



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA: QUÍMICA DE  
SÍNTESIS, CATÁLISIS Y MATERIALES AVANZADOS

TESIS DOCTORAL:

**Síntesis de alcoholes y aminas propargílicos  
ópticamente activos por adición catalítica  
enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a  
compuestos carbonílicos e iminas activados**

Presentada por Elena Prieto Alarcia para optar al grado  
de  
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Celia Andrés Juan  
Francisco Javier Nieto Román



Esta tesis doctoral ha sido realizada en el Instituto CINQUIMA, en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias, de la Universidad de Valladolid bajo la dirección de la Dra. Celia Andrés Juan y el Dr. Francisco Javier Nieto Román.

Agradezco al Ministerio de Economía y Competitividad (Proyecto FEDER-CTQ 2014-59870-P) y a la Junta de Castilla y León (Proyectos: FEDER-Va115P17 y VA149G18) las subvenciones concedidas a los proyectos de investigación en los que se ha desarrollado esta Tesis Doctoral.



# Índice

## Capítulo 1. Introducción y objetivos

---

<b>1.1 Objetivos y metodología</b>	5
<b>1.2 Síntesis Asimétrica</b>	9
<b>1.3 Reactivos organozíncicos en síntesis asimétrica</b>	13
1.3.1 Consideraciones generales	13
1.3.2 Adiciones enantioselectivas de reactivos organozíncicos a compuestos carbonílicos e iminas	17
<b>1.4 Reacciones de alquilación enantioselectivas con compuestos organometálicos</b>	23
1.4.1 Alquilaciones enantioselectivas catalizadas por litio y por metales de transición	23
1.4.2 Alquilaciones catalíticas enantioselectivas con reactivos organozíncicos	30
1.4.2.1 Adiciones enantioselectivas de derivados de alquilzinc a aldehídos	30
1.4.2.2 Adiciones enantioselectivas de derivados de alquilzinc a cetonas activadas	36
1.4.2.3 Adiciones enantioselectivas de derivados de alquilzinc a aldiminas	41
1.4.2.4 Adiciones enantioselectivas de derivados de alquilzinc a cetiminias activadas	44
<b>1.5 Bibliografía</b>	50

## Capítulo 2. Síntesis de los ligandos quirales

---

<b>2.1 Síntesis de los ligandos quirales</b>	61
2.1.1 Síntesis de los derivados de perhidro-1,3-benzoxazinas quirales <b>L1-6</b>	61
2.1.2 Síntesis del ligando derivado de prolinamida <b>L7</b>	63
2.1.3 Síntesis del ligando derivado de prolinol <b>L8</b>	63
2.1.4 Síntesis de los ligandos <b>L9-15</b>	63
<b>2.2 Métodos experimentales y caracterización de productos</b>	65
2.2.1 Información general	65
2.2.2 Síntesis del ligando <b>L7</b>	65
2.2.3 Síntesis de los ligandos <b>L10, L12 y L15</b>	66
<b>2.3 Bibliografía</b>	67

## Capítulo 3. Adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a 1,2-dicetonas

---

<b>3.1 Introducción y antecedentes bibliográficos</b>	73
<b>3.2 Objetivos</b>	78
<b>3.3 Resultados y discusión</b>	79
3.3.1 <i>Síntesis de las dicetonas no comerciales</i>	79
3.3.2 <i>Optimización de las condiciones de reacción de mono-alquilación enantioselectiva de 1,2-dicetonas</i>	81
3.3.3 <i>Estudio del alcance de la reacción de distintas 1,2-dicetonas simétricamente sustituidas</i>	84
3.3.4 <i>Estudio de la regio- y enantioselectividad en la reacción de mono-alquilación de 1,2-dicetonas no simétricas</i>	88
<b>3.4 Métodos experimentales y caracterización de productos</b>	92
3.4.1 <i>Información general</i>	92
3.4.2 <i>Síntesis de la dicetonas <b>12b</b> y <b>12f</b></i>	92
3.4.3 <i>Síntesis de la dicetona <b>12d</b></i>	93
3.4.4 <i>Preparación de los racematos de las <math>\alpha</math>-hidroxicetonas</i>	94
3.4.5 <i>Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a 1,2-dicetonas</i>	94
<b>3.5 Bibliografía</b>	105

## Capítulo 4. Adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a $\alpha$ -cetoamidas

---

<b>4.1 Introducción y antecedentes bibliográficos</b>	111
<b>4.2 Objetivos</b>	118
<b>4.3 Resultados y discusión</b>	119
4.3.1 <i>Síntesis de las <math>\alpha</math>-cetoamidas de partida</i>	119
4.3.2 <i>Optimización de las condiciones de reacción de alquilación enantioselectiva de <math>\alpha</math>-cetoamidas</i>	119
4.3.3 <i>Estudio del alcance de la reacción de alquilación de <math>\alpha</math>-cetoamidas con distintos alquinos terminales</i>	122
4.3.4 <i>Estudio del alcance de la reacción de alquilación de <math>\alpha</math>-cetoamidas con diferentes alquinos alifáticos bajo irradiación de microondas</i>	126
<b>4.4 Métodos experimentales y caracterización de productos</b>	131
4.4.1 <i>Información general</i>	131

4.4.2 Síntesis de las $\alpha$ -cetoamidas <b>19a-l</b>	131
4.4.3 Preparación de los racematos de las $\alpha$ -hidroxiamidas	133
4.4.4 Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de fenilacetileno a $\alpha$ -cetoamidas	134
4.4.5 Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de alquinos alifáticos a $\alpha$ -cetoamidas	134
<b>4.5 Bibliografía</b>	<b>142</b>

## **Capítulo 5.** Adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a isatinas

---

<b>5.1 Introducción y antecedentes bibliográficos</b>	<b>149</b>
<b>5.2 Objetivos</b>	<b>155</b>
<b>5.3 Resultados y discusión</b>	<b>156</b>
5.3.1 Síntesis de las isatinas <b>22a-m</b>	156
5.3.2 Optimización de las condiciones de reacción de alquilación enantioselectiva de isatinas	156
5.3.3 Estudio del alcance de la reacción de N-2,6-diclorobencilisatinas con distintos alquinos terminales	159
5.3.4 Síntesis de 3-alquil-3-hidroxi-2-oxindoles con actividad farmacológica	161
<b>5.4 Métodos experimentales y caracterización de productos</b>	<b>163</b>
5.4.1 Información general	163
5.4.2 Síntesis de las isatinas <b>23c, 23g-m</b>	163
5.4.3 Preparación de los racematos de los 3-alquil-3-hidroxi-2-oxindoles	165
5.4.4 Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a isatinas	165
<b>5.5 Bibliografía</b>	<b>176</b>

## **Capítulo 6.** Adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a iminas derivadas de isatinas

---

<b>6.1 Introducción y antecedentes bibliográficos</b>	<b>183</b>
<b>6.2 Objetivos</b>	<b>188</b>
<b>6.3 Resultados y discusión</b>	<b>189</b>
6.3.1 Síntesis de las iminas derivadas de isatina	189
6.3.2 Optimización de las condiciones de reacción de adición enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a iminas derivadas de isatinas	190

6.3.3 Estudio del alcance de la reacción	191
<b>6.4 Métodos experimentales y caracterización de productos</b>	199
6.4.1 Información general	199
6.4.2 Síntesis de las iminas <b>27a, 27c-f</b>	199
6.4.3 Síntesis de las iminas <b>27b, 27g-k, 27m, 27q, 27r y 27t</b>	201
6.4.4 Síntesis de las iminas <b>27l, 27n-p y 27s</b>	204
6.4.5 Preparación de los racematos de los 3-alquil-3-amino-2-oxindoles	206
6.4.6 Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquilzinc a isatinas	206
<b>6.5 Bibliografía</b>	220
<hr/>	
<b>Capítulo 7. Conclusiones</b>	
<b>7. Conclusiones</b>	227
<hr/>	
<b>Anexo I. Listado de abreviaturas y acrónimos</b>	233
<hr/>	
<b>Anexo II. Listado de publicaciones</b>	239

La numeración de esquemas, figuras, tablas y citas bibliográficas presentes en esta memoria es independiente para cada uno de los capítulos en los que se divide. Sin embargo, los compuestos llevan una numeración correlativa a lo largo de toda la memoria.

Los espectros de RMN y los cromatogramas de los productos caracterizados en esta memoria, así como los datos cristalográficos de Rayos X, se encuentran recopilados en el CD adjunto a este manuscrito.



# **Capítulo 1**

---

## Introducción y objetivos



## Capítulo 1. Introducción y objetivos

---

<b>1.1 Objetivos y metodología</b>	5
<b>1.2 Síntesis Asimétrica</b>	9
<b>1.3 Reactivos organozíncicos en síntesis asimétrica</b>	13
<i>1.3.1 Consideraciones generales</i>	13
<i>1.3.2 Adiciones enantioselectivas de reactivos organozíncicos a compuestos carbonílicos e iminas</i>	17
<b>1.4 Reacciones de alquilación enantioselectivas con compuestos organometálicos</b>	23
<i>1.4.1 Alquilaciones enantioselectivas catalizadas por litio y por metales de transición</i>	23
<i>1.4.2 Alquilaciones catalíticas enantioselectivas con reactivos organozíncicos</i>	30
<i>1.4.2.1 Adiciones enantioselectivas de derivados de alquilzinc a aldehídos</i>	30
<i>1.4.2.2 Adiciones enantioselectivas de derivados de alquilzinc a cetonas activadas</i>	36
<i>1.4.2.3 Adiciones enantioselectivas de derivados de alquilzinc a aldiminas</i>	41
<i>1.4.2.4 Adiciones enantioselectivas de derivados de alquilzinc a cetiminas activadas</i>	44
<b>1.5 Bibliografía</b>	50

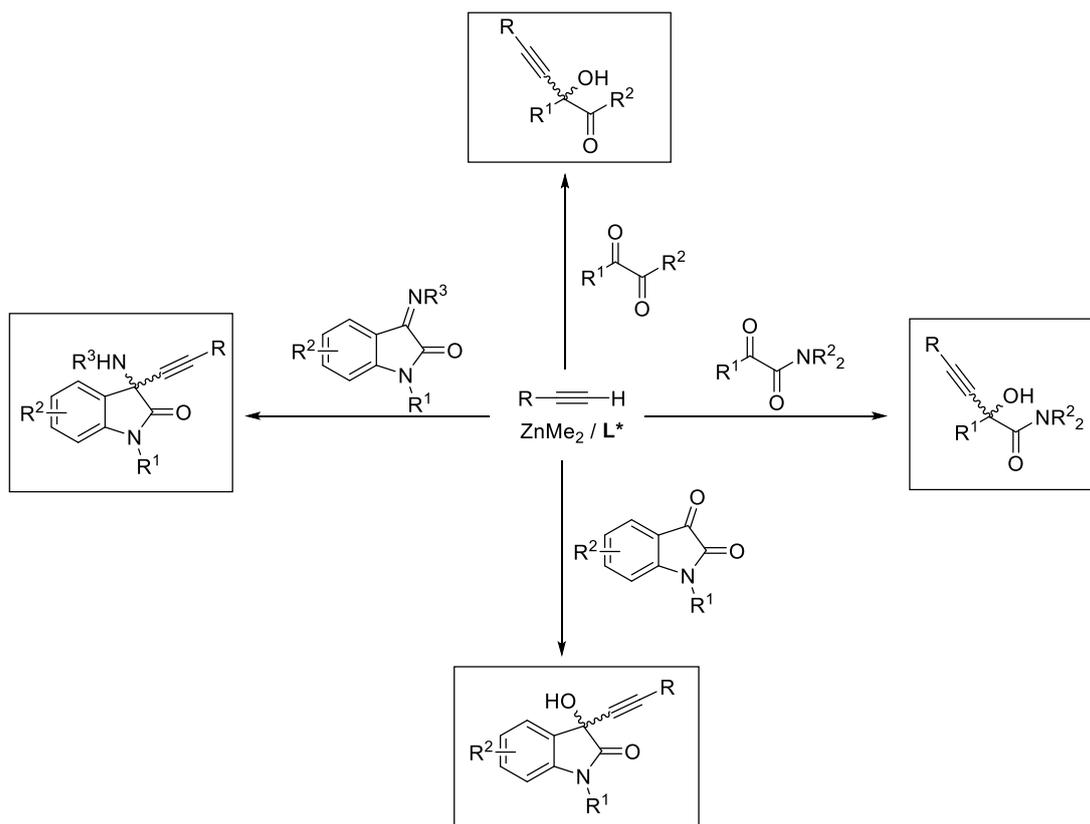


## 1.1 Objetivos y metodología

La preparación de compuestos quirales es un tema de vital importancia en la química sintética actual, pues tanto en aplicaciones industriales como en farmacéuticas la demanda de sustancias enantiopuras es cada vez mayor. Parece importante, por tanto, estudiar procesos que permitan la obtención de este tipo de sustancias con mayor efectividad. Entre los diferentes métodos desarrollados hasta el momento en síntesis enantioselectiva, destacan los referidos a procesos catalíticos promovidos por complejos metálicos, aunque recientemente se están estudiando síntesis enantioselectivas promovidas por moléculas orgánicas sencillas.

En los últimos años, el grupo de investigación al que me he incorporado para realizar esta Tesis Doctoral ha evaluado la utilidad de distintas perhidro-1,3-benzoxazinas, derivadas del (-)-8-aminomentol, como ligandos quirales en distintos procesos catalíticos enantioselectivos y han probado la alta eficiencia de estas perhidrobenzoxazinas en la transferencia de quiralidad cuando se utilizan como ligandos en la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a compuestos carbonílicos. Por ejemplo, han realizado con éxito la etilación,<sup>1</sup> la metilación<sup>2</sup> y la arilación<sup>3</sup> de aldehídos con enantioselectividades muy elevadas, similares a las descritas en la bibliografía para los mejores ligandos. Adicionalmente, se ha llevado a cabo la síntesis one-pot de una amplia familia de epoxialcoholes<sup>4</sup> e hidroxiciclopropanos<sup>5</sup> mediante reacciones catalíticas enantio- y diastereoselectivas de adición/epoxidación y adición/ciclopropanación a partir de enales. Además, también se han ensayado estas reacciones de adición nucleófila sobre sustratos menos habituales como cetonas activadas con un grupo electroattractor en alfa al grupo carbonilo, como los  $\alpha$ -cetoésteres, consiguiendo la metilación<sup>6</sup> y la alquilación<sup>7</sup> de este tipo de sustratos con muy buenos resultados.

En esta Tesis Doctoral se propuso como objetivo continuar el estudio de las reacciones de alquilación enantioselectiva de distintos sustratos 1,2-dicarbonílicos, cetoamidas, isatinas e iminas derivadas de isatina con alquinos terminales y dimetilzinc, en presencia de un ligando quiral, con el fin de obtener alcoholes y aminas propargílicos ópticamente activos diferentemente funcionalizados (Esquema 1). La preparación de este tipo de derivados propargílicos constituye un campo de trabajo de gran interés en la síntesis química debido a que muchas de estas moléculas poseen actividad biológica y farmacológica o se emplean como *building blocks* en la síntesis de otras estructuras más complejas, como se detallará en capítulos posteriores.



**Esquema 1.** Objetivo general de esta Tesis Doctoral

Los objetivos específicos de la Tesis que se presenta se pueden agrupar en 4 grandes bloques:

- 1- Continuar el estudio, ya emprendido en este grupo de investigación,<sup>8</sup> de la reacción de mono-alquínilación enantioselectiva de 1,2-dicetonas, para obtener  $\alpha$ -alquínil- $\alpha$ -hidroxicetonas quirales, analizando, por un lado, el alcance de esta reacción con diferentes alquinos terminales con sustituyentes aromáticos o alquílicos y, por otro, en qué condiciones la reacción de mono-alquínilación es regioselectiva cuando la dicetona empleada como sustrato no está simétricamente sustituida.
- 2- Estudiar la posibilidad de obtener  $\alpha$ -hidroxiamidas análogas mediante adición enantioselectiva de derivados de alquínilzinc a  $\alpha$ -cetoamidas. Las  $\alpha$ -hidroxiamidas quirales se han utilizado con frecuencia como ligandos en síntesis asimétrica y algunas moléculas que contienen esta subunidad en su estructura están siendo evaluadas como fármacos por la industria farmacéutica. Además, su reducción conduce a  $\beta$ -aminoalcoholes quirales también de gran utilidad.
- 3- Estudiar la posibilidad de obtener 3-hidroxiindoles quirales mediante alquínilación enantioselectiva de isatinas, ya que este tipo de estructuras aparece con frecuencia en productos naturales y en moléculas biológicamente activas.
- 4- Estudiar la alquínilación enantioselectiva de cetiminas derivadas de isatinas. Estas reacciones conducirán a derivados de 3-amino-2-oxindoles 3,3-disustituidos, compuestos que también aparecen con recurrencia en productos naturales y compuestos sintéticos con actividad biológica e interés farmacéutico.

La metodología y el plan de trabajo derivan de los objetivos que se han propuesto y sus aspectos fundamentales pueden resumirse en los siguientes puntos:

- 1- Síntesis de los ligandos quirales. Algunos de los ligandos quirales utilizados en esta memoria no son comerciales, por lo que ha sido necesario realizar su síntesis en el laboratorio mediante procedimientos ya descritos previamente, que en algunos casos se han modificado ligeramente con el fin de mejorar los rendimientos químicos o facilitar la purificación.
- 2- Preparación de los sustratos de partida que no son comerciales, caracterizando aquellos que no hayan sido previamente descritos en bibliografía.
- 3- Evaluación de la actividad catalítica de los distintos ligandos en los cuatro procesos comentados en los objetivos, conforme al siguiente esquema de trabajo:
  - Preparación de los racematos de los correspondientes productos para la posterior resolución de estas mezclas racémicas por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en columnas quirales, estableciendo las condiciones que permitan la posterior determinación de la relación enantiomérica de los productos de las reacciones catalíticas.
  - Evaluación de la influencia que ejerce la estructura del ligando en la enantioselectividad y rendimiento del proceso.
  - Análisis pormenorizado de la influencia que ejercen el disolvente, la temperatura, el tiempo de reacción, el uso de aditivos, y distintas cantidades de reactivos y ligando en el rendimiento químico y la enantioselectividad del proceso catalítico, empleando el ligando que mejores resultados de enantioselectividad hubiera proporcionado a fin de optimizar el proceso enantioselectivo.
- 4- Estudio del alcance de las reacciones en función de la naturaleza de los distintos sustituyentes de los sustratos de partida y empleando distintos alquinos terminales, tanto aromáticos como alifáticos.
- 5- Caracterización de los productos quirales obtenidos mediante las técnicas habituales en síntesis orgánica, como la resonancia magnética nuclear de protón y carbono ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN), infrarrojo (IR), espectrometría de masas de alta resolución y valor de la rotación óptica.
- 6- Determinación de la configuración absoluta del nuevo estereocentro creado en cada proceso, mediante difracción de rayos X de un monocristal de alguno de los compuestos finales preparados, haciendo extensiva esta configuración al resto de compuestos en base a un mecanismo de reacción análogo.

La presente memoria, que resume los resultados obtenidos en el desarrollo del plan de trabajo propuesto se ha estructurado en seis partes bien diferenciadas:

- La primera de ellas incluye un capítulo de introducción que se inicia con los objetivos y el plan de trabajo. Este capítulo primero contiene además una breve introducción

a la síntesis asimétrica, un apartado de antecedentes bibliográficos sobre reactivos organozíncicos en síntesis asimétrica y otro sobre reacciones de alquilación enantioselectivas.

- En el capítulo segundo se resume la síntesis de los distintos ligandos empleados en esta memoria que no son comerciales.
- En los capítulos tercero, cuarto, quinto y sexto se exponen los resultados obtenidos en las alquilaciones enantioselectivas de 1,2-dicetonas,  $\alpha$ -cetoamidas, isatinas y cetiminas derivadas de isatina, respectivamente, y se encuentran estructurados de la siguiente manera: introducción y antecedentes bibliográficos, síntesis de los compuestos de partida, resultados y discusión y parte experimental.
- Finalmente, en el último apartado de esta Tesis se resumen las conclusiones generales extraídas de los resultados experimentales.

Comentar, por último, que la bibliografía está actualizada hasta julio de 2021 y cualquier publicación posterior que se considere relevante en el contexto de esta Tesis se actualizará en la presentación oral de la misma.

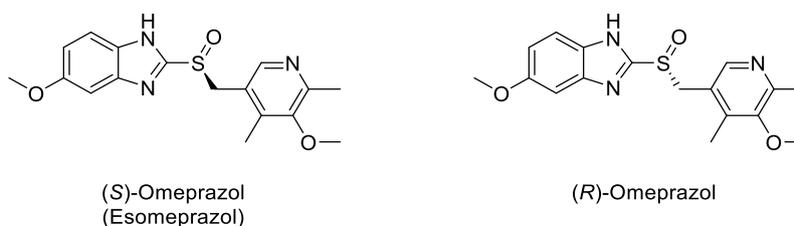
## 1.2 Síntesis Asimétrica

En 1848, Louis Pasteur publicó su descubrimiento de que las disoluciones acuosas de cristales de tartrato amónico y sódico, previamente separados al diferenciar caras hemiédricas en disposiciones diferentes, desviaban la luz polarizada en sentidos opuestos.<sup>9</sup> Este descubrimiento supuso la primera mención a la hoy bien conocida quiralidad.

Desde entonces, el concepto de quiralidad ha sido ampliamente estudiado y ha adquirido especial importancia en el campo de la síntesis química, la industria farmacéutica y de los procesos biológicos. Esto es debido a que los seres vivos están compuestos por diversas moléculas quirales, generalmente presentes en una única forma enantiomérica, y sus interacciones son por tanto sensibles a la quiralidad. Este fenómeno, conocido como biodiscriminación quiral,<sup>10</sup> es el responsable de que dos enantiómeros de un mismo fármaco puedan producir efectos diferentes en el organismo al que son administrados, ya que interactúan con receptores biológicos con una estereoquímica determinada.

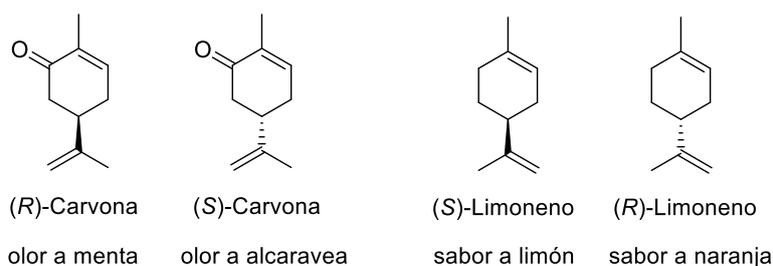
Así pues, es crucial en la industria farmacéutica poder suministrar selectivamente un enantiómero concreto, si bien en ocasiones los fármacos son suministrados en su forma racémica por dificultad en su síntesis enantioselectiva o tratando de minimizar costes de producción, siempre y cuando el enantiómero que carece de acción farmacológica no presente efectos adversos para el organismo. La talidomida constituye el ejemplo más mediático que ilustra la diferente interacción de dos enantiómeros de un mismo producto farmacológico.<sup>11</sup>

Existen fármacos en los que el enantiómero inactivo no presenta efectos adversos, como es el caso del Ibuprofeno, cuyo enantiómero *S* le confiere la capacidad analgésica y antiinflamatoria y el *R* es un “ingrediente inerte”.<sup>12</sup> Esta diferencia de efectividad entre las distintas formas enantioméricas se aprecia también en el Omeprazol, comercializado en su forma racémica o como enantiómero *S* (Esomeprazol), de mayor actividad inhibidora de la bomba de protones que genera el ácido estomacal (Figura 1).<sup>13</sup>



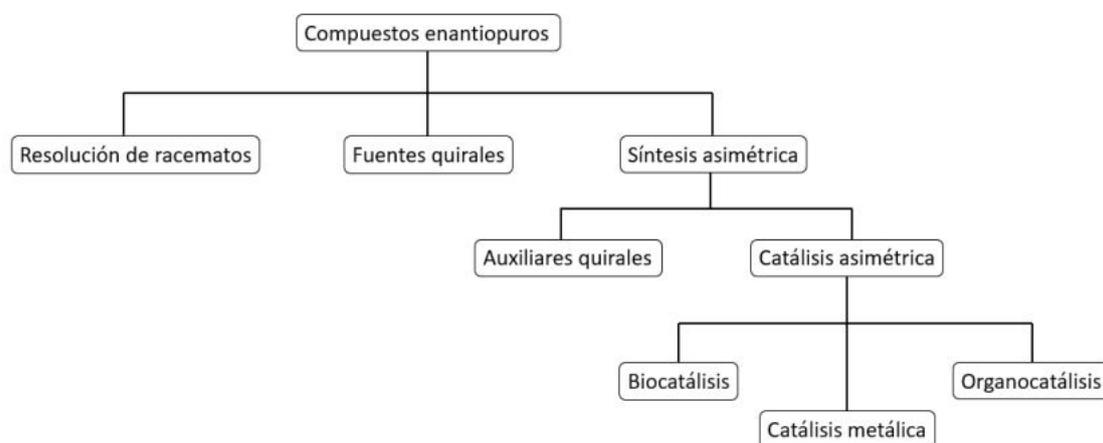
**Figura 1.** Estructura del (*S*)- y (*R*)-Omeprazol.

Esta diferencia de propiedades de los distintos enantiómeros no es sólo observable en el ámbito farmacéutico. Existen, por ejemplo, moléculas aromáticas que activan distintos receptores olfativos y gustativos en función del enantiómero en que se presenten. Así, el enantiómero *R* de la Carvona ofrece olor a menta mientras que el *S* lo hace a alcaravea,<sup>14</sup> de igual modo que el (*S*)-Limoneno proporciona sabor limón mientras que el (*R*)-Limoneno tiene sabor a naranja (Figura 2).<sup>15</sup>



**Figura 2.** Estructura de los enantiómeros de la Carvona y el Limoneno y relación con sus propiedades aromáticas.

Por lo tanto, es vital el desarrollo de nuevos métodos que posibiliten la obtención de compuestos enantioméricamente puros. Las tres principales estrategias para la obtención de estos compuestos son: la resolución de mezclas racémicas, el empleo de fuentes quirales o *chiral-pools* y la síntesis asimétrica (Esquema 2).



**Esquema 2.** Estrategias para la obtención de compuestos enantiopuros.

Una de las estrategias más empleadas a nivel industrial es la resolución de racematos, que consiste en la preparación de la mezcla racémica del producto deseado para la posterior separación de enantiómeros mediante métodos físicos (destacando la cristalización), químicos o enzimáticos (resoluciones cinéticas).<sup>16</sup> Esta estrategia presenta gran simplicidad y en ocasiones se aplica a intermedios de síntesis en vez de al producto final, con la pérdida de rendimiento de un 50% como inconveniente principal.

En cuanto al empleo de fuentes quirales o *chiral-pools*, la obtención de productos enantioméricamente puros se lleva a cabo por transformación de precursores quirales, generalmente de procedencia natural como los aminoácidos, terpenos, alcaloides, etc., de manera que estas transformaciones no afectan a los estereocentros ya presentes en el precursor.<sup>17</sup> La principal limitación que presenta esta estrategia es que está condicionada por la disponibilidad de los precursores quirales adecuados.

Finalmente, la síntesis asimétrica permite la obtención de compuestos ópticamente activos a partir de precursores no quirales, generando centros estereogénicos de manera estereoselectiva.<sup>18</sup> La transformación del precursor no quiral puede llevarse a cabo de manera diastereoselectiva, utilizando cantidades estequiométricas de una molécula quiral que se une covalentemente al sustrato, es decir, mediante el empleo de auxiliares quirales.<sup>19</sup> Esta unión covalente que asegura la transferencia de la quiralidad puede suponer también el principal

inconveniente de esta metodología, pues ha de deshacerse para obtener el producto final y recuperar el auxiliar empleado. Así, son críticas para el diseño de este tipo de síntesis asimétricas las etapas de anclaje del auxiliar quiral al sustrato y la posterior escisión de la interacción covalente.

Si la síntesis asimétrica se lleva a cabo empleando cantidades subestequiométricas de moléculas quirales que interaccionan de manera reversible con el sustrato, formando estados de transición de diferente energía que conducen a la formación preferente de un estereoisómero frente al otro, se trata de catálisis asimétrica.<sup>20</sup> La catálisis asimétrica comprende, según la naturaleza del catalizador empleado: la biocatálisis, la organocatálisis y la catálisis organometálica.

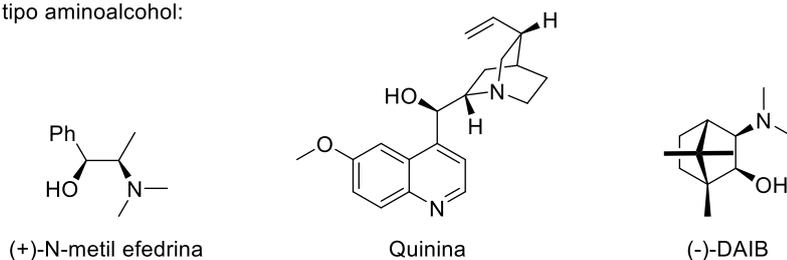
En la biocatálisis son enzimas quirales las moléculas encargadas de llevar a cabo la transformación estereoselectiva. Este tipo de catálisis es observable en numerosos procesos biológicos y es de excepcional eficacia y quimioselectividad, siendo por el contrario la elevada especificidad de estos catalizadores la mayor limitación en cuanto a versatilidad sintética.<sup>21</sup>

Si el catalizador es una molécula orgánica quiral de bajo peso molecular, se trata de organocatálisis.<sup>21,22</sup> La principal diferencia con la biocatálisis radica en la gran versatilidad de los organocatalizadores frente a sus análogos enzimáticos, así como su sencillez de síntesis a partir de compuestos obtenidos de fuentes naturales y su estabilidad frente al oxígeno y humedad atmosféricos, generalmente. Recientemente, dos de los investigadores pioneros en este campo, Benjamin List y David MacMillan, han sido galardonados con el Premio Nobel de Química por su importante contribución “al desarrollo de la organocatálisis asimétrica”.<sup>23</sup>

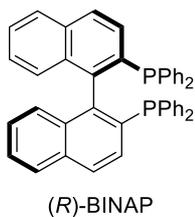
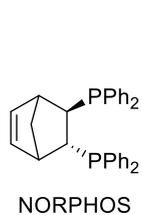
Por último, la catálisis asimétrica organometálica involucra complejos metálicos con ligandos orgánicos quirales que se anclan de manera reversible al sustrato induciendo estereoselectividad.<sup>21</sup> Si bien este tipo de catálisis asimétrica requiere generalmente de atmósfera inerte y especial meticulosidad en la manipulación de los reactivos organometálicos, presenta una gran eficacia catalítica, destacando en las reacciones estereoselectivas de formación de enlaces C-C.<sup>20</sup> Algunos de los metales de transición comúnmente empleados son cobre, zinc, plata, paladio, platino, etc., y ligandos tipo aminoalcohol, fosfinas, dioles, diaminas, bisoxazolininas, entre otros (Figura 3).

Capítulo 1. Introducción y objetivos

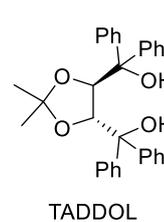
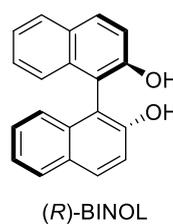
Ligandos de tipo aminoalcohol:



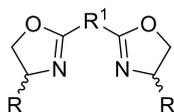
Ligandos de tipo fosfina:



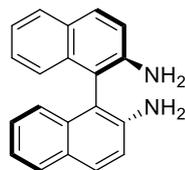
Ligandos de tipo diol:



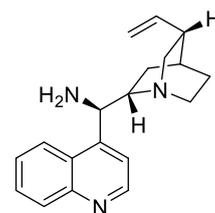
Ligandos de tipo bisoxazolina:



Ligandos de tipo diamina:



(R)-[1,1'-binaftil]-2,2'-diamina



(R)-quinolin-4-il((1S,2S,4S,5R)-5-vinilquinuclidin-2-il)metanamina

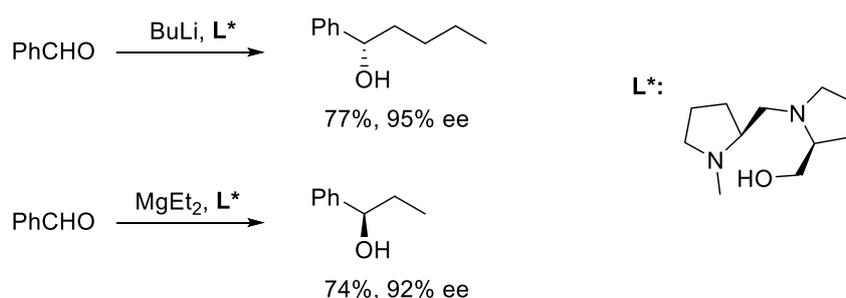
Figura 3. Distintos tipos de ligandos quirales.

### 1.3 Reactivos organozíncicos en síntesis asimétrica

#### 1.3.1 Consideraciones generales

Como se ha mencionado anteriormente, las reacciones enantioselectivas de formación de enlaces C-C son de gran relevancia en la obtención de compuestos enantioméricamente puros. En el ámbito de la catálisis asimétrica organometálica una de las reacciones de formación de enlaces C-C más estudiadas es la adición enantioselectiva de compuestos organometálicos a diferentes electrófilos, generalmente derivados carbonílicos o iminas.

Uno de los primeros ejemplos de adición enantioselectiva de un reactivo organometálico a un compuesto carbonílico fue descrito por Mukaiyama, quien llevó a cabo la adición de organometálicos de litio y magnesio a benzaldehído utilizando un aminoalcohol derivado de la (S)-prolina como ligando quiral, obteniendo el correspondiente alcohol secundario con elevada enantioselectividad (Esquema 3).<sup>24</sup> Sin embargo fueron necesarios hasta 4 equivalentes del ligando quiral y temperaturas de reacción por debajo de -110°C para conseguir estos resultados, debido a la alta reactividad de este tipo de compuestos organometálicos, que reaccionan rápidamente también en ausencia del ligando para proporcionar la mezcla racémica de alcoholes.

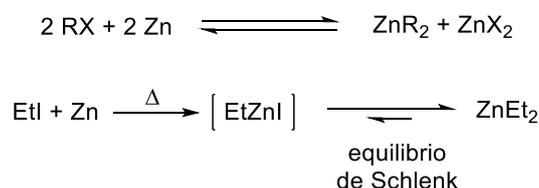


**Esquema 3.** Adición enantioselectiva de reactivos organolitícos y organomagnesianos de Mukaiyama.

Alternativamente, el empleo de reactivos organozíncicos permite solventar estos inconvenientes ya que son menos reactivos que sus homólogos de litio y magnesio. De hecho, su menor reactividad es tal que en ausencia de ligando quiral reaccionan con gran lentitud con aldehídos y son inertes frente a cetonas, además de presentar una muy buena tolerancia a un gran número de funciones como ésteres, amidas, nitrilos y nitroderivados. Sin embargo, por coordinación a un ligando quiral se altera su geometría, que pasa de ser lineal a tetraédrica, lo que hace que aumente su polaridad y que se incremente la distancia Zn-C, convirtiendo al compuesto organozíncico en un excelente nucleófilo para este tipo de transformaciones, permitiendo además utilizar el ligando quiral en cantidades catalíticas y no estequiométricas y realizar la reacción a mayor temperatura, en numerosas ocasiones a temperatura ambiente.<sup>25</sup>

Por el contrario, este tipo de reactivos también presentan algún inconveniente, destacando la alta sensibilidad al aire y a la humedad y la escasez de reactivos comerciales. A disposición comercial se encuentran el dimetilzinc y el dietilzinc, los más empleados y también los más económicos, pero es escasa la variedad de organozíncicos económicamente accesibles debido a la dificultad operacional de su síntesis, pues como se ha comentado precisan estrictas condiciones de atmósfera inerte y muchos de ellos son altamente inflamables. No obstante, existen métodos para la preparación de estos reactivos a partir de zinc metálico, sales de zinc u otros organozíncicos.

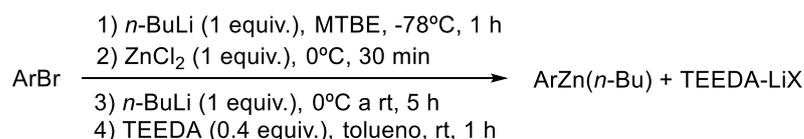
En primer lugar, es posible llevar a cabo la adición oxidante de un halogenuro de alquilo a zinc metálico, generando la especie  $RZnX$  involucrada en un equilibrio de Schlenk con la especie  $ZnR_2$  (Esquema 4).<sup>26</sup> Este método fue empleado por primera vez por Edward Frankland, quien empleó yoduro de etilo para obtener dietilzinc.



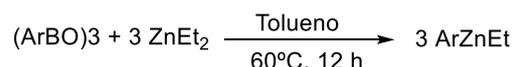
**Esquema 4.** Síntesis de dietilzinc por adición oxidante de un yoduro de etilo a zinc metálico.

Por otra parte, la reacción de transmetalación de un halogenuro de zinc o un organozíncico con otro reactivo organometálico es otra estrategia comúnmente empleada para la preparación, en muchas ocasiones *in situ*, de derivados organozíncicos. Por ejemplo, este tipo de reacción ha permitido la obtención *in situ* de derivados de arilzinc, bien por transmetalación de un halogenuro de zinc con un organolítico (Esquema 5, ec. 1)<sup>27</sup> o por transmetalación entre un organozíncico y un organoborano (Esquema 5, ec. 2).<sup>28</sup>

Ec. 1

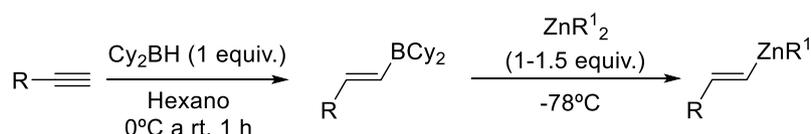


Ec. 2



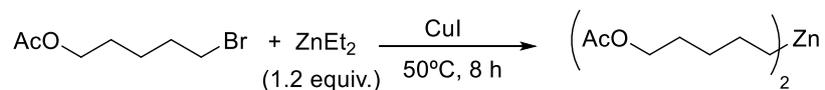
**Esquema 5.** Obtención de derivados de alquilzinc vía transmetalación con otro organometálico.

Empleando también reacciones de transmetalación, en 1992, Oppolzer llevó a cabo la adición enantioselectiva de derivados de vinilzinc a carbonilos generando el reactivo organozíncico por hidroboração de alquinos terminales y posterior transmetalación del vinilborano con dietil- o dimetilzinc (Esquema 6).<sup>29</sup>



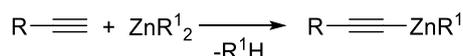
**Esquema 6.** Preparación de derivados de vinilzinc.

Adicionalmente, el intercambio zinc-halógeno entre un halogenuro de alquilo y un reactivo organozíncico proporciona una vía eficaz para la síntesis de reactivos organozíncicos funcionalizados (Esquema 7).<sup>30</sup>



**Esquema 7.** Preparación de reactivos organozíncos funcionalizados por intercambio zinc-halógeno.

Finalmente, en el contexto de esta tesis, es posible preparar derivados de alquínizinc por desprotonación de alquinos terminales con dimetil- o dietilzinc conduciendo así a la obtención del derivado alquínizíncico (Esquema 8).<sup>31</sup>



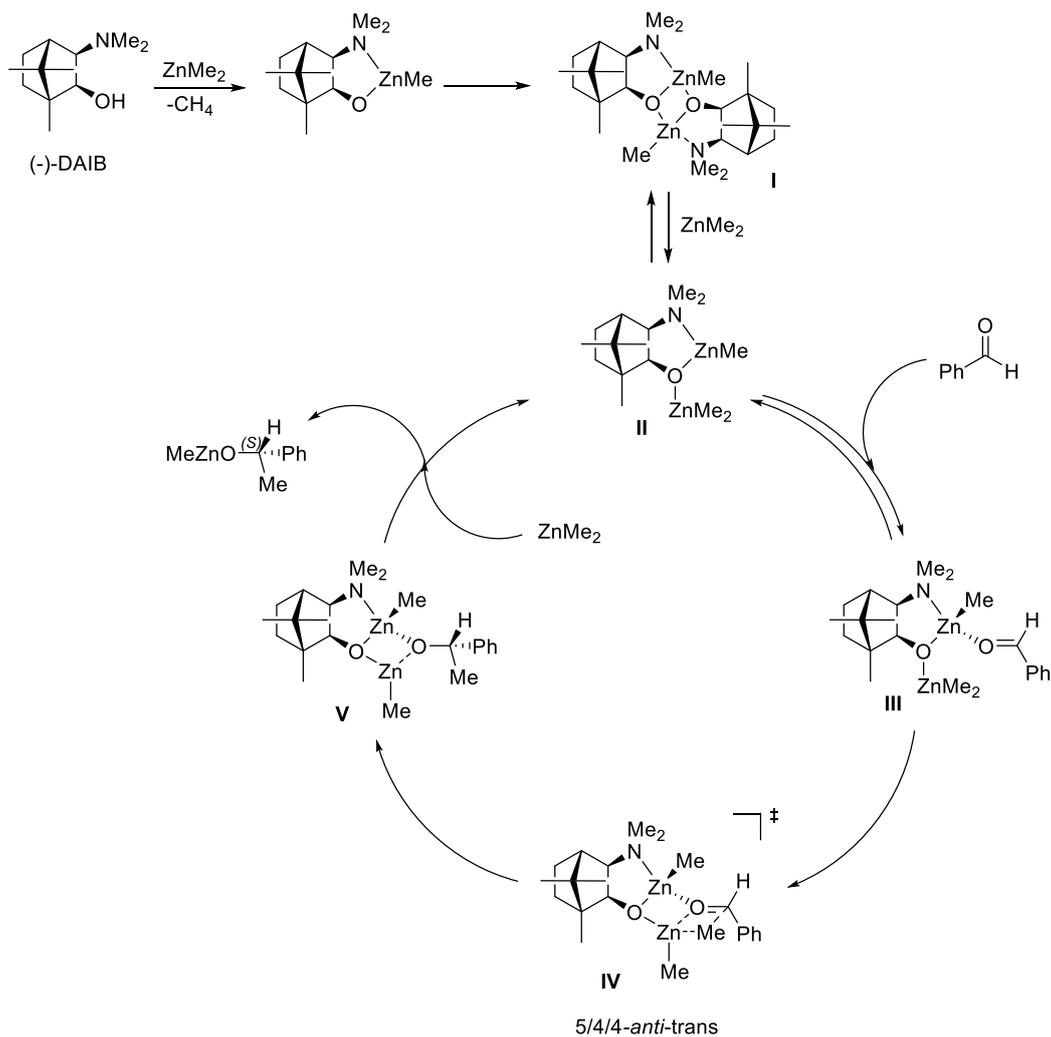
**Esquema 8.** Preparación de derivados de alquínizinc por reacción de alquinos terminales con reactivos organozíncicos.

En cuanto a los ligandos que suelen emplearse en adiciones enantioselectivas de reactivos organozíncicos, la mayoría son ligandos tipo N,O-dadores, destacando los ligandos de tipo 1,2-aminoalcohol, si bien se han empleado con éxito ligandos derivados de bisoxazolina, aminoalcoholes con grupos sulfonamida, diaminas, hidroxiamidas, dioles y derivados de BINOL, derivados de ferroceno, etc.<sup>32</sup> En ocasiones, la enantioselectividad o el rendimiento químico proporcionado por el ligando quiral no alcanzan valores elevados y es conveniente el uso de aditivos, generalmente ácidos de Lewis responsables de activar el electrófilo (catálisis ácida)<sup>33</sup> o bases de Lewis, que activan el reactivo organozíncico (catálisis básica).<sup>34</sup>

Es importante señalar que en general no existen ligandos quirales que proporcionen buenas enantioselectividades en la adición de diferentes reactivos organozíncicos a un mismo compuesto carbonílico, probablemente debido a la diferente reactividad de las distintas especies organozíncicas (dimetilzinc < dietilzinc < difenilzinc < alquínizinc). Para obtener buenas enantioselectividades, en general, es necesario utilizar un ligando quiral diferente para cada derivado de zinc. Por eso, a pesar de la gran cantidad de ligandos descritos en la bibliografía, la búsqueda de ligandos más generales sigue siendo un reto interesante.

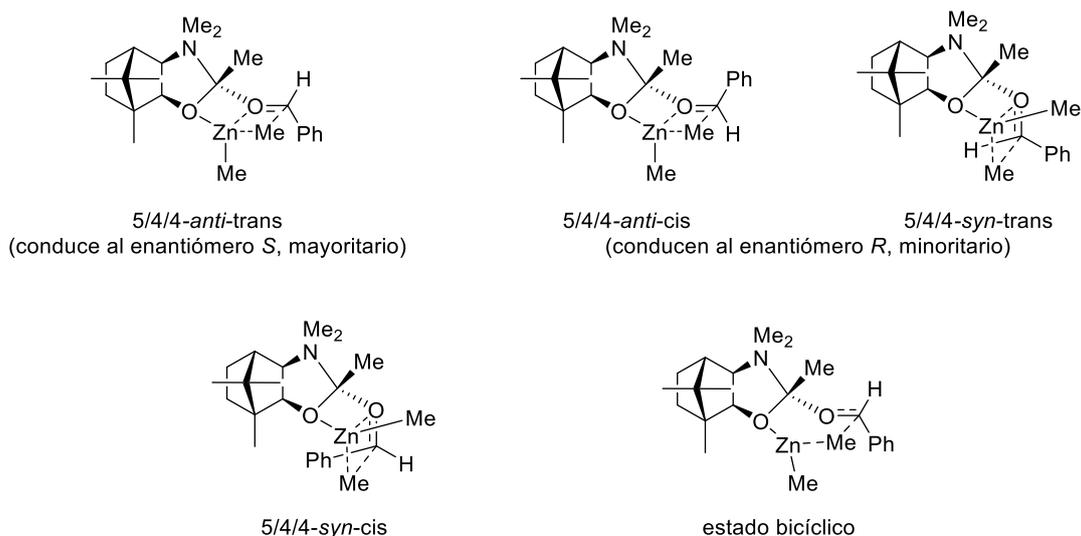
Respecto al mecanismo en reacciones que implican el uso de ligandos de tipo 1,2-aminoalcohol y reactivos organozíncicos, el más aceptado es el propuesto por Noyori en su estudio tanto teórico como experimental de la adición de dimetilzinc a benzaldehído en presencia del ligando (-)-DAIB (Esquema 9).<sup>35</sup> Primero, el ligando actúa como quelato frente a una unidad de dimetilzinc, formado el correspondiente alcóxido que está prácticamente en su totalidad en la forma dimérica I. Este dímero es incapaz de alquilar el benzaldehído, aunque lo reduce lentamente. Cuando se adiciona una nueva molécula de dimetilzinc la estructura dimérica se rompe y se forma un nuevo complejo dinuclear donde la nueva molécula de dimetilzinc se coordina al par no enlazante del oxígeno del ligando, generando el complejo bimetálico II. Este complejo evoluciona a la especie III por coordinación del zinc quelado al benzaldehído. A partir de aquí, tiene lugar la transferencia del nucleófilo a través de un estado de transición 5/4/4-*anti-trans* IV que implica la coordinación de la segunda unidad de dimetilzinc al carbonilo y la adición nucleófila de uno de sus restos metilos al carbono electrófilo. Una vez producida la adición (especie V), una nueva molécula de dimetilzinc desplaza y libera el alcóxido quiral formado, regenerando la especie dinuclear II. El correspondiente alcohol ópticamente activo, con

configuración *S* en este caso, se obtendría por hidrólisis del alcóxido liberado en el ciclo catalítico.



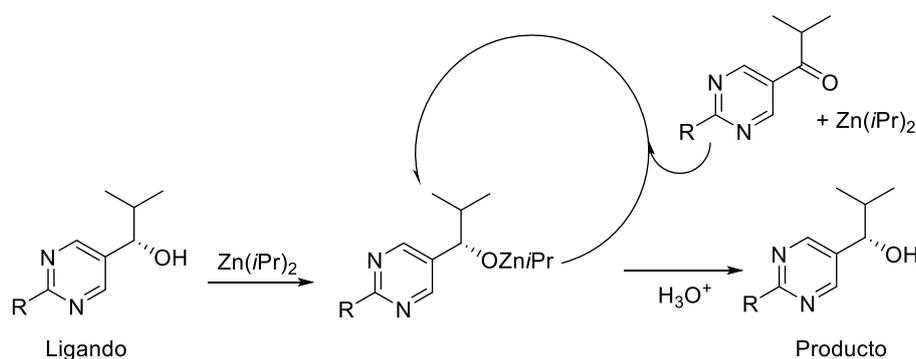
**Esquema 9.** Propuesta mecanística de Noyori para la adición enantioselectiva de  $\text{ZnMe}_2$  a benzaldehído en presencia de (-)-DAIB.

Además de este estado de transición 5/4/4-*anti-trans*, fueron caracterizados dos estados tricíclicos más y uno bicíclico, estableciendo una mayor estabilidad del estado tricíclico *anti-trans* frente a los estados de transición que podrían conducir al enantiómero minoritario (el *anti-cis* o el *syn-trans*) y mucho mayor frente los estados 5/4/4-*syn-cis* y bicíclico (Figura 4).



**Figura 4.** Estados de transición tricíclicos y estado bicíclico y su relación con los enantiómeros obtenidos.

Un proceso particular que puede tener lugar en las adiciones de este tipo de reactivos es el conocido como autocatálisis, que ocurre cuando el alcóxido quiral resultante de una reacción es capaz de actuar a su vez como ligando quiral en este tipo de procesos, como se pone de manifiesto en la automultiplicación de pirimidilalcoholes altamente enantioselectiva del ejemplo del Esquema 10.<sup>36</sup>



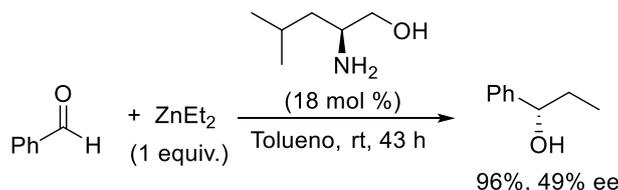
**Esquema 10.** Ejemplo de autocatálisis.

### 1.3.2 Adiciones enantioselectivas de reactivos organozínicos a compuestos carbonílicos e iminas

La adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a compuestos carbonílicos permite la obtención de alcoholes secundarios ópticamente activos cuando el sustrato es un aldehído o terciarios si son cetonas los electrófilos empleados. De igual modo, al llevar a cabo este tipo de adiciones nucleófilas sobre iminas se obtienen las correspondientes aminas quirales. Ambas clases de productos constituyen moléculas de gran relevancia sintética y farmacológica.<sup>37</sup> Se recogen en este apartado los primeros ejemplos de este tipo de adiciones y una selección de trabajos publicados en los últimos años, excluyendo las adiciones de derivados de alquilzinc, pues serán revisadas posteriormente.

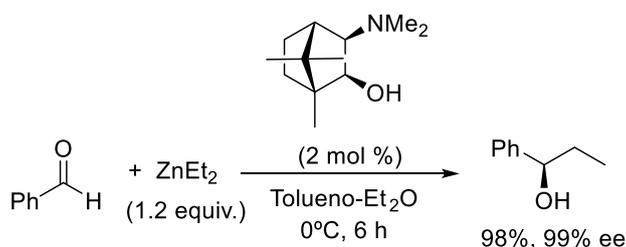
El primer ejemplo de adición catalítica enantioselectiva de un organometálico de zinc a un carbonilo data de 1984, cuando Ogumi y Omi emplearon dietilzinc y el ligando (*S*)-leucinol en la

adición a benzaldehído, obteniendo buen rendimiento químico pero una enantioselectividad moderada (Esquema 11).<sup>38</sup>



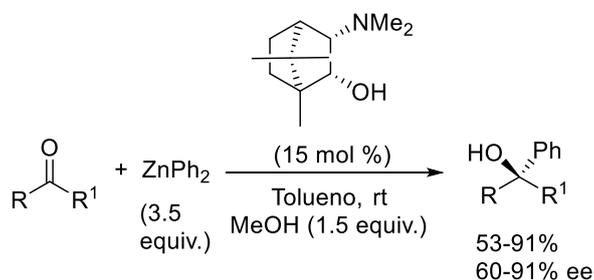
**Esquema 11.** Primera adición enantioselectiva de un reactivo organozíncico a un carbonilo.

No fue hasta 1986 cuando se realizó la primera adición altamente enantioselectiva de un organozíncico a un compuesto carbonílico. Se trata de la adición de dietilzinc a aldehídos catalizada por el aminoalcohol DAIB desarrollada por Noyori, quien empleó ambos enantiómeros del ligando quiral para así acceder a los dos posibles enantiómeros del correspondiente alcohol con buenos rendimientos y muy alto enantiocontrol en aldehídos aromáticos. Las enantioselectividades cuando se utilizaron aldehídos alifáticos fueron más moderadas (Esquema 12).<sup>39</sup>



**Esquema 12.** Adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos realizada por Noyori.

Desde ese momento se han desarrollado diversos ligandos eficaces en este tipo de procesos, que también han sido estudiados en profundidad desde el punto de vista mecanístico.<sup>40</sup> Sin embargo, la obtención de alcoholes terciarios quirales por adición enantioselectiva de organozíncicos a cetonas es muy posterior. En 1998, el grupo de Dosa y Fu describió la arilación enantioselectiva de cetonas por adición de difenilzinc en presencia de (+)-DAIB y utilizando metanol como aditivo para incrementar la enantioselectividad, en el que constituye el primer ejemplo de adición catalítica enantioselectiva de un derivado organozíncico a una cetona (Esquema 13).<sup>41</sup>

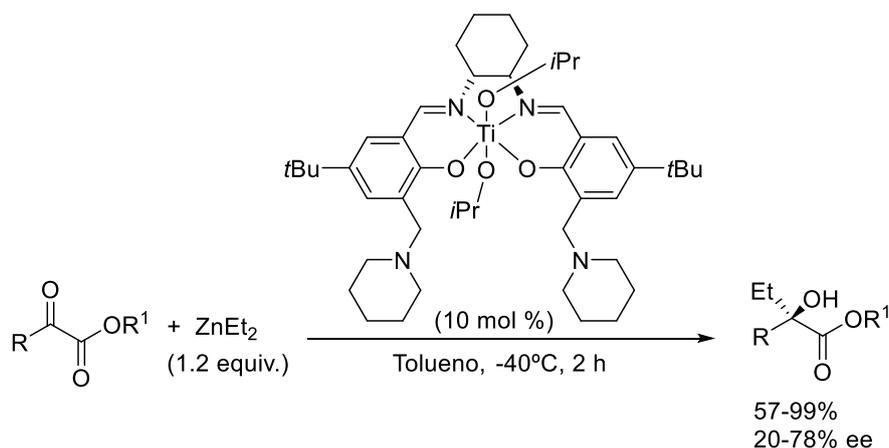


**Esquema 13.** Primera adición catalítica enantioselectiva de un reactivo organozíncico a una cetona.

Las cetonas presentan un reto mayor que los aldehídos no sólo por su menor electrofilia, que limita a nivel de rendimiento químico el rango de temperaturas disponible para la optimización de las condiciones de reacción, sino también por la mayor dificultad en la discriminación facial en el momento del ataque nucleofílico, dado que los sustituyentes del carbonilo ya no presentan

una diferencia de impedimento estérico tan elevada como en los aldehídos. Aunque se han desarrollado algunos sistemas catalíticos eficaces en cetonas sencillas,<sup>42</sup> hoy en día sigue siendo un reto el desarrollar sistemas eficaces que permitan alcanzar buenas enantioselectividades en la adición de reactivos organozínicos a cetonas, incluso cuando se trata de cetonas activadas por sustituyentes electroattractores en el carbonilo, como  $\alpha$ -cetoésteres y trifluorometilcetonas, las cuales no presentan el problema de la baja electrofilia, sino un exceso de reactividad que puede desembocar en una alta competencia del *background* racémico en detrimento de la enantioselectividad del producto final. Adicionalmente, el propio cetoéster puede actuar como ligando quelato catalizando la reacción no estereoselectiva.

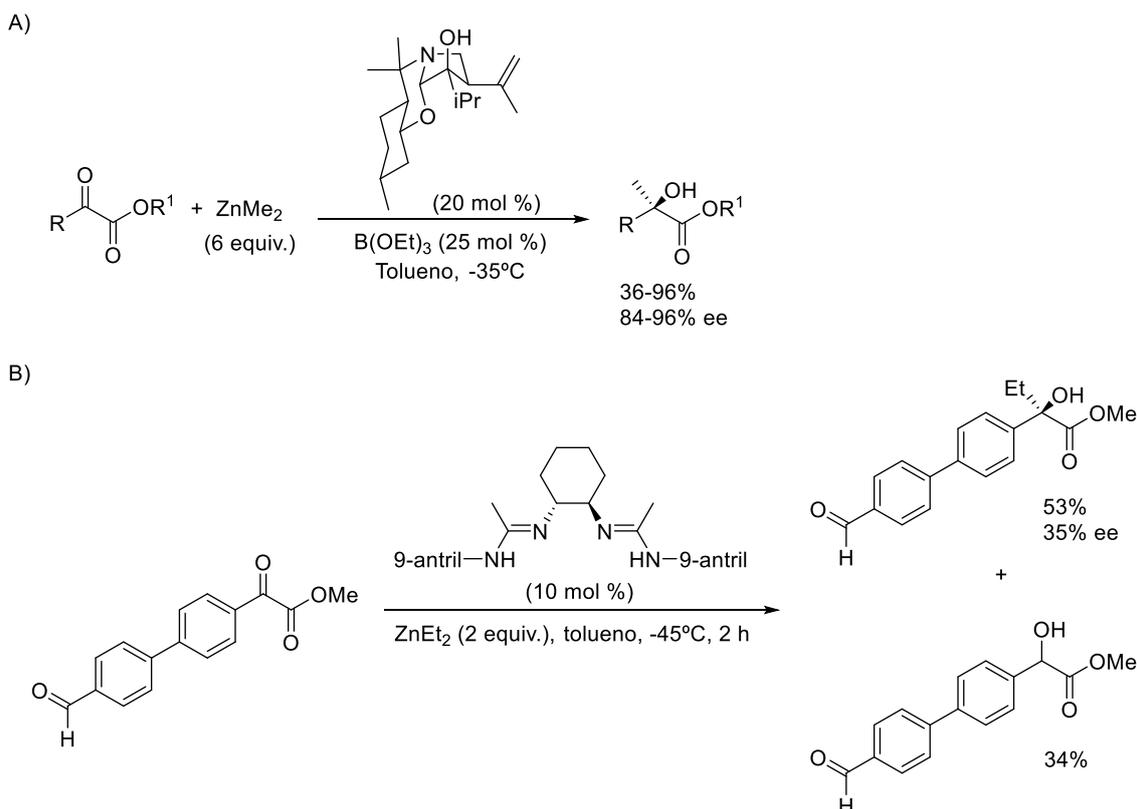
La adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a estas cetonas funcionalizadas en la posición alfa es interesante ya que permite obtener alcoholes terciarios quirales funcionalizados que pueden ser interesantes *building blocks* en síntesis. La primera alquilación catalítica enantioselectiva de un  $\alpha$ -cetoéster fue reportada por Kozlowski en 2002. En una reacción rápida a baja temperatura y en presencia de un ligando tipo salen se obtuvieron los correspondientes  $\alpha$ -hidroxiésteres con rendimientos variables y enantioselectividades moderadas que se mostraron muy dependientes del sustrato empleado (Esquema 14).<sup>43</sup>



**Esquema 14.** Primera adición catalítica enantioselectiva de un reactivo organozíncico a  $\alpha$ -cetoésteres.

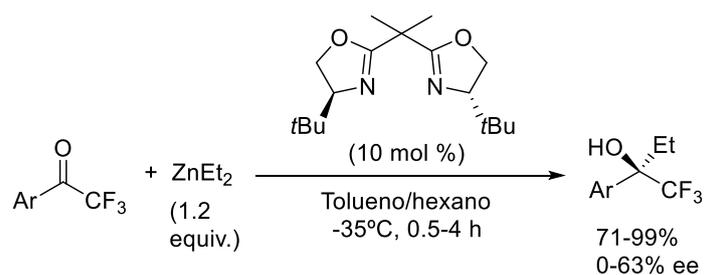
A pesar de la relevancia de los  $\alpha$ -hidroxiésteres, no son muchos los ejemplos que se encuentran en bibliografía sobre la síntesis enantioselectiva de estos utilizando reactivos organozínicos.<sup>44,6</sup> Uno de los ligandos que mejores resultados ha proporcionado en cuanto a enantioselectividad en este tipo de reacciones ha sido la perhidro-1,3-benzoxazina quiral derivada del (-)-8 aminomentol del Esquema 14, A,<sup>6</sup> que ha sido desarrollado en el grupo de investigación donde se ha realizado esta Tesis Doctoral. La reacción ofrece muy buenos resultados cuando además del ligando se utiliza  $\text{B(OEt)}_3$  como aditivo, también en cantidades catalíticas.

En el trabajo desarrollado por el grupo de Yamanaka en 2017 se pone en evidencia la gran reactividad de los  $\alpha$ -cetoésteres. En presencia de un bisimidato de zinc multinuclear como catalizador se consigue la adición de dietilzinc quimioselectiva a  $\alpha$ -cetoésteres en presencia de un aldehído, aunque con enantioselectividades muy variables dependiendo del sustrato de partida (Esquema 15, B).<sup>36e</sup>



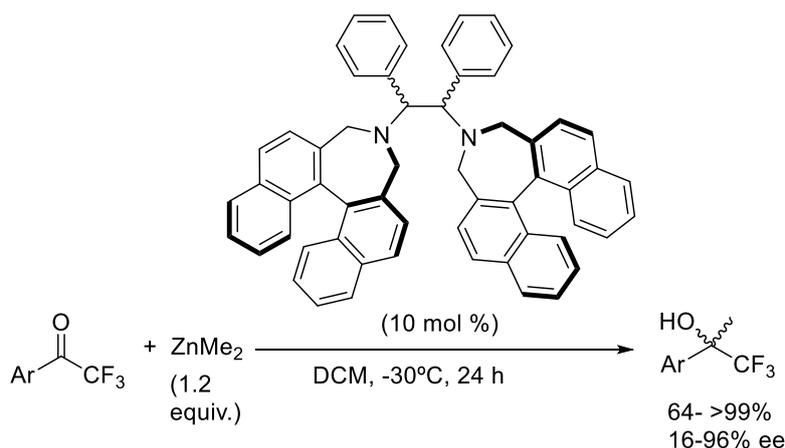
**Esquema 15.** Adición catalítica enantioselectiva de dimetilzinc (A) y dietilzinc (B) a  $\alpha$ -cetoésteres.

En lo referente a trifluorometilcetonas, el primer ejemplo de su utilización como sustratos electrófilos frente a reactivos organozíncicos fue publicado por el grupo de Wolf en 2008, donde un ligando bisoxazolina muestra una baja eficacia como inductor de quiralidad en la adición de dietilzinc a distintas trifluorometil arilcetonas (Esquema 16).<sup>45</sup> Es destacable, sin embargo, la baja competencia del proceso de reducción del carbonilo en presencia de este ligando (<10%). Estos resultados son similares a los obtenidos por Sasaki más recientemente, de nuevo con un ligando de tipo bisoxazolina.<sup>46</sup>



**Esquema 16.** Primera adición catalítica enantioselectiva de reactivos organozíncicos a trifluorometilcetonas.

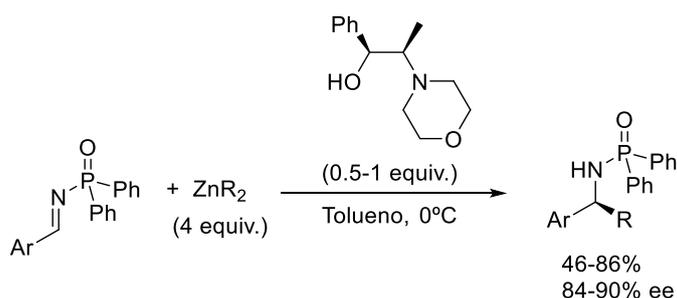
La reacción de alquilación de trifluorometilcetonas con organometálicos de zinc ha sido ampliamente explorada por el grupo de Espinet.<sup>47</sup> En presencia de una diamina quiral muy congestionada estéricamente consiguen excelentes rendimientos y muy altas enantioselectividades en la adición de dimetilzinc a trifluorometil arilcetonas (Esquema 17).<sup>48</sup>



**Esquema 17.** Adición catalítica enantioselectiva de dimetilzinc a trifluorometilcetonas.

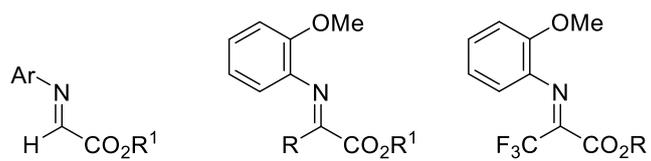
Como se ha mencionado al comienzo de este apartado, también es posible llevar a cabo este tipo de adiciones en iminas, para la obtención de aminas ópticamente activas. Estos sustratos presentan dos inconvenientes: una menor reactividad que sus homólogos carbonílicos y la tendencia de las iminas con hidrógenos en alfa a isomerizarse a la enamina y dar reacciones de condensación. Esto último es infrecuente con organometálicos de basicidad baja como los organozínicos, mientras que el primer inconveniente es soslayable con estrategias análogas a las empleadas en el caso de las cetonas. Incluso las aldiminas son poco reactivas y suelen utilizarse activadas por un sustituyente extractor de carga en el nitrógeno imínico (N-tosiliminas, N-fosfinoiliminas, N-aciliminas, N-Boc iminas, etc).

El primer ejemplo de adición catalítica enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldiminas se remonta al año 1992, cuando Soai utilizó como ligando el (1*S*,2*R*)-2-morfolino-1-fenilpropan-1-ol en la alquilación de fosfinoalaldiminas, alcanzando rendimientos y enantioselectividades moderadas pero necesitando cargas del ligando muy elevadas, de 0,5 a 1 equivalentes (Esquema 17).<sup>49</sup> Desde entonces han ido apareciendo en la bibliografía más ejemplos de alquilaciones enantioselectivas de iminas con reactivos organozínicos pero, salvo alguna notable excepción,<sup>50</sup> se necesitaron cargas altas del ligando para conseguir enantioselectividades moderadas.



**Esquema 18.** Primera adición catalítica enantioselectiva de reactivos organozínicos a iminas.

Las aldiminas y cetiminas que contienen un sustituyente electroattractor en alfa al carbono imínico muestran también una buena reactividad sin necesitar un grupo extractor de carga sobre el nitrógeno.<sup>34,51</sup> En la Figura 5 se muestran algunas iminas de este tipo empleadas como sustratos de partida en la adición enantioselectiva de reactivos organozínicos.



**Figura 5.** Iminas empleadas como sustratos en adiciones catalíticas enantioselectivas de reactivos organozíncicos.

## 1.4 Reacciones de alquilación enantioselectivas con compuestos organometálicos

Las reacciones catalíticas enantioselectivas de alquilación de sustratos electrófilos permiten la obtención de derivados ópticamente activos de interés biológico y farmacológico.<sup>52</sup> Estos compuestos se caracterizan además por ser excelentes *building blocks* en síntesis química, aprovechando la reactividad que ofrece un triple enlace en procesos tipo cicloadición,<sup>53</sup> isomerización,<sup>54</sup> u otro tipo de funcionalizaciones.<sup>55</sup>

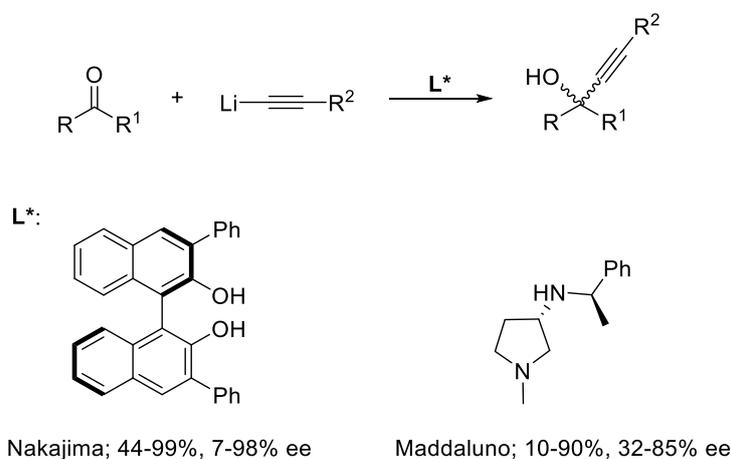
Dada la gran cantidad de antecedentes existentes, en esta revisión se comentan principalmente algunos de los trabajos publicados en los últimos años, incidiendo especialmente en las adiciones de alquinos a carbonilos e iminas.<sup>56</sup> No aparecen en este apartado las reacciones de alquilación de 1,2-dicetonas,  $\alpha$ -cetoamidas, isatinas e iminas derivadas de isatinas, pues se revisarán en los correspondientes capítulos.

### 1.4.1 Alquilaciones enantioselectivas catalizadas por litio y por metales de transición

Las reacciones de alquilación enantioselectivas promovidas por litio y por distintos metales de transición en presencia de ligandos quirales representan uno de los enfoques más sencillos para la síntesis enantioselectiva de compuestos que presenten un triple enlace carbono-carbono en su estructura. En los últimos años, esta metodología ha sido ampliamente explorada y pueden encontrarse en la bibliografía varios ejemplos de alquilaciones mediadas por litio, plata, cobalto, níquel, paladio, rodio o rutenio, aunque sin lugar a duda, el uso de derivados de alquino de Cu y Zn en presencia de ligandos quirales ha sido el procedimiento más extendido.<sup>56</sup>

Se han llevado a cabo reacciones de alquilación enantioselectiva sobre sustratos como alenos,<sup>57</sup> enamidas,<sup>58</sup> sustratos  $\alpha,\beta$ - y  $\gamma,\delta$ -insaturados,<sup>59</sup> compuestos aromáticos por activación C-H,<sup>60</sup> carbonos sp<sup>3</sup> por activación C-H,<sup>61</sup> olefinas,<sup>62</sup> iones benzopirilio<sup>63</sup> o iones oxocarbenio,<sup>64</sup> aunque, los sustratos de partida más estudiados con diferencia han sido los compuestos carbonílicos y sus derivados imínicos, que permiten la preparación de alcoholes y aminas propargílicos quirales.<sup>56</sup>

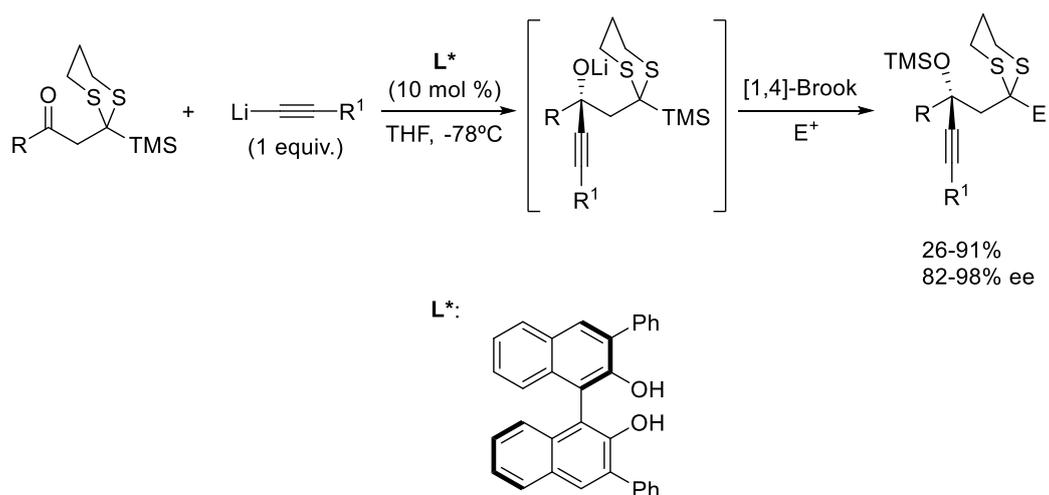
Los grupos de Nakajima<sup>65</sup> y Maddaluno<sup>66</sup> llevaron a cabo la adición enantioselectiva de acetiluros de litio a aldehídos y cetonas, empleando ligandos de tipo BINOL en cantidades catalíticas y diaminas en cantidades estequiométricas, respectivamente (Esquema 19).



**Esquema 19.** Adiciones enantioselectivas de acetiluros de litio de Nakajima y Maddaluno.

Como se ha comentado en apartados anteriores, los reactivos organolíticos son muy nucleófilos, por lo que no sorprende que ambos autores tuvieran que recurrir a temperaturas de  $-78^{\circ}\text{C}$  para alcanzar valores mayormente moderados de enantioselectividad. El derivado de alquínil litio fue generado *in situ* por reacción del correspondiente alquino terminal con n-butil litio.

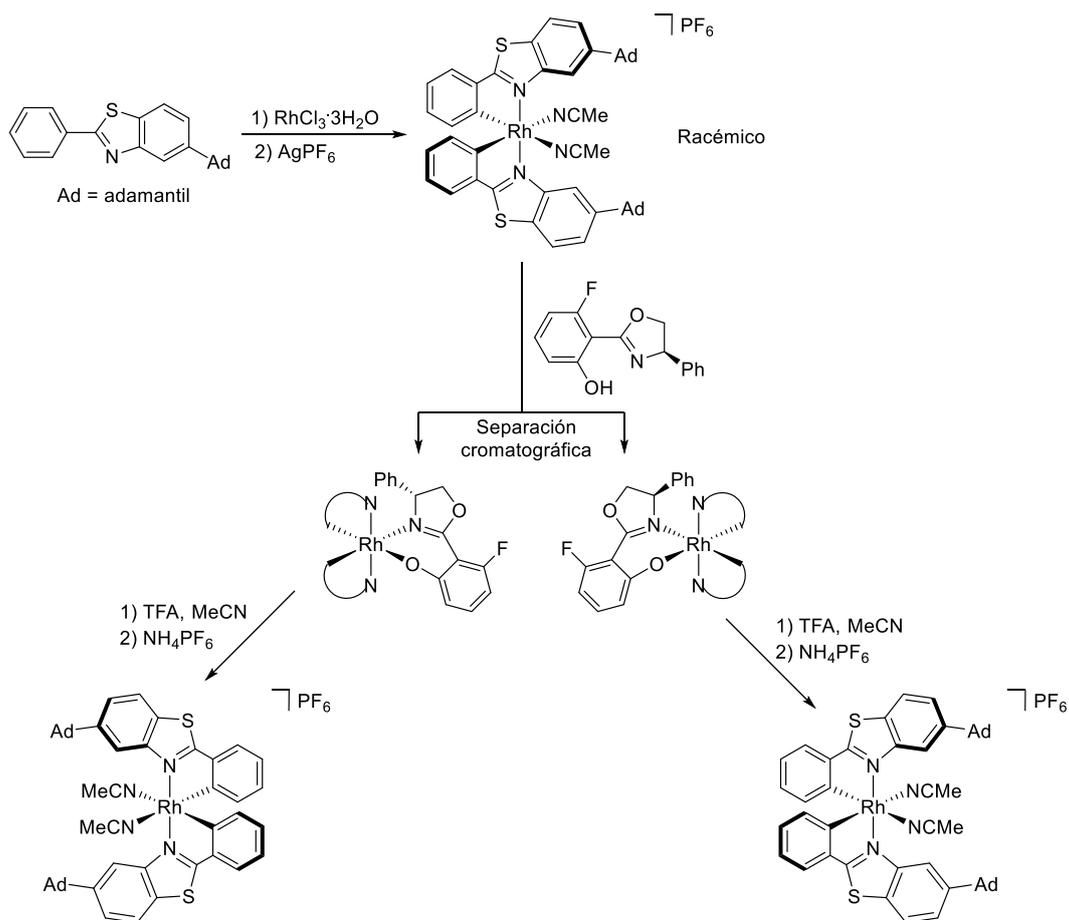
Recientemente, se ha publicado una reacción de alquínilación seguida de transposición de Brook [1,4], en la que primero tiene lugar la adición de un acetiluro de litio en presencia de un ligando tipo BINOL a un sustrato sililado carbonílico con posterior migración del resto sililado hasta el oxígeno del alcóxido y captura del carbanión resultante por un electrófilo, dando lugar al producto final (Esquema 20).<sup>67</sup> Las enantioselectividades obtenidas en la etapa de alquínilación fueron elevadas, siendo necesaria de nuevo una baja temperatura.



**Esquema 20.** Reacción cascada enantioselectiva de alquínilación seguida de reordenamiento [1,4]-Brook.

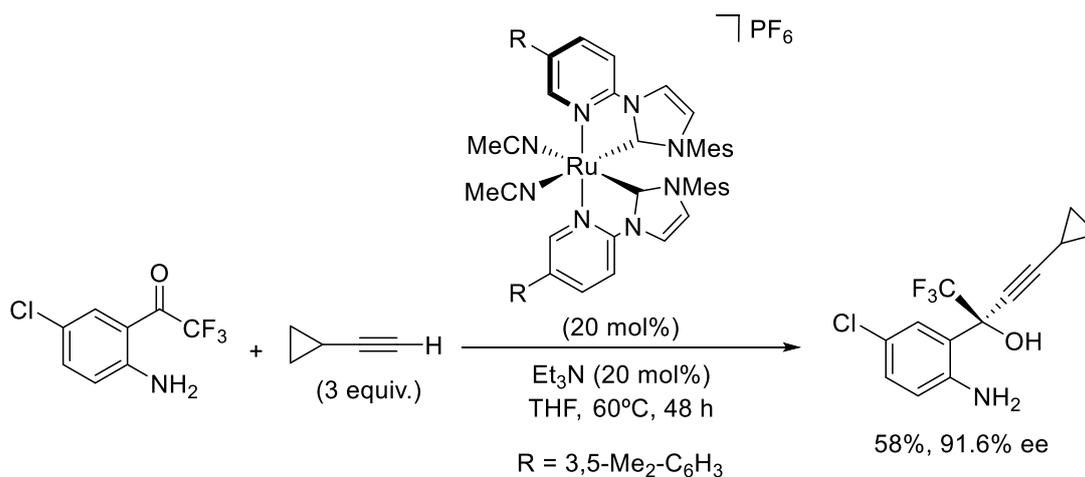
En los últimos años, los complejos octaédricos de rodio muy impedidos estéricamente y donde el estereocentro inductor de la quiralidad está centrado en el metal están mostrando buenas aplicaciones en la alquínilación de 2-trifluoroacetilimidazoles,<sup>68</sup> trifluorometilcetonas<sup>69</sup> y aldehídos aromáticos.<sup>70</sup> Resulta interesante señalar que estos complejos quirales en ocasiones se preparan a partir de ligandos sin ningún estereocentro en su estructura, obteniéndose la mezcla racémica del complejo que posteriormente se resuelve empleando un auxiliar quiral, como en el ejemplo que se muestra en el Esquema 21.

Capítulo 1. Introducción y objetivos



**Esquema 21.** Preparación de complejos octaédricos quirales de rodio a partir de ligandos sin estereocentros.

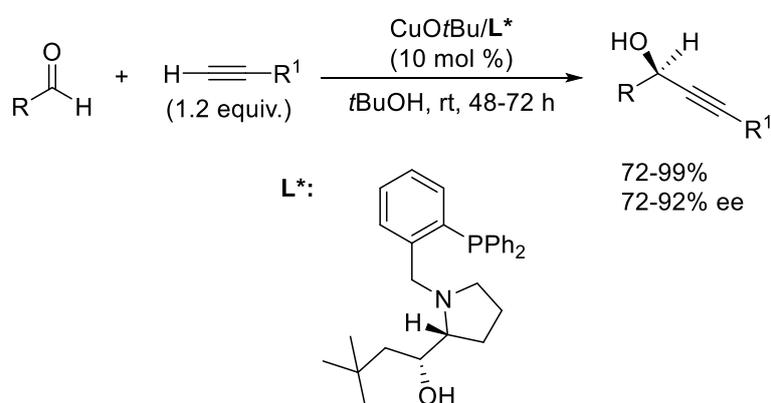
De manera similar, se han preparado complejos octaédricos de rutenio que se han empleado en la preparación enantioselectiva de importantes alcoholes propargílicos intermedios en la síntesis del fármaco Efavirenz, utilizado en el tratamiento del VIH (Esquema 22).<sup>71</sup>



**Esquema 22.** Preparación enantioselectiva de alcoholes propargílicos intermedios en la síntesis de Efavirenz.

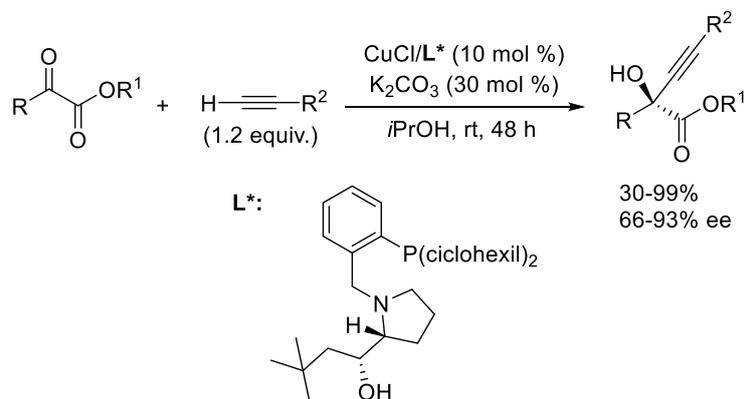
También algunos complejos híbridos oxazolona-NHC<sup>72</sup> y complejos con ligandos quirales tipo bis(imidazolil)fenilo de rodio,<sup>73</sup> así como complejos quirales Ni<sup>II</sup>-salen<sup>74</sup> han dado buenos resultados en la alquilación de  $\alpha$ -trifluorometilcetonas.

Como se ha comentado anteriormente, uno de los metales más empleados en reacciones de alquilación enantioselectivas de sustratos carbonílicos es el cobre. Los complejos de este metal se preparan fácilmente a partir de sales de cobre y son, en general, catalizadores más económicos que los de plata, rodio y rutenio. Los ligandos que mejor funcionan con el cobre suelen ser bisoxazolininas, bisfosfinas, aminofosfinas, como en el ejemplo del Esquema 23. En este trabajo publicado en 2013, de Mori y Sawamura, se utiliza como ligando quiral un hidroxiaminofosfano derivado del prolinol. La presencia del grupo hidroxilo en el ligando en este caso es vital para alcanzar buenas enantioselectividades, ya que forma puentes de hidrógeno con el sustrato que ayudan al cobre en un proceso de catálisis cooperativa.<sup>75</sup>



**Esquema 23.** Alquilación enantioselectiva de aldehídos catalizada por cobre y un ligando hidroxiaminofosfano derivado del prolinol.

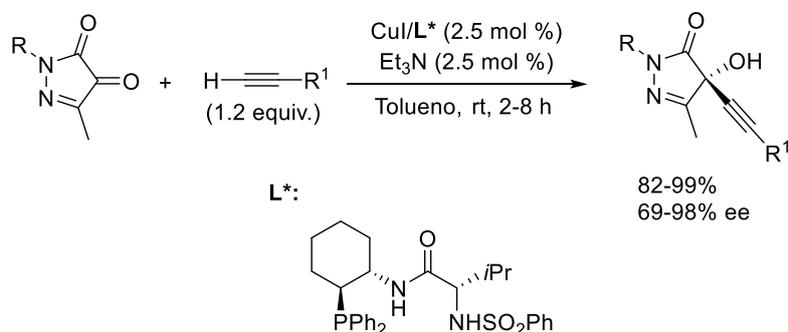
También son eficaces los sistemas catalíticos de cobre en la adición de alquinos terminales a cetonas activadas. Este es el caso del trabajo realizado también por Mori y Sawamura en 2018, empleando el mismo tipo de sistema catalítico Cu<sup>I</sup>/aminofosfina en la adición de alquinos a  $\alpha$ -cetoésteres. Se obtuvieron los correspondientes hidroxiésteres con buenos rendimientos y valores de enantioselectividad que oscilaron entre moderados y buenos (Esquema 24).<sup>76</sup>



**Esquema 24.** Alquilación enantioselectiva de  $\alpha$ -cetoésteres catalizada por cobre.

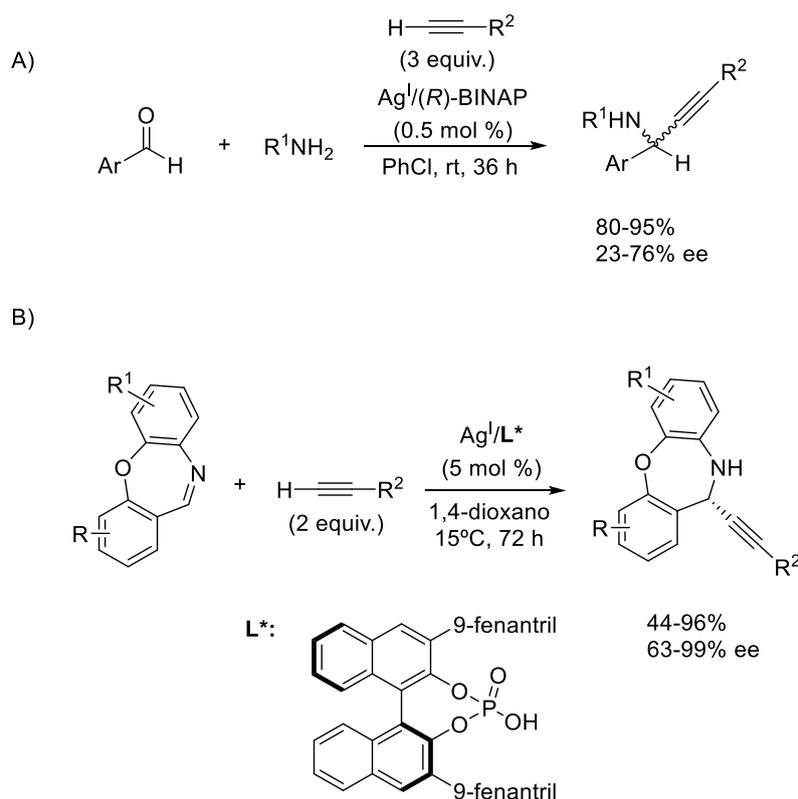
Cabe mencionar que la formación del derivado de alquilcobre requiere de la presencia de una base para la deprotonación del alquino, por lo que en ocasiones la reacción no tolera compuestos carbonílicos fácilmente enolizables.

Las pirazol-4,5-dionas son otro tipo de cetonas activadas, cíclicas en este caso, que han servido como sustratos de este tipo de reacciones. Así, el grupo de Wu publicó en 2019 la alquinilación de estas estructuras en presencia de yoduro de cobre y una amidofosfina quiral como ligando (Esquema 25).<sup>77</sup>



**Esquema 25.** Alquinilación de pirazol-4,5-dionas catalizada por cobre.

En cuanto a reacciones de alquinilación de iminas catalizadas por estos metales de transición, se han empleado con éxito sistemas catalíticos basados en  $\text{Ag}^{\text{I}}$  en la adición de alquinos terminales a N-arilaldiminas (Esquema 25, A),<sup>78</sup> así como a aldminas cíclicas de 7 eslabones (Esquema 26, B).<sup>79</sup>

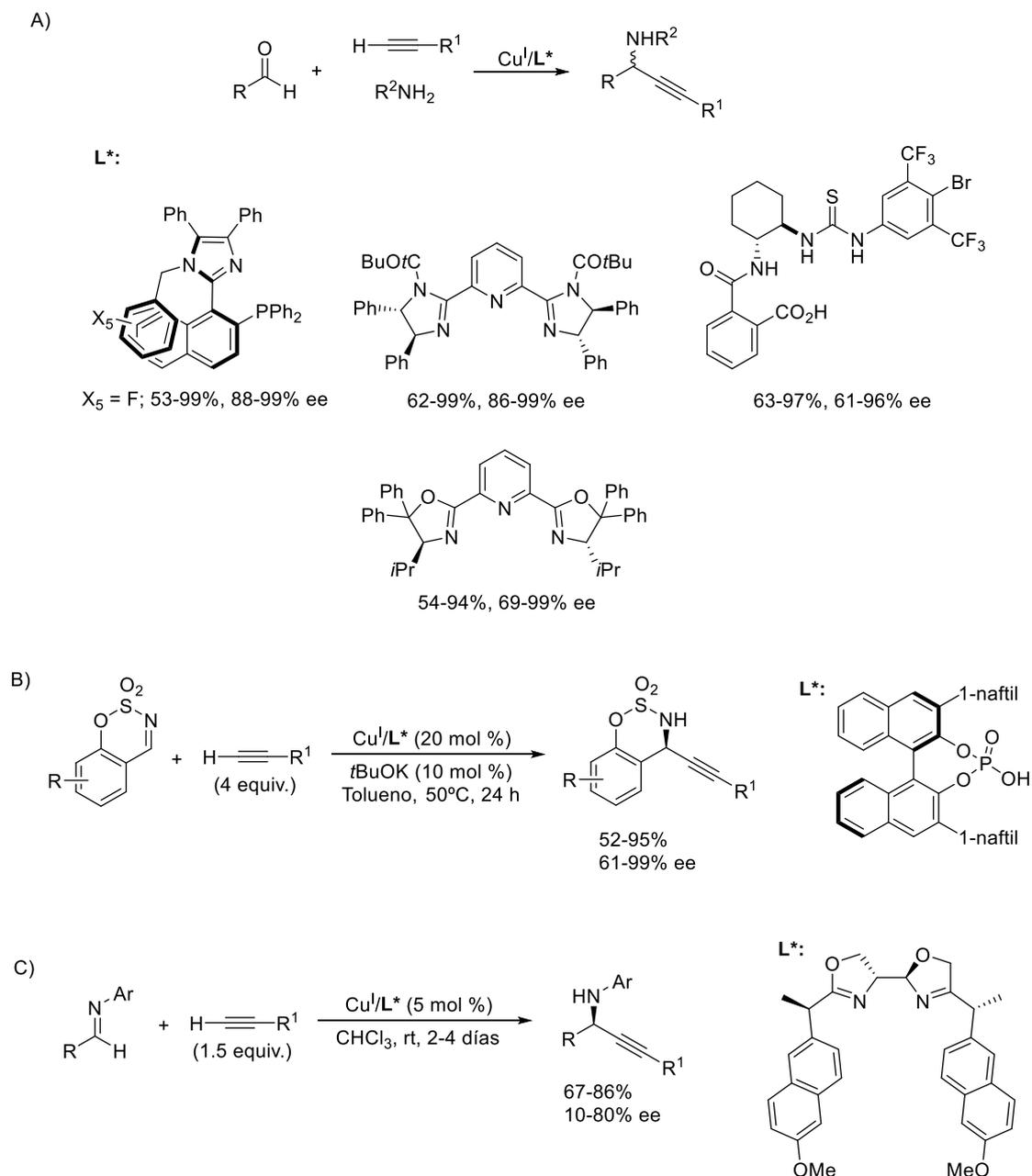


**Esquema 26.** A) Alquinilación enantioselectiva de N-arilaldiminas B) Alquinilación enantioselectiva de aldminas cíclicas de 7 eslabones.

