

Máster en Química Sintética e Industrial

2012/2013

Marta Rodríguez Rodríguez

Tutora: Alicia Maestro Fernández
GIR-168 Síntesis Asimétrica
Instituto CINQUIMA
Universidad de Valladolid

NUEVAS CICLACIONES ENANTIOSELECTIVAS ORGANOCATALIZADAS



UVa

Contenidos	Página
1 Introducción	3
2 Resultados y Discusión	9
3 Parte experimental	20
4 Conclusiones	32

Introducción

Hoy en día, los métodos catalíticos son los más utilizados para abordar la síntesis de productos enantioméricamente puros. Durante décadas se han distinguido solamente dos tipos de catálisis asimétrica: la catálisis organometálica y la catálisis enzimática. Fue a finales de la década de los noventa¹ cuando surge un nuevo tipo de catálisis, la *organocatálisis*, basada en la utilización de pequeñas moléculas orgánicas como catalizadores.

Son numerosísimas las reacciones orgánicas en las que se han empleado organocatalizadores obteniendo rendimientos y excesos enantioméricos excelentes,² si bien, son también numerosas las reacciones en las que aún no se ha conseguido esto y que, por tanto, están por estudiar.

Los heterociclos son fragmentos comunes en la estructura de muchos medicamentos comerciales.³ Los anillos heteroaromáticos como tiofeno, furano o indol son, en muchas ocasiones, el núcleo estructural básico de numerosos fármacos (Figura 1).

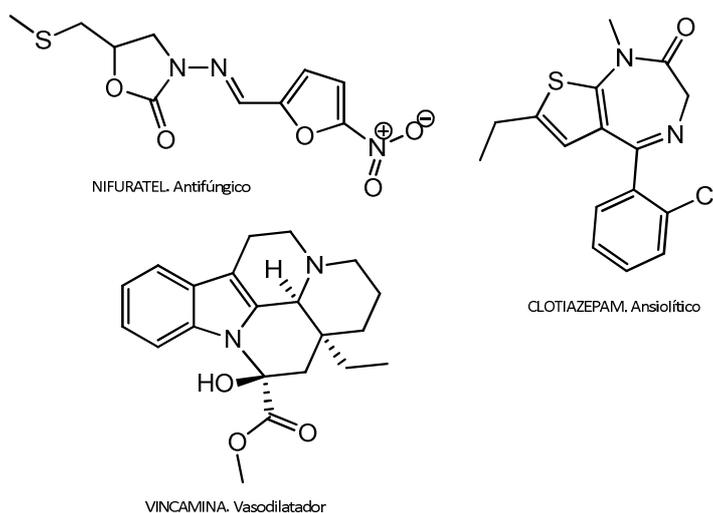


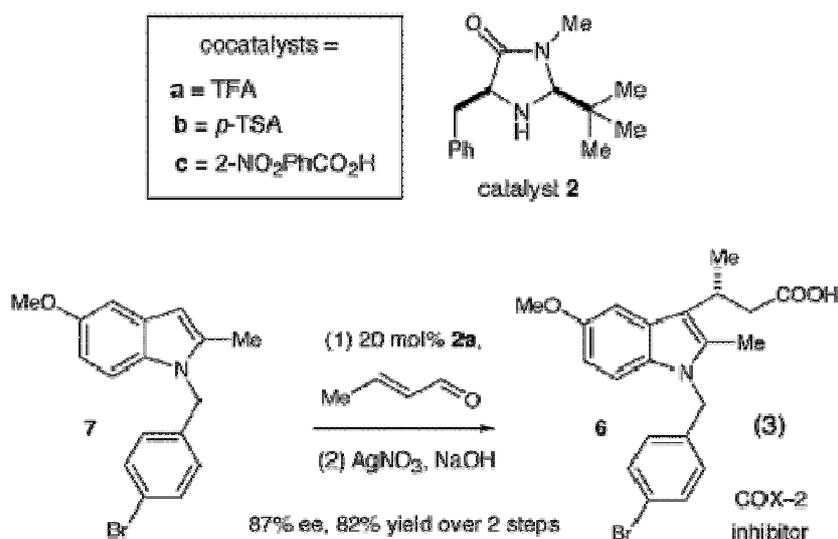
Figura 1

¹ (a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244 (b) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

² (a) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189. (b) B. List *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413-5415.

³ A. Gomtsyan *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 48, No. 1, April, 2012

Es por ello que muchos estudios se centran en conseguir transformaciones sobre estos anillos de forma enantioselectiva. Uno de los ejemplos más estudiados dentro de este tipo de procesos lo constituyen las alquilaciones de Friedel-Crafts sobre indoles. En este sentido se ha descrito la reacción de indoles diferentemente sustituidos con aldehídos α,β -insaturados⁴ (Esquema 1) o incluso con enonas,⁵ mucho menos reactivas por cuestiones estéricas, utilizando la estrategia de activación vía iminio desarrollada por MacMillan.^{1a,6}



Esquema 1

También se encuentran descritos en la bibliografía ejemplos en los que se utilizan nitroalquenos como aceptores de Michael para proporcionar los aductos de Friedel-Crafts correspondientes con enantioselectividades que varían de moderadas a excelentes utilizando como organocatalizadores tioureas⁷ o ácidos de Brønsted quirales⁸ (Esquema 2), respectivamente.

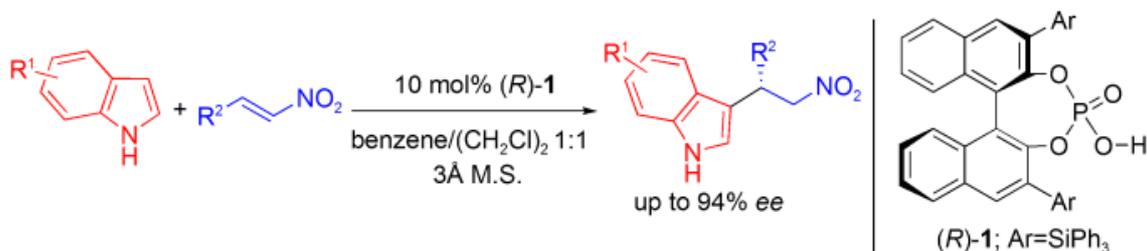
⁴ (a) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172-1173. (b) P. Galzerano, F. Pesciaioli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7892-7894.

⁵ (a) D. Łyzwa, K. Dudzinski, and P. Kwiatkowski *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1540-1543 (b) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaioli, L. Sambri, P. Melchiorre *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403-1405 (c) T. Sakamoto, J. Itoh, K. Mori, T. Akiyama *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5448-5454.

⁶ N. A. Paras, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4271.

⁷ R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576-6579.

⁸ J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016-4018.



Esquema 2

El grupo de Rueping⁹ describe asimismo el primer ejemplo de activación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados con ácidos de Brønsted quirales llevando a cabo la alquilación enantioselectiva de indoles con α -ceto ésteres α,β -insaturados.

La catálisis utilizando ácidos de Brønsted quirales libres de metales es un área de investigación que ha experimentado un enorme auge durante la pasada década. Junto con los derivados de urea/tiourea y TADDOL quienes activan al electrófilo mediante la formación de puentes de hidrógeno,¹⁰ se están utilizando ácidos fosfóricos quirales,¹¹ derivados de BINOL moderadamente fuertes así como sus *N*-trifluorometanosulfonil derivados, que introducen un nuevo concepto de catalizadores utilizados en reacciones altamente enantioselectivas.¹²

Uno de los mejores métodos existentes para la construcción de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo con la participación de carbocationes es la alquilación alílica.¹³ El campo de las reacciones de alquilación alílica asimétrica¹⁴ ha supuesto un gran avance en la síntesis de moléculas orgánicas complejas de interés. Este tipo de reacciones todavía están dominadas por la catálisis metálica por lo que el desarrollo de nuevas versiones asimétricas con organocatalizadores supone un gran reto a desarrollar para la síntesis orgánica. Rueping¹³ desarrolla un método organocatalizado por un ácido de Brønsted quiral para llevar a cabo una sustitución alílica intramolecular enantioselectiva (Esquema 3).

⁹ M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Bolte *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593-596.

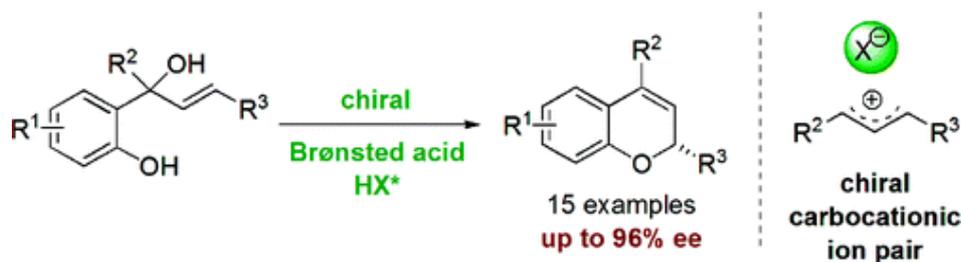
¹⁰ A. G. Doyle, E. N. Jacobsen *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.

¹¹ (a) T. Akiyama, J. Itoh, D. Yokota, K. Fuchibe *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568. (b) D. Uraguchi, M. Terada *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.

¹² (a) V. N. Wakchaure, B. List *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4136-4139. (b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116-13126.

¹³ M. Rueping, U. Uria, M. - Y. Lin, J. Atodiresei *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732- 3735.

