00 eq., 1.65 mmol, 389.8 mg) en acetona (0.30 M, 5.50 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.20 eq., 1.98 mmol, 445.4 mg) y nitrato de plata (0.10 eq., 0.16 mmol, 28.0 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona hexano (5 ml) y se filtra a través de celita con hexano de nuevo como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1) aislándose 513.9 mg del producto benzoato de 2-(yodoetnil)-4-metilfenilo (**1j**) como un sólido blanco con 86 % de rendimiento.

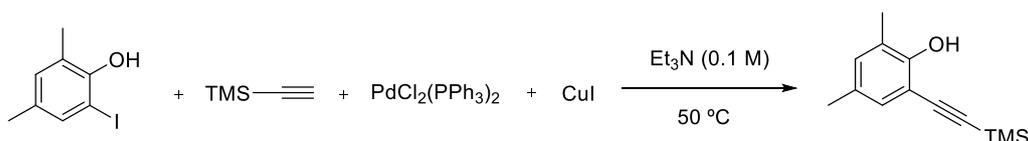
Síntesis de benzoato de 2-(yodoetil)-4,6-dimetilfenilo (1k)

- Yodación aromática



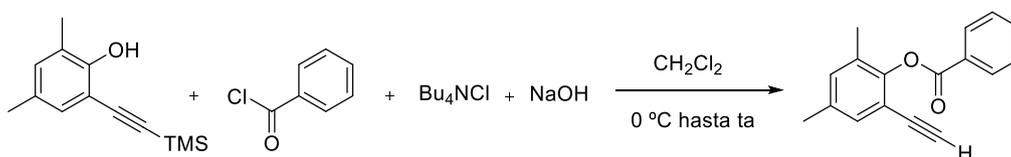
A una disolución del producto comercial 2,4-dimetilfenol (1.00 eq., 20 mmol, 2.42 ml) en diclorometano (0.18 M, 108 ml) se añaden sucesivamente el complejo de ácido tetrafluorobórico en éter (1.10 eq., 22 mmol, 3.02 ml) y tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (1.00 eq., 20 mmol, 7.45 g) en porciones durante 30 minutos. Después de una hora, se adiciona una disolución de tiosulfato de sodio (5 % w/v) (100 ml). El crudo se extrae con diclorometano 3 veces y la fase orgánica se seca y concentra. Finalmente, se purifica en columna cromatográfica utilizando una mezcla hexano:AcOEt (40:1) como eluyente. Se concentra, obteniendo 2.59 g del producto 2-yodo-4,6-dimetilfenol con un rendimiento del 52 %.

- Sonogashira



En un matraz de dos bocas, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se prepara una disolución de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 eq., 0.20 mmol, 142.2 mg), yoduro de cobre (0.02 eq., 0.20 mmol, 38.6 mg) en trietilamina (0.10 M, 101.30 ml). Sucesivamente, se añade 2-yodo-4,6-dimetilfenol (1.00 eq., 10.13 mmol, 2.51 g). Pasados 10 minutos, se añade trimetilsililacetileno (1.10 eq., 11.14 mmol, 1.57 ml) con agitación vigorosa. La reacción se agita a 50°C durante 6 horas. A continuación, se añade hexano y se filtra a través de celita. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1) obteniendo 2.12 g del compuesto 4,6-dimetil-2-[(trimetilsilil)etynil]fenol con un rendimiento del 96 %.

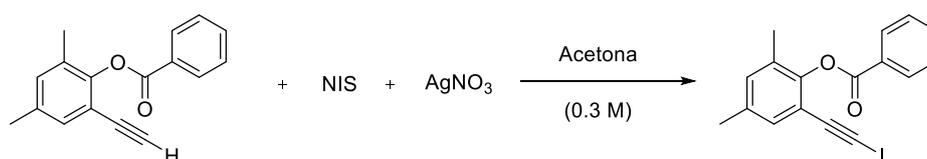
- Esterificación



En un matraz se introduce 4,6-dimetil-2-[(trimetilsilil)etynil]fenol (1.00 eq., 1.50 mmol, 327.6 mg) y una disolución de NaOH 10 % acuoso y se enfría a 0°C . En otro matraz se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de tetrabutilamonio (0.10 eq., 0.15 mmol, 41.7 mg) disuelto en diclorometano anhidro (0.30 M, 0.50 ml) a 0°C . Esta segunda disolución se vierte sobre la primera con agitación vigorosa. Posteriormente, se prepara otra disolución del

compuesto comercial cloruro de benzoilo (1.00 eq., 1.50 mmol, 0.17 ml) en diclorometano anhidro (1.00 M, 1.50 ml) a 0 °C y se añade sobre la primera reacción manteniendo a 0 °C la temperatura. Una vez finalizada la adición, la fuerte agitación se mantiene a 0 °C durante 5 minutos. Finalmente, se añade agua helada (2 ml) y se para la reacción tras una hora. Se extrae con éter 2 veces y el conjunto de las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl (3 x 3 ml) y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica usando como eluyente hexano:AcOEt (40:1), obteniéndose 364.1 mg del producto benzoato de 2-etinil-4,6-dimetilfenilo (97%).

- Preparación del yodoalquino



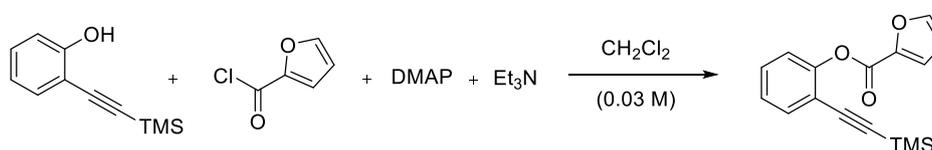
Sobre una disolución de benzoato de 2-etinil-4,6-dimetilfenilo (1.00 eq., 1.30 mmol, 325.4 mg) en acetona (0.30 M, 5.50 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.20 eq., 1.56 mmol, 350.9 mg) y nitrato de plata (0.10 eq., 0.13 mmol, 22.1 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona sobre el medio hexano y se filtra a través de celita con hexano de nuevo como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (10:1) aislándose 433.1 mg de benzoato de 2-(yodoetinil)-4,6-dimetilfenilo (**1k**) como un sólido amarillo con 89 % de rendimiento.

Síntesis de 2-(yodoetinil)fenil furan-2-carboxilato (1l)

- Sonogashira

Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación²⁰⁰



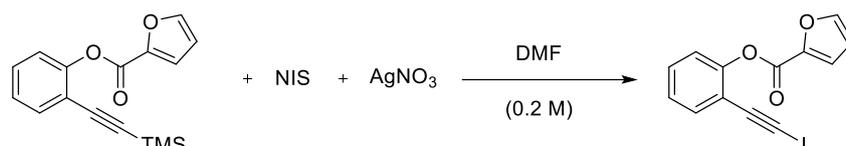
Sobre una disolución de 2-[(trimetilsilil)etinil]fenol (1.00 eq., 2.50 mmol, 475.8 mg) en diclorometano anhidro (0.03 M, 75.00 ml) se añade sucesivamente trietilamina anhidro

²⁰⁰ "Discovery of quinoline small molecules with potent dispersal activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms using a scaffold hopping strategy". Y. Abouelhassan, A. T. Garrison, G. M. Burch, W. Wong, V. M. Norwood, R. W. Huigens. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 5076–5080.

<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.09.009>

(4.00 eq., 10.00 mmol, 1.39 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0.05 eq., 0.13 mmol, 15.3 mg). Por último, se añade el producto comercial cloruro de furan-2-carbonilo. La reacción se agita vigorosamente durante una hora. A continuación, se añade NaHCO₃, se extrae con acetato de etilo 3 veces y, nuevamente, con bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl y, finalmente, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (10:1). Se obtienen 654.5 mg del compuesto deseado (92%).

- Preparación del yodoalquino



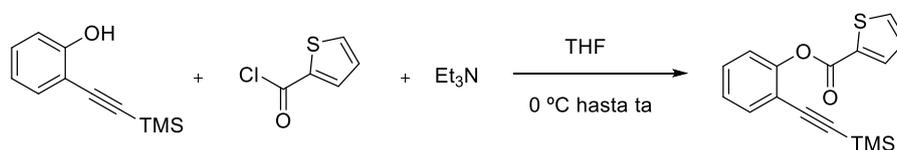
Sobre una disolución de furan-2-carboxilato de 2-[(trimetilsilil) etinil]fenilo (1.00 eq., 2.30 mmol, 654.1 mg) en DMF anhidro (0.20 M, 11.50 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 3.45 mmol, 776.1 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 2.53 mmol, 429.8 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y posteriormente se adiciona sobre el medio una disolución saturada de NH₄Cl (15 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter (3 x 10 ml) y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 10 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (5:1) aislándose 396.9 mg de un sólido blanco, 2-(yodoetinil)fenil furan-2-carboxilato (**1**), con un 51 % de rendimiento.

Síntesis de 2-(yodoetinil)fenil tiofeno-2-carboxilato (1m)

- Sonogashira

Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación²⁰¹

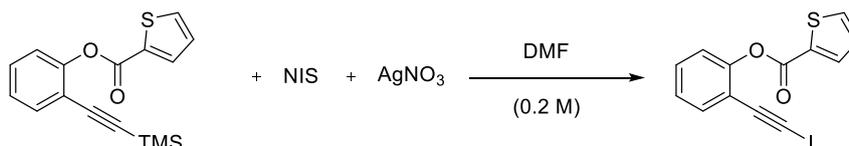


Sobre una disolución a 0 °C del producto comercial cloruro de tiofeno-2-carbonilo (1.00 eq., 3.00 mmol, 0.32 ml) en THF anhidro (0.28 M, 10.71 ml) se añade gota a gota una disolución previamente preparada de 2-[(trimetilsilil)etinil]fenol (2.20 eq., 6.60 mmol, 1.26 g) en THF (0.96 M, 6.88 ml) y se mantiene la agitación a esa temperatura durante 10 minutos, tras los

²⁰¹ "A New Cobalt-Salen Catalyst for Asymmetric Cyclopropanation. Synthesis of the Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (+)-Synosutine". J. D. White, S. Shaw. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3880-3883. <https://doi.org/10.1021/ol501549x>

cuales se añade trietilamina (2.34 eq., 7.02 mmol, 10.71 ml) apareciendo de forma inmediata un precipitado sólido. La reacción se agita vigorosamente durante 14 horas. A continuación, se lava con una disolución acuosa de HCl (5 M) y posteriormente se extrae con diclorometano 4 veces. Para eliminar posibles restos del fenol, la fase orgánica se lava con una disolución de NaOH 10 %, posteriormente con HCl diluido y finalmente con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo (662.9 mg, 34%) se utiliza directamente como sustrato de partida para la siguiente reacción.

- Preparación del yodoalquino



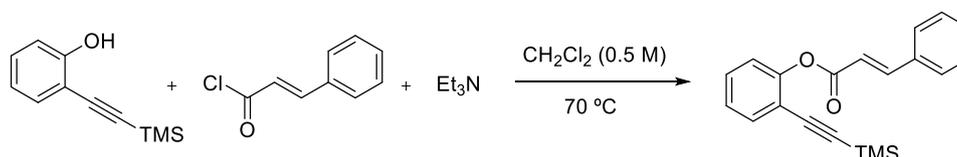
Sobre una disolución de tiofen-2-carboxilato de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenilo (1.00 eq., 2.21 mmol, 662.9 mg) en DMF anhidro (0.20 M, 11.00 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 3.32 mmol, 745.7 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 2.43 mmol, 412.9 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y posteriormente, se adiciona sobre el medio una disolución de cloruro de amonio saturada y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae con éter (3 x 10 ml) y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 10 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (10:1) aislándose 408 mg de un sólido amarillo, tiofen-2-carboxilato de 2-(yodoetnil)fenilo (**1m**), con un 52 % de rendimiento.

Síntesis de cinamato de 2-(yodoetnil)fenilo (1n)

- Sonogashira

Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

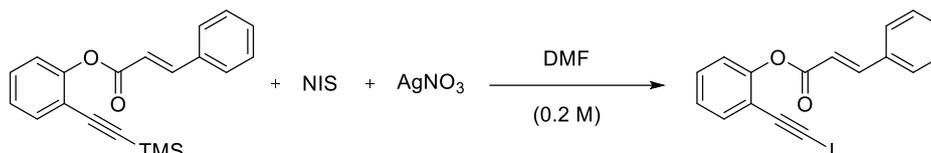
- Esterificación²⁰²



²⁰² "Copper-Catalyzed Borylative Aromatization of *p*-Quinone Methides: Enantioselective Synthesis of Dibenzyl Boronates". C. Jarava-Barrera, A. Parra, A. López, F. Cruz-Acosta, D. Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, M. Tortosa. *ACS. Catal.* **2016**, *6*, 442-446. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02742>

Sobre una disolución de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 3.50 mmol, 666.1 mg) en diclorometano anhidro (0.50 M, 7.00 ml) se añade sucesivamente el producto comercial cloruro de cinamoilo (1.00 eq., 3.50 mmol, 583.1 mg) y trietilamina (1.40 eq., 4.90 mmol, 0.68 ml). El matraz se equipa con un refrigerante y la reacción se agita vigorosamente a 70 °C durante una hora. A continuación, se lava con agua (3 x 5 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1) obteniéndose 935.5 mg de un sólido marrón (84 %).

- Preparación del yodoalquino



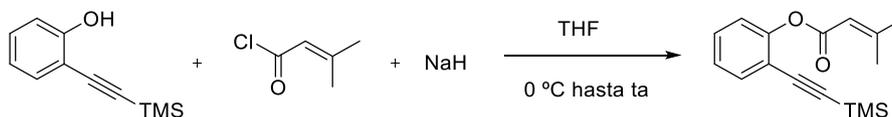
Sobre una disolución de cinamato de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenilo (1.00 eq., 1.50 mmol, 480.7 mg) en DMF anhidro (0.20 M, 7.50 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 2.25 mmol, 506.2 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 1.65 mmol, 280.3 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona sobre el medio una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de NaCl (5 x 10 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1) aislándose 331.9 mg de un sólido blanco, cinamato de 2-(yodoetnil)fenilo (**1n**), con un 59 % de rendimiento.

Síntesis de 3-metilbut-2-enoato de 2-(yodoetnil)fenilo (1o)

- Sonogashira

Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación

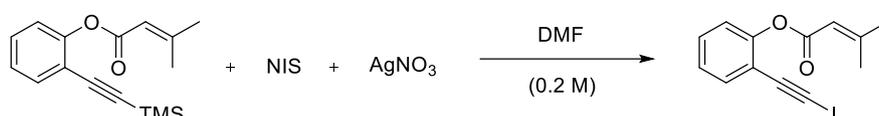


En un matraz de dos bocas bajo atmósfera inerte se prepara una disolución de hidruro de sodio (1.10 eq., 4.00 mmol, 95.1 mg) en THF anhidro (2.50 M, 1.60 ml) y se enfría a 0 °C. En otro matraz de dos bocas bajo atmósfera inerte, se prepara una disolución del compuesto 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 3.67 mmol, 698.2 mg) disuelto en THF anhidro (0.77 M, 4.80 ml). Esta segunda disolución se añade con una cánula durante 5 minutos sobre la primera con agitación vigorosa. Tras 10 minutos, se prepara otra disolución del compuesto comercial cloruro de 3-metilbut-2-enoilo (1.00 eq., 3.70 mmol, 0.30 ml) en THF anhidro (1.55 M, 2.40 ml) y se añade con una cánula sobre la reacción anterior durante 5 minutos manteniendo la

temperatura a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 4 horas y 30 minutos. Posteriormente, se añade agua (0.30 M, 12.00 ml) y ácido acético (46.20 M, 0.08 ml) y se extrae con éter 2 veces. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (3 x 10 ml) y, finalmente, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1), obteniéndose 569.9 mg de un sólido amarillo, 3-metilbut-2-enoato de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenil, con un rendimiento del 57%.

* Para la preparación del sustrato a escala de gramo se utilizaron las siguientes cantidades: NaH (1.10 eq., 28.90 mmol, 0.69 g) en THF anhidro (2.50 M, 11.56 ml), 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 26.27 mmol, 5.00 g) disuelto en tetrahidrofurano anhidro (0.77 M, 34.12 ml), cloruro de 3-metilbut-2-enoilo (1.10 eq., 28.90 mmol, 2.30 ml) en THF anhidro (1.55 M, 18.65 ml).

- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de 3-metilbut-2-enoato de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenilo (1.00 eq., 2.04 mmol, 556.0 mg) en DMF anhidro (0.20 M, 10.20 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 3.06 mmol, 688.4 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 2.24 mmol, 381.2 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona sobre el medio una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 10 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1) aislándose 575 mg del producto 3-metilbut-2-enoato de 2-(yodoetnil)fenilo (**1o**) como un aceite amarillo con 87 % de rendimiento.

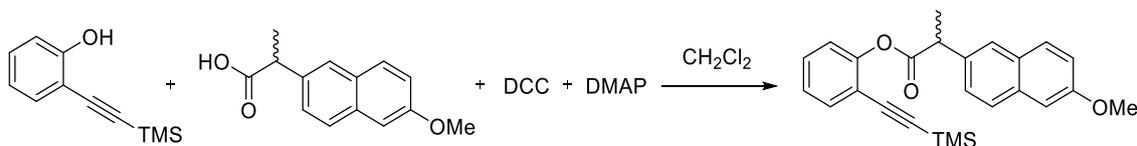
* Para sintetizar el sustrato de partida (**1o**) en gran escala, se utilizaron las siguientes cantidades: 3-metilbut-2-enoato de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenilo (1.00 eq., 21.16 mmol, 5.76 g), DMF (0.20 M, 105.80 ml), *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 31.74 mmol, 7.14 g) y nitrato de plata (1.10 eq., 23.28 mmol, 3.95 g).

Síntesis de 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 2-(yodoetnil)fenilo racémico (*rac*-1p)

- Sonogashira

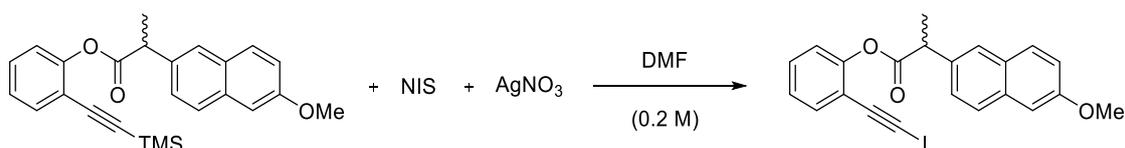
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación²⁰³



Sobre una disolución de ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico (1.00 eq., 2.50 mmol, 575.7 mg) en diclorometano (0.76 M, 3.29 ml) se añaden sucesivamente los productos comerciales N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (1.10 eq., 2.75 mmol, 567.4 mg) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (DMAP) (0.20 eq., 0.50 mmol, 61.1 mg). A continuación, se prepara otra disolución de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.10 eq., 2.75 mmol, 523.4 mg) en diclorometano anhidro (3.66 M, 0.75 ml). Esta segunda disolución se vierte sobre la primera y se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente y se añade acetato de etilo (5 ml) filtrándose sobre celita. Finalmente se lava 3 veces con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 5 ml) y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1) obteniendo 904.7 mg de un sólido amarillo con un rendimiento del 82 %.

- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenilo (1.00 eq., 2.25 mmol, 904.7 mg) en DMF (0.20 M, 11.24 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente N-yodosuccinimida (1.50 eq., 3.37 mmol, 1.76 g) y nitrato de plata (1.10 eq., 2.47 mmol, 419.9 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y, posteriormente, se adiciona sobre el medio una disolución saturada de NH₄Cl (12 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae con éter (3 x 10 ml) y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio 5 veces, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (10:1) aislándose 809.1 mg del producto final, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 2(yodoetnil)fenilo racémico (**rac-1p**), como un aceite amarillo con 79 % de rendimiento. Posteriormente, se cristaliza para realizar el análisis por HPLC.

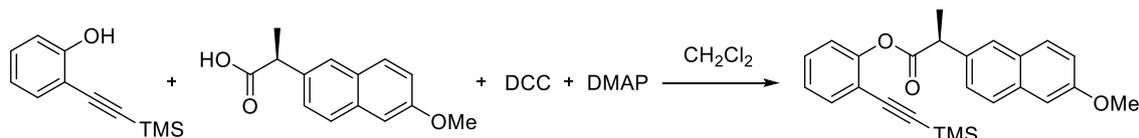
²⁰³ "Stereo selective Synthesis of All-Carbon Tetrasubstituted Alkenes from In Situ Generated Ketenes and Organometallic Reagents". W. You, Y. Li, and M. K. Brown. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1610–1613. <https://doi.org/10.1021/ol400392r>

Síntesis del (S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 2-(yodoetil)fenilo enriquecido enantioméricamente (1p)

- Sonogashira

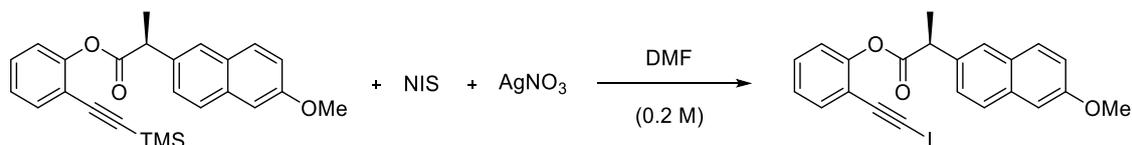
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación²⁰⁴



Para la preparación del sustrato a escala de gramo se utilizaron las siguientes cantidades ácido (S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico (especificación del producto comercial: pureza HPLC \geq 97.5 %) (1.00 eq., 4.77 mmol, 1.10 g), DCC (1.10 eq., 5.25 mmol, 1.08 g), DMAP (0.20 eq., 0.95 mmol, 116.5 mg) en diclorometano (0.76 M, 6.27 ml) y 2-[(trimetilsilil)etnil]fenilo (1.10 eq., 5.25 mmol, 1.00 g) en diclorometano anhidro (3.66 M, 1.43 ml).

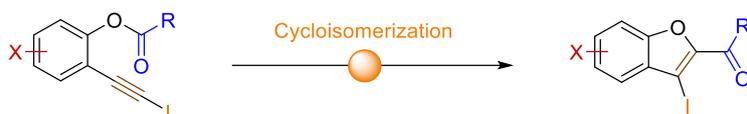
- Preparación del yodoalquino



Para sintetizar el sustrato de partida enriquecido enantioméricamente (**1p**) en gran escala, se utilizaron las siguientes cantidades: (S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenilo (1.00 eq., 3.99 mmol, 1.60 g), DMF (0.20 M, 19.95 ml), N-yodosuccinimida (1.50 eq., 5.98 mmol, 1.35 g) y nitrato de plata (1.10 eq., 4.39 mmol, 745.7 mg). No se purificó por columna, directamente se recrystalizó con etanol y hexano obteniendo 1.36 g del sustrato (85 % rendimiento, re: 89:11). El resultado estereoquímico se verificó mediante HPLC usando una columna CHIRALPAK[®] AD-H.

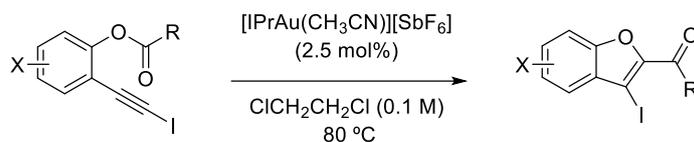
²⁰⁴ "Stereo selective Synthesis of All-Carbon Tetrasubstituted Alkenes from In Situ Generated Ketenes and Organometallic Reagents". W. You, Y. Li, and M. K. Brown. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1610–1613. <https://doi.org/10.1021/ol400392r>

SÍNTESIS DE PRODUCTOS FINALES (2)



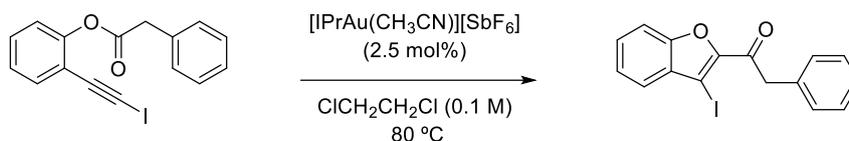
Se parte de los sustratos descritos anteriormente **1a – 1p** para llevar a cabo la reacción final de ciclación y así obtener los productos finales **2a – 2p** que se detallan a continuación.

Método general para la síntesis de 3-yodobenzo[b]furanos derivados (2)



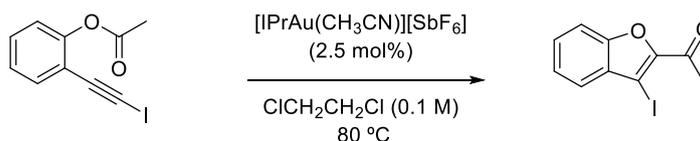
En un tubo de carrusel y bajo atmósfera de argón se introduce el yodoalquino correspondiente (1.00 eq., 0.20 mmol) y se disuelve en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml). A la disolución se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg), salvo para los compuestos **2k** y **2l** que se sintetizan utilizando 5 mol %. Por último, se agita vigorosamente a 80 °C. Se monitoriza el transcurso de la reacción por TLC. Una vez finalizada la reacción, se enfría y, posteriormente, el disolvente se evapora bajo presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna con sílica gel como fase estacionaria (ver a continuación las condiciones específicas para cada sustrato).

Síntesis de 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-feniletan-1-ona (2a)



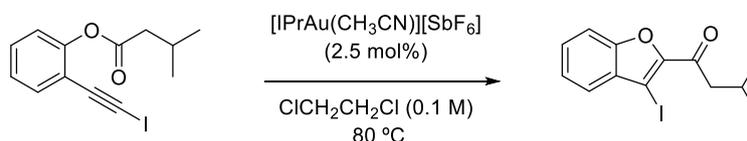
A una disolución de fenilacetato de 2-(yodoetil)fenilo (**1a**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 72.4 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C. Se monitoriza por TLC hasta su finalización a los 25 minutos. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando sílica gel como soporte y como eluyente hexano:AcOEt (20:1) obteniéndose 59.4 mg de sólido amarillo pálido, 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2 feniletan-1-ona (**2a**), con un 82 % de rendimiento.

Síntesis de 1-(3-yodobenzofuran-2-il)etan-1-ona (2b)



A una disolución de acetato de 2-(yodoetil)fenilo (**1b**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 57.4 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C y se monitoriza por TLC hasta su finalización a los 25 minutos. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y como eluyente hexano:AcOEt (20:1). Finalmente, se obtiene 44.5 mg de un sólido amarillo pálido, 1-(3-yodobenzofuran-2-il)etan-1-ona (**2b**), con un 78 % de rendimiento.

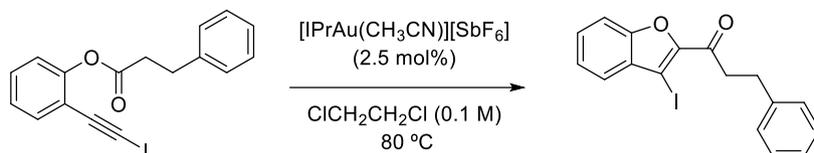
Síntesis de 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ona (2c)



A una disolución de 3-metilbutanoato de 2-(yodoetil)fenilo (**1c**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 65.6 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml), bajo atmósfera de argón se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C. El progreso de la reacción es monitorizado por TLC hasta que concluye a los 50 minutos. Posteriormente, se enfría la reacción a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía

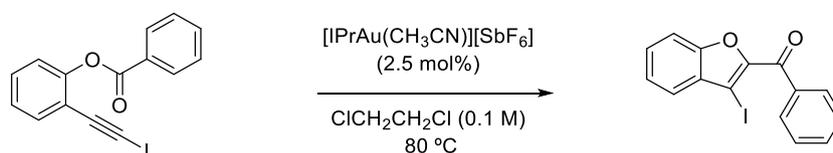
de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Finalmente, se recristaliza con diclorometano y pentano, obteniendo 50.2 mg de un sólido en forma de agujas cristalinas amarillas, 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ona (**2c**), con un 77 % de rendimiento.

Síntesis de 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (**2d**)



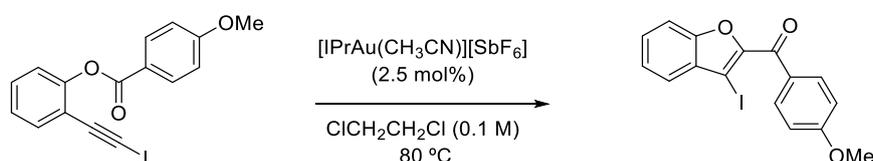
A una disolución de 3-fenilpropanoato de 2-(yodoetinyil)fenilo (**1d**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 75.2 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) bajo agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C. Pasados 25 minutos finaliza la reacción, tras ser monitorizada por TLC. Una vez terminada, se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como fase estacionaria sílica gel y como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Finalmente, se obtienen 60.1 mg de un sólido amarillo, 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (**2d**), con un 80 % de rendimiento.

Síntesis de (3-yodobenzofuran-2-il)(fenil) metanona (**2e**)



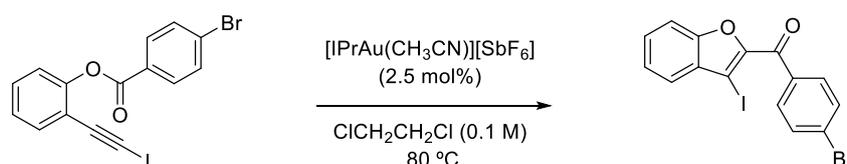
En un tubo de carrusel, bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución de benzoato de 2-(iodoetinyil)fenilo (**1e**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 69.6 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml) sobre la que se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) bajo agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C y monitorizada por TLC hasta su finalización a las 4 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1). Finalmente, se obtienen 53.1 mg de un aceite amarillo, (3-yodobenzofuran-2-il)(fenil) metanona (**2e**), con un 76 % de rendimiento.

Síntesis de (3-yodobenzofuran-2-il) (4-metoxifenil)metanona (**2f**)



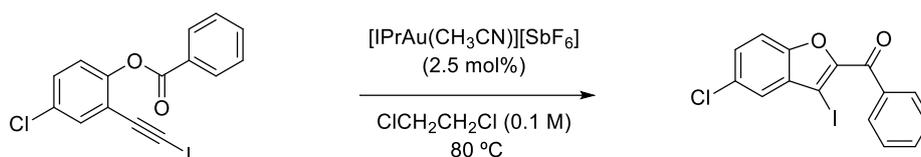
A una disolución de 4-metoxibenzoato de 2-(yodoetnil)fenilo (**1f**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 75.6 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml), bajo atmósfera de argón se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C. Se monitoriza por TLC hasta que finaliza a los 20 minutos. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1). Por último, se obtienen 30.2 mg de un sólido amarillo pálido, (3-yodobenzofuran-2-il)(4-metoxifenil)metanona (**2f**), con un 43 % de rendimiento.

Síntesis de (3-yodobenzofuran-2-il)(4-bromofenil)metanona (**2g**)



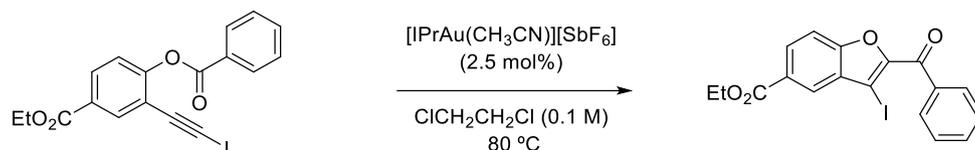
A una disolución de 4-bromobenzoato de 2-(yodoetnil)fenilo (**1g**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 85.4 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C. Se monitoriza por TLC hasta que finaliza en una hora. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1). Finalmente, se obtienen 56.1 mg un sólido amarillo, (3-yodobenzofuran-2-il)(4-bromofenil)metanona (**2g**), con un 66 % de rendimiento.

Síntesis de (5-cloro-3-yodobenzofuran-2-il)(fenil)metanona **2h**



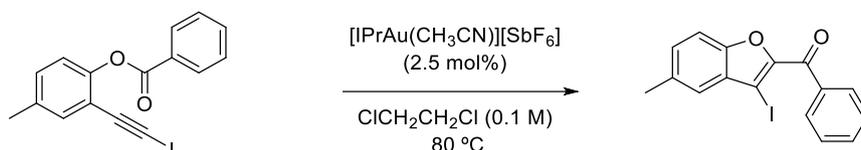
A una disolución de benzoato de 4-cloro-2-(yodoetnil)fenilo (**1h**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 76.5 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml), bajo atmósfera de argón se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C y monitorizada por TLC hasta que finaliza transcurrido una hora y 30 minutos. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1). Finalmente, se obtienen 51.9 mg de un sólido amarillo, (5-cloro-3-yodobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**2h**), con un 68 % de rendimiento.

Síntesis de 2 benzoil-3-yodobenzofuran-5-carboxilato de etilo (**2i**)



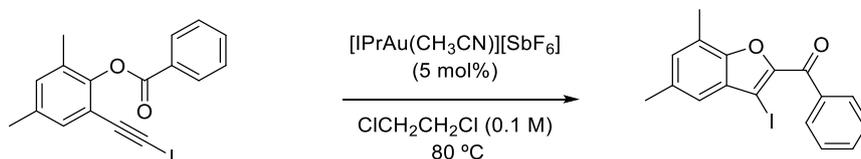
A una disolución de benzoato de 4-etoxicarbonil-3-(yodoetil)fenilo (**1i**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 84.0 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml), bajo atmósfera de argón se añade el catalizador $[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C. Se monitoriza por TLC hasta que finaliza a las 24 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como fase estacionaria sílica gel y como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Al final, se obtienen 60.6 mg de un sólido amarillo, 2-benzoil-3-yodobenzofuran-5-carboxilato de etilo (**2i**), con un 72 % de rendimiento.

Síntesis de (3-yodo-5 metilbenzofuran-2-il)(fenil)metanona (2j)



A una disolución de benzoato de 2-(yodoetil)-4-metilfenilo (**1j**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 72.4 g) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml), bajo atmósfera de argón se añade el catalizador $[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C. Se monitoriza por TLC hasta que finaliza a las 4 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (10:1). Finalmente, se obtienen 54.9 mg de un sólido amarillo pálido, (3-yodo-5 metilbenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**2j**), con un 76 % de rendimiento.

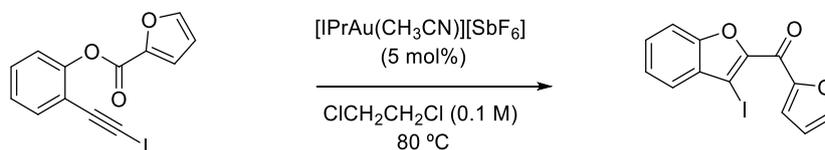
Síntesis de (3-yodo-5,7-dimetilbenzofuran-2-il)(fenil)metanona (2k)



A una disolución de benzoato de 2-(yodoetil)-4,6-dimetilfenilo (**1k**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 75.2 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml), bajo atmósfera de argón se añade el catalizador $[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$ (5 mol%, 0.10 eq., 0.010 mmol, 8.6 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C. Se monitoriza por TLC hasta que finaliza a la hora. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Finalmente, se recristaliza con diclorometano y pentano obteniéndose 33.9 mg de un

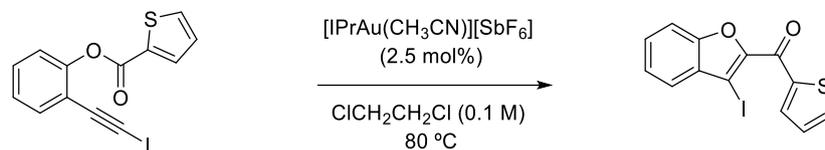
sólido en forma de agujas cristalinas amarillas, (3-yodo-5,7-dimetilbenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**2k**), con un 85 % de rendimiento.

Síntesis de (furan-2-il)(3-yodobenzofuran-2-il)metanona (**2l**)



En un tubo de carrusel, bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución de furan-2-carboxilato de 2-(yodoetil)fenilo (**1l**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 67.6 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml), y finalmente se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (5 mol%, 0.10 eq., 0.010 mmol, 8.6 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C y monitorizada por TLC hasta que finaliza a las 3 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1). Finalmente, se obtienen 26.3 mg de un sólido amarillo, (furan-2-il)(3-yodobenzofuran-2-il)metanona (**2l**), con un 78 % de rendimiento.

Síntesis de (tiofen-2-il)(3-yodobenzofuran-2-il)metanona (**2m**)



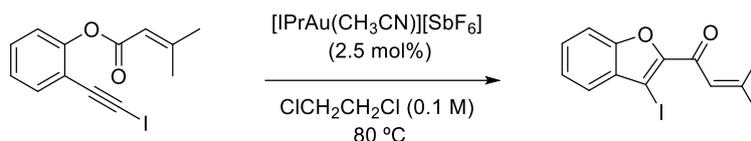
En un tubo de carrusel, bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución de tiofen-2-carboxilato de 2-(yodoetil)fenilo (**1m**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 70.8 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml), sobre la que se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C y monitorizada por TLC hasta que finaliza a la hora y 15 minutos. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1). Finalmente, se obtienen 53.0 mg de un sólido amarillo, (tiofen-2-il)(3-yodobenzofuran-2-il)metanona (**2m**), con un 75 % de rendimiento.

Síntesis de (E)-1-(3-yodobenzofuran-2-il) 3-fenilprop-2-en-1-ona (2n)



A una disolución de cinamato de 2-(yodoetilil)fenilo (**1n**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 74.8 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador $[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética y la reacción se calienta a 80 °C. Pasados 20 minutos finaliza la reacción, tras ser monitorizada por TLC. Una vez terminada, se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1) obteniéndose 48.4 mg de un sólido naranja, (E)-1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (**2n**), con un 65 % de rendimiento.

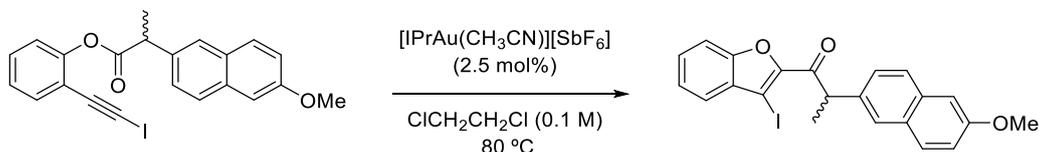
Síntesis de 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-metilbut-2-en-1-ona (2o)*



A una disolución de 3-metilbut-2-enoato de 2-(yodoetilil)fenilo (**1o**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 65.2 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml), bajo atmósfera de argón se añade el catalizador $[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C. El progreso de la reacción es monitorizado por TLC hasta que concluye a los 30 minutos. Posteriormente se enfría la reacción a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como fase estacionaria sílica y como eluyente hexano:AcOEt (40:1) obteniéndose 53.2 mg de un sólido amarillo, 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-metilbut-2-en-1-ona (**2o**), con un 81 % de rendimiento.

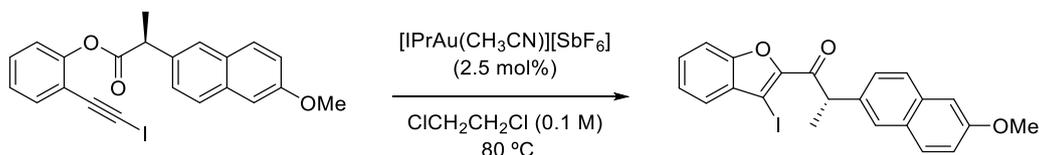
Esta reacción se llevó a cabo a gran escala utilizando las siguientes cantidades de 3-metilbut-2-enoato de 2-(yodoetilil)fenilo (1o**) (1.00 eq., 5.71 mmol, 1.86 g), 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 57.00 ml) y de $[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.14 mmol, 123.1 mg) durante 20 minutos a 80 °C, obteniéndose 1.46 g, es decir, un 78 % del producto 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-metilbut-2-en-1-ona (**2o**).*

Síntesis 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ona racémico (rac-2p)



El producto racémico (**rac-2p**), que se requiere para los estudios de HPLC relacionados con el enantioenriquecimiento del compuesto **2p**, se prepara de la siguiente manera: a una disolución de 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 2-(yodoetil)fenilo (**rac-1p**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 91.3 mg) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C. Pasada una hora y 15 minutos finaliza la reacción, tras ser monitorizada por TLC. Una vez terminada, se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (10:1) obteniéndose 60.9 mg de un aceite amarillo, 1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ona (**rac-2p**), con un 67 % de rendimiento.

Síntesis de (S)-1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ona enantioméricamente enriquecida (2p)



La preparación del compuesto, ópticamente activo, **2p**, es preparado como se describe en el apartado anterior, utilizando las siguientes cantidades: (S)- 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 2-(yodoetil)fenilo (**1p**) (1.00 eq., 2.71 mmol, 1.23 g), 1,2-dicloroetano anhidro (0.10 M, 27.1 ml) y de [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.07 mmol, 58.4 mg) durante una hora y 15 minutos a 80 °C. Obteniéndose 689 mg del producto (S)-1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ona enriquecido enantioméricamente (**2p**) (56% Rendimiento, er: 87:13).

SÍNTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA (3)

Método general para la síntesis de derivados de bromofenilacetileno (3)

Como se describió en la sección anterior, a partir del compuesto comercial 2-yodofenol se llevó a cabo la síntesis de los sustratos iniciales **3a** – **3e**. Utilizando la reacción de Sonogashira (ver método general) se preparó el sustrato 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol. Posteriormente, se llevó a cabo la esterificación de los productos obtenidos tras la reacción de acoplamiento mediante distintas estrategias que se prepararon según los procesos específicos que se detallaron en páginas anteriores. Finalmente, se realizó la preparación del bromoalquino para obtener cada uno de los sustratos de partida, como se muestra a continuación.

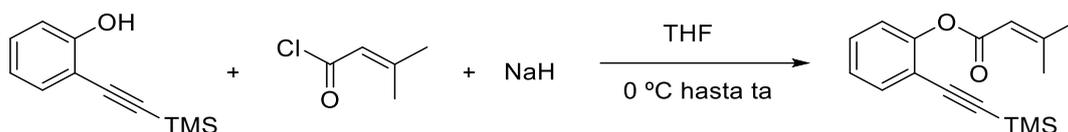


Síntesis de 2-(bromoetnil)fenil 3-metilbut-2-enoato (3a)

- Sonogashira

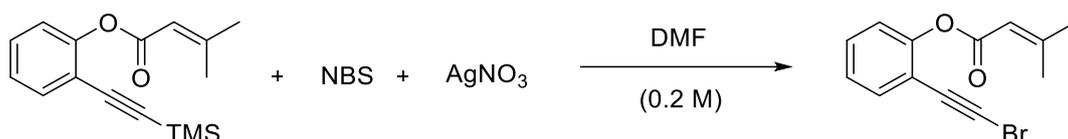
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación



Se sintetizó siguiendo el procedimiento para el 2-[(trimetilsilil)etnil]fenil 3-metilbut-2-enoate descrito previamente.

- Preparación del bromoalquino



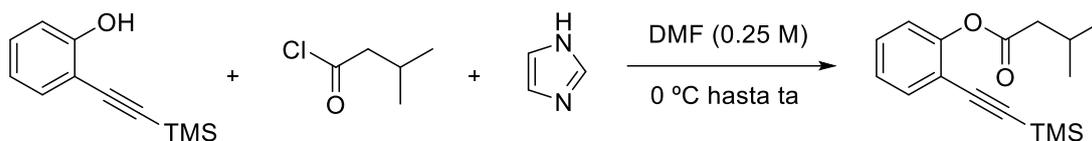
Sobre una disolución de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenil 3-metilbut-2-enoato (1.00 eq., 2.78 mmol, 756.5 mg) en DMF (0.20 M, 13.90 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-bromosuccinimida (1.50 eq., 4.17 mmol, 742.2 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 3.06 mmol, 519.0 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio saturada (14 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 14 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna usando como eluyente hexano: AcOEt (80:1), aislándose 570.9 mg del producto 2-(bromoetnil)fenil 3-metilbut-2-enoato (**3a**) como un aceite amarillo con 74 % de rendimiento.

Síntesis de 2-(bromoetnil)fenil 3-metilbutanoato (3b)

- Sonogashira

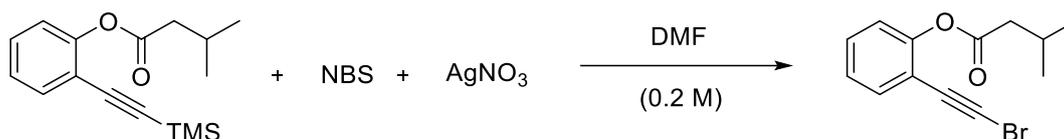
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación



Se sintetizó de la misma manera que el 2-[[trimetilsilil]etnil]fenil 3-metilbutanoato descrito previamente.

- Preparación del bromoalquino



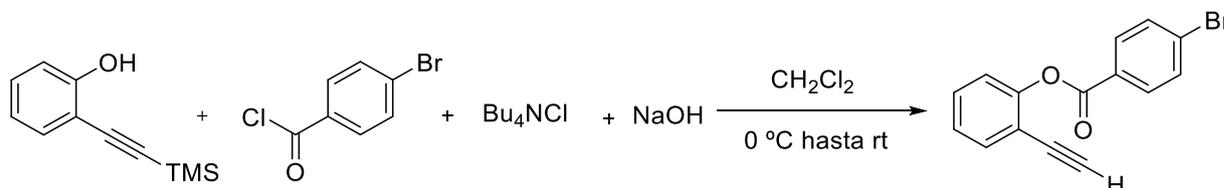
Sobre una disolución de 2-[[trimetilsilil]etnil]fenil 3-metilbutanoato (1.00 eq., 1.50 mmol, 411.7 mg) en DMF (0.20 M, 7.50 ml) protegida de la luz, se añade sucesivamente *N*-bromosuccinimida (1.50 eq., 2.25 mmol, 400.5 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 1.65 mmol, 280.3 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio (7 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 10 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna usando como eluyente hexano:AcOEt (40:1) aislándose 361.3 mg del producto 2-(bromoetnil)fenil 3-metilbutanoato (**3b**) como un aceite amarillo con 86 % de rendimiento.

Síntesis de 2-(bromoetnil)fenil 4-bromobenzoato (**3c**)

- Sonogashira

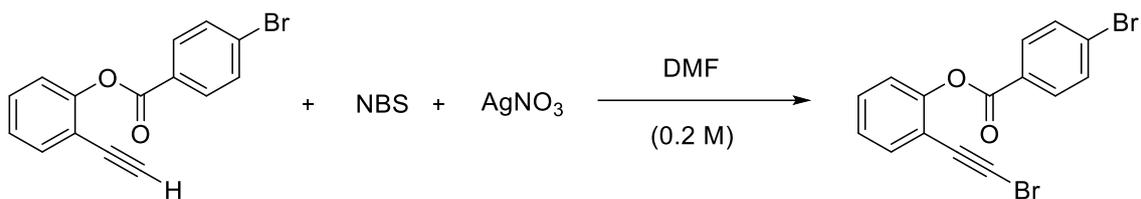
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación



Se sintetizó de la misma manera que el 2-[[trimetilsilil]etnil]fenil 3-metilbutanoato descrito previamente.

- Preparación del bromoalquino



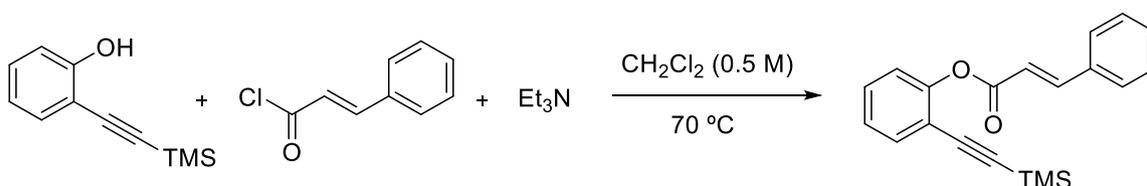
Sobre una disolución de 2-etinilfenil 4-bromobenzoato (1.00 eq., 0.62 mmol, 186.4 mg) en DMF (0.20 M, 3.10 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-bromosuccinimida (1.5 eq., 0.93 mmol, 165.5 mg) y nitrato de plata (1.00 eq., 0.62 mmol, 105.3 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio saturada (3 ml) y se filtra a través de celita con éter etílico como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 5 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna usando como eluyente hexano:AcOE (10:1), aislándose 153.4 mg del producto 2-(bromoetnil)fenil 4-bromobenzoato (**3c**) como un sólido blanco (65 %).

Síntesis de 2-(bromoetnil)fenil cinamato (**3d**)

- Sonogashira

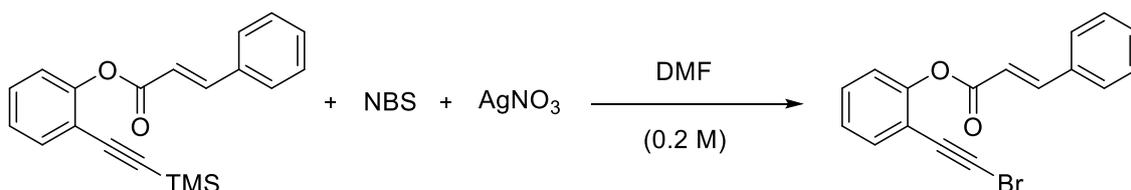
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación



Se sintetizó siguiendo el procedimiento para el 2-[(trimetisilil)etinil]fenil cinamato descrito previamente.

- Preparación del bromoalquino



Sobre una disolución de 2-[(trimetisilil)etinil]fenil cinamato (1.00 eq., 1.42 mmol, 454.0 mg.) en DMF (0.20 M, 7.10 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-bromosuccinimida (1.50 eq., 2.13 mmol, 379.1 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 1.56 mmol, 265.3 mg). La mezcla

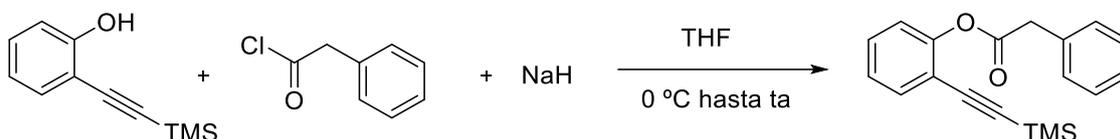
resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona una disolución de cloruro de amonio saturada (7 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 10 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna usando como eluyente hexano:AcOEt (80:1), aislándose 274.5 mg del producto 2-(bromoetnil)fenil cinamato (**3d**) como un sólido amarillo pálido (59 %).

Síntesis de 2-(bromoetnil)fenil 2-fenilacetato (**3e**)

- Sonogashira

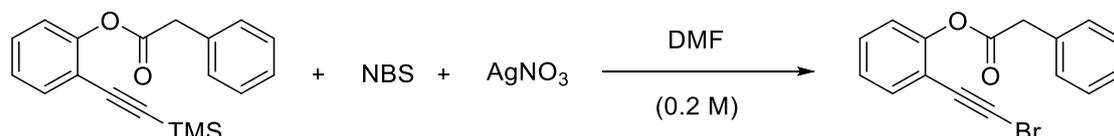
Se llevó a cabo a partir del método general descrito previamente.

- Esterificación



Se sintetizó de la misma manera que el 2-[(trimetilsilil)etnil]fenil 2-fenilacetato descrito previamente.

- Preparación del bromoalquino



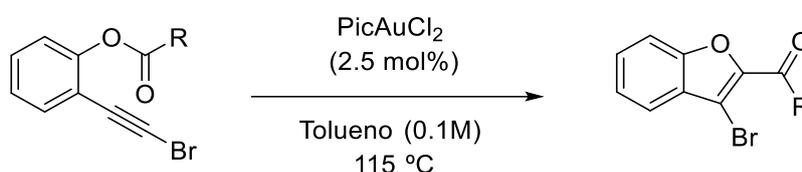
Sobre una disolución de 2-[(trimetilsilil)etnil]fenil 2-fenilacetato (1.00 eq., 2.50 mmol, 771.1 mg) en DMF (0.20 M, 12.50 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-bromosuccinimida (1.50 eq., 3.75 mmol, 667.5 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 2.75 mmol, 467.1 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 10 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna utilizando como fase estacionaria sílica gel y como eluyentes una mezcla hexano:AcOEt (40:1). Finalmente, se aíslan 546.6 mg del sustrato 2-(bromoetnil)fenil 2-fenilacetato (**3e**) como un aceite amarillo con un 70 % de rendimiento.

SÍNTESIS DE PRODUCTOS FINALES (4)

Se partió de los sustratos descritos anteriormente **3a – 3e** para llevar a cabo la reacción final de ciclación y así obtener los productos finales **4a – 4e** que se detallan a continuación.

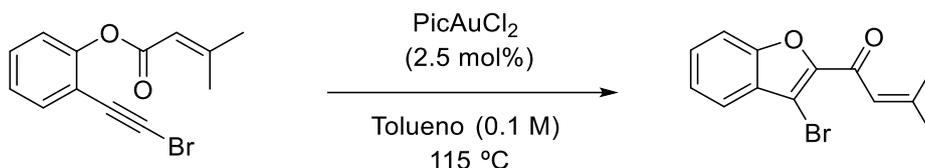


Método general para la síntesis de 3-bromobenzo[*b*]furanos (4)



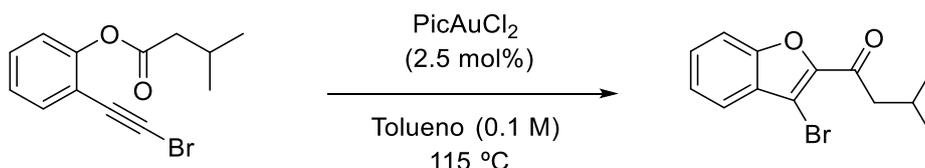
En un tubo de carrusel bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución del correspondiente sustrato inicial (1.00 eq., 0.20 mmol) en tolueno (0.10 M, 2.00 ml). Se añade el catalizador PicAuCl₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol) bajo agitación magnética a 115 °C. El progreso de la reacción es monitorizado por TLC hasta que concluye. Posteriormente, se enfría la reacción a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna usando como fase estacionaria sílica gel (ver condiciones específicas para cada sustrato).

Síntesis de 1-(3-bromobenzofuran-2-il)-3-metilbut-2-en-1-ona (4a)



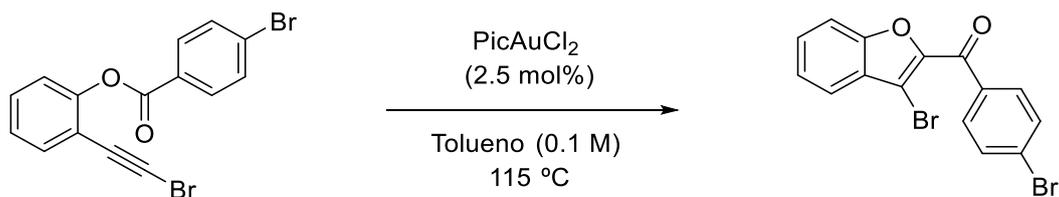
En un tubo de carrusel y bajo atmósfera de argón se prepara una disolución de 2-(bromoetnil)fenil 3-metilbut-2-enoato (**3a**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 55.8 mg) en tolueno (0.10 M, 2.00 ml) con fuerte agitación magnética. Se añade el catalizador de PicAuCl₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 2.0 mg) y la reacción se calienta a 115 °C. El progreso de la reacción es monitorizado por TLC hasta que concluye al cabo de 2 horas. Posteriormente, se enfría la reacción a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1) obteniendo 44.5 mg de un sólido marrón, 1-(3-bromobenzofuran-2-il)-3-metilbut-2-en-1-ona (**4a**), con un 80 % de rendimiento.

Síntesis de 1-(3-bromobenzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ona (4b)



A una disolución de 2-(bromoetnil)fenil 3-metilbutanoato (**3b**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 56.2 mg) en tolueno (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador PicAuCl₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 2.0 mg) con fuerte agitación magnética y a 115 °C. El progreso de la reacción es monitorizado por TLC hasta que concluye al cabo de una hora. Posteriormente, se enfría la reacción a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (10:1), obteniendo 40.6 mg de 1-(3-bromobenzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ona (**4b**), como un sólido amarillo pálido (72 %).

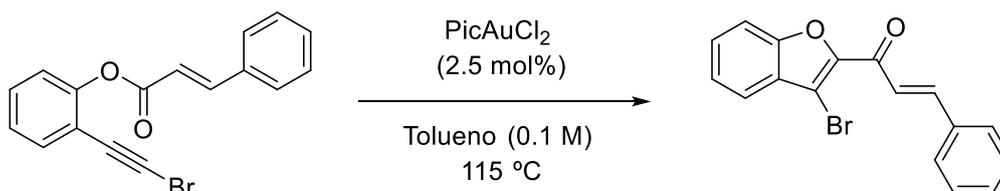
Síntesis de (3-bromobenzofuran-2-il)(4-bromofenil)metanona (4c)



A una disolución de 2-(bromoetnil)fenil 4-bromobenzoato (**3c**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 76.0 mg) en tolueno (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador de PicAuCl₂ (2.5

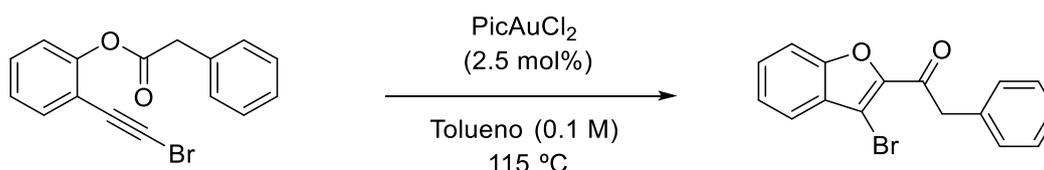
mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 2.0 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 115 °C y se monitoriza por TLC hasta que finaliza al cabo de 2 horas y media. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (10:1). En último lugar, se cristaliza con diclorometano y pentano obteniendo 42.9 mg de un sólido amarillo pálido (3-bromobenzofuran-2-il)(4-bromofenil)metanona (**4c**) (56 %).

Síntesis de (E)-1-(3-bromobenzofuran-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (4d)



A una disolución de 2-(bromoetnil)fenil cinamato (**3d**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 65.4 mg) en tolueno (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador de PicAuCl₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 2.0 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 115 °C. Pasada una hora finaliza la reacción, tras ser monitorizada por TLC. Una vez terminada, se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (10:1) obteniendo 40.2 mg de (E)-1-(3-bromobenzofuran-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (**4d**) como un sólido amarillo con un 61 % de rendimiento.

Síntesis de 1-(3-bromobenzofuran-2-il)-2-feniletan-1-ona (4e)



En un tubo de carrusel bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución del sustrato de partida 2-(bromoetnil)fenil 2-fenilacetato (**3e**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 63.0 mg) en tolueno (0.10 M, 2.00 ml). Se añade el catalizador PicAuCl₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 2.0 mg) bajo agitación magnética. La reacción se calienta a 115 °C. Se monitoriza por TLC hasta que finaliza a las 7 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1) obteniendo 28.6 mg de 1-(3-bromobenzofuran-2-il)-2-feniletan-1-ona (**4e**), como un sólido blanco con un 45 % de rendimiento.

II.5. CARACTERIZACIÓN

Características generales

Esta sección recopila los detalles experimentales y los procedimientos relacionados con las reacciones contenidas en esta Memoria. Incluye algunos aspectos generales sobre las condiciones de trabajo y las técnicas analíticas empleadas, así como los procedimientos experimentales para obtener, tanto los materiales de partida como los productos finales. Además, se proporciona una recopilación de los datos de caracterización para cada compuesto. Los espectros de RMN correspondientes a sus datos espectroscópicos se adjuntan al final de esta sección.

Reacciones, disolventes y cromatografía

Los espectros de ^1H -RMN (300, 400 MHz) y ^{13}C -RMN (75, 100 MHz) se midieron a temperatura ambiente, en un aparato Bruker DPX-300 MHz, Bruker AV-300 MHz, Bruker AV-400 MHz, y Bruker NAV-400 MHz, con CD_2Cl_2 (^1H -RMN $\delta = 5.32$, ^{13}C -RMN = 53.8) como estándar interno. Los datos se presentan de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ) en partes por millón (ppm), multiplicidad (s: singulete, d: doblete, t: triplete, c: cuatriplete, heptet: heptuplete, nonet: nonete, dd: doble doblete, dt: doble triplete, m: multiplete), constante de acoplamiento (J) en Hertzios (Hz) e integración. La multiplicidad de las señales de ^{13}C fueron asignadas por experimentos DEPT.

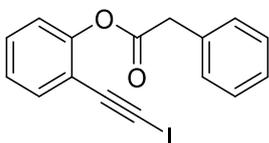
Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) fueron determinados por el servicio científico-técnico de la Universidad de Oviedo con un espectrómetro Bruker Impact II, con analizadores de cuadrupolo y tiempo de vuelo (TOF), y una fuente de iones de electrospray convencional (ESI). El equipo utiliza N_2 en la nebulización (2.4 Bar) y como gas de secado (250 °C, 6.0 l/min). Los espectros de masas se adquirieron en modo de exploración completa (4 eV) y polaridad de iones positivos.

Los puntos de fusión (p.f.) de los compuestos sólidos se midieron en un aparato Melting Point Apparatus SMP20, Bibby Scientific, STUART.

5. Caracterización

5.1. Datos de caracterización de los sustratos de partida (1)

fenilacetato de 2-(yodoetil)fenilo (1a)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₁IO₂

Aspecto: Sólido amarillo, p.f.: 55 – 56 °C

Rendimiento: 90 %

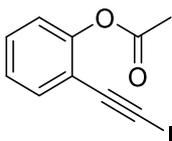
HRMS calculado para C₁₆H₁₁IO₂ (M+Na): 384.9696

HRMS (ESI) encontrada: 384.9695

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.52 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 6H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 169.5 (C), 152.7 (C), 133.7 (CH), 133.4 (C), 130.0 (CH), 129.6 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.3 (CH), 125.9 (CH), 122.3 (CH), 117.3 (C), 88.9 (C), 40.9 (CH₂), 11.6 (C).

acetato de 2-(yodoetil)fenilo (1b)



Fórmula molecular: C₁₀H₇IO₂

Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento: 82 %

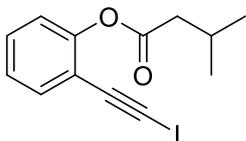
HRMS calculado para C₁₀H₇IO₂ (M+Na): 308.9383

HRMS (ESI) encontrada: 308.9386

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.56 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 168.9 (C), 152.9 (C), 133.7 (CH), 130.2 (CH), 126.0 (CH), 122.5 (CH), 117.5 (C), 89.2 (C), 20.8 (CH₃), 12.5 (C).

3-metilbutanoato de 2-(yodoetil)fenilo (1c)



Fórmula molecular: C₁₃H₁₃IO₂

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 56 %

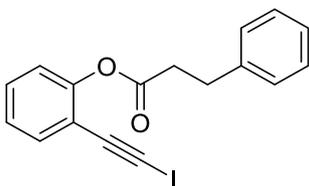
HRMS calculado para C₁₃H₁₃IO₂ (M+Na): 350.9852

HRMS (ESI) encontrada: 350.9852

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.52 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.29 (non, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 170.9 (C), 152.7 (C), 133.7 (CH), 130.0 (CH), 125.8 (CH), 122.5 (CH), 117.5 (C), 89.1 (C), 43.08 (CH₂), 25.8 (CH), 22.4 (2 CH₃), 11.7 (C).

3-fenilpropanoato de 2-(yodoetil)fenilo (1d)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₃IO₂

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 86 %

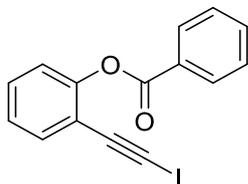
HRMS calculado para C₁₇H₁₃IO₂ (M+Na): 398.9852

HRMS (ESI) encontrada: 398.9849

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.53 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.24 (m, 7H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.15 (AA', 2H), 2.96 (BB', 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 170.8 (C), 152.7 (C), 140.4 (C), 133.6 (C), 130.0 (CH), 128.6 (2 CH), 128.3 (2 CH), 126.4 (CH), 125.8 (CH), 122.4 (CH), 117.3 (C), 89.0 (C), 35.8 (CH₂), 31.0 (CH₂), 11.6(C).

benzoato de 2-(yodoetil)fenil (1e)



Fórmula molecular: C₁₅H₉I O₂

Aspecto: Aceite marrón

Rendimiento: 87 %

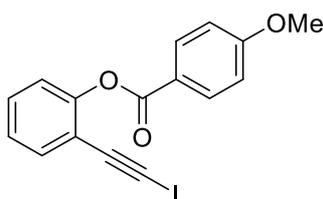
HRMS calculado para C₁₅H₉INaO₂ (M+Na): 370.9539

HRMS (ESI) encontrada: 370.9542

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.26 – 8.24 (m, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 3H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 164.6 (C), 153.1 (C), 133.7 (CH), 133.5 (CH), 130.1 (2 CH), 130.0 (CH), 129.3 (C), 128.6 (2 CH), 125.8 (CH), 122.5 (CH), 117.3 (C), 88.9 (C), 11.6 (C).

4-metoxibenzoato de 2-(yodoetil)fenil (1f)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₁I O₃

Aspecto: Sólido blanco, p.f.: 93 – 94 °C

Rendimiento: 92 %

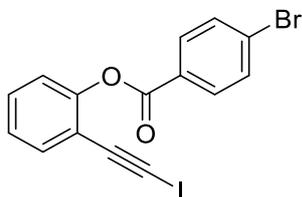
HRMS calculado para C₁₆H₁₁INaO₃ (M+Na): 400.9645

HRMS (ESI) encontrada: 400.9645

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 164.3 (C), 164.1 (C), 153.2 (C), 133.5 (CH), 132.4 (2 CH), 130.0 (CH), 125.7 (CH), 122.7 (CH), 121.5 (C), 117.4 (C), 114.0 (2 CH), 89.1 (C), 55.6 (CH₃), 11.9 (C).

4-bromobenzoato de 2-(yodoetil)fenilo (1g)



Fórmula molecular: C₁₅H₈BrIO₂

Aspecto: Sólido blanco, p.f.: 129 – 130 °C

Rendimiento: 94 %

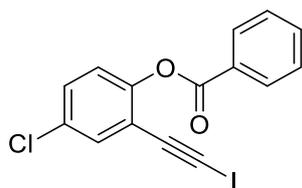
HRMS calculado para C₁₅H₈BrIO₂ (M+Na): 448.8645

HRMS (ESI) encontrada: 448.8644

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.12 (AA', 2H), 7.74 (XX', 2H), 7.56 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 163.9 (C), 152.9 (C), 133.5 (CH), 132.3 (2 CH), 131.7 (2 CH), 130.0 (CH), 128.8 (C), 128.3 (C), 126.0 (CH), 122.3 (CH), 117.2 (C), 88.8 (C), 11.8 (C).

benzoato de 4-cloro-2-(yodoetil)fenilo (1h)



Fórmula molecular: C₁₅H₈ClIO₂

Aspecto: Sólido amarillento, p.f.: 131 – 132 °C

Rendimiento: 92 %

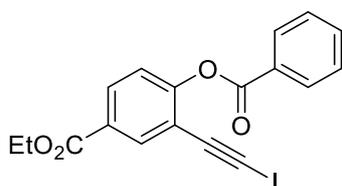
HRMS calculado para C₁₅H₈ClIO₂ (M+Na): 404.9150

HRMS (ESI) encontrada: 404.9149

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.25 (dd, J = 8.3 Hz, 1.4, 2H), 7.73 (t, J = 7.4, 1H), 7.60 (t, J = 7.5, 2H), 7.54 (d, J = 2.6, 1H), 7.44 (dd, J = 8.7, 2.6, 1H), 7.27 (d, J = 8.7, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 164.4 (C), 151.7 (C), 133.9 (CH), 133.0 (CH), 130.9 (C), 130.2 (2 CH), 130.0 (CH), 129.0 (C), 128.7 (2 CH), 123.8 (CH), 118.8 (C), 87.7 (C), 13.9 (C).

benzoato de 4-(etoxicarbonil)-2-(yodoetino) (1i)



Fórmula molecular: C₁₈H₁₃IO₄

Aspecto: Sólido amarillento, p.f.: 116 °C

Rendimiento: 57 %

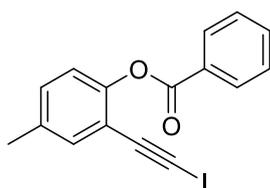
HRMS calculado para C₁₈H₁₃INaO₄ (M+Na): 442.9751

HRMS (ESI) encontrada: 442.9751

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.28 – 8.24 (m, 3H), 8.11 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 164.9 (C), 164.1 (C), 156.3 (C), 134.9 (CH), 134.0 (CH), 131.1 (CH), 130.3 (2 CH), 128.9 (C), 128.7 (2 CH), 128.4 (C), 122.6 (CH), 117.6 (C), 88.3 (C), 61.4 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.5 (C).

benzoato de 2-(yodoetino)-4-metilfenilo (1j)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₁IO₂

Aspecto: Sólido blanco, p.f.: 71 °C

Rendimiento: 86 %

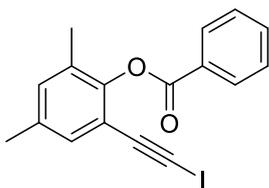
HRMS calculado para C₁₆H₁₁INaO₂ (M+Na): 384.9696

HRMS (ESI) encontrada: 384.9695

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 164.8 (C), 150.8 (C), 135.8 (C), 133.8 (CH), 133.6 (CH), 130.7 (CH), 130.1 (2 CH), 129.4 (C), 128.6 (2 CH), 122.1 (CH), 116.8 (C), 83.1 (C), 20.3 (CH₃), 10.9 (C).

benzoato de 2-(yodoetil)-4,6-dimetilfenilo (1k)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₃IO₂

Aspecto: Sólido amarillo, p.f.: 150 – 151 °C

Rendimiento: 89 %

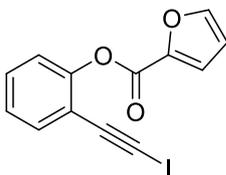
HRMS calculado para C₁₇H₁₃IO₂ (M+Na): 398.9852

HRMS (ESI) encontrada: 398.9850

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 164.6 (C), 149.5 (C), 135.6 (C), 133.6 (CH), 132.7 (CH), 131.3 (CH), 131.0 (C), 130.2 (2 CH), 129.3 (C), 128.7 (2 CH), 117.0 (C), 89.5 (C), 20.3 (CH₃), 15.9 (CH₃), 10.1 (C).

2-(yodoetil)fenil furan-2-carboxilato (1l)



Fórmula molecular: C₁₃H₇IO₃

Aspecto: Sólido blanco, p.f.: 84 – 86 °C

Rendimiento: 51 %

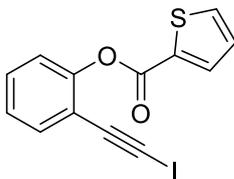
HRMS calculado para C₁₃H₈IO₃ (M+H): 338.9513

HRMS (ESI) encontrada: 338.9513

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.78 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.7, 1H), 7.49 (dd, *J* = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.69 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 156.2 (C), 152.2 (C), 147.6 (CH), 143.7 (C), 133.7 (CH), 130.1 (CH), 126.1 (CH), 122.5 (CH), 119.9 (CH), 117.4 (C), 112.29 (CH), 88.8 (C), 12.25 (C).

2-(yodoetil)fenil tiofeno-2-carboxilato (1m)



Fórmula molecular: C₁₃H₇IO₂S

Aspecto: Sólido amarillo, p.f.: 79 – 80 °C

Rendimiento: 52 %

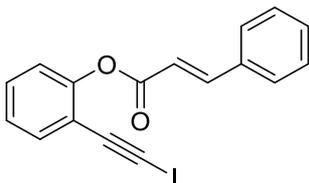
HRMS calculado para C₁₃H₈IO₂S (M+H): 354.9284

HRMS (ESI) encontrada: 354.9286

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.06 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 160.0 (C), 152.7 (C), 135.1 (CH), 134.1 (CH), 133.6 (CH), 132.4 (C), 130.1 (CH), 128.3 (CH), 126.1 (CH), 122.6 (CH), 117.4 (C), 89.0 (C), 12.8 (C).

cinamato de 2-(yodoetil)fenilo (1n)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₁IO₂

Aspecto: Sólido blanco, p.f.: 137 – 139 °C

Rendimiento: 59 %

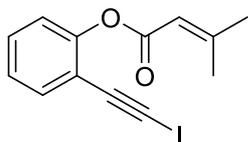
HRMS calculado para C₁₇H₁₁IO₂ (M+Na): 396.9696

HRMS (ESI) encontrada: 396.9697

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.98 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.71 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 164.7 (C), 152.9 (C), 146.9 (CH), 134.2 (C), 133.6 (CH), 130.8 (CH), 130.0 (CH), 129.0 (2 CH), 128.4 (2 CH), 125.8 (CH), 122.5 (CH), 117.4 (C), 116.8 (CH), 89.1 (C), 11.7 (C).

3-metilbut-2-enoato de 2-(yodoetil)fenilo (1o)



Fórmula molecular: C₁₃H₁₁IO₂

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 87 %

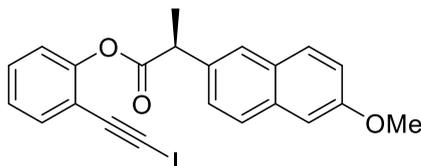
HRMS calculado para C₁₃H₁₁IO₂ (M+Na): 348.9696

HRMS (ESI) encontrada: 348.9691

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.52 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.01 – 5.59 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 164.0 (C), 160.5 (C), 153.0 (C), 133.5 (CH), 129.9 (CH), 125.4 (CH), 122.6 (CH), 117.5 (C), 114.6 (CH), 89.3 (C), 27.3 (CH₃), 20.3 (CH₃), 11.0 (C).

(S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 2-(yodoetil)fenilo enriquecido enantioméricamente (1p)



Fórmula molecular: C₂₂H₁₇IO₃

Aspecto: Sólido marrón, p.f.: 86 – 89 °C

Rendimiento: 85 %

HRMS calculado para C₂₂H₁₇IO₃ (M+Na): 479.0115

HRMS (ESI) encontrada: 479.0114

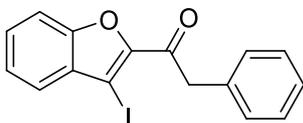
¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.85 – 7.79 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 172.5 (C), 157.8 (C), 152.5 (C), 134.9(C), 134.0 (C), 133.7 (CH), 129.9 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (C), 127.3 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 125.8 (CH), 122.2 (CH), 118.9 (CH), 117.4 (C), 105.6 (CH), 88.8 (C), 55.3 (CH₃), 45.5 (CH), 18.7 (CH₃), 11.7 (C).

r.e.: 89:11 determinado por HPLC

5.2. Datos de caracterización de los productos finales (2)

1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-feniletan-1-ona (2a)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₁IO₂

Aspecto: Sólido amarillento, p.f.: 115 – 117 °C

Rendimiento: 82 %

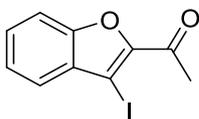
HRMS calculado para C₁₆H₁₁INaO₂ (M+Na): 384.9696

HRMS (ESI) encontrada: 384.9696

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.62 - 7.59 (m, 3H), 7.43 - 7.33 (m, 6H), 4.40 (s, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 188.8 (C), 154.4 (C), 149.1 (C), 133.8 (C), 131.6 (C), 129.9 (2 CH), 129.4 (CH), 128.5 (2 CH), 127.0 (CH), 124.5 (CH), 123.8 (CH), 112.4 (CH), 71.7 (C), 46.1 (CH₂).

1-(3-yodobenzofuran-2-il)etan-1-ona (2b)



Fórmula molecular: C₁₀H₇IO₂

Aspecto: Sólido amarillento, p.f.: 127 °C

Rendimiento: 78 %

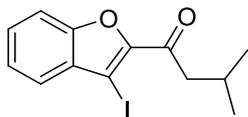
HRMS calculado para C₁₀H₇INaO₂ (M+Na): 308.9383

HRMS (ESI) encontrada: 308.9389

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.61 - 7.56 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 2.69 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 189.0 (C), 154.3 (C), 149.6 (C), 131.5 (C), 129.2 (CH), 124.4 (CH), 123.8 (CH), 112.3 (CH), 70.4 (C), 27.4 (CH₃).

1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ona (2c)



Fórmula molecular: C₁₃H₁₃IO₂

Aspecto: Agujas amarillas, p.f.: 62 °C

Rendimiento: 77 %

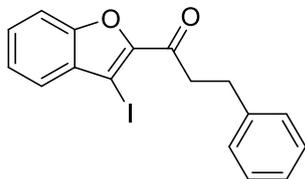
HRMS calculado para C₁₃H₁₃IO₂ (M+Na): 350.9852

HRMS (ESI) encontrada: 350.9851

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.61 – 7.58 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (non, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 191.4 (C), 154.2 (C), 149.6 (C), 131.5 (C), 129.1 (CH), 124.4 (CH), 123.7 (CH), 112.3 (CH), 70.1 (C), 48.3 (CH₂), 24.7 (CH), 22.4 (2 CH₃).

1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (2d)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₃IO₂

Aspecto: Sólido amarillo, p.f.: 84 – 85 °C

Rendimiento: 80 %

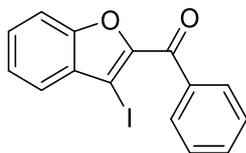
HRMS calculado para C₁₇H₁₃IO₂ (M+Na): 398.9852

HRMS (ESI) encontrada: 398.9848

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.61-7.57 (m, 3H), 7.45-7.23 (m, 6H), 3.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 190.6 (C), 154.2 (C), 149.3 (C), 141.1 (C), 131.5 (C), 129.2 (CH), 128.4 (4 CH), 126.1 (CH), 124.4 (CH), 123.7 (CH), 112.3 (CH), 70.2 (C), 41.3 (CH₂), 29.4 (CH₂).

(3-yodobenzofuran-2-il)(fenil) metanona (2e)



Fórmula molecular: C₁₅H₉I O₂

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 76 %

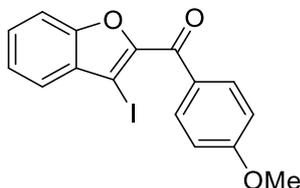
HRMS calculado para C₁₅H₉INaO₂ (M+Na): 370.9539

HRMS (ESI) encontrada: 370.9541

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.62 – 7.59 (m, 4H), 7.47 (s, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 184.0 (C), 154.5 (C), 149.9 (C), 136.7 (C), 133.1 (CH), 131.4 (C), 129.9 (2 CH), 129.2 (CH), 128.4 (2 CH), 124.6 (CH), 123.8 (CH), 112.4 (CH), 73.7 (C).

(3-yodobenzofuran-2-il) (4-metoxifenil) metanona (2f)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₁IO₃

Aspecto: Sólido amarillento, p.f.: 128 – 130 °C

Rendimiento: 43 %

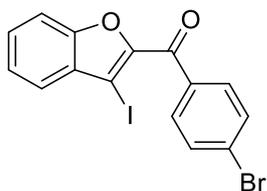
HRMS calculado para C₁₆H₁₁INaO₃ (M+Na): 400.9645

HRMS (ESI) encontrada: 400.9641

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 3H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 182.3 (C), 163.8 (C), 154.4 (C), 150.3 (C), 132.5 (2 CH), 131.3 (C), 129.3 (C), 128.8 (CH), 124.4 (CH), 123.6 (CH), 113.7 (2 CH), 112.3 (CH), 72.8 (C), 55.6 (CH₃).

(3-yodobenzofuran-2-il)(4-bromofenil)metanona (2g)



Fórmula molecular: C₁₅H₈BrIO₂

Aspecto: Sólido amarillo, p.f.: 102 – 103 °C

Rendimiento: 66 %

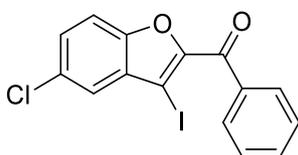
HRMS calculado para C₁₅H₈BrInaO₂ (M+Na): 448.8645

HRMS (ESI) encontrada: 448.8646

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.60 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 182.8 (C), 154.5 (C), 149.5 (C), 135.4 (C), 131.7 (2 CH), 131.5 (2 CH), 131.4 (C), 129.4 (CH), 128.1 (C), 124.6 (CH), 123.8 (CH), 112.4 (CH), 74.3 (C).

(5-cloro-3-yodobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (2h)



Fórmula molecular: C₁₅H₈ClIO₂

Aspecto: Sólido amarillo, p.f.: 90 – 91 °C

Rendimiento: 68 %

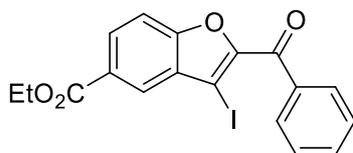
HRMS calculado para C₁₅H₈ClInaO₂ (M+Na): 404.9150

HRMS (ESI) encontrada: 404.9146

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 4H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 185.7 (C), 154.8 (C), 152.9 (C), 138.3 (C), 135.2 (CH), 134.7 (C), 132.2 (C), 131.8 (2 CH), 131.3 (CH), 130.4 (2 CH), 125.2 (CH), 115.6 (CH), 74.09 (C).

2 benzoil-3-yodobenzofuran-5-carboxilato de etilo (2i)



Fórmula molecular: C₁₈H₁₃IO₄

Aspecto: Sólido amarillo, p.f.: 135 – 136 °C

Rendimiento: 72 %

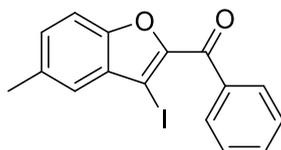
HRMS calculado para C₁₈H₁₃INaO₄ (M+Na): 442.9751

HRMS (ESI) encontrada: 442.9751

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.33 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 183.8 (C), 165.6 (C), 156.8 (C), 151.0 (C), 136.4 (C), 133.3 (CH), 131.5 (C), 130.2 (CH), 129.9 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.5 (C), 126.0 (CH), 112.4 (CH), 73.8 (C), 61.3 (CH₂), 14.2 (CH₃).

(3-yodo-5 metilbenzofuran-2-il)(fenil)metanona (2j)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₁IO₂

Aspecto: Sólido amarillento, p.f.: 92 – 94 °C

Rendimiento: 76 %

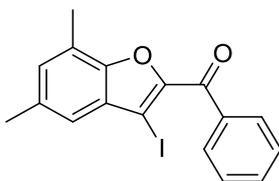
HRMS calculado para C₁₆H₁₁INaO₂ (M+Na): 384.9696

HRMS (ESI) encontrada: 384.9698

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.11 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 184.0 (C), 153.0 (C), 150.0 (C), 136.8 (C), 134.6 (C), 132.9 (CH), 131.4 (C), 130.8 (CH), 129.9 (2 CH), 128.34 (2 CH), 123.1 (CH), 111.9 (CH), 73.4 (C), 21.0 (CH₃).

(3-yodo-5,7-dimetilbenzofuran-2-il)(fenil)metanona (2k)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₃INaO₂

Aspecto: Agujas amarillas, p.f.: 95 – 96 °C

Rendimiento: 85 %

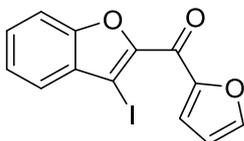
HRMS calculado para C₁₇H₁₃INaO₂ (M+Na): 398.9852

HRMS (ESI) encontrada: 398.9848

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 2.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 183.8 (C), 152.1 (C), 149.7 (C), 136.9 (C), 134.5 (C), 132.9 (CH), 131.4 (CH), 130.9 (C), 130.0 (2 CH), 128.4 (2 CH), 122.2 (C), 120.5 (CH), 73.8 (C), 21.1 (CH₃), 14.4 (CH₃).

(furan-2-il)(3-yodobenzofuran-2-il)metanona (2l)



Fórmula molecular: C₁₃H₇IO₃

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 78 %

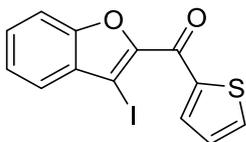
HRMS calculado para C₁₃H₇IO₃ (M+Na): 360.9332

HRMS (ESI) encontrada: 360.9329

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.88 (dd, *J* = 3.6, 0.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 3H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 6.72 (dd, *J* = 3.6, 1.6, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 169.6 (C), 154.5 (C), 150.7 (C), 148.6 (C), 148.0 (CH), 131.3 (C), 129.3 (CH), 124.6 (CH), 123.7 (CH), 121.8 (CH), 112.5 (CH), 112.3 (CH), 73.3 (C).

(tiofen-2-il)(3-yodobenzofuran-2-il)metanona (2m)



Fórmula molecular: C₁₃H₇IO₂S

Aspecto: Sólido amarillo, p.f.: 119 – 121°C

Rendimiento: 75 %

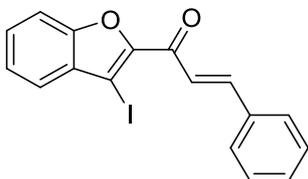
HRMS calculado para C₁₃H₇INaO₂S (M+Na): 376.9104

HRMS (ESI) encontrada: 376.9100

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.39 (dd, *J* = 3.9, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 3H), 7.43 (td, *J* = 7.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 4.9, 3.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 174.4 (C), 154.4 (C), 148.9 (C), 142.4 (C), 135.1 (2 CH), 131.4 (C), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 124.6 (CH), 123.7 (CH), 112.3 (CH), 73.7 (C).

(E)-1-(3-yodobenzofuran-2-il) 3-fenilprop-2-en-1-ona (2n)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₁IO₂

Aspecto: Sólido naranja, p.f.: 118 – 120 °C

Rendimiento: 65 %

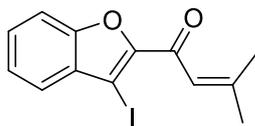
HRMS calculado para C₁₇H₁₁INaO₂ (M+Na): 396.9696

HRMS (ESI) encontrada: 396.9692

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.96 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.68 – 7.59 (m, 3H), 7.50 – 7.43 (m, 4H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 179.8 (C), 154.4 (C), 150.1 (C), 144.6 (CH), 134.8 (C), 131.8 (C), 130.9 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 124.5 (CH), 123.7 (CH), 121.4 (CH), 112.3 (CH), 71.6 (C).

1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-metilbut-2-en-1-ona (2o)



Fórmula molecular: C₁₃H₁₁IO₂

Aspecto: Sólido amarillo, p.f.: 108 – 110 °C

Rendimiento: 81 % (Scale: 78%)

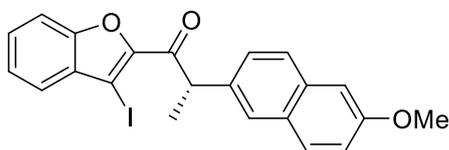
HRMS calculado para C₁₃H₁₁IO₂ (M+Na): 348.9696

HRMS (ESI) encontrada: 348.9695

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H), 7.41 (dt, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 180.7 (C), 160.1 (C), 154.0 (C), 150.3 (C), 131.7 (C), 128.8 (CH), 124.2 (CH), 123.5 (CH), 120.0 (CH), 112.2 (CH), 70.1 (C), 28.1 (CH₃), 21.2 (CH₃).

(S)-1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ona enriquecido enantioméricamente (2p)



Fórmula molecular: C₂₂H₁₇IO₃

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 56 %

HRMS calculado para C₂₂H₁₇IO₃ (M+Na): 479.0115

HRMS (ESI) encontrada: 479.0115

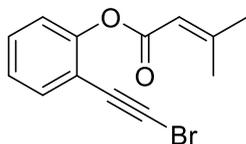
¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.52 – 7.50 (m, 4H), 7.37 – 7.31 (ddd, *J* = 7.8, 5.5, 2.7 Hz, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 5.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 192.2 (C), 158.3 (C), 154.8 (C), 149.5 (C), 135.8 (C), 134.2 (C), 132.1 (C), 129.7 (2 CH), 129.6 (C), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 124.9 (CH), 124.2 (CH), 119.4 (CH), 112.8 (CH), 106.0 (CH), 72.3 (C), 55.8 (CH₃), 48.6 (CH), 18.4 (CH₃).

r.e.: 87:13 determinado por HPLC.

5.3. Datos de caracterización de los sustratos de partida (3)

2-(bromoetnil)fenil 3-metilbut-2-enoato (3a)



Formula molecular: C₁₃H₁₁BrO₂

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 74 %

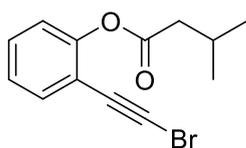
HRMS calculado para C₁₃H₁₁BrNaO₂ (M+Na): 300.9835

HRMS (ESI) encontrado: 300.9834

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.55 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.01 (heptet, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 164.0 (C), 160.6 (C), 152.5 (C), 133.3 (CH), 129.8 (CH), 125.5 (CH), 122.7 (CH), 116.8 (C), 114.6 (CH), 75.4 (C), 40.8 (C), 27.3 (CH₃), 20.3 (CH₃).

2-(bromoetnil)fenil 3-metilbutanoato (3b)



Formula molecular: C₁₃H₁₃BrO₂

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 86 %

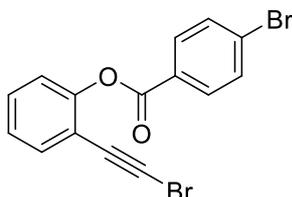
HRMS calculado para C₁₃H₁₃BrNaO₂ (M+Na): 302.9991

HRMS (ESI) encontrado: 302.9990

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.57 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.44 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (nonet, *J* = 6.7 Hz, H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 170.8 (C), 152.4 (C), 133.4 (CH), 129.9 (CH), 125.9 (CH), 122.6 (CH), 116.8 (C), 75.4 (C), 54.5 (C), 43.1(CH₂), 25.8 (CH), 22.3 (2 CH₃).

2-(bromoetil)fenil 4-bromobenzoato (3c)



Formula molecular: C₁₅H₈Br₂O₂

Aspecto: Sólido blanco, p.f.: 111 – 112 °C

Rendimiento: 65 %

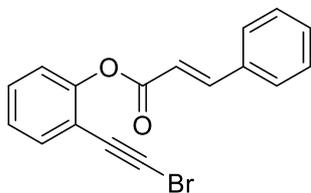
HRMS calculado para C₁₅H₈Br₂NaO₂ (M+Na): 400.8783

HRMS (ESI) encontrado: 400.8782

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 163.9 (C), 152.4 (C), 133.4 (CH), 132.0 (2CH), 131.7 (2CH), 130.0 (CH), 128.9 (C), 128.2 (C), 126.1 (CH), 122.5 (CH), 116.7(C), 75.1(C), 54.9(C).

2-(bromoetil)fenil cinamato (3d)



Formula molecular: C₁₇H₁₁BrO₂

Aspecto: Sólido amarillo pálido, p.f.: 105 – 107 °C

Rendimiento: 74 %

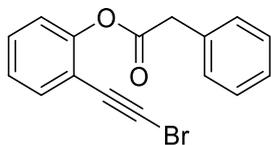
HRMS calculado para C₁₇H₁₁BrNaO₂ (M+Na): 348.9835

HRMS (ESI) encontrado: 348.9830

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.96 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 4H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 164.6 (C), 152.5 (C), 146.9 (CH), 134.2 (C), 133.3 (CH), 130.8 (CH), 129.9 (CH), 129.0 (2 CH), 128.4 (2 CH), 125.8 (CH), 122.5 (CH), 116.7 (CH), 116.7 (C), 75.2 (C), 54.5 (C).

2-(bromoetinizil)fenil 2-fenilacetato (3e)



Formula molecular: C₁₆H₁₁BrO₂

Aspecto: Sólido amarillo pálido p.f.: 45 – 47 °C

Rdto.: 70 %

HRMS calculadod. para C₁₆H₁₁BrNaO₂ (M+Na): 336.9835

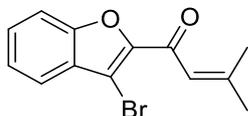
HRMS (ESI) encontrado: 336.9834

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.55 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 6H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 169.5 (C), 152.2 (C), 133.4 (CH), 130.0 (CH), 129.5 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.3 (CH), 126.0 (CH), 122.4 (CH), 116.7 (C), 75.1 (C), 54.6 (C), 40.9 (2 CH).

5.4. Datos de caracterización de los productos finales (4)

1-(3-bromobenzofuran-2-il)-3-metilbut-2-en-1-ona (4a)



Fórmula molecular: C₁₃H₁₁BrO₂

Aspecto: Sólido marrón, p.f.: 80 – 81 °C

Rendimiento: 80 %

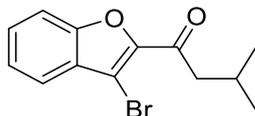
HRMS calculado para C₁₃H₁₁BrNaO₂ (M+Na): 300.9835

HRMS (ESI) encontrada: 300.9830

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 8.06 (ddd, *J* = 7.9, 1.3, 0.8 Hz, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.77 (ddd, *J* = 7.9, 6.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (heptet, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.47 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 180.7 (C), 160.3 (C), 153.3 (C), 148.5 (C), 128.8 (CH), 128.6 (C), 124.2 (CH), 121.8 (CH), 120.5 (CH), 112.4 (CH), 103.4 (C), 28.4 (CH₃), 21.6 (CH₃).

1-(3-bromobenzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ona (4b)



Fórmula molecular: C₁₃H₁₃BrO₂

Aspecto: Sólido amarillento, p.f.: 77 –79 °C

Rendimiento: 72 %

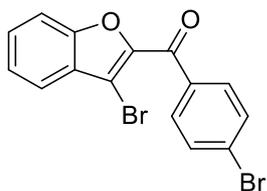
HRMS calculado para C₁₃H₁₄BrO₂ (M+H): 281.0172

HRMS (ESI) encontrada: 281.0171

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.67 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.38 (ddd, *J* = 8.0, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (nonet, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 191.1 (C), 153.5 (C), 147.7 (C), 129.2 (CH), 128.3 (C), 124.4 (CH), 122.0 (CH), 112.4 (CH), 103.6 (C), 48.8 (CH₂), 24.8 (CH), 22.7 (2 CH₃).

(3-bromobenzofuran-2-il)(4-bromofenil)metanona (4c)



Fórmula molecular: C₁₅H₈Br₂O₂

Aspecto: Sólido amarillento, p.f.: 104 – 106 °C

Rendimiento: 56 %

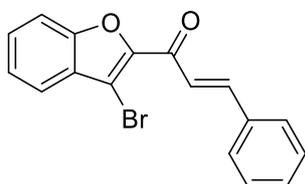
HRMS calculado para C₁₅H₈Br₂NaO₂ (M+Na): 400.8783

HRMS (ESI) encontrada: 402.8755

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.79 – 7.72 (m, 3H), 7.65 – 7.63 (m, 2H), 7.49 (ddd, *J* = 8.0, 5.6, 2.5 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 182.5 (C), 153.9 (C), 147.5 (C), 135.6 (C), 131.7 (2 CH), 131.4 (2 CH), 129.4 (CH), 128.1 (2 C), 124.6 (CH), 121.8 (CH), 112.5 (CH), 106.3 (C).

(E)-1-(3-bromobenzofuran-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (4d)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₁BrO₂

Aspecto: Sólido amarillo, p.f.: 121 – 122 °C

Rendimiento: 61 %

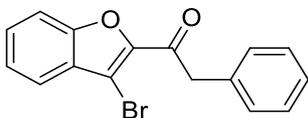
HRMS calculado para C₁₇H₁₂BrO₂ (M+H): 327.0015

HRMS (ESI) encontrada: 327.0008

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.95 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 179.6 (C), 153.7 (C), 148.2 (C), 145.0 (CH), 134.7 (C), 130.9 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (2CH), 128.8 (2 CH), 128.5 (C), 124.5 (CH), 122.0 (CH), 121.5 (CH), 112.5(CH), 104.7 (C).

1-(3-bromobenzofuran-2-il)-2-feniletan-1-ona (4e)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₁BrO₂

Aspecto: Sólido blanco, p.f.: 84 – 86 °C

Rendimiento: 45 %

HRMS calculado para C₁₆H₁₁BrNaO₂ (M+Na): 336.9835

HRMS (ESI) encontrada: 336.9825

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.44 – 7.28 (m, 6H), 4.38 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 188.4 (C), 153.7 (C), 147.1 (C), 133.3 (C), 129.8 (2 CH), 129.4 (CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (C), 127.1 (CH), 124.5 (CH), 122.1 (CH), 112.5 (CH), 104.8 (C), 46.5 (CH₂).

5.5. Análisis HPLC

Datos de HPLC para los sustratos de partida

Columna: CHIRALPAK® AD-H, 4.6 mmØ x 250 mm

Precolumna: CHIRALPAK® AD-H, 4.0 mmØ x 10 mm (3 piezas)

Disolvente: Isopropanol:hexano (10:90)

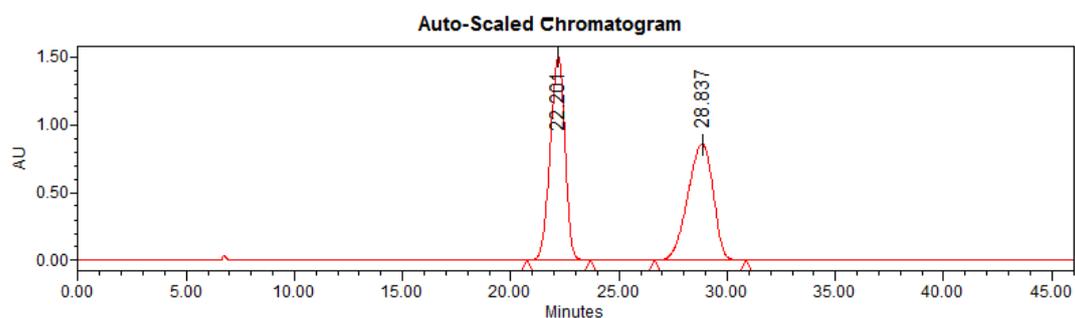
Flujo: 0.5 ml/min

Inyección: 10 µl

Temperatura de columna: 30 °C

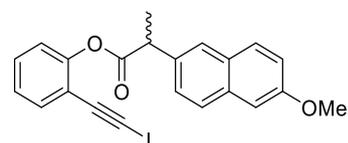
Temperatura de la muestra: 10 °C

2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 2-(yodoetil)fenilo racémico (rac-1p)

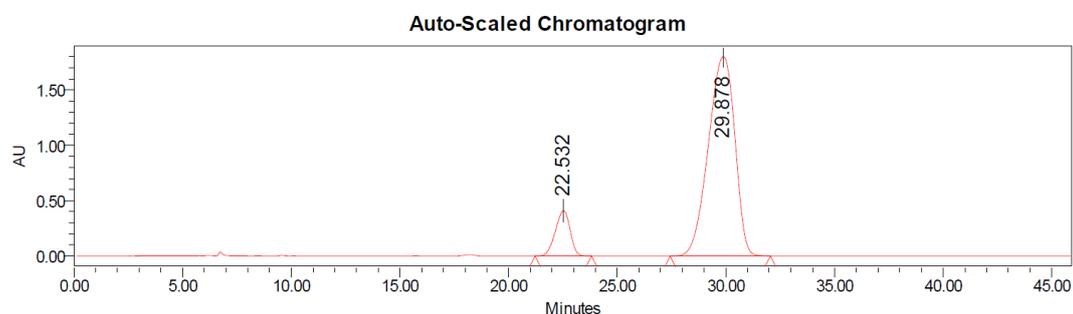


Unknown Peak Results

Peak Type	RT	Area	% Area	Height
1 Unknown	22.201	71032335	50.52	1496492
2 Unknown	28.837	69556203	49.48	857404

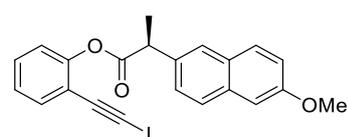


(S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 2-(yodoetil)fenilo enriquecido enantioméricamente (1p)



Unknown Peak Results

Peak Type	RT	Area	% Area	Height
1 Unknown	22.532	19423822	11.26	409313
2 Unknown	29.878	153056440	88.74	1804170



Datos de HPLC para los productos finales

Columna: CHIRALPAK® AD-H, 4.6 mmØ x 250 mml

Precolumna: CHIRALPAK® AD-H, 4.0 mmØ x 10 mml (3 piezas)

Disolvente: Isopropanol:hexano (10:90)

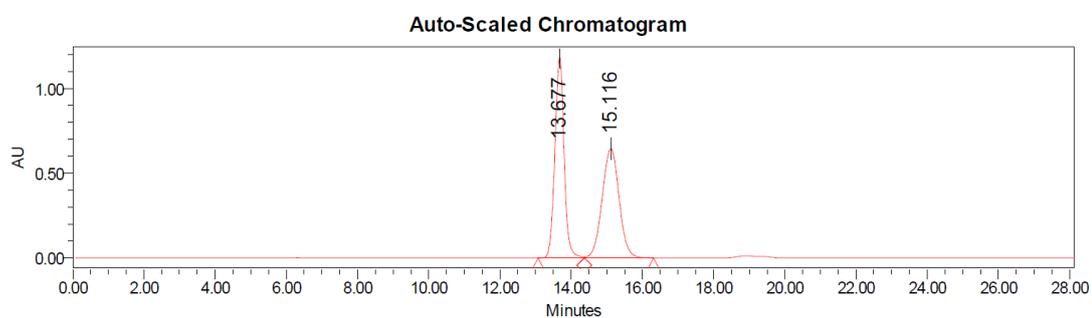
Flujo: 0.5 ml/min

Inyección: 10 µl

Temperatura de columna: 30 °C

Temperatura de la muestra: 10 °C

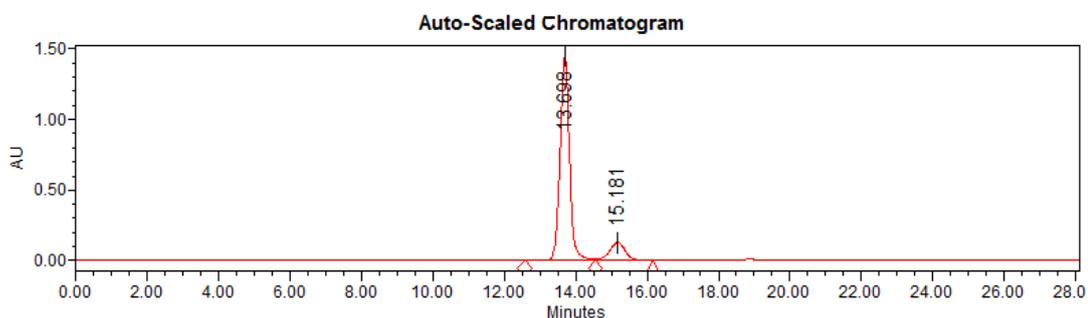
1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ona racémico (rac-2p)



Unknown Peak Results

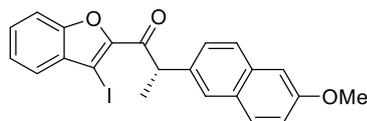
Peak Type	RT	Area	% Area	Height
1 Unknown	13.677	21317354	49.94	1183961
2 Unknown	15.116	21368790	50.06	646205

(S)-1-(3-yodobenzofuran-2-il)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ona enriquecido enantioméricamente (2p)



Unknown Peak Results

Peak Type	RT	Area	% Area	Height
1 Unknown	13.698	26604015	87.17	1446307
2 Unknown	15.181	3917153	12.83	127045

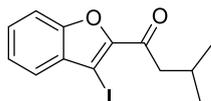


5.6. Rayos X

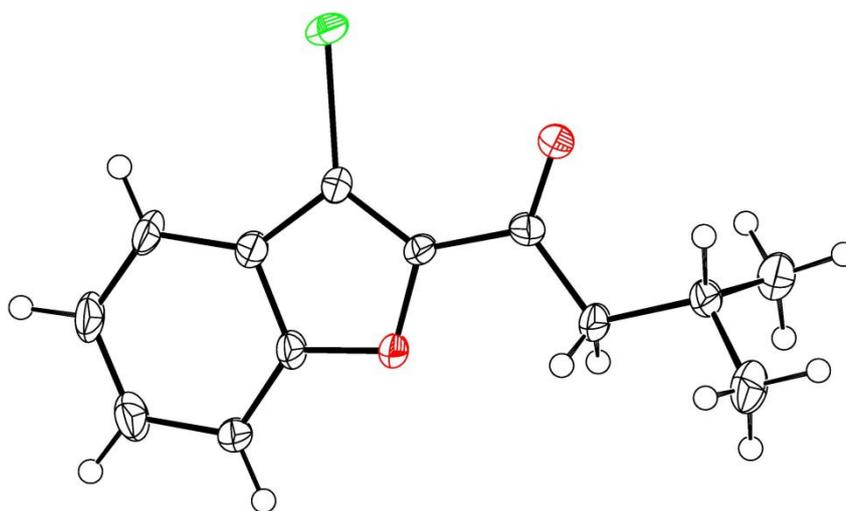
CCDC 1917876 (2c) y CCDC 1917877 (2k) contiene los datos cristalográficos suplementarios para este trabajo. Estos datos pueden obtenerse gratuitamente del Cambridge Crystallographic Data Centre en la página web www.ccdc.cam.ac.uk/structures

Determinación de la estructura del compuesto 2c

1-(3-yodobenzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ona (2c)



Datos de la estructura de cristal para $C_{13}H_{13}IO_2$



50% probability level

$M_r = 328.13$; $T = 152$ (4) K; $\lambda = 1.54184$ Å; **Crystal system:** Monoclinic; **Space group:** C2/c.

Unit cell dimensions: $a = 7.0922$ (3), $b = 23.1472$ (11), $c = 15.0996$ (6) Å, $\beta = 97.280$ (4)°. **Volume** = 2458.84 (18) Å³; **Z** = 8, **Calculated density** = 1.773 Mgm⁻³

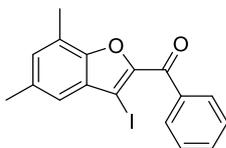
Absorption coefficient: 20.330 mm⁻¹; **F(000)** = 1280; **Crystal size:** 0.31 x 0.11 x 0.07 mm.

θ range data collection = 6.577-69.707°; **Index ranges:** $-8 \leq h \leq 8$, $-27 \leq k \leq 27$, $-17 \leq l \leq 18$; **Reflections collected/unique** = 10059/2095 [$R_{int} = 0.0830$]; **Completeness to $\theta = 67.4579$** (89.5%); **Absorption correction:** Semiempirical from equivalents; **Max. and min. transmission** = 1.0000 and 0.30971; **Refinement method:** full matrix least-squares on F^2 ; **Data/restraints/parameters** = 2095/0/147; **Goodness-of-fit on F^2** = 1.086; **Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]:** $R_1 = 0.0386$, $wR_2 = 0.0976$; **R indices (all data):** $R_1 = 0.0438$, $wR_2 = 0.0996$; **Largest difference peak and hole** = 1.178 and -0.995 eÅ⁻³.

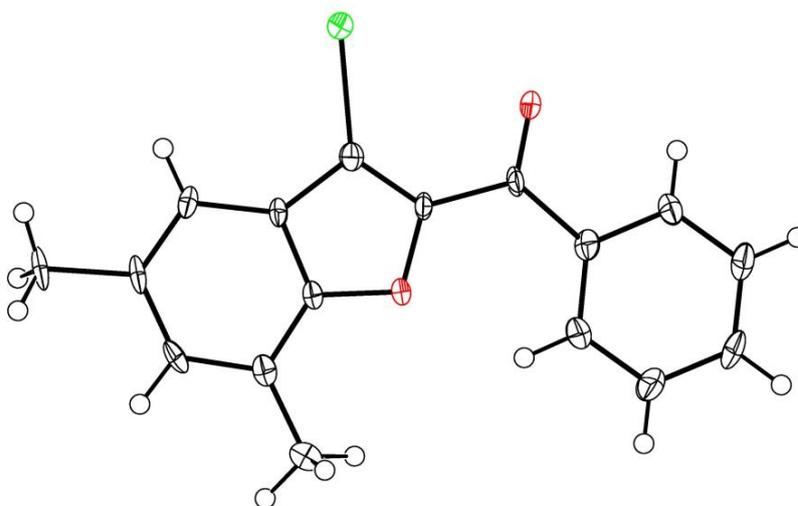
Deposit number: CCDC 1917876

Determinación de la estructura del compuesto 2k

(3-yodo-5,7-dimetilbenzofuran-2-il)(fenil)metanona (2k)



Datos de la estructura de cristal para C₁₇H₁₃I₂O₂



50% probability level

$M_r = 376.17$; $T = 293$ (2) K; $\lambda = 1.54184$ Å; **Crystal system:** Triclinic; **Space group:** $P-1$.

Unit cell dimensions: $a = 7.4393$ (3), $b = 9.7836$ (4), $c = 10.2982$ (4) Å, $\alpha = 90.136$ (3)°, $\beta = 108.044$ (4)°, $\gamma = 95.467$ (3)°. **Volume** = 709.03 (5) Å³; **Z** = 2, **Calculated density** = 1.762 Mg m⁻³

Absorption coefficient: 17.727 mm⁻¹; **F(000)** = 368; **Crystal size:** 0.679 x 0.323 x 0.313 mm.

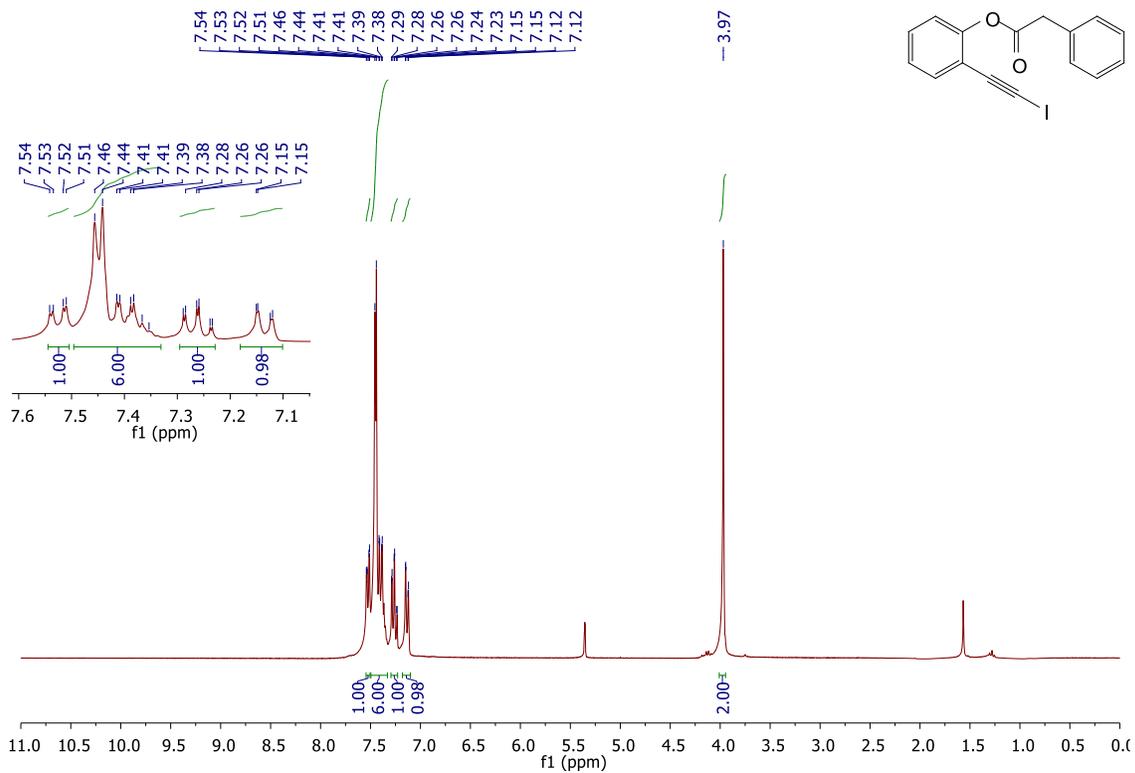
θ range data collection = 4.518-69.526°; **Index ranges:** $-8 \leq h \leq 8$, $-11 \leq k \leq 11$, $-12 \leq l \leq 12$; **Reflections collected/unique** = 5347/2612 [$R_{int} = 0.0880$]; **Completeness to θ** = 70.00(97.4%); **Absorption correction:** analytical; **Max. and min. transmission** = 1.0000 and 0.3310; **Refinement method:** full matrix least-squares on F^2 ; **Data/restraints/parameters** = 2612/0/183; **Goodness-of-fit on F^2** = 1.109; **Final R indices [$>2\sigma(I)$]:** $R_1 = 0.0794$, $wR_2 = 0.2150$; **R indices (all data):** $R_1 = 0.0798$, $wR_2 = 0.2164$; **Largest difference peak and hole** = 3.399 and -2.588 eÅ⁻³.

Deposit number: CCDC 1917877

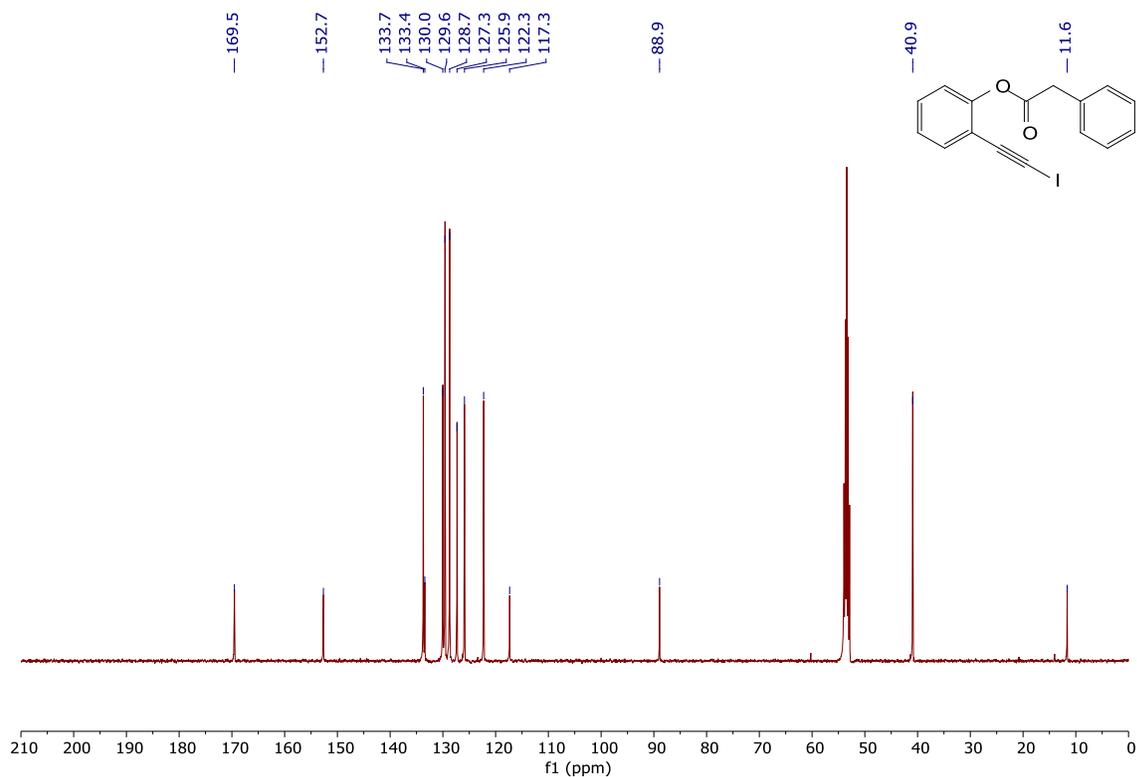
II.6. ESPECTROS RMN

6.1. Espectros RMN de los sustratos de partida (1)

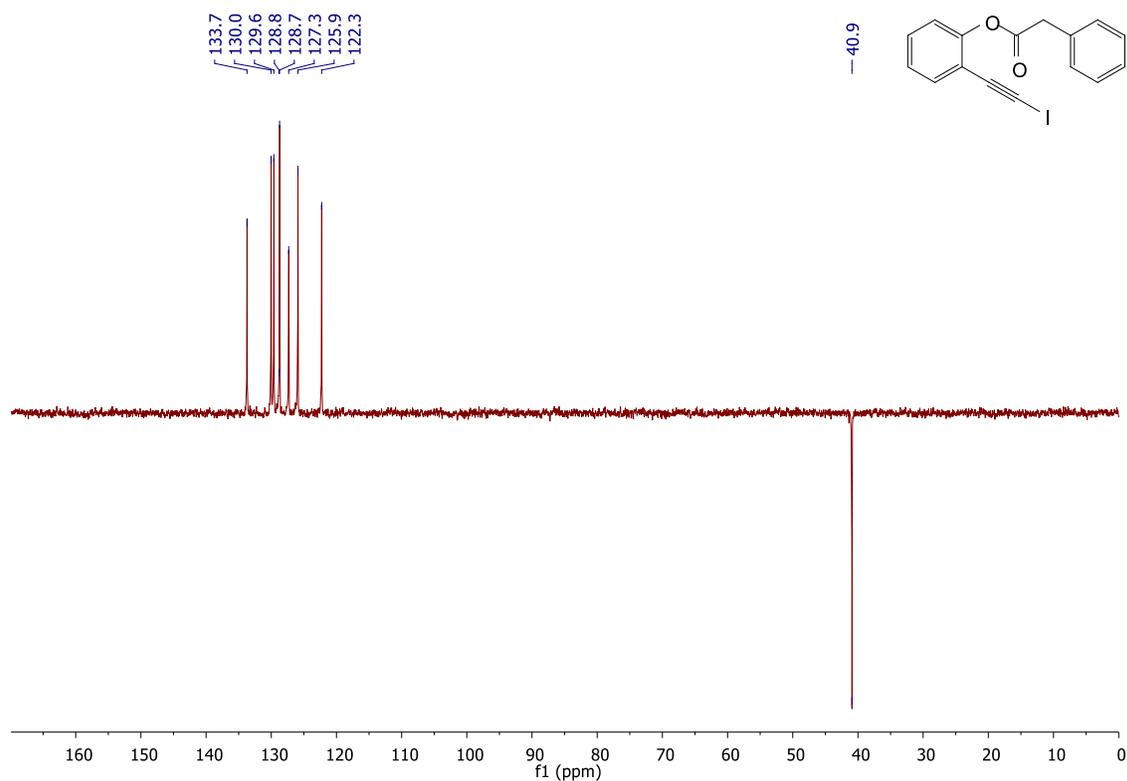
1a ^1H RMN (CD_2Cl_2)



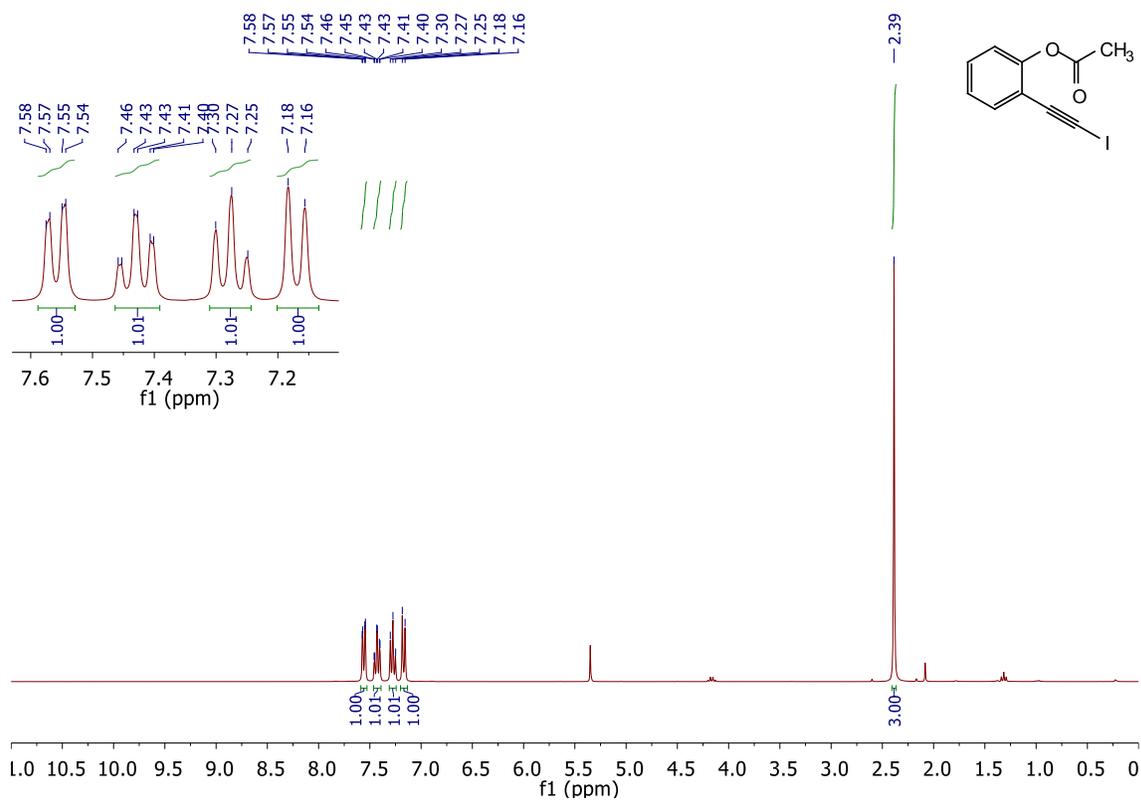
1a ^{13}C RMN (CD_2Cl_2)



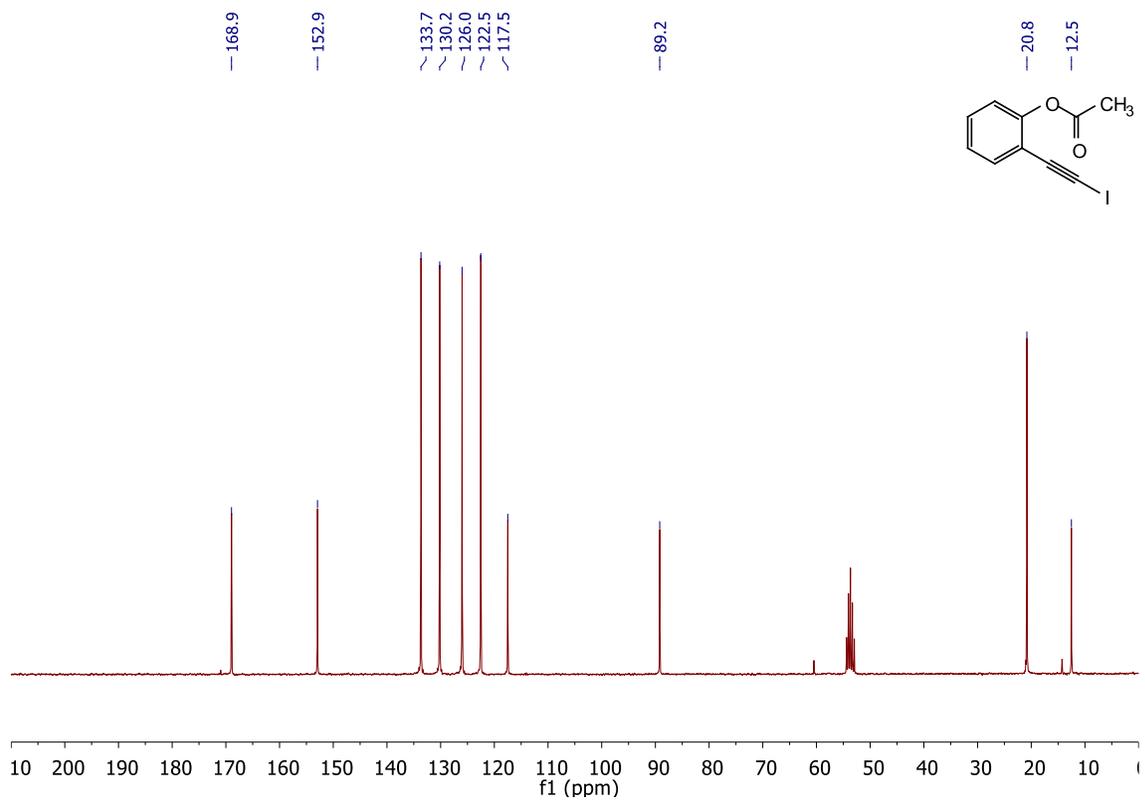
1a DEPT RMN (CD₂Cl₂)



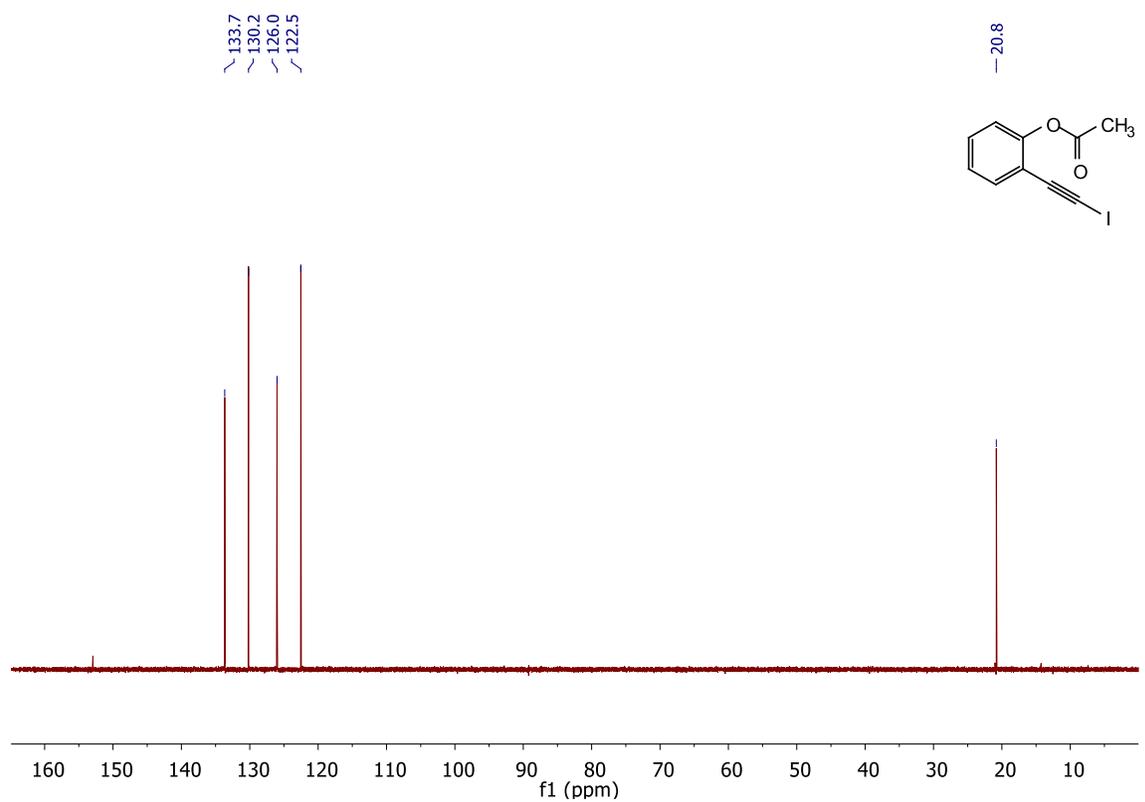
1b ¹H RMN (CD₂Cl₂)



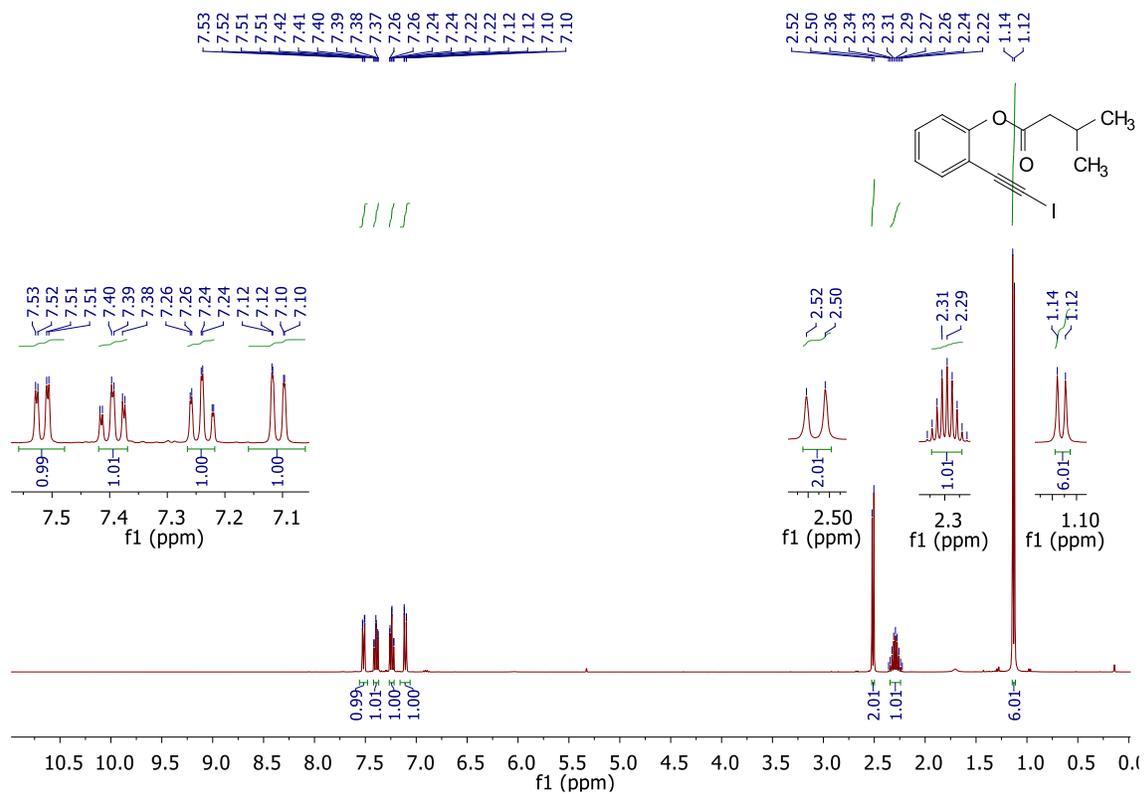
1b ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



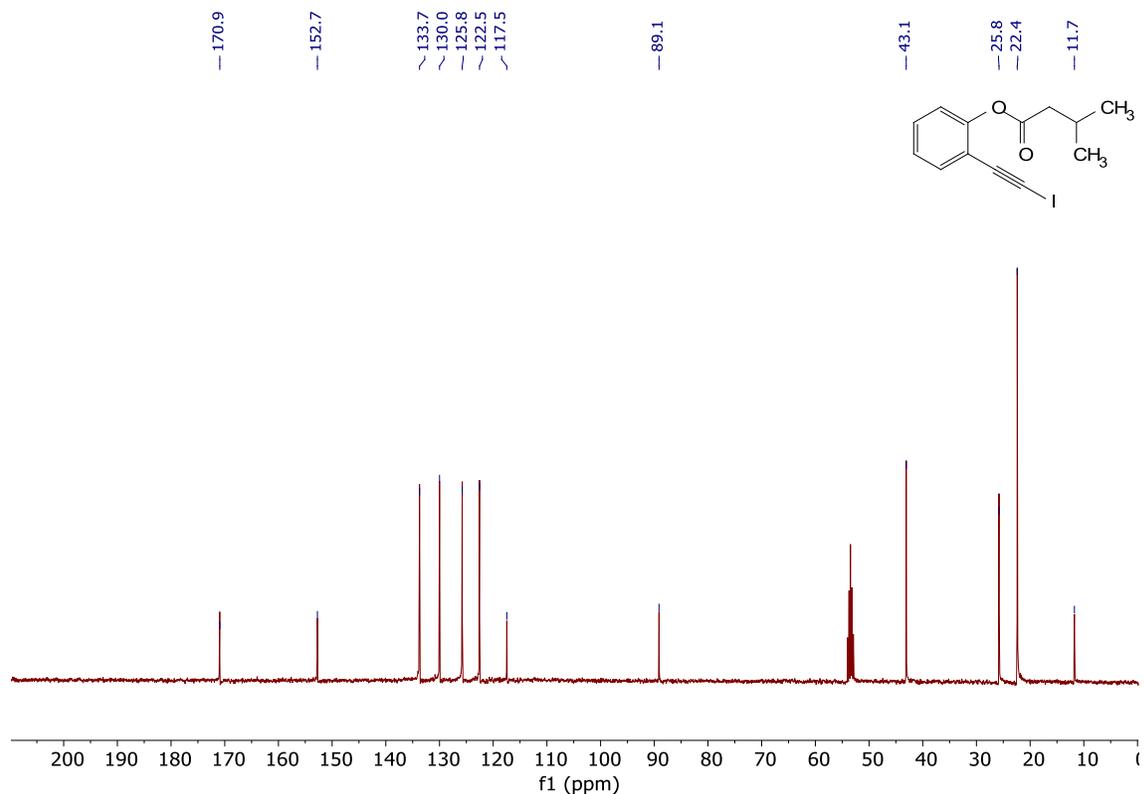
1b DEPT RMN (CD₂Cl₂)



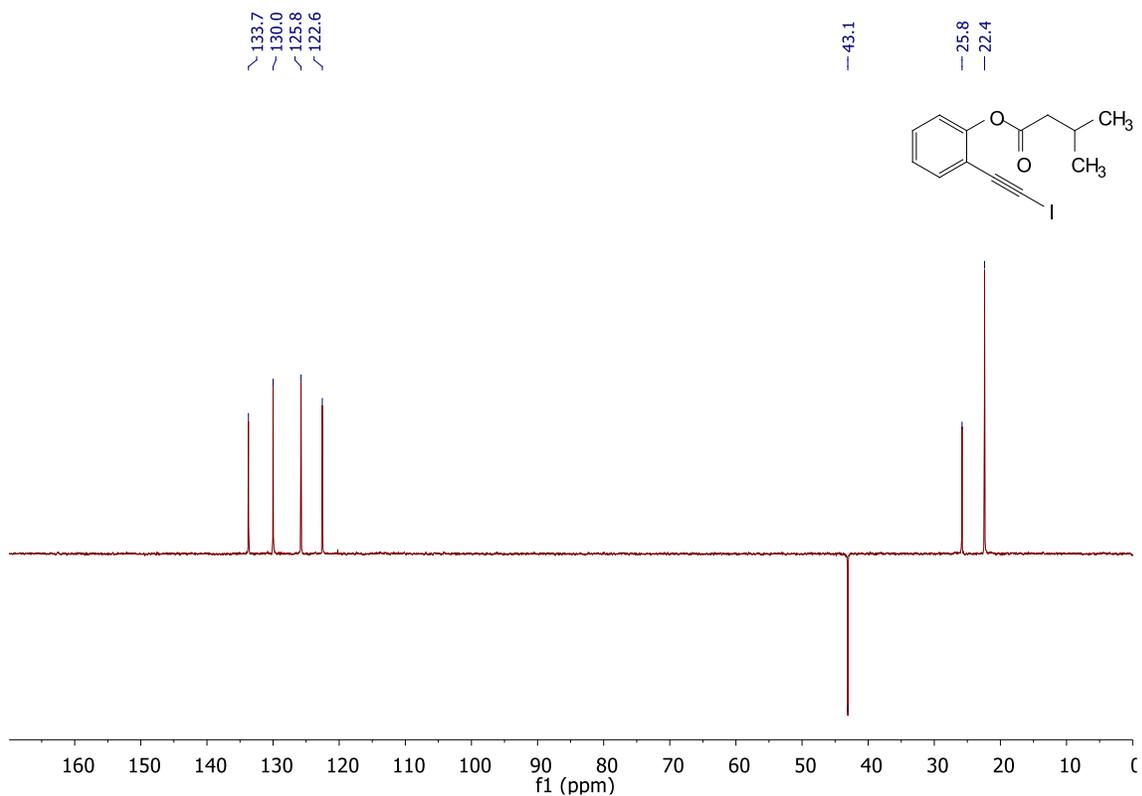
1c ^1H RMN (CD_2Cl_2)



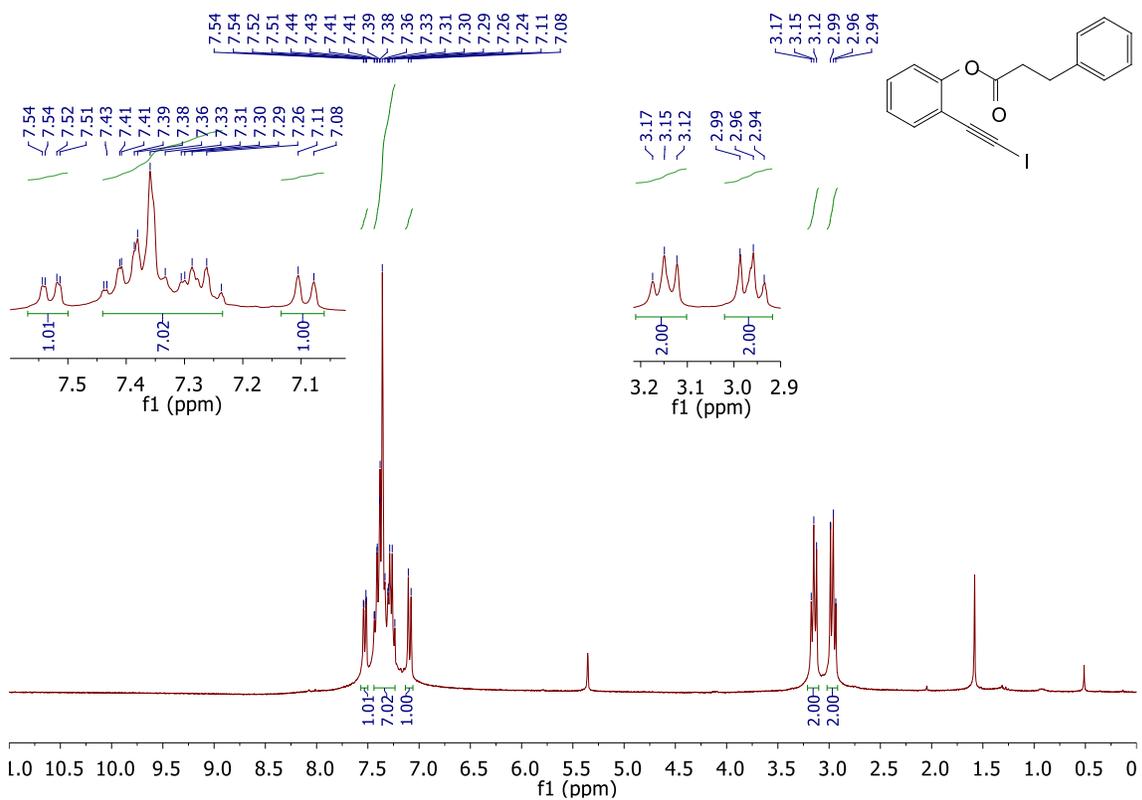
1c ^{13}C RMN (CD_2Cl_2)



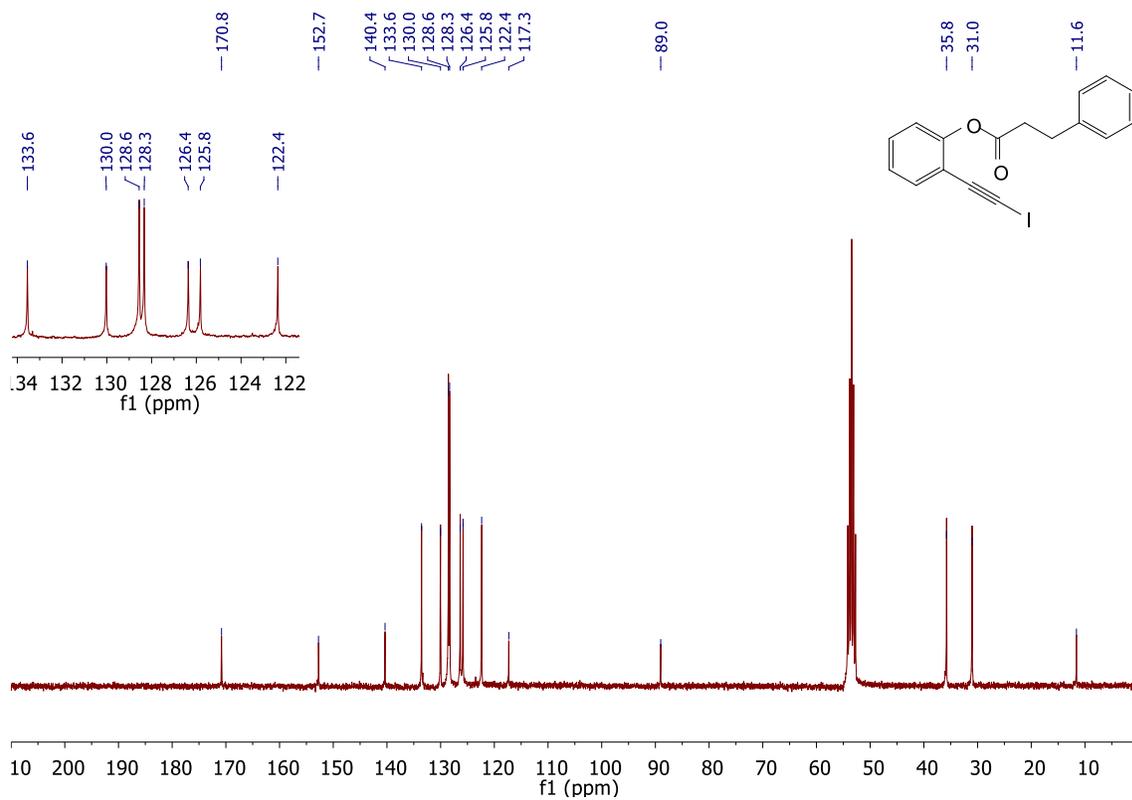
1c DEPT RMN (CD₂Cl₂)



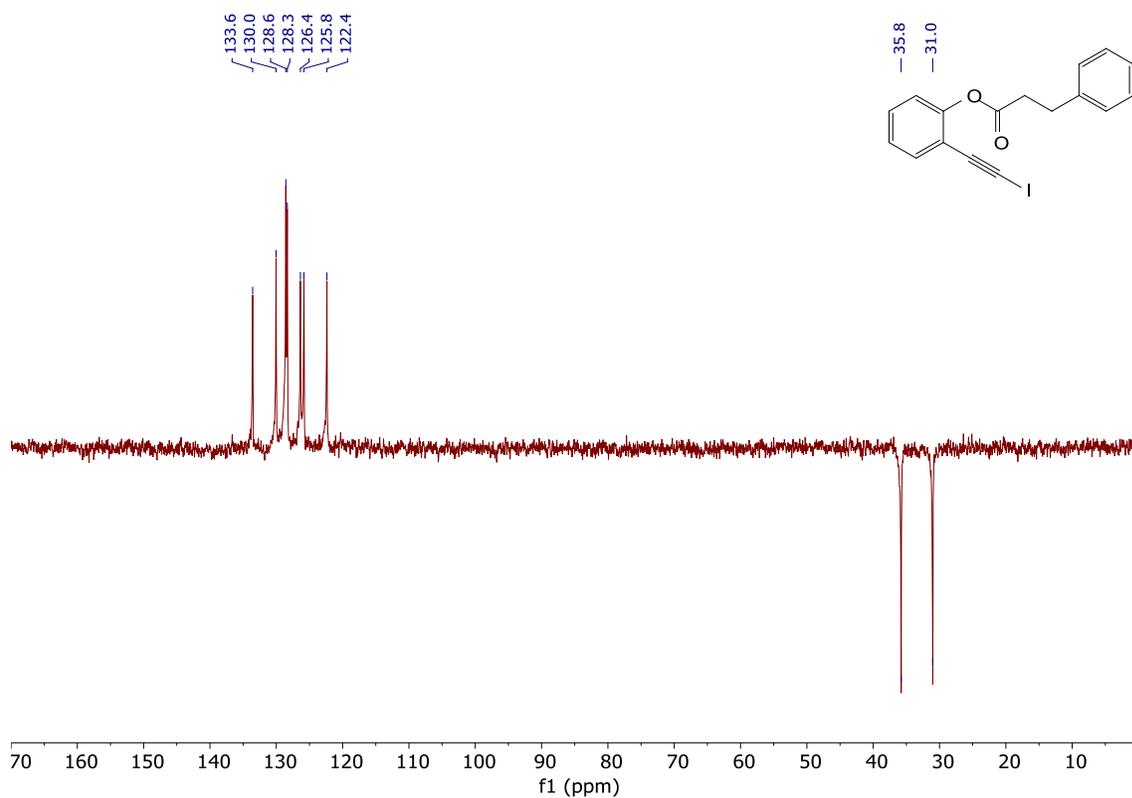
1d ¹H RMN (CD₂Cl₂)



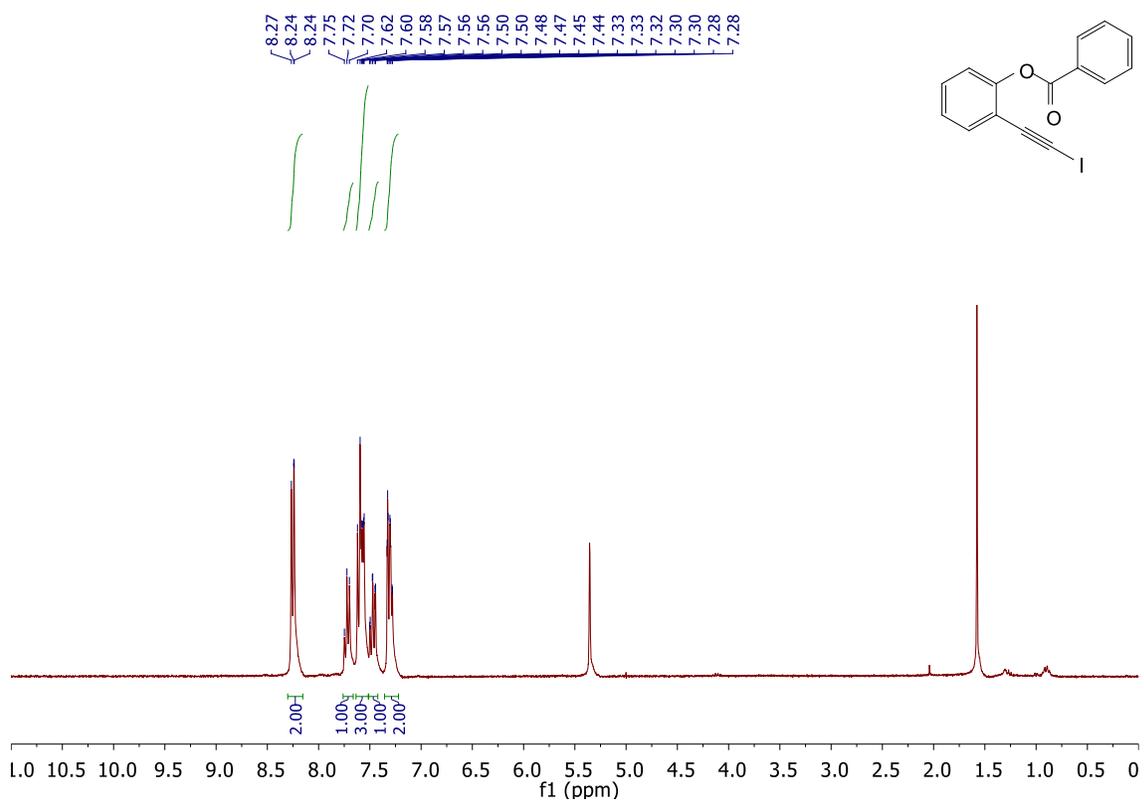
1d ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



