



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Síntesis industrializable de fármacos: de la búsqueda de procesos al estudio básico de reacciones

Héctor Torralvo Martín

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Síntesis industrializable de fármacos: de la búsqueda
de procesos al estudio básico de reacciones**

Héctor Torralvo Martín

Tesis Doctoral
Programa de Doctorado en Química Orgánica

**Síntesis industrializable de fármacos: de la búsqueda
de procesos al estudio básico de reacciones**

Héctor Torralvo Martín

Dirigida y revisada por:

Dr. Jordi García Gómez

Dr. Xavier Ariza Piquer

Departamento de Química Inorgánica y Orgánica
Sección de Química Orgánica
Universidad de Barcelona

AGRADECIMIENTOS

A Jordi y Xavi, gracias por aceptarme para llevar a cabo este trabajo, mostrando en todo momento que confiabais en mí. La Tesis me ha permitido aprender mucho de química, pero también de gestión, organización y resiliencia. Gracias por esta oportunidad, y gracias por todos los conocimientos que me habéis transmitido. Quiero dar las gracias también a Esteve Química por permitirme trabajar con ellos, y a los profesores Jaume Granell i Joan Albert por su participación en el último capítulo.

A mi familia, por supuesto. Por el apoyo, por las facilidades que me han dado y por los esfuerzos por entender mis dibujos en la pizarra de la cocina. A Pol, por todo. Pase lo que pase es innegable lo mucho que me has ayudado y apoyado durante todo este viaje, no podía haber tenido mejor copiloto.

A Radiotaula y a los del Prat, porque sin las risas que me han dado me habría vuelto loco. Gracias por ser unos amigos tan increíbles y darme tantos momentos inolvidables, tanto dentro como fuera del lab.

ÍNDICE GENERAL

PARTE TEÓRICA	9
INTRODUCCIÓN GENERAL Y OBJETIVOS	17
CAPÍTULO 1. APROXIMACIÓN A UNA NUEVA RUTA SINTÉTICA HACIA EL NIRAPARIB	27
CAPÍTULO 2. APROXIMACIÓN A UNA NUEVA RUTA SINTÉTICA HACIA EL IVOSIDENIB	49
CAPÍTULO 3. SÍNTESIS DE UN COMPUESTO DERIVADO DE UN FÁRMACO MEDIANTE LA BENCILACIÓN DE ANILLOS AROMÁTICOS.....	91
CAPÍTULO 4. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA COORDINACIÓN DE IMINAS BIDENTADAS CON PALADIO Y PLATINO.....	125
RESUMEN Y CONCLUSIONES	167
SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	179
TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y OTRAS CONSIDERACIONES GENERALES	187
CAPÍTULO 1. APROXIMACIÓN A UNA NUEVA RUTA SINTÉTICA HACIA EL NIRAPARIB	188
CAPÍTULO 2. APROXIMACIÓN A UNA NUEVA RUTA SINTÉTICA HACIA EL IVOSIDENIB ...	203
CAPÍTULO 3. SÍNTESIS DE UN COMPUESTO DERIVADO DE UN FÁRMACO MEDIANTE LA BENCILACIÓN DE ANILLOS AROMÁTICOS.....	231
CAPÍTULO 4. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA COORDINACIÓN DE IMINAS BIDENTADAS CON PALADIO Y PLATINO.....	258
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	307
ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	313
BIBLIOGRAFÍA.....	321
ANEXOS.....	341

PARTE TEÓRICA

PARTE TEÓRICA

INTRODUCCIÓN GENERAL Y OBJETIVOS	17
1. DESARROLLO DE FÁRMACOS	19
1.1. Nuevos fármacos.....	19
1.2. Medicamentos genéricos.....	20
2. DESARROLLO DE PROCESOS DE PRODUCCIÓN DE FÁRMACOS: CAPÍTULOS 1 Y 2	21
3. IMPUREZAS EN LOS FÁRMACOS: CAPÍTULO 3	23
4. INVESTIGACIÓN BÁSICA EN LA SÍNTESIS DE FÁRMACOS: CAPÍTULO 4	24
CAPÍTULO 1. APROXIMACIÓN A UNA NUEVA RUTA SINTÉTICA HACIA EL NIRAPARIB.....	27
1. INTRODUCCIÓN.....	29
1.1. El cáncer de ovario.....	29
1.2. La enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).....	30
1.3. Precedentes sintéticos del Niraparib.....	31
1.3.1. Primeras aproximaciones sintéticas.....	31
1.3.2. Ruta sintética optimizada.....	32
1.4. Aproximación a una nueva ruta sintética	34
1.4.1. Primeras propuestas.....	34
1.4.2. Construcción del fragmento de 3-fenilpiperidina.....	36
1.4.3. Ruta global.....	37
2. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO INDAZÓLICO	38
2.1. Esterificación.....	38
2.2. Reducción del grupo nitro	38
2.3. Formación del indazol y posterior hidrólisis del éster metílico	39
2.4. Formación de la amida 5	39
3. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO CON LA AMIDA 5	40
3.1. Pruebas de condiciones con sustratos modelo	40
3.1.1. Acoplamiento con bromobenceno	41
3.1.2. Acoplamiento con 4-bromotolueno.....	41
3.2. Acoplamiento con otros sustratos	42
4. OBTENCIÓN DEL ALDEHÍDO 6	43
4.1. Por reducción del grupo nitrilo.....	43
4.2. Por oxidación del grupo hidroxilo	44
5. FORMACIÓN DE ENAMINAS	45
5.1. Primeras pruebas de condiciones	45
5.2. Formación de la enamina 16 a partir del aldehído 6	47
5.3. Formación de la enamina 17 derivada de la pirrolidina.....	47
6. OBTENCIÓN DEL HEMIAMINAL QUIRAL	47
6.1. Adición de Michael de la enamina.....	47
6.1.1. Con la enamina 16 derivada de la piperidina.....	47
6.1.2. Con la enamina 17 derivada de la pirrolidina.....	48
6.2. Formación del hemiaminal quiral	48
7. CONCLUSIONES.....	48

CAPÍTULO 2. APROXIMACIÓN A UNA NUEVA RUTA SINTÉTICA HACIA EL IVOSIDENIB.....	49
1. INTRODUCCIÓN.....	51
1.1. La leucemia mieloide aguda (LMA)	51
1.2. Aspectos biológicos: la enzima IDH y el oncometabolito 2-HG.....	52
1.3. Precedentes sintéticos del Ivosidenib	53
1.4. Propuestas sintéticas	55
2. REACCIONES DEL FRAGMENTO DERIVADO DE LA FENILGLICINA.....	58
2.1. Obtención de la ciclobutilamida.....	58
2.1.1. Protección.....	58
2.1.2. Condensación con ciclobutilaminas.....	58
2.1.3. Desprotección: eliminación del grupo Boc.....	59
2.2. Arilación de la amina	60
2.2.1. Pruebas de acoplamiento con 2-clorofenilglicina	60
2.2.2. Primeras pruebas con la amina 24 : Cu como catalizador.....	60
2.2.3. Primeras pruebas con la amina 24 : Pd como catalizador.....	61
2.2.4. Pruebas de arilación vía S_NAr	63
2.2.5. Intento de acoplamiento con 3-fluoro-5-nitropiridina	63
2.2.6. Pruebas en paralelo con Br,F-pyr y F,F-pyr	63
2.2.7. Búsqueda de nuevas condiciones con Br,F-pyr o F,F-pyr y paladio.....	65
2.2.8. Síntesis de N-óxidos de piridina y primeras pruebas de arilación: S_NAr	67
2.2.9. Pruebas de arilación con N-óxido de piridina añadiendo Pd: búsqueda de condiciones..	68
2.2.10. Pruebas de arilación con N-óxido de piridina añadiendo Cu	70
2.2.11. Prueba de reducción del N-óxido de piridina	70
2.2.12. Estudios comparativos para la optimización de las condiciones de reacción.....	71
2.2.13. Pruebas de estabilidad.....	72
2.2.14. Estudio comparativo entre disolventes.....	74
2.2.15. Análisis de condiciones mediante la incorporación de un patrón interno en RMN.....	75
2.2.16. Adición lenta de la amina sobre el resto de los reactivos	78
2.2.17. Otras pruebas de acoplamiento con 2-clorofenilglicina	79
2.2.18. Resumen sobre los resultados de las arilaciones.....	79
3. REACCIONES DEL FRAGMENTO DERIVADO DEL ÁCIDO PIROGLUTÁMICO	80
3.1. Reacciones con piroglutamato de metilo.....	81
3.1.1. Acoplamiento	81
3.1.2. Hidrólisis del éster metílico	82
3.2. Reacciones con piroglutamato de <i>tert</i> -butilo	82
3.2.1. Esterificación del ácido piroglutámico.....	82
3.2.2. Acoplamiento	83
3.2.3. Hidrólisis.....	83
4. REACCIONES ENTRE AMBOS FRAGMENTOS	83
4.1. Acoplamiento de los fragmentos 30 y 24	83
4.2. Intento de arilación de los diastereómeros	84
4.3. Intentos de condensación del fragmento 26 con ácido piroglutámico	85
4.4. Pruebas de activación del ácido piroglutámico	86
4.5. Intentos de condensación del fragmento 28 con ácido piroglutámico	87
4.5.1. Con agente de acoplamiento.....	87
4.5.2. Con el cloruro de ácido.....	87
4.5.3. Con ácido butilborónico.....	88
4.6. Estudios sobre la reactividad de las aminas ariladas.....	88
4.6.1. Pruebas de desprotonación cinética de la amina 28	88
4.6.2. Pruebas de acetilación	89
5. CONCLUSIONES.....	89

CAPÍTULO 3. SÍNTESIS DE UN COMPUESTO DERIVADO DE UN FÁRMACO MEDIANTE LA BENCILACIÓN DE ANILLOS AROMÁTICOS.....	91
1. INTRODUCCIÓN.....	93
1.1. Aspectos biológicos	93
1.1.1. <i>La enzima convertidora de la angiotensina (ACE)</i>	93
1.1.2. <i>Mecanismo de acción del Moexipril</i>	94
1.2. La impureza derivada de la síntesis del Moexipril	94
1.3. Bencilación de anillos aromáticos.....	95
1.4. Bencilación de sustratos aromáticos mediante reacciones de Negishi	99
2. REACCIONES SIN PROTECCIÓN EL GRUPO AMINO	100
2.1. Alquilación.....	100
2.2. Acilación de Friedel-Crafts	101
2.2.1. <i>Con AlCl₃</i>	101
2.2.2. <i>Con BF₃</i>	102
2.3. Bromación.....	102
2.4. Formilación	102
3. REACCIONES CON EL GRUPO AMINO PROTEGIDO: N-ALILO.....	104
4. REACCIONES CON EL GRUPO AMINO PROTEGIDO: ACETAMIDA.....	104
4.1. Protección.....	104
4.2. Alquilación.....	105
4.2.1. <i>Con AlCl₃</i>	105
4.2.2. <i>Con FeCl₃</i>	105
4.2.3. <i>Con perclorato de plata</i>	105
4.2.4. <i>Prueba de estabilidad frente al ácido de Lewis</i>	105
4.3. Acilación de Friedel-Crafts	106
4.4. Formilación	106
4.5. Bromación.....	106
4.5.1. <i>Con NBS</i>	107
4.5.2. <i>Con Br₂</i>	107
4.5.3. <i>Con tribromuro de piridinio</i>	108
4.6. Acoplamiento del compuesto bromado.....	108
4.6.1. <i>Reacciones con derivados del ácido borónico y el ácido bórico</i>	108
4.6.2. <i>Reacciones con otros metales</i>	109
4.6.3. <i>Reacción con bromuro de bencilcinc</i>	109
4.7. Intentos de hidrólisis del grupo acetamida seguida de esterificación.....	110
5. REACCIONES CON EL GRUPO AMINO PROTEGIDO: TRIFLUOROACETAMIDA.....	111
5.1. Bromación.....	111
5.2. Acoplamiento con bromuro de bencilcinc.....	112
5.2.1. <i>Optimización de la reacción de acoplamiento</i>	113
5.2.2. <i>Bencilación del compuesto 49 en las condiciones optimizadas</i>	113
5.3. Primeras pruebas de desprotección	114
5.3.1. <i>Hidrólisis en medio ácido</i>	114
5.3.2. <i>Hidrólisis en medio básico</i>	114
5.3.3. <i>Desprotección utilizando bencilóxido de litio</i>	115
5.3.4. <i>Desprotección con borohidruro de sodio</i>	115
5.4. Hidrólisis total y esterificación.....	116
5.4.1. <i>Primeras pruebas</i>	116
5.4.2. <i>Hidrólisis total y esterificación con TMSCl</i>	117
5.4.3. <i>Hidrólisis total y esterificación de Fischer</i>	117
5.5. Síntesis a partir del éster metílico	118
6. APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE BENCILACIÓN A OTROS SUSTRATOS.....	119
6.1. Bencilaciones antes de la optimización	119
6.2. Aplicación de la bencilación tipo Negishi optimizada a otros sustratos	120

7. CONCLUSIONES.....	122
CAPÍTULO 4. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA COORDINACIÓN DE IMINAS BIDENTADAS CON PALADIO Y PLATINO	125
1. INTRODUCCIÓN.....	127
1.1. Activación de enlaces C–H mediante el uso de metales de transición.....	127
1.1.1. Aspectos generales.....	127
1.1.2. Activación C–H dirigida.....	128
1.1.3. Activación C–H dirigida por nitrógeno.....	129
1.2. Trabajos y resultados previos en el grupo	133
1.3. Enfoque para el capítulo 4.....	136
2. SÍNTESIS DE LAS AMINAS NO COMERCIALES	137
2.1. Síntesis de 2-metil-1-fenilpropan-2-amina	137
2.2. Síntesis de 1-fenilpropan-2-amina	138
2.3. Síntesis de 2-metil-2-fenilpropan-1-amina	138
3. SÍNTESIS DE LAS IMINAS.....	138
3.1. Iminas derivadas de la 2-metil-1-fenilpropan-2-amina (72)	139
3.2. Iminas derivadas de la cumilamina.....	139
3.3. Síntesis de otras iminas	140
4. COORDINACIÓN Y METALACIÓN DE IMINAS CON PALADIO	141
4.1. Comparativa entre las iminas derivadas de la amina 72 y de la cumilamina.....	141
4.1.1. Sustratos modelo: (piridin-2-il)metaniminas	141
4.1.2. Iminas con azufre y oxígeno como segundo átomo coordinante	143
4.1.3. Otras iminas derivadas de la amina 72 y de la cumilamina	144
4.1.4. Breve resumen de los resultados: iminas con dos metilos en α	147
4.2. Coordinaciones y metalaciones con otras iminas	147
4.2.1. Iminas que conducen a paladaciclos de 6 miembros	147
4.2.2. Iminas que conducen a paladaciclos de 5 miembros	150
4.2.3. Breve resumen de los resultados: iminas sin dos metilos en α	152
5. COORDINACIÓN Y METALACIÓN DE IMINAS CON PLATINO.....	152
5.1. Estudio comparativo entre las iminas derivadas de la amina 72 y de la cumilamina.....	152
5.1.1. Sustratos modelo: (piridin-2-il)metaniminas	152
5.1.2. Otras iminas derivadas de la amina 72 y de la cumilamina	157
5.1.3. Breve resumen de los resultados: iminas con dos metilos en α	160
5.2. Pruebas de metalación con otras iminas	160
5.2.1. Iminas que conducen a platinaciclos de 6 miembros.....	161
5.2.2. Iminas que conducen a platinaciclos de 5 miembros.....	163
5.2.3. Breve resumen de los resultados: iminas sin dos metilos en α	165
6. CONCLUSIONES.....	165
RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	167
1. DESARROLLO DE PROCESOS PARA LA PRODUCCIÓN DE FÁRMACOS: CAPÍTULOS 1 Y 2 ...	169
1.1. Introducción	169
1.2. Capítulo 1: Aproximación a una nueva ruta sintética hacia el Niraparib	169
1.3. Capítulo 2: Aproximación a una nueva ruta sintética hacia el Ivosidenib.	170
2. IMPUREZAS EN LOS FÁRMACOS: CAPÍTULO 3 (SÍNTESIS DE UN COMPUESTO DERIVADO DE UN FÁRMACO MEDIANTE LA BENCILACIÓN DE ANILLOS AROMÁTICOS).....	172

3. INVESTIGACIÓN BÁSICA EN LA SÍNTESIS DE FÁRMACOS: CAPÍTULO 4 (ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA COORDINACIÓN DE IMINAS BIDENTADAS CON PALADIO Y PLATINO)	174
3.1. Reacciones de coordinación y metalación de iminas con paladio	175
3.2. Reacciones de metalación de iminas con platino	176

INTRODUCCIÓN GENERAL Y OBJETIVOS

1. DESARROLLO DE FÁRMACOS

Para cualquier empresa, el desarrollo de nuevos productos es necesario para seguir creciendo y destacar frente a sus competidores. Este proceso generalmente se describe como la transformación de una oportunidad de mercado en un producto o servicio.¹ En el sector farmacéutico, el desarrollo de nuevos productos (nuevos fármacos) requiere conocer y entender las necesidades de nuestra sociedad, pero también la naturaleza del mercado en general así como la de los competidores.²

1.1. Nuevos fármacos

El mercado farmacéutico funciona desde antes del año 1900 (con el nacimiento de empresas como Bayer, Pfizer o Boehringer) y es cada vez más competitivo. Por este motivo continuamente se están buscando nuevos fármacos que mejoren los existentes o aborden nuevas patologías, ya sea por diseño racional, análisis de bibliotecas de compuestos o a partir de productos naturales extraídos de plantas o animales. También es importante la búsqueda de nuevas aplicaciones terapéuticas de fármacos ya conocidos. Si hablamos del desarrollo de nuevos fármacos, no obstante, se trata de un proceso lento y costoso que se desarrolla a través de varias etapas reguladas por organismos gubernamentales como la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) y la EMA (*European Medicines Agency*).

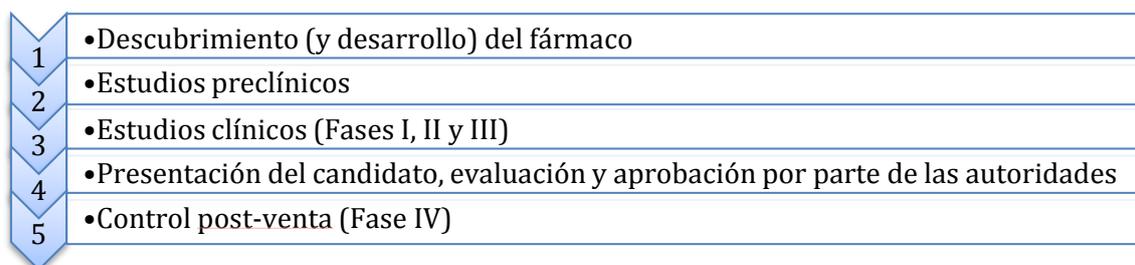


Figura 1. Fases para la puesta en mercado de un nuevo fármaco.

Son muchas las moléculas que inician el proceso como posibles candidatas a API (del inglés *active pharmaceutical ingredient*), pero pocas las que superan los estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*. Primero deben mostrar no sólo eficacia contra la enfermedad a tratar, sino unos parámetros de farmacocinética y toxicidad adecuados. Los estudios preclínicos son vitales de cara a obtener información mucho más detallada en términos de farmacocinética, farmacodinámica, toxicidad, efectos sobre el órgano diana y sobre el resto del organismo, etc. Estos estudios, además, permiten hacer una previsión del rango de seguridad dentro del cual se encuentra la dosis adecuada en humanos, en el que se pueden basar los estudios clínicos de Fase I.³

Los estudios clínicos, por su parte, son aquellos que se realizan con humanos y que a la larga permitirán determinar si el candidato cumple los requisitos necesarios para salir al mercado, así como la dosis adecuada a suministrar, los posibles efectos secundarios, etc. Estos estudios se dividen en 4 fases:^{4,5}

- Fase I: Estudios primarios sobre un grupo pequeño (20-50 individuos sanos) en los que se determina la farmacocinética en humanos (ADME: adsorción, distribución, metabolismo y excreción) y se obtiene información sobre la seguridad del fármaco.
- Fase II: Estudio con un grupo mayor de candidatos enfermos (típicamente 100-300 candidatos). Se determina la eficacia terapéutica del API, además de obtenerse datos adicionales sobre la seguridad y la dosis adecuada.
- Fase III: Estudio para determinar la eficacia estadística del fármaco, realizado simultáneamente en diferentes hospitales. Se basa en técnicas de doble ciego y

requiere que algunos pacientes reciban placebo. Permite obtener información más precisa sobre dosis, frecuencia, duración del tratamiento y el tipo de paciente al que debe suministrarse. Esta fase puede llegar a durar 5 años y, si el resultado es satisfactorio, el fármaco (y toda la información acumulada durante su desarrollo) se presenta como candidato a las autoridades correspondientes.

- Fase IV: Una vez el fármaco está en el mercado en forma de medicamento se lleva a cabo la fase IV de farmacovigilancia. Permite seguir estudiando el API y estar alerta a posibles efectos adversos, lo que determinará si dicho fármaco puede permanecer en el mercado o debe retirarse.

La industria farmacéutica es un sector dinámico que mueve una gran cantidad de dinero y que sigue en crecimiento hoy en día. Tal y como se muestra en la Figura 2, la tendencia de los últimos años predecía un incremento en el gasto en medicamentos de cara a este año vigente. Este hecho, por supuesto, motiva a las empresas (bien sean farmacéuticas consolidadas o pequeñas *start-ups*) a apostar por la investigación en nuevos fármacos. No obstante, hay otras opciones a contemplar y que generalmente conllevan menos inversión (y riesgo) para las empresas farmacéuticas. Si bien es cierto que el gasto en medicamentos aumenta a nivel de la población en general, también se ha incrementado el coste del desarrollo, no siempre viéndose compensada la inversión. Esto se debe, en parte, al incremento en los requisitos de regulación, a la necesidad de ensayos más complejos y a la necesidad de sobresalir frente a otros fármacos similares.⁶ Por otra parte, también se dan casos en que el producto debe ser retirado del mercado por la aparición de un efecto secundario grave que no se había detectado durante las fases de desarrollo. En estos casos la empresa no puede recuperar la inversión efectuada. Por tanto, no es inesperado que haya empresas farmacéuticas que decidan invertir en apuestas menos arriesgadas. Un ejemplo es el desarrollo de nuevos procesos para la producción de medicamentos genéricos cuya patente inicial de producto se encuentre caducada, y que además sean potencialmente rentables en el mercado.

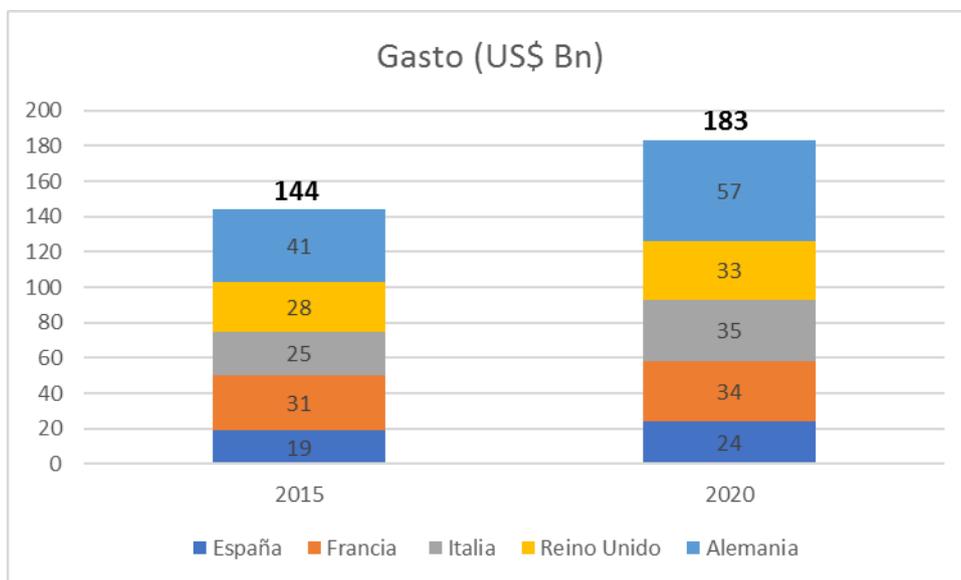


Figura 2. Previsión del incremento del gasto (en miles de millones de dólares) de los países europeos que más gastan en medicamentos. Fuente: IMS Health, Market Prognosis, septiembre 2015; IMS Institute for Healthcare Informatics, octubre 2015.

1.2. Medicamentos genéricos

Cuando una compañía logra lanzar un nuevo fármaco al mercado, lo hace bajo la protección de una patente que cubre la utilización del API y su síntesis según el procedimiento descrito. Asegura, además, la comercialización de dicho compuesto, de

forma que otras compañías no pueden vender versiones genéricas de dicho fármaco. De esta manera, gracias a la exclusividad de mercado, la compañía tiene cierta potestad para establecer el precio y poder así recuperar la inversión y generar beneficios. Una vez vencida la patente (normalmente tras 20 años de la primera patente de producto), el fármaco deja de estar bloqueado, pudiendo ser ofertado en el mercado por otras compañías como medicamento genérico.

Estas nuevas ofertas se basan en el desarrollo de rutas sintéticas innovadoras que ofrezcan ventajas técnicas o económicas respecto a la original. Esto ofrece a las empresas farmacéuticas la oportunidad de patentar los nuevos procedimientos para aplicarlos ellas mismas o venderlos a terceros. No es inusual que una patente de proceso nueva se licencie a la misma empresa que originalmente puso el medicamento en el mercado antes de la caducidad de la patente de producto vigente.

Los medicamentos genéricos están diseñados para ser igual de efectivos que los análogos de marca registrada en cuanto a principio activo, ruta de administración, dosis, eficacia, calidad, seguridad y mecanismos de acción. Pueden diferir en aspectos como tamaño, forma, color e incluso excipientes neutros, siempre y cuando cumplan la legislación y mantengan la misma eficacia que el homólogo de marca.^{7,8}

Resulta crucial que la biodisponibilidad (concepto que hace referencia a la cantidad de compuesto activo que llega al sitio de acción) sea análoga para el fármaco genérico y el medicamento de marca.⁹ Este parámetro se comprueba mediante estudios de bioequivalencia entre el medicamento genérico y el fármaco de referencia, siguiendo unas pautas reguladas que marcan los requisitos de dichos estudios.^{10,11} En este contexto la forma cristalina (cuando se trata de sólidos) puede ser de gran importancia debido a que puede condicionar dicha biodisponibilidad.

En general, la puesta en el mercado un medicamento genérico es mucho menos costosa para una empresa ya que no requiere pasar por todas las etapas del proceso de desarrollo de nuevos fármacos. Además, es posible que varias compañías puedan comercializar el mismo tipo de genérico (aumentando así la competencia en el mercado). Ambos factores resultan en que el precio de estos medicamentos generalmente sea mucho más bajo que el de los de marca. Esto se ha traducido en que la mayoría de las prescripciones realizadas hoy en día, sobre todo por la Sanidad Pública, sean medicamentos genéricos cuando están disponibles. Los expertos coinciden generalmente en la fiabilidad de dichos productos, incrementando así la confianza de los consumidores en su uso.¹² Debido al alto interés que generan, se buscan formas de agilizar y hacer más eficiente el proceso de puesta en mercado de estos compuestos.¹³

2. DESARROLLO DE PROCESOS DE PRODUCCIÓN DE FÁRMACOS: CAPÍTULOS 1 Y 2

El desarrollo de un nuevo fármaco requiere un equipo interdisciplinar de expertos de distintas áreas, especialmente en el campo de la química médica: químicos, farmacólogos, médicos, informáticos, etc. El hallazgo de una molécula candidata puede tener orígenes muy diversos, pero a menudo deriva de una biblioteca de candidatos que es generada de la forma más eficiente posible, generalmente valiéndose de reacciones que permitan obtener gran variedad de compuestos a partir de un mismo sustrato (arilaciones/alquilaciones de heteroátomos, formaciones de enlaces C-C mediante acoplamientos, acilaciones...)¹⁴ No obstante, el salto entre la obtención del producto a escala de laboratorio a su producción en planta piloto se debe a la química de procesos. Este cambio de escala permite también obtener cantidad suficiente para los estudios preclínicos y clínicos previos a su comercialización.¹⁵

Varios motivos pueden poner en funcionamiento el equipo de químicos de proceso. Por un lado, la necesidad de escalar la producción de un candidato de cara a disponer de la cantidad necesaria para todos los ensayos requeridos para su validación. Por otro, la empresa puede apostar por invertir esfuerzos y recursos en la búsqueda de un proceso novedoso que mejore la síntesis original de un fármaco ya conocido, que ya esté en mercado o en fases clínicas avanzadas. Esta opción puede ser una buena estrategia para la empresa ya que genera propiedad intelectual, permite ampliar conocimientos tanto a nivel teórico como de proceso de fabricación (mejorándolos a veces), y en última instancia puede permitir a la empresa patentar la nueva ruta para acceder al fármaco o a un intermedio avanzado de este. Si la molécula objetivo aún no ha sido aprobada, la empresa corre sin duda cierto riesgo a que el fármaco no llegue al mercado. Pero si el candidato es aceptado, disponer de una nueva ruta sintética que permita poner el medicamento en el mercado tan pronto la legislación lo permita sería muy beneficioso para la empresa.

Se requiere un estudio de mercado exhaustivo para elegir un buen candidato sobre el que trabajar. Es necesario recopilar toda la información posible sobre el fármaco, manteniéndose al día sobre el estado de las patentes y de posibles trabajos académicos que le hagan referencia. Una vez estudiada la viabilidad de la comercialización de una molécula, se procede al estudio (y creación) de las posibles nuevas rutas sintéticas.

La propuesta de nuevas rutas requiere un estudio bibliográfico riguroso sobre el fármaco en sí. Debe elaborarse un análisis retrosintético innovador que permita acceder a la molécula (o un intermedio lo más avanzado posible) mediante reacciones e intermedios diferentes a los descritos. Se exploran las más viables a nivel de laboratorio, pero intentando tener en mente ciertas limitaciones marcadas por la producción en planta (restricciones en el uso de disolventes o de técnicas como el microondas, por ejemplo).

En este estadio, llegar al producto final en el menor tiempo posible es un requisito que se debe combinar con la viabilidad de la ruta. Los requisitos mínimos de rendimiento o pureza de las distintas etapas no deben ser demasiado restrictivos. Los esfuerzos se destinan a poder avanzar en la ruta, de manera que la optimización de las reacciones y la caracterización completa de intermedios cuyo interés no está comprobado suelen pasar a un segundo plano.

Una vez encontrada una ruta con suficiente interés y prometedora, se empieza a trabajar sobre ella, procurando mejorar las reacciones teniendo ya en mente su futuro escalado. Hay todo un conjunto de factores y criterios que se deben tener en cuenta a la hora de seleccionar o descartar rutas, reacciones y procesos. Dichos criterios son marcados tanto por la propia empresa como por legislaciones en términos de seguridad, siempre buscando minimizar costes de producción pero también buscando el equilibrio con el medio ambiente y utilizando procesos denominados “química verde”:^{16,17}

- *Coste material*: se tienen en cuenta todos los reactivos, disolventes, catalizadores e intermedios obtenidos de vendedores externos. El tiempo también es un factor a tener en cuenta ya que acaba derivando generalmente en un mayor coste.
- *Economía atómica*: este concepto hace referencia a la proporción de átomos de los materiales de partida que acaban en el producto final y no en subproductos, procurando que sea lo más alta posible.
- *Rendimiento*: se priorizan rutas convergentes frente a las que son lineales, o el uso de reacciones *one-pot* que permiten ahorrar etapas de purificación o *work-ups*^{a,b}.

^a El anglicismo *work-up* hace referencia a todos los procesos (extracciones, lavados, secados, filtrados, etc.) llevados a cabo para obtener el crudo de reacción y poder hacer el análisis y/o la purificación pertinente.

^b El no aislamiento de los intermedios de reacción se conoce también como *telescoping*.

- *Impacto medioambiental*: se tiene en cuenta el cómputo global de compuestos y volúmenes utilizados en cada etapa, así como la cantidad de residuos generados. Se tienen en consideración factores como la peligrosidad o toxicidad de los compuestos usados y generados, y condiciones de reacción que pueden generar peligros extra (reacciones a alta presión, por ejemplo).

Una vez encontradas las condiciones de reacción que cumplan todos los requisitos y que sean reproducibles, se lleva a cabo el escalado a gramos y/o kilos, siempre bajo las directrices de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP, *Good Manufacturing Practice*).¹⁸

Situados en el marco de las primeras etapas del desarrollo de nuevos procesos, los capítulos 1 y 2 de este trabajo se han dedicado a la búsqueda y el desarrollo de nuevas rutas sintéticas para dos fármacos de interés en colaboración con la empresa farmacéutica Esteve Química S.A. El objetivo de dichos capítulos era, pues, la síntesis del fármaco o de un intermedio suficientemente avanzado mediante una ruta sintética novedosa y que fuera susceptible de ser patentada.

Los fármacos escogidos fueron Niraparib e Ivosidenib, dos moléculas relativamente pequeñas. Estos fármacos fueron finalmente aprobados por la FDA y la EMA en 2017 y 2018, encontrándose en estudios clínicos avanzados de Fase III mientras se trabajaba en su síntesis. Se buscaban rutas sintéticas que cumplieran un mínimo de requisitos en cuanto a rendimiento y estereoselectividad (ambos compuestos presentan quiralidad), y que pudieran ser posteriormente escalables a planta piloto.

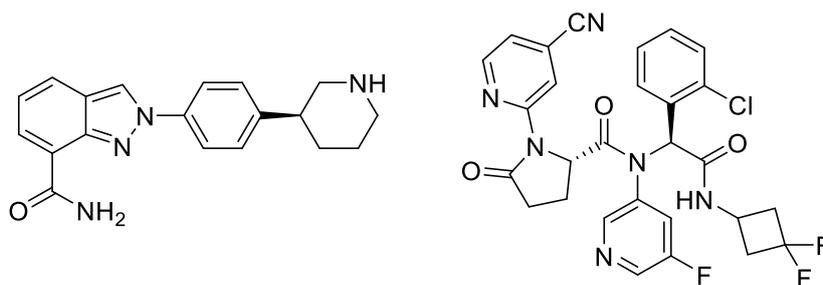


Figura 3. Estructuras del Niraparib e Ivosidenib.

3. IMPUREZAS EN LOS FÁRMACOS: CAPÍTULO 3

Durante el proceso de síntesis de los API que contienen los medicamentos es común la presencia de pequeñas cantidades de impurezas o de material de partida sin reaccionar que deben ser eliminados del producto final mediante procesos de purificación en algunas etapas de la ruta. No obstante, dicha purificación no siempre es del todo efectiva o viable en la práctica, por lo que el compuesto final acaba conteniendo impurezas. Dado que estas impurezas también pueden poseer actividad biológica o toxicidad es imprescindible su identificación, establecer un protocolo de control analítico y estudiar su posible actividad cuando su concentración en el API supera ciertos límites. Es importante la cuantificación de la impureza en la etapa sintética en que se forma, así como determinar cómo se va transformando a lo largo de la secuencia sintética (trazabilidad).¹⁹

Las impurezas suelen clasificarse en dos categorías: impurezas del principio activo e impurezas del producto farmacéutico. Las primeras hacen referencia a aquellos subproductos, materiales de partida, disolventes, intermedios, productos de degradación, etc. que aparecen durante la síntesis del API, y que se arrastran con éste. Las impurezas de producto son aquellas que aparecen debido a la degradación del API o por reacción de este con algún excipiente del producto final.²⁰

Independientemente de su origen y en la medida de lo posible, toda impureza debe ser identificada, caracterizada y determinada su toxicidad, asegurando que no interferirá en los efectos beneficiosos del fármaco. Excepcionalmente, para fármacos que traten enfermedades poco comunes o de las cuales haya pocos tratamientos posibles, la legislación permite más flexibilidad en cuanto a los efectos adversos que las impurezas (o el propio fármaco) puedan tener. Los organismos competentes han establecido normativas, directrices y recomendaciones a las empresas farmacéuticas respecto a las impurezas, bien sean de compuesto, de producto o disolventes, de cara a facilitar el proceso de puesta en el mercado de nuevos fármacos.²¹⁻²⁵ En este contexto entra en juego el tercer capítulo de la presente Tesis doctoral.

Durante el desarrollo del proceso de síntesis del clorohidrato de Moexipril por parte de Esteve Química S.A. se detectó y aisló una impureza proveniente de la síntesis en planta piloto de uno de los intermedios. En la reacción de esterificación del aminoácido precursor para obtener el éster bencilico, obtuvieron un subproducto doblemente bencilado. Se pensó inicialmente que dicha impureza era el derivado *N*-bencilado, pero un análisis estructural exhaustivo por parte de la propia empresa sirvió para dictaminar que la estructura correcta era la del producto de bencilación tanto en el grupo carboxílico como en el anillo aromático (Figura 4).

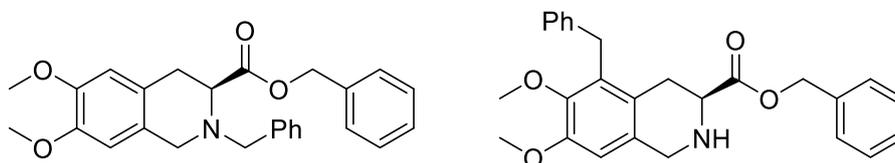


Figura 4. Estructuras del compuesto *N*-bencilado y de la impureza real detectada por Esteve Química.

Tal y como ya se ha establecido, la aparición de impurezas no se puede trivializar ni ignorar. Deben ser bien caracterizadas y cuantificadas, y su presencia puede ser un motivo de peso a la hora de invalidar un proceso de producción. Si se comprueba que la concentración de una impureza no puede ser tolerada, y la purificación no es viable o efectiva, se debe trabajar para cambiar el proceso en el cual se genera.

Estos motivos llevaron a Esteve Química a proponernos la síntesis de una cantidad razonable de dicha impureza (1 – 5 gramos) mediante una secuencia que permitiera confirmar la estructura, y obtener la cantidad necesaria para realizar nuevas pruebas. La estructura asignada a la impureza tiene un núcleo de tetrahydroisoquinolina (THIQ), al que potencialmente se puede acceder sintéticamente de varias maneras. No obstante, la empresa tenía acceso a intermedios suficientemente avanzados que permitían ahorrarnos el paso de formación del anillo, centrando así nuestros esfuerzos en la introducción del grupo bencilo en la posición aromática. El objetivo inicial era bien claro: la síntesis de la impureza a escala multigramo.

4. INVESTIGACIÓN BÁSICA EN LA SÍNTESIS DE FÁRMACOS: CAPÍTULO 4

En la síntesis de fármacos se utilizan metodologías sintéticas ya desarrolladas y altamente contrastadas siempre que sea posible. Menos frecuente es el desarrollo de procesos sintéticos novedosos dirigidos a un fármaco en concreto o, en un sentido más amplio, a una familia de fármacos.

En el contexto de la síntesis de una impureza del clorohidrato de Moexipril que se obtenía durante un proceso para la síntesis de este fármaco (Capítulo 3), se barajó inicialmente la idea de diseñar una nueva ruta que pasara por el desarrollo de una aproximación innovadora para la construcción del anillo de tetrahydroisoquinolina (THIQ). Se trata de un objetivo académico relevante ya que, a parte del propio Moexipril,

existen numerosos compuestos bioactivos con un núcleo de THIQ (o, como mínimo, con un intermedio avanzado de tipo THIQ, Figura 5).

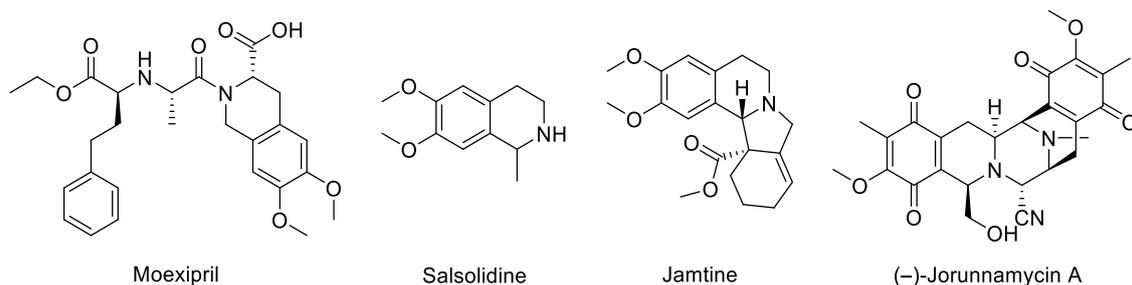
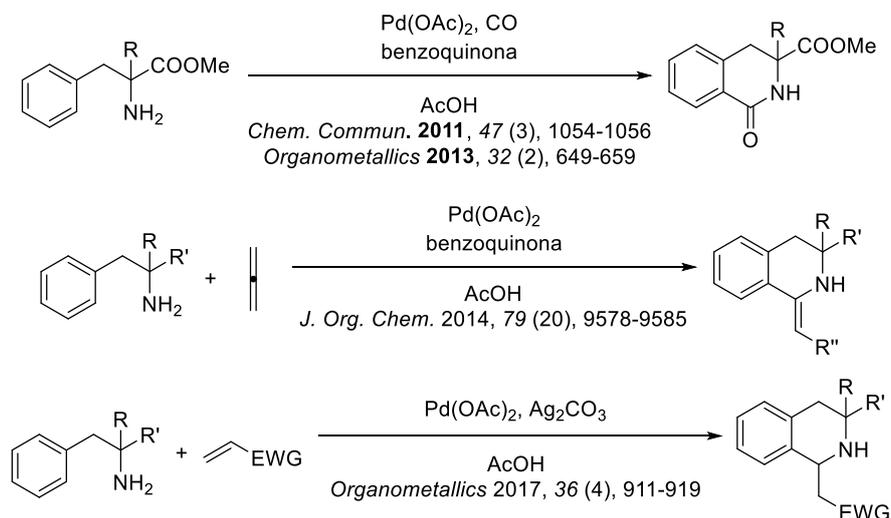


Figura 5. Algunos compuestos de interés que contienen estructuras de THIQ.

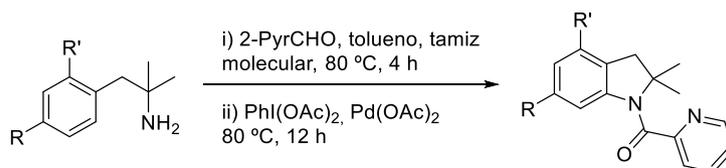
En la literatura se pueden encontrar diferentes formas de acceder a estos sustratos, algunas de ellas pasando primero por la formación de benzolactamas que deberán ser reducidas en una etapa posterior, u otras más directas que permiten obtenerlos ya funcionalizados en posiciones de interés.^{26,27} Sobre algunas de estas aproximaciones, basadas en reacciones de activación C–H de 2-feniletilaminas, ya habíamos trabajado con anterioridad en nuestro grupo de investigación, logrando obtener este tipo de estructuras a partir de aminas primarias (Esquema 1).^{28–31}



Esquema 1. Precedentes de la síntesis de THIQs en nuestro grupo de investigación.

Estas aproximaciones tienen limitaciones como la necesidad de la disustitución en α al nitrógeno, preferiblemente con grupos metilo, dejando poco espacio a la variabilidad entre sustratos y no siendo, en definitiva, muy adecuadas para la preparación de moléculas como el Moexipril.

Por otro lado, en el grupo también se había trabajado con sustratos de tipo imina (generadas *in situ*), observando que si eran estructuras del tipo piridin-2-ilmetanimina actuaban como ligandos bidentados y se favorecía también la reacción de activación C–H del sistema aromático en un proceso catalítico diferente a los anteriores (Esquema 2).³² Se pensó que la activación C–H mediante este tipo de sistemas era más apropiada de cara a explorar el uso de sustratos que no estuvieran doblemente sustituidos en α al nitrógeno. Si se consiguiera superar esa limitación, esto permitiría acceder a estructuras de THIQ como las que aparecen en la Figura 5.



Esquema 2. Formación de indolinas mediante la activación C-H.

En el último capítulo de la presente Tesis (Capítulo 4) iniciamos un estudio metodológico de un carácter más académico encaminado al análisis exhaustivo de sustratos (iminas con anillos heteroaromáticos que pudieran ser coordinantes) y sus consiguientes coordinaciones y metalaciones con paladio y platino. El objetivo de dicho estudio era la búsqueda de sustratos que permitieran acelerar la reacción de activación C-H con el fin de sobrepasar la limitación de los sustituyentes en α , de cara a poder incorporar en un futuro la información obtenida a una reacción catalítica que diera acceso a esqueletos de THIQ que fuesen precursores de algunos fármacos de interés.

**CAPÍTULO 1. APROXIMACIÓN A
UNA NUEVA RUTA SINTÉTICA
HACIA EL NIRAPARIB**

1. INTRODUCCIÓN

El Niraparib (Zejula™) es un fármaco desarrollado por Tesaro³³ y aprobado en 2017 tanto por la FDA como la EMA,^{34,35} siendo así el tercer fármaco del tipo inhibidor de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) aprobado por estas agencias (Olaparib y Rucaparib fueron los primeros, en 2014 y 2017 respectivamente). Poco después, en 2018, se aprobó el Talazoparib.

El fármaco ha sido aprobado para el tratamiento de cáncer de ovario, concretamente como terapia de mantenimiento en mujeres que ya han tenido recurrencia de cáncer epitelial seroso ovárico de alto grado, de trompas de Falopio o primario de peritoneo. Se prescribe a pacientes que hayan tenido una respuesta tumoral parcial o completa a la quimioterapia con platino, independientemente de si las pacientes tienen mutación o no en los genes *BRCA1* o *BRCA2*.³⁶

1.1. El cáncer de ovario

Hoy en día el cáncer de ovario es el 8º tipo de cáncer más común en mujeres a nivel global, siendo más frecuente su desarrollo en mujeres mayores de 60 años. Aunque antaño se creía que se iniciaba únicamente en los ovarios, actualmente se sospecha que pueda iniciarse también en las trompas de Falopio. Debido a que los ovarios están formados por tres tipos diferentes de células (epiteliales, germinales y estromales), se pueden formar tres tipos diferentes de tumores (tanto benignos como malignos), siendo los tumores del epitelio del ovario los más comunes.³⁷

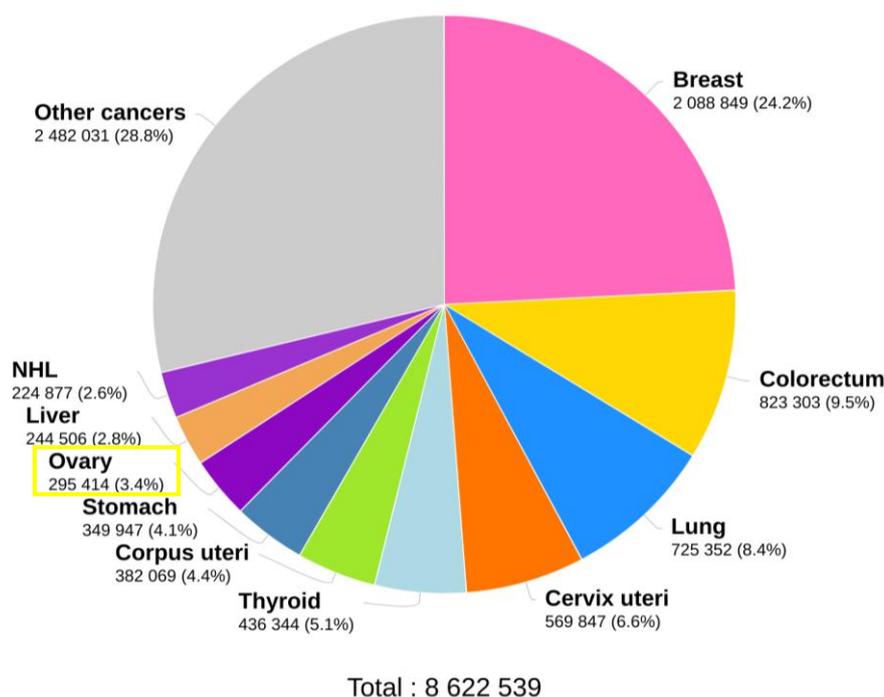


Figura 6. Número estimado de nuevos casos de cáncer diagnosticados a mujeres de todas las edades en 2018. Fuente: GLOBOCAN 2018. Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>). © International Agency for Research on Cancer 2020.

Este cáncer ocupa el 5º puesto en cuanto a mortalidad entre las mujeres en países desarrollados. Un pronto diagnóstico no siempre es posible por lo que se sigue trabajando en mejorar las técnicas de detección por imagen que se aplican (ultrasonido, tomografía y resonancia mayormente) con el objetivo de poder detectar tumores en estadios tempranos.³⁸

Este cáncer guarda estrecha relación con los genes *BRCA1* o *BRCA2*, que se encuentran en los cromosomas 17 y 13 y generan proteínas supresoras de tumores encargadas de la reparación del ADN dañado. Aunque mutaciones en estos genes no son explícitamente causantes de cáncer de mama, ovario o próstata, aumentan considerablemente su riesgo.³⁹ Deficiencias en estos genes también se han podido encontrar en casos de cáncer en las trompas de Falopio o cáncer primario peritoneal. Además, la evidencia apunta a un origen común en estos tipos de cáncer (derivado del epitelio de Müller) y, debido a que se pueden tratar de forma similar, se incluyen como cáncer de ovario desde el año 2000, por lo que se tratan de igual manera.⁴⁰

1.2. La enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP)

La enzima PARP representa una de las proteínas más abundantes en el núcleo de las células. PARP1 es la isoforma mayoritaria y también la más estudiada, de la cual se conoce la actividad y función con más detalle. Esta enzima ha demostrado ser relevante en procesos celulares de alta importancia, por lo que no sorprende que sea objetivo de ciertos fármacos. Consta de cuatro dominios, pero su inhibición se basa en la competencia con el sustrato del dominio catalítico: la coenzima NAD⁺.

La principal función de la PARP es la reparación del ADN, asegurando la integridad genómica de las células. Paralelamente, participa en los procesos de apoptosis y necrosis, dos tipos diferentes de muerte celular y que conllevan efectos posteriores diferentes en el organismo. Tal y como se muestra en la Figura 7, son posibles tres vías de acción si el ADN resulta dañado. Cuando el daño es moderado, y reparable mediante la acción de la PARP1, se puede forzar la apoptosis de la célula inhibiendo dicha enzima. Este hecho es muy útil para el tratamiento de cáncer, comúnmente en conjunción con quimioterapia o radioterapia.^{41,42}

Por otro lado, una actividad excesiva de esta enzima deriva en un descenso de los niveles de NAD⁺ y ATP, y finalmente en la muerte de la célula por necrosis. Cuando una célula muere mediante este mecanismo, libera al entorno sustancias nocivas y esto provoca inflamación. Inhibir la PARP1 en este estadio, pues, desviará la muerte celular hacia el proceso de apoptosis evitando así la inflamación.

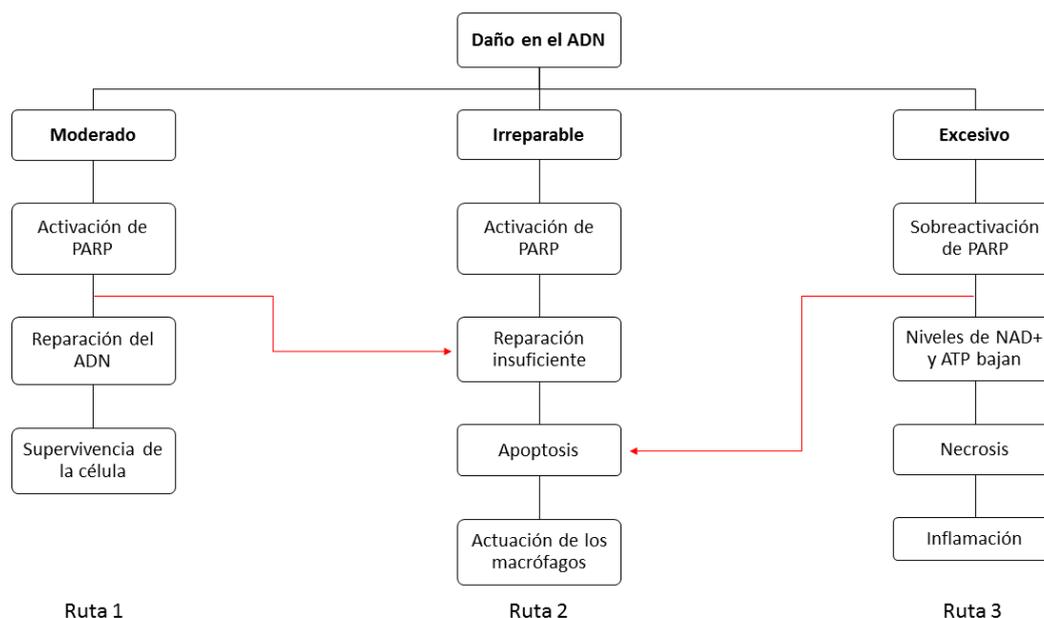


Figura 7. Principales vías de acción de la PARP en el organismo frente al daño en el ADN, y como se conectan entre ellas en caso de inhibición de la enzima (en rojo).⁴¹

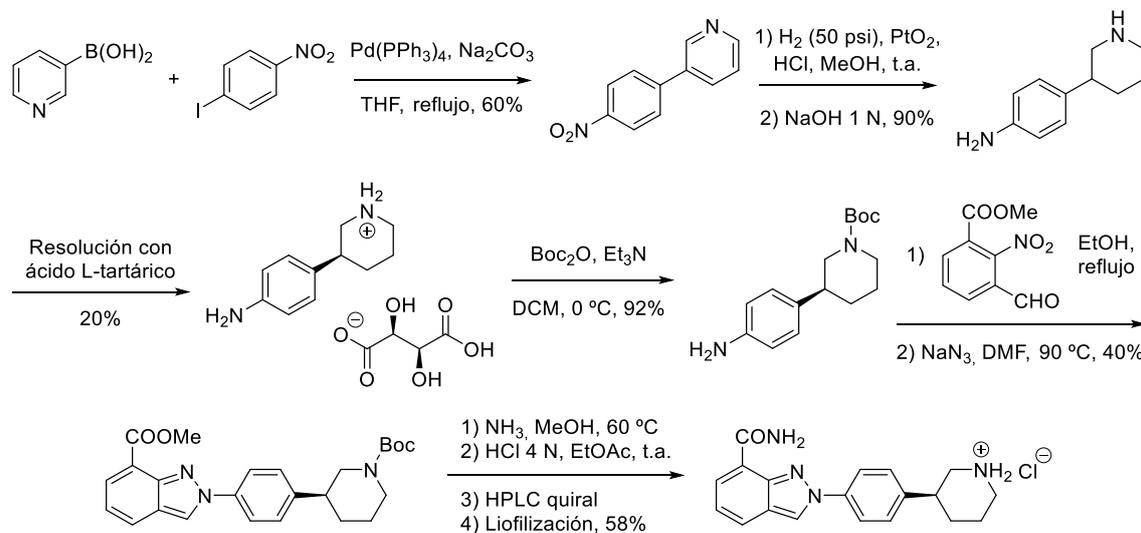
La inhibición de esta enzima tiene interés ya que también se ha podido relacionar con enfermedades como la pancreatitis aguda, reduciendo así problemas de hígado y pulmón asociados a esta patología.⁴³ Sin embargo, donde mayor potencial presenta es en el campo de la oncología. Se creía que la inhibición de la PARP resultaba en un efecto antitumoral debido simplemente al bloqueo en la reparación del ADN. Sin embargo, estudios demuestran que dicha inhibición también bloquea la enzima unida al ADN roto, y estos complejos PARP-ADN son más citotóxicos que las cadenas de ADN rotas que queden libres en el medio celular sin reparar.⁴⁴

Debido a que los genes *BRCA1* y *BRCA2* juegan un rol importante también en términos de reparación de ADN, células cancerosas deficientes o con mutaciones en estos genes son hipersensibles a inhibidores de PARP. Debido al bloqueo casi total de rutas de reparación del ADN, se acaba promoviendo la muerte celular por apoptosis. No es raro entonces que se utilicen este tipo de fármacos en cánceres como el de mama y ovarios donde la deficiencia de *BRCA1* o *BRCA2* es más común.^{45,46}

1.3. Precedentes sintéticos del Niraparib

1.3.1. Primeras aproximaciones sintéticas

En 2009 se publicó un artículo donde se describía la síntesis de varios compuestos de estructura 2-fenil-2*H*-indazol-7-carboxamida, se evaluaba su actividad como inhibidores de PARP y también se medían sus propiedades farmacocinéticas. De toda la serie se encontró que el Niraparib (nombrado MK-4827) era el más activo y se iniciaron los estudios clínicos. La síntesis que plantearon los autores, llevada a cabo en los laboratorios de Merck en Roma, se presenta en el Esquema 3.⁴⁷

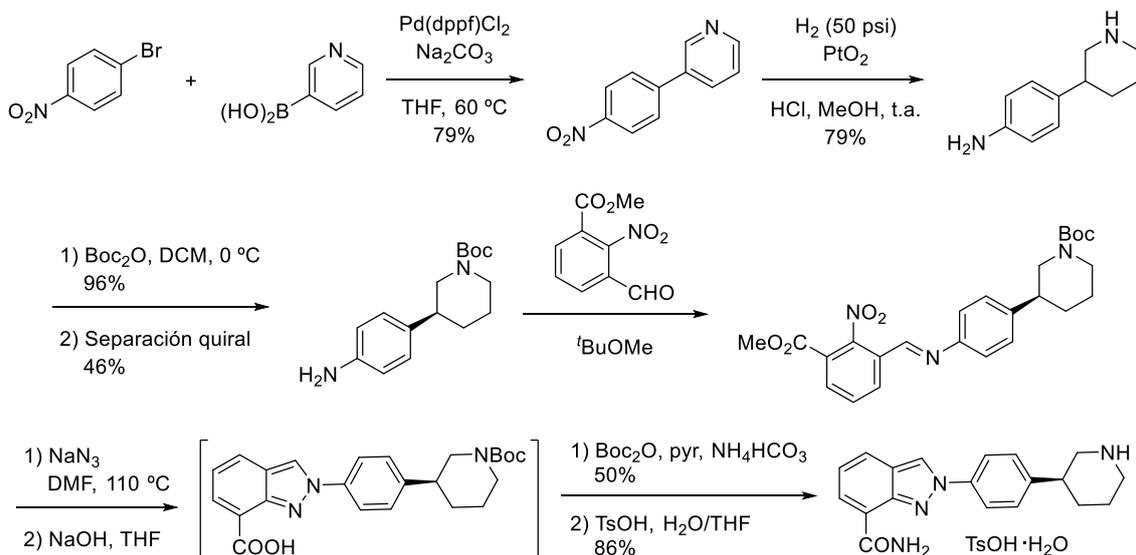


Esquema 3. Ruta sintética original de MK-4827.

Como puede verse, la secuencia se iniciaba con una reacción de acoplamiento tipo Suzuki para formar 3-(4-nitrofenil)piridina, seguida de una reducción del anillo heteroaromático (reduciendo además el grupo nitro en el proceso). Es en este punto que se generaba un estereocentro en la molécula (racémica). La resolución mediante cristalización del tartrato del compuesto permitía obtener el enantiómero deseado, aunque con bajo rendimiento y excesos moderados (80-90% ee). Tras la protección del grupo amino, se formaba el anillo de indazol en dos etapas: la primera era una condensación para formar la imina; en la segunda había una sustitución del grupo nitro por una azida, recibiendo luego el ataque de la imina y formando el heterociclo con liberación de nitrógeno gas. Llegados a este punto sólo era necesaria la formación de la amida y la desprotección del grupo amino. Debido a que la separación de

enantiómeros no había sido del todo efectiva durante la cristalización, los autores debieron acabar de separar los enantiómeros mediante HPLC quiral para poder obtener el producto con una pureza estequímica adecuada. Tras la liofilización obtuvieron el producto puro con un rendimiento global de la ruta ligeramente superior al 5%.

El equipo de químicos de procesos de Merck siguió trabajando sobre esta síntesis hasta poder, dos años más tarde, publicar una ruta sintética optimizada que permitió obtener el producto final a escala de kilogramo (esta vez en forma de tosilato y no de hidrocloreuro, Esquema 4).⁴⁸



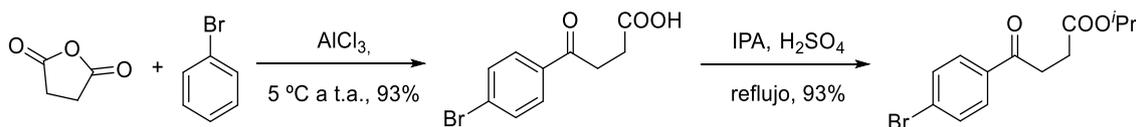
Esquema 4. Ruta global para la síntesis a escala de kilo del Niraparib.⁴⁸

Mediante esta nueva aproximación, se pudieron obtener hasta 5 kg de producto. La separación quiral resultó ser más efectiva que la resolución de la primera ruta tanto en términos de rendimiento como de exceso enantiomérico. Además, las optimizaciones llevadas a cabo en las demás etapas permitieron que el rendimiento global de la ruta ascendiera hasta el 11%. Sin embargo, la separación de enantiómeros presentaba inconvenientes debido al rendimiento y la limitación en las cantidades con las que se podía trabajar.

1.3.2. Ruta sintética optimizada

Finalmente, en 2014 se publicó una nueva ruta sintética que salvaba dichos inconvenientes, cuya etapa clave era la síntesis enantioselectiva del fragmento de 3-fenilpiperidina para su posterior acoplamiento C–N con un indazol.^{49,50}

La construcción del fragmento de 3-fenilpiperidina se inicia con una acilación de Friedel-Crafts seguida de una esterificación de Fischer con alcohol isopropílico.

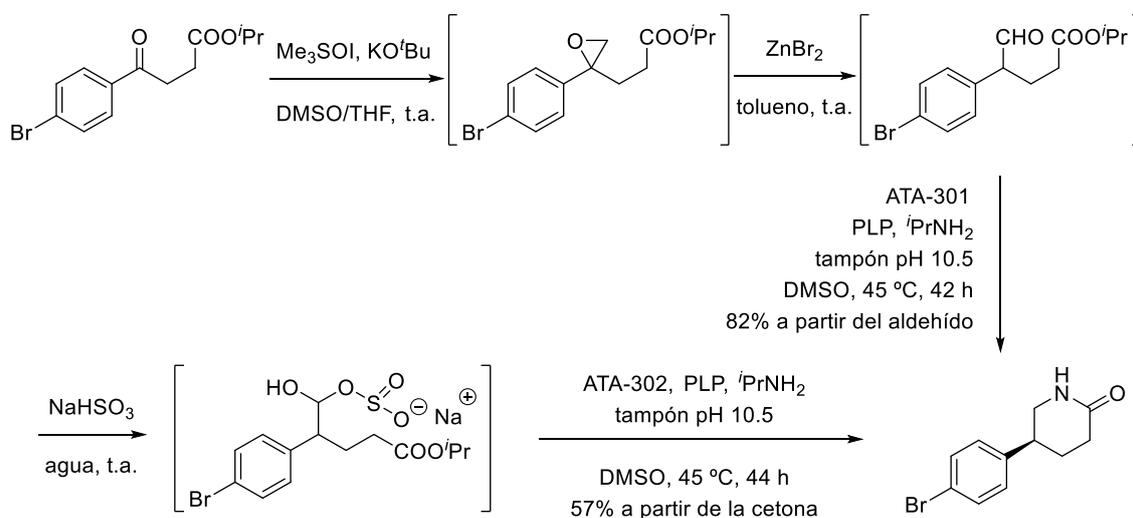


Esquema 5. Primeras etapas.

Sobre este sustrato se realizaban una serie de modificaciones sin aislar ni purificar los intermedios (*telescoping*). Primero, mediante la metilación de la cetona se introducía un nuevo enlace C–C en la posición bencílica. Una posterior transposición catalizada por Zn(II) daba lugar al aldehído. La etapa clave de esta ruta sintética es una aminación reductora mediante el uso de una transaminasa. Tras varias pruebas, los autores

lograron encontrar las condiciones adecuadas para obtener la (*S*)-5-fenilpiperidin-2-ona (99% ee) mediante resolución cinética dinámica (*DKR*). Las transaminasas son enzimas capaces de transferir un grupo amino. Mediante aminación reductora pueden convertir carbonilos en aminas primarias, usando como cofactores en la reacción (según el sentido de esta) PLP y PMP (5'-fosfato de piridoxal y 5'-fosfato de piridoxamina respectivamente).⁵¹

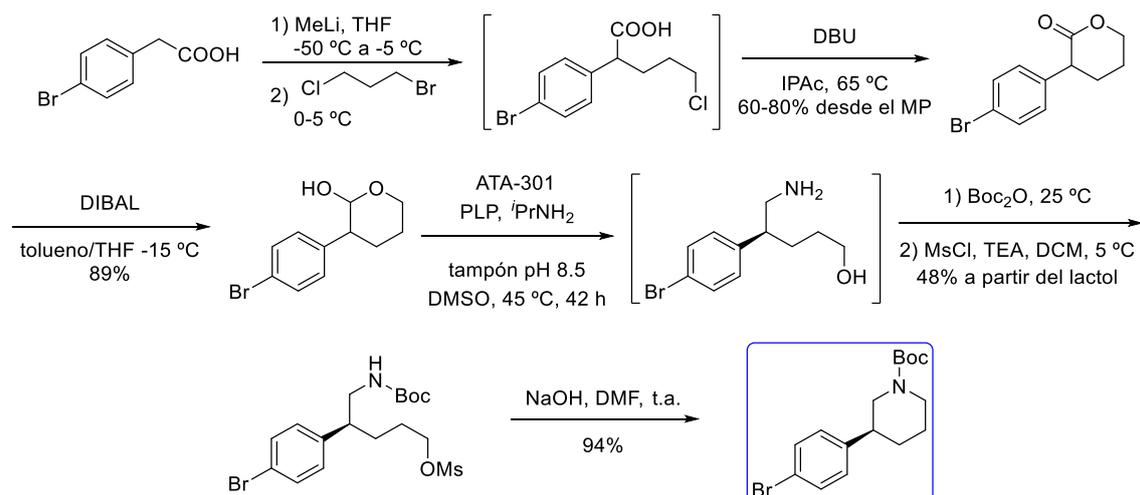
Los autores pudieron obtener la lactama directamente a partir del aldehído con buen rendimiento y excelente exceso mediante su reacción con la transaminasa (formación de la amina seguida de la ciclación). No obstante, el aldehído mostró tendencia a degradar con facilidad por lo que su almacenamiento para un uso posterior no era posible. Estos motivos empujaron a los autores a proteger el aldehído formando el aducto de bisulfito correspondiente, con el cual se obtuvieron mejores rendimientos (85-87%) y excelentes excesos para la reacción de transaminación. Además, presentaba como ventaja la facilidad de poder guardar el compuesto en solución acuosa, compatible con la transaminasa, superando así la limitación de la baja estabilidad del aldehído.



Esquema 6. Reacciones para la síntesis asimétrica del anillo de piperidona.

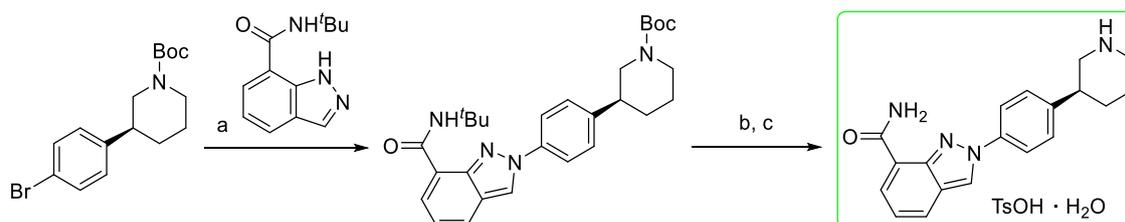
Una vez obtenido este producto, sólo era necesaria la reducción de piperidona a piperidina (llevada a cabo con NaBH_4 y $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$) y la posterior protección del grupo amino con el grupo Boc. Se obtuvo así el intermedio clave de la ruta sintética con un rendimiento global del 44%.

Paralelamente, los autores también describieron una aproximación alternativa para obtener el intermedio clave mediante la síntesis de un lactol como sustituto del aldehído de cara a la reacción con la transaminasa (Esquema 7). En este caso, la doble desprotonación del ácido 4-bromofenilacético permitió la alquilación de la posición bencílica y la posterior formación de la lactona. La reducción daba lugar al lactol, sustrato de la transaminación asimétrica con la transaminasa ATA-301. El aminoalcohol obtenido no fue aislado, sino que directamente se protegió el grupo amino y se activó el hidroxilo *in situ* como mesilato, con un rendimiento del 48% para las tres etapas. Finalmente, se formaba el intermedio clave vía sustitución nucleófila. Esta ruta permitía obtener dicho intermedio con un rendimiento global del 24–32%, algo inferior al que se conseguía con la propuesta sintética anterior.



Esquema 7. Ruta sintética alternativa para la obtención del intermedio clave (marcado en azul).

El intermedio se hacía reaccionar con *N*-(*terc*-butil)-1*H*-indazol-7-carboxamida en presencia de cobre para llevar a cabo el acoplamiento C–N. La presencia del grupo *terc*-butilo en la amida se justificaba debido a la mayor facilidad de los indazoles para reaccionar por el nitrógeno 1,⁵² y de esta manera el impedimento estérico podía favorecer el acoplamiento por el nitrógeno de la posición 2 tal y como se muestra en el Esquema 8. Una vez acoplados los sustratos, una doble desprotección seguida de la reacción con ácido *p*-toluensulfónico resultaba en el tosilato del Niraparib monohidrato, la forma comercial de este fármaco.



Esquema 8. Últimas etapas en la síntesis del tosilato del Niraparib monohidrato. a) CuBr, 8-hidroxiquinolina, K₂CO₃, DMA, 110 °C; 93%. b) MsOH, *o*-xileno, 40 °C. c) TsOH/H₂O; 95% ambas etapas.

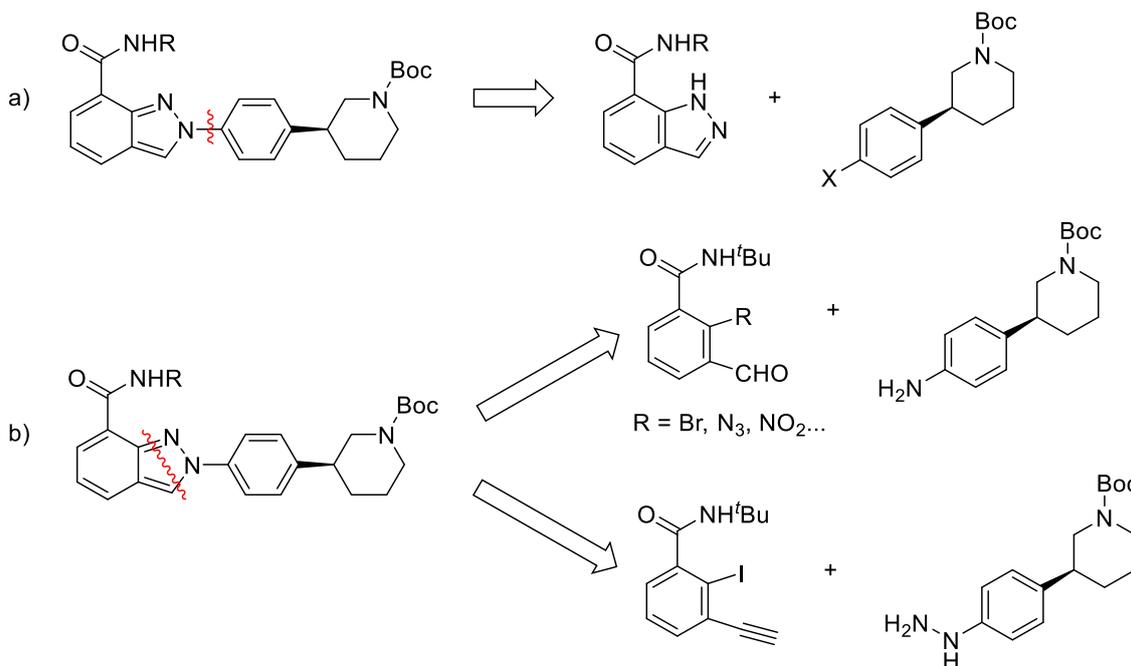
1.4. Aproximación a una nueva ruta sintética

1.4.1. Primeras propuestas

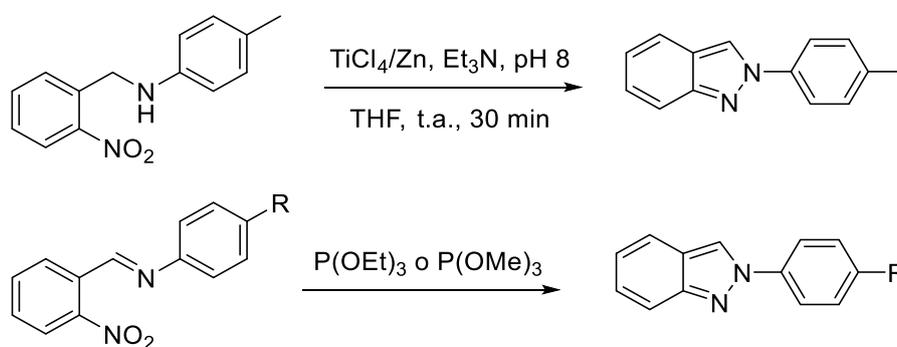
Tal y como ya plantearon los autores tras la primera síntesis del Niraparib, en nuestro grupo de investigación también se apostó por buscar aproximaciones sintéticas en las que se construyera de forma enantioselectiva el anillo de piperidina, preferiblemente evitando el uso de biocatalizadores (con los cuales se tiene poca experiencia).

En un primer análisis retrosintético de la molécula final resulta evidente la misma desconexión que se plantea en la patente de 2014: la ruptura del enlace C–N entre el indazol y el fenilo unido al anillo de piperidina, una opción tentadora debido al amplio conocimiento en términos de acoplamientos catalizados por metales. Esta etapa podría presentar como inconveniente la necesidad de una alta regioselectividad en el nitrógeno de la posición 2. En nuestro caso, además, presenta también el problema de aproximarnos demasiado a la patente original. Necesitaríamos, como mínimo, pasar por los mismos intermedios si se plantea el acoplamiento como última etapa de la síntesis (Esquema 9a), limitando así la posibilidad de innovación.

Otra opción posible sería la de formar el anillo de indazol a partir de un benceno debidamente funcionalizado y que ya contuviera el fragmento de fenilpiperidina (Esquema 9b). Se pueden encontrar muchos ejemplos en la literatura de síntesis de indazoles directamente *N*²-arilados (dos de ellos se presentan en el Esquema 10),^{53,54} hecho que resolvería el problema de la regioselectividad. No obstante, el acceso a los materiales de partida no parecía trivial, y las restricciones del uso de microondas o azidas también resultaban limitantes.

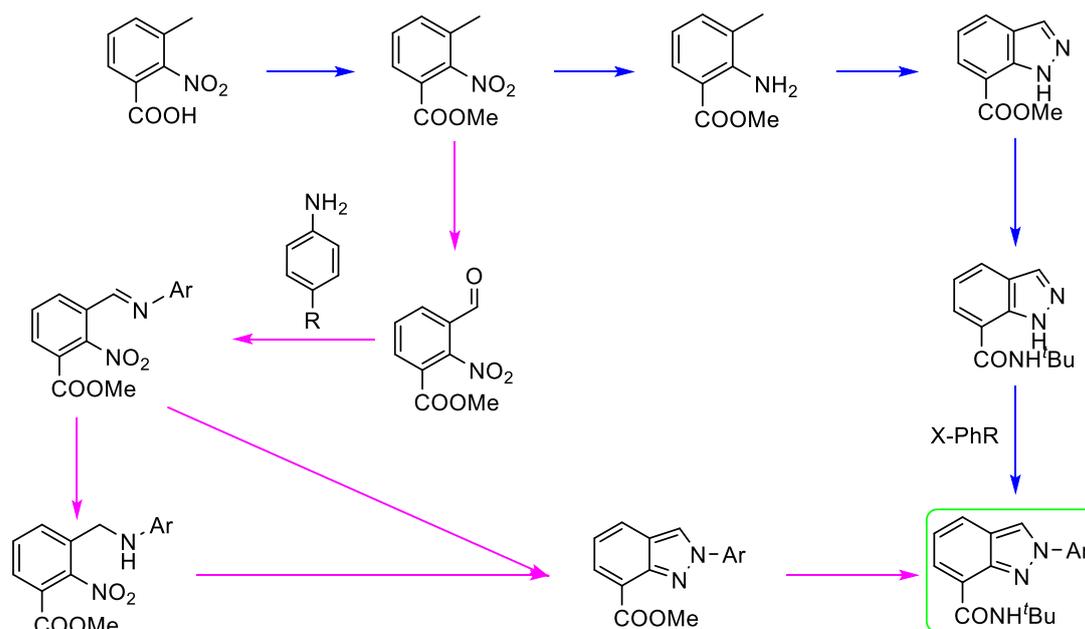


Esquema 9. Primeros análisis retrosintéticos del Niraparib.



Esquema 10. Ejemplos de reacciones que permiten la obtención de 2H-indazoles *N*²-arilados.

Con estas consideraciones en mente, se planteó un primer esquema sintético donde cada etapa contenía las referencias bibliográficas que avalaban su viabilidad. Además, se hizo un escandallo aproximado debido a que el coste también es una de las variables clave que tener en cuenta de cara a la química de procesos. Para simplificarlo, no obstante, el esquema de la presente Memoria sólo muestra las etapas sintéticas relevantes de las propuestas que se hicieron (Esquema 11).



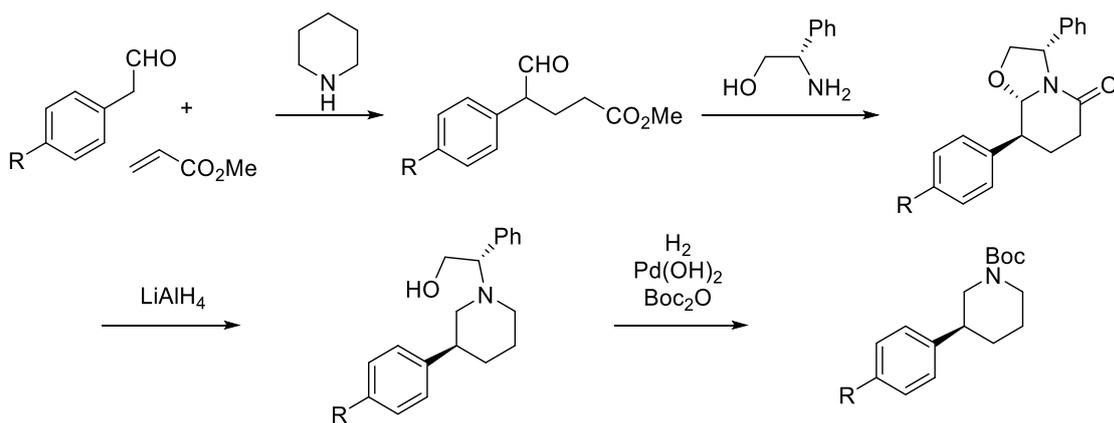
Esquema 11. Las dos rutas principales para la obtención del fármaco a través de la construcción del anillo de indazol.

Se optó por la construcción del anillo heteroaromático para su posterior acoplamiento (ruta marcada en color azul). Esta aproximación parecía una apuesta más segura debido al amplio abanico de referencias tanto para la construcción del indazol como para el acoplamiento, del cual ya se conocían maneras para favorecer la regioselectividad. La otra alternativa (en lila en el esquema) parecía más arriesgada debido a que toda la bibliografía encontrada hacía referencia a sustratos con grupos arilo muy simples unidos al nitrógeno ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}$), por lo que se desconocía el impacto que podría tener en la reacción de ciclación utilizar 3-(4-aminofenil)piperidina.

1.4.2. Construcción del fragmento de 3-fenilpiperidina

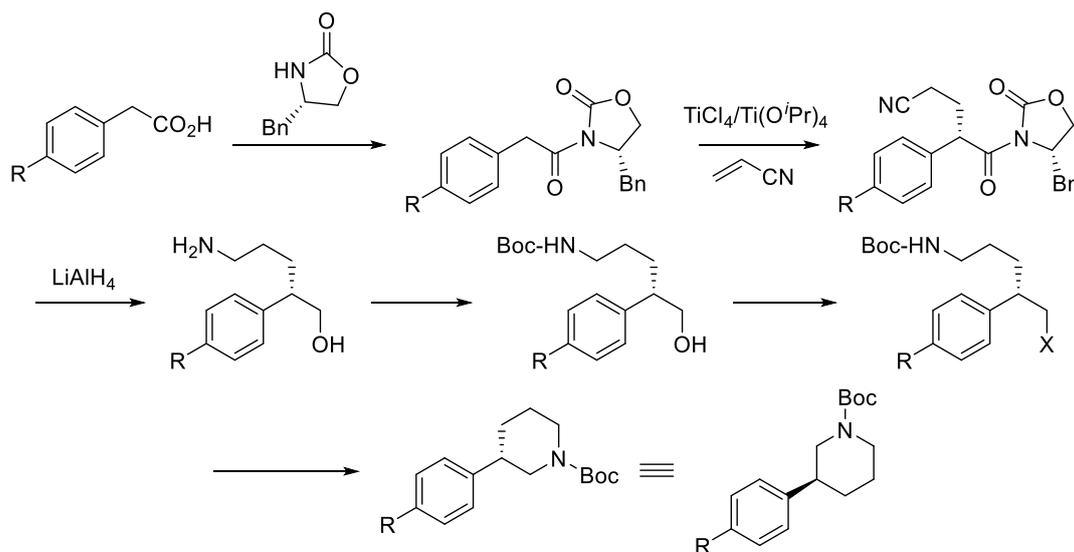
Queríamos buscar una nueva forma de acceder de forma estereoselectiva al anillo de piperidina sin la utilización de biocatálisis ni pasar por los mismos intermedios que en la ruta original. Para ello se planteó el acoplamiento entre el indazol y un anillo de benceno en una etapa temprana de la síntesis. El haluro de fenilo con el que se realizara el acoplamiento debía estar funcionalizado de manera que permitiera la posterior formación del anillo de piperidina con la estereoquímica ya definida. Estas ideas se plasmaron en dos propuestas que podían resultar en la obtención del fármaco (Esquema 12 y Esquema 13).

En la primera propuesta, una vez realizado el acoplamiento y obtenido el aldehído con el que empieza la ruta mostrada, se llevaría a cabo una adición de Michael sobre el acrilato por parte de la enamina formada entre el aldehído y piperidina. El tratamiento del sustrato obtenido con (*S*)-2-fenilglicinol daría lugar a la piperidona enantiopura mediante resolución cinética dinámica, tal y como describen Amat *et al.*⁵⁵ Este método para obtener 3-aryl piperidinas mediante un hemiaminal quiral también se podría extrapolar a otros sustratos como bien han seguido explorando los propios autores.^{56,57} El hemiaminal se liberaría en condiciones reductoras. La posterior hidrogenólisis del enlace C-N bencílico y finalmente la protección de la amina secundaria resultante (si se requiriera) darían lugar al producto final.



Esquema 12. Síntesis vía hemiaminal quiral.

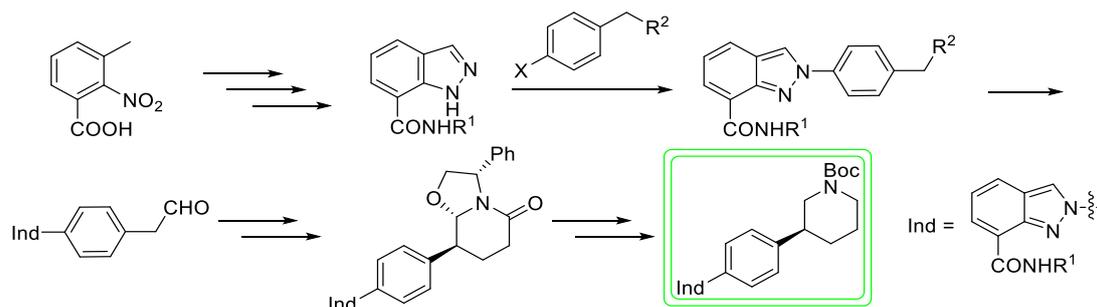
La segunda aproximación requiere el uso de un auxiliar quiral. Tras el acoplamiento del indazol con el derivado correspondiente del ácido fenilacético, el producto se condensaría con el auxiliar de Evans adecuado. Esto permitiría una posterior reacción de Michael estereoselectiva con acrilonitrilo generando el estereocentro con la configuración deseada.⁵⁸ En condiciones reductoras se podría liberar el auxiliar a la vez que se reduciría el grupo nitrilo obteniendo así un aminoalcohol enantiopuro. Un cambio de grupo funcional seguido de la sustitución nucleófila intramolecular daría lugar al producto deseado, sin alterar el estereocentro ya formado.



Esquema 13. Síntesis mediante el uso de una oxazolidinona como auxiliar quiral.

1.4.3. Ruta global

Con estas propuestas sintéticas sobre la mesa, se decidió abordar la construcción del anillo de indazol para su posterior acoplamiento con un haluro de arilo. El sustrato del acoplamiento debía ser el adecuado para poderlo transformar en la subestructura derivada del 2-(4-(2*H*-indazol-2-il)fenil)acetaldehído. De esta manera, siguiendo la ruta del hemiaminal quiral descrita con anterioridad, se esperaba poder acceder al producto.



Esquema 14. Principales transformaciones sintéticas de la ruta escogida para la obtención del Niraparib.

La síntesis total del Niraparib propuesta se resume en el Esquema 14. En el presente capítulo se describen los esfuerzos realizados para buscar las condiciones de reacción adecuadas para cada etapa que permitieran obtener a escala de laboratorio una muestra de Niraparib. Si ello fuera posible, se procedería a la optimización de las reacciones de cara a su escalado a planta piloto.

2. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO INDAZÓLICO

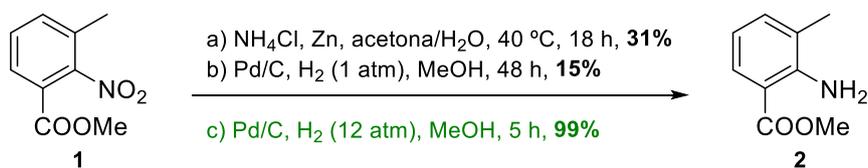
2.1. Esterificación

En el Esquema 11 (flechas en azul) se muestra nuestra propuesta para la obtención del indazol que se utilizaría posteriormente en el acoplamiento. Dado que se disponía del ácido 3-metil-2-nitrobenzoico como material de partida, la primera etapa consistió en su esterificación a éster metílico. La reacción se llevó a cabo en metanol mediante el uso de cloruro de tionilo. Se obtuvo el compuesto **1** con rendimientos altos (70-80%) tanto a escala gramo como multigramo.

2.2. Reducción del grupo nitro

La siguiente etapa consistía en la reducción del grupo nitro para poder formar el heterociclo posteriormente. Se realizó una primera prueba con Zn en polvo y NH₄Cl,⁵⁹ pero pese a que la reacción tuvo lugar, el rendimiento obtenido tras aislar y purificar el producto por cromatografía en columna no fue demasiado alto.

Por ello se decidió probar otra reducción convencional: la hidrogenación catalizada por paladio sobre carbón. Al probar la reacción a presión atmosférica mediante el uso de un globo lleno de hidrógeno la reacción resultó ser demasiado lenta. Sin embargo, si se llevaba a cabo a mayor presión (10-15 atm) se obtenía el producto de reducción con rendimientos excelentes. Esta opción, además, permitía disminuir la cantidad de catalizador y acortar el tiempo de reacción.



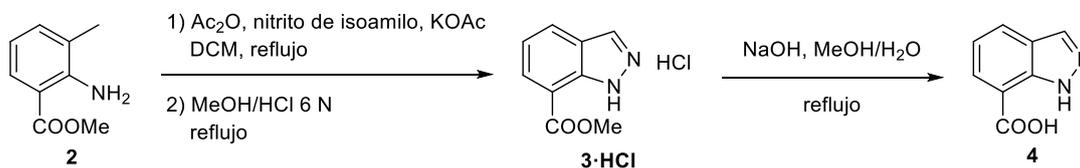
Esquema 15. Pruebas de reducción del grupo nitro.

2.3. Formación del indazol y posterior hidrólisis del éster metílico

En un primer intento, se probó a sintetizar el indazol **3** mediante la formación de una sal de diazonio.⁶⁰ Para ello, la amina **2** se hizo reaccionar con nitrito de sodio y HBF_4 para formar dicha sal. Se esperaba que precipitara y poder aislarla por filtración para seguidamente hacerla reaccionar con KOAc. No obstante, no apareció ningún precipitado por lo que no se pudo continuar con la reacción.

Se probó con una metodología diferente con nitrito de isoamilo cuya eficacia ya estaba demostrada a nivel industrial.⁶¹ Debido al tratamiento con ácido durante la reacción, el producto se aisló en forma de clorhidrato. El análisis por RMN de ^1H del compuesto **3-HCl** mostraba un grado de pureza muy alto, pero la masa obtenida era excesiva, por lo que se creyó que se encontraba impurificado con alguna sal inorgánica indetectable mediante RMN. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación.

Se procedió entonces a la hidrólisis básica del éster metílico. Se llevó a cabo con NaOH a reflujo de una mezcla MeOH/ H_2O para así obtener el ácido **4**. Debido a que el rendimiento de la etapa de ciclación no se pudo determinar, sólo se pudo asignar un rendimiento global (entre el 70% y el 80% según la prueba) a ambas etapas.



Esquema 16. Etapas de ciclación e hidrólisis.

2.4. Formación de la amida **5**

Una vez se disponía del fragmento indazólico se pudo abordar el acoplamiento C-N para proseguir con la ruta sintética. No obstante, es conocido que este tipo de compuestos tiende a reaccionar por la posición 1. Se pensó que un grupo suficientemente voluminoso colocado cerca podría favorecer el acoplamiento en la posición 2 por impedimento estérico de la posición que, a priori, es más reactiva. Es por ello que se decidió transformar el ácido carboxílico en *N-terc*-butilamida.

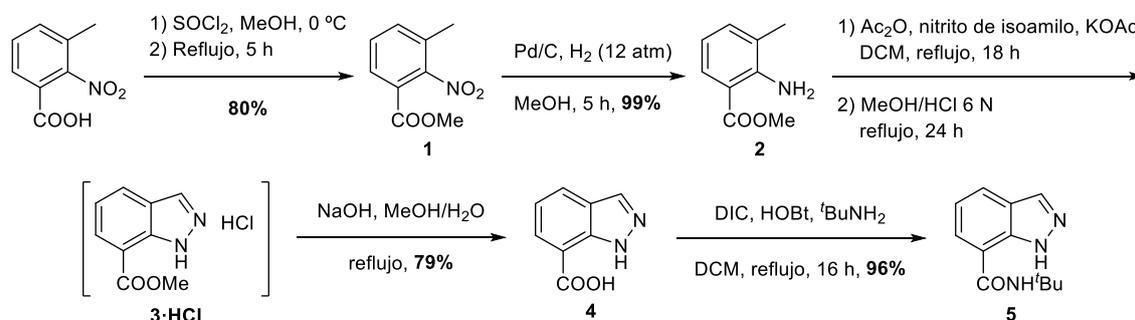
El acoplamiento entre el ácido **4** y *terc*-butilamina se probó con varios agentes de acoplamiento hasta encontrar unas condiciones en las que el rendimiento fuera suficientemente alto:

- Con *1,1*-carbonildiimidazol (CDI): este agente de acoplamiento fue el primero con el que se probó la formación de la amida **5**. Se llevó a cabo la reacción en DMF, y se esperaba que una vez finalizada la reacción el producto deseado precipitara por la adición de agua. No obstante, el sólido que se obtuvo al añadir agua resultó ser alguna sal derivada de la *terc*-butilamina, y fue descartado. Se observó, sin embargo, la cristalización de un sólido blanco en las aguas madre. Tras asegurar mediante RMN de ^1H que se trataba del producto deseado, se enfriaron las aguas madre para intentar obtener más producto cristalino. Se filtraron las agujas obtenidas, pero se decidió asegurar su sequedad disolviéndolas en DCM y secando sobre MgSO_4 . De esta manera se obtuvo el producto **5** con un 42% de rendimiento. Debido al rendimiento moderado obtenido y el problema surgido durante el aislamiento del producto se descartó esta metodología.
- Con hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC·HCl): se intentó la reacción utilizando este agente de acoplamiento y añadiendo DMAP catalítico, un aditivo típico en transformaciones de ácidos carboxílicos ya que genera un intermedio reactivo. La reacción se detuvo tras 48 h ya que el análisis por CCF mostraba la

presencia de producto. No obstante, tras el *work-up*, sólo se detectó producto a nivel de trazas.

- c) *Con HATU*: al llevar a cabo la reacción con este agente de acoplamiento se pudo obtener la amida **5** con buen rendimiento (entorno al 80%) incluso a escala de gramo. No obstante, se trata de un compuesto de peso molecular muy elevado y que a gran escala incrementa demasiado el coste de la reacción, por lo que a nivel industrial se prefiere buscar otros agentes de acoplamientos más asequibles.
- d) *Con N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC)*: mediante el uso de DIC como agente de acoplamiento y HOBt como aditivo se pudo obtener la amida con rendimientos excelentes tanto a escala de gramo como multigramo (92% y 96% respectivamente). La desventaja que presentaba este método era la presencia de diisopropilurea como impureza en el producto. Debido a que la cantidad era pequeña en comparación a la de amida, y que se supuso que no interferiría en posteriores etapas, no se purificó el producto **5**.

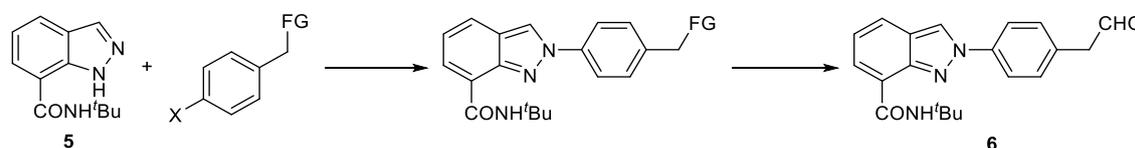
Una vez obtenida la amida, se dio paso a las pruebas de acoplamiento para arilar el fragmento de indazol. La síntesis completa de este fragmento se resume en el Esquema 17 (rendimiento global del 60%).



Esquema 17. Ruta sintética para la obtención del indazol **5**.

3. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO CON LA AMIDA **5**

El objetivo en esta etapa de la síntesis era poder acoplar regioselectivamente el indazol **5** en la posición 2 con un haluro de arilo que, por su parte, contuviera algún grupo funcional potencialmente transformable en el aldehído **6** (Esquema 18).



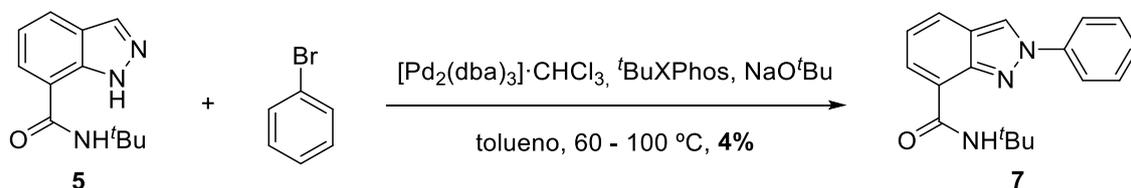
Esquema 18. Propuesta para las siguientes etapas.

3.1. Pruebas de condiciones con sustratos modelo

Se buscaron unas condiciones de acoplamiento que fueran diferentes a las descritas en la patente original. Buscando que la regioselectividad fuese la adecuada, nos inspiramos en uno de los trabajos de Buchwald donde describen que el uso de NaO^tBu como base puede dar lugar a mezclas de indazoles N¹ y N²-arilados.⁶² Esperábamos que el uso de esta base, junto al impedimento estérico ofrecido por el grupo *tert*-butilo, resultara en la formación única del regioisómero deseado.

3.1.1. Acoplamiento con bromobenceno

La reacción se probó siguiendo el protocolo descrito por los autores, con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y ${}^t\text{BuXPhos}$ como ligando. Inicialmente la mezcla se calentó a $60\text{ }^\circ\text{C}$ pero la CCF mostraba mucho material de partida por lo que se incrementó la temperatura a $80\text{ }^\circ\text{C}$ y finalmente a $100\text{ }^\circ\text{C}$, dejando reaccionar la mezcla toda la noche. El RMN de ${}^1\text{H}$ del crudo obtenido mostró que éste consistía mayoritariamente en los materiales de partida sin reaccionar, pudiendo aislar muy poca cantidad del producto de acoplamiento **7**.



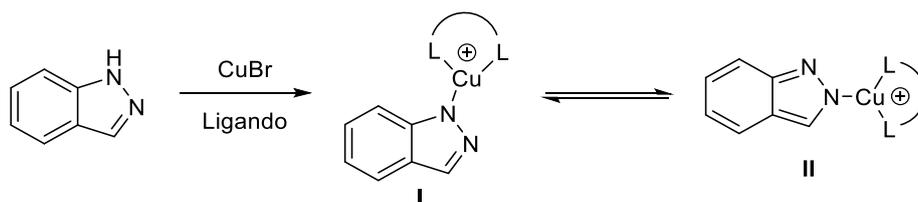
Esquema 19. Arilación del indazol **5** con bromobenceno.

3.1.2. Acoplamiento con 4-bromotolueno

El acoplamiento con bromobenceno no había dado buen resultado, y además el sustrato no era el más adecuado. Analizando el Esquema 18, se puede observar que el grupo funcional a transformar en aldehído se encuentra espaciado del anillo aromático por un metileno. Se consideró, pues, que el *p*-bromotolueno tendría unas características electrónicas más similares y sería por tanto un modelo más adecuado.

Sin embargo, al intentar de nuevo el acoplamiento con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y ${}^t\text{BuXPhos}$, aun calentando a $110\text{ }^\circ\text{C}$ durante toda una noche no se obtuvo el producto deseado.

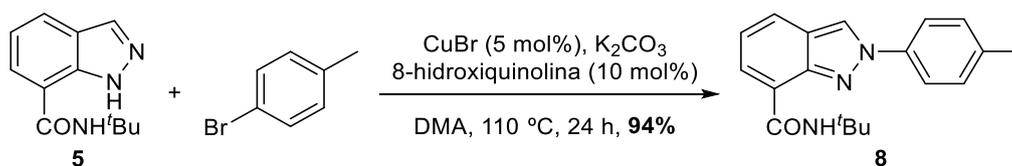
Tras consultar al equipo de patentes de Esteve Química, los técnicos aceptaron el uso de las condiciones de acoplamiento descritas para la ruta original, ya que el producto obtenido sería diferente. Estas condiciones con catálisis de CuBr ya fueron escogidas precisamente para asegurar la regioquímica de la reacción. Buchwald *et al.* describen que cuando se utilizaban bromuros de arilo en vez de yoduros de arilo el proceso de adición oxidante era más lento, pudiendo darse el equilibrio entre las especies **I** y **II** (Esquema 20).⁵² La eficacia de la 8-hidroxiquinolina como ligando bidentado para las reacciones catalizadas con cobre, por su parte, estaba también demostrado.⁶³



Esquema 20. Coordinación del átomo de cobre al indazol. La especie **I** es el producto cinético, y si la adición oxidante se da demasiado rápido sólo se obtiene el producto N^1 -arilado.

La reacción se intentó calentando en tolueno, pero solo se pudo detectar una pequeña cantidad del producto de acoplamiento **8**. Aunque se repitió a mayor escala, el resultado resultó ser el mismo. Es probable que el factor de la solubilidad fuera relevante en la reacción. Se observó que durante todo el proceso la mezcla de reacción era heterogénea, seguramente debido a que parte de la base y el catalizador no se habían solubilizado.

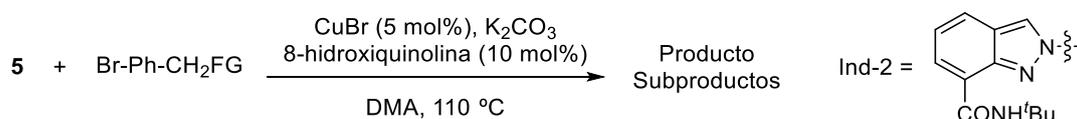
Al cambiar el disolvente a *N,N*-dimetilacetamida (DMA) se pudo llevar a cabo el acoplamiento con el sustrato modelo con muy alto rendimiento (Esquema 21).



Esquema 21. Condiciones para el acoplamiento C-N.

3.2. Acoplamiento con otros sustratos

Idealmente, para la obtención del aldehído **6** sería necesario el acoplamiento entre el indazol **5** y 2-(4-bromofenil)acetaldehído. No obstante, la disponibilidad comercial de este compuesto es limitada y se desconfiaba de su estabilidad frente a las condiciones de reacción. Por estos motivos se planteó el acoplamiento con sustratos que contuvieran un grupo funcional transformable en aldehído mediante oxidación o reducción (Tabla 1).



Entrada	Br-Ar-CH ₂ FG	Producto (rendimiento)	Subproductos
1	<chem>Br-C6H4-CH2-COOH</chem>	Ind-2- <chem>C6H4-CH2-COOH</chem> 11 (53%)	Ind-2- <chem>C6H4-CH3</chem> 8
2	<chem>Br-C6H4-CH2-COOCH3</chem> 9	Ind-2- <chem>C6H4-CH2-COOCH3</chem> 10 (37%)	Ind-2- <chem>C6H4-COOCH3</chem> 5-COOMe Compuestos 8 y 11
3	<chem>Br-C6H4-CH2-CN</chem>	Ind-2- <chem>C6H4-CH2-CN</chem> 12 (72%)	
4	<chem>Br-C6H4-CH2-CH2-OH</chem>	Ind-2- <chem>C6H4-CH2-CH2-OH</chem> 13 (68%)	Ind-2- <chem>C6H4-CH=CH2</chem> 13a

Tabla 1. Arilaciones del indazol **5**.

Se disponía de ácido 4-bromofenilacético, por lo que se probó directamente a acoplar este sustrato. La reacción funcionó con rendimiento moderado (Entrada 1). Además, se detectó el subproducto de descarboxilación **8**.

Para realizar el acoplamiento del éster (Entrada 2) previamente hubo que esterificar el ácido para obtener el compuesto **9** (2-(4-bromofenil)acetato de metilo). Al utilizar este sustrato para el acoplamiento los rendimientos obtenidos fueron bajos y se obtuvieron mezclas complejas que dificultaban la purificación del producto. Uno de los subproductos identificados resultó ser el propio ácido carboxílico **11** resultante de la hidrólisis.

Otra forma de acceder a aldehídos mediante una reducción es a partir de un nitrilo. Partiendo de 4-bromofenilacetnitrilo (Entrada 3), se obtuvo el producto de acoplamiento **12** con buen rendimiento.

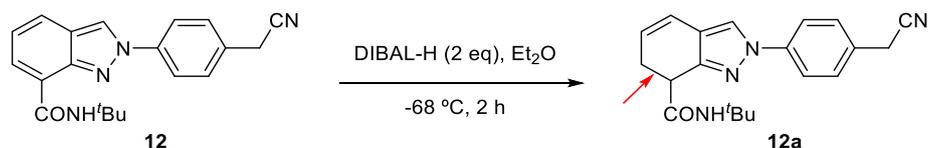
Finalmente, se pensó en la oxidación de un alcohol etílico para la obtención del aldehído **6**. La reacción para la obtención del precursor **13** también funcionó con buen rendimiento, pese a que las condiciones de reacción, algo severas, provocaron la deshidratación de una pequeña muestra de producto.

Las dos últimas entradas presentaban los mejores resultados para la obtención de un precursor del aldehído. Sobre el papel, cada uno permitiría acceder al compuesto **6** de forma diferente, por lo que presuntamente esta etapa de la síntesis había quedado razonablemente resuelta.

4. OBTENCIÓN DEL ALDEHÍDO 6

4.1. Por reducción del grupo nitrilo

El compuesto **12** se trató con DIBAL-H a baja temperatura ($-68\text{ }^{\circ}\text{C}$) según un protocolo típico para la obtención de aldehídos a partir de ésteres o nitrilos. Sorprendentemente, el producto que se aisló no fue el aldehído esperado **6** sino un compuesto totalmente desconocido. Tras un análisis estructural exhaustivo mediante RMN se pudo determinar que el producto obtenido era el resultante de la reducción parcial del anillo de indazol (Esquema 22).



Esquema 22. Producto obtenido en la reducción con DIBAL-H.

Debido a este inesperado resultado se quiso probar la estabilidad del anillo de indazol frente a otros reductores (para entender si era común el resultado obtenido con el compuesto **12**). Se trató el sustrato modelo **8** con LiAlH_4 tanto a t.a. como calentando a reflujo de THF, pero en ambos casos el material de partida se recuperó intacto.

Viendo que el anillo de indazol no era totalmente incompatible con el uso de reductores, se intentó transformar el nitrilo en aldehído con níquel Raney y NaH_2PO_2 .⁶⁴ Se obtuvo una mezcla compleja, y al purificarla por cromatografía en columna se pudieron identificar varios de los componentes del crudo: material de partida **12**, indazol **5**, alcohol **13** y un aldehído diferente al deseado, el compuesto **14** (Figura 8).

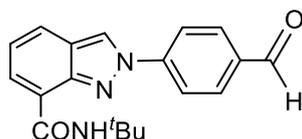
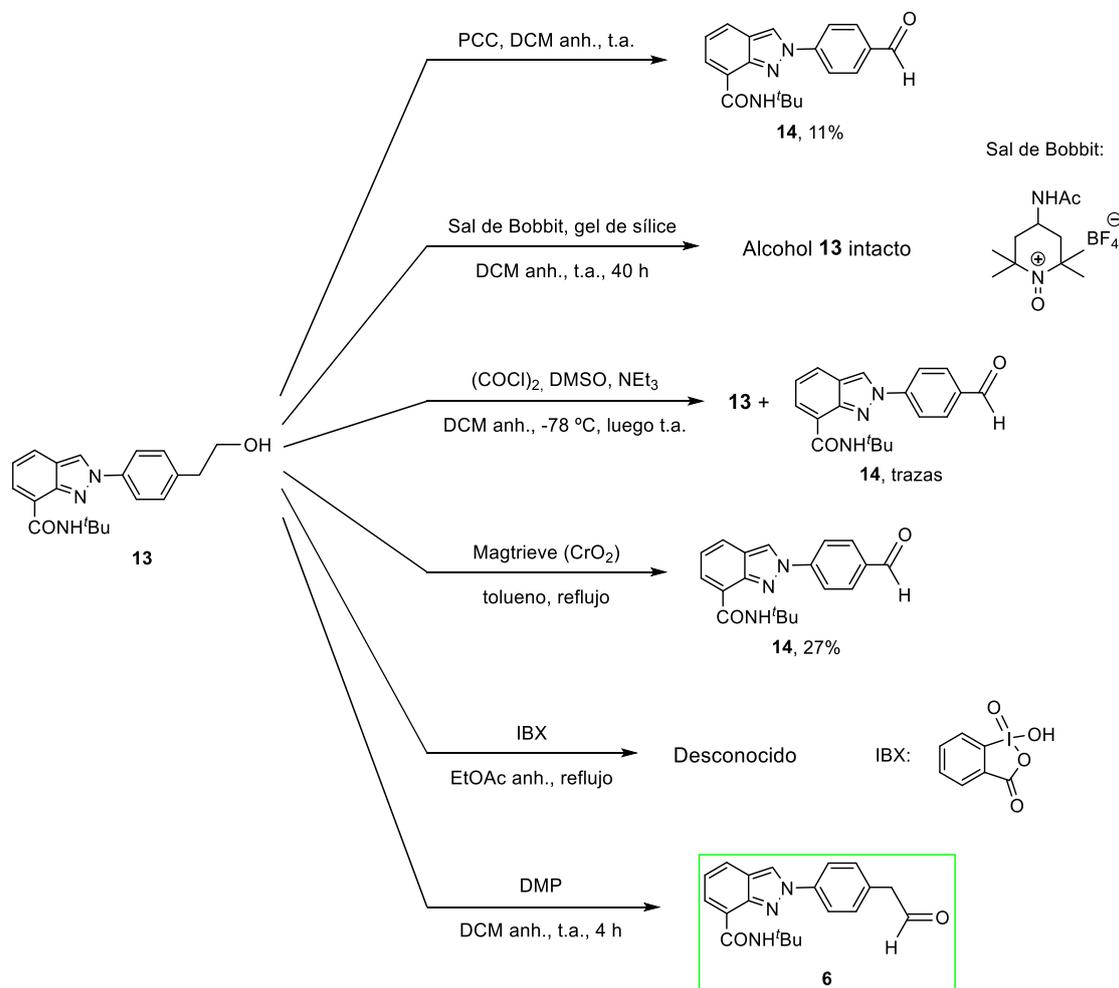


Figura 8. Estructura del aldehído indeseado **14**.

A la vista de los problemas y reacciones secundarias observadas se decidió descartar las reducciones sin llegar a probarlas con el éster o el ácido carboxílico, centrando nuestros esfuerzos en la oxidación del alcohol **13**.

4.2. Por oxidación del grupo hidroxilo

Existen muchos reactivos que permiten oxidar alcoholes primarios a aldehídos, y tuvimos que realizar varias pruebas hasta dar con unas condiciones adecuadas para la obtención del aldehído **6** (Esquema 23).



Esquema 23. Intentos de oxidación del alcohol **13** al aldehído **6**.

El primer intento fue con PCC. Tras purificar mediante cromatografía en columna el crudo obtenido, para nuestra sorpresa se aisló un aldehído que no era el deseado sino el compuesto **14**.

Posteriormente pudimos comprobar que este hecho inesperado tenía precedentes, ya que está descrita la oxidación de alcoholes homobencílicos con PCC con ruptura de un enlace C-C.⁶⁵ Los autores encontraron este resultado también de forma inesperada, y llevaron a cabo un estudio sobre el alcance de esta reacción. Se pueden encontrar más casos en la literatura de trabajos donde se ha “redescubierto” este fenómeno,^{66,67} o trabajos posteriores donde intentan forzar (y mejorar) esta oxidación degradativa, también conocida como deshomologación oxidante^{a,68,69}

En la segunda prueba de oxidación se utilizó tetrafluoroborato de 4-acetamido-2,2,6,6-tetrametil-1-oxopiperidinio, también conocido como sal de Bobbit. Se trata de un agente

^a Se considera una reacción de homologación aquella en la que se transforma el reactivo en el siguiente miembro de la serie homóloga, generalmente por adición de un metileno a la cadena. En la deshomologación la cadena se acorta, perdiendo -CH₂-.

oxidante comercial que permite obtener el compuesto carbonílico a partir del alcohol en condiciones ligeramente ácidas (mediante el uso de gel de sílice).⁷⁰ En nuestro caso, sin embargo, tras 40 h de reacción se recuperó el material de partida intacto.

Por otra parte, la oxidación de Swern es uno de los procedimientos típicos para obtención de aldehídos desde su descubrimiento en 1976 y posterior mejora en 1978.⁷¹ Aunque el procedimiento experimental es algo delicado, generalmente funciona sin mucha dificultad. No fue así en nuestro caso, ya que se recuperó prácticamente todo el material de partida intacto, ligeramente impurificado con el aldehído **14**.

Buscando otras opciones menos convencionales, se encontró que el Magtrieve™ es un compuesto que había demostrado ser más efectivo que el MnO₂ en oxidaciones de alcoholes. Basado en CrO₂, ha sido capaz de mejorar los rendimientos obtenidos con MnO₂ en diversos sustratos, y además debido a su carácter magnético el tratamiento necesario para su eliminación se describe como más simple.⁷² Estos motivos nos animaron a probar este reactivo. Al intentar la reacción a reflujo de DCM no se observaron indicios de oxidación, sino que se recuperó el material de partida intacto. Al intentarlo a reflujo de tolueno, sin embargo, se aisló el aldehído **14** con bajo rendimiento tras la cromatografía en columna.

Por último, se planteó el uso de yodo hipervalente para la oxidación. Inicialmente se quería evitar esta opción debido al elevado coste de los reactivos de I(V), que provocarían un incremento significativo en el precio de la ruta al pasarla a planta piloto. No obstante, en esta fase del desarrollo se quiso primar el conseguir aldehído para continuar con la secuencia sintética y dejar para más adelante la optimización de la oxidación. Primero se intentó la reacción con IBX (ácido 2-iodoxibenzoico), añadiendo un exceso de oxidante ya que la reacción parecía no avanzar. Esto condujo a la obtención de una mezcla compleja. Utilizando el reactivo de Dess-Martin (DMP), sin embargo, se logró por fin obtener el aldehído deseado **6** en condiciones suaves.

Durante las pruebas se hizo patente la inestabilidad de los aldehídos al proceso de purificación por cromatografía en columna. Este hecho justificaba los bajos rendimientos obtenidos para el aldehído **14** (el cual siempre había sido sometido a columna), y obligaba a utilizar el aldehído deseado **6** en las etapas posteriores sin mayor purificación. Afortunadamente, al repetir la reacción con DMP se obtuvo siempre como producto mayoritario, quedando pendiente la posible optimización del proceso oxidativo si fuera necesario.

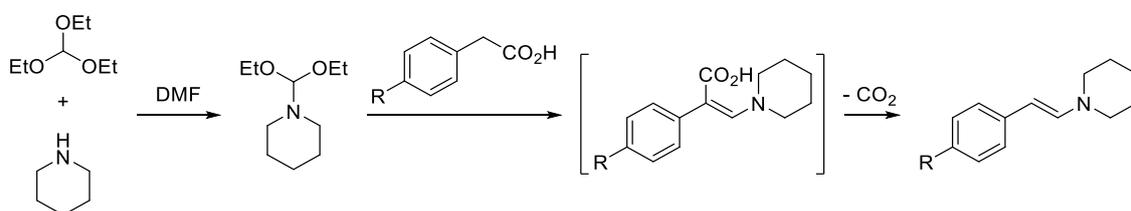
5. FORMACIÓN DE ENAMINAS

5.1. Primeras pruebas de condiciones

Tal y como se muestra en el Esquema 12, se pretendía avanzar en la síntesis con una adición de Michael del aldehído (en forma de enamina) sobre acrilato de metilo. Se decidió formar la enamina en una etapa previa y hacerla reaccionar después con el acrilato en vez de llevar a cabo la reacción *one-pot*.

Además, se encontró descrito un protocolo que permitía acceder a enaminas a partir del ácido carboxílico. Esta posibilidad fue la primera en explorarse dado que ahorraría una etapa sintética (la oxidación del alcohol). Pese a que a priori la ruta que pasaba por el acoplamiento con el ácido carboxílico no parecía atractiva en términos de rendimiento (si analizamos los resultados de los acoplamientos), globalmente podría ser optimizable para que saliera rentable económicamente al no tener que usar el peryodinano en la oxidación.

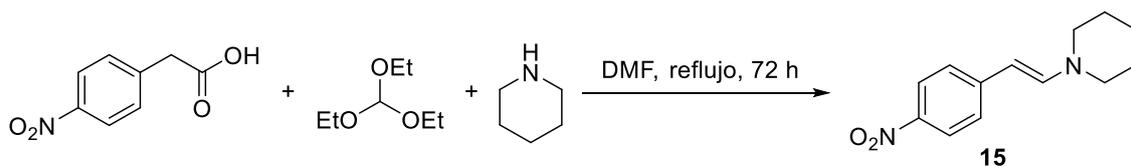
La metodología para la síntesis de enaminas se basaba en el uso de ortoformiato de trietilo, que tras reaccionar con la amina en DMF formaba la especie activa. Una vez formada la enamina trisustituída (Esquema 24), el intermedio descarboxilaba generando la enamina buscada.⁷³



Esquema 24. Etapas en la obtención de la enamina.

Para comprobar la metodología descrita y familiarizarnos con ella se hicieron pruebas utilizando el ácido (4-nitrofenil)acético como sustrato modelo para obtener la (*E*)-1-(4-nitroestiril)piperidina (**15**). En la primera prueba se obtuvo un crudo complejo que se intentó purificar mediante cromatografía en columna. Lamentablemente, no se aisló enamina sino 4-nitrotolueno y piperidin-1-carbaldehído.

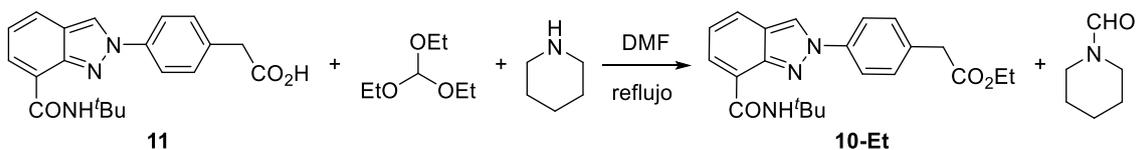
Se planteó entonces la búsqueda de mejores condiciones, teniendo en cuenta que el crudo no se podía purificar mediante columna por lo que el rendimiento se debía calcular por RMN (Tabla 2). Los crudos obtenidos en las entradas 1-3 se juntaron y se intentó purificar el producto mediante una destilación a presión reducida, sin éxito ya que la enamina descompuso al calentar.



Entrada	Equivalentes CH(OEt) ₃	Equivalentes piperidina	Rendimiento
1	1	1	42%
2	3	1	35%
3	3	3	28%
4 ^a	1.5	1.5	33%

Tabla 2. Pruebas de obtención de la enamina **15**. ^a Reacción a 185 °C (vial sellado).

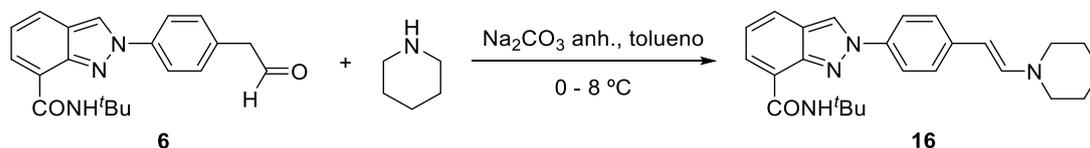
A pesar de que los resultados no fueron muy prometedores, se abordó la preparación de la enamina a partir del ácido carboxílico **11** siguiendo el procedimiento antes estudiado. El crudo obtenido no era prometedor ya que no se detectó la presencia de enamina en el RMN de ¹H. La mezcla se sometió a una cromatografía *flash* en columna aislándose el producto de esterificación **10-Et** y piperidin-1-carbaldehído (Esquema 25). Se decidió así descartar el uso de esta metodología.



Esquema 25. Resultado al intentar formar la enamina **16** con ortoformiato de trietilo.

5.2. Formación de la enamina **16** a partir del aldehído **6**

Una vez disponible el aldehído **6**, se decidió probar la formación de la enamina con este sustrato, ya que se esperaba que la reacción pudiera funcionar en condiciones suaves. Así fue: a baja temperatura y con Na_2CO_3 anhidro se pudo obtener la enamina deseada (Esquema 26). Por precaución no se realizó ningún tipo de purificación, ya que todas las veces que se repitió la reacción el análisis por RMN de ^1H mostraba la presencia muy mayoritaria del producto **16**.



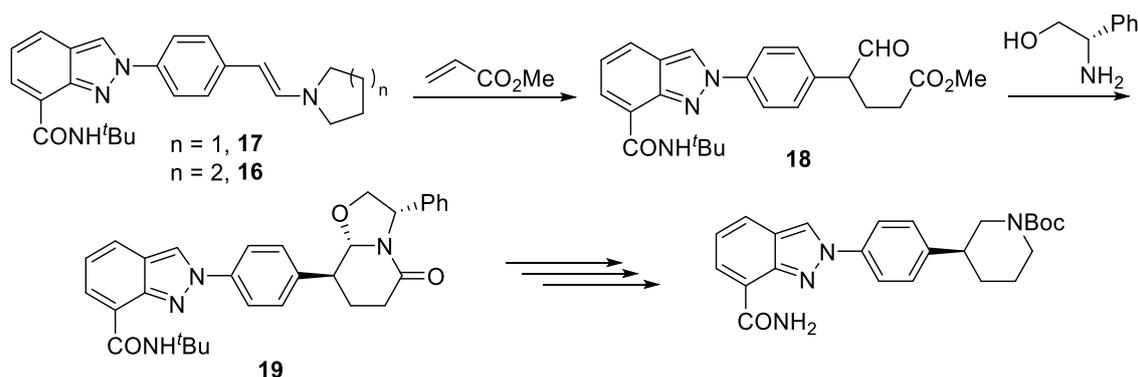
Esquema 26. Obtención de la enamina **16** a partir del aldehído **6**.