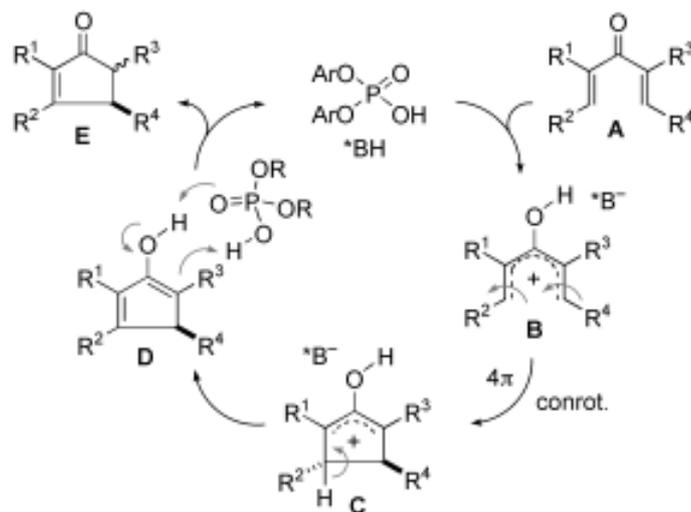
¹⁴ (a) Z. Luz, S. Ma *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258-297. (b) B. M. Trost *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813-5837.



Esquema 3

Volviendo con los heterociclos, cabe destacar que hasta la fecha no se han encontrado referencias en la bibliografía que describan reacciones organocatalizadas de alquilación alílica sobre anillos heteroaromáticos como los que antes se han mencionado (indol, tiofeno o furano). El grupo de Nájera¹⁵ describe la reacción de alcoholes alílicos sobre distintos sustratos, entre ellos el indol, si bien no lo hace de forma enantioselectiva.

Es interesante también resaltar la importancia que tiene la síntesis de anillos de cinco miembros, ya que son elementos estructurales clave en numerosos productos naturales. La ciclación de Nazarov es, hasta ahora, el método más versátil para este fin.¹⁶ Esta reacción, en general, puede ser catalizada por ácidos de Brønsted o ácidos de Lewis.¹⁷ Son escasas las versiones asimétricas y las que existen utilizan grandes cantidades de complejos metálicos quirales.¹⁸ En cualquier caso, sí se conocen ciclaciones de Nazarov catalizadas por ácidos de Brønsted quirales que transcurren como se explica en el Esquema 4.¹⁷



Esquema 4

¹⁵ P. Trillo, A. Baeza, C. Nájera *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7344-7354.

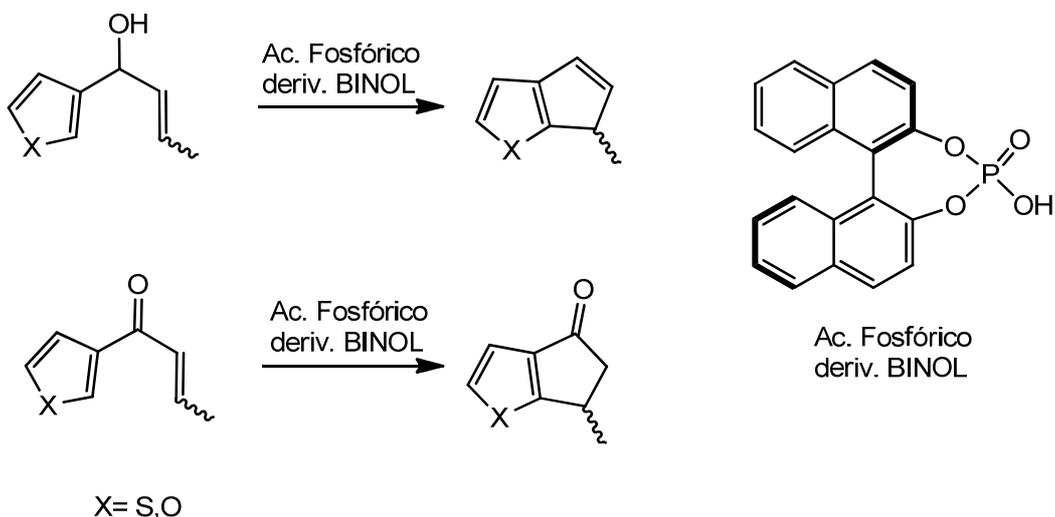
¹⁶ M. A. Tius *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193-2206.

¹⁷ M. Rueping, W. Leawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2097-2100.

¹⁸ V. K. Aggarwal, A. J. Belfield *Org. Lett.* **2003**, 5, 5075-5078.

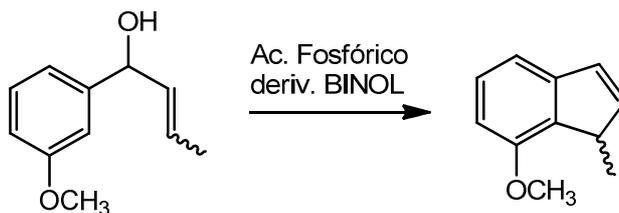
Teniendo en cuenta el interés que tiene la síntesis de ciclos de cinco eslabones y especialmente cuando se trata de unidades heterocíclicas por su presencia en muchos compuestos con interés biológico y farmacológico, el presente trabajo se centró en estudiar ambas cosas en conjunto, es decir, establecer un método de síntesis enantioselectivo de formación de ciclos de cinco carbonos utilizando como sustratos heterociclos funcionalizados y usando como organocatalizadores ácidos fosfóricos derivados del BINOL. Hasta ahora, no se han encontrado descritas en la bibliografía reacciones intramoleculares como las que se pretenden.

Inicialmente se comenzó a trabajar con anillos de tiofeno y furano sustituidos en la posición 3 con funciones α -hidroxialfílicas o con carbonilos α,β -insaturados con el objeto de formar tia- y oxapentalenos o tiofen- y furanociclopentanonas en presencia del ácido fosfórico derivado del BINOL (Esquema 5).



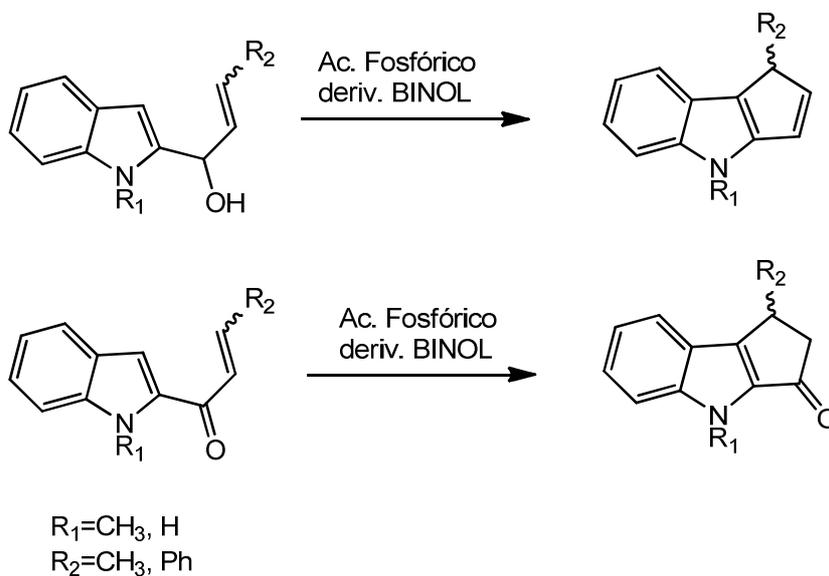
Esquema 5

Se decidió hacer extensivo el estudio a otros sustratos cuya reactividad fuera mayor. En primer lugar se llevó a cabo la reacción con derivados de benceno como el que aparece en el esquema siguiente (Esquema 6).



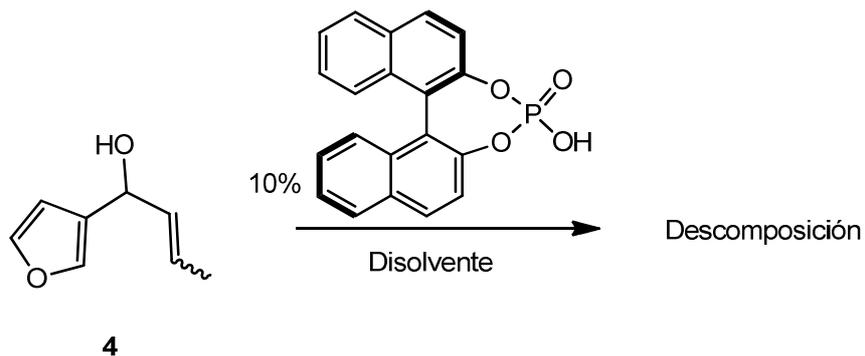
Esquema 6

En segundo lugar y con el objetivo de aumentar el carácter nucleófilo del anillo se abordó la reacción con el indol. En la bibliografía existen numerosos ejemplos^{4a,5b,9} que, de forma intermolecular, describen adiciones de Michael utilizando la posición tres del indol (Esquema 7).