Los derivados de N-arilaldimina fueron generados *in situ* por reacción del correspondiente aldehído aromático con anilina, siendo los valores de enantioselectividad alcanzados bastante moderados. Por el contrario, la alquinilación de las aldminas cíclicas transcurrió con elevado

enantiocontrol cuando se combina la catálisis con  $\text{Ag}^I$  junto con la catálisis con un ácido fosfórico quiral derivado del BINOL.

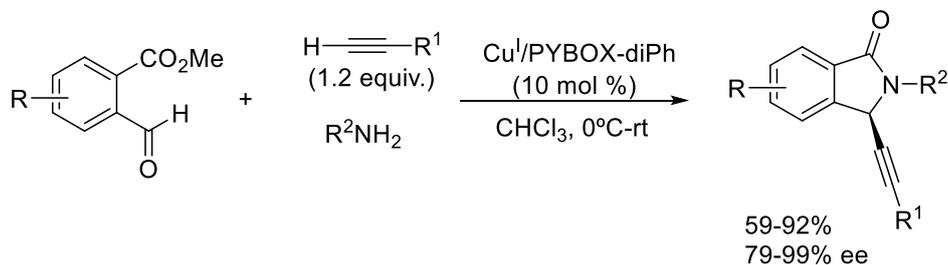
En lo relativo a alquilaciones de aldiminas en presencia de catalizadores basados en cobre, pueden encontrarse en bibliografía varios ejemplos en los que la aldimina es generada *in situ* en reacciones tricomponente (Esquema 27, A),<sup>80</sup> adiciones a sulfonilaldiminas cíclicas (Esquema 27, B)<sup>81</sup> y a arilaldiminas (Esquema 27, C).<sup>82</sup> De nuevo, en algunas ocasiones en lugar de un ligando quiral lo que se utiliza es un organocatalizador en un proceso de catálisis cooperativa como puede verse en los ejemplos del Esquema 27, donde se utiliza como co-catalizador o una tiourea que lleva además un ácido carboxílico<sup>80f</sup> o un ácido fosfórico quiral derivado de BINOL.<sup>81</sup>



**Esquema 27.** A) Alquilación de aldiminas generadas *in situ* B) Alquilación de aldiminas cíclicas C) Alquilación de N-arilaldiminas.

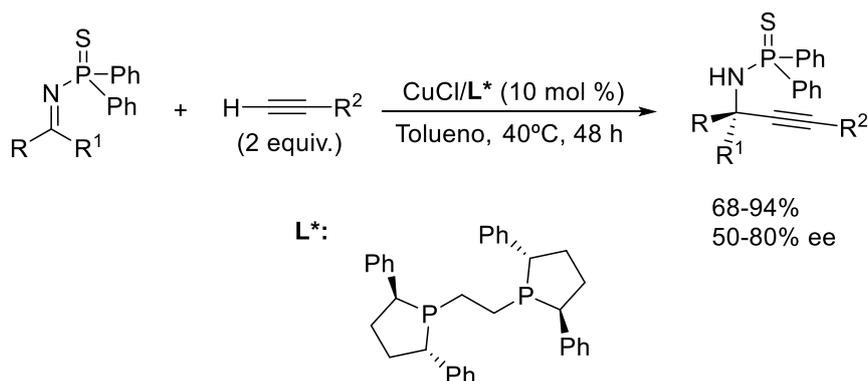
Una aplicación interesante de este tipo de reacciones tricomponente utilizando ligandos quirales de tipo bisoxazolina es la preparación *one-pot* de 3-alkinilisoindolin-1-onas partiendo

de 2-formilbenzoatos desarrollada por Singh, donde además de la alquiniación enantioselectiva se produce una reacción de lactamización. Algunos de los productos finales se transformaron en isoindolinonas conocidas por su actividad farmacológica (Esquema 28).<sup>83</sup>



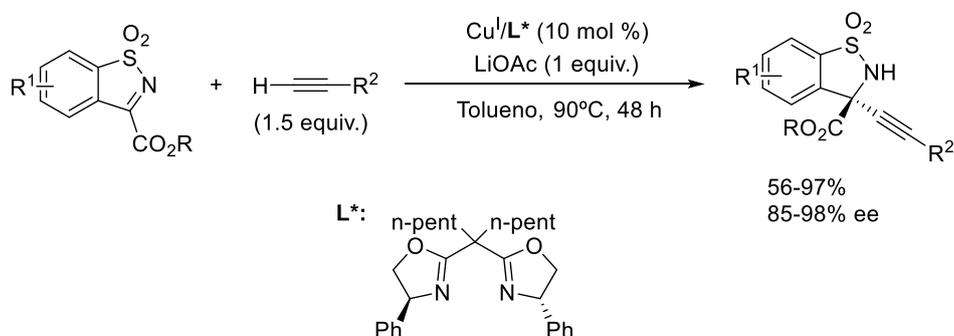
**Esquema 28.** Reacción *one-pot* de alquiniación/lactamización catalizada por cobre.

Las alquiniaciones utilizando cobre también transcurren con rendimientos aceptables si se parte de cetiminas que están activadas con un grupo electroattractor de carga en el átomo de nitrógeno. Por ejemplo, Shibasaki utilizó un grupo tiosfinoilo y en presencia de una etilenbifosfina quirál obtuvo las correspondientes amidas propargílicas con un estereocentro cuaternario con buenos rendimientos químicos, aunque con enantioselectividades moderadas (Esquema 29).<sup>84</sup>



**Esquema 29.** Alquiniación enantioselectiva de tiosfinoilcetiminas catalizada por cobre.

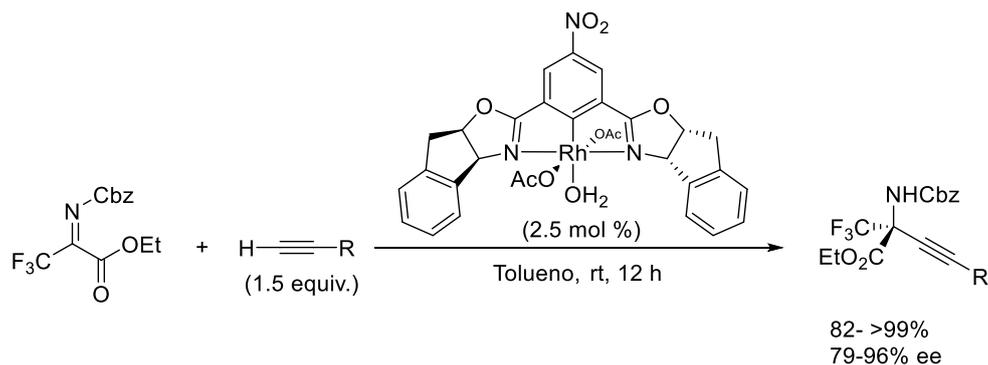
Los iminoésteres también son sustratos de partida convenientes para estas alquiniaciones y, por ejemplo, Xie y Zhang han llevado a cabo la alquiniación enantioselectiva de N-sulfonil- $\alpha$ -iminoésteres cíclicos utilizando un sistema catalítico basado en Cu<sup>I</sup>/bisoxazolona con muy buenos resultados (Esquema 30).<sup>85</sup>



**Esquema 30.** Alquiniación de sulfoniliminoésteres cíclicos catalizada por cobre.

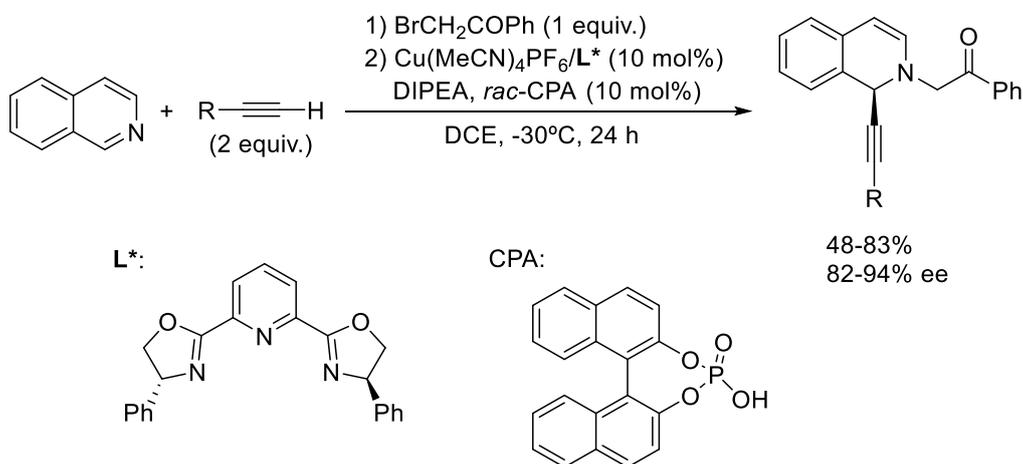
El grupo de Jia también ha realizado la alquilación de N-sulfonil- $\alpha$ -iminoésteres cíclicos similares, pero utilizando Ni<sup>II</sup> en presencia de ligandos difosfina quirales con resultados similares a los obtenidos por Xie y Zhang.<sup>86</sup> Cálculos teóricos han puesto en evidencia que el proceso parece transcurrir a través de una reacción de tipo Friedel-Crafts *vía* activación electrófila del sustrato.

También se ha descrito, con buenos resultados en cuanto a enantioselectividad, la adición de alquinos terminales a cetimas muy activadas, como son los  $\alpha$ -iminoésteres derivados de trifluoropiruvatos que llevan además un grupo electroattractor como sustituyente en el nitrógeno, en presencia de complejos octaédricos de rodio con ligandos quirales (Esquema 31).<sup>87</sup>



**Esquema 31.** Alquilación enantioselectiva de iminas derivadas de trifluoropiruvatos

Para terminar este apartado, hay que señalar que las reacciones de alquilación en presencia de cobre también se pueden llevar a cabo sobre sales de iminio con buenos resultados,<sup>88</sup> como en el ejemplo que se muestra en el Esquema 32, donde se realiza una alquilación desaromatizante sobre isoquinolinas catalizada por cobre.<sup>88d</sup>



**Esquema 32.** Alquilación enantioselectiva desaromatizante de isoquinolinas catalizada por cobre.

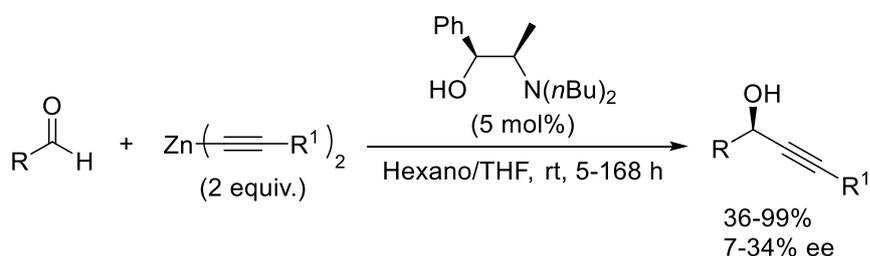
## 1.4.2 Alquilaciones catalíticas enantioselectivas con reactivos organozíncicos

### 1.4.2.1 Adiciones enantioselectivas de derivados de alquilzinc a aldehídos

Como se ha comentado con anterioridad, los sistemas catalíticos basados en zinc son, junto con los basados en cobre, los más empleados en reacciones de adición catalítica enantioselectiva de alquinos terminales a compuestos carbonílicos e iminas, ya que los reactivos

organozínicos tienen una reactividad más moderada que otros organometálicos y son compatibles con gran variedad de grupos funcionales, si bien es cierto que esta menor nucleofilia conlleva en ocasiones la necesidad de emplear más equivalentes del reactivo y una mayor carga de ligando.

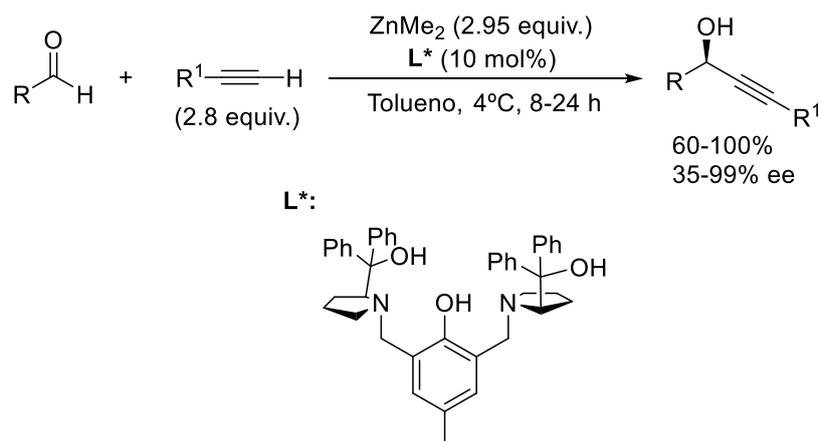
La primera alquilación enantioselectiva de aldehídos usando dialquilzinc fue descrita en el año 1990 por Soai, empleando como ligando quiral un derivado de efedrina que había proporcionado previamente buenos resultados en cuanto a enantioselectividad en reacciones de etilación de aldehídos con dietilzinc (Esquema 33).<sup>89</sup> Sin embargo, no se obtuvieron buenas enantioselectividades en la alquilación. Este hecho ponía de manifiesto la dificultad en la elección del ligando en este tipo de adiciones enantioselectivas debido, como ya se ha comentado, a la gran diferencia de reactividad de las distintas especies organozínicas. Aun así, este trabajo supuso la demostración de la viabilidad de utilizar especies de alquilzinc como nucleófilos en la alquilación enantioselectiva de aldehídos.



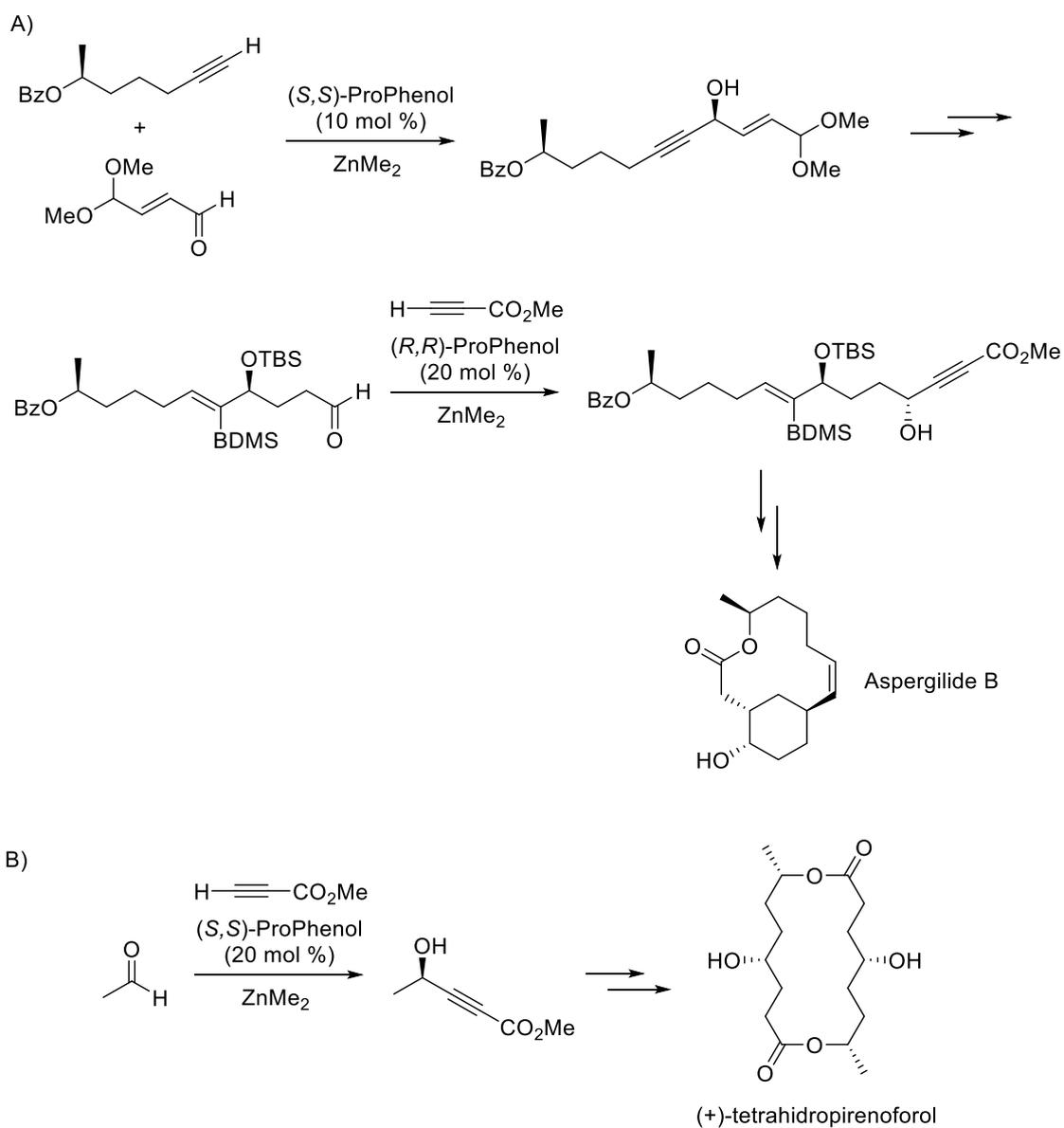
**Esquema 33.** Primer ejemplo de alquilación enantioselectiva de aldehídos con dialquilzinc.

Los derivados de alquil alquilzinc pueden generarse *in situ* a partir de un dialquilzinc,<sup>31</sup> normalmente dietil- o dimetilzinc, y un alquino terminal y son derivados mucho menos reactivos que los derivados de dialquilzinc, lo que permite mejorar considerablemente los resultados de enantioselectividad al transcurrir la reacción que proporciona el producto racémico en mucha menor extensión. Además, estos reactivos transfieren preferentemente el grupo alquino antes que el alquilo. La elección del ligando quiral y de las condiciones de reacción (temperatura, disolvente, ...) e incluso la adición de diferentes aditivos es crítica para controlar tanto la enantioselectividad como la competencia entre los procesos de alquilación y alquilación. De nuevo, los ligandos que mejores resultados han proporcionado en la alquilación de aldehídos con derivados de alquilzinc son aminoalcoholes, derivados de BINOL, hidroxiamidas e hidroxisulfonamidas, derivados de oxazolina e hidroximiinas.<sup>56</sup>

Por ejemplo Trost utilizó el ligando ProPhenol en la alquilación de aldehídos aromáticos, alifáticos y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con excelentes resultados en cuanto a rendimientos químicos y enantioselectividades (Esquema 34).<sup>90</sup> Además, Trost demostró la utilidad de este ligando llevando a cabo dos síntesis totales de productos de interés: el compuesto bioactivo Aspergilide B (Esquema 35, A)<sup>91</sup> y el (+)-Tetrahidropironoforol, precursor de un fármaco para el tratamiento del VIH (Esquema 35, B),<sup>92</sup> que incluyen en cada síntesis etapas de alquilación enantioselectiva.

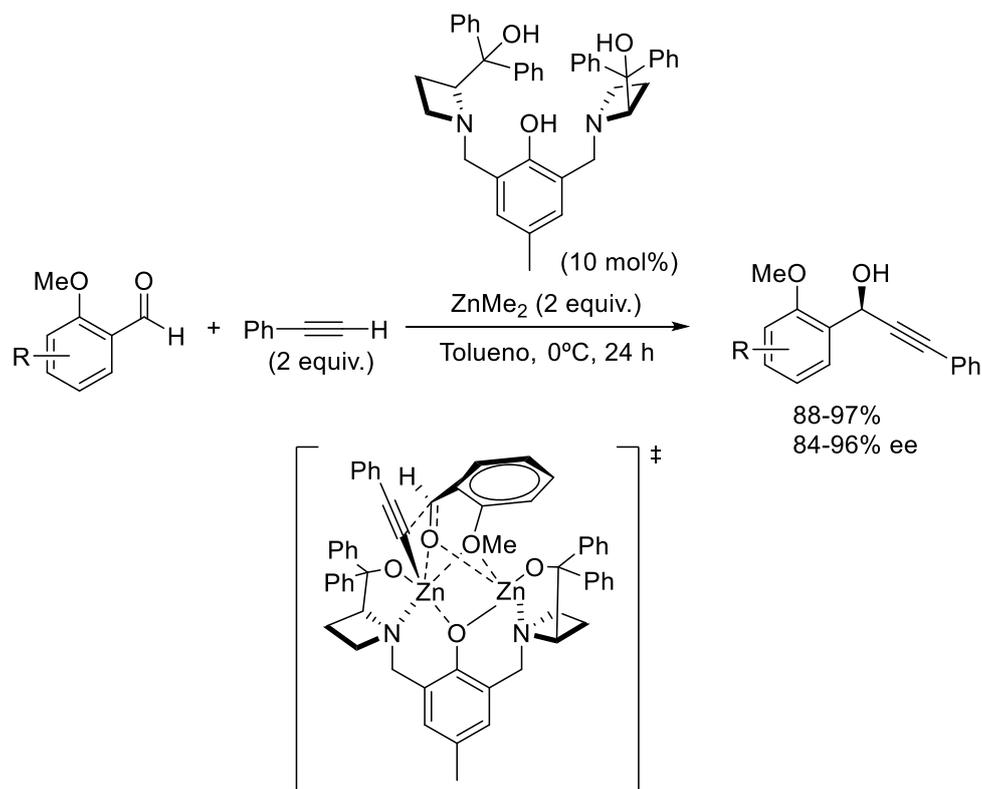


**Esquema 34.** Alquilación de aldehídos aromáticos, alifáticos y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados en presencia de un ligando ProPhenol quiral.



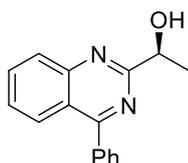
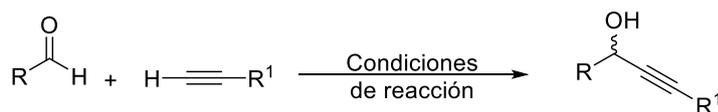
**Esquema 35.** A) Síntesis del Aspergilide B. B) Síntesis del (+)-tetrahidropirenoforol.

Wang también ha utilizado recientemente un ligando similar al ProPhenol de Trost, en este caso con dos grupos azetidina en lugar de prolinoles, pero sólo obtiene buenos resultados en la alquilación de aldehídos aromáticos sustituidos en la posición *orto* con un grupo electroattractor.<sup>93</sup> El autor propone la formación de un estado de transición estable y estructuralmente rígido, por quelación de los derivados de benzaldehído sustituidos en la posición *orto* a uno de los átomos de zinc, como responsable de la alta enantioselectividad observada para este tipo de aldehídos (Esquema 36).

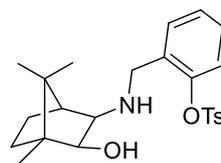


**Esquema 36.** Alquilación catalítica enantioselectiva de aldehídos sustituidos en la posición *orto*.

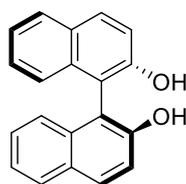
En numerosas ocasiones, el uso de aditivos y la presencia de otros ácidos de Lewis en cantidades catalíticas tiene un efecto muy favorable en la enantioselectividad del proceso. El Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> ha sido muy utilizado para este propósito, como se muestra en los ejemplos recientes debidos a Ulukanli en 2014,<sup>94</sup> Pu en 2015<sup>95</sup> y Lee en 2016<sup>96</sup> (Esquema 37).



Ulikanli;  
 $\text{ZnEt}_2$  (2 equiv.),  $\text{L}^*$  (10 mol %)  
 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (25 mol %), THF,  $-10^\circ\text{C}$ , 40 h  
 67-98%, 13-97% ee



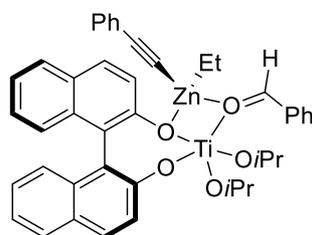
Lee;  
 $\text{ZnMe}_2$  (2 equiv.),  $\text{L}^*$  (20 mol %)  
 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (20 mol %), hexano,  $-20^\circ\text{C}$ , 5 h  
 87-96%, 82-99% ee



Pu;  
 $\text{Zn}$  (6 eq),  $\text{R}^2\text{I}$  (8-12 equiv.),  $\text{L}^*$  (40 mol %)  
 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (1 equiv.), THF, rt, 12-24 h  
 58-96%, 85-96% ee

**Esquema 37.** Alquinilación enantioselectiva de aldehídos catalizada por sistemas  $\text{Zn}^{\text{II}}/\text{Ti}^{\text{IV}}/\text{Ligando}$ .

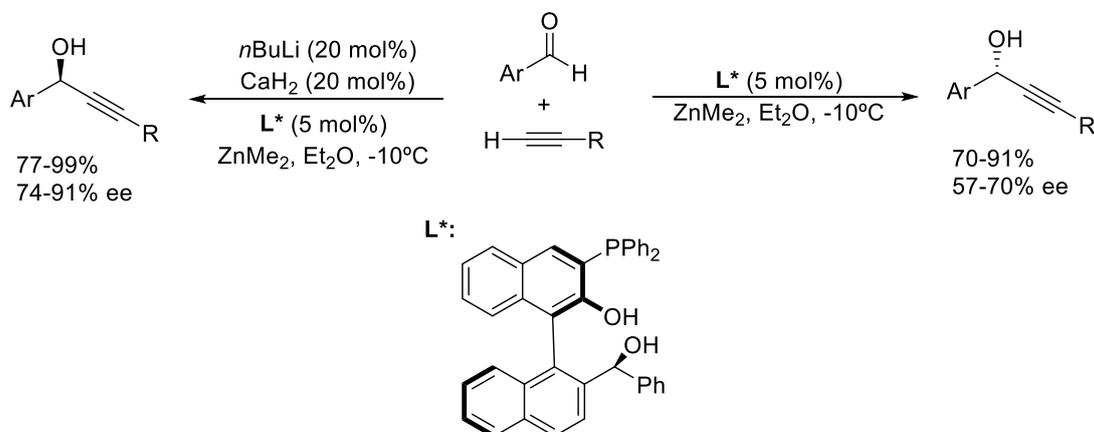
El trabajo de Pu presenta la ventaja de que evita trabajar con dimetil- o dietilzinc, reactivos caros y muy sensibles a la humedad, que incluso pueden combustionar espontáneamente en presencia de ella. El complejo formado por el  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  y el BINOL es capaz de activar el zinc en polvo que, en presencia de un yoduro de alquilo, genera el correspondiente reactivo organozíncico para rápidamente desprotonar al alquino terminal, dando lugar al derivado de alquinilzinc correspondiente. Los autores propusieron además el estado de transición bimetálico que se representa en la Figura 6,<sup>94a</sup> con el oxígeno carbonílico, el ligando y dos restos isopropóxido coordinados al átomo de titanio y el zinc en entorno tetraédrico, coordinando también al oxígeno del carbonilo y a uno de los oxígenos del ligando. Los autores proponen este estado de transición como posible responsable de la alta enantioselectividad observada, si bien no descartan que el mecanismo real pueda ser más complejo. Incluso podrían estar involucradas especies de alquiniltitanio, como ha sido propuesto previamente en otros trabajos.<sup>97</sup>



**Figura 6.** Estado de transición propuesto por Pu en la alquinilación de benzaldehído con fenilacetileno promovida por (S)-BINOL- $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ -Zn- EtI.

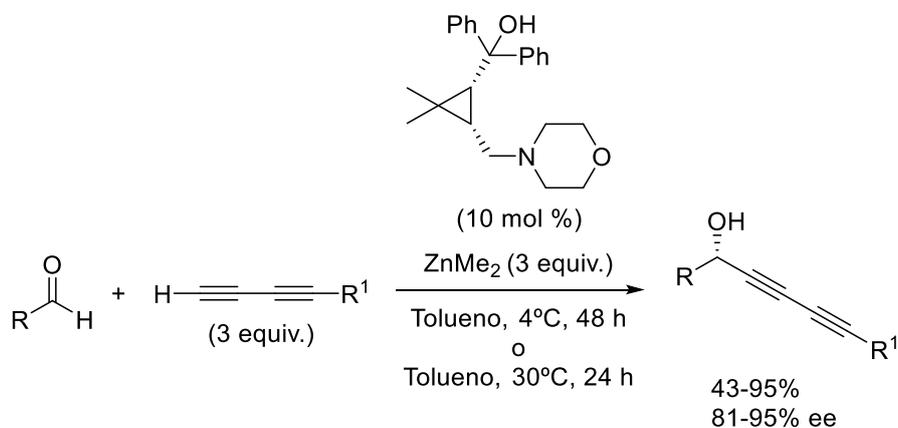
La influencia que pueden tener los aditivos y la presencia de otros metales en la enantioselectividad de la reacción se pone de nuevo de manifiesto en el trabajo realizado por Xu y colaboradores,<sup>98</sup> que encontraron que la alquinilación de aldehídos aromáticos con

dimetilzinc y alquinos terminales en presencia del fosfinodiol del Esquema 38 proporcionó preferentemente alcoholes propargílicos de configuración *S*, mientras que el uso adicional de hidruro de calcio y *n*-butillitio junto con los mismos ligandos proporcionó los productos de configuración *R* con altos rendimientos y excelentes enantioselectividades.



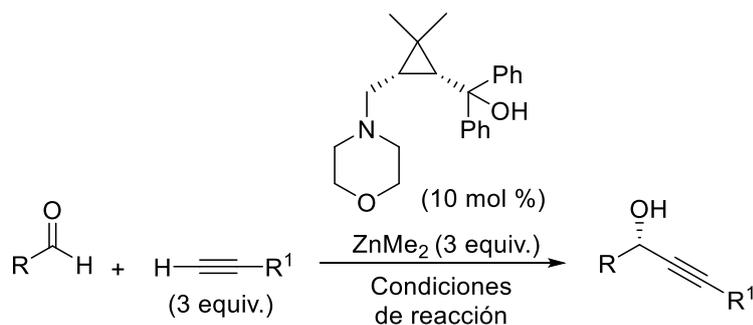
**Esquema 38.** Inversión de la enantioselectividad en la alquilación de aldehídos en presencia de un ligando fosfinodiol al añadir *n*-BuLi y CaH<sub>2</sub>.

En los últimos años también se ha extendido este tipo de alquilaciones a la adición enantioselectiva de 1,3-diinos a aldehídos aromáticos y alifáticos. La reacción transcurre con buenos resultados en cuanto a enantioselectividad cuando se emplean aldehídos aromáticos y se utiliza como ligando el aminoalcohol del Esquema 39. Sin embargo, con aldehídos alifáticos como sustratos la enantioselectividad es moderada.<sup>99</sup>



**Esquema 39.** Adición catalítica enantioselectiva de 1,3-diinos a aldehídos.

Este mismo aminoalcohol también se ha usado como ligando quiral en la adición enantioselectiva de alquíníteres y alquínísteres a aldehídos, en el que es el último trabajo publicado hasta la fecha sobre alquilaciones catalíticas enantioselectivas de aldehídos con reactivos organozíncicos (Esquema 40).<sup>40a</sup>



R = Ar, R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>, tolueno, 0°C, 48 h; 71-83%, 86-92% ee

R = Ar, R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-C(O)R<sup>2</sup>, tolueno, 0°C, 48 h; 60-93%, 70-95% ee

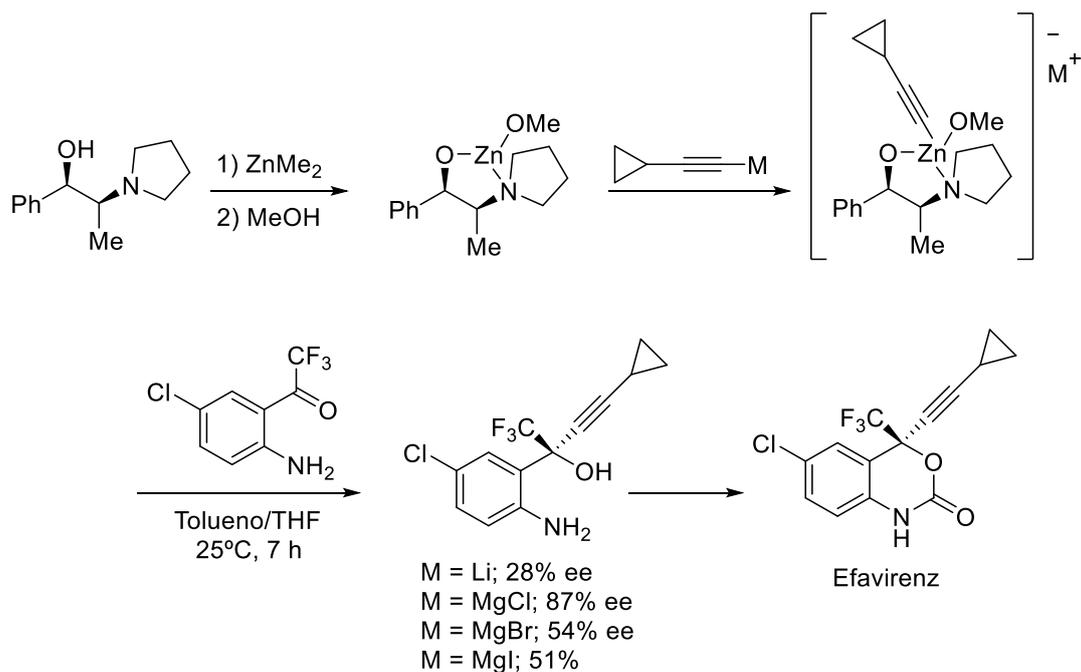
R = alquil, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>O-C(O)R<sup>2</sup>, tolueno, -20°C, 48 h; 40-87%, 80-95% ee

**Esquema 40.** Adición catalítica enantioselectiva de alquiniéteres y alquiniésteres a aldehídos.

#### 1.4.2.2 Adiciones enantioselectivas de derivados de alquinizinc a cetonas activadas

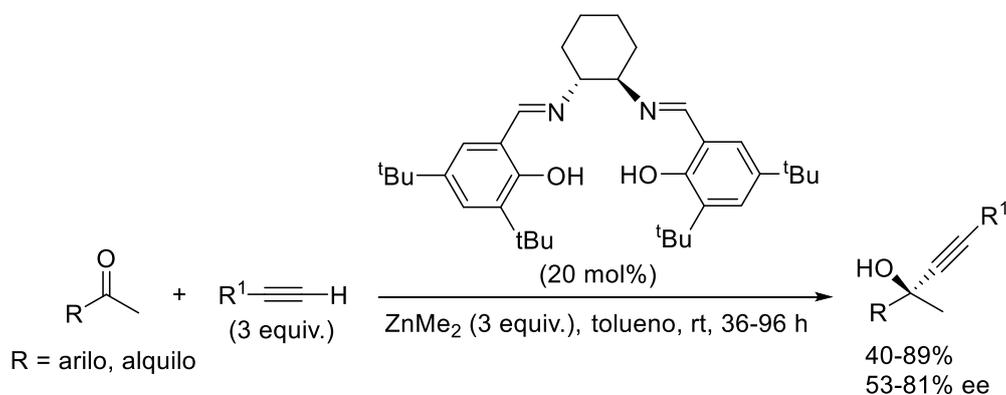
La síntesis enantioselectiva de alcoholes propargílicos terciarios utilizando derivados de alquinizinc es más compleja ya que los sustratos son cetonas, mucho menos reactivas que los aldehídos y además, como ya se ha mencionado anteriormente, la discriminación entre las dos caras proquirales del grupo carbonilo está más dificultada. Sin embargo, como los derivados de alquinizinc son bastante más nucleófilos que los derivados de dialquilizinc, en los últimos años han ido apareciendo cada vez más ejemplos de ligandos que proporcionan buenos resultados en la alquiniación de cetonas incluso sin grupos electroattractores.

La primera alquiniación enantioselectiva de cetonas fue desarrollada en la compañía Merck, durante la búsqueda de un sistema eficiente para la síntesis de un precursor del fármaco Efavirenz. Para ello, se usaron organozincatos que se adicionaron sobre una trifluorometilcetona, consiguiendo enantioselectividades de hasta el 98% ee (Esquema 41).<sup>100</sup> Los organozincatos empleados como nucleófilos se prepararon a partir de un acetiluro metálico derivado del ciclopropilacetileno, dimetilzinc, metanol y un aminoalcohol quiral derivado de norefedrina, que se utilizó en cantidades estequiométricas. Posteriormente, Carreira consiguió la síntesis enantioselectiva autocatalítica del mismo intermedio.<sup>101</sup>



**Esquema 41.** Síntesis enantioselectiva del fármaco Efavirenz.

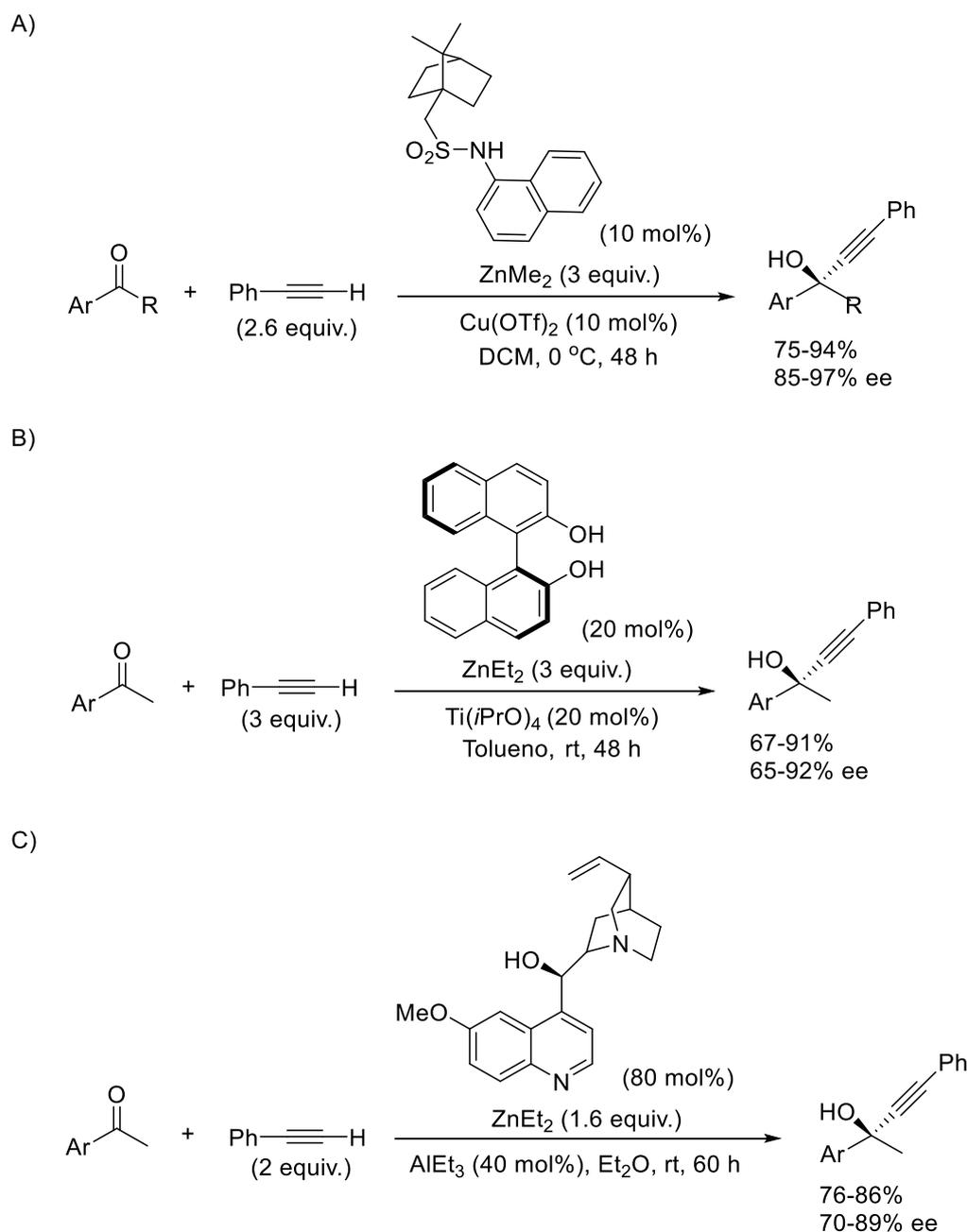
El primer ejemplo de alquilación enantioselectiva de una cetona con reactivos derivados de alquilzinc en presencia de cantidades catalíticas de un ligando quiral fue debido a Cozzi en 2003, quien usó un ligando quiral de tipo salen en presencia de  $\text{ZnMe}_2$  y un alquino terminal, aunque las enantioselectividades alcanzadas fueron moderadas (Esquema 42).<sup>102</sup>



**Esquema 42.** Alquilación catalítica enantioselectiva de cetonas con un ligando tipo salen.

Katsuki logró mejorar los resultados de Cozzi utilizando también ligandos tipo salen pero mucho más voluminosos.<sup>103</sup> Desde entonces han aparecido en bibliografía diferentes ligandos quirales que permiten llevar a cabo alquilación enantioselectiva de cetonas, aunque en muchos casos con enantioselectividades moderadas y cargas del ligando elevadas.<sup>56</sup>

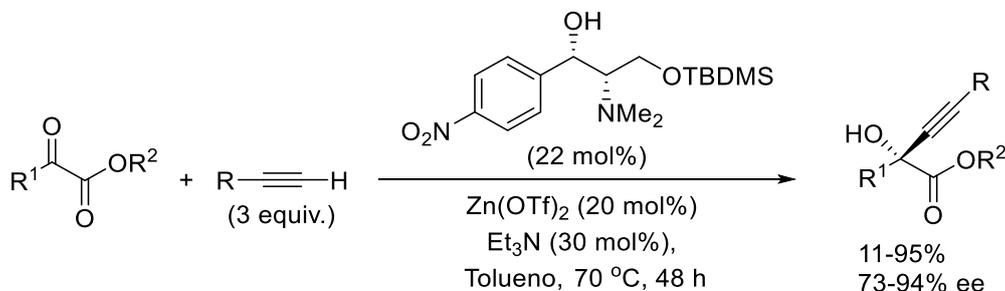
En ocasiones, la presencia de otro ácido de Lewis como  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,<sup>104</sup>  $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ <sup>105</sup> o  $\text{AlEt}_3$ <sup>106</sup> es vital para obtener buenas enantioselectividades, como en los ejemplos que se muestran en Esquema 43.



**Esquema 43.** Alquinilación catalítica enantioselectiva de cetonas utilizando un dialquilzinc, un alquino terminal, un ligando quiral y ácidos de Lewis.

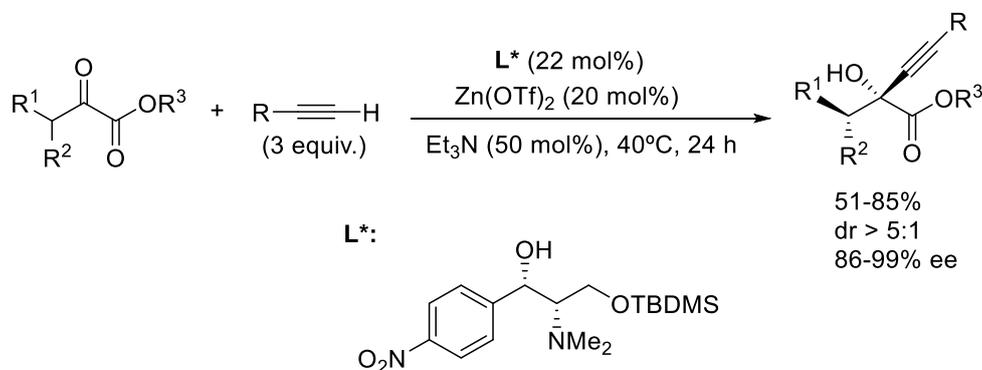
El control de la enantioselectividad en la alquinilación de cetonas activadas que lleven un grupo extractor de carga en la posición alfa al grupo carbonilo, como cetonas  $\alpha$ -fluoradas,  $\alpha$ -cetoésteres o 1,2-dicetonas, es más complicado que el de la alquilación, pues los derivados de alquinilzinc son más reactivos y junto con la mayor electrofilia de este tipo de cetonas hace que la reacción no catalizada compita con el proceso enantioselectivo. Además, algunos de estos electrófilos, como los  $\alpha$ -cetoésteres, pueden actuar como ligandos quelantes del zinc aumentando la reactividad de la especie alquinilzínica. En estos casos es importante que el ligando quiral utilizado presente una gran actividad para favorecer la formación del producto quiral. Por eso, no son muchos los ejemplos que aparecen en la bibliografía sobre la alquinilación enantioselectiva con reactivos organozínicos de este tipo de sustratos.

El primer ejemplo de alquiniación enantioselectiva de un  $\alpha$ -cetoésteres fue presentado por el grupo de Jiang en 2002,<sup>107</sup> que utilizó el protocolo descrito por Carreira<sup>108</sup> para generar el derivado de alquiniación *in situ* a partir de un alquino terminal, cantidades catalíticas triflato de zinc y la presencia de una base. Se empleó como ligando quiral el 1,2-aminoalcohol del Esquema 44 y se obtuvieron rendimientos y enantioselectividades excelentes para  $\alpha$ -cetoésteres aromáticos. Sin embargo, los resultados fueron notablemente peores para cetoésteres alquílicos enolizables, probablemente debido al uso de la base.



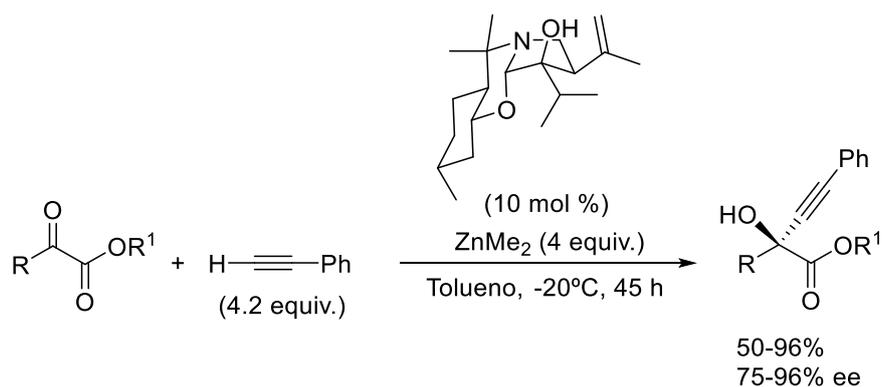
**Esquema 44.** Primera alquiniación catalítica enantioselectiva de  $\alpha$ -cetoésteres empleando 1,2-aminoalcoholes y derivados de alquiniación zinc generados según el protocolo de Carreira.

En el 2017 Johnson mejoró estos resultados utilizando  $\alpha$ -cetoésteres racémicos con un estereocentro en posición  $\beta$ . El derivado de alquiniación zinc se generó en las mismas condiciones de Carreira, pero en ausencia de disolvente. En presencia del mismo ligando utilizado por Jiang, la alquiniación condujo, mediante una vía enantioconvergente, a  $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -alquiniación ésteres con dos estereocentros en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  con excelentes diastereo y enantioselectividad y con una amplia tolerancia de grupos funcionales (Esquema 45).<sup>109</sup>



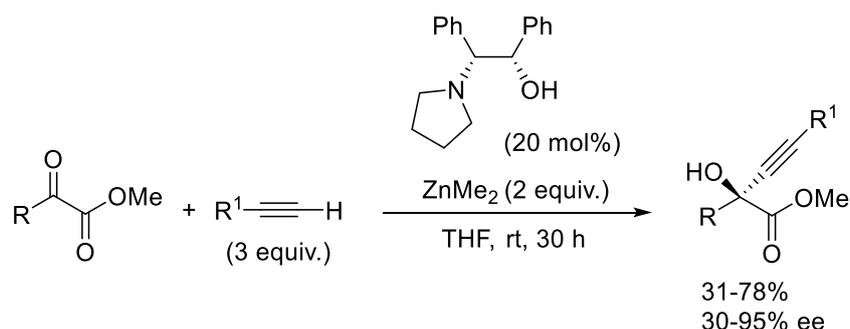
**Esquema 45.** Alquiniación estereoconvergente de  $\alpha$ -cetoésteres.

En el grupo de investigación al que me he incorporado para realizar esta Tesis Doctoral también se han realizado alquiniaciones enantioselectivas de este mismo tipo de sustratos. En este caso, los derivados de alquiniación zinc se generaron a partir de un alquino terminal y dimetilzinc, y en presencia de una perhidro-1,3-benzoxazina como ligando se obtuvieron buenas enantioselectividades en la alquiniación de  $\alpha$ -cetoésteres aromáticos y algo más moderadas en alifáticos (Esquema 46).<sup>7</sup>



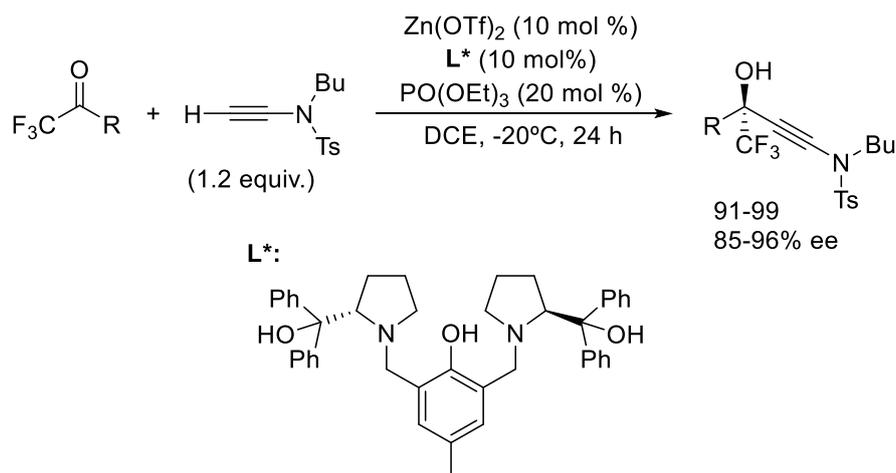
**Esquema 46.** Alquinilación catalítica enantioselectiva de  $\alpha$ -cetoésteres en presencia de perhidro-1,3-benzoxazinas quirales.

Por otro lado, Chen y colaboradores<sup>110</sup> también han descrito una alquinilación de  $\alpha$ -cetoésteres en presencia de un aminoalcohol quiral derivado de 1,2-difenil-etanolamina. Cuando el disolvente utilizado en la reacción fue THF, además de la adición también se produjo una resolución cinética que permitió alcanzar buenas enantioselectividades, pero a expensas de un rendimiento químico bajo. Los autores del trabajo no dieron una explicación al mecanismo de esta resolución (Esquema 47).



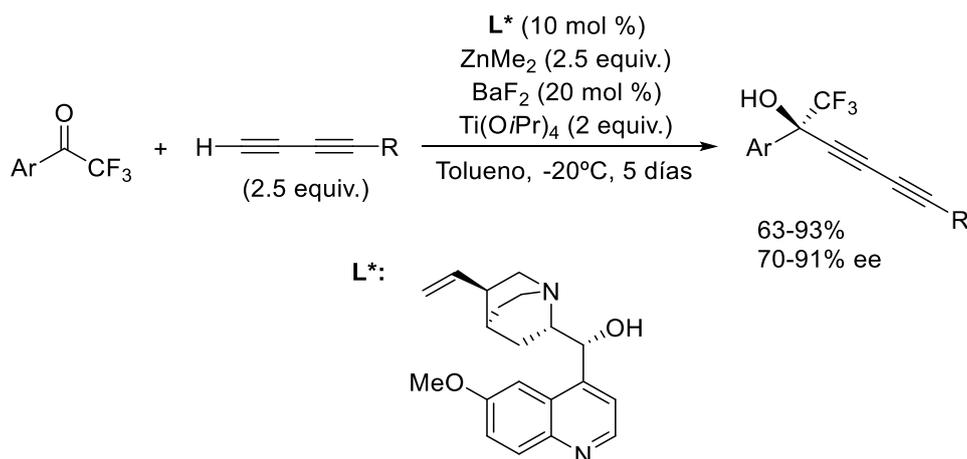
**Esquema 47.** Alquinilación catalítica enantioselectiva de  $\alpha$ -cetoésteres.

La alquinilación enantioselectiva de  $\alpha$ -trifluorocetonas con derivados de alquinilzinc también ha sido estudiada. Por ejemplo, recientemente Wolf preparó alcoholes trifluorometílicos quirales por adición de ynamidas terminales a las correspondientes cetonas, utilizando el protocolo de Carreira y en presencia del ProPhenol del Esquema 48.<sup>111</sup> La utilización de trietilfosfato como aditivo mejoró notablemente no sólo el rendimiento químico, sino también la enantioselectividad de la reacción. Las  $\beta$ -hidroxi-ynamidas finales son estructuras altamente funcionalizadas que pueden transformarse selectivamente en una gran variedad de productos.



**Esquema 48.** Alquilación enantioselectiva de  $\alpha$ -trifluorometilcetonas con ynamidas.

También puede encontrarse en la bibliografía la adición de 1,3-diinos a trifluorometilcetonas empleando un sistema catalítico bimetálico de  $\text{Zn}^{\text{II}}/\text{Ti}^{\text{IV}}$ /quinina (Esquema 49).<sup>112</sup> En este caso, fueron necesarias temperaturas de reacción inferiores a las empleadas en la adición de 1,3-diinos a aldehídos<sup>99</sup> y tiempos de reacción de hasta 5 días para obtener rendimientos y enantioselectividades que oscilaron entre moderados y buenos.

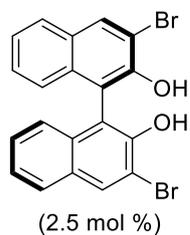
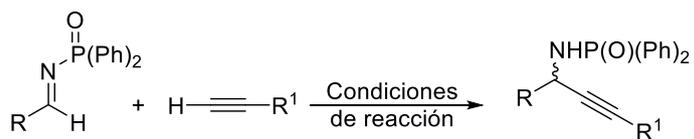


**Esquema 49.** Adición enantioselectiva de 1,3-diinos a  $\alpha$ -trifluorometilcetonas.

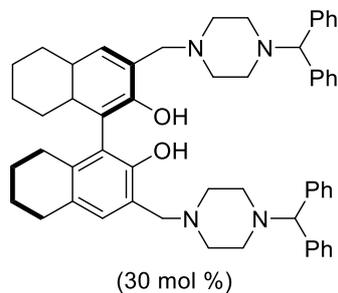
#### 1.4.2.3 Adiciones enantioselectivas de derivados de alquilzinc a aldiminas

Al igual que los alcoholes propargílicos quirales, las aminas propargílicas enantiopuras son compuestos de interés biológico y sintético. También es posible acceder a estos productos ópticamente activos por adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquilzinc a aldiminas que, a diferencia de sus análogos carbonílicos, requieren en numerosas ocasiones de algún tipo de activación adicional dada su menor reactividad.

Entre los distintos métodos de activación, la introducción de un grupo fosfinoilo en el nitrógeno de la imina permitió a los grupos de Pedro<sup>113</sup> y de Pu<sup>114</sup> adicionar con éxito distintos alquinos terminales empleando derivados de BINOL como ligandos (Esquema 50).



Pedro;  
 ZnMe<sub>2</sub> (6 equiv.),  
 alquino (7.2 equiv.),  
 tolueno, 0°C, 20-72 h  
 22-93%, 16-96% ee

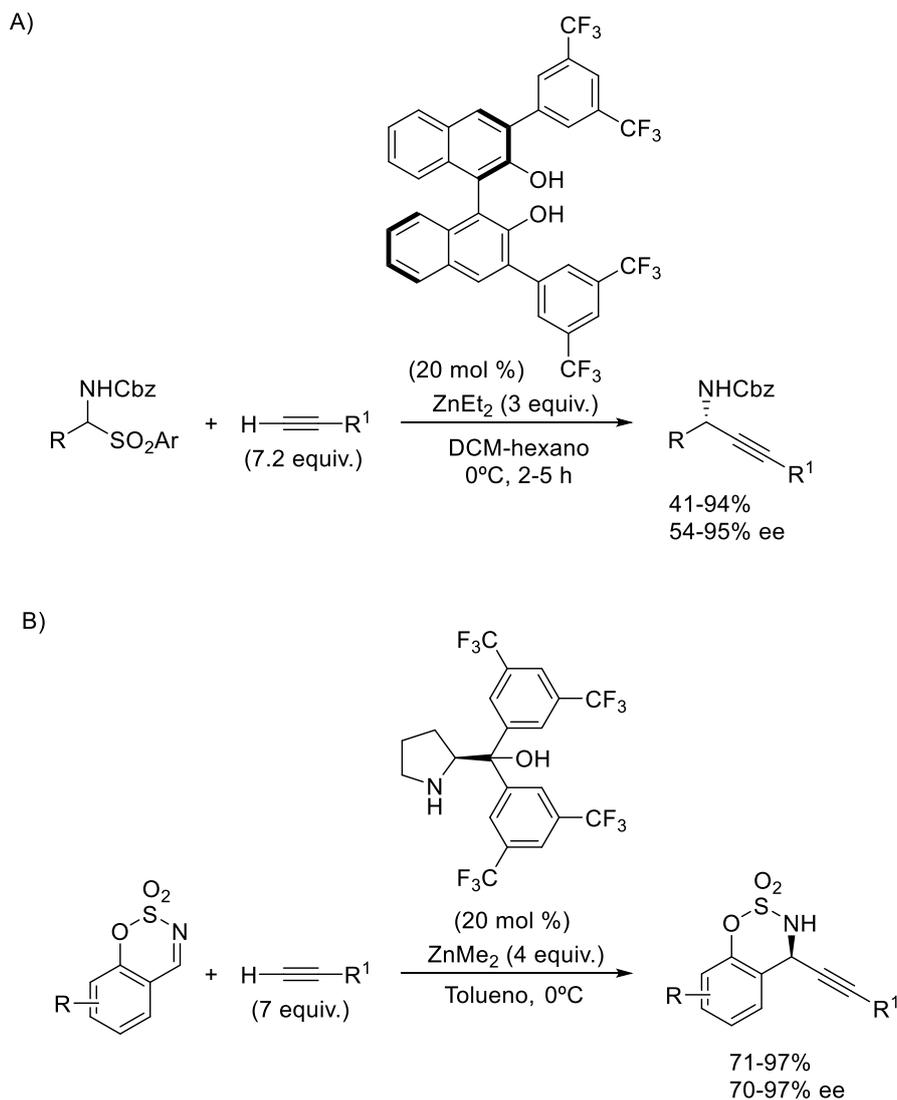


Pu;  
 ZnEt<sub>2</sub> (4 equiv.), alquino (4 equiv.),  
 Ti(OiPr)<sub>4</sub> (10 mol %), imidazol (10 mol %),  
 tolueno, 0°C, 48 h  
 40-80%, 52-85% ee

**Esquema 50.** Alquinilaciones enantioselectivas de fosfinoalaldiminas.

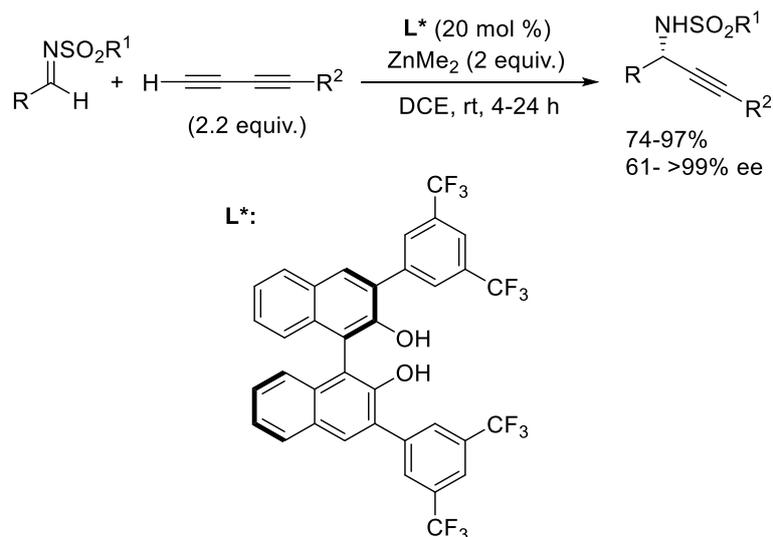
Es destacable la viabilidad del sistema catalítico de Pedro con tan baja carga de ligando quiral, pues aunque un 2.5 mol % pueda ser habitual en otro tipo de catálisis metálica, no lo es en el uso de reactivos organozíncicos (típicamente se suele emplear 10-20 mol %).

El grupo de Pedro ha estudiado en profundidad este tipo de reacciones en los últimos años y, por ejemplo, ha llevado a cabo la alquinilación de iminas con la protección -Cbz en el nitrógeno generadas *in situ* a partir de  $\alpha$ -amidossulfonas (Esquema 51, A)<sup>115</sup> y sulfonilaldiminas cíclicas (Esquema 51, B).<sup>116</sup> En este último caso, el ligando que mejores resultados proporcionó fue un derivado de prolinol en lugar de un derivado de BINOL.



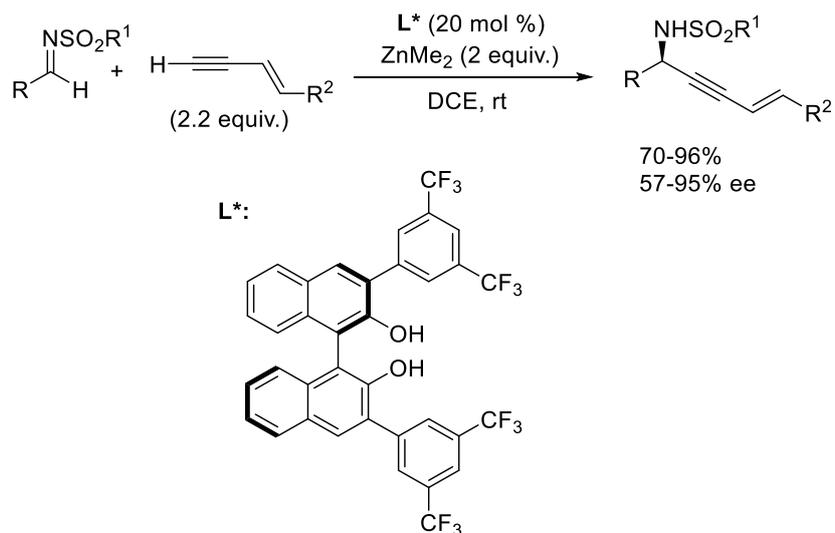
**Esquema 51.** A) Alquilación enantioselectiva de iminas generadas *in situ* B) Alquilación enantioselectiva de sulfonilaldiminas cíclicas.

De manera semejante a como hizo con las cetonas, en 2014 el grupo de Ma llevó a cabo la adición de 1,3-diinos a aldiminas activadas por un grupo tosilo en el nitrógeno, obteniendo buenos rendimientos y altas enantioselectividades al utilizar  $\text{ZnMe}_2$  y un ligando derivado de BINOL. Los tiempos de reacción se mostraron muy dependientes de los sustituyentes del alquino y la imina (Esquema 52).<sup>117</sup>



**Esquema 52.** Adición enantioselectiva de 1,3-diinos a aldiminas.

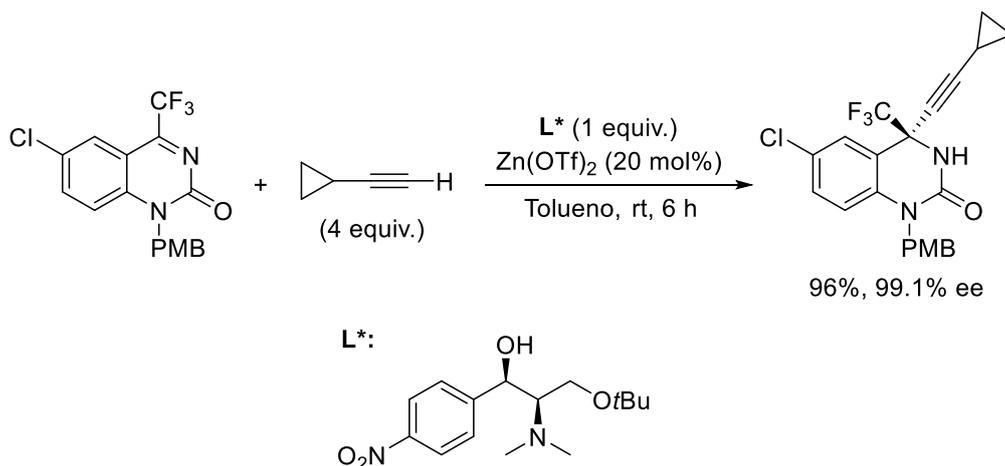
El mismo grupo de investigación publicó con posterioridad la adición catalítica enantioselectiva de 3-en-1-inos al mismo tipo de iminas, empleando el mismo sistema catalítico y con similares resultados (Esquema 53).<sup>118</sup>



**Esquema 53.** Adición enantioselectiva de 3-en-1-inos a aldiminas.

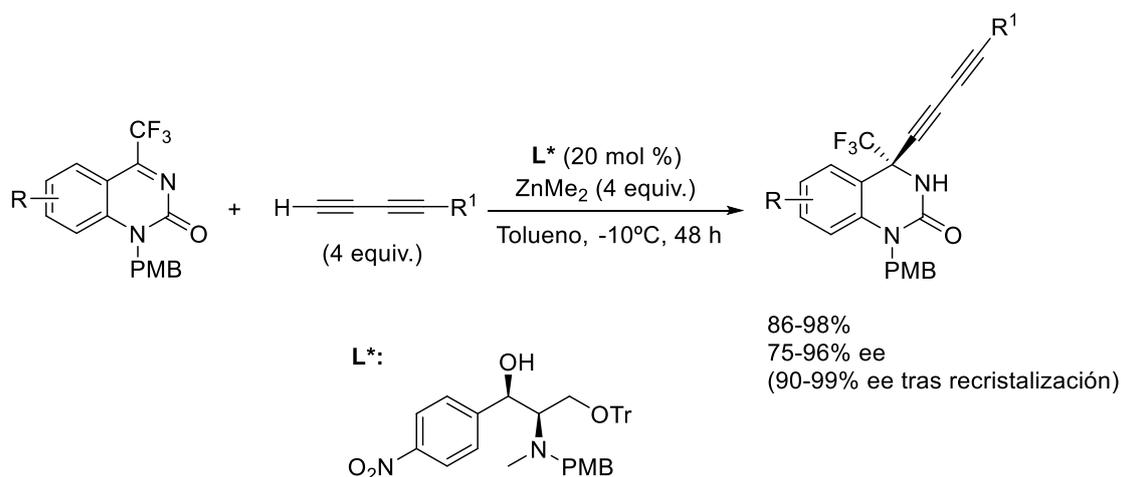
#### 1.4.2.4 Adiciones enantioselectivas de derivados de alquinilzinc a cetiminas activadas

La alquinilación enantioselectiva de cetiminas proporciona las correspondientes aminas propargílicas con un estereocentro cuaternario. Uno de los primeros ejemplos de alquinilación enantioselectiva de cetiminas con reactivos alquinilzíncicos fue debido a grupo de Jiang en 2004, que describió un nuevo método para la síntesis de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos de segunda generación consiguiendo excelentes rendimientos químicos y altas enantioselectividades. Los reactivos organozíncicos se generaron por el método de Carreira y se utilizó como ligando quiral el aminoalcohol del Esquema 54 en cantidades estequiométricas, si bien este ligando fue recuperable y se reutilizó en tres ciclos consecutivos sin pérdida de la enantioselectividad.<sup>119</sup>



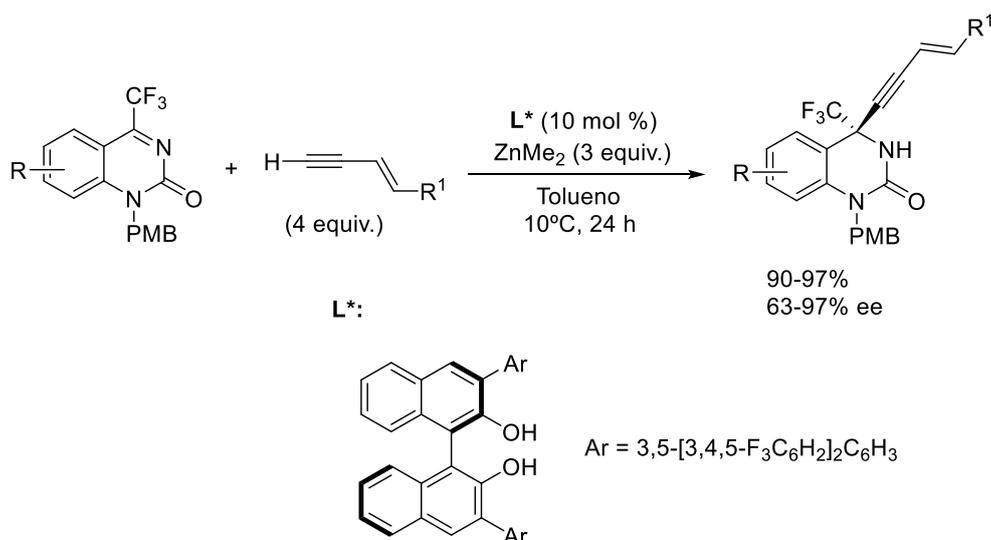
**Esquema 54.** Preparación de inhibidores de la transcriptasa inversa de segunda generación mediante alquilación enantioselectiva de cetiminas con reactivos alquilzincicos.

El grupo de Ma publicó un trabajo complementario al anterior utilizando 1,3-diinos y cantidades catalíticas de un aminoalcohol muy similar como ligando. Los resultados en cuanto a rendimiento fueron excelentes y con buen enantiocontrol, siendo además posible mejorar la enantioselectividad obtenida por recristalización del producto (Esquema 55).<sup>120</sup>



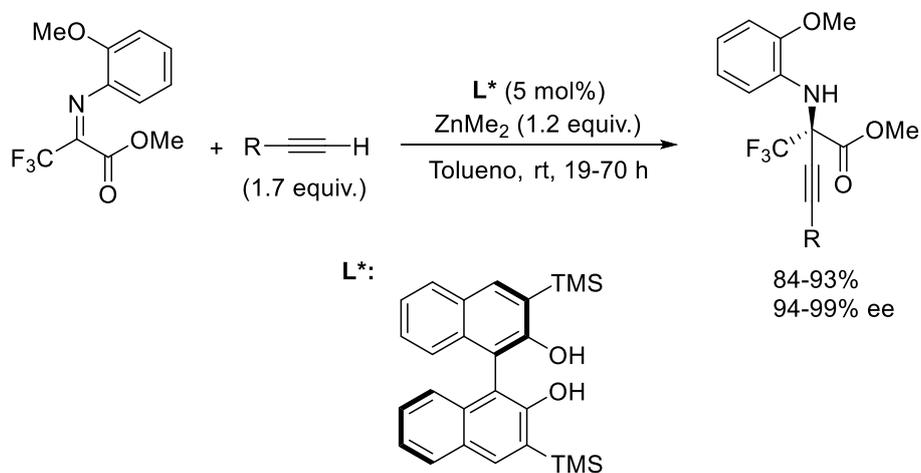
**Esquema 55.** Adición enantioselectiva de 1,3-diinos a  $\alpha$ -trifluorometilcetiminas.

También el grupo de Ma ha protagonizado el ejemplo más reciente de alquilación catalítica enantioselectiva de cetiminas, adicionando, esta vez 3-en-1-inos a trifluorometilcetiminas similares a las anteriores y en presencia de cantidades catalíticas de un ligando de tipo BINOL, que proporcionó muy buenos rendimientos y enantioselectividades variables (Esquema 56).<sup>121</sup>



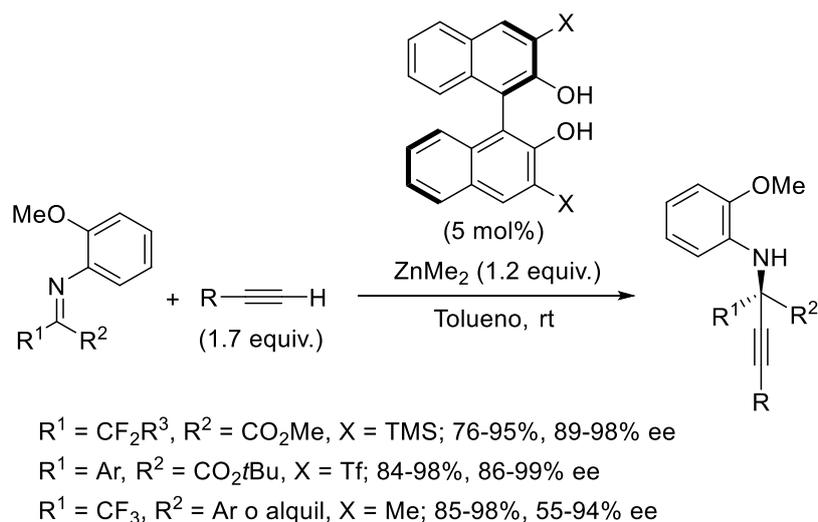
**Esquema 56.** Adición enantioselectiva de 3-en-1-inos a  $\alpha$ -trifluorometilcetiminas.

En 2011, Zhang y colaboradores publicaron la alquiniación altamente enantioselectiva de cetiminas derivadas de trifluoropiruvatos en presencia de un sistema catalítico de  $\text{Zn}^{\text{II}}$ /BINOL (Esquema 57).<sup>122</sup> Este protocolo proporcionó un fácil acceso a  $\alpha$ -alquini- $\alpha$ -trifluorometil- $\alpha$ -aminoésteres ópticamente activos con un estereocentro cuaternario, que pueden transformarse en  $\alpha$ -alquini- $\alpha$ -aminoácidos, una clase especial de aminoácidos no proteínogénicos que tienen en su estructura aminas propargílicas, derivados de popularidad creciente al ser *building blocks* en la ingeniería de proteínas y en el descubrimiento de fármacos basado en péptidos.



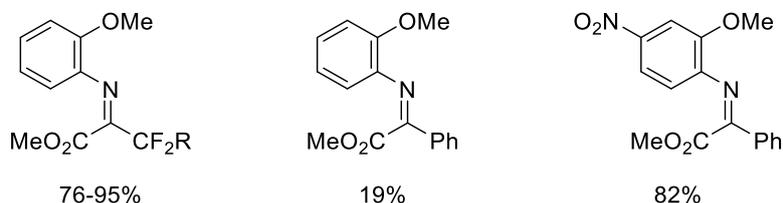
**Esquema 57.** Alquiniación enantioselectiva de cetiminas derivadas de trifluoropiruvatos en presencia de un sistema catalítico de  $\text{Zn}^{\text{II}}$ /BINOL.

Más tarde, el mismo grupo llevó a cabo la alquiniación de diferentes trifluorometilcetiminas y de iminoésteres, también utilizando derivados de BINOL como ligandos quirales para acceder a diferentes aminas propargílicas cuaternarias con excelentes rendimientos y valores de enantioselectividad elevados (Esquema 58).<sup>123</sup> Se observó que tanto los efectos estéricos como electrónicos de los sustituyentes en las posiciones 3 y 3' del BINOL son críticos para la eficiencia de la reacción.



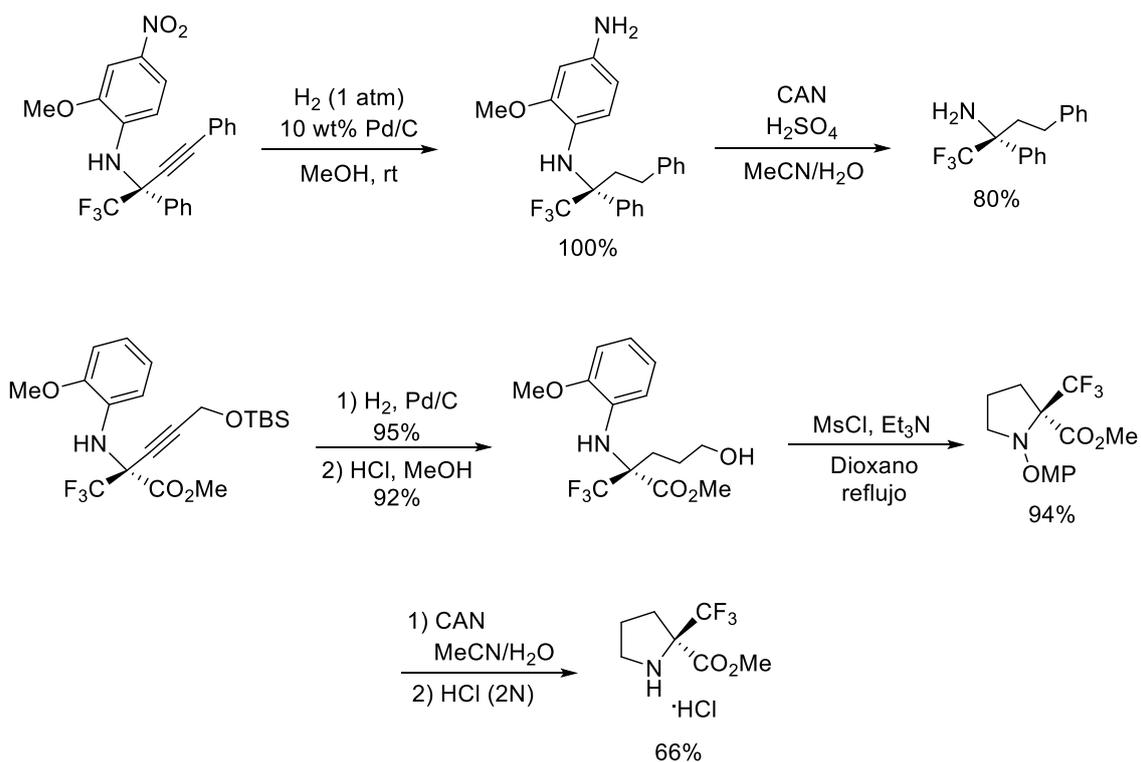
**Esquema 58.** Alquinilación enantioselectiva de diferentes trifluorometilcetimas e iminoésteres en presencia de un sistema catalítico de  $Zn^{II}$ /BINOL.

Además, en el trabajo desarrollado por Zhang se pone de manifiesto la relevancia de los grupos funcionales empleados para activar la imina. Por ejemplo, la alquinilación de  $\alpha$ -iminoésteres  $\alpha$ -fluorados con un sustituyente 2-metoxifenil en el nitrógeno transcurre con muy buen rendimiento químico, mientras que al emplear sustratos con la misma sustitución en el nitrógeno pero que carecen de esos grupos fluorados en alfa la reacción se produce en muy poca extensión. En ese caso fue necesaria la presencia de un grupo nitro en la posición 4 del anillo aromático para obtener buenos rendimientos (Figura 7).



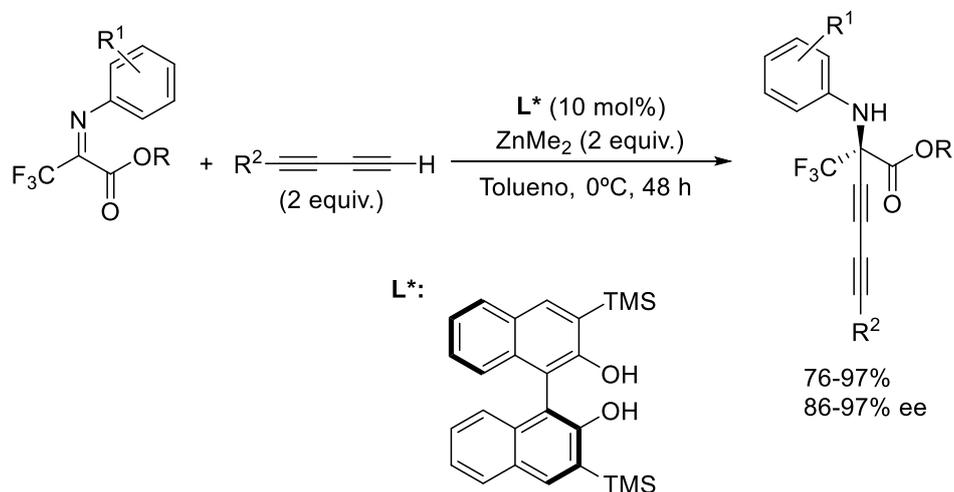
**Figura 7.** Diferencia de reactividad en función de los sustituyentes de los  $\alpha$ -iminoésteres sometidos a un mismo sistema catalítico.

La utilidad sintética de estas reacciones se demostró con la síntesis de diferentes derivados de aminoácidos quirales con un estereocentro cuaternario, como en los ejemplos que se muestran en el Esquema 59.



**Esquema 59.** Síntesis de diferentes derivados de aminoácidos quirales con un estereocentro cuaternario.

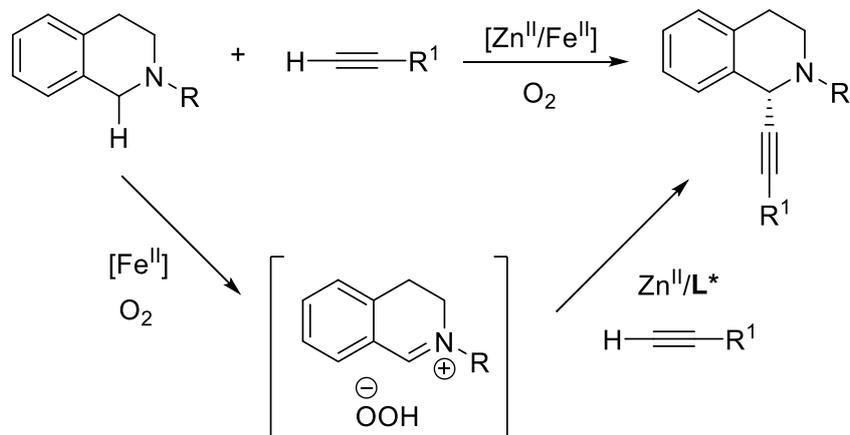
El grupo de Ma también ha llevado a cabo la alquilación de N-ariliminas derivadas de trifluoropiruvatos en presencia de derivados de BINOL, pero en este caso con 1,3-diinos terminales como nucleófilos, con muy buenos resultados (Esquema 60).<sup>124</sup>



**Esquema 60.** Adición enantioselectiva de 1,3-diinos a N-ariliminas derivadas de trifluoropiruvatos.

Finalmente, para terminar esta introducción, hay que señalar que también hay ejemplos en la bibliografía sobre alquilaciones enantioselectivas de sales de iminio, generalmente preparadas *in situ*, como en el ejemplo que se muestra en el Esquema 61, debido al grupo de Liu y Feng.<sup>125</sup> Este grupo llevó a cabo la alquilación enantioselectiva de tetrahidroisoquinolinas, estructura que está presente en numerosos alcaloides con actividades biológicas interesantes. Para ello, fue necesario activar la posición 1 de estos heterociclos utilizando un sistema bimetalico Zn<sup>II</sup>/Fe<sup>II</sup>, en el que el Fe<sup>II</sup> en presencia de oxígeno oxida el derivado de tetrahidroisoquinolina, generando

un ion iminio que actúa como electrófilo frente al derivado de alquilzinc, como se muestra de manera simplificada en el esquema.



**Esquema 61.** Alquilación enantioselectiva de tetrahidroisoquinolinas catalizada por un sistema bimetalico Zn<sup>II</sup>/Fe<sup>II</sup>.

## 1.5 Bibliografía

- (1) Andrés, C.; Infante, R.; Nieto, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 2230–2237.
- (2) Andrés, C.; Infante, R.; Nieto, J. *Synthesis* **2012**, *44*, 1343-1348.
- (3) Infante, R.; Nieto, J.; Andrés, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6691-6699.
- (4) Infante, R.; Hernández, Y.; Nieto, J.; Andrés, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *22*, 4863-4869.
- (5) Infante, R.; Nieto, J.; Andrés, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 345-354.
- (6) Infante, R.; Nieto, J.; Andrés, C. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 4375-4379.
- (7) Infante, R.; Gago, A.; Nieto, J.; Andrés, C. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2797-2804.
- (8) Infante, R.; Martín Álvarez, J. M.; Nieto, J.; Andrés, C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1516-1519.
- (9) Kagan, H.; Fiaud, J. *Topics in Stereochemistry BT - Topics in Stereochemistry*; Vol. 18, John Wiley&Sons, **2009**.
- (10) Casy, A. F.; Dewar, G. H. *The Steric Factor in Medicinal Chemistry*; Springer, **1993**.
- (11) Kim, J. H.; Scialli, A. R. *Toxicol. Sci.* **2011**, *122*, 1–6.
- (12) Narimatsu, S. *CSJ Curr. Rev.* **2013**, *13*, 16–21.
- (13) Scott, L. J.; Dunn, C. J.; Mallarkey, G.; Sharpe, M. *Drugs* **2002**, *62*, 1503–1538.
- (14) Leitereg, T. J.; Guadagni, D. G.; Harris, J.; Mon, T. R.; Teranishi, R. *J. Agric. Food Chem.* **1971**, *19*, 785–787.
- (15) Lis-Balchin, M.; Ochocka, R. J.; Deans, S.; Asztemborska, M.; Hart, S. *Med. Sci. Res.* **1996**, *24*, 309–310.
- (16) Astuti, S. I.; Arso, S. P.; Wigati, P. A. *Enantiomer separation: Fundamentals and Practical Methods*; Vol. 3, Kluwer Academic Publishers, **2005**.
- (17) Blaser, H. U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952.
- (18) Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*; Vol. 1, 5, Academic Press, 1985.
- (19) Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis.* **2006**, 1899–1930.
- (20) Knight, J. G. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*; Vol. 343, Springer, 2001.
- (21) a) Berrisford, D. J. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; 3 Ed.; Vol. 34, John Wiley&Sons, 1995. b) Illanes, A. *Enzyme Biocatalysis: Principles and Applications*; Springer, **2008**.
- (22) *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*; John Wiley&Sons, **2013**.
- (23) The Royal Academy of Sciences; *Nobel Comm. Chem.* **2021**, 50005, 0–19.
- (24) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 1455–1460.
- (25) Ruhlandt-Senge, K.; Henderson, K. W.; Andrews, P. C. *Compr. Organomet. Chem. III*; Vol. 2; Elsevier, **2007**.

- (26) Frankland, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 171–213.
- (27) Kim, J. G.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175–4178.
- (28) Wu, X.; Liu, X.; Zhao, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2299–2305.
- (29) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170–173.
- (30) Thomas, S. E.; Wills, M.; Merifield, E.; *Organometallics in Synthesis: A Manual*; John Wiley&Sons, **2007**.
- (31) a) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 937–943. b) Cozzi, P. G.; Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P.-O.; Tomasini, C. *J Org Chem.*, **2005**, *70*, 5733-5736.
- (32) a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 833. b) L. Pu, H-B. Yu, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 757. c) Binder, C. M.; Singaram, B. *Org. Prep. Proced. Int.* **2011**, *43*, 139–208.
- (33) a) Marx, B.; Henry-Basch, E.; Freon, P. *Comptes Rendus des Seances l'Academie des Sci. Ser. C Sci. Chim.* **1967**, *264*, 527–530. b) Volgl, E. M.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570-1577. c) Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997-4000. d) Rudolph, J.; Lormann, M.; Bolm, C.; Dahmen, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*,1361-1368.
- (34) Basra, S.; Fennie, M. W.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2659–2662.
- (35) a) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128–133. b) Rasmussen, T.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2464–2465. c) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327–6335.
- (36) Soai, K.; Shibata, T.; Sato, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1063–1073.
- (37) a) Andrus, M. B.; Hicken, E. J.; Stephens, J. C.; Bedke, D. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8651–8654. b) Marino, S. T.; Stachurska-Buczek, D.; Huggins, D. A.; Krywult, B. M.; Sheehan, C. S.; Nguyen, T.; Choi, N.; Parsons, J. G.; Griffiths, P. G.; James, I. W.; Bray, A. M.; White, J. M.; Boyce, R. S. *Molecules* **2004**, *9*, 405–426. c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4150–4164. d) Wildemann, H.; Duenkelmann, P.; Mueller, M.; Schmidt, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 799–804.
- (38) Ogumi, N.; Omi, T.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 2823–2824.
- (39) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072.
- (40) a) Zhou, Y.; Wang, L.; Li, S.; Ma, S.; Walsh, P. J.; Bian, Q.; Li, F.; Wang, M.; Zhong, J. *Synlett* **2020**, *31*, 60–64. b) Fu, Y.; Ma, X.-Z.; Shi, C.-Z.; Shen, T.; Du, Z. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32* (9). c) Liu, S.; Li, G.-W.; Yang, X.-C.; Zhang, D.-Y.; Wang, M.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7147–7156. d) Asami, M.; Hasome, A.; Yachi, N.; Hosoda, N.; Yamaguchi, Y.; Ito, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 322–329. e) Escorihuela, J.; Altava, B.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 551–558. f) Escorihuela, J.; Gonzalez, L.; Altava, B.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Appl. Catal. A. Gen.* **2013**, *462-463*, 23-30. g) Kang, S. Y.; Park, Y. S. *European J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 1703–1706. h) Cheng, Y.-N.; Wu, H.-L.; Wu, P.-Y.; Shen, Y.-Y.; Uang, B.-J. *Chem. - Asian J.* **2012**, *7*, 2921–2924. i) Infante, R.; Nieto, J.; Andres, C. *Synthesis.* **2012**, *44*, 1343–1348. j) Bian, G.; Huang, H.; Zong, H.; Song, L. *Chirality* **2012**, *24*, 825–832. k) Zheng, B.; Li, S.-N.; Mao, J.-Y.; Wang, B.; Bian, Q.-H.; Liu, S.-Z.; Zhong, J.-C.; Guo, H.-C.; Wang, M. *Chem.- Eur. J.* **2012**, *18*, 9208–9211. l) Wu, H.-L.; Wu, P.-Y.; Cheng, Y.-N.; Uang, B.-J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2656–2665.
- (41) Dosa, P. I.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445–446.

- (42) Wu, H.-L.; Chang, C.-A.; Wu, P.-Y.; Uang, B.-J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 706–710.
- (43) DiMauro, E. F.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3781–3784.
- (44) a) Funabashi, K.; Jachmann, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5489–5492. b) Wieland, L. C.; Deng, H.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15453–15456. c) Blay, G.; Fernandez, I.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1287–1290. d) Wu, H.-L.; Wu, P.-Y.; Shen, Y.-Y.; Uang, B.-J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6445–6447. e) Yamanaka, M.; Inaba, M.; Gotoh, R.; Ueki, Y.; Matsui, K. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7513–7516.
- (45) Yearick, K.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4391.
- (46) Sasaki, S.; Yamauchi, T.; Kanai, M.; Ishii, A.; Higashiyama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 200–208.
- (47) a) Genov, M.; Salas, G.; Espinet, P. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2017–2020. b) Genov, M.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Calvillo-Barahona, M.; Espinet, P. *Organometallics* **2010**, *29*, 6402–6407. c) Calvillo-Barahona, M.; Cordovilla, C.; Genov, M. N.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P. *Dalt. Trans.* **2013**, *42*, 14576–14582. d) Calvillo-Barahona, M.; Casares, J. A.; Cordovilla, C.; Genov, M. N.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20*, 14800–14806.
- (48) Neves-Garcia, T.; Velez, A.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11809–11812.
- (49) Soai, K.; Hatanaka, T.; Miyazawa, T. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1992**, 1097–1098.
- (50) a) Sato, I.; Kodaka, R.; Shibata, T.; Hirokawa, Y.; Shirai, N.; Ohtake, K.; Soai, K. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 2271–2275. b) Boezio, A. A.; Charette A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692–1693. c) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 984–985. d) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409–10410. e) Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055–12056. f) Dahmen, S.; Brase, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940–5941. g) Ying, J.; Wu, X. D.; Wang, D.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8900–8905. h) De Munck, L.; Monleón, A.; Vila, C.; Pedro, J. R. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1582–1587.
- (51) a) Palacios, F.; Vicario, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5405–5408. b) Huang, G.; Yang, J.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5587–5589. c) Fu, P.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5530–5541.
- (52) Leonard Hasche, R. *Acetylene Chemistry*; Vol. 23; Wiley-VCH, 1945.
- (53) a) Yamazaki, S. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 6026–6036. b) Siah, H. S. M.; Jónsson, H. F.; Fiksdahl, A. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 1758–1773.
- (54) Xing, Y.; Wei, Y.; Zhou, H. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1594–1608.
- (55) a) Corpas, J.; Mauleón, P.; Gómez Arrayás, R. Carreto, J. C. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7513–7551. b) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783–1826. c) Lin, C.; Shen, L. *ChemCatChem* **2018**, *11*, 961–968. d) Cheng, Z.; Guo, J.; Lu, Z. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2229–2239. e) Ghosh, S.; Lai, D.; Hajra, A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 7948–7976.
- (56) a) Para revisiones sobre alquinilaciones enantioselectivas a derivados carbonílicos ver: Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963–983. b) Lu, G.; Li, Y. M.; Li, X. S.; Chan,

A. S. C. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1736-1744. c) Bisai, V.; Singh, V. K.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4771-4784. d) Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3790-3807. (d) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095-4105.