5.3. Formación de la enamina **17** derivada de la pirrolidina

Con los antecedentes de las anteriores pruebas, la formación de la enamina de la pirrolidina se consiguió directamente a partir del aldehído **6**. Se obtuvo la enamina deseada **17** y se utilizó posteriormente sin purificar debido a que el RMN de ^1H mostraba un grado de pureza aceptable.

6. OBTENCIÓN DEL HEMIAMINAL QUIRAL

Llegados a este punto del proyecto, las prioridades de la empresa cambiaron y se nos comunicó el interés en un objetivo sintético diferente, por lo que se decidió que si no se conseguía llegar al Niraparib en un corto plazo de tiempo se abandonaría el proyecto actual para centrar los esfuerzos en el siguiente. Con la enamina en mano, el primer reto era llegar al hemiaminal quiral (Esquema 27), tal y como describen Amat *et al.*⁵⁵



Esquema 27. Esquema de la obtención del hemiaminal **19** para su posterior transformación en Niraparib.

6.1. Adición de Michael de la enamina

6.1.1. Con la enamina **16** derivada de la piperidina

En una primera prueba, la enamina **16** se trató con acrilato de metilo en MeCN. El análisis por CCF no mostraba cambios apreciables, por lo que se probó a incrementar la cantidad de acrilato y la temperatura de reacción. Tras el tratamiento del crudo no se pudo identificar el producto deseado.

Al repetir la reacción modificando ligeramente las condiciones tampoco se obtuvo ningún resultado positivo; el crudo de reacción resultó ser de nuevo muy complejo. Por eso se decidió intentar un seguimiento de la reacción por RMN de ^1H (en cloroformo deuterado). En dicho experimento se constató que tras una hora el crudo ya se había vuelto complejo, sin señales atribuibles al aducto esperado. Tras 72 h se abandonó el experimento ya que aún restaba enamina por reaccionar.

Se probó a cambiar el disolvente por etanol absoluto, utilizando directamente un exceso de acrilato de metilo. El crudo obtenido también era complejo. No obstante, el análisis por RMN de ^1H no mostraba presencia de aldehído inicial **6** ni acrilato de metilo, pero sí otras señales de éster metílico. Sin posibilidad de asegurar la presencia del aldehído deseado **18**, ni de llevar a cabo una purificación mediante cromatografía en columna por el riesgo a la descomposición del producto si se hubiera obtenido, se intentó la siguiente etapa directamente con el crudo.

6.1.2. Con la enamina 17 derivada de la pirrolidina

Se intentó directamente en etanol, obteniendo un resultado similar al obtenido con el compuesto **16**. El espectro del crudo obtenido no mostraba aldehído **6** ni acrilato, y además mostraba una señal nueva por encima de 9.5 ppm que sugería la presencia de un aldehído diferente, aunque no se tenía confirmación de que fuera el producto deseado **18**.

6.2. Formación del hemiaminal quiral

Con ambos crudos obtenidos anteriormente se intentó sintetizar el hemiaminal quiral **19** añadiendo (*S*)-fenilglicinol, siguiendo el procedimiento experimental descrito por Amat.⁵⁵ En ambos casos se obtuvieron crudos muy complejos, y pese a realizar purificaciones por cromatografía en columna no se pudo identificar el producto de interés.

Llegados a este punto, no se había logrado obtener el compuesto **19** y para poder insistir en la etapa de la adición de Michael se requería también preparar más enamina. En definitiva, se requería más tiempo del disponible, por lo que se debió abandonar el proyecto en este estadio.

7. CONCLUSIONES

Desafortunadamente, en este primer capítulo de la Tesis no fue posible cumplir el objetivo marcado. El tiempo disponible para el desarrollo de la nueva ruta sintética era limitado y resultó ser el factor determinante del final del capítulo.

De la ruta propuesta en el Esquema 14, se logró llegar hasta el aldehído. La síntesis del fragmento del indazol (compuesto **5**) se realizó sin demasiados inconvenientes y con buenos rendimientos. Tras el acoplamiento, fue la obtención del aldehído la etapa que más esfuerzos requirió debido a la tendencia del sustrato a sufrir una oxidación con ruptura del enlace C-C. Este hecho, sorprendente de primeras, generaba problemas de cara a la obtención del aldehído por oxidación, que se sumaban a los problemas encontrados en la obtención por reducción.

El hecho de no lograr avanzar en nuestra propuesta sintética a partir del aldehído más allá de la enamina marcó el punto final del capítulo. No se disponía de más tiempo para revisar la ruta propuesta, ni para probar las otras opciones que se plantearon inicialmente (como el uso de un auxiliar quiral), por lo que se dio por finalizado el Capítulo 1 de la presente Tesis.

**CAPÍTULO 2. APROXIMACIÓN A
UNA NUEVA RUTA SINTÉTICA
HACIA EL IVOSIDENIB**

1. INTRODUCCIÓN

El Ivosidenib (Tibsovo) es un fármaco desarrollado por Agios Pharmaceuticals Inc. aprobado el 20 de julio de 2018 por la FDA para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide aguda (LMA). La aplicación terapéutica se dirige a pacientes reincidentes después de un tratamiento previo (pacientes en recaída), o que no hayan respondido a las terapias convencionales (LMA refractaria). Más tarde, en mayo de 2019, se amplía su aplicación a adultos de más de 75 años que sean diagnosticados de LMA por primera vez.^{74,75}

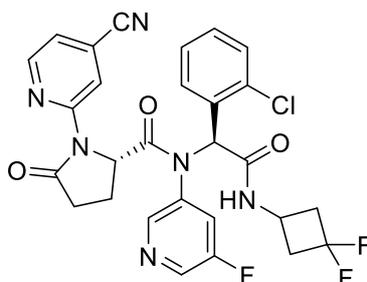


Figura 9. Estructura del Ivosidenib.

El fármaco es un inhibidor oral de la forma mutada de la enzima isocitrato deshidrogenasa tipo 1 (IDH1). Esta mutación, detectada en al menos el 20% de los casos de LMA,⁷⁶ provoca en la célula la sobreproducción de 2-hidroxi-glutarato (2-HG). Este metabolito, que se encuentra habitualmente a niveles de trazas en las células, interfiere con la regulación epigenética de la célula, contribuyendo así a la oncogénesis.⁷⁷ Cabe destacar que entre los posibles efectos adversos del fármaco se encuentra el de provocar el llamado “síndrome de diferenciación”. Este cuadro clínico se debe a la rápida liberación de citocinas por parte de las células cancerosas afectadas por el fármaco y puede llegar a ser fatal. No obstante, se ha detectado sólo en casos puntuales.⁷⁸

Antes de ser aprobado ya había recibido la categoría de “medicamento huérfano” (2016). Reciben dicho nombre aquellos fármacos (o posibles fármacos) destinados al tratamiento, la prevención o el diagnóstico de enfermedades poco comunes y que afectan a un porcentaje bajo de la población (en la UE, que afecte a menos de 5 personas entre 10000). Nuevas legislaciones sobre medicamentos huérfanos han ido apareciendo a lo largo de los años para asegurar su viabilidad y promover su desarrollo por parte de las farmacéuticas, procurando que sean rentables ya que representan una apuesta arriesgada para estas empresas.

1.1. La leucemia mieloide aguda (LMA)

Hoy en día el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, acabando con la vida de aproximadamente 9.6 millones de personas en 2018. De entre los diferentes tipos de cáncer, la leucemia no se encuentra entre los más comunes. Sin embargo, en términos de mortalidad, sí que se encuentra entre los 10 primeros.⁷⁹

La leucemia es de los pocos tipos de cáncer que no desarrolla tumor. Generalmente afecta a los leucocitos en una etapa temprana de su desarrollo, aunque también puede afectar a otras células sanguíneas. En función de a qué línea de precursores afecte se divide en diversos tipos: mieloide, linfocitoide o linfomas no hodgkinianos, siendo la LMA uno de los tipos más comunes. Además, es el tipo de leucemia aguda más común entre los adultos. La categoría de *aguda* se otorga debido al rápido aumento en número de las células leucémicas, provocando que sea fatal en pocos meses si no es tratada. Actualmente el tratamiento habitual es la quimioterapia, pero también se puede realizar

un trasplante de médula ósea si es necesario y se encuentra un donante compatible. No obstante, el porcentaje de supervivencia sigue por debajo del 40%.⁸⁰

En la LMA los mieloblastos no se diferencian debidamente. Este hecho, unido a una rápida proliferación de estas células, provoca un descenso en la cantidad de glóbulos rojos producidos. Las células anormales se acumulan en la médula ósea, impidiendo el buen funcionamiento de ésta, lo que deriva también en un descenso de la concentración de plaquetas y de leucocitos normales.^{81,82}

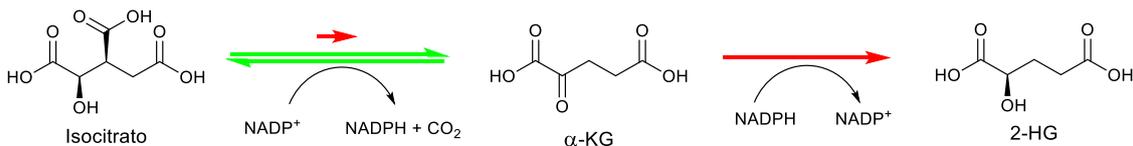
En condiciones normales, el mieloblasto madura hasta convertirse en algún tipo de glóbulo blanco (hematopoyesis).^{83,84} En un paciente con LMA quedará estancado durante el proceso de maduración. Debido a que esta célula puede convertirse en célula leucémica en diversas etapas del proceso de maduración, el comportamiento de la enfermedad puede ser diferente. Es por eso que se han creado clasificaciones que ayuden a identificar y tratar cada tipo de leucemia: una de ellas creada por la OMS, y otra por un grupo franco-anglo-estadounidense (FAB).⁸⁵

1.2. Aspectos biológicos: la enzima IDH y el oncometabolito 2-HG

La IDH cataliza la carboxilación oxidante de isocitrato a α -cetoglutarato (α -KG), liberando CO_2 en el proceso. Esta reacción es altamente específica y dependiente de NADP^+ como cofactor. La reacción es reversible, siendo necesario tomar CO_2 como sustrato para la oxidación de NADPH . La isoforma IDH1 se localiza en el citosol y los peroxisomas, mientras que IDH2 e IDH3 se localizan en las mitocondrias. Todas ellas tienen un rol muy importante en el ciclo de Krebs ya que el α -KG es uno de los sustratos que participa.⁸⁶

Ciertas mutaciones en IDH1 e IDH2 provocan la formación y acumulación de 2-HG y se han detectado en diversos tipos de cáncer: gliomas (tumores en el cerebro o la médula espinal), condrosarcomas (cáncer de cartilago), cáncer pancreático y LMA entre otros.^{86,87} Debido a esto, y a que ambas enzimas catalizan la misma reacción, se han tratado como equivalentes durante muchos años. No obstante, se ha demostrado que mutaciones concretas de una u otra tienen impacto clínico y biológico diferente. Deben, por tanto, ser tratadas por separado.⁸⁸ La forma mutada de IDH1 más característica y que está implicada en la LMA es la mIDH-R132.⁷⁶

La IDH presenta una constitución de dímero, y se ha comprobado que mIDH es capaz de catalizar también la conversión de isocitrato a α -KG pero con una actividad catalítica mucho más baja que la de IDH normal.⁸⁶ Esto conlleva que la configuración heterodimérica mIDH + IDH sea la que presenta una mayor producción global de 2-HG. Aunque las actividades de cada parte del dímero son independientes, la producción de 2-HG hace que la IDH sea menos sensible a la concentración de isocitrato y que en global el equilibrio se desplace hacia la producción del oncometabolito.⁸⁹ La síntesis de este compuesto se debe a que mIDH no puede catalizar la reacción inversa entre isocitrato y α -KG (no es capaz de captar CO_2), sino que promueve la transferencia de hidruro de una molécula de NADPH para así formar 2-HG.⁸⁶



Esquema 28. Actividad enzimática de IDH (en verde) y de mIDH (en rojo), que lleva a la formación de 2-hidroxiglutarato.

Ivosidenib ha demostrado ser un inhibidor de mIDH1-R132 con alta selectividad y potencia, permitiendo que se normalicen los niveles de 2-HG en la célula. Gracias a esto la célula es capaz de diferenciarse y se evita así la oncogénesis.⁹⁰

Se postula que el efecto oncogénico del 2-HG se basa en su similitud estructural con el α -KG. La transformación irreversible a 2-HG no sólo hace disminuir la concentración celular de α -KG disponible, sino que además el 2-HG formado puede actuar como inhibidor alostérico de enzimas como las siguientes:^{91,92}

- Desmetilasas de histonas con dominio Jumonji (DHDJ): este tipo de enzimas utiliza α -KG y O_2 (transformándolos en succinato y CO_2) para eliminar grupos metilo. Cuando es inhibida por la competencia del 2-HG la cromatina puede quedar hipermetilada, dando lugar a errores genéticos que desemboquen en oncogénesis.
- TET 5-metilcitosina hidroxilasas: esta familia de enzimas es capaz de desmetilar la citosina en un proceso de 3 etapas. Sin embargo, el 2-HG es capaz de inhibir el proceso sustituyendo al α -KG, de manera que moléculas de 5-metilcitosina quedan intactas (y el ADN queda dañado).

La disminución de α -KG, por su parte, puede favorecer el desarrollo de células cancerosas, ya que provoca un aumento en los niveles de un factor inductor de hipoxia (FIH). Es conocido que FIH-1 α activa la transcripción de genes relacionados con angiogénesis, supervivencia celular y el metabolismo de glucosa, y que todo esto está relacionado con el aumento de la mortalidad de ciertos cánceres.⁹³

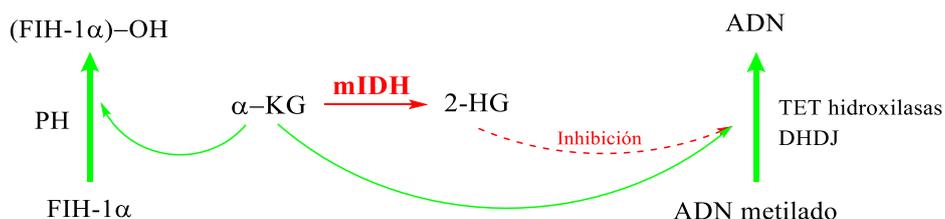
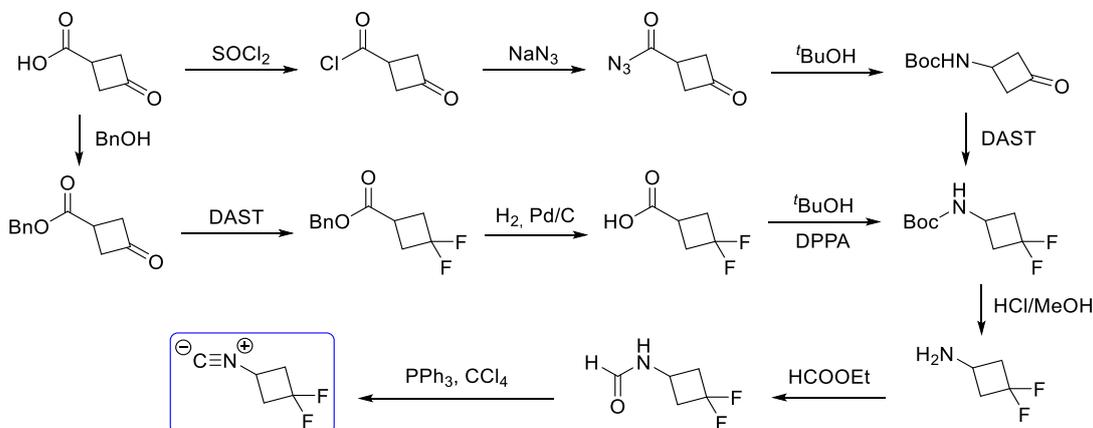


Figura 10. Actividad celular normal en presencia de α -cetoglutarato (en verde) y cómo se ve afectada cuando hay mutaciones en IDH.

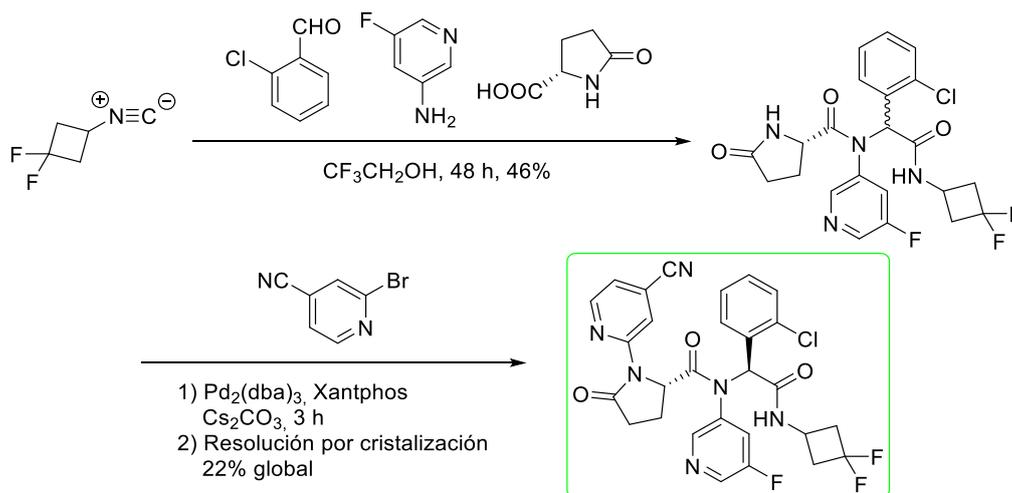
1.3. Precedentes sintéticos del Ivosidenib

La molécula fue protegida inicialmente por Agios Pharmaceuticals, Inc. en 2013⁹⁴ y posteriormente se extendió la patente en 2016.⁹⁵ Para acceder al fragmento de 3,3-difluorociclobutilamina (Esquema 29), los autores realizaron dos aproximaciones en las que el grupo carbonilo era sustituido por dos átomos de flúor.



Esquema 29. Rutas sintéticas originales para la obtención de la 3,3-difluorociclobutilamina y su correspondiente isocianuro (remarcado en azul).

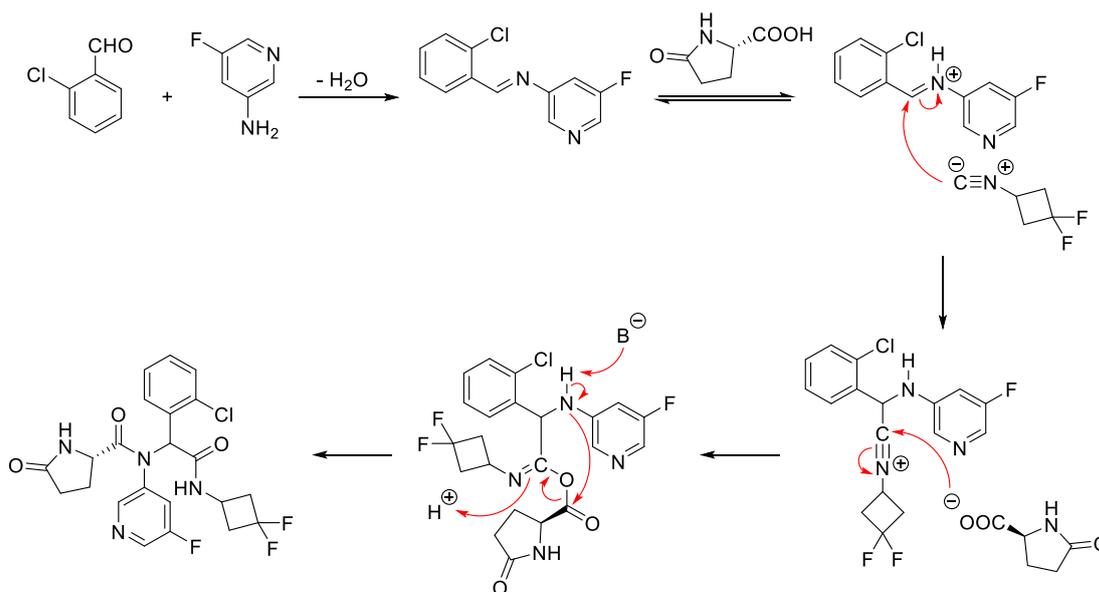
Las opciones que permiten realizar esta transformación en condiciones suaves son limitadas. Uno de los reactivos posibles es el trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST), el cual permite transformar alcoholes en fluoruros de alquilo, carbonilos de cetona y aldehído en los correspondientes compuestos difluorados y ácidos carboxílicos en el fluoruro de acilo.⁹⁶ En ambas rutas se obtenía directamente la Boc-amina mediante la transposición de Curtius de la azida a isocianato, que en presencia de terbutanol reacciona formando el carbamato.⁹⁷ La posterior desprotección permitía obtener el fragmento de 3,3-difluorociclobutilamina (hoy en día disponible comercialmente). La síntesis del fármaco se llevó a través de la reacción de Ugi (Esquema 30), una reacción común en química combinatoria. Para ello, primero se derivatizó la amina transformándola en el isocianuro correspondiente en dos etapas (con un rendimiento del 59%).



Esquema 30. Obtención optimizada del Ivosidenib.⁹⁰

El isocianuro se hizo reaccionar con el aldehído, la amina y el ácido carboxílico correspondientes que permiten obtener el intermedio avanzado resultante de la reacción de Ugi. En el proceso se genera un nuevo estereocentro, pero la reacción no es estereoselectiva. Un acoplamiento C–N tipo Buchwald-Hartwig seguido de una resolución de los diastereómeros por cristalización permitía obtener el producto final puro con un rendimiento global del 6% a partir de la 3,3-difluorociclobutilamina.⁹⁰

La reacción de Ugi es una reacción multicomponente en la que un ácido carboxílico, una amina, un aldehído o cetona y un isocianuro reaccionan dando lugar a un compuesto del tipo bis-amida.⁹⁸ Esta reacción es clave en la ruta sintética original, ya que permitió obtener una biblioteca de compuestos entre los cuales se encontraba el Ivosidenib. En el Esquema 31 se muestra el mecanismo de la reacción para los sustratos utilizados en la síntesis del fármaco de interés.



Esquema 31. Mecanismo de la reacción de Ugi para la obtención del precursor del Ivosidenib.

Inicialmente, el aldehído y la amina forman la imina correspondiente, que se protona en un equilibrio ácido-base con el ácido piroglutámico. El ataque del isocianuro a la imina crea el enlace C–C y, por tanto, el que será el nuevo estereocentro de la molécula (aunque la reacción no es estereoselectiva). El ataque del carboxilato genera una amida O-acilada que experimenta un reordenamiento para generar las dos amidas contenidas en la molécula. Una serie de equilibrios ácido-base entre las nuevas amidas formadas conduce al producto final.

1.4. Propuestas sintéticas

La molécula objetivo contiene dos estereocentros con configuración absoluta S,S. La necesidad de separar los diastereómeros en la ruta original era un factor limitante en términos de rendimiento que se pretendía evitar en la nueva aproximación sintética. Para ello, podía intentarse una síntesis estereoselectiva o que los materiales de partida ya fueran enantiopuros.

Al analizar la molécula se observa que tiene estructura de dipéptido (marcado en azul en la Figura 11), con un enlace amida en extremo C-terminal. Los nitrógenos de ambos aminoácidos, por su parte, están unidos a restos piridínicos (en verde).

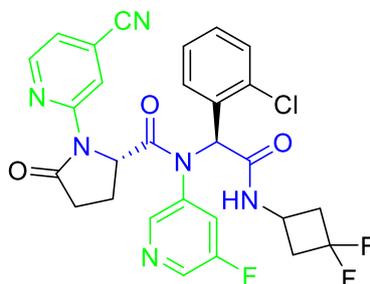
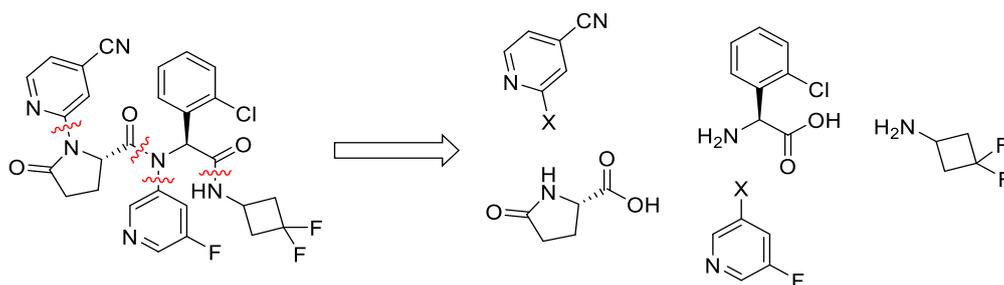


Figura 11. Análisis de la estructura del Ivosidenib.

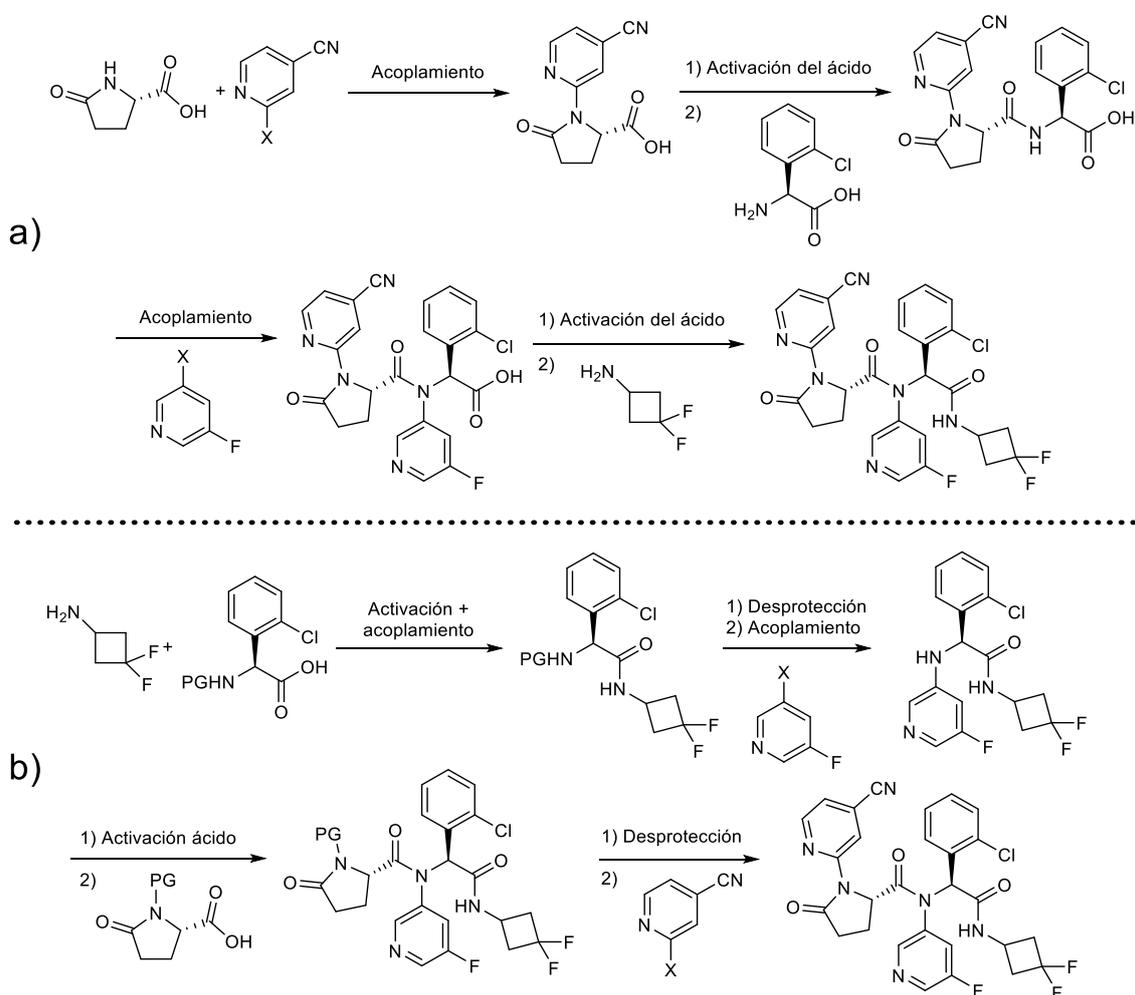
El hecho de que la estereoquímica deseada pudiera estar ya presente en los aminoácidos de partida era un punto positivo en términos de materiales de partida, ya que es relativamente fácil adquirir este tipo de sustratos comercialmente. El análisis retrosintético de la molécula llevó a una serie de desconexiones en las que todos los

enlaces C–N entre piridinas y nitrógenos y todos los enlaces amida eran desconectados, dando lugar a los fragmentos que se presentan en el Esquema 32.



Esquema 32. Fragmentos que permitirían obtener el Ivosidenib.

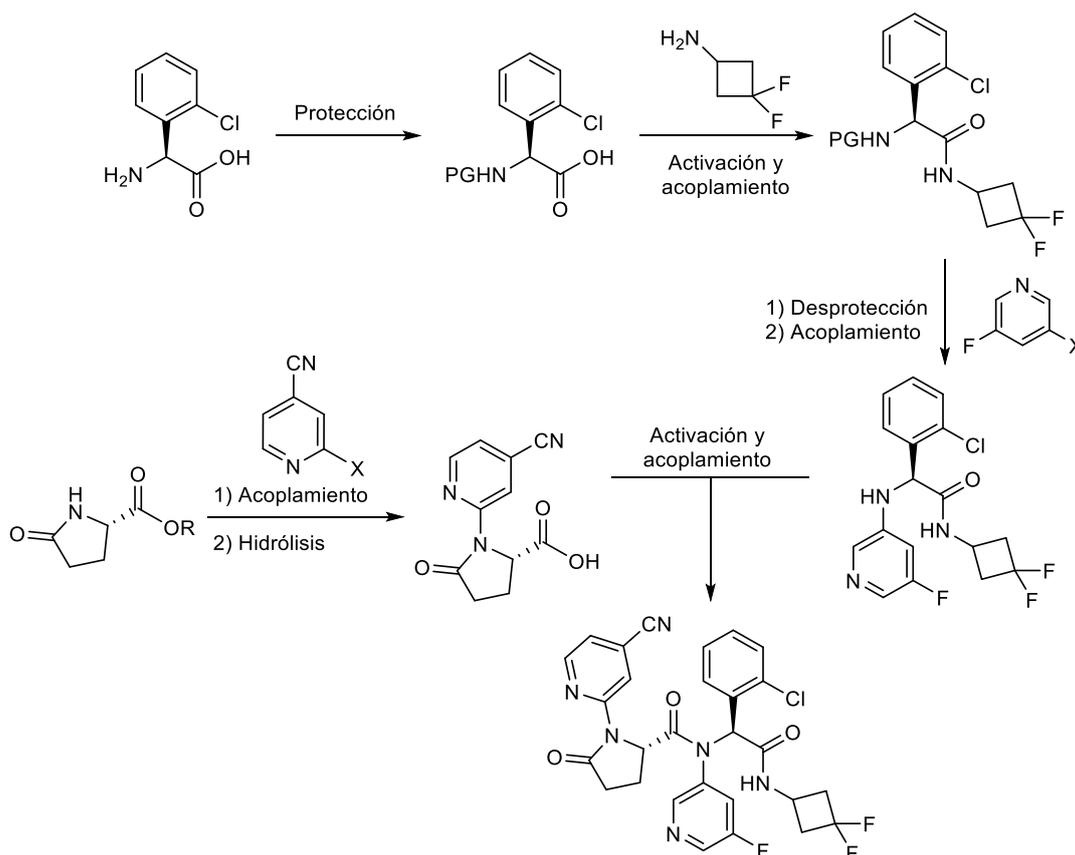
Tras comprobar que todos los fragmentos estaban disponibles comercialmente, se plantearon tres alternativas sintéticas que diferían en el orden de unión de los sustratos.



Esquema 33. Propuestas de aproximaciones lineales al Ivosidenib.

Dos de ellas se basaban en la síntesis lineal del compuesto, bien en dirección C-terminal a N-terminal o viceversa (Esquema 33). La primera, respecto a la segunda, presentaba la ventaja de que permitía ahorrar etapas en protecciones y desprotecciones de grupos amino. La segunda, no obstante, compartía la última etapa con la ruta original. Al ser un intermedio muy avanzado en la síntesis, este hecho era permisible e incluso se podría patentar la síntesis sólo hasta dicho intermedio.

La última propuesta constituía una ruta convergente y por este motivo fue la opción escogida (Esquema 34). Es bien conocido que en química de procesos se intenta apostar por este tipo de estrategias ya que conllevan mejores rendimientos globales. Por un lado, se procedería a la protección del fragmento derivado de la 2-clorofenilglicina para su acoplamiento con 3,3-difluorociclobutilamina. Tras la desprotección, mediante una reacción de acoplamiento (tipo Buchwald, por ejemplo) se intentaría arilar el nitrógeno del aminoácido. Paralelamente, se llevaría a cabo otro acoplamiento con un derivado del ácido piroglutámico. La hidrólisis permitiría obtener el ácido carboxílico *N*-arilado. Con los dos fragmentos sintetizados sólo sería necesario encontrar las condiciones adecuadas para su unión mediante un enlace amida.



Esquema 34. Propuesta de ruta convergente al Ivosidenib.

Globalmente, y sin contar las reacciones de protección/desprotección o las hidrólisis, la síntesis requería la construcción de dos enlaces amida y dos arilaciones C–N. Pese al vasto conocimiento disponible en la literatura en cuanto a ambos tipos de reacciones, era necesario encontrar unas condiciones que fueran quimio y regioselectivas, impidiendo así arilaciones en posiciones indeseadas, y que además no afectaran a los estereocentros.

El objetivo, pues, era establecer una ruta sintética (preferiblemente convergente) que permitiera obtener el Ivosidenib a escala de laboratorio manteniendo la integridad estereoquímica, para poder proceder después a su optimización y escalado.

Por claridad, la discusión de resultados del presente capítulo se ha estructurado según el fragmento de la molécula sobre el que se estaba trabajando y no según la ruta, para así evitar saltos entre reacciones muy diferentes que podrían resultar confusos.

2. REACCIONES DEL FRAGMENTO DERIVADO DE LA FENILGLICINA

Ya fuera para la ruta convergente (Esquema 34) o para la ruta lineal C-terminal a N-terminal (Esquema 33b), se debía proteger el grupo amino de la 2-clorofenilglicina para evitar reacciones secundarias.

2.1. Obtención de la ciclobutilamida

2.1.1. Protección

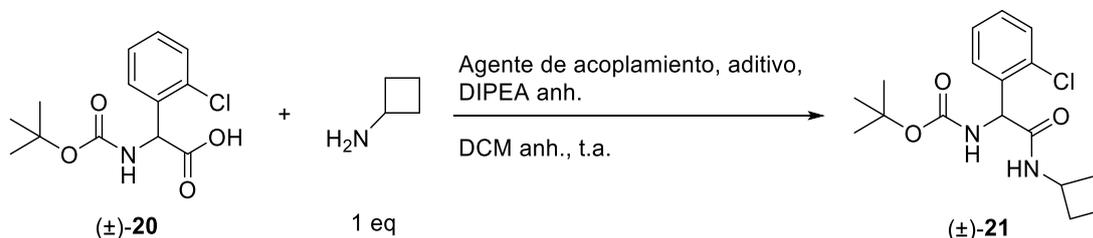
Se escogió el grupo protector Boc (*tert*-butoxicarbonil) debido a su fácil desprotección con TFA, compatible con la formación del enlace amida. Mediante el uso de Boc₂O se llevó a cabo la protección tanto del aminoácido racémico como del enantiómero *S*, pudiendo así obtener el compuesto **20** con altos rendimientos para su acoplamiento con 3,3-difluorociclobutilamina.

2.1.2. Condensación con ciclobutilaminas

2.1.2.1. Condensación con una amina modelo

Antes de utilizar la 3,3-difluorociclobutilamina se quiso buscar unas condiciones de acoplamiento adecuadas con un sustrato modelo que fuera más asequible. Se hicieron pruebas con ciclobutilamina y el Boc-aminoácido racémico (\pm)-**20**, compuesto que, de hecho, no tenía interés de cara a la síntesis del Ivosidenib.

Se necesitaron varias pruebas hasta encontrar unas condiciones con un rendimiento suficientemente elevado (Tabla 3). Las pruebas se llevaron a cabo en DCM anhidro, generalmente preactivando el ácido carboxílico con el resto de reactivos antes de añadir la amina disuelta en el disolvente de reacción.



Entrada	Agente de acoplamiento	Aditivo	Rendimiento
1^a	EDC·HCl	HOBt	42%
2	EDC·HCl	HOBt	22%
3^b	EDC·HCl	HOBt	5%
4	HCTU	HOBt	0%
5	EDC·HCl	HOBt	68%
6^c	EDC·HCl	HOBt	62%
7	EDC·HCl	DMAP	52%

8	EDC·HCl	HOAt	75%
9	HATU	HOAt	Desconocido ^d

Tabla 3. Pruebas de condensación entre el ácido (\pm)-**20** y ciclobutilamina. ^a Se añadieron todos los reactivos a la vez. ^b Se calentó a 50 °C. ^c Reacción en MeCN. ^d No se pudo aislar el producto.

En las entradas 1-3, se utilizó un ligero exceso de ácido (1.1 eq), pero se consideró que el valor de **20** era mayor y a partir de la entrada 4 se incrementó la cantidad de amina de forma que fuera este reactivo el que estuviera en exceso (1.1 – 1.2 eq). La combinación EDC·HCl/HOAt fue la que ofreció un rendimiento más alto, y por tanto la escogida en posteriores reacciones. Al usar HATU (entrada 9) se obtuvo un crudo complejo en el que se detectó el producto, pero no se pudo aislar.

Cabe destacar que en las mejores condiciones encontradas se formaban subproductos indeseados derivados del HOAt. Este compuesto puede reaccionar con el disolvente (DCM) para dar lugar a dos subproductos de alquilación (**I** y **II**, Figura 12). Tras una búsqueda bibliográfica constatamos que la formación de estos compuestos ya estaba descrita,⁹⁹ y como logramos dar con unas condiciones cromatográficas adecuadas para el aislamiento del producto decidimos mantener las condiciones encontradas.

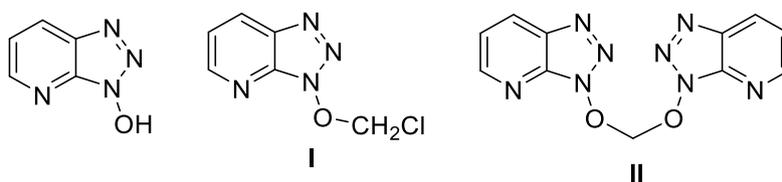


Figura 12. Estructuras del HOAt y de los dos derivados formados en presencia de DCM (**I** y **II**).

2.1.2.2. Condensación con 3,3-difluorociclobutilamina

Se aplicaron las condiciones encontradas en el estudio anterior (en algún caso aplicando pequeñas modificaciones) a la obtención del compuesto de interés **22**, tanto el racémico como el enantiómero *S*. Generalmente los rendimientos obtenidos fueron entre buenos y muy buenos (60–95%). Las reacciones se repitieron diversas veces y a diferentes escalas por necesidad de más material para posteriores reacciones.

2.1.3. Desprotección: eliminación del grupo Boc

Como en el apartado anterior, primero se probaron las condiciones de desprotección (con ácido trifluoroacético) sobre el sustrato modelo **21**. Tras comprobar que permitían obtener la amina libre con buen rendimiento y sin necesidad de purificación, se aplicaron a los compuestos de interés (\pm)-**22** y (*S*)-**22** (Esquema 35, rendimientos entre 90-98%).



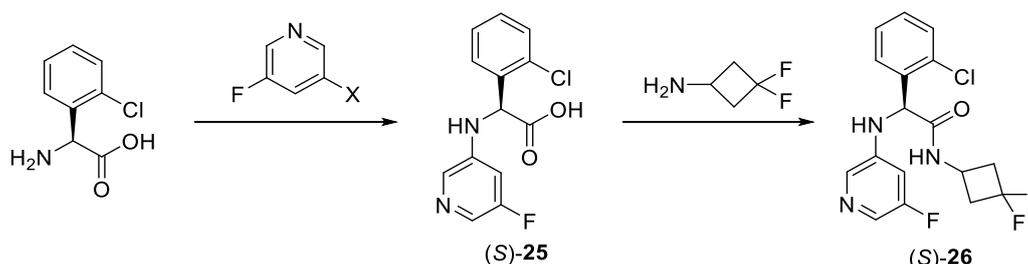
Esquema 35. Condiciones de desprotección del grupo amino.

2.2. Arilación de la amina

La arilación del nitrógeno de la amina con 3-fluoropiridin-5-il resultó ser conflictiva. En la ruta original esta reacción no era necesaria ya que este enlace C–N se formaba durante la reacción de Ugi. En nuestro caso, no obstante, era necesario construir el nuevo enlace sin alterar la estereoquímica del material de partida.

2.2.1. Pruebas de acoplamiento con 2-clorofenilglicina

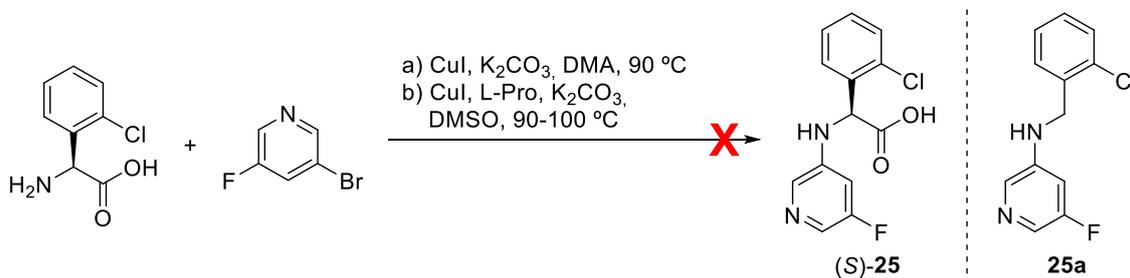
Aunque se disponía del fragmento **24**, se planteó la posibilidad de que el acoplamiento fuera con la clorofenilglicina de partida. Presumiblemente, si podíamos arilar la amina y transformarla en secundaria sería menos reactiva de cara a la reacción indeseada de homoacoplamiento, y podríamos incorporar la 3,3-difluorociclobutilamina sin necesidad de recurrir a grupos protectores (Esquema 36).



Esquema 36. Acceso al fragmento **26** con la arilación como etapa inicial.

Se probó dicho acoplamiento con 3-bromo-5-fluoropiridina en presencia de cobre. Parecía una buena apuesta ya que se habían encontrado trabajos donde arilaban todo tipo de aminas (incluidas las bencílicas como es el caso de la fenilglicina) mediante el uso de este metal.^{100,101} Además, se encontró una patente donde llevaban a cabo la reacción entre la fenilglicina y 3-bromo-5-fluoropiridina (Br,F-pyr a partir de ahora por simplicidad), obteniendo un compuesto casi idéntico al producto de interés **25** (salvo por la falta de cloro).¹⁰²

Siguiendo estos trabajos, se intentaron diversas condiciones experimentales, con CuI como catalizador, cambiando el disolvente o añadiendo L-prolina. Desafortunadamente no se obtuvo el compuesto buscado. Sólo en una ocasión se obtuvo una pequeña cantidad del compuesto derivado del acoplamiento y descarboxilación (**25a**, 12%). Dado que nuestros esfuerzos fueron infructuosos, se descartó esta vía de acción para centrarnos en la arilación del compuesto **24**.

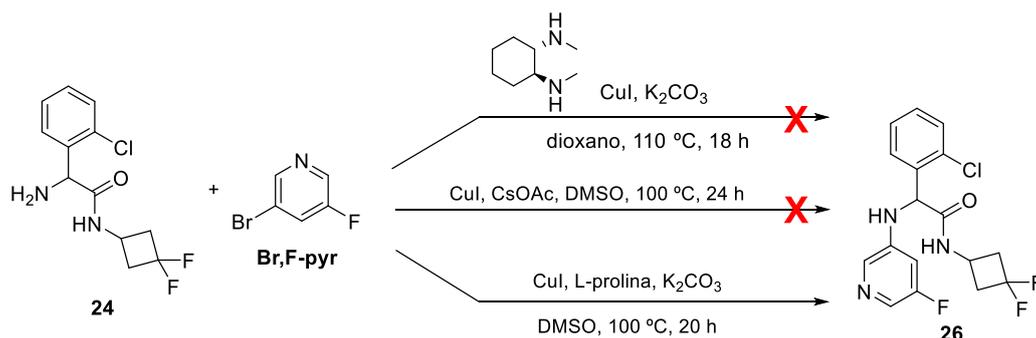


Esquema 37. Intentos de obtención de (S)-25.

2.2.2. Primeras pruebas con la amina **24**: Cu como catalizador

Al igual que para el aminoácido, se pensó inicialmente en cobre para catalizar la formación del enlace C–N entre ambos sustratos (la amina **24** y el resto piridínico, Esquema 38). Las reacciones de arilación de tipo Ullmann utilizan Cu(I) como

catalizador y ha sido descrito su uso con aminas, por lo que se consideró una opción que valía la pena probar.



Esquema 38. Pruebas de acoplamiento tipo Ullmann.

Se intentó aplicar unas condiciones que nos eran familiares por haberlas utilizado recientemente en otra reacción (que se describirá más adelante), basadas en el uso de (1*S*,2*S*)-*N,N*'-dimetilciclohexano-1,2-diamina como ligando para el acoplamiento.¹⁰³ No se obtuvo el producto esperado, al igual que tampoco se obtuvo probando unas condiciones en las que se prescindía de ligando y se utilizaba CsOAc como base.¹⁰⁴

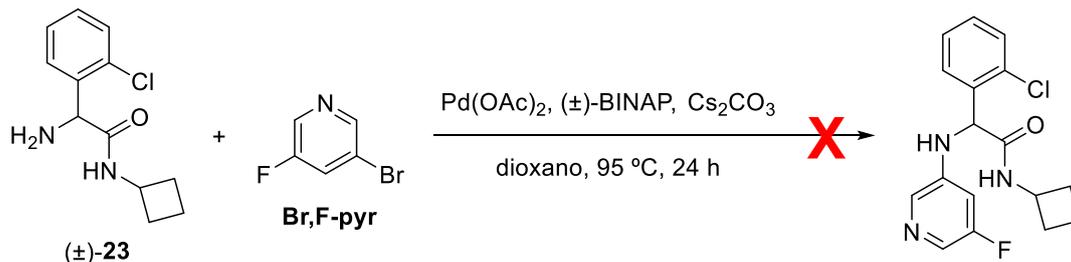
Por último, se probaron las condiciones que en el apartado anterior permitieron obtener producto de acoplamiento (aunque en aquel caso hubo descarboxilación). Así, utilizando CuI en presencia de L-prolina y K₂CO₃ se pudo obtener el producto **26** aunque en muy bajo rendimiento (< 10%). Además, se obtuvieron crudos muy complejos y de difícil purificación. En conjunto los resultados con cobre no parecían muy prometedores, aunque habíamos podido identificar el producto.

2.2.3. Primeras pruebas con la amina **24**: Pd como catalizador

El paladio es probablemente uno de los metales de transición más estudiados y utilizados como catalizador. La gran cantidad de bibliografía existente sobre todo tipo de acoplamientos catalizados por paladio nos hacía albergar la esperanza de encontrar algún precedente sobre sustratos similares al nuestro (estructural o electrónicamente) y así disponer de un punto de partida. Se encontraron, por ejemplo, precedentes de obtenciones de anilinas o derivados usando Pd.¹⁰⁵ Debe aclararse que las pruebas con Pd y con Cu se llevaron a cabo de forma paralela.

2.2.3.1. Utilizando el análogo **23**

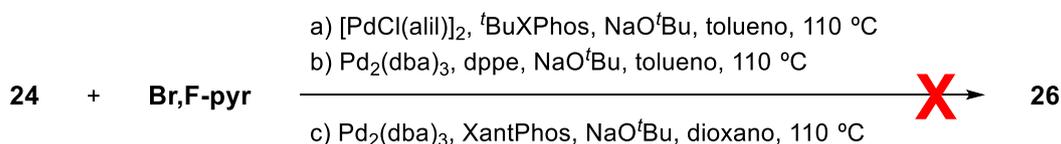
Ya que se disponía de este compuesto sin átomos de flúor por haberlo utilizado en pruebas de condiciones en etapas anteriores, se aprovechó para realizar al menos una prueba de acoplamiento. Siguiendo un trabajo cuya base son los acoplamientos C-N de Buchwald-Hartwig,¹⁰⁶ se probaron las condiciones descritas (utilizando Pd(OAc)₂ y (±)-BINAP) sin lograr detectar el producto de acoplamiento por RMN de ¹H.



Esquema 39. Intento de arilación del compuesto **23**.

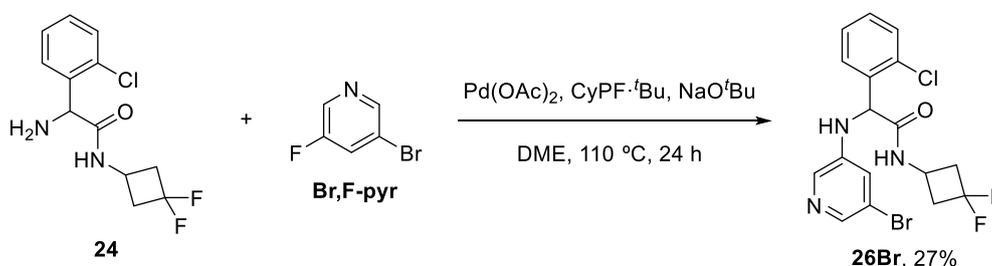
2.2.3.2. Utilizando el compuesto **24**

Una vez descartadas las condiciones de Buchwald-Hartwig antes descritas al no funcionar sobre el sustrato modelo se realizaron tres pruebas alternativas con diferentes catalizadores de paladio y ligandos y nuestra amina **24** de interés (Esquema 40). Todas las condiciones escogidas habían mostrado su eficacia en trabajos de otros autores.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Desafortunadamente, no se detectó el producto de acoplamiento en ninguno de estos casos, recuperando una parte del material de partida sin reaccionar.



Esquema 40. Primeras pruebas de condiciones con paladio.

Sorprendentemente, al llevar a cabo la reacción con Pd(OAc)₂ (25 mol%) y CyPF·^tBu como ligando (50 mol%),¹¹⁰ se pudo obtener una cantidad significativa del subproducto **26Br**, el cual había mantenido el átomo de bromo en la piridina acoplada en vez del átomo de flúor como se esperaba (Esquema 41).

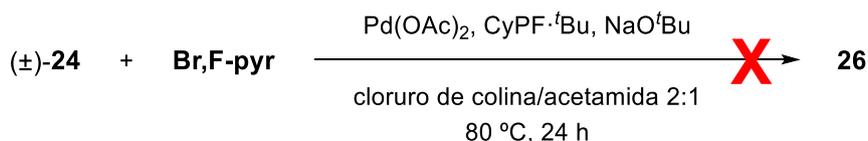


Esquema 41. Arilación de (\pm)-**24** con Br,F-pyr.

2.2.3.3. Prueba en disolvente eutéctico

Los disolventes eutécticos están formados por mezclas de compuestos (sólidos) que en la proporción adecuada presentan un punto de fusión mucho más bajo que los compuestos puros. Esto les confiere unas propiedades fisicoquímicas especiales que se traducen, por ejemplo, en un cambio en la solubilidad y reactividad de muchos compuestos.

Se planteó, por eso, probar la arilación en una de estas mezclas. Concretamente se escogió una mezcla de cloruro de colina y acetamida en relación molar 1:2.¹¹¹ Este sistema estaba descrito para reacciones de acoplamiento con paladio, precisamente, por lo que podría ser apropiado para aplicar las condiciones que anteriormente habían permitido llevar a cabo el acoplamiento C–N. Sin embargo, al intentar reproducirlas, no se detectó el producto deseado en ninguna de las dos pruebas y se descartó el uso de estos disolventes.



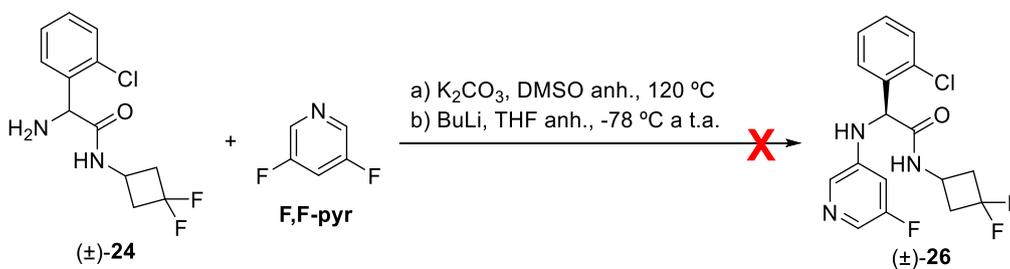
Esquema 42. Prueba de arilación en un disolvente eutéctico.

2.2.4. Pruebas de arilación vía S_NAr

La obtención de **26Br** en un apartado anterior (2.2.3.2.) resultaba intrigante. En los procesos típicos de acoplamiento con haluros de arilo catalizados por metales se acepta que a mayor tamaño del haluro más lábil es el enlace C–X. Esto se traduce a una gradación de la reactividad tal que $F < Cl < Br < I$. Dicho de otra forma, si se hace reaccionar un sustrato con 3-bromo-5-fluoropiridina mediante un mecanismo convencional, indudablemente cabe esperar que el enlace roto sea el que une carbono y bromo, y en esa posición se cree el nuevo enlace.

Que no resultara así sugería que la reacción seguía un mecanismo diferente. La gradación mencionada, cuando se trata de un proceso de sustitución nucleófila aromática, se invierte totalmente: el enlace C–F es el más reactivo ya que el carbono que sustenta el átomo de flúor es el más electrófilo.

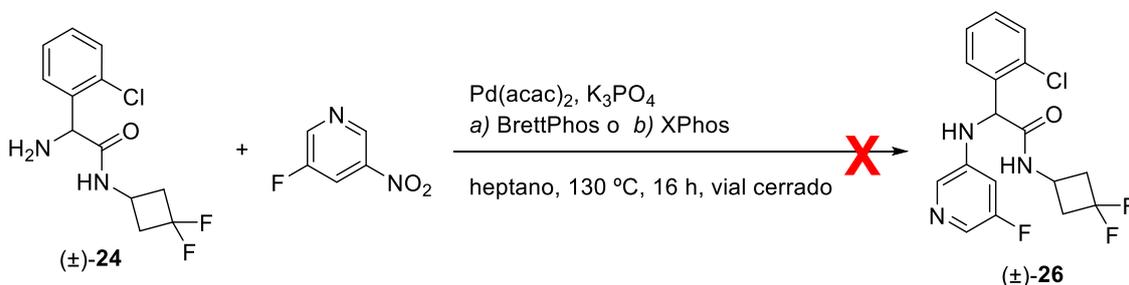
Se quiso probar, pues, la reacción utilizando 3,5-difluoropiridina (F,F-pyr para simplificar) buscando un mecanismo de tipo sustitución nucleófila aromática. Se realizaron dos intentos: uno de ellos siguiendo las condiciones de un trabajo donde también utilizaban difluoropiridina (aunque sustituida en otras posiciones);¹¹² en el otro se intentó desprotonar primero la amina con BuLi para llevar a cabo la arilación después. Lamentablemente ninguno tuvo resultado positivo.



Esquema 43. Intentos de arilación de (±)-**24** con F,F-pyr vía S_NAr .

2.2.5. Intento de acoplamiento con 3-fluoro-5-nitropiridina

Explorando otras alternativas, se encontró un trabajo reciente de aminación de nitroarenos que parecía prometedor.¹¹³ Pensamos que valía la pena probar esta metodología. El sustrato con el que se intentó el acoplamiento de la amina **24** fue la 3-fluoro-5-nitropiridina, pero tras probar dos combinaciones de catalizador + ligando ($Pd(acac)_2$ con BrettPhos o XPhos) no se detectó el producto, por lo que se descartó el uso de nitropiridina.



Esquema 44. Intento de arilación de la amina **24** usando nitropiridina.

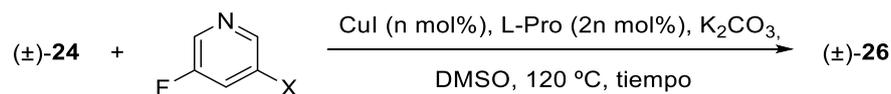
2.2.6. Pruebas en paralelo con Br,F-pyr y F,F-pyr

Debido a que los intentos de arilación vía S_NAr no habían dado el resultado esperado, sólo se disponía de un par de resultados esperanzadores como referencia (uno con

catálisis de cobre y otro con paladio), pero no eran suficientemente buenos. Por ello se decidió llevar a cabo unas pruebas en paralelo utilizando Br,F-pyr y F,F-pyr bajo las mismas condiciones para intentar al menos establecer qué sustrato era más adecuado.

2.2.6.1. Pruebas usando Cu

No se quiso descartar el cobre ya que también había demostrado cierta actividad en los acoplamientos (aunque con bajo rendimiento y dando mezclas complejas). Se escogió la combinación CuI + L-prolina por ser la que había permitido acceder al producto, y se realizaron diversas pruebas donde se variaban tiempos de reacción, temperatura, y se modificaban también las cantidades de catalizador y ligando.



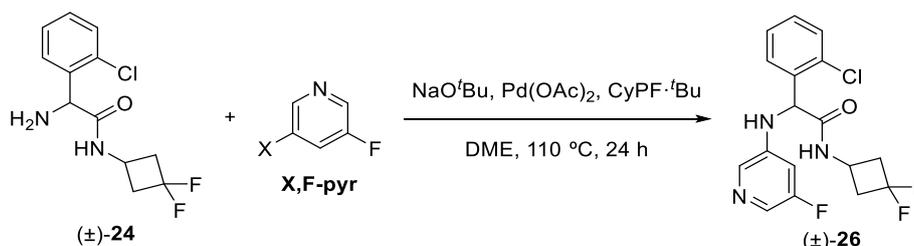
Entrada	X	n	Tiempo (h)	Producto 26
1	Br	10	1	Detectado
2	F	10	1	No detectado
3	Br	10	2	Detectado
4	F	10	2	No detectado
5 ^a	Br	10	4	Detectado
6	F	10	4	No detectado
7 ^a	Br	50	4	Detectado

Tabla 4. Resultados de las pruebas de arilación en paralelo con cobre. ^a Las reacciones se llevaron a cabo con y sin disolvente, pero solo se detectó producto en los casos con DMSO.

En ningún caso se detectó el producto haciendo reaccionar F,F-pyr, mientras que sí era detectado en las reacciones con Br,F-pyr (a nivel de trazas). Esto sugería que, al menos con cobre, la reacción tiene una preferencia por la sustitución de Br. No obstante, aparecían reacciones secundarias que provocaban la desaparición del material de partida y crudos de reacción muy complejos.

2.2.6.2. Pruebas usando Pd

Las pruebas tomaron como base las condiciones que habían dado algún resultado, y a raíz de ahí se fueron probando diversas combinaciones tanto para Br,F-pyr como F,F-pyr. Se consideró preferible intentar trabajar a partir de unas condiciones conocidas que buscar otras totalmente nuevas partiendo desde cero. Los resultados se muestran en la Tabla 5. En los casos que se añadió base se utilizaron 2 equivalentes. La cantidad de catalizador equivalía al 10% molar, y la de ligando al 20% molar.



Entrada	X	Base	Catalizador	Ligando	Producto
1	Br	sí	sí	sí	(±)-26Br (15%)
2	F	sí	sí	sí	(±)-26 (< 8%)
3	Br	sí	sí	no	(±)-26Br (< 5%)
4	F	sí	sí	no	no
5	Br	no	sí	no	no
6	F	no	sí	no	no
7	Br	sí	no	no	no
8	F	sí	no	no	no

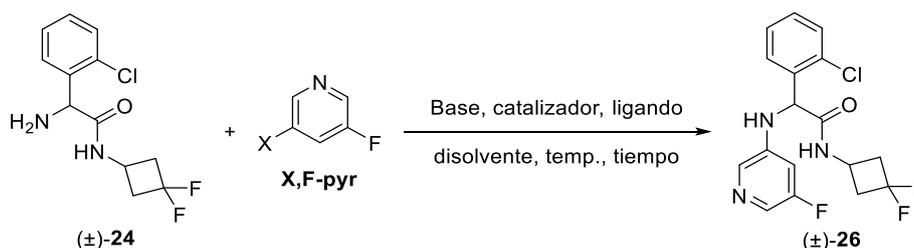
Tabla 5. Resultados de las pruebas comparativas entre las dos piridinas con paladio.

Según estos resultados, las condiciones que se encontraron inicialmente eran las que mejor funcionan (Entradas 1 y 2), aunque resultaba llamativo que sin ligando también se detectó producto. Se confirmó que la reacción seguía algún mecanismo que favorece la ruptura del enlace C–F. No obstante, los rendimientos obtenidos eran desalentadores y el elevado precio del ligando utilizaría que esta etapa de la síntesis fuese demasiado costosa, aun mejorando el rendimiento. A ello se unía el problema del disolvente: el DME está vetado a escala industrial.

2.2.7. Búsqueda de nuevas condiciones con Br,F-pyr o F,F-pyr y paladio

2.2.7.1. Pruebas a pequeña escala

De manera similar al apartado anterior, las pruebas se realizaron en paralelo con una u otra piridina. Los ensayos se realizaron partiendo de 20 mg de amina, añadiendo 2 equivalentes de piridina y 2 de base. El porcentaje molar de catalizador añadido estaba entre el 10 y el 20%, y la relación molar ligando/catalizador era 2:1. Todas las pruebas se basaron en condiciones que ya se habían probado anteriormente, pero sólo con Br,F-pyr o nitropiridina, por lo que se quisieron incorporar al estudio.



Entrada	X	Base	Cat.	Ligando	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	Prod (Rdto)
1	Br	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	BINAP	dioxano	100	24	(±)- 26Br (desc)
2	F	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	BINAP	dioxano	100	24	(±)- 26 (desc)
3	Br	K ₃ PO ₄	Pd(acac) ₂	BrettPhos	heptano	130	20	no
4	F	K ₃ PO ₄	Pd(acac) ₂	BrettPhos	heptano	130	20	no
5	Br	NaO ^t Bu	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	dioxano	110	6	no
6	F	NaO ^t Bu	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	dioxano	110	6	no
7	Br	NaO ^t Bu	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	dioxano	110	24	(±)- 26Br (desc)
8	F	NaO ^t Bu	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	dioxano	110	24	(±)- 26 (7%)
9	F	NaO ^t Bu	Pd ₂ (dba) ₃	no	dioxano	110	24	(±)- 26 (7%)

Tabla 6. Resultados de la búsqueda de condiciones para la obtención de (±)-**26** a pequeña escala.

Salvo en un caso (Entrada 9), todas las reacciones incorporaban un ligando. En el apartado anterior se vio que la reacción funcionaba mucho mejor con todos los aditivos, pero también podía llegar a funcionar sin ligando. Por eso, tras llevar a cabo las Entradas 7 y 8 (que daban mejor resultado que la 1 y la 2), se quisieron reproducir pero prescindiendo del uso de ligando.

De todos los resultados obtenidos, el último (Entrada 9) es quizás el más destacable ya que llama la atención que la reacción de arilación funcionara igual con o sin ligando. Si bien es cierto que estas pruebas estaban hechas a pequeña escala y por tanto el rendimiento se veía muy afectado por el peso obtenido (una diferencia de 1 mg pasaba a ser significativa en términos de rendimiento), es un hecho que la reacción de nuevo tuvo lugar sin necesidad del ligando.

Este resultado suscitaba más dudas de las que resolvía. La propuesta de la S_NAr no se descartaba del todo. Pero también se planteó la posibilidad de que el paladio fuera imprescindible, o incluso que la reacción fuera estequiométrica respecto al metal.

2.2.7.2. Pruebas a mayor escala

Basándonos en las condiciones de la Entrada 8, se probó la reacción a una escala mayor para tener una idea más fiable del rendimiento real. Se comprobó que se obtenía una muy pequeña cantidad de producto (< 5%), insuficiente para poder seguir adelante con la síntesis. Por ello se repitieron las condiciones, pero alargando el tiempo de reacción hasta 4 días. No se detectó el producto, y se barajó la posibilidad de que el material de partida o el producto pudieran descomponer en las condiciones de reacción.

En este punto los resultados sólo nos permitían constatar que:

Con cobre: la reacción tenía lugar al utilizar Br,F-pyr, con rendimientos muy bajos y dando lugar a crudos complejos.

Con paladio: la reacción tenía lugar al utilizar F,F-pyr, con rendimientos muy bajos y dando lugar a crudos complejos. El ligando no era imprescindible pero el catalizador sí.

2.2.8. Síntesis de *N*-óxidos de piridina y primeras pruebas de arilación: S_NAr

Una vez se comprobó que la arilación bajo condiciones de S_NAr no era posible, se planteó una nueva hipótesis: que la reacción tuviera lugar mediante algún mecanismo de sustitución nucleófila aromática asistida por paladio cuando se utilizaba este metal. Si esto fuera correcto, la reacción podría verse favorecida en un anillo aromático más deficiente de electrones. La piridina ya es un anillo π -deficiente de por sí, pero si se transforma en el *N*-óxido correspondiente se puede conseguir hacer el anillo aún más deficiente. Con esta idea en mente, se prepararon los *N*-óxidos de las dos piridinas utilizadas para probar arilaciones con ellos.

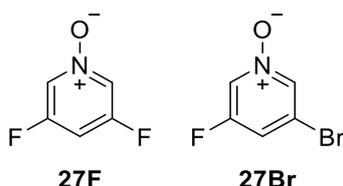
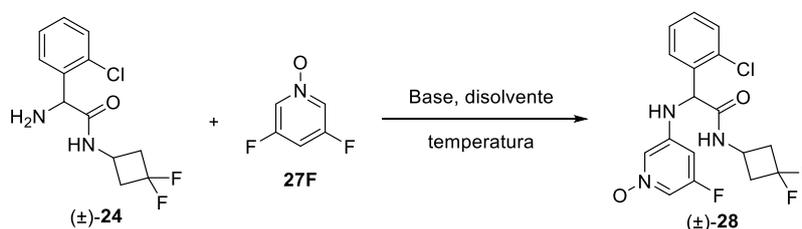


Figura 13. Estructura de los *N*-óxidos sintetizados^a.

2.2.8.1. Pruebas de S_NAr con *N*-óxido de 3,5-difluoropiridina

A pesar de que con F,F-pyr no había funcionado, creímos que valía la pena darle otra oportunidad a la reacción de S_NAr con el compuesto **27F** (Tabla 7). Los reactivos se hicieron reaccionar en cantidad equimolar (salvo en las Entradas 3 y 4) en presencia de base para intentar obtener el producto **28**. El protocolo consistió en añadir la base sobre la amina sin calentar, y tras la adición de la piridina la mezcla era calentada a la temperatura especificada.



Entrada	Base	Disolvente	Temp. (°C)	Producto
1	NaH	DMF anh	90	No detectado
2	KO ^t Bu	DMSO	60	 29
3^a	NaH	DMF anh	120	No detectado
4^a	KO ^t Bu	DMF anh	120	< 5%

^a A partir de este punto, y para simplificar todas las estructuras que contengan algún *N*-óxido de piridina, se omitirán las cargas.

5	KO ^t Bu	dioxano	120	No detectado
6	KO ^t Bu	tolueno	120	No detectado
7	KO ^t Bu	NMP	120	< 5%

Tabla 7. Resultados de las pruebas de S_NAr con el compuesto **27F**. ^a Se utilizaron 1.5 equivalentes de **27F**.

Al utilizar DMSO como disolvente (Entrada 2) la cromatografía por capa fina mostró rápidamente un cambio radical, y tras 4 h no quedaba material de partida. En el crudo, no obstante, se pudo comprobar que el compuesto aislado no era el producto buscado sino la oxima **29**. Para comprobar este resultado, se realizó una pequeña prueba: 10 mg de amina se calentaron a 60 °C en DMSO en presencia de KO^tBu. Tras 90 minutos toda la amina primaria se había transformado en oxima, seguramente facilitado por el hecho de que las condiciones de reacción no eran anhidras.

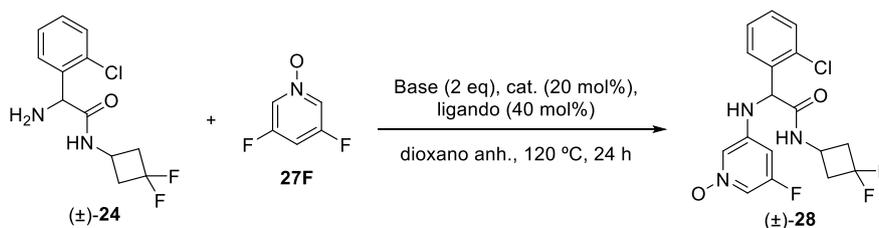
Las Entradas 3 y 4 se llevaron a cabo en paralelo para estudiar el efecto de la base, resultando en que el NaH no era adecuado para la reacción. Por su parte, las Entradas 5-7 se realizaron con la idea de encontrar un disolvente adecuado.

Pese a que se había conseguido llegar a detectar el producto en algunos de los casos, la cantidad era insuficiente y generalmente quedaba mucho material de partida por reaccionar. No se deseaba tener que forzar más las condiciones o alargar excesivamente los tiempos de reacción para poder lograr conversiones más elevadas, por lo que se volvió a poner sobre la mesa el uso de metales como catalizadores.

2.2.9. Pruebas de arilación con N-óxido de piridina añadiendo Pd: búsqueda de condiciones

2.2.9.1. Pruebas iniciales

Se recuperaron las condiciones que habían mostrado un mínimo de reactividad para aplicarlas a unas primeras pruebas con el N-óxido **27F** y el compuesto (±)-**24**.



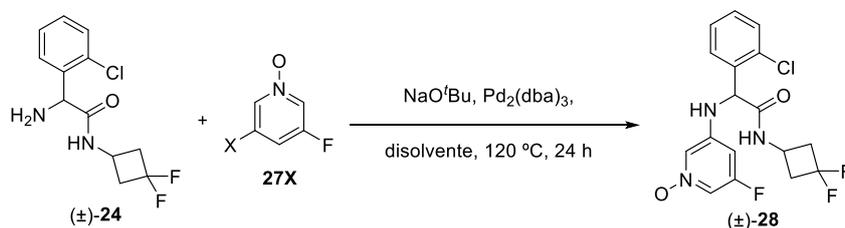
Entrada	Base	Catalizador	Ligando	Rdto
1	NaO ^t Bu	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	< 5%
2	NaO ^t Bu	Pd ₂ (dba) ₃	-	14%
3	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	(±)-BINAP	0%

Tabla 8. Pruebas iniciales de acoplamiento entre **24** y **27F**.

Los resultados parecían mostrar que el ligando no solo no era necesario como ya se había visto en otras ocasiones (Entrada 2), sino que podía llegar a hacer bajar el rendimiento. Las mejores condiciones de las que se disponía hasta el momento pasaron a ser las de la Entrada 2.

2.2.9.2. Estudio comparativo del uso de flúor vs. bromo

Las condiciones encontradas en el apartado anterior se aplicaron de nuevo, probando con ambos derivados de piridina **27F** y **27Br**. Se aprovechó para probar la reacción tanto en dioxano (como anteriormente) como en NMP.



Entrada	X	Disolvente	Producto (Rdto)
1	F	Dioxano	(±)- 28 (< 5%)
2	F	NMP	(±)- 28 (11%)
3	Br	Dioxano	No detectado
4	Br	NMP	(±)- 28Br (trazas)

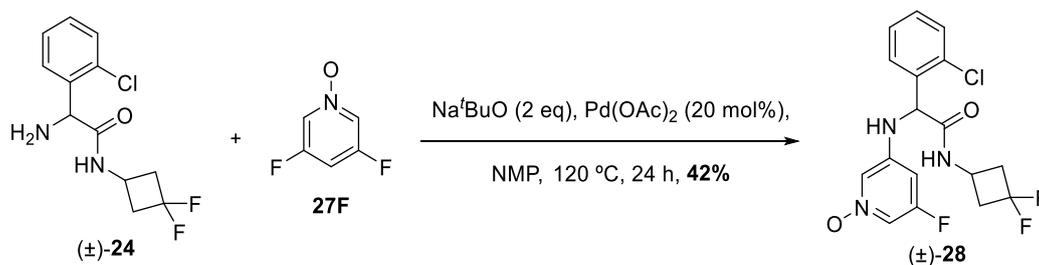
Tabla 9. Reacciones de (±)-**24** con **27F** y **27Br** para estudiar el efecto del disolvente.

Se comprobó que la NMP también permitía que la reacción tuviera lugar, y que la utilización del el compuesto **27Br** conducía a la obtención del compuesto **28Br** cuando la reacción tenía lugar (Entrada 4).

2.2.9.3. Estudio comparativo de catalizadores: Pd(OAc)₂, PdCl₂ y AgOAc

Escogiendo NMP como disolvente y manteniendo NaO^tBu como base (en base a los resultados anteriores), se llevó a cabo la reacción con cada uno de los catalizadores propuestos. Aunque en el apartado anterior no se obtuvo producto utilizando Pd(OAc)₂ (Tabla 8, Entrada 3), en otros casos sí había demostrado que permitía el acoplamiento (Tabla 6, Entradas 1 y 2). Se decidió probar también con PdCl₂ debido a que este compuesto presenta unas características de solubilidad diferentes, y se incrementó la carga de catalizador porque como se trata de un polímero no siempre se sabe con certeza la cantidad de metal que realmente actúa. Por último, se planteó también el uso de Ag(I) tras pensar en la posibilidad de que la amina se estuviera coordinando demasiado efectivamente al catalizador de Pd, “envenenándolo”.

- Con Pd(OAc)₂ (20 mol%) se obtuvo el que sin duda era el mejor resultado hasta el momento: un 42% de rendimiento tras la purificación (Esquema 45). Este rendimiento estaba por encima del mínimo requerido para la etapa, por lo que cabía la posibilidad de que pudiéramos avanzar en la ruta. Esta prueba, no obstante, había sido realizada con el racémico y quedaba pendiente probar con el enantiómero adecuado puro.
- Con PdCl₂ (40 mol%) no se obtuvo un rendimiento apropiado (12%) aun habiendo utilizado una carga elevada de catalizador, por lo que se descartó el uso de este compuesto.
- Con plata (AgOAc, 50 mol%) quedó una gran cantidad de material de partida sin reaccionar, y la cantidad de producto detectada era muy escasa. Se consideró que el metal no era apropiado y no se realizó ninguna prueba más.



Esquema 45. Arilación de (±)-**24** en las mejores condiciones encontradas.

2.2.10. Pruebas de arilación con *N*-óxido de piridina añadiendo Cu

De forma paralela a las pruebas con paladio, se trabajaba también en la reacción de los *N*-óxidos catalizada por cobre. Los resultados se recogen en la Tabla 10.

(±)- 24	+	27X	$\xrightarrow[\text{DMSO, 8 h, temperatura}]{\text{Base, Cu cat., Ligando}}$	(±)- 28
----------------	---	------------	--	----------------

Entrada	X	Base	Catalizador	Ligando	Temp. (°C)	Rdto
1	Br	K ₂ CO ₃	CuI	L-Pro	t.a.	0%
2	Br	K ₂ CO ₃	CuI	L-Pro	120	10%
3 ^a	Br	K ₂ CO ₃	CuI	L-Pro	120	6%
4 ^b	F	Cs ₂ CO ₃	Cu(OAc) ₂	-	65	0%

Tabla 10. Pruebas de reactividad con **27Br** y Cu catalítico. ^a Se duplicaron las cantidades de catalizador y de ligando respecto las anteriores. ^b El tiempo de reacción fue de 17 h.

En primer lugar, se comprobó que era necesario calentar para que la reacción tuviera lugar (Entrada 1). El mejor rendimiento obtenido (Entrada 2) era del orden de lo que se había conseguido sin el uso de *N*-óxido, por lo que a priori la alternativa que estábamos probando no ofrecía ninguna mejora, aunque incrementáramos la cantidad de catalizador (Entrada 3).

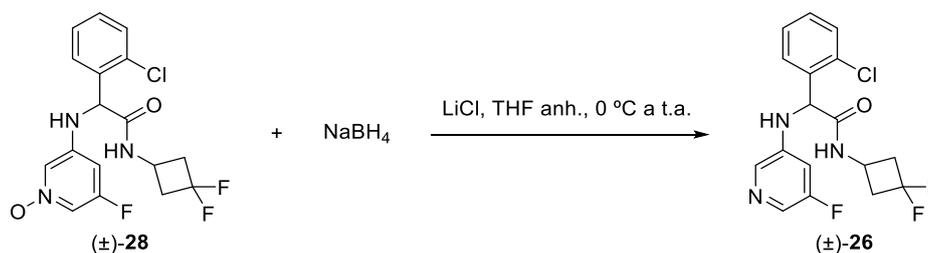
Debido a que el uso de Pd(OAc)₂ había dado un resultado mejor que otros compuestos de Pd, se barajó la posibilidad de que el ligando acetato jugara algún papel esencial. Se pensó por ello probar con el acetato de cobre (Entrada 4). Se intentó con el compuesto difluorado **27F**, pero no se detectó producto de acoplamiento con estas condiciones.

Estos resultados nos hicieron descartar definitivamente el uso de cobre para la arilación de la amina. No presentaba ninguna ventaja respecto al uso de paladio, y no se habían conseguido encontrar unas condiciones donde el rendimiento se acercara al 20% tal y como se requería.

2.2.11. Prueba de reducción del *N*-óxido de piridina

El resultado prometedor obtenido en el apartado 2.2.9.3, (Esquema 45, 42% de rendimiento) justificaba comprobar que se podía reducir el *N*-óxido tras el acoplamiento, recuperando el anillo piridínico. Siguiendo un trabajo en el que utilizaban una mezcla de LiCl y NaBH₄ se consiguió reducir parcialmente una muestra del compuesto **28** obteniendo así el producto **26** (~30%).¹¹⁴ Pese a que la reducción no fue total se

demostró su viabilidad, pendiente de optimización. Este resultado nos animaba a seguir trabajando con el derivado **27F**.



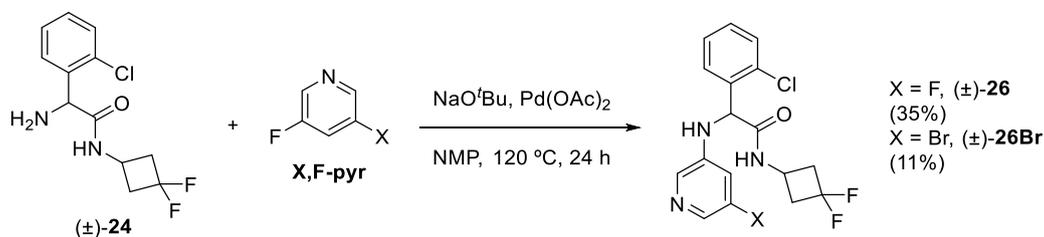
Esquema 46. Condiciones para la reducción del N-óxido.

2.2.12. Estudios comparativos para la optimización de las condiciones de reacción

Se quiso trabajar sobre las condiciones que habían dado un buen resultado, en vez de seguir probando variaciones dispares aunque estuvieran basadas en otros trabajos publicados. Las condiciones modelo se basaban en el uso de Pd(OAc)₂ como catalizador y NaO^tBu como base, calentando la mezcla en NMP.

2.2.12.1. Estudio comparativo entre bromo y flúor

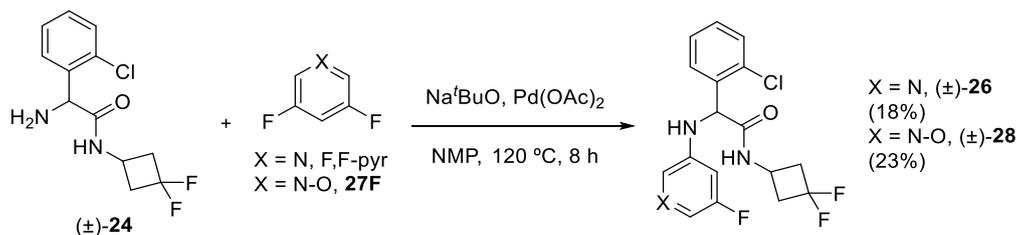
Para cerrar finalmente el tema del haluro a utilizar en el acoplamiento, y pese a que ya sospechábamos de antemano cual iba a ser el resultado, quisimos aplicar las condiciones encontradas al acoplamiento entre **24** y F,F-pyr o Br,F-pyr. Tal y como suponíamos, se obtuvo el producto **26** en el primer caso (con un rendimiento aceptable del 35%) y el compuesto **26Br** en el segundo (11%). Con este resultado decidimos abandonar definitivamente el uso de bromopiridina para el acoplamiento.



Esquema 47. Comparación entre el uso de F,F-pyr y Br,F-pyr en la arilación de (±)-24.

2.2.12.2. Estudio comparativo de reactividad de la difluoropiridina y su N-óxido

Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo con F,F-pyr y con **27F** respectivamente. El resto de variables se mantuvieron idénticas para ambas pruebas. Se obtuvieron los compuestos **26** y **28** con rendimientos de 18% y 23% respectivamente.

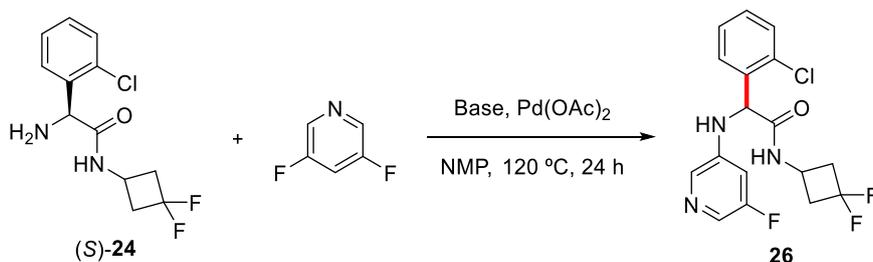


Esquema 48. Comparación entre arilaciones con y sin N-óxido de piridina.

Después, se hizo reaccionar la amina **24** con ambas difluoropiridinas (un equivalente de cada) para poder comparar la cinética de ambos acoplamientos. Al analizar el crudo los compuestos **26** y **28** se encontraban en proporción 1:6, lo que demostraba la mayor reactividad del *N*-óxido respecto a la correspondiente piridina. Ambos experimentos nos impulsaban a seguir trabajando con el *N*-óxido de piridina.

2.2.12.3. Estudio comparativo entre bases

En este caso, no sólo se quiso comprobar qué base daba mejor resultado en términos de rendimiento, sino también cual permitía mantener la estereoquímica en el producto. Para ello se utilizó el compuesto (*S*)-**24** (Tabla 11).



Entrada	Base	Rdto	S/R
1	–	0%	–
2	NaO ^t Bu	35%	1:1
3	KO ^t Bu	39%	1:1
4	Cs ₂ CO ₃	24%	1:1

Tabla 11. Resultados de la reacción de arilación con distintas bases.

La primera prueba fue sin base, comprobando que ésta era imprescindible para que la reacción tuviera lugar (Entrada 1). Seguidamente, se probaron tres bases diferentes: NaO^tBu, KO^tBu y Cs₂CO₃. Analizando los rendimientos, los *tert*-butóxidos parecían la mejor elección para la reacción (Entradas 2 y 3). Sin embargo, al analizar los productos obtenidos mediante HPLC con columna quiral se descubrió que las tres muestras habían racemizado completamente, lo que suponía un gran contratiempo.

2.2.13. Pruebas de estabilidad

El hecho de que se obtuvieran crudos complejos en los que hubiera poco producto, pero donde el material de partida se había consumido totalmente, sugería que los problemas podrían deberse a la poca estabilidad de alguna de las especies implicadas. O bien la amina de partida no era estable en las condiciones de reacción y sufría reacciones secundarias que competían con la de acoplamiento, o bien el producto, una vez formado, degradaba. Para comprobar estas hipótesis se realizaron pruebas de estabilidad.

2.2.13.1. Estabilidad de la amina (*S*)-**24**

La amina quiral se calentó en NMP o DMSO, en algunos casos añadiendo base (2 eq), para comprobar si era estable o no. Mediante RMN de ¹H se analizó el crudo obtenido, asignando el grado de descomposición (nula, muy leve, leve, parcial, elevada o total) en

función de las nuevas señales que aparecieron. Además, se inyectaron las muestras en el HPLC con columna quiral para analizar el grado de epimerización. Generalmente, debido a las impurezas que aparecieron, no se pudo calcular con exactitud la extensión de la racemización. Los resultados se recogen en la Tabla 12.

Entrada	Disolvente	Base	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Descomposición	Racemización
1	NMP	-	120	12	Leve	Leve
2 ^a	NMP	-	120	12	Leve	Leve
3	NMP	NaO ^t Bu	120	12	Parcial	Leve
4	NMP	NaO ^t Bu	70	12	Parcial	Nula
5	NMP	Cs ₂ CO ₃	120	12	Parcial	Desconocido
6	NMP	DBU	120	12	Leve	Parcial
7	DMSO	-	120	12	Muy leve	Desconocido
8	DMSO	Cs ₂ CO ₃	65	6	Leve	85:15
9	DMSO	-	65	6	Nula	Nula

Tabla 12. Estudio de estabilidad de la amina (S)-**24**. ^a Se añadió 1.5 eq de F,F-pyr.

Pese a que no se cuantificó el grado de descomposición, fue posible sacar conclusiones bastante útiles. La amina, tal y como sospechábamos, no presentaba una gran estabilidad al calentamiento: reacciones a alta temperatura llevarían irremediablemente a la descomposición parcial del material de partida, por lo que era mejor mantener una temperatura moderada. El DMSO demostró ser un disolvente menos proclive a la descomposición que la NMP.

En cuanto a la base, aunque el NaO^tBu había demostrado dar rendimientos más altos, con Cs₂CO₃ el grado de descomposición era menor y el de racemización, controlado. Cabe la posibilidad de que el cesio pudiera ser mejor de cara a las reacciones debido al llamado “efecto cesio”. En disolventes como DMF y DMSO se solvata totalmente el catión, dejando libre el anión para que pueda reaccionar.¹¹⁵ Además, se postula que el catión cesio puede jugar el papel de ácido de Lewis y coordinarse débilmente a la amina libre, provocado un incremento en la acidez de los protones de ésta.¹¹⁶ Aunque no resultaba evidente que el efecto cesio jugase algún papel en nuestra reacción y no fuera simplemente cuestión de basicidad, tampoco se descartó.

2.2.13.2. Estabilidad de los productos arilados con y sin N-óxido

También se realizaron pruebas de estabilidad de los compuestos **26** y **28**. En algunos casos se utilizó el racémico y sólo se podía analizar el grado de descomposición (cualitativamente). También se probó con productos de arilación derivados de la amina quiral (S)-**24** donde la racemización no había sido total, de forma que se conocía la relación entre enantiómeros. Con estos compuestos enantioméricamente enriquecidos (en la tabla nombrados como (S)-**26** y (S)-**28**) se pudo comprobar si la relación entre enantiómeros variaba. En los casos que se añadió base, esta fue Cs₂CO₃.

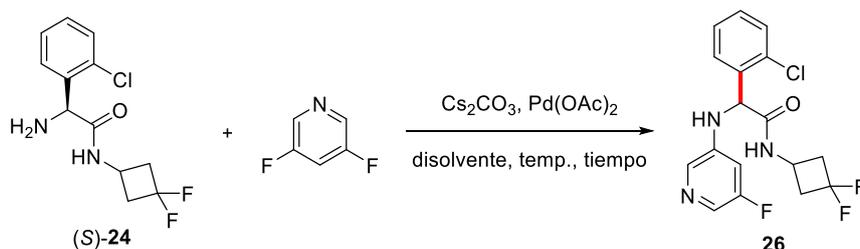
Entrada	MP	Disolvente	Base	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Descomposición	Racemización
1	(±)-26	NMP	no	120	12	Nula	-
2	(±)-26	DMSO	no	120	12	Nula	-
3	(S)-26	DMSO	no	65	6	Nula	No
4	(S)-26	DMSO	no	120	6	Nula	No
5	(±)-26	DMSO	sí	65	6	Parcial	-
6	(±)-28	DMSO	sí	65	6	Nula	-
7	(±)-28	DMSO	sí	120	6	Muy leve	-
8	(S)-28	DMSO	no	65	6	Nula	No
9	(S)-28	DMSO	no	120	6	Nula	No

Tabla 13. Estudio de la estabilidad de los compuestos arilados.

En general, se comprobó que los productos eran estables a las condiciones de reacción, aunque la presencia de base podía ser algo problemática. No se detectó variación de la relación entre enantiómeros en los compuestos enriquecidos, sugiriendo que la epimerización se daba durante la reacción. El estudio era tranquilizador, ya que podíamos considerar el producto suficientemente estable, y centrarnos en el material de partida como punto conflictivo sobre el que trabajar.

2.2.14. Estudio comparativo entre disolventes

Se probó el acoplamiento entre (S)-24 y F,F-pyr en presencia de Pd(OAc)₂ utilizando Cs₂CO₃ como base, ya que tras los estudios de estabilidad parecía la mejor opción.



Entrada	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rdto	Relación S/R
1	NMP	120	24	24%	1:1
2	DMSO	120	24	9%	1:1
3	DMSO	65	17	14%	4:1
4	Dioxano	120	12	13%	1:1
5	Dioxano	65	17	0%	-

6 Tolueno 120 12 6% 1:1

Tabla 14. Resultados de las pruebas de arilación en diferentes disolventes.

En la tabla se ha incorporado un resultado obtenido en el apartado 2.2.12.3. (Tabla 11, Entrada 4) porque también se ha considerado relevante para este apartado (Entrada 1). En sólo uno de los casos la racemización no fue total (Entrada 3), resultado que concuerda con lo que ya había sido observado durante los ensayos de estabilidad. Aumentar demasiado la temperatura resultaba contraproducente, tanto para la pureza enantiomérica como en términos de rendimiento.

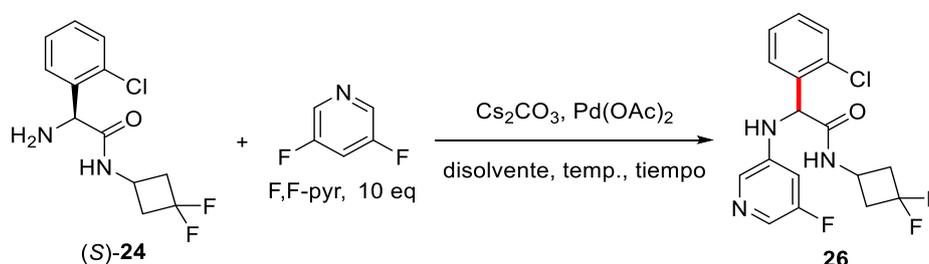
2.2.15. Análisis de condiciones mediante la incorporación de un patrón interno en RMN

Llegados a este punto, se habían realizado bastantes pruebas para profundizar en el conocimiento sobre la reacción y los compuestos implicados. Conocíamos la inestabilidad del material de partida, y sabíamos que debíamos intentar acelerar la cinética de la reacción sin forzar la temperatura.

La complejidad de los crudos hacía necesaria la cromatografía en columna tras cada reacción para poder aislar y determinar la cantidad de producto, y proceder al posterior análisis por HPLC. Se estaban invirtiendo demasiados recursos en reacciones que a veces ni siquiera llegaban al rendimiento mínimo exigido. Nos pareció más eficiente incorporar una cantidad conocida de un compuesto al crudo de reacción, de manera que sirviera de patrón interno para estimar la cantidad de producto presente por RMN de ^1H . De esta manera, rápidamente podíamos saber si valía la pena purificar el crudo de una reacción, o por el contrario el rendimiento era tan bajo que podía ser descartada directamente. El patrón escogido fue el benzoato de metilo, ya que el singulete correspondiente al metilo del éster tenía un desplazamiento químico que no interfería con ninguna otra señal del producto o el material de partida.

2.2.15.1. Reacciones con exceso de F,F-pyr

Se planteó la posibilidad de utilizar un exceso de F,F-pyr (10 equivalentes) para intentar acelerar la reacción (Tabla 15). En todas las pruebas se partió de la amina quiral (S)-**24**, y algunas se intentaron sin disolvente o casi (Entradas 1 y 2) ya que la F,F-pyr es un líquido por encima de los 20 °C. Sólo se añadió un equivalente de base (Cs_2CO_3) para intentar minimizar los efectos negativos que un exceso pudiera tener sobre el material de partida. Los resultados no mostraron ninguna mejora respecto a otros obtenidos con anterioridad.



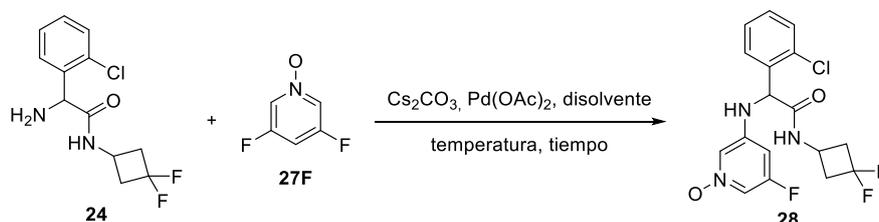
Entrada	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rdto	Relación S/R
1	-	65	15	< 5%	-
2	DMSO (3 gotas)	65	15	< 5%	-

3	Piridina (1 mL)	65	16	< 5%	-
4	Piridina/DMSO 1:1 (1 mL)	65	16	< 5%	-
5	Piridina/DMSO 1:1 (1 mL)	120	6	24%	1:1

Tabla 15. Resultados utilizando 10 equivalentes de F,F-pyr.

2.2.15.2. Reacciones con el N-óxido de 3,5-difluoropiridina (**27F**)

Este apartado recoge todas aquellas pruebas en que se añadió un patrón interno para analizar el crudo mediante RMN de ^1H tras llevar a cabo una reacción entre **24** y **27F** (Tabla 16).



Entrada	MP	27F (eq)	Base (eq)	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rdto	S/R
1	(±)	2	2	NMP	65	12	24%	-
2	(±)	2	2	NMP	120	22	40%	-
3	(S)	2	1	NMP	120	21	22%	1:1
4	(S)	2	2	DMSO	65	16	29%	3:1
5	(S)	2	NaHCO ₃ , 2	DMSO	65	16	11%	3:2
6	(S)	10	2	DMSO	65	16	53%	7:3
7	(S)	10	CsOAc, 2	DMSO	65	16	0% ^a	-
8	(S)	10	2	DMSO ^b	65	16	29%	83:17
9	(S)	10	1.2 ^c	DMSO	65	16	31%	88:12
10	(S)	10	2 ^d	DMSO	65	11	24%	87:13
11^e	(S)	2	2	DMSO	65	17	< 5%	-
12^f	(S)	2	2	DMSO	65	17	25%	86:14

Tabla 16. Resultados de las reacciones llevadas a cabo con el compuesto **27F** utilizando un patrón interno para RMN. ^a Se obtuvo el subproducto **24Ac**. ^b 2 mL de disolvente. ^c La base se añadió en caliente. ^d La base se añadió en porciones del 10% cada hora. ^e Se añadió un 10% molar de catalizador. ^f Se añadió un 40% molar de catalizador.

Las reacciones se llevaron a cabo en 1 mL de disolvente. La NMP seguía dando problemas de racemización completa pese a ser el disolvente que mayores rendimientos

daba (Entradas 1-3), por lo que nos decantamos por el DMSO para seguir con las pruebas. Con DMSO se consiguió reducir considerablemente el grado de epimerización en algunos casos. La base, salvo que se indique otra (Entradas 5 y 7) era Cs_2CO_3 , con una carga de catalizador del 20 mol% (salvo en las dos últimas entradas).

Se probó a cambiar la base, pero no se observó mejoría. El uso de NaHCO_3 (entrada 5) se justificaba en la menor basicidad de este compuesto, la cual podría ayudar a evitar la racemización vía enolato. Por su parte, al utilizar CsOAc (Entrada 7) se obtuvo mayoritariamente el producto de acetilación de la amina formando la acetamida correspondiente (**24Ac**). Se pensó que, si realmente los ligandos acetato eran imprescindibles, utilizar una sal de cesio y acetato podía acelerar la reacción. Desafortunadamente la reacción no funcionó tal y como deseábamos.

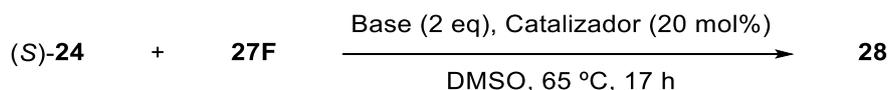
Paralelamente al apartado anterior (reacciones con exceso de F,F-pyr), también se probó a utilizar un gran exceso del derivado **27F**, resultando en mejores resultados tanto en términos de rendimiento como de excesos enantioméricos (Entrada 6).

Se siguió trabajando con exceso de piridina buscando mejorar los excesos enantioméricos. En la Entrada 8, la reacción se diluyó a la mitad de la concentración. En la Entrada 9 se redujo la cantidad de base a 1.2 equivalentes y en la Entrada 10 la base se fue añadiendo en porciones del 10% (una porción cada hora). Todas estas modificaciones permitieron obtener una relación entre enantiómeros alrededor de 85:15 con rendimientos moderados. Las entradas 8–10 eran, hasta la fecha, los mejores resultados obtenidos para la reacción de arilación.

Se probó a modificar la cantidad de catalizador, disminuyéndola (Entrada 11) y duplicándola (Entrada 12), pero sólo en el último caso el resultado fue mejor en algún aspecto.

2.2.15.3. Pruebas con otras combinaciones de catalizador y base

Simplemente con el objetivo de comprobar si otros catalizadores de Pd(II) de los que disponíamos podían mejorar los resultados se realizaron unas pruebas con dos de ellos. Para cada catalizador se probó tanto la base que ya conocíamos que funcionaba como NaHCO_3 , siguiendo la hipótesis antes mencionada: que una menor basicidad podía conllevar menor grado de epimerización. Lamentablemente, los rendimientos fueron demasiado bajos o nulos, recuperando en todos los casos parte del material de partida sin reaccionar.



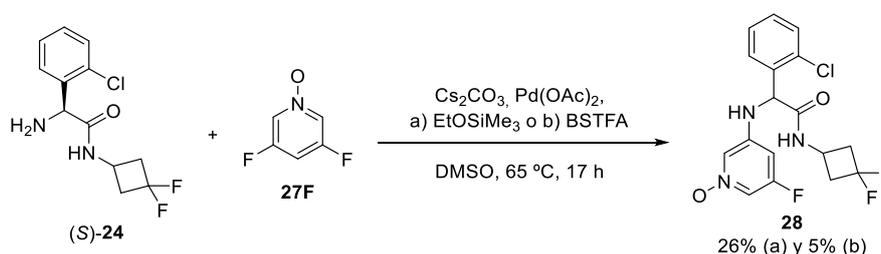
Entrada	Catalizador	Base	Rdto	MP recuperado
1	$\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$	Cs_2CO_3	4%	40%
2	$\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$	NaHCO_3	0%	46%
3	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	Cs_2CO_3	3%	40%
4	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	NaHCO_3	0%	26%

Tabla 17. Pruebas con catalizadores distintos a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

2.2.15.4. Pruebas con agentes sililantes

Durante el transcurso de la reacción se forma un equivalente de HF, que es captado por la base. Se consideró la posibilidad de utilizar algún otro tipo de compuesto que pudiera captar el fluoruro liberado, ayudando a desplazar el equilibrio hacia los productos. Un agente sililante permite formar un éter de silicio, el cual se suele utilizar como grupo protector temporal. No obstante, un éter de silicio puede reaccionar en presencia de flúor y protones para formar el alcohol y el fluoruro de sililo correspondiente.

En base a estas consideraciones se realizaron dos pruebas de acoplamiento entre la amina (**(S)**-**24** y **27F** incorporando un agente como aditivo extra a la base y el catalizador (Esquema 49). Se escogieron EtOSiMe₃ y BSTFA (*N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida). En el primer caso se obtuvo un 26% de rendimiento, pero la relación entre enantiómeros no era buena (2:1). En el segundo caso el rendimiento apenas llegaba al 5%. La hipótesis se quedó en intento fallido y se descartó el uso de estos compuestos como aditivos.

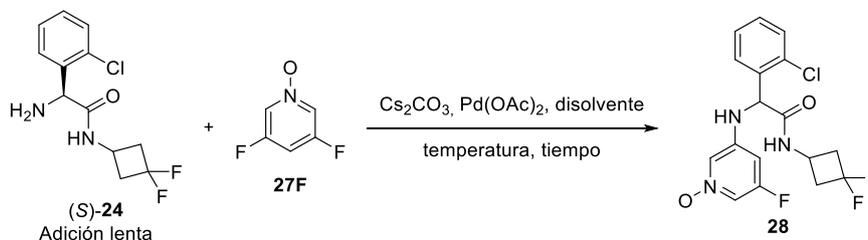


Esquema 49. Arilación de (**S**)-**24** con **27F** en presencia de un reactivo sililante.

2.2.16. Adición lenta de la amina sobre el resto de los reactivos

Si realmente el problema (o al menos uno de ellos) radicaba en la inestabilidad de la amina en el medio de reacción, cabía la posibilidad de minimizarlo mediante la adición lenta del material de partida. De esta forma, la amina encontraría un gran exceso del resto de reactivos y podría reaccionar más rápido, pasando menos tiempo en la mezcla de reacción. Una vez formado el producto, más estable, cabía esperar que este no sufriera cambios.

La aplicación de esta idea se recoge en la Tabla 18. La amina se añadió sobre el resto de reactivos y catalizador (**27F**, Pd(OAc)₂ y Cs₂CO₃) en caliente, y una vez finalizada la adición se dejó reaccionar un poco más para dar tiempo a consumirse todo el material de partida. Sorprendentemente los resultados obtenidos fueron, en general, negativos, salvo el de la Entrada 1. Pese al bajo rendimiento obtenido con estas condiciones, el cromatograma del HPLC con columna quiral mostraba una relación entre enantiómeros excelente, sin duda la mejor hasta el momento.



Entrada	Disolvente	Temp (°C)	Tiempo de adición (h)	Tiempo total (h)	Rdto	S/R
1	DMSO	65	6	6h 20'	13%	98:2

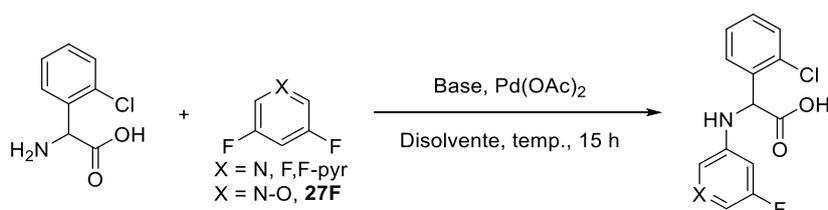
2	DMSO	120	5	6	5%	-
3	DMSO	65	16.5	17	< 5%	-
4	DMF	65	5	6	0%	-

 Tabla 18. Resultados de la adición lenta de la amina (S)-**24** sobre **27F**.

2.2.17. Otras pruebas de acoplamiento con 2-clorofenilglicina

Las pruebas iniciales de arilación de la 2-clorofenilglicina, mediante el uso de cobre como catalizador, no tuvieron éxito y se descartó la opción. No obstante, durante el transcurso de todas las pruebas realizadas a lo largo del capítulo, en las que se demostró que el paladio era mejor opción que el cobre, puntualmente se llevó a cabo algún intento de acoplamiento entre el aminoácido de partida y fluoropiridina siguiendo las condiciones que se hubieran encontrado en aquel momento.

En total se realizaron tres pruebas, todas catalizadas por Pd(OAc)₂ (Tabla 19). Dos de ellas se realizaron con F,F-pyr, y la tercera con el *N*-óxido **27F**. No se detectó el producto de arilación en ninguno de los casos, presumiblemente la presencia del carboxílico libre interfería de algún modo con la reacción imposibilitándola.



Entrada	X	Base	Disolvente	T (°C)	Rdto
1	N	K ₂ CO ₃	DMSO	90	0%
2	N	KO ^t Bu	NMP	120	0%
3	N-O	KO ^t Bu	NMP	120	0%

Tabla 19. Pruebas de arilación de la clorofenilglicina catalizadas por Pd.

2.2.18. Resumen sobre los resultados de las arilaciones

A lo largo del capítulo hemos descrito muchas pruebas para intentar la arilación del fragmento de la fenilglicina. En algunas ocasiones, a raíz de un nuevo resultado se volvió atrás a añadir alguna prueba más a alguno de los apartados. En este apartado se intenta recoger los resultados más relevantes para sintetizar toda la información recopilada.

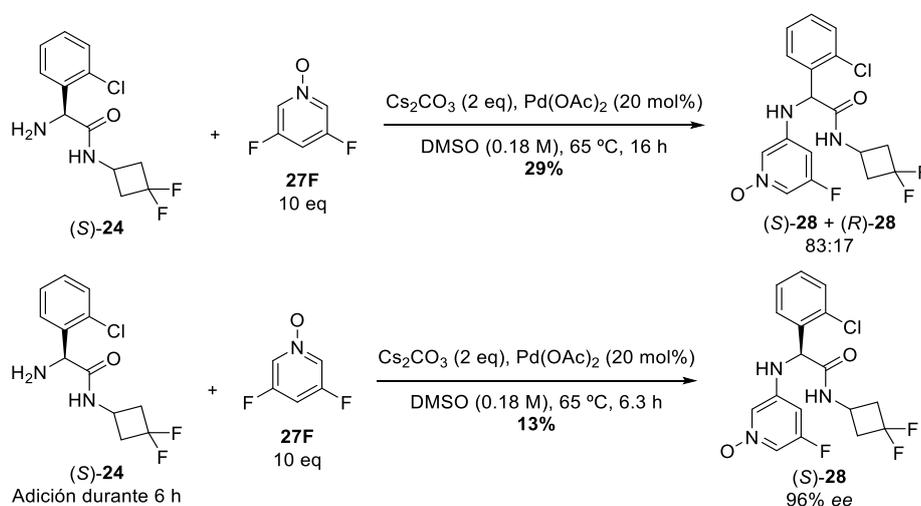
- La arilación del aminoácido (2-clorofenilglicina) no fue posible con Cu ni Pd. Era necesario forzar mucho las condiciones, lo que provocaba la descarboxilación del producto.
- La arilación con Cu de la amina **24** no dio buen resultado con Br,F-pyr ni con el *N*-óxido **27Br**. Las mejores condiciones encontradas requerían el uso de CuI, L-prolina y K₂CO₃. No obstante, el rendimiento máximo obtenido sólo llegó al 10% y finalmente se descartó el uso de cobre.

- c) La arilación con Pd de la amina **24** demostró no seguir el mecanismo típico de una arilación de Buchwald-Hartwig, sino que recordaba más bien a la S_NAr.

El catalizador que mejor resultados dio fue Pd(OAc)₂, hecho que podría implicar que los acetatos jugaban algún papel importante. Se obtuvieron mejores resultados en ausencia de ligando. Para la elección de la base, se escogió Cs₂CO₃ como mejor opción debido a que provocaba menor grado de epimerización.

Se comprobó que el uso del *N*-óxido de 3,5-difluoropiridina (**27F**) permitía obtener rendimientos más altos, y que este compuesto era más reactivo en las condiciones de reacción que la F,F-pyr. Además, era viable su reducción a piridina.

Los dos mejores resultados se muestran a continuación. El primero estaba por encima del rendimiento mínimo marcado (20%) y mostraba una relación entre enantiómeros casi aceptable (se requería un mínimo de 90:10). El segundo, pese a que el rendimiento era demasiado bajo, permitía obtener el producto con un exceso enantiomérico del 96% (relación 98:2).



Esquema 50. Mejores resultados de la arilación de la amina **24**.

Tras muchos esfuerzos estábamos más cerca de unas condiciones de arilación aceptables. Lamentablemente, hubo que abandonar las arilaciones.

3. REACCIONES DEL FRAGMENTO DERIVADO DEL ÁCIDO PIROGLUTÁMICO

Tanto si se apostaba por la ruta sintética convergente, o bien la lineal construida desde el extremo N-terminal al C-terminal, se debía arilar el ácido (*S*)-piroglutámico. Una vez se tuviera el ácido *N*-(4-cianopiridin-2-il)piroglutámico (**30**) se podría acoplar con el fragmento (*S*)-**26** para obtener el Ivosidenib, o bien acoplar con 2-clorofenilglicina para proseguir con la síntesis a partir de ahí. Este apartado del capítulo se llevó a cabo de forma paralela al anterior.

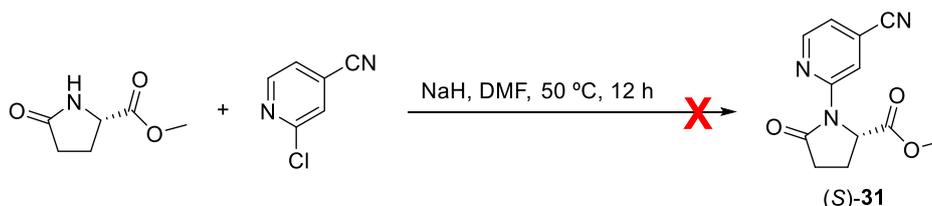
De cara al acoplamiento, aunque se disponía del ácido (*S*)-piroglutámico, creímos que era más viable la reacción si partíamos de un éster, de forma que el grupo carboxílico no pudiera dar reacciones secundarias. Se escogió inicialmente el éster metílico simplemente por disponibilidad comercial y bajo coste.

3.1. Reacciones con piroglutamato de metilo

3.1.1. Acoplamiento

3.1.1.1. Vía S_NAr

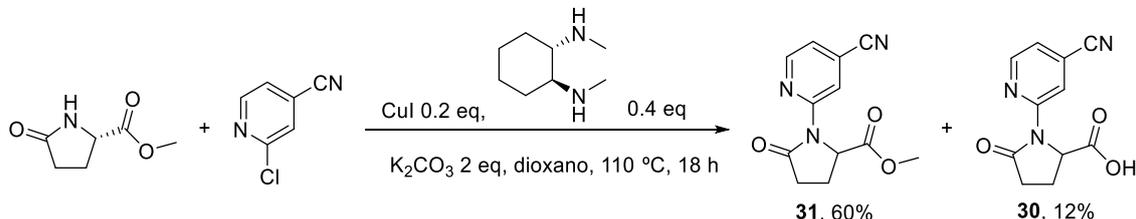
A pesar de que la idea inicial consistía en una arilación catalizada por metales, se barajó la posibilidad de que el acoplamiento pudiera funcionar mediante una reacción de S_NAr utilizando una base fuerte como es el NaH. Esta propuesta era atractiva porque permitiría reducir el coste de la etapa sintética de cara al escalado. En la práctica, cuando se calentó ligeramente la reacción en DMF no se detectó el producto de acoplamiento.



Esquema 51. Intento de arilación del piroglutamato de metilo mediante S_NAr .

3.1.1.2. Vía acoplamiento de tipo Ullmann

Basándonos en un trabajo de Buchwald sobre arilaciones de amidas,¹⁰³ probamos el acoplamiento entre (S)-piroglutamato de metilo y 2-cloro-4-cianopiridina (debido a que no se disponía del sustrato con otro haluro). La reacción se basa en el uso de CuI y una diamina que coordine al metal, que en nuestro caso fue (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina.



Esquema 52. Obtención del compuesto **31**.

En una primera prueba ya se logró obtener el producto deseado tras la purificación en columna (22% de rendimiento), un resultado muy esperanzador ya que era un buen punto de partida para su optimización. No hizo falta, ya que al repetirla aumentando un poco la escala (pasando de 1.4 a 3.5 mmol de material de partida) el rendimiento se triplicó (Esquema 52). Además, se obtuvo una pequeña cantidad del ácido **30** fruto de la hidrólisis del producto de acoplamiento.

Debido a que estas condiciones funcionaron razonablemente bien para introducir el anillo piridínico, se intentaron extender al otro fragmento de la molécula sin éxito (apartado 2.2.2.). El diferente comportamiento podría atribuirse al hecho de que se trataba de una amina y no una amida, como en el presente apartado.

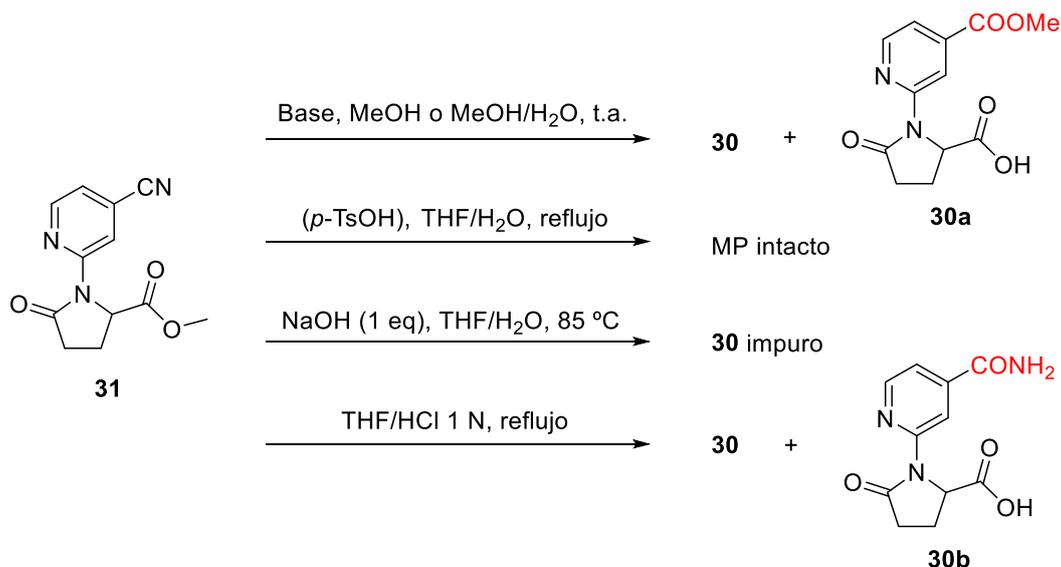
3.1.1.3. Prueba adicional: acoplamiento con ácido (S)-piroglutámico

El hecho de que al llevar a cabo la reacción con el éster apareciera el producto de hidrólisis sugería que dicho compuesto era estable en las condiciones de reacción. Por ello quisimos probar el acoplamiento directamente con el ácido, añadiendo un

equivalente adicional de base (3 en total). Desafortunadamente el producto **30** sólo se detectó en cantidad de trazas, y esta opción fue descartada.

3.1.2. Hidrólisis del éster metílico

Fueron necesarios diversos intentos de hidrólisis hasta dar con unas condiciones en las que sólo se hidrolizara el grupo éster del material de partida, ya que en las primeras pruebas el grupo nitrilo se vio afectado (Esquema 53). No obstante, aun cuando se obtuvo mayoritariamente el compuesto deseado, no estaba puro del todo y el hecho de que fuera un ácido carboxílico dificultaba su purificación mediante cromatografía en columna.



Esquema 53. Pruebas de hidrólisis del éster metílico **31**.

Al constatar que el éster metílico conllevaba problemas en la etapa de hidrólisis debido a que podía verse afectado el grupo nitrilo, se planteó cambiar a otro éster que pudiera hidrolizarse selectivamente y en condiciones suaves.

3.2. Reacciones con piroglutamato de *terc*-butilo

Es conocido que se puede hidrolizar ésteres *terc*-butílicos selectivamente en presencia de TFA y trietilsilano.¹¹⁷ Con esta metodología se creía posible poder obtener el compuesto **30** en condiciones suaves y sin alterar ningún otro grupo funcional de la molécula. No se disponía del compuesto necesario para el acoplamiento por lo que fue necesario esterificar el ácido piroglutámico.

3.2.1. Esterificación del ácido piroglutámico

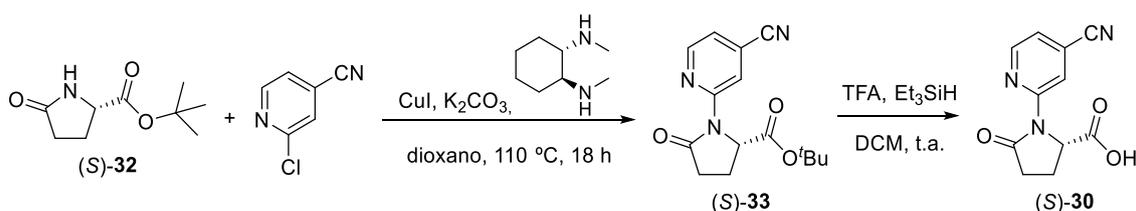
La esterificación se llevó a cabo mediante la formación *in situ* de isobutileno por deshidratación de *terc*-butanol. Añadiendo MgSO₄ anhidro al medio de reacción se capta el agua generada. Al añadir ácido sulfúrico se genera el agente que actúa tanto de catalizador como de agente desecante. Los autores afirman que el ácido sulfúrico, además, queda adsorbido en el sulfato de magnesio de forma que el pH de la disolución se mantiene neutro.¹¹⁸ Siguiendo esta metodología se obtuvo el éster *terc*-butílico **32** con rendimientos moderados (30-40%). Se consideró que era suficiente por el momento y que primaba proseguir con la síntesis antes que intentar optimizar la reacción, por lo que no se buscaron otras condiciones de esterificación.

3.2.2. Acoplamiento

Siguiendo las mismas condiciones que se aplicaron para el éster metílico se procedió al acoplamiento con el sustrato sintetizado con anterioridad. De forma similar, tras la primera prueba el rendimiento obtenido fue moderado (32%), pero mejoró notablemente al triplicar la escala (58%). Partiendo del racémico, se obtuvo el compuesto (\pm)-**33** con un rendimiento del 75%, el más alto obtenido hasta el momento.

3.2.3. Hidrólisis

Al reproducir las condiciones experimentales descritas sobre (*S*)-**33** (con TFA y Et₃SiH) se pudo obtener el ácido **30** puro con alto rendimiento, fijando así la vía de obtención de este fragmento (Esquema 54).



Esquema 54. Obtención del ácido **30** a través del uso de un éster terc-butílico.

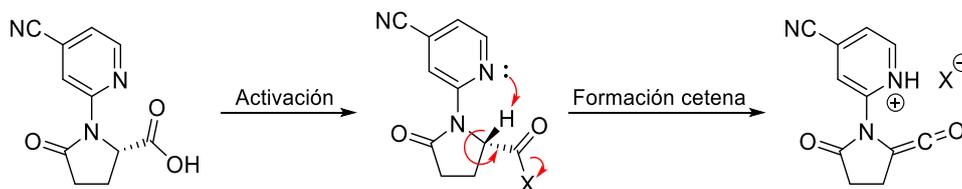
4. REACCIONES ENTRE AMBOS FRAGMENTOS

Al ácido arilado (*S*)-**30** se consiguió acceder, por tanto, de forma relativamente rápida. Debido a esto, se disponía de dicho compuesto antes de haber logrado encontrar unas condiciones adecuadas para la obtención del fragmento **26**. No obstante, sí que se disponía de la amina **24** (tanto racémica como el enantiómero de interés), por lo que mientras se seguía trabajando en la búsqueda de condiciones para la arilación, se probó la condensación entre los fragmentos disponibles.

4.1. Acoplamiento de los fragmentos **30** y **24**

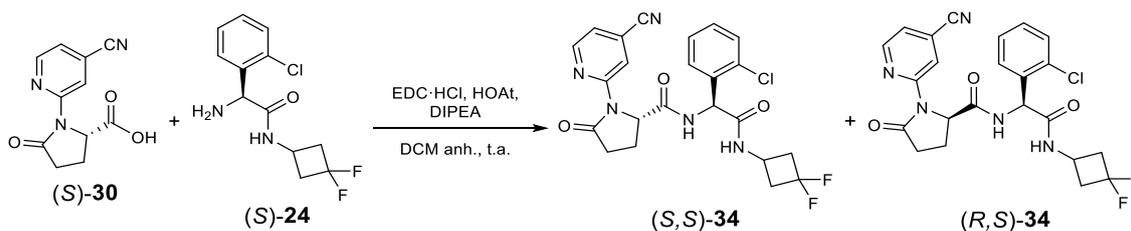
Se realizó un primer intento partiendo de (*S*)-**30** y (*S*)-**24** (aunque del ácido **30** no se conocía aún el exceso enantiomérico mediante HPLC con columna quiral, el α_D medido era diferente a 0 lo que descartaba que fuera racémico). Inesperadamente, se obtuvo una mezcla de diastereómeros 1:1. Al analizar la mezcla mediante HPLC con columna quiral pudimos cerciorar que se trataba de sólo dos compuestos, por lo que la epimerización había tenido lugar en sólo uno de los dos estereocentros de la molécula.