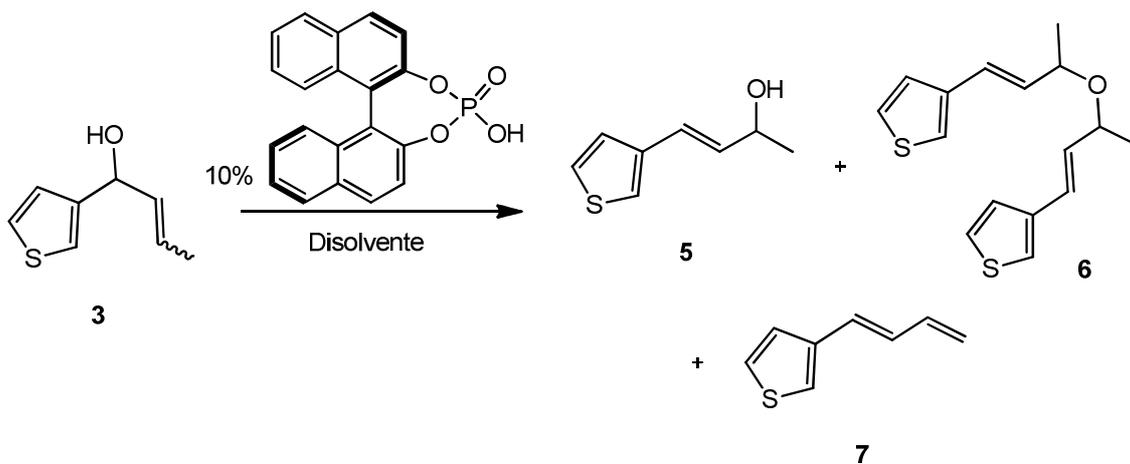
Esquema 7

En función de los resultados obtenidos a lo largo del estudio, se fueron haciendo pruebas variando las condiciones de reacción y reactivos implicados en las transformaciones tal y como se detalla en el apartado de resultados y discusión.



Esquema 9

Afortunadamente, no ocurrió lo mismo con el alcohol alílico derivado del tiofeno **3** para el cual sí fue posible aislar los productos de reacción. Se realizaron varias pruebas modificando las condiciones de reacción, tal y como se recoge en la Tabla 2.



Esquema 10

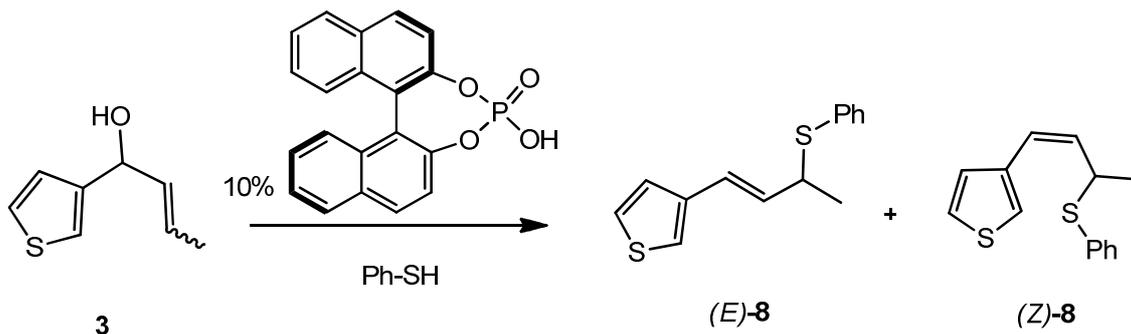
Tabla 2

Entrada	C ^a	T (°C)	t (h)	Disolvente
1	0.3	ta	24	Hexano
2	0.3	-18	24	Hexano
3	0.03	4	240	Hexano
4	0.3	4	120	Hexano
5	0.08	60	24	Hexano
6	0.08	4	16	Acetona
7	0.08	4	16	CHCl ₃
8	0.08	50	16	CHCl ₃
9	0.08	-18	72	CHCl ₃
10	0.08	-40	24	CHCl ₃
11	0.08	4	24	CH ₃ NO ₂
12	0.08	-18	24	CH ₃ NO ₂

^a Concentración mol/l de **3**.

En todas estas pruebas se obtuvieron siempre los mismos productos finales, sin ser ninguno de ellos el producto ciclado deseado. Parte del producto inicial se transpone para dar el alcohol alílico **5**. Además se forma un éter por reacción del alcohol alílico transpuesto **5** consigo mismo, compuesto **6**. Por último, se identifica también un tercer compuesto que resulta ser el producto de eliminación **7**, el cual aparece en aquellas pruebas que se realizan a temperatura más alta, si bien no ha sido posible aislarlo porque es minoritario (Esquema 10). Las variaciones en la concentración se hicieron con el fin de conseguir la ciclación intramolecular.

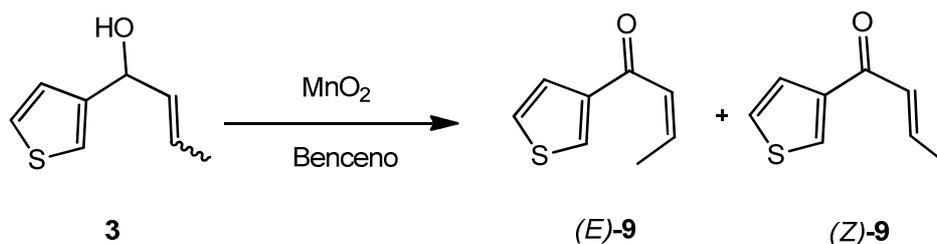
Es posible asumir con base en estos resultados que en la reacción se forma un catión alílico. No obstante, para corroborar su presencia, se llevó a cabo la misma reacción pero en presencia de un buen nucleófilo, tiofenol. En esta ocasión y como era de esperar el nucleófilo captura el catión alílico formado proporcionando los productos de sustitución correspondientes y en los que el doble enlace se ha transpuesto, compuestos (*E*)-**8** y (*Z*)-**8**, en una relación 1:1 (Esquema 11).



Esquema 11

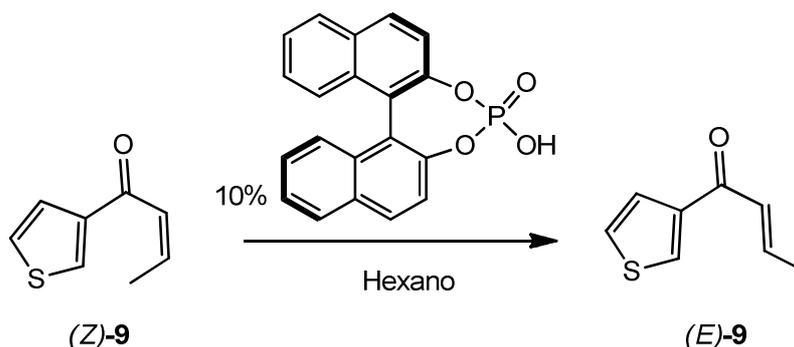
De acuerdo con estos resultados se concluyó que la posición 2 del tiofenil derivado **3** no es lo suficientemente nucleófila como para capturar el catión alílico y formar el ciclo de cinco eslabones deseado mientras que con la de un nucleófilo fuerte como lo es el tiofenol este catión se captura sin problemas.

En otro intento de abordar el objetivo inicialmente planteado se llevó a cabo la reacción de ciclación a partir de otro sustrato, la tiofenil alil cetona (*Z*)-**9**/*E*)-**9**. Su síntesis implica la oxidación del alcohol alílico **3** con óxido de manganeso siendo esta la mejor opción frente a otros agentes oxidantes probados. Se obtuvo la mezcla de las dos cetonas isómeras *Z/E* con un rendimiento del 68% y en una relación 2:1 (Esquema 12).



Esquema 12

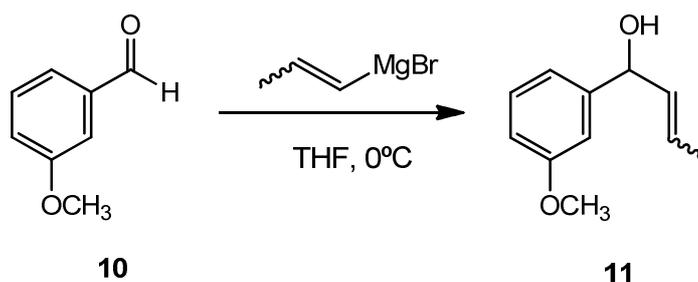
Después de separar las cetonas α,β -insaturadas resultantes del proceso de oxidación por cromatografía de flash se llevó a cabo una prueba de ciclación con una de ellas. Para ello se disolvió (*Z*)-**9** en hexano y se añadió el catalizador. Inicialmente la agitación se mantuvo a temperatura ambiente sin embargo ante la no evolución de la reacción, la temperatura se fue subiendo progresivamente hasta los 65°C. En ningún caso se observó producto de ciclación sino tan solo la isomerización del doble enlace obteniendo el isómero (*E*)-**9** (Esquema 13).