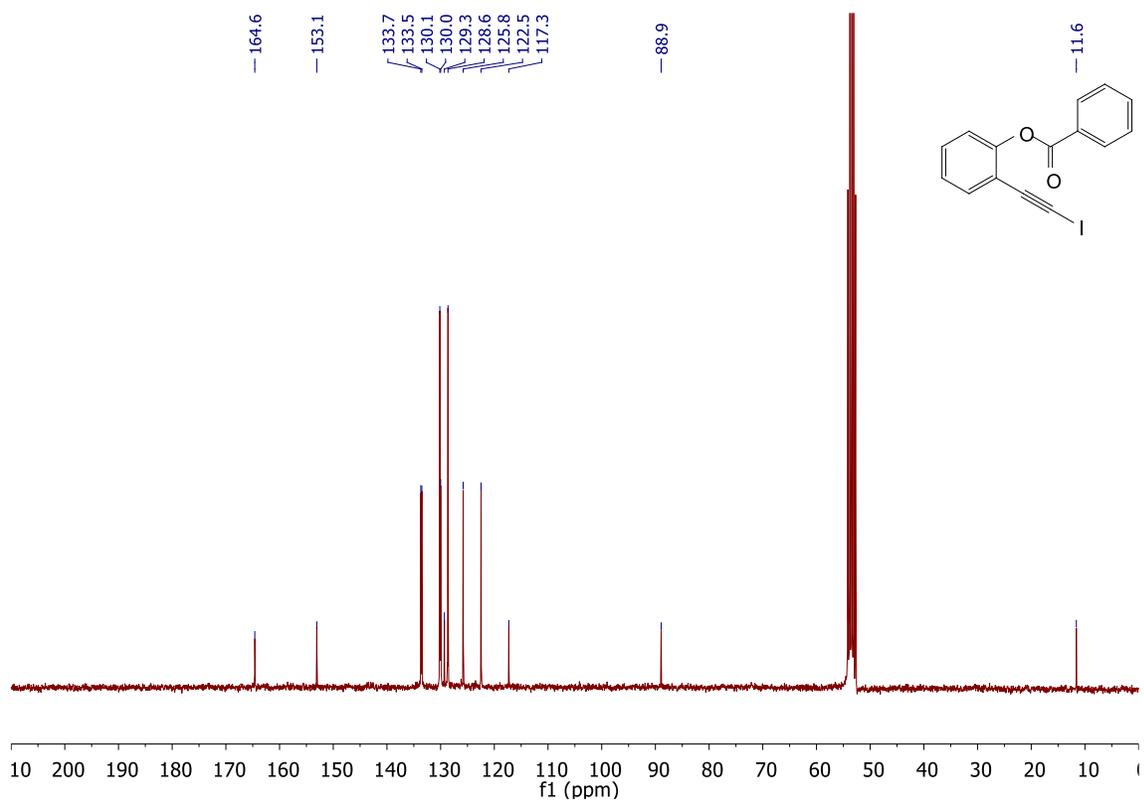
1d DEPT RMN (CD₂Cl₂)



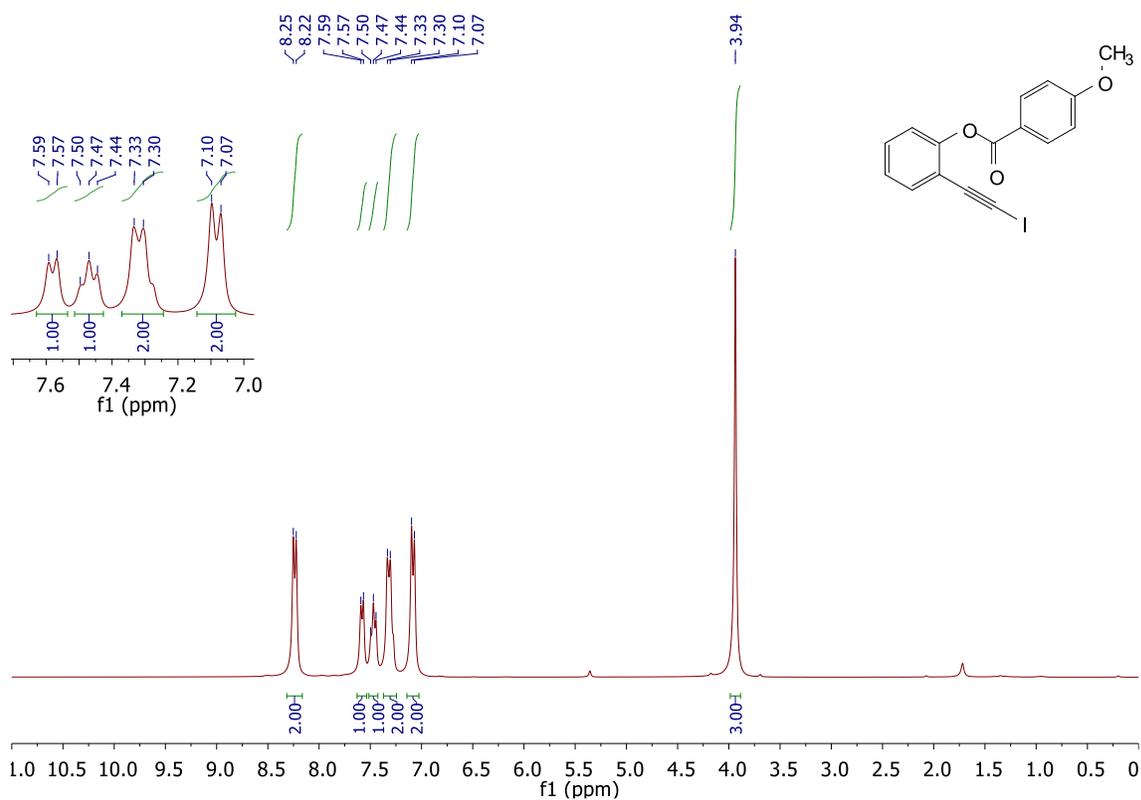
1e ¹H RMN (CD₂Cl₂)



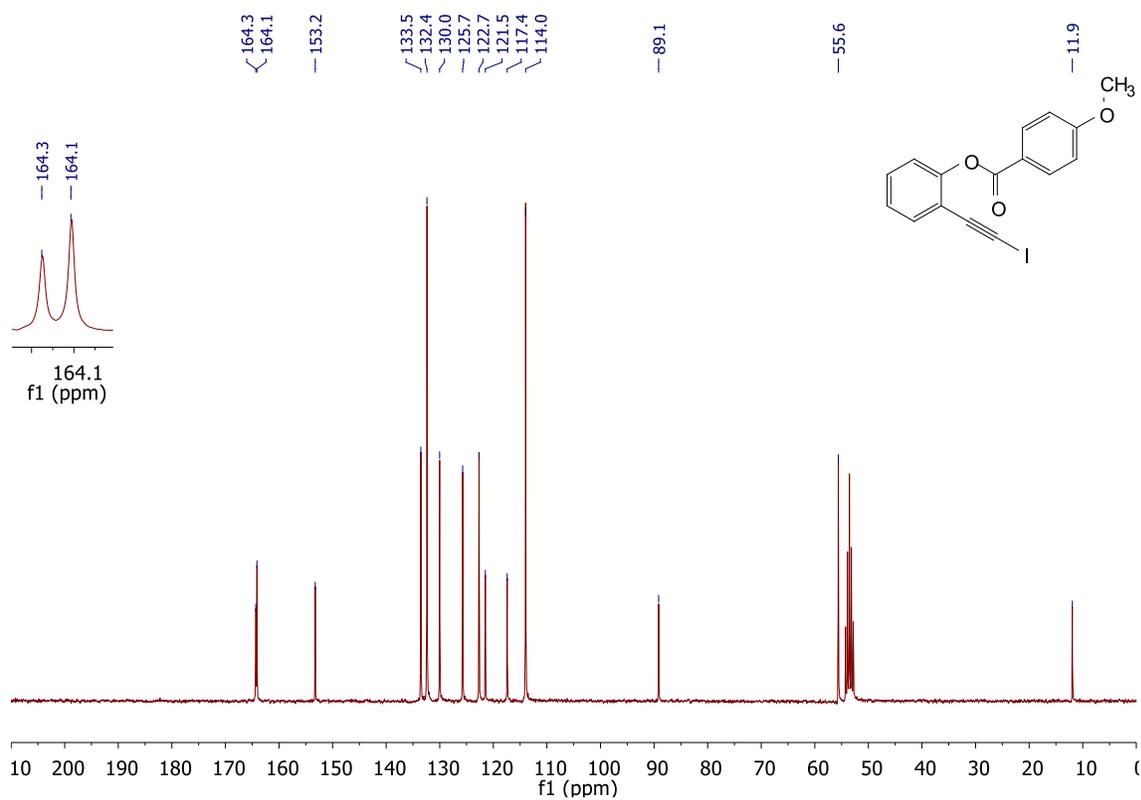
1e ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



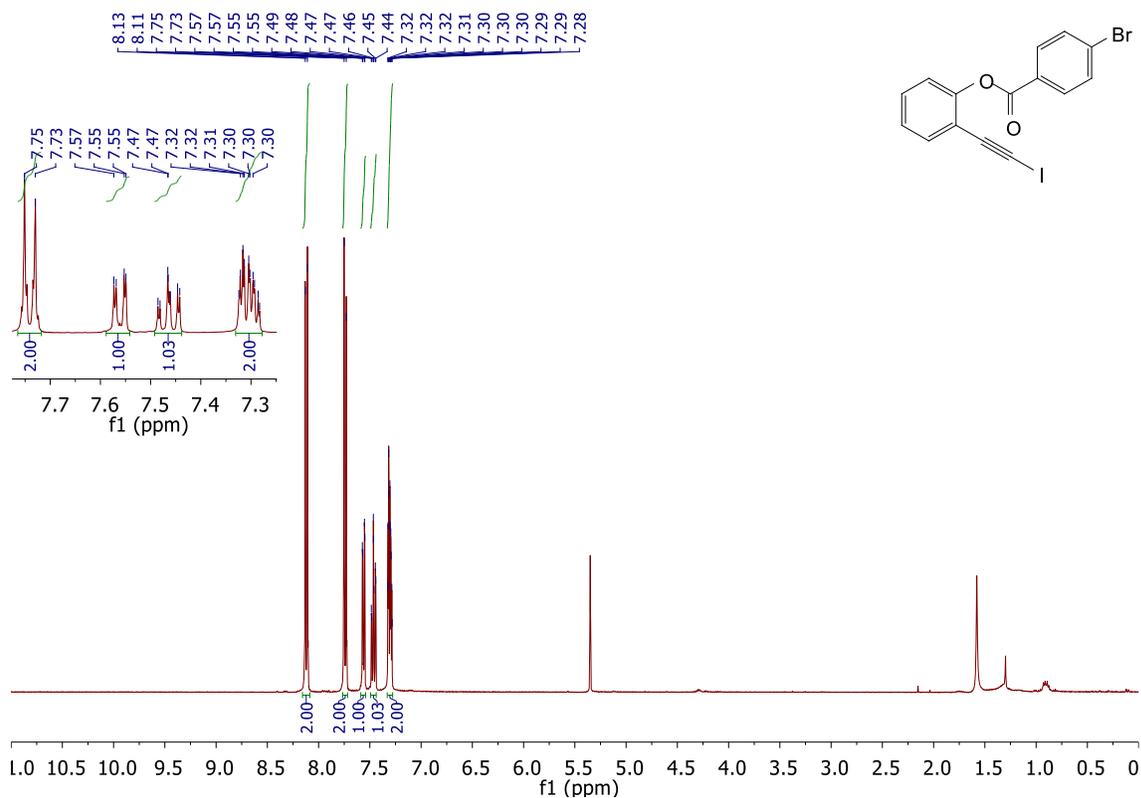
1f ¹H RMN (CD₂Cl₂)



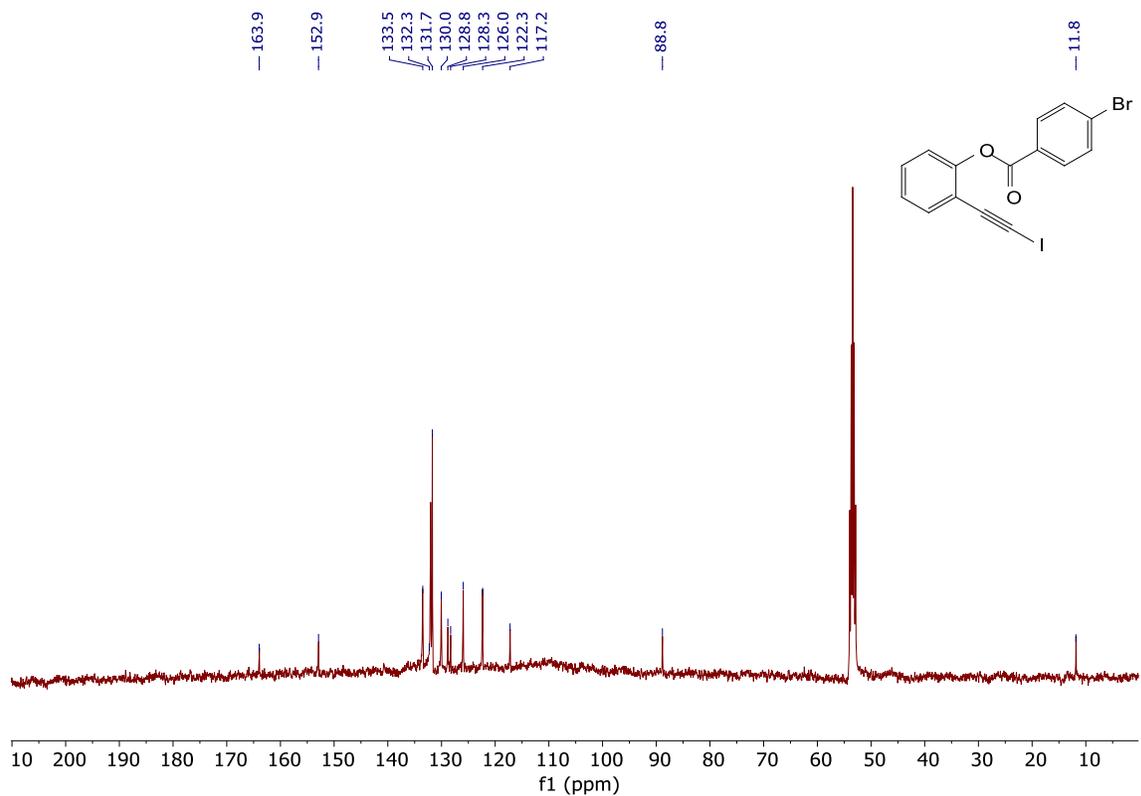
1f ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



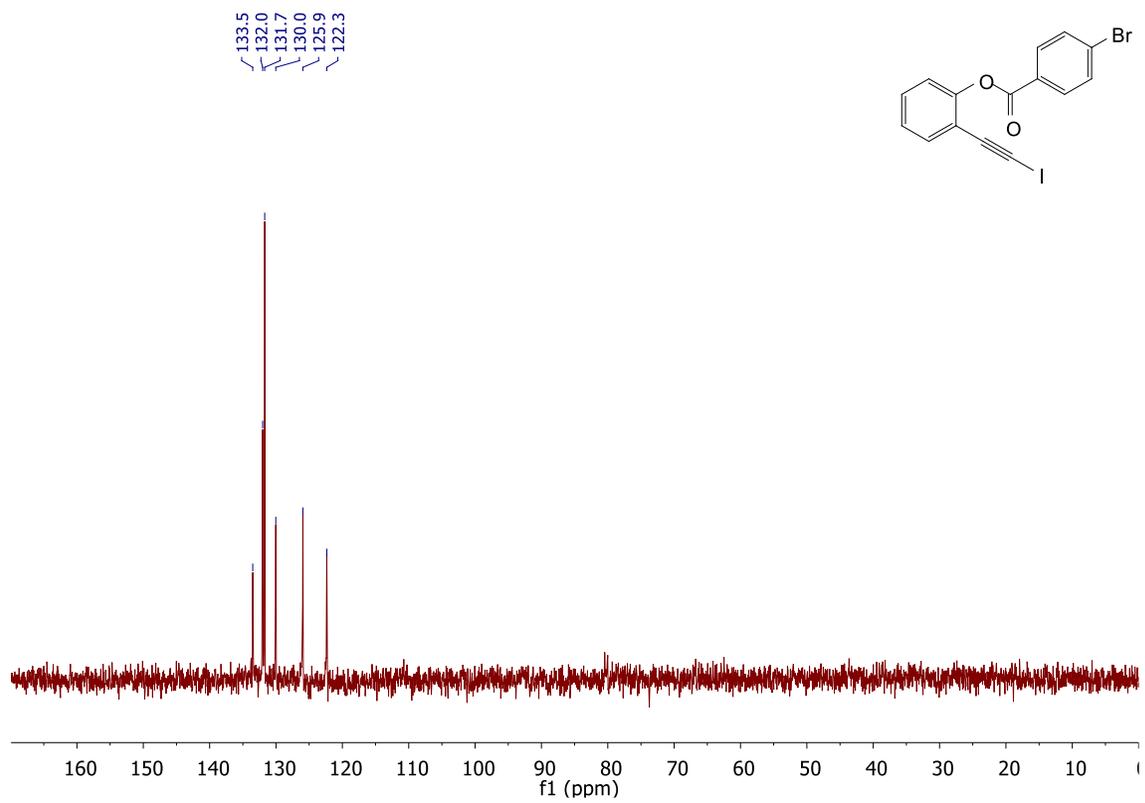
1g ¹H RMN (CD₂Cl₂)



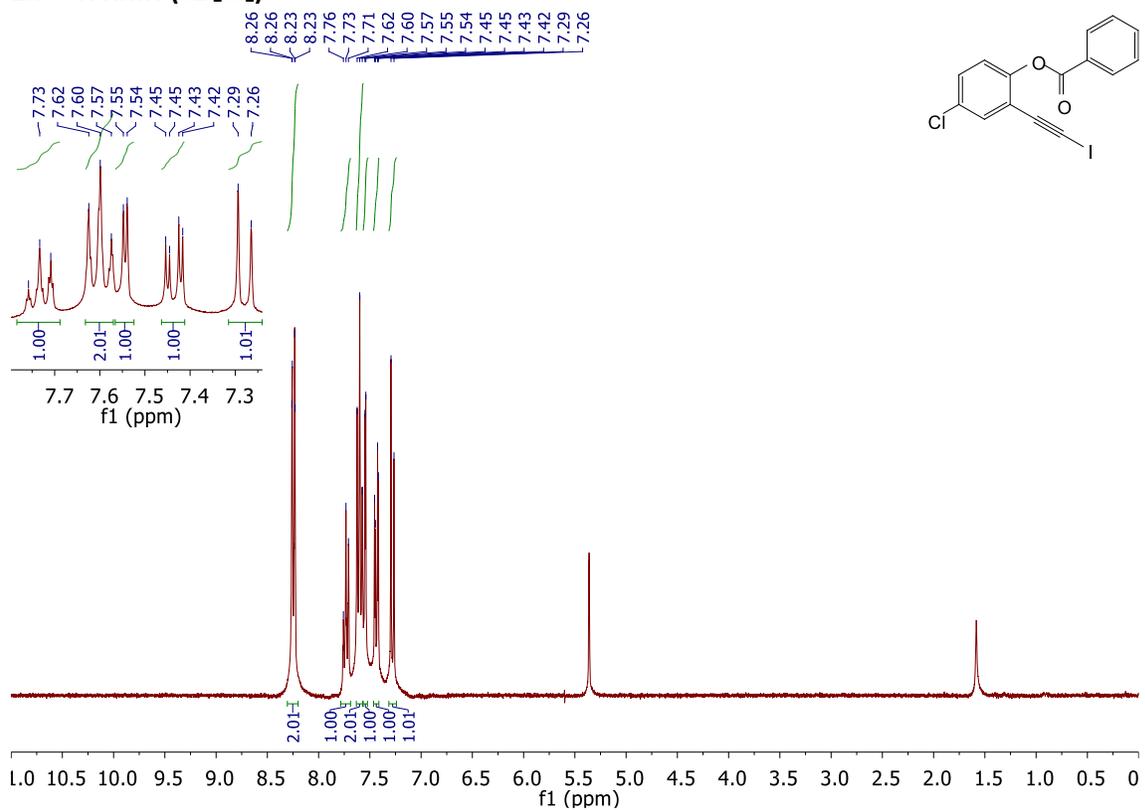
1g ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



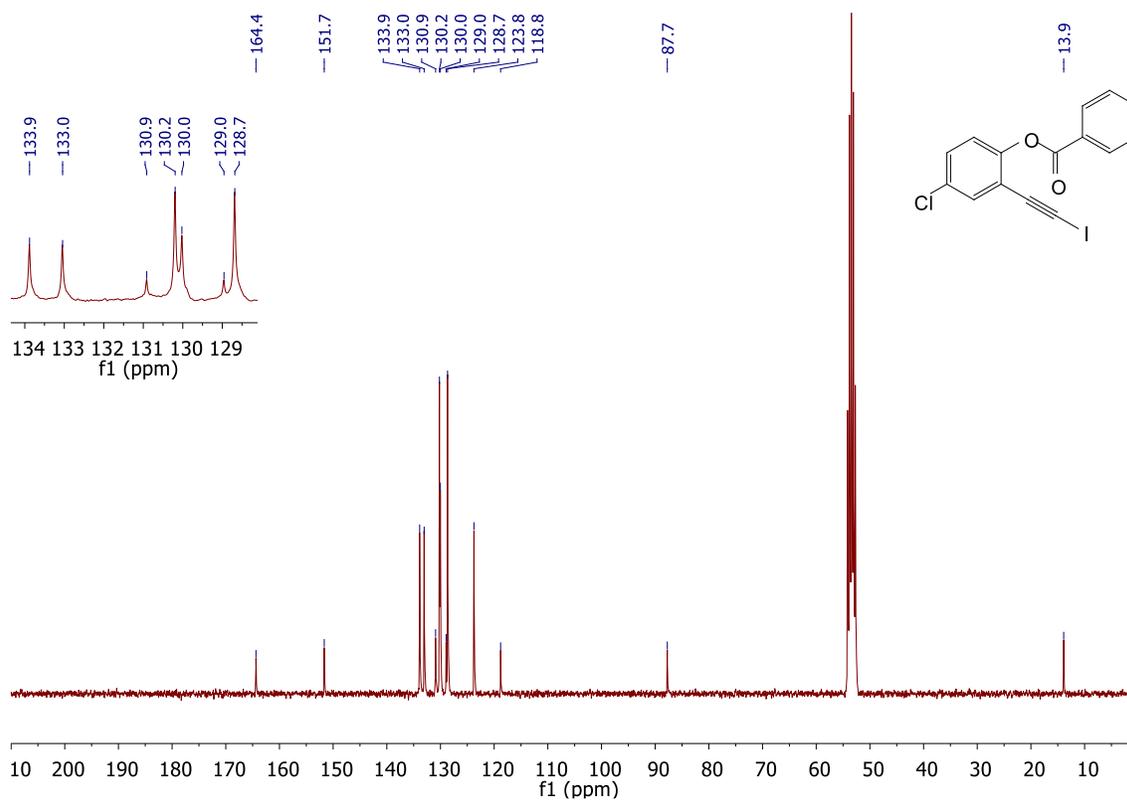
1g DEPT RMN (CD₂Cl₂)



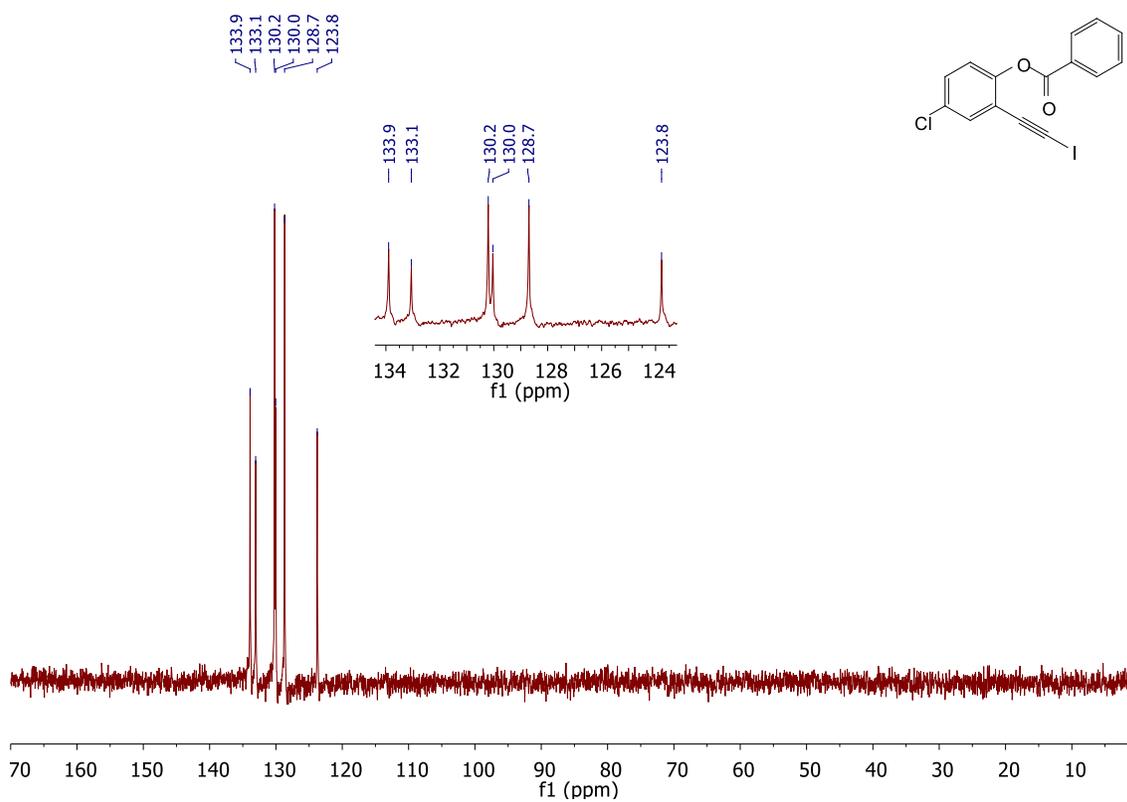
1h ¹H RMN (CD₂Cl₂)



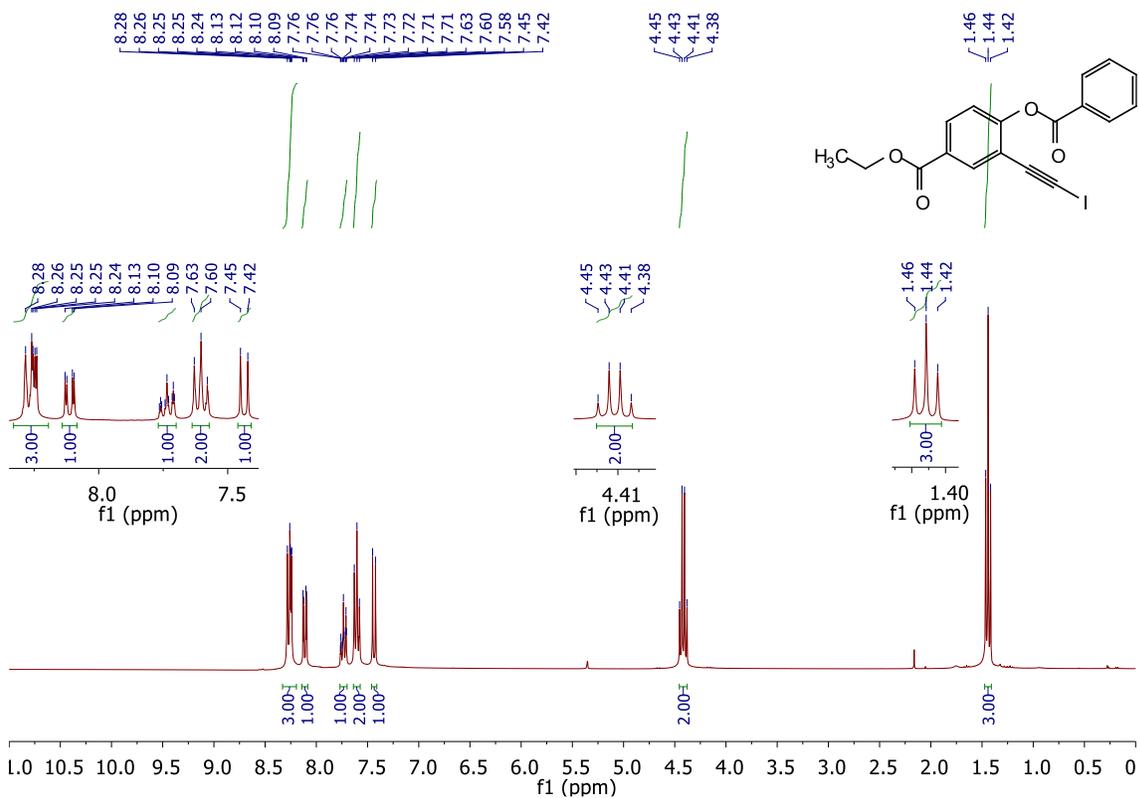
1h ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



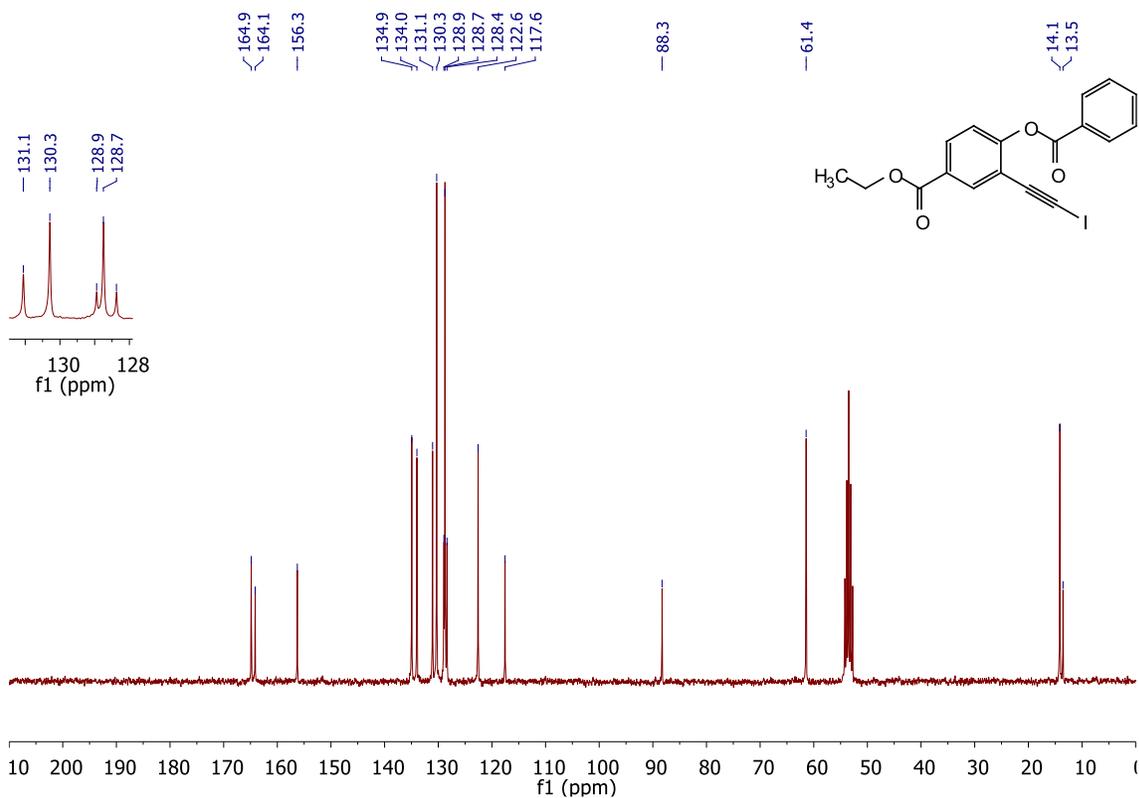
1h DEPT RMN (CD₂Cl₂)



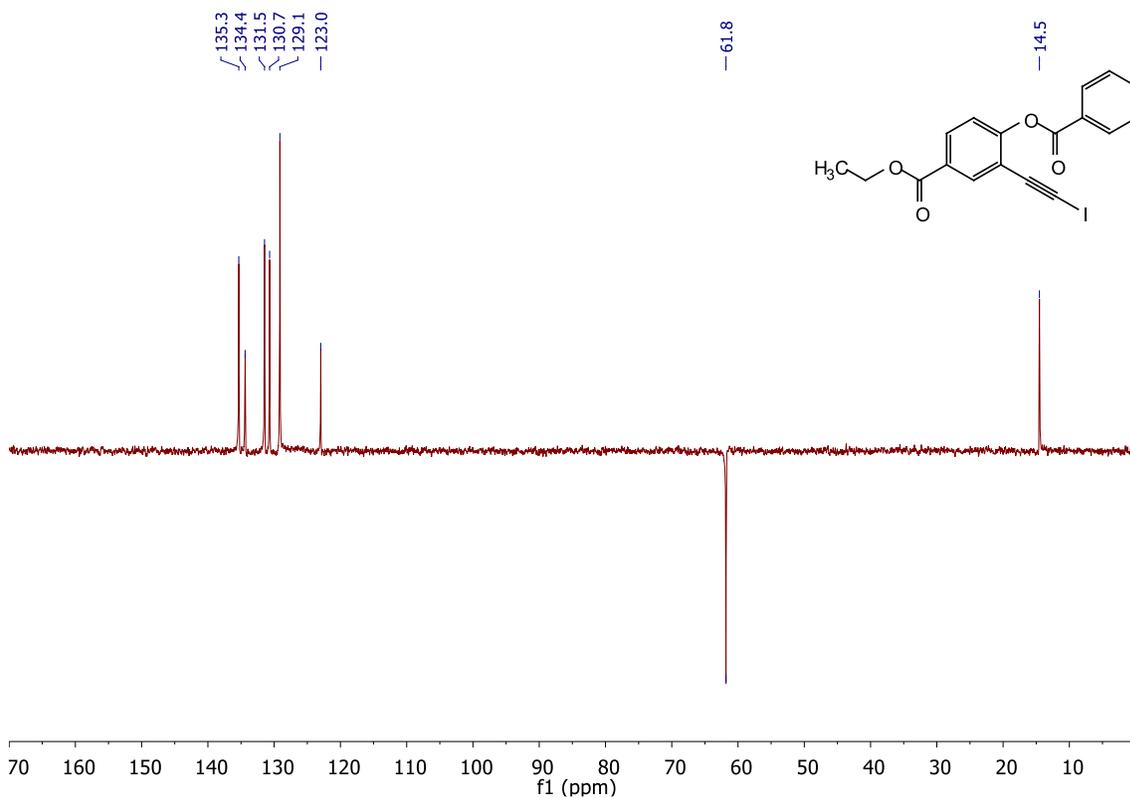
1i ¹H RMN (CD₂Cl₂)



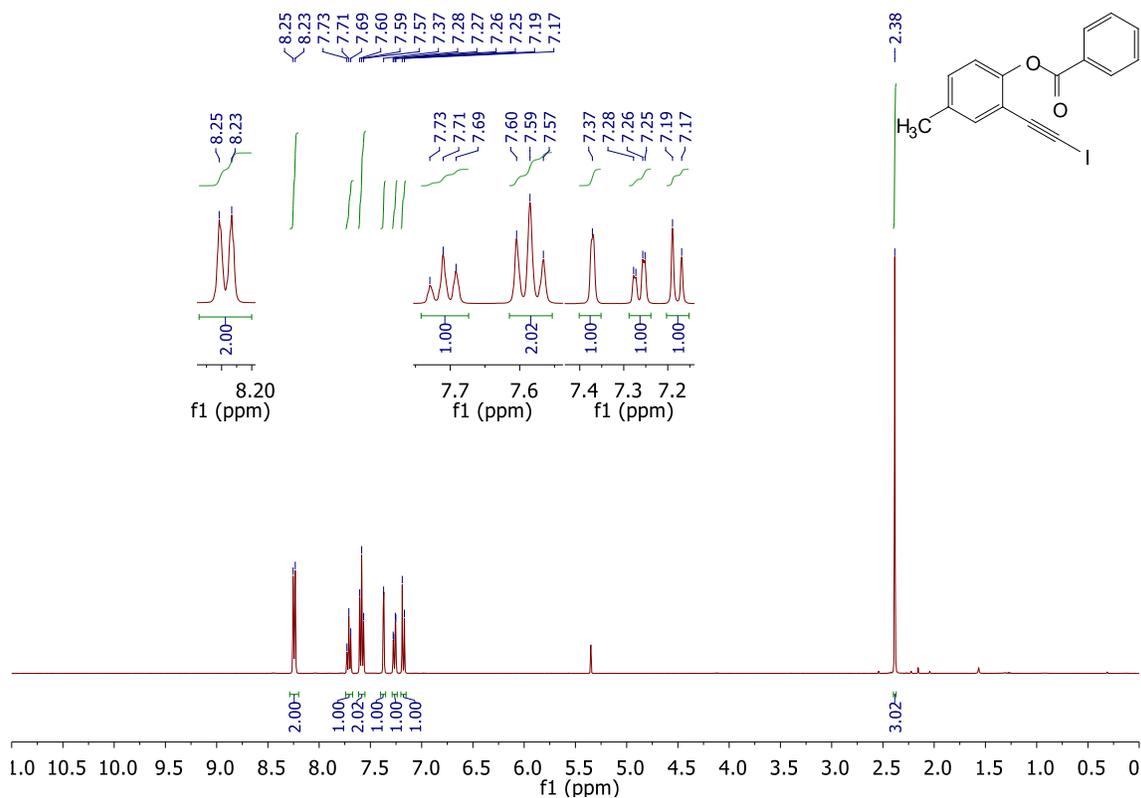
1i ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



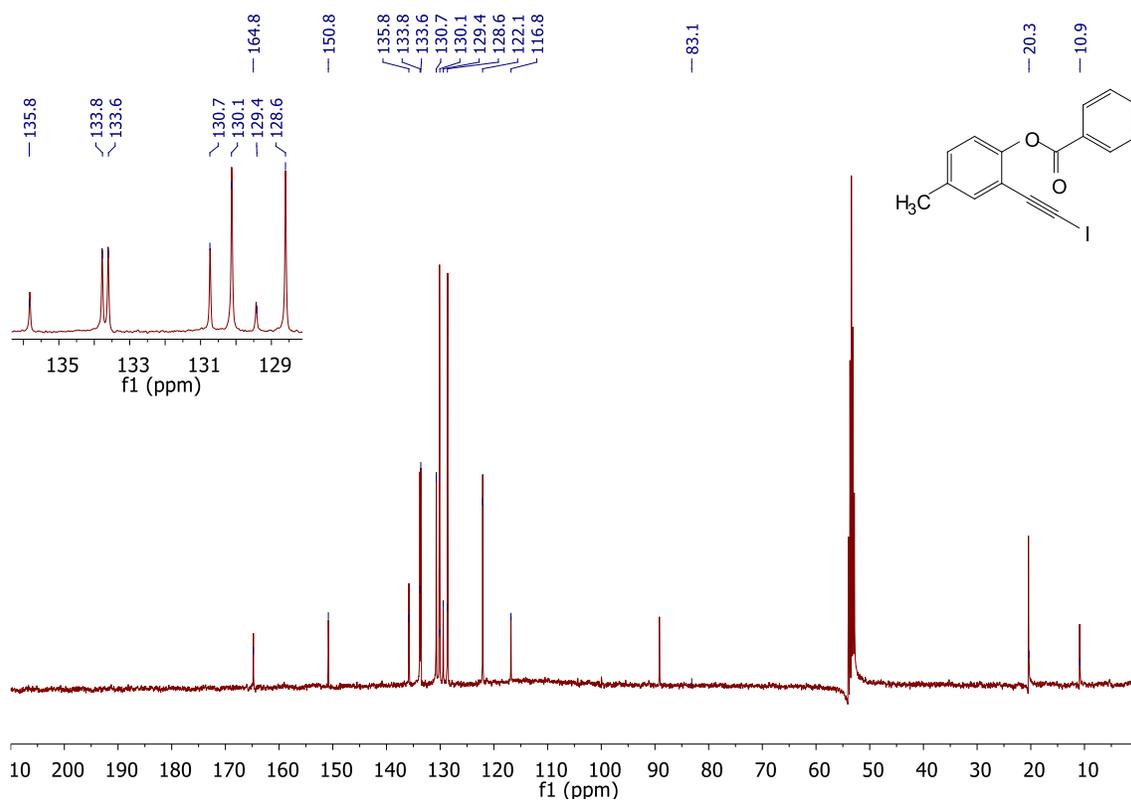
1i DEPT RMN (CD₂Cl₂)



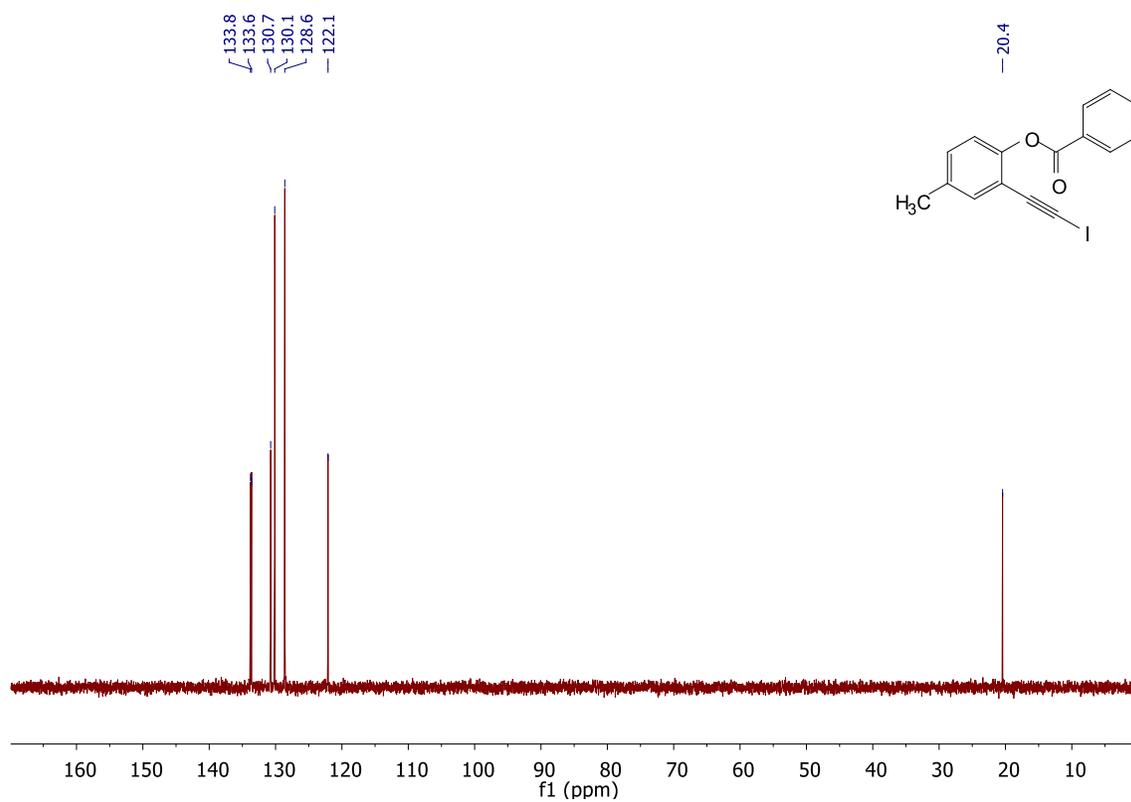
1j ¹H RMN (CD₂Cl₂)



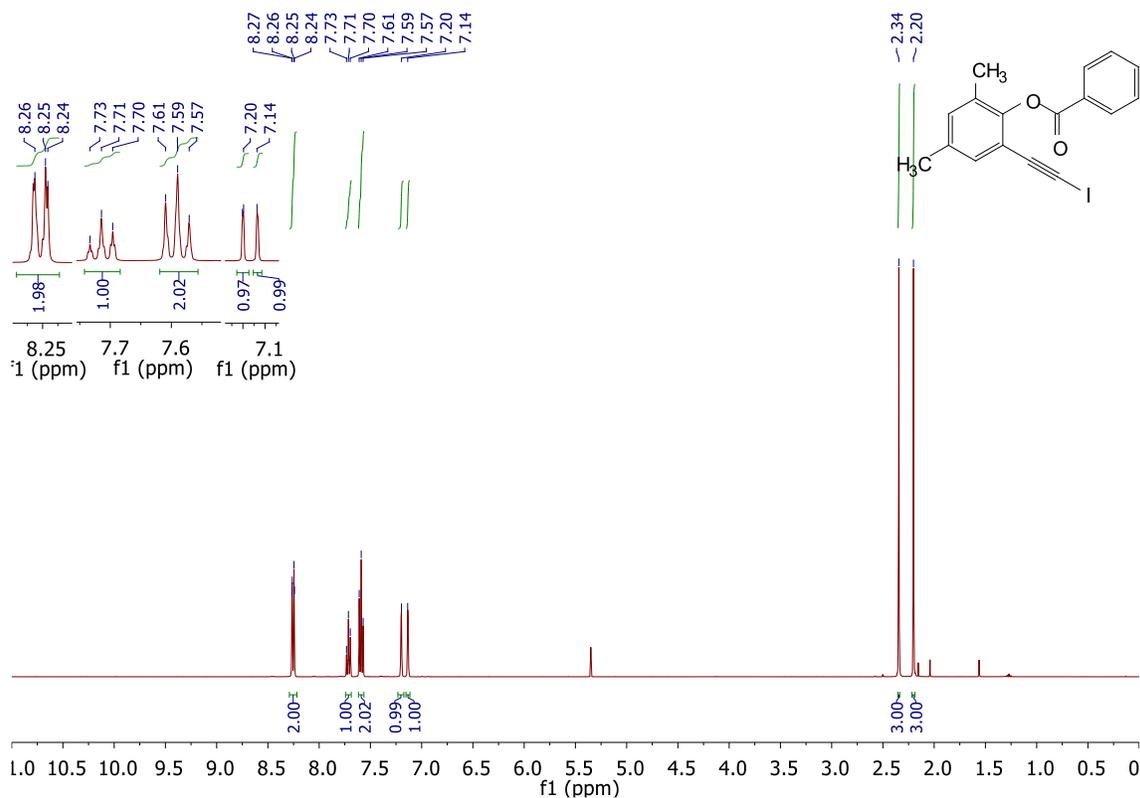
1j ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



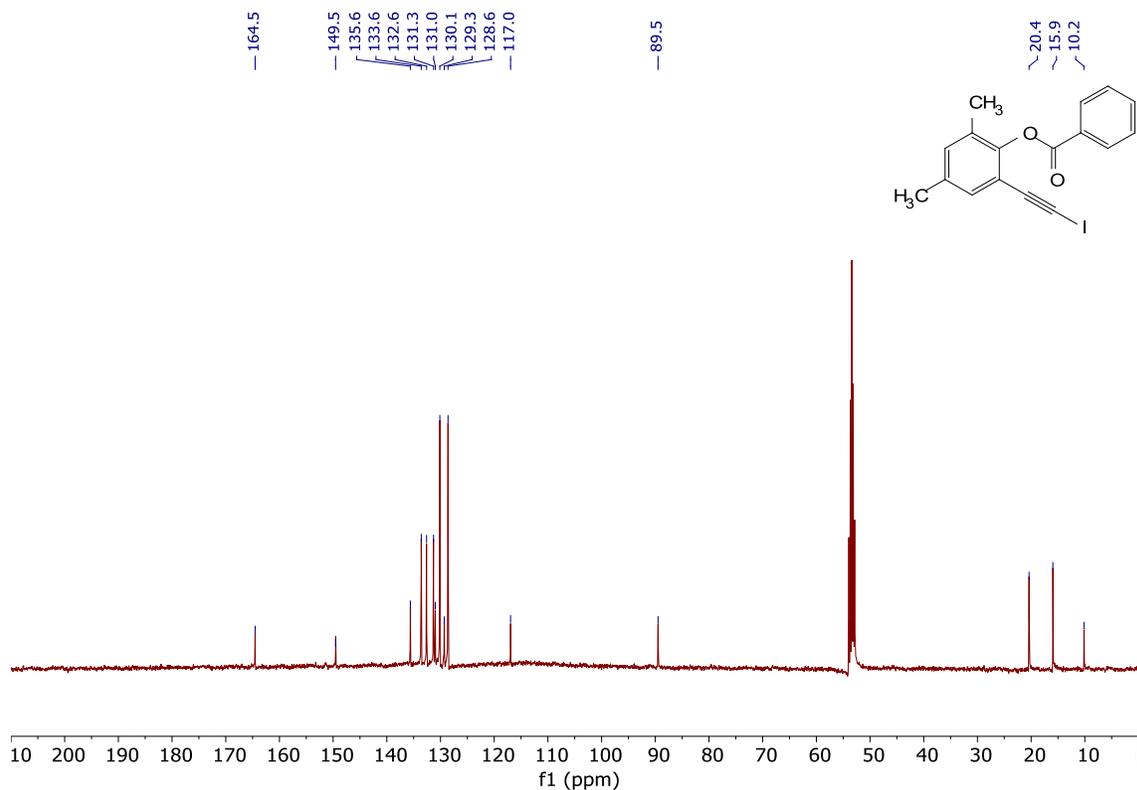
1j DEPT RMN (CD₂Cl₂)



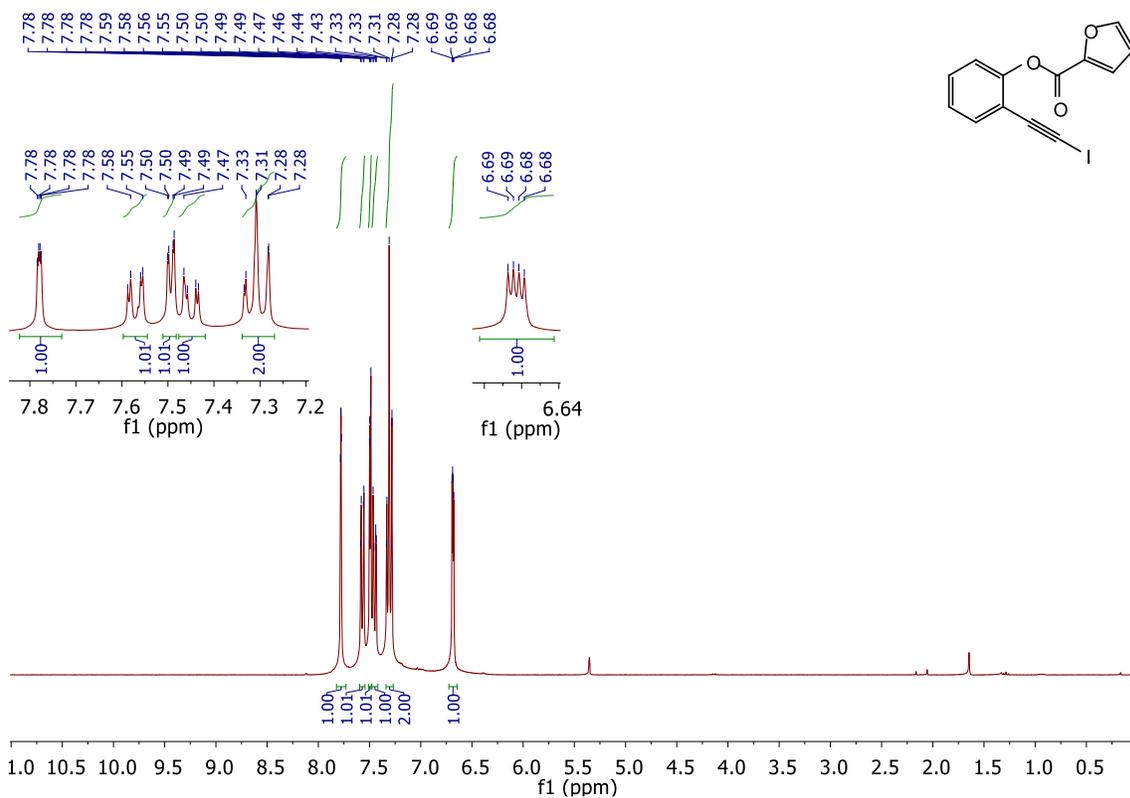
1k ¹H RMN (CD₂Cl₂)



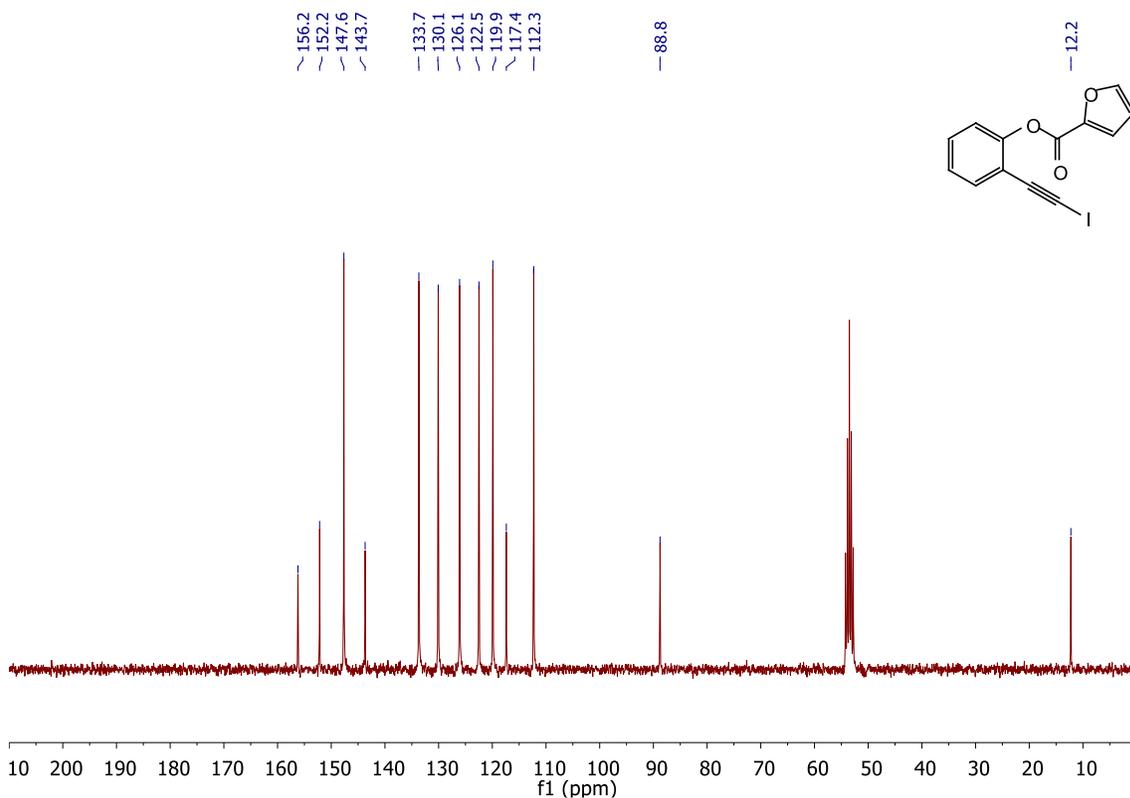
1k ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



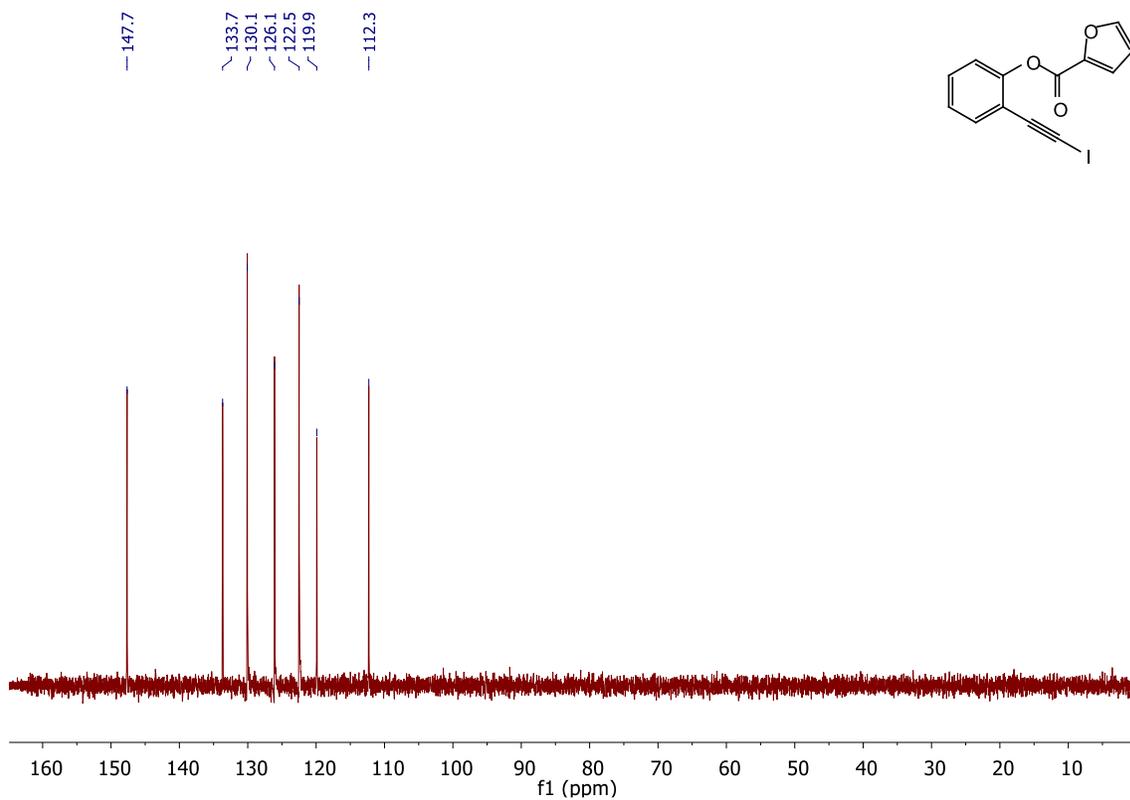
1I ¹H RMN (CD₂Cl₂)



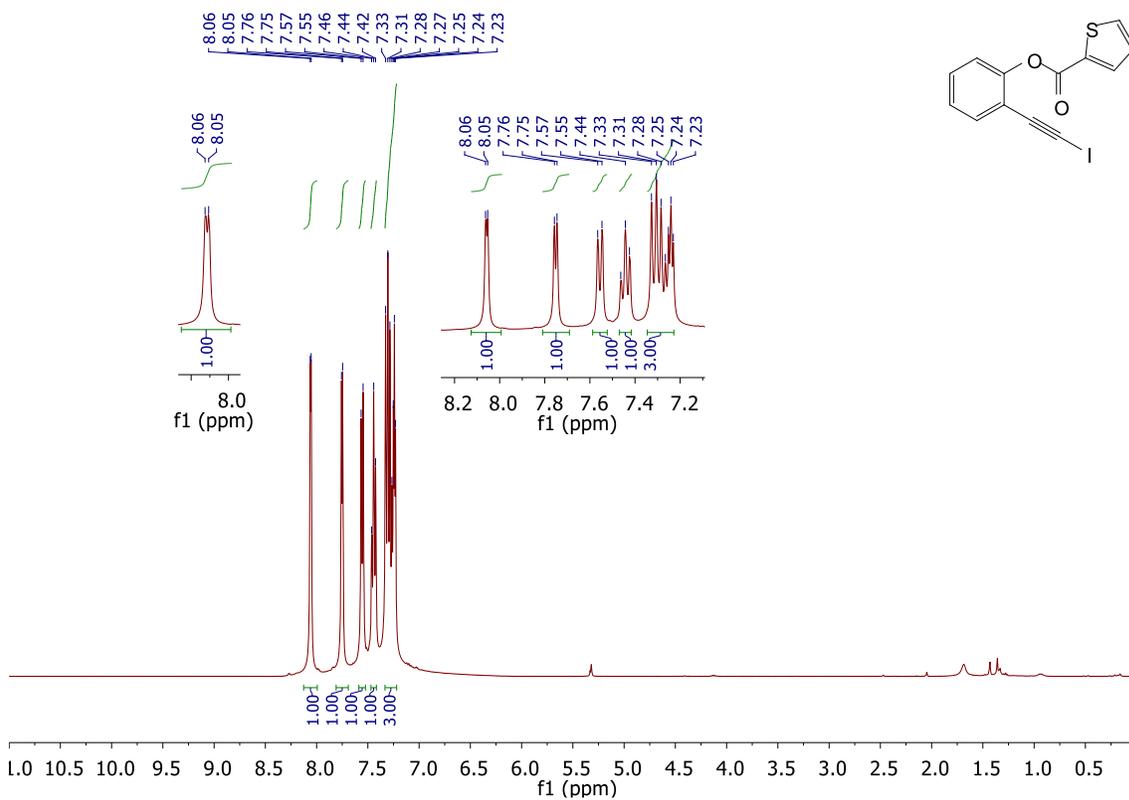
1I ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



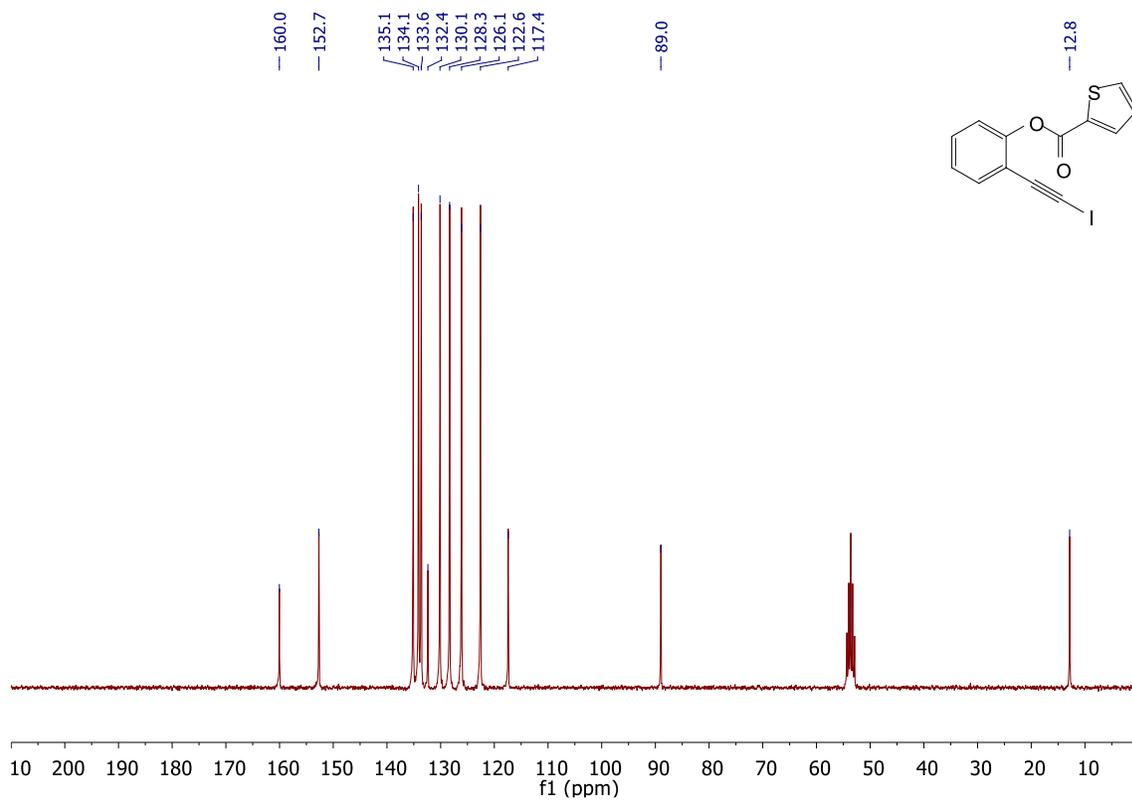
1l DEPT RMN (CD₂Cl₂)



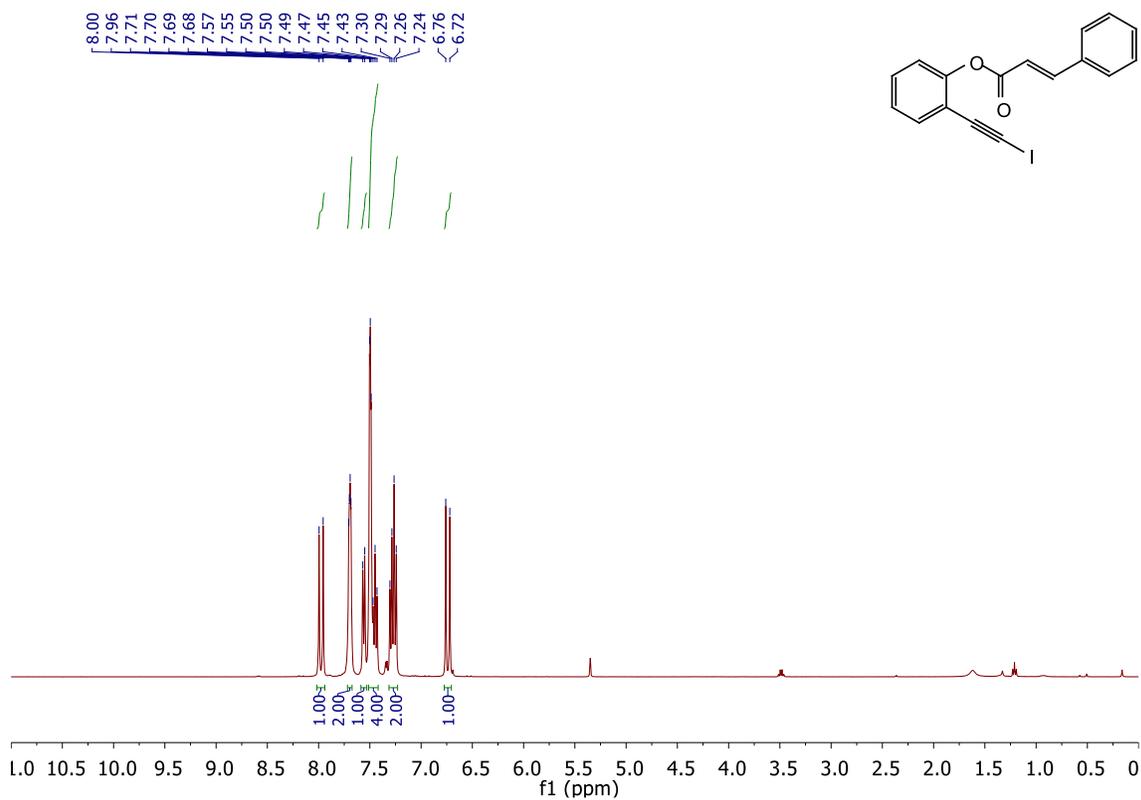
1m ¹H RMN (CD₂Cl₂)



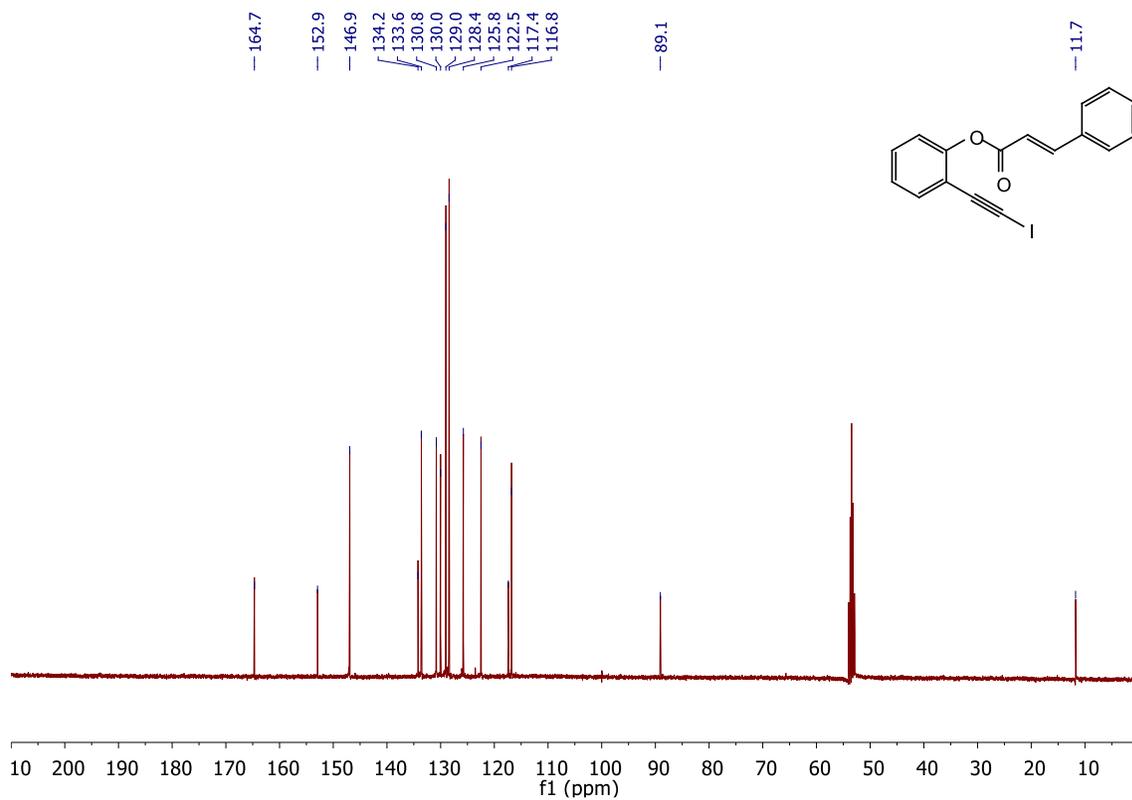
1m ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



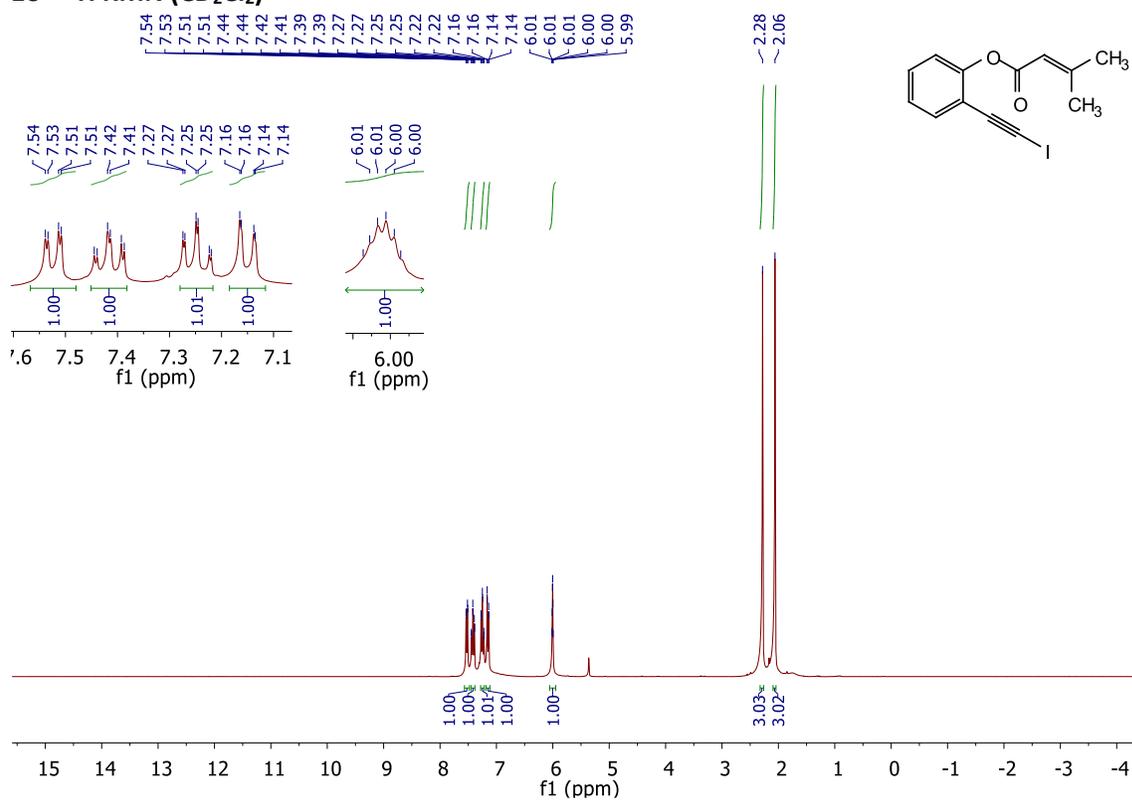
1n ¹H RMN (CD₂Cl₂)



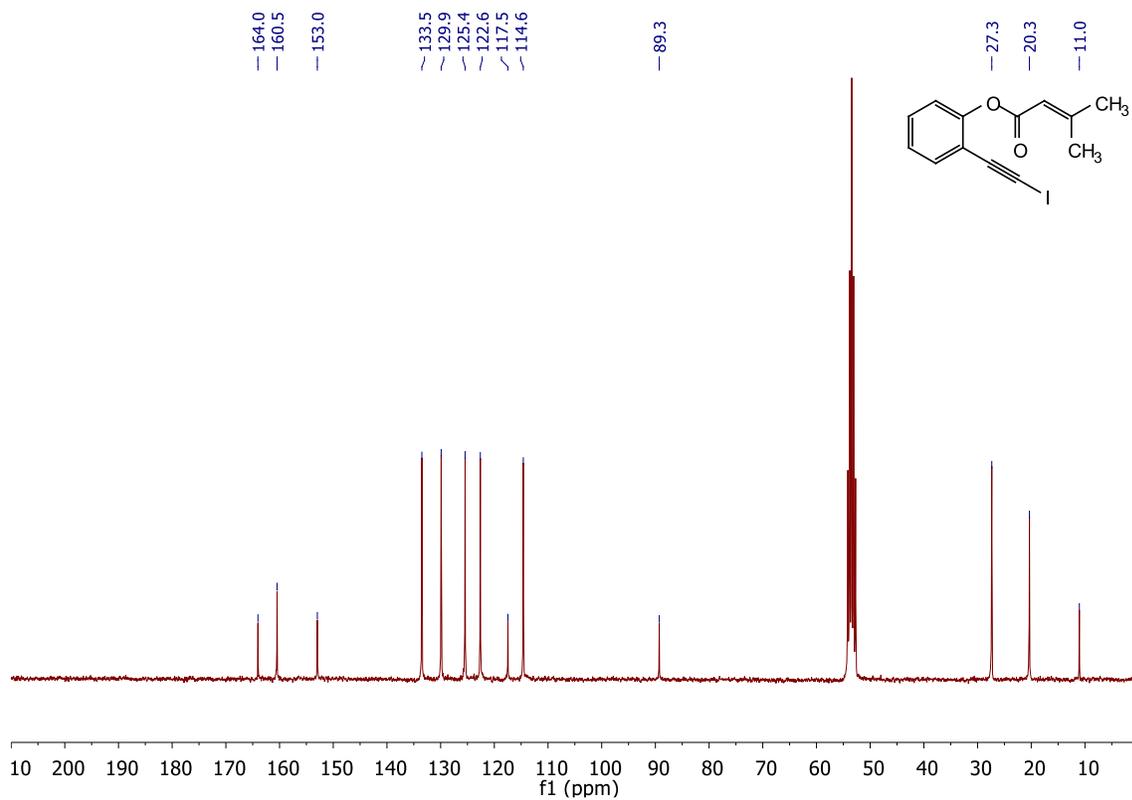
1n ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



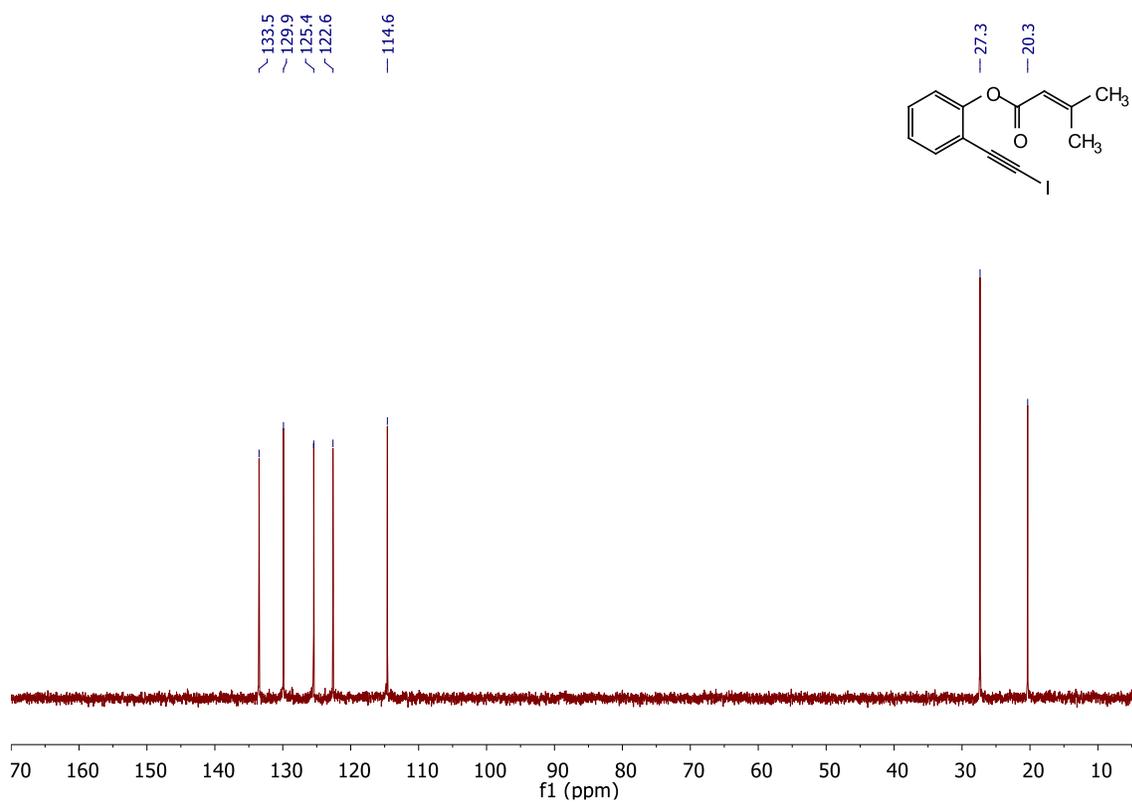
1o ¹H RMN (CD₂Cl₂)



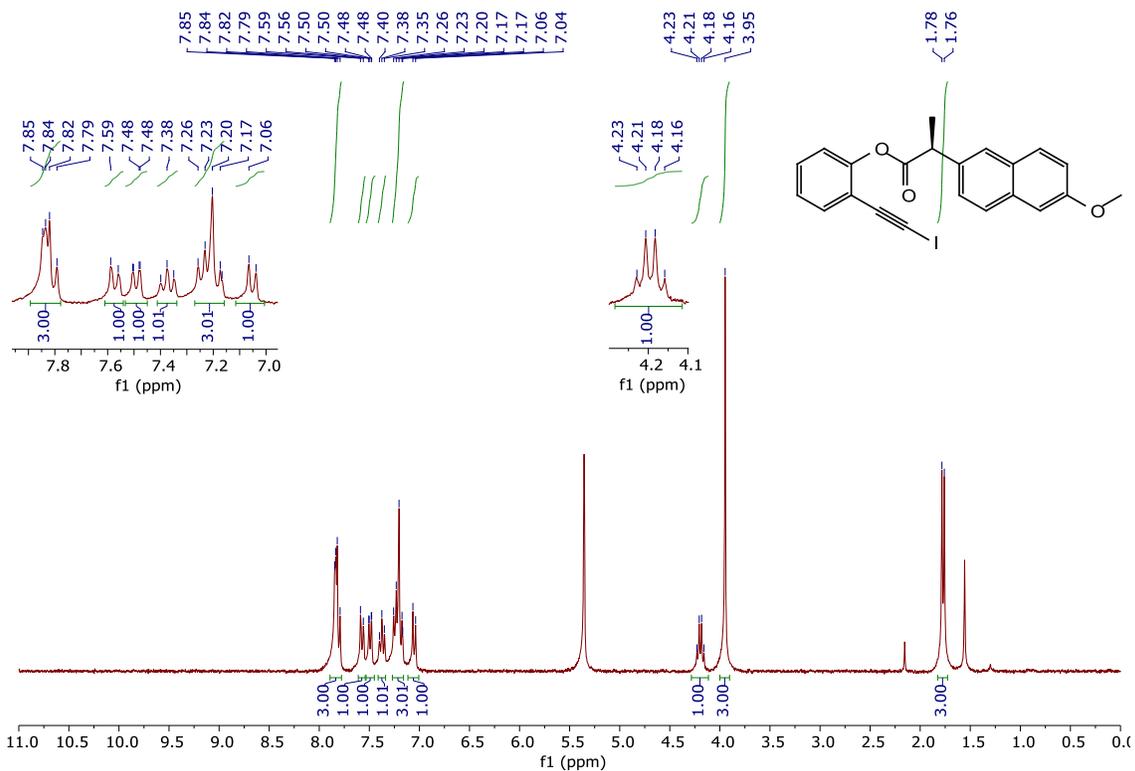
1o ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



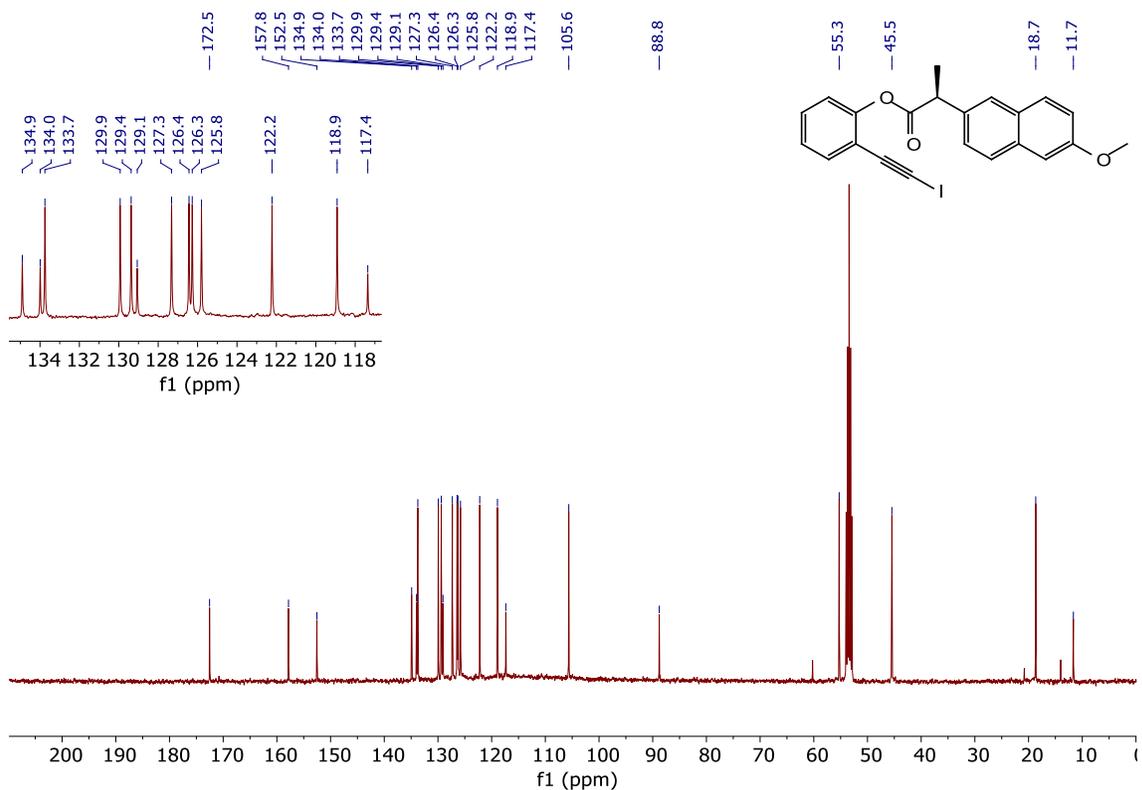
1o DEPT RMN (CD₂Cl₂)



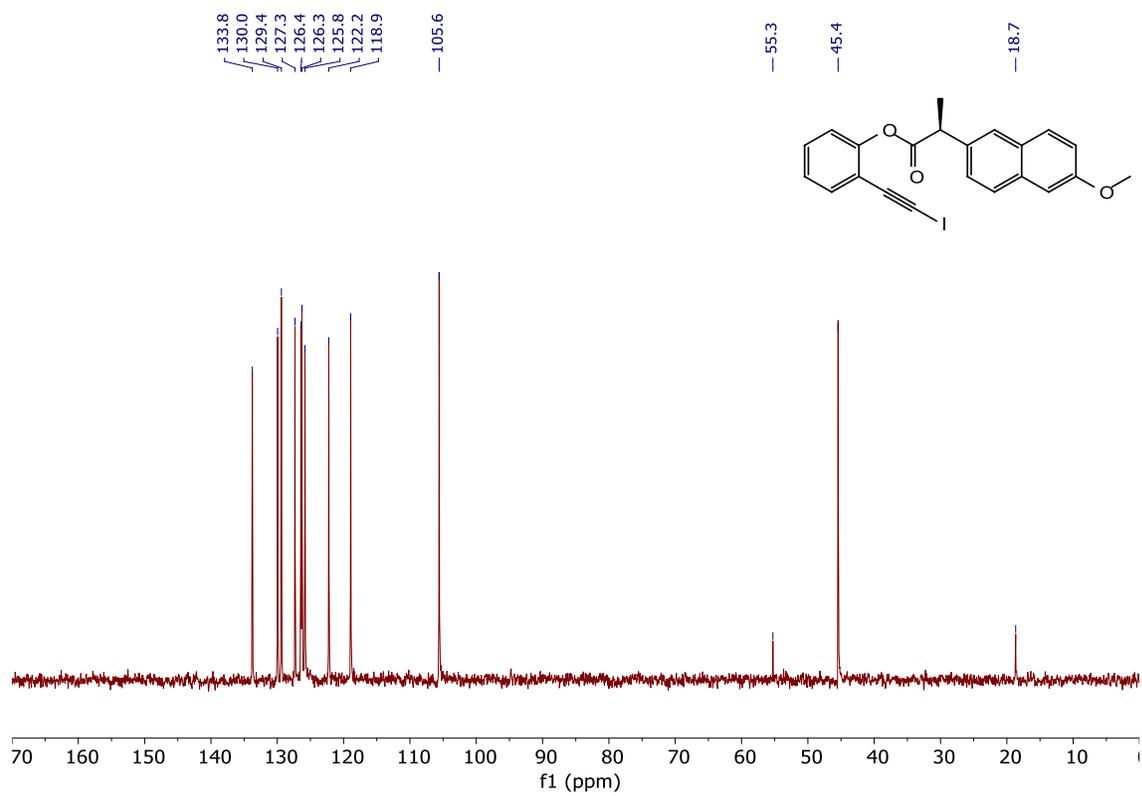
1p ¹H RMN (CD₂Cl₂)



1p ¹³C RMN (CD₂Cl₂)

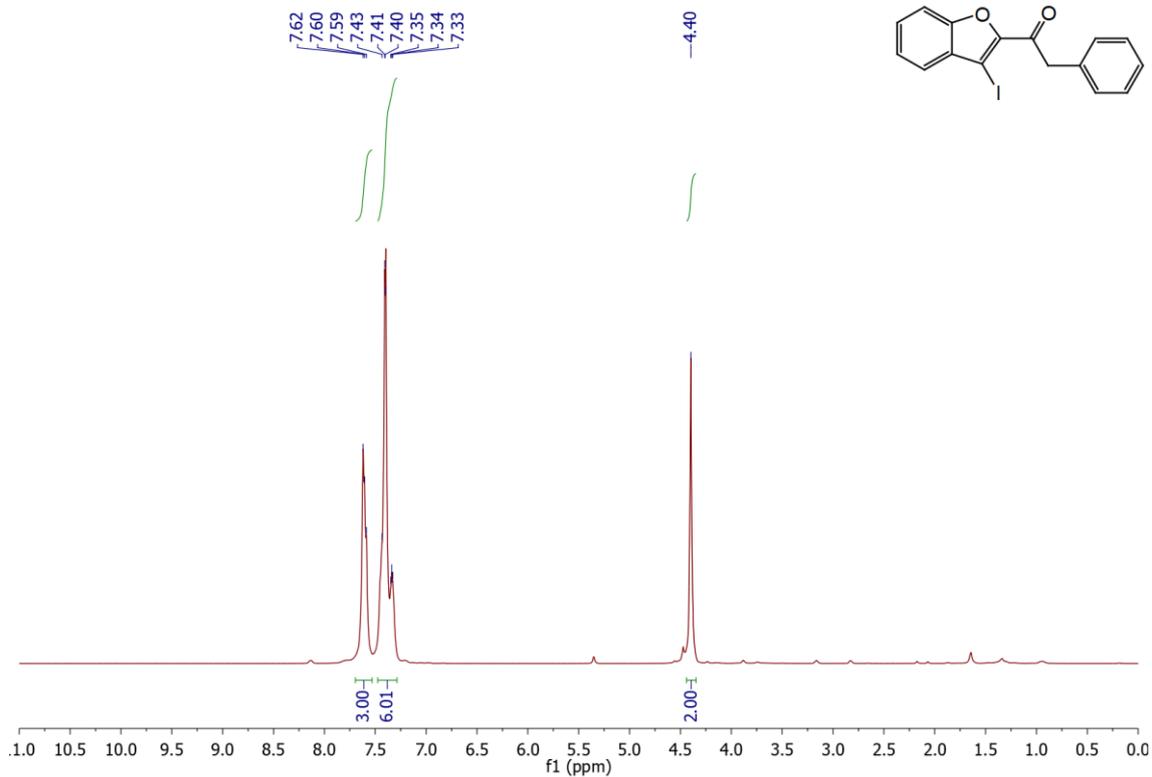


1p DEPT RMN (CD₂Cl₂)

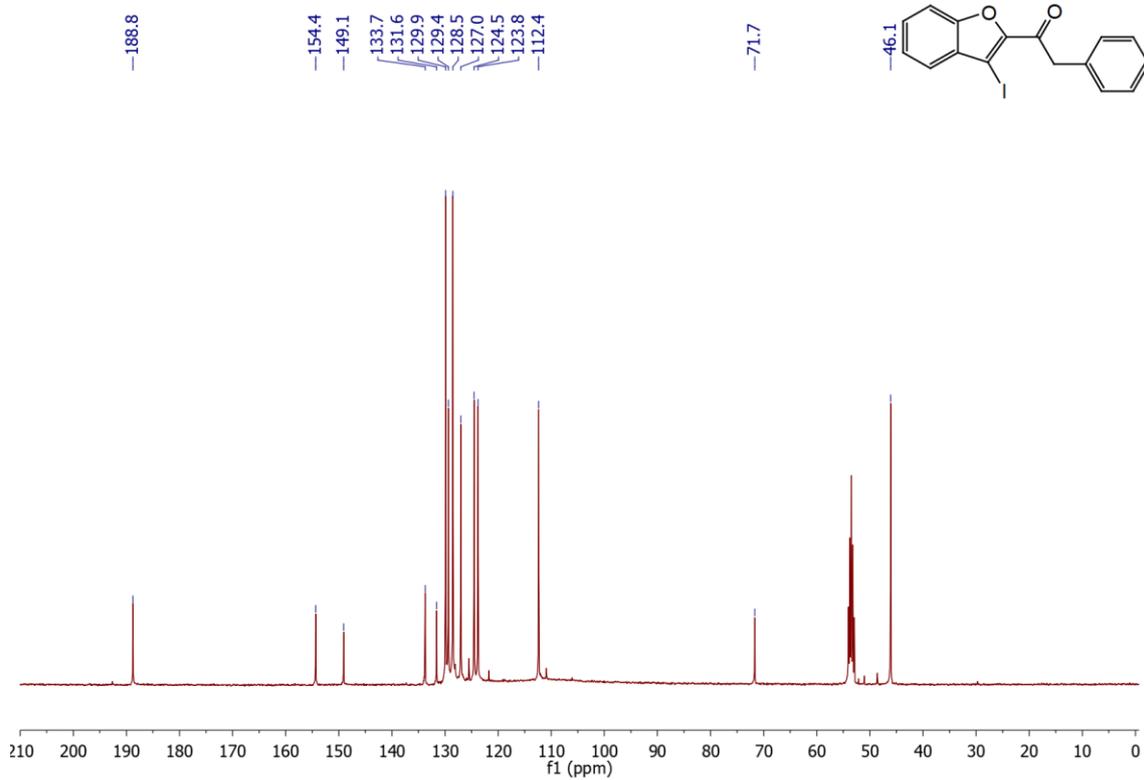


6.2. Espectros RMN de los productos finales (2)

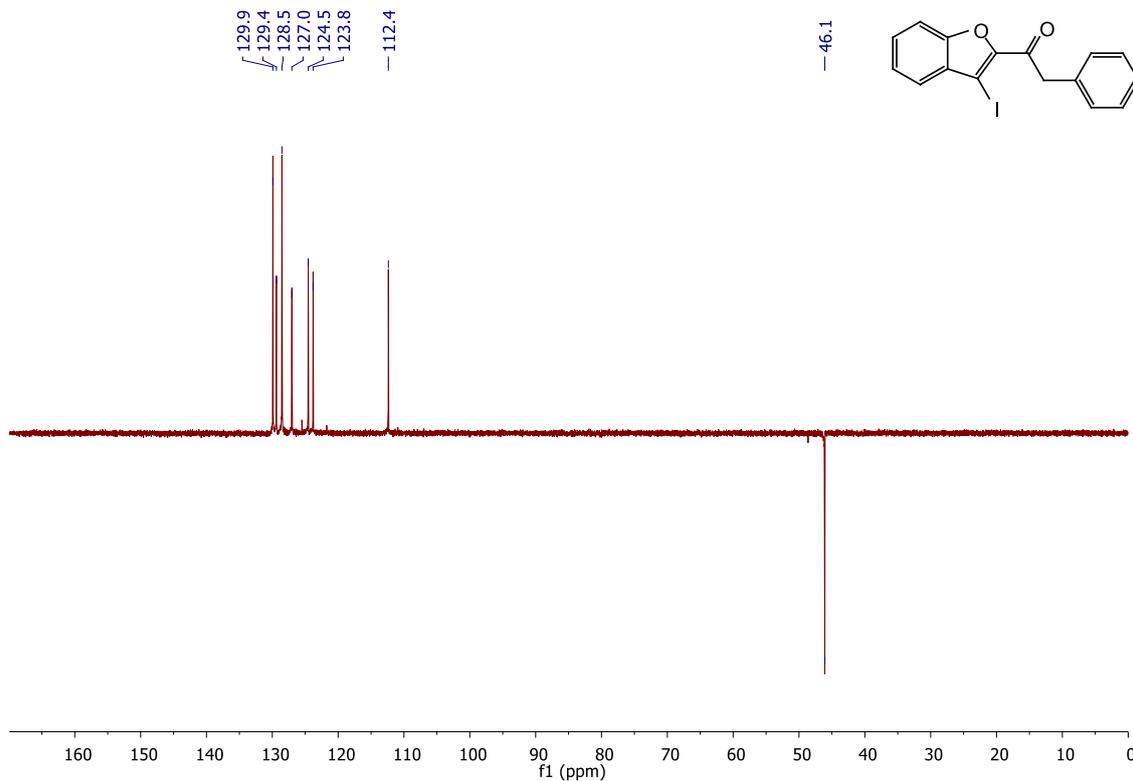
2a ^1H RMN (CD_2Cl_2)



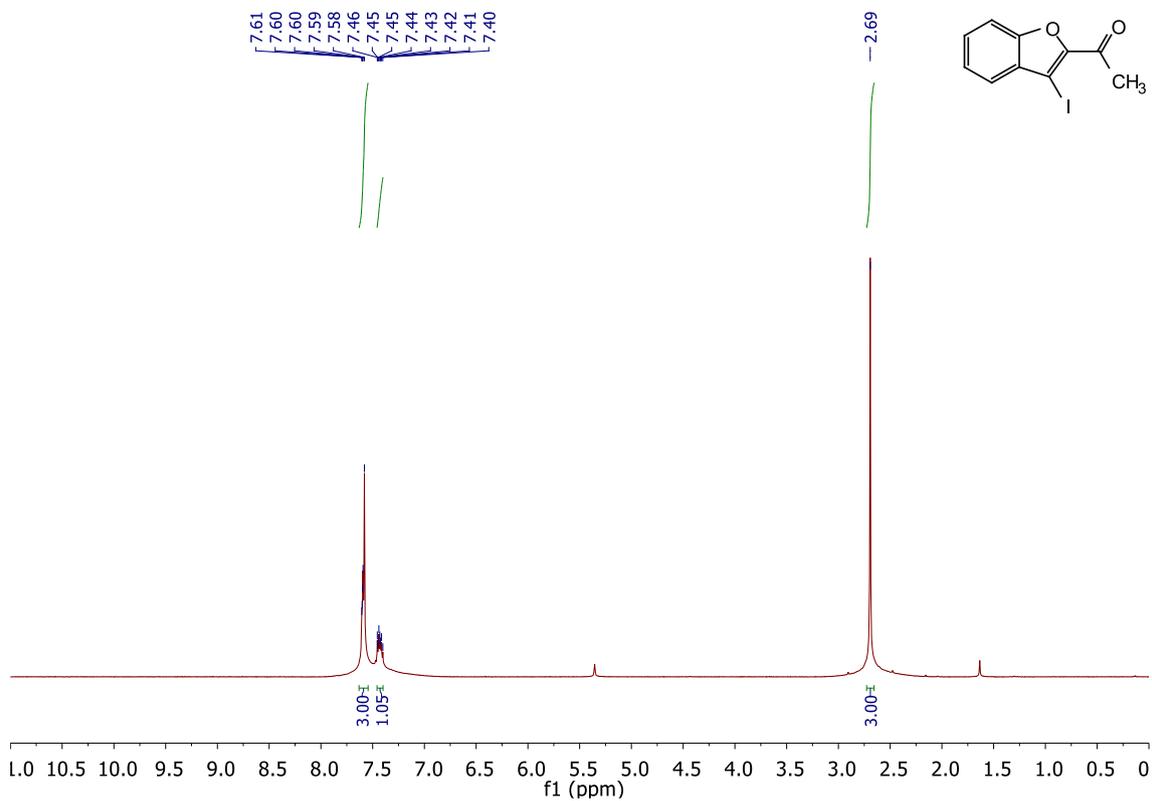
2a ^{13}C RMN (CD_2Cl_2)



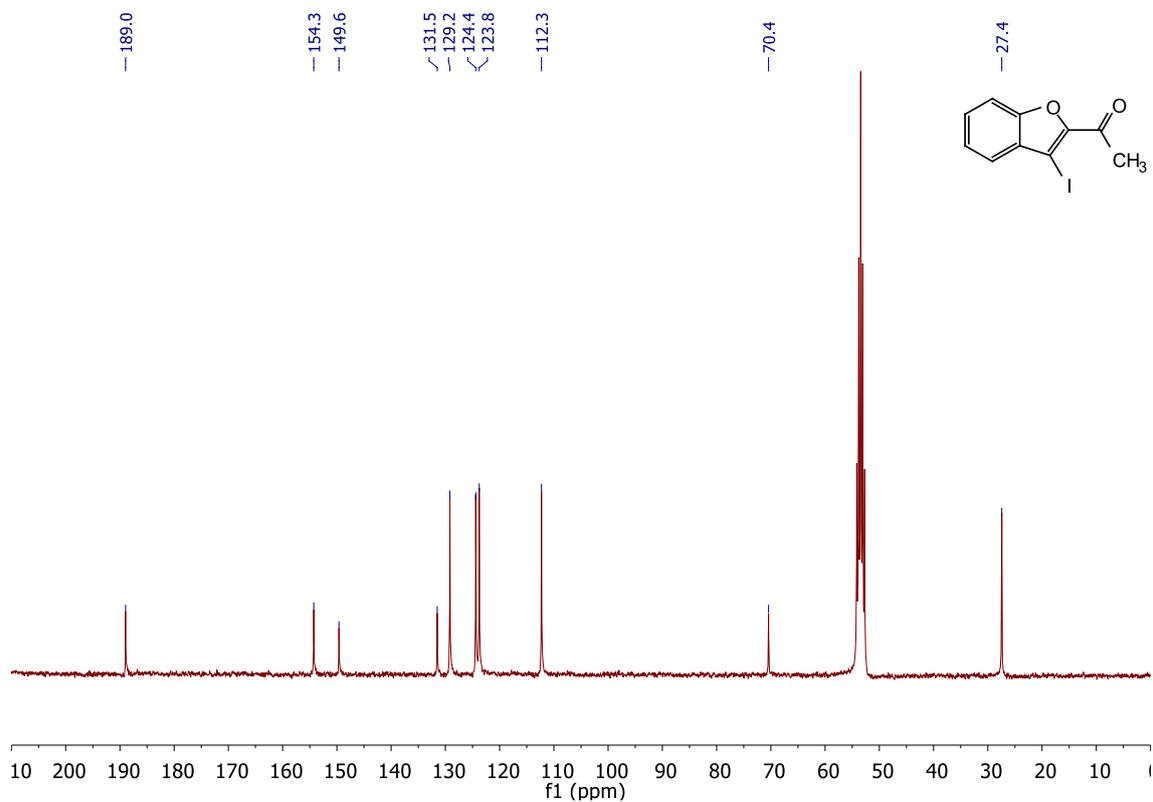
2a DEPT RMN (CD₂Cl₂)



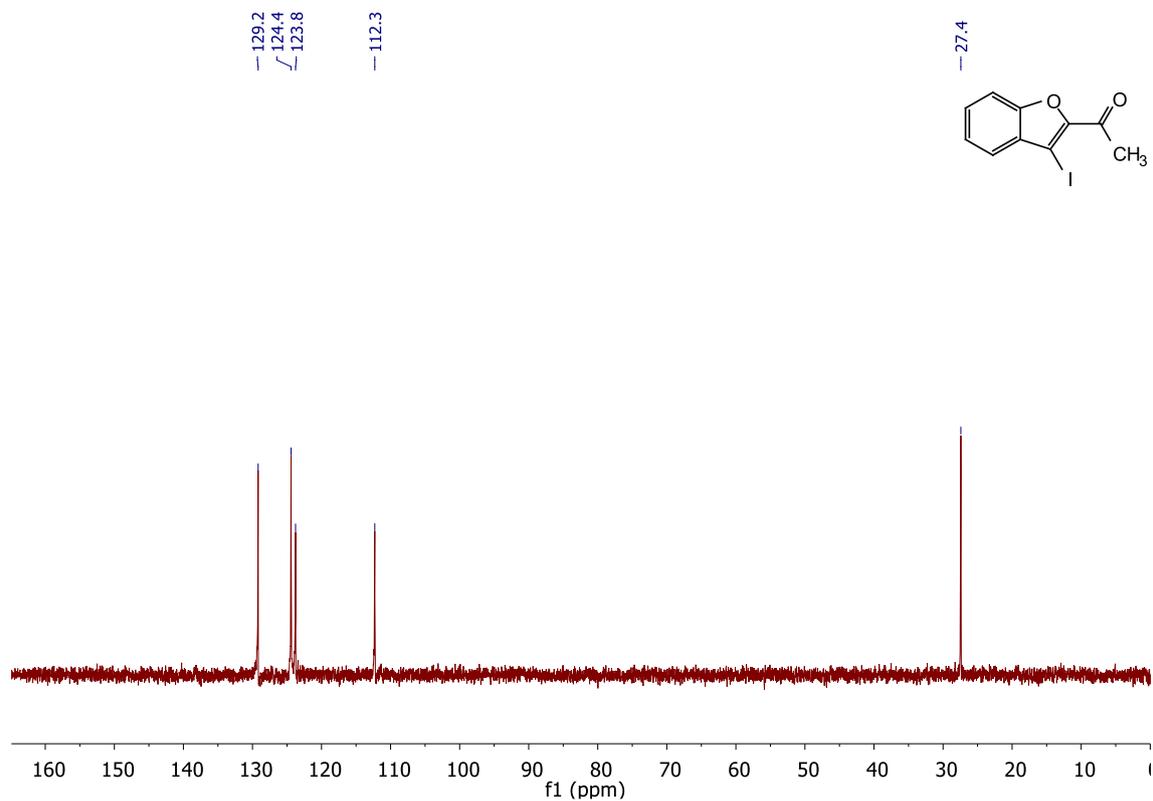
2b ¹H RMN (CD₂Cl₂)



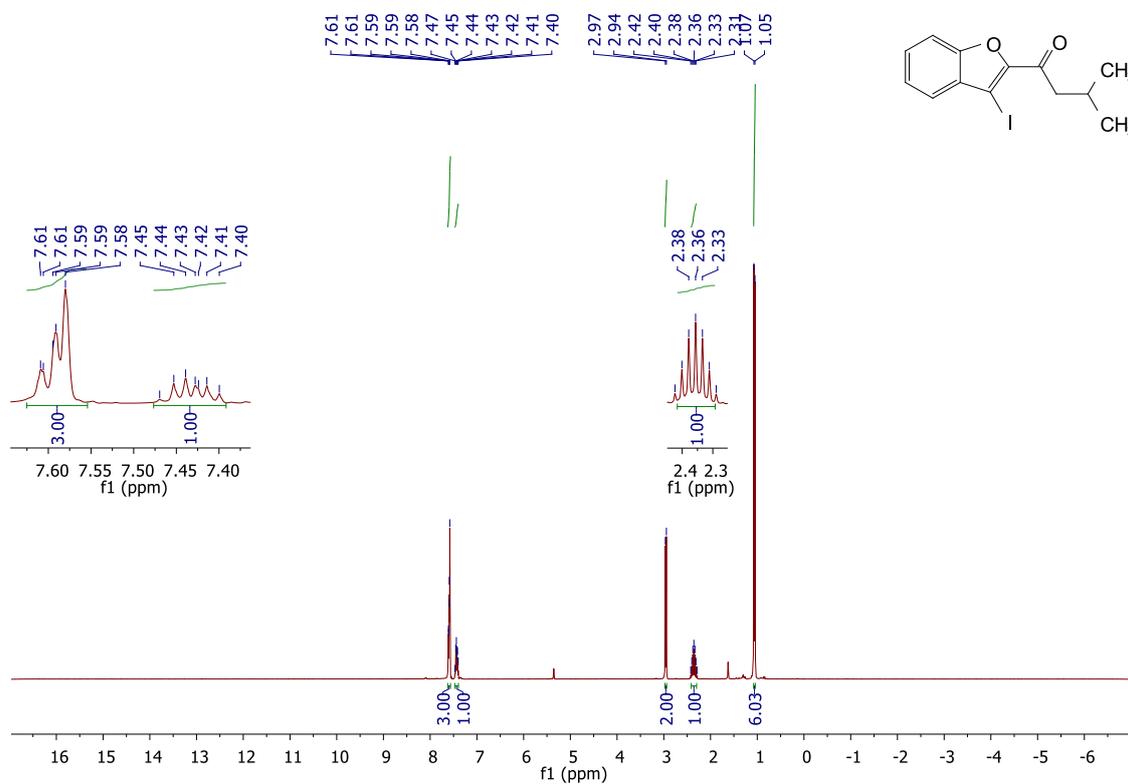
2b ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



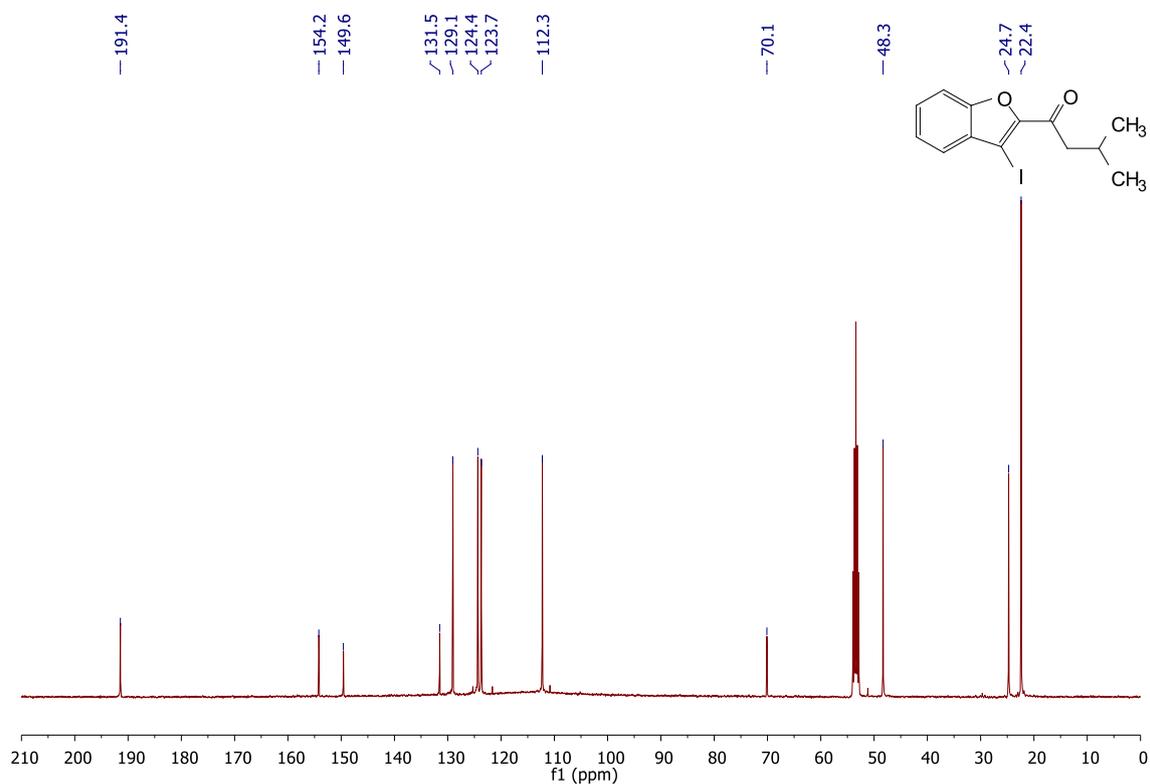
2b DEPT RMN (CD₂Cl₂)



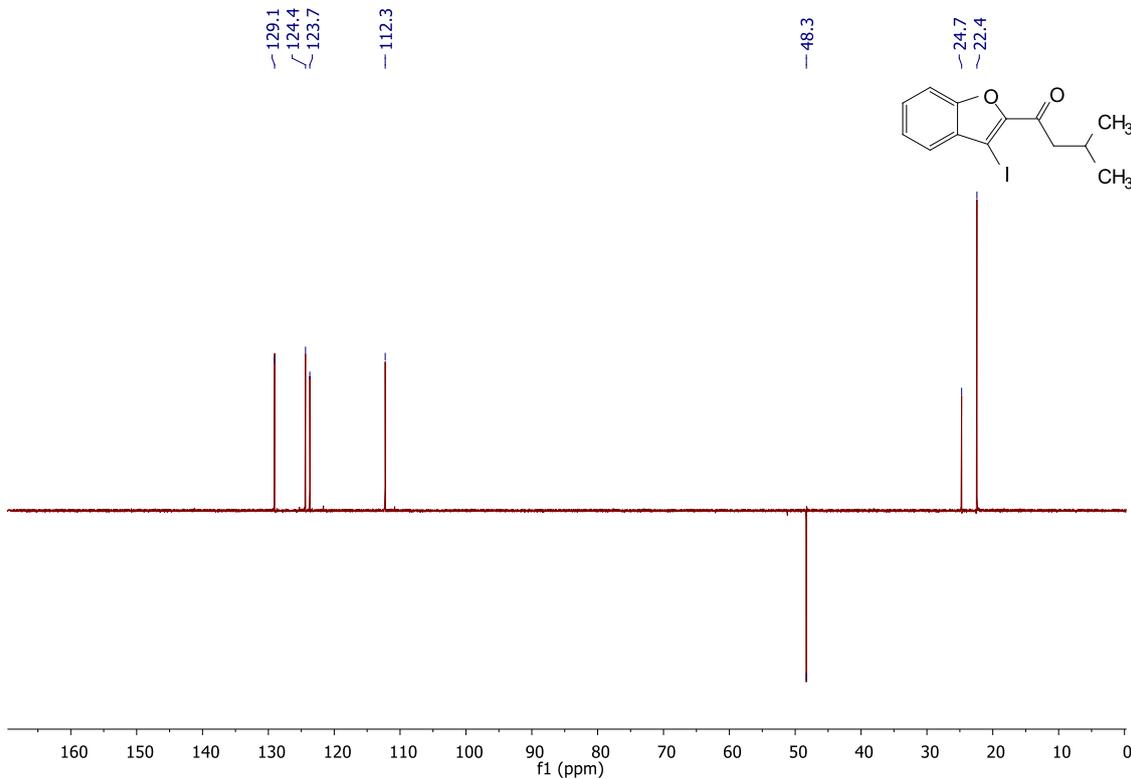
2c ¹H RMN (CD₂Cl₂)



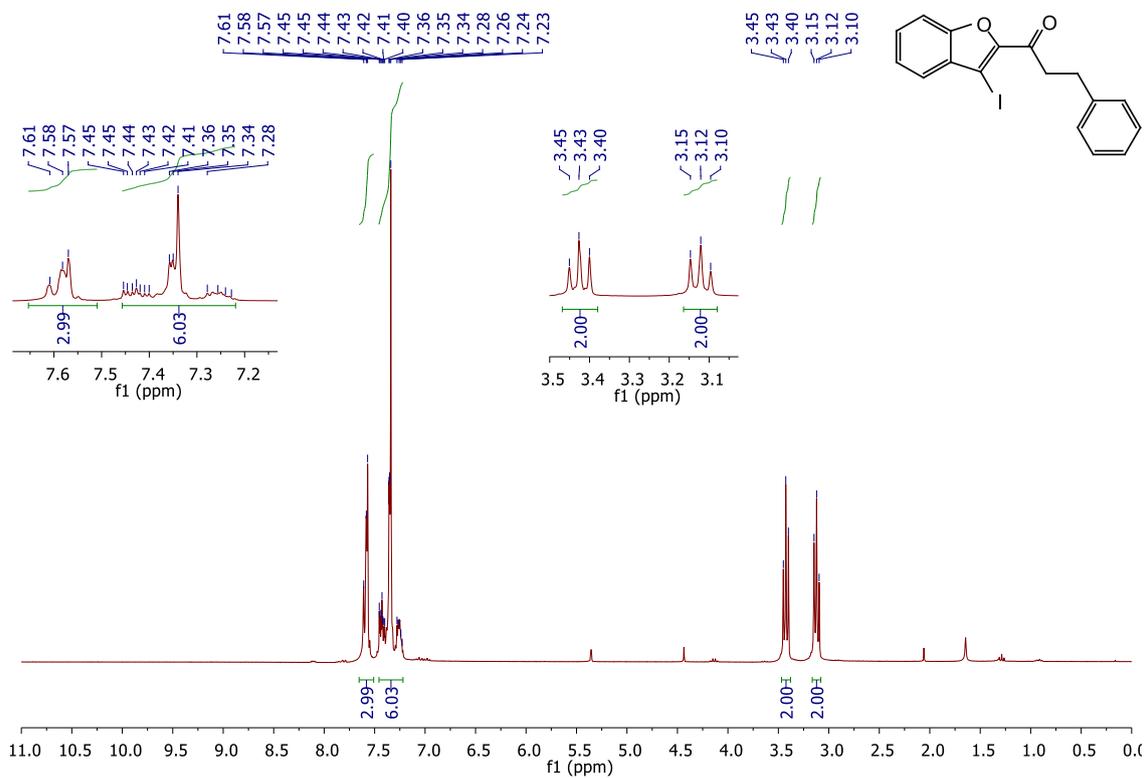
2c ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



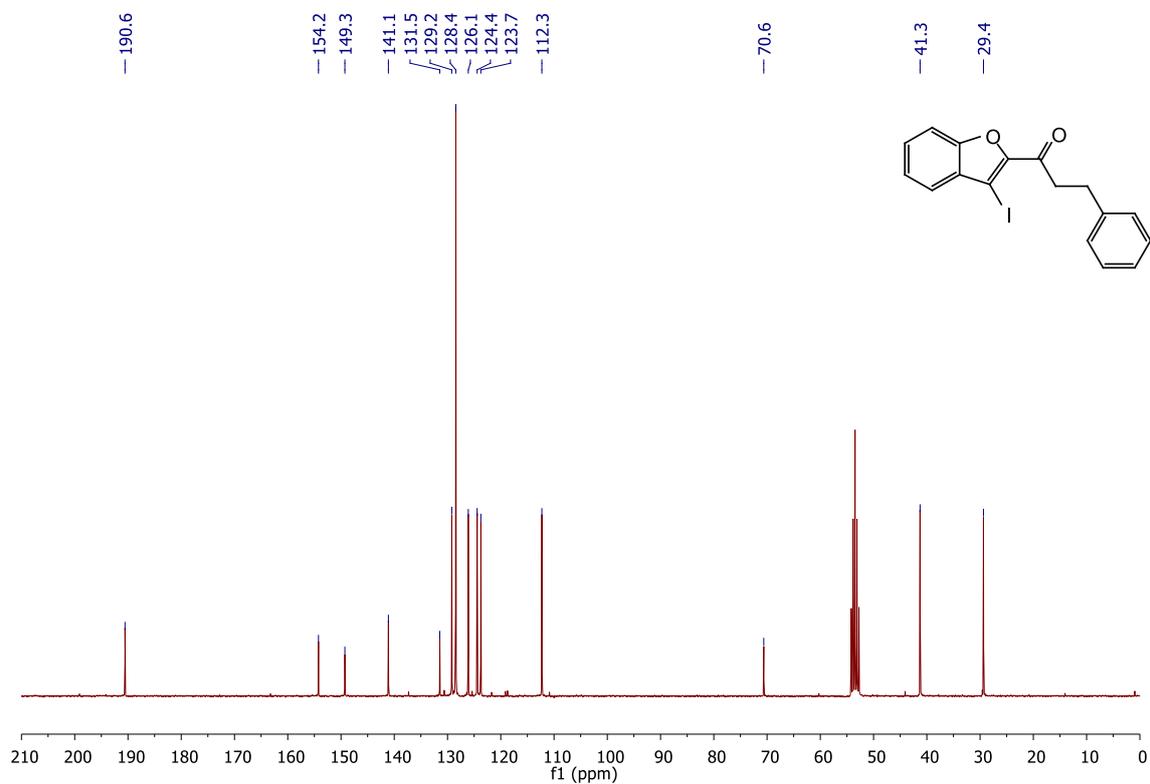
2c DEPT RMN (CD₂Cl₂)



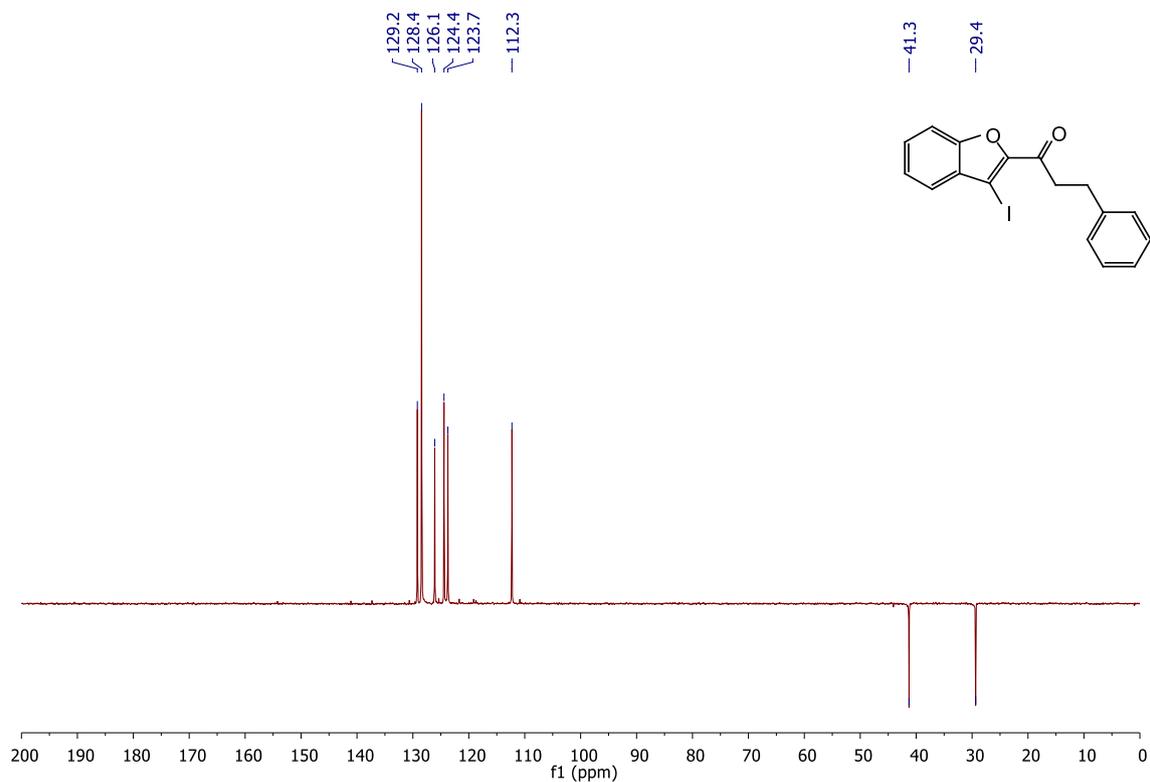
2d ¹H RMN (CD₂Cl₂)



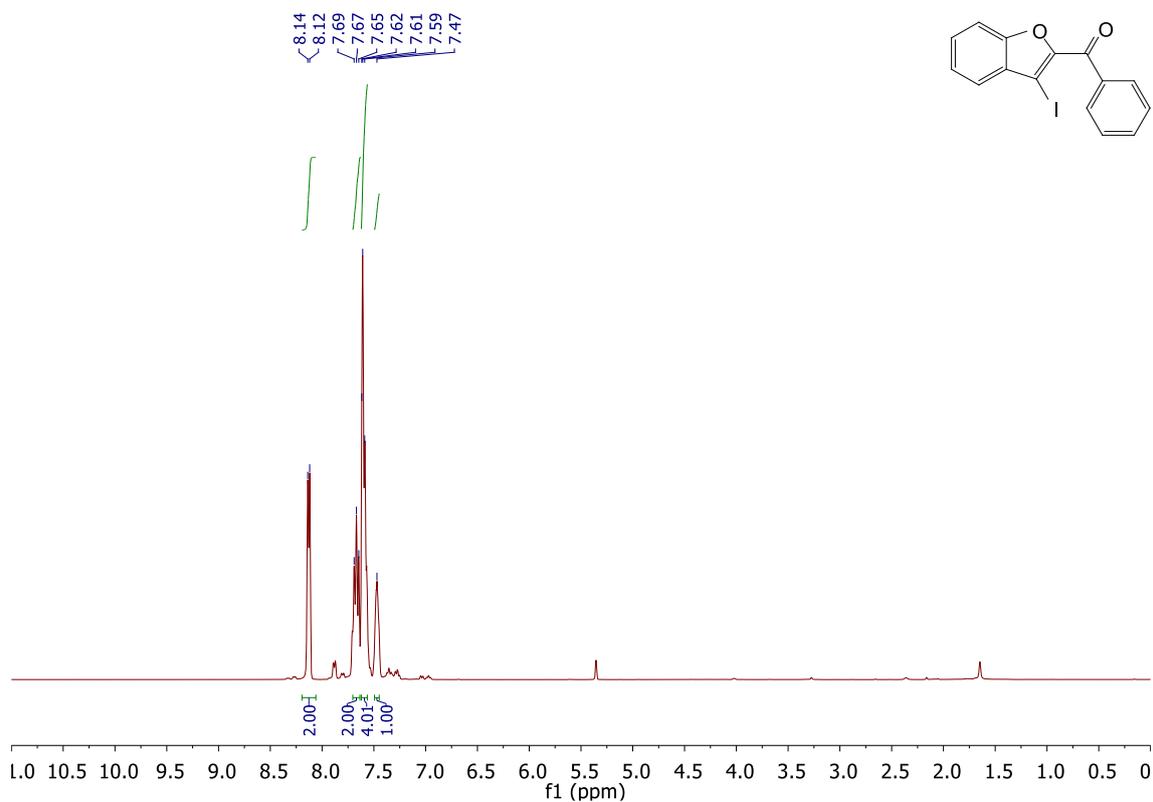
2d ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



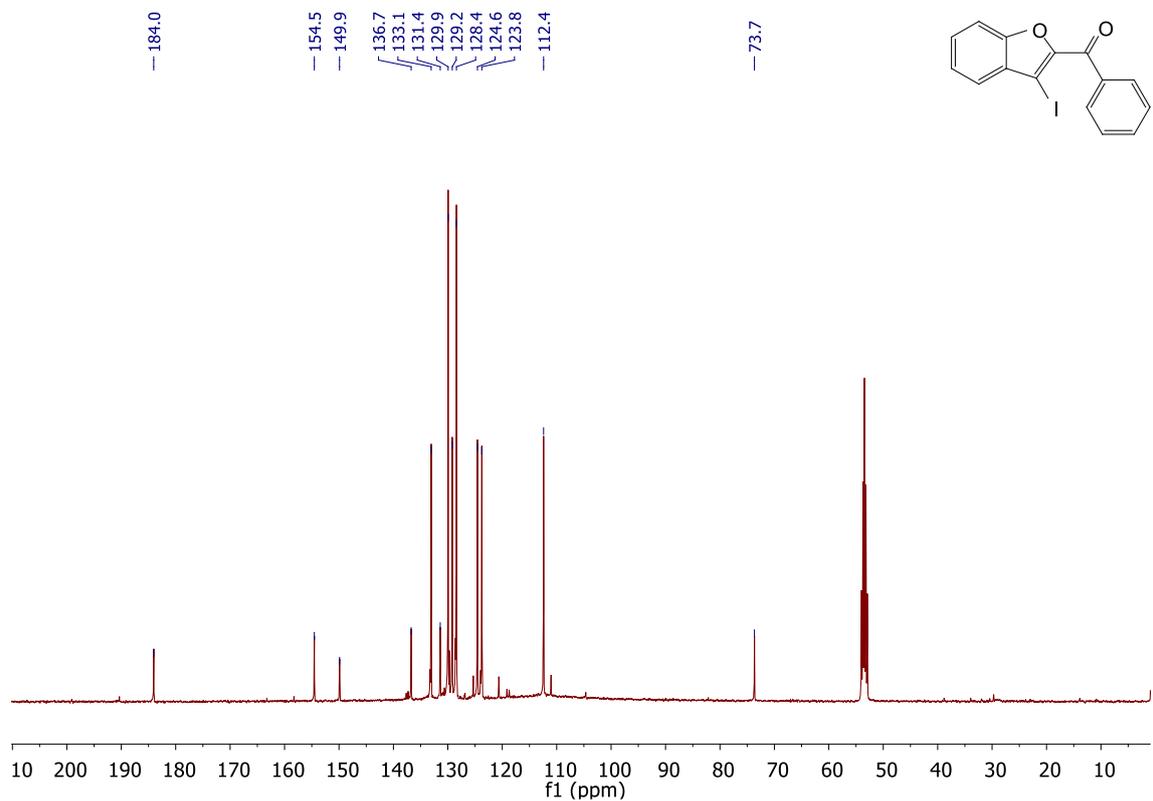
2d DEPT RMN (CD₂Cl₂)



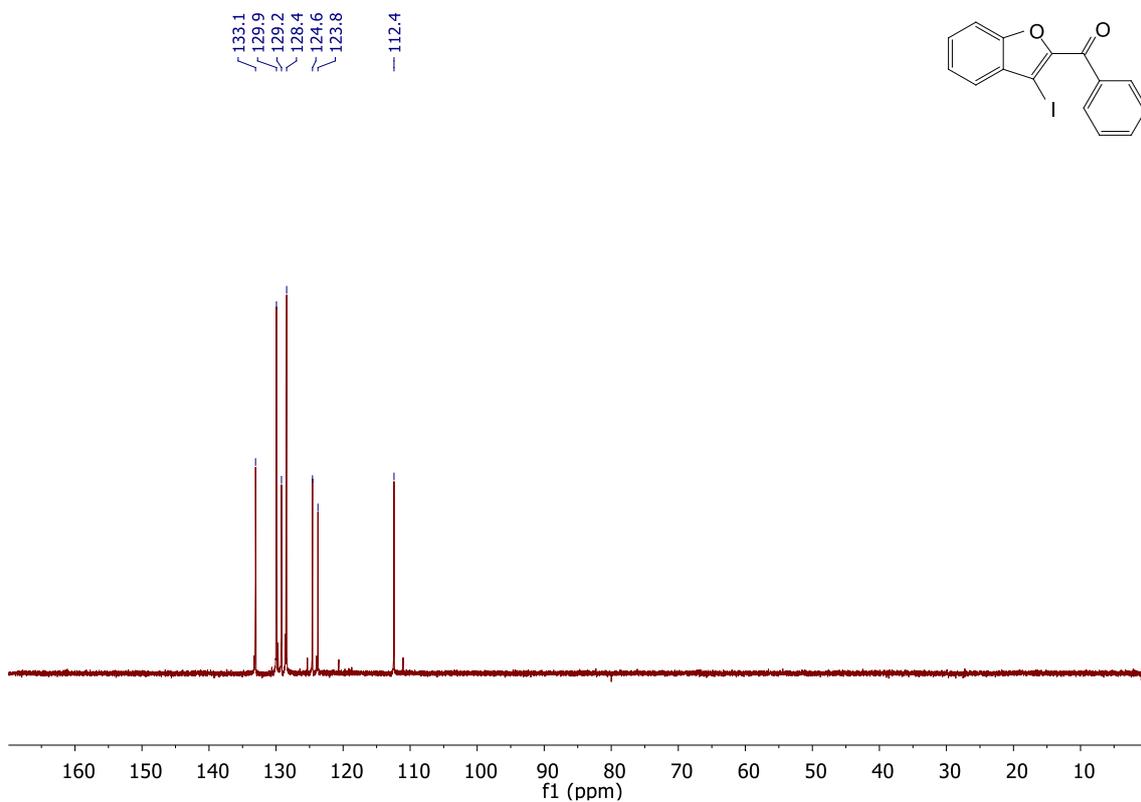
2e ¹H RMN (CD₂Cl₂)



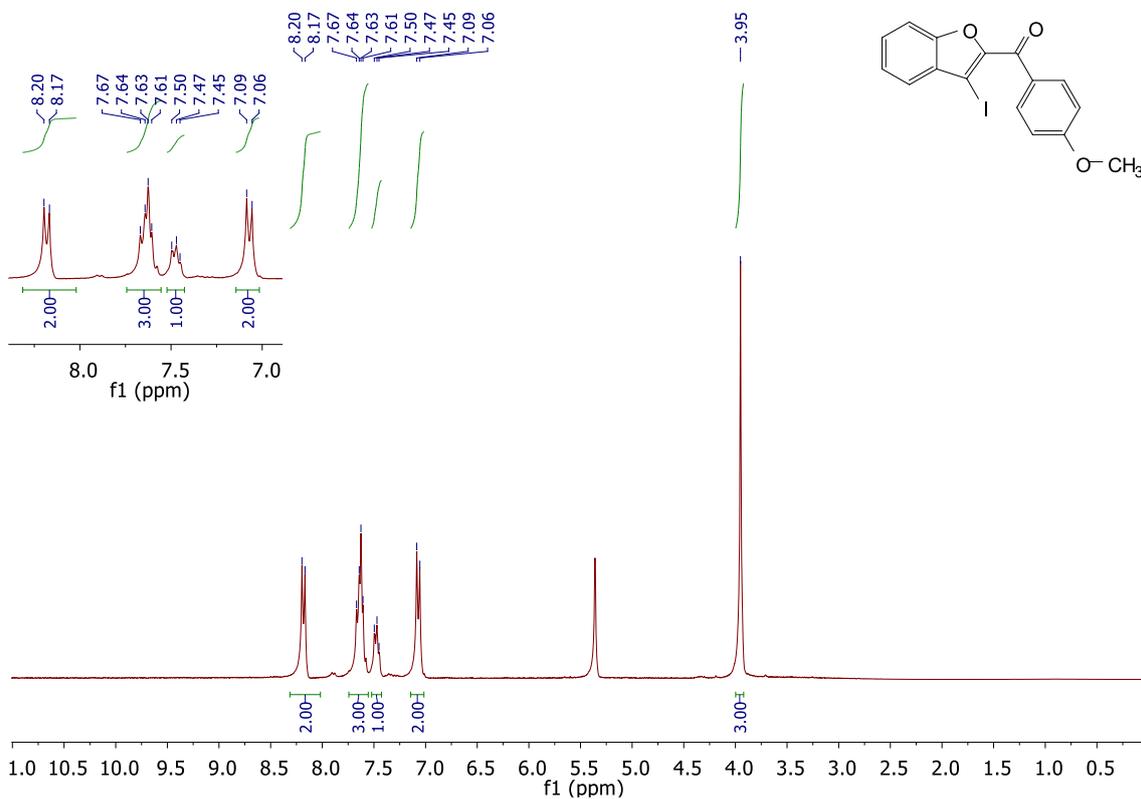
2e ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



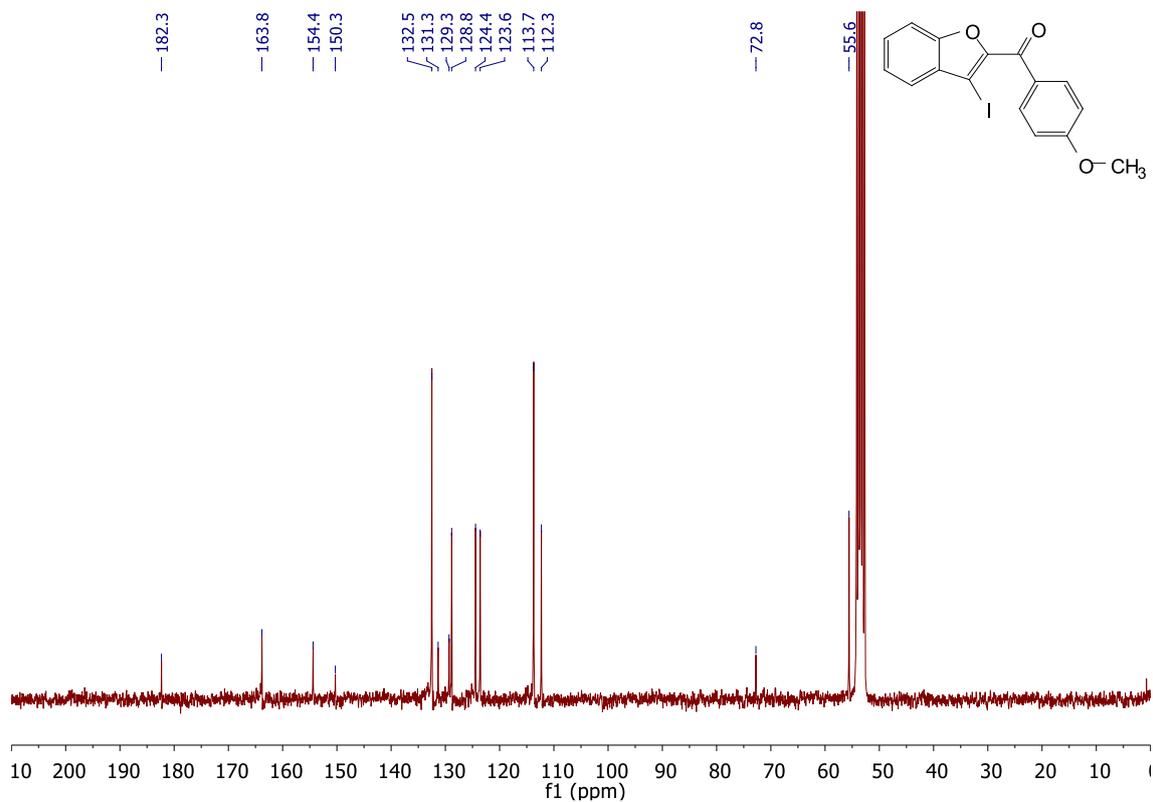
2e DEPT RMN (CD₂Cl₂)



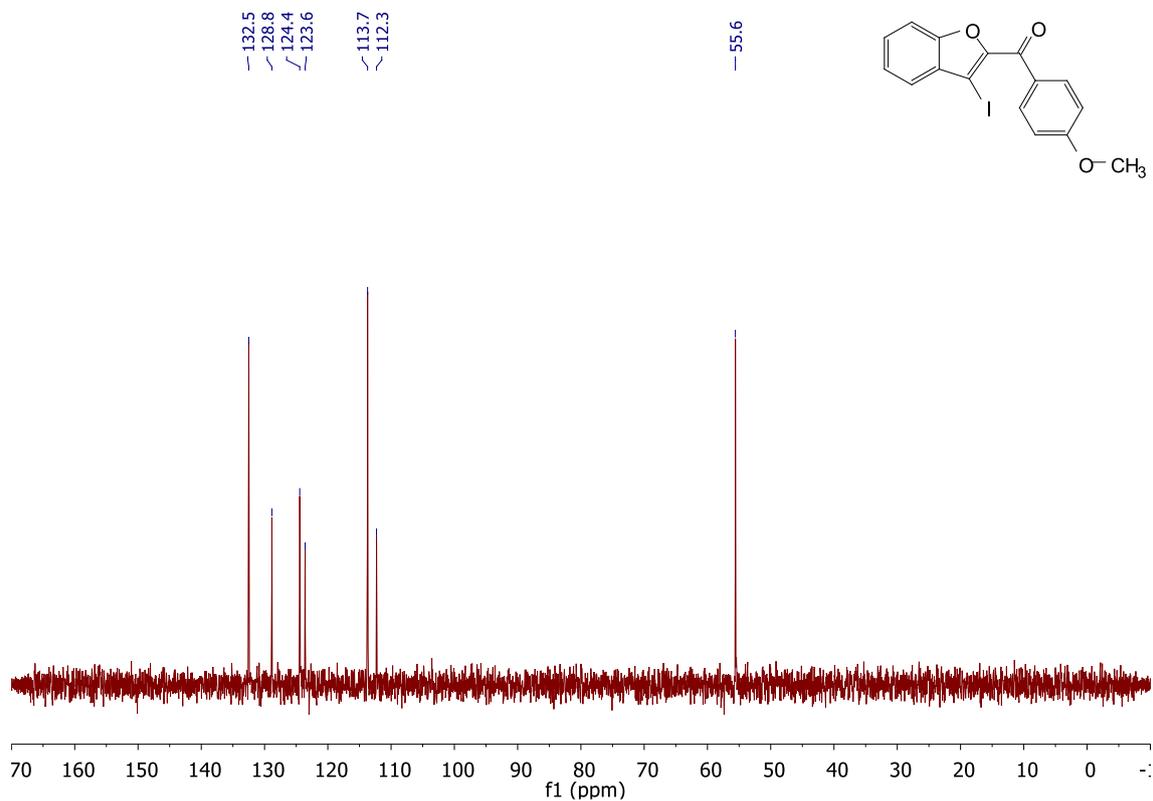
2f ¹H RMN (CD₂Cl₂)



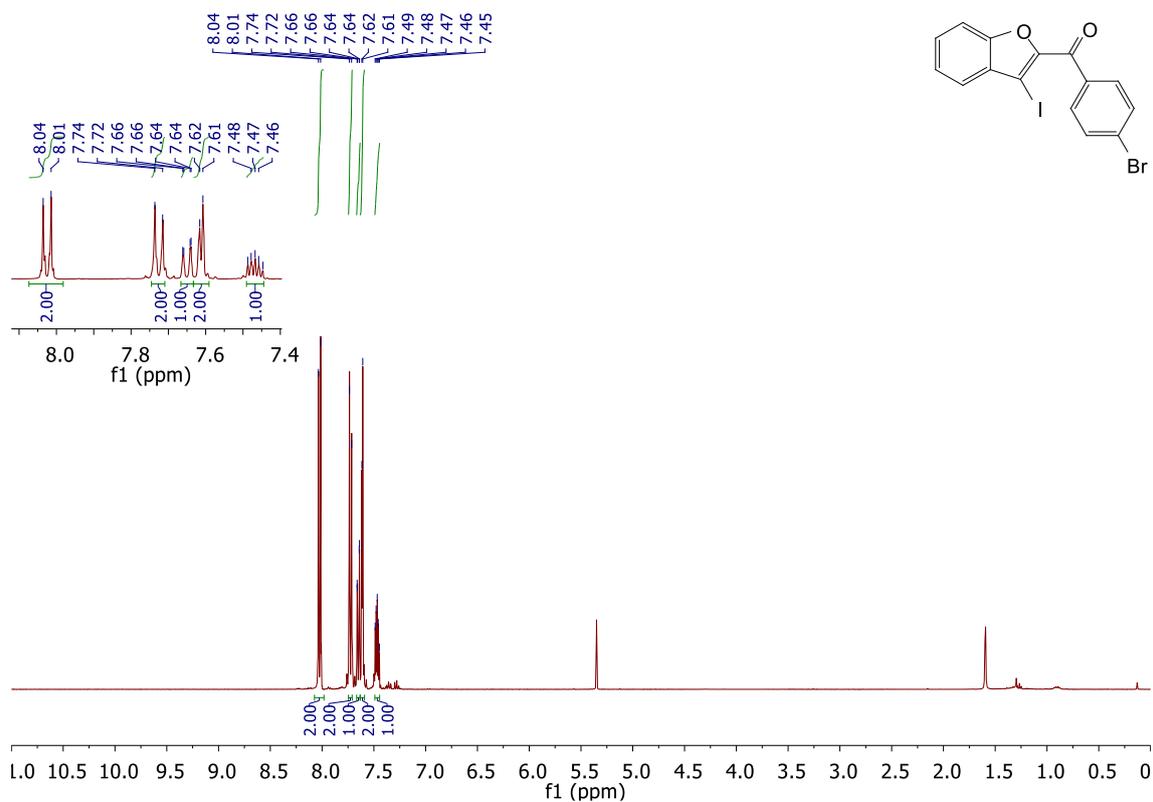
2f ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



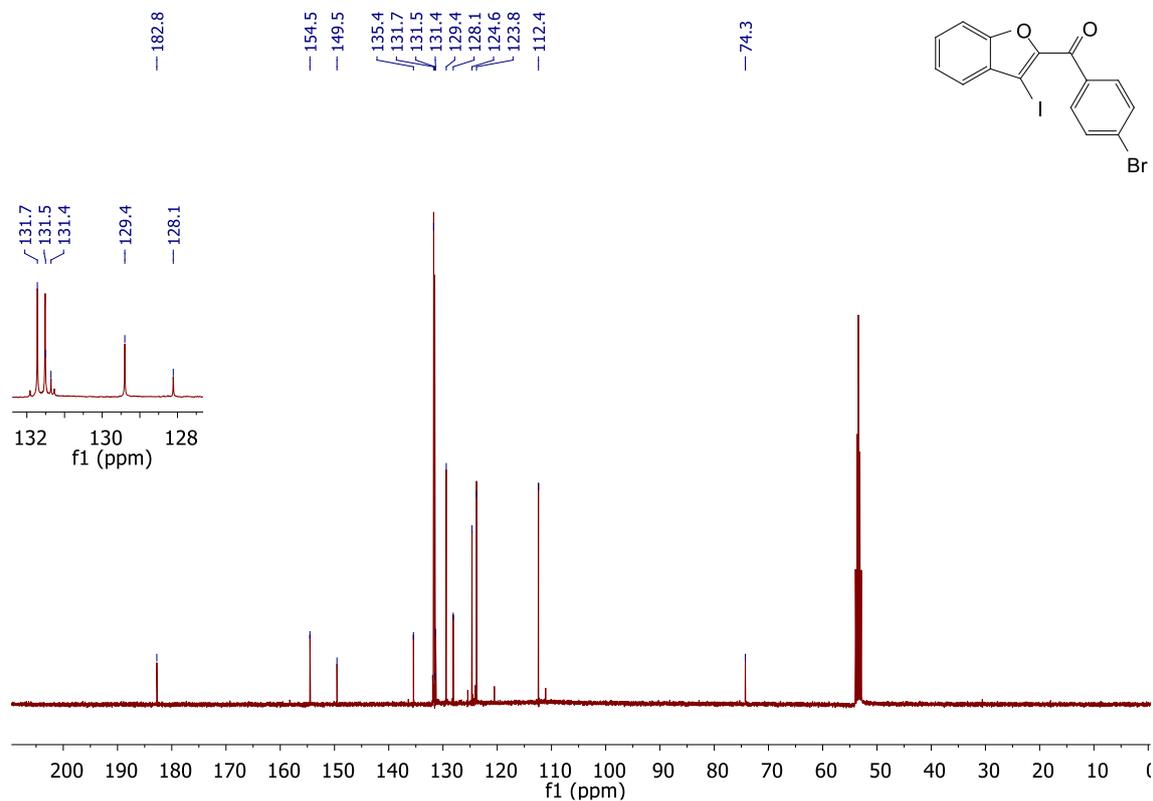
2f DEPT RMN (CD₂Cl₂)



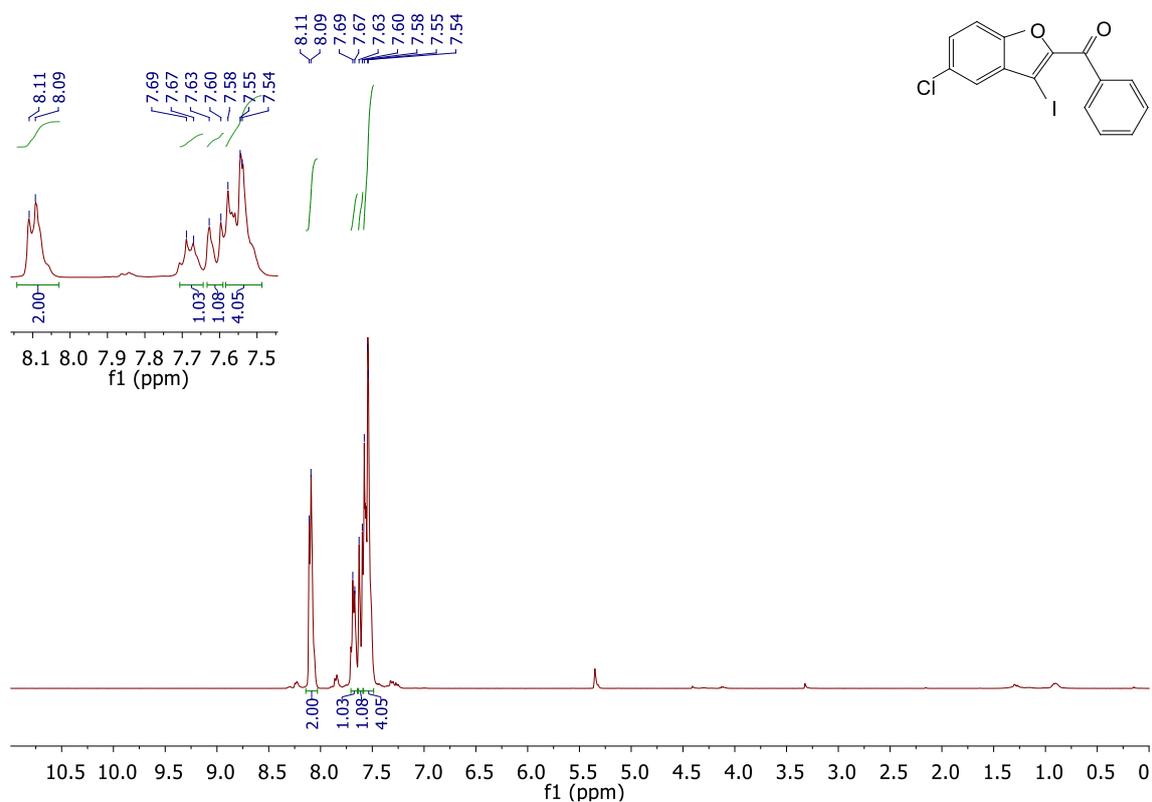
2g ¹H RMN (CD₂Cl₂)