Al parecer uno de los centros había racemizado durante la reacción. Nuestra hipótesis consistía en que el compuesto (*S*)-**30** podía racemizar en las condiciones de reacción por la formación de un intermedio de tipo ceteno (Esquema 55). La disposición espacial de la piridina permitiría que actuara como base intramolecular una vez el ácido estuviera activado, extrayendo el protón en α y provocando así la pérdida de la quiralidad.



Esquema 55. Posible mecanismo responsable de la pérdida de la estereoquímica de (*S*)-**30**.

Si estábamos en lo cierto, en la reacción anterior se habían formado los isómeros (S,S) y (R,S) (Esquema 56).



Esquema 56. Propuesta de los productos obtenidos en el primer intento de acoplamiento.

Para poder comprobarlo, se realizaron pruebas cruzadas haciendo reaccionar las mezclas racémicas y los presuntos compuestos enantiopuros, analizando por HPLC quiral si se formaban 2 o 4 isómeros. Los resultados se recogen en la Tabla 20 y confirmaban nuestra hipótesis.

Entrada	30	24	Isómeros
1	(S)	(S)	2
2	(±)	(±)	4
3	(S)	(±)	4
4	(±)	(S)	2

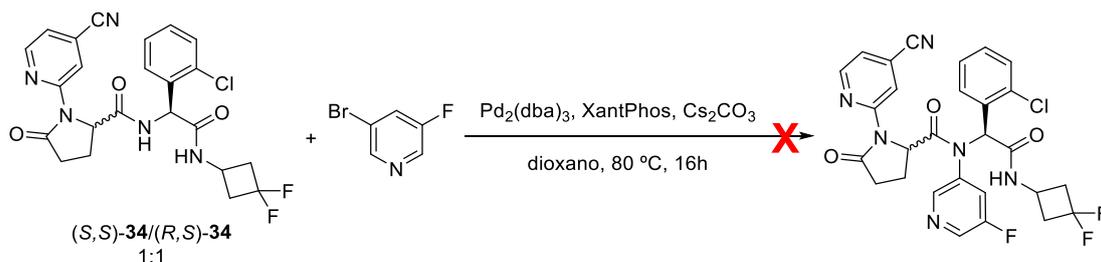
Tabla 20. Resultados de las pruebas cruzadas de acoplamientos.

La Entrada 1 corresponde al resultado que ya conocíamos, y la 2 se llevó a cabo como control y para poder identificar los 4 isómeros en el cromatograma. La aparición de 4 isómeros en la Entrada 3 confirmaba la epimerización del piroglutámico, mientras que la Entrada 4 nos aseguraba la integridad del fragmento de la clorofenilglicina.

Se probó el acoplamiento de nuevo, por duplicado, con dos agentes de acoplamiento diferentes (HATU y DIC). En ambos casos la relación entre diastereómeros fue de 3:2. Esto nos permitió asignar la caracterización a cada uno de los diastereómeros, pero también nos llevó a descartar temporalmente el acoplamiento entre estos fragmentos, con vistas a intentar construir este enlace en otro punto de la síntesis.

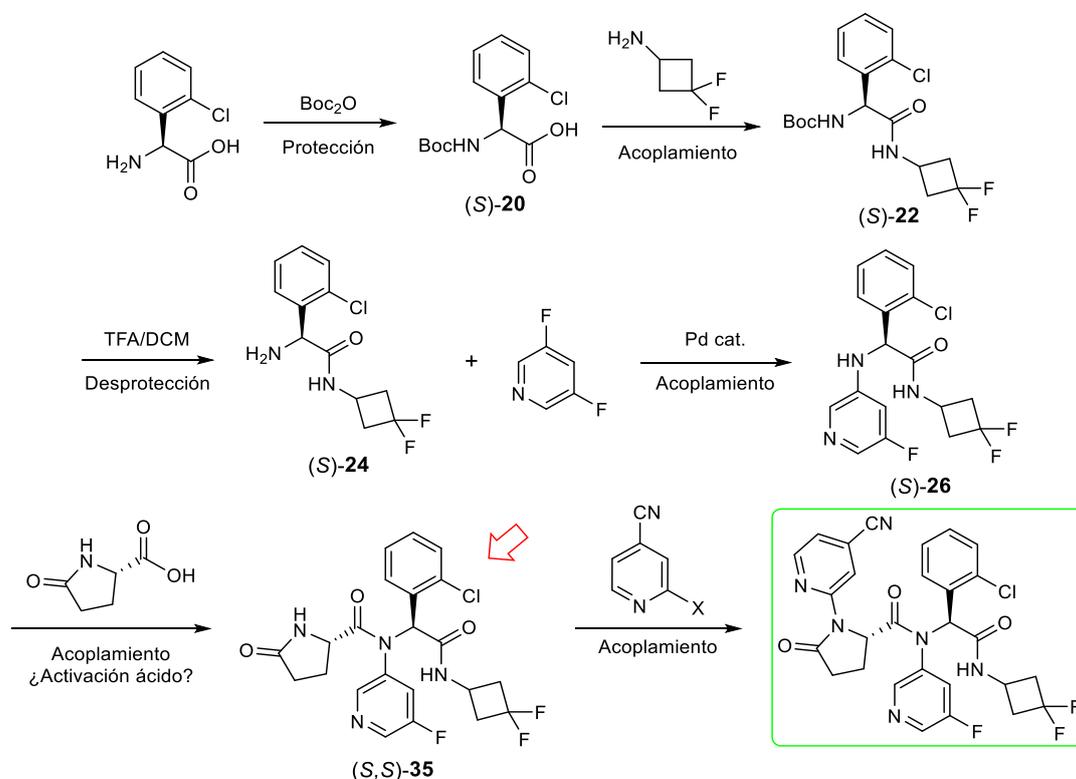
4.2. Intento de arilación de los diastereómeros

Cuando se dispuso de los dos diastereómeros se intentó la arilación de la mezcla (1:1). Si la reacción funcionara se obtendría el Ivosidenib y uno de sus diastereómeros, y aunque las condiciones no serían las ideales al menos dispondríamos de una muestra de producto. Debido a que esta reacción se probó en un estadio muy temprano del estudio sobre arilaciones se probó con unas condiciones poco favorables, intentando acoplar Br,F-pyr (la cual se demostró más tarde no ser el sustrato apropiado). La reacción no tuvo lugar y los materiales de partida quedaron intactos.


 Esquema 57. Prueba de arilación de los diastereómeros de **34**.

4.3. Intentos de condensación del fragmento **26** con ácido piroglutámico

El hecho de que al intentar acoplar el compuesto **30** aparecieran isómeros debido a la pérdida de su estereoquímica nos hizo replantear la secuencia sintética escogida. Parecía necesario que el ácido piroglutámico fuese incorporado antes de ser arilado. En este punto, la ruta propuesta pasaba a ser la que se muestra en el Esquema 58.

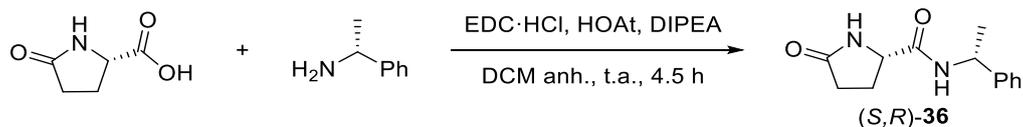


Esquema 58. Ruta lineal que comparte un intermedio con la patente (señalado en rojo).

Se había llegado hasta el compuesto **24** con buenos rendimientos y se estaba trabajando en la obtención de la amina arilada **26** para mejorar tanto el rendimiento como el exceso enantiomérico. Si se conseguía acoplar el compuesto (S)-**26** con ácido piroglutámico se obtendría el precursor del Ivosidenib **35**, compuesto que se compartiría con la patente original. La última etapa, de hecho, consistiría en la misma arilación. Aunque inicialmente pensábamos que esto podía interferir de alguna manera a la hora de proteger la nueva ruta, el hecho de que hubiera que pasar por un intermedio tan avanzado común podía demostrar la dificultad de la síntesis del fármaco y añadir valor a la ruta desarrollada por nuestro grupo.

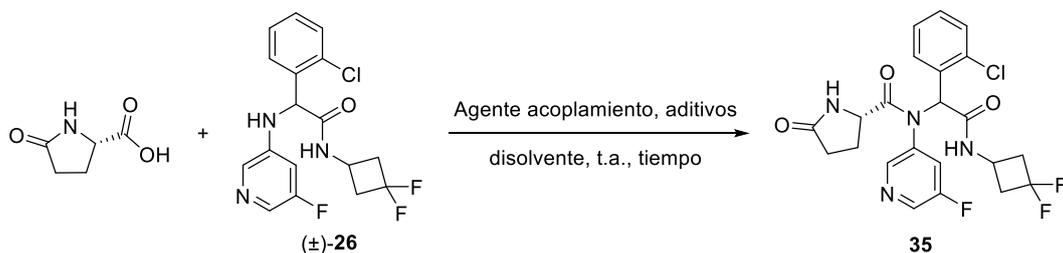
Mediante el uso de (R)-(+)-1-feniletilamina se quiso comprobar si durante el acoplamiento se mantenía la integridad del estereocentro del aminoácido ante de utilizar nuestro compuesto **26**. Se llevó a cabo una reacción de control acoplando esta amina

quiral con ácido (*S*)-piroglutámico, y se obtuvo como único producto el compuesto (*S,R*)-**36**.



Esquema 59. Reacción de control entre ácido piroglutámico y una amina quiral.

Tras este resultado, se realizaron tres intentos de acoplamiento con agentes convencionales (Tabla 21), siguiendo protocolos típicos en síntesis de péptidos. Para ellos se utilizó el ácido (*S*)-piroglutámico y el racémico (\pm)-**26**, ya que no se disponía del compuesto enantiopuro. Ninguna de las pruebas permitió detectar los diastereómeros que debían formarse, sino que se recuperó el material de partida.



Entrada	Agente acoplamiento	Aditivos	Disolvente	Tiempo	Rdto
1	EDC-HCl	HOAt, DIPEA	DCM	18 h	0%
2	HATU	HOAt, DIPEA	DMF	16 h	0%
3	EDC-HCl	DMAP	DCM	5 h	0%

Tabla 21. Intentos de formación del compuesto **35** mediante la condensación de ácido piroglutámico con (\pm)-**26**.

Se realizó un último intento siguiendo una metodología totalmente diferente basada en el uso de ortosilicato de tetrametilo (TMOS de sus siglas en inglés). Esta metodología había sido publicada recientemente como alternativa fácil para la amidación de ácidos carboxílicos, aplicable a una gran variedad de sustratos.¹¹⁹ Tras probar de nuevo con la amina quiral modelo y comprobar que la reacción funcionaba sin pérdida de la estereoquímica, se aplicaron estas condiciones a la reacción entre la amina **26** y el ácido (*S*)-piroglutámico. Desafortunadamente, este método tampoco nos permitió obtener el compuesto **35**.



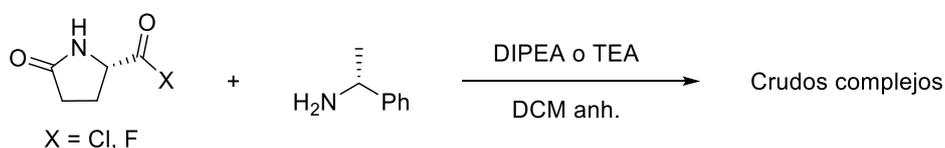
Esquema 60. Uso de ortosilicato de tetrametilo en el intento de obtención del dipéptido **35**.

4.4. Pruebas de activación del ácido piroglutámico

Probablemente la reacción no tenía lugar por tratarse de una amina aromática secundaria muy poco nucleófila, donde la presencia de la piridina jugaba en contra. Por ello, se planteó activar el ácido para hacerlo lo más reactivo posible e intentar favorecer el acoplamiento.

Se formó el cloruro del ácido mediante el uso de cloruro de oxalilo recién destilado, y se hizo reaccionar con la amina quiral de control que habíamos utilizado ya anteriormente. Al analizar el crudo por RMN de ^1H se observaban señales desdobladas del compuesto **36**, lo que indicaba la presencia de diastereómeros. La reacción se repitió formando el cloruro de ácido e inmediatamente haciéndolo reaccionar con la amina (*one-pot*), pero se obtuvo el mismo resultado.

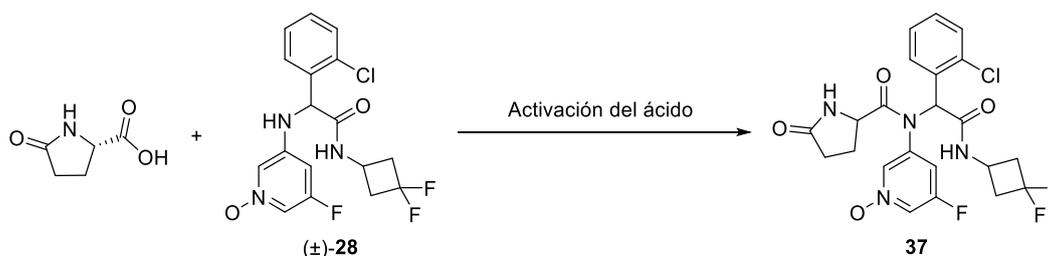
Descartado el cloruro de ácido debido a la pérdida de estereoquímica, se quiso probar con el fluoruro de ácido. Existían trabajos donde otros autores conseguían acoplar aminas secundarias impedidas y/o deficientes de electrones mediante la formación *in situ* del fluoruro de acilo con BTFFH (hexafluorofosfato de fluoro-*N,N,N',N'*-bis(tetrametilen)formamidinio),¹²⁰ y decidimos intentarlo con nuestro sistema. No obstante, antes de lanzarnos a hacer la prueba con nuestra amina **26** se intentó la reacción con la amina quiral que utilizábamos para comprobar la estereoselectividad de la reacción. Se intentó dos veces sin éxito, el RMN del ^1H crudo mostraba muy poco producto y señales desdobladas. Tras estos resultados negativos se descartó también la activación mediante fluoruro.



Esquema 61. Intento de amidación del ácido piroglutámico con cloruro y fluoruro de piroglutamilo.

4.5. Intentos de condensación del fragmento **28** con ácido piroglutámico

Al avanzar en las pruebas de arilación se encontró que era más favorable utilizar el *N*-óxido de piridina, ya que permitía rendimientos más altos y un mayor control de la estereoquímica. Una vez disponíamos de (\pm)-**28** se procedió a intentar acoplarlo con ácido piroglutámico. Si la reacción tuviera lugar, el siguiente paso sería reducir el compuesto obtenido (**37**) para obtener el intermedio común con la patente (**35**).



Esquema 62. Formación del dipéptido a partir de la amina secundaria **28**.

4.5.1. Con agente de acoplamiento

De forma análoga a los resultados obtenidos en el apartado 4.3. para la reacción con **26**, se intentó la condensación tanto con EDC como con HATU como agentes de acoplamiento. En ningún caso se detectó la presencia del dipéptido **37**, sino que se recuperaron los materiales de partida intactos.

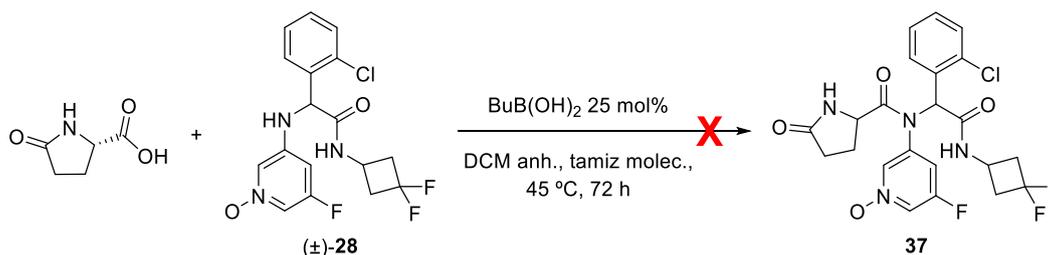
4.5.2. Con el cloruro de ácido

A pesar de que el antecedente que teníamos no era positivo, decidimos probar otra vez a formar el cloruro de ácido *in situ* y añadir luego el compuesto (\pm)-**28**. La mezcla se dejó reaccionar primero a t.a. y después calentando debido a que no se observaba ningún

cambio en la CCF. No se detectó el producto deseado, sino que se recuperó el compuesto **28** intacto.

4.5.3. Con ácido butilborónico

Los ácidos alquilborónicos son sustratos habituales en acoplamientos catalizados por Pd (reacción de Suzuki), pero también pueden utilizarse como catalizadores para la formación de amidas en condiciones suaves.¹²¹ Está descrito el acoplamiento de gran variedad de sustratos a temperatura ambiente, o calentando ligeramente en sustratos menos reactivos. Como era nuestro caso, intentamos reproducir las condiciones experimentales descritas utilizando ácido butilborónico como catalizador y permitiendo que la mezcla reaccionase durante todo un fin de semana a 45 °C. El resultado fue idéntico que para los intentos anteriores: se recuperó intacta la amina **28**.



Esquema 63. Intento de condensación del ácido piroglutámico con la amina **28** en presencia de ácido butilborónico.

4.6. Estudios sobre la reactividad de las aminas ariladas

Resultaba desalentador que pese a haber probado condiciones tan diferentes en ningún caso se había observado la más mínima presencia de producto de acoplamiento. Este hecho nos hizo preguntarnos cual podría ser la reactividad relativa de la amina arilada, ya que el problema parecía provenir del carácter inerte de este sustrato.

4.6.1. Pruebas de desprotonación cinética de la amina **28**

Los dos protones más ácidos del compuesto **28** son, a priori, aquellos unidos a un nitrógeno (el de la amida y el de la amina secundaria, Figura 14). Se quiso hacer un estudio para comprobar cuál de los dos era el más reactivo en caso de desprotonación cinética, intercambiándolo por deuterio.

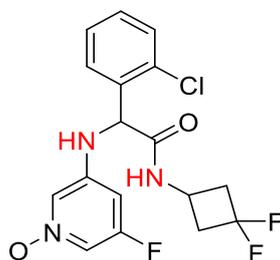


Figura 14. Posiciones que se preveían susceptibles de deuteración.

Para ello, se trató el compuesto **28** con LDA a baja temperatura, y se añadió D_2O para deuterar la posición que se hubiera desprotonado y poder analizar por RMN de ^1H qué señal había desaparecido. Se obtuvieron dos resultados en los que no se observaba intercambio, pero asumimos que esto se podía deber a que se había realizado un tratamiento de neutralización con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . En solución

acuosa ácida, puede haber intercambio entre los protones del medio y los del nitrógeno mediante mecanismos ácido-base, lo que provocaría la pérdida del deuterio.

Por ello repetimos la desprotonación y deuteración sin realizar ningún tratamiento salvo la evaporación del disolvente. Al analizar el crudo, se observó la pérdida parcial de las señales de ambos protones unidos a nitrógeno. La integración de cada señal pasó de 1 a 0.6, lo que indicaba una deuteración del 40% en cada posición. Aparentemente, ambas posiciones tenían una acidez parecida, lo que podría traducirse en baja regioselectividad al intentar llevar a cabo reacciones con este compuesto.

4.6.2. Pruebas de acetilación

No habíamos conseguido acoplar las aminas ariladas con ácido piroglutámico, pero resultaba extraño que no pudieran formar ningún enlace amida. Por ello quisimos probar si la acetilación era posible. Al estar incorporando un grupo tan pequeño tal vez lográbamos evitar que el efecto estérico jugara un papel demasiado relevante y conseguir así hacer reaccionar la amina secundaria.

Para ello utilizamos cloruro de acetilo, y se añadió además DMAP como catalizador. Pese a dejar reaccionar la mezcla durante tiempos largos no se observó acetilación en el menor grado para ninguna de las dos aminas ariladas (**26** y **28**). No obstante, cuando la reacción se probó de igual forma con la amina primaria **24** se obtuvo cuantitativamente el derivado **24Ac** en apenas 4 h de reacción.

Se realizó una última prueba con la amina arilada **26**, siguiendo por RMN del avance de la reacción, el cual resultó ser nulo. Tras varias horas, se añadió una pequeña cantidad de **24** y en una hora todo este compuesto se había transformado en el análogo **24Ac**, demostrando que el problema era puramente debido a que las aminas ariladas eran inertes.

5. CONCLUSIONES

Lamentablemente y a pesar de los esfuerzos invertidos, en el presente capítulo no conseguimos llegar a la molécula final ni al precursor **35**, que nos habría permitido proteger la ruta sintética hasta dicho intermedio.

Por un lado, los problemas derivados de la epimerización del ácido piroglutámico *N*-arilado (*S*)-**30** durante su acoplamiento nos obligaron a descartar la ruta convergente que planteamos inicialmente y apostar por alguna de las rutas lineales: el ácido piroglutámico debía acoplarse antes de ser arilado.

Por otro, en lo que se refiere a la arilación que lleva a la formación de la fenilglicina *N*-arilada **26**, nos sorprendió encontrarnos con tantas dificultades para trabajar con la ciclobutilamida derivada de la fenilglicina **24**. Presumiblemente, la inestabilidad del compuesto era en parte responsable de los bajos rendimientos, pero en muchas pruebas se recuperó gran parte del material de partida, lo que indicaba que la reactividad no era tan alta como esperábamos. Sorprendente fue, también, el hecho de no conseguir realizar la arilación mediante sistemas convencionales de acoplamientos entre aminas y haluros de arilo. Esta reacción, que para nuestro sistema funcionaba siguiendo las mismas reglas como si de una S_NAr se tratara, requería no obstante el uso de Pd para tener lugar. Pese a que inicialmente se podía pensar en que la coordinación del paladio a la piridina actuara a favor de la reacción, esta teoría no funciona cuando en la reacción se utiliza el *N*-óxido de piridina (con mejores resultados).

Por falta de tiempo no fue posible trabajar más sobre la reacción de arilación para encontrar las condiciones óptimas, pese a que parecía que estábamos cerca de encontrar unas que fueran aceptables. Tampoco fue posible dar con una explicación contrastada que justifique el posible mecanismo que nuestra arilación pudiera seguir.

A pesar de conseguir obtener la amina *N*-arilada **26** (o el correspondiente *N*-óxido **28** en su defecto), esta amina secundaria y heteroaromática demostró ser demasiado inerte, hecho que imposibilitó su acoplamiento con ácido piroglutámico. Sin poder llevar a cabo esta reacción, la ruta sintética hacia el intermedio común que habíamos propuesto también quedó truncada.

La opción que quedaba disponible era comenzar la síntesis de nuevo mediante el acoplamiento de aminoácidos, pero entonces la molécula pasaría a tener dos enlaces amida por arilar, y se preveían grandes problemas de regioselectividad. En cualquier caso, como pasó en el capítulo anterior, la inversión en tiempo y recursos resultó mayor de la prevista en una ruta que presentaba demasiados puntos conflictivos. Debíamos aceptar que las reacciones orgánicas pueden ser muy complejas, y hasta la reacción más estudiada a veces sorprende con características totalmente desconocidas e inesperadas para un sustrato determinado.

En este punto se debió abandonar el Capítulo 2 para poder centrarnos en el siguiente proyecto, el cual ya se había iniciado mientras se realizaban las últimas pruebas del presente.

**CAPÍTULO 3. SÍNTESIS DE UN
COMPUESTO DERIVADO DE UN
FÁRMACO MEDIANTE LA
BENCILACIÓN DE ANILLOS
AROMÁTICOS**

1. INTRODUCCIÓN

El Moexipril es un fármaco desarrollado en la década de los 80,^{122,123} que no fue aprobado por las autoridades sanitarias hasta el año 1995 y que actualmente es comercializado por Schwarz Pharma bajo el nombre de Univasc.¹²⁴ Actúa como inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE, de sus siglas en inglés), la cual cataliza la transformación de angiotensina I en angiotensina II. Debido a que la angiotensina II tiene carácter vasoconstrictor, los inhibidores de la ACE se prescriben para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. El Moexipril se puede prescribir solo o combinado con algún otro antihipertensivo.^{125,126}

La hipertensión es una enfermedad que afecta a más de una cuarta parte de la población adulta. Deriva fácilmente en enfermedades cardiovasculares y del riñón, siendo hoy en día el principal factor de mortalidad a nivel mundial.¹²⁷

El Moexipril tiene el rol de profármaco. Al metabolizarse se hidroliza a la forma diácido (llamada Moexiprilat), la cual es el verdadero principio activo. Este proceso ocurre preferentemente en el hígado tras 1.5 – 2 h desde su administración. Dicho metabolito tiene una vida media bastante larga por lo que sus efectos son duraderos y con una sola toma diaria es suficiente. La inhibición de ACE no se ve alterada por la ingesta ni se observa una acumulación del fármaco según progresa el tratamiento.¹²⁸

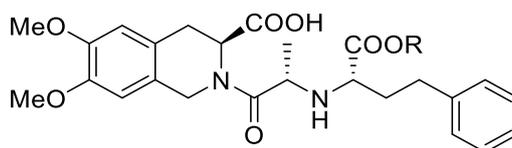


Figura 15. Estructura del Moexipril ($R = Et$) y el Moexiprilat ($R = H$).

1.1. Aspectos biológicos

1.1.1. La enzima convertidora de la angiotensina (ACE)

La ACE es una enzima que cataliza la hidrólisis de oligopéptidos mediante la eliminación de un dipéptido en el extremo C-terminal. Es muy importante debido a su capacidad de controlar la presión sanguínea mediante la transformación de angiotensina I en angiotensina II, un compuesto vasoconstrictor. En concreto, se elimina el fragmento His-Leu del decapeptido angiotensina I, obteniendo así el octapeptido con propiedades vasoconstrictoras que provoca un aumento en la presión sanguínea:



Este proceso requiere de la participación de un ion de zinc, por lo que algunos de los fármacos que actúan como inhibidores de ACE presentan propiedades quelantes.

La ACE forma parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), un sistema hormonal regulador de la presión sanguínea y del líquido extracelular corporal. Los riñones generan la enzima renina, que se libera a la sangre. Por su parte, el hígado libera angiotensinógeno. La renina transforma este compuesto en angiotensina I, que circula por la sangre y puede ser transformada por la ACE.¹²⁹ Esta enzima es abundante en los capilares de los pulmones, pero también se puede encontrar en las células del endotelio y en las células epiteliales de los riñones, facilitando la distribución de angiotensina II.

1.1.2. Mecanismo de acción del Moexipril

Es bien conocido que los inhibidores de ACE son muy efectivos en la disminución de la hipertensión. También sirven para tratar otras patologías que puedan derivar de un mal funcionamiento del RAAS como la hipertrofia ventricular izquierda o problemas renales derivados de la propia hipertensión arterial.^{130,131}

La acción del Moexipril (concretamente la de su forma activa una vez metabolizado) desencadena dos respuestas en el organismo: inhibir la formación de angiotensina II e impedir la degradación de bradiquinina. Por tanto, no sólo sirve como fármaco para la hipertensión sino también como protector cardíaco, disminuyendo la probabilidad de sufrir un infarto.¹³²

La angiotensina II cumple una función necesaria e importante en el sistema circulatorio por lo que no debe eliminarse completamente. El organismo cuenta con otras rutas directas para la formación del compuesto sin tener que pasar por ACE, por lo que los inhibidores de ACE en la dosis adecuada son una de las opciones más consideradas cuando se trata de enfermedades relacionadas con el RAAS: permiten regular el nivel de angiotensina II sin llegar a bloquear totalmente su síntesis.

Por otro lado, la bradiquinina es un compuesto que estimula la síntesis y liberación de prostaglandinas y óxido nítrico (NO), ambos compuestos con propiedades vasodilatadoras. En presencia de una actividad normal de ACE, la enzima degrada el compuesto a fragmentos inactivos. Cuando la enzima se inhibe, aumenta en concentración de bradiquinina y, por tanto, de compuestos vasodilatadores. Este efecto se suma a la inhibición de la síntesis del vasoconstrictor, favoreciendo la normalización de la presión arterial.¹³³

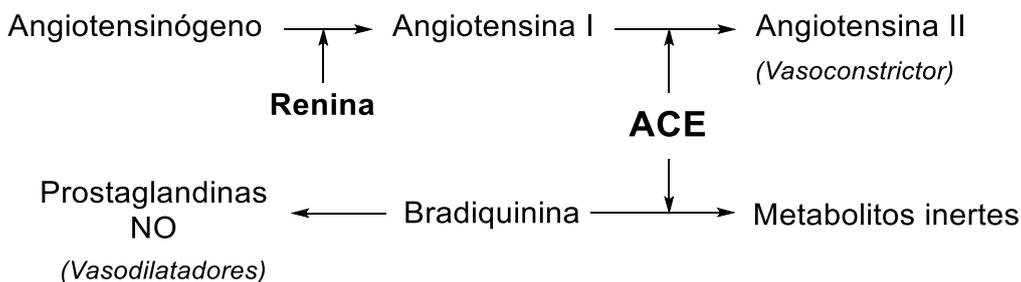


Figura 16. Participación de ACE en el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

1.2. La impureza derivada de la síntesis del Moexipril

El Moexipril presenta una estructura central de dipéptido, siendo uno de los aminoácidos un derivado de tetrahidroisoquinolina (THIQ). La síntesis descrita en la patente original (Esquema 64) se inicia con la *N*-alquilación del éster *terc*-butílico de la alanina. La propia configuración del sustrato determina la estereoquímica del nuevo estereocentro formado, obteniendo mayoritariamente el producto (*S,S*). Tras la hidrólisis del éster de la alanina, el grupo carboxílico quedaba libre para su acoplamiento con el fragmento de THIQ, obteniendo así el dipéptido.^{122,123}

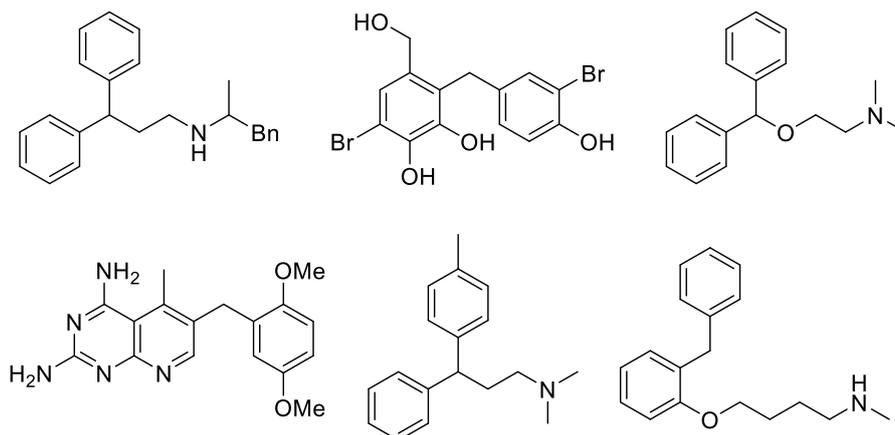
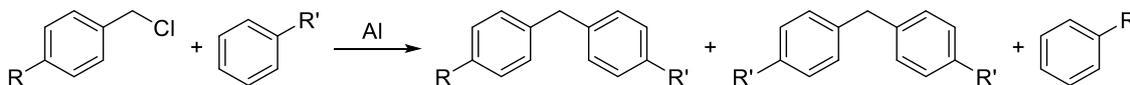


Figura 18. Algunos fármacos con estructura de diarilmetano. De izquierda a derecha: Segontin, Avrainvilleol, Benadryl, Piritrexim, Tolpropamine y Bifemelane.

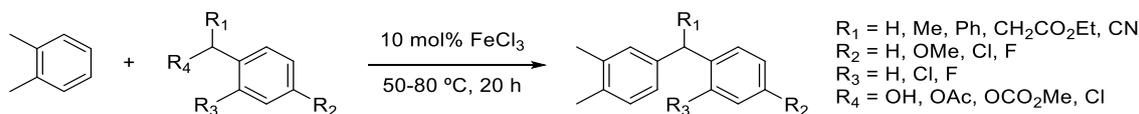
Una de las formas clásicas de alquilación de anillos aromáticos es la que describieron Charles Friedel y James Mason Crafts en 1877.¹³⁴ La reacción, que posteriormente pasó a conocerse por el nombre de sus descubridores, permite alquilar y acilar (tal y como se demostró pocos años después) anillos aromáticos en presencia de un ácido de Lewis (originalmente AlCl_3).

Pronto la reacción pasó a ser ampliamente utilizada en la química orgánica sintética. Permite, por supuesto, la introducción de grupos bencilos sobre un anillo bencénico. No obstante, pueden aparecer problemas derivados de polialquilaciones, un bajo control de la regioquímica de la reacción y la aparición de otros subproductos (Esquema 65).¹³⁵



Esquema 65. Bencilación de sistemas bencénicos en presencia de cloruro de aluminio o amalgama de aluminio.

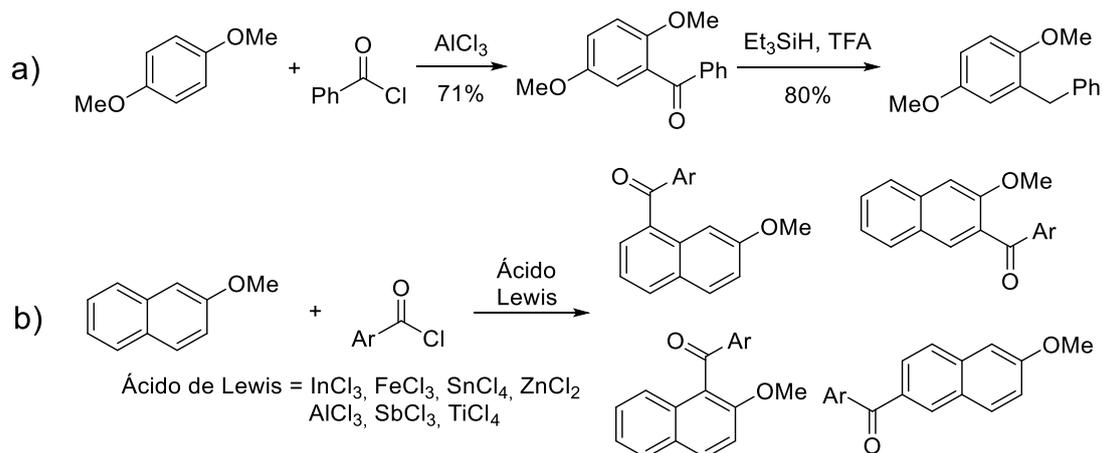
La reacción es compatible con algunos grupos funcionales, que además pueden actuar como directores *orto*, *para* o *meta* cuando están unidos al anillo aromático a bencilar. También es tolerante a los ciertos grupos funcionales contenidos en el grupo bencilo a incorporar, resultando en una amplia biblioteca de posibles productos funcionalizados en diversas posiciones, tanto en los anillos aromáticos como en el carbono que los conecta (Esquema 66).¹³⁶



Esquema 66. Ejemplos de bencilaciones del *orto*-xileno.

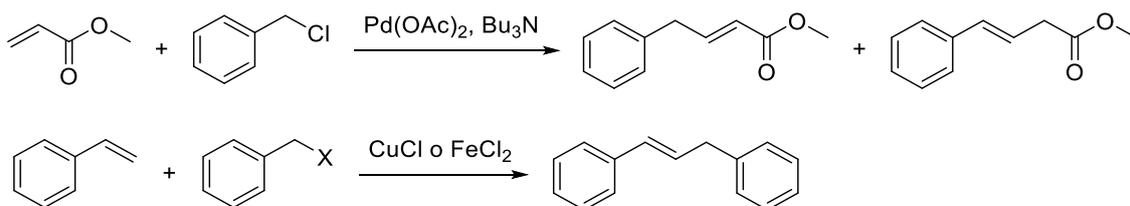
La reacción, que originalmente utilizaba un haluro de alquilo en presencia del ácido de Lewis, ha sido también descrita con otros grupos funcionales. Un ejemplo son algunos alcoholes π -activados.^{136,137}

De manera similar, se puede acceder a diarilmetanos mediante la acilación de Friedel-Crafts seguida de la reducción del carbonilo de cetona formado en el proceso (Esquema 67a).¹³⁸ Las acilaciones también han sido ampliamente estudiadas, de forma que el conocimiento actual permite un gran control en aspectos como la regioselectividad de la reacción según el ácido de Lewis escogido (Esquema 67b).¹³⁹



Esquema 67. Algunos ejemplos de acilaciones para formar estructuras de tipo biaril-cetona.

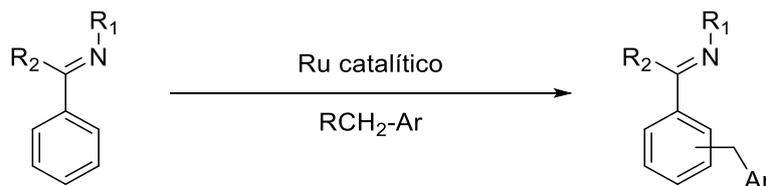
Posteriormente, la aparición de las llamadas reacciones de acoplamiento cruzado (*cross-coupling*) abrió la puerta a la creación de nuevos enlaces carbono-carbono mediante una activación C–H catalizada por metales de transición. A pesar de que esta estrategia se aplica típicamente a la creación de enlaces entre carbonos sp^2 , también se usa en reacciones para la creación de enlaces Csp^2-Csp^3 . Por tanto, puede ser aplicada para la bencilación de sustratos que contengan dobles enlaces (reacción tipo Heck, Esquema 68)^{140,141} o grupos arilos.



Esquema 68. Ejemplos de bencilaciones mediante reacciones de Heck.

La alquilación de sustratos aromáticos mediante estas reacciones de acoplamiento son un recurso sintético que ha sido ampliamente explotado desde su aparición, ya que permite acceder a una amplia colección de compuestos con sólo modificar uno de los fragmentos que reacciona. Metales como paladio, níquel, cobalto, rutenio o cobre son adecuados para la catálisis de estas reacciones.

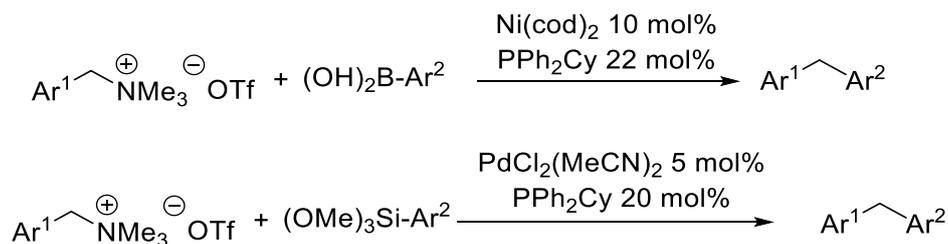
En algunos casos, y en función del metal utilizado, se puede favorecer la regioselectividad mediante el uso de un grupo funcional que asista a la activación C–H. Un ejemplo representativo se muestra en el Esquema 69, en el que se puede forzar la bencilación en orto o en meta con un mismo sustrato en función del catalizador y los aditivos escogidos. Los autores han podido aplicar esta diferenciación para un gran número de ejemplos en cada caso, y con gran tolerancia en cuanto a grupos funcionales.^{142,143}



Esquema 69. Ejemplo de bencilaciones en orto¹⁴² y meta.¹⁴³

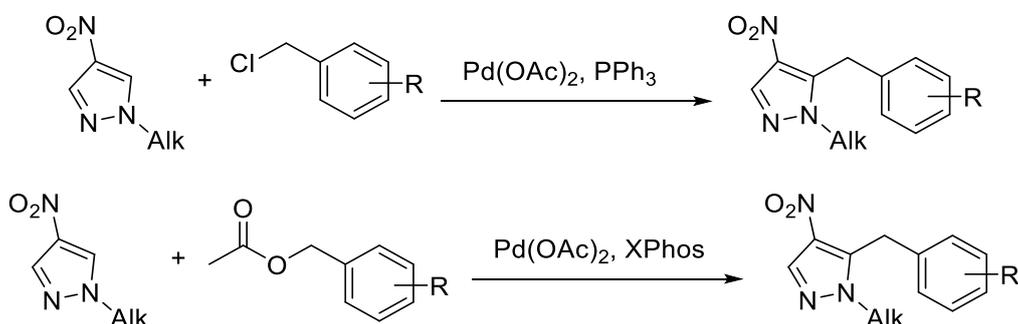
Otra forma de acceder a diarilmetanos es mediante el uso de sales de amonio en reacciones de acoplamiento. A través un mecanismo de adición oxidante de la sal

amónica, transmetalación y eliminación reductora, se pueden obtener también compuestos bencilados, a veces altamente funcionalizados.^{144,145}



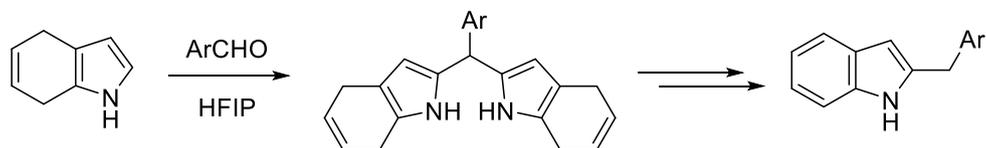
Esquema 70. Dos ejemplos de bencilaciones con aminas cuaternarias.

Las bencilaciones de anillos aromáticos pueden extenderse a sistemas heterocíclicos presentes en compuestos con interés biológico y/o sintético. La adición del grupo bencilo requiere la presencia de metales de transición como paladio (Esquema 71).^{146,147}



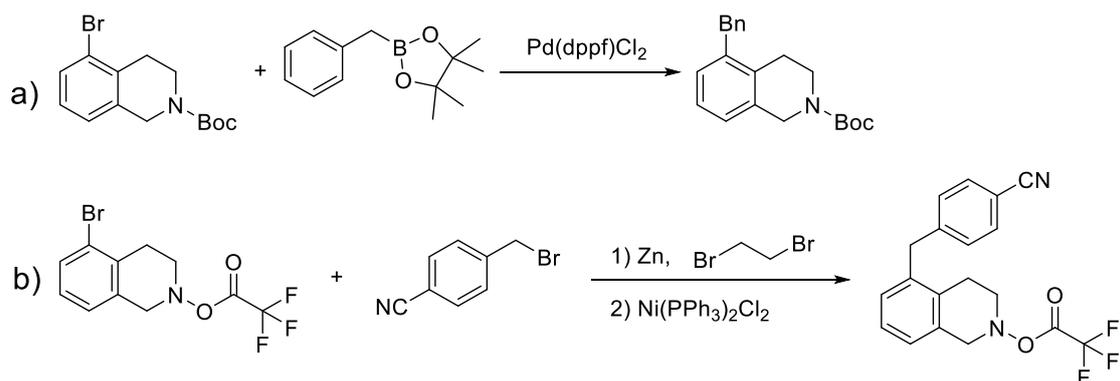
Esquema 71. Ejemplos de la obtención de pirazoles bencilados en presencia de paladio.

Estudios muy recientes muestran que en sistemas activados incluso se puede acceder a heteroarilos bencilados sin necesidad de catalizadores metálicos, como es el caso de los bencilindoles obtenidos por Lafzi *et al* (Esquema 72).¹⁴⁸



Esquema 72. Obtención de 1H-indoles 2-bencilados.

Si nos centramos en bencilaciones del anillo aromático de un sustrato de tipo THIQ, los ejemplos en la literatura son más bien limitados. Se pueden encontrar trabajos en los que llevan a cabo el acoplamiento mediante una reacción de Suzuki utilizando el éster borónico del pinacol (Esquema 73a),¹⁴⁹ una metodología aplicable a nivel industrial.¹⁵⁰ También está descrita la bencilación de este tipo de compuestos mediante una reacción de Negishi formando el zincato *in situ*,¹⁵¹ pero no abundan los precedentes.

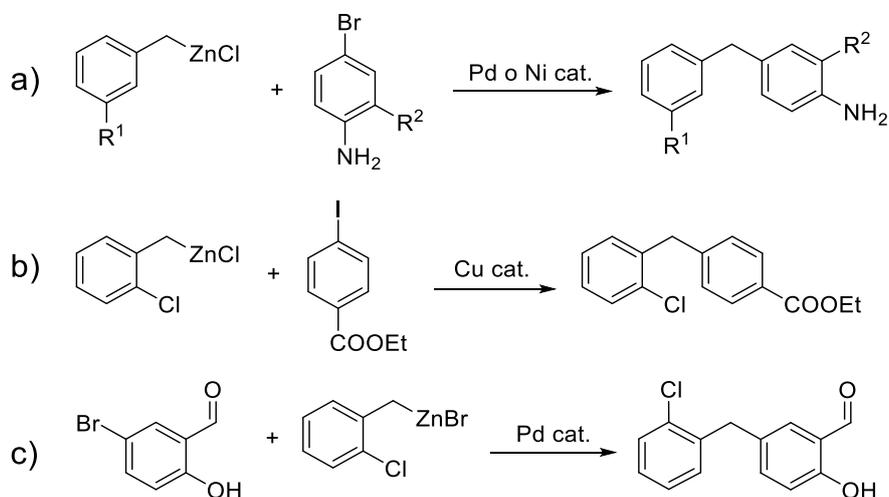


Esquema 73. a) Bencilación mediante una reacción de Suzuki. b) Bencilación mediante una reacción de Negishi.

1.4. Bencilación de sustratos aromáticos mediante reacciones de Negishi

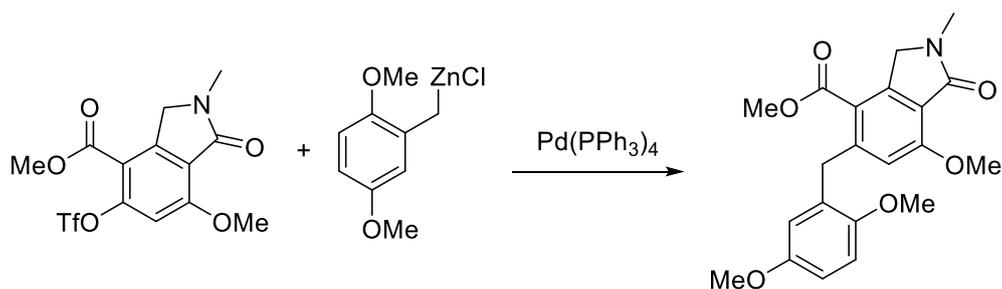
Para abordar la obtención de la impureza **1409-HC** se probaron varios métodos de bencilación aromática que no funcionaron correctamente. Finalmente, se consiguió bencilar la THIQ mediante una reacción tipo Negishi.

La alquilación de un anillo aromático mediante el uso de bromuro de bencilcinc ya fue descrita originalmente por el propio Negishi para la obtención de diarilmetanos.¹⁵² Desde entonces, se ha utilizado ampliamente para la formación de este tipo de compuestos, aprovechando su gran tolerancia a la presencia de grupos funcionales. Esto permite la obtención directa de diarilmetanos altamente funcionalizados conteniendo aminas,^{153,154} ésteres,¹⁵⁵ aldehídos,¹⁵⁶ etc. Avances posteriores han conseguido trasladar esta reacción a metodologías más modernas como es la química de flujo.¹⁵⁷



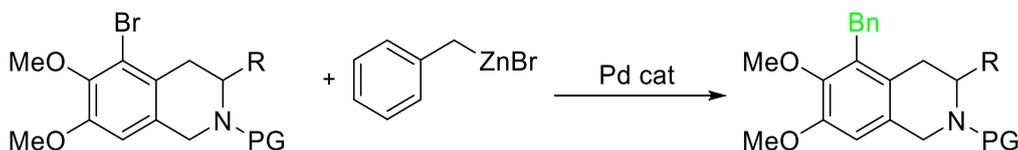
Esquema 74. Ejemplos de bencilaciones tipo Negishi que demuestran la tolerancia a distintos grupos funcionales.

Las bencilaciones mediante acoplamiento de Negishi también han sido utilizadas para la obtención de compuestos heteroaromáticos complejos,¹⁵⁸ así como en alguna síntesis total (Esquema 75).¹⁵⁹



Esquema 75. Bencilación de Negishi en la obtención de un intermedio clave en la síntesis total de la Lactonamicina.¹⁵⁹

A pesar de la variedad de precedentes disponibles en la literatura, cuando el sustrato es una THIQ el resultado de la búsqueda es mucho más limitado, siendo difícil encontrar referencias de este tipo de bencilaciones. Tampoco se encuentran precedentes de la bencilación de estructuras del tipo veratrol (1,2-dimetoxibenceno). Por tanto, no resultaba evidente la bencilación de un sustrato que combinaba ambas características mediante una reacción de Negishi (Esquema 76). Se decidió ensayar la metodología desarrollada y optimizada en otros sustratos para determinar su utilidad sintética.



Esquema 76. Reacción de bencilación propuesta para la obtención de la impureza del Moexipril.

Cabe mencionar que durante todo el desarrollo del presente capítulo no se comprobó en ningún momento si la estereoquímica del compuesto se había visto comprometida en alguna de las etapas. Se asumió que se trabaja con el enantiómero, y que las reacciones llevadas a cabo no habían afectado a la integridad estructural de éste.

2. REACCIONES SIN PROTECCIÓN EL GRUPO AMINO

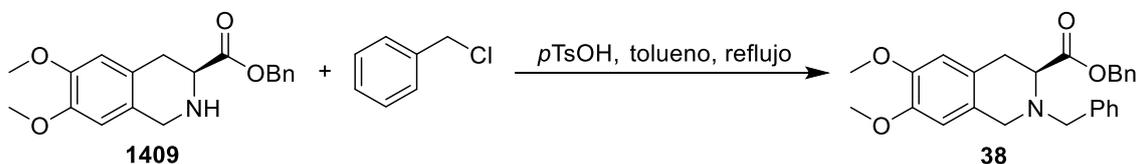
Las aminas son compuestos con carácter nucleófilo que pueden actuar como base de Brønsted. No pueden considerarse grupos funcionales inertes. El anillo de THIQ contiene una amina secundaria, y éramos conscientes de que era una apuesta arriesgada intentar ciertas reacciones sin protegerla ya que podría dar lugar a reacciones secundarias. No obstante, el antecedente de la formación de la impureza en la empresa hacía pensar que la posición aromática era suficientemente reactiva, por lo que tal vez fuera posible llevar a cabo reacciones sin necesidad de bloquear el nitrógeno. Con esta idea en mente probamos de bencilar el anillo mediante la alquilación directa, o bien mediante la introducción de un grupo benzoílo y su posterior reducción.

La empresa pudo suministrar los precursores **1403-HCl** y **1409-HCl**, no siendo necesaria la construcción del anillo de THIQ. Para obtener el compuesto **1409** (base libre), se suspendió la sal en DCM y se trató con solución acuosa saturada de NaHCO_3 bajo agitación vigorosa. Tras unas extracciones se obtuvo el compuesto **1409** con rendimientos excelentes.

2.1. Alquilación

Dado que la impureza aparecía en la esterificación de **1403** con cloruro de bencilo y ácido *para*-toluensulfónico, se intentaron reproducir esas condiciones, utilizando

directamente el compuesto **1409** porque interesaba que el éster ya estuviera formado. Al analizar por RMN de ^1H el crudo obtenido se pudo observar la formación de un compuesto dibencilado. Lamentablemente correspondía al derivado *N*-bencilado **38**, el cual también había sido aislado y caracterizado por la empresa en un primer intento de obtener la impureza.

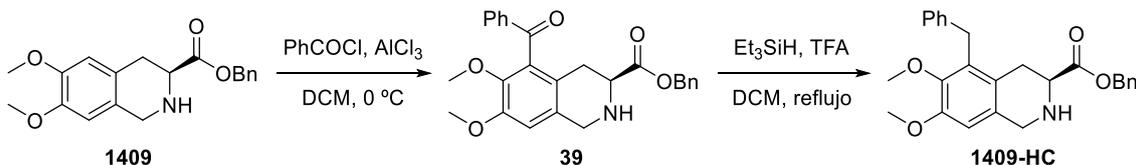


Esquema 77. Al intentar reproducir el resultado obtenido por Esteve Química se obtuvo el compuesto **38**.

Es posible que alguno de los factores del trabajo a escala de planta piloto (cantidades, concentración, una posible impureza arrastrada que pueda actuar como catalizador...) llevara a la obtención de la impureza **1409-HC** en un inicio y el resultado no sea reproducible a escala de laboratorio.

2.2. Acilación de Friedel-Crafts

Si se consiguiera benzoilar el anillo aromático en la posición deseada, la reducción del grupo carbonilo conduciría al producto deseado. Se encontró un trabajo donde realizaban precisamente este tipo de transformaciones mediante una acilación de Friedel-Crafts seguida de una reducción con Et_3SiH y TFA,¹³⁸ y probamos a reproducirlo con nuestro sustrato (Esquema 78).

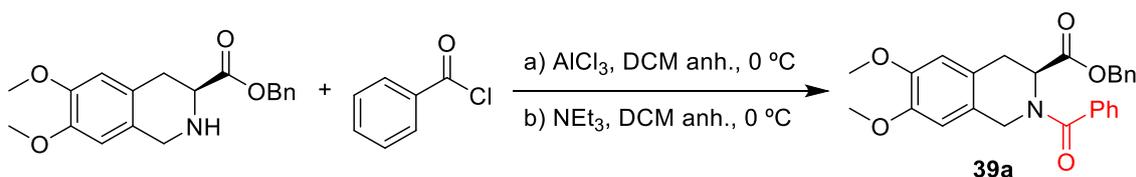


Esquema 78. Propuesta para la obtención de **1409-HC** mediante acilación.

2.2.1. Con AlCl_3

La acilación en presencia de un ligero exceso de AlCl_3 condujo al mismo resultado tanto con **1409** como su sal **1409-HCl**: en ambos casos el crudo mostraba la presencia de dos grupos de señales muy similares con incorporación de un grupo benzoílo en el espectro de RMN de ^1H . No obstante, no se observaba la pérdida de ninguna señal aromática y la CCF sólo mostraba una mancha pese a probar diferentes eluyentes. Los resultados parecían señalar a la formación del producto *N*-benzoilado **39a**, en ambos casos con un rendimiento del 50%.

Para corroborarlo, se buscó la acilación del nitrógeno con trietilamina y cloruro de benzoílo. Se demostró que el producto obtenido anteriormente correspondía al *N*-benzoilado ya que mostraba el mismo espectro de RMN, y que los grupos de señales correspondían a los rotámeros del nuevo enlace amida generado en la molécula.



Esquema 79. Intento de benzoilación que conduce al compuesto *N*-benzoilado.

Dado que el ácido de Lewis se había añadido sobre el material de partida, se creía en la posibilidad de que el AlCl_3 se coordinase al carbonilo del éster y este hecho impidiera que la reacción funcionase de la forma esperada. Se procedió entonces a una nueva reacción cambiando el orden de adición. Se esperaba que si se dejaba reaccionar el cloruro de acilo con el ácido de Lewis antes de añadir el aminoéster se podría evitar la reacción secundaria obtenida con anterioridad. Inesperadamente, al probar la reacción siguiendo esta hipótesis, no se obtuvo ningún producto tras el tratamiento estándar con base, pero al acidificar y extraer la fase acuosa se detectó una pequeña cantidad del subproducto **40**, derivado de la *N*-acilación e hidrólisis del éster.

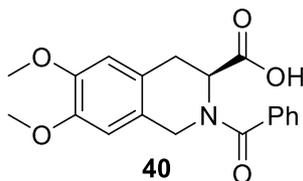


Figura 19. Compuesto obtenido en la acilación con AlCl_3 .

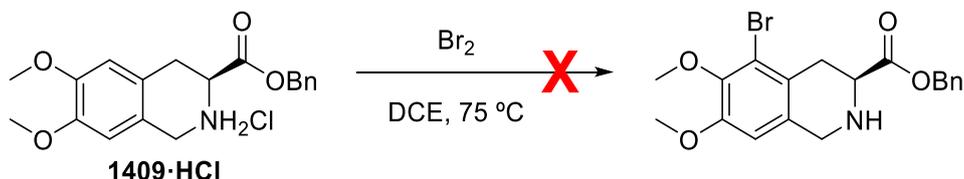
2.2.2. Con BF_3

Se realizó otro intento cambiando el ácido de Lewis. En este caso también se mezcló primero el cloruro de acilo con el BF_3 . Se esperaba que, al tener un mayor carácter aceptor de electrones, el BF_3 podría activar más efectivamente al cloruro de ácido. A pesar de ello, también se obtuvo el subproducto *N*-benzoilado **39a**. Quedó patente, pues, que la acilación no podía darse con el grupo amino libre y se descartó esta opción.

2.3. Bromación

La presencia de la amina en el sustrato había frustrado los primeros intentos de sustituciones aromáticas. No obstante, si se consiguiera insertar un bromo en la posición deseada sería más fácil poder alquilar selectivamente ese carbono mediante alguna reacción de acoplamiento. Con esta idea en mente se procedió a intentar bromar el aminoéster **1409** con NBS. El reactivo se añadió poco a poco, y se observó la aparición casi instantánea de un precipitado. Al aislar el sólido, el RMN de ^1H resultó ser idéntico al del material de partida **1409·HCl**. Cabe asumir que en nuestro caso se obtuvo el hidrobromuro.

Se probó a bromar la sal hidroclicórica, esta vez con Br_2 , añadiendo en caliente el bromo disuelto en DCE. Se obtuvo un compuesto diferente al material de partida pero que seguía conteniendo dos protones aromáticos en la estructura de THIQ. Se barajó la posibilidad de que se hubiera bromado el nitrógeno, pero no se llegó a realizar ninguna prueba adicional para comprobarlo. Se abandonó esta vía de acción.

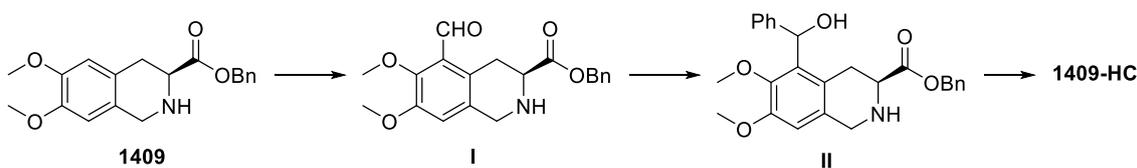


Esquema 80. Intento de bromación del aminoéster **1409·HCl**.

2.4. Formilación

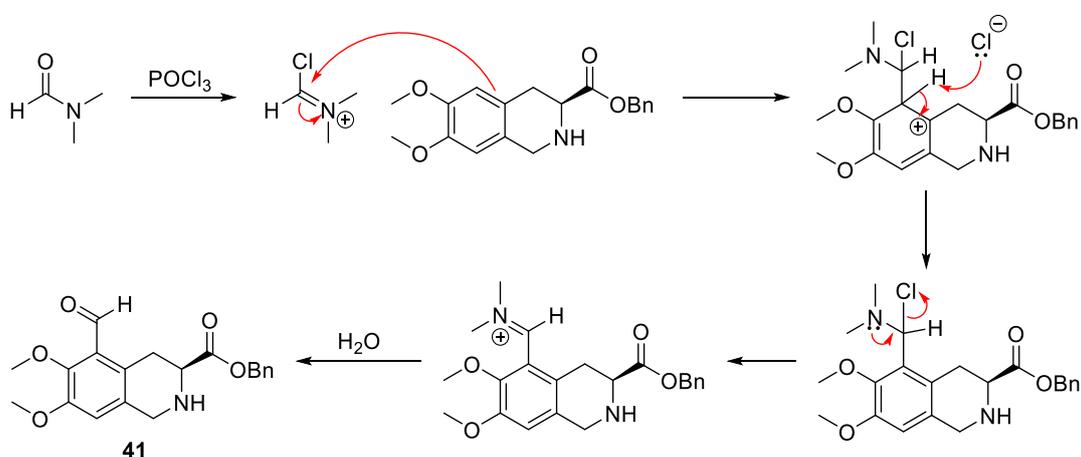
La introducción de un grupo formil ($-\text{CHO}$) en la posición aromática también permitiría acceder a la impureza, aunque alargando ligeramente la síntesis (Esquema 81). Una

vez se dispusiera del aldehído **I**, la inserción del fenilo generaría un grupo hidroxilo (intermedio **II**). Sería necesario entonces reducir el hidroxilo sin que se viera afectado ningún otro grupo funcional de la molécula. Pese a que la propuesta conllevaba riesgos decidimos darle una oportunidad.



Esquema 81. Propuesta de obtención de la impureza a través de un aldehído.

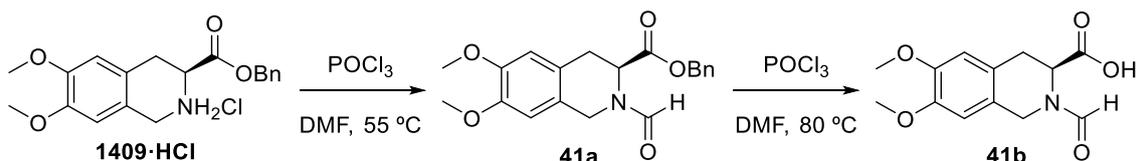
Se intentó la reacción siguiendo una metodología que utiliza POCl_3 en DMF. Es precisamente la DMF la que en presencia del reactivo se transforma en catión iminio activo (reactivo de Vilsmeier) que actúa como electrófilo frente al anillo aromático. La hidrólisis del catión iminio resultante conduce a la formación del aldehído **41** (compuesto **I** en el Esquema 81). Esta formulación también recibe el nombre de reacción de Vilsmeier-Haack.



Esquema 82. Mecanismo para la obtención del aldehído **41**.

Al probar esta reacción sobre la sal **1409-HCl**, pese a que la reacción como tal tuvo lugar, el producto obtenido no fue el esperado. En su lugar se obtuvo el análogo *N*-formilado **41a** (Esquema 83). De nuevo la reactividad del nitrógeno impedía que se diera la reacción en el anillo aromático.

A pesar del resultado negativo, se disponía de un compuesto con el nitrógeno bloqueado. Se intentó la formulación de nuevo utilizando como material de partida el compuesto **41a**, creyendo que sin la amina libre se podría conseguir introducir el grupo aldehído en la posición deseada. Sorprendentemente, se detectó la presencia exclusiva de alcohol bencílico. Al acidificar y extraer la fase acuosa se descubrió que el material de partida se había hidrolizado a ácido carboxílico (Esquema 83).



Esquema 83. Intentos de formulación del anillo aromático.

A la vista de que todas las reacciones con la amina libre habían fracasado, se aceptó que era necesaria la protección de la amina para intentar bloquear así su reactividad y poder evitar todos los problemas de regioselectividad y reacciones secundarias con los

que nos estábamos encontrando. Se abandonaron, pues, las reacciones con el grupo amino libre.

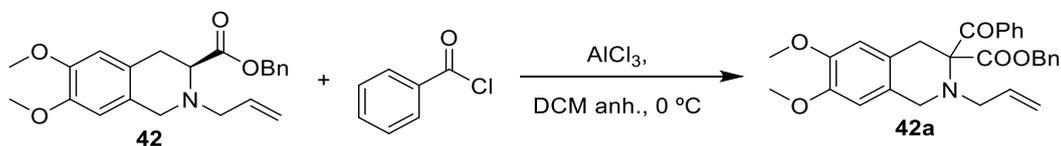
3. REACCIONES CON EL GRUPO AMINO PROTEGIDO: N-ALILO

Al buscar grupos protectores se consideraron aquellos que pudieran cumplir dos condiciones: que fueran ortogonales al éster bencilico y que fueran resistentes a las condiciones de reacción que pretendíamos probar.

La primera no era tan relevante como la segunda, que nos hizo descartar el grupo Boc desde un inicio ya que este grupo puede desprotegerse en presencia de ácidos de Lewis¹⁶⁰ y nuestra intención era volver a probar la alquilación o la acilación de Friedel-Crafts. Uno de los posibles candidatos era el grupo alilo ya que se desprotege selectivamente en presencia de Pd, lo que a priori lo hacía resistente frente a las condiciones que se tenían en mente.

La protección se llevó a cabo con bromuro de alilo en THF anhidro, pero se obtuvieron rendimientos bajos en todos los intentos realizados (el máximo obtenido fue del 44%). A pesar de ello, una vez se dispuso del producto protegido **42** se quiso probar la acilación de este sustrato.

El seguimiento de la reacción por CCF no mostró la desaparición del material de partida. En cambio, el RMN de ¹H del crudo obtenido mostraba la presencia mayoritaria de un compuesto diferente. No obstante, tras la cromatografía en columna para aislar dicho compuesto se recuperó el material de partida. Una hipótesis que explicaría estos resultados es que en el transcurso de la reacción se formara el subproducto **42a** debido al ataque del enol, formando un compuesto 1,3-dicarbonílico (Esquema 84). El espectro de RMN de ¹H concuerda con la formación de este compuesto, el cual sería inestable y podría degradar durante la cromatografía al material de partida de nuevo.



Esquema 84. Benzoilación de **42**.

Los bajos rendimientos durante la protección, unidos a este resultado un tanto desalentador, nos hicieron descartar el uso de este grupo protector.

4. REACCIONES CON EL GRUPO AMINO PROTEGIDO: ACETAMIDA

Acetilar el grupo amino pasó a ser la siguiente propuesta. El grupo acetamida es bastante robusto, pero puede hidrolizarse en condiciones suficientemente ácidas o básicas. Pese a que esto podría comprometer la integridad del éster bencilico, se preveía poder volver a esterificarlo si fuera necesario.

4.1. Protección

La protección de ambos materiales de partida suministrados por Esteve Química se llevó a cabo con cloruro de acetilo (destilado previamente a su uso). El aminoácido **1403-HCl**

se protegió siguiendo un procedimiento descrito para una THIQ casi idéntica que también contenía un ácido carboxílico,¹⁶¹ obteniendo así el compuesto **43**.

Por su parte, el aminoéster neutralizado **1409** se pudo acetilar con rendimientos excelentes en presencia de trietilamina para dar el compuesto **44**. Con los materiales de partida protegidos en mano se podía proceder a las pruebas de acilación y alquilación.

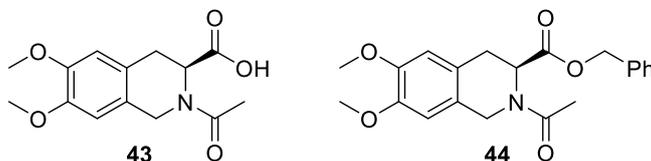


Figura 20. Estructura de los compuestos *N*-acetilados **43** y **44**.

4.2. Alquilación

4.2.1. Con $AlCl_3$

Se intentó la bencilación mediante una alquilación de Friedel-Crafts convencional tanto para el ácido **43** como para el éster **44**. En el primer caso se recuperó el material de partida sin reaccionar; en el segundo no se detectó producto ni material de partida en el crudo complejo obtenido. En ambos casos se añadió el material de partida en porciones sobre la mezcla de bromuro de bencilo y $AlCl_3$ con la intención de minimizar una posible coordinación entre el ácido de Lewis y nuestro compuesto, pero aun así la reacción no tuvo lugar.

4.2.2. Con $FeCl_3$

En la sección sin grupos protectores se probó con BF_3 , un ácido de Lewis más fuerte que el $AlCl_3$. En este caso decidimos probar con uno que fuera ligeramente más débil y observar cómo podría afectar esta característica a la reacción. Lamentablemente, al tratar el aminoéster protegido **44**, éste se recuperó intacto.

4.2.3. Con perclorato de plata

Para sistemas donde las alquilaciones típicas de Friedel-Crafts no dan buen resultado se ha estudiado el uso $AgClO_4$ como agente estequiométrico para llevar a cabo la reacción. El mecanismo que sigue es diferente al que se deriva del uso de $AlCl_3$, formándose el perclorato de alquilo inicialmente y siendo esta especie la que reacciona con el areno.¹⁶²

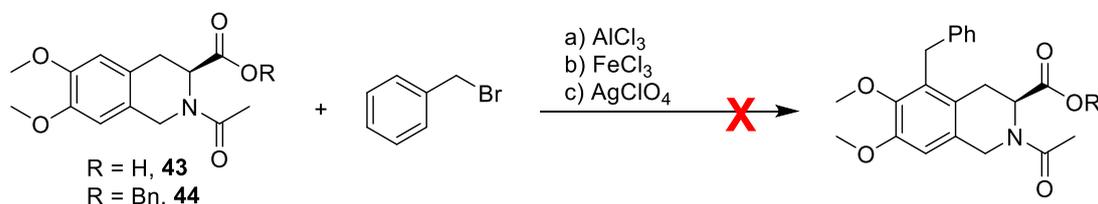
Se intentó aplicar esta metodología al éster **44** añadiendo exceso tanto de bromuro de bencilo (BnBr) como de $AgClO_4$, sin añadir disolvente para que el propio BnBr fuera quien disolviera el material de partida. Se obtuvo una mezcla heterogénea que se calentó para intentar mejorar la solubilización de los reactivos. El crudo que se obtuvo consistía en una mezcla compleja donde no se pudo detectar producto ni material de partida pese a intentar purificarlo por cromatografía en columna.

4.2.4. Prueba de estabilidad frente al ácido de Lewis

Sorprendía el hecho de encontrarnos con resultados tan opuestos. O bien se recuperaban intactos los materiales de partida o se obtenían crudos complejos donde resultaba imposible identificar ningún compuesto de interés. Por ello se quiso comprobar la estabilidad de los materiales de partida que se estaban utilizando frente al tricloruro de aluminio, el ácido de Lewis más recurrente durante las pruebas. Para ello ambos

compuestos protegidos (**43** y **44**) se trataron con un equivalente de AlCl_3 durante una hora. Se recuperaron prácticamente intactos, lo que indicaba que a priori el problema no provenía de cómo interaccionaba este compuesto con nuestro material de partida.

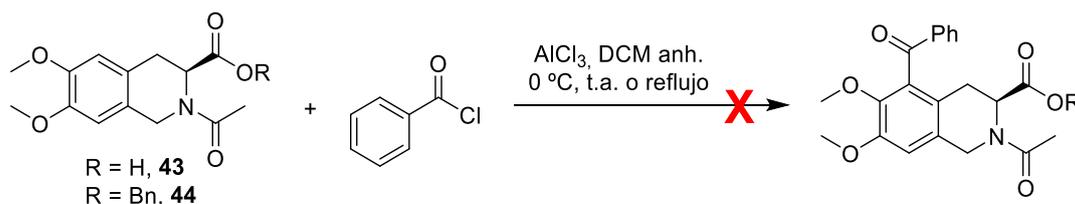
No obstante, debido a que no se había llegado a detectar siquiera el producto en ninguna de las pruebas (Esquema 85), se decidió dejar de lado los intentos de alquilación para centrarnos en otras alternativas.



Esquema 85. Intentos de bencilación del anillo de THIQ acetilado utilizando ácidos de Lewis.

4.3. Acilación de Friedel-Crafts

Los intentos de acilación de ambos sustratos *N*-acetilados condujeron siempre al mismo resultado a pesar de probar diferentes órdenes de adición y temperaturas. Por un lado, el material de partida (**43** o **44**) se recuperaba intacto. Por otro, se observaba la aparición de ácido benzoico derivado del cloruro de benzoilo.



Esquema 86. Intentos de benzoilación de THIQs acetiladas.

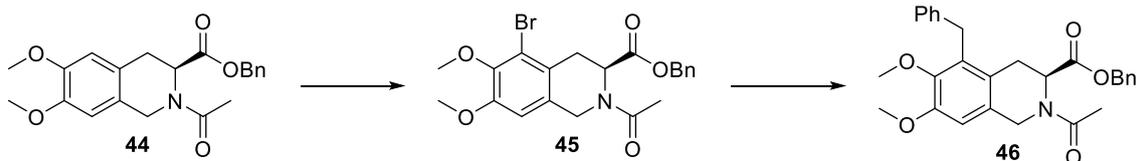
Aunque la alquilación o la acilación habrían sido sin duda los métodos más directos de obtención de la impureza, ningún intento había permitido la detección siquiera de trazas de producto mediante estas metodologías. Se abandonó así esta aproximación para explorar otras opciones que permitieran, aunque en más etapas sintéticas, llegar al producto deseado.

4.4. Formilación

Se decidió dar otra oportunidad a la reacción de formilación con POCl_3 en DMF. Se escogió como sustrato el ácido **43** debido a que con anterioridad se había observado hidrólisis del éster bencilico en el transcurso de la reacción. No obstante, tampoco esta vez se detectó ninguna señal de aldehído en el espectro de RMN del crudo obtenido, zanjando así esta vía de acción.

4.5. Bromación

Idealmente, si se consiguiera bromar selectivamente la posición deseada del anillo de THIQ del aminoéster protegido (o el aminoácido en su defecto), se podría dar un acoplamiento catalizado por algún metal que permitiera obtener el compuesto bencilado **46**. La desprotección del grupo amino por hidrólisis de la amida daría lugar a la impureza **1409-HC**. Pese a que el material de partida disponía de dos posiciones susceptibles en el proceso de bromación (o incluso más, si se tenía en cuenta el anillo aromático del éster bencilico), cabía esperar que la posición más reactiva fuera la deseada.



Esquema 87. Intermedios propuestos en la obtención de la impureza vía bromación.

4.5.1. Con NBS

Se realizó un primer intento de bromación con NBS, un compuesto que puede actuar como fuente de radicales Br \cdot . Un riesgo evidente de este reactivo es el hecho de que puede actuar también sobre posiciones bencílicas, y el sustrato escogido para la reacción (el compuesto **44**) disponía de 3 en total. Tras parar la reacción, el compuesto mayoritario que se aisló no correspondía al producto esperado. El análisis del RMN de ^1H obtenido parecía corresponderse al compuesto **47**, el cual se formaría debido a la bromación en el carbono 1 seguida de una posterior eliminación de HBr con ruptura del enlace C–N. Este resultado demostró que si se quería bromar el anillo de THIQ selectivamente era necesario un compuesto menos reactivo.

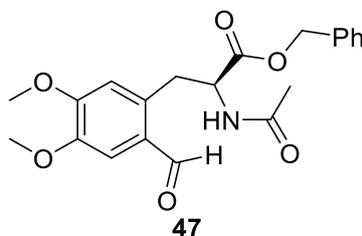
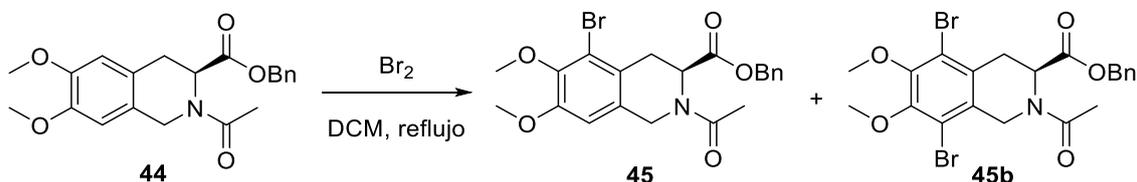


Figura 21. Propuesta del producto obtenido en el intento de bromación de **44**.

4.5.2. Con Br $_2$

El uso de bromo líquido se había probado con el compuesto **1409-HCl** sin éxito, por lo que se decidió probar primero con el aminoácido protegido **43**. Se esperaba que la bromación funcionara a temperaturas moderadas por lo que se llevaron a cabo dos pruebas sin calentar, recuperándose en ambas el material de partida intacto.

Este precedente nos llevó a calentar la mezcla a reflujo de DCM cuando se utilizó el aminoéster **44**. En estas condiciones se logró obtener una pequeña cantidad del compuesto deseado, aunque también se obtuvo una muestra del subproducto dibromado **45b**.



Esquema 88. Bromación de **44** utilizando bromo líquido.

El hecho de haber conseguido bromar la posición deseada nos animó a seguir trabajando sobre la reacción, modificando tiempo de adición del bromo, temperatura y tiempo total de reacción. El compuesto dibromado sólo se detectó en el primer caso, cuando se calentó la mezcla de reacción. En el resto de los casos se obtuvieron mezclas de **45**, **45a** y **45c**. De estos tres compuestos el deseado siempre estaba en una proporción ligeramente mayor al resto, lo que confirmaba que la posición 5 del anillo de

THIQ del sustrato era más reactiva. La formación de la isoquinolina **45c** presumiblemente se debía a la bromación bencílica seguida de una eliminación (muy favorecida debido a la conjugación), pero este compuesto podía ser eliminado fácilmente mediante lavados con ácido.

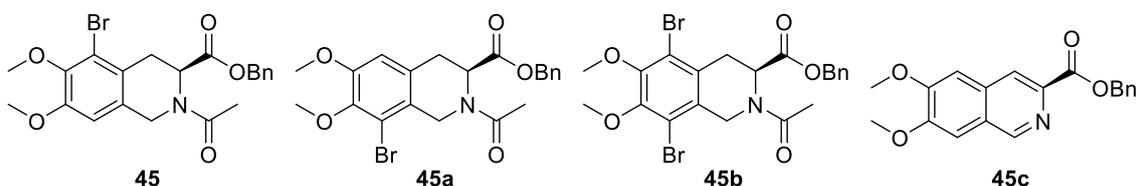


Figura 22. Compuestos obtenidos en el proceso de bromación con Br₂.

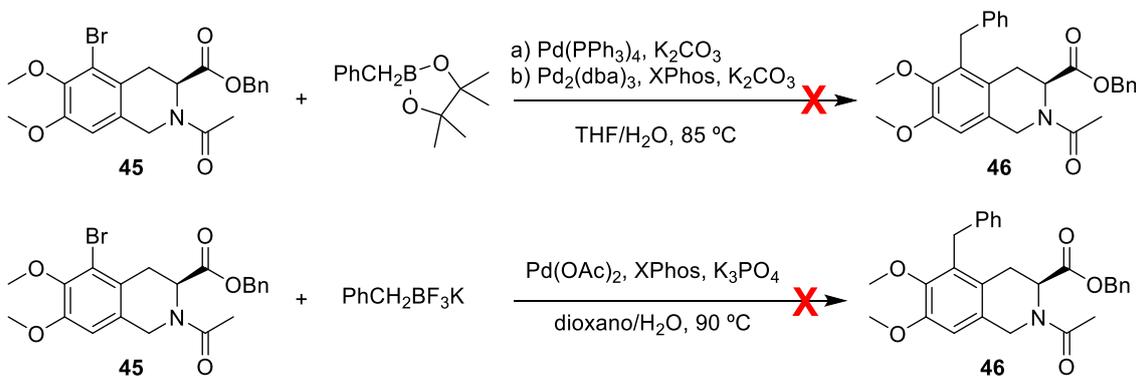
4.5.3. Con tribromuro de piridinio

Tras varias pruebas con bromo, los rendimientos no llegaron a ser altos y en general se recuperaba parte del material de partida. También se probó con una fuente de bromo más manejable como es el tribromuro de piridinio. La reacción se probó a t.a. para que las condiciones fueran suaves, pero el compuesto que se recuperó tras la purificación del crudo fue la isoquinolina **45c**, por lo que se descartó el uso de este reactivo. Se mantuvo, por tanto, el Br₂ como agente de bromación aunque todavía quedaba margen para la optimización de las condiciones. No obstante, se disponía de una cantidad suficiente del compuesto **45** para poder comenzar a hacer pruebas de bencilación.

4.6. Acoplamiento del compuesto bromado

4.6.1. Reacciones con derivados del ácido borónico y el ácido bórico

Los primeros intentos de bencilación fueron con reactivos de boro mediante reacciones de tipo Suzuki (Esquema 89).



Esquema 89. Intentos de bencilación mediante reacciones tipo Suzuki.

Se encontró un trabajo en el que bencilaban un compuesto de tipo bromoveratrol (1-bromo-2,3-dimetoxibenceno) mediante el uso del éster de pinacol del ácido bencilborónico en presencia de paladio catalítico.¹⁶³ Al intentar reproducir estas condiciones con nuestro compuesto **45**, utilizando Pd(PPh₃)₄ como catalizador, no se obtuvo el producto esperado y se recuperó parte del material de partida.

En un nuevo intento se cambió el catalizador de paladio por Pd₂(dba)₃, con XPhos como ligando. En esta ocasión, se recuperó cerca del 50% del material de partida y se obtuvo una pequeña cantidad del compuesto **44** fruto de la pérdida del bromo en la posición aromática.

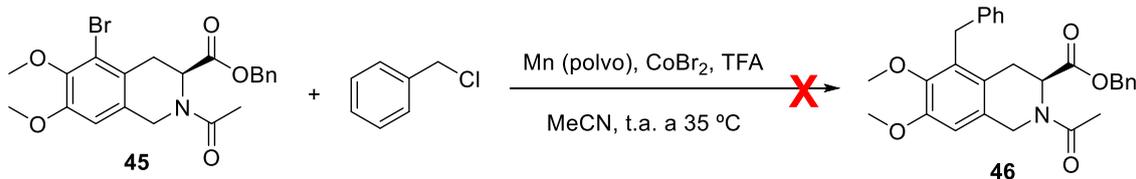
Disponíamos también de benciltrifluoroborato de potasio, otro reactivo bencilante. En la literatura se pueden encontrar trabajos donde utilizan este reactivo en sustratos aromáticos, y basándonos en uno de ellos probamos el acoplamiento para nuestro sistema.¹⁶⁴ Sorprendentemente se obtuvo el mismo resultado que para el caso anterior, en el que destacaba la pérdida parcial del bromo. Este hecho demostraba que al menos cierta cantidad de sustrato llegaba a dar la adición oxidante sobre el paladio, pero que la transmetalación con el reactivo de boro no tenía lugar. El intermedio metalado de paladio se hidrolizaba dando lugar el compuesto **44**.

La reactividad de los compuestos de boro no era suficiente en nuestro caso, por lo que decidimos probar otros sistemas con metales menos convencionales.

4.6.2. Reacciones con otros metales

4.6.2.1. Con cobalto y manganeso

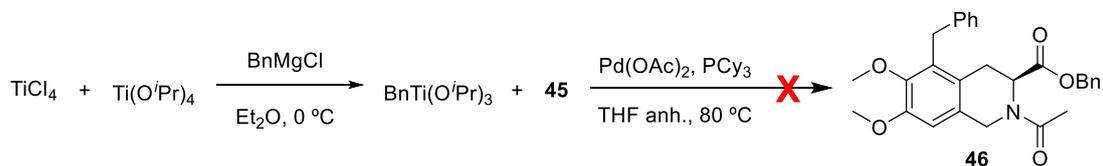
También es posible la formación de diarilmetanos por acoplamiento de un bromuro de arilo con mesilato de bencilo en presencia de CoBr_2 y Mn.¹⁶⁵ Se intentó aplicar esta metodología a nuestro sistema, a pesar de que no disponíamos del mesilato y la reacción se llevó a cabo con BnCl. No se observó ningún avance en la reacción por CCF, y tras varias horas los materiales de partida se recuperaron intactos.



Esquema 90. Intento de bencilación del compuesto **45** con manganeso y bromuro de cobalto.

4.6.2.2. Con titanio

También está descrito que es posible bencilar bromoarenos o bromoheteroarenos mediante el uso de un reactivo de Ti(IV) que contenga el grupo bencilo.¹⁶⁶ Dicho reactivo se puede preparar fácilmente: la mezcla de TiCl_4 y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ produce *in situ* $\text{TiCl}(\text{O}^i\text{Pr})_3$, el cual puede reaccionar con cloruro de bencilmagnesio para formar $\text{BnTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$. Esta especie reactiva se hizo reaccionar con **45** en presencia de Pd(II) y triciclohexilfosfina en cantidades catalíticas durante toda una noche, pero se recuperó el material de partida intacto.

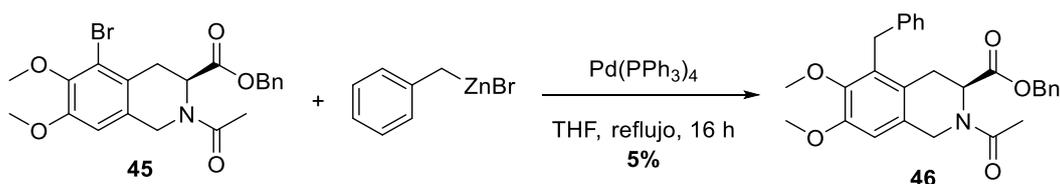


Esquema 91. Intento de bencilación con benciltriisopropóxido de titanio.

4.6.3. Reacción con bromuro de bencilcinc

Tal y como se comenta en la introducción, se puede encontrar un gran número de bencilaciones de anillos aromáticos mediante reacciones de Negishi en la literatura, pero no sobre sistemas de THIQ, lo que no era muy alentador. No obstante, tras un primer intento de acoplamiento mediante el uso de una solución comercial de bromuro de bencilcinc (BnZnBr) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalizador se pudo detectar el producto deseado

en bajo rendimiento (Esquema 92), lo que representaba un primer resultado positivo sobre el que seguir trabajando.



Esquema 92. Bencilación de **45** mediante una reacción de Negishi.

Se realizaron varias pruebas modificando tiempo y equivalentes de reactivos para intentar incrementar la cantidad de producto obtenida, pero incluso calentando durante tiempos largos de reacción no se observaba mejora en los resultados. Tampoco mejoró al probar a cambiar el catalizador de Pd utilizado (por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) ni añadiendo una cantidad estequiométrica de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

No fue hasta la implementación del uso del microondas que se logró obtener un resultado aceptable. Mediante el uso de esta técnica, en apenas 3 h no se detectaba material de partida, y el rendimiento subió hasta un gratificante 50% pudiendo así disponer por fin de una muestra del compuesto bencilado **46**. El uso de microondas había estado vetado en los capítulos anteriores debido a que no es posible aplicar estas condiciones a escala de planta piloto, pero en este caso el interés radicaba en la obtención del producto y no en las condiciones de la ruta sintética. Mediante una reacción de Negishi asistida por microondas habíamos conseguido bencilar satisfactoriamente nuestro anillo de THIQ.

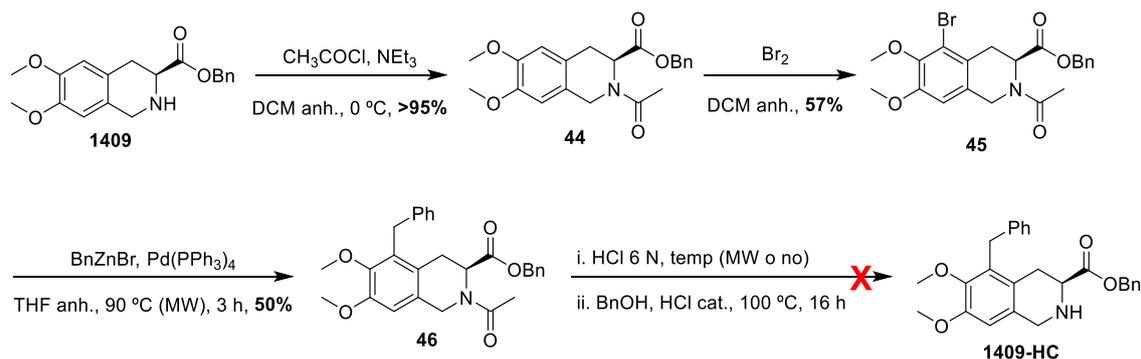
4.7. Intentos de hidrólisis del grupo acetamida seguida de esterificación

Una vez se dispuso de una pequeña cantidad del producto bencilado **46** se quiso probar a desproteger el grupo amino para asegurar la viabilidad de la ruta hacia el producto deseado.

Es bien conocido que las amidas tienden a ser más robustas que los ésteres, por lo que se podía esperar una doble hidrólisis en el transcurso de la desprotección. No queriendo arriesgarnos a que sólo se hidrolizara el éster y encontrarnos con un compuesto indeseado nos quisimos asegurar de la hidrólisis total. Se escogieron unas condiciones severas que se utilizan en química de péptidos para la hidrólisis de todos los enlaces amida que pueda haber en la molécula, basadas en el uso de HCl 6 N desgasificado, a 110 °C y durante 24 h. Estas condiciones se aplicaron a una muestra del compuesto **46**. Asumiendo que se disponía del aminoácido libre tras la reacción, se eliminó el disolvente para cambiarlo por alcohol bencilico e intentar directamente la esterificación del grupo carboxílico. Tras el tratamiento del crudo, desafortunadamente, no se detectó la presencia del producto **1409-HC** ni en la fase orgánica ni en la acuosa.

Se repitió la hidrólisis en condiciones mucho más severas gracias al uso del microondas. De nuevo supusimos que la primera etapa había tenido lugar y directamente se aplicaron condiciones de esterificación, pero con el mismo resultado que en el caso anterior. Cabía la posibilidad de que las condiciones fueran demasiado drásticas y el sustrato no las hubiera podido tolerar.

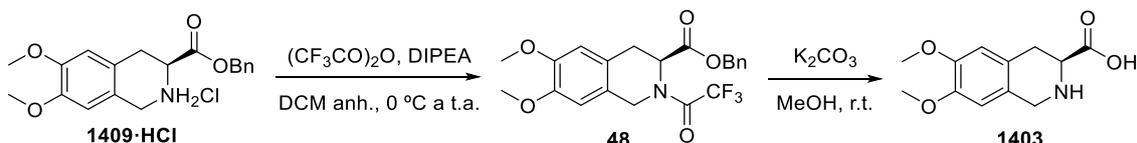
Nos habíamos quedado a las puertas de la obtención de la impureza, siendo la etapa de desprotección el escollo insalvable. En el Esquema 93 se muestra la ruta que dio mejores resultados y nos permitió acercarnos al compuesto deseado mediante el uso del grupo acetamida como protector.



Esquema 93. Principales resultados utilizando el grupo protector acetamida.

5. REACCIONES CON EL GRUPO AMINO PROTEGIDO: TRIFLUOROACETAMIDA

Cabe mencionar que el grupo trifluoroacetamido ya había sido considerado anteriormente e incluso se hizo una prueba con él al inicio del proyecto (Esquema 94). La protección se podía llevar a cabo fácilmente a partir del compuesto **1409-HCl** sin necesidad de neutralizarlo previamente, obteniendo el compuesto protegido **48** con muy buen rendimiento. No obstante, en una primera prueba de desprotección en condiciones básicas con este compuesto se observó también la hidrólisis del éster, obteniendo el aminoácido **1403**.



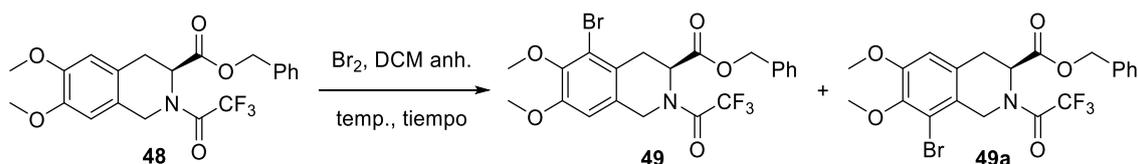
Esquema 94. Prueba de hidrólisis de la trifluoroacetamida **48**.

Este resultado nos hizo descartar inicialmente este grupo protector por no ser ortogonal al éster. Sin embargo, teniendo en cuenta que en la ruta sintética antes propuesta la última etapa consistía en una hidrólisis total seguida de una esterificación (Esquema 93), este grupo protector volvió a tener interés debido a la presunta facilidad con la que se podría dar la última transformación.

Se rescató así el uso de trifluoroacetamida para seguir una secuencia sintética análoga a la que se probó con el grupo acetamida. Además, se comenzó a trabajar también a escala de gramo o multigramo con todas las etapas para poder obtener una cantidad suficiente de la impureza deseada. La protección con anhídrido trifluoroacético funcionaba con rendimientos excelentes a escala multigramo, y se procedió con la bromación con el sustrato protegido.

5.1. Bromación

La reacción se llevó a cabo en DCM anhidro, añadiendo poco a poco el bromo disuelto en más DCM sobre el compuesto **48** tal y como se hizo en la sección anterior. No obstante, intentando minimizar la formación del producto de bromación en la posición indeseada, se estudió un proceso de optimización en el que la temperatura acabó por bajarse a $-30\text{ } ^\circ\text{C}$ (Tabla 22).



Entrada	48 (g)	Temp (°C)	Tiempo (h)	49	49a
1	0.40	t.a.	18	26%	19%
2	0.18	0 a t.a.	16.5	42%	26%
3	0.89	-20 y t.a.	5 + 2.5	49%	26%
4	6.80	-30	6	56%	35%

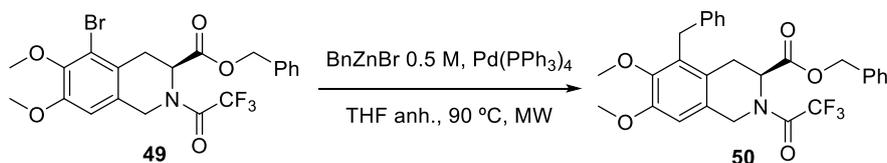
Tabla 22. Resultados de las diferentes pruebas de bromación modificando la temperatura.

No fue posible evitar la formación del subproducto **49a**, pero se logró una relación entre ambos compuestos de 2:1 en el mejor de los casos. Además, el rendimiento del producto **49** rondaba el 50% en casi todos los intentos, lo que considerábamos un resultado aceptable. Este resultado también se obtuvo a escala multigramo (Entrada 4).

En todas las reacciones se detectó también la presencia de la isoquinolina **45c**, pero este compuesto podía separarse fácilmente de los productos bromados **49** y **49a** en las condiciones cromatográficas encontradas para la purificación sin necesidad de los lavados con ácido. Debido a que este compuesto no tenía ningún interés no se aisló ni cuantificó en ningún caso.

5.2. Acoplamiento con bromuro de bencilcinc

La reacción se llevó a cabo en el microondas, añadiendo un exceso de una solución comercial de BnZnBr y utilizando Pd(PPh₃)₄ como catalizador. Se probó a diferentes escalas (Tabla 23), siendo 1 gramo de material de partida la carga máxima que permitía el vial de reacción (Entrada 4). Aunque los rendimientos oscilaban entre el 50 y el 80%, en general eran buenos y permitieron acumular una cantidad aceptable del compuesto bencilado **50** para su posterior desprotección.



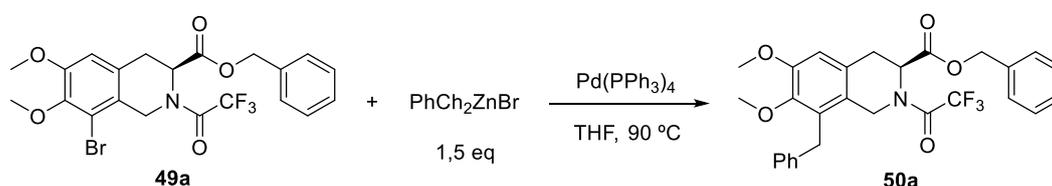
Entrada	49 (mg)	Tiempo (h)	Rdto
1	85	3	80%
2	120	3.7	77%
3	520	3.25	75%
4	1000	3.25	51%

Tabla 23. Bencilaciones con uso de microondas.

5.2.1. Optimización de la reacción de acoplamiento

El uso del microondas había permitido la obtención del producto en tiempos cortos y con buenos rendimientos. Debe destacarse que los acoplamientos de Negishi convencionales suelen requerir tiempos largos de reacción, y en nuestro caso habíamos logrado llevar a cabo la reacción en 3 h. Aunque calentar la mezcla seguía siendo un requisito, quizás fuera posible mejorar aún más las condiciones encontradas. Una optimización de la reacción no sólo sería útil para nuestra síntesis, sino que podría establecer un protocolo general de bencilación aplicable a otros sustratos.

Se escogió para la optimización el compuesto **49a** ya que no tenía ningún interés sintético para el proyecto, y sobre él se analizaron varios factores (Tabla 24). Por un lado, la carga de catalizador para asegurar el límite mínimo (incluso sin llegar a añadirlo, Entrada 7). Por otro lado, la necesidad o no del uso de microondas. Para comprobar este factor se hicieron pruebas tanto a reflujo de THF (Entrada 4) como en un vial sellado, de forma que la reacción se llevó a cabo a presión (a 90 °C, Entrada 5).



Entrada	mol% cat	Condiciones	Tiempo (h)	Rdto
1	2.5%	MW	3	87%
2	0.2%	MW	3	84%
3	0.1%	MW	4	80%
4	0.1%	Térmicas, reflujo	8.25	55%
5	0.1%	Térmicas, alta presión	4.25	80%
6	0.05%	MW	5	0%
7	0%	MW	3	0%

Tabla 24. Pruebas de la optimización de la bencilación vía Negishi con **49a**.

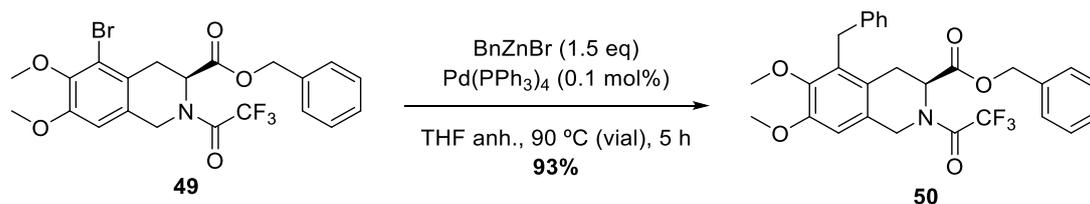
De forma inesperada, se obtuvo el mismo resultado con el uso de microondas que térmicamente a alta presión, demostrando que el microondas no era estrictamente necesario. Se puede remarcar el buen rendimiento obtenido en tan poco tiempo y con una carga de catalizador tan baja (Entrada 5).

En definitiva, se habían encontrado unas condiciones que presentaban un atractivo suficiente como para querer comprobar su eficacia en otros sustratos.

5.2.2. Bencilación del compuesto 49 en las condiciones optimizadas

Animados por los últimos resultados, pasamos a probar las condiciones térmicas de alta presión con nuestro sustrato de interés, el compuesto **49**. Además, esta metodología permitía superar la limitación de escala que el microondas presentaba. Se llevó a cabo

la reacción con casi 3 gramos de bromuro de arilo, y se obtuvo el producto deseado tras la purificación con un rendimiento del 93%, con diferencia el mejor hasta el momento.



Esquema 95. Bencilación a escala multigramo en condiciones térmicas de alta presión.

5.3. Primeras pruebas de desprotección

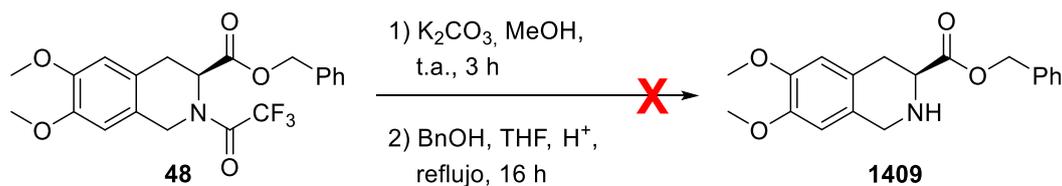
5.3.1. Hidrólisis en medio ácido

Sabíamos que el grupo protector tfluoroacetamido podía eliminarse en medio básico pero afectaría también al éster bencilico. Se desconocía si se podía hidrolizar la amida también en medio ácido, y se realizó una prueba en presencia de alcohol bencilico para intentar minimizar así la posible hidrólisis del grupo éster. Tras toda una noche a reflujo de THF en presencia de HCl se recuperó el material de partida intacto, demostrando que el grupo protector era robusto frente a medio ácido.

5.3.2. Hidrólisis en medio básico

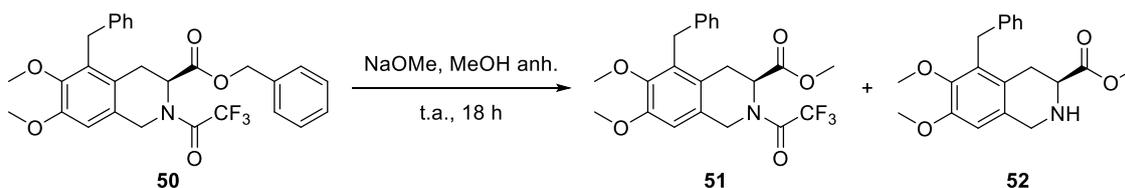
Se encaró entonces el problema de la hidrólisis con la misma filosofía que en la desprotección del grupo acetamida: si se detectaba hidrólisis total se procedería con la esterificación del producto obtenido.

Inicialmente se realizó una prueba con el compuesto **48** en metanol utilizando exceso de K_2CO_3 , y tras pocas horas la presencia de alcohol bencilico demostraba la hidrólisis del grupo éster. Sin comprobar si realmente se disponía del aminoácido totalmente hidrolizado se intentó esterificar inmediatamente después, pero no se detectó la formación del producto esperado.



Esquema 96. Primera prueba de desprotección en medio básico con el compuesto **48**.

De manera similar se intentó desproteger el producto bencilado de interés **50** en metanol en presencia de NaOMe. Como ya esperábamos, el éster mostró mayor labilidad que la amida, provocando que se obtuvieran los compuestos transesterificados **51** y **52**, con la amina protegida y desprotegida respectivamente (Esquema 97). Era necesario encontrar unas condiciones donde se pudiera evitar este tipo de reacción secundaria.



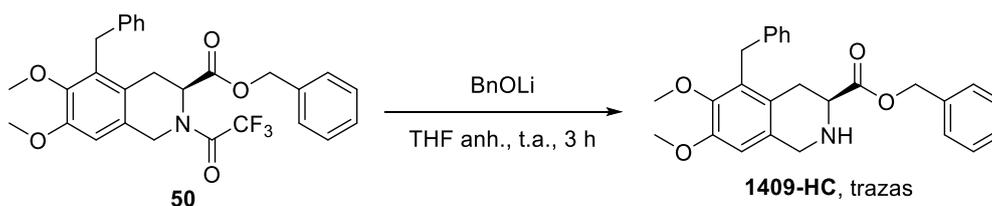
Esquema 97. Resultado de la prueba de desprotección de **50** con NaOMe.

5.3.3. Desprotección utilizando bencilóxido de litio

Si la transesterificación del apartado anterior era debida a la presencia de metóxido, se creía posible poder llevar a cabo la desprotección selectiva en presencia del alcóxido derivado del alcohol bencílico.

Con esta idea en mente se realizaron unas primeras pruebas de desprotección del compuesto sin bencilar **48** en presencia de BnOH/BuLi, pudiendo detectar el aminoéster libre **1409** aunque en bajo rendimiento.

Este resultado nos animó a probar esta metodología con el sustrato de interés **50**. A pesar de que se detectó la presencia del producto deseado, era el componente minoritario de la mezcla obtenida y no se pudo aislar. Se decidió seguir buscando un método de desprotección más eficaz.



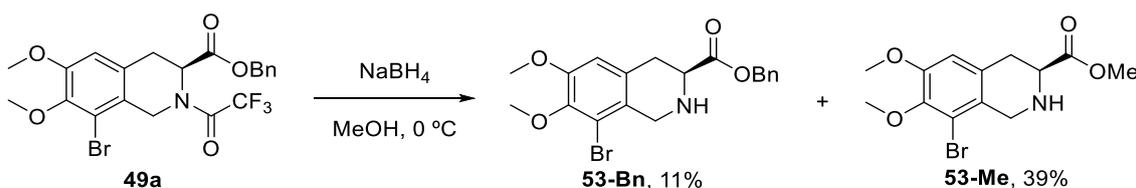
Esquema 98. Desprotección de **50** con bencilóxido de litio.

5.3.4. Desprotección con borohidruro de sodio

5.3.4.1. Desprotección en metanol

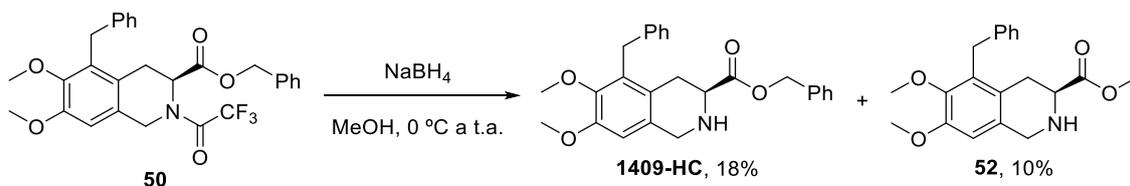
Paralelamente a las pruebas con alcóxidos de litio, se había encontrado un trabajo donde hidrolizaban una trifluoroacetamida secundaria con NaBH₄ para liberar la amina secundaria correspondiente. La desprotección estaba descrita con un aminoácido altamente funcionalizado y resultaba selectiva para la trifluoroacetamida,¹⁶⁷ y se decidió probar con nuestra molécula.

La primera prueba fue con el compuesto **49a** para explorar estas condiciones. Tras 3.5 h en metanol a 0 °C se obtuvo una muestra del compuesto desprotegido deseado **53-Bn**, pero también como mayoritario el producto de transesterificación **53-Me**.



Esquema 99. Prueba inicial de desprotección con NaBH₄.

Se realizaron dos pruebas en metanol con el compuesto de interés **50**. Cabe destacar que en ambas al bajar la temperatura precipitaba el material de partida y no se conseguía volver a solubilizarlo. Este hecho provocó que un 50% del material de partida se recuperara intacto. En ambos casos, además, se obtuvo el subproducto **52** fruto de la desprotección y transesterificación (como ya se había visto también en el tratamiento con base), pero sólo en una de las pruebas se obtuvo una pequeña cantidad del producto deseado (18%, Esquema 100).



Esquema 100. Prueba de desprotección de **50** con NaBH_4 .

5.3.4.2. Desprotección en alcohol bencilico

Para intentar evitar la transesterificación resultaba obvia la necesidad de suprimir el uso de metanol como disolvente. En una primera prueba se llevó a cabo la reacción en THF anhidro y se añadió un ligero exceso de alcohol bencilico, siguiendo la misma lógica que en las pruebas con BuLi. Lamentablemente no se obtuvo el producto deseado.

Se intentó de nuevo, pero disolviendo el producto bencilado **50** en la mínima cantidad de alcohol bencilico anhidro y añadiendo el reductor en frío sobre la disolución. Tras purificar el crudo obtenido mediante cromatografía en columna se obtuvo una pequeña muestra del producto **1409-HC**, pero una cantidad nada despreciable del subproducto de reducción **54**.

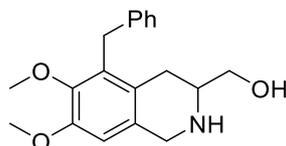


Figura 23. Estructura del subproducto de reducción **54**.

5.3.4.3. Prueba de transesterificación

Una estrategia obvia era revertir la formación del éster metílico, ya fuera puro o en las mezclas donde se formaba, mediante transesterificación. Para ello se trató el éster metílico desprotegido **52** con alcohol bencilico en presencia de H_2SO_4 catalítico. La reacción se intentó a reflujo de tolueno en un sistema provisto de un condensador Dean-Stark para asegurar eliminar el metanol que se liberaría en el transcurso de la transesterificación. No obstante, el sustrato resultó ser resistente a estas condiciones y tras varias horas se recuperó el material de partida intacto.

Que no fuéramos capaces de transformar con cierta facilidad el éster metílico **52** en el éster bencilico **1409-HC** nos hizo querer evitar la formación del éster metílico. Apostamos por probar una estrategia más drástica para abordar la desprotección: la hidrólisis total.

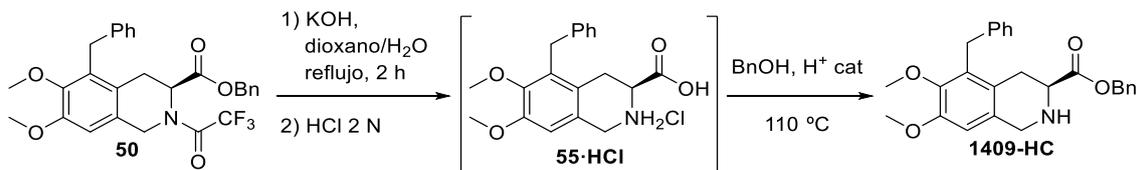
5.4. Hidrólisis total y esterificación

5.4.1. Primeras pruebas

Los resultados acumulados indicaban una alta labilidad del éster bencilico. No sólo era fácil de hidrolizar o transesterificar, sino que era más sensible que el grupo protector trifluoroacetamida. La sensibilidad del éster dificultaba encontrar unas condiciones selectivas de desprotección, por ello se decidió retomar la propuesta de hidrolizar las dos posiciones susceptibles de la molécula y esterificar de nuevo el aminoácido obtenido tal y como se planteó para el grupo acetamida.

Se hizo una prueba a pequeña escala aplicando las condiciones que se muestran en el Esquema 101. No se comprobó la formación del intermedio **55**, sino que se trató todo el

residuo obtenido en la hidrólisis como si el rendimiento hubiera sido cuantitativo. Tras la esterificación se obtuvo un 30% del producto final. Aunque el rendimiento no era elevado, permitía establecer un punto de partida sobre el que trabajar.



Esquema 101. Obtención de la impureza **1409-HC** mediante la hidrólisis total seguida de esterificación.

El mismo proceso se realizó a escala de 2 g del compuesto **50**. No obstante, tras la esterificación, se aisló apenas un 5% del producto deseado, resultado que difería mucho con el obtenido a pequeña escala. Se supuso que la esterificación no había tenido lugar y que el aminoácido había quedado en la fase acuosa, por lo que ésta se acidificó, se llevó a sequedad y el residuo resultante se sometió de nuevo a las condiciones de esterificación durante todo un fin de semana. Tras el tratamiento de la mezcla no se detectó la presencia de producto, y analizando la fase acuosa tampoco se identificó la presencia del material de partida o el intermedio **55**. Hubo que aceptar que tantos tratamientos ácido-base seguidos, la calefacción reiterada del compuesto o una mezcla de factores había podido causar la degradación del material.

5.4.2. Hidrólisis total y esterificación con TMSCl

Manteniendo la misma idea del apartado anterior, se realizó la hidrólisis total utilizando NaOMe en una mezcla MeOH/H₂O, y se aseguró por RMN de ¹H la presencia del aminoácido libre (en forma de hidrocloreuro tras el tratamiento con HCl, **55-HCl**). No se detectó la presencia de compuesto transesterificado como en otras ocasiones, si bien es cierto que la hidrólisis se llevó a cabo a reflujo y durante un tiempo largo de reacción en presencia de agua.

El aminoácido **55-HCl** se suspendió en una mezcla de tolueno/BnOH en condiciones anhidras. El alcohol, pese a no ser el disolvente mayoritario, estaba en exceso respecto al material de partida y se añadió también TMSCl. Este compuesto, en presencia de un alcohol, puede reaccionar con éste liberando HCl al medio de reacción. De esta forma se puede disponer de ácido en la mezcla de reacción pero con ausencia de agua en el sistema. Mediante esta metodología se pudo obtener cierta cantidad del producto deseado (alrededor de 300 mg), partiendo de casi 1 g. El rendimiento seguía sin ser bueno (42% en este caso), pero se había encontrado una metodología que mejoraba las anteriores y podría intentar reproducirse si fuera necesario.

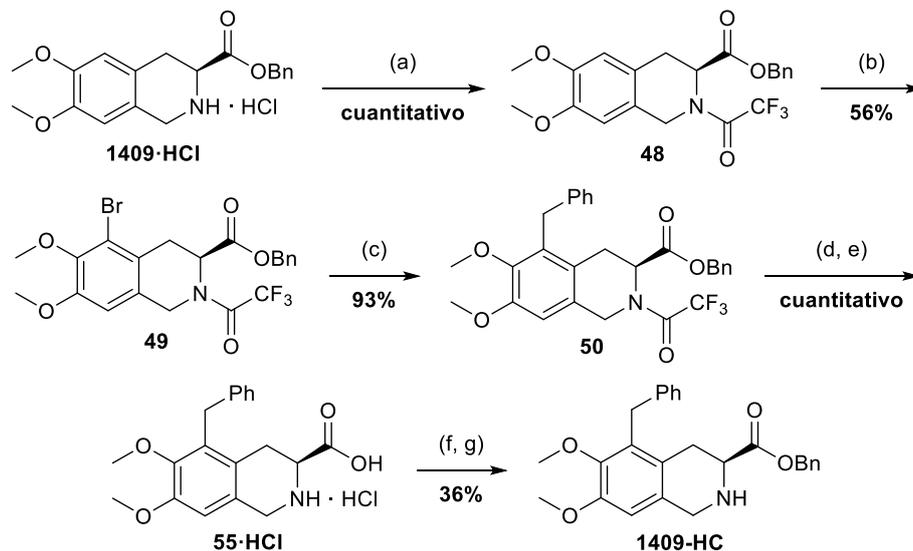
5.4.3. Hidrólisis total y esterificación de Fischer

La reacción anterior había permitido obtener una cantidad sustancial de la impureza **1409-HC**, y además se había podido comprobar que la hidrólisis total sí tenía lugar.

Se quiso volver a trabajar a escala multigramo para intentar obtener la cantidad necesaria de producto en una única reacción, pero se optó por cambiar el método de esterificación a uno más convencional: la esterificación de Fischer. Casi 4 gramos del compuesto **50** se sometieron a la hidrólisis total con NaOMe seguida de una esterificación de Fischer en tolueno/BnOH en presencia de H₂SO₄. En este caso la proporción de tolueno era menor que la de alcohol bencílico, y la presencia de este disolvente se consideró adecuada para poder arrastrar el agua formada y atraparla en un condensador Dean-Stark. Tras la neutralización del compuesto, con esta metodología, se pudo obtener 1.20 g (36%) del producto final con una pureza del 95%

que fue entregado a Esteve Química. Cabe mencionar que la impureza **1409-HC** presenta el aspecto de un aceite muy viscoso con facilidad para retener disolventes, y se comprobó que puede descomponer con el tiempo si no se guarda a baja temperatura, por lo que se entregó la muestra obtenida sin mayor purificación.

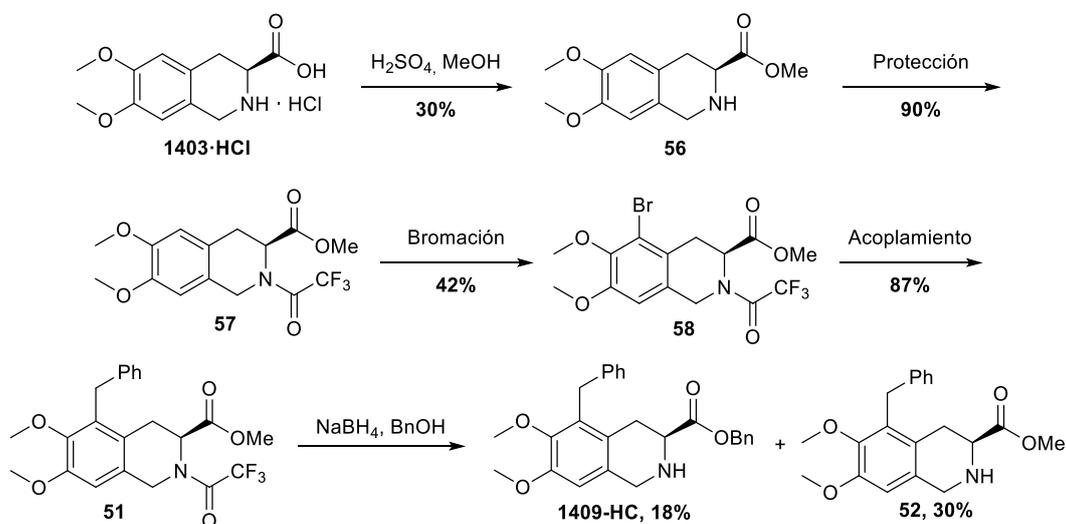
En el Esquema 102 se presenta la ruta sintética global y los resultados obtenidos a escala multigramo. En estas condiciones se pudo obtener un gramo total del compuesto **1409-HC**. El rendimiento global de la ruta fue del 19%, siendo la etapa de desprotección el mayor escollo a salvar.



Esquema 102. Condiciones para la obtención de la impureza **1409-HC**. (a) $(CF_3CO)_2O$, DIPEA, DCM anh., 0 °C a t.a. (b) Br_2 , DCM anh., -30 °C. (c) $BnZnBr$ 0.5 M, $Pd(PPh_3)_4$, THF anh., 90 °C en vial sellado. (d) NaOMe, MeOH/H₂O 9:1, reflujo. (e) HCl conc. (f) H_2SO_4 , BnOH/tolueno 5:1, reflujo. (g) Solución acuosa saturada de $NaHCO_3$.

5.5. Síntesis a partir del éster metílico

Paralelamente a los ensayos de desprotección que se estaban realizando con el compuesto **50**, en los cuales era fácil observar la aparición del derivado transesterificado, se propuso probar la misma secuencia sintética con el éster metílico en vez de bencilico.



Esquema 103. Resultados de la síntesis de la impureza a partir del éster metílico.

Se esperaba que las reacciones de protección, bromación y acoplamiento funcionaran de forma muy parecida a como lo habían hecho para el análogo bencilico. Debido a que no se disponía del éster metílico pero sí el aminoácido **1403-HCl** la ruta se inició en la esterificación de Fischer de este compuesto, que tuvo lugar con un rendimiento pobre en la única prueba realizada (30%). A pesar de ello, no se estudió más esta etapa.

Se trabajó a escala multigramo y, tal y como se esperaba, las etapas de protección, bromación y bencilación vía Negishi funcionaron con rendimientos similares al análogo bencilico. Para la etapa de bromación, además, también se obtuvo el subproducto de bromación en el carbono 8 del anillo de THIQ (compuesto **58a**).

Una vez se disponía del compuesto bencilado **51** (mediante las condiciones de acoplamiento optimizadas), se probó la desprotección con borohidruro de sodio en alcohol bencilico, con la esperanza de que el material de partida pudiera transesterificarse en el transcurso de la reacción. Pese a que la hipótesis no fue del todo desacertada, la transesterificación sólo ocurrió parcialmente y la cantidad que se obtuvo de la impureza **1409-HC** fue muy baja (18%).

Debido a que simultáneamente se habían seguido haciendo pruebas de desprotección con el éster bencilico **50**, y se había logrado obtener un gramo del producto deseado, no se siguió trabajando sobre esta ruta.

6. APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE BENCILACIÓN A OTROS SUSTRATOS

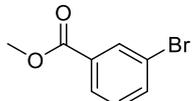
Tras los resultados tan positivos que presentaron las pruebas de acoplamiento en el microondas, en claro contraste con el resto de los intentos de bencilación probados, se pensó en extender el estudio a otros sustratos. Se había logrado una bencilación tipo Negishi sobre una THIQ, algo poco común en la literatura. Además, las condiciones encontradas parecían sobrepasar las típicas en estos tipos de acoplamientos (tiempos largos de reacción calentando), por lo que nuestras condiciones resultaban atractivas.

Se consideró que valía la pena extender la reacción a otros sustratos para valorar su robustez y tolerancia a diferentes grupos funcionales.

6.1. Bencilaciones antes de la optimización

El estudio se inició con dos sustratos con grupos funcionales diferentes: el benzoato de metilo (grupo éster) y el veratrol (grupos metóxido). Nuestros precedentes indicaban que el grupo éster en principio no se veía afectado (aunque en nuestra molécula este grupo funcional se encontraba más lejos de la posición reactiva) y que una estructura de tipo 1,2-dimetoxibenceno era reactiva frente a la bencilación tipo Negishi.

En el momento de realizar estas pruebas aún no se había optimizado completamente la reacción de bencilación, por eso las condiciones que aparecen son similares a las de la Tabla 24 y generalmente usando microondas.

Entrada	Sustrato	Pd(PPh ₃) ₄ (mol%)	Condiciones	Rdto
1		2.5	MW, 90 °C, 3 h	90%
2		2.5	Reflujo, 4 h	82%
3		0.1	MW, 90 °C, 4 h	88%

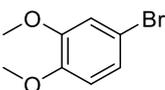
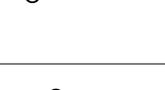
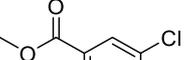
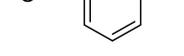
4		2.5	MW, 90 °C, 3 h	95%
5		2.5	Reflujo, 4 h	81%
6		0.1	MW, 90 °C, 4 h	77%
7		0.1	MW, 90 °C, 4 h	0%
8		1	MW, 90 °C, 4 h	0%

Tabla 25. Primeras pruebas de bencilación con otros sustratos.

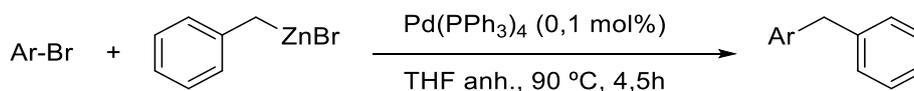
Los resultados obtenidos estaban en línea con los que se obtuvieron también para el sustrato **49**: el uso de microondas permitía la obtención de rendimientos altos en tiempos cortos, siendo mejor que el tratamiento en condiciones térmicas convencionales. Además, permitía el uso de una carga muy baja de catalizador sin una gran caída en el rendimiento de la reacción, que se mantenía entre bueno y muy bueno.