Esquema 13

En este caso, la posición 2 del tiofeno tampoco es lo suficientemente nucleófila como para dar una adición de Michael. Por otro lado, parece que tampoco es favorable una ciclación tipo Nazarov.¹⁹

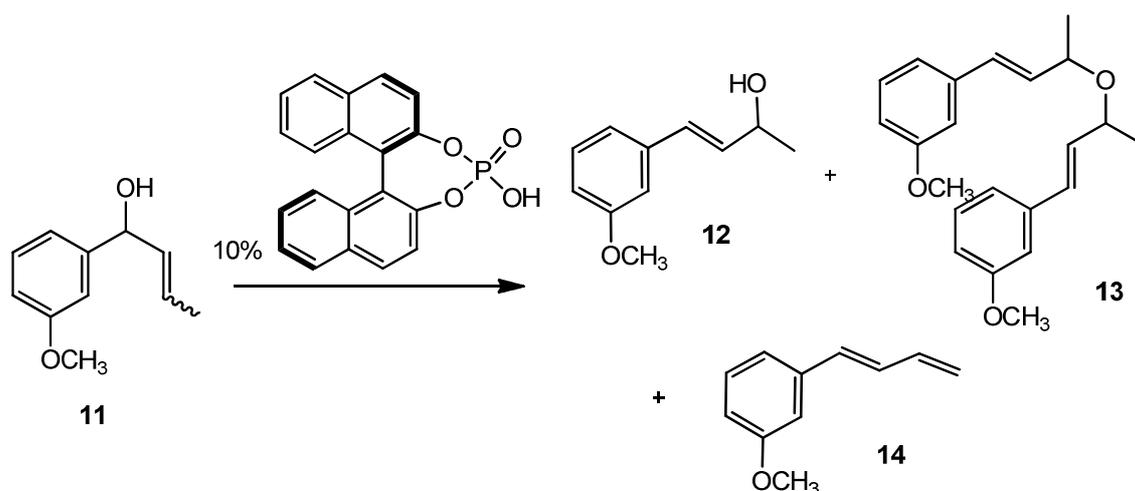
Las pruebas realizadas hasta el momento ponen de manifiesto la necesidad de utilizar sustratos más reactivos. Por ello se empleó 1-(3-metoxifenil)-2-butenol **11** con la esperanza de que un anillo de benceno activado experimentara una ciclación intramolecular. La preparación del sustrato se llevó a cabo a partir de *m*-anisaldehído **10** por adición del correspondiente magnesiano preparado *in situ* a partir del 1-bromo-1-propeno y magnesio (Esquema 14).



Esquema 14

Con el alcohol alílico **11** se realizaron varias pruebas en presencia del organocatalizador variando las condiciones de reacción las cuales se recogen en la Tabla 3.

¹⁹G. Liang, S. N. Gradl, D. Trauner *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4931-4934



Esquema 15

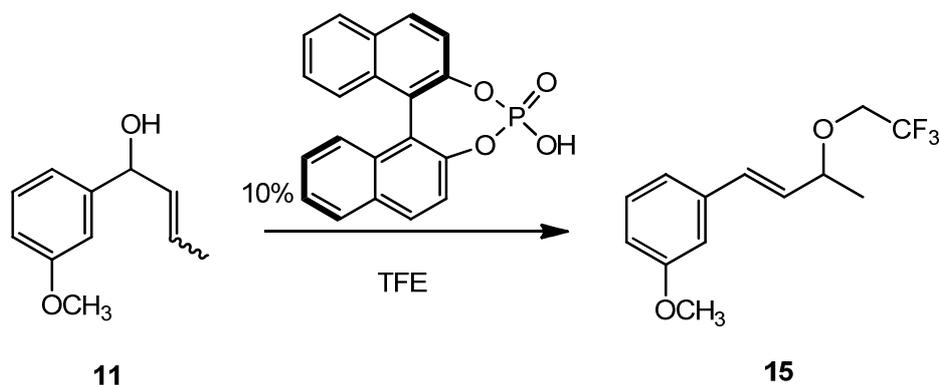
Tabla 3

Entrada	C ^a	T (°C)	t (h)	Disolvente
1	0.08	ta	144	Hexano
2	0.08	ta	48	CHCl ₃
3	0.08	ta	264	CH ₂ Cl ₂

^a Concentración mol/l de **11**.

En esta ocasión se obtuvo el mismo resultado que se consiguió al realizar la reacción con el tiofenil alcohol **3**. De la masa de reacción se aísla alcohol alílico transpuesto **12**, un éter por reacción del alcohol alílico transpuesto consigo mismo **13**, y el producto de eliminación **14** (Esquema 15).

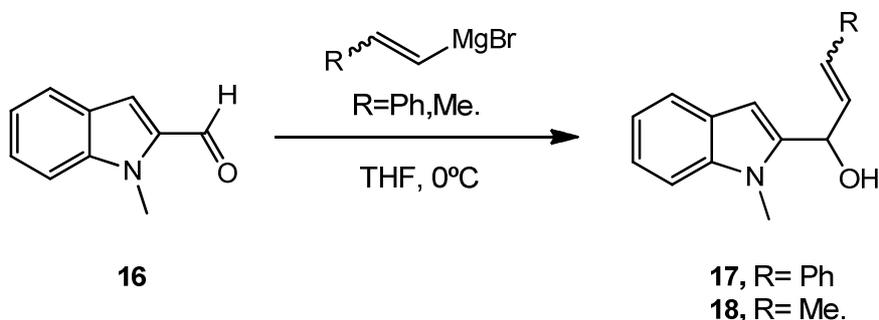
El grupo de Nájera¹⁵ desarrolla un método de sustitución de alcoholes alílicos con nucleófilos carbonados, nitrogenados y sililados en disolventes como 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP). Obtienen muy buenos resultados en reacciones de Friedel-Crafts con compuestos aromáticos (fenol, anisol, indol y anilinas) como nucleófilos. La reacción del alcohol alílico **11** en presencia del ácido fosfórico derivado del BINOL en trifluoroetanol tampoco proporcionó la ciclación intramolecular deseada sino tan solo el producto resultante de la captura del catión alílico formado por el propio disolvente, compuesto **15** (Esquema 16). El mismo resultado se obtuvo trabajando a reflujo y con tiempos prolongados de reacción.



Esquema 16

Se realizó también una prueba sin organocatalizador y obtuvimos el producto inicial. Esto nos llevó a seguir pensando que es el medio ácido que genera el organocatalizador el que hace que se forme un catión alílico que es capturado, en este caso, por el TFE. No obstante, hay que tener en cuenta que nuestra reacción de sustitución alílica sería intramolecular lo que puede dificultar bastante el proceso.

Puesto que hasta el momento todos los intentos para conseguir la ciclación intramolecular de los sustratos elegidos resultaron infructuosos se optó por trabajar con otro anillo más reactivo, el indol. Por ello se prepararon dos nuevos alcoholes alílicos **17** y **18** a partir del 1-metilindol-2-carboxaldehído **16** por reacción con los reactivos de Grignard adecuados (Esquema 17). La presencia de un grupo fenilo adicional en el resto alilo en el caso del derivado **17** podría aumentar la estabilidad del catión carbenio formado y favorecer así la reacción.



Esquema 17

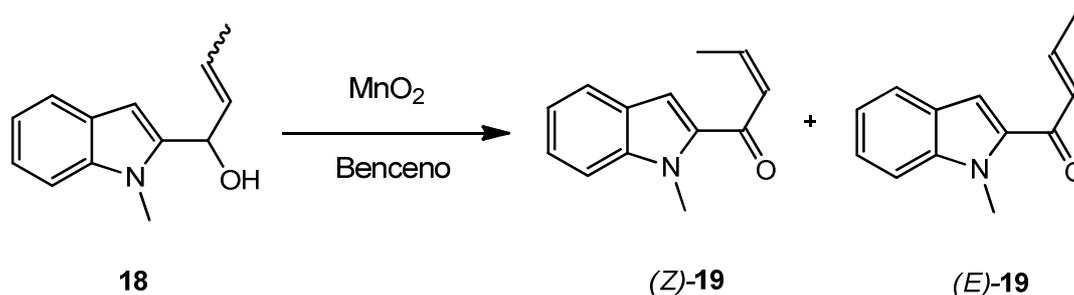
Una vez más, los ensayos en presencia del organocatalizador (Tabla 4) tanto para el derivado **17** como en el caso del **18** no fueron los esperados. Al añadir el derivado de BINOL un marcado cambio de color se produce instantáneamente. El análisis de la masa de reacción indica que no se forma el producto deseado pero sí otros compuestos cuya estructura no se ha podido determinar.

Tabla 4

Entrada	Sustrato	C (M)	T (°C)	t (h)	Disolvente
1	17	0.08	ta	3	CHCl ₃
2	17	0.08	-18	1	CHCl ₃
3	18	0.1	-18	1	CHCl ₃
4	18	0.1	-18	1	Tolueno
5	18	0.08	-78	6	CH ₂ Cl ₂
6	18	0.08	-78	24	CH ₂ Cl ₂

^a Concentración mol/l de **17** ó **18**.

A juzgar por los resultados obtenidos, los alcoholes alílicos derivados del indol no son estables en el medio ácido que genera el organocatalizador. Por esta razón, se procedió a la oxidación de los mismos para realizar pruebas a partir de las cetonas α,β -insaturadas. La oxidación se llevó a cabo con óxido de manganeso obteniéndose una mezcla de las dos cetonas isómeras en la que predomina el isómero *Z*, 90:10 compuestos (*Z*) y (*E*)-**19** (Esquema 18).



Esquema 18

La reacción de la indolil cetona (*Z*)-**19** en varios disolventes y a diferentes temperaturas tampoco proporcionó el resultado esperado (Tabla 5). Incluso en esta ocasión se probaron otros organocatalizadores diferentes del habitual ácido fosfórico derivado de BINOL como la L-prolina o una amina primaria basada en la *Cinchona* (9-

amino-9-deoxiepiquinina) (Figura 2), dada la conocida utilidad de la aminocatálisis en la funcionalización de compuestos carbonílicos.²⁰ Los ensayos realizados con el ácido fosfórico y la L-prolina llevaron al producto inicial junto con una pequeña cantidad de producto de isomerización del doble enlace mientras que en el caso de la 9-amino-9-deoxiepiquinina apareció tan sólo el isómero *trans*.