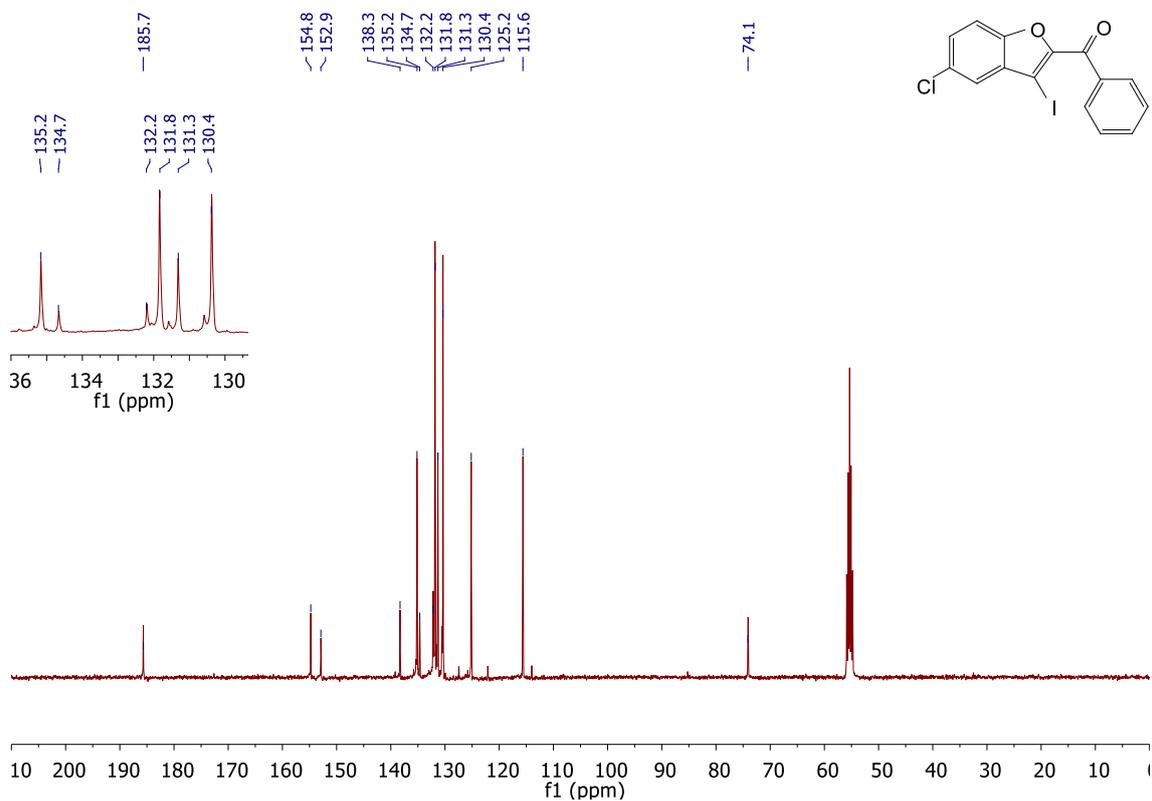
2g ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



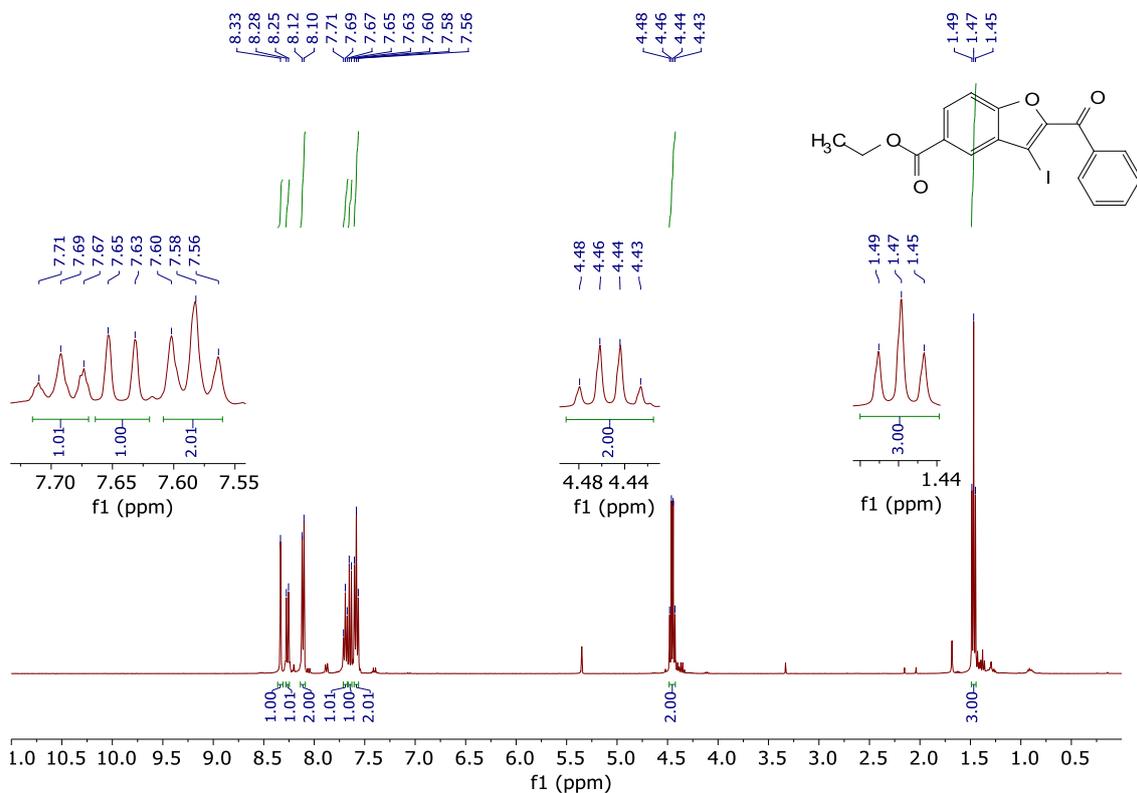
2h ^1H RMN (CD_2Cl_2)



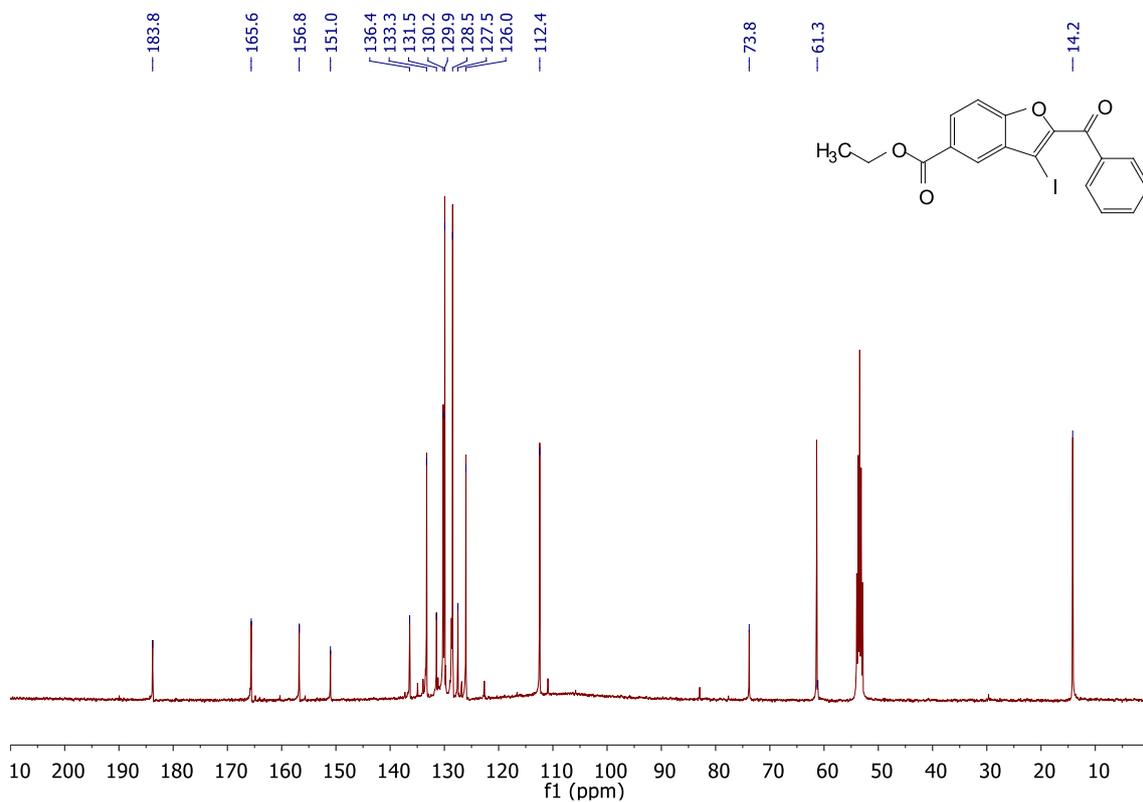
2h ^{13}C RMN (CD_2Cl_2)



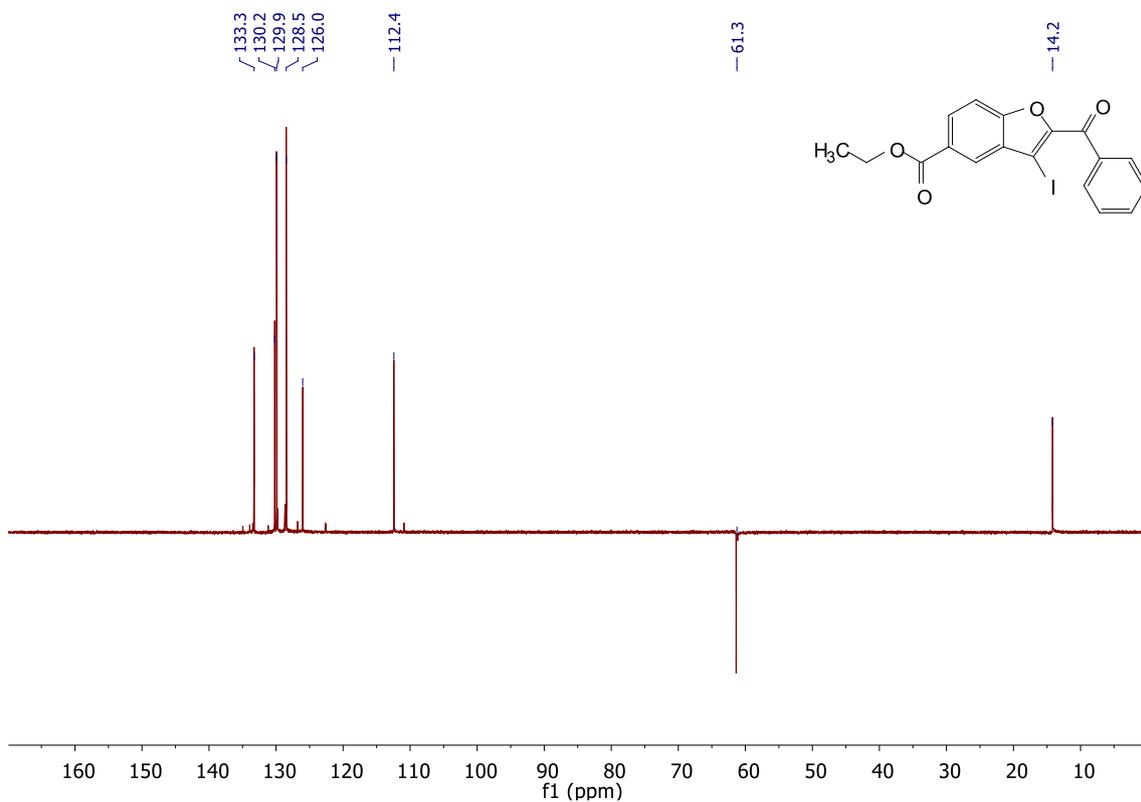
2i ¹H RMN (CD₂Cl₂)



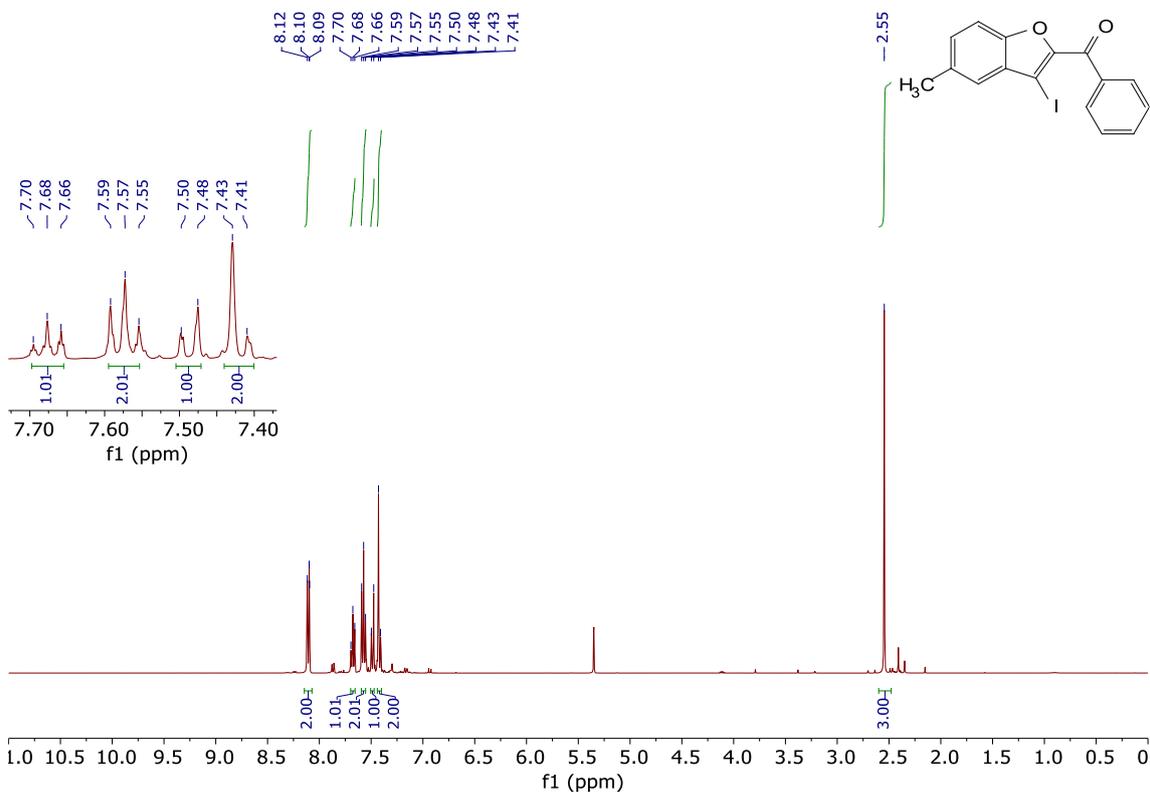
2i ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



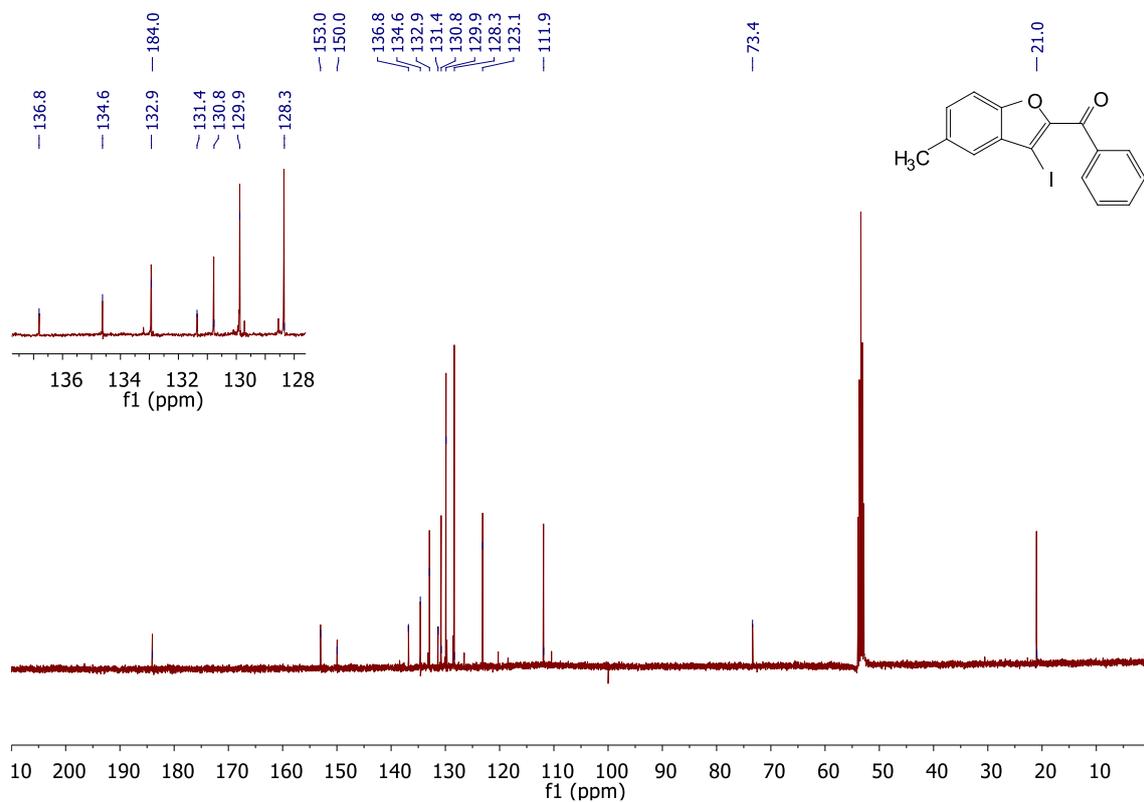
2i DEPT RMN (CD₂Cl₂)



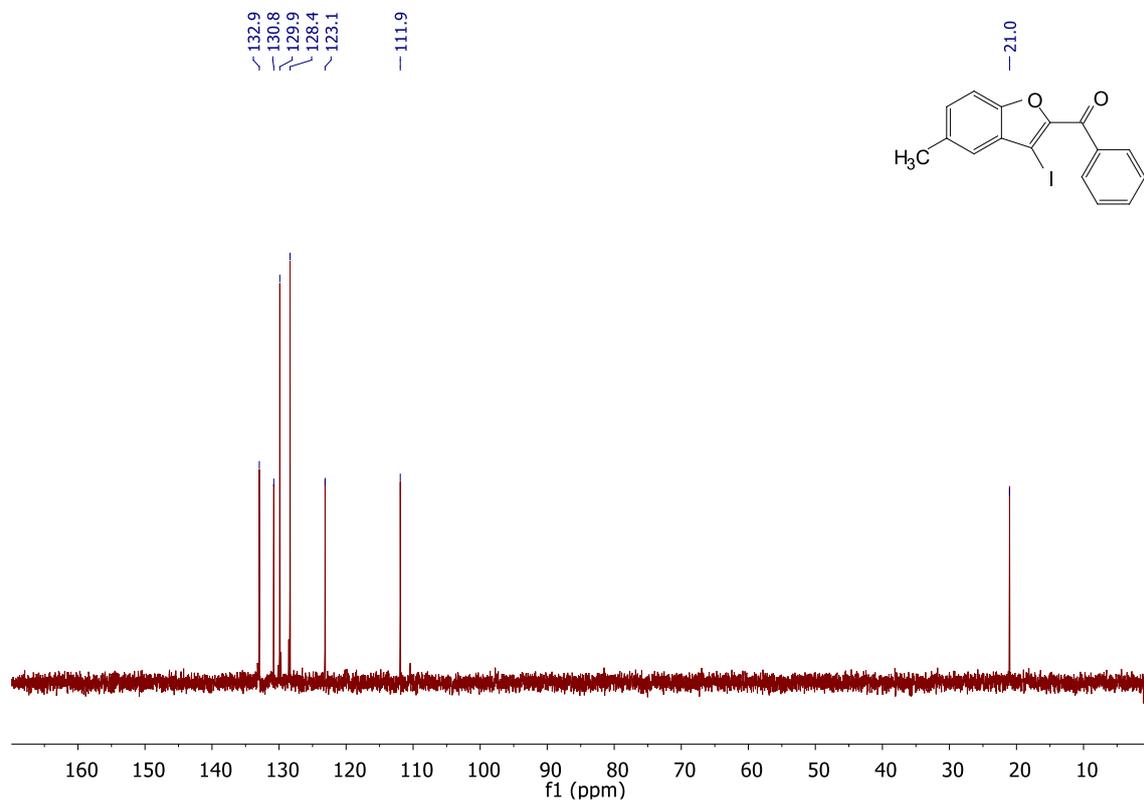
2j ¹H RMN (CD₂Cl₂)



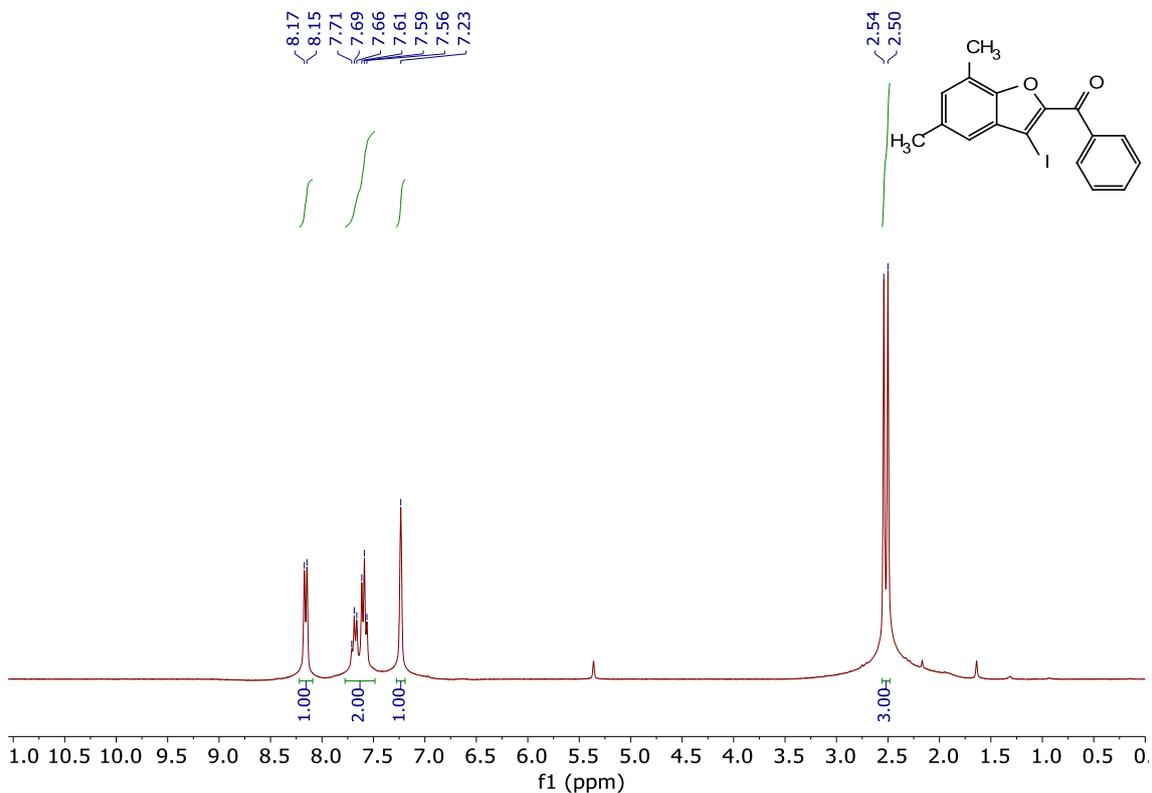
2j ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



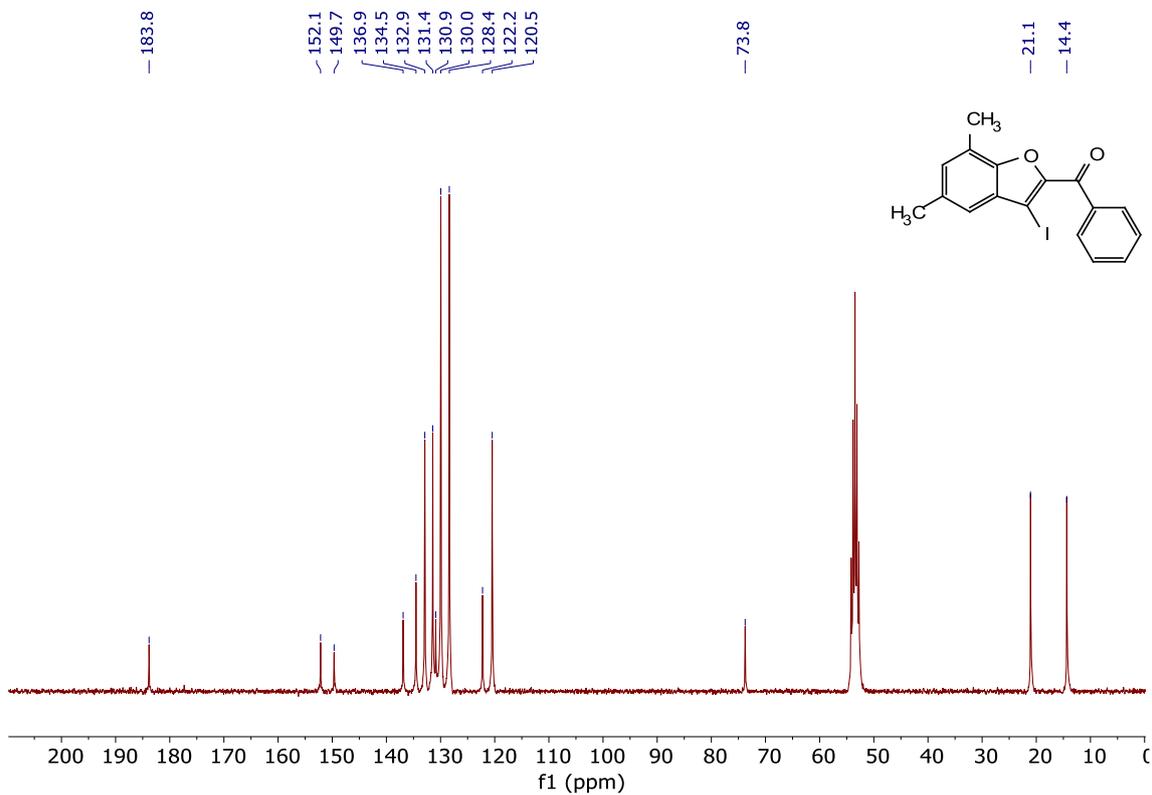
2j DEPT RMN (CD₂Cl₂)



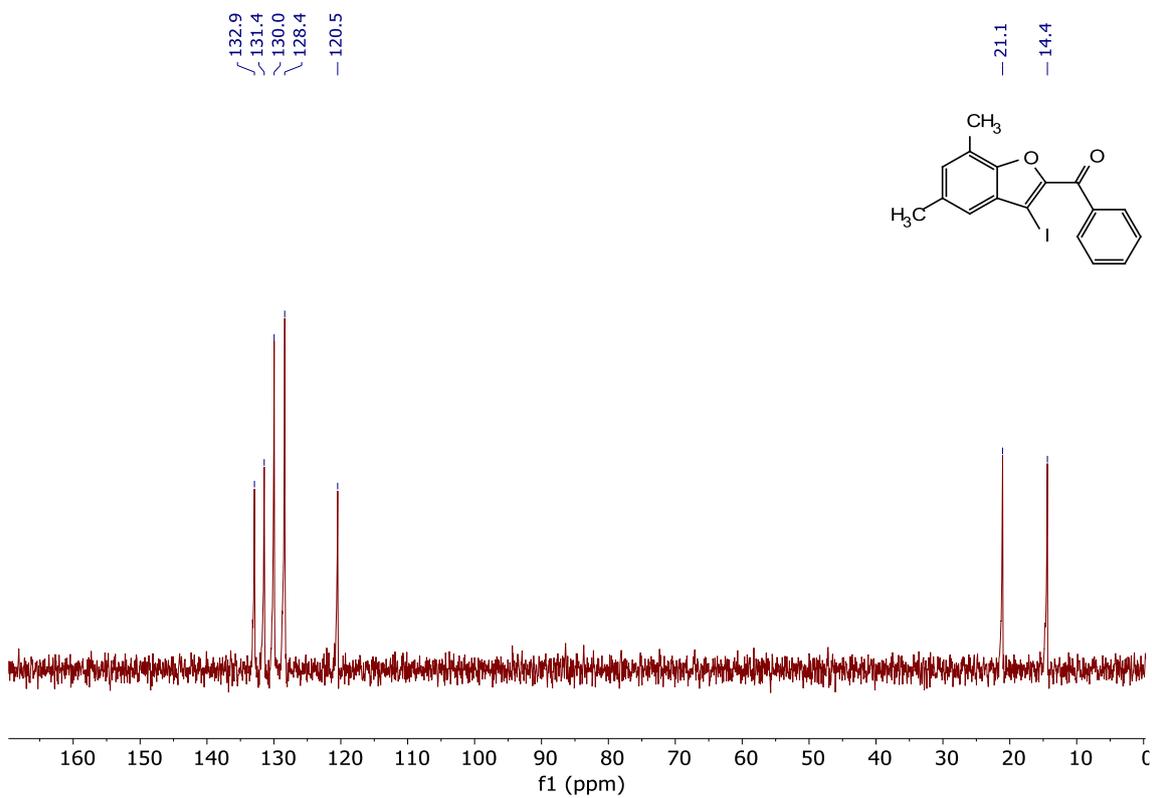
2k ¹H RMN (CD₂Cl₂)



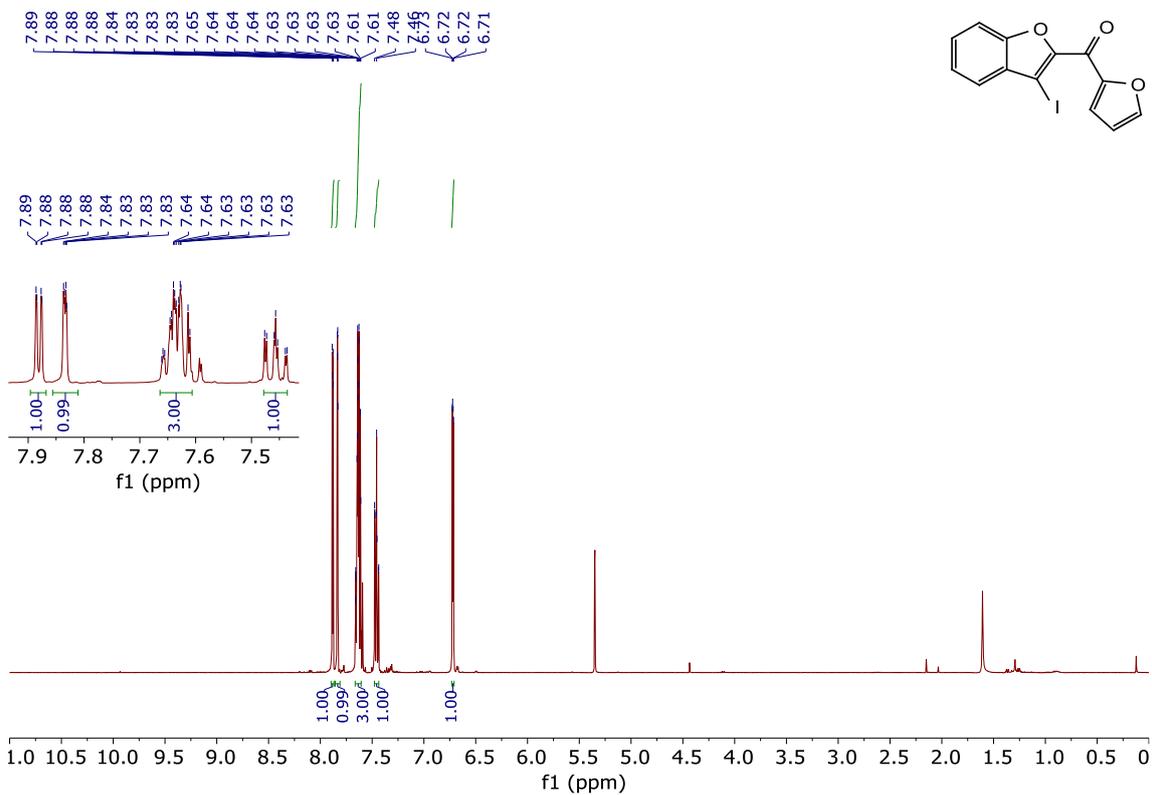
2k ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



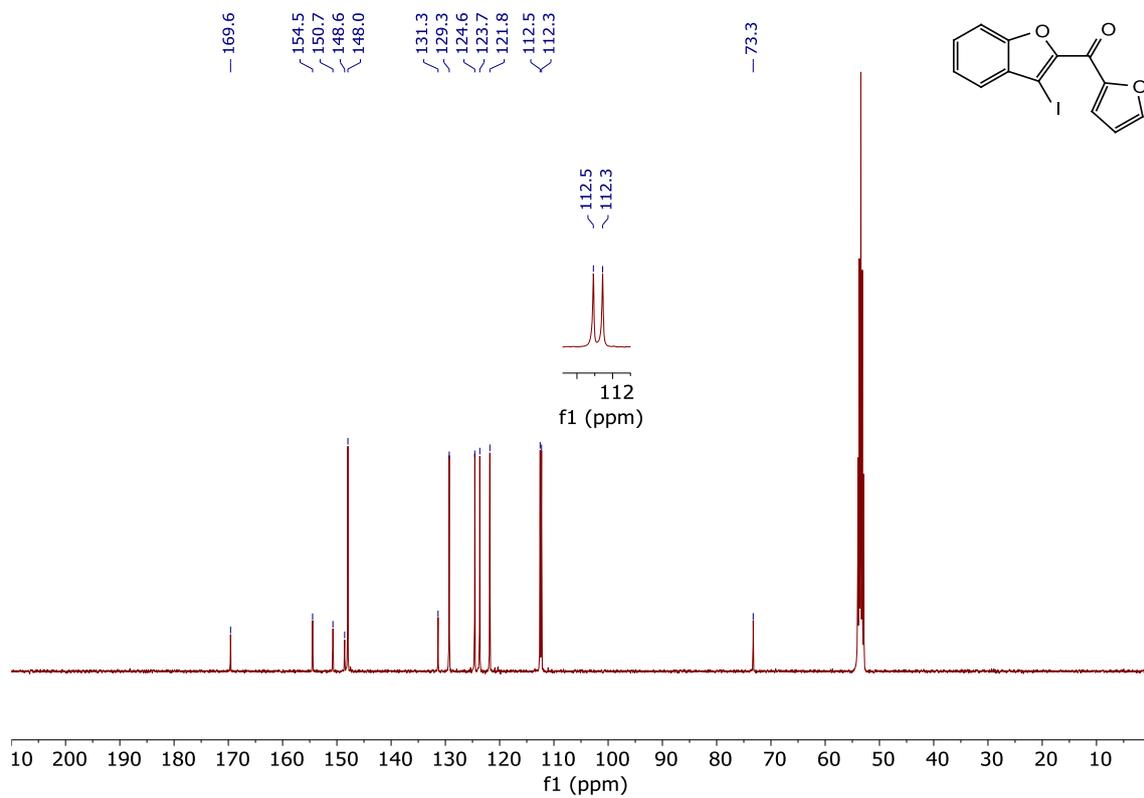
2k DEPT RMN (CD₂Cl₂)



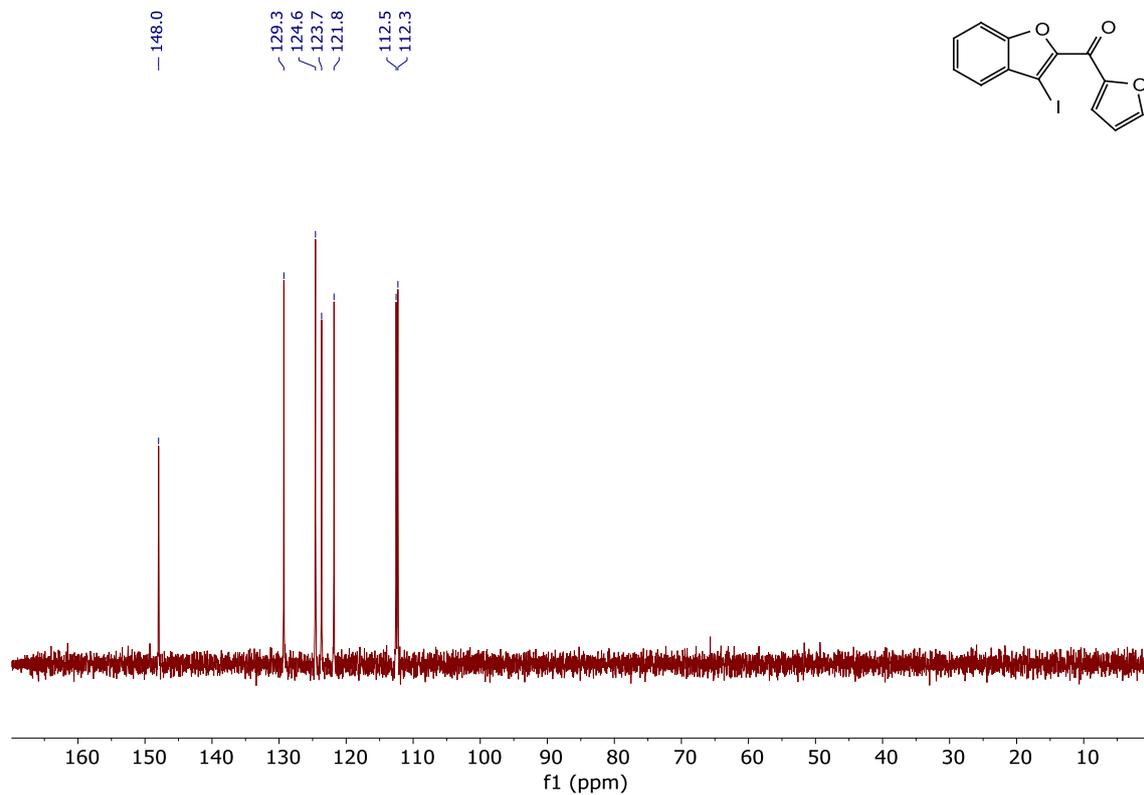
2l ¹H RMN (CD₂Cl₂)



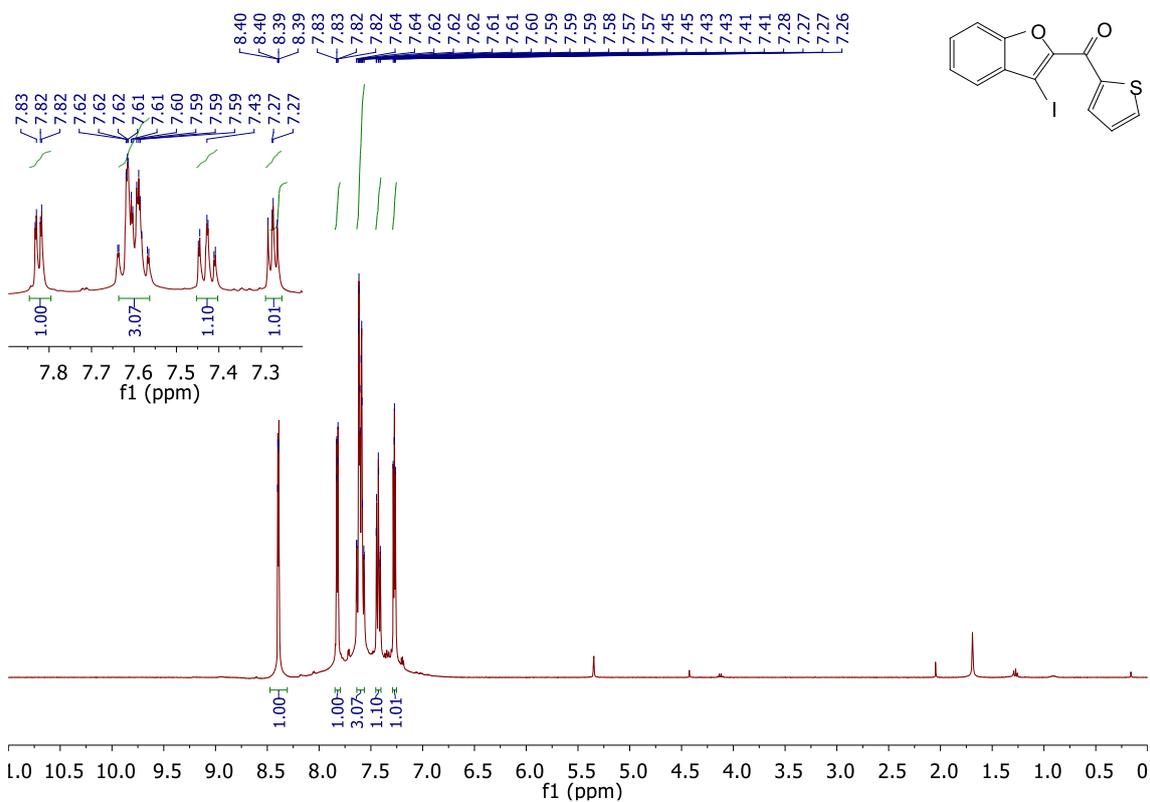
2I ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



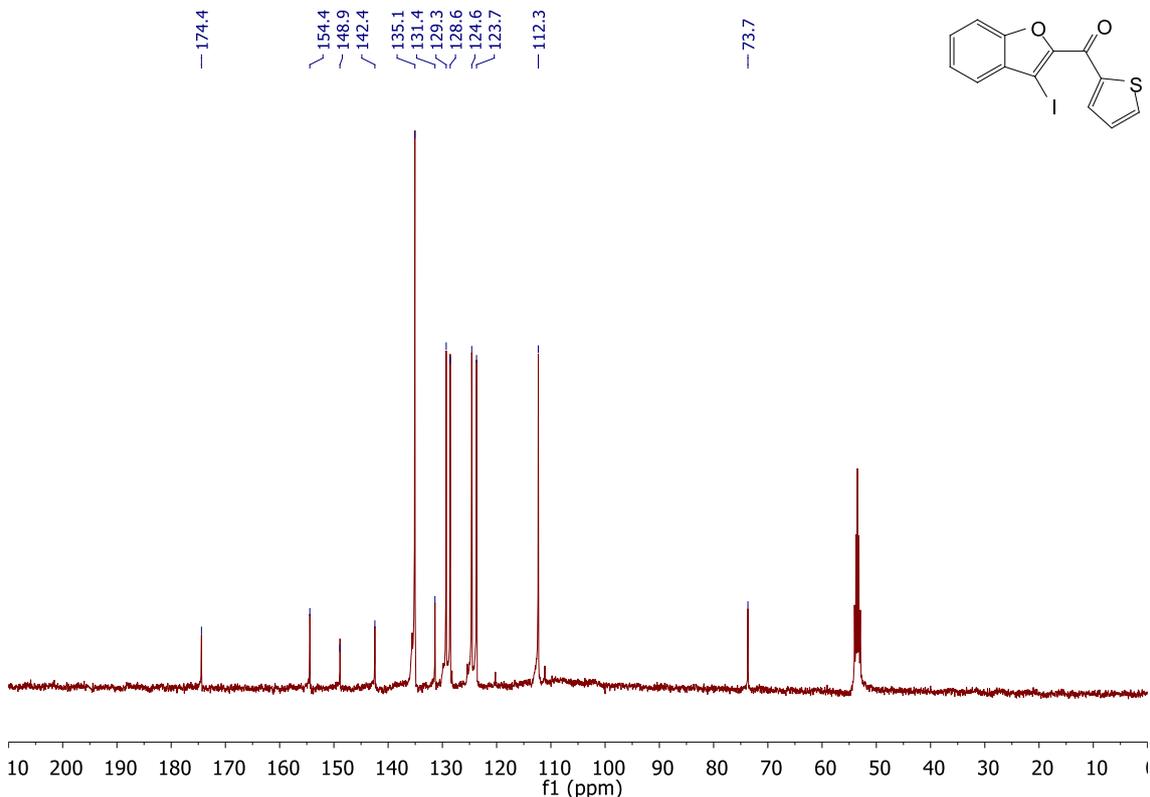
2I DEPT RMN (CD₂Cl₂)



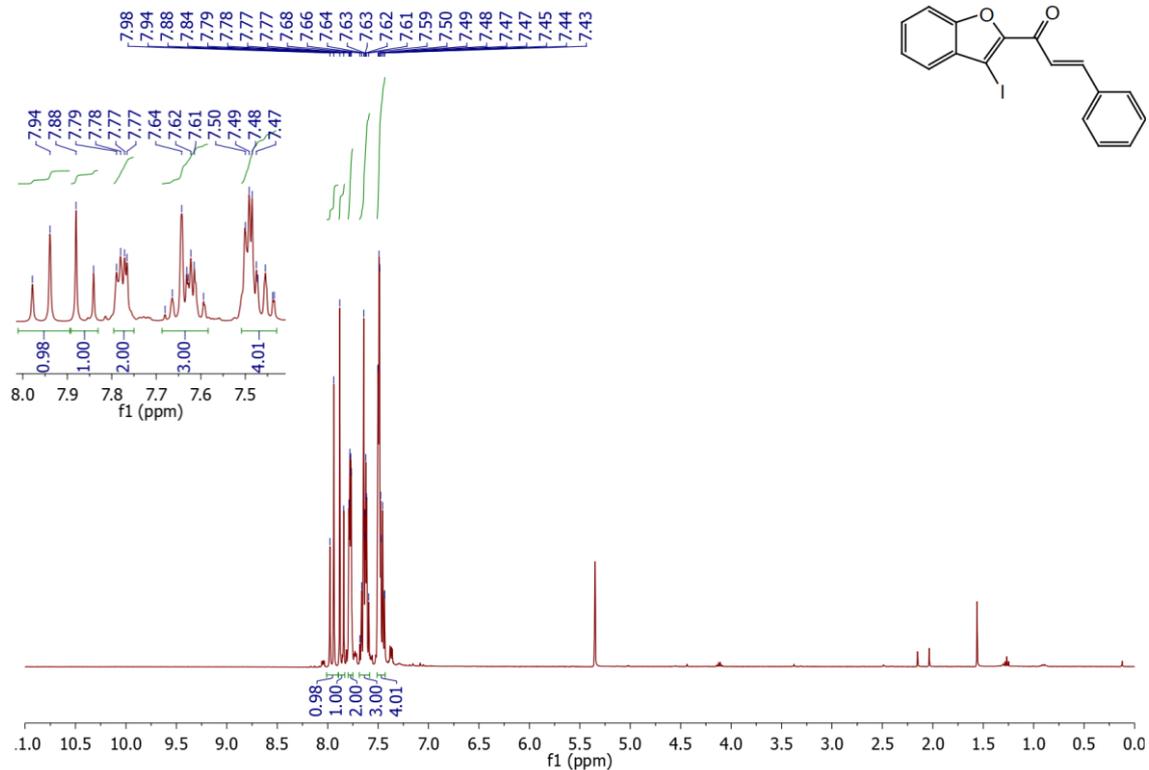
2m ¹H RMN (CD₂Cl₂)



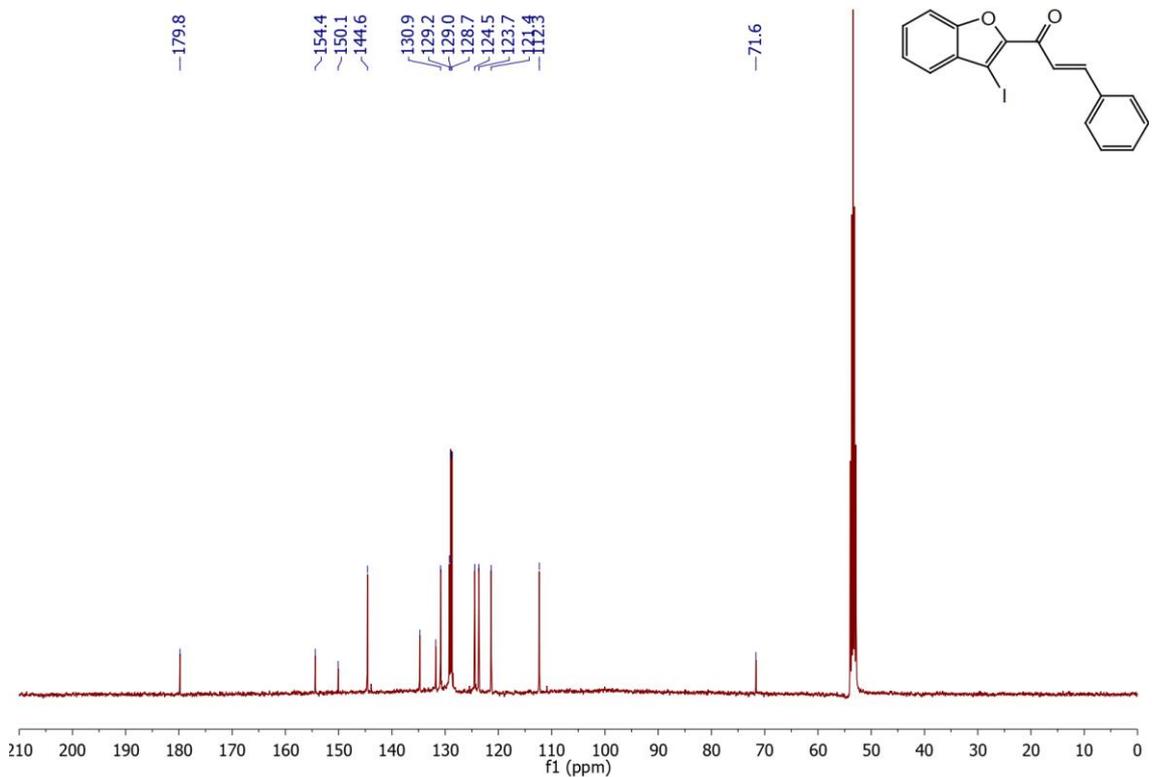
2m ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



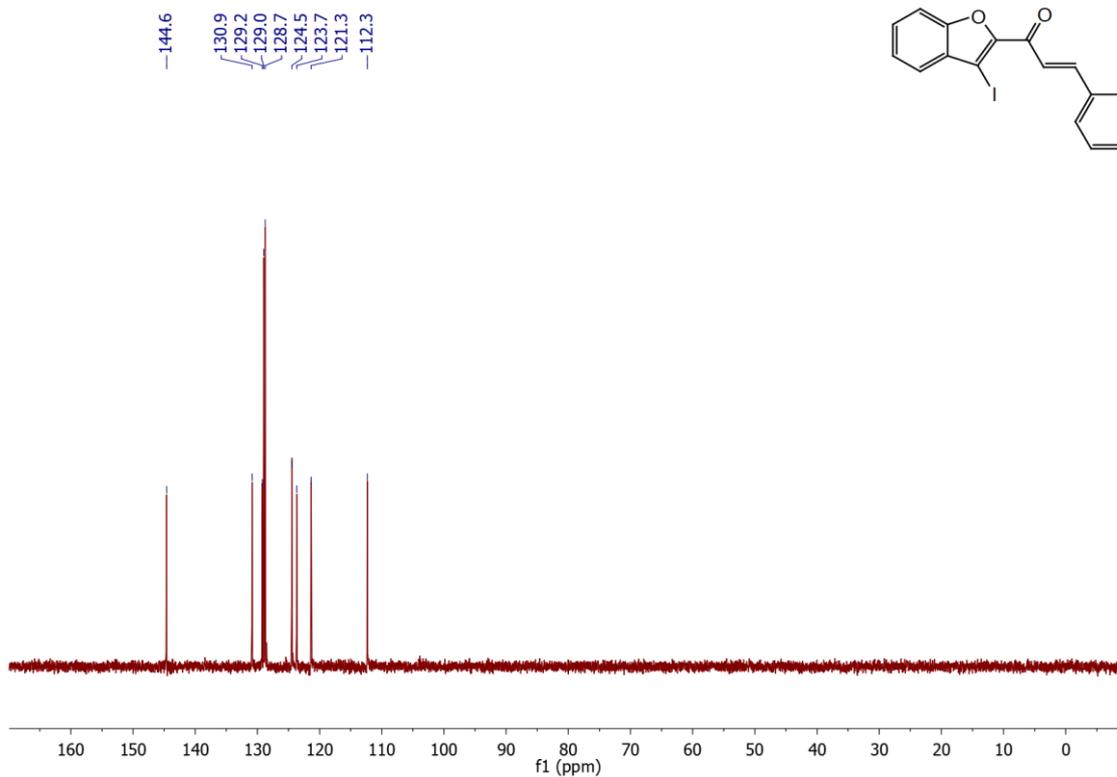
2n ¹H RMN (CD₂Cl₂)



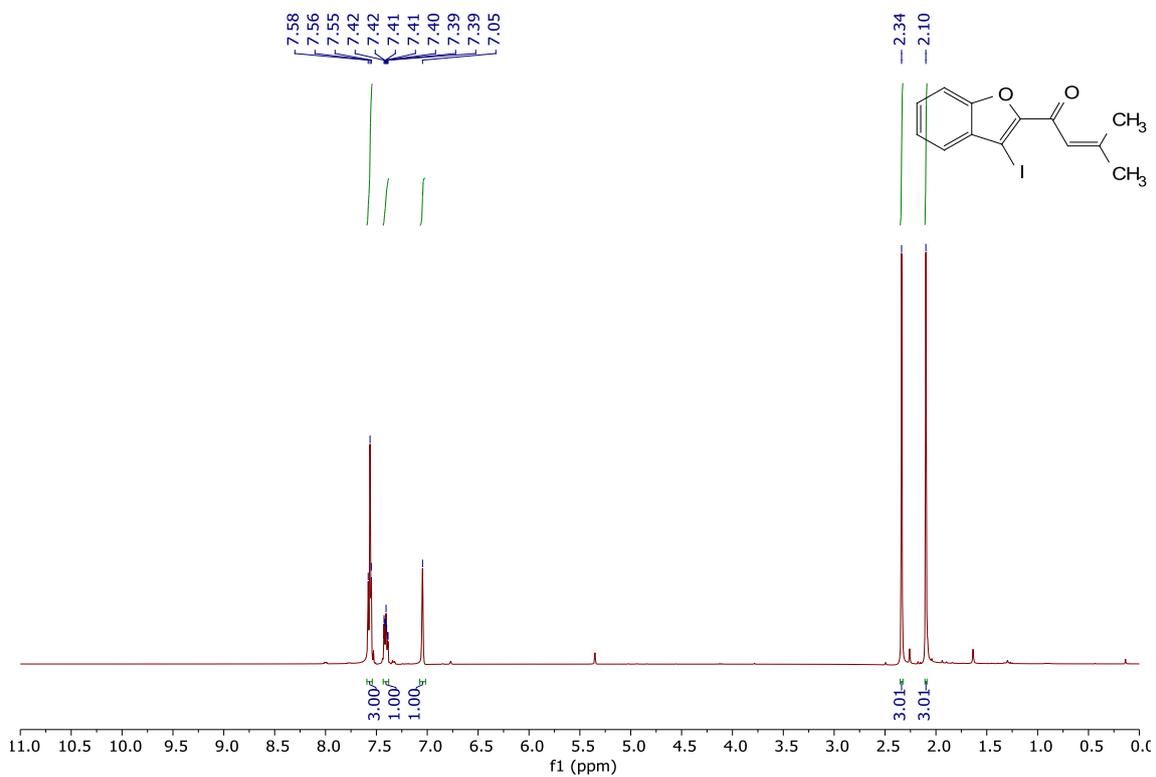
2n ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



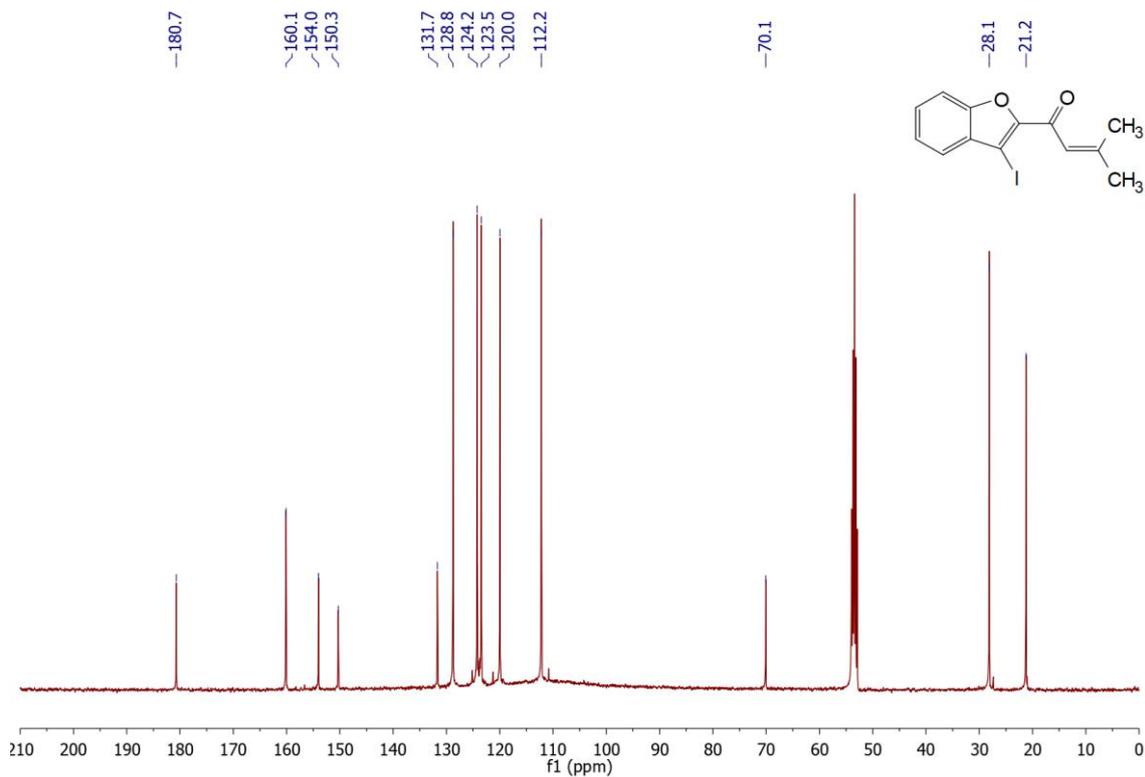
2n DEPT RMN (CD₂Cl₂)



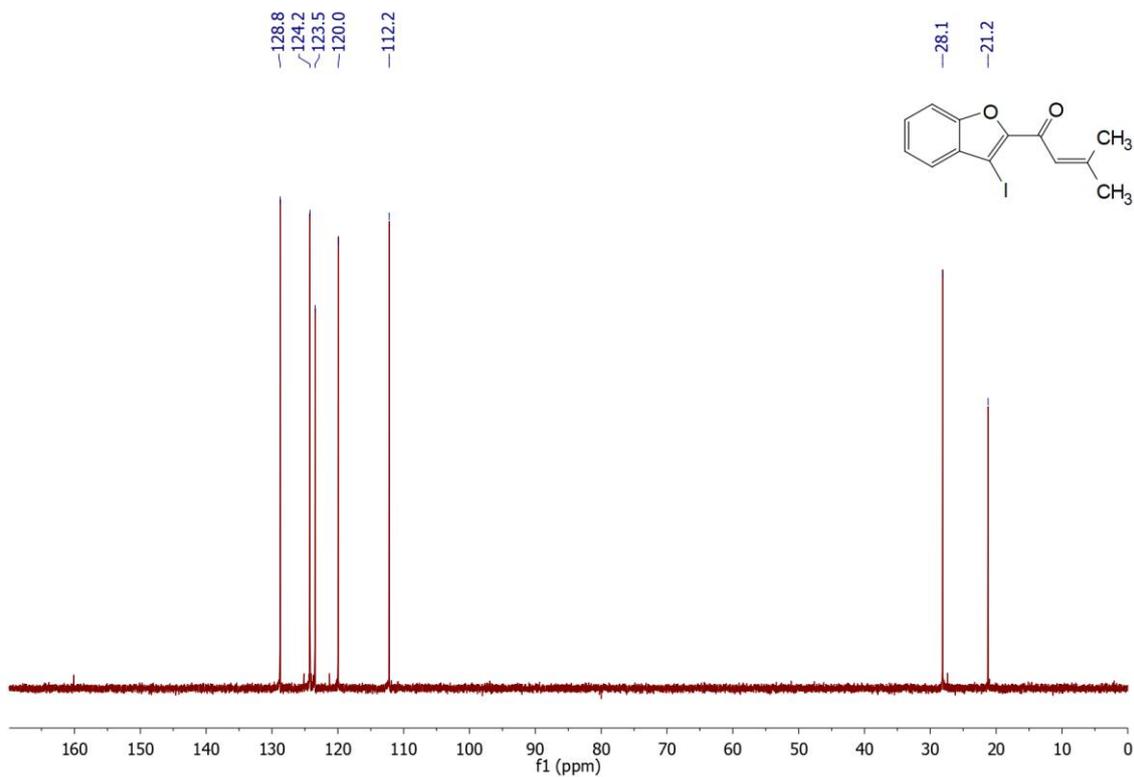
2o ¹H RMN (CD₂Cl₂)



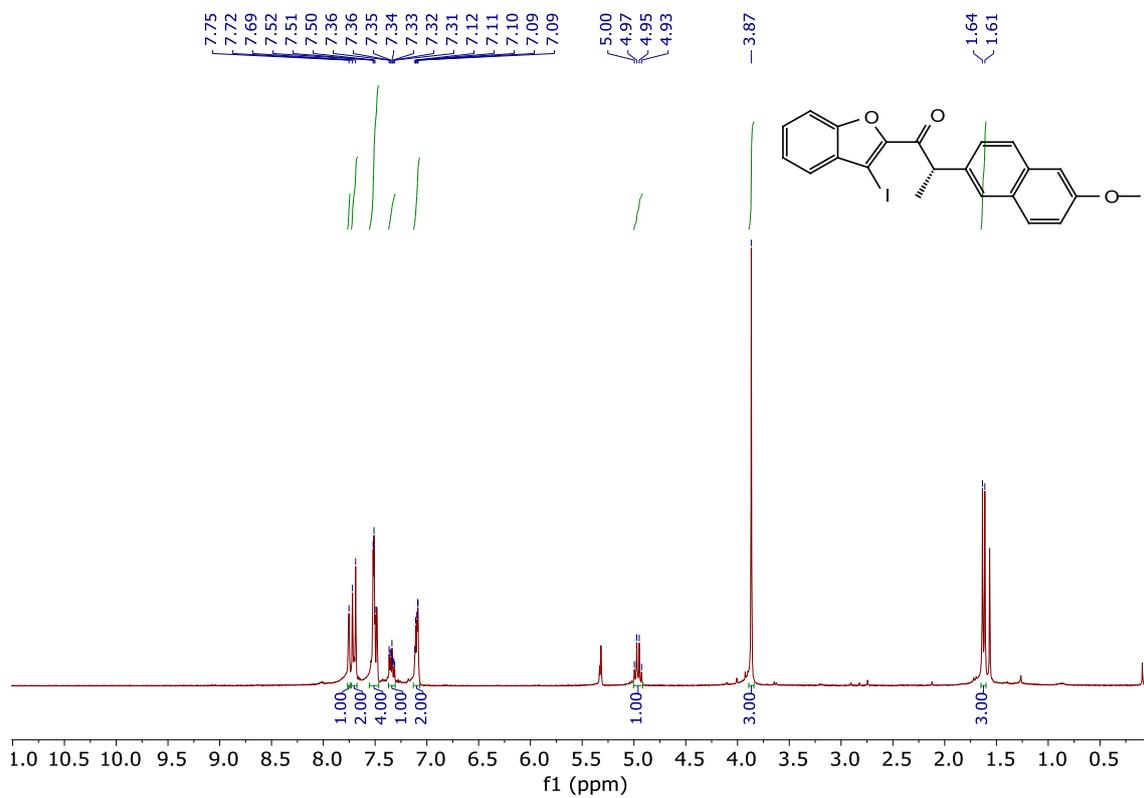
2o ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



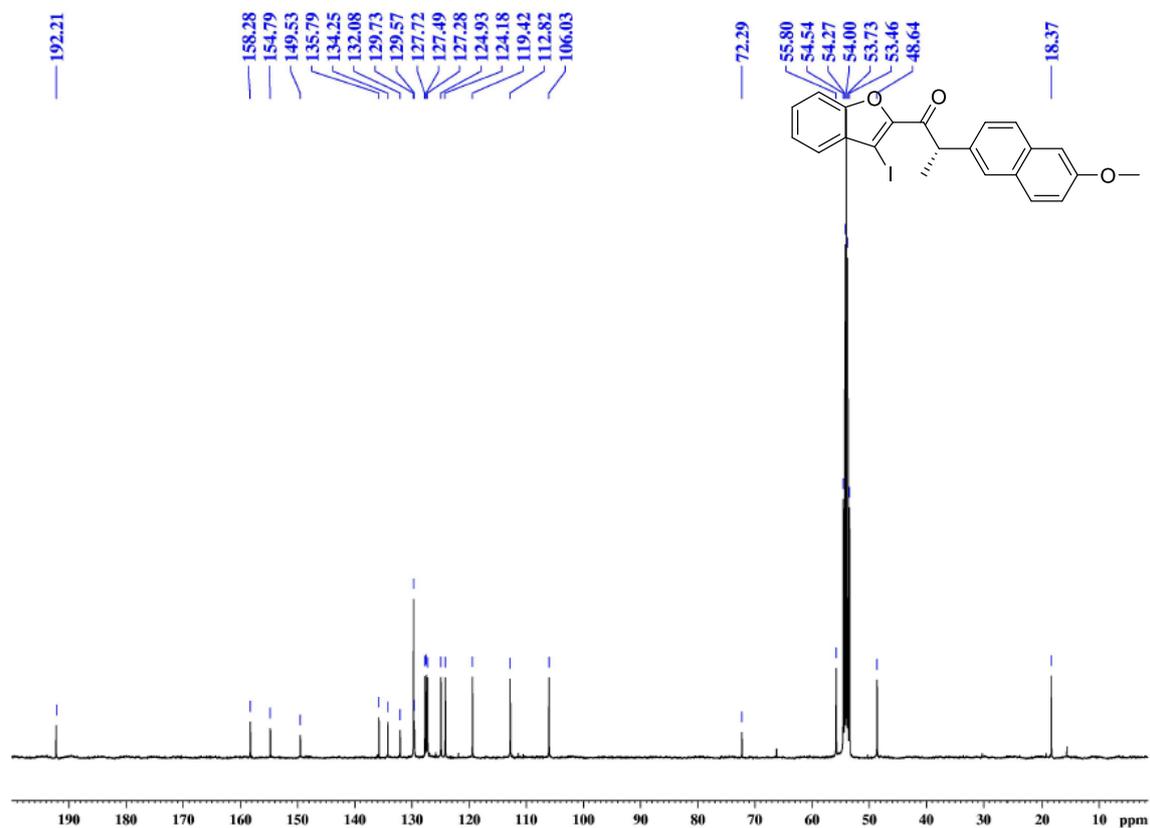
2o DEPT RMN (CD₂Cl₂)



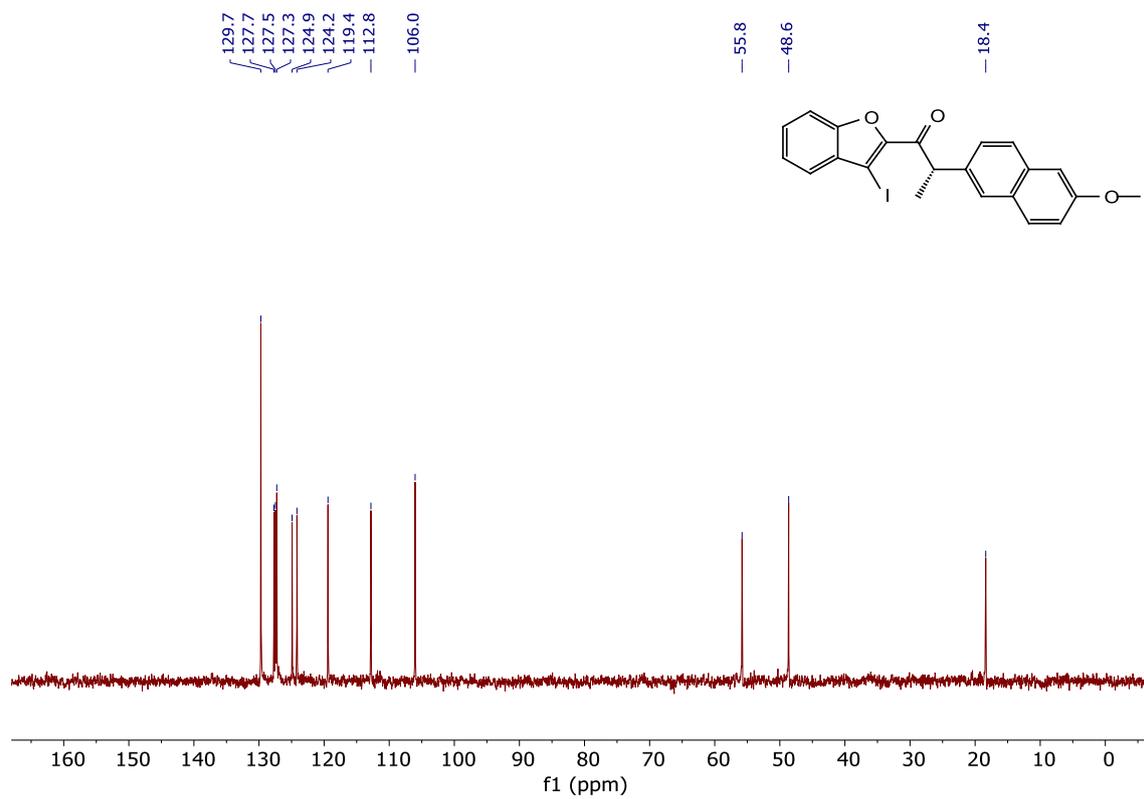
2p ^1H RMN (CD_2Cl_2)



2p ^{13}C RMN (CD_2Cl_2)

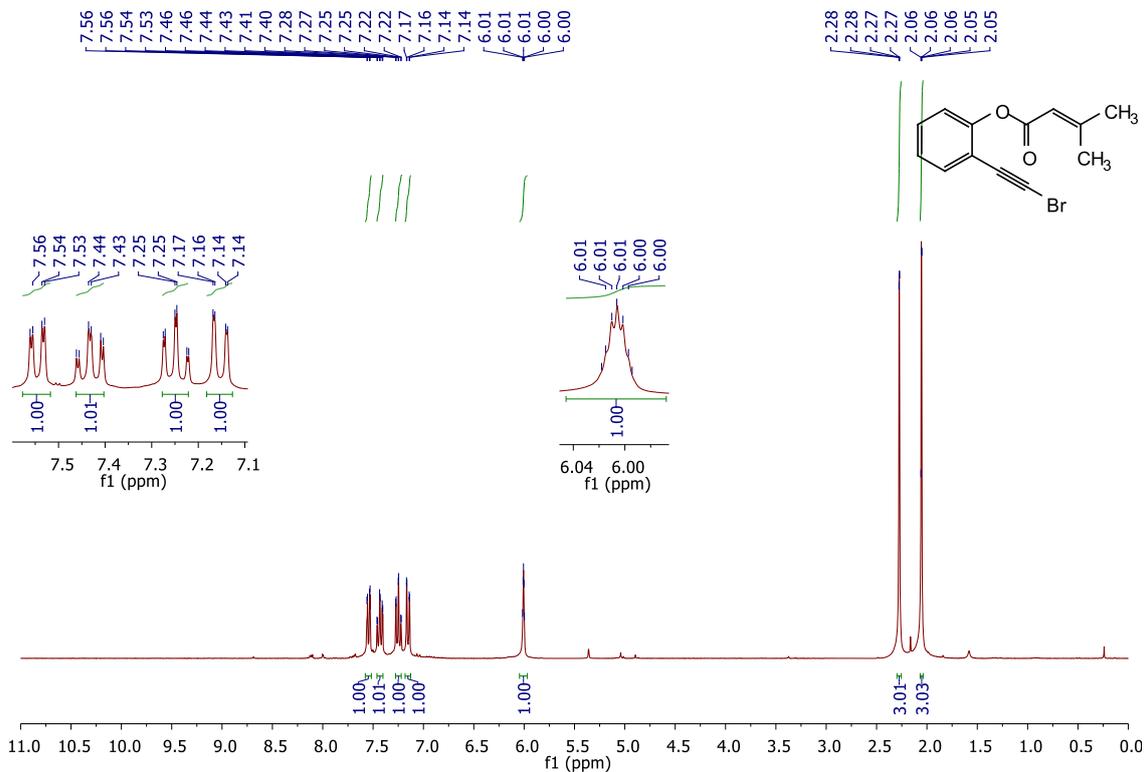


2p DEPT RMN (CD₂Cl₂)

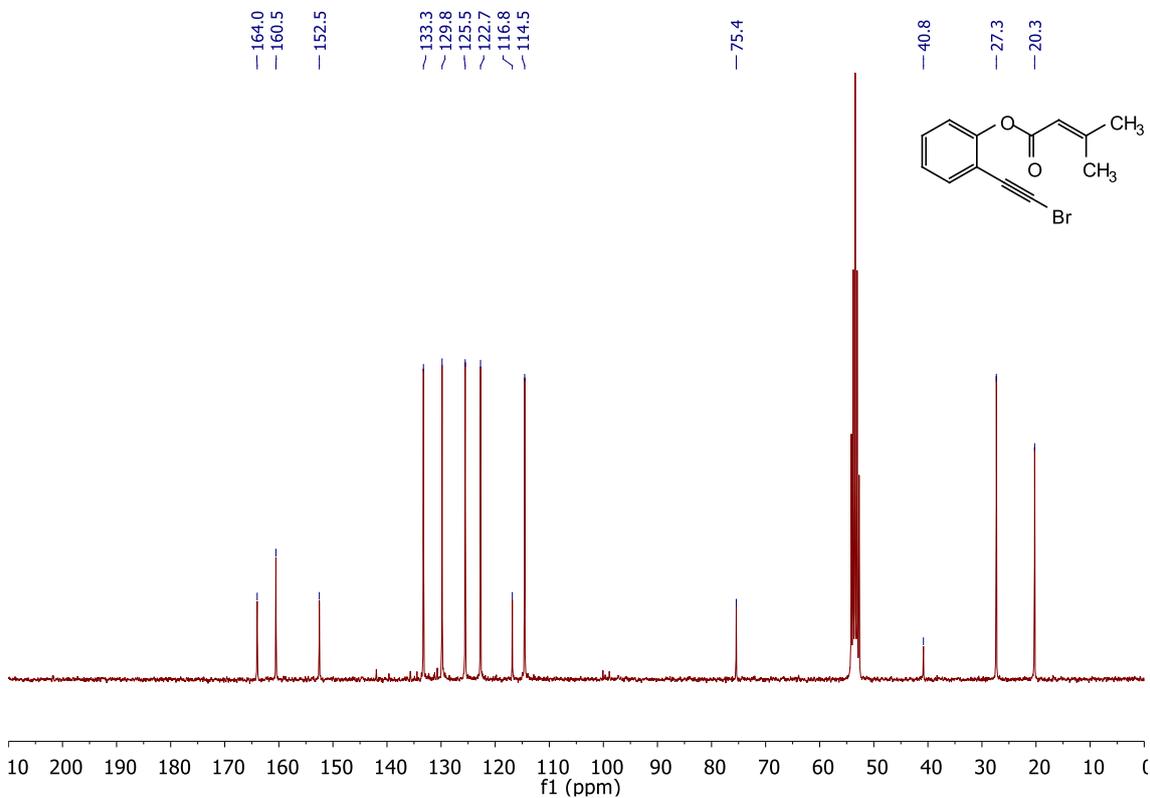


6.3. Espectros RMN de los sustratos de partida (3)

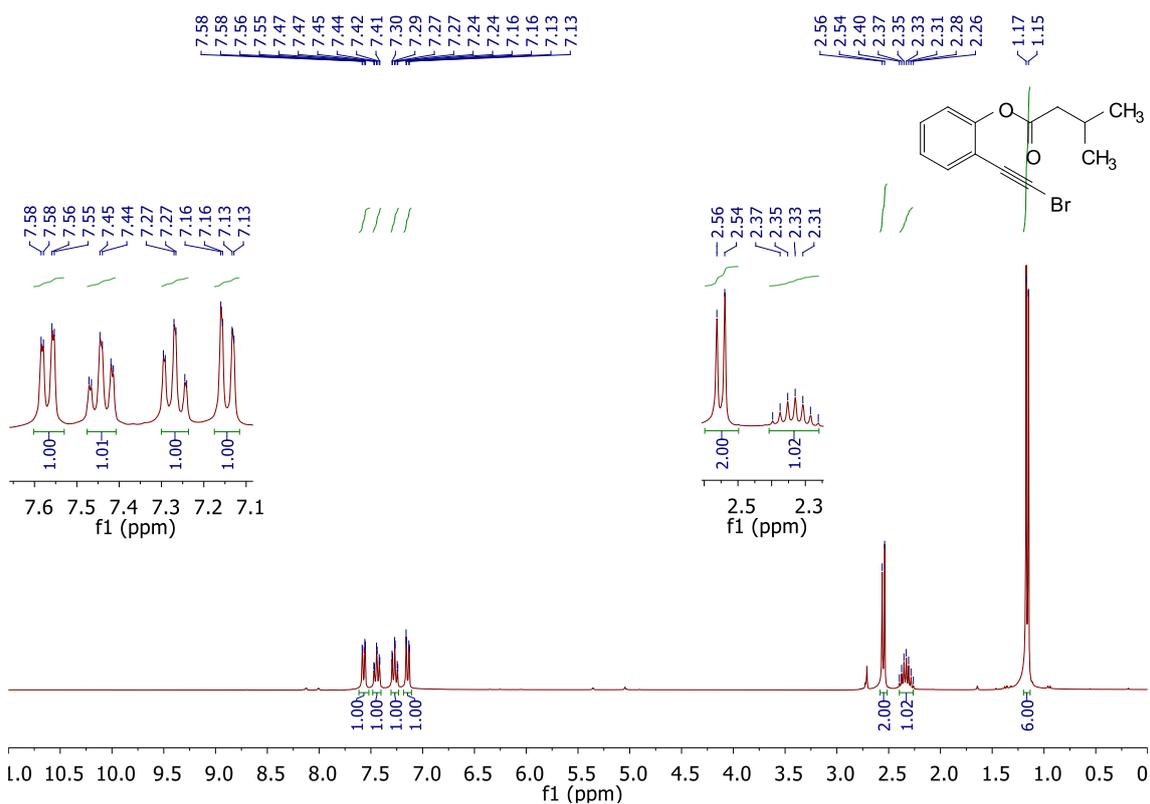
3a ^1H RMN spectra (CD_2Cl_2)



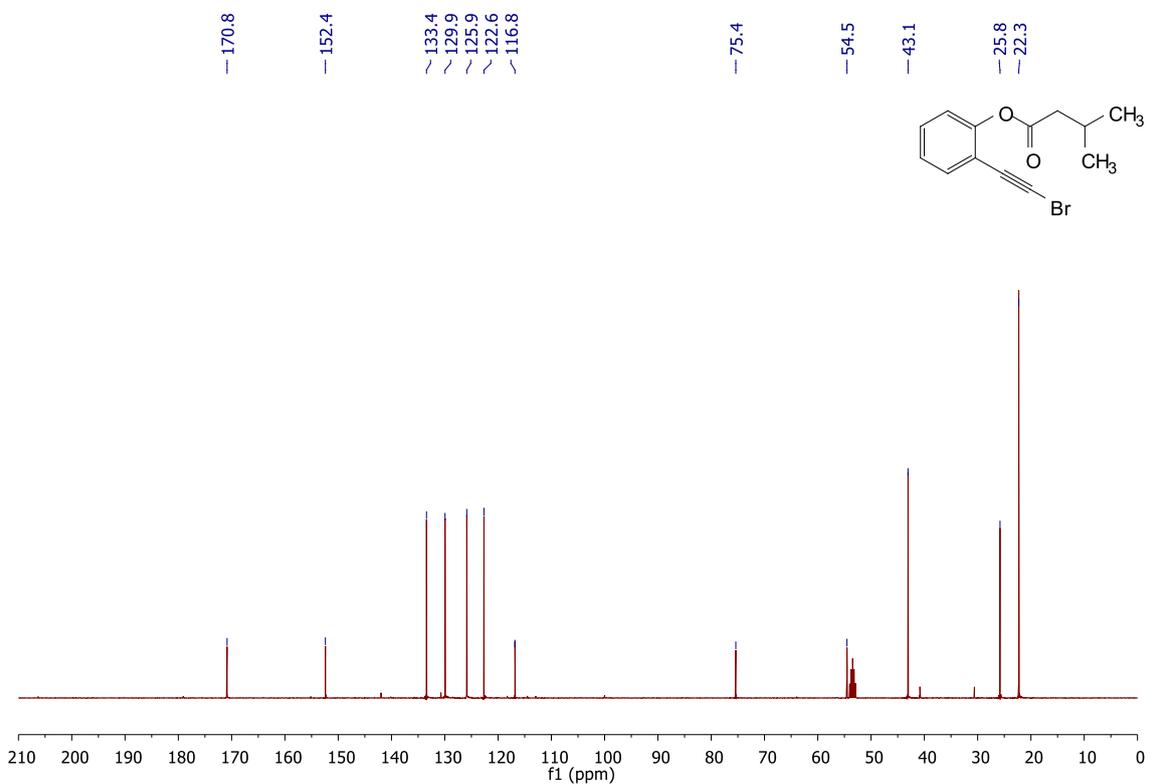
2a ^{13}C RMN spectra (CD_2Cl_2)



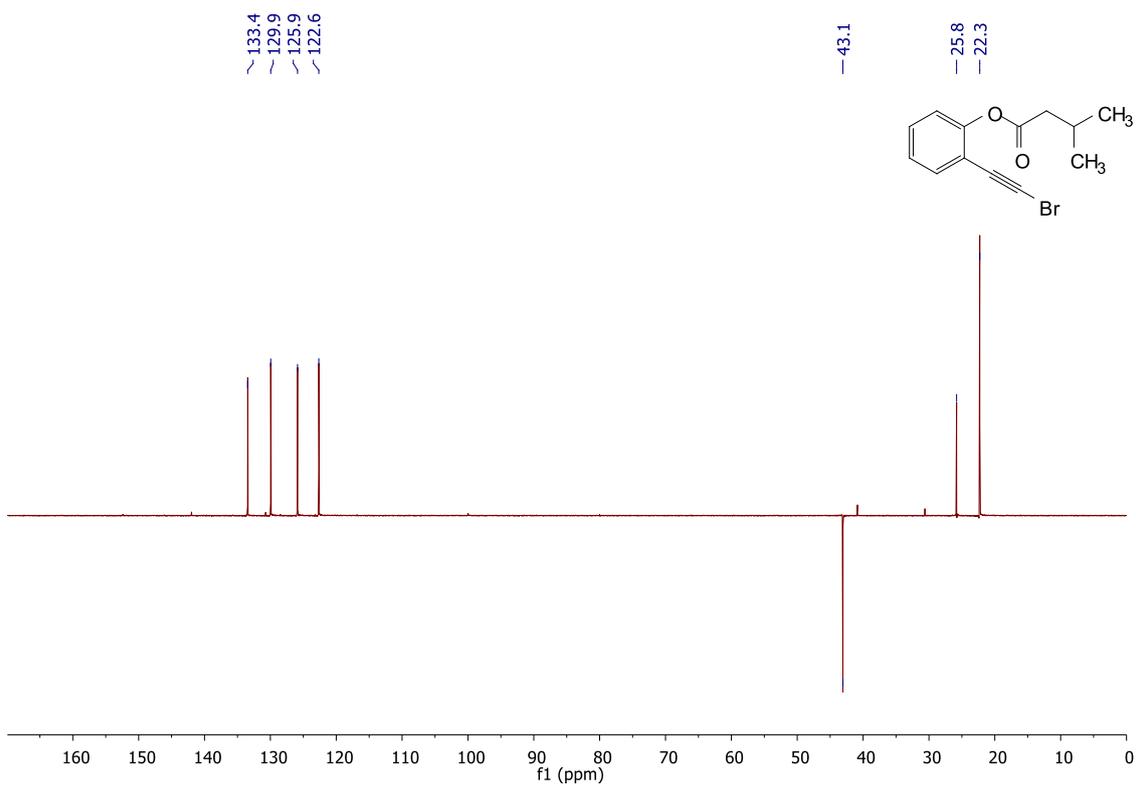
3b ¹H RMN spectra (CD₂Cl₂)



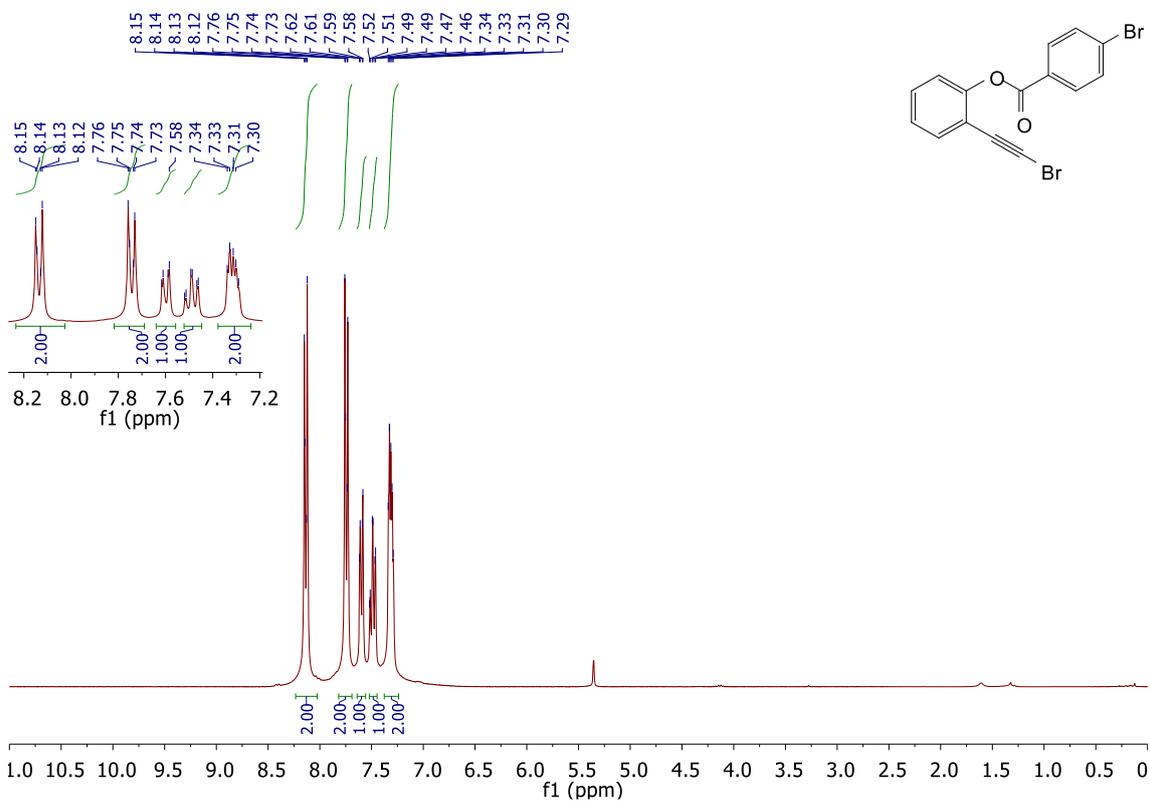
3b ¹³C RMN spectra (CD₂Cl₂)



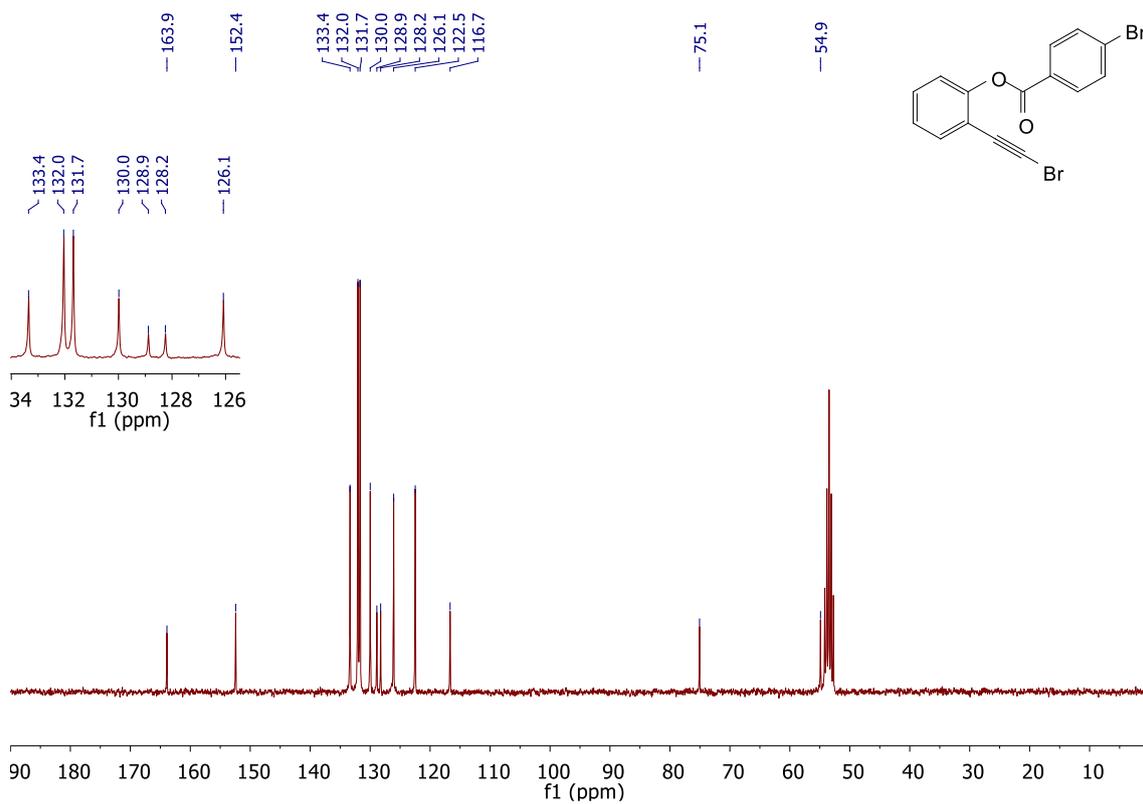
3b DEPT RMN spectra (CD₂Cl₂)



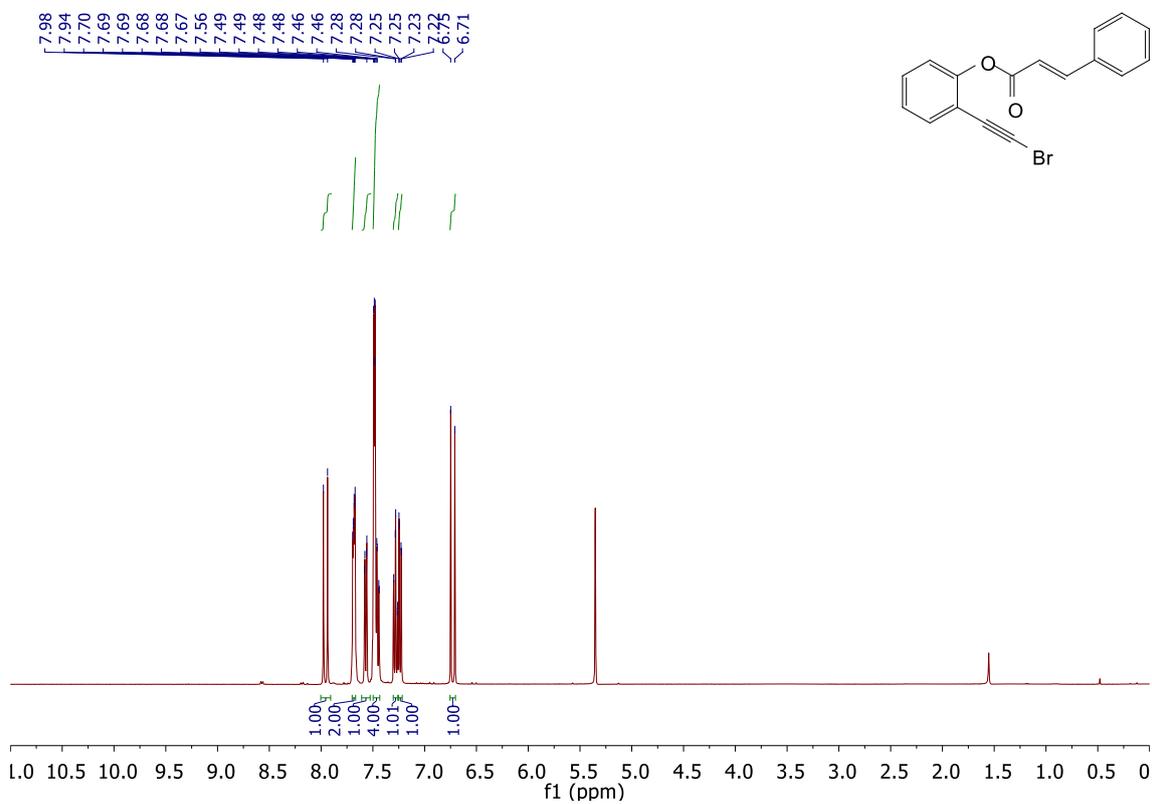
3c ¹H RMN spectra (CD₂Cl₂)



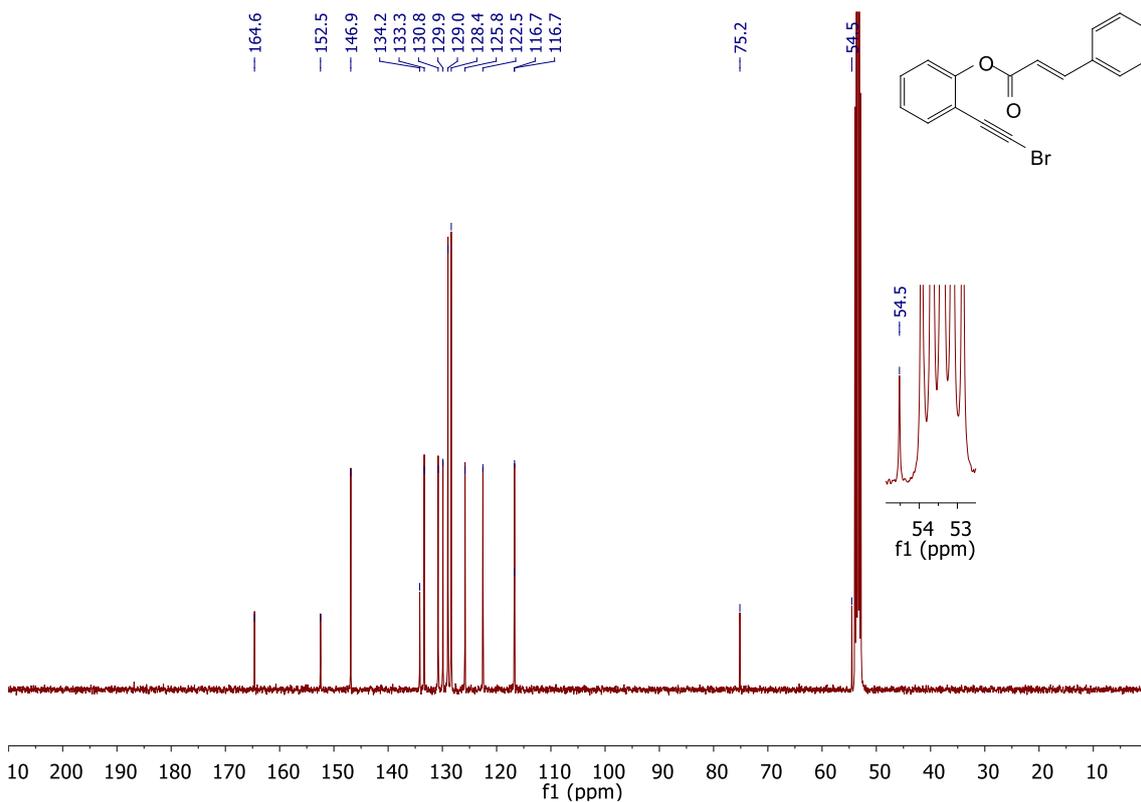
3c ¹³C RMN spectra (CD₂Cl₂)



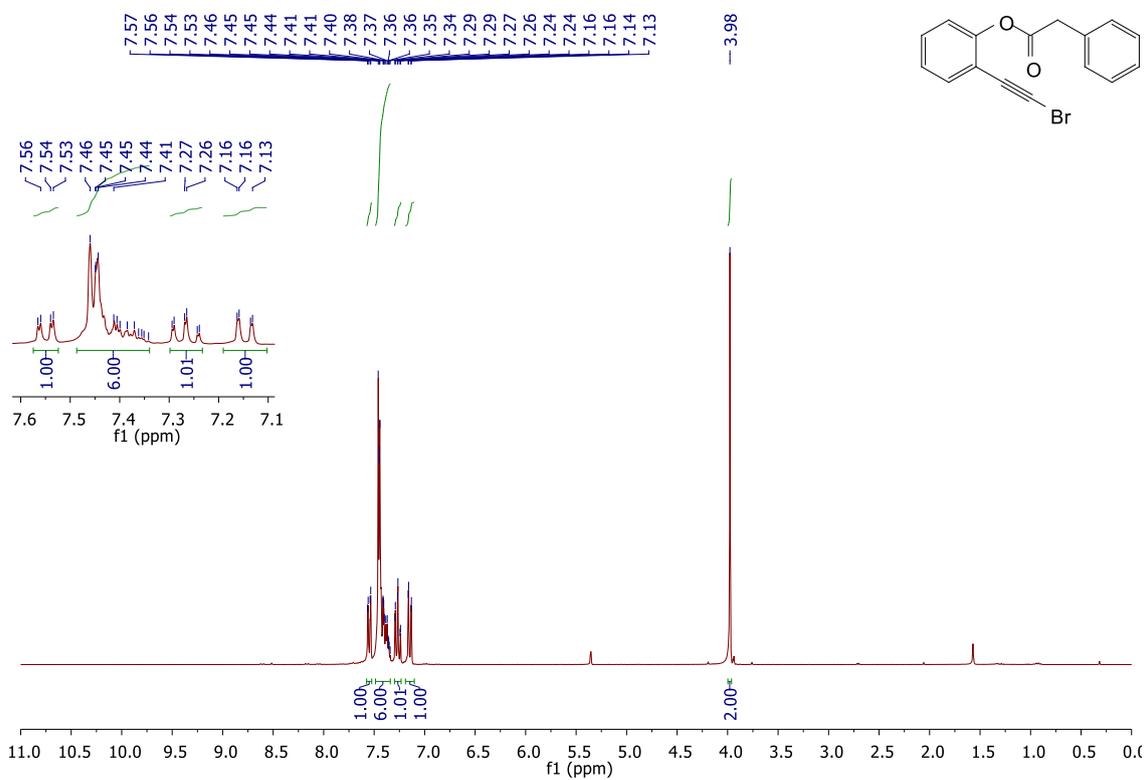
3d ¹H RMN spectra (CD₂Cl₂)



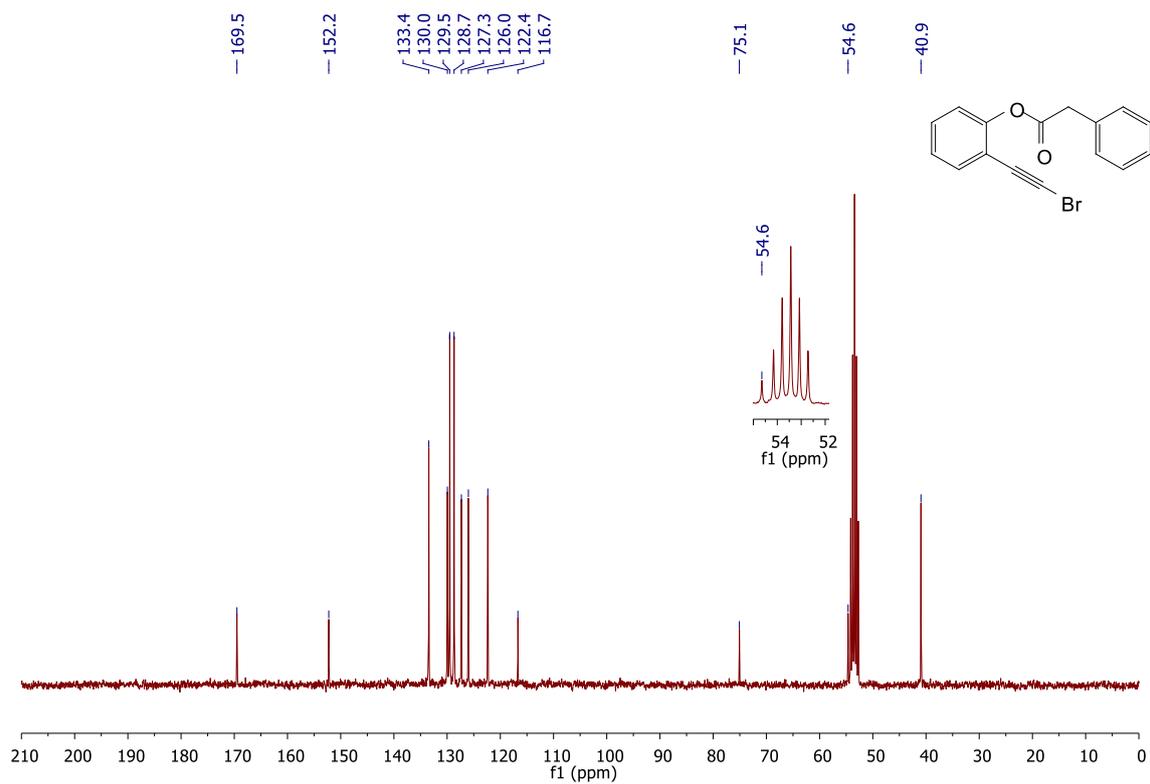
3d ¹³C RMN spectra (CD₂Cl₂)



3e ¹H RMN spectra (CD₂Cl₂)

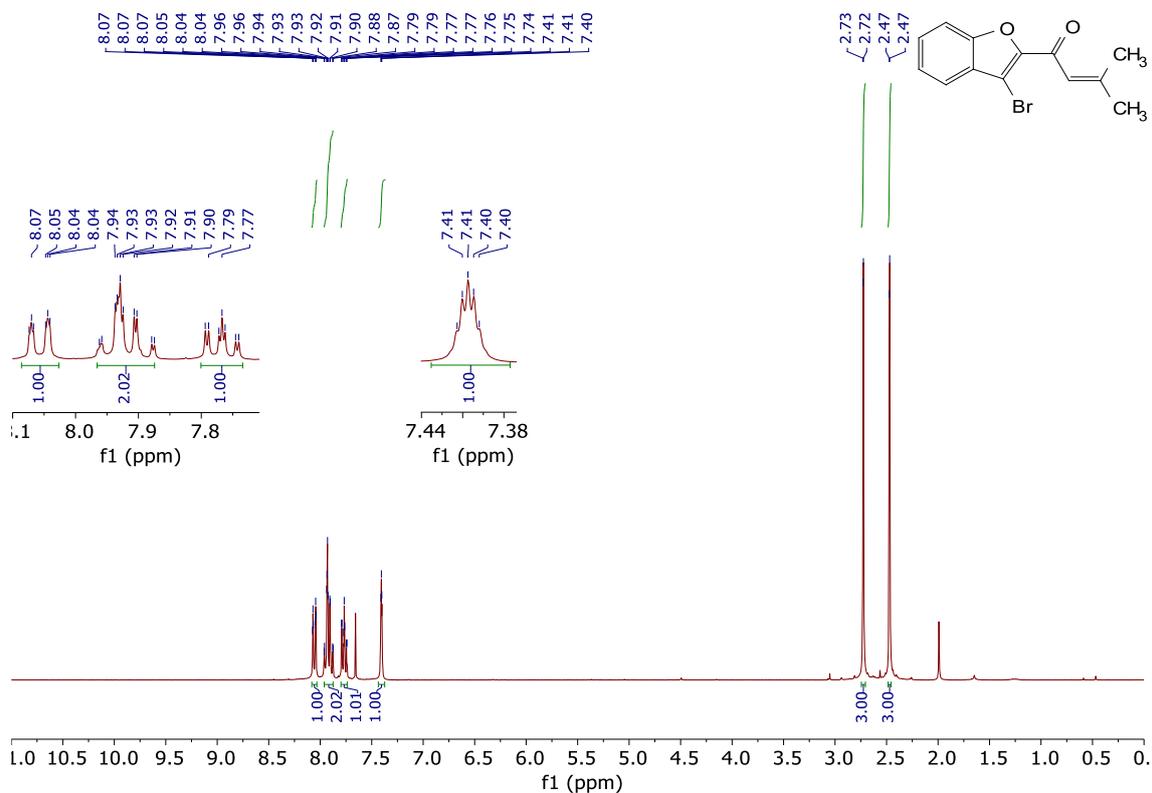


3e ¹³C RMN spectra (CD₂Cl₂)

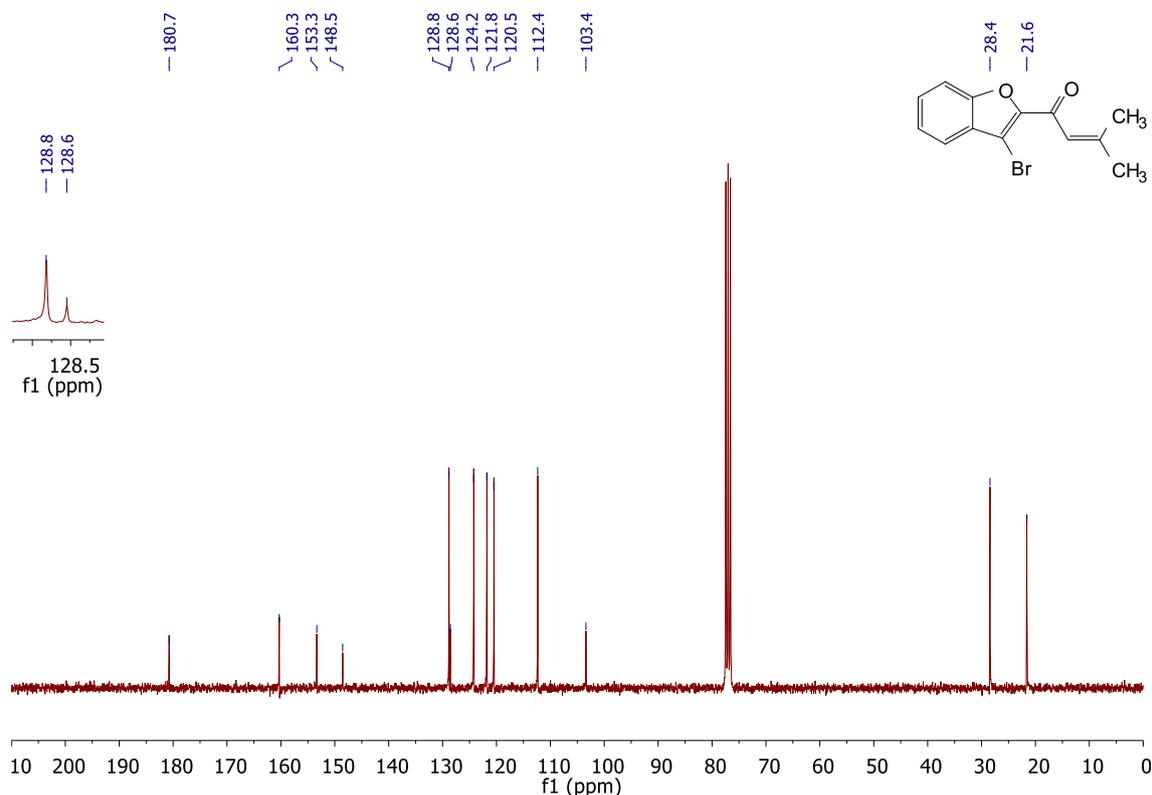


6.4. Espectros RMN de los productos finales (4)

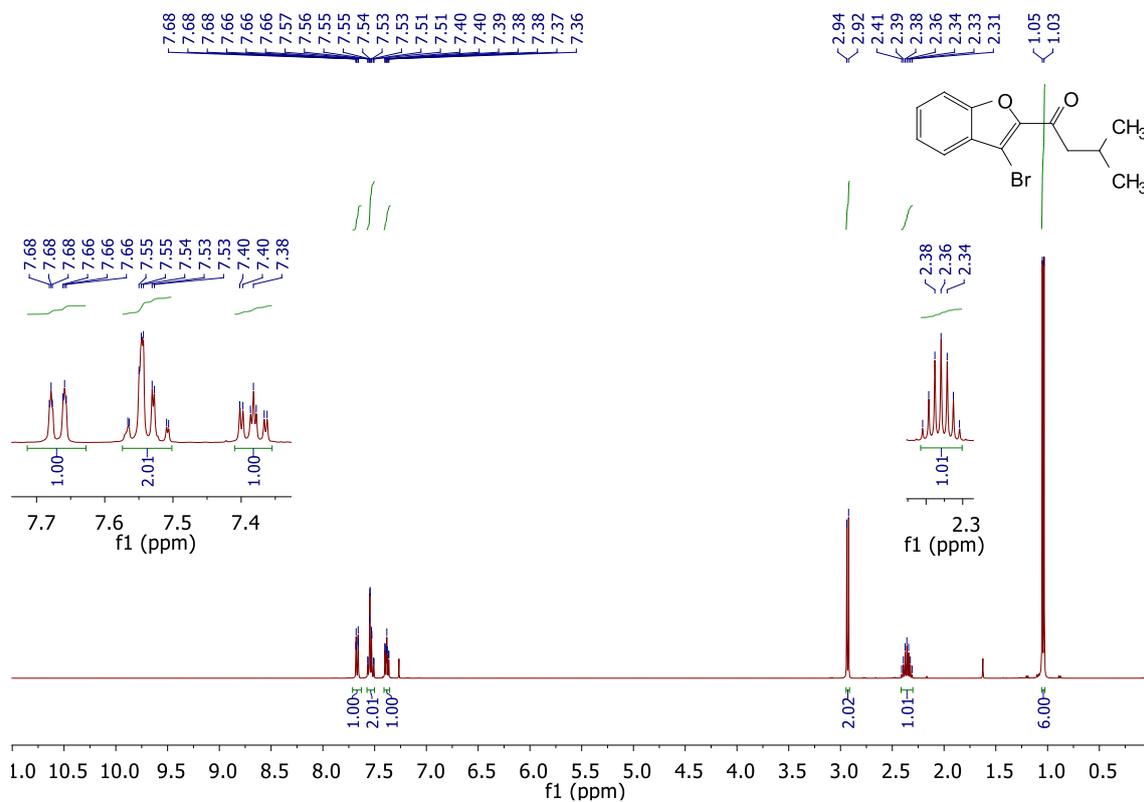
4a ¹H RMN spectra (CDCl₃)



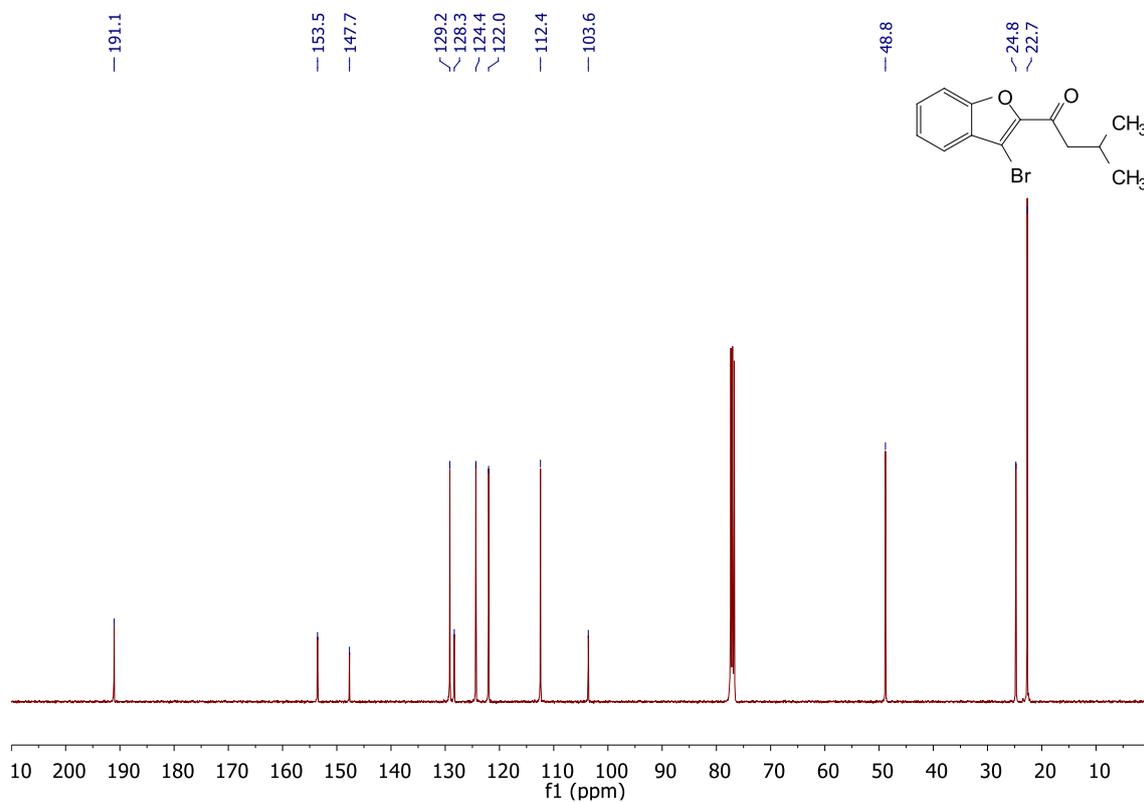
4a ¹³C RMN spectra (CDCl₃)



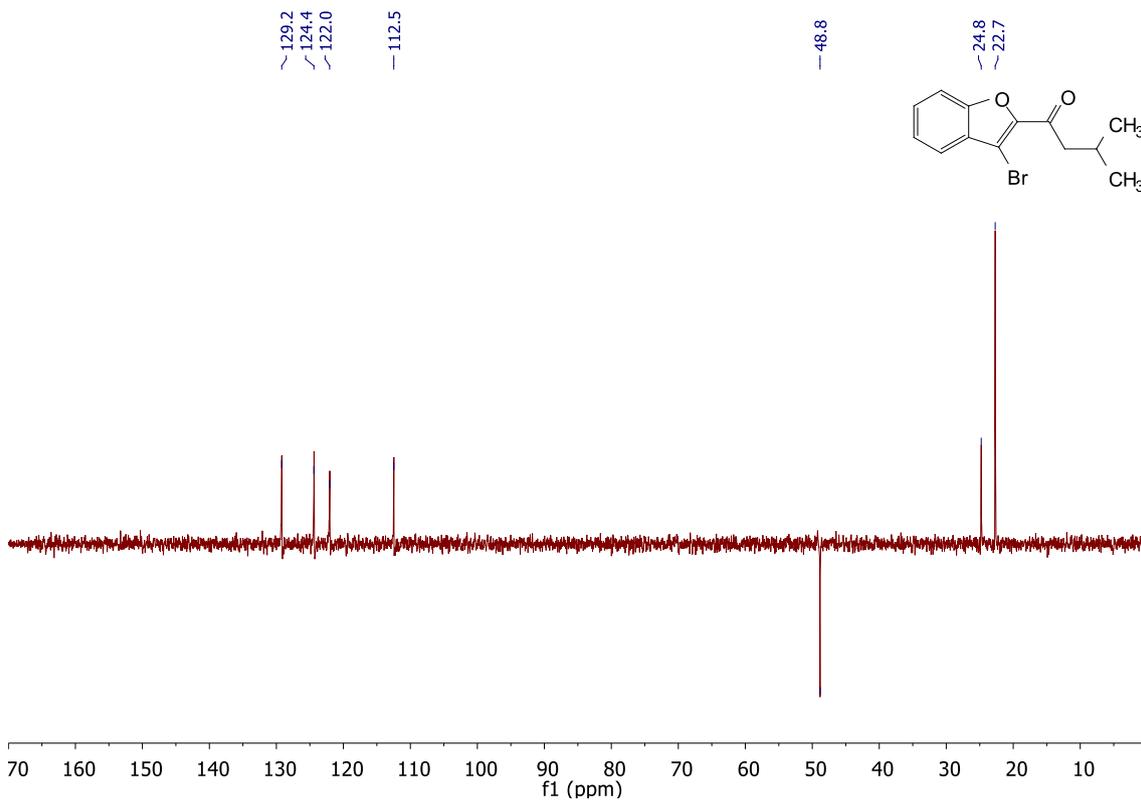
4b ¹H RMN spectra (CDCl₃)



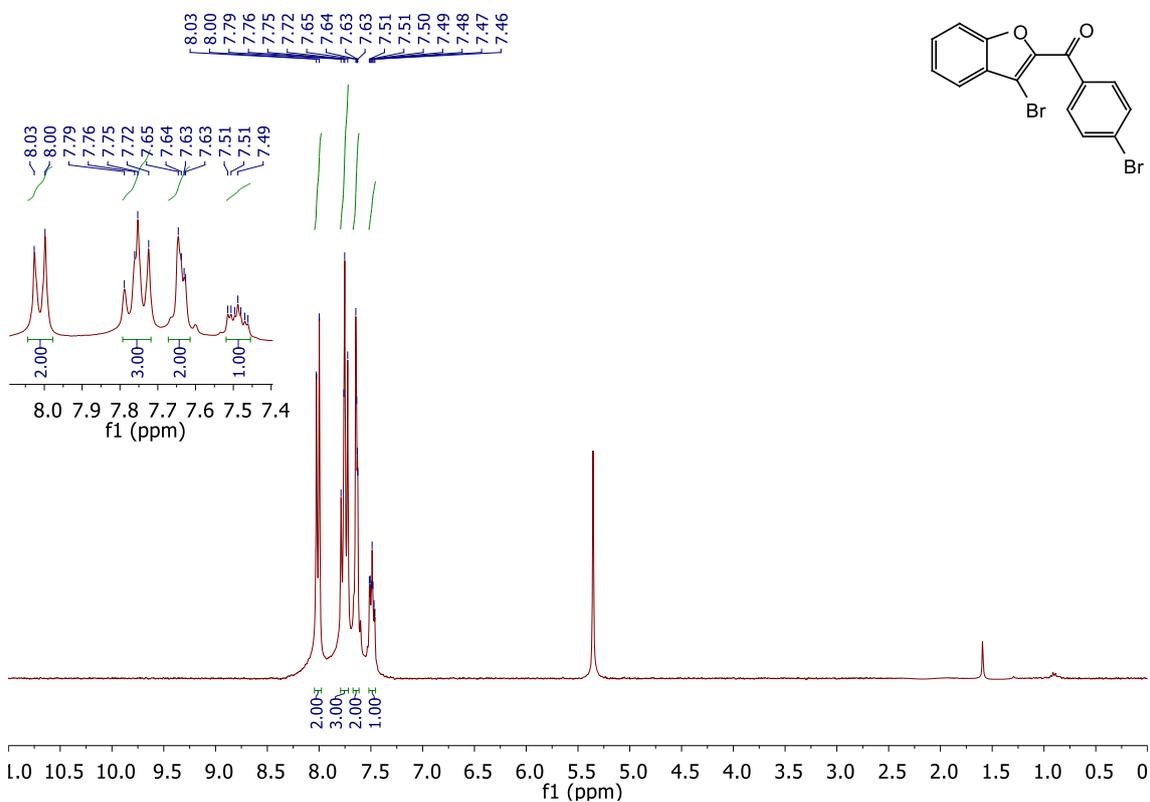
4b ¹³C RMN spectra (CDCl₃)



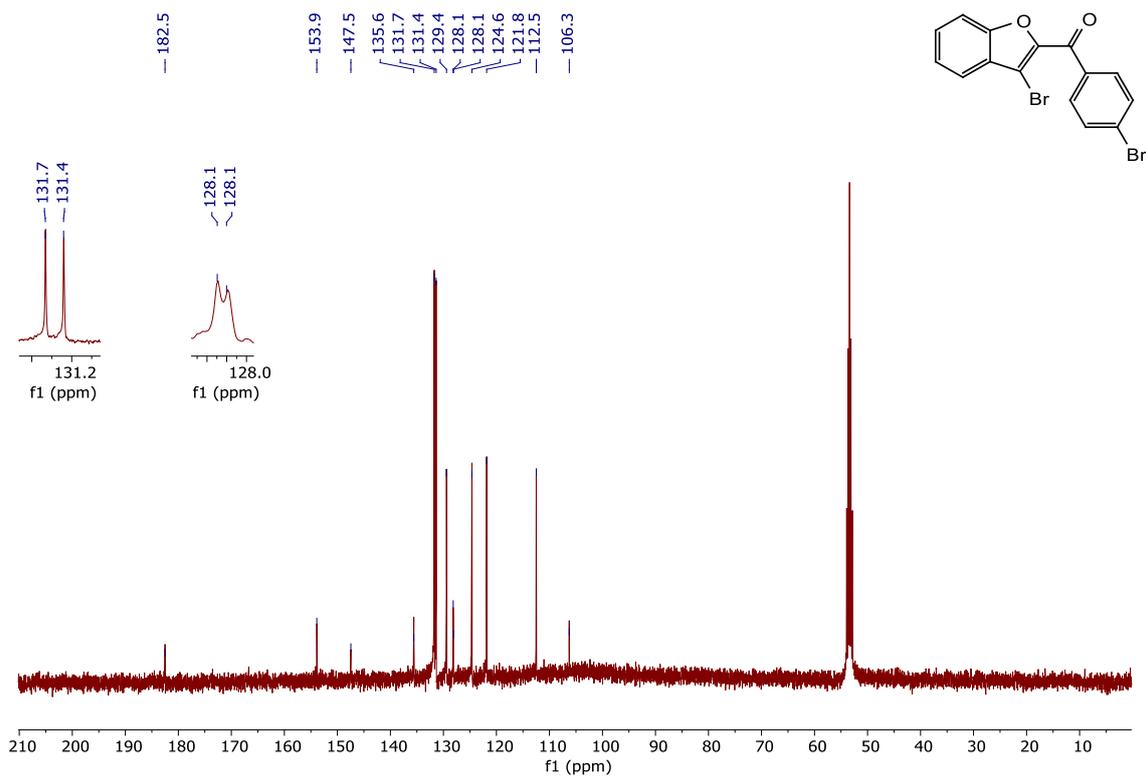
4b DEPT RMN spectra (CDCl₃)



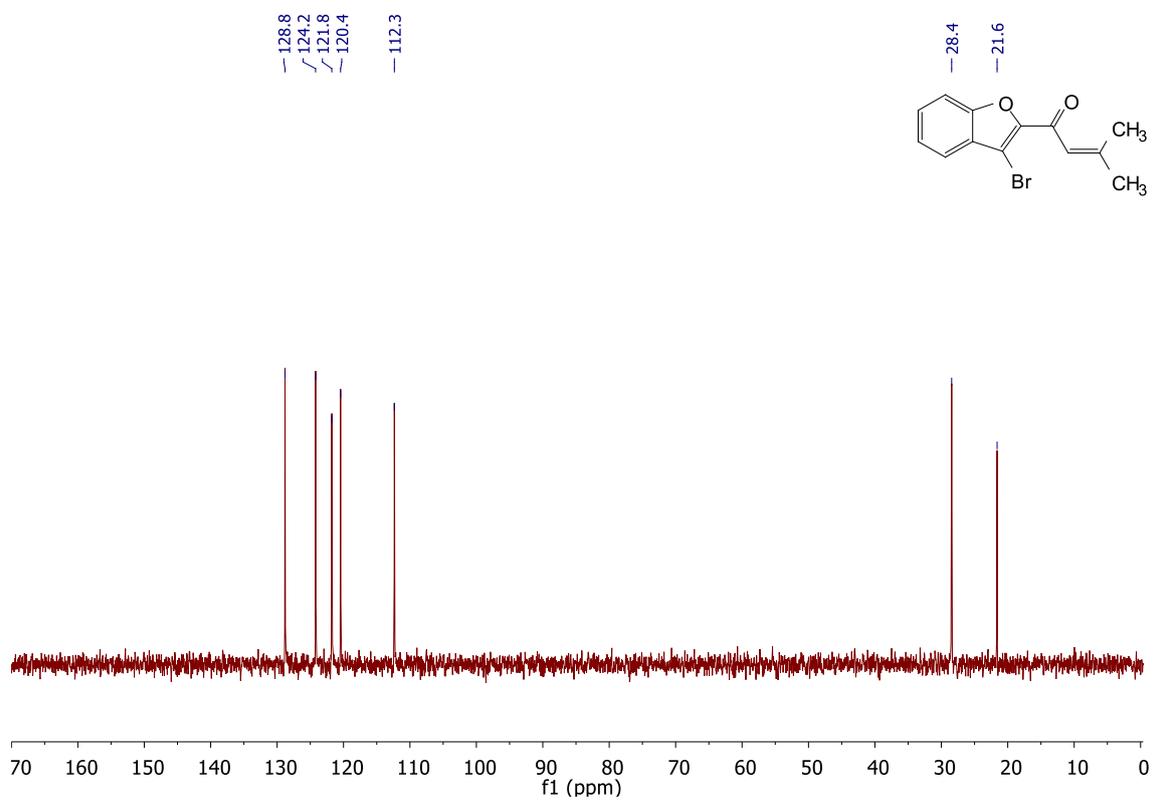
4c ¹H RMN spectra (CD₂Cl₂)



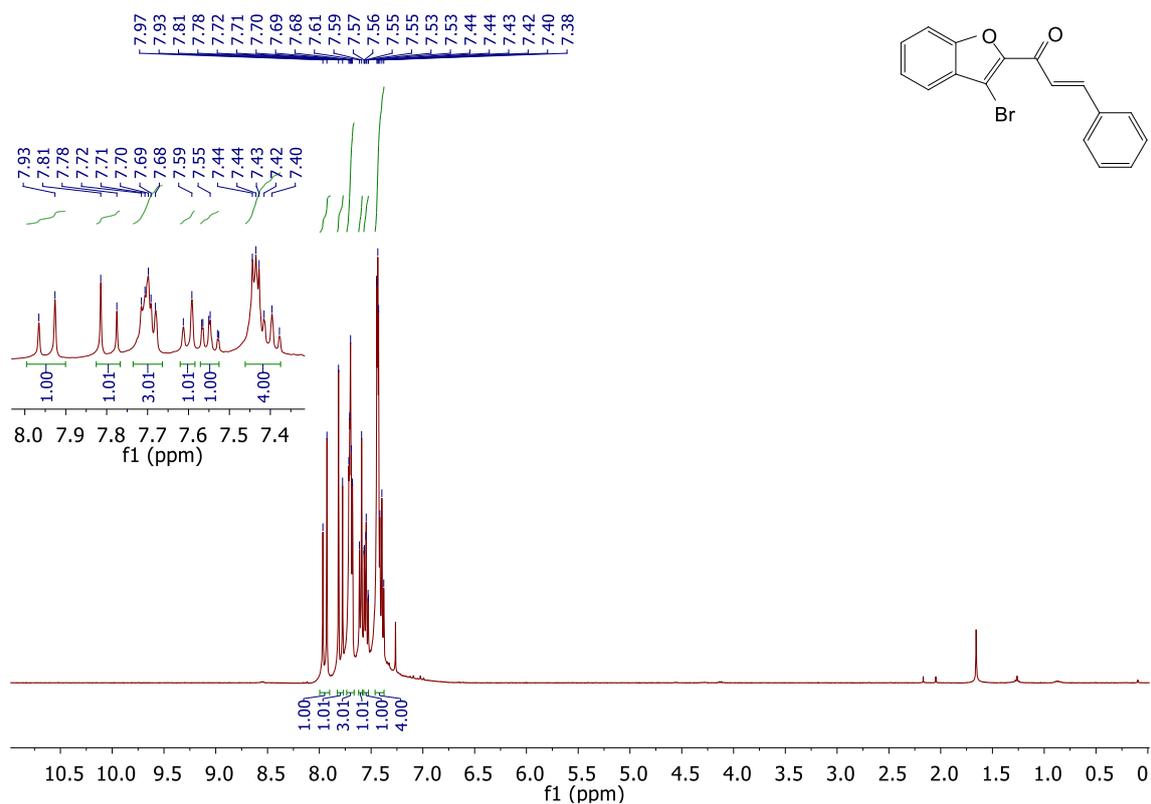
4c ¹³C RMN spectra (CD₂Cl₂)



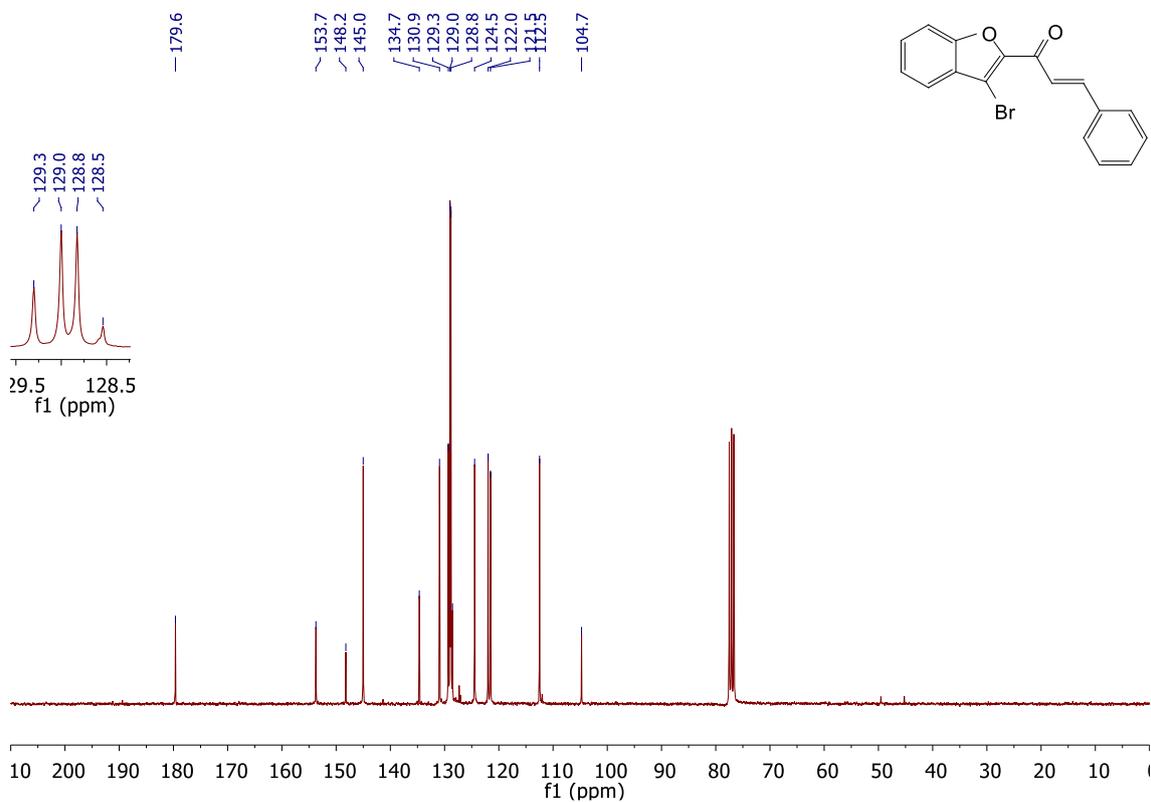
4d DEPT RMN spectra (CDCl₃)



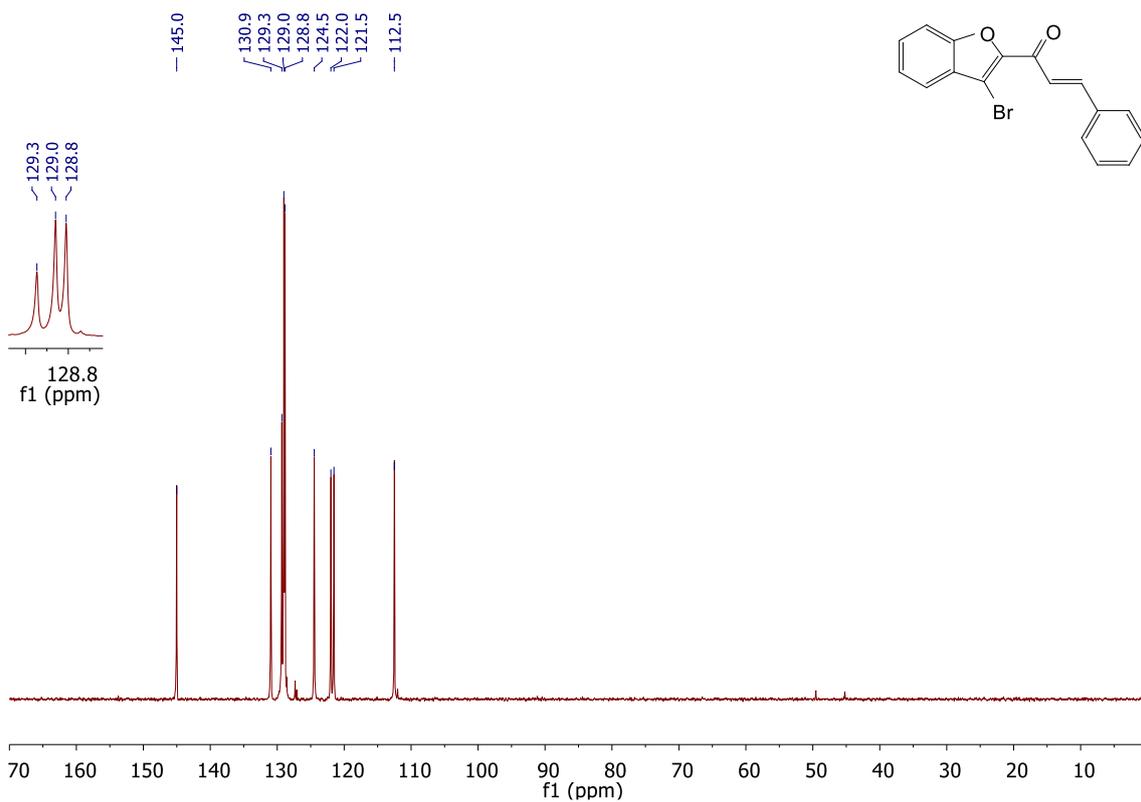
4d ^1H RMN spectra (CDCl_3)



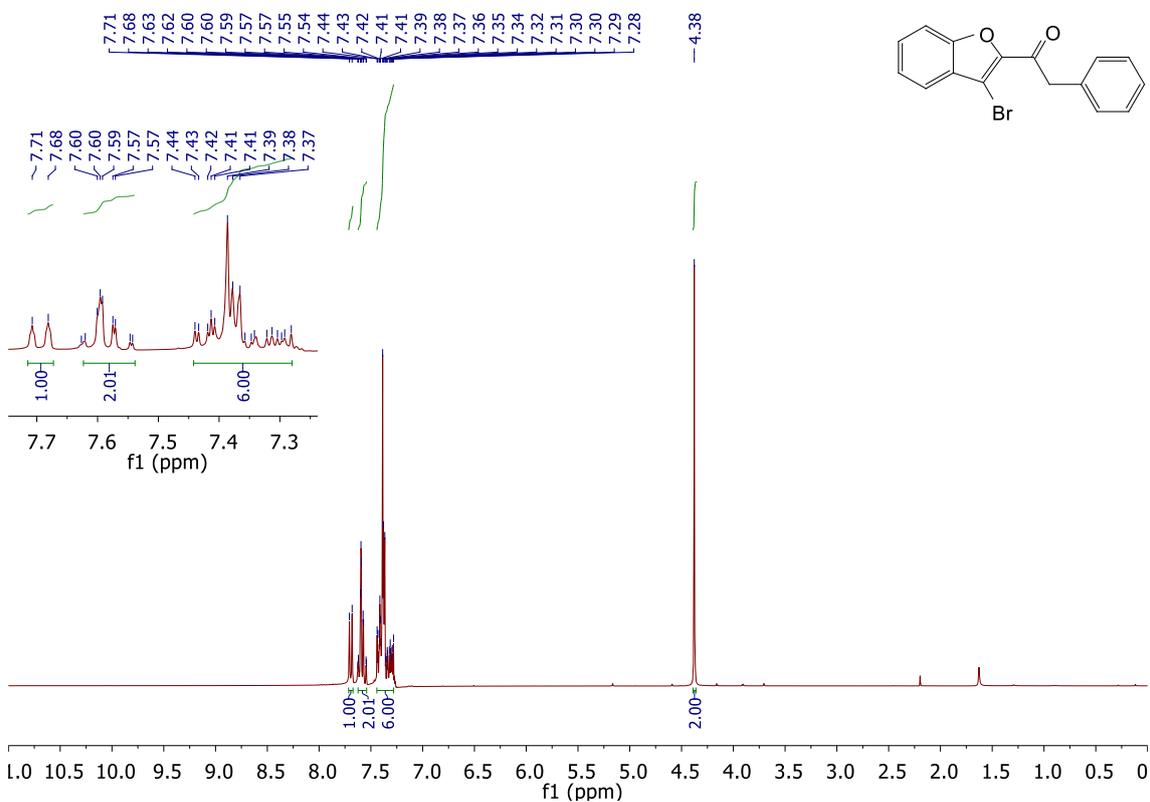
4d ^{13}C RMN spectra (CDCl_3)



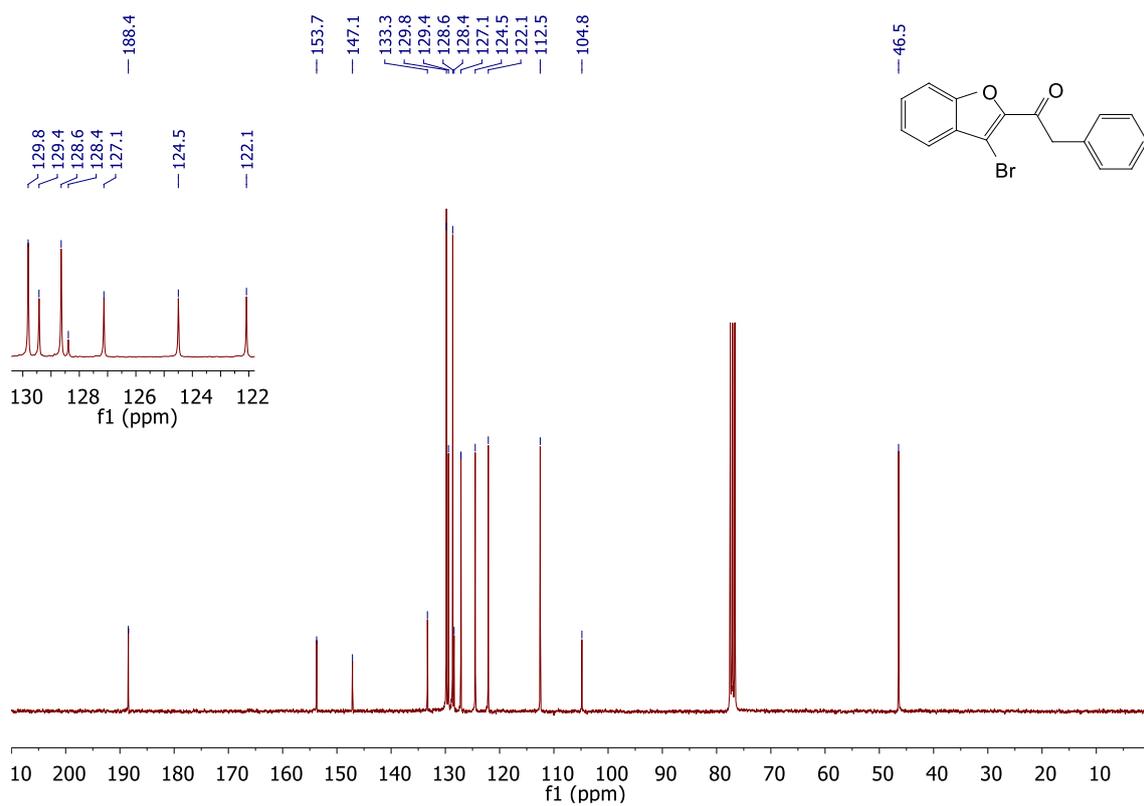
4d DEPT RMN spectra (CDCl₃)



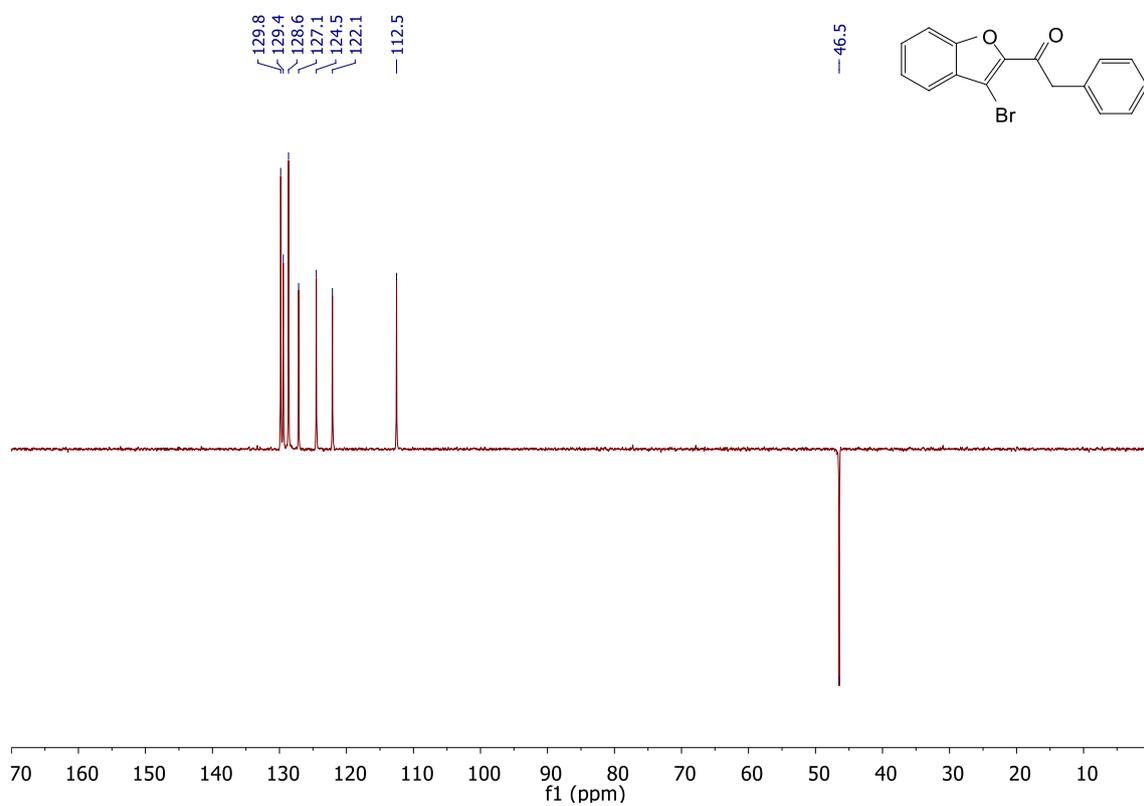
4e ¹H RMN spectra (CDCl₃)



4e ¹³C RMN spectra (CDCl₃)



4e DEPT RMN spectra (CDCl₃)



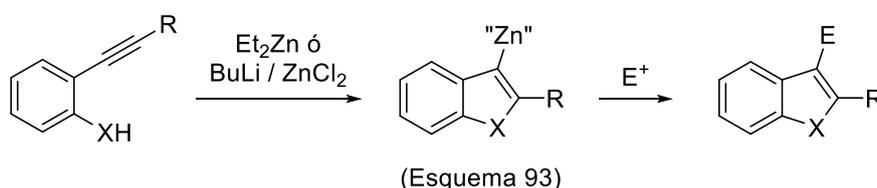
CAPÍTULO III:

CICLACIÓN HALOALQUINO/ÉTER: SÍNTESIS DE 2-HALO-BENZOFURANOS

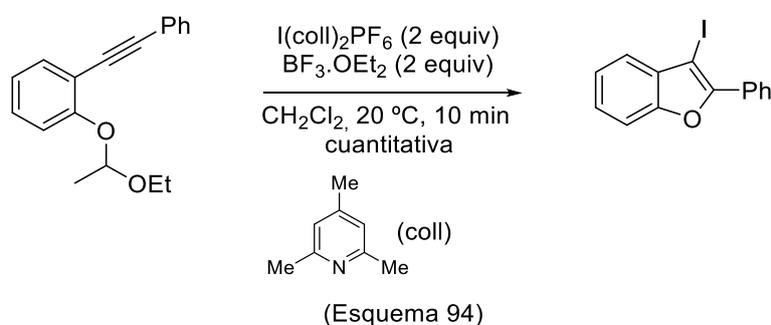
III.1. ANTECEDENTES

III.1.1- Benzofuranos por ciclación alquino / éter promovida por adición estequiométrica de reactivos adicionales.

Las reacciones de ciclación de derivados de *orto*-etinilfenoles constituyen una ruta de acceso versátil para obtener benzo[*b*]furanos funcionalizados. Por su significación destacan dos estrategias bien diferenciadas entre sí. Nakamura ha desarrollado el proceso de ciclación 5-*endo-dig* de 2-inilfenoles en presencia de BuLi y ZnCl₂ para generar el correspondiente 3-cinciobenzofurano, un proceso que también se puede extender para preparar índoles funcionalizados en la posición C-3 cuando se parte de las anilinas secundarias relacionadas. Posteriormente, los benzoheteroles que contiene el enlace C(sp²)-Zn son sustratos versátiles en diferentes tipos de procesos de acoplamiento cruzado (Esquema 93).²⁰⁵



La utilización de iones yodonio define una entrada a la síntesis de 3-yodobenzofuranos. El enlace C(sp²)-I posibilita diferentes estrategias de funcionalización posterior (Esquema 94).²⁰⁶



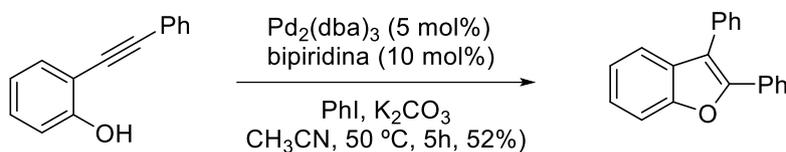
²⁰⁵ (a) M. Nakamura, L. Ilies, S. Otsubo, E. Nakamura, (3-Zinciobenzofuran and 3-Zincioindole: Versatile Tools for the Construction of Conjugated Structures Containing Multiple Benzoheterole Units) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 944-947; (b) M. Nakamura, L. Ilies, S. Otsubo, E. Nakamura, (2,3-Disubstituted Benzofuran and Indole by Copper-Mediated C-C Bond Extension Reaction of 3-Zinciobenzoheterole) *Org. Lett.* **2006**, *13*, 2803-2805.