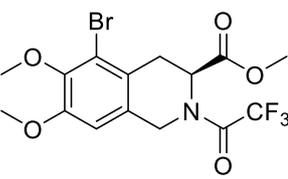
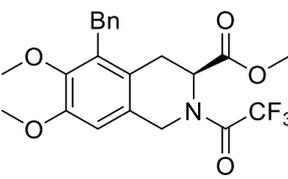
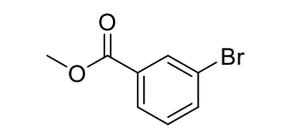
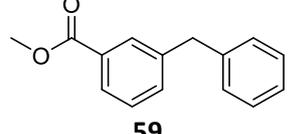
Se demostró la importancia del halógeno escogido: para el 3-clorobenzoato de metilo no se detectó reacción en ninguna de las dos pruebas realizadas, recuperándose el 100% del material de partida (Entradas 7 y 8). Esta limitación respecto al halógeno a sustituir es, de hecho, muy frecuente en los acoplamientos catalizados por metales.

6.2. Aplicación de la bencilación tipo Negishi optimizada a otros sustratos

Al hacerse patente que la reacción térmica a presión era viable también con buenos rendimientos, nos pareció mucho más interesante a nivel industrial prescindir de microondas y comprobar la versatilidad de la sustitución térmica con diferentes sustratos.

Se realizó un barrido de diferentes sustratos (a escala de 1 mmol) para comprobar el rango de grupos funcionales al que la reacción era tolerante, así como observar el comportamiento con distintos tipos de anillos aromáticos. Los resultados se recogen en la Tabla 26. Todas las reacciones se llevaron a cabo añadiendo un 0.1% molar de catalizador respecto al material de partida y utilizando 1.5 equivalentes de BnZnBr (salvo en los casos donde había dos posiciones que podían ser benciladas, Entradas 9 y 10, que se añadió el doble de catalizador y BnZnBr).



Entrada	Ar-Br	Producto	Rdto
1			89%
2			75%

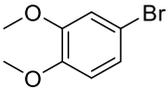
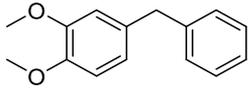
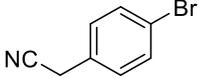
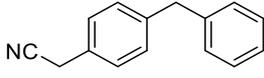
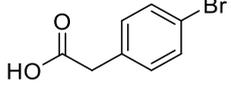
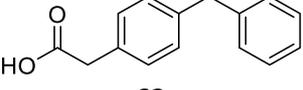
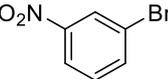
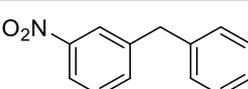
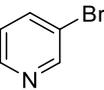
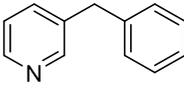
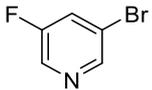
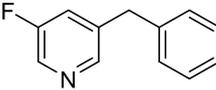
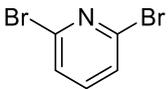
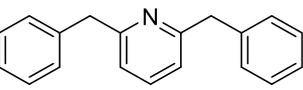
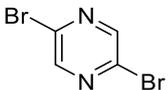
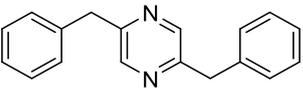
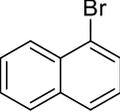
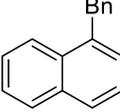
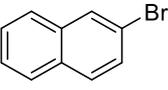
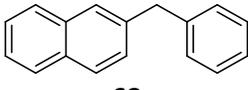
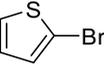
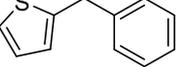
3			72%
4			78%
5			11%
6			-
7			51%
8			51%
9			76%
10			46%
11			93%
12			69%
13			9% ^a

Tabla 26. Bencilación de diferentes bromarenos con las condiciones optimizadas. ^a Rendimiento calculado por RMN.

La Entrada 1 corresponde a una prueba realizada en el transcurso del apartado 5.5. que ha decidido incluirse en la Tabla, y que sirve para comparar los nuevos sustratos probados con nuestro sistema inicial.

En lo que a compatibilidad con grupos funcionales se refiere, destacan las Entradas 5 y 6. La presencia de un ácido carboxílico no inhibe completamente la reacción, aunque

las condiciones no eran las idóneas. No obstante, el aislamiento del producto demostraba que estas condiciones podrían servir de punto de partida si se quisiera realizar un acoplamiento con este sustrato. Por su parte, un grupo nitro en el anillo aromático provocó la obtención de un crudo demasiado complejo en el que resultó imposible localizar el producto de acoplamiento, a pesar de que sí se detectó material de partida sin reaccionar. El hecho de poder obtener producto con otros anillos deficientes de electrones como piridinas y pirazinas sugiere que el problema se debe a la presencia del propio grupo nitro.

Por su parte, se comprobó que para el caso de la piridina la reacción funciona mejor en “*orto*” que en “*meta*” (Entradas 7-9). Este resultado se puede relacionar con el rendimiento aceptable obtenido con la pirazina (Entrada 10). No es el único caso en que la posición del átomo de bromo es relevante, ya que se obtuvieron resultados muy diferentes al bencilar el anillo de naftaleno en el carbono 1 o el 2, lo que en global sugiere que la reacción es susceptible a la posición de la funcionalización del anillo.

Por último, se probó la bencilación del 2-bromotiofeno (Entrada 13) para disponer de un resultado con algún compuesto heteroaromático π -excedente. La reacción de bencilación con este sustrato funcionó en muy baja extensión, y además no fue posible aislar el producto mediante cromatografía en columna. En este caso, como ocurría para el ácido carboxílico **62** sería necesario un proceso de optimización para mejorar el rendimiento obtenido.

7. CONCLUSIONES

El origen del presente capítulo se halla en la petición por parte de la empresa Esteve Química de la obtención de una impureza que habían obtenido durante la síntesis del clorohidrato del Moexipril. Los ensayos realizados en la empresa para su síntesis habían sido infructuosos. Era necesaria la obtención de algunos gramos del compuesto **1409-HC** para poder llevar a cabo las pruebas requeridas.

Afortunadamente la empresa pudo proveer de intermedios avanzados con estructura central de THIQ, pero ambos mostraron ser inadecuados frente a las pruebas de alquilación y acilación en presencia de ácidos de Lewis: o bien resultaban inertes a las condiciones propuestas, o bien la regioselectividad de la reacción no era la esperada.

Se comprobó, de hecho, que si no se bloqueaba el grupo amino del anillo de THIQ era imposible avanzar en ninguna de las rutas propuestas. Afortunadamente, tras la protección, a través de la bromación de la posición deseada seguida de un acoplamiento tipo Negishi se pudo introducir con buenos rendimientos el grupo bencilo. A pesar de los problemas derivados de la labilidad del éster bencilico, que complicaron notablemente la búsqueda de unas condiciones para la desprotección del grupo trifluoroacetamida, finalmente se pudo obtener algo más de 1 gramo de producto final (Esquema 102).

A ello se pudo añadir otro gramo de **1409-HC** derivado de las diversas pruebas de desprotección realizadas y de otro proceso de hidrólisis total seguida esterificación con una mezcla de los compuestos **50**, **51** y **52** obtenidos en el transcurso del capítulo. En total se entregaron 2.14 g de la impureza del Moexipril a Esteve Química, cumpliendo así con el mínimo que se nos había solicitado. Se consideró que la cantidad entregada era suficiente y que se había cumplido el objetivo principal: suministrar el material y describir un protocolo de obtención por si fuera necesario obtener más en el futuro.

Durante la búsqueda de condiciones para la bencilación del anillo de THIQ bromado se descubrió que la reacción podía llevarse a cabo con buen rendimiento mediante una reacción de Negishi asistida por microondas. Tras algunas pruebas más se pudieron establecer unas condiciones experimentales, calentando a presión en un vial sellado,

que permitían buenos rendimientos sin necesidad de microondas. Se pudieron obtener buenos resultados para sustratos muy diversos, en tiempos de reacción relativamente cortos y con una baja carga de catalizador (Tabla 26).

En la literatura se pueden encontrar infinidad de trabajos de bencilación de sustratos aromáticos, muchos de ellos mediante reacciones de Negishi. No obstante, como se menciona en la introducción del capítulo, se encuentran muy pocas bencilaciones vía Negishi de sustratos como el nuestro. En este capítulo se ha desarrollado un protocolo para un sustrato que se ha mostrado muy resistente a una Negishi convencional. Dicho protocolo es eficiente en tiempos relativamente cortos y baja proporción de catalizador, características que reducen el coste de la reacción. Se espera que estas condiciones puedan ser de utilidad aplicadas a sistemas poco habituales o poco reactivos en los que las convencionales no sirvan.

**CAPÍTULO 4. ESTUDIO
ESTRUCTURAL DE LA
COORDINACIÓN DE IMINAS
BIDENTADAS CON PALADIO Y
PLATINO**

1. INTRODUCCIÓN

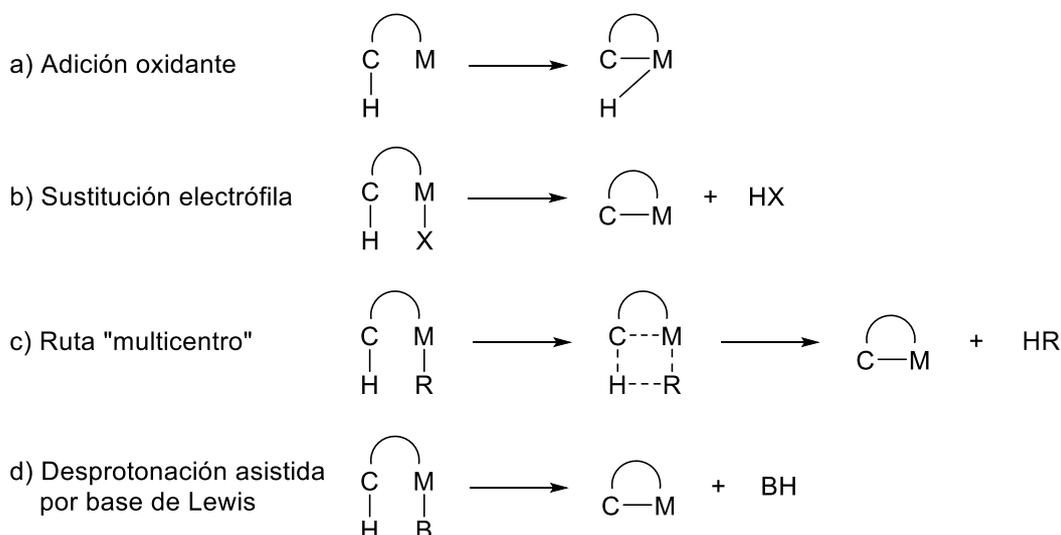
1.1. Activación de enlaces C–H mediante el uso de metales de transición

1.1.1. Aspectos generales

Al abordar una síntesis orgánica, la gran mayoría de rutas pasan por al menos una etapa de construcción de un enlace C–C. A menudo la formación de dicho enlace se basa en la reacción entre un nucleófilo y un electrófilo, pero no siempre los sustratos presentan las características adecuadas para este tipo de reacción. Es común, también, que en el proceso de formación del nuevo enlace primero sea necesario romper heterolíticamente un enlace C–H. Para que esto sea posible, dicho protón debe tener una acidez adecuada.

Cuando la acidez del protón es limitada, se requiere activar el enlace C–H deseado, evitando así que la reacción pierda la selectividad reaccionando en otra zona de la molécula. En estos casos, algunos metales de transición (Pd, Ru o Ir por ejemplo) tienen facilidad para romper enlaces C–H formando un enlace C–M mucho más reactivo. Este proceso de metalación a partir de un enlace carbono-hidrógeno es lo que se conoce como activación C–H, un proceso que ha despertado un amplio interés y en el que se sigue trabajando activamente.

Este tipo de activación C–H puede darse en carbonos de tipo Csp , Csp^2 o Csp^3 . En nuestro caso el foco recaerá sobre la activación de enlaces C–H de compuestos aromáticos. Se han descrito cuatro mecanismos plausibles mediante los cuales se puede activar el enlace formando el compuesto metalado. Estos mecanismos se pueden encontrar tanto en metalaciones sencillas como en ciclometalaciones, donde el átomo de metal ya se encuentra unido al sustrato (bien sea covalentemente o coordinado) antes de romper el enlace C–H (Esquema 104).^{168,169}

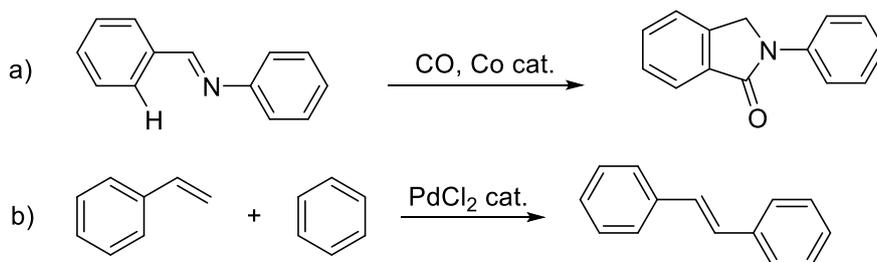


Esquema 104. Mecanismos de activación C–H para formar la especie metalada. El enlace curvado marca una posible unión previa entre el sustrato y el metal para formar compuestos ciclometalados.

En el proceso de adición oxidante, el estado de oxidación del metal aumenta dos unidades, con el protón pasando a tener carácter de hidruro y siendo el único de los procesos en el que el estado de oxidación final del metal es diferente al inicial. Se requiere que el estado de oxidación inicial del metal permita la oxidación a $M(n+2)$. El proceso de sustitución electrófila puede ocurrir de forma directa, sin pasar por el intermedio de hidruro metálico, o bien en dos etapas (adición oxidante seguida inmediatamente de una eliminación reductora de HX). El tercer mecanismo, el de la ruta multicentro (también conocido como metátesis de enlace σ), tiene lugar mediante un

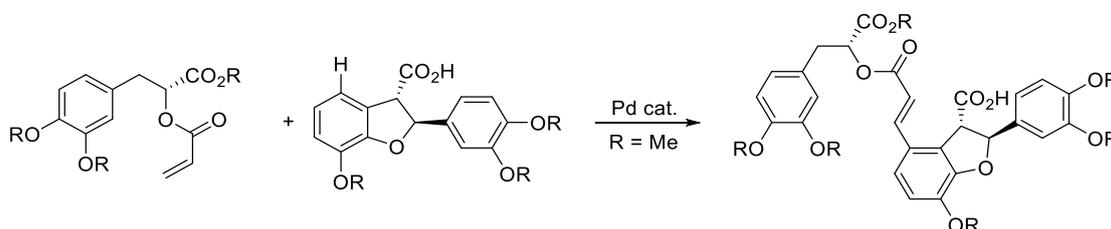
proceso concertado que conduce a una especie HR donde R es un grupo alquilo, fenilo o bencilo. El último mecanismo, basado en el mismo principio que la sustitución electrófila, se ayuda de una base de Lewis externa que el metal incorpora como ligando previamente a darse la reacción de activación C-H.

Fue hacia la segunda mitad del siglo XX cuando surgieron varias reacciones nuevas basadas en este tipo de activación y que abrieron nuevos caminos de investigación, como la formación de isoindolinonas a partir de iminas propuesta por Murahashi (Esquema 105a)¹⁷⁰ o la reacción entre estireno y anillos aromáticos en presencia de paladio descrita por Moritani (Esquema 105b).¹⁷¹



Esquema 105. Ejemplos de reacciones basadas en la activación C-H de anillos aromáticos.

El uso de estas reacciones se ha expandido rápidamente y hoy en día constituye una potente herramienta sintética para la creación de enlaces carbono-carbono sin necesidad de una etapa extra de funcionalización. Ha sido de gran utilidad en la construcción de bibliotecas para la búsqueda de compuestos bioactivos, y también se ha aplicado a la síntesis total de compuestos naturales complejos, en algunos casos mejorando y simplificando aproximaciones anteriores (como es el ejemplo de la síntesis del ácido (+)-litospérmico, mostrada en el Esquema 106).¹⁷²



Esquema 106. Formación de un nuevo enlace carbono-carbono mediante activación C-H durante la síntesis total del ácido (+)-litospérmico (R = H).

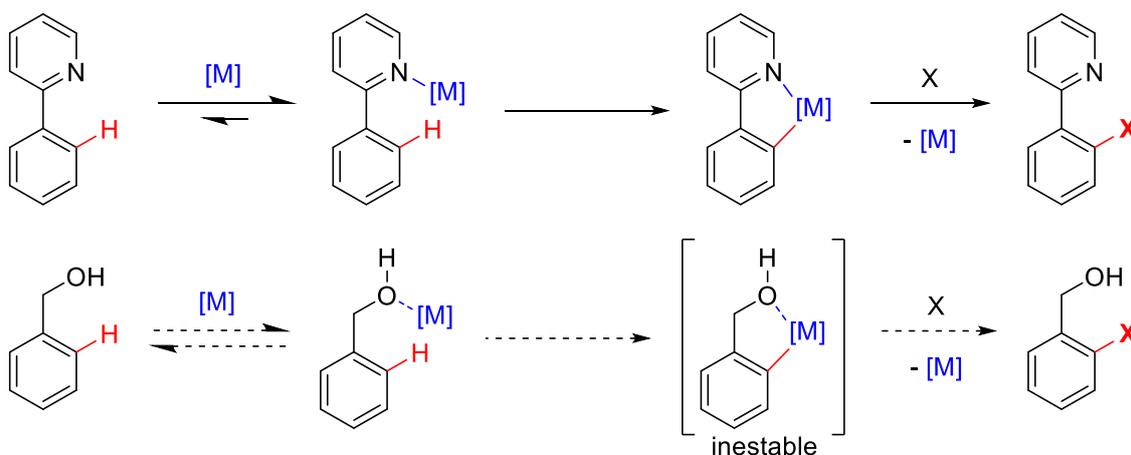
1.1.2. Activación C-H dirigida

Habitualmente los sustratos con los que se trabaja presentan más de un enlace C-H, por lo que puede haber problemas de regioselectividad. Una opción cada vez más explotada para aumentar la selectividad hacia el enlace a activar es el uso de grupos directores contenidos en la propia molécula que marquen la regioselectividad de la activación.

Esta aproximación consiste en la introducción, en algunos casos temporal, de un grupo director/activador en el sustrato a reaccionar. Generalmente, este tipo de funcionalidades son aquellas con átomos dadores capaces de coordinar al metal, de manera que este quede en una disposición espacial que favorezca la metalación de un enlace C-H en concreto.

La lista de grupos funcionales que han demostrado poder actuar como grupo director es larga. Como clasificación general, se sabe de algunos grupos directores con fuerte carácter coordinante: son aquellos que contienen nitrógeno, fósforo o sulfuro. El oxígeno, en cambio, es un coordinante débil, dando lugar a complejos que no siempre

son estables y aislables, pero que pueden llegar a ser más reactivos que los obtenidos con otros elementos.¹⁷³



Esquema 107. Activación C–H dirigida por un grupo director fuerte y uno débil.

En el pasado, el uso de grupos directores se centraba en grupos que pudieran actuar como ligandos monodentados, pero en la última década ha aumentado el número de trabajos centrados en el uso de grupos directores bidentados. Presumiblemente, éstos permiten modular mejor la coordinación del metal además de prevenir posibles reacciones secundarias debido a su menor labilidad.¹⁷⁴

1.1.3. Activación C–H dirigida por nitrógeno

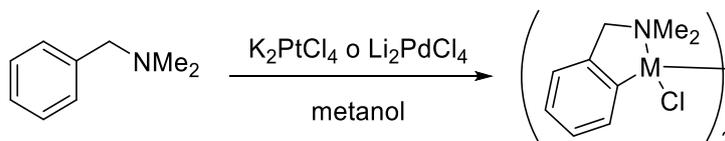
El par de electrones no enlazante del átomo de nitrógeno es el que permite la asociación entre el metal y el sustrato en una etapa previa a la de activación del enlace que debe reaccionar. No obstante, hay varios grupos funcionales o estructuras que contienen nitrógeno y cuya reactividad, propiedades electrónicas y capacidad quelante son muy diferentes entre sí. El hecho de que el átomo de nitrógeno pueda tener hasta tres sustituyentes diferentes permite modular sus características electrónicas y, por tanto, coordinantes. Piridinas y amidas son dos de los grupos que han sido más ampliamente utilizados en activaciones dirigidas, pero se han descrito trabajos con prácticamente cualquier grupo funcional conteniendo nitrógeno como aminas, iminas y oximas.

1.1.3.1. Aminas como grupo director

Las aminas son uno de los grupos funcionales más frecuentes en la química orgánica, presentes en un gran número de moléculas naturales y fármacos. Disponen de una reactividad muy alta, y el carácter básico, fuertemente quelante y oxidable de las aminas en ocasiones actúa como hándicap para su participación en reacciones que involucren activaciones C–H u otros procesos. Por un lado, la reactividad de las aminas puede ser incompatible con otros grupos funcionales de los reactivos, conduciendo a reacciones secundarias indeseadas. Por otro lado, las aminas tienen un fuerte carácter de base de Brønsted, hecho que provoca que puedan coordinarse al metal en una unión demasiado fuerte. Si esto pasara, el metal quedaría bloqueado para su participación en cualquier otra reacción, no pudiendo darse el ciclo catalítico.

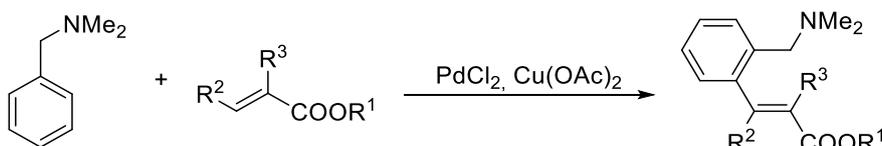
Dentro de la propia categoría de amina, se ha comprobado también que hay diferencias sustanciales entre aminas primarias, secundarias y terciarias: Cope ya estudió en los años 60 la formación de complejos ciclometalados entre bencilaminas y paladio o platino (Esquema 108), observando sólo la *orto*-metalación cuando en la reacción se utilizaban aminas terciarias. Los autores atribuían este efecto a que aminas primarias y

secundarias se coordinan más fuertemente al átomo de metal, posiblemente por efecto estérico, disminuyendo así el carácter electrófilo de este.¹⁷⁵ No obstante, en trabajos posteriores con bencilaminas se han podido superar estas limitaciones.^{176,177}



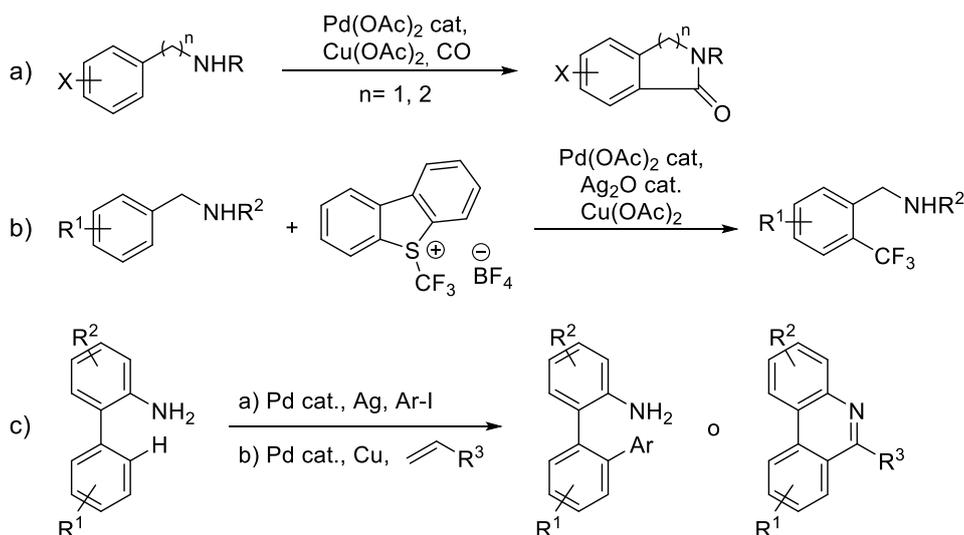
Esquema 108. Formación de los metalaciclos descritos y aislados por Cope y Friedrich.¹⁷⁵

Utilizando aminas terciarias como agentes directores se han realizado diferentes transformaciones en sustratos aromáticos como arilaciones,¹⁷⁸ carbonilaciones,¹⁷⁹ sililaciones¹⁸⁰ y olefinaciones como la del Esquema 109,¹⁸¹ donde en una posterior etapa se podía eliminar el grupo amino, obteniendo así análogos del tolueno sustituidos.



Esquema 109. Olefinación descrita por Cai et al.

Hasta hace poco las aminas primarias y secundarias eran poco frecuentes como grupos directores. Orito *et al.* describen la síntesis de benzolactamas mediante la carbonilación de aminas secundarias, donde el carácter nucleófilo de la amina es necesario para llevar a cabo la reacción (Esquema 110a).²⁷ En 2003, se describió la trifluorometilación de bencilamina catalizada por metales de transición (Esquema 110b). Ya se conocía la posibilidad de realizar este tipo de reacción sobre *N*-arilbenzamidias, acetanilidas y 2-fenilpiridinas, pero fue todo un avance lograr la reacción con una amina primaria como grupo director.¹⁸² Otros trabajos describen el uso de 2-fenilanilinas para la arilación o alquienilación de anillos aromáticos. Cabe destacar de estos ejemplos que el enlace activado no se encuentra en el anillo que contiene el grupo director (Esquema 110c).^{183,184}

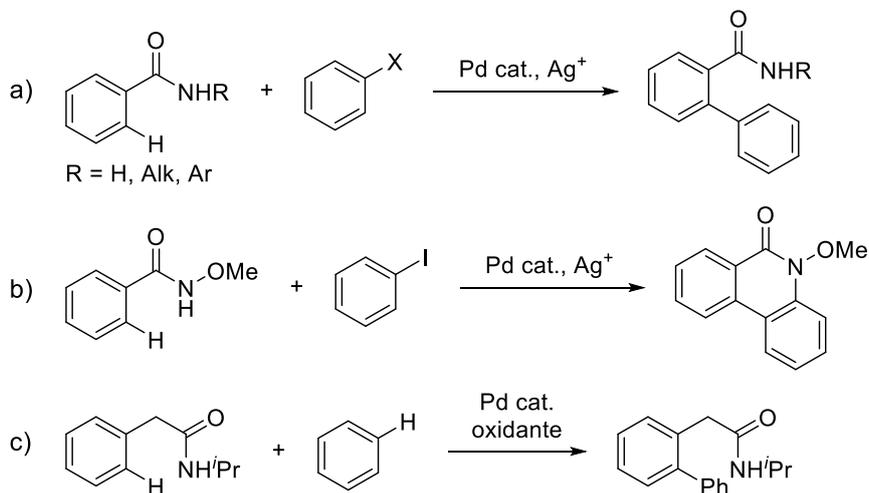


Esquema 110. Ejemplos de reacciones donde el grupo amino actúa como grupo director.

A pesar de que se pueden encontrar algunos trabajos más basados en el uso de aminas como grupos directores, son pocos en comparación a los ejemplos publicados en los que utilizan otros grupos funcionales nitrogenados.

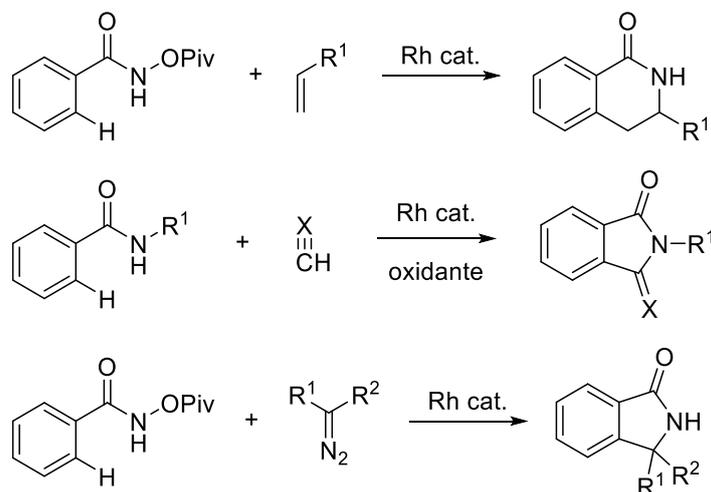
1.1.3.2. Amidas como grupo director

El uso de benzamidas como grupo director de alquilaciones y arilaciones ha sido ampliamente explotado. Se pueden encontrar *orto*-arilaciones de benzamidas con el nitrógeno libre¹⁸⁵ o sustituido, bien sea *N*-alquilado,¹⁸⁶ *N*-arilado¹⁸⁷ o incluso con *N*-metoxibenzamidas para obtener fenantridinonas (Esquema 111b).¹⁸⁸ Asimismo, también se han realizado arilaciones con fenilacetamidas, incorporando directamente benceno.¹⁸⁹



Esquema 111. Arilaciones dirigidas por amidas.

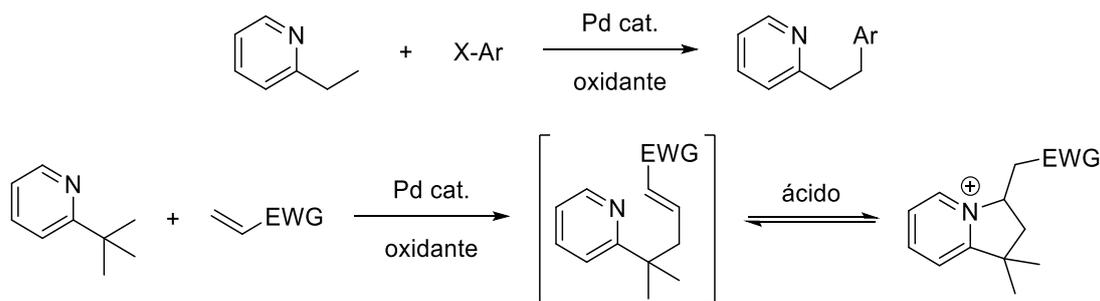
Un gran número de estas reacciones se basan en un ciclo catalítico de Pd(II)/Pd(0). No obstante, muchas otras arilaciones y olefinaciones utilizan otros metales de transición como rodio o rutenio,^{190,191} a veces asociado a la construcción de heterociclos como isoquinolinas¹⁹² o estructuras más complejas con potencial interés biológico y/o sintético (Esquema 112).¹⁹³



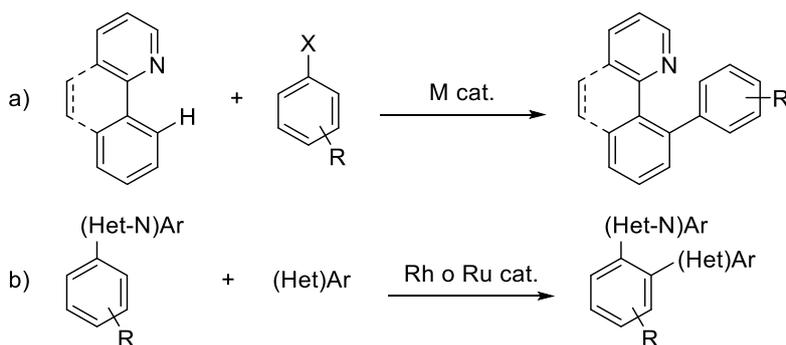
Esquema 112. Ejemplos de construcción de benzolactamas por activación C-H catalizada por rodio.

1.1.3.3. Piridinas como grupo director

El uso de piridina como grupo director es sin duda uno de los más frecuentes en la activación C-H dirigida por nitrógeno. Existe una amplia variedad de reacciones catalizadas por metales y dirigidas por estos sustratos en la literatura. Destacan, por ejemplo, aquellas en las que se construyen enlaces C-C con etilpiridinas, ya que el punto de unión es un carbono sp^3 (Esquema 113).^{194,195}

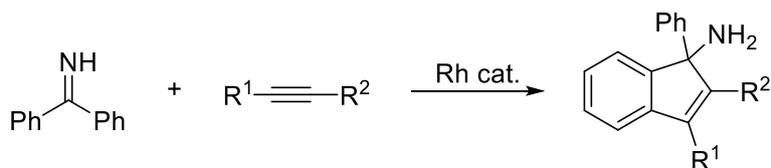


No obstante, probablemente el sustrato más explotado para estas activaciones son las 2-fenilpiridinas. Este tipo de compuestos muestra una altísima selectividad para la posición *orto* del anillo aromático, de manera que se pueden promover carboxilaciones, amidaciones, acilaciones y todo tipo de alquilaciones, arilaciones y alquenilaciones de manera muy regioselectiva. Destaca su utilidad en la construcción de poliarilos, un tipo de estructura muy valorada en química médica. Se pueden encontrar un gran número de trabajos donde se llevan a cabo estas reacciones, catalizadas por metales diversos como Pd¹⁹⁶ o Co¹⁹⁷ (Esquema 114a). Asimismo, esta metodología se puede extender a sistemas heteroaromáticos (acoplando tiofenos, furanos y benzofuranos, tiazoles, oxazoles, etc., Esquema 114b). El grupo director no tiene por qué ser necesariamente un anillo de piridina, pudiendo ser cualquier otro heterociclo nitrogenado (pirazol, pirimidina o quinolina, por ejemplo).¹⁹⁸



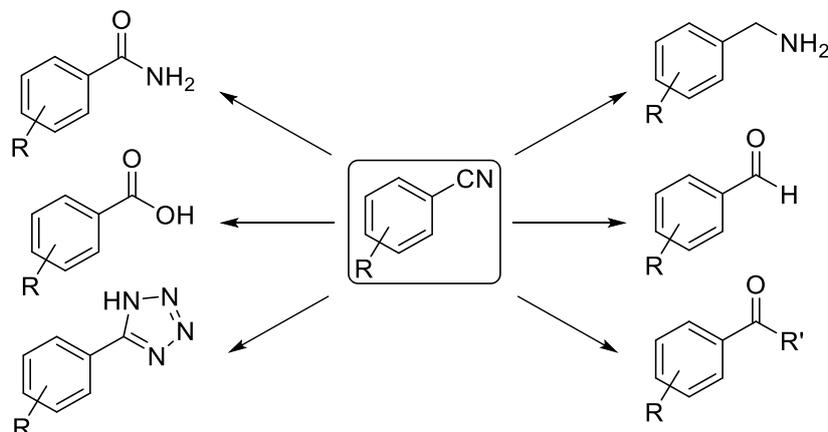
1.1.3.4. Iminas y otros grupos directores nitrogenados

Las iminas son otro de los grupos funcionales nitrogenados ampliamente explotado en activaciones C-H. Con este tipo de sustratos se han realizado tanto alquilaciones¹⁹⁹ como arilaciones.²⁰⁰ También son comunes las reacciones con alquinos²⁰¹ y alquenos,²⁰² las cuales pueden aplicarse para la creación de nuevos anillos en la molécula (Esquema 115).



Otros ejemplos menos comunes son las reacciones de activación C-H dirigidas por oximas. No obstante, permiten tanto alquilaciones²⁰³ como aminaciones.²⁰⁴ También se pueden encontrar trabajos sobre arilaciones y olefinaciones con guanidinas,²⁰⁵

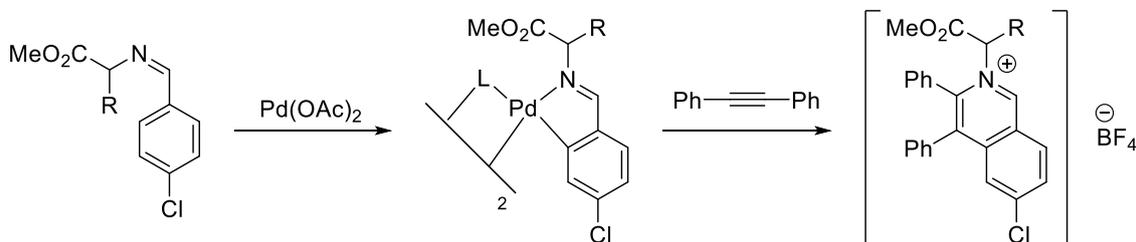
alquenilaciones con *N*-óxidos de piridina²⁰⁶ y alcoxilaciones con nitrilos,²⁰⁷ un grupo funcional atractivo debido a su potencial para una posterior transformación en otras funcionalidades (Esquema 116).



Esquema 116. Posibles transformaciones de nitrilos aromáticos.

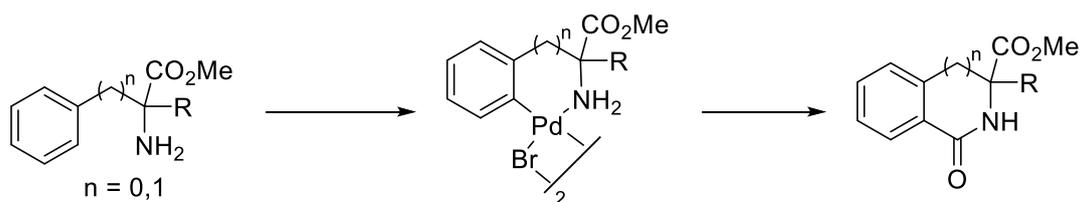
1.2. Trabajos y resultados previos en el grupo

En el marco de una línea de investigación en el grupo de los Drs. Granell y Albert de la Sección de Química Inorgánica de la UB se observó que ciertas iminas derivadas de aminoésteres (concretamente algunos ésteres metílicos de aminoácidos naturales) se podían metalar con paladio. Comprobaron que en la ciclometalación obtenida tras la activación C–H se formaba el metalaciclo *endo* (estructura asegurada mediante rayos X). Además, mediante la inserción de difenilacetileno, pudieron obtener las sales de isoquinolinio correspondientes (Esquema 117).²⁰⁸



Esquema 117. Formación del metalaciclo *endo* a partir de iminas y su posterior reacción. *L* puede corresponder al acetato, o a un átomo de cloro si el complejo metalado se hace reaccionar con LiCl para intercambiar los ligandos.

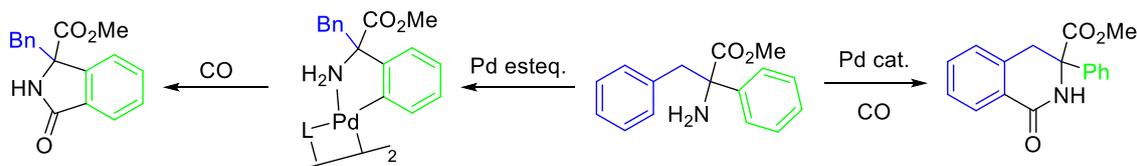
No obstante, y de forma inesperada, descubrieron que con la amina libre también se podían dar este tipo de metalaciones con acetato de paladio. A raíz de este descubrimiento comenzó una fructífera colaboración entre nuestro grupo de investigación y el de Química Inorgánica. De esta manera, se llevaron a cabo carbonilaciones de α -aminoésteres cuaternarios aromáticos. Los sustratos más explotados fueron aquellos con estructura de fenetilamina, pero también se realizó alguna prueba con bencilaminas, siempre utilizando aminas primarias. Mediante la carbonilación se pudieron obtener las benzolactamas correspondientes (Esquema 118).²⁸



Esquema 118. Preparación de benzolactamas mediante carbonilación de aminas.

Se observó que para este tipo de sustratos la reacción funcionaba mejor cuando $n = 1$ (sustrato tipo fenetilamina). Asimismo, la necesidad de que el carbono en α al grupo amino fuese cuaternario era ineludible: la reacción no funcionaba si no se cumplía este requisito. Este hecho puede relacionarse con el llamado efecto Thorpe-Ingold (también llamado efecto *gem*-dimetilo). Este nombre se asocia a la observación de que la presencia de sustituyentes alquilo en el esqueleto acíclico del sustrato facilita las reacciones de ciclación.^{209,210} Otra teoría propuesta es que la coordinación de la amina sobre el metal sea demasiado fuerte si no existe la ramificación en el carbono vecino, impidiendo el ciclo catalítico.

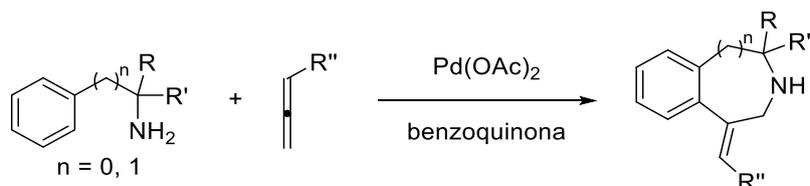
Otro resultado interesante es el que se muestra en el Esquema 119. En función de si se aplicaban condiciones catalíticas, o bien se realizaba una metalación estequiométrica antes de la carbonilación, se favorecía el producto de 6 o 5 miembros respectivamente. Estudios posteriores mostraban que las diferencias de ΔH^\ddagger favorecen la formación de los metalaciclos de 5 miembros, pero que el factor entrópico sugiere que la formación del anillo de 6 es un proceso menos exigente. Esto se puede deber a la mayor flexibilidad en el reordenamiento que otorga el sustrato de tipo fenetilamina.²⁹



Esquema 119. Carbonilación estequiométrica o catalítica.

Estos trabajos, pese a tener la limitación de requerir la sustitución total del carbono en α al grupo amino, resultaban un avance importante respecto a otras síntesis de benzolactamas anteriores donde el grupo amino no podía ser primario.²⁷

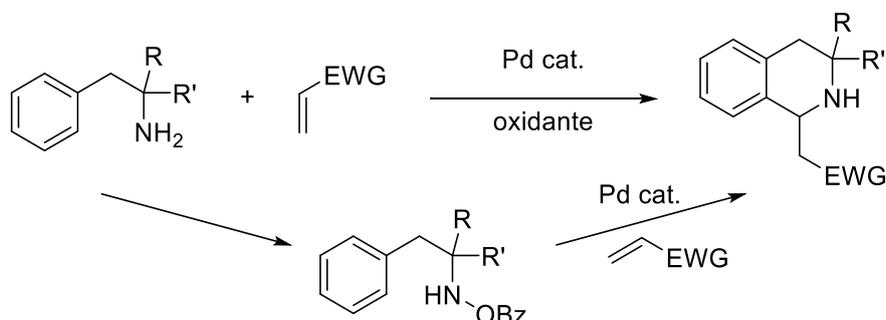
Trabajando con el mismo tipo de sustratos se probaron otras reacciones basadas en activación C-H, buscando siempre que el producto de la sustitución catalizada por paladio pudiera reaccionar luego con la amina generando un heterociclo. Mediante el uso de alenos, se pudieron obtener tetrahydrobenzazepinas y THIQs a partir de fenetilaminas y bencilaminas (Esquema 120).³⁰ Mediante la inserción del aleno al paladaciclo formado, se consiguió llevar a cabo la reacción catalítica en presencia de benzoquinona como oxidante, pues ya se conocía la versión estequiométrica.²¹¹ No obstante, la limitación del carbono cuaternario en α seguía vigente.



Esquema 120. Inserción de alenos a fenilaquilaminas.

Este método permitió acceder a estructuras de tipo THIQ partiendo de bencilaminas, pero no de fenetilaminas. No obstante, se encontró una forma de obtener estas

estructuras a partir de tal sustrato: mediante el uso de aceptores de Michael.³¹ Se aprovechaba que el grupo atractor de electrones (EWG) de las olefinas facilitaba tanto su inserción como la posterior aminación. De hecho, era un requisito ya que olefinas no activadas no eran reactivas. La reacción, catalizada por Pd(II), requería del uso de un oxidante externo si se utilizaban aminas primarias (para reoxidar de nuevo el metal). No obstante, si se utilizaba el derivado *N*-benzoiloxifenetilamina (formalmente un equivalente oxidado de la amina), la reacción tenía lugar sin necesidad del aditivo (Esquema 121).



Esquema 121. Síntesis de THIQs 3,3-disustituídas.

La reacción funcionaba con rendimientos entre aceptables y muy altos (40–90%) según el sustrato y el aceptor de Michael utilizado, pero de nuevo con ciertas limitaciones. Sustratos como los que se muestran en la Figura 24a no eran reactivos, demostrando la necesidad de la formación de un paladaciclo de 6 miembros y que hubiera dos grupos alquilo en α al grupo amino. Por otro lado, la reacción demostró no ser estereoselectiva por lo que al partir de sustratos quirales se obtenían mezclas 1:1 de los diastereómeros (Figura 24b).

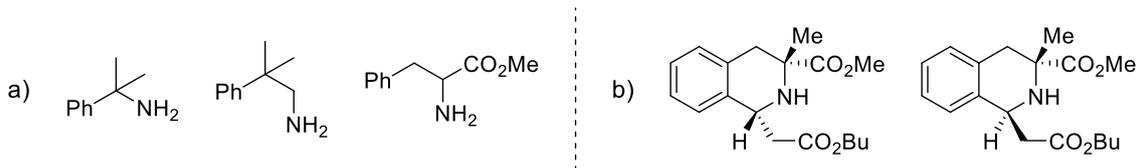
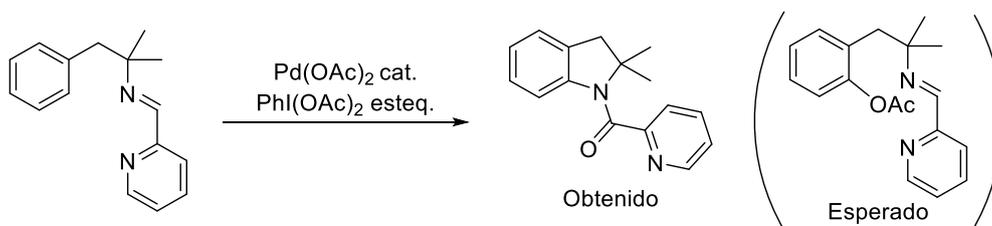


Figura 24. a) Sustratos con los que no funcionó la inserción. b) Productos obtenidos en relación 1:1 al hacer reaccionar (*R*)-2-amino-2-metil-3-fenilpropanoato de metilo.

A la vista de estos precedentes, se planteó la posibilidad de utilizar iminas provistas de un grupo piridínico que actuaran como ligando bidentado temporal, con la idea de poder regenerar posteriormente las aminas correspondientes mediante hidrólisis. Utilizando estos sustratos, se pretendía poder funcionalizar el anillo aromático en la posición *orto* mediante el uso de oxidantes fuertes y paladio, en un ciclo catalítico que implicaba especies de Pd(II) y Pd(IV).²¹² Sin embargo, se obtuvo un resultado inesperado pero igualmente interesante (Esquema 122).³²



Esquema 122. Obtención de indolinas a partir de iminas en presencia de paladio y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ como oxidante.

Dicho trabajo dio origen a un estudio sobre la coordinación y la metalación estequiométrica de estas iminas con acetato de paladio. Efectivamente, tanto el

nitrógeno de la imina como el de la piridina se coordinaban el átomo de paladio, de forma que el sustrato pasaba a actuar como ligando tridentado al metalarse. De hecho, la reacción no tenía lugar con iminas que no derivaran de la piridina, ni tampoco si no disponían de dos sustituyentes en α al nitrógeno de la imina.

1.3. Enfoque para el capítulo 4

Los objetivos del capítulo final de la presente Tesis se plantearon en el marco de la colaboración entre nuestro grupo, SMBiocom, y los profesores Jaume Granell y Joan Albert de la Sección de Química Inorgánica de la UB.

Algunas de las metodologías sintéticas desarrolladas fruto de esta colaboración permitían acceder a THIQs, una subestructura con la que habíamos trabajado extensamente en el Capítulo 3. Pensábamos que la búsqueda de nuevos métodos de formación de estos heterociclos podía ser una nueva manera de aportar conocimientos e innovación en nuestra relación con la industria químico-farmacéutica.

El amplio conocimiento sobre paladio, y el más reciente adquirido sobre el uso de iminas bidentadas, animaban a seguir estudiando el uso de estos sustratos en la activación C-H. Nos interesaba sobre todo conocer el comportamiento de iminas derivadas del 2-piridincarbaldehído y similares. Su carácter como ligando bidentado quizás permitiría la coordinación y la metalación de sustratos que no habían funcionado previamente, pudiendo así llevar a cabo las reacciones deseadas sobrepasando las limitaciones estructurales que se habían encontrado hasta el momento. Una hidrólisis posterior de la imina liberaría el grupo amino y, en última instancia, la estructura deseada de THIQ.

El hecho de ensayar ligandos bidentados presenta interés en varios sentidos. La formación de quelatos está favorecida entrópicamente, así que se esperaba que al menos la coordinación de nuestras iminas fuera efectiva. Una vez coordinadas al metal, la disposición espacial del complejo podía favorecer la metalación por cercanía del metal al enlace C-H a activar. En estos casos, se puede generar un intermedio agóstico, en el que 3 centros (átomos) comparten 2 electrones (que inicialmente pertenecían al enlace C-H). Un estudio computacional demuestra, además, que para el caso de la ciclometalación con acetato de paladio este mecanismo está más favorecido que la metalación vía arenio (intermedio de Wheland). En las reacciones con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ el ligando acetato actúa de base intramolecular.²¹³ Además, al haber dos puntos de coordinación se esperaba que modulando las características de uno se pudiera suplir el carácter poco coordinante del otro.

Este último aspecto hace referencia principalmente a las aminas que se descubrieron no reactivas en el transcurso de trabajos anteriores. Por un lado, no se logró la inserción de aceptores de Michael sobre la cumilamina.³¹ Por otro, las aminas presentadas en la Figura 25 no se pudieron transformar en indolinas.³² Estudiando los mecanismos de coordinación y metalación de estos compuestos (sus iminas concretamente) se esperaba poder entender mejor los resultados negativos anteriores, y tal vez lograr modificar lo suficiente el carácter quelante hasta lograr que las iminas se pudieran metalar.

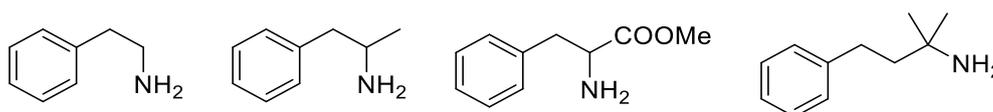
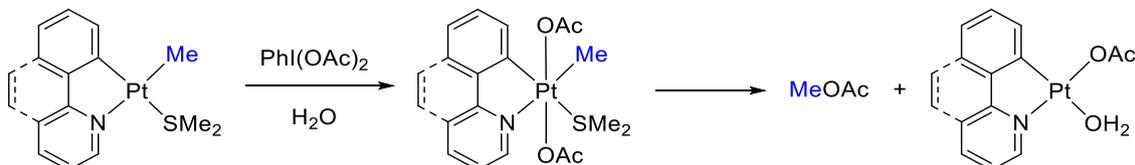


Figura 25. Aminas que no pudieron transformarse en indolinas.

Por otro lado, también teníamos interés en el uso de platino, un metal con el que ya tenían cierta experiencia nuestros compañeros inorgánicos. Algunos estudios sobre coordinación y metalación de iminas con platino demostraban el potencial que los

platinaciclos podían generar. En ellos, además, se establecía que en general se requiere de una base externa para que tenga lugar la ciclometalación,²¹⁴ y también mostraban un ejemplo de la activación C–H del tolueno mediante metalaciclos de platino.²¹⁵

Más decisivo en el interés por el Pt fue la aparición de una publicación reciente donde otros autores formaban enlaces C–O mediante la eliminación reductora de complejos de platino(IV) formados con $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (Esquema 123).²¹⁶ Este trabajo recuerda a la síntesis de indolinas con Pd, pero con la ventaja de que el platino(IV) generalmente es más accesible que no el paladio(IV).



Esquema 123. Construcción de enlaces C–O pasando por un intermedio de Pt(IV).

En definitiva, con estos antecedentes en mano y la intención de no limitarse sólo al estudio con paladio, se decidió realizar un estudio lo más completo posible de coordinaciones y metalaciones de iminas que pudieran actuar como ligandos bidentados. Dichas iminas se harían reaccionar tanto con paladio como con platino con la intención de obtener más información sobre los procesos que se puedan dar *in situ* durante el ciclo catalítico, y así comprender mejor las reacciones llevadas a cabo y por qué no funcionaban con ciertos sustratos. De igual manera, con este conocimiento se esperaba conseguir modular la reactividad de los sustratos frente a los metales de manera que se pudieran superar las limitaciones actuales de ciertos sustratos, como la de necesitar sustituyentes en α al nitrógeno de la imina. Si esto se consiguiera, en un futuro se podrían aplicar los conocimientos adquiridos a la síntesis de sustratos como las THIQs mediante activación C–H catalizada por paladio o platino.

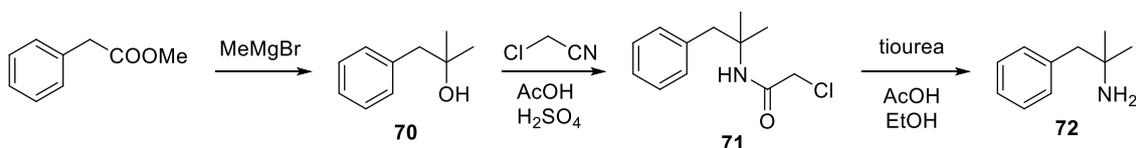
2. SÍNTESIS DE LAS AMINAS NO COMERCIALES

Para una mayor claridad, se ha agrupado la síntesis de las aminas y de las todas las iminas que se han utilizado en el presente capítulo. Cronológicamente hablando, algunos sustratos se sintetizaron durante el transcurso del proyecto en función de los resultados obtenidos y las nuevas pruebas que querían hacerse, pero se ha considerado más adecuado describirlos todos primero para centrarnos luego en las reacciones de coordinación y metalación.

Pese a que muchas de las aminas de partida eran disponibles comercialmente, algunas de ellas requerían la síntesis en el laboratorio por cuestiones de disponibilidad o precio.

2.1. Síntesis de 2-metil-1-fenilpropan-2-amina

La síntesis de esta amina se logró siguiendo una secuencia que ya se había utilizado anteriormente en el grupo.³² Partiendo de 2-fenilacetato de metilo, mediante la doble adición de bromuro de metilmagnesio se obtuvo cuantitativamente el alcohol **70**. Las siguientes etapas estaban basadas en una reacción de Ritter con cloroacetoniitrilo seguida de la hidrólisis con tiourea propuesta por Jirgensons *et al.*²¹⁷ En general, todas las reacciones funcionaron con rendimientos entre muy altos y excelentes a escala multigramo, pudiendo obtener cantidad suficiente de amina para su posterior uso en la síntesis de iminas.

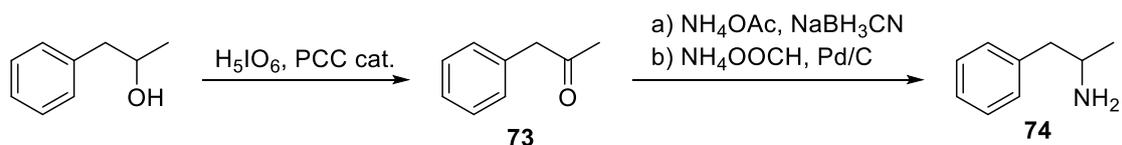


Esquema 124. Etapas para la obtención de la 2-metil-1-fenilpropan-2-amina.

2.2. Síntesis de 1-fenilpropan-2-amina

Se escogió el 1-fenilpropan-2-ol como precursor para la síntesis de esta amina (Esquema 125). La ruta propuesta pasaba por la oxidación a la cetona **73** seguida de una aminación reductora. La etapa de oxidación del alcohol con el sistema catalítico PCC (cat)/H₅IO₆ funcionó con rendimientos muy altos. Este sistema se basa en la formación de clorocromatoperyodato en el medio de reacción, el auténtico agente oxidante.²¹⁸

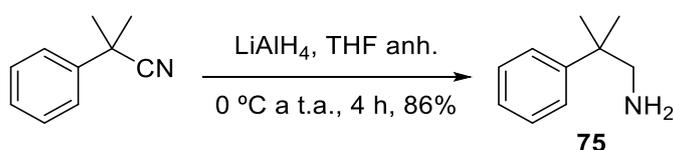
La aminación reductora, por el contrario, presentó algunos problemas. Se probaron dos metodologías diferentes, la primera siguiendo las mismas condiciones que otro miembro del grupo estaba utilizando con un sustrato diferente, y la segunda basada en un artículo donde sintetizaban la misma amina.²¹⁹ Los rendimientos resultaban muy bajos por ambos métodos, pero se descubrió que se estaba perdiendo el producto al intentar secarlo exhaustivamente en la línea de vacío. Por ello se decidió utilizar la amina ligeramente impurificada con disolvente en la posterior etapa, calculando la cantidad de producto por RMN (un 83% de rendimiento con Pd/C).



Esquema 125. Obtención de la amina **74**.

2.3. Síntesis de 2-metil-2-fenilpropan-1-amina

La última amina que fue necesaria sintetizar era la que tenía dos grupos metilo en β al nitrógeno. Para ello se redujo 2-metil-2-fenilpropanonitrilo en presencia de LiAlH₄, obteniendo así la amina **75** con buen rendimiento (Esquema 126).



Esquema 126. Obtención de la amina **75** por reducción del nitrilo.

3. SÍNTESIS DE LAS IMINAS

Todas las iminas se sintetizaron siguiendo el mismo procedimiento: una mezcla equimolar de la amina y el aldehído se calentaban en tolueno a reflujo vigoroso durante toda la noche, en un sistema provisto de un colector Dean-Stark para atrapar el agua liberada en la reacción. Todos los rendimientos obtenidos estaban por encima del 90%.

Se han clasificado según deriven de la amina **72** (2-metil-1-fenilpropan-2-amina), de la cumilamina o bien de otras aminas diferentes ya que el estudio se inició trabajando sólo sobre iminas derivadas de las dos primeras. El catálogo de iminas se amplió cuando se quisieron incorporar variaciones en la cadena que conecta el grupo amino con el fenilo.

3.1. Iminas derivadas de la 2-metil-1-fenilpropan-2-amina (**72**)

Siete fueron las iminas que se prepararon a partir de esta amina. Las tres primeras permitirían comparar el efecto del heteroátomo en la coordinación y/o metalación con el metal. La imina **78** se dejó reaccionar más tiempo debido a que tras 18 h quedaba parte de los materiales de partida por reaccionar. Las 4 siguientes (**79-82**), comparadas con la imina **76**, permitirían analizar el efecto de la sustitución en el anillo heteroaromático.

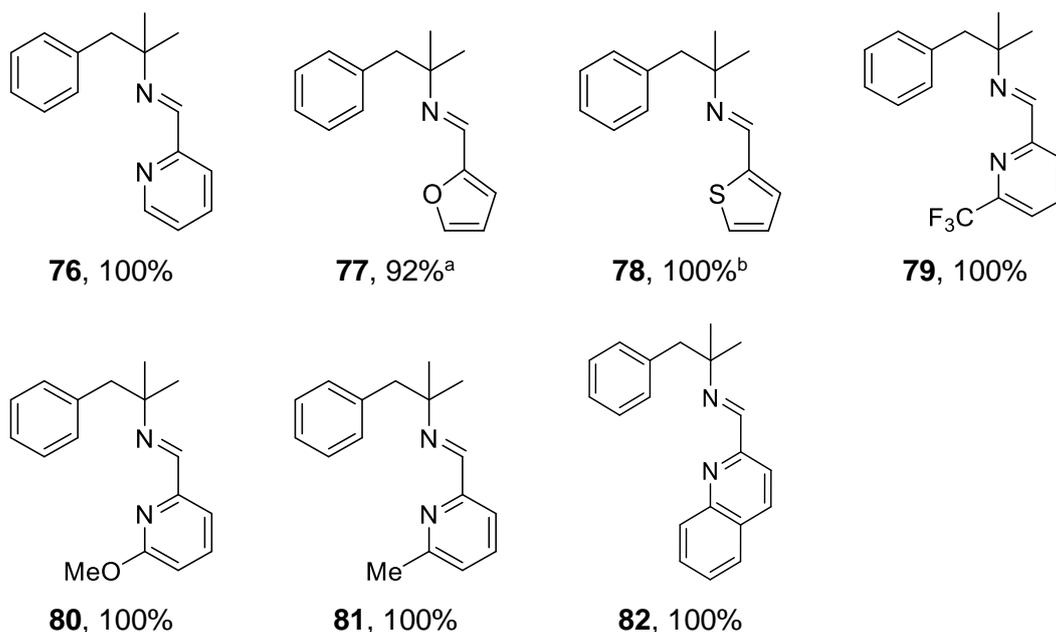
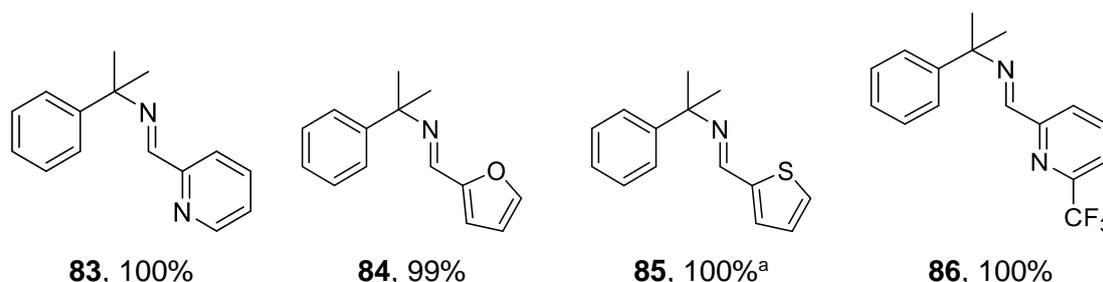


Figura 26. Iminas derivadas del compuesto **72**. ^a El rendimiento fue menor de lo esperado debido a pérdidas experimentales. ^b Se dejó reaccionar durante 24 h.

3.2. Iminas derivadas de la cumilamina

Se sintetizaron las 7 iminas análogas a las del apartado anterior a partir de la cumilamina (2-fenilpropan-2-amina). De esta manera se podría comparar el efecto de la longitud de la cadena. Para las aminas anteriores, el metalaciclo que se formaría sería de 6 miembros; para las que se presentan debajo sería de 5 miembros.



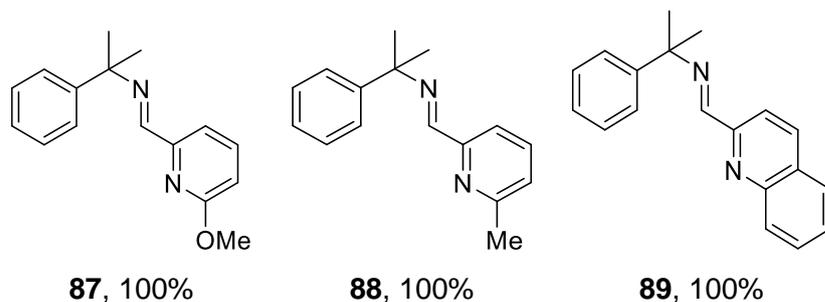


Figura 27. Iminas derivadas de la cumilamina. ^a Se dejó reaccionar durante 24 h.

3.3. Síntesis de otras iminas

En este apartado se presentan el resto de las iminas que se han sintetizado en este capítulo para poder comparar el efecto de diversos cambios en la estructura de los sustratos sobre la coordinación y la metalación con Pd y Pt. En general, todos los rendimientos fueron casi cuantitativos, siendo ligeramente más bajo el obtenido para la imina **93**, la cual deriva de la amina **74** (cuya preparación presentó mayor dificultad).

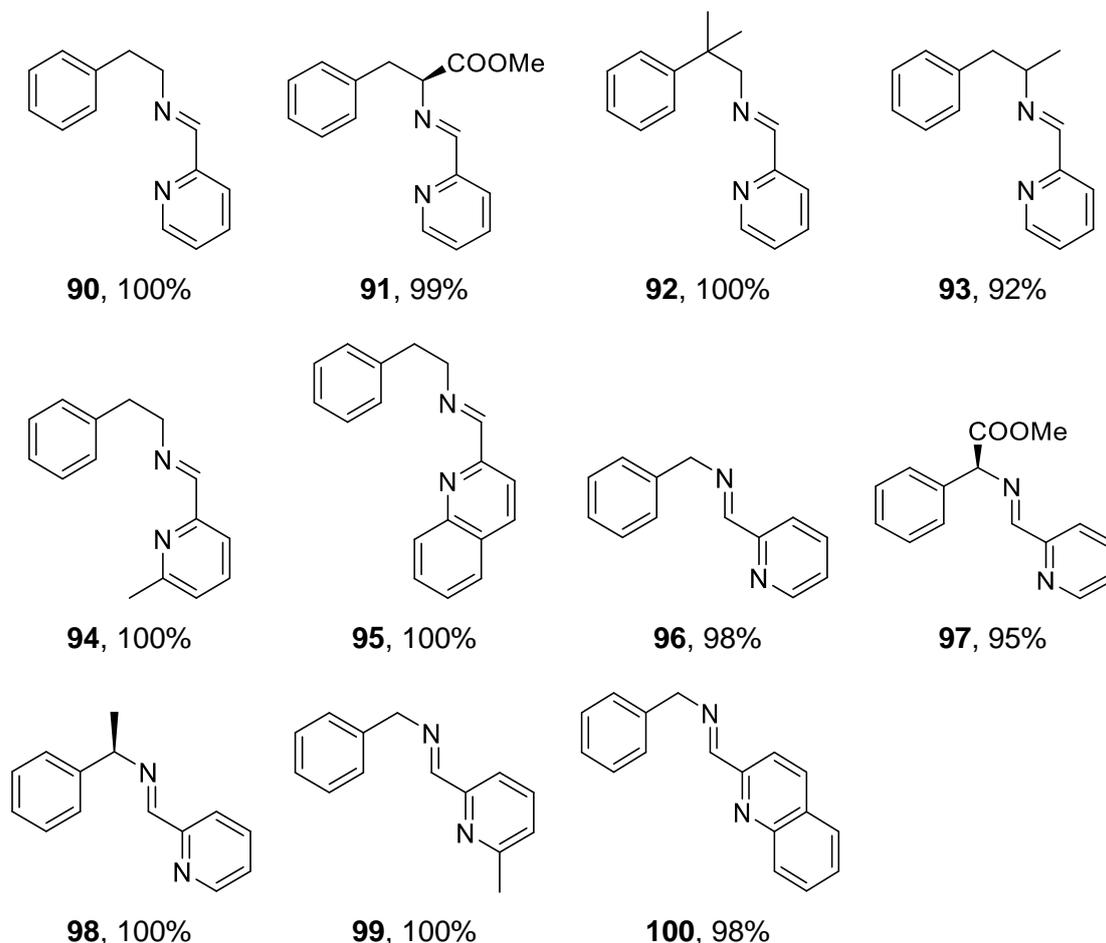


Figura 28. Estructura de las iminas sintetizadas que no derivan de **72** o de la cumilamina.

4. COORDINACIÓN Y METALACIÓN DE IMINAS CON PALADIO

Una vez disponibles las iminas se iniciaron las pruebas comparativas de coordinación y metalación correspondientes, para encontrar los rasgos estructurales que incidían en la efectividad de la metalación.

El proceso de activación C–H requiere la metalación del sustrato. Por tanto, de la capacidad de metalarse de nuestros compuestos bidentados puede obtenerse información de su posible reactividad en una potencial reacción catalítica mediante activación C–H.

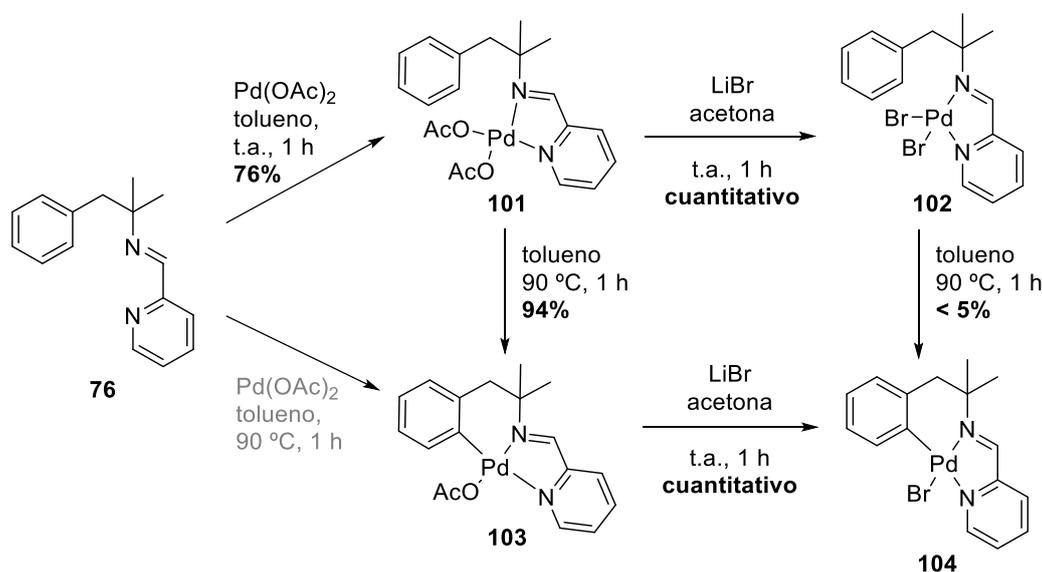
Como fuente de paladio se eligió Pd(OAc)₂, con el que ya se había trabajado previamente y se conocía su eficacia como agente metalante. La labilidad del grupo acetato podía jugar a favor de la formación de los paladaciclos, aunque también presenta un aspecto negativo: al llevar a cabo espectros de masas de los compuestos coordinados o metalados es común la pérdida de acetatos, dificultando la detección del pico molecular.²²⁰

4.1. Comparativa entre las iminas derivadas de la amina **72** y de la cumilamina

4.1.1. Sustratos modelo: (piridin-2-il)metaniminas

4.1.1.1. Coordinaciones y metalaciones

La reactividad de la amina **72** se conocía bastante bien de trabajos anteriores. Es más, la coordinación y la metalación estequiométrica de la imina **76** (derivada de dicha amina) ya habían sido realizadas tras los resultados en la síntesis de las indolinas,³² por lo que al inicio del presente estudio estos compuestos se tomaron como modelo (Esquema 127).



Esquema 127. Productos de coordinación y de metalación de la imina **76**. La metalación directa (en gris) era conocida y no se estudió.

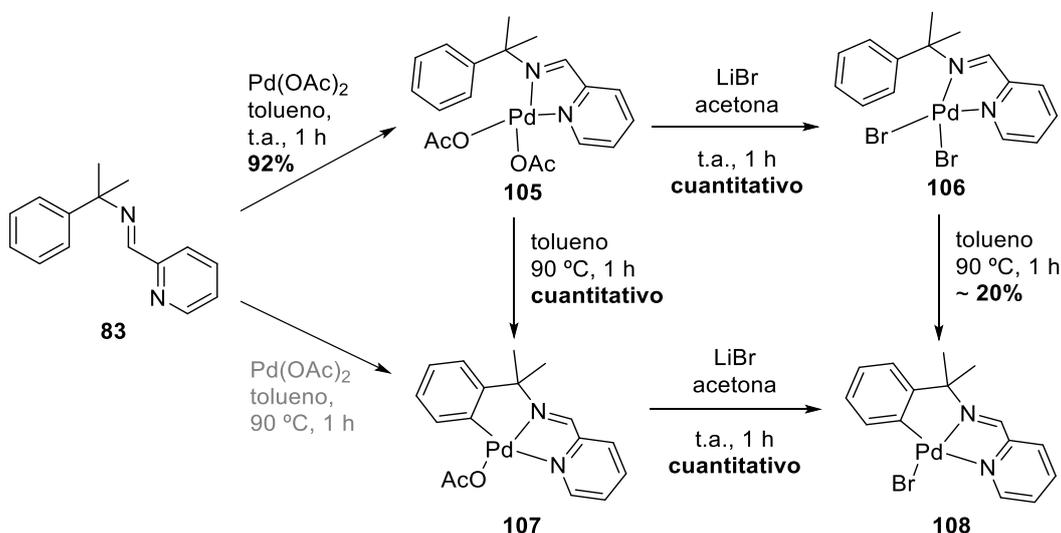
Las condiciones que se muestran en el esquema son comunes para todas las iminas probadas (salvo alguna ligera variación de tiempo y/o temperatura). La metalación directa no se probó en este caso, sino que se obtuvo el producto metalado **103** a partir del compuesto de coordinación con rendimiento excelente, demostrando así la facilidad de esta imina para ciclometalarse. Dos resultados más respaldan la tendencia de este sistema a metalarse. Por un lado, el compuesto **101** era capaz de metalarse espontáneamente en estado sólido (tras 14 días el 20% de una muestra de **101** se había

transformado en el producto metalado). Por otro lado, se detectó la formación del compuesto **104** al partir del producto **102**. Este proceso se ve mucho menos favorecido debido a que durante la reacción se debe formar HBr, un ácido fuerte, actuando el bromuro como base intramolecular. En general los resultados estaban en línea de lo que era previsible para esta imina.

Cabe destacar el hecho de que el metalaciclo formado, al ser de 6 miembros y parcialmente alifático, dispone de cierta movilidad. Este hecho se traduce en un comportamiento fluxional, que provoca que las señales alifáticas no sean claras en el RMN de ^1H a temperatura ambiente. Al realizar los espectros a baja temperatura y trabajar por debajo de la temperatura de coalescencia se pueden distinguir las señales del metileno y de los metilos en α al nitrógeno imínico. Los espectros se encuentran disponibles en los anexos.

Análogamente, se llevó a cabo sobre la imina **83** un estudio similar de coordinación y metalación. Se esperaba que tanto la coordinación como la metalación de esta imina fuera eficiente, ya que se sospechaba que el carácter quelante de la piridina no se vería afectado por la falta de un metileno en la cadena de unión con el fenilo. En cuanto a la metalación en concreto, nada hacía prever que no fuera posible formar un metalaciclo de 5 miembros (de ahora en adelante será común hacer referencia a ciclos de 5 o 6 miembros; aunque no se especifique siempre se estará hablando de metalaciclos).

Con este sustrato los resultados fueron mejores que para la imina **76** (Esquema 128). Tanto la coordinación de la imina como la metalación a partir del compuesto **105** funcionaron con mejores rendimientos. No obstante, dos resultados experimentales confirmaban una mayor tendencia a formarse el metalaciclo de 5 que el de 6: en estado sólido también se observó la metalación espontánea, llegando a un 20% (como en el caso anterior) en tan solo 10 días, y la cantidad del compuesto **108** obtenida a partir de **106** superaba con creces la del análogo de 6 miembros.

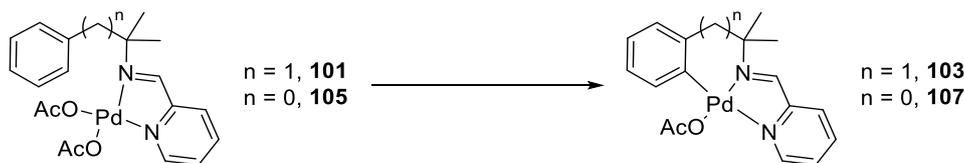


Esquema 128. Productos de coordinación y metalación de la imina **83**.

4.1.1.2. Estudios cinéticos

En conjunto, los resultados obtenidos apuntan a una mayor facilidad para la formación del metalaciclo de 5 miembros. En la búsqueda de un poco más de información sobre este hecho, el Dr. Manel Martínez de la Sección de Química Inorgánica realizó unos estudios cinéticos sobre el proceso de ciclometalación partiendo de los compuestos **101** y **105**. Mediante medidas de la absorbancia al calentar estos compuestos en disolución

pudo determinar la k_{obs} a diversas temperaturas y presiones, pudiendo calcular así entalpías, entropías y volúmenes de activación de cada reacción de metalación.



Entrada	n	ΔH^\ddagger (kJ mol ⁻¹)	ΔS^\ddagger (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	ΔV^\ddagger (cm ³ mol ⁻¹)
1	0	65 ± 5	-112 ± 15	11 ± 3
2	1	92 ± 5	-43 ± 14	~0

Tabla 27. Valores experimentales obtenidos durante los estudios cinéticos sobre **101** y **105**.

Estos valores sugieren que el estado de transición en el proceso de metalación es tardío (Figura 29), hecho evidente sobre todo en el compuesto de 5 miembros ($n = 0$). En dicho estado de transición el grupo acetato se encuentra ya alejado del átomo de metal y la molécula de acético prácticamente formada. Es decir, el sistema se encuentra expandido. Debido a la flexibilidad de la que dispone el compuesto de 6 miembros ($n = 1$), el volumen del sistema apenas se incrementa y no se ordena tanto como en el caso del de 5 miembros. Debido a la rigidez del sistema por el quelato, tanto el ordenamiento como la expansión son mayores para $n = 0$. La menor entalpía encontrada para este compuesto podría justificar que experimentalmente esté más favorecida la formación del metalacilo de 5 miembros que el de 6.

No obstante, estos resultados no permiten realizar ninguna afirmación definitiva. Se requeriría un estudio más extenso con diferentes sustratos para poder disponer de conclusiones suficientemente generales.

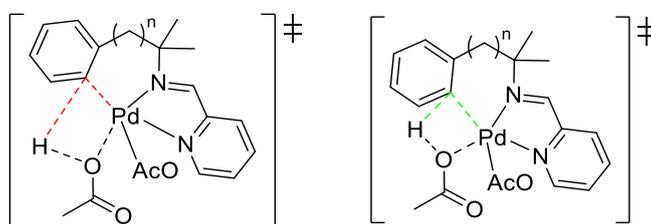


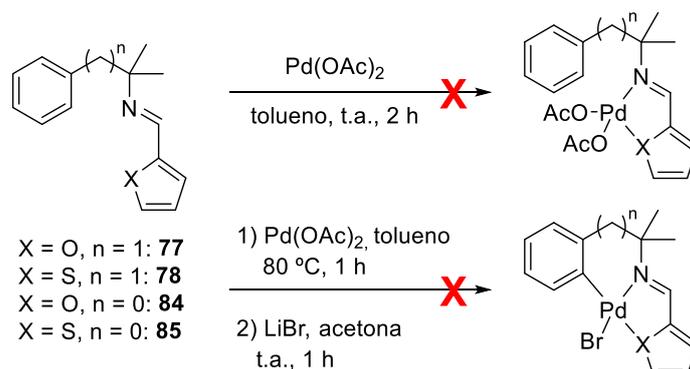
Figura 29. Comparativa entre un estado de transición tardío (en rojo) y uno en el que el átomo de hidrógeno y el de paladio se encuentran equidistantes al carbono del fenilo (en verde). En el primer caso, el nuevo enlace entre el metal y el carbono ya casi está formado y el enlace C-H disociado, con la molécula de ácido acético generada en el proceso prácticamente descoordinada del metal.

4.1.2. Iminas con azufre y oxígeno como segundo átomo coordinante

Al intentar la coordinación estequiométrica de las iminas derivadas del furano o el tiofeno (todas con dos metilos en α) se obtuvo el mismo resultado en todos los casos: se recuperó gran parte del material de partida, se detectó también el aldehído libre (2-furfural o 2-tiofencarbaldehído) debido a la hidrólisis parcial de la imina y se detectaron varios subproductos que no se pudieron identificar. La aparición de un sólido negro de carácter inorgánico sugería una reducción parcial a Pd(0).

Se especuló sobre la posibilidad de que una vez formado el metalacilo este fuera más estable que el compuesto de coordinación, y por tanto si se lograba la metalación directa a partir de las iminas tal vez se lograría aislar los productos deseados. Debido al carácter lábil del ligando acetato, que podría derivar también en problemas de estabilidad, se consideró adecuado realizar el intercambio de ligandos por bromuros inmediatamente

tras la metalación. En todos los casos se obtuvieron crudos muy complejos donde fue imposible determinar la presencia de producto metalado.



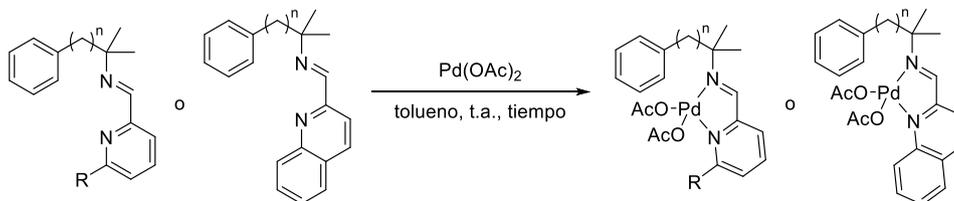
Esquema 129. Intentos de coordinación y metalación de iminas con O y S.

Por tanto, ni oxígeno ni azufre habían dado buenos resultados. Que el azufre no se coordinara al metal, siendo el ligando más blando de la serie (O – N – S), era un resultado hasta cierto punto inesperado ya que el paladio también es un metal blando. De forma adicional, con la imina **85** se probó a realizar una coordinación 2 a 1 respecto al metal: dos moléculas de la imina coordinando al metal a través del nitrógeno. No obstante, tampoco se detectó el producto esperado sino que se recuperó gran parte del material de partida inalterado.

Se descartó el uso otros heteroátomos y los estudios se centraron de nuevo en el uso de derivados de piridina, de forma que se formaran complejos C,N,N' tras la metalación. Al fin y al cabo, uno de los motivos del uso de iminas era su posible uso como grupo director temporal, liberando posteriormente la amina mediante hidrólisis. Si se pretendiera utilizar con este propósito, no sería tan relevante de cara al producto que el fragmento fuera una piridina, un furano o un tiofeno, ya que no acabaría contenido en la molécula final.

4.1.3. Otras iminas derivadas de la amina **72** y de la cumilamina

Nuestros sustratos modelo (iminas **76** y **83**, derivadas de la piridina y con dos metilos) mostraban una buena disposición a la coordinación y la metalación con altos rendimientos, pero estos resultados eran en buena parte ya conocidos o previsibles. Se quería comprobar cómo podían afectar a la coordinación y la metalación ciertas variaciones en el anillo de la piridina. Se buscaron tanto grupos dadores como atractores de electrones, e incluso se probó la reacción con un derivado de la quinolina que podría afectar al efecto estérico. Todas las iminas elegidas se sometieron a condiciones de coordinación (los resultados se recogen en la Tabla 28).



Entrada	n	Imina	Tiempo (h)	Resultado
1	1	79 , R = CF ₃	1	No hay reacción
2	1	80 , R = OMe	2	Producto de metalación 109 , 33%

3	1	81 , R = Me	2	Producto de metalación 110 , 85%
4	1	82 , 2-quinolina	1.5	Mezcla de los productos de coordinación y metalación (111 y 112)
5	0	86 , R = CF ₃	1	No hay reacción
6	0	87 , R = OMe	2	Producto de metalación 114 , 28%
7	0	88 , R = Me	2	Producto de metalación 115 , 87%
8	0	89 , 2-quinolina	1.5	Mezcla de los productos de coordinación y metalación (116 y 117)

Tabla 28. Resultados de la coordinación de iminas derivadas de la amina **72** y la cumilamina.

Se descubrió que el carácter del sustituyente en el carbono 6 de la piridina resultó afectar considerablemente al resultado de la reacción. En cambio, se comprobó que la presencia o no del metileno bencílico en la cadena alifática (al menos para estos sustratos) no tenía un efecto determinante sobre la reacción: los resultados obtenidos fueron prácticamente idénticos con $n = 1$ o $n = 0$.

Cuando la piridina presentaba un grupo atractor de electrones (Entradas 1 y 5, R = CF₃) la coordinación no tuvo lugar. Se sospechaba que el efecto inductivo reducía el carácter coordinante del nitrógeno, inhabilitándolo para coordinarse al metal. Aparentemente, si la imina no se coordinaba bidentadamente no era capaz de hacerlo solo por el nitrógeno imínico, como también se vio en el caso de iminas con tiofeno.

Cuando se trataba de un grupo metóxido (Entradas 2 y 6), la reacción condujo a mezclas complejas. Se detectó, además, la formación de Pd(0). Tras una precipitación en Et₂O del residuo obtenido (tras disolverlo de nuevo) se pudo obtener los productos de metalación **109** y **114** (Figura 30), a pesar de que la reacción se había llevado a cabo a temperatura ambiente y se esperaba, a lo sumo, el producto de coordinación.

Cuando se hizo reaccionar los derivados de la picolina (metilpiridina) se obtuvo únicamente el producto de metalación con buen rendimiento (compuestos **110** y **115**, Figura 30). Con los derivados de quinolina, por su parte, se obtuvo una mezcla de los compuestos de coordinación y metalación, siendo la metalación mayoritaria partiendo tanto de la imina **82** como de la **89** (las estructuras se muestran en el Esquema 130).

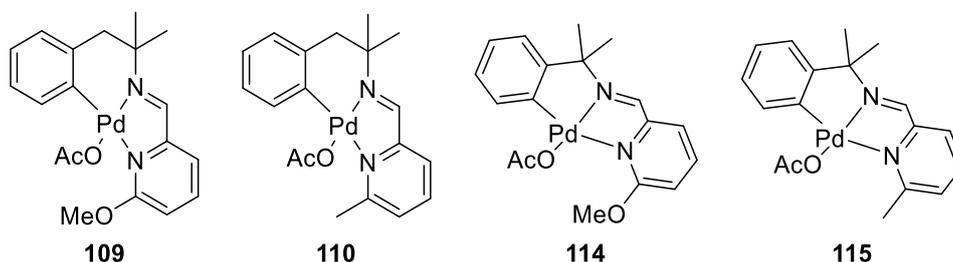
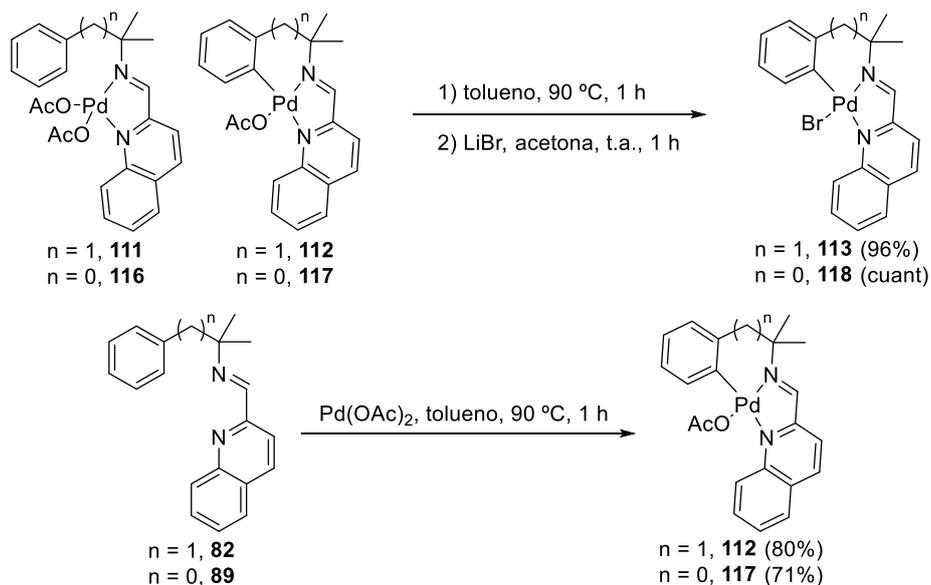


Figura 30. Estructura de los productos de metalación obtenidos en condiciones de coordinación.

En conjunto, los resultados sugerían que la sustitución en la posición 6 del anillo de piridina (salvo que fuera un grupo atractor) favorecía mucho la formación del paladaciclo. Se decidió abandonar el grupo metóxido debido a los problemas derivados de reacciones secundarias, pero se realizaron un par de pruebas más con las iminas de la quinolina (Esquema 130).

Se pensó en calentar las mezclas obtenidas con anterioridad (Entradas 4 y 8) para forzar la metalación, e inmediatamente se procedió a un intercambio de ligandos para obtener el paladaciclo bromado, obteniendo excelentes rendimientos. Por otro lado, para poder disponer también del compuesto metalado con acetato, se llevó a cabo la metalación directa a partir de la imina. Tal y como se esperaba, los rendimientos obtenidos fueron buenos. Para el caso del compuesto **117**, se obtuvo puro directamente al filtrar la mezcla de reacción y pese a que parte del producto quedó en las aguas madre, no se consideró necesario intentar recuperarlo. El rendimiento real, aunque desconocido, era sin duda mayor al 71% obtenido.^a



Esquema 130. Reacciones de metalación con los derivados de la quinolina.

Los resultados revelaron una clara gradación en la tendencia a la ciclometalación de acuerdo con el orden piridina < quinolina < picolina. El comportamiento de las iminas en condiciones de coordinación demostraba esta tendencia relativa, tanto para la formación del ciclo de 5 como de 6. La justificación a este hecho no era evidente, ya que no se basaba simplemente en la basicidad del nitrógeno como se podría pensar de primeras. Los valores de pK_a de la piridina, la quinolina y la picolina son, respectivamente, 5.50, 4.85 y 5.96. Por tanto, no era este el factor determinante de la facilidad para la metalación.

Las causas que provocaban estos resultados seguramente eran algo más sutiles. Se han barajado diversas explicaciones de la gran tendencia a metalarse cuando se trata de la picolina o la quinolina, pese a que son especulaciones.

Una de las teorías se apoya en el efecto *trans*. Este efecto describe como se podría ver afectado un ligando en un complejo de geometría plano-cuadrada (como en nuestro caso) en función de qué otro ligando se encuentra en la posición relativa *trans*. Pueden verse afectadas las longitudes de enlace y la energía libre del propio complejo debido a este efecto,²²¹ de manera que en global afecta a la hora de realizar una sustitución de un ligando. La picolina y la quinolina (e incluso el grupo metóxido) podrían, por efecto estérico, distorsionar lo suficiente la geometría plano-cuadrada como para aumentar la labilidad del acetato en *trans* lo suficiente, favoreciéndose así la metalación.

Por otro lado, en el transcurso de la metalación se libera congestión. Podría ser que los compuestos de coordinación de la picolina y la quinolina presenten una mayor energía debido al impedimento estérico, por lo que se favorece más aún la formación del

^a Los compuestos **112** y **113**, así como el **110**, no muestran señales alifáticas en el RMN de ¹H.

metalacido. El hecho de liberar congestión estérica favorecería la reacción desde el punto de vista entrópico.

4.1.4. Breve resumen de los resultados: iminas con dos metilos en α

A modo de resumen y para facilitar el seguimiento, los resultados más relevantes hasta el momento eran los siguientes:

- No se apreció una gran diferencia de reactividad hacia la formación de metalaciclos de 5 o de 6 miembros. Pese a que el primero parecía ser más fácil de formar, las reacciones funcionaban (o no) en extensión similar para ambos.
- Se requería que los ligando bidentados fueran del tipo N,N'. Oxígeno y azufre no permitieron obtener compuestos de coordinación ni de metalación.
- La sustitución en 6 del anillo de piridina afectaba mucho a la facilidad de metalación, permitiendo llevarla a cabo en condiciones suaves. Picolina > quinolina > piridina.
- Se intentó realizar una caracterización completa de los compuestos coordinados y metalados obtenidos, incluyendo RMN de ^1H y ^{13}C , análisis elemental y espectrometría de masas (de alta resolución en los casos en que no se pudo obtener un análisis elemental correcto). Los compuestos de paladio no siempre resultaron estables, hecho que dificultaba la obtención del espectro de RMN de ^{13}C y el análisis elemental. En cuanto a la espectrometría de masas, la pérdida del ligando acetato era muy común.

4.2. Coordinaciones y metalaciones con otras iminas

En las iminas probadas se habían modificado dos características: la presencia o no del metileno (con la formación de un ciclo de 6 o de 5 miembros), y los sustituyentes en el anillo heteroaromático. El fenilo y la presencia de dos metilos en α era común en todos los sustratos. Sobre la sustitución del benceno no se quisieron probar modificaciones, sino que enfocamos nuestro interés en la sustitución de la cadena que unía el fenilo con la imina.

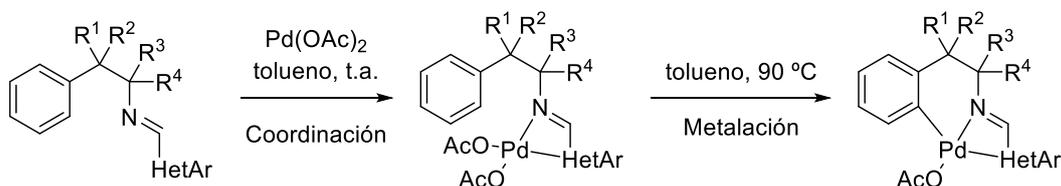
En trabajos anteriores solo se habían logrado resultados positivos cuando el carbono en α a la amina o la imina estaba disustituido. La intención era estudiar el proceso de coordinación y metalación de sustratos monosustituidos o sin sustituir, y compararlos con los que ya se habían probado en trabajos anteriores (Figura 25). Se pretendía aportar más luz a las causas de que fallaran en su momento y buscar una potencial mejora aplicando los conocimientos adquiridos con el uso de derivados de picolina y quinolina.

En los resultados positivos antes descritos y también, sin duda, en los resultados anteriores del grupo el efecto *gem*-dialquilo (dimetilo en nuestro caso) juega un papel importante y favorece la ciclación intramolecular. Es bien conocido que las ciclaciones que conducen a ciclos de 5 o 6 miembros son más favorables entrópicamente que las reacciones intermoleculares, pero la presencia de ramificaciones dificulta la ciclación por un factor entálpico. El efecto Thorpe-Ingold explica como la variación en el ángulo entre enlaces puede promover la ciclación, causando así el efecto *gem*-dialquilo.²²² El balance global (entrópico/entálpico) resulta en que las ramificaciones aceleran la ciclación.

4.2.1. Iminas que conducen a paladaciclos de 6 miembros

A partir de la coordinación y el posterior intento de metalación de iminas con diferente grado de sustitución se logró tener la serie completa que complementaba los resultados anteriores (con $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$). Los resultados se recogen en la Tabla 29. En general, la

coordinación fue efectiva en todos los casos salvo con la imina derivada del éster metílico de la fenilalanina (**91**, Entrada 3, $R^4 = \text{COOMe}$), el único caso en el que al intentar coordinar la imina ya se obtuvo un crudo demasiado complejo e imposible de purificar, donde el RMN de ^1H presentaba varias señales del metilo del éster.



Entrada	MP	Sustituyentes	HetAr	Reacción	Resultado
1	Imina 90	$R^1=R^2=R^3=R^4 = \text{H}$	2-pyr	Coordinación	Producto de coordinación 119 , 68%
2	Complejo 119	$R^1=R^2=R^3=R^4 = \text{H}$	2-pyr	Metalación	Mezcla compleja
3	Imina 91	$R^1=R^2=R^3 = \text{H}$ $R^4 = \text{COOMe}$	2-pyr	Coordinación	Mezcla compleja
4	Imina 92	$R^1=R^2 = \text{Me}$ $R^3=R^4 = \text{H}$	2-pyr	Coordinación	Producto de coordinación 120 , 99%
5	Complejo 120	$R^1=R^2 = \text{Me}$ $R^3=R^4 = \text{H}$	2-pyr	Metalación	Mezcla compleja
6	Imina 93	$R^1=R^2=R^3 = \text{H}$ $R^4 = \text{Me}$	2-pyr	Coordinación	Producto de coordinación 121 , 91%
7	Complejo 121	$R^1=R^2=R^3 = \text{H}$ $R^4 = \text{Me}$	2-pyr	Metalación	Producto de metalación 122 , < 10%
8	Imina 94	$R^1=R^2=R^3=R^4 = \text{H}$	2-pic	Coordinación	Producto de coordinación 123 , 93%
9	Complejo 123	$R^1=R^2=R^3=R^4 = \text{H}$	2-pic	Metalación	Mezcla compleja

Tabla 29. Pruebas de coordinación y metalación de iminas que conducen a un metalacido de 6 miembros, pero que no disponen de 2 metilos en α al nitrógeno.

Para la imina derivada de la fenetilamina (**90**, $R^1-R^4 = \text{H}$, Entradas 1 y 2) la coordinación no fue tan efectiva como para otras con mayor grado de sustitución, aunque una pequeña cantidad de producto quedó en las aguas madre. La metalación, por su parte, condujo a una mezcla demasiado compleja donde no se pudo detectar el compuesto deseado. Se realizó el espectro de RMN del crudo a baja temperatura debido a que el obtenido a temperatura ambiente no mostraba las señales alifáticas esperadas para la cadena CH_2CH_2 , pero tampoco nos permitió asegurar la presencia del paladacido. Sorprendentemente, al realizar el espectro de masas del compuesto de coordinación **119** se detectó la masa correspondiente al producto de metalación (con pérdida del ligando acetato). Este hecho se repitió posteriormente en otros casos, por lo que

suponemos que, aunque la metalación en condiciones normales no era posible, la fuerte ionización causada por esta técnica podía promover la metalación en ciertos casos.

El mismo resultado se obtuvo cuando el sustrato contenía dos metilos en β pero sólo hidrógenos en α (**92**, Entradas 4 y 5): la coordinación funcionó perfectamente pero no se pudo obtener el producto de metalación, aunque de nuevo se detectó al realizar el espectro de masas del compuesto coordinado obtenido **120**.

Probablemente, el resultado más destacable de la serie es el de la Entrada 7. Cuando la imina contenía solo un grupo metilo en α , no solo se coordinó sino que una pequeña parte se pudo metalar (a pesar de que se obtuvo un crudo complejo, la cromatografía en columna permitió obtener una muestra del producto de metalación **122**)^a.

Por último, se quiso comprobar si el uso de picolina, que ya había demostrado una mayor tendencia a la metalación que la piridina, permitiría superar la necesidad de la sustitución en α (imina **94**, Entradas 8 y 9). Aunque la coordinación funcionó sin problemas, no fue posible detectar el producto de metalación. Este resultado negativo nos disuadió de probar con el derivado de quinolina.

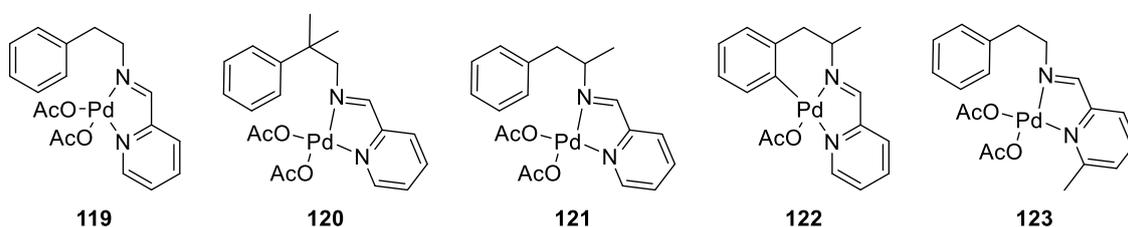


Figura 31. Compuestos obtenidos a lo largo del estudio.

Los resultados obtenidos sugieren que si estas iminas (o las aminas de las que derivan) no funcionaron en sistemas catalíticos de Pd en trabajos anteriores se debía a su incapacidad para formar el metalaciclo. El grado de sustitución en el carbono adyacente al nitrógeno (por grupos alquilo preferiblemente) es un factor determinante para que se pueda dar la metalación, ya sea por efecto entrópico o porque en ausencia de ramificaciones la coordinación al metal sea demasiado fuerte. La presencia de picolina, que se creía que podría favorecer la metalación debido a la congestión estérica, no es suficiente para provocar esta reacción en ausencia de los metilos (ya que el sistema no está tan congestionado).

Una forma simplificada de visualizar el factor entrópico es por la libertad de movimiento de la cadena lateral. La baja sustitución podría provocar que el quelato se colocase en el espacio lejos del enlace C–H a activar, impidiendo la metalación.

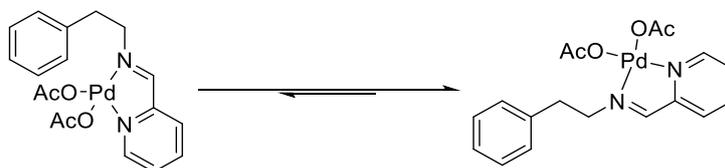
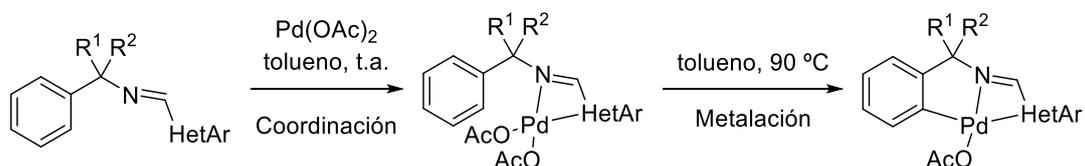


Figura 32. La disposición espacial del compuesto de coordinación no favorece la metalación.

^a La cromatografía *flash* en columna permitió la obtención de muestras puras de producto en varios puntos a lo largo del capítulo, pero siempre conllevaba pérdidas de producto. Ya fuera por descomposición o porque el compuesto quedó retenido y fue imposible recuperarlo, sólo se recurría a la cromatografía cuando se quería obtener una muestra pura (generalmente para su caracterización).

4.2.2. Iminas que conducen a paladaciclos de 5 miembros

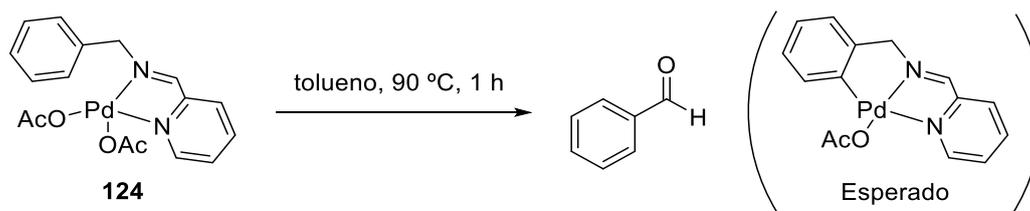
Se realizaron pruebas equivalentes a las del apartado anterior analizando el efecto de la sustitución, en cadenas sin metileno en β , por lo que la serie se limitaba a la sustitución en el carbono adyacente al nitrógeno imínico (Tabla 30).



Entrada	MP	Sustituyentes	HetAr	Reacción	Resultado
1	Imina 96	R ¹ =R ² = H	2-pyr	Coordinación	Producto de coordinación 124 , 75%
2	Complejo 124	R ¹ =R ² = H	2-pyr	Metalación	Mezcla compleja + benzaldehído
3 ^a	Imina 96	R ¹ =R ² = H	2-pyr	Metalación directa	Mezcla compleja + benzaldehído
4	Imina 97	R ¹ = COOMe R ² = H	2-pyr	Coordinación	Mezcla compleja
5	Imina 98	R ¹ = Me R ² = H	2-pyr	Coordinación	Producto de coordinación 125 , 65%
6	Complejo 125	R ¹ = Me R ² = H	2-pyr	Metalación	Mezcla compleja ^{b,c}
7	Imina 99	R ¹ =R ² = H	2-pic	Coordinación	Producto de coordinación 126 , 93%
8	Complejo 126	R ¹ =R ² = H	2-pic	Metalación	Mezcla compleja

Tabla 30. Pruebas de coordinación y metalación de iminas que conducen a un metalaciclo de 6 miembros, pero que no disponen de 2 metilos en α al nitrógeno. ^a Se intentó la metalación directa tanto en condiciones anhidras como no anhidras. ^b Se probó a realizar el intercambio de ligandos por bromo. ^c Parte del crudo se hidrolizó revelando la presencia de acetofenona.

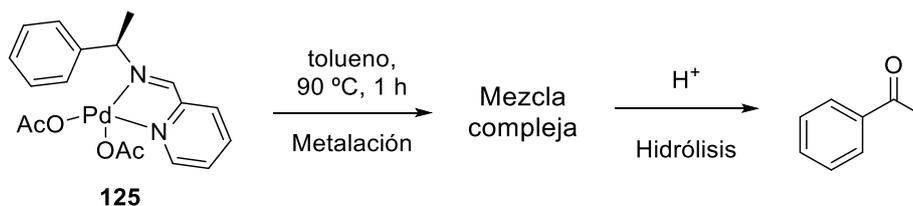
En general, los resultados obtenidos fueron ligeramente peores a los análogos con un carbono más (Tabla 29). Con el derivado de la bencilamina (Entradas 1-3), al intentar la metalación del compuesto de coordinación correspondiente **124**, se detectó la aparición de un aldehído que no correspondía al piridin-2-carbaldehído que se esperaba de la hidrólisis de la imina. Resultó ser benzaldehído, hecho que implicaba la tautomerización de la imina en algún punto durante el transcurso de la reacción (Esquema 131). Se probó entonces la metalación directa a partir de la imina para comprobar si se repetía el resultado (Entrada 3). Tanto en condiciones estándar como en condiciones anhidras el resultado obtenido fue el mismo: crudos complejos donde destacaba la presencia de benzaldehído.



Esquema 131. Intento de metalación del derivado de la bencilimina.

La reacción de coordinación con la imina **97** (Entrada 4), derivada de la 2-fenilglicina, dio lugar a un crudo complejo igual que para el análogo de 6 miembros (Tabla 29, Entrada 3), demostrando que la presencia del grupo éster interfería en el proceso de coordinación dando reacciones secundarias.

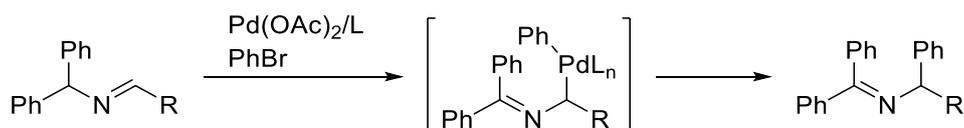
Tras el resultado obtenido en el apartado anterior con la imina **93** (sólo un metilo adyacente), se esperaba que en un nuevo sustrato con un metilo en α (Entradas 5 y 6) también se consiguiera metalar parcialmente el producto de coordinación (compuesto **125**). No fue así, sino que se obtuvo una mezcla compleja en la que no se pudo identificar un posible producto de metalación. Se sometió parte del crudo al intercambio de ligandos, pero el análisis del RMN de ^1H no mejoró. Como se sospechaba la posible tautomerización de la imina también en este caso, una parte del crudo de la metalación se hidrolizó en medio ácido. La aparición de acetofenona resultante de esta hidrólisis confirmó nuestras sospechas (Esquema 132).


 Esquema 132. Tautomerización durante el intento de coordinación del complejo **125**.

Finalmente, de forma análoga al apartado anterior, se quiso comprobar el efecto del uso de picolina (Entradas 7 y 8). No se observó ninguna ventaja respecto a la piridina ya que tampoco se pudo metalar la imina **99**. De nuevo la necesidad de 2 grupos metilo adyacentes al nitrógeno imínico era el factor determinante para poder llevar a cabo la metalación.

El resultado más inesperado del estudio fue la posible tautomerización de las iminas en el proceso. Evidentemente, cuando la imina deriva de la cumilamina, los dos metilos impiden que esta isomerización pueda darse. El proceso podría pasar a través de una β -eliminación de hidruro. Si fuera así, la labilidad del acetato sería clave ya que se necesita una vacante en la esfera de coordinación del metal para que este proceso pueda tener lugar.

Esta propuesta no era descabellada. A pesar de ser un caso y un tipo de reacción diferente, se encontró un trabajo de arilación de iminas que conllevaba una isomerización de la misma (Esquema 133),²²³ por lo que no se descarta que en nuestro sistema ocurriera algo similar a través de una eliminación de hidruro en β .


 Esquema 133. Trabajo de Li et al. en el que aparece una isomerización de una imina.²²³

4.2.3. Breve resumen de los resultados: iminas sin dos metilos en α

- La coordinación parecía ser algo más efectiva con los análogos de 6 miembros cuando las iminas no disponían de dos metilos en α , contrariamente a los resultados previos.
- Se constató una vez más la importancia del efecto *gem*-dimetilo. Sin la presencia de los dos sustituyentes en α la metalación no era posible (salvo un único caso: Tabla 29, Entrada 7).
- Las iminas derivadas de la bencilamina que no estaban disustituidas podían sufrir tautomerización, liberando benzaldehído y acetofenona.
- De nuevo se tuvo problemas con la caracterización completa de algunos compuestos debido a su poca estabilidad. Incluso en estado sólido podían descomponer parcialmente, impidiendo la obtención de un análisis elemental correcto. La descomposición también ocurría en el tubo de RMN, en ocasiones dificultando la obtención de un espectro de RMN de ^{13}C totalmente exento de subproductos.

5. COORDINACIÓN Y METALACIÓN DE IMINAS CON PLATINO

Las reacciones con platino se iniciaron cuando ya se disponía de bastantes resultados con paladio, por lo que algunas iminas fueron descartadas. Solo se probaron con platino las que dieron mejor resultado con Pd, o bien aquellas de mayor interés como las iminas sin metilos en α .

La experiencia previa en el grupo indicaba que la química del platino es generalmente más lenta que la del paladio. El metal es más noble y, por tanto, más inerte. En la práctica esto se tradujo en tiempos de reacción más largos, tanto para la coordinación como para la metalación.

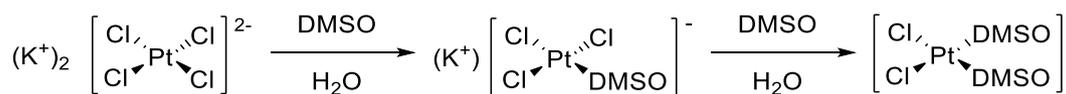
5.1. Estudio comparativo entre las iminas derivadas de la amina 72 y de la cumilamina

5.1.1. Sustratos modelo: (piridin-2-il)metaniminas

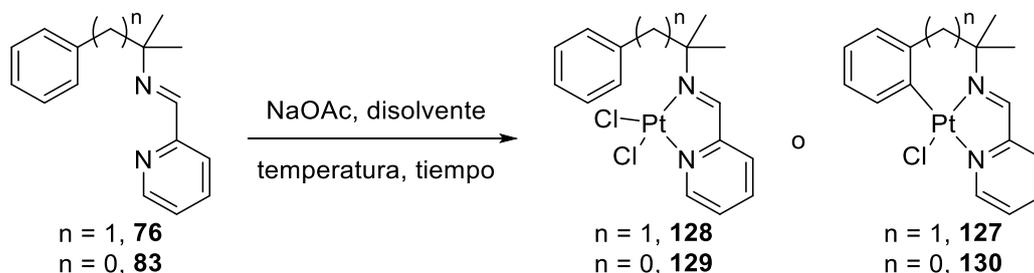
5.1.1.1. Coordinaciones y metalaciones

De forma análoga a los estudios realizados con paladio, inicialmente se comparó el comportamiento de las iminas **76** y **83**. Se esperaba que fuera necesario el uso de una base externa para poder obtener metalaciclos de Pt, y también calentar la mezcla de reacción como ocurría con paladio. La combinación de acetato de sodio junto a *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ ya había sido utilizada en trabajos previos en los que se realizaron otro tipo de metalaciones con Pt, por lo que se escogió esta combinación también para nuestras reacciones. En dichos trabajos las coordinaciones fueron llevadas a cabo en metanol y las metalaciones en tolueno, por lo que también se adoptaron estos disolventes.²¹⁵

El *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ se podía sintetizar con buenos rendimientos dejando K₂PtCl₄ bajo agitación en presencia de DMSO. El platino es un metal blando, y el DMSO tiene mucha afinidad para coordinarse ya que el azufre también es blando, de forma que en pocas horas a temperatura ambiente se disponía del complejo de platino. Se obtiene el producto *cis* únicamente debido al efecto *trans* causado por el ligando cloruro, que causa que en la disustitución de tetracloroplatinato se obtenga siempre el complejo *cis* (Esquema 134).²²⁴


 Esquema 134. Síntesis de *cis*-PtCl₂(DMSO)₂.

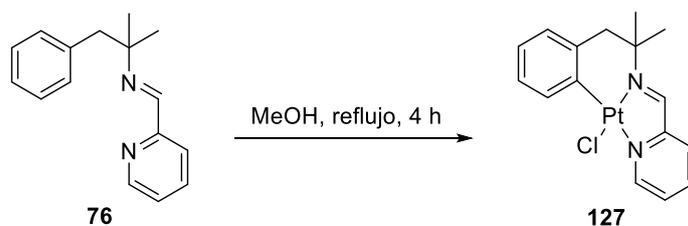
Las reacciones de ambas iminas modelo con *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ se resumen en la Tabla 31.



Entrada	MP	Base	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	Resultado
1		no	MeOH	reflujo	4	Producto de metalación 127 , 49%
2		no	MeOH	t.a.	4	Producto de coordinación 128 , 83%
3		sí	tolueno	100	24	Producto de metalación 127 , 86%
4	76	sí	MeOH	reflujo	4	Producto de metalación 127 , 77%
5		no	MeOH	reflujo	24	Producto de metalación 127 , 70%
6		no	MeOH	reflujo	4	Producto de coordinación 129 , 77%
7		si	tolueno	100	24	coordinación / metalación 4:1
8	83	si	MeOH	reflujo	24	Producto de metalación 130 , 80%
9		si	MeOH	reflujo	72	Producto de metalación 130 , 84%

 Tabla 31. Resultados obtenidos con las iminas **76** y **83**.

Las condiciones de las Entradas 1 y 6 son, según los precedentes, las esperables para la coordinación con Pt: a reflujo de metanol sin añadir base. Sorprendentemente, al reproducir estas condiciones se obtuvo el producto de metalación para la imina **76**, sin necesidad de base externa (Esquema 135). Para poder obtener el producto de coordinación **128** hubo que llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente, controlando el tiempo de reacción mediante CCF para evitar la aparición de producto metalado.



Esquema 135. Metalación de la imina **76**.

Como ya hemos citado, las condiciones típicas de metalación consistían en tiempos largos de reacción en tolueno, en presencia de base (reproducidas en las Entradas 3 y 7). Para la imina **76** estas condiciones llevaron a la formación del platinaciclo con buen rendimiento, pero no fue así para la imina **83**. Claramente, el análogo de 5 miembros era más difícil de formar.

Se llevaron a cabo más pruebas con la imina **76**: la Entrada 4 permitió comprobar que la adición de una base externa sí que favorecía la metalación, ya que el rendimiento aumentaba considerablemente al compararlo con la Entrada 1. No obstante, rendimientos del mismo orden se podían obtener en ausencia de base alargando el tiempo de reacción (Entrada 5).

Por su parte, se probó la metalación de la imina **83** en metanol ya que en tolueno no había sido del todo efectiva (Entradas 8 y 9). Las reacciones realizaron en paralelo, comprobando que no había una gran diferencia de rendimiento entre 24 y 72 horas. El tiempo de reacción era importante, pero el disolvente lo era más. Este resultado sirvió para, posteriormente, dejar de lado el tolueno en gran parte de los ensayos. La mayor solubilidad en metanol era clave para el proceso de metalación.

De los resultados de la Tabla se extrajeron dos conclusiones claras: que el disolvente era determinante en la metalación (más que la temperatura y/o el tiempo de reacción), y que la formación del metalaciclo de 6 miembros estaba mucho más favorecida que el análogo de 5.

Se observó que los compuestos de platino eran más estables que los análogos de paladio, siendo más fácil su caracterización. El metalaciclo de 6 miembros mostraba el mismo proceso fluxional que el de paladio, lo que se traducía en una pérdida parcial o total de señales alifáticas en el espectro de RMN de ^1H . El protón imínico, por su parte, en todos los casos mostraba satélites de platino con una constante de acoplamiento de entre 80 y 110 Hz dependiendo del compuesto y de si estaba coordinado o metalado. La proporción isotópica de ^{195}Pt es del 34%, lo que resultaba en una señal que integraba un 66% y dos satélites que integraban entorno al 34% restante (Figura 33). En el compuesto de metalación también era típico observar satélites correspondientes al protón aromático adyacente al nuevo enlace C-Pt. En cuanto a la espectrometría de masas, pese a que también era común la pérdida de cloro, para algunos compuestos el pico molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ era suficientemente estable como para poder observarlo.

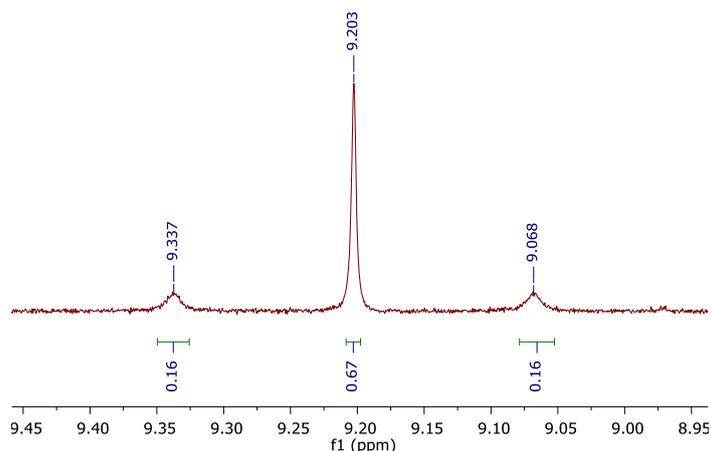
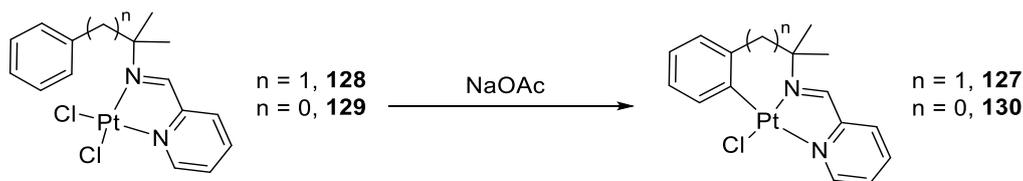


Figura 33. Señal típica del protón imínico con satélites debido al acoplamiento con ^{195}Pt . Esta señal corresponde al compuesto metalado **127**, donde $J_{\text{Pt}} = 107.6 \text{ Hz}$ (400 MHz, CDCl_3).

5.1.1.2. Estudios cinéticos

Tal y como se hizo con los compuestos de paladio, también se realizó un estudio de las reacciones de metalación (a partir del compuesto de coordinación). En este caso, no obstante, se añadió base en algunos de los experimentos realizados.



Entrada	n	ΔH^\ddagger (kJ mol $^{-1}$)	ΔS^\ddagger (J K $^{-1}$ mol $^{-1}$)	ΔV^\ddagger (cm 3 mol $^{-1}$)
1	0	102 ± 9	-12 ± 30	-3.7 ± 0.2
2	1	92 ± 6	-42 ± 20	-7.0 ± 0.4

Tabla 32. Valores experimentales obtenidos durante los estudios cinéticos con platino.

Si bien los resultados experimentales demostraban la mayor facilidad para metalarse del análogo de 6 miembros, esos resultados no se vieron reflejados en los estudios cinéticos, sino que se obtuvieron valores muy similares. La mayor diferencia se encontraba en el valor de la entropía, que sugería que el análogo de 6 se ordena más al metalarse que el de 5, aunque el error en la medida no permitía asegurarlo con certeza. Contrariamente a lo observado con paladio, los sistemas de platino se contraían ligeramente (la flexibilidad del análogo de 6 permitiría una mayor contracción, de ahí que el valor del volumen de activación sea más negativo).

Cabe destacar que los estudios se realizaron a una concentración mucho más baja que la experimental (entorno 0.1 mM), por lo que el factor de la concentración podría ser relevante en el proceso.

Para asegurar que se estaba estudiando realmente el proceso de metalación se replicaron los experimentos realizados por el Dr. Martínez, a igual tiempo y temperatura pero a una concentración de 1 mM. Los resultados confirmaron que se estaba formando el metalacilo para ambos compuestos, tanto sin base como añadiéndola.

Los resultados de las medidas de absorbancia mostraban la aparición de un compuesto desconocido en el transcurso de la formación del metalacilo **130**. Para hacer un

seguimiento, se retiró una alícuota a la media hora de la prueba con base. El RMN de ^1H (una parte del cual se muestra en la Figura 34) mostraba material de partida (en azul las dos señales más significativas), y se apreciaba la formación del producto de metalación (en magenta). Sin embargo, también se podía observar la aparición de nuevas señales, dos de las cuales podrían ser imínicas (a 9.30 y 9.39 ppm). La zona alifática también mostraba señales nuevas, y varias de ellas sugerían la presencia de diversos grupos acetato. El espectro era compatible con una posible coordinación del ligando acetato al platino. Si fuera así, y una molécula de acetato sustituyera un cloro, se podría tener tanto el compuesto *cis* como el *trans* respecto a la piridina, hecho que justificaría más de un subproducto nuevo.