Tabla 5

Entrada	C (M)	T (°C)	t (h)	Catalizador	Aditivo	Disolvente
1	0.08	ta-50	144	Ac. Fosfórico deriv. BINOL	L-fenilalanina	CH ₂ Cl ₂
2	0.08	ta-50	144	L-prolina	-	CH ₂ Cl ₂
3	0.08	ta-50	144	9-amino-9- deoxiepiquinina	TFA	CHCl ₃

^a Concentración mol/l de (Z)-**19**

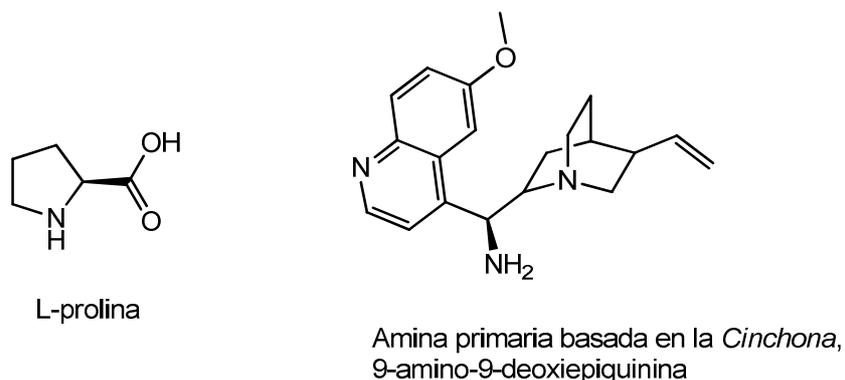
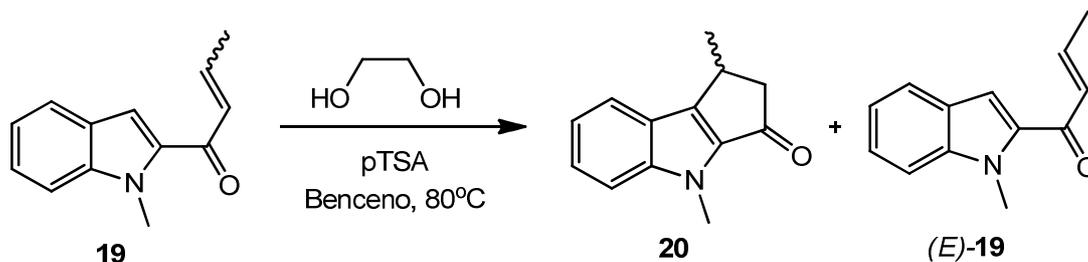


Figura 2

Todos estos resultados parecen indicar que en contra de lo esperado,^{4a,5b,9} el derivado de indol utilizado no es capaz de actuar nucleofílicamente ni de forma intramolecular ni tan siquiera intermolecularmente, puesto que su reacción con una cantidad estequiométrica de cinamaldehído resultó también negativa. Quizás esto se deba a que la posición 3 de la cetona **19** esté desactivada por la propia presencia del carbonilo. Para reactivarla se efectuó la protección del carbonilo por reacción con etilenglicol y en presencia cantidades catalíticas de ácido *para*-toluensulfónico (pTSA) (Esquema 19). Sorprendentemente, en el propio medio de reacción se formó el compuesto ciclado deseado **20** con un 60% de rendimiento. El otro 30% lo compone el isómero (*E*)-**19**.

²⁰ P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 9748-9770

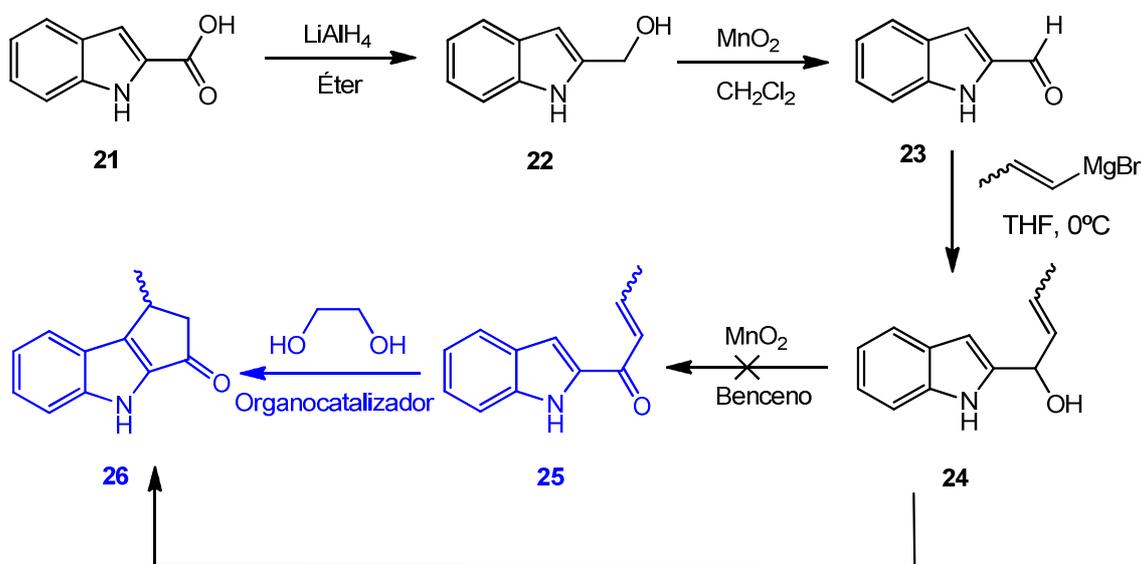


Esquema 19

Al repetir la reacción utilizando el ácido fosfórico derivado de BINOL se comprobó que la reacción no avanza si no es con el pTSA. La acidez del derivado de BINOL es mucho menor que la del pTSA por lo que probablemente esta sea la razón por la que no se produzca la ciclación.

Teniendo en cuenta estas conclusiones y buscando llevar a cabo la reacción con un sustrato que facilite la coordinación con el organocatalizador se plantea como objetivo preparar un cetoindol análogo a los N-metilados utilizados hasta ahora, compuestos **19**, utilizando organocatalizadores fosforados más ácidos como los que se encuentran descritos en la bibliografía.^{21, 12}

La preparación de este sustrato se realiza según la secuencia recogida en el Esquema 20.

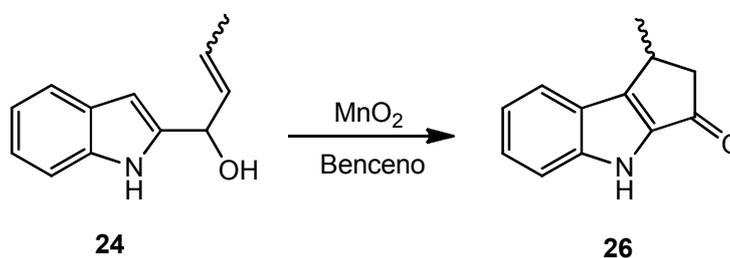


Esquema 20

²¹ (a) C. H. Cheon, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 9246-9247 (b) S. Gandhi, B. List *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2573-2576

La reducción del ácido **21** con LiAlH_4 lleva al alcohol **22** que posteriormente es oxidado a aldehído **23** con MnO_2 . A continuación se hizo reaccionar el aldehído con el magnesiano formado in situ a partir del 1-bromo-1-propeno para conseguir el alcohol alílico **24**. Por último éste compuesto fue oxidado con MnO_2 para llegar al sustrato deseado, el carbonilo α,β -insaturado **25**. Tras esto, se realizaría la prueba de ciclación tal y como se ha planteado para llegar al compuesto **26**.

Todas las reacciones transcurrieron para dar los productos deseados, obteniendo rendimientos excelentes en las dos primeras etapas y un rendimiento moderado en la adición del magnesiano. Es de destacar que en el proceso de oxidación del alcohol alílico **24** con MnO_2 se obtuvo de forma inesperada el producto de ciclación **26** (Esquema 21).



Esquema 21

Son muy escasos los ejemplos de reacciones de oxidación en presencia de organocatalizadores.²² Pese a ello, se decidió poner la oxidación del alcohol alílico **24** con MnO_2 en presencia del ácido fosfórico derivado de BINOL. De nuevo, se comprobó que el alcohol alílico no es estable en el medio ácido que genera el organocatalizador y, por tanto, la oxidación no evoluciona con la presencia de éste.

Se realizó también una prueba de ciclación del alcohol alílico **24** poniéndole en presencia del derivado de BINOL. El resultado fue el mismo que en los casos anteriores en los que se tenía el indol N-metilado. La reacción es instantánea produciéndose un marcado cambio de color. Se obtienen varios productos que no se han podido identificar.

²² M. Rueping, H. Sundén, E. Sugiono *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3649-3653

Parte experimental

Métodos generales

Todas las reacciones se han llevado a cabo con material de vidrio totalmente seco. Los disolventes secos empleados se han tratado sobre tamices moleculares 4 Å, previamente activados en microondas. Las reacciones que así lo han requerido, se han llevado a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

La caracterización de todos los compuestos se ha realizado por determinación física y espectroscópica.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron en un espectrómetro de RMN Agilent Technologies 500/54 Premium Shielded, a una frecuencia de 500 MHz en ^1H y 125 MHz para ^{13}C . El disolvente utilizado habitualmente fue cloroformo deuterado. Los desplazamientos químicos en los espectros de ^1H (δ) se expresan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). Los espectros de ^{13}C se registraron con desacoplamiento de protón, utilizando experimentos DEPT 90 y DEPT 145 para la asignación de la multiplicidad de las señales. Los desplazamientos químicos en los espectros de ^{13}C (δ) se expresan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano, tomando como referencia interna la resonancia del disolvente.