(57) Sawano, T.; Ou, K.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8986-8993.

(58) Bai, X. Y.; Zhang, W. W.; Li, Q.; Li, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 506-514.

(59) a) Sawano, T.; Ashouri, A.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18936-18939. b) Dou, X.; Huang, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1133-1137. c) Zhi, Y.; Huang, J.; Liu, N.; Lu, T.; Dou, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2378-2381. d) Choo, K. L.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1380-1383. e) Sanz-Marco, A.; García-Ortiz, A.; Blay, G.; Pedro, J. R. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2275-2278. f) Sanz-Marco, A.; Blay, G.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8958-8961. g) Sanz-Marco, A.; García-Ortiz, A.; Blay, G.; Fernández, I.; Pedro, J. R. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20*, 668-672. h) Sanz-Marco, A.; Blay, G.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 10057-10064. i) Mishra, S.; Liu, J.; Aponick, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3352-3355. j) Blay, G.; Cardona, L.; Pedro, J. R.; Sanz-Marco, A. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 12966-12969. k) Blay, G.; Castilla, A.; Sanz, D.; Sanz-Marco, A.; Vila, C.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9461-9464.

(60) a) Zhang, S.; Yao, Q. J.; Liao, G.; Li, X.; Li, H.; Chen, H. M.; Hong, X.; Shi, B. F. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1956-1961. b) Yang, C.; Li, F.; Wu, T.-R.; Cui, R.; Wu, B.-B.; Jin, R.-X.; Li, Y.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8132-8137.

(61) a) Wang, C. Y.; Qin, Z. Y.; Huang, Y. L.; Hou, Y. M.; Jin, R. X.; Li, C.; Wang, X. S. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4006-4009. b) Fu, L.; Zhang, Z.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12493-12500. c) Gao, P. Sen; Weng, X. J.; Wang, Z. H.; Zheng, C.; Sun, B.; Chen, Z. H.; You, S. L.; Mei, T. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 15254-15259. d) Zhang, Z. H.; Dong, X. Y.; Du, X. Y.; Gu, Q. S.; Li, Z. L.; Liu, X. Y. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5698. e) Sun, S.; Li, C.; Floreancig, P. E.; Lou, H.; Liu, L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1684-1687.

(62) a) Jiang, X.; Han, B.; Xue, Y.; Duan, M.; Gui, Z.; Wang, Y.; Zhu, S. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3792. b) Dong, X. Y.; Cheng, J. T.; Zhang, Y. F.; Li, Z. L.; Zhan, T. Y.; Chen, J. J.; Wang, F. L.; Yang, N. Y.; Ye, L.; Gu, Q. S.; Liu, X. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9501-9509. c) Fu, L.; Zhou, S.; Wan, X.; Chen, P.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10965-10969. d) Meng, L.; Ngai, K. Y.; Chang, X.; Lin, Z.; Wang, J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1155-1159. e) Hu, Z.; Fu, L.; Chen, P.; Cao, W.; Liu, G. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 129-134.

(63) a) Guan, Y.; Buivydas, T. A.; Lalis, R. F.; Attard, J. W.; Ali, R.; Stern, C.; Hadad, C. M.; Mattson, A. E. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 6325-6333. b) DeRatt, L. G.; Pappoppula, M.; Aponick, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8416-8420. c) Guan, Y.; Attard, J. W.; Mattson, A. E. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 1742-1747.

(64) a) Dasgupta, S.; Rivas, T.; Watson, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14154-14158. b) Srinivas, H. D.; Maity, P.; Yap, G. P. A.; Watson, M. P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4003-4016.

(65) Kotani, S.; Kukita, K.; Tanaka, K.; Ichibakase, T.; Nakajima, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4817-4825.

- (66) Barozzino-Consiglio, G.; Yuan, Y.; Fressigné, C.; Harrison-Marchand, A.; Oulyadi, H.; Maddaluno, J. *Organometallics* **2015**, *34*, 4441–4450.
- (67) O'Brien, K. T.; Smith, A. B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7655–7659.
- (68) Zheng, Y.; Harms, K.; Zhang, L.; Meggers, E. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 11977–11981.
- (69) a) Zheng, Y.; Tan, Y.; Harms, K.; Marsch, M.; Riedel, R.; Zhang, L.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4322–4325. b) Chen, S.; Zheng, Y.; Cui, T.; Meggers, E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5146–5152
- (70) Luo, S.; Zhang, X.; Zheng, Y.; Harms, K.; Zhang, L.; Meggers, E. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8995–9005.
- (71) a) Cui, T.; Qin, J.; Harms, K.; Meggers, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, *2019*, 195–198. b) Zheng, Y.; Zhang, L.; Meggers, E. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*
- (72) Ito, J. I.; Ubukata, S.; Muraoka, S.; Nishiyama, H. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 16801–16804
- (73) Wang, T.; Niu, J. L.; Liu, S. L.; Huang, J. J.; Gong, J. F.; Song, M. P. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 927–937.
- (74) Park, D.; Jette, C. I.; Kim, J.; Jung, W. O.; Lee, Y.; Park, J.; Kang, S.; Han, M. S.; Stoltz, B. M.; Hong, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 775–779.
- (75) Ishii, T.; Watanabe, R.; Moriya, T.; Ohmiya, H.; Mori, S.; Sawamura, M. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 13547–13553.
- (76) Schwarzer, M. C.; Fujioka, A.; Ishii, T.; Ohmiya, H.; Mori, S.; Sawamura, M. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3484–3493.
- (77) Lu, J.; Luo, L. S.; Sha, F.; Li, Q.; Wu, X. Y. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11603–11606.
- (78) Su, Y.; Lu, M.; Dong, B.; Chen, H.; Shi, X. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 692–696.
- (79) Ren, Y.; Wang, Y.; Liu, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11759–11767.
- (80) a) Cardoso, F. S. P.; Abboud, K. A.; Aponick, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14548–14551. b) Ohara, M.; Hara, Y.; Ohnuki, T.; Nakamura, S. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 8848–8851. c) Das, B. G.; Shah, S.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4981–4985. d) Dhanasekaran, S.; Kannaujiya, V. K.; Biswas, R. G.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3275–3292. e) Rokade, B. V.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5763–5772. f) Zhao, C.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4650–4653.
- (81) Li, Y. L.; Liu, J. X.; Chen, X. P.; Zhou, Y.; Xiao, Y. C.; Chen, F. E. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3202–3207.
- (82) a) Balaraman, K.; Vasanthan, R.; Kesavan, V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3613–3616. b) Tarasenko, E. A.; Beletskaya, I. P. *Mendeleev Commun.* **2016**, *26*, 477–479.
- (83) Suneja, A.; Bisai, V.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4779–4788.
- (84) Yin, L.; Otsuka, Y.; Takada, H.; Mouri, S.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 698–701.
- (85) Ling, Z.; Singh, S.; Xie, F.; Wu, L.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5364–5367.

- (86) Liu, R. R.; Zhu, L.; Hu, J. P.; Lu, C. J.; Gao, J. R.; Lan, Y.; Jia, Y. X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5890–5893.
- (87) a) Morisaki, K.; Sawa, M.; Nomaguchi, J. Y.; Morimoto, H.; Takeuchi, Y.; Mashima, K.; Ohshima, T. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 8417–8420. b) Morisaki, K.; Sawa, M.; Yonesaki, R.; Morimoto, H.; Mashima, K.; Ohshima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6194–6203.
- (88) a) Li, Z.; Zhao, F.; Ou, W.; Huang, P.-Q.; Wang, X. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 26604–26609. b) Guan, W.; Santana, S. O.; Liao, J.; Henninger, K.; Watson, M. P. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13820–13824. c) Kumar, G.; Verma, S.; Ansari, A.; Khan, N. ul H.; Kureshy, R. I. *Catal. Commun.* **2017**, *99*, 94–99. d) Kou, X.; Zhao, Q.; Guan, Z. H. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 829–833.
- (89) Niwa, S.; Soai K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 937.
- (90) Trost, B. M.; Bartlett, M. J.; Weiss, A. H.; Vonwangelin, A. J.; Chan, V. S. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 16498–16509.
- (91) Trost, B. M.; Bartlett, M. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1322–1325.
- (92) Trost, B. M.; Quintard, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6704–6708.
- (93) Liu, S.; Li, G.W.; Yang, X.-C.; Zhang, D. Y.; Wang, M.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7147–7156.
- (94) Karakaya, I.; Karabuga, S.; Altundas, R.; Ulukanli, S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8385–8388.
- (95) Chen, S. Y.; Liu, W.; Wu, X.; Ying, J.; Yu, X.; Pu, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 358–361. c) Huang, W. C.; Liu, W.; Wu, X. D.; Ying, J.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11480–11484.
- (96) Lee, D. S.; Gau, C. W.; Chen, Y. Y.; Lu, T. J. *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, *30*, 242–246.
- (97) Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8355–8361. Wu, K-H.; Gau, H-M. *Organometallics* **2004**, *23*, 580–588.
- (98) Song, T.; Zheng, L. S.; Ye, F.; Deng, W. H.; Wei, Y. L.; Jiang, K. Z.; Xu, L. W. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356* (8), 1708–1718.
- (99) Zheng, B.; Li, S.-N.; Mao, J-Y.; Wang, B.; Bian, Q-H.; Liu, S-Z.; Zhong, J-C.; Guo, H-C.; Wang, M.; *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 9208–9211.
- (100) a) Thompson, A. S.; Corley, E. J.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8937–8940. b) Tan, L.; Chen, C.-Y.; Tillyer, R. D.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711–713.
- (101) Chinkov, N.; Warm, A.; Carreira, E.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2957–2961
- (102) Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895–2898.
- (103) Saito, B.; Katsuki, T. *Synlett*, **2004**, 1557–1560.
- (104) Lu, G.; Li, X.; Jia, X.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5057–5058.
- (105) Zhou, Y.; Wang, R.; Xu, Z.; Yan, W.; Liu, L.; Kang, Y.; Han, Z. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4147–4149.
- (106) Liu, G. L.; Wang, R.; Kang, Y-F.; Chen, C.; Xu, Z-Q.; Ahou, Y-F.; Ni, M.; Cai, H-Q.; Gong, M-Z.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1084–1086.

- (107) Jiang, B.; Chen Z.; Tang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451-3453.
- (108) a) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245-11246. b) Frantz, D. E.; Fässler, R.; C; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373-381.
- (109) Zavesky, B. P.; Johnson, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8805-8808.
- (110) Chen B-H.; Lai, W-H.; Zhao, Y.; Qin, D-D.; Ruan, Y-P.; Zhou, Z-H.; *Synlett* **2014**, *25*, 809-812.
- (111) Cook, A. M.; Wolf, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2929-2933.
- (112) Zheng, Y.; Ma, H.; Ma, J. A. *Chinese J. Chem.* **2016**, *34*, 511-518.
- (113) Blay, G.; Ceballos, E.; Monleón, A.; Pedro, J. R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2128-2134.
- (114) Ying, J.; Wu, X-D.; Wang, D.; Pu, L.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8900-8905.
- (115) Blay, G.; Brines, A.; Monleón, A.; Pedro, J. R. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 2440-2444.
- (116) De Munck, L.; Monleón, A.; Vila, C.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7393-7396.
- (117) Liu, T. L.; Zhang, H. X.; Zheng, Y.; Yao, Q.; Ma, J. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12234-12236.
- (118) Yang, Z. Y.; Liu, T. L.; Zheng, Y.; Li, S.; Ma, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3905-3912.
- (119) Jiang, B.; Si, Y.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 216-218
- (120) Zhang, F. G.; Ma, H.; Nie, J.; Zheng, Y.; Gao, Q.; Ma, J. A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1422-1428.
- (121) Zhang, Y.; Nie, J.; Zhang, F. G.; Ma, J. A. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *208*, 1-9.
- (122) Huang, G.; Yang, J.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2011**, 5587-5589.
- (123) Huang, G.; Yin, Z.; Zhang, X. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 11992-11998.
- (124) Zhang, F. G.; Ma, H.; Zheng, Y.; Ma, J. A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7663-7669.
- (125) Huang, T.; Liu, X.; Lang, J.; Xu, J.; Lin, L.; Feng, X. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5654-5660.

## **Capítulo 2**

---

### Síntesis de los ligandos quirales



## Capítulo 2. Síntesis de los ligandos quirales

---

<b>2.1 Síntesis de los ligandos quirales</b>	61
2.1.1 <i>Síntesis de los derivados de perhidro-1,3-benzoxazinas quirales L1-6</i>	61
2.1.2 <i>Síntesis del ligando derivado de prolinamida L7</i>	63
2.1.3 <i>Síntesis del ligando derivado de prolinol L8</i>	63
2.1.4 <i>Síntesis de los ligandos L9-15</i>	63
<b>2.2 Métodos experimentales y caracterización de productos</b>	65
2.2.1 <i>Información general</i>	65
2.2.2 <i>Síntesis del ligando L7</i>	65
2.2.3 <i>Síntesis de los ligandos L10, L12 y L15</i>	66
<b>2.3 Bibliografía</b>	67

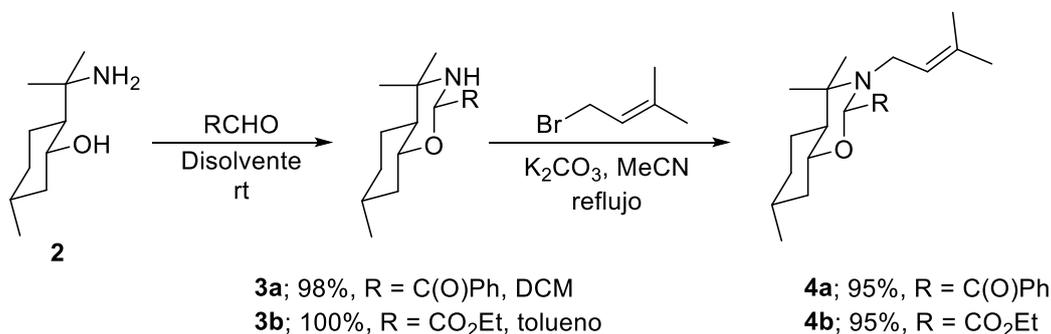


## 2.1 Síntesis de los ligandos

### 2.1.1 Síntesis de los derivados de perhidro-1,3-benzoxazina quirales L1-6

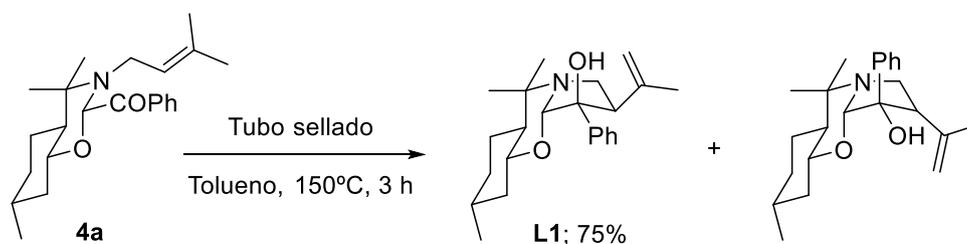
Los ligandos derivados de perhidro-1,3-benzoxazina **L1-6** han sido sintetizados siguiendo procedimientos previamente descritos por el grupo de investigación en el que se ha realizado esta Tesis Doctoral.<sup>1</sup>

En primer lugar, para la síntesis de los ligandos **L1** y **L2** se llevó a cabo la condensación a temperatura ambiente del (-)-8-aminomentol **2**, preparado a partir de la (+)-Pulegona por procedimientos descritos en bibliografía, con fenilglioxal o glioxilato de etilo en diclorometano o en tolueno, respectivamente.<sup>2</sup> Las tetrahidroxazinas **3a** y **3b** obtenidas se sometieron a un proceso de N-alquilación, a reflujo de acetonitrilo con bromuro de prenilo, para proporcionar los N,O-acetales N-alilados **4a** y **4b** con excelentes rendimientos químicos (Esquema 1).



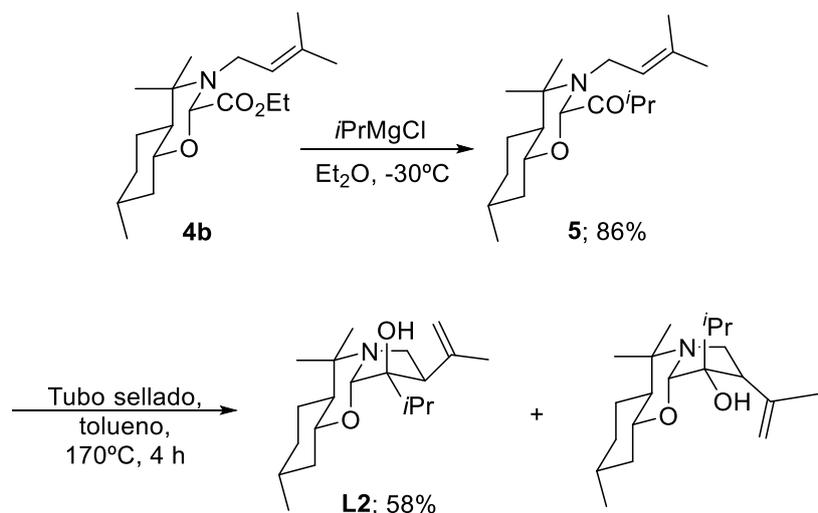
Esquema 1. Preparación de las perhidrobenzoxazinas **4a** y **4b**.

La calefacción en tolueno y en tubo sellado del compuesto **4a** proporcionó una mezcla de dos diastereoisómeros, provenientes de una ciclación carbonil-énica, que pudieron separarse fácilmente por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el estereoisómero deseado **L1** con un rendimiento del 57% (Esquema 2).



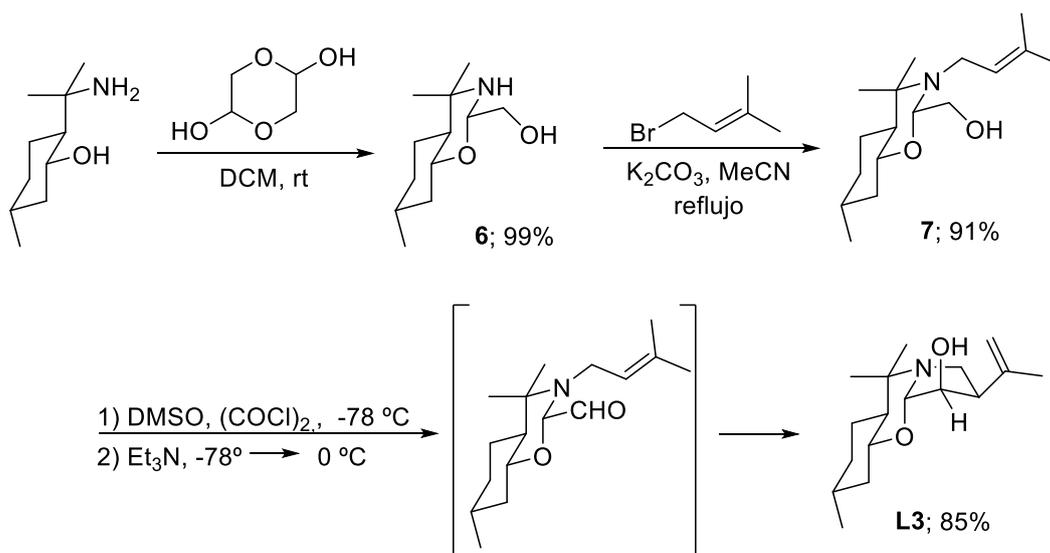
Esquema 2. Síntesis del ligando **L1** a partir del intermedio **4a**.

Para la obtención del ligando **L2** se siguió un proceso similar, previo tratamiento del intermedio **4b** con cloruro de isopropilmagnesio a baja temperatura para formar la cetona **5** (Esquema 3).



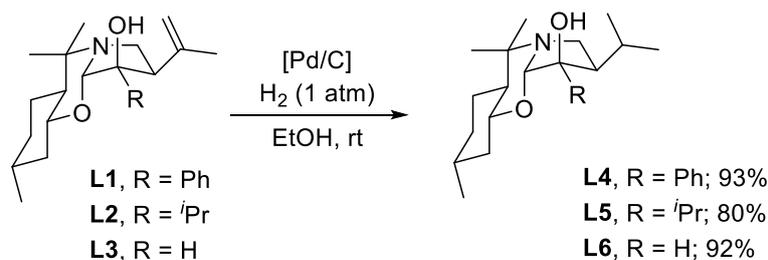
**Esquema 3.** Síntesis del ligando **L2** desde el intermedio **4b**.

Por su parte, el ligando **L3** se obtuvo por condensación del (-)-8-aminomentol con el dímero del glicolaldehído en diclorometano a temperatura ambiente seguido de alquilación con bromuro de prenilo de la oxazina resultante **6** y oxidación de Swern para proporcionar un intermedio aldehídico no aislado, ya que sufre inmediatamente a su formación el proceso de ciclación carbonil-énica hasta el producto deseado **L3** (Esquema 4).



**Esquema 4.** Síntesis del ligando **L3** a partir del (-)-8-aminomentol.

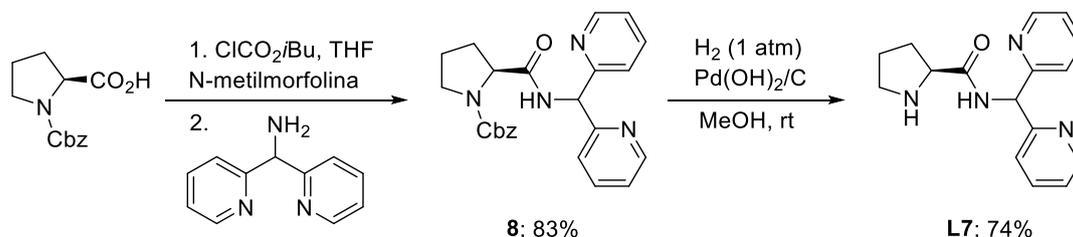
La hidrogenación catalítica de los grupos isopropilideno en los ligandos **L1-3**, con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono, proporcionó los correspondientes ligandos **L4-6** con muy buenos rendimientos (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de los ligandos **L4-6** a partir de los ligandos **L1-3**.

### 2.1.2 Síntesis del ligando derivado de prolinamida **L7**

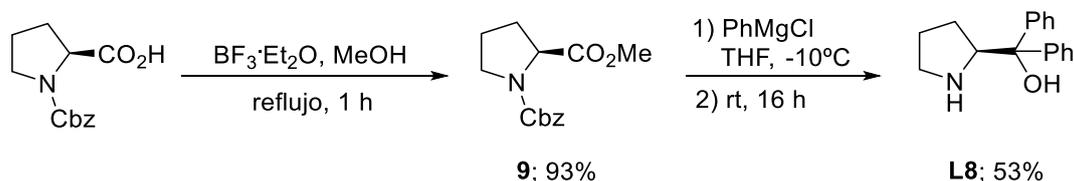
El ligando **L7** se sintetizó a partir del reactivo comercial N-Cbz-L-prolina por reacción con N-metilmorfolina para formar el correspondiente anhídrido que, en presencia de di(piridin-2-il)metilamina, condujo al intermedio **8**. La desprotección de este intermedio por hidrogenólisis catalizada por hidróxido de paladio condujo al ligando **L7** con buen rendimiento químico (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis del ligando **L7** a partir de N-Cbz-L-prolina.

### 2.1.3 Síntesis del ligando derivado de prolinol **L8**

La síntesis del ligando derivado de prolinol **L8** se llevó a cabo conforme al procedimiento descrito en bibliografía a partir de la N-Cbz-L-prolina comercial en dos etapas (Esquema 7).<sup>3</sup> En la primera etapa de síntesis, la prolina N-protégida fue tratada con metanol para formar el éster **9** con excelente rendimiento. En una segunda etapa, este éster se sometió a reacción con cloruro de fenilmagnesio para proporcionar el aminoalcohol **L8** con un 53% de rendimiento.

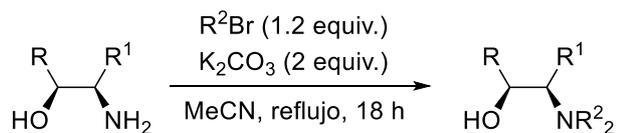


Esquema 7. Síntesis del ligando **L8** a partir de N-Cbz-L-prolina.

### 2.1.4 Síntesis de los ligandos **L9-15**

Los ligandos **L9-15** fueron sintetizados siguiendo procedimientos descritos en bibliografía a partir de las aminas primarias comerciales por alquilación con los correspondientes bromuros de alquilo, a reflujo de acetonitrilo y en presencia de carbonato potásico (Esquema 8).<sup>4</sup>

Para la síntesis de los ligandos con sustituyente morfolina (**L9**, **L10** y **L12**) el 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano fue preparado por tratamiento de dietilenglicol con tribromuro de fósforo.



**L9**; R = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, 80%

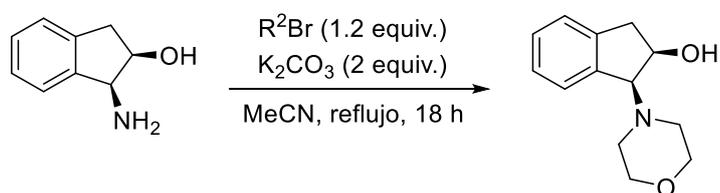
**L11**; R, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, 87%

**L12**; R, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, 72%

**L13**; R, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, 67%

**L14**; R, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me, 86%

**L15**; R, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Bn, 70%



**L10**; 90%

**Esquema 8.** Síntesis de los ligandos **L9-15**.

## 2.2 Métodos experimentales y caracterización de productos

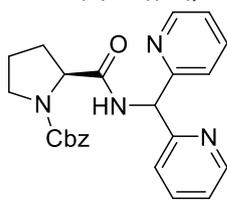
### 2.2.1 Información general

Todas las reacciones se han llevado a cabo en disolventes anhidros y bajo atmósfera de nitrógeno. La cromatografía en columna se ha llevado a cabo en gel de sílice (230–240 mesh). Los rendimientos químicos corresponden a los productos aislados. La cromatografía en capa fina se ha realizado en placas de vidrio cubiertas con gel de sílice, revelando bajo luz UV, I<sub>2</sub> o ácido fosfomolibdico. Los espectros de <sup>1</sup>H NMR (400 o 500 MHz) y <sup>13</sup>C NMR (100 o 126 MHz) han sido registrados en CDCl<sub>3</sub>. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm respecto al tetrametilsilano, con la señal residual de CHCl<sub>3</sub> como referencia interna. Los datos se expresan conforme a: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, y br = broad), constantes de acoplamiento en hertzios e integrales. La rotación específica ha sido medida usando una cubeta de 5 mL con una longitud de 1 dm y bajo lámpara de sodio, y la concentración se expresa en g por 100 mL. La espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se ha llevado a cabo en un espectrómetro de cuadrupolo con analizador de tiempo de vuelo (TOF). Los ligandos **L1-6**, **L8**, **L9**, **L11**, **L13** y **L14** han sido sintetizados conforme a procedimientos descritos y los datos experimentales concuerdan con los descritos en bibliografía.<sup>1,3,4</sup>

### 2.2.2 Síntesis del ligando L7

A una disolución de N-Cbz-L-prolina (2.0 g, 8.1 mmol) y de N-metilmorfolina (1 mL, 8.1 mmol) en AcOEt anhidro a -20°C se añadió isobutilcloroformiato (1.1 mL, 8.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación se adicionó una disolución de bis(piridin-2-il)metilamina (1.50 g, 8.1 mmol) en AcOEt anhidro (6.4 mL) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a vacío, lavando el sólido con AcOEt, el líquido filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla diclorometano/metanol 30/1 como eluyente para obtener el intermedio **8**.

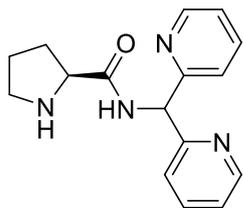
*Bencil (S)-2-((di(piridin-2-il)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato 8.*



Aceite amarillo, 83%.  $[\alpha]_D^{25}$ : -38.8 (c 1.0, Metanol, 100% ee). <sup>1</sup>H NMR (mezcla de rotámeros, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.81 (m, 2H), 2.01-2.26 (2H), 3.38-3.74 (2H), 4.45 (d,  $J$  = 21.6 Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J$  = 36.2, 18.6 Hz, 2H), 6.15 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 6.96-7.66 (11H), 8.32 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 8.59 (2H); <sup>13</sup>C NMR (mezcla de rotámeros, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 23.7, 28.8, 30.3, 38.7, 58.7, 59.1, 61.0, 67.1, 68.0, 121.8, 122.0, 122.4, 122.5, 125.2, 126.4, 127.6, 127.7, 128.4, 128.7, 130.8, 132.4, 136.7, 136.9, 148.9, 149.1, 167.6, 171.4; IR (neto):  $\nu$  = 3325, 2956, 1680, 1675, 1412, 1112, 750 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 417.1921, obtenido: 417.1927.

A una disolución del intermedio **8** (2.80 g, 6.7 mmol) en metanol anhidro (80 mL) se añadió Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0.3 mg, 3 mol%) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 12 horas. El catalizador se filtró, lavando con metanol, y se eliminó el disolvente al rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla diclorometano/metanol 20/1 como eluyente para obtener el ligando **L7**.

*(S)*-*N*-(di(piridin-2-il)metil)pirrolidin-2-carboxiamida **L7**.

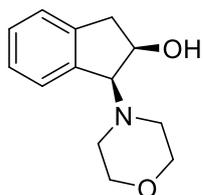


Aceite incoloro, 74%.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-34.5$  (*c* 1.0, Metanol, 100% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.78 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.10 (qt,  $J$  = 10.4, 6.7 Hz, 2H), 3.99 (dd,  $J$  = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 4.08 (s br, 1H), 6.22 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (tdd,  $J$  = 7.4, 4.9, 1.1 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (tdd,  $J$  = 7.7, 3.8, 1.8 Hz, 2H), 8.52 (dddd,  $J$  = 9.9, 4.8, 1.7, 0.8 Hz, 2H), 9.23 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.8, 30.7, 47.2, 59.0, 60.6, 121.7, 122.2, 122.3, 122.4, 136.7, 136.8, 149.2, 149.3, 158.9, 159.2, 173.6; IR (neto):  $\nu$  = 3369, 2948, 1666, 1591, 1430, 996, 756, 610  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 283.1553, obtenido: 283.1557, .

**2.2.3 Síntesis de los ligandos L10, L12 y L15<sup>4</sup>**

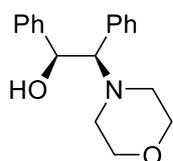
Sobre una disolución del correspondiente aminoalcohol (10 mmol) en MeCN anhidro se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 mmol) y el correspondiente bromuro de alquilo (12mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. El residuo sólido se eliminó por filtración, lavando con AcOEt, y el disolvente se evaporó al rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna usando mezclas AcOEt/hexano como eluyente. Cuando el producto fue un sólido se recristalizó en hexano.

*(1S,2R)*-1-morfolino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol **L10**.



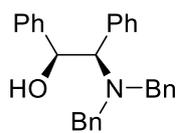
Sólido blanco, 90%. Mp (hexano): 92-94°C;  $[\alpha]_D^{25}$ : +22.5 (*c* 1.4, DCM, 100% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.47 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.75 (ddt,  $J$  = 16.4, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J$  = 16.4, 8.1 Hz, 1H), 3.65-3.75 (4H), 4.03 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.47 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.62 (s br, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 41.6, 51.4, 67.2, 69.5, 70.5, 125.5, 126.4, 126.6, 128.7, 138.0, 141.5; IR (neto):  $\nu$  = 3418, 1406, 1250, 1173, 1106, 954, 723  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 220.1332, obtenido: 220.1335,.

*(1S,2R)*-2-morfolino-1,2-difeniletan-1-ol **L12**.



Sólido blanco, 82%. Mp (hexano): 128-130°C;  $[\alpha]_D^{25}$ : +202 (*c* 0.3, DCM, 100% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.52-2.56 (2H), 2.67 (m, 2H), 3.29 (s br, 1H), 3.36 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 3.70-3.79 (4H), 5.34 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 6.94-6.99 (4H), 7.08-7.17 (6H); IR (neto):  $\nu$  = 3453, 1452, 1268, 1202, 1181, 1004, 872, 699  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 52.0, 67.1, 71.2, 76.4, 126.1, 126.8, 127.4, 127.5, 127.6, 127.6, 129.5, 135.5, 140.7; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 284.1645, obtenido: 284.1660.

*(1S,2R)*-2-(dibencilamino)-1,2-difeniletan-1-ol **L15**.



Aceite Amarillo claro, 70%.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-36$  (*c* 0.6, DCM, 100% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.88 (m, 1H), 3.15 (dd,  $J$  = 14.0, 2.0 Hz, 2H), 3.92 (dd,  $J$  = 13.9, 3.7 Hz, 2H), 4.02 (dt,  $J$  = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 5.37 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.05-7.08 (4H), 7.25-7.30 (6H), 7.35-7.37 (2H), 7.41-7.46 (6H), 7.52-7.55 (2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 54.4, 68.6, 74.0, 126.9, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 128.8, 129.9, 135.2, 139.2, 142.2; IR (neto):  $\nu$  = 3431, 1492, 1448, 1030, 963, 736, 703  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 416.1985, obtenido: 416.1990.

### 2.3 Bibliografía

(1) a) Andrés, C.; Infante, R.; Nieto, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 2230–2237. b) Pedrosa, R.; Andrés, C.; Rosón, C. D.; Vicente, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1852–1858. c) Andrés, C.; González, I.; Nieto, J.; Rosón, C. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9728–9736. d) Ver también la referencia 6 del *Capítulo 1. Introducción y objetivos*.

(2) He, X.-C.; Eliel, E. L. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4979-4987.

(3) Corey, E.J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863.

(4) Tseng, S. L.; Yang, T. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 773–782.



## **Capítulo 3**

---

Adición catalítica enantioselectiva de  
derivados de alquilzinc a 1,2-dicetonas





## Capítulo 3. Adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquilzinc a 1,2-dicetonas

---

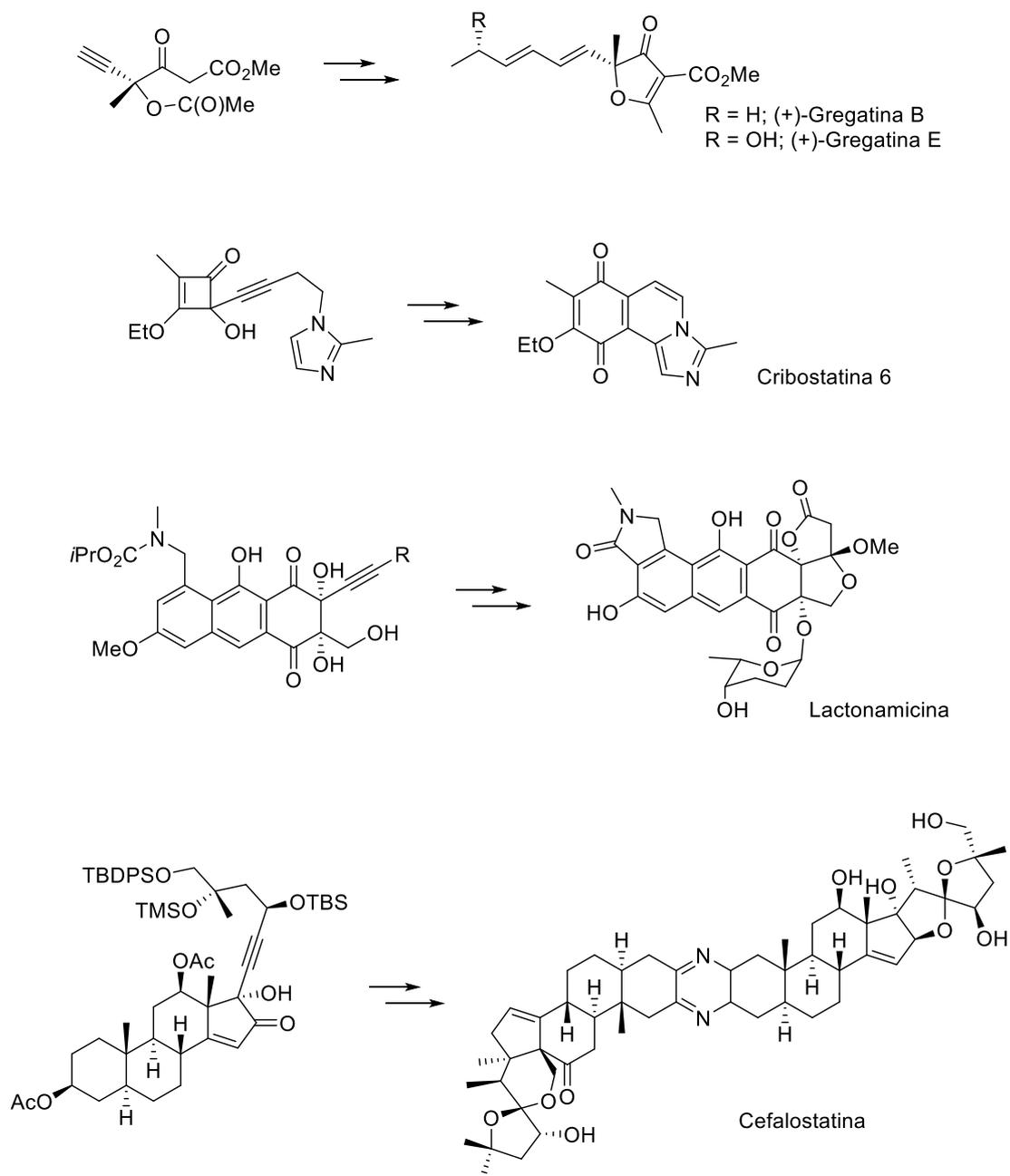
<b>3.1 Introducción y antecedentes bibliográficos</b>	73
<b>3.2 Objetivos</b>	78
<b>3.3 Resultados y discusión</b>	79
3.3.1 <i>Síntesis de las dicetonas no comerciales</i>	79
3.3.2 <i>Optimización de las condiciones de reacción de mono-alquilación enantioselectiva de 1,2-dicetonas</i>	81
3.3.3 <i>Estudio del alcance de la reacción de distintas 1,2-dicetonas simétricamente sustituidas</i>	84
3.3.4 <i>Estudio de la regio- y enantioselectividad en la reacción de mono-alquilación de 1,2-dicetonas no simétricas</i>	88
<b>3.4 Métodos experimentales y caracterización de productos</b>	92
3.4.1 <i>Información general</i>	92
3.4.2 <i>Síntesis de las dicetonas <b>12b</b> y <b>12f</b></i>	92
3.4.3 <i>Síntesis de la dicetona <b>12d</b></i>	93
3.4.4 <i>Preparación de los racematos de las <math>\alpha</math>-hidroxicetonas</i>	94
3.4.5 <i>Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquilzinc a 1,2-dicetonas</i>	94
<b>3.5 Bibliografía</b>	105



### 3.1 Introducción y antecedentes bibliográficos

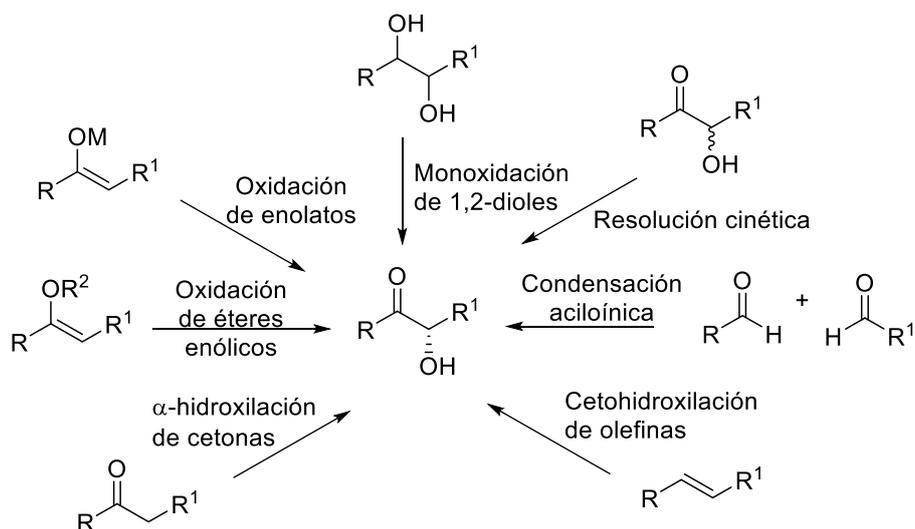
Las  $\alpha$ -hidroxicetonas ópticamente activas están presentes en numerosos fármacos y presentan un enorme campo de aplicación como *building blocks* para la síntesis de un gran número de compuestos con actividad biológica y productos naturales.<sup>1</sup> Además, también se han empleado como auxiliares quirales y como ligandos en reacciones de síntesis asimétrica.<sup>2</sup>

Particularmente interesantes son las  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -hidroxicetonas, ya que son *building blocks* muy funcionalizados al incorporar además una unidad de alcohol propargílico. Este tipo de estructuras aparecen con frecuencia como intermedios en la preparación de varias moléculas bioactivas y productos naturales, como los antibióticos Gregatina, Cribostatina 6 y Lactonamicina, o el antitumoral Cefalostatina (Esquema 1).<sup>3</sup>



Esquema 1.  $\alpha$ -Alquil- $\alpha$ -hidroxicetonas intermedias en la síntesis de diversos productos naturales.

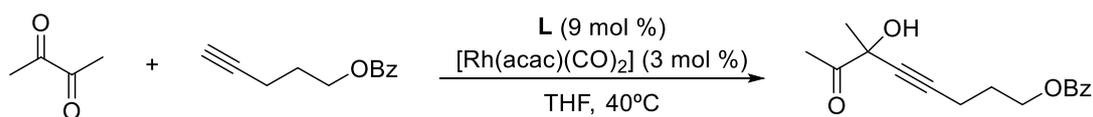
Debido a la utilidad de las  $\alpha$ -hidroxicetonas quirales, se han desarrollado diferentes vías sintéticas para su obtención, entre las que destacan: la oxidación de enolatos<sup>4</sup> y éteres enólicos,<sup>5</sup> la  $\alpha$ -oxigenación asimétrica directa de cetonas en presencia de catalizadores quirales,<sup>6</sup> la mono-oxidación asimétrica de 1,2-dioles,<sup>7</sup> la cetohidroxilación de olefinas,<sup>8</sup> la resolución cinética oxidativa de  $\alpha$ -hidroxicetonas racémicas,<sup>9</sup> la hidrogenación asimétrica de  $\alpha$ -dicetonas,<sup>10</sup> la condensación aciloínica enantioselectiva en presencia de catalizadores ópticamente activos<sup>11</sup> o diferentes estrategias biocatalíticas<sup>12</sup> (Esquema 2).



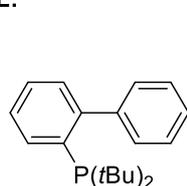
**Esquema 2.** Diferentes estrategias para la obtención de  $\alpha$ -hidroxicetonas quirales.

Otra posibilidad para preparar  $\alpha$ -hidroxicetonas quirales consiste en la monoación enantioselectiva de reactivos organometálicos a compuestos 1,2-dicarbonílicos en presencia de un catalizador quiral. Sin embargo, esta vía apenas ha sido explorada debido a la competencia entre la mono- y la di-adición y a la gran dificultad del enantiocontrol en el proceso, ya que estos compuestos carbonílicos son muy electrófilos y, por lo tanto, muy reactivos frente a nucleófilos, debido a la presencia del segundo grupo carbonílico, que actúa como extractor de carga. Esta elevada reactividad suele originar una gran competencia entre la reacción no catalizada y la catalítica. Por ello, no son muchos los ejemplos que aparecen en la bibliografía sobre este tipo de reacciones.

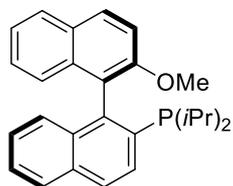
En 2007, el grupo de Chisholm estudió la adición de alquinos terminales a aldehídos y cetonas activadas catalizada por complejos de rodio/fosfina, obteniendo muy buenos resultados desde el punto de vista del rendimiento químico al emplear como sustratos  $\alpha$ -cetoésteres y 1,2-dicetonas, pero con excesos enantioméricos bajos al llevar a cabo la reacción en su versión enantioselectiva con distintas fosfinas quirales como ligandos (Esquema 3).<sup>13</sup>



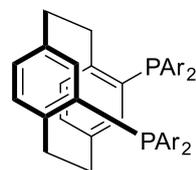
L:



86%



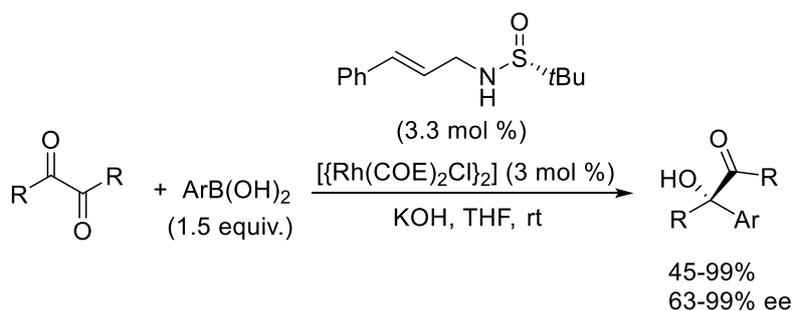
69%, 1% ee



Ar = Ph; 13%, 12% ee  
Ar = 3,5-xilil; 5%, 20% ee

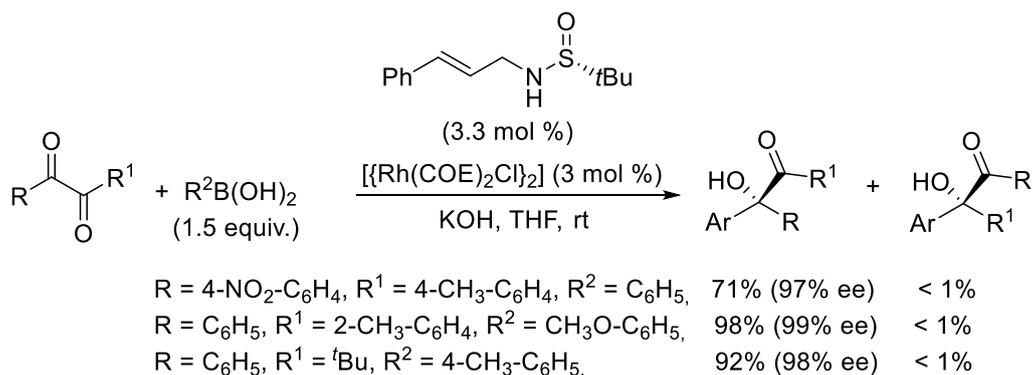
**Esquema 3.** Alquilación de dicetonas catalizada por complejos de rodio/fosfina.

En 2012, el grupo de Xu llevó a cabo la arilación de este tipo de sustratos con ácidos arilborónicos en presencia de un complejo de rodio (I) con una N-(sulfinil)cinamilamina como ligando quiral con excelentes resultados en cuanto a rendimiento y enantioselectividad cuando se emplearon dicetonas simétricamente sustituidas con restos aromáticos. Sin embargo, con dicetonas con un resto alquílico tanto los rendimientos químicos como los excesos enantioméricos disminuyeron considerablemente. En ningún caso los autores encontraron subproductos de diarilación (Esquema 4).<sup>14</sup>



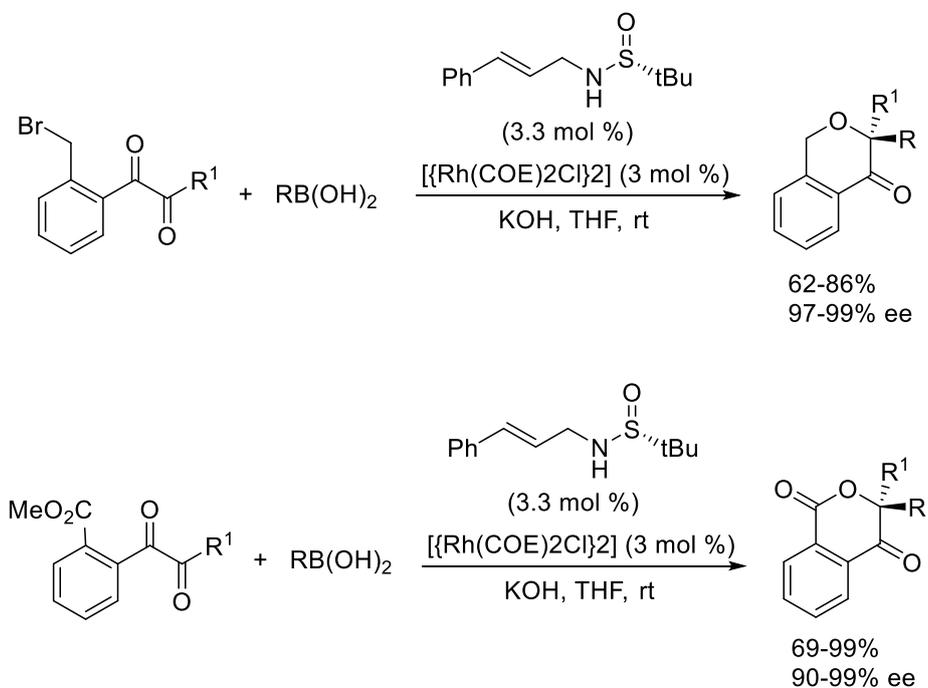
**Esquema 4.** Arilación enantioselectiva de 1,2-dicetonas llevada a cabo en el grupo de Xu.

Más tarde, el mismo grupo amplió este trabajo estudiando la regioselectividad del proceso utilizando dicetonas asimétricas y encontrando que ésta era muy elevada si uno de los restos sobre la dicetona generaba mucho impedimento estérico, como por ejemplo un sustituyente *tert*-butilo o un anillo aromático sustituido en la posición *orto*. También la regioselectividad fue elevada cuando uno de los restos aromáticos de la dicetona llevaba un grupo nitro, grupo electroattractor que incrementa la electrofilia del grupo carbonilo contiguo (Esquema 5).<sup>15</sup>



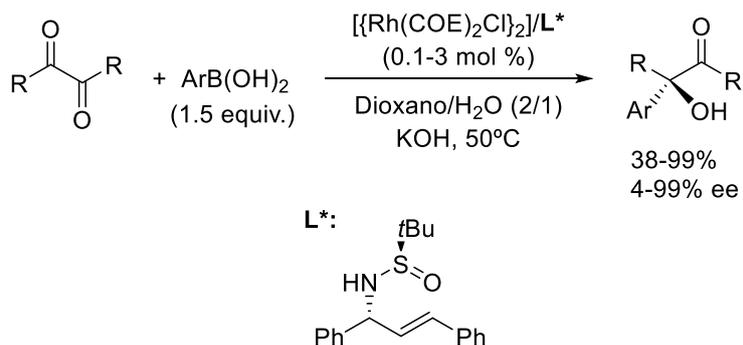
**Esquema 5.** Arilación regio- y enantioselectiva de 1,2-dicetonas asimétricamente sustituidas.

Además, Xu y colaboradores aplicaron esta reacción a la síntesis *one-pot* enantioselectiva de 4-isocromanonas y de 1,4-isocromanodionas, a partir de dicetonas con un anillo orto-sustituido con grupos bromo o clorometilo, o con un grupo éster, respectivamente (Esquema 6).<sup>15</sup>



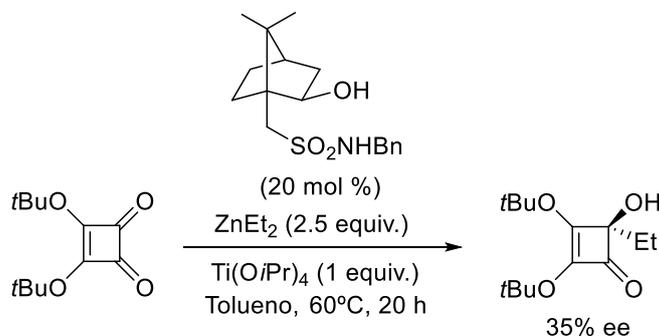
**Esquema 6.** Síntesis enantioselectiva de 4-isocromanonas y de 1,4-isocromanodionas.

También en 2012, el grupo de Yang y Du publicó la adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos a 1,2-dicetonas simétricamente sustituidas en presencia de un complejo de rodio (I) similar al empleado por Xu, alcanzando enantioselectividades muy referibles pero rendimientos más variables (Esquema 7).<sup>16</sup>



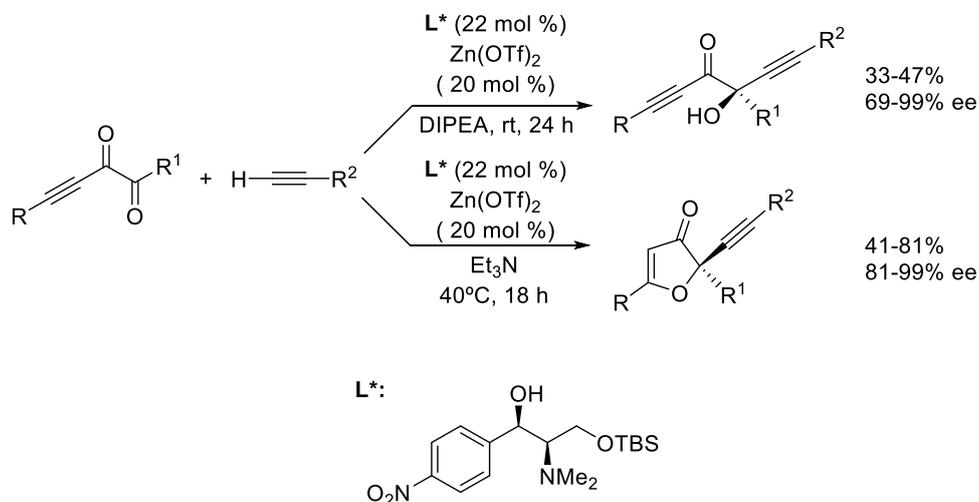
**Esquema 7.** Arilación enantioselectiva de 1,2-dicetonas llevada a cabo por el grupo de Yang y Du.

En un trabajo más reciente, el grupo de Hodgson intentó la adición 1,2 enantioselectiva de butil litio y de dietilzinc a diterbutilescuratos simétricos en presencia de distintos ligandos quirales con estructura de bisoxazolina, derivados de diamina y canforsulfonamida, con muy pobres resultados en cuanto a enantioselectividad. Alcanzaron su mejor resultado (35% de exceso enantiomérico) al utilizar una canforsulfonamida quiral y  $\text{Ti}(i\text{PrO})_4$  como aditivo (Esquema 8).<sup>17</sup>



**Esquema 8.** Adición enantioselectiva de dietilzinc a diterbutilescuratos.

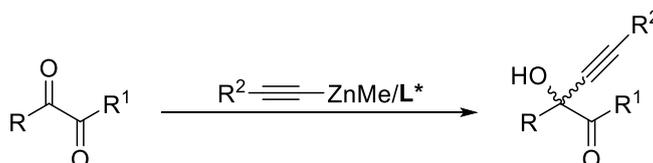
Por último, en 2020 el grupo de Fang empleó un sistema catalítico  $\text{Zn}(\text{OTf})_2/1,2$ -aminoalcohol quiral para la alquilación enantioselectiva de alquil-1,2-dicetonas (Esquema 9).<sup>18</sup> En función de las condiciones de reacción empleadas se obtuvieron la correspondiente hidroxiketona, con rendimientos bajos y enantioselectividades moderadas, o los derivados de furanona, con rendimientos más elevados y enantioselectividades similares.



**Esquema 9.** Alquilación catalítica enantioselectiva de 1,2-dicetonas realizada por Fang.

### 3.2 Objetivos

Considerando tanto la relevancia sintética de las  $\alpha$ -alquínil- $\alpha$ -hidroxicetonas quirales como los buenos resultados obtenidos dentro del grupo de investigación al que me he incorporado para realizar esta Tesis Doctoral en la metilación y en la alquínilación de  $\alpha$ -cetoésteres, con reactivos organozíncicos usando como ligandos quirales perhidro-1,3-benzoxazinas derivadas del (-)-8-aminomentol,<sup>19</sup> se planteó como objetivo de este capítulo estudiar la mono-alquínilación enantioselectiva de 1,2-dicetonas con derivados de alquínizinc en presencia de dichas perhidro-1,3-benzoxazinas (Esquema 10).



Esquema 10. Objetivo del Capítulo 3.

Para ello, se optimizarán las condiciones de reacción (evaluando parámetros como ligando, disolvente, temperatura, proporción de reactivos y catalizador, etc.) y se estudiará el alcance de esta reacción al utilizar dicetonas aromáticas y alquílicas y derivados de alquino aromáticos y alifáticos, analizando como influyen diversos sustituyentes, tanto electrodonadores como electroattractores, en la enantioselectividad y en el rendimiento químico del proceso. Además, se analizará en qué condiciones la reacción de mono-alquínilación es regioselectiva al emplear 1,2-dicetonas asimétricamente sustituidas.

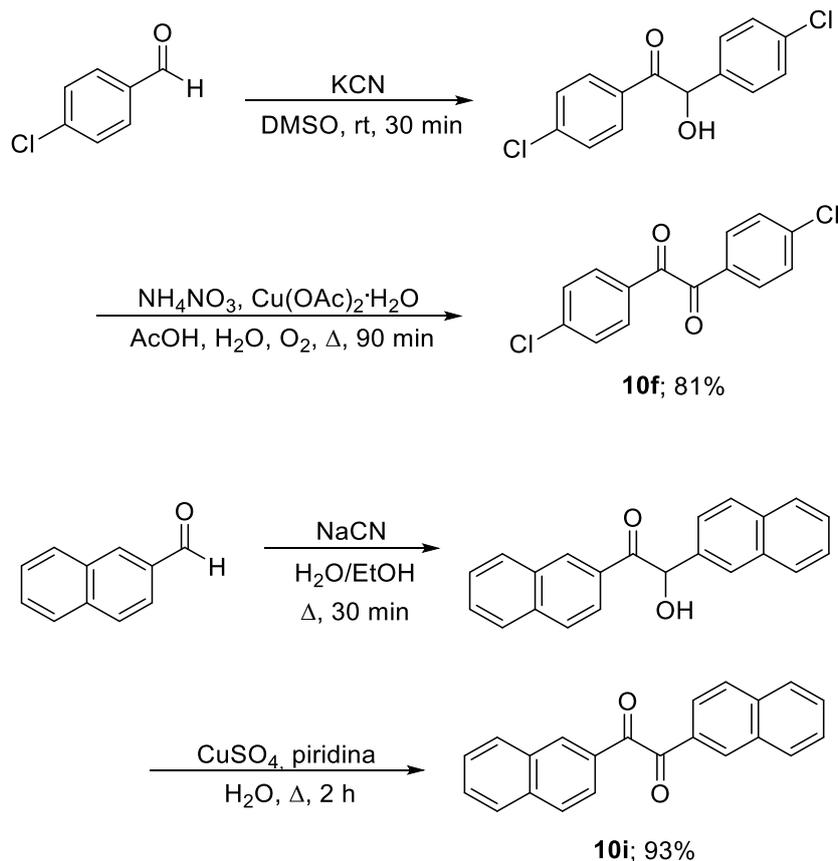
Algunos de los experimentos y resultados que se recogen en las tablas del siguiente apartado habían sido previamente realizados por este grupo de investigación cuando comencé este trabajo,<sup>20</sup> pero se recogen en esta memoria para poder hacer una discusión de los resultados lo más coherentemente posible.

### 3.3 Resultados y discusión

#### 3.3.1 Síntesis de las dicetonas no comerciales

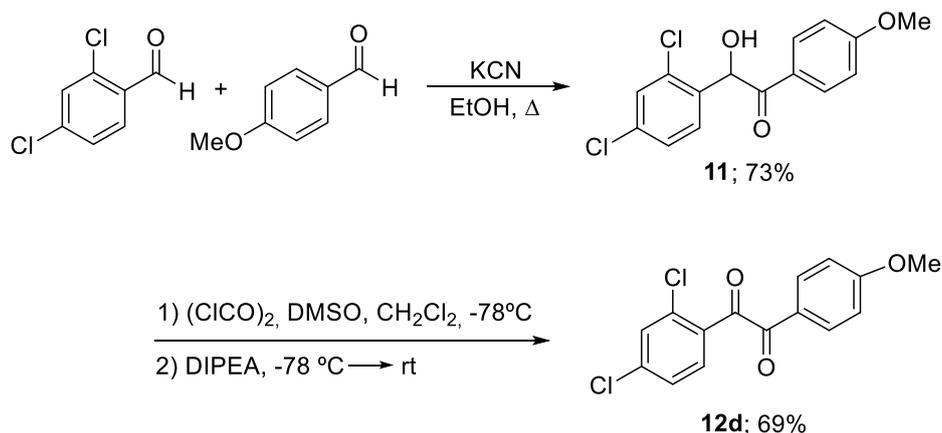
Algunas de las dicetonas utilizadas en este trabajo no son comerciales y fue necesario prepararlas en el laboratorio antes de comenzar nuestro estudio.

La síntesis de las dicetonas simétricamente sustituidas **10f**<sup>21</sup> y **10i**<sup>22</sup> se llevó a cabo siguiendo procedimientos descritos en bibliografía, consistentes en la condensación benzoínica del correspondiente aldehído en presencia del ion cianuro y posterior oxidación de la  $\alpha$ -hidroxicetona resultante al producto final (Esquema 11).



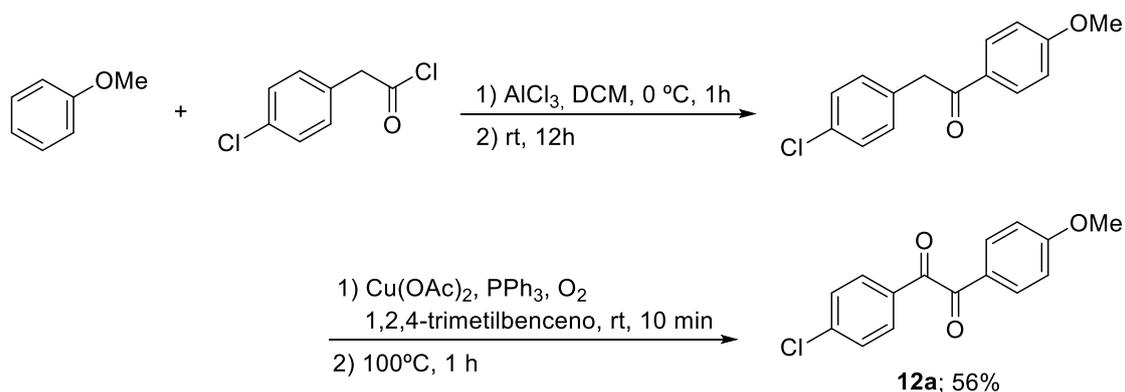
**Esquema 11.** Síntesis de las dicetonas **10f** y **10i**.

La dicetona asimétricamente sustituida **12d** se obtuvo también mediante condensación benzoínica cruzada<sup>23</sup> entre el 2,4-diclorobenzaldehído y el *p*-anisalaldehído, a reflujo de etanol, para proporcionar la hidroxicetona intermedia **11**, que por oxidación de Swern condujo a la dicetona **12d** con un rendimiento moderado (Esquema 12).



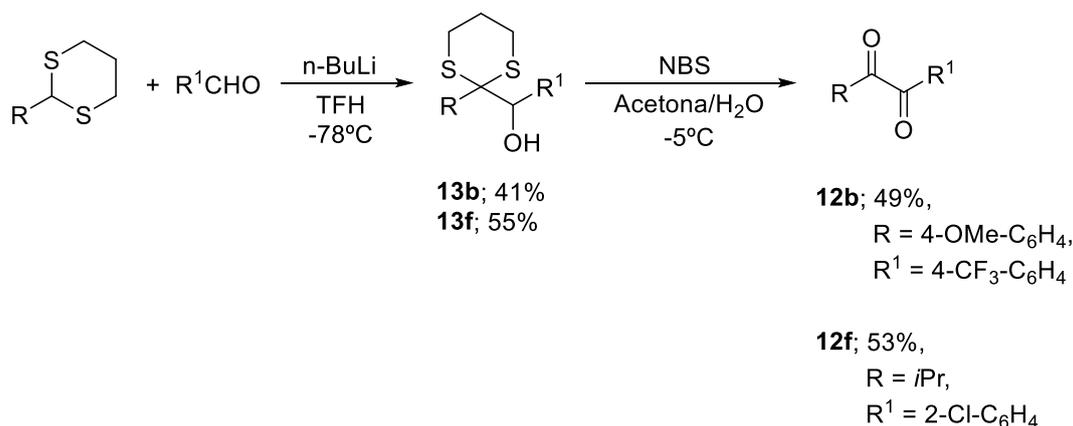
**Esquema 12.** Síntesis de la dicetona **12d**.

La dicetona **12a** se preparó, con un rendimiento moderado del 56%, siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía,<sup>24</sup> consistente en la acilación de Friedel-Crafts del anisol con cloruro de 2-(4-clorofenil)acetilo en presencia de cloruro de aluminio seguido de oxidación de la posición alfa de la cetona resultante con acetato de cobre (II), a 100°C en 1,2,4-trimetilbenceno (Esquema 13).



**Esquema 13.** Síntesis de la dicetona **12a**.

Las dicetonas **12b** y **12f** se prepararon en dos etapas. El primer paso consistió en un proceso tipo Corey-Seebach entre un ditiano, previamente preparado siguiendo procedimientos de bibliografía,<sup>25</sup> y el correspondiente aldehído para obtener los hidroxiditanos **13b** y **13f**, que en un segundo paso fueron oxidados con N-bromosuccinimida en una mezcla de acetona y agua<sup>26</sup> proporcionando las dicetonas **12b** y **12f** con rendimientos del 49% y 53%, respectivamente (Esquema 14).

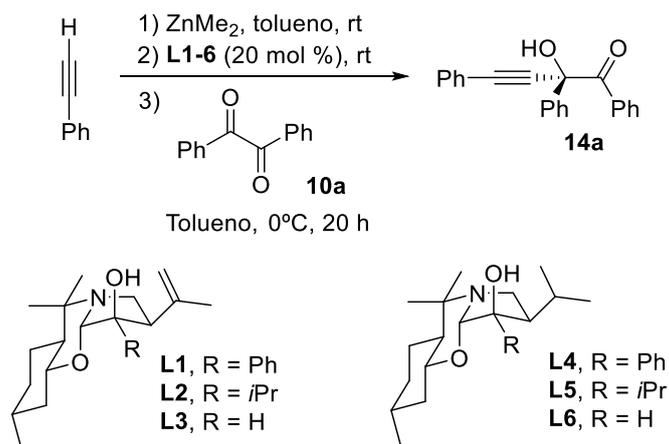


Esquema 14. Síntesis de las dicetonas **12b** y **12f**.

### 3.3.2 Optimización de las condiciones de reacción de mono-alquilación enantioselectiva de 1,2-dicetonas

El estudio de la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquilzinc a 1,2-dicetonas se inició con un *screening* de los ligandos quirales **L1-6** con estructura de perhidro-1,3-benzoxazina que habían proporcionado muy buenos resultados en trabajos anteriores del grupo de investigación.<sup>19</sup> Como reacción modelo se eligió la adición de fenilacetileno a la 1,2-difenil-etano-1,2-diona **10a**, utilizando 4.2 equivalentes del alquino, 4 equivalentes de dimetilzinc y un 20 mol % del ligando, en tolueno, a 0°C y durante 20 horas (Tabla 1).

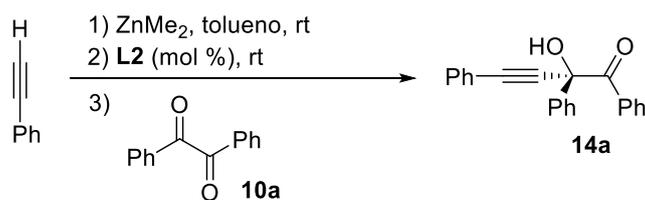
Los ligandos **L3** y **L6**, con estructura de alcohol secundario, condujeron a mezclas casi racémicas con rendimientos bajos (Tabla 1, entradas 3 y 6). La enantioselectividad mejoró considerablemente al utilizar ligandos que llevan alcoholes terciarios, aunque los rendimientos químicos continuaron siendo bajos. En todos los casos la dicetona **10a** se consumió casi por completo dando lugar a la  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -hidroxicetona **14a** junto con una compleja mezcla de productos. El ligando **L2**, portador de un grupo isopropilo voluminoso en el estereocentro cuaternario, fue el que proporcionó mayor enantiocontrol, con una muy buena relación enantiomérica de 96:4, si bien el rendimiento químico fue el más bajo (Tabla 1, entrada 2). Así, parece posible establecer una relación directa entre el impedimento estérico en torno a la función hidroxilo y la enantioselectividad obtenida, viéndose favorecida ésta al aumentar ese impedimento. Sin embargo, al emplear el análogo saturado del ligando **L2**, el ligando **L5**, la enantioselectividad decreció hasta 67:33 (Tabla 1, entrada 5). La diferencia entre estos ligandos se encuentra en el sustituyente en alfa al grupo hidroxilo, un resto isopropilideno para **L2** e isopropilo, más voluminoso, en **L5**. Puede concluirse, por tanto, que el ligando **L5** es demasiado voluminoso y es el **L2** el que presenta las propiedades estéricas adecuadas para esta reacción.

**Tabla 1.** Screening de ligandos en la adición de fenilacetileno a la dicetona **10a**.<sup>a</sup>


Entrada	L*	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	<b>L1</b>	44	84:16
2	<b>L2</b>	33	96:4
3	<b>L3</b>	42	46:54
4	<b>L4</b>	36	79:21
5	<b>L5</b>	40	67:33
6	<b>L6</b>	50	49:51

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **10a** (0.15 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.6 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.63 mmol, 4.2 equiv.). <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Determinada por HPLC en fase estacionaria quiral.

A continuación, se realizó un *screening* de disolventes, temperatura y tiempo de reacción con el ligando **L2** en esa misma reacción modelo (Tabla 2).

**Tabla 2.** Screening de disolventes, temperatura y tiempo de reacción en la adición de fenilacetileno a la dicetona **10a**.<sup>a</sup>


Entrada	<b>L2</b> (mol %)	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	20	Tolueno	-10	20	76	92:8
2	20	Tolueno	-20	20	88	94:6
3	20	Tolueno	-30	30	70 <sup>d</sup>	94:6
4	20	Tolueno	0	0.5	59 <sup>d</sup>	87:13
5	20	Tolueno	0	2.25	70	89:11
6	20	Tolueno	0	6.5	40	92:8
7	20	Tolueno	0	48	18	>99:1

8	20	Hexano	-20	20	15 <sup>d</sup>	Nd
9	20	DCM	-20	20	68 <sup>d</sup>	92:8
10	20	TFH	-20	20	66	77:23
11	20	Et <sub>2</sub> O	-20	20	56 <sup>d</sup>	65:35
12	15	Tolueno	-20	20	84	93:7
13	10	Tolueno	-20	20	80	89:11
14 <sup>e</sup>	20	Tolueno	-20	30	58 <sup>d</sup>	92:8
15 <sup>f</sup>	20	Tolueno	-20	20	58	97:3

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **10a** (0.15 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.6 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.63 mmol, 4.2 equiv.). <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>d</sup>Se recuperaron distintas cantidades de la dicetona **10a**. <sup>e</sup>Dimetilzinc (0.3 mmol, 2 equiv.), fenilacetileno (0.31 mmol, 2.1 equiv.). <sup>f</sup>La reacción se agitó durante 4 horas más a 0°C.

Sorprendentemente, el descenso de la temperatura de reacción parece tener un efecto adverso sobre la enantioselectividad. Cuando la temperatura de reacción se redujo de 0 a -10°C el rendimiento químico mejoró considerablemente, pasando del 33% a 76%, mientras que la enantioselectividad disminuyó de una relación de enantiómeros de 96:4 a 92:8 (comparar la entrada 1 de la Tabla 2 con la entrada 2 de la Tabla 1). Sin embargo, a -20°C el rendimiento aislado y el exceso enantiomérico volvieron a mejorar (Tabla 2, entrada 2; 88%, re = 94:6). Puesto que la tendencia general para estos procesos enantioselectivos es que al disminuir la temperatura la enantioselectividad mejore, se consideró la posibilidad de que a 0°C tuviera lugar un proceso secundario que podría estar consumiendo parte del producto formado, de ahí el escaso rendimiento, pero a la vez mejorando la enantioselectividad. En definitiva, podría estar ocurriendo algún tipo de resolución cinética. Para comprobar esta hipótesis se llevó a cabo un estudio más detallado de la evolución de la reacción a 0°C, analizando alícuotas extraídas al cabo de 0.5, 2.25, 6.5 y 48 horas (Tabla 2, entradas 4-7). Se observó la progresiva formación del producto deseado **14a** hasta alcanzar un máximo de un 70% de rendimiento tras 2.25 horas, y a partir de ahí el producto comenzó a desaparecer hasta quedar sólo un 18% a las 48 horas de reacción. Por el contrario, la enantioselectividad de la reacción fue aumentando lentamente con el tiempo hasta pasar de una relación de enantiómeros de 87:13 a la media hora de reacción a detectarse un único enantiómero del producto final a las 48 horas de reacción.

Este hecho concuerda con un proceso de resolución cinética en el que una segunda unidad del reactivo organozíncico se adiciona al producto **14a**, y lo hace más deprisa al enantiómero minoritario que al mayoritario, conduciendo a una mayor enantioselectividad, pero en detrimento del rendimiento químico. Esta resolución cinética tiene lugar también a -10°C e incluso a -20°C, aunque a esta temperatura es un proceso lo suficientemente lento como para poder aislar un 88% del producto deseado tras 20 horas de reacción, alcanzando una buena enantioselectividad (Tabla 2, entrada 2; re = 94:6). La enantioselectividad pudo mejorarse hasta una relación enantiomérica de 97:3 cuando, después de 20 horas a -20°C, la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 4 horas para dejar que se produjera la resolución cinética, aunque a expensas de una pérdida considerable de rendimiento químico (Tabla 2, entrada 15).

La enantioselectividad no mejoró al emplear otros disolventes como hexano, THF, Et<sub>2</sub>O o diclorometano (Tabla 2, entradas 8-11), recuperándose cantidades variables de la dicetona de partida en la mayoría de los casos.

Cuando se disminuyó la carga de ligando a un 15 mol % se observó una ligera disminución de los valores de rendimiento químico y enantioselectividad, obteniendo la hidroxiketona **14a** con un rendimiento del 84% y 93:7 de relación enantiomérica (Tabla 2, entrada 12). El sistema catalítico mostró menor eficacia para un 10 mol % del ligando **L2** (Tabla 2, entrada 13), por lo que se estableció como óptima una carga del 20 mol %. El uso de cantidades menores de dimetilzinc y del alquino fue en detrimento del enantiocontrol y, especialmente, del rendimiento (Tabla 2, entrada 14).

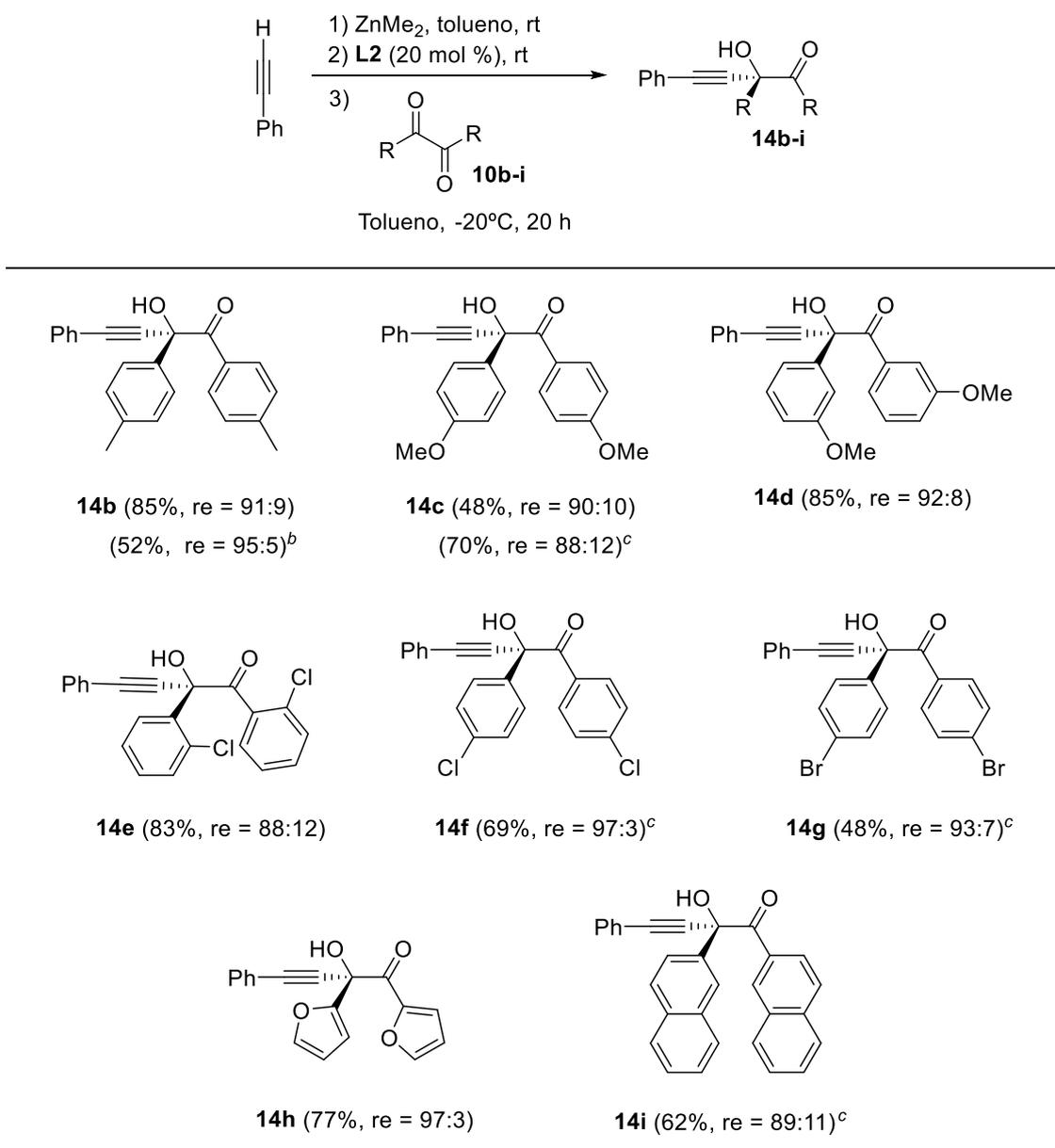
Por lo tanto, se establecieron como condiciones óptimas de reacción el uso de un 20 mol % de **L2**, 4 equivalentes de dimetilzinc, 4.2 equivalentes de fenilacetileno, en tolueno a -20°C y durante 20 horas (Tabla 2, entrada 2; 88%, re = 94:6).

### **3.3.3 Estudio del alcance de la reacción de distintas 1,2-dicetonas simétricamente sustituidas**

Una vez establecidas las condiciones óptimas, se procedió al estudio del alcance de la reacción de mono-alquínización de 1,2-dicetonas simétricamente sustituidas modificando tanto los sustituyentes de los carbonilos como los sustituyentes del alquino terminal.

Primero se analizó la reacción de alquínización con fenilacetileno de cetonas aromáticas con distinta sustitución en el anillo aromático, evaluando la influencia que ejercen tanto en el rendimiento químico como en la enantioselectividad dichos sustituyentes (Tabla 3).

**Tabla 3.** Adición de fenilacetileno a las dicetonas **10b-i**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **10b-i** (0.15 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.6 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.63 mmol, 4.2 equiv.), en tolueno. El rendimiento químico es del producto aislado. La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>b</sup>La reacción se agitó durante 4 horas más a 0°C. <sup>c</sup>La dicetona se disolvió en diclorometano por su baja solubilidad en tolueno a -20°C.

En general, la introducción tanto de sustituyentes electrodonadores (dicetonas **10b-d**) como electroattractores (dicetonas **10e-g**) en las posiciones *orto*, *meta* y *para* del anillo aromático no afectó de manera significativa ni al rendimiento ni al enantiocontrol. Todas las dicetonas ensayadas proporcionaron las correspondientes  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -hidroxicetonas con enantioselectividades similares y rendimientos químicos entre moderado y buenos. Sólo cuando se empleó como sustrato la dicetona **10e**, más impedida estéricamente debido a la sustitución en posición *orto*, o la dicetona **10i**, con sustituyentes naftilo voluminosos, se observó un ligero descenso en la enantioselectividad, aunque en este último caso esa disminución del enantiocontrol también podría ser debido a que fue necesario adicionar esta dicetona disuelta en diclorometano debido a su baja solubilidad en tolueno a baja temperatura. Este descenso en

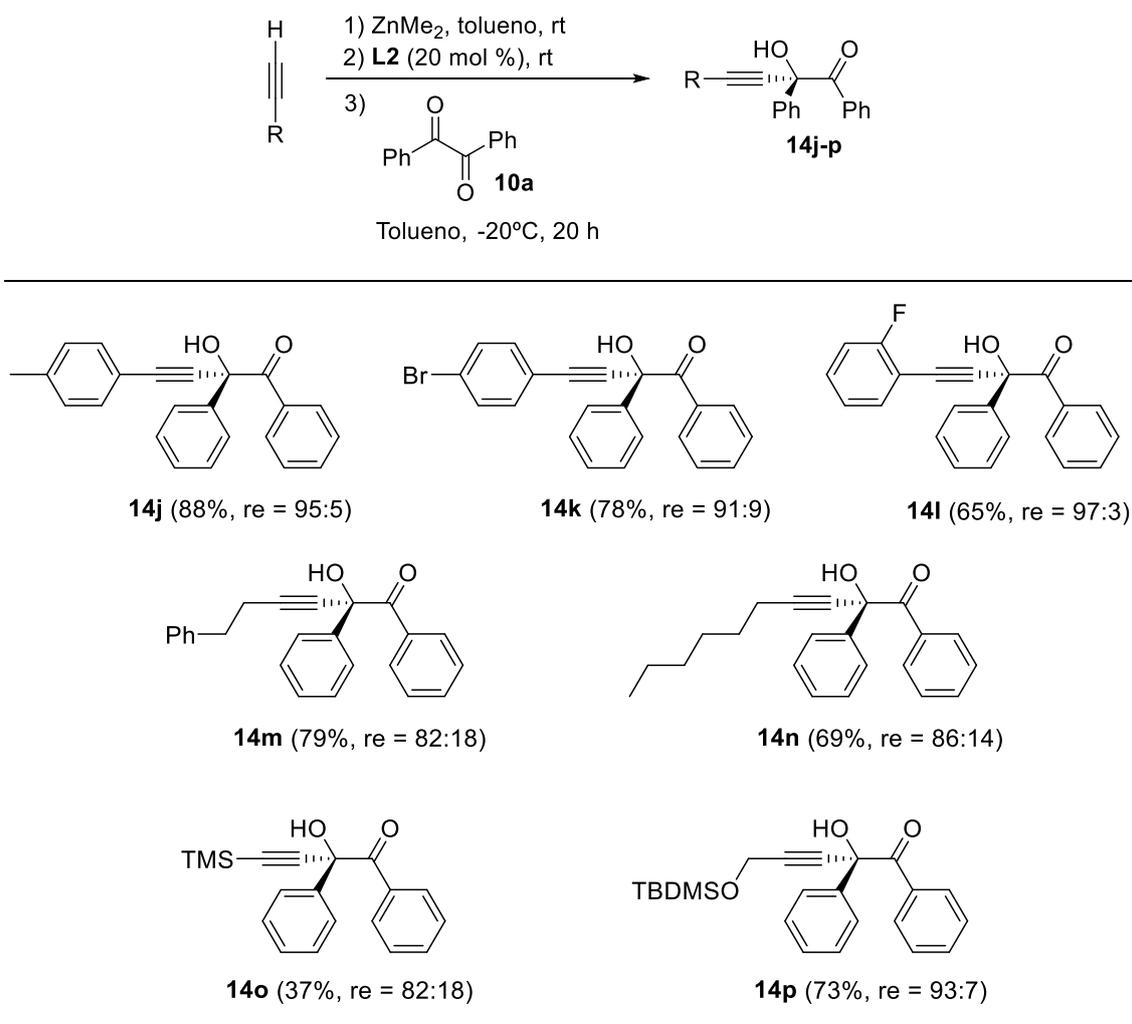
la enantioselectividad al cambiar de tolueno a diclorometano, que se produjo también al utilizar la dicetona **10c**, había sido observado con anterioridad en la reacción de la dicetona **10a** (ver la entrada 2 frente a la entrada 9 en la Tabla 2).

Para nuestra satisfacción, la reacción también transcurrió con excelente enantioselectividad y buen rendimiento químico al utilizar una dicetona con sustituyentes heteroaromáticos como sustrato (difurildicetona **10h**; 77%, re = 97:3).

Por otro lado, la enantioselectividad se pudo mejorar si, como ya se comentó para la dicetona **10a**, una vez que las  $\alpha$ -hidroxicetonas se han formado a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , se permite que la resolución cinética ocurra a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 4 h, como se vuelve a poner de manifiesto para la dicetona **10b**. Sin embargo, bajo estas condiciones hay una pérdida significativa de rendimiento químico.

Una vez comprobada la eficacia del sistema catalítico en la alquilación con fenilacetileno de distintas dicetonas con sustituyentes aromáticos, se procedió a estudiar la influencia de los efectos electrónicos de algunos derivados de fenilacetileno, así como la adición de alquinos alifáticos sobre la dicetona modelo **10a** (Tabla 4).

**Tabla 4.** Adición de distintos alquinos terminales a la dicetona **10a**.<sup>a</sup>



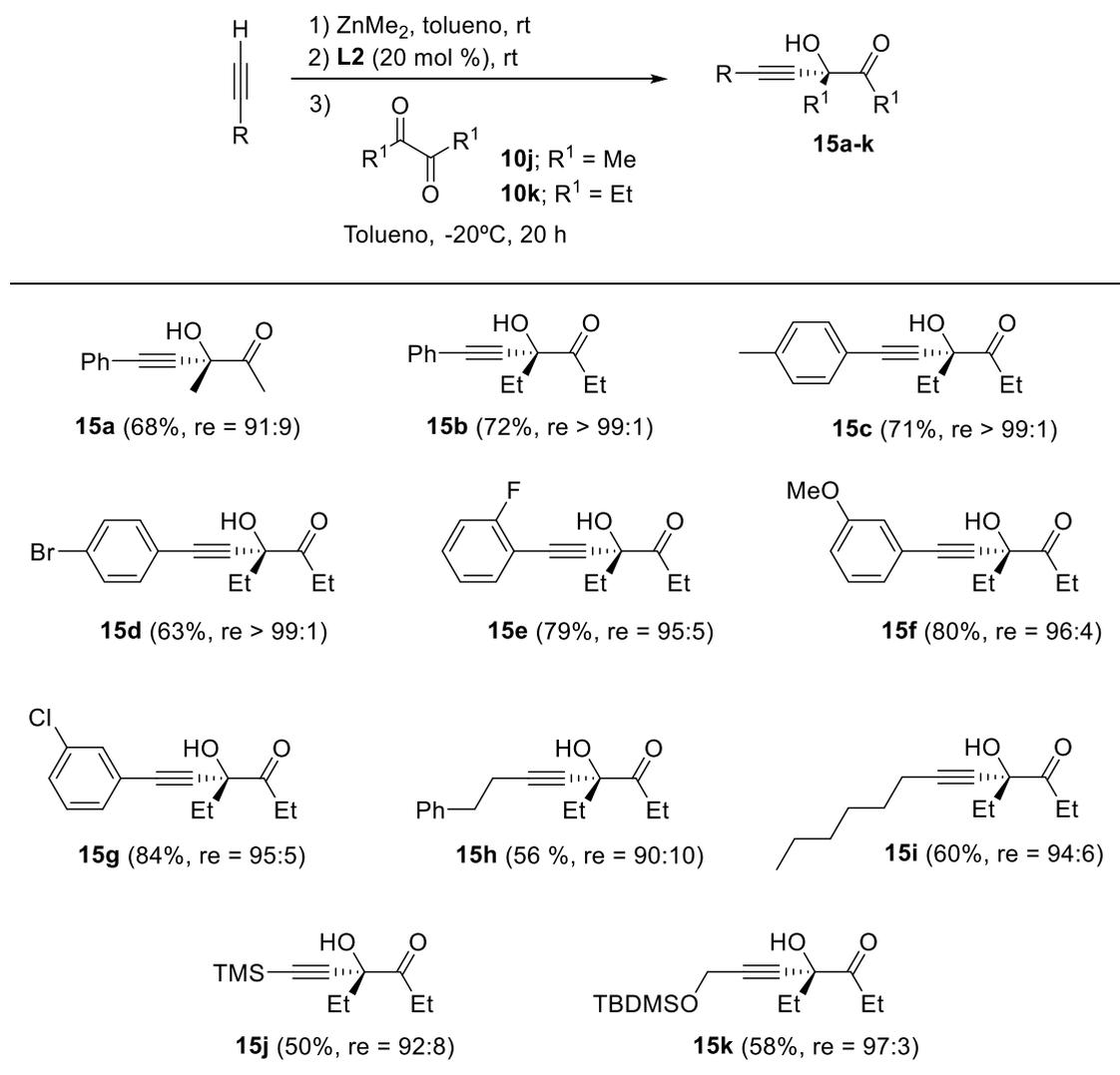
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **10a** (0.15 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.6 mmol, 4 equiv.), alquino (0.63 mmol, 4.2 equiv.). El rendimiento químico es del producto aislado. La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral.

Las correspondientes  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -hidroxicetonas se obtuvieron con buenos rendimientos y alta enantioselectividad tanto cuando el derivado de fenilacetileno está sustituido con un grupo donador de electrones (**14j**; re = 95:5) como si es electroattractor (**14k**; re = 91:9 y **14l**; re = 97:3).