²⁰⁶ (a) D. Yue, T. Yao, R. C. Larock, (Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[*b*]furans by the Palladium-Catalyzed Coupling of *o*-Iodoanisoles and Terminal Alkynes, Followed by Electrophilic Cyclization) *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292-10296; (b) T. Okitsu, D. Nakazawa, R. Taniguchi, A. Wada, (Iodocyclization of Ethoxyethyl Ethers to Alkynes: A Broadly Applicable Synthesis of 3-Iodobenzo[*b*]furans) *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4967-4970; (c) T. Okitsu, K. Nakata, K. Nishigaki, N. Michioka, M. Karatani, A. Wada, (Iodocyclization of Ethoxyethyl Ethers to Ynamides: An Immediate Construction to Benzo[*b*]furans) *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5914-5920; (d) A. C. Mantovani, J. G. Hernández, C. Bolm, (Synthesis of 3-Iodobenzofurans by Electrophilic Cyclization under Solventless Conditions in a Ball Mill) *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2458-2461.

III.1.2- Benzofuranos por ciclación catalítica alquino / fenol.

La ciclación de *o*-etnil fenoles catalizada por distintos complejos de metales de transición, entre ellos diferentes catalizadores de oro, constituye una ruta sintética bien establecida para preparar derivados de benzofurano sustituidos en posición C-2 del nuevo ciclo formado.²⁰⁷

La estrategia permite la funcionalización adicional de la posición C-3, utilizando el potencial sintético asociado al enlace C(sp²)-M presente en la especie metalada intermedia, como alternativa al proceso de proto-desmetalación. En este contexto, se ha descrito el potencial de las reacciones de *o*-alquinilfenoles con haloarenos catalizadas por paladio (Esquema 95),²⁰⁸ así como la significación del uso de catalizadores de cobre para preparar 3-aminobenzofuranos por reacción de derivados de *O*-benzoilhidroxilamina con *o*-alquinilfenoles.²⁰⁹



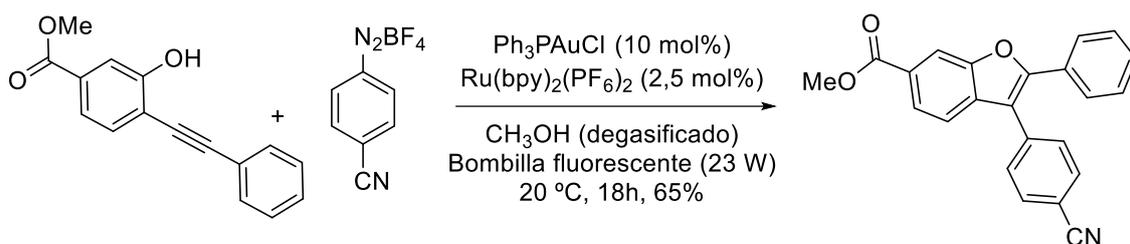
Las sales de arildiazonio reaccionan con *orto*-alquinilfenoles en una aproximación de catálisis dual oro/fotoredox, utilizando un sistema catalítico formado por un complejo de oro(I) y otro de rutenio(II) dando lugar a la formación de benzofuranos 2,3-disustituidos (Esquema 96).²¹⁰

²⁰⁷ (a) C. G. Bates, P. Saejueng, J. M. Murphy, D. Venkataraman, (Synthesis of Arylbenzo[*b*]furans via Copper(I)-Catalyzed Coupling of *o*-Iodophenols and Aryl Acetylenes) *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4727-4729; (b) Y. Zhang, Z.-J. Xin, J.-J. Xue, Y. Li, (Gold-Catalyzed Alkyne Hydroxylation: Synthesis of 2-Substituted Benzo[*b*]furan Compounds) *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1461-1464; (c) J. Bonnamour, M. Piedrafita, C. Bolm, (Iron and Copper Salts in the Synthesis of Benzo[*b*]furans) *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1577-1581; (d) P. Rubio-Marqués, M. A. Rivero-Crespo, A. Leyva-Pérez, A. Corma, (Well-Defined Noble Metal Single Sites in Zeolites as an Alternative to Catalysis by Insoluble Metal Salts) *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11832-11837.

²⁰⁸ (a) A. Arcadi, S. Cacchi, M. Del Rosario, G. Fabrizi, F. Marinelli, (Palladium-Catalyzed Reaction of *o*-Ethynylphenols, *o*-((Trimethylsilyl)ethynyl)phenyl Acetates, and *o*-Alkynylphenols with Unsaturated Triflates or Halides: A Route to 2-Substituted-, 2,3-Disubstituted- and 2-Substituted-3-acylbenzo[*b*]furans) *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9280-9288; (b) Y. Hu, K. J. Nawoschik, Y. Liao, J. Ma, R. Fathi, Z. Yang, (Synthesis of Conformationally Restricted 2,3-Diarylbenzo[*b*]furan by the Pd-Catalyzed Annulation of *o*-Alkynylphenols: Exploring a Combinatorial Approach) *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2235-2239.

²⁰⁹ (a) K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, (Copper-Catalyzed Annulative Amination of *ortho*-Alkynylphenols with Hydroxylamines: Synthesis of 3-Aminobenzofurans by Umpolung Amination Strategy) *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2935-2937; (b) N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, (An Annulative Electrophilic Amination Approach to 3-Aminobenzoheteroles) *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 617-625.

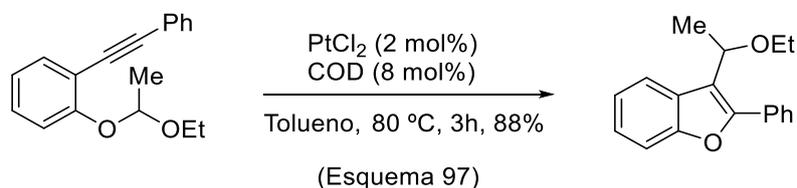
²¹⁰ (a) Z. Xia, O. Khaled, V. Mouriès-Mansuy, C. Ollivier, L. Fensterbank, (Dual Photoredox/Gold Catalysis Arylative Cyclization of *o*-Alkynylphenols with Aryldiazonium Salts: A Flexible Synthesis of Benzofurans) *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7182-7190; (b) B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, C. Lázaro-Milla, (Photoinduced Gold-Catalyzed Domino C(sp) Arylation/Oxyarylation of TMS-Terminated Alkynols with Arenediazonium Salts) *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2177-2186.



(Esquema 96)

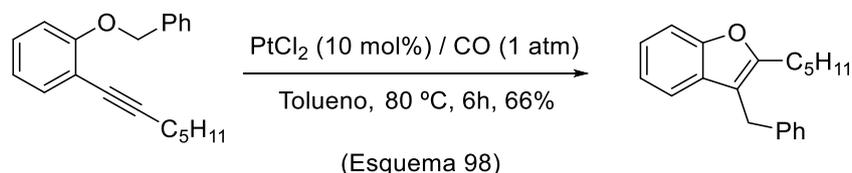
III.1.3- Benzofuranos por ciclación catalítica alquino / alquil aril éter.

El empleo de sales de cloruro de platino(II) permite obtener benzofuranos 2,3-disustituidos por cicloisomerización catalítica de algunos derivados *O*-alquilados del esqueleto básico de 2-alquinilfenol. Así, en páginas consecutivas de la revista, los grupos de Yamamoto y Fürstner publicaron los resultados iniciales que obtuvieron sobre dicho tipo de transformación. En ambos casos, la reacción de ciclación conlleva la funcionalización de la posición C-3 del heterociclo resultante por parte del fragmento alquilo unido al oxígeno fenólico en el precursor correspondiente. Yamamoto mostró que la reacción de *o*-alquinilfenil acetales con cantidades catalíticas de PtCl₂ en presencia de 1,5-ciclooctadieno (COD) origina 3-(α -alcoxilalquil)benzofuranos (Esquema 97).²¹¹



(Esquema 97)

De forma simultánea, el grupo de Fürstner demostró una transformación relacionada, en este caso partiendo de alil y de bencil éteres de fenol (Esquema 98).²¹²



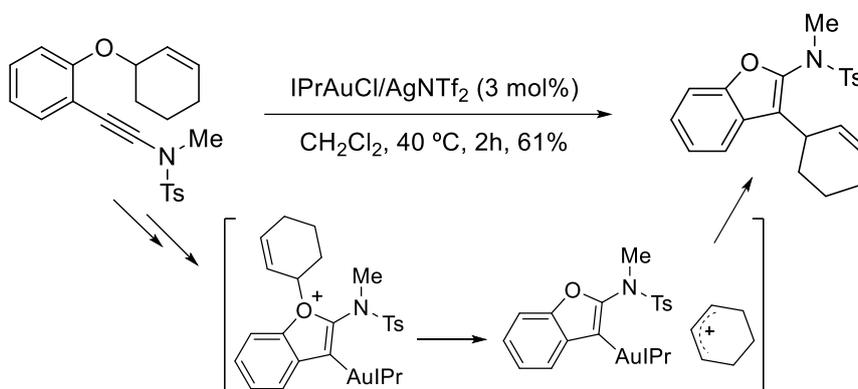
(Esquema 98)

²¹¹ I. Nakamura, Y. Mizushima, Y. Yamamoto, (Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzofurans by Platinum-Olefin-Catalyzed Carboalkoxylation of *o*-Alkynylphenyl Acetals) *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15022-15023.

²¹² A. Fürstner, P. W. Davies, (Heterocycles by PtCl₂-Catalyzed Intramolecular Carboalkoxylation or Carboamidation of Alkynes) *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024-15025.

Con anterioridad, Yamamoto estableció la utilidad de esta estrategia para sintetizar 3-acilindoles a partir de *o*-alquinilacetanilidas.²¹³ En este ámbito, demostró la utilidad del tricloruro de oro para promover la síntesis de 3-sulfonilindoles partiendo de *orto*-alquinilsulfonilanilinas; si bien, la reacción genera 6-sulfonilindoles como producto lateral.²¹⁴

Los catalizadores de oro también se han utilizado para preparar benzofuranos por ciclación de éteres alílicos derivados de 2-alquinilfenoles. Hashmi, sintetizó 2-amido-3-alilbenzofuranos a partir de inamidas como componente acetilénico, utilizando como IPrAuCl/AgNTf₂ como sistema catalítico (Esquema 99).²¹⁵



(Esquema 99)

La activación del alquino por el catalizador de oro(I) promueve la ciclación que transcurre por ataque nucleófilo del éter a dicho electrófilo, dando lugar al cierre de anillo, a un enlace viniloro y a un ion oxonio. Un experimento de cruce muestra una respuesta positiva, que apoya la liberación al medio de un ion carbenio estabilizado como especie intermedia que, posteriormente, reacciona con el vinil-oro formado el enlace C-C y regenerando el catalizador.

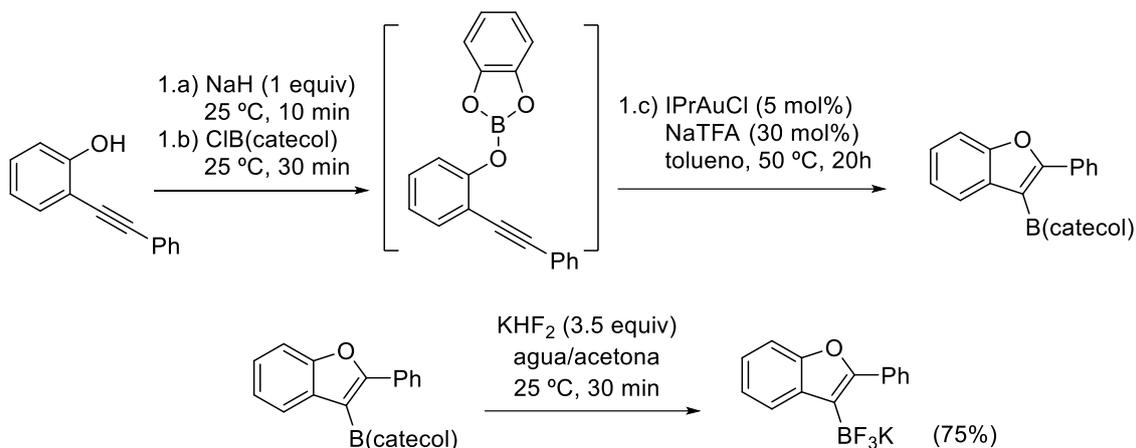
La versatilidad de los *o*-alquinilfenoles para generar benzofuranos funcionalizados se evidenció también por el grupo de Blum, mediante su conversión previa en un éster bórico en el medio de reacción y, posteriormente, la ciclación de los mismos en presencia de catalizadores

²¹³ T. Shimada, I. Nakamura, Y. Yamamoto, (Intramolecular C-N Bond Addition of Amides to Alkynes Using Platinum Catalyst) *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10546-10547.

²¹⁴ I. Nakamura, U. Yamagishi, D. Song, S. Konta, Y. Yamamoto, (Gold- and Indium-Catalyzed Synthesis of 3- and 6-Sulfonilindoles from *ortho*-alkynyl-*N*-Sulfonylanilines) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2284-2287.

²¹⁵ (a) M. C. Blanco Jaimes, V. Weingand, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, (From Ynamides to Highly Substituted Benzo[b]furans: Gold(I)-Catalyzed 5-*endo-dig*-Cyclization/rearrangement of Alkyl Oxonium Intermediates) *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12504-12511; para un resultado análogo empleando precursors bencílicos: (b) T. Obata, S. Suzuki, A. Nakagawa, R. Kajihara, K. Noguchi, A. Saito, (Gold-Catalyzed Domino Synthesis of Functionalized Benzofurans and Tetracyclic Isochromans via Formal Carboalkoxylation) *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4136-4139.

de oro(I). Dicha aproximación permitió establecer una reacción de alcoxiboración del alquino, que supone la adición a dicha insaturación de un enlace σ boro-oxígeno (Esquema 100).²¹⁶



(Esquema 100)

Blum estudió en detalle el mecanismo, que nuevamente supone la activación del alquino por parte del catalizador de oro y el cierre por ataque del oxígeno fenólico para producir nuevamente un intermedio cargado con naturaleza de ion oxonio. Los estudios cinéticos realizados apoyan que, en este caso, la transmetalación oro-boro es el resultado de un proceso intramolecular.²¹⁷

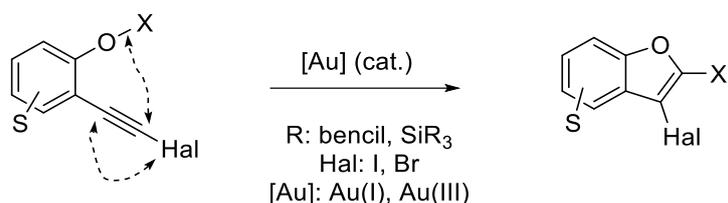
²¹⁶ J. J. Hirner, D. J. Faizi, S. A. Blum, (Alkoxyboration: Ring-Closing Addition of B-O σ across Alkynes) *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4740-4745.

²¹⁷ J. S. Johnson, E. Chong, K. N. Tu, S. A. Blum, (Kinetic Study of Carbophilic Lewis Acid Catalyzed Oxyboration and the Noninncent Role of Sodium Chloride) *Organometallics* **2016**, *35*, 655-662.

III.2. OBJETIVOS

Considerando los antecedentes relativos a la química de vinilidenos de oro que se detallaron en el Capítulo II, y los precedentes sobre reacciones de ciclación de los *orto*-alquinilfenoles y de sus correspondientes derivados con naturaleza de éter, se decidió investigar la posibilidad de generar vinilidenos de oro a partir de éteres derivados de 2-(2-haloetil)fenoles, así como explorar su reactividad posterior.

De forma específica, en este capítulo, se recogen los resultados obtenidos para las reacciones intramolecular de oxibencilación y oxisililación de alquinos, partiendo de los correspondientes éteres bencilicos y éteres sililados derivados del esqueleto base de *orto*-haloetilfenol. En el Esquema 101 se resume gráficamente el modelo general de reactividad observado, compatible con la formación intermedia de un vinilideno de oro β -halo-sustituido.



(Esquema 101)

La investigación para establecer la viabilidad de estas nuevas transformaciones catalíticas plantea una serie de retos y aborda aspectos con interés sintético. Entre las características de las reacciones se pueden incluir las siguientes consideraciones:

I) Los precedentes bibliográficos ponen de manifiesto que las ciclaciones catalíticas de éteres alquil-sustituidos preparados a partir de *orto*-alquinilfenoles transcurren con migración del resto alquilo a la posición C-3 del benzofurano que se elabora. Por el contrario, el sustituyente adicional del alquino no experimenta ningún proceso de reagrupamiento, ocupando la posición C-2 de la nueva estructura heterocíclica.

II) Partiendo de este tipo de éteres, no se ha descrito la utilidad catalítica de los complejos de oro para, utilizando un haloalquino, promover la migración 1,2 de halógeno y documentar un nuevo modelo de ciclación como resultado de la eventual evolución de la reacción vía vinilideno de oro β -halosustituido. Dicha cicloisomerización implicaría nuevamente una doble migración de halógeno y del resto bencilo que, como se señaló previamente en el Capítulo anterior, es novedosa en el ámbito de la catálisis mediante complejos de oro.

III) La investigación para tratar de establecer estas transformaciones se inscribe entre los objetivos que conforman un programa vigente en el grupo, permitiendo conformar y expandir la significación de una línea de investigación en la que el laboratorio ha sido pionero, como revela la bibliografía especializada, y se ha puesto de manifiesto en Secciones previas de la Memoria.²¹⁸ Sobre dicha base, los resultados previsibles tendrán identidad y personalidad propia y, al tiempo, contribuirán a reforzar el mérito del programa en marcha.

²¹⁸ J. W. Herndon, (The chemistry of the carbon-transition metal double and triple bond: Annual survey covering the year 2015) *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 329, 53-162.

IV) La menor basicidad de los silil éteres en comparación con los alquil éteres²¹⁹ sugiere que la participación de un silil éter derivado de un 2-alquilfenol en esta tipo de reacción podría ser más adecuada que la de sus los alquil éteres.

En relación con la activación de los bencil *orto*-(2-haloetil)fenil éteres, la investigación conlleva un riesgo importante, asociado a la competencia potencial que supone la evolución de la reacción a través de la ruta conocida hasta la fecha. Ello implicaría la captura directa del electrófilo que se genera tras activación del alquino por el oro por parte del oxígeno del éter, sin que se produzca la migración de halógeno. Los Esquemas 99 y 100 muestran que, en ese caso, el producto resultante presentaría un patrón de sustitución diferente al correspondiente a la evolución vía vinilideno de oro.

En definitiva, la probabilidad de que operen las reacciones de competencia incrementa la significación del proceso de ciclación buscado, que persigue la migración selectiva de ambos grupos, el bencilo y el halógeno. Al mismo tiempo, en el caso de los éteres de sililo, los productos resultantes conducen a la elaboración del anillo de benzofurano en una reacción que origina un patrón de funcionalización con interés sintético de las posiciones C-2 y C-3.

Los resultados y la caracterización de los sustratos y de los productos se divide en dos Secciones diferenciadas (A y B) para facilitar su exposición y discusión. De forma específica:

- La Sección A recoge la información correspondiente a la discusión de la reacción de los bencil *orto*-(haloetil)fenil éteres.

- La Sección B se dedica a los resultados derivados de la reactividad de los silil *orto*-(haloetil)fenil éteres relacionados.

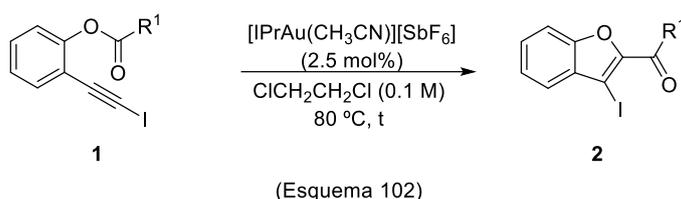
²¹⁹ Para una discusión de la disminución de la basicidad y el aumento del ángulo de los silil éteres en comparación a los correspondientes alquil éteres: S. Shambayati, J. F. Blake, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, S. L. Schreiber, (Structure and Basicity of Silyl Ethers: A Crystallographic and ab Initio Inquiry into the Nature of Silicon-Oxygen Interactions) *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697-703.

CAPÍTULO III.3.A.:

OXI-BENCILACIÓN DE ALQUINOS

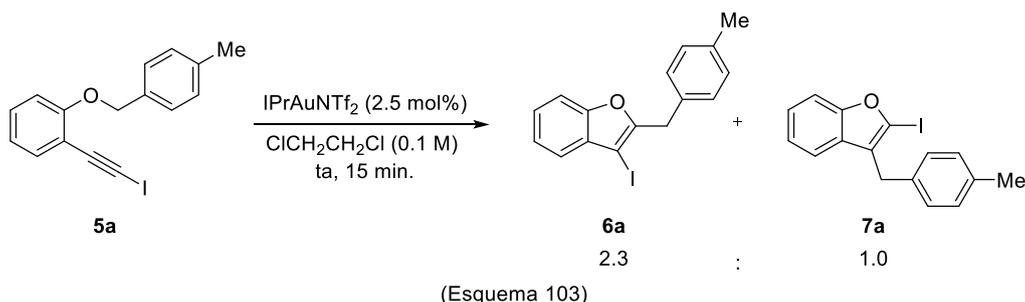
III.3.A.1. Resultados y discusión.

La reacción de cicloisomerización catalizada por complejos de oro, descrita con anterioridad en el Capítulo II, permite transformar 2-(yodoetil)aril ésteres en 2-acil-3-yodobenzofuranos, de forma exclusiva (Esquema 102). Dicho proceso es novedoso y, además de la estructura de los productos, los diferentes experimentos adicionales de control permiten racionalizar su evolución invocando la formación de un intermedio con estructura de vinilideno de oro, que se genera *in situ* como resultado de la activación del yodoalquino por el catalizador, como ya se ha detallado en previamente.



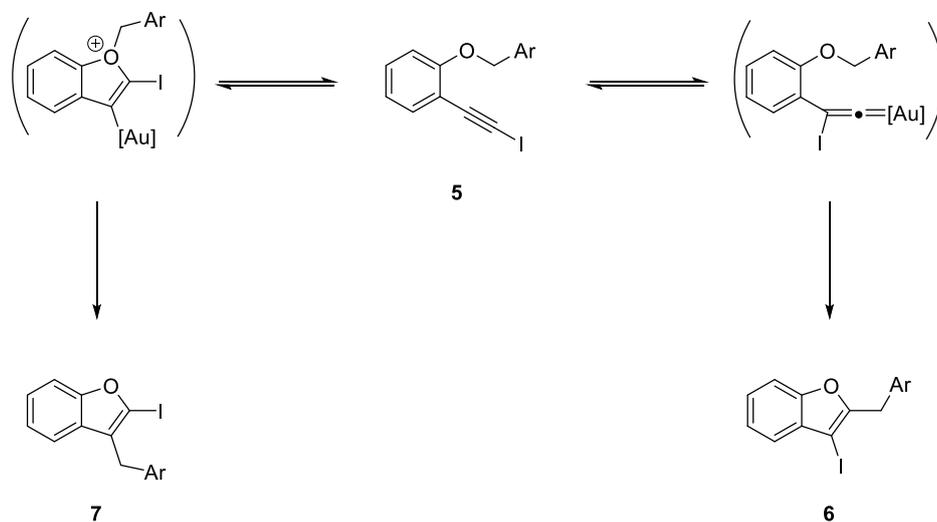
Con el objetivo de evaluar el alcance de las reacciones de cicloisomerización de derivados de *orto*-yodoalquilfenoles, se decidió investigar la reacción de otros sustratos, en particular compuestos en los que el oxígeno fenólico se transforma en un éter bencílico como alternativa a los ésteres descritos en el capítulo anterior. En este caso, la diferente nucleofilia que presenta dicho átomo de oxígeno podría tener influencia sobre el transcurso de la reacción, por lo que este nuevo escenario presenta incertidumbre adicional. No obstante, ofrece una plataforma atractiva para evaluar el alcance de esta estrategia para generar vinilidenos de forma catalítica y explotar el potencial sintético asociado.

Inicialmente, se usó 1-(yodoetil)-2-[(4-metil)benciloxi]benceno (**5a**) como sustrato modelo. A temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón y en 1,2-dicloroetano anhidro, se mezcló con IPrAuNTf₂ utilizando una carga de 2.5 mol % del catalizador de oro, condiciones experimentales que ofrecen el mejor resultado de entre las distintas ensayadas. La cromatografía de capa fina permite observar la desaparición del sustrato **5a**. La reacción es relativamente rápida y concluye tras agitar durante 15 minutos la mezcla. El disolvente se elimina a vacío y el catalizador se separa mediante una filtración a través de una columna (sílica gel como fase estacionaria, hexano / AcOEt en proporción 80 : 1 como eluyente). Se aisló la mezcla de dos productos, con un rendimiento aislado global del 90 % (relación **6a** : **7a** = 2,3 : 1,0) (Esquema 103).



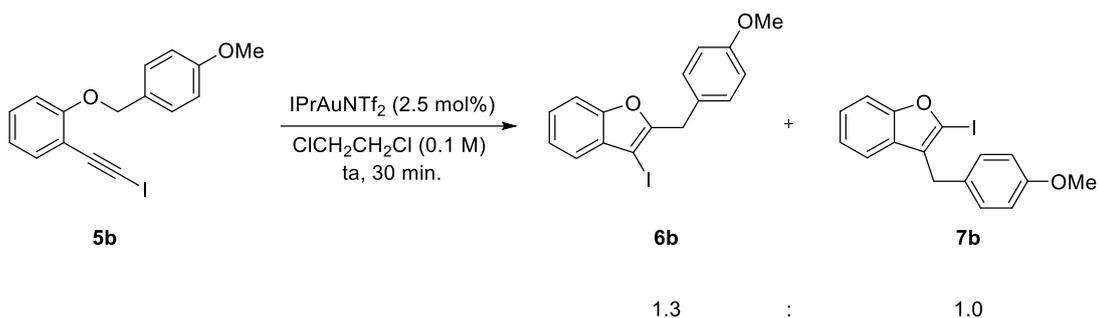
Posteriormente, utilizando un equipo de HPLC equipado con una columna C18 semipreparativa y eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua en proporción 70 : 30, los compuestos se separaron y purificaron. Se aislaron los dos regioisómeros que se caracterizaron de forma independiente, cuyas estructuras se corresponden con las del 2-(4-metilbencil)-3-yodobenzofurano (**6a**) y el 3-(4-metilbencil)-2-yodobenzofurano (**7a**).

Sobre la base de la rigurosa caracterización estructural de los dos productos formados, y atendiendo a todo lo expuesto anteriormente en esta memoria, es razonable postular como hipótesis que la formación del compuesto **6** es el resultado de la migración del átomo de yodo por formación de un vinilideno de oro (I). De forma alternativa, el compuesto **7** se podría generar a través de una ciclación directa por ataque nucleófilo del oxígeno al electrófilo que se genera tras la activación del alquino por el catalizador de oro (I). Posteriormente, el oxonio intermedio formado evoluciona por captura de un bencilo catiónico por parte del enlace carbono (sp^2)-oro (Esquema 104).



Asumiendo un proceso de competencia entre dos reacciones claramente diferenciadas, se decidió modificar las características electrónicas del anillo de aromático presente en el fragmento bencílico y evaluar su potencial influencia sobre el resultado de la reacción.

En primer lugar, se investigó el resultado de la reacción de un sustrato que presenta sustitución del fragmento bencílico por un grupo metoxido, en la posición *para*. Se observó de nuevo la formación de una mezcla de dos productos de reacción, los compuestos **6b** y **7b**, pero en este caso en una proporción diferente (**6b** : **7b** = 1,3 : 1,0), y con un rendimiento global del 81 % tras realizar una breve filtración con una columna cromatográfica con sílica gel (hexano : AcOEt, 80 : 1) (Esquema 105). La mezcla se separó por HPLC con una columna C18 semipreparativa, utilizando una mezcla de acetonitrilo y agua en proporciones 70 : 30, posibilitando aislar muestras de ambos compuestos para su caracterización.

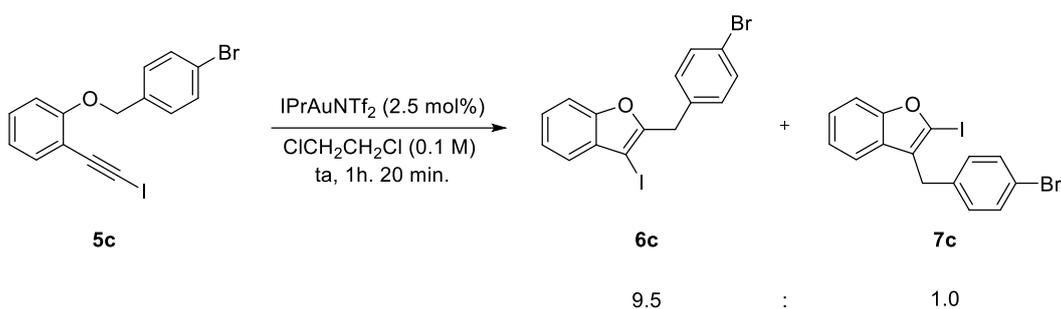


(Esquema 106)

La formación de una mayor proporción del producto **7b** en comparación con el caso anterior correlaciona con el aumento de la densidad electrónica del anillo aromático del fragmento bencílico. De esta manera, puede contribuir en mayor medida a estabilizar el eventual catión bencílico asociado con la formación del regioisómero que incorpora el sustituyente carbonado en la posición C-3 del heterociclo formado.

Para confirmar esta posible influencia electrónica del anillo bencílico en la distribución de productos, se evaluó la reacción de un sustrato que contiene un grupo bencilo sustituido en la posición *para* por un grupo ligeramente desactivante, como es el caso del bromo. En este caso, el producto claramente mayoritario que se observa es el compuesto **6c**, hecho que está de acuerdo plenamente con la hipótesis mecanística que se ha planteado.

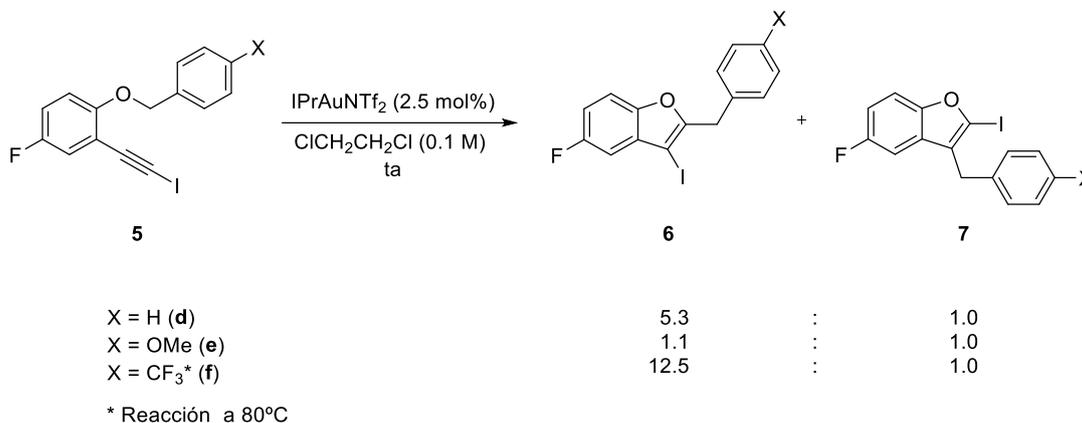
Una vez consumido el sustrato, se evaporó el disolvente y se realizó una rápida filtración en una columna cromatográfica utilizando sílica gel y una mezcla hexano AcOEt (80 1) para eliminar el catalizador. Se obtuvo la mezcla de productos de cicloisomerización con un rendimiento del 74 % y una proporción de los regioisómeros **6b**: **7b** = 9,5:1,0 (Esquema 107). Posteriormente, se aislaron ambos compuestos utilizando HPLC con una columna C18 semipreparativa y usando una mezcla de acetonitrilo y agua en proporciones (80 20). Una vez aislados, los dos productos se pudieron caracterizar de forma independiente.



(Esquema 107)

El mismo efecto e idéntica tendencia se observaron al utilizar sustratos que presentan sustitución en el anillo aromático fenólico. Así, a partir del precursor que presenta la estructura del 2-iodoetilfenol sustituido por un átomo de flúor en posición *para* respecto al oxígeno, se

elaboró una pequeña colección de éteres representativos, sustratos que difieren simplemente en la naturaleza del grupo bencilo. Se sintetizaron los derivados bencilicos sustituidos en la posición *para* por hidrógeno (**5d**), por un grupo metoxido (**5e**) y el que contiene el grupo trifluorometilo (**5f**) unido a dicha posición. Los resultados obtenidos para la cicloisomerización catalítica de dichos compuestos se resumen a continuación (Esquema 108).



(Esquema 108)

En los tres casos, la relación de regioisómeros que se obtiene se adecua muy razonablemente con la de la proyección cualitativa que cabe anticipar sobre la base de la hipótesis formulada previamente. En relación con los compuestos de tipo **6**, los productos que potencialmente provienen de la generación de un vinilideno de oro como intermedio de la reacción, su formación se favorece cuando el bencilo está sustituido por el grupo más desactivante, en este caso el trifluorometilo (CF₃). Así, la reacción de cicloisomerización catalizada por oro(I) de 4-fluoro-1-[4-(trifluorometil)benciloxi]-2-(yodoetil)benceno (**5f**) conduce a una mezcla formada por 5-fluoro-2-[4-(trifluorometil)benciloxi]-3-yodobenzofurano (**6f**) y su isómero el 5-fluoro-3-[4-(trifluorometil)benciloxi]-2-yodobenzofurano (**7f**), en la que **6f** es el compuesto muy mayoritario (**6f** : **7f** = 12,5 : 1,0). Por el contrario, en el caso del bencilo sustituido por el grupo dador como el metoxilo (OMe), en el crudo se observa una competencia importante del producto de ciclación directa obteniéndose una relación prácticamente equivalente de **6e** y **7e** (1,1 : 1,0). Por último, cuando el sustituyente X es un átomo de hidrógeno la relación de ambos regioisómeros presenta un valor intermedio. En este caso, el correspondiente cicloadducto **6** es nuevamente el producto mayoritario; sin embargo, la proporción que se obtiene no es tan extrema como en el caso del grupo trifluorometilo (**6d**:**7d** = 5,3:1,0).

En relación con la eficiencia de las reacciones, el compuesto **5d** (X=H) se consume tras reaccionar con el catalizador durante 15 minutos, a temperatura ambiente. Posteriormente, se procedió de la forma usual evaporando el disolvente y sometiendo el crudo de reacción a una columna cromatográfica sobre sílica gel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano y AcOEt en proporciones 40/1, obteniendo el compuesto **6d** con un rendimiento del 51 %. De igual manera, partiendo de **5e** (X=OMe) el tiempo de reacción fue idéntico, y tras realizar una filtración con columna cromatográfica en hexano:AcOEt (40:1), se obtuvo la mezcla de ambos regioisómeros con un 71 % de rendimiento global. Finalmente, la reacción a temperatura ambiente del sustrato **5f** no arrojó una conversión significativa. En este caso, llevó a cabo la

reacción a 80 °C, durante 18 horas. Tras separación por columna cromatográfica (sílica gel; mezcla de hexano:AcOEt = 40:1), el compuesto **6f** se aisló con un rendimiento del 38 %.

A continuación, se muestran los espectros de ¹H-RMN correspondientes a los los crudos de reacción tras haber recibido una rápida filtración con sílica gel para eliminar el catalizador, para la reacción de los tres derivados bencílicos del 4-fluoro-2-yodoetilfenol discutidos previamente. En cada espectro se indica la señal del CH₂ bencílico asignada para los productos **6** y **7** en cada caso. Dichas señales se han utilizado como patrón para integrar y obtener la relación de regioisómeros. En rojo la reacción correspondiente al sustituyente metoxilo, en verde al bencilo sin sustituyente adicional y, finalmente, en azul al grupo CF₃.

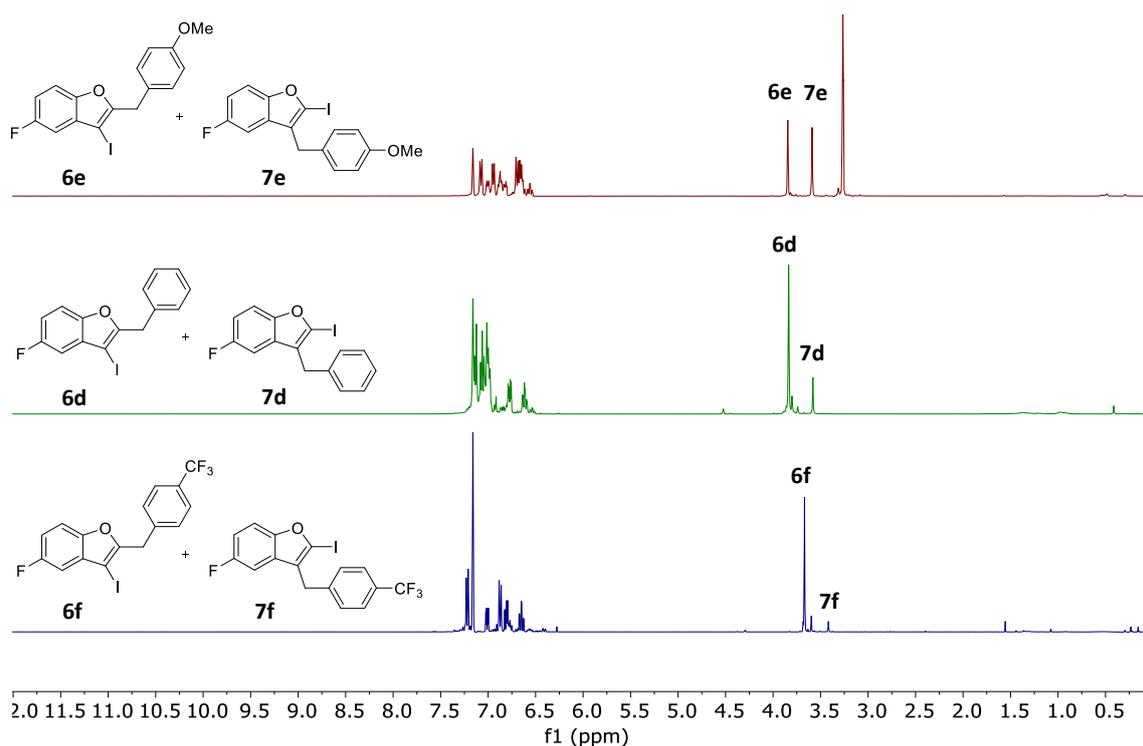
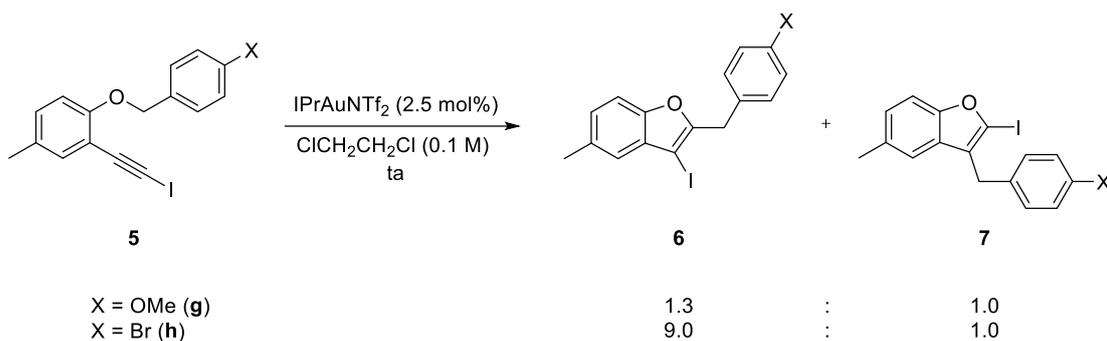


Figura 14

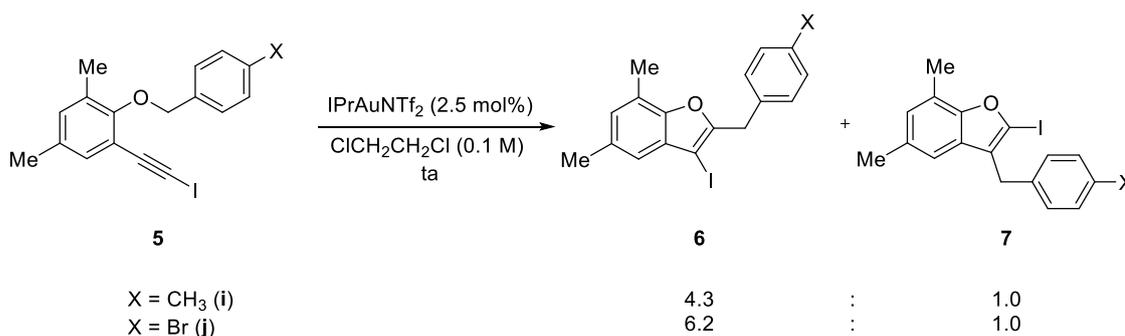
Para completar el estudio sobre la reactividad de estos yodoalquinilfenoles se prepararon sustratos variando la sustitución en el anillo de benceno fenólico, con el fin de evaluar la extensión en la que la modificación en la basicidad del oxígeno podría afectar a la distribución de productos. Al respecto, se preparon dos éteres del 4-etil-2-yodoetilfenol, en concreto los derivados conteniendo los restos *para*-metoxibencilo y *para*-bromobencilo, compuestos **5g** y **5h**, repectivamente. Cuando ambos sustratos se sometieron a las condiciones de cicloisomerización, los resultados alcanzados no mostraron diferencias cualitativamente significativas con respecto a los obtenidos para el caso de los éteres derivados del fenol 4-fluoro-2-etinilfenol, descritos en los párrafos precedentes (Esquema 109).



(Esquema 109)

La evolución de ambos procesos ocurre a temperatura ambiente, por reacción durante 20 minutos. Posteriormente, tras evaporar el disolvente, se realizó una columna cromatográfica sobre sílica gel utilizando como eluyente la mezcla de hexano y AcOEt en proporción 40:1. De esta forma, se obtuvieron un 82 % de rendimiento de la mezcla de regioisómeros **6g** y **7g**, y un 90 % del compuesto aislado **6h**, respectivamente.

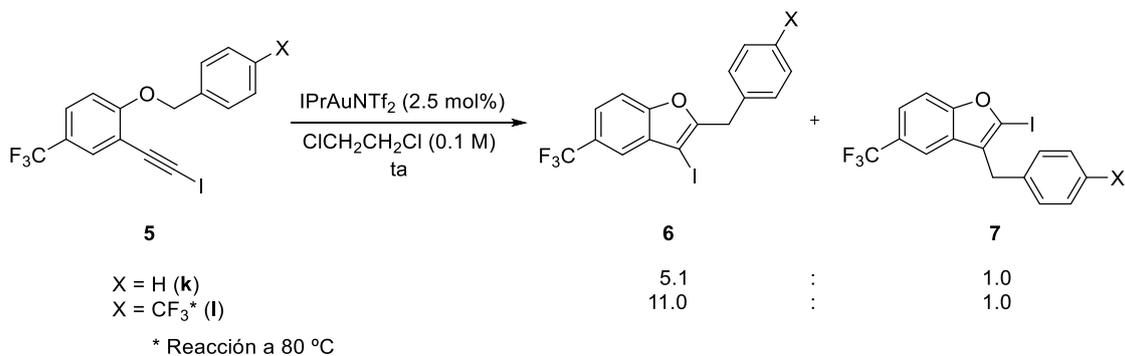
Utilizando como precursor el 4,6-dimetil-2-yodoetilfenol, se prepararon bencil éteres con mayor grado de sustitución, incorporando un sustituyente adicional en posición *orto*. Al someterse a las condiciones de ciclación tampoco mostraron diferencias cualitativas en lo referente a la selectividad del proceso de ciclación. Nuevamente, la ciclación de los sustratos **5i** y **5h** pone de manifiesto una mayor preferencia relativa por la formación del producto de ciclación con doble migración (producto **6**) para el caso del anillo de bencilo más desactivado (4-Br), preferencia que decae para el sustrato sustituido por un grupo metilo en la posición 4 de dicho fragmento bencílico (Esquema 110).



(Esquema 110)

En lo referente a las condiciones experimentales, el sustrato **5i** requirió reaccionar durante 25 minutos hasta su consumo. Posteriormente, la separación cromatográfica del catalizador permitió aislar la mezcla de regioisómeros se aisló con un 86 % de rendimiento global. Para el caso del sustrato bromado **5j**, el tiempo de reacción fue de 12 minutos y el compuesto **6j** se aisló con un rendimiento del 65 %.

Por último, se prepararon dos sustratos a partir del precursor fenólico que presenta un grupo trifluorometilo en el anillo de aromático fenólico y se investigó el resultado de la reacción de cicloisomerización catalizada por oro(I) (Esquema 111).



(Esquema 111)

La reacción del sustrato **5k** tuvo lugar en 20 minutos, a temperatura ambiente. Posteriormente, se evaporó el 1,2-dicloroetano y mediante cromatografía de columna (sílica gel, hexano: AcOEt = 40:1) se obtuvo un 90 % de rendimiento global para la mezcla de isómeros. Sin embargo, el compuesto **5l** mostró menor reactividad y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 27 horas. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se observó la presencia de una fracción de sustrato sin reaccionar. La cromatografía de columna utilizando sílica gel y una mezcla de hexano y AcOEt en proporción 40:1, condujo a la mezcla de los isómeros **6l** y **7l** con un 47 % de rendimiento. Para aislar el compuesto **6l** se utilizó un equipo de HPLC, equipado con una columna C18 semipreparativa y se eluyó empleando una mezcla de acetonitrilo y agua en proporciones (80:20).

III.3.A.2. Caracterización estructural.

Al igual que en el Capítulo precedente, las estructuras de los diferentes compuestos preparados, tanto los sustratos (**5**) como los productos resultantes tras el proceso de cicloisomerización catalizado por oro(I), los compuestos con estructuras (**6**) y (**7**), se establecieron sobre la base de los resultados obtenidos utilizando diferentes métodos analíticos, y determinando sus constantes físicas. El análisis de los datos espectroscópicos de RMN, tanto de ^1H como de ^{13}C y, en la mayoría de los casos los experimentos DEPT 135, proporcionan información relevante. De igual manera, la información que proporciona el análisis mediante espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) de dichos compuestos es congruente con las estructuras propuestas para dichos compuestos. Además, la estructura de uno de los compuestos resultantes del proceso de cicloisomerización con doble reagrupamiento (productos con estructura tipo **6**) se corroboró mediante la determinación de su estructura a partir de los datos que proporciona un experimento de difracción de rayos X.

La caracterización detallada de los diferentes precursores y productos se incluye en la Sección correspondiente de la Parte Experimental. A continuación, se resumen brevemente las principales características observadas en los espectros de ^{13}C RMN que, al mostrar un carácter general a lo largo de la serie, son útiles para facilitar la asignación de las estructuras.

Estudios de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C RMN.

A modo de ejemplo, se seleccionaron las estructuras de los compuestos **5a**, **6a** y **7a** para anotar de forma gráfica y comentar brevemente la presencia de las principales señales características que resultan diagnósticas para asignar tanto la estructura del sustrato **5** como la de los regioisómeros correspondientes al proceso de cicloisomerización, compuestos con estructuras **6** y **7**, respectivamente.

Las *Figuras 15-17* muestran los espectros de carbono de los compuestos indicados, asignando y anotando gráficamente las señales más representativas sobre las que se basó la elucidación de dichas estructuras. Como se ha mencionado, los cambios que se observan en dichos espectros son generalizables y representan una tendencia generalizable a lo largo de las series que conforman los distintos compuestos **6** y **7** preparados en esta Memoria.

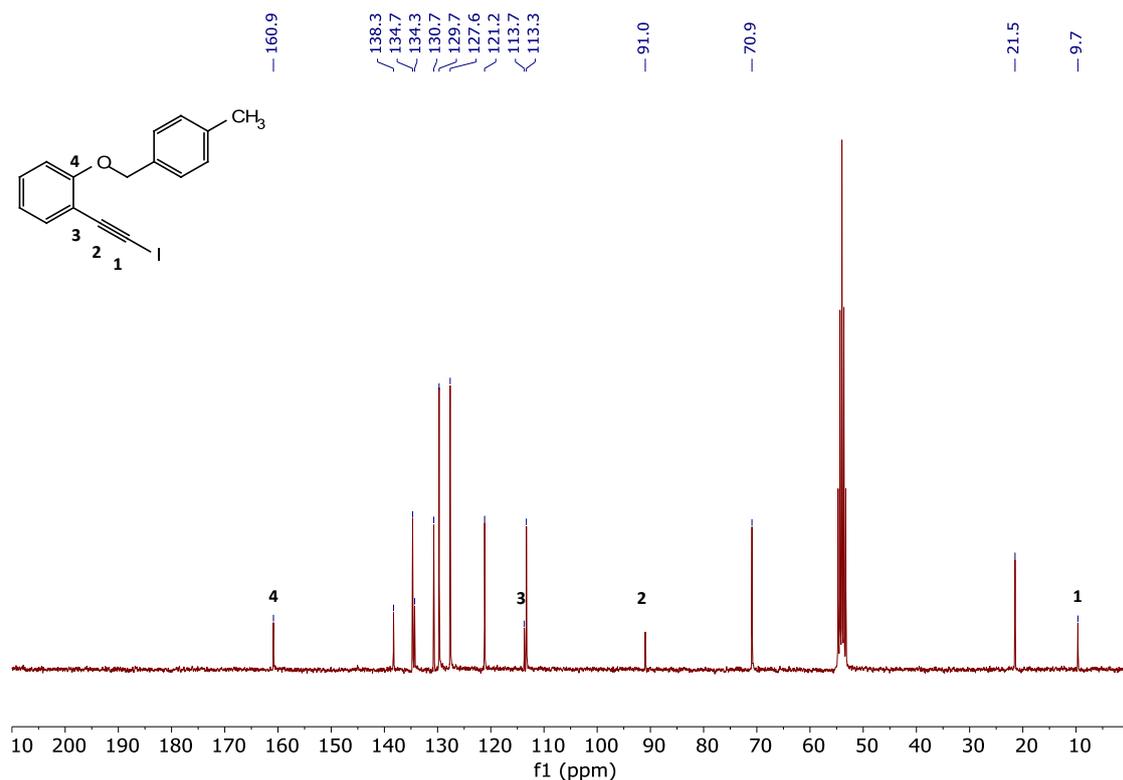


Figura 15
(Espectro de ¹³C RMN de **5a** en CD₂Cl₂)

El espectro de ¹³C RMN contiene las señales correspondientes a todos los átomos de carbono diferentes, presentes en la molécula. Entre las señales más representativas para la asignación estructural del precursor que, por otra parte, son comunes a todos los sustratos **5** se incluyen las que se denotan con los números del 1 al 4. Así, el alquino muestra la señal de un carbono cuaternario que es muy indicativa por el valor de desplazamiento químico, que corresponde al carbono sp unido al yodo, y que se denota como (1). Muestra además otro carbono sp, etiquetado como (2), que está directamente unido al anillo aromático. La señal (3) es representativa del carbono sp² aromático unido al triple enlace. También es significativa la señal del carbono (4), que corresponde al carbono cuaternario del anillo aromático unido al átomo de oxígeno del eter.

La comparación del espectro de carbono del sustrato **5** con los de los correspondientes productos **6** y **7** pone de manifiesto un cambio drástico de la estructura molecular. Las señales indicativas del triple enlace y de su influencia sobre el anillo aromático desaparecen, y revelan la conversión del sustrato **5** en estructuras diferentes. La reacción de cicloisomerización genera los productos **6** y **7**, nuevamente con estructura de benzofurano (ver Figuras 16 y 17). Para los productos **6**, con estructura genérica de 2-bencil-3-yodobenzofurano, entre las señales más representativas se encuentra la resonancia del carbono sp² del anillo de benzofurano unido a yodo, etiquetado como (5), y la del carbono sp² unido al oxígeno (6) presente en la posición C-2 del heterociclo, que se muestran en la Figura 16. El sustrato y el producto, contienen los carbonos cuaternarios del anillo aromático, etiquetados como para el producto **6a** (3) y (4) en la Figura 16, si bien muestran valores de desplazamiento químico suficientemente diferenciados y representativos para las estructuras propuestas para ambos compuestos.

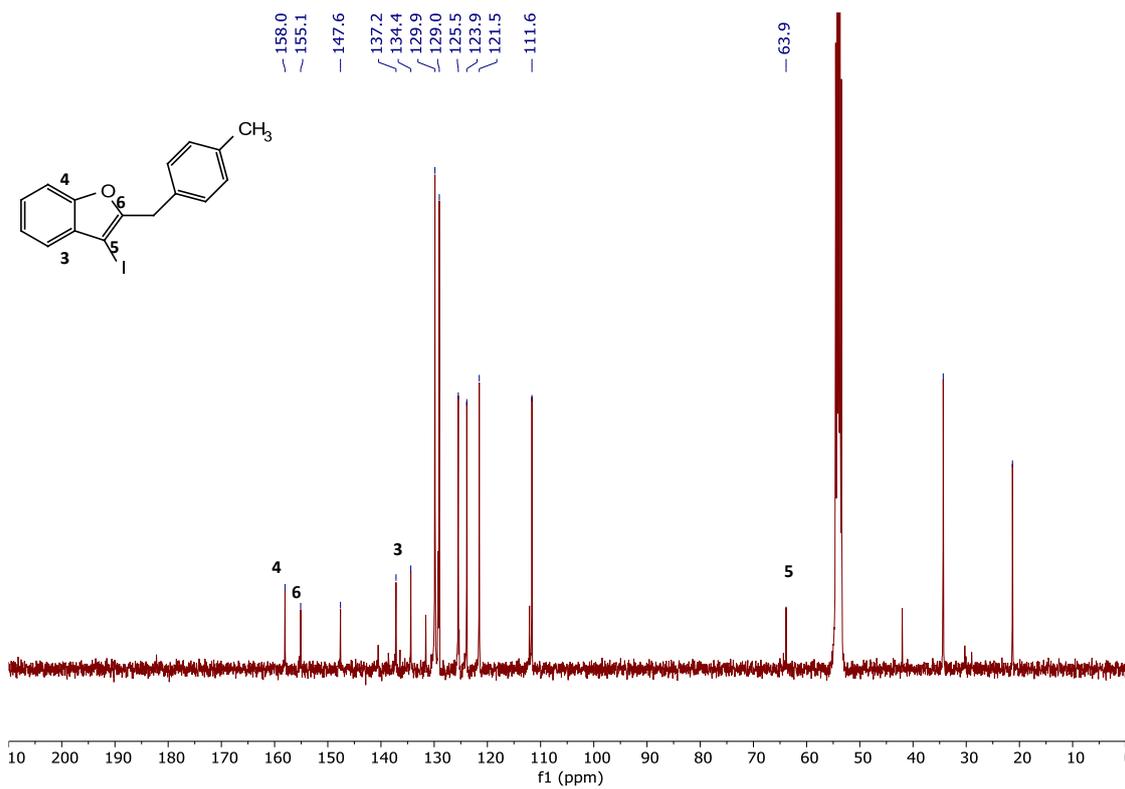


Figura 16
(Espectro de ^{13}C RMN de **6a** en CD_2Cl_2)

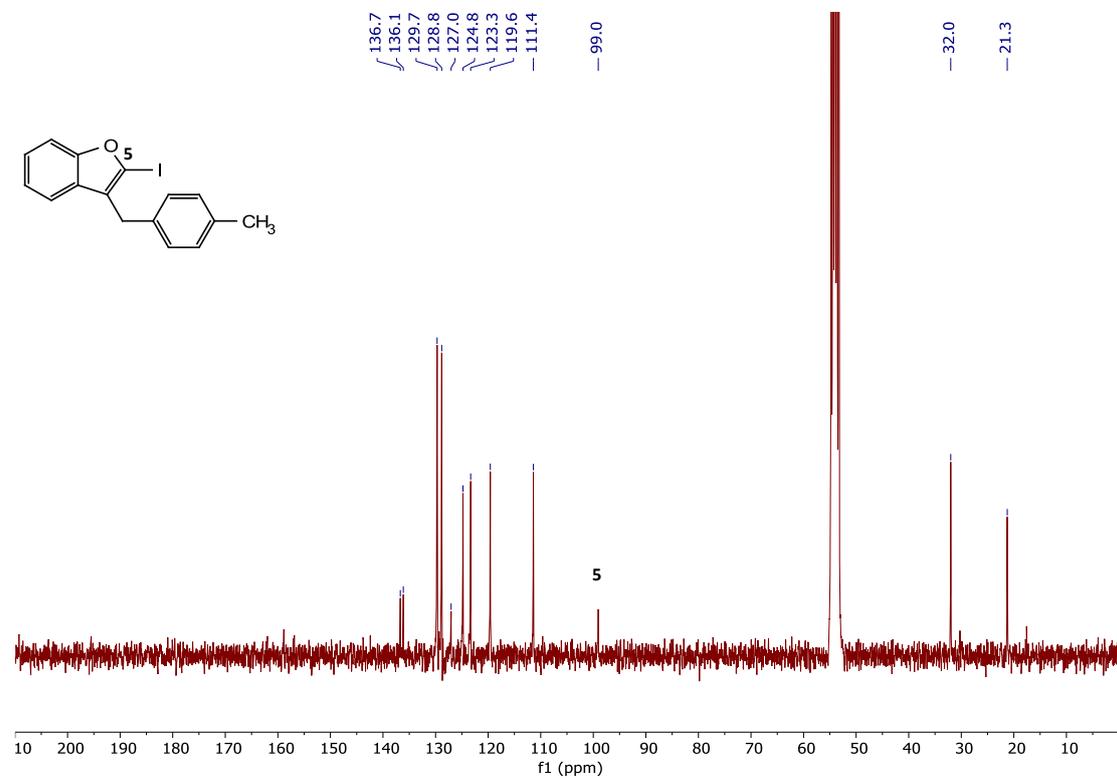


Figura 17
(Espectro de ^{13}C RMN de **7a** en CD_2Cl_2)

Los regioisómero **7**, con estructura de 2-yodo-3-bencilbenzofurano, presentan un espectro de carbono significativamente diferente al del regioisómero **6**, hecho que facilita la asignación de la estructura de ambos compuestos utilizando los datos del espectro de carbono.

Así para el caso de los productos **7**, la resonancia del carbono del anillo benzofurano que está unido al átomo de yodo, señal que se denota como (5), aparece con un valor de desplazamiento químico en un rango entre 98 y 102 ppm, mucho más desapantallado que el mismo carbono unido al yodo en el caso de lo regioisómeros **6**, que se encuentra comprendido en un rango entre las 63 y las 65 ppm.

Difracción de rayos X.

Para corroborar la estructura asignada a los productos de cicloisomerización **6**, se procedió a recristalizar cuidadosamente una muestra del compuesto **6c** con el objetivo de obtener cristales de suficiente calidad para poder determinar su estructura mediante experimentos de difracción de rayos X (Figura 18).

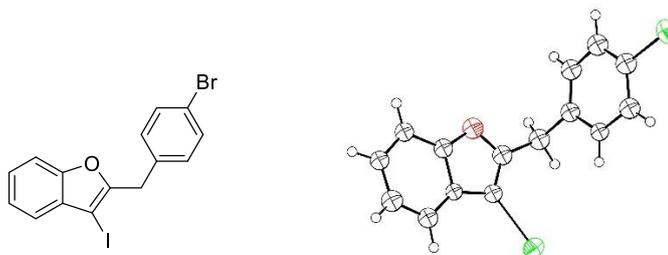


Figura 18:
(Estructura molecular de 6c establecida a partir de los datos difracción de rayos X).

El compuesto 2-(4-bromobencil)-3-yodobenzofurano (**6c**), con una fórmula molecular $C_{15}H_{10}BrIO$ cristaliza en el sistema monoclinico, con el grupo espacial *P*-21. Los datos obtenidos confirmaron la estructura molecular asignada Para una descripción detallada de los datos estructurales correspondientes a la estructura del cristal ver la parte experimental.

Análisis de compuestos quirales por cromatografía de líquidos con columnas quirales.

Para investigar el mecanismo de la formación de los productos de cicloisomerización con migración doble, tanto del átomo de yodo como del grupo bencilo, los productos **6**, se realizaron experimentos utilizando sustratos quirales enantioenriquecidos como precursores. Con objeto de evaluar el transcurso estereoquímico de dichas reacciones de ciclación yodoalquino-éter bencilico, los diferentes precursores y productos se analizaron utilizando un equipo UPLC equipado con columnas de relleno quiral.

De forma específica, las medidas correspondientes a los sustratos *rac*-**5q**, **5q** y **5q** se realizaron utilizando una precolumna y una columna CHIRALPAK® IA, empleando como

disolvente una mezcla compuesta por 99% de hexano y un 1% de isopropanol, con un flujo de 1 ml/min manteniendo la temperatura constante, tanto para la columna como para la muestra. Las estructuras correspondientes a dichos compuestos se muestran en las siguientes figuras.

Para el caso del sustrato racémico 2-{1-[2-(yodoetil)fenoxi]etil}naftaleno (*rac-5q*), se observa la presencia en el cromatograma correspondiente de dos picos bien resueltos, cuya integración se ajusta a la presencia esperada de ambos enantiómeros en relación 1:1 (*Figura 19*).

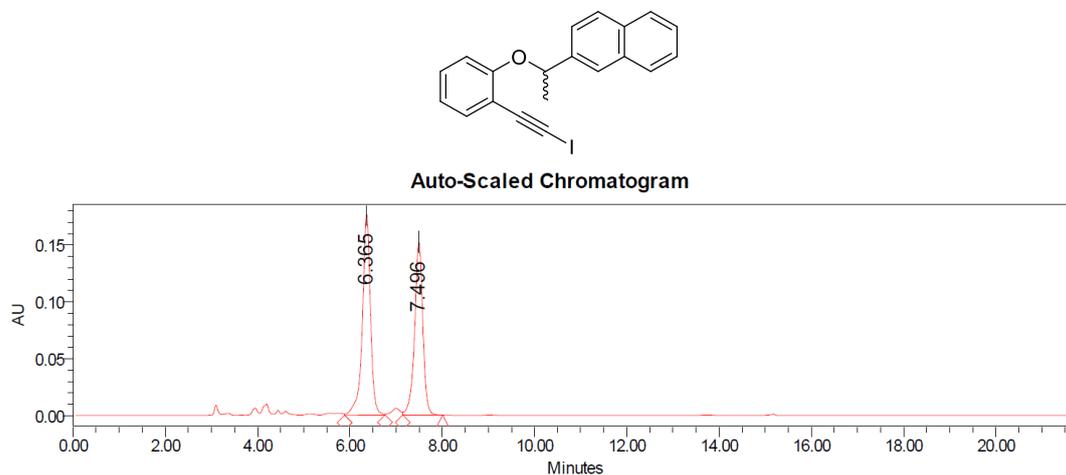


Figura 19: Cromatograma correspondiente a (rac-5q)

Así mismo, y por separado, se sintetizaron los correspondientes enantiómeros de dicho éter. En primer lugar, se muestra el cromatograma que se obtuvo al sintetizar el éter que corresponde a la estructura del enantiómero (*S*)-2-{1-[2-(yodoetil)fenoxi]etil}naftaleno (*S-5q*) (*Figura 20*).

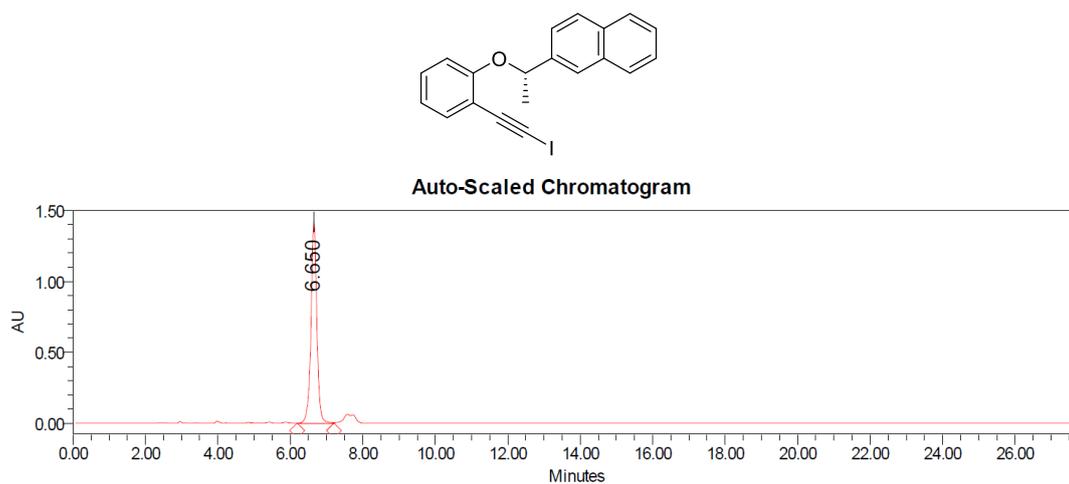


Figura 20: Cromatograma de (S-5q)

El pico adicional presente en el cromatograma posee una absorción con un valor diferente a la correspondiente al éter preparado. Se debe a la presencia de una impureza generada a lo largo del proceso de síntesis del éter, que contamina la muestra analizada.

El cromatograma del enantiomero (*R*)-2-{1-[2-(yodoetil)fenoxi]etil}naftaleno (**R-5q**) se incluye como *Figura 21*. Junto al pico mayoritario, originado por el éter mencionado, se observan picos minoritarios si bien corresponden a compuestos de distinta naturaleza, cuyo espectro de absorción es diferente al del correspondiente al éter sintetizado.

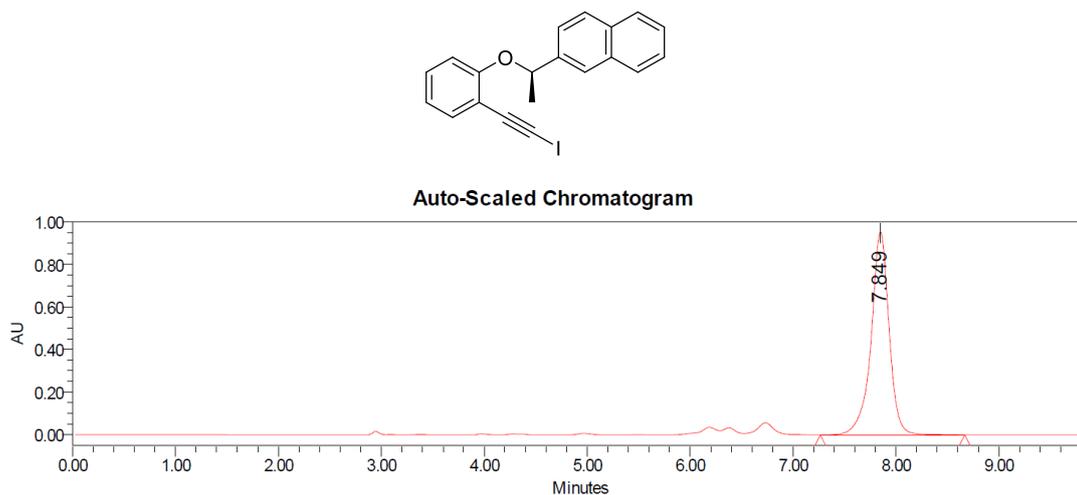


Figura 21: Cromatograma de (R-5q)

El éter racémico y los dos enantiómeros de **5q** sintetizados se sometieron a reacción con el catalizador de oro, de forma independiente. Se evaluó el transcurso estereoquímico de la reacción conducente a la formación de **6q** utilizando un equipo UPLC equipado con una precolumna y una columna CHIRALPAK® IA, utilizando hexano como disolvente, y un flujo de 1 ml/min manteniendo la temperatura constante, tanto de la columna como de la muestra. La *Figura 21* muestra el cromatograma del producto racémico.

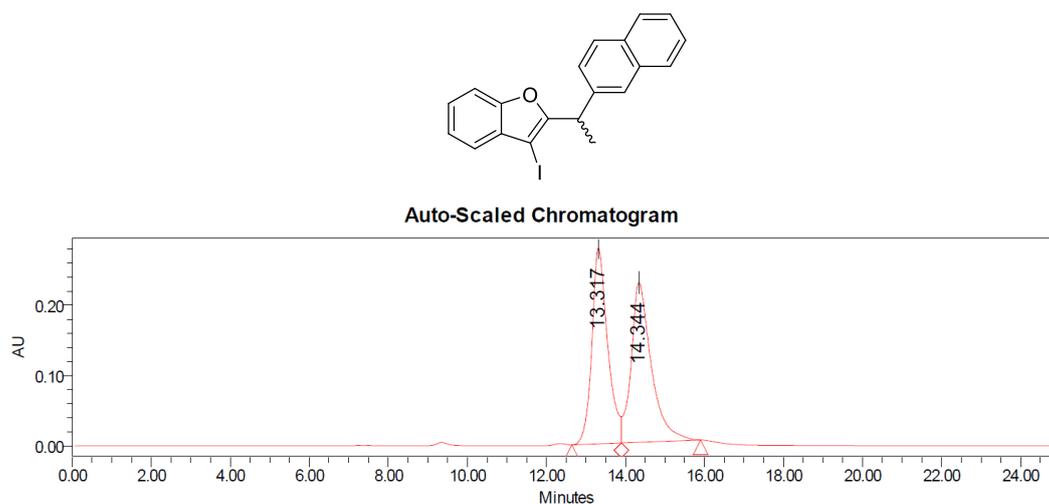


Figura 21: Cromatograma de (rac-6q)

La *Figura 22* contiene el cromatograma obtenido para la transformación del sustrato (**S-5q**). La reacción de formación de **6q** enantioenriquecido a partir del enantiomero **S-5q** muestra dos picos con idéntica absorción, cuya integración arroja valores de 18.73 % y 81,27 % que se asignan a la formación de los enantiómeros *R* y *S* del correspondiente benzofurano, este último de forma muy mayoritaria.

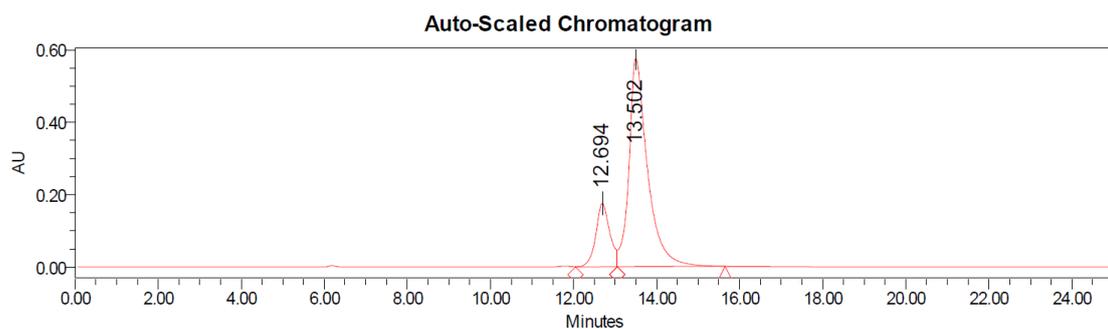
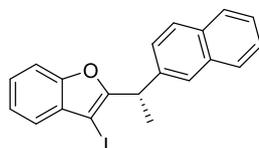


Figura 22: Cromatograma de una muestra enantioenriquecida en (S-6q)

El transcurso estereoquímico del proceso de cicloisomerización del sustrato (**R-5q**) para generar **6q** se pone de manifiesto en la *Figura 23*. Se observa de nuevo la presencia de dos picos significativos con idéntica absorción. En este caso, la integración de los mismos muestra valores de 76.56 % para el enantiómero mayoritario (*R*) frente a 23.44 % para el otro enantiómero.

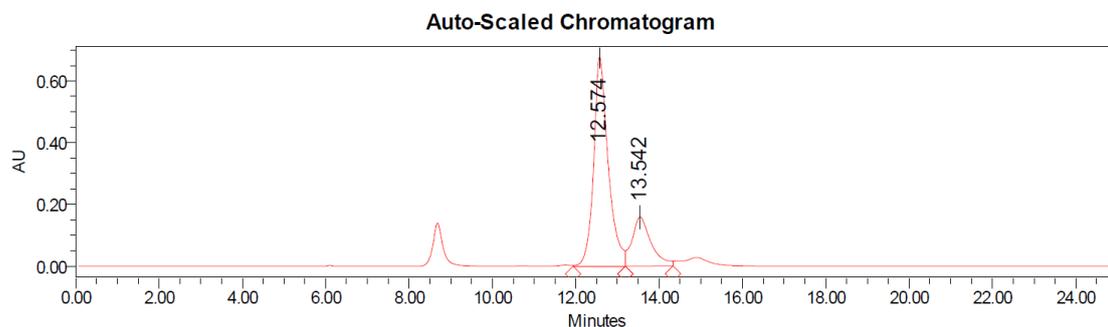
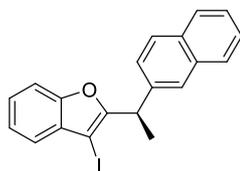


Figura 23: Cromatograma de una muestra enantioenriquecida de (R-6q)

Aunque se observa una racemización parcial de la estereoquímica, el 2-[1-naftalen-2-il]etil]benzofurano (**6q**) se obtiene en ambos casos como un compuesto enantioenriquecido. La identidad del precursor tiene una significación importante sobre el transcurso del proceso,

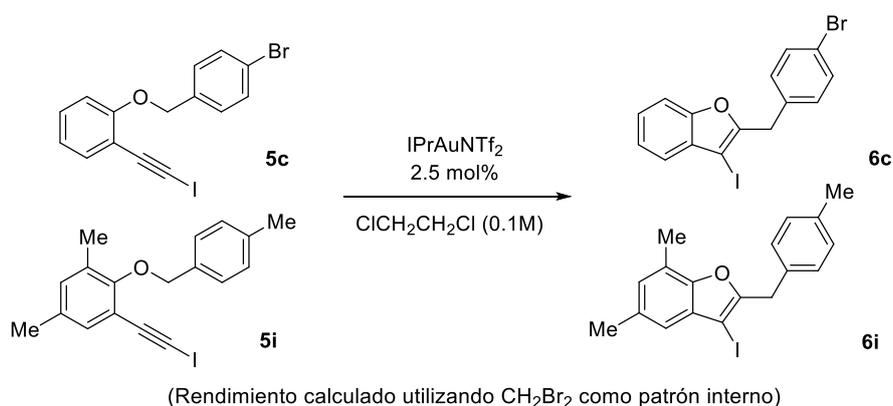
condicionando la formación de uno u otro enantiómero como el producto mayoritario del proceso de cicloisomerización, que es función de la configuración del sustrato utilizado. Por ello es razonable proponer que la reacción de ciclación con doble reagrupamiento transcurre mayoritariamente con retención de la estereoquímica. Para justificar la erosión parcial de la integridad estereoquímica se consideran dos escenarios alternativos. La erosión parcial de la estereoquímica podría indicar que la formación de **6q** evoluciona a través de dos rutas competitivas, una de ellas con retención y quizás otra operando con inversión. De forma alternativa, atendiendo la naturaleza del esterocono, que muestra un enlace C-H terciario y doblemente bencílico, es factible que la racemización se pueda originar a posteriori, por epimerización parcial bajo las condiciones de reacción del esterocono. Ello posibilitaría que la ciclación sea esencialmente estereoretentiva. La validación de estas hipótesis requerirá experimentación adicional.

III.3.A.3. Experimentos adicionales y mecanismo de la reacción.

Experimento de cruce.

Se realizó un experimento de potencial cruce para determinar si la naturaleza de la reacción de oxibencilación con reagrupamiento doble de yodo y del grupo bencilo es intramolecular. Se utilizaron las condiciones experimentales establecidas con carácter general para las reacciones de cicloisomerización catalítica divergente, que conducen a la formación competitiva de los compuestos **6** y **7**.

Se diseñaron dos sustratos con modelo de sustitución bien diferenciado en un tubo de un reactor de carrusel, permitiendo distinguir de forma adecuada ambos restos fenólicos y los correspondientes fragmentos bencilicos presentes en los éteres empleados como sustratos. De acuerdo a este planteamiento los compuestos **5c** y **5i** (0.2 mmol de cada uno de ellos) se disolvieron en 1,2-dicloetano anhidro (4 ml) y se añadió el catalizador de oro(I) (2.5 mol%, 8,7 mg) con respecto a ambos sustratos de partida. La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente, durante 1 hora y 30 minutos. Una vez que se determinó el consumo de ambos sustratos, se evaporó el disolvente y, al crudo resultante, se agregó una cantidad medida de CH_2Br_2 como patrón interno, para posibilitar la cuantificación del rendimiento para cada producto **6** (Esquema 112).



(Esquema 112)

El experimento de cruce es negativo. Están presentes las señales características de los compuestos **6c** y **6i**; sin embargo, no hay indicios para la formación de productos **6** alternativos derivados de procesos cruzados. Al mismo tiempo, se observa que la conversión de ambos sustratos **5** es completa.

Sobre esta base, al no obtener ninguna evidencia para la formación competitiva de productos cruzados derivados de la reacción de cicloisomerización con doble migración, de yodo y del grupo bencilo, es razonable asumir que la formación de **6** transcurre a través de una etapa intramolecular.

Mecanismo de la reacción.

Aunque de forma tentativa, se postula una propuesta inicial para racionalizar el transcurso de la reacción de oxibencilación de alquinos conducente a la formación de benzofuranos 2,3-disustituídos. Las etapas que conforman la propuesta del mecanismo se sustentan sobre la base de los precedentes bibliográficos y de los siguientes hechos experimentales:

- I) La reacción de oxibencilación de yodoalquinos catalizada por complejos de oro(I) origina una mezcla de dos benzofuranos regioisómeros como resultado del proceso de cicloisomerización. En todos los casos, el isómero mayoritario posee la estructura de 2-bencil-3-yodobenzo[*b*]furano **6**. En los crudos de reacción se observan proporciones variables del isómero minoritario, con estructura genérica de 3-bencil-2-yodobenzo[*b*]furano **7**.
- II) La formación del isómero minoritario **7** a partir de un alquino y un éter cuenta con precedente empleando diferentes sistemas catalíticos, incluyendo complejos de oro.
- III) Por el contrario, la formación de los benzofuranos **6**, proceso que implica un patrón de doble migración selectiva de yodo y de un sustituyente carbonado ligado a un átomo de C(sp³), constituye un proceso sin antecedente establecido.
- IV) Se ha investigado la reacción de diferentes compuestos **5**. En función de la naturaleza del sustituyente bencílico del sustrato se observa una tendencia cualitativa que es robusta y permite interpretar el origen de la distribución de los regioisómeros observada en clave estructural.
- V) En relación con la formación del producto de ciclación con doble migración **6**, el experimento de cruce ensayado es negativo, hecho que sugiere el carácter intramolecular de la evolución de dicho proceso.
- VI) También en relación con la transformación más novedosa, la formación de los compuestos **6**, se ha realizado un experimento de control adicional utilizando un precursor que contiene un grupo bencilo quiral. Al emplear como sustratos compuestos enantioenriquecidos se produce una racemización parcial tras la reacción. No obstante, tanto para el caso del enantiomero *R* como del *S*, se observa una retención muy significativa de la integridad estereoquímica.
- VII) En el capítulo anterior se aportaron evidencias que apoyan que la cicloisomerización catalizada por oro de 2-(yodoetil)aril ésteres a 2-acil-3-yodobenzofuranos transcurre a través de la formación de un vinilideno de oro intermedio. Su inserción posterior en el enlace O-acilo justifica la migración selectiva observada, tanto del grupo acilo como del átomo de yodo, que pasan a ocupar respectivamente las posiciones C-2 y C-3 del benzofurano formado. El patrón de sustitución del proceso de oxibencilación que conduce al regioisómero mayoritario **6** está formalmente relacionado. De forma significativa, el bencilo ocupa la posición C-2; grupo bencilo que reemplaza al sustituyente acilo tanto en el sustrato como en el producto de cicloisomerización. Por otra parte, el átomo de yodo del yodoalquino está presente en ambos casos en la posición C-3 del benzofurano tras el proceso de ciclación, que supone una migración 1,2 idéntica en ambas transformaciones.

Sobre esta base, se propone que la formación del regioisómero **6** transcurre de forma análoga, por generación de un vinilideno de oro tras activación del alquino por el catalizador, y la inserción posterior del mismo en el enlace O-C(sp³) del éter bencílico. De acuerdo con la bibliografía, la formación del regioisómero **7** cuenta con precedentes y provendría de la

evolución de la reacción a través de un ciclo catalítico competitivo. A continuación, se resumen gráficamente las etapas clave de la propuesta mecanística formulada (Esquema 113).

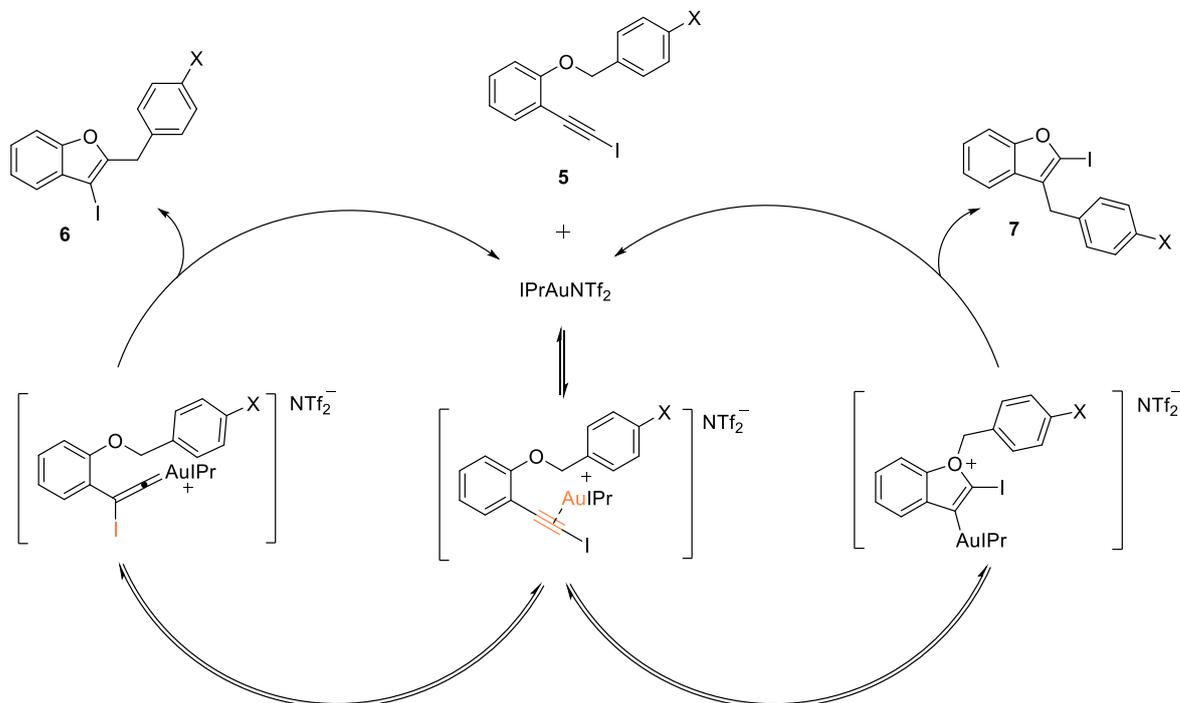


Figura 26: Mecanismos propuesto por la oxibencilación catalítica de yodoalquinos: formación de **6** y **7**

Se propone una etapa inicial común a ambos ciclos, que supondría la activación del alquino por el catalizador de oro. La especie electrófila resultante podría evolucionar a través de dos procesos divergentes. La mayor nucleofilia que presenta el oxígeno fenólico del éter bencílico, en comparación a la de dicho átomo en el caso del éster, determina la competencia observada en la evolución del proceso de oxibencilación. Así, de acuerdo a los precedentes bibliográficos, el oxígeno participaría en un proceso de ciclación *5-endo-dig* según muestra el ciclo catalítico representado en la parte derecha de la Figura 26, reacción que daría lugar al cierre del anillo del heterocíclico y a la formación simultánea del ión oxonio, un potente agente alquilante. La etapa de cierre de anillo y, en particular, una eventual fragmentación posterior del ión oxonio generando el benzofurano aurado y un catión bencílico,²²⁰ se favorecen si el sustituyente X presente en el grupo bencilo posee elevado carácter dador de densidad electrónica. Los enlaces Au-C(sp²) no son nucleófilos muy destacados; sin embargo, como se detalló en el Capítulo I, reaccionan con especies catiónicas intermedias para formar enlaces carbono-

²²⁰ Para un ejemplo de un reagrupamiento con una evolución mecanísticamente relacionada: S- Gima, K. Shiga, M. Terada, I. Nakamura, (Gold-Catalyzed Cyclization/Intermolecular Methylene Transfer Sequence of *O*-Propargylic Oximes Derived from Glyoxylates) *Synlett*, **2018**, *30*, 393-396-

carbono. Al respecto, la formación del benzofurano **7** implicaría la alquilación del enlace C (sp^2)-Au por parte de un catión bencílico.

De forma alternativa, los productos con estructura genérica de 2-bencil-3-yodo-benzofurano **6** se formarían por evolución alternativa del complejo catiónico formado tras la interacción del catalizador de oro con el alquino **5** (ciclo catalítico esquematizado en la parte izquierda de la *Figura 26*). La migración 1,2 del átomo de yodo originaría un intermedio con estructura de vinilideno de oro β -yodo-sustituido. La relación de regioisómeros (**6**: **7**) se incrementaría en la medida en la que X es un buen atractor de densidad electrónica, dificultando el proceso de ciclación alternativo. El cierre de anillo se produciría en este caso mediante un proceso de inserción del enlace C-O bencílico en el vinilideno de oro. La ausencia de productos **6** alternativos en el experimento de cruce ensayado apoya la naturaleza intramolecular de esta etapa. Por otra parte, aunque de forma muy tentativa, si se asume que la racemización parcial observada en el caso de emplear los precursores quirales enantioenriquecidos **5q** es consecuencia de la epimerización parcial del enantiómero correspondiente de **6q**, la retención mayoritaria de la estereoquímica observada sería también compatible con la propuesta formulada. Los experimentos con sustratos quirales podrían conllevar la generación alternativa del 1-etilnaftil catión, con capacidad para originar acidez tras eliminación y potencial para epimerizar el estereocentro por activación del enlace C₂-C₃ del benzofurano.

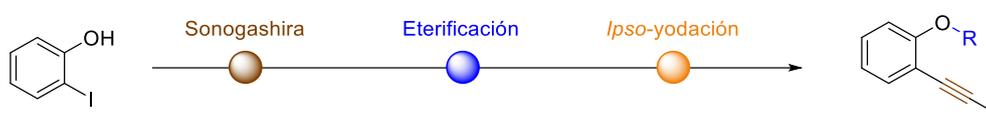
En resumen, la formación de los benzofuranos **6** es un proceso de cicloisomerización novedoso que, además de la ciclación C-O implica dos migraciones selectivas que dan lugar a la formación de dos enlaces adicionales (C-I y C-C). Las estructuras de dichos productos y los datos de experimentos de control adicional son compatibles con la generación de un vinilideno de oro como intermedio responsable de la transformación. En este caso, la mayor nucleofilia del oxígeno fenólico de los éteres **5** que se emplean como sustratos conlleva un proceso de ciclación en competencia, responsable de la formación de los benzofuranos **7**, que, en todos los casos, se forman como regioisómeros minoritarios del proceso de cicloisomerización catalítica. A diferencia de los productos **6**, la formación de **7** cuenta con precedentes bibliográficos para reacciones de ciclación catalítica relacionadas, utilizando éteres y alquinos C-sustituidos.

III.3.A.4. EXPERIMENTAL

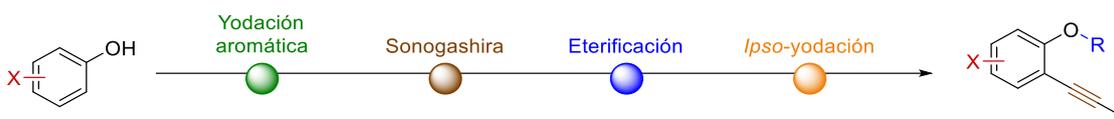
SÍNTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA (5)

Método general para sintetizar bencil éteres derivados de 2-(yodoetilfenil)fenoles (5)

Como se especificó en el capítulo 2, para la síntesis de los sustratos iniciales **5a – 5c**, **5m – 5n** y **5q** se partió en todos los casos del compuesto comercial 2-yodofenol. Generalmente, primero se llevó a cabo la reacción de sonogashira para sintetizar el sustrato 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (ver método 1, página **X**) y, posteriormente, la eterificación de los productos obtenidos tras la reacción de acoplamiento mediante distintas estrategias. Sin embargo, para algunos de los compuestos se realizó primero la eterificación y, seguidamente, la reacción de Sonogashira. Para cada sustrato se describirá de forma particular la reacción empleada. Finalmente, se realizó la yodación del alquino; se indicará el procedimiento para cada uno de esos sustratos iniciales.

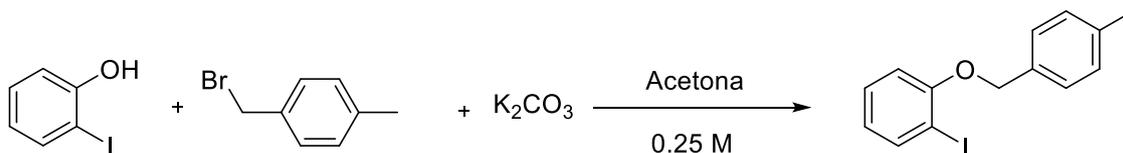


Para los compuestos **5d – 5l** y **5o – 5p** se llevó a cabo previamente una yodación aromática en orto al fenol.



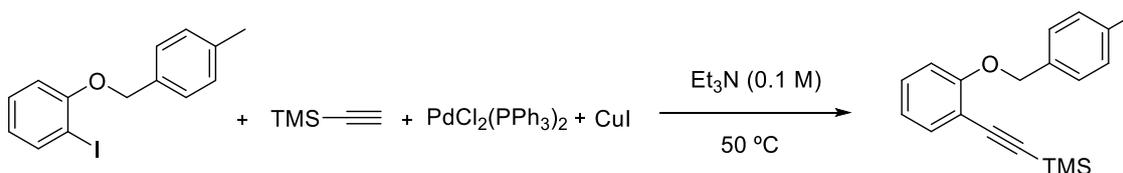
Síntesis de 1-[(4-metilbencil)oxi]-2-(yodoetil)benzeno (5a)

- Eterificación



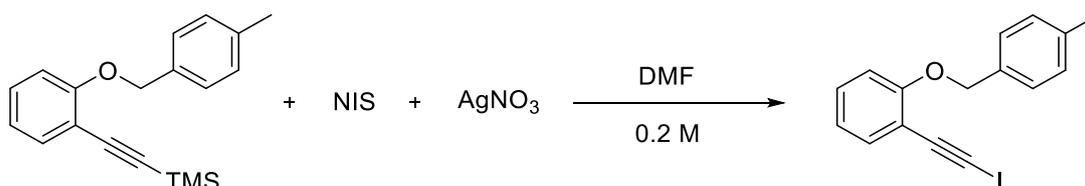
Sobre una disolución del compuesto comercial 2-yodofenol (1.00 eq., 5.00 mmol, 1.10 g) en acetona (0.25 M, 20.0 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 10.00 mmol, 1.38 g) y 1-(bromometil)-4-metilbenceno (1.50 eq., 7.50 mmol, 1.39 g). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con éter 3 veces. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Se obtienen 1.39 g de un líquido incoloro, 1-(4-metilbencil)oxi]-2-yodobenceno (86 %).

- Sonogashira



En un matraz de dos bocas, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se prepara una disolución de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 eq., 0.09 mmol, 63.2 mg) y yoduro de cobre (0.02 eq., 0.09 mmol, 17.1 mg) en trietilamina (0.10 M, 42.70 ml). Seguidamente, se añade 1-[(4-metilbencil)oxi]-2-yodobenceno (1.00 eq., 4.27 mmol, 1.39 g). Pasados 10 minutos, se añade trimetilsililacetileno (1.10 eq., 4.70 mmol, 0.66 ml) con agitación vigorosa. La reacción se calienta a $50\text{ }^\circ C$ durante 4 horas. A continuación, se elimina la fuente de calor, se añade hexano y se filtra a través de celita la mezcla de reacción. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionaria y como eluyente hexano:AcOEt (40:1) para obtener 1.24 g de un aceite amarillo, trimetil{2-[(4-metilbencil)oxi]feniletinil}silano, con un rendimiento del 98 %.

- Preparación del yodoalquino

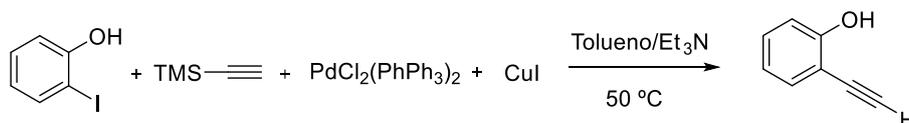


Sobre una disolución de trimetil{2-[(4-metilbencil)oxi]feniletinil}silano (1.00 eq., 2.72 mmol, 0.80 g) en DMF (0.2 M, 13.6 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida

(1.20 eq., 3.26 mmol, 734.4 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 2.72 mmol, 462.1 mg). Se agita a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio 5 veces, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (40:1) aislándose 829.5 mg de un aceite anaranjado, 1-[(4-metilbencil)oxi]-2-(yodoetil)-benceno (5), con un 88 % de rendimiento.

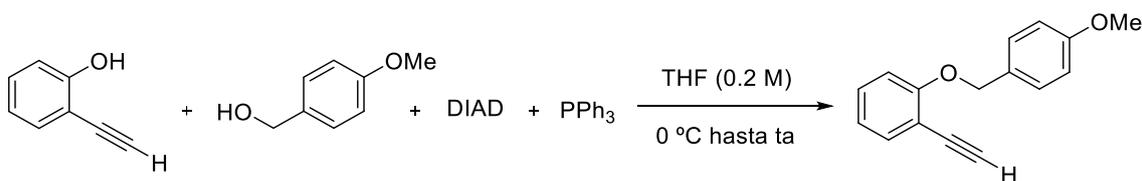
Síntesis de 1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetil)benceno (5b)

- Sonogashira^{Error! Marcador no definido.}



A una disolución de 2-yodofenol (1.00 eq., 15.89 mmol, 3.50 g) en una mezcla de 32.0 ml de tolueno:triethyl amina seca (4:1) en un matraz de dos bocas, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añaden, con agitación vigorosa, en intervalos de 5 minutos los siguientes compuestos: cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 eq., 0.32 mmol, 224.6 mg), yoduro de cobre (0.02 eq., 0.32 mmol, 60.9 mg). Después de media hora se añade trimetilsililacetileno (2.00 eq., 31.78 mmol, 4.49 ml). La reacción se agita a 50 °C durante 14 horas. Transcurrido este tiempo se retira la fuente de calor y, una vez enfriada la mezcla, se añade una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se filtra a través de celita con acetato de etilo (50 ml) como eluyente. Se lava 3 veces con una disolución saturada de NaOH 2M y con una disolución de HCl 3M, posteriormente, se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se concentra y el crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna usando como eluyente hexano:AcOEt (20:1), aislando 1.10 g del producto deseado con un 59 % de rendimiento.

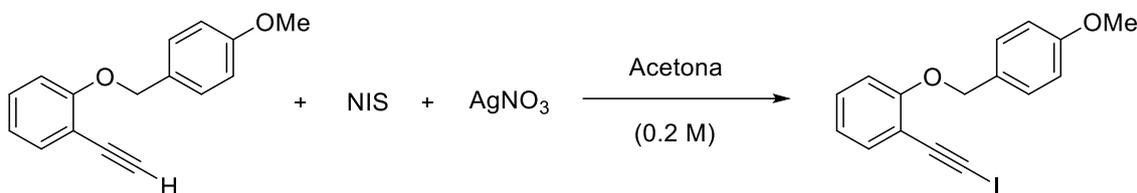
- Eterificación



La eterificación se llevó a cabo a través de la reacción de Mitsunobu. En un matraz con argón se introduce 2-etinilfenol (1.00 eq., 4.23 mmol, 500.0 mg) y se disuelve en THF anhidro (0.20 M, 21.15 ml) con agitación vigorosa. A la disolución se añaden los compuestos comerciales (4-metoxifenil)metanol (1.10 eq., 4.65 mmol, 642.4 mg) y trifenilfosfano (PPh₃) (1.10 eq., 4.65 mmol, 1.22 g). Se enfría la reacción a 0 °C., y posteriormente, se adiciona gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1.30 eq., 5.50 mmol, 1.07 ml). Una vez añadido, se deja a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se filtra en una placa con un pad de sílica con una pequeña cantidad de diclorometano. Se lava consecutivamente 2 veces con peróxido de hidrógeno (H₂O₂), una vez con una disolución acuosa de Na₂SO₃ y 3 veces con agua. Por último, se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca

sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1). Se recristaliza con hexano y éter obteniéndose 272.5 mg del compuesto 1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-yodoetilbenceno con un rendimiento del 27 %.

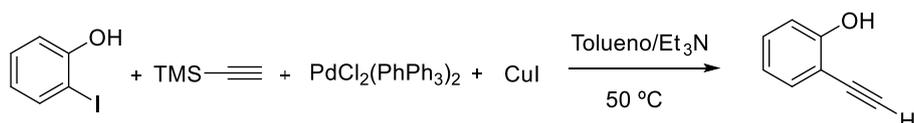
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de 1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-yodoetilbenceno (1.00 eq., 1.02 mmol, 242.6 mg) en acetona (0.20 M, 5.10 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.20 eq., 1.22 mmol, 275.3 mg) y nitrato de plata (0.10 eq., 0.10 mmol, 17.0 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona sobre el medio hexano (5 ml) y se filtra a través de celita con hexano de nuevo como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1) aislándose 287.9 mg del producto 1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetil)benzene (5b) como un sólido amarillo con 78 % de rendimiento.

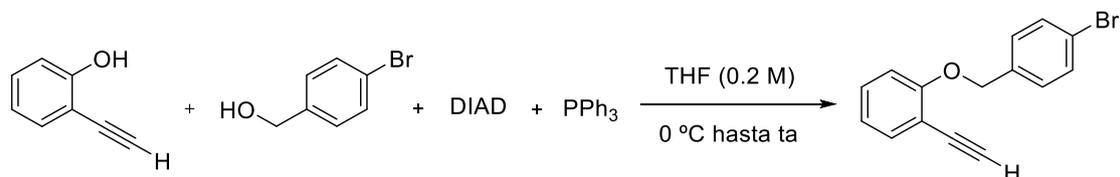
Síntesis de 1-[(4-bromobencil)oxi]-2-(yodoetil)benzene (5c)

- Sonogashira ^{!Error! Marcador no definido.}



Se partió del 2-etinilfenol preparado a través de la reacción de Sonogashira para el compuesto 5b, explicado con anterioridad.

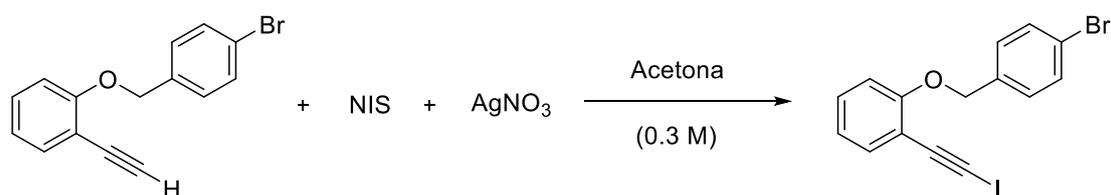
- Eterificación



La eterificación se llevó a cabo a través de la reacción de Mitsunobu. En un matraz con argón se introduce 2-etinilfenol (1.00 eq., 4.23 mmol, 500.0 mg) y se disuelve en THF anhidro (0.20 M, 21.15 ml) con agitación vigorosa. A la disolución se añaden (4-bromofenil)metanol (1.10 eq., 4.65 mmol, 869.7 mg) y trifenilfosfano (PPh₃) (1.10 eq., 4.65 mmol, 1.22 g). Se enfría la reacción

a 0 °C, y posteriormente, se adiciona gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1.30 eq., 5.50 mmol, 1.07 ml). Una vez añadido, se deja a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se filtra en una placa con un pad de sílica con una pequeña cantidad de diclorometano. Se lava consecutivamente 2 veces con peróxido de hidrógeno (H₂O₂), una vez con una disolución acuosa de Na₂SO₃ y 3 veces con agua. Por último, se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (10:1). Se obtienen 1.05 g del compuesto 1-[(4-bromobencil)oxi]-2-etinilbenceno con un rendimiento del 86 %.

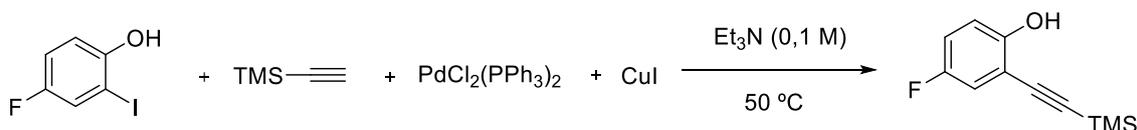
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de 1-[(4-bromobencil)oxi]-2-etinilbenceno (1.00 eq., 2.00 mmol, 574.3 mg) en acetona (0.20 M, 10.00 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.15 eq., 2.30 mmol, 517.4 mg) y nitrato de plata (0.10 eq., 0.20 mmol, 34.0 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona sobre el medio hexano y se filtra a través de celita con hexano de nuevo como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1) aislándose 607.7 mg del producto 1-[(4-bromobencil)oxi]-2-(yodoetnil)benceno (**5c**) como un sólido amarillo con 74 % de rendimiento.

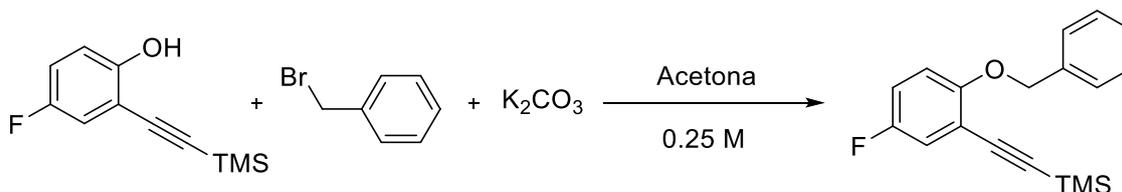
Síntesis de 1-(benciloxi)-4-fluoro-2-(yodoetnil)benceno (5d)

- Sonogashira



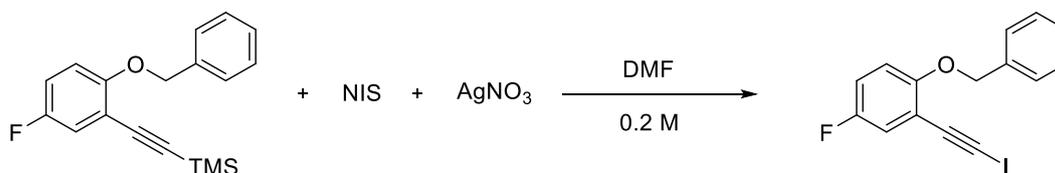
A una disolución del producto comercial 4-fluoro-2-yodofenol (1.00 eq., 8.40 mmol, 2.00 g) en trietilamina (0.1 M, 84.0 ml) en un matraz de dos bocas, bajo atmosfera inerte y a temperatura ambiente se añaden sucesivamente cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 eq., 0.17 mmol, 117.9 mg), yoduro de cobre (0.02 eq., 0.17 mmol, 32.0 mg) y, por último, pasados 10 minutos se añade trimetilsililacetileno (1.10 eq., 9.24 mmol, 1.30 ml) con agitación vigorosa. La reacción se agita a 50 °C durante 5h. A continuación, se añade hexano y se filtra a través de celita. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (5:1) para obtener 1.61 g del compuesto 4-fluoro-2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (92 %).

- Eterificación



Sobre una disolución de 4-fluoro-2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 1.68 mmol, 350.0 mg) en acetona (0.25 M, 6.72 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 3.36 mmol, 464.4 mg) y (bromometil)benceno (1.50 eq., 2.52 mmol, 0.30 ml). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio y se extrae 3 veces con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Se obtienen 255.0 mg de trimetil[[(2-(benciloxi)-5-fluorofenil]etnil]silano (51 %).

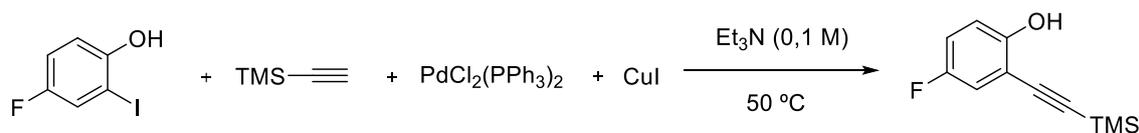
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de trimetil-[[2-(benciloxi)-5-fluorofenil]etnil]silano (1.00 eq., 0.86 mmol, 255.0 mg) en DMF (0.2 M, 4.3 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente N-yodosuccinimida (1.50 eq., 1.29 mmol, 290.2 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 0.95 mmol, 160.7 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 5 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (40:1) aislándose 166.3 mg de un aceite amarillo, 1-(benciloxi)-4-fluoro-2-(yodoetnil)benceno (**5d**), con un 55 % de rendimiento.

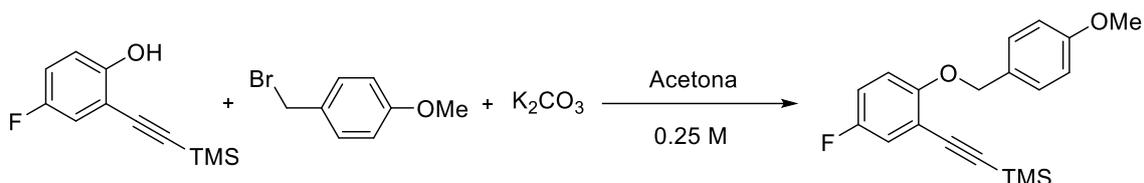
Síntesis de 4-fluoro-1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetnil)benceno (5e)

- Sonogashira



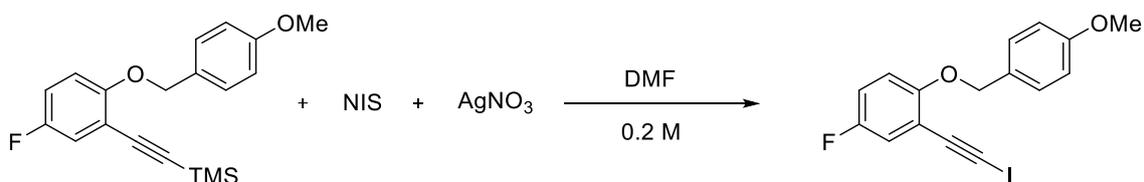
Se partió del preparado para el compuesto **5d** de éste mismo capítulo.

- Eterificación



Sobre una disolución de 4-fluoro-2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 1.68 mmol, 350.0 mg) en acetona (0.25 M, 6.72 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 3.36 mmol, 464.4 mg) y 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (1.50 eq., 2.52 mmol, 506.7 mg). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio y se extrae 3 veces con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Se obtienen 361.9 mg de trimetil{(5-fluoro-2-[(4-metoxibencil)oxi]feniletinil)silano (66 %).

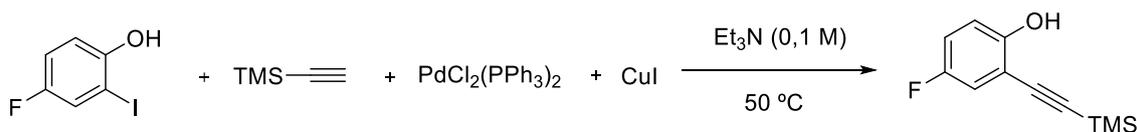
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de trimetil{(5-fluoro-2-[(4-metoxibencil)oxi]feniletinil)si (1.00 eq., 1.02 mmol, 337.1 mg) en DMF (0.2 M, 5.10 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente N-yodosuccinimida (1.50 eq., 1.53 mmol, 344.2 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 1.12 mmol, 190.6 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 5 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (20:1) aislándose 210.6 mg de un sólido blanco, 4-fluoro-1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetnil)benceno (**5e**), con 54 % de rendimiento.

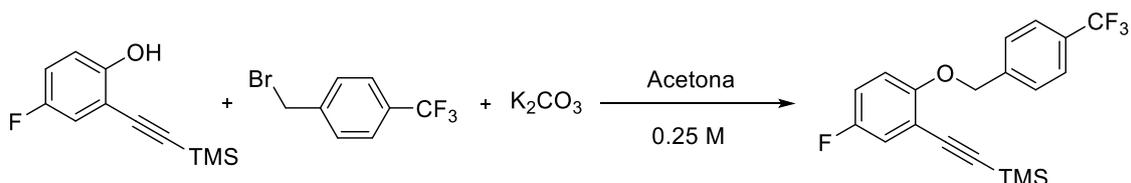
Síntesis de 4-fluoro-1-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}-2-yodoetnilbenceno (5f)

- Sonogashira



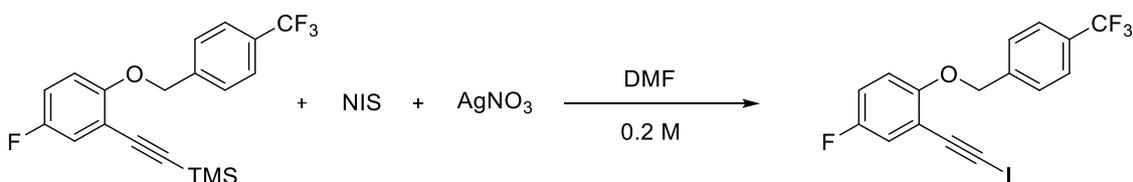
Se partió del preparado para el compuesto **5d** de éste mismo capítulo.

- Eterificación



Sobre una disolución de 4-fluoro-2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 1.68 mmol, 350.0 mg) en acetona (0.25 M, 6.72 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 3.36 mmol, 464.4 mg) y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1.50 eq., 2.52 mmol, 602.4 mg). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio y se extrae 3 veces con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Se obtienen 379.9 mg de trimetil{5-fluoro-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil}etinilsilano (62 %).

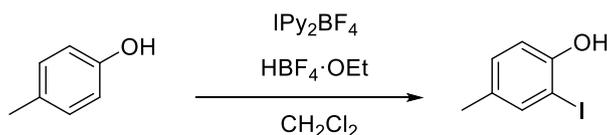
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de trimetil{5-fluoro-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil}etinilsilano (1.00 eq., 1.04 mmol, 381.1 mg) en DMF (0.2 M, 5.45 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 1.56 mmol, 350.9 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 1.14 mmol, 194.3 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 5 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (40:1). Se recrystaliza en pentano aislándose 178.9 mg de un sólido amarillento, 4-fluoro-1-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-2-yodoetnilbenceno (**5f**), con un 41 % de rendimiento.

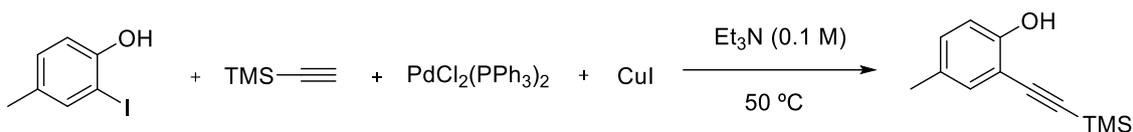
Síntesis de 4-metil-1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetnil)benceno (5g)

- Yodación aromática



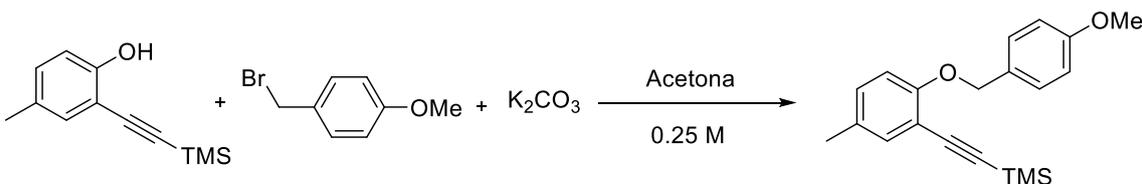
Se llevó a cabo con el mismo procedimiento que el compuesto **1j** del capítulo 2.

- Sonogashira



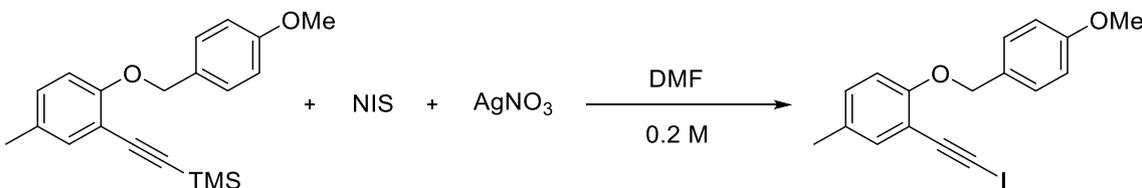
Se llevó a cabo con el mismo procedimiento que el compuesto **1j** del capítulo 2.

- Eterificación



Sobre una disolución de 4-metil-2-(2-trimetilsilil)fenol (1.00 eq., 1.47mmol, 300.0 mg) en acetona (0.25 M, 5.88 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 2.94 mmol, 406.3 mg) y 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (1.50 eq., 2.20 mmol, 443.2 mg). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con éter 3 veces. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Se obtienen 416.4 mg de un sólido blanco, trimetil{5-metil-2-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}etinilsilano (87 %).

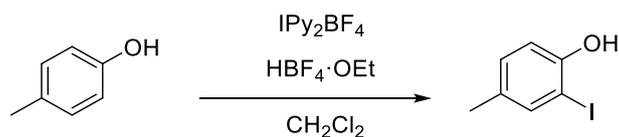
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de trimetil{5-metil-2-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}etinilsilano (1.00 eq., 1.28 mmol, 416.3 mg) en DMF (0.2 M, 6.4 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.20 eq., 1.54 mmol, 346.4 mg) y nitrato de plata (1.00 eq., 1.28 mmol, 217.4 mg). Se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio 5 veces, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (80:1) aislándose 239.9 mg de un sólido blanco, 4-metil-1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetnil)benceno (**5g**), con un 50 % de rendimiento.

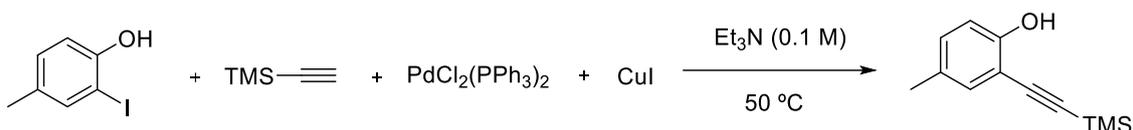
Síntesis de 4-metil-1-[(4-bromobencil)oxi]-2-(yodoetnil)benceno (5h)

- Yodación aromática



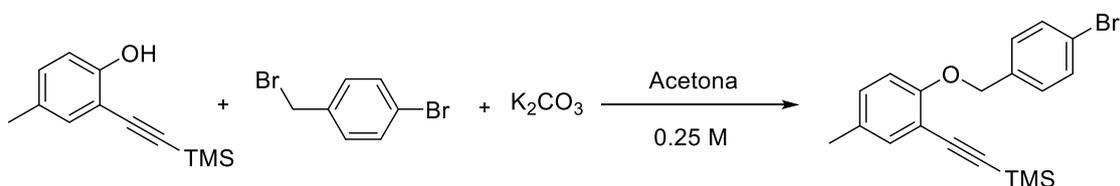
Se llevó a cabo con el mismo procedimiento que el compuesto **1j** del capítulo 2.

- Sonogashira



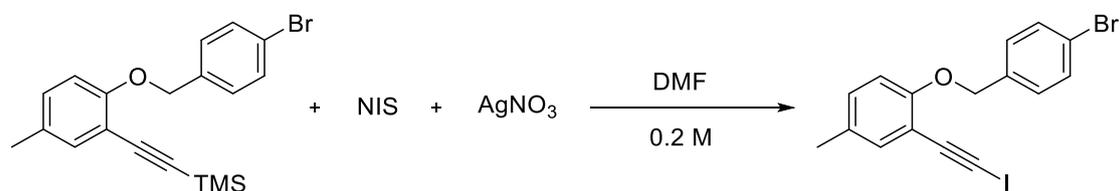
Se llevó a cabo con el mismo procedimiento que el compuesto **1j** del capítulo 2.

- Eterificación



Sobre una disolución de 4-metil-2-(2-trimetilsilil)fenol (1.00 eq., 1.15 mmol, 234.0 mg) en acetona (0.25 M, 4.60 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 2.36 mmol, 317.9 mg) y 1-bromo-4-(bromometil)benceno (1.50 eq., 1.78 mmol, 445.5 mg). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con éter 3 veces. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1). Se obtienen 405.8 mg de un sólido blanco, trimetil{5-metil-2-[(4-bromobencil)oxi]fenil}etinilsilano, con un rendimiento del 95 %.

- Preparación del yodoalquino

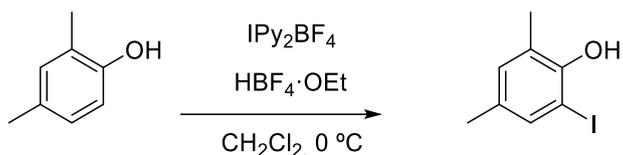


Sobre una disolución de trimetil{5-metil-2-[(4-bromobencil)oxi]fenil}etinilsilano (1.00 eq., 1.09 mmol, 405.8 mg) en DMF (0.2 M, 5.45 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente N-yodosuccinimida (1.20 eq., 1.31 mmol, 294.2 mg) y nitrato de plata (1.00 eq., 1.09 mmol, 185.1 mg). Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro

de sodio 5 veces, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (40:1) aislándose 277.4 mg de un sólido blanco, 1-[(4-bromobencil)oxi]-4-metil-2-(yodoetil)benzeno (**5h**), con un 60 % de rendimiento.

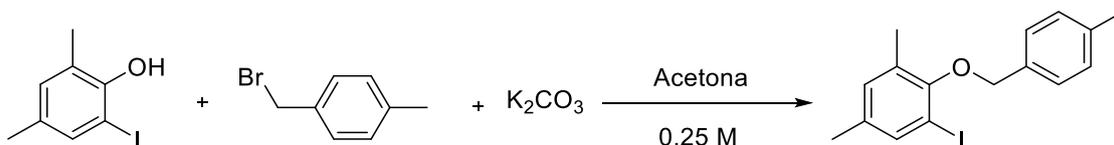
Síntesis de 3,5-dimetil-2-[(4-metilbencil)oxi]1-(yodoetil)benzeno (**5i**)

- Yodación aromática



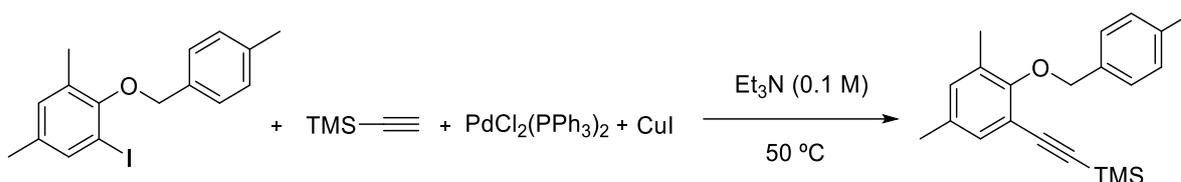
A una disolución del producto comercial 2,4-dimetilfenol (1.00 eq., 24.00 mmol, 2.9 ml) en diclorometano (500 ml) a 0 °C se añaden, sucesivamente, el complejo de ácido tetrafluorobórico en éter (0.92 eq., 22.00 mmol, 3.00 ml) y, lentamente, durante 30 minutos se añade tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (0.83 eq., 20.00 mmol, 7.40 g). Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y, tras una hora, se adiciona una disolución de tiosulfato de sodio (5 % w/v) (100 ml). Seguidamente, se concentra (hasta aproximadamente 100 ml) y a la fase acuosa se añade ácido clorhídrico 1 M (aprox. 50 ml). La fase orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M (50 ml), tiosulfato de sodio (5 % w/v) (100 ml) y una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), y se seca sobre sulfato de sodio. El crudo se filtra a través de celita con hexano:AcOEt (40:1) como eluyente. Se obtienen 3.51 g del producto 4,6-dimetil-2-yodofenol con un rendimiento del 59 %.

- Eterificación



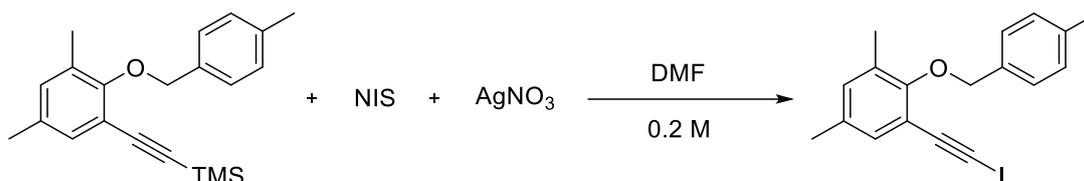
Sobre una disolución de 4,6-dimetil-2-yodofenol (1.00 eq., 3.36 mmol, 833.3 mg) en acetona (0.25 M, 13.44 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 6.72 mmol, 928.8 mg) y 1-(bromometil)-4-metilbenceno (1.50 eq., 5.04 mmol, 932.7 mg). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con éter 3 veces. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1). Se obtienen 846.5 g de 3,5-dimetil-2-[(4-metilbencil)oxi]-1-yodobenceno (72 %).

- Sonogashira



En un matraz de dos bocas, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se prepara una disolución de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 eq., 0.05 mmol, 33.7 mg) y yoduro de cobre (0.02 eq., 0.05 mmol, 9.2 mg) en trietilamina (0.10 M, 24.00 ml). Seguidamente, se añade 3,5-dimetil-2-[(4-metilbencil)oxi]-1-yodobenceno (1.00 eq., 2.40 mmol, 846.5 mg). Pasados 10 minutos, se añade trimetilsililacetileno (1.10 eq., 2.64 mmol, 0.37 ml) con agitación vigorosa. La reacción se calienta a 50 °C durante 3 horas y 30 minutos. A continuación, se elimina la fuente de calor, se añade hexano y se filtra a través de celita la mezcla de reacción. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionaria y como eluyente hexano:AcOEt (80:1) para obtener 708.3 mg del compuesto trimetil{(3,5-dimetil)-2-[(4-metilbencil)oxi]fenil}etinilsilano con un rendimiento del 92 %.

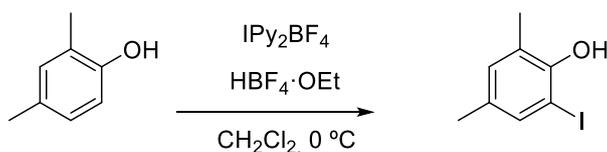
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de trimetil{(3,5-dimetil)-2-[(4-metilbencil)oxi]fenil}etinilsilano (1.00 eq., 2.19 mmol, 707.4 mg) en DMF (0.2 M, 11.0 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente N-yodosuccinimida (1.20 eq., 2.63 mmol, 591.2 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 2.193 mmol, 372.0 mg). Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio 5 veces, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (80:1) aislándose 557.5 mg de un aceite amarillento, 3,5-dimetil-2-[(4-metilbencil)oxi]-1-(yodoetinil)benceno (**5i**), con un 68 % de rendimiento.

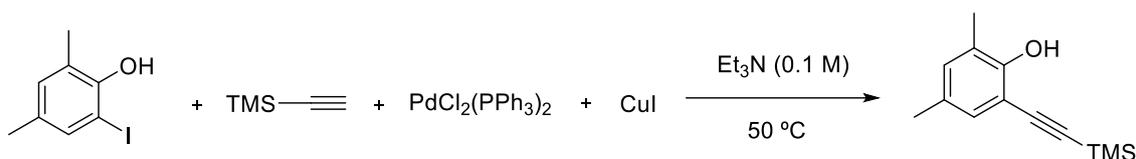
Síntesis de 2-((4-bromobencil)oxi)-3,5-dimetil-1-(yodoetinil)benceno (**5j**)

- Yodación aromática



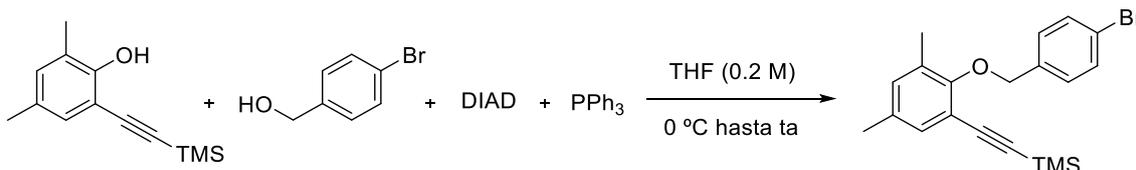
Se partió del preparado para el compuesto **5i** de éste mismo capítulo.

- Sonogashira



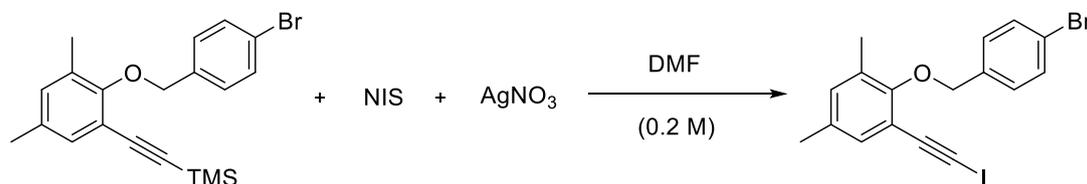
Se llevó a cabo de la misma manera que la reacción de Sonogashira del compuesto 1k del capítulo 2.

- Eterificación



La eterificación se llevó a cabo a través de la reacción de Mitsunobu. En un matraz con argón se introduce 2,4-dimetil-6-[(trimetisilil)etnil]fenol (1.00 eq., 4.00 mmol, 873.5 mg) y se disuelve en THF anhidro (0.20 M, 20.00 ml) con agitación vigorosa. A la disolución se añaden (4-bromofenil)metanol (1.10 eq., 4.40 mmol, 822.9 mg) y trifenilfosfano (PPh₃) (1.10 eq., 4.40 mmol, 1.15 g). Se enfría la reacción a 0 °C., y posteriormente, se adiciona gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1.30 eq., 5.20 mmol, 1.00 ml). Una vez añadido, se deja a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se filtra en una placa con un pad de sílica con una pequeña cantidad de diclorometano. Se lava consecutivamente 2 veces con peróxido de hidrógeno (H₂O₂), una vez con una disolución acuosa de Na₂SO₃ y 3 veces con agua. Por último, se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1). Se obtienen 960.9 mg del compuesto trimetil{(3,5-dimetil)-2[(4-bromobencil)oxi]fenil}etinilsilano con un rendimiento del 62 %.

- Preparación del yodoalquino

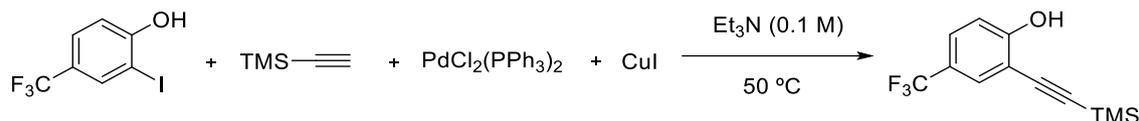


Sobre una disolución de trimetil{(3,5-dimetil)-2[(4-bromobencil)oxi]fenil}etinilsilano (1.00 eq., 1.77 mmol, 687.1 mg) en DMF (0.20 M, 8.85 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.3 eq., 2.30 mmol, 517.6 mg) y nitrato de plata (1.00 eq., 1.77 mmol, 300.7 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una hora y, posteriormente, se adiciona sobre el medio una disolución de cloruro de amonio saturada y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 10 ml), se seca sobre

sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1). Se recrystaliza en pentano, aislándose 650.1 mg del producto 2-[(4-bromobencil)oxi]-3,5-dimetil-1-(yodoetil)benzene (**5j**) como un sólido blanco con 83 % de rendimiento.

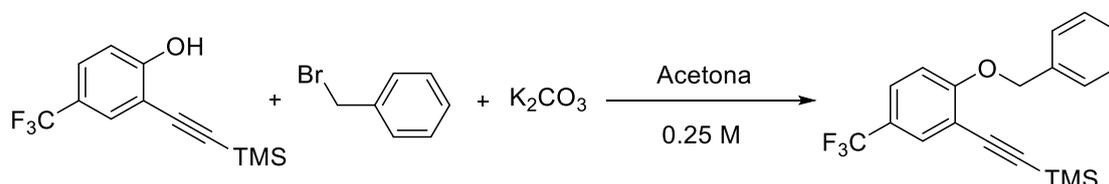
Síntesis de 1-(benciloxi)-4-(trifluorometil)-2-(yodoetil)benzene (**5k**)

- Sonogashira



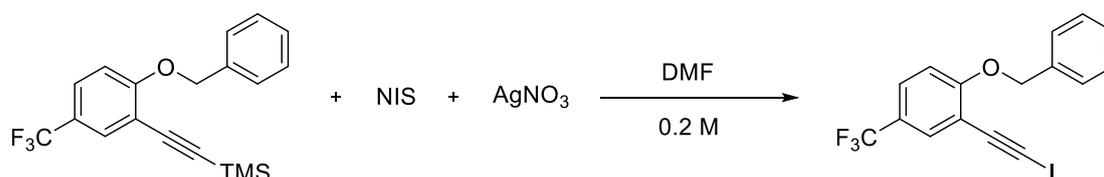
A una disolución del producto comercial 4-(trifluorometil)-2-yodofenol (1.00 eq., 10.42 mmol, 3.00 g) en trietilamina (0.1 M, 104.2 ml) en un matraz de dos bocas, bajo atmosfera inerte y a temperatura ambiente se añaden sucesivamente cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 eq., 0.21 mmol, 146.3 mg), yoduro de cobre (0.02 eq., 0.21 mmol, 39.7 mg) y, por último, pasados 10 minutos se añade trimetilsililacetileno (1.10 eq., 11.46 mmol, 1.60 ml) con agitación vigorosa. La reacción se agita a 50 °C durante 5h. A continuación, se añade hexano y se filtra a través de celita. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (10:1) para obtener 2.66 g del compuesto 4-(trifluorometil)-2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (98 %).

- Eterificación



Sobre una disolución de 4-(trifluorometil)-2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 1.35 mmol, 350.0 mg) en acetona (0.25 M, 5.40 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 2.70 mmol, 373.2 mg) y (bromometil)benzene (1.50 eq., 2.03 mmol, 408.2 mg). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio y se extrae 3 veces con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Se obtienen 371.8 mg de trimetil[2-[(4-metoxibencil)oxi]-5-(trifluorometil)fenil]etnilsilano (73 %).

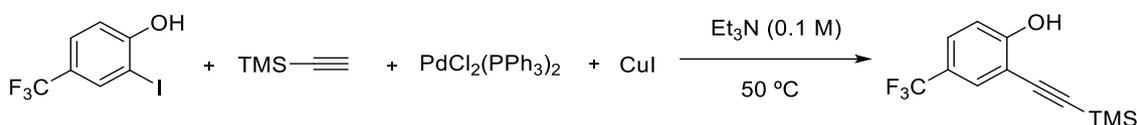
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de trimetil{2-[(4-metoxibencil)oxi]-5-(trifluorometil)fenil}etinilsilano (1.00 eq., 0.94 mmol, 325.8 mg) en DMF (0.2 M, 4.7 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 1.41 mmol, 317.2 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 1.03 mmol, 175.7 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 5 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (10:1) aislándose 344.8 mg de un sólido amarillento, 1-(benciloxi)-4-(trifluorometil)-2-(yodoetil)benceno (**5k**), con 92 % de rendimiento.

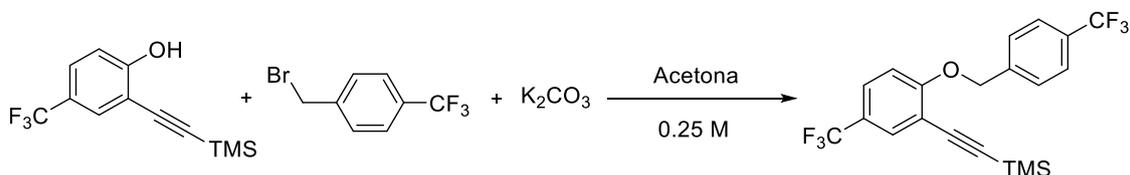
Síntesis de 4-(trifluorometil)-1-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]-2-(yodoetil)benceno (**5l**)

- Sonogashira



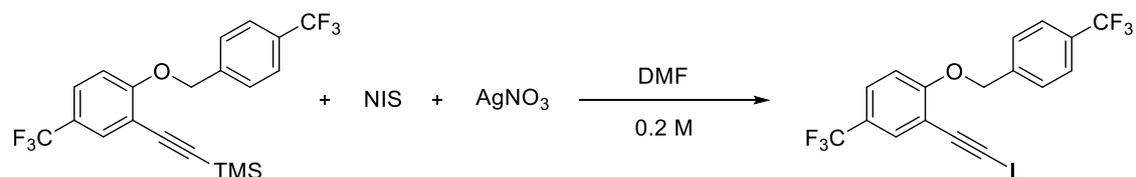
Se partió del preparado para el compuesto **5k** de éste mismo capítulo.

- Eterificación



Sobre una disolución de 4-(trifluorometil)-2-[(trimetilsilil)etil]fenol (1.00 eq., 2.71 mmol, 700.0 mg) en acetona (0.25 M, 10.8 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 5.42 mmol, 749.1 mg) y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1.50 eq., 4.07 mmol, 071.7 mg). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio y se extrae 3 veces con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Se obtienen 745.3 mg de trimetil{5-(trifluorometil)-2-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil}etinilsilano (66 %).

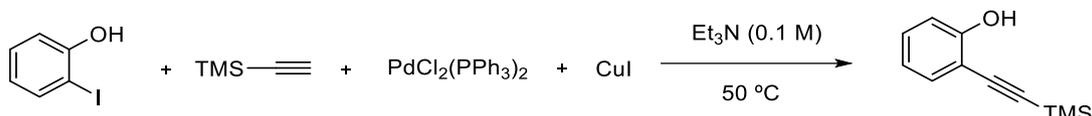
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de trimetil{5-(trifluorometil)-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil} etinilsilano (1.00 eq., 0.89 mmol, 370.0 mg) en DMF (0.2 M, 4.45 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 1.34 mmol, 301.4 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 0.98 mmol, 166.5 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 5 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (20:1) aislándose 381.8 mg de un sólido blanco, 4-(trifluorometil)-1-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-2-(yodoetil)benzeno (**5l**), con 91 % de rendimiento.

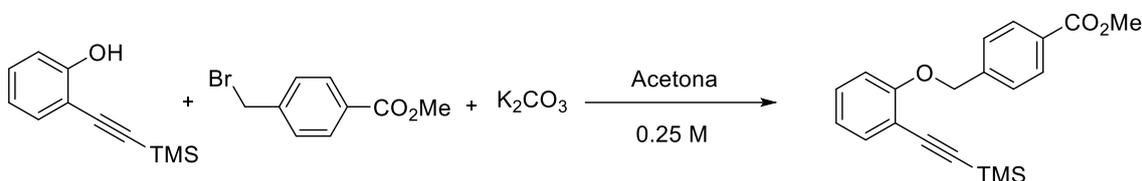
Síntesis de 4-[[2-(yodoetil)fenoxi]metil]benzoato de metilo (5m)

- Sonogashira



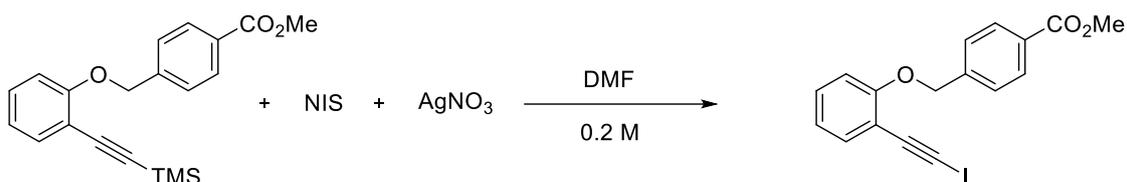
Se llevó a cabo a partir del método 1 descrito previamente.

- Eterificación



Sobre una disolución de 2-[[trimetilsilil]etinil]fenol (1.00 eq., 6.70 mmol, 1.27 g) en acetona (0.25 M, 26.8 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 13.40 mmol, 1.85 g) y 4-(bromometil)benzoato de metilo (1.50 eq., 10.05 mmol, 2.30 g). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se añade una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con éter 3 veces. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (20:1). Se recristaliza en hexano obteniendo 1.96 g de un sólido blanco, 4-[[2-[[trimetilsilil]etinil]fenoxi]metil]benzoato de metilo (87 %).

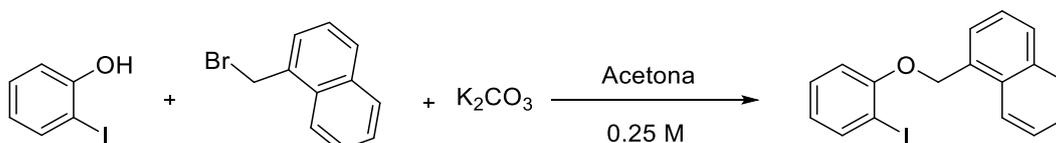
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de 4-{{2-[(trimetilsilil)etnil]fenoxi}metil}benzoato de metilo (1.00 eq., 4.15 mmol, 1.40 g) en DMF (0.2 M, 20.75 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.20 eq., 4.98 mmol, 1.12 g) y nitrato de plata (1.00 eq., 4.15 mmol, 705.0 mg). Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio 5 veces, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (10:1) aislándose 879.2 mg de un sólido amarillento, 4-{{2-(yodoetnil)fenoxi}metil}benzoato de metilo (**5m**), con un 54 % de rendimiento.

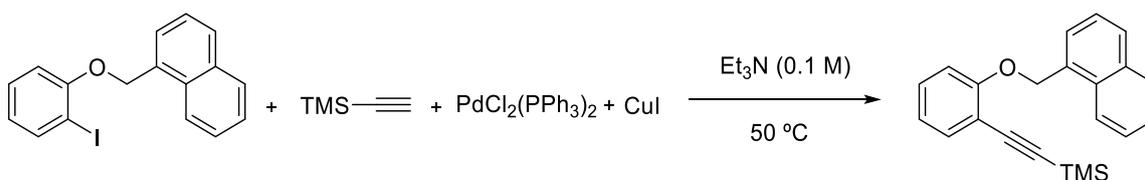
Síntesis de 1-{{2-(yodoetnil)fenoxi}metil}naftaleno (**5n**)

- Eterificación



Sobre una disolución de 2-yodofenol (1.00 eq., 5.00 mmol, 1.10 g) en acetona (0.25 M, 20.00 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 10.00 mmol, 1.38 g) y 1-(bromometil)naftaleno (1.50 eq., 7.50 mmol, 1.66 g). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con éter 3 veces. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1). Se obtienen 1.62 g de 1-{{2-(yodofenoxi)metil}naftaleno (90 %).

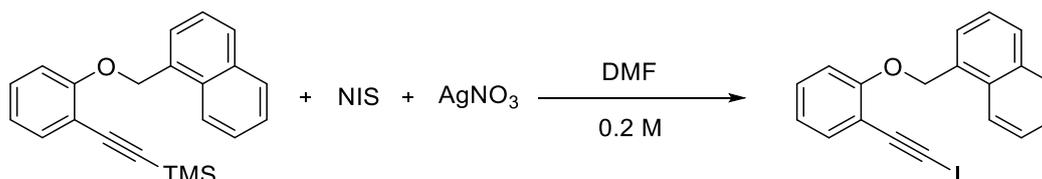
- Sonogashira



En un matraz de dos bocas, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se prepara una disolución de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 eq., 0.09 mmol, 63.3 mg) y yoduro de cobre (0.02 eq., 0.09 mmol, 17.2 mg) en trietilamina (0.10 M, 45.10 ml). Seguidamente, se añade

1-[(2-yodofenoxi)metil]naftaleno (1.00 eq., 4.51 mmol, 1.62 g). Pasados 10 minutos, se añade trimetilsililacetileno (1.10 eq., 4.96 mmol, 0.70 ml) con agitación vigorosa. La reacción se calienta a 50 °C durante 5 horas. A continuación, se elimina la fuente de calor, se añade hexano y se filtra a través de celita la mezcla de reacción. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionaria y como eluyente hexano:AcOEt (40:1) para obtener 1.45 g del compuesto trimetil[2-(naftalen-1-ilmetoxi)fenil]etinilsilano con un rendimiento del 97 %.

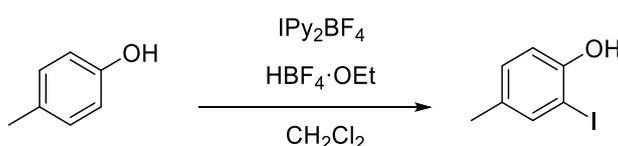
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de trimetil[2-(naftalen-1-ilmetoxi)fenil]etinilsilano (1.00 eq., 4.38 mmol, 1.45 g) en DMF (0.2 M, 21.9 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.20 eq., 5.26 mmol, 1.18 g) y nitrato de plata (1.00 eq., 4.38 mmol, 744.0 mg). Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio 5 veces, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (40:1) aislándose 1.11 g de un sólido blanco, 1-[[2-(yodoetnil)fenoxi]metil]naftaleno (**5n**) (66 %).

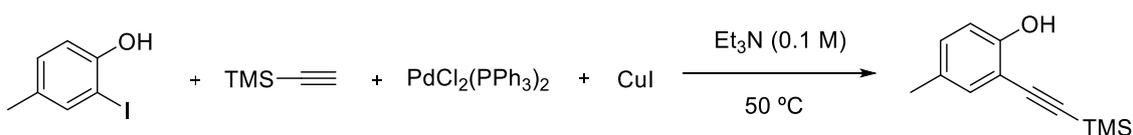
Síntesis de 1-(benciloxi)-4-metil-2-(yodoetnil)benceno (**5o**)

- Yodación aromática



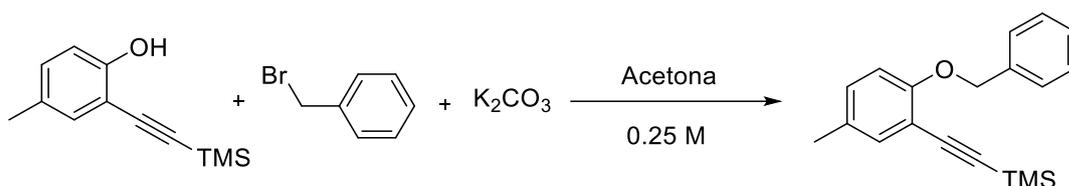
Se llevó a cabo con el mismo procedimiento que el compuesto **1j** del capítulo 2.

- Sonogashira



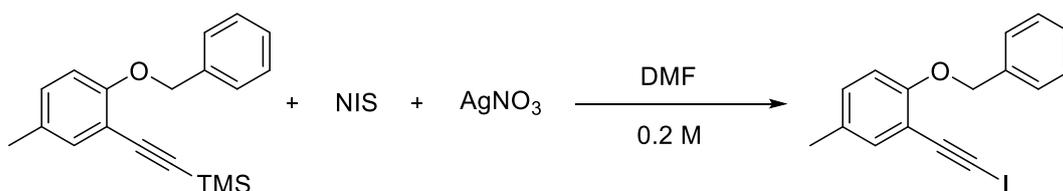
Se llevó a cabo con el mismo procedimiento que el compuesto **1j** del capítulo 2.

- Eterificación



Sobre una disolución de trimetil[2-(benciloxi)-5-metilfenil]etinilsilano (1.00 eq., 1.82 mmol, 371.0 mg) en acetona (0.25 M, 7.28 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 3.64 mmol, 503.1 mg) y 4-(bromometil)benzoato de metilo (1.50 eq., 2.73 mmol, 0.33 ml). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con éter 3 veces. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1). Se obtienen 459.8 mg de un líquido amarillento, 4-((2-((trimetilsilil)etnil)fenoxi)metil)benzoato de metilo (86 %).

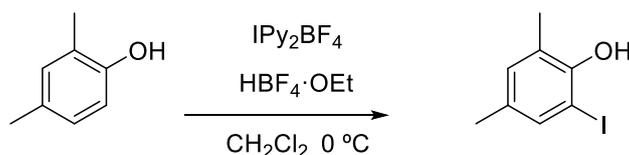
- Preparación del yodoalquino



Sobre una disolución de 4-((2-((trimetilsilil)etnil)fenoxi)metil)benzoato de metilo (1.00 eq., 1.44 mmol, 422.6 mg) en DMF (0.2 M, 7.2 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.20 eq., 1.73 mmol, 388.7 mg) y nitrato de plata (1.00 eq., 1.44 mmol, 244.6 mg). Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio 5 veces, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (40:1) aislándose 425.2 mg de un sólido amarillento, 1-(benciloxi)-4-metil-2-(yodoetnil)benceno (**5o**), con un 85 % de rendimiento.

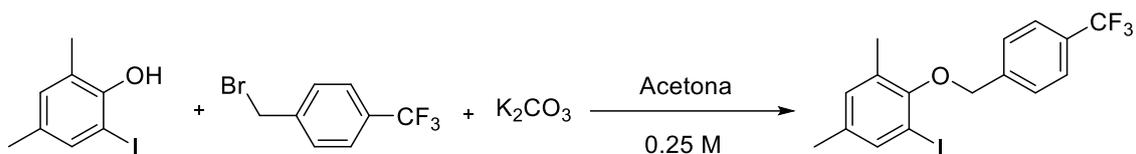
Síntesis de 3,5-dimetil-2-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi} 1-(yodoetnil)benceno (5p)

- Yodación aromática



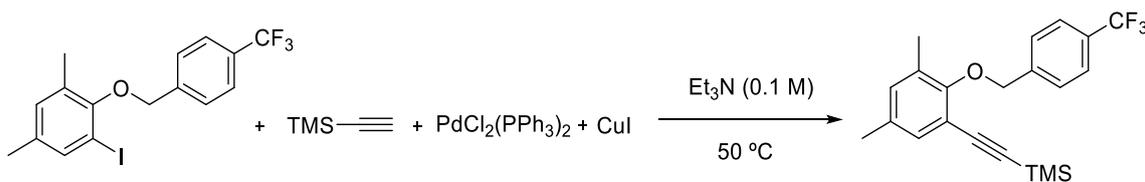
Se partió del preparado para el compuesto **5i** de éste mismo capítulo.

- Eterificación



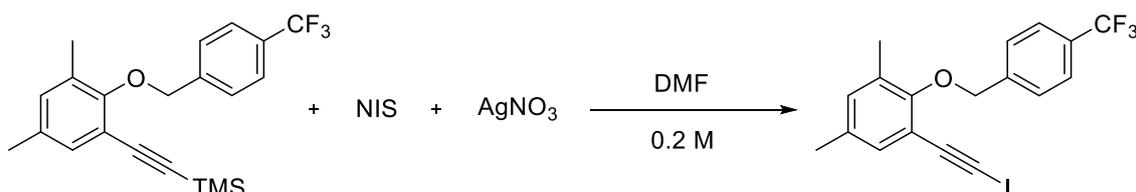
Sobre una disolución de 2-yodo-4,6-dimetilfenol (1.00 eq., 5.00 mmol, 1.24 g) en acetona (0.25 M, 20.0 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (2.00 eq., 10.00 mmol, 1.38 g) y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1.50 eq., 7.50 mmol, 1.79 g). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añade una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con éter 3 veces. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Se obtienen 1.88 g de 3,5-dimetil-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-yodobenceno (93 %).