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR. Se indican las frecuencias de las bandas de absorción características (ν) en cm^{-1} .

Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron en un espectrómetro de cuadrupolo Applied Biosystems QSTAR XL con analizador de tiempo de vuelo.

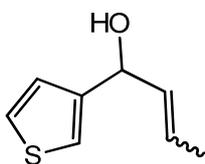
La cromatografía en capa fina se ha realizado en placas sobre soporte de vidrio con sílica gel 60 con indicador F254 y los cromatogramas visualizados bajo luz UV, vapores de I_2 o solución de ácido fosfomolibdico.

La cromatografía de flash en columna se ha llevado a cabo con sílica gel (230-240 mesh).

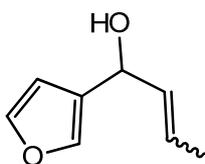
Los productos comerciales se han adquirido en Sigma-Aldrich.

Obtención de los alcoholes alílicos **3 y **4**.**²³

En un matraz de dos bocas se añade el aldehído **1** ó **2** (30 mmol) y se acopla un embudo de adición en una de las bocas, cerrando la otra con un septum. Se purga el sistema con nitrógeno y se añade THF seco (10 mL) sobre el aldehído. En el embudo de adición se coloca bromuro de 1-propenilmagnesio 0.5M en THF (1.2 eq, 72 mL) y se adiciona sobre el aldehído gota a gota manteniendo la temperatura a 0°C. Una vez finalizada la reacción se hidroliza con cloruro amónico (43 mL) y agua (3 mL). Se elimina el THF al rotavapor y la fase acuosa resultante se lava con éter (10 x 10 mL). Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra al rotavapor. Se purifica el producto por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/Hex 1:8 obteniendo una mezcla de isómeros 60:40 y con un rendimiento global de 94% cuando se parte de **1** y 73% cuando se parte de **2**.

**3**

1-(tiofen-3-il)but-2-en-1-ol (Z) y (E) ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃); δ= 7.31-7.29 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.08 (dd, *J*₁= 5.0Hz, *J*₂= 1.2Hz, 1H), 7.06 (dd, *J*₁= 5.0Hz, *J*₂= 1.2Hz, 1H) 5.81- 5.69 (m, 1H), 5.68-5.62 (m, 4H), 5.23-5.21 (m, 1H), 1.77 (d, *J*= 5.1Hz, 3H), 1.74 (d, *J*= 5.4Hz, 3H) ¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃); δ= 144.9, 133.0, 132.3, 127.7, 126.6 (2C), 126.2, 126.1, 126.0, 125.9, 120.9, 120.7, 71.6, 66.1, 17.7, 13.3 IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3319, 3019, 1658.

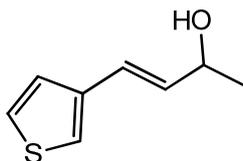
**4**

1-(furan-3-il)but-2-en-1-ol (Z) y (E) ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃); δ= 7.38-7.35 (m, 4H), 6.40-6.39 (m, 1H), 6.38- 6.37 (m, 1H), 5.81-5.69 (m, 1H), 5.68- 5.61 (m, 3H), 5.52-5.49 (m, 1H), 5.11- 5.09 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 6H) IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3332, 3022, 1659.

²³ Procedimiento adaptado de: B. A. Provencher, K. J. Bartelson, Y. Liu, B. M. Foxman, L. Deng *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10565-10569.

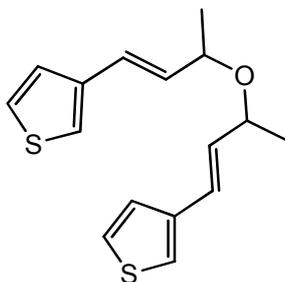
Procedimiento general de pruebas de ciclación a partir de 3. Obtención de los productos 5, 6 y 7.

Se disuelve el alcohol alílico **3** (1 mmol) en el disolvente correspondiente y se espera a que alcance la temperatura deseada en cada caso. Seguidamente se añade el catalizador (10% mol). Una vez finalizada la reacción, se elimina el disolvente en el rotavapor.



5

(E)-4-(tiofen-3-il)but-3-en-2-ol $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); δ = 7.28-7.26 (m, 1H), 7.20 (dd, J_1 = 5.0Hz, J_2 = 1.2Hz, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 6.57 (d, J = 15.9Hz, 1H), 6.11 (dd, J_1 = 15.9Hz, J_2 = 6.4Hz, 1H), 4.45 (qdd, J_1 = 6.4Hz, J_2 = 6.4Hz, J_3 = 1.2Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.4Hz, 3H) $^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3); δ = 139.7, 133.1, 125.5, 124.6, 123.0, 121.5, 67.9, 22.2.



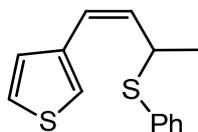
6

3,3'-((1E,1'E)-oxibis(but-1-ene-3,1-diil))ditiófeno $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); δ = 7.30-7.29 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, J_1 = 5.0Hz, J_2 = 1.2Hz 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.53 (d, J = 15.9Hz, 1H), 6.50 (d, J = 15.9Hz, 1H), 6.02 (dd, J_1 = 15.9Hz, J_2 = 7.0Hz, 1H), 5.95 (dd, J_1 = 15.9Hz, J_2 = 7.8Hz, 1H), 4.19-4.06 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.3Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.4Hz, 3H) $^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3); δ = 139.5, 139.4, 132.4, 132.0, 126.1, 125.9, 125.1 (2C), 125.0, 124.4, 122.0, 121.9, 73.2, 73.1, 22.3, 21.2 **HRMS** $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaOS}_2$ calculado 313.0697, encontrado 313.0691.

Prueba en presencia de tiofenol a partir de 3. Obtención de los productos (Z) y (E)-8.

Se disuelve el alcohol alílico **3** (1 mmol) en cloroformo (12.5 mL). Se espera a que la disolución alcance la temperatura de -18°C . Se añade el tiofenol (1 mmol, 0.10

mL) y después el catalizador (10% mol). Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente en el rotavapor.

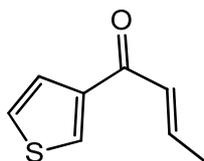


(Z)-8

(Z)-3-(3-(feniltio)but-1-en-1-il)tiofeno $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); δ = 7.43-7.40 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 4H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.25 (d, J = 15.7Hz, 1H), 6.03 (dd, J_1 = 15.7Hz, J_2 = 8.2Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.8Hz, 3H) $^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3); δ = 139.4, 134.6, 133.1, 131.4, 128.7, 127.4, 125.9, 125.0, 124.2, 121.7, 46.3, 20.6.

Oxidación del alcohol alílico **3**. Obtención de (Z) y (E)-**9**.²⁴

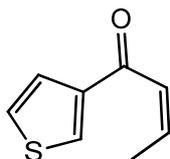
A una suspensión de 3.60 g de MnO_2 en 25 mL de benceno se añade el alcohol alílico **3** (2 mmol) disuelto en otros 25 mL de benceno. Tras agitar durante 15 horas, se filtra sobre Celita y se lava con AcOEt (4 x20 mL). Se concentra a vacío en el rotavapor y se purifica en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/Hexano 1:20 obteniendo una relación de isómeros 65:35 dónde predomina el isómero cis y con un rendimiento global del 68%.



(Z)-9

(Z)-1-(tiofen-3-il)but-2-en-1-ona $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); δ = 7.99 (dd, J_1 = 2.9Hz, J_2 = 1.2Hz, 1H), 7.55 (dd, J_1 = 5.1Hz, J_2 = 1.2Hz, 1H), 7.28 (dd, J_1 = 5.1Hz, J_2 = 2.9Hz, 1H), 6.71 (dq, J_1 = 11.5Hz, J_2 = 1.8Hz, 1H), 6.37 (dq, J_1 = 11.5Hz, J_2 = 7.3Hz, 1H), 2.15 (dd, J_1 = 7.3Hz, J_2 = 1.8Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3); δ =185.7, 144.1, 143.8, 131.7, 127.2, 126.3, 125.5, 16.1.

²⁴ Procedimiento adaptado de G. Liang, S. N. Gradl, D. Trauner *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4931-4934.

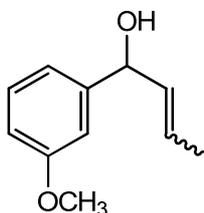


(E)-9

(E)-1-(tiofen-3-il)but-2-en-1-ona $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); δ = 8.04 (dd, J_1 = 2.8Hz, J_2 = 1.2Hz, 1H), 7.57 (ddd, J_1 = 5.1Hz, J_2 = 1.2Hz, J_3 = 0.5Hz, 1H), 7.31 (ddd, J_1 = 5.1Hz, J_2 = 2.8Hz, J_3 = 0.5Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.78 (dq, J_1 = 15.2Hz, J_2 = 1.6Hz, 1H), 1.96 (dd, J_1 = 6.9Hz, J_2 = 1.6Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3); δ = 184.1, 144.1, 142.7, 131.9, 128.0, 127.4, 126.3, 18.4.

Obtención del alcohol alílico **11**.