El uso de alquinos alifáticos como el octino y el 4-fenil-1-butino proporcionó los productos **14m** y **14n** con una disminución de la enantioselectividad con respecto a los alquinos aromáticos (re = 82:18 y re = 86:14, respectivamente), aunque la enantioselectividad en la alquilación de dicetona **10a** con 3-((terbutildimetilsilil)oxi)-1-propino transcurrió con una enantioselectividad similar a la observado para los alquinos derivados de fenilacetileno (**14p**, re = 93:7). Sólo el trimetilsililacetileno proporcionó la correspondiente  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -hidroxicetona **14o** con un rendimiento químico bajo y con una enantioselectividad moderada (37%, re = 82:18).

En vista de los buenos resultados obtenidos, se procedió a estudiar también la monoalquilación enantioselectiva de 1,2-dicetonas alquílicas (Tabla 5).

**Tabla 5.** Adición de distintos alquinos terminales a las dicetonas alquílicas **10j** y **10k**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **10j-k** (0.15 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.6 mmol, 4 equiv.), alquino (0.63 mmol, 4.2 equiv.). El rendimiento químico es del producto aislado. La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quirál.

Las dicetonas **10j** y **10k** proporcionaron los correspondientes productos alquilados **15a-k** con buenos rendimientos químicos y excelente enantiocontrol, tanto para alquinos terminales con sustituyentes aromáticos como alifáticos. A pesar de tratarse de cetonas enlizables, no se detectó ningún subproducto de reacción procedente de una reacción de condensación. Los únicos subproductos de reacción detectados son los resultantes de una doble adición del nucleófilo, como los dioles **16a** y **16b** (Figura 1) aislados en la reacción de la reacción de la butano-2,3-diona **10j** con fenilacetileno. Este hecho indica que para las dicetonas alifáticas la resolución cinética sí se produce a  $-20^{\circ}\text{C}$ , por lo que se alcanzan enantioselectividades más altas que las obtenidas con las dicetonas aromáticas a la misma temperatura, aunque el rendimiento químico disminuye ligeramente. Por ejemplo, para las  $\alpha$ -hidroxicetonas **15b**, **15c** y **15d** se obtuvieron relaciones enantioméricas superiores a 99:1. De nuevo, el enantiocontrol no parece estar influenciado por sustituyentes donadores y atractores de electrones en diferentes posiciones en el anillo aromático del alquino.

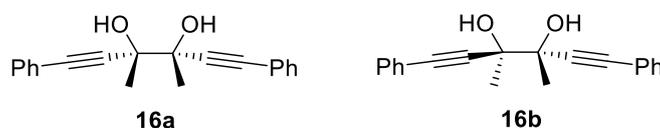


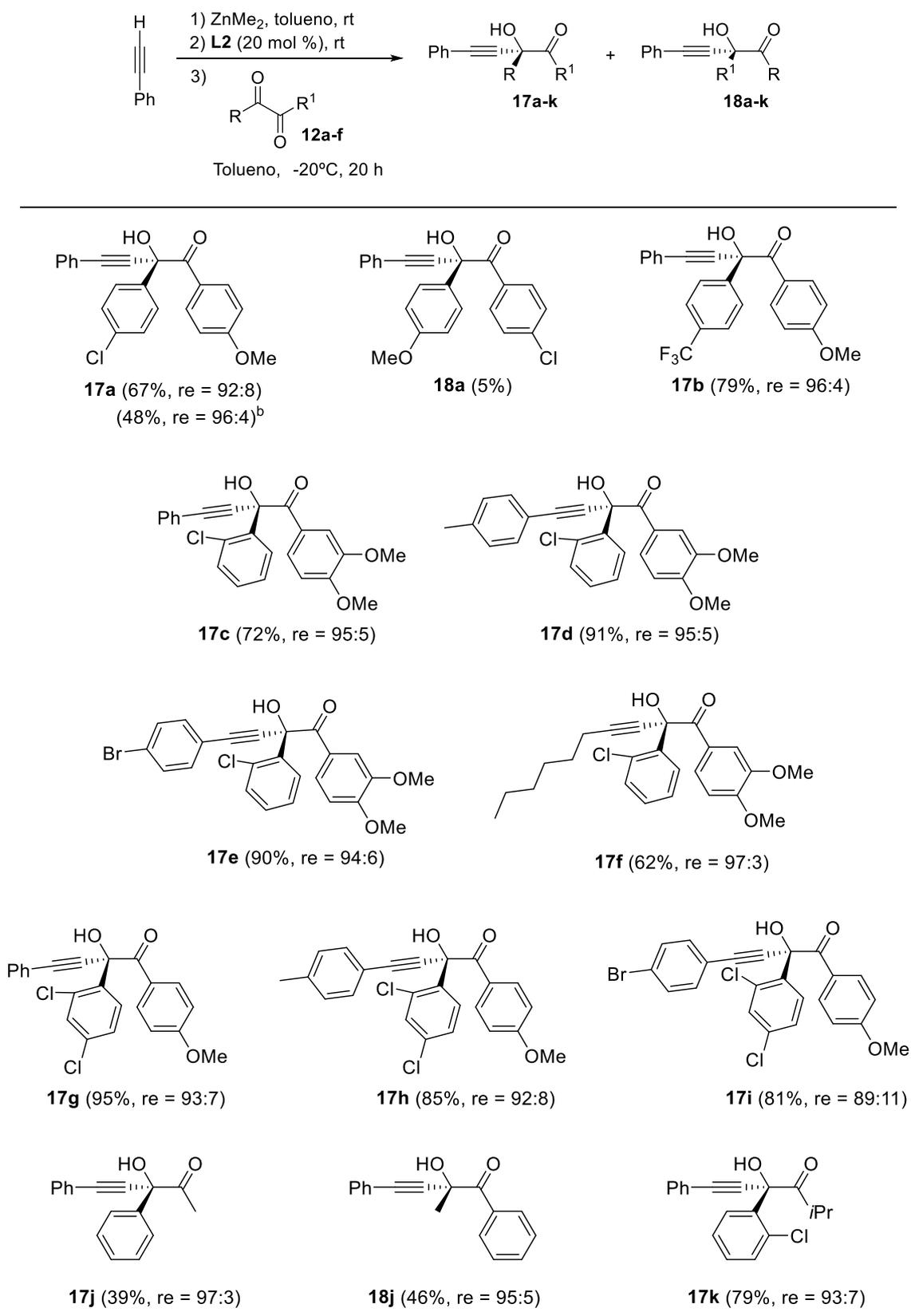
Figura 1. Dioles **16a** y **16b**.

La rápida resolución cinética a  $-20^{\circ}\text{C}$  permitió también que las enantioselectividades obtenidas al adicionar alquinos alifáticos y trimetilsililacetileno fueran altas y, en todo caso, mejores a las obtenidas al adicionar estos mismos alquinos a las dicetonas aromáticas (comparar los valores de enantioselectividad de los compuestos **14m-p** en la Tabla 4 con los de los compuestos **15h-k**, en la Tabla 5).

### 3.3.4 Estudio de la regio- y enantioselectividad en la reacción de mono-alquilación de 1,2-dicetonas no simétricas

Tras haber comprobado la eficacia del sistema catalítico en la alquilación de 1,2-dicetonas simétricamente sustituidas, se planteó el estudio de la regioselectividad del proceso de alquilación de dicetonas asimétricamente sustituidas. Los resultados se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Estudio de la regio- y enantioselectividad de la alquilación de dicetonas no simétricas **12a-f**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **12** (0.15 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.6 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.63 mmol, 4.2 equiv.). El rendimiento químico es del producto aislado. La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>b</sup>La reacción se agitó durante 4 horas más a 0°C.

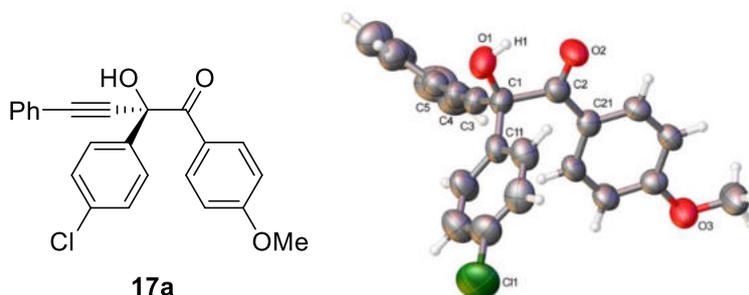
Como se esperaba, la alquilación de dicetonas aromáticas con sustituyentes electrónicamente diferentes en los anillos aromáticos se produjo preferentemente en el grupo carbonilo unido al anillo con el sustituyente electroatrayente, con alta regio- y enantioselectividad.

La alquilación de dicetona **12a**, con un grupo metoxi (grupo electrodador) en uno de los anillos aromáticos y un cloro (de naturaleza electroatrayente) en el otro, se produce preferentemente en el grupo carbonilo unido al anillo con el grupo cloro. Después de 20 h de reacción a  $-20^{\circ}\text{C}$  se aísla una mezcla de las hidroxicetonas **17a** y **18a** en una proporción de 93:7 y con un rendimiento químico del 72%. La enantioselectividad para el producto mayoritario **17a** fue de 92:8 de relación enantiomérica. De nuevo, se pudo observar una resolución cinética cuando pasadas las 20 horas de reacción a  $-20^{\circ}\text{C}$  se mantuvo la agitación 4 horas adicionales a  $0^{\circ}\text{C}$ , lo que resultó no sólo en un aumento de la enantioselectividad sino también de la regioselectividad, debido a la total desaparición del enantiómero minoritario **18a**, más reactivo que el **17a**.

Por otra parte, cuando se empleó como sustrato la 1-(4-metoxifenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etano-1,2-diona **12b** sólo se detectó la formación de un único regioisómero (**17b**) por  $^1\text{H}$ -RMN en el crudo de reacción, como resultado de la adición del fenilacetileno al grupo carbonilo unido al anillo aromático más deficiente electrónicamente, el portador del grupo trifluorometilo en posición *para*. La alquilación también transcurre con regioselectividad total en el anillo más deficiente si hay dos grupos metoxi (dicetona **12c**, productos **17c-f**) o dos sustituyentes cloro (cetona **12d**, productos **17g-i**), sin que influya el alquino terminal utilizado. En todos los casos la enantioselectividad fue muy elevada.

Sin embargo, la alquilación de la alquil-aryl-dicetona **12e**, con un sustituyente metilo y otro fenilo, proporcionó una mezcla de los productos **17j** y **18j** sin apenas regioselectividad (46:54), evidenciando la baja diferencia de electrofilia de los dos grupos carbonilos. No obstante, los distintos alcoholes se obtuvieron con alta enantioselectividad ( $re = 97:3$  y  $re = 95:5$ , respectivamente). Por el contrario, la alquilación de la alquil-aryl-dicetona **12f** con un grupo isopropilo, muy voluminoso, y un sustituyente cloro en el anillo aromático procedió con total regioselectividad, observándose por  $^1\text{H}$  RMN en el crudo de reacción la formación exclusiva de la hidroxicetona **17k** ( $re = 93:7$ ).

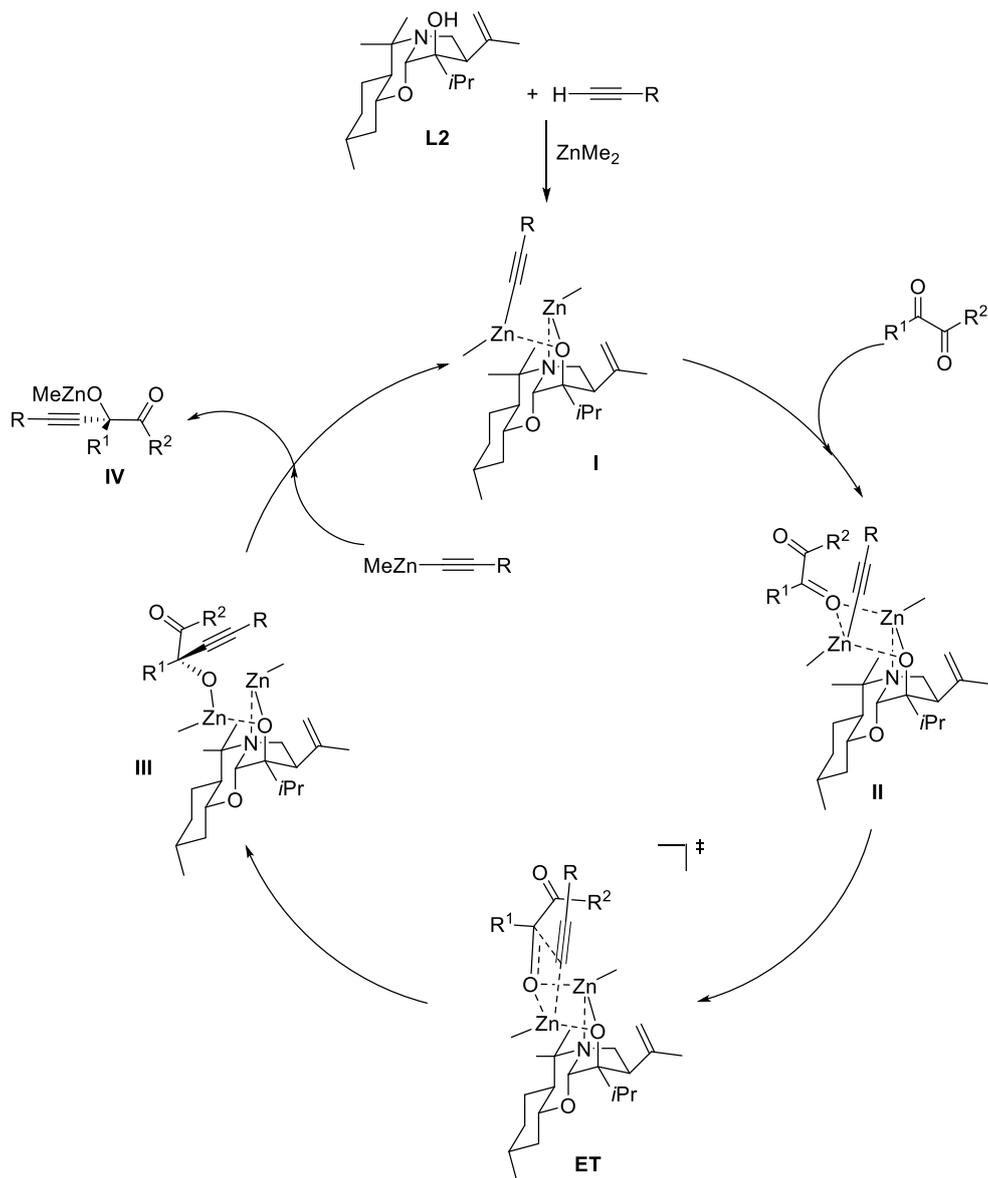
La estereoquímica del enantiómero mayoritario se determinó por difracción de rayos X en un monocristal de la hidroxicetona **17a** (Figura 2) y se extendió al resto de productos por analogía mecanística.



**Figura 2.** Representación de la estructura de rayos X (diagrama de ORTEP) con la estereoquímica absoluta del compuesto **17a**.

Aunque una discusión mecanística detallada es complicada, ya que no se han realizado estudios mecanísticos ni de carácter experimental ni teórico, se propone el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 15 acorde al propuesto por Noyori.<sup>27</sup>

En presencia de dimetilzinc, se produce la deprotonación tanto del alcohol del ligando **L2** como del fenilacetileno, para formar el complejo dinuclear **I**, donde el metil alquinizinc queda coordinado al oxígeno del alcóxido de zinc de manera que el impedimento estérico sea mínimo. Tras la adición de la dicetona, se produce la coordinación del oxígeno de uno de los grupos carbonilo de la dicetona, que está en disposición *s-trans*, a los dos átomos de zinc, de tal manera que el resto voluminoso  $-CO-R^2$  está lo más alejado posible del ligando (**II**), y la transferencia del alquino nucleófilo tiene lugar por la cara *Si* de la cetona a través de un estado de transición  $5/4/4$ -*anti* (**ET**) similar al propuesto por Noyori, para generar la especie **III**. La adición de una nueva unidad de metil alquinizinc a **III** libera el alcóxido **IV**, regenerándose el complejo inicial **I**. La hidrólisis de **IV** proporcionaría, finalmente, la hidroxicetona quiral.



Esquema 15. Posible ciclo catalítico para la adición enantioselectiva de derivados de alquinizinc a 1,2-dicetonas.

### 3.4 Métodos experimentales y caracterización de productos

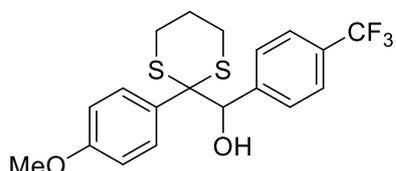
#### 3.4.1 Información general

Todas las reacciones se han llevado a cabo en disolventes anhidros y bajo atmósfera de nitrógeno. La cromatografía en columna se ha llevado a cabo en gel de sílice (230–240 mesh). Los rendimientos químicos corresponden a los productos aislados. La cromatografía en capa fina se ha realizado en placas de vidrio cubiertas con gel de sílice, revelando bajo luz UV, I<sub>2</sub> o ácido fosfomolibdico. Los espectros de <sup>1</sup>H NMR (400 o 500 MHz) y <sup>13</sup>C NMR (100 o 126 MHz) han sido registrados en CDCl<sub>3</sub>. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm respecto al tetrametilsilano, con la señal residual de CHCl<sub>3</sub> como referencia interna. Los datos se expresan conforme a: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, y br = broad), constantes de acoplamiento en hertzios e integrales. La rotación específica ha sido medida usando una cubeta de 5 mL con una longitud de 1 dm y bajo lámpara de sodio, y la concentración se expresa en g por 100 mL. La espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se ha llevado a cabo en un espectrómetro de cuadrupolo con analizador de tiempo de vuelo (TOF). Los análisis de HPLC quiral se han realizado empleando columnas Daicel Chiralcel OD, Chiralcel OD-H, Chiralcel OJ, Chiralpak AD-H, Chiralpak AS-H, Phenomenex Lux-Amylose-1, Phenomenex Lux-Cellulose-1 o Phenomenex Lux-Cellulose-2. La detección por UV se ha llevado a cabo a 254, 220 or 210 nm. El dimetilzinc (1.2 M en tolueno) ha sido comprado a Acros Organics. La dicetonas **10a-e**, **10g**, **10h**, **10j**, **10k**, **12c** y **12e** han sido compradas a fuentes comerciales y empleadas sin purificación adicional. Las dicetonas **10f**, **10i** y **12a** han sido sintetizados conforme a procedimientos descritos y los datos experimentales concuerdan con los descritos en bibliografía.<sup>21,22,24</sup>

#### 3.4.2 Síntesis de la dicetonas **12b** y **12f**

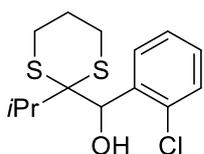
Sobre una disolución del correspondiente ditiano (5.0 mmol, 1.0 equiv.) en TFH anhidro (30 mL) a -78°C se añadió n-BuLi (5.5 mmol, 1.1 equiv., 1.6M en hexano). La reacción se agitó a esa temperatura durante 2 horas y se adicionó lentamente el aldehído correspondiente (5.5 mmol, 1.1 equiv.). Tras agitar 1 hora, la reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se eliminó el THF al rotavapor. La reacción se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se concentró y el producto se purificó por cromatografía en columna en mezclas AcOEt/hexano para dar los compuestos **13**.

(2-(4-metoxifenil)-1,3-ditian-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanol **13b**.



Aceite Amarillo, 41%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.89-1.95 (m, 2H), 2.65-2.77 (m, 4H), 3.13 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.00 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24.7, 26.8, 27.2, 55.3, 65.8, 80.4, 113.5, 124.1 (q, *J* = 272 Hz); 123.8 (q, *J* = 3.8 Hz), 128.6, 128.7, 130.0 (q, *J* = 32.3 Hz), 131.6, 141.3, 159.1; IR (neto) ν: 3464, 1605, 1506, 1325, 1250, 1163, 1124, 840 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 423.0671, obtenido: 423.0666.

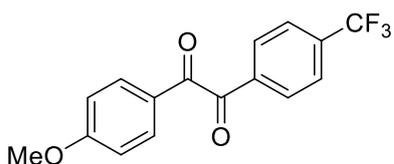
(2-clorofenil)-(2-isopropil-1,3-ditian-2-il)metanol **13f**.



Aceite incoloro, 55%.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.21 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H) 1.29 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 2.40 (ddd,  $J$  = 14.1, 9.7, 4.2 Hz, 1H), 2.55 (m, 1 H), 2.64 (dt,  $J$  = 14.1, 4.9 Hz, 1 H), 2.97 (ddd,  $J$  = 14.3, 10.2, 4.2 Hz, 1 H), 3.28 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H), 5.60 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H), 7.29-7.21 (2 H), 7.35 (dd,  $J$  = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.90 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.0, 19.4, 23.8, 25.3, 27.5, 35.8, 63.8, 72.4, 126.1, 129.0, 129.4, 130.2, 135.0, 138.2; IR (neto):  $\nu$  = 3432, 1025, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClOS}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 325.0458, obtenido:325.0461.

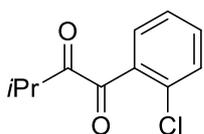
Sobre una disolución del correspondiente hidroxiditiano **13** (2.0 mmol, 1.0 equiv.) en acetona (15 mL) se adicionó, gota a gota durante 20 minutos, una disolución de N-bromosuccinimida (5.3 g, 30 mmol, 15 equiv.) en una mezcla agua/acetona 3/97 (150 mL) a 5°C. La reacción se agitó durante 30 minutos, dejando que alcanzase temperatura ambiente, y se vertió sobre una disolución saturada de sulfito de sodio (120 mL) y diclorometano (80 mL). Tras agitar 10 minutos, la fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 50 mL) y se secó sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro. El crudo se filtró, se concentró y se purificó por recristalización o por cromatografía en columna.

1-(4-metoxifenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etano-1,2-diona **12b**.



Sólido incoloro, 48%. Mp (hexano): 97-99°C.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.90 (s, 3H), 7.00 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.77 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 8.10 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.6, 114.5, 122.2, 124.4, 125.6, 125.9 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 130.2, 132.4, 135.6 (q,  $J$  = 32.9 Hz), 135.8, 165.2, 191.9, 193.3;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -63.3; IR (neto):  $\nu$  = 1683, 1655, 744  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 331.0552, obtenido:331.0556.

1-(2-clorofenil)-3-metilbutano-1,2-diona **12f**.

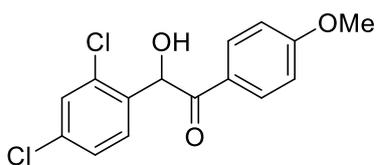


Aceite amarillo, 88%.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H), 3.39 (sp,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H), 7.42-7.37 (2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.65 (dd,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.6, 36.0, 127.1, 130.3, 131.4, 133.3, 133.7, 134.0, 193.4, 204.1; IR (neto):  $\nu$  = 1713, 1683, 744, 643  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 233.0340, obtenido:233.0336.

**3.4.3 Síntesis de la dicetona 12d**

Una mezcla de *p*-metoxibenzaldehído (0.64 mL, 5.2 mmol, 1.0 equiv.), 2,4-diclorobenzaldehído (0.91 g, 5.2 mmol, 1.0 equiv.) y cianuro potásico (0.22 g, 3.2 mmol, 0.6 equiv.) disuelta en etanol (6 mL) y agua (3 mL) se calentó a 80°C durante una hora en un reactor de microondas, se dejó enfriar y se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna con mezclas AcOEt/hexano para obtener la hidroxicetona **11**.

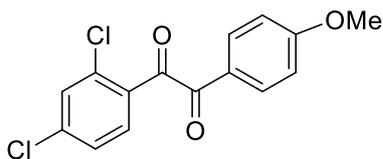
**2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona **11**.**



Aceite amarillo, 73%.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.81 (s, 3 H), 4.68 (s, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 6.87 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 7.04 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 7.14 (dd,  $J$  = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.42 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H), 7.87 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.5, 71.6, 114.1, 125.7, 128.0, 129.9, 130.0, 131.2, 134.1, 135.0, 135.9, 164.4, 196.4; IR (neto):  $\nu$  = 3410, 1666, 771, 622, 609  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 333.0056, obtenido: 333.0061.

Sobre una disolución de cloruro de oxalilo (0.4 mL, 4.7 mmol, 1.2 equiv.) en diclorometano anhidro (6 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió, gota a gota durante 10 minutos, una solución de DMSO anhidro (0.62 mL, 8.4 mmol, 2.2 equiv.) en diclorometano anhidro (1.4 mL). La mezcla se agitó a esa temperatura 10 minutos y se añadió la hidroxiketona **11** (1.18 g, 3.8 mmol, 1.0 equiv.) disuelta en diclorometano anhidro (1.6 mL), gota a gota durante 15 minutos. La suspensión se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora y se añadió, gota a gota durante 5 minutos, DIPEA (2.7 mL, 15.2 mmol, 4.0 equiv.). La reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente y se lavó con una disolución acuosa de HCl al 5% (3 x 10 mL), agua (10 mL) y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla se purificó por cromatografía en columna con mezclas AcOEt/hexano para obtener la dicetona **12d**.

**1-(2,4-diclorofenil)-2-(4-metoxifenil)etano-1,2-diona **12d**.**



Sólido amarillo, 69%. Mp (hexano):  $121\text{--}122^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.91 (s, 3 H), 7.01 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 7.42 (dd,  $J$  = 8.4, 1.9 Hz, 1 H), 7.46 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H), 7.84 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 8.00 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.6, 114.3, 125.2, 127.8, 130.4, 132.5, 132.6, 133.0, 134.7, 140.2, 164.8, 190.3, 192.8; IR (neto):  $\nu$  = 1672, 1649, 741, 632, 612  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 330.9899, obtenido: 330.9902.

**3.4.4 Preparación de los racematos de las  $\alpha$ -hidroxiketonas**

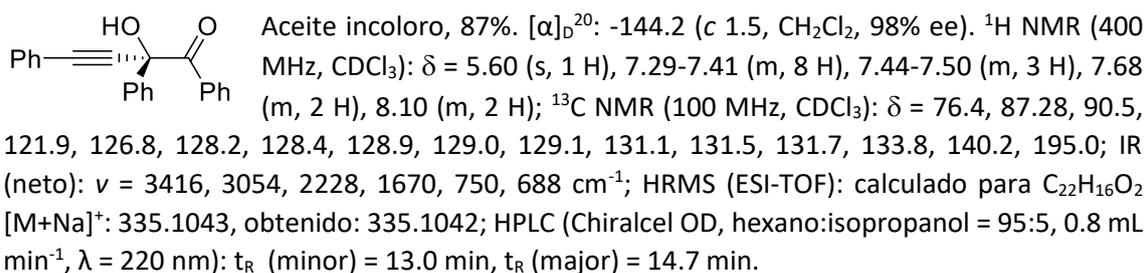
En un matraz conteniendo el alquino terminal (1.05 mmol, 4.2 equiv.) y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó  $\text{ZnMe}_2$  (0.83 mL, 1.0 mmol, 4.0 equiv., 1.2M en tolueno) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo se añadió, gota a gota y a  $0^\circ\text{C}$ , la correspondiente dicetona (0.25 mmol, 1.0 equiv.) disuelta en tolueno (2 mL). La reacción se agitó durante 24-48 horas a temperatura ambiente y se hidrolizó, bajo atmósfera de nitrógeno, con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La reacción se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna usando mezclas AcOEt/hexano o diclorometano/hexano.

**3.4.5 Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquilzinc a 1,2-dicetonas**

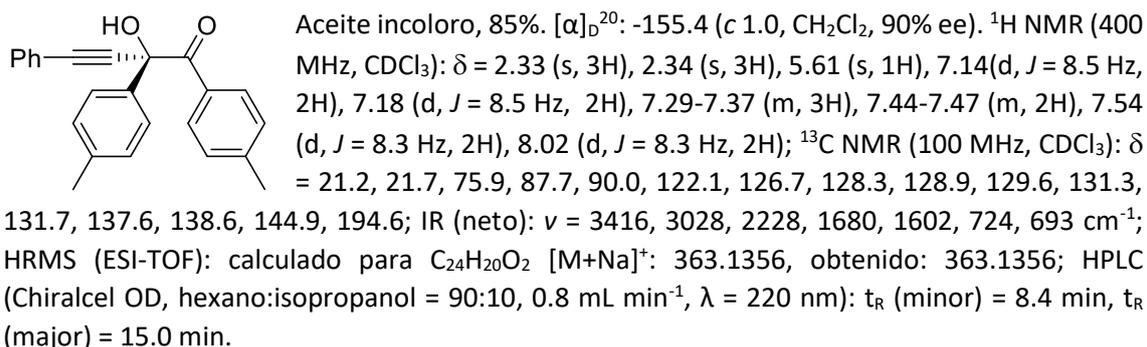
En un matraz conteniendo el alquino terminal (1.05 mmol, 4.2 equiv.) y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió  $\text{ZnMe}_2$  (0.83 mL, 1.0 mmol, 4.0 equiv., 1.2M en tolueno) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadió una disolución del ligando **L2**

(16 mg, 0.05 mmol, 20 mol %) en tolueno seco (0.5 mL) y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla se enfrió a -20°C durante 10 minutos y se añadió la correspondiente dicetona (0.25 mmol, 1.0 equiv.) disuelta en tolueno (2 mL). Las dicetonas **10c**, **10f**, **10g** y **10i** se añadieron disueltas en diclorometano (2 mL), debido a su insolubilidad en tolueno a baja temperatura. La reacción se agitó a -20°C durante 20 horas y se hidrolizó, bajo atmósfera de nitrógeno, con una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna usando mezclas AcOEt/hexano o diclorometano/hexano.

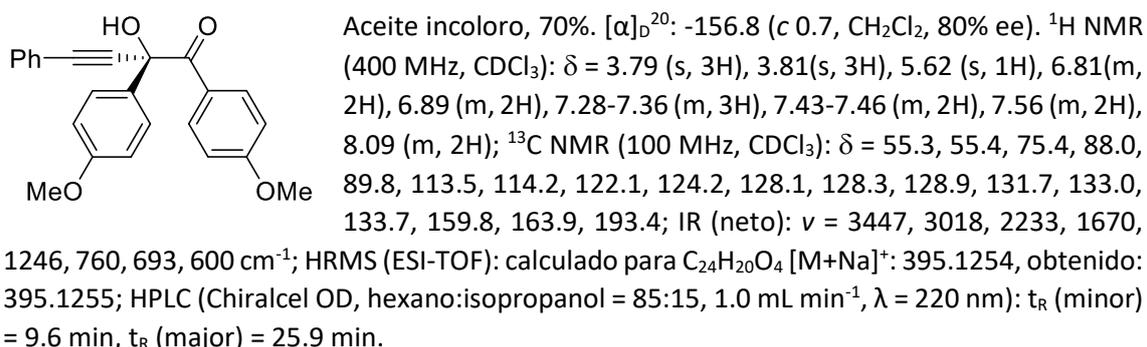
(*S*)-2-Hidroxi-1,2,4-trifenilbut-3-in-1-ona **14a**.



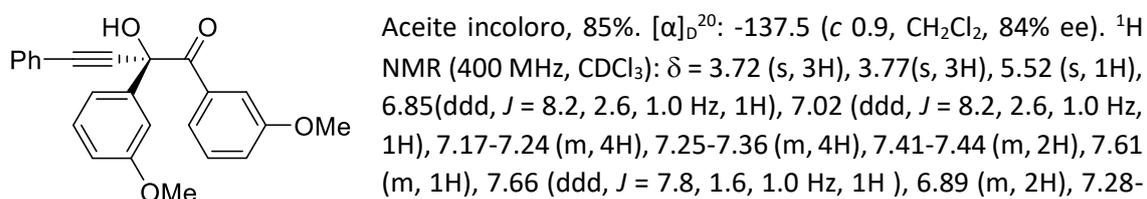
(*S*)-2-Hidroxi-4-fenil-1,2-di-*p*-tolilbut-3-in-1-ona **14b**.



(*S*)-2-Hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)-4-fenilbut-3-in-1-ona **14c**.

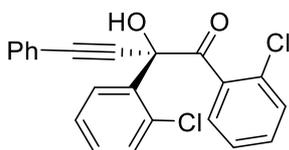


(*S*)-2-Hidroxi-1,2-bis(3-metoxifenil)-4-fenilbut-3-in-1-ona **14d**.



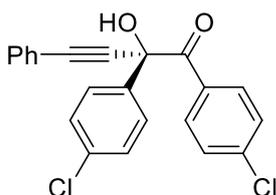
7.36 (m, 3H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 8.09 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.3, 76.3, 87.2, 90.3, 112.6, 114.2, 114.9, 119.1, 120.8, 121.8, 123.8, 128.3, 129.0, 129.1, 130.0, 131.7, 132.7, 141.7, 159.1, 160.0, 194.6; IR (neto):  $\nu$  = 3416, 3070, 2228, 1690, 1261, 760, 685  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 395.1254, obtenido: 395.1252; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol =90:10, 0.8  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda$  = 220 nm):  $t_{\text{R}}$  (minor) = 11.7 min,  $t_{\text{R}}$  (major) = 14.4 min.

**(R)-1,2-Bis(2-clorofenil)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-in-1-ona 14e.**



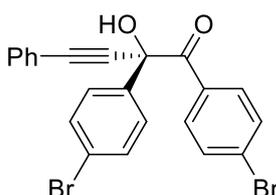
Sólido incoloro, 83%. Mp (pentano): 96-97°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -60.8 (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 76% ee).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.30 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.24-7.38 (m, 7H), 7.43-7.43 (m, 4H), 8.24 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 78.3, 86.1, 91.8, 121.4, 125.6, 127.1, 128.4, 129.3, 130.4, 130.6, 131.1, 131.2, 131.5, 131.8, 132.3, 132.6, 133.3, 134.4, 136.0, 194.0; IR (neto):  $\nu$  = 3442, 3075, 2217, 1706, 967, 760, 693  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 403.0263, obtenido: 403.0268; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol =99:1, 0.8  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda$  = 220 nm):  $t_{\text{R}}$  (minor) = 29.6 min,  $t_{\text{R}}$  (major) = 34.9 min.

**(S)-1,2-Bis(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-in-1-ona 14f.**



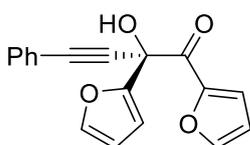
Aceite incoloro, 69%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -154.1 (c 0.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94% ee).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.46 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 7H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.57 (dt,  $J$  = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 8.02 (dt,  $J$  = 8.7, 2.2 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 75.7, 86.5, 90.1, 121.4, 128.2, 128.4, 128.7, 129.3, 129.6, 131.7, 132.3, 135.1, 138.4, 140.6, 193.5; IR (neto):  $\nu$  = 3416, 3063, 2919, 2851, 2225, 1681, 1588, 1489, 1091, 964, 747, 755, 689  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 403.0265, obtenido: 403.0268; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol =95:5, 1.0  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda$  = 220 nm):  $t_{\text{R}}$  (minor) = 11.6 min,  $t_{\text{R}}$  (major) = 17.4 min.

**(S)-1,2-Bis(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-in-1-ona 14g.**



Sólido incoloro, 48%. Mp (pentano): 138-139°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -168.3 (c 0.8,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 86% ee).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.41 (s, 1H), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 6H), 7.92 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 75.8, 86.4, 91.0, 121.4, 123.3, 128.4, 128.5, 129.4, 129.6, 130.0, 131.7, 132.2, 132.3, 138.9, 193.7; IR (neto):  $\nu$  = 3404, 3063, 2235, 1690, 1582, 1482, 1069, 964, 755, 690, 602  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 490.9253, obtenido: 490.9257; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol =90:10, 0.8  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_{\text{R}}$  (minor) = 9.9 min,  $t_{\text{R}}$  (major) = 14.2 min.

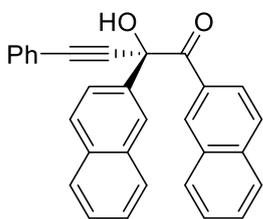
**(R)-1,2-Di(furan-2-il)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-in-1-ona 14h.**



Aceite incoloro, 77%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -62.8 (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94% ee).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.22 (s, 1H), 6.39 (dd,  $J$  = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J$  = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J$  = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.64 (dd,  $J$  = 1.7, 0.7 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 70.2, 85.9, 87.4, 109.9, 110.8, 112.6, 121.5, 123.0, 128.4, 129.2, 131.8, 143.7, 147.7, 148.3, 152.1, 180.8; IR (neto):  $\nu$  = 3421, 3142, 2233, 1675, 1458, 1018, 750  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF):

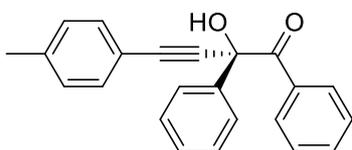
calculado para  $C_{18}H_{12}O_4$   $[M+Na]^+$ : 315.0628, obtenido: 315.0630; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol =90:10,  $0.8\text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 220\text{ nm}$ ):  $t_R$  (minor) = 11.7 min,  $t_R$  (major) = 14.4 min.

**(S)-2-hidroxi-1,2-di(naftalen-2-il)-4-fenilbut-3-in-1-ona 14i.**



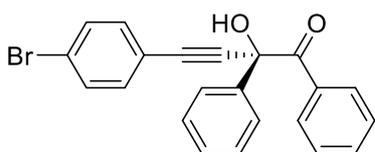
Aceite incoloro, 62%.  $[\alpha]_D^{20}$ : -294.8 (c 0.5,  $CH_2Cl_2$ , 78% ee).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 5.71$  (s broad, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.41-7.54 (m, 6H), 7.60 (dd,  $J = 8.7, 1.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.69-7.83 (m, 5H), 7.89 (m, 1H), 8.11 (dd,  $J = 8.7, 1.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.36 (s, 1H), 8.75 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 76.6, 87.5, 90.7, 121.9, 124.0, 125.9, 126.4, 126.5, 126.7, 127.6, 127.8, 128.4, 128.8, 129.0, 129.1, 129.9, 131.7, 132.0, 133.2, 133.3, 133.8, 135.6, 137.8, 194.9$ ; IR (neto):  $\nu = 3409, 3057, 2916, 2223, 1674, 1596, 1072, 749, 731, 690\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $C_{30}H_{20}O_2$   $[M+Na]^+$ : 435.1356, obtenido: 435.1361; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol =95:5,  $1.0\text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254\text{ nm}$ ):  $t_R$  (minor) = 16.3 min,  $t_R$  (major) = 18.6 min.

**(S)-2-hidroxi-1,2-difenil-4-(p-tolil)but-3-in-1-ona 14j.**



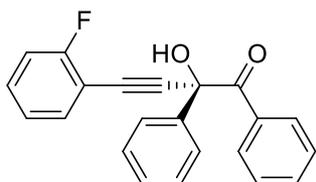
Aceite incoloro, 88%.  $[\alpha]_D^{25}$ : -146.8 (c 2.0,  $CH_2Cl_2$ , 90% ee).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 2.34$  (s, 3 H), 5.56 (s, 1 H), 7.11 (d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 2 H), 7.28-7.42 (7 H), 7.46 (m, 1 H), 7.66 (d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 2 H), 8.08 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 2 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 21.5, 76.4, 86.6, 90.7, 118.8, 126.8, 128.1, 128.8, 129.0, 129.1, 131.1, 131.6, 133.7, 139.3, 140.3, 195.1$ ; IR (neto):  $\nu = 3387, 1671, 1595, 1449, 962, 764, 701, 680\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $C_{23}H_{18}O_2$   $[M+Na]^+$ : 349.1199, obtenido: 349.1206; HPLC (Lux-Amylose-1, hexano:isopropanol = 90:10,  $1\text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254\text{ nm}$ ):  $t_R$  (major) = 31.2 min,  $t_R$  (minor) = 34.9 min.

**(S)-4-(4-bromofenil)-2-hidroxi-1,2-difenilbut-3-in-1-ona 14k.**



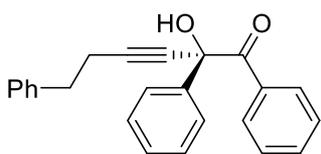
Aceite incoloro, 78%.  $[\alpha]_D^{25}$ : -134.5 (c 1.05,  $CH_2Cl_2$ , 82% ee).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 5.56$  (s, 1 H), 7.25-7.40 (7 H), 7.41-7.49 (3 H), 7.53 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2 H), 8.05 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 2 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 76.4, 88.4, 89.3, 120.8, 123.4, 126.7, 128.2, 128.9, 129.0, 131.0, 131.5, 131.7, 133.1, 133.9, 140.0, 194.7$ ; IR (neto):  $\nu = 3415, 1680, 1596, 1486, 960, 698, 653\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $C_{22}H_{15}BrO_2$   $[M+Na]^+$ : 413.0148, obtenido: 413.0148; HPLC (Lux-Amylose-1, hexano:isopropanol = 90:10,  $1\text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254\text{ nm}$ ):  $t_R$  (major) = 7.9 min,  $t_R$  (minor) = 12.7 min.

**(S)-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-1,2-difenilbut-3-in-1-ona 14l.**



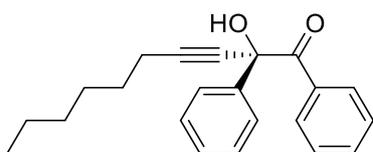
Aceite incoloro, 65%.  $[\alpha]_D^{25}$ : -136.4 (c 0.8,  $CH_2Cl_2$ , 94% ee).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 5.58$  (s, 1 H), 7.02-7.14 (2 H), 7.27-7.40 (6 H), 7.41-7.49 (2 H), 7.66 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2 H), 8.09 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 2 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 76.4, 83.9, 92.3, 110.6, 115.5, 124.0, 126.8, 128.1, 128.8, 129.0, 130.7, 131.2, 131.3, 133.4, 133.8, 140.0, 163.1$  (d,  $J = 251\text{ Hz}$ ), 194.7; IR (neto):  $\nu = 3397, 1723, 1597, 1490, 965, 761, 640\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $C_{22}H_{15}FO_2$   $[M+Na]^+$ : 353.0948, obtenido: 353.0957; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol = 96:4,  $1\text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254\text{ nm}$ ):  $t_R$  (minor) = 10.2 min,  $t_R$  (major) = 11.5 min.

**(S)-2-Hidroxi-1,2,6-trifenilhex-3-in-1-ona 14m.**



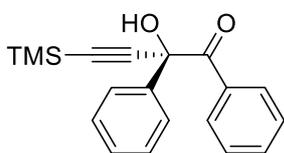
Aceite incoloro, 79%.  $[\alpha]_D^{20}$ : -131.3 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 64%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.58-2.72 (m, 2H); 2.82-2.86 (m, 2H); 5.43 (s, 1H), 7.17-7.31 (10H), 7.42-7.46 (3H), 7.92 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.0, 34.3, 75.9, 79.4, 90.9, 126.4, 126.8, 128.0, 128.4, 128.4, 128.6, 128.8, 131.1, 131.5, 133.6, 140.2, 140.3 195.3; IR (neto):  $\nu$  = 3429, 3025, 2227, 1682, 1595, 971, 760, 684 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 363.1356, obtenido: 363.1361; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol =95:5, 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm): t<sub>R</sub> (major) = 13.4 min, t<sub>R</sub> (minor) = 15.3 min.

**(S)-2-hidroxi-1,2-difenildec-3-in-1-ona 14n.**



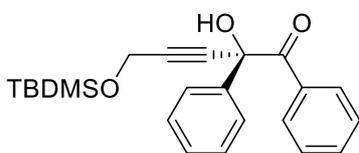
Aceite incoloro, 69%.  $[\alpha]_D^{25}$ : -143.3 (c 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 72% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.15-1.34 (6 H), 1.50 (m, 2 H), 2.30 (m, 2 H), 5.41 (s, 1 H), 7.23-7.36 (5 H), 7.43 (m, 1 H), 7.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.0, 19.0, 22.5, 28.1, 28.5, 31.2, 76.0, 78.6, 92.1, 126.8, 128.0, 128.6, 128.8, 131.1, 131.6, 133.5, 140.5, 195.5; IR (neto):  $\nu$  = 3306, 1694, 1488, 961, 713 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 343.1669, obtenido: 343.1667; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 90:10, 1 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm): t<sub>R</sub> (major) = 9.0 min, t<sub>R</sub> (minor) = 17.7 min.

**(S)-2-Hidroxi-1,2-difenil-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-ona 14o.**



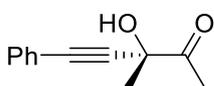
Sólido incoloro, 37%. Mp (pentano): 102-103°C.  $[\alpha]_D^{20}$ : -142.1 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 64% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.16 (s, 9H), 5.43 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.02 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.5, 76.2, 96.4, 103.1, 126.7, 127.9, 128.7, 128.9, 131.1, 131.5, 133.7, 139.8, 195.0; IR (neto):  $\nu$  = 3415, 3062, 2961, 1674, 1447, 1237, 963, 841, 761, 694 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 331.1125, obtenido: 331.1131; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol =99:1, 0.5 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm): t<sub>R</sub> (minor) = 12.4 min, t<sub>R</sub> (major) = 13.5 min.

**(S)-5-[(ter-Butildimetilsilil)oxi]-2-hidroxi-1,2-difenilpent-3-in-1-ona 14p.**



Sólido incoloro, 73%. Mp (pentano): 54-55°C.  $[\alpha]_D^{20}$ : -142.1 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 86% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 4.40 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H), 7.43 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.98-8.00 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -5.3, 18.2, 25.7, 51.8, 75.9, 82.6, 89.4, 126.8, 128.1, 128.8, 128.9, 131.1, 131.5, 133.7, 140.0, 194.9; IR (neto):  $\nu$  = 3410, 2929, 1679, 1445, 1360, 1251, 1068, 972, 834, 778, 701 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 403.1700, obtenido: 403.1709; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol =99:1, 0.5 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm): t<sub>R</sub> (minor) = 20.7 min, t<sub>R</sub> (major) = 22.8 min.

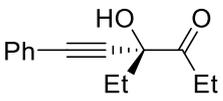
**(S)-3-hidroxi-3-metil-5-fenilpent-4-in-2-ona 15a.**



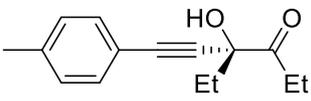
Aceite incoloro, 68%.  $[\alpha]_D^{20}$ : +158.0 (c 2.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.19 (s, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.38-7.43 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 23.3, 27.0, 27.9, 85.5,

88.0, 121.9, 128.3, 128.8, 131.7, 205.7; IR (neto):  $\nu = 3447, 3070, 2998, 2224, 1716, 760, 688 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 211.0730, obtenido: 211.0729; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol =99:1,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ):  $t_R$  (minor) = 24.7 min,  $t_R$  (major) = 33.6 min.

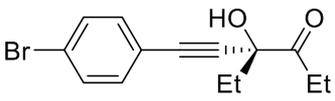
(*S*)-4-etil-4-hidroxi-6-fenilhex-5-in-3-ona **15b**.

 Aceite incoloro, 72%.  $[\alpha]_D^{20}$ : +138.3 (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , >98% ee).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.98$  (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H), 1.15 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H), 1.84 (dq,  $J = 14.5, 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 2.06 (dq,  $J = 14.5, 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 2.60 (dq,  $J = 18.1, 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 2.98 (dq,  $J = 18.1, 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 4.21 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.8, 8.2, 29.4, 33.2, 76.3, 85.7, 87.8, 122.0, 128.3, 128.7, 131.7, 209.0$ ; IR (neto):  $\nu = 3452, 3066, 2982, 2941, 2222, 1716, 760, 688 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 239.1043, obtenido: 239.1051; HPLC (Chiralcel OJ, hexano:isopropanol =96:4,  $0.6 \text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ):  $t_R$  (major) = 14.9 min,  $t_R$  (minor) = 16.3 min.

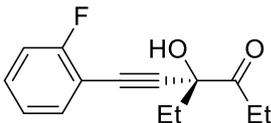
(*S*)-4-etil-4-hidroxi-6-(*p*-tolil)hex-5-in-3-ona **15c**.

 Aceite incoloro, 71%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +246.3 (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , >98% ee).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.99$  (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3 H), 1.17 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3 H), 1.85 (dq,  $J = 14.7, 7.3 \text{ Hz}$ , 1 H), 2.08 (dq,  $J = 14.7, 7.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.62 (dq,  $J = 18.0, 7.3 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.01 (dq,  $J = 18.0, 7.3 \text{ Hz}$ , 1 H), 4.16 (s, 1 H), 7.10 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2 H), 7.31 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.8, 8.2, 21.5, 29.3, 33.3, 76.3, 85.9, 87.0, 119.0, 129.0, 131.6, 138.0, 209.1$ ; IR (neto):  $\nu = 3460, 1717, 1510, 1459, 959, 709 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 253.1199, obtenido: 253.1200; HPLC (Chiralcel OJ, hexano:isopropanol = 96:4,  $0.8 \text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ):  $t_R$  (major) = 12.2 min,  $t_R$  (minor) = 13.8 min.

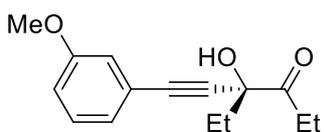
(*S*)-6-(4-bromofenil)-4-etil-4-hidroxihex-5-in-3-ona **15d**.

 Aceite incoloro, 63%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +208.8 (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , >98% ee).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.98$  (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3 H), 1.16 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3 H), 1.85 (dq,  $J = 14.6, 7.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 2.07 (dq,  $J = 14.6, 7.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 2.62 (dq,  $J = 18.1, 7.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 2.97 (dq,  $J = 18.1, 7.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 4.17 (s, 1 H), 7.26 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2 H), 7.42 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.8, 8.2, 29.4, 33.2, 76.2, 84.7, 88.9, 121.0, 123.1, 129.0, 131.6, 133.2, 208.7$ ; IR (neto):  $\nu = 3450, 1721, 1486, 960, 778 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 317.0148, obtenido: 317.0152; HPLC (Chiralcel OJ, hexano:isopropanol = 96:4,  $0.8 \text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ):  $t_R$  (major) = 13.7 min,  $t_R$  (minor) = 14.8 min.

(*S*)-4-etil-6-(2-fluorofenil)-4-hidroxihex-5-in-3-ona **15e**.

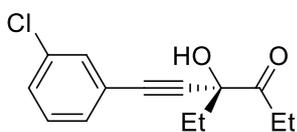
 Aceite incoloro, 79%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +204.9 (c 0.8,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90% ee).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.01$  (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3 H), 1.18 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3 H), 1.86 (dq,  $J = 14.7, 7.3 \text{ Hz}$ , 1 H), 2.10 (dq,  $J = 14.7, 7.3 \text{ Hz}$ , 1 H), 2.64 (dq,  $J = 18.1, 7.3 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.05 (dq,  $J = 18.1, 7.3 \text{ Hz}$ , 1 H), 4.18 (s, 1 H), 7.01-7.10 (2 H), 7.29 (m, 2 H), 7.41 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.8, 8.1, 29.3, 33.2, 76.3, 79.2, 92.9, 110.7, 115.5, 123.9, 130.5, 131.6, 133.5, 162.9$  (d,  $J = 525 \text{ Hz}$ ), 208.8; IR (neto):  $\nu = 3455, 1719, 1419, 961, 755 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 257.0948, obtenido: 257.0952; HPLC (Lux-Amylose-1, hexano:isopropanol = 96:4,  $1 \text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ):  $t_R$  (minor) = 6.2 min,  $t_R$  (major) = 6.8 min.

(S)-4-etil-4-hidroxi-6-(3-metoxifenil)hex-5-in-3-ona **15f**.



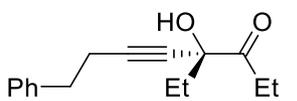
Aceite Amarillo claro, 80%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +112.9 (c 0.74,  $\text{CHCl}_3$ , 92% ee).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.01 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H), 1.19 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.87 (dq,  $J$  = 14.5, 7.3 Hz, 1 H), 2.10 (dq,  $J$  = 14.9, 7.5 Hz, 1 H), 2.64 (dq,  $J$  = 18.1, 7.3 Hz, 1 H), 3.02 (dq,  $J$  = 18.1, 7.3 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.18 (s, 1 H), 6.89 (dd,  $J$  = 7.9, 3.1 Hz, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 7.02 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.21 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.82, 8.18, 29.3, 33.2, 55.2, 76.2, 85.6, 87.5, 115.3, 116.6, 123.0, 124.2, 129.3, 159.2, 208.9; IR (neto):  $\nu$  = 3451, 1720, 785, 683  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 269.1148, obtenido: 269.1154; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol = 99:1, 1.0  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (major) = 11.7 min,  $t_R$  (minor) = 15.7 min.

(S)-6-(3-clorofenil)-4-etil-4-hidroxihex-5-in-3-ona **15g**.



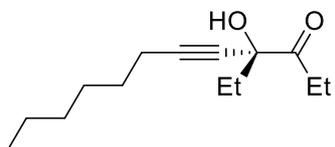
Aceite incoloro, 84%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +160.1 (c 0.68,  $\text{CHCl}_3$ , 90% ee).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.01 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H), 1.20 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.88 (dq,  $J$  = 14.9, 7.4 Hz, 1 H), 2.10 (dq,  $J$  = 14.9, 7.4 Hz, 1 H), 2.64 (dq,  $J$  = 18.1, 7.3 Hz, 1 H), 3.00 (dq,  $J$  = 18.1, 7.3 Hz, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 7.24 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 7.32 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 7.42 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.7, 8.1, 29.3, 33.2, 76.2, 84.2, 88.9, 123.7, 129.0, 129.5, 129.8, 131.6, 134.1, 208.6; IR (neto):  $\nu$  = 3464, 1722, 788  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 273.0653, obtenido: 273.0650; HPLC (Lux-Cellulose-1, hexano:isopropanol = 98:2, 1.0  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (minor) = 5.5 min,  $t_R$  (major) = 6.4 min.

(S)-4-etil-4-hidroxi-8-feniloct-5-in-3-ona **15h**.



Aceite incoloro, 56%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +125.8 (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 80% ee).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.05 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.68 (dq,  $J$  = 14.6, 7.3 Hz, 1 H), 1.90 (dq,  $J$  = 14.6, 7.3 Hz, 1 H), 2.40 (dq,  $J$  = 18.2, 7.3 Hz, 1 H), 2.70 (dq,  $J$  = 18.2, 7.3 Hz, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 7.16-7.22 (3 H), 7.24-7.30 (2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.7, 8.0, 20.8, 28.9, 33.3, 34.6, 75.8, 79.9, 85.8, 126.3, 128.3, 128.4, 140.3, 209.5; IR (neto):  $\nu$  = 3462, 1717, 1496, 970, 747, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 267.1356, obtenido: 267.1356; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 95:5, 1.0  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda$  = 220 nm):  $t_R$  (major) = 7.2 min,  $t_R$  (minor) = 8.4 min.

(S)-4-Etil-4-hidroxi-dodec-5-in-3-ona **15i**.



Aceite incoloro, 60%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +119.6 (c 0.8,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 88% ee).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.86 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H), 0.92 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.13 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.2-1.40 (6 H), 1.48 (m, 2 H), 1.73 (dq,  $J$  = 14.6, 7.3 Hz, 1 H), 1.94 (dq,  $J$  = 14.6, 7.3 Hz, 1 H), 2.19 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H), 2.53 (dq,  $J$  = 18.0, 7.0 Hz, 1 H), 2.93 (dq,  $J$  = 18.0, 7.0 Hz, 1 H), 4.01 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.7, 8.1, 14.0, 18.7, 22.5, 28.3, 28.5, 29.1, 31.2, 33.3, 75.9, 79.0, 86.8, 209.6; IR (neto):  $\nu$  = 3315, 1710, 1463  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 224.1776, obtenido: 224.1772; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 99:1, 0.5  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda$  = 210 nm):  $t_R$  (major) = 17.9 min,  $t_R$  (minor) = 20.9 min.

**(S)-4-etil-4-hidroxi-6-(trimetilsilil)hex-5-in-3-ona 15j.**

Aceite incoloro, 50%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +178.5 (c 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 84% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.14 (s, 9 H), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 1.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.74 (dq, *J* = 14.6, 7.6 Hz, 1 H), 1.97 (dq, *J* = 14.6, 7.6 Hz, 1 H), 2.54 (dq, *J* = 17.9, 7.6 Hz, 1 H), 2.93 (dq, *J* = 17.9, 7.6 Hz, 1 H), 4.04 (s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -0.3, 7.7, 8.3, 29.1, 33.2, 76.2, 90.9, 103.8, 208.9; IR (neto):  $\nu$  = 3464, 1719, 962, 760 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 235.1125, obtenido: 235.1124; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 99:1, 0.5 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 210 nm): t<sub>R</sub> (major) = 12.4 min, t<sub>R</sub> (minor) = 13.8 min.

**(S)-7-((ter-butildimetilsilil)oxi)-4-etil-4-hidroxihept-5-in-3-ona 15k.**

Aceite incoloro, 58%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +83.6 (c 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 94% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.08 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.76 (dq, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1 H), 1.97 (dq, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1 H), 2.53 (dq, *J* = 18.1, 7.4 Hz, 1 H), 2.93 (dq, *J* = 18.1, 7.4 Hz, 1 H), 4.05 (s, 1 H), 4.32 (s, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -5.2, 7.6, 8.0, 18.2, 25.7, 29.2, 33.0, 51.6, 75.8, 83.4, 84.5, 208.9; IR (neto):  $\nu$  = 3457, 1721, 1463, 966, 777 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 307.1700, obtenido: 307.1703; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 95:5, 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 210 nm): t<sub>R</sub> (major) = 11.0 min, t<sub>R</sub> (minor) = 12.5 min.

**Meso-3,4-dimetil-1,6-difenilhexa-1,5-diene-3,4-diol 16a.**

Sólido incoloro, 16%. Mp (hexano): 75-76°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.68 (s, 6H), 2.86 (s broad, 2H), 7.27-7.35 (m, 6H), 7.42-7.46 (m, 4H) <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 23.2, 74.4, 85.1, 90.7, 122.4, 128.3, 128.5, 131.8. IR (neto)  $\nu$  = 3471, 3364, 2994, 2938, 2232, 1722, 1492, 1108, 1060, 753, 687 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 313.1199, obtenido: 313.1205.

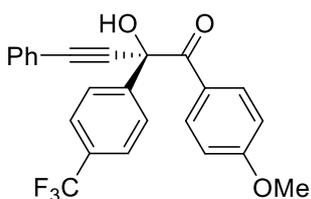
**(3R\*, 4R\*)-3,4-Dimethyl-1,6-difenilhexa-1,5-diene-3,4-diol 16b.**

Sólido incoloro, 8%. Mp (hexano): 123-124°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : -1.4 (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 88% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.75 (s, 6H), 2.77 (s broad, 2H), 7.27-7.32 (m, 6H), 7.42-7.46 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.9, 75.4, 85.1, 89.6, 122.2, 128.3, 128.6, 131.8. IR (neto)  $\nu$  = 3406, 3265, 2991, 1597, 1489, 1091, 1071, 758, 690 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 313.1199, obtenido: 313.1206. HPLC (Chiralpak ADH, hexano:2-propanol = 95:5, 1.5 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm): t<sub>R</sub> (major) = 17.6 min, t<sub>R</sub> (minor) = 19.4 min.

**(S)-2-(4-Clorofenil)-2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-4-fenilbut-3-in-1-ona 17a.**

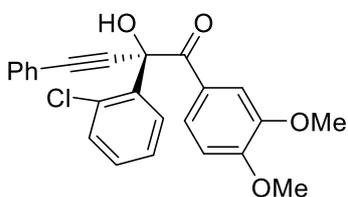
Sólido incoloro, 67%. Mp (pentano): 87-88°C.  $[\alpha]_D^{20}$ : -177.7 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 92% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.80 (s, 3H), 5.68 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 55.5, 75.2, 87.2, 90.3, 113.6, 121.8, 123.8, 128.2, 128.4, 129.1, 131.7, 133.6, 134.7, 139.4, 164.1, 192.9; IR (neto):  $\nu$  = 3394, 3061, 2935, 2229, 1667, 1596, 1570, 1249, 1167, 750, 687, 602 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 399.0758, obtenido: 399.0761; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol = 90:10, 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm): t<sub>R</sub> (minor) = 9.4 min, t<sub>R</sub> (major) = 13.9 min.

(*S*)-2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-in-1-ona **17b**.



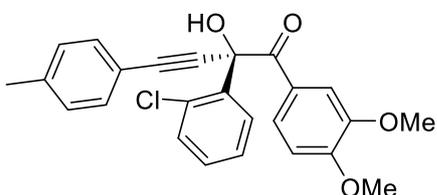
Aceite amarillo claro, 79%.  $[\alpha]_D^{25}$ : -139.2 (c 0.38, CHCl<sub>3</sub>, 92% ee). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.82 (s, 3 H), 5.76 (s, 1 H), 6.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 7.38-7.31 (3 H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 8.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 55.4, 75.3, 86.8, 90.5, 113.6, 121.6, 123.5, 125.9 (q, *J* = 3.7 Hz), 127.2, 128.4, 129.2, 130.8 (q, *J* = 32.5 Hz), 131.7, 133.6, 144.5, 164.2, 192.5; <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -62.7; IR (neto):  $\nu$  = 3315, 1645, 1049 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 433.1022, obtenido: 433.1020; HPLC (Lux-Amylose-1, hexano:isopropanol = 88:12, 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm): t<sub>R</sub> (minor) = 21.8 min, t<sub>R</sub> (major) = 25.1 min.

(*R*)-2-(2-clorofenil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-in-1-ona **17c**.



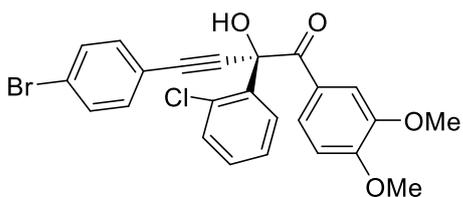
Aceite incoloro, 72%.  $[\alpha]_D^{20}$ : -337.7 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.73 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.71 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.23-7.35 (m, 5H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 55.8, 56.0, 76.3, 87.3, 91.4, 109.9, 112.7, 121.7, 124.6, 125.4, 127.0, 128.4, 129.1, 130.3, 131.4, 131.7, 133.4, 138.1, 148.3, 153.7, 192.7; IR (neto):  $\nu$  = 3401, 2932, 2230, 1672, 1593, 1513, 1265, 1135, 1017, 728, 719 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 429.0864, obtenido: 429.870; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol = 85:15, 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm): t<sub>R</sub> (minor) = 16.5 min, t<sub>R</sub> (major) = 22.6 min.

(*R*)-2-(2-clorofenil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-4-(*p*-tolil)but-3-in-1-ona **17d**.



Aceite incoloro, 91%.  $[\alpha]_D^{25}$ : -336.4 (c 1.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.32 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.69 (s, 1 H), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.24-7.33 (4 H), 7.40 (td, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1 H), 8.44 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.5, 55.8, 76.3, 86.7, 91.7, 109.9, 112.7, 118.6, 124.6, 125.4, 127.0, 129.1, 130.3, 130.4, 131.4, 131.6, 133.4, 138.2, 139.4, 148.2, 153.6, 192.8; IR (neto):  $\nu$  = 3396, 1673, 1510, 1439, 766, 682 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 443.1021, obtenido: 433.1037; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol = 90:10, 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm): t<sub>R</sub> (minor) = 13.3 min enantiómero *S*, t<sub>R</sub> (major) = 15.6 min.

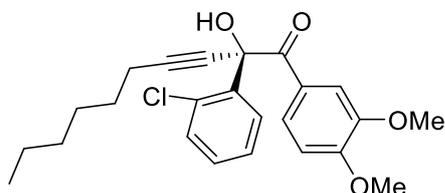
(*R*)-4-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-in-1-ona **17e**.



Aceite incoloro, 90%.  $[\alpha]_D^{25}$ : -270.7 (c 2.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 88% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.73 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.71 (s, 1 H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.23-7.32 (4 H), 7.36-7.45 (3 H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 55.8, 56.0, 76.3, 88.5, 90.3, 109.9, 112.6, 120.5, 123.6, 124.4, 125.4, 127.1, 130.2, 130.4, 131.4, 131.7, 133.1, 133.3, 137.9, 148.4, 153.8, 192.5; IR (neto):  $\nu$  = 3395, 1673, 1594, 1486 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>BrClO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 506.9969, obtenido: 506.9973; HPLC (Chiralpak AD-H,

hexano:isopropanol = 80:20, 1.5 mL min<sup>-1</sup>, λ = 254 nm): t<sub>R</sub> (minor) = 37.6 min, t<sub>R</sub> (major) = 40.3 min.

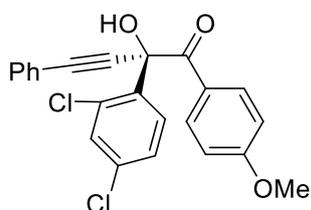
**(R)-2-(2-clorofenil)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-3-ylbutano-1-ona 17f.**



Aceite incoloro, 62%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -248.3 (c 0.12, CHCl<sub>3</sub>, 94% ee). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.25-1.17 (4 H), 1.33-1.26 (2 H), 1.50 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.58 (s, 1 H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.39 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1 H),

8.39 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.9, 19.0, 22.4, 28.1, 28.5, 31.1, 55.7, 55.9, 75.9, 78.8, 93.3, 109.7, 112.6, 124.5, 125.3, 126.8, 130.1, 130.3, 131.2, 133.3, 138.4, 148.1, 153.4, 193.2; IR (neto): ν = 3386, 1672, 1273, 809, 758 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 437.1490, obtenido: 437.1495; HPLC (Lux-Cellulose-2, hexano:isopropanol = 90:10, 1.0 mL min<sup>-1</sup>, λ = 254 nm): t<sub>R</sub> (minor) = 15.7 min, t<sub>R</sub> (major) = 30.8 min.

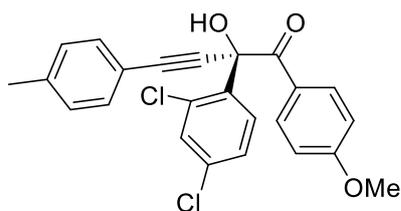
**(R)-2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-4-fenilbut-3-ylbutano-1-ona 17g.**



Aceite incoloro, 95%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -168.7 (c 1.68, CHCl<sub>3</sub>, 86% ee). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.81 (s, 3 H), 5.71 (s, 1 H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.25-7.34 (4 H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.4, 75.6, 86.9, 91.5, 113.6, 121.4, 124.3, 127.3, 128.3, 129.7, 131.0, 131.4, 131.7, 132.7, 134.0, 135.5, 136.6,

164.0, 192.2; IR (neto): ν = 3363, 1692, 754, 687, 602 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 433.0369, obtenido: 433.0361; HPLC (Chiralpak AS-H, hexano:isopropanol = 98:2, 1.0 mL min<sup>-1</sup>, λ = 254 nm): t<sub>R</sub> (minor) = 26.1 min, t<sub>R</sub> (major) = 32.1 min.

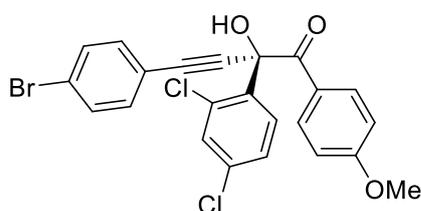
**(R)-2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-4-(p-tolil)but-3-ylbutano-1-ona 17h.**



Aceite Amarillo claro, 85%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -259.3 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>, 84% ee). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.34 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 5.71 (s, 1 H), 6.80 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 8.38 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.5, 55.4, 75.7,

86.2, 91.8, 113.6, 118.4, 124.4, 127.3, 129.1, 131.0, 131.5, 131.6, 132.7, 133.9, 135.4, 136.7, 139.5, 163.9, 192.3; IR (neto): ν = 3382, 1676, 1042, 765 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 447.0525, obtenido: 447.0527; HPLC (Chiralcel OD, hexano:isopropanol = 95:5, 1.0 mL min<sup>-1</sup>, λ = 254 nm): t<sub>R</sub> (minor) = 9.3 min, t<sub>R</sub> (major) = 13.9 min.

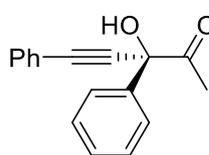
**(R)-4-(4-bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)but-3-ylbutano-1-ona 17i.**



Aceite incoloro, 81%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -267.1 (c 1.14, CHCl<sub>3</sub>, 78% ee). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.81 (s, 3 H), 5.73 (s, 1 H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.28 (3 H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.4, 75.7, 80.0, 90.4, 113.6, 120.3, 123.7, 124.2, 127.3, 131.1,

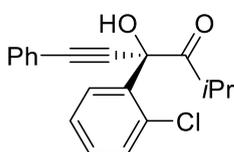
131.3, 131.7, 132.7, 133.1, 133.9, 135.6, 136.4, 164.1, 191.9; IR (neto):  $\nu = 3403, 1676, 1168, 752 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 510.9474, obtenido: 510.9473; HPLC (Lux-Cellulose-2, hexano:isopropanol = 95:5,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ):  $t_R$  (minor) = 16.1 min,  $t_R$  (major) = 36.3 min.

**(S)-3-Hidroxi-3,5-difenilpent-4-in-2-ona 17j.**



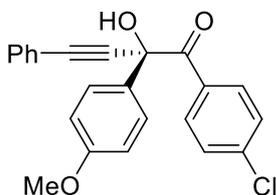
Sólido incoloro, 34%. Mp (pentano): 66-67°C.  $[\alpha]_D^{20}$ : +11.7 (*c* 0.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94% ee).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.25$  (s, 3H), 5.01 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 6H), 7.53 (m, 2H), 7.66 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.2, 78.5, 86.2, 88.6, 121.8, 126.6, 128.4, 128.8, 128.9, 129.1, 131.9, 138.5, 203.2$ ; IR (neto):  $\nu = 3441, 3057, 2926, 2225, 1717, 1489, 753, 692 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 273.0886, obtenido: 273.0890; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 97:3,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ):  $t_R$  (minor) = 18.1 min,  $t_R$  (major) = 24.7 min.

**(R)-4-(2-clorofenil)-4-hidroxi-2-metil-6-fenilhex-5-in-3-ona 17k.**



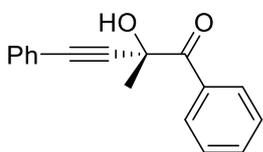
Sólido incoloro, 79%. Mp (hexano): 130-132°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : +38.6 (*c* 1.42,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.97$  (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3 H), 1.32 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3 H), 2.93 (tt,  $J = 6.8, 6.8 \text{ Hz}$ , 1 H), 5.10 (s, 1 H), 7.41-7.33 (6 H), 7.53 (dd,  $J = 7.9, 1.6 \text{ Hz}$ , 2 H), 8.26 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1 H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.7, 22.0, 35.8, 78.8, 85.7, 90.2, 121.5, 126.9, 128.4, 129.2, 130.5, 131.2, 131.5, 131.7, 133.2, 135.1, 208.2$ ; IR (neto):  $\nu = 3444, 1723, 754, 690 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 335.0809, obtenido: 335.0814; HPLC (Chiralpak AS-H, hexano:isopropanol = 97:3,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ):  $t_R$  (minor) = 8.8 min,  $t_R$  (major) = 11.5 min.

**(S)-1-(4-Clorofenil)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4-fenilbut-3-in-1-ona 18a.**



Aceite incoloro, 5%.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.78$  (s, 3H), 5.36 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.42 (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 2H), 8.00 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 55.3, 75.8, 87.2, 90.4, 114.4, 121.7, 128.1, 128.4, 128.5, 129.1, 130.0, 131.7, 132.3, 132.4, 140.3, 160.0, 194.0$ ; IR (neto):  $\nu = 3405, 3058, 2935, 2230, 1670, 1595, 1558, 1251, 755, 691, 600 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 399.0758, obtenido: 399.0765.

**(S)-2-hidroxi-2-metil-1,4-difenilbut-3-in-1-ona 18j.**



Aceite incoloro, 52%.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.87$  (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.36 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.4, 70.1, 86.9, 89.5, 122.0, 128.3, 128.5, 128.8, 130.5, 131.6, 131.9, 133.9, 197.4$ ; IR (neto):  $\nu = 3436, 3062, 2936, 2232, 1679, 1597, 755, 713, 688 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 273.0886, obtenido: 273.0886; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 97:3,  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ):  $t_R$  (major) = 19.8 min,  $t_R$  (minor) = 23.0 min.

### 3.5 Bibliografía

- (1) a) Przeslawski, R. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2021–2024. b) Fang, Q. K.; Han, Z.; Grover, P.; Kessler, D.; Senanayake, C. H.; Wald, S. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 3659–3663. c) Wildemann, H.; Duenkelmann, P.; Mueller, M.; Schmidt, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 799–804. d) Tanaka, T.; Kawase, M.; Tani, S. *Bioorganic Med. Chem.* **2004**, *12*, 501–505. e) Schell, U.; Simon, S.; Sahr, T.; Hager, D.; Albers, M. F.; Kessler, A.; Fahrnbauer, F.; Trauner, D.; Hedberg, C.; Buchrieser, C.; Hilbi, H. *Mol. Microbiol.* **2016**, *99*, 778–793. f) Andrus, M. B.; Hicken, E. J.; Stephens, J. C.; Bedke, D. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8651–8654.
- (2) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4150–4164.
- (3) a) Kusakabe, T.; Kawai, Y.; Kato, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5102–5105. b) Adachi, S.; Watanabe, K.; Iwata, Y.; Kameda, S.; Miyaoka, Y.; Onozuka, M.; Mitsui, R.; Saikawa, Y.; Nakata, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2087–2091. c) Yoshida, S.; Fukui, K.; Kikuchi, S.; Yamada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4072–4073. d) Fortner, K. C.; Kato, D.; Tanaka, Y.; Shair, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 275–280. e) Knueppel, D.; Martin, S. F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2569–2571. f) K. Ogawa, Y. Koyama, I. Ohashi, I. Sato, M. Hirama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1110–1113. g) Sánchez-Díez, E.; Fernández, M.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 8384–8388.
- (4) a) Davis, F. A.; Chen, B. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919–934. b) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6038–6039.
- (5) a) Hashiyama, T.; Morikawa, K.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067–5068. b) Kawasaki, M.; Li, P. F.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3795–3797. c) Yanagisawa, A.; Takeshita, S.; Izumi, Y.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5328–5329.
- (6) Bøgevig, A.; Sundén, H.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109–1112. (b) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1112–1115. (c) Ramachary, D. B.; Barbas III, C. F., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1577–1580.
- (7) (a) Adam, W.; Saha-Möller, C. R.; Zhao, C.-G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7492–7497. (b) Müller, C. E.; Hrdina, R.; Wende, R. C.; Schreiner, P. R. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 6309–6214.
- (8) Plietker, B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 289–291.
- (9) (a) Kumar Alamsetti, S.; Muthupandi, P.; Sekar, G. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 5424–5427. (b) Chen, C.-T.; Kao, J.-Q.; Salunke, S. B.; Lin, Y.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 26–29.
- (10) (a) Koike, T.; Murata, K.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3833–3836. (b) Sun, T.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3211–3215.
- (11) (a) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655. (b) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511–3522. Ver también la referencia 3g
- (12) (a) Adam, W.; Lazarus, M.; Saha-Möller, C. R.; Schreier, P. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 837–845. (b) Hoyos, P.; Sinisterra, J.-V.; Molinari, F.; Alcántara, A. R.; Domínguez de María, P. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 288–299.
- (13) Dhondi, P. K.; Carberry, P.; Choi, L. B.; Chisholm, J. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9590–9596
- (14) Zhu, T. S.; Jin, S. S.; Xu, M. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 780–783.
- (15) Zhu, T. S.; Chen, J. P.; Xu, M. H. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 865–869.

- (16) Feng, X.; Nie, Y.; Yang, J.; Du, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 624–627.
- (17) Sintim, H. O.; Valade, A.; Harling, D. C.; Hodgson, D. M. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130747.
- (18) Liu, R.; Yang, S.; Chen, Z.; Kong, X.; Ding, H.; Fang, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6948–6953.
- (19) Ver referencias 6 y 7 del *Capítulo 1. Introducción y objetivos*.
- (20) Ver referencia 8 del *Capítulo 1. Introducción y objetivos*.
- (21) Romanov-Michailidis, F.; Besnard, C.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4906-4909.
- (22) Harrington, L. E.; Britten, J. F.; Hughes, D. W.; Bain, A. D.; Thépot, J. Y.; McGlinchey, M. J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *656*, 243–257.
- (23) Buck, J. S.; Ide, W. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, *52*, 4107-4109.
- (24) a) Pal, P.; Gandhi, H. P.; Kanhed, A. M.; Patel, N. R.; Mankadia, N. N.; Baldha, S. N.; Barmade, M. A.; Murumkar, P. R.; Yadav, M. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *130*, 107-123. b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Iazzetti, A.; Verdiglione, R. *Synthesis*. **2013**, *45*, 1701–1707.
- (25) Kothapalli, R. B.; Niddana, R.; Balamurugan, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1278–1281.
- (26) Page, P. C. B.; Graham, A. E.; Park, B. K. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 7265-7274.
- (27) a) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128–133. b) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072. c) Rasmussen, T.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2464–2465.

## **Capítulo 4**

---

Adición catalítica enantioselectiva de  
derivados de alquilzinc a  $\alpha$ -cetoamidas



## Capítulo 4. Adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a $\alpha$ -cetoamidas

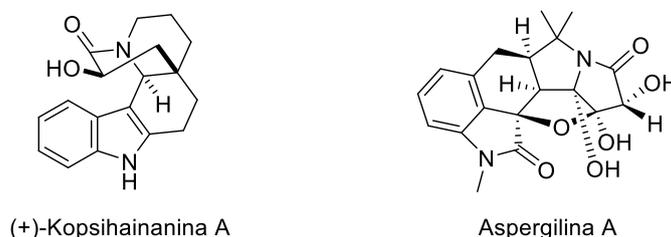
---

<b>4.1 Introducción y antecedentes bibliográficos</b>	111
<b>4.2 Objetivos</b>	118
<b>4.3 Resultados y discusión</b>	119
4.3.1 <i>Síntesis de las <math>\alpha</math>-cetoamidas de partida</i>	119
4.3.2 <i>Optimización de las condiciones de reacción de alquilación enantioselectiva de <math>\alpha</math>-cetoamidas</i>	119
4.3.3 <i>Estudio del alcance de la reacción de alquilación de <math>\alpha</math>-cetoamidas con distintos alquinos terminales</i>	122
4.3.4 <i>Estudio del alcance de la reacción de alquilación de <math>\alpha</math>-cetoamidas con diferentes alquinos alifáticos bajo irradiación de microondas</i>	126
<b>4.4 Métodos experimentales y caracterización de productos</b>	131
4.4.1 <i>Información general</i>	131
4.4.2 <i>Síntesis de las <math>\alpha</math>-cetoamidas <b>19a-l</b></i>	131
4.4.3 <i>Preparación de los racematos de las <math>\alpha</math>-hidroxiamidas</i>	133
4.4.4 <i>Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de fenilacetileno a <math>\alpha</math>-cetoamidas</i>	134
4.4.5 <i>Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de alquinos alifáticos a <math>\alpha</math>-cetoamidas</i>	134
<b>4.5 Bibliografía</b>	142



#### 4.1 Introducción y antecedentes bibliográficos

Las  $\alpha$ -hidroxiamidas son moléculas de gran relevancia en síntesis química. Su estructura aparece en diversos productos naturales como la (+)-Kopsihainanina A<sup>1</sup> o la Aspergilina A<sup>2</sup> (Figura 1), poseen diferentes actividades biológicas y son estructuras importantes en la industria farmacéutica (Figura 2).

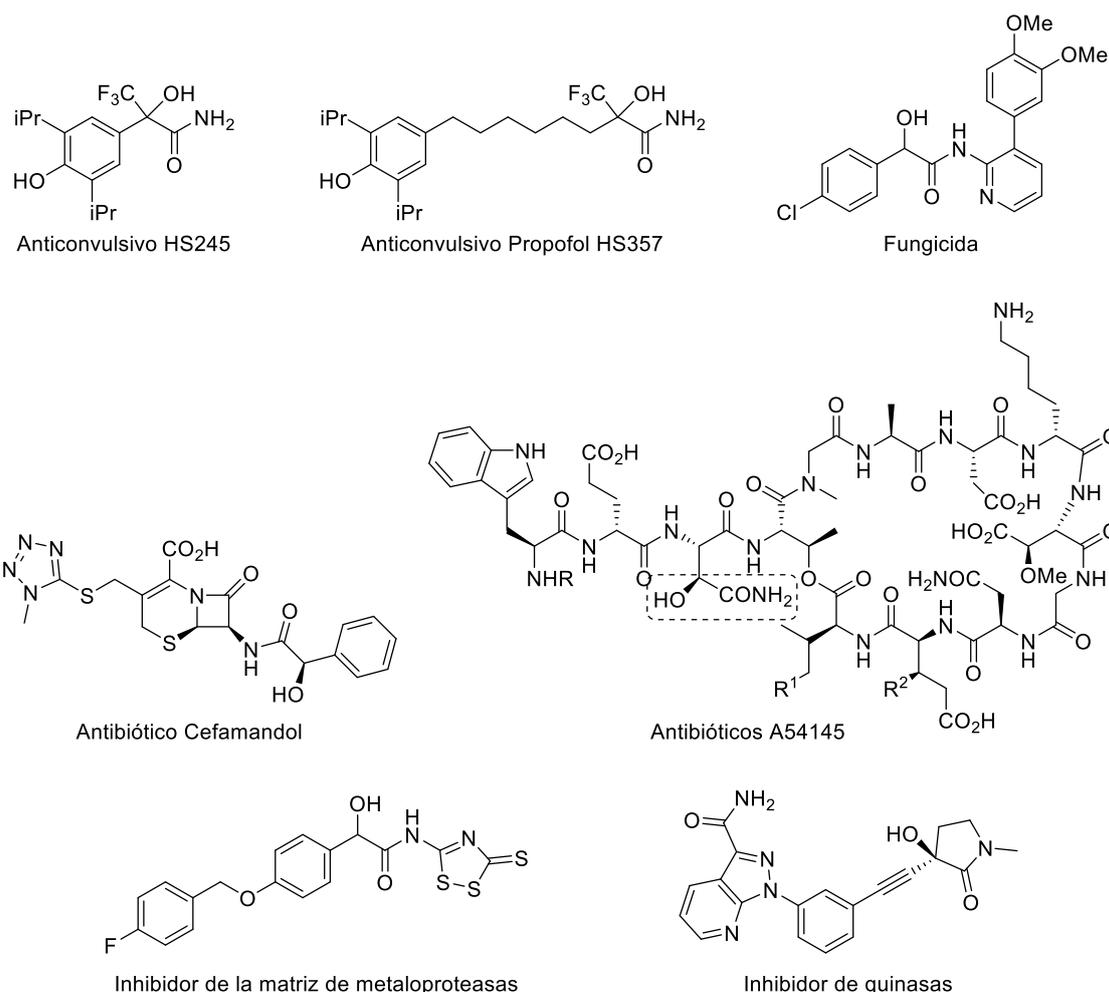


(+)-Kopsihainanina A

Aspergilina A

**Figura 1.** Estructura de la Kopsihainanina A y de la Aspergilina A.

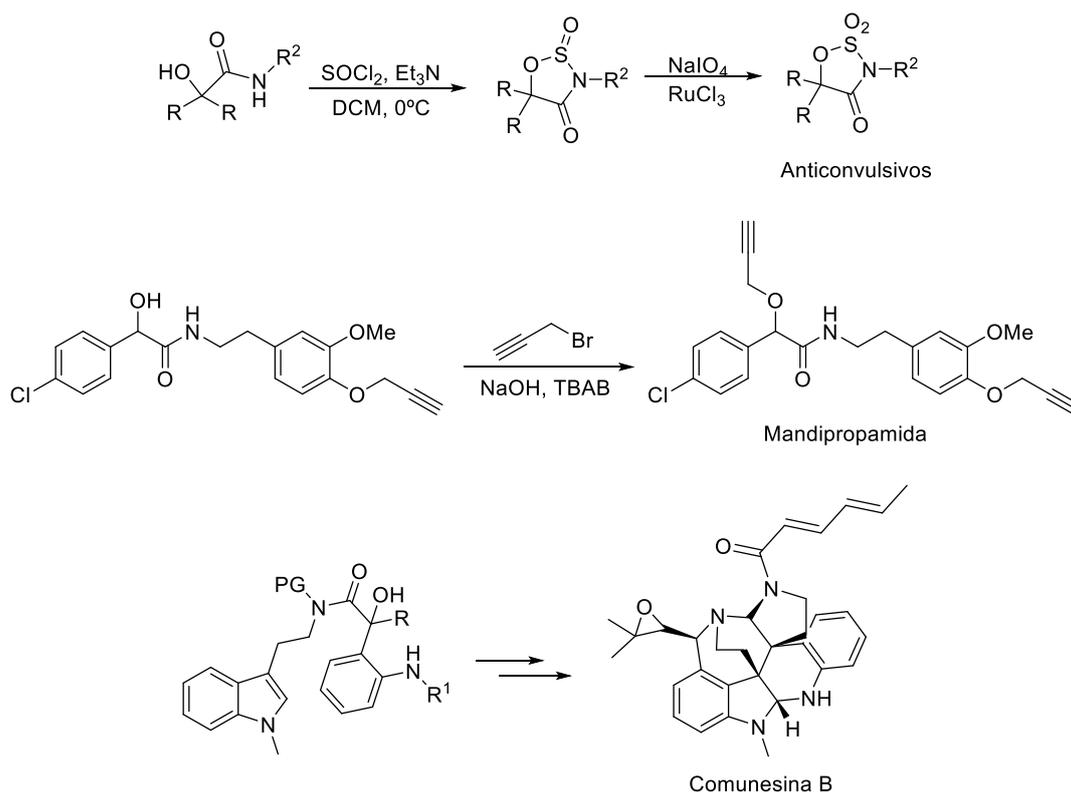
Algunas son depresores del sistema nervioso central y se usan como anestésicos suaves de tipo anticonvulsivo, como los derivados de  $\alpha$ -hidroxiamida Propofol HS245 y HS357,<sup>3</sup> y otras tienen propiedades antimicrobianas y antifúngicas,<sup>4</sup> como el antibiótico polipeptídico A54145<sup>5</sup> o el Cefamandol,<sup>6</sup> un antibiótico del grupo de las cefalosporinas de segunda generación indicado para la profilaxis y tratamiento de infecciones bacterianas. También se conocen derivados de  $\alpha$ -hidroxiamida que se comportan como inhibidores enzimáticos de la fosfogliceratodeshidrogenasa con posible utilidad en tratamientos contra el cáncer,<sup>7</sup> inhibidores de la VIH proteasa,<sup>8</sup> inhibidores de la matriz de metaloproteinasas que inducen la síntesis y degradación tisular<sup>9</sup> o inhibidores de algunas quinasas implicadas en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, que además tienen estructura de  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -hidroxiamida.<sup>10</sup> También hay derivados de  $\alpha$ -hidroxiamida con actividad fungicida.<sup>11</sup>



**Figura 2.** Algunos derivados de  $\alpha$ -hidroxiamidas con actividad biológica.

Las  $\alpha$ -hidroxiamidas son también intermedios versátiles en la síntesis de compuestos con estructura más complejas (Esquema 1). Por ejemplo, en la síntesis de anticonvulsivos con estructura de 1,2,3-oxatiazolidin-4-ona<sup>12</sup>, del fungicida mandilopropamida<sup>13</sup> o del alcaloide de origen natural Comunesina B, que es un potencial agente anticancerígeno.<sup>14</sup>

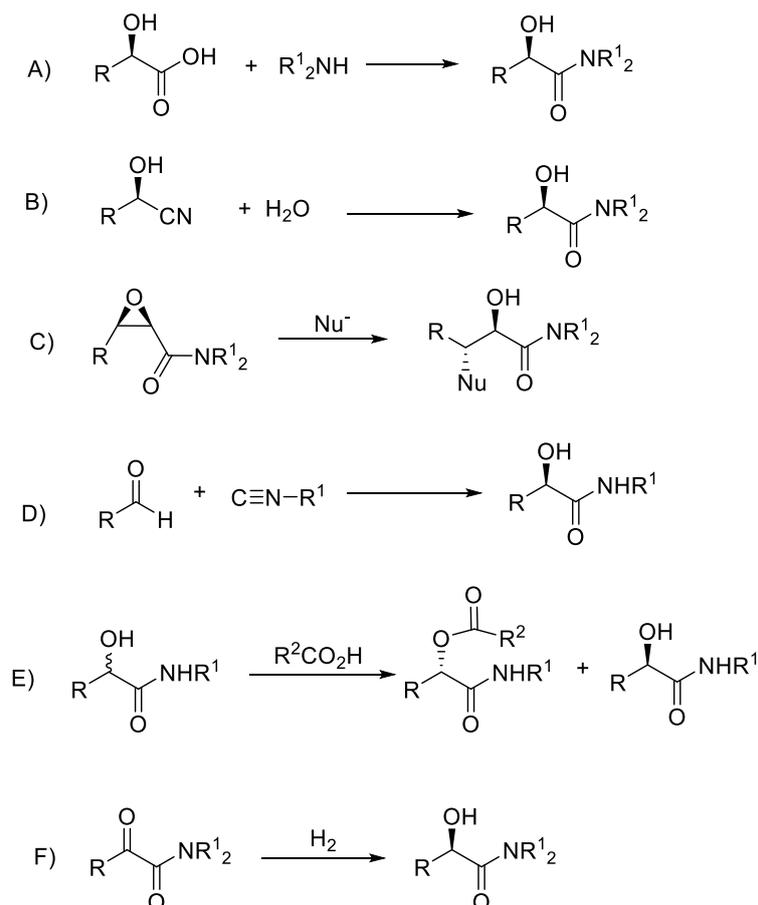
Por otro lado, las  $\alpha$ -hidroxiamidas quirales también han sido empleadas como auxiliares quirales o ligandos en reacciones estereoselectivas debido a la existencia de grupos hidroxilo y amida con capacidades de coordinación, o como precursores de ligandos de tipo 1,2-aminoalcohol, obtenidos por reducción de la amida.<sup>15</sup>



**Esquema 1.** Algunas  $\alpha$ -hidroxiamidas como intermedios en la síntesis de otros compuestos de interés.

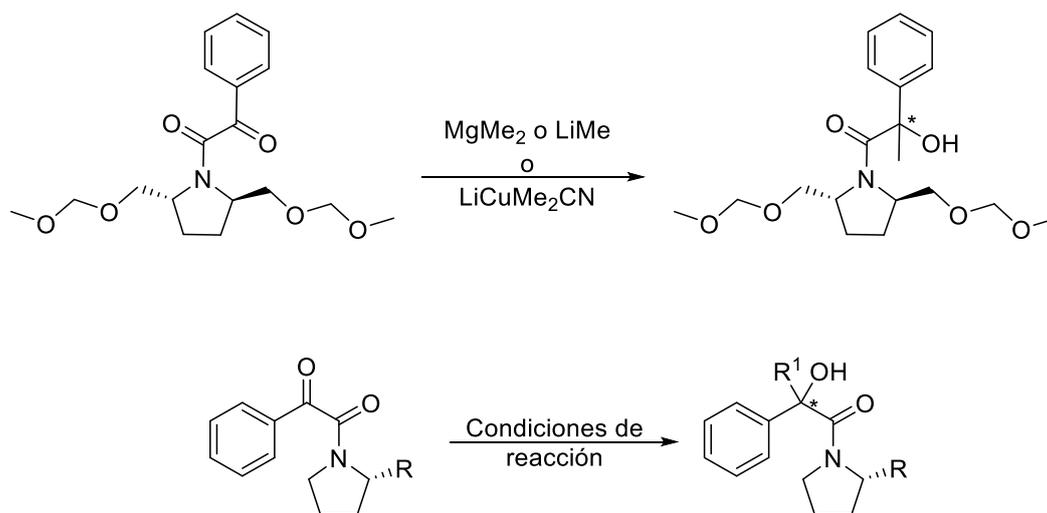
Como ya se ha mencionado en capítulos anteriores, la posibilidad de sintetizar este tipo de estructuras de manera estereoselectiva puede resultar crucial a la hora de alcanzar las propiedades farmacológicas deseadas, ya que la estereoquímica en el carbono que contiene el grupo hidroxilo puede ser un factor crítico para la eficacia de todos estos derivados ya mencionados.