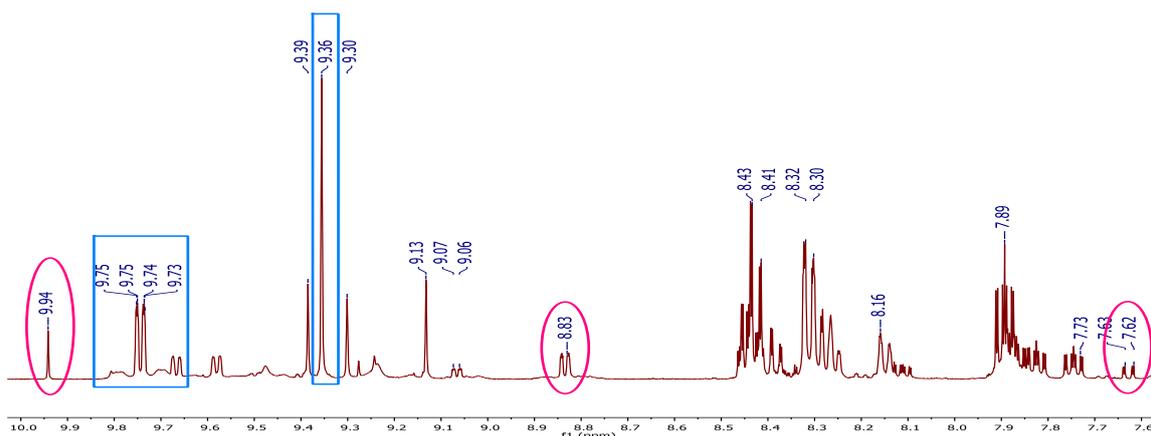


Figura 34. Fragmento del espectro de RMN de ^1H (400 MHz, acetona- D_6) obtenido en el transcurso de la metalación del compuesto **129**. Las señales en azul corresponden al material de partida; las señales en magenta al producto **130**.

A pesar de no ser más que una teoría, no se descarta la posibilidad de que en el transcurso de la reacción se dé un intercambio parcial entre ligandos. De esta manera, igual que para la formación de paladaciclos, con los compuestos de platino el acetato estaría actuando de base intramolecular y no de base externa tal y como se creía.

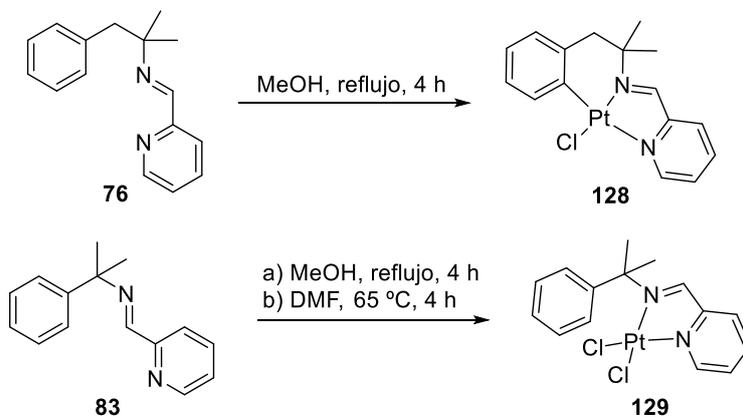
Pero si hubo algo que se sacó en claro sobre las reacciones de metalación con platino fue el hecho de que la solubilidad era un factor crucial. En el apartado anterior se descubrió que el disolvente era muy relevante de cara a poder obtener el producto metalado, probablemente por la solubilización de los reactivos. En el transcurso de los estudios cinéticos se trabajaba a concentraciones tan bajas que la solubilización de ambos compuestos (de 5 o 6 miembros) era parecida, resultando en una reactividad similar. En el laboratorio, en cambio, se trabajaba a concentraciones más elevadas por lo que el peso del factor solubilidad era mucho más determinante. También se sospecha que el acetato de sodio pueda intervenir de alguna manera incrementando la solubilización.

5.1.1.3. Reacción en DMF

Con la intención de comprobar si se podían mejorar resultados anteriores solamente incrementando la solubilización del compuesto de coordinación, se realizó una prueba utilizando DMF como disolvente. Recordemos que la imina **76** se había metalado en metanol sin base (a reflujo durante 4 h, formando el metalaciclo de 6 miembros), pero la imina **83** no. Si el problema era la insolubilidad del compuesto de coordinación, que en suspensión no podía experimentar metalación, buscar un mejor disolvente podría superar esta limitación.

Por ello se recrearon las condiciones en DMF: la imina **83** se calentó a 65 °C durante 4 h, sin añadir base. Se comprobó que en todo momento la mezcla era homogénea; no

apareció precipitado alguno. No obstante, tras el tratamiento de la mezcla, lo que se obtuvo fue el compuesto de coordinación **129**, no el metalacido tal y como se esperaba. Cabe mencionar que es posible que la DMF se coordine también al metal, interviniendo en la reacción e impidiendo comprobar nuestra teoría, pero no se realizaron pruebas adicionales.

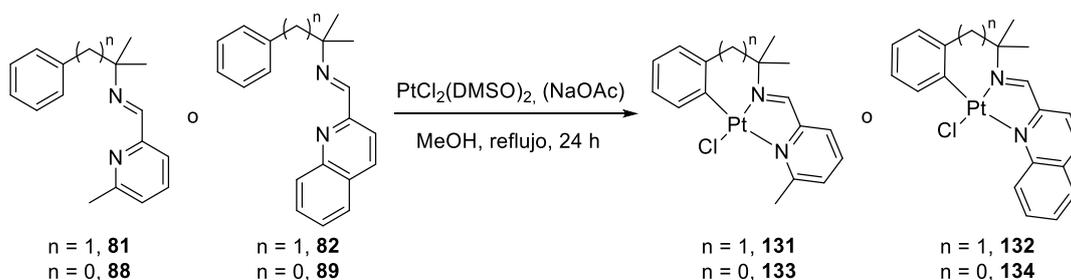


Esquema 136. Pruebas de metalación con platino en MeOH y DMF.

5.1.2. Otras iminas derivadas de la amina **72** y de la cumilamina

5.1.2.1. Metalaciones

Con paladio se habían probado varias iminas con diferentes sustituyentes en la piridina, pero con platino se seleccionaron las iminas que mejor resultado habían dado anteriormente: las que contenían picolina o quinolina. Así como para los sustratos modelo se tenía interés también en los productos de coordinación y realizar los estudios cinéticos con ellos, ahora buscábamos directamente la metalación de los compuestos (activando así el enlace C–H), evitando pasar primero por el producto de coordinación si era posible. Para ello las iminas se calentaron junto a *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ durante 24 h.



Entrada	Imina	Base	Rdto
1	81	No	56% ^a
2		Sí	98%
3	82	No	46%
4		Sí	69%
5	88	No	37% ^b
6		Sí	91%

7		No	62%
	89		
8		Sí	86%

Tabla 33. Metalaciones con Pt de las iminas derivadas de la picolina y la quinolina, con dos metilos en α al nitrógeno imínico. ^a Rendimiento tras la cromatografía en columna. ^b Parte del producto quedó en las aguas madre, donde cristalizó. Debido a que se envió el conjunto para su análisis por Rayos X, no se pudo determinar el rendimiento total.

Se obtuvo el producto deseado de metalación en todos los casos, tanto en presencia como ausencia de base, aunque claramente los rendimientos eran más altos cuando se añadía acetato de sodio. Debe remarcarse que estos resultados diferían de lo que suponíamos al inicio del capítulo, que era la necesidad de una base externa para poder provocar la metalación. Se comprobó que no era así: las iminas eran suficientemente reactivas como para poder metalarse con Pt en ausencia de base.

Tal y como suponíamos, en el espectro de RMN de ^1H de los compuestos **131** y **132** se apreciaba la ausencia de señales, y fue necesario llevar a cabo los espectros a baja temperatura en acetona deuterada debido a la menor solubilidad que los análogos de paladio. De hecho, generalmente fue necesario registrar los espectros de compuestos de platino en DMSO- D_6 debido a su insolubilidad. No obstante, demostraron ser más estables que los de paladio, facilitando así la caracterización total de los mismos. Además, también podían someterse a purificaciones mediante cromatografía en columna sin perder tanta cantidad como pasaba con los de paladio.

Así como con paladio se pudo establecer claramente que $n = 0$ era mejor que $n = 1$, y fue muy clara la tendencia a metalar picolina > quinolina > piridina, con platino las gradaciones no eran tan evidentes. Inicialmente la sospecha era que $n = 1$ metalaba mejor con platino, pero esta regla no se cumplía en todos los resultados del presente estudio. Lo que sí se mantenía era la mayor tendencia a metalarse de los derivados de picolina comparada con los de quinolina, una evidencia que se traducía en rendimientos más elevados para los compuestos **131** y **133** respecto a los obtenidos para **132** y **134**.

5.1.2.2. Cristalografía de rayos X

Se consiguió obtener cristales de los productos **132** y **133** y analizarlos mediante cristalografía de rayos X. El primero se obtuvo mediante un sistema de difusión de vapor: un vial abierto con el compuesto disuelto en DCM se introdujo en un bote sellado que contenía Et_2O . La evaporación de los disolventes saturó el ambiente de Et_2O , y se mezcló parcialmente con la disolución del compuesto (Figura 35). Al ser el producto insoluble en el nuevo disolvente pudo cristalizar debido a la lentitud del proceso.



Figura 35. Ilustración del proceso de cristalización por difusión de vapor. El compuesto se encuentra disuelto (solución amarilla) en el vial pequeño, y es insoluble en el disolvente exterior (en azul).

Por su parte, el compuesto **133** cristalizó espontáneamente en las aguas madre tras unas horas a temperatura ambiente. La lenta evaporación del metanol permitió la aparición de los cristales.

El compuesto **132** mostraba una única molécula por celda (Figura 36), pero en cambio el metalaciclo **133** contenía 4 moléculas por celda ligeramente diferentes, que se encuentran dispuestas 2 a 2 y con los ligandos orientados en direcciones opuestas (Figura 37; las estructuras individuales pueden encontrarse en los Anexos). En ambos casos se observa que el átomo de platino y sus ligandos (el cloruro, y la formación tridentada C,N,N') tienen la geometría plano-cuadrada esperada para este tipo de compuestos, con unas distancias de enlace típicas.²²⁵ Algunas de las distancias y ángulos de enlace escogidos se describen en los pies de las Figuras (se ha calculado un promedio entre los valores de las 4 moléculas para el compuesto **133**). Para ambos compuestos el ángulo N(1)-Pt(1)-N(2) es el más pequeño debido a que el anillo que se crea, y que contiene la imina, se encuentra ligeramente tensionado.

En los dos compuestos se comprueba que la distancia de enlace entre el átomo de platino y el nitrógeno del heterociclo es mayor que la distancia con el nitrógeno imínico, probablemente debido a una mayor influencia *trans* del carbono metalado comparada con la que provoca el cloruro.

En análisis de las estructuras también permite confirmar que el metalaciclo de 6 miembros no es plano. Tiene una conformación de tipo barca torcida (*screw-boat* en inglés) que puede oscilar entre las dos posturas posibles, provocando que los carbonos alifáticos C7 y C8 puedan sufrir el proceso fluxional. Por su parte, el metalaciclo de 5 miembros del compuesto **133** es prácticamente plano, con muy poca desviación de los átomos respecto al plano medio.

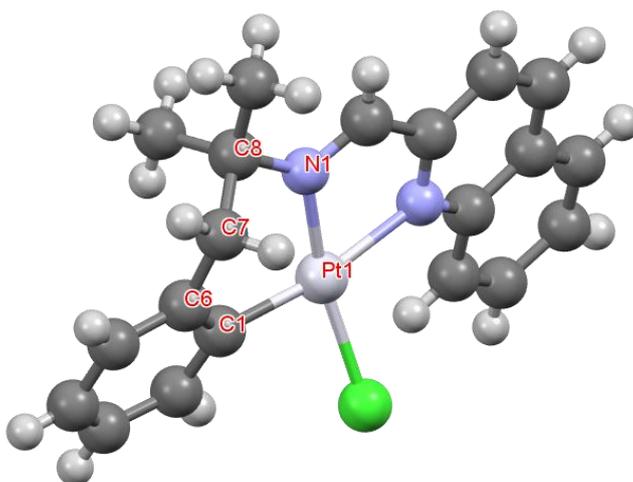


Figura 36. Estructura cristalográfica del compuesto **132**. Se han etiquetado los átomos que conforman el ciclo formado en la metalación. Distancias de enlace respecto al platino (en Å): Pt(1)-N(1) = 2.0022(18), Pt(1)-C(1) = 2.0047(19), Pt(1)-N(2) = 2.1688(17), Pt(1)-Cl(1) = 2.3124(5). Algunos ángulos de enlace seleccionados (en °): N(1)-Pt(1)-C(1) = 94.62(8), N(1)-Pt(1)-N(2) = 78.69(7), C(1)-Pt(1)-Cl(1) = 88.86(6), N(2)-Pt(1)-Cl(1) = 99.11(5), C(1)-C(6)-C(7) = 120.81(18), C(6)-C(7)-C(8) = 114.99(17), N(1)-C(8)-C(7) = 106.65(16).

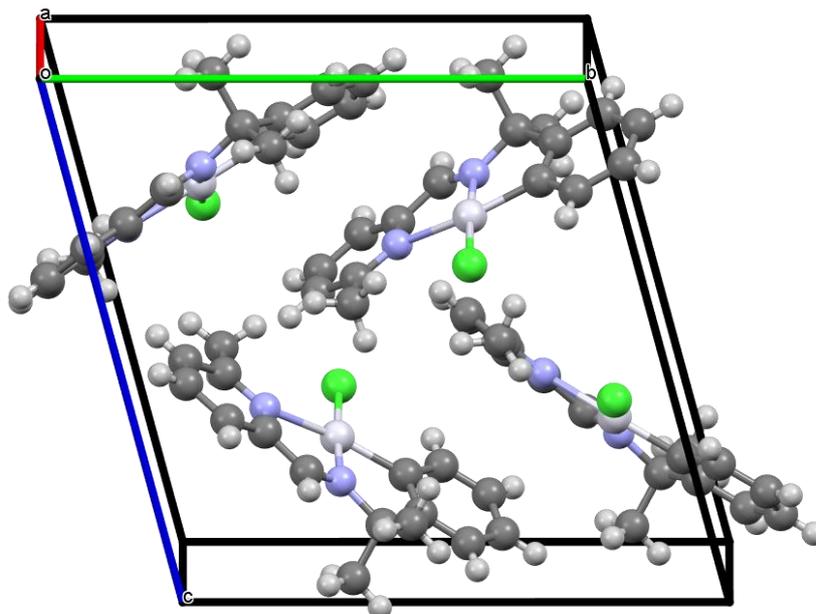


Figura 37. Estructuras cristalográficas de las 4 moléculas que componen la celda unidad del compuesto **133**. Se puede observar el grado de planaridad del metalaciclo. Distancias de enlace respecto al platino (en Å): Pt(1)-N(1) = 1.948 (3), Pt(1)-C(1) = 1.975(3), Pt(1)-N(2) = 2.209 (3), Pt(1)-Cl(1) = 2.3115(11). Algunos ángulos de enlace seleccionados (en °): N(1)-Pt(1)-C(1) = 82.92 (14), N(1)-Pt(1)-N(2) = 79.11(13), C(1)-Pt(1)-Cl(1) = 93.78(11), N(2)-Pt(1)-Cl(1) = 104.14(9), C(7)-N(1)-Pt(1) = 118.2(2).

5.1.3. Breve resumen de los resultados: iminas con dos metilos en α

- Las iminas modelo (**76** y **83**) han mostrado una mayor tendencia a metalarse cuando el metalaciclo formado era de 6 miembros, a pesar de que los estudios cinéticos sugerían que los sistemas eran muy similares.
- La gradación picolina > quinolina > piridina no estaba tan marcada como con paladio.
- La base externa resultó ser prescindible, aunque su presencia mejoraba los rendimientos de metalación. Es posible que el acetato actúe como base intramolecular tras un intercambio de ligandos.
- Ambas estructuras de rayos X eran consistentes con lo esperado. La del compuesto **132** permite explicar el proceso fluxional observado por RMN de ^1H .

5.2. Pruebas de metalación con otras iminas

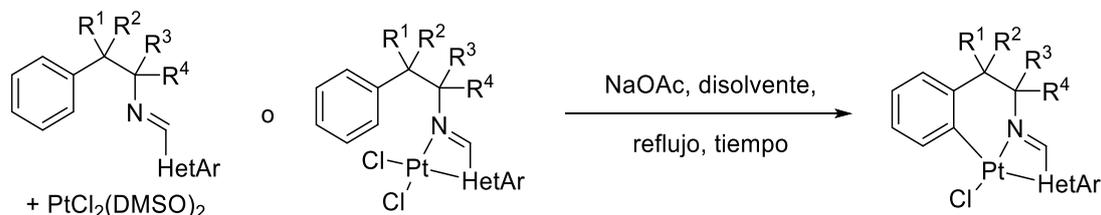
Las reacciones de los siguientes apartados se realizaron de forma paralela. En todas ellas se buscaba la obtención directa del producto de metalación sin pasar por el de coordinación. En algunas ocasiones algún resultado (positivo o negativo) fue el desencadenante de realizar alguna prueba extra. A pesar de ello se ha considerado más adecuado ordenar los resultados por tipo de sustrato que cronológicamente.

Debido a que se esperaba una baja reactividad por parte de estas iminas, todas las reacciones se llevaron a cabo a reflujo del disolvente utilizado (salvo un único caso que se especifica) y en presencia de base, tanto si se buscaba la metalación directa a partir de la imina como si se hacía reaccionar el compuesto de coordinación (obtenido en el transcurso de las propias pruebas). A raíz de los resultados del primer apartado con platino (5.1.1.1) el metanol pasó a ser el disolvente estándar ya que se creía que podía solubilizar mejor los compuestos, y en algunos casos la reacción se probó de nuevo en

etanol (lo que permitía calentar un poco más cuando la metalación no se producía) y durante tiempos más largos. Aun así, algunas de las reacciones se realizaron en tolueno para comprobar el efecto de la temperatura, ya que es un disolvente que permite calentar la reacción a 110 °C.

5.2.1. Iminas que conducen a platinaciclos de 6 miembros

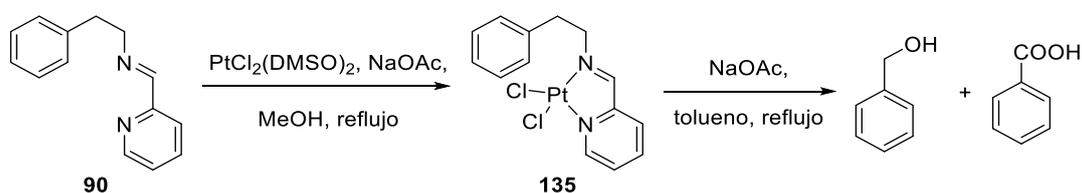
Los resultados de los intentos de metalación se recogen en la Tabla 34.



Entrada	MP ^a	R	HetAr	Disolvente	Tiempo (h)	Resultado	
1	(i) 90	R ¹ =R ² = R ³ =R ⁴ = H	2-pyr	MeOH	24	Producto de coordinación 135 , 62%	
2				EtOH	72	Compuesto 135 + mezcla compleja	
3	(cc) 135	R ¹ =R ² = R ³ =R ⁴ = H	2-pyr	MeOH	72	Material de partida intacto	
4 ^b				tolueno	72	Oxidación del disolvente	
5	(i) 91	R ¹ =R ² =R ³ = H R ⁴ = COOMe	2-pyr	MeOH	24	Producto de coordinación 136 , 13%	
6	(i) 92	R ¹ =R ² = Me R ³ =R ⁴ = H	2-pyr	MeOH	24	Mezcla 5:4 de los productos de coordinación (137 , 47%) y metalación (138 , 37%)	
7				EtOH	72		Producto de metalación 138 , 97%
8	(i) 93	R ¹ =R ² =R ³ = H R ⁴ = Me	2-pyr	MeOH	24	Producto de coordinación 139 , 62%	
9	(cc) 139	R ¹ =R ² =R ³ = H R ⁴ = Me	2-pyr	tolueno	72	Gran parte del material de partida intacto. Detección del producto de metalación (< 5%)	
10				EtOH	72		Producto de metalación 140 , 25%
11	(i) 94	R ¹ =R ² = R ³ =R ⁴ = H	2-pic	MeOH	24	Mezcla compleja en la que se detectaron el producto de coordinación y de metalación	
12				EtOH	72		Producto de metalación 141 , 18%
13				DMF ^c	72		Mezcla muy compleja
14	(i) 95	R ¹ =R ² = R ³ =R ⁴ = H	2-quin	EtOH	72	Mezcla compleja. Detección del producto de metalación (< 5%)	

Tabla 34. Resultados de los intentos de metalación con otras iminas que formarían un metalaciclo de 6 miembros. ^a i = imina; cc = compuesto de coordinación. ^b Se añadieron 2 equivalentes de base. ^c Reacción a 80 °C.

Se inició el estudio con la imina derivada de la fenetilamina y la piridina (Entradas 1 y 2). En metanol sólo se obtuvo el producto de coordinación **135** con rendimiento moderado. En etanol, a parte de este compuesto también aparecieron otros que no se pudieron identificar a pesar de intentar aislarlos mediante cromatografía en columna. Al hacer reaccionar de nuevo en metanol el compuesto de coordinación se recuperó intacto, mostrando una gran estabilidad. En cambio, al hacerlo reaccionar en tolueno (Entrada 4) se obtuvo una mezcla en la que destacaba la presencia de alcohol bencílico y ácido benzoico derivados de la oxidación del tolueno (Esquema 137). Este resultado fue inesperado y no se conoce a ciencia cierta el mecanismo que tuvo lugar. Al buscar en la literatura se pueden encontrar bastantes trabajos donde se usa Pt(0) sobre óxidos metálicos o carbón activado para llevar a cabo la oxidación de tolueno,²²⁶ pero no parece común la utilización de complejos de Pt(II). Al calentar simplemente el compuesto *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ en tolueno durante 72 h también se pudo observar la aparición de alcohol bencílico y una pequeña cantidad de ácido benzoico, demostrando que la oxidación no era causada por nuestro compuesto en concreto. Este hecho provocó una pérdida de interés en esta reacción secundaria.



Esquema 137. Intentos de metalación con la imina **90**.

De forma análoga a con Pd, al intentar metalar la imina derivada del éster metílico de la fenilalanina (**91**, Entrada 5) se obtuvo una mezcla compleja. La purificación mediante cromatografía en columna permitió aislar una pequeña cantidad del compuesto de coordinación, pero se descartó el uso de este sustrato para posteriores pruebas.

Tras la primera reacción con la imina **92**, la cual presenta dos grupos metilo en β al nitrógeno imínico, se pudo detectar tanto producto de metalación como de coordinación. Este hecho resultaba significativo, ya que con paladio no se consiguió metalar esta imina. Al repetir la reacción forzando un poco las condiciones (Entrada 7) se obtuvo el producto ciclometalado puro con rendimiento excelente (compuesto **138**, Figura 38). Este sustrato, con platino, permitía superar la limitación de la disustitución en α.

Otro resultado positivo y que de nuevo superaba al de paladio fue el obtenido con la imina **93** (con sólo un metilo en α, Entradas 8-10). La imina no mostraba una gran tendencia a metalarse ya que de primeras sólo se obtuvo el producto de coordinación **139**. Este compuesto demostró una gran estabilidad como ya había hecho también el producto **135**, de nuevo corroborando que los compuestos de platino eran más estables que los de paladio. Se logró obtener el producto de metalación **140** tras 3 días en etanol (Entrada 10; Figura 38), logrando así superar de nuevo la limitación de la necesidad de 2 metilos adyacentes a la imina.

Un resultado similar se obtuvo a partir de la imina **94** (derivada de la fenetilamina y la picolina). Al llevar a cabo la reacción en metanol se obtuvo una mezcla de los productos de coordinación y metalación que no se pudo separar mediante cromatografía en columna. No obstante, el resultado animaba a seguir trabajando sobre la imina. Al llevar a cabo la reacción en etanol precipitó un sólido que parecía contener el producto de metalación, y tras la purificación por cromatografía en columna se obtuvo una muestra del compuesto **141** puro (Entrada 12; Figura 38). Este resultado era muy relevante, ya que de nuevo demostraba que el uso de la picolina en vez de la piridina permitía favorecer el proceso de metalación. Se quiso probar la reacción en DMF (Entrada 13), y el crudo complejo obtenido nos hizo descartarla definitivamente como disolvente. Se

retiraron alícuotas a las 24 y las 48 h de reacción, pero el seguimiento demostró que la reacción en este disolvente no funcionaba.

Finalmente, se intentó metalar la imina **95** (derivada de la fenetilamina con quinolina) directamente a reflujo en etanol ya que eran las condiciones más eficaces que se habían encontrado. Se obtuvo una mezcla poco concluyente en la que se detectó una cantidad mínima del presunto producto de metalación (se comprobó mediante masas exacto), pero no fue posible aislar este compuesto. De nuevo la presencia de quinolina no favorecía tanto la metalación como la picolina.

En total se había conseguido metalar 3 iminas que no presentaban dos metilos en α al nitrógeno imínico, logrando superar esta limitación y cumpliendo así uno de los objetivos del capítulo. Este hecho hacía albergar esperanzas de desarrollaren el futuro nuevos procesos catalíticos basados en Pt.

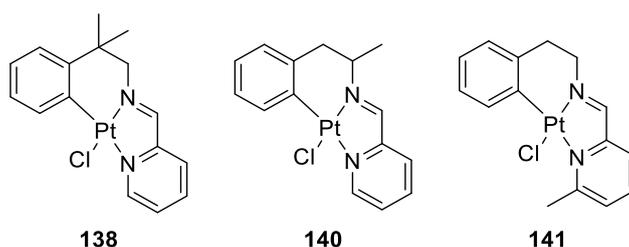
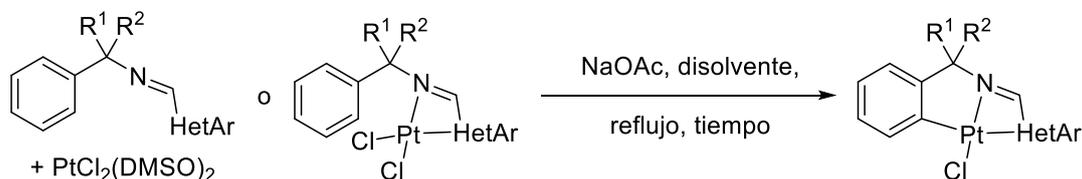


Figura 38. Compuestos de metalación conseguidos de mayor interés.

5.2.2. Iminas que conducen a platinaciclos de 5 miembros

Para estudiar el efecto de la ramificación de la cadena en el proceso de metalación se realizó el estudio de metalación análogo al apartado anterior.



Entrada	MP ^a	R	HetAr	Disolvente	Tiempo (h)	Resultado
1	(i) 96	R ¹ =R ² = H	2-pyr	MeOH	24	Producto de coordinación 142 , 63%
2	(cc) 142	R ¹ =R ² = H	2-pyr	tolueno	72	Material de partida intacto
3				EtOH	72	Mezcla compleja
4	(i) 97	R ¹ = COOMe R ² = H	2-pyr	MeOH	24	Mezcla muy compleja
5	(i) 98	R ¹ = Me, R ² = H	2-pyr	MeOH	24	Producto de coordinación 143 , 91%

6	(cc) 143	R ¹ = Me, R ² = H	2-pyr	tolueno	72	Material de partida intacto
7				EtOH	72	Mezcla compleja
8	(i) 99	R ¹ =R ² = H	2-pic	EtOH	72	Producto de coordinación 144 , 6%
9	(i) 100	R ¹ =R ² = H	2-quin	EtOH	72	Mezcla compleja

Tabla 35. Resultados de los intentos de metalación con otras iminas que formarían un metalaciclo de 5 miembros. ^a i = imina; cc = compuesto de coordinación.

Se comenzó probando el derivado de la bencilamina **96**. El primer intento de metalación condujo al producto de coordinación **142**. Este producto demostró ser bastante estable térmicamente (Entrada 2), aunque al someterlo a condiciones de metalación en etanol (Entrada 3) se obtuvo una mezcla compleja en la que no se pudo identificar el producto metalado. Cabe destacar el hecho de que no se detectó la presencia de benzaldehído tal y como había pasado al llevar a cabo las reacciones con paladio.

Tal y como ya se esperaba, la imina del éster metílico de la fenilglicina (Entrada 4) condujo también a una mezcla compleja. Indudablemente la presencia del grupo éster provocaba reacciones secundarias que derivaban en mezclas complejas. En este caso en particular no fue posible aislar siquiera el producto de coordinación como se había logrado con el análogo de 6 miembros.

Los resultados obtenidos cuando el sustrato presentaba un metilo en α (Entradas 5-7) fueron muy similares a los que se obtuvieron para el análogo sin metilos (Entradas 1-3): sólo se consiguió obtener el producto de coordinación, el cual mostró una alta estabilidad térmica en tolueno, pero condujo a una mezcla compleja en etanol. En este caso sí se detectó la presencia de acetofenona derivada de una tautomerización de la imina, pero a nivel de trazas.

Las iminas **99** y **100** (derivadas de la bencilamina, con picolina y quinolina respectivamente) se intentaron metalar directamente en las condiciones más eficientes encontradas. En ambos casos se obtuvieron mezclas complejas que se intentaron purificar mediante cromatografía en columna. Sólo en el caso de la picolina se pudo aislar una cantidad muy pequeña del producto de coordinación (Entrada 8), un resultado que contrastaba mucho con el que se obtuvo en el apartado anterior (Tabla 34, Entrada 12).

En resumen, los intentos de formación de metalacillos de 5 miembros con Pt habían fracasado ya que no se había logrado obtener ningún metalaciclo sin dos metilos en α . Estos resultados contrastaban con los intentos de formar platinacillos de 6 miembros. Quedaba claro que el platinacillo de 6 miembros está más favorecido que el de 5 miembros.

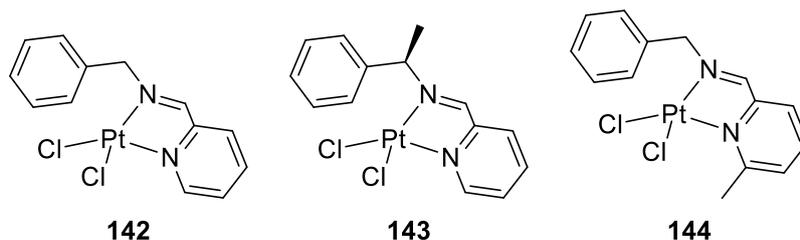


Figura 39. Productos de coordinación obtenidos durante el estudio.

Otro resultado destacable era la casi nula isomerización de la imina, lo que representa una ventaja respecto al paladio. Se puede afirmar que este hecho no dependía de la acidez del protón en α a extraer, ya que el platino es más electronegativo que el paladio y por tanto incrementa la acidez de dicho protón. El paladio es más pequeño que el platino, y unido al hecho de que el ligando acetato es más lábil que el cloruro podría facilitar la creación de una vacante de coordinación necesaria para la β -eliminación de hidruro, de manera que esta teoría se veía reforzada.

5.2.3. Breve resumen de los resultados: iminas sin dos metilos en α

- De nuevo la metalación estaba más favorecida cuando se formaba el metalaciclo de 6 miembros.
- El uso platino permitió obtener tres metalaciclos (de 6 miembros) que no contenían 2 metilos adyacentes al nitrógeno imínico.
- Las iminas derivadas de la picolina permitieron obtener mejores resultados que las análogas con piridina o quinolina.
- Prácticamente no se observó tautomerización de las iminas.

6. CONCLUSIONES

Se ha podido comprobar de forma reiterada que la presencia de dos metilos en α al nitrógeno juega un papel crucial en el proceso de ciclometalación, a la vez responsable de la activación C-H. Las pruebas de metalación con sustratos que no cumplen este requisito, y que han resultado negativas, permiten interpretar algunos resultados negativos previos en el grupo: ciertas reacciones catalíticas con Pd no tuvieron lugar porque en el medio de reacción no se pudo formar el metalaciclo necesario.

No obstante, la reactividad de las iminas se puede modular mediante la elección del anillo heteroaromático, el cual debe ser nitrogenado: iminas que contienen picolina (metilpiridina) son más reactivas que iminas con quinolina, a su vez más reactivas que las de piridina. Claramente hay un factor estérico que favorece la metalación.

Se ha trabajado con diversos sustratos que no contenían dos metilos en α . Con paladio sólo se consiguió detectar la metalación de uno, mientras que con platino se pudieron metalar tres de ellos, todos de 6 miembros (Figura 40). Estos resultados sitúan al platino en el punto de mira de cara a reacciones que no funcionaron con paladio.

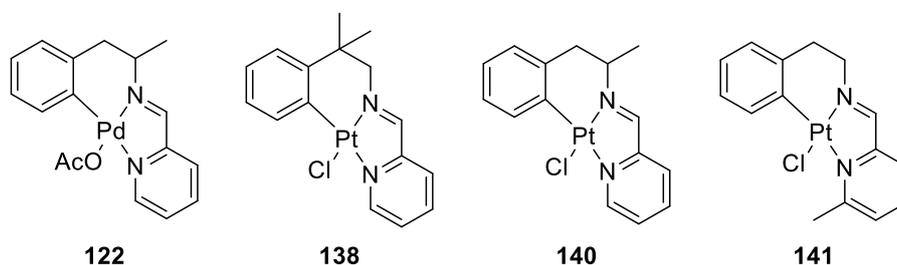


Figura 40. Estructura de los metalaciclos obtenidos que no presentan dos grupos alquilo adyacentes al nitrógeno imínico.

La obtención de estos productos niega la necesidad de los dos metilos adyacentes, pero no por ello desacredita el efecto Thorpe-Ingold. Los resultados dan pie a pensar que, las reacciones catalíticas con las que se había trabajado hasta la fecha (muy limitadas estructuralmente), podrían aplicarse también a un rango de sustratos no tan específico

como son aquellos con dos metilos geminales en α al nitrógeno. Para ello el platino se presenta como un buen candidato para sustituir al paladio.

Pese a que la química de platino requiere de tiempos de reacción mucho más largos y la estabilidad de los intermedios con platino puede ser un problema en un ciclo catalítico, los resultados tienden a ser mejores en varios aspectos. Así, los compuestos de Pt(II) han demostrado ser mucho más estables que sus análogos de paladio: no hay descomposición en estado sólido, tienen mayor estabilidad térmica en solución y no se observa prácticamente tautomerización de las iminas.

Además, se debería considerar el uso de picolina como grupo director temporal en iminas que actúen como sustratos bidentados ya que favorece la metalación. Si se quisiera ampliar el estudio y seguir buscando incrementar la reactividad de iminas que no se hayan metalado, un buen punto de inicio serían iminas que contengan derivados de piridina más voluminosos que la picolina, dada la clara relación entre el factor estérico y la capacidad del sustrato a ciclometalarse.

Se concluye así el último capítulo de esta Tesis doctoral, habiendo logrado ampliar nuestros conocimientos en los procesos de ciclometalación de iminas bidentadas con paladio y platino, y habiendo alcanzado los objetivos marcados al inicio del mismo.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. DESARROLLO DE PROCESOS PARA LA PRODUCCIÓN DE FÁRMACOS: CAPÍTULOS 1 Y 2

1.1. Introducción

Las empresas necesitan desarrollar nuevos productos continuamente para poder mantener una posición competitiva en el mercado frente a otras empresas similares. En el sector farmacéutico, este nuevo producto puede ser una nueva molécula de interés terapéutico. Sin embargo, el lanzamiento al mercado de un nuevo fármaco (API) es un proceso regulado por organismos gubernamentales que generalmente resulta lento y que requiere una ingente inversión de dinero. Los candidatos a API deben superar tanto los estudios preclínicos³ como las tres primeras fases de los estudios clínicos^{4,5} antes de poder lanzarse al mercado.

No obstante, las empresas farmacéuticas disponen de otras opciones de innovación menos arriesgadas. Cuando caduca la patente original que protege un fármaco las compañías farmacéuticas pueden lanzar al mercado versiones genéricas de éste, siempre y cuando cumplan la legislación vigente y el medicamento genérico tenga la misma eficacia que el de marca.^{7,8} Es común el desarrollo de nuevas rutas sintéticas que presenten algún tipo de ventaja respecto a la original, y patentarlas bien para poder comercializar el genérico o para vender los nuevos procedimientos a terceros. Dado que el desarrollo de un nuevo método industrial de producción de un API requiere también meses o años de trabajo, a menudo las empresas comienzan a buscar alternativas sintéticas de fármacos de la competencia que aún no están en el mercado pero se encuentran en estudios clínicos avanzados (fase II o fase III típicamente).

En este marco se sitúan los dos primeros capítulos de la presente Tesis doctoral, realizados en colaboración con la empresa farmacéutica Esteve Química. Se nos propuso la búsqueda y el desarrollo de una nueva ruta sintética para dos fármacos de interés que se encontraban en estudios clínicos avanzados: Niraparib e Ivosidenib. El objetivo era proponer una ruta potencialmente factible, encontrar las condiciones adecuadas para llevarla a cabo a escala de laboratorio y posteriormente su escalado a planta piloto. Para ello se buscaban propuestas innovadoras que no interfirieran con las patentes originales y que fueran, por tanto, susceptibles a ser protegidas con una patente.

1.2. Capítulo 1: Aproximación a una nueva ruta sintética hacia el Niraparib

El Niraparib (Zejula™) es un fármaco aprobado en 2017 que actúa como inhibidor de la enzima PARP y que fue aprobado para el tratamiento de cáncer de ovario.³⁴⁻³⁶

Aunque la molécula contiene un estereocentro, la ruta original no era enantioselectiva sino que se llevaba a cabo una resolución con ácido tartárico.⁴⁷ Posteriormente se patentó una optimización del proceso en la que pudieron acceder estereoselectivamente al producto mediante el uso de transaminasas.^{49,50}

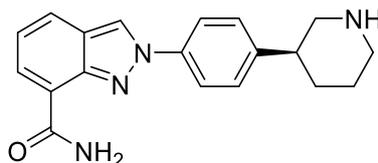
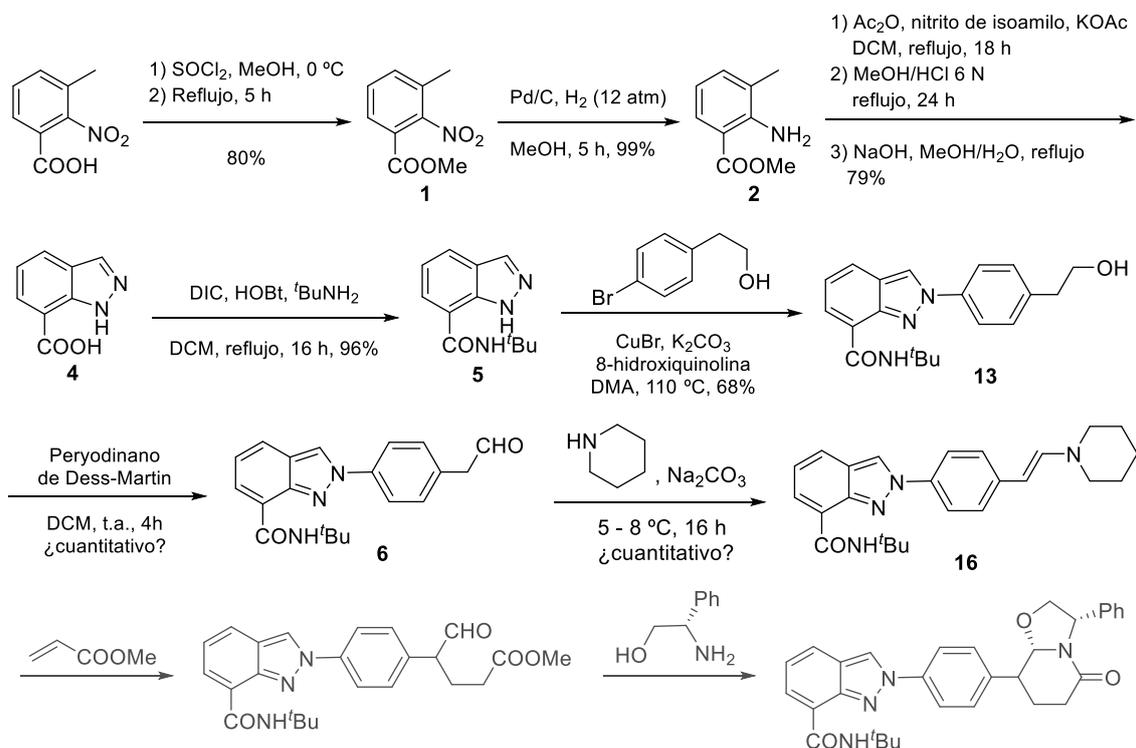


Figura 41. Estructura del Niraparib.

En nuestra propuesta se pretendía construir estereoselectivamente el anillo de piperidina, pero una vez estuviera acoplado al fragmento indazólico (Esquema 14, síntesis a través de un hemiaminal quiral). A este fragmento (Esquema 138, compuesto 5) se pudo acceder en 5 etapas con un rendimiento global del 60%. El acoplamiento con

un bromuro de arilo transformable en aldehído se llevó a cabo con varios sustratos (conteniendo un grupo éster, ácido carboxílico, nitrilo o alcohol), pero sólo se consiguió la obtención del compuesto **6** a través de la oxidación del alcohol primario, no sin complicaciones debido a una deshomologación oxidante. El uso del peryodinano de Dess-Martin permitió la obtención del aldehído deseado, que no era suficientemente estable para permitir su purificación. Para proceder con la síntesis del hemiaminal se requería la formación de una enamina que llevara a cabo la adición de Michael sobre el acrilato,⁵⁵ por lo que se decidió sintetizar dicha enamina en una etapa previa y no realizar la reacción *one-pot* como describían los autores.



Esquema 138. Resultados obtenidos sobre la ruta sintética propuesta para la obtención del Niraparib hasta la enamina **16**.

Lamentablemente, no se logró avanzar en la ruta más allá de la enamina. Se hicieron algunas pruebas para intentar avanzar en las siguientes etapas (en gris en el Esquema 138), pero la imposibilidad de asegurar la formación de producto, junto a la falta de tiempo, provocaron el abandono de este proyecto no pudiendo cumplir el objetivo marcado.

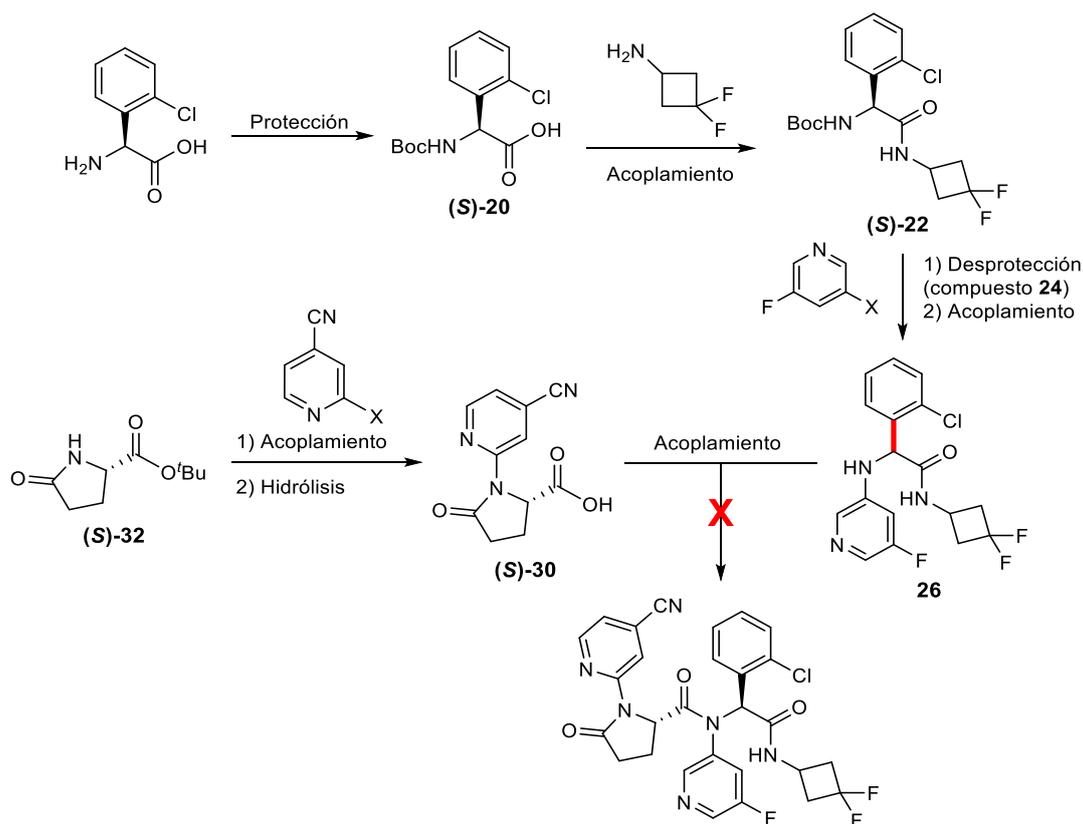
1.3. Capítulo 2: Aproximación a una nueva ruta sintética hacia el Ivosidenib.

El Ivosidenib (Tibsovo) es un fármaco aprobado en 2018 para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA).^{74,75} Actúa como inhibidor de la forma mutada de la enzima IDH1. Dicha mutación provoca un aumento excesivo de la concentración de 2-hidroxiglutarato en el organismo, un metabolito con actividad oncogénica.⁷⁷

El Ivosidenib tiene una estructura central de dipéptido, construida en la síntesis original mediante una reacción de Ugi.⁹⁰ Nuestra aproximación se basaba en la unión de los correspondientes aminoácidos, y que éstos ya incorporaran la estereoquímica deseada. La estrategia consistía en unirlos y *N*-arilarlos conservando la integridad estereoquímica. Se apostó inicialmente por una ruta convergente trabajando en paralelo con los dos aminoácidos (Esquema 139).

Esta aproximación conllevó ciertos inconvenientes que a la larga imposibilitaron la síntesis. El acceso al compuesto **26**, que se intentó mediante acoplamientos convencionales de tipo Ullmann y Buchwald, no dio buenos resultados. Los mejores resultados obtenidos sugerían que la arilación funcionaba mediante algún mecanismo tipo S_NAr asistido por paladio, pero con rendimientos moderados y viéndose comprometida la configuración del estereocentro. Además, la amina secundaria obtenida era muy poco reactiva y no permitía su acoplamiento con el ácido piroglutámico ni con su derivado arilado **30**.

Por su parte, se comprobó que no se debía llevar a cabo el acoplamiento entre aminoácidos con el fragmento **30** debido a que epimerizaba en el proceso, probablemente por la formación de una cetena. La ruta requerida no podía ser convergente, sino lineal.



Esquema 139. Ruta convergente al Ivosidenib propuesta al inicio del capítulo.

La etapa de arilación para la formación del compuesto **26** requirió de una búsqueda muy extensa de condiciones, que se tradujo en una gran inversión de tiempo y recursos materiales. Los mejores resultados (resumidos en el Esquema 50) se obtuvieron al trabajar con el *N*-óxido de piridina **27F** para obtener el compuesto arilado **28** en vez del **26**, pero aun así no eran suficiente para los requisitos que teníamos marcados.

La epimerización del compuesto **30**, unido al hecho de que la amina secundaria **26** (o el análogo **28** en su defecto) era muy inerte provocaron que fuera necesario replantear el orden de la aproximación sintética. Desafortunadamente, se habían invertido demasiados recursos en el proyecto y se nos trasladó la decisión de abandonarlo por parte de Esteve Química, por lo que tal y como ocurrió con el primer capítulo no se pudo llegar a la molécula objetivo.

2. IMPUREZAS EN LOS FÁRMACOS: CAPÍTULO 3 (SÍNTESIS DE UN COMPUESTO DERIVADO DE UN FÁRMACO MEDIANTE LA BENCILACIÓN DE ANILLOS AROMÁTICOS)

Durante la producción de un API es inevitable la aparición de impurezas en las diferentes etapas sintéticas. Según se avanza en el esquema sintético, este hecho va adquiriendo más importancia. Es necesario caracterizarlas y cuantificarlas, y si están presentes en las últimas etapas de la secuencia, evaluar su posible toxicidad. Si alguna de las impurezas detectadas supera la cantidad máxima establecida, y su separación es demasiado difícil (o imposible), puede ser motivo para tener que modificar una etapa del proceso de producción.

Durante una de las etapas de producción del Moexipril por parte de Esteve Química se detectó la aparición de una impureza derivada de uno de los intermedios. El subproducto presentaba una estructura de THIQ bencilada, y se nos propuso su obtención a escala multigramo. Si se consiguiera, se podría asegurar la estructura y disponer de patrón suficiente para el desarrollo de un método de cuantificación y los ensayos preclínicos pertinentes.

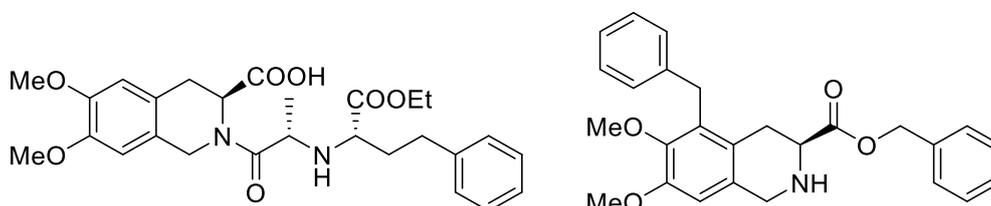
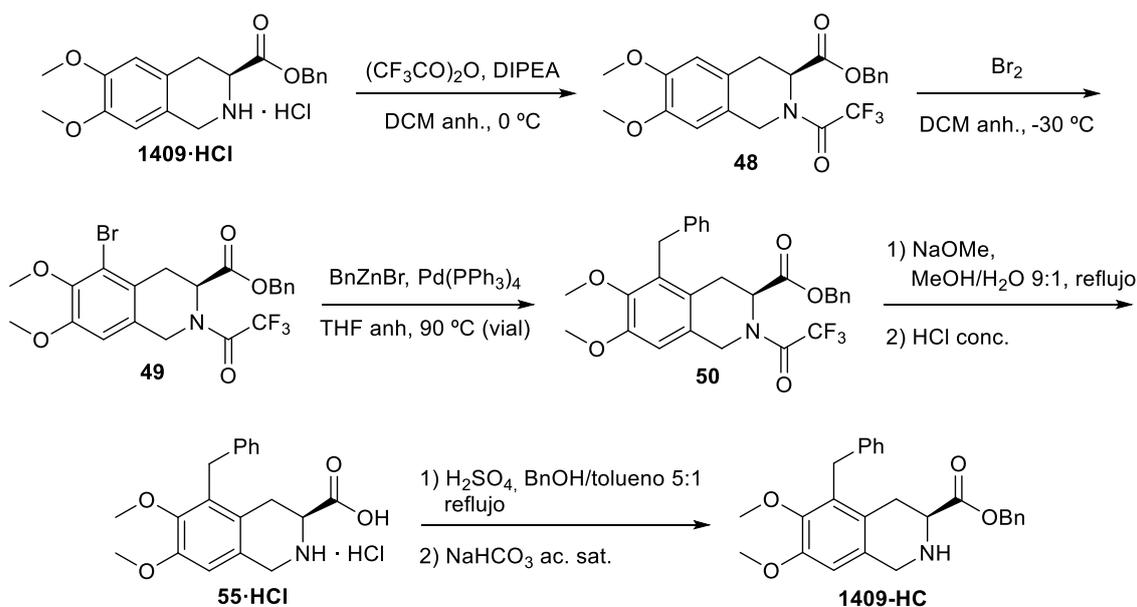


Figura 42. Estructuras del Moexipril y de la impureza **1409-HC**.

Debido a que la empresa nos pudo facilitar intermedios suficientemente avanzados no fue necesaria a construcción del anillo de THIQ.

La presencia del grupo amino mostró ser incompatible con las reacciones que se llevaron a cabo, siendo necesaria su protección. Se trabajó con 3 grupos protectores: *N*-alilo, acetamida y trifluoroacetamida. Los intentos de alquilación y acilación de Friedel-Crafts (las reacciones que permitirían la bencilación de forma más directa) fueron infructuosos. Se requirió de una secuencia sintética más larga que pasaba por la bromación y posterior acoplamiento de Negishi para poder obtener el producto deseado. Así, se logró obtener y entregar 2 gramos de la impureza mediante esta aproximación, utilizando trifluoroacetamida como grupo protector. La ruta global, presentada en el Esquema 140, permitió obtener la impureza con un rendimiento global del 19%.



Esquema 140. Ruta global para la obtención de la impureza 1409-HC.

Una reacción de Negishi resultó ser la clave que permitió bencilar el anillo de THIQ. Tras un proceso de optimización se encontraron unas condiciones que permitían rendimientos altos en tiempos cortos, y con una carga de catalizador considerablemente baja (0.1 mol%). Debido a que no se pueden encontrar en la literatura muchos trabajos de bencilaciones de THIQs, y aún menos mediante reacciones de Negishi, las condiciones que habíamos desarrollado despertaron nuestro interés. Se quiso comprobar si aplicándose a otros sustratos se obtenían buenos resultados, validándola así como metodología de bencilación.

Los resultados con otros bromuros de arilo (Figura 43) demostraron la tolerancia a diversos grupos funcionales, así como la posibilidad de bencilar heterociclos. Estos resultados, en conjunción con las ventajas que el método presentaba respecto a una reacción de Negishi convencional (en términos de tiempo, temperatura y carga de catalizador), convierten esta metodología en una buena candidata para bencilaciones.

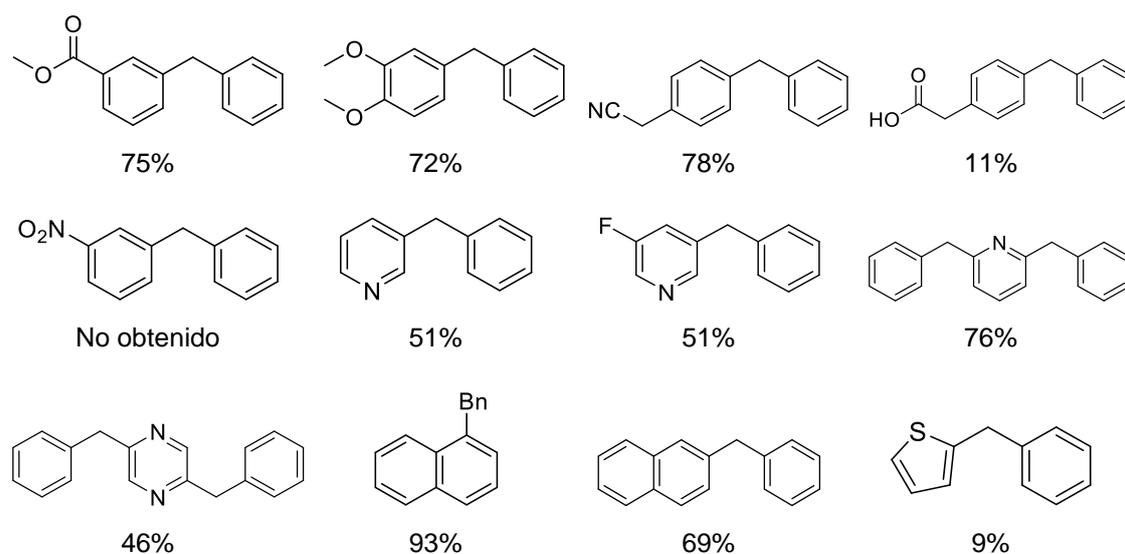
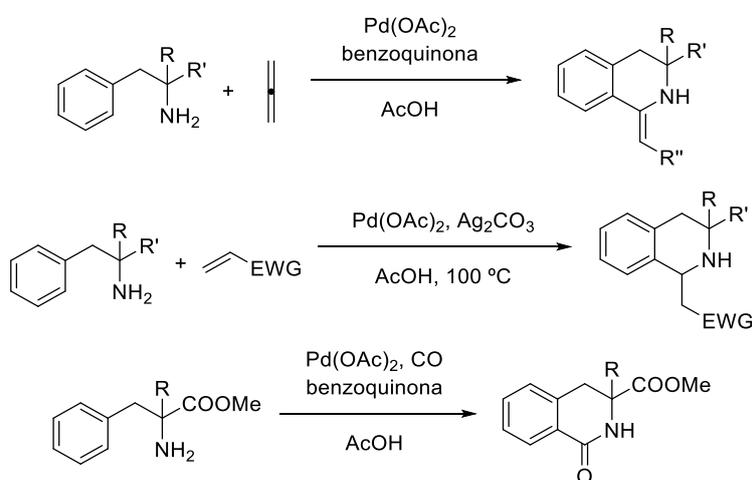


Figura 43. Bencilaciones utilizando la reacción de Negishi con las condiciones optimizadas.

3. INVESTIGACIÓN BÁSICA EN LA SÍNTESIS DE FÁRMACOS: CAPÍTULO 4 (ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA COORDINACIÓN DE IMINAS BIDENTADAS CON PALADIO Y PLATINO)

Cuando abordamos la síntesis del compuesto **1409-HC** (Capítulo 3) se barajó la posibilidad de construir el anillo de THIQ, aunque finalmente no fue necesario. En nuestro grupo de investigación, y en colaboración con los Drs. Granell y Albert de la Sección de Química Inorgánica, se habían llevado a cabo varios trabajos basados en activación C–H dirigida que permitían acceder a compuestos cíclicos, algunos de ellos con estructura de THIQ^{30,31} o una benzolactama precursora (Esquema 141).^{28,29}

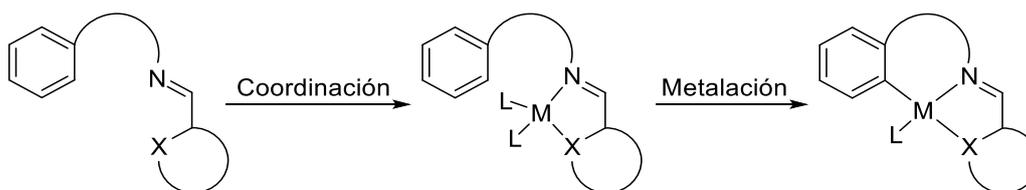
En todos estos trabajos se utilizaban aminas primarias (con estructuras de tipo fenetilamina) como grupos directores para la activación de un enlace C–H del anillo bencénico. Sin embargo, siempre se encontró la misma limitación: el carbono en α al grupo amino debía estar disustituido para que la reacción tuviera lugar. Este requisito conllevaba una limitación estructural que acotaba mucho el rango de sustratos sobre los que se podía aplicar la reacción.



Esquema 141. Resultados de trabajos anteriores en el grupo que permitían el acceso a THIQs.

Posteriormente se planteó el uso de iminas que pudieran actuar como ligandos bidentados directores del proceso de activación C–H. Se pudieron obtener indolinas a partir de iminas generadas *in situ*, aunque con las mismas limitaciones estructurales que en los trabajos anteriores.³² Este hecho se atribuía al efecto *gem*-dialquilo, el cual establece que el proceso de ciclación se ve muy favorecido por la presencia de grupos alquilo en la cadena.^{209,210} En el transcurso de la reacción debe formarse un metalacilo resultante de la activación C–H, que comporta la creación de un enlace C–M, y es en esta etapa donde entra en juego el efecto *gem*-dialquilo.

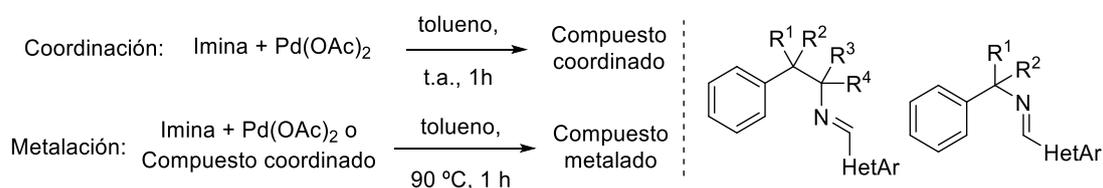
Se decidió llevar a cabo un estudio del proceso de ciclometalación para poder entender mejor los resultados obtenidos en nuestros trabajos anteriores, e intentar modular la reactividad de los sustratos para hacerlos más susceptibles al proceso de activación C–H. Se escogieron iminas que pudieran actuar como ligandos bidentados. Se esperaba que la formación del metalacilo se viera favorecida con estos nuevos sustratos que contenían dos puntos de coordinación, mejorando la viabilidad de potenciales procesos catalíticos. Por otra parte, se decidió trabajar tanto con paladio como con platino ya que ambos metales tienen capacidad para metalar y, aunque presentan características distintas, en nuestro grupo ya se disponía de cierta experiencia con ambos metales.



Esquema 142. Esquema general de las coordinaciones y metalaciones que se querían estudiar. Para $M = \text{Pd}$, $L = \text{OAc}$. Para $M = \text{Pt}$, $L = \text{Cl}$.

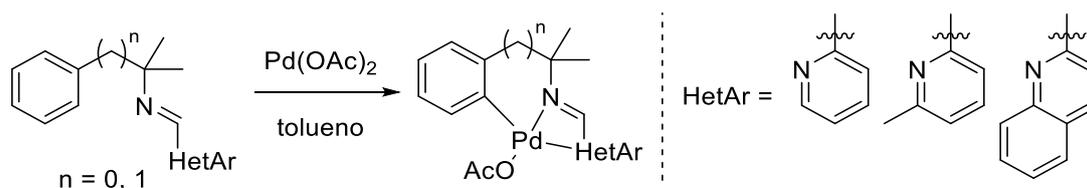
3.1. Reacciones de coordinación y metalación de iminas con paladio

Se probó a coordinar, y posteriormente metalar, un amplio abanico de iminas derivadas de fenetilaminas y bencilaminas con diferente grado de sustitución en α y β al nitrógeno imínico con sales de Pd(II). También se estudió el efecto del anillo heteroaromático en el proceso de ciclometalación, tanto al cambiar de heteroátomo (N, O y S) como al añadir sustituyentes.



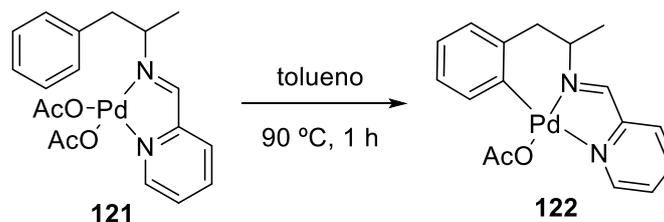
Esquema 143. Condiciones generales para la coordinación y metalación con paladio. También se muestra la estructura general de las iminas utilizadas.

Los resultados obtenidos demostraban la necesidad de que el heterociclo fuera nitrogenado (coordinación a través del N) y corroboraban el efecto *gem*-dialquilo (dimetilo en nuestro caso). Se descubrió que la presencia de grupos funcionales en el anillo heteroaromático podía afectar mucho a la reactividad de los compuestos, en algunos casos incrementando la tendencia a metalarse cuando se utilizaban derivados de picolina y quinolina (Esquema 144). Quedaba clara una gradación en la metalación que seguía el orden picolina > quinolina > piridina, común para la formación de metalacidos de 5 y 6 miembros.



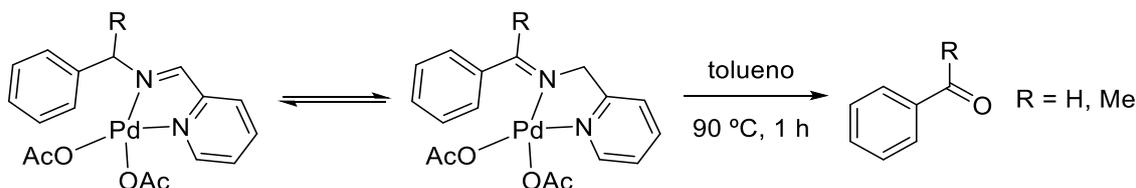
Esquema 144. Metalación de las iminas derivadas de la piridina, la picolina y la quinolina.

Cuando las iminas ensayadas no contenían dos grupos metilo en α (tanto para $n = 1$ o $n = 0$), fue posible la coordinación con paladio pero no la metalación. Sólo se consiguió aislar un paladacido de este tipo:



Esquema 145. Obtención del compuesto metalado **122**, que no tiene dos metilos geminales en alfa.

Además, se detectó que las iminas derivadas de la bencilamina que no estaban disustituidas podían sufrir tautomería (se postula que a través de un mecanismo de β -eliminación de hidruro).

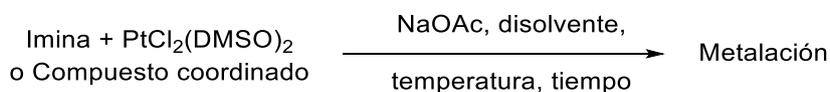


Esquema 146. La presencia de benzaldehído y acetofenona demostraban el proceso de tautomería.

Otro resultado relevante era que las iminas que conducían a la formación de un paladaciclo de 5 miembros daban rendimientos más altos. Este hecho podría explicarse debido a que se libera más congestión estérica en la ciclación, y por tanto el proceso está más favorecido entrópicamente. No obstante, no habíamos conseguido superar las limitaciones estructurales de la metalación con paladio tal y como se pretendía al inicio del capítulo.

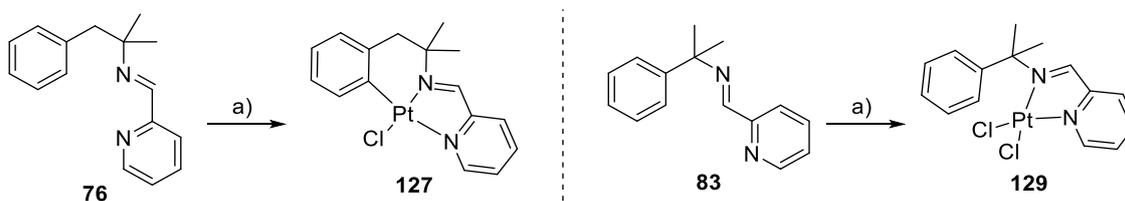
3.2. Reacciones de metalación de iminas con platino

Con platino se decidió buscar directamente la metalación de las iminas, sin pasar por el producto de coordinación (aunque éste se obtuvo involuntariamente en algunos casos). Se conocía que la metalación con platino en general era más lenta, requiriendo de tiempos de reacción más largos y una base externa como el NaOAc para promover el proceso (Esquema 147).²¹⁴ Además se decidió trabajar directamente con las iminas que habían dado mejores resultados con paladio o bien que tenían un mayor interés como las que no incorporaban dos metilos en α .



Esquema 147. Metalación directa de las iminas o de los compuestos de coordinación con Pt(II).

En el Esquema 148 se muestran los primeros resultados obtenidos. De forma inesperada, en ausencia de base e igualdad de condiciones se formó el metalaciclo de 6 miembros, pero no el de 5. Así pues, pese a que con paladio el metalaciclo de 5 estaba favorecido, con platino era al revés.



Esquema 148. Tratamiento con Pt(II) de las iminas **76** y **83**. a) $\text{PtCl}_2(\text{DMSO})_2$, MeOH, reflujo, 4 h.

Una vez más el efecto *gem*-dimetilo parecía estar vigente, pero con platino se consiguieron metalar hasta tres iminas que no cumplían esta premisa (Figura 44). Las tres eran compuestos que formaban metalacillos de 6 miembros. Se comprobó también que el uso de una base externa mejoraba los resultados, pero no era imprescindible para las iminas que contenían dos metilos geminales.

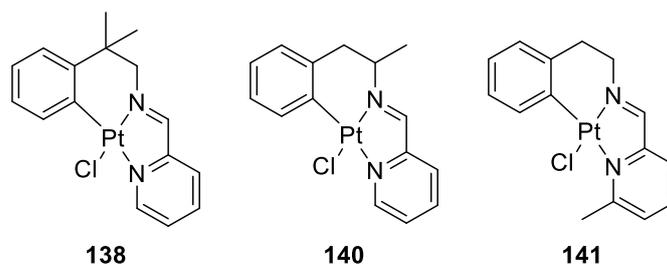


Figura 44. Platinaciclos que superaban la limitación de dos grupos alquilo en α .

Por norma general los compuestos de platino (tanto coordinados como metalados) resultaron más estables que los de paladio. Prácticamente no se detectó tautomerización de las iminas derivadas de la bencilamina. La gradación picolina > quinolina > piridina seguía vigente, y permitió superar la limitación de los dos metilos en α (compuesto **141**), demostrando así que se podía modular la reactividad de las iminas modificando el anillo de piridina. Además, se pudo determinar la estructura cristalina de los productos de metalación, los compuestos **132** y **133**.

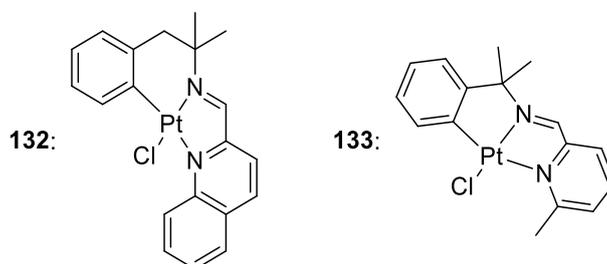


Figura 45. Complejos de Pt(II) de los que se ha podido realizar cristalografía de rayos X.

En definitiva, los resultados a lo largo del capítulo animan a seguir modificando el anillo heteroaromático para poder incrementar la reactividad hasta el punto de superar las restricciones estructurales que se habían encontrado hasta la fecha. También sitúan al platino en el punto de mira de posibles ciclos catalíticos, ya que en general se han obtenido mejores resultados que con paladio y la mayor estabilidad de los metalaciclos podría ayudar a prevenir reacciones secundarias como la tautomerización de las iminas bencílicas.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

SECCIÓN EXPERIMENTAL

TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y OTRAS CONSIDERACIONES GENERALES.....	187
CAPÍTULO 1. APROXIMACIÓN A UNA NUEVA RUTA SINTÉTICA HACIA EL NIRAPARIB.....	188
1. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO INDAZÓLICO	188
1.1. 3-Metil-2-nitrobenzoato de metilo (1)	188
1.2. Reducción a 3-metil-2-aminobenzoato de metilo (2)	188
1.2.1. Usando zinc.....	188
1.2.2. Hidrogenación a presión atmosférica.....	188
1.2.3. Hidrogenación a alta presión.....	189
1.3. Formación del 1 <i>H</i> -indazol-7-carboxilato de metilo · HCl (3)	189
1.3.1. Vía sal de diazonio	189
1.3.2. Con nitrato de isoamilato.....	189
1.4. Obtención del ácido 1 <i>H</i> -indazol-7-carboxílico (4)	190
1.5. Formación de la amida 5.....	190
1.5.1. Con CDI.....	190
1.5.2. Con EDC·HCl	190
1.5.3. Con HATU	190
1.5.4. Con DIC.....	191
2. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO CON LA AMIDA 5	191
2.1. Primera prueba: acoplamiento con bromobenceno	191
2.2. Pruebas con 4-bromotolueno	192
2.2.1. Con [Pd ₂ (dba) ₃]·CHCl ₃	192
2.2.2. Con CuBr	192
2.3. Obtención del 2-(4-(7-(<i>tert</i> -butilcarbamoil)-2 <i>H</i> -indazol-2-il)fenil)acetato de metilo (10)	193
2.3.1. Síntesis de 4-bromofenilacetato de metilo (9).....	193
2.3.2. Acoplamiento	193
2.4. Obtención del ácido 2-(4-(7-(<i>tert</i> -butilcarbamoil)-2 <i>H</i> -indazol-2-il)fenil)acético (11)	194
2.4.1. Por acoplamiento de 5 con ácido 4-bromofenilacético.....	194
2.4.2. Por hidrólisis del éster metílico 10.....	194
2.5. Obtención de la <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)-2-(4-(cianometil)fenil)-2 <i>H</i> -indazol-7-carboxamida (12) ...	194
2.6. Obtención de la <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)-2-(4-(2-hidroxietil)fenil)-2 <i>H</i> -indazol-7-carboxamida (13)	195
3. OBTENCIÓN DEL ALDEHÍDO: SÍNTESIS DE LA <i>N</i>-(<i>TERC</i>-<i>BUTIL</i>)-2-(4-(2-<i>OXO</i>ETIL)FENIL)-2<i>H</i>-INDAZOL-7-CARBOXAMIDA (6)	196
3.1. Por reducción del grupo nitrilo.....	196
3.1.1. Reducción con DIBALH (hidruro de diisobutilaluminio).....	196
3.1.2. Pruebas de estabilidad del indazol frente a reductores.....	196
3.1.3. Reducción con níquel Raney.....	196
3.2. Por oxidación del grupo hidroxilo	196
3.2.1. Con clorocromato de piridinio (PCC).....	196
3.2.2. Usando la sal de Bobbitt (tetrafluoroborato de 4-(acetilamino)-2,2,6,6-tetrametil-1-oxo-piperidinio).....	197
3.2.3. Oxidación de Swern	197
3.2.4. Oxidación con Magtrieve™ (CrO ₂).....	198
3.2.5. Oxidación con IBX (ácido 2-iodoxibenzoico).....	198
3.2.6. Oxidación con el reactivo de Dess-Martin.....	198
4. FORMACIÓN DE ENAMINAS	199
4.1. Primeras pruebas de condiciones: síntesis de la (<i>E</i>)-1-(4-nitroestiril)piperidina (15)	199

4.2. Enamina derivada de la piperidina: síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -(<i>terc</i> -butil)-2-(4-(2-(piperidin-1-il)vinil)fenil)-2 <i>H</i> -indazol-7-carboxamida (16).....	199
4.2.1. Por reacción del ácido carboxílico 11 con ortoformiato de trietilo y piperidina	199
4.2.2. Por reacción del aldehído 6 con la amina	200
4.3. Enamina derivada de la pirrolidina: síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -(<i>terc</i> -butil)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)vinil)fenil)-2 <i>H</i> -indazol-7-carboxamida (17).....	200
5. ÚLTIMAS ETAPAS LLEVADAS A CABO	201
5.1. Adición de Michael de la enamina de la piperidina	201
5.1.1. En acetonitrilo.....	201
5.1.2. Seguimiento por RMN.....	201
5.1.3. En etanol absoluto	201
5.2. Adición de Michael de la enamina de la pirrolidina	202
5.3. Intento de síntesis del hemiaminal quiral 19	202
CAPÍTULO 2. APROXIMACIÓN A UNA NUEVA RUTA SINTÉTICA HACIA EL IVOSIDENIB.....	203
1. REACCIONES DEL FRAGMENTO DERIVADO DE LA FENILGLICINA.....	203
1.1. Protección de la 2-clorofenilglicina.....	203
1.1.1. Procedimiento general.....	203
1.1.2. (\pm)- <i>N</i> -Boc-(2-Clorofenil)glicina ((\pm)- 20).....	203
1.1.3. (<i>S</i>)- <i>N</i> -Boc-(2-Clorofenil)glicina ((<i>S</i>)- 20)	203
1.2. Condensación con ciclobutilaminas	203
1.2.1. Condensación con una amina modelo: síntesis del compuesto (\pm)- 21	203
1.2.2. Condensación con 3,3-difluorociclobutilamina.....	205
1.3. Desprotección: eliminación del grupo Boc	206
1.3.1. Procedimiento general.....	206
1.3.2. (\pm)-2-Amino-2-(2-clorofenil)- <i>N</i> -ciclobutilacetamida ((\pm)- 23)	206
1.3.3. Con los compuestos derivados de la difluorociclobutilamina	206
1.4. Arilación de la amina. Búsqueda de condiciones	207
1.4.1. Pruebas de acoplamiento con 2-clorofenilglicina	207
1.4.2. Primeras pruebas con la amina 24 : Cu como catalizador.....	208
1.4.3. Primeras pruebas con la amina 24 : Pd como catalizador.....	209
1.4.4. Pruebas de arilación vía <i>S_NAr</i>	210
1.4.5. Intento de acoplamiento con 3-fluoro-5-nitropiridina	210
1.4.6. Pruebas en paralelo con 3-bromo-5-fluoropiridina y 3,5-difluoropiridina.....	211
1.4.7. Búsqueda de nuevas condiciones con Br,F-pyr o F,F-pyr y paladio.....	212
1.4.8. Síntesis de <i>N</i> -óxidos de piridina y primeras pruebas de arilación: <i>S_NAr</i>	213
1.4.9. Pruebas de arilación con <i>N</i> -óxido de piridina añadiendo Pd: búsqueda de condiciones.....	214
1.4.10. Pruebas de arilación con <i>N</i> -óxido de piridina añadiendo Cu.....	216
1.4.11. Reducción del <i>N</i> -óxido de piridina	216
1.4.12. Estudios comparativos para la optimización de las condiciones de reacción.....	216
1.4.13. Pruebas de estabilidad.....	217
1.4.14. Estudio comparativo entre disolventes.....	218
1.4.15. Análisis de condiciones mediante la incorporación de un patrón interno en RMN.....	219
1.4.16. Adición lenta de la amina sobre el resto de los reactivos	221
1.4.17. Otras pruebas de acoplamiento con 2-clorofenilglicina	221
2. REACCIONES DEL FRAGMENTO DERIVADO DEL ÁCIDO PIROGLUTÁMICO	222
2.1. Reacciones con piroglutamato de metilo.....	222
2.1.1. Acoplamiento	222
2.1.2. Hidrólisis.....	223
2.2. Reacciones con piroglutamato de <i>terc</i> -butilo	224
2.2.1. Obtención del piroglutamato de <i>terc</i> -butilo 32 por esterificación.....	224
2.2.2. Acoplamiento	224
2.2.3. Hidrólisis.....	225
3. REACCIONES ENTRE AMBOS FRAGMENTOS	225

3.1. Acoplamiento de los fragmentos 30 y 24	225
3.1.1. Utilizando los presuntos enantiómeros (S)- 30 y (S)- 24	225
3.1.2. Utilizando los racémicos (±)- 30 y (±)- 24	226
3.1.3. Utilizando (±)- 24 y el presunto enantiómero (S)- 30	226
3.1.4. Utilizando (±)- 30 y el presunto enantiómero (S)- 24	226
3.2. Intento de arilación de los diastereómeros	226
3.3. Intentos de condensación del fragmento 26 con ácido piroglutámico	227
3.3.1. Reacción de control con (R)-(+)-1-feniletilamina	227
3.3.2. Condensación entre los sustratos de interés.....	227
3.3.3. Condensación en presencia de ortosilicato de tetrametil (TMOS).....	227
3.4. Pruebas de activación del ácido piroglutámico	228
3.4.1. Activación vía cloruro de ácido.....	228
3.4.2. Activación vía fluoruro de ácido.....	228
3.5. Intentos de condensación del fragmento 28 con ácido piroglutámico	229
3.5.1. Con agente de acoplamiento.....	229
3.5.2. Con el cloruro de ácido.....	229
3.5.3. Con ácido butilborónico.....	229
3.6. Estudios sobre la reactividad de las aminas ariladas	229
3.6.1. Pruebas de desprotonación cinética de la amina 28	229
3.6.2. Pruebas de acetilación	230

CAPÍTULO 3. SÍNTESIS DE UN COMPUESTO DERIVADO DE UN FÁRMACO MEDIANTE LA BENCILACIÓN DE ANILLOS AROMÁTICOS..... 231

1. REACCIONES SIN PROTECCIÓN DEL GRUPO AMINO 231

1.1. Alquilación.....	231
1.2. Acilación de Friedel-Crafts	231
1.2.1. Con AlCl ₃	231
1.2.2. Con trifluoruro de boro	233
1.3. Bromación.....	233
1.3.1. Con NBS.....	233
1.3.2. Con Br ₂	233
1.4. Formilación	233
1.4.1. Primera prueba	233
1.4.2. Reacción con el compuesto N-formilado.....	233

2. REACCIONES CON EL GRUPO AMINO PROTEGIDO: N-ALILO..... 234

2.1. Protección.....	234
2.2. Acilación de Friedel-Crafts	234

3. REACCIONES CON EL GRUPO AMINO PROTEGIDO: ACETAMIDA..... 235

3.1. Protección.....	235
3.1.1. Acetilación del aminoácido	235
3.1.2. Acetilación del aminoéster	235
3.2. Alquilación.....	236
3.2.1. Con AlCl ₃	236
3.2.2. Con FeCl ₃	236
3.2.3. Con perclorato de plata	236
3.2.4. Prueba de estabilidad del grupo protector frente al ácido de Lewis	237
3.3. Acilación de Friedel-Crafts	237
3.3.1. Acilación del aminoácido protegido	237
3.3.2. Acilación del aminoéster protegido	237
3.4. Formilación	237
3.5. Bromación.....	238
3.5.1. Con NBS.....	238
3.5.2. Con Br ₂	238
3.5.3. Con tribromuro de piridinio	240
3.6. Acoplamiento del compuesto bromado.....	240

3.6.1. Reacciones con derivados del ácido borónico y el ácido bórico.....	240
3.6.2. Reacciones con otros metales.....	241
3.6.3. Reacción con bromuro de bencilcinc.....	241
3.7. Intentos de hidrólisis del grupo acetamida seguida de esterificación.....	242
4. REACCIONES CON EL GRUPO AMINO PROTEGIDO: TRIFLUOROACETAMIDA.....	243
4.1. Protección.....	243
4.2. Bromación.....	243
4.3. Acoplamiento con bromuro de bencilcinc.....	245
4.4. Primeras pruebas de desprotección.....	247
4.4.1. Hidrólisis en medio ácido.....	247
4.4.2. Hidrólisis en medio básico.....	247
4.4.3. Desprotección utilizando bencilóxido de litio.....	248
4.4.4. Desprotección con borohidruro de sodio.....	248
4.5. Hidrólisis total y esterificación.....	250
4.5.1. Primera prueba.....	250
4.5.2. Primera prueba a escala multigramo.....	250
4.5.3. Hidrólisis total y esterificación con TMSCl.....	251
4.5.4. Hidrólisis total y esterificación de Fischer.....	251
4.6. Síntesis a partir del éster metílico.....	251
4.6.1. Esterificación.....	251
4.6.2. Protección.....	252
4.6.3. Bromación.....	252
4.6.4. Acoplamiento (condiciones optimizadas).....	253
4.6.5. Desprotección.....	253
5. APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE BENCILACIÓN A OTROS SUSTRATOS.....	253
5.1. Bencilaciones antes de la optimización.....	253
5.1.1. Con 3-bromobenzoato de metilo.....	253
5.1.2. Con bromoveratrol.....	254
5.1.3. Con 3-clorobenzoato de metilo.....	254
5.2. Aplicación de la bencilación tipo Negishi optimizada a otros sustratos.....	254
5.2.1. Procedimiento general para el acoplamiento a escala mmol.....	254
5.2.2. 3-Bencilbenzoato de metilo.....	255
5.2.3. 4-Bencil-1,2-dimetoxibenceno (4-bencilveratrol).....	255
5.2.4. 2-(4-Bencilfenil)acetoniitrilo.....	255
5.2.5. Ácido 2-(4-bencilfenil)acético.....	255
5.2.6. 1-Bencil-3-nitrobenceno.....	255
5.2.7. 3-Bencilpiridina.....	256
5.2.8. 3-Bencil-5-fluoropiridina.....	256
5.2.9. 2,6-Dibencilpiridina.....	256
5.2.10. 2,5-Dibencilpirazina.....	256
5.2.11. 1-Bencilnaftaleno.....	257
5.2.12. 2-Bencilnaftaleno.....	257
5.2.13. 2-Benciltiofeno.....	257
CAPÍTULO 4. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA COORDINACIÓN DE IMINAS BIDENTADAS CON PALADIO Y PLATINO.....	258
1. SÍNTESIS DE LAS AMINAS NO COMERCIALES.....	258
1.1. Síntesis de 2-metil-1-fenilpropan-2-amina.....	258
1.1.1. Síntesis del alcohol 70	258
1.1.2. Formación de la amida 71	258
1.1.3. Hidrólisis a amina.....	259
1.2. Síntesis de 1-fenilpropan-2-amina.....	259
1.2.1. Oxidación del alcohol a fenilacetona.....	259
1.2.2. Aminación reductora.....	260
1.3. Síntesis de 2-metil-2-fenilpropan-1-amina.....	260

2. SÍNTESIS DE LAS IMINAS.....	261
2.1. Iminas derivadas de la 2-metil-1-fenilpropan-2-amina (72)	261
2.1.1. 2-Piridina: (E)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina	261
2.1.2. 2-Furano: (E)-1-(furan-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina	261
2.1.3. 2-Tiofeno: (E)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(tiofen-2-il)metanimina	261
2.1.4. 6-Trifluorometil-2-piridina: (E)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanimina	262
2.1.5. 6-Metoxi-2-piridina: (E)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina	262
2.1.6. 2-Picolina: (E)-1-(6-metilpiridin-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina	262
2.1.7. 2-Quinolina: (E)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(quinolin-2-il)metanimina	262
2.2. Iminas derivadas de la cumilamina	263
2.2.1. 2-Piridina: (E)-N-(2-fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina	263
2.2.2. 2-Furano: (E)-1-(furan-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina	263
2.2.3. 2-Tiofeno: (E)-N-(2-fenilpropan-2-il)-1-(tiofen-2-il)metanimina	263
2.2.4. 6-Trifluorometil-2-piridina: (E)-N-(2-fenilpropan-2-il)-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanimina	263
2.2.5. 6-Metoxi-2-piridina: (E)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina	264
2.2.6. 2-Picolina: (E)-1-(6-metilpiridin-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina	264
2.2.7. 2-Quinolina: (E)-N-(2-fenilpropan-2-il)-1-(quinolin-2-il)metanimina	264
2.3. Síntesis de otras iminas	264
2.3.1. Fenetilamina – piridina: N-fenetil-1-(piridin-2-il)metanimina	264
2.3.2. Éster metílico de la (S)-fenilalanina – piridina: (S,E)-3-fenil-2-((piridin-2-ilmetilen)amino)propanoato de metilo	265
2.3.3. 2-Metil-2-fenilpropanamina – piridina: (E)-N-(2-metil-2-fenilpropil)-1-(piridin-2-il)metanimina	265
2.3.4. 1-Fenilpropan-2-amina – piridina: (E)-N-(1-fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina	265
2.3.5. Fenetilamina – picolina: (E)-1-(6-metilpiridin-2-il)-N-fenetilmetanimina	265
2.3.6. Fenetilamina – quinolina: (E)-N-fenetil-1-(quinolin-2-il)metanimina	266
2.3.7. Bencilamina – piridina: N-bencil-1-(piridin-2-il)metanimina	266
2.3.8. Éster metílico de la (S)-fenilglicina – piridina: (S,E)-2-fenil-2-((piridin-2-ilmetilen)amino)acetato de metilo	266
2.3.9. Metilbencilamina – piridina: (R,E)-N-(1-feniletil)-1-(piridin-2-il)metanimina	266
2.3.10. Bencilamina – picolina: N-bencil-1-(piridin-2-il)metanimina	267
2.3.11. Bencilamina – quinolina: N-bencil-1-(piridin-2-il)metanimina	267
3. COORDINACIÓN Y METALACIÓN DE IMINAS CON PALADIO	267
3.1. Reacciones con iminas derivadas de la 2-metil-1-fenilpropan-2-amina (72)	268
3.1.1. (E)-N-(2-Metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina (76)	268
3.1.2. (E)-1-(Furan-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina	269
3.1.3. (E)-N-(2-Metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(tiofen-2-il)metanimina	269
3.1.4. (E)-N-(2-Metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanimina	269
3.1.5. (E)-1-(6-Metoxipiridin-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina	270
3.1.6. (E)-1-(6-Metilpiridin-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina	270
3.1.7. (E)-N-(2-Metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(quinolin-2-il)metanimina	270
3.2. Iminas derivadas de la cumilamina	271
3.2.1. (E)-N-(2-Fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina (83)	271
3.2.2. (E)-1-(Furan-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina	272
3.2.3. (E)-N-(2-Fenilpropan-2-il)-1-(tiofen-2-il)metanimina	273
3.2.4. (E)-N-(2-Fenilpropan-2-il)-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanimina	273
3.2.5. (E)-1-(6-Metoxipiridin-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina	273
3.2.6. (E)-1-(6-Metilpiridin-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina	274
3.2.7. (E)-N-(2-Fenilpropan-2-il)-1-(quinolin-2-il)metanimina	274
3.3. Coordinación y metalación de otras iminas	275
3.3.1. (E)-N-Fenetil-1-(piridin-2-il)metanimina	275
3.3.2. (S,E)-3-Fenil-2-((piridin-2-ilmetilen)amino)propanoato de metilo	275
3.3.3. (E)-N-(2-Metil-2-fenilpropil)-1-(piridin-2-il)metanimina	275
3.3.4. (E)-N-(1-Fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina	276

3.3.5. (E)-1-(6-Metilpiridin-2-il)-N-fenetilmetanimina.....	277
3.3.6. (E)-N-Benzil-1-(piridin-2-il)metanimina.....	277
3.3.7. (S,E)-2-Fenil-2-((piridin-2-ilmetilen)amino)acetato de metilo	278
3.3.8. (R,E)-N-(1-Feniletíl)-1-(piridin-2-il)metanimina.....	278
3.3.9. (E)-N-Bencil-1-(6-metilpiridin-2-il)metanimina.....	279

4. COORDINACIÓN Y METALACIÓN DE IMINAS CON PLATINO..... 279

4.1. Iminas derivadas de la 2-metil-1-fenilpropan-2-amina (72)	280
4.1.1. (E)-N-(2-Metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina (76).....	280
4.1.2. (E)-1-(6-Metilpiridin-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina	281
4.1.3. (E)-N-(2-Metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(quinolin-2-il)metanimina.....	281
4.2. Iminas derivadas de la cumilamina.....	287
4.2.1. (E)-N-(2-Fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina (83).....	287
4.2.2. (E)-1-(6-Metilpiridin-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina.....	288
4.2.3. (E)-N-(2-Fenilpropan-2-il)-1-(quinolin-2-il)metanimina.....	301
4.3. Pruebas de metalación de otras iminas.....	302
4.3.1. (E)-N-Fenetil-1-(piridin-2-il)metanimina	302
4.3.2. (S,E)-3-Fenil-2-((piridin-2-ilmetilen)amino)propanoato de metilo	302
4.3.3. (E)-N-(2-Metil-2-fenilpropil)-1-(piridin-2-il)metanimina.....	302
4.3.4. (E)-N-(1-Fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina.....	303
4.3.5. (E)-1-(6-Metilpiridin-2-il)-N-fenetilmetanimina.....	304
4.3.6. (E)-N-Fenetil-1-(quinolin-2-il)metanimina.....	304
4.3.7. (E)-N-Benzil-1-(piridin-2-il)metanimina.....	304
4.3.8. (S,E)-2-Fenil-2-((piridin-2-ilmetilen)amino)acetato de metilo	305
4.3.9. (R,E)-N-(1-Feniletíl)-1-(piridin-2-il)metanimina.....	305
4.3.10. (E)-N-Bencil-1-(6-metilpiridin-2-il)metanimina	305
4.3.11. (E)-N-Bencil-1-(quinolin-2-il)metanimina.....	306

Técnicas, instrumentos y otras consideraciones generales

Los disolventes y reactivos se utilizaron generalmente sin realizarles ningún tratamiento. Para los disolventes anhidros no obtenidos comercialmente, se dejaron toda la noche sobre tamiz molecular (4Å o 3Å), activado previamente a alta temperatura. El DCM anhidro se obtuvo por destilación del disolvente desde CaH₂. El tetrahidrofurano anhidro se obtuvo por destilación del disolvente desde Na_(s) (utilizando benzofenona como indicador). DMSO y MeOH anhidro se obtuvieron directamente de Sigma-Aldrich. El *terc*-butóxido de potasio se purificó mediante sublimación. Las bases anhidras (DIPEA, Et₃N, etc.) se destilaron y guardaron sobre CaH₂.

La cromatografía de capa fina (CCF) se realizó utilizando placas analíticas de gel de sílice 60 de Merck (F₂₅₄, 0.2 mm de grosor). Fueron reveladas con luz UV (254 nm), ácido molibdofosfórico, ninhidrina o *p*-anisaldehído según interesara. El eluyente se indica en cada caso entre paréntesis al lado del valor del R_f.

La cromatografía en columna (*flash* generalmente) se llevó a cabo utilizando gel de sílice (60Å, 35-70 µm) como fase estacionaria. El eluyente se especifica en cada caso.

La resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz) y ¹³C (101 MHz) se llevó a cabo bien en un aparato Varian Mercury 400 o Bruker 400. Los espectros a temperatura variable (500 MHz) fueron registrados por Gabriel González en un equipo Bruker Avance I equipado con BBO (*broadband observe probe*) del *Institut Català d'Investigació Química* (ICIQ). El disolvente deuterado utilizado se especifica en cada caso, y se utilizó para referenciar el espectro (salvo para espectros registrados en CDCl₃, referenciados respecto a tetrametilsilano, TMS). Los desplazamientos (δ) se dan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. La multiplicidad de las señales se indica mediante abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), br (singlete ancho, abreviatura de *broad*). Sistemas más complejos se indican mediante la combinación de abreviaturas: dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), etc.

Los espectros de IR se registraron en un FT-IT Nicolet 6700 mediante ATR. Los picos se dan en cm⁻¹, y sólo se describen los más relevantes.

El punto de fusión se midió con un instrumento Stuart Scientific SMP 10 introduciendo la muestra en un capilar.

La rotación específica ($[\alpha]_D^{25}$) se midió en un polarímetro Perkin Elmer 241 MC a 25 °C, utilizando CHCl₃ de calidad espectroscópica o MeOH calidad HPLC según la solubilidad de la muestra, procurando que *c* = 1, o *c* = 0.5 cuando la solubilidad era baja.

Los espectros de masas de alta (HRMS) y baja resolución (LRMS) se registraron en un espectrómetro Agilent LC/MSD-TOF G1969A perteneciente al CCiTUB (*Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona*). Alternativamente, los de baja resolución (valores con sólo un decimal) se registraron en un HPLC/MS Waters 2695 provisto de un espectrómetro Waters Micromass zq, mediante inyección directa.

La comprobación de la pureza enantiomérica, así como los tiempos de retención, se midieron con un instrumento de HPLC Shimadzu SPD-20A provisto de un detector UV/Vis. Las condiciones de elución, columna y tiempos de retención se describen para cada compuesto.

La cristalografía de rayos X se llevó a cabo por la técnica Mercè Font-Bardia del CCiTUB. La información de la intensidad de los rayos X se midió en un sistema Venture D8 equipado con un monocromador de multicapa y microfoco de Mo (λ = 0.71073 Å). Los fotogramas se integraron mediante el software Bruker SAINT (*narrow-frame algorithm*). La estructura se resolvió y refinó mediante el software Bruker SHELXTL. El compuesto **132** cristalizó en DCM/Et₂O mediante difusión de vapor. El compuesto **133** cristalizó espontáneamente en las aguas madre (MeOH/DMSO).

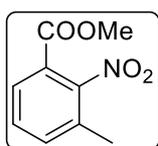
CAPÍTULO 1. Aproximación a una nueva ruta sintética hacia el Niraparib

1. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO INDAZÓLICO

1.1. 3-Metil-2-nitrobenzoato de metilo (1)

Se añadió cloruro de tionilo (8 mL, 110.40 mmol) gota a gota durante una hora a una solución de ácido 3-metil-2-nitrobenzoico (10.00 g, 55.20 mmol) en MeOH (150 mL) a 0 °C. La mezcla se llevó a reflujo durante 5 horas, tras lo cual se dejó enfriar hasta t.a. antes de eliminar el disolvente. El crudo resultante se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) y con salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío para dar el éster metílico deseado **1** (8.61 g, 80%). Parte del ácido carboxílico sin reaccionar (626 mg) se pudo recuperar acidificando la fase acuosa básica y extrayendo posteriormente con EtOAc (3 x 20 mL).

En otras dos pruebas a menor escala (1.00 g de material de partida, 5.52 mmol) se añadieron 0.5 y 2 eq de SOCl₂ respetivamente (0.20 mL y 0.80 mL en cada caso) a la solución de ácido en MeOH (15 mL). En ambos casos se dejó reaccionando toda la noche y se realizó el mismo *work-up* antes descrito, obteniendo así el éster puro (774 mg en el primer caso y 848 mg en el segundo, 72% y 79% respectivamente).

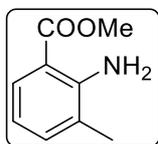


1. Sólido blanco. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.91. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 164.1, 150.8, 135.7, 130.6, 130.0, 128.8, 123.3, 53.1, 17.2. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3072, 2951, 2901, 1723, 1532, 1441, 1290. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 196.1, encontrada 196.0.

1.2. Reducción a 3-metil-2-aminobenzoato de metilo (2)

1.2.1. Usando zinc

A una solución del éster metílico **1** (300 mg, 1.54 mmol) en una mezcla de acetona/agua (20 ml, 4:1) se le añadieron consecutivamente zinc en polvo (503 mg, 7.70 mmol) y NH₄Cl (823 mg, 15.40 mmol). La suspensión blanquecina se calentó a 40 °C durante toda la noche. Tras dejar enfriar a t.a. se concentró el disolvente en el rotavapor. El crudo se diluyó con EtOAc (15 mL) y filtró. La fase orgánica naranja resultante se lavó con salmuera (10 mL) y agua (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se llevó a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía *flash* en columna (DCM a DCM/MeOH 95:5) dando lugar al producto deseado (78 mg, 31% de rendimiento).



2. Aceite amarillento. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.79. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.2, 1.6, 1H), 6.59 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 5.82 (br, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 149.1, 135.0, 129.30, 123.1, 115.8, 110.4, 51.7, 17.6. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3487, 3369, 2996, 2948, 1686, 1434, 1241. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 166.1, encontrada 166.1.

1.2.2. Hidrogenación a presión atmosférica

Una solución de 3-metil-2-nitrobenzoato de metilo **1** (400 mg, 2.05 mmol), en MeOH (15 mL) y bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo previamente a la adición de Pd/C (40 mg al 10% en peso). La suspensión se purgó con hidrógeno y se dejó dos días agitando a t.a. y provista de un globo con hidrógeno. La suspensión se filtró a través de un lecho corto de Celite, arrastrando con MeOH. Se evaporó el disolvente, y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía *flash* en columna

(hexano/EtOAc 9:1) obteniendo así la amina deseada como un aceite ligeramente anaranjado (51 mg, 15%) y recuperando el resto de material de partida.

1.2.3. Hidrogenación a alta presión

Una suspensión del éster **1** (3.00 g, 15.20 mmol) y Pd/C (0.15 g al 10% en peso) en MeOH (60 mL) se cargó en un reactor para hidrogenaciones. La mezcla se purgó una vez con nitrógeno y 3 con hidrógeno antes de introducir hidrógeno hasta una presión de 12 atmósferas. Tras 5 horas bajo agitación se detuvo la reacción y el análisis por CCF (hexano/EtOAc 9:1) no mostraba material de partida. Tras filtrar a través de Celite y evaporar el disolvente se obtuvo el producto deseado sin necesidad de purificación como un aceite incoloro (2.49 g, 99%).

La reacción se repitió dejando el material de partida (5.00 g, 25.60 mmol) y Pd/C (0.25 g al 10% en peso) durante toda la noche bajo H₂ (10 atm) en MeOH (60 mL). Tras el *work-up*, se obtuvo satisfactoriamente el producto de reducción en forma de aceite amarillento (4.10 g, 97%).

1.3. Formación del 1*H*-indazol-7-carboxilato de metilo · HCl (**3**)

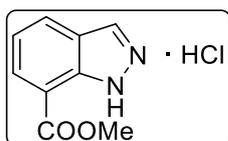
1.3.1. Vía sal de diazonio

Sobre una suspensión de 3-metil-2-aminobenzoato de metilo (80 mg, 0.48 mmol) en HBF₄ (1.5 mL al 48%) a 0 °C se añadió nitrito de sodio (33 mg, 0.48 mmol) en agua (0.6 mL, 5 °C). La solución resultante se dejó reaccionar una hora a t.a. No se formó el precipitado esperado, por lo que no se prosiguió con la reacción.

1.3.2. Con nitrito de isoamilo

Se añadió anhídrido acético gota a gota (5.29 mL, 55.97 mmol) a una solución de 3-metil-2-aminobenzoato de metilo (4.02 g, 24.34 mmol) en DCM (70 mL) bajo agitación. Tras una hora a t.a. se añadieron sucesivamente KOAc (0.72 g, 7.30 mmol) y nitrito de isoamilo (7.19 mL, 53.55 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. Tras dejar enfriar a t.a., se añadió una mezcla de MeOH/HCl_{aq} 6 N (40 mL, 1:1) y se dejó 24 horas reaccionando. Se evaporó el disolvente y el sólido naranja resultante se trituró en EtOAc (30 mL) antes de su filtración. Tras secar el sólido, se obtuvo un exceso de masa (5.41 g, 106%) debido a la presencia de alguna sal no detectable por RMN. No obstante, el producto se utilizó posteriormente sin purificación previa.

La reacción se repitió a menor escala: a una solución de **2** (1.00 g, 6.11 mmol) en DCM (17 mL) se añadió gota a gota Ac₂O (1.33 mL, 14.07 mmol). Tras una hora, se añadió KOAc (0.18 g, 1.83 mmol) y nitrito de isoamilo (1.80 mL, 13.44 mmol) y se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 24 h con MeOH/HCl 6 N (10 mL, 1:1). Se evaporaron los disolventes y se trituró el sólido resultante con EtOAc (7 mL), el cual se filtró y secó para así obtener el producto **3** (1.44 g, 110%).

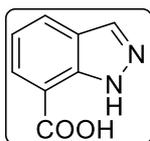


3-HCl. Sólido color crema. **RMN de ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.1, 7.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CD₃OD) δ 167.0, 138.9, 134.5, 133.0, 128.7, 124.9, 123.0, 114.9, 52.9. **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3369, 3211, 3126, 3094, 2958, 1726, 1429. **LRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 177.0, encontrada 176.9.

1.4. Obtención del ácido 1H-indazol-7-carboxílico (4)

Se trató el compuesto **3·HCl** (500 mg, 2.35 mmol teóricos, sin tener en cuenta impurezas) con NaOH (3 eq) en una mezcla de MeOH/H₂O (2:1, 4.25 mL/mmol) a reflujo hasta que el seguimiento por CCF (DCM/MeOH 95:5) mostraba la desaparición del material de partida. La solución se enfrió, se evaporó el disolvente y el crudo resultante se acidificó con HCl 0.01 N. Se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad para dar el ácido carboxílico deseado sin necesidad de purificación (274 mg, 72%).

A mayor escala, partiendo de 2.00 g de éster metílico impuro, se obtuvieron 1.23 g del producto **4** (79% rendimiento teórico).

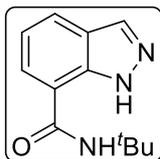


4. Sólido amarillo claro. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.04. **RMN de ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CD₃OD) δ 169.7, 140.3, 136.0, 131.4, 128.1, 126.3, 121.9, 115.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3325, 3268, 3062, 2913, 2841, 1691, 1277. **LRMS** (ESI-, m/z): calculada para [M-H]⁻ 161.0, encontrada 161.0.

1.5. Formación de la amida 5

1.5.1. Con CDI

A una solución del ácido **4** (275 mg, 1.66 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió CDI (548 mg, 3.32 mmol) y la solución naranja resultante se dejó agitando durante 90 minutos a t.a. Se añadió *tert*-butilamina (0.58 mL, 5.51 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C durante toda la noche. Tras dejar enfriar a t.a. se añadió agua poco a poco (15 mL), observándose la aparición de un precipitado. El sólido se descartó por filtración, y en las aguas madre se observó la cristalización de un compuesto en forma de agujas. Se dejó 3 horas entre 5 y 8 °C y se filtró. Se disolvieron los cristales en DCM, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente para obtener así el producto deseado (150 mg, 42%).



5. Sólido color crema. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.50. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 11.74 (br, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 8.0, 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.21 (br, 1H), 1.52 (s, 9H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 139.2, 134.4, 124.9, 124.8, 123.4, 120.1, 117.6, 52.0, 29.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3376, 3338, 3141, 2964, 2923, 1649, 1514. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 218.1, encontrada 218.0.

1.5.2. Con EDC·HCl

Sobre una suspensión del ácido **4** (230 mg, 1.39 mmol), EDC·HCl (398 mg, 2.09 mmol) y DMAP (204 mg, 1.67 mmol) en DCM anhidro (5 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de *tert*-butilamina (153 mg, 2.09 mmol) en DCM anhidro (5 mL). La solución naranja resultante se dejó reaccionar durante 48 horas a t.a., tras lo cual se lavó con HCl 10⁻³ N (2 x 7 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 7 mL). Tras secar el disolvente sobre MgSO₄, filtrarlo y eliminarlo al vacío, el análisis del crudo por RMN de ¹H sólo mostraba trazas del producto deseado.

1.5.3. Con HATU

A un balón purgado con nitrógeno con el ácido **4** (100 mg, 0.61 mmol) y HATU (230 mg, 0.61 mmol) se añadió MeCN (5 mL) y DIPEA (0.21 mL, 1.21 mmol). La suspensión resultante se dejó reaccionar 15 minutos antes de la adición de ^tBuNH₂ (53 mg, 0.73 mmol) en MeCN (2 mL). Tras 2 horas, se calentó la suspensión a 50 °C. Tras 4.5 h a

esta temperatura se dejó enfriar y se cambió el disolvente por DCM (20 mL). Se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 7 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 7:3) obteniendo así la amida **5** deseada (104 mg, 79%).

La reacción se repitió con **4** (175 mg, 1.06 mmol), HATU (403 mg, 1.06 mmol) y DIPEA (0.35 mL, 2.12 mmol) en MeCN (7 mL). Se añadió una solución de *tert*-butilamina (93 mg, 1.27 mmol) en acetonitrilo (4 mL) y se siguió el mismo procedimiento que con anterioridad. Tras la purificación se obtuvo el compuesto **5** (183 mg, 80%).

A una escala 10 veces mayor (1.00 g, 6.06 mmol de ácido carboxílico, y el resto de las cantidades también multiplicadas por 10), tras la cromatografía en columna se obtuvo el compuesto deseado puro (0.99 g, 75%).

1.5.4. Con DIC

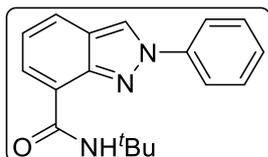
Se disolvieron el ácido **4** (1.00 g, 6.06 mmol), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (0.95 mL, 6.06 mmol) y HOBt (0.93 g, 6.06 mmol) en DCM anhidro (40 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 30 minutos a t.a. se añadió gota a gota una solución de *tert*-butilamina (665 mg, 9.09 mmol) en DCM anhidro (10 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, tras lo cual se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 mL), HCl 0.01 N (3 x 15 mL) y salmuera (15 mL). Tras secar y evaporar el disolvente, se obtuvo la amida **5** como un sólido anaranjado (1.45 g, impurificada con diisopropilurea en relación molar 1:0.12, 92% de rendimiento calculado por RMN).

En un segundo intento, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (10.28 mL, 63.58 mmol) y HOBt (9.74 g, 63.58 mmol) se añadieron a una solución del ácido **4** (10.00 g, 60.65 mmol) en acetonitrilo (170 mL) bajo agitación. La mezcla se dejó 20 minutos a 35 °C antes de la adición lenta de ^tBuNH₂ (9.55 mL, 90.83 mmol), tras lo cual se calentó a reflujo vigoroso durante toda la noche. La solución se dejó enfriar y el disolvente se cambió por DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 mL), HCl 0.5 N (3 x 15 mL) y salmuera (15 mL), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el producto deseado impurificado con diisopropilurea (13.93 g, ratio molar producto/urea = 1:0.15; 96% de rendimiento calculado por RMN).

2. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO CON LA AMIDA **5**

2.1. Primera prueba: acoplamiento con bromobenceno

Se añadió vía cánula una mezcla de [Pd₂(dba)₃]-CHCl₃ (8.3 mg, 2.5 mol%) y ^tBuXPhos (13.7 mg, 10 mol%) en tolueno anhidro desgasificado (2 mL) a una solución de indazol **5** (70 mg, 0.32 mmol), bromobenceno (34 µL, 0.32 mmol) y NaO^tBu (46 mg, 0.48 mmol) en tolueno anhidro desgasificado (4 mL), bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 horas, a 80 °C dos horas más y finalmente se dejó toda la noche a 100 °C debido a la presencia mayoritaria de material de partida según el seguimiento por CCF (DCM/MeOH 95:5). Tras dejar enfriar y eliminar el disolvente, el crudo verdoso resultante se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5), pudiendo detectar trazas del presunto producto deseado (4 mg impuros, < 4%).



7. Sólido marrón. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.69. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (br, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 1.59 (s, 9H).

2.2. Pruebas con 4-bromotolueno

2.2.1. Con $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$

N-(*tert*-butil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (75 mg, 0.35 mmol), 4-bromotolueno (59 mg, 0.35 mmol) y NaO^tBu (46 mg, 0.48 mmol) se disolvieron en tolueno anhidro (6 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se adicionó vía cánula una suspensión de $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ (8.3 mg, 2.5 mol%) y $^t\text{BuXPhos}$ (13.7 mg, 10 mol%) en tolueno anhidro (3 mL) a t.a. La mezcla se mantuvo a 110 °C durante 17 h, se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc (10 mL) y finalmente se filtró a través de Celite. El RMN de ^1H del crudo obtenido tras evaporar el disolvente revelaba la ausencia de producto.

2.2.2. Con CuBr

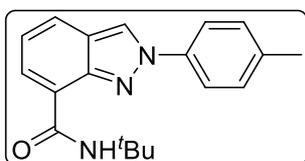
2.2.2.1. En tolueno

En un vial de reacción que contenía 4-bromotolueno (112 mg, 0.66 mmol) en tolueno anhidro (1.1 mL) se añadieron el indazol **5** (150 mg, 0.69 mmol) y K_2CO_3 (274 mg, 1.98 mmol, triturado), y la mezcla heterogénea se purgó y desgasificó con N_2 . Se añadió entonces CuBr (4.9 mg, 0.03 mmol, 5 mol%) y 8-hidroxiquinolina (9.7 mg, 0.07 mmol, 10 mol%). El sistema se purgó de nuevo y se calentó a 100 °C, refrigerando la zona superior del vial con corriente de aire. Tras 24 horas la suspensión se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc (10 mL) y se filtró a través de Celite. Se eliminó el disolvente y se purificó el crudo mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5), obteniendo una pequeña cantidad del producto de acoplamiento (5 mg, 2%).

A mayor escala (triplicando las cantidades) también se detectó el producto en muy baja cantidad.

2.2.2.2. En DMA (*N,N*-dimetilacetamida)

Sobre una solución de 4-bromotolueno (18.2% en peso, 375 mg de bromoarilo, 2.19 mmol) en DMA desgasificada se añadió *N*-(*tert*-butil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (500 mg, 2.30 mmol) y K_2CO_3 (triturado, 907 mg, 6.56 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y se añadieron juntos CuBr (16 mg, 0.11 mmol, 5 mol%) y 8-hidroxiquinolina (32 mg, 0.22 mmol, 10 mol%). Tras desgasificar de nuevo durante 5 minutos, la suspensión se calentó a 110 °C durante 24 h, refrigerando el vial de reacción con una corriente de aire en la zona superior. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Celite arrastrando con un poco más de DMA. El crudo se disolvió en DCM y se lavó con agua (3 x 5 mL) y salmuera (5 mL). Tras secar y evaporar el disolvente, se obtuvo el producto deseado prácticamente puro (641 mg, 96% de pureza según RMN de ^1H , 94% de rendimiento).



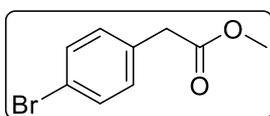
8. Sólido amarillo. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.50. **RMN de ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ 9.62 (br, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.4, 7.1$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.58 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CD_3OD) δ 167.0, 148.2, 140.4, 139.4, 131.8, 130.9, 126.8, 125.5, 124.0, 123.5, 121.8, 52.4, 29.1, 20.9. **IR** (FTIR-

ATR, ν , cm^{-1}): 3306, 3097, 2983, 2958, 2923, 1651, 1556, 1525. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.2, encontrada 308.1.

2.3. Obtención del 2-(4-(7-(*terc*-butilcarbamoil)-2*H*-indazol-2-il)fenil)acetato de metilo (10)

2.3.1. Síntesis de 4-bromofenilacetato de metilo (9)

Sobre una solución de ácido 4-bromofenilacético (5.00 g, 23.27 mmol) en MeOH (65 mL) a 0 °C, en un balón de dos bocas provisto de un refrigerante y un burbujeador, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (3.40 mL, 46.90 mmol). Finalizada la adición se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó a reflujo, cambiando el burbujeador por un globo con nitrógeno. Tras 7.5 h se dejó enfriar y el disolvente se cambió por DCM (75 mL) para realizar lavados con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 x 20 mL) y salmuera (15 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente, obteniendo así el éster metílico puro (4.95 g, 93%).

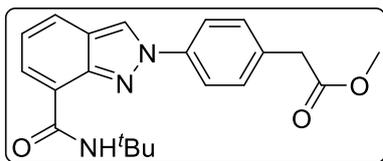


9. Aceite incoloro. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.93. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 133.0, 131.8, 131.1, 121.3, 52.3, 40.7.

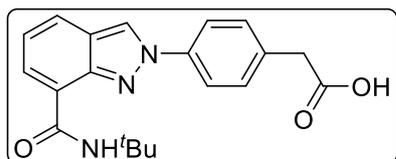
2.3.2. Acoplamiento

Se añadió el indazol **5** (500 mg, 2.30 mmol) y K_2CO_3 (triturado, 907 mg, 6.56 mmol) a una solución de 4-bromofenilacetato de metilo en DMA desgasificada (18.2% en peso, 502 mg, 2.19 mmol). Se añadió CuBr (16 mg, 0.11 mmol, 5 mol%) y 8-hidroxiquinolina (32 mg, 0.22 mmol, 10 mol%). Tras purgar con nitrógeno, se dejó reaccionar la mezcla a 110 °C durante 9 h. Una vez fría se filtró a través de Celite, se diluyó el crudo con DCM (50 mL) y lavó con solución saturada de NaHCO_3 (4 x 10 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar (MgSO_4), filtrar y evaporar el disolvente, el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 6:4), obteniéndose el producto esperado (296 mg, 37%). También se obtuvieron una pequeña cantidad del compuesto **8** y del compuesto **5-COOMe** (7-(*terc*-butilcarbamoil)-2*H*-indazol-2-carboxilato de metilo). Las fases acuosas básicas combinadas se acidificaron y extrajeron con EtOAc (3 x 15 mL), y tras purificar por cromatografía en columna (hexano/EtOAc/AcOH 5:5:0.1) se aisló el producto hidrolizado **11** (114 mg, 15%).

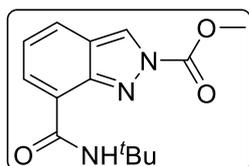
Se repitió el mismo procedimiento, pero usando una mayor cantidad de 4-bromofenilacetato de metilo (1.00 g, 4.38 mmol), indazol **5** (1.00 g, 4.60 mmol), K_2CO_3 (triturado, 1.82 g, 13.14 mmol), CuBr (31 mg, 0.22 mmol, 5 mol%) y 8-hidroxiquinolina (64 mg, 0.44 mmol, 10 mol%). La mezcla se dejó reaccionar durante 24 h a 110 °C. Tras realizar el mismo *work-up*, el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 1:1) para obtener el producto **10** (413 mg, 26%).



10. Aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 6:4) = 0.27. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (dt, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.56 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 164.1, 146.8, 138.9, 134.3, 130.7, 129.9, 124.1, 123.6, 122.9, 122.6, 121.3, 120.6, 52.3, 51.2, 40.5, 29.0. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3302, 3101, 2957, 2920, 1737, 1653, 1554, 1291. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.2, encontrada 366.2.



11. Sólido amarillo. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.22. **RMN de 1H** (400 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 3H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.58 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CD_3OD) δ 175.2, 166.4, 147.7, 140.0, 136.9, 131.9, 130.6, 126.4, 125.2, 123.9, 123.2, 123.1, 121.5, 52.6, 41.4, 29.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3297, 3126, 2964, 2923, 1712, 1633, 1567, 1217. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[M+H]^+$ 352.2, encontrada 352.2.



5-COOMe. Aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 6:4) = 0.29. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.3, 7.1$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.55 (s, 9H). **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3303, 3100, 2964, 2923, 1732, 1650, 1554, 1291. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[M+H]^+$ 276.1, encontrada 276.1.

2.4. Obtención del ácido 2-(4-(7-(*tert*-butilcarbamóil)-2*H*-indazol-2-il)fenil)acético (11)

2.4.1. Por acoplamiento de 5 con ácido 4-bromofenilacético

Se añadió *N*-(*tert*-butil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (1.00 g, 4.60 mmol) y K_2CO_3 (triturado, 2.42 g, 17.52 mmol) a una solución de ácido 4-bromofenilacético en DMA desgasificada (18.2% en peso, 942 mg, 4.38 mmol). La mezcla se purgó y desgasificó antes de la adición de CuBr (31 mg, 0.22 mmol, 5 mol%) y 8-hidroxiquinolina (64 mg, 0.44 mmol, 10 mol%). Tras purgar de nuevo, se calentó a 110 °C durante 24 h, y después de dejar enfriar a t.a. se filtró a través de Celite. El crudo se disolvió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y se lavó con EtOAc (2 x 15 mL), recuperando así una pequeña cantidad del compuesto **8**. La fase acuosa se acidificó y se extrajo EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron y evaporaron para dar el producto deseado como un sólido amarillento (854 mg, pureza superior al 95% según RMN; 53% de rendimiento).

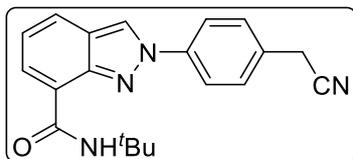
2.4.2. Por hidrólisis del éster metílico 10

Se trató el éster metílico **10** (385 mg, 1.10 mmol) con NaOH (160 mg, 4.00 mmol) a reflujo en una mezcla MeOH/ H_2O (2:1, 6 mL) durante toda una noche. Tras dejar enfriar, se eliminó el disolvente y se diluyó el crudo con agua (10 mL). Se lavó con EtOAc (2 x 5 mL), se acidificó la fase acuosa hasta pH 2, y se extrajo con EtOAc (2 x 7 mL). Esta última fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente al vacío para así obtener el ácido **11** puro (188 mg, 51%).

2.5. Obtención de la *N*-(*tert*-butil)-2-(4-(cianometil)fenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida (12)

Se añadió *N*-(*tert*-butil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (500 mg, 2.30 mmol) y K_2CO_3 (triturado, 907 mg, 6.56 mmol) a una solución de 2-(4-bromofenil)acetronitrilo en DMA desgasificada (18.2% en peso, 429 mg, 2.19 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, y se añadió CuBr (16 mg, 0.11 mmol, 5 mol%) y 8-hidroxiquinolina (32 mg, 0.22 mmol, 10 mol%). Tras desgasificar de nuevo durante 5 minutos, la suspensión se calentó a 110 °C durante 10 h, refrigerando externamente con una corriente de aire. Se dejó enfriar la mezcla y se filtró a través de Celite. El crudo se disolvió en DCM (30 mL), se lavó con agua (2 x 10 mL) y con salmuera (10 mL). Tras

secar, filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo el producto deseado tras purificar por cromatografía en columna (DCM/MeOH 96:4, 528 mg, 72% de rendimiento).



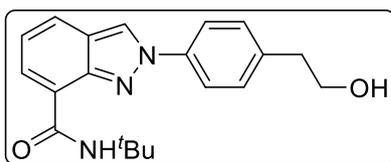
12. Sólido blanco. R_f (DCM/MeOH 96:4) = 0.42. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (br, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 7.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 1.59 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 146.9, 139.6, 130.2, 130.1, 129.4, 124.1, 123.7, 123.0, 122.9, 121.4,

121.0, 117.4, 51.3, 29.1, 23.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3325, 3129, 2955, 2920, 1656. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.2, encontrada 333.1.

2.6. Obtención de la *N*-(*terc*-butil)-2-(4-(2-hidroxiethyl)fenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida (**13**)

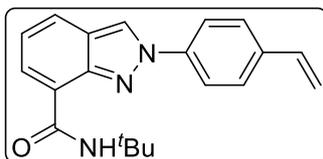
A una solución de 2-(4-bromofenil)etanol en DMA desgasificada (18.2% en peso, 440 mg, 2.19 mmol) se añadió el indazol **5** (500 mg, 2.30 mmol) y K_2CO_3 (triturado, 907 mg, 6.56 mmol). El sistema se purgó y desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, tras lo cual se añadieron CuBr (16 mg, 0.11 mmol, 5 mol%) y 8-hidroxiquinolina (32 mg, 0.22 mmol, 10 mol%). Se volvió a purgar y se dejó reaccionar a 110 °C durante 24 h. Tras dejar enfriar la mezcla se filtró a través de Celite, se diluyó con DCM (30 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 8 mL) y salmuera (10 mL). La purificación del crudo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 6:4) permitió el aislamiento del producto de acoplamiento **13** (322 mg, 46%).