- Sonogashira



En un matraz de dos bocas, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se prepara una disolución de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 eq., 0.09 mmol, 65.1 mg) y yoduro de cobre (0.02 eq., 0.09 mmol, 17.7 mg) en trietilamina (0.10 M, 46.40 ml). Seguidamente, se añade 3,5-dimetil-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-yodobenceno (1.00 eq., 4.64 mmol, 1.88 g). Pasados 10 minutos, se añade trimetilsililacetileno (1.10 eq., 5.10 mmol, 0.72 ml) con agitación vigorosa. La reacción se calienta a 50 °C durante 3 horas y 30 minutos. A continuación, se elimina la fuente de calor, se añade hexano y se filtra a través de celita la mezcla de reacción. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionaria y como eluyente hexano:AcOEt (20:1) para obtener 1.61 g del compuesto trimetil[3,5-dimetil-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil]etinin]silano con un rendimiento del 92 %.

- Preparación del yodoalquino

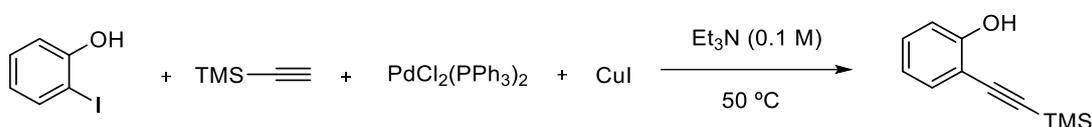


Sobre una disolución del compuesto trimetil[3,5-dimetil-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil]etinin]silano (1.00 eq., 2.66 mmol, 1.00 g) en DMF (0.2 M, 13.3 ml)

protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-yodosuccinimida (1.50 eq., 3.99 mmol, 897.6 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 2.93 mmol, 497.7 mg). Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio 5 veces, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna hexano:AcOEt (40:1) aislándose 1.03 g de un aceite amarillento, 3,5-dimetil-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi] 1-(yodoetil)benzeno (**5p**), con un 90 % de rendimiento.

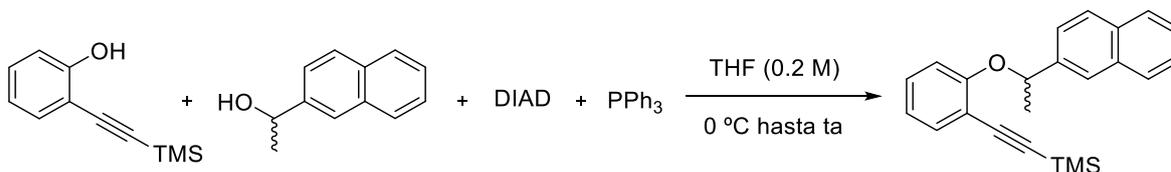
Síntesis de 2-{1-[2-(yodoetil)fenoxi]etil}naftaleno (*rac*-5q), (*R*-5q) y (*S*-5q)

- **Sonogashira** ^{Error! Marcador no definido.}



Se llevó a cabo a partir del método 1 descrito previamente.

- **Eterificación**



La eterificación se llevó a cabo a través de la reacción de Mitsunobu. En un matraz con argón se introduce 2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 3.00 mmol, 571.0 mg) y se disuelve en THF anhidro (0.20 M, 15.00 ml) con agitación vigorosa. A la disolución se añade el compuesto 1-(naftalen-2-il)etan-1-ol racémico (1.10 eq., 3.30 mmol, 568.3 mg) y trifenilfosfano (PPh₃) (1.10 eq., 3.30 mmol, 865.5 mg). Se enfría la reacción a 0 °C., y, posteriormente, se adiciona gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1.30 eq., 3.90 mmol, 0.77 ml). Una vez añadido, se deja a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se filtra en una placa con un pad de sílica con una pequeña cantidad de diclorometano. Se lava consecutivamente 2 veces con peróxido de hidrógeno (H₂O₂), una vez con una disolución acuosa de Na₂SO₃ y 3 veces con agua. Por último, se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Se obtienen 582.2 mg del compuesto trimetil[[2-[1-(naftalen-2-il)etoxi]fenil]etnil]silano racémico con un rendimiento del 56 %.

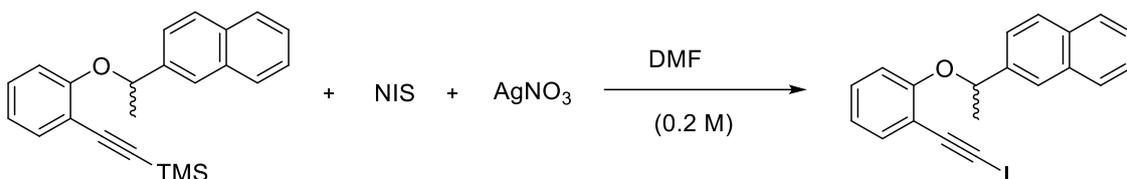
* Para los compuestos enantioméricos se utilizaron las siguientes cantidades:

2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 3.00 mmol, 571.0 mg), THF anhidro (0.20 M, 15.00 ml), (*R*)-1-(naftalen-2-il)etan-1-ol (1.10 eq., 3.30 mmol, 568.3 mg), PPh₃ (1.10 eq., 3.30 mmol, 865.5 mg) y DIAD (1.30 eq., 3.90 mmol, 0.77 ml). Se obtienen 628.7 mg del compuesto (*S*)-trimetil[[2-[1-(naftalen-2-il)etoxi]fenil]etnil]silano con un rendimiento del 61 %.

2-[(trimetilsilil)etnil]fenol (1.00 eq., 3.00 mmol, 571.0 mg), THF anhidro (0.20 M, 15.00 ml), (S)-1-(naftalen-2-il)etan-1-ol (1.10 eq., 3.30 mmol, 568.3 mg), PPh₃ (1.10 eq., 3.30 mmol, 865.5 mg) y DIAD (1.30 eq., 3.90 mmol, 0.77 ml). Se obtienen 650.8 mg del compuesto (R)-trimetil[[2-[1-(naftalen-2-il)etoxi]fenil]etinilsilano con un rendimiento del 63 %.

Hay inversión de la configuración ya que se realiza la reacción de Mitsunobu.

- Preparación del yodoalquino



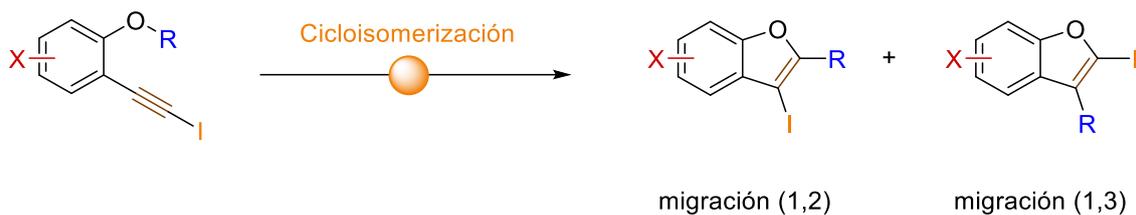
Sobre una disolución de trimetil[[2-[1-(naftalen-2-il)etoxi]fenil]etinilsilano (1.00 eq., 1.69 mmol, 582.2mg) en DMF (0.20 M, 8.45 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente N-yodosuccinimida (1.50 eq., 2.53 mmol, 570.2 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 1.86 mmol, 315.8 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona sobre el medio hexano y se filtra a través de celita con hexano de nuevo como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1) aislándose 431.0 mg del producto *rac*-2-[1-[2-(yodoetil)fenoxi]etil]naftaleno (**rac-5q**) como un sólido amarillo con 64 % de rendimiento.

* Para los compuestos enantioméricos se utilizaron las siguientes cantidades:

(S)-trimetil[[2-[1-(naftalen-2-il)etoxi]fenil]etinilsilano (1.00 eq., 1.81 mmol, 623.6 mg), DMF (0.20 M, 9.05 ml), N-yodosuccinimida (1.50 eq., 2.72 mmol, 610.8 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 1.99 mmol, 338.2 mg). Se obtuvieron 376.5 mg del producto (**S-5q**) con un 52 % de rendimiento.

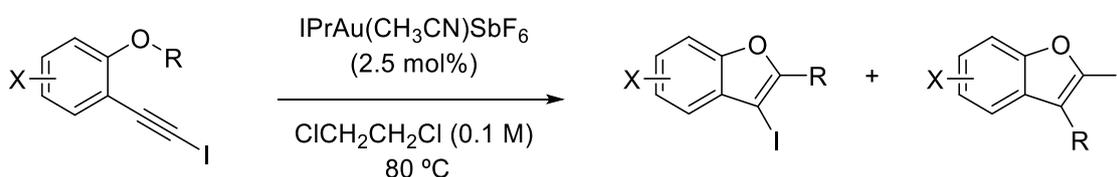
(R)-trimetil[[2-[1-(naftalen-2-il)etoxi]fenil]etinilsilano (1.00 eq., 1.89 mmol, 650.68 mg), DMF (0.20 M, 9.45 ml) N-yodosuccinimida (1.50 eq., 2.83 mmol, 637.4 mg) y nitrato de plata (1.10 eq., 2.08 mmol, 353.2 mg). Se obtuvieron 338.4 mg del producto (**R-5q**) con un 46 % de rendimiento.

SÍNTESIS DE PRODUCTOS FINALES (6 y 7)



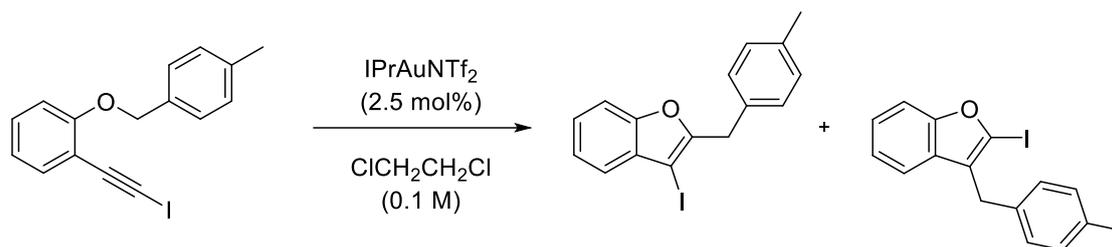
Se parte de los sustratos descritos anteriormente **5a – 5q** para llevar a cabo la reacción final de ciclación y así obtener los productos finales **6a – 6q** que se detallan a continuación.

Método general para la síntesis de 3-yodobenzo[*b*]furanos y 2-yodobenzo[*b*]furanos derivados (6 y 7)



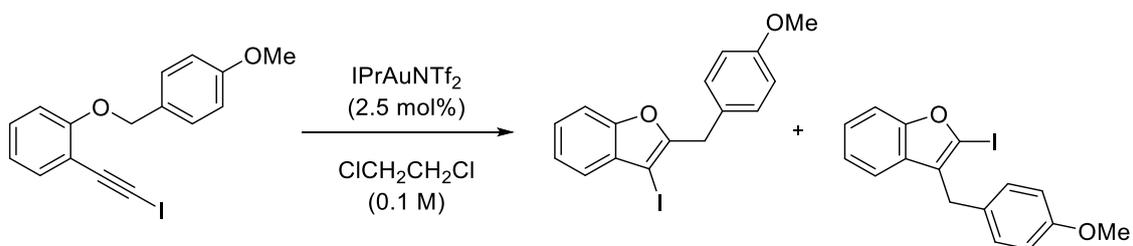
En un tubo de carrusel y bajo atmósfera de argón se introduce el yodoalquino correspondiente (1.00 eq., 0.20 mmol) y se disuelve en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml) con agitación vigorosa. A la disolución se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg). El transcurso de la reacción se monitoriza por TLC. Una vez finalizada, el disolvente se evapora bajo presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna con sílica gel como fase estacionaria (ver a continuación las condiciones específicas para cada sustrato).

Síntesis de 2-(4-metilbencil)-3-yodobenzofurano (6a) y 3-(4-metilbencil)-2-yodobenzofurano (7a)



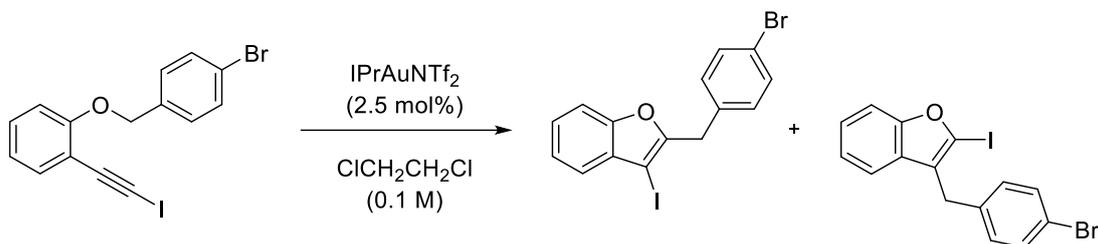
A una disolución de 1-[(4-metilbencil)oxi]-2-(yodoetiniz)benzeno (**5a**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 69.6 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml), bajo atmósfera de argón se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se monitoriza por TLC hasta que finaliza a los 15 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1), obteniendo una mezcla de dos productos **6a** y **7a** en relación 2.3 : 1.0, con un rendimiento global del 90 %. Finalmente, se purificó por HPLC utilizando una columna C18 semipreparativa con una mezcla de acetonitrilo y agua en proporciones (70 : 30), aislándose los dos regioisómeros de forma independiente.

Síntesis de 2-(4-metoxibencil)-3-yodobenzofurano (6b) y 3-(4-metoxibencil)-2-yodobenzofurano (7b)



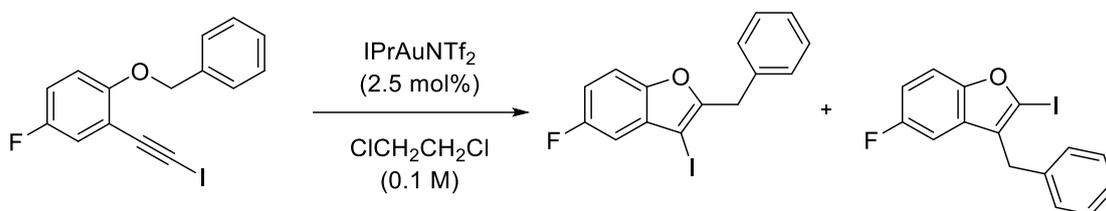
A una disolución de 1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetiniz)benzeno (**5b**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 72.8 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se monitoriza por TLC hasta que finaliza a los 30 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1). Obteniendo una proporción 1.3 : 1.0 de los productos **6b** y **7b**, con un rendimiento global del 81 %. Se aislaron los dos regioisómeros de forma independiente purificando con HPLC con una columna C18 semipreparativa utilizando una mezcla de acetonitrilo y agua en proporciones (70 : 30).

Síntesis de 2-(4-bromobencil)-3-yodobenzofurano (6c) y 3-(4-bromobencil)-2-yodobenzofurano (7c)



A una disolución de 1-[(4-bromobencil)oxi]-2-(yodoetil)benzoceno (**5c**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 82.6mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se monitoriza por TLC hasta que finaliza en una hora y 20 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. Para eliminar el catalizador, se realiza al crudo una cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1) obteniendo una mezcla en proporción (9.5 : 1.0) con un rendimiento de un 74 %. Posteriormente, utilizando HPLC con una columna C18 semipreparativa con acetonitrilo y agua en proporciones (80 : 20), se aislaron los dos regioisómeros.

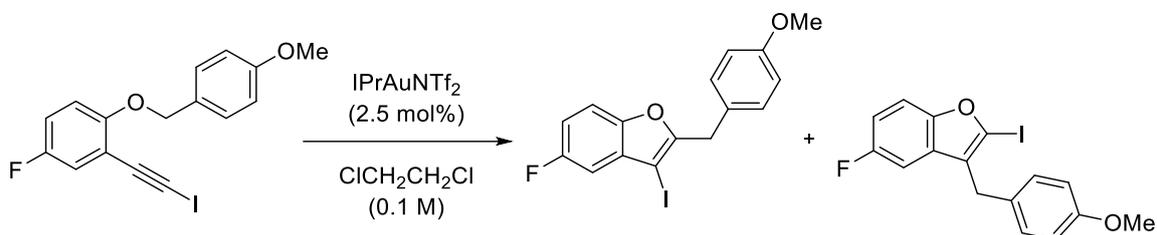
Síntesis de 2-bencil-5-fluoro-3-yodobenzofurano (6d) y 3-bencil-5-fluoro-2-yodobenzofurano (7d)



En un tubo de carrusel, bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución de 1-(benciloxi)-4-fluoro-2-(yodoetil)benzoceno (**5d**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 70.4 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml), sobre la que se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se monitorizada por TLC hasta que finaliza a los 15 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Finalmente, se obtiene una mezcla de los dos regioisómeros (**6d**) y (**7d**) con una relación de 5.3 : 1.0 y un 51 % de rendimiento global. El compuesto (**6d**) se pudo aislar para caracterizar.

Síntesis de 5-fluoro-3-yodo-2-(4-metoxibencil)benzofurano (6e) y

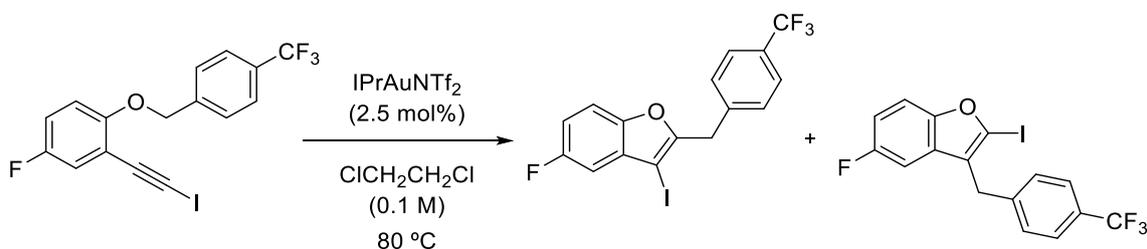
5-fluoro-2-yodo-3-(4-metoxibencil)benzofurano (7e)



A una disolución de 4-fluoro-1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetnil)bencono (**5e**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 76.4 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. Pasados 15 minutos finaliza la reacción, tras ser monitorizada por TLC. Una vez terminada, se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1) obteniéndose una mezcla de los dos regioisómeros en relación: 1.1 : 1.0, con un 71 % de rendimiento.

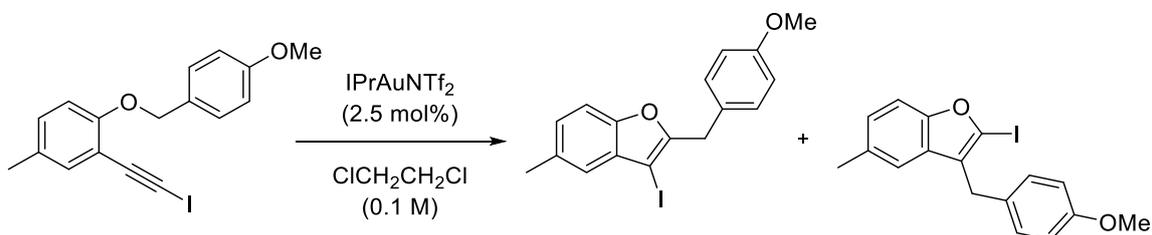
Síntesis de 5-fluoro 2-[4-(trifluorometil)bencil]-3-yodobenzofurano (6f) y

5-fluoro 3-[4-(trifluorometil)bencil]-2-yodobenzofurano (7f)



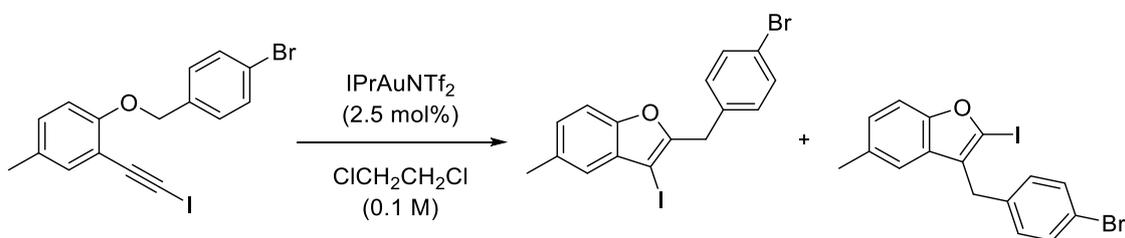
A una disolución de 4-fluoro-1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetnil)bencono (**5f**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 84.0 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se calienta a 80 °C. Pasadas 18 horas finaliza la reacción, tras ser monitorizada por TLC. Una vez terminada, se enfría la reacción y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1) obteniéndose 31.9 mg de un líquido incoloro, 5-fluoro 2-[4-(trifluorometil)bencil]-3-yodobenzofurano (**6f**), con un 38 % de rendimiento y trazas del producto (**7f**). Relación: 12.5 : 1.0.

Síntesis de 5-metil-2-(4-metoxibencil)-3-yodobenzofurano (6g) y de 5-metil-2-(4-metoxibencil)-3-yodobenzofurano (7g)



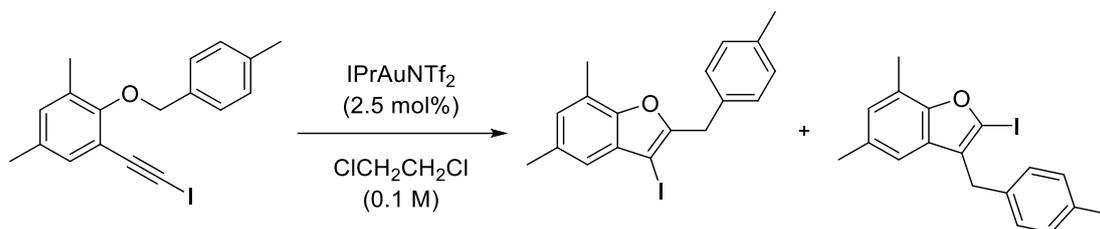
A una disolución de 4-metil-1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetnil)benceno (**5g**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 75.6 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se monitoriza por TLC hasta que finaliza a los 20 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1) obteniendo una mezcla de los regioisómeros **6g** y **7g** con una relación: 1.3 : 1.0 y un 82 % de rendimiento.

Síntesis de 2-(4-bromobencil)-5-metil-3-yodobenzofurano (6h) y 3-(4-bromobencil)-5-metil-2-yodobenzofurano (7h)



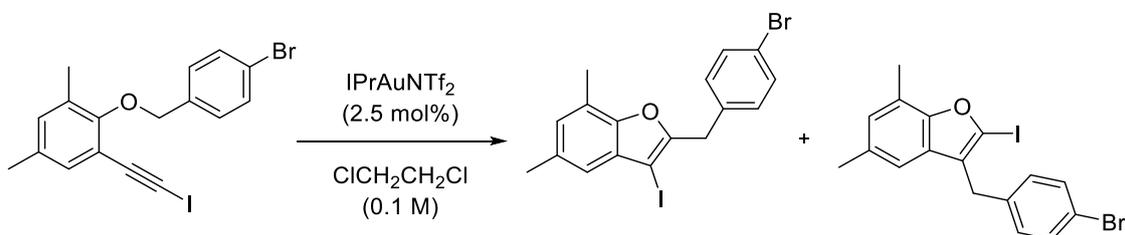
A una disolución de 4-metil-1-[(4-bromobencil)oxi]-2-(yodoetnil)benceno (**5h**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 85.4 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se monitoriza por TLC hasta que finaliza a los 20 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Finalmente, se obtienen 76.2 mg un líquido incoloro, 2-(4-bromobencil)-5-metil-3-yodobenzofurano (**6h**), con un 90 % de rendimiento y únicamente trazas del producto (**7h**). Relación: 9.0 : 1.0.

Síntesis de-5,7-dimetil-2-(4-metilbencil)-3-yodobenzofurano (6i) y 5,7-dimetil-3-(4-metilbencil)-2-yodobenzofurano (7i)



A una disolución de 3,5-dimetil-2-[(4-metilbencil)oxi]-1-(yodoetil)benzeno (**5i**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 75.3 g) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml), bajo atmósfera de argón se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se monitoriza por TLC hasta que finaliza a los 25 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1). Al final, se obtienen 17.3 mg de un líquido incoloro, 5,7-dimetil-2-(4-metilbencil)-3-yodobenzofurano (**6i**) con un 86 % de rendimiento y trazas del compuesto (**7i**). Relación: 4.3 : 1.0.

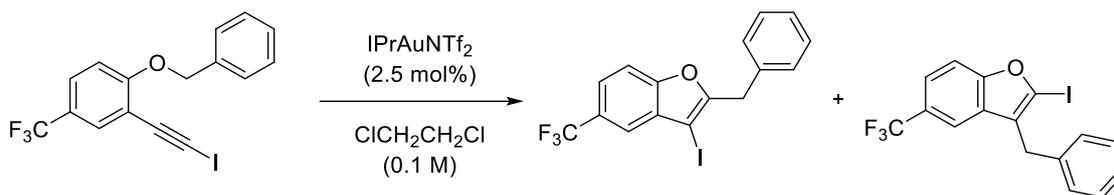
Síntesis de 2-(4-bromobencil)-5,7-dimetil-3-yodobenzofurano (6j) y 3-(4-bromobencil)-5,7-dimetil-2-yodobenzofurano (7j)



En un tubo de carrusel, bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución de 2-[(4-bromobencil)oxi]-3,5-dimetil-1-(yodoetil)benzeno (**5j**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 88.2 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml), y finalmente se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se monitorizada por TLC hasta que finaliza a los 12 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1). Finalmente, se obtienen el producto (**6j**) con un 65 % de rendimiento y únicamente trazas del (**7j**). Relación: 6.2 : 1.0.

Síntesis de 2-bencil-5-(trifluorometil)-3-yodobenzofurano (6k) y

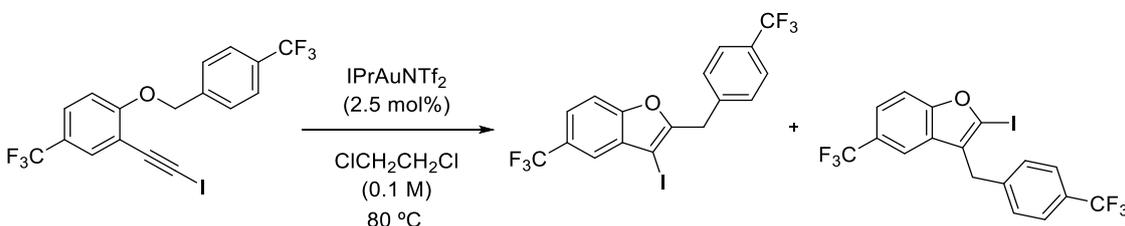
3-bencil-5-(trifluorometil)-2-yodobenzofurano (7k)



A una disolución de 1-(benciloxi)-4-(trifluorometil)-2-(yodoetil)benzoceno (**5k**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 80.4 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf_2 (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se monitoriza por TLC hasta que finaliza en 20 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Finalmente, se obtienen 72.3 mg de un líquido incoloro, 2-bencil-5-(trifluorometil)-3-yodobenzofurano (**6k**), con un 90 % de rendimiento y trazas del otro regioisómero. Relación: 5.1 :1.0.

Síntesis de 5-(trifluorometil)-2-[4-(trifluorometil)bencil]-3-yodobenzofurano (6l) y

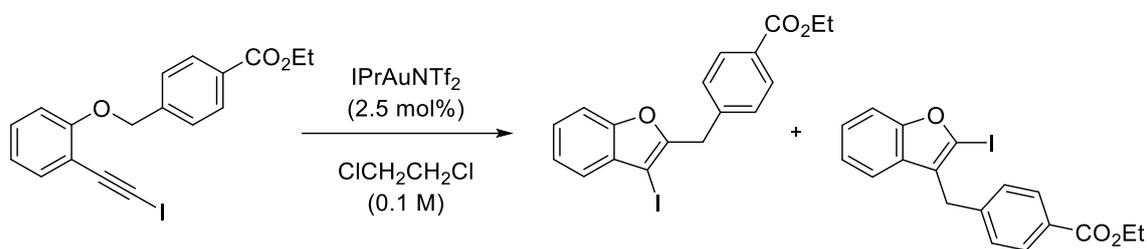
5-(trifluorometil)-3-[4-(trifluorometil)bencil]-2-yodobenzofurano (7l)



A una disolución del sustrato inicial, preparado anteriormente, 4-(trifluorometil)-1-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]-2-(yodoetil)benzoceno (**5l**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 94.0 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf_2 (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción es calentada a 80°C . Se monitoriza por TLC hasta que finaliza las 27 horas, después se enfría hasta temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (40:1). Finalmente, se obtienen 43.9 mg un sólido blanco, 5-(trifluorometil)-2-[4-(trifluorometil)bencil]-3-yodobenzofurano (**6l**), con un 47 % de rendimiento. La relación con el regioisómero (**7l**) es de 11.0 : 1.0. Para asilar completamente y, así poder caracterizar el compuesto **6l**, se utilizó la técnica de HPLC con una columna C18 semipreparativa usando una mezcla de acetonitrilo y agua en proporciones (80 : 20).

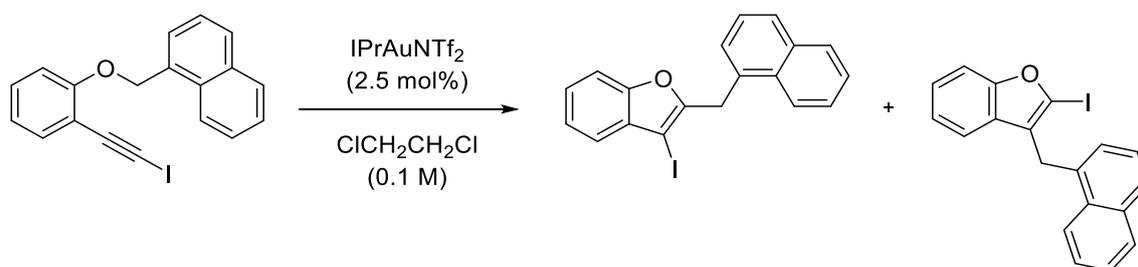
Síntesis de 4-[(3-yodobenzofuran-2-il)metil]benzoato de etilo (6m) y

4-[(2-yodobenzofuran-3-il)metil]benzoato de etilo (7m)



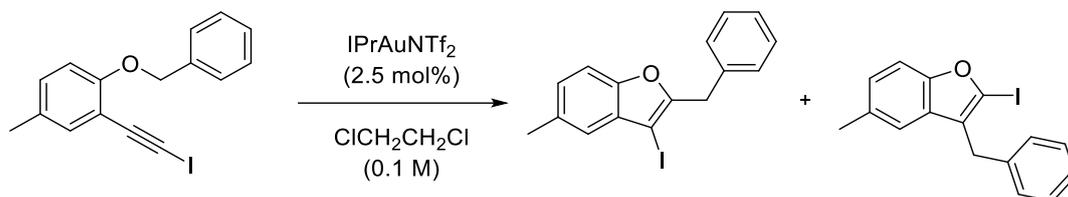
A una disolución de 4-[[2-(yodoetil)fenoxi]metil]benzoato de metilo (**5m**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 78.4 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) bajo agitación magnética. Transcurridas 6 horas finaliza la reacción, tras ser monitorizada por TLC. En este caso la conversión fue incompleta y se decidió parar y evaporar el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como fase estacionaria sílica gel y como eluyente hexano:AcOEt (40:1) obteniéndose 46.9 mg de un sólido marrón, 4-[(3-yodobenzofuran-2-il)metil]benzoato de etilo (**6m**) con pequeñas trazas de (**7m**), con un 60 % de rendimiento. Relación: 5.8 : 1.0. Finalmente, se realizó una semipreparativa en hexano:AcOEt (40:1) para aislar de forma más precisa el producto (**6m**) y llevar a cabo su caracterización.

Síntesis de 2-[(naftalen-1-il)metil]-3-yodobenzofurano (6n) y 3-[(naftalen-1-il)metil]-2-yodobenzofurano (7n)



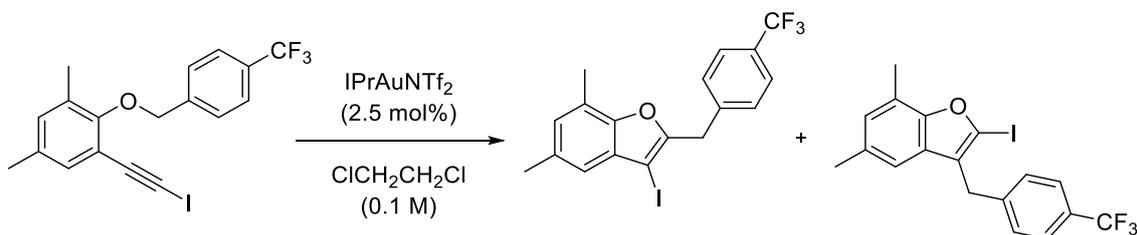
En un tubo de carrusel, bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución de 1-[[2-(yodoetil)fenoxi]metil]naftaleno (**5n**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 76.8 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml) sobre la que se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) bajo agitación magnética. La reacción es monitorizada por TLC hasta su finalización a los 15 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1) obteniendo una mezcla de los productos (**6n**) y (**7n**), en relación 2.2 : 1.0 con un 86 % de rendimiento.

Síntesis de 5-metil-2-bencil-3-yodobenzofurano (6o) y 5-metil-3-bencil-2-yodobenzofurano (7o)



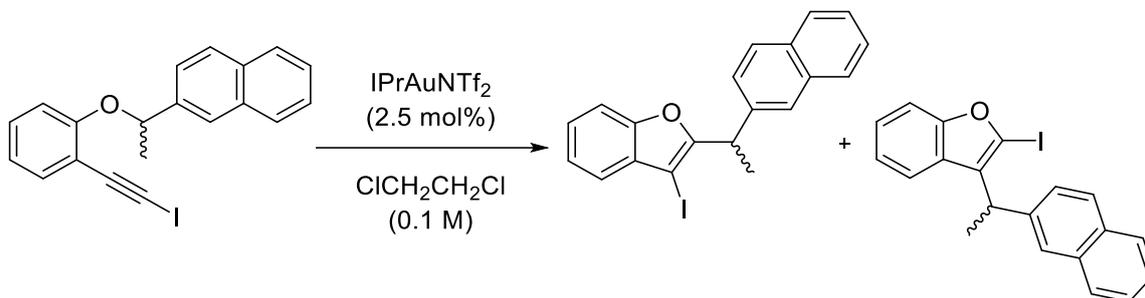
A una disolución de 1-(benciloxi)-4-metil-2-(yodoetiniz)benzeno (**5o**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 69.6 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se monitoriza por TLC hasta que finaliza a los 30 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1). Finalmente, se obtiene el compuesto (**6o**) con trazas del (**7o**), con un 80 % de rendimiento. Relación: 8.0 : 1.0.

Síntesis de 5,7-dimetil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-3-yodobenzofurano (6p) y 5,7-dimetil-3-(4-(trifluorometil)bencil)-2-yodobenzofurano (7p)



A una disolución de 3,5-dimetil-2-{{4-(trifluorometil)bencil}oxi} 1-(yodoetiniz)benzeno (**5p**) (1.00 eq., 0.20 mmol, 86.1 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 2.00 ml), bajo atmósfera de argón se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.005 mmol, 4.3 mg) con agitación magnética. La reacción se monitoriza por TLC hasta que finaliza a los 35 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (100:1). Se obtienen 50.5 mg de un líquido incoloro, 5,7-dimetil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-3-yodobenzofurano (**6p**) y trazas del (**7p**), con un 59 % de rendimiento. Relación: 4.6 : 1.0.

Síntesis de 2-[1-(naftalen-2-il)etil]-3-yodobenzofurano (*rac*-6q), (*R*-6q) y (*S*-6q) y 3-[1-(naftalen-2-il)etil]-2-yodobenzofurano (*rac*-7q), (*R*-7q) y (*S*-7q)



A una disolución del compuesto racémico 2-{1-[2-(yodoetil)fenoxi]etil}naftaleno (***rac*-5q**) (1.00 eq., 1.08 mmol, 327.9 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 10.80 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.02 mmol, 23.4 mg) con agitación magnética. La reacción se monitorizada por TLC y pasada media hora finaliza la reacción. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:1) obteniéndose un líquido incoloro, una mezcla de los regioisómeros (**6**) y (**7**) con un rendimiento desde el 95 %.

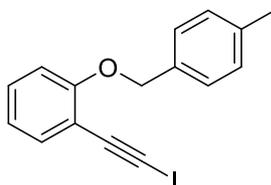
* La misma reacción se lleva a cabo con (1.00 eq., 0.82 mmol, 327.9 mg) del sustrato de partida (***R*-5q**) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 8.20 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.02 mmol, 17.8 mg) con agitación magnética. Paralelamente, en otro tubo de carrusel, se introdujo el compuesto (***S*-5q**) en cantidades (1.00 eq., 0.80 mmol, 319.5 mg) en 1,2-dicloroetano (0.10 M, 8.00 ml) bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador IPrAuNTf₂ (2.5 mol%, 0.025 eq., 0.02 mmol, 17.4 mg) con agitación magnética. Trascorrida una hora, se paran ambas reacciones evaporando el disolvente como en el caso del compuesto racémico y se lleva a cabo la columna en las mismas condiciones. El producto enantioméricamente enriquecido *R*, se obtuvo con un rendimiento de un 75 % mientras que el *S*, se obtuvo en un 91 %.

III.3.A.5. CARACTERIZACIÓN

5. Caracterización

5.1. Datos de caracterización de los sustratos de partida (5)

1-[(4-metilbencil)oxi]-2-(yodoetil)benceno (5a)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₃IO

Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento: 88 %

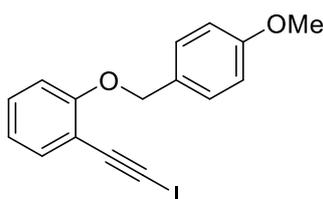
HRMS calculado para C₁₆H₁₃INaO (M+Na): 370.9903

HRMS (ESI) encontrada: 370.9902

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 7.40 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (ddd, *J* = 8.5, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 160.9 (C), 138.3 (C), 134.7, 134.3 (C), 130.7 (CH), 129.7 (2 CH), 127.6 (2 CH), 121.2 (CH), 113.7 (C), 113.3 (CH), 91.0 (C), 70.9 (CH₂), 21.5 (CH₃), 9.7 (C).

1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetil)benceno (5b)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₃IO₂

Aspecto: Sólido amarillo, p.f.: 108 – 109 °C

Rendimiento: 78 %

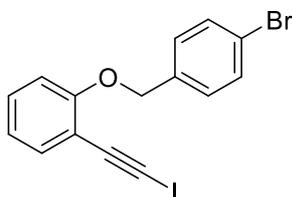
HRMS calculado para C₁₆H₁₃INaO₂ (M+Na): 386.9852

HRMS (ESI) encontrada: 386.9851

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.41 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 160.9 (C), 160.1 (C), 134.7 (CH), 130.7 (CH), 129.4 (C), 129.3 (2 CH), 121.2 (CH), 114.4 (2 CH), 113.8 (C), 113.5 (CH), 91.0 (C), 70.9 (CH₂), 55.8 (CH₃), 9.6 (C).

1-[(4-bromobencil)oxi]-2-(yodoetil)bencono (5c)



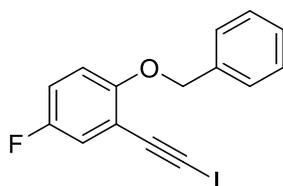
Fórmula molecular: C₁₅H₁₀BrIO₂

Aspecto: Sólido amarillo

Rendimiento: 74 %

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 7.33 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.89 – 6.82 (m, 3H), 6.57 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H).

1-(benciloxi)-4-fluoro-2-(yodoetil)bencono (5d)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₀FIO

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 55 %

HRMS calculado para C₁₅H₁₀FINaO (M+Na): 374.9653

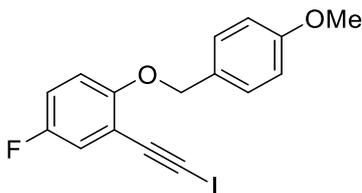
HRMS (ESI) encontrada: 374.9652

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (dd, *J* = 8.5, 3.2 Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.30 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 158.2 (C), 157.1 (C), 155.0 (C), 137.1 (C), 128.7 (2 CH), 128.0 (CH), 127.1 (2 CH), 120.6 (d, *J* = 24.4 Hz, CH), 116.7 (d, *J* = 22.7 Hz, CH), 114.1 (d, *J* = 8.4 Hz, CH), 89.8 (C), 70.9 (CH₂), 12.8 (C).

¹⁹F RMN (282 MHz, C₆D₆) δ(ppm) -122.62

4-fluoro-1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetil)benceno (5e)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₂FIO₂

Aspecto: Sólido blanco, p.f.: 113 – 114 °C

Rendimiento: 54 %

HRMS calculado para C₁₆H₁₂FINaO₂ (M+Na): 404.9758

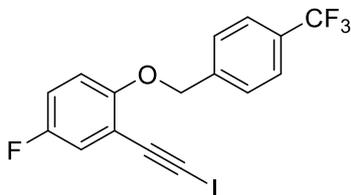
HRMS (ESI) encontrada: 404.9757

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 6.95 (dd, *J* = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.54 (ddd, *J* = 9.1, 7.9, 3.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.27 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 159.9 (C), 158.2 (C), 157.2 (C), 155.0 (C), 129.0 (C), 128.9 (2 CH), 128.4 (2 CH), 120.7 (d, *J* = 24.4 Hz, CH), 116.6 (d, *J* = 22.6 Hz, CH), 114.3 (CH), 90.0 (C), 71.0 (CH₂), 54.8 (CH₃), 12.5 (C).

¹⁹F RMN (282 MHz, C₆D₆) δ(ppm) -122.84

4-fluoro-1-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-2-yodoetilbenceno (5f)



Fórmula molecular: C₁₆H₉F₄IO

Aspecto: Sólido amarillento, p.f.: 61 – 62 °C

Rendimiento: 41 %

HRMS calculado para C₁₆H₁₀F₄IO (M+H): 420.9707

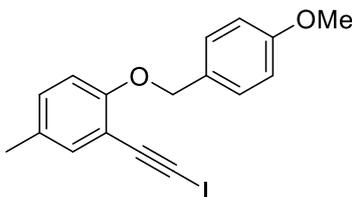
HRMS (ESI) encontrada: 420.9699

¹H RMN (400 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 6.53 (ddd, *J* = 9.1, 7.8, 3.2 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 158.5 (C), 156.3 (C), 155.3 (C), 141.0 (C), 129.9 (C), 128.1 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (C), 125.6 (d, *J* = 3.6 Hz, CH), 120.8 (d, *J* = 24.5 Hz, CH), 116.6 (d, *J* = 23.0 Hz, CH), 113.9 (d, *J* = 8.4 Hz, CH), 89.6 (C), 70.0 (CH₂), 13.2 (C).

¹⁹F RMN (282 MHz, C₆D₆) δ(ppm) -122.04 (s, F), -61.07 (s, CF₃).

4-metil-1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(yodoetil)bencono (5g)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₅IO₂

Aspecto: Sólido blanco, p.f.:133 – 134 °C

Rendimiento: 50 %

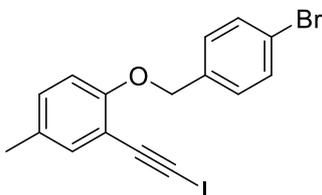
HRMS calculado para C₁₇H₁₅IO₂(M+Na): 401.0009

HRMS (ESI) encontrada: 401.0011

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 3H), 6.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 159.8 (C), 159.0 (C), 135.1 (CH), 130.7 (CH), 129.9 (C), 129.5 (C), 128.9 (2 CH), 114.2 (2 CH), 114.0 (C), 113.3 (CH), 91.4 (C), 70.5 (CH₂), 54.7 (CH₃), 20.2 (CH₃), 10.0 (C).

4-metil-1-[(4-bromobencil)oxi]-2-(yodoetil)bencono (5h)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₂BrIO

Aspecto: Sólido blanco, p.f.:126 – 127 °C

Rendimiento: 60 %

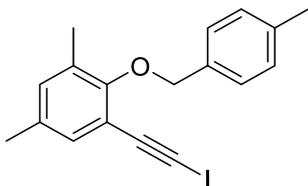
HRMS calculado para C₁₆H₁₂BrIO(M+Na): 448.9008

HRMS (ESI) encontrada: 448.9007

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.91 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 158.6 (C), 136.5 (C), 135.1 (CH), 131.8 (2 CH), 130.7 (CH), 130.3 (C), 128.8 (2 CH), 121.8 (C), 114.0 (C), 113.1 (CH), 91.2 (C), 69.8 (CH₂), 20.2 (CH₃), 10.3 (C).

3,5-dimetil-2-[(4-metilbencil)oxi]1-(yodoetil)bencono (5i)



Fórmula molecular: C₁₈H₁₇IO

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 68 %

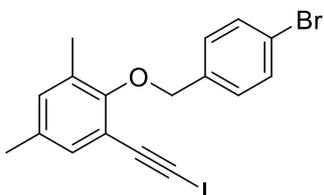
HRMS calculado para C₁₈H₁₈IO (M+H): 377.0397

HRMS (ESI) encontrada: 377.0394

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 7.43 – 7.34 (d, J=7.9, 9H), 7.09 – 6.98 (d, J=7.7, 16H), 6.67 – 6.59 (s, 1H), 5.06 – 5.02 (s, 9H), 2.14 – 2.10 (s, 15H), 2.06 – 2.01 (s, 14H), 1.93 – 1.90 (s, 14H).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 158.0 (C), 137.6 (C), 135.3 (C), 133.1 (CH), 132.8 (C), 132.8 (CH), 131.6 (C), 129.3 (2 CH), 128.9 (2 CH), 117.4 (C), 92.0 (C), 75.47 (CH₂), 21.2 (CH₃), 20.4 (CH₃), 16.4 (CH₃), 10.3 (C).

2-[(4-bromobencil)oxi]- 3,5-dimetil-1-(yodoetil)bencono (5j)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₄BrIO

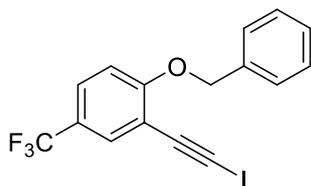
Aspecto: Sólido blanco, p.f.: 92 – 95 °C

Rendimiento: 83 %

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 157.4 (C), 137.2 (C), 133.9 (C), 133.5 (CH), 132.6 (CH), 132.0 (2 CH), 131.8 (C), 130.7 (2 CH), 122.4 (C), 117.2 (C), 91.5 (C), 74.9 (CH₂), 20.8 (CH₃), 16.5 (CH₃), 10.2 (C).

1-(benciloxi)-4-(trifluorometil)- 2-(yodoetil)bencono (5k)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₀F₃O

Aspecto: Sólido amarillento, p.f.: 68 – 70 °C

Rendimiento: 92 %

HRMS calculado para C₁₆H₁₀F₃INaO (M+Na): 424.9621

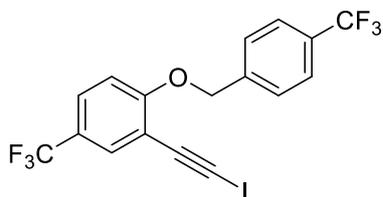
HRMS (ESI) encontrada: 424.9620

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 7.54 (s, 1H), 7.19 – 7.02 (m, 6H), 6.17 (d, *J* = 8.8, 1H), 4.51 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 162.7 (C), 136.4 (C), 131.7 (CH), 128.8 (2 CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (2 CH), 122.8 (C), 114.4 (C), 112.5 (CH), 89.4 (C), 70.3 (CH₂), 13.3 (C).

¹⁹F RMN (282 MHz, C₆D₆) δ(ppm) -61.35.

4-(trifluorometil)-1-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]-2-(yodoetil)bencono (5l)



Fórmula molecular: C₁₇H₉F₆O

Aspecto: Sólido blanco, p.f.: 69 – 70 °C

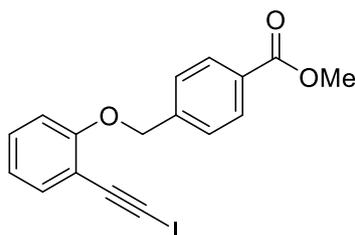
Rendimiento: 91 %

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 162.2 (C), 140.3 (d, C), 131.7 (q, *J* = 3.6 Hz, CH), 130.5 (C), 130.1 (C), 128.3 (CH), 127.1 (q, *J* = 3.7 Hz, CH), 127.0 (s, 2 CH), 126.6 (C), 126.3 (C), 125.6 (q, *J* = 3.8 Hz, CH), 114.5 (C), 112.2 (CH), 89.1 (C), 69.2 (CH₂), 13.9 (C).

¹⁹F RMN (282 MHz, C₆D₆) δ(ppm) -61.44 (s), -62.13 (s).

4-([2-(yodoetil)fenoxi]metil)benzoato de metilo (5m)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₃IO₃

Aspecto: Sólido amarillento, p.f.: 96 – 97 °C

Rendimiento: 54 %

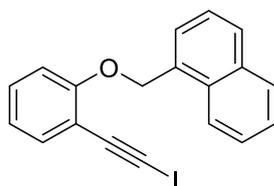
HRMS calculado para C₁₇H₁₃IO₃ (M+Na): 414.9802

HRMS (ESI) encontrada: 414.9806

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 167.1 (C), 160.6 (C), 142.6 (C), 134.6 (CH), 130.8 (CH), 130.2 (2 CH), 127.1 (2 CH), 121.5 (CH), 113.8 (C), 113.2 (CH), 90.8 (C), 70.3 (CH₂), 52.5 (CH₃), 10.2 (C).

1-([2-(yodoetil)fenoxi]metil)naftaleno (5n)



Fórmula molecular: C₁₉H₁₃IO

Aspecto: Sólido blanco, p.f.: 101 °C

Rendimiento: 66 %

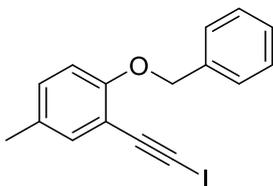
HRMS calculado para C₁₉H₁₃IO (M+Na): 406.9903

HRMS (ESI) encontrada: 406.9901

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.85 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 160.7 (C), 134.6 (C), 134.2 (CH), 133.6 (C), 133.3 (C), 129.9 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 124.7 (CH), 120.6 (CH), 113.9 (C), 112.7 (CH), 90.9 (C), 70.1 (CH₂), 10.7 (C).

1-(benciloxi)-4-metil-2-(yodoetil)benzeno (5o)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₃IO

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 85 %

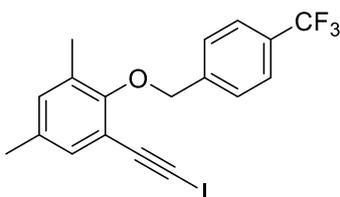
HRMS calculado para C₁₆H₁₃IO (M+Na): 370.9903

HRMS (ESI) encontrada: 370.9903

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 7.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 1.94 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 159.0 (C), 137.8 (C), 135.2 (CH), 130.9 (CH), 130.1 (C), 128.8 (2 CH), 128.0 (CH), 127.3 (2 CH), 114.1 (C), 113.3 (CH), 91.5 (C), 70.6 (CH₂), 20.3 (CH₃), 10.2 (C).

3,5-dimetil-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi] 1-(yodoetil)benzeno (5p)



Fórmula molecular: C₁₈H₁₄F₃IO

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 90 %

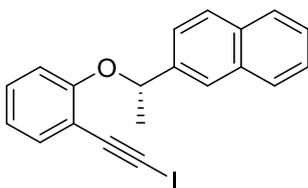
HRMS calculado para C₁₈H₁₄F₃IO (M+Na): 452.9933

HRMS (ESI) encontrada: 452.9920

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 7.69 (s, 2H), 7.68(s, 2H), 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 157.5 (C), 142.4 (C), 134.1 (C), 133.6 (CH), 132.7 (CH), 131.8 (C), 128.9 (2 CH), 125.9 (q, *J* = 3.8, 2 CH), 125.0 (q, CF₃), 117.2 (C), 91.5 (C), 74.8 (CH₂), 20.9 (CH₃), 16.6 (CH₃), 10.4 (C).

(S)-2-{1-[2-(yodoetil)fenoxi]etil}naftaleno (S-5q)



Fórmula molecular: C₂₀H₁₅IO

Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento: 64 %

HRMS calculado para C₂₀H₁₆IO (M+H): 399.0240

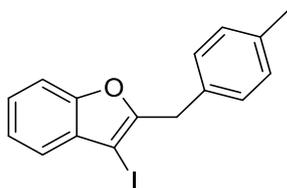
HRMS (ESI) encontrada: 399.0233

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 7.87 – 7.82 (m, 4H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 6.86 – 6.81 (m, 2H), 5.55 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 160.2 (C), 140.8 (C), 134.6 (CH), 133.8 (C), 133.4 (C), 130.5 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 125.0 (CH), 124.2 (CH), 121.2 (CH), 115.2 (CH), 114.4 (C), 91.3 (C), 77.7 (CH), 24.6 (CH₃), 10.0 (C).

5.2. Datos de caracterización de los productos (6 y 7)

2-(4-metilbencil)-3-yodobenzofurano (6a)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₃IO

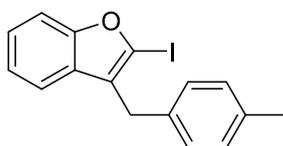
Aspecto: Líquido incoloro

Rendimiento: 90 %

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 7.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.13 – 7.10 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 158.0 (C), 155.1 (C), 147.6 (C), 137.2 (C), 134.4 (C), 129.9 (2 CH), 129.0 (2 CH), 125.5 (CH), 123.9 (CH), 121.5 (CH), 111.6 (CH), 63.9 (CI), 34.3 (CH₂), 21.3 (CH₃).

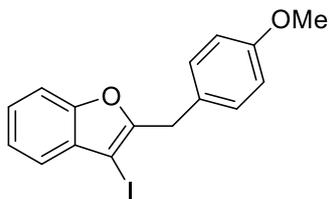
3-(4-metilbencil)-2-yodobenzofurano (7a)



¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.22 – 7.07 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 158.7 (C*), 136.7 (C), 136.1 (C), 129.7 (2 CH), 128.8 (2 CH), 127.0 (C), 124.8 (CH), 123.3 (CH), 119.6 (CH), 111.4 (CH), 99.0 (CI), 32.0 (CH₂), 21.3 (CH₃).

2-(4-metoxibencil)-3-yodobenzofurano (6b)



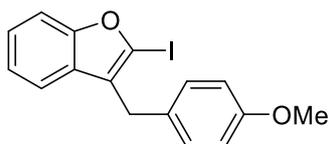
Fórmula molecular: C₁₆H₁₃IO₂

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 81 %

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.39–7.26 (m, 4H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

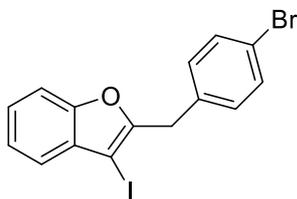
3-(4-metoxibencil)-2-yodobenzofurano (7b)



¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.16–7.09 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 158.4 (C), 158.3 (C), 130.6 (C), 129.4 (2 CH), 128.0 (C), 126.6 (C), 124.2 (CH), 122.7 (CH), 119.0 (CH), 113.8 (2 CH), 110.8 (CH), 98.4 (C), 55.1 (CH₃), 31.0 (CH₂).

2-(4-bromobencil)-3-yodobenzofurano (6c)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₀BrIO

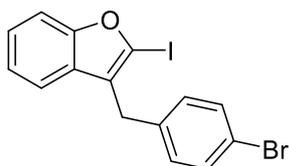
Aspecto: Aceite marrón

Rendimiento: 74 %

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30–7.29 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 157.0 (C), 155.1 (C), 136.6 (C), 132.3 (2 CH), 131.5 (C), 131.0 (2 CH), 125.7 (CH), 124.0 (CH), 121.6 (CH), 121.2 (C), 111.7 (CH), 64.3 (CI), 34.2 (CH₂).

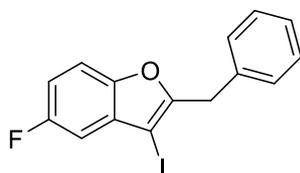
2-(4-bromobencil)-3-yodobenzofurano (7c)



¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 7.47 – 7.39 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 137.8 (C*), 132.1 (2 CH), 130.8 (2 CH), 127.8 (C*), 125.7 (C*), 125.0 (CH), 123.5 (CH), 119.4 (CH), 111.5 (CH), 99.4 (CI), 31.9 (CH₂).

2-bencil-5-fluoro-3-yodobenzofurano (6d)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₀FIO

Aspecto: Líquido incoloro

Rendimiento: 51 %

HRMS calculado para C₁₅H₁₁FIO (M+H): 352.9833

HRMS (APCI) encontrada: 352.9832

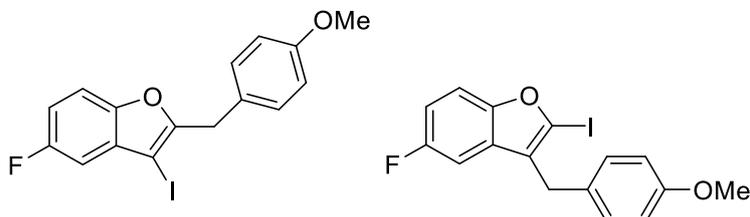
¹H RMN (400 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 7.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.02 – 7.00 (m, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 6.62 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 159.3 (C), 156.1 (d, *J* = 239.6 Hz, C), 151.0 (C), 136.8 (C), 132.5 (d, *J* = 10.6 Hz, C), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 127.2 (CH), 112.7 (d, *J* = 26.3 Hz, CH), 112.2 (d, *J* = 9.4 Hz, CH), 107.2 (d, *J* = 26.0 Hz, CH), 63.57 (d, *J* = 3.4 Hz, CI), 34.4 (CH₂).

¹⁹F RMN (282 MHz, C₆D₆): δ(ppm) -119.38.

Mezcla de 5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-yodobenzofurano (6e) y

5-fluoro-3-(4-metoxibencil)-2-yodobenzofurano (7e)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₂FI₂O₂

Aspecto: Líquido incoloro

Rendimiento: 71 %. (1.1 : 1.0)

HRMS calculado para C₁₆H₁₂FINaO₂ (M+Na): 404.9758

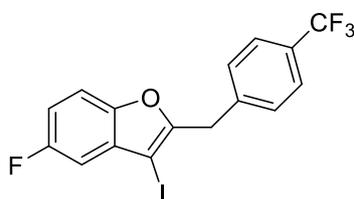
HRMS (ESI) encontrada: 404.9756

¹H RMN (400 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.68 – 6.61 (m, 3H), 6.56 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.84 (s, CH₂, 6x), 3.59 (s, CH₂, 7x), 3.27 (m, 2 CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 160.1 (d, *J* = 239.7 Hz, C), 159.8 (C), 159.5 (d, *J* = 239.4 Hz, C), 159.3 (C), 159.0 (C), 155.0 (C), 151.0 (C), 132.6 (d, *J* = 10.8 Hz, C), 130.2 (C), 130.0 (2 CH), 129.6 (2 CH), 129.22 (d, *J* = 10.3 Hz, C), 128.7 (C), 127.1 (d, *J* = 3.9 Hz, C), 114.5 (2 CH), 114.4 (2 CH), 112.7 (d, *J* = 26.3 Hz, CH), 112.2 (CH), 112.1 (d, *J* = 31.3 Hz, CH), 111.8 (d, *J* = 5.3 Hz, CH), 107.2 (d, *J* = 25.9 Hz, CH), 105.2 (d, *J* = 25.1 Hz, CH), 100.8 (Cl, 7e), 63.2 (d, *J* = 3.8 Hz, Cl, 6e), 54.8 (CH₃, 6e), 54.8 (CH₃, 7e), 33.7 (CH₂, 6e), 31.3 (CH₂, 7e).

¹⁹F RMN (282 MHz, C₆D₆): δ(ppm) -119.29, -119.85.

5-fluoro 2-[4-(trifluorometil)bencil]-3-yodobenzofurano (6f)



Fórmula molecular: C₁₆H₉F₄IO

Aspecto: Líquido incoloro

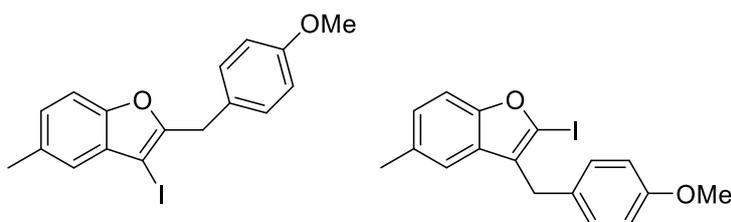
Rendimiento: 38 %

¹H RMN (400 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 6.65 (td, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 160.2 (d, *J* = 240.4 Hz, C), 158.1 (C), 151.0 (C), 148.8 (C), 140.6 (C), 132.3 (d, *J* = 10.7 Hz, C), 129.2(d, 2 CH), 128.4 (d, CH), 125.8 (q, *J* = 3.9 Hz, CH), 113.2 (d, *J* = 26.2 Hz, CH), 112.2 (d, *J* = 9.4 Hz, CH), 107.4 (d, *J* = 25.9 Hz, CH), 64.1 (CI), 34.0 (CH₂).

¹⁹F RMN (282 MHz, C₆D₆): δ(ppm) -62.12 (CF₃), -118.91 (CF).

Mezcla de 5-metil-2-(4-metoxibencil)-3-yodobenzofurano (6g) y de 5-metil-2-(4-metoxibencil)-3-yodobenzofurano (7g)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₅IO₂

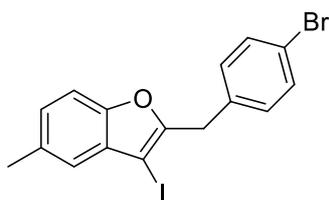
Aspecto: Líquido incoloro

Rendimiento: 82 % (1.3 : 1.0)

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 7.31 – 7.14 (m, 8H), 6.99 – 6.78 (m, 6H), 4.04 (s, CH₂, 6x), 3.87 (s, CH₂, 7x), 3.36 (s, CH₃, 6x, CH₃, 7x), 2.27 (s, CH₃, 6x), 2.18 (s, CH₃, 7x).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 158.9 (C), 158.6 (C), 157.8 (C), 157.2 (C), 153.3 (C), 132.9 (C), 132.2 (C), 131.3 (C), 130.5 (C), 129.7 (2 CH), 129.3 (2 CH), 128.9 (C), 128.4 (C), 126.3 (C), 126.2 (CH), 125.5 (CH), 121.1 (CH), 119.0 (CH), 114.2 (2 CH), 114.1 (2 CH), 110.8 (CH), 110.6 (CH), 98.9 (CI, 7g), 63.4 (CI, 6g), 54.5 (CH₃, 6g; CH₃, 7g), 33.4 (CH₂, 6g), 31.1 (CH₂, 7g), 21.0 (CH₃, 6g), 19.5 (CH₃, 7g).

2-(4-bromobencil)-5-metil-3-yodobenzofurano (6h)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₂BrIO

Aspecto: Líquido incoloro

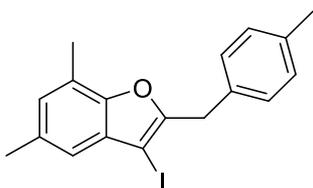
Rendimiento: 90 % relación no poner

¹H RMN (400 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 7.17 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 8.4, 1.7, 0.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 156.5 (C*), 153.3 (C*), 135.7 (C*), 133.1 (C*), 131.7 (2 CH), 131.0 (C*), 130.4 (2 CH), 127.6 (C*), 126.5 (CH), 121.1 (CH), 110.8 (CH), 64.0 (CI), 33.4 (CH₂), 20.9 (CH₃).

* Señales caracterizadas por HMBC.

5,7-dimetil-2-(4-metilbencil)-3-yodobenzofurano (6i)



Fórmula molecular: C₁₈H₁₇IO

Aspecto: Líquido incoloro

Rendimiento: 86 %

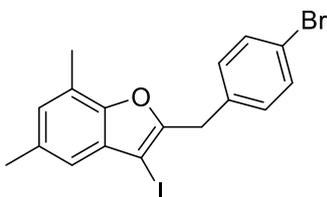
HRMS calculado para C₁₈H₁₈IO (M+H): 377.0397

HRMS (APCI) encontrada: 377.0392

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 7.13 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92 – 6.90 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 157.4 (C), 152.5 (C), 146.8 (C), 136.3 (C), 134.4 (C), 133.0 (C), 131.1 (C), 129.6 (2 CH), 128.8 (2 CH), 127.6 (CH), 118.9 (CH), 64.3 (CI), 34.1 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.0 (CH₃), 14.6 (CH₃).

2-(4-bromobencil)-5,7-dimetil-3-yodobenzofurano (6j)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₄BrIO

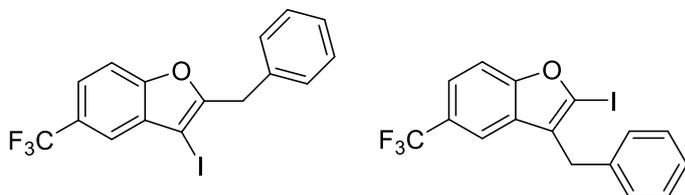
Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 56 %

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 7.43 (d, *J* = 8.3, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.3, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.9, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.42 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 156.6 (C), 147.3 (C), 136.8 (C), 133.6 (C), 132.1 (2 CH), 130.9 (2 CH), 127.9 (CH), 118.8 (CH), 64.4 (CI), 34.1 (CH₂), 21.5 (CH₃), 14.9 (CH₃).

Mezcla de 2-bencil-5-(trifluorometil)-3-yodobenzofurano (6k) y 3-bencil-5-(trifluorometil)-2-yodobenzofurano (7k)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₀F₃O

Aspecto: Líquido incoloro

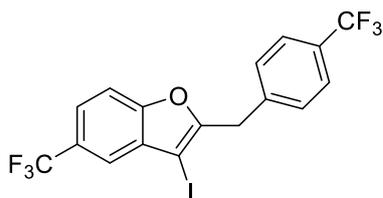
Rendimiento: 90 %

¹H RMN (400 MHz, C₆D₆): δ(ppm) Para el compuesto 6x los picos son los siguientes: 7.48 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.07 – 7.06 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.99 (s, CH₂). Para el compuesto 7x el pico característico es 4.83 (s, CH₂, 7x).

¹³C RMN (100 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 159.3 (C), 156.2 (C), 148.6 (C), 136.6 (C), 131.7 (C), 129.0 (2 CH), 128.9 (2CH), 128.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 122.3 (q, *J* = 3.6 Hz, CH), 119.1 (q, *J* = 4.0 Hz, CH), 121.6 (q, *J* = 4.0 Hz, CH), 116.8 (q, *J* = 4.1 Hz, CH), 111.9 (CH), 111.6 (CH), 101.3 (Cl, 7k), 63.8 (Cl, 6k), 34.3 (CH₂, 6k), 31.8 (CH₂, 7k).

¹⁹F RMN (282 MHz, C₆D₆): δ(ppm) -60.50 (s, F₃, 6k), -60.57 (s, F₃, 7k).

5-(trifluorometil)-2-[4-(trifluorometil)bencil]-3-yodobenzofurano (6l)



Fórmula molecular: C₁₇H₉F₆O

Aspecto: Aceite incoloro

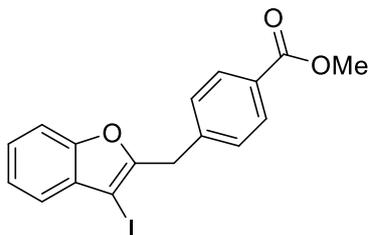
Rendimiento: 47 %

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 158.8 (C), 156.6 (C), 141.1 (C), 131.8 (C), 129.7 (2 CH), 126.2 (CH), 122.9 (CH), 119.6 (CH), 112.4 (2 CH), 64.5 (Cl), 34.6 (CH₂).

¹⁹F RMN (282 MHz, C₆D₆): δ(ppm)

4-[(3-yodobenzofuran-2-il)metil]benzoato de etilo (6m)



Fórmula molecular: C₁₇H₁₃IO₃

Aspecto: Sólido marrón, p.f.; 84 – 86 °C

Rendimiento: 60 %

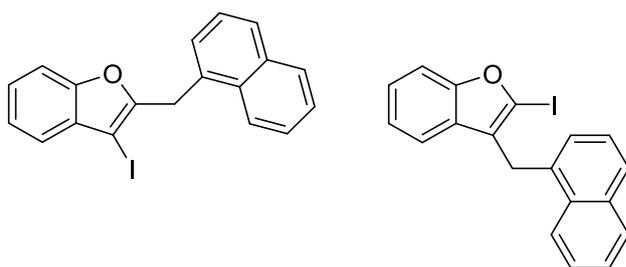
HRMS calculado para C₁₇H₁₃INaO₃ (M+Na): 414.9802

HRMS (ESI) encontrada: 414.9793

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 6H), 4.28 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂): δ(ppm) 167.1 (C), 156.7 (C), 155.1 (C), 147.7 (C), 142.6 (C), 131.4 (C), 130.4 (2 CH), 129.3 (2 CH), 125.7 (CH), 124.0 (CH), 121.6 (CH), 111.7 (CH), 64.6 (CI), 52.5 (CH₃), 34.7 (CH₂).

Mezcla de 2-[(naftalen-1-il)metil]-3-yodobenzofurano (6n) y 3-[(naftalen-1-il)metil]-2-yodobenzofurano (7n)



Fórmula molecular: C₁₉H₁₃IO

Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento: 86 % (2.2 : 1.0)

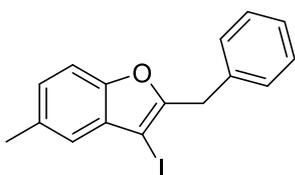
HRMS calculado para C₁₉H₁₃INaO (M+Na): 406.9903

HRMS (ESI) encontrada: 406.9905

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆): δ(ppm) 7.57 (s, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 5H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.89 (m, 2H), 6.81 – 6.76 (m, 1H), 4.04 (s, CH₂, 6n), 3.85 (s, CH₂, 7n).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 158.9 (C), 157.3 (C), 155.0 (C), 136.3 (C), 134.6 (C), 134.1 (2 C), 133.0 (C), 132.9 (C), 131.5 (C), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (2 CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 CH), 126.3 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 125.3 (CH), 124.5 (CH), 123.7 (CH), 123.1 (CH), 121.4 (CH), 119.5 (CH), 111.5 (CH), 111.2 (CH), 99.5 (Cl, 7n), 64.4 (Cl, 6n), 34.6 (CH₂, 6n), 32.4 (CH₂, 7n).

5-metil-2-bencil-3-yodobenzofurano (6o)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₃I₁O

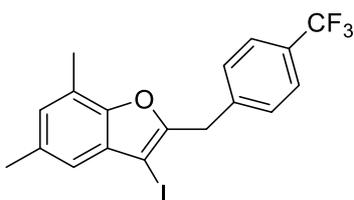
Aspecto: Líquido incoloro

Rendimiento: 80 %

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 7.19 – 7.18 (m, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 8H), 6.78 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 0.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm) 157.5 (C), 153.5 (C), 137.2 (C), 133.1 (C), 131.5 (C), 128.9 (4 CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 121.3 (CH), 111.1 (CH), 64.0 (Cl), 34.4 (CH₂), 21.2 (CH₃).

5,7-dimetil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-3-yodobenzofurano (6p)



Fórmula molecular: C₁₈H₁₄F₃I₁O

Aspecto: Líquido incoloro

Rendimiento: 59 %

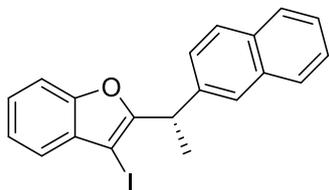
HRMS calculado para C₁₈H₁₄F₃I₁NaO (M+Na): 452.9934

HRMS (ESI) encontrada: 452.9922

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.41 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 156.2 (C), 152.5 (C), 142.0 (q, J = 1.4 Hz, C), 133.7 (C), 130.8 (C), 129.6 (4 CH), 128.0 (CH), 126.1 (q, J = 3.8 Hz, C), 121.5 (C), 118.8 (CH), 64.7 (CI), 34.6 (CH₂), 21.5 (CH₃), 14.8 (CH₃).

(S)-2-[1-(naftalen-2-il)etil]-3-yodobenzofurano (S-6q)



Fórmula molecular: C₂₀H₁₅IO

Aspecto: Líquido incoloro

Rendimiento: 91 %

HRMS calculado para C₂₀H₁₅IO (M+K): 436.9799

HRMS (ESI) encontrada: 436.9787

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 7.85 – 7.79 (m, 4H), 7.54 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.27 (m, 6H), 4.72 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm) 160.6 (C), 154.9 (C), 140.4 (C), 134.0 (C), 132.9 (C), 131.5 (C), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 125.4 (CH), 123.8 (CH), 121.5 (CH), 111.7 (CH), 63.0 (C), 39.4 (CH), 19.4 (CH₃).

5.3. Análisis HPLC

Datos de HPLC para los sustratos de partida

Columna: CHIRALPAK® IA, 4.6 mmØ x 250 mm

Precolumna: CHIRALPAK® IA, 4.0 mmØ x 10 mm (3 piezas)

Disolvente: Isopropanol:hexano (1:99)

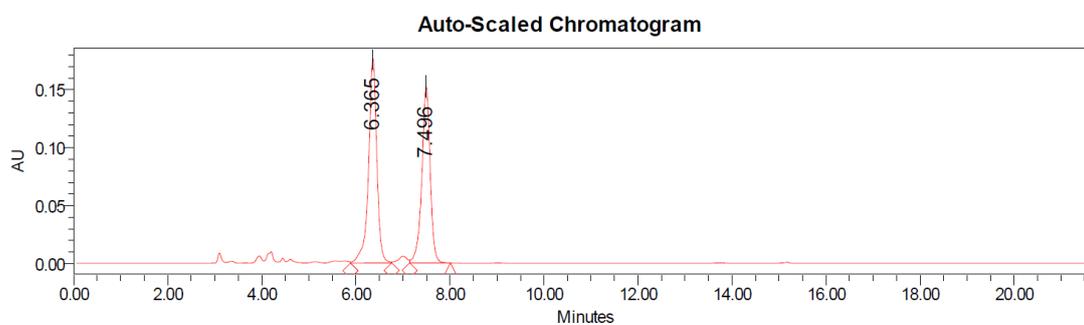
Flujo: 1.0 ml/min

Inyección: 10 µl

Temperatura de columna: 30 °C

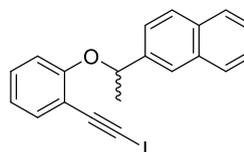
Temperatura de la muestra: 10 °C

2-{1-[2-(yodoetil)fenoxi]etil}naftaleno racémico (rac-5q)

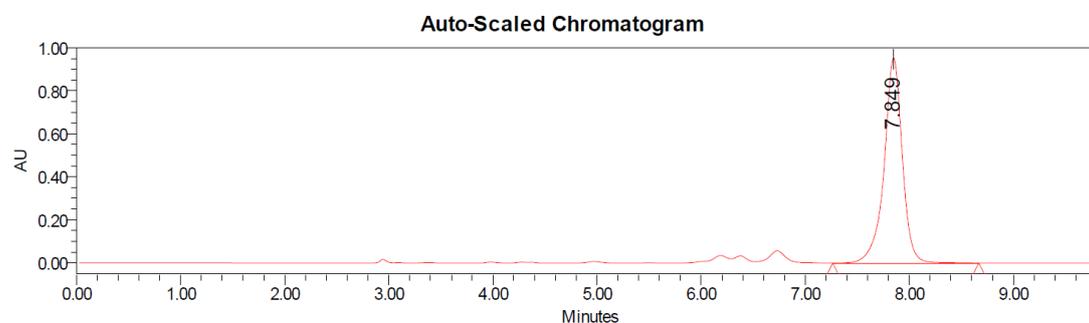


Unknown Peak Results

Peak Type	RT	Area	% Area	Height
1 Unknown	6.365	2175140	53.68	176714
2 Unknown	7.496	1877044	46.32	152318

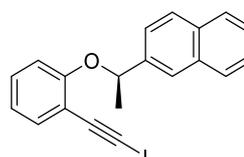


(R)-2-{1-[2-(yodoetil)fenoxi]etil}naftaleno enriquecido enantioméricamente (R-5q)

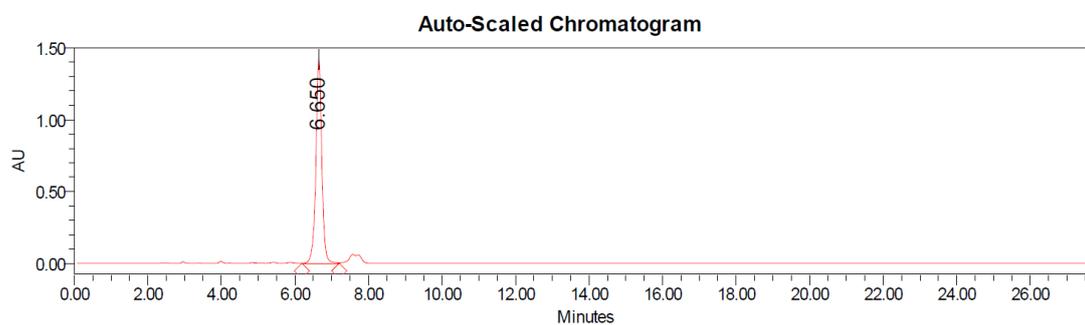


Unknown Peak Results

Peak Type	RT	Area	% Area	Height
1 Unknown	7.849	11617287	100.00	954189

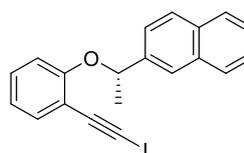


(S)-2-[1-[2-(yodoetil)fenoxi]etil]naftaleno enriquecido enantioméricamente (S-5q)



Unknown Peak Results

Peak Type	RT	Area	% Area	Height
1 Unknown	6.650	15833704	100.00	1427933



Datos de HPLC para los productos finales

Columna: CHIRALPAK® IA, 4.6 mmØ x 250 mml

Precolumna: CHIRALPAK® IA, 4.0 mmØ x 10 mml (3 piezas)

Disolvente: hexano

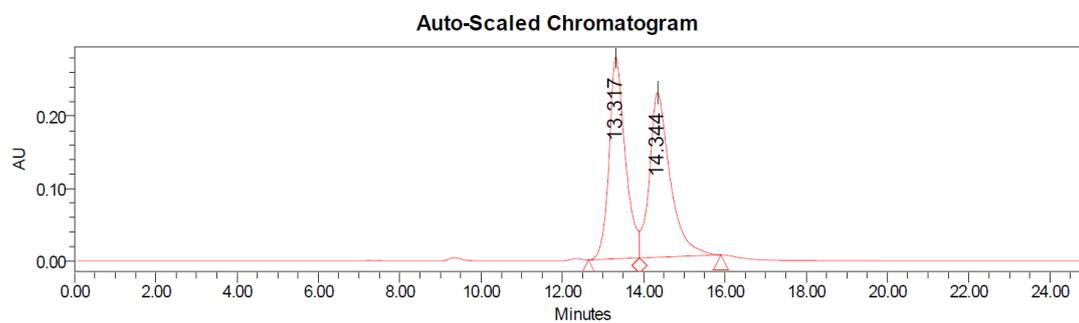
Flujo: 1.0 ml/min

Inyección: 10 µl

Temperatura de columna: 30 °C

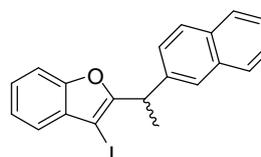
Temperatura de la muestra: 10 °C

2-[1-(naftalen-2-il)etil]-3-yodobenzofurano (rac-6q)

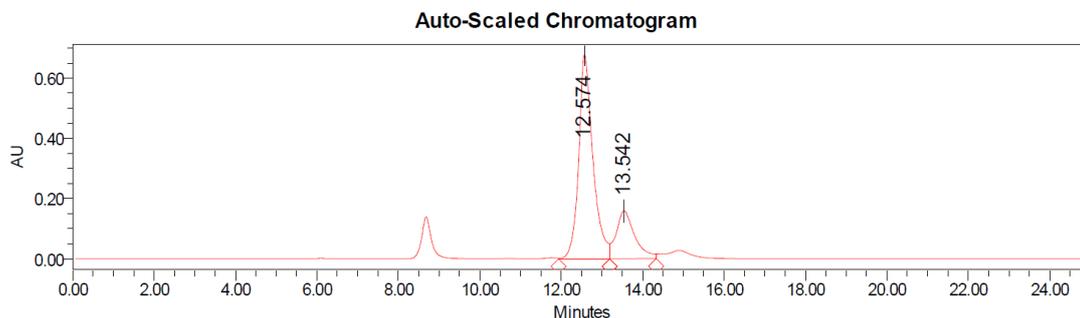


Unknown Peak Results

Peak Type	RT	Area	% Area	Height
1 Unknown	13.317	7744966	49.03	279065
2 Unknown	14.344	8050720	50.97	227489

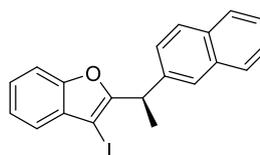


(R)-2-[1-(naftalen-2-il)etil]-3-yodobenzofurano enriquecido enantioméricamente (R-6g)

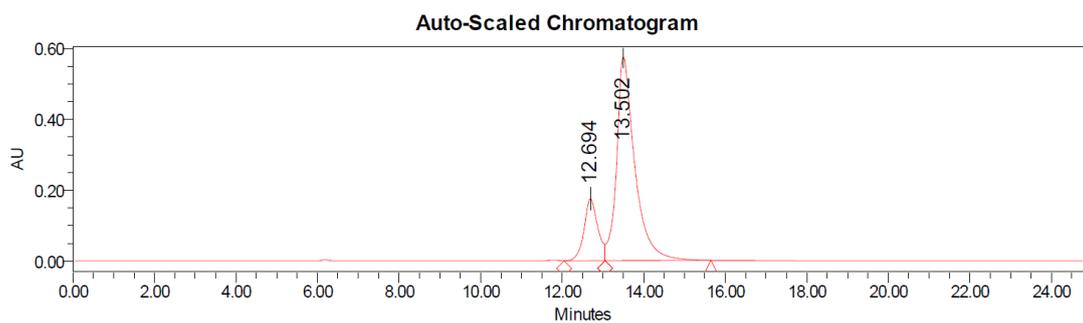


Unknown Peak Results

Peak Type	RT	Area	% Area	Height
1 Unknown	12.574	16439703	76.56	678327
2 Unknown	13.542	5033806	23.44	158866

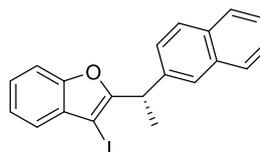


(S)-2-[1-(naftalen-2-il)etil]-3-yodobenzofurano enriquecido enantioméricamente (S-6g)



Unknown Peak Results

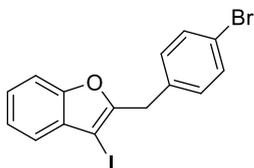
Peak Type	RT	Area	% Area	Height
1 Unknown	12.694	4107084	18.73	175152
2 Unknown	13.502	17815017	81.27	575606



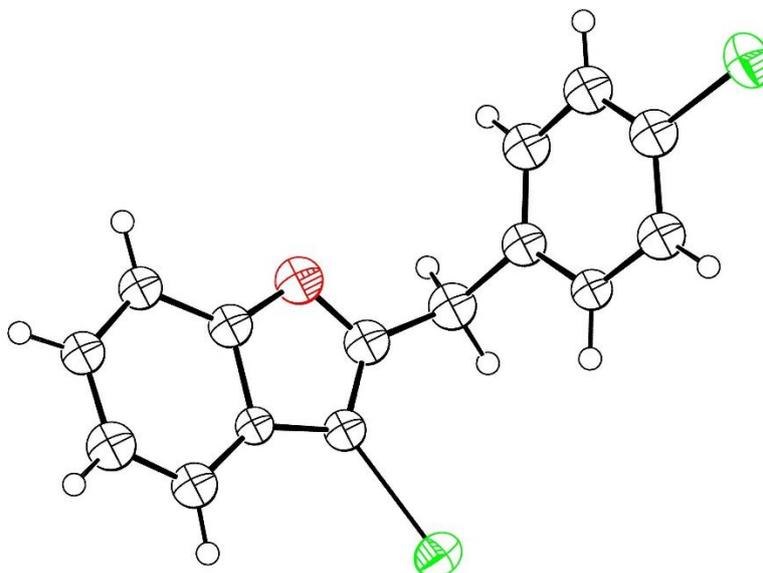
5.4. Rayos X

Este apartado contiene los datos cristalográficos suplementarios del compuesto 6c. Dichos datos están siendo procesados para ser incluidos en el Cambridge Crystallographic Data Centre.

Determinación de la estructura del compuesto 2-(4-bromobencil)-3-yodobenzofurano (6c)



Datos de la estructura de cristal para C₁₅H₁₀BrIO



50% probability level

$M_r = 413.04$; $T = 150$ (2) K; $\lambda = 1.54184$ Å; **Crystal system:** Monoclinic; **Space group:** P 2₁.

Unit cell dimensions: $a = 4.39430(10)$, $b = 23.5980(7)$, $c = 13.2126(6)$ Å, $\beta = 99.492(4)^\circ$. **Volume** = 1351.34(8) Å³; **Z** = 4, **Calculated density** = 2.030 Mgm⁻³

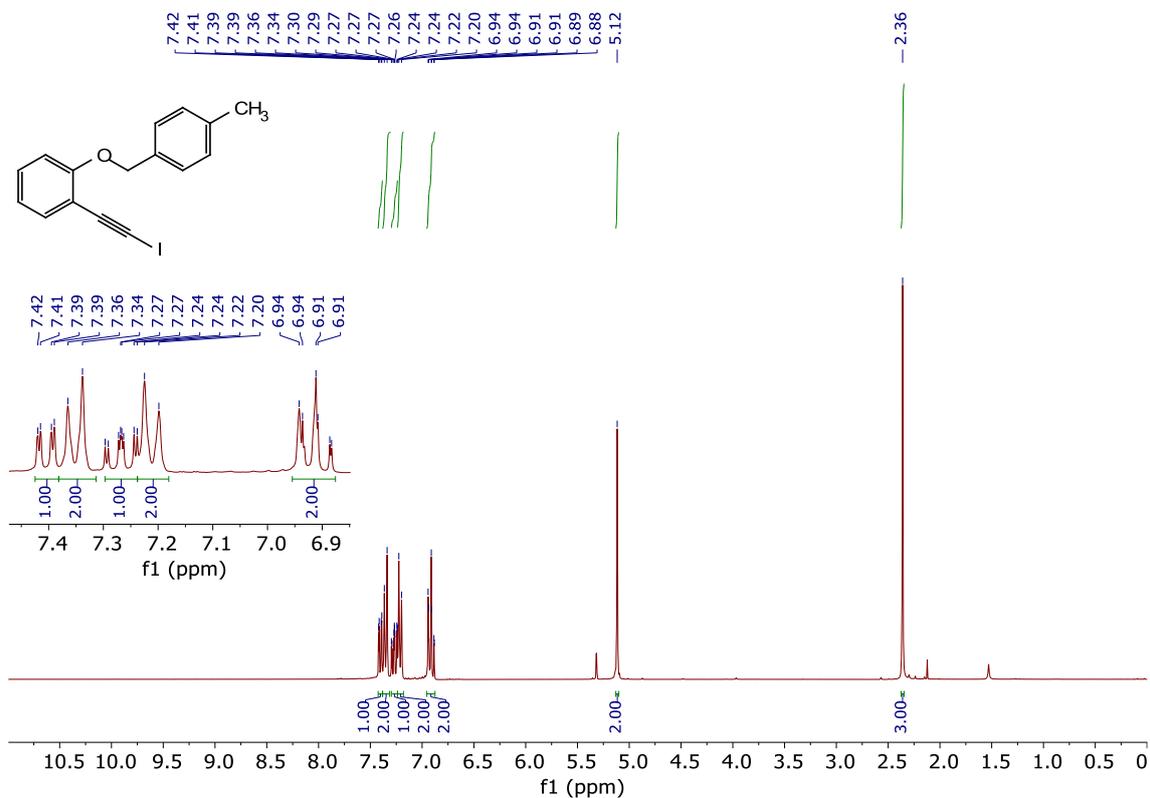
Absorption coefficient: 21.951 mm⁻¹; **F(000)** = 784; **Crystal size:** 0.390 x 0.090 x 0.060 mm.

θ range data collection = 3.391-69.692 °; **Index ranges:** $-5 \leq h \leq 4$, $-27 \leq k \leq 28$, $-14 \leq l \leq 16$; **Reflections collected/unique** = 12018 / 4683 [$R_{int} = 0.0779$]; **Completeness to θ** = 67.684 (100%); **Absorption correction:** multi-scan; **Max. and min. transmission** = 1.0000 and 0.22292; **Refinement method:** full matrix least-squares on F^2 ; **Data/restraints/parameters** = 4683 / 1 / 158; **Goodness-of-fit on F^2** = 1.282; **Final R indices [$>2\sigma(I)$]:** $R_1 = 0.1088$, $wR_2 = 0.2751$; **R indices (all data):** $R_1 = 0.1118$, $wR_2 = 0.2806$; **Largest difference peak and hole** = 8.125 and -2.219 eÅ⁻³.

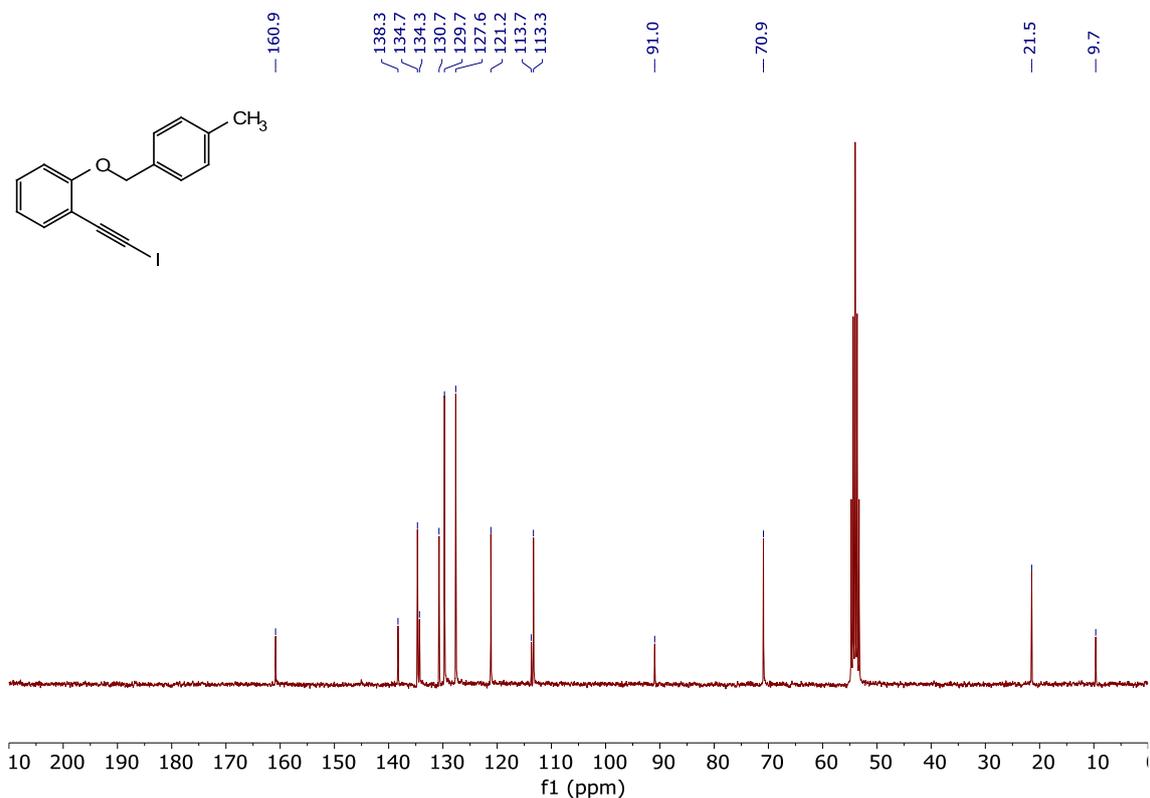
II.6. ESPECTROS RMN

6.1. Espectros RMN de los sustratos de partida (5)

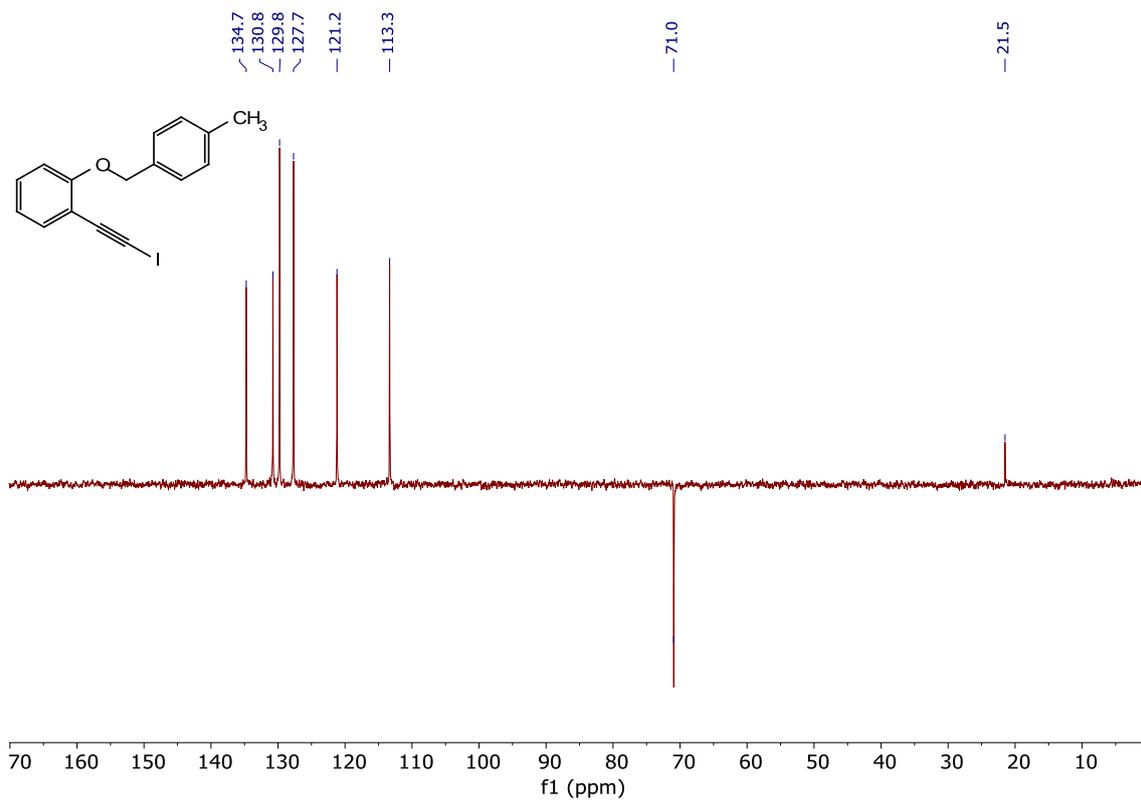
5a ^1H RMN (CD_2Cl_2)



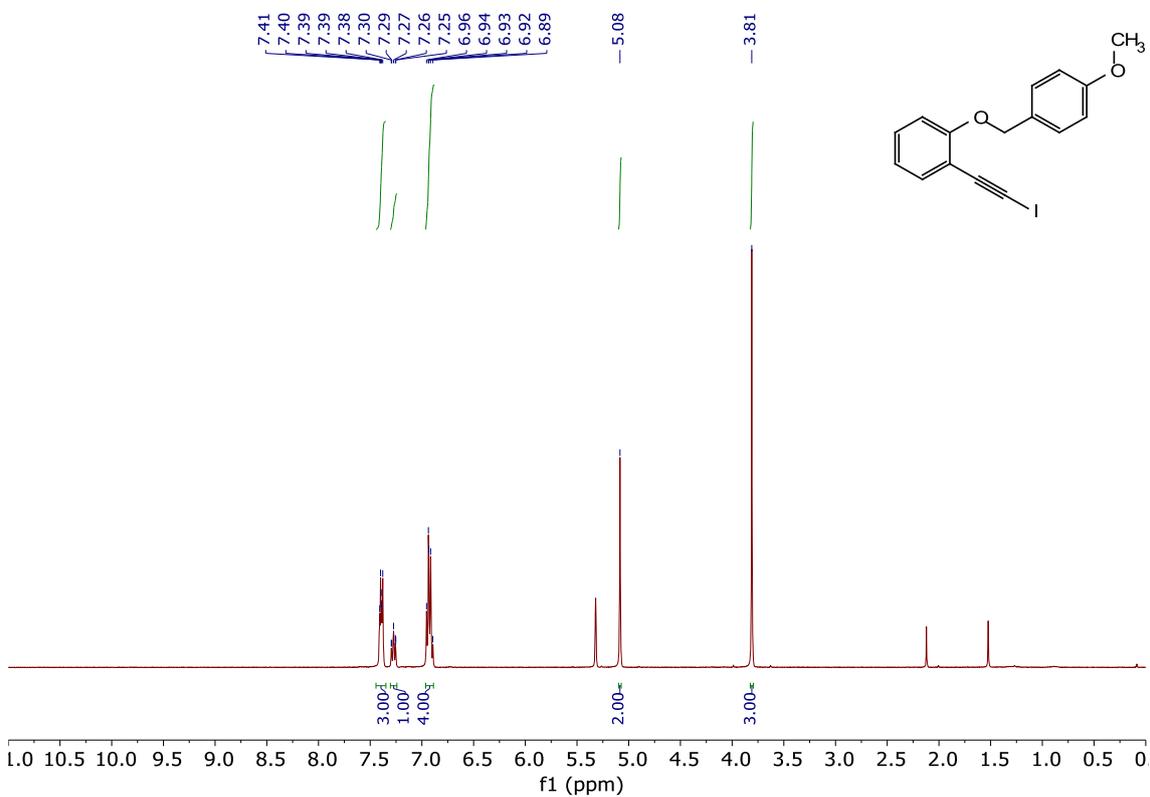
5a ^{13}C RMN (CD_2Cl_2)



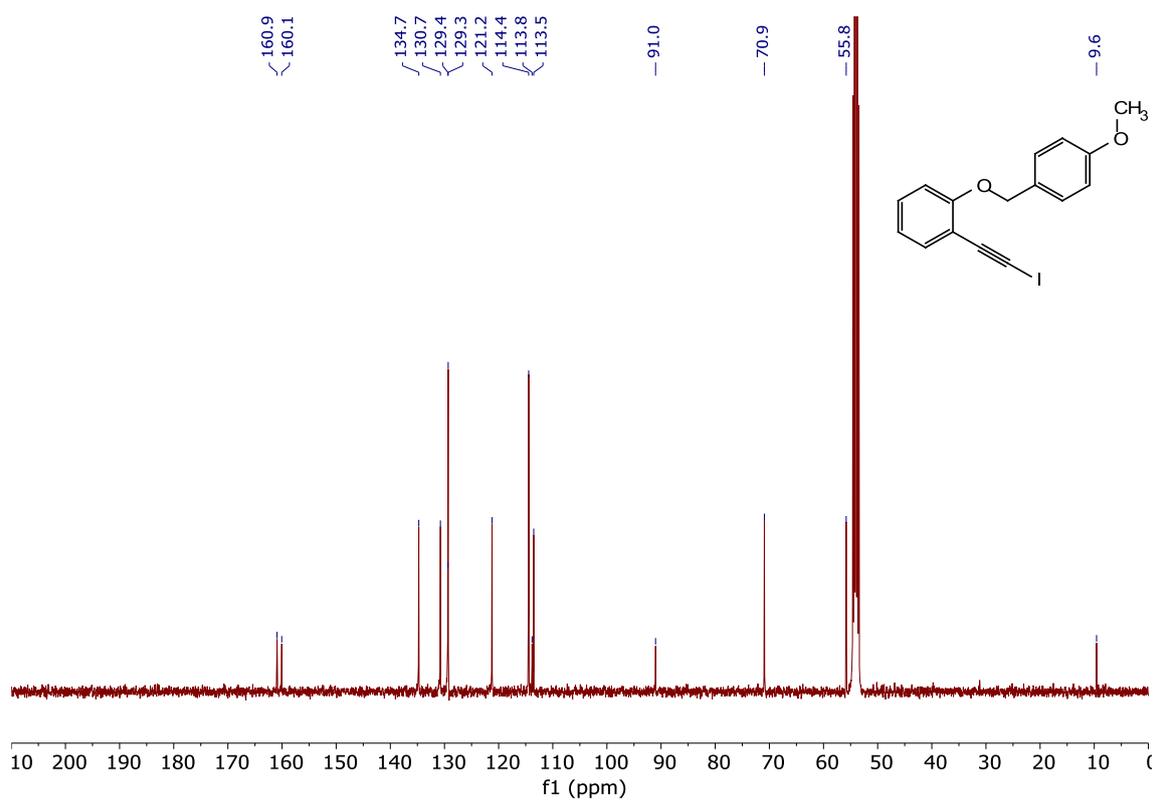
5a DEPT RMN (CD₂Cl₂)



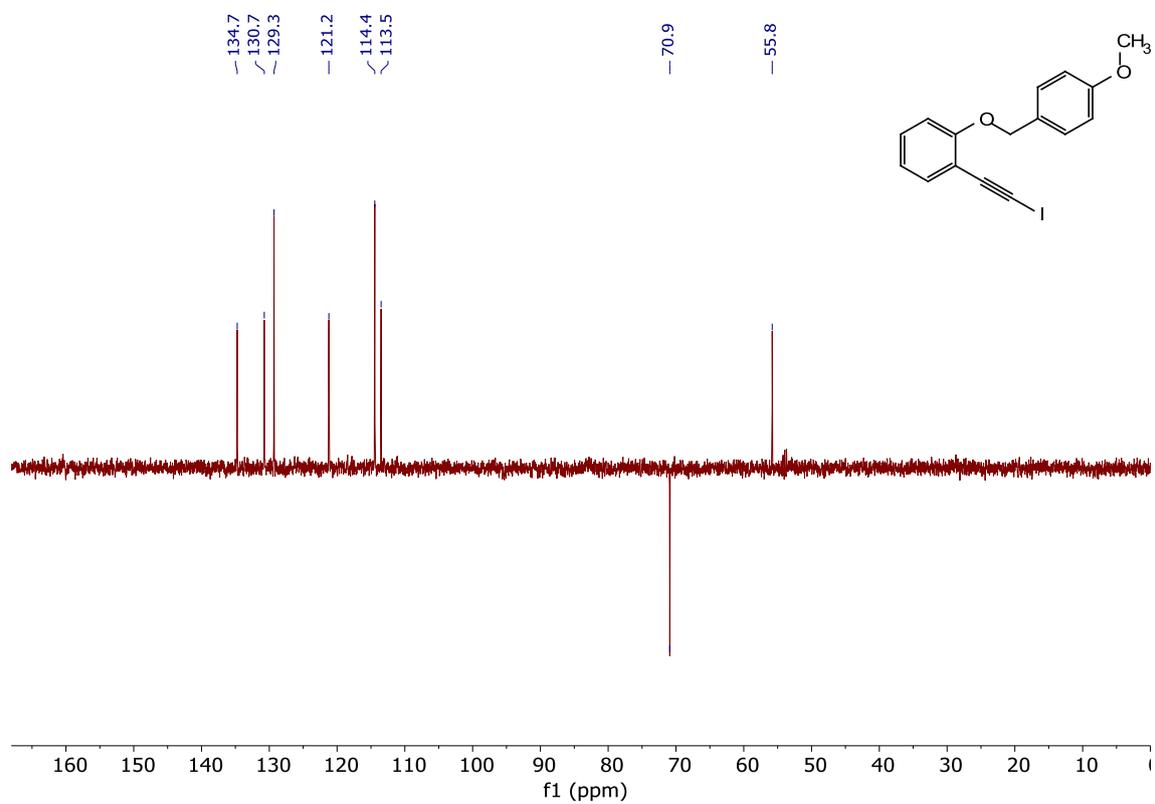
5b ¹H RMN (CD₂Cl₂)



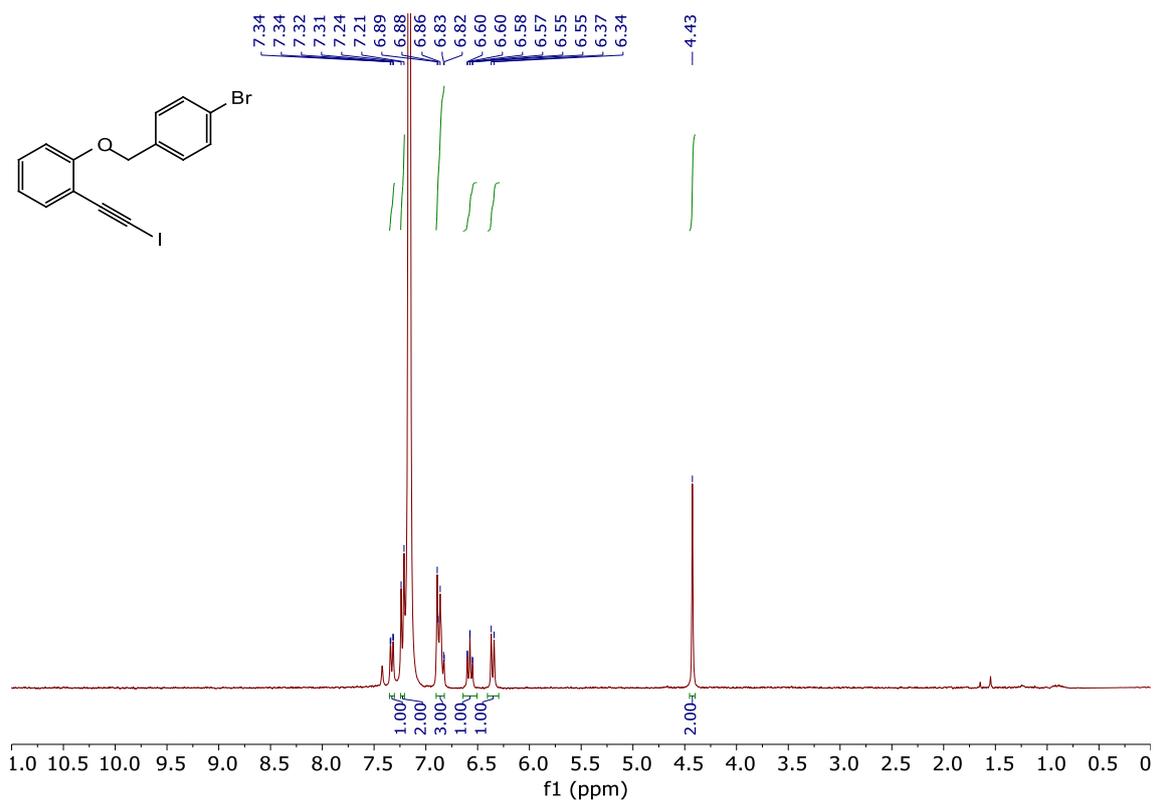
5b ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



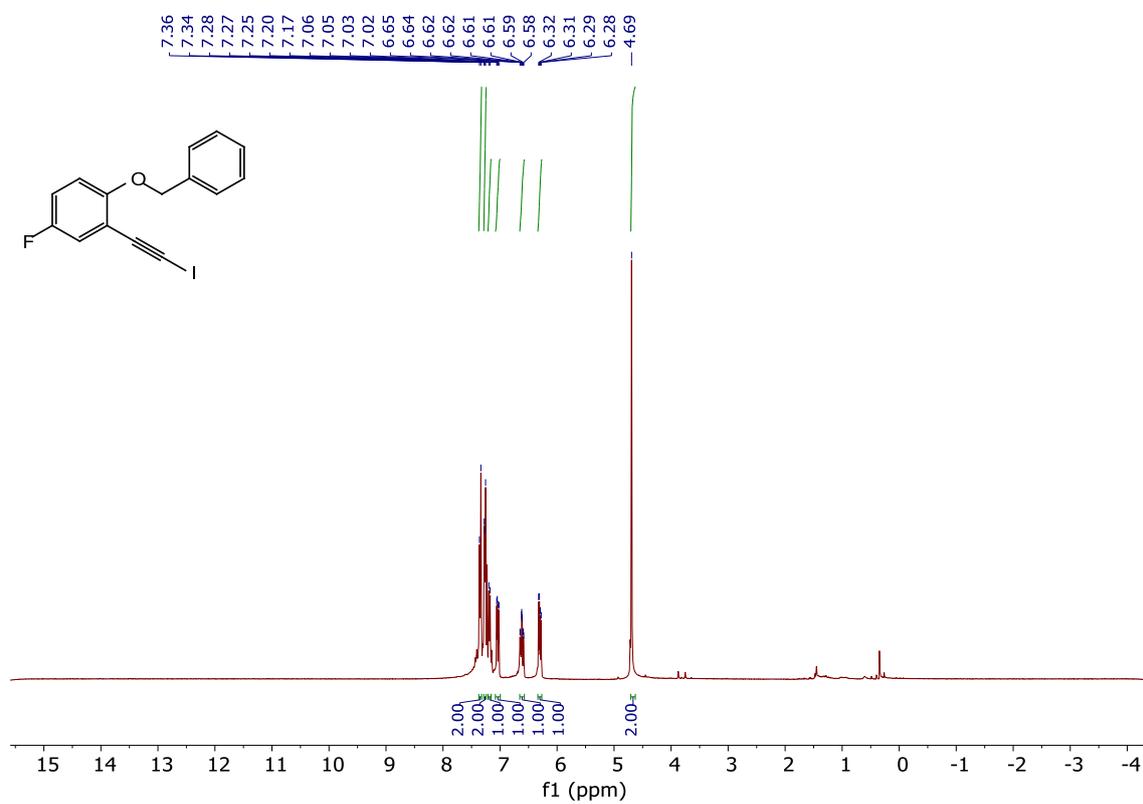
5b DEPT RMN (CD₂Cl₂)



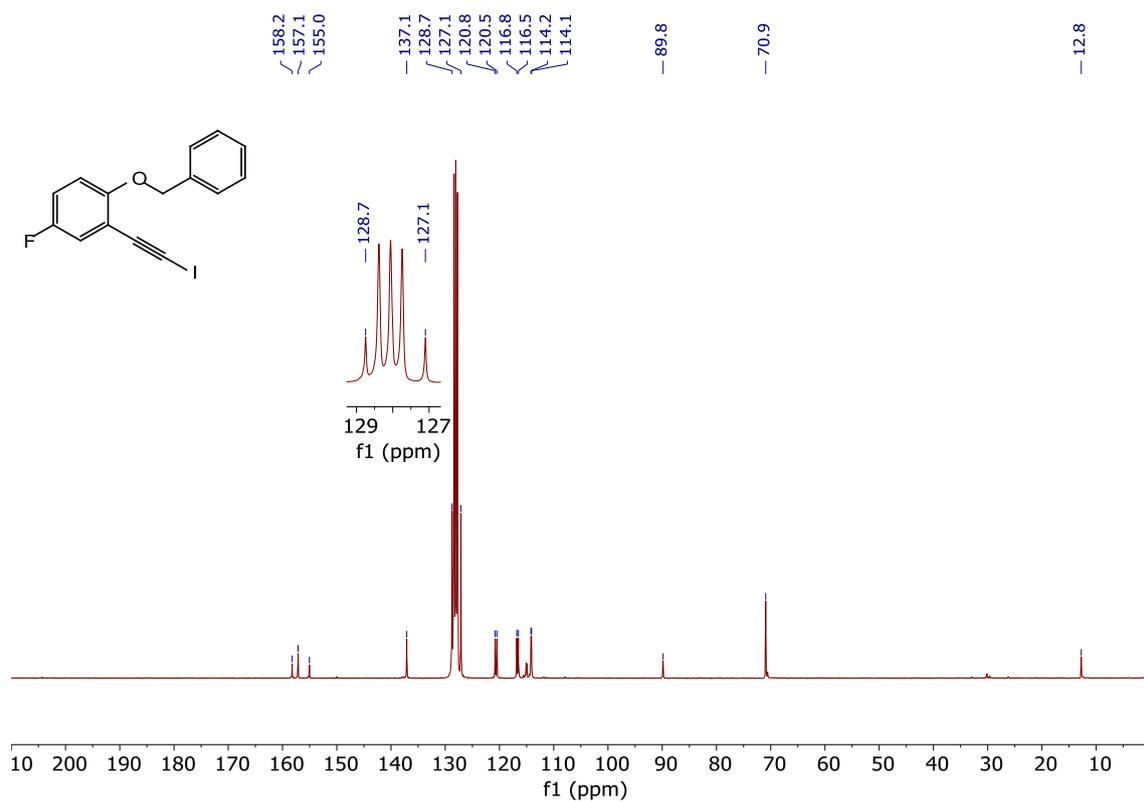
5c ¹H RMN (C₆D₆)



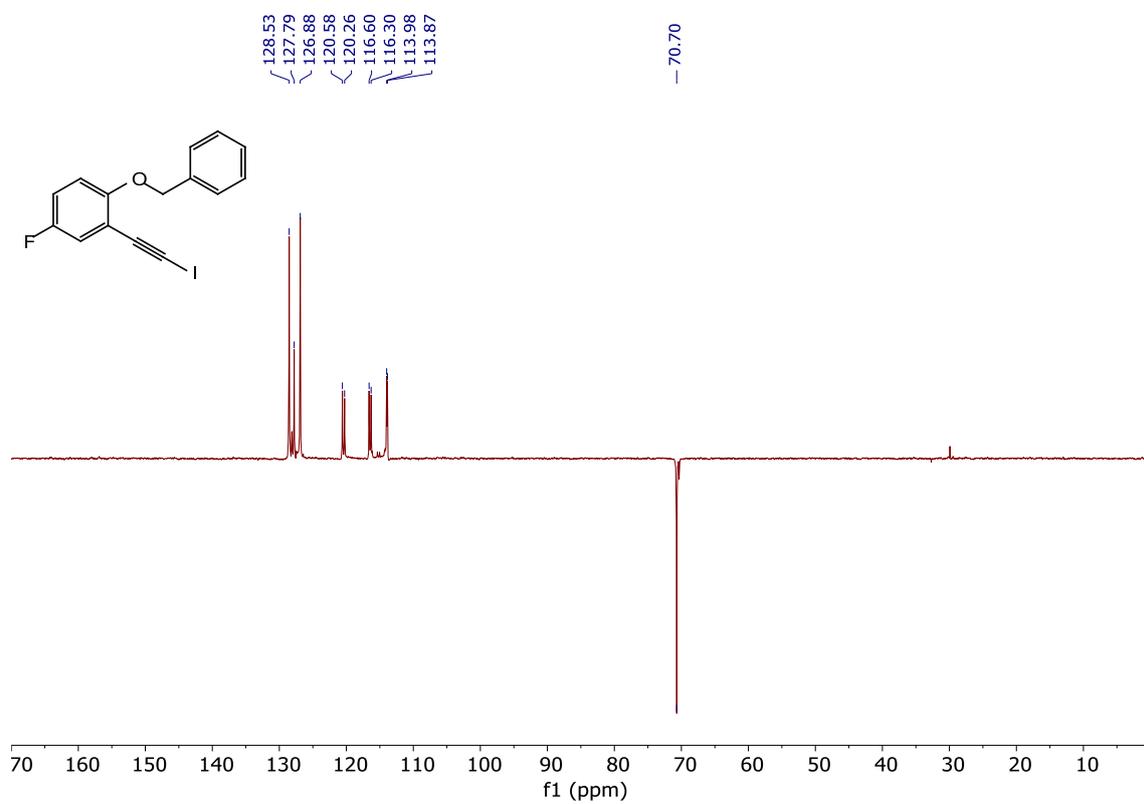
5d ¹H RMN (C₆D₆)



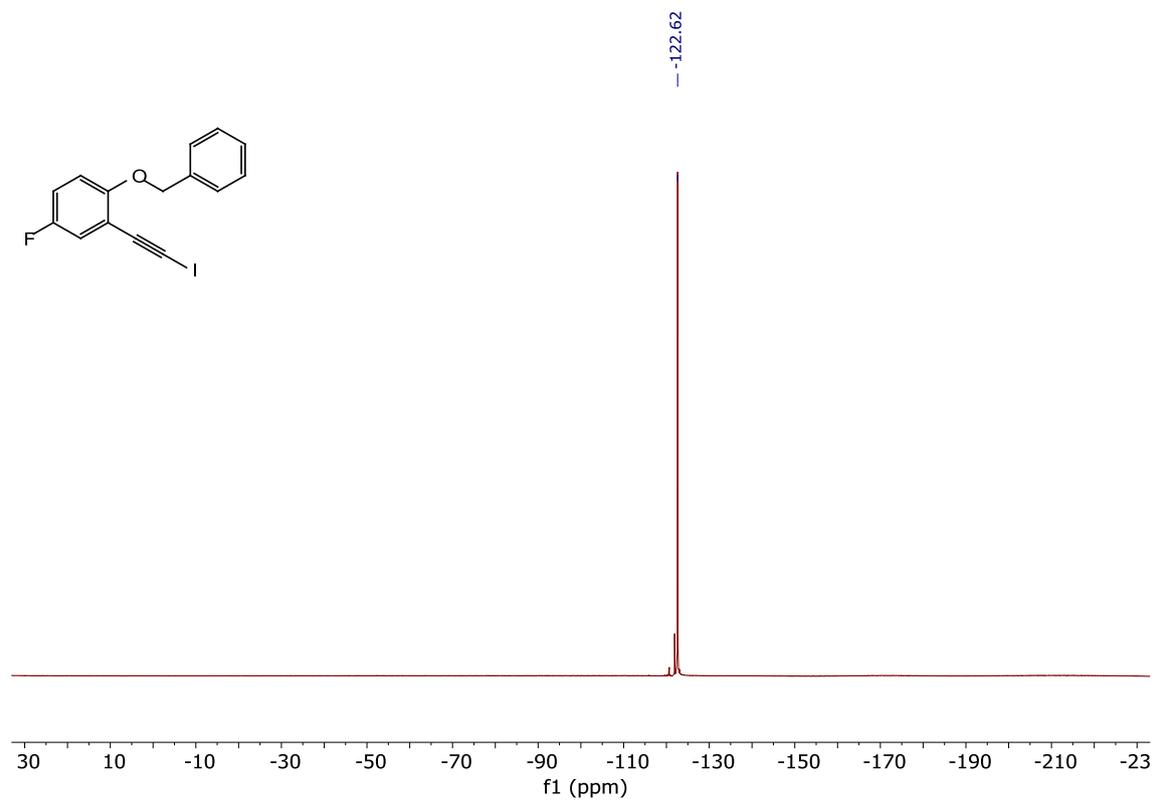
5d ¹³C RMN (C₆D₆)



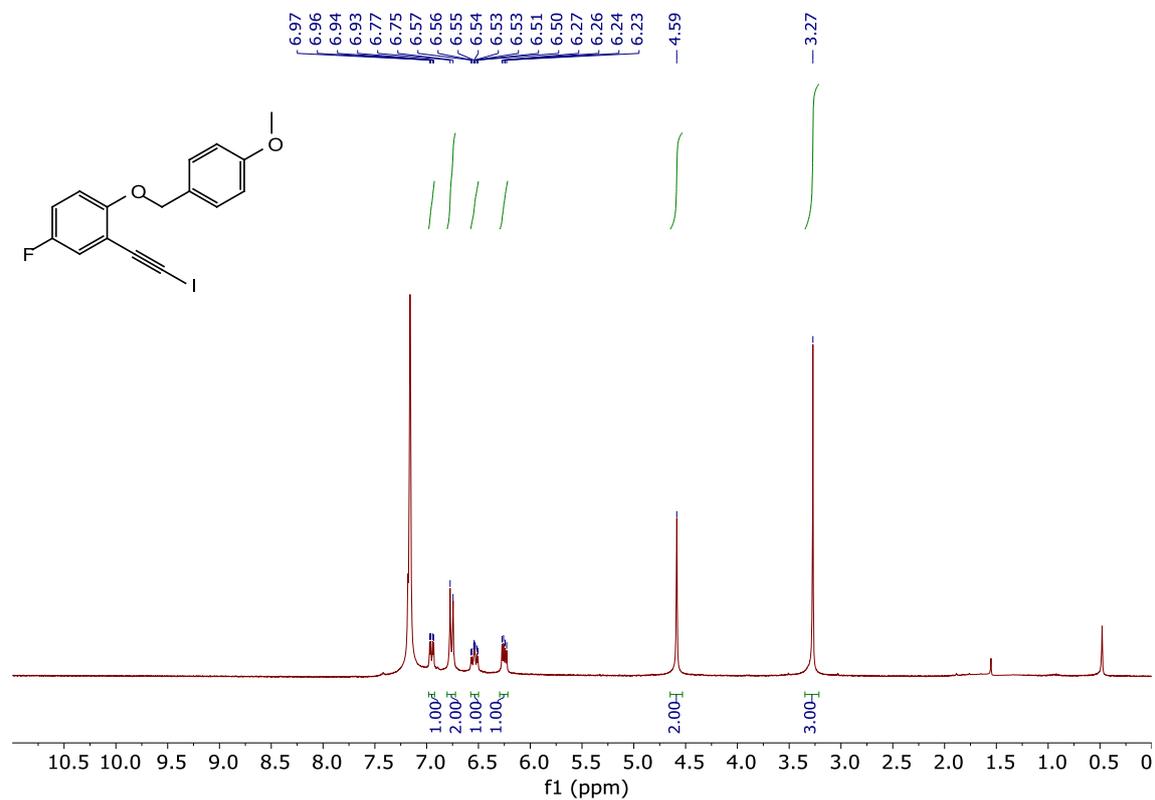
5d DEPT RMN (C₆D₆)



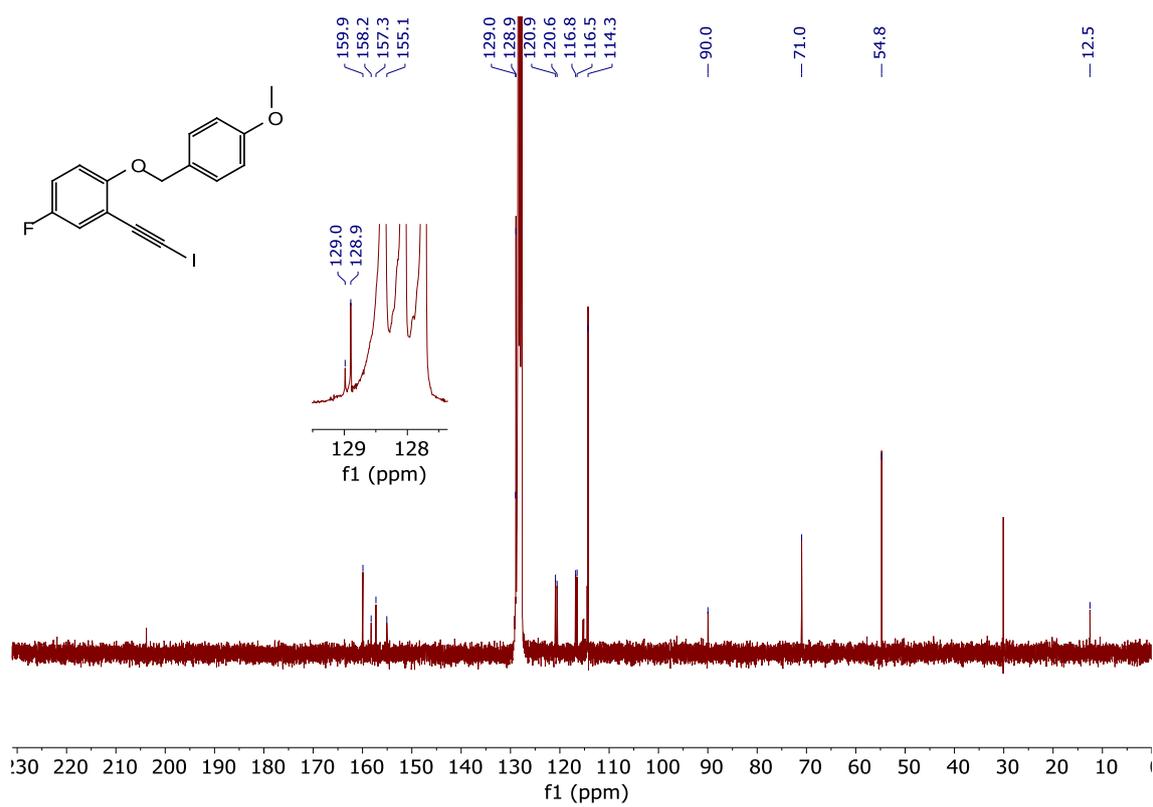
5d ^{19}F RMN (C_6D_6)



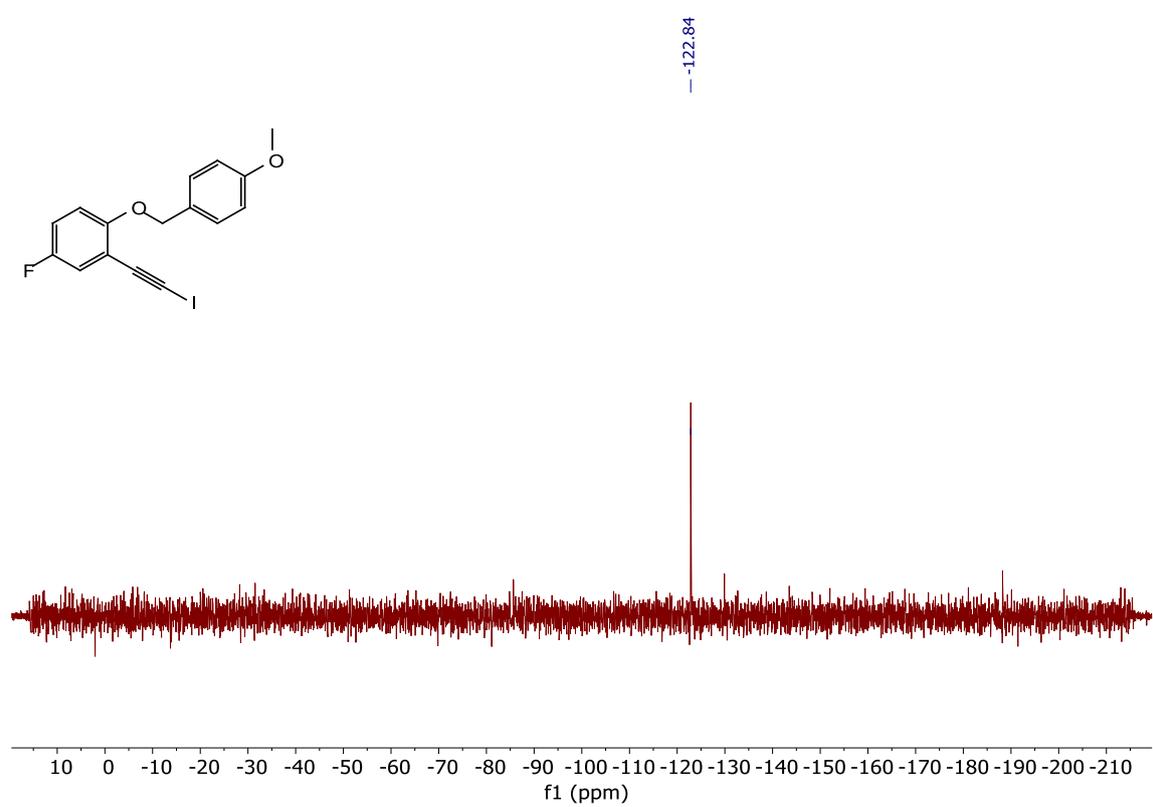
5e ^1H RMN (C_6D_6)



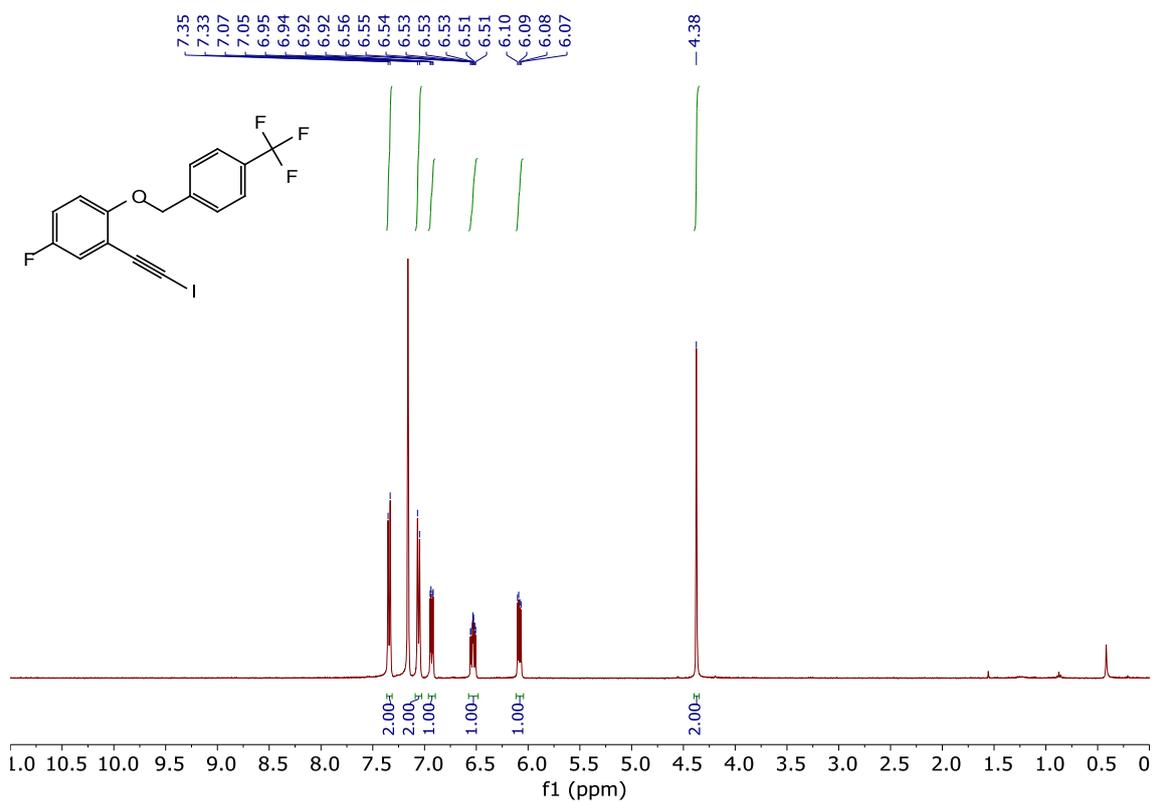
5e ^{13}C RMN (C_6D_6)



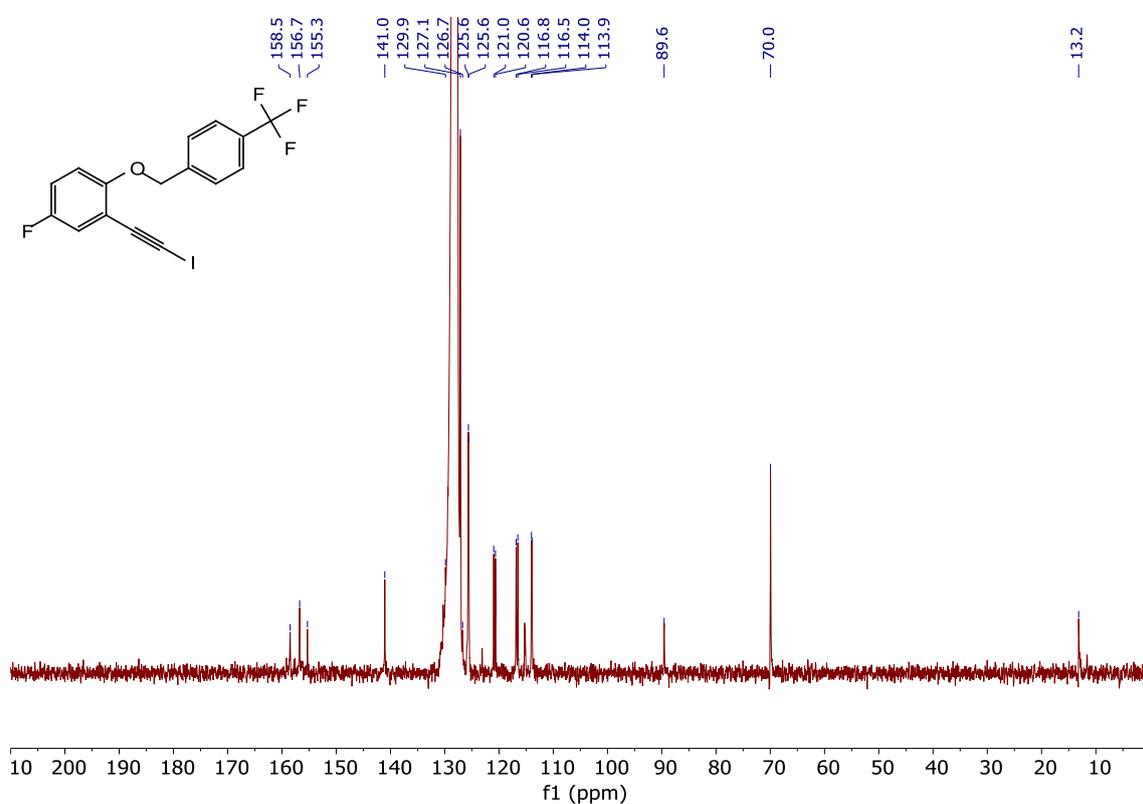
5e ^{19}F RMN (C_6D_6)



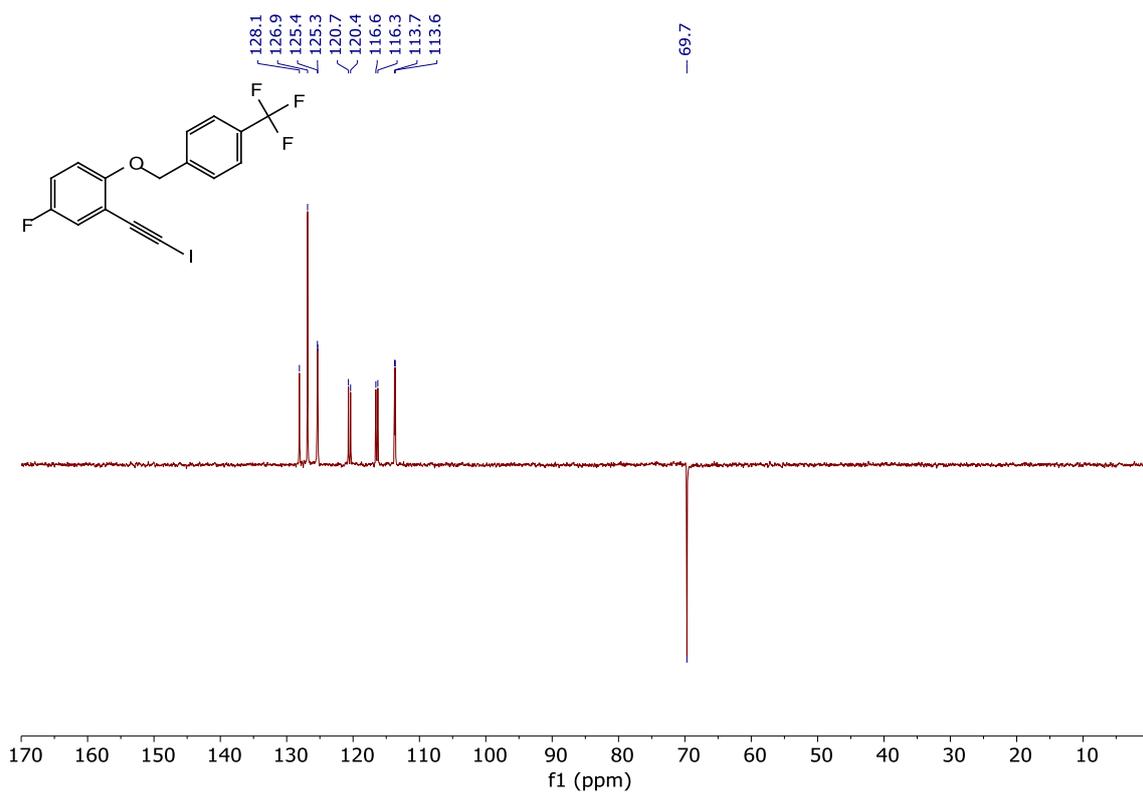
5f ¹H RMN (C₆D₆)



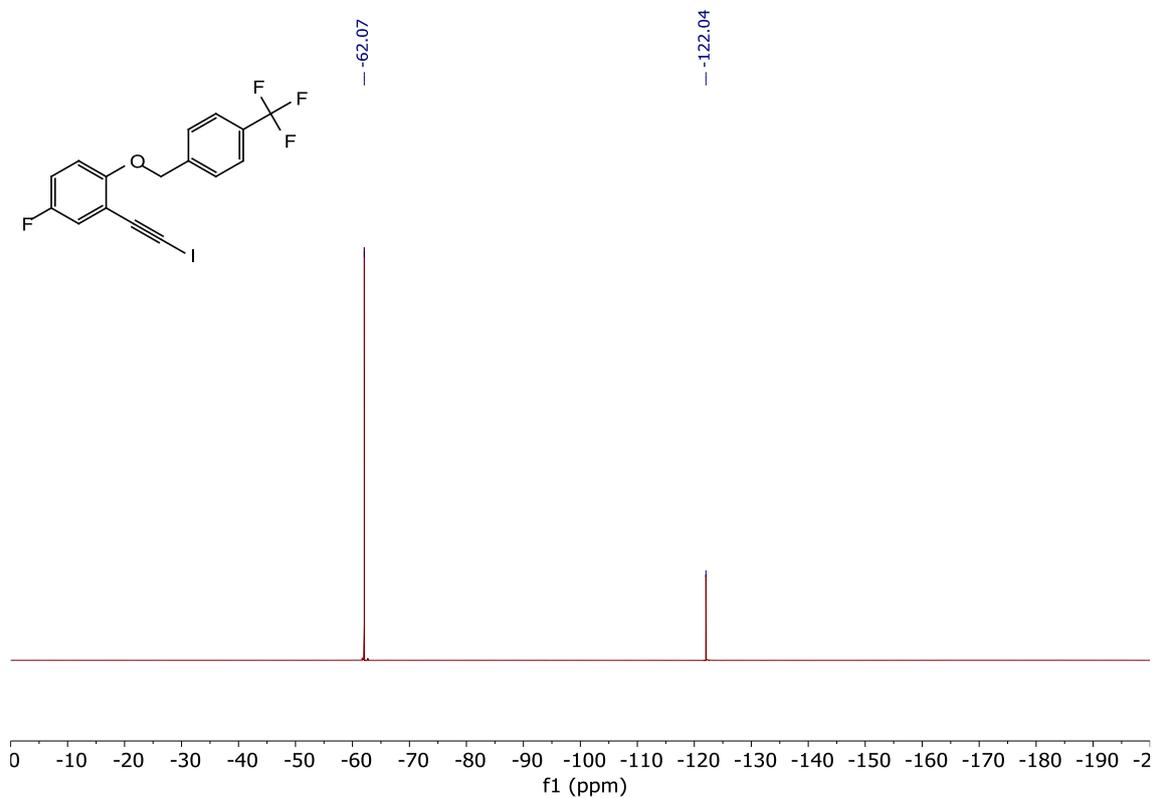
5f ¹³C RMN (C₆D₆)



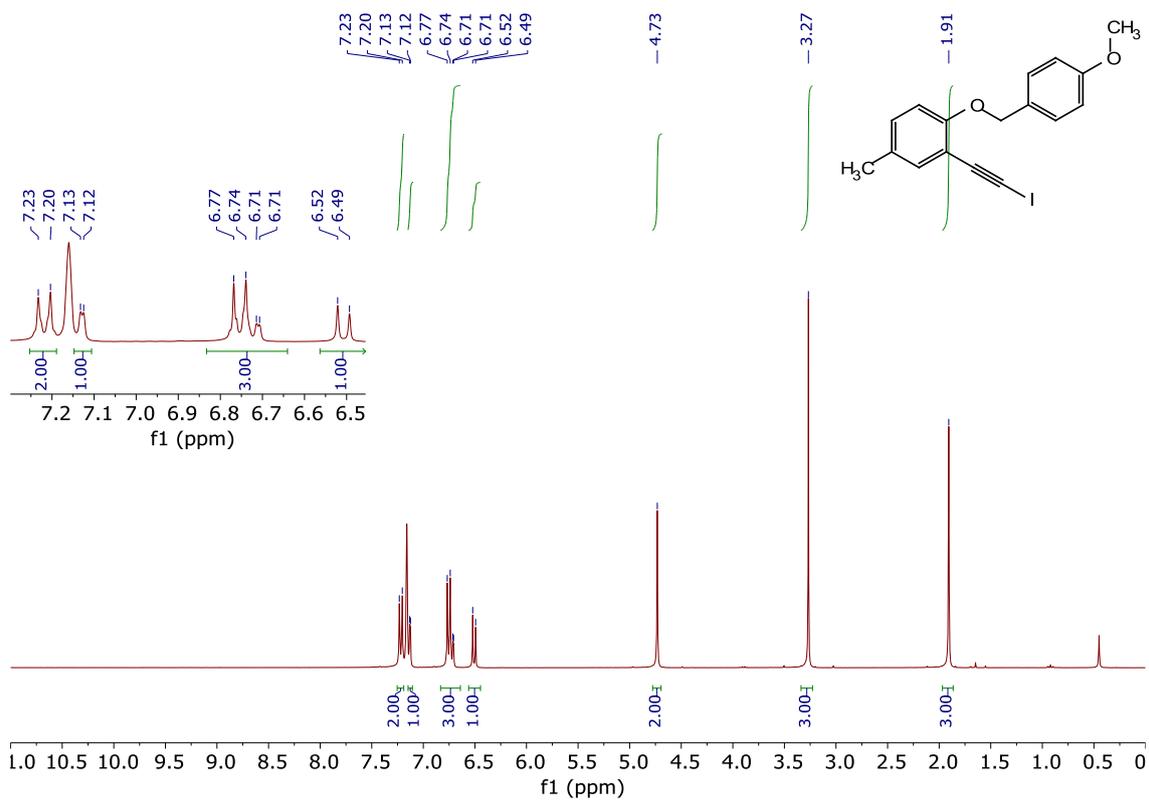
5f DEPT RMN (C₆D₆)



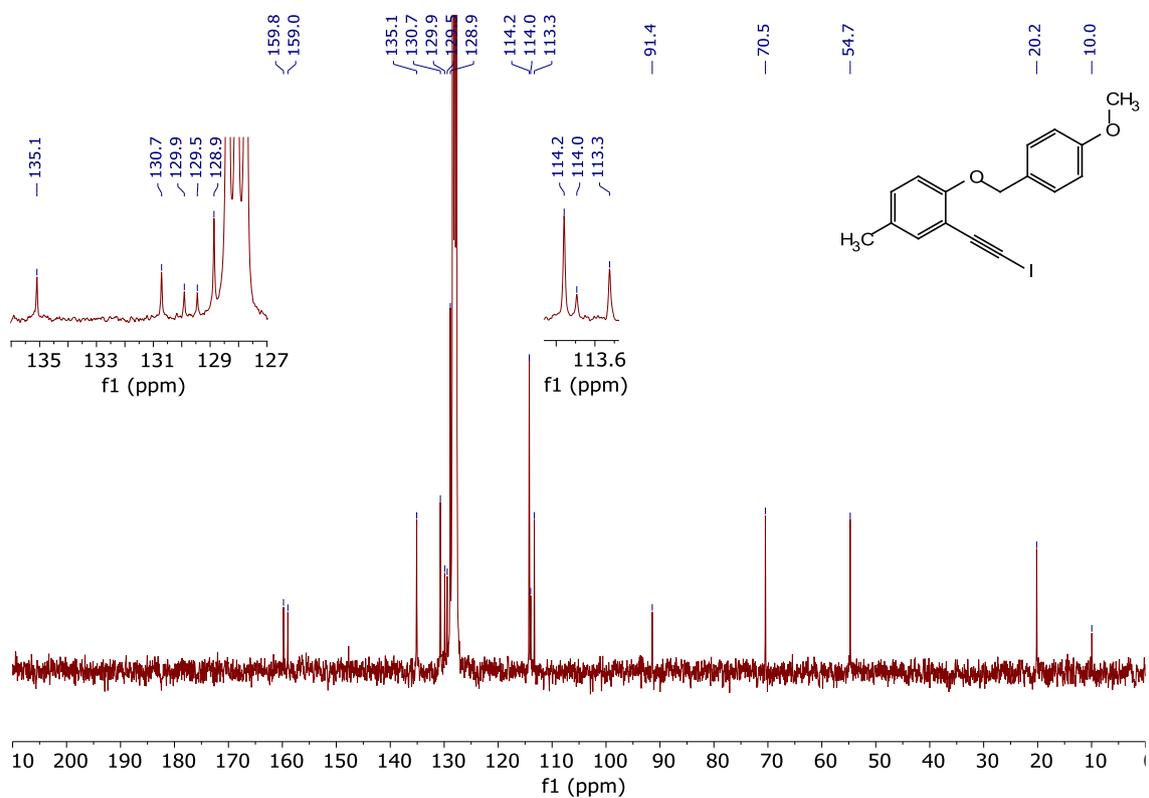
5f ¹⁹F RMN (C₆D₆)



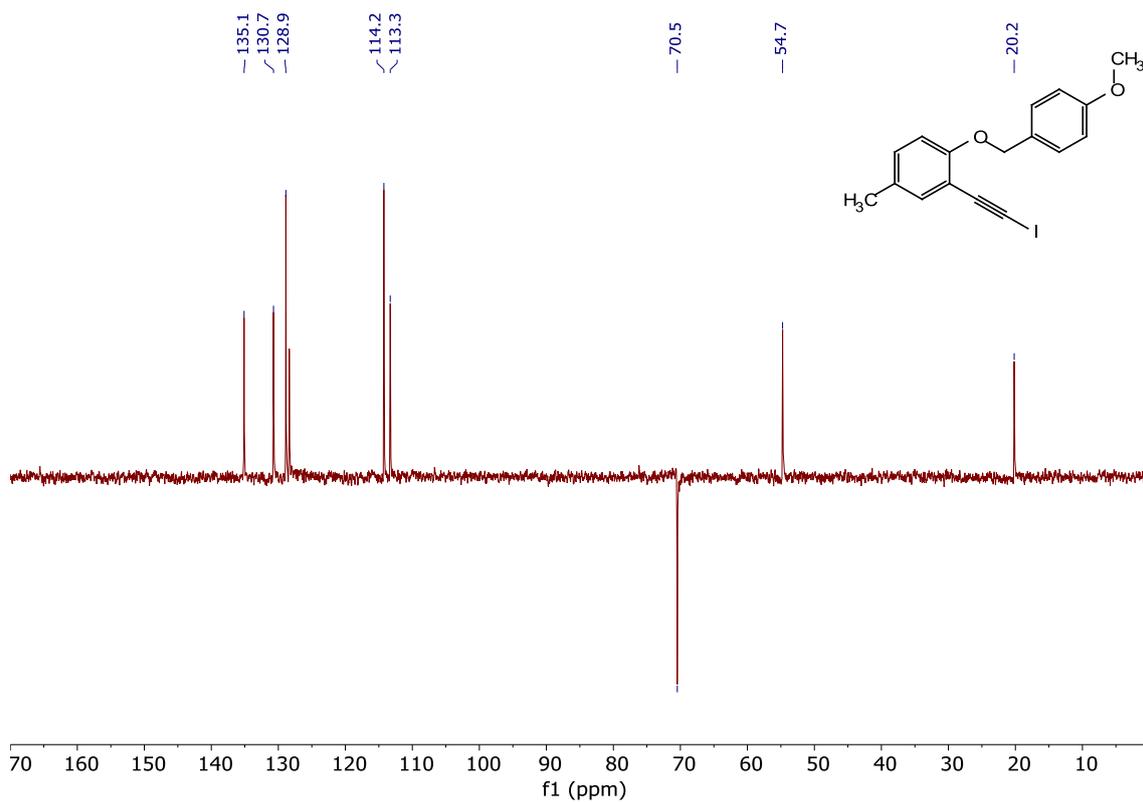
5g ^1H RMN (C_6D_6)