Entre las distintas metodologías que se describen en bibliografía para la obtención de  $\alpha$ -hidroxiamidas ópticamente activas se encuentran: la amidación de  $\alpha$ -hidroxiácidos quirales con aminas (Esquema 2, A),<sup>16</sup> la hidratación de cianhidrinas quirales (Esquema 2, B),<sup>17</sup> la apertura de epoxiamidas quirales (Esquema 2, C),<sup>18</sup> reacciones diastereo y enantioselectivas de Passerini de adición de isocianuros a aldehídos (Esquema 2, D),<sup>19</sup> la resolución cinética y enzimática de mezclas racémicas de  $\alpha$ -hidroxiamidas (Esquema 2, E),<sup>20</sup> y, la más empleada, la hidrogenación quimio- y enantioselectiva de  $\alpha$ -cetoamidas (Esquema 2, F).<sup>21</sup>



**Esquema 2.** Distintos métodos de obtención de  $\alpha$ -hidroxiamidas quirales.

Alternativamente, la adición enantioselectiva de nucleófilos a  $\alpha$ -cetoamidas permite la obtención de  $\alpha$ -hidroxiamidas ópticamente activas en las que el estereocentro contiene un alcohol terciario. Sin embargo, aunque esta opción sí que ha sido ampliamente explorada en  $\alpha$ -cetoamidas cíclicas como las isatinas, como se comentará en los siguientes capítulos, apenas hay ejemplos en la bibliografía de adiciones estereoselectivas de reactivos nucleófilos a  $\alpha$ -cetoamidas de cadena abierta. De hecho, no se ha encontrado en la bibliografía ningún ejemplo de adiciones enantioselectivas de reactivos organometálicos a  $\alpha$ -cetoamidas en presencia de ligandos o catalizadores quirales, salvo algún proceso de ciclación intramolecular de N-aryl- $\alpha$ -cetoamidas para formar 3-hidroxioxindoles quirales por activación de la posición orto del grupo arilo con complejos metálicos quirales,<sup>22</sup> y no son muchos los ejemplos de procesos diastereoselectivos sobre sustratos quirales. En estos casos, normalmente la  $\alpha$ -cetoamida se prepara a partir de una amina quiral que funciona como auxiliar y que muchas veces deriva de la prolina, como en los trabajos de Kawanami,<sup>23</sup> Fujisawa,<sup>24</sup> Waldmann,<sup>25</sup> Soai<sup>26</sup> y Fukuzawa<sup>27</sup> (Esquema 3).



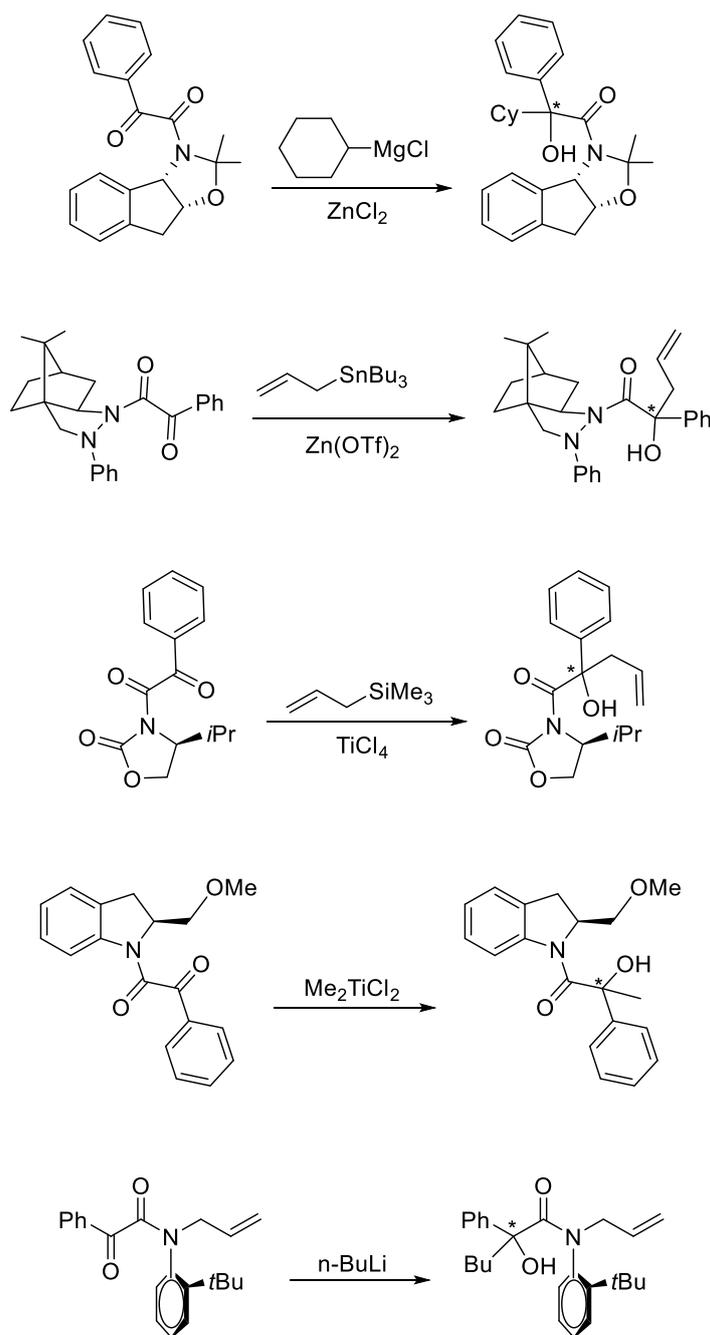
$\text{R} = \text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ;  $\text{MeMgBr}$ ; Condiciones de reacción:  $\text{ZnCl}_2$

$\text{R} = \text{CO}_2\text{Bn}$ ,  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ; Condiciones de reacción:  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ ,  $\text{Zn}$

$\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ; Condiciones de reacción:  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SnMe}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$

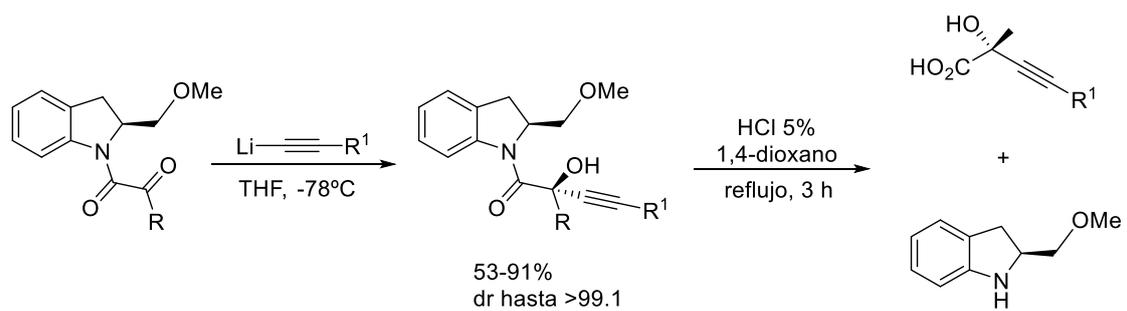
**Esquema 3.** Adiciones diastereoselectivas de distintos reactivos organometálicos a  $\alpha$ -cetoamidas quirales derivadas de prolina.

También se han utilizado como auxiliares quirales aminas de tipo N,O-acetales cíclicos,<sup>28</sup> pirazolidinonas y sultamas derivadas de alcanfor,<sup>29</sup> oxazolidinonas,<sup>30</sup> derivados indolina<sup>31</sup> o incluso aminas muy voluminosas que provocan atropoisomería en las cetoamidas de partida<sup>32</sup> (Esquema 4). Entre los organometálicos empleados en todas estas adiciones diastereoselectivas pueden encontrarse organomagnesianos, organolíticos, organozíncicos, organocúpricos, derivados de titanio, alilsilanos y estannanos, y en muchos casos se utilizaron junto con la presencia de distintos ácidos de Lewis, alcanzando diastereoselectividades moderadas.



**Esquema 4.** Otros ejemplos de adiciones diastereoselectivas de distintos reactivos organometálicos a  $\alpha$ -cetoamidas derivadas de distintas aminas quirales.

Respecto a reacciones de alquilación de  $\alpha$ -cetoamidas, a parte de algún ejemplo aislado de alquilaciones no estereoselectivas que conducen a productos racémicos,<sup>33</sup> sólo se ha encontrado en la bibliografía un ejemplo de alquilación diastereoselectiva de  $\alpha$ -cetoamidas derivadas de indolinas, que actúan como auxiliares quirales. La adición a  $-78^{\circ}\text{C}$  de derivados de alquil litio, generados a partir de alquinos terminales y butil litio, transcurrió con alta o total diastereoselectividad para proporcionar las correspondientes  $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -alquilamidas con rendimientos que oscilaron entre moderados y buenos. La hidrólisis de la amida con ácido clorhídrico en dioxano proporcionó los correspondientes  $\alpha$ -hidroxiácidos y permitió recuperar la indolina quiral empleada como auxiliar quiral (Esquema 5).<sup>34</sup>

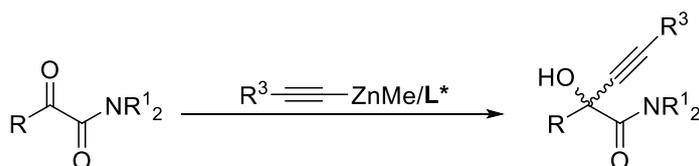


**Esquema 5.** Alquilación diastereoselectiva de cetoamidas derivadas de una indolina quiral.

## 4.2 Objetivos

Considerando la relevancia química de las  $\alpha$ -hidroxiamidas quirales y la falta de antecedentes en la preparación enantioselectiva de este tipo de compuestos mediante adición de reactivos organometálicos a  $\alpha$ -cetoamidas, así como los buenos resultados obtenidos en la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinizinc a 1,2-dicetonas (Capítulo 3 de esta memoria), en este capítulo nos planteamos como objetivo el desarrollo de un sistema catalítico eficaz para la síntesis de  $\alpha$ -propargil- $\alpha$ -hidroxiamidas ópticamente activas por adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinizinc a  $\alpha$ -cetoamidas.

Para ello, se probarán diferentes ligandos quirales con el fin de escoger el que proporcione los mejores resultados en cuanto a enantioselectividad se refiere. Una vez encontrado el ligando más adecuado, se evaluarán las variables experimentales como disolvente, temperatura o tiempos de reacción para definir las condiciones de reacción más adecuadas en lo que respecta al control estereoquímico del proceso y al rendimiento químico. Habiendo establecido las condiciones óptimas, se examinará el alcance de la reacción de adición enantioselectiva evaluando el rango de su aplicación a  $\alpha$ -cetoamidas con distintos sustituyentes en el nitrógeno y en alfa al grupo carbonilo y utilizando diferentes alquinos terminales aromáticos y alifáticos, lo que permitirá valorar el efecto que estas variables juegan tanto en el control estereoquímico como en la reactividad.

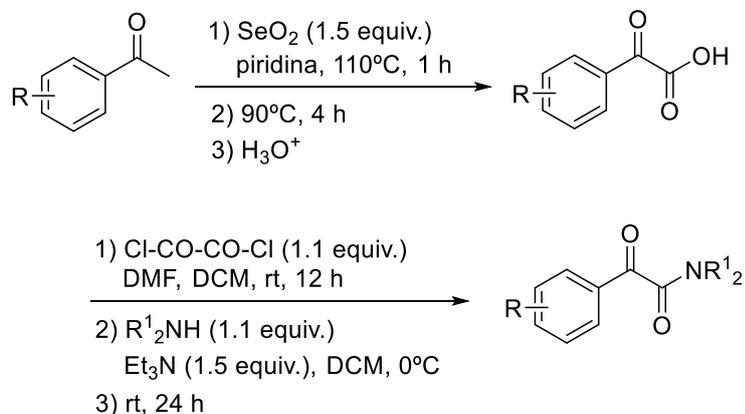


Esquema 6. Objetivo general del Capítulo 4.

### 4.3 Resultados y discusión

#### 4.3.1 Síntesis de las $\alpha$ -cetoamidas de partida

Las  $\alpha$ -cetoamidas **19a-l** se sintetizaron siguiendo procedimientos descritos en bibliografía,<sup>35</sup> utilizando derivados de acetofenona comerciales (Esquema 7).



**19a**; R = H,  $\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_4-$ , 92%

**19b**; R = H,  $\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_5-$ , 90%

**19c**; R = H,  $\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2-$ , 82%

**19d**; R = H,  $\text{R}^1 = \text{Bn}$ , 84%

**19e**; R = H,  $\text{R}^1 = \text{Et}$ , 75%

**19f**; R = H,  $\text{R}^1 = i\text{Pr}$ , 83%

**19g**; R = 2-OMe,  $\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_4-$ , 91%

**19h**; R = 4-OMe,  $\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_4-$ , 71%

**19i**; R = 4-Me,  $\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_4-$ , 70%

**19j**; R = 4-Cl,  $\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_4-$ , 57%

**19k**; R = 4-Br,  $\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_4-$ , 43%

**19l**; R = 4- $\text{NO}_2$ ,  $\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_4-$ , 36%

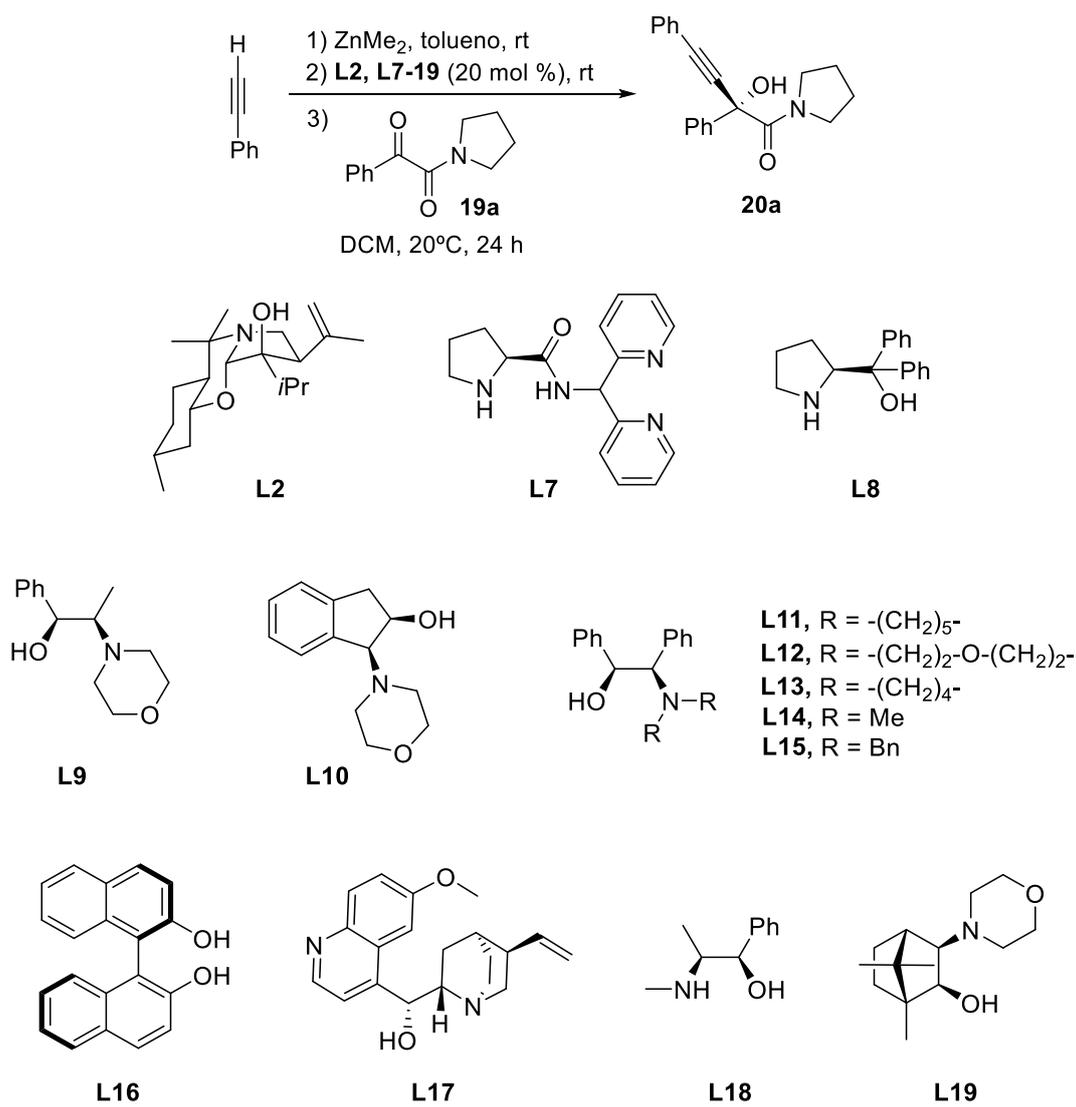
Esquema 7. Síntesis de las  $\alpha$ -cetoamidas **19a-l**.

La oxidación de los correspondientes derivados de acetofenona por reacción con dióxido de selenio en piridina proporcionó, después de acidificación, los cetoácidos que, sin ser purificados, fueron tratados con cloruro de oxalilo para formar los cloruros de ácido correspondientes. Finalmente, el tratamiento de estos cloruros de ácido con las distintas aminas secundarias permitió aislar las  $\alpha$ -cetoamidas **19a-l** con rendimientos químicos entre moderados y buenos.

#### 4.3.2 Optimización de las condiciones de reacción de alquilación enantioselectiva de $\alpha$ -cetoamidas

Como se ha mencionado previamente, el primer paso para establecer un sistema catalítico eficaz para la alquilación enantioselectiva de  $\alpha$ -cetoamidas en presencia de dimetilzinc consistió en un *screening* de ligandos (Tabla 1). Como reacción modelo se eligió la adición de fenilacetileno a la cetoamida **19a** en condiciones de reacción similares a las consideradas como óptimas para la alquilación de 1,2-dicetonas (ver Capítulo 3 de esta memoria): 4 equivalentes de alquino, 4 equivalentes de dimetilzinc, un 20 mol % de carga de ligando, en diclorometano y a temperatura ambiente, pues se esperaba una reactividad menor para las  $\alpha$ -cetoamidas que para las  $\alpha$ -dicetonas.

**Tabla 1.** Screening de ligandos en la adición de fenilacetileno a la cetoamida **19a**.<sup>a</sup>



Entrada	L*	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	-	24	50:50
2	<b>L2</b>	34	19:81
3	<b>L7</b>	15	Nd
4	<b>L8</b>	65	64:36
5	<b>L9</b>	72	85:15
6	<b>L10</b>	67	57:43
7	<b>L11</b>	66	87:13
8	<b>L12</b>	81	95:5
9	<b>L13</b>	35	89:11
10	<b>L14</b>	76	81:19

11	<b>L15</b>	25	Nd
12	<b>L16</b>	7	Nd
13	<b>L17</b>	<5	Nd
14	<b>L18</b>	71	34:66
15	<b>L19</b>	60	86:14

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **19a** (0.1 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.4 mmol, 4 equiv.). <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>d</sup>La reacción se agitó durante 48 horas.

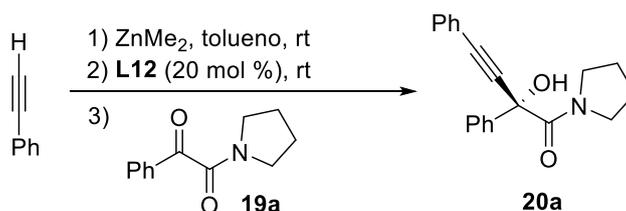
Se ensayó la actividad de un ligando de tipo amida (**L7**), del diol (*R*)-BINOL (**L16**) y de distintos 1,2-aminoalcoholes.

En primer lugar se evaluó la posible competencia de la reacción no catalizada, que conduce al racemato, con la reacción catalítica a la temperatura a la que se iba a llevar a cabo el *screening* de ligandos. Para ello se llevó a cabo la reacción en ausencia de ligando y sólo se obtuvo un 24% de la mezcla racémica después de 48 horas de agitación a temperatura ambiente (Tabla 1, entrada 1), lo que indicaba que la reacción no catalizada era lenta y que, con un ligando quiral de actividad suficiente, se podrían conseguir buenas enantioselectividades.

Tanto la amida **L7** como el (*R*)-BINOL (**L16**) y la quinina (**L17**) condujeron a trazas de la  $\alpha$ -hidroxiamida **20a** después de 24 horas de reacción (Tabla 1, entradas 3, 12 y 13). Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia del derivado de prolinol **L8** o de la Efedrina (**L18**), portadores de un grupo amino secundario en su estructura, los rendimientos químicos fueron moderados pero el enantiocontrol fue pobre (Tabla 1, entradas 4 y 14). Al emplear el ligando **L2**, que había proporcionado excelentes resultados en la alquilación de 1,2-dicetonas (ver Capítulo 3 de esta memoria), la reacción fue lenta y se obtuvo un bajo rendimiento químico (Tabla 1, entrada 2), por lo que se descartó el uso de las perhidro-1,3-benzoxazinas como ligandos en esta reacción. Sin embargo, se obtuvo una enantioselectividad moderada, por lo que se procedió a ensayar otros ligandos de tipo 1,2-aminoalcohol con la amina terciaria (**L9-15** y **L19**; Tabla 1, entradas 6-11 y 15) encontrando que los mejores resultados en cuanto a enantioselectividad y rendimiento químico los proporcionó el aminoalcohol **L12** (81%, re = 95:5; Tabla 1, entrada 8).

Por tanto, se escogió este aminoalcohol como el ligando idóneo para la adición de derivados de alquilzinc a  $\alpha$ -cetoamidas y se continuó con el estudio del efecto del disolvente y la temperatura en el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción (Tabla 2).

**Tabla 2.** Screening de disolventes y temperatura en la adición de fenilacetileno a la cetoamida **19a**.<sup>a</sup>



Entrada	Disolvente	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	t (h)	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	Tolueno	20	24	62	84:16
2	AcOEt	20	24	26	70:30
3	TFH	20	24	28	68:32
4	Et <sub>2</sub> O	20	24	48	80:20
5	DCM	0	33	34	93:7
6	DCM	20	1	53	95:5
7	DCM	20	15	72	95:5

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **19a** (0.1 mmol, 1 equiv.), **L12** (0.02 mmol, 20 mol %), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.4 mmol, 4 equiv.). <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Determinada por HPLC en fase estacionaria quiral.

El cambio de diclorometano a un disolvente más apolar, como el tolueno, o a disolventes más polares y potencialmente coordinantes como AcOEt, THF o Et<sub>2</sub>O no sólo no mejoró la enantioselectividad del proceso, sino que empeoró sustancialmente el rendimiento químico (Tabla 2, entradas 1-4). Por otra parte, al bajar la temperatura de reacción de 20 $^{\circ}\text{C}$  a 0 $^{\circ}\text{C}$  en diclorometano se observó una ligera pérdida de enantioselectividad, además de una marcada disminución del rendimiento químico al ralentizarse mucho la reacción (Tabla 2, entrada 5).

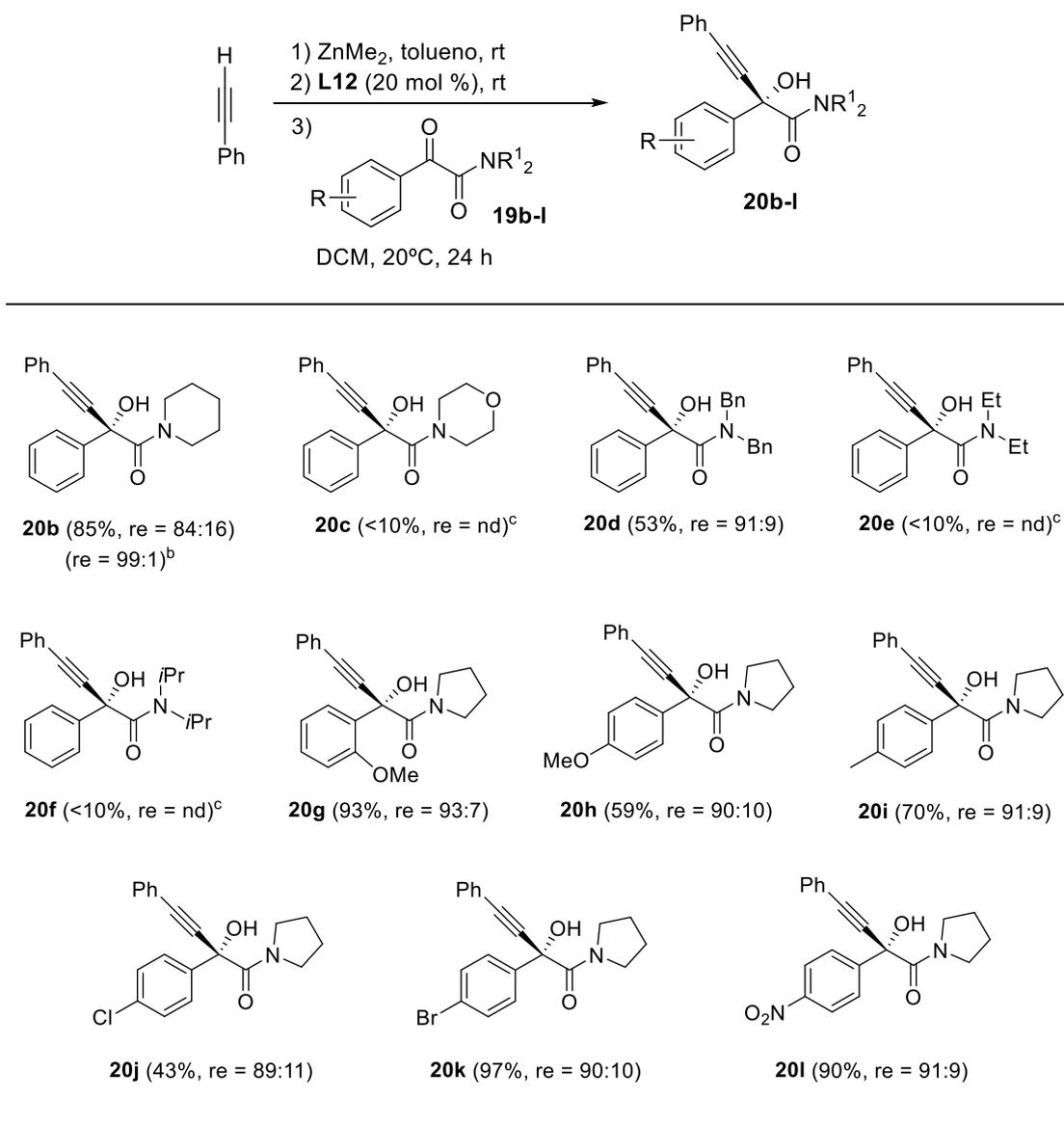
Finalmente, se llevó a cabo un seguimiento de la reacción analizando tanto el rendimiento como la enantioselectividad al cabo de 1 y 15 horas, observando que no parece haber ningún otro proceso secundario que haga que la enantioselectividad del proceso varíe con el tiempo como sí sucedió con las dicetonas (Tabla 2, entradas 6 y 7).

En consecuencia, se establecieron como condiciones óptimas para este sistema catalítico las siguientes: 4 equivalentes de alquino, 4 equivalentes de dimetilzinc, un 20 mol % del ligando **L12**, en diclorometano como disolvente y 24 horas de agitación a 20 $^{\circ}\text{C}$  (Tabla 1, entrada 8).

#### 4.3.3 Estudio del alcance de la reacción de alquínización de $\alpha$ -cetoamidas con distintos alquinos terminales

Una vez establecidas las condiciones óptimas de la reacción catalítica se procedió al estudio más exhaustivo del proceso analizando en primer lugar el comportamiento de  $\alpha$ -cetoamidas aromáticas con diferentes sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno y sobre el anillo aromático frente al fenilacetileno (Tabla 3).

**Tabla 3.** Estudio del alcance de la reacción del fenilacetileno con las  $\alpha$ -cetoamidas **19b-l**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **19b-l** (0.25 mmol, 1 equiv.), **L12** (0.05 mmol, 20 mol %), dimetilzinc (1.0 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (1.0 mmol, 4 equiv.). El rendimiento químico es del producto aislado. La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>b</sup>Relación enantiomérica tras recristalización en hexano. <sup>c</sup>Relación enantiomérica no determinada.

La sustitución en el nitrógeno de la función amida parece ser un factor crítico que afecta drásticamente al rendimiento químico de la reacción. La cetoamida derivada de morfolina **19c**, así como las cetoamidas **19e** y **19f**, con dos restos etilo e isopropilo respectivamente, proporcionaron una escasa conversión a los productos de alquilación **20c**, **20e** y **20f**, recuperándose en los tres casos la cetoamida de partida como único subproducto. Por el contrario, al emplear las cetoamidas derivadas de piperidina **19b** y dibencilamina **19d** sí se obtuvieron las correspondientes hidroxicetonas **20b** y **20d**, con enantioselectividades referibles a las conseguidas con las amidas derivadas de pirrolidina **19a** y **19g-l**. Además, la recristalización del producto **20b** permitió incrementar la enantioselectividad hasta una excelente relación de enantiómeros de 99:1.

No se ha podido ofrecer una explicación razonada a esa exagerada diferencia de reactividad en las distintas cetoamidas, la cual es difícilmente atribuible al impedimento estérico, pues los restos etilo o morfolina no difieren en exceso de otros sustituyentes que sí han proporcionado buenos resultados. Tan sólo el resto isopropilo presenta un volumen estérico mucho mayor. Por otra parte, no existe tampoco una diferencia marcada en la naturaleza electrónica de los sustituyentes que pudiera modificar de manera tan drástica la reactividad del sustrato.

Para realizar un estudio más completo sobre el alcance de esta alquínilación y de acuerdo con el planteamiento inicial, se investigó la adición de fenilacetileno a cetoamidas derivadas de pirrolidina con diferentes sustituyentes en el anillo aromático.

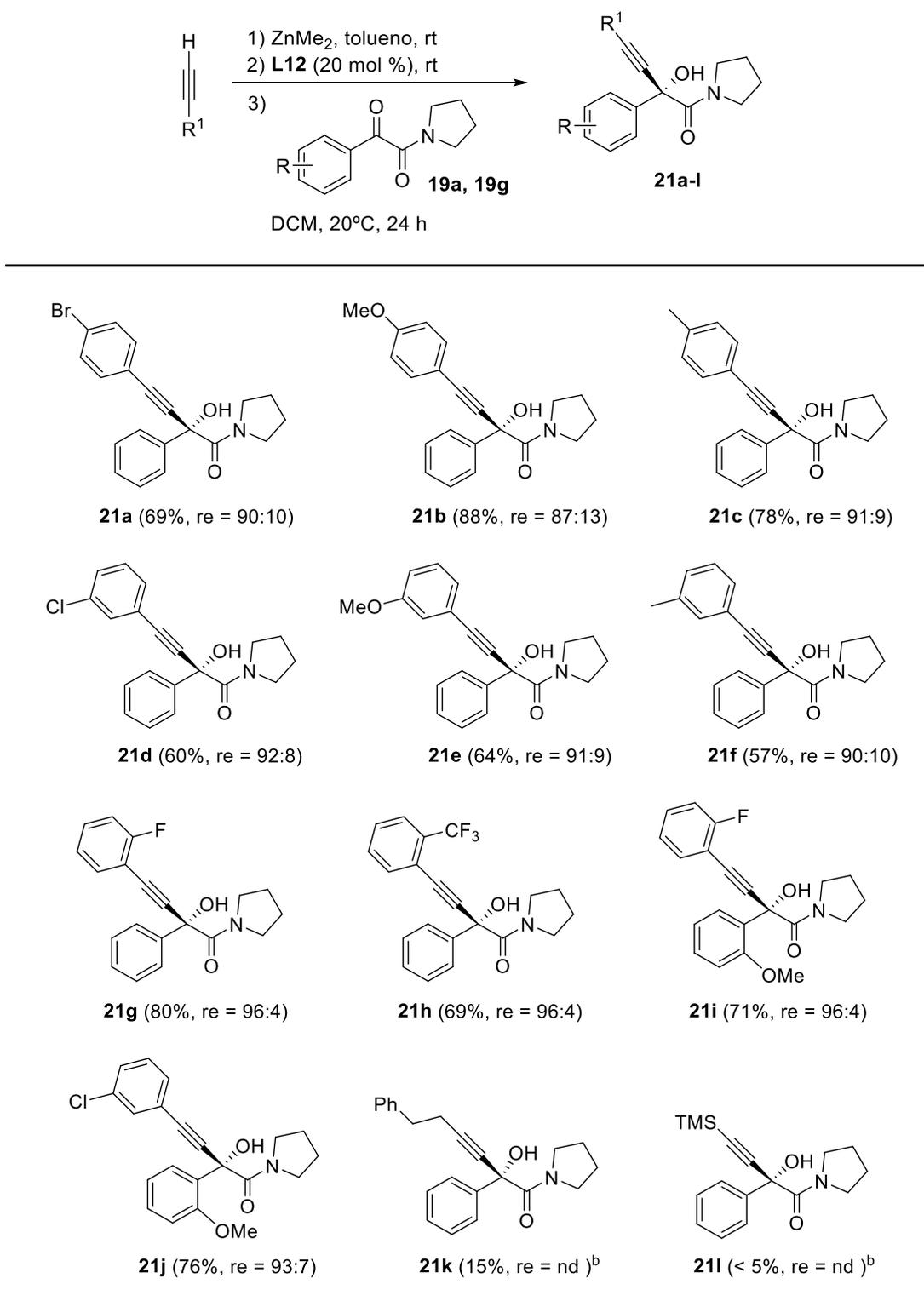
De nuevo, como sucedía con las dicetonas, la presencia tanto de sustituyentes electrodonadores como metilo o metoxilo (productos **20g-i**) o de sustituyentes electroattractores (Cl, Br o  $-\text{NO}_2$ , productos **20j-l**) en las posiciones *orto* y *para* del anillo aromático no afectó de manera significativa al enantiocontrol de la reacción, aunque sí se observaron algunas variaciones significativas en el rendimiento químico atribuibles al proceso de separación cromatográfica del crudo de reacción.

A continuación, se procedió a estudiar el efecto de distintos alquinos terminales en el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción de alquínilación de las  $\alpha$ -cetoamidas derivadas de pirrolidina **19a** y **19g** (Tabla 4).

El sistema catalítico demostró tolerar diversos alquinos terminales derivados de fenilacetileno sin que la naturaleza electrónica del sustituyente en el anillo aromático del alquino o su posición ocasionaran un deterioro en la enantioselectividad (Tabla 4, compuestos **21a-j**). Los mejores resultados en cuanto a enantioselectividad se consiguieron cuando el anillo aromático del alquino estaba sustituido en la posición *orto* por un flúor o por un grupo trifluorometilo, muy electroattractor, (productos **21g-i**, re = 96:4). Los resultados obtenidos en la adición de 2-fluorofenilacetileno y 3-clorofenilacetileno a la cetoamida **19g**, con un sustituyente metoxilo en la posición *orto* del anillo aromático de la cetona (compuestos **21i**, re = 96:4 y **21j**, re = 93:7), fueron completamente referibles a los obtenidos en las respectivas alquínilaciones de la cetoamida sin sustituir **19a** (compuestos **21g**, re = 96:4 y **21d**, re = 93:7).

Desafortunadamente, las reacciones en presencia del alquino alifático 4-fenil-1-butino y del trimetilsililacetileno no proporcionaron cantidades apreciables del producto de alquínilación, recuperándose la mayor parte de la cetoamida **19a** sin transformar.

**Tabla 4.** Estudio del alcance de la reacción de distintos alquinos terminales con las cetoamidas **19a** y **19g**.<sup>a</sup>



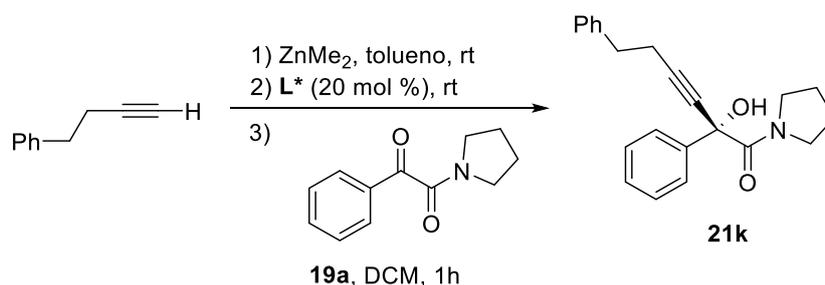
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **19a** o **19g** (0.25 mmol, 1 equiv.), **L12** (0.05 mmol, 20 mol %), dimetilzinc (1.0 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (1.0 mmol, 4 equiv.). El rendimiento químico es del producto aislado. La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>b</sup>Relación enantiomérica no determinada.

#### 4.3.4 Estudio del alcance de la reacción de alquilación de $\alpha$ -cetoamidas con diferentes alquinos alifáticos bajo irradiación de microondas

Puesto que el procedimiento para la formación de la especie catalítica es idéntico al empleado en la alquilación de 1,2-dicetonas (ver Capítulo 3 de esta memoria), se descartó la incorrecta formación del derivado de alquilzinc como explicación de los malos resultados obtenidos en la adición de alquinos alifáticos.

Con el fin de solventar esta falta de reactividad, se procedió al estudio de la adición de 4-fenil-1-butino a la cetoamida **19a** bajo calefacción por irradiación en un reactor de microondas o en un baño de aceite convencional (Tabla 5).

**Tabla 5.** Estudio del efecto de la irradiación de microondas en la reacción de 4-fenil-1-butino con la cetoamida **19a**.<sup>a</sup>



Entrada	L*	T (°C), fuente de calor	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	-	35, MW <sup>d</sup>	<5	Nd
2	-	80, MW <sup>d</sup>	77	50:50
3	<b>L12</b>	35, MW <sup>d</sup>	93	87:13
4	<b>L12</b>	35, baño de aceite	62	87:13

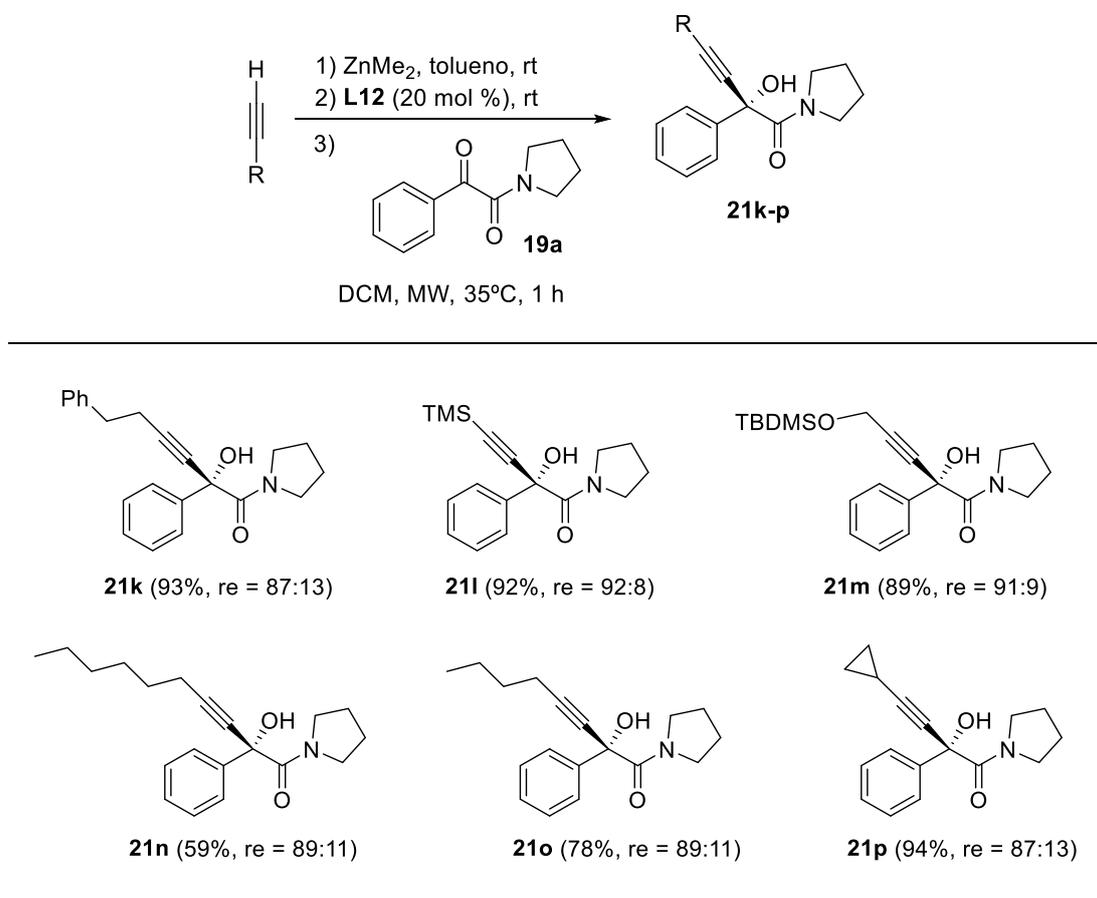
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **19a** (0.1 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), 4-fenil-1-butino (0.4 mmol, 4 equiv.). <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>d</sup>La reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas CEM Discover 300W, aplicando una potencia inicial de 80W.

En primer lugar se llevó a cabo la reacción en ausencia de ligando en el reactor de microondas tanto a 35°C como a 80°C para determinar si existiría competencia del proceso racémico a la hora de realizar la reacción enantioselectiva. Para nuestra satisfacción, aunque a 80°C la reacción de alquilación transcurría rápidamente con buen rendimiento químico, a 35°C no se observaba la formación del producto (Tabla 5, entradas 1 y 2). En consecuencia, se escogió la temperatura de 35°C para proceder con la reacción enantioselectiva, que ahora sí condujo a la hidroxiamida **21k** con muy buen rendimiento y una enantioselectividad moderada (Tabla 5, entrada 3). Finalmente, se repitió el proceso enantioselectivo con calefacción en un baño de aceite convencional, sin observar variación de la enantioselectividad aunque con un rendimiento considerablemente inferior (Tabla 5, entrada 4), lo que parece indicar que no hay ningún efecto diferente al térmico en el calentamiento por irradiación con microondas.

Por lo tanto, se escogieron las condiciones de calefacción a 35°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora como las idóneas para la adición enantioselectiva de alquinos

terminales alifáticos a  $\alpha$ -cetoamidas y se estudió el alcance de la reacción para distintos alquinos alifáticos (Tabla 6).

**Tabla 6.** Estudio del alcance de la reacción de distintos alquinos alifáticos con la cetoamida **19a**.<sup>a</sup>

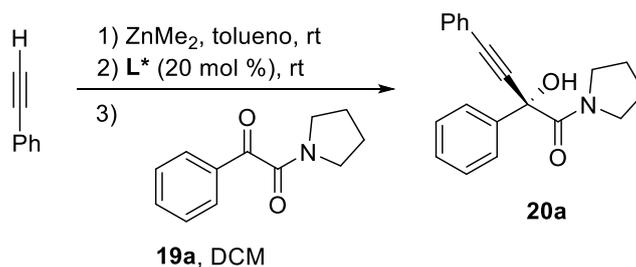


<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **19a** (0.25 mmol, 1 equiv.), **L12** (0.05 mmol, 20 mol %), dimetilzinc (1.0 mmol, 4 equiv.), alquino (1.0 mmol, 4 equiv.). El rendimiento es del producto aislado. La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. La reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas CEM Discover 300W, aplicando una potencia inicial de 80W.

En general, la adición de alquinos alifáticos bajo estas condiciones transcurrió con muy buen rendimiento y buenas enantioselectividades, si bien ligeramente inferiores a las proporcionadas con los alquinos terminales aromáticos. Los mejores resultados en cuanto a enantiocontrol se obtuvieron en la adición de alquinos con un resto trimetilsililo o terbutil(dimetil)sililo (compuestos **21l**, re = 92:8 y **21m**, re = 91:9), con enantioselectividades comparables a las obtenidas en algunas de las adiciones de derivados de fenilacetileno.

Para ampliar el estudio del efecto de la calefacción por irradiación de microondas se adicionó fenilacetileno a la cetoamida **19a** bajo irradiación a diferentes temperaturas, en presencia y en ausencia del ligando quiral (Tabla 7).

**Tabla 7.** Estudio del efecto de la irradiación de microondas en la reacción de fenilacetileno con la cetoamida **19a**.<sup>a</sup>

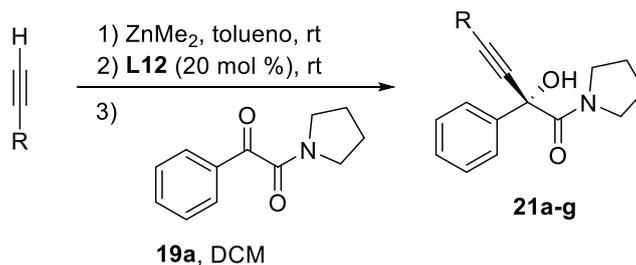


Entrada	$\text{L}^*$	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	-	35	1	12	50:50
2	-	50	1	47	50:50
3	-	80	0.5	91	50:50
4	<b>L12</b>	35	1	87	90:10
5	<b>L12</b>	80	0.5	98	53:47

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **19a** (0.1 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.4 mmol, 4 equiv.). La reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas CEM Discover 300W, aplicando una potencia inicial de 80W. <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Determinada por HPLC en fase estacionaria quiral.

Cuando la reacción se llevó a cabo calentando a 80°C en ausencia de ligando se alcanzó un rendimiento más alto y en la mitad de tiempo que en la adición de 4-fenil-1-butino a la misma cetoamida (Tabla 7, entrada 3 frente a Tabla 5, entrada 2), poniendo en evidencia la mayor reactividad de los derivados de alquínilzinc aromáticos frente a los alifáticos. Además, a temperaturas inferiores a los 80°C sí se observó la formación del producto de alquínilación al calentar durante 1 hora, aunque a 35°C el producto **20a** se formó en muy pequeña extensión (Tabla 7, entradas 1 y 2). Respecto a la enantioselectividad, cuando la reacción se realizó en presencia del ligando **L12**, el incremento de temperatura de 20°C a 35°C fue en detrimento de la misma (Tabla 7, entrada 4 frente Tabla 1, entrada 8; re = 90:10 a 35°C frente a re = 95:5 a 20°C), llegándose a obtener una mezcla casi racémica de enantiómeros a 80°C (Tabla 7, entrada 5).

Para terminar, en la Tabla 8 se muestra la comparativa de los resultados de la adición de distintos derivados de fenilacetileno a la cetoamida **19a**, tanto a 20°C durante 24 horas como bajo irradiación de microondas a 35°C durante 1 hora.

**Tabla 8.** Estudio del efecto de la irradiación de microondas en la reacción de derivados de fenilacetileno con la cetoamida **19a**.<sup>a</sup>


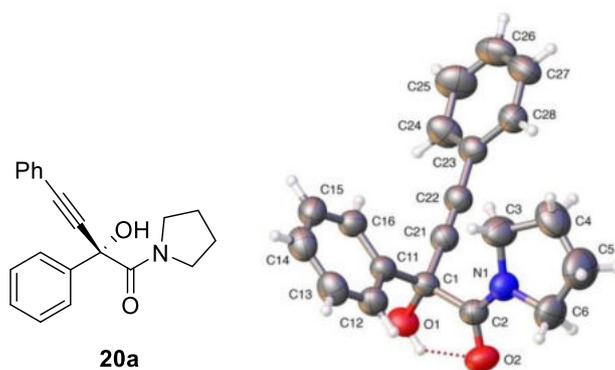
Entrada	R	Condiciones	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20°C, 24 h	<b>21a</b> , 69	90:10
2 <sup>d</sup>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MW, 35°C, 1 h	<b>21a</b> , 60	90:10
3	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20°C, 24 h	<b>21b</b> , 88	87:13
4 <sup>d</sup>	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MW, 35°C, 1 h	<b>21b</b> , 77	87:13
5	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20°C, 24 h	<b>21c</b> , 78	91:9
6 <sup>d</sup>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MW, 35°C, 1 h	<b>21c</b> , 73	89:11
7	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20°C, 24 h	<b>21d</b> , 60	92:8
8 <sup>d</sup>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MW, 35°C, 1 h	<b>21d</b> , 55	90:10
9	3-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20°C, 24 h	<b>21e</b> , 64	91:9
10 <sup>d</sup>	3-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MW, 35°C, 1 h	<b>21e</b> , 76	88:12
11	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20°C, 24 h	<b>21f</b> , 57	90:10
12 <sup>d</sup>	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MW, 35°C, 1 h	<b>21f</b> , 79	85:15
13	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20°C, 24 h	<b>21g</b> , 80	96:4
14 <sup>d</sup>	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MW, 35°C, 1 h	<b>21g</b> , 38	90:10

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **19a** (0.1 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), alquino (0.4 mmol, 4 equiv.). <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>d</sup>La reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas CEM Discover 300W, aplicando una potencia inicial de 80W.

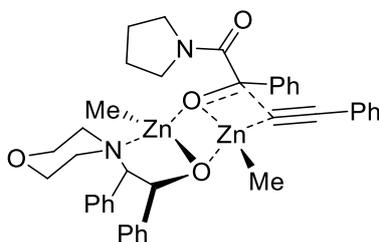
Bajo calefacción a 35°C por radiación con microondas y en presencia del ligando quiral **L12** las alquilaciones son mucho más rápidas que a 20°C y al cabo de tan sólo una hora la transformación a los productos **21a-g** es, en general, elevada. Sin embargo, las enantioselectividades alcanzadas fueron ligeramente inferiores a las obtenidas por reacción a temperatura ambiente (20°C) en la mayoría de los casos, sin mejorar en ningún caso la enantioselectividad obtenida en ausencia de irradiación.

La estereoquímica del enantiómero mayoritario en todas estas reacciones se determinó por difracción de rayos X en un monocristal de la hidroxamida **20a** (Figura 3) y se extendió al resto de productos en base a la analogía mecanística.

De manera similar al capítulo anterior, para explicar la estereoquímica observada en la alquilación se propone un estado de transición dinuclear 5/4/4-anti semejante al propuesto por Noyori para la alquilación de aldehídos,<sup>36</sup> donde el oxígeno de la cetona está coordinado a los dos átomos de zinc a la vez y la transferencia del alquino nucleófilo tiene lugar por la cara Re de la cetona, aunque no se descarta que el oxígeno del grupo amida pueda participar también en la coordinación del sustrato de partida al catalizador, lo cual podría explicar algunas de las diferencias encontradas en la reactividad de amidas con diferentes restos sobre el átomo de nitrógeno (Figura 4).



**Figura 3.** Representación de la estructura de rayos X (diagrama de ORTEP) con la estereoquímica absoluta del compuesto **20a**.



**Figura 4.** Propuesta de estado de transición para la formación del enantiómero mayoritario.

## 4.4 Métodos experimentales y caracterización de productos

### 4.4.1 Información general

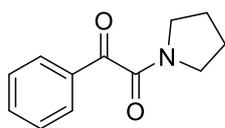
Todas las reacciones se han llevado a cabo en disolventes anhidros y bajo atmósfera de nitrógeno. Las reacciones en reactor de microondas se han llevado a cabo en viales sellados en un reactor CEM Discover 300W, aplicando una potencia inicial de 80W. La cromatografía en columna se ha llevado a cabo en gel de sílice (230–240 mesh). Los rendimientos químicos corresponden a los productos aislados. La cromatografía en capa fina se ha realizado en placas de vidrio cubiertas con gel de sílice, revelando bajo luz UV, I<sub>2</sub> o ácido fosfomolibdico. Los espectros de <sup>1</sup>H NMR (400 o 500 MHz) y <sup>13</sup>C NMR (100 o 126 MHz) han sido registrados en CDCl<sub>3</sub>. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm respecto al tetrametilsilano, con la señal residual de CHCl<sub>3</sub> como referencia interna. Los datos se expresan conforme a: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, y br = broad), constantes de acoplamiento en hertzios e integrales. La rotación específica ha sido medida usando una cubeta de 5 mL con una longitud de 1 dm y bajo lámpara de sodio, y la concentración se expresa en g por 100 mL. La espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se ha llevado a cabo en un espectrómetro de cuadrupolo con analizador de tiempo de vuelo (TOF). Los análisis de HPLC quiral se han realizado empleando columnas Chiralpak AD-H, Phenomenex Lux Amylose-1, Phenomenex Lux i-Amylose-3, Phenomenex Lux i-Amylose-1 o Phenomenex Lux Cellulose-2. La detección por UV se ha llevado a cabo a 254, 220 or 210 nm. El dimetilzinc (1.2 M en tolueno) ha sido comprado a Acros Organics.

### 4.4.2 Síntesis de las $\alpha$ -cetoamidas **19a-l**<sup>35</sup>

Sobre un matraz que contiene SeO<sub>2</sub> (222 g, 2.0 mmol.) se añadió la correspondiente aril metil cetona (1.0 mmol) y piridina anhidra (10 mL), y la mezcla se agitó a 110°C durante 1 hora. A continuación se dejó que la temperatura descendiera hasta 90 °C y se agitó otras 4 horas a dicha temperatura. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el precipitado de selenio se filtró y se lavó con AcOEt. El disolvente se eliminó a vacío y el crudo se trató con una disolución acuosa 2M de NaOH (30 mL). La fase acuosa se lavó con AcOEt, se acidificó hasta pH 1 con HCl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para obtener el correspondiente cetoácido, que se empleó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional.

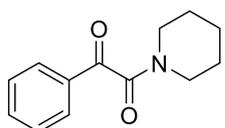
Sobre una disolución del correspondiente cetoácido (1.0 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó gota a gota y con agitación cloruro de oxalilo (1.1 mmol, 1.1 equiv.), seguido de 1 gota de DMF anhidra. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de gases (generalmente entre 5 y 8 horas). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadieron gota a gota la correspondiente amina (1.1mmol, 1.1 equiv.) y Et<sub>3</sub>N (1.5 mmol, 1.5 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se hidrolizó con agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando mezclas de AcOEt/hexano como eluyente para obtener las correspondientes  $\alpha$ -cetoamidas **19a-l**.

**1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etano-1,2-diona 19a.**



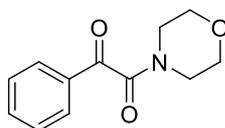
Aceite amarillo, 92%.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.92 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 7.48 (td,  $J$  = 7.7, 2.7 Hz, 2H), 7.60 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.7, 25.6, 45.0, 46.4, 128.8, 129.6, 132.7, 134.5, 164.8, 191.4; IR (neto):  $\nu$  = 1641, 1624, 1492, 1086, 1027, 731, 691  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-fenil-2-(piperidin-1-il)etano-1,2-diona 19b.**



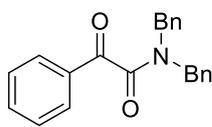
Sólido blanco, 90%. Mp (hexano): 106-110°C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.54 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.94 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 24.3, 25.4, 26.1, 42.1, 47.0, 128.9, 129.5, 133.2, 134.6, 165.4, 191.9; IR (neto):  $\nu$  = 16321, 1444, 1221, 978, 718, 637  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-morfolino-2-feniletano-1,2-diona 19c.**



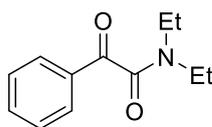
Aceite marrón claro, 82%.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.30 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.89 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 41.5, 46.1, 66.5, 66.6, 129.0, 129.5, 132.9, 134.9, 165.4, 191.1; IR (neto):  $\nu$  = 1632, 1448, 1250, 1070, 1000, 769, 692  $\text{cm}^{-1}$ .

***N,N*-dibencil-2-oxo-2-fenilacetamida 19d.**



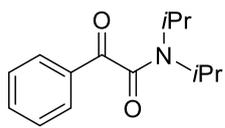
Sólido blanco, 84%. Mp (hexano): 89-91°C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.28 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.29-7.36 (6H), 7.40 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.64 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 8.0 (dd,  $J$  = 8.3, 1.4 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 46.0, 50.0, 127.9, 128.1, 128.2, 128.6, 128.8, 128.8, 129.0, 129.7, 133.3, 134.7, 134.7, 135.9, 167.4, 191.2; IR (neto):  $\nu$  = 1679, 1624, 1441, 1199, 952, 688  $\text{cm}^{-1}$ .

***N,N*-dietil-2-oxo-2-fenilacetamida 19e.**



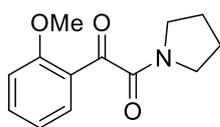
Aceite incoloro, 75%.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.80 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 2.91 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.23 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.63 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.5, 13.8, 38.5, 41.8, 128.7, 129.1, 132.9, 134.4, 166.4, 191.4; IR (neto):  $\nu$  = 1687, 1632, 1444, 1217, 714  $\text{cm}^{-1}$ .

***N,N*-diisopropil-2-oxo-2-fenilacetamida 19f.**



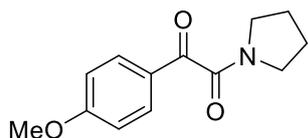
Sólido marrón claro, 83%. Mp (hexano): 124-126°C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.16 (ddd,  $J$  = 6.6, 1.9, 1.1 Hz, 6H), 1.57 (ddd,  $J$  = 6.8, 1.8, 1.1 Hz, 6H), 3.57 (m, 1H), 3.68 (tt,  $J$  = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (tt,  $J$  = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.92 (dt,  $J$  = 7.1, 1.7 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.3, 20.5, 46.0, 50.1, 128.9, 129.5, 133.3, 134.3, 166.9, 191.0; IR (neto):  $\nu$  = 1635, 1444, 1232, 989, 721  $\text{cm}^{-1}$ .

1-(2-metoxifenil)-2-(pirrolidin-1-il)etano-1,2-diona **19g**.



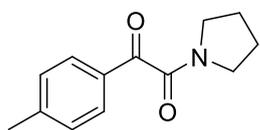
Sólido marrón claro, 91%. Mp (hexano): 97-100°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.94 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.96 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (td,  $J$  = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (ddd,  $J$  = 8.7, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 24.2, 25.8, 45.0, 46.3, 56.3, 112.2, 121.3, 123.7, 131.1, 135.7, 160.1, 166.8, 191.1; IR (neto):  $\nu$  = 1639, 1602, 1444, 1287, 1246, 1015, 754, 659  $\text{cm}^{-1}$ .

1-(4-metoxifenil)-2-(pirrolidin-1-il)etano-1,2-diona **19h**.



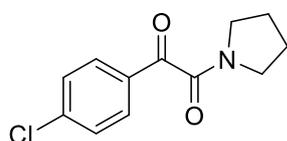
Aceite amarillo, 71%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.93 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.95 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 24.0, 25.9, 45.1, 46.6, 55.6, 114.2, 126.0, 132.3, 164.7, 165.2, 190.2; IR (neto):  $\nu$  = 1646, 1595, 1444, 1250, 1158, 1019, 850, 604  $\text{cm}^{-1}$ .

1-(pirrolidin-1-il)-2-(*p*-tolil)etano-1,2-diona **19i**.



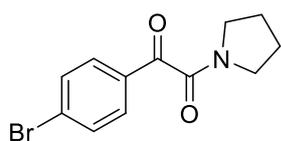
Sólido blanco, 70%. Mp (hexano): 72-74°C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.94 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.64 (dd,  $J$  = 7.2, 6.0 Hz, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.8, 24.0, 25.8, 45.1, 46.6, 129.6, 130.0, 130.1, 130.5, 145.8, 165.1, 191.3; IR (neto):  $\nu$  = 1628, 1610, 1459, 1250, 747, 718  $\text{cm}^{-1}$ .

1-(4-clorofenil)-2-(pirrolidin-1-il)etano-1,2-diona **19j**.



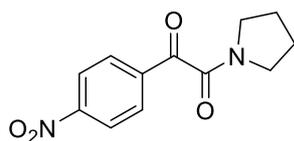
Aceite amarillo, 57%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.94 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.94 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.9, 25.9, 45.3, 46.7, 129.2, 129.2, 131.2, 131.3, 141.1, 164.2, 190.0; IR (neto):  $\nu$  = 1683, 1624, 1385, 1250, 1052  $\text{cm}^{-1}$ .

1-(4-bromofenil)-2-(pirrolidin-1-il)etano-1,2-diona **19k**.



Aceite incoloro, 43%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.95 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.9, 25.9, 45.3, 46.7, 130.0, 131.3, 131.8, 132.2, 164.1, 190.2; IR (neto):  $\nu$  = 1672, 1621, 1382, 1243, 1055, 754, 681  $\text{cm}^{-1}$ .

1-(4-nitrofenil)-2-(pirrolidin-1-il)etano-1,2-diona **19l**.



Sólido amarillo, 36%. Mp (hexano): 113-116°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.98 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 8.20 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.32 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.9, 25.9, 45.6, 46.9, 123.9, 131.0, 137.6, 150.9, 163.1, 188.9; IR (neto):  $\nu$  = 1690, 1632, 1522, 1334, 1217, 831, 718, 681  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.4.3 Preparación de los racematos de las $\alpha$ -hidroxiamidas

En un vial de microondas conteniendo el correspondiente alquino (0.4 mmol, 4 equiv.) en tolueno anhidro (0.2 mL) se añadió una disolución comercial 1.2M de  $\text{ZnMe}_2$  en tolueno

(0.33 mL, 0.4 mmol, 4.0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se adicionó una disolución de la correspondiente cetoamida (0.1 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (0.5 mL) y la reacción se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 1 hora, aplicando una potencia inicial de 80W. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La fase acuosa se extrajo con diclorometano, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando mezclas de AcOEt/hexano como eluyente.

Cuando se utilizaron trimetilsililacetileno y etinilciclopropano como alquinos la mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, y cuando se empleó 1-hexino la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora.

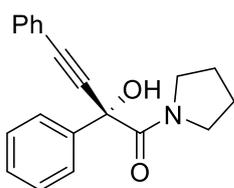
#### **4.4.4 Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de fenilacetileno a $\alpha$ -cetoamidas**

En un matraz que contiene el alquino terminal (1.0 mmol, 4.0 equiv.) y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió una disolución de  $\text{ZnMe}_2$  en tolueno 1.2 M (0.83 mL, 1.0 mmol, 4.0 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se adicionó una disolución del ligando **L12** (14 mg, 0.05 mmol, 20 mol %) en diclorometano seco (1.0 mL) y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Pasado este tiempo se añadió la correspondiente cetoamida (0.25 mmol, 1.0 equiv.) disuelta en diclorometano (1.2 mL) y la reacción se agitó a 20°C durante 24 horas. La reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando mezclas de AcOEt/hexano como eluyente.

#### **4.4.5 Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de alquinos alifáticos a $\alpha$ -cetoamidas**

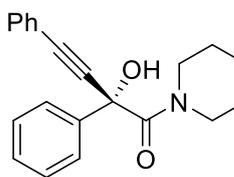
En un vial de microondas que contiene el alquino terminal (1.0 mmol, 4 equiv.) y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió una disolución comercial 1.2M de  $\text{ZnMe}_2$  en tolueno (0.83 mL, 1.0 mmol, 4.0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió una disolución del ligando **L12** (14 mg, 0.05 mmol, 20 mol %) en diclorometano seco (1.0 mL) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se añadió la correspondiente cetoamida (0.25 mmol, 1.0 equiv.) disuelta en diclorometano (1.2 mL) y la reacción se calentó en un reactor de microondas a 35°C bajo agitación durante 1 hora, aplicando una potencia inicial de 80W. Transcurrido ese tiempo, se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando mezclas de AcOEt/hexano como eluyente.

**(R)-2-hidroxi-2,4-difenil-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 20a.**



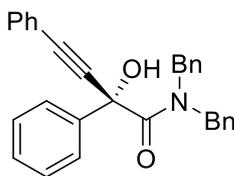
Sólido blanco, 81%. Mp (hexano): 114-116°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : +46.2 (c 1.0, DCM, 90% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.64 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 6.06 (s br, 1H), 7.31-7.42 (7H), 7.54 (m, 2H), 7.63 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.5, 26.2, 47.3, 48.0, 72.4, 86.7, 87.5, 122.0, 126.6, 128.4, 128.6, 128.6, 128.9, 131.8, 139.8, 168.3; IR (neto):  $\nu$  = 3312, 1641, 1487, 1378, 1067, 760, 687  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 328.1308, obtenido: 328.1315; HPLC: Phenomenex Lux i-Amylose-3, hexano:2-propanol 60:40, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 19.4 min,  $t_R$  (minor) = 22.7 min.

**(R)-2-hidroxi-2,4-difenil-1-(piperidin-1-il)but-3-in-1-ona 20b.**



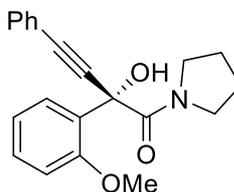
Sólido blanco, 85%. Mp (hexano): 139-141°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : +23.9 (c 0.7, DCM, 98% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.30 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.89 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 41.5, 46.1, 66.5, 66.6, 129.0, 129.5, 132.9, 134.9, 165.4, 191.1; IR (neto):  $\nu$  = 3284, 1632, 1448, 1250, 1070, 1000, 769, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 342.1464, obtenido: 342.1472; HPLC: Chiralpak AD-H, hexano:2-propanol 80:20, 1 ,  $\lambda$  = 254 ,  $t_R$  (major) = 13.7 min,  $t_R$  (minor) = 20.0 min.

**(R)-N,N-dibencil-2-hidroxi-2,4-difenilbut-3-inamida 20d.**



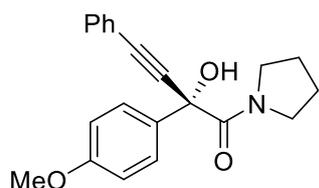
Aceite amarillo, 53%.  $[\alpha]_D^{25}$ : -10.7 (c 0.5, DCM, 82% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.32 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H), 4.63 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 4.69 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H), 6.30 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dt,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.14-7.20 (5H), 7.26-7.40 (11H), 7.68 (dd,  $J$  = 7.5, 2.4 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 48.7, 50.6, 72.4, 86.1, 88.7, 121.7, 126.4, 127.6, 127.6, 127.7, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 128.9, 131.8, 134.6, 135.9, 140.4, 171.1; IR (neto):  $\nu$  = 3346, 1643, 1444, 1353, 1074, 754, 703  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{NNaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 454.1777, obtenido: 454.1787; HPLC: Phenomenex Lux i-Amylose-1, hexano:2-propanol 85:15, 1 ,  $\lambda$  = 254 ,  $t_R$  (major) = 10.7 min,  $t_R$  (minor) = 13.5 min.

**(S)-2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 20g.**



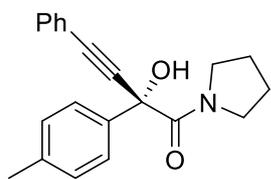
Aceite amarillo, 93%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +28.6 (c 0.6, DCM, 86% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.69 (m, 3H), 1.82 (tt,  $J$  = 10.6, 3.6 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.52-3.67 (3H), 3.74 (s, 3H), 5.38 (s broad, 1H), 6.86 (dt,  $J$  = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.99 (td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.28-7.33 (4H), 7.49 (m, 2H), 8.00 (dt,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.6, 26.3, 47.3, 47.7, 55.8, 71.2, 86.8, 86.9, 111.9, 120.7, 122.2, 127.9, 128.3, 128.7, 129.8, 130.3, 131.8, 157.0, 168.4; IR (neto):  $\nu$  = 3342, 1650, 1485, 1265, 1077, 1022, 758, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 358.1414, obtenido: 358.1416; HPLC: Phenomenex Lux Amylose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 18.8 min,  $t_R$  (minor) = 28.0 min.

**(R)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 20h.**



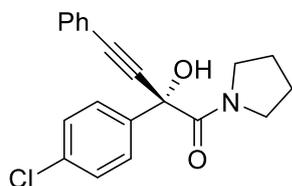
Aceite incoloro, 59%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +39.5 (c 0.4, DCM, 80% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.67 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 2.73 (dt,  $J$  = 11.5, 6.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.32-7.38 (3H), 7.51-7.55 (4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.5, 26.2, 47.3, 48.0, 55.3, 71.9, 86.5, 87.3, 113.9, 122.1, 128.0, 128.4, 128.8, 131.8, 132.1, 159.7, 168.5; IR (neto):  $\nu$  = 3331, 1635, 1503, 1367, 1250, 1176, 1066, 831, 762, 695  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 358.1414, obtenido: 358.1426; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 44.8 min,  $t_R$  (minor) = 29.5 min.

**(R)-2-hidroxi-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)-2-(p-tolil)but-3-in-1-ona 20i.**



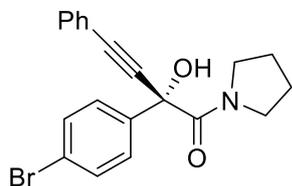
Aceite incoloro, 70%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +32.5 (c 0.4, DCM, 82% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.67 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.32-7.39 (3H), 7.48-7.55 (4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.1, 23.5, 26.2, 47.3, 48.0, 72.2, 86.4, 87.3, 122.1, 126.5, 128.4, 128.8, 129.3, 131.8, 136.9, 138.4, 168.4; IR (neto):  $\nu$  = 3320, 1635, 1375, 1184, 1070, 824, 758, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 320.1645, obtenido: 320.1648; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 32.6 min,  $t_R$  (minor) = 24.7 min.

**(R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 20j.**



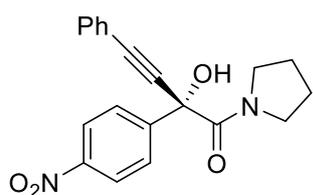
Aceite incoloro, 43%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +37 (c 0.2, DCM, 78% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.69 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 2.70 (dt,  $J$  = 10.4, 6.2 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.33-7.41 (5H), 7.51-7.58 (4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.5, 26.2, 47.3, 48.1, 71.8, 85.7, 87.8, 121.7, 128.2, 128.4, 128.8, 129.0, 131.8, 134.6, 138.4, 167.9; IR (neto):  $\nu$  = 3317, 1639, 1481, 1375, 1180, 835, 754, 695  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 362.0918, obtenido: 362.0917; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 16.5 min,  $t_R$  (minor) = 13.8 min.

**(R)-2-(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 20k.**



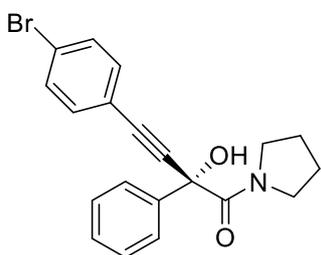
Aceite incoloro, 97%.  $[\alpha]_D^{25}$  = +29 (c 0.6, DCM, 80% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.69 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 2.70 (dt,  $J$  = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 3.58 (dt,  $J$  = 12.7, 6.5 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.72 (dd,  $J$  = 10.9, 6.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.33-7.41 (3H), 7.48-7.54 (6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.5, 26.2, 47.3, 48.1, 71.9, 85.6, 87.9, 121.7, 122.8, 128.4, 128.5, 129.1, 131.8, 131.8, 139.0, 167.8; IR (neto):  $\nu$  = 3302, 1635, 1367, 1066, 824, 758, 688  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrNNaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 406.0413, obtenido: 406.0429; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 17.3 min,  $t_R$  (minor) = 13.8 min.

**(R)-2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 20l.**



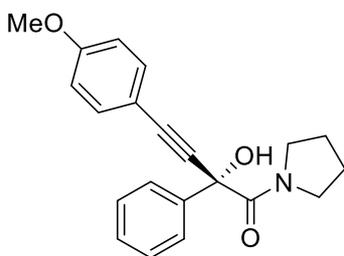
Aceite amarillo, 90%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +19.3 (c 0.6, DCM, 82% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.71 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 2.64 (dt,  $J$  = 10.1, 6.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.78 (dt,  $J$  = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.26-7.43 (3H), 7.54 (dd,  $J$  = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.25 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.4, 26.2, 47.4, 48.3, 71.8, 84.8, 88.6, 121.4, 123.9, 127.9, 128.5, 129.3, 131.8, 146.6, 147.9, 167.1; IR (neto):  $\nu$  = 3280, 1646, 1511, 1353, 1074, 853, 751, 684  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 373.1159, obtenido: 373.1165; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 25.8 min,  $t_R$  (minor) = 29.1 min.

**(R)-4-(4-bromofenil)-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 21a.**



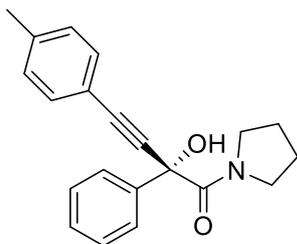
Aceite incoloro, 69%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +22.0 (c 0.6, DCM, 80% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.65 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 2.68 (dt,  $J$  = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 3.59 (dt,  $J$  = 11.8, 7.0 Hz, 1H), 3.66 (ddd,  $J$  = 10.7, 8.9, 4.9 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.33-7.41 (5H), 7.49 (dd,  $J$  = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.60 (dd,  $J$  = 7.0, 1.7 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.5, 26.2, 47.3, 48.0, 72.4, 86.4, 87.4, 120.9, 123.3, 126.6, 128.7, 131.7, 133.2, 139.5, 168.0; IR (neto):  $\nu$  = 3324, 1635, 1367, 1059, 831, 765, 688  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 384.0594, obtenido: 384.0599; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1,  $\lambda$  = 254,  $t_R$  (major) = 22.2 min,  $t_R$  (minor) = 30.4 min.

**(R)-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 21b.**



Aceite amarillo, 88%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +29.8 (c 1, DCM, 74% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.64 (dt,  $J$  = 6.6, 5.4 Hz, 1H), 1.79 (m, 3H), 2.67 (m, 1H), 3.58 (ddd,  $J$  = 12.0, 7.5, 5.8 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.72 (dt,  $J$  = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.04 (s, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.31-7.40 (3H), 7.47 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.5, 26.2, 47.3, 48.0, 55.3, 72.4, 84.8, 87.5, 114.0, 114.1, 126.7, 128.5, 128.6, 133.3, 139.9, 160.0, 168.5; IR (neto):  $\nu$  = 3291, 2219, 1635, 1514, 1246, 1176, 1066, 842, 703  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 336.1594, obtenido: 336.1605; HPLC: Phenomenex Lux i-Amylose-3, hexano:2-propanol 60:40, 1,  $\lambda$  = 254,  $t_R$  (major) = 34.6 min,  $t_R$  (minor) = 41.8 min.

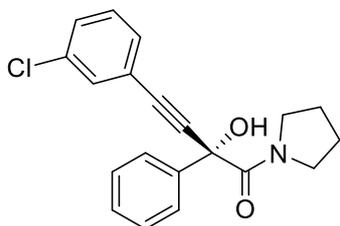
**(R)-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)-4-(p-tolil)but-3-in-1-ona 21c.**



Aceite amarillo, 78%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +34.5 (c 0.6, DCM, 82% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.65 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.58 (ddd,  $J$  = 12.1, 7.6, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.73 (dt,  $J$  = 12.1, 6.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.16 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.32-7.40 (3H), 7.43 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.5, 23.5, 26.2, 47.3, 48.0, 72.4, 85.5, 87.7, 118.9, 126.7, 128.1, 128.5, 128.6, 129.1, 131.7, 139.1, 139.9, 168.4; IR

(neto):  $\nu = 3317, 1632, 1375, 1063, 817, 703 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 342.1464, obtenido: 342.1473; HPLC: Phenomenex Lux i-Amylose-3, hexano:2-propanol 60:40, 1,  $\lambda = 254$ ,  $t_R$  (major) = 26.3 min,  $t_R$  (minor) = 32.9 min.

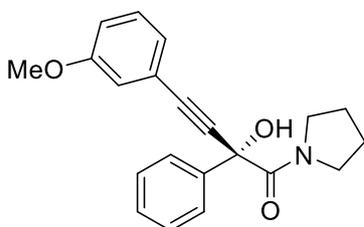
**(R)-4-(3-clorofenil)-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 21d.**



Aceite incoloro, 60%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +32.3 (c 0.4, DCM, 84% ee);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.66$  (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 2.68 (dt,  $J = 11.3, 6.3$  Hz, 1H), 3.56-3.69 (3H), 6.05 (s, 1H), 7.26-7.43 (6H), 7.51 (m, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.5, 26.2, 47.3, 48.0, 72.4, 86.0, 87.4, 123.7, 126.6, 128.7, 128.7, 129.2, 129.7, 130.0, 131.6, 134.2, 139.5, 168.0$ ; IR (neto):  $\nu = 3320, 1635, 1375, 1066, 762, 692, 673 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS

(ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 340.1099, obtenido: 340.1108; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1,  $\lambda = 254$ ,  $t_R$  (major) = 17.4 min,  $t_R$  (minor) = 25.5 min.

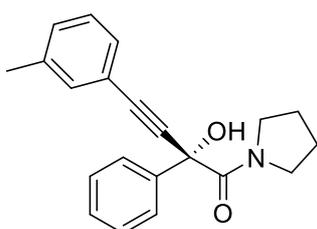
**(R)-2-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 21e.**



Aceite amarillo, 64%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +25.5 (c 0.4, DCM, 82% ee);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.65$  (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 2.69 (dt,  $J = 11.2, 6.2$  Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.05 (s, 1H), 6.93 (dd,  $J = 8.6, 2.9$  Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8.5, 7.3$  Hz, 1H), 7.32-7.41 (3H), 7.62 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.5, 26.2, 47.3, 48.0, 55.3, 72.4, 86.0, 87.4,$

115.3, 116.8, 123.0, 124.3, 126.6, 128.6, 128.6, 129.4, 139.7, 159.3, 168.2; IR (neto):  $\nu = 3298, 1635, 1437, 1367, 1287, 1213, 1162, 776, 688 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 358.1414, obtenido: 358.1412; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1,  $\lambda = 254$ ,  $t_R$  (major) = 28.8 min,  $t_R$  (minor) = 37.2 min.

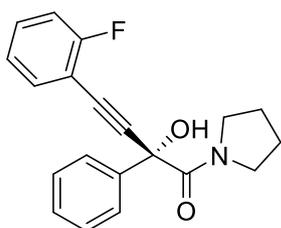
**(R)-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)-4-(m-tolil)but-3-in-1-ona 21f.**



Aceite incoloro, 57%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +38.2 (c 0.2, DCM, 80% ee);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.65$  (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.69 (dt,  $J = 11.6, 6.3$  Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.72 (dt,  $J = 11.0, 6.3$  Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32-7.41 (5H), 7.63 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.2, 23.5, 26.2, 47.3, 48.0, 72.4, 85.8, 87.7,$

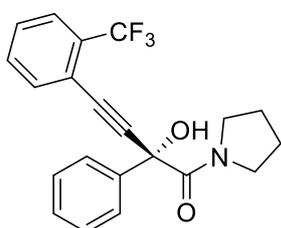
121.8, 126.6, 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 129.8, 132.3, 138.1, 139.8, 168.3; IR (neto):  $\nu = 3306, 1635, 1444, 1367, 1066, 784, 692 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 320.1645, obtenido: 320.1644; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1,  $\lambda = 254$ ,  $t_R$  (major) = 20.7 min,  $t_R$  (minor) = 29.5 min.

**(R)-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 21g.**



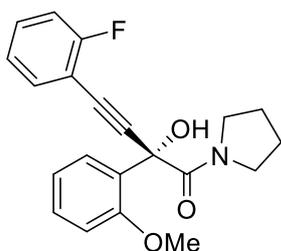
Aceite incoloro, 80%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +40.7 (c 0.5, DCM, 92% ee);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.65 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 2.65 (dt,  $J$  = 11.6, 6.4 Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.80 (dt,  $J$  = 10.8, 6.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.31-7.41 (4H), 7.54 (td,  $J$  = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.5, 26.1, 47.3, 48.0, 72.5, 81.0, 91.4 (d,  $J$  = 3.5 Hz), 110.6, 115.5 (d,  $J$  = 20.6 Hz), 124.1 (d,  $J$  = 3.6 Hz), 126.7, 128.6, 128.6, 130.6 (d,  $J$  = 8.0 Hz), 133.6, 139.5, 161.8, 164.3, 168.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -109.8 (m, 1F); IR (neto):  $\nu$  = 3291, 1643, 1496, 1378, 1257, 1188, 1055, 762, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 324.1394, obtenido: 324.1401; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1,  $\lambda$  = 254,  $t_R$  (major) = 20.2 min,  $t_R$  (minor) = 29.1 min.

**(R)-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)-4-(2-(trifluorometil)fenil)but-3-in-1-ona 21h.**



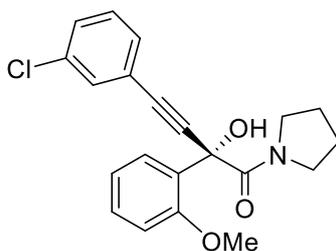
Aceite amarillo, 69%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +45.5 (c 0.6, DCM, 92% ee);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.62-1.86 (4H), 2.52 (dt,  $J$  = 10.7, 6.8 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.71 (dt,  $J$  = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.32-7.41 (3H), 7.46 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.5, 26.0, 47.1, 48.0, 72.7, 83.0, 92.0, 120.2, 123.5 (q,  $J$  = 273.3 Hz), 125.8 (q,  $J$  = 5.2 Hz), 126.7, 128.6, 128.6, 128.7, 131.0, 131.3, 131.6, 134.8, 139.4, 167.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -62.6 (s, 3F); IR (neto):  $\nu$  = 3313, 1643, 1444, 1323, 1110, 769, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TTOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 374.1362, obtenido: 374.1372; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 14.1 min,  $t_R$  (minor) = 22.7 min.

**(S)-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 21i.**



Aceite incoloro, 71%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +57.5 (c 0.2, DCM, 92% ee);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.65-1.88 (4H), 2.44 (m, 1H), 3.54-3.69 (3H), 3.77 (s, 3H), 5.93 (s, 1H), 6.88 (dt,  $J$  = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (tt,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.52 (td,  $J$  = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (ddd,  $J$  = 7.7, 1.7, 0.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.6, 26.2, 47.3, 47.8, 55.8, 71.3, 80.2, 92.2, 110.8 (d,  $J$  = 15.5 Hz), 111.8, 115.3, 115.5, 124.0 (d,  $J$  = 3.8 Hz), 127.7, 129.9, 130.3, 130.4, 130.5, 133.6, 157.0, 161.8, 164.3, 168.2;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -109.8 (m, 1F); IR (neto):  $\nu$  = 3324, 1650, 1492, 1250, 1063, 919, 758, 725  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 376.1319, obtenido: 376.1325; HPLC: Chiralpak AD-H, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 21.8 min,  $t_R$  (minor) = 29.0 min.

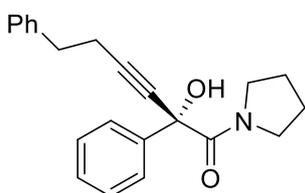
**(S)-4-(3-clorofenil)-2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 21j.**



Aceite incoloro, 76%.  $[\alpha]_D^{25}$ : +36.6 (c 0.3, DCM, 86% ee);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.73 (m, 3H), 1.86 (tdd,  $J$  = 10.4, 5.6, 3.3 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 3.53 (ddd,  $J$  = 7.2, 6.3, 3.3 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.66 (dt,  $J$  = 11.7, 7.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.91 (s, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.02 (td,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.410 (dt,  $J$  = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (td,  $J$  = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR

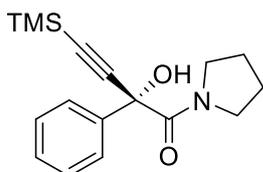
(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 23.6, 26.4, 47.3, 47.7, 55.8, 71.2, 85.3, 88.2, 111.9, 120.7, 123.8, 127.6, 129.0, 129.6, 129.7, 130.0, 130.4, 131.6, 134.1, 157.0, 168.1; IR (neto):  $\nu$  = 3320, 1654, 1371, 1254, 1055, 923, 725, 677 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>CINNaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 392.1024, obtenido: 392.1033; HPLC: Chiralpak AD-H, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 18.3 min,  $t_R$  (minor) = 21.1 min.

**(R)-2-hidroxi-2,6-difenil-1-(pirrolidin-1-il)hex-3-in-1-ona 21k.**



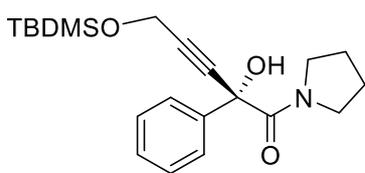
Aceite incoloro, 93%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +59.9 (c 0.7, DCM, 74% ee); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.51 (dt,  $J$  = 12.4, 6.6 Hz, 1H), 1.57-1.78 (3H), 2.40 (dt,  $J$  = 10.9, 6.8 Hz, 1H), 2.71 (td,  $J$  = 7.2, 3.6 Hz, 2H), 2.92 (td,  $J$  = 7.2, 2.3 Hz, 2H), 3.28 (dt,  $J$  = 10.8, 6.6 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.20-7.32 (8H), 7.40-7.44 (2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.8, 23.4, 26.0, 34.4, 47.0, 47.8, 71.9, 78.1, 87.6, 126.3, 126.6, 139.9, 140.2, 168.5; IR (neto):  $\nu$  = 3331, 2961, 1646, 1437, 1375, 1146, 688 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 356.1621, obtenido: 356.1616; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 85:15, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 17.3 min,  $t_R$  (minor) = 15.0 min.

**(R)-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-ona 21l.**



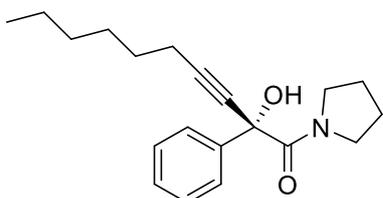
Aceite incoloro, 92%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +75.2 (c 0.5, DCM, 84% ee); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.24 (s, 9H), 1.64 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 2.56 (dt,  $J$  = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 3.55 (ddd,  $J$  = 12.2, 7.7, 5.9 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.30-7.37 (3H), 7.53 (dd,  $J$  = 8.2, 1.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -0.22, 23.5, 26.0, 47.3, 47.9, 72.2, 92.9, 101.9, 126.6, 128.5, 128.5, 139.4, 168.0; IR (neto):  $\nu$  = 3328, 2961, 1632, 1356, 1243, 1077, 835, 765, 699 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 324.1390, obtenido: 324.1403; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 12.5 min,  $t_R$  (minor) = 17.2 min.

**(R)-5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)pent-3-in-1-ona 21m.**



Aceite incoloro, 89%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +47.3 (c 0.6, DCM, 82% ee); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.67 (dt,  $J$  = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 4.45 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.29-7.37 (3H), 7.54 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -5.4, -5.2, 18.1, 25.7, 26.1, 47.2, 47.9, 51.8, 72.0, 81.6, 86.4, 126.6, 128.5, 128.5, 139.5, 168.1; IR (neto):  $\nu$  = 3331, 2935, 1639, 1375, 1088, 824, 773, 684 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>3</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 396.1965, obtenido: 396.1976; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 27.2 min,  $t_R$  (minor) = 15.7 min.

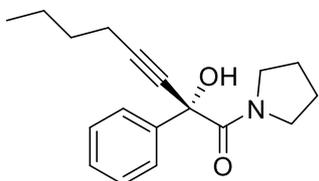
**(R)-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)dec-3-in-1-ona 21n.**



Aceite incoloro, 59%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +50.3 (c 0.3, DCM, 78% ee); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.90 (m, 3H), 1.31 (m, 4H), 1.43 (m, 2H), 1.57-1.68 (3H), 1.69-1.85 (3H), 2.36 (td,  $J$  = 7.1, 2.5 Hz, 2H), 2.55 (dt,  $J$  = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 3.61 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 7.29-7.37 (3H), 7.55 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,

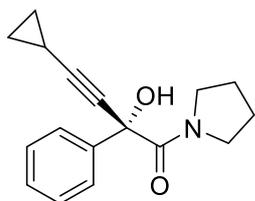
CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.0, 18.9, 22.5, 23.5, 26.1, 28.4, 28.6, 31.2, 47.2, 47.8, 72.0, 77.2, 88.7, 126.6, 128.3, 128.4, 140.1, 168.8; IR (neto):  $\nu$  = 3324, 2935, 1635, 1433, 1371, 1140, 765, 695 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 336.1934, obtenido: 336.1935; HPLC: Chiralpak AD-H, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 11.5 min,  $t_R$  (minor) = 8.5 min.

**(R)-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)oct-3-in-1-ona 21o.**



Aceite incoloro, 78%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +53.8 (c 0.4, DCM, 78% ee); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.94 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.56-1.66 (3H), 1.69-1.84 (3H), 2.36 (td,  $J$  = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 2.54 (dt,  $J$  = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.55 (ddd,  $J$  = 12.0, 7.7, 5.8 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.92 (s br, 1H), 7.28-7.36 (3H), 7.54 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.5, 18.6, 22.0, 23.5, 26.1, 30.5, 47.2, 47.8, 72.0, 77.2, 88.6, 126.6, 128.3, 128.5, 140.1, 168.8; IR (neto):  $\nu$  = 3324, 2957, 1632, 1437, 1375, 1132, 1044, 762, 692 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 308.1621, obtenido: 308.1641; HPLC: Chiralpak AD-H, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 13.6 min,  $t_R$  (minor) = 8.8 min.

**(R)-4-ciclopropil-2-hidroxi-2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)but-3-in-1-ona 21p.**



Aceite incoloro, 94%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +54.4 (c 0.5, DCM, 74% ee); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.78 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 1.39 (tt,  $J$  = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.26-7.35 (3H), 7.50 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -0.36, 8.36, 8.39, 23.5, 26.1, 47.2, 47.8, 71.9, 72.3, 91.5, 126.6, 128.3, 128.4, 140.1, 168.7; IR (neto):  $\nu$  = 3361, 2953, 1617, 1433, 1367, 1059, 916, 706 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 292.1308, obtenido: 292.1311; HPLC: Chiralpak AD-H, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_R$  (major) = 17.6 min,  $t_R$  (minor) = 12.0 min.