La reacción se repitió con cantidad mayor de bromoarilo (2.00 g, 9.95 mmol), indazol **5** (2.27 g, 10.44 mmol) y carbonato de potasio (triturado, 4.13 g, 29.85 mmol). Tras purgar, se dejó reaccionar 24 h a 110 °C con CuBr (72 mg, 0.50 mmol, 5 mol%) y 8-hidroxiquinolina (145 mg, 1.00 mmol, 10 mol%). El crudo se filtró a través de Celite, se diluyó en DCM (120 mL) y se lavó con agua (3 x 20 mL) y salmuera (20 mL). El producto (2.28 g, 68%) se obtuvo tras realizar una cromatografía *flash* en columna del crudo (DCM/MeOH 96:4). También se aisló una pequeña cantidad del compuesto **13a** (98 mg, 3% respecto al material de partida).



13. Sólido amarillo. R_f (hexano/EtOAc 6:4) = 0.24. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (br, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.58 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 146.7, 139.6, 138.3, 130.4, 129.8, 124.1, 123.6,

122.8, 122.6, 121.1, 120.5, 63.3, 51.4, 38.8, 29.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3325, 3284, 3094, 2955, 2923, 2866, 1639, 1572, 1525, 1380. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.2, encontrada 338.3.



13a. Sólido blanco. R_f (DCM/MeOH 96:4) = 0.74. **RMN de ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ 9.55 (br, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 7.1$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 17.6, 11.0$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.58 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 147.0, 139.3,

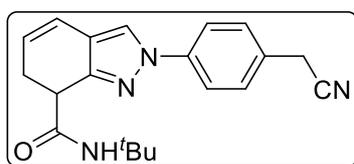
137.8, 135.6, 130.1, 127.6, 124.1, 123.8, 123.1, 122.9, 121.2, 120.7, 115.5, 51.4, 29.2. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3316, 3100, 2970, 2917, 1645, 1551, 1525. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.2, encontrada 320.2.

3. OBTENCIÓN DEL ALDEHÍDO: SÍNTESIS DE LA *N*-(*TERC*-BUTIL)-2-(4-(2-OXOETIL)FENIL)-2*H*-INDAZOL-7-CARBOXAMIDA (6)

3.1. Por reducción del grupo nitrilo

3.1.1. Reducción con DIBALH (hidruro de diisobutilaluminio)

El producto de acoplamiento **12** (80 mg, 0.24 mmol) se disolvió en Et₂O anhidro (6 mL) y se enfrió a -68 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se adicionó gota a gota una solución de DIBALH (0.49 mL 1 M, 0.49 mmol) y se mantuvo la temperatura durante 2 h. La mezcla se adicionó sobre una solución tampón a 0 °C (10 mL, pH 5) vía cánula, y la suspensión resultante se dejó 1 hora en el baño de hielo bajo agitación, tras lo cual se añadió DCM (15 mL). Se separaron las fases, y la orgánica se lavó con solución tampón de pH 5 (3 x 6 mL) y salmuera (6 mL). El crudo obtenido tras secar la fase orgánica y evaporar el disolvente se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 6:4), resultando en el producto de reducción del anillo aromático **12a**.



12a. Sólido amarillo. R_f (hexano/EtOAc 6:4) = 0.24. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.42 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 5.93 – 5.88 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.96 – 2.73 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 150.6, 140.2, 129.6, 127.9, 126.7, 121.8, 121.5, 119.3, 119.0, 118.1,

51.0, 39.3, 28.5, 26.7, 22.9.

3.1.2. Pruebas de estabilidad del indazol frente a reductores

Se añadió gota a gota el producto de acoplamiento **8** (70 mg, 0.23 mmol) disuelto en THF anhidro (1 mL) sobre una solución de LiAlH₄ (8.7 mg, 0.23 mmol) en THF anhidro (1 mL) y bajo atmósfera de nitrógeno. Tras dejar reaccionar toda la noche a t.a., la mezcla se vertió sobre HCl 10⁻³ M (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 10⁻³ M (5 mL) y salmuera (5 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente, recuperando el material de partida.

Se repitió el procedimiento anterior, pero tras añadir el indazol sobre el agente reductor la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Tras el mismo *work-up*, también se obtuvo el material de partida sin reducir.

3.1.3. Reducción con níquel Raney

Una mezcla del compuesto **12** (73 mg, 0.22 mmol) e hipofosfito de sodio monohidrato (145 mg, 1.37 mmol) se disolvió en una mezcla piridina/acético/agua (2:1:1, 2 mL), resultando en una solución roja. Se añadió Ni Raney (húmedo, lavado previamente con agua, 300 mg). La suspensión se calentó a 50 °C durante 8 h, tras lo cual se dejó enfriar y se filtró en papel arrastrando con un poco de acetona. Los disolventes se evaporaron y el crudo se disolvió en EtOAc (15 mL), se lavó con agua (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y finalmente se llevó a sequedad en el rotavapor. La purificación por cromatografía en columna permitió identificar pequeñas cantidades de varios compuestos (indazol **5**, aldehído **14**, material de partida y alcohol **13** resultante de una sobrerreducción).

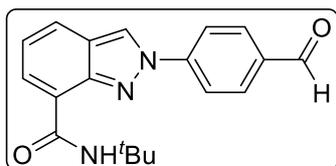
3.2. Por oxidación del grupo hidroxilo

3.2.1. Con clorocromato de piridinio (PCC)

A una suspensión de PCC (79 mg, 0.37 mmol) en DCM anhidro (2 mL) se le añadió el alcohol **13** (76 mg, 0.22 mmol) en DCM anhidro (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La

mezcla se dejó reaccionar a t.a. durante 3h, tras lo que se añadió Et₂O (3 mL). Se dejó a t.a. toda la noche, se filtró a través de Celite (arrastrando con más éter) y se evaporó el disolvente. Se intentó purificar el crudo mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 96:4) pero no se aisló producto de oxidación.

En un segundo intento, sobre PCC (149 mg, 0.69 mmol) en DCM anhidro (1 mL) se añadió una disolución del alcohol **13** (150 mg, 0.44 mmol) en DCM anhidro (1.2 mL), y la mezcla resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de nitrógeno durante 8 h. Tras añadir Et₂O (4 mL) y dejar toda la noche bajo agitación, se filtró a través de Celite lavando con más Et₂O. El crudo obtenido al evaporar el disolvente se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 96:4), seguida de una segunda columna (hexano/EtOAc 1:1). Se aisló aldehído indeseado **14** (16 mg, 11% respecto al material de partida).



14. Sólido blanco. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.41. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 10.09 (s, 1H), 9.18 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.11 – 8.08 (m, 4H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 1H), 1.60 (s, 9H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 190.8, 163.9, 147.6, 144.1, 135.8, 131.5, 131.0, 124.2, 124.1, 123.7, 123.3, 121.7, 120.7, 51.5, 29.2. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3300, 3122, 3069, 2958, 2923, 2866, 2356, 1695, 1646, 1525, 1378, 1207. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 322.2, encontrada 322.1.

3.2.2. Usando la sal de Bobbitt (tetrafluoroborato de 4-(acetilamino)-2,2,6,6-tetrametil-1-oxo-piperidinio)

El agente oxidante (59 mg, 0.19 mmol) se trituroó junto con gel de sílice (59 mg) y el polvo resultante se añadió en una porción sobre una disolución del alcohol **13** (61 mg, 0.18 mmol) en DCM anhidro (1.8 mL). La suspensión se purgó con nitrógeno y se dejó reaccionar durante 40 h; el análisis por CCF mostró que el material de partida permanecía intacto. Se recuperó filtrándolo a través de gel de sílice, arrastrando con DCM/MeOH 96:4.

3.2.3. Oxidación de Swern

Se enfrió a -78 °C una solución de cloruro de oxalilo recién destilado (19 μ L, 0.22 mmol) en DCM anhidro (0.3 mL) y sobre ello se añadió gota a gota DMSO anhidro (30 μ L, 0.42 mmol) en DCM anhidro (0.6 mL). Tras agitar 15 minutos manteniendo la temperatura, se añadió gota a gota una solución de alcohol **13** (61 mg, 0.18 mmol) en DCM anhidro (0.3 mL) y la mezcla se agitó otros 15 minutos a -78 °C. Finalmente se añadió trietilamina gota a gota (126 μ L, 0.91 mmol) y tras 15 minutos a -78 °C la suspensión resultante se dejó reaccionar durante toda la noche a t.a. Tras diluir con DCM (10 mL) la fase orgánica se lavó con solución saturada acuosa de NH₄Cl (2 x 5 mL) y con salmuera (5 mL), se secó sobre MgSO₄ y se llevó a sequedad. El análisis por CCF y RMN de ¹H del crudo mostró la presencia muy mayoritaria del alcohol sin reaccionar y una muy pequeña cantidad del aldehído **14**.

En un segundo intento, siguiendo los mismos tiempos y temperaturas de reacción, se utilizaron soluciones de cloruro de oxalilo recién destilado (61 μ L, 0.71 mmol en 1 mL DCM anh.), DMSO anhidro (101 μ L, 1.42 mmol en 2 mL DCM anh.), alcohol **13** (200 mg, 0.59 mmol en 1.5 mL DCM anh.) y trietilamina secada sobre tamiz molecular (413 μ L, 2.97 mmol). Tras tratar la fase orgánica de igual manera que con anterioridad, se obtuvo el mismo resultado: alcohol sin reaccionar y una cantidad casi despreciable de aldehído **14**.

3.2.4. Oxidación con Magtrieve™ (CrO₂)

El alcohol **13** (200 mg, 0.59 mmol) y Magtrieve™ (915 mg, 10.89 mmol) se calentaron a reflujo de DCM anhidro (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Tras dejar enfriar y filtrar a través de Celite, se eliminó el disolvente. El análisis por CCF y RMN de ¹H del crudo mostró sólo alcohol de partida sin reaccionar.

El alcohol recuperado (180 mg, 0.53 mmol) se hizo reaccionar de nuevo con Magtrieve™ (820 mg, 9.76 mmol) a reflujo de tolueno (5 mL) durante 6.5 h. El crudo obtenido tras filtrar a través de Celite y evaporar el disolvente se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5), obteniendo el aldehído **14** (47 mg, 27% respecto al material de partida).

3.2.5. Oxidación con IBX (ácido 2-iodoxibenzoico)

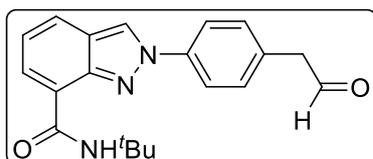
Se añadió IBX (443 mg al 45% en peso, 0.71 mmol) a una solución del alcohol **13** (200 mg, 0.59 mmol) en EtOAc anhidro (6 mL), y la suspensión resultante se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 6 h el análisis por CCF mostraba mucho alcohol de partida por lo que se añadió más IBX (184 mg al 45% en peso, 0.30 mmol) y se dejó reaccionar a reflujo durante 6 h más. Tras dejar enfriar se filtró a través de Celite y se eliminó el disolvente. El análisis del crudo por RMN de ¹H no mostraba aldehído ni alcohol de partida.

3.2.6. Oxidación con el reactivo de Dess-Martin

A una solución del alcohol **13** (200 mg, 0.59 mmol) en DCM anhidro (10 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y enfriada a 0 °C, se le añadió periodinano de Dess-Martin (DMP, 377 mg, 0.89 mmol) en una porción. El sistema se purgó de nuevo y se permitió que reaccionase a t.a. durante 4 h, mostrando el análisis por CCF la desaparición total del material de partida. La ligera suspensión se vertió (bajo agitación vigorosa) sobre una mezcla de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (1:1, 8 mL), observando una coloración anaranjada. Las fases se separaron, la acuosa se extrajo con DCM (5 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (7 mL). Tras secar la fase orgánica y eliminar el disolvente, el crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 1:1) resultando en el aldehído deseado **6** (60 mg, 30%).

La reacción se repitió a mayor escala, partiendo del alcohol **13** (0.60 g, 1.78 mmol) en DCM anhidro (30 mL) y usando 1.5 eq. de DMP (1.19 g, 2.67 mmol), manteniendo las temperaturas y tiempos de reacción usados anteriormente. Para el *work-up* se utilizaron 24 mL de la mezcla 1:1 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ y 10 mL en el lavado de la fase orgánica con salmuera. Se obtuvo el aldehído deseado ligeramente impuro (660 mg, 110% respecto al peso teórico), pero se utilizó posteriormente sin purificación debido a su descomposición en la cromatografía en columna.

Repitiendo estas condiciones, se obtuvo de nuevo el aldehído **6** (628 mg, 105% respecto al teórico).



6. Sólido blanco. *R_f* (hexano/EtOAc 1:1) = 0.26. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.29 (br, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H).

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 198.5, 164.3, 147.0, 139.3, 132.3, 131.2, 131.0, 130.2, 124.2, 123.7, 122.9, 121.4, 121.0,

51.4, 50.0, 29.1. **IR** (FTIR-ATR, *ν*, cm⁻¹): 3312, 3094, 2958, 2923, 1720, 1651, 1524. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 336.1707, encontrada 336.1707.

4. FORMACIÓN DE ENAMINAS

4.1. Primeras pruebas de condiciones: síntesis de la (*E*)-1-(4-nitroestiril)piperidina (15)

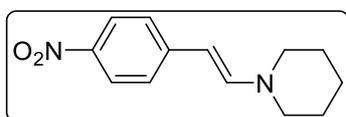
Una solución de ácido 4-nitrofenilacético (88 mg, 0.48 mmol), ortoformiato de trietilo (81 μ L, 0.48 mmol) y piperidina (48 μ L, 0.48 mmol) en DMF anhidra (100 μ L) se dispuso en un vial de reacción. Tras purgar con nitrógeno la mezcla se calentó a 160 °C durante 60 h, tomando así un color rojo intenso. Tras dejar enfriar se disolvió en DCM (15 mL) y se lavó con solución de NaHCO₃ (saturada, 3 x 5 mL), agua (3 x 5 mL) y salmuera (5 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó, y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM). Se obtuvieron 4-nitrotolueno (40 mg, 60% respecto al material de partida) y piperidin-1-carbaldehído.

En paralelo se realizaron tres pruebas a mayor escala y con diferentes cantidades de reactivos. Cada una se llevó a cabo en un vial de reacción refrigerado con aire en la zona superior. La cantidad de ácido 4-nitrofenilacético (906 mg, 5.00 mmol) y de disolvente (DMF, 0.5 mL) fue la misma para las tres, la del resto de reactivos se recoge en la Tabla 36 (Entradas 1-3). Las tres se calentaron a 160 °C durante 72 h, tras lo cual se diluyeron con DCM (20 mL) y se lavaron con agua (3 x 5 mL) y salmuera (2 x 5 mL). El crudo se analizó mediante RMN de ¹H. Los tres crudos se juntaron e intentaron purificar mediante destilación a presión reducida, pero esto provocó la descomposición y pérdida de la enamina de interés.

Una última prueba se llevó a cabo a la misma escala (entrada 4), calentando a 185 °C durante 72 h. Se realizó el mismo *work-up* y el crudo resultante se analizó también mediante RMN de ¹H.

Entrada	CH(OEt) ₃ mL (eq)	Piperidina mL (eq)	Temperatura (°C)	Rendimiento ^a
1	0.83 (1)	0.49 (1)	160	42%
2	2.5 (3)	0.49 (1)	160	35%
3	2.5 (3)	1.48 (3)	160	28%
4	1.25 (1.5)	0.74 (1.5)	185	33%

Tabla 36. Condiciones para las pruebas de síntesis de la enamina 15. ^a Calculado por RMN.



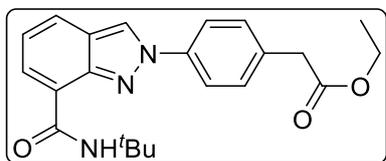
15. Aceite rojo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 1.63 (m, 6H).

4.2. Enamina derivada de la piperidina: síntesis de la (*E*)-*N*-(*tert*-butil)-2-(4-(2-(piperidin-1-il)vinil)fenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida (16)

4.2.1. Por reacción del ácido carboxílico 11 con ortoformiato de trietilo y piperidina

Se introdujo en un vial de reacción ácido 2-(4-(7-(*tert*-butilcarbamoíl)-2*H*-indazol-2-il)fenil)acético (170 mg, 0.48 mmol), ortoformiato de trietilo (81 μ L, 0.48 mmol) y piperidina (48 μ L, 0.48 mmol), y tras purgar con nitrógeno se añadió DMF anhidra (100 μ L). La mezcla se calentó a 160 °C refrigerando el vial por la parte superior con una corriente de aire, y se dejó reaccionar durante 48 h. Tras dejar enfriar, el aceite denso obtenido se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 7 mL). La fase orgánica

se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. En la purificación del crudo por cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 96:4) sólo se obtuvieron el producto de esterificación **10-Et** (70 mg, 0.18 mmol, 38% respecto al material de partida) y piperidin-1-carbaldehído.



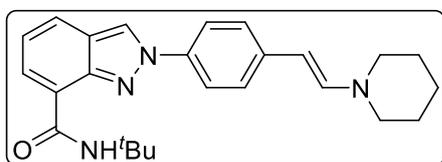
10-Et. Sólido amarillento. R_f (DCM/MeOH 96:4) = 0.68. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (br, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 164.7, 147.2, 139.3, 134.9, 131.1, 130.3, 124.4, 123.9, 123.3, 123.0, 121.6, 120.9, 61.1, 51.2, 40.6, 28.8, 13.9. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3293, 3103, 2980, 2955, 2926, 1733, 1646, 1526, 1149. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 380.2, encontrada 380.3.

4.2.2. Por reacción del aldehído **6** con la amina

A un vial de reacción que contenía el aldehído **6** (60 mg, 0.10 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (7 mg, 0.06 mmol) se añadió piperidina (44 μ L, 0.45 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó reaccionar a 0 °C, observándose la formación de un aceite naranja que posteriormente se convirtió en un sólido amarillo. Tras 3.5 h a baja temperatura se dejó atemperar, se añadió tolueno (0.8 mL) y se filtró a través de Celite, para después llevar a sequedad en el rotavapor. Se obtuvieron 89 mg de sólido amarillo (119% respecto al peso teórico esperado; el espectro de RMN de ¹H usando CDCl₃ seco y neutralizado mostraba la presencia mayoritaria de la enamina **16**). No se purificó la enamina.

Partiendo de 314 mg de aldehído impuro **6** (suponiendo 300 mg de aldehído, 0.90 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (33 mg, 0.31 mmol), se dejaron reaccionar con piperidina (0.5 mL, 5.10 mmol) a 5-8 °C durante toda la noche. Tras disolver en tolueno, filtrar a través de Celite y evaporar el disolvente se obtuvo la enamina **16** como un sólido amarillo impuro (397 mg, 110% respecto al esperado).

A mayor escala, una mezcla de aldehído impuro (656 mg, suponiendo 600 mg de aldehído, 1.78 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (176 mg, 0.61 mmol) se hizo reaccionar con piperidina (1 mL, 10.15 mmol) a 5-8 °C durante toda la noche. Tras dejar atemperar se añadió tolueno (0.5 mL) y se filtró a través de Celite, evaporando el disolvente para obtener la enamina deseada impura en forma de sólido rojizo (798 mg, 111% respecto al peso esperado).

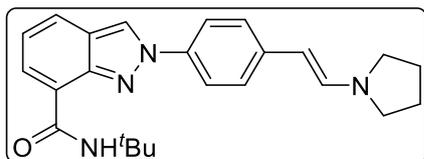


16. Sólido amarillo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.39 (br, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 1.68 – 1.64 (m, 6H), 1.59 (s, 9H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 141.4, 135.7, 129.6, 128.5, 127.4, 126.0, 124.6, 124.5, 123.9, 122.5, 120.9, 97.4, 51.4, 49.8, 29.2, 25.5, 24.4.

4.3. Enamina derivada de la pirrolidina: síntesis de la (*E*)-*N*-(*terc*-butil)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)vinil)fenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida (**17**)

En un vial purgado con nitrógeno y enfriado a 0 °C que contenía aldehído **6** impuro (160 mg, suponiendo 153 de aldehído, 0.46 mmol), Na₂CO₃ anhidro (17 mg, 0.16 mmol) y tamiz molecular se añadió pirrolidina (216 μ L, 2.62 mmol) y se dejó reaccionar durante 2 horas, manteniendo la temperatura. Se añadió tolueno (0.2 mL) y tras media hora más bajo agitación se dejó alcanzar la t.a. Se filtró a través de Celite y se eliminó el

disolvente, obteniendo la enamina **17** ligeramente impura (189 mg, 105% respecto al esperado).



17. Sólido marrón. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.41 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 7.9, 7.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.28 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 1.95 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 1.59 (s, 9H).

5. ÚLTIMAS ETAPAS LLEVADAS A CABO

5.1. Adición de Michael de la enamina de la piperidina

5.1.1. En acetonitrilo

Una muestra de enamina **16** (89 mg no purificados, 72 mg teóricos, 0.18 mmol) se disolvió en acetonitrilo anhidro (0.1 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió acrilato de metilo (16 μL , 0.18 mmol) y la mezcla se dejó toda la noche a t.a. Debido a que el análisis por CCF no mostró la aparición de ninguna mancha nueva, se añadió más disolvente (5 mL) y se calentó a reflujo durante 7 h, sin cambio. Se añadieron 1.5 eq más de acrilato de metilo (24 μL) y se dejó todo el fin de semana a t.a., sin cambio aparente. Finalmente se añadió un último equivalente (16 μL) y se calentó a reflujo durante 16 h. Se añadió entonces AcOH glacial diluido (9 μL de ácido en 65 μL de agua) y la mezcla se dejó a reflujo 7 horas. Tras dejar enfriar, se añadió agua (3 mL) y NaCl hasta saturación, se separaron las fases y la orgánica se lavó con HCl 0.01 N (3 mL) y una disolución acuosa diluida de NaHCO_3 (3 mL). Tras secar y evaporar el disolvente se analizó el crudo por RMN de ^1H , no pudiendo detectar el aldehído deseado.

Otra muestra de enamina impura (798 mg, 716 mg teóricos, 1.78 mmol) se suspendió en MeCN anhidro (5 mL) y tras enfriar a 0 °C se añadió acrilato de metilo (0.19 mL, 2.14 mmol). La mezcla se calentó a reflujo toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió más acrilato de metilo (0.51 mL, 3.2 eq) y se volvió a calentar a reflujo durante 30 h. Se añadió entonces AcOH glacial (89 μL de ácido en 0.64 mL de agua) y la mezcla se dejó a reflujo 7 h. Tras dejar enfriar se añadió agua (5 mL) y Et_2O (5 mL). Se saturó la fase acuosa con NaCl y se separó de la orgánica, que se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (4 mL) y salmuera (4 mL). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó resultando en un crudo demasiado complejo.

5.1.2. Seguimiento por RMN

En un tubo de RMN se disolvió la enamina **16** (14 mg, $3.5 \cdot 10^{-2}$ mmol) en cloroformo deuterado (seco y neutralizado previamente, 0.8 mL) y se añadió acrilato de metilo (6.3 μL , 0.07 mmol). El tubo se selló y se calentó la mezcla a 60 °C en un baño de silicona, retirándose para realizar sucesivos espectros de ^1H tras 1, 5, 20, 24, 48 y 72 horas de reacción, sin mostrar ningún cambio relevante entre los espectros.

5.1.3. En etanol absoluto

Se añadió acrilato de metilo (0.08 mL, 0.90 mmol) sobre la enamina **16** (182 mg impuros, suponiendo 165 mg de enamina, 0.41 mmol) en etanol absoluto (0.5 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y en presencia de tamiz molecular activado (4 Å). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Tras dejar enfriar, se añadió ácido acético glacial y agua (26 μL y 154 μL respectivamente) y se calentó de nuevo a reflujo durante 3 h. Se dejó enfriar, se

filtró en papel arrastrando con DCM, y se eliminaron los disolventes. El crudo resultante se disolvió en DCM (5 mL) y se tiró sobre salmuera (5 mL). Las fases se separaron y la orgánica se lavó con HCl 2 N (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó y se evaporó el disolvente. El RMN de ^1H no era lo suficientemente concluyente, pero mostraba una señal de aldehído diferente al del compuesto **6**. Se procedió con la siguiente etapa de la ruta sintética con este crudo sin purificar.

5.2. Adición de Michael de la enamina de la pirrolidina

La enamina **17** (189 mg impuros, suponiendo un máximo de 179 mg de enamina, 0.46 mmol) se disolvió en etanol absoluto (0.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno en presencia de tamiz molecular (4 Å). Se añadió acrilato de metilo (0.09 mL, 1.01 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo. Tras 14 h se añadió ácido acético glacial en agua (29 μL en 172 μL) y se dejó a reflujo 3 horas más. Una vez enfriado a t.a. se filtró en papel, se cambió el disolvente por DCM (10 mL) y se tiró sobre salmuera (7 mL) bajo agitación. Las fases se separaron y la orgánica se lavó con HCl 2 N (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente obteniendo así 147 mg de crudo (respecto a 194 mg esperados). El espectro de RMN de protón de la mezcla compleja mostraba señales de aldehído diferentes al compuesto **6**, por lo que se procedió a la siguiente reacción sin intentar purificar.

5.3. Intento de síntesis del hemiaminal quiral **19**

- a) Se probó la reacción partiendo del crudo obtenido en el apartado 5.1.3. (147 mg, máximo 0.35 mmol de aldehído). Se disolvió en tolueno (5 mL) en un matraz de dos bocas provisto un montaje Dean-Stark y tamiz molecular (4 Å). El sistema se calentó a reflujo durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno tras la adición de (S)-2-fenilglicinol (48 mg, 0.35 mmol). Tras dejar enfriar, se filtró a través de Celite y el disolvente se cambió por DCM (20 mL). Se añadió una solución acuosa al 5% en NaHCO_3 bajo agitación (15 mL), se separaron las fases, y la orgánica se secó y se evaporó. El crudo obtenido (128 mg) se intentó purificar mediante tres columnas cromatográficas sucesivas (hexano/ EtOAc 1:1 hasta 0:1, DCM/ MeOH 96:4 y DCM/ BuOMe 4:1 respectivamente), sin lograr identificar ni aislar el producto deseado.
- b) El crudo obtenido en el apartado 5.2 (suponiendo un máximo de 139 mg del aldehído deseado, 0.33 mmol) fue disuelto en tolueno (5 mL) en un balón de dos bocas provisto de un sistema Dean-Stark y tamiz molecular (4 Å). Bajo atmósfera de nitrógeno se añadió (S)-2-fenilglicinol (45 mg, 0.33 mmol) y se calentó a reflujo durante 24h. Tras dejar enfriar se filtró a través de Celite arrastrando con más tolueno, se eliminó el disolvente y el crudo se disolvió en DCM (15 mL). Se lavó con una solución acuosa al 5% de NaHCO_3 (15 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM/ MeOH 96:4) sin poder identificar ni aislar el producto deseado.

CAPÍTULO 2. Aproximación a una nueva ruta sintética hacia el Ivosidenib

1. REACCIONES DEL FRAGMENTO DERIVADO DE LA FENILGLICINA

1.1. Protección de la 2-clorofenilglicina

1.1.1. Procedimiento general

Se añadió NaHCO₃ (3 eq) y Boc₂O (1.2 eq) sobre una disolución del aminoácido en agua/THF (1:1, 6 mL/mmol) enfriada a 0 °C. La mezcla heterogénea se dejó reaccionar toda la noche a t.a. (16-18 h), tras lo cual se lavó dos veces con Et₂O (3-4 mL/mmol por lavado). La fase acuosa (enfriada a 0 °C) se neutralizó con ácido clorhídrico y se acidificó a pH = 4-5 usando ácido cítrico al 5%. Se extrajo con DCM (4 x 4 mL/mmol) y la fase orgánica se secó (MgSO₄), filtró y evaporó resultando en el producto protegido puro.

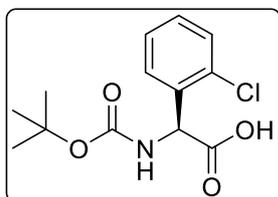
1.1.2. (±)-N-Boc-(2-Clorofenil)glicina ((±)-20)

Partiendo del (±)-aminoácido (1.00 g, 5.39 mmol) en agua/THF (1:1, 32 mL) y tras añadir las cantidades adecuadas de NaHCO₃ (1.36 g, 16.17 mmol) y Boc₂O (1.44 g, 6.47 mmol), se obtuvo el producto deseado con un 91% de rendimiento (1.40 g).

Se repitió la reacción a 5 veces la escala arriba descrita, y tras 24 h se obtuvo el aminoácido protegido en un 93% de rendimiento (7.19 g).

1.1.3. (S)-N-Boc-(2-Clorofenil)glicina ((S)-20)

Partiendo del (S)-aminoácido (10.00 g, 53.88 mmol) en agua/THF (1:1, 200 mL) y tras añadir NaHCO₃ (13.60 g, 161.63 mmol) y Boc₂O (17.64 g, 80.81 mmol), se obtuvo el producto deseado con un 93% de rendimiento (14.32 g).



(S)-20. Sólido blanco, p.f. (°C) = 73-74. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.12. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 5.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 188.6, 172.8, 157.1, 137.0, 134.0, 129.6, 129.2, 128.1, 127.2, 82.1, 55.2, 28.1. **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3250, 3165, 2969, 1735, 1649, 1159. **HRMS** (ESI-, m/z): calculada para [M-H]⁻ 284.0695, encontrada

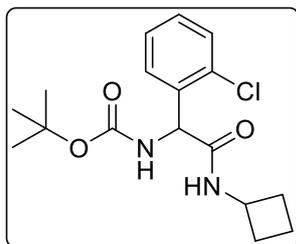
284.0702. [α]_D²⁵ (CHCl₃, c = 1, isómero S): +107.9°.

1.2. Condensación con ciclobutilaminas

1.2.1. Condensación con una amina modelo: síntesis del compuesto (±)-21

1.2.1.1. Primeras pruebas

a) En un balón se pesaron ciclobutilamina (41 mg, 0.58 mmol), (±)-N-Boc-aminoácido (±)-20 (183 mg, 0.64 mmol), EDC·HCl (167 mg, 0.87 mmol) y HOBT (133 mg, 0.87 mmol). Tras purgar con nitrógeno, se añadió DCM anhidro (2 mL) y DIPEA anhidra (200 μL, 1.16 mmol). Se dejó agitando a t.a. toda la noche, se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó sucesivamente con disoluciones acuosas de NaHCO₃ saturado (2 x 4 mL), ácido cítrico al 5% (2 x 4 mL) y salmuera (4 mL). Tras secar sobre MgSO₄, se filtró y llevó a sequedad la fase orgánica, y el crudo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 97:3) resultando en la amida deseada (±)-21 (82 mg, 42%).



(±)-21. Sólido blanco. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.43. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 4.29 (h, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 1.85 (p, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.76 – 1.59 (m, 3H), 1.39 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 155.0, 136.6, 132.7, 129.9, 129.4, 128.8, 127.7, 80.2, 55.3, 45.2, 31.1, 30.9, 28.4, 15.1. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.1, encontrada 339.2.

- b) Se añadió lentamente DIPEA anhidra (1.5 mL, 8.55 mmol) a una suspensión de (±)-*N*-Boc-aminoácido (897 mg, 3.14 mmol), EDC·HCl (819 mg, 4.28 mmol) y HOBt (655 mg, 4.28 mmol) en DCM anhidro (8 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras media hora a t.a. y manteniendo la atmósfera de nitrógeno se añadió una disolución de ciclobutilamina (203 mg en 2 mL DCM anhidro, 2.85 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar toda la noche. Tras realizar un *work-up* similar al anterior (8 mL por lavado), la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se llevó a sequedad. El crudo se purificó en las mismas condiciones de eluyente, aislando el compuesto deseado (208 mg, 22%).
- c) Estas mismas condiciones se repitieron llevando la mezcla final de reacción a 50 °C. Tras una noche, se llevó a cabo el *work-up* y la purificación, obteniéndose muy poco producto (47 mg, 5%).
- d) Se añadió DIPEA anhidra (0.70 mL, 4.00 mmol) a una suspensión de (±)-*N*-Boc-aminoácido (325 mg, 1.14 mmol), HCTU (472 mg, 1.14 mmol) y HOBt (175 mg, 1.14 mmol) en DCM anhidro (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Media hora después se añadió gota a gota una solución de ciclobutilamina (89 mg en 1 mL DCM anhidro, 1.25 mmol) y la disolución se dejó reaccionar a t.a. toda la noche. Para el *work-up*, se diluyó hasta 10 mL y se hicieron lavados con disolución de NaHCO_3 saturada (3 x 7 mL) y ácido cítrico al 5% (3 x 7 mL). Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó. Se recuperó el material de partida sin reaccionar.

1.2.1.2. Pruebas de condiciones en paralelo

En el matraz de reacción se pesaron el *N*-Boc aminoácido (200 mg, 0.70 mmol), el agente de acoplamiento y el aditivo. Se disolvieron en el disolvente anhidro adecuado (0.5 mL, ver tabla) bajo atmósfera de nitrógeno y, tras añadir DIPEA anhidra a cada matraz (427 μL , 2.45 mmol), se dejó activándose durante 20 minutos a t.a. Se añadió entonces ciclobutilamina (60 mg en 0.6 mL del disolvente anhidro, 0.84 mmol) y tras 6 horas de reacción se realizó el *work-up* ya descrito con anterioridad. El crudo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MEOH 97:3). Los resultados se recogen en la Tabla 37.

Entrada	Agente de acoplamiento	mg (mmol)	Aditivo	mg (mmol)	Disolvente	Resultado
1	EDC·HCl	268 (1.40)	HOBt	107 (0.70)	DCM	161 mg (68%)
2	EDC·HCl	268 (1.40)	HOBt	107 (0.70)	MeCN	147 mg (62%)
3	EDC·HCl	268 (1.40)	DMAP	86 (0.70)	DCM	124 mg (52%)
4	EDC·HCl	268 (1.40)	HOAt	95 (0.70)	DCM	178 mg (75%)

5	HATU	532 (1.40)	HOAt	95 (0.70)	DCM	Desconocido ^a
---	------	------------	------	-----------	-----	--------------------------

Tabla 37. Cantidades para las pruebas de condiciones. ^a Crudo muy complejo en el que se detectó pero no aisló el producto.

1.2.2. Condensación con 3,3-difluorociclobutilamina

1.2.2.1. Síntesis del (±)-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo ((±)-**22**)

(±)-*N*-Boc-(2-clorofenil)glicina (1.00 g, 3.50 mmol), 3,3-difluorociclobutilamina·HCl (754 mg, 5.25 mmol), EDC·HCl (1.34 g, 7.00 mmol) y HOAt (477 mg, 3.50 mmol) se suspendieron de DCM anhidro (15 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras añadir DIPEA anhidra (2.75 mL, 15.75 mmol) la mezcla se dejó reaccionar toda la noche a t.a. Se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL) y solución de ácido cítrico al 5% (2 x 10 mL), y la fase orgánica se secó (MgSO₄), filtró y evaporó. Tras purificar por cromatografía *flash* en columna (DCM/EtOAc 97:3) se obtuvo el producto de acoplamiento puro (1.25 g, 95%).

La reacción se llevó a cabo al doble de escala, permitiendo que reaccionase todo el fin de semana a t.a. También se obtuvo el producto tras la purificación (1.97 g, 74%).

1.2.2.2. Síntesis del (S)-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo ((S)-**22**)

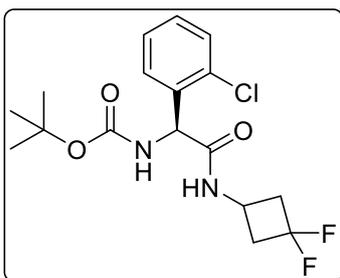
En un matraz de reacción se pesaron el aminoácido protegido (S)-**20** (200 mg, 0.70 mmol), EDC·HCl (268 mg, 1.40 mmol) y HOAt (95 mg, 0.70 mmol). Tras añadir DCM anhidro (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió DIPEA anhidra (550 µL, 3.15 mmol) y se dejó bajo agitación a t.a. Tras 30 minutos se añadió 3,3-difluorociclobutilamina·HCl (151 mg, 1.05 mmol en 0.5 mL de DCM anhidro) y se dejó agitando toda la noche a t.a. bajo atmósfera de nitrógeno. Tras un *work-up* análogo al hecho con el racémico, el crudo se purificó por cromatografía *flash* en columna (DCM/EtOAc 97:3) obteniendo así el compuesto de acoplamiento deseado (157 mg, 60%).

Repetiendo las condiciones y cantidades, pero añadiendo todos los reactivos al mismo tiempo, se obtuvo el producto puro tras la cromatografía *flash* en columna (192 mg, 73%).

En otro experimento triplicando la escala y dejando la reacción durante 48 h, se obtuvo el producto con un 80% de rendimiento (630 mg).

Quintuplicando la escala y dejando la reacción durante 24 h, se obtuvo el producto con un 76% de rendimiento (997 mg).

A escala de dos gramos del aminoácido (7.00 mmol), y permitiendo que reaccionase durante 72 h, se obtuvo el producto con un 80% de rendimiento (2.10 g).



(S)-**22**. Sólido blanco, p.f. (°C) = 134-136. *R_f* (DCM/EtOAc 97:3) = 0.33. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.03 – 2.83 (m, 2H), 2.58 – 2.28 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 155.1, 135.8, 132.8, 130.1, 129.8, 129.1, 127.8, 118.5 (dd, *J* = 281.0, 272.2 Hz), 80.6, 55.7, 43.0 (ddd, *J* = 24.3, 22.4, 8.7 Hz), 35.3 (dd, *J* = 16.7, 7.6 Hz), 28.4. **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3344, 3328, 2969, 2361, 1690, 1655, 1515. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 375.1282, encontrada 375.1287. **HPLC** (columna

Chiralcel OD-H, hexano/IPA, 50:50, 0.6 mL/min): 5.70 min (*R*), 6.29 min (*S*). $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃, c = 1, isómero *S*): +99.4°.

1.3. Desprotección: eliminación del grupo Boc

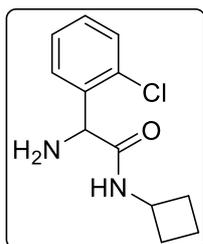
1.3.1. Procedimiento general

El compuesto a desproteger se disolvió en DCM (5 mL/mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo previamente a la adición de ácido trifluoroacético (mismo volumen que de DCM utilizado). Se dejó reaccionar a t.a. siguiendo la desaparición del material de partida por CCF (DCM/MeOH 97:3). Finalizada la reacción, se evaporaron los disolventes (coevaporando el TFA con DCM y usando una trampa con base para el rotavapor). El crudo se disolvió en DCM (25 mL/mmol) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL/mmol) y salmuera (10 mL/mmol). Tras secar (Na₂SO₄), filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo el producto desprotegido sin necesidad de purificación.

1.3.2. (±)-2-Amino-2-(2-clorofenil)-*N*-ciclobutilacetamida ((±)-23)

Siguiendo el procedimiento general con (±)-**21** (85 mg, 0.25 mmol) se obtuvo el producto deseado tras 1 hora de reacción (49 mg, 82%).

A mayor escala (185 mg, 0.55 mmol), tras 1.5 horas, se obtuvo también el producto deseado (84 mg, 65%).



(±)-**23**. Sólido amarillo. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.23. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.34 (h, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.34 – 2.19 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 139.6, 133.4, 129.9, 129.1, 128.8, 127.5, 56.7, 44.6, 31.2, 31.1, 15.2. **LRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 239.1, encontrada 239.1.

1.3.3. Con los compuestos derivados de la difluorociclobutilamina

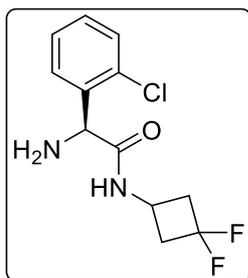
1.3.3.1. Obtención de la (±)-2-amino-2-(2-clorofenil)-*N*-(3,3-difluorociclobutil)acetamida ((±)-24)

Siguiendo el procedimiento general y a partir del compuesto (±)-**22** (600 mg, 1.60 mmol), tras hora y media se obtuvo el producto desprotegido (427 mg, 97%) como un aceite amarillento que eventualmente acabó solidificando.

En una prueba aumentando la escala (5.62 g, 15.00 mmol) y tras 4 horas de reacción se obtuvo el producto desprotegido (3.65 g, 89%).

1.3.3.2. Obtención de la (*S*)-2-amino-2-(2-clorofenil)-*N*-(3,3-difluorociclobutil)acetamida ((*S*)-24)

Siguiendo el procedimiento general, a partir del compuesto (*S*)-**22** (900 mg, 2.41 mmol), tras 2 horas y cuarto se obtuvo el producto desprotegido como un aceite amarillo (651 mg, 98%).



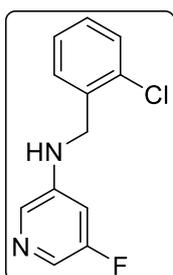
isómero S): +39.0°.

(S)-24. Aceite amarillo o sólido amarillento, **p.f.** (°C) = 81-82. **R_f** (DCM/MeOH 97:3) = 0.20. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 3H), 4.78 (s, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 1H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.63 – 2.45 (m, 2H), 1.91 (s, 2H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 139.2, 133.3, 130.1, 129.3, 129.0, 127.6, 121.8 – 115.3 (m), 57.0, 43.0 (ddd, *J* = 23.9, 22.1, 12.2 Hz, 2C), 34.7 (dd, *J* = 16.9, 7.5 Hz). **IR** (FTIR-ATR, *v*, cm⁻¹): 3292, 3142, 2914, 1654, 1517. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 275.0757, encontrada 275.0758. **HPLC** (columna Chiralcel OD-H, hexano/IPA, 50:50, 0.6 mL/min): 7.67 min (S), 8.93 min (R). $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃, *c* = 1,

1.4. Arilación de la amina. Búsqueda de condiciones

1.4.1. Pruebas de acoplamiento con 2-clorofenilglicina

- a) (±)-2-Clorofenilglicina (1.00 g, 5.39 mmol), 3-bromo-5-fluoropiridina (Br,F-pyr, 948 mg, 5.39 mmol), CuI (103 mg, 0.54 mmol) y K₂CO₃ se suspendieron en DMA (7 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se dejaron reaccionar a 90 °C por 48 h. Tras dejar enfriar, se añadieron EtOAc (20 mL) y agua (10 mL), y a la mezcla se le añadió HCl concentrado gota a gota hasta pH 3, bajo agitación y en un baño de hielo. Se hicieron extracciones con EtOAc (5 x 40 mL), que posteriormente se evaporó. El crudo se trató con una mezcla hexano/agua 4:2 (60 mL), apareciendo un precipitado que tras ser aislado y secado se intentó purificar por cromatografía en columna (DCM a DCM/MeOH 96:4). No se detectó el producto deseado.
- b) (±)-2-Clorofenilglicina (1.50 g, 8.09 mmol), CuI (103 mg, 0.54 mmol), L-prolina (124 mg, 1.08 mmol) y K₂CO₃ (triturado, 1.49 g, 10.78 mmol) se añadieron a una solución de Br,F-pyr (948 mg, 5.39 mmol) en DMSO anhidro (10 mL). Tras desgasificar el sistema se dejó reaccionar 24 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla gelatinosa se dejó enfriar y se diluyó con agua (33 mL), se acidificó y se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se llevó a sequedad. El aceite marrón obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/MeOH 97:3) recuperándose parte de los materiales de partida y aislando el compuesto **25a** (*N*-(2-clorobencil)-5-fluoropiridin-3-amina, 133 mg, 12%).



25a. Sólido amarillento. **R_f** (DCM/MeOH 97:3) = 0.38. **RMN de ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 6.67 (dt, *J* = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CD₃OD) δ 184.6, 136.9, 134.4, 132.5, 130.7, 129.9, 129.8, 128.2, 125.2, 124.9, 106.4, 106.2, 45.5. **LRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 236.1, encontrada 236.2.

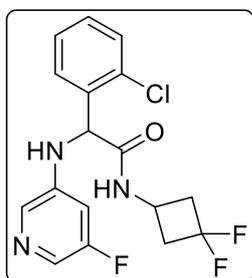
- c) Se probó de nuevo a la misma escala, con una carga inicial de CuI del 15% (154 mg) y de L-prolina del 30% (186 mg). A las 4 y las 8 horas de reacción se añadió más catalizador (50 mg cada vez, 5 mol%). Se mantuvieron el tiempo de reacción total así como el *work-up* realizado en el caso anterior, pero no se observó ninguna diferencia remarcable.
- d) (±)-2-Clorofenilglicina (1.00 g, 5.39 mmol), CuI (513 mg, 2.70 mmol), L-prolina (620 mg, 5.39 mmol) y K₂CO₃ (triturado, 1.49 g, 10.78 mmol) se añadieron a una solución de Br,F-pyr (1.90 g, 10.78 mmol) en DMSO anhidro (10 mL). Tras 24 h a 100 °C la

mezcla se diluyó con agua (30 mL), se acidificó y se procedió de igual manera que en el apartado **b**). El análisis del crudo no mostró la presencia del producto.

- e) Partiendo de (±)-2-clorofenilglicina (2.00 g, 10.78 mmol) y Br,F-pyr (948 mg, 5.39 mmol), manteniendo el resto de reactivos y variables igual que en el caso anterior, tampoco se consiguió obtener producto.

1.4.2. Primeras pruebas con la amina **24**: Cu como catalizador

- a) La amina (*S*)-**24** (100 mg, 0.36 mmol) y 3-bromo-5-fluoropiridina (Br,F-pyr, 96 mg, 0.54 mmol) se disolvieron juntamente a CuI (13.9 mg, 20 mol%), (1*S*,2*S*)-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (20.7 mg, 40 mol%) y K₂CO₃ (101 mg, 0.73 mmol) en dioxano anhidro (2 mL). Tras calentar a 110 °C durante 18 horas la mezcla se dejó enfriar, se filtró (Celite, arrastrando con EtOAc) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 5 mL). El crudo obtenido tras secar, filtrar y evaporar la fase orgánica se purificó por cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 95:5). No se pudo detectar el producto.
- b) En un vial de reacción se pesaron (±)-**24** (50 mg, 0.18 mmol), Br,F-pyr (32 mg, 0.18 mmol), CuI (3.5 mg, 10 mol%) y CsOAc (70 mg, 0.36 mmol). Se añadió DMSO anhidro (0.2 mL) y la mezcla heterogénea se calentó a 100 °C durante 24 h. Tras dejar enfriar se filtró a través de un lecho de sílica (arrastrando con EtOAc). Tras eliminar el disolvente, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 98:2) pero no se obtuvo producto.
- c) Sobre una solución de (±)-**24** (60 mg, 0.22 mmol) y Br,F-pyr (32 mg, 0.18 mmol) en DMSO anhidro (1 mL) se añadieron CuI (3.5 mg, 10 mol%), L-prolina (4.2 mg, 20 mol%) y K₂CO₃ (triturado, 50 mg, 0.36 mmol). Tras desgasificar, la mezcla se calentó a 90 °C durante 20 horas. Tras enfriar se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 3 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se llevó a sequedad en el rotavapor. Tras purificar el crudo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 80:20) se obtuvo una pequeña cantidad del producto (6 mg, rendimiento < 10%).
- d) La reacción del apartado anterior se repitió a mayor escala (107 mg de Br,F-pyr, 0.61 mmol) manteniendo las proporciones de reactivos así como el tiempo de reacción, pero incrementando la temperatura a 100 °C. Se realizó el mismo *work-up* (triplicando los volúmenes). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice desactivado con NEt₃, DCM/EtOAc 80:20), siendo necesaria una segunda purificación (mismas condiciones) para poder aislar el producto (14 mg, 6%).



26. Sólido amarillo oscuro, p.f. (°C, racémico) = 129-130. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.30. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.42 (dt, *J* = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.23 (dddd, *J* = 8.3, 6.5, 4.9, 3.5, 1.8 Hz, 1H), 3.08 – 2.86 (m, 2H), 2.52 (qdd, *J* = 13.7, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 2.34 (qdd, *J* = 13.7, 6.5, 3.1 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 160.2 (d, *J* = 254.7 Hz), 142.9 (d, *J* = 6.3 Hz), 134.9, 132.7, 132.3 (d, *J* = 3.2 Hz), 130.2 (d, *J* = 1.4 Hz), 128.4, 128.1, 127.3, 127.1, 118.2 (dd, *J* = 280.4, 273.0 Hz), 106.3 (d, *J* = 21.9 Hz), 57.1, 42.9 (ddd, *J* = 24.2, 22.5, 19.6 Hz), 35.5 (dd, *J* = 16.2, 8.2 Hz).

IR (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3310, 3211, 3042, 2923, 1667, 1601. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 370.0929, encontrada 370.0928. **HPLC** (columna Chiralpak IA, hexano/IPA, 85:15, 1 mL/min): 9.86 min (*S*), 11.75 min (*R*).

- e) A escala de 100 mg de (±)-**24** (0.36 mmol) y 54 mg de Br,F-pyr (0.31 mmol), con los mismos aditivos (10 mol% de CuI, 20 mol% de L-prolina y 2 eq de K₂CO₃), se dejó

reaccionar a 50 °C durante 4 días. El RMN de ^1H del crudo resultante no mostraba material de partida ni producto.

1.4.3. Primeras pruebas con la amina **24**: Pd como catalizador

1.4.3.1. Utilizando el análogo **23**

El compuesto (\pm)-**23** (105 mg, 0.44 mmol), Br,F-pyr (95 mg, 0.53 mmol) y Cs_2CO_3 (215 mg, 0.66 mmol) se suspendieron en dioxano anhidro (1.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras añadir $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5.1 mg, 5 mol%) y (\pm)-BINAP (20.6 mg, 7.5 mol%) en dioxano (0.5 mL), el conjunto se calentó a 80 °C. Tras 4 h el seguimiento mediante CCF (DCM/MeOH 97:3) no mostraba cambios por lo que se añadió más catalizador y ligando (0.1 y 0.15 eq respectivamente), se incrementó la temperatura a 95 °C y se dejó reaccionando hasta un tiempo total de 24 h. Tras enfriar, la suspensión se filtró en un lecho de Celite arrastrando con EtOAc y diluyendo a 15 mL. La fase orgánica se lavó con agua (8 mL) y salmuera (8 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y se llevó a sequedad en el rotavapor. No se detectó el producto de acoplamiento.

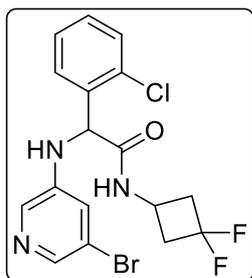
1.4.3.2. Utilizando el compuesto **24**

Se añadió una muestra del compuesto (*S*)-**24** (100 mg, 0.36 mmol en 0.5 mL DME) sobre una mezcla de Br,F-pyr (77 mg, 0.44 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.8 mg, $0.36 \cdot 10^{-2}$ mmol), $\text{CyPF} \cdot \text{tBu}$ (2.1 mg, $0.36 \cdot 10^{-2}$ mmol) y NaO^tBu (51 mg, 0.51 mmol) en DME (1 mL). La mezcla heterogénea se calentó a 100 °C durante 18 h. Tras filtrar a través de Celite, el disolvente se evaporó y el crudo se sometió directamente a cromatografía en columna (DCM/MeOH 97:3), pero no se detectó el producto esperado.

Se realizaron pruebas en paralelo partiendo de la misma cantidad de (*S*)-**24** (100 mg, 0.36 mmol), Br,F-pyr (96 mg, 0.54 mmol) y NaO^tBu (51 mg, 0.54 mmol). Se hicieron reaccionar durante 24 h a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno, añadiendo los aditivos especificados a continuación y realizando el mismo *work-up* antes descrito una vez finalizada la reacción.

- $[\text{PdCl}(\text{alil})]_2$ (13.4 mg, 10 mol%) + $^t\text{BuXPhos}$ (61.8 mg, 40 mol%). Se hizo reaccionar en tolueno anhidro (2.6 mL). Se intentó purificar por cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5) sin éxito.
- $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33.7 mg, 10 mol%) + dppe (29 mg, 20 mol%). Se hizo reaccionar en tolueno anhidro (2.6 mL). Se intentó purificar por cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5) sin éxito.
- $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.4 mg, 10 mol%) + $\text{CyPF} \cdot \text{tBu}$ (20.8 mg, 20 mol%). Se hizo reaccionar en DME anhidro (2 mL). Se intentó purificar por cromatografía en columna (DCM/MeOH 98:2), consiguiendo detectar el producto deseado (<4%), así como recuperar material de partida sin reaccionar (50 mg, 50%) e identificar la formación del subproducto **26Br** (<1%).
- $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33 mg, 10 mol%) + Xantphos (34 mg, 16 mol%). Se hizo reaccionar en dioxano anhidro (2 mL). Se intentó purificar por cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5) sin éxito.

Partiendo de (\pm)-**24** (50 mg, 0.18 mmol) y Br,F-pyr (64 mg, 0.36 mmol) en DME anhidro (1 mL), se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mg, 25 mol%), $\text{CyPF} \cdot \text{tBu}$ (50 mg, 50 mol%) y NaO^tBu (35 mg, 0.36 mmol). Tras purgar, la mezcla se dejó bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 h a 110 °C. Una vez frío, el crudo se filtró (Celite) utilizando EtOAc para arrastrar, y tras eliminar el disolvente se purificó directamente (DCM/MeOH 98:2), obteniendo el subproducto **26Br** (25 mg, 27%).



26Br, sólido marrón. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.31. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 6.92 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 3.09 – 2.85 (m, 2H), 2.51 (qdd, $J = 13.7, 6.6, 3.1$ Hz, 1H), 2.34 (qdd, $J = 13.7, 6.6, 3.1$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 169.1, 140.4, 137.6, 135.0, 134.4, 132.9, 130.4, 130.4, 128.5, 128.3, 122.1, 118.4 (dd, $J = 280.2, 272.7$ Hz), 57.1, 43.1 (ddd, $J = 24.3, 22.7, 19.2$ Hz), 35.6 (dd, $J = 16.3, 8.0$ Hz). **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3301, 3208, 3037, 3008, 2951, 2920, 2850, 1665, 1581. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.0128,

encontrada 430.0124.

1.4.3.3. Prueba en disolvente eutéctico

(\pm)-**24** (50 mg, 0.18 mmol), Br,F-pyr (64 mg, 0.36 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mg, 10 mol%), $\text{CyPF}\cdot\text{tBu}$ (20 mg, 20 mol%) y NaO^tBu (35 mg, 0.36 mmol) se pesaron en un balón junto a la mezcla que serviría como disolvente (cloruro de colina/acetamida en relación molar 1:2, 750 mg totales). Tras purgar con nitrógeno la mezcla se calentó a 80 °C y se dejó reaccionar 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a t.a. la mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó, filtró y evaporó, pero el crudo no contenía producto.

Se repitió la reacción a la misma escala, calentando primero la amina en el disolvente eutéctico, añadiendo después el resto de reactivos. Después de 24 h la mezcla se trató de igual manera que anteriormente, no obteniendo tampoco producto en este caso.

1.4.4. Pruebas de arilación vía $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

Bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron DMSO anhidro (1.5 mL) y 3,5-difluoropiridina (F,F-pyr, 41 mg, 0.36 mmol) a (\pm)-**24** (66 mg, 0.24 mmol) y K_2CO_3 (66 mg, 0.48 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C. Tras 3 horas el seguimiento por CCF (DCM/MeOH 97:3) no mostraba cambios significativos por lo que se incrementó la temperatura a 140 °C, dejando reaccionar durante 4 más. Tras dejar enfriar, se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 6 mL). La fase orgánica se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y se eliminó el disolvente. El crudo obtenido era una mezcla donde no se detectó el producto.

Sobre una disolución de la amina (\pm)-**24** (50 mg, 0.18 mmol) en THF anhidro (1.5 mL) enfriada a -78 °C se añadió gota a gota una solución de BuLi en THF (160 μL de solución 2.27 M previamente valorada, 0.36 mmol). Tras 40 minutos a -78 °C se añadió F,F-pyr (25 mg en 0.3 mL THF anhidro, 0.22 mmol) y se permitió que la mezcla alcanzase t.a. Se dejó reaccionar durante todo el fin de semana. Tras diluir con solución tampón de fosfatos (10 mL, pH 7) se extrajo con DCM (3 x 5 mL). El crudo obtenido tras secar (MgSO_4), filtrar y evaporar la fase orgánica reveló ser material de partida.

1.4.5. Intento de acoplamiento con 3-fluoro-5-nitropiridina

Se realizaron dos intentos: la amina (\pm)-**24** (20 mg, $7.3 \cdot 10^{-2}$ mmol), 3-fluoro-5-nitropiridina (15 mg, 0.11 mmol), $\text{Pd}(\text{acac})_2$ (1 mg, $3.64 \cdot 10^{-3}$ mmol), K_3PO_4 (46 mg, 0.22 mmol) y o bien **a**) BrettPhos (6 mg, $1.1 \cdot 10^{-2}$ mmol) o bien **b**) XPhos (5 mg, $1.1 \cdot 10^{-2}$ mmol) se suspendieron en heptano anhidro (1 mL). Tras purgar ambos sistemas, se calentaron a 130 °C durante 16 h. Tras dejar enfriar se filtraron (Celite) arrastrando con EtOAc, y se eliminaron los disolventes para analizar los crudos. Ninguna de las dos reacciones mostraba producto.

1.4.6. Pruebas en paralelo con 3-bromo-5-fluoropiridina y 3,5-difluoropiridina

1.4.6.1. Usando Cu

Todas se realizaron a escala de 20 mg de (\pm)-**24** ($7.3 \cdot 10^{-2}$ mmol, 1 eq) y por duplicado utilizando 3-bromo-5-fluoropiridina (26 mg, 2 eq) o bien 3,5-difluoropiridina (17 mg, 2 eq). Todas contenían CuI (1.2 mg, 10 mol%), L-prolina (1.4 mg, 20 mol%) y carbonato de potasio triturado (17 mg, 2 eq), se disolvieron en DMSO anhidro (1 mL) y se calentaron a 120 °C. Las reacciones se dejaron **a)** 1 h, **b)** 2 h y **c)** 4h. Una vez frío, se filtró el crudo a través de Celite (arrastrando con EtOAc), se evaporó el disolvente y se analizó vía RMN de ^1H y MS. En ningún caso utilizando F,F-pyr se detectó la presencia de producto. Utilizando Br,F-pyr, por el contrario, se detectó una pequeña cantidad de producto en todos los casos pero eran mezclas demasiado complejas como para poderse purificar o estimar la cantidad.

Se repitió la reacción con Br,F-pyr sin añadir disolvente, calentando a 120 °C durante 4 h. Quedó una pasta que no agitaba, y a partir del crudo no se pudo elucidar si había funcionado o no.

Dos pruebas más se realizaron con Br,F-pyr, incrementando en ambas la cantidad de cobre (7 mg CuI, 50 mol%) y prolina (8.4 mg, 1 eq). Una de ellas se hizo reaccionar en DMSO anhidro (1 mL); la otra no contenía disolvente. Tras 4 h a 120 °C y el posterior *work-up* sólo se detectó una mínima cantidad de producto en el primer caso.

1.4.6.2. Usando Pd

Todas se realizaron a escala de 50 mg de (\pm)-**24** (0.18 mmol) y por duplicado utilizando bien Br,F-pyr (64 mg, 2 eq) o F,F-pyr (42 mg, 2 eq). El resto de reactivos, en caso de añadirse, eran NaO^tBu como base, Pd(OAc)₂ como catalizador y CyPF·^tBu. Todas las reacciones se llevaron a cabo disolviendo primero los dos materiales de partida en DME anhidro (1 mL) y añadiendo luego el resto de reactivos sobre la mezcla desgasificada. Tras purgar, se dejó 24 h a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite una vez fría, arrastrando con EtOAc, y directamente se eliminó el disolvente para analizar el crudo por RMN de ^1H y espectrometría de masas.

Entrada	X,F-pyr	Base	Catalizador	Ligando	Purificación en columna	Producto
1	Br	35 mg (2 eq)	4 mg (10 mol%)	20 mg (20 mol%)	DCM/MeOH 98:2	(\pm)- 26Br (15%)
2	F	35 mg (2 eq)	4 mg (10 mol%)	20 mg (20 mol%)	DCM/MeOH 98:2	(\pm)- 26 (< 8%)
3	Br	35 mg (2 eq)	4 mg (10 mol%)	no	no	(\pm)- 26Br (< 5%)
4	F	35 mg (2 eq)	4 mg (10 mol%)	no	no	no
5	Br	no	4 mg (10 mol%)	no	no	no
6	F	no	4 mg (10 mol%)	no	no	no

7	Br	35 mg (2 eq)	no	no	no	no
8	F	35 mg (2 eq)	no	no	no	no

Tabla 38. Condiciones y resultados del estudio comparativo entre las dos piridinas utilizadas.

1.4.7. Búsqueda de nuevas condiciones con Br,F-pyr o F,F-pyr y paladio

1.4.7.1. Consideraciones generales de las pruebas

Todas se realizaron a escala de 20 mg de (\pm)-**24** ($7.3 \cdot 10^{-2}$ mmol, 1 eq) y por duplicado haciéndolo reaccionar bien con Br,F-pyr (26 mg, 2 eq) o F,F-pyr (17 mg, 2 eq). Los dos reactivos, junto a la base (2 eq), se disolvieron en el disolvente anhidro pertinente (1 mL), y tras purgar y desgasificar se añadió el catalizador (10 mol% salvo que se indique otra proporción) y el ligando (20 mol% salvo que se indique otra proporción). Tras calentar el tiempo especificado bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla se diluyó (EtOAc, 4 mL) y filtró a través de un lecho de Celite. El crudo se analizó por RMN de ^1H una vez evaporado el disolvente.

1.4.7.2. Pd(OAc)₂, (\pm)-BINAP y Cs₂CO₃ en dioxano

Tras 24 horas a 100 °C en presencia de la base (47 mg), catalizador (1.6 mg) y ligando (9 mg), se obtuvieron dos crudos muy complejos donde quedaba bastante material de partida sin reaccionar. Tanto por CCF como RMN se intuía el subproducto (\pm)-**26Br** para aquél en el que se utilizó Br,F-pyr, y una cantidad mínima de (\pm)-**26** para la reacción llevada a cabo con F,F-pyr.

1.4.7.3. Pd(acac)₂, BrettPhos y K₃PO₄ en heptano

Para ambas piridinas se probó la reacción con Pd(acac)₂ (3 mg, 15 mol%), BrettPhos (18 mg, 45 mol%) y K₃PO₄ como base (46 mg, 3 eq) a 130 °C durante 20 h. La reacción no tuvo lugar para ninguno de los sustratos.

1.4.7.4. Pd₂(dba)₃, XantPhos y NaO^tBu en dioxano

- Ambas reacciones (con Br,F-pyr o F,F-pyr) se dejaron reaccionar 6 horas a 110 °C con todos los aditivos: Pd₂(dba)₃ (7 mg), XantPhos (8 mg) y NaO^tBu (14 mg). Ambos crudos mostraban mucho material de partida.
- Ambas reacciones se dejaron reaccionando durante 24 horas a la 110 °C. En los crudos resultantes se pudo identificar mucho material de partida, y la formación de los compuestos (\pm)-**26Br** (en la reacción con F,Br-pyr) y (\pm)-**26** (en la reacción con F,F-pyr). Se purificó el crudo que contenía el compuesto de interés (DCM/MeOH 98:2) obteniendo un 7%.
- Se llevó a cabo la reacción con sólo F,F-pyr, el catalizador y la base. Tras 24 h a 110 °C y el *work-up*, se purificó el crudo mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 98:2) obteniendo un 7% de (\pm)-**26**.

1.4.7.5. Pruebas a mayor escala (100 mg de amina)

Se hizo reaccionar (\pm)-**24** (100 mg, 0.36 mmol) con F,F-pyr (84 mg, 0.73 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (33 mg, 10 mol%), XantPhos (84 mg, 40 mol%) y NaO^tBu (70 mg, 0.73 mmol) durante 24 h a 120 °C. Tras el *work-up* el crudo se intentó purificar

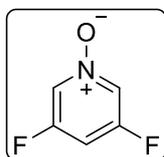
mediante cromatografía *flash* en columna (tolueno/EtOAc 1:1), obteniendo una pequeña cantidad de producto impuro (< 5%).

En un segundo intento se dejó reaccionar durante 4 días. Tras el *work-up* el crudo se intentó purificar mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 98:2). No se detectó producto.

1.4.8. Síntesis de *N*-óxidos de piridina y primeras pruebas de arilación: S_NAr

1.4.8.1. Síntesis del *N*-óxido de 3,5-difluoropiridina (**27F**)

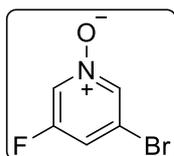
Sobre una solución de 3,5-difluoropiridina (1.00 g, 8.72 mmol) en DCM (10 mL) se añadió *m*CPBA (2.15 g al 77%, 9.59 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar a t.a. 72 h, formándose un precipitado blanco. Tras añadir NaOH 1 M para neutralizar, se añadió $Na_2S_2O_5$ (3.00 g) bajo agitación vigorosa y se extrajo con DCM (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 5 mL), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron resultando en el producto esperado puro (802 mg, 70%).



27F. Sólido blanco, **p.f.** (°C) = 152-153. **R_f** (DCM/MeOH 97:3) = 0.28. **RMN de ¹H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 6.94 (tt, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 160.3 (dd, J = 254.0, 15.3 Hz), 127.1 (d, J = 37.5 Hz), 103.7 (t, J = 24.0 Hz). **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3042, 1575, 1457. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[M+H]^+$ 132.0255, encontrada 132.0256.

1.4.8.2. Síntesis del *N*-óxido de 3-bromo-5-fluoropiridina (**27Br**)

Sobre una solución de 3-bromo-5-fluoropiridina (1.00 g, 5.68 mmol) en DCM (10 mL) se añadió *m*CPBA (1.41 g al 77%, 6.25 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar a t.a. 24 h, formándose un precipitado blanco. La suspensión se lavó con NaOH 1 M (4 x 5 mL), y se añadió agua (10 mL) y $Na_2S_2O_5$ (3.00 g) bajo agitación vigorosa. Tras separar las fases, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, filtraron y evaporaron resultando el producto esperado puro (939 mg, 86%).

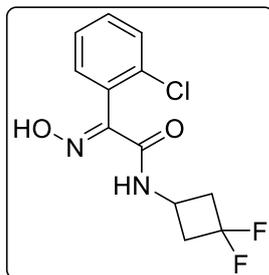


27Br. Sólido blanco, **p.f.** (°C) = 78-79. **R_f** (DCM/MeOH 96:4) = 0.43. **RMN de ¹H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.10 (dt, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 159.9 (d, J = 256.8 Hz), 137.9, 128.9 (d, J = 35.3 Hz), 120.0 (d, J = 11.7 Hz), 117.4 (d, J = 22.8 Hz). **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3069, 3028, 1603, 1453. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[M+H]^+$ 191.9455, encontrada 191.9455.

1.4.8.3. Pruebas de S_NAr con *N*-óxido de 3,5-difluoropiridina

- Sobre la amina (\pm)-**24** (50 mg, 0.18 mmol) en DMF anhidra (1 mL) se añadió en porciones NaH (14.5 mg al 60% en aceite, 0.36 mmol). Tras media hora a t.a. se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió el *N*-óxido de 3,5-difluoropiridina **27F** (24 mg, 0.18 mmol). La reacción se monitorizó por CCF: no se observó avance tras toda una noche a t.a., por lo que se calentó durante 12 h a 90 °C. Tras dejar enfriar, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). El crudo resultante al secar, filtrar y evaporar la fase acuosa contenía mayoritariamente material de partida sin reaccionar. No se detectó producto tras columnar (DCM/MeOH 96:4 a 95:5).
- La misma cantidad de amina se añadió en porciones sobre KO^tBu (31 mg, 0.27 mmol) en DMSO (0.5 mL) a 15 °C. Tras 15 minutos se dejó alcanzar t.a., se añadió **27F** (24 mg, 1 eq) y finalmente se calentó a 60 °C por 4 horas. Se abocó sobre agua fría y se

extrajo (4 x 3 mL de DCM). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El análisis por RMN de ^1H del crudo apuntaba a la formación de la oxima **29** durante el proceso.



29. Residuo marrón. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.68. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 10.48 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 4H), 4.42 – 4.29 (m, 1H), 3.15 – 2.99 (m, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 2H).

- c) Efecto de la base: se llevaron a cabo dos pruebas a la misma escala que los intentos anteriores, pero añadiendo exceso de *N*-óxido de piridina (36 mg, 1.5 eq), y utilizando DMF como disolvente (1 mL). La base (2 eq) fue NaH para un caso y KO^tBu para el otro. Tras media hora a t.a. se añadió la piridina, y se calentó 2 horas a 120 °C. Ambas se dejaron enfriar, se diluyeron con agua (10 mL) y extrajeron con EtOAc (2 x 10 mL). Ambos crudos mostraban la presencia mayoritaria de material de partida. Tras purificar el proveniente del uso de KO^tBu (DCM/MeOH 95:5) se detectó la presencia del producto (\pm)-**28** pero en cantidad inferior al 5% de rendimiento.
- d) A mitad de escala se realizaron 3 ensayos para comprobar el efecto del disolvente: 25 mg de amina ($9.1 \cdot 10^{-2}$ mmol) y 20 mg de KO^tBu (0.18 mmol) se dejaron reaccionar durante media hora en 0.5 mL de dioxano, tolueno o NMP. Tras añadir el *N*-óxido de F,F-pyr (24 mg, 0.18 mmol), la mezcla se dejó reaccionar 16 h a 120 °C. Tras enfriar, las dos primeras (suspensiones ambas) se filtraron a través de un lecho de sílica con EtOAc y se eliminó el disolvente. Se obtuvieron mezclas donde predominaban los materiales de partida, pero sin detectar producto. La reacción llevada a cabo en NMP se diluyó con agua (10 mL) y extrajo con EtOAc (3 x 7 mL). Se evaporó el disolvente y el análisis por RMN mostraba la presencia de producto (< 5%), aunque seguía habiendo mucho material de partida.

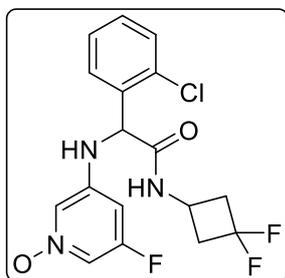
1.4.9. Pruebas de arilación con *N*-óxido de piridina añadiendo Pd: búsqueda de condiciones

1.4.9.1. Pruebas iniciales

En tres pruebas, (\pm)-**24** (50 mg, 0.18 mmol) y la base (2 eq) se disolvieron o suspendieron en dioxano anhidro (1 mL). Tras desgasificar, se añadió *N*-óxido de F,F-pyr (48 mg, 0.36 mmol) y el resto de aditivos. Tras purgar y sellar el vial de reacción, la mezcla se dejó reaccionar 24 h a 120 °C. Una vez finalizada se filtraron a través de Celite arrastrando con EtOAc y se evaporó el disolvente para analizar el crudo mediante RMN de ^1H .

Entrada	Base (mg)	Catalizador (20 mol% Pd)	Ligando (40 mol%)	Purificación en columna	Producto (\pm)- 28
1	NaO^tBu (35)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17.5 mg)	XantPhos (20 mg)	-	< 5%
2	NaO^tBu (35)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17.5 mg)	-	DCM/MeOH 95:5	10 mg (14%).

3	Cs ₂ CO ₃ (117)	Pd(OAc) ₂ (8 mg)	(±)-BINAP (45 mg)	-	No detectado
----------	--	--------------------------------	----------------------	---	--------------

Tabla 39. Primeras pruebas con *N*-óxido de piridina.

28. Sólido marrón. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.29. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.38 – 7.26 (m, 2H), 6.57 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.29 (dt, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 1H), 3.06 – 2.85 (m, 2H), 2.53 (qdd, J = 13.8, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 2.35 (qdd, J = 13.8, 6.6, 3.1 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 160.9 (d, J = 248.2 Hz), 144.1 (d, J = 13.2 Hz), 134.2, 132.7, 130.7, 130.6, 128.7, 128.2, 122.4, 120.3, 119.9, 118.3 (dd, J = 280.8, 272.9 Hz), 100.2 (d, J = 23.4 Hz), 56.8, 43.0 (ddd, J = 24.1, 22.8, 13.8 Hz), 35.7 (dd, J = 15.9, 7.9 Hz). **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹):

3271 (br), 3062, 2958, 2920, 2851, 1663, 1583, 1297. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 386.0878, encontrada 386.0879. **HPLC** (columna Chiralpak IC, hexano/IPA, 85:15, 1 mL/min): 28.93 min (S), 32.68 min (R).

1.4.9.2. Estudio comparativo del uso de flúor vs. bromo

Partiendo de 100 mg de amina (±)-**24** (0.36 mmol), Pd₂(dba)₃ como catalizador (33 mg, 20 mol% respecto al metal) y NaO^tBu como base (70 mg, 0.72 mmol), se llevaron a cabo las reacciones descritas en la Tabla 40 con el *N*-óxido de ambas piridinas (2 eq), calentando a 120 °C durante 24 h en 1 mL del disolvente especificado. Cuando el disolvente era dioxano, simplemente se filtró (Celite) arrastrando con EtOAc y se llevó el crudo a sequedad. En el caso de usar NMP, tras filtrar se lavó la fase orgánica con agua (2 x 5 mL) antes de llevarla a sequedad.

Entrada	Piridina (<i>N</i> -óxido)	Disolvente	Purificación	Producto
1	27F (96 mg, 2 eq)	dioxano	-	< 5%
2	27F (96 mg, 2 eq)	NMP	DCM/MeOH 95:5	15 mg (11 %)
3	27Br (140 mg, 2 eq)	dioxano	Filtración lecho de sílica	No detectado
4	27Br (140 mg, 2 eq)	NMP	Filtración lecho de sílica	Detectado 28Br

Tabla 40. Resultados del estudio comparativo entre flúor y bromo.

1.4.9.3. Estudio comparativo de catalizadores: Pd(OAc)₂, PdCl₂ y AgOAc

Se pesaron a la vez los reactivos: la amina (±)-**24** (100 mg, 0.36 mmol), *N*-óxido de 3,5-difluoropiridina (96 mg, 1.5 eq), NaO^tBu (70 mg, 2 eq) y el catalizador. Bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó en NMP (1 mL) durante 24 h a 120 °C. Tras dejar enfriar se filtró (Celite), diluyó con EtOAc (15 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 5 mL) antes de eliminar el disolvente y analizar el crudo.

- Pd(OAc)₂ (16 mg, 20 mol%). Tras la cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 96:4) se obtuvo el producto deseado puro (60 mg, 42%).
- PdCl₂ (12 mg, 40 mol%). Tras la cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 96:4) se obtuvo el producto deseado puro (17 mg, 12%).
- AgOAc (30 mg, 50 mol%). El RMN del crudo mostraba una cantidad de producto demasiado pequeña.

1.4.10. Pruebas de arilación con *N*-óxido de piridina añadiendo Cu

La amina (\pm)-**24** (100 mg, 0.36 mmol), *N*-óxido de 3-bromo-5-fluoropiridina (105 mg, 0.55 mmol), CuI (14 mg, 20 mol%), L-Pro (17 mg, 40 mol%) y K₂CO₃ (100 mg, 0.73 mmol) se disolvieron en DMSO anhidro (1.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 120 °C durante 8 h. Tras dejar enfriar se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (3 x 5 mL). El crudo resultante tras secar la fase orgánica con MgSO₄, filtrarla y evaporar el disolvente se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5) obteniéndose el producto deseado **28** (14 mg, 10%).

En una prueba realizada a t.a. no se observó reacción.

Se repitió la reacción bajo las mismas condiciones que las iniciales, pero duplicando la cantidad de CuI (28 mg, 40 mol%) y L-prolina (34 mg, 80 mol%). Tras la purificación se aisló el producto (9 mg, 6%).

En otra prueba, la amina (\pm)-**24** (100 mg, 0.36 mmol), **27F** (96 mg, 0.73 mmol), Cu(OAc)₂ (13 mg, 20 mol%) y Cs₂CO₃ (237 mg, 0.73 mmol) se disolvieron en DMSO anhidro (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 65 °C durante 17 h. Tras dejar enfriar se llevó a cabo el mismo *work-up* que se describe al inicio de este apartado, pero no se detectó la presencia de producto en el crudo.

1.4.11. Reducción del *N*-óxido de piridina

Sobre una solución de LiCl (1.1 mg, 2.6·10⁻² mmol) en THF anhidro (0.3 mL) enfriada a 0 °C se añadió NaBH₄ (1 mg, 2.6·10⁻² mmol) y el compuesto **28** (10 mg, 2.6·10⁻² mmol). Se retiró el baño de hielo, dejando reaccionar a t.a. durante 18 h. Se añadió solución acuosa saturada al 50% de NaHCO₃ (3 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 mL). Tras secar (MgSO₄), filtrar y evaporar la fase orgánica, se detectó el producto de reducción **26** tanto por CCF como RMN de ¹H (relación producto/MP 1:6).

Se repitió la prueba quintuplicando las cantidades de LiCl y NaBH₄, y se consiguió una relación producto/MP de 1:2.5.

1.4.12. Estudios comparativos para la optimización de las condiciones de reacción

1.4.12.1. Estudio comparativo entre bromo y flúor

En un vial de reacción se pesaron la amina (\pm)-**24** (100 mg, 0.36 mmol), 3,5-difluoropiridina (63 mg, 0.55 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 20 mol%) y NaO^tBu (70 mg, 0.73 mmol). Bajo atmósfera de nitrógeno se añadió NMP (1 mL). Tras 24 h a 120 °C se filtró a través de un lecho de Celite (arrastrando y diluyendo con 15 mL de EtOAc), y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 5 mL), se secó (MgSO₄), filtró y evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 98:2) para obtener el producto (\pm)-**26** (48 mg, 35%).

Se repitió la reacción con las mismas cantidades y condiciones, pero utilizando en este caso 3-bromo-5-fluoropiridina (132 mg, 0.55 mmol). Tras la purificación se obtuvo el producto indeseado **26Br** (17 mg, 11%).

1.4.12.2. Estudio comparativo de reactividad de la difluoropiridina y su *N*-óxido

a) La amina (\pm)-**24** (200 mg, 0.73 mmol) se hizo reaccionar con 3,5-difluoropiridina (126 mg, 1.09 mmol) o *N*-óxido de 3,5-difluoropiridina (126 mg, 1.09 mmol) en presencia de Pd(OAc)₂ (32 mg, 20 mol%) y NaO^tBu (140 mg, 1.46 mmol). Se dejó agitando 8 h bajo atmósfera de nitrógeno en NMP (2 mL) a 120 °C. Tras el *work-up* arriba descrito

y las correspondientes purificaciones mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 97:3 y DCM/MeOH 98:2 respectivamente), se obtuvieron los compuestos (\pm)-**26** (50 mg, 18%) y (\pm)-**28** (65 mg, 23%).

- b) En un matraz se pesaron la amina (\pm)-**24** (100 mg, 0.36 mmol), F,F-pyr (42 mg, 0.36 mmol), *N*-óxido de 3,5-difluoropiridina (48 mg, 0.36 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 20 mol%) y Cs₂CO₃ (237 mg, 0.73 mmol). Tras purgar con nitrógeno y añadir DMSO anhidro (1 mL) la mezcla se calentó 6h a 65 °C. Tras el *work-up*, el análisis por RMN del crudo reveló la formación de los compuestos (\pm)-**26** y (\pm)-**28** en relación 1:6.

1.4.12.3. Estudio comparativo entre bases

En un vial de reacción se pesaron la amina (*S*)-**24** (100 mg, 0.36 mmol), F,F-pyr (63 mg, 0.55 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 20 mol%) y la base pertinente. Se dejó reaccionar bajo atmósfera de nitrógeno en NMP (1 mL) durante 24 h a 120 °C. Tras enfriar, se filtró a través de un lecho de Celite (arrastrando y diluyendo con EtOAc), y la fase orgánica se secó (MgSO₄), filtró y evaporó. Si se detectó producto, este se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 98:2) y se analizó mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IA, hexano/IPA 85:15, 1 mL/min).

- a) Sin base: no se detectó producto.
 b) Con NaO^tBu (70 mg, 0.73 mmol): 47 mg, 35%, racemizado.
 c) Con KO^tBu (82 mg, 0.73 mmol): 53 mg, 39%, racemizado.
 d) Con Cs₂CO₃ (237 mg, 0.73 mmol): 32 mg, 24%, racemizado.

1.4.13. Pruebas de estabilidad

1.4.13.1. Amina (*S*)-**24**

La amina quiral (*S*)-**24** (10 mg, 3.64·10⁻² mmol) se disolvió bajo atmósfera de nitrógeno en el disolvente especificado (0.2 mL), en presencia o no de base (2 eq). La mezcla se calentó durante varias horas, tras lo cual se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc. Tras lavar con agua 3 veces, la fase orgánica se secó (MgSO₄), filtró y evaporó. El crudo se analizó por RMN y HPLC quiral (columna Chiralcel OD-H, hexano/IPA 1:1 0.6 mL/min) para evaluar el nivel de descomposición y/o racemización.

Entrada	Disolvente	Base (mg)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Descomposición	Racemización ^a
1	NMP	-	120	12	Leve	Leve
2 ^b	NMP	-	120	12	Leve	Leve
3	NMP	NaO ^t Bu (7)	120	12	Parcial	Leve
4	NMP	NaO ^t Bu (7)	70	12	Parcial	Nula
5	NMP	Cs ₂ CO ₃ (24)	120	12	Parcial	Desconocido
6	NMP	DBU (11)	120	12	Leve	Parcial
7	DMSO	-	120	12	Muy leve	Desconocido
8	DMSO	Cs ₂ CO ₃ (24)	65	6	Leve	85:15

9	DMSO	-	65	6	Nula	Nula
---	------	---	----	---	------	------

Tabla 41. Resultados más relevantes de las pruebas de estabilidad de la amina. ^a En general, las impurezas no permitían calcular exactamente la racemización. ^b Se añadió también 1.5 eq de 3,5-difluoropiridina.

1.4.13.2. Productos arilados con y sin N-óxido

El producto de arilación **26** o **28** (10 mg) se calentó en el disolvente especificado (0.2 mL), en presencia o no de base (2 eq). Tras dejar enfriar se diluyó con EtOAc y se lavó con agua 3 veces. la fase orgánica se secó (MgSO₄), filtró y evaporó. El crudo se analizó por RMN y HPLC quiral (columna Chiralpak IA para **26**, Chiralpak IC para **28**; hexano/IPA 85:15 1 mL/min en ambos casos) para evaluar si había descomposición y/o racemización cuando se utilizaron los compuestos enantioméricamente enriquecidos.

Entrada	MP	Disolvente	Base (mg)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Descomposición	Racemización
1	(±)- 26	NMP	-	120	12	Nula	-
2	(±)- 26	DMSO	-	120	12	Nula	-
3	(S)- 26	DMSO	-	65	6	Nula	Relación entre enantiómeros no varía
4	(S)- 26	DMSO	-	120	6	Nula	Relación entre enantiómeros no varía
5	(±)- 26	DMSO	Cs ₂ CO ₃ (24)	65	6	Parcial	-
6	(±)- 28	DMSO	Cs ₂ CO ₃ (24)	65	6	Nula	-
7	(±)- 28	DMSO	Cs ₂ CO ₃ (24)	120	6	Muy leve	-
8	(S)- 28	DMSO	-	65	6	Nula	Relación entre enantiómeros no varía
9	(S)- 28	DMSO	-	120	6	Nula	Relación entre enantiómeros no varía

Tabla 42. Resultados más relevantes de las pruebas de estabilidad de los productos.

1.4.14. Estudio comparativo entre disolventes

La amina quiral (S)-**24** (100 mg, 0.36 mmol), 3,5-difluoropiridina (63 mg, 0.55 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 20 mol%) y Cs₂CO₃ (237 mg, 0.73 mmol) se disolvieron en el disolvente (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras calentar durante el tiempo deseado, la mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de Celite, diluyendo con EtOAc hasta 20 mL. La disolución se lavó con agua (3 x 6 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se llevó a sequedad en el rotavapor. El producto (si era detectado), se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 98:2) y se inyectó para comprobar la pureza enantiomérica (columna Chiralpak IA, hexano/IPA 85:15 1 mL/min).

- a) 24 h a 120 °C en NMP: se obtuvo el producto **26** puro (32 mg, 24%) racemizado (apartado 1.4.12.3).
- b) 24 h a 120 °C en DMSO: se obtuvo el producto **26** puro (13 mg, 9%) racemizado.

- c) 17 h a 65 °C en DMSO: se obtuvo el producto **26** puro (19 mg, 14%) con una relación S/R 4:1.
- d) 12 h a 120 °C en dioxano: se obtuvo el producto **26** puro (17 mg, 13%) racemizado.
- e) 17 h a 65 °C en dioxano: no se detecta producto.
- f) 12 h a 120 °C en tolueno: se obtuvo el producto **26** casi puro (8 mg, 6%) racemizado.

1.4.15. Análisis de condiciones mediante la incorporación de un patrón interno en RMN

1.4.15.1. Consideraciones generales

Salvo que se especifiquen otras cantidades o reactivos, las reacciones se llevaron a cabo partiendo de la amina **24** (quiral o racémica, 100 mg, 0.36 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 7.28·10⁻² mmol, 20 mol%) y Cs₂CO₃ (cantidad especificada en caso), ajustando el resto de condiciones, la cantidad y tipo de piridina a cada caso. Una vez finalizada la reacción, la mezcla ya fría se filtró sobre Celite, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua siguiendo el *work-up* habitual. Antes de evaporar el disolvente, se añadió benzoato de metilo (1 mL de solución 53.4 mM) como patrón interno para RMN, pudiendo calcular así la cantidad de producto. En el caso de ser significativa, el crudo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 98:2) y el producto fue analizado mediante HPLC quirál (columna Chiralpak IA para **26**, Chiralpak IC para **28**; hexano/IPA 85:15 1 mL/min en ambos casos).

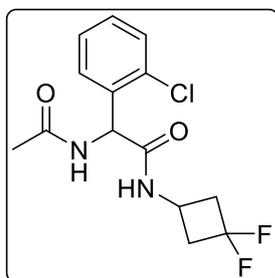
1.4.15.2. Reacciones con la amina quirál y exceso de F,F-pyr

- a) Se llevó a cabo la reacción añadiendo 10 eq de 3,5-difluoropiridina (422 mg, 3.64 mmol) y sólo uno de base (119 mg, 0.36 mmol), a parte del catalizador. Sin añadir disolvente se calentó la mezcla durante 15 h a 65 °C. Se detectó producto en cantidad inferior al 5%.
- b) Se llevó a cabo la reacción con las mismas cantidades. Se añadieron 3 gotas de DMSO y se calentó la mezcla durante 15 h a 65 °C. Se detectó producto en cantidad inferior al 5%.
- c) Se llevó a cabo la reacción con las mismas cantidades. Se añadió piridina (1 mL) y se calentó la mezcla durante 16 h a 65 °C. Se detectó producto en cantidad inferior al 5%.
- d) Se llevó a cabo la reacción con las mismas cantidades. Se añadió una mezcla piridina/DMSO 1:1 (1 mL) y se calentó la mezcla durante 16 h a 65 °C. Se detectó producto en cantidad inferior al 5%.
- e) Se llevó a cabo la reacción con las mismas cantidades. Se añadió una mezcla piridina/DMSO 1:1 (1 mL) y se calentó la mezcla durante 6 h a 120 °C. Tras la purificación del crudo se obtuvo el producto **26** puro (32 mg, 24%) racémico.

1.4.15.3. Reacciones con el N-óxido de 3,5-difluoropiridina (**27F**)

- a) Partiendo de la amina racémica, 2 eq de **27F** (96 mg, 0.73 mmol) y 2 de base (237 mg, 0.73 mmol), se hizo reaccionar junto al catalizador en NMP anhidra (1 mL; 65 °C, 12 h). Se obtuvo un 24% de rendimiento (calculado por RMN).
- b) Se repitió la reacción, calentando a 120 °C durante 22 h. El rendimiento calculado por RMN fue del 40%.

- c) Partiendo de la amina quiral, **27F** (96 mg, 0.73 mmol) y 1 equivalente de base (118 mg, 0.36 mmol) en NMP (1 mL), se obtuvo el compuesto **28** (31 mg, 22%) tras 21 horas de reacción a 120 °C. El HPLC del producto mostraba la racemización total de éste.
- d) En DMSO (1 mL), utilizando la amina quiral, 2 eq de **27F** y 2 de base, tras 16 h a 65 °C se obtuvo el producto tras la purificación (41 mg, 29%) con una relación entre enantiómeros de 3:1.
- e) En DMSO (1 mL), utilizando la amina quiral, 2 eq de **27F** y 2 de NaHCO₃ como base (61 mg, 0.73 mmol), tras 16 h a 65 °C se obtuvo el producto puro (15 mg, 11%) tras la columna y con una relación entre enantiómeros de 6:4.
- f) En DMSO (1 mL), utilizando la amina quiral, 10 eq de **27F** (480 mg, 3.64 mmol) y 2 de base, tras 16 h a 65 °C se obtuvo el producto puro (74 mg, 53%) tras la columna y con una relación entre enantiómeros de 7:3.
- g) En DMSO (1 mL), utilizando la amina quiral, 10 eq de **27F** y 2 eq de CsOAc como base (140 mg, 0.73 mmol), tras 16 h a 65 °C se obtuvo el subproducto acetilado **24Ac** mayoritariamente.



24Ac. Residuo marrón. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.33. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 5.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 2H), 2.63 – 2.36 (m, 2H), 2.08 (s, 3H). **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3282, 3072, 3015, 2939, 1644, 1533, 1296. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 317.1, encontrada 317.1.

- h) En DMSO (2 mL), utilizando la amina quiral, 10 eq de **27F** y 2 de base, tras 16 h a 65 °C se obtuvo el producto puro (41 mg, 29%) tras la columna y con una relación entre enantiómeros de 83:17.
- i) En DMSO (1 mL), utilizando la amina quiral, se añadieron 10 eq de **27F** y 1.2 de base (142 mg, 0.44 mmol) en caliente (65 °C). Tras 16 h a 65 °C y la columna se obtuvo el producto puro (43 mg, 31%) con una relación entre enantiómeros de 88:12.
- j) En DMSO (1 mL), utilizando la amina quiral, 10 eq de **27F** y 2 de base (añadida en porciones del 10% cada hora), tras 11 h a 65 °C y la columna se obtuvo el producto puro (34 mg, 24%) con una relación entre enantiómeros de 87:13.
- k) En DMSO (1 mL), utilizando la amina quiral, 2 eq de **27F**, 2 de base y un 10% molar de catalizador (8 mg), tras 17 h a 65 °C el rendimiento calculado por RMN no llegaba al 5%.
- l) En DMSO (1 mL), utilizando la amina quiral, 2 eq de **27F**, 2 de base y un 40% molar de catalizador (32 mg), tras 17 h a 65 °C se obtuvo el producto puro (35 mg, 25%) tras la columna y con una relación entre enantiómeros de 86:14.

1.4.15.4. Pruebas con otras combinaciones de catalizador y base

Todas las reacciones se realizaron con la amina quiral (100 mg, 0.36 mmol), 1.5 eq de **27F** (72 mg, 0.55 mmol), un 20 mol% de catalizador y dos eq de base. La mezcla se calentó en DMSO durante 17 h a 65 °C, tras lo cual se realizó el *work-up* general y se analizó el crudo mediante RMN de ¹H.

- a) Con Pd(O₂CCF₃)₂ como catalizador (24 mg) y Cs₂CO₃ como base (237 mg): rendimiento calculado inferior al 5%. Se detectó un 40% del material de partida intacto.
- b) Con Pd(O₂CCF₃)₂ como catalizador (24 mg) y NaHCO₃ como base (61 mg): no se detectó el producto pero sí un 46% de material de partida intacto.
- c) Con Pd(acac)₂ como catalizador (22 mg) y Cs₂CO₃ como base (237 mg): rendimiento calculado inferior al 5%. Se detectó un 40% del material de partida intacto.
- d) Con Pd(acac)₂ como catalizador (22 mg) y NaHCO₃ como base (61 mg): no se detecta el producto. Se detectó un 26% de material de partida intacto.

1.4.15.5. Pruebas con agentes sililantes

Las reacciones se llevaron a cabo con la amina quiral, **27F** (96 mg, 0.73 mmol), Pd(OAc)₂ y Cs₂CO₃ (118 mg, 0.36 mmol). En un caso se añadió etoxitrimetilsilano (86 mg, 0.73 mmol) y en otro *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (187 mg, 0.73 mmol). Ambas se calentaron 17 h a 65 °C en DMSO anhidro (1 mL), tras lo cual se sometieron al *work-up* general. En el primer caso, tras la purificación (DCM/MeOH 97:3) se obtuvo el producto puro (36 mg, 26%) con una relación 2:1 entre enantiómeros. En el segundo caso el rendimiento calculado por RMN no llegaba al 5%.

1.4.16. Adición lenta de la amina sobre el resto de los reactivos

- a) En un vial de reacción se pesaron **27F** (480 mg, 3.64 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 20 mol%) y Cs₂CO₃ (237 mg, 0.73 mmol) y se disolvieron en DMSO anhidro (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez calentada la mezcla a 65 °C se añadió una solución de la amina (*S*)-**24** (100 mg, 0.36 mmol) en DMSO anhidro (1 mL) durante un periodo de 6 h. Una vez finalizada la adición, tras 20 minutos, se dejó enfriar y se filtró a través de Celite arrastrando con EtOAc hasta diluir a 20 mL, y se lavó el crudo con agua (3 x 6 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), filtró y llevó a sequedad en el rotavapor. Tras la purificación mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 97:3) se obtuvo el producto deseado puro (18 mg, 13%, relación encontrada por HPLC entre *S* y *R* de 98:2).
- b) Se repitió el proceso descrito en el apartado anterior. La mezcla se calentó a 120 °C esta vez, y la adición se realizó durante 5 h, dejando una hora extra de reacción una vez acabada la adición. Tras la columna se obtuvo una pequeña cantidad del producto puro (8 mg, 5%).
- c) Repitiendo las condiciones ya descritas, pero alargando la adición durante 17 horas, sólo se consiguió detectar el producto en cantidad inferior al 5%.
- d) Repitiendo las condiciones del primer apartado, pero cambiando el disolvente por DMF anhidra (1 mL inicial y 1 mL para la adición de la amina), no se detectó producto.

1.4.17. Otras pruebas de acoplamiento con 2-clorofenilglicina

(±)-2-Clorofenilglicina (200 mg, 1.08 mmol), 3,5-difluoropiridina (186 mg, 1.62 mmol), Pd(OAc)₂ (49 mg, 0.22 mmol, 20 mol%) y K₂CO₃ (299 mg, 2.16 mmol) se calentaron a 90 °C en DMSO anhidro (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión se dejó enfriar tras 15 h, se diluyó con agua (9 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La fase acuosa se acidificó a pH 3-4 y se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 5 mL). Ninguna de las dos fases orgánicas obtenidas durante las dos tandas de extracciones contenía producto de arilación.

Se repitió la reacción a la misma escala, cambiando la base por KO^tBu (242 mg, 2.16 mmol) y calentando a 120 °C en NMP (2 mL). Tras realizar el mismo *work-up* se obtuvo el mismo resultado negativo.

Se repitió el segundo ensayo utilizando el *N*-óxido de 3,5-difluoropiridina (212 mg, 1.62 mmol), sin resultado.

2. REACCIONES DEL FRAGMENTO DERIVADO DEL ÁCIDO PIROGLUTÁMICO

2.1. Reacciones con piroglutamato de metilo

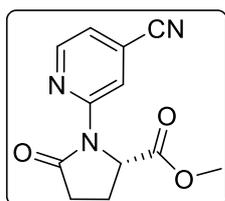
2.1.1. Acoplamiento

2.1.1.1. Vía S_NAr

Sobre una solución de (*S*)-piroglutamato de metilo (274 mg, 1.86 mmol) en DMF (3 mL) se añadió NaH (89 mg al 60% en aceite, 2.23 mmol) bajo agitación vigorosa. Después de 15 minutos bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 2-cloro-4-cianopiridina (520 mg, 3.72 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 12 h, y tras dejar enfriar se diluyó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (90 mL). Se extrajo con DCM (2 x 60 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera (60 mL), se secó, filtró y evaporó a alta temperatura para lograr quitar cuanto más DMF posible. Tras columnar (DCM a DCM/MeOH 9:1) no se detectó el producto deseado.

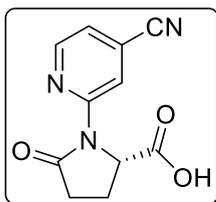
2.1.1.2. Vía un acoplamiento de tipo Ullmann

En un matraz de reacción se pesaron los reactivos: (*S*)-piroglutamato de metilo (200 mg, 1.35 mmol), 2-cloro-4-cianopiridina (286 mg, 2.03 mmol), CuI (51 mg, 0.27 mmol), K₂CO₃ (373 mg, 2.70 mmol, triturado) y (1*S*,2*S*)-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (77 mg, 0.54 mmol). Se añadió dioxano (4 mL) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. Tras dejar enfriar se filtró (Celite) arrastrando con EtOAc (15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se llevó a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 97:3) para así obtener el producto deseado (72 mg, 22%).



(S)-31. Aceite incoloro. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.48. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.83 (dt, J = 17.3, 9.7 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 17.4, 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.57 – 2.41 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 174.8, 172.2, 151.5, 148.5, 122.0, 120.8, 116.6, 116.5, 59.4, 52.7, 31.8, 22.0. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3145, 3107, 3078, 2955, 2926, 2480, 2233, 1742, 1715, 1407. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 246.0863, encontrada 246.0868. $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃, c = 1, isómero *S*): -37.6°.

La reacción se llevó a cabo a mayor escala (517 mg de piroglutamato de metilo, 3.51 mmol en 10 mL de dioxano anhidro) y manteniendo los equivalentes del resto de reactivos utilizados con anterioridad. Tras 18 h a 110 °C, se filtró sobre Celite arrastrando con EtOAc. Se llevó a sequedad y el crudo se disolvió de nuevo en EtOAc (50 mL) para ser lavado con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL). Tras secar (MgSO₄), filtrar y evaporar la fase orgánica, el crudo se purificó de igual manera que con anterioridad para obtener el producto (*S*)-**31** puro (512 mg, 60%). Por su parte, la fase acuosa básica se acidificó hasta pH < 4 con ácido clorhídrico y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL), que tras ser secado (MgSO₄) y evaporado reveló la presencia del producto de hidrólisis **30** (98 mg, 12%).



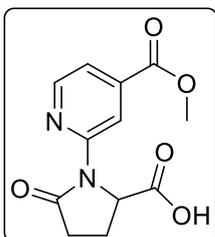
(S)-30. Sólido amarillento. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (dt, $J = 1.5$, 0.8 Hz, 1H), 8.45 (dt, $J = 5.1$, 0.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 5.09 (ddd, $J = 9.6$, 2.7, 0.7 Hz, 1H), 2.92 – 2.77 (m, 1H), 2.70 (ddd, $J = 17.5$, 9.3, 3.2 Hz, 1H), 2.58 – 2.46 (m, 1H), 2.30 (ddt, $J = 13.1$, 9.9, 3.2 Hz, 1H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 175.0, 151.4, 148.6, 122.2, 121.1, 116.7, 116.6, 59.3, 31.9, 22.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3107, 3034, 2970, 2932, 1698, 1546, 1410. **HRMS** (ESI-, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{H}]^-$ 230.0571, encontrada 230.0578. $[\alpha]_D^{25}$ (metanol, $c = 0.5$, isómero S): +14.8°.

2.1.1.3. Prueba adicional: acoplamiento con ácido (S)-piroglutámico

Partiendo del ácido piroglutámico (174 mg, 1.35 mmol), 2-cloro-4-cianopiridina (286 mg, 2.03 mmol), CuI (51 mg, 0.27 mmol), K_2CO_3 (560 mg, 4.05 mmol, triturado) y (1S,2S)-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (77 mg, 0.54 mmol), la reacción se llevó a cabo como en dioxano a 100 °C. Tras 18 horas de reacción se detectó sólo trazas de producto.

2.1.2. Hidrólisis

- a) Una muestra del éster metílico (S)-**31** (300 mg, 1.26 mmol) se agitó durante 6 h con K_2CO_3 (349 mg, 2.53 mmol) en una mezcla MeOH/agua (2:1, 9 mL) a t.a. Tras evaporar el MeOH, el crudo se diluyó con agua (20 mL) y lavó con DCM (2 x 10 mL), se acidificó a $\text{pH} < 4$ y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Tras secar la fase orgánica, filtrarla y evaporar el disolvente se obtuvo una mezcla de los compuestos (S)-**30** (52 mg, 18% calculado por RMN de ^1H) y **30a** (148 mg, 44% calculado por RMN de ^1H).



30a. Sólido amarillento. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (dt, $J = 1.4$, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (dt, $J = 5.2$, 0.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 5.2$, 1.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 9.0$, 2.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.92 – 2.78 (m, 1H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 2.55 – 2.27 (m, 2H). **LRMS** (ESI-, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{H}]^-$ 263.1, encontrada 263.1.

- b) El éster metílico (S)-**31** (75 mg, 0.29 mmol) se disolvió en MeOH (3 mL) a 0 °C previamente a la adición de una solución de NaOH en MeOH (114 μL de una solución 100 mg/mL, 0.29 mmol). Tras 4 horas el seguimiento por CCF (DCM/MeOH 97:3) no mostraba cambio por lo que se retiró el baño y se dejó toda la noche reaccionando a t.a. El disolvente se cambió por DCM (10 mL), y se extrajo con agua (3 x 5 mL). La fase orgánica se llevó a sequedad revelando la presencia de material de partida y el compuesto **30a** en proporción 1:1 (25 mg totales). La fase acuosa se acidificó (con ácido cítrico al 5%) y extrajo con EtOAc (5 x 5 mL). Los combinados orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , filtraron y evaporaron obteniendo una mezcla 1:1 del producto y el subproducto **30a** (67 mg totales, 31 mg de producto calculado por RMN, 47%).
- c) En dos pruebas en paralelo se calentó el compuesto (\pm)-**31** (16 mg, $6.5 \cdot 10^{-2}$ mmol) en una mezcla THF/agua 1:1 (con y sin *p*TsOH, 17 mg, $8.9 \cdot 10^{-2}$ mmol) a 80 °C. Tras 6 h, el análisis de ambos crudos mostraba que el material de partida quedaba intacto.
- d) Se calentó el compuesto (S)-**31** (16 mg, $6.5 \cdot 10^{-2}$ mmol) en una mezcla THF/agua 1:1 (1 mL) a 85 °C durante 18 h, añadiendo un equivalente de NaOH. Tras el *work-up* se obtuvo el producto (S)-**30** ligeramente impuro (rendimiento máximo calculado por RMN de ^1H del 73%).

- e) Se calentó a reflujo el éster metílico (*S*)-**31** (32 mg, 0.13 mmol) en THF/HCl 1N durante 10 horas. Tras el *work-up* se obtuvo el producto impurificado con lo que por espectrometría de masas mostraba ser el producto de hidrólisis del nitrilo a amida (**30b**).

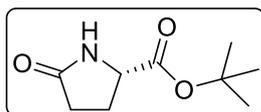
2.2. Reacciones con piroglutamato de *terc*-butilo

2.2.1. Obtención del piroglutamato de *terc*-butilo **32** por esterificación

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (55 μ L por mmol de ácido carboxílico) bajo agitación vigorosa sobre una suspensión de MgSO₄ anhidro (4 eq) en DCM (4 mL/mmol de ácido). Tras 15 minutos de agitación se añadieron ácido (*S*)-piroglutámico y *terc*-butanol (5 eq). Tras el tiempo especificado a t.a., se añadió poco a poco solución acuosa saturada de NaHCO₃ (7.5 mL/mmol de ácido) y se agitó hasta la disolución total del MgSO₄. Tras separar las fases, la orgánica se lavó con salmuera, se secó, filtró y evaporó para obtener el producto deseado sin necesidad de purificación.

A escala de 300 mg de ácido (*S*)-piroglutámico (2.32 mmol), tras 48 h se obtuvo el producto puro (135 mg, 31%).

A mayor escala, utilizando el ácido (\pm)-piroglutámico (1.29 g, 10.00 mmol), tras 18 horas de reacción a t.a. se obtuvo el éster (\pm)-**32** (681 mg, 37%).



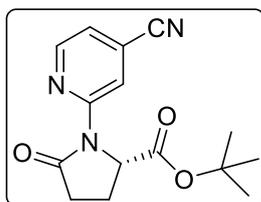
(S)-32. Sólido blanco, p.f. ($^{\circ}$ C) = 104-106. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.35. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.96 (s, 1H), 4.12 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 2.49 – 2.27 (m, 3H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 1.47 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl₃) δ 178.1, 171.2, 82.3, 56.2, 29.5, 28.0, 24.9. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3258, 2988, 2967, 1732, 1674. **HRMS** (ESI⁻, m/z): calculada para [M+H]⁺ 186.1125, encontrada 186.1120. $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃, c = 0.5, isómero *S*): +5.8 $^{\circ}$.

2.2.2. Acoplamiento

En un matraz de reacción se pesaron todos los reactivos: (*S*)-piroglutamato de *terc*-butilo (129 mg, 0.71 mmol), 2-cloro-4-cianopiridina (145 mg, 1.05 mmol), CuI (27 mg, 0.14 mmol), K₂CO₃ (194 mg, 1.39 mmol, triturado) y (1*S*,2*S*)-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (40 mg, 0.28 mmol). Tras añadir dioxano anhidro (2.5 mL) la mezcla se calentó a 110 $^{\circ}$ C durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras dejar enfriar se filtró (Celite) arrastrando con EtOAc (10 mL). Se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y llevó a sequedad. Tras purificar mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/EtOAc 97:3) se obtuvo el producto deseado (66 mg, 32%).

La reacción se repitió triplicando la escala, manteniendo temperatura, tiempo y *work-up*. Tras la columna se obtuvo el producto puro (350 mg, 58%).

Partiendo del éster racémico (\pm)-**32** (250 mg, 1.35 mmol), 2-cloro-4-cianopiridina (282 mg, 2.03 mmol), CuI (52 mg, 0.27 mmol), K₂CO₃ triturado (374 mg, 2.71 mmol) y (1*S*,2*S*)-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (77 mg, 0.54 mmol) en dioxano anhidro (5 mL), tras 24 horas de reacción a 110 $^{\circ}$ C se aisló el producto mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/EtOAc 97:3, 272 mg, 75%).



(S)-33. Sólido amarillo, p.f. ($^{\circ}$ C) = 99-101. R_f (DCM/EtOAc 97:3) = 0.50. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.80 (dt, J = 17.5, 9.6 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 17.5, 9.6, 3.5 Hz, 1H), 2.44 (dq, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.14 (ddt, J = 13.2, 9.6, 3.5 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 170.8, 151.7, 148.4, 121.9, 120.8, 116.7, 116.6, 82.2, 60.3, 31.9, 28.0, 21.9. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3142, 2923, 2851, 2361, 2329, 1731, 1711, 1592. **HRMS** (ESI⁻, m/z):

calculada para $[M+H]^+$ 288.1343, encontrada 288.1341. **HPLC** (columna Chiralcel OD-H, hexano/IPA, 50:50, 0.6 mL/min): 7.87 min (S), 8.58 min (R). $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl_3 , $c = 1$, isómero S): -38.1° .

2.2.3. Hidrólisis

Una solución del éster (S)-**33** (50 mg, 0.17 mmol) en DCM anhidro (0.5 mL) se trató con TFA (0.17 mL, 2.26 mmol) y Et_3SiH (0.07 mL, 0.44 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 24 h a t.a., se evaporó el disolvente y el residuo se trituró con Et_2O (0.5 mL). El sólido amarillento resultante se filtró al vacío, se lavó con más éter y se secó para así obtener el producto de hidrólisis deseado (S)-**30** (17 mg, 42%).

Se repitió la reacción a mayor escala (300 mg del éster quiral, 1.04 mmol), manteniendo la proporción de reactivos. Se obtuvo el producto puro tras 17 horas (192 mg, 80%).

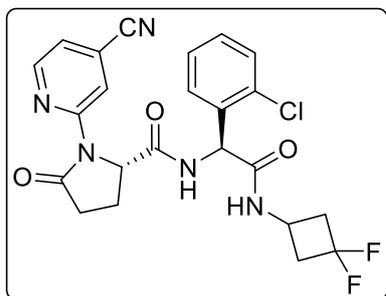
Con el análogo racémico (\pm)-**33** (79 mg, 0.28 mmol) se procedió a la hidrólisis con TFA (275 μL , 3.58 mmol) y trietilsilano (110 μL , 0.69 mmol), dejando reaccionar la mezcla en DCM anhidro (1 mL) durante 18 h. Tras el *work-up* ya descrito, se obtuvo el ácido (\pm)-**30** sin necesidad de purificación (62 mg, 98%).

3. REACCIONES ENTRE AMBOS FRAGMENTOS

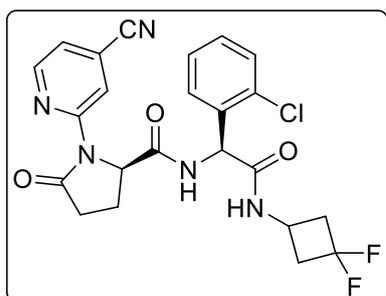
3.1. Acoplamiento de los fragmentos 30 y 24

3.1.1. Utilizando los presuntos enantiómeros (S)-30 y (S)-24

- a) Una muestra del ácido (S)-**30** (50 mg, 0.22 mmol) y la amina (S)-**24** (59 mg, 0.22 mmol) se disolvieron en DCM anhidro (1 mL) junto a EDC·HCl (83 mg, 0.43 mmol) y HOAt (29 mg, 0.22 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras añadir DIPEA anhidra (0.13 mL, 0.76 mmol) la mezcla se dejó reaccionar a t.a. durante 72 horas. Tras diluir a 10 mL con DCM, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 5 mL) y solución de ácido cítrico al 5% (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó (MgSO_4), filtró y evaporó. Tras purificar vía cromatografía en columna (DCM/MeOH 98:2) se obtuvieron los diastereómeros (S,S)-**34** y (R,S)-**34** en relación 1:1 (69 mg totales, 66%). Isómeros comprobados por HPLC quiral, columna Chiralcel OD-H, hexano/IPA 70:30 0.8 mL/min).



(S,S)-34. Sólido blanco. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.36. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 5.96 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 3H), 2.59 (ddd, $J = 17.6, 9.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.50 – 2.26 (m, 3H), 2.22 – 2.14 (m, 1H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, ácido acético- d_4) δ 178.6, 174.2, 171.6, 152.4, 149.6, 134.8, 134.7, 131.2, 131.1, 130.2, 128.4, 123.0, 122.3, 119.6 (dd, $J = 281.3, 269.6$ Hz), 117.9, 117.3, 62.0, 55.4, 42.9 (td, $J = 23.4, 4.9$ Hz), 36.2 (dd, $J = 18.1, 6.8$ Hz), 32.5, 29.9, 23.5. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3281, 3110, 3073, 2964, 2917, 1711, 1652, 1549, 1413. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[M+H]^+$ 488.1, encontrada 488.2. **HPLC** (columna Chiralcel OD-H, hexano/IPA, 70:30, 0.8 mL/min): 6.17 min. $[\alpha]_D^{25}$ (metanol, $c = 0.5$, isómero S,S): $+63.5^\circ$.



(R,S)-34. Sólido blanco. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.33. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 8.29 (dt, $J = 5.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.17 (dt, $J = 5.2, 1.0$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 1H), 3.02 – 2.86 (m, 3H), 2.61 (ddd, $J = 17.5, 9.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, ácido acético- d_4) δ 178.6, 174.0, 171.5, 152.4, 149.4, 135.0, 134.6, 131.1, 131.0, 130.5, 128.3, 122.9, 122.2, 119.7 (dd, $J = 281.1, 269.8$ Hz), 117.7, 117.3, 61.8, 55.7, 42.9 (t, $J = 23.3$ Hz), 36.2 (dd, $J = 18.0, 6.8$ Hz), 32.6, 32.5, 22.9. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3278, 3107, 3062, 2951, 2917, 1713, 1650, 1549, 1413. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.1, encontrada 488.2. **HPLC** (columna Chiralcel OD-H, hexano/IPA, 70:30, 0.8 mL/min): 8.61 min. $[\alpha]_D^{25}$ (metanol, $c = 0.5$, isómero R,S): $+31.1^\circ$.

- b) La reacción se repitió manteniendo todos los reactivos, pero cambiando EDC·HCl por HATU como agente de acoplamiento (165 mg, 0.43 mmol). Se dejó reaccionar la mezcla a t.a. durante 18 h. Tras la cromatografía en columna se obtuvo la mezcla de isómeros (relación 3:2, 98 mg totales, 77%).
- c) A la misma escala, utilizando DIC (41 mg, 0.32 mmol) y HOBT (33 mg, 0.22 mmol), sin necesidad de base, en 6 h y tras la purificación se obtuvieron los isómeros en relación 3:2 (68 mg totales, 64 %).

3.1.2. Utilizando los racémicos (\pm)-30 y (\pm)-24

Se replicaron las condiciones y cantidades **a)** del apartado anterior, utilizando los racémicos (\pm)-30 y (\pm)-24 para obtener la mezcla de los 4 isómeros tras 18 h de reacción (comprobado por HPLC con columna quiral, 60 mg, 60%).

3.1.3. Utilizando (\pm)-24 y el presunto enantiómero (S)-30

En las mismas condiciones que el caso anterior, se hicieron reaccionar (S)-30 y (\pm)-24, obteniendo la mezcla de los 4 isómeros (comprobado por HPLC con columna quiral, 74 mg, 70%).

3.1.4. Utilizando (\pm)-30 y el presunto enantiómero (S)-24

En las mismas condiciones que el caso anterior, se hicieron reaccionar (\pm)-30 y (S)-24 obteniendo la mezcla de los 2 diastereómeros en relación 1:1 (comprobado por HPLC con columna quiral, 42 mg, 40%).

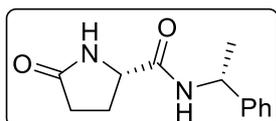
3.2. Intento de arilación de los diastereómeros

Una mezcla 1:1 de (S,S)-34 y (R,S)-34 (50 mg, 0.10 mmol), Br,F-pyr (27 mg, 0.15 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 10 mol%), XantPhos (6 mg, 10 mol%) y Cs_2CO_3 (66 mg, 0.20 mmol) se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno en dioxano anhidro (5 mL). La mezcla se dejó reaccionar 16 h a 80 °C. Una vez frío se filtró a través de Celite arrastrando con EtOAc (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 3 mL), se secó (MgSO_4), filtró y evaporó. El RMN de ^1H del crudo mostraba material de partida sin reaccionar.

3.3. Intentos de condensación del fragmento 26 con ácido piroglutámico

3.3.1. Reacción de control con (*R*)-(+)-1-feniletilamina

A una disolución de ácido (*S*)-piroglutámico (100 mg, 0.78 mmol), (*R*)-(+)-1-feniletilamina (78 mg, 0.65 mmol), EDC·HCl (149 mg, 0.78 mmol) y HOAt (88 mg, 0.65 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se le añadió DIPEA anhidra (140 μ L, 0.78 mmol) y se dejó reaccionar a t.a. durante 4.5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras lavar con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y solución de ácido cítrico al 5% (5 mL), la fase orgánica se secó (MgSO₄), filtró y evaporó. El RMN de ¹H del crudo reveló la presencia de un único compuesto ((*S,R*)-**36**, (*S*)-5-oxo-*N*-((*R*)-1-feniletil)pirrolidina-2-carboxamida, 103 mg, 69%).



(*S,R*)-36. Sólido amarillo. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.31. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 5H), 5.07 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 4.11 (ddd, J = 8.8, 5.0, 1.1 Hz, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.45 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 179.7, 171.4, 143.2, 128.7, 127.4, 126.2, 57.3, 48.9, 29.5, 25.7, 21.8.

3.3.2. Condensación entre los sustratos de interés

- La amina (\pm)-**26** (12 mg, $3.25 \cdot 10^{-2}$ mmol), ácido (*S*)-piroglutámico (5 mg, $3.90 \cdot 10^{-2}$ mmol), EDC·HCl (7.5 mg, $3.90 \cdot 10^{-2}$ mmol) y HOAt (4.4 mg, $3.25 \cdot 10^{-2}$ mmol) se disolvieron en DCM anhidro (0.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 2 horas a t.a. sin mostrar cambios significativos por CCF (DCM/MeOH 98:2), se añadió DIPEA anhidra (7 μ L, $3.90 \cdot 10^{-2}$ mmol). A las 4 horas no se observaban cambios por CCF, por lo que se añadió medio equivalente más de ácido, de agente de acoplamiento y de base. Tras toda la noche a t.a., se diluyó con DCM (4 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (4 mL) y solución de ácido cítrico al 5% (4 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), filtró y evaporó recuperando el material de partida sin reaccionar.
- Tampoco funcionó cuando se realizó con las mismas cantidades de (\pm)-**26**, ácido (*S*)-piroglutámico y HOAt, además de HATU (14.8 mg, $3.90 \cdot 10^{-2}$ mmol) como agente de acoplamiento, añadiendo la DIPEA (14 μ L, $7.80 \cdot 10^{-2}$ mmol) una vez ya estaba todo solubilizado en DMF anhidra (0.5 mL). Tras toda una noche a t.a. se recuperó el material de partida.
- Partiendo de (\pm)-**26** (60 mg, 0.16 mmol), ácido (*S*)-piroglutámico (31 mg, 0.24 mmol), EDC·HCl (47 mg, 0.24 mmol) y DMAP (10 mg, $8.1 \cdot 10^{-2}$ mmol), se pesaron todos los reactivos y bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron en DCM anhidro (2 mL). El seguimiento mediante CCF no reveló ningún avance en la reacción, por lo que se paró a las 5 horas, pudiendo recuperar el material de partida tras el *work-up* habitual.

3.3.3. Condensación en presencia de ortosilicato de tetrametil (TMOS)

3.3.3.1. Reacción de control con (*R*)-(+)-1-feniletilamina

Ácido (*S*)-piroglutámico (645 mg, 5.00 mmol), (*R*)-(+)-1-feniletilamina (606 mg, 5.00 mmol) y TMOS (1.86 mL, 12.50 mmol) se llevaron a reflujo en tolueno (8.15 mL) bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Tras dejar enfriar se eliminó el disolvente. La pasta restante se diluyó con THF (25 mL) y se añadió una solución acuosa de K₂CO₃ (75 mL, 0.3 M). Se añadió entonces NaCl hasta la saturación, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con THF (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO₄), filtrados y evaporados para así obtener el producto (*S,R*)-**36** como único diastereómero (1.12 g de crudo, rendimiento > 90% según RMN).

3.3.3.2. Reacción con los sustratos de interés

Siguiendo las condiciones descritas para la reacción de control, se probó la reacción entre la amina (\pm)-**26** (40 mg, 0.11 mmol), ácido (S)-piroglutámico (14 mg, 0.11 mmol) y TMOS (42 μ L, 0.21 mmol) sin éxito; no se detectó la formación de producto.

3.4. Pruebas de activación del ácido piroglutámico

3.4.1. Activación vía cloruro de ácido

Una suspensión de ácido (S)-piroglutámico (500 mg, 3.87 mmol) en DCM anhidro (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo. Al matraz, provisto de un burbujeador, se añadió DMF anhidra (3 gotas) y (COCl)₂ recién destilado (365 μ L, 4.26 mmol) gota a gota. Una vez finalizada la adición se dejó alcanzar la t.a. y se permitió reaccionar durante 2.5 h. Se evaporó el disolvente (rotavapor con trampa de base), para obtener el cloruro de ácido.

A una solución de (R)-(+)-1-feniletamina (53 mg, 0.44 mmol) en DCM anhidro (3 mL) enfriada en un baño de hielo se le añadió trietilamina (123 μ L, 0.88 mmol) y el presunto cloruro de ácido recién preparado (90 mg, 0.61 mmol) en DCM anhidro (0.5 mL). Tras dos horas a t.a. la disolución se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 2 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El RMN del crudo mostraba señales desdobladas, indicando la presencia de diastereómeros.

En un segundo intento se probó a hacer la activación y el acoplamiento seguidos. Sobre una solución del ácido (100 mg, 0.78 mmol) en DCM anhidro (4 mL) enfriada a 0 °C se añadió una gota de DMF anhidra y cloruro de oxalilo (73 μ L, 0.85 mmol) gota a gota. Tras 2 horas manteniendo la temperatura se añadió NEt₃ gota a gota (98 μ L, 0.70 mmol) hasta la disolución total del sólido y se dejó reaccionar por media hora más a 0 °C. Se añadió entonces la amina (94 mg, 0.78 mmol, disuelta en 1 mL DCM anhidro) y trietilamina (109 μ L, 0.78 mmol), y la mezcla se dejó reaccionar 3 h a t.a. Tras el *work-up*, el RMN del crudo seguía mostrando desdoblamiento de señales correspondientes a los dos diastereómeros formados.