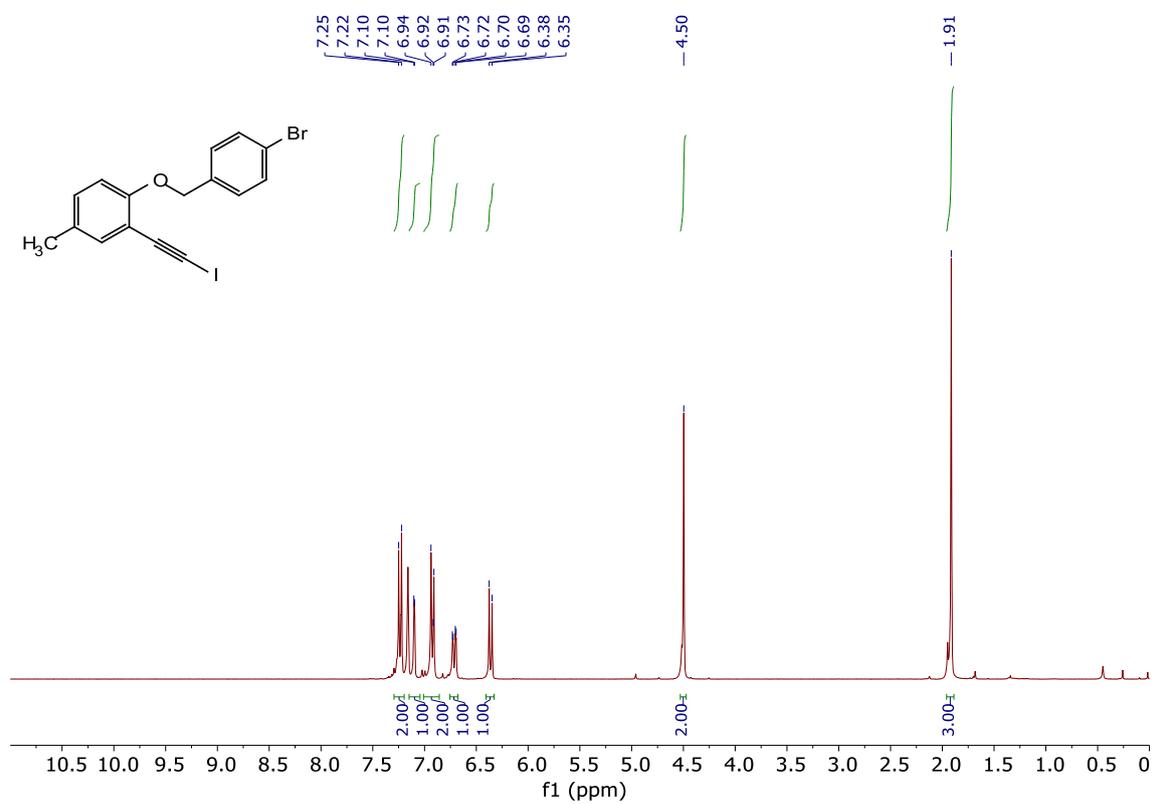
5g ^{13}C RMN (C_6D_6)



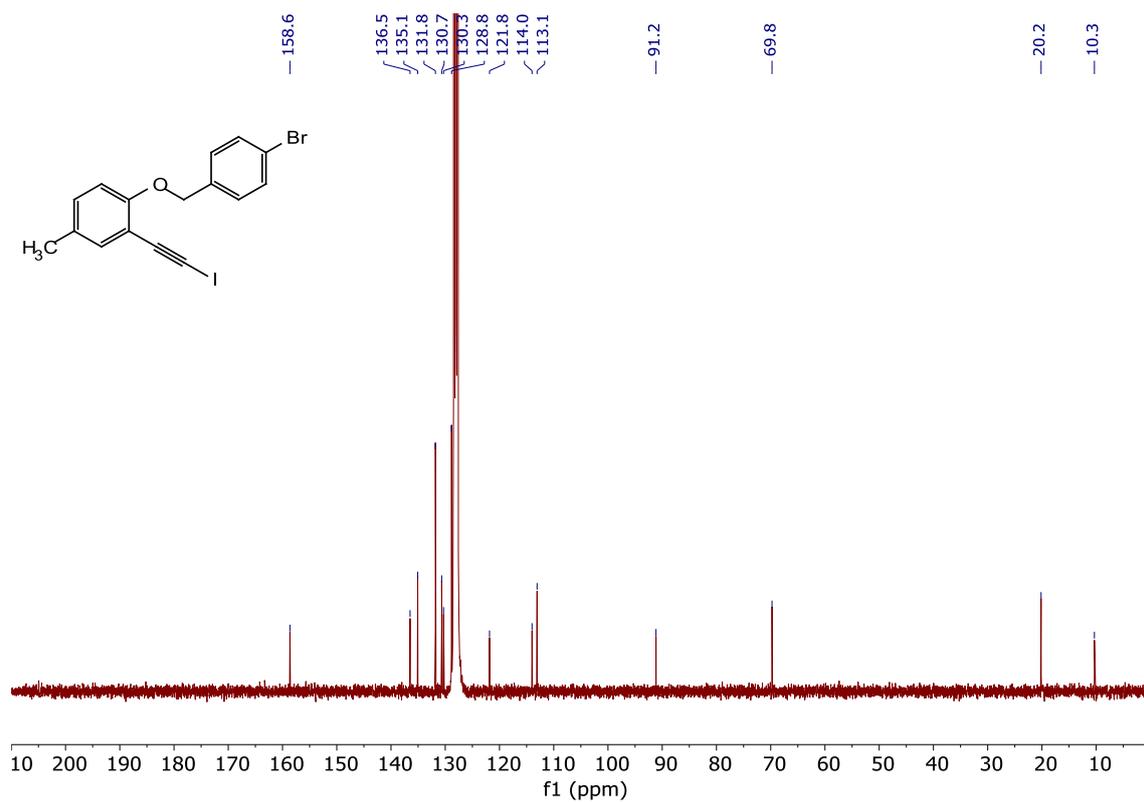
5g DEPT RMN (C₆D₆)



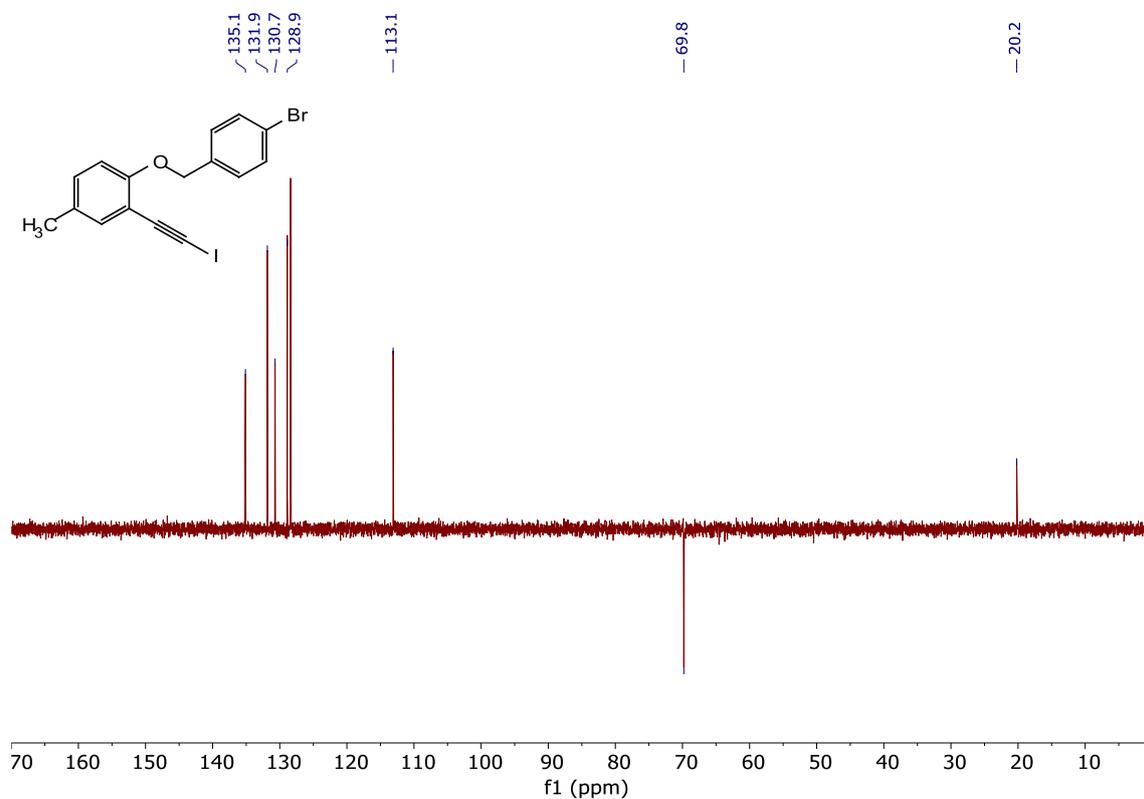
5h ¹H RMN (C₆D₆)



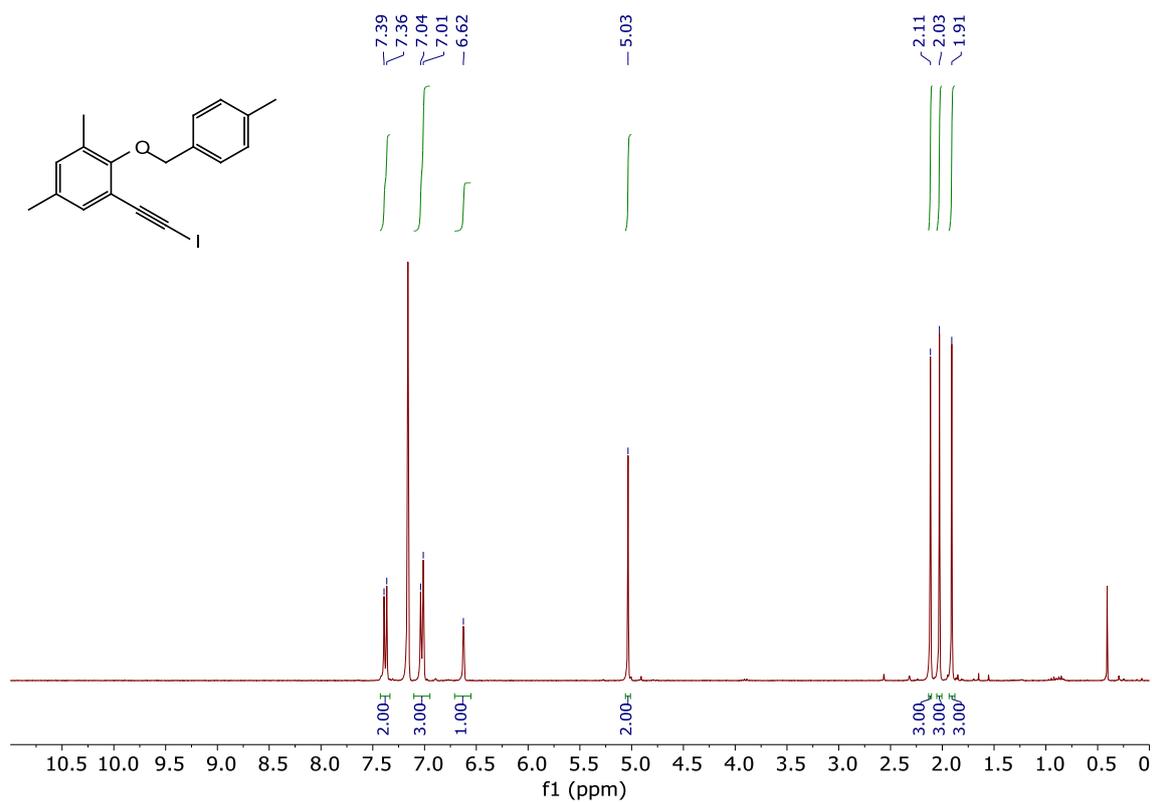
5h ¹³C RMN (C₆D₆)



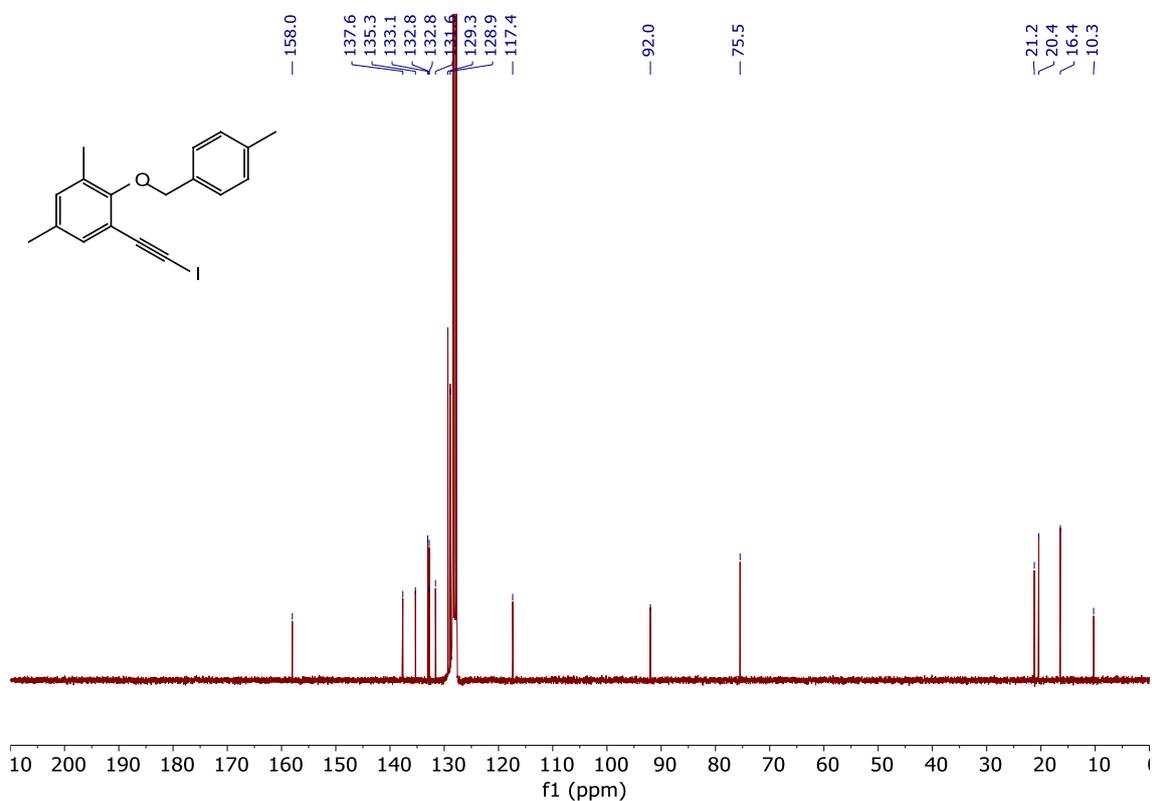
5h DEPT RMN (C₆D₆)



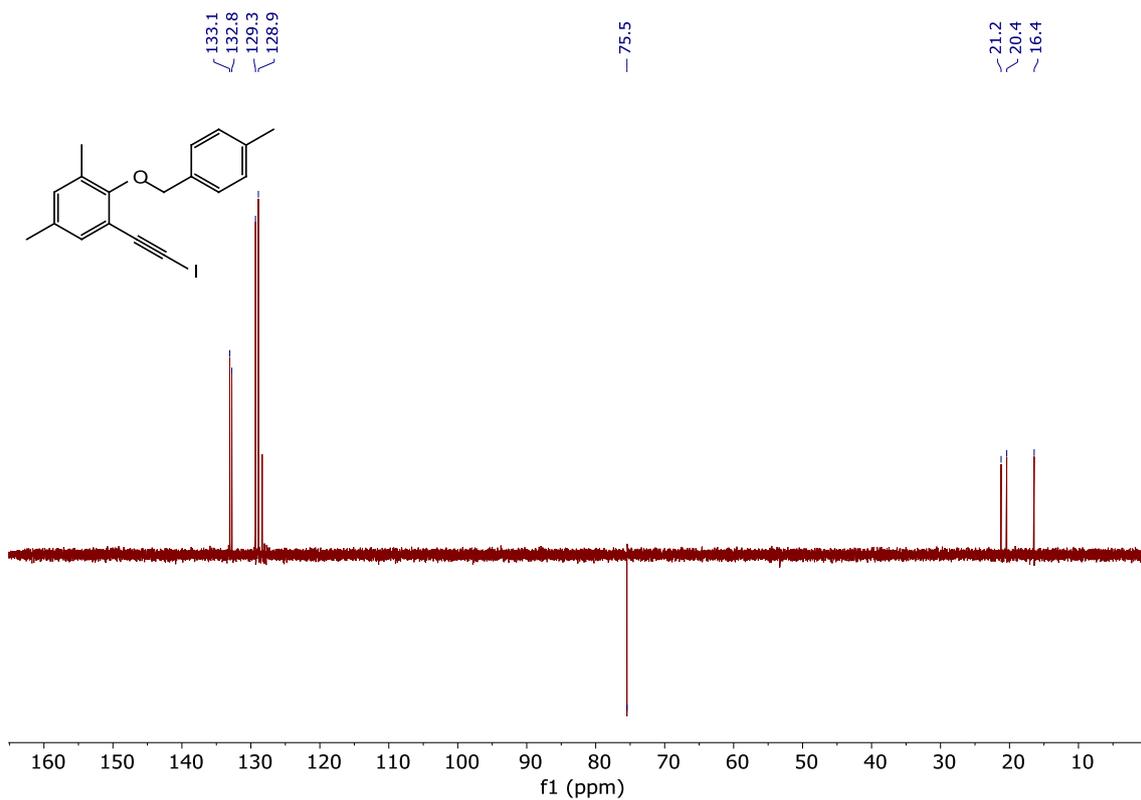
5i ¹H RMN (C₆D₆)



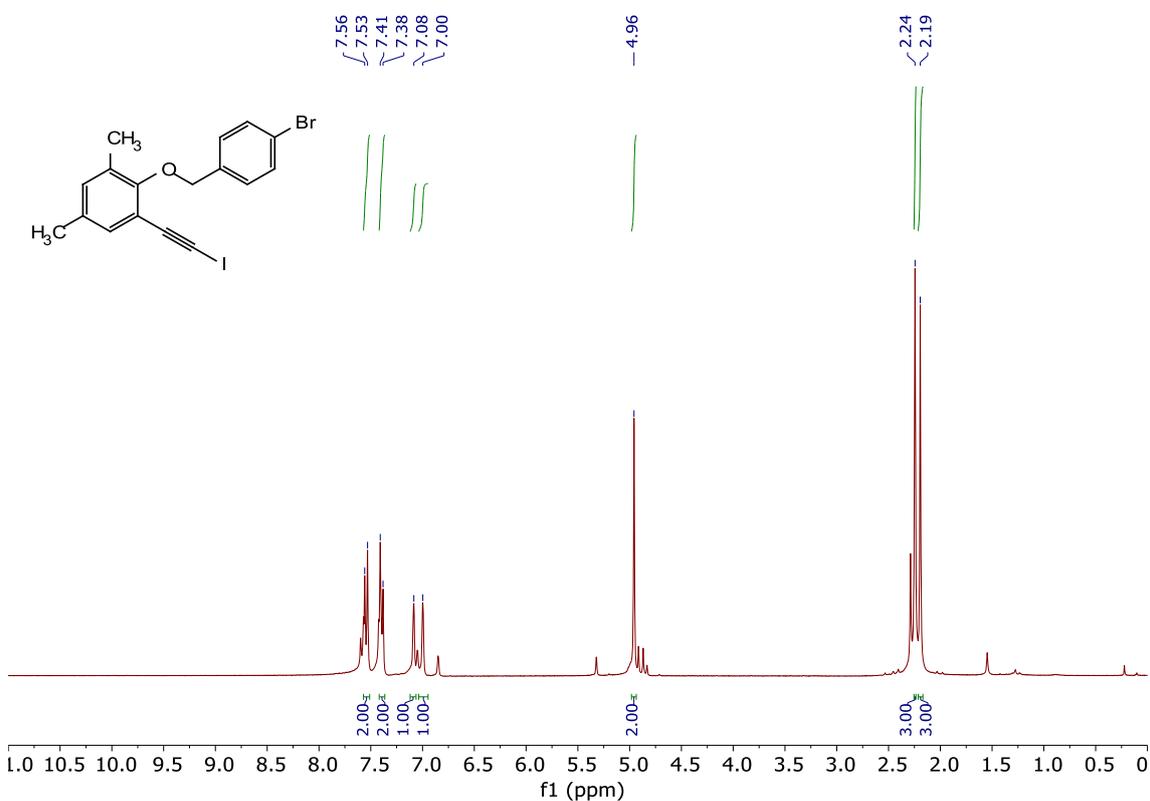
5i ¹³C RMN (C₆D₆)



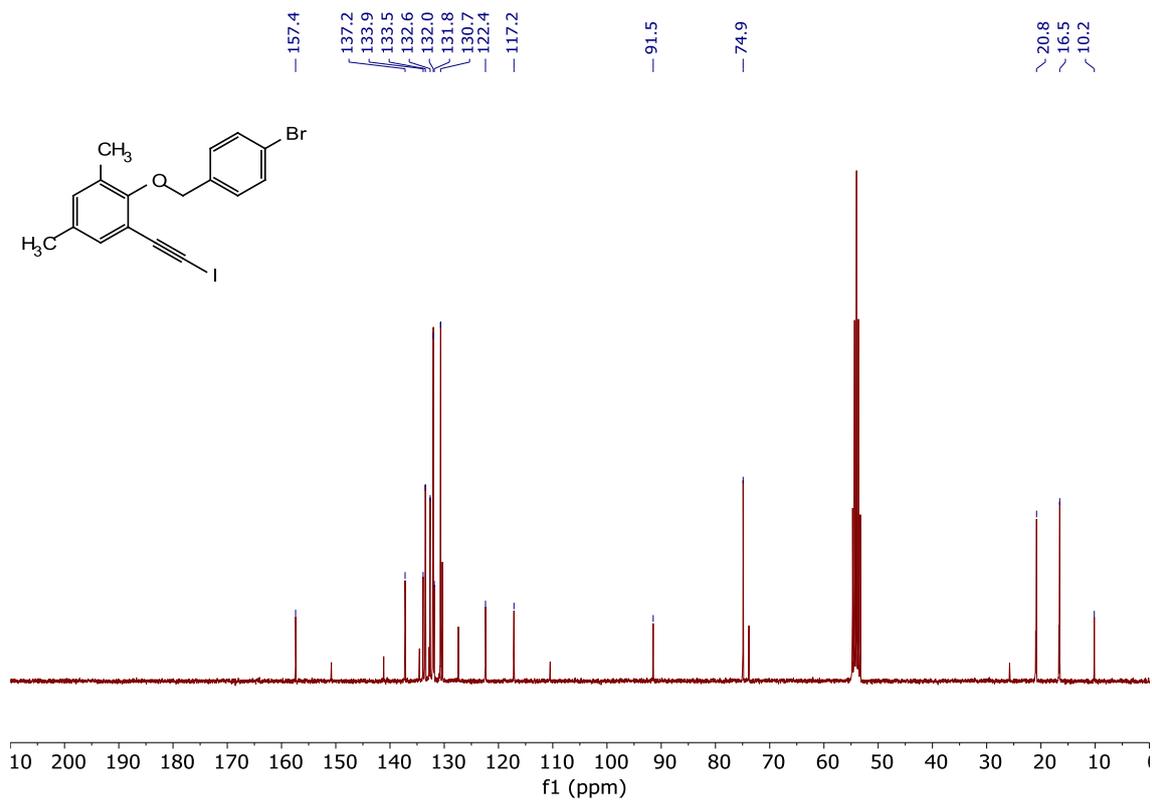
5i DEPT RMN (C₆D₆)



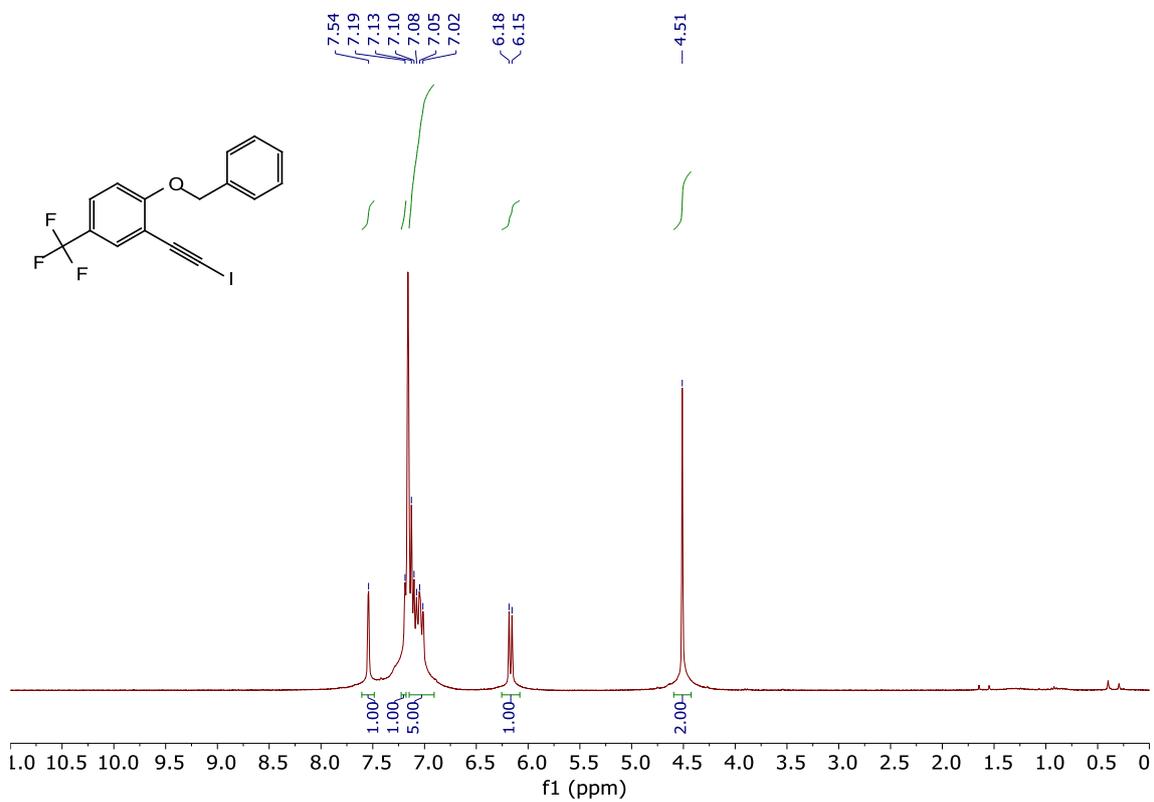
5j ¹H RMN (CD₂Cl₂)



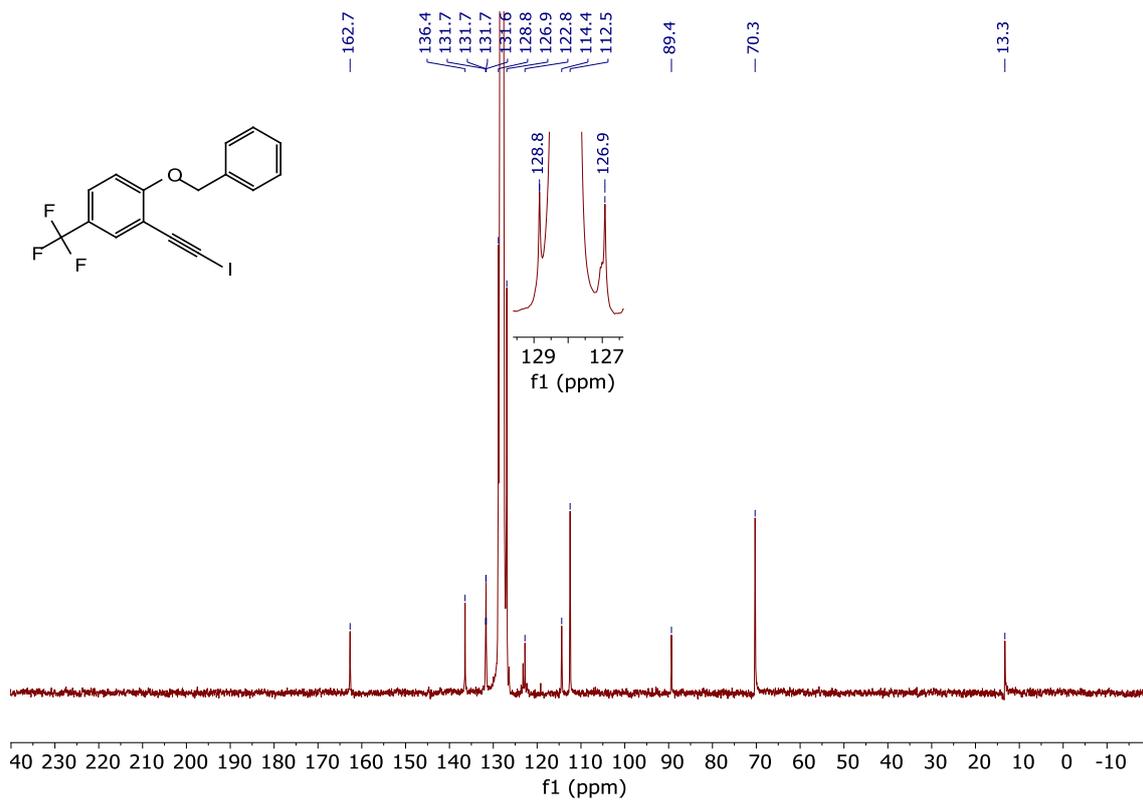
5j ^{13}C RMN (CD_2Cl_2)



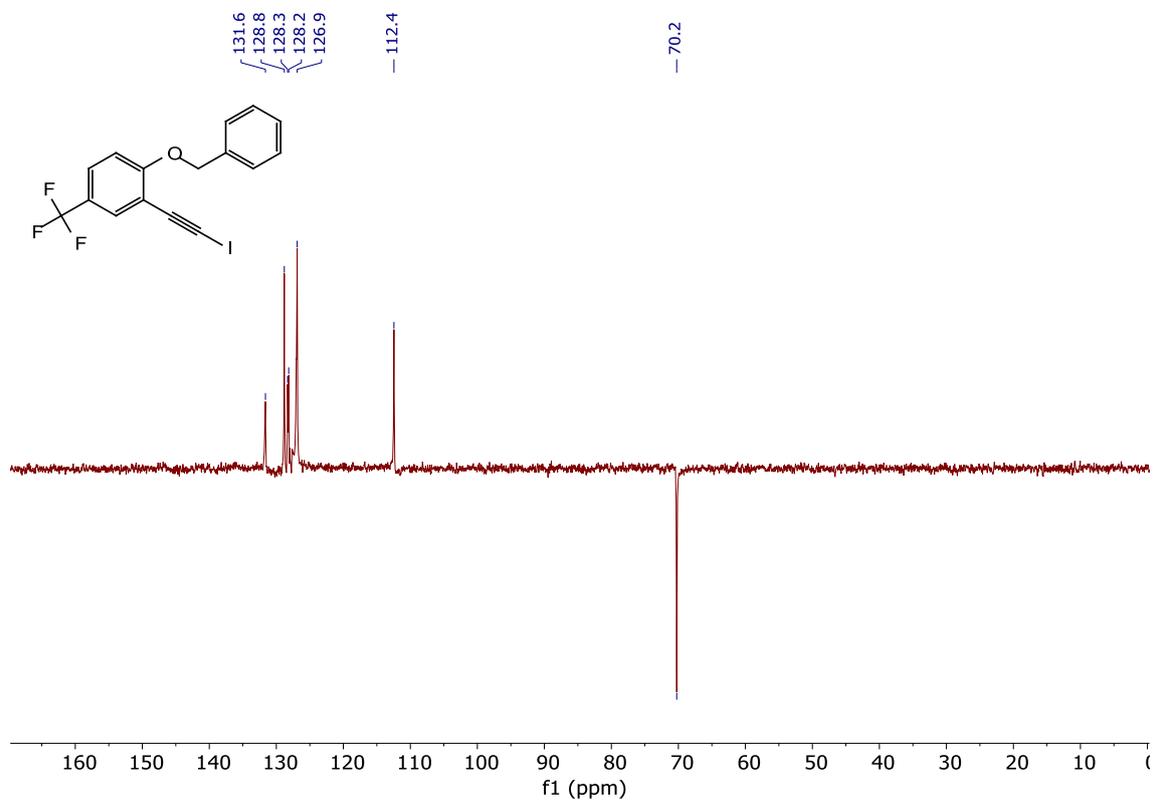
5k ^1H RMN (C_6D_6)



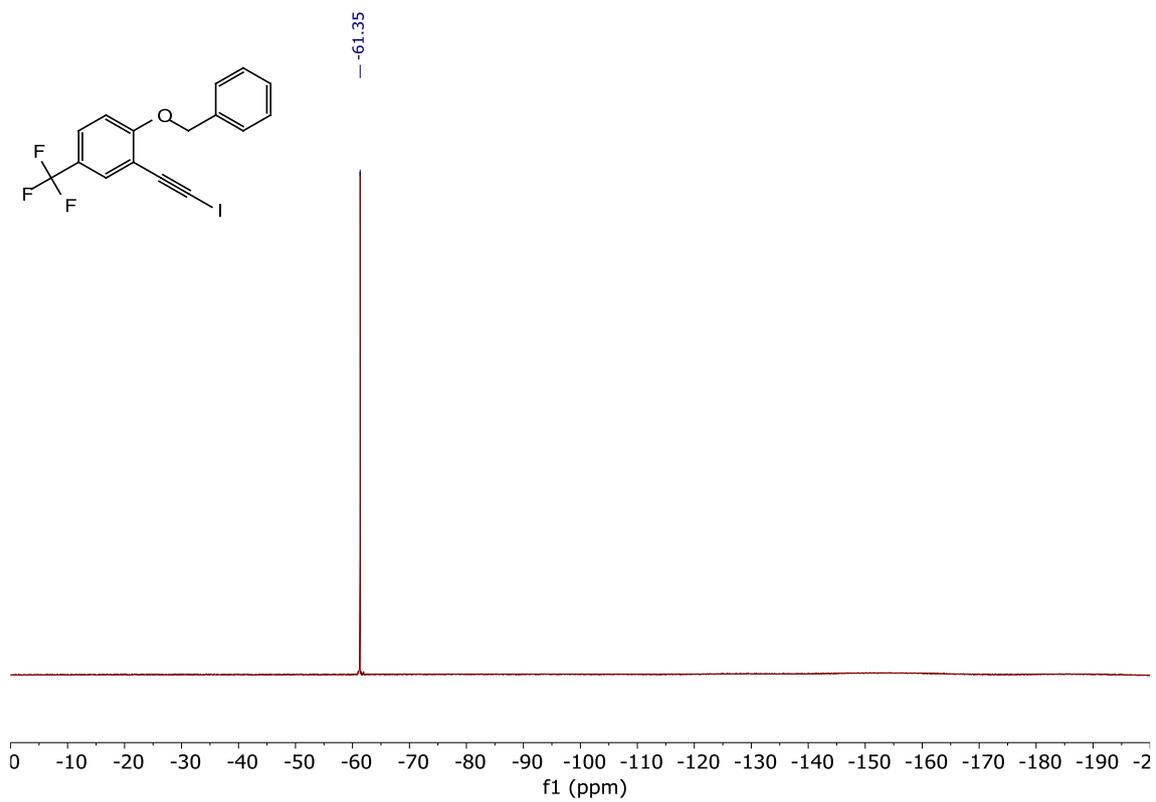
5k ¹³C RMN (C₆D₆)



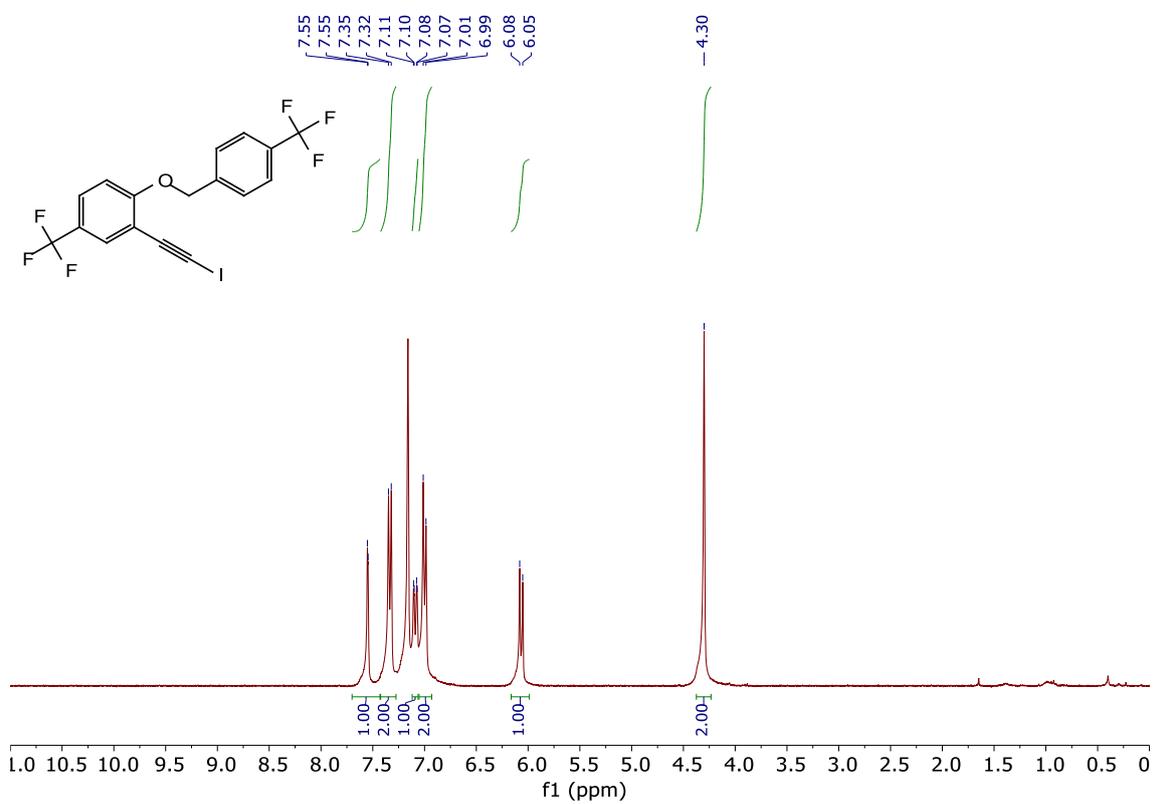
5k DEPT RMN (C₆D₆)



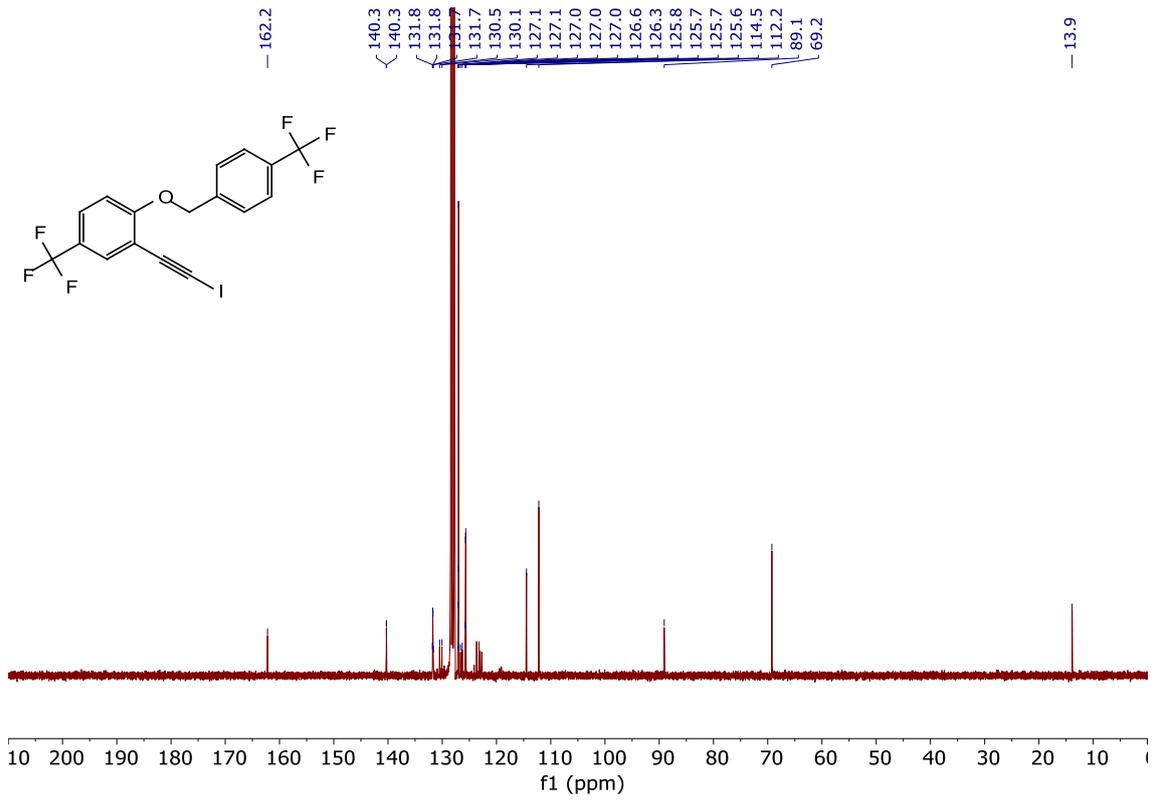
5k ^{19}F RMN (C_6D_6)



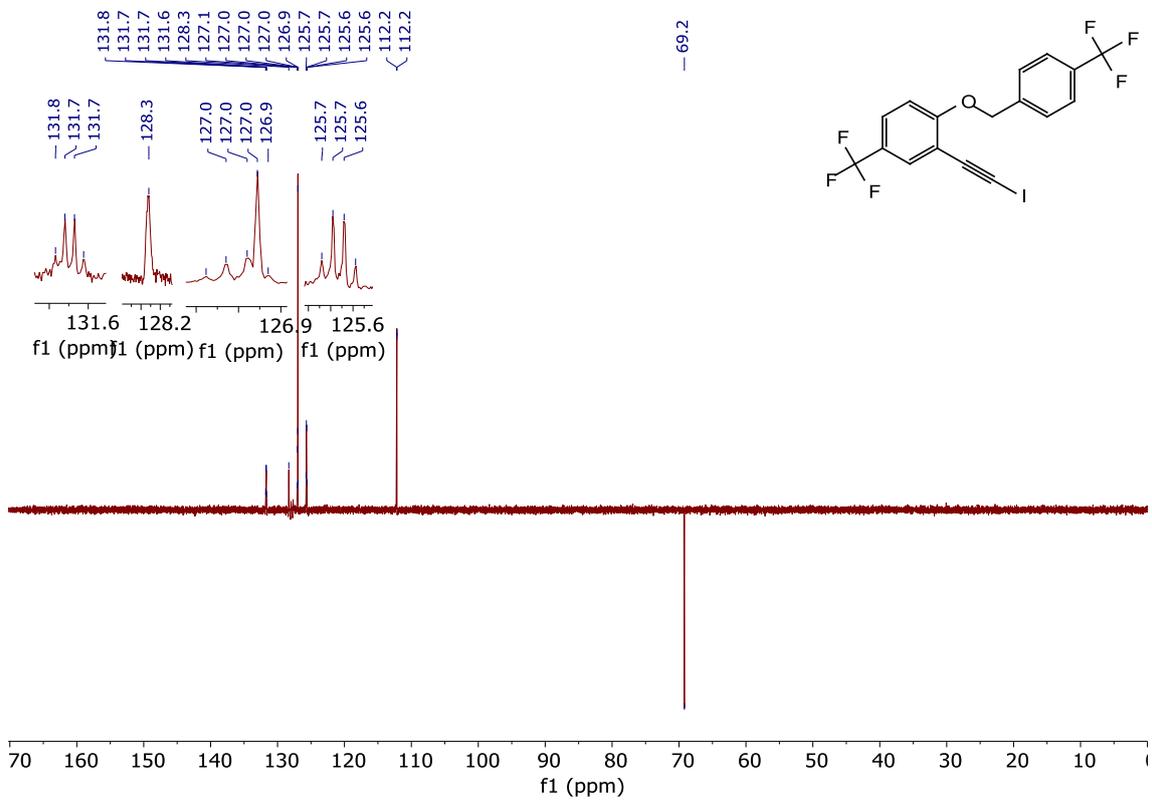
5l ^1H RMN (C_6D_6)



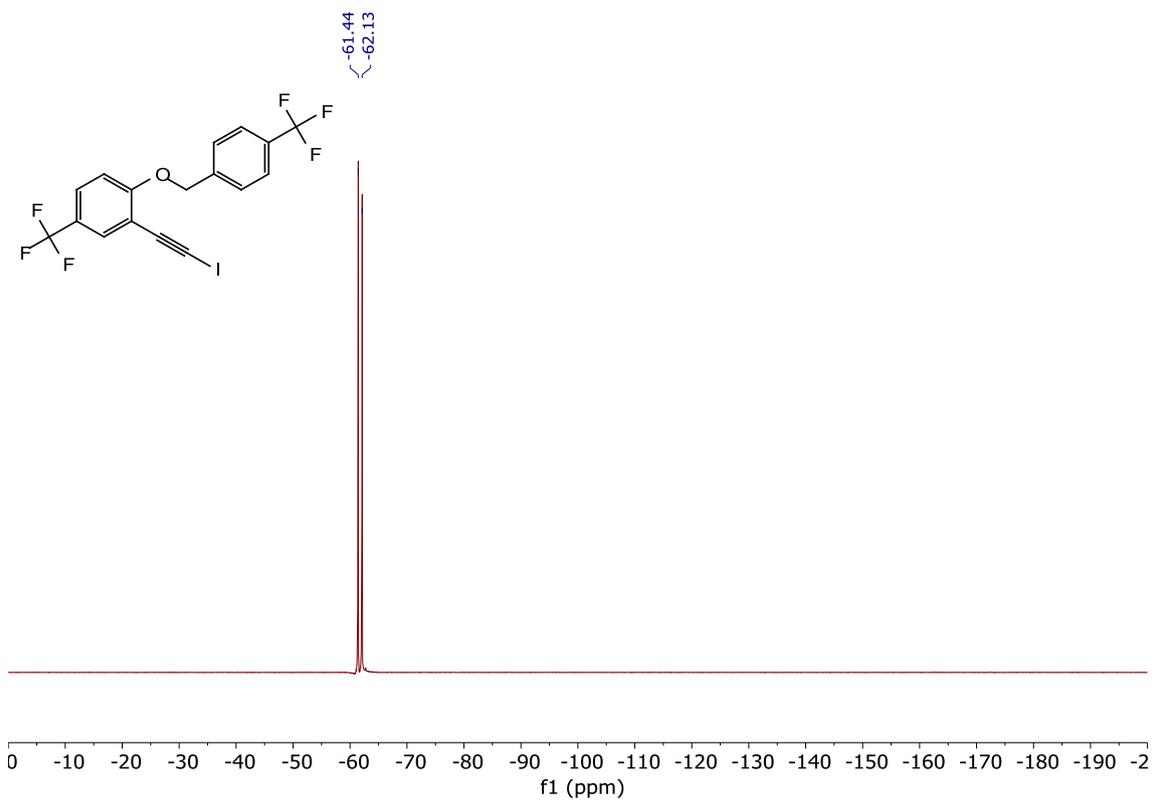
5I ¹³C RMN (C₆D₆)



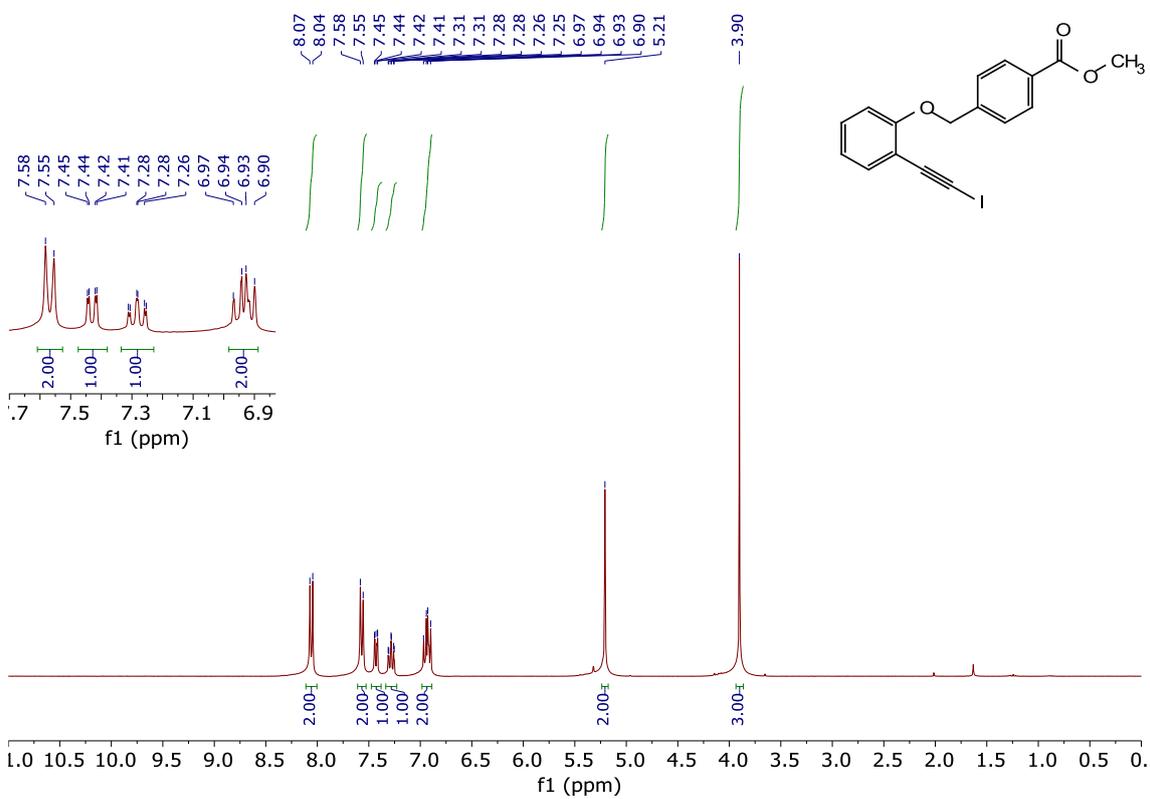
5I DEPT RMN (C₆D₆)



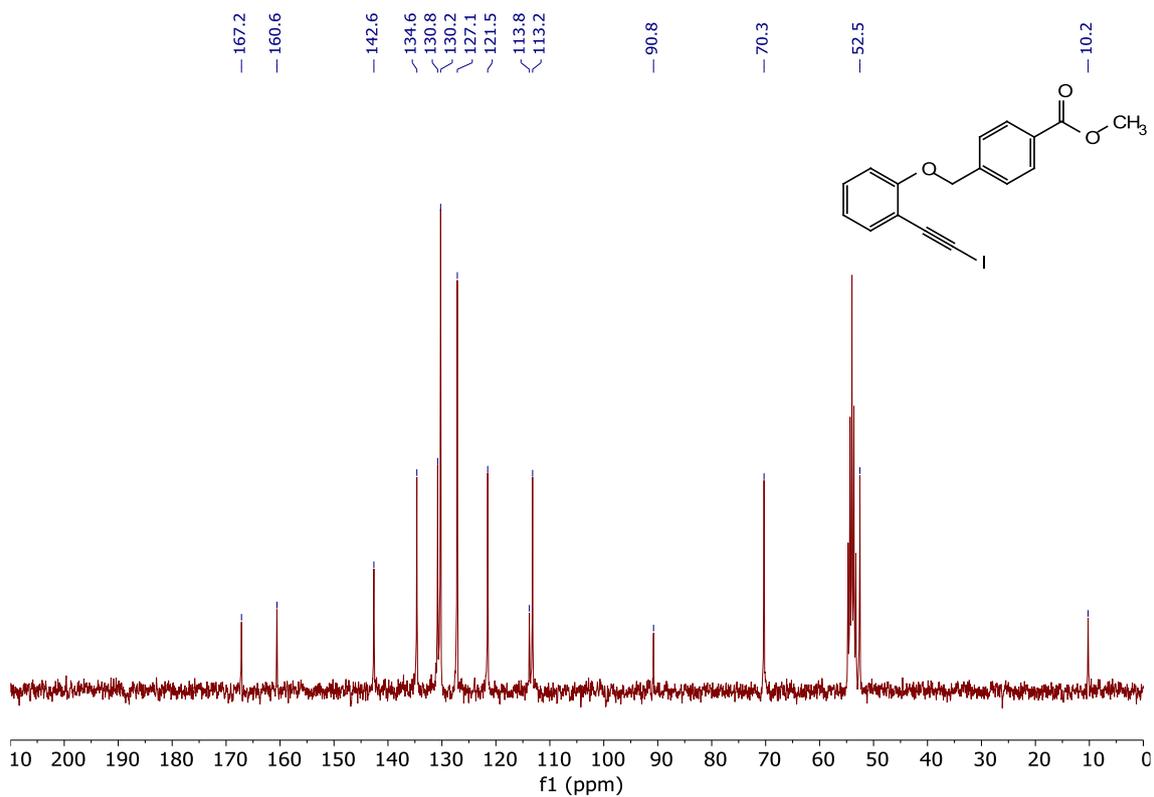
5l ^{19}F RMN (C_6D_6)



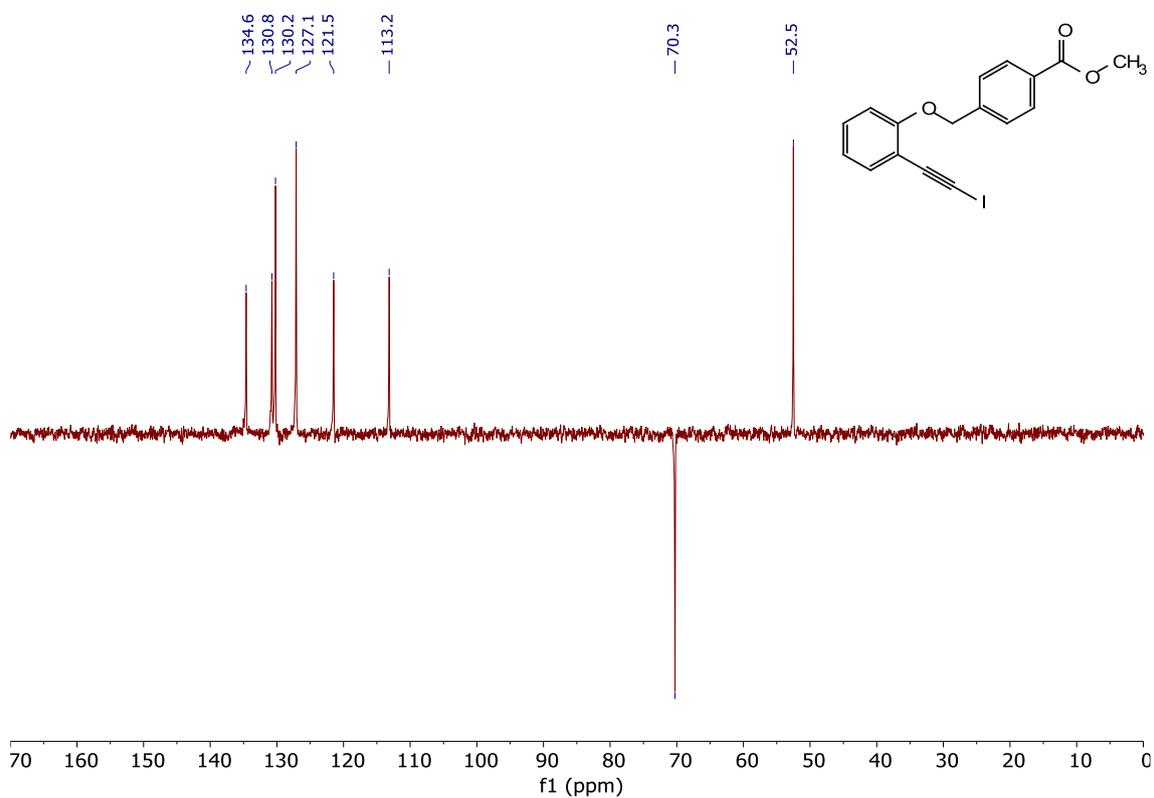
5m ^1H RMN (CD_2Cl_2)



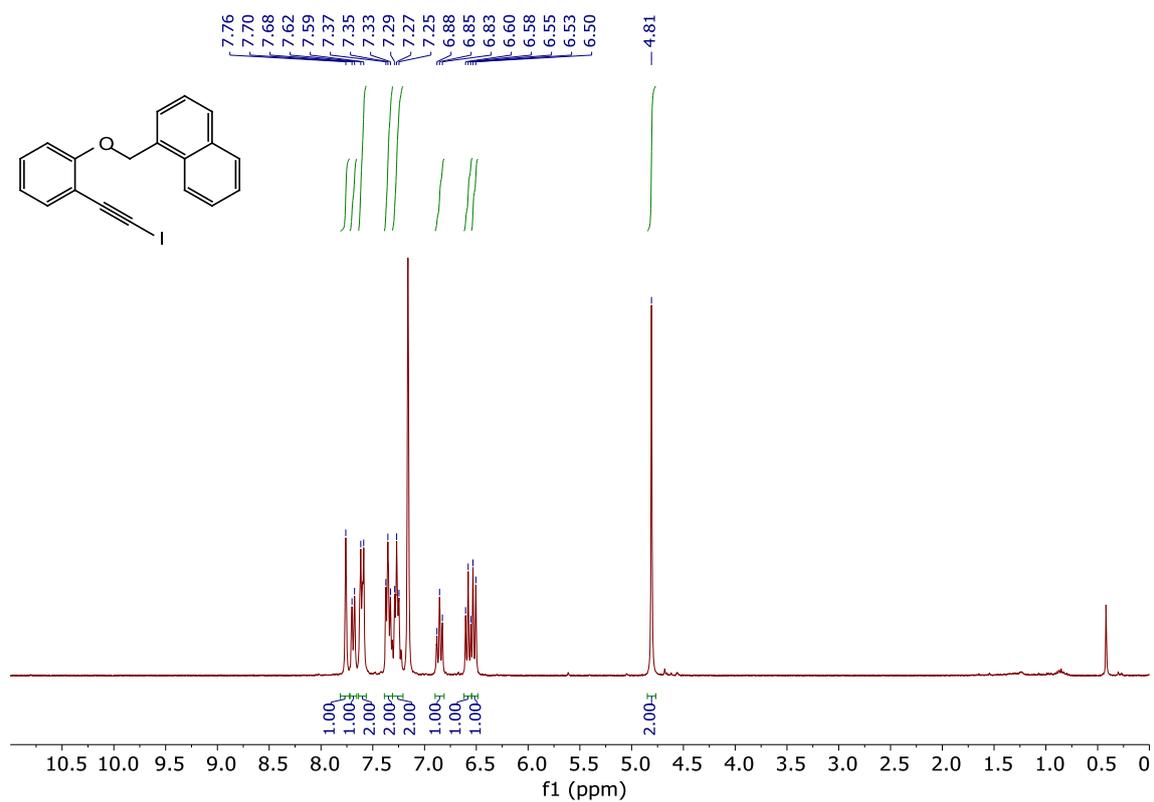
5m ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



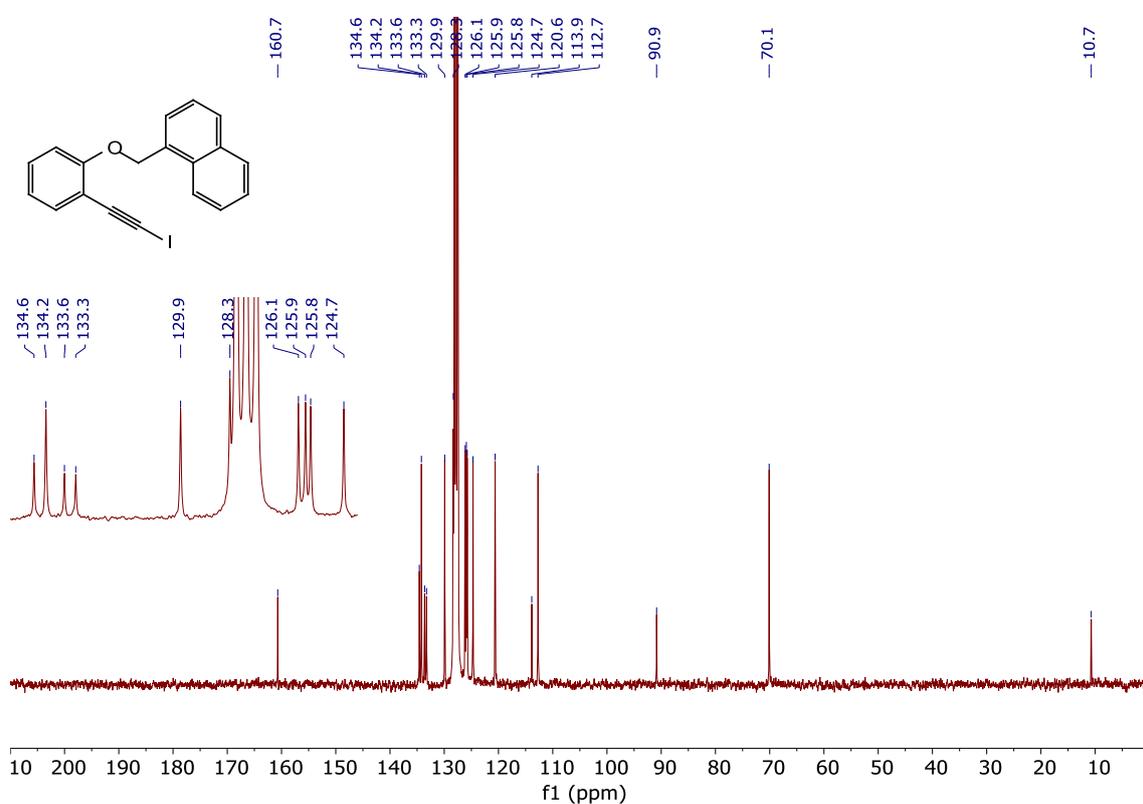
5m DEPT RMN (CD₂Cl₂)



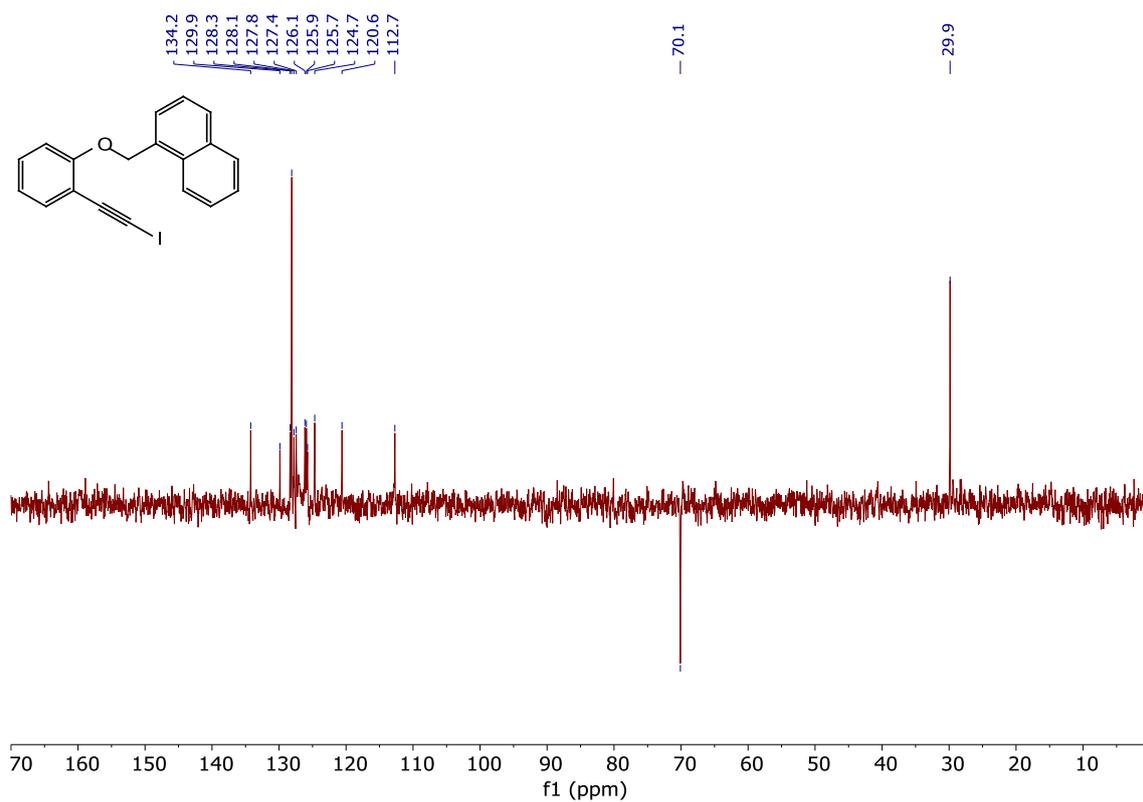
5n ^1H RMN (C_6D_6)



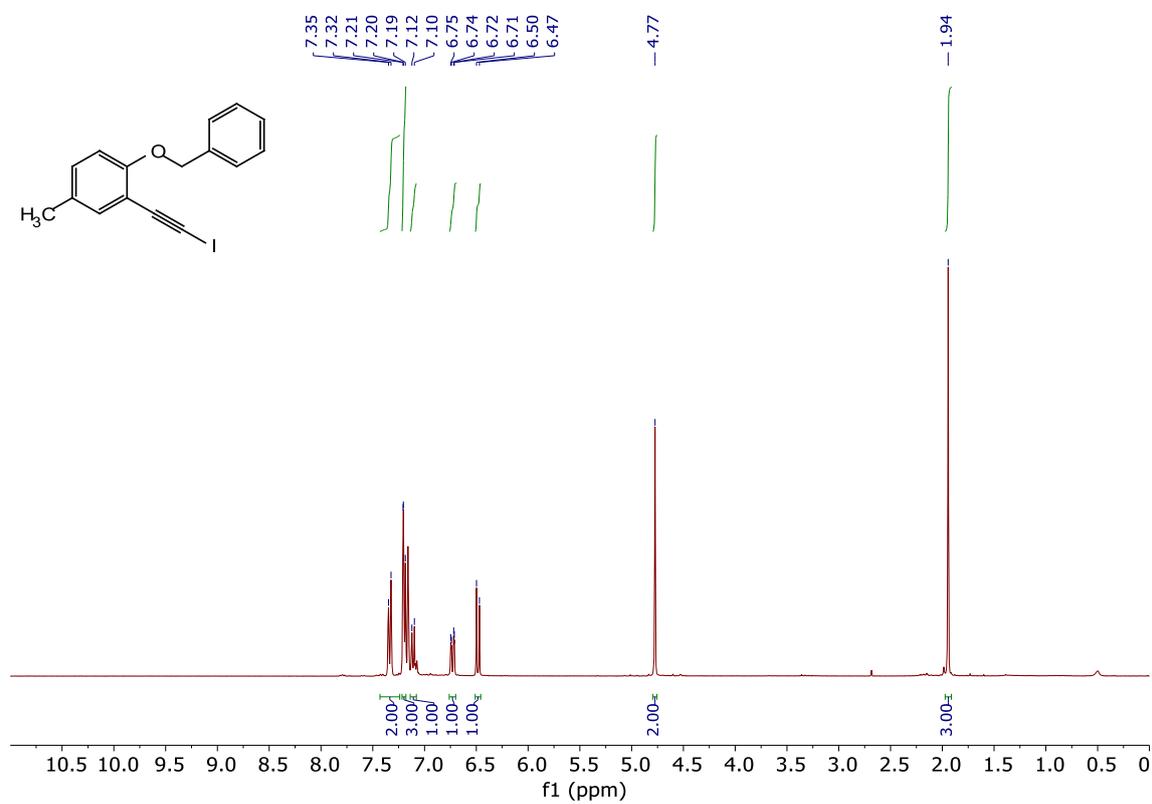
5n ^{13}C RMN (C_6D_6)



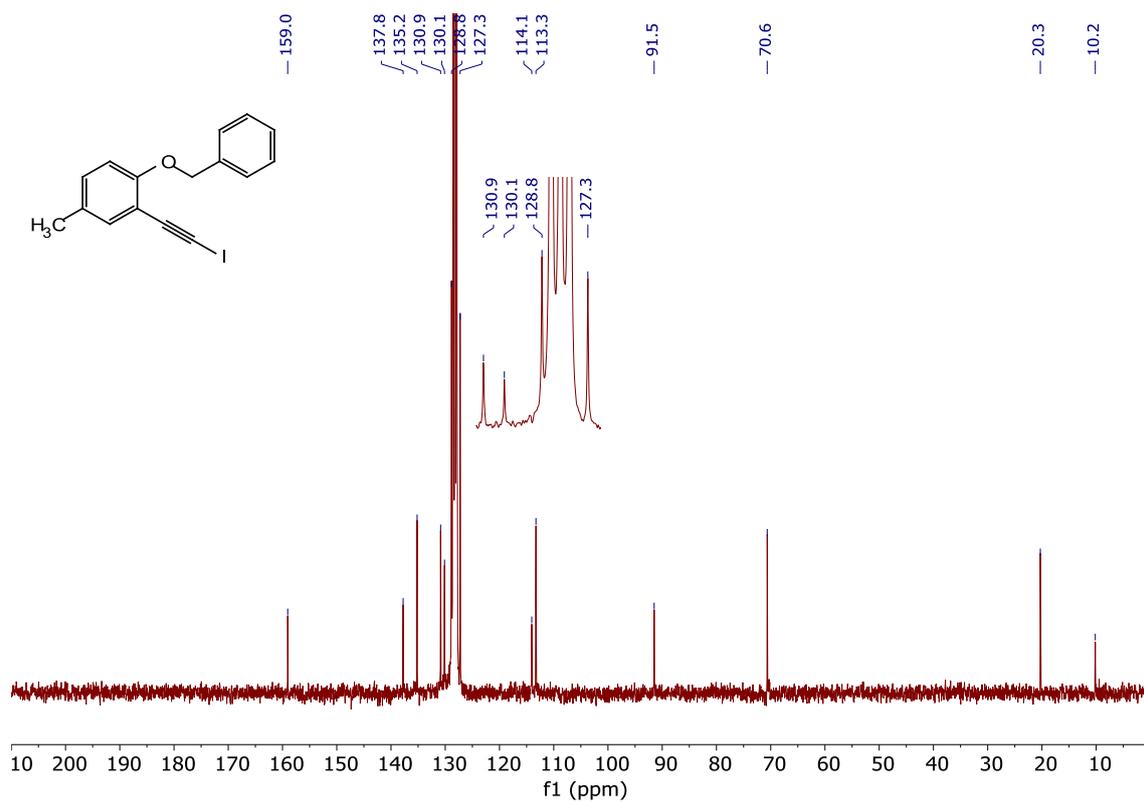
5n DEPT RMN (C₆D₆)



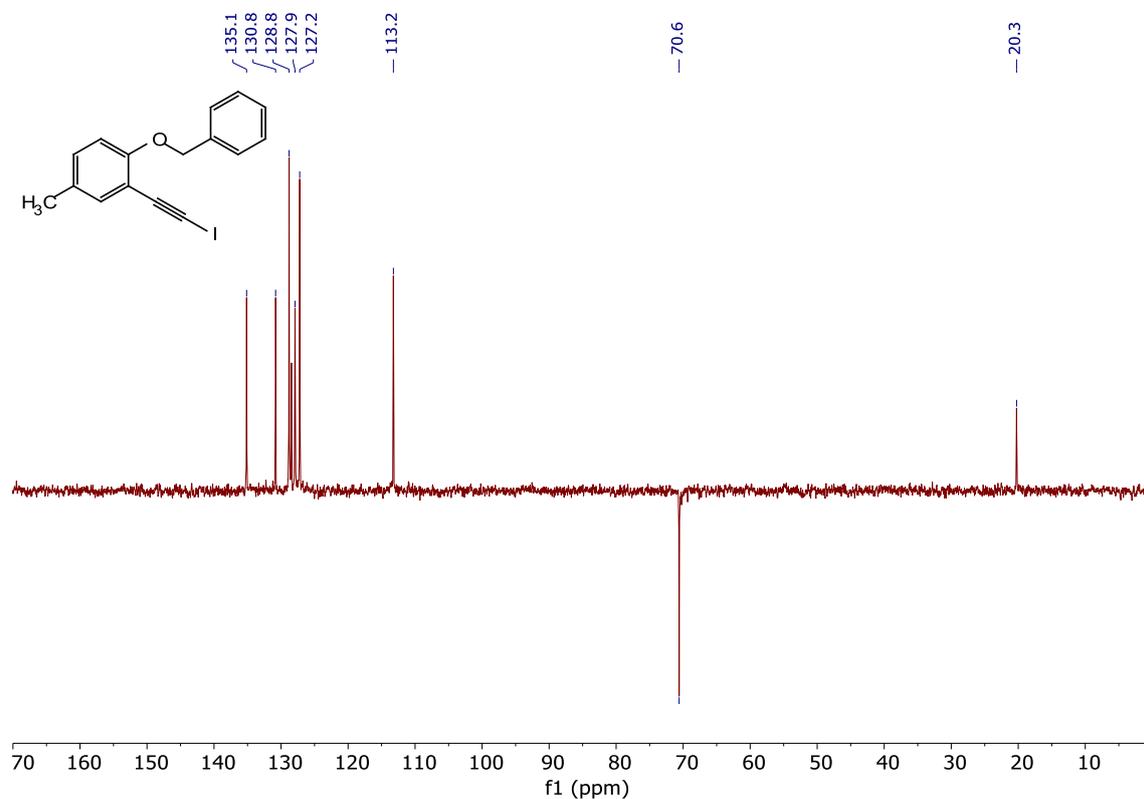
5o ¹H RMN (C₆D₆)



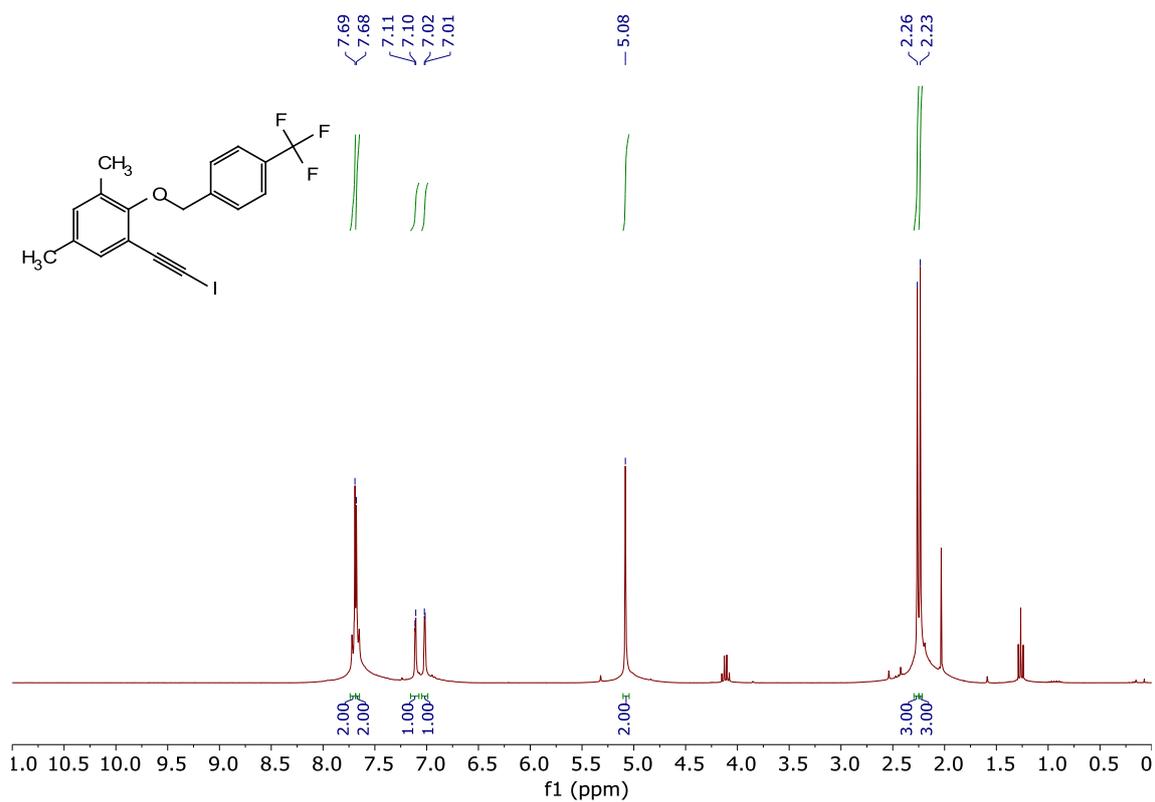
5o ^{13}C RMN (C_6D_6)



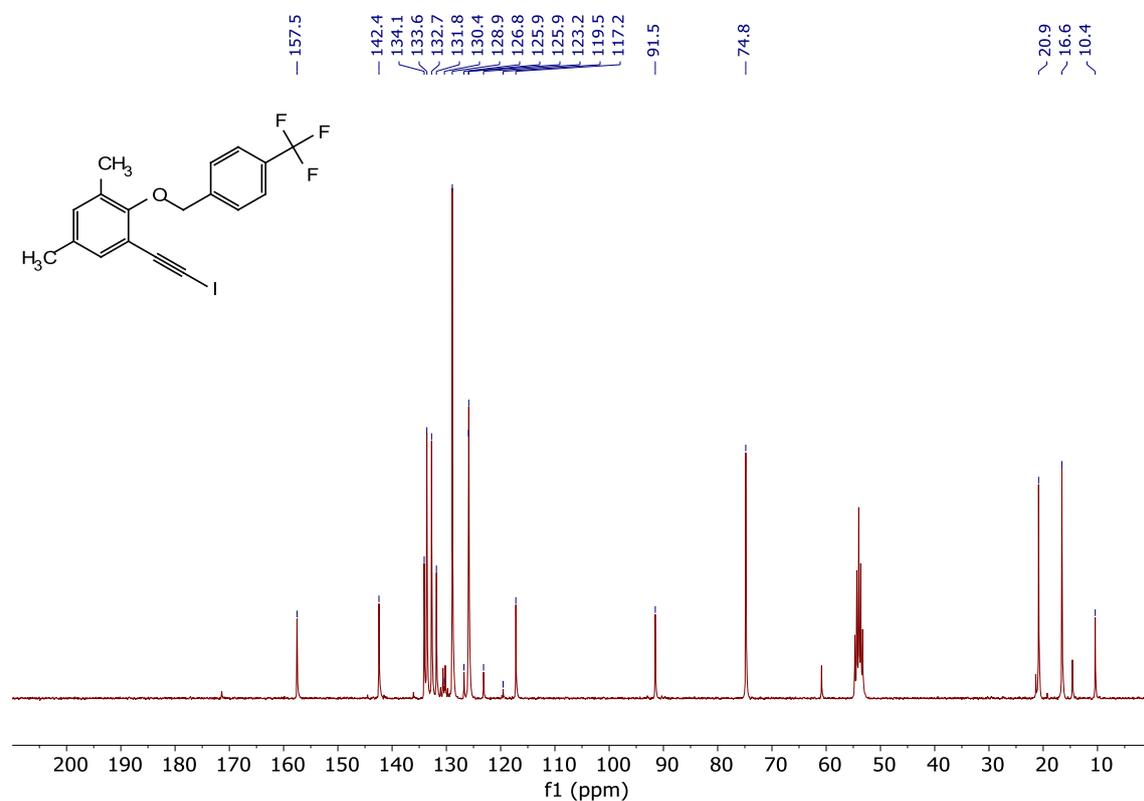
5o DEPT RMN (C_6D_6)



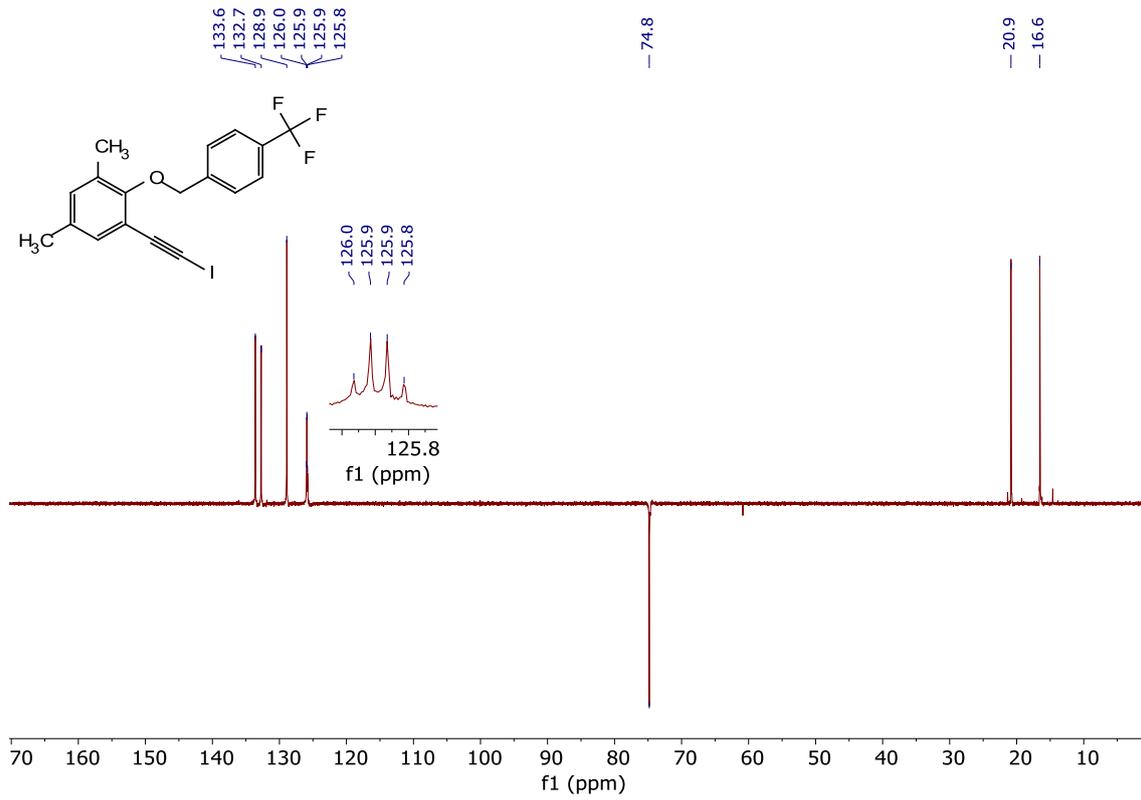
5p ^1H RMN (CD_2Cl_2)



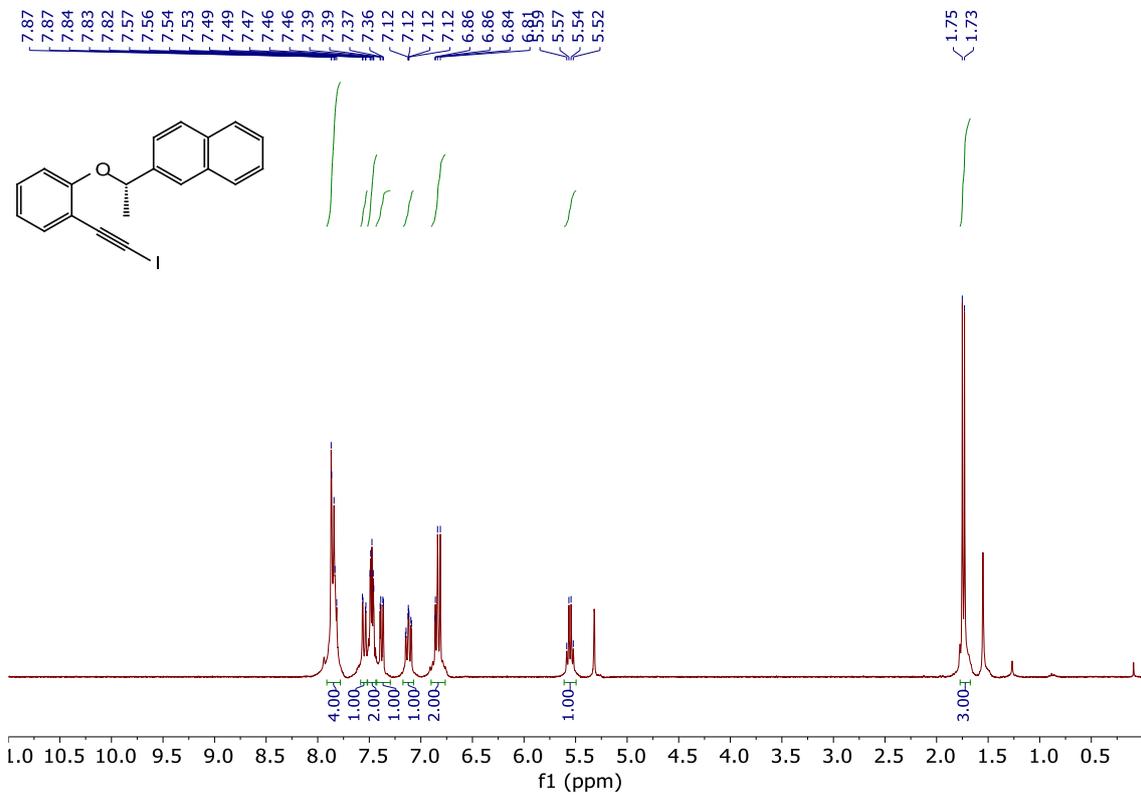
5p ^{13}C RMN (CD_2Cl_2)



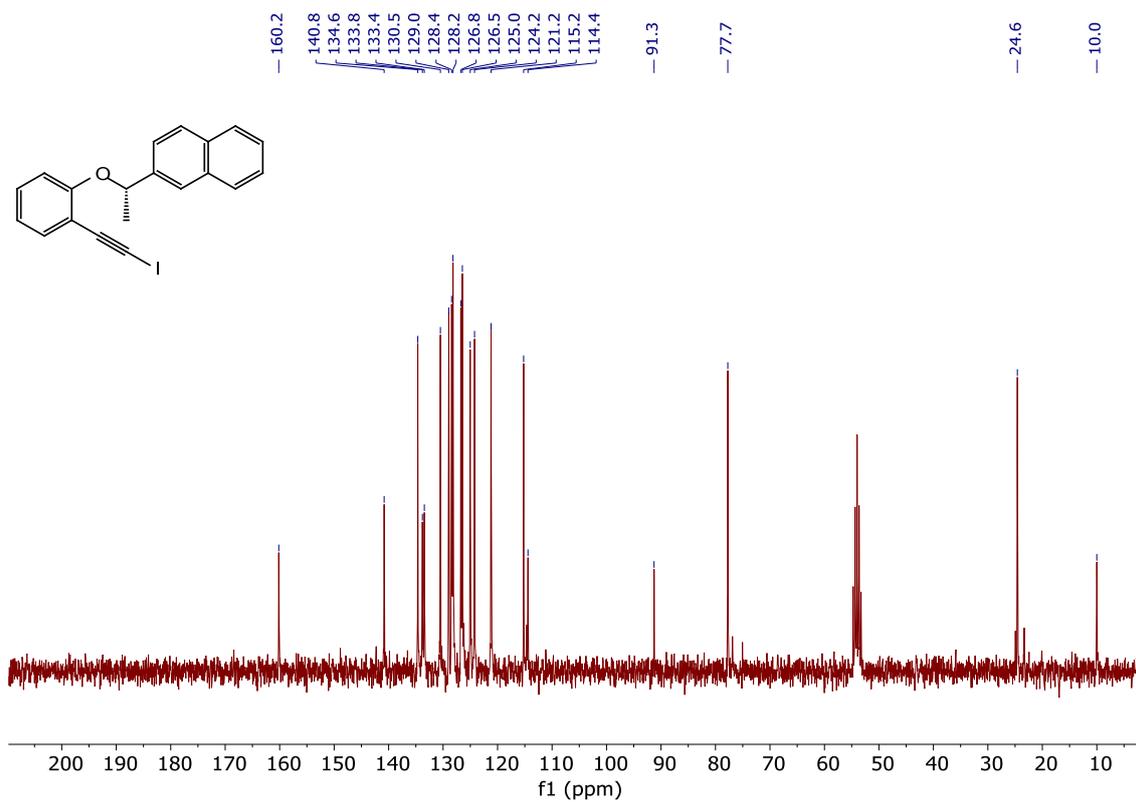
5p DEPT RMN (CD₂Cl₂)



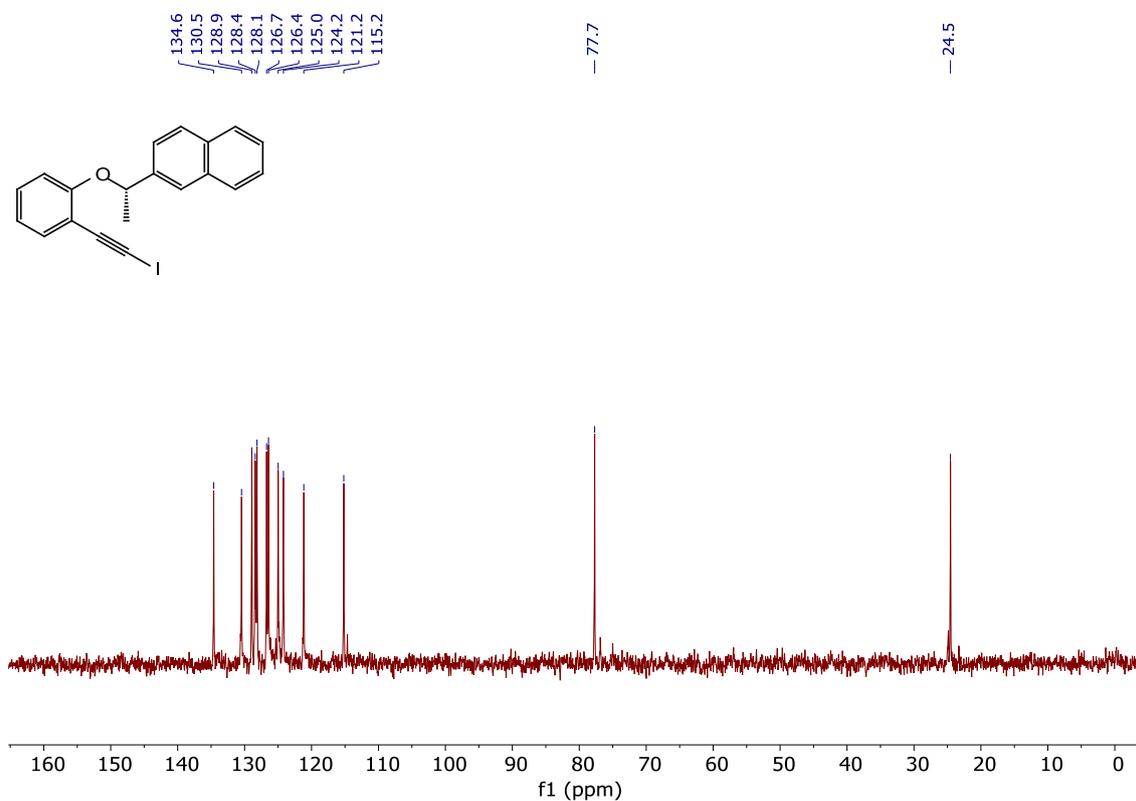
S-5q ¹H RMN (CD₂Cl₂)



S-5q ¹³C RMN (CD₂Cl₂)

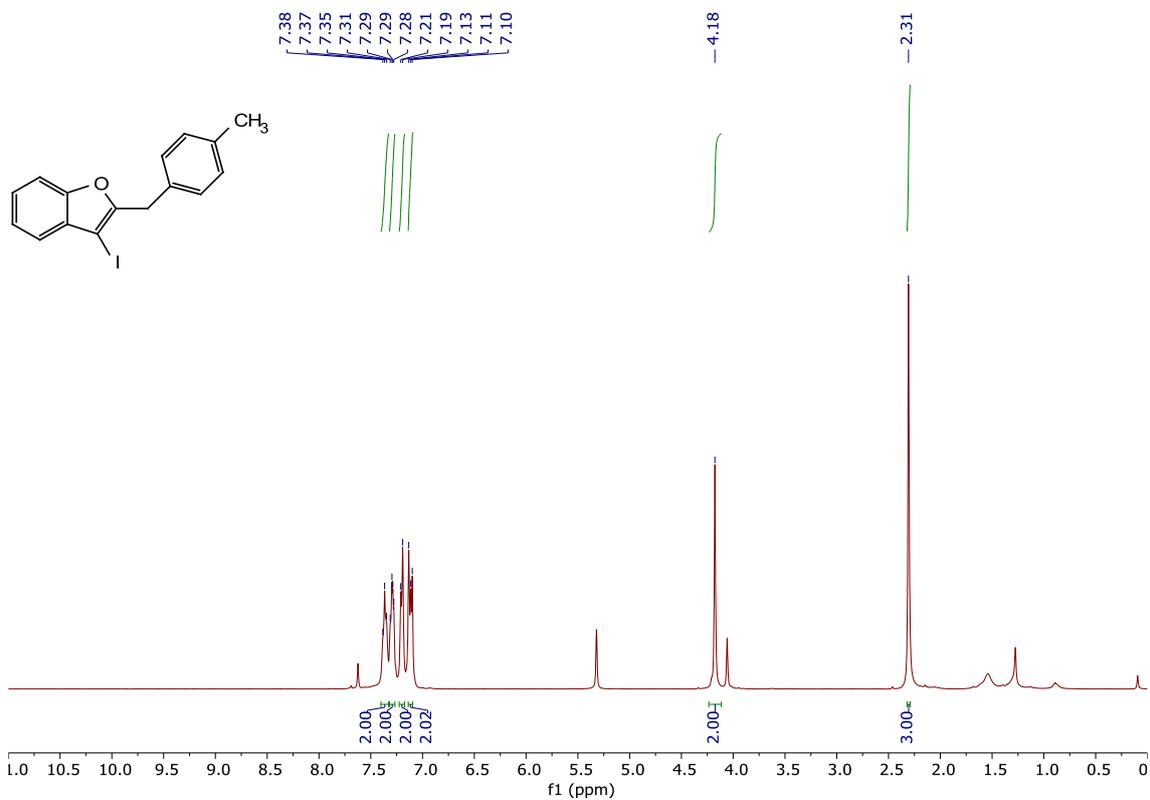


S-5q DEPT RMN (CD₂Cl₂)

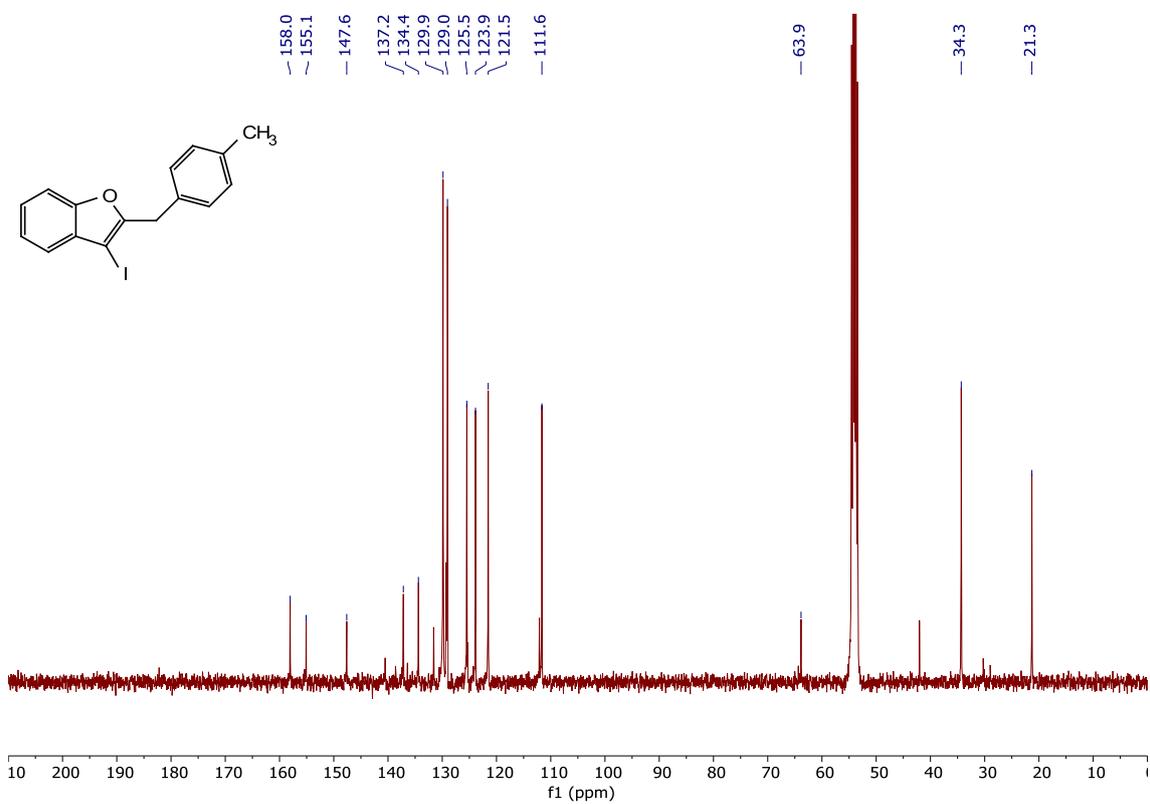


6.2. Espectros RMN de los productos (6 y 7)

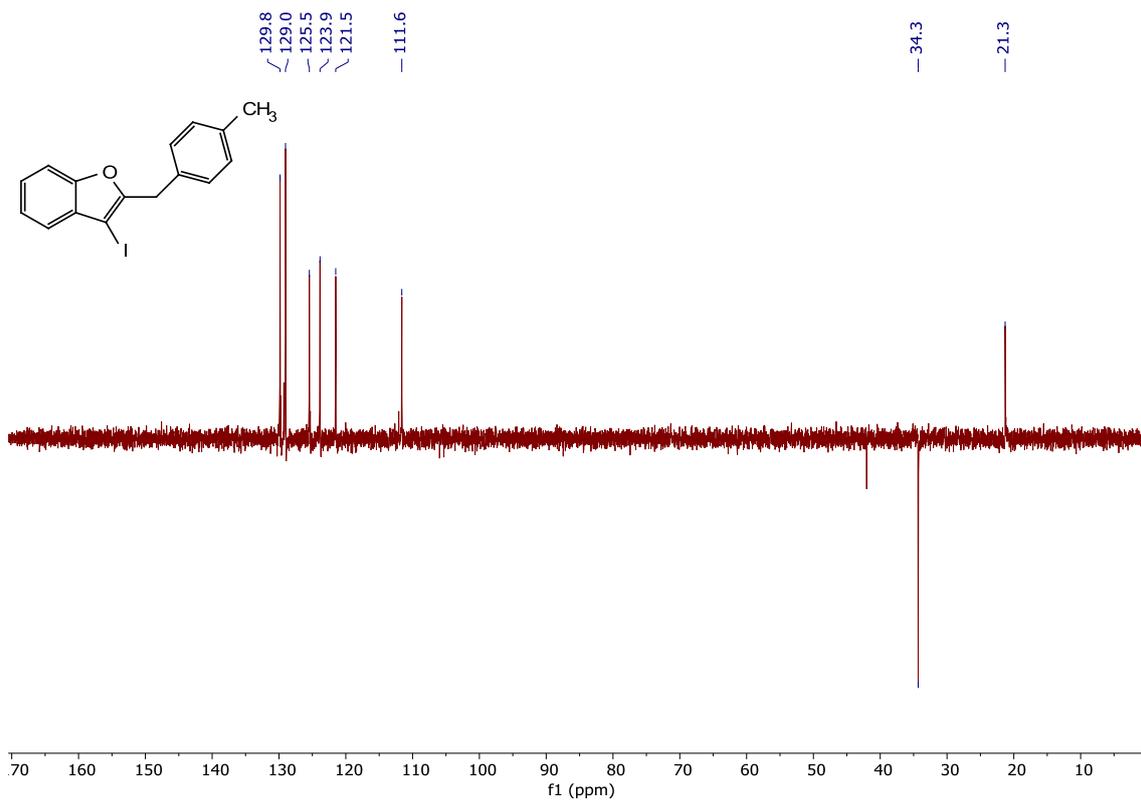
6a ^1H RMN (CH_2Cl_2)



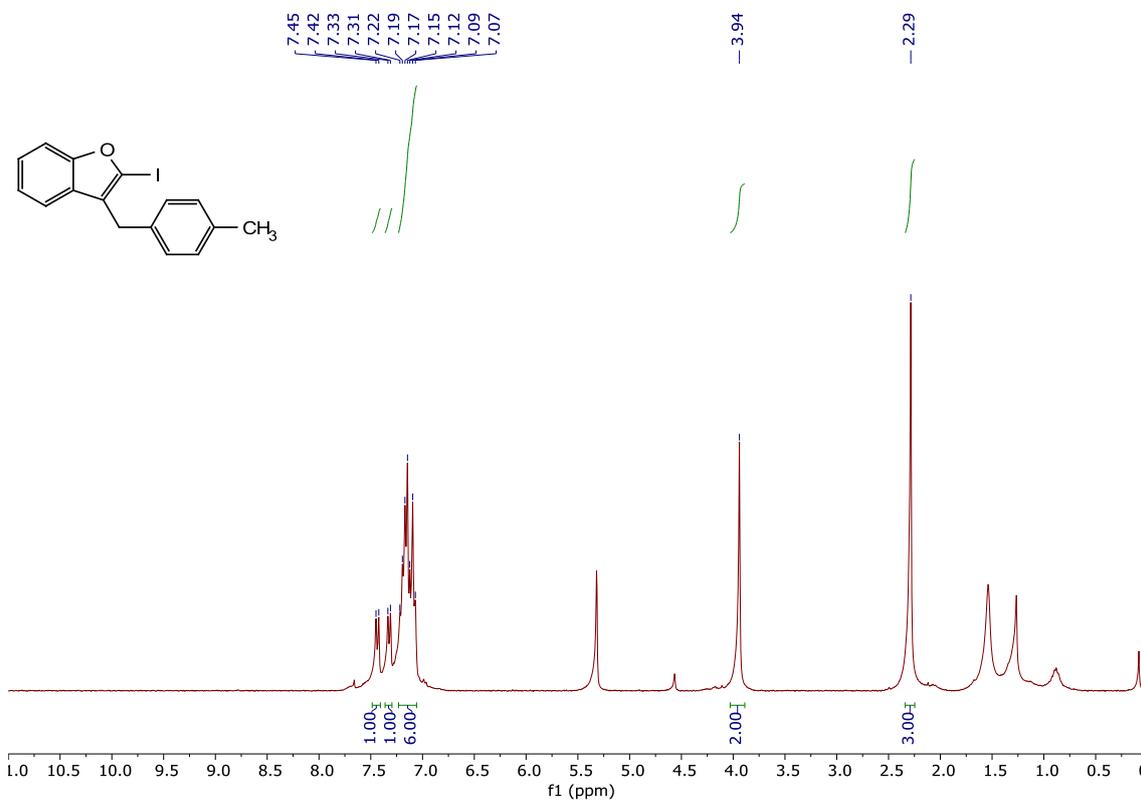
6a ^{13}C RMN (CD_2Cl_2)



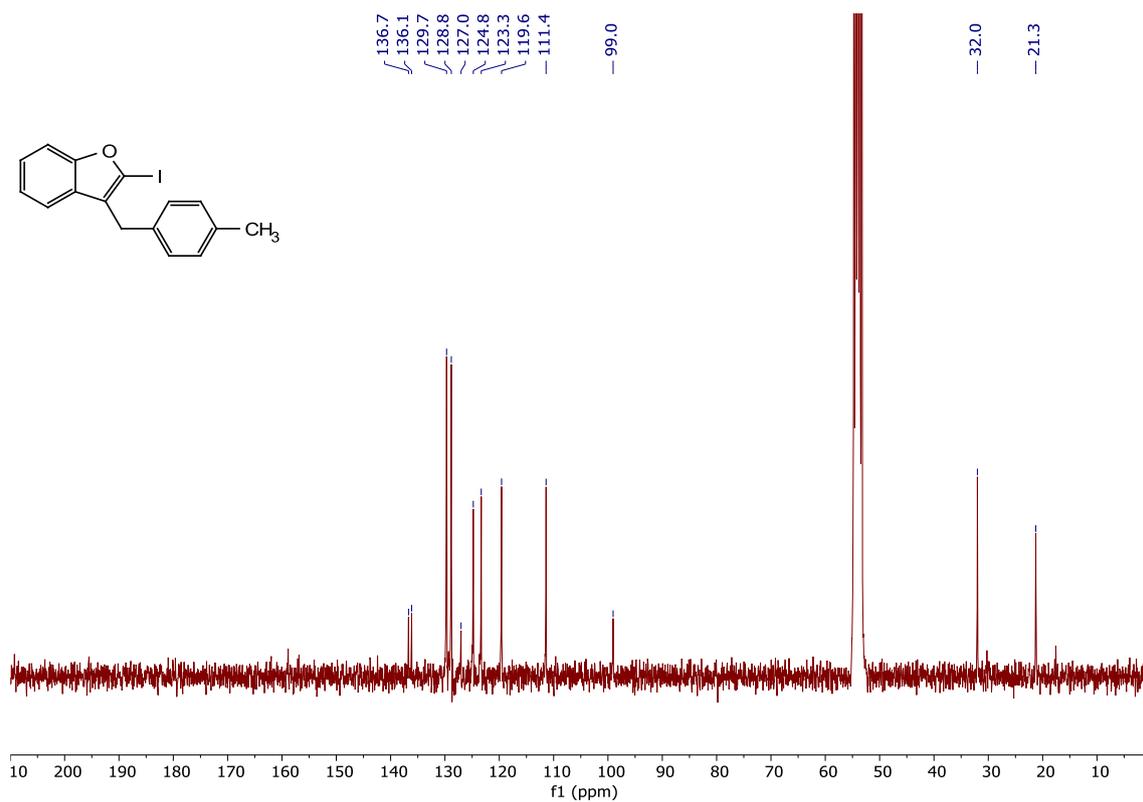
7a DEPT RMN (CD₂Cl₂)



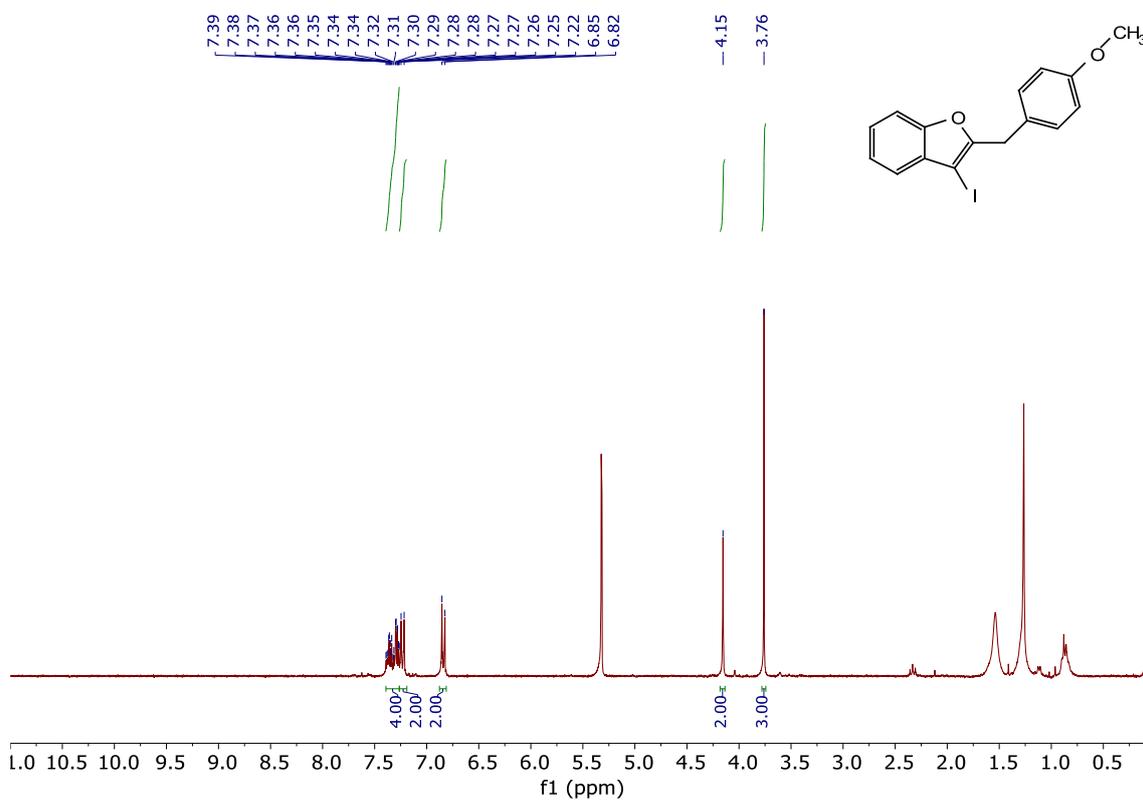
7a ¹H RMN (CH₂Cl₂)



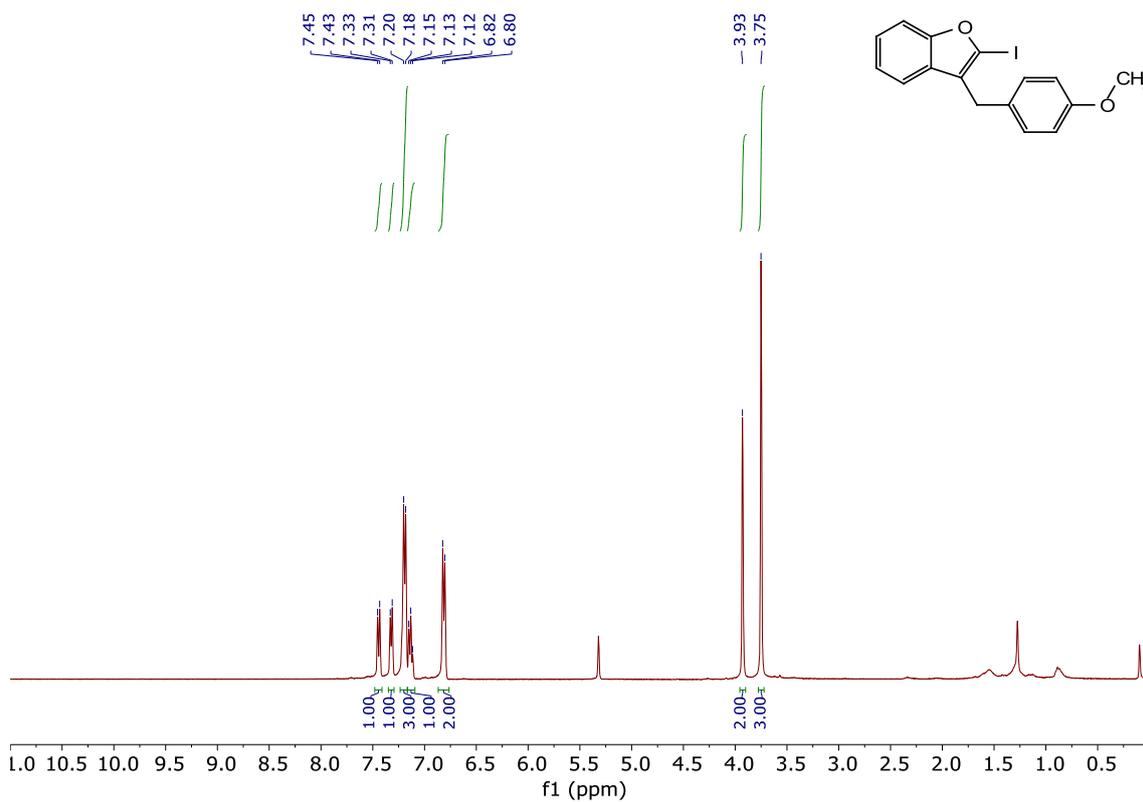
7a ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



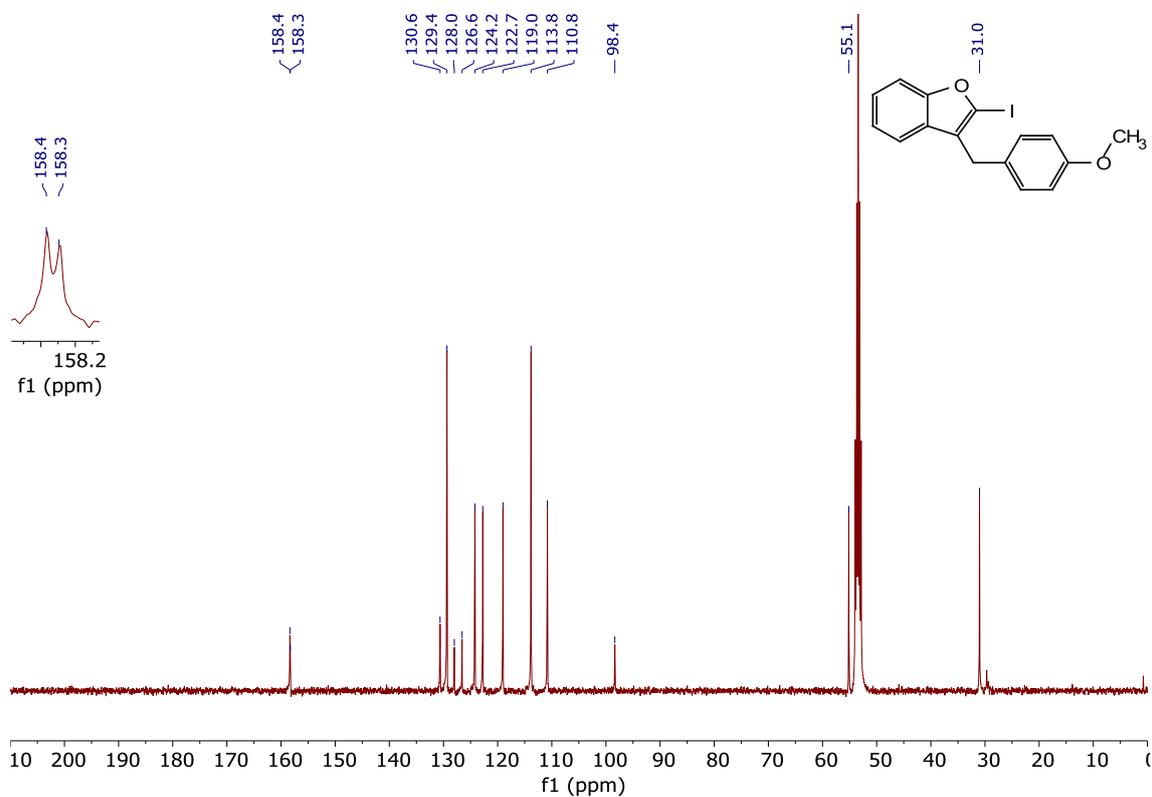
6b ¹H RMN (CD₂Cl₂)



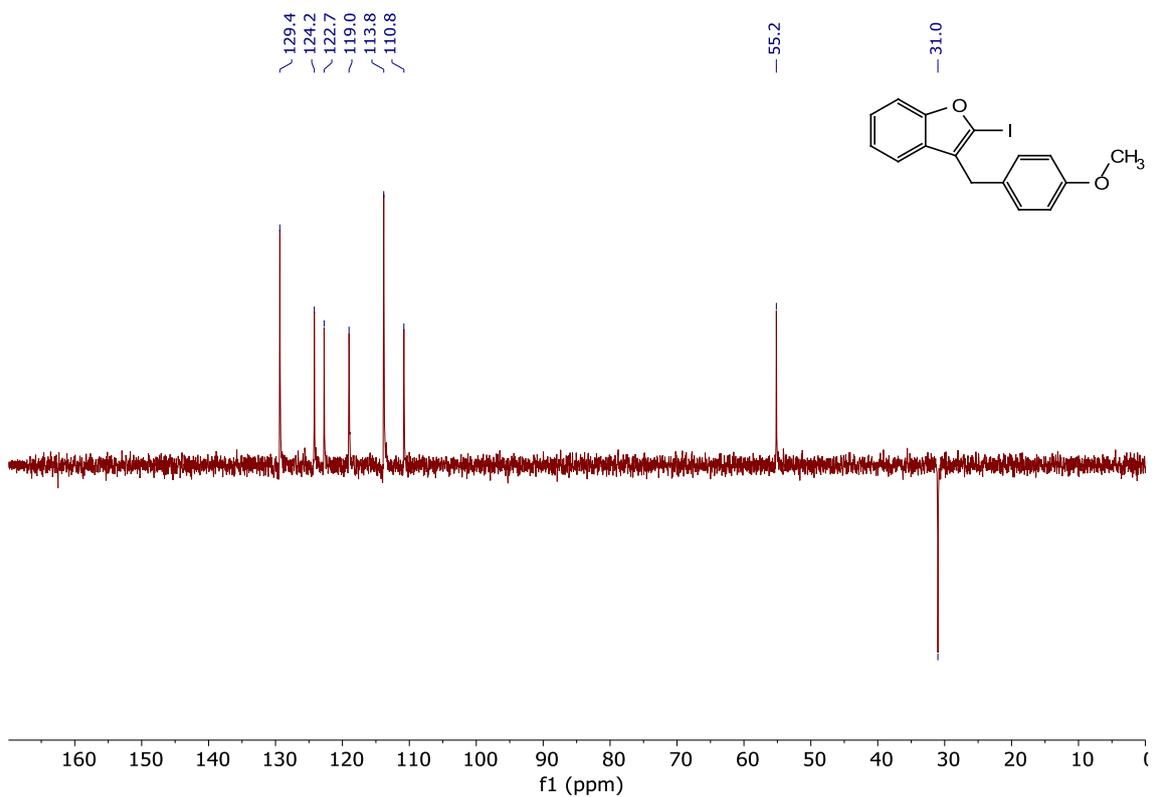
7b ^1H RMN (CD_2Cl_2)



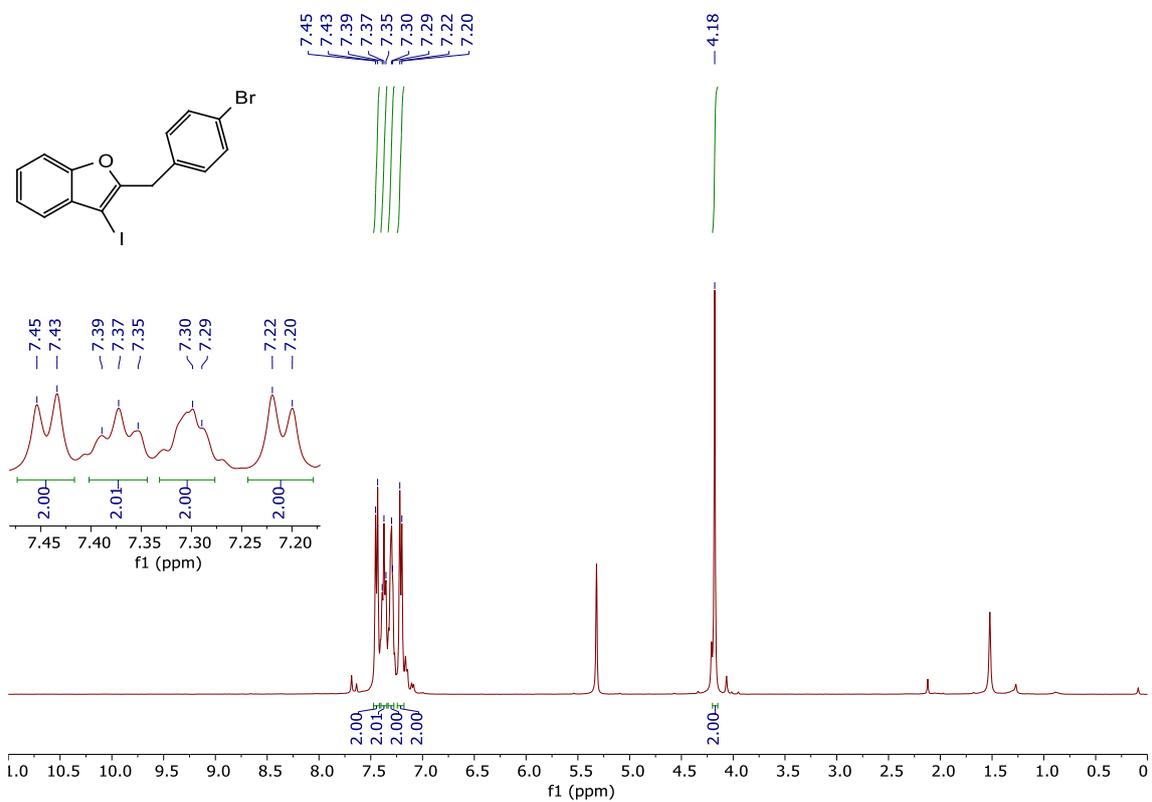
7b ^{13}C RMN (CD_2Cl_2)



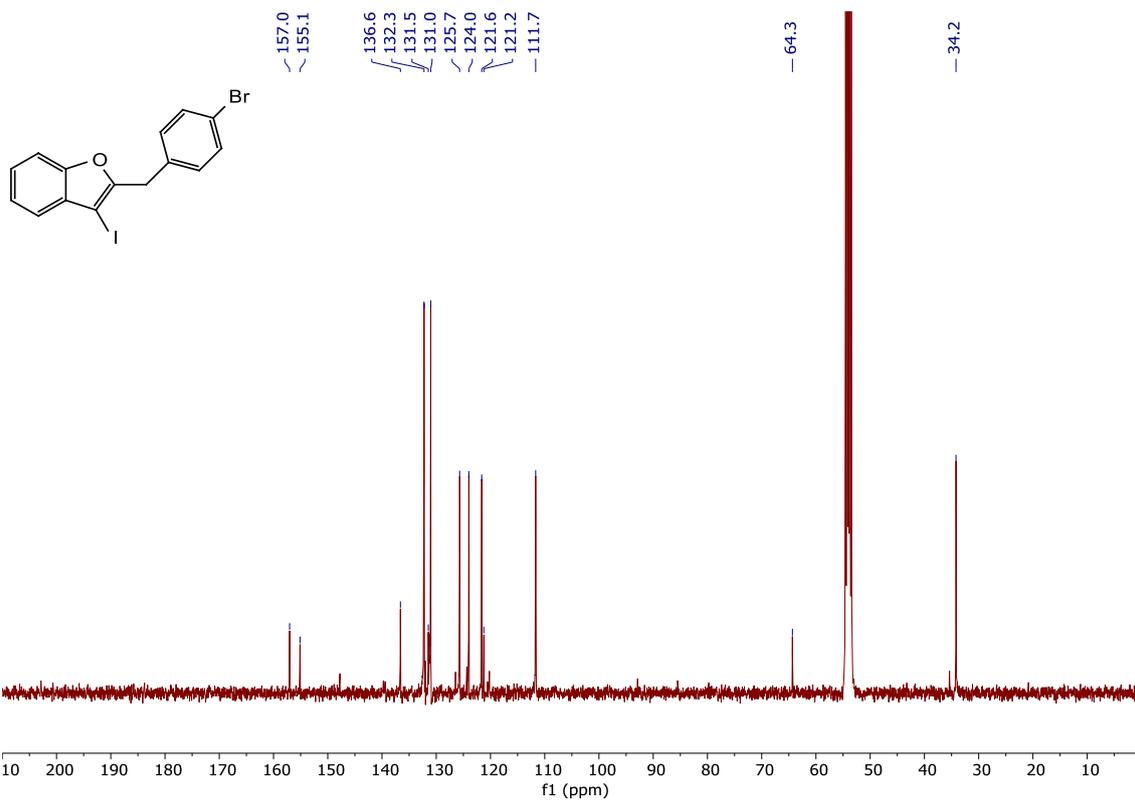
7b DEPT RMN (CD₂Cl₂)



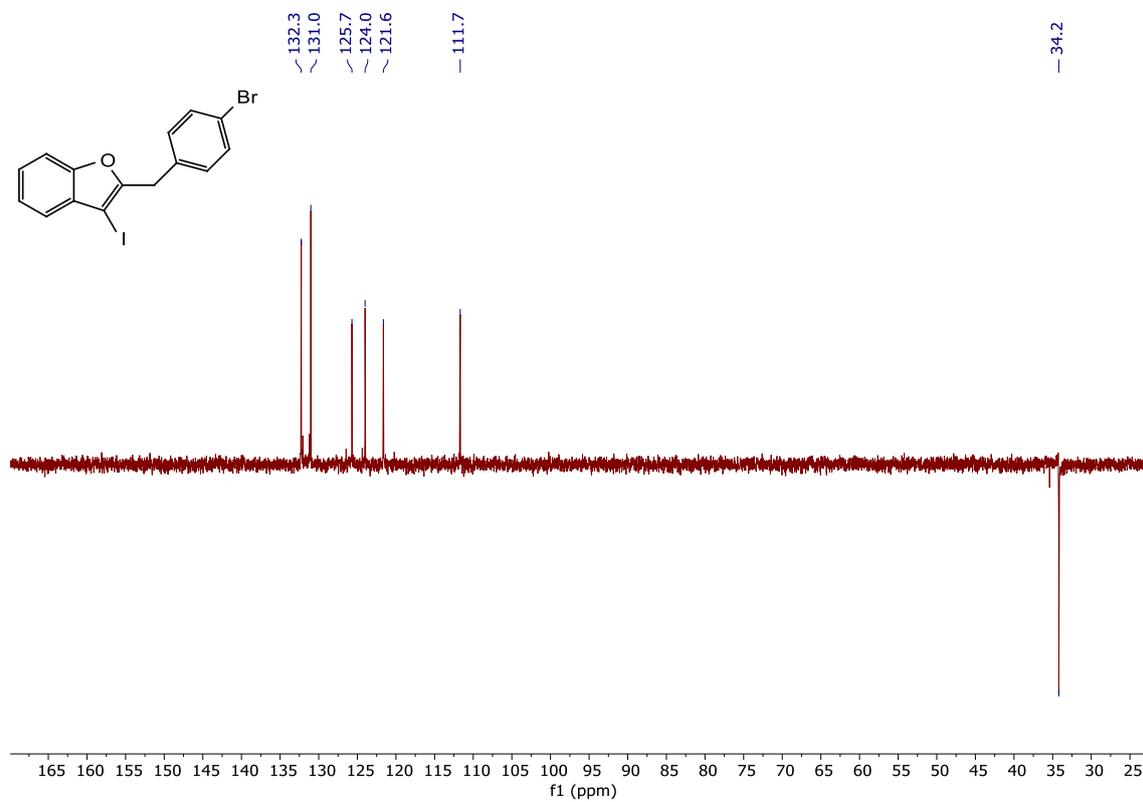
6c ¹H RMN (CD₂Cl₂)



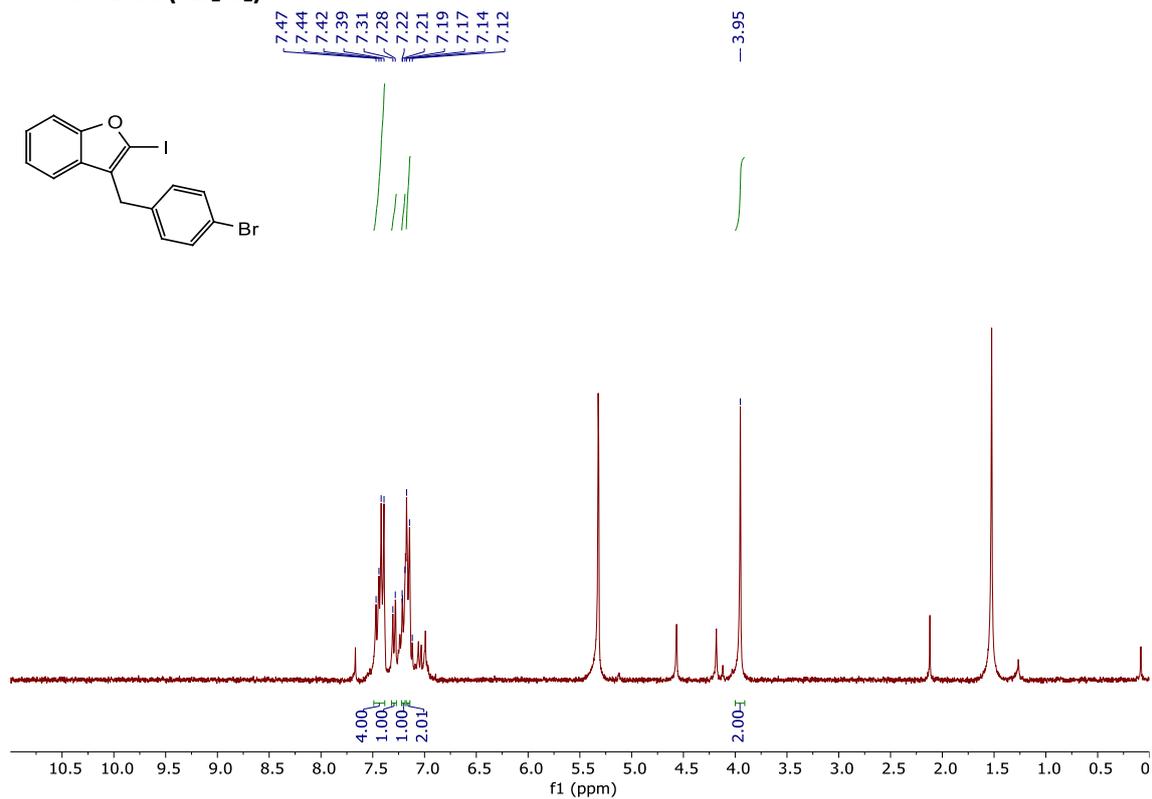
6c ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



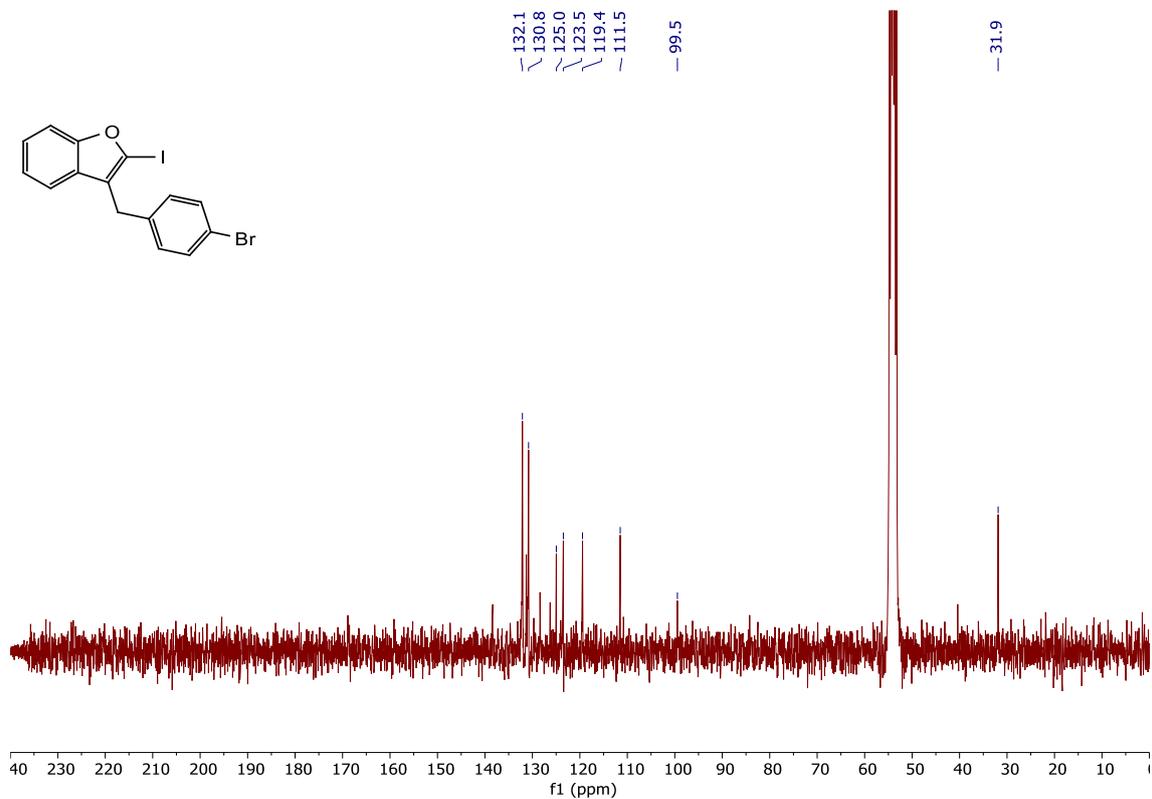
6c DEPT RMN (CD₂Cl₂)



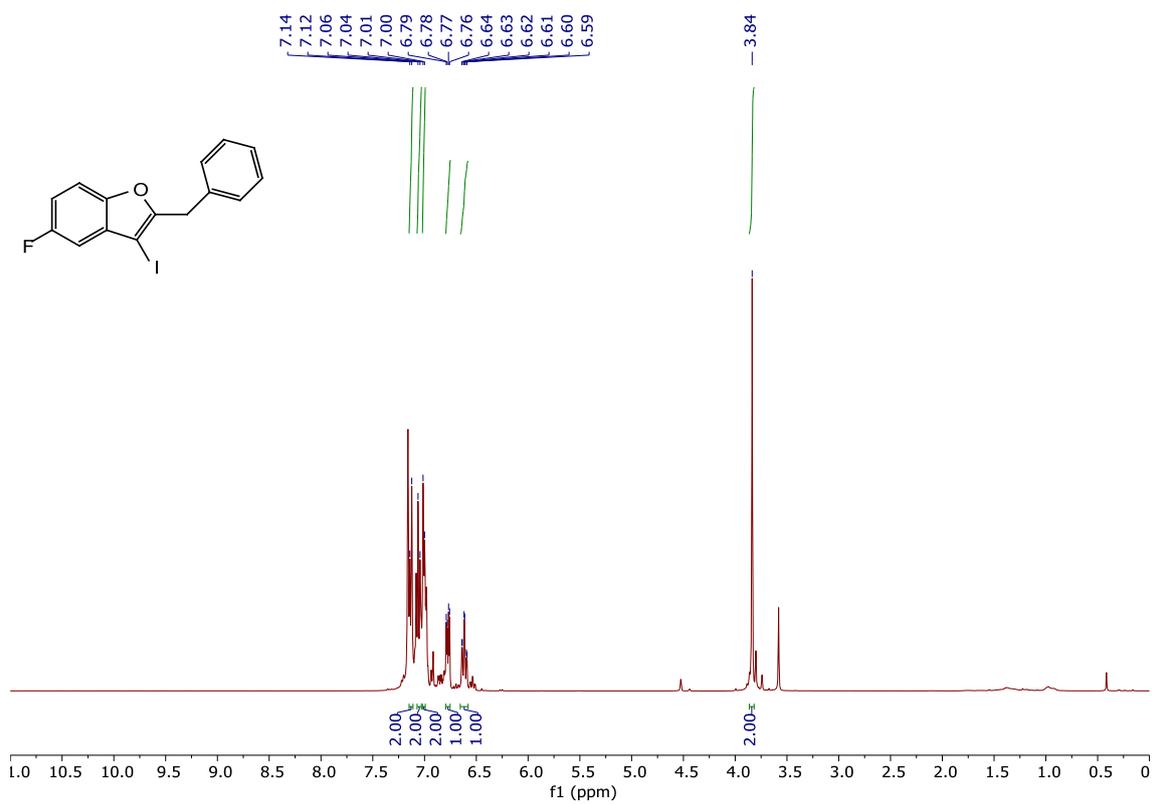
7c ¹H RMN (CD₂Cl₂)



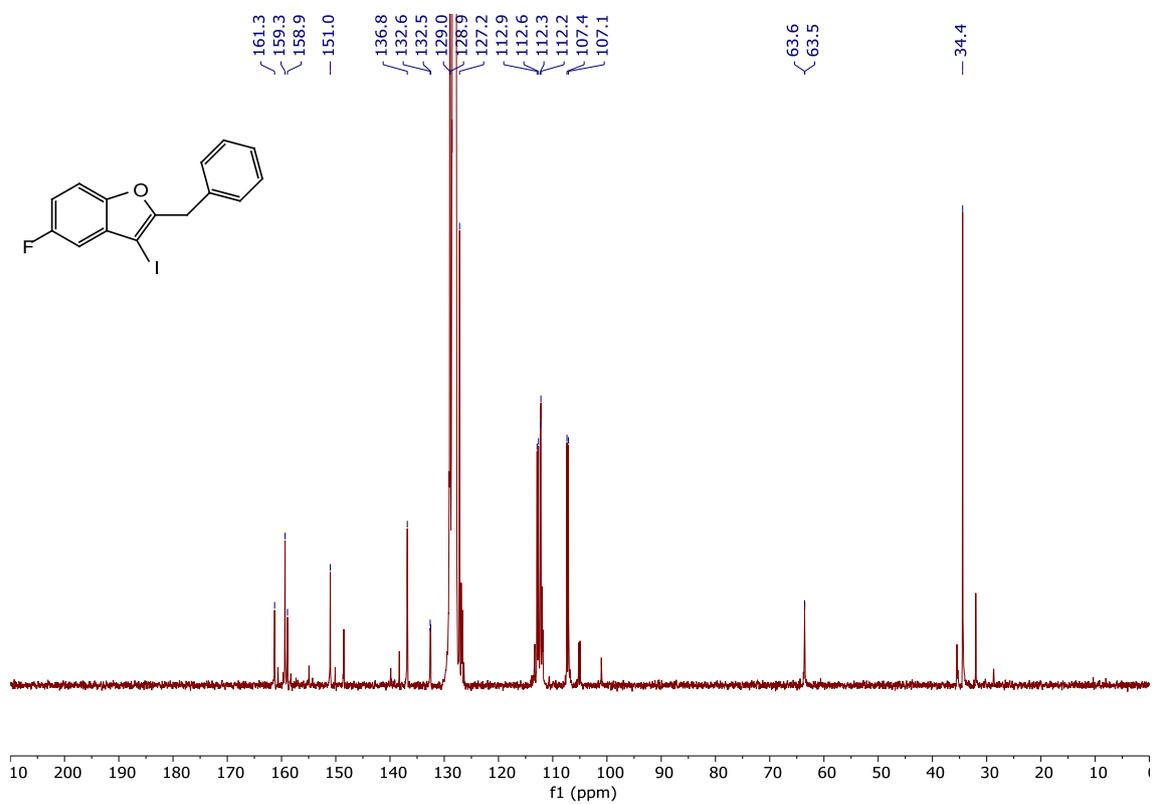
7c ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



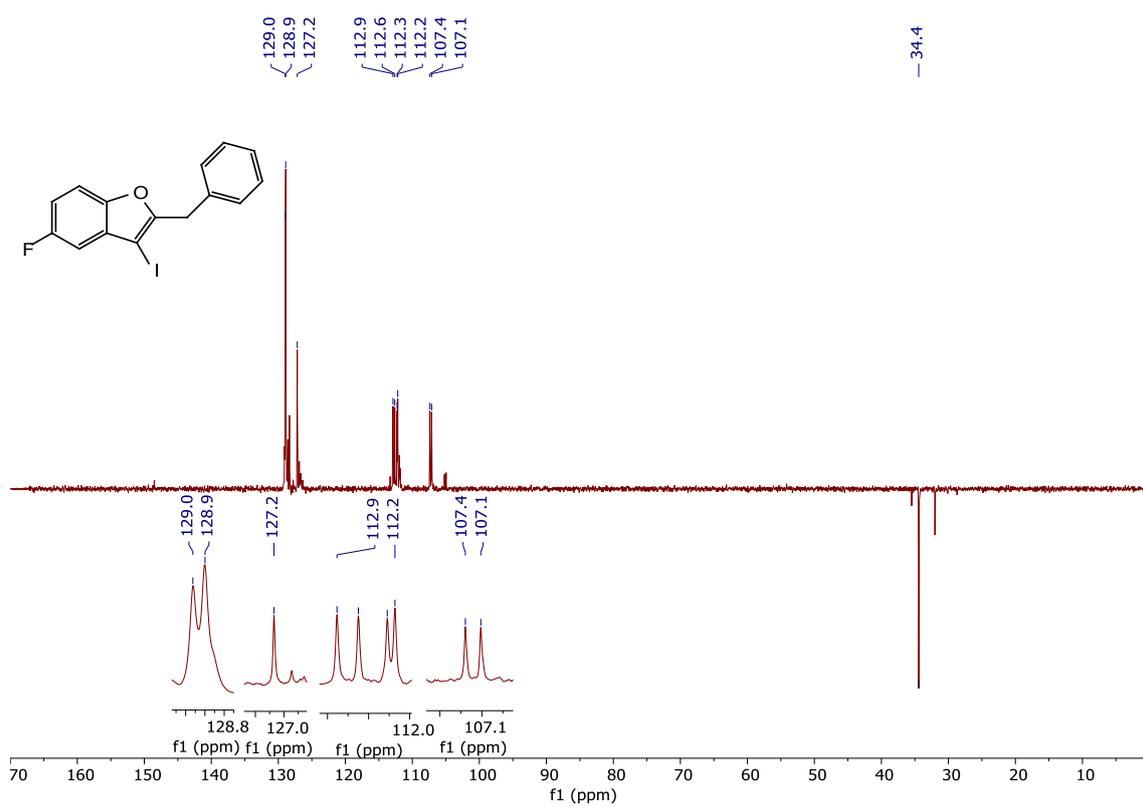
6d ¹H RMN (C₆D₆)



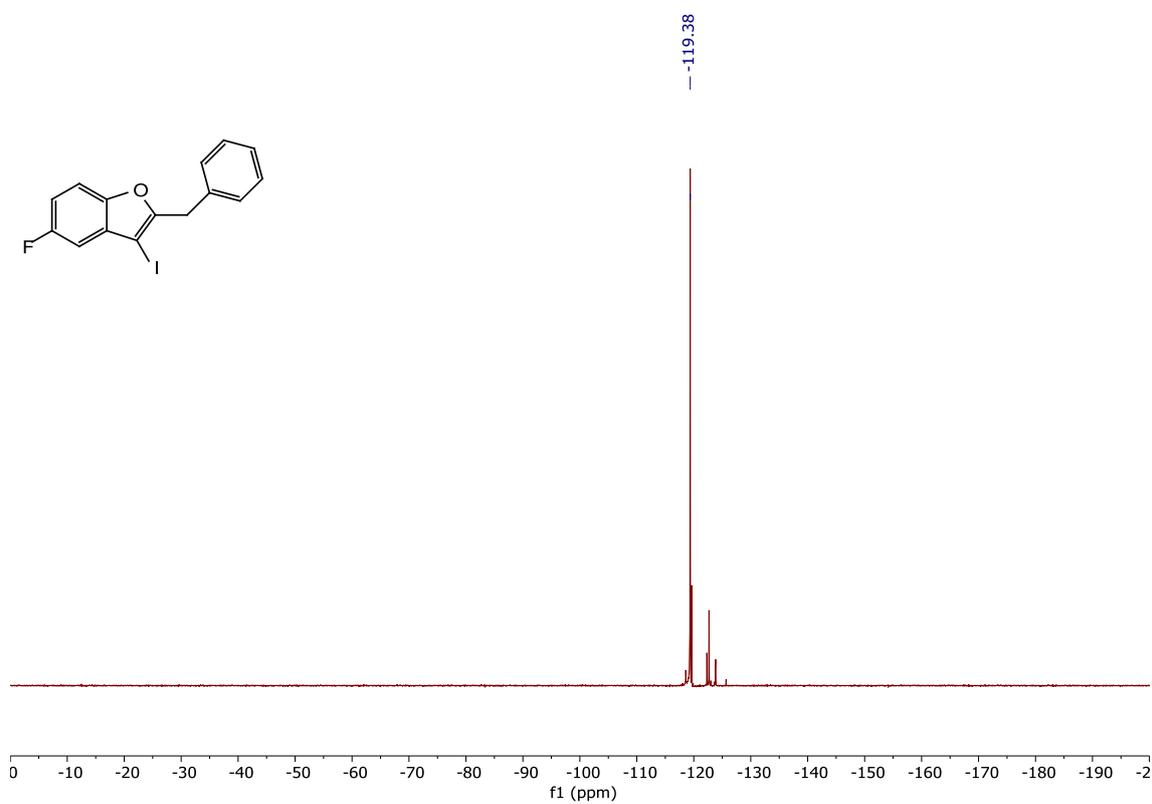
6d ¹³C RMN (C₆D₆)



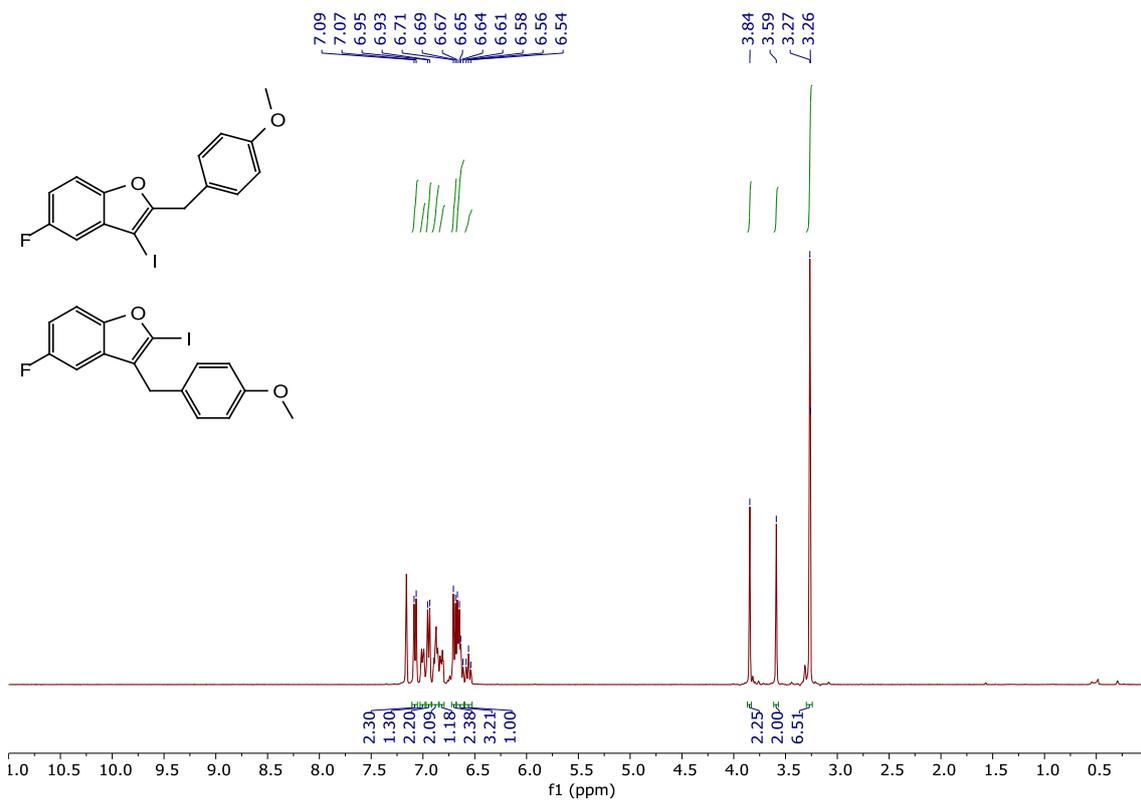
6d DEPT RMN (C₆D₆)