## 4.5 Bibliografía

- (1) Mizutani, M.; Yasuda, S.; Mukai, C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5782–5785.
- (2) Nakhla, M. C.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18504–18507.
- (3) a) Shapiro, S. L.; Rose, I. M.; Freedman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6322–6329. b) Jones, P. J.; Wang, Y.; Smith, M. D.; Hargus, N. J.; Eidam, H. S.; White, H. S.; Kapur, J.; Brown, M. L.; Patel, M. K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *320*, 828–836. c) Zhang, Y.; Yamamoto, H.; Shibatomi, K. U.S. 20080269190A1, **2008**.
- (4) Komori, T.; Sakaguchi, H., WO 2004016594A1, **2004**.
- (5) Chen, D.; Chow, H. Y.; Po, K. H. L.; Ma, W.; Leung, E. L. Y.; Sun, Z.; Liu, M.; Chen, S.; Li, X. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5639–5644.
- (6) Que, Y. A.; Entenza, J. M.; Francioli, P.; Moreillon, P. *J. Infect. Dis.*, **1998**, *177*, 146–154.
- (7) a) Spillier, Q.; Ravez, S.; Unterlass, J.; Corbet, C.; Degavre, C.; Feron, O.; Frédérick, R. *Pharmaceuticals* **2020**, *13*, 2. b) Belema, M.; Tramposch, K. M.; Zusi F. C., WO0016769, **1999**.
- (8) Punniyamurthy, T.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4463–4466.
- (9) Hiruma, T; Kobayashi, K.; Inomata, S., JP 2003064065, **2003**.
- (10) a) Blaquiere, N.; Castanedo, G. M.; Burch, J. D.; Berezhkovskiy, L. M.; Brightbill, H.; Brown, S.; Chan, C.; Chiang, P. C.; Crawford, J. J.; Dong, T.; Fan, P.; Feng, J.; Ghilardi, N.; Godemann, R.; Gogol, E.; Grabbe, A.; Hole, A. J.; Hu, B.; Hymowitz, S. G.; Ismaili, M. H. A.; Le, H.; Lee, P.; Lee, W.; Lin, X.; Liu, N.; McEwan, P. A.; McKenzie, B.; Silvestre, H. L.; Suto, E.; Sujatha-Bhaskar, S.; Wu, G.; Wu, L. C.; Zhang, Y.; Zhong, Z.; Staben, S. T. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 6801–6813. b) Blaquiere, N.; Burch, J.; Castanedo, G.; Feng, J. A.; Hu, B.; Staben, S.; Wu, G.; Yen, P. WO 2015025025 A1, **2015**. c) Blaquiere, N.; Castanedo, G.; Feng, J. A.; Crawford, J. J.; Lee, W.; Lin, X.; Hu, B.; Wu, G. WO 2016135163 A1, **2016**. d) Crawford, J. J.; Kolesnikov, A.; Feng, J. A. WO 2018037059 A1, **2018**.
- (11) Komori, T.; Sakaguchi, H., WO 2004016594, **2004**.
- (12) Pastore, V.; Sabatier, L.; Enrique, A.; Marder, M.; Bruno-Blanch, L. E. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21*, 841–846.
- (13) Lamberth, C.; Jeanguenat, A.; Cederbaum, F.; De Mesmaeker, A.; Zeller, M.; Kempf, H.-J.; Zeun, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1531–1545.
- (14) George, J. H.; Adlington, R. M. *Synlett* **2008**, *6*, 2093–2096.
- (15) a) Blay, G.; Fernandez, I.; Hernandez-Olmos, V.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1953–1958. b) Blay, G.; Cardona, L.; Fernández, I.; Marco-Aleixandre, A.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4301–4308. b) Geoghegan, P.; O’Leary, P. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 573–591.
- (16) a) Huang, M.; Zhong, S.; Xu, M.; Liu, Y. *J. Chem. Res.* **2015**, *39*, 274–276. b) Peters, R.; Althaus, M.; Nagy, A.-L. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 498–509.
- (17) Crochet, P.; Cadierno, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 3225–3238.

- (18) Sappino, C.; Mari, A.; Mantineo, A.; Moliterno, M.; Palagri, M.; Tatangelo, C.; Suber, L.; Bovicelli, P.; Ricelli, A.; Righi, G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1860–1870.
- (19) a) Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667–9676. b) Moni, L.; Banfi, L.; Cartagenova, D.; Cavalli, A.; Lambruschini, C.; Martino, E.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E.; Saya, J. M.; Sgrignani, J.; Riva, R. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 380–398.
- (20) a) Westerbeek, A.; Szymański, W.; Feringa, B. L.; Janssen, D. B. *ACS Catal.* **2011**, *1* (12), 1654–1660. b) Murata, T.; Kawanishi, T.; Sekiguchi, A.; Ishikawa, R.; Ono, K.; Nakata, K.; Shiina, I. *Molecules* **2018**, *23* 2003. c) Szymanski, W.; Ostaszewski, R. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2007**, *47* (3–4), 125–128.
- (21) a) Zhang, F-H.; Wang, C.; Xie, J-H.; Zhou, Q-L. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2832–2835. b) Agarwal, R.; Liao, Y.; Lin, D-J.; Yang, Z-X.; Lai, C-F.; Chen, C-T. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2505–2510. c) Gediya, S. K.; Vyas, V. K.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7803–7807. d) Mamillapalli, N. C.; Sekar, G. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18584–1858.
- (22) a) Shirai, T.; Ito, H.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2658–2661. b) Hu, J. X.; Wu, H.; Li, C. Y.; Sheng, W. J.; Jia, Y. X.; Gao, J. R. *Chem. – A Eur. J.* **2011**, *17*, 5234–5237.
- (23) a) Kawanami, Y.; Fujita, I.; Ogawa, S.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **1989**, 2063–2066. b) Kawanami, Y.; Katayama, K. *Chem. Lett.* **1990**, 1749–1752.
- (24) Fujisawa, T.; Ukaji, Y.; Funabora, M.; Yamashita, M.; Sato, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1894–1897.
- (25) Waldmann, H. *Synlett*, **1990**, 627–628. b) Waldmann, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1317–1322.
- (26) Soai, K.; Ishizaki, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3290–3295.
- (27) Fukuzawa, S.; Miura, M.; Matsuzawa, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4167–4169.
- (28) a) Senanayake, C. H.; Fang, K.; Grover, P.; Bakale, R. P.; Vandenbossche, C. P.; Wald, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *40*, 819–822.
- (29) a) Wang, S. G.; Tsai, H. R.; Chen, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6183–6185. b) Kulkarni, N. A.; Wang, S. G.; Lee, L. C.; Tsai, H. R.; Venkatesham, U.; Chen, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 336–346.
- (30) Soai, K.; Ishizaki, M.; Yokoyama, S. *Chem Lett.* **1987**, 341–344.
- (31) Kim, Y. H.; Byun, I. S.; Choi, J. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1025–1026.
- (32) Kitagawa, O.; Momose, S.; Fushimi, Y.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8827–8831.
- (33) a) Tejedor, D.; López-Tosco, S.; Méndez-Abt, G.; García-Tellado, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 33–37. b) Crawford, J. J.; Liao, D.; Kolesnikov, A.; Lee, W.; Landry, M. L. *Synthesis*, **2020**, *52*, 3420–3426.
- (34) Youn, S. W.; Kim, Y. H.; Hwang, J.-W.; Do, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 996–997.
- (35) a) Lima, D. B.; Penteado, F.; Vieira, M. M.; Alves, D.; Perin, G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *26*, 3830–3836. b) Kou, K. G. M.; Longobardi, L. E.; Dong, V. M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2233–2237.

(36) Ver referencia 27 del *Capítulo 3. Adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquilzinc a 1,2-dicetonas.*

## **Capítulo 5**

---

Adición catalítica enantioselectiva de  
derivados de alquilzinc a isatinas



## Capítulo 5. Adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a isatinas

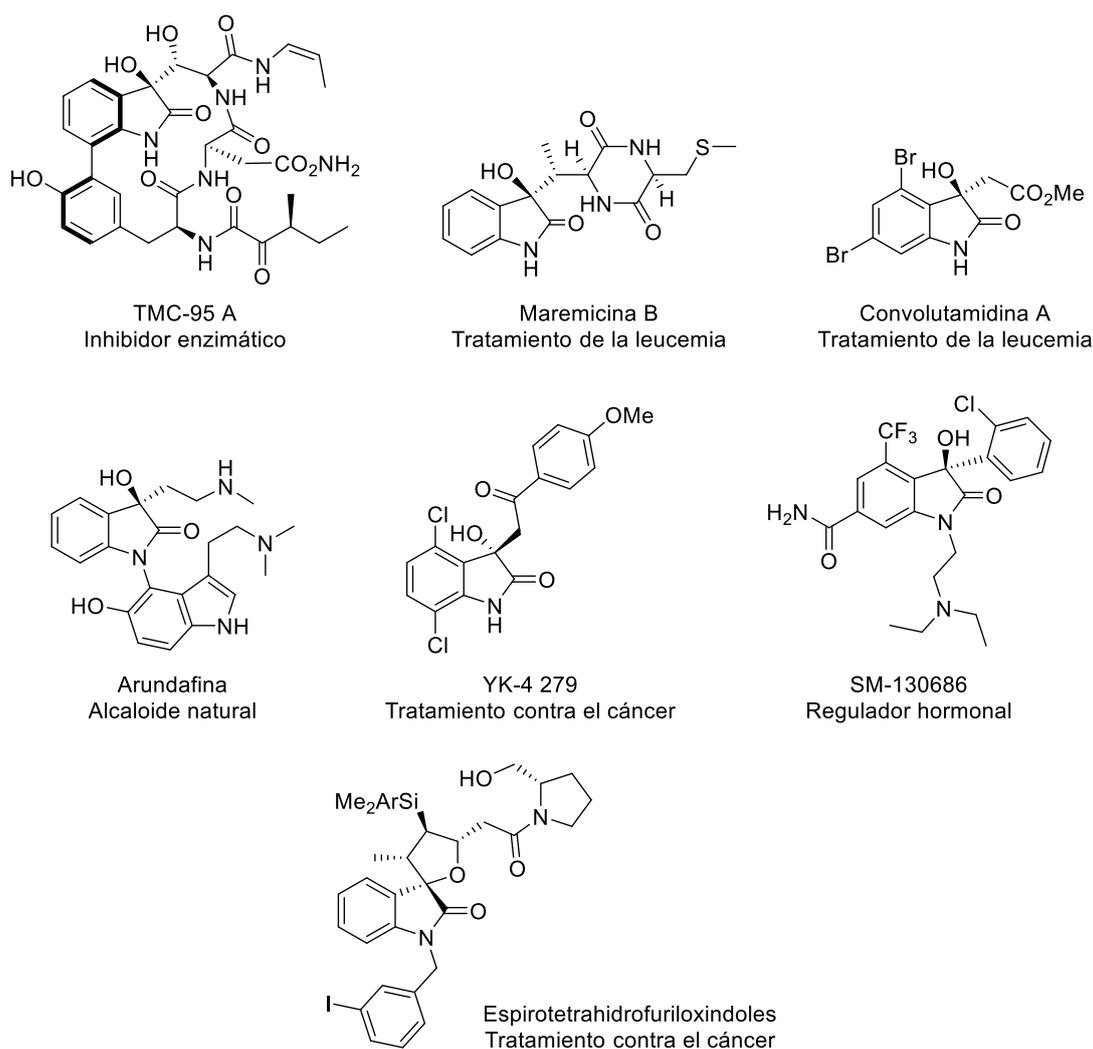
---

<b>5.1 Introducción y antecedentes bibliográficos</b>	149
<b>5.2 Objetivos</b>	155
<b>5.3 Resultados y discusión</b>	156
5.3.1 <i>Síntesis de las isatinas 22a-m</i>	156
5.3.2 <i>Optimización de las condiciones de reacción de alquinilación enantioselectiva de isatinas</i>	156
5.3.3 <i>Estudio del alcance de la reacción de N-2,6-diclorobencilisatinas con distintos alquinos terminales</i>	159
5.3.4 <i>Síntesis de 3-alquinil-3-hidroxi-2-oxindoles con actividad farmacológica</i>	161
<b>5.4 Métodos experimentales y caracterización de productos</b>	163
5.4.1 <i>Información general</i>	163
5.4.2 <i>Síntesis de las isatinas 23c, 23g-m</i>	163
5.4.3 <i>Preparación de los racematos de los 3-alquinil-3-hidroxi-2-oxindoles</i>	165
5.4.4 <i>Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a isatinas</i>	165
<b>5.5 Bibliografía</b>	176



## 5.1 Introducción y antecedentes bibliográficos

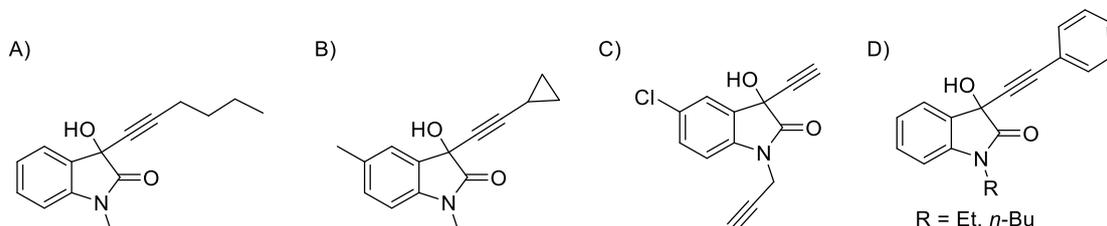
Los 3-hidroxi-2-oxindoles 3-sustituídos son una clase importante de compuestos orgánicos cuya estructura está presente en gran variedad de productos naturales y compuestos sintéticos que exhiben una amplia gama de actividades biológicas y propiedades farmacológicas interesantes. Además, son empleados como *building blocks* en la síntesis de otros compuestos activos (Figura 1).<sup>1</sup> Estudios de la relación estructura-actividad biológica en este tipo de compuestos han demostrado que su actividad se ve significativamente afectada tanto por la configuración del estereocentro en C-3 como por su patrón de sustitución.<sup>2</sup> Por lo tanto, en los últimos años, la síntesis asimétrica de 3-hidroxi-2-oxindoles 3-sustituídos quirales ha atraído una considerable atención.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Productos naturales y moléculas bioactivas con estructura de 3-hidroxi-2-oxindol 3-sustituído.

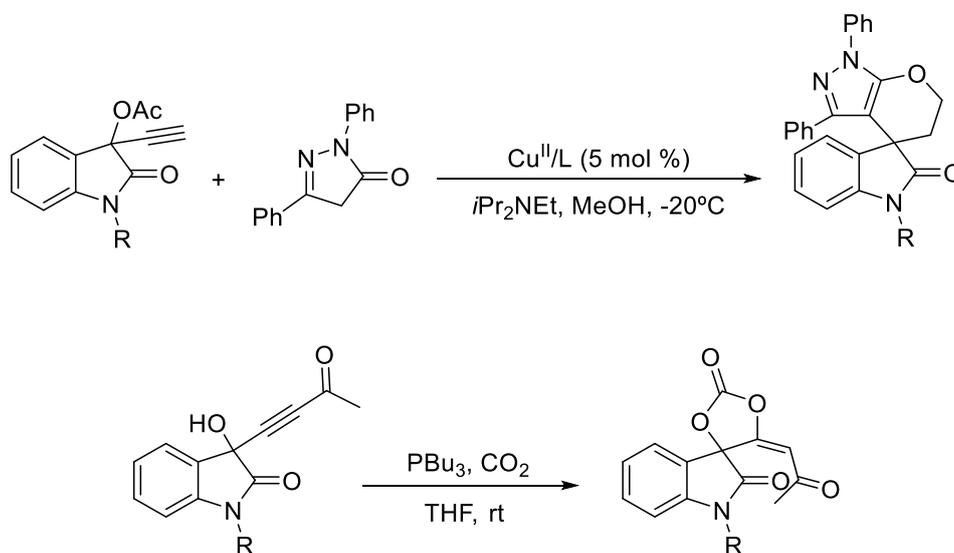
De entre estos derivados, se enmarcan en el contexto de esta Tesis Doctoral los 3-alquil-3-hidroxi-2-oxindoles que se pueden preparar mediante alquilación de isatinas, ya que se ha encontrado que algunos de ellos muestran actividades farmacológicas significativas (Figura 2). Por ejemplo, la 3-(hexin-1-il)-3-hidroxi-1-metilindolin-2-ona (Figura 2, A) muestra una excelente actividad biológica frente a *Echinococcus multilocularis*, un parásito que puede causar problemas hepáticos graves en humanos y animales,<sup>4</sup> la 3-(ciclopropiletinil)-3-hidroxi-1,5-dimetilindolin-2-ona (Figura 2, B) es más activa que el Efavirenz contra la replicación del VIH-1 y

sin citotoxicidad significativa,<sup>5</sup> la 5-cloro-3-etenil-3-hidroxi-1-(prop-2-in-1-il)indolin-2-ona (Figura 2, C) es un potente inhibidor de la enzima Akt-quinasa con potencial actividad anticancerígena<sup>6</sup> y las N-etil y N-buti-3-hidroxi-3-(feniletinil)indolin-2-onas (Figura 2, D) presentan una buena citotoxicidad frente a las líneas celulares A549 y P388 del cáncer de pulmón.<sup>7</sup>



**Figura 2.** 3-Alquinil-3-hidroxi-2-oxindoles con actividad biológica.

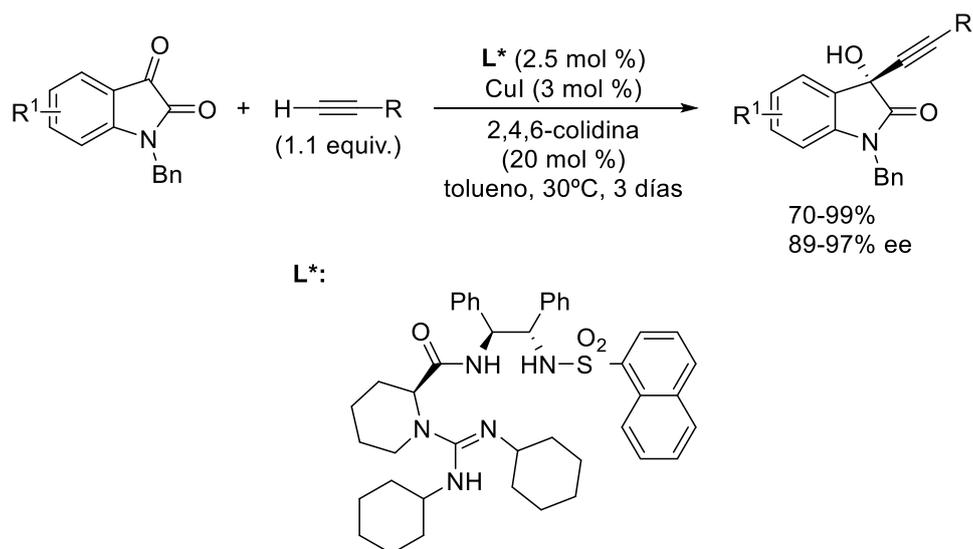
Además, los 3-alquinil-3-hidroxi-2-oxindoles se usan comúnmente como sintones versátiles en una amplia variedad de aplicaciones sintéticas,<sup>8</sup> en particular en la preparación de espirooxindoles biológicamente activos<sup>9</sup> y de otros derivados heterocíclicos.<sup>10</sup> Los espirooxindoles ópticamente activos con un estereocentro cuaternario en el carbono espiránico han atraído una gran atención debido a su considerable importancia en química médica.<sup>11</sup> Así, el desarrollo de metodologías eficientes para la construcción estereoselectiva de estas valiosas estructuras se ha convertido recientemente en un tema de intenso estudio.<sup>12</sup> En el Esquema 1 se muestra algún ejemplo de síntesis de espirooxindoles a partir de 3-alquinil-3-hidroxi-2-oxindoles.



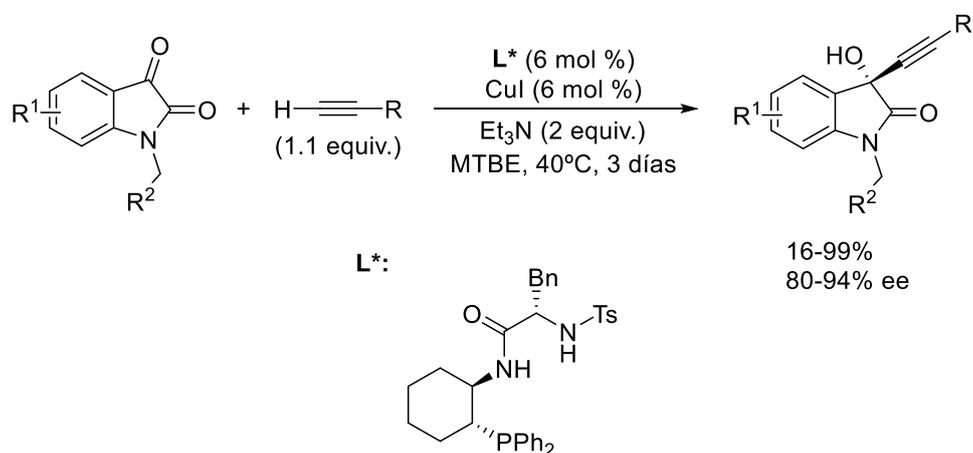
**Esquema 1.** Ejemplos de síntesis de espirooxindoles a partir de 3-alquinil-3-hidroxi-2-oxindoles.

Aunque existen varios trabajos en bibliografía sobre alquinilaciones no enantioselectivas de isatinas,<sup>13</sup> la versión asimétrica de esta reacción sólo se ha estudiado recientemente.

En los dos primeros ejemplos que se encuentran en bibliografía de alquinilaciones enantioselectivas de isatinas se utilizaron complejos de Cu<sup>I</sup>. En ellos, los grupos de Liu<sup>14</sup> y Guo<sup>15</sup> emplearon sistemas catalíticos basados en Cu<sup>I</sup>/guanidina quiral y Cu<sup>I</sup>/fosfino-amida quiral, respectivamente, logrando en ambos casos los correspondientes alcoholes propargílicos ópticamente activos con rendimientos y enantioselectividades elevadas (Esquemas 2 y 3).

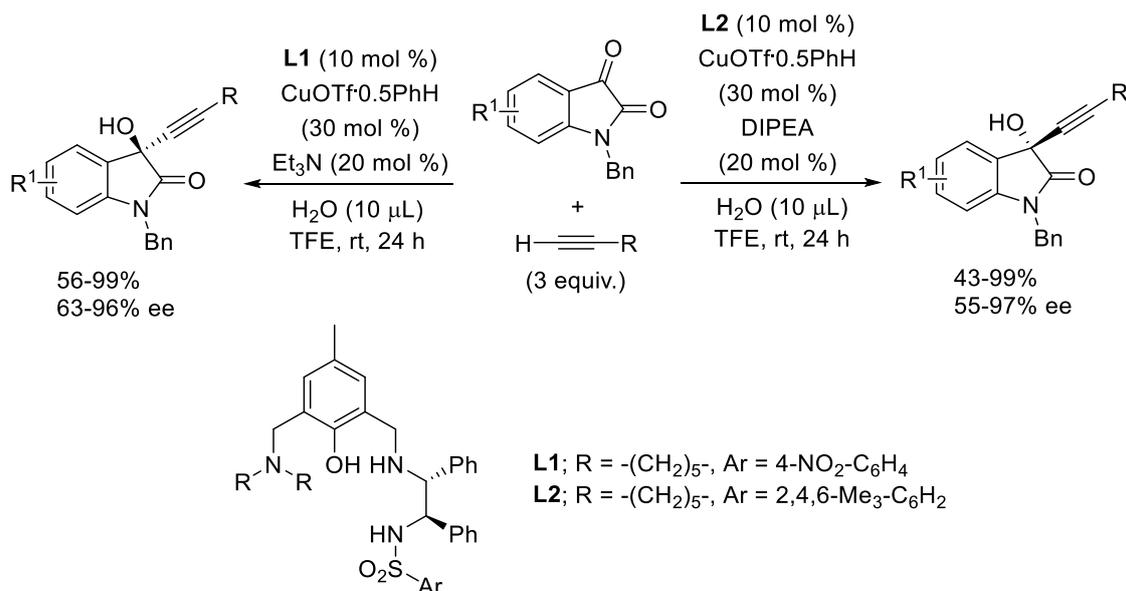


**Esquema 2.** Alquiniación enantioselectiva de isatinas catalizada por cobre (I) de Liu.



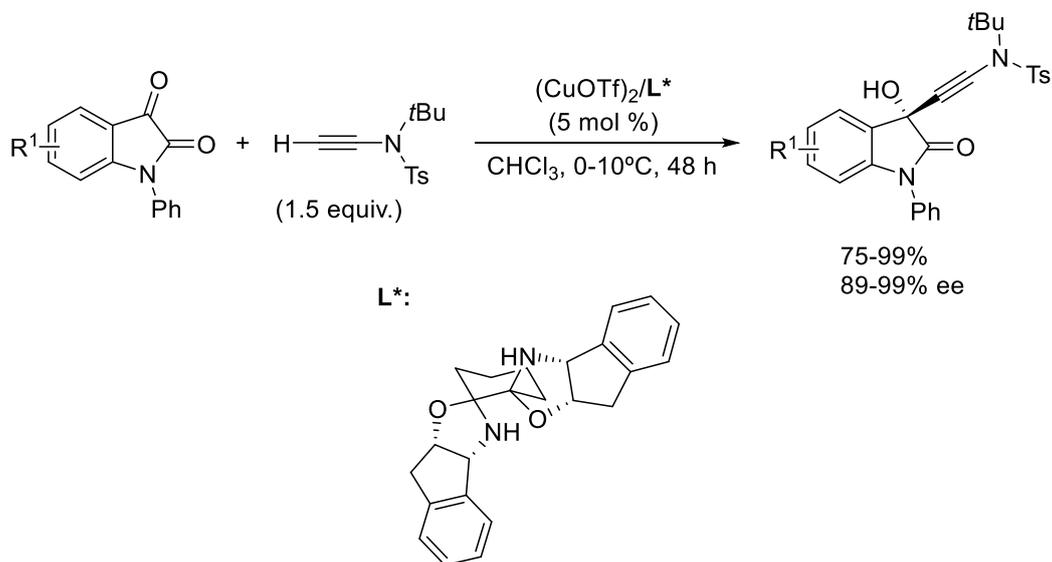
**Esquema 3.** Alquiniación enantioselectiva de isatinas catalizada por cobre (I) de Guo.

Recientemente, el grupo de Zhou también ha utilizado un sistema catalítico basado en Cu<sup>I</sup> en combinación con ligandos quirales de tipo aminofenolsulfonamida para acceder a 3-alquini-3-hidroxi-2-oxindoles con buenos resultados. Además, en este último trabajo, modificando la base aquiral utilizada y el resto aromático sobre el grupo sulfonamida del ligando se pueden obtener ambos enantiómeros del producto final, manteniendo los buenos resultados (Esquema 4).<sup>16</sup>



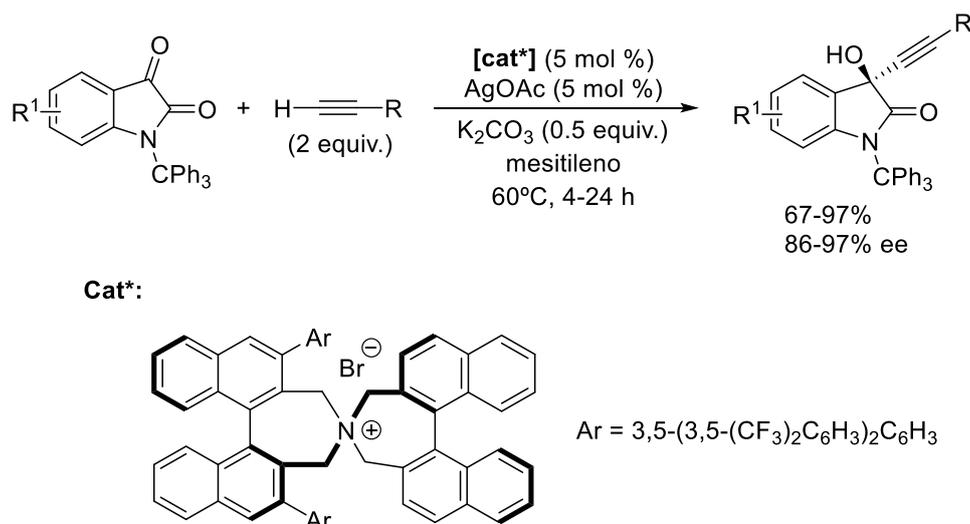
**Esquema 4.** Alquiniación enantioselectiva de isatinas catalizada por cobre (I) de Zhou.

Los complejos de cobre (II) también se han mostrado eficaces en la adición de derivados de alquinos terminales a estos electrófilos, como describieron Wolf y colaboradores en 2019, quienes emplearon una bisoxazolidina quiral como ligando en la adición de inamidas a N-aril isatinas (Esquema 5).<sup>17</sup> Tanto el rendimiento como la enantioselectividad fueron muy elevadas, incluso cuando la reacción se llevó a cabo a escala de 1.5 g de isatina.



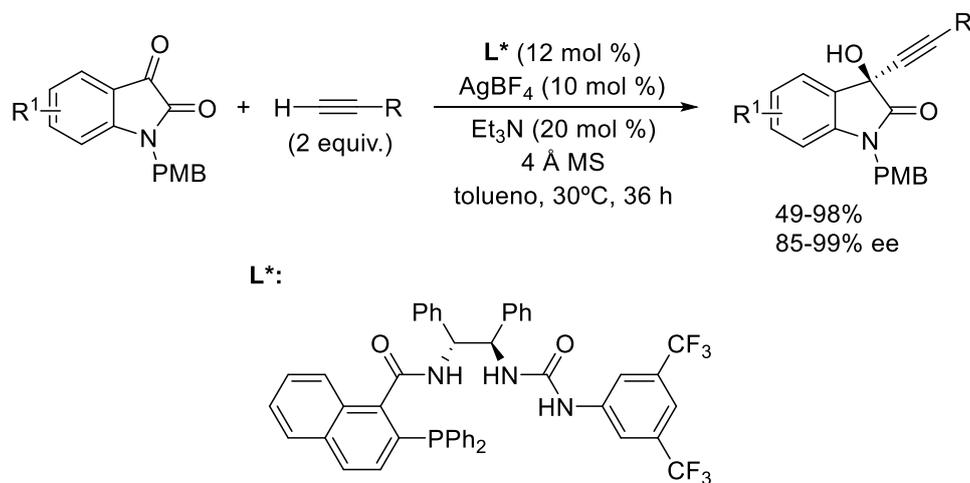
**Esquema 5.** Adición enantioselectiva de inamidas a isatinas catalizada por cobre (II).

También hay sistemas catalíticos basados en Ag<sup>I</sup> que han proporcionado buenos resultados en estas reacciones de alquiniación. Por ejemplo, en 2019 el grupo de Maruoka describió un sistema catalítico híbrido constituido por una sal de amonio quiral, que actúa como agente de transferencia de fase, y acetato de plata (I), para formar el par iónico quiral responsable de la formación del acetiluro de plata reactivo (Esquema 6).<sup>18</sup> Los rendimientos obtenidos en la alquiniación de estas isatinas con mucho impedimento estérico alrededor del átomo de nitrógeno fueron buenos y el enantiocontrol se mostró independiente de la naturaleza del alquino empleado.



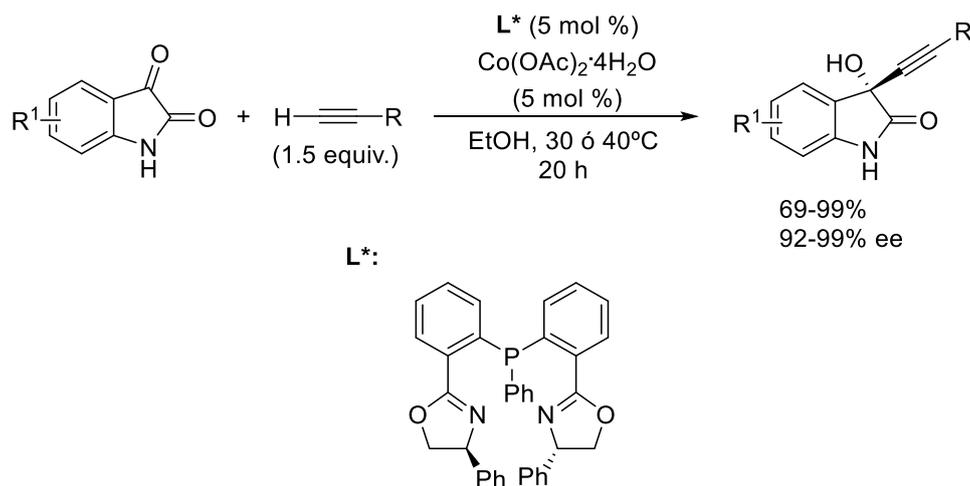
**Esquema 6.** Alquilación enantioselectiva de isatinas catalizada por plata (I) de Maruoka.

Un año después, el grupo de Zhang obtuvo muy buenos rendimientos y buenas enantioselectividades en la alquilación de derivados de *N*-(*p*-metoxibencil)isatina utilizando un sistema catalítico bifuncional AgBF<sub>4</sub>/amidofosfina-urea en un proceso combinado de catálisis metálica y organocatálisis en el que el catalizador activa el grupo carbonilo de la isatina, aumentando su electrofilia a través de puentes de hidrógeno y actúa de ligando de la plata (Esquema 7).<sup>19</sup>



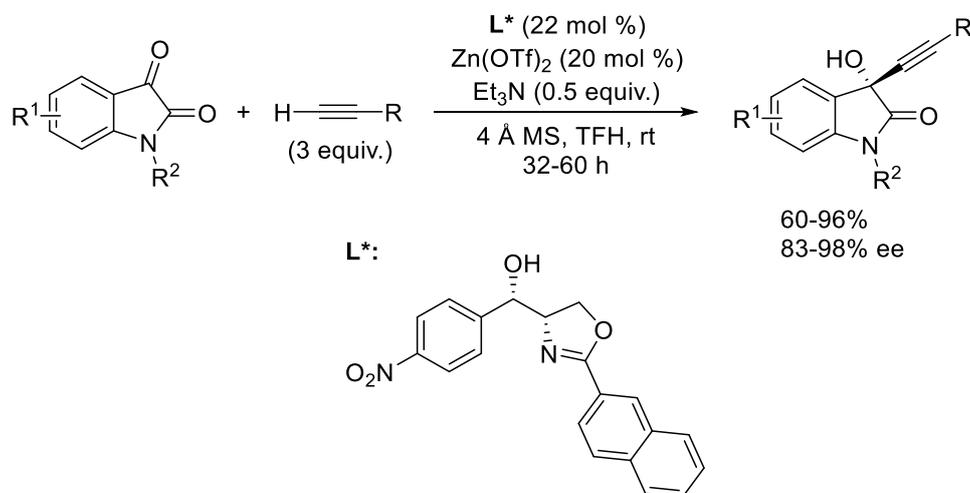
**Esquema 7.** Alquilación enantioselectiva de isatinas catalizada por plata (I) y una amidofosfina-urea quiral.

También en 2020 se publicó el único ejemplo de una adición enantioselectiva de alquinos terminales a isatinas con el nitrógeno de la amida sin proteger, en presencia en este caso de un complejo Co<sup>II</sup>/bisoxazolinofosfina quiral (Esquema 8).<sup>20</sup> Este sistema catalítico permitió la obtención de los correspondientes alcoholes propargílicos con muy buenos rendimientos y enantioselectividades excelentes para una gran variedad de alquinos aromáticos, alifáticos e incluso alquinos heteroaromáticos o funcionalizados, con la ventaja de no requerir una base adicional para la formación del reactivo alquilmetálico, como sí se necesitó en los ejemplos anteriores.



**Esquema 8.** Alquilación enantioselectiva de isatinas catalizada por cobalto.

Hasta la fecha, sólo hay un ejemplo de alquilación catalítica enantioselectiva de isatinas empleando reactivos organozínicos.<sup>21</sup> En este trabajo publicado en 2018, Chen y colaboradores llevan a cabo la adición de alquinos terminales a isatinas preparando los derivados de alquilzinc por el método descrito por Carreira, empleando  $Zn(OTf)_2$  y trietilamina. En presencia de la oxazolina quiral del Esquema 9 como ligando se obtuvieron los correspondientes 3-alquil-3-hidroxi-2-oxindoles con rendimientos variables, entre 60-96%, y buenas enantioselectividades.



**Esquema 9.** Alquilación enantioselectiva de isatinas catalizada por zinc.

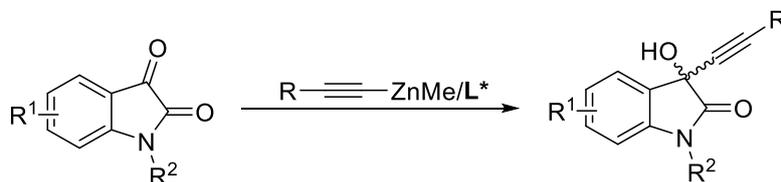
## 5.2 Objetivos

A pesar del gran progreso realizado hasta la fecha, el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos eficientes para la alquínilación enantioselectiva de isatinas que funcionen en condiciones suaves y que tolere una amplia variedad de alquinos e isatinas diversamente sustituidas sigue siendo un desafío de interés dada la importancia sintética y farmacológica de derivados 3-alquínil-3-hidroxi-2-oxindoles ópticamente activos.

En vista de los buenos resultados obtenidos en la adición enantioselectiva de derivados de alquínizinc a 1,2-dicetonas y a  $\alpha$ -cetoamidas de cadena abierta (Capítulos 3 y 4 de esta memoria), en este capítulo se ha planteado como objetivo estudiar el alcance de la reacción de alquínilación enantioselectiva de isatinas con derivados de alquínizinc preparados a partir de alquinos terminales y  $\text{ZnMe}_2$  (Esquema 10). Para ello, se comenzará ensayando los ligandos derivados de perhidro-1,3-benzoxazina **L1-6** desarrollados en el grupo de investigación en el que se ha realizado esta Tesis Doctoral, así como la protección más adecuada en el átomo de nitrógeno de la isatina, y se buscarán las condiciones de reacción, disolvente, temperatura, aditivos, proporciones de reactivos y ligando que conduzcan a los mejores rendimientos y control estereoquímico en el proceso.

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción que conduzcan a las mejores enantioselectividades se estudiará el alcance de las reacciones para distintos alquinos terminales aromáticos y alifáticos y para isatinas con distintos sustituyentes en el anillo aromático.

Además, se aplicará el sistema catalítico desarrollado en la preparación enantioselectiva de alguno de los productos con interés farmacológico descritos en la introducción.



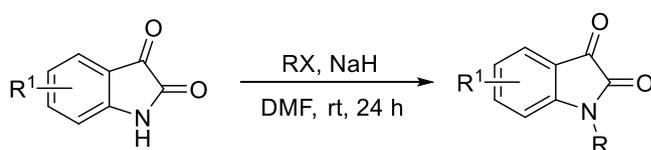
Esquema 10. Objetivo general del Capítulo 5.

### 5.3 Resultados y discusión

#### 5.3.1 Síntesis de las isatinas 22a-m

Debido a la naturaleza básica de los reactivos organozíncicos es necesaria la protección del nitrógeno de la isatina con el fin de evitar la reacción ácido-base entre el hidrógeno ácido sobre el nitrógeno de la isatina y el  $\text{ZnMe}_2$ . Se introdujeron distintos grupos protectores con el fin de estudiar, además, su influencia en el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción de alquilación. Los grupos protectores utilizados fueron metilo, bencilo, 2,6-diclorobencilo, tritilo, tosilo y acetilo.

Las isatinas **22a-d** y **22f-m** se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía,<sup>22</sup> consistente en el tratamiento de la isatina comercial con hidruro sódico en DMF y posterior alquilación del amiduro con el correspondiente halogenuro de alquilo (Esquema 11).



**22a**; R = Me, R<sup>1</sup> = H, X = I, 88%

**22b**; R = Bn, R<sup>1</sup> = H, X = Br, 92%

**22c**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H, X = Br, 71%

**22d**; R = CPh<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H, X = Br, 60%

**22f**; R = Ts, R<sup>1</sup> = H, X = Cl, 83%

**22g**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 5-F, X = Br, 82%

**22h**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 5-Cl, X = Br, 45%

**22i**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 5-Br, X = Br, 42%

**22j**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 5-Me, X = Br, 68%

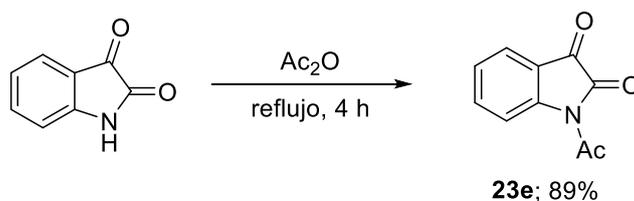
**22k**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 5-OMe, X = Br, 53%

**22l**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 5-NO<sub>2</sub>, X = Br, 44%

**22m**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 7-Me, X = Br, 65%

Esquema 11. Síntesis de las isatinas **22a-d** y **22f-m**.

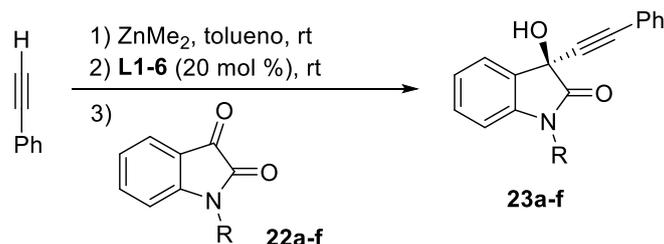
La isatina **22e** se preparó por reacción de la isatina comercial con exceso de anhídrido acético a reflujo y posterior recristalización (Esquema 12).<sup>23</sup>



Esquema 12. Síntesis de la isatina **22e**.

#### 5.3.2 Optimización de las condiciones de reacción de alquilación enantioselectiva de isatinas

Inicialmente se tomó como modelo de reacción la alquilación de la N-metilisatina **22a** con el acetiluro de zinc generado *in situ* a partir de fenilacetileno y  $\text{Me}_2\text{Zn}$ , en tolueno a 0°C, para evaluar la actividad catalítica de los ligandos derivados de perhidro-1,3-benzoxazina **L1-6** y con el mejor ligando estudiar cuál es la sustitución óptima en el átomo de nitrógeno de la isatina. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Screening de ligandos disolventes, temperatura, aditivos y sustituyentes en el nitrógeno de la isatina en la adición de fenilacetileno a las isatinas **22a-f**.<sup>a</sup>


Entrada	Isatina, R	L*	Aditivo	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	<b>22a</b> , Me	<b>L1</b>	-	Tolueno	0	22	<b>23a</b> , 36	76:24
2	<b>22a</b> , Me	<b>L2</b>	-	Tolueno	0	22	<b>23a</b> , 79	84:16
3	<b>22a</b> , Me	<b>L3</b>	-	Tolueno	0	22	<b>23a</b> , 36	72:28
4	<b>22a</b> , Me	<b>L4</b>	-	Tolueno	0	22	<b>23a</b> , 55	77:23
5	<b>22a</b> , Me	<b>L5</b>	-	Tolueno	0	22	<b>23a</b> , 40	73:27
6	<b>22a</b> , Me	<b>L6</b>	-	Tolueno	0	22	<b>23a</b> , 38	72:28
7	<b>22a</b> , Me	<b>L2</b>	-	Tolueno	-20	22	<b>23a</b> , 72	91:9
8	<b>22a</b> , Me	<b>L2</b>	-	Tolueno	-30	35	<b>23a</b> , 60	90:10
9 <sup>d</sup>	<b>22a</b> , Me	<b>L2</b>	B(OEt) <sub>3</sub>	Tolueno	-20	12	<b>23a</b> , 78	86:14
10 <sup>d</sup>	<b>22a</b> , Me	<b>L2</b>	DIMPEG	Tolueno	-20	22	<b>23a</b> , 48	87:13
11 <sup>d</sup>	<b>22a</b> , Me	<b>L2</b>	<i>i</i> PrOH	Tolueno	-20	22	<b>23a</b> , 52	85:15
12 <sup>d</sup>	<b>22a</b> , Me	<b>L2</b>	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub>	Tolueno	-20	22	<b>23a</b> , 64	84:16
13 <sup>d</sup>	<b>22a</b> , Me	<b>L2</b>	B(OEt) <sub>3</sub>	Tolueno	-40	45	<b>23a</b> , 70	86:14
14	<b>22b</b> , Bn	<b>L2</b>	-	Tolueno	-20	22	<b>23b</b> , 68	92:8
15	<b>22c</b> , 2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>L2</b>	-	Tolueno	-20	22	<b>23c</b> , 72	93:7
16	<b>22d</b> , CPh <sub>3</sub>	<b>L2</b>	-	Tolueno	-20	22	<b>23d</b> , 67	92:8
17	<b>22e</b> , Ac	<b>L2</b>	-	Tolueno	-20	22	<b>23e</b> , 68	93:7
18	<b>22f</b> , Ts	<b>L2</b>	-	Tolueno	-20	3	<b>23f</b> , 52	83:17
19	<b>22c</b> , 2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>L2</b>	-	DCM	-20	22	<b>23c</b> , 78	96:4
20 <sup>e</sup>	<b>22c</b> , 2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>L2</b>	-	DCM	-20	22	<b>23c</b> , 50	88:12
21 <sup>f</sup>	<b>22c</b> , 2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>L2</b>	-	DCM	-20	22	<b>23c</b> , 60	90:10

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **22a-f** (0.1 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.4 mmol, 4 equiv.). <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>d</sup>Aditivo (20 mol %). <sup>e</sup>Dimetilzinc (0.2 mmol, 2 equiv.), fenilacetileno (0.2 mmol, 2 equiv.). <sup>f</sup>**L2** (10 mol %).

La alquilación de la N-metilisatina **22a** en tolueno a 0°C en presencia de los ligandos **L1-6** proporcionó la 3-hidroxi-1-metil-3-(feniletinil)indolin-2-ona **23a** con rendimientos y enantioselectividades moderados (Tabla 1, entradas 1-6). Sólo el ligando **L2**, con un grupo

isopropilo voluminoso en el estereocentro cuaternario del carbono que lleva el grupo hidroxilo y un sustituyente isopropenilo adicional condujo al producto con un buen rendimiento y la mejor enantioselectividad, aunque ésta fue moderada (Tabla 1, entrada 2, 79%, re = 84:16).

Por lo tanto, se escogió el ligando **L2**, que también resultó el más apropiado para la alquinilación de 1,2-dicetonas (Capítulo 3 de esta memoria), para continuar con la optimización de las condiciones de reacción, modificando el disolvente, la temperatura de reacción, el grupo protector en el nitrógeno de la isatina y ensayando si cantidades catalíticas de algún aditivo mejoraban la enantioselectividad de la reacción.

Al bajar la temperatura de 0°C a -20°C en la adición de fenilacetileno a la N-metilisatina en presencia de **L2**, la enantioselectividad obtenida se incrementó hasta un 91:9 sin pérdida significativa de rendimiento químico (Tabla 1, entrada 7). Sin embargo, a -30°C la reacción se ralentizó de manera considerable y la enantioselectividad no mejoró (Tabla 1, entrada 8). La presencia de aditivos de tipo ácido de Lewis, isopropanol o DiMPEG en cantidades catalíticas, que en algunos trabajos descritos en bibliografía mejoran la enantioselectividad en reacciones de adición de reactivos organozínicos a compuestos carbonílicos,<sup>24</sup> no tuvieron ese efecto en la reacción aquí estudiada, incluso cuando ésta se llevó a cabo a -40°C en presencia de un 20% de B(OEt)<sub>3</sub> (Tabla 1, entradas 9-13).

Con -20°C como temperatura más adecuada, se ensayaron diferentes grupos protectores en el átomo nitrógeno de la isatina sin observar un efecto negativo significativo en el enantiocontrol (Tabla 1, entradas 14-18). Tan sólo el derivado N-tosilado **23f** se obtuvo con una pérdida de enantioselectividad considerable (Tabla 1, entrada 18). En este caso, la isatina de partida se consumió en tan sólo 3 horas, pero conduciendo a una masa de reacción compleja. Sin embargo, la enantioselectividad se mantuvo elevada para el otro sustrato con un grupo electroattractor en el nitrógeno, la N-acetilisatina **22e** (Tabla 1, entrada 17), aunque el rendimiento químico fue moderado debido a la formación de otros subproductos no identificados. Los mejores resultados se obtuvieron en la adición de fenilacetileno a la isatina **22c**, con el grupo 2,6-diclorobencilo en el nitrógeno, alcanzándose un 72% de rendimiento químico y una relación enantiomérica 93:7 en el producto **23c** (Tabla 1, entrada 15). Las alquinilaciones de la N-bencilisatina **22b** y de la impedida N-tritilisatina **22d** también transcurrieron con buen rendimiento y enantioselectividad (Tabla 1, entradas 14 y 16, respectivamente).

Por otro lado, cuando la alquinilación de la isatina **22c** con fenilacetileno se realizó utilizando diclorometano como disolvente se observó una mejora significativa tanto en el rendimiento como en la enantioselectividad (Tabla 1, entrada 19; 78%, re = 96:4).

Finalmente, se observó una disminución considerable en el rendimiento químico y enantioselectividad cuando sólo se emplearon 2 equivalentes del reactivo de alquinilzinc o la carga de ligando se redujo a 10 mol% (Tabla 1, entradas 20 y 21).

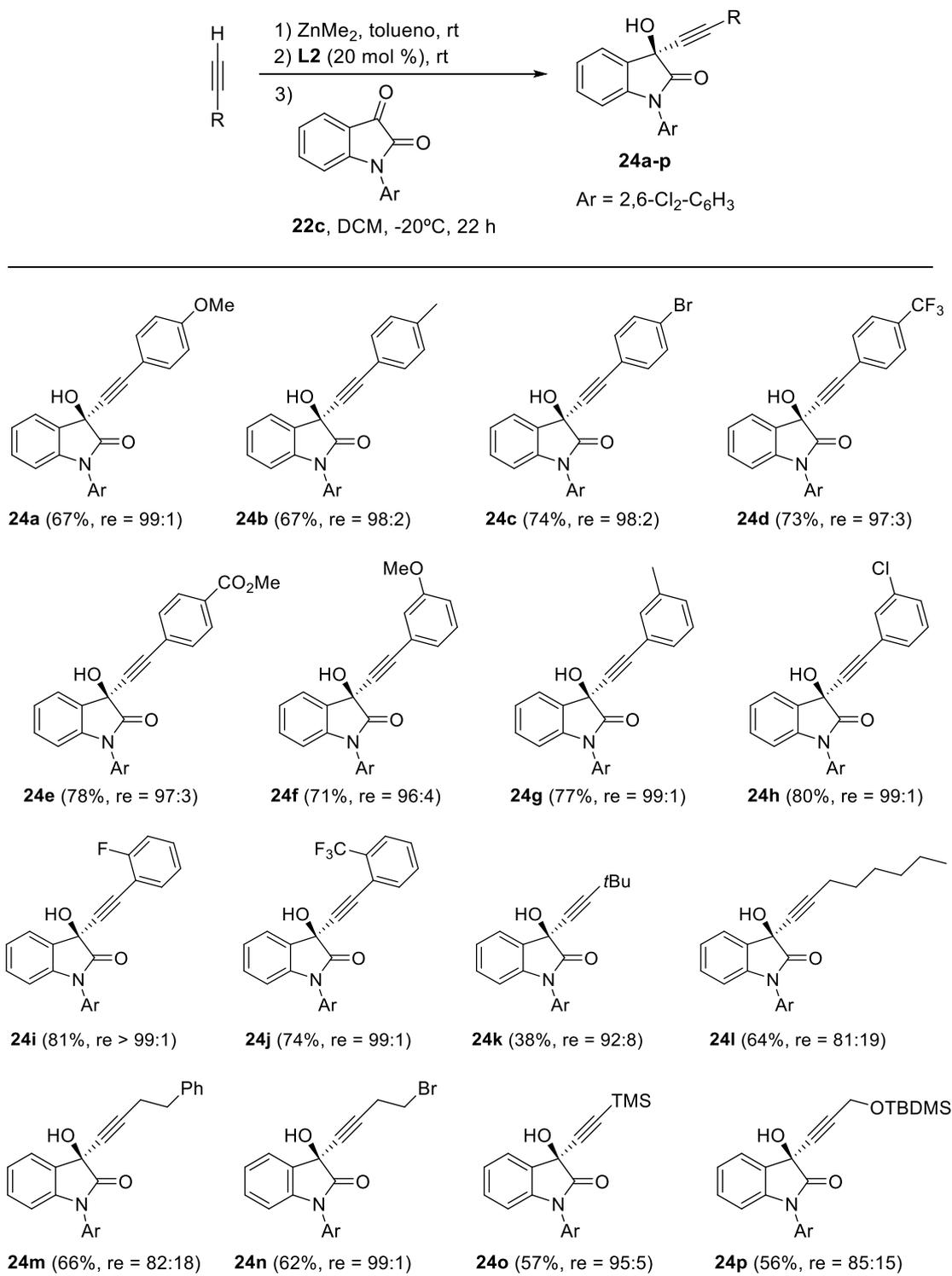
Consecuentemente, se escogieron las condiciones de 4 equivalentes de dimetilzinc, 4 equivalentes de alquino, un 20 mol % del ligando **L2**, en diclorometano y a -20°C durante 22 horas como las condiciones óptimas de reacción (Tabla 1, entrada 19).

### 5.3.3 Estudio del alcance de la reacción de N-2,6-diclorobencilisatinas con distintos alquinos terminales

Una vez establecidas las condiciones óptimas para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a isatinas empleando el ligando **L2**, se continuó con el estudio del

alcance de la reacción de la N-2,6-diclorobencilisatina **22c** con diferentes derivados de fenilacetileno y alquinos terminales alifáticos, evaluando la influencia de los sustituyentes del alquino en el rendimiento y la enantioselectividad del proceso (Tabla 2).

**Tabla 2.** Estudio del alcance de la reacción de distintos alquinos terminales con la isatina **22c**.<sup>a</sup>



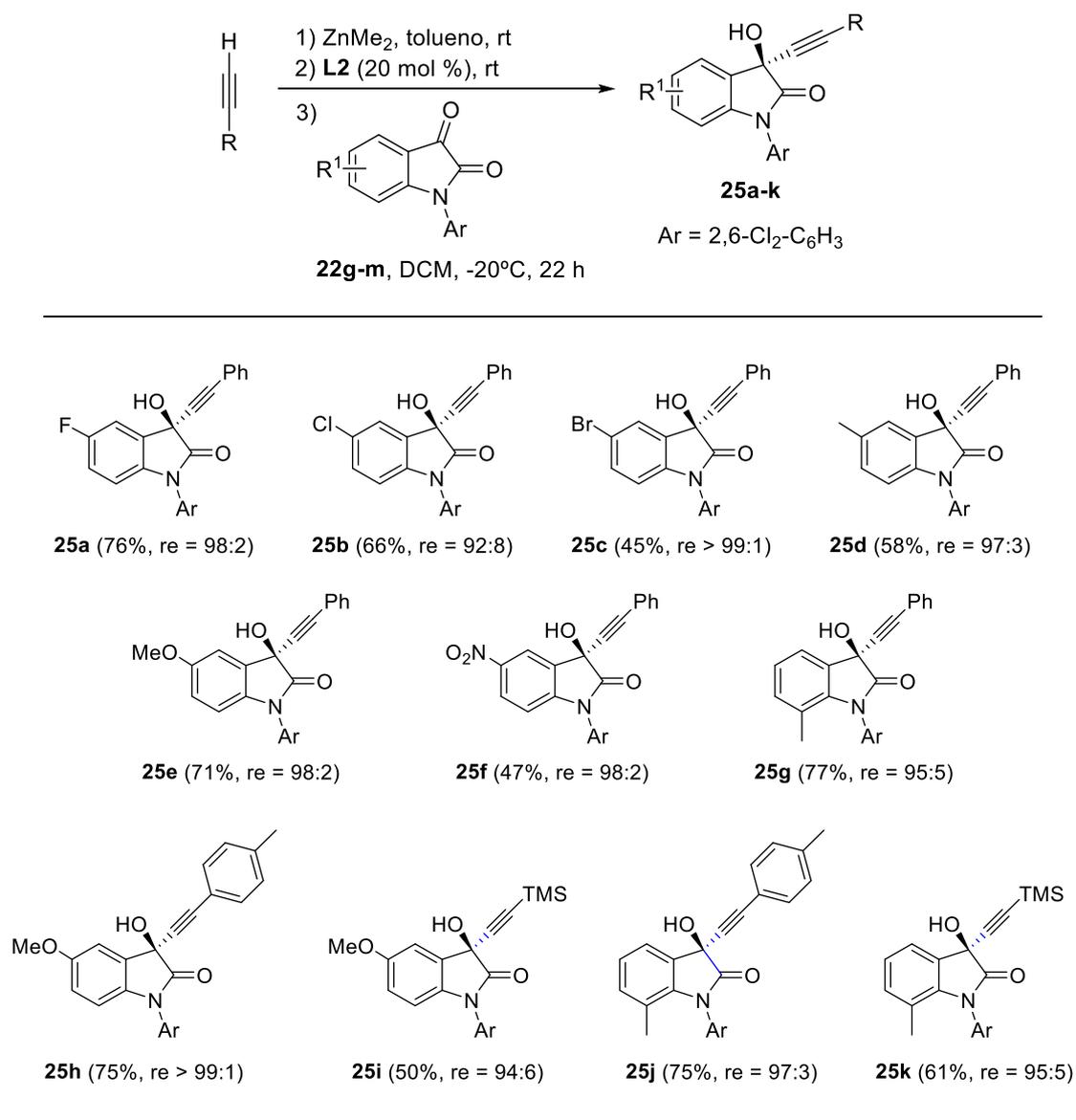
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **22c** (0.1 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), alquino (0.4 mmol, 4 equiv.). El rendimiento es del producto aislado. La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral.

En general, el sistema catalítico toleró una gran variedad de alquinos derivados de fenilacetileno tanto con sustituyentes electrodonadores como electroattractores en las posiciones *orto*, *meta* o *para* del anillo aromático, obteniéndose los 3-alquínil-3-hidroxi-2-oxindoles **24a-j** con rendimientos entre moderados y buenos y excelentes enantioselectividades, superiores en todos los casos a 97:3.

Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de alquinos alifáticos se observó una disminución en el rendimiento y enantioselectividad, particularmente con el derivado de *tert*-butilo, muy voluminoso, que proporcionó el alcohol **24k** con un bajo rendimiento de 38 % y con una enantioselectividad moderada (*re* = 92:8). Una excepción fue el 4-bromo-1-butino, que proporcionó alcohol propargílico **24n** con un rendimiento químico moderado del 62% pero con una enantioselectividad excelente (*re* = 99:1). El trimetilsililacetileno también proporcionó el correspondiente alcohol terciario **24o** con una buena enantioselectividad de 95:5.

A continuación, se exploró el alcance de la reacción de alquínización de isatinas sustituidas con diferentes grupos electrodonadores y electroattractores en el anillo aromático (Tabla 3).

**Tabla 3.** Estudio del alcance de la reacción de alquinos terminales con las isatinas **22g-m**.<sup>a</sup>



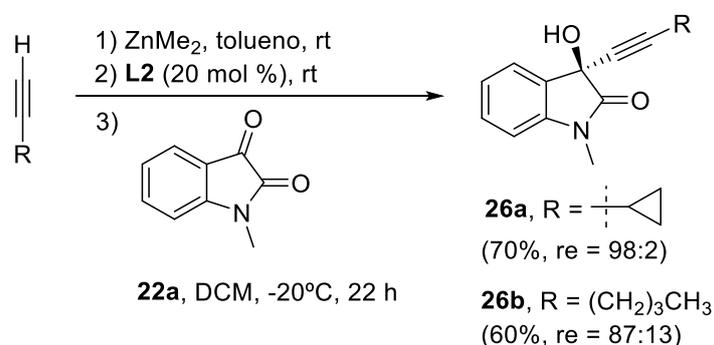
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **22g-m** (0.1 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), alquino (0.4 mmol, 4 equiv.). El rendimiento es del producto aislado. La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral.

Afortunadamente, los sustituyentes en la posición 5 de la isatina de partida no tuvieron una influencia notable en el enantiocontrol en la alquinilación de las isatinas **22g-l** con fenilacetileno y los productos **25a-f** se obtuvieron con rendimientos entre moderados y buenos y una enantioselectividad excelente. El rendimiento químico moderado en la obtención de los alcoholes propargílicos **25c**, **25d** y **25f** no parece ser debido a la naturaleza electrónica de los sustituyentes sino más bien a la baja solubilidad de las isatinas de partida en las condiciones de reacción a -20°C, ya que se observó que durante el transcurso de la alquinilación la mezcla de reacción no estaba completamente disuelta. Por otro lado, cuando se empleó como sustrato la isatina sustituida con un metilo en la posición 7 se obtuvo el alcohol propargílico **25g** con buena enantioselectividad y buen rendimiento químico. Además, también se observó un buen rendimiento y una excelente enantioselectividad cuando se hizo reaccionar p-tolilacetileno con la 5-metoxi- y la 7-metilisatina (productos **25h**, re > 99:1 y **25j**, re = 97:3), aunque se observó una ligera disminución tanto en el rendimiento como en el enantiocontrol al utilizar trimetilsililacetileno con esas mismas isatinas (productos **25i**, re = 94:6 y **25k**, re = 95:5).

### 5.3.4 Síntesis de 3-alquinil-3-hidroxi-2-oxindoles con actividad farmacológica

Finalmente, para mostrar la aplicabilidad de este sistema catalítico en la síntesis de compuestos de relevancia biológica se llevó a cabo la síntesis enantioselectiva de dos derivados de N-metil-3-alquinil-3-hidroxi-2-oxindol con actividad farmacológica<sup>4,5</sup> mediante adición de etinilciclopropano y 1-hexino a la isatina **22a** en presencia del ligando **L2** (Esquema 13).

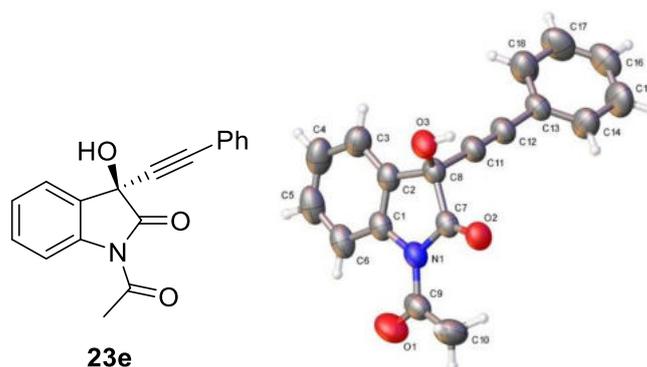
**Esquema 13.** Síntesis catalítica enantioselectiva de 3-alquinil-3-hidroxi-2-oxindoles con actividad farmacológica.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **22a** (0.1 mmol, 1 equiv.), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.4 mmol, 4 equiv.). El rendimiento es del producto aislado. La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral.

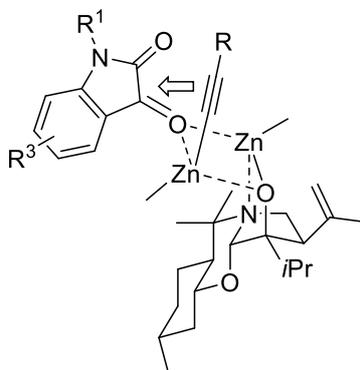
El derivado de ciclopropano **26a**, con potencial actividad anti-VIH, se obtuvo con buen rendimiento y muy buena enantioselectividad, mientras que la síntesis del agente antiparasitario **27b** transcurrió con peor enantiocontrol, alcanzando, no obstante, un valor de enantioselectividad competitivo.

La configuración absoluta del estereocentro formado en **23a**, **23b** y **23d** se estableció como *R* y fue asignada comparando el signo de la rotación óptica con los datos que aparecen en la bibliografía para los mismos compuestos.<sup>16,18,20</sup> Esta configuración absoluta se ha extendido a todos los 3-hidroxi-3-alquil-2-oxindoles sintetizados en este trabajo en base a un mecanismo análogo para todas las reacciones de alquilación llevadas a cabo. Por otro lado, se confirmó que la configuración absoluta del producto de alquilación de **22e** es *R* mediante análisis de difracción de rayos X de un monocristal de **23e** (Figura 3).



**Figura 3.** Representación de la estructura de rayos X (diagrama de ORTEP) con la estereoquímica absoluta del compuesto **23e**.

Al igual que en los capítulos anteriores, aunque no se ha realizado un estudio mecanístico de la reacción, se propone el modelo mostrado en la Figura 4, de acuerdo con un estado de transición tipo *anti* similar al propuesto por Noyori,<sup>25</sup> para explicar la estereoquímica observada. En este modelo, el grupo carbonilo de la isatina se coordina al alcóxido de zinc que actúa como catalizador de tal manera que los impedimentos estéricos son mínimos y la transferencia del grupo alquino del derivado de alquinilzinc coordinado al oxígeno del alcóxido ocurre por la cara de *Si* de la cetona.



**Figura 4.** Propuesta de estado de transición para la formación del enantiómero mayoritario.

## 5.4 Métodos experimentales y caracterización de productos

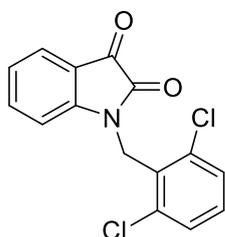
### 5.4.1 Información general

Todas las reacciones se han llevado a cabo en disolventes anhidros y bajo atmósfera de nitrógeno. La cromatografía en columna se ha llevado a cabo en gel de sílice (230–240 mesh). Los rendimientos químicos corresponden a los productos aislados. La cromatografía en capa fina se ha realizado en placas de vidrio cubiertas con gel de sílice, revelando bajo luz UV, I<sub>2</sub> o ácido fosfomolibdico. Los espectros de <sup>1</sup>H NMR (400 o 500 MHz) y <sup>13</sup>C NMR (100 o 126 MHz) han sido registrados en CDCl<sub>3</sub>. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm respecto al tetrametilsilano, con la señal residual de CHCl<sub>3</sub> como referencia interna. Los datos se expresan conforme a: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, y br = broad), constantes de acoplamiento en hertzios e integrales. La rotación específica ha sido medida usando una cubeta de 5 mL con una longitud de 1 dm y bajo lámpara de sodio, y la concentración se expresa en g por 100 mL. La espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se ha llevado a cabo en un espectrómetro de cuadrupolo con analizador de tiempo de vuelo (TOF). Los análisis de HPLC quiral se han realizado empleando columnas Phenomenex Lux Cellulose-1, Phenomenex Lux Amylose-2, Chiralpak AD-H o Chiralpak AS-H. La detección por UV se ha llevado a cabo a 254, 220 or 210 nm. El dimetilzinc (1.2 M en tolueno) ha sido comprado a Acros Organics. Las isatinas **22a**, **22b** y **22d-f** han sido sintetizadas conforme a procedimientos descritos y los datos experimentales concuerdan con los descritos en bibliografía.<sup>20,21</sup>

### 5.4.2 Síntesis de las isatinas **22c**, **22g-m**

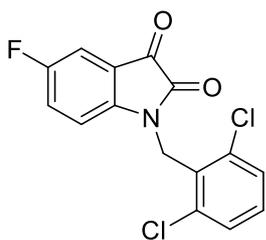
A una disolución de la correspondiente isatina (3.4 mmol, 1.0 equiv.) en DMF anhidra (10 mL) se añadió, a 0°C y en porciones, NaH (0.2 g, 5.0 mmol, 1.5 equiv., 60% in mineral oil) y la mezcla se agitó a esa misma temperatura durante 5 minutos. Se adicionó entonces el bromuro de 2,6-diclorobencilo (1.2 g, 5 mmol, 1.5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se añadieron 20 mL de agua fría y se agitó hasta la aparición de un precipitado, que se filtró y lavó con agua fría. El sólido se recrystalizó en acetato de etilo para obtener las correspondientes N-2,6-diclorobencil isatinas.

#### 1-(2,6-diclorobencil)indolin-2,3-diona **22c**.



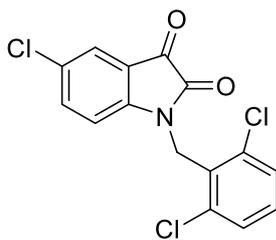
Sólido naranja, 71%. Mp (AcOEt): 190-192 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.24 (s, 2H), 6.72 (d, 1H, *J* = 8.0), 7.05 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.43 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.59 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 40.2, 111.1, 117.9, 123.7, 125.4, 129.1, 130.3, 136.3, 138.3, 150.5, 157.8, 182.9; IR (neto): ν = 1738, 1611, 1471, 1431, 1341, 785, 753 cm<sup>-1</sup>.

**5-fluoro-1-(2,6-diclorobencil)indolin-2,3-diona **22g**.**



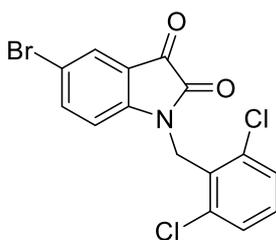
Sólido rojo, 82%. Mp (AcOEt): 170-171 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.24 (s, 2H), 6.69 (dd,  $J$  = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 40.2, 112.2, 112.4, 118.6, 124.5, 124.7, 128.8, 129.1, 130.4, 136.2, 146.4, 157.5, 158.1, 160.1, 182.3;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -118.1; IR (neto):  $\nu$  = 1730, 1616, 1482, 1432, 764  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{FNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 323.9999, obtenido: 323.9989.

**5-cloro-1-(2,6-diclorobencil)indolin-2,3-diona **22h**.**



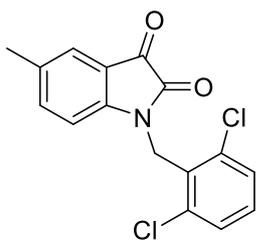
Sólido naranja, 45%. Mp (AcOEt): 225-227 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.24 (s, 2H), 6.69 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (dd,  $J$  = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 40.28, 112.4, 118.7, 125.2, 128.7, 129.1, 129.5, 130.4, 136.2, 137.6, 148.6, 157.7, 181.8; IR (neto):  $\nu$  = 1733, 1613, 1428, 1324, 778, 721  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 339.9702, obtenido: 339.9693.

**5-bromo-1-(2,6-diclorobencil)indolin-2,3-diona **22i**.**



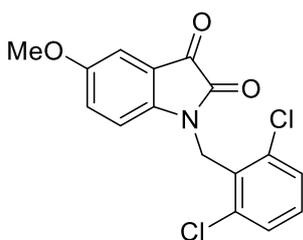
Sólido naranja, 42%. Mp (AcOEt): 210-212 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 5.11 (s, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J$  = 8.5, 2.1 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 113.4, 115.6, 119.8, 127.4, 129.5, 130.0, 131.2, 135.8, 140.6, 150.0, 157.8, 181.9; IR (neto):  $\nu$  = 1733, 1599, 1425, 778  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrCl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 383.9195, obtenido: 383.9188.

**1-(2,6-diclorobencil)-5-metilindolin-2,3-diona **22j**.**



Sólido rojo, 68%. Mp (AcOEt): 179-182 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.27 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.61 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.22-7.26 (2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.5, 40.1, 110.9, 117.9, 125.6, 129.0, 129.2, 130.1, 133.4, 136.3, 138.7, 148.2, 157.9, 183.1; IR (neto):  $\nu$  = 1737, 1623, 1495, 1435, 1328, 781  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 320.0240, obtenido: 320.0249.

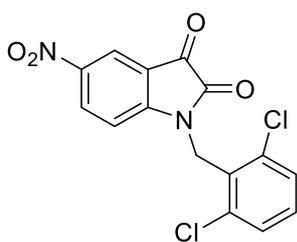
**1-(2,6-diclorobencil)-5-metoxiindolin-2,3-diona **22k**.**



Sólido marrón, 53%. Mp (AcOEt): 154-156 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.75 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.63 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J$  = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 40.1, 55.8, 109.5, 112.1, 118.3, 124.6, 129.1, 129.2, 130.2, 136.3, 144.3, 156.2, 157.9, 183.2; IR (neto):  $\nu$  = 1733, 1482, 1435, 1281, 1016, 791, 761  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 336.0202, obtenido:

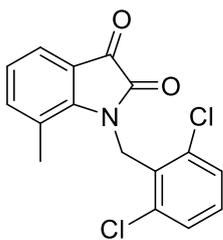
336.0189.

**1-(2,6-diclorobencil)-5-nitroindolin-2,3-diona **22l**.**



Sólido amarillo, 44%. Mp (AcOEt): 215-216 °C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.33 (s, 2H), 6.89 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 8.39 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 40.6, 111.3, 117.9, 120.8, 128.1, 129.3, 130.8, 133.5, 136.2, 144.0, 154.4, 157.3, 180.7; IR (neto):  $\nu$  = 1753, 1613, 1334, 1314, 1271, 795  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 350.9935, obtenido: 350.9934.

**1-(2,6-diclorobencil)-7-metilindolin-2,3-diona **22m**.**



Sólido naranja, 65%. Mp (AcOEt): 208-211 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.39 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.01 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.31 (3H), 7.50 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.1, 43.2, 119.1, 121.8, 123.6, 123.8, 129.1, 129.4, 130.7, 135.4, 142.4, 149.2, 159.5, 183.1; IR (neto):  $\nu$  = 1727, 1593, 1435, 1321, 1244, 1043, 788, 771  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 320.0240, obtenido: 320.0249.

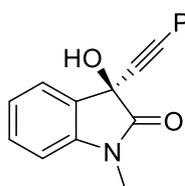
**5.4.3 Preparación de los racematos de los 3-alkinil-3-hidroxi-2-oxindoles**

A un matraz conteniendo el alquino terminal (0.4 mmol, 4.0 equiv.) y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió  $\text{ZnMe}_2$  (0.33 mL, 0.4 mmol, 4.0 equiv., 1.2M en tolueno) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió entonces, gota a gota y a temperatura ambiente, la correspondiente isatina (0.1 mmol, 1.0 equiv.) disuelta en diclorometano (1.5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se hidrolizó, bajo atmósfera de nitrógeno, con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secó sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna usando mezclas AcOEt/hexano o diclorometano/hexano como eluyente.

**5.4.4 Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquilzinc a isatinas**

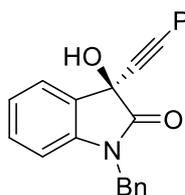
A un matraz conteniendo el alquino terminal (0.4 mmol, 4.0 equiv.) y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió  $\text{ZnMe}_2$  (0.33 mL, 0.4 mmol, 4.0 equiv., 1.2M en tolueno) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió entonces una disolución del ligando **L2** (6.4 mg, 0.02 mmol, 20 mol %) en tolueno seco (0.2 mL) y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Tras agitar la mezcla otros 10 minutos a  $-20^\circ\text{C}$ , se adicionó gota a gota la correspondiente isatina (0.1 mmol, 1.0 equiv.) disuelta en diclorometano (1.5 mL) y la reacción se agitó a esa temperatura durante 22 horas. La mezcla se hidrolizó, bajo atmósfera de nitrógeno, con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secó sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna usando mezclas AcOEt/hexano o diclorometano/hexano como eluyente.

**(R)-3-hidroxi-1-metil-3-(feniletinil)indolin-2-ona 23a.**



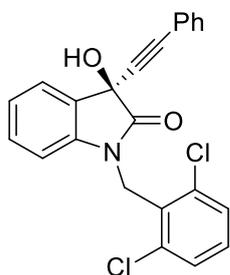
Sólido blanco, 72.  $[\alpha]_D^{25} = -6.6$  ( $c = 0.3$ , MeOH, 88% ee) [lit.  $[\alpha]_D^{25} = 5.2$  ( $c = 0.5$ , MeOH, enantiómero S)]<sup>20</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.25$  (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 6.87 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.17 (td, 1H,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 1.0$  Hz), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.39 (td, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 1.3$  Hz), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.61 (ddd, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $J = 0.6$  Hz); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 26.6$ , 69.5, 85.5, 86.3, 108.9, 121.6, 123.8, 124.7, 128.2, 128.9, 129.0, 130.5, 132.1, 143.1, 173.9; IR (neto):  $\nu = 3347$ , 2925, 2224, 1698, 1092, 756, 691 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 264.1019, obtenido: 264.1025; HPLC (Chiralpak AS-H, hexano:isopropanol = 95:5, 1 ml min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 23.1 min,  $t_R$  (minor) = 29.5 min.

**(R)-1-bencil-3-hidroxi-3-(feniletinil)indolin-2-ona 23b.**



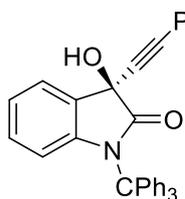
Sólido blanco, 68%. Mp (AcOEt): 171-173 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -9.1$  ( $c = 0.3$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 66% ee) [lit.  $[\alpha]_D^{25} = -12.8$  ( $c = 0.6$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)]<sup>16</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.69$  (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 6.73 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.12 (td, 1H,  $J = 7.5$  Hz, 1.0 Hz), 7.23-7.375 (m, 9H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.62 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 44.1$ , 69.6, 85.4, 86.6, 109.9, 123.8, 124.8, 127.2, 127.8, 128.2, 128.9, 129.0, 130.4, 132.1, 135.0, 142.2, 174.1; IR (neto):  $\nu = 3310$ , 2925, 2218, 1709, 1171, 749, 691 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 340.1332, obtenido: 340.1344; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1 ml min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 10.9 min,  $t_R$  (minor) = 15.3 min.

**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-3-(feniletinil)indolin-2-ona 23c.**



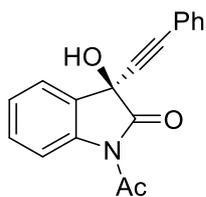
Sólido blanco, 65%. Mp (AcOEt): 162-164 °C.;  $[\alpha]_D^{25} = -107.4$  ( $c = 0.4$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 92% ee); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.40$  (s, 1H), 5.18 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz), 5.33 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 6.69 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.08 (td, 1H,  $J = 7.6$ , 1.0 Hz), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.58 (ddd, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $J = 0.6$  Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 40.4$ , 69.4, 85.6, 86.4, 109.9, 121.7, 123.6, 124.7, 128.2, 128.8, 128.9, 129.0, 129.8, 130.0, 130.4, 132.0, 136.4, 141.8, 173.3; IR (neto):  $\nu = 3383$ , 2925, 2218, 1716, 1489, 1168, 976, 749 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 408.0553, obtenido: 408.0564; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1 ml min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 12.1 min,  $t_R$  (minor) = 15.1 min.

**(R)-3-hidroxi-3-(feniletinil)-1-tritilindolin-2-ona 23d.**



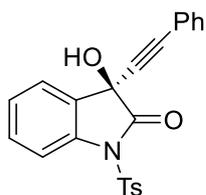
Sólido blanco, 67%. Mp (AcOEt): 92-94 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +12.9$  ( $c = 0.3$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 84% ee) [lit.  $[\alpha]_D^{25} = +22.9$  ( $c = 0.8$ , CHCl<sub>3</sub>)]<sup>18</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.37$  (s, 1H), 6.29 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 6.95 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.01 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.20-7.36 (m, 12H), 7.47-7.50 (m, 8H), 7.55 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 69.7$ , 74.3, 85.9, 86.2, 116.2, 121.8, 123.1, 123.9, 127.1, 127.8, 128.3, 128.8, 128.9, 129.0, 129.2, 132.1, 141.6, 142.7, 175.6; IR (neto):  $\nu = 3387$ , 2925, 2221, 1723, 1468, 742, 699 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>35</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 492.1958, obtenido: 492.1964; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1 ml min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 5.4 min,  $t_R$  (minor) = 17.1 min.

*(R)*-1-acetil-3-hidroxi-3-(feniletinil)indolin-2-ona **23e**.



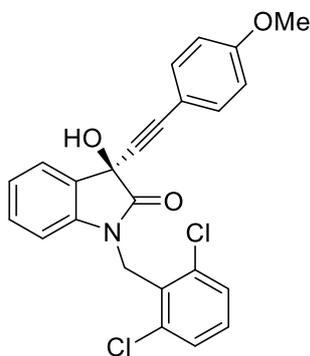
Sólido incoloro, 87%. Mp (AcOEt): 104-106 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +5.1$  ( $c = 0.7$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 86% ee); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.72$  (s, 3H), 3.47 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 4H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.66 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 8.26 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 26.5, 69.7, 84.7, 87.9, 117.1, 121.0, 124.6, 126.2, 127.8, 128.3, 129.4, 130.9, 132.0, 139.6, 170.5, 174.3$ ; IR (neto):  $\nu = 3401, 2932, 2232, 1756, 1716, 1261, 753$  cm<sup>-1</sup>; HRMS (MALDI-TOF): calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 314.0788, obtenido: 314.0802; HPLC (Chiralpak AS-H, hexano:isopropanol = 90:10, 1 ml min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 10.2 min,  $t_R$  (minor) = 13.1 min.

*(R)*-3-hidroxi-3-(feniletinil)-1-tosilindolin-2-ona **23f**.



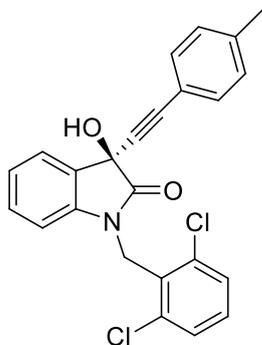
Aceite incoloro, 52%.  $[\alpha]_D^{25} = +35.0$  ( $c = 0.12$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 66% ee); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.40$  (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 7.26-7.39 (m, 8H), 7.44 (td, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 1.5$  Hz), 7.59 (dd, 1H,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.4$  Hz), 7.92 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.98 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.7, 69.4, 84.0, 87.9, 114.1, 125.1, 125.8, 127.7, 127.9, 128.3, 129.4, 129.9, 131.1, 132.0, 134.5, 138.5, 146.0, 171.9$ ; IR (neto):  $\nu = 3462, 2921, 2225, 1770, 1081, 756, 565$  cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 404.0951, obtenido: 404.0957; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1 ml min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 12.2 min,  $t_R$  (minor) = 22.2 min.

*(R)*-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-3-((4-metoxifenil)etinil)indolin-2-ona **24a**.



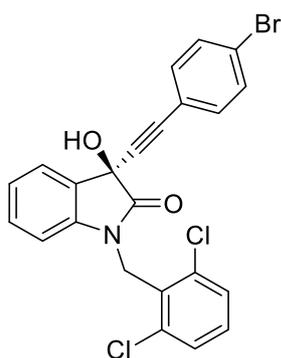
Sólido blanco, 68%. Mp (AcOEt): 174-176 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -66.2$  ( $c = 0.2$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98% ee); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.52$  (s, 1H, OH), 3.79 (s, 3H), 5.17 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 5.33 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 6.68 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 6.80 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.07 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.58 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 40.4, 55.2, 69.4, 84.4, 86.5, 109.9, 113.7, 113.9, 123.5, 124.7, 129.0, 129.8, 129.9, 130.3, 133.6, 136.4, 141.8, 160.1, 173.4$ ; IR (neto):  $\nu = 3329, 2925, 2225, 1712, 1250, 976, 749$  cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 438.0658, obtenido: 438.0670; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1 ml min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 13.5 min,  $t_R$  (minor) = 19.1 min.

*(R)*-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-3-(*p*-toliletinil)indolin-2-ona **24b**.



Sólido blanco, 67%. Mp (AcOEt): 121-123 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -101.1$  ( $c = 0.4$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 96% ee); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.33$  (s, 6H), 3.49 (s, 1H), 5.17 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 5.33 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 6.68 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.06-7.09 (m, 3H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.33 (t, 4H,  $J = 8.2$  Hz), 7.58 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.5, 40.4, 69.4, 85.0, 86.7, 109.8, 118.6, 123.5, 124.7, 129.0, 129.8, 129.9, 130.3, 131.9, 136.4, 139.1, 141.8, 173.4$ ; IR (neto):  $\nu = 3350, 2924, 225, 1716, 976, 811, 749, 525$  cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 422.0709, obtenido: 422.0723; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1 ml min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 12.3 min,  $t_R$  (minor) = 18.1 min.

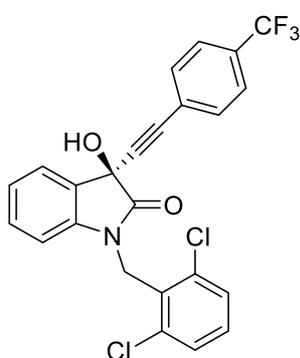
**(R)-3-((4-bromofenil)etnil)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxiindolin-2-ona 24c.**



Sólido blanco, 74%.  $[\alpha]_D^{25} = -97.2$  ( $c = 0.34$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.71$  (s, 1H), 5.16 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 5.32 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz), 6.69 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.08 (tt, 1H,  $J = 7.6$ ,  $J = 0.9$  Hz), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.34 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.40 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.57 (dd, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.3$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.4$ , 69.4, 85.3, 86.8, 110.0, 120.6, 123.4, 123.6, 124.7, 128.6, 129.0, 129.7, 130.5, 131.5, 133.4, 136.4, 141.8, 173.2; IR (neto):  $\nu = 3322$ , 2221, 1709, 976, 749  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrCl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 485.9658, obtenido: 485.9657; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1 ml  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):

$t_R$  (major) = 11.5 min,  $t_R$  (minor) = 23.2 min.

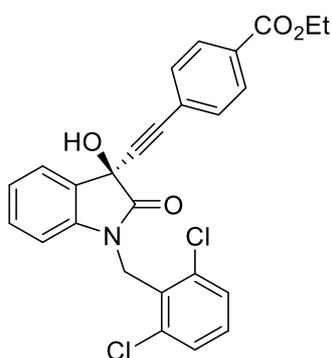
**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-3-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)indolin-2-ona 24d.**



Sólido blanco, 73%. Mp (AcOEt): 156-158 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -90.6$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 92% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.69$  (s, 1H), 5.18 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz), 5.34 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 6.71 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.10 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.22 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.53 (s, 4H), 7.58 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.5$ , 69.3, 84.8, 88.1, 110.1, 123.7, 124.8, 125.2, 128.4, 129.1, 129.6, 130.0, 130.6, 132.2, 136.4, 141.8, 173.1;  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -63.0$ ; IR (neto):  $\nu = 3343$ , 2921, 1724, 1324, 1063, 838, 743  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 476.0426, obtenido: 476.0440; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol =

70:30, 1 ml  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 9.2 min,  $t_R$  (minor) = 22.0 min.

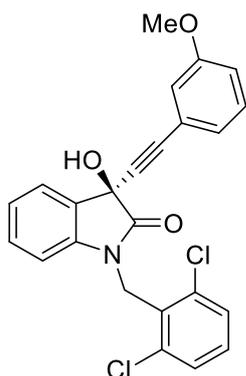
**Metil (R)-4-((1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)etnil)benzoato 24e.**



Sólido blanco, 78%. Mp (AcOEt): 193-195 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -106.5$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.81$  (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 5.17 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz), 5.34 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 6.70 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.09 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.21 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.35 (dd, 2H,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.7$  Hz), 7.47 (dd, 2H,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 1.6$  Hz), 7.58 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.94 (dd, 2H,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 1.6$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.5$ , 52.3, 69.4, 85.4, 88.5, 110.0, 123.6, 124.8, 126.3, 128.5, 129.1, 129.4, 129.7, 130.0, 130.1, 130.5, 131.9, 136.4, 141.8, 166.4, 173.2; IR (neto):  $\nu = 3401$ , 3074, 2921, 1713, 1277, 1051, 769, 751  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado

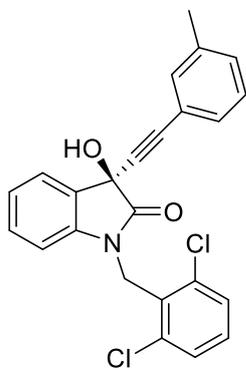
para  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 466.0607, obtenido: 466.0615; HPLC (Phenomenex Lux-Cellulose-1, hexano:isopropanol = 70:30, 1 ml  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 10.4 min,  $t_R$  (minor) = 13.9 min.

**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-3-((3-metoxifenil)etnil)indolin-2-ona 24f.**



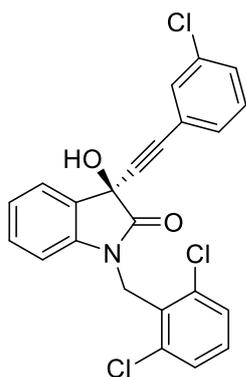
Sólido blanco, 71%. Mp (AcOEt): 146-148°C;  $[\alpha]_D^{25} = -74.0$  ( $c = 0.24$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 92% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.54$  (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.17 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz), 5.33 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 6.68 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 6.87 (ddd, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 0.9$  Hz), 6.95 (dd, 1H,  $J = 2.7$ ,  $J = 1.4$  Hz), 7.02 (dt, 1H,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 1.3$  Hz), 7.08 (td, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.0$  Hz), 7.17-7.22 (m, 3H), 7.34 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.58 (dd, 1H,  $J = 7.40$  Hz,  $J = 0.8$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.4, 55.3, 69.4, 85.4, 86.3, 109.9, 115.8, 116.6, 122.6, 123.6, 124.7, 128.8, 129.0, 129.3, 129.7, 130.0, 130.4, 136.4, 141.8, 159.2, 173.3$ ; IR (neto):  $\nu = 3361, 2946, 1709, 1171, 980, 763$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 438.0658, obtenido: 438.0653; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1  $\text{ml min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 11.8 min,  $t_R$  (minor) = 14.9 min.

**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-3-(*m*-toliletinil)indolin-2-ona 24g.**



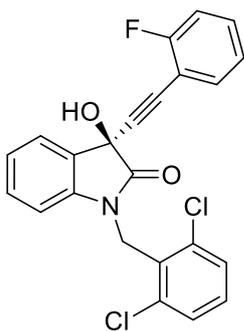
Sólido blanco, 77%. Mp (AcOEt): 99-101°C;  $[\alpha]_D^{25} = -116.7$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.29$  (s, 6H), 3.57 (s, 1H), 5.17 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 5.33 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 6.68 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.08 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.11-7.26 (m, 6H), 7.34 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.58 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.1, 40.4, 69.4, 85.3, 86.6, 109.9, 121.5, 123.5, 124.7, 128.1, 128.9, 129.0, 129.1, 129.7, 129.8, 129.9, 130.4, 132.6, 136.4, 137.9, 141.8, 173.4$ ; IR (neto):  $\nu = 3368, 2925, 2225, 1716, 1438, 980, 749, 688$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 422.0709, obtenido: 422.0717; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1  $\text{ml min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 19.3 min,  $t_R$  (minor) = 22.9 min.

**(R)-3-((3-clorofenil)etnil)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxiindolin-2-ona 24h.**



Sólido blanco, 80%. Mp (AcOEt): 198-200°C;  $[\alpha]_D^{25} = -127.2$  ( $c = 0.44$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.50$  (s, 1H), 5.17 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 5.33 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 6.70 (dt, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 0.8$  Hz), 7.09 (td, 1H,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 1.0$  Hz), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.57 (ddd, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 0.6$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.5, 69.3, 84.9, 86.9, 110.0, 123.4, 123.6, 124.7, 128.5, 129.1, 129.3, 129.5, 129.7, 130.0, 130.1, 130.6, 131.8, 134.1, 136.4, 141.8, 173.1$ ; IR (neto):  $\nu = 3333, 1939, 1709, 976, 753$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 442.0163, obtenido: 442.0175; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1  $\text{ml min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 9.6 min,  $t_R$  (minor) = 12.0 min.