En un matraz de dos bocas se añade magnesio (2,9 eq, 1.05 g) y se acopla un refrigerante de bolas en una de las bocas, cerrando la otra con un septum. Se purga el sistema con nitrógeno y se añade THF seco (4 mL) sobre el magnesio que hay en el matraz. Con agitación, se añaden un par de gotas de 1,2-dibromoetano. Cuando la disolución se comience a calentar se empieza a añadir poco a poco el cis-1-bromo-1-propeno (1.5 eq, 1.85 mL) añadiendo también THF seco (3 mL). Se mantiene agitando durante una hora y media, tras la cual, se empieza a añadir poco a poco el m-anisaldehído **10** (14.69 mmol, 1.79 mL) disuelto en THF seco (2 mL) a una temperatura de -15°C . Se deja reaccionar durante dos horas. Una vez finalizada la reacción se hidroliza con cloruro amónico (21 mL) y agua (4 mL). Se elimina el THF al rotavapor y la fase acuosa resultante se lava con éter (3 x 10 mL). Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra al rotavapor. Se purifica el producto por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/Hex 1:6 obteniendo una relación de isómeros 1:4 con un rendimiento de 100%.

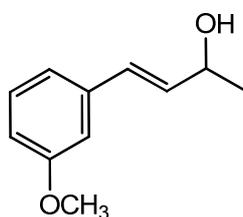
**11**

1-(3-metoxifenil)but-2-en-1-ol (Z) y (E) $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); δ = 7.27-7.23 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 4H), 6.81-6.78 (m, 2H), 5.80-5.59 (m, 4H), 5.54 (d, J = 6.3Hz, 1H), 5.11 (d, J = 6.2Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 1.78 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 6.3Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$

(125MHz, CDCl₃); δ = 159.8, 145.4, 132.8, 129.5, 126.5, 118.1, 112.9, 111.3, 69.3, 55.2, 13.3.

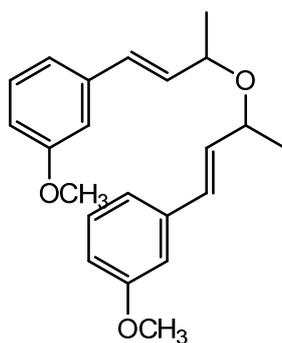
Procedimiento general de pruebas de ciclación a partir de **11. Obtención de los productos **12**, **13** y **14**.**

Se disuelve el alcohol alílico **11** (1 mmol) en el disolvente correspondiente y se espera a que alcance la temperatura deseada en cada caso. Seguidamente se añade el catalizador (10% mol). Una vez finalizada la reacción, se elimina el disolvente en el rotavapor.



12

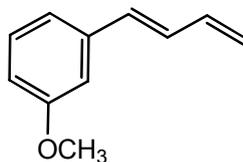
(E)-4-(3-metoxifenil)but-3-en-2-ol ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃); δ = 7.25-7.22 (m, 1H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.54 (d, J = 15.9Hz, 1H), 6.26 (dd, J_1 = 15.9Hz, J_2 = 6.4Hz, 1H), 4.49 (qdd, J_1 = 6.4Hz, J_2 = 6.4Hz, J_3 = 1.0Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.4Hz, 3H) ¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃); δ = 159.8, 138.1, 133.9, 129.5, 129.2, 119.1, 113.3, 111.7, 68.8, 55.2, 23.4.



13

3,3'-((1E,1'E)-oxibis(but-1-eno-3,1-diil))bis(metoxibenceno) ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃); δ = 7.28-7.25 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.96-6.95 (m, 2H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.50 (d, J_1 = 15.8Hz, 1H), 6.47 (d, J_1 = 15.8Hz, 1H), 6.19 (dd, J_1 = 15.9Hz, J_2 = 7.0Hz, 1H), 6.12 (dd, J_1 = 15.9Hz, J_2 = 7.7Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.3Hz, 3H),

1.33 (d, $J= 6.4\text{Hz}$, 3H) $^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3); $\delta= 159.8, 159.8, 138.3, 138.2, 132.9, 132.4, 130.8, 130.0, 129.5, 129.4, 119.2, 119.1, 113.3, 113.3, 111.7, 111.5, 73.4, 73.2, 55.2, 55.1, 22.2, 21.3$.

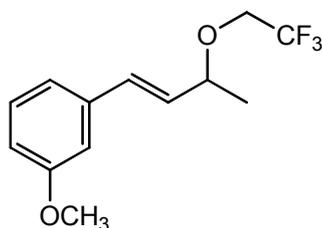


14

(E)-1-(buta-1,3-dien-1-il)-3-metoxibenceno $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); $\delta= 7.26-7.22$ (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.95-6.94 (m, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.56-6.47 (m, 2H), 5.35 (d, $J= 17.0\text{Hz}$, 1H), 5.19 (d, $J= 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H).

Procedimiento general de pruebas de ciclación a partir de 11 en TFE.
Obtención del producto 15.

Se disuelve el alcohol alílico **11** (1 mmol) en la cantidad de TFE correspondiente y se espera a que alcance la temperatura deseada en cada caso. Seguidamente se añade el catalizador (10% mol). Una vez finalizada la reacción, se elimina el disolvente en el rotavapor.



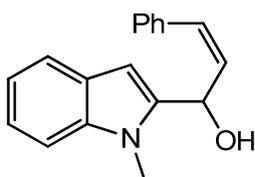
15

(E)-1-metoxi-3-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)but-1-en-1-il)benzeno $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); $\delta= 7.26$ (s, 1H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.54 (d, $J= 15.9\text{Hz}$, 1H), 6.07 (dd, $J_1= 15.9\text{Hz}$, $J_2= 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.90-3.73 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.40 (d, $J= 6.3\text{Hz}$, 3H) $^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, tolueno- d_8); $\delta= 165.1, 142.5, 137.5, 134.7, 134.4, 124.1, 118.4, 117.3, 83.1, 70.5-70.0$ (m), 59.2, 26.0, 6.0.

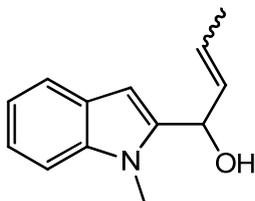
Procedimiento general de obtención de los alcoholes alílicos 17 y 18.

En un matraz de dos bocas se añade magnesio (2,9 eq, 493.5 mg) y se acopla un refrigerante de bolas en una de las bocas, cerrando la otra con un septum. Se purga el

sistema con nitrógeno y se añade THF seco (1 mL) sobre el magnesio que hay en el matraz. Con agitación, se añaden un par de gotas de 1,2-dibromoetano. Cuando la disolución se comienza a calentar se empieza a añadir poco a poco el bromuro correspondiente (1.5 eq) añadiendo también THF seco (3 mL). Se mantiene agitando durante una hora y media, tras la cual, se empieza a añadir poco a poco el 1-metilindol-2-carboxaldehído **16** (7 mmol, 1.11 g) disuelto en THF seco (4 mL) a una temperatura de -15°C . Se deja reaccionar durante al menos una hora y media. Una vez finalizada la reacción se hidroliza con cloruro amónico (10 mL) y agua (2 mL). Se elimina el THF al rotavapor y la fase acuosa resultante se lava con éter (5 x 10 mL). Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra al rotavapor. Se purifica el producto por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/Hex 1:8 obteniendo prácticamente sólo el isómero *Z* con un rendimiento del 25 % cuando R=Ph y una relación de isómeros 90:10 con un rendimiento de 88% cuando R=Me.

**17**

(Z)-1-(1-metil-1H-indol-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ol $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); δ = 7.65-7.63 (m, 1H), 7.39-7.26 (m, 7H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.78 (d, J = 11.5Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.14 (dd, J_1 = 11.5Hz, J_2 = 8.9Hz, 1H), 5.78-5.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3); δ = 140.5, 138.2, 136.3, 131.8, 131.0, 128.9, 128.4, 127.6, 127.2, 122.0, 120.9, 119.6, 109.2, 100.2, 64.0, 30.2.

**18**

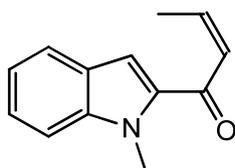
1-(1-metil-1H-indol-2-il)but-2-en-1-ol (*Z*) y (*E*) $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); δ = 7.60-7.58 (m, 2H), 7.33-7.32 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 5.91-5.86 (m, 2H), 5.80-5.73 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 1.76 (dd, J_1 = 6.9Hz, J_2 = 1.6Hz, 3H).

Procedimiento general de pruebas de ciclación a partir de 17 y 18.

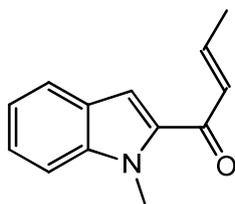
Se disuelve el alcohol alílico **17** o **18** (1 mmol) en el disolvente correspondiente y se espera a que alcance la temperatura deseada en cada caso. Seguidamente se añade el catalizador (10% mol). Una vez finalizada la reacción, se elimina el disolvente en el rotavapor.

Oxidación del alcohol alílico 18. Obtención de (Z) y (E)-19.²⁰

A una suspensión de 16.30 g de MnO₂ en 100 mL de benceno se añade el alcohol alílico **19** (9 mmol) disuelto en otros 100 mL de benceno. Tras agitar durante 24 horas, se filtra sobre Celita y se lava con AcOEt (4 x20 mL). Se concentra a vacío en el rotavapor y se purifica en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/Hexano 1:30 obteniendo una relación de isómeros 90:10 en la que predomina el isómero cis y con un rendimiento global del 58%.

**(Z)-19**

(Z)-1-(1-metil-1H-indol-2-il)but-2-en-1-ona ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃); δ= 7.70-7.69 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.89 (d, J= 11.6Hz, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.23 (d, J= 7.2Hz, 3H). ¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃); δ=181.3, 143.0, 140.9, 138.7, 126.4, 125.8, 125.7, 122.9, 120.6, 111.0, 110.2, 32.2, 16.0.