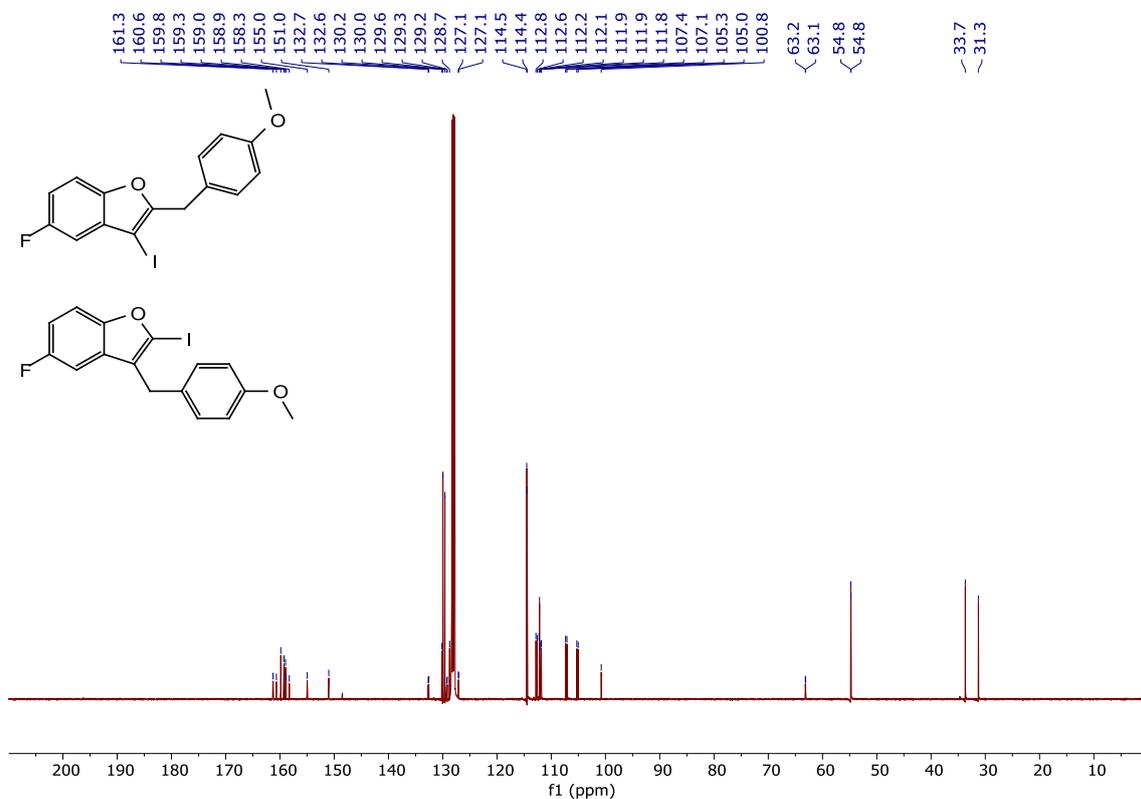
6d ¹⁹F RMN (C₆D₆)



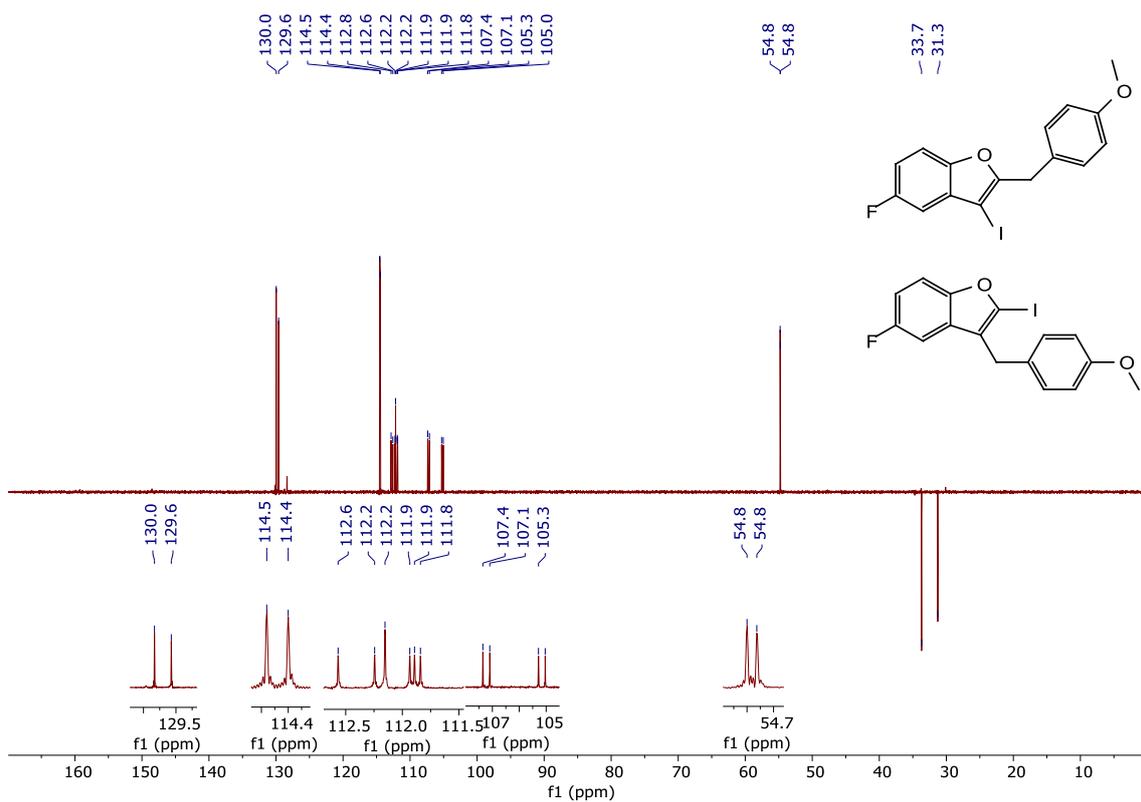
Mezcla de 6e y 7e ¹H RMN (C₆D₆)



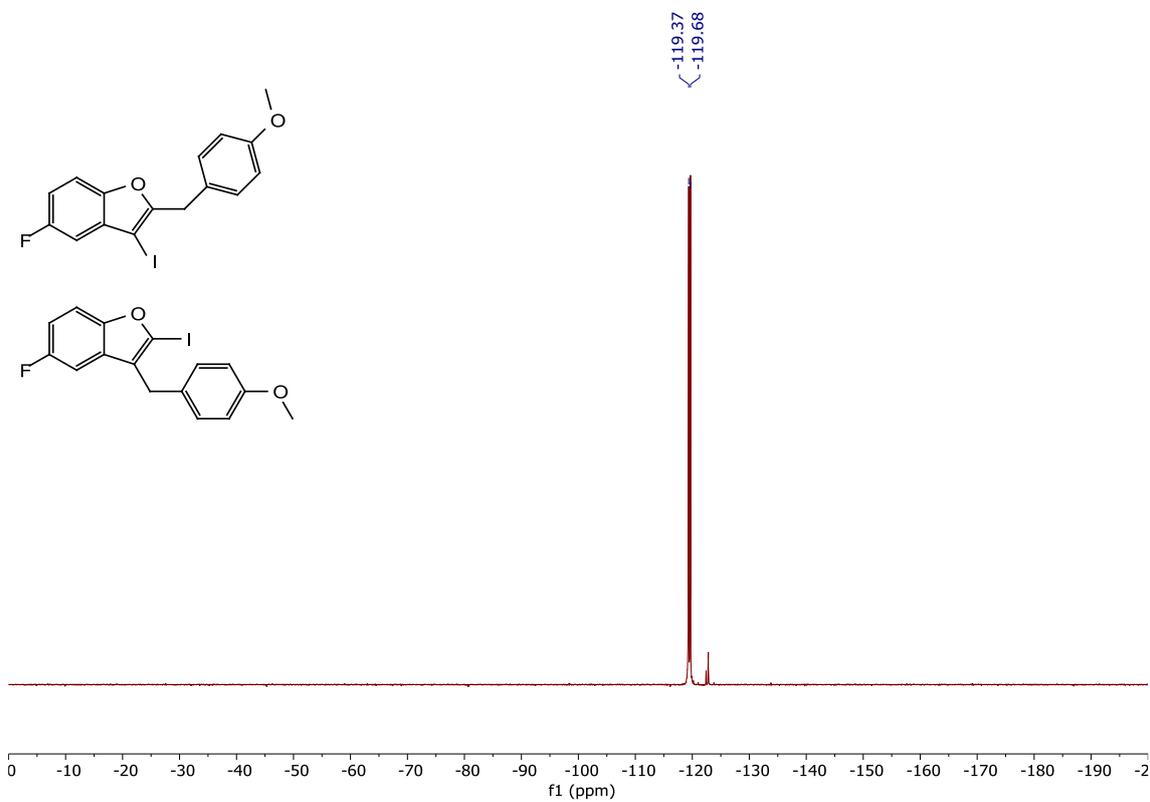
Mezcla de 6e y 7e ¹³C RMN (C₆D₆)



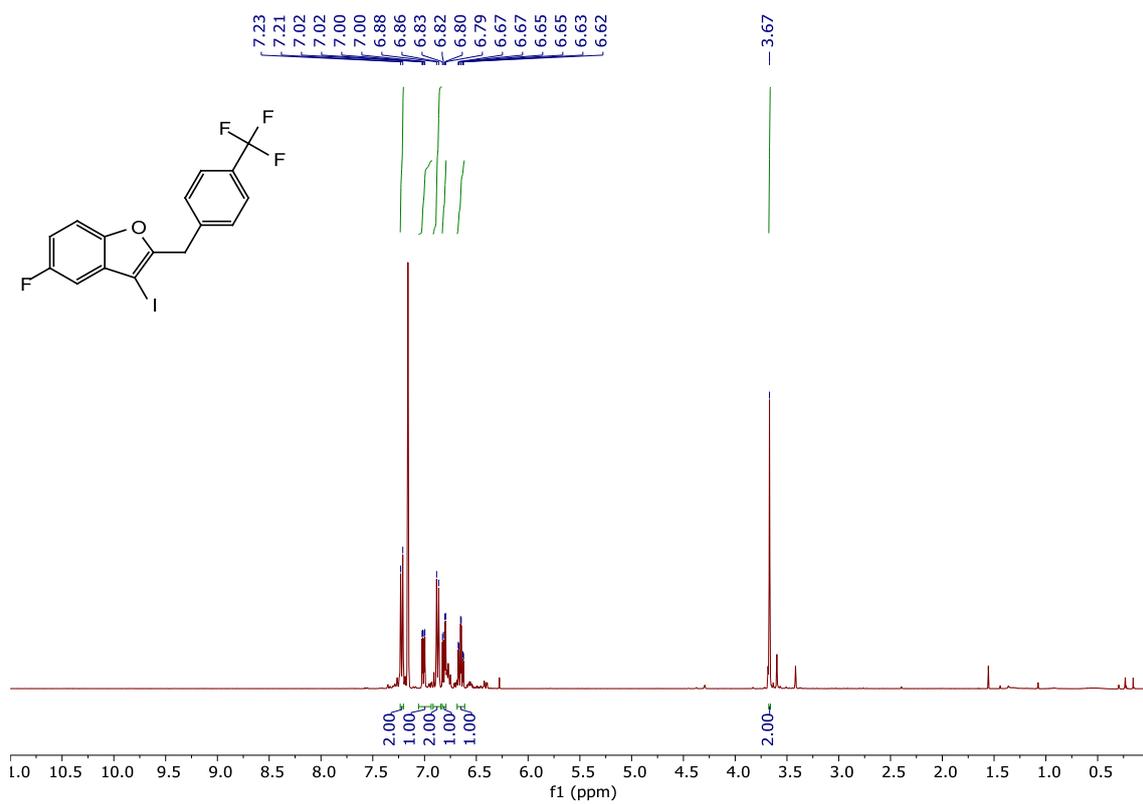
Mezcla de 6e y 7e DEPT RMN (C₆D₆)



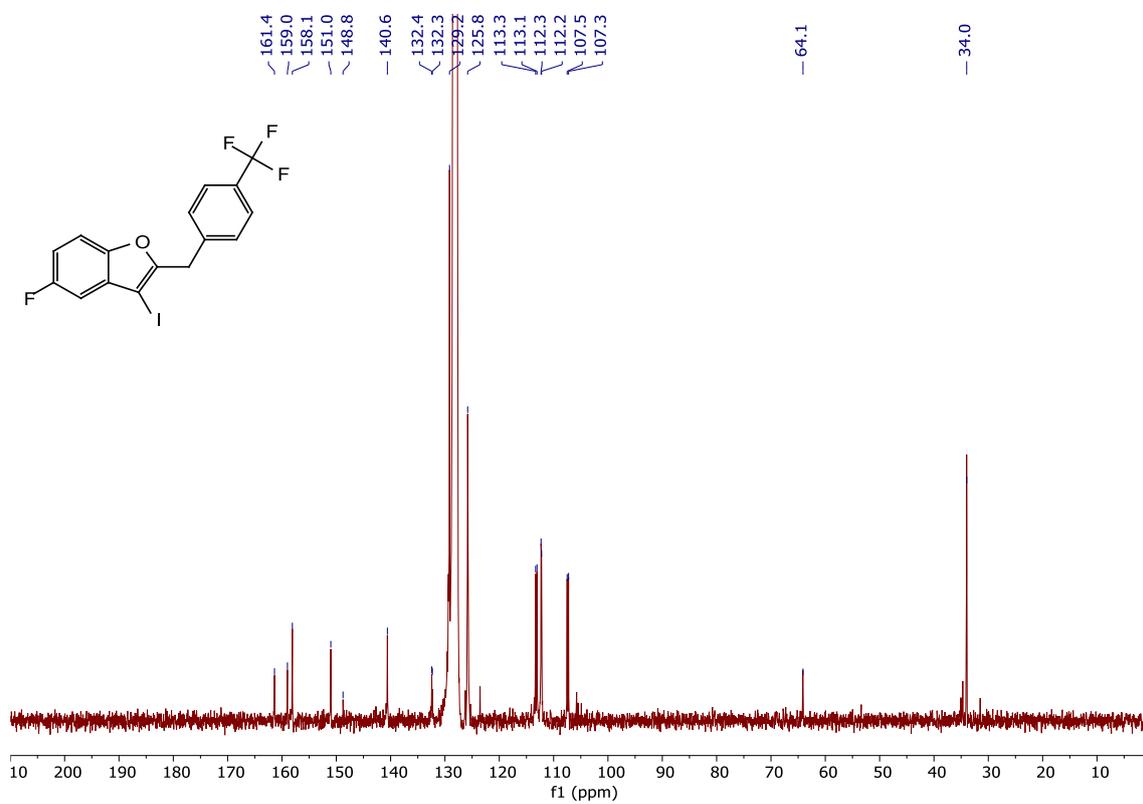
Mezcla de 6e y 7e ¹⁹F RMN (C₆D₆)



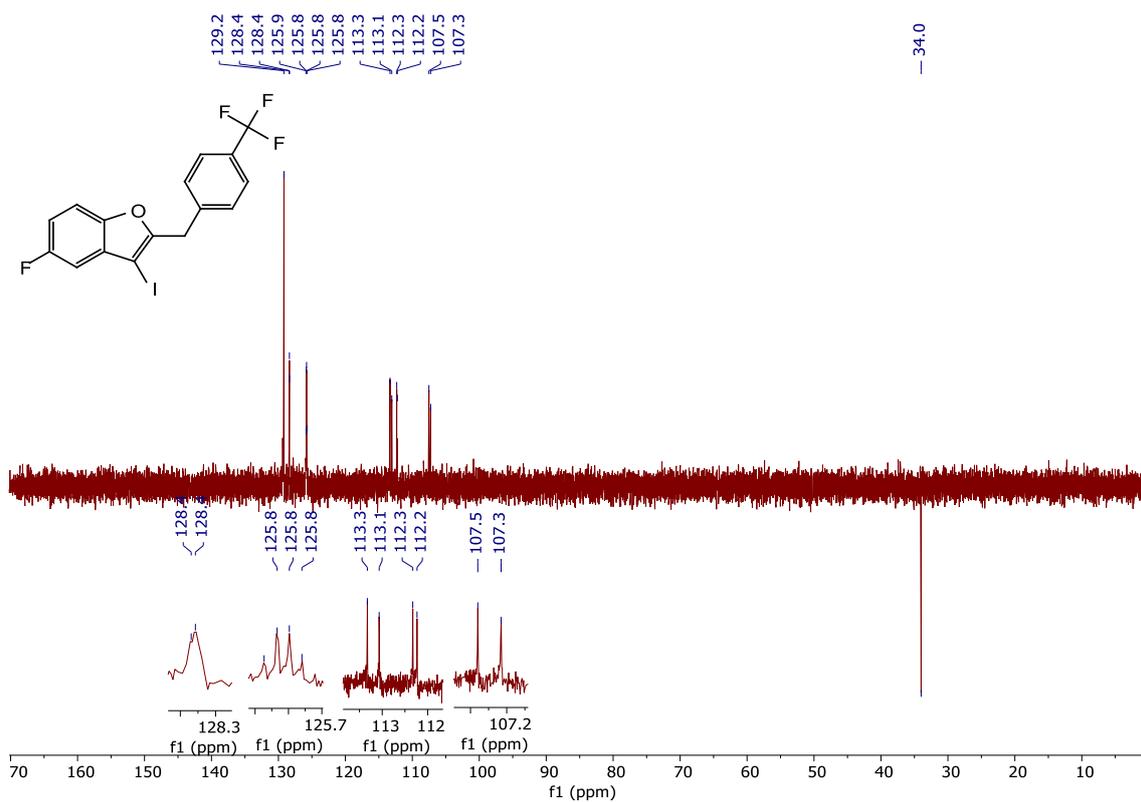
6f ¹H RMN (C₆D₆)



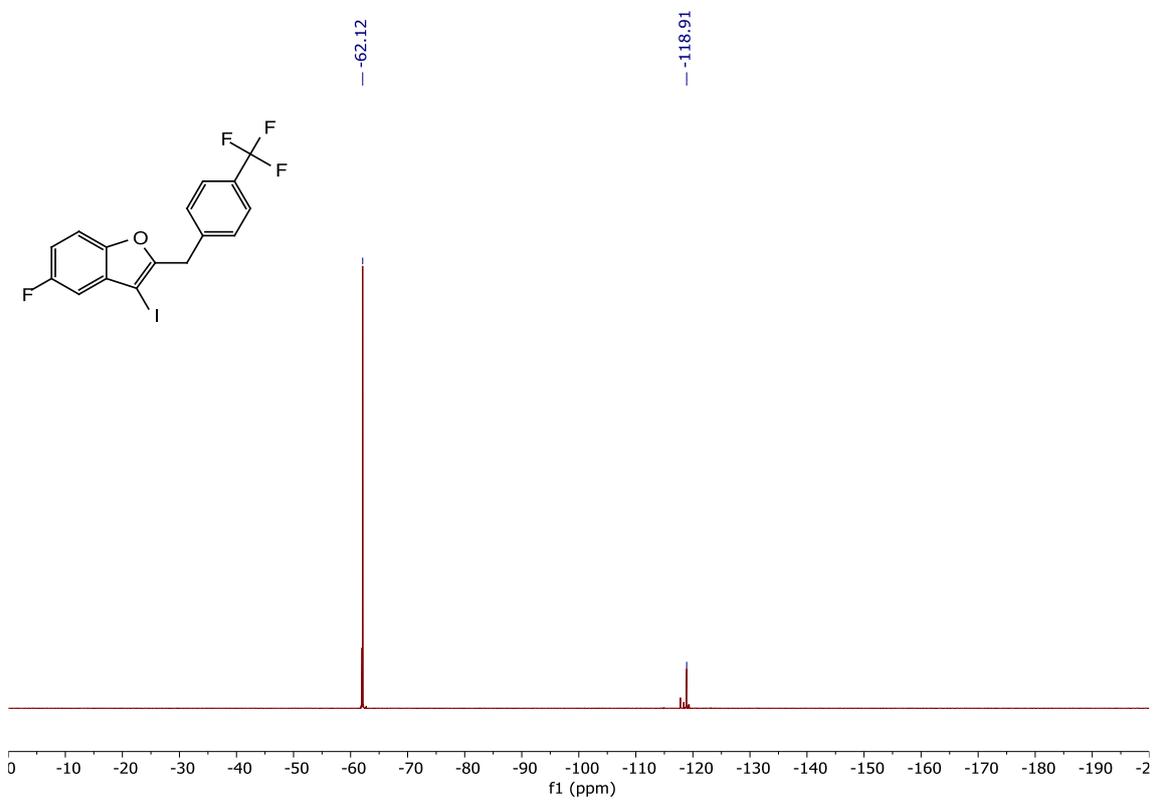
6f ¹³C RMN (C₆D₆)



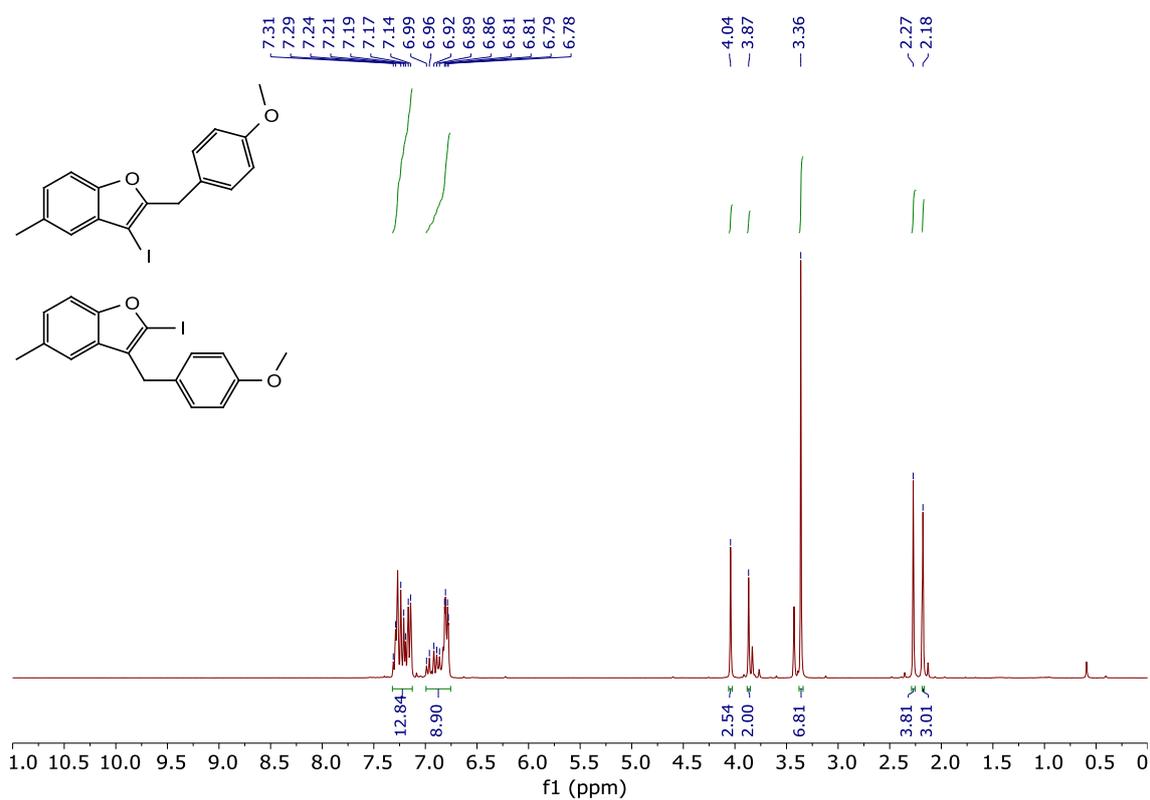
6f DEPT RMN (C₆D₆)



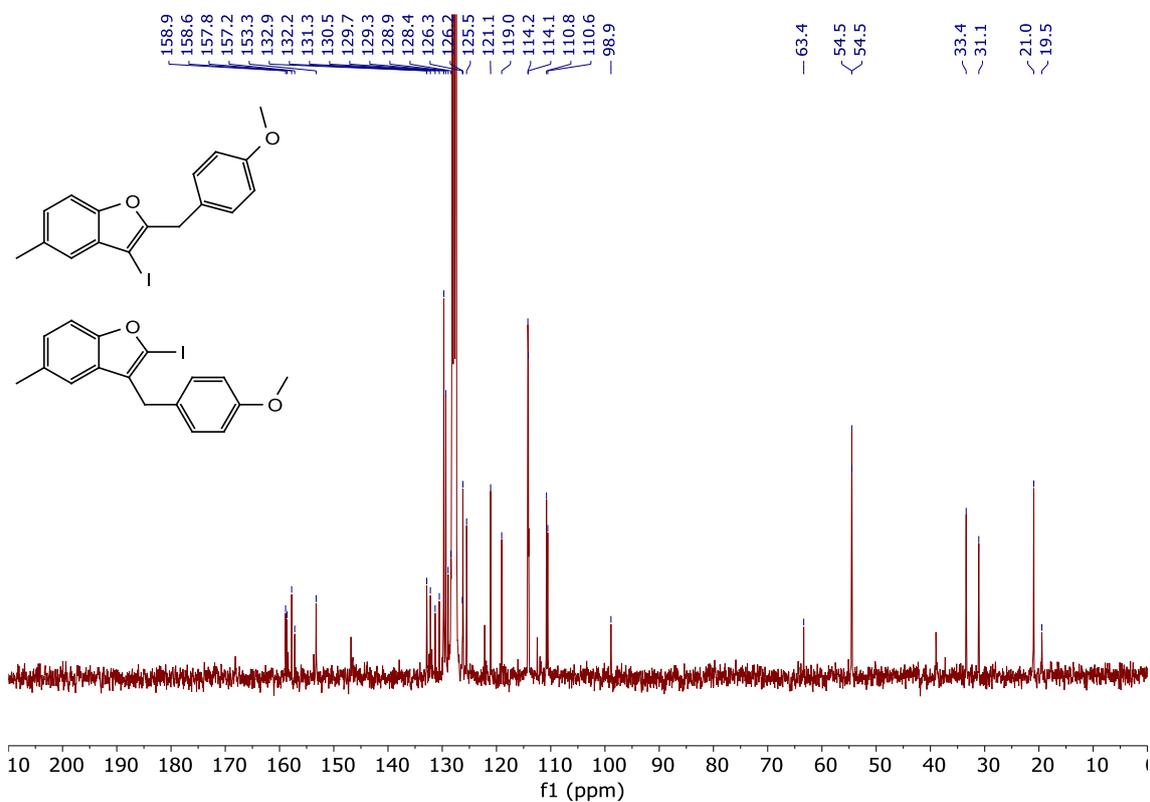
6f ¹⁹F RMN (C₆D₆)



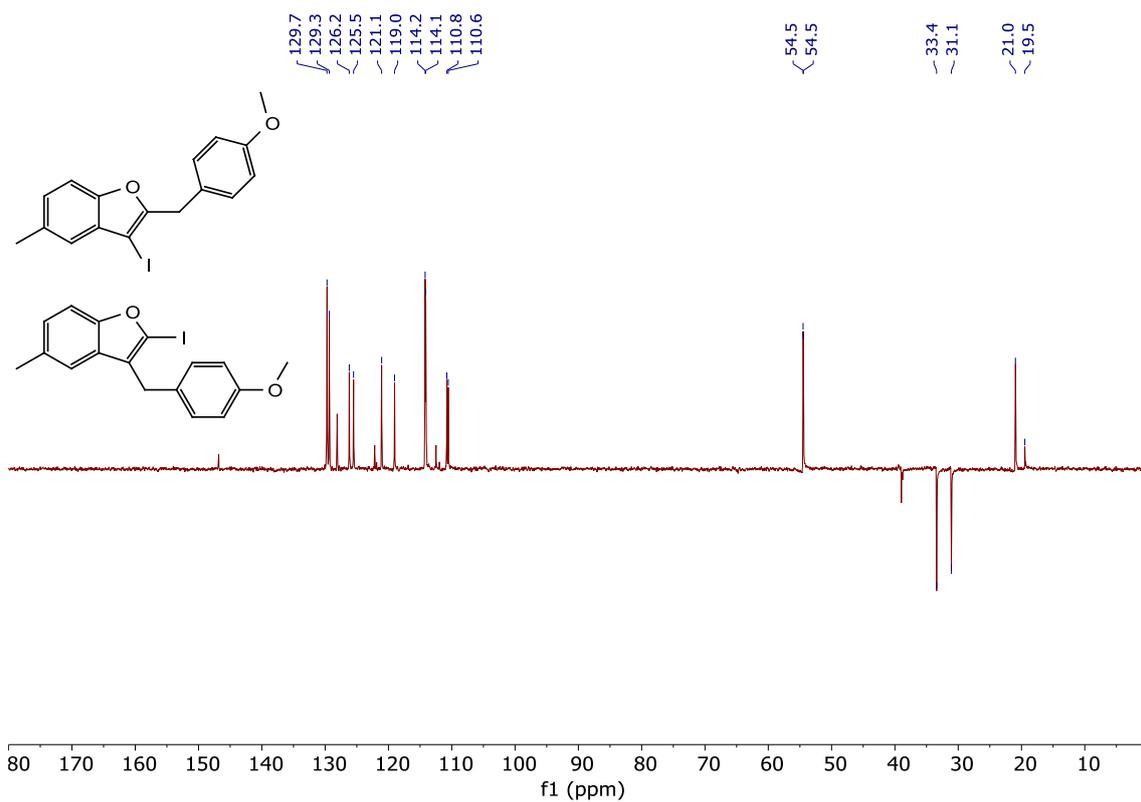
Mezcla de 6g y 7g ¹H RMN (C₆D₆)



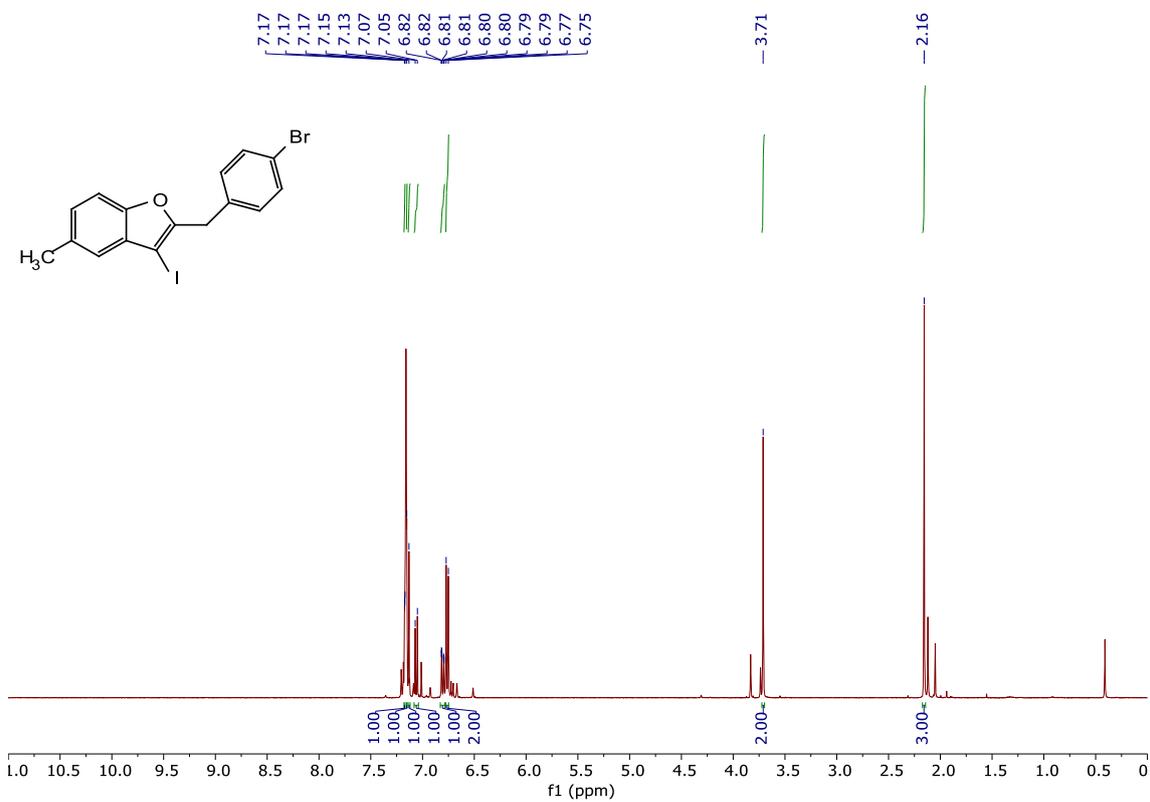
Mezcla de 6g y 7g ¹³C RMN (C₆D₆)



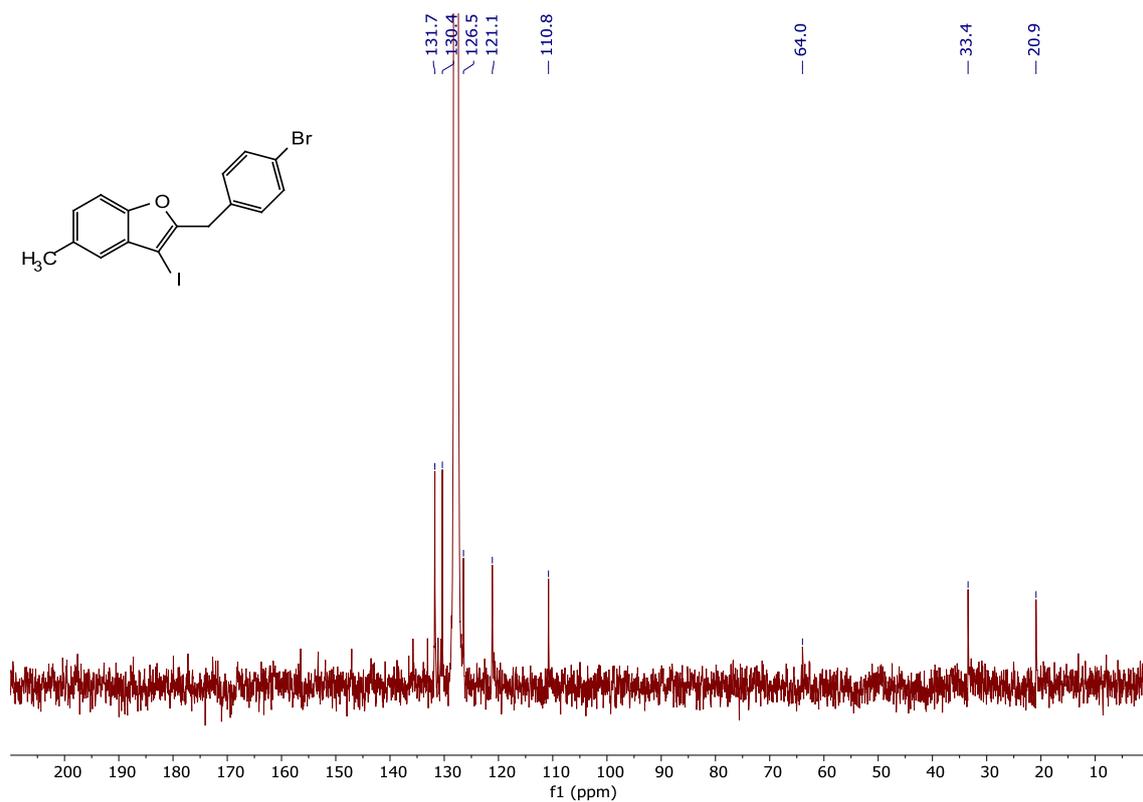
Mezcla de 6g y 7g DEPT RMN (C₆D₆)



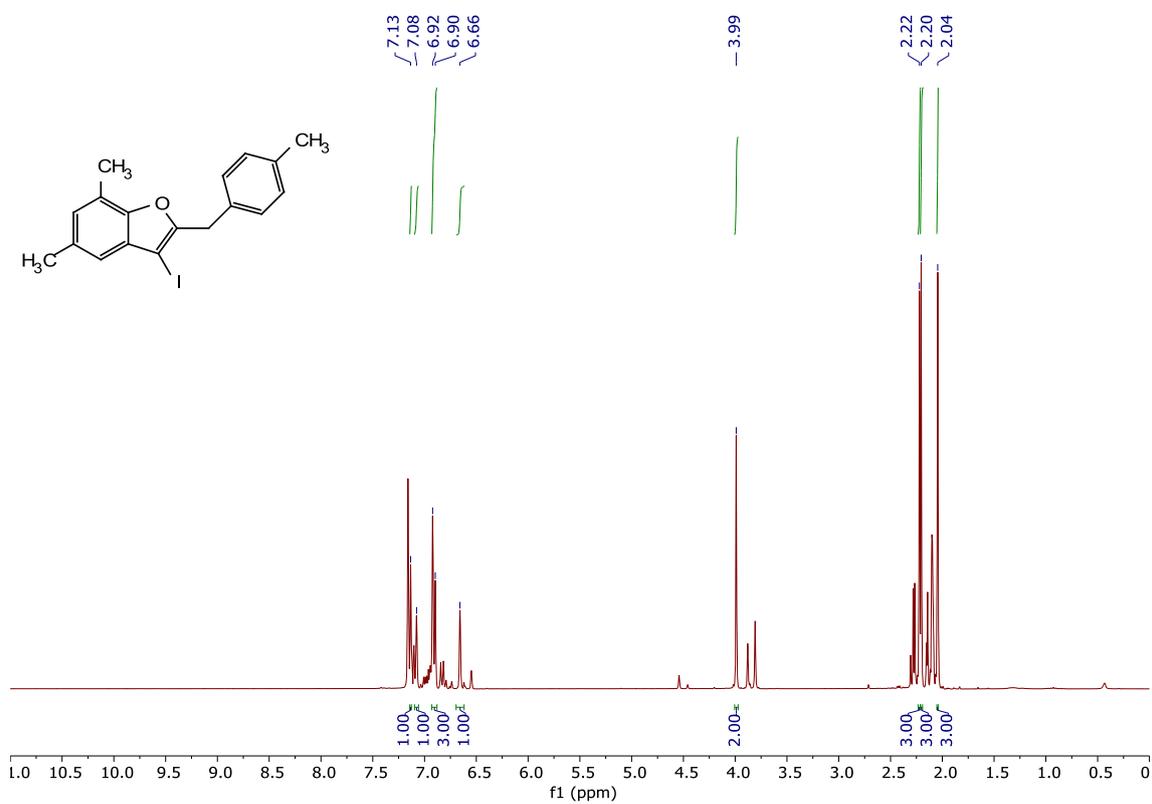
6h ¹H RMN (C₆D₆)



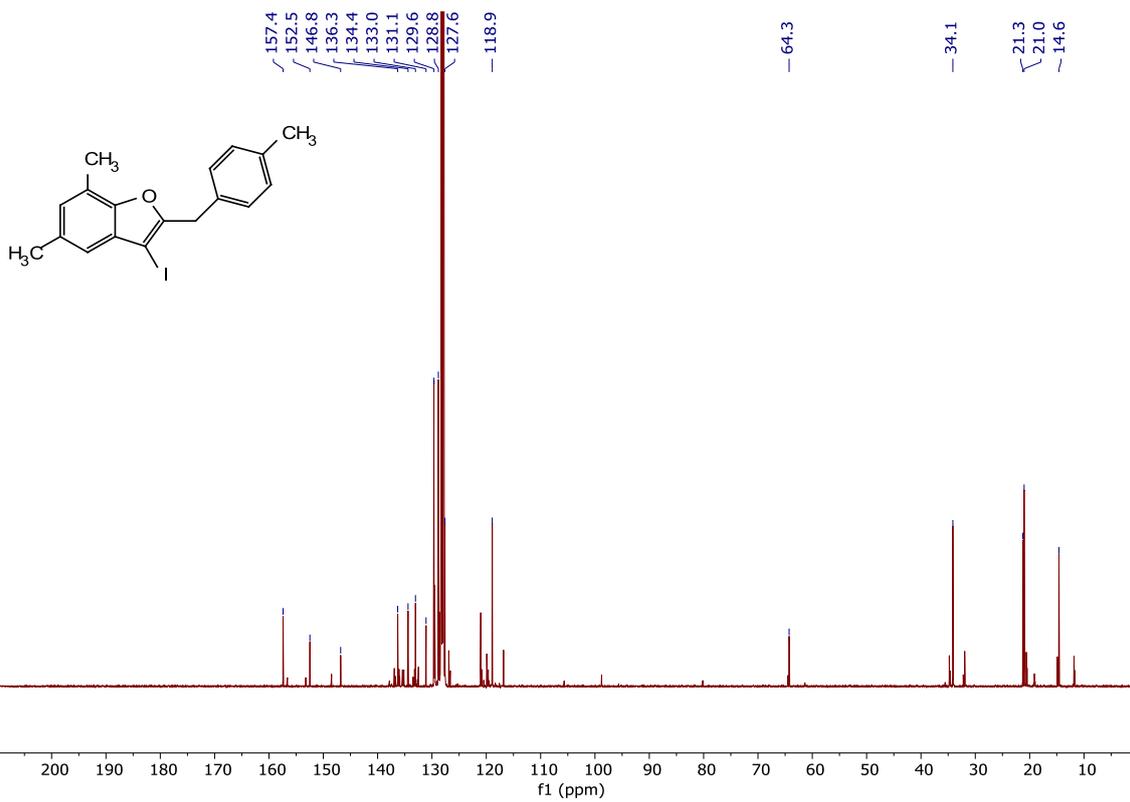
6h ^{13}C RMN (C_6D_6)



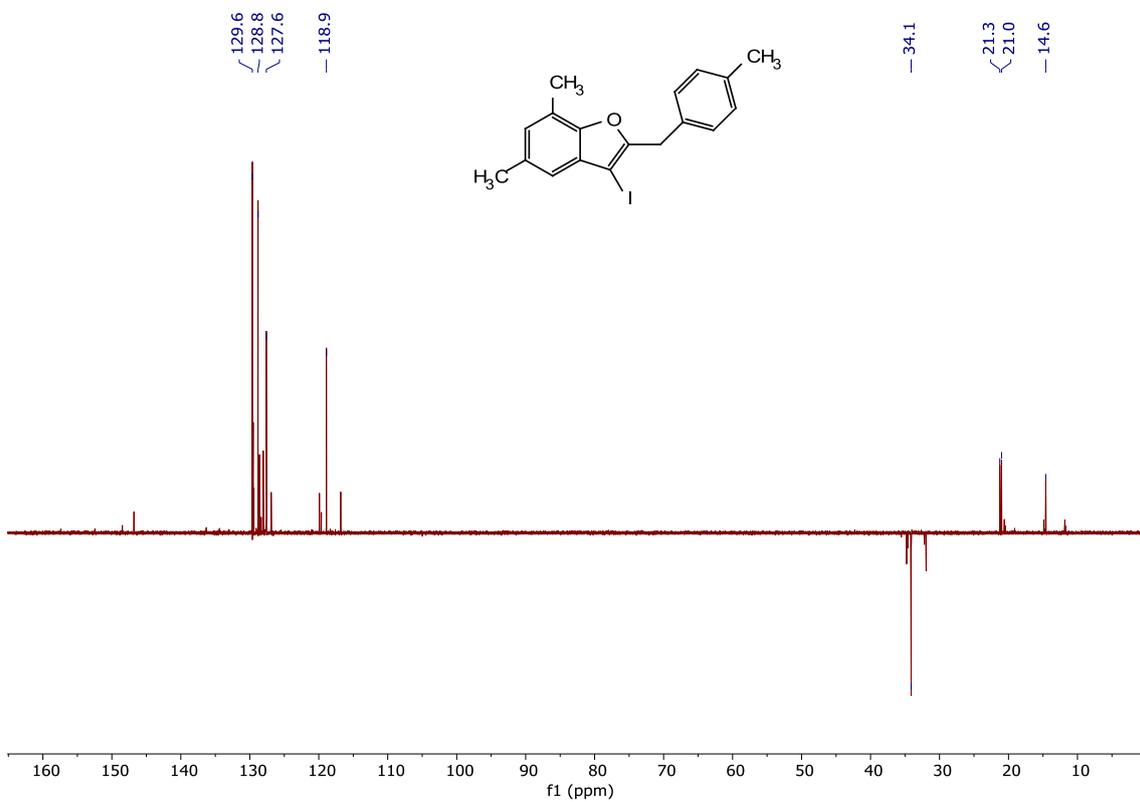
6i ^1H RMN (C_6D_6)



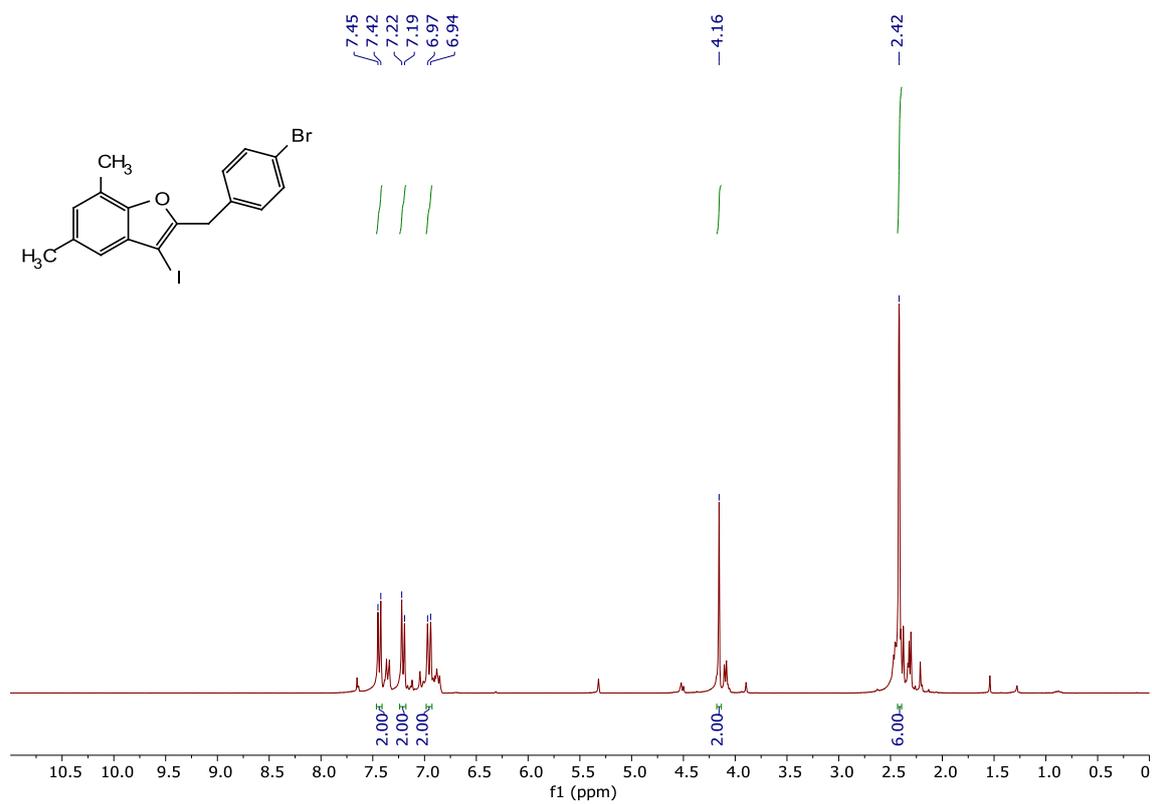
6i ¹³C RMN (C₆D₆)



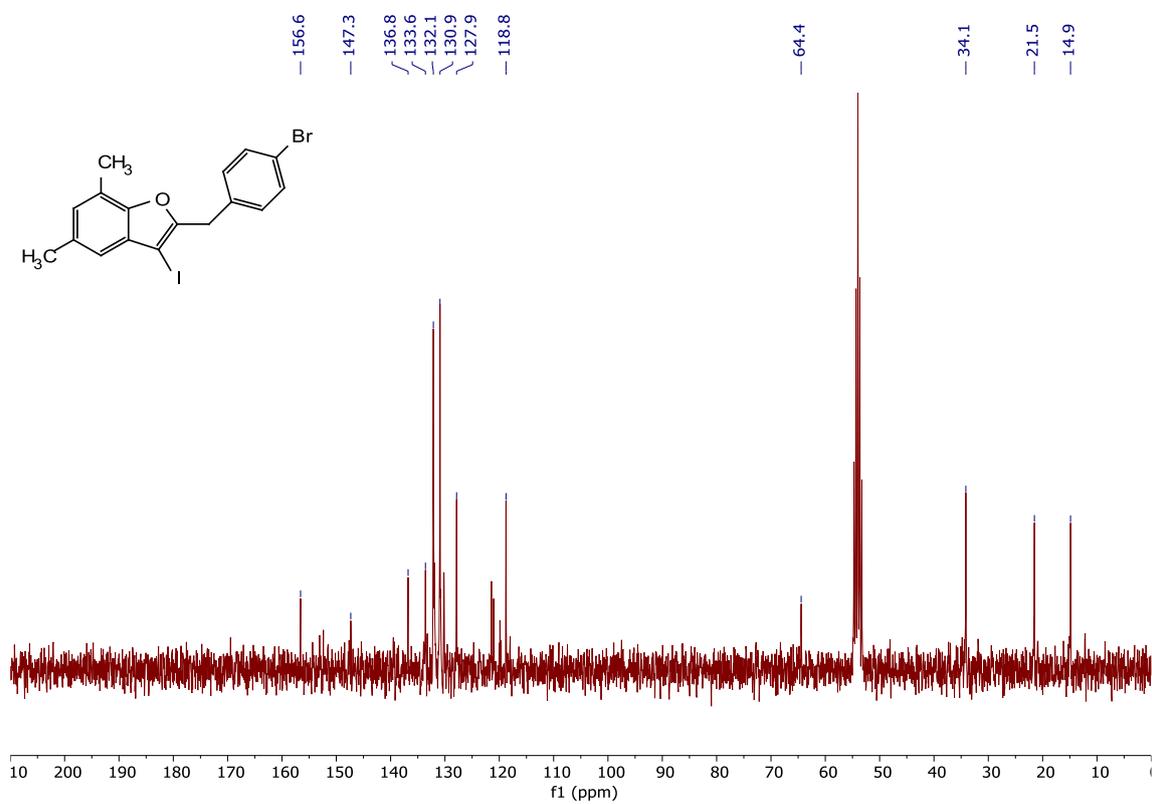
6i DEPT RMN (C₆D₆)



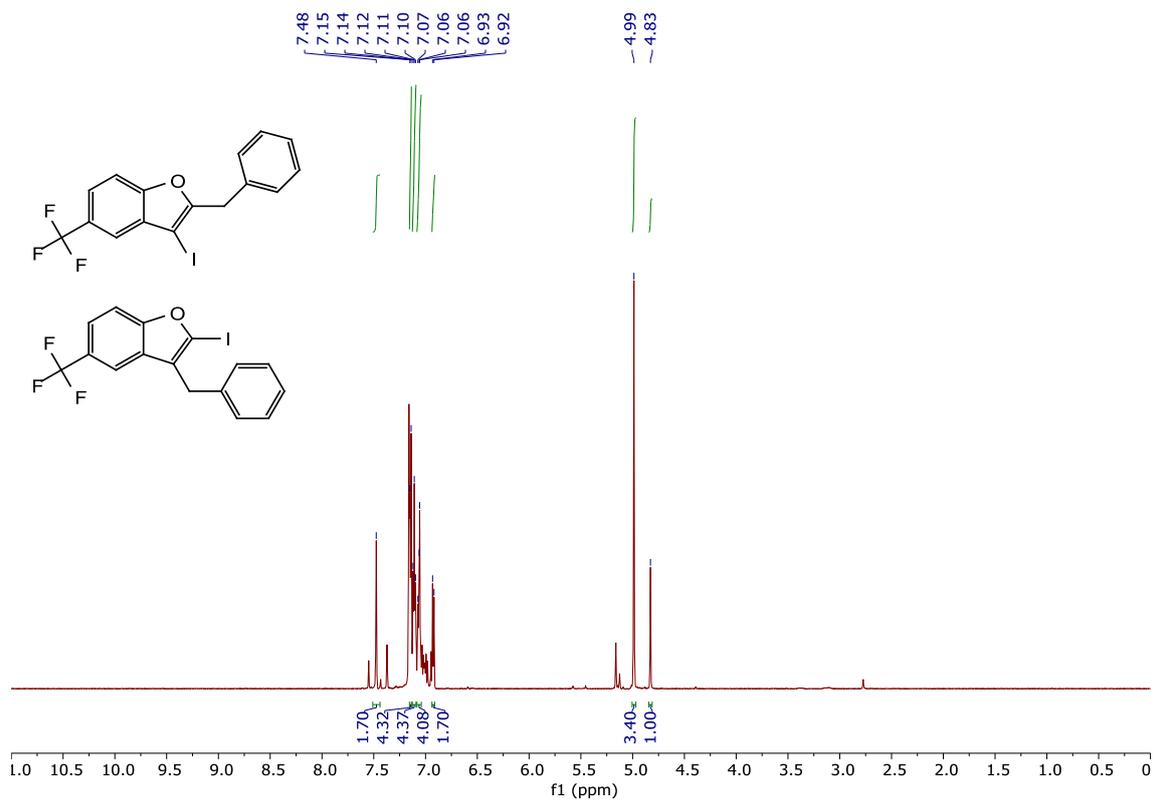
6j ¹H RMN (CD₂Cl₂)



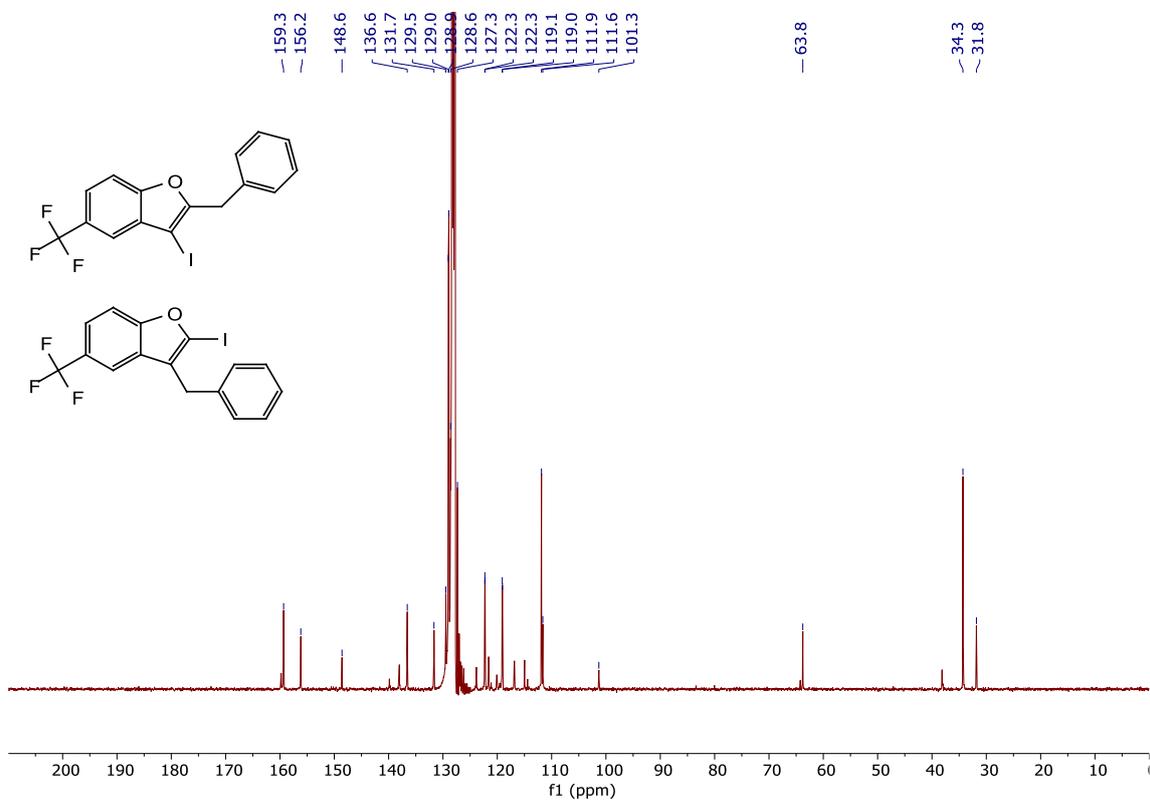
6j ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



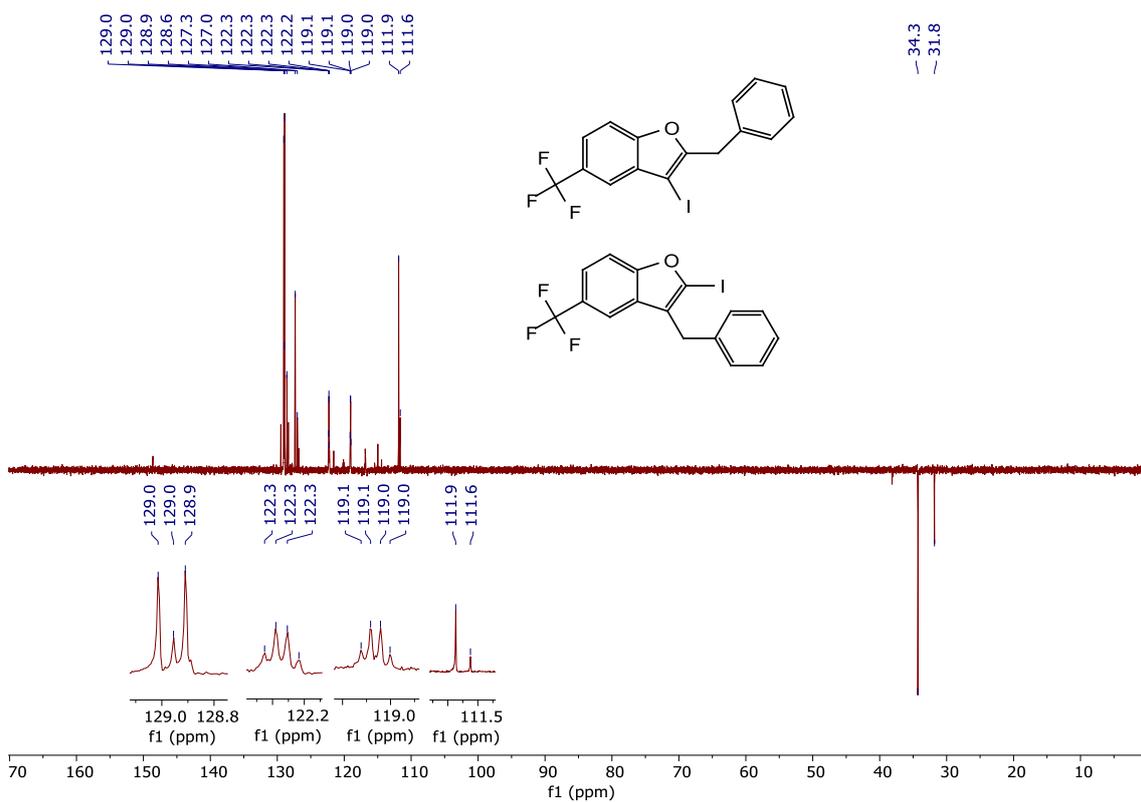
Mezcla 6k y 7k ¹H RMN (C₆D₆)



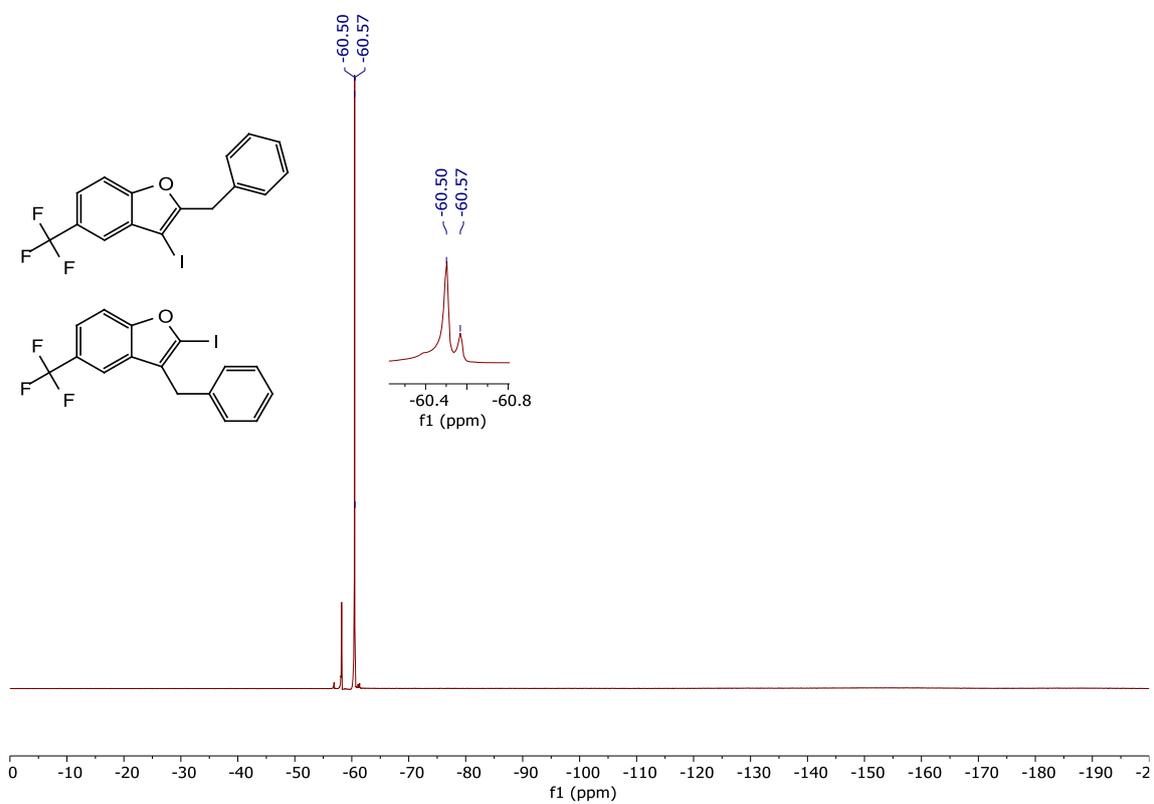
Mezcla 6k y 7k ¹³C RMN (C₆D₆)



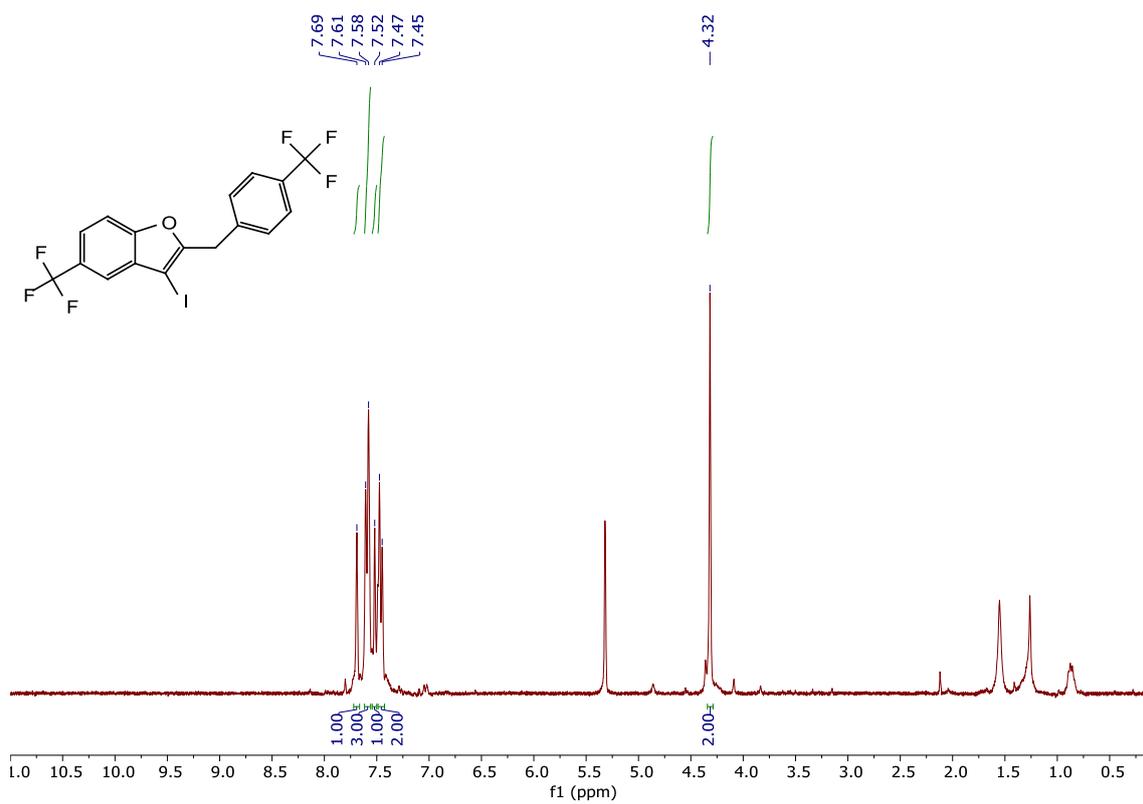
Mezcla 6k y 7k DEPT RMN (C₆D₆)



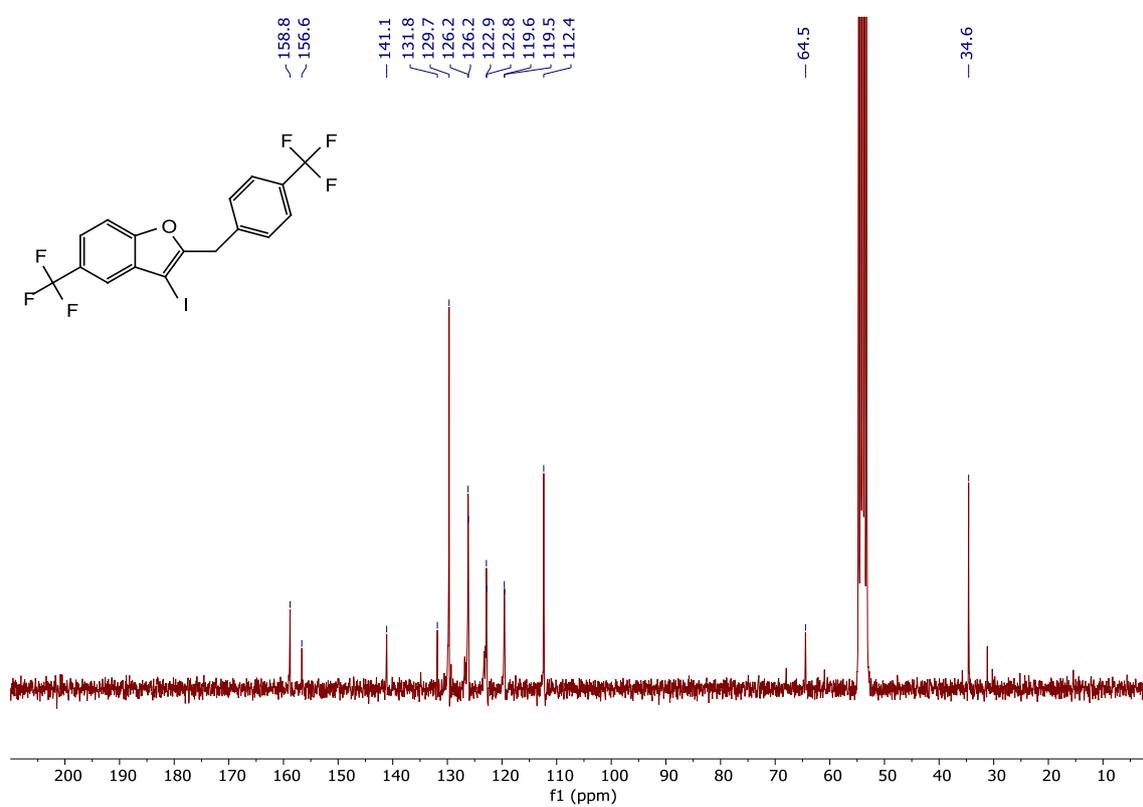
Mezcla 6k y 7k ¹⁹F RMN (C₆D₆)



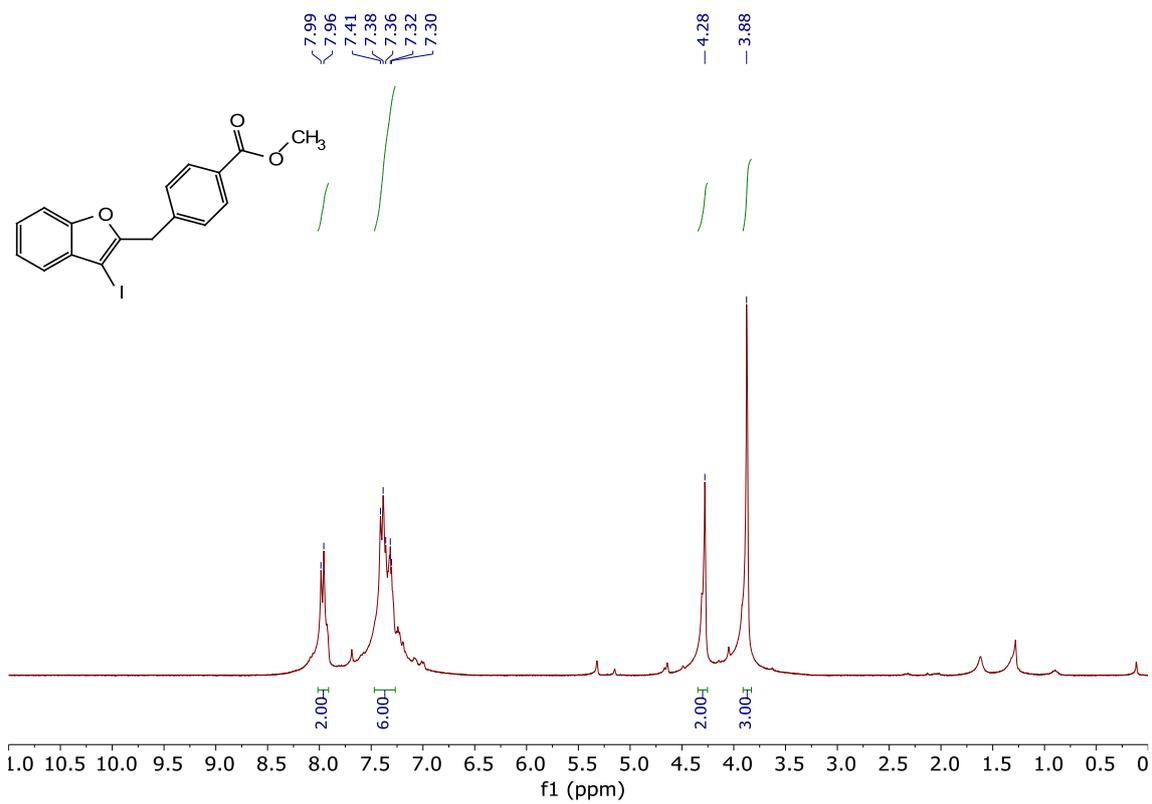
6I ¹H RMN (CD₂Cl₂)



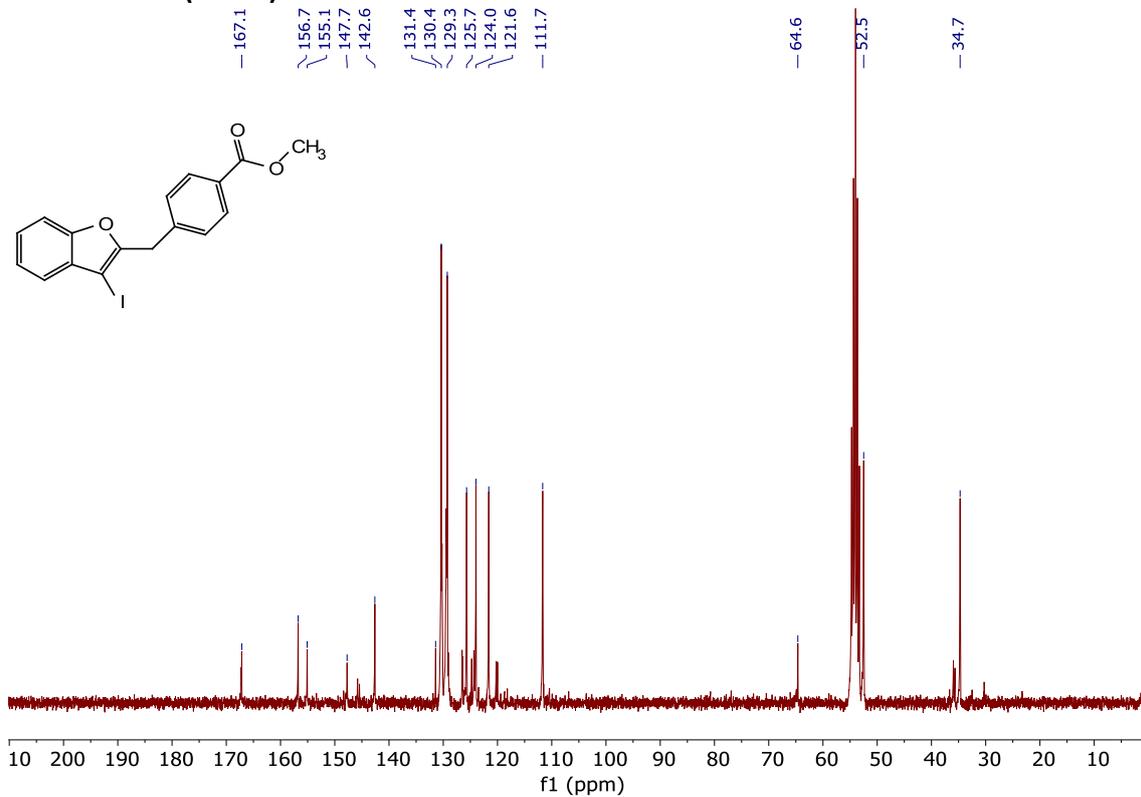
6I ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



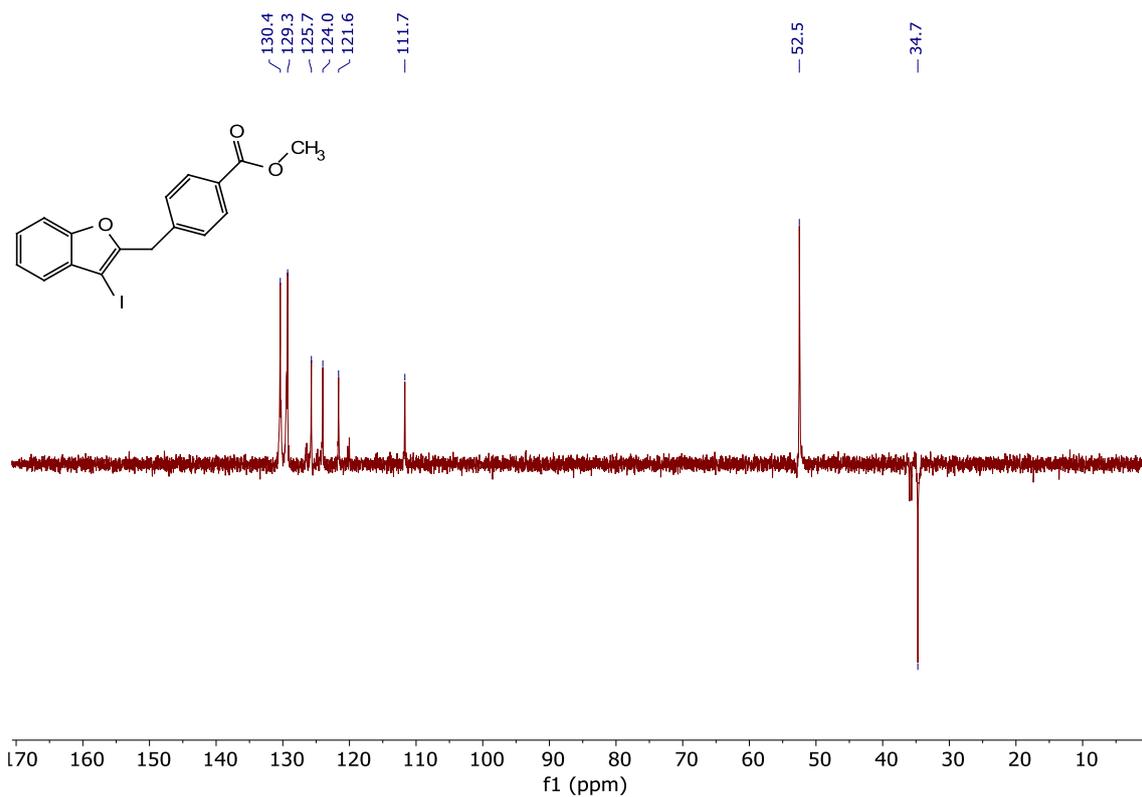
6m ¹H RMN (CD₂Cl₂)



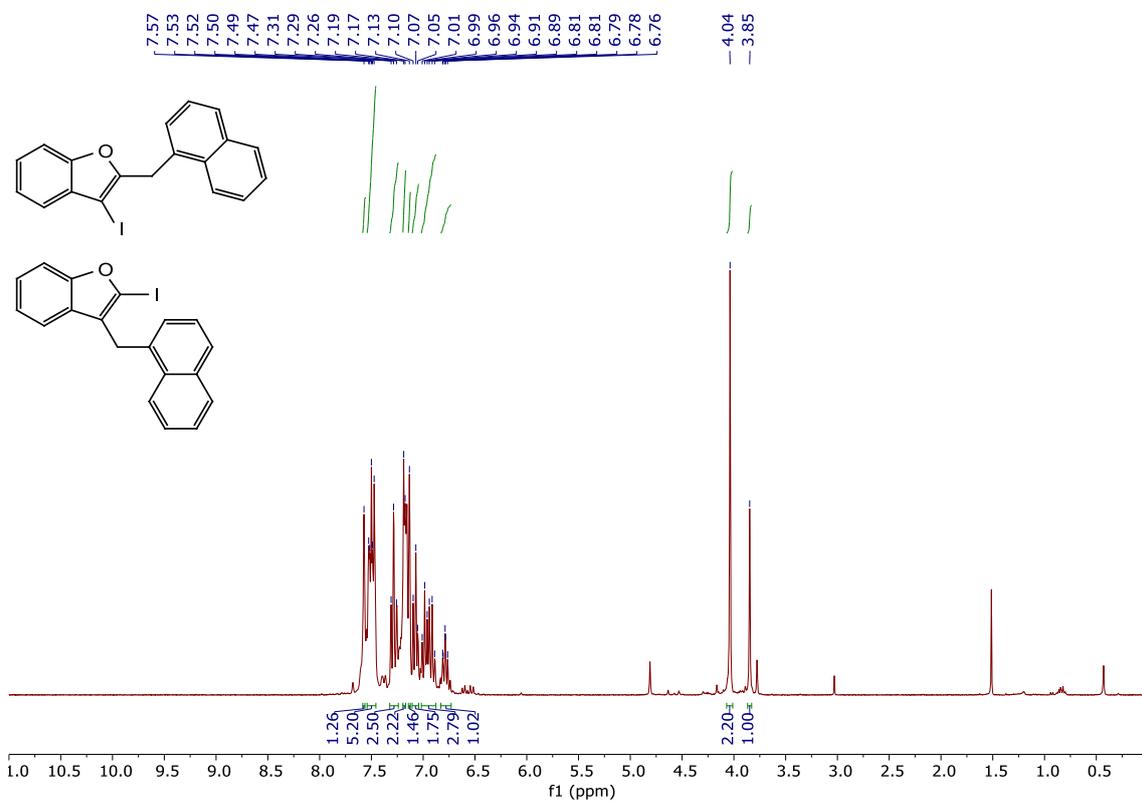
6m ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



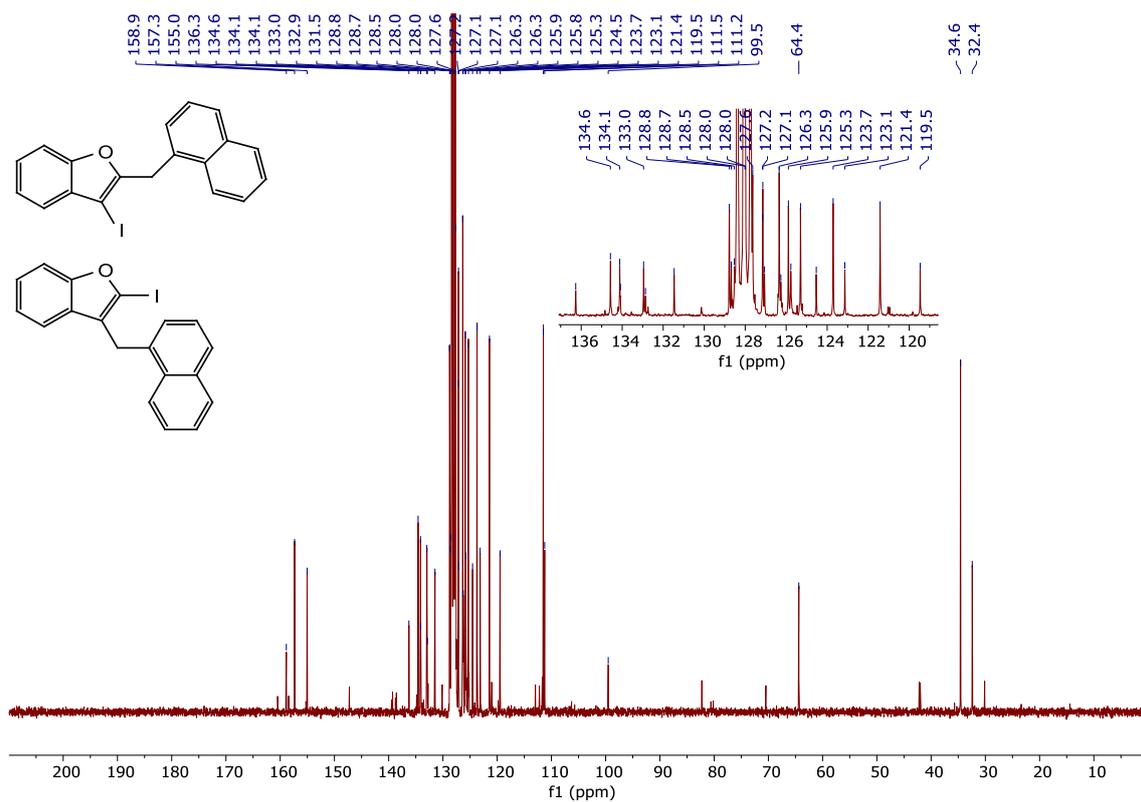
6m DEPT RMN (CD₂Cl₂)



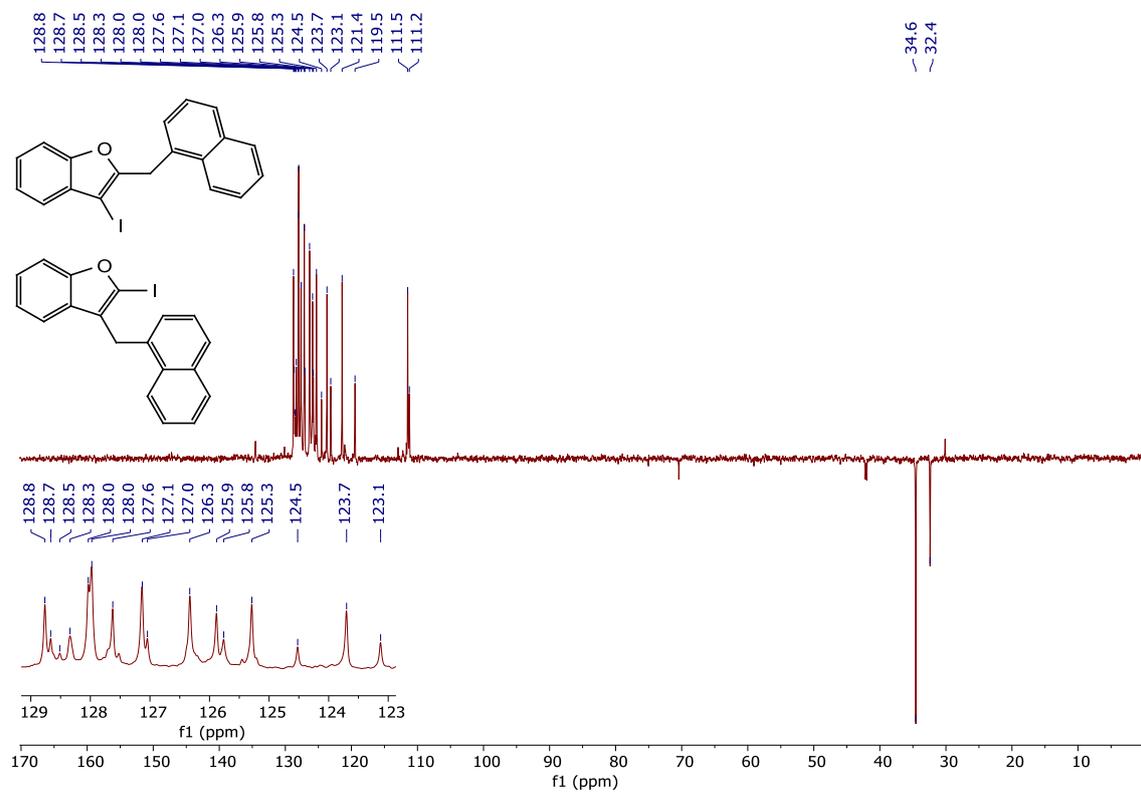
Mezcla de 6n y 7n ¹H RMN (C₆D₆)



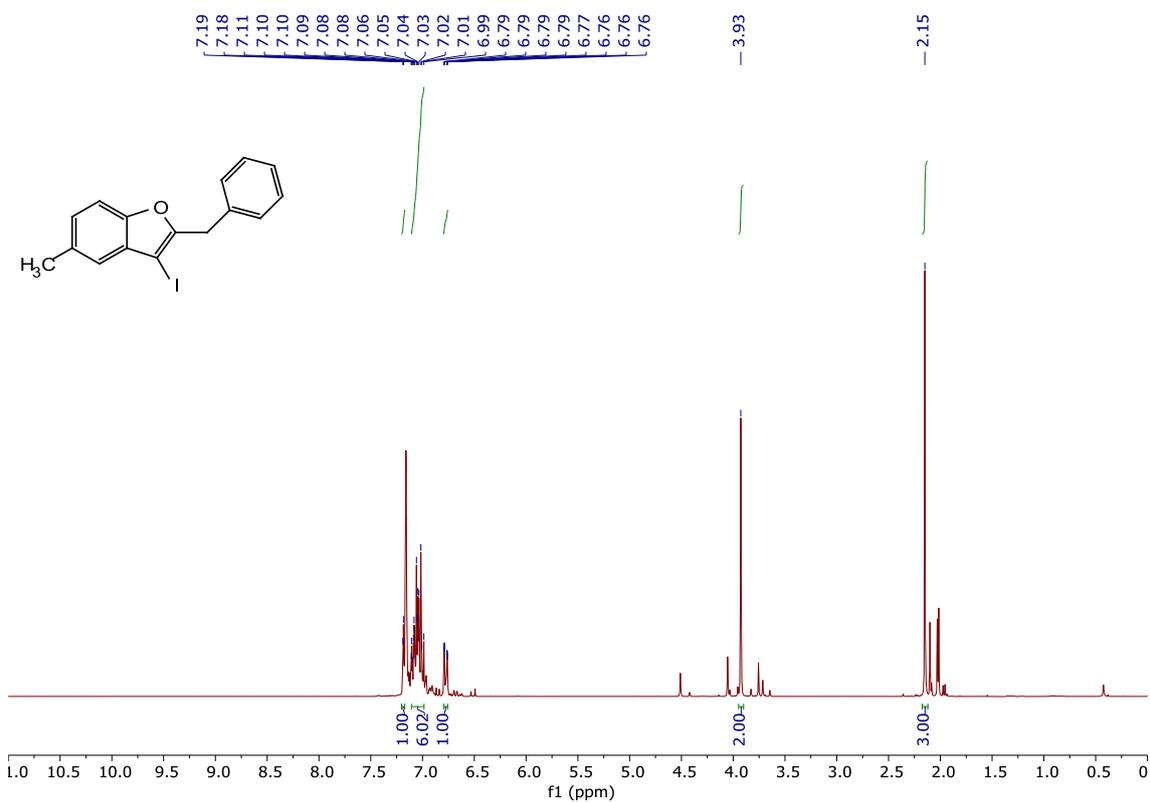
Mezcla de 6n y 7n ¹³C RMN (C₆D₆)



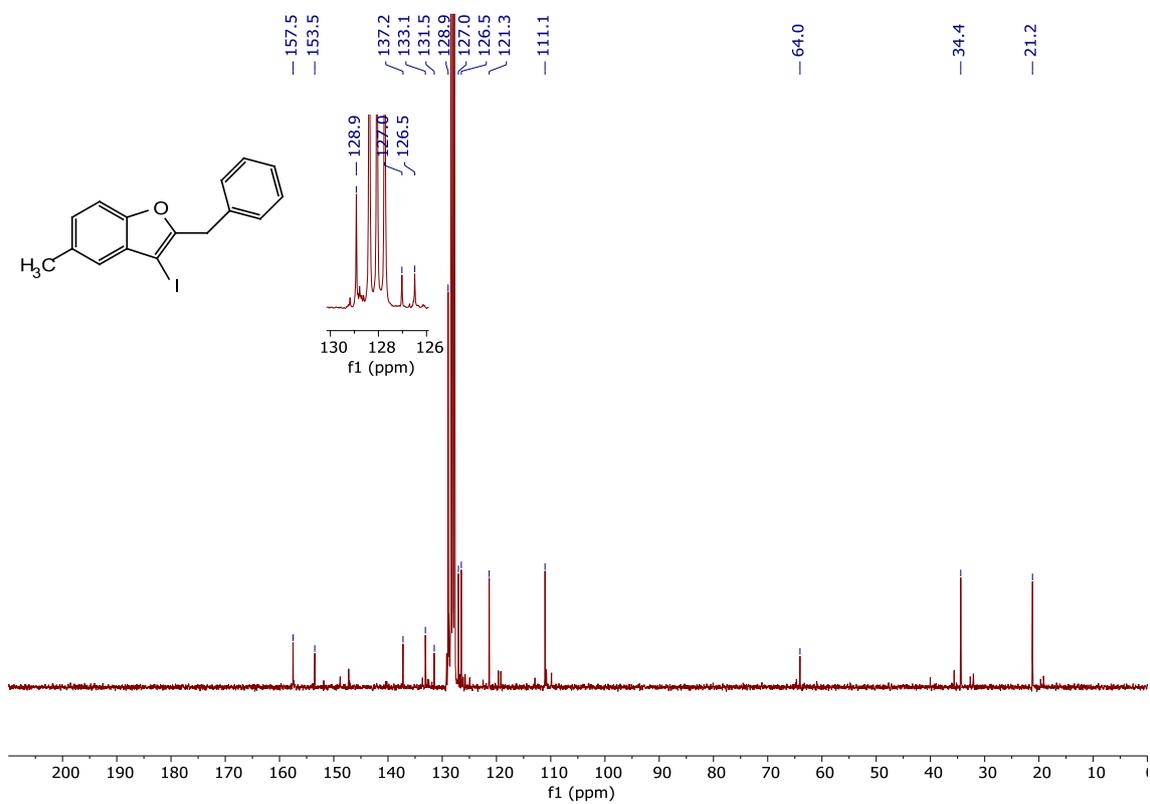
Mezcla de 6n y 7n DEPT RMN (C₆D₆)



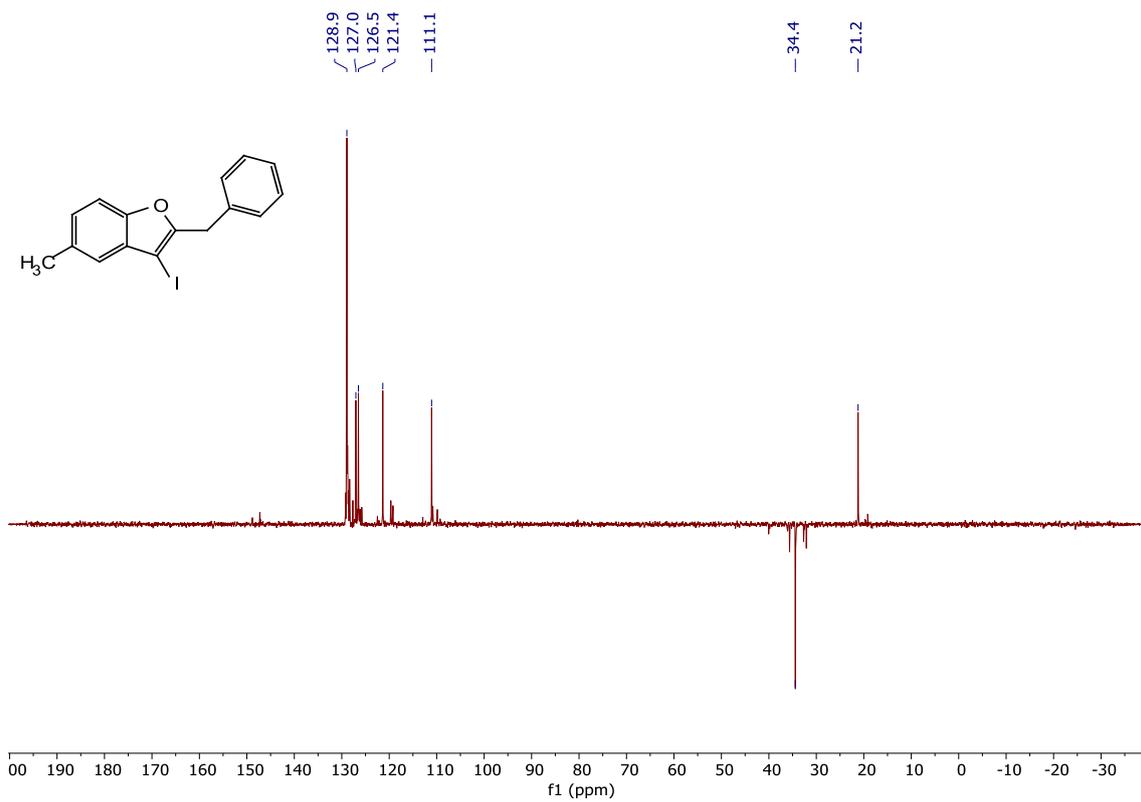
6o ^1H RMN (C_6D_6)



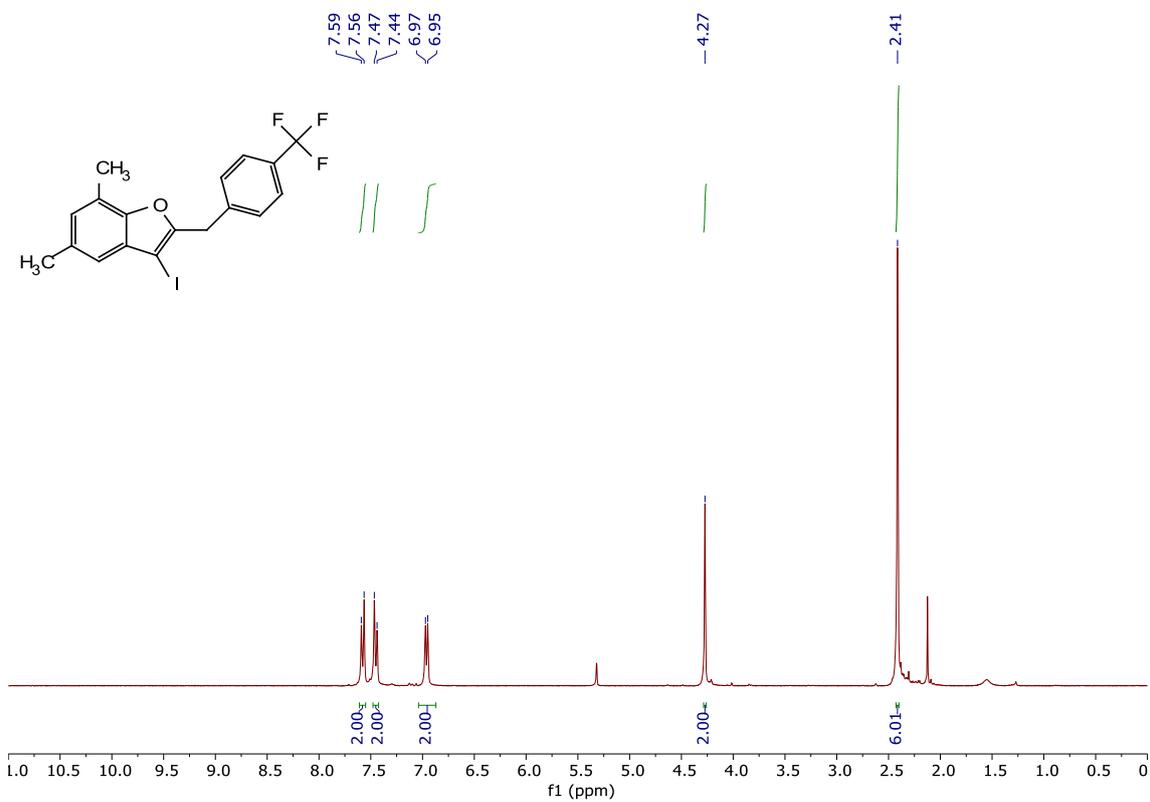
6o ^{13}C RMN (C_6D_6)



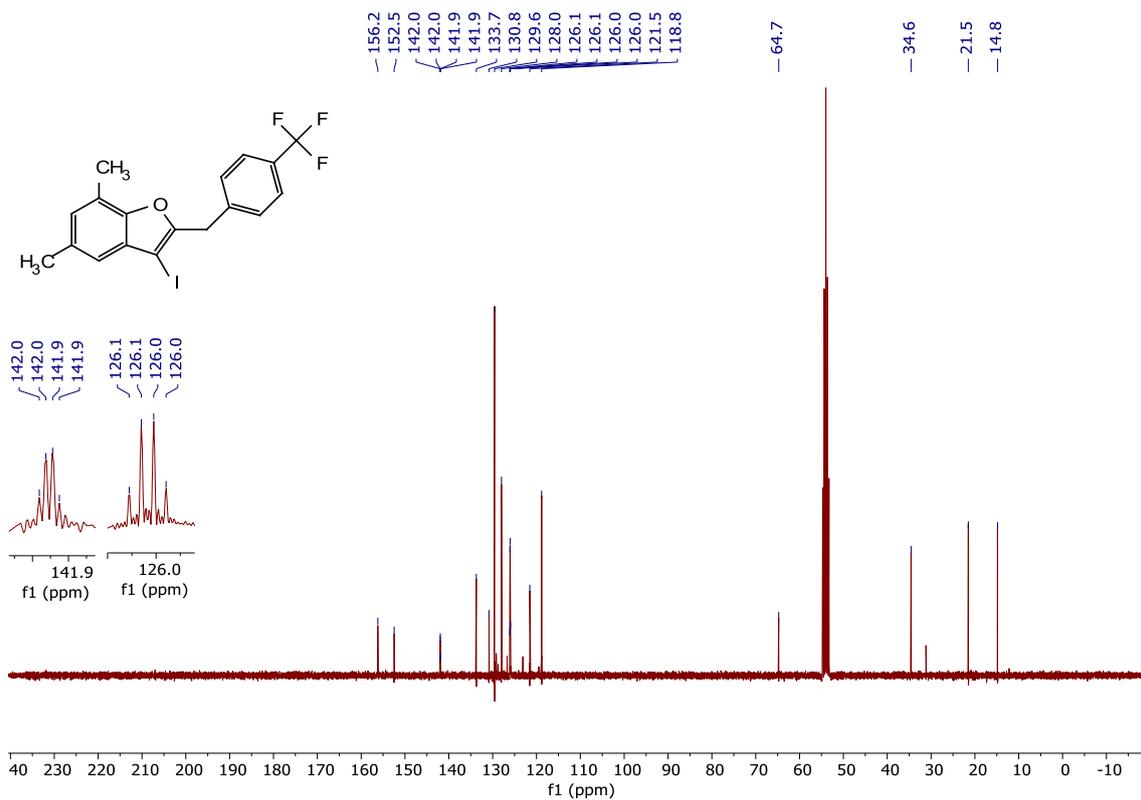
6o DEPT RMN (C₆D₆)



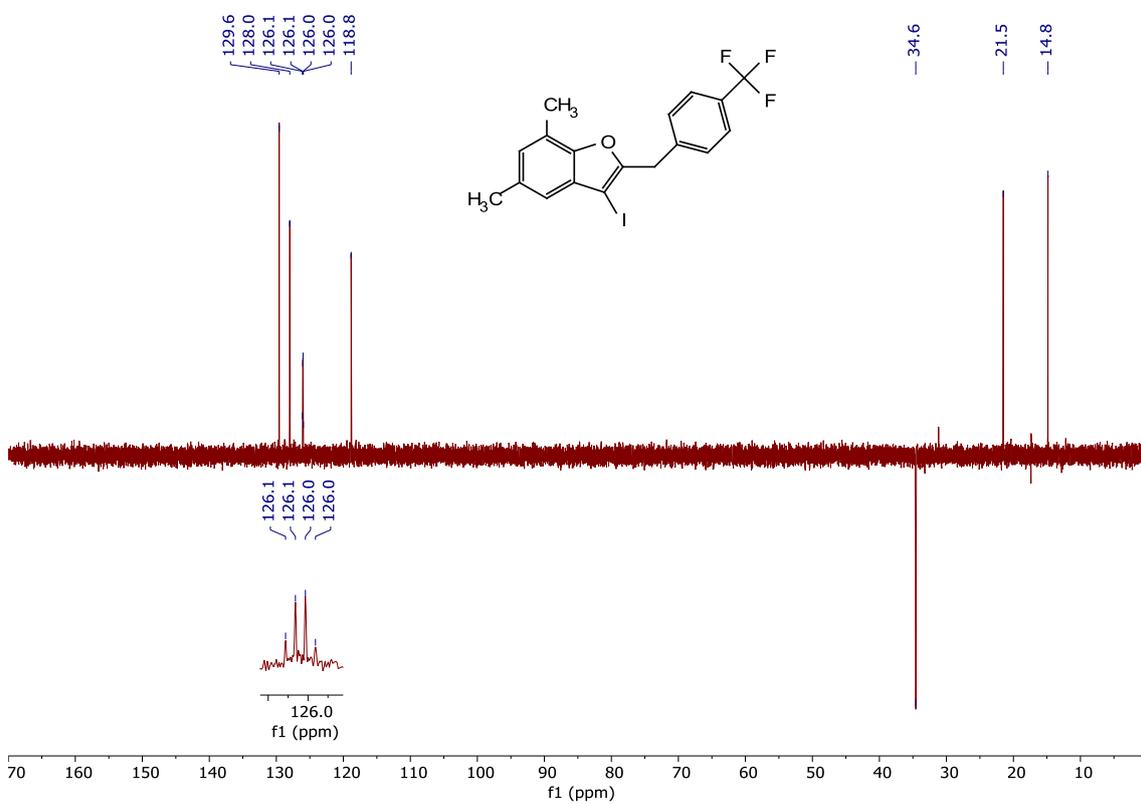
6p ¹H RMN (CD₂Cl₂)



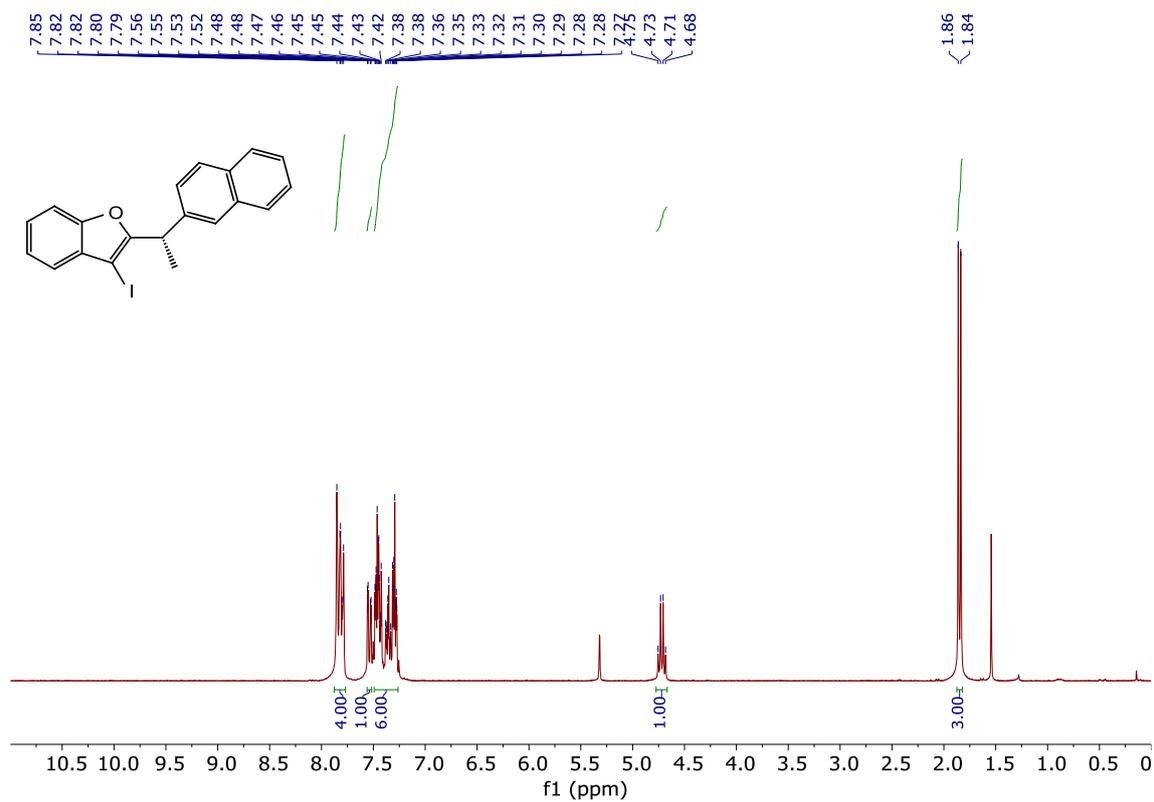
6p ^{13}C RMN (CD_2Cl_2)



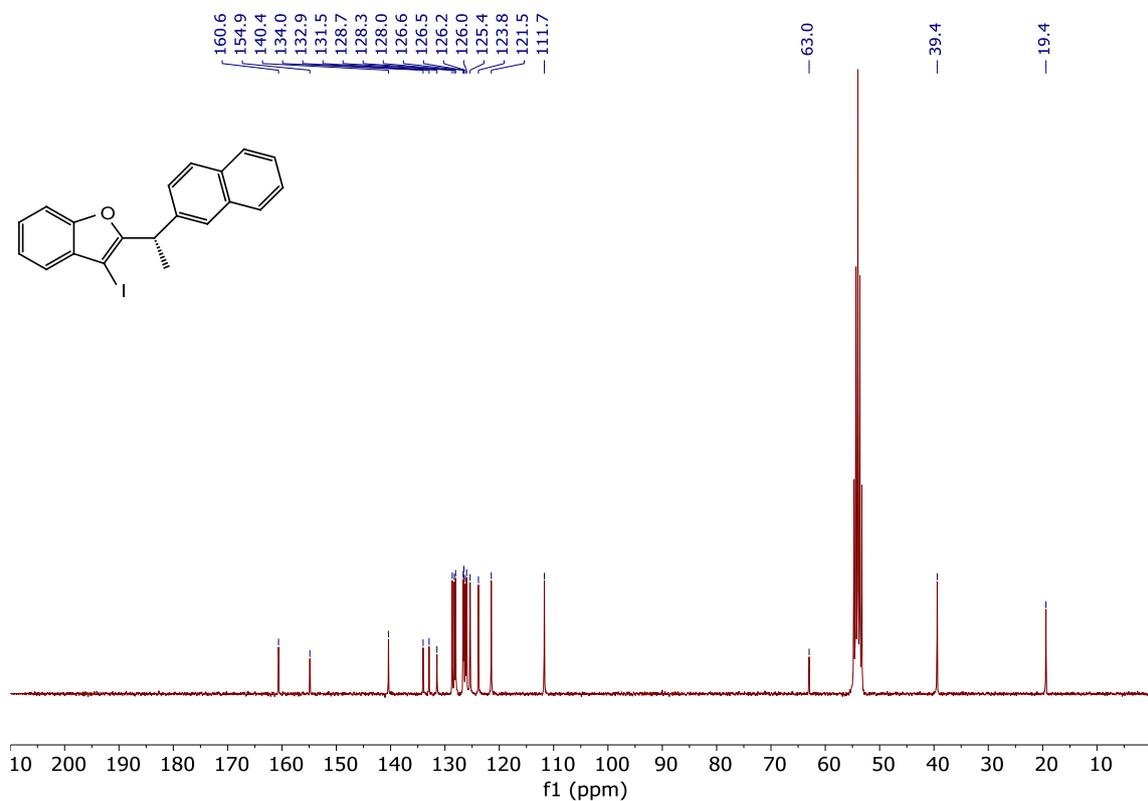
6p DEPT RMN (CD_2Cl_2)



S-6q ¹H RMN (CD₂Cl₂)



S-6q ¹³C RMN (CD₂Cl₂)



CAPÍTULO III.3.B.:

OXI-SILILACIÓN DE ALQUINOS

III.3.B.1. Resultados y discusión.

Se presentan una nueva transformación basada en la activación catalítica de derivados de 2-(haloetnil)fenol mediante compuestos de oro. En concreto se utilizan triisopropilsilil éteres derivados de 2-(bromoetnil)fenoles como sustratos. El proceso conlleva una activación del enlace O-Si y permite preparar 3-bromo-2-triisopropilsilbenzofuranos, de forma selectiva. Esta cicloisomerización ofrece un nuevo ejemplo de una reacción catalítica que incrementa la complejidad molecular de forma simple y presenta interés preparativo. En este caso, el proceso global de cicloisomerización supone la formación de tres nuevos enlaces a partir de un alquino y un silil éter, en concreto los enlaces C(sp²)-Si, C(sp²)-O y C(sp²)-Br.

A continuación, se presentan los principales datos obtenidos como consecuencia de la investigación realizada para establecer unas condiciones de reacción apropiadas para llevar a cabo el proceso, un estudio sobre algunos aspectos del alcance de la reacción, así como una breve descripción de las características más significativas utilizadas para realizar la asignación estructural y experimentación adicional relativa a la propuesta mecanística que se formula.

III.3.B.1.1. Condiciones experimentales para promover la oxi-silación intramolecular de bromoalquinos.

Se evaluaron concisamente la influencia que la naturaleza del catalizador de oro y la selección de la temperatura de reacción y el disolvente presentan sobre la reacción de cicloisomerización.

Influencia del catalizador.

Al igual para los casos de las transformaciones descritas con anterioridad, se investigó el efecto que varios catalizadores de oro, con ligandos y contraniones de diferente naturaleza, presentan sobre este nuevo proceso, en busca de unas condiciones satisfactorias para llevar a cabo la reacción.

En el contexto de la investigación implicando de forma catalizadores de oro de otro tipo de transformaciones catalíticas por parte de otros componentes del grupo, se observó que bajo determinadas condiciones experimentales el enlace oxígeno-trimetilsililo presenta cierta labilidad. Atendiendo a que la estrategia que ahora se aborda persigue la activación selectiva del enlace O-Si por parte de un vinilideno de oro, se optó por el empleo de silil éteres que presenten mayor estabilidad.

Por otra parte, en relación con la influencia del halógeno, los estudios preliminares mostraron que el cloroacetileno no da lugar a la formación de productos de cicloisomerización, mientras que para el yodo- y el bromoalquino correspondiente la reacción progresa en alguna extensión, si bien se alcanzaron conversiones más elevadas utilizando como sustrato el precursor que contiene bromo como halógeno.

Sobre esta base, se seleccionó al [2-(bromoetnil)fenoxi]triisopropilsilano (**8a**) como el sustrato modelo sobre el que se llevó a cabo la evaluación inicial de las condiciones de la nueva reacción de cicloisomerización (para su síntesis y caracterización, ver la parte experimental). La Tabla 8 recoge los resultados más representativos obtenidos en dicha búsqueda de condiciones experimentales.

Tabla 8: Efecto del catalizador sobre la cicloisomerización catalítica de **8a**.

Entrada	Catalizador	mol %	Disolvente	T ^a	t	Rto. (%) ^[a]
1	IPrAuNTf ₂	2.5	DCE	80 °C	5 h.	62 ^[b]
2	[IPrAu(CH ₃ CN)][SbF ₆]	2.5	DCE	80 °C	1 h.	(86) ^[a] 71 ^[b]
3	[IPrAu(CH ₃ CN)][BAR ^F ₄]	2.5	DCE	80 °C	5 h.	64 ^[b]
4	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ ^[c]	2.5	DCE	80 °C	24 h.	-
5	AuCl	5	DCE	ta	96 h.	23 ^[a]
6	PicAuCl ₂	2.5	DCE	80 °C	24 h.	-

^[a] El rendimiento se calculó a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de la mezcla de reacción por adición de un patrón de CH₂Br₂ como estándar interno.

^[b] Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía de columna.

^[c] Ar: (2,4,6)-(tBu)₃-C₆H₂

Sobre la base de los resultados obtenidos en las transformaciones investigadas en los capítulos previos, inicialmente, se utilizaron seleccionaron complejos de oro basados en el ligando dador IPr y se investigó el efecto de algunos contraiones (entradas 1-3). Los resultados obtenidos son similares utilizando el anión triflimidato (entrada 1) y el tetraquis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato, de forma abreviada [BAR^F₄] (entrada 3).

El mejor rendimiento para el producto de cicloisomerización (3-bromobenzofuran-2-il)-triisopropilsilano (**9a**) se obtuvo cuando se utilizó el complejo catiónico estabilizado por acetonitrilo con el anión hexafluoroantimoniato como catalizador (entrada 2).

Las entradas 1 y 4 ponen de manifiesto la influencia del ligando ancilar del complejo de oro(I) sobre la eficacia del proceso. Al añadir el complejo de oro(I) con el ligando de tipo fosfito como catalizador (entrada 4), la reacción de cicloisomerización no se produce. El crudo contiene un 50% del sustrato **8a** inalterado, así como muestra la presencia de otros compuestos no identificados, en pequeña extensión.

La utilización de cloruro de oro(I) posibilita la reacción, si bien en una extensión limitada. La conversión no es completa y el crudo contiene de forma mayoritaria el sustrato **8a** inalterado (77%). Finalmente, el complejo de oro(III) no dio lugar a la reacción. Concluida la misma se cromatografió la mezcla de reacción y se recuperó **8a** (61%)

Influencia del disolvente.

De forma análoga al procedimiento empleado para la optimización de las transformaciones desarrolladas con anterioridad en esta Memoria, a continuación, se realizó una pequeña evaluación de la influencia que el disolvente puede ejercer sobre el proceso de cicloisomerización catalítica que es objeto de investigación en este capítulo.

Los resultados obtenidos se presentan de forma esquemática en la Tabla 9 y se comentan brevemente en el siguiente párrafo.

Tabla 9: Influencia del disolvente sobre la ciclosimerización de **8a**.

	Catalizador	Disolvente	t	Rto. (%) ^[a]
1	IPrAuNTf ₂	DCE	5 h.	62
2	IPrAuNTf ₂	Dioxano	5 h.	- ^[b]
3	IPrAuNTf ₂	Tolueno	5 h.	- ^[b]
4	[IPrAu(CH ₃ CN)][SbF ₆]	DCE	5 h.	71
5	[IPrAu(CH ₃ CN)][SbF ₆]	THF	24 h.	-
6	[IPrAu(CH ₃ CN)][SbF ₆]	CH ₃ CN	24 h.	-
7	[IPrAu(CH ₃ CN)][SbF ₆]	CH ₃ Cl	24 h.	-
8	[IPrAu(CH ₃ CN)][SbF ₆]	HFIP	1 h.	5

^[a] Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía de columna

^[b] A partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción, tras añadir 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno.

Los datos que se presentan se han obtenidos utilizando dos catalizadores diferentes. En el apartado previo, ambos catalizadores demostraron capacidad para promover el proceso de ciclosimerización con buen rendimiento.

En las entradas 1-3 se utiliza el complejo IPrAuNT₂ como catalizador. La reacción transcurre de forma satisfactoria en 1,2-dicloroetano, sin embargo, utilizando 1,4-dioxano, un disolvente con mayor capacidad coordinate, el proceso de cicloisomerización no tiene lugar. Por otra parte, la síntesis del benzofurano tampoco tiene lugar cuando la reacción se lleva a cabo en tolueno. En este caso, tras cromatografía de columna del crudo, se recuperó un 38% del sustrato **8a** inalterado.

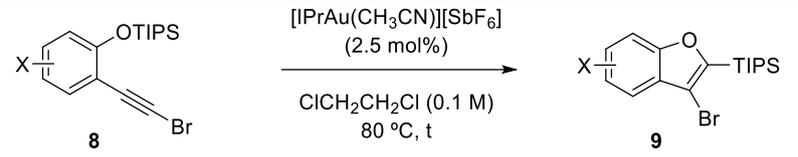
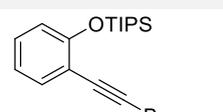
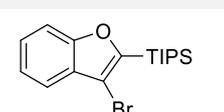
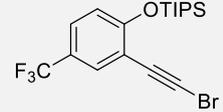
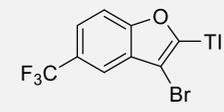
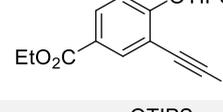
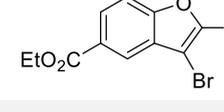
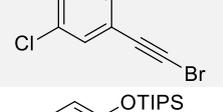
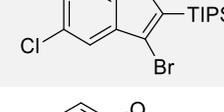
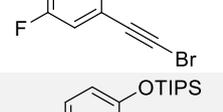
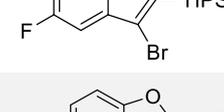
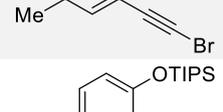
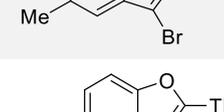
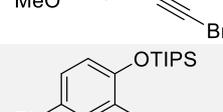
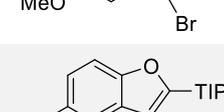
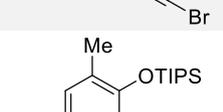
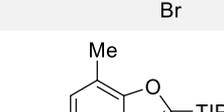
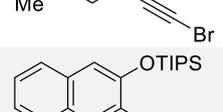
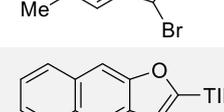
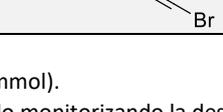
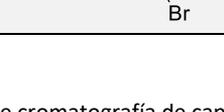
Los resultados de la modificación del disolvente utilizando el catalizador catiónico estabilizado por acetonitrilo y el anión hexafluoroantimoniato se detallan en las entradas 4-8. Se observa que la ciclosimerización no tiene lugar en varios disolventes (entradas 5-7), posiblemente inhibiendo la disociación del ligando para generar la especie activa en los casos del THF y el MeCN. En hexafluoroisopropanol (entrada 8) el proceso de ciclación transcurre en muy pequeña extensión. Nuevamente, para el caso del catalizador catiónico, el mejor resultado se obtiene utilizando 1,2-dicloroetano como disolvente (entrada 4). También se ensayó la reacción en diclorometano, utilizando un tubo sellado. La formación del benzofurano tiene lugar tras reacción durante 6 horas con un 47% de rendimiento aislado, si bien es inferior al obtenido utilizando 1,2-dicloroetano.

III.3.B.1.2. Alcance de la reacción de cicloisomerización.

Utilizando las condiciones experimentales que permiten obtener el benzofurano **9a** con mejor rendimiento por ciclosimerización del sustrato **8a** se investigaron algunos aspectos relativos al alcance de esta nueva transformación. Para ello se prepararon sustratos **8** que presentan diferente sustitución y se hicieron reaccionar en 1,2-dicloroetano anhidro con el complejo [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] como catalizador, empleando una carga de 2,5 mol% del mismo.

Los benzofuranos **9** así preparados, y los restantes detalles experimentales se resumen a continuación (Tabla 10).

Tabla 10: Cicloisomerización por oxisililación de bromoalquinos **8**: síntesis de benzofuranos **9**.

					
8	Sustrato ^[a]	t ^[b]	9	Sustrato	Rdto. (%) ^[c]
1	8a 	1 h	9a 		71
2	8b 	16 h	9b 		33
3	8c 	16 h	9c 		57
4	8d 	16 h	9d 		46
5	8e 	7 h	9e 		70
6	8f 	2 h	9f 		65
7	8g 	4 h	9g 		37
8	8h 	1 h	9h 		69
9	8i 	2 h	9i 		53
10	8j 	5 h	9j 		25

^[a] 0.1 M (0.1 mmol).

^[b] Determinado monitorizando la desaparición del sustrato mediante cromatografía de capa fina.

^[c] Rendimiento aislado tras cromatografía de columna (ver parte experimental).

La entrada 1 incorpora el resultado para el sustrato modelo que se utilizó en el proceso de optimización de las condiciones experimentales y se ha discutido previamente. En las mismas condiciones el sustrato **8b** es menos reactivo y, tras extender el tiempo de reacción hasta 16 horas, la conversión no fue completa. La separación por cromatografía de columna permitió recuperar el 41% del sustrato inicial. En cualquier caso, la transformación es limpia y **9b** se aísla con un rendimiento del 33% (entrada 2).

La sustitución en la posición *para* respecto al oxígeno fenólico del anillo aromático por otros grupos atractores de densidad electrónica, si bien con un carácter más moderado, condujo a rendimientos aislados más elevados. En este sentido, la reacción es compatible con la presencia de grupos funcionales como un éster o un halógeno (entradas 3 y 4). En el caso en el que el halógeno es el flúor, la reacción transcurre de forma satisfactoria y permite preparar (3-bromo-5-flúorobenzofuran-2-il)trioisopropilsilano (**9e**) con un rendimiento del 70% (entrada 5). Es un compuesto interesante, con potencial para su utilización posterior como “building block” en estrategias de diversificación molecular.

La cicloisomerización tolera sustituyentes dadores (entradas 6 y 7) y también conduce a un buen resultado cuando el sustituyente es un grupo fenilo. La entrada 8 muestra la preparación de (3-bromo-5-fenilbenzofuran-2-il)trioisopropilsilano (**9h**), cicloisomerización que se produce con un rendimiento del 69% (entrada 8).

El proceso también es compatible con sustratos que presentan mayor congestión estérica por incorporación de un sustituyente adicional en la posición *orto* al oxígeno (entrada 9). Finalmente, la reacción se puede extender a otros acenos, como el precursor **8j**, derivado del esqueleto de 2-naftol. El rendimiento aislado obtenido del producto de ciclación, aunque todavía es limitado, apoya la viabilidad de la estrategia para preparar otros esqueletos moleculares de forma sencilla.

III.3.B.1.3. Determinación estructural.

Se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y, en algunos casos DEPT 135 para todos los compuestos sintetizados, tanto para el caso de los sustratos **8** como para los productos de ciclación **9**. Las estructuras propuestas son consistentes con los datos obtenidos para las mismas en su análisis mediante espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). Para uno de los compuestos **9** de la serie preparada, la asignación estructural se corroboró con la determinación de su estructura por difracción de rayos X.

Los diferentes experimentos de RMN muestran la presencia de señales características, que proporcionan claves para la determinación de la estructura de las distintas familias de compuestos implicadas en esta transformación. A modo de ejemplo, las Figuras 27 y 28 muestran los espectros de carbono de **8a** y **9a**, que ponen de manifiesto señales características asignables a estos dos representantes de los sustratos **8** y los productos **9**, respectivamente.

Las señales del espectro de ^{13}C representativas de los compuestos **8** se etiquetan con números del 1 al 4. Entre ellas, las correspondientes a los carbonos del triple enlace, el unido al bromo se marca como 1 y el interno como 2. También son significativos los valores del desplazamiento químico de los carbonos cuaternarios del anillo unidos al triple enlace y al átomo de oxígeno que se denotan como 3 y 4, respectivamente.

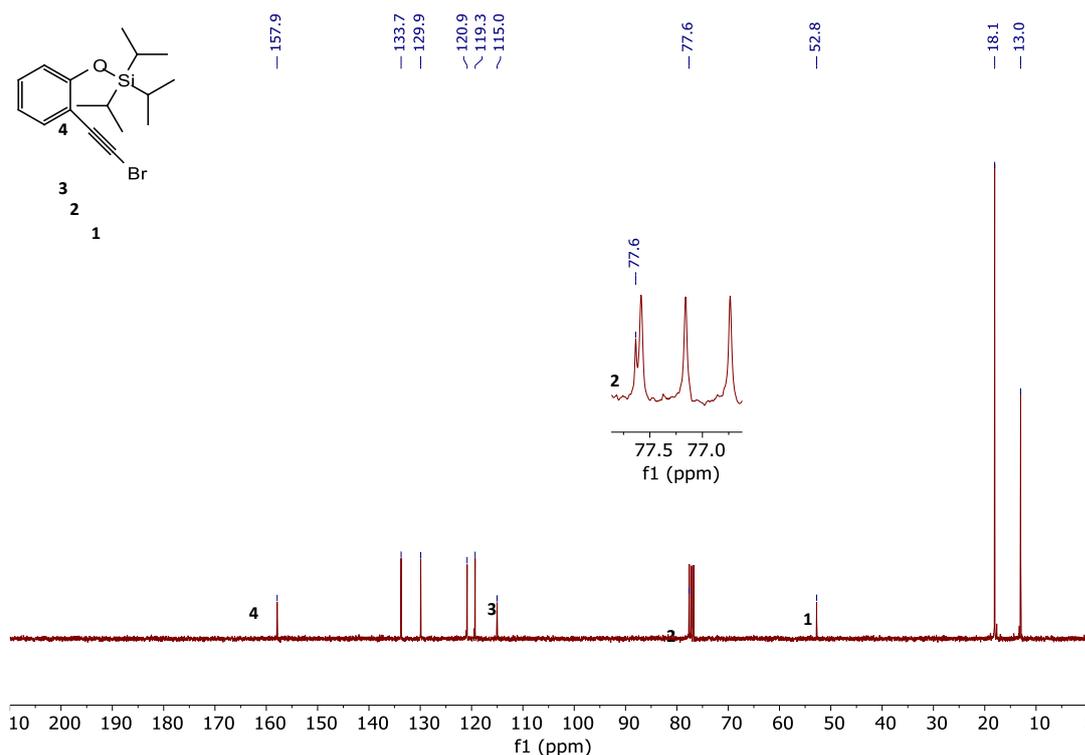


Figura 27
(Espectro de ^{13}C RMN de **8a**)

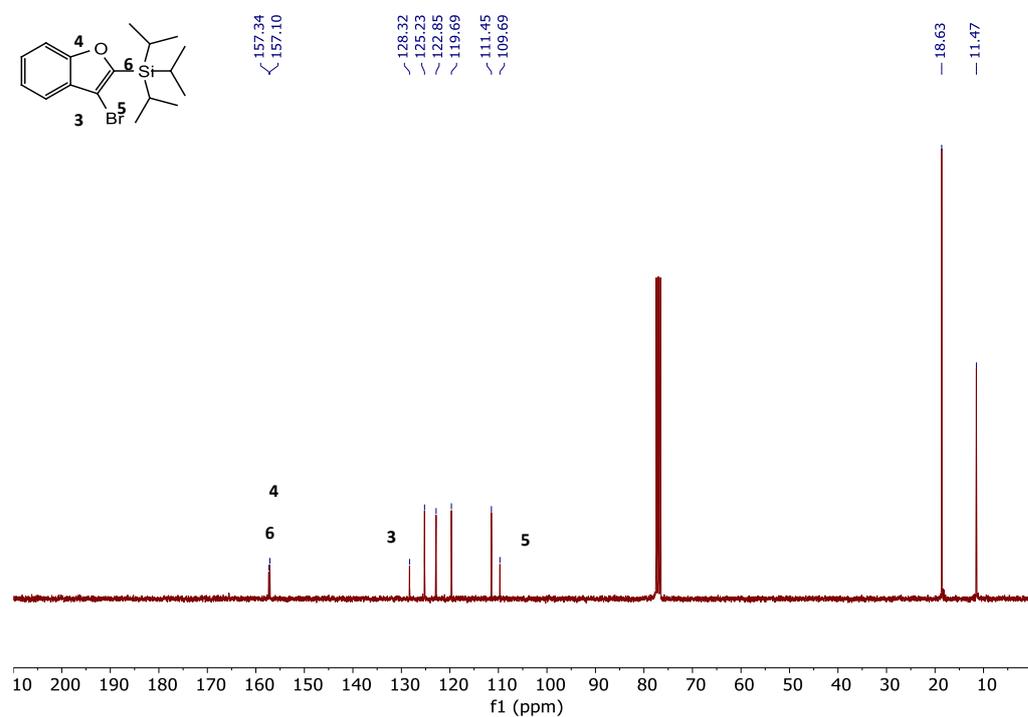


Figura 28
(Espectro de ^{13}C RMN de **9a**)

Tras la reacción de cicloisomerización los productos **9**, tienen estructura de benzofurano como revela la aparición de nuevas señales características. Entre ellas los carbonos cuaternarios del benzofurano unidos a yodo, señal 5, y el unido tanto a oxígeno como a silicio, señal 6. Por

otra parte, el átomo de carbono cuaternario inicialmente unido al alquino, señal 3, experimenta una modificación significativa del valor de su desplazamiento químico, resonando a un valor menor de campo magnético tras la ciclación.

Para corroborar la asignación estructural mediante difracción de rayos X, tras recristalizar una muestra de (3-bromobenzofuran-2-il)triisopropilsilano (**9a**) se obtuvieron cristales adecuados para poder determinar su estructura. El compuesto **9a**, con fórmula molecular $C_{17}H_{25}BrOSi$, cristaliza en el sistema triclinico, con el grupo espacial *P*-1. Una imagen de la estructura molecular se detalla en la *Figura 29*.

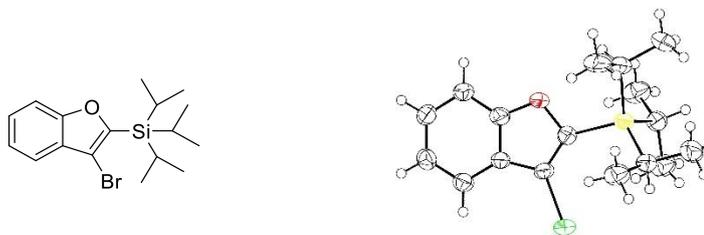


Figura 29: Estructura molecular del compuesto 9a a partir de los datos de difracción de rayos X.

III.3.B.1.4. Propuesta del mecanismo de la reacción.

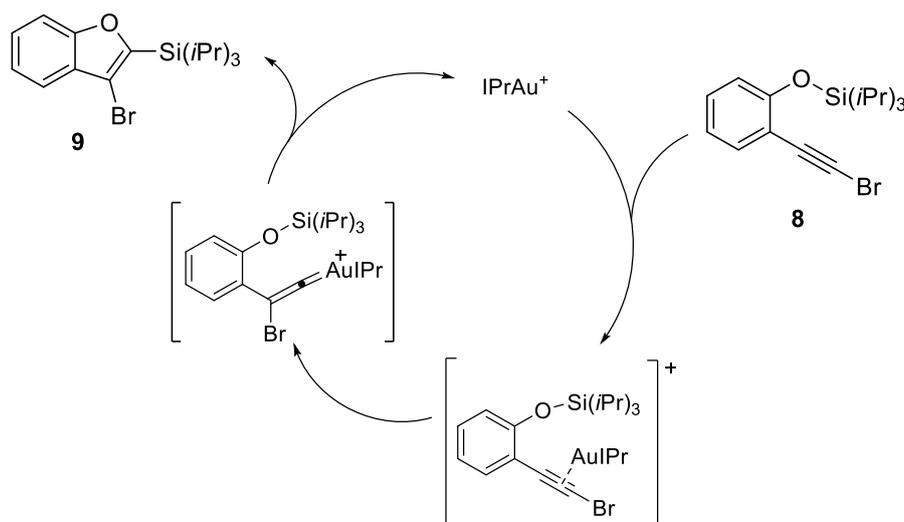
La propuesta que se formula atiende al diseño de la transformación, que se sustenta sobre la base de la investigación que he desarrollado en los capítulos previos. En este sentido, dicho diseño asume implícitamente la participación de un vinilideno de oro como intermedio clave y responsable de la activación selectiva del enlace O-Si(*i*Pr)₃.

Es conveniente señalar que los datos obtenidos son compatibles con dicha hipótesis inicial, al tiempo de contribuir a expandir el impacto de esta estrategia sintética. En este sentido:

- I) La reacción de oxisililación de bromoalquinos catalizada por complejos de oro(I) que se describe da lugar a la formación del benzofurano 2,3-disustituido como un sólo regioisómero.
- II) La formación del benzofurano **9**, es un proceso de cicloisomerización catalítica que conlleva la migración selectiva, tanto del átomo de bromo como del grupo triisopropilsililo, conformando un proceso sin precedente directo establecido, aunque claramente relacionado desde el punto de vista formal con las ciclaciones descritas en esta Memoria conducentes a los compuestos **2** y **6**.
- III) Los crudos de reacción no aportan ninguna evidencia para la formación competitiva de un producto de ciclación alternativo con estructura complementaria de (2-bromobenzofuran-2-il)-3-triisopropilsilano. Ello refleja la menor basicidad del oxígeno del silil éter y su mayor demanda estérica en comparación con la de los aril bencil éteres **5**.
- IV) En los capítulos previos se aportaron evidencias adicionales que avalan la formación de un vinilideno de oro intermedio, como especie responsable de la cicloisomerización de **1** para dar

2 y de 5 para originar 6, reacciones con una clara reacción con la transformación de los compuestos 8 en los productos 9, descrita en este capítulo.²²¹

Atendiendo a todo ello, se postula que la formación de los (3-bromo-2-benzofuran-2-il)trisisopropilsilanos 9 transcurre por analogía a través de un vinilideno de oro que se genera *in situ* tras la activación del bromoalquino 8 por el catalizador. La reactividad de dicho vinilideno podría permitir la activación selectiva del enlace O-Si, un enlace fuerte, si bien la distancia de enlace O-Si es mayor que la correspondiente al enlace C-O. A continuación se resume de forma gráfica la propuesta formulada (Esquema 114).



(Esquema 114)

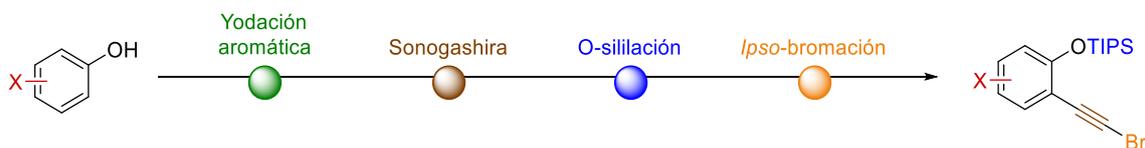
En resumen, la formación de los benzofuranos 9 representa un nuevo ejemplo de una reacción catalítica de cicloisomerización regioselectiva. Las estructuras de dichos productos están relacionadas formalmente con las descritas en capítulos previos por generación de un vinilideno de oro β-halosustituido intermedio. En consecuencia, se propone que dicho tipo de intermedio se forma también en este caso, y que dicho vinilideno es la especie responsable de la activación del enlace oxígeno-silicio en la siguiente etapa, en una reacción de inserción.

²²¹ Se ha realizado un experimento para intentar atrapar dicho intermedio por medio de un proceso alternativo de hidrosililación con un resultado preliminar positivo, en línea con el obtenido en el caso de la reacción de oxiacilación.

III.3.B.2. EXPERIMENTAL

SÍNTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA (8)

Método general para la síntesis de [2-(bromoetnil)fenoxi]triisopropilsilanos derivados (8)



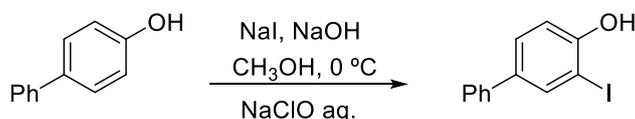
- Procedimientos para la yodación aromática de los compuestos (8)

Para los compuestos **8c**, **8d**, **8f** y **8i**, el primer paso de yodación aromática se encuentra descrito en la parte experimental del Capítulo II.

Como también se explicó en la sección A del Capítulo III que, para los compuestos **8b** y **8e**, se parte de los compuestos comerciales 4-(trifluorometil)-2-yodofenol y 4-fluoro-2-yodofenol, respectivamente, para llevar a cabo directamente la reacción de Sonogashira sin necesidad de realizar la yodación aromática. Así mismo, el compuesto **8j**, también fue inicialmente sintetizado a partir del compuesto comercial, 3-bromonaftalen-2-ol.

Para los compuestos **8g** y **8h**, se describe a continuación la reacción de yodación aromática que se llevó a cabo para cada uno de los sustratos.

Síntesis de 3-yodo-[1,1'-bifenil]-4-ol²²²



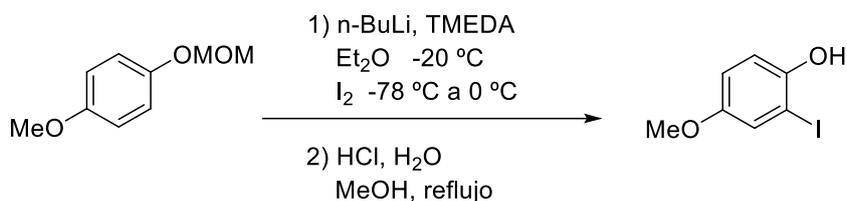
El producto comercial [1,1'-bifenil]-4-ol (1 eq., 10 mmol, 1.70 g) se disuelve en metanol (0.33 M, 30 ml), después se añade NaI (1 eq., 10 mmol, 1.50 g) y NaOH (1.2 eq., 12 mmol, 0.48 g) y se enfría con hielo a 0 °C. Sobre esta disolución se añade NaClO aq (5% p/p, 1.2 eq., 12 mmol, 17.86 g) gota a gota y se mantiene la temperatura a 0 °C con agitación vigorosa. Una vez completada la reacción, según el análisis por TLC, se añade Na₂S₂O₃ acuoso al 5% (14 ml) y se neutraliza con HCl 2 M. Se extrae con Et₂O (3 x 50 ml), se lava con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra. La purificación por cromatografía de columna proporciona el compuesto 3-yodo-[1,1'-bifenil]-4-ol como un sólido blanco (2.44 g, 82%).

²²² "Synthesis of 1,4-Benzoxazepine Derivatives via a Novel Domino Aziridine Ring-Opening and Isocyanide-Insertion Reaction" Ji, F.; Lv, M.-F.; Yi, W.-B.; Cai, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3401-3406. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300650>

Síntesis de 4-metoxi-2-yodofenol²²³



A una solución del compuesto comercial 4-metoxifenol (1.0 eq, 10 mmol, 1.24 g) en DMF anhidro (1 M, 10 ml) se añade NaH (99%, 1.5 eq., 15 mmol, 360 mg) en porciones. Posteriormente, se añade MOMCl (1.5 eq., 15 mmol, 1.10 ml) gota a gota. Una vez se completa la adición, la mezcla de reacción se agita durante 1 hora. Una vez finalizada, la mezcla de reacción se vierte en H₂O (30 ml) y, seguidamente, se extrae con pentano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O (10 ml) y NaCl (10 ml), después se secan con Na₂SO₄ y se concentran. El residuo crudo se usa sin purificación adicional para la siguiente reacción.

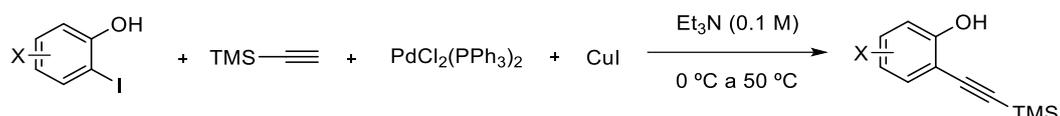


1) Se prepara una disolución del compuesto anterior, 1-metoxi-4-(metoxmetoxi)benzeno (1 eq., 8.74 mmol, 1.47 g) y TMEDA (1.2 Eq., 10.49 mmol, 1.6 ml) en Et₂O anhidro (10 ml) a -78 ° C. Una vez enfriada la reacción, se añade n-BuLi (2.5 M en hexanos, 1.2 eq., 10.49 mmol, 4.2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 5 minutos y luego se deja calentar a -20 °C y se agita durante 30 minutos adicionales. Trascurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfría de nuevo a -78 °C y se añade con una cánula, una solución de I₂ (1.3 eq., 11.36 mmol, 2.88 g) en Et₂O (20 ml). Durante esta adición, la mezcla de reacción se convierte en una suspensión espesa, y se necesita agitar manualmente para asegurar una mezcla completa. Cuando se completa la adición, la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos adicionales a -78 °C y después se deja calentar a temperatura ambiente. Una vez que la mezcla de reacción alcanza dicha temperatura, se vierte sobre una mezcla de una disolución acuosa 1 M de NaHCO₃ (10 ml) y saturada acuosa de Na₂S₂O₃ (10 ml). La capa orgánica se separa y se lava secuencialmente con varias disoluciones acuosas de HCl 1 M (10 ml), de NaOH 1 M (10 ml) y por último de NaCl (10 ml). El extracto orgánico se seca con Na₂SO₄ y se concentra para dar el yoduro de arilo como un aceite amarillo que se utiliza inmediatamente sin purificación adicional.

2) A una solución del crudo anterior (suponiendo un rendimiento del 100 %) en MeOH (1 M, 10 ml) se añade 10 % ac. HCl (10 mmol, 3 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 minutos (seguir la reacción vía TLC), después se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra eliminando el MeOH. Al residuo resultante se añade EtOAc (10 ml) y NaCl (10 ml). La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con EtOAc (5 ml) de nuevo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con NaCl (10 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran. El residuo bruto se purifica por cromatografía en columna utilizando (hexanos / EtOAc, 10 : 1) para dar 1.84 g de un sólido incoloro 4-metoxi-2-yodofenol (84% de rendimiento en las dos etapas).

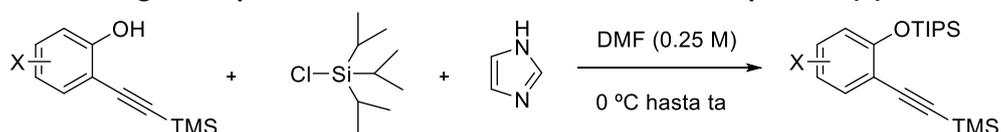
²²³ "Platinum-Catalyzed α,β -Unsaturated Carbene Formation in the Formal Syntheses of Frondosin B and Liphagal" Huynh, K. Q.; Seizert, C. A.; Ozumerzifon, T. J.; Allegretti, P. A.; Ferreira, E. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 294-297. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03682>

- Procedimiento general para la reacción de Sonogashira de los compuestos (8)



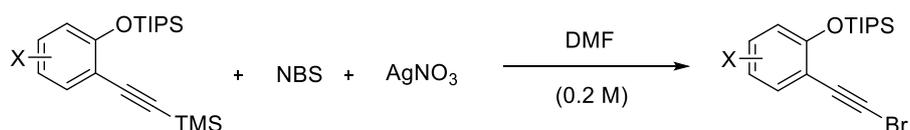
En un matraz de dos bocas, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se prepara una disolución de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.02 eq.) y yoduro de cobre (0.02 eq.) en trietilamina anhidra (0.1 M), agitándose a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego, se añade el correspondiente derivado de 2-yodofenol y se mantiene la agitación durante 5 minutos más. Finalmente, la suspensión se enfría a 0 °C y se añade gota a gota trimetilsililacetileno (1.10 eq.) y la mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 5 horas. Al finalizar, se añade hexano y la suspensión resultante se filtra a través de celita y se concentra. El material crudo se usa en el siguiente paso sin purificación adicional.

- Procedimiento general para la reacción de O-sililación de los compuestos (8)



Sobre el crudo de reacción, del paso anterior, se añade DMF anhidro (0.25 M) a 0 °C, seguidamente, se introduce imidazol (2.5 eq.) y gota a gota TIPSCl (1.4 eq.). Pasados 5 minutos agitando a esa temperatura se quita el baño de hielo y se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez transcurrido este tiempo, se le añade a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se agita durante 20 minutos. La mezcla se lava con salmuera y se extrae 3 veces con Et₂O, donde las fases orgánicas se separan y se lavan 5 veces con cloruro de sodio. Posteriormente, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El material crudo se usa en el siguiente paso sin purificación adicional.

- Procedimiento general para la preparación del bromoalquino de los compuestos (8)

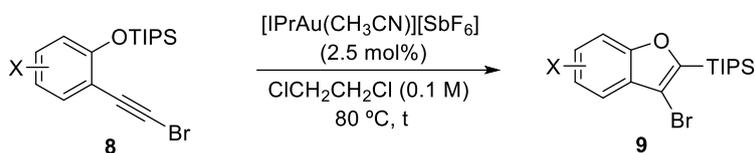


Sobre una disolución del sustrato anterior en DMF (0.20 M) protegida de la luz, se añaden sucesivamente *N*-bromosuccinimida (1.50 eq.) y nitrato de plata (1.10 eq.). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio y se filtra a través de celita con éter como eluyente. Seguidamente, se extrae 3 veces con éter y la fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (5 x), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica por cromatografía de columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (100 : 1), a menos que se indique lo contrario.

Los rendimientos dados en la sección de caracterización de los sustratos de partida (8) corresponden a los tres pasos después de una sola purificación.

SÍNTESIS DE PRODUCTOS (9)

Procedimiento general para la ciclación catalizada por oro de [2-(bromoetnil)fenoxi] triisopropilsilanos (9):



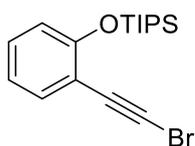
En un tubo de carrusel se introduce el catalizador [IPrAu(CH₃CN)][SbF₆] (2.5 mol%) y se hace vacío, seguidamente se deja bajo atmósfera de argón y se introduce una disolución del sustrato inicial correspondiente (**8**) (0.1 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (0.1 M). La mezcla de reacción se agita vigorosamente a 80 °C hasta que el análisis por TLC confirma el consumo del material de partida (ver tiempos de reacción específicos para cada producto en la Tabla 10). El disolvente se elimina a vacío y el residuo se purifica por cromatografía de columna usando como eluyente hexano, obteniendo finalmente el producto (**9**).