3.4.2. Activación vía fluoruro de ácido

Sobre una muestra de ácido (S)-piroglutámico (100 mg, 0.78 mmol) y BTFFH (hexafluorofosfato de fluoro-*N,N,N',N'*-bis(tetrametilen)formamidinio, 282 mg, 0.89 mmol) en DCM anhidro (3.5 mL) se añadió DIPEA anhidra poco a poco (0.48 mL, 2.68 mmol). La suspensión se dejó agitando una hora a t.a. bajo atmósfera de nitrógeno antes de la adición de (R)-(+)-1-feniletamina (72 mg, 0.59 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un vial sellado durante 6 h, y tras dejar enfriar se añadió agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se llevaron a sequedad en el rotavapor. El RMN del crudo mostraba poco producto, y aparentemente volvía a haber señales desdobladas por la presencia de diastereómeros.

Se repitió la reacción cambiando el orden de adición, pero manteniendo las cantidades: primero se añadió la base sobre el ácido y una vez estaba todo disuelto se añadió BTFFH. Tras media hora se añadió la amina, y de nuevo se calentó a 80 °C durante 6 h. El RMN del crudo mostraba el mismo aspecto que con anterioridad.

3.5. Intentos de condensación del fragmento 28 con ácido piroglutámico

3.5.1. Con agente de acoplamiento

Una solución de ácido (S)-piroglutámico (25 mg, 0.19 mmol), EDC·HCl (37 mg, 0.19 mmol) y DMAP (8 mg, $6.5 \cdot 10^{-2}$ mmol) en DMF anhidra (0.5 mL) se dejó 15 minutos en agitación a t.a. antes de añadir la amina arilada (\pm)-**28** (50 mg en 0.5 mL de DMF anhidra, 0.13 mmol). Tras 18 h, la CCF no mostraba ningún avance, por lo que se realizó el *work-up* habitual, recuperando el material de partida.

Partiendo de la misma cantidad de (\pm)-**28**, se disolvió juntamente con ácido (S)-piroglutámico (17 mg, 0.13 mmol) y HATU (59 mg, 0.16 mmol) en DMF anhidra (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras la adición de DIPEA anhidra (68 μ L, 0.39 mmol) la mezcla se dejó reaccionar a t.a., y la reacción se paró tras 6 horas debido a que no mostraba ningún avance por CCF. Tras el *work-up* se confirmó la ausencia de producto.

3.5.2. Con el cloruro de ácido

Sobre una solución de ácido (S)-piroglutámico (27 mg, 0.21 mmol) en THF anhidro (0.3 mL) enfriada a 0 °C se añadió gota a gota SOCl₂ (15 μ L, 0.21 mmol). Se retiró el baño y la mezcla se dejó reaccionar 90 minutos a t.a., tras lo cual se evaporó el disolvente. El cloruro de ácido, disuelto en THF anhidro (0.5 mL), se añadió gota a gota sobre una solución a 0 °C de la amina arilada (\pm)-**28** (72 mg, 0.19 mmol) y piridina (15 μ L, 0.19 mmol) en THF anhidro (2 mL). La mezcla se dejó reaccionar 2 horas a t.a. sin cambio. Tras calentar a 60 °C durante 3 h el seguimiento mediante CCF tampoco mostraba ningún avance por lo que se paró la reacción, y se realizó el *work-up* confirmándose la ausencia de producto.

3.5.3. Con ácido butilborónico

Una solución de ácido (S)-piroglutámico (26 mg, 0.20 mmol), ácido butilborónico (4 mg, 25 mol%) y tamiz molecular activado (300 mg, 4 Å) en DCM anhidro (5 mL) se mantuvo en agitación vigorosa en un matraz provisto de un refrigerante durante 15 min. Se añadió el compuesto (\pm)-**28** (65 mg, 0.17 mmol) disuelto en DCM anhidro (0.5 mL). La mezcla se dejó reaccionar durante el fin de semana a 45 °C. Tras dejar enfriar, se filtró sobre Celite y se lavó con HCl 1 M (5 mL) y KOH 1 M (5 mL). El crudo obtenido tras secar (MgSO₄), filtrar y evaporar la fase orgánica reveló ser material de partida intacto.

3.6. Estudios sobre la reactividad de las aminas ariladas

3.6.1. Pruebas de desprotonación cinética de la amina 28

Sobre una solución de LDA en THF anhidro ($5.7 \cdot 10^{-2}$ mmol en 0.5 mL) enfriada a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió la amina arilada **28** (20 mg en 0.5 mL de THF anhidro, $5.2 \cdot 10^{-2}$ mmol) y se mantuvo la temperatura. Tras media hora se añadió agua deuterada (23 μ L) y se retiró el baño para que la reacción se atemperase. Una vez a t.a. se dejó 10 minutos más y se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL). Se extrajo con DCM (3 x 3 mL) y la fase orgánica se secó (MgSO₄), filtró y evaporó. El RMN de ¹H no mostraba la desaparición de ninguna señal.

Se repitió sintetizando el LDA *in situ*: sobre una solución de diisopropilamina (8 μ L) en THF anhidro (0.2 mL) enfriada a -78 °C se añadió BuLi (25 μ L de solución 2.27 M) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 20 minutos a esa temperatura se añadió la amina y se reprodujeron las condiciones arriba descritas, con el mismo resultado.

Repitiendo la prueba tal y como se hizo en primer lugar, pero evaporando directamente después de añadir D₂O, se comprobó la deuteración parcial de ambos nitrógenos (en una extensión del 40% cada uno).

3.6.2. Pruebas de acetilación

3.6.2.1. Acetilación de la amina arilada con N-óxido de piridina (**28**)

Sobre una solución de (±)-**28** (47 mg, 0.12 mmol) y DMAP (3 mg, 20 mol%) en THF anhidro (0.5 mL) a 0 °C se añadieron NEt₃ (34 µL, 0.24 mmol) y cloruro de acetilo (26 µL, 0.36 mmol). La reacción se dejó en agitación a t.a. durante todo un fin de semana, tras lo cual se diluyó con DCM (10 mL) y lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 5 mL). El crudo reveló ser material de partida sin acetilar.

3.6.2.2. Acetilación de la amina arilada sin N-óxido de piridina (**26**)

Sobre una solución de (±)-**26** (50 mg, 0.14 mmol) y DMAP (3.2 mg, 20 mol%) en DCM anhidro (0.5 mL), enfriada a 0 °C, se añadieron NEt₃ (38 µL, 0.27 mmol) y cloruro de acetilo (19 µL, 0.27 mmol). La reacción se dejó en agitación a t.a. durante 7 horas sin cambio apreciable por CCF, por lo que se añadió más trietilamina (57 µL, 3 eq) y cloruro de acetilo (29 µL, 3 eq). Tras 14 horas no se observó ningún cambio, por lo que se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 5 mL). El crudo reveló ser material de partida sin acetilar.

Se realizó una segunda prueba en tolueno anhidro calentando a 80 °C durante 14 h, y añadiendo de primeras el total de reactivos arriba descrito. Tampoco condujo al producto N-acetilado.

3.6.2.3. Acetilación de la amina sin arilar

Sobre una solución de (±)-**24** (50 mg, 0.18 mmol) y DMAP (4.5 mg, 20 mol%) en DCM anhidro (1 mL), enfriada a 0 °C, se añadieron NEt₃ (128 µL, 0.91 mmol) y cloruro de acetilo (64 µL, 0.91 mmol). La reacción se dejó en agitación a t.a. durante 4 h, observándose la aparición de un precipitado blanco. Tras diluir con DCM (10 mL) y lavar con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 5 mL), la fase orgánica se secó, filtró y evaporó obteniendo cuantitativamente el compuesto acetilado **24Ac**.

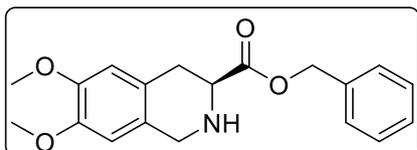
3.6.2.4. Prueba mixta de acetilación de la amina arilada **26** y la amina primaria **24**

Sobre una solución de (±)-**26** (50 mg, 0.14 mmol) y DMAP (3.2 mg, 20 mol%) en CDCl₃ (1.5 mL, neutralizado) enfriada a 0 °C, se añadieron NEt₃ (95 µL, 0.68 mmol) y cloruro de acetilo (48 µL, 0.68 mmol). La mezcla se dejó en agitación 3 horas a t.a., tras lo cual se retiró una pequeña alícuota para realizar un control RMN de ¹H. No se detectó producto de acetilación. Se calentó el resto a 50 °C durante 4 h y se retiró otra alícuota, mostrando el mismo resultado. Se añadió entonces la amina (±)-**24** (20 mg, 7.2·10⁻² mmol) y tras una hora a t.a. toda se había convertido en el compuesto **24Ac**.

CAPÍTULO 3. Síntesis de un compuesto derivado de un fármaco mediante la bencilación de anillos aromáticos

1. REACCIONES SIN PROTECCIÓN DEL GRUPO AMINO

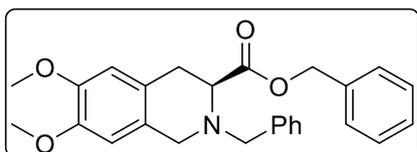
Cuando fue requerido trabajar con el aminoéster neutralizado, una muestra de **1409-HCl** fue suspendida en DCM (10 mg/mL) y bajo agitación vigorosa se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (la mitad de volumen del DCM añadido). Tras 5 minutos, o una vez disuelto todo el sólido, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con DCM (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron para obtener el producto **1409** puro (rendimientos entre 95% y cuantitativo).



1409. Aceite incoloro. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.45. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.33 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.25 – 5.16 (m, 2H), 4.04 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 16.0, 4.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 16.0, 9.8 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 153.8, 152.4, 136.1, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 127.1, 106.0, 105.8, 67.5, 65.5, 56.4, 56.4, 29.8. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 328.1, encontrada 328.0.

1.1. Alquilación

Una muestra de **1409** (100 mg, 0.28 mmol) se calentó a reflujo en tolueno (5 mL) junto a *p*TSOH (16 mg, 8.3·10⁻² mmol). Una vez caliente se añadió gota a gota cloruro de bencilo (95 μ L, 0.83 mmol). Tras 2 horas se volvió a añadir la misma cantidad de cloruro de bencilo pues no se detectaba su presencia por CCF. Se detuvo la calefacción después de 6 horas totales a reflujo, y el disolvente se cambió por DCM (10 mL). Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se dejó bajo agitación hasta la desaparición de precipitado. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo una vez con DCM (5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se llevó a sequedad, obteniéndose una mezcla de **1409**, cloruro de bencilo y el compuesto *N*-bencilado **38**.



38. Aceite incoloro. R_f (DCM/MeOH 96:4) = 0.85. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.26 (m, 10H), 6.57 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 – 3.75 (m, 4H), 3.15 (dd, J = 16.1, 5.9 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 10.5, 4.5 Hz, 1H).

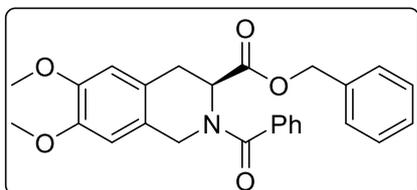
1.2. Acilación de Friedel-Crafts

1.2.1. Con AlCl₃

1.2.1.1. Pruebas iniciales

Sobre una solución (enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno) de **1409** (135 mg, 0.41 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se añadió, purgando tras cada adición, AlCl₃ en porciones (66 mg, 0.50 mmol). La espuma amarilla formada se dejó reaccionar 10 minutos manteniendo la temperatura, y sin retirar el baño se añadió gota a gota cloruro de benzoílo (53 μ L, 0.45 mmol). Tras 5 horas a 0 °C la mezcla se abocó sobre una mezcla de agua/HCl conc. (10 mL, 10% en volumen) también a 0 °C. Se separaron las fases y la orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y con agua (2 x 3 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄, filtrar y evaporar la fase orgánica, el crudo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 98:2), obteniéndose el compuesto **39a** (90 mg, 51%).

En otra prueba se suspendió la sal **1409·HCl** (100 mg, 0.28 mmol) en DCM anhidro (3 mL), y tras enfriar a 0 °C se añadió en porciones AlCl_3 (44 mg, 0.33 mmol) purgando tras cada adición. 10 minutos después de la última adición se añadió gota a gota cloruro de benzoílo (35 μL , 0.30 mmol). Tras 5.5 h manteniendo la temperatura se abocó sobre HCl 2 N enfriado a 0 °C bajo agitación vigorosa. Se añadió DCM (10 mL), se separaron las fases y la orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (10 mL). Tras secar, filtrar y evaporar, se obtuvo el compuesto **39a** (60 mg, 50%).



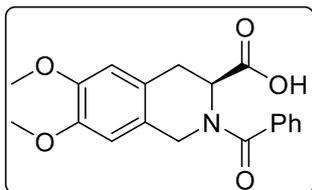
39a. Aceite incoloro. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.60. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3). El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 1.25:1) δ 7.48 – 7.42 (m, 7H), 7.40 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 5H), 7.22 – 7.18 (m, 2H*), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 6.62 (s, 1H* + 1H), 6.55 (s, 1H), 6.37 (s, 1H*), 5.71 (dd, $J = 6.0, 3.6$ Hz, 1H*), 5.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H*), 5.09 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H*), 5.01 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 5.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.61 – 4.40 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H*), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H*), 3.33 – 3.03 (m, 2H* + 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 170.8, 170.3, 149.1, 148.6, 148.2, 132.8, 130.3, 130.1, 129.1, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 127.2, 127.2, 126.6, 114.5, 114.3, 111.4, 111.2, 109.4, 108.9, 68.0, 67.6, 67.4, 67.2, 57.2, 56.6, 56.2, 56.0, 47.9, 30.3, 30.0. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3062, 3027, 2996, 2936, 2831, 1736, 1669, 1511, 1207, 1112. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.1805, encontrada 432.1807.

1.2.1.2. Acilación de la amina: comprobación del resultado obtenido en las pruebas iniciales

Sobre una solución de **1409** (85 mg, 0.26 mmol) en DCM anhidro (2 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron NEt_3 (43 μL , 0.31 mmol) y cloruro de benzoílo gota a gota (33 μL , 0.29 mmol). Tras 2 horas y media a baja temperatura se retiró el baño de hielo, se diluyó la mezcla con DCM hasta 10 mL y se lavó con HCl 1 N (2 x 5 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó (MgSO_4), filtró y llevó a sequedad en el rotavapor obteniéndose el producto de acilación **39a** cuantitativamente.

1.2.1.3. Cambiando el orden de adición

A 0 °C se añadió gota a gota cloruro de benzoílo (130 μL , 1.10 mmol) sobre AlCl_3 (147 mg, 1.10 mmol) en DCM anhidro (2 mL). Una vez disuelto completamente el ácido de Lewis se añadió poco a poco una solución de **1409** en DCM (120 mg en 1 mL, 0.37 mmol), formándose una suspensión instantáneamente. Tras 5.5 h a t.a. se abocó sobre HCl 1 N enfriado a 0 °C (10 mL). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 7 mL), se secaron, filtraron y evaporaron. El crudo no mostraba producto de acilación. La fase acuosa básica de los lavados se acidificó hasta pH 2 y se extrajo con DCM tres veces. En esta fase orgánica se detectó la presencia de ácido benzoico y el producto **40**.



40. Sólido amarillo. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3). El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 1.5:1) δ 7.54 – 7.46 (m, 5H* + 5H), 6.68 (s, 1H*), 6.66 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.40 (s, 1H*), 5.69 (dd, $J = 6.4, 3.6$ Hz, 1H*), 5.21 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.68 – 4.44 (m, 2H* + 1H), 3.86 (s, 3H* + 3H + 3H), 3.76 (s, 3H*), 3.36 – 3.06 (m, 2H* + 2H). **LRMS** (ESI-, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{H}]^-$ 340.4, encontrada 340.3.

1.2.2. Con trifluoruro de boro

Una solución de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (113 μL , 0.92 mmol) en DCM anhidro (0.3 mL) se enfrió a 0 °C antes de añadir gota a gota cloruro de benzoilo (107 μL , 0.92 mmol) y **1409** (100 mg, 0.31 mmol) en DCM anhidro (0.5 mL). Tras hora y media a baja temperatura el análisis por CCF mostraba únicamente la formación del compuesto **39a**, por lo que se detuvo la reacción.

1.3. Bromación

1.3.1. Con NBS

El aminoéster **1409** (36 mg, 0.11 mmol) se disolvió en dioxano anhidro (1.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió durante 1 h una solución de NBS (20 mg, 0.11 mmol en 0.7 mL de dioxano), y la reacción se dejó durante media hora más a t.a. antes de filtrar la suspensión. El sólido resultó ser la sal **1409-HBr** ligeramente impurificada.

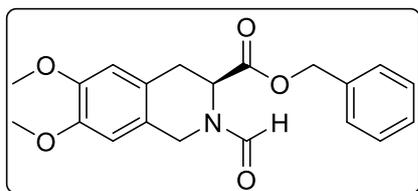
1.3.2. Con Br_2

Sobre una suspensión de **1409-HCl** (30 mg, $8.2 \cdot 10^{-2}$ mmol) en DCE, calentada a 75 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de bromo en DCM anhidro (20 mg, 0.12 mmol en 0.6 mL). Tras hora y media se detuvo la calefacción y una vez frío se añadió solución acuosa saturada de NaHSO_3 (1.5 mL) y de NaHCO_3 (1.5 mL). Se extrajo con DCM (3 x 5 mL) y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), filtró y evaporó. El RMN de ^1H del crudo no mostraba el producto deseado.

1.4. Formilación

1.4.1. Primera prueba

Sobre una suspensión de **1409-HCl** (100 mg, 0.28 mmol) en DMF anhidra (0.5 mL), a 55 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió POCl_3 (28 μL , 0.30 mmol) gota a gota. Tras hora y media se dejó enfriar y bajo agitación se añadió gota a gota KOH 1 M hasta pH neutro, apareciendo un precipitado que fue filtrado (22 mg). Las aguas madre se extrajeron con EtOAc (3 x 5 mL), obteniéndose el mismo compuesto que el precipitado filtrado (25 mg, 47 mg totales de **41a**, 48%).

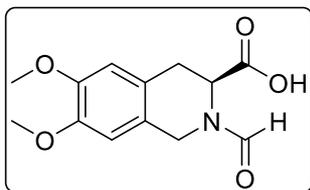


41a. Sólido amarillento. R_f (hexano/EtOAc 7:3 = 0.30). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3). El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 1.1:1) δ 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H*), 7.33 – 7.24 (m, 3H* + 3H), 7.21 – 7.13 (m, 1H* + 1H), 7.11 – 7.07 (m, 1H* + 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56 (s, 1H*), 6.55 (s, 1H*), 6.55 (s, 1H), 5.37 (dd, $J = 6.4, 3.2$ Hz, 1H*), 5.11 (s, 2H), 5.08 (s, 2H*), 4.89 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H*), 4.70 – 4.61 (m, 1H + 1H), 4.50 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H*), 4.36 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H* + 3H), 3.83 (s, 3H*), 3.32 – 3.06 (m, 2H* + 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 173.5, 162.9, 162.4, 162.3, 148.7, 148.4, 137.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.5, 111.6, 111.4, 110.7, 109.9, 109.3, 108.8, 67.7, 67.5, 67.3, 56.0, 55.7, 45.3, 45.2, 30.1, 29.9.

1.4.2. Reacción con el compuesto N-formilado

POCl_3 (13 μL , 0.15 mmol) se añadió gota a gota sobre DMF anhidra (0.2 mL) calentada a 50 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 15 minutos se añadió el compuesto **41a** (47 mg, 0.13 mmol) en DMF (0.3 mL) gota a gota. Una vez finalizada la adición, la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. Se dejó enfriar y se añadió KOH 1 N (7 mL). Se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y la fase orgánica se secó, filtró y evaporó, resultando contener

alcohol bencílico. Se acidificó la fase acuosa a pH 2 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Tras secar (MgSO₄), filtrar y evaporar se obtuvo el subproducto de hidrólisis **41b** impuro (77%).



41b. Sólido amarillo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃). El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 1.16:1) δ 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H*), 6.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H*), 6.59 (s, 1H* + 1H), 5.32 (dd, *J* = 6.9, 3.1 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H*), 4.71 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H*), 4.50 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H*), 3.86 (s, 3H*), 3.85 (s, 3H* + 3H), 3.84 (s, 3H), 3.35 – 3.07 (m, 2H* + 2H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 173.7, 163.3, 162.8, 148.4, 148.2, 148.0, 124.3, 123.4, 123.1, 122.9, 111.7, 111.5, 109.3, 108.8, 56.0, 55.6, 50.3, 45.4, 41.5, 36.9, 31.8, 31.0, 29.8. **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3509, 3414, 3005, 2936, 2894, 2837, 2701, 1723, 1653, 1609, 1501. **LRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 266.1, encontrada 266.0.

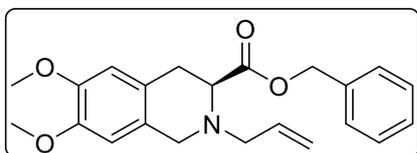
2. REACCIONES CON EL GRUPO AMINO PROTEGIDO: *N*-ALILO

2.1. Protección

Se añadió gota a gota bromuro de alilo (28 μL, 0.32 mmol) sobre una solución de la amina **1409** (100 mg, 0.31 mmol) en THF anhidro (5 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. Tras media hora se retiró el baño de hielo y se mantuvo la agitación a t.a. durante 8.5 h más. La suspensión resultante se filtró; el sólido resultó ser la sal **1409-HBr** (38 mg, 34% respecto al material de partida). Las aguas madres se evaporaron y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 7:3 a 1:1) obteniéndose así el producto **42** puro (32 mg, 29%).

Partiendo de la misma cantidad de amina, añadiendo NaHCO₃ (26 mg, 0.31 mmol) y un mayor exceso de bromuro de alilo (40 μL, 0.46 mmol), la mezcla se dejó reaccionar a 55 °C durante 18 h en THF anhidro. Tras dejar enfriar, se filtró la suspensión (56 mg de **1409-HBr**, 50% respecto al material de partida). El crudo obtenido de las aguas madre se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 7:3) obteniéndose así el producto **42** puro (49 mg, 44%).

Partiendo de **1409-HCl** (100 mg, 0.28 mmol) y NaHCO₃ (46 mg, 0.55 mmol) en THF anhidro (5 mL), se añadió el bromuro de alilo a t.a. (36 μL, 0.41 mmol). La suspensión se calentó a 55 °C durante 18 horas. Tras dejar enfriar se filtró (recuperando 83 mg del material de partida, 83%). El crudo obtenido tras evaporar las aguas madre reveló la presencia de producto, pero en muy baja cantidad.

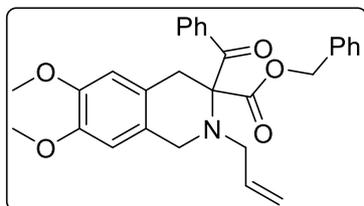


42. Aceite incoloro. *R_f* (hexano/EtOAc 7:3) = 0.75. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.26 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.89 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.24 – 5.14 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.85 – 3.83 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.08 (qd, *J* = 16.1, 5.0 Hz, 2H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 147.6, 147.6, 136.0, 135.5, 128.6, 128.3, 128.1, 126.1, 124.0, 118.2, 111.3, 109.3, 66.1, 59.1, 58.2, 56.0, 56.0, 50.9, 31.2. **LRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 368.2, encontrada 368.1.

2.2. Acilación de Friedel-Crafts

Sobre una solución del compuesto *N*-alilado **42** (50 mg, 0.14 mmol) en DCM anhidro (2 mL) a 0 °C se añadió primero AlCl₃ en porciones (22 mg, 0.16 mmol, purgando tras cada adición) y después cloruro de benzoílo gota a gota (15 μL, 0.15 mmol). La reacción se dejó toda la noche en el baño de hielo, de forma que alcanzó lentamente t.a. Tras 18 h,

la suspensión amarilla se abocó sobre HCl a 0 °C (5 mL al 10% en volumen). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se llevaron a sequedad. El RMN de ¹H del crudo no mostraba material de partida, por lo que se realizó una cromatografía en columna (hexano/EtOAc 7:3). No obstante, lo que se recuperó fue una pequeña cantidad de material de partida. El RMN de ¹H del crudo era compatible con la presencia de 2-alil-3-benzoil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de bencilo (**42a**, inestable).



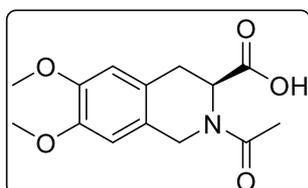
42a. Aceite amarillo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.30 (dq, *J* = 16.9, 8.3, 8.0 Hz, 1H), 5.48 – 5.33 (m, 2H), 5.24 – 5.06 (m, 2H), 4.44 – 4.28 (m, 2H), 3.92 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 16.9, 2.4 Hz, 1H).

3. REACCIONES CON EL GRUPO AMINO PROTEGIDO: ACETAMIDA

3.1. Protección

3.1.1. Acetilación del aminoácido

Una muestra de **1403-HCl** (500 mg, 1.83 mmol) se disolvió en una mezcla de acetona (10 mL) y solución acuosa de NaOH 2 N (7.5 mL). Sobre la mezcla se añadieron simultáneamente y poco a poco cloruro de acetilo (0.26 mL, 3.66 mmol) y NaOH 2 N (2 mL). Tras dos horas se evaporó la acetona y se acidificó la solución restante con HCl 2 N. Se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron resultando en el producto puro (294 mg, 58%).



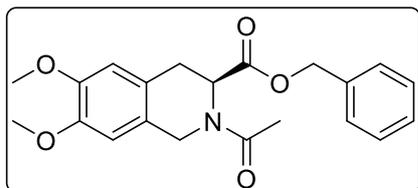
43. Aceite amarillo. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃). El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 2.6:1) δ 6.65 (s, 1H*), 6.63 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.58 (s, 1H*), 5.52 (dd, *J* = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 5.8, 2.7 Hz, 1H*), 4.69 – 4.53 (m, 2H*), 4.41 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H*), 3.84 (s, 3H*), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.31 – 2.97 (m, 2H* + 2H), 2.22 (s, 3H*), 2.16 (s, 3H). **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3357, 3005, 2961, 2936, 2837, 1717,

1672, 1514, 1201. **LRMS** (ESI-, *m/z*): calculada para [M-H]⁻ 278.1, encontrada 278.1.

3.1.2. Acetilación del aminoéster

Sobre una solución de **1409** (250 mg, 0.76 mmol) en DCM anhidro (5 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron trietilamina (140 μL, 0.99 mmol) y cloruro de acetilo destilado (65 μL, 0.92 mmol) gota a gota. La reacción se paró tras dos horas al no detectarse material de partida por CCF (DCM/MeOH 98:2). La solución se diluyó con más DCM (10 mL) y se lavó con HCl 0.02 N (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y llevó a sequedad en el rotavapor para así obtener el producto de protección puro (249 mg, 88%).

A mayor escala, partiendo de **1409** (1.08 g, 3.29 mmol) en 18 mL de DCM anhidro a 0 °C, se añadió trietilamina (0.59 mL, 4.28 mmol) y cloruro de acetilo destilado (0.28 mL, 3.95 mmol) gota a gota. Tras 4 h y el *work-up* antes descrito (multiplicando por 4 los volúmenes) se obtuvo el producto acetilado puro cuantitativamente (1.21 g).



44. Aceite amarillento. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.15. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3). El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 2.5:1 δ 7.29 – 7.25 (m, $3\text{H}^* + 3\text{H}$), 7.10 – 7.04 (m, $2\text{H}^* + 2\text{H}$), 6.58 (s, 1H), 6.57 (s, 1H^*), 6.56 (s, $1\text{H}^* + 1\text{H}$), 5.63 (dd, $J = 5.8, 2.8$ Hz, 1H^*), 5.06 (s, 2H), 5.05 (s, 2H^*), 4.80 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 5.5, 2.8$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H^*), 4.43 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H^*), 3.83 (s, 3H), 3.83 (s, 3H^*), 3.82 (s, 3H), 3.29 – 3.00 (m, $2\text{H}^* + 2\text{H}$), 2.24 (s, 3H^*), 2.14 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 170.9, 148.3, 148.2, 135.7, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 124.2, 123.6, 111.4, 111.0, 109.4, 109.0, 66.9, 56.2, 56.1, 56.0, 51.3, 46.3, 43.6, 31.8, 30.8, 29.8, 22.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 2993, 2958, 2939, 2834, 1736, 1625. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.1, encontrada 370.0.

3.2. Alquilación

3.2.1. Con AlCl_3

- a) *Con el aminoácido.* A una suspensión de AlCl_3 (72 mg, 0.54 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se añadió BnBr bajo atmósfera de nitrógeno (42 μL , 0.36 mmol), observándose el cambio de color de amarillo a naranja. Se añadió entonces el aminoácido protegido **43** (50 mg, 0.18 mmol) en tres porciones; 20 minutos entre adición y adición. Tras 3.5 horas desde la última adición se paró la reacción abocando la mezcla sobre agua fría (5 mL) bajo agitación vigorosa. Se separaron las fases y se extrajo la acuosa con DCM (2 x 5 mL). El crudo obtenido tras secar (MgSO_4), filtrar y evaporar la fase orgánica reveló ser material de partida sin reaccionar.
- b) *Con el aminoéster.* A una suspensión de AlCl_3 (72 mg, 0.54 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se añadió BnBr bajo atmósfera de nitrógeno (42 μL , 0.36 mmol), observándose el cambio de color de amarillo a rojo intenso. Se añadió entonces el aminoéster protegido **44** (50 mg, 0.14 mmol) en tres porciones; 20 minutos entre adición y adición. Tras 3.5 horas desde la última adición se paró la reacción abocando la mezcla sobre agua fría (5 mL) bajo agitación vigorosa. Se separaron las fases y se extrajo la acuosa con DCM (2 x 5 mL). El crudo obtenido tras secar (MgSO_4), filtrar y evaporar la fase orgánica se intentó purificar mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 1:1) pero no se detectó producto ni material de partida.

3.2.2. Con FeCl_3

A una solución del compuesto protegido **44** (50 mg, 0.14 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se le añadió bromuro de bencilo (BnBr, 24 μL , 0.20 mmol) y FeCl_3 (66 mg en tres adiciones cada 10 minutos, 0.41 mmol totales). Tras 4 horas desde el fin de la adición se paró la reacción añadiendo agua (10 mL). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y se evaporó el disolvente dando lugar a los materiales de partida sin reaccionar.

3.2.3. Con perclorato de plata

En atmósfera de nitrógeno se hizo reaccionar el compuesto protegido **44** (50 mg, 0.14 mmol) con BnBr (48 μL , 0.41 mmol) en presencia de AgClO_4 (84 mg, 0.41 mmol) sin disolvente. Tras 3 horas a t.a. la mezcla heterogénea se calentó a 60 °C por 3 horas y luego se calentó a 100 °C 90 minutos más. Se dejó enfriar y el crudo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La fase orgánica se filtró a través de Celite, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El crudo se intentó purificar mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 97:3) sin llegar a detectar producto.

3.2.4. Prueba de estabilidad del grupo protector frente al ácido de Lewis

El compuesto **43** (20 mg, $7.2 \cdot 10^{-2}$ mmol) se enfrió a 0 °C en DCM anhidro (2 mL). Tras la adición de AlCl_3 (9.5 mg, $7.2 \cdot 10^{-2}$ mmol) la mezcla se dejó reaccionar durante una hora manteniendo la temperatura, tras lo cual se abocó sobre agua fría (5 mL). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con DCM (5 mL). El análisis por RMN del crudo obtenido de los extractos orgánicos combinados mostró el material de partida intacto.

De igual manera, se repitió la prueba con el aminoéster **44** (20 mg, $5.4 \cdot 10^{-2}$ mmol) y AlCl_3 (7 mg, $5.4 \cdot 10^{-2}$ mmol). Tras 1 h a 0 °C y el *work-up* arriba descrito, se recuperó el aminoéster ligeramente impurificado (pureza > 95%).

3.3. Acilación de Friedel-Crafts

3.3.1. Acilación del aminoácido protegido

Se añadió gota a gota cloruro de benzoílo (63 μL , 0.54 mmol) sobre AlCl_3 (72 mg, 0.54 mmol) en DCM anhidro (0.5 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez disuelto completamente el ácido de Lewis, esta solución se añadió gota a gota sobre una solución de **43** (50 mg, 0.18 mmol) en DCM anhidro (2 mL) a 0 °C. La adición total duró 30 minutos, y se dejó reaccionar durante hora y media manteniendo la temperatura. La suspensión amarilla se abocó bajo agitación sobre HCl 1 N (5 mL a 0 °C), y tras separar las fases la acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL). El crudo obtenido de los extractos orgánicos combinados mostraba material de partida intacto y subproductos derivados del cloruro de benzoílo.

En otro intento, sobre AlCl_3 (96 mg, 0.72 mmol) en DCM anhidro (1 mL), a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de benzoílo (105 μL , 0.90 mmol). Esta solución se añadió despacio sobre el material de partida **43** (50 mg, 0.18 mmol) en DCM anhidro (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Se dejó enfriar y se realizó el mismo *work-up* que en el caso anterior, con el mismo resultado.

3.3.2. Acilación del aminoéster protegido

Por un lado, se añadió AlCl_3 (14 mg, 0.11 mmol) a una solución del compuesto **44** (20 mg, $5.4 \cdot 10^{-2}$ mmol) en DCM anhidro (1 mL) enfriada a 0 °C. Se purgó con nitrógeno y se dejó reaccionando. Por otro, sobre AlCl_3 (11 mg, $8.1 \cdot 10^{-2}$ mmol) en DCM anhidro (0.5 mL) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de benzoílo (14 μL , 0.13 mmol). Esta disolución se añadió sobre la primera cuando llevaba 15 minutos reaccionando a 0 °C. Tras 2 horas a baja temperatura el análisis por CCF mostraba la presencia de material de partida, por lo que se dejó toda la noche a t.a. antes de abocarlo sobre agua fría (5 mL) bajo agitación. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron, pero el análisis del crudo por RMN de ^1H no mostró la presencia de producto.

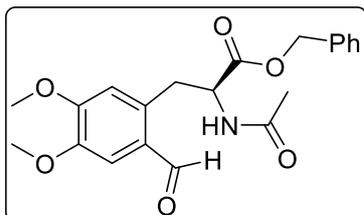
3.4. Formilación

POCl_3 (32 μL , 0.34 mmol) se añadió gota a gota sobre DMF anhidra calentada a 80 °C (0.3 mL). Tras 5 minutos se añadió gota a gota el aminoácido protegido **43** (48 mg, 0.17 mmol) en DMF anhidra (0.3 mL), y se dejó reaccionar a 80 °C durante 2 horas. Tras dejar enfriar se añadió HCl 2 N (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se llevó a sequedad en el rotavapor. No se detectó el producto deseado en el crudo.

3.5. Bromación

3.5.1. Con NBS

Sobre el aminoéster **44** (50 mg, 0.14 mmol) en dioxano anhidro (1.5 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (36 mg, 0.20 mmol) en dioxano anhidro (1 mL) durante un periodo de una hora. La reacción se paró 2 h después de la adición añadiendo agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El crudo se intentó purificar mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 1:1) dando lugar a un producto que se identificó como el compuesto **47** (40 mg, 77%).



47. Aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.53. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃). Sólo se describen las señales del rotámero mayoritario, 6:1 δ 8.93 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.54 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 14.4, 10.5 Hz, 1H). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 386.2, encontrada 386.2.

3.5.2. Con Br₂

a) *Con el aminoácido.* Una solución del compuesto **43** (50 mg, 0.18 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz provisto de un embudo de adición de presión compensada. Manteniendo la temperatura, se añadió una solución de Br₂ en DCM anhidro (29 mg, 0.18 mmol en 2 mL) gota a gota durante un periodo de media hora. Se dejó reaccionar media hora más a 0 °C y se añadió entonces solución acuosa saturada de Na₂S₂O₄ (5 mL). Tras separar las fases, la acuosa se extrajo con DCM (5 mL), juntándose con la otra fase orgánica. Se secaron sobre MgSO₄, filtraron y llevaron a sequedad en el rotavapor. Se recuperó el material de partida intacto.

En otro intento, sobre FeCl₃ (29 mg, 0.18 mmol) en DCM anhidro (0.5 mL) se añadió una solución de Br₂ en DCM (29 mg, 0.18 mmol en 0.5 mL). Tras 10 minutos bajo agitación se añadió poco a poco una solución de **43** en DCM anhidro (50 mg, 0.18 mmol en 1 mL). Tras 4 horas de reacción a t.a. se paró la reacción añadiendo solución acuosa saturada de NaHSO₃ bajo agitación vigorosa (3 mL). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo una vez con DCM (5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron, recuperándose el material de partida sin reaccionar.

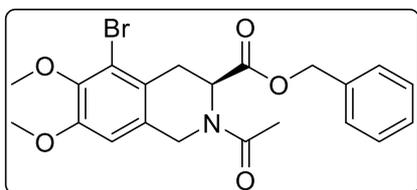
b) *Con el aminoéster.* Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió poco a poco una solución de Br₂ en DCM (133 mg, 0.83 mmol en 1.5 mL) sobre el material de partida **44** (77 mg, 0.21 mmol) en el mismo volumen de DCM anhidro. Tras 3.5 horas el análisis por CCF seguía mostrando la presencia de material de partida por lo que la mezcla se diluyó con DCM anhidro (5 mL) y se calentó a reflujo durante 90 minutos. Tras dejar enfriar se añadió solución acuosa saturada de NaHSO₃ bajo agitación vigorosa (5 mL), observándose un cambio de coloración de rojo a amarillo. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron, y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 1:1). Se identificaron tanto el producto de bromación deseado (**45**, 14 mg, 15%) como el subproducto de dibromación **45b** (12 mg, 11%).

En otra prueba se partió de una solución de **44** en DCM anhidro (150 mg, 0.41 mmol en 3 mL) a la que se le añadió poco a poco Br₂ en DCM anhidro bajo atmósfera de

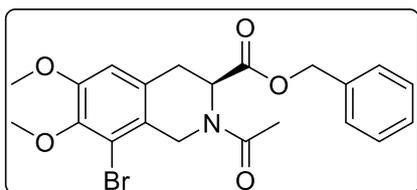
nitrógeno (85 mg, 0.53 mmol en 3 mL), y se dejó reaccionar 18 horas a t.a. La mezcla se abocó sobre solución acuosa saturada de NaHSO₃ (6 mL). Las fases se separaron, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados fueron evaporados tras secarlos sobre MgSO₄ y filtrarlos. El crudo obtenido consistía en una mezcla compleja de los compuestos **45**, **45a** y **45c** que se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/EtOAc 96:4) para así aislar el producto deseado (24 mg, 13%). También en este caso se recuperó material de partida (90 mg, 60%).

Se repitió el ensayo anterior permitiendo que reaccionasen durante 48 horas. Tras el mismo *work-up* y la purificación mediante cromatografía en columna, se obtuvo el producto de bromación **45** (41 mg, 23%) y se recuperó material de partida (70 mg, 47%).

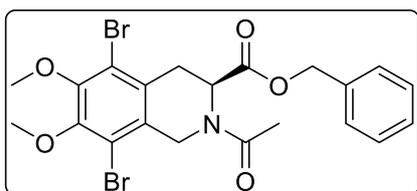
Partiendo de la misma cantidad de **44**, se añadieron 2 eq de bromo poco a poco (121 mg, 0.82 mmol en 1 mL de DCM anhidro) sobre el material de partida en 4 mL de DCM anhidro. Tras 18 horas a t.a. se realizó el *work-up* estándar con bisulfito, pero además se lavó la fase orgánica con HCl 2 N (2 x 5 mL) para así quitar la isoquinolina **45c**. Tras purificar el crudo mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/EtOAc 97:3) se obtuvo el producto deseado puro (97 mg, 57%).



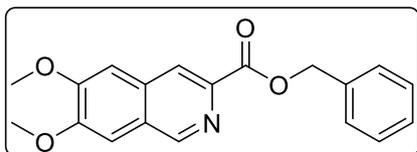
45. Aceite amarillo. R_f (DCM/EtOAc 96:4) = 0.33. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃. El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 2:1) δ 7.32 – 7.23 (m, 3H* + 3H), 7.20 – 7.11 (m, 2H* + 2H), 6.60 (s, 1H), 6.58 (s, 1H*), 5.66 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 1H*), 5.08 (s, 2H), 5.13 – 5.00 (m, 2H*), 4.89 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H), 4.71 – 4.55 (m, 2H*), 4.41 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H*), 3.83 (s, 6H), 3.83 (s, 3H*), 3.62 (ddd, J = 32.0, 16.4, 2.6 Hz, 1H* + 1H), 2.95 (ddd, J = 32.0, 16.4, 6.0 Hz, 1H* + 1H), 2.24 (s, 3H*), 2.15 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 170.5, 170.1, 169.4, 152.3, 146.9, 145.5, 145.3, 135.6, 135.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 123.5, 118.9, 117.7, 115.1, 111.7, 111.4, 67.6, 67.1, 60.8, 60.7, 56.9, 56.2, 50.5, 47.0, 31.0, 30.5, 22.1, 21.9. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3034, 3002, 2967, 2936, 2850, 1736, 1649, 1486, 1405. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 448.1, encontrada 448.0.



45a. Aceite amarillo. R_f (DCM/EtOAc 96:4) = 0.45. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃. El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 5:1) δ 7.31 – 7.24 (m, 3H* + 3H), 7.17 – 7.10 (m, 2H* + 2H), 6.62 (s, 1H*), 6.59 (s, 1H), 5.66 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H*), 5.14 – 5.01 (m, 2H* + 2H), 4.89 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H*), 4.30 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H*), 3.83 (s, 3H* + 3H), 3.82 (s, 3H), 3.33 – 3.01 (m, 2H* + 2H), 2.28 (s, 3H*), 2.17 (s, 3H). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 448.1, encontrada 448.1.



45b. Aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.58. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃. El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 3:1) δ 7.33 – 7.25 (m, 3H* + 3H), 7.22 – 7.15 (m, 2H* + 2H), 5.71 (dd, J = 6.6, 2.5 Hz, 1H*), 5.11 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H*), 5.05 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 4.67 – 4.52 (m, 2H*), 4.21 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H*), 3.89 (s, 3H*), 3.88 (s, 6H), 3.69 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 16.9, 2.5 Hz, 1H*), 2.96 (td, J = 18.2, 16.9, 6.4 Hz, 1H* + 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H*). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 525.98, encontrada 525.94.



45c, aceite amarillo. R_f (DCM/EtOAc 97:3) = 0.25. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.04 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 153.6, 152.3, 150.2, 140.6, 136.2, 132.2, 128.7, 128.4, 126.6, 123.0, 106.0, 105.6, 67.4, 56.4, 56.4. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.12, encontrada 324.14.

3.5.3. Con tribromuro de piridinio

Se añadió tribromuro de piridinio (147 mg, 0.46 mmol) a una solución de **44** (170 mg, 0.46 mmol) en DCM anhidro (4 mL). Se purgó y se dejó reaccionar a t.a. realizando un seguimiento por CCF. Tras 6.5 horas seguía habiendo material de partida por lo que se añadió más tribromuro de piridinio (49 mg, 0.3 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2.5 h. Tras dejar enfriar, se abocó la mezcla sobre solución acuosa saturada de bisulfito sódico (4 mL) bajo agitación vigorosa, y tras 5 minutos se separaron las fases. La acuosa se extrajo con DCM (5 mL) y los extractos orgánicos combinados fueron secados, filtrados y evaporados. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EtOAc 97:3), obteniéndose el subproducto **45c** (34 mg, 23%) y una pequeña cantidad de material de partida sin reaccionar.

3.6. Acoplamiento del compuesto bromado

3.6.1. Reacciones con derivados del ácido borónico y el ácido bórico

3.6.1.1. Reacción con el éster de pinacol del ácido bencilborónico

Se añadieron el éster de pinacol del ácido bencilborónico (29 mg, 0.13 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.1 mg, 5 mol%) y K_2CO_3 (25 mg, 0.19 mmol) sobre una solución del compuesto **45** (40 mg, $8.9 \cdot 10^{-2}$ mmol) en THF/agua (3:1, 1.6 mL). Tras purgar con nitrógeno, la mezcla se calentó a 85 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 h. Se dejó enfriar, se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó en el rotavapor. Tras intentar purificar el crudo mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/EtOAc 97:3) no se detectó el producto deseado. Se recuperó, en cambio, un 50% de material de partida.

La reacción se repitió en la misma escala, pero duplicando la cantidad de catalizador (10.2 mg, 10 mol%). Se calentó a 85 °C durante 24 h. La suspensión resultante se filtró sobre Celite arrastrando con EtOAc (10 mL), tras lo cual se añadió agua (10 mL) y se separaron las fases. La acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 mL) antes de ser secados (MgSO_4), filtrados y evaporados. El RMN de ^1H del crudo no mostró producto de bencilación.

Una muestra del compuesto **45** (40 mg, $8.9 \cdot 10^{-2}$ mmol), el éster de pinacol del ácido bencilborónico (29 mg, 0.13 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg, 10 mol%), XPhos (17 mg, 40 mol%), K_2CO_3 (25 mg, 0.19 mmol) y fenol (16 mg, 0.19 mmol) se dispusieron en un vial de reacción junto con tolueno anhidro (0.2 mL). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 20 h bajo atmósfera de nitrógeno, tras lo cual se añadió agua (3 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Tras secar, filtrar y evaporar el disolvente, el crudo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/EtOAc 97:3). Se recuperó material de partida sin reaccionar (en torno al 50%) y se obtuvo una pequeña cantidad del compuesto **44** fruto de la pérdida de bromo.

3.6.1.2. Reacción con benciltrifluoroborato de potasio

En un vial de reacción se dispusieron el material de partida **45** (60 mg, 0.13 mmol), benciltrifluoroborato de potasio (31 mg, 0.16 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 10 mol%), XPhos (13 mg, 20 mol%) y K₃PO₄ (85 mg, 0.40 mmol). Tras purgar, se añadió una mezcla dioxano/agua (4:1, 2 mL) y se calentó a 90 °C durante 22 h. Una vez frío, se añadió agua (4 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para así obtener el crudo, el cual se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/EtOAc 97:3). Sólo se recuperó material de partida (30 mg, 50%) y el compuesto desbromado **44** (16 mg, 32%).

3.6.2. Reacciones con otros metales

3.6.2.1. Con cobalto y manganeso

A una solución del compuesto bromado **45** (50 mg, 0.11 mmol) y cloruro de bencilo (19 µL, 0.17 mmol) en MeCN (1 mL) se añadió manganeso en polvo (13.5 mg, 0.25 mmol) y 2 gotas de TFA para activarlo. Tras 10 minutos a t.a. se añadió CoBr₂ (2.5 mg, 10 mol%) y la mezcla se dejó reaccionar 3 horas a t.a. Al no observarse cambio por CCF, se calentó 3 horas más a 35 °C sin resultado; tras parar la reacción se recuperaron los reactivos de partida intactos.

3.6.2.2. Con titanio

- i. *Preparación del reactivo*: TiCl₄ (0.25 mL de solución 1 M, 0.25 mmol) y Ti(OⁱPr)₄ (222 µL, 0.75 mmol) se disolvieron en Et₂O (2 mL) y se enfriaron a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió entonces cloruro de bencilmagnesio (0.5 mL de solución 2 M, 1.00 mmol) y se dejó reaccionar durante 3 h manteniendo el baño de hielo. Se eliminó el disolvente obteniendo así TiBn(OⁱPr)₃ como un aceite amarillo que se disolvió en THF anhidro (6 mL, quedando una solución de 53 mg/mL).
- ii. *Reacción*: en un vial de reacción se dispusieron el compuesto bromado **45** (50 mg, 0.11 mmol), Pd(OAc)₂ (2.5 mg, 10 mol%) y PCy₃ (6.3 mg, 20 mol%) en THF anhidro (0.3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió el reactivo de titanio anteriormente preparado (1 mL de la solución, 0.17 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C. Tras 6 horas de seguimiento por CCF no se observó avance por lo que se añadió más catalizador (2.5 mg, 10 mol%) y se calentó a 80 °C hasta el día siguiente. Tras diluir con agua (10 mL) y extraer con DCM (3 x 10 mL) se recuperaron los materiales de partida sin reaccionar.

3.6.3. Reacción con bromuro de bencilcinc

3.6.3.1. Primeras pruebas

Sobre una solución de **45** (50 mg, 0.11 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (26 mg, 20 mol%) en THF anhidro (1 mL) se añadió bromuro de bencilcinc (BnZnBr, 335 µL de una solución 0.5 M, 0.17 mmol). Tras purgar, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se dejó enfriar, se añadió agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 97:3), pudiendo detectar el producto (< 5%) y recuperando casi todo el material de partida.

En una nueva prueba se disolvieron **45** (70 mg, 0.16 mmol), Pd₂(dba)₃ (7.1 mg, 5 mol%) y XantPhos (10.8 mg, 12 mol%) en THF anhidro (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió entonces BnZnBr (0.94 mL de solución 0.5 M, 0.47 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Tras enfriar se repitió el *work-up* antes descrito y el crudo se

purificó mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 98:2 a 95:5), aislando una pequeña cantidad de producto (2 mg, 3%).

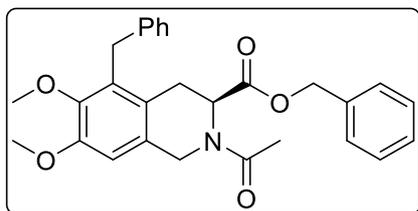
Tras dejar reaccionar durante 23 h a reflujo el compuesto bromado **45** (148 mg, 0.33 mmol), BnZnBr (1.32 mL de solución 0.5 M, 0.66 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (76 mg, 20 mol%) en THF anhidro (2 mL), se obtuvo el producto puro (8 mg, 5%) tras la purificación (hexano/EtOAc 7:3 a 5:5).

Utilizando una cantidad estequiométrica de Pd(PPh₃)₄ (258 mg, 0.22 mmol) junto a **45** (100 mg, 0.22 mmol) y BnZnBr (1.34 mL 0.5 M, 0.67 mmol), tras 24 horas a reflujo de THF se obtuvo el producto puro (6 mg, 6%) tras la purificación (hexano/EtOAc 5:5).

3.6.3.2. Uso de microondas

En un vial de microondas se disolvieron **45** (30 mg, 6.7·10⁻² mmol) y Pd(PPh₃)₄ (15.5 mg, 20 mol%) en THF anhidro (1.5 mL). Tras purgar, se añadió BnZnBr (0.4 mL 0.5 M, 0.20 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C en el microondas durante 3 h. Tras dejar enfriar se filtró a través de Celite (arrastrando con DCM, 10 mL) y se lavó con salmuera (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó en el rotavapor. Tras purificar el crudo mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 7:3 a 5:5) se obtuvo el producto de acoplamiento (15 mg, 50%).

La reacción se llevó a cabo por duplicado: dos muestras de **45** (58 mg, 0.13 mmol), Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 20 mol%) se hicieron reaccionar durante 3 h en el microondas con BnZnBr (0.78 mL 0.5 M, 0.39 mmol). Ambos crudos se juntaron tras el *work-up*, y la purificación por cromatografía *flash* en columna permitió obtener 45 mg totales del producto **46** (38% de rendimiento).



46. Aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.38. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃). El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 2:1) δ 7.32 – 7.24 (m, 3H* + 3H), 7.26 – 7.15 (m, 2H* + 2H), 7.17 – 7.02 (m, 5H* + 5H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (s, 1H*), 5.46 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H*), 5.04 (d, J = 12.4 Hz, 2H*), 4.92 – 4.79 (m, 1H* + 2H), 4.72 – 4.64 (m, 1H* + 1H), 4.58 (d, J = 15.4 Hz, 1H*), 4.46 (d, J = 14.1, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 1H* + 2H), 3.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H*), 3.86 (s, 3H*), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H*), 3.70 (s, 3H), 3.25 (ddd, J = 24.1, 16.0, 3.0 Hz, 1H* + 1H), 2.72 (td, J = 15.9, 15.0, 6.1 Hz, 1H* + 1H), 2.21 (s, 3H*), 2.06 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 171.0, 170.7, 151.8, 137.1, 136.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.2, 127.9, 126.0, 112.4, 110.8, 108.4, 67.7, 67.3, 66.8, 66.7, 56.0, 55.9, 55.8, 55.7, 46.7, 29.9, 22.0, 21.9. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 460.2, encontrada 460.1.

3.7. Intentos de hidrólisis del grupo acetamida seguida de esterificación

El producto de acoplamiento **46** (21 mg, 4.6·10⁻² mmol) se calentó a 110 °C en HCl 6 M desgasificado (2 mL) durante 24 h. Tras dejar enfriar, se eliminó el disolvente en el rotavapor (provisto de una trampa con base) y se añadió BnOH al residuo (2 mL). Tras añadir una gota de clorhídrico concentrado, la mezcla se calentó a 90 °C durante 14.5 h. Se dejó enfriar y la mezcla se lavó con hexano (2 x 2 mL) y se diluyó con DCM/HCl 0.01 M (1:1, 10 mL). Tras agitar, se separaron las fases y la orgánica se extrajo con HCl 0.01 M (5 mL). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL), se secó (MgSO₄), filtró y evaporó. En el residuo no se detectó producto. La fase acuosa, por su parte, se basificó hasta pH 10 y se extrajo con DCM (3 x 4 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se llevaron a sequedad. Tampoco se detectó allí el producto deseado.

En un segundo intento, el compuesto **46** (45 mg, 9.9·10⁻² mmol) se calentó a 200 °C en HCl 6 M (2 mL) al microondas durante 1 hora. Una vez frío, se llevó a sequedad en el

rotavapor (provisto de trampa de base) y el residuo se disolvió en BnOH (2 mL). Se añadió una gota de HCl concentrado y se calentó la mezcla a 100 °C durante toda la noche. Tras enfriar, se diluyó con Et₂O (10 mL) y se extrajo con HCl 1 M (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó en el rotavapor, aunque no se detectó el producto deseado. Tras basificar la fase acuosa y extraerla con DCM (3 x 5 mL) tampoco se detectó producto.

4. REACCIONES CON EL GRUPO AMINO PROTEGIDO: TRIFLUOROACETAMIDA

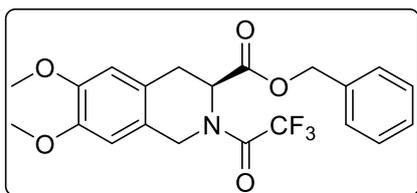
4.1. Protección

Procedimiento general: se suspendió **1409-HCl** en DCM anhidro a 0 °C. Se añadió entonces DIPEA anhidra, manteniendo la temperatura hasta la disolución total del material de partida. Se añadió poco a poco anhídrido trifluoroacético, y tras 10 minutos a 0 °C se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó reaccionar a t.a. Tras diluir con DCM, se lavó con HCl 1 N y la fase orgánica se secó (MgSO₄), filtró y evaporó dando lugar al producto, el cual se utilizó posteriormente sin purificar.

A partir de **1409-HCl** (100 mg, 0.28 mmol) en DCM anhidro (3 mL), DIPEA (144 µL, 0.83 mmol) y anhídrido trifluoroacético (57 µL, 0.41 mmol), tras toda la noche se realizó el *work-up*: dilución a 10 mL y lavados (2 x 5 mL). Se obtuvo el producto casi puro (70 mg, 60%).

A partir de **1409-HCl** (800 mg, 2.20 mmol) en DCM anhidro (15 mL), DIPEA (1.15 mL, 6.60 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0.61 mL, 4.40 mmol), tras toda la noche se realizó el *work-up*: dilución a 30 mL y lavados (3 x 10 mL). Se obtuvo el producto con un 90% de pureza (991 mg totales, 892 mg de producto, 96%).

A partir de **1409-HCl** (5.13 g, 14.11 mmol) en DCM anhidro (75 mL), DIPEA (7.4 mL, 42.32 mmol) y anhídrido trifluoroacético (3.88 mL, 28.22 mmol), tras 4.5 h se realizó el *work-up*: lavados sin diluir primero (4 x 15 mL). Se obtuvo el producto con un 86% de pureza (6.80 g totales, 5.97 g de producto, cuantitativo).

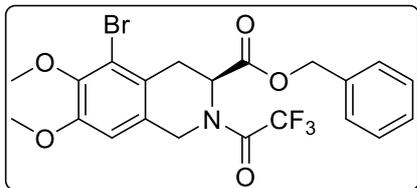


48. Sólido blanco, **p.f.** (°C) = 95-96. **R_f** (hexano/EtOAc 6:4) = 0.79. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃). El asterisco marca el rotámero mayoritario, en proporción 1.6:1) δ 7.31 – 7.22 (m, 3H + 3H*), 7.14 – 7.09 (m, 1H + 1H*), 7.06 – 7.02 (m, 1H + 1H*), 6.59 (s, 1H*), 6.56 (s, 1H*), 6.55 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 5.8, 3.6 Hz, 1H*), 5.09 (s, 2H*), 5.06 (s, 2H), 5.06 – 5.03 (m, 1H), 4.83 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 2H*), 4.54 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H*), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H*), 3.82 (s, 3H), 3.33 – 3.09 (m, 2H + 2H*). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 169.3, 157.4, 157.0, 148.7, 148.6, 148.5, 148.3, 135.3, 128.6, 128.6, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 123.5, 122.6, 122.5, 122.3, 118.0, 117.8, 115.1, 111.2, 111.1, 109.1, 108.9, 67.7, 67.4, 56.1, 56.1, 56.0, 55.0, 54.9, 45.1, 45.0, 45.0, 44.8, 31.6, 30.2. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+NH₄]⁺ 441.1362, encontrada 441.1634.

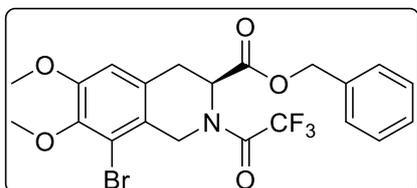
4.2. Bromación

a) Se añadió Br₂ en DCM anhidro (302 mg en 0.3 mL, 1.89 mmol) sobre una solución de **48** (400 mg, 0.95 mmol) en DCM anhidro (15 mL) y la mezcla se dejó reaccionar durante 18 h a t.a. Se añadió entonces solución acuosa saturada de NaHSO₃ bajo agitación vigorosa (15 mL), y una vez el color cambió a amarillo pálido se separaron las fases y la acuosa se extrajo con DCM (15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 N (3 x 5 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se llevaron a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía *flash*

en columna (hexano/EtOAc 9:1 a 6:4, pasando por 8:2 y 75:25) obteniendo así el producto **49** puro (125 mg, 26%), el derivado **49a** (90 mg, 19%) y recuperando parte del material de partida (80 mg, 20%).



49. Sólido blanco, p.f. (°C) = 87-88. R_f (hexano/EtOAc 9:1) = 0.55. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3). El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 5:4) δ 7.33 – 7.24 (m, $3\text{H}^* + 3\text{H}$), 7.22 – 7.15 (m, $1\text{H}^* + 1\text{H}$), 7.16 – 7.09 (m, $1\text{H}^* + 1\text{H}$), 6.59 (s, 1H^*), 6.58 (s, 1H), 5.44 (dd, $J = 6.2, 3.2$ Hz, 1H^*), 5.11 (s, 2H^*), 5.08 (s, 2H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H^*), 4.55 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H^*), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H^*), 3.68 – 3.60 (m, $1\text{H}^* + 1\text{H}$), 3.03 (ddd, $J = 21.9, 16.6, 6.2$ Hz, $1\text{H}^* + 1\text{H}$). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 168.9, 152.9, 152.8, 146.3, 135.1, 134.8, 128.7, 128.7, 128.5, 128.1, 128.1, 127.7, 127.6, 124.0, 122.8, 120.1, 109.2, 109.1, 67.9, 67.6, 60.7, 60.7, 56.3, 56.2, 54.7, 53.0, 45.1, 45.0, 44.5, 31.7, 30.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3062, 3027, 3002, 2936, 2837, 1742, 1688, 1451, 1185, 1134. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502.0471, encontrada 502.0472.



49a. Aceite incoloro. R_f (hexano/EtOAc 9:1) = 0.43. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3). El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 5:3) δ 7.31 – 7.28 (m, $3\text{H}^* + 3\text{H}$), 7.17 – 7.13 (m, 2H^*), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.63 (s, 1H^*), 6.58 (s, 1H), 5.46 (dd, $J = 6.0, 3.3$ Hz, 1H^*), 5.16 – 5.07 (m, $2\text{H}^* + 2\text{H}$), 5.03 (dd, $J = 5.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H^*), 4.65 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H^*), 4.45 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 1.1$ Hz, $6\text{H}^* + 3\text{H}$), 3.82 (s, 3H), 3.37 – 3.10 (m, $2\text{H}^* + 2\text{H}$). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 168.7, 152.8, 152.4, 146.0, 145.9, 135.1, 134.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.1, 128.1, 127.3, 122.4, 122.3, 118.1, 117.9, 117.6, 115.0, 111.6, 111.4, 67.9, 67.6, 60.7, 60.6, 56.2, 56.1, 54.4, 54.4, 52.6, 45.6, 45.6, 45.5, 31.8, 30.4. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 519.0737, encontrada 519.0736.

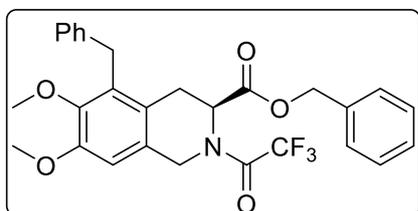
- b) Se añadió Br_2 en DCM anhidro (134 mg en 1.2 mL, 0.84 mmol) poco a poco sobre una solución del compuesto **48** (178 mg, 0.42 mmol) en DCM anhidro (8 mL) a 0 °C. Tras mantener la temperatura durante 2 h, se dejó reaccionar toda la noche en el baño de hielo para que la temperatura fuese subiendo gradualmente. Tras 16.5 h totales, se añadió solución acuosa saturada de NaHSO_3 bajo agitación vigorosa (10 mL) y tras el cambio de color se separaron las fases. Se extrajo la acuosa con DCM (8 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 N (2 x 5 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se llevaron a sequedad. Tras la purificación mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 9:1 a 5:5, pasando por 8:2 y 7:3) se aisló el producto bromado deseado (89 mg, 42%), el derivado **49a** (55 mg, 26%) y material de partida (21 mg, 12%).
- c) Se añadió gota a gota (bajo atmósfera de nitrógeno mediante un embudo de adición de presión compensada) una solución de Br_2 en DCM anhidro (670 mg en 20 mL, 4.20 mmol) sobre una solución del compuesto **48** (891 mg, 2.10 mmol) en DCM anhidro (20 mL) a -20 °C. Se mantuvo la temperatura durante 5 h, tras lo cual se retiró el baño y se dejó reaccionar durante 2.5 h más. Se vertió la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NaHSO_3 bajo agitación vigorosa (40 mL). Se separaron las fases y se extrajo la acuosa una vez con DCM (20 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se llevó a sequedad. Se purificó el crudo mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 9:1 a 5:5, pasando por 8:2 y 7:3). Se aisló el producto deseado (520 mg, 49%), el derivado **49a** (276 mg, 26%) y material de partida (100 mg, 11%).
- d) *Reacción a escala multigramo:* sobre una solución enfriada a -20 °C del compuesto **48** (6.80 g, 16.06 mmol) en DCM anhidro (100 mL) se añadió poco a poco Br_2 en

DCM anhidro (5.13 g en 35 mL, 32.12 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y manteniendo la temperatura. Acabada la adición, se enfrió a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se dejó en agitación durante 6 h a esa temperatura. Tras dejar atemperar, se vertió la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NaHSO_3 (50 mL, agitación vigorosa) y se separaron las fases. La acuosa se extrajo con DCM (20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron, filtraron y evaporaron para obtener el crudo que se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 9:1 a 7:3, pasando por 8:2). Se obtuvo el compuesto bromado puro (4.51 g, 56%) y el análogo indeseado (2.84 g, 35%).

4.3. Acoplamiento con bromuro de bencilcinc

Procedimiento general: en un vial de microondas se disolvieron una muestra del compuesto bromado **49** y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución comercial de BnZnBr (0.5 M) y la mezcla se hizo reaccionar en el microondas a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante el tiempo especificado. Una vez frío, se filtró (Celite), se cambió el disolvente por DCM (30 mL/mmol) y se lavó con HCl 0.02 N (3 x 10 mL/mmol). Tras secar sobre MgSO_4 , filtrar y evaporar el disolvente, el crudo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna.

- Una muestra de **49** (85 mg, 0.17 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (39 mg, 20 mol%) en THF anhidro (3.5 mL) se hicieron reaccionar con BnZnBr (1.00 mL, 0.50 mmol) durante 3 horas. Tras el *work-up* y la purificación (hexano/EtOAc 9:1 a 7:3, pasando por 8:2) se obtuvo el producto deseado puro (70 mg, 80%).
- Una muestra de **49** (120 mg, 0.24 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (55 mg, 20 mol%) en THF anhidro (5 mL) se hicieron reaccionar con BnZnBr (1.43 mL, 0.72 mmol) durante 3 h y 40 minutos. Tras el *work-up* y la purificación (hexano/EtOAc 9:1 a 7:3, pasando por 8:2 y 75:25) se obtuvo el producto deseado puro (95 mg, 77%).
- Una muestra de **49** (520 mg, 1.04 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (239 mg, 20 mol%) en THF anhidro (10 mL) se hicieron reaccionar con BnZnBr (6.22 mL, 3.11 mmol) durante 3 h y 15 minutos. Tras el *work-up* y la purificación (hexano/EtOAc 9:1 a 5:5) se obtuvo el producto deseado puro (400 mg, 75%).
- En una nueva prueba se repitió cuatro veces la reacción a escala de gramo: **49** (1.00 g, 1.99 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (460 mg, 20 mol%) en THF anhidro (4 mL) se hicieron reaccionar con BnZnBr (11.95 mL, 5.97 mmol) durante 3 h y 15 minutos. Tras el *work-up* y la purificación conjunta de los 4 crudos (hexano/EtOAc 9:1 a 5:5) se obtuvo el producto deseado puro (rendimiento promedio de 51%, equivalente a 521 mg por reacción).



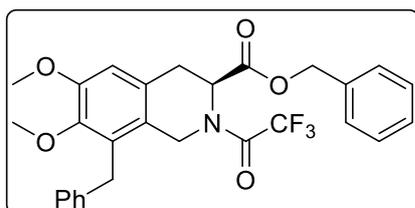
50. Sólido blanco, **p.f.** ($^{\circ}\text{C}$) = 113-114. **R_f** (hexano/EtOAc 9:1) = 0.64. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3). El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 5:4) δ 7.34 – 7.24 (m, 3H* + 3H), 7.26 – 7.17 (m, 2H* + 2H), 7.19 – 7.07 (m, 2H* + 2H), 7.10 – 7.00 (m, 3H* + 3H), 6.58 (s, 1H*), 6.57 (s, 1H), 5.20 (dd, $J = 6.0, 3.9$ Hz, 1H*), 5.08 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H*), 4.96 – 4.88 (m, 1H* + 1H), 4.84 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H*), 4.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.15 – 4.13 (m, 1H), 4.10 – 4.08 (m, 1H*), 3.90 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H*), 3.87 (s, 3H*), 3.86 (s, 3H), 3.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H* + 3H), 3.28 (ddd, $J = 52.6, 16.2, 3.2$ Hz, 1H* + 1H), 2.80 (ddd, $J = 30.7, 16.2, 6.0$ Hz, 1H* + 1H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 169.2, 152.2, 152.1, 147.2, 146.8, 140.0, 140.0, 135.3, 135.0, 132.8, 132.5, 128.6, 128.6, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 126.9, 126.6, 126.1, 126.1, 123.4, 122.1, 117.9, 115.0, 108.5, 108.3, 67.6, 67.3, 61.0, 61.0, 55.9, 55.8, 54.6, 54.6, 53.3, 45.5, 45.4, 45.1, 31.7, 31.7, 28.6, 27.2. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3056, 3027, 2932, 2844, 2359, 2341, 1742, 1689, 1600, 1487. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514.1836, encontrada 514.1839.

4.3.1.1. Optimización de la reacción de acoplamiento

Las reacciones se llevaron a cabo en un vial de microondas, en un balón de reacción provisto de un refrigerante o en un vial sellado con tapón de rosca según se realizaran en condiciones de microondas, de reflujo o de presión elevada. El material de partida (**49a**, 85 mg, 0.17 mmol) y la cantidad pertinente de Pd(PPh₃)₄ se disolvieron en THF anhidro (4 mL), y tras añadir la solución 0.5 M de bromuro de bencilcinc (0.5 mL, 0.25 mmol) el sistema se purgó, cerró y se dejó reaccionar durante el tiempo establecido. El *work-up* consistió en filtrar a través de Celite, una vez frío, directamente sobre 10 mL de solución acuosa saturada de NH₄Cl, arrastrando con DCM (10 mL). Tras agitar vigorosamente y separar las fases, la acuosa se extrajo con DCM (10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron. El crudo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 9:1) para así aislar el compuesto **50a**.

Entrada	Pd(PPh ₃) ₄ (mol%)	Condiciones	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento
1	5 mg, 2.5%	MW	90	3	87%
2	0.4 mg, 0.2%	MW	90	3	84%
3	0.2 mg, 0.1%	MW	90	4	80%
4	0.2 mg, 0.1%	térmicas	reflujo	8.25	55%
5	0.2 mg, 0.1%	térmicas, alta presión	90	4.25	80%
6	0.1 mg, 0.05%	MW	90	5	0%
7	0 mg, 0%	MW	90	3	0%

Tabla 43. Resultados de la optimización.



50a. Aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 7:3) = 0.60. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃. El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 1.7:1) δ 7.31 – 7.00 (m, 10H* + 10H), 6.59 (s, 1H*), 6.55 (s, 1H), 5.28 (dd, J = 5.9, 3.9 Hz, 1H*), 5.12 – 4.87 (m, 2H* + 2H), 4.97 (m, 1H), 4.66 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H*), 4.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 2H), 3.97 – 3.86 (m, 2H*), 3.83 (s, 3H*), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H*), 3.70 (s, 3H), 3.37 – 3.05 (m, 2H* + 2H).

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 169.0, 157.5, 157.2, 156.8, 156.7, 156.4, 156.4, 156.0, 152.1, 151.8, 146.8, 146.7, 139.3, 135.2, 135.0, 131.6, 131.2, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.5, 126.2, 126.1, 126.0, 122.2, 121.7, 117.7, 117.7, 114.9, 114.8, 110.6, 67.5, 67.3, 61.0, 60.9, 55.7, 55.6, 54.5, 54.4, 53.0, 43.0, 42.9, 42.8, 42.8, 42.7, 32.1, 31.3, 31.3, 30.7. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+H]⁺ 514.1836, encontrada 514.1856.

4.3.1.2. Bencilación del compuesto **49** en las condiciones optimizadas

En un vial de reacción se añadió el bromuro de arilo **49** (2.85 g, 5.67 mmol), el catalizador Pd(PPh₃)₄, 6.6 mg, 0.1 mol%) y una solución comercial de bromuro de bencilcinc (17 mL de BnZnBr 0.5 M en THF, 8.50 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno antes de sellar el vial con el tapón de rosca y calentar a 90 °C durante 5 horas. Una vez enfriado a t.a. el crudo se filtró en un lecho de Celite, usando DCM (40 mL)

para arrastrar directamente sobre solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL). Tras agitar vigorosamente y separar las fases, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron para obtener el crudo de reacción. La purificación por cromatografía *flash* en columna (hexano/ EtOAc 9:1) condujo al aislamiento del producto bencilado **50** puro (2.71 g, 93%).

4.4. Primeras pruebas de desprotección

4.4.1. Hidrólisis en medio ácido

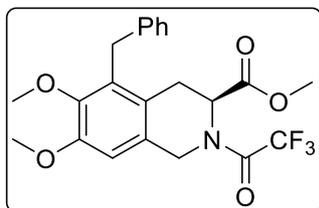
Una mezcla del compuesto **48** (70 mg, 0.17 mmol) y alcohol bencílico (45 mg, 0.41 mmol) en THF (4 mL) se calentó a reflujo toda la noche en presencia de HCl concentrado (3 gotas). Tras dejar enfriar y evaporar los volátiles se recuperó el material de partida intacto.

4.4.2. Hidrólisis en medio básico

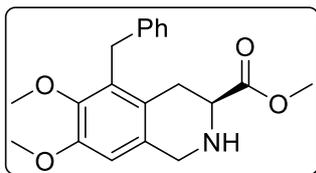
a) Con $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$: el aminoéster protegido **48** (70 mg, 0.17 mmol) se suspendió en MeOH (4 mL) previamente a la adición de K_2CO_3 (114 mg, 0.83 mmol). Tras 3 horas se eliminó el disolvente y el crudo se disolvió en una mezcla DCM/ H_2O (1:1, 10 mL). Tras separar las fases, la acuosa se extrajo con DCM (5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron. Se determinó únicamente la presencia de alcohol bencílico fruto de la hidrólisis del éster.

En un segundo intento, con las mismas cantidades, cuando no se detectó material de partida por CCF se evaporó el disolvente y el residuo resultante se disolvió en agua (3 mL) y se acidificó a pH 6. Se eliminó el agua en el rotavapor y se añadió alcohol bencílico (3 eq), THF (4 mL) y 3 gotas de HCl concentrado. Tras dejar reaccionar a reflujo toda la noche se dejó enfriar la mezcla y se evaporó el disolvente, cambiándolo por agua (5 mL). Se extrajo con DCM (3 x 5 mL, fase orgánica 1), y la fase acuosa se llevó a pH básico y se extrajo también con DCM (3 x 5 mL, fase orgánica 2). En ambas fases orgánicas sólo se detectó alcohol bencílico.

b) Con NaOMe/MeOH : se añadió MeOH anhidro (25 mL) sobre el compuesto **50** (200 mg, 0.39 mmol) y NaOMe (42 mg, 0.78 mmol) a t.a. bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 8 h la CCF seguía mostrando material de partida por lo que se añadieron 2 eq más de base y la mezcla se dejó agitando toda la noche. Tras neutralizar (HCl concentrado, gota a gota) se evaporó el disolvente y el crudo resultante se trituró con DCM y se filtró, lavando el sólido con más DCM. Las aguas madre se evaporaron, y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/ MeOH 97:3) obteniéndose los compuestos **51** (47 mg, 35%) y **52** (107 mg, 63%).



51. Sólido blanquecino, p.f. ($^{\circ}\text{C}$) = 139-140. R_f (hexano/ EtOAc 7:3) = 0.65. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3). El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 1.4:1) δ 7.28 – 7.22 (m, $2\text{H}^* + 2\text{H}$), 7.21 – 7.12 (m, $1\text{H}^* + 1\text{H}$), 7.11 – 7.07 (m, $2\text{H}^* + 2\text{H}$), 6.62 (s, 1H), 6.61 (s, 1H^*), 5.19 (dd, $J = 6.1, 3.9$ Hz, 1H^*), 4.91 (m, 1H), 4.78 (s, 2H^*), 4.97 – 4.55 (m, 2H), 4.12 – 4.00 (m, $2\text{H}^* + 2\text{H}$), 3.87 (s, 3H^*), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.72 (s, 3H^*), 3.52 (s, 3H^*), 3.46 (s, 3H), 3.27 (ddd, $J = 50.1, 16.2, 3.2$ Hz, $1\text{H}^* + 1\text{H}$), 2.86 (ddd, $J = 20.4, 16.2, 6.1$ Hz, $1\text{H}^* + 1\text{H}$). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 169.7, 157.2, 157.1, 156.8, 156.7, 156.5, 156.4, 152.2, 152.1, 147.1, 146.7, 140.0, 132.7, 132.4, 128.6, 128.5, 128.3, 126.7, 126.5, 126.1, 126.1, 123.2, 121.9, 117.9, 117.7, 115.0, 114.9, 108.4, 108.3, 61.0, 55.8, 55.8, 54.3, 54.3, 52.9, 52.7, 45.3, 45.3, 44.8, 31.8, 31.7, 28.3, 27.0. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3001, 2951, 2846, 2360, 2341, 1745, 1696, 1602, 1488. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.1523, encontrada 438.1518.



52. Aceite incoloro. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.13. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 16.3, 4.9 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 16.3, 9.7 Hz, 1H).

4.4.3. Desprotección utilizando bencilóxido de litio

a) *Pruebas con el aminoéster protegido 48:* alcohol bencílico (34 μL , 0.33 mmol) en THF anhidro (2 mL) se enfrió a -78°C y gota a gota se añadió una solución de BuLi (0.33 mmol). Tras 10 minutos se añadió el compuesto protegido **48** (70 mg, 0.17 mmol) en THF anhidro (2 mL). Tras 1 hora a -78°C se dejó que la mezcla se calentase hasta t.a. y se mantuvo la agitación 90 minutos más. Se añadió HCl 0.01 N (5 mL), se evaporó el disolvente y el crudo se diluyó con agua (5 mL), asegurando que el pH fuera ácido. Se lavó la fase acuosa con DCM (2 x 7 mL), se basificó hasta pH 10 y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Estos últimos extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , filtraron y evaporaron obteniéndose 3 mg de una mezcla de alcohol bencílico y el compuesto desprotegido **1409**.

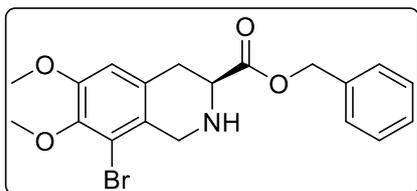
La reacción se repitió con las mismas cantidades y el mismo orden de adición, pero se dejó calentar directamente tras la adición del compuesto protegido. Tras dos horas a t.a. se repitió el *work-up* anterior, con el mismo resultado: una pequeña cantidad de mezcla de alcohol y producto desprotegido (<10%).

b) *Pruebas con el producto de bencilación 50:* Previo a la reacción se preparó una solución de BnOLi mezclando una cantidad equimolar de BnOH y BuLi en THF anhidro a -78°C (5 mmoles de cada en 10 mL totales de THF, concentración final 0.5 M). Esta solución (380 μL , 0.19 mmol) se añadió sobre el material de partida protegido (80 mg, 0.16 mmol) en THF anhidro (3 mL) a t.a. Tras 3 h la mezcla se vertió sobre HCl diluido (5 mL, pH 4) bajo agitación vigorosa. Se evaporó el THF, y tras asegurar que la fase acuosa seguía siendo ácida se lavó con Et_2O (3 x 4 mL). Se basificó hasta pH 10 y se extrajo entonces con DCM (4 x 4 mL). Se detectó una pequeña cantidad del producto, pero no se pudo aislar por columna. También se recuperó una parte del material de partida sin reaccionar (12 mg, 15%).

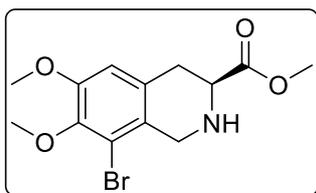
4.4.4. Desprotección con borohidruro de sodio

4.4.4.1. Desprotección en metanol

En una primera prueba, a una muestra del compuesto **49a** (55 mg, 0.11 mmol) en MeOH anhidro (0.7 mL) se le añadió NaBH_4 (6 mg, 0.16 mmol) en 0.7 mL de MeOH a 0°C . Tras 3.5 h a esa temperatura se eliminó el disolvente en el rotavapor y se cambió por agua fría (5 mL). Se extrajo con EtOAc (4 x 4 mL), y los extractos orgánicos combinados se evaporaron tras secarse sobre MgSO_4 . El crudo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 6:4) obteniendo así el producto deseado **53-Bn** (5 mg, 11%) y el subproducto de transesterificación **53-Me** (14 mg, 39%).



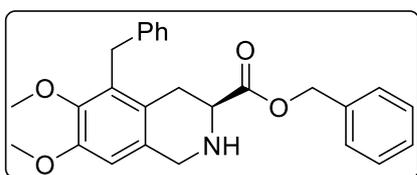
53-Bn. Aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 6:4) = 0.29. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.32 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 5.27 – 5.15 (m, 2H), 4.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 3.07 – 2.90 (m, 2H).



53-Me. Aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 6:4) = 0.12. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 6.63 (s, 1H), 4.13 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 3.79 – 3.78 (m, 3H), 3.68 (dd, $J = 9.6, 4.7$ Hz, 1H), 3.05 – 2.89 (m, 2H).

Una solución de **50** (200 mg, 0.40 mmol) en MeOH anhidro (3.5 mL) se añadió poco a poco sobre NaBH_4 (37 mg, 0.97 mmol) en MeOH anhidro (3.5 mL) a 0 °C. Tras 3 h a baja temperatura el análisis por CCF no mostraba cambios, por lo que se eliminó el disolvente. Se diluyó el residuo resultante con una mezcla de agua/DCM (1:1, 20 mL), se separaron las fases y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 7 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron, se evaporaron, y el crudo obtenido se purificó (hexano/EtOAc 7:3) recuperándose casi un 40% del material de partida y obteniéndose el producto de transesterificación **52** (30 mg, 23%).

En otro intento, se añadió NaBH_4 (36 mg, 0.95 mmol) en MeOH anhidro (10 mL) sobre una suspensión a 0 °C del compuesto a desproteger **50** (325 mg, 0.63 mmol) en MeOH anhidro (30 mL). Tras 6 h manteniendo el baño de hielo se dejó reaccionar 2 horas más a t.a., parando la reacción mediante la adición de tampón de fosfatos (pH 7, 50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 97:3), obteniéndose el producto deseado **1409-HC** (46 mg, 18%), el derivado transesterificado **52** (23 mg, 10%) y un 50% de material de partida intacto.



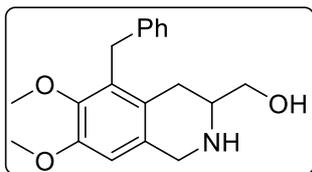
1409-HC. Aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.30. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.32 (m, 3H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.19 – 5.09 (m, 2H), 4.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 16.3, 9.8$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 151.2, 146.2, 140.3, 135.7, 133.0, 130.7, 128.7, 128.4, 128.2, 125.9, 124.7, 108.3, 66.8, 60.9, 56.2, 55.8, 47.8, 31.6, 28.7. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3382, 3062, 3024, 3002, 2923, 2847, 1755, 1707, 1239, 1197. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.2013, encontrada 418.2014.

4.4.4.2. Desprotección en alcohol bencílico

Se partió de una solución de **48** (40 mg, $9.45 \cdot 10^{-2}$ mmol) y BnOH (20 μL , 0.19 mmol) en THF anhidro (3 mL) a 0 °C y se añadió NaBH_4 (7 mg, 0.19 mmol). Tras 2.5 h a 0 °C el análisis mediante CCF no mostraba cambios significativos, por lo que se añadió otra carga de borohidruro (7 mg) y se dejó reaccionar a t.a. 2 h más. Se eliminó el disolvente y se diluyó el crudo con agua (10 mL). Se extrajo con DCM (3 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron. El análisis del crudo por RMN mostró alcohol bencílico y un compuesto desconocido que no se correspondía al producto ni el material de partida.

En otra prueba, a una disolución de **50** (70 mg, 0.14 mmol) en alcohol bencílico (0.4 mL, el mínimo para disolver el material de partida) se le añadió NaBH_4 (10 mg, 0.27 mmol) a 0 °C y se dejó reaccionar durante 2 h. Se dejó alcanzar la t.a. y se añadió agua ligeramente ácida (5 mL). Tras lavar con EtOAc (2 x 5 mL), se basificó la fase acuosa y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Dichos extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron, y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía

flash en columna (DCM/MeOH 98:2 a 90:10), obteniéndose una pequeña cantidad del producto final **1409-HC** (4 mg, 7%) y también el alcohol **54** (14 mg, 33%).



54. Aceite amarillo. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.16 – 7.04 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.90 – 3.81 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 2.71 – 2.54 (m, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 151.7, 147.0, 139.9, 132.9, 128.6, 128.2, 126.1, 125.9, 123.6, 108.6, 63.0, 60.9, 55.8, 55.7, 46.0, 31.7, 26.1.

LRMS (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.2, encontrada 315.1.

4.4.4.3. Prueba de transesterificación

Una muestra de éster metílico **52** (30 mg, $8.79 \cdot 10^{-2}$ mmol), BnOH (24 mg, 0.22 mmol) y H_2SO_4 1.5 N (6 μL , 10 mol%) se calentaron a reflujo en tolueno (8 mL) en un montaje provisto de un condensador Dean-Stark durante 5.5 h. Tras enfriar, se evaporó el tolueno sin llegar a la sequedad total, se diluyó el crudo con DCM (10 mL) y se lavó con tampón de fosfatos (pH 7, 2 x 5 mL). El crudo obtenido tras secar (MgSO_4), filtrar y evaporar la fase orgánica resultó ser una mezcla de alcohol bencílico y material de partida intacto.

4.5. Hidrólisis total y esterificación

4.5.1. Primera prueba

Se añadió KOH (54 mg, 0.97 mmol) a una suspensión de **50** (100 mg, 0.20 mmol) en dioxano/agua (1:1, 6 mL). La mezcla se calentó a reflujo 2 h, se dejó enfriar antes de acidificar con HCl 2 N, y se llevó a sequedad en el rotavapor. Al sólido resultante se le añadió BnOH (1 mL) y H_2SO_4 1.5 N (13 μL , 10 mol%) y el conjunto se calentó a 110 °C toda la noche. Tras dejar enfriar, se diluyó con agua (10 mL) y se ajustó a pH 3 antes de lavar con Et_2O (3 x 5 mL). La fase acuosa se basificó y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/ EtOAc 1:1), obteniéndose el producto **1409-HC** (24 mg, 30%).

4.5.2. Primera prueba a escala multigramo

Sobre una mezcla de **50** (2.15 g, 4.19 mmol) en dioxano/agua (1:1, 120 mL) se añadió KOH (1.17 g, 20.93 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. Tras acidificar con HCl concentrado (gota a gota), se llevó a sequedad en el rotavapor. El sólido resultante se suspendió en BnOH (25 mL), se añadió H_2SO_4 6 N (70 μL , 10 mol%) y se calentó a 110 °C durante 20 h. Tras enfriar, la mezcla se vertió sobre HCl 1 N (30 mL) y se lavó inmediatamente con Et_2O (3 x 15 mL). La fase acuosa se basificó hasta pH 9 y de nuevo se extrajo inmediatamente con DCM (4 x 40 mL). La fase orgánica resultante de los extractos combinados de DCM se secó (Na_2SO_4), filtró y evaporó antes de purificar por cromatografía *flash* en columna (hexano/ EtOAc 1:1 cambiado a DCM/MeOH 95:5 para acabar de sacar todo). Se obtuvo sólo una pequeña cantidad del producto final (88 mg, 5%).

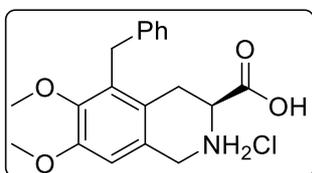
Se intentó esterificar de nuevo suponiendo que el producto estaba en forma de aminoácido en la fase acuosa, la cual se acidificó de nuevo a pH 3 y se llevó a sequedad. Las sales resultantes se suspendieron en alcohol bencílico (20 mL), se añadió ácido sulfúrico 6 N (80 μL) y se calentó a 130 °C durante el fin de semana en un sistema provisto de un condensador Dean-Stark. Tras enfriar se diluyó con agua y, asegurando que el pH era ácido, se repitió el *work-up* arriba descrito. No se detectó la presencia de

producto, material de partida ni aminoácido libre en la fase orgánica ni la acuosa, suponiendo la degradación en algún punto del proceso.

4.5.3. Hidrólisis total y esterificación con TMSCI

Una disolución **50** (938 mg, 1.83 mmol) y NaOMe (655 mg, 12.12 mmol) en MeOH/agua (19:1, 20 mL) se calentó a reflujo durante 19 h. Tras dejar enfriar, la mezcla se acidificó hasta pH < 3 con HCl concentrado gota a gota y se llevó a sequedad en el rotavapor, obteniéndose un sólido blanco (1.40 g de **55·HCl** y otras sales).

Todo el sólido anterior (1.83 mmol teórico) se suspendió en una mezcla de BnOH/tolueno (4:1, 5 mL) y se añadió cloruro de trimetilsilil (0.31 mL, 2.42 mmol). El sistema se purgó y se calentó a 125 °C durante 22 h. Tras dejar enfriar, se añadió Et₂O (50 mL), se agitó vigorosamente y se filtró la mezcla heterogénea. El sólido amarillento resultante (1.01 g) se disolvió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y se extrajo inmediatamente con DCM (3 x 20 mL). Tras secar (Na₂SO₄), filtrar y evaporar la fase orgánica se obtuvo el producto final deseado ligeramente impurificado con alcohol bencílico (354 mg al 90%, 318 mg reales, 42% de rendimiento).



55·HCl. Sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.28 (dd, *J* = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 15.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (dd, *J* = 17.1, 5.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 17.1, 11.3 Hz, 1H).

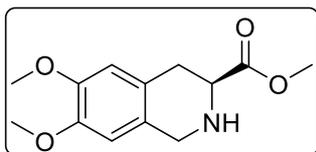
4.5.4. Hidrólisis total y esterificación de Fischer

Una suspensión del compuesto **50** (3.90 g, 7.60 mmol) y NaOMe (2.46 g, 45.60 mmol) en MeOH/H₂O (9:1, 60 mL) se calentó a reflujo durante 17.5 h. Tras enfriar la solución resultante, se acidificó con HCl concentrado (4 mL) y los disolventes se eliminaron en el rotavapor (provisto de una trampa con base), obteniéndose 8.41 g de sólido blanquecino (el compuesto **55·HCl** y otras sales). Todo el sólido se suspendió en una mezcla de alcohol bencílico y tolueno (5:1, 36 mL) y tras purgar el sistema con nitrógeno (provisto de un aparato Dean-Stark y un refrigerante), se calentó a reflujo 30 h bajo atmósfera de nitrógeno en presencia de H₂SO₄ (0.5 mL, 8 mmol). Tras dejar enfriar, se vertió sobre Et₂O (150 mL) bajo agitación vigorosa y se filtró en un embudo Buchner. El sólido obtenido se suspendió en DCM (150 mL) y se trató con solución acuosa de NaHCO₃ saturada (100 mL), agitando vigorosamente hasta la disolución total del sólido. Las fases se separaron, lavando la orgánica una vez con solución de NaHCO₃ (50 mL). La fase acuosa combinada se extrajo con DCM (2 x 50 mL), y la fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se llevó a sequedad obteniendo así el producto final deseado (1.20 g al 95%, 1.14 g reales, 36% de rendimiento).

4.6. Síntesis a partir del éster metílico

4.6.1. Esterificación

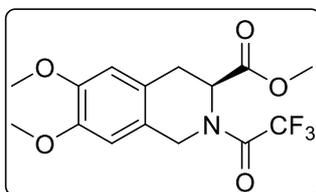
Sobre una suspensión de **1403·HCl** (8.40 g, 30.70 mmol) en MeOH (60 mL) se añadió ácido sulfúrico concentrado (7 gotas) y la mezcla se calentó a reflujo vigoroso. Tras 4 h, la mezcla homogénea se dejó enfriar, se evaporó el disolvente, y el residuo resultante se trató con una mezcla de DCM/NaHCO₃ saturada (1:1, 250 mL), formándose una emulsión de difícil separación. Se diluyó la mezcla con DCM hasta poder separar parcialmente la fase orgánica, la cual se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó resultando en el producto puro (2.28 g, 30%).



56. Sólido amarillo. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 6.59 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (dd, $J = 9.9, 4.8$ Hz, 1H), 3.02 – 2.83 (m, 2H), 2.16 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 173.5, 147.6, 147.6, 126.6, 124.8, 111.7, 108.8, 55.9, 55.9, 52.1, 46.9, 31.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 2993, 2939, 2831, 2207, 1726, 1612, 1514. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.1, encontrada 252.0.

4.6.2. Protección

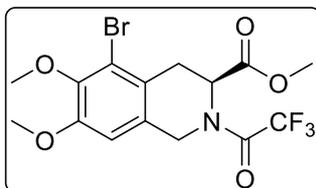
El aminoéster **56** (2.34 g, 9.30 mmol) se enfrió a 0 °C en DCM anhidro (50 mL). Se añadió DIPEA anhidra (3.24 mL, 18.60 mmol) y, tras 10 minutos y manteniendo la temperatura, se añadió anhídrido trifluoroacético (2.56 mL, 18.60 mmol) poco a poco. Se mantuvo la temperatura 10 minutos y se retiró entonces el baño de hielo, dejando reaccionar a t.a. durante 4 h 45 min. La solución se lavó con HCl 2 N (4 x 10 mL), se secó sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente, obteniéndose el producto deseado cuantitativamente (3.23 g, 90% de pureza por RMN de ^1H).



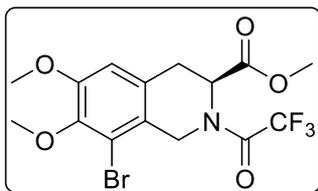
57. Sólido blanco. R_f (hexano/EtOAc 7:3) = 0.35. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) el asterisco marca el rotámero mayoritario, en proporción 3:2 δ 6.67 (s, 1H*), 6.62 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.61 (s, 1H*), 5.35 (dd, $J = 6.0, 3.8$ Hz, 1H*), 5.01 (dd, $J = 5.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 2H*), 4.55 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H*), 3.86 (s, 3H* + 3H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 3H*), 3.66 (s, 3H), 3.33 – 3.11 (m, 2H* + 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 169.7, 157.2, 156.8, 148.6, 148.5, 148.4, 148.2, 123.3, 122.4, 122.2, 122.0, 117.8, 117.6, 114.9, 114.8, 111.5, 111.1, 111.0, 109.0, 108.8, 56.0, 55.9, 55.9, 53.0, 52.9, 52.8, 44.8, 44.8, 44.3, 31.0, 29.7. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 2996, 2958, 2936, 2834, 1742, 1691, 1517, 1201, 1178. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.1053, encontrada 348.1059.

4.6.3. Bromación

En un balón de 3 bocas se dispuso una muestra del compuesto **57** (3.20 g, 9.21 mmol) y se disolvió en DCM anhidro (50 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez enfriado a -30 °C se añadió gota a gota una solución de Br_2 (1 mL, 19.58 mmol) en DCM anhidro (25 mL), mediante el uso de un embudo de adición de presión compensada. Una vez finalizado el tiempo de adición (30 min) la mezcla se dejó reaccionar 4.5 h manteniendo la temperatura. Se dejó calentar a t.a. y sobre la suspensión roja se añadió bajo agitación vigorosa solución saturada de NaHSO_3 (50 mL). Las fases se separaron y la orgánica se secó (MgSO_4), filtró y evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 9:1) obteniéndose así el producto de bromación deseado **58** (1.65 g, 42%), el regioisómero **58a** (1.07 g, 27%) y se recuperó también material de partida (321 mg, 10%).



58. Sólido amarillento. R_f (hexano/EtOAc 7:3) = 0.65. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 3:2 δ 6.66 (s, 1H* + 1H), 5.37 (dd, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 1H*), 5.04 (dd, $J = 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H*), 4.56 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H*), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H*), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H*), 3.69 (s, 3H), 3.50 (dd, $J = 16.7, 3.6$ Hz, 1H* + 1H), 3.07 (ddd, $J = 29.7, 16.7, 6.3$ Hz, 1H* + 1H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 169.5, 157.0, 156.7, 152.8, 152.8, 146.3, 145.9, 127.8, 127.6, 123.9, 122.7, 120.0, 119.9, 117.8, 117.7, 115.0, 114.8, 109.3, 109.1, 60.6, 56.2, 56.2, 54.4, 54.4, 53.2, 53.0, 52.8, 45.0, 44.2, 31.4, 29.9. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3008, 2974, 2961, 2939, 1742, 1694, 1194, 1137, 1112. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.0, encontrada 425.9.



58a. Aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 7:3) = 0.50. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3). El asterisco marca el rotámero mayoritario, proporción 2:1 δ 6.70 (s, 1H*), 6.67 (s, 1H), 5.42 (dd, $J = 6.3, 3.3$ Hz, 1H*), 5.00 (dd, $J = 5.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H*), 4.63 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H*), 4.41 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H*), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H*), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H*), 3.70 (s, 3H), 3.39 – 3.12 (m, 2H* + 2H).

4.6.4. Acoplamiento (condiciones optimizadas)

A una solución de **58** (426 mg, 1.00 mmol) en THF anhidro (2.5 mL) contenida en un vial de reacción se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.15 mg en 0.5 mL de THF anhidro, 0.1 mol%) y bromuro de bencilcinc (3 mL 0.5 M en THF, 1.50 mmol). La mezcla se volvió a purgar con nitrógeno antes de sellar el vial con el tapón de rosca y calentar a 90 °C durante 5 horas. Tras dejar enfriar el crudo, se filtró en un lecho de Celite sobre 30 mL de solución saturada de NH_4Cl , usando DCM (20 mL) para arrastrar. Tras agitar vigorosamente y separar las fases, la acuosa se extrajo una vez con DCM (15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron. La purificación mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 9:1 a 85:15) permitió obtener el producto **51** puro (387 mg, 89% de rendimiento, la caracterización se describe en el apartado 4.4.2).

En un experimento a mayor escala, partiendo de **58** (1.21 g, 2.85 mmol) y haciéndolo reaccionar con el catalizador (3.3 mg en 0.3 mL de THF anhidro, 0.1 mol%) y una solución de BnZnBr (8.5 mL 0.5 M, 4.27 mmol), tras 5 h a 90 °C en un vial sellado y bajo atmósfera de nitrógeno se realizó el mismo *work-up* arriba descrito, doblando los volúmenes. Tras la purificación (hexano/EtOAc 9:1) se obtuvo el producto deseado (1.08 g, 87%).

4.6.5. Desprotección

Sobre una suspensión del compuesto **51** (353 mg, 0.81 mmol) en BnOH anhidro (1 mL) se añadió NaBH_4 (46 mg, 1.21 mmol) en BnOH anhidro (1 mL) a 0 °C. Se mantuvo el baño de hielo durante 2 h y se dejó reaccionar después 2 horas más a t.a. La mezcla se diluyó con agua (20 mL, agitando vigorosamente) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron, y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 1:1 a 0:1). Se obtuvo tanto el producto deseado **1409-HC** (60 mg, 18%) como el producto de desprotección **52** (83 mg, 30%).

5. APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE BENCILACIÓN A OTROS SUSTRATOS

5.1. Bencilaciones antes de la optimización

5.1.1. Con 3-bromobenzoato de metilo

En un vial de microondas se disolvieron 3-bromobenzoato de metilo (36 mg, 0.17 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.9 mg, 2.5 mol%) en 4 mL de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución comercial de bromuro de bencilcinc (0.5 mL, 0.25 mmol) y la mezcla se calentó 3 h a 90 °C en el microondas. Una vez fría se filtró a través de Celite directamente sobre 15 mL de solución acuosa saturada de NH_4Cl , arrastrando con DCM (15 mL). Tras agitar vigorosamente las fases se decantaron, la acuosa se extrajo con DCM (8 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y

evaporaron. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (hexano/EtOAc 9:1) para así obtener el producto de acoplamiento puro (34 mg, 90%).

La reacción se repitió con las mismas cantidades, pero calentando a reflujo durante 4 h. Tras realizar el *work-up* anterior y purificar mediante cromatografía en columna (mismas condiciones), se aisló el producto (31 mg, 82%).

La reacción se llevó a cabo con las mismas cantidades de reactivos pero con 0.1 mol% de catalizador (0.2 mg de Pd(PPh₃)₄). Tras 4 h a 90 °C en el microondas, se realizaron el *work-up* y la purificación ya descritos, obteniendo el producto puro (33 mg, 88%).

5.1.2. Con bromoveratrol

Se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución comercial de bromuro de bencilcinc (0.5 mL, 0.25 mmol) a un vial de microondas en el que había 4-bromoveratrol (37 mg, 0.17 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (4.9 mg, 2.5 mol%) en 4 mL de THF anhidro. La mezcla se calentó 3 h a 90 °C en el microondas, y una vez fría se filtró a través de Celite directamente sobre 15 mL de solución acuosa saturada de NH₄Cl, arrastrando con DCM (15 mL). Se realizó el mismo *work-up* descrito para el compuesto anterior, y el crudo se purificó con las mismas condiciones cromatográficas, obteniendo así el producto de acoplamiento (37 mg, 95%).

La reacción se repitió con las mismas cantidades, pero calentando a reflujo durante 4 h. Tras realizar el *work-up* anterior y purificar mediante cromatografía en columna (mismas condiciones), se aisló el producto (32 mg, 81%).

En una nueva prueba se utilizaron las mismas cantidades de reactivos pero con 0.1 mol% de catalizador (0.2 mg de Pd(PPh₃)₄). Tras 4 h a 90 °C en el microondas, se llevó a cabo el *work-up* y la purificación ya descritos, obteniendo el producto puro (30 mg, 77%).

5.1.3. Con 3-clorobenzoato de metilo

Bajo atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de Pd(PPh₃)₄ en THF anhidro (0.2 mg en 0.2 mL, 0.1 mol%) y una solución comercial de bromuro de bencilcinc (0.5 mL, 0.25 mmol) a un vial de microondas con 3-clorobenzoato de metilo (29 mg, 0.17 mmol) en THF anhidro (3.8 mL). La mezcla se calentó 4 h a 90 °C en el microondas. Tras el *work-up* habitual, se recuperó el material de partida.

La reacción se repitió aumentando la cantidad de catalizador (2 mg, 1 mol%) y manteniendo el resto de las variables. Se recuperó el material de partida y no se detectó la presencia de producto.

5.2. Aplicación de la bencilación tipo Negishi optimizada a otros sustratos

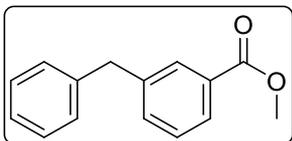
5.2.1. Procedimiento general para el acoplamiento a escala mmol

En un vial de reacción se disolvió el bromuro de arilo (1.00 mmol) en THF anhidro (2.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Sobre la disolución se añadió una solución de Pd(PPh₃)₄ preparada el mismo día (1.15 mg en 0.5 mL THF anhidro, 0.1 mol%) y una solución comercial de bromuro de bencilcinc (3 mL de BnZnBr 0.5 M en THF, 1.50 mmol). La mezcla se volvió a purgar con nitrógeno antes de sellar el vial con el tapón de rosca y calentar a 90 °C.

Finalizada la reacción y una vez a t.a., el crudo se filtró a través de Celite directamente sobre 30 mL de solución saturada de NH₄Cl, usando DCM (20 mL) para arrastrar. Tras agitar vigorosamente y separar las fases, la acuosa se extrajo una vez con DCM (15 mL)

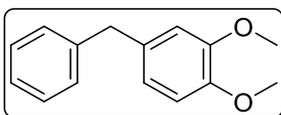
y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se llevaron a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* en columna (hexano/ EtOAc 9:1, a no ser que se especifiquen otras condiciones).

5.2.2. 3-Bencilbenzoato de metilo



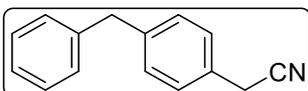
59. Aceite incoloro. Rdto = 75% (170 mg) a partir de 3-bromobenzoato de metilo (4 h). R_f (hexano/ EtOAc 9:1) = 0.63. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 141.6, 140.6, 133.6, 130.5, 130.1, 129.0, 128.7, 128.7, 127.5, 126.4, 52.2, 41.8. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3059, 3024, 2948, 2920, 2844, 2359, 2341, 1717, 1432. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.1067, encontrada 227.1067.

5.2.3. 4-Bencil-1,2-dimetoxibenceno (4-bencilveratrol)



60. Aceite incoloro. Rdto = 72% (163 mg) a partir de 4-bromoveratrol (4 h). R_f (hexano/ EtOAc 8:2) = 0.53. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 – 6.69 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 149.0, 147.5, 141.5, 133.8, 128.9, 128.6, 126.2, 121.0, 112.4, 111.3, 56.0, 55.9, 41.6. **IR** (FTIR-ATR): 3062, 3021, 2996, 2926, 2834, 2356, 1587, 1511. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 229.1223, encontrada 229.1220.

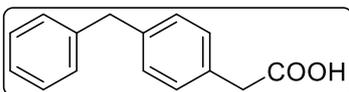
5.2.4. 2-(4-Bencilfenil)acetonitrilo



61. Aceite incoloro. Rdto = 78% (161 mg) a partir de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (4 h). R_f (hexano/ EtOAc 8:2) = 0.48. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 7H), 3.97 (s, 2H), 3.68 (s, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 141.3, 140.7, 129.8, 129.0, 128.7, 128.2, 127.7, 126.4, 118.1, 41.6, 23.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3059, 3026, 2910, 2837, 2359, 2245, 1600, 1512, 1493, 1419. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 208.1121, encontrada 208.1121.

5.2.5. Ácido 2-(4-bencilfenil)acético

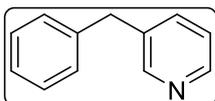
Partiendo del ácido 2-(4-bromofenil)acético y tras 4.5 horas de reacción, el crudo se filtró (Celite) directamente sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 mL). Tras agitar vigorosamente y separar las fases, la acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se secó, filtró y evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía *flash* en columna (DCM/ MeOH 96:4).



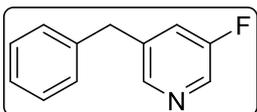
62. Sólido blanco. Rdto = 11% (24 mg). **P.f.** ($^\circ\text{C}$) = 126-128. R_f (DCM/ MeOH 96:4) = 0.28. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 7H), 3.96 (s, 2H), 3.60 (s, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 141.0, 140.4, 131.1, 129.6, 129.3, 129.1, 128.6, 126.3, 41.7, 40.7. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3417, 3062, 3021, 2951, 2920, 2360, 2334, 1694, 1517, 1406. **HRMS** (ESI-, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{H}]^-$ 225.0921, encontrada 225.0921.

5.2.6. 1-Bencil-3-nitrobenceno

Partiendo de bromo-3-nitrobenceno, tras 4.5 h a $90\text{ }^\circ\text{C}$ se obtuvo una mezcla compleja y de difícil separación donde se pudo identificar mucho material de partida sin reaccionar.

5.2.7. 3-Bencilpiridina

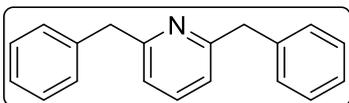
63. Aceite amarillento. Rdto = 51% (86 mg) a partir de 3-bromopiridina (4.5 h, columna con hexano/EtOAc 7:3). R_f (hexano/EtOAc 7:3) = 0.23. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 4H), 3.96 (s, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 150.2, 147.7, 139.8, 136.5, 136.3, 128.9, 128.7, 126.5, 123.5, 39.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3059, 3025, 2913, 2844, 2359, 2339, 1574, 1494, 1476. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 170.0964, encontrada 170.0964.

5.2.8. 3-Bencil-5-fluoropiridina

64. Aceite amarillento. Rdto = 51% (96 mg) a partir de 3-bromo-5-fluoropiridina (4.5 h, columna con hexano/EtOAc 9:1). R_f (hexano/EtOAc 9:1) = 0.23. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 3H), 3.99 (s, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 160.9, 158.4, 146.0 (d, J = 3.7 Hz), 139.0, 138.5 (d, J = 3.3 Hz), 136.1 (d, J = 23.1 Hz), 128.9, 126.9, 123.1 (d, J = 17.9 Hz), 38.6. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3062, 3024, 2917, 2363, 2334, 1598, 1576, 1427. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188.0870, encontrada 188.0870.

5.2.9. 2,6-Dibencilpiridina

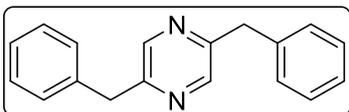
A una muestra de 2,6-dibromopiridina (237 mg, 1.00 mmol) se le añadió bajo atmósfera de nitrógeno $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.3 mg en 1 mL THF anhidro, 0.2 mol%) y una solución comercial de bromuro de bencilcinc (6 mL 0.5 M en THF, 3.00 mmol). Tras 4.5 h se realizó el *work-up* estándar y se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 9:1).



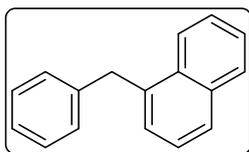
65. Aceite incoloro. Rdto = 76% (197 mg). R_f (hexano/EtOAc 9:1) = 0.38. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 8H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.16 (s, 4H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 139.7, 137.0, 129.3, 128.6, 126.4, 120.6, 44.8. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3062, 3025, 2917, 2847, 2359, 2341, 1573, 1449. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.1434, encontrada 260.1434.

5.2.10. 2,5-Dibencilpirazina

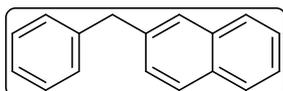
Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.3 mg en 1 mL THF anhidro, 0.2 mol%) y una solución comercial de bromuro de bencilcinc (6 mL 0.5 M en THF, 3.00 mmol) a 2,5-dibromopirazina (237 mg, 1.00 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 4.5 h a 90 °C se realizó el *work-up* estándar y se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 8:2).



66. Sólido amarillo. Rdto = 46% (120 mg). $P.f.$ (°C) = 71-72. R_f (hexano/EtOAc 8:2) = 0.58. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.32 – 7.18 (m, 10H), 4.11 (s, 4H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 143.8, 138.4, 129.1, 128.8, 126.8, 41.6. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3062, 3024, 2996, 2930, 2359, 2341, 1480. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.1386, encontrada 261.1384.

5.2.11. 1-Bencilnaftaleno

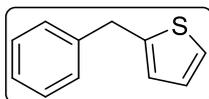
67. Aceite incoloro. Rdto = 93% (203 mg) a partir de 1-bromonaftaleno (4.5 h, columna con hexano/EtOAc 9:1). R_f (hexano/EtOAc 9:1) = 0.75. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 – 7.93 (m, 1H), 7.87 – 7.70 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 4.42 (s, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 140.8, 136.7, 134.1, 132.3, 128.9, 128.8, 128.6, 127.5, 127.3, 126.2, 126.1, 125.7, 124.4, 39.2. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3059, 3025, 2907, 2841, 2359, 2337, 1596, 1493. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.1434, encontrada 236.1435.

5.2.12. 2-Bencilnaftaleno

68. Sólido amarillo. Rdto = 69% (150 mg) a partir de 2-bromonaftaleno (4.5 h; columna con hexano/EtOAc 98:2). **P.f.** ($^{\circ}\text{C}$) = 50-52. R_f (hexano/EtOAc 98:2) = 0.50. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 – 7.69 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 3H), 4.11 (s, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 141.1, 138.7, 133.7, 132.2, 129.2, 128.6, 128.2, 127.8, 127.7, 127.2, 126.3, 126.1, 125.5, 42.2.

5.2.13. 2-Benciltiofeno

Partiendo de 2-bromotiofeno, tras 4.5 h a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ se obtuvo una mezcla compleja. Se intentó purificar mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 9:1) sin éxito, y de nuevo se intentó (hexano/EtOAc 99:1) pudiendo identificar pero no aislar el producto (16 mg, 9% de rendimiento calculado en el RMN de ^1H de la mezcla).



69. Aceite incoloro, R_f (hexano/EtOAc 9:1) = 0.70. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3). Los protones aromáticos del bencilo quedan ocultos por la impureza) δ 7.13 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 4.5, 3.3, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H).

CAPÍTULO 4. Estudio estructural de la coordinación de iminas bidentadas con paladio y platino

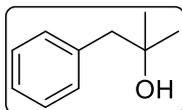
1. SÍNTESIS DE LAS AMINAS NO COMERCIALES

1.1. Síntesis de 2-metil-1-fenilpropan-2-amina

1.1.1. Síntesis del alcohol 70

Se añadió bajo atmósfera de nitrógeno una solución comercial de bromuro de metilmagnesio (11.60 mL de solución 3 M, 34.78 mmol) sobre una solución de 2-fenilacetato de metilo (1.40 mL, 9.94 mmol) en THF anhidro (60 mL) a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó reaccionar durante 90 minutos antes de añadir (poco a poco y bajo agitación vigorosa, permitiendo la salida del gas) una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL). Se añadió entonces EtOAc bajo agitación (30 mL), y se separaron las fases. La acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se llevaron a sequedad para así obtener el alcohol puro cuantitativamente (1.49 g).

La reacción se repitió triplicando las cantidades de reactivos (4.2 mL de éster, 29.82 mmol, y 35 mL de solución de MeMgBr 3 M), en THF anhidro (120 mL), agitando durante 30 min a 0 °C y 90 min a t.a. El *work-up* se realizó utilizando 150 mL de solución acuosa saturada de NH₄Cl para parar la reacción, y realizando extracciones con EtOAc (4 x 50 mL) obteniéndose el alcohol puro (4.45 g, 99%).



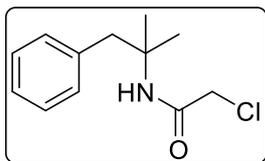
70. Aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 8:2) = 0.50. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 1.23 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 130.6, 128.3, 126.6, 70.9, 49.9, 29.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3392 (*b*), 3070, 3027, 2968, 2929, 1372. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M+NH₄]⁺ 168.1383,

encontrada 168.1388.

1.1.2. Formación de la amida 71

Una disolución de 2-metil-1-fenilpropan-2-ol (1.47 g, 9.79 mmol) en 2-cloroacetonitrilo (3.5 mL, 58.60 mmol) y ácido acético glacial (4.7 mL), se enfrió a 0 °C antes de añadir ácido sulfúrico concentrado (4.7 mL, poco a poco). La solución se dejó a baja temperatura durante 30 minutos, y después 5.5 h a t.a. La mezcla se vertió con cuidado sobre hielo, y en frío se basificó con precaución utilizando K₂CO₃ sólido. Una vez a pH básico y el hielo deshecho, se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se llevó a sequedad en el rotavapor. Se dejó además durante 2 h en la línea de vacío para intentar eliminar cuanto más cloroacetonitrilo posible, observándose la cristalización parcial (2.56 g de mezcla producto/CICH₂CN 1:0.4; 86% en peso de producto, rendimiento cuantitativo).

La reacción se repitió a mayor escala partiendo del alcohol **70** (4.50 g, 29.96 mmol) en una mezcla de 2-cloroacetonitrilo (11.4 mL, 190.10 mmol) y AcOH (14 mL). Tras enfriar a 0 °C se añadió poco a poco sulfúrico concentrado (14 mL). Se mantuvo el baño de hielo media hora, y después se dejó reaccionar a t.a. durante 6 h. La mezcla se vertió poco a poco sobre hielo y se neutralizó en frío utilizando K₂CO₃ sólido. Con el hielo ya deshecho se extrajo con DCM (4 x 50 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se eliminó todo el disolvente posible en el rotavapor y el aceite resultante se dejó en la línea de vacío. Se obtuvo un aceite rojo (8.56 g) al 80% en peso de producto, resultando en la obtención cuantitativa de la amida (6.77 g).



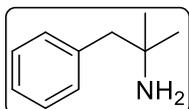
226.0994.

71. Sólido rojo. R_f (hexano/EtOAc 8:2) = 0.55. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.16 – 7.13 (m, 2H), 6.23 (br, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.38 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 137.2, 130.4, 128.1, 126.6, 54.6, 45.3, 43.0, 26.8. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3379, 3287, 3179, 3072, 3027, 2970, 2932, 1649, 1549, 1237. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.0993, encontrada

1.1.3. Hidrólisis a amina

Una muestra de amida **71** impura (2.21 g teóricos de amida, 9.79 mmol) se disolvió en una mezcla de acético y etanol (1:5, 240 mL). Se añadió tiourea (0.89 g, 11.75 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Tras enfriar, el disolvente se eliminó en el rotavapor (provisto de una trampa con sosa) y se cambió por HCl 2 N (100 mL). Se lavó la fase acuosa con DCM (2 x 50 mL, del cual se pudo recuperar un 13% de material de partida sin hidrolizar) antes de basificar hasta pH 9. Se extrajo entonces con DCM (4 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron resultando en la amina **72** pura (1.09 g, 75%).

Partiendo de una cantidad mayor de amida (6.77 g, 30.00 mmol) en EtOH/AcOH (5:1, 300 mL), tras calentar a reflujo 24 h en presencia de tiourea (2.74 g, 36.00 mmol), los volátiles se evaporaron en el rotavapor (provisto de una trampa con base) y se diluyó el crudo con HCl 2 N (200 mL). Se lavó con DCM (2 x 50 mL), y la fase acuosa se basificó a pH 9 antes de extraerla con DCM (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó resultando en la amina pura (3.14 g, 70%).



150.1277, encontrada 150.1281.

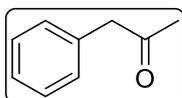
72. Aceite marrón. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.10. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.18 (br, 2H), 1.13 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 136.4, 130.4, 127.9, 126.2, 51.1, 44.5, 30.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3382 (b), 3027, 2970, 2923, 2790, 2578, 1518. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$

1.2. Síntesis de 1-fenilpropan-2-amina

1.2.1. Oxidación del alcohol a fenilacetona

Ácido peryódico (251 mg, 1.10 mmol) se agitó vigorosamente durante 15 min en acetonitrilo (5 mL). Tras enfriar a 0 °C se añadió 1-fenilpropan-2-ol (136 mg, 1.00 mmol). Sobre esta mezcla se añadió gota a gota una solución de PCC en MeCN (4.3 mg en 1 mL, 0.02 mmol) y la suspensión amarilla resultante se dejó reaccionar 1 h a 0 °C y otra más a t.a. Dicha suspensión se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó sucesivamente con salmuera/ H_2O (1:1, 7 mL), solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturada (7 mL) y salmuera (7 mL). Tras secar (MgSO_4), filtrar y eliminar el disolvente de la fase orgánica se obtuvo la cetona **73** pura (105 mg, 78%).

Al repetir la reacción cuadruplicando la escala (4.00 mmol de alcohol y 4.40 mmol de ácido peryódico), sin modificar los tiempos de reacción ni el *work-up* (simplemente incrementando los volúmenes utilizados), se obtuvo la cetona pura (513 mg, 97%).



2924, 1713, 1455.

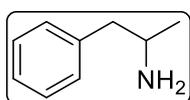
73. Aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 8:2) = 0.60. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.21 (ddt, $J = 7.5, 1.4, 0.6$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 206.6, 134.4, 129.5, 128.9, 127.2, 51.2, 29.4. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3030, 2953, 1713, 1455. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 135.0804, encontrada 135.0799.

1.2.2. Aminación reductora

1.2.2.1. Con cianoborohidruro

Una mezcla de 1-fenilpropan-2-ona (60 mg, 0.45 mmol), acetato de amonio (344 mg, 4.47 mmol) y NaBH_3CN (28 mg, 0.45 mmol) se disolvieron en MeOH anhidro (1.2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, dejando que reaccionasen a t.a. durante 48 h. Se evaporó directamente el disolvente y el residuo se disolvió en HCl 2 N (10 mL). La fase acuosa se lavó con DCM (2 x 5 mL), se basificó con NaOH aq. y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Los tres extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron obteniéndose la amina deseada impura (17 mg totales, rendimiento inferior al 25%).

Se llevó a cabo la reacción con más cantidad de cetona **73** (212 mg, 1.58 mmol), acetato de amonio (1.22 g, 15.80 mmol) y cianoborohidruro de sodio (104 mg, 1.66 mmol). Tras 48 h de reacción a t.a. en MeOH anhidro (5 mL), el disolvente se cambió por HCl 2 N y se repitió el *work-up* antes descrito, pero con los volúmenes triplicados. Tras la evaporación, se obtuvo la amina **74** pura (78 mg, 37%).



74. Aceite amarillo. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.23. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (dd, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 2.71 (dd, $J = 13.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 13.3, 8.1$ Hz, 1H), 1.36 (br, 2H), 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 139.8, 129.4, 128.5, 126.3, 48.6, 46.8, 23.7. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3347 (b), 3059, 3031, 2958, 2926, 1448. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 136.1121, encontrada 136.1120.

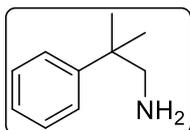
1.2.2.2. Con Pd/C

A una disolución de la cetona **73** (100 mg, 0.75 mmol) en MeOH (2.7 mL) se le añadió formiato de amonio (49 mg, 0.78 mmol) seguido de agua (0.3 mL) y se agitó hasta la disolución total de la sal. Se añadió entonces paladio sobre carbón (30 mg Pd/C al 10% en peso, 3.75 mol% respecto al metal), se purgó el sistema y se dejó reaccionar durante 48 h a t.a. en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite arrastrando con MeOH y el disolvente se eliminó y cambió por HCl 2 N (10 mL). Tras lavar la fase acuosa con Et_2O (2 x 10 mL), se basificó y se extrajo con Et_2O (3 x 10 mL). Éstos últimos extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se llevaron a sequedad en el rotavapor, obteniéndose muy poca cantidad de una mezcla muy compleja.