**(E)-19**

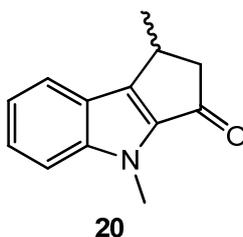
(E)-1-(1-metil-1H-indol-2-il)but-2-en-1-ona ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃); δ= 7.72-7.70 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.96 (d, J= 15.4Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.02 (d, J= 6.8Hz, 3H) ¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃); δ= 183.0, 142.6, 140.3, 135.8, 128.8, 125.9, 125.8, 122.9, 120.6, 111.4, 110.3, 32.2, 18.4.

Procedimiento general de pruebas de ciclación a partir de (Z)- 19.

Se disuelve el alcohol alílico (Z)-**19** (1 mmol) en el disolvente correspondiente y se espera a que alcance la temperatura deseada en cada caso. Seguidamente se añade el catalizador (10% mol). Por último se añade el aditivo (20% mol) si se requiere. Una vez finalizada la reacción, se elimina el disolvente en el rotavapor.

Protección del carbonilo 19. Obtención de 20.

En un matraz de 50 mL se disuelve el carbonilo **19** (1 mmol) en 20 mL de benceno. Sobre esto se añade etilenglicol (6.7 eq, 0.37 mL) y pTSA (0.1 eq, 19 mg). Se acopla un refrigerante de bolas y se comienza a calentar a 80°C. Tras 24 horas en agitación, se elimina el disolvente al rotavapor y se purifica en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/Hexano 1:30 obteniendo el producto ciclado **20** con un rendimiento del 60%.

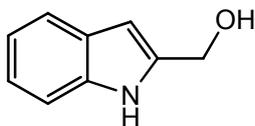


1,4-dimetil-1,2-dihidrociclopenta[b]indol-3(4H)-ona ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃); δ=7.73-7.71 (m, 1H), 7.43-40 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.21 (dd, J₁= 18.3Hz, J₂= 6.1Hz, 1H), 2.53 (d, J= 18.3Hz, 1H), 1.48 (d, J= 7.0Hz, 1H). ¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃); δ= 194.3, 149.3, 144.9, 138.1, 126.6, 122.6, 121.8, 120.2, 111.0, 50.6, 30.0, 28.1, 21.0.

Reducción del ácido carboxílico 21. Obtención del alcohol 22.

En un matraz de 250 mL de dos bocas se añade el hidruro de litio y aluminio (3 eq, 2.16 g). Se coloca en una de las bocas un refrigerante de bolas y, la otra, se tapa con un septum. Se purga el sistema con nitrógeno. Se coloca un baño de hielo y se añade éter seco al matraz (14 mL). Se añade el ácido carboxílico **22** (19 mmol, 3.06 g), previamente disuelto en éter seco (14 mL), gota a gota. La reacción finaliza en unos 50 minutos. La hidrólisis se lleva a cabo con refrigeración y gota a gota. Se añaden, en el siguiente orden, agua (2.15 mL), hidróxido sódico (10%, 1.42 mL) y agua (6.48 mL). Se deja agitando toda la noche. El sólido blanquecino se lava con éter (3 x 10mL) en una

placa filtrante. La disolución obtenida se concentra al rotavapor. La reacción transcurre cuantitativamente.

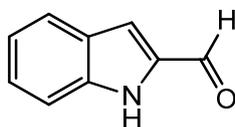


22

(1H-indol-2-il)metanol $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); δ = 8.36 (s, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.80 (s, 2H) $^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3); δ = 137.5, 136.4, 128.0, 122.2, 120.6, 120.0, 111.1, 100.6, 58.4.

*Oxidación del alcohol 22. Obtención del aldehído 23.*²⁵

A una suspensión de 50.40 g de MnO_2 en 425 mL de CH_2Cl_2 se añade el alcohol **22** (20 mmol, 2.94 g). Tras agitar durante 24 horas, se filtra sobre Celita y se lava con una mezcla 10:1 CHCl_3 / MeOH. Se concentra a vacío en el rotavapor y se purifica en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/Hexano 1:8 obteniendo un rendimiento global del 79%.



23

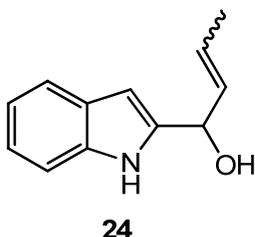
1H-indol-2-carbaldehído $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); δ = 9.87 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H) $^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3); δ = 182.1, 138.1, 135.9, 127.3 (2C), 123.4, 121.2, 114.9, 112.5.

Obtención del alcohol alílico 24.

En un matraz de dos bocas se añade magnesio (2,9 eq, 422.9 mg) y se acopla un refrigerante de bolas en una de las bocas, cerrando la otra con un septum. Se purga el sistema con nitrógeno y se añade THF seco (2 mL) sobre el magnesio que hay en el matraz. Con agitación, se añaden un par de gotas de 1,2-dibromoetano. Cuando la

²⁵ Procedimiento adaptado de H. Suzuki, M. Unemoto, M. Hagiwara, T. Ohyama, Y. Yokoyama, Y. Murakami *J. Chem. Soc, Perkin Trans.* **1999**, 1, 1717-1724

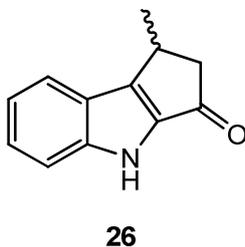
disolución se comience a calentar se empieza a añadir poco a poco el *cis*-1-bromo-1-propeno (1.5 eq, 0.76 mL) añadiendo también THF seco (1 mL). Se mantiene agitando durante una hora y media, tras la cual, se empieza a añadir poco a poco el aldehído **23** (6.00 mmol, 870,9 mg) disuelto en THF seco (2 mL) a una temperatura de -15°C . Se deja reaccionar durante dos horas. Una vez finalizada la reacción se hidroliza con cloruro amónico (8.50 mL) y agua (2 mL). Se elimina el THF al rotavapor y la fase acuosa resultante se lava con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra al rotavapor. Se purifica el producto por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/Hex 1:3 obteniendo una relación de isómeros 1:4 con un rendimiento de 21%.



1-(1H-indol-2-il)but-2-en-1-ol $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); δ = 8.36 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.81-5.75 (m, 3H), 1.80 (d, J = 5.6Hz, 3H) $^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3); δ = 139.9, 136.0, 130.5, 128.3, 128.2, 121.9, 120.5, 119.8, 110.9, 99.2, 64.4, 13.4.

Oxidación del alcohol alílico 24. Obtención de 26.

A una suspensión de 3.62 g de MnO_2 en 20 mL de benceno se añade el alcohol alílico **24** (2 mmol) disuelto en otros 20 mL de benceno. Tras agitar durante 24 horas, se filtra sobre Celita y se lava con AcOEt (4 x20 mL). Se concentra a vacío en el rotavapor obteniendo un rendimiento global del 70%.



1-metil-1,2-dihidrociclopenta[b]indol-3(4H)-ona $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3); δ = 8.89 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.26 (dd, J_1 = 18.6Hz, J_2 = 6.0Hz, 1H), 2.58 (d, J = 18.6Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.1Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3); δ = 196.2, 153.0, 144.4, 137.6, 127.6, 122.9, 121.8, 120.7, 113.9, 50.6, 30.0, 20.8.

Conclusiones

Con el trabajo realizado se puede concluir finalmente que, la ciclación intramolecular pretendida, no es posible utilizando furano y tiofeno como heterociclos. El anillo de furano resulta ser bastante inestable y se degrada con facilidad. En cuanto al tiofeno, la posición 2 de este heterociclo no es lo suficientemente nucleófila como para capturar el catión alílico formado cuando se trabaja con un alcohol alílico o para dar lugar a una adición de Michael cuando se trabaja con una cetona α,β -insaturada.

Los intentos llevados a cabo con un anillo de benceno activado resultaron también infructuosos. A pesar de acentuar el carácter nucleófilo de la posición orto del anillo con la presencia de un grupo metoxi, es insuficiente para llevar a cabo nuestro objetivo.

El derivado de indol N-metilado nos llevó al producto deseado **20**, si bien sólo fue posible cuando se protegió la cetona α,β -insaturada que estaba disminuyendo el carácter nucleófilo de la posición 3 del indol. Con esto, se decidió llevar a cabo la misma reacción pero preparando el sustrato con el nitrógeno de indol libre para así favorecer el anclaje del organocatalizador por enlaces de hidrógeno. No obstante, los rendimientos obtenidos al preparar dicho sustrato son menores en algunas etapas, debido quizás a la presencia del grupo NH.

También, de forma inesperada, se consiguió el producto de ciclación **26** al oxidar el alcohol alílico del derivado de indol, compuesto **24**. Todavía no se sabe a ciencia cierta cómo pudo ocurrir esta ciclación, de manera que sigue en estudio. Lo que ahora se pretende es acceder al cetoindol requerido para llevar a cabo la ciclación enantioselectiva, pero para ello será necesario realizar el paso de oxidación sobre un hidroxindol N-protegido con un grupo fácilmente eliminable.

Se trata de una reacción complicada puesto que resulta imprescindible tener un anillo muy nucleófilo que no tenga ningún sustituyente que le reste reactividad. A pesar de que la reacción podría ser más sencilla con la presencia de un catión alílico, esto no es posible dado que son muy inestables y no es posible controlar la reacción. No obstante, el haber conseguido la ciclación, aunque no sea en presencia del organocatalizador, nos abre nuevos caminos para seguir estudiando cómo llevarla a cabo de forma enantioselectiva.