III.3.B.3. CARACTERIZACIÓN

3. Caracterización

3.1. Datos de caracterización de los sustratos de partida (8)

[2-(bromoetnil)fenoxi]triisopropilsilano (8a)



Fórmula molecular: C₁₇H₂₅BrOSi

Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 74 %

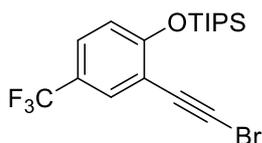
HRMS calculado para C₁₇H₂₅BrNaOSi (M+Na): 375.0750

HRMS (ESI) encontrada: 375.0749

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.41 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.95-6.82 (m, 2H), 1.35 (septet, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 157.8 (C), 133.6 (CH), 129.8 (CH), 120.8 (CH), 119.2 (CH), 114.9 (C), 77.5 (C), 52.7 (C), 18.0 (6 CH₃), 12.9 (3 CH).

[2-(bromoetnil)-4-(trifluorometil)fenoxi]triisopropilsilano (8b)



Fórmula molecular: C₁₈H₂₄BrF₃OSi

Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 75 %

HRMS calculado para C₁₈H₂₄BrF₃NaOSi (M+Na): 443.0624

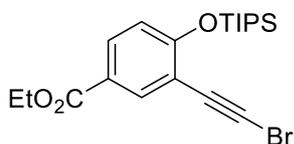
HRMS (ESI) encontrada: 443.0626

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.6, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.37 – 1.25 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 160.5 (C), 131.1 (q, *J* = 3.5 Hz, C), 126.9 (q, *J* = 3.4 Hz, C), 122.5 (q, *J* = 212 o 271 Hz, CF₃), 119.3 (2 CH), 115.6 (CH), 76.3 (C), 54.7 (C), 18.0 (6 CH₃), 13.0 (3 CH).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ(ppm) -61.9 (s).

3-(bromoetnil)-4-[(trioisopropilsilil)oxi]benzoato de etilo (8c)



Fórmula molecular: C₂₀H₂₉BrO₃Si

Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 68 %

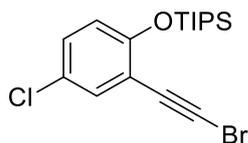
HRMS calculado para C₂₀H₂₉BrNaO₃Si (M+Na): 447.0962

HRMS (ESI) encontrada: 447.0954

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 8.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.35 – 1.26 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 18H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 165.6 (C), 161.5 (C), 135.4 (CH), 131.5 (CH), 123.2 (C), 118.8 (CH), 115.0 (C), 76.5 (C), 60.9 (CH₂), 53.6 (C), 17.9 (6 CH₃), 14.3 (CH₃), 12.8 (3 CH).

[2-(bromoetnil)-4-chlorofenoxi]trioisopropilsilano (8d)



Fórmula molecular: C₁₇H₂₄BrClOSi

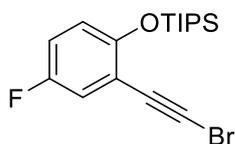
Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 65 %

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.34 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.30 (septet, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 156.6 (C), 133.1 (CH), 129.9 (CH), 125.4 (C), 120.3 (CH), 116.5 (C), 76.4 (C), 54.5 (C), 18.0 (6 CH₃), 12.9 (3 CH).

[2-(bromoetnil)-4-fluorofenoxi]triisopropilsilano (8e)



Fórmula molecular: C₁₇H₂₄BrFOSi

Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 72 %

HRMS calculado para C₁₇H₂₄BrFOSi (M): 371.0837

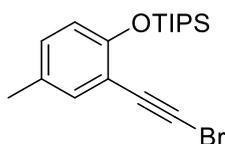
HRMS (ESI) encontrada: 371.0839

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.05 (dd, *J* = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.93 – 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 7.9, 3.2 Hz, 1H), 6.78 – 6.73 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 1.27 (septet, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 156.3 (d, *J* = 239.8 Hz, C), 154.1 (d, *J* = 2.2 Hz, C), 119.9 (d, *J* = 8.5 Hz, CH), 119.5 (d, *J* = 24.2 Hz, CH), 116.7 (d, *J* = 23.1 Hz, CH), 115.6 (d, *J* = 9.8 Hz, C), 76.5 (C), 54.1 (C), 17.9 (6 CH₃), 12.8 (3 CH).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ(ppm) -123.1 (td, *J* = 8.2, 4.7 Hz, F).

[2-(bromoetnil)-4-metilfenoxi]triisopropilsilano (8f)



Fórmula molecular: C₁₈H₂₇BrOSi

Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 76 %

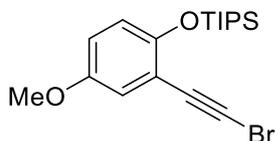
HRMS calculado para C₁₈H₂₇BrKOSi (M+K): 405.0646

HRMS (ESI) encontrada: 405.0641

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 8.3, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 155.7 (C), 133.9 (CH), 130.6 (CH), 130.1 (C), 119.1 (CH), 114.6 (C), 77.8 (C), 52.3 (C), 20.5 (CH₃), 18.1 (6 CH₃), 13.0 (3 CH).

[2-(bromoetnil)-4-metoxifenoxi]trisiopropilsilano (8g)



Fórmula molecular: C₁₈H₂₇BrO₂Si

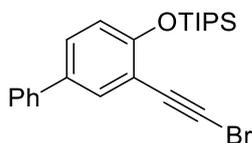
Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 25 %

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 6.88 (dd, *J* = 2.1, 1.4 Hz, 1H), 6.76 – 6.75 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.33 – 1.21 (m, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 18H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 153.1 (C), 151.9 (C), 119.9 (CH), 117.2 (CH), 116.5 (CH), 114.9 (C), 77.5 (C), 55.7 (CH₃), 52.8 (CBr), 17.9 (6 CH₃), 12.8 (3 CH).

[3-(bromoetnil)-[1,1'-bifenil-4-yl]oxi]trisiopropilsilano (8h)



Fórmula molecular: C₂₃H₂₉BrOSi

Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 53 %

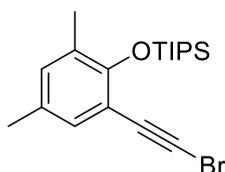
HRMS calculado para C₂₃H₂₉BrKOSi (M+K): 467.0803

HRMS (ESI) encontrada: 467.0803

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.39 – 1.37 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 157.4 (C), 140.0 (C), 133.9 (C), 132.2 (CH), 128.9 (2 CH), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (2 CH), 119.6 (CH), 115.3 (C), 77.6 (C), 52.9 (C), 18.1 (6 CH₃), 13.0 (3 CH).

[2-(bromoetnil)-4,6-dimetilfenoxi]triisopropilsilano (8i)



Fórmula molecular: C₁₉H₂₉BrOSi

Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 71 %

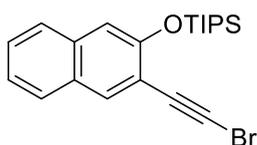
HRMS calculado para C₁₉H₂₉BrKOSi (M+K): 419.0803

HRMS (ESI) encontrada: 419.0796

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.37 (septet, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 154.3 (C), 132.9 (CH), 132.0 (CH), 130.1 (C), 128.9 (C), 114.1 (C), 78.9 (C), 52.2 (C), 20.4 (CH₃), 18.2 (6 CH₃), 17.7 (CH₃), 14.5 (3 CH).

[(3-(bromoetnil)naftalen-2-il)oxi]triisopropilsilano (8j)



Fórmula molecular: C₂₁H₂₇BrOSi

Aspecto: Aceite incoloro

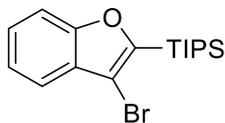
Rendimiento: 15 %

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.96 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 1.49 – 1.31 (m, 3H), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 154.0 (C), 134.3 (C), 134.0 (CH), 128.3 (C), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.4 (CH), 124.2 (CH), 116.5 (C), 113.8 (CH), 77.6 (C), 53.0 (C), 18.0 (6 CH₃), 12.9 (3 CH).

3.2. Datos de caracterización de los productos finales (9)

(3-bromobenzofuran-2-il)triiisopropilsilano (9a)



Fórmula molecular: C₁₇H₂₅BrOSi

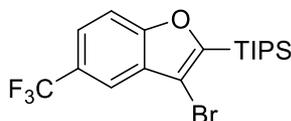
Aspecto: Sólido blanco

Rendimiento: 71 %

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.58 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 1.67 (septet, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 157.3 (C), 157.1 (C), 128.3 (C), 125.2 (CH), 122.8 (CH), 119.7 (CH), 111.4 (CH), 109.7 (CBr), 18.6 (6 CH₃), 11.5 (3 CH).

[3-bromo-5-(trifluorometil)benzofuran-2-il]triiisopropilsilano (9b)



Fórmula molecular: C₁₈H₂₄BrF₃OSi

Aspecto: Aceite incoloro

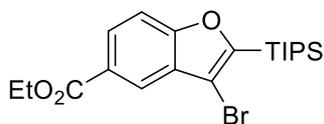
Rendimiento: 33 % (41% brsm)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.85 – 7.84 (m, 1H), 7.59 – 7.59 (m, 2H), 1.64 (septet, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 160.3 (C), 158.6 (C), 128.7 (C), 125.9 (q, *J* = 32.5 Hz, C), 124.6 (q, *J* = 271.9 Hz, CF₃), 122.5 (q, *J* = 3.4 Hz, CH), 117.8 (q, *J* = 3.9 Hz, CH), 112.1 (CH), 109.8 (CBr), 18.7 (6 CH₃), 11.6 (3 CH).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ(ppm) -60.86 (s).

3-bromo-2-(triisopropilsilil)benzofuran-5-carboxilato de etilo (9c)



Fórmula molecular: C₂₀H₂₉BrO₃Si

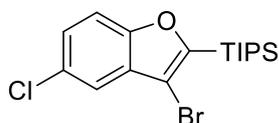
Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 57 %

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 8.29 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 166.5 (C), 159.6 (C), 159.4 (C), 128.4 (C), 126.9 (CH), 125.7 (C), 122.2 (CH), 111.3 (CH), 110.1 (CBr), 61.1 (CH₂), 18.6 (6 CH₃), 14.4 (CH₂), 11.4 (3 CH).

(3-bromo-5-clorobenzofuran-2-il)triisopropilsilano (9d)



Fórmula molecular: C₁₇H₂₄BrClOSi

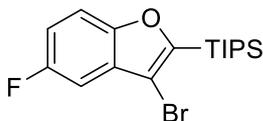
Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 46 %

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 1.62 (septet, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 159.7 (C), 155.7 (C), 129.9 (C), 128.8 (C), 125.6 (CH), 119.5 (CH), 112.6 (CH), 108.9 (CBr), 18.7 (6 CH₃), 11.6 (3 CH).

(3-bromo-5-fluorobenzofuran-2-il)triisopropilsilano (9e)



Fórmula molecular: C₁₇H₂₄BrFOSi

Aspecto: Aceite incoloro

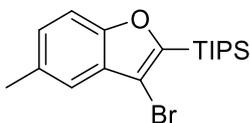
Rendimiento: 70 %

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.41 (dd, *J* = 8.9, 3.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 1.63 (septet, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 159.9 (C), 159.4 (d, *J* = 239.5 Hz, C), 153.3 (C), 129.2 (d, *J* = 10.8 Hz, C), 113.1 (d, *J* = 26.6 Hz, CH), 112.1 (d, *J* = 9.5 Hz, CH), 109.2 (d, *J* = 4.1 Hz, CBr), 105.2 (d, *J* = 25.7 Hz, CH), 18.6 (6 CH₃), 11.4 (3 CH).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ(ppm) -120.5 (td, *J* = 8.6, 3.9 Hz).

(3-bromo-5-metilbenzofuran-2-il)triisopropilsilano (9f)



Fórmula molecular: C₁₈H₂₇BrOSi

Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 65 %

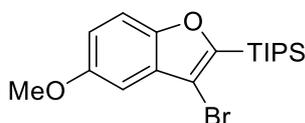
HRMS calculado para C₃₆H₅₄Br₂NaO₂Si₂ (2M+H): 755.1921

HRMS (ESI) encontrada : 757.1916 C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.63 (septet, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 157.5 (C), 155.7 (C), 132.6 (C), 128.4 (C), 126.7 (CH), 119.4 (CH), 111.1 (CH), 109.5 (CBr), 21.4 (CH₃), 18.7 (6 CH₃), 11.6 (3 CH).

(3-bromo-5-metoxibenzofuran-2-il)triisopropilsilano (9g)



Fórmula molecular: C₁₈H₂₇BrO₂Si

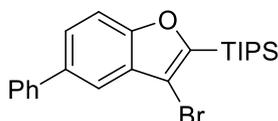
Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 37 %

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.39 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.97 – 6.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.64 (septet, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 158.3 (C), 156.3 (C), 152.1 (C), 128.7 (C), 114.8 (CH), 112.0 (CH), 109.4 (CBr), 101.1 (CH), 56.0 (CH₃), 18.6 (6 CH₃), 11.5 (CH).

(3-bromo-5-fenilbenzofuran-2-il)triisopropilsilano (9h)



Fórmula molecular: C₂₃H₂₉BrOSi

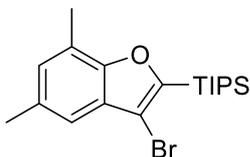
Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 69 %

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.75 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 1.68 (septet, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 158.4 (C), 156.9 (C), 141.5 (C), 136.9 (C), 129.0 (C), 128.9 (2 CH), 127.7 (2 CH), 127.2 (CH), 125.2 (CH), 118.2 (CH), 111.8 (CH), 110.0 (CBr), 18.8 (6 CH₃), 11.6 (3 CH).

(3-bromo-5,7-dimetilbenzofuran-2-il)triisopropilsilano (9i)



Fórmula molecular: C₁₉H₂₉BrOSi

Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 53 %

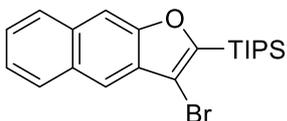
HRMS calculado para C₃₈H₅₈Br₂NaO₂Si₂ (2M+Na): 783.2234

HRMS (ESI) encontrada: 785.2223

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.16 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.67 –1.57 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 157.1 (C), 154.7 (C), 132.7 (C), 127.9 (C), 127.5 (CH), 121.3 (C), 116.8 (CH), 109.5 (CBr), 21.4 (CH₃), 18.8 (6 CH₃), 14.7 (CH₃), 11.6 (3 CH).

(3-Bromonafto[2,3-b]furan-2-il)triisopropilsilano (9j)



Fórmula molecular: C₂₁H₂₇BrOSi

Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 25 %

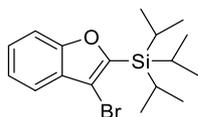
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 8.04-8.01 (m, 2H), 7.97 – 7.92 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 1.71 (septet, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 160.3 (C), 155.2 (C), 131.9 (C), 130.3 (C), 129.2 (C), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 125.4 (CH), 124.2 (CH), 117.7 (CH), 109.4 (CBr), 106.9 (CH), 18.7 (6 CH₃), 11.5 (3 CH).

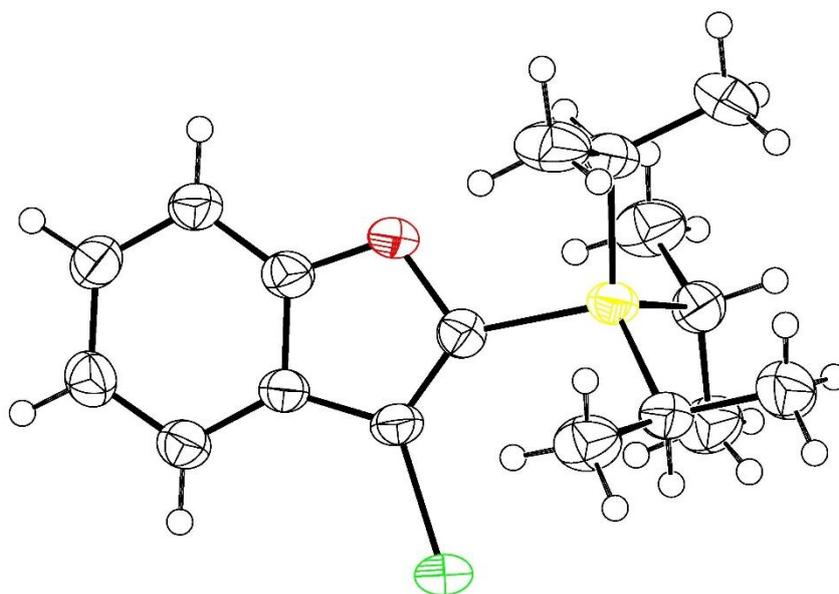
3.3. Rayos X

Este apartado contiene los datos cristalográficos suplementarios del compuesto 9a. Dichos datos están siendo procesados para ser incluidos en el Cambridge Crystallographic Data Centre.

Determinación de la estructura del compuesto (3-bromobenzofuran-2-il)triisopropilsilano (9a)



Datos de la estructura de cristal para C₁₇H₂₅BrOSi



50% probability level

M_r = 353.37; T = 149.9(2) K; λ = 1.54184 Å; **Crystal system:** Triclinic; **Space group:** P -1.

Unit cell dimensions: a = 7.7171(8), b = 8.9100(7), c = 12.9401(8) Å, α = 82.729(6)°, β = 84.143(7)°, γ = 80.754(8)°. **Volume** = 868.09(13) Å³; **Z** = 2, **Calculated density** = 1.352 Mgm⁻³

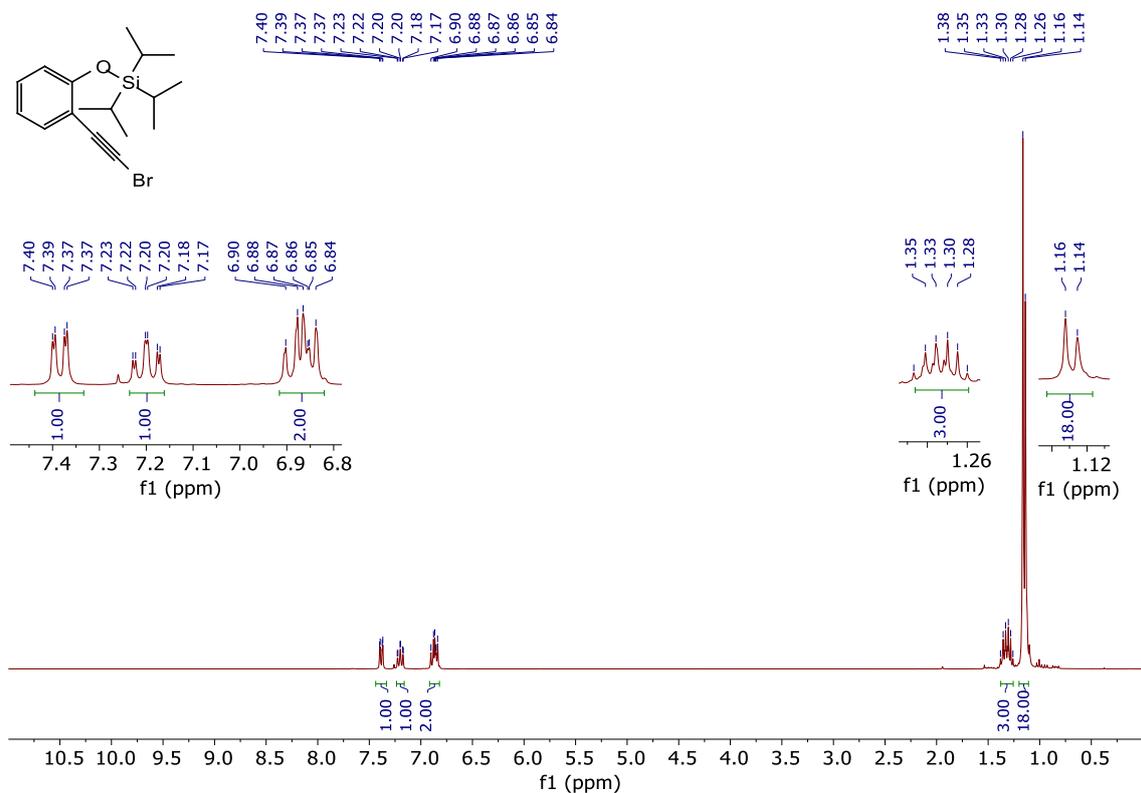
Absorption coefficient: 3.829 mm⁻¹; **F(000)** = 368; **Crystal size:** 0.33 x 0.17 x 0.12 mm.

θ range data collection = 5.8027-69.5842°; **Index ranges:** $-9 \leq h \leq 8$, $-10 \leq k \leq 10$, $-15 \leq l \leq 12$; **Reflections collected/unique** = 6507 / 3166 [R_{int} = 0.0493]; **Completeness to θ** = 67.4579 (99.14%); **Absorption correction:** Semiempirical from equivalents; **Max. and min. transmission** = 1.0000 and 0.49738; **Refinement method:** full matrix least-squares on F^2 ; **Data/restraints/parameters** = 3166/0/187; **Goodness-of-fit on F^2** = 1.137; **Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]:** R_1 = 0.0543, wR_2 = 0.1557; **R indices (all data):** R_1 = 0.0595, wR_2 = 0.1700; **Largest difference peak and hole** = 0.711 and -1.322 eÅ⁻³.

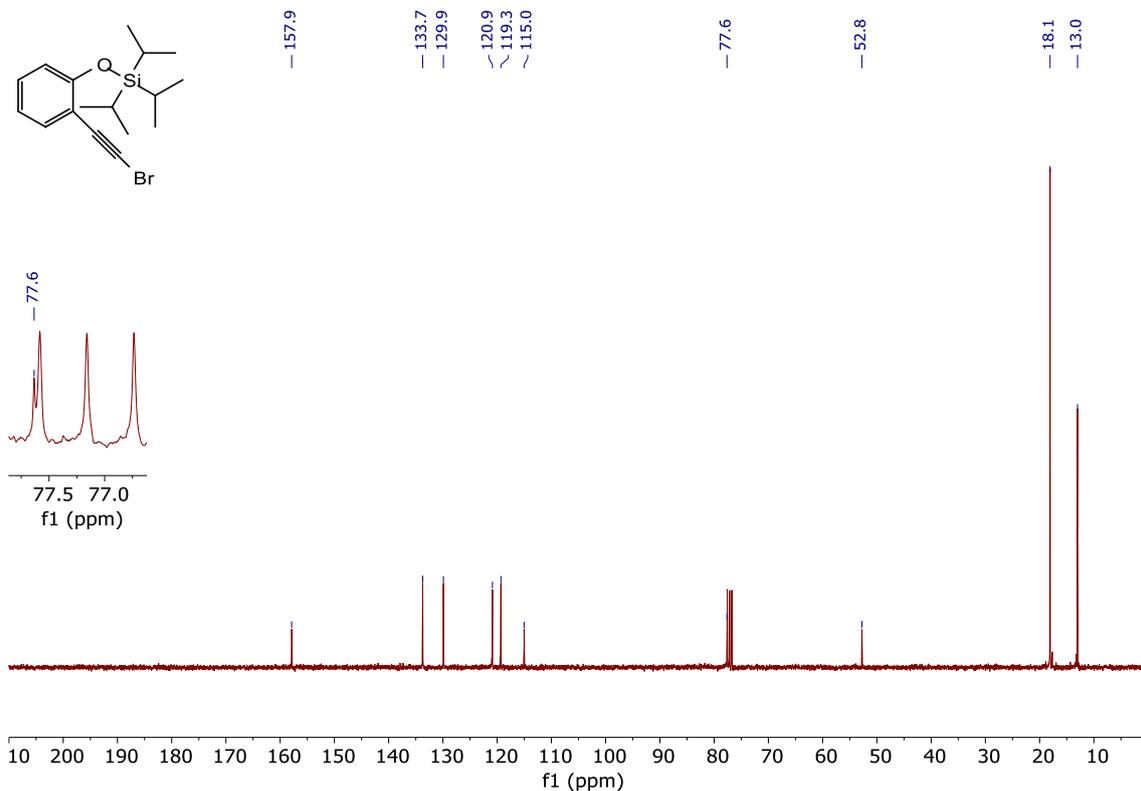
III.3.B.4. ESPECTROS RMN

4.1. Espectros RMN de los sustratos de partida (8)

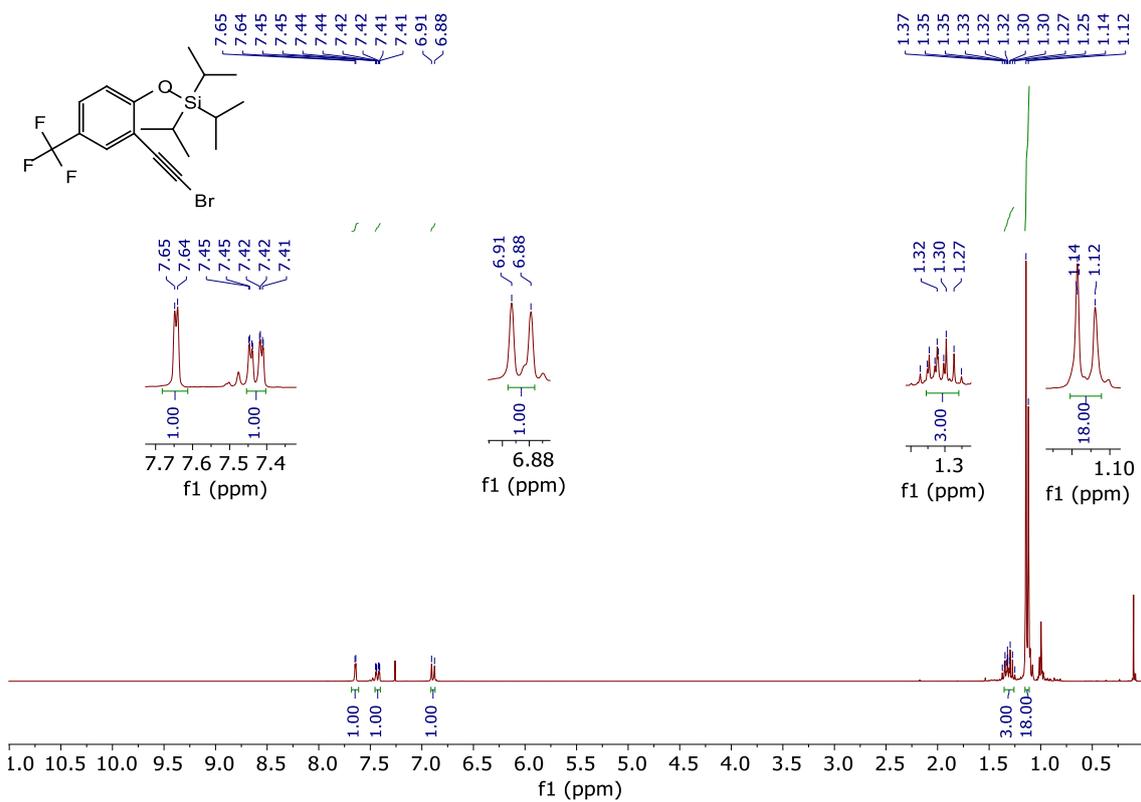
8a ¹H RMN (CDCl₃)



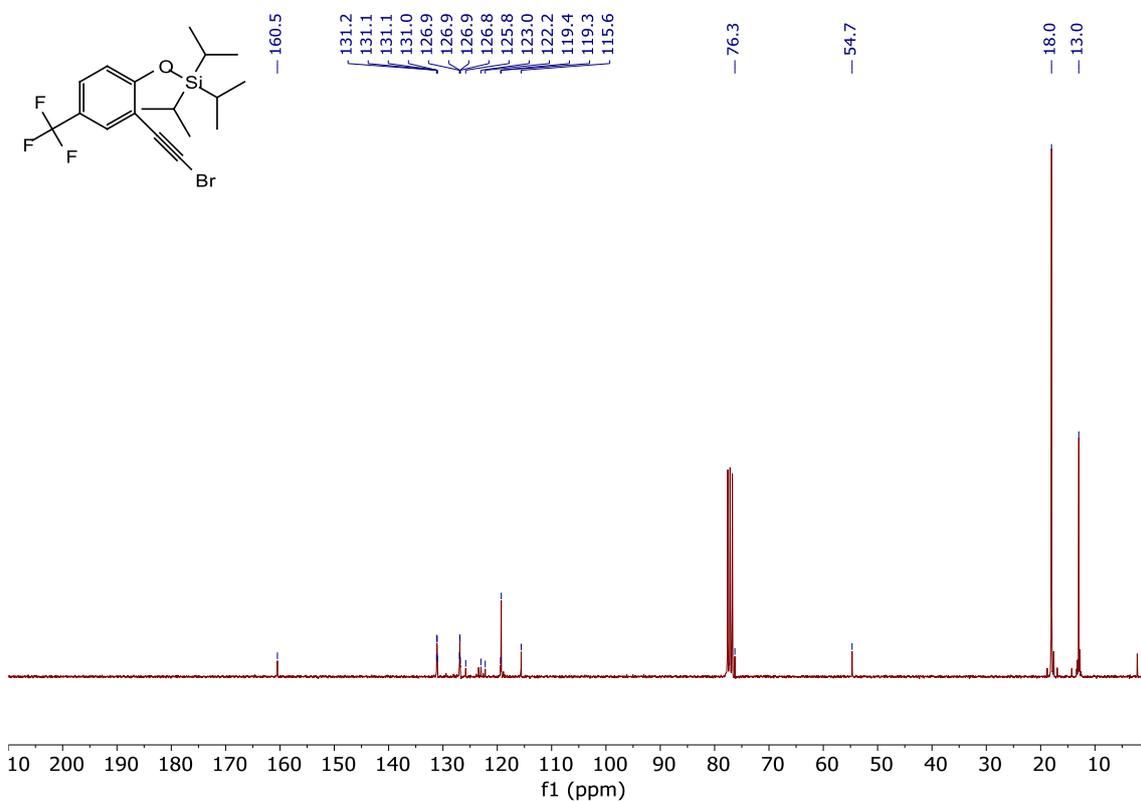
8a ¹³C RMN (CDCl₃)



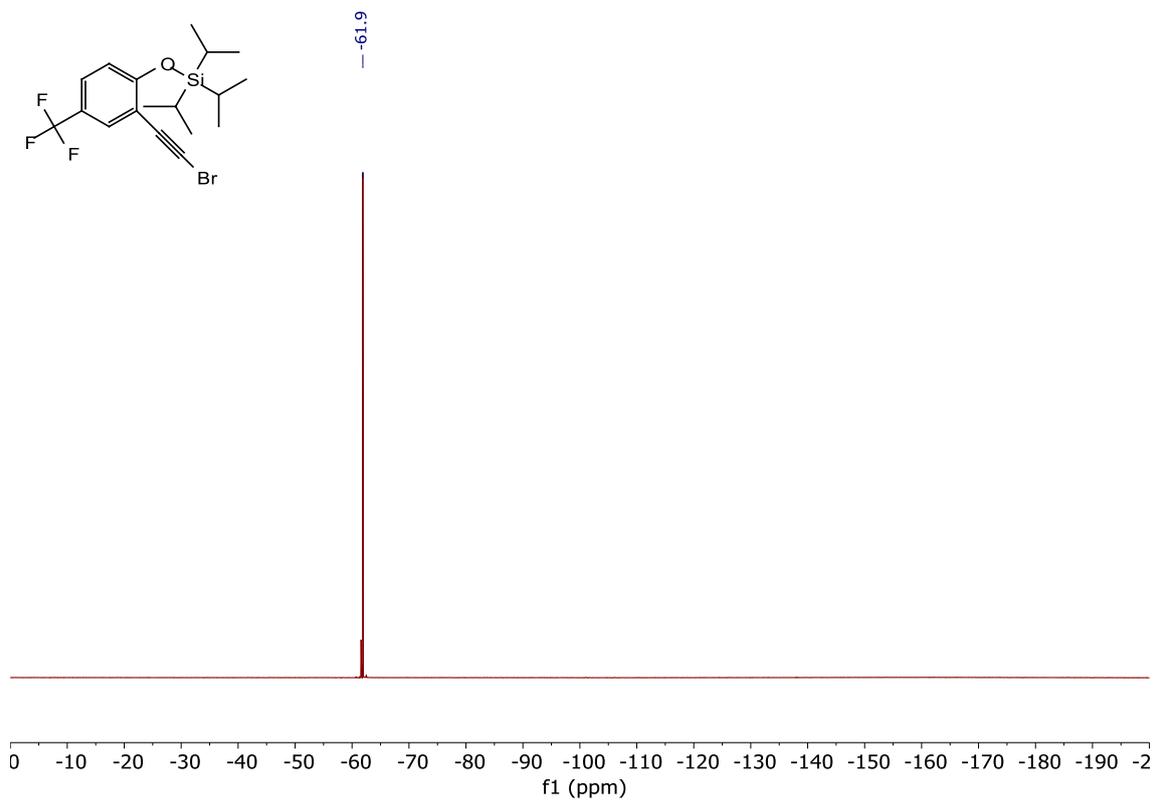
8b ¹H RMN (CDCl₃)



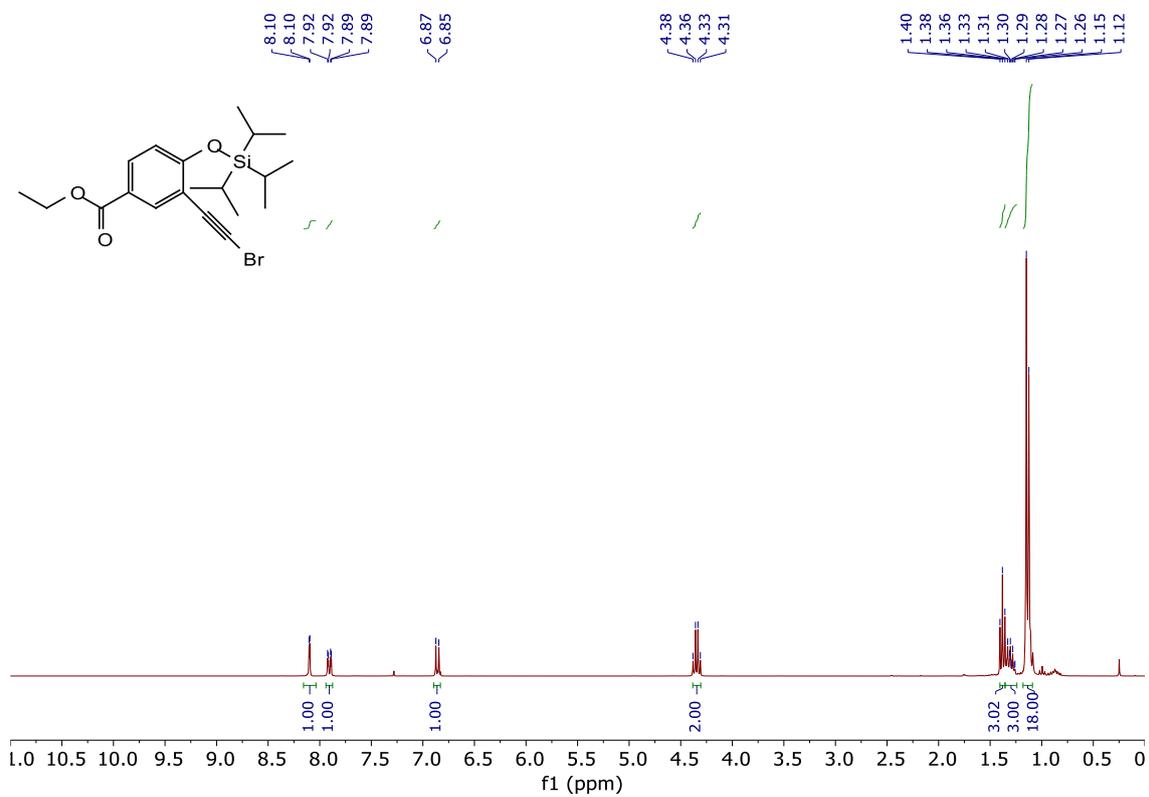
8b ¹³C RMN (CDCl₃)



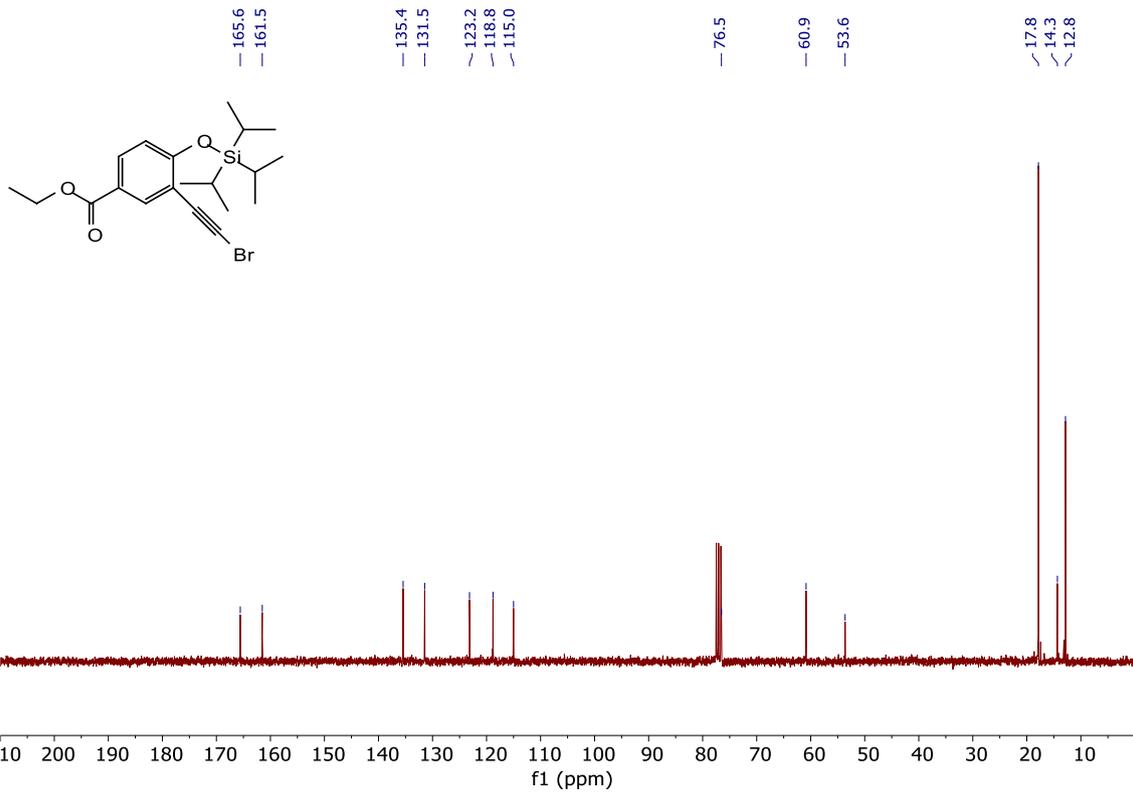
8b ^{19}F RMN (CDCl_3)



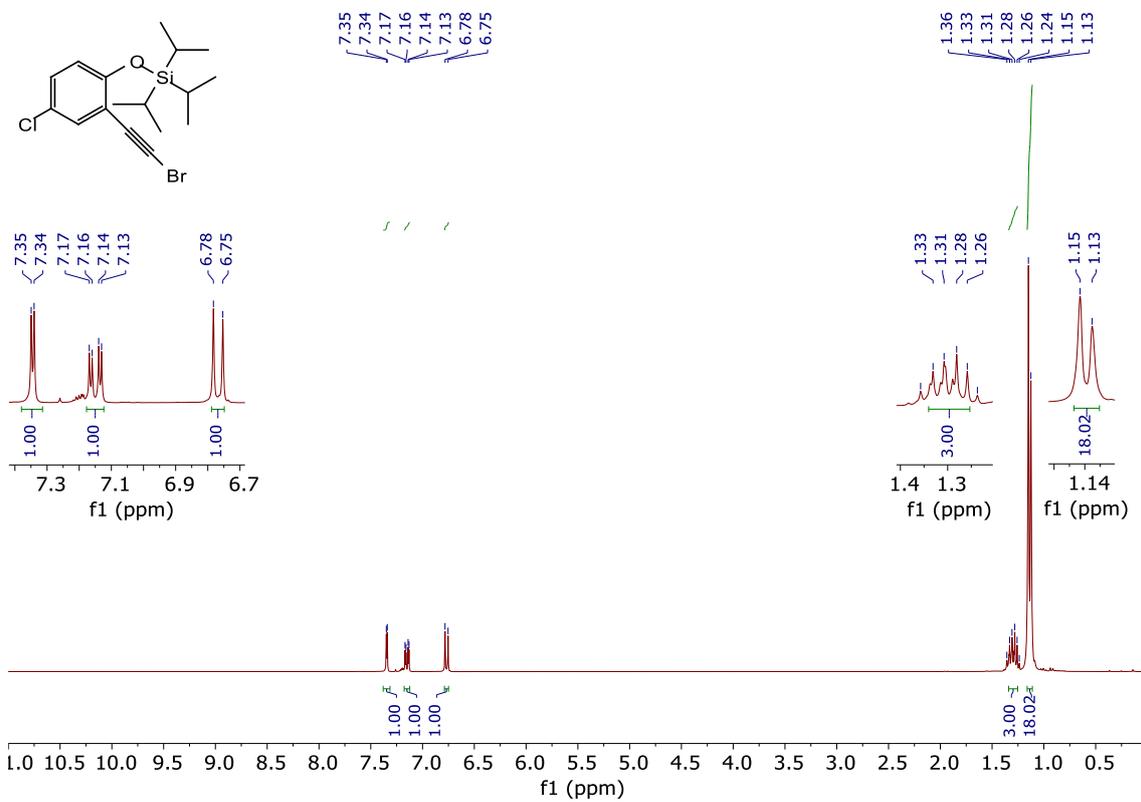
8c ^1H RMN (CDCl_3)



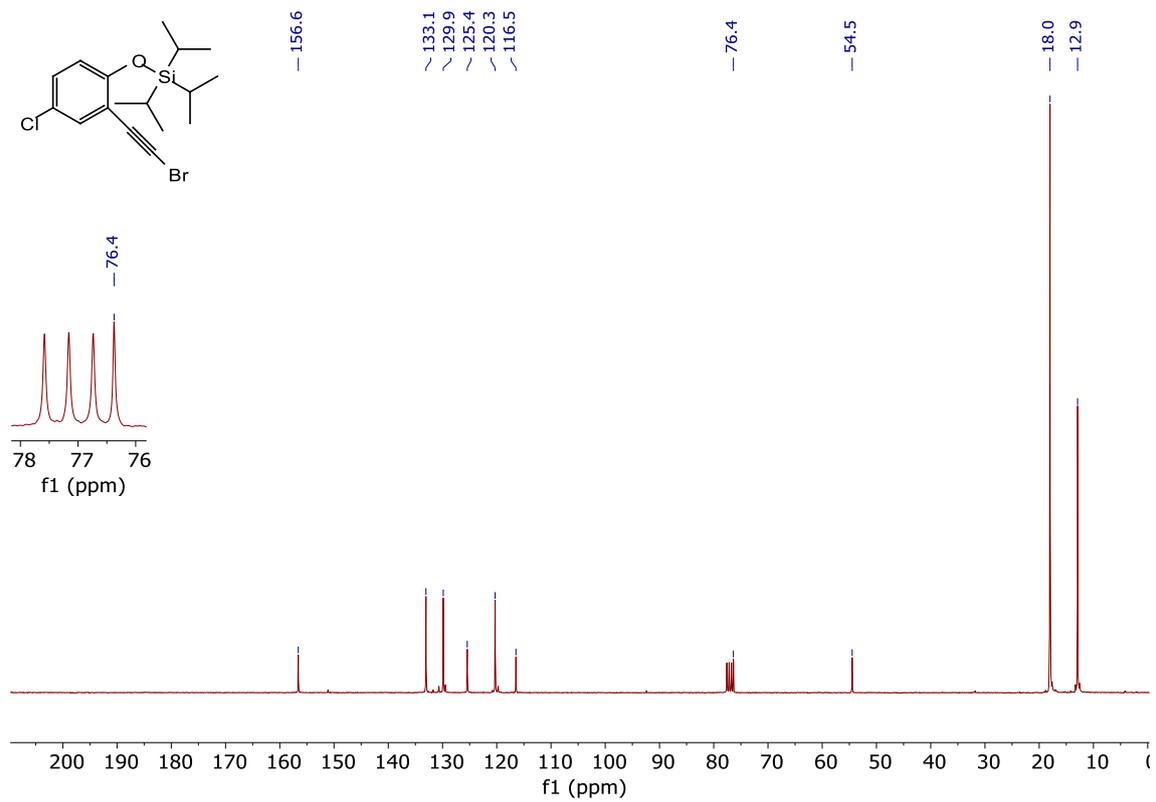
8c ¹³C RMN (CDCl₃)



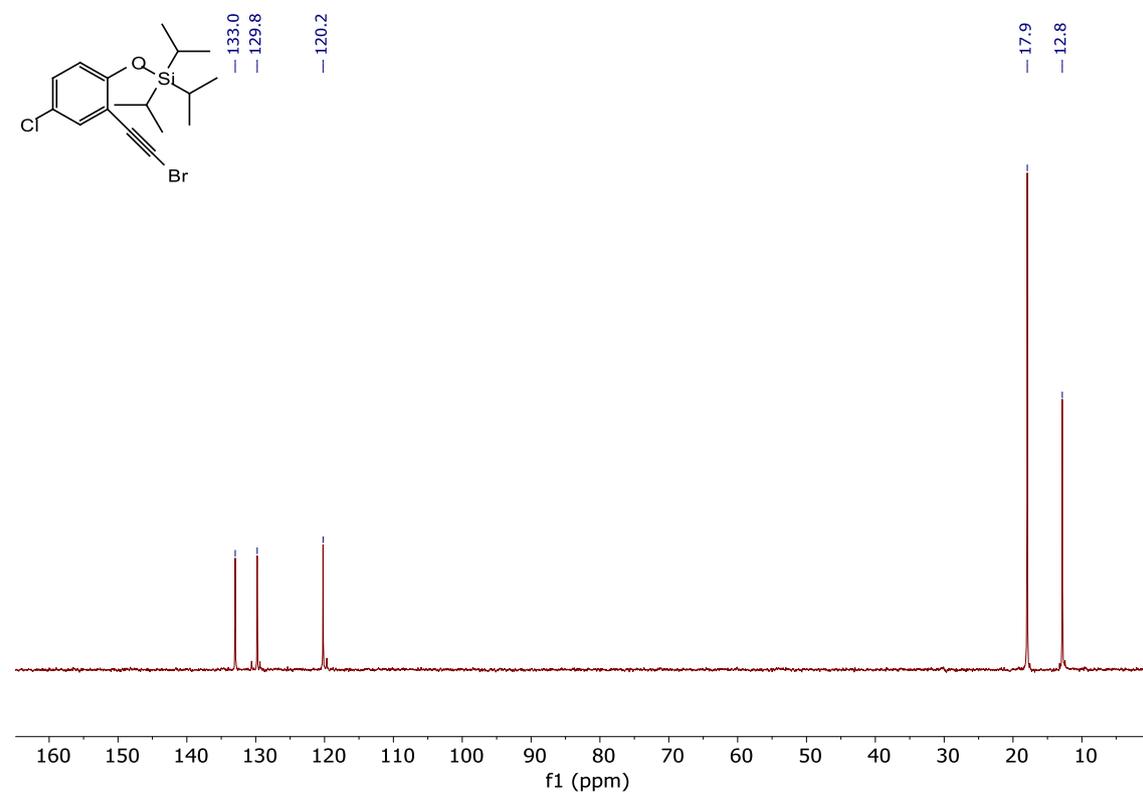
8d ¹H RMN (CDCl₃)



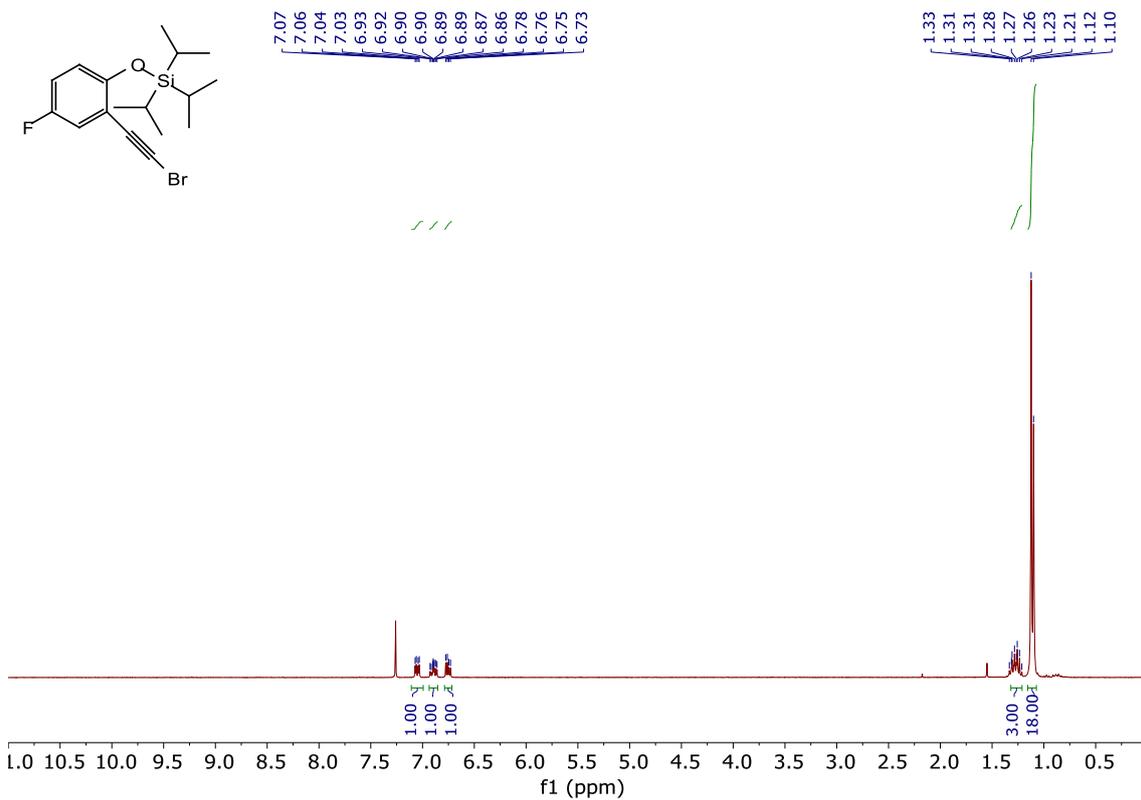
8d ¹³C RMN (CDCl₃)



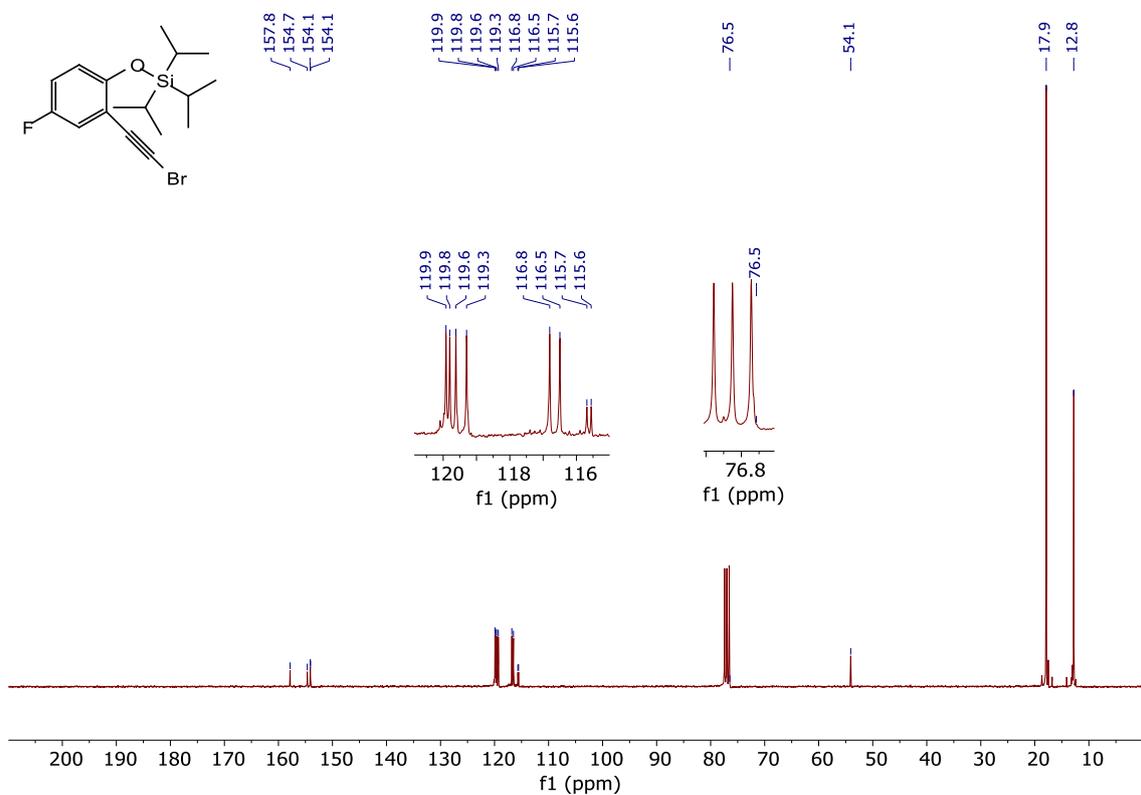
8d DEPT RMN (CDCl₃)



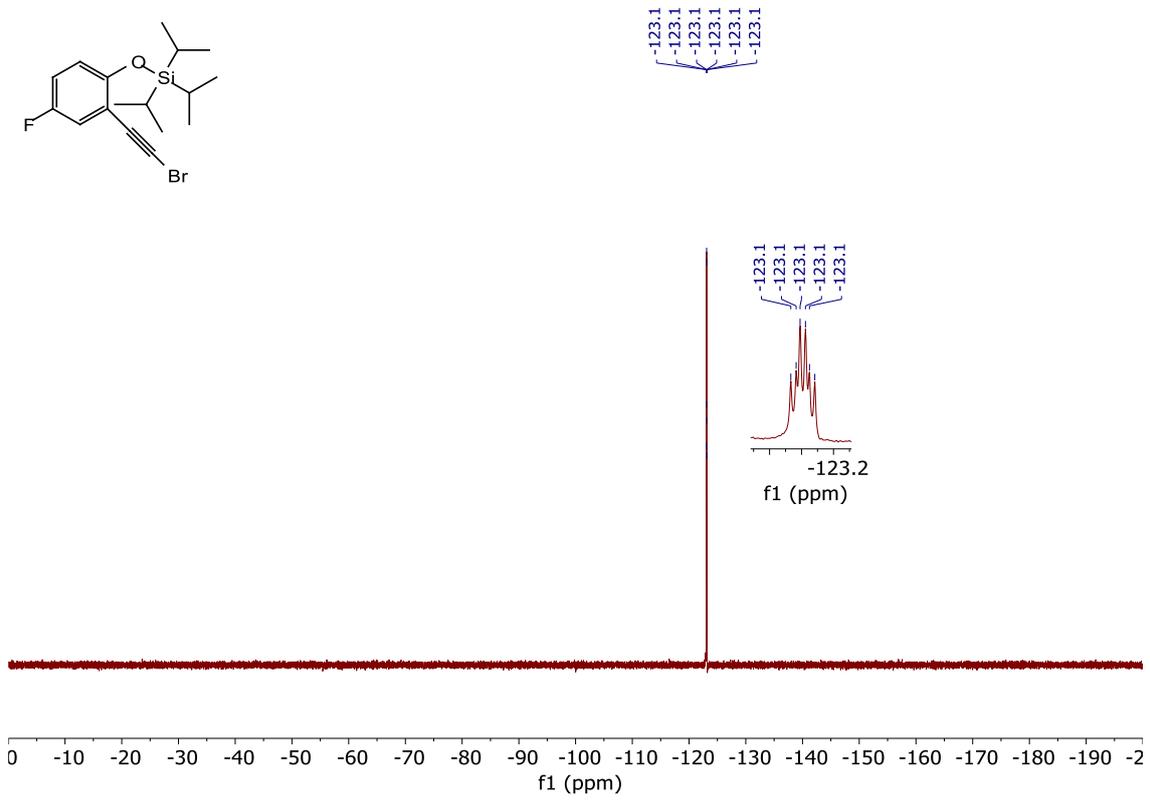
8e ¹H RMN (CDCl₃)



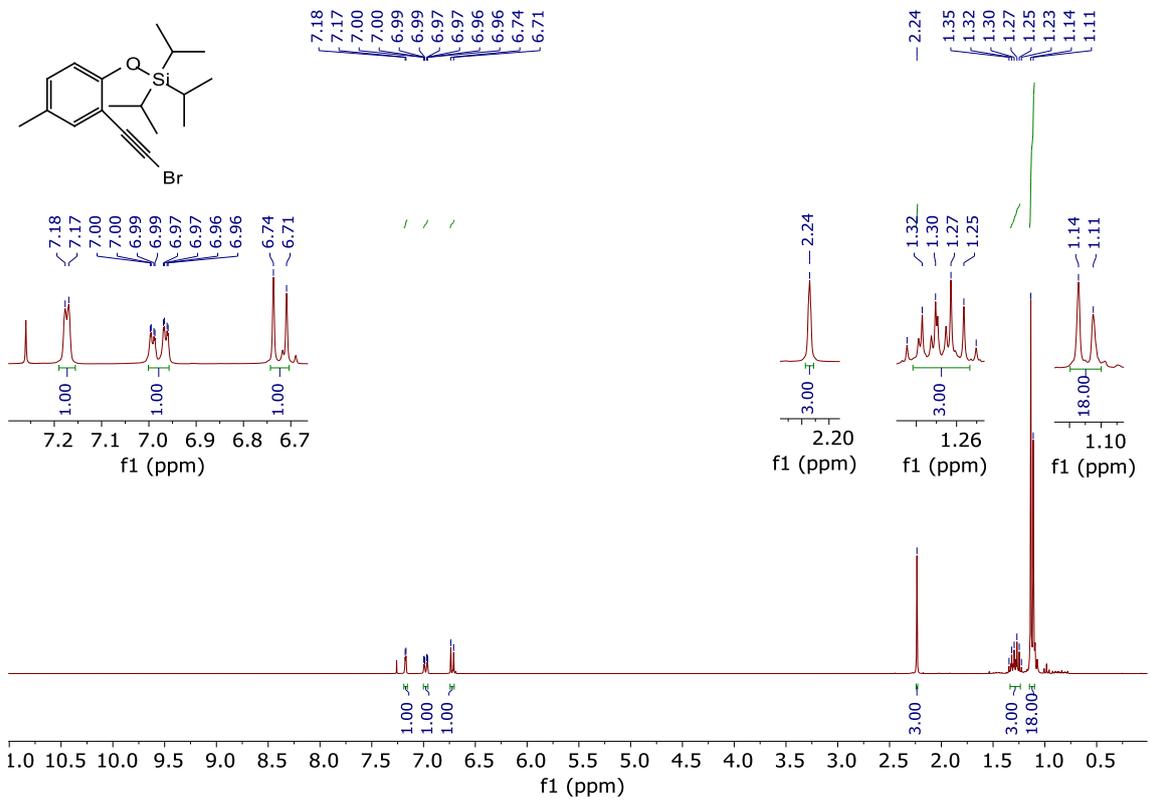
8e ¹³C RMN (CDCl₃)



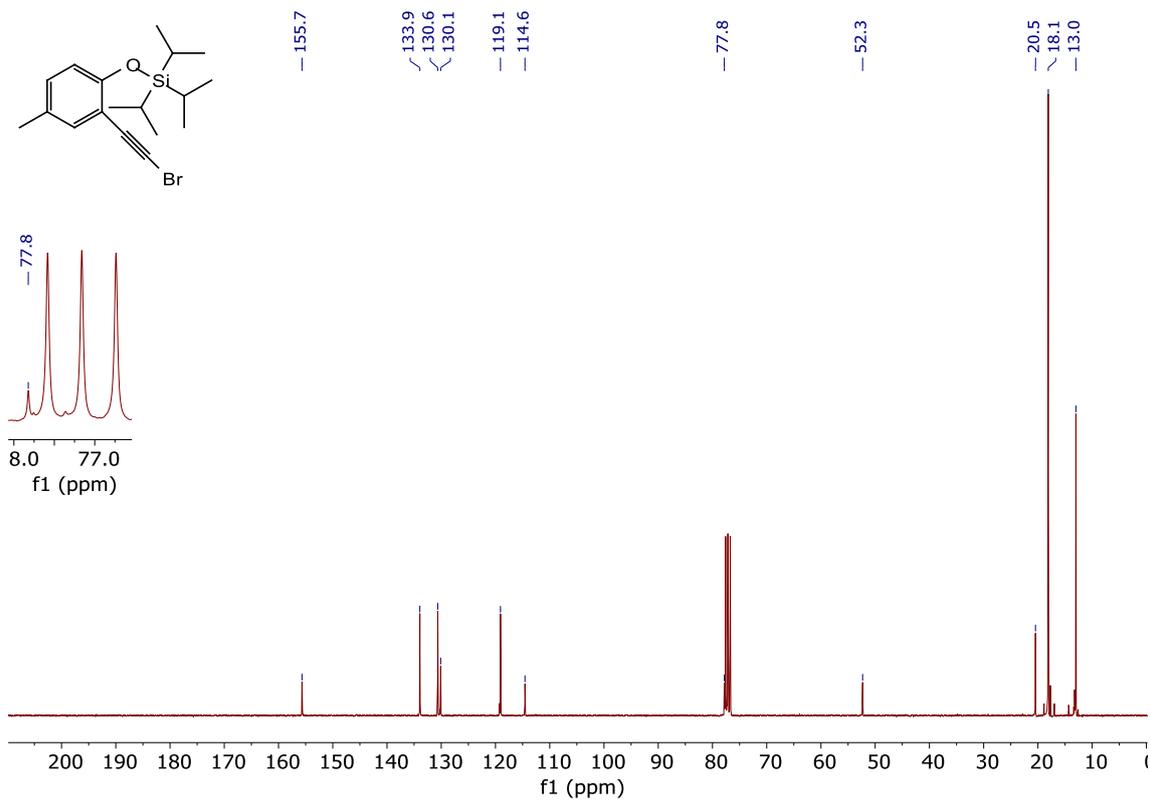
8e ^{19}F RMN (CDCl_3)



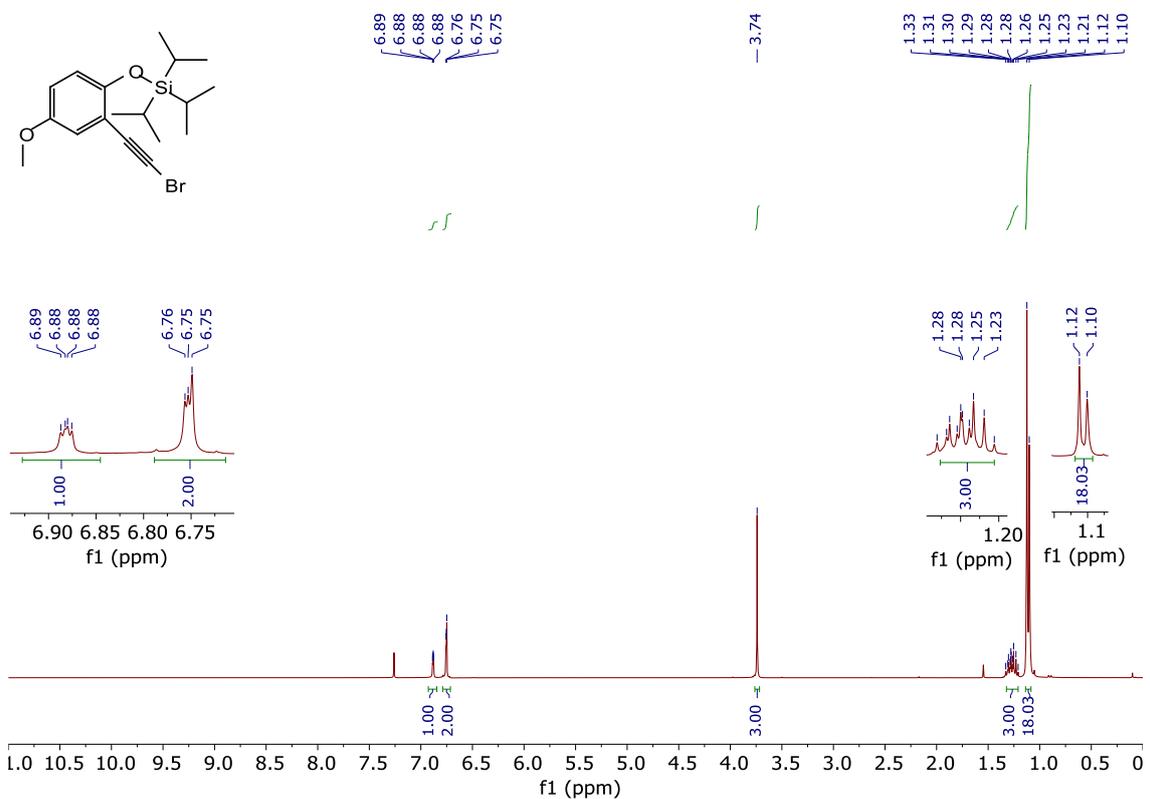
8f ^1H RMN (CDCl_3)



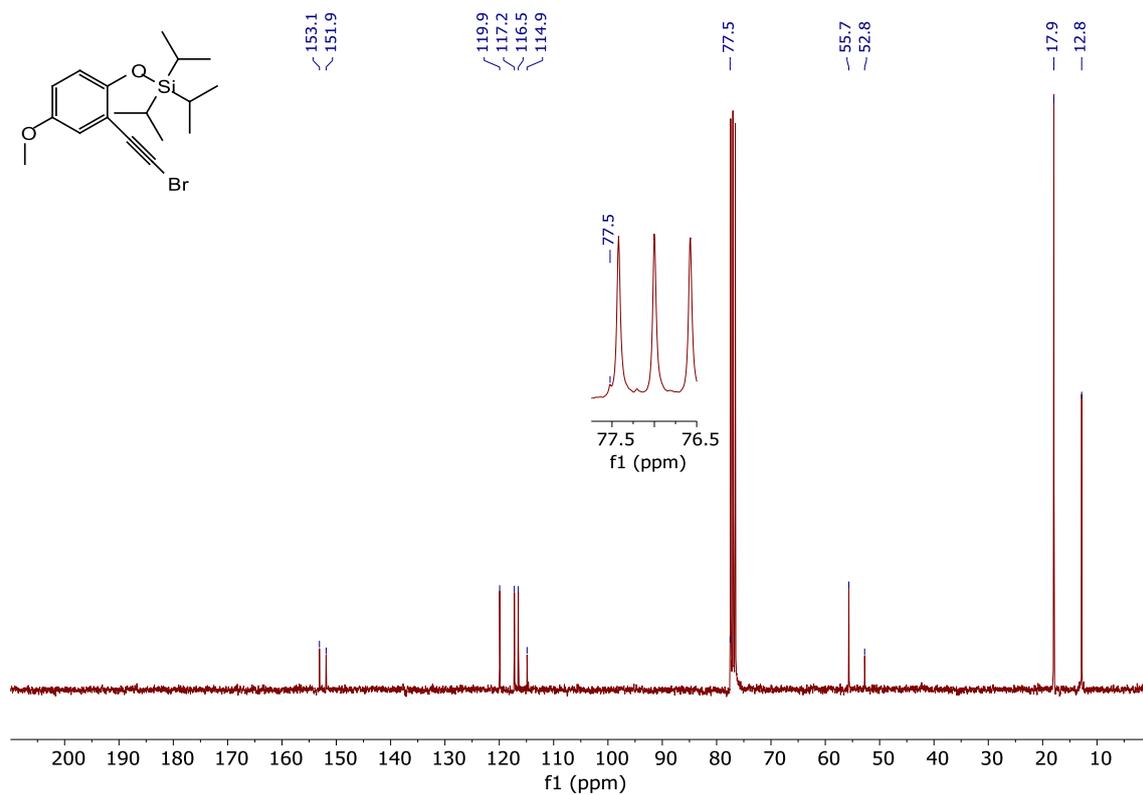
8f ^{13}C RMN (CDCl_3)



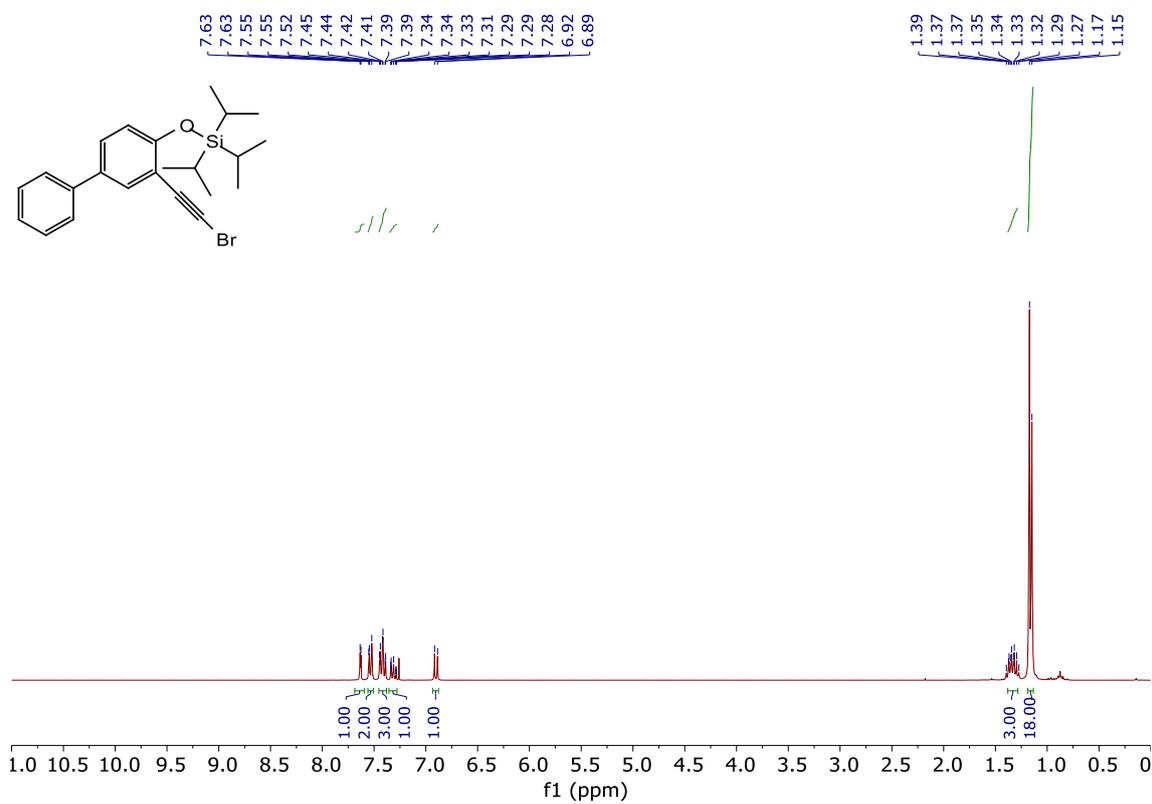
8g ^1H RMN (CDCl_3)



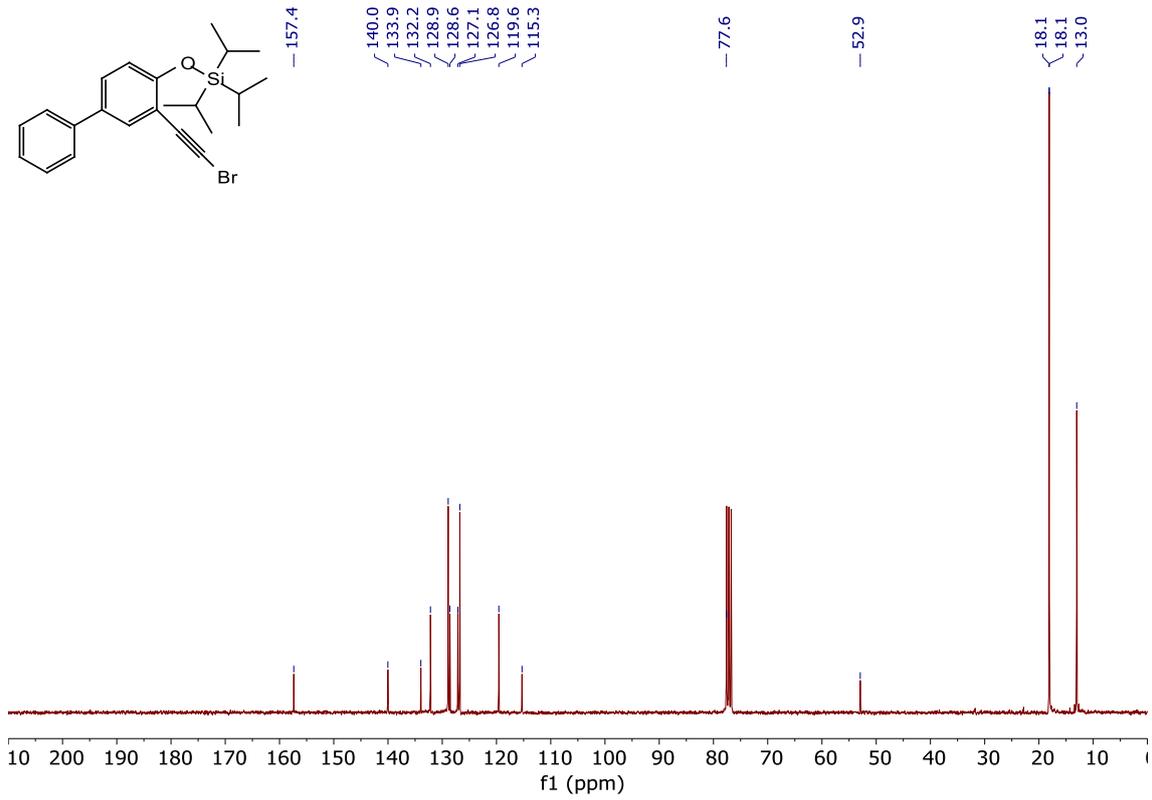
8g ¹³C RMN (CDCl₃)



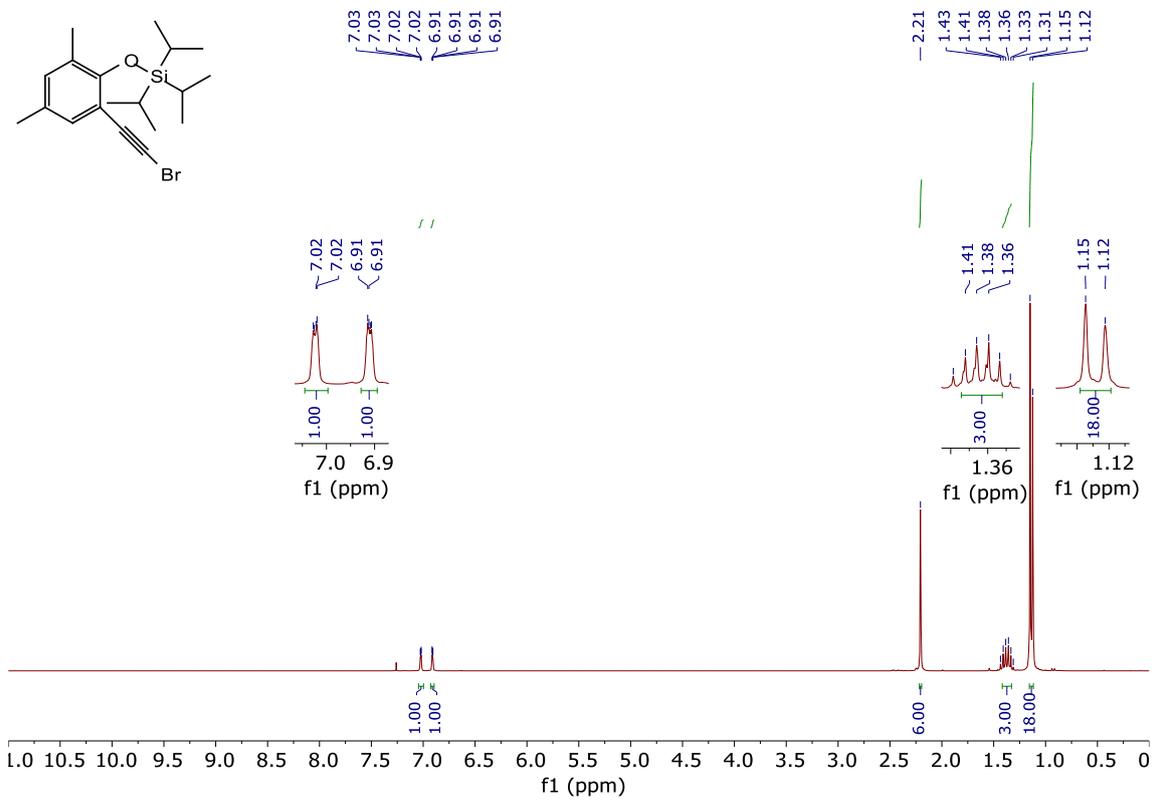
8h ¹H RMN (CDCl₃)



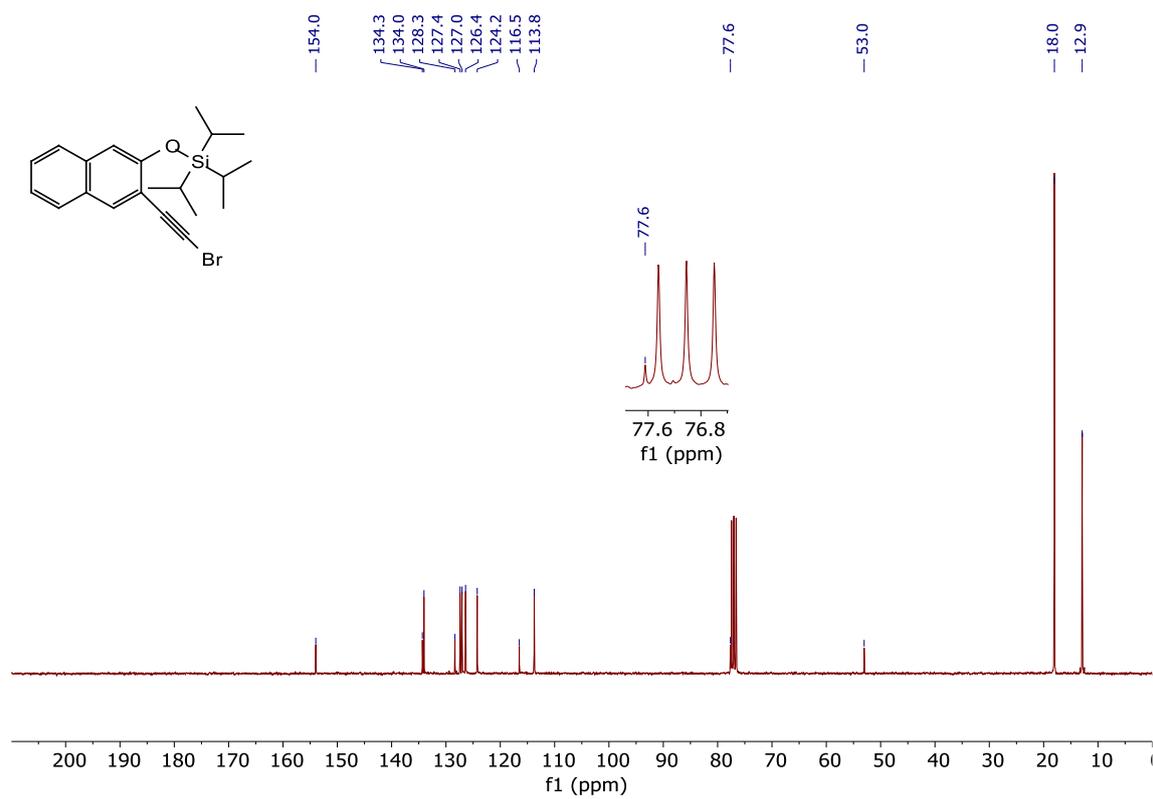
8h ¹³C RMN (CDCl₃)



8i ¹H RMN (CDCl₃)

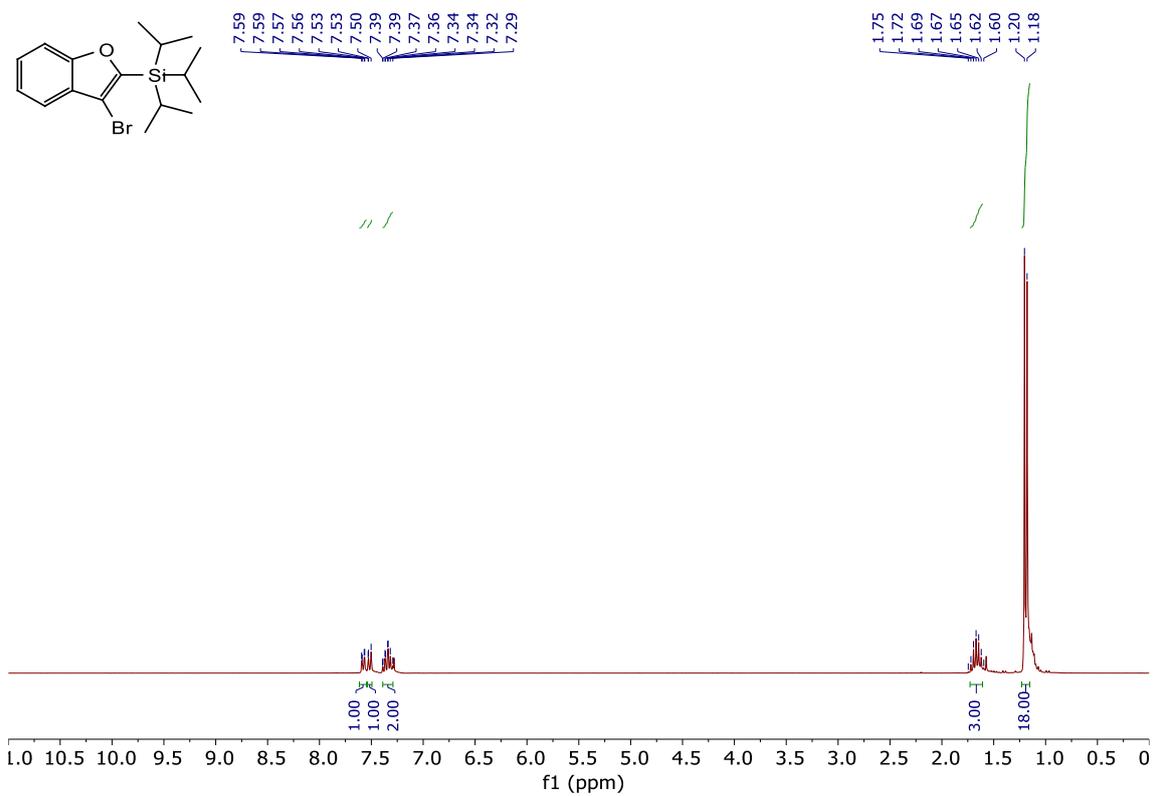


8j ¹³C RMN (CDCl₃)

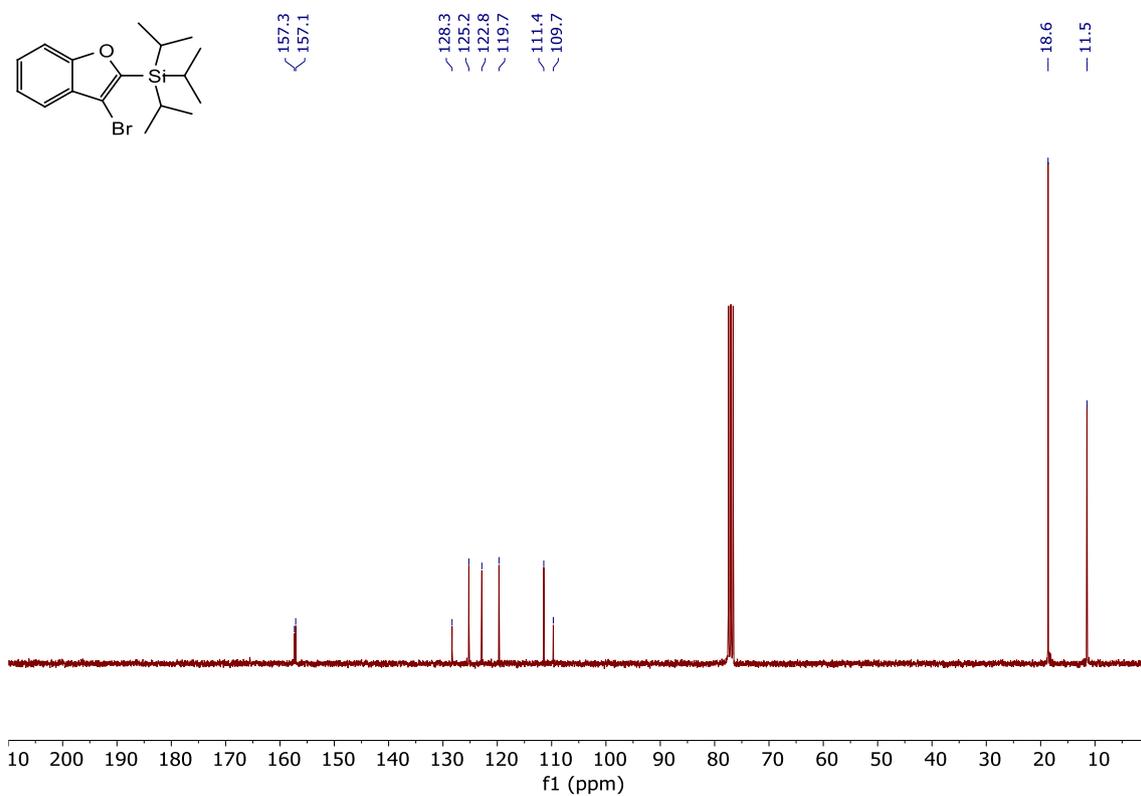


4.2. Espectros RMN de los productos (9)

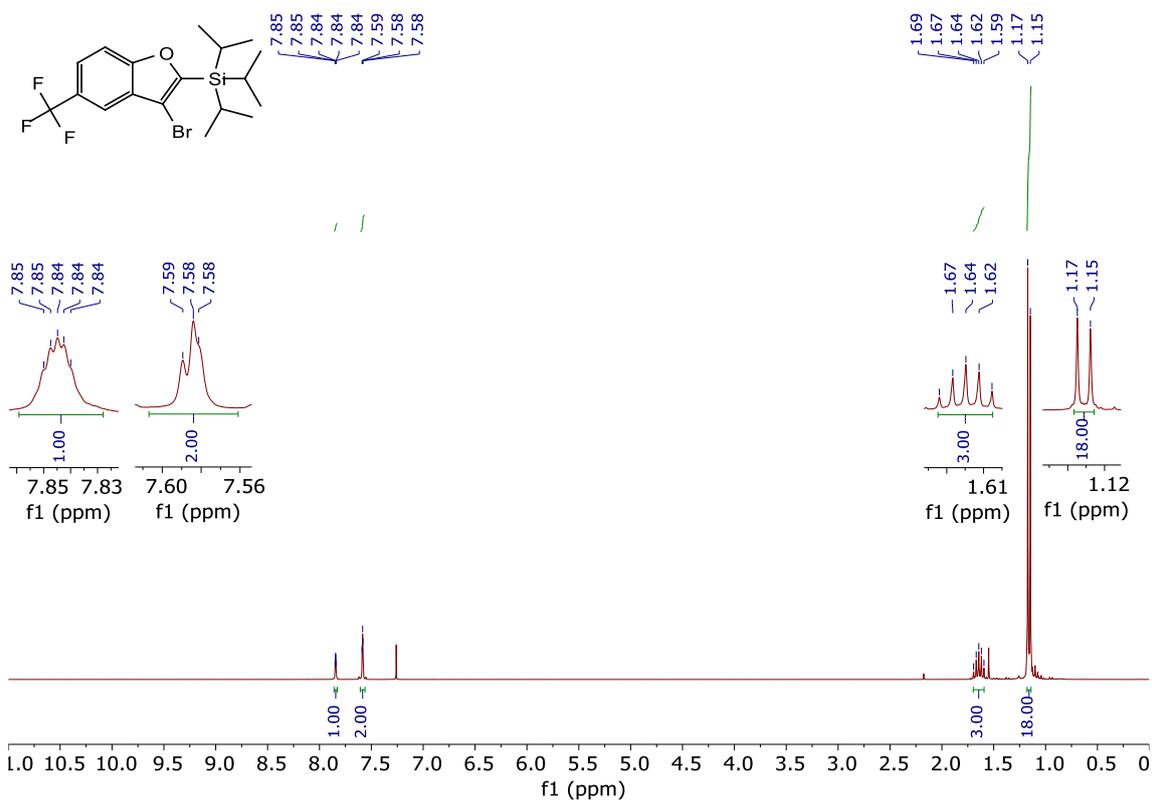
9a ^1H RMN (CDCl_3)



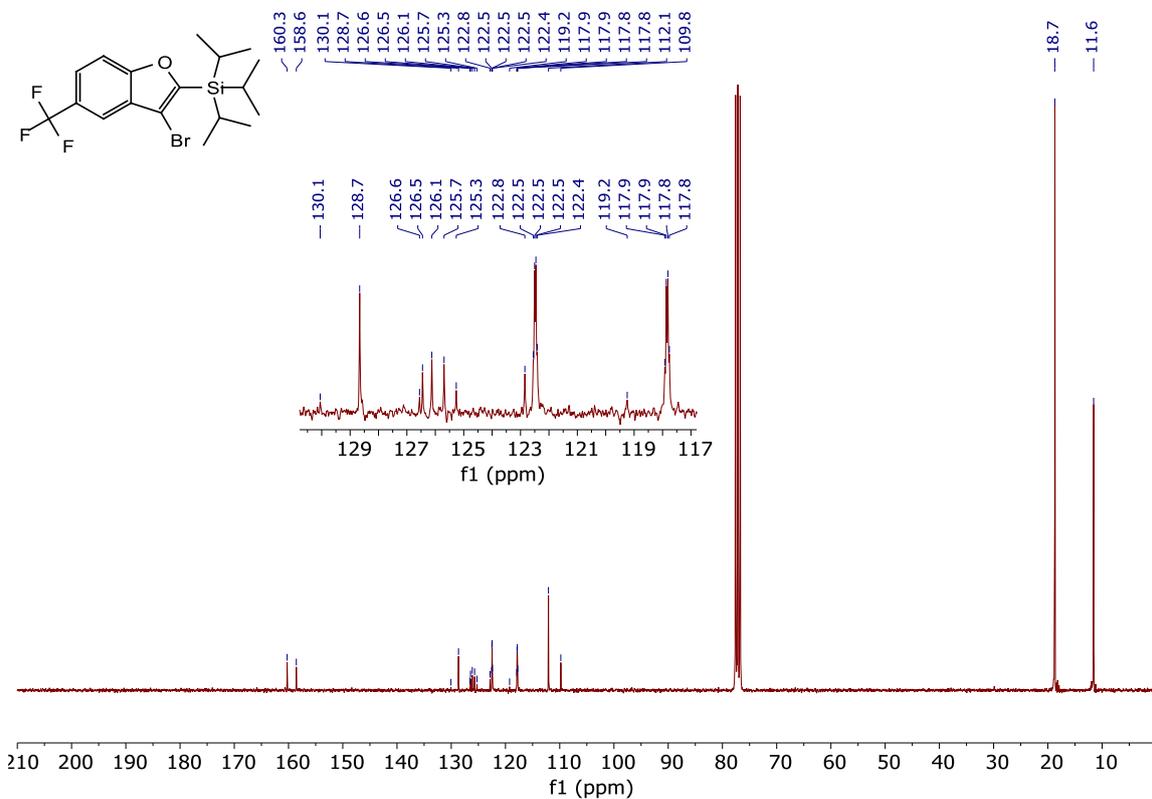
9a ^{13}C RMN (CDCl_3)



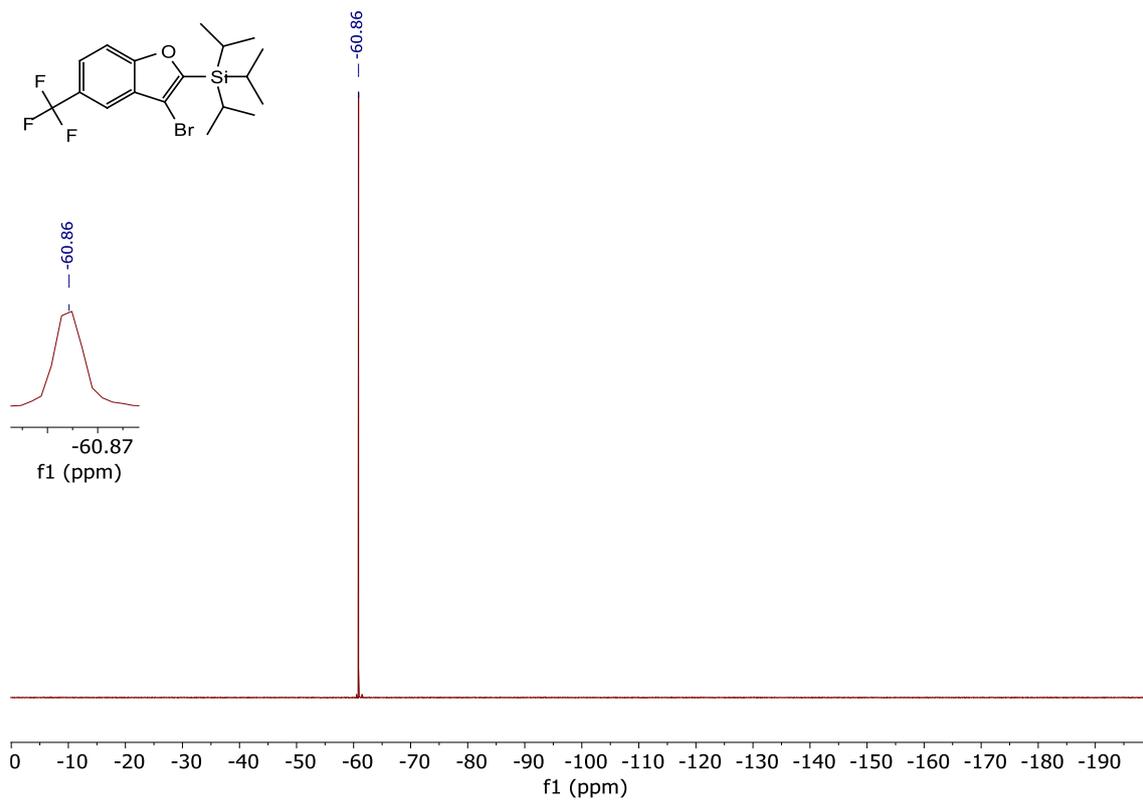
9b ^1H RMN (CDCl_3)



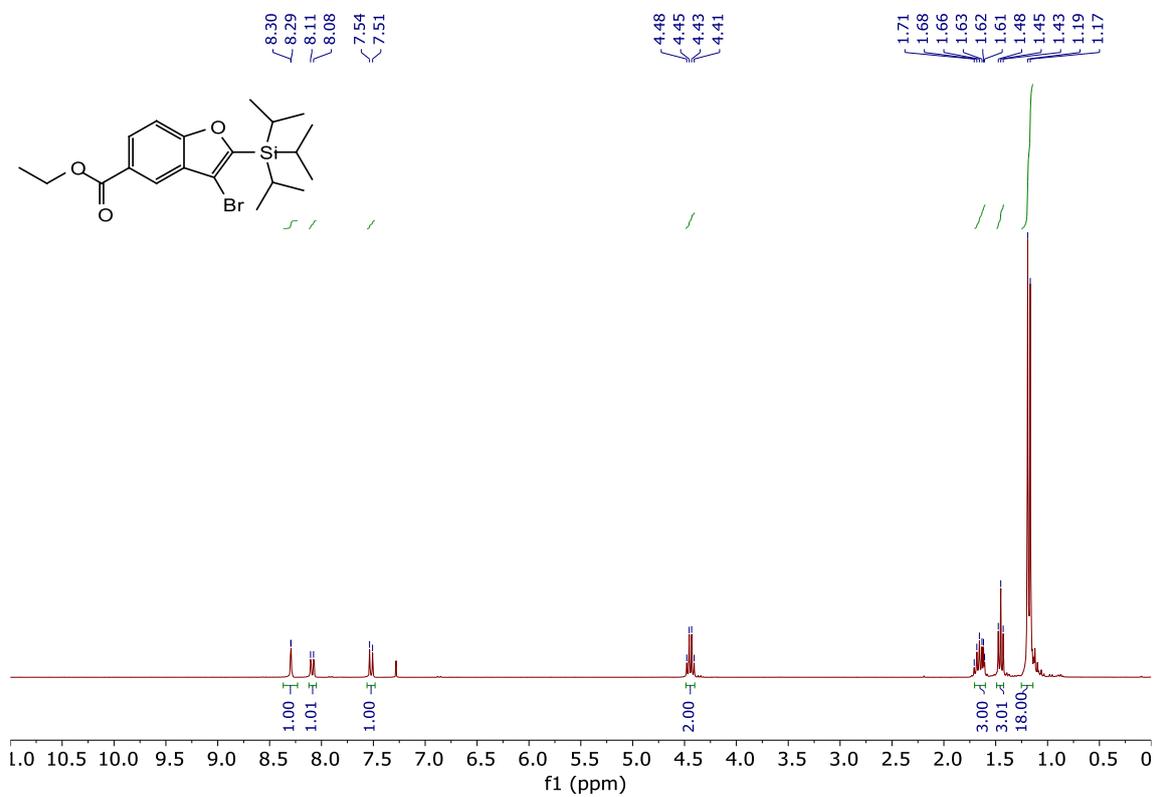
9b ^{13}C RMN (CDCl_3)



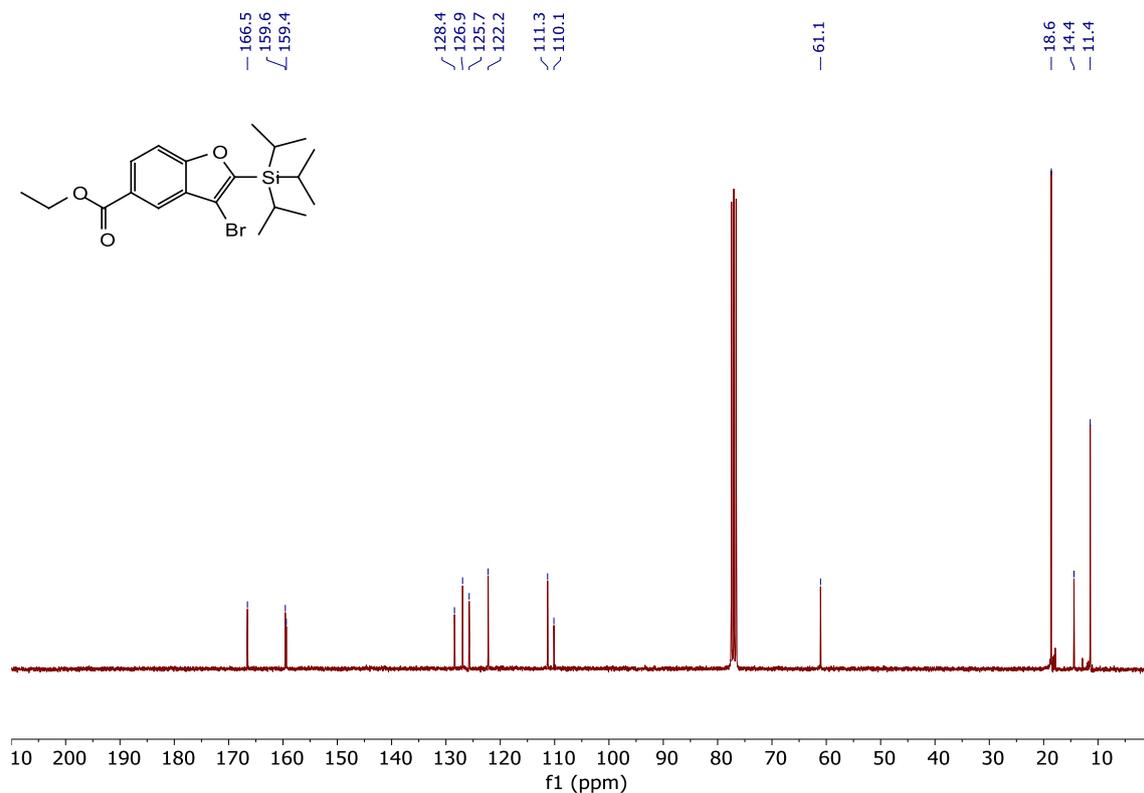
9b ¹⁹F RMN (CDCl₃)



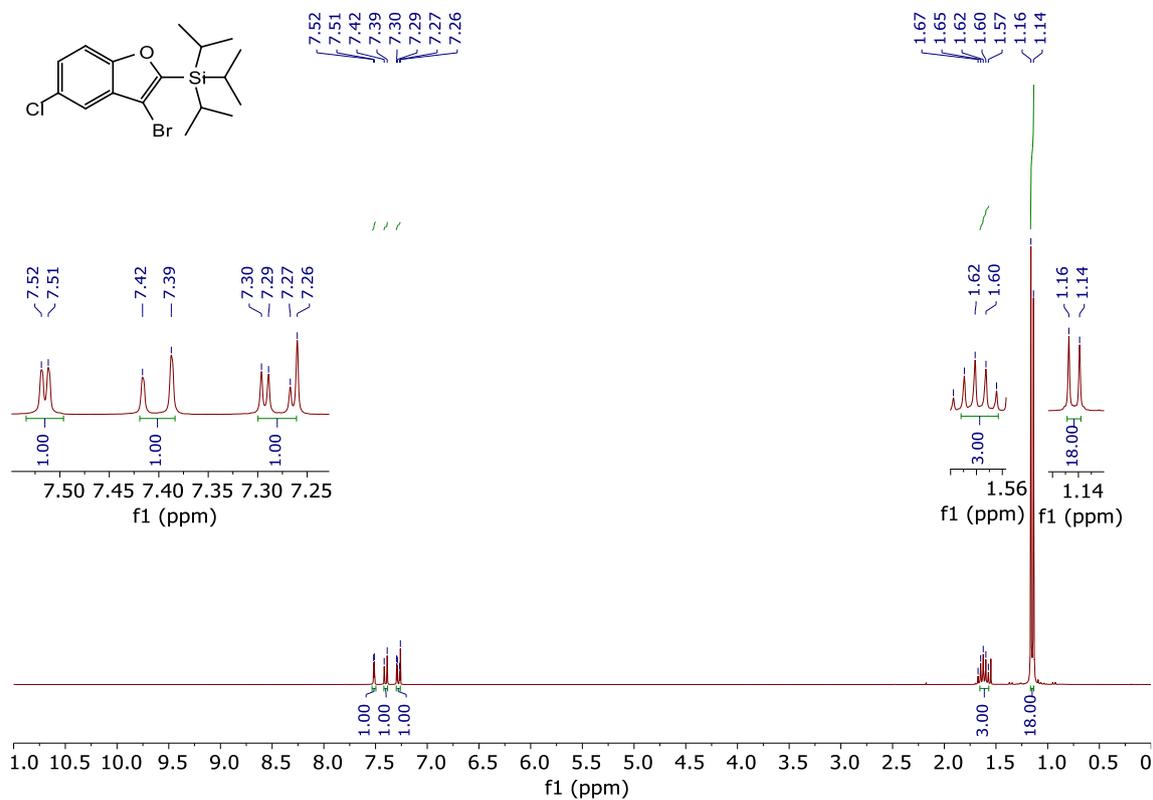
9c ¹H RMN (CDCl₃)



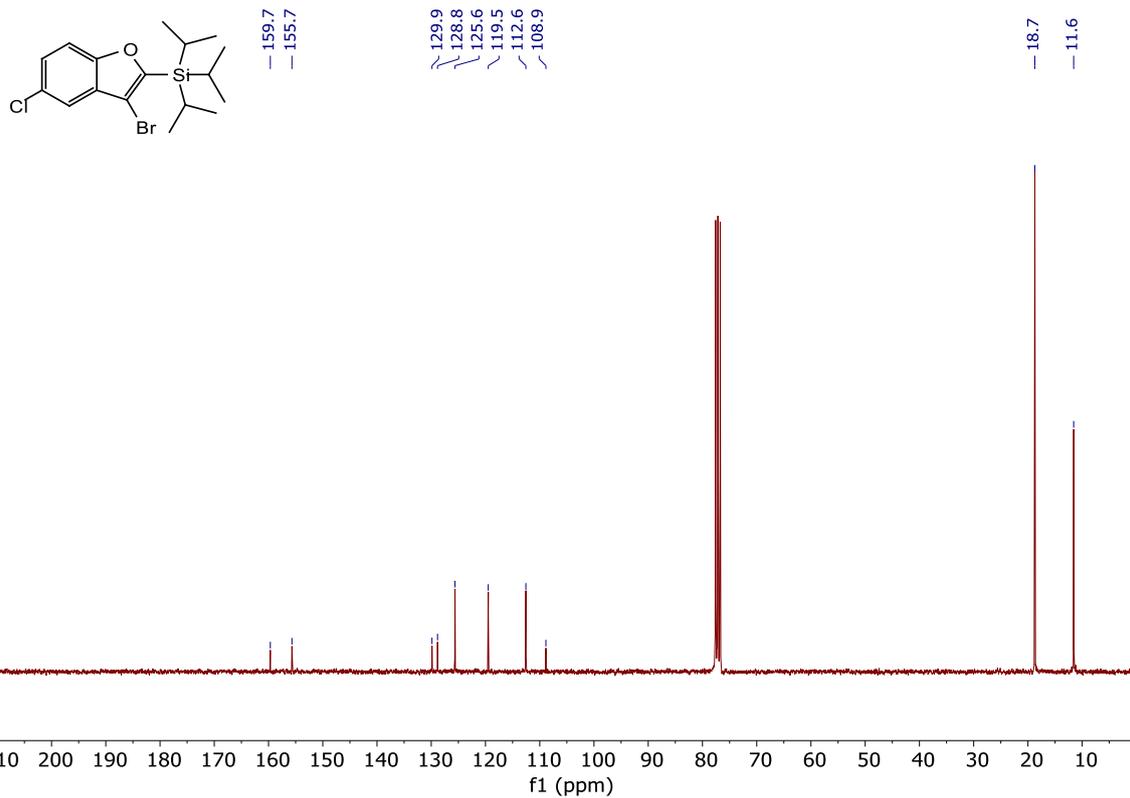
9c ¹³C RMN (CDCl₃)



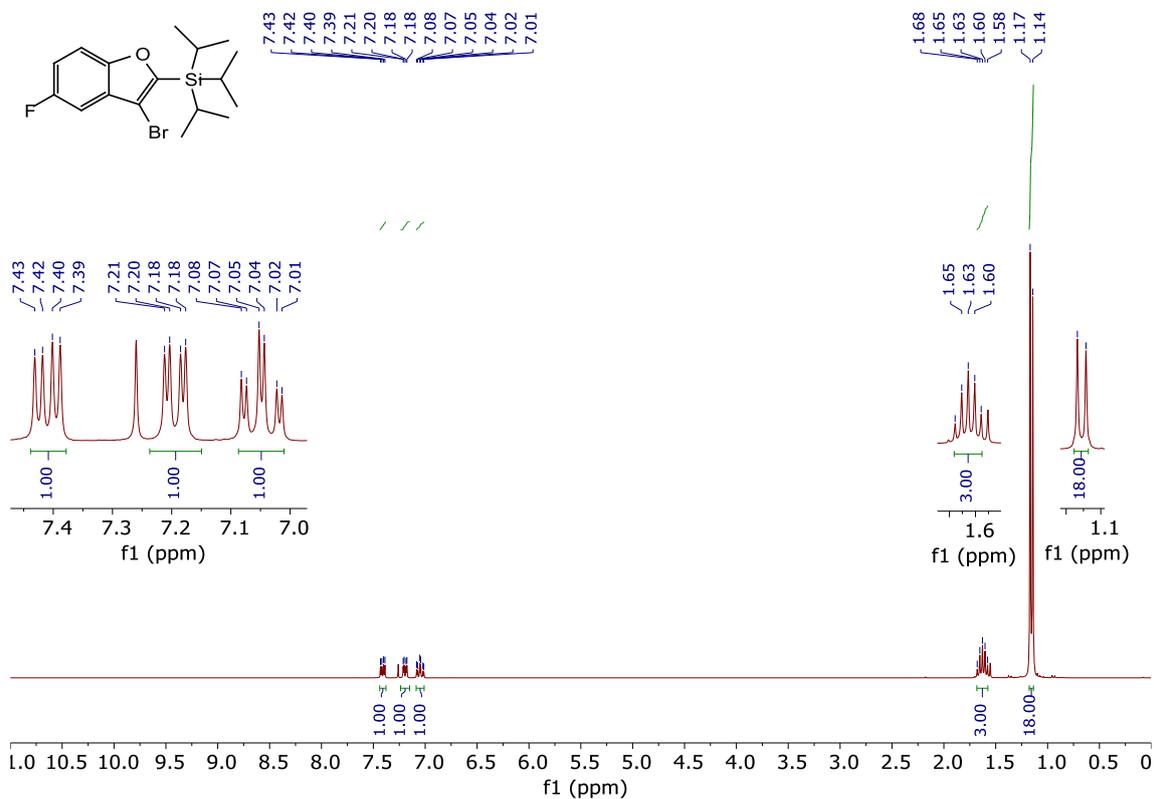
9d ¹H RMN (CDCl₃)



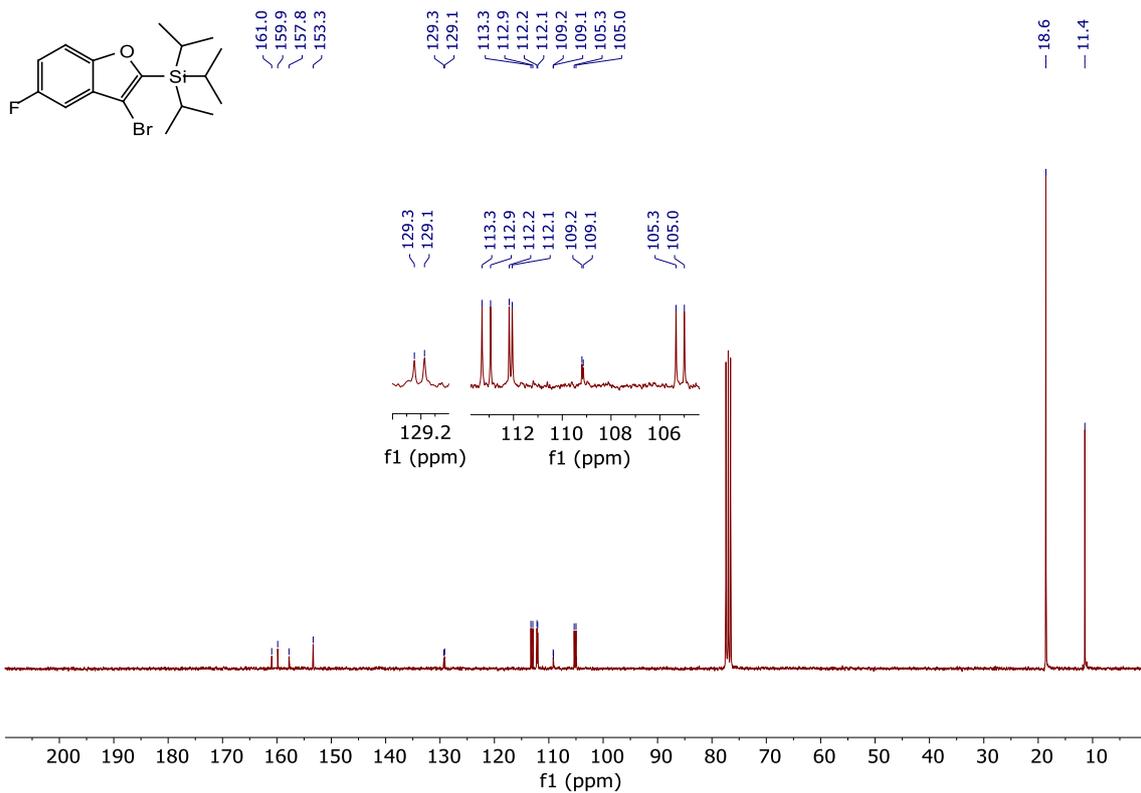
9d ¹³C RMN (CDCl₃)



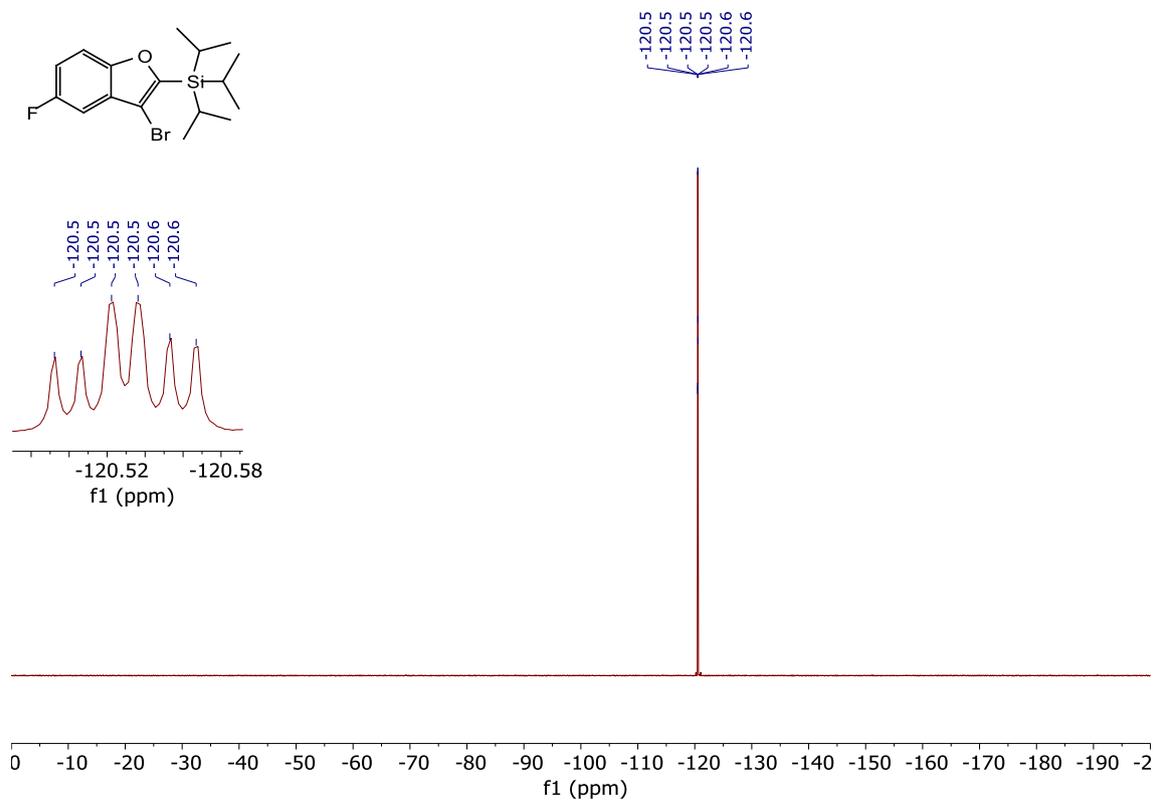
9e ¹H RMN (CDCl₃)



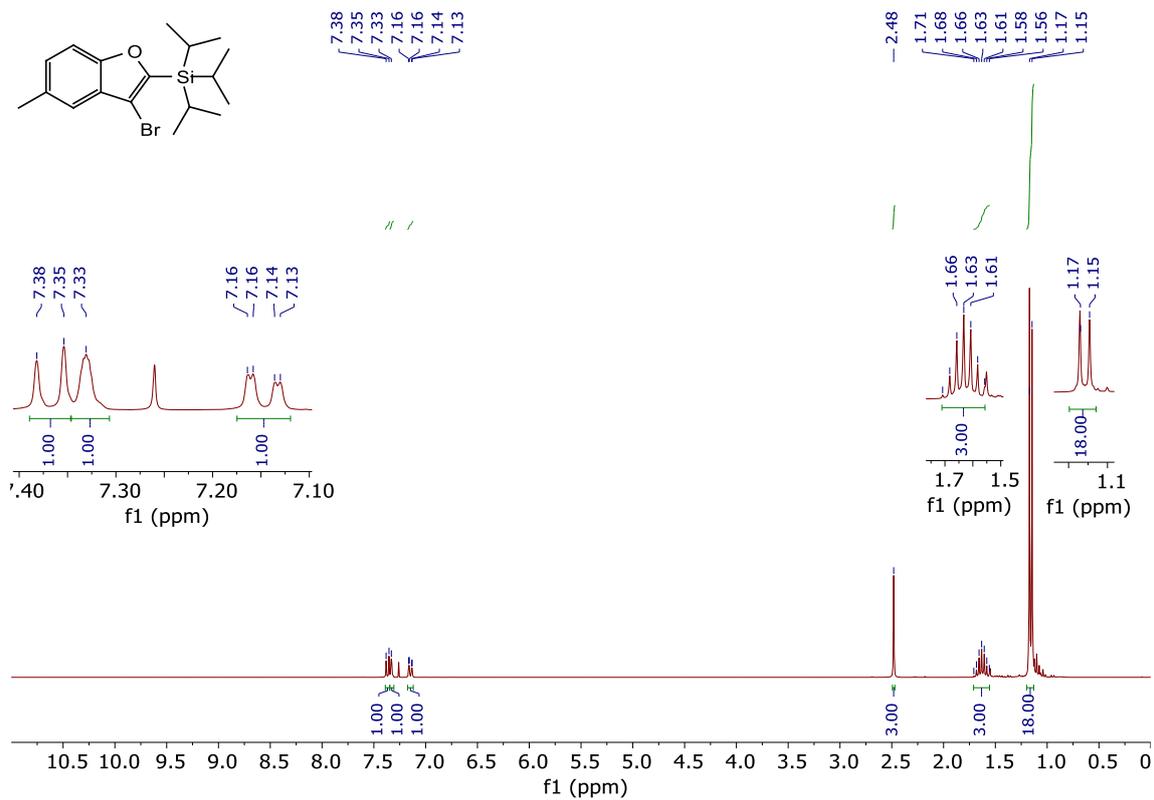
9e ¹³C RMN (CDCl₃)



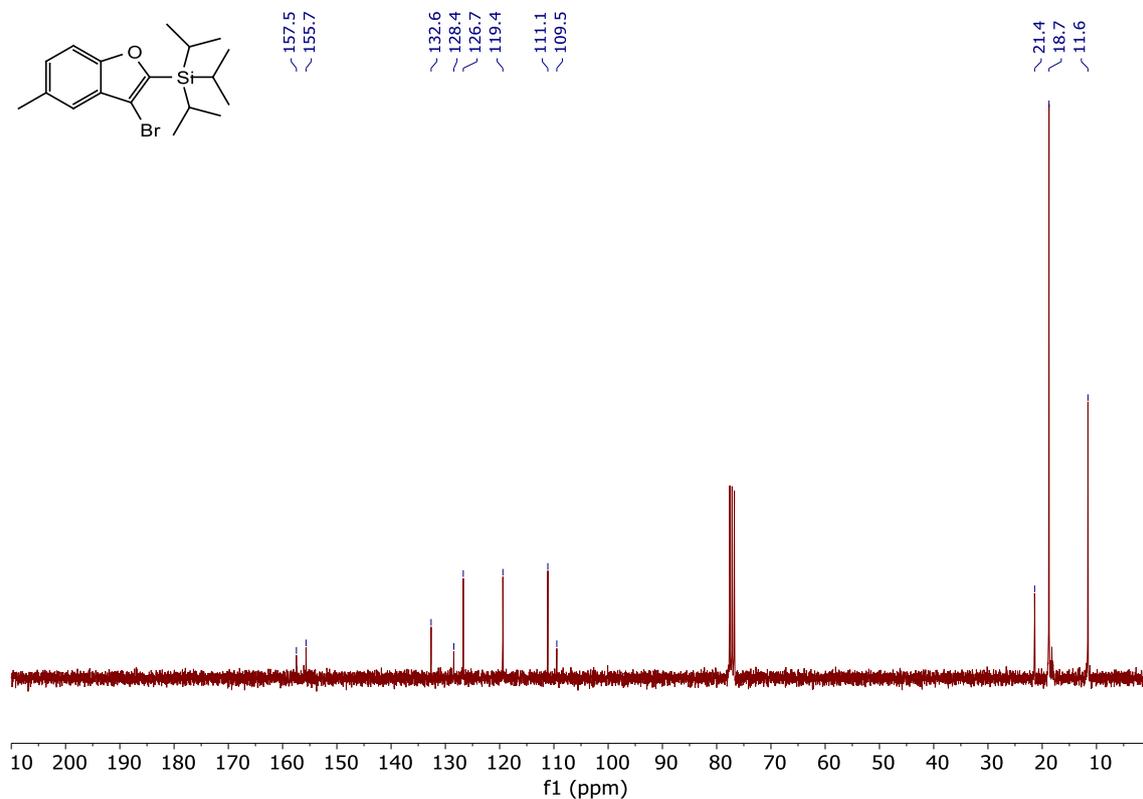
9e ¹⁹F RMN (CDCl₃)



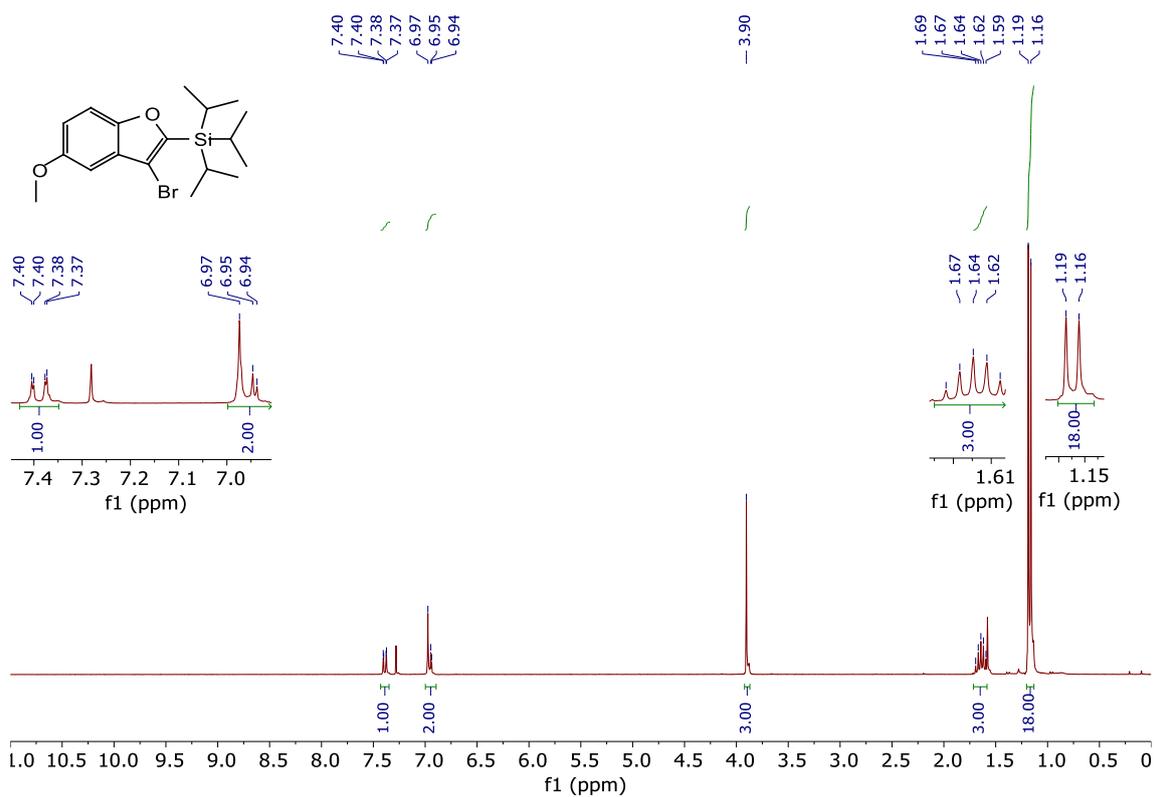
9f ¹H RMN (CDCl₃)



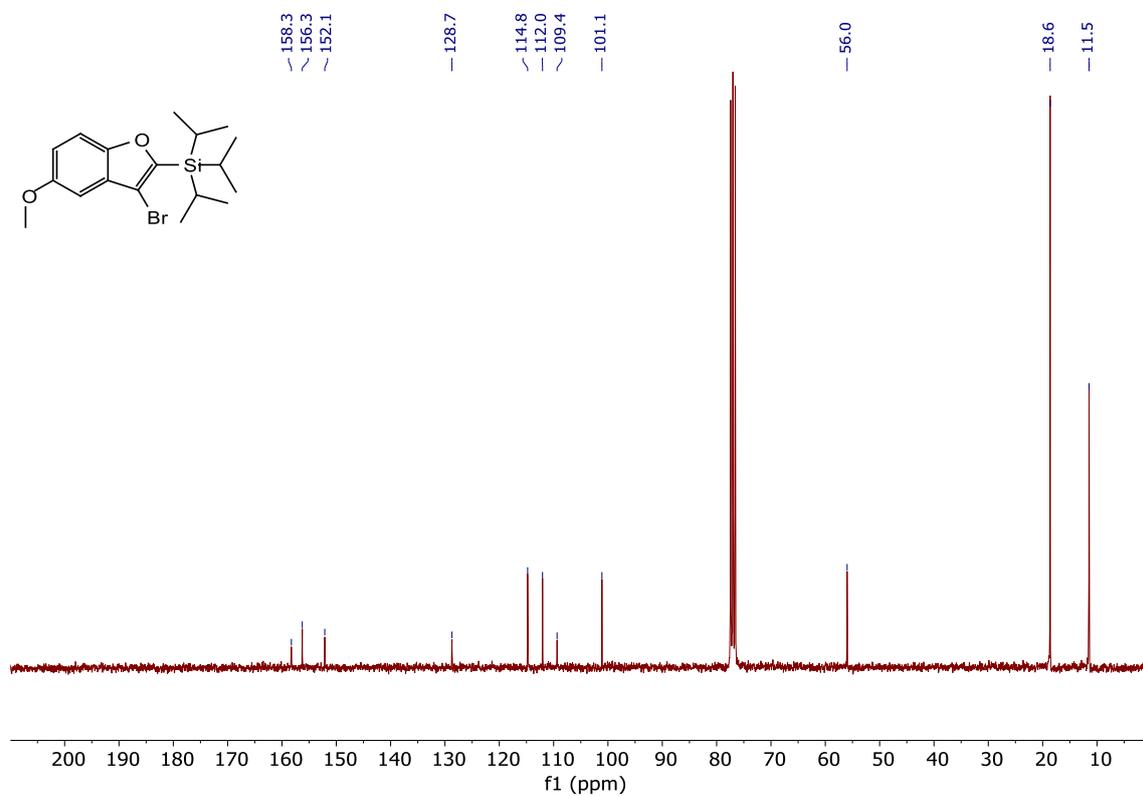
9f ¹³C RMN (CDCl₃)



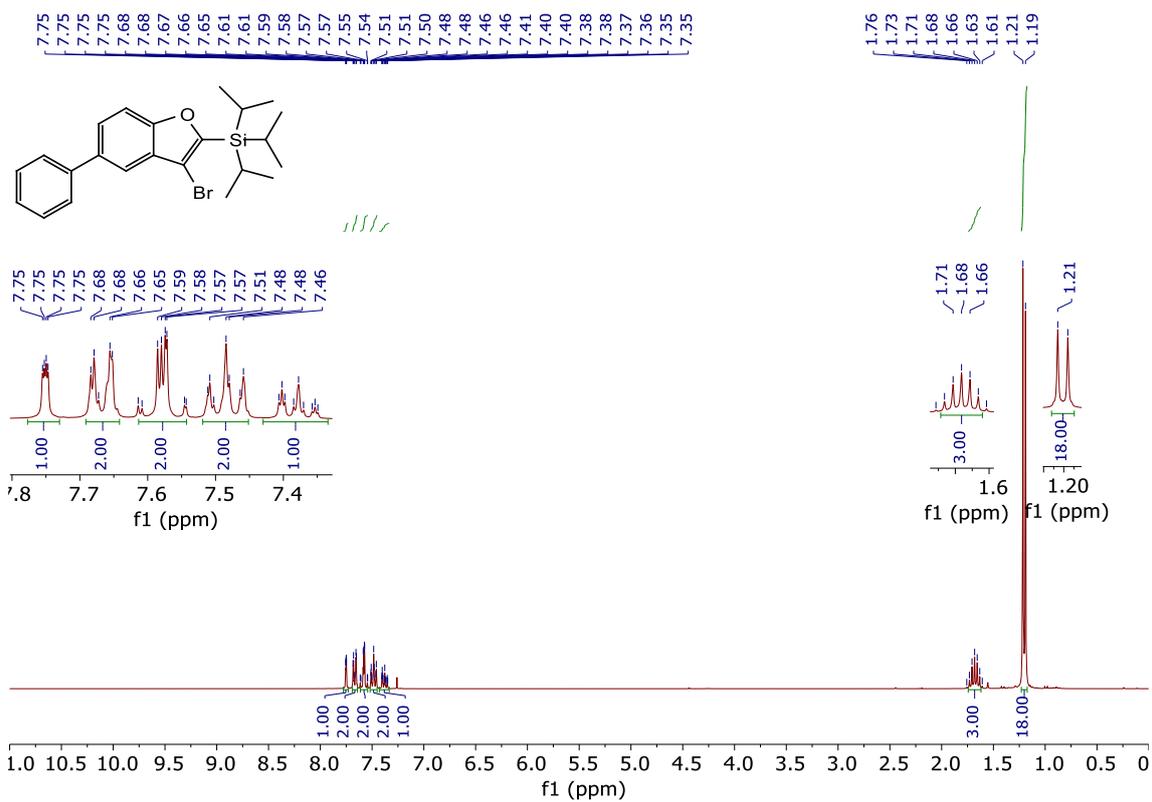
9g ^1H RMN (CDCl_3)



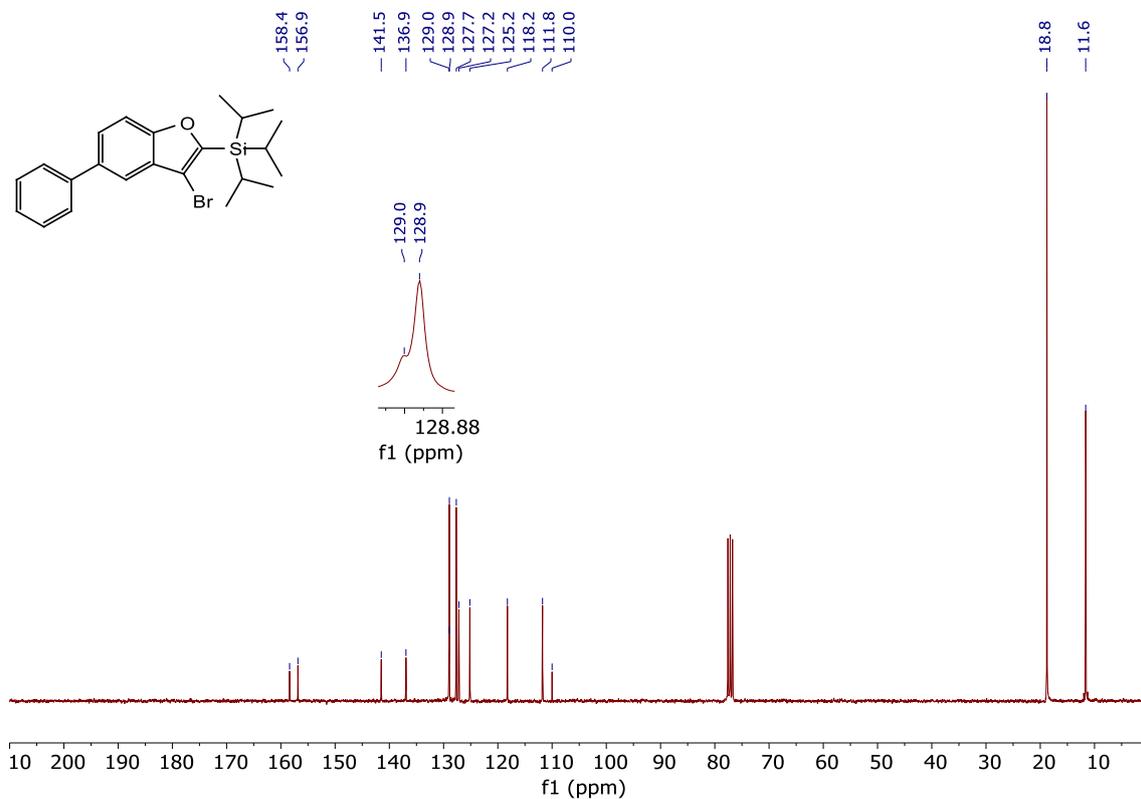
9g ^{13}C RMN (CDCl_3)



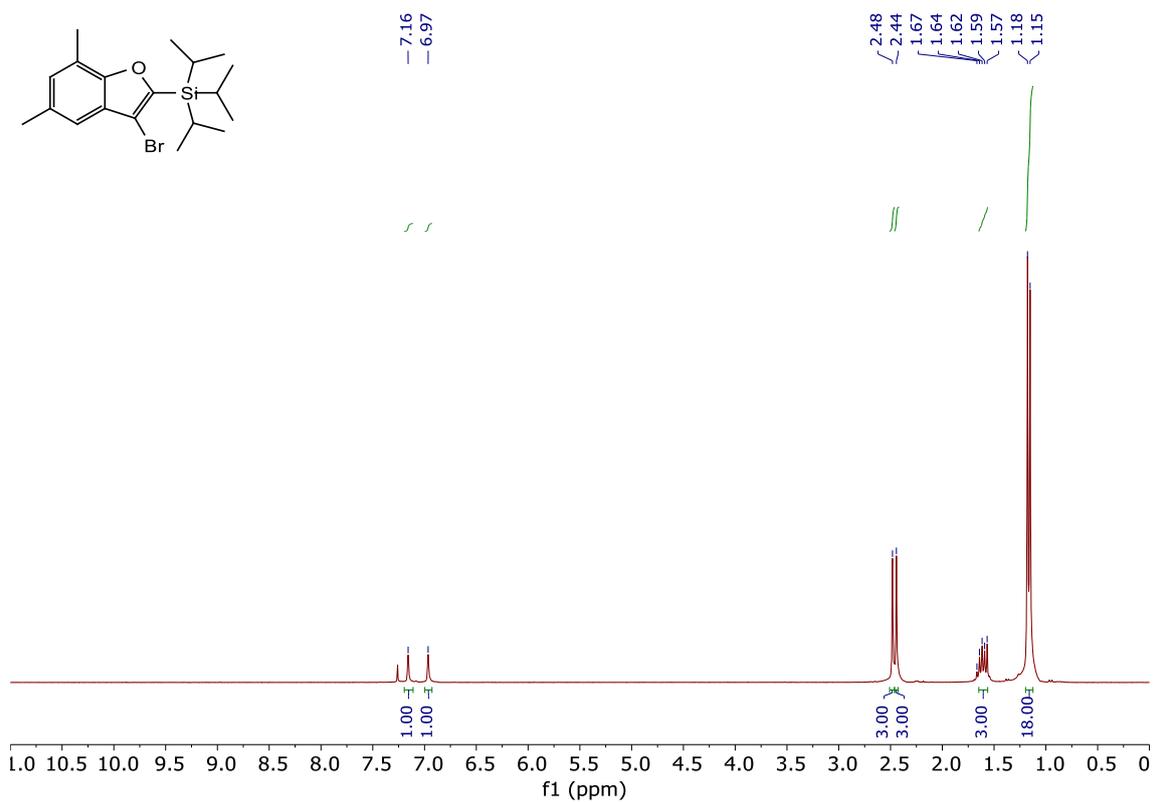
9h ¹H RMN (CDCl₃)



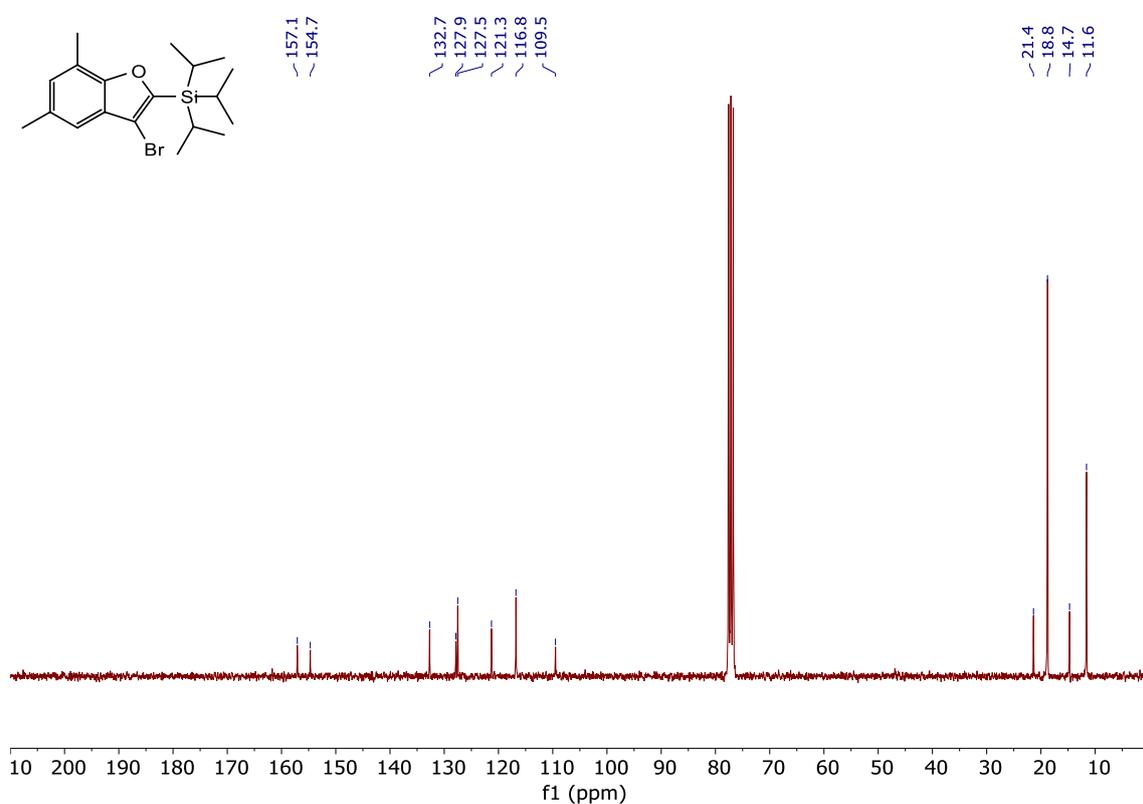
9h ¹³C RMN (CDCl₃)



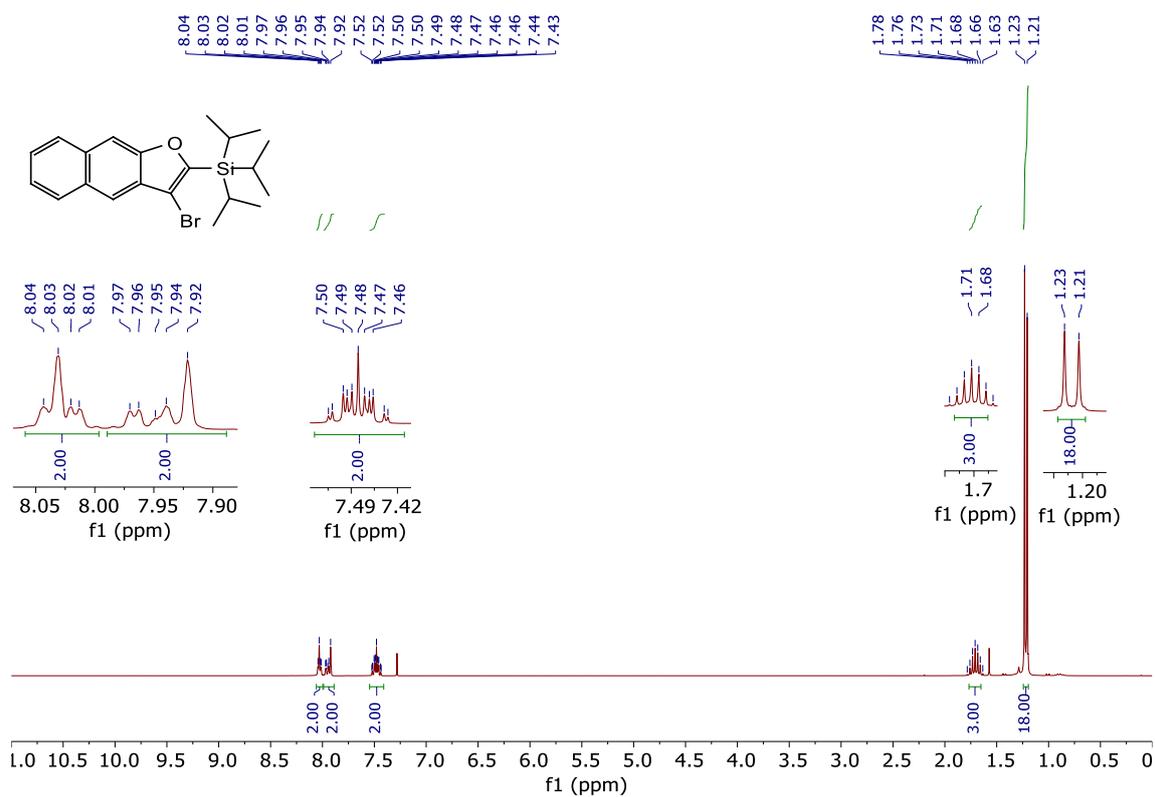
9i ¹H RMN (CDCl₃)



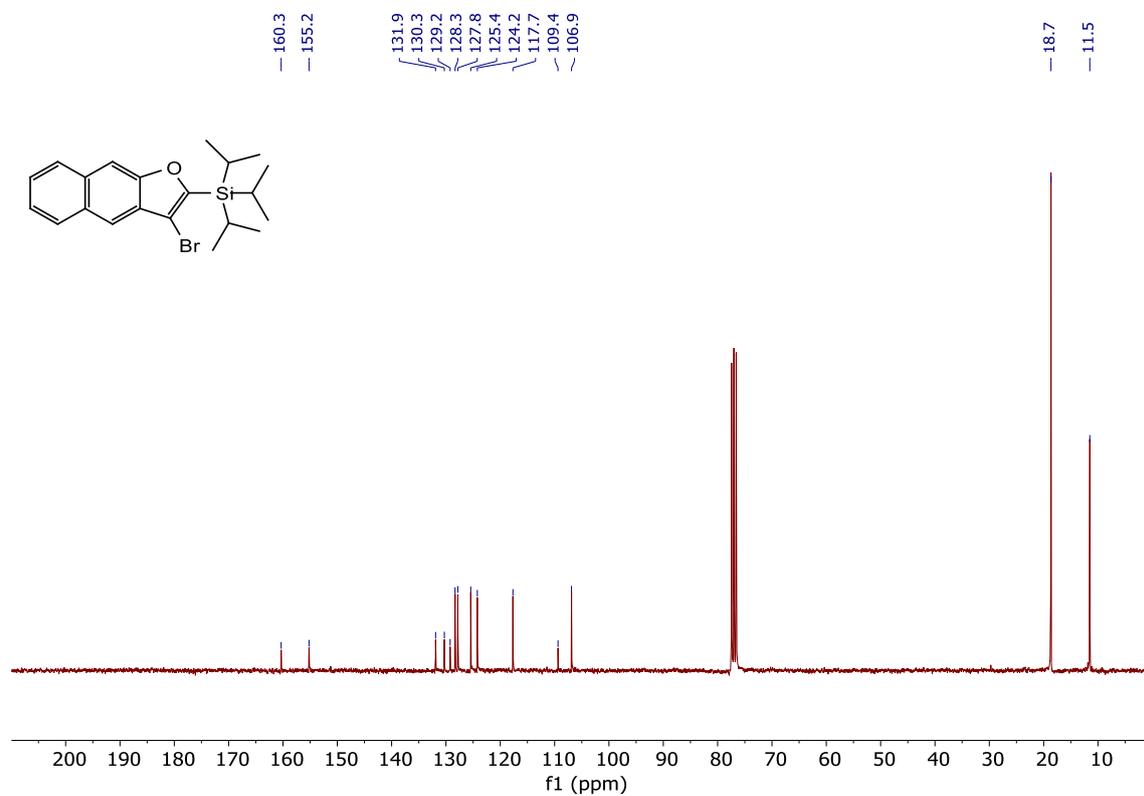
9i ¹³C RMN (CDCl₃)



9j ¹H RMN (CDCl₃)



9j ¹³C RMN (CDCl₃)



CONCLUSIONES

Conclusiones

1- Los ésteres derivados de 2-yodoetilfenoles son sustratos adecuados para sintetizar 2-acil-3-yodobenzofuranos mediante una reacción de cicloisomerización catalizada por complejos de oro(I). La reacción es robusta a escala de gramo y se aplica con éxito para modificar el fármaco comercial naproxeno, posibilitando su diversificación posterior. Los bromoalquinos relacionados también experimentan la reacción de cicloisomerización. En este caso, los mejores resultados se obtienen utilizando un catalizador de oro(III).

2- Se propone que la reacción evoluciona a través de la formación catalítica de un vinilideno de oro que es el intermedio de reacción responsable de la activación posterior del enlace O-acilo. La estructura de los productos de ciclación, la ausencia de formación de productos de cruce en el experimento de control diseñado a tal efecto y la integridad estereoquímica del centro quiral en posición α al grupo acilo que migra son hechos que apoyan esta propuesta. La intercepción de dicho intermedio por reacción con silano avala su presencia y sienta bases para desarrollar una reacción inusual de hidrosililación de yodoalquinos catalizada por oro.

3- Los éteres que se preparan por bencilación de 2-yodoetilfenol experimentan un proceso de cicloisomerización relacionado que conduce a la formación regioselectiva de 2-bencil-3-yodobenzo[*b*]furanos. Se trata de una transformación que no ha sido descrita previamente y, nuevamente, se postula que transcurre a través de un vinilideno de oro, hipótesis que se apoya también mediante el resultado de diferentes experimentos de control adicional. En este caso, la mayor nucleofilia del oxígeno conlleva la formación de una cantidad minoritaria de su regioisómero, el 3-bencil-2-yodobenzo[*b*]furano, que se origina de forma competitiva mediante la evolución alternativa del electrófilo originado tras activación del alquino por el oro, y que cuenta con precedentes bibliográficos.

4- Los triisopropilsilil éteres preparados a partir de 2-bromoetilfenoles experimentan una reacción de cicloisomerización catalizada por complejos de oro(I) que permite preparar una variedad de (3-bromobenzofuran-2-il)triisopropilsilanos, como producto único resultante de dicha transformación. En este caso, la reacción del análogo yodado es viable pero el rendimiento es significativamente menor. Dada la similitud formal con las restantes reacciones descritas en la Memoria, se propone que la estructura del producto de reacción refleja la participación de un vinilideno de oro como especie responsable de la activación selectiva del enlace silicio-oxígeno.