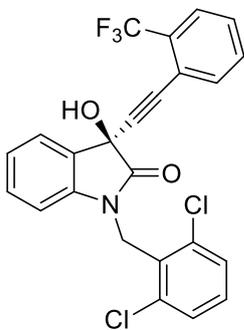
**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((2-fluorofenil)etnil)-3-hidroxiindolin-2-ona 24i.**



Sólido blanco, 81%. Mp (AcOEt): 139-141°C;  $[\alpha]_D^{25} = -97.8$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.69$  (s, 1H), 5.17 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 5.33 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 6.68 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.00-7.09 (m, 3H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.33 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.41 (td, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.8$  Hz), 7.59 (dd, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.3$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.4, 69.4, 79.9, 90.7, 110.0, 115.5$  ( $d_{\text{CF}} = 20.7$  Hz), 123.8 ( $d_{\text{CF}} = 3.8$  Hz), 124.8, 128.6, 129.0, 129.7, 130.0, 130.5, 130.7 ( $d_{\text{CF}} = 7.9$  Hz), 133.8, 136.4, 141.8, 162.9 ( $d_{\text{CF}} = 253.1$  Hz), 173.1;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -108.9$ ; IR (neto):  $\nu = 3333, 2928, 1712, 976, 753$   $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculated: 426.0458, obtenido: 426.0466; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 80:20,  $1 \text{ ml min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ):  $t_R$  (major) = 17.1 min,  $t_R$  (minor) = 20.4 min.

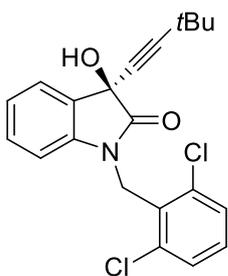
**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-3-((2-(trifluorometil)fenil)etnil)indolin-2-ona 24j.**



Sólido blanco, 74%. Mp (AcOEt): 151-153°C;  $[\alpha]_D^{25} = -86.7$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.78$  (s, 1H), 5.16 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 5.31 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 6.68 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.08 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.19 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.33 (dd, 2H,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.5, 69.3, 82.2, 91.0, 109.9, 123.6, 124.9, 125.8$  ( $q_{\text{CF}} = 5.1$  Hz), 128.4, 128.8, 129.0, 129.7, 130.0, 130.5, 131.3, 134.4, 136.4, 141.8, 172.9;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -62.1$ ; IR (neto):  $\nu = 3368, 1712, 1168, 1128, 763, 749$   $\text{cm}^{-1}$ ;

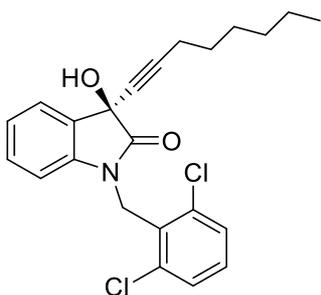
HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 476.0426, obtenido: 476.0415; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 80:20,  $1 \text{ ml min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ):  $t_R$  (major) = 14.9 min,  $t_R$  (minor) = 20.4 min.

**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3-hidroxiindolin-2-ona 24k.**



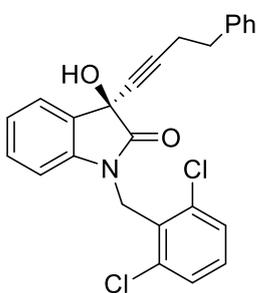
Aceite incoloro, 38%.  $[\alpha]_D^{25} = -88.1$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 84% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.20$  (s, 9H), 3.27 (s, 1H), 5.12 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz), 5.31 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz), 6.64 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.04 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.18 (dt, 2H,  $J = 15.5$  Hz,  $J = 8.1$  Hz), 7.33 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.48 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.5, 30.6, 40.3, 68.9, 75.6, 95.8, 109.7, 123.4, 129.0, 129.4, 129.9, 130.0, 136.4, 141.7, 173.7$ ; IR (neto):  $\nu = 3382, 2921, 1716, 988, 773, 747$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 388.0866, obtenido: 388.0880; HPLC (Phenomenex Lux-Cellulose-1, hexano:isopropanol = 90:10,  $1 \text{ ml min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ):  $t_R$  (major) = 9.0 min,  $t_R$  (minor) = 11.5 min.

**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-3-(oct-1-in-1-il)indolin-2-ona 24l.**



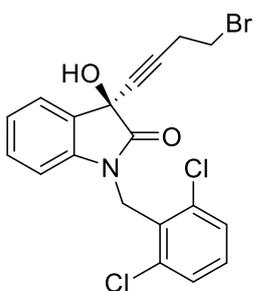
Aceite incoloro, 64%.  $[\alpha]_D^{25} = -60.9$  ( $c = 0.32$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 62% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86$  (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.21-1.36 (m, 6H), 1.48 (quint, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 2.20 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 3.31 (s, 1H), 5.14 (d, 1H,  $J = 14.7$  Hz), 5.29 (d, 1H,  $J = 15.8$  Hz), 6.64 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.04 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.33 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.49 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0$ , 18.9, 22.5, 28.1, 28.5, 31.2, 67.0, 77.0, 88.1, 109.8, 123.4, 124.5, 129.0, 129.3, 129.8, 129.9, 130.1, 141.7, 173.6; IR (neto):  $\nu = 3383$ , 2928, 2236, 1716, 1467, 749  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 416.1179, obtenido: 416.1191; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 80:20, 1 ml  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 9.4,  $t_R$  (minor) = 12.0 min.

**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-3-(4-fenilbut-1-in-1-il)indolin-2-ona 24m.**



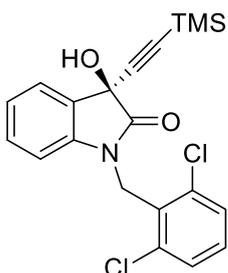
Aceite incoloro, 66%.  $[\alpha]_D^{25} = -30.0$  ( $c = 0.2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 64% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.50$  (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 2.80 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 3.29 (s, 1H), 5.15 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 5.27 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 6.66 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.05 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.15 - 7.20 (m, 5H), 7.23 (m, 2H), 7.33 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.45 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.2$ , 34.6, 40.4, 69.0, 77.8, 87.2, 109.8, 123.4, 124.6, 126.3, 128.4, 128.5, 129.0, 129.1, 129.8, 129.9, 130.2, 136.4, 140.3, 141.7, 173.5; IR (neto):  $\nu = 3367$ , 2926, 2232, 1715, 1437, 750, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 436.0866, obtenido: 436.0877; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1 ml  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 12.0 min,  $t_R$  (minor) = 17.2 min.

**(R)-3-(4-bromobut-1-in-1-il)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxiindolin-2-ona 24n.**



Sólido blanco, 62%. Mp (AcOEt): 166-168°C;  $[\alpha]_D^{25} = -65.3$  ( $c = 0.2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.79$  (td, 2H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 2.0$  Hz), 3.40 (td, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.8$  Hz), 3.45 (s, 1H), 5.14 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz), 5.29 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz), 6.67 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.06 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.34 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.50 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.3$ , 28.6, 40.4, 68.9, 79.1, 84.2, 109.9, 123.5, 124.6, 128.7, 129.0, 129.1, 129.7, 130.0, 130.4, 136.4, 141.8, 173.3; IR (neto):  $\nu = 3356$ , 2940, 2242, 1711, 1165, 753  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrCl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 437.9658, obtenido: 437.9672; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1 ml  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 10.1 min,  $t_R$  (minor) = 13.8 min.

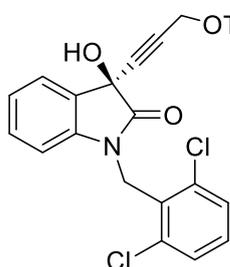
**(S)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-3-((trimetilsilil)etnil)indolin-2-ona 24o.**



Aceite incoloro, 57%.  $[\alpha]_D^{25} = -73.3$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.16$  (s, 9H), 3.28 (s, 1H), 5.13 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz), 5.31 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz), 6.65 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.06 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.34 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.50 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.4$ , 40.4, 69.2, 92.2, 101.1, 109.8, 123.5, 124.7, 128.6, 129.0, 129.7, 129.9, 130.4, 136.4, 141.9, 173.1; IR (neto):  $\nu = 3370$ , 2955, 2160, 1714, 981, 844, 753  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Si}$

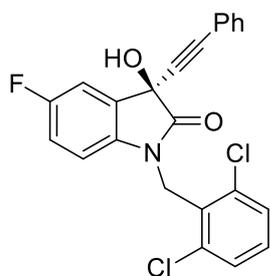
[M+H]<sup>+</sup>: 404.0635, obtenido: 404.0636; HPLC (Phenomenex Lux-Cellulose-1, hexano:isopropanol = 95:5, 1 ml min<sup>-1</sup>, λ = 254 nm): t<sub>R</sub> (major) = 12.1 min, t<sub>R</sub> (minor) = 18.2 min.

**(R)-3-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxiindolin-2-ona 24p.**



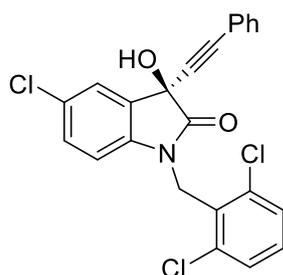
Aceite Amarillo claro, 56%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -37.8 (c = 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 70% ee); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.07 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 3.42 (s, 1H), 5.14 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 5.27 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.33 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 7.4 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.2, 18.2, 25.7, 40.4, 51.7, 68.9, 81.3, 85.5, 109.8, 123.4, 124.7, 128.5, 129.0, 129.7, 129.9, 130.4, 136.4, 141.8, 173.1; IR (neto): ν = 3389, 2929, 1722, 1089, 996, 836, 778 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 476.1210, obtenido: 476.1187; HPLC (Phenomenex Lux-Cellulose-1, hexano:isopropanol = 90:10, 1 ml min<sup>-1</sup>, λ = 254 nm): t<sub>R</sub> (major) = 11.8 min, t<sub>R</sub> (minor) = 18.0 min.

**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-5-fluoro-3-hidroxi-3-(feniletinil)indolin-2-ona 25a.**



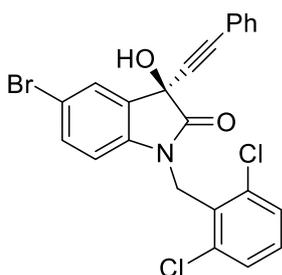
Sólido blanco, 76%. Mp (AcOEt): 204-206°C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -24.5 (c = 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 96% ee); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.49 (s, 1H), 5.16 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 5.32 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.61 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 4.0 Hz), 6.90 (td, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.7 Hz), 7.22 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, J = 7.4 Hz), 7.27-7.36 (m, 6H), 7.42-7.45 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 40.5, 68.9, 85.2, 87.5, 110.7 (d J<sub>CF</sub> = 8.5 Hz), 112.7 (d J<sub>CF</sub> = 24.9 Hz), 116.6, 116.8, 121.5, 129.2, 129.6, 129.7, 130.2, 131.2, 131.9, 132.4 (d J<sub>CF</sub> = 7.7 Hz), 135.8, 138.1, 159.0 (d J<sub>CF</sub> = 239.8 Hz), 172.8; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -118.9; IR (neto): ν = 3340, 2924, 1713, 1489, 1442, 1264, 1137, 764, 695, 579 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 426.0458, obtenido: 426.0470; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1 mL min<sup>-1</sup>, λ = 254 nm): t<sub>R</sub> (major) = 11.0 min, t<sub>R</sub> (minor) = 12.8 min.

**(R)-5-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-3-(feniletinil)indolin-2-ona 25b.**



Sólido blanco, 66%. Mp (AcOEt): 224-226°C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -92.6 (c = 0.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 84% ee); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.45 (s, 1H), 5.16 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 5.32 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.2 Hz), 7.22 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, J = 7.6 Hz), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.35 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J = 2.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 40.6, 68.7, 85.3, 87.3, 111.3, 121.4, 124.8, 127.6, 129.2, 129.6, 129.7, 130.1, 130.2, 131.2, 131.9, 132.6, 135.8, 140.7, 172.6; IR (neto): ν = 3347, 2924, 1721, 1438, 1170, 978, 753, 688 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 442.0163, obtenido: 442.0169; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 85:15, 1 mL min<sup>-1</sup>, λ = 254 nm): t<sub>R</sub> (major) = 19.5 min, t<sub>R</sub> (minor) = 22.1 min.

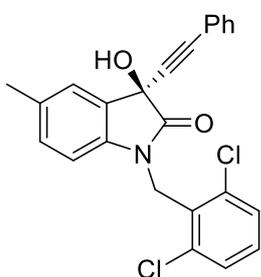
**(R)-5-bromo-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-3-(feniletinil)indolin-2-ona 25c.**



Aceite incoloro, 45%.  $[\alpha]_D^{25} = -120.5$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , >99% ee);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.44$  (s, 1H), 5.15 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 5.31 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 6.56 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.22 (dd, 1H,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 7.5$  Hz), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.68 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 40.6, 68.7, 85.3, 87.3, 111.8, 115.2, 121.4, 127.5, 127.6, 129.2, 129.6, 129.7, 130.1, 131.2, 131.9, 132.9, 133.1, 135.8, 141.2, 172.4$ . IR (neto):  $\nu = 3337, 1717, 1601, 1485, 1434, 1329, 166, 981, 757, 692$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS

(ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 485.9658, obtenido: 485.9669; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 85:15,  $1$   $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 19.0 min,  $t_R$  (minor) = 22.0 min.

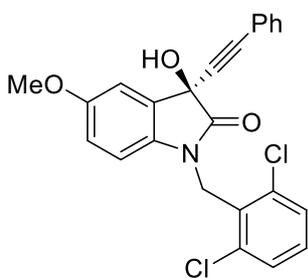
**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-5-metil-3-(feniletinil)indolin-2-ona 25d.**



Sólido blanco, 58%. Mp (AcOEt): 220-222°C;  $[\alpha]_D^{25} = -168.8$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94% ee);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.30$  (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 5.15 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz), 5.31 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 6.57 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 6.99 (ddt, 1H,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 0.7$  Hz), 7.20 (dd, 1H,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 7.4$  Hz), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.34 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.40 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 20.9, 39.3, 69.0, 84.7, 88.3, 109.3, 121.7, 125.4, 129.2, 129.5, 130.4, 130.5, 130.7, 131.1, 131.8, 132.7, 135.8, 139.4, 173.0$ ; IR (neto):  $\nu = 3376, 3076, 1699, 1492,$

1434, 1340, 1061, 760, 695  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 422.0709, obtenido: 422.0716; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30,  $1$   $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 11.4 min,  $t_R$  (minor) = 14.8 min.

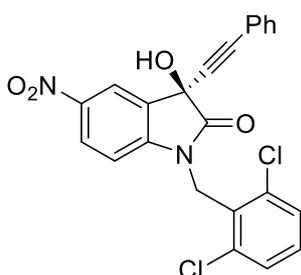
**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-5-metoxi-3-(feniletinil)indolin-2-ona 25e.**



Sólido blanco, 71%. Mp (AcOEt): 206-209°C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.68$  (s, 3H), 5.00 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz), 5.18 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz), 6.59 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 6.82 (dd, 1H,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 2.6$  Hz), 7.09 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz), 7.22 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 6H), 7.50 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 40.5, 55.9, 69.2, 84.8, 88.2, 110.1, 111.7, 114.7, 121.7, 129.2, 129.6, 130.4, 131.1, 131.2, 131.8, 131.9, 134.9, 135.9, 156.2, 172.7$ ; IR (neto):  $\nu = 3304, 2927, 1706, 1489, 1442, 985, 757, 684$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado

para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 438.0658, obtenido: 438.0671; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30,  $1$   $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 14.7 min,  $t_R$  (minor) = 21.3 min;  $[\alpha]_D^{25} = -141.5$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% ee).

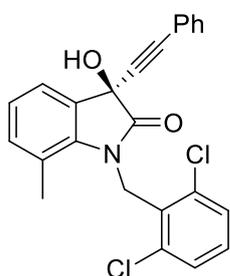
**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-5-nitro-3-(feniletinil)indolin-2-ona 25f.**



Aceite amarillo, 47%.  $[\alpha]_D^{25} = -76.3$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% ee);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 5.18$  (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 5.29 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 7.04 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 7.37-7.41 (m, 6H), 7.55 (dd, 2H,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 0.6$  Hz), 7.64 (s, 1H), 8.27-8.30 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 40.4, 68.2, 85.7, 86.5, 110.3, 120.0, 121.2, 127.5, 129.2, 129.6, 129.8, 129.9, 131.3, 131.4, 131.5, 132.0, 135.8, 143.5, 147.7, 173.1$ ; IR (neto):  $\nu = 3387, 1735, 1612, 1485, 1431, 1337,$

1079, 750, 695  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 475.0223, obtenido: 475.0234; HPLC (Phenomenex Lux Amylose-2, hexano:isopropanol = 80:20, 1 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (major) = 34.3 min,  $t_R$  (minor) = 41.5 min.

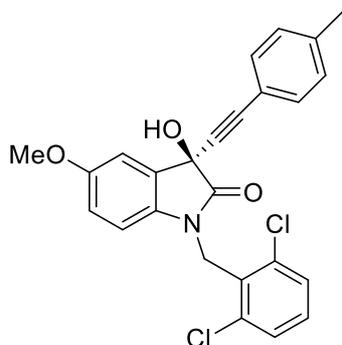
*(R)*-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-7-metil-3-(feniletinil)indolin-2-ona **25g**.



Aceite amarillo, 77%.  $[\alpha]_D^{25} = +71.5$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90% ee);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2.37$  (s, 3H), 5.34 (d, 2H,  $J = 3.2$  Hz), 7.00 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.08 (ddd, 1H,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 0.8$  Hz), 7.11 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 7H), 7.44 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 19.2$ , 43.4, 68.3, 84.7, 88.3, 120.5, 121.8, 122.8, 123.5, 129.2, 129.5, 130.2, 130.3, 131.5, 131.7, 132.0, 134.1, 135.1, 140.6, 174.0; IR (neto):  $\nu = 3380$ , 2971, 1713, 1449, 1366, 1116, 949, 750, 688  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 422.0709, obtenido: 422.0714; HPLC

(Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 11.7 min,  $t_R$  (minor) = 18.4 min.

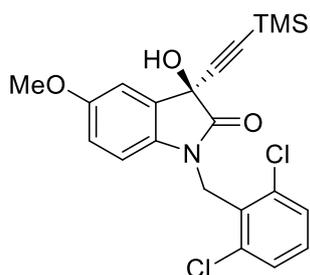
*(R)*-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-5-metoxi-3-(*p*-toliletinil)indolin-2-ona **25h**.



Sólido blanco, 75%. Mp (AcOEt): 227-228°C;  $[\alpha]_D^{25} = -308.1$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% ee);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2.28$  (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.00 (d, 1H,  $J = 15.4$ ), 5.18 (d, 1H,  $J = 15.4$ ), 6.59 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 6.82 (dd, 1H,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 2.6$  Hz), 7.08 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz), 7.16 (s, 1H), 7.18 (d, 2H,  $J = 4.6$  Hz), 7.26 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 7.37 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.50 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 21.4$ , 40.5, 56.0, 69.2, 85.0, 87.5, 110.1, 111.7, 114.7, 118.7, 129.5, 129.8, 130.4, 131.1, 131.8, 132.0, 134.9, 135.9, 139.4, 156.1, 172.8; IR (neto):  $\nu = 3329$ , 1710, 1496, 1188, 1155, 807, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 452.0815, obtenido: 452.0823; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 12.8 min,  $t_R$  (minor) = 20.9 min.

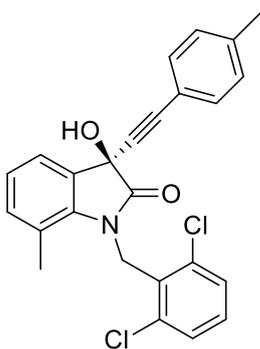
*(S)*-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-5-metoxi-3-((trimetilsilil)etinil)indolin-2-ona **25i**.



Aceite incoloro, 50%.  $[\alpha]_D^{25} = -119.7$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 88% ee);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.16$  (s, 9H), 3.37 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.11 (d, 1H,  $J = 14.8$  Hz), 5.28 (d, 1H,  $J = 14.8$  Hz), 6.55 (dd, 1H,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 0.7$  Hz), 6.70 (ddt, 1H,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 0.5$  Hz), 7.11 (dd, 1H,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 0.7$  Hz), 7.20 (ddd, 1H,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 0.9$  Hz), 7.33 (dd 2H,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 0.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.37$ , 40.4, 55.7, 69.5, 92.3, 101.1, 110.4, 111.3, 115.2, 128.9, 129.7, 129.8, 129.9, 135.0, 136.4, 156.4, 172.9; IR (neto):  $\nu =$

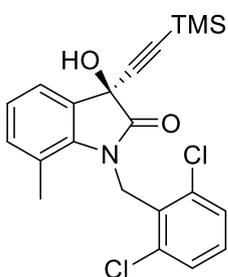
3405, 1717, 1485, 1431, 1213, 1036, 807, 601  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 434.0741, obtenido: 434.0756; HPLC (Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:isopropanol = 95:5, 1 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 13.5 min,  $t_R$  (minor) = 15.8 min.

**(R)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-7-metil-3-(p-toliletinil)indolin-2-ona 25j.**



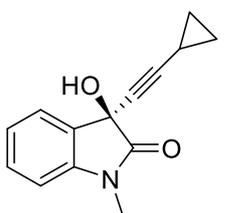
Sólido blanco, 92%. Mp (AcOEt): 182-183°C;  $[\alpha]_D^{25} = +86.5$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.28$  (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 5.34 (d, 2H,  $J = 2.1$  Hz), 6.99 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 4H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.44 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 19.2, 21.4, 43.4, 68.3, 84.8, 87.6, 118.7, 120.5, 122.8, 123.4, 129.5, 129.8, 130.2, 131.6, 131.7, 132.0, 134.1, 135.0, 139.3, 140.6, 174.1$ ; IR (neto):  $\nu = 3286, 176, 1362, 1195, 1112, 1018, 811, 775, 742$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 436.0866, obtenido: 436.0879; HPLC (Chiralpak AD-H, hexano:isopropanol = 70:30, 1  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm)  $t_R$  (major) = 10.5 min,  $t_R$  (minor) = 17.8 min.

**(S)-1-(2,6-diclorobencil)-3-hidroxi-7-metil-3-((trimetilsilil)etnil)indolin-2-ona 25k.**



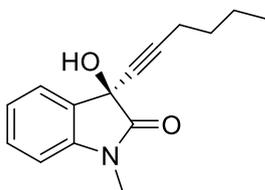
Aceite incoloro, 61%;  $[\alpha]_D^{25} = +83.0$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.14$  (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 5.37 (d, 1H,  $J = 16.4$  Hz), 5.46 (d, 1H,  $J = 16.4$  Hz), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.29 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.39-7.41 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.39, 18.9, 43.4, 68.6, 92.0, 101.9, 120.3, 122.8, 123.6, 129.0, 129.4, 131.3, 134.3, 135.3, 140.7, 174.3$ ; IR (neto):  $\nu = 3351, 1699, 1358, 1155, 775, 739, 576$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 418.0791, obtenido: 418.0801; HPLC (Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:isopropanol = 95:5, 1  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 13.4 min,  $t_R$  (minor) = 19.0 min.

**(R)-3-(ciclopropiletinil)-3-hidroxi-1-metilindolin-2-ona 26a.**



Sólido amarillo, 70%. Mp (AcOEt): 177-180°C;  $[\alpha]_D^{25} = -22.0$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.67$ -0.77 (4H), 1.24 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 6.81 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.10 (dd, 2H,  $J = 11.0, 4.1$  Hz), 7.33 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.49 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.43, 8.41, 8.44, 26.5, 69.1, 72.0, 90.8, 108.6, 123.5, 124.4, 129.3, 130.1, 142.9, 174.1$ ; IR (neto):  $\nu = 3277, 2232, 1703, 1609, 1468, 1374, 1348, 1088, 1014, 919, 765, 648$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 250.0838, obtenido: 250.0842; HPLC (Phenomenex Lux i-Amylose-3, hexano:isopropanol = 90:10, 1  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 21.2 min,  $t_R$  (minor) = 23.9 min.

**(R)-3-(hex-1-in-1-il)-3-hidroxi-1-metilindolin-2-ona 26b.**



Aceite incoloro, 60%.  $[\alpha]_D^{25} = -16.1$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 74% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86$  (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 1.35 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 2.20 (dd, 2H,  $J = 10.7, 3.8$  Hz), 3.20 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 6.82 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.12 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.33 (dd, 1H,  $J = 11.4, 4.1$ ), 7.51 (dd, 1H,  $J = 7.4, 1.2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.5, 18.5, 21.8, 26.5, 30.2, 69.1, 76.8, 87.5, 108.6, 123.5, 124.4, 129.3, 130.2, 142.9, 174.2$ ; IR (neto):  $\nu = 3311, 1713, 1606, 1459, 1363, 1090, 1017, 751, 740, 700$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 266.1151, obtenido: 266.1158; HPLC (Phenomenex Lux i-Amylose-3, hexano:isopropanol = 90:10, 1  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm):  $t_R$  (major) = 15.5 min,  $t_R$  (minor) = 17.7 min.

## 5.5 Bibliografía

- (1) a) Zhang, H.; Kamano, Y.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Itokawa, H.; Pettit, G. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5523-5528; b) Peddibhotla, S. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 20-38. c) S. Hibino, S.; Choshi, T. *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, *18*, 66-876. d) Erkizan, H. V.; Kong, Y.; Merchant, M.; Schlottmann, S.; Barber-Rotenberg, J. S.; Yuan, L.; Abaan, O. D.; Chou, T.; Dakshanamurthy, S.; Brown, M. L.; Üren, A.; Toretzky, J. A. *Nat. Med.* **2009**, *15*, 750-756. e) Itoh, T.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3854-3857. f) Brandão, P.; Burke, A. J. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4927-4957.
- (2) a) Barber-Rotenberg, J.S.; Selvanathan, S.P.; Kong, Y.; Erkizan, H.V.; Snyder, T.M.; Hong, S.P.; Kobs, C.L.; South, N.L.; Summer, S.; Monroe, P.J.; Chruszcz, M.; Dobrev, V.; Tosso, P. N. Scher, L. J.; Minor, W.; Brown, M. L.; Metallo, S. J.; Üren, A. Toretzky, J. A. *Oncotarget* **2012**, *3*, 172-182. b) Tokunaga, T.; Hume, W.E.; Umezome, T.; Okazaki, K.; Ueki, Y.; Kumagai, K.; Hourai, S.; Nagamine, J.; Seki, H.; Taiji, M.; Noguchi, H.; Nagata, R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4641-4649. c) Hewawasam, P.; Erway, M.; Moon, S.L.; Knipe, J.; Weiner, H.; Boissard, C.G.; Post-Munson, D.J.; Gao, Q.; Huang, S.; Gribkoff, V.K.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1487-1499. d) Totobenazara, J.; Bacalhau, P.; San Juna, A.A.; Marques, C. S.; Fernandes, L.; Goth, A.; Caldeira, A. T.; Martins, R.; Burke, A. J. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 3580-3588.
- (3) Para revisiones, ver: a) Mohammadi, S.; Heiran, R.; Herrera, R. P.; Marqués-López, E. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2131. b) Cao, Z.-Y.; Zhou, F.; Zhou, J. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1443. c) Kumara, A.; Chimni, S. S. *RSC Advances* **2012**, *2*, 9748. d) Yu, B.; Xing, H.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1000
- (4) Sarciron, M. E.; Audin, P.; Delabre, I.; Gabrion, C.; Petavy, A. F.; Paris, J. *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82*, 605-609.
- (5) a) Boechat, N.; Kover, W. B.; Bongertz, V.; Bastos, M. M.; Romeiro, N. C.; Azevedo, M. L. G.; Wollinger, W. *Med. Chem.* **2007**, *3*, 533-542. b) Chander, S.; Tang, C.-R.; Penta, A.; Wang, P.; Bhagwat, D. P.; Vanthuyne, N.; Albalat, M.; Patel, P.; Sankpal, S.; Zheng, Y.-T.; Sankaranarayanan, M. *Bioorg. Chem.* **2018**, 212-222.
- (6) Prathima, P. S.; Bikshapathi, R.; Poornachandra, Y.; Himabindu, V.; Kumar, G. J.; Jagadeesh, N.; Kumar, C. G.; Rao, V. J. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **2017**, *17*, 1963-1970.
- (7) Klenc, J.; Raux, E.; Barnes, S.; Sullivan, S.; Duszynska, B.; Bojarski, A. J.; Strekowski, L. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 217-220.
- (8) a) Laxmikeshav, K.; Sakla, A. P.; Rasane, S.; John, S. E.; Shankaraiah, N. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 7004-7012. b) Yaragorla, S.; Dada, R.; Pareek, A. *ChemistrySelect*, **2018**, *3*, 495 -499. c) Yaragorla, S.; Dada, R.; Rajesh, P.; Sharma, M. *ACS Omega* **2018**, *3*, 2934-294. d) Beveridge, R. E.; Hu, Y.; Gregoire, B.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8447-8461. e) Lee, Y.-C.; Patil, S.; Golz, C.; Strohmman, C.; Ziegler, S.; Kumar, K.; Waldmann, H. A. *Nature Commun.* **2017**, 14043. f) Yaragorla, S.; Pareek, A.; Dada, R. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3068-3075 g) Kumarswamyreddy, N.; Prakash, M.; Jayakumar, S.; Kesavan, V. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 54316-54320.
- (9) a) Xu, Y.-W.; Li, L.; Hu, X.-P. *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 9534-9538. b) Sun, Y. L.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2420-2429 c) Roh, H. J.; Kim, G.; Cho, S.; Ryu, J. Y.; Lee, J.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.*, **2018**, *59*, 1484-1488. d) Roh, H. J.; Seo, D. Y.; Ryu, J. Y.; Lee, J.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 4094-4098. e) Roh, H. J.; Seo, D. Y.; Ryu, J. Y.; Lee, J.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 4094-4098. f) Roh, H. J.; Kim, S. Y.; Min, B. K.; Kim, J. N. *Tetrahedron*

*Let.*, **2017**, *58*, 21-24. g) Roh, H. J.; Seo, D. Y.; Ryu, J. Y.; Lee, J.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 4094-4098. h) Siddiqui, I. R.; Rahila; Shamim, S.; Rai, P.; Shireen; Waseem, M. A.; Abumhdi, A. A. H. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 6991-6994.

(10) a) Sun, Z.; Xiang, K.; Tao, H.; Guo, L.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6133-6139. b) Kalvacherla, B.; Batthula, S.; Balasubramanian, S.; Palakodety, R. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 3824-3828. c) Yaragorla, S.; Dada, R.; Singh, G.; Pareek, A.; Rana, M.; Sharma, A. K. *ChemistrySelect*, **2016**, *1*, 6902-6906. d) Roh, H. J.; Lim, J. W.; Ryu, J. Y.; Lee, J.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 4280-4283.

(11) a) Yu, B.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 673-698. b) Ye, N.; Chen, H.; Wold, E. A.; Shi, P.-Y.; Zhou, J. *ACS Infect. Dis.* **2016**, *2*, 382-392. c) Panda, S. S.; Jones, R. A.; Bachawala, P.; Mohapatra, P. P. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2017**, *17*, 1515-1536.

(12) Para revisiones seleccionas, ver: a) Marti, C.; Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209-2219. b) Trost, B. M.; Brennan, M. K. *Synthesis* **2009**, 3003-3025. c) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748-8758. d) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104-6155. e) Cheng, D.; Ishihara, Y.; Tan, B.; Barbas, C. F. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 743-762. f) Bariwal, J.; Voskressensky, L. G.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 3831-3848. h) Ding, A.; Meazza, M.; Guo, H.; Yang, J. W.; Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5946-5996.

(13) a) Wu, Z.-Y.; Zhang, Z.-W.; Ding, L.-L.; Xiang, M.; Luo, S.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152577. b) Paplal, B.; Sathish, K.; Nagaraju, S.; Kashinath, D. *Catal. Commun.* **2020**, *135*, 105874. c) Sing, V. K.; Upadhyay, A.; Krishna, R.; Singh, P. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 156-158. d) Lazreg, F.; Lesieur, M.; Samson, A. J.; Cazin, C. S. J. *ChemCatChem.*, **2016**, *8*, 209-213. e) Dhara, K.; Kapat, A.; Ghosh, T.; Dash, J. *Synthesis* **2016**, *48*, 4226-4268. f) Chouhan, M.; Senwar, K. R.; Kumar, K.; Sharma, R.; Nair, V. A. *Synthesis*, **2014**, *46*, 195-202. g) Fu, X.-P.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2011**, *13*, 549-553.

(14) Chen, Q.; Tang, Y.; Huang, T.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5286-5289.

(15) Xu, N.; Gu, D. W.; Zi, J.; Wu, X. Y.; Guo, X. X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2439-2442.

(16) He, H.; Yang, Z.; Chai, Y.; Wu, R.; Chen, P.; Zhou, J.; Zhou, H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5739-5743.

(17) Moskowicz, M.; Wolf, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3402-3406.

(18) Paria, S.; Lee, H. J.; Maruoka, K. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2395-2399.

(19) Jiang, D.; Tang, P.; Tan, Q.; Yang, Z.; He, L.; Zhang, M. *Chem. - A Eur. J.* **2020**, *26*, 15830-15834.

(20) Chen, J. F.; Li, C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4686-4691.

(21) Chen, L.; Huang, G.; Liu, M.; Huang, Z.; Chen, F. E. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3497-3501.

(22) a) Shintani, R.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6822-6824. b) Trost, B. M.; Xie, J.; Sieber, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611-20622. c) Aikawa, K.; Mimura, S.; Numata, Y.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 62-65.

(23) Liu, Y.; Xue, J.; Sun, Z.; Liu, D.; Xing, Y.; Li, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 43-47.

(24) Ver referencias 33a, 33c, 33d y 34 del *Capítulo 1. Introducción y objetivos.*

(25) Ver referencia 35 del *Capítulo 1. Introducción y objetivos.*

## **Capítulo 6**

---

Adición catalítica enantioselectiva de  
derivados de alquilzinc a iminas  
derivadas de isatinas



## **Capítulo 6.** Adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a iminas derivadas de isatinas

---

<b>6.1 Introducción y antecedentes bibliográficos</b>	183
<b>6.2 Objetivos</b>	188
<b>6.3 Resultados y discusión</b>	189
6.3.1 <i>Síntesis de las iminas derivadas de isatina</i>	189
6.3.2 <i>Optimización de las condiciones de reacción de adición enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a iminas derivadas de isatinas</i>	190
6.3.3 <i>Estudio del alcance de la reacción</i>	191
<b>6.4 Métodos experimentales y caracterización de productos</b>	199
6.4.1 <i>Información general</i>	199
6.4.2 <i>Síntesis de las iminas 27a, 27c-f</i>	199
6.4.3 <i>Síntesis de las iminas 27b, 27g-k, 27m, 27q, 27r y 27t</i>	201
6.4.4 <i>Síntesis de las iminas 27l, 27n-p y 27s</i>	204
6.4.5 <i>Preparación de los racematos de los 3-alquinil-3-amino-2-oxindoles</i>	206
6.4.6 <i>Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a isatinas</i>	206
<b>6.5 Bibliografía</b>	220

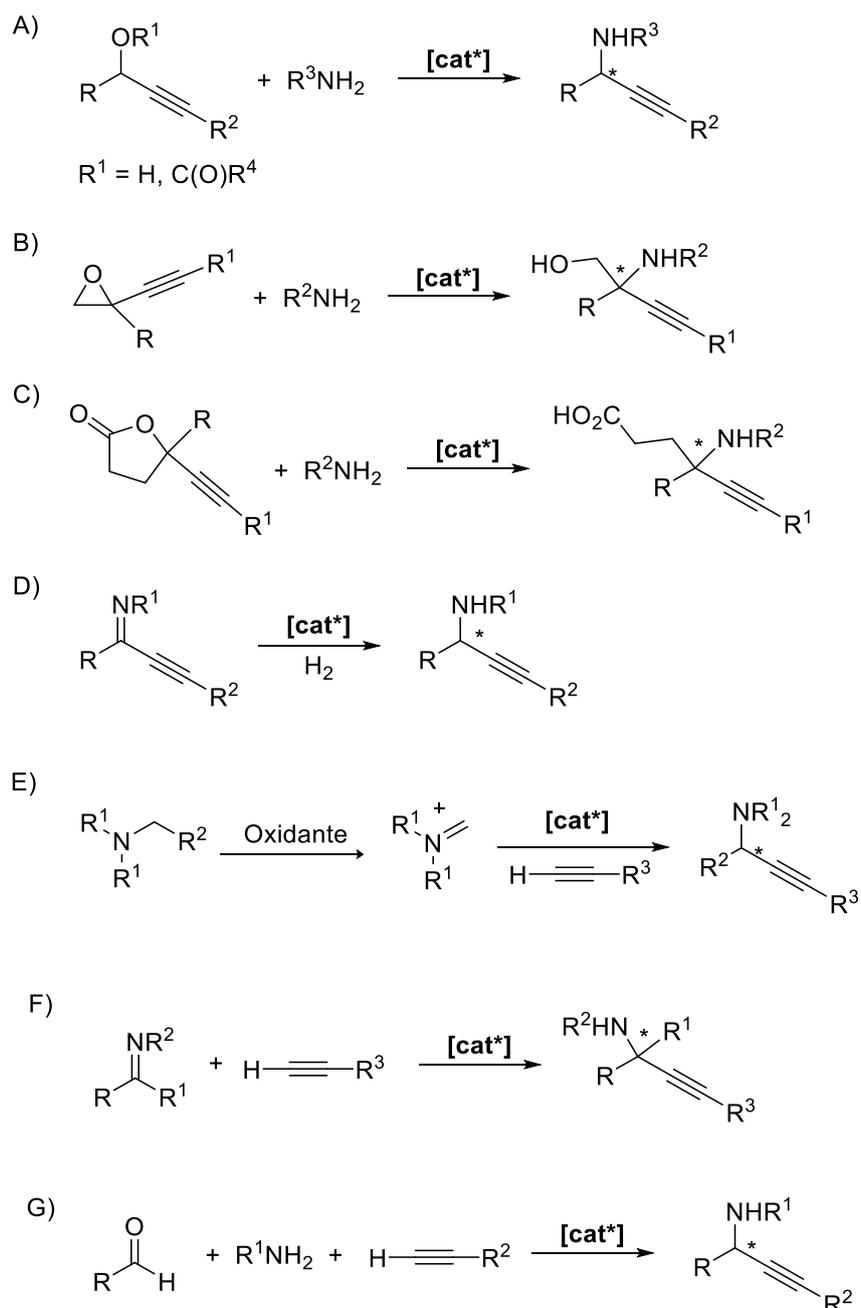


## 6.1 Introducción y antecedentes bibliográficos

Las aminas propargílicas quirales son relevantes intermedios sintéticos en la preparación de diferentes compuestos nitrogenados<sup>1</sup> y su estructura está presente en diferentes compuestos biológicamente activos y productos naturales.<sup>2</sup> En consecuencia, se han desarrollado muchas metodologías sintéticas<sup>3</sup> para acceder a estos compuestos, que incluyen la aminación de alquínil ésteres o alcoholes (Esquema 1, A), la apertura de alquínil epóxidos y lactonas (Esquema 1, B y C), la hidrogenación de alquínil iminas (Esquema 1, D), la funcionalización oxidativa fotorredox o catalizada por metales de transición de aminas terciarias seguida de alquínilación (Esquema 1, E) y otros métodos enzimáticos y organocatalíticos. De entre todos estos métodos, la adición de alquínos terminales a las correspondientes iminas promovida por metales (Esquema 1, F) representa el enfoque más sencillo para la síntesis enantioselectiva de estas estructuras,<sup>4</sup> incluyendo la versión tricomponente (alquino-amina-aldehído) de esta reacción (reacciones A<sup>3</sup> coupling; Esquema 1, G).<sup>5</sup>

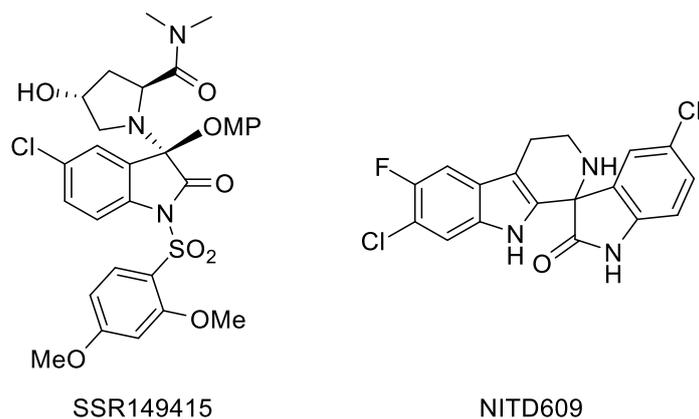
En los últimos años, esta metodología ha sido ampliamente explorada y en bibliografía se pueden encontrar muchos ejemplos de adiciones enantioselectivas catalizadas por rodio, plata o níquel, aunque el uso de derivados alquínil-cobre y zinc en presencia de ligandos quirales ha sido el procedimiento más utilizado, como ya se ha comentado en la introducción de esta memoria.

Sin embargo, aunque la alquínilación asimétrica de aldiminas mediada por zinc ha sido ampliamente estudiada, la obtención de propargilaminas cuaternarias quirales a partir de cetiminas constituye un objetivo más desafiante, debido a la menor reactividad de estas hacia los alquíniluros y la mayor dificultad a la hora de discriminar entre las dos caras enantiotópicas del doble enlace carbono-nitrógeno para lograr un alto enantiocontrol.<sup>6</sup> En estos últimos años, los esfuerzos se han centrado en aumentar el carácter electrofílico del resto de cetimina mediante la introducción de grupos aceptores de electrones tanto en el nitrógeno como en la posición  $\alpha$  de la imina.



**Esquema 1.** Métodos de obtención de aminas propargílicas ópticamente activas.

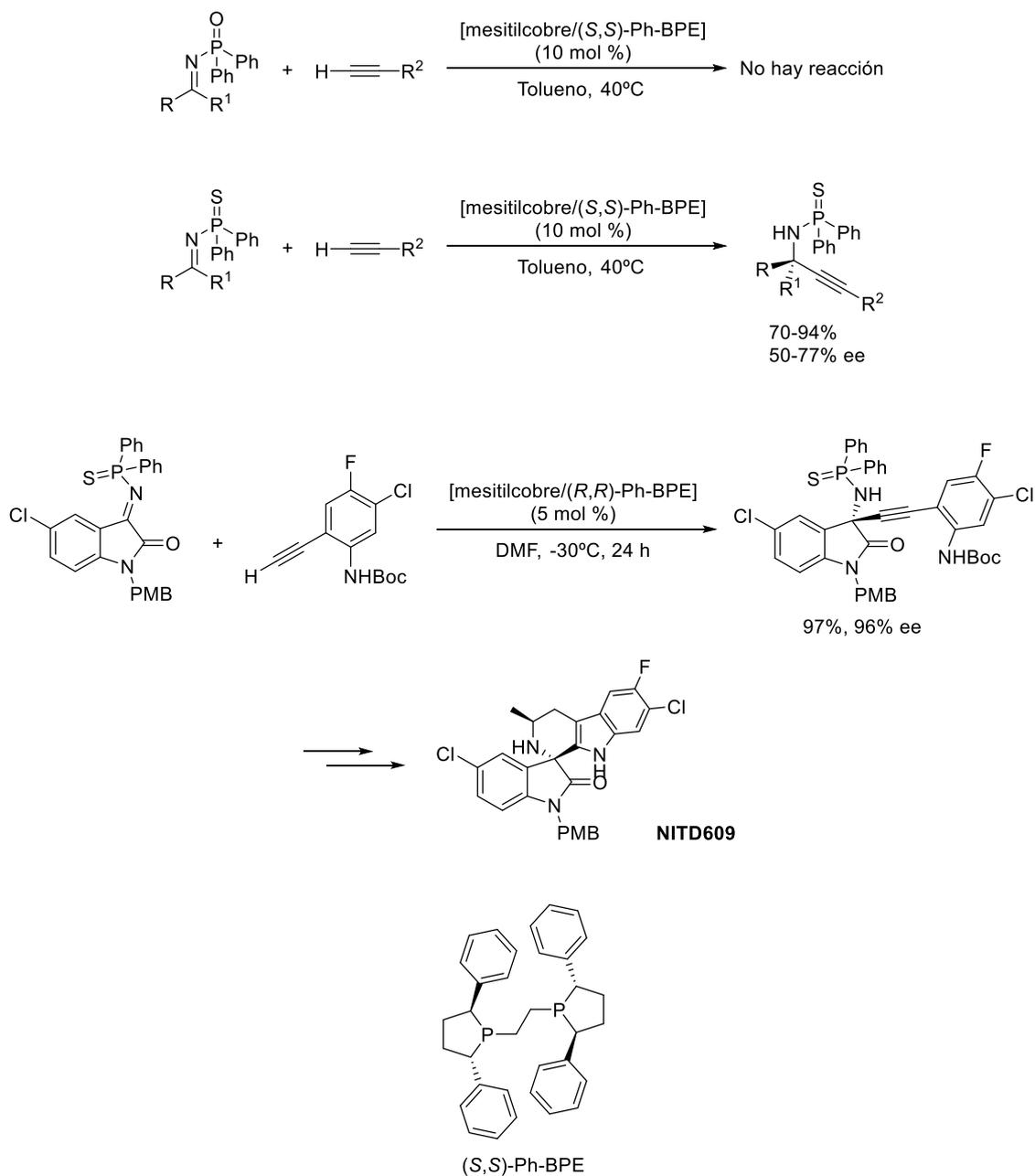
De entre los distintos derivados de aminas propargílicas quirales procedentes de iminas activadas, aquellas con una unidad de 3-amino-2-oxindol podrían ser de particular interés, ya que el fragmento de 3-amino-2-oxindol<sup>7</sup> está presente en diversos productos naturales y compuestos con actividad farmacológica relevante, como el antagonista del receptor de la arginina-vasopresina (AVN) denominado SSR149415 (Figura 1).<sup>8</sup> Esta sustancia permite inhibir el anclaje de la hormona AVN, evitando así problemas de vasoconstricción, y se emplea en el tratamiento de la ansiedad y la depresión. También es un derivado de 3-amino-2-oxindol el fármaco NITD609, empleado para tratar la malaria, pues muestra una elevada eficacia frente al protozoo *Plasmodium falciparum*, parásito transmitido por mosquitos responsable de desencadenar la enfermedad (Figura 1).<sup>9</sup>



**Figura 1.** 3-amino-2-oxindoles con actividad farmacológica.

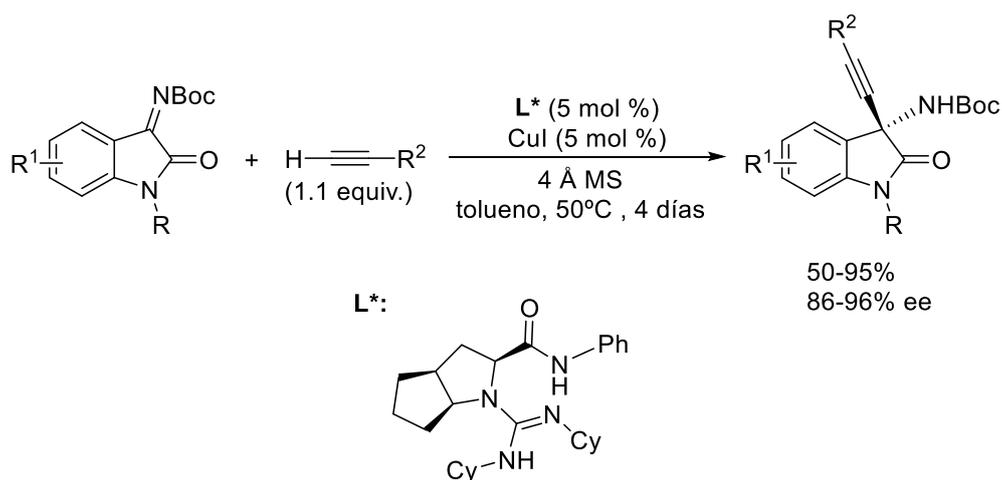
Aunque la alquilación enantioselectiva catalítica de isatinas y las reacciones enantioselectivas catalíticas que involucran cetiminas derivadas de isatinas han sido bien exploradas,<sup>10</sup> sólo se han encontrado dos ejemplos de adición enantioselectiva catalítica de alquinos terminales a cetiminas derivadas de isatinas en la bibliografía.

El grupo de Shibasaki ha desarrollado la adición de derivados de alquilzinc a tiofosfinoilcetiminas catalizada por complejos mesitilcobre/bisfosfina<sup>11</sup> y ha aplicado este protocolo a la síntesis enantioselectiva del agente antipalúdico NITD609<sup>12</sup> (Esquema 2). La presencia del átomo de azufre del grupo tiofosfinoilo, que se comporta como una base de Lewis blanda capaz de coordinar al cobre, sobre el nitrógeno de la cetimina es esencial para que la reacción ocurra, ya que empleando la fosfinoilimina análoga la reacción no tiene lugar.



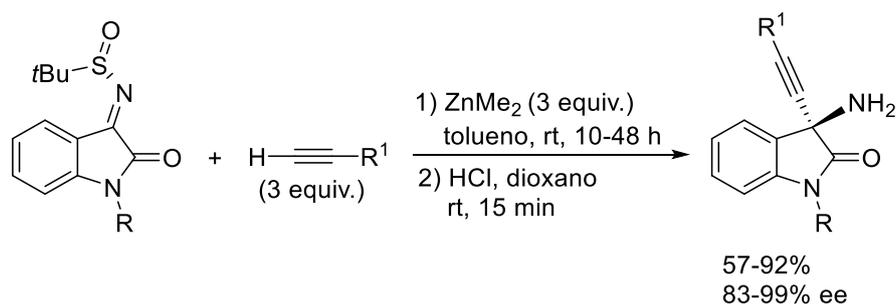
**Esquema 2.** Alquinilación asimétrica de tiosfinoilcetimas de Shibasaki y síntesis del antipalúdico NITD609.

Recientemente, el grupo de Liu empleó un complejo quiral de cobre/guanida en la adición de derivados de fenilacetileno y diversos alquinos alifáticos a N-Boc-cetimas derivadas de isatina (Esquema 3).<sup>13</sup> La reacción transcurrió con buenos rendimientos y elevado enantiocontrol, también al emplear otros grupos protectores activantes sobre el nitrógeno de la imina como Cbz o el resto  $-\text{CO}_2\text{Et}$ , aunque fueron necesarios hasta 4 días de agitación a  $50^\circ\text{C}$  para alcanzar dichos resultados.



**Esquema 3.** Alquilación enantioselectiva de Boc-iminas derivadas de isatinas catalizada por cobre.

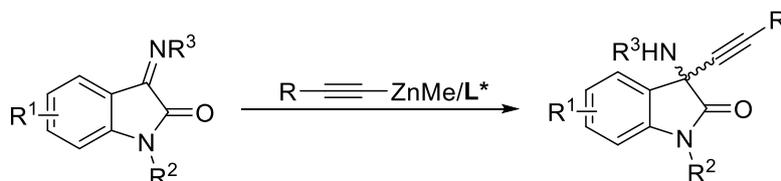
También se ha encontrado un único ejemplo en la bibliografía de la versión diastereoselectiva de esta reacción, que involucra a N-terbutanosulfinilcetiminas quirales derivadas de isatina (Esquema 4).<sup>14</sup> Los autores del trabajo utilizan el grupo sulfinilo como auxiliar quiral inductor de la diastereoselectividad para, tras la reacción de alquilación con derivados de alquilzinc, eliminar el auxiliar en medio ácido y obtener los correspondientes 3-alkinil-3-amino-2-oxindoles con buen rendimiento químico y alta enantioselectividad.



**Esquema 4.** Alquilación diastereoselectiva de N-terbutanosulfinilcetiminas quirales.

## 6.2 Objetivos

Teniendo en cuenta la potencial aplicabilidad de las propargilaminas ópticamente activas con esqueleto de 3-amino-2-oxindol y ante la escasez de antecedentes de alquínalizaciones enantioselectivas de cetiminas derivadas de isatinas y los buenos resultados obtenidos previamente en la alquínalización de 1,2-dicetonas,  $\alpha$ -cetoamidas e isatinas, en este capítulo se planteó como objetivo general desarrollar un sistema catalítico eficaz para la adición enantioselectiva de derivados de alquínizinc a iminas derivadas de isatinas, buscando la obtención de 3-alquínil-3-amino-2-oxindoles con elevada pureza enantiomérica (Esquema 5).



Esquema 5. Objetivo general del Capítulo 6.

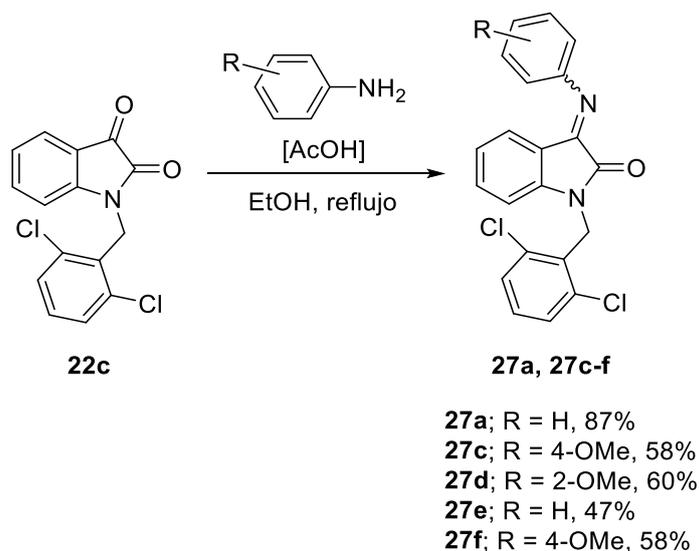
Como las iminas derivadas de isatina son bastante electrófilas debido a la presencia de la amida en  $\alpha$  respecto del carbono imínico, se propuso emplear como sustituyente en el nitrógeno de la imina un anillo aromático.

Como ligandos quirales se ensayarán los derivados de perhidro-1,3-benzoxazina **L1**, **L2**, **L4** y **L5** desarrollados en el grupo de investigación en el que se enmarca esta Tesis Doctoral y una vez encontrado cuál es el mejor ligando se optimizarán las condiciones de la reacción catalítica, evaluando el efecto de distintos disolventes, temperaturas y aditivos. Posteriormente se analizará el efecto que tienen los sustituyentes R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> de los nitrógenos de la isatina y de la imina. Finalmente, se estudiará el alcance de la reacción para distintos alquinos terminales e iminas con diversos sustituyentes en el anillo aromático de la isatina.

## 6.3 Resultados y discusión

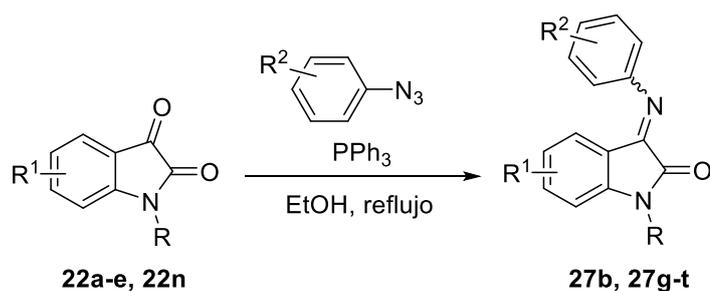
### 6.3.1 Síntesis de las iminas derivadas de isatina

La síntesis de las iminas **27a** y **27c-f** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía,<sup>15</sup> por condensación de la isatina N-2,6-diclorobencilsustituída **22c** con las correspondientes anilinas, en un proceso catalizado por ácido acético y a reflujo de etanol durante 2 a 15 horas, dependiendo de la imina de partida (Esquema 6). Todas las iminas se obtuvieron como mezclas inseparables de los isómeros *E* y *Z* en distintas proporciones.



Esquema 6. Síntesis de las iminas **27a** y **27c-f**.

La síntesis de las iminas **27b** y **27g-t** se realizó también siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía a través de una reacción aza-Wittig,<sup>16</sup> por reacción en etanol o 1,4-dioxano de las isatinas N-sustituídas con la correspondiente fosfoimina, preparada a partir de las correspondientes arilazidas con trifenilfosfina (Esquema 7). Estas arilazidas también fueron preparadas a partir de anilinas comerciales según métodos descritos.<sup>17</sup> De nuevo, se obtuvieron mezclas inseparables de isómeros *E/Z*.



- 27b**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-CF<sub>3</sub>, 60%  
**27g**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 80%  
**27h**; R = Bn, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 55%  
**27i**; R = Me, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 61%  
**27j**; R = MOM, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 66%  
**27k**; R = CPh<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 70%  
**27l**; R = Ac, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 57%  
**27m**; R = H, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 76%  
**27n**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 5-F, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 56%  
**27o**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 5-Cl, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 85%  
**27p**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 5-Br, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 42%  
**27q**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 5-Me, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 88%  
**27r**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 5-OMe, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 58%  
**27s**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 5-NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 81%  
**27t**; R = 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 7-Me, R<sup>2</sup> = 3,5-Cl<sub>2</sub>, 83%

**Esquema 7.** Síntesis de las iminas **27b** y **2g-t**.

### 6.3.2 Optimización de las condiciones de reacción de adición enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a iminas derivadas de isatinas

Inicialmente, se seleccionó la alquinilación de la N-fenilcetimina **27a** con fenilacetileno como reacción modelo para optimizar las condiciones de reacción. En primer lugar se ensayaron como ligandos quirales las perhidro-1,3-benzoxazinas **L1**, **L2**, **L4** y **L5** en condiciones iniciales similares a las empleadas en la alquinilación de isatinas: 20 mol % de ligando, en una mezcla de diclorometano:tolueno 2:1 como disolvente y a temperatura ambiente. Los resultados se recogen en Tabla 1.

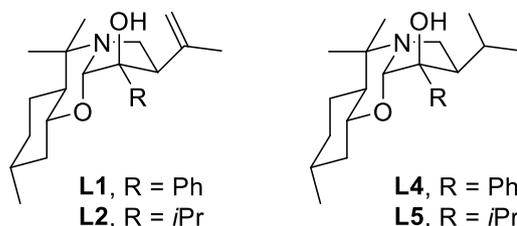
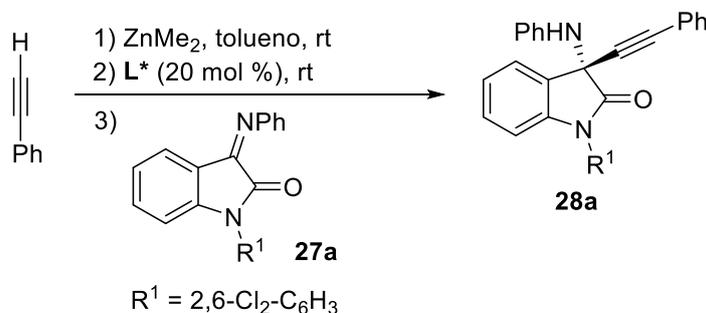
En presencia de los ligandos **L1**, **L4** y **L5** la reacción proporcionó el 3-amino-2-oxindol **28a** con alto rendimiento químico pero enantioselectividades moderadas (Tabla 1, entradas 1, 3 y 4). Afortunadamente, el ligando **L2**, que ya había sido empleado con éxito por este grupo de investigación en la alquinilación de  $\alpha$ -cetoésteres y también en capítulos anteriores de esta memoria (adiciones a 1,2-dicetonas e isatinas, capítulos 3 y 5), mostró una enantioselectividad excelente, permitiendo la obtención del producto con un 99:1 de relación enantiomérica y un rendimiento químico del 92% (Tabla 1, entrada 2).

Aunque los resultados obtenidos ofrecían escaso margen de mejora, se decidió modificar el disolvente de la reacción y al emplear únicamente tolueno en lugar de mezcla de diclorometano con tolueno se apreció una notable pérdida de enantioselectividad, por lo que se descartó el ensayo de otros disolventes (Tabla 1, entrada 5). Por otra parte, el bajo rendimiento obtenido al llevar a cabo la reacción a 0°C (Tabla 1, entrada 6) puso de manifiesto la diferencia de

reactividad entre estas iminas y sus precursores carbonílicos, cuya alquinilación se producía con buenos rendimientos químicos incluso a  $-20^{\circ}\text{C}$  (ver Capítulo 4 de esta memoria).

En consecuencia, se escogieron como condiciones óptimas para este sistema catalítico las condiciones de agitación en diclorometano, a temperatura ambiente y en presencia del ligando **L2** (Tabla 1, entrada 2).

**Tabla 1.** Screening de ligandos en la adición de fenilacetileno a la imina **27a**.<sup>a</sup>

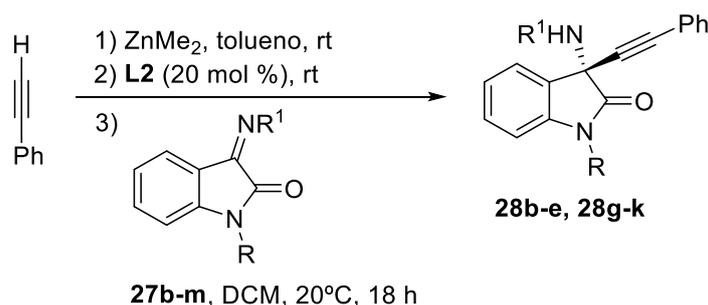


Entrada	$\text{L}^*$	Disolvente	T ( $^{\circ}\text{C}$ )	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	<b>L1</b>	DCM	20	89	75:25
2	<b>L2</b>	DCM	20	92	99:1
3	<b>L4</b>	DCM	20	92	74:26
4	<b>L5</b>	DCM	20	95	79:21
5	<b>L2</b>	Tolueno	20	84	90:10
6	<b>L2</b>	DCM	0	12	98:2

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **27a** (0.1 mmol, 1 equiv.),  $\text{L}^*$  (0.02 mmol, 20 mol %), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.4 mmol, 4 equiv.), 18 horas. <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Determinada por HPLC en fase estacionaria quiral.

### 6.3.3 Estudio del alcance de la reacción

Con las condiciones de reacción optimizadas se procedió a estudiar el efecto de diferentes sustituyentes arilo en el nitrógeno de la imina, así como la influencia de distintos grupos protectores en el nitrógeno de la isatina (Tabla 2).

**Tabla 2.** Estudio del alcance de la reacción de adición de fenilacetileno a las iminas **27a-m**.<sup>a</sup>


Entrada	Imina, R, R <sup>1</sup>	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	<b>27b</b> , 2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>28b</b> , 95	>99:1
2	<b>27c</b> , 2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>28c</b> , 71	>99:1
3	<b>27d</b> , 2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 2-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>28d</b> , 85	65:35
4	<b>27e</b> , 2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>28e</b> , 38	95:5
5	<b>27f</b> , 2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 2,4,6-Me <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<5	Nd
6	<b>27g</b> , 2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>28g</b> , 98	>99:1
7	<b>27h</b> , Bn, 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>28h</b> , 93	94:6
8	<b>27i</b> , Me, 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>28i</b> , 90	96:4
9	<b>27j</b> , MOM, 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>28j</b> , 93	95:5
10	<b>27k</b> , CPh <sub>3</sub> , 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>28k</b> , 95	87:13
11	<b>27l</b> , Ac, 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<5	Nd
12	<b>27m</b> , H, 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<5	Nd
13 <sup>d</sup>	<b>27g</b> , 2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>28g</b> , 65	95:5
14 <sup>e</sup>	<b>27g</b> , 2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>28g</b> , 16	Nd

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **27** (0.1 mmol, 1 equiv.), **L2** (0.02 mmol, 20 mol %), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.4 mmol, 4 equiv.). <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>d</sup>**L2** (0.01 mmol, 10 mol %). <sup>e</sup>Dimetilzinc (0.2 mmol, 2 equiv.), fenilacetileno (0.2 mmol, 2 equiv.).

Las reacciones de las cetiminas **27b** y **27g**, con sustituyentes electroattractores en el anillo aromático sobre el nitrógeno de la imina, procedieron con una conversión completa al producto deseado y una enantioselectividad excelente (re > 99:1, Tabla 2, entradas 1 y 6). Tampoco se observó ningún efecto perjudicial sobre el enantiocontrol cuando se utilizó el derivado de *p*-anisidina **27c**, aunque el rendimiento químico disminuyó hasta el 71%, probablemente debido a su menor electrofilia (Tabla 2, entrada 2). Sin embargo, la reacción sí que parece ser sensible al efecto estérico de los sustituyentes en la posición *orto* del anillo aromático, como se muestra en las entradas 3-5 de la Tabla 2. El producto **28e**, con el resto *o*-toluidina, se obtuvo con una alta enantioselectividad pero con un rendimiento de sólo el 38 %, y la presencia de un grupo mesitilo, más impedido estéricamente, sobre el átomo de nitrógeno de la imina dio como resultado la nula conversión de la cetimina de partida **27f** (Tabla 2, entradas 4 y 5, respectivamente). Por el contrario, la *o*-anisidinimina **27d** proporcionó el producto **28d** con un buen rendimiento pero la relación enantiomérica fue pobre, probablemente debido a una coordinación diferente entre el

alcóxido de zinc que actúa como catalizador y el derivado de 2-metoxifenilimina (Tabla 2, entrada 3).

Para evaluar la influencia de diferentes grupos protectores sobre nitrógeno del resto de isatina tanto en el rendimiento químico como en la enantioselectividad de la reacción se eligieron las iminas derivadas de 3,5-dicloroanilina **27h-m**, como se recoge en las entradas 7-12 de la Tabla 2. Las reacciones entre el fenilacetileno y las iminas protegidas con grupos bencilo, metilo y metoximetilo (**27h**, **27i** y **27j**) procedieron con alto rendimiento químico y buena enantioselectividad (Tabla 2, entradas 7-9). El uso del derivado de tritilo **27k**, con alto impedimento estérico, no afectó el rendimiento del producto, pero la enantioselectividad disminuyó ligeramente hasta una relación enantiomérica de 87:13 (Tabla 2, entrada 10). No se obtuvo producto cuando la reacción de alquinilación se realizó sobre la imina no protegida **27m**, recuperándose el material de partida después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente (Tabla 1, entrada 12), ni con el derivado N-acetilado **27l**, que proporcionó una mezcla compleja de productos entre los cuales no pudo identificarse ni aislarse el compuesto alquinilado **28l** (Tabla 1, entrada 11).

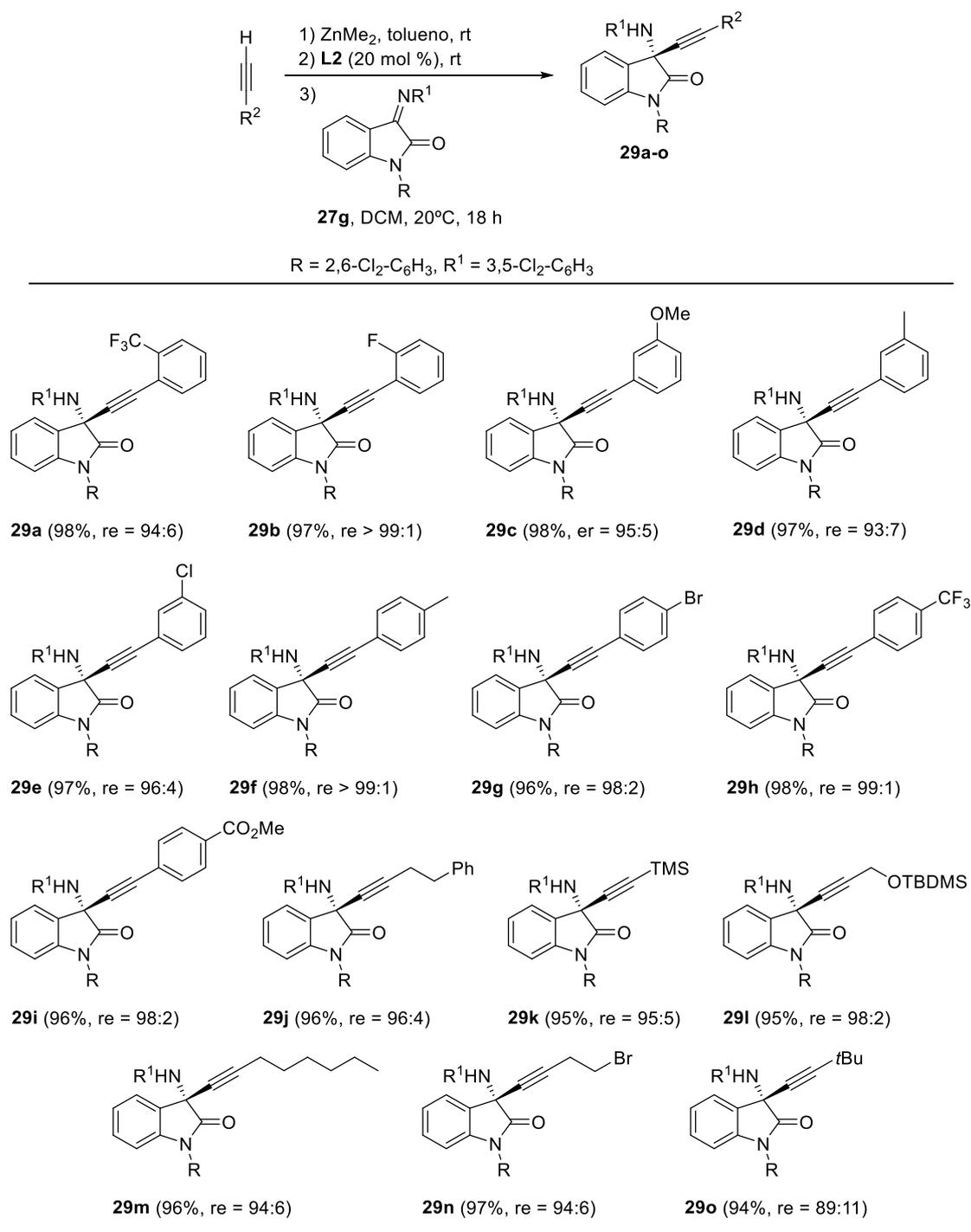
Finalmente, cuando se llevó a cabo la reacción entre la imina **27g** y fenilacetileno con una carga de ligando menor (10 mol%) el sistema catalítico demostró ser efectivo, pero se observó una disminución tanto en el rendimiento del producto como en la enantioselectividad, obteniendo un 65% y una enantioselectividad de 95:5, frente al 98% y re > 99:1 obtenidos al utilizar un 20 mol % del ligando (Tabla 2, entradas 13 y 6). Desafortunadamente, el uso de sólo 2 equivalentes de fenilacetileno y de dimetilzinc en lugar de 4 dio como resultado una reacción mucho más lenta y un bajo rendimiento químico (Tabla 2, entrada 14).

Dado que el resto de 3,5-dicloroanilina constituye un motivo estructural importante en muchos compuestos biológicamente activos,<sup>18</sup> se seleccionó la 1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)imino)indolin-2-ona **27g** para continuar estudiando el alcance de la reacción con distintos alquinos terminales aromáticos y alquílicos (Tabla 3).

Afortunadamente, el sistema catalítico toleró una amplia gama de alquinos terminales derivados de fenilacetileno y de alquinos alifáticos. Todos los productos provenientes de alquinos aromáticos se obtuvieron con elevado rendimiento químico y muy buena enantioselectividad. No se observó ninguna influencia negativa en el enantiocontrol para los distintos sustituyentes electrodonadores y electroattractores, independientemente de su posición en el anillo aromático (Tabla 3, compuestos **29a-i**). Los alquinos 2-fluorofenilacetileno, *p*-tolilacetileno y 4-trifluorometil fenilacetileno proporcionaron las mejores enantioselectividades, obteniéndose los correspondientes 3-amino-2-oxindoles casi enantiopuros (Tabla 3, compuestos **29b**, **29f** y **29h**). El aminooxindol **29i**, resultado de la alquinilación de la imina **27g** con el alquino funcionalizado con un grupo éster en posición *para*, también se obtuvo con muy buen rendimiento y una relación de enantiómeros 98:2.

El empleo de alquinos alifáticos condujo a resultados muy similares, con elevados rendimientos químicos y muy buenas enantioselectividades (Tabla 3, compuestos **29j-o**), incluso cuando se utilizaron alquinos funcionalizados (propargilaminas **29k**, **29l** y **19n**). Tan sólo el alquino con un sustituyente *terbutilo*, muy voluminoso, sobre el triple enlace condujo a la propargilamina **29o** con una enantioselectividad más moderada, si bien el rendimiento químico fue excelente.

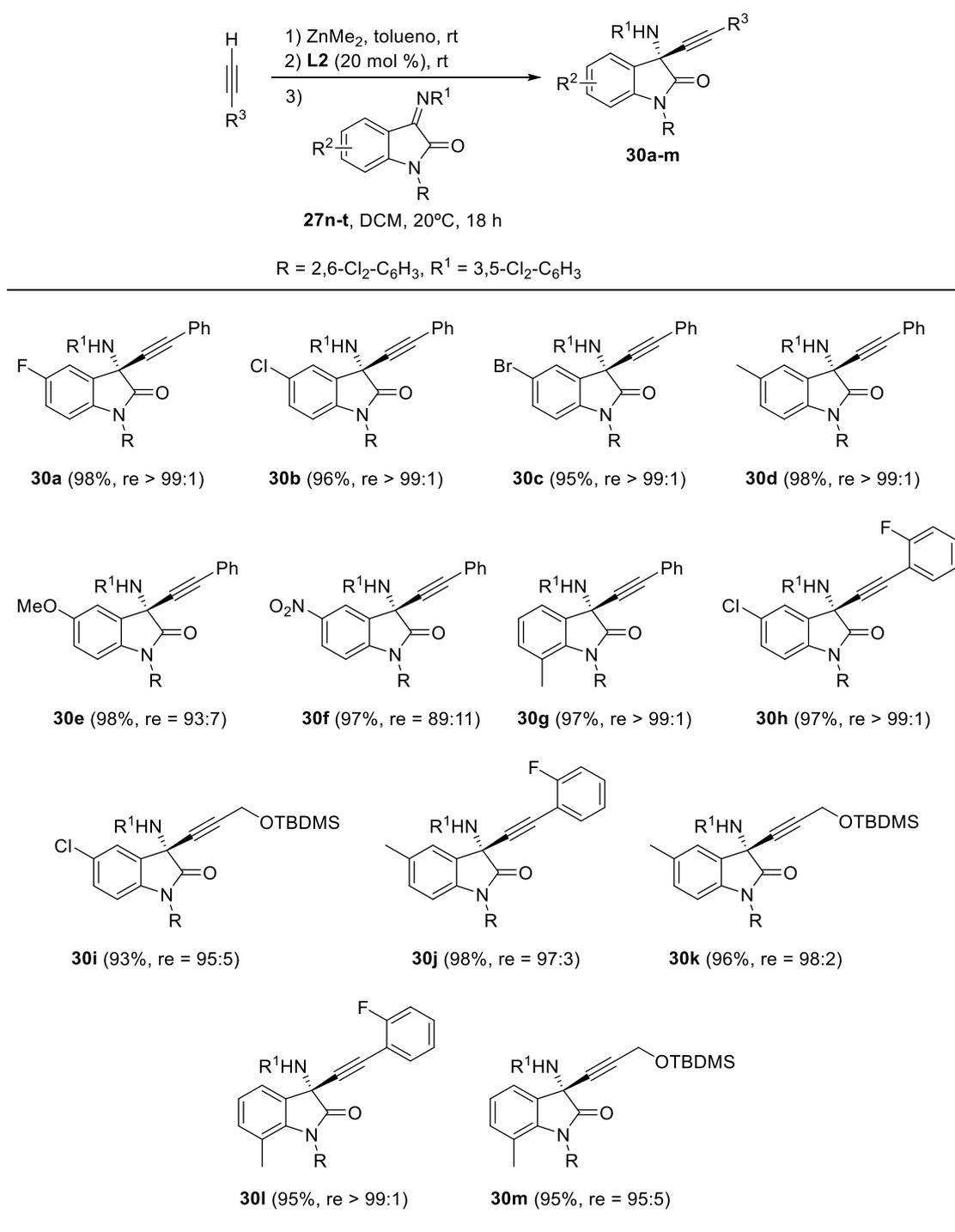
**Tabla 3.** Estudio del alcance de la reacción de distintos alquinos terminales con la imina **27g**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **27g** (0.1 mmol, 1 equiv.), **L2** (0.02 mmol, 20 mol %), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), alquino (0.4 mmol, 4 equiv.). El rendimiento es del producto aislado. La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral.

A continuación, se estudió el alcance de la reacción de alquinilación de cetiminas con distintos sustituyentes donadores y atractores de electrones en el anillo aromático de la isatina (Tabla 4).

**Tabla 4.** Estudio del alcance de la reacción de distintos alquinos terminales con las iminas **27n-t**.<sup>a</sup>



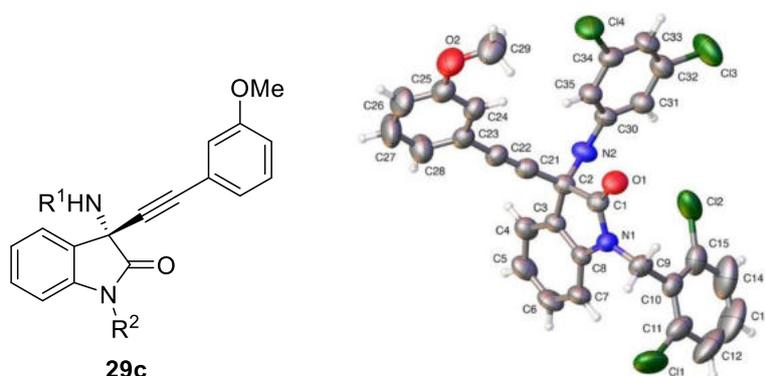
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **27** (0.1 mmol, 1 equiv.), **L2** (0.02 mmol, 20 mol %), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), alquino (0.4 mmol, 4 equiv.). El rendimiento es del producto aislado. La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral.

De nuevo, el enantiocontrol pareció no estar influenciado por el efecto electrónico de estos sustituyentes y los 3-amino-3-alquinil-oxindoles **30a-m** se obtuvieron con excelente rendimiento químico y alta enantioselectividad, con la excepción del nitroderivado **30f**, que se obtuvo con una enantioselectividad moderada (re = 89:11). Destaca la enantioselectividad obtenida en la adición de fenilacetileno a las cetiminas derivadas de 5-fluoro, 5-cloro, 5-bromo

y 5-metilisatina (re > 99:1, Tabla 3, compuestos **30a-d**) y de 2-fluorofenilacetileno a la cetimina derivada de 5-clorometilisatina (compuesto **30h**, re > 99:1). Al modificar la posición del sustituyente metilo de la posición 5 a la 7 en el anillo de la isatina no se observó variación de los resultados y los aminooxindoles **30g** y **30i** se obtuvieron también con enantioselectividades superiores al 99:1 de relación enantiomérica.

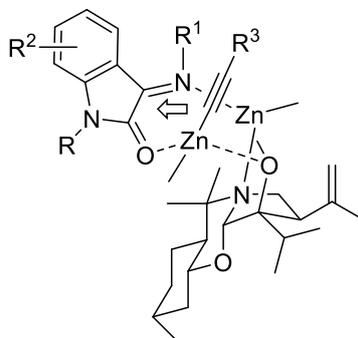
Para evaluar el potencial sintético de este sistema catalítico se probó la escalabilidad de este método realizando la reacción en una escala de gramos. En las condiciones de reacción optimizadas, 1.13 g (2.5 mmol) de **27g** reaccionaron con fenilacetileno ofreciendo un rendimiento menor pero aún aceptable (1.18 g, 85%) del producto deseado **28g**, con una enantioselectividad de re = 98:2.

La configuración absoluta del centro estereogénico creado en el producto **29c** durante la reacción de alquinilación se estableció mediante análisis de difracción de rayos X y se ha extendido a todos los demás 3-alquinil-3-amino-2-oxindoles por analogía mecanística (Figura 2).



**Figura 2.** Representación de la estructura de rayos X (diagrama de ORTEP) con la estereoquímica absoluta del compuesto **29c**.

Aunque una discusión mecanicista detallada puede ser compleja, sobre todo teniendo en cuenta que las cetiminas derivadas de isatina existen como una mezcla en equilibrio de isómeros *E/Z*,<sup>19</sup> se propone, como en capítulos anteriores, el modelo que se muestra en la Figura 3, de acuerdo con un estado de transición similar al propuesto por Noyori para la alquilación de aldehídos,<sup>20</sup> que explicaría la estereoselectividad observada con el ligando quiral **L2** en la alquinilación de cetiminas derivadas de isatina.

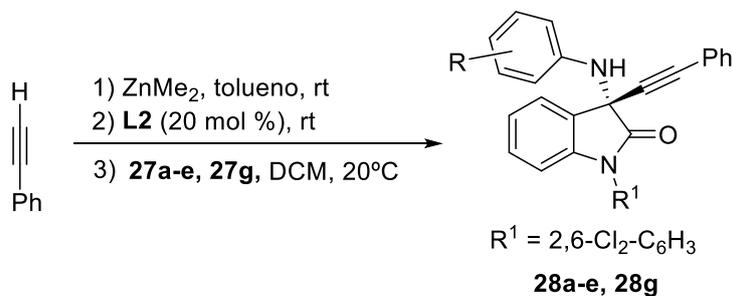


**Figura 3.** Propuesta de estado de transición para la formación del enantiómero mayoritario.

Este modelo se ha propuesto en base a las siguientes observaciones:

- La proporción de isómeros *E/Z* en la imina de partida parece no influir en la enantioselectividad del proceso, como se pone de manifiesto por ejemplo en las alquilaciones con fenilacetileno de las cetiminas **27a-e** y **27g**, que presentan mezcla de los estereoisómeros *E* y *Z* en distintas proporciones (Tabla 5).

**Tabla 5.** Enantioselectividad obtenida en la adición de fenilacetileno a iminas con distinta proporción de isómeros *E/Z*.<sup>a</sup>

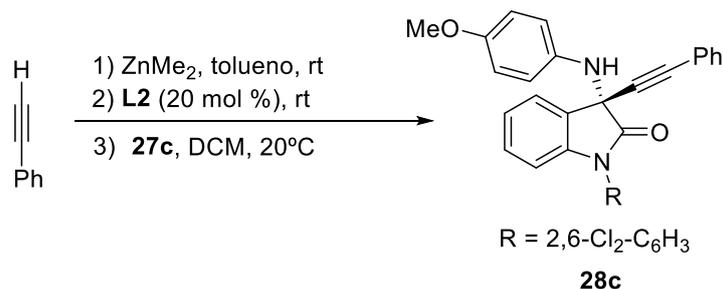


Entrada	Imina, R	<i>E/Z</i> inicial <sup>b</sup>	re
1	<b>27a</b> , H	90:10	99:1
2	<b>27b</b> , 4-CF <sub>3</sub>	80:20	>99:1
3	<b>27c</b> , 4-OMe	85:15	>99:1
4	<b>27d</b> , 2-OMe	80:20	65:35
5	<b>27e</b> , 2-Me	90:10	95:5
6	<b>27g</b> , 3,5-Cl <sub>2</sub>	80:20	>99:1

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **27c** (0.1 mmol, 1 equiv.), **L2** (0.02 mmol, 20 mol %), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.4 mmol, 4 equiv.). La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>b</sup>Determinado por <sup>1</sup>H RMN.

- Por otro lado, cuando se llevó a cabo un seguimiento por <sup>1</sup>H RMN de la reacción de adición de fenilacetileno a la imina **27c**, derivada de *p*-anisidina, con el fin de determinar si la proporción de los isómeros variaba en el transcurso de la reacción (Tabla 6), la proporción de isómeros *E/Z* se mantuvo prácticamente constante todo el tiempo, lo que parece indicar que el equilibrio de isomerización *E/Z* es muy rápido y sólo uno de los isómeros se transforma en el producto final, ya que parece poco plausible que ambos isómeros se transformen en el producto de alquilación con velocidades similares para proporcionar el mismo enantiómero.

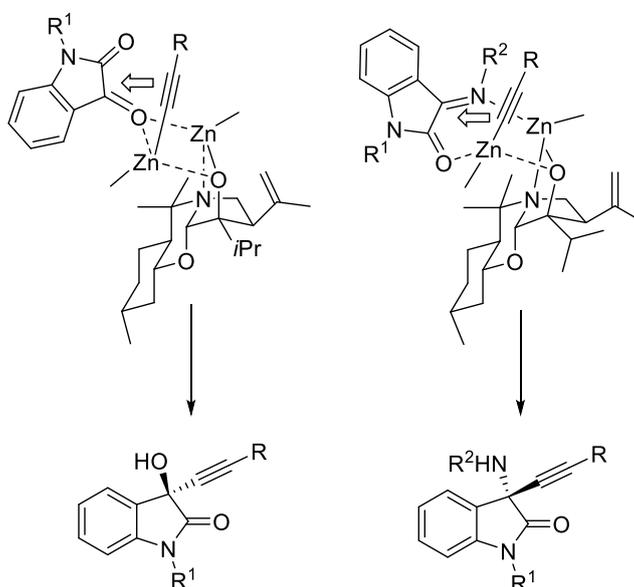
**Tabla 6.** Variación de la proporción de la mezcla de isómeros *E/Z* de la cetimina **27c** durante el transcurso de la alquinilación con fenilacetileno.<sup>a</sup>



Entrada	t (h)	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	<i>E/Z</i> <sup>b</sup>	re
1	0	0	85:15	-
2	13	60	87:13	>99:1
3	18	71	88:12	>99:1
4	36	87	87:13	99:1
5	48	91	87:13	96:4

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: **27** (0.1 mmol, 1 equiv.), **L2** (0.02 mmol, 20 mol %), dimetilzinc (0.4 mmol, 4 equiv.), fenilacetileno (0.4 mmol, 4 equiv.). La relación enantiomérica fue determinada por HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>b</sup>Determinado por <sup>1</sup>H RMN.

- La estereoquímica observada en el producto final es la contraria a la que se obtiene en la alquinilación de isatinas (Figura 4), lo que parece indicar que el sustrato se coordina al catalizador de manera diferente.



**Figura 4.** Comparativa de los estados de transición propuestos para la alquinilación de isatinas y de iminas derivadas de isatina.

En definitiva, en el modelo propuesto el isómero *E* de la cetimina se coordina a la vez al átomo de zinc del catalizador (el alcóxido de zinc) por el nitrógeno de la imina y al átomo de zinc del acetiluro por el oxígeno del grupo carboxilo de la isatina, de manera que la transferencia del grupo alquinilo ocurre por la cara *Re* de la cetimina.

## 6.4 Métodos experimentales y caracterización de productos

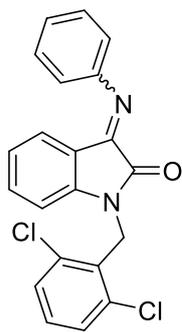
### 6.4.1 Información general

Todas las reacciones se han llevado a cabo en disolventes anhidros y bajo atmósfera de nitrógeno. La cromatografía en columna se ha llevado a cabo en gel de sílice (230–240 mesh). Los rendimientos químicos corresponden a los productos aislados. La cromatografía en capa fina se ha realizado en placas de vidrio cubiertas con gel de sílice, revelando bajo luz UV, I<sub>2</sub> o ácido fosfomolibdico. Los espectros de <sup>1</sup>H NMR (400 o 500 MHz) y <sup>13</sup>C NMR (100 o 126 MHz) han sido registrados en CDCl<sub>3</sub>. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm respecto al tetrametilsilano, con la señal residual de CHCl<sub>3</sub> como referencia interna. Los datos se expresan conforme a: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, y br = broad), constantes de acoplamiento en hertzios e integrales. La rotación específica ha sido medida usando una cubeta de 5 mL con una longitud de 1 dm y bajo lámpara de sodio, y la concentración se expresa en g por 100 mL. La espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se ha llevado a cabo en un espectrómetro de cuadrupolo con analizador de tiempo de vuelo (TOF). Los análisis de HPLC quiral se han realizado empleando columnas Phenomenex Lux Cellulose-1, Phenomenex Lux Cellulose-2, Phenomenex Lux i-Amylose-1 o Phenomenex Lux i-Amylose-3. La detección por UV se ha llevado a cabo a 254, 220 o 210 nm. El dimetilzinc (1.2 M en tolueno) ha sido comprado a Acros Organics.

### 6.4.2 Síntesis de las iminas 27a, 27c-f

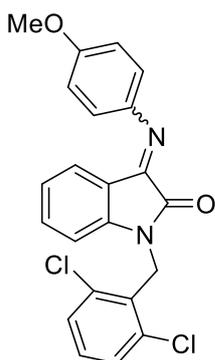
Las iminas **27a**, **27c-f** han sido sintetizadas siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía.<sup>15</sup> A una disolución de la isatina (1.6 mmol, 1.0 equiv.) y la correspondiente anilina (1.6 mmol, 1.0 equiv.) en etanol (45 mL) se añadió ácido acético (0.05 mL) y la mezcla se calentó a reflujo hasta desaparición del compuesto de partida (generalmente 2-5 h, excepto la imina **27d**, 15 h). Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó 2/3 del disolvente al rotavapor. El sólido resultante se recrystalizó en etanol para obtener el compuesto puro.

#### 1-(2,6-diclorobencil)-3-(fenilimino)indolin-2-ona **27a**.



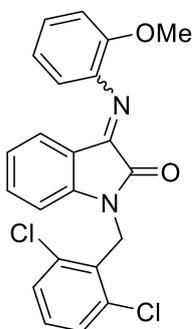
Sólido amarillo, 87%. Mp (EtOH): 207-210°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 90/10; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*E*) δ = 5.33 (s, 2H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.0 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.18 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); (*Z*) δ = 5.16 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 7.06 (m, 3H), 7.19-7.23 (3H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 40.1, 110.3, 115.9, 117.7, 119.1, 122.4, 122.9, 123.0, 125.2, 125.3, 126.1, 128.5, 129.0, 129.3, 129.7, 129.9, 129.9, 133.9, 136.3, 146.8, 150.3, 153.8, 162.8; IR (neto): ν = 1736, 1605, 1467, 1349, 765 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 381.0560, obtenido: 381.0556.

1-(2,6-diclorobencil)-3-((4-metoxifenil)imino)indolin-2-ona **27c**.



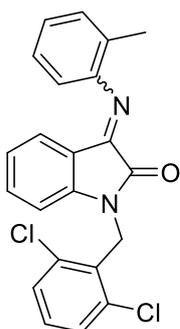
Sólido rojo, 58%. Mp (EtOH): 185-186°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 85/15; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*E*) δ = 3.86 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (td, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); (*Z*) δ = 3.84 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 39.7, 40.1, 55.3, 55.4, 109.6, 110.3, 113.6, 114.5, 116.0, 120.1, 122.3, 122.5, 122.9, 123.2, 125.5, 129.0, 129.1, 129.8, 129.8, 129.9, 132.9, 133.7, 136.2, 136.3, 141.1, 143.0, 144.7, 146.7, 153.2, 157.2, 157.7, 158.5, 163.0; IR (neto): ν = 1719, 1608, 1504, 139, 1239, 1034, 758 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 411.0677, obtenido: 411.0662.

1-(2,6-diclorobencil)-3-((2-metoxifenil)imino)indolin-2-ona **27d**.



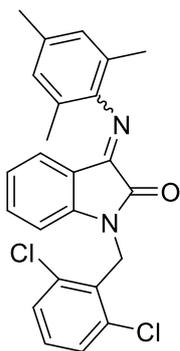
Sólido naranja, 60%. Mp (EtOH): 190-192°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 80/20; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*E*) δ = 3.73 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67-6.71 (2H), 6.97-7.02 (3H), 7.15-7.23 (3H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); (*Z*) δ = 3.77 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97-7.02 (2H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.15-7.23 (2H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 39.6, 40.1, 55.5, 55.7, 109.6, 110.1, 111.0, 111.8, 116.8, 119.3, 119.9, 120.5, 121.0, 121.5, 122.5, 122.8, 123.1, 125.6, 125.9, 126.2, 128.9, 129.0, 129.8, 129.9, 133.5, 133.7, 136.2, 136.3, 139.2, 146.5, 148.0, 154.6, 162.7; IR (neto): ν = 1729, 1605, 1457, 1430, 1249, 741 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 411.0672, obtenido: 411.0662.

1-(2,6-diclorobencil)-3-(*o*-tolilimino)indolin-2-ona **27e**.



Sólido amarillo, 47%. Mp (EtOH): 164-166°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 90/10; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*E*) δ = 2.12 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); (*Z*) δ = 2.18 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.04-7.12 (2H), 7.19-7.26 (5H), 7.33 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.6, 40.1, 110.3, 116.3, 116.6, 117.1, 122.6, 122.9, 123.0, 125.0, 125.7, 125.8, 126.7, 129.0, 129.7, 129.9, 130.2, 130.8, 133.6, 133.9, 136.2, 136.3, 146.5, 149.3, 153.9, 162.7; IR (neto): ν = 1736, 1642, 1598, 1470, 1353, 762, 731 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 395.0713, obtenido: 395.0712.

1-(2,6-diclorobencil)-3-(mesitilimino)indolin-2-ona **27f**.



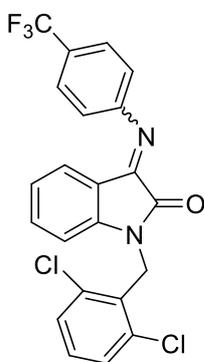
Sólido naranja, 58%. Mp (EtOH): 201-204°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 95/5;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*E*)  $\delta$  = 1.99 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.39 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.16 (td,  $J$  = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H); (*Z*)  $\delta$  = 2.02 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.73 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (m, 3H), 7.04-7.09 (3H), 7.43 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.7, 17.9, 18.4, 20.8, 40.0, 110.1, 116.8, 123.0, 123.9, 125.0, 128.5, 129.0, 129.1, 129.7, 129.9, 133.6, 133.8, 136.2, 145.7, 145.9, 154.6, 162.7; IR (neto):  $\nu$  = 1732, 1648, 1601, 1467, 1440, 1348, 751  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 423.1033, obtenido:

423.1025.

6.4.3 Síntesis de las iminas **28b**, **27g-k**, **27m**, **27q**, **27r** y **27t**

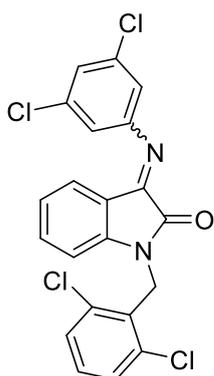
Las iminas **27b**, **27g-k**, **27m**, **27q**, **27r** y **27t** han sido sintetizadas siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía.<sup>16</sup> A una disolución de la correspondiente azida<sup>17</sup> (1.3 mmol, 1.0 equiv.) en etanol (35 mL) a temperatura ambiente se añadió  $\text{PPh}_3$  (0.34 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, adicionando después la correspondiente isatina (1.3 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla se agitó a reflujo hasta desaparición del compuesto de partida (generalmente 2-5 h), se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se eliminaron 2/3 del disolvente al rotavapor. El sólido resultante se recrystalizó en etanol para obtener el compuesto puro.

1-(2,6-diclorobencil)-3-((4-(trifluorometil)fenil)imino)indolin-2-ona **27b**.



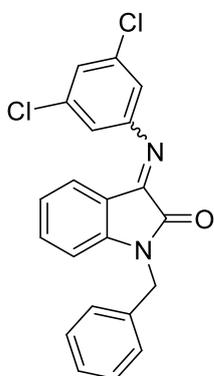
Sólido amarillo, 60%. Mp (EtOH): 209-211°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 80/20;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*E*)  $\delta$  = 5.33 (s, 2H), 6.52 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.21-7.26 (2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H); (*Z*)  $\delta$  = 5.15 (s, 2H), 6.65 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 7.05-7.08 (3H), 7.31 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 39.7, 40.2, 110.0, 110.6, 115.5, 117.8, 118.6, 122.6, 123.2, 123.3, 126.1, 126.7, 126.8, 127.3, 129.0, 129.5, 130.1, 134.3, 134.6, 136.3, 147.2, 153.2, 154.3, 162.4;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*E*)  $\delta$  = -61.9; (*Z*)  $\delta$  = -61.9; IR (neto):  $\nu$  = 1729, 1675, 1605, 1467, 1323, 1108, 751  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 449.0440, obtenido: 449.0430.

1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)imino)indolin-2-ona **27g**.



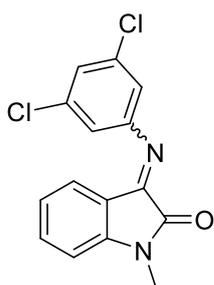
Sólido amarillo, 80%. Mp (EtOH): 190-193°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 80/20;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*E*)  $\delta$  = 5.31 (s, 2H), 6.66 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.22-7.26 (3H), 7.37 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H); (*Z*)  $\delta$  = 5.15 (s, 2H), 6.87 (s, 2H), 7.06 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.22-7.26 (3H), 7.31 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 39.8, 40.2, 110.1, 110.7, 115.3, 116.3, 117.2, 122.8, 123.2, 123.4, 124.5, 124.9, 126.3, 129.0, 129.4, 130.0, 130.1, 134.5, 134.8, 134.9, 135.8, 136.2, 136.3, 147.2, 151.1, 152.0, 155.0, 156.7, 162.2; IR (neto):  $\nu$  = 1726, 1655, 1558, 1467, 1343, 748, 667  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 448.9775, obtenido: 448.9777.

1-bencil-3-((3,5-diclorofenil)imino)indolin-2-ona **27h**.



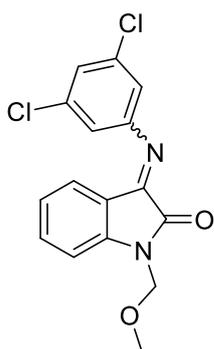
Sólido amarillo, 55%. Mp (EtOH): 124-127°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 80/20;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*E*)  $\delta$  = 5.00 (s, 2H), 6.68 (dd,  $J$  = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (td,  $J$  = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 2H), 7.24 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.40 (6H); (*Z*)  $\delta$  = 4.84 (s, 2H), 6.75 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 2H), 7.10 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.40 (2H), 7.47 (dd,  $J$  = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 7.54 (dd,  $J$  = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 43.7, 44.0, 109.9, 110.6, 115.2, 116.3, 117.2, 120.7, 123.0, 123.4, 123.5, 124.5, 125.0, 126.4, 127.4, 127.5, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5, 128.9, 128.9, 131.9, 132.0, 132.1, 134.5, 134.7, 134.8, 134.9, 135.9, 146.3, 147.5, 151.0, 152.0, 155.4, 157.1, 162.7; IR (neto):  $\nu$  = 1729, 1658, 1554, 1356, 1101, 923, 802, 698, 667  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 381.0556, obtenido: 381.0567.

3-((3,5-diclorofenil)imino)-1-metilindolin-2-ona **27i**.



Sólido naranja, 61%. Mp (EtOH): 190-193°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 80/20;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*E*)  $\delta$  = 3.30 (s, 3H), 6.67 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.87-6.89 (2H), 7.23 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (td,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H); (*Z*)  $\delta$  = 3.16 (s, 3H), 6.83-6.89 (3H), 7.12 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (td,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.9, 26.4, 108.9, 109.5, 115.0, 116.3, 117.0, 120.5, 123.0, 123.4, 124.4, 124.9, 126.3, 128.4, 131.8, 132.0, 134.6, 134.8, 135.0, 135.8, 138.3, 147.0, 148.3, 151.2, 152.0, 155.5, 162.6; IR (neto):  $\nu$  = 1726, 1655, 1558, 1376, 1101, 926, 795, 762  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 305.0243, obtenido: 305.0257.

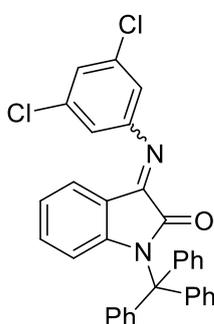
3-((3,5-diclorofenil)imino)-1-(metoximetil)indolin-2-ona **27j**.



Sólido naranja, 66%. Mp (EtOH): 156-158°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 80/20;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*E*)  $\delta$  = 3.41 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.72 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.88-6.92 (3H), 7.10 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (td,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H); (*Z*)  $\delta$  = 3.33 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (td,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 56.6, 56.7, 71.4, 71.6, 110.4, 111.2, 115.1, 116.2, 117.0, 118.8, 120.4, 123.5, 123.6, 123.9, 124.5, 125.0, 126.3, 128.4, 132.0, 134.8, 134.9, 135.2, 135.9, 145.5, 146.8, 151.0, 151.9, 153.0, 155.2, 157.3, 162.4, 163.0; IR (neto):  $\nu$  = 1736, 1658, 1558, 1353, 1067, 802, 758  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS

(ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 335.0355, obtenido: 335.0349.

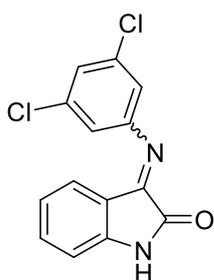
3-((3,5-diclorofenil)imino)-1-tritilindolin-2-ona **27k**.



Sólido naranja claro, 70%. Mp (EtOH): 260-262°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 80/20;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*E*)  $\delta$  = 6.38 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.19-7.30 (11H), 7.44 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.50 (5H); (*Z*)  $\delta$  = 6.29 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 2H), 6.99-7.04 (2H), 7.11 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.19-7.30 (7H), 7.44 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.48-7.50 (5H), 7.64 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 75.1, 116.2, 116.3, 117.2, 117.3, 122.3, 124.6, 125.6, 127.0, 127.1, 127.8, 127.9, 129.0, 129.2, 133.2, 134.8, 135.8, 141.3, 148.6, 152.3,

155.1, 163.5; IR (neto):  $\nu$  = 1736, 1672, 1558, 1454, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 533.1197, obtenido: 533.1182.

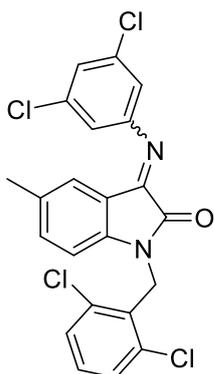
3-((3,5-diclorofenil)imino)indolin-2-ona **27m**.



Sólido naranja, 76%. Mp (EtOH): 221-223°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 65/35;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): (*E*)  $\delta$  = 6.40 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (td,  $J$  = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (td,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 11.0 (s broad, 1H); (*Z*)  $\delta$  = 6.86 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (td,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.52-7.62 (2H), 10.9 (s broad, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 111.4, 112.2, 115.9, 116.7, 117.7, 121.1, 122.5, 122.8, 123.4, 123.8, 124.5, 126.0, 129.1, 129.2, 131.8, 131.9, 134.1, 135.4,

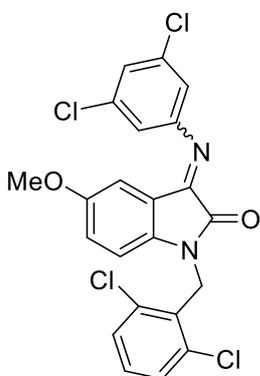
135.5, 135.6, 146.7, 147.7, 152.5, 153.3, 155.1, 156.6, 158.9, 163.5; IR (neto):  $\nu$  = 1709, 1611, 1561, 795, 661  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 291.0086, obtenido: 291.0093.

1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)imino)-5-metilindolin-2-ona **27q**.



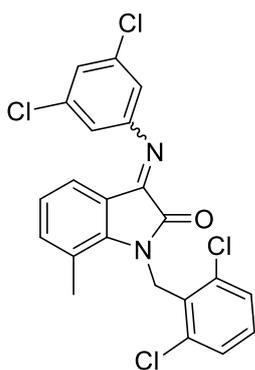
Sólido naranja, 88%. Mp (EtOH): 194-195°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 75/25;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*E*)  $\delta$  = 2.07 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 2H), 7.05 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.24 (2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H); (*Z*)  $\delta$  = 2.29 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.54 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.7, 20.8, 39.8, 40.2, 109.9, 110.5, 115.3, 116.4, 117.2, 120.8, 123.9, 124.4, 124.8, 126.8, 129.0, 129.5, 129.7, 130.0, 132.3, 132.9, 134.8, 135.0, 135.3, 135.7, 136.2, 136.3, 143.6, 145.0, 151.2, 152.0, 153.2, 155.1, 162.3; IR (neto):  $\nu$  = 1732, 1564, 1484, 1333, 798  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 462.9948, obtenido: 462.9933.

1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)imino)-5-metoxiindolin-2-ona **27r**.



Sólido rojo claro, 58%. Mp (EtOH): 179-182°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 75/25;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*E*)  $\delta$  = 3.51 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.22 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.60 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J$  = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.25 (2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H); (*Z*)  $\delta$  = 3.78 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.56 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.25 (2H), 7.35 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 39.8, 40.2, 55.4, 55.8, 108.2, 111.0, 111.4, 112.0, 115.8, 116.4, 117.2, 120.3, 120.8, 124.6, 124.9, 129.0, 129.5, 130.0, 135.8, 136.2, 136.3, 139.6, 140.9, 151.0, 151.8, 153.3, 155.1, 155.3, 156.1, 156.9, 162.3; IR (neto):  $\nu$  = 1726, 1561, 1487, 1027, 795, 770  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 478.9882, obtenido: 478.9897.

1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)imino)-7-metilindolin-2-ona **27t**.



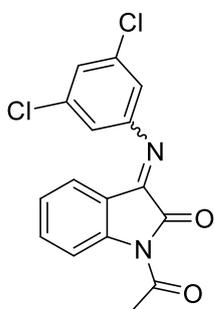
Sólido dorado, 83%. Mp (AcOEt): 172-174°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 70/30;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*E*)  $\delta$  = 2.38 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.58 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (td,  $J$  = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J$  = 1.9, 0.9 Hz, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.14-7.20 (2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H); (*Z*)  $\delta$  = 2.34 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.82 (dd,  $J$  = 1.9, 0.9 Hz, 2H), 7.02 (td,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.14-7.20 (1H), 7.26-7.30 (3H), 7.58 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.9, 19.4, 42.7, 43.3, 116.0, 116.3, 117.3, 120.7, 121.5, 121.6, 121.9, 122.9, 123.4, 124.4, 124.6, 124.7, 129.1, 129.2, 131.0, 134.7, 134.9, 135.3, 135.8, 138.6, 139.0, 144.7, 146.2, 151.2, 152.2, 152.9, 154.8, 164.0; IR (neto):  $\nu$  = 1728, 1655, 1558, 1442, 1326, 1213, 1058, 851, 800, 731  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 462.9933, obtenido: 462.9936.

#### 6.4.4 Síntesis de las iminas **27l**, **27n-p** y **27s**

Las iminas **27l**, **27n-p** y **27s** han sido sintetizadas siguiendo procedimientos descritos en bibliografía.<sup>16</sup> A una disolución de la correspondiente azida<sup>17</sup> (1.3 mmol, 1.0 equiv.) en 1,4 dioxano (40 mL) a temperatura ambiente se añadió  $\text{PPh}_3$  (0.34 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, adicionando entonces la

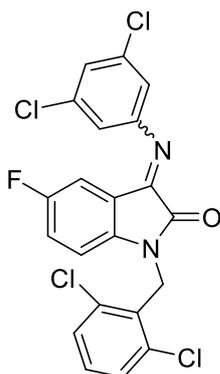
correspondiente isatina (1.3 mmol, 1.0 equiv.). La reacción se agitó a reflujo hasta consumición del compuesto de partida (generalmente 1-2 h, excepto la imina **27s**, 6 h), se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se eliminaron 2/3 del disolvente al rotavapor. El sólido resultante se recrystalizó en AcOEt para obtener el compuesto puro.

**1-acetil-3-((3,5-diclorofenil)imino)indolin-2-ona **27l**.**



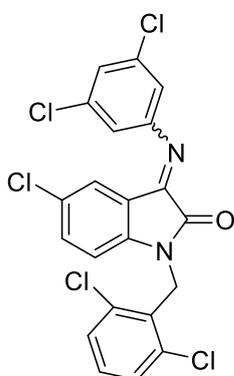
Sólido naranja, 57%. Mp (AcOEt): 191-193°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 75/25; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*E*) δ = 2.79 (s, 3H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); (*Z*) δ = 2.61 (s, 3H), 6.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.6, 26.8, 115.9, 116.4, 116.5, 117.3, 117.9, 123.2, 124.6, 125.2, 125.4, 125.8, 125.9, 135.1, 135.2, 135.4, 136.1, 143.9, 144.9, 151.0, 151.5, 153.5, 162.5, 170.0, 170.1; IR (neto): ν = 1769, 1702, 1558, 1276, 795, 762 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 333.0160, obtenido: 333.0149.

**1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)imino)-5-fluoroindolin-2-ona **27n**.**



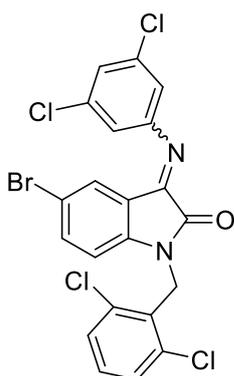
Sólido amarillo, 56%. Mp (AcOEt): 205-207°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 70/30; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*E*) δ = 5.31 (s, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.98 (td, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.37 (m, 2H); (*Z*) δ = 5.15 (s, 2H), 6.60 (dd, *J* = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.03 (td, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.37 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 39.9, 40.3, 110.7, 110.9, 111.0, 111.1, 111.6, 111.7, 113.5, 113.7, 115.7, 115.8, 116.0, 117.3, 120.7, 120.9, 121.2, 121.4, 124.9, 125.3, 129.1, 129.3, 130.2, 130.3, 134.9, 136.0, 136.2, 136.3, 143.3, 150.5, 151.4, 152.5, 154.4, 156.6, 157.1, 158.2, 159.0, 160.2, 162.1; <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*E*) δ = -118.5; (*Z*) δ = -119.0; IR (neto): ν = 1730, 1666, 1559, 1479, 1328, 818, 768 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>4</sub>FN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 466.9682, obtenido: 466.9692.

**5-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)imino)indolin-2-ona **27o**.**



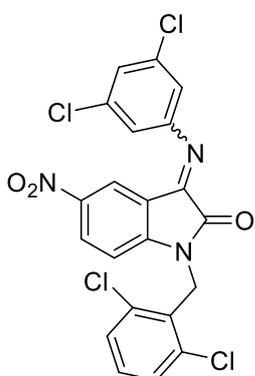
Sólido amarillo, 85%. Mp (AcOEt): 199-200°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 65/35; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.15 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.5H), 6.65 (dd, *J* = 7.4, 3.5 Hz, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.16 (s, 0.5H), 7.22-7.29 (4H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.64-7.69 (3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 39.9, 40.3, 111.2, 111.8, 116.1, 116.2, 117.3, 122.2, 123.5, 124.9, 125.4, 126.1, 128.2, 128.4, 128.5, 129.0, 129.1, 129.2, 130.2, 130.3, 131.8, 131.9, 132.0, 132.1, 132.1, 132.9, 134.0, 134.5, 134.9, 136.0, 136.2, 136.3, 144.1, 145.6, 150.5, 151.3, 152.0, 153.8, 156.3, 161.8; IR (neto): ν = 1730, 1676, 1559, 1472, 1435, 670 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 482.9398, obtenido: 482.9387.

**5-bromo-1-(2,6-diclorobencil)indoline-2,3-diona 27p.**



Sólido naranja, 42%. Mp (AcOEt): 210-212°C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 5.11 (s, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J$  = 8.5, 2.1 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 113.4, 115.6, 119.8, 127.4, 129.5, 130.0, 131.2, 135.8, 140.6, 150.0, 157.8, 181.9; IR (neto):  $\nu$  = 1733, 1599, 1425, 778  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrCl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 383.9195, obtenido: 383.9188.

**1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)imino)-5-nitroindolin-2-ona 27s.**



Sólido naranja claro, 81%. Mp (AcOEt): 144-146°C; mezcla de dos estereoisómeros *E/Z*: 55/45;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (*E*)  $\delta$  = 5.39 (s, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.38-7.41 (3H), 8.21 (dd,  $J$  = 8.8, 2.3 Hz, 1H); (*Z*)  $\delta$  = 5.23 (s, 2H), 6.79 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.34 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 40.2, 40.6, 110.0, 110.6, 114.9, 116.0, 117.6, 119.1, 121.3, 121.6, 125.6, 126.0, 128.5, 128.6, 129.2, 130.1, 130.5, 130.6, 130.7, 135.0, 136.2, 136.2, 136.3, 143.0, 143.9, 149.8, 150.0, 150.7, 150.8, 151.5, 152.9, 156.4, 162.0; IR (neto):  $\nu$  = 1757, 1740, 1673, 1606, 1559, 1338, 1318, 791  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 493.9642, obtenido: 493.9627.

**6.4.5 Preparación de los racematos de los 3-alquil-3-amino-2-oxindoles**

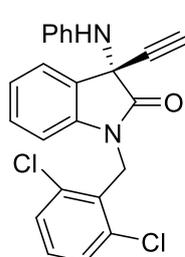
A un matraz que contiene el alquino terminal (0.4 mmol, 4.0 equiv.) y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió  $\text{ZnMe}_2$  (0.33 mL, 0.4 mmol, 4.0 equiv., 1.2M en tolueno) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se adicionó gota a gota y a temperatura ambiente la correspondiente imina (0.1 mmol, 1.0 equiv.) disuelta en diclorometano (1.0 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se hidrolizó, bajo atmósfera de nitrógeno, con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla diclorometano/hexano 3/1 como eluyente.

**6.4.6 Procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquinilzinc a iminas derivadas de isatinas**

A un matraz que contiene el alquino terminal (0.4 mmol, 4.0 equiv.) y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió  $\text{ZnMe}_2$  (0.33 mL, 0.4 mmol, 4.0 equiv., 1.2M en tolueno) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió entonces una disolución del ligando **L2** (6.4 mg, 0.02 mmol, 20 mol %) en tolueno seco (0.2 mL) y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. A continuación, se adicionó gota a gota la correspondiente imina (0.1 mmol, 1.0 equiv.) disuelta en diclorometano (1.0 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente

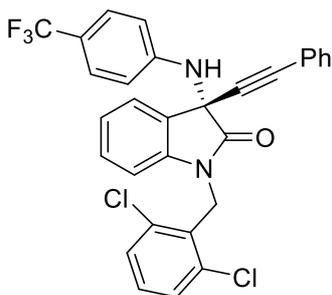
durante 18 horas. La mezcla se hidrolizó, bajo atmósfera de nitrógeno, con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secó sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla diclorometano/hexano 3/1 como eluyente.

*(S)*-1-(2,6-diclorobencil)-3-(fenilamino)-3-(feniletinil)indolin-2-ona **28a**.



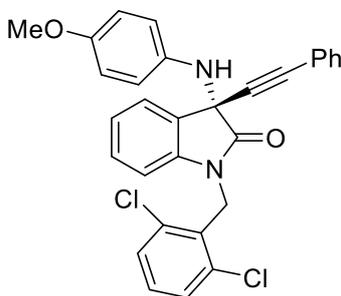
Sólido blanco, 92%. Mp (AcOEt): 203-204°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +132.5$  (c 0.8, DCM, 98% ee);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.66$  (s, 1H), 5.15 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.40 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.79 (m, 2H), 7.04-7.12 (3H), 7.21 (m, 2H), 7.26-7.32 (3H), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 2H), 7.52 (dd,  $J = 8.0, 0.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.6, 59.3, 85.2, 85.7, 109.9, 116.8, 120.2, 121.9, 123.4, 124.5, 128.1, 12.87, 128.9, 129.0, 129.8, 129.9, 130.0, 131.9, 136.4, 141.5, 144.1, 172.6$ ; IR (neto):  $\nu = 3368, 1716, 1601, 1487, 1433, 1343, 751, 688$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 483.1036, obtenido: 483.1025; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 60:40, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{R}}$  (major) = 8.5 min,  $t_{\text{R}}$  (minor) = 13.0 min.

*(S)*-1-(2,6-diclorobencil)-3-(feniletinil)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)indolin-2-ona **28b**.



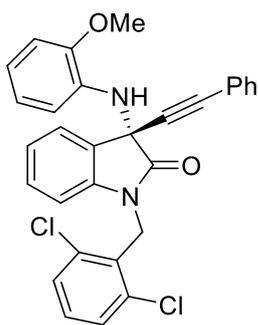
Sólido blanco, 95%. Mp (AcOEt): 231-233°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +53.1$  (c 0.4, DCM, >99% ee);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.94$  (s, 1H), 5.20 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.40 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.09 (td,  $J = 7.6, 0.6$  Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.28-7.36 (7H), 7.41 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 2H), 7.51 (dd,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.7, 58.6, 84.8, 85.8, 110.1, 114.9, 121.0, 121.5, 123.6, 124.2, 126.3$  (q,  $J = 3.8$  Hz), 128.2, 128.3, 128.9, 129.8, 130.0, 130.2, 131.9, 136.4, 141.4, 146.9, 172.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -61.4$ ; IR (neto):  $\nu = 3345, 1719, 1611, 1487, 1323, 1104, 1064, 758, 751$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 551.0899, obtenido: 551.0906; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 60:40, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{R}}$  (major) = 6.3 min,  $t_{\text{R}}$  (minor) = 16.0 min.

*(S)*-1-(2,6-diclorobencil)-3-((4-metoxifenil)amino)-3-(feniletinil)indolin-2-ona **28c**.



Sólido blanco, 71%. Mp (AcOEt): 194-195°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +20.8$  (c 0.6, DCM, >99% ee);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.73$  (s, 3H), 4.33 (s, 1H), 5.11 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.05 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.19 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.26-7.30 (3H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.5, 55.4, 60.4, 85.3, 86.0, 109.8, 114.1, 121.9, 122.0, 123.1, 125.0, 128.1, 128.6, 128.9, 129.0, 129.7, 129.8, 130.0, 131.9, 136.4, 137.1, 141.8, 155.0, 172.9$ ; IR (neto):  $\nu = 3331, 1729, 1608, 1511, 1228, 1168, 755$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 535.0968, obtenido: 535.0951; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 60:40, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{R}}$  (major) = 10.9 min,  $t_{\text{R}}$  (minor) = 22.3 min.

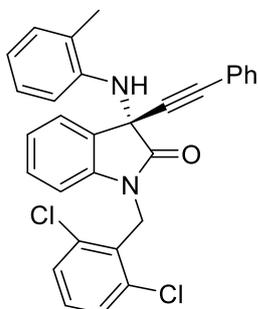
(S)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((2-metoxifenil)amino)-3-(feniletinil)indolin-2-ona **28d**.



Sólido blanco, 85%. Mp (AcOEt): 168-171°C;  $[\alpha]_D^{25} = +22.7$  (c 0.8, DCM, 30% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.87$  (s, 3H), 5.16 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.44 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.68 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.73 (7,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26-7.31 (3H), 7.35 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.6, 55.5, 58.9, 85.1, 85.8, 109.8, 109.9, 113.7, 119.0, 120.7, 122.0, 123.4, 124.3, 128.1, 128.7, 128.9, 129.3, 129.7, 129.8, 130.1, 131.9, 134.0, 136.4, 141.5, 147.7, 172.7$ ; IR

(neto):  $\nu = 3412, 1739, 1601, 1433, 1336, 1239, 751, 728$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 513.1147, obtenido: 513.1131; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 93:7, 0.7 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 27.4 min,  $t_R$  (minor) = 31.4 min.

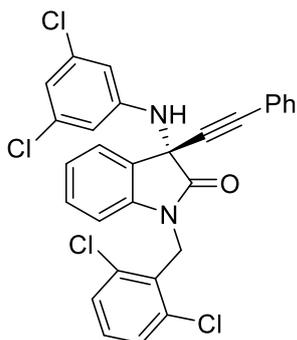
(S)-1-(2,6-diclorobencil)-3-(feniletinil)-3-(o-tolilamino)indolin-2-ona **28e**.



Sólido blanco, 38%. Mp (AcOEt): 146-148°C;  $[\alpha]_D^{25} = +33.5$  (c 0.4, DCM, 90% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.27$  (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 5.18 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.43 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.72 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.93 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.03-7.07 (2H), 7.19-7.24 (2H), 7.26-7.32 (3H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 2H), 7.48 (dd,  $J = 7.7, 0.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.8, 40.7, 59.2, 85.1, 85.9, 109.9, 114.4, 119.6, 121.9, 123.4, 124.3, 124.6, 124.7, 126.6, 128.1, 128.7, 128.9, 129.2, 129.7, 129.8, 130.0, 130.3, 131.9, 136.4, 141.5, 142.3, 172.7$ ; IR (neto):  $\nu = 3425, 1729, 1601,$

1487, 1437, 1336, 748  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 497.1182, obtenido: 497.1198; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 7.9 min,  $t_R$  (minor) = 9.0 min.

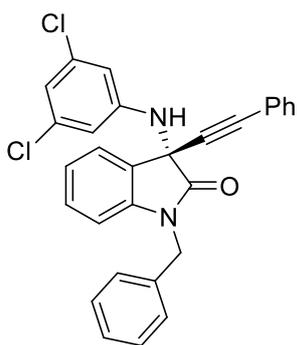
(S)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-(feniletinil)indolin-2-ona **28g**.



Sólido blanco, 98%. Mp (AcOEt): 225-227°C;  $[\alpha]_D^{25} = +29.9$  (c 0.7, DCM, >99% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.71$  (s, 1H), 5.21 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.77 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.10 (td,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.20-7.33 (5H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 2H), 7.50 (dd,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.6, 58.6, 84.4, 86.4, 110.2, 114.5, 119.6, 121.5, 123.7, 124.2, 128.2, 129.0, 129.8, 130.0, 130.4, 131.9, 135.0, 136.4, 141.5, 145.9, 171.8$ .

; IR (neto):  $\nu = 3335, 1712, 1591, 1437, 1343, 1084, 990, 758$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 551.0243, obtenido: 551.0246; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 60:40, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 6.0 min,  $t_R$  (minor) = 11.6 min.

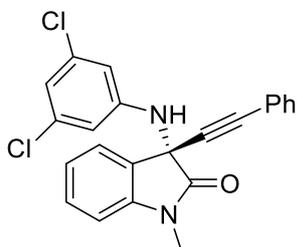
(*S*)-1-bencil-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-(feniletinil)indolin-2-ona **28h**.



Sólido blanco, 93%. Mp (AcOEt): 183-185°C;  $[\alpha]_D^{25} = -33.6$  (c 0.6, DCM, 88% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.86$  (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 5.11 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 1.0$  Hz, 2H), 6.75 (mult., 1H), 6.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.13 (td,  $J = 7.6, 0.7$  Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 9H), 7.42 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 44.6, 59.3, 84.5, 86.0, 110.3, 110.4, 114.3, 114.5, 119.8, 119.9, 121.3, 123.9, 124.2, 124.4, 127.1, 127.3, 128.0, 128.3, 129.1, 130.4, 131.9, 132.1, 134.9, 135.1, 141.7, 146.0, 172.7$ ; IR (neto):  $\nu = 3311, 1716, 1595, 1454, 755, 688$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 483.1025, obtenido: 483.1040;

HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 6.9 min,  $t_R$  (minor) = 15.7 min.

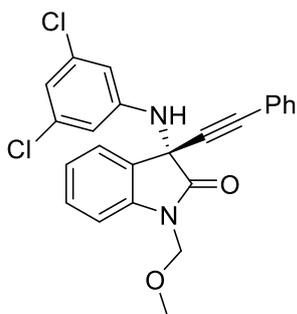
(*S*)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-1-metil-3-(feniletinil)indolin-2-ona **28i**.



Sólido blanco, 90%. Mp (AcOEt): 198-200°C;  $[\alpha]_D^{25} = -43.7$  (c 0.7, DCM, 92% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.30$  (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.95 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.26-7.34 (3H), 7.40-7.46 (3H), 7.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.8, 58.9, 84.2, 86.1, 109.1, 114.2, 119.6, 121.3, 124.0, 124.3, 128.2, 129.1, 130.5, 132.0, 135.0, 142.6, 146.0, 172.4$ ; IR (neto):  $\nu = 3294, 1709, 1581, 1447, 751, 684$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 407.0712, obtenido: 407.0726; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 6.3 min,  $t_R$  (minor) = 10.8 min.

HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 6.3 min,  $t_R$  (minor) = 10.8 min.

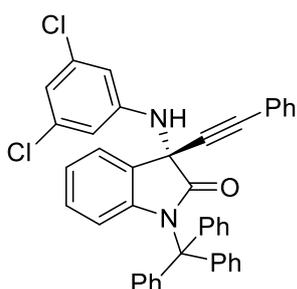
(*S*)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-1-(metoximetil)-3-(feniletinil)indolin-2-ona **28j**.



Sólido blanco, 93%. Mp (AcOEt): 126-129°C;  $[\alpha]_D^{25} = -7.7$  (c 0.9, DCM, 90% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.35$  (s, 3H), 4.84 (s, 1H), 5.17 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 6.74 (m, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.26-7.33 (3H), 7.40 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 56.7, 59.4, 72.1, 84.3, 86.2, 110.8, 114.1, 119.8, 121.2, 124.3, 124.5, 127.6, 128.2, 129.1, 130.6, 132.0, 135.1, 140.8, 145.9, 173.1$ ; IR (neto):  $\nu = 3304, 1719, 1591, 1454, 1084, 748$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 437.0818, obtenido: 437.0834; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 6.3 min,  $t_R$  (minor) = 10.7 min.

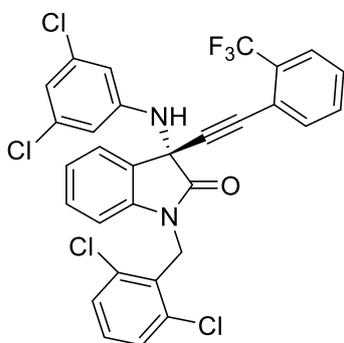
HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 6.3 min,  $t_R$  (minor) = 10.7 min.

(S)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-(feniletinil)-1-tritilindolin-2-ona **28k**.



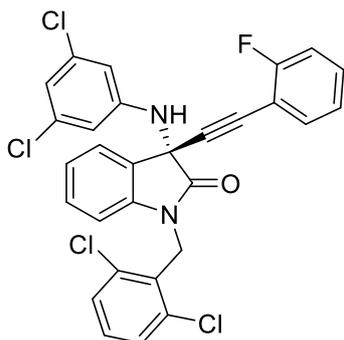
Sólido blanco, 95%. Mp (AcOEt): 226-228°C;  $[\alpha]_D^{25} = +48.3$  (c 0.6, DCM, 74% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.84$  (s, 1H), 6.19 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H), 6.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.20-7.22 (3H), 7.25-7.28 (6H), 7.32-7.39 (3H), 7.44-7.47 (9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 60.1, 74.4, 85.1, 85.3, 114.4, 114.5, 116.6, 119.7, 119.7, 121.5, 123.1, 123.4, 127.0, 127.8, 128.4, 128.7, 129.0, 129.1, 131.9, 134.9, 141.5, 142.7, 146.0, 173.9$ ; IR (neto):  $\nu = 3332, 1727, 1593, 1448, 754, 704$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{41}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 635.1651, obtenido: 635.1679; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 83:17, 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 8.5 min,  $t_R$  (minor) = 21.4 min.

(S)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)indolin-2-ona **29a**.



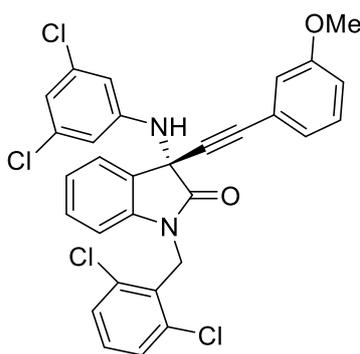
Sólido blanco, 98%. Mp (AcOEt): 172-174°C;  $[\alpha]_D^{25} = -8.8$  (c 0.6, DCM, 88% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.66$  (s, 1H), 5.22 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20-7.28 (2H), 7.35 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 14.6, 7.5$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.7, 58.6, 82.3, 89.7, 110.1, 114.6, 119.8, 123.7, 124.4, 125.8, 127.8, 128.8, 128.9, 129.7, 130.0, 130.5, 131.3, 131.9$  (q,  $J = 30.7$  Hz), 134.2, 134.9, 136.4, 141.5, 145.7, 171.3;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -62.11$ ; IR (neto):  $\nu = 3319, 1706, 1585, 1318, 1127, 751$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 619.0120, obtenido: 619.0154; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 5.7 min,  $t_R$  (minor) = 7.5 min.

(S)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-((2-fluorofenil)etinil)indolin-2-ona **29b**.



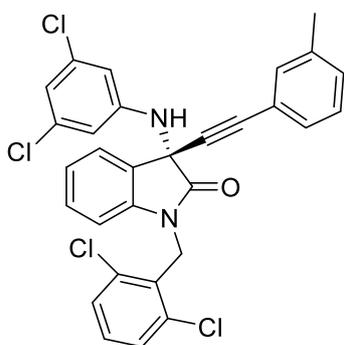
Sólido blanco, 97%. Mp (AcOEt): 212-213°C;  $[\alpha]_D^{25} = +20.0$  (c 0.7, DCM, >99% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.70$  (s, 1H), 5.21 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.78 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.03-7.11 (3H), 7.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.31 (ddd,  $J = 8.3, 7.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.6, 58.7, 80.0, 89.4, 110.2, 114.6, 115.4, 115.6, 119.7, 123.7, 123.8$  (d,  $J = 3.8$  Hz), 124.4, 128.1, 129.0, 129.7, 130.0, 130.5, 130.8 (d,  $J = 8.0$  Hz), 133.7, 134.9, 136.4, 141.5, 145.8, 163.0 (d,  $J = 253.4$  Hz), 171.5;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -108.8$ ; IR (neto):  $\nu = 3289, 1717, 1593, 1452, 754$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{FN}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 569.0173, obtenido: 569.0152; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 8.4 min,  $t_R$  (minor) = 14.1 min.

(*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-((3-metoxifenil)etnil)indolin-2-ona **29c**.



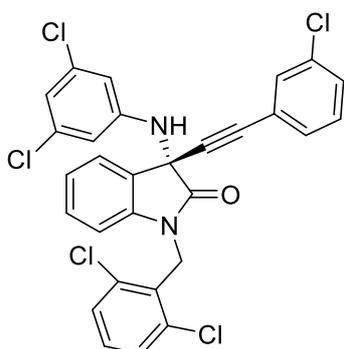
Sólido blanco, 98%. Mp (AcOEt): 162-164°C;  $[\alpha]_D^{25} = +45.0$  (c 0.8, DCM, 90% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.78$  (s, 3H), 4.70 (s, 1H), 5.21 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.77 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 7.9, 3.0$  Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.00 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 11.2, 4.6$  Hz, 1H), 7.22-7.27 (2H), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.50 (dd,  $J = 7.4, 0.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.6, 55.3, 58.6, 84.1, 86.4, 110.2, 114.5, 115.9, 116.4, 119.6, 122.4, 123.7, 124.3, 124.4, 128.2, 129.0, 129.3, 129.7, 130.0, 130.4, 134.9, 136.4, 141.5, 145.9, 159.2, 171.8$ ; IR (neto):  $\nu = 3312, 1710, 1589, 1200, 781, 744$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 581.0374, obtenido: 581.0352; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (mayor) = 11.7 min,  $t_R$  (menor) = 13.8 min.

(*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-(*m*-toliletinil)indolin-2-ona **29d**.



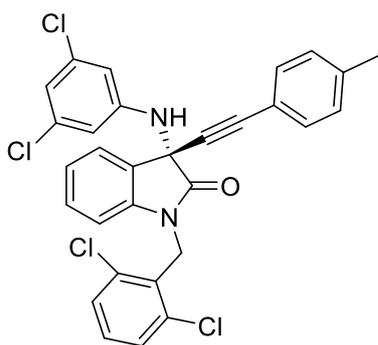
Sólido blanco, 97%. Mp (AcOEt): 185-186°C;  $[\alpha]_D^{25} = +22.2$  (c 0.7, DCM, 86% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.30$  (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 5.21 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.79 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.13-7.27 (6H), 7.36 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.1, 40.6, 58.6, 84.0, 86.7, 110.1, 114.5, 119.6, 121.3, 123.7, 124.2, 128.1, 128.3, 128.9, 129.0, 129.8, 129.9, 129.9, 130.4, 132.5, 134.9, 136.4, 137.9, 141.5, 145.9, 171.8$ ; IR (neto):  $\nu = 3319, 1723, 1582, 1442, 985, 751$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 565.0420, obtenido: 565.0403; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (mayor) = 9.1 min,  $t_R$  (menor) = 17.1 min.

(*S*)-3-((3-clorofenil)etnil)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)indolin-2-ona **29e**.



Sólido blanco, 97%. Mp (AcOEt): 170-173°C;  $[\alpha]_D^{25} = +23.9$  (c 0.8, DCM, 92% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.70$  (s, 1H), 5.21 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 6.77 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.23 (td,  $J = 8.0, 2.3$  Hz, 2H), 7.26-7.31 (3H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.7, 58.6, 85.0, 85.5, 110.2, 114.6, 119.8, 123.1, 123.7, 124.2, 128.0, 129.0, 129.3, 129.5, 129.7, 130.0, 130.6, 131.7, 134.1, 135.0, 136.4, 141.5, 145.7, 171.6$ ; IR (neto):  $\nu = 3299, 1713, 1582, 1445, 748, 694$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{Cl}_5\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 584.9878, obtenido: 584.9856; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 90:10, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (mayor) = 13.2 min,  $t_R$  (menor) = 15.9 min.

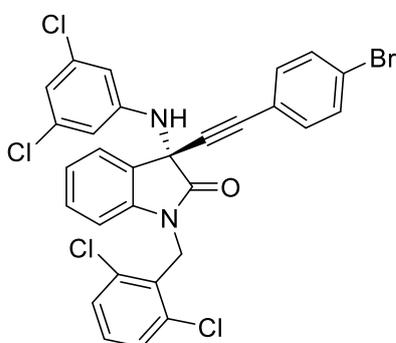
**(S)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-(p-toliletinil)indolin-2-ona 29f.**



Sólido blanco, 98%. Mp (AcOEt): 243-244°C;  $[\alpha]_D^{25} = +27.1$  (c 0.8, DCM, >99% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.33$  (s, 3H), 4.70 (s, 1H), 5.21 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.76 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.08-7.11 (3H), 7.20-7.27 (2H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.49 (dd,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.5, 40.6, 58.7, 83.7, 86.6, 110.1, 114.4, 118.4, 119.5, 123.6, 124.2, 128.3, 129.0, 129.8, 129.9, 130.3, 131.8, 134.9, 136.4, 139.2, 141.5, 145.9, 171.9$ ; IR (neto):  $\nu = 3339, 1710, 1586, 1432, 1344, 989, 825, 744$   $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 565.0411, obtenido: 565.0403; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 70:30, 1 mL/min,  $\lambda = 1$  nm,  $t_R$  (mayor) = 6.6 min,  $t_R$  (menor) = 9.0 min.

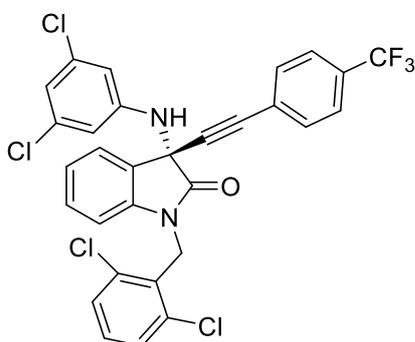
**(S)-3-((4-bromofenil)etnil)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)indolin-2-ona 29g.**



Sólido blanco, 96%. Mp (AcOEt): 233°C;  $[\alpha]_D^{25} = +24.6$  (c 0.4, DCM, 96% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.67$  (s, 1H), 5.20 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.77 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.25-7.29 (3H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.6, 58.6, 85.4, 85.5, 110.2, 114.6, 119.8, 120.4, 123.4, 123.7, 124.2, 128.0, 129.0, 129.7, 130.0, 130.5, 131.5, 133.3, 135.0, 136.3, 141.5, 145.8, 171.6$ ; IR (neto):  $\nu = 3332, 1720, 1593, 1435, 1341, 982, 825,$

$744$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{17}\text{BrCl}_4\text{N}_2\text{NaO}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 650.9173, obtenido: 650.9171; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 90:10, 0.7 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (mayor) = 20.0 min,  $t_R$  (menor) = 17.9 min.

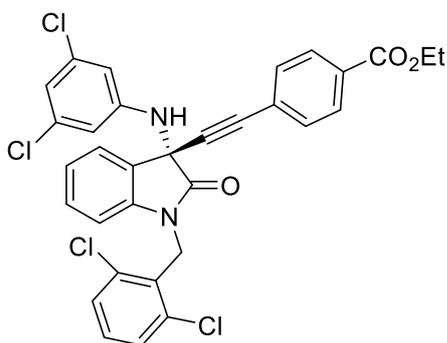
**(S)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)indolin-2-ona 29h.**



Sólido blanco, 98%. Mp (AcOEt): 200-202°C;  $[\alpha]_D^{25} = +14.3$  (c 0.8, DCM, 98% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.72$  (s, 1H), 5.21 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.79 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.11 (td,  $J = 7.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.28 (td,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 7.9$  Hz, 3H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.7, 58.6, 85.0, 86.7, 110.3, 114.6, 119.8, 123.7$  (q,  $J = 272.3$  Hz), 123.8, 124.3, 125.2 (q,  $J = 3.0$  Hz), 127.9, 129.0, 129.7, 130.1, 130.6, 130.7, 130.8, 132.1, 135.0,

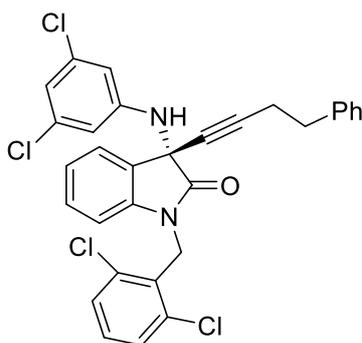
$136.4, 141.5, 145.7, 171.6$ ;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -62.9$ ; IR (neto):  $\nu = 3344, 1717, 1590, 1326, 1130, 1061, 989, 844, 746$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{17}\text{Cl}_4\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 640.9939, obtenido: 640.9948; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 90:10, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (mayor) = 16.2 min,  $t_R$  (menor) = 10.9 min.

(*S*)-4-((1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-2-oxoindolin-3-yl)etnil)benzoate de metilo **29i**.



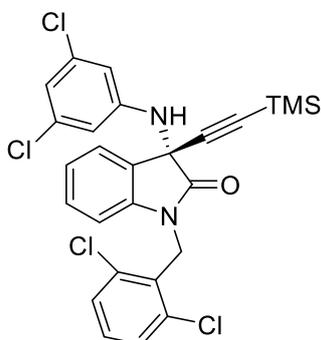
Sólido blanco, 96%. Mp (AcOEt): 181-182°C;  $[\alpha]_D^{25} = +21.1$  (c 1.1, DCM, 96% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.91$  (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 5.21 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.78 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.10 (td,  $J = 7.6$ , 0.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.27 (td,  $J = 7.8$ , 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.50 (dd,  $J = 7.5$ , 1.0 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.7$ , 52.2, 58.7, 85.6, 87.2, 110.3, 112.8, 114.5, 118.6, 119.7, 122.9, 123.8, 124.3, 126.1, 127.9, 129.0, 129.4, 129.7, 130.0, 130.2, 130.6, 131.8, 135.0, 136.4, 141.5, 145.8, 166.3, 171.7; IR (neto):  $\nu = 3340$ , 1717, 1590, 1434, 1275, 1090, 985, 750  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 631.0120, obtenido: 631.0131; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 90:10, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 24.1 min,  $t_R$  (minor) = 20.9 min.

(*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-(4-fenilbut-1-in-1-il)indolin-2-ona **29j**.



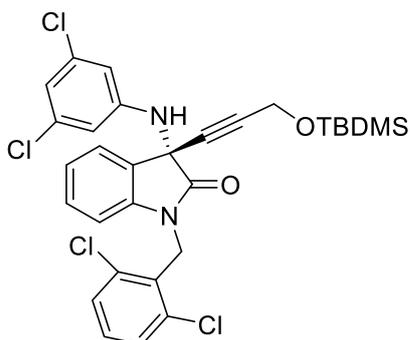
Sólido blanco, 96%. Mp (AcOEt): 166-169°C;  $[\alpha]_D^{25} = -5.6$  (c 1.2, DCM, 92% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.48$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.80 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 5.19 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.30 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 6.73 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.17-7.26 (5H), 7.34-7.37 (3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.0$ , 34.4, 40.6, 58.2, 76.7, 86.8, 110.1, 114.2, 119.4, 123.5, 124.1, 126.3, 128.3, 128.4, 128.5, 128.9, 129.8, 129.9, 130.2, 134.9, 136.4, 140.1, 141.6, 145.9, 172.1; IR (neto):  $\nu = 3289$ , 1713, 1582, 1445, 748, 694  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 579.0587, obtenido: 579.0559; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-2, hexano:2-propanol 95:5, 0.7 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 15.7 min,  $t_R$  (minor) = 19.9 min.

(*R*)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-((trimetilsilil)etnil)indolin-2-ona **29k**.



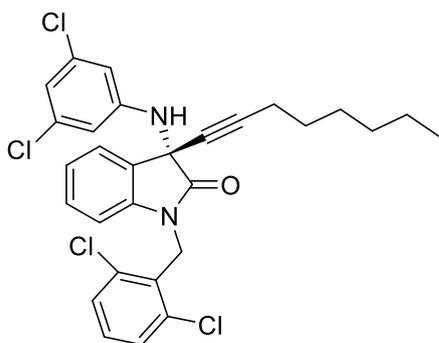
Sólido blanco, 95%. Mp (AcOEt): 157-158°C;  $[\alpha]_D^{25} = +2.9$  (c 0.4, DCM, 90% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.16$  (s, 9H), 4.54 (s, 1H), 5.16 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.74-6.76 (2H), 7.07 (td,  $J = 7.6$ , 0.9 Hz, 1H), 7.20-7.26 (2H), 7.35 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.42$ , 40.5, 58.6, 92.4, 99.5, 110.0, 114.5, 119.6, 123.6, 124.2, 128.2, 129.0, 129.7, 129.9, 130.3, 134.8, 136.4, 141.5, 145.8, 171.6; IR (neto):  $\nu = 3346$ , 1713, 1586, 989, 841, 751  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{NaOSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 569.0149, obtenido: 569.0148; HPLC: Phenomenex Lux i-Amylose-3, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 16.1 min,  $t_R$  (minor) = 18.1 min.

(*S*)-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)indolin-2-ona **29l**.



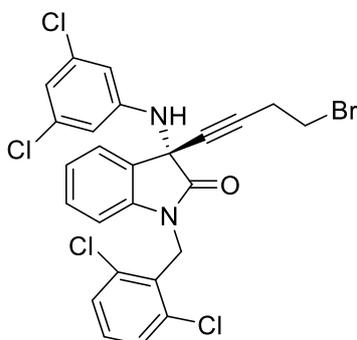
Sólido blanco, 95%. Mp (AcOEt): 133-136°C;  $[\alpha]_D^{25} = -17.4$  (c 0.4, DCM, 96% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.04$  (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 4.32 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 5.19 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.74 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.20-7.26 (2H), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.22, 18.1, 25.7, 40.7, 51.6, 58.2, 80.1, 85.1, 110.1, 114.3, 119.6, 123.6, 124.2, 127.9, 128.9, 129.8, 130.0, 130.4, 135.0, 136.4, 141.5, 145.8, 171.6$ ; IR (neto):  $\nu = 3319, 1720, 1589, 1435, 1093, 835, 784, 744$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 618.0835, obtenido: 618.0841; HPLC: Phenomenex Lux i-Amylose-3, hexano:2-propanol 60:40, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 23.7 min,  $t_R$  (minor) = 12.2 min.

(*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-(oct-1-in-1-il)indolin-2-ona **29m**.



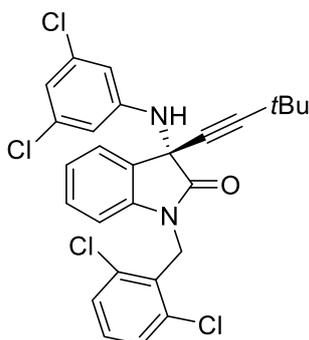
Sólido amarillo claro, 96%. Mp (AcOEt): 180-182°C;  $[\alpha]_D^{25} = -5.2$  (c 0.5, DCM, 88% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.20-1.34 (6H), 1.48 (m, 2H), 2.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 5.17 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.31 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.73 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.06 (td,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.20-7.24 (2H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J = 7.4, 1.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0, 18.8, 22.4, 28.1, 28.4, 31.2, 40.5, 58.2, 75.7, 87.9, 110.0, 114.3, 119.4, 123.5, 124.0, 128.8, 128.9, 129.9, 129.9, 130.1, 134.9, 136.4, 141.4, 146.0, 172.2$ ; IR (neto):  $\nu = 3309, 1717, 1586, 1435, 751$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 559.0894, obtenido: 559.0872; HPLC: Phenomenex Lux i-Amylose-1, hexano:2-propanol 70:30, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 28.8 min,  $t_R$  (minor) = 14.6 min.

(*S*)-3-(4-bromobut-1-in-1-il)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)indolin-2-ona **29n**.



Sólido blanco, 97%. Mp (AcOEt): 154-155°C;  $[\alpha]_D^{25} = -6.4$  (c 0.9, DCM, 88% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.77$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.18 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.31 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.59 (m, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20-7.26 (2H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.2, 28.5, 40.6, 58.1, 77.8, 84.2, 110.1, 114.5, 119.7, 123.6, 124.1, 128.2, 129.0, 129.7, 130.0, 130.4, 134.9, 136.4, 141.4, 145.8, 171.8$ ; IR (neto):  $\nu = 3312, 1720, 1586, 1435, 989, 748$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrCl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 580.9367, obtenido: 580.9351; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 8.9 min,  $t_R$  (minor) = 10.9 min.

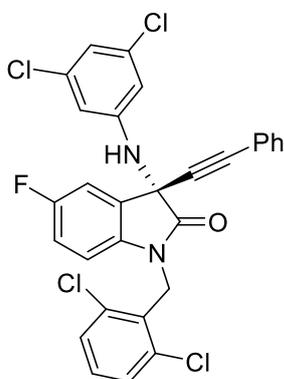
(*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)indolin-2-ona **29o**.



Aceite incoloro, 94%.  $[\alpha]_D^{25} = +12.6$  (c 0.7, DCM, 78% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.19$  (s, 9H), 4.48 (s, 1H), 5.14 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.73 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.74 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.06 (td,  $J = 7.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.40 (dd,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.5, 30.5, 40.4, 58.0, 74.1, 95.9, 109.9, 114.5, 119.3, 123.5, 124.0, 129.0, 129.1, 129.8, 129.9, 130.1, 134.8, 136.4, 141.4, 146.1, 172.2$ ; IR (neto):  $\nu = 3344, 1710, 1579, 1456, 1351, 989, 757$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 531.0559, obtenido: 531.0556; HPLC: Phenomenex Lux i-

Amylose-1, hexano:2-propanol 90:10, 0.7 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 28.7 min,  $t_R$  (minor) = 25.1 min.

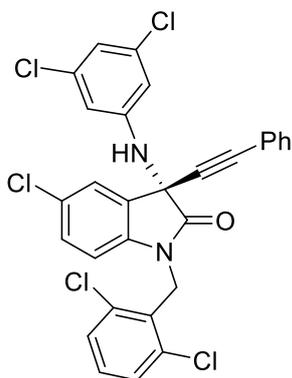
(*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-5-fluoro-3-(feniletinil)indolin-2-ona **30a**.



Sólido blanco, 98%. Mp (AcOEt): 221-222°C;  $[\alpha]_D^{25} = +40.3$  (c 0.7, DCM, >99% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.75$  (s, 1H), 5.20 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.75 (dd,  $J = 8.7, 4.0$  Hz, 1H), 6.79 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.97 (td,  $J = 8.8, 2.7$  Hz, 1H), 7.23-7.26 (2H), 7.29-7.35 (3H), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.43 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.8, 58.9, 83.9, 86.6, 111.0$  (d,  $J = 7.9$  Hz), 112.3, 112.5, 114.3, 116.7, 116.9, 119.9, 121.2, 128.3, 129.0, 129.2, 129.5, 129.7 (d,  $J = 7.7$  Hz), 130.1, 131.9, 135.1, 136.4, 137.4, 145.6, 158.7, 160.5, 171.6;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -118.1$ ; IR (neto):  $\nu = 3309, 1710, 1593, 1489, 959, 758$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS

(ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{FN}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 569.0167, obtenido: 569.0152; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 8.3 min,  $t_R$  (minor) = 17.8 min.

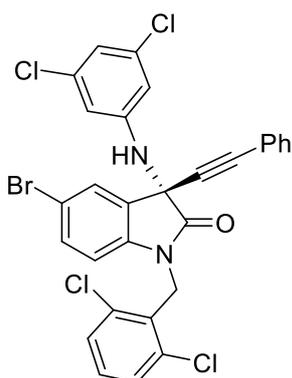
(*S*)-5-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-(feniletinil)indolin-2-ona **30b**.



Sólido blanco, 96%. Mp (AcOEt): 197-199°C;  $[\alpha]_D^{25} = +66.5$  (c 0.8, DCM, >99% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.75$  (s, 1H), 5.20 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.79 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.22-7.26 (2H), 7.29-7.35 (3H), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.7, 58.6, 83.7, 86.8, 111.2, 114.3, 119.9, 121.9, 124.7, 128.3, 129.0, 129.2, 129.4, 129.8, 130.2, 130.4, 131.9, 135.1, 136.4, 139.9, 145.5, 171.4$ ; IR (neto):  $\nu = 3306, 1706, 1586, 1438, 758, 677$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{Cl}_5\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 584.9868, obtenido: 584.9856; HPLC:

Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 9.1 min,  $t_R$  (minor) = 14.6 min.

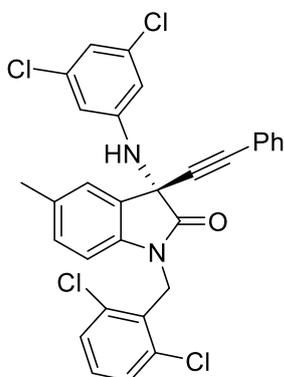
(*S*)-5-bromo-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-(feniletinil)indolin-2-ona **30c**.



Sólido blanco, 95%. Mp (AcOEt): 169-171°C;  $[\alpha]_D^{25} = +66.4$  (c 0.5, DCM, >99% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.73$  (s, 1H), 5.19 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.79 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.29-7.40 (6H), 7.43 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.7, 58.6, 83.7, 86.9, 111.7, 114.3, 116.4, 119.9, 121.1, 127.4, 128.3, 129.0, 129.2, 129.4, 130.1, 130.2, 131.9, 133.3, 135.1, 136.3, 140.4, 145.5, 171.2$ ; IR (neto):  $\nu = 3312, 1717, 1586, 1482, 1432, 761, 677, 533$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{BrCl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 628.9365, obtenido: 628.9351; HPLC:

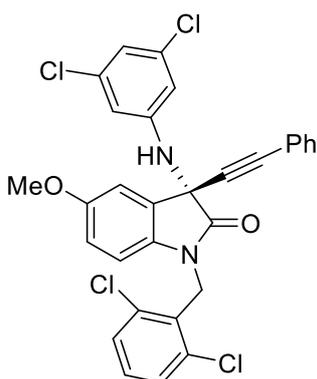
Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 10.2 min,  $t_R$  (minor) = 14.4 min.

(*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-5-metil-3-(feniletinil)indolin-2-ona **30d**.



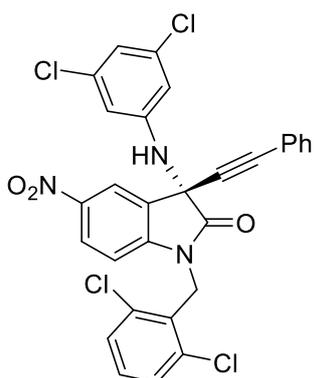
Sólido blanco, 98%. Mp (AcOEt): 236-237°C;  $[\alpha]_D^{25} = +42.8$  (c 0.5, DCM, >99% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.31$  (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 5.19 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 6.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.76 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 8.5, 7.6$  Hz, 1H), 7.29-7.32 (4H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.0, 40.6, 58.7, 84.5, 86.3, 109.9, 114.4, 119.5, 121.5, 124.9, 128.2, 128.9, 129.9, 129.9, 130.7, 133.4, 134.9, 136.4, 139.0, 146.0, 171.8$ ; IR (neto):  $\nu = 3306, 1713, 1589, 1435, 1096, 989, 761$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 565.0416, obtenido: 565.0403; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 7.7 min,  $t_R$  (minor) = 12.7 min.

(*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-5-metoxi-3-(feniletinil)indolin-2-ona **30e**.



Sólido blanco, 98%. Mp (AcOEt): 202-205°C;  $[\alpha]_D^{25} = +50.8$  (c 0.6, DCM, 86% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.76$  (s, 3H), 4.83 (s, 1H), 5.19 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.75 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 8.4, 7.7$  Hz, 1H), 7.28-7.33 (3H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.7, 55.7, 59.0, 84.5, 86.3, 110.8, 111.3, 114.3, 115.0, 119.6, 121.4, 128.2, 129.0, 129.4, 129.8, 130.0, 131.9, 134.7, 135.0, 136.4, 145.9, 156.6, 171.9$ ; IR (neto):  $\nu = 3312, 1710, 1586, 1492, 1435, 992, 751$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 581.0365, obtenido: 581.0352; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 9.5 min,  $t_R$  (minor) = 15.7 min.

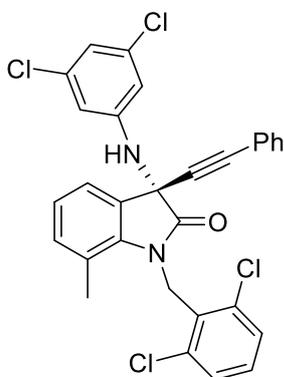
(*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-5-nitro-3-(feniletinil)indolin-2-ona **30f**.



Sólido amarillo claro, 97%. Mp (AcOEt): 140-143°C;  $[\alpha]_D^{25} = +17.1$  (c 0.6, DCM, 78% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.76$  (s, 1H), 5.28 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 5.42 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.82 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.31-7.37 (3H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.43 (dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 2H), 8.24 (dd,  $J = 8.8, 2.3$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 41.0, 58.3, 82.9, 87.4, 110.0, 114.4, 120.1, 120.4, 120.7, 127.2, 128.4, 128.8, 129.2, 129.5, 130.5, 132.0, 135.2, 136.3, 144.0, 145.1, 146.8, 171.8$ ; IR (neto):  $\nu = 3339, 1733, 1593, 1519, 1334, 764$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :

596.0105, obtenido: 596.0097; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 70:30, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 20.0 min,  $t_R$  (minor) = 15.9 min.

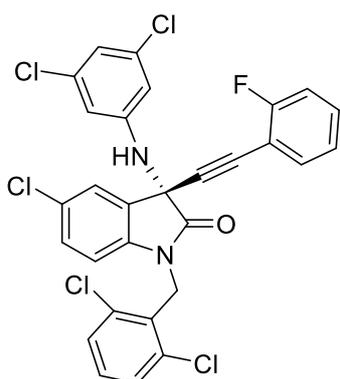
(*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-7-metil-3-(feniletinil)indolin-2-ona **30g**.



Sólido blanco, 97%. Mp (AcOEt): 188-191°C;  $[\alpha]_D^{25} = -73.0$  (c 0.7, DCM, 98% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.46$  (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 5.41 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.76 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.26-7.29 (4H), 7.31 (m, 1H), 7.37-7.41 (3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.4, 43.7, 58.2, 84.3, 86.5, 114.9, 119.8, 120.8, 121.6, 122.4, 123.7, 128.2, 128.9, 129.1, 131.2, 131.9, 134.4, 134.8, 135.4, 140.6, 145.9, 172.9$ ; IR (neto):  $\nu = 3347, 1706, 1590, 1449, 1087, 753$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 565.0403, obtenido: 565.0408; HPLC: Phenomenex Lux

Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 12.8 min,  $t_R$  (minor) = 26.0 min.

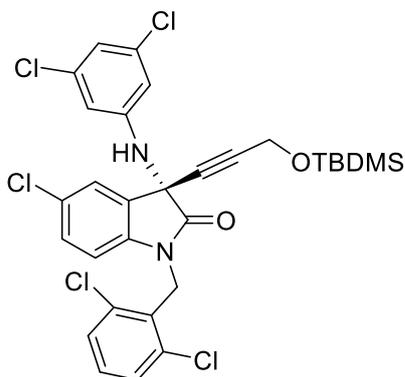
(*S*)-5-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-((2-fluorofenil)etinil)indolin-2-ona **30h**.



Sólido blanco, 97%. Mp (AcOEt): 214-217°C;  $[\alpha]_D^{25} = +39.0$  (c 0.6, DCM, >98% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.74$  (s, 1H), 5.20 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.80 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 13.4, 5.0$  Hz, 1H), 7.09 (td,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.49 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.8, 58.7, 80.5, 88.7, 109.9$  (d,  $J = 15.6$  Hz), 111.2, 114.5, 115.6 (d,  $J = 20.0$  Hz), 120.1, 123.9, 124.8, 129.0, 129.2, 129.3, 129.6, 130.2, 130.5, 131.0 (d,  $J = 8.0$  Hz), 133.7, 135.1,

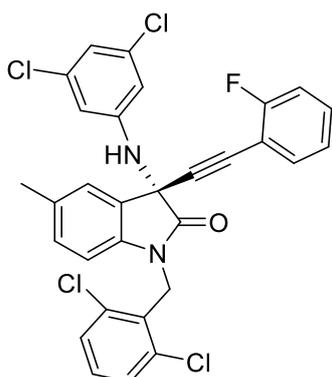
136.4, 140.3, 145.5, 163.0 (d,  $J = 253.0$  Hz), 171.1;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -108.5$ ; IR (neto):  $\nu = 3309, 1723, 1589, 1314, 1177, 811, 751$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{17}\text{Cl}_5\text{FN}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 602.9762, obtenido: 602.9768; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 11.2 min,  $t_R$  (minor) = 19.6 min.

(*S*)-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-5-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)indolin-2-ona **30i**.



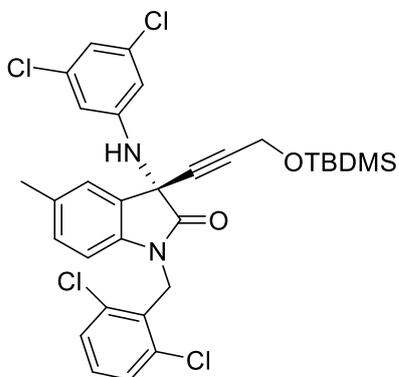
Sólido blanco, 93%. Mp (AcOEt): 169-171°C;  $[\alpha]_D^{25} = -14.5$  (c 0.8, DCM, 90% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05$  (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 4.33 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 5.18 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.76 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.20-7.26 (2H), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.2, -5.2, 25.7, 40.8, 51.6, 58.2, 79.6, 85.6, 111.2, 114.1, 119.9, 124.7, 129.0, 129.1, 129.4, 129.5, 130.2, 130.4, 135.1, 136.4, 139.9, 145.5, 171.2$ ; IR (neto):  $\nu = 3306, 1720, 1593, 1257, 1070, 774\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Cl}_5\text{N}_2\text{NaO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 675.0333, obtenido: 675.0331; HPLC: Phenomenex Lux i-Amylose-3, hexano:2-propanol 60:40, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 16.4 min,  $t_R$  (minor) = 10.3 min.

(*S*)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-((2-fluorofenil)etinil)-5-metilindolin-2-ona **30j**.



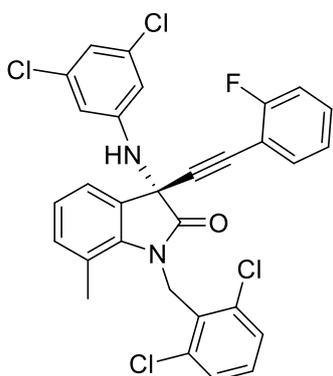
Sólido blanco, 98%. Mp (AcOEt): 226-228°C;  $[\alpha]_D^{25} = +30.3$  (c 0.6, DCM, 94% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.31$  (s, 3H), 4.70 (s, 1H), 5.19 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.34 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.66-6.68 (3H), 6.78 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.04-7.09 (3H), 7.22 (m, 1H), 7.29-7.34 (2H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.40 (td,  $J = 7.4, 1.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.0, 40.7, 58.8, 79.9, 89.5, 110.0, 110.3$  (d,  $J = 15.7$  Hz), 114.5, 115.5 (d,  $J = 20.5$  Hz), 119.7, 123.8, 125.0, 128.0, 128.8, 129.9 (d,  $J = 10.6$  Hz), 130.7 (d,  $J = 8.0$  Hz), 130.9, 133.5, 133.7, 135.0, 136.4, 139.1, 145.9, 163.0 (d,  $J = 253.0$  Hz), 171.5;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -108.7$ ; IR (neto):  $\nu = 3316, 1703, 1579, 1492, 1432, 1090, 986, 808, 751\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{FN}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 583.0308, obtenido: 583.0319; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 9.6 min,  $t_R$  (minor) = 16.3 min.

(*S*)-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-5-metilindolin-2-ona **30k**.



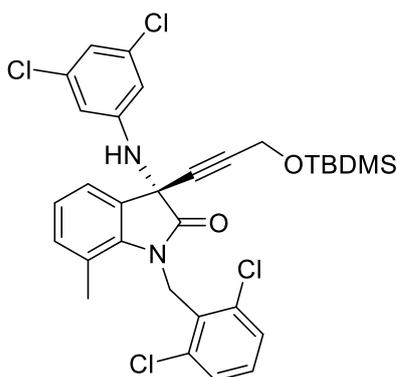
Aceite incoloro, 96%.  $[\alpha]_D^{25} = -19.3$  (c 0.9, DCM, >98% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05$  (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 5.17 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.74 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.20-7.23 (2H), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.2, -5.2, 18.1, 25.7, 40.7, 51.7, 58.3, 80.3, 85.0, 109.9, 114.2, 119.5, 124.9, 127.8, 128.9, 129.9, 130.7, 133.3, 135.0, 136.4, 139.0, 145.9, 171.6$ ; IR (neto):  $\nu = 3319, 1720, 1586, 1499, 1442, 1257, 1086, 831, 771\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{NaO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 655.0879, obtenido: 655.0873; HPLC: Phenomenex Lux i-Amylose-3, hexano:2-propanol 60:40, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 13.7 min,  $t_R$  (minor) = 23.7 min.

**(S)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-3-((2-fluorofenil)etinil)-7-metilindolin-2-ona 30l.**



Sólido blanco, 95%. Mp (AcOEt): 205-206°C;  $[\alpha]_D^{25} = -57.4$  (c 0.7, DCM, >98% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.45$  (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 5.41 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.77 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.01-7.08 (3H), 7.13 (m, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.28-7.32 (3H), 7.36 (td,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.4, 43.7, 43.8, 58.3, 80.2, 89.3, 110.3$  (d,  $J = 15.7$  Hz), 115.1, 155.5 (d,  $J = 20.7$  Hz), 119.9, 120.8, 122.5, 123.8, 129.0, 129.1, 130.7 (d,  $J = 7.8$  Hz), 131.2, 133.7, 134.5, 134.8, 135.4, 140.6, 145.8, 162.9 (d,  $J = 253.3$  Hz), 172.6;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -108.8$ ; IR (neto):  $\nu = 3315, 1721, 1590, 1445, 782, 746, 739$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{FN}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 583.0308, obtenido: 583.0321; HPLC: Phenomenex Lux Cellulose-1, hexano:2-propanol 80:20, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 17.2 min,  $t_R$  (minor) = 19.4 min.

**(S)-3-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-1-(2,6-diclorobencil)-3-((3,5-diclorofenil)amino)-7-metilindolin-2-ona 30m.**



Aceite incoloro, 95%.  $[\alpha]_D^{25} = -13.2$  (c 1, DCM, 90% ee);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.03$  (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 5.37 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.46 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 6.73 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.03 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.2, 19.5, 25.7, 43.8, 51.6, 57.8, 80.0, 85.1, 114.8, 119.8, 120.7, 122.4, 123.6, 128.8, 128.9, 129.1, 131.2, 134.4, 134.8, 135.5, 140.5, 145.8, 172.7$ ; IR (neto):  $\nu = 3312, 1718, 1590, 1306, 1251, 1076, 786, 771$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF): calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{NaO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 655.0879, obtenido: 655.0892; HPLC: Phenomenex Lux i-Amylose-3, hexano:2-propanol 60:40, 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_R$  (major) = 16.1 min,  $t_R$  (minor) = 7.6 min.

## 6.5 Bibliografía

(1) a) Jiang, B.; Xu, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2543-2546. b) Trost, B. M.; Chung, C. K.; Pinkerton, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4327-4329. c) Fleming, J. J.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926-3927. d) Pattenden, G.; Rescourio, G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3428-3438. e) Takada, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4762-4765. f) Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Nechaev, A. A.; Peshkov, A. A.; Van Der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 3861-3898. g) Lauder, K.; Toscani, A.; Scalacci, N.; Castagnolo, D. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 14091-14200. h) Ghosh, S.; Biswas, K. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 2047-2065. i) Zhao, F.; Kim, S.; Castagnolo, D. en *Methodologies in Amine Synthesis: Challenges and Applications*; Ricci, A.; Bernardi, L.; Ed. Wiely, **2021**, pp. 103-154.

(2) a) Yu, P. H.; Davis, B. A.; Boulton, A. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3705-3713. b) Huffman, M. A.; Yasuda, N.; DeCamp, A. E.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1590-1594 c) Wright, J. L.; Gregory, T. F.; Kesten, S. P.; Boxer, P. A.; Serpa, K. A.; Meltzer, L. T.; Wise, L. D.; Espitia, S. A.; Konkoy, C. S.; Whittemore, E. R.; Woodward, R. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3408-3419. d) Corbett, J. W.; Ko, S. S.; Rodgers, J. D.; Gearhart, L. A.; Magnus, N. A.; Bacheler, L. T.; Diamond, S.; Jeffrey, S.; Klabe, R. M.; Cordova, B. C.; Garber, S.; Logue, K.; Trainor, G. L.; Anderson, P. S.; Erickson-Viitanen, S. K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2019-2030. e) Bar-Am, O.; Amit, T.; Weinreb, O.; Youdim, M. B. H.; Mandel, S. *J. Alzheimer's Dis.* **2010**, *21*, 361-371.

(3) Para revisiones sobre la síntesis asimétrica de propargilaminas ver: a) Blanchet, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 457-482. b) Wünsch, M.; Schröder, D.; Fröhr, T.; Teichmann, L.; Hedwig, S.; Janson, N.; Belu, C.; Simon, J.; Heidemeyer, S.; Holtkamp, P.; Rudlof, J.; Klemme, L.; Hinzmann, A.; Neumann, B.; Stammler H.-G.; Sewald, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2428-2441. Ver también las referencias 1f, 1g y 1i.

(4) a) Zani, L.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2006**, 4263-4275. b) Blay, G.; Monleon, A.; Pedro, J. R. *Current Org. Chem.* **2009**, *13*, 1498-1539. c) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 581-590.

(5) Yoo, W.-J.; Zhao, L.; Li C.-J. *Aldrichchimica Acta* **2011**, *44*, 43-51. b) Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3790-3807.

(6) Riant, O.; Hannedouche, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 873-888.

(7) Para revisiones sobre síntesis asimétrica catalítica de 3-amino-2-oxindoles, ver: a) Kaur, J.; Kumar, A.; Chimni, S. S.; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3328-3347. b) Kaur, J.; Kumar, A.; Chimni, S. S.; Mahajan, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52481-25496.

(8) a) Emura, T.; Esaki, T.; Tachibana, K.; Shimizu, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8559-8564. b) Schönberger, M.; Leggett, C.; Kim, S. W.; Hooker, J. M. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3103-3106.

(9) Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K. S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; González-Páez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H. P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagona, T. T. *Science* **2010**, *329* (5996), 1175-1180.

(10) a) Nakamura, S.; Hyodo, K.; Nakamura, M.; Nakane, D.; Masuda, H. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (23), 7304-7309. b) Aslam, N. A.; Babu, S. A.; Rani, S.; Mahajan, S.; Solanki, J.; Yasuda, M.; Baba, A. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (19), 4168-4189. c) Li, Z.; Peng, J.; He, C.; Xu, J.; Ren,

H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (5), 3894–3901. d) Kaur, J.; Chimni, S. S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (18), 3328–3347. e) Kaur, J.; Chimni, S. S.; Mahajan, S.; Kumar, A. *RSC Adv.* **2015**, *5* (65), 52481–52496. f) Yu, J. S.; Zhou, F.; Liu, Y. L.; Zhou, J. *Synlett* **2015**, *26* (18), 2491–2504. g) Wang, J.; Zhang, Q.; Zhou, B.; Yang, C.; Li, X.; Cheng, J. P. *iScience* **2019**, *16* (3), 511–523. h) Chen, T.; Cai, C. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (22), 5019–5022. i) He, Q.; Wu, L.; Kou, X.; Butt, N.; Yang, G.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2016**, *18* (2), 288–291. j) Yu, Y. N.; Qi, W. Y.; Wu, C. Y.; Xu, M. H. *Org. Lett.* **2019**, *21* (18), 7493–7497. k) Rodríguez-Rodríguez, M.; Maestro, A.; Andrés, J. M.; Pedrosa, R. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (13), 2744–2754. l) Cai, L.; Liu, X.; Wang, J.; Chen, L.; Li, X.; Cheng, J. P. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (71), 10361–10364. m) Liu, C.; Tan, F. X.; Zhou, J.; Bai, H. Y.; Ding, T. M.; Zhu, G. D.; Zhang, S. Y. *Org. Lett.* **2020**, *22* (6), 2173–2177. n) Zhang, H.; Luo, Y.; Zhu, C.; Dong, S.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2020**, *22* (13), 5217–5222.

(11) Yin, L.; Otsuka, Y.; Takada, H.; Mouri, S.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 698-701.

(12) Takada, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4762-4765.

(13) Chen, Q.; Xie, L.; Li, Z.; Tang, Y.; Zhao, P.; Lin, L.; Feng, X.; Liu, X. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 678–681.

(14) Yan, W.; Wang, D.; Feng, J.; Li, P.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3311–3317.

(15) Žari, G. S.; Kudrjashova, M.; Pehk, T.; Lopp, M.; Kanger, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1740-1743.

(16) Huang, G.; Yin, Z.; Zhang, X. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 11992–11998.

(17) a) Pagliai, F.; Pirali, T.; Del Grosso, E.; Di Brisco, R.; Tron, G. C.; Sorba, G.; Genazzani, A. A.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 467-470. b) Zhao, J.; Li, Z.; Yan, S.; Xu, S.; Wang, M. A.; Fu, B.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2016**, *18* (8), 1736–1739.

(18) a) Zhang, Y.; Zhao, K. T.; Fox, S. G.; Kim, J.; Kirsch, D. R.; Ferrante, R. J.; Morimoto, R. I.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5942–5949. b) Lee, J. Y.; Shin, Y. S.; Jeon, S.; Lee, S. I.; Noh, S.; Cho, J. E.; Jang, M. S.; Kim, S.; Song, J. H.; Kim, H. R.; Park, C. M. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2021**, *39*, 127885. c) Wu, J.-P.; Emeigh, J.; Gao, D. A.; Goldberg, D. R.; Kuzmich, D.; Miao, C.; Potocki, I.; Qian, K. C.; Sorcek, R. J.; Jeanfavre, D. D.; Kishimoto, K.; Mainolfi, E. A.; Nabozny Jr., G.; Peng, C.; Reilly, P.; Rothlein, R.; Sellati, R. H.; Woska, Jr., J. R.; Chen, S.; Gunn, J. A.; O'Brien, D.; Norris S. H.; Kelly, T. A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5356-5366; d) Pappas, A. C.; Fisher, D. J. *Pestic. Sci.* **1979**, *10*, 239-246.

(19) Guo, Q. X.; Liu, Y. W.; Li, X. C.; Zhong, L. Z.; Peng, Y. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3589–3594.

(20) Ver referencia 35 del Capítulo 1. *Introducción y objetivos.*



# **Capítulo 7**

---

## Conclusiones







1. Se han desarrollado con éxito sistemas catalíticos eficaces para la síntesis enantioselectiva de alcoholes y aminas propargílicos ópticamente activos mediante la adición catalítica enantioselectiva de derivados de alquilzinc, generados a partir de dimetilzinc y un alquino terminal, a 1,2-dicetonas,  $\alpha$ -cetoamidas, isatinas e iminas derivadas de isatinas en presencia de ligandos quirales.
2. El ligando que proporciona las mejores enantioselectividades en la alquilación de 1,2-dicetonas, isatinas e iminas derivadas de isatinas ha sido el derivado de perhidro-1,3-benzoxazina **L2**, previamente sintetizado y empleado con éxito por el grupo de investigación en el que he realizado esta Tesis en la alquilación de  $\alpha$ -cetoésteres. Sin embargo, en la alquilación de  $\alpha$ -cetoamidas el ligando que mejores resultados proporcionó fue el 1,2-aminoalcohol derivado de morfolina **L12**.
3. La monoalquilación de 1,2-dicetonas aromáticas simétricamente sustituidas transcurrió con buenos rendimientos y altas enantioselectividades, en tolueno a  $-20^{\circ}\text{C}$  y en presencia de un 20 mol % de **L2**, para una gran variedad de alquinos derivados de fenilacetileno con grupos electrodonadores o electroattractores en diferentes posiciones del anillo aromático y para alquinos alifáticos, si bien estos últimos condujeron a enantioselectividades ligeramente inferiores.
4. La enantioselectividad en la monoalquilación de 1,2-dicetonas puede incrementarse si una vez concluida la reacción a  $-20^{\circ}\text{C}$  se agita otras 4 horas adicionales a  $0^{\circ}\text{C}$ , debido a que se produce un proceso de resolución cinética. En este proceso, una segunda unidad del derivado de alquilzinc se adiciona a la  $\alpha$ -hidroxicetona resultante de la monoalquilación y lo hace a mayor velocidad en el enantiómero minoritario que en el mayoritario. Sin embargo, la pérdida de rendimiento en este proceso fue importante.
5. La alquilación de dicetonas alquílicas transcurrió con rendimientos químicos más moderados que para las dicetonas aromáticas, pero con enantioselectividades más elevada debido a que la resolución cinética tiene lugar a  $-20^{\circ}\text{C}$ . En ningún caso se han encontrado subproductos derivados de procesos de condensación, aunque las dicetonas de partida fuesen enolizables.
6. La alquilación de diarildicetonas asimétricamente sustituidas transcurre con alta o total regioselectividad cuando estas poseen sustituyentes electrodonadores en uno de los anillos aromáticos y electroattractores en el otro, produciéndose la adición sobre el grupo carbonilo unido al anillo aromático de más baja densidad electrónica. Sin embargo, si el resto alquílico es muy voluminoso y en el anillo aromático hay algún sustituyente electroattractor, como en la 1-(2-clorofenil)-3-metilbutano-1,2-diona, de nuevo la alquilación se produce únicamente en el grupo carbonilo unido al anillo aromático. Por el contrario, al emplear una alquil-aryl-dicetona se formó una mezcla casi molecular de regioisómeros, aunque con alta enantioselectividad.
7. Se han podido sintetizar  $\alpha$ -hidroxiamidas quirales con buenas enantioselectividades mediante alquilación de  $\alpha$ -cetoamidas con derivados acetilénicos terminales aromáticos en presencia de cantidades catalíticas del ligando **L12**, en diclorometano y a temperatura ambiente.

8. De nuevo, ni la naturaleza electrónica de los sustituyentes en el anillo aromático ni su posición influyeron en la enantioselectividad del proceso. Por el contrario, la reacción se mostró altamente sensible a los sustituyentes sobre el nitrógeno de la amida. Los mejores resultados en cuanto a enantioselectividad y rendimiento químico se consiguieron al emplear  $\alpha$ -cetoamidas derivadas de pirrolidina como sustratos.
9. En las condiciones anteriores, la alquinilación de  $\alpha$ -cetoamidas con alquinos alifáticos transcurrió con escaso rendimiento químico, por lo que fue necesario calentar la reacción bajo radiación de microondas a 35°C, alcanzándose buenos rendimientos tras 1 hora de reacción, aunque las enantioselectividades logradas fueron moderadas.
10. La adición de derivados de alquinilzinc a isatinas a -20°C en diclorometano y en presencia de un 20 mol% de **L2** permitió la obtención de 3-alquinil-3-hidroxi-2-oxindoles con diferentes sustituyentes en el nitrógeno de la isatina, en el anillo aromático de la misma y en el alquino con rendimientos entre moderados y buenos y elevada enantioselectividad. Cuando se utilizaron alquinos alquílicos los valores de rendimiento y enantioselectividad obtenidos resultaron ligeramente inferiores a los alcanzados con derivados acetilénicos aromáticos.
11. Mediante la alquinilación de isatinas con este sistema catalítico se ha logrado sintetizar con enantioselectividades entre moderadas y buenas algunos derivados de 1-metil-3-alquinil-3-hidroxi-2-oxindol con actividad biológica.
12. Cuando los sustratos de partida son N-ariliminas derivadas de isatinas, la adición enantioselectiva de alquinos terminales en presencia de un 20 mol% de **L2** en diclorometano y a temperatura ambiente permitió la obtención de 3-alquinil-3-amino-2-oxindoles quirales con alto rendimiento químico y excelente enantioselectividad.
13. La reacción toleró una gran variedad de sustituyentes en el nitrógeno y en las posiciones 5 y 7 de la isatina de partida, en el anillo aromático sobre el nitrógeno de la imina y en el alquino terminal sin que, en la mayoría de los casos, se viera afectada la enantioselectividad del proceso.
14. Aunque las iminas de partida fueron utilizadas como mezclas en equilibrio de isómeros *E/Z*, la proporción de isómeros no parece influir en la enantioselectividad del proceso, por lo que se plantea que ese equilibrio es muy rápido y sólo uno de los isómeros, el *E*, se transforma en el producto final.
15. La configuración absoluta de los estereocentros generados en la alquinilación de los distintos sustratos se ha determinado por difracción de rayos X de monocristal en algunos de los productos aislados y se ha hecho extensiva al resto de los compuestos preparados por analogía mecanística.
16. Aunque no se han realizados estudios mecanísticos en ninguno de los procesos descritos, el curso estereoquímico de todas estas reacciones puede racionalizarse aceptando un mecanismo de reacción similar al propuesto por Noyori para la adición de reactivos organozíncicos a aldehídos. El estado de transición durante la transferencia del grupo alquino al compuesto carbonílico es dinuclear y el compuesto carbonílico está coordinado al átomo de zinc del alcóxido que actúa de catalizador de tal manera que los

impedimentos estéricos son mínimos, al mismo tiempo que derivado de alquilzinc está también coordinado al oxígeno del mismo alcóxido. De esta manera, el catalizador activa a la vez tanto al electrófilo como al nucleófilo, produciéndose la transferencia del resto alquínico con elevada estereoselectividad.



## **Anexo I**

---

### Listado de abreviaturas y acrónimos



## Anexo I: Listado de abreviaturas y acrónimos

[ $\alpha$ ]	Rotación específica
Å	Ángstrom
Ac	Acetil
Ad	Adamantil
Ar	Aril
atm	Atmósfera
AVN	Arginina-vasopresina
BDMS	Bromodimetilsulfonio
BINAP	1,1'-binaftil-2,2'-bis(difenilfosfina)
BINOL	1,1'-binaftil-2,2'-diol
Bn	Bencil
Boc	Terbutoxicarbonil
br	Broad
Bu	Butil
CAN	Nitrato de amonio y cerio (IV)
<b>cat</b>	Catalizador
<b>cat*</b>	Catalizador quirral
COE	Cicloocteno
Cy	Ciclohexil
d	Doblete
DAIB	(-)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DiMPEG	Dimetoxi polietilenglicol
DIPEA	Diisopropil etilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTBM-SEGPPOS	[(4R)-(4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil]bis[bis(3,5-di-terbutil-4-metoxifenil)fosfina]
E <sup>+</sup>	Electrófilo
EDG	Grupo electrodonador/electrodonador
ee	Exceso enantiomérico
Equiv.	Equivalentes
er	Relación enantiomérica
ESI	Ionización por electrospray
Et	Etil
ET	Estado de transición
EWG	Grupo electroattractor/electroextractor
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución

HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
<i>i</i> Pr	Isopropil
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
L	Ligando
L*	Ligando quiral
m	Multiplete
M	Metal
M	Molar
<i>m</i> -	<i>Meta</i>
Me	Metil
Mes	Mesitil
MHz	Megahercio
Min	Minuto
mmol	Milimol
MOM	Metoximetil
Mp	Punto de fusión
MS	Espectrometría de masas
MS	Tamices moleculares
MTBE	Metil terbutiléter
MW	Microondas
NBS	N-bromosuccinimida
Nd	No determinado
NHC	Carbeno N-heterocíclico
NMR	Resonancia magnética nuclear
NORPHOS	(2R,3R)-(-)-2,3-Bis(difenilfosfino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno
Nu <sup>-</sup>	Nucleófilo
<i>o</i> -	<i>Orto</i>
OMP	<i>orto</i> -metoxifenil
ORTEP	Oak ridge thermal ellipsoid plot
<i>p</i> -	<i>Para</i>
Ph	Fenil
Piv	Pivaloil
PMB	<i>para</i> -metoxibencil
ppm	Partes por millón
PYBOX	Piridinbisoxazolina
q	Cuarteto
re	Relación enantiomérica
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rt	Temperatura ambiente
s	Singlete

T	Temperatura
t	Tiempo
t	Triplete
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-2,2-disustituido 1,3-dioxolano-4,5-dimetanol
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBDMS	Terbutil dimetilsilil
TBS	Terbutilsilil
tBu	Terbutil
TEEDA	N,N, N',N'-Tetraetiletilendiamina
Tf	Triflato
TFA	Ácido trifluoroacético
TFE	Trifluoroetanol
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilil
TOF	Tiempo de vuelo
$t_R$	Tiempo de retención
Ts	Tosil
TS	Estado de transición
UV	Ultravioleta
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
$\delta$	Desplazamiento químico



## **Anexo II**

---

### Listado de publicaciones



## Anexo II: Listado de publicaciones

*“Dimethylzinc-mediated enantioselective addition of terminal alkynes to 1,2-diketones using perhydro-1,3-benzoxazines as ligands.”* Elena Prieto, Rebeca Infante, Javier Nieto\* and Celia Andrés\*. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2021**, *19*, 3859-3867. DOI: 10.1039/d1ob00249j.

*“Stereocontrolled construction of quaternary  $\alpha$ -alkynyl- $\alpha$ -hydroxyamides by enantioselective addition of alkynes to  $\alpha$ -ketoamides.”* Elena Prieto, Javier Nieto\* and Celia Andrés\*. Preparando para enviar.

*“Enantioselective synthesis of 3-alkynyl-3-aminooxindoles by dimethylzinc-mediated addition of terminal alkynes to isatin-derived ketimines.”* Elena Prieto, Javier Nieto\* and Celia Andrés\*. Preparando para enviar.