A mayor escala, se añadió formiato amónico (705 mg, 11.18 mmol) y agua (0.9 mL) sobre la solución de material de partida (300 mg de cetona, 2.24 mmol) en MeOH (8 mL). Una vez disuelta la sal se añadió Pd/C (238 mg al 10%, 10 mol% respecto al metal), y la mezcla heterogénea se dejó reaccionar 48 h a t.a. bajo atmósfera de nitrógeno. Se repitió el *work-up* anteriormente descrito (triplicando volúmenes y sustituyendo el éter por DCM), obteniéndose la amina primaria **74** ligeramente húmeda de disolvente (279 mg al 90%, 251 mg reales, 83%).

1.3. Síntesis de 2-metil-2-fenilpropan-1-amina

Sobre LiAlH_4 enfriado a 0 °C (157 mg, 4.13 mmol) se añadió una disolución de 2-metil-2-fenilpropanonitrilo (400 mg, 2.75 mmol) en THF anhidro (5 mL). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó reaccionar durante 4 h a t.a. Se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió agua (0.1 mL). La mezcla se filtró a través de Celite utilizando DCM para arrastrar, y directamente se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y llevó a sequedad para obtener la amina deseada **75** pura (353 mg, 86%).



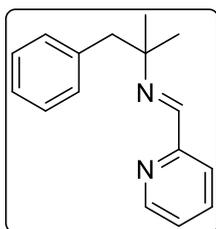
75. Aceite incoloro. R_f (hexano/EtOAc 8:2) = 0.15. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.30 (m, 4H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.04 (br, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 147.4, 128.4, 126.3, 126.0, 55.1, 40.0, 26.5. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3379 (b), 3293, 3053, 3018, 2961, 2932, 2856, 1492. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 150.1277, encontrada 150.1282.

2. SÍNTESIS DE LAS IMINAS

Todas las iminas se sintetizaron haciendo reaccionar cantidades equimolares de la amina y el aldehído correspondiente. Ambos sustratos se disolvieron en tolueno anhidro (20 mL/mmol) y se calentaron a reflujo vigoroso durante toda la noche (16-18 h), bajo atmósfera de nitrógeno, en un sistema provisto de un colector Dean-Stark para atrapar el agua formada. Tras dejar enfriar, se evaporó el disolvente directamente asegurando la sequedad mediante el uso de la línea de vacío. Generalmente el seguimiento de la formación de las iminas por CCF no resultó efectivo debido a la hidrólisis parcial que experimentaban durante el proceso, impidiendo así determinar la consumición total de los materiales de partida.

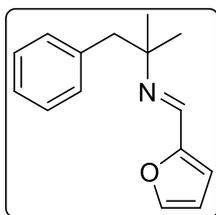
2.1. Iminas derivadas de la 2-metil-1-fenilpropan-2-amina (**72**)

2.1.1. 2-Piridina: (E)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina



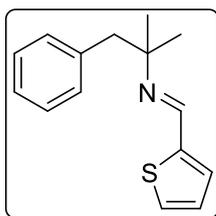
76. Aceite marrón. Rdto cuantitativo a partir de 3.35 mmol de **72** y 2-formilpiridina. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.83. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.30 (ddt, $J = 6.9, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 5H), 2.92 (s, 2H), 1.28 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 157.2, 155.5, 149.4, 138.4, 136.7, 130.9, 127.8, 126.2, 124.6, 121.0, 61.1, 49.8, 27.0. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3062, 3031, 2964, 2917, 1465. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.1543, encontrada 239.1549.

2.1.2. 2-Furano: (E)-1-(furan-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina

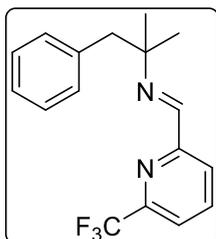


77. Aceite marrón. Rdto = 92% a partir de 3.35 mmol de **72** y 2-furfural. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.75. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.47 (ddd, $J = 3.4, 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 2.91 (s, 2H), 1.25 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 152.4, 145.4, 144.6, 138.4, 130.9, 127.8, 126.2, 113.9, 111.6, 60.9, 49.5, 26.9. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3062, 3027, 2964, 2920, 1640, 1483. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 228.1383, encontrada 228.1385.

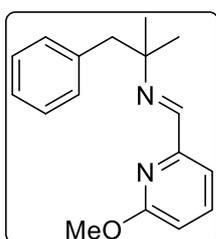
2.1.3. 2-Tiopeno: (E)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(tiofen-2-il)metanimina



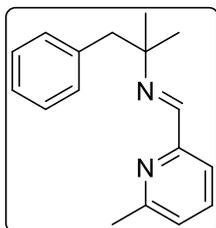
78. Aceite marrón. Rdto cuantitativo tras 24 h a partir de 3.35 mmol de **72** y 2-tiofenocarboxaldehído. R_f (hexano/EtOAc 8:2) = 0.75. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J = 5.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 6H), 7.05 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 1.24 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 149.5, 144.1, 138.5, 131.0, 129.7, 128.3, 127.7, 127.4, 126.1, 60.5, 49.7, 27.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3027, 2961, 2922, 2852, 1264. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 244.1154, encontrada 244.1160.

2.1.4. 6-Trifluorometil-2-piridina:
(trifluorometil)piridin-2-il)metanimina**(E)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(6-**

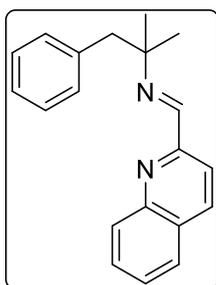
79. Sólido marrón. Rdto cuantitativo a partir de 2.00 mmol de **72** y 6-trifluorometil-2-formilpiridina. **P.f.** (°C) = 63-64. **R_f** (hexano/EtOAc 1:1) = 0.73. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (tt, *J* = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.09 (m, 5H), 2.92 (s, 2H), 1.28 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 156.2, 147.9 (q, *J* = 34.6 Hz), 138.3, 138.0, 130.8, 127.8, 126.3, 123.3, 121.1 (d, *J* = 2.9 Hz), 61.5, 49.8, 27.0. **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3078, 3027, 2967, 2955, 2923, 1343, 1182. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 307.1417, encontrada 307.1426.

2.1.5. 6-Metoxi-2-piridina:
(E)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina**(E)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina**

80. Aceite marrón. Rdto cuantitativo a partir de 1.00 mmol de **72** y 6-metoxi-2-formilpiridina. **R_f** (hexano/EtOAc 7:3) = 0.92. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.69 (dt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (tt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 5H), 6.75 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 1.27 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 157.3, 153.3, 139.0, 138.5, 130.9, 127.7, 126.2, 113.6, 111.6, 60.9, 53.5, 49.9, 27.0. **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3059, 3027, 2964, 2920, 1570, 1465. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 269.1648, encontrada 269.1653.

2.1.6. 2-Picolina: (E)-1-(6-metilpiridin-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina

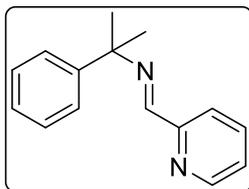
81. Aceite marrón rojizo. Rdto cuantitativo a partir de 1.01 mmol de **72** y 6-metil-2-formilpiridina. **R_f** (hexano/EtOAc 7:3) = 0.77. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 6H), 2.91 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.27 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 157.9, 157.5, 155.1, 138.5, 136.9, 130.8, 127.7, 126.2, 124.2, 117.8, 61.0, 49.8, 27.0, 24.4. **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3062, 3024, 2964, 2917, 1454. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 253.1699, encontrada 253.1702.

2.1.7. 2-Quinolina: (E)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(quinolin-2-il)metanimina

82. Aceite marrón. Rdto cuantitativo a partir de 1.00 mmol de **72** y 2-formilquinolina. **R_f** (hexano/EtOAc 7:3) = 0.85. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 – 8.29 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (ddt, *J* = 8.5, 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 5H), 2.96 (s, 2H), 1.33 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 157.6, 155.8, 147.9, 138.4, 136.6, 130.9, 129.8, 129.6, 128.9, 127.9, 127.8, 127.3, 126.2, 118.4, 61.4, 49.9, 27.1. **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3056, 3024, 2964, 2913, 1642, 1595, 1502. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 289.1699, encontrada 289.1700.

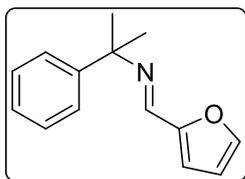
2.2. Iminas derivadas de la cumilamina

2.2.1. 2-Piridina: (E)-N-(2-fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina



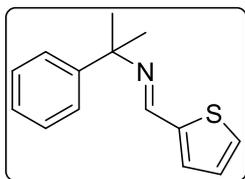
83. Aceite marrón. Rdto cuantitativo a partir de 3.70 mmol de cumilamina y 2-formilpiridina. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.63. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (ddd, $J = 4.9, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.74 (tdd, $J = 8.1, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 1.68 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 155.5, 149.4, 147.7, 136.7, 128.4, 126.6, 126.2, 124.7, 121.2, 63.3, 29.7. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3056, 2970, 2923, 1465. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 225.1386, encontrada 225.1389.

2.2.2. 2-Furano: (E)-1-(furan-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina



84. Aceite marrón. Rdto = 99% a partir de 3.70 mmol de cumilamina y 2-furfural. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.63. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.52 (dq, $J = 1.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 6.67 (dd, $J = 3.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.46 (ddd, $J = 3.4, 1.9, 0.7$ Hz, 1H), 1.67 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 152.3, 147.3, 147.1, 144.8, 128.4, 126.7, 126.6, 114.3, 111.7, 63.2, 30.0. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3062, 3027, 2971, 2923, 1637, 1482. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 214.1226, encontrada 214.1230.

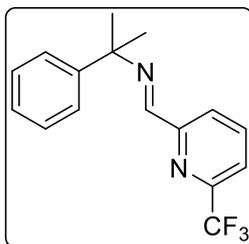
2.2.3. 2-Tiofeno: (E)-N-(2-fenilpropan-2-il)-1-(tiofen-2-il)metanimina



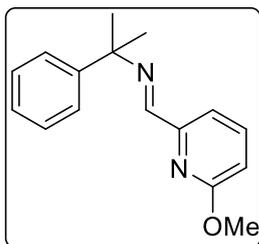
85. Aceite amarillento. Rdto cuantitativo tras 24 h a partir de 1.00 mmol de cumilamina y 2-tiofenocarboxaldehído. R_f (hexano/EtOAc 8:2) = 0.75. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.05 (ddd, $J = 5.0, 3.6, 0.5$ Hz, 1H), 1.63 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 150.9, 148.0, 143.9, 130.2, 128.6, 128.3, 127.4, 126.5, 126.3, 62.8, 30.0. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3056, 2964, 2924, 2853, 1264. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.0998, encontrada 230.1003.

2.2.4. 6-Trifluorometil-2-piridina: (trifluorometil)piridin-2-il)metanimina

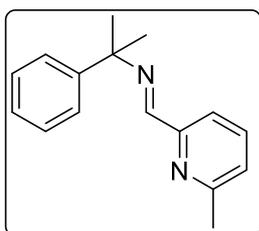
(E)-N-(2-fenilpropan-2-il)-1-(6-



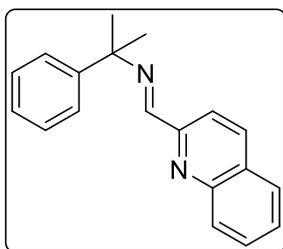
86. Aceite amarillo. Rdto cuantitativo a partir de 1.03 mmol de cumilamina y 6-trifluorometil-2-formilpiridina. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.95. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.92 (tt, $J = 7.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 1.68 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 156.2, 147.9 (q, $J = 34.7$ Hz), 147.5, 138.0, 128.4, 126.8, 126.1, 123.6, 121.3 (d, $J = 2.8$ Hz), 63.6, 29.6. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3059, 3021, 2970, 2923, 1347. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.1260, encontrada 293.1258.

2.2.5. 6-Metoxi-2-piridina:**(E)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina**

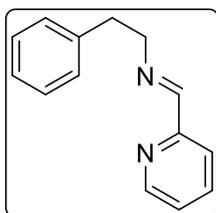
87. Aceite amarillo. Rdto cuantitativo a partir de 1.00 mmol de cumilamina y 6-metoxi-2-formilpiridina. R_f (hexano/EtOAc 7:3) = 0.99. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.67 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 158.5, 153.3, 148.1, 139.0, 128.3, 126.5, 126.2, 113.8, 111.8, 63.1, 53.6, 29.7. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3056, 2967, 2948, 1572, 1264. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255.1492, encontrada 255.1489.

2.2.6. 2-Picolina: (E)-1-(6-metilpiridin-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina

88. Aceite incoloro. Rdto cuantitativo a partir de 1.00 mmol de cumilamina y 6-metil-2-formilpiridina. R_f (hexano/EtOAc 7:3) = 0.63. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.66 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 158.7, 158.0, 155.1, 148.0, 136.9, 128.3, 126.5, 126.1, 124.3, 118.1, 63.2, 29.7, 24.4. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3056, 3015, 2974, 2920, 1454. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.1543, encontrada 239.1547.

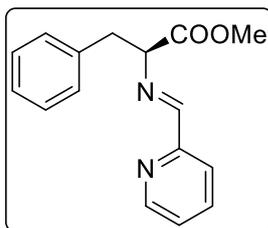
2.2.7. 2-Quinolina: (E)-N-(2-fenilpropan-2-il)-1-(quinolin-2-il)metanimina

89. Aceite amarillo intenso. Rdto cuantitativo a partir de 1.00 mmol de cumilamina y 2-formilquinolina. R_f (hexano/EtOAc 7:3) = 0.83. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (ddt, $J = 8.1, 6.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.48 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 2H), 7.35 (ddd, $J = 7.8, 7.0, 0.7$ Hz, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 1.72 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 155.8, 147.9, 147.8, 136.6, 129.9, 129.6, 129.0, 128.4, 127.9, 127.4, 126.7, 126.2, 118.6, 63.5, 29.7. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3059, 2970, 2926, 1637, 1595, 1493. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.1543, encontrada 275.1538.

2.3. Síntesis de otras iminas**2.3.1. Fenetilamina – piridina: N-fenetil-1-(piridin-2-il)metanimina**

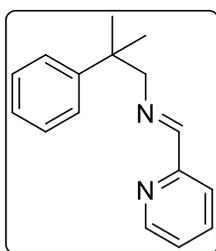
90. Aceite marrón. Rdto cuantitativo a partir de 2.00 mmol de fenetilamina y 2-formilpiridina. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.55. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.1$ Hz, 1H), 8.30 (td, $J = 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.98 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.74 (tdd, $J = 7.9, 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 3.93 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 162.5, 154.6, 149.6, 139.8, 136.7, 129.1, 128.5, 126.3, 124.8, 121.4, 63.1, 37.5. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3060, 3029, 2880, 2836, 1650, 1434. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 211.1230, encontrada 211.1229.

2.3.2. Éster metílico de la (S)-fenilalanina – piridina: (S,E)-3-fenil-2-((piridin-2-ilmetil)amino)propanoato de metilo



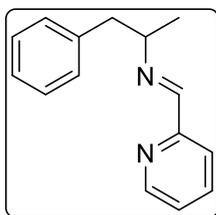
91. Aceite marrón. Rdto = 99% a partir de 1.21 mmol de L-fenilalaninato de metilo y 2-formilpiridina, ligeramente impuro. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.88. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (dt, $J = 4.9, 0.9$ Hz, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 2H), 7.74 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 6.8, 5.7$ Hz, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 5H), 4.29 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (dd, $J = 13.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 13.6, 8.7$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 164.8, 154.0, 149.6, 137.2, 136.7, 129.7, 128.5, 126.8, 125.2, 121.8, 74.8, 52.4, 39.9. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3347, 3056, 3024, 2945, 2837, 1735, 1692, 1434. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269.1285, encontrada 269.1287.

2.3.3. 2-Metil-2-fenilpropanamina – piridina: (E)-N-(2-metil-2-fenilpropil)-1-(piridin-2-il)metanimina



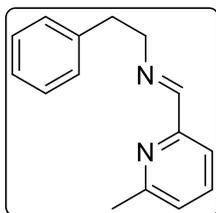
92. Aceite marrón. Rdto cuantitativo a partir de 1.26 mmol de **75** y 2-formilpiridina. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.78. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (dd, $J = 4.9, 0.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.71 (td, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 1.43 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 162.5, 154.8, 149.4, 148.3, 136.6, 128.2, 126.2, 126.0, 124.7, 121.2, 73.6, 39.7, 27.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3056, 3024, 2965, 2917, 1644, 1585, 1465. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.1550, encontrada 239.1543.

2.3.4. 1-Fenilpropan-2-amina – piridina: (E)-N-(1-fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina

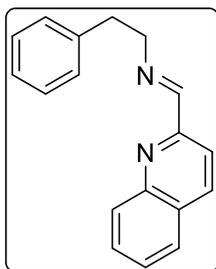


93. Aceite marrón. Rdto = 92% a partir de 1.78 mmol de **74** y 2-formilpiridina. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.58. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.73 (dddd, $J = 8.0, 7.6, 1.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 3H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 2.93 (qd, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 154.6, 149.4, 139.2, 136.5, 129.6, 128.2, 126.1, 124.6, 121.4, 67.9, 44.4, 22.0. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3056, 3018, 2967, 2923, 2853, 1644, 1586, 1467. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 225.1386, encontrada 225.1396.

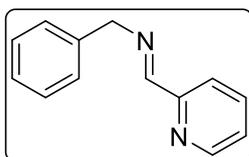
2.3.5. Fenetilamina – picolina: (E)-1-(6-metilpiridin-2-il)-N-fenetilmetanimina



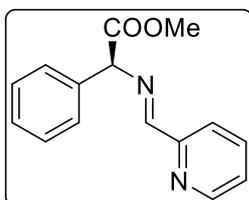
94. Aceite amarillo. Rdto cuantitativo a partir de 1.00 mmol de fenetilamina y 2-formilpicolina. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.75. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (t, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 7.8, 1.2, 0.7$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 6H), 3.91 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.4$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 162.8, 158.3, 154.0, 139.9, 136.9, 129.0, 128.5, 126.3, 124.5, 118.5, 63.1, 37.5, 24.5. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3062, 3024, 2926, 2860, 2831, 1454. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 225.1386, encontrada 225.1393.

2.3.6. Fenetilamina – quinolina: (E)-N-fenetil-1-(quinolin-2-il)metanimina

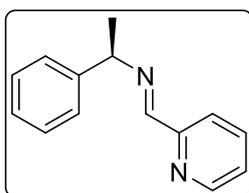
95. Sólido amarillo oscuro. Rdto cuantitativo a partir de 1.10 mmol de fenetilamina y 2-formilquinolina. **P.f.** (°C) = 51-52. **R_f** (hexano/EtOAc 1:1) = 0.98. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.23 – 8.08 (m, 3H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 4.00 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 154.9, 147.9, 139.8, 136.7, 129.9, 129.8, 129.1, 128.9, 128.6, 127.8, 127.5, 126.4, 118.5, 63.2, 37.5. **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3062, 302, 2955, 2917, 2863, 2825, 1498. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 261.1386, encontrada 261.1389.

2.3.7. Bencilamina – piridina: N-bencil-1-(piridin-2-il)metanimina

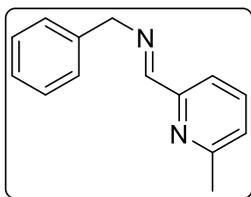
96. Aceite marrón. Rdto = 98% a partir de 2.00 mmol de bencilamina y 2-formilpiridina. **R_f** (hexano/EtOAc 1:1) = 0.63. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 8.49 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.07 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 4.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 154.7, 149.5, 138.8, 136.7, 128.7, 128.3, 127.3, 125.0, 121.5, 65.1. **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3056, 3024, 2882, 2834, 1644, 1585, 1566, 1434. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 197.1073, encontrada 197.1074.

2.3.8. Éster metílico de la (S)-fenilglicina – piridina: (S,E)-2-fenil-2-((piridin-2-ilmetil)amino)acetato de metilo

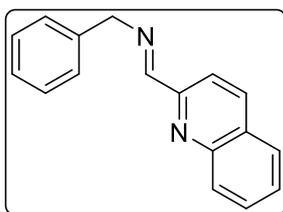
97. Aceite marrón. Rdto = 95% a partir de 1.30 mmol de (S)-(+)-2-fenilglicinato de metilo y 2-formilpiridina, ligeramente impuro. **R_f** (hexano/EtOAc 1:1) = 0.38. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 1H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 164.8, 154.2, 149.5, 137.7, 136.7, 128.9, 128.4, 128.1, 125.4, 122.0, 76.3, 52.7. **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3290, 3062, 2955, 2913, 2849, 1730. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 255.1128, encontrada 255.1123.

2.3.9. Metilbencilamina – piridina: (R,E)-N-(1-feniletil)-1-(piridin-2-il)metanimina

98. Aceite amarillento. Rdto cuantitativo a partir de 2.00 mmol de α-metilbencilamina y 2-formilpiridina. **R_f** (hexano/EtOAc 1:1) = 0.58. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (ddd, *J* = 4.9, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.37 – 7.21 (m, 4H), 4.64 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 154.9, 149.4, 144.7, 136.6, 128.6, 127.1, 126.8, 124.8, 121.6, 69.7, 24.7. **IR** (FTIR-ATR, ν, cm⁻¹): 3059, 2955, 2912, 2848, 1467. **HRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 211.1230, encontrada 211.1228.

2.3.10. Bencilamina – picolina: N-bencil-1-(piridin-2-il)metanimina

99. Aceite amarillo. Rdto cuantitativo a partir de 1.40 mmol de bencilamina y 2-formilpicolina. R_f (hexano/EtOAc 7:3) = 0.63. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (p, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.3, 158.3, 154.1, 138.9, 136.9, 128.7, 128.3, 127.3, 124.6, 118.6, 65.1, 24.5. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3062, 3027, 2913, 2869, 2828, 1589, 1452. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 211.1230, encontrada 211.1232.

2.3.11. Bencilamina – quinolina: N-bencil-1-(piridin-2-il)metanimina

100. Aceite rojo. Rdto = 98% a partir de 2.00 mmol de bencilamina y 2-formilpiridina. R_f (hexano/EtOAc 7:3) = 0.75. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.24 – 8.16 (m, 2H), 8.13 (dt, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.84 (ddd, $J = 8.1, 1.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 5H), 4.95 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.3, 154.8, 147.8, 138.6, 136.5, 129.8, 129.6, 128.8, 128.6, 128.2, 127.7, 127.4, 127.2, 118.5, 65.0. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3059, 3027, 2869, 2828, 1642, 1595, 1501. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.1230, encontrada 247.1230.

3. COORDINACIÓN Y METALACIÓN DE IMINAS CON PALADIO

Condiciones generales aplicadas en las coordinaciones, metalaciones e intercambios de ligandos de las iminas con paladio^a:

Las coordinaciones se llevaron a cabo mezclando cantidades equimolares de la imina correspondiente y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en tolueno (1 mL por cada 10 mg de imina) y dejándolos reaccionar bajo agitación durante 1 h. La suspensión resultante era filtrada (placa filtrante n° 4), siendo el sólido el producto habitualmente. En caso de quedar en las aguas madres, se podía recuperar haciéndolo precipitar: se evaporaban las aguas madre y el residuo resultante era disuelto en la mínima cantidad de DCM, tras lo cual se añadía Et_2O (10 mL) y se dejaba unas horas en frío. El sólido era filtrado, lavado con más éter, y secado en el propio filtro.

La metalación se realizó suspendiendo o disolviendo el producto de coordinación en tolueno (1 mL por cada 10 mg de material de partida) y calentando la mezcla a 90 °C durante 1 h. Tras dejar enfriar, se seguía el mismo procedimiento de filtración y/o precipitación antes descrito.

El intercambio de ligandos (acetatos por bromos) se llevó a cabo suspendiendo el compuesto de coordinación o de metalación junto a un exceso (especificado para cada caso) de LiBr en acetona (1 mL por cada 10 mg de material de partida) y dejando reaccionar la mezcla a t.a. durante 1 h. Se filtraba entonces para retirar parte del exceso de LiBr, y las aguas madre eran evaporadas en el rotavapor para obtener así el producto.

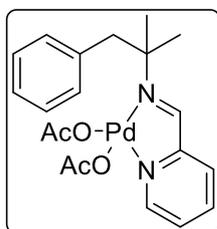
^a Se ha decidido ordenar las reacciones por tipo de imina (derivada de la amina **72**, de la cumilamina u otras aminas) en vez de seguir el orden exacto de la discusión de resultados para facilitar la búsqueda de una reacción en concreto.

3.1. Reacciones con iminas derivadas de la 2-metil-1-fenilpropan-2-amina (72)

3.1.1. (E)-N-(2-Metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina (76)

3.1.1.1. Coordinación

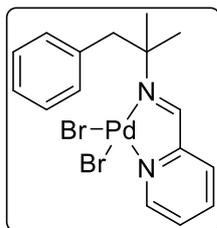
Siguiendo el procedimiento general a partir de **76** (160 mg, 0.67 mmol) se obtuvo el compuesto de coordinación **101** puro tras la filtración (236 mg, 76%).



101. Sólido beige. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.34. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.04 (ddd, $J = 9.0, 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.48 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 178.7, 162.8, 155.1, 151.0, 140.0, 136.4, 131.4, 128.3, 127.7, 126.8, 126.6, 68.6, 45.7, 26.9, 23.7, 23.2. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3063, 3021, 2973, 2923, 1621, 1592, 1363, 1315. **AE** (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pd}$; %): C: 49.7 (51.90); H: 5.4 (5.23); N: 5.9 (6.05). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{OAc}]^+$ 403.06, encontrada 343.04^a.

3.1.1.2. Intercambio de ligandos en el producto de coordinación

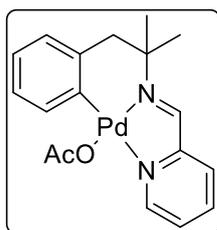
Siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el producto **102** cuantitativamente (ligera impureza de LiBr) a partir de **101** (72 mg, 0.16 mmol) y 3 eq de LiBr.



102. Sólido rojizo. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.25. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (ddd, $J = 5.7, 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 8.07 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (ddd, $J = 7.7, 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 7.7, 5.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.65 (s, 6H).

3.1.1.3. Metalación

Partiendo de **101** (60 mg, 0.13 mmol), el producto quedó en las aguas madre (el sólido no tenía interés), por lo que se hizo precipitar con Et_2O (ver *condiciones generales*), obteniéndolo puro (49 mg de **103**, 94%).

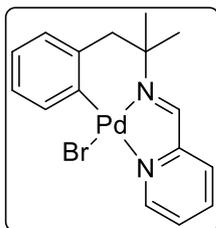


103. Sólido marrón. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.48. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.00 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J = 7.8, 5.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 6.87 – 6.84 (m, 1H), 3.04 (br, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.33 (br, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 177.9, 162.2, 152.5, 150.5, 142.0, 139.1, 137.1, 134.3, 128.1, 127.8, 126.1, 124.7, 124.6, 62.0, 54.0, 27.7, 24.8. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3034, 2977, 2932. **AE** (calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}$; %): C: 52.4 (53.68); H: 5.5 (5.01); N: 6.6 (6.95). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{OAc}]^+$ 343.04, encontrada 343.04.

3.1.1.4. Intercambio del ligando del compuesto 103

Se utilizaron 3 eq de LiBr para obtener el producto **104** de forma cuantitativa a partir de **103** (68 mg, 0.17 mmol).

^a Massa correspondiente al compuesto metalado tras perder el ligando acetato. La metalación en este compuesto está muy favorecida y puede ocurrir durante el proceso de ionización.



104. Sólido marrón anaranjado. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.78. **RMN de ^1H** (600 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 9.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.01 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 6.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.91 – 6.84 (m, 2H); **RMN de ^1H** (600 MHz, CDCl_3 , 233 K) δ 9.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 3.44 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3081, 3065, 3027, 2977, 2964, 2932, 1441. **AE** (calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{Pd}$; %): C: 45.4 (45.36); H: 4.1 (4.04); N: 6.4 (6.61). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 343.04, encontrada 343.04.

3.1.1.5. Metalación del compuesto **102**

Se sometió el compuesto de coordinación **102** (78 mg, 0.16 mmol) a las condiciones generales de metalación, obteniéndose menos del 5% del producto **104** esperado.

3.1.2. (E)-1-(Furan-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina

3.1.2.1. Coordinación

Se dejó reaccionar la imina **77** (215 mg, 0.95 mmol) durante dos horas. El sólido resultó no ser de interés. El crudo obtenido de la evaporación de las aguas madre revelaba la presencia de mucho aldehído y otros compuestos que no se pudieron identificar.

3.1.2.2. Ciclometalación e intercambio directo de ligando

Una mezcla de **77** (152 mg, 0.67 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (la cantidad equimolar) se calentó a 80 °C en tolueno durante 1 h. Tras dejar enfriar, se cambió el disolvente por acetona (15 mL). Se añadió LiBr (174 mg, 2.00 mmol) y se dejó reaccionar durante 1 h a t.a. Se descartó el sólido obtenido, y el crudo proveniente de la evaporación de las aguas madre resultó ser una mezcla muy compleja.

3.1.3. (E)-N-(2-Metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(tiofen-2-il)metanimina

3.1.3.1. Coordinación

Siguiendo el procedimiento general, se dejó reaccionar la imina **78** (213 mg, 1.00 mmol) durante 2 h. El sólido obtenido se descartó, y la evaporación de las aguas madre dio lugar a una mezcla de imina, aldehído y varios subproductos no identificados.

3.1.3.2. Ciclometalación e intercambio directo de ligando

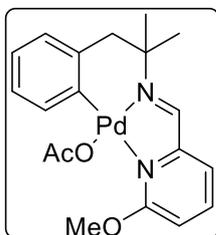
Una mezcla de **78** (195 mg, 0.91 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (205 mg, 0.91 mmol) se calentó a 80 °C en tolueno durante 1 h. Tras dejar enfriar, se cambió el disolvente por acetona (20 mL). Se añadió LiBr (238 mg, 2.74 mmol) y se dejó reaccionar durante 1 h a t.a. El sólido resultante de la filtración se descartó, así como el crudo obtenido al llevar a sequedad las aguas madre debido a su complejidad.

3.1.4. (E)-N-(2-Metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanimina

Partiendo de la imina **79** (170 mg, 0.56 mmol) se procedió a la coordinación siguiendo el procedimiento general sin obtener el producto deseado, recuperando una gran cantidad de material de partida.

3.1.5. (E)-1-(6-Metoxipiridin-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina

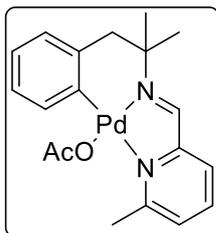
Se hizo reaccionar la imina **80** (102 mg, 0.38 mmol) durante 2 horas siguiendo las condiciones estándar de coordinación. Se separó mediante decantación el residuo enganchado en las paredes de las aguas madre. Ambos resultaron mezclas complejas, y el residuo se trató para hacer una precipitación en Et₂O. El sólido obtenido resultó ser el producto de metalación ligeramente impuro (57 mg al 95%, 33%).



109. Sólido marrón claro. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.30. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 6.82 – 6.78 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.02 (br, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.25 (br, 6H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 163.0, 151.6, 142.0, 140.6, 136.8, 134.0, 127.6, 124.6, 124.4, 120.0, 111.3, 61.4, 57.0, 53.8, 27.7. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3034, 2974, 2929, 1566, 1476. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M-OAc]⁺ 373.05, encontrada 373.05.

3.1.6. (E)-1-(6-Metilpiridin-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina

Una muestra de la imina **81** (110 mg, 0.44 mmol) se sometió a condiciones de coordinación durante 2 h. Tras separar mediante decantación, tanto el residuo como el crudo obtenido de las aguas madre resultaron ser mayormente el compuesto ciclometalado **110** (154 mg, 85%), el cual se pudo purificar mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 9:1), aunque perdiendo gran parte en la purificación.



110. Sólido marrón. R_f (DCM/MeOH 90:10) = 0.28. **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 8.37 (s, 1H), 7.84 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 6.97 – 6.94 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 5.9, 3.0 Hz, 1H), 3.07 (br, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.27 (br, 6H); **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃, 240 K) δ 8.42 (s, 1H), 7.91 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 6.6, 2.3 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 164.0, 152.7, 139.7, 138.4, 136.6, 130.0, 128.0, 124.7, 124.6, 124.5, 60.7, 54.4, 27.8, 26.2. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3043, 2970, 2926, 1592, 1556, 1416, 1385. **AE** (calc. para C₁₉H₂₂N₂O₂Pd; %): C: 53.9 (54.75); H: 5.3 (5.32); N: 6.9 (6.72). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M-OAc]⁺ 357.06, encontrada 357.06.

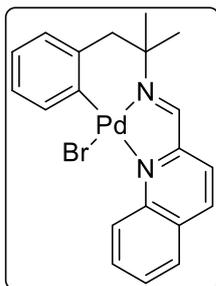
3.1.7. (E)-N-(2-Metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(quinolin-2-il)metanimina

3.1.7.1. Coordinación

Se partió de la imina **82** (150 mg, 0.52 mmol), y tras 1.5 h en condiciones de coordinación, tanto el sólido filtrado como las aguas madre resultaron ser una mezcla donde el producto de metalación predominaba frente al de coordinación.

3.1.7.2. Metalación e intercambio de ligando de la mezcla

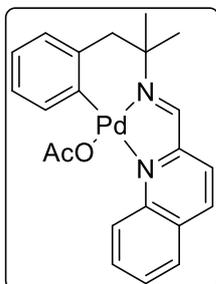
Todo el crudo obtenido en el apartado anterior se disolvió en tolueno (15 mL) y se calentó a 90 °C durante una hora. Tras dejar enfriar y constatar la presencia de un único compuesto mediante RMN de ¹H, el disolvente se cambió por acetona y se añadió LiBr (68 mg, 1.5 eq teóricos). La mezcla se dejó reaccionar durante 1 h. Se filtró, y el sólido fue redisolto en DCM y filtrado a través de Celite, obteniendo así el producto puro (68 mg, 28%). Las aguas madre se evaporaron obteniendo otra fracción de producto (90% de pureza, 167 mg reales, 68%).



113. Sólido amarillo oscuro. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.70. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 10.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 3H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.89 (td, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.13 (br, 2H), 1.30 (br, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 152.8, 148.6, 140.5, 139.9, 139.1, 136.7, 132.2, 132.1, 130.4, 129.8, 128.4, 127.5, 124.8, 124.5, 121.9, 60.9, 54.7, 27.9. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3069, 3027, 2989, 2970, 1432. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 393.06, encontrada 393.06.

3.1.7.3. Metalación directa

La imina **82** (87 mg, 0.30 mmol) se hizo reaccionar con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en condiciones estándar de metalación. Tras filtrar y descartar el sólido, las aguas madre se evaporaron e hicieron precipitar de nuevo en Et_2O , obteniendo así el producto con un 95% de pureza (109 mg, 80%).



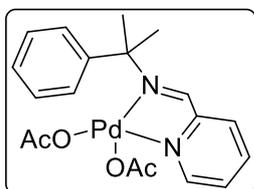
112. Sólido marrón. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.25. **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 9.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (td, $J = 7.3, 6.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 2H), 6.87 – 6.84 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3 , 240 K) δ 9.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 6.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 152.5, 148.3, 140.6, 140.0, 136.9, 133.8, 132.3, 130.2, 129.5, 128.8, 127.8, 124.7, 124.6, 122.2, 61.8, 53.9, 27.8. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3043, 2964, 2926, 1588, 1556, 1366. **AE** (calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}$; %): C: 57.6 (58.35); H: 4.9 (4.90); N: 6.3 (6.19). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{OAc}]^+$ 393.06, encontrada 393.06.

3.2. Iminas derivadas de la cumilamina

3.2.1. (E)-N-(2-Fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina (83)

3.2.1.1. Coordinación

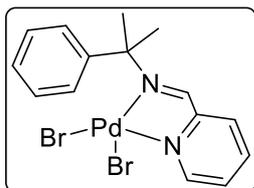
Siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el producto de coordinación **105** en dos pruebas (381 mg, 88%, partiendo de 0.96 mmol de reactivos y 320 mg, 92%, partiendo de 0.78 mmol).



105. Sólido amarillo. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.25. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (dd, $J = 5.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.04 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (ddd, $J = 7.8, 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J = 7.8, 5.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.81 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 178.2, 163.7, 155.2, 151.1, 142.1, 140.0, 129.3, 128.4, 127.8, 127.0, 126.4, 70.7, 28.2, 23.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3053, 3027, 2915, 2848, 1723, 1598, 1376. **AE** (calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pd}$; %): C: 49.8 (50.85); H: 5.0 (4.94); N: 6.3 (6.24). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{OAc}+\text{MeCN}]^+$ 430.07, encontrada 430.09.

3.2.1.2. Intercambio de ligandos en el producto de coordinación

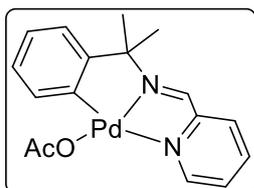
Siguiendo el procedimiento general, partiendo de 100 mg de **105** (0.22 mmol) y 5 eq de LiBr, se obtuvo el producto **106** cuantitativamente (impurificado con LiBr).



106. Sólido rojo. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.30. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.68 (dd, $J = 5.7, 1.1$ Hz, 1H), 8.02 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 7.5, 5.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 3H), 2.05 (s, 6H).

3.2.1.3. Metalación del compuesto 105

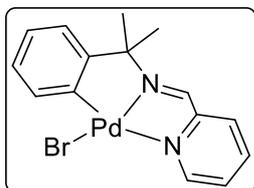
Partiendo de **105** (200 mg, 0.45 mmol) y siguiendo el procedimiento general, se obtuvo cuantitativamente el producto de ciclometalación **107**.



107. Sólido amarillo. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.38. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.96 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.8, 5.1$ Hz, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.08 (td, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.02 (td, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 178.2, 160.7, 158.2, 155.0, 151.9, 144.1, 139.1, 132.6, 128.7, 126.0, 125.9, 125.6, 121.6, 76.7, 30.9, 24.4. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3069, 3034, 2977, 2932, 1591, 1375. **AE** (calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}$; %): C: 52.4 (52.52); H: 5.1 (4.67); N: 7.2 (7.21). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{OAc}+\text{MeCN}]^+$ 370.05, encontrada 370.05.

3.2.1.4. Intercambio del ligando del compuesto 107

Partiendo del derivado ciclometalado **107** (94 mg, 0.24 mmol) y 3 eq de LiBr, siguiendo el procedimiento general se obtuvo el producto **108** (contaminado con LiBr).



108. Sólido naranja. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.95. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.75 (dq, $J = 7.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.65 (dddd, $J = 7.8, 5.0, 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.06 (tdd, $J = 7.6, 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 1.78 (s, 6H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 159.3, 155.7, 151.2, 139.2, 138.8, 128.7, 126.7, 126.0, 125.4, 122.2, 76.3, 31.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3062, 3027, 3012, 2974, 2958, 2948, 2920, 1425. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 329.03, encontrada 329.03.

3.2.1.5. Metalación del compuesto 106

El compuesto **106** obtenido en el apartado 3.2.1.2. (100 mg, 0.20 mmol) se sometió a las condiciones estándar de metalación para obtener el compuesto **108**. El sólido resultante era material de partida (47%), mientras que el residuo marrón obtenido de la evaporación de las aguas madre era una mezcla impura de material de partida y producto metalado **108**.

3.2.2. (E)-1-(Furan-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina

3.2.2.1. Coordinación

Se llevó a cabo dejando reaccionar 2 h la imina **84** (291 mg, 1.36 mmol) con una cantidad equimolar de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. El sólido resultó no ser de interés y en el crudo obtenido de la evaporación de las aguas madre el material de partida era mayoritario. El resto de los compuestos presentes no se pudieron identificar.

3.2.2.2. Ciclometalación e intercambio directo de ligando

La imina **84** (165 mg, 0.77 mmol) y Pd(OAc)₂ se calentaron a 80 °C en tolueno durante 1 h. Tras dejar enfriar, la mezcla se filtró a través de papel de filtro y se cambió el disolvente por acetona (16 mL). Se dejó reaccionar con LiBr (201 mg, 2.32 mmol) durante 1 h a t.a. Se descartó el sólido obtenido en la filtración, así como el crudo proveniente de la evaporación de las aguas madre pues resultó ser una mezcla muy compleja.

3.2.3. (E)-N-(2-Fenilpropan-2-il)-1-(tiofen-2-il)metanimina

3.2.3.1. Coordinación

Tras seguir el procedimiento estándar (partiendo de 211 mg de **85**, 0.92 mmol) se obtuvo un sólido inorgánico y una mezcla en las aguas madre compuesta mayoritariamente por imina y aldehído.

3.2.3.2. Ciclometalación e intercambio directo de ligando

La imina de partida (270 mg, 1.17 mmol) y Pd(OAc)₂ se calentaron a 80 °C en tolueno durante 1 h. Tras dejar enfriar, la mezcla se filtró a través de papel de filtro y se cambió el disolvente por acetona (20 mL). Se dejó reaccionar con LiBr (305 mg, 3.51 mmol) durante 1 h a t.a. Tras filtrar a través de una placa y descartar el sólido, se llevaron a sequedad las aguas madre. El residuo obtenido resultó ser una mezcla compleja que fue descartada.

3.2.3.3. Coordinación 2:1

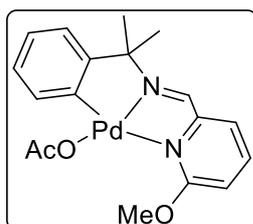
La imina **85** (291 mg, 1.27 mmol) se hizo reaccionar con medio equivalente de Pd(OAc)₂ (142 mg, 0.63 mmol) en tolueno durante 2 h a t.a. Tras filtrar y descartar el sólido, las aguas madre se llevaron a sequedad. Se obtuvo una mezcla donde la imina de partida era mayoritaria.

3.2.4. (E)-N-(2-Fenilpropan-2-il)-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanimina

La coordinación se intentó siguiendo el procedimiento general a partir de la imina **86** (102 mg, 0.35 mmol), pero se recuperó el material de partida prácticamente intacto.

3.2.5. (E)-1-(6-Metoxipiridin-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina

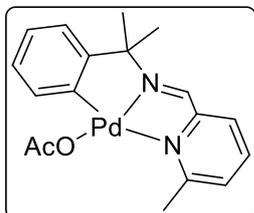
La imina **87** (130 mg, 0.51 mmol) se hizo reaccionar en condiciones estándar de coordinación. Tras 2 horas, se separaron mediante decantación las aguas madre del residuo marrón anaranjado enganchado en las paredes. Dicho residuo se hizo precipitar con Et₂O, obteniendo así el producto de metalación casi puro (60 mg, 28%).



114. Sólido marrón. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.43. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.71 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 160.6, 157.9, 153.8, 143.13, 142.2, 132.7, 126.0, 125.4, 121.5, 119.6, 111.7, 76.4, 56.9, 30.9. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 2970, 2926, 1568, 1556, 1475. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M-OAc]⁺ 359.04, encontrada 359.04.

3.2.6. (E)-1-(6-Metilpiridin-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina

La imina **88** (116 mg, 0.49 mmol) se hizo reaccionar en condiciones estándar de coordinación, y tras 2 h se filtró la suspensión resultante. El sólido filtrado y el compuesto obtenido tras la evaporación de las aguas madre resultaron ser el producto de metalación (170 mg totales, 87%).



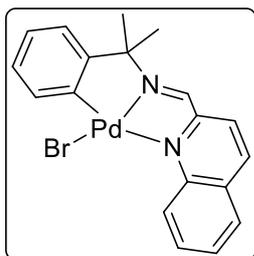
115. Sólido amarillo. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.26. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.06 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.99 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.68 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 177.9, 163.2, 161.2, 157.9, 154.7, 142.6, 138.8, 132.6, 129.6, 126.1, 125.5, 124.0, 121.6, 76.4, 30.9, 24.8, 23.5. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3031, 2964, 2923, 1612, 1593, 1315. **AE** (calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}$; %): C: 51.9 (53.68); H: 5.0 (5.01); N: 6.7 (6.95). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{OAc}]^+$ 343.04, encontrada 343.04.

3.2.7. (E)-N-(2-Fenilpropan-2-il)-1-(quinolin-2-il)metanimina**3.2.7.1. Coordinación**

La imina **89** (129 mg, 0.47 mmol) se hizo reaccionar en las condiciones generales de coordinación durante 1.5 h. Tras filtrar, se obtuvo que tanto el sólido como las aguas madre eran mezclas donde el producto de metalación era muy mayoritario respecto al de coordinación.

3.2.7.2. Metalación e intercambio de ligando de la mezcla

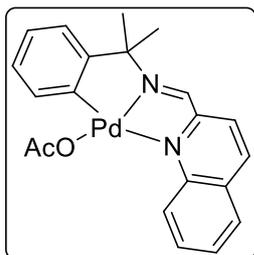
El sólido obtenido en el apartado anterior (150 mg, 0.35 mmol teóricos) fue suspendido en tolueno (13 mL) y calentado a 90 °C durante una hora. Tras dejar enfriar la solución roja y asegurar la presencia de un único compuesto mediante RMN, el disolvente se cambió por acetona (15 mL) y se añadió LiBr (46 mg, 1.5 eq teóricos). Tras 1 h la suspensión amarilla se filtró, obteniendo el producto puro tanto en la filtración como por evaporación de las aguas madre (166 mg totales, se supone rendimiento cuantitativo).



118. Sólido amarillo. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.85. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 8.8, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 1.80 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 161.5, 158.6, 154.7, 148.7, 141.3, 140.1, 138.9, 132.8, 132.4, 130.8, 129.7, 127.6, 126.9, 125.6, 122.2, 121.8, 75.9, 31.4. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3050, 2961, 2917, 1629, 1508, 1419. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 379.04, encontrada 379.04.

3.2.7.3. Metalación directa

La imina **89** (100 mg, 0.37 mmol) se hizo reaccionar con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en condiciones de metalación. Tras 1 h se dejó enfriar y se filtró la suspensión, obteniendo como sólido el producto de metalación puro (114 mg, 71%).



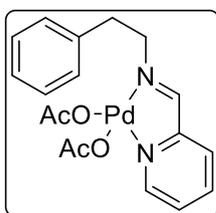
117. Sólido rojo. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.26. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.72 (dt, $J = 8.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.69 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 178.0, 161.6, 157.9, 154.7, 148.1, 143.1, 139.7, 132.8, 132.7, 130.6, 129.6, 129.3, 127.6, 126.3, 125.7, 121.9, 121.7, 76.6, 31.0, 25.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3065, 3034, 2967, 2955, 2920, 1610, 1591, 1371, 1323. **AE** (calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}$; %): C: 56.4 (57.48); H: 4.6 (4.59); N: 6.3 (6.38). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M-OAc}]^+$ 379.04, encontrada 379.04.

3.3. Coordinación y metalación de otras iminas

3.3.1. (E)-N-Fenil-1-(piridin-2-il)metanimina

3.3.1.1. Coordinación

Siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el producto de coordinación de la imina **90** (142 mg, 0.68 mmol), obteniendo el producto puro tras el filtrado (200 mg, 68%).



119. Sólido beige. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.35. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (ddd, $J = 5.5, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 8.02 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.49 (ddd, $J = 7.8, 5.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 5H), 3.72 (td, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 178.7, 178.6, 167.5, 154.8, 150.9, 140.4, 137.2, 129.4, 128.9, 127.7, 127.5, 127.1, 61.7, 35.9, 23.5, 23.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3059, 3002, 2983, 1622, 1593, 1302. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M-OAc}]^+$ 375.0325, encontrada 315.0129^a.

3.3.1.2. Metalación

El compuesto de coordinación **119** (70 mg, 0.16 mmol) se trató siguiendo las condiciones generales de metalación. Tras filtrar y descartar el sólido, se evaporaron las aguas madre. Se obtuvo una mezcla compleja. Ni la precipitación en Et_2O , la purificación mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5 a 90:10) o el análisis por RMN de protón a temperatura variable permitieron determinar la existencia de producto de metalación.

3.3.2. (S,E)-3-Fenil-2-((piridin-2-ilmetileno)amino)propanoato de metilo

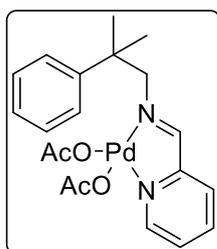
La imina **91** (100 mg, 0.37 mmol) se sometió a las condiciones generales de coordinación. Tras filtrar, tanto el sólido como el crudo obtenido de la evaporación de las aguas madre resultaron ser mezclas complejas de las que no se pudieron identificar sus componentes.

3.3.3. (E)-N-(2-Metil-2-fenilpropil)-1-(piridin-2-il)metanimina

3.3.3.1. Coordinación

La imina **92** (103 mg, 0.43 mmol) se coordinó en condiciones estándar. Se filtró para eliminar el polvo negro formado, y las aguas madre se llevaron a sequedad obteniendo así el producto puro (198 mg, 99%).

^a Massa correspondiente al compuesto metalado tras perder el ligando acetato.



120. Sólido marrón oscuro. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.25. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (dd, $J = 5.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.96 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 7.8, 5.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.60 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 178.5, 178.1, 168.7, 154.6, 150.8, 145.1, 140.3, 128.8, 127.7, 127.1, 127.0, 126.8, 126.7, 69.1, 41.6, 26.5, 23.5. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3069, 3034, 2961, 2929, 1710, 1590, 1368, 1315. **AE** (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pd}$; %): C: 49.7 (51.90); H: 5.0 (5.23); N: 6.1 (6.05). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M-OAc}]^+$ 403.06, encontrada 343.04^a.

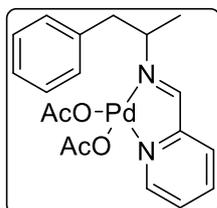
3.3.3.2. Metalación

El compuesto **120** (60 mg, 0.13 mmol) se calentó en condiciones de metalación durante 1 h. Tras dejar enfriar y filtrar, se descartó el sólido y se llevaron a sequedad las aguas madre. Se obtuvo una mezcla compleja que se intentó purificar mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 95:5 a 90:10). No se pudo aislar ni identificar el compuesto metalado.

3.3.4. (E)-N-(1-Fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina

3.3.4.1. Coordinación

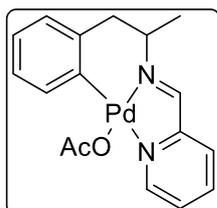
Partiendo de la imina **93** (81 mg, 0.36 mmol), tras separar por decantación el residuo enganchado en las paredes de las aguas madres y llevar ambos a sequedad, se comprobó que ambos eran el producto deseado (148 mg totales, 91%).



121. Sólido marrón oscuro. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.30. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 8.06 (tt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 2H), 7.53 (ddd, $J = 7.7, 5.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 14.3, 7.0$ Hz, 5H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.83 (ddd, $J = 13.4, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.34 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 178.4, 178.3, 165.0, 155.1, 150.6, 140.4, 136.7, 129.8, 128.6, 127.8, 127.3, 126.9, 65.0, 41.8, 23.5, 18.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3031, 2974, 2920, 1621, 1590, 1361, 1307. **AE** (calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pd}$; %): C: 48.8 (50.85); H: 4.9 (4.94); N: 6.0 (6.24). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M-OAc}]^+$ 389.05, encontrada 329.03^a.

3.3.4.2. Metalación

El compuesto **121** (60 mg, 0.13 mmol) se intentó metalar siguiendo el procedimiento general. Tras 1 hora seguía quedando mucho material de partida por lo que se calentó 1.5 h más. Se evaporó directamente el disolvente una vez frío y el crudo se intentó purificar mediante precipitación en Et_2O y cristalización en cloroformo (ambas sin éxito). Se realizó una cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 97:3 a 95:5), pudiendo aislar una pequeña cantidad del producto de metalación algo impuro (< 10%).



122. Sólido marrón oscuro. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.65. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (dd, $J = 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.00 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.73 (dt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 7.7, 5.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J = 6.7, 3.5$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 14.3, 2.9$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 14.3, 3.9$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 163.2, 152.1, 150.7, 140.3, 139.1, 138.9, 128.7, 128.0, 125.7, 125.0, 124.7, 61.0, 46.5, 29.8, 20.5. **IR** (FTIR-

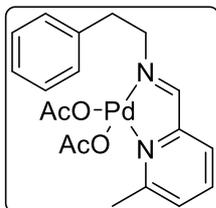
^a Massa correspondiente al compuesto metalado tras perder el ligando acetato.

ATR, ν , cm^{-1}): 3056, 3027, 2951, 2920, 2847, 1732, 1587, 1438. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M-OAc}]^+$ 329.0264, encontrada 329.0266.

3.3.5. (E)-1-(6-Metilpiridin-2-il)-N-fenetilmetanimina

3.3.5.1. Coordinación

La imina **94** (100 mg, 0.45 mmol) se hizo reaccionar con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ durante 1.5 h en las condiciones estándar. Tras filtrar se obtuvo el producto puro como sólido (185 mg, 93%).



123. Sólido amarillo claro. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.28. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 4H), 7.21 (dt, $J = 8.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 178.5, 169.0, 165.7, 155.2, 139.6, 137.3, 130.3, 129.3, 128.8, 127.0, 125.8, 77.4, 61.0, 36.0, 23.6, 23.2. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3072, 3002, 2974, 2923, 1591, 1366, 1311. **AE** (calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pd}$; %): C: 50.2 (50.85); H: 5.1 (4.94); N: 6.1 (6.24). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M-OAc}]^+$ 389.05, encontrada 329.03^a.

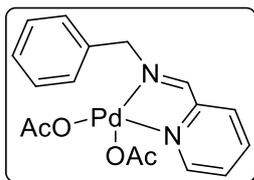
3.3.5.2. Metalación

El compuesto de coordinación **123** (80 mg, 0.18 mmol) se sometió a las condiciones generales de metalación. Tras dejar enfriar, el sólido negro obtenido se descartó y las aguas madre se llevaron a sequedad. El crudo resultó ser una mezcla muy compleja que no se pudo purificar mediante precipitación en Et_2O ni cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5 a 90:10).

3.3.6. (E)-N-Benzil-1-(piridin-2-il)metanimina

3.3.6.1. Coordinación

Partiendo de la imina **96** (100 mg, 0.51 mmol) y siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el producto de coordinación puro tras el filtrado (160 mg, 75%).



124. Sólido amarillo oscuro. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.63. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.03 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 4.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 178.7, 178.5, 166.6, 155.1, 151.0, 140.3, 132.8, 130.3, 129.7, 129.4, 127.9, 127.3, 62.0, 23.5, 23.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3029, 2917, 2844, 1701, 1361. **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M-OAc}]^+$ 361.02, encontrada 301.00^a.

3.3.6.2. Metalación del compuesto de coordinación

Se sometió el producto **124** (100 mg, 0.24 mmol) a condiciones estándar de metalación. Tras filtrar, se descartó el sólido inorgánico. El crudo obtenido de las aguas madre mostró ser una mezcla muy compleja (donde se detectó la presencia de benzaldehído).

3.3.6.3. Metalación directa

Se mezcló la imina **96** (175 mg, 0.89 mmol) con una cantidad equimolar de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y se hizo reaccionar en las condiciones estándar de metalación. Tras dejar enfriar, se filtró

^a Massa correspondiente al compuesto metalado tras perder el ligando acetato.

la mezcla (descartando el sólido debido a no ser de carácter orgánico), y se llevaron a sequedad las aguas madre. El crudo obtenido correspondía a una mezcla demasiado compleja donde sólo se pudo identificar la presencia de benzaldehído.

3.3.6.4. Metalación en condiciones anhidras

Partiendo de la imina **96** (103 mg, 0.53 mmol), se hizo reaccionar con un equivalente de Pd(OAc)₂ en presencia de tamiz molecular (4 Å) en tolueno anhidro (10 mL). Se calentó la mezcla a 90 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras dejar enfriar se filtró el sólido negro, y las aguas madre se evaporaron. El crudo obtenido era una mezcla muy compleja (donde se detectó la presencia de benzaldehído).

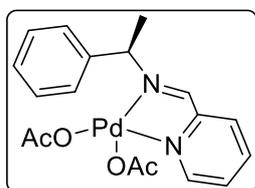
3.3.7. (S,E)-2-Fenil-2-((piridin-2-ilmetileno)amino)acetato de metilo

La imina **97** (106 mg, 0.42 mmol) se sometió a las condiciones generales de coordinación. Tras filtrar, tanto el sólido como el crudo obtenido de la evaporación de las aguas madre resultaron ser mezclas complejas de las que no se pudieron identificar sus componentes.

3.3.8. (R,E)-N-(1-Feniletil)-1-(piridin-2-il)metanimina

3.3.8.1. Coordinación

La imina **98** (110 mg, 0.52 mmol) se sometió a las condiciones generales de coordinación. Se separó mediante decantación el residuo enganchado de las aguas madre, y tras secarlo bien se obtuvo el producto puro (147 mg, 65%).



125. Sólido marrón. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.13. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dd, J = 4.8, 2.9 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 7.7, 5.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 5H), 5.22 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 178.7, 178.5, 165.0, 155.1, 151.1, 140.4, 137.2, 129.5, 129.3, 128.5, 127.9, 127.1, 65.5, 23.4, 23.4, 20.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3032, 2992, 2917, 1494, 1403. **AE** (calc. para C₁₈H₂₀N₂O₄Pd; %): C: 49.4 (49.72); H: 4.6 (4.64); N: 6.6 (6.44). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M-OAc]⁺ 375.03, encontrada 356.04^a.

3.3.8.2. Metalación

El compuesto **125** (130 mg, 0.30 mmol) se trató en condiciones de metalación. El sólido obtenido en el filtrado se descartó debido a su carácter inorgánico. El crudo resultante de la evaporación de las aguas madre mostró ser en una mezcla muy compleja.

3.3.8.3. Intercambio de ligando

El crudo del apartado 3.3.8.2. se hizo reaccionar con LiBr (31 mg, 1.5 eq respecto a los 0.30 mmol teóricos) en acetona durante 1 h. Tras filtrar, se evaporaron las aguas madre, obteniéndose de nuevo una mezcla muy compleja.

^a Masa correspondiente a [M-OAc+MeCN]⁺ para el compuesto de metalación.

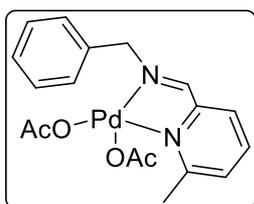
3.3.8.4. Hidrólisis

Parte del crudo anterior se disolvió en una mezcla 1:2 de acetona/HCl 1 N (12 mL totales) y se dejó reaccionar durante 8 h a t.a. Tras extraer con DCM (3 x 7 mL), la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó revelando la presencia de acetofenona (comprobado mediante RMN de ¹H y CCF).

3.3.9. (E)-N-Bencil-1-(6-metilpiridin-2-il)metanimina

3.3.9.1. Coordinación

La imina **99** (105 mg, 0.50 mmol) se hizo reaccionar en condiciones de coordinación. Tras una hora se filtró, quedando el producto puro en la placa filtrante como sólido (147 mg, 68%).



126. Sólido amarillo claro. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.30. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 4.83 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 178.7, 167.0, 166.1, 155.4, 139.4, 132.5, 130.5, 130.5, 129.7, 129.4, 125.1, 61.4, 23.7, 23.3, 23.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3062, 3034, 2996, 2967, 2920, 1637, 1613, 1595, 1293. **AE** (calc. para C₁₈H₂₀N₂O₄Pd; %): C: 49.0 (49.72); H: 4.4 (4.64); N: 6.2 (6.44). **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M-OAc]⁺ 375.0325, encontrada 315.0124^a.

3.3.9.2. Metalación

El producto de coordinación **126** (100 mg, 0.23 mmol) se calentó en condiciones de metalación durante 1 h, tras lo cual se dejó enfriar y se filtró. El sólido no resultó de interés, y el crudo obtenido de la evaporación de las aguas madre estaba constituido de una mezcla compleja.

4. COORDINACIÓN Y METALACIÓN DE IMINAS CON PLATINO

Condiciones generales aplicadas en las coordinaciones y metalaciones de las iminas con cis-PtCl₂(DMSO)₂:^b

La coordinación se llevó a cabo mezclando cantidades equimolares de la imina y cis-PtCl₂(DMSO)₂ en MeOH (1 mL por cada 10 mg de imina), a t.a. o calentando a reflujo (según se especifique) durante el tiempo establecido (4 h salvo que se indique lo contrario). La mezcla se filtró en frío (en placa filtrante n^o 4), y tanto el sólido como el crudo resultante de la evaporación de las aguas madre se analizaron mediante RMN de ¹H. Igual que ocurría con los derivados de paladio, se podía hacer precipitar el producto en Et₂O (ver inicio de la sección 3).

La metalación se llevó a cabo de dos formas: **a**) mezclando cantidades equimolares de imina, cis-PtCl₂(DMSO)₂ y NaOAc, o **b**) mezclando cantidades equimolares del producto de coordinación y NaOAc, en el disolvente adecuado, siguiendo las condiciones de tiempo y temperatura que se especifican en cada caso concreto. La relación entre material de partida (imina o compuesto de coordinación) y disolvente era 10 mg/mL.

^a Massa correspondiente al compuesto metalado tras perder el ligando acetato.

^b Como con paladio, se ha decidido ordenar las reacciones por tipo de imina (derivada de la amina **72**, de la cumilamina u otras aminas).

Tras dejar enfriar, la mezcla se filtró a través de una placa filtrante, y el sólido y las aguas madre se analizaban mediante RMN de ^1H una vez secos.

La síntesis de *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ se realizó añadiendo DMSO (3 mL, 42.20 mmol) a una suspensión de K₂PtCl₄ (2.48 g, 5.98 mmol) en agua (20 mL) bajo agitación vigorosa. La mezcla heterogénea se dejó reaccionar durante 4 h a t.a., observándose el cambio de color de rojo a amarillo canario. Se filtró la suspensión (placa filtrante), se lavó el sólido con agua y se dejó secando en la placa y posteriormente en la línea de vacío (al menos una hora en cada), obteniendo así el producto puro (2.38 g, 94%).

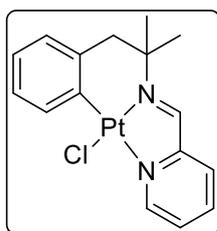
cis-PtCl₂(DMSO)₂. Sólido amarillo pálido. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.53 (s, $J_{\text{Pt-H}} = 21.9$ Hz, 6H).

4.1. Iminas derivadas de la 2-metil-1-fenilpropan-2-amina (72)

4.1.1. (*E*)-*N*-(2-Metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina (76)

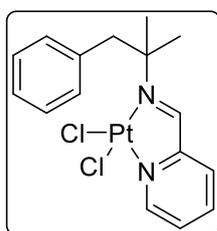
4.1.1.1. Coordinación en MeOH

La imina **76** (100 mg, 0.42 mmol) se hizo reaccionar con *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ en MeOH (reflujo, 4 h) en ausencia de base. Tras filtrar, se constató que el sólido obtenido era el compuesto metalado **127** (81 mg, 41%).



127. Sólido naranja. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.65. **RMN de ^1H** (600 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 9.71 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 9.20 (s, $J_{\text{Pt-H}} = 107.4$ Hz, 1H), 8.10 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H); **RMN de ^1H** (600 MHz, CDCl₃, 233 K) δ 9.67 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 9.25 (s, $J_{\text{Pt-H}} = 99.7$ Hz, 1H), 8.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.5, 155.5, 147.9, 140.0, 139.8, 137.7, 131.3, 128.5, 127.7, 127.1, 123.5, 123.2, 62.4, 53.7, 27.0. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3053, 3037, 2964, 2926, 2891, 1425. **AE** (calc. para C₁₆H₁₇ClN₂Pt; %): C: 40.2 (41.08); H: 3.7 (3.66); N: 5.8 (5.99). **LRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+H]⁺ 468.08, encontrada 468.08.

La reacción se repitió en las mismas condiciones, pero sin calentar. Tras la filtración el producto quedó en las aguas madre (el sólido no resultó de interés). Se hizo precipitar en Et₂O, obteniéndolo puro (175 mg, 83%).



128. Sólido marrón claro. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.57. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.84 (dd, $J = 5.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.35 (s, $J_{\text{Pt-H}} = 92.8$ Hz, 1H), 8.14 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.65 (ddd, $J = 7.7, 5.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.71 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 157.7, 150.1, 139.6, 137.0, 131.0, 128.3, 128.2, 128.1, 126.8, 72.1, 46.0, 28.5. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3059, 3027, 2967, 2920, 2866, 1444. **AE** (calc. para C₁₆H₁₈Cl₂N₂Pt; %): C: 36.4 (38.11); H: 3.4 (3.60); N: 5.3 (5.55). **LRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M+NH₄]⁺ 521.08, encontrada 521.08.

4.1.1.2. Metalación en tolueno

La imina **76** (191 mg, 0.80 mmol) se hizo reaccionar en tolueno (100 °C, 24 h) en presencia de base (66 mg, 1 eq) para buscar el producto de metalación **127**, el cual se obtuvo puro en forma de sólido tras la filtración (324 mg, 86%).

4.1.1.3. Metalación en MeOH

La imina **76** (190 mg, 0.80 mmol) se hizo reaccionar en MeOH (reflujo, 24 h) en ausencia de base, obteniendo así el producto de metalación (261 mg, 70%) como sólido tras la filtración.

La reacción se llevó a cabo en menor tiempo (4 h a reflujo en MeOH) pero añadiendo base (1 equivalente para 70 mg de imina, 0.29 mmol). Se obtuvo el producto de metalación puro como sólido, y se pudo obtener una segunda fracción de las aguas madre mediante precipitación en Et₂O (116 mg totales, 77%).

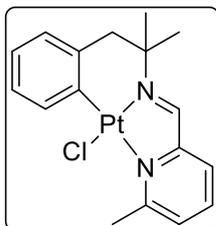
4.1.1.4. Pruebas relacionadas con los estudios cinéticos

Se realizaron dos pruebas, añadiendo o no un equivalente de NaOAc como base (2.5 mg). El producto de coordinación **128** (15 mg, 2.97·10⁻² mmol) se calentó en MeOH (50 °C, 10 h), procurando una concentración de 1 mM. Tras el tiempo establecido, se evaporó el disolvente en el rotavapor manteniendo el baño a t.a., y se aseguró la sequedad del crudo en la línea de vacío.

4.1.2. (E)-1-(6-Metilpiridin-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)metanimina

Se hizo reaccionar la imina **81** (144 mg, 0.57 mmol) en condiciones de metalación (MeOH, reflujo, 24 h) sin base. Tras la filtración, las aguas madre se evaporaron y el producto se hizo precipitar en Et₂O. Se purificó mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 98:2), obteniendo así el producto metalado puro (155 mg, 56%).

En una segunda prueba, se hizo reaccionar la imina (70 mg, 0.27 mmol) en las mismas condiciones de tiempo y temperatura, añadiendo un equivalente de NaOAc (22 mg). Tras filtrar, se obtuvo una fracción de producto puro, y una segunda fracción se recuperó de las aguas madre haciéndolo precipitar en Et₂O (56 + 73 mg, 98% de rendimiento total).



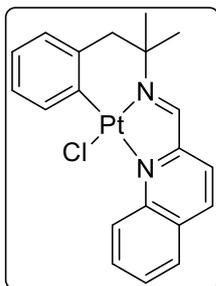
131. Sólido naranja. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.82. **RMN de ¹H** (500 MHz, acetona-*d*₆, 298 K) δ 9.75 (s, J_{Pt-H} = 100.4 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.69 (m, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 3H), 3.18 (s, 3H); **RMN de ¹H** (500 MHz, acetona-*d*₆, 240 K) δ 9.79 (s, J_{Pt-H} = 100.3 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 6.86 – 6.77 (m, 3H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.68 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.0, 164.0, 155.3, 139.4, 139.0, 137.6, 130.9, 126.6, 126.4, 125.7, 123.4, 123.0, 61.7,

53.4, 27.2, 25.8. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3059, 3037, 2967, 2923, 1454. **AE** (calc. para C₁₇H₁₉ClN₂Pt; %): C: 42.7 (42.37); H: 3.9 (3.97); N: 5.5 (5.81). **LRMS** (ESI+, *m/z*): calculada para [M-Cl+MeCN]⁺ 487.15, encontrada 487.14.

4.1.3. (E)-N-(2-Metil-1-fenilpropan-2-il)-1-(quinolin-2-il)metanimina

La imina **82** (170 mg, 0.56 mmol) se trató en condiciones de metalación en MeOH (reflujo, 24 h) en ausencia de base. Tras filtrar, se obtuvo el producto **132** puro como sólido en la placa filtrante (131 mg, 46%).

A menor escala (74 mg de imina, 0.26 mmol), añadiendo base (21 mg, 1 eq) y manteniendo el resto de las condiciones, se obtuvo también el producto puro en la filtración (92 mg, 69%).



132. Sólido marrón rojizo. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.87. **RMN de ^1H** (500 MHz, acetona- d_6 , 298 K) δ 10.37 (dd, $J = 8.9, 1.0$ Hz, 1H), 10.09 (s, $J_{\text{Pt-H}} = 103.8$ Hz, 1H), 8.91 (dd, $J = 8.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.97 (ddd, $J = 8.9, 6.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 3H); **RMN de ^1H** (500 MHz, acetona- d_6 , 240 K) δ 10.30 (dd, $J = 8.9, 1.0$ Hz, 1H), 10.12 (s, $J_{\text{Pt-H}} = 104.5$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.00 (ddd, $J = 8.7, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 3H), 3.37 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, DMSO- d_6) δ 167.7, 156.8, 148.1, 140.9, 139.2, 137.5, 131.6, 130.8, 129.0, 128.9, 128.5, 126.8, 126.5, 123.5, 123.3, 123.0, 62.5, 53.5, 27.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3069, 3034, 2970, 2923, 1590, 1432. **AE** (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{Pt}$; %): C: 43.7 (46.38); H: 3.4 (3.70); N: 5.2 (5.41). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 482.12, encontrada 482.12.

Parámetro	Valor
Fórmula empírica	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{Pt}$
Masa molecular	517.91
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/c
Dimensiones celda unidad	$a = 8.1851(4)$ Å, $\alpha = 90^\circ$
	$b = 19.5983(8)$ Å, $\beta = 100.699(2)^\circ$
	$c = 10.8950(4)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volumen	1717.33(13) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	2.003 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	8.329 mm ⁻¹
F(000)	992
Tamaño del cristal	0.590 x 0.251 x 0.170 mm ³
Rango θ	3.277 a 30.524°
Intervalo de los índices de Miller	$-11 \leftarrow h \leftarrow 11, -28 \leftarrow k \leftarrow 27, -13 \leftarrow l \leftarrow 15$
Número de reflexiones medidas	38218

Número de reflexiones independientes	5105 [R(int) = 0.0320]
Compleción hasta $\theta = 25.242^\circ$	98.3 %
Corrección de absorción	Semiempírica a partir de reflexiones equivalentes
Transmisión máx. y min.	0.7461 y 0.5056
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2
Datos / restricciones / parámetros	5105 / 0 / 219
Calidad del ajuste sobre F^2	1.097
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0165, wR2 = 0.0372
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0179, wR2 = 0.0381
Coefficiente de extinción	n/a
Altura máxima y mínima de pico	1.401 y -1.243 e.Å ⁻³

Tabla 44. Datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto **132**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
Pt(1)	3697(1)	5939(1)	3728(1)	11(1)
Cl(1)	932(1)	5621(1)	3233(1)	17(1)
N(1)	6119(2)	6031(1)	4456(2)	13(1)
N(2)	4761(2)	5154(1)	2714(2)	14(1)
C(1)	3015(3)	6757(1)	4616(2)	14(1)
C(2)	1603(3)	7139(1)	4093(2)	16(1)
C(3)	1139(3)	7723(1)	4675(2)	17(1)
C(4)	2053(3)	7934(1)	5811(2)	19(1)
C(5)	3481(3)	7574(1)	6326(2)	18(1)
C(6)	3987(3)	7000(1)	5727(2)	15(1)
C(7)	5621(3)	6668(1)	6270(2)	17(1)
C(8)	6827(3)	6580(1)	5351(2)	15(1)
C(9)	8553(3)	6397(1)	6088(2)	21(1)

C(10)	6946(3)	7220(1)	4569(2)	18(1)
C(11)	7033(3)	5527(1)	4235(2)	16(1)
C(12)	6343(3)	5041(1)	3265(2)	15(1)
C(13)	7360(3)	4533(1)	2888(2)	19(1)
C(14)	6743(3)	4149(1)	1860(2)	19(1)
C(15)	5128(3)	4283(1)	1192(2)	16(1)

Tabla 45. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) del compuesto **132**. $U(\text{eq})$ se define como un tercio del trazado del tensor ortogonal U^{ij} .

Átomos	Longitud de enlace (Å)	Átomos	Longitud de enlace (Å)
Pt(1)-N(1)	2.0022(18)	C(9)-H(9A)	0.9800
Pt(1)-C(1)	2.0047(19)	C(9)-H(9B)	0.9800
Pt(1)-N(2)	2.1688(17)	C(9)-H(9C)	0.9800
Pt(1)-Cl(1)	2.3124(5)	C(10)-H(10A)	0.9800
N(1)-C(11)	1.289(3)	C(10)-H(10B)	0.9800
N(1)-C(8)	1.494(3)	C(10)-H(10C)	0.9800
N(2)-C(12)	1.340(3)	C(11)-C(12)	1.457(3)
N(2)-C(20)	1.375(3)	C(11)-H(11)	0.9500
C(1)-C(6)	1.403(3)	C(12)-C(13)	1.406(3)
C(1)-C(2)	1.406(3)	C(13)-C(14)	1.366(3)
C(2)-C(3)	1.394(3)	C(13)-H(13)	0.9500
C(2)-H(2)	0.9500	C(14)-C(15)	1.411(3)
C(3)-C(4)	1.385(3)	C(14)-H(14)	0.9500
C(3)-H(3)	0.9500	C(15)-C(16)	1.421(3)
C(4)-C(5)	1.391(3)	C(15)-C(20)	1.424(3)
C(4)-H(4)	0.9500	C(16)-C(17)	1.366(4)
C(5)-C(6)	1.400(3)	C(16)-H(16)	0.9500

C(5)-H(5)	0.9500	C(17)-C(18)	1.409(3)
C(6)-C(7)	1.507(3)	C(17)-H(17)	0.9500
C(7)-C(8)	1.541(3)	C(18)-C(19)	1.375(3)
C(7)-H(7A)	0.9900	C(18)-H(18)	0.9500
C(7)-H(7AB)	0.9900	C(19)-C(20)	1.413(3)
C(8)-C(10)	1.530(3)	C(19)-H(19)	0.9500
C(8)-C(9)	1.533(3)		

Tabla 46. Distancias de enlace (Å) del compuesto **132**.

Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
N(1)-Pt(1)-C(1)	94.62(8)	C(8)-C(9)-H(9A)	109.5
N(1)-Pt(1)-N(2)	78.69(7)	C(8)-C(9)-H(9B)	109.5
C(1)-Pt(1)-N(2)	170.85(7)	H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5
N(1)-Pt(1)-Cl(1)	166.17(5)	C(8)-C(9)-H(9C)	109.5
C(1)-Pt(1)-Cl(1)	88.86(6)	H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5
N(2)-Pt(1)-Cl(1)	99.11(5)	H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5
C(11)-N(1)-C(8)	120.35(18)	C(8)-C(10)-H(10A)	109.5
C(11)-N(1)-Pt(1)	115.02(14)	C(8)-C(10)-H(10B)	109.5
C(8)-N(1)-Pt(1)	124.01(13)	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
C(12)-N(2)-C(20)	117.53(17)	C(8)-C(10)-H(10C)	109.5
C(12)-N(2)-Pt(1)	109.62(13)	H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
C(20)-N(2)-Pt(1)	132.80(14)	H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
C(6)-C(1)-C(2)	117.41(18)	N(1)-C(11)-C(12)	118.48(19)
C(6)-C(1)-Pt(1)	121.58(15)	N(1)-C(11)-H(11)	120.8
C(2)-C(1)-Pt(1)	120.85(15)	C(12)-C(11)-H(11)	120.8
C(3)-C(2)-C(1)	121.7(2)	N(2)-C(12)-C(13)	124.15(19)
C(3)-C(2)-H(2)	119.1	N(2)-C(12)-C(11)	115.35(18)

C(1)-C(2)-H(2)	119.1	C(13)-C(12)-C(11)	120.26(19)
C(4)-C(3)-C(2)	120.2(2)	C(14)-C(13)-C(12)	118.7(2)
C(4)-C(3)-H(3)	119.9	C(14)-C(13)-H(13)	120.6
C(2)-C(3)-H(3)	119.9	C(12)-C(13)-H(13)	120.6
C(3)-C(4)-C(5)	118.89(19)	C(13)-C(14)-C(15)	119.3(2)
C(3)-C(4)-H(4)	120.6	C(13)-C(14)-H(14)	120.4
C(5)-C(4)-H(4)	120.6	C(15)-C(14)-H(14)	120.4
C(4)-C(5)-C(6)	121.2(2)	C(14)-C(15)-C(16)	121.9(2)
C(4)-C(5)-H(5)	119.4	C(14)-C(15)-C(20)	118.94(19)
C(6)-C(5)-H(5)	119.4	C(16)-C(15)-C(20)	119.2(2)
C(5)-C(6)-C(1)	120.4(2)	C(17)-C(16)-C(15)	120.7(2)
C(5)-C(6)-C(7)	118.78(19)	C(17)-C(16)-H(16)	119.7
C(1)-C(6)-C(7)	120.81(18)	C(15)-C(16)-H(16)	119.7
C(6)-C(7)-C(8)	114.99(17)	C(16)-C(17)-C(18)	119.9(2)
C(6)-C(7)-H(7A)	108.5	C(16)-C(17)-H(17)	120.0
C(8)-C(7)-H(7A)	108.5	C(18)-C(17)-H(17)	120.0
C(6)-C(7)-H(7AB)	108.5	C(19)-C(18)-C(17)	121.1(2)
C(8)-C(7)-H(7AB)	108.5	C(19)-C(18)-H(18)	119.4
H(7A)-C(7)-H(7AB)	107.5	C(17)-C(18)-H(18)	119.4
N(1)-C(8)-C(10)	106.49(16)	C(18)-C(19)-C(20)	120.1(2)
N(1)-C(8)-C(9)	112.41(17)	C(18)-C(19)-H(19)	119.9
C(10)-C(8)-C(9)	109.68(17)	C(20)-C(19)-H(19)	119.9
N(1)-C(8)-C(7)	106.65(16)	N(2)-C(20)-C(19)	119.91(18)
C(10)-C(8)-C(7)	112.63(17)	N(2)-C(20)-C(15)	121.09(19)
C(9)-C(8)-C(7)	108.98(17)	C(19)-C(20)-C(15)	118.94(19)

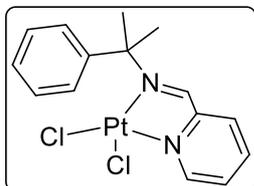
Tabla 47. Ángulos de enlace (°) del compuesto 132.

4.2. Iminas derivadas de la cumilamina

4.2.1. (E)-N-(2-Fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina (**83**)

4.2.1.1. Coordinación en MeOH

La imina **83** se hizo reaccionar en MeOH (reflujo, 4 h) en ausencia de base. Tras filtrar, el sólido obtenido correspondía al producto de coordinación (168 mg, 77%).



129. Sólido amarillo. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.34. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (dd, J = 5.9, 1.4 Hz, 1H), 9.26 (s, $J_{\text{Pt-H}}$ = 88.1 Hz, 1H), 8.43 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 7.6, 5.8, 1.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 4H), 7.21 (ddd, J = 7.6, 5.4, 3.5 Hz, 1H), 1.94 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, DMSO- d_6) δ 169.4, 158.1, 148.5, 145.2, 140.2, 129.4, 128.8, 127.7, 126.2, 125.4, 72.0, 30.4. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3034, 2983, 2920, 1242. **AE** (calc. para

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pt}$; %): C: 36.8 (36.75); H: 3.3 (3.29); N: 5.8 (5.71). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 507.07, encontrada 507.07.

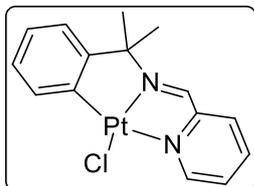
4.2.1.2. Metalación en tolueno

Se calentó la imina **83** (253 mg, 1.13 mmol) en tolueno (100 °C, 24 h) en presencia de base. Tras dejar enfriar y filtrar, se comprobó que el sólido amarillo obtenido consistía en una mezcla de los compuestos de coordinación/metalación en relación 4:1.

4.2.1.3. Metalación en MeOH

La metalación de la imina (100 mg, 0.45 mmol) se llevó a cabo en MeOH (reflujo, 72 h) y presencia de base (37 mg), obteniendo así el producto metalado puro en forma de sólido tras la filtración (170 mg, 84%).

Se repitió la reacción al doble de escala, dejando reaccionar durante 24 h. Se obtuvo el producto puro tras la filtración (325 mg, 80%).



130. Sólido naranja oscuro. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.65. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, $J_{\text{Pt-H}}$ = 110.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 2H), 7.41 (d, J = 6.7 Hz, $J_{\text{Pt-H}}$ = 42.7 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, DMSO- d_6) δ 162.5, 160.2, 158.8, 148.2, 140.5, 134.0, 133.6, 129.5, 127.4, 124.6, 124.4, 121.7, 76.5, 30.3. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3018, 2974, 2961,

2920, 1432, 1362. **AE** (calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{Pt}$; %): C: 39.1 (39.70); H: 3.2 (3.33); N: 6.2 (5.89). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 418.09, encontrada 418.08.

4.2.1.4. Reacción en DMF

La imina **83** (60 mg, 0.27 mmol) se hizo reaccionar con $\text{cis-PtCl}_2(\text{DMSO})_2$ (1 eq) en DMF (6 mL) a 65 °C durante 4 h. Tras dejar enfriar se añadió Et_2O (30 mL) y se filtró el sólido resultante, que resultó ser el compuesto de coordinación **129** (97 mg, 74%).

4.2.1.5. Pruebas relacionadas con los estudios cinéticos

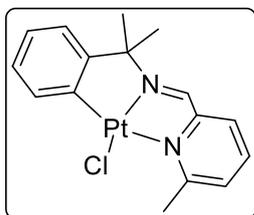
El producto **129** (26 mg, $5.30 \cdot 10^{-2}$ mmol) se calentó en MeOH (50 °C) durante el tiempo indicado, en presencia o no de base, procurando trabajar a una concentración de 1 mM. Transcurrido el tiempo asignado, la mezcla se llevó a sequedad en el rotavapor manteniendo el baño a t.a., y asegurando la sequedad del crudo en la línea de vacío.

- a) 10 h, en presencia de un equivalente de NaOAc (4.4 mg). Se retiró una alícuota a los 30 minutos.
- b) 10 h, sin base.
- c) 45 minutos, sin base y a 45 °C.

4.2.2. (E)-1-(6-Metilpiridin-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)metanimina

Se hizo reaccionar la imina **88** (76 mg, 0.32 mmol) en condiciones de metalación (MeOH, reflujo, 24 h) en ausencia de base. En la filtración se obtuvo como sólido el producto puro (55 mg, 37%). Tras un tiempo, en las aguas madre cristalizó producto y el conjunto se envió para su análisis por difracción de rayos X, no pudiéndose determinar la cantidad total.

Se repitió la reacción (126 mg de imina, 0.53 mmol) en presencia de base (44 mg), dejando reaccionar en las mismas condiciones que anteriormente. Se obtuvo el producto puro como sólido tras el filtrado (139 mg). Además, se recuperó una segunda fracción de las aguas madre por precipitación en Et₂O (86 mg, 91% de rendimiento total).



133. Sólido rojo. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.69. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, J_{Pt-H} = 105.6 Hz, 1H), 8.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.72 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, DMSO-d₆) δ 163.9, 163.3, 159.3, 158.1, 140.0, 132.6, 131.1, 128.1, 125.2, 124.4, 124.3, 121.6, 75.6, 30.3, 25.5. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm⁻¹): 3037, 2977, 2923, 1454, 1429. **AE** (calc. para C₁₆H₁₇ClN₂Pt; %): C: 40.9 (41.08); H: 3.5 (3.66); N: 6.0 (5.99). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para [M-Cl]⁺ 432.10, encontrada 432.10.

Parámetro	Valor
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ Pt
Masa molecular	467.85
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema de cristal	Triclínico
Grupo espacial	P 1
Dimensiones celda unidad	a = 8.0201(8) Å, α = 75.961(4)°
	b = 13.4970(14) Å, β = 78.330(4)°
	c = 14.5630(15) Å, γ = 89.847(4)°
Volumen	1495.9(3) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	2.077 Mg/m ³

Coefficiente de absorción	9.549 mm ⁻¹
F(000)	888
Tamaño del cristal	0.400 x 0.123 x 0.084 mm ³
Rango θ	2.394 a 30.545°
Intervalo de los índices de Miller	-11 \leftarrow h \leftarrow 11, -19 \leftarrow k \leftarrow 19, -20 \leftarrow l \leftarrow 20
Número de reflexiones medidas	64661
Número de reflexiones independientes	17770 [R(int) = 0.0304]
Compleción hasta $\theta = 25.242^\circ$	99.4 %
Corrección de absorción	Semiempírica a partir de reflexiones equivalentes
Transmisión máx. y min.	0.7461 y 0.4179
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	17770 / 3 / 733
Calidad del ajuste sobre F²	0.933
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0163, wR2 = 0.0339
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0171, wR2 = 0.0342
Parámetro de estructura absoluta	0.008(4)
Coefficiente de extinción	n/a
Altura máxima y mínima de pico	1.032 y -0.837 e.Å ⁻³

Tabla 48. Datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto **133**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
Pt(1A)	3511(1)	3545(1)	7252(1)	13(1)
Cl(2A)	6401(1)	3739(1)	6610(1)	25(1)
N(1A)	1071(4)	3458(3)	7814(2)	16(1)
N(2A)	2602(4)	2394(2)	6590(2)	16(1)
C(1A)	3540(5)	4605(3)	7975(3)	16(1)
C(2A)	4912(5)	5264(3)	7960(3)	19(1)

C(3A)	4713(5)	5996(3)	8486(3)	21(1)
C(4A)	3137(5)	6095(3)	9053(3)	24(1)
C(5A)	1753(5)	5462(3)	9078(3)	21(1)
C(6A)	1952(5)	4733(3)	8535(3)	16(1)
C(7A)	458(4)	4027(3)	8578(3)	16(1)
C(8A)	-1136(5)	4602(3)	8373(3)	23(1)
C(9A)	64(6)	3236(3)	9550(3)	24(1)
C(10A)	84(5)	2917(3)	7518(3)	17(1)
C(11A)	841(5)	2326(3)	6839(3)	17(1)
C(12A)	-165(5)	1727(3)	6508(3)	21(1)
C(13A)	617(6)	1133(3)	5899(3)	27(1)
C(14A)	2373(6)	1176(3)	5666(3)	25(1)
C(15A)	3348(5)	1801(3)	6014(3)	19(1)
C(16A)	5253(5)	1820(3)	5741(3)	27(1)
Pt(1B)	7773(1)	8585(1)	7355(1)	12(1)
Cl(1B)	5301(1)	8740(1)	6754(1)	21(1)
N(1B)	9799(5)	8523(2)	7904(2)	15(1)
N(2B)	9217(4)	7456(2)	6686(2)	16(1)
C(1B)	7194(4)	9659(3)	8063(3)	14(1)
C(2B)	5838(5)	10319(3)	8028(3)	18(1)
C(3B)	5656(5)	11068(3)	8540(3)	21(1)
C(4B)	6811(5)	11176(3)	9102(3)	25(1)
C(5B)	8177(5)	10544(3)	9141(3)	21(1)
C(6B)	8378(4)	9794(3)	8622(2)	14(1)
C(7B)	9850(4)	9094(3)	8669(2)	15(1)
C(8B)	9539(5)	8310(3)	9649(3)	22(1)

C(9B)	11575(5)	9670(3)	8464(3)	20(1)
C(10B)	11032(5)	7984(3)	7615(3)	16(1)
C(11B)	10785(5)	7408(3)	6924(3)	18(1)
C(12B)	12074(5)	6833(3)	6566(3)	22(1)
C(13B)	11779(6)	6291(3)	5917(3)	28(1)
C(14B)	10216(6)	6329(3)	5673(3)	26(1)
C(15B)	8915(5)	6901(3)	6077(3)	19(1)
C(16B)	7204(5)	6882(3)	5829(3)	24(1)
Pt(1C)	743(1)	7152(1)	2712(1)	13(1)
Cl(1C)	-2166(1)	6992(1)	3312(1)	23(1)
N(1C)	3178(4)	7367(3)	2177(2)	15(1)
N(2C)	1668(4)	5654(2)	3359(2)	16(1)
C(1C)	701(4)	8604(3)	2028(3)	14(1)
C(2C)	-672(5)	9251(3)	2074(3)	18(1)
C(3C)	-479(5)	10276(3)	1573(3)	22(1)
C(4C)	1101(5)	10676(3)	1011(3)	22(1)
C(5C)	2490(5)	10050(3)	966(3)	20(1)
C(6C)	2296(4)	9033(3)	1471(3)	15(1)
C(7C)	3795(4)	8342(3)	1417(2)	14(1)
C(8C)	5393(5)	8803(3)	1614(3)	20(1)
C(9C)	4187(5)	8078(3)	427(3)	21(1)
C(10C)	4179(5)	6672(3)	2460(3)	18(1)
C(11C)	3410(5)	5731(3)	3131(3)	18(1)
C(12C)	4433(6)	4966(3)	3475(3)	29(1)
C(13C)	3652(7)	4061(4)	4083(4)	37(1)
C(14C)	1908(6)	3960(3)	4300(3)	31(1)

C(15C)	917(5)	4763(3)	3929(3)	21(1)
C(16C)	-977(5)	4619(3)	4179(3)	24(1)
Pt(1D)	6545(1)	2192(1)	2746(1)	13(1)
Cl(1D)	8954(1)	2087(1)	3406(1)	21(1)
N(1D)	4515(4)	2372(2)	2191(2)	14(1)
N(2D)	5178(4)	693(2)	3428(2)	16(1)
C(1D)	7086(5)	3625(3)	2001(3)	16(1)
C(2D)	8451(5)	4286(3)	1990(3)	18(1)
C(3D)	8607(5)	5289(3)	1447(3)	22(1)
C(4D)	7423(5)	5663(3)	888(3)	24(1)
C(5D)	6058(5)	5035(3)	893(3)	22(1)
C(6D)	5883(5)	4028(3)	1440(3)	17(1)
C(7D)	4419(4)	3328(3)	1421(3)	16(1)
C(8D)	4739(6)	3037(3)	446(3)	24(1)
C(9D)	2674(5)	3782(3)	1616(3)	23(1)
C(10D)	3307(5)	1666(3)	2499(3)	17(1)
C(11D)	3606(5)	736(3)	3184(3)	17(1)
C(12D)	2386(5)	-56(3)	3523(3)	20(1)
C(13D)	2764(5)	-947(3)	4143(3)	25(1)
C(14D)	4344(5)	-1003(3)	4379(3)	22(1)
C(15D)	5543(5)	-180(3)	4011(3)	18(1)
C(16D)	7264(5)	-266(3)	4266(3)	22(1)

Tabla 49. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) del compuesto **133**. $U(\text{eq})$ se define como un tercio del trazado del tensor ortogonal U^{ij} .

Átomos	Longitud de enlace (Å)	Átomos	Longitud de enlace (Å)
Pt(1A)-N(1A)	1.955(3)	Pt(1C)-N(1C)	1.945(3)

Pt(1A)-C(1A)	1.974(3)	Pt(1C)-C(1C)	1.975(3)
Pt(1A)-N(2A)	2.211(3)	Pt(1C)-N(2C)	2.208(3)
Pt(1A)-Cl(2A)	2.3066(11)	Pt(1C)-Cl(1C)	2.3106(11)
N(1A)-C(10A)	1.280(5)	N(1C)-C(10C)	1.278(5)
N(1A)-C(7A)	1.504(4)	N(1C)-C(7C)	1.508(5)
N(2A)-C(15A)	1.350(4)	N(2C)-C(15C)	1.347(5)
N(2A)-C(11A)	1.383(5)	N(2C)-C(11C)	1.367(5)
C(1A)-C(6A)	1.401(5)	C(1C)-C(2C)	1.405(5)
C(1A)-C(2A)	1.410(5)	C(1C)-C(6C)	1.410(5)
C(2A)-C(3A)	1.380(5)	C(2C)-C(3C)	1.392(5)
C(2A)-H(2A)	0.9500	C(2C)-H(2C)	0.9500
C(3A)-C(4A)	1.389(6)	C(3C)-C(4C)	1.391(6)
C(3A)-H(3A)	0.9500	C(3C)-H(3C)	0.9500
C(4A)-C(5A)	1.393(6)	C(4C)-C(5C)	1.397(5)
C(4A)-H(4A)	0.9500	C(4C)-H(4C)	0.9500
C(5A)-C(6A)	1.394(5)	C(5C)-C(6C)	1.384(5)
C(5A)-H(5A)	0.9500	C(5C)-H(5C)	0.9500
C(6A)-C(7A)	1.514(5)	C(6C)-C(7C)	1.520(5)
C(7A)-C(9A)	1.528(5)	C(7C)-C(8C)	1.534(5)
C(7A)-C(8A)	1.537(5)	C(7C)-C(9C)	1.540(5)
C(8A)-H(8AA)	0.9800	C(8C)-H(8CA)	0.9800
C(8A)-H(8AB)	0.9800	C(8C)-H(8CB)	0.9800
C(8A)-H(8AC)	0.9800	C(8C)-H(8CC)	0.9800
C(9A)-H(9AA)	0.9800	C(9C)-H(9CA)	0.9800
C(9A)-H(9AB)	0.9800	C(9C)-H(9CB)	0.9800
C(9A)-H(9AC)	0.9800	C(9C)-H(9CC)	0.9800

C(10A)-C(11A)	1.455(5)	C(10C)-C(11C)	1.452(5)
C(10A)-H(10A)	0.9500	C(10C)-H(10C)	0.9500
C(11A)-C(12A)	1.374(5)	C(11C)-C(12C)	1.379(5)
C(12A)-C(13A)	1.393(6)	C(12C)-C(13C)	1.387(6)
C(12A)-H(12A)	0.9500	C(12C)-H(12C)	0.9500
C(13A)-C(14A)	1.378(6)	C(13C)-C(14C)	1.370(7)
C(13A)-H(13A)	0.9500	C(13C)-H(13C)	0.9500
C(14A)-C(15A)	1.398(6)	C(14C)-C(15C)	1.408(6)
C(14A)-H(14A)	0.9500	C(14C)-H(14C)	0.9500
C(15A)-C(16A)	1.497(6)	C(15C)-C(16C)	1.490(6)
C(16A)-H(16A)	0.9800	C(16C)-H(16G)	0.9800
C(16A)-H(16B)	0.9800	C(16C)-H(16H)	0.9800
C(16A)-H(16C)	0.9800	C(16C)-H(16I)	0.9800
Pt(1B)-N(1B)	1.944(3)	Pt(1D)-N(1D)	1.949(3)
Pt(1B)-C(1B)	1.976(3)	Pt(1D)-C(1D)	1.976(4)
Pt(1B)-N(2B)	2.206(3)	Pt(1D)-N(2D)	2.209(3)
Pt(1B)-Cl(1B)	2.3136(11)	Pt(1D)-Cl(1D)	2.3153(11)
N(1B)-C(10B)	1.289(5)	N(1D)-C(10D)	1.292(5)
N(1B)-C(7B)	1.507(4)	N(1D)-C(7D)	1.503(5)
N(2B)-C(15B)	1.348(5)	N(2D)-C(15D)	1.345(5)
N(2B)-C(11B)	1.367(5)	N(2D)-C(11D)	1.375(5)
C(1B)-C(2B)	1.406(5)	C(1D)-C(2D)	1.409(5)
C(1B)-C(6B)	1.409(5)	C(1D)-C(6D)	1.412(5)
C(2B)-C(3B)	1.386(5)	C(2D)-C(3D)	1.384(6)
C(2B)-H(2B)	0.9500	C(2D)-H(2D)	0.9500
C(3B)-C(4B)	1.383(6)	C(3D)-C(4D)	1.389(6)

C(3B)-H(3B)	0.9500	C(3D)-H(3D)	0.9500
C(4B)-C(5B)	1.389(6)	C(4D)-C(5D)	1.384(6)
C(4B)-H(4B)	0.9500	C(4D)-H(4D)	0.9500
C(5B)-C(6B)	1.394(5)	C(5D)-C(6D)	1.390(5)
C(5B)-H(5B)	0.9500	C(5D)-H(5D)	0.9500
C(6B)-C(7B)	1.512(5)	C(6D)-C(7D)	1.518(5)
C(7B)-C(9B)	1.528(5)	C(7D)-C(9D)	1.528(5)
C(7B)-C(8B)	1.530(5)	C(7D)-C(8D)	1.536(5)
C(8B)-H(8BA)	0.9800	C(8D)-H(8DA)	0.9800
C(8B)-H(8BB)	0.9800	C(8D)-H(8DB)	0.9800
C(8B)-H(8BC)	0.9800	C(8D)-H(8DC)	0.9800
C(9B)-H(9BA)	0.9800	C(9D)-H(9DA)	0.9800
C(9B)-H(9BB)	0.9800	C(9D)-H(9DB)	0.9800
C(9B)-H(9BC)	0.9800	C(9D)-H(9DC)	0.9800
C(10B)-C(11B)	1.456(5)	C(10D)-C(11D)	1.455(5)
C(10B)-H(10B)	0.9500	C(10D)-H(10D)	0.9500
C(11B)-C(12B)	1.385(5)	C(11D)-C(12D)	1.378(5)
C(12B)-C(13B)	1.382(6)	C(12D)-C(13D)	1.391(6)
C(12B)-H(12B)	0.9500	C(12D)-H(12D)	0.9500
C(13B)-C(14B)	1.368(7)	C(13D)-C(14D)	1.376(6)
C(13B)-H(13B)	0.9500	C(13D)-H(13D)	0.9500
C(14B)-C(15B)	1.414(5)	C(14D)-C(15D)	1.398(5)
C(14B)-H(14B)	0.9500	C(14D)-H(14D)	0.9500
C(15B)-C(16B)	1.489(6)	C(15D)-C(16D)	1.497(5)
C(16B)-H(16D)	0.9800	C(16D)-H(16J)	0.9800
C(16B)-H(16E)	0.9800	C(16D)-H(16K)	0.9800

C(16B)-H(16F)	0.9800	C(16D)-H(16L)	0.9800
----------------------	--------	----------------------	--------

Tabla 50. Distancias de enlace (Å) del compuesto 133.

Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
N(1A)-Pt(1A)-C(1A)	82.83(14)	N(1C)-Pt(1C)-C(1C)	83.13(14)
N(1A)-Pt(1A)-N(2A)	79.21(12)	N(1C)-Pt(1C)-N(2C)	78.97(13)
C(1A)-Pt(1A)-N(2A)	161.84(13)	C(1C)-Pt(1C)-N(2C)	161.75(13)
N(1A)-Pt(1A)-Cl(2A)	176.66(10)	N(1C)-Pt(1C)-Cl(1C)	176.84(10)
C(1A)-Pt(1A)-Cl(2A)	93.98(11)	C(1C)-Pt(1C)-Cl(1C)	93.72(11)
N(2A)-Pt(1A)-Cl(2A)	103.93(8)	N(2C)-Pt(1C)-Cl(1C)	104.16(9)
C(10A)-N(1A)-C(7A)	123.6(3)	C(10C)-N(1C)-C(7C)	122.9(3)
C(10A)-N(1A)-Pt(1A)	118.5(3)	C(10C)-N(1C)-Pt(1C)	119.2(3)
C(7A)-N(1A)-Pt(1A)	117.9(2)	C(7C)-N(1C)-Pt(1C)	117.9(2)
C(15A)-N(2A)-C(11A)	116.8(3)	C(15C)-N(2C)-C(11C)	117.6(3)
C(15A)-N(2A)-Pt(1A)	135.4(3)	C(15C)-N(2C)-Pt(1C)	134.8(3)
C(11A)-N(2A)-Pt(1A)	107.8(2)	C(11C)-N(2C)-Pt(1C)	107.5(2)
C(6A)-C(1A)-C(2A)	117.3(3)	C(2C)-C(1C)-C(6C)	117.7(3)
C(6A)-C(1A)-Pt(1A)	114.1(3)	C(2C)-C(1C)-Pt(1C)	128.3(3)
C(2A)-C(1A)-Pt(1A)	128.5(3)	C(6C)-C(1C)-Pt(1C)	113.9(2)
C(3A)-C(2A)-C(1A)	121.6(3)	C(3C)-C(2C)-C(1C)	121.4(3)
C(3A)-C(2A)-H(2A)	119.2	C(3C)-C(2C)-H(2C)	119.3
C(1A)-C(2A)-H(2A)	119.2	C(1C)-C(2C)-H(2C)	119.3
C(2A)-C(3A)-C(4A)	120.2(4)	C(4C)-C(3C)-C(2C)	119.8(4)
C(2A)-C(3A)-H(3A)	119.9	C(4C)-C(3C)-H(3C)	120.1
C(4A)-C(3A)-H(3A)	119.9	C(2C)-C(3C)-H(3C)	120.1
C(3A)-C(4A)-C(5A)	119.6(4)	C(3C)-C(4C)-C(5C)	119.8(4)
C(3A)-C(4A)-H(4A)	120.2	C(3C)-C(4C)-H(4C)	120.1

C(5A)-C(4A)-H(4A)	120.2	C(5C)-C(4C)-H(4C)	120.1
C(4A)-C(5A)-C(6A)	120.0(4)	C(6C)-C(5C)-C(4C)	120.2(4)
C(4A)-C(5A)-H(5A)	120.0	C(6C)-C(5C)-H(5C)	119.9
C(6A)-C(5A)-H(5A)	120.0	C(4C)-C(5C)-H(5C)	119.9
C(5A)-C(6A)-C(1A)	121.2(4)	C(5C)-C(6C)-C(1C)	121.1(3)
C(5A)-C(6A)-C(7A)	120.1(3)	C(5C)-C(6C)-C(7C)	120.7(3)
C(1A)-C(6A)-C(7A)	118.6(3)	C(1C)-C(6C)-C(7C)	118.3(3)
N(1A)-C(7A)-C(6A)	105.2(3)	N(1C)-C(7C)-C(6C)	105.1(3)
N(1A)-C(7A)-C(9A)	107.1(3)	N(1C)-C(7C)-C(8C)	110.4(3)
C(6A)-C(7A)-C(9A)	110.2(3)	C(6C)-C(7C)-C(8C)	113.0(3)
N(1A)-C(7A)-C(8A)	109.9(3)	N(1C)-C(7C)-C(9C)	107.6(3)
C(6A)-C(7A)-C(8A)	113.1(3)	C(6C)-C(7C)-C(9C)	109.9(3)
C(9A)-C(7A)-C(8A)	111.1(3)	C(8C)-C(7C)-C(9C)	110.6(3)
C(7A)-C(8A)-H(8AA)	109.5	C(7C)-C(8C)-H(8CA)	109.5
C(7A)-C(8A)-H(8AB)	109.5	C(7C)-C(8C)-H(8CB)	109.5
H(8AA)-C(8A)-H(8AB)	109.5	H(8CA)-C(8C)-H(8CB)	109.5
C(7A)-C(8A)-H(8AC)	109.5	C(7C)-C(8C)-H(8CC)	109.5
H(8AA)-C(8A)-H(8AC)	109.5	H(8CA)-C(8C)-H(8CC)	109.5
H(8AB)-C(8A)-H(8AC)	109.5	H(8CB)-C(8C)-H(8CC)	109.5
C(7A)-C(9A)-H(9AA)	109.5	C(7C)-C(9C)-H(9CA)	109.5
C(7A)-C(9A)-H(9AB)	109.5	C(7C)-C(9C)-H(9CB)	109.5
H(9AA)-C(9A)-H(9AB)	109.5	H(9CA)-C(9C)-H(9CB)	109.5
C(7A)-C(9A)-H(9AC)	109.5	C(7C)-C(9C)-H(9CC)	109.5
H(9AA)-C(9A)-H(9AC)	109.5	H(9CA)-C(9C)-H(9CC)	109.5
H(9AB)-C(9A)-H(9AC)	109.5	H(9CB)-C(9C)-H(9CC)	109.5
N(1A)-C(10A)-C(11A)	118.6(3)	N(1C)-C(10C)-C(11C)	117.5(3)

N(1A)-C(10A)-H(10A)	120.7	N(1C)-C(10C)-H(10C)	121.3
C(11A)-C(10A)-H(10A)	120.7	C(11C)-C(10C)-H(10C)	121.3
C(12A)-C(11A)-N(2A)	123.9(3)	N(2C)-C(11C)-C(12C)	123.9(4)
C(12A)-C(11A)-C(10A)	120.7(3)	N(2C)-C(11C)-C(10C)	116.2(3)
N(2A)-C(11A)-C(10A)	115.3(3)	C(12C)-C(11C)-C(10C)	119.8(4)
C(11A)-C(12A)-C(13A)	118.8(4)	C(11C)-C(12C)-C(13C)	118.2(4)
C(11A)-C(12A)-H(12A)	120.6	C(11C)-C(12C)-H(12C)	120.9
C(13A)-C(12A)-H(12A)	120.6	C(13C)-C(12C)-H(12C)	120.9
C(14A)-C(13A)-C(12A)	117.7(4)	C(14C)-C(13C)-C(12C)	118.8(4)
C(14A)-C(13A)-H(13A)	121.1	C(14C)-C(13C)-H(13C)	120.6
C(12A)-C(13A)-H(13A)	121.1	C(12C)-C(13C)-H(13C)	120.6
C(13A)-C(14A)-C(15A)	121.6(4)	C(13C)-C(14C)-C(15C)	120.9(4)
C(13A)-C(14A)-H(14A)	119.2	C(13C)-C(14C)-H(14C)	119.5
C(15A)-C(14A)-H(14A)	119.2	C(15C)-C(14C)-H(14C)	119.5
N(2A)-C(15A)-C(14A)	121.1(4)	N(2C)-C(15C)-C(14C)	120.6(4)
N(2A)-C(15A)-C(16A)	119.3(4)	N(2C)-C(15C)-C(16C)	120.2(4)
C(14A)-C(15A)-C(16A)	119.6(3)	C(14C)-C(15C)-C(16C)	119.2(4)
C(15A)-C(16A)-H(16A)	109.5	C(15C)-C(16C)-H(16G)	109.5
C(15A)-C(16A)-H(16B)	109.5	C(15C)-C(16C)-H(16H)	109.5
H(16A)-C(16A)-H(16B)	109.5	H(16G)-C(16C)-H(16H)	109.5
C(15A)-C(16A)-H(16C)	109.5	C(15C)-C(16C)-H(16I)	109.5
H(16A)-C(16A)-H(16C)	109.5	H(16G)-C(16C)-H(16I)	109.5
H(16B)-C(16A)-H(16C)	109.5	H(16H)-C(16C)-H(16I)	109.5
N(1B)-Pt(1B)-C(1B)	82.82(14)	N(1D)-Pt(1D)-C(1D)	82.90(15)
N(1B)-Pt(1B)-N(2B)	79.07(12)	N(1D)-Pt(1D)-N(2D)	79.20(13)
C(1B)-Pt(1B)-N(2B)	161.50(14)	C(1D)-Pt(1D)-N(2D)	161.94(14)

N(1B)-Pt(1B)-Cl(1B)	176.25(9)	N(1D)-Pt(1D)-Cl(1D)	176.33(10)
C(1B)-Pt(1B)-Cl(1B)	93.43(11)	C(1D)-Pt(1D)-Cl(1D)	93.99(11)
N(2B)-Pt(1B)-Cl(1B)	104.68(9)	N(2D)-Pt(1D)-Cl(1D)	103.81(8)
C(10B)-N(1B)-C(7B)	122.5(3)	C(10D)-N(1D)-C(7D)	122.7(3)
C(10B)-N(1B)-Pt(1B)	119.0(2)	C(10D)-N(1D)-Pt(1D)	118.7(3)
C(7B)-N(1B)-Pt(1B)	118.5(2)	C(7D)-N(1D)-Pt(1D)	118.6(2)
C(15B)-N(2B)-C(11B)	117.7(3)	C(15D)-N(2D)-C(11D)	117.7(3)
C(15B)-N(2B)-Pt(1B)	134.1(3)	C(15D)-N(2D)-Pt(1D)	134.4(3)
C(11B)-N(2B)-Pt(1B)	108.0(2)	C(11D)-N(2D)-Pt(1D)	107.9(2)
C(2B)-C(1B)-C(6B)	117.8(3)	C(2D)-C(1D)-C(6D)	117.4(3)
C(2B)-C(1B)-Pt(1B)	128.3(3)	C(2D)-C(1D)-Pt(1D)	128.7(3)
C(6B)-C(1B)-Pt(1B)	113.7(2)	C(6D)-C(1D)-Pt(1D)	113.9(3)
C(3B)-C(2B)-C(1B)	121.0(4)	C(3D)-C(2D)-C(1D)	121.2(4)
C(3B)-C(2B)-H(2B)	119.5	C(3D)-C(2D)-H(2D)	119.4
C(1B)-C(2B)-H(2B)	119.5	C(1D)-C(2D)-H(2D)	119.4
C(4B)-C(3B)-C(2B)	120.3(4)	C(2D)-C(3D)-C(4D)	120.4(4)
C(4B)-C(3B)-H(3B)	119.8	C(2D)-C(3D)-H(3D)	119.8
C(2B)-C(3B)-H(3B)	119.8	C(4D)-C(3D)-H(3D)	119.8
C(3B)-C(4B)-C(5B)	120.0(3)	C(5D)-C(4D)-C(3D)	119.7(4)
C(3B)-C(4B)-H(4B)	120.0	C(5D)-C(4D)-H(4D)	120.1
C(5B)-C(4B)-H(4B)	120.0	C(3D)-C(4D)-H(4D)	120.1
C(4B)-C(5B)-C(6B)	120.1(4)	C(4D)-C(5D)-C(6D)	120.4(4)
C(4B)-C(5B)-H(5B)	120.0	C(4D)-C(5D)-H(5D)	119.8
C(6B)-C(5B)-H(5B)	120.0	C(6D)-C(5D)-H(5D)	119.8
C(5B)-C(6B)-C(1B)	120.7(3)	C(5D)-C(6D)-C(1D)	121.0(4)
C(5B)-C(6B)-C(7B)	120.5(3)	C(5D)-C(6D)-C(7D)	120.4(3)

C(1B)-C(6B)-C(7B)	118.8(3)	C(1D)-C(6D)-C(7D)	118.6(3)
N(1B)-C(7B)-C(6B)	104.7(3)	N(1D)-C(7D)-C(6D)	104.9(3)
N(1B)-C(7B)-C(9B)	110.0(3)	N(1D)-C(7D)-C(9D)	110.6(3)
C(6B)-C(7B)-C(9B)	113.1(3)	C(6D)-C(7D)-C(9D)	113.6(3)
N(1B)-C(7B)-C(8B)	107.7(3)	N(1D)-C(7D)-C(8D)	107.5(3)
C(6B)-C(7B)-C(8B)	110.1(3)	C(6D)-C(7D)-C(8D)	109.4(3)
C(9B)-C(7B)-C(8B)	111.0(3)	C(9D)-C(7D)-C(8D)	110.5(3)
C(7B)-C(8B)-H(8BA)	109.5	C(7D)-C(8D)-H(8DA)	109.5
C(7B)-C(8B)-H(8BB)	109.5	C(7D)-C(8D)-H(8DB)	109.5
H(8BA)-C(8B)-H(8BB)	109.5	H(8DA)-C(8D)-H(8DB)	109.5
C(7B)-C(8B)-H(8BC)	109.5	C(7D)-C(8D)-H(8DC)	109.5
H(8BA)-C(8B)-H(8BC)	109.5	H(8DA)-C(8D)-H(8DC)	109.5
H(8BB)-C(8B)-H(8BC)	109.5	H(8DB)-C(8D)-H(8DC)	109.5
C(7B)-C(9B)-H(9BA)	109.5	C(7D)-C(9D)-H(9DA)	109.5
C(7B)-C(9B)-H(9BB)	109.5	C(7D)-C(9D)-H(9DB)	109.5
H(9BA)-C(9B)-H(9BB)	109.5	H(9DA)-C(9D)-H(9DB)	109.5
C(7B)-C(9B)-H(9BC)	109.5	C(7D)-C(9D)-H(9DC)	109.5
H(9BA)-C(9B)-H(9BC)	109.5	H(9DA)-C(9D)-H(9DC)	109.5
H(9BB)-C(9B)-H(9BC)	109.5	H(9DB)-C(9D)-H(9DC)	109.5
N(1B)-C(10B)-C(11B)	117.5(3)	N(1D)-C(10D)-C(11D)	117.7(3)
N(1B)-C(10B)-H(10B)	121.3	N(1D)-C(10D)-H(10D)	121.2
C(11B)-C(10B)-H(10B)	121.3	C(11D)-C(10D)-H(10D)	121.2
N(2B)-C(11B)-C(12B)	123.7(3)	N(2D)-C(11D)-C(12D)	123.4(3)
N(2B)-C(11B)-C(10B)	115.9(3)	N(2D)-C(11D)-C(10D)	115.9(3)
C(12B)-C(11B)-C(10B)	120.4(4)	C(12D)-C(11D)-C(10D)	120.6(3)
C(13B)-C(12B)-C(11B)	118.4(4)	C(11D)-C(12D)-C(13D)	118.4(4)

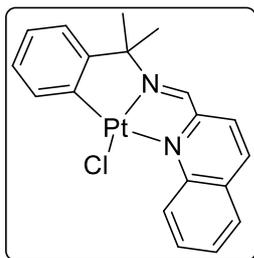
C(13B)-C(12B)-H(12B)	120.8	C(11D)-C(12D)-H(12D)	120.8
C(11B)-C(12B)-H(12B)	120.8	C(13D)-C(12D)-H(12D)	120.8
C(14B)-C(13B)-C(12B)	118.7(4)	C(14D)-C(13D)-C(12D)	118.6(4)
C(14B)-C(13B)-H(13B)	120.7	C(14D)-C(13D)-H(13D)	120.7
C(12B)-C(13B)-H(13B)	120.7	C(12D)-C(13D)-H(13D)	120.7
C(13B)-C(14B)-C(15B)	121.2(4)	C(13D)-C(14D)-C(15D)	120.9(4)
C(13B)-C(14B)-H(14B)	119.4	C(13D)-C(14D)-H(14D)	119.6
C(15B)-C(14B)-H(14B)	119.4	C(15D)-C(14D)-H(14D)	119.6
N(2B)-C(15B)-C(14B)	120.3(4)	N(2D)-C(15D)-C(14D)	121.0(3)
N(2B)-C(15B)-C(16B)	120.2(3)	N(2D)-C(15D)-C(16D)	119.2(3)
C(14B)-C(15B)-C(16B)	119.6(3)	C(14D)-C(15D)-C(16D)	119.8(3)
C(15B)-C(16B)-H(16D)	109.5	C(15D)-C(16D)-H(16J)	109.5
C(15B)-C(16B)-H(16E)	109.5	C(15D)-C(16D)-H(16K)	109.5
H(16D)-C(16B)-H(16E)	109.5	H(16J)-C(16D)-H(16K)	109.5
C(15B)-C(16B)-H(16F)	109.5	C(15D)-C(16D)-H(16L)	109.5
H(16D)-C(16B)-H(16F)	109.5	H(16J)-C(16D)-H(16L)	109.5
H(16E)-C(16B)-H(16F)	109.5	H(16K)-C(16D)-H(16L)	109.5

Tabla 51. Ángulos de enlace (°) del compuesto 133.

4.2.3. (E)-N-(2-Fenilpropan-2-il)-1-(quinolin-2-il)metanimina

Una muestra de la imina **89** (104 mg, 0.38 mmol) se sometió a las condiciones de metalación en MeOH (reflujo, 24 h) en ausencia de base. El producto puro se aisló como sólido tras la filtración (118 mg, 62%).

Se repitió la reacción añadiendo base (45 mg, 1 equivalente para 150 mg de imina, 0.55 mmol), obteniendo también el producto puro en la filtración (237 mg, 86%).



134. Sólido marrón. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.85. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, $J_{\text{Pt-H}} = 107.6$ Hz, 1H), 10.03 (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.99 (ddd, $J = 8.8, 6.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.87 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 1.80 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164.1, 159.7, 159.2, 148.6, 141.4, 132.5, 132.5, 131.3, 129.1, 128.8, 128.7, 128.1, 124.8, 124.5, 122.9, 121.8, 76.2, 30.4. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3050, 3015, 2993, 2961, 2923, 1425. **AE** (calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{Pt}$; %): C: 44.7 (45.29); H: 3.2 (3.40); N: 5.3 (5.56). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M-Cl}]^+$ 468.10, encontrada 468.10.

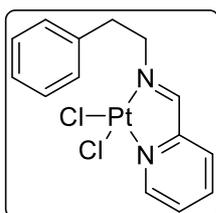
4.3. Pruebas de metalación de otras iminas

4.3.1. (E)-N-Fenetil-1-(piridin-2-il)metanimina

4.3.1.1. Reacciones a partir de la imina **90**

Se hizo reaccionar la imina **90** (100 mg, 0.48 mmol) en las condiciones de metalación (MeOH, reflujo, 24 h) y presencia de base, obteniendo tras la filtración el producto de coordinación puro en forma de sólido (142 mg, 62%).

La reacción se llevó a cabo de nuevo (31 mg de imina, 0.15 mmol), con base y en EtOH (reflujo, 72 h). Se obtuvo de nuevo el compuesto de coordinación **135** y en menor cantidad un compuesto desconocido. Dicho subproducto no se pudo aislar e identificar por cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 98:2 a 95:5).



135. Sólido amarillo oscuro. R_f (hexano/EtOAc 1:1) = 0.31. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (ddd, $J = 5.8, 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.94 (s, $J_{\text{Pt-H}} = 92.5$ Hz, 1H), 8.32 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.02 (ddd, $J = 7.8, 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.87 (ddd, $J = 7.8, 5.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 4H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 4.18 (td, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 2H), 3.12 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, DMSO- d_6) δ 171.0, 156.7, 149.1, 140.8, 137.7, 129.1, 129.0, 128.6, 128.3, 126.6, 60.5, 36.5. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3065, 3024, 1690, 1494, 1475. **AE** (calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pt}$; %): C: 35.7 (35.31); H: 3.0 (2.96); N: 5.7 (5.88). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M-Cl}]^+$ 440.05, encontrada 440.05.

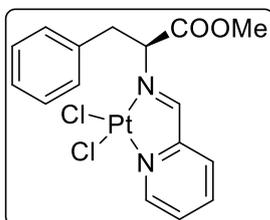
4.3.1.2. Reacciones a partir del producto de coordinación **135**

El compuesto de coordinación **135** (100 mg, 0.21 mmol) se hizo reaccionar con NaOAc (1 eq) en MeOH (reflujo, 72h). Tras dejar enfriar y filtrar se analizó tanto el sólido como el crudo obtenido de las aguas madre, resultando ambos en material de partida mayoritariamente.

Una prueba a pequeña escala (27 mg de **135**, $5.67 \cdot 10^{-2}$ mmol), haciendo reaccionar el material de partida con dos equivalentes de base en tolueno (reflujo, 72 h), resultó en la oxidación parcial del disolvente a alcohol bencílico y ácido benzoico.

4.3.2. (S,E)-3-Fenil-2-((piridin-2-ilmetileno)amino)propanoato de metilo

La imina **91** (100 mg, 0.37 mmol) se hizo reaccionar en condiciones de metalación (base, reflujo de MeOH, 24 h). Tras filtrar y descartar el sólido negro obtenido, se purificó el crudo obtenido de la evaporación de las aguas madre mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 99:1), obteniendo así una pequeña cantidad de producto de coordinación puro (25 mg, 13%).



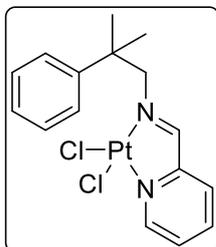
136. Sólido naranja. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.38. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (dd, $J = 6.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.37 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.94 (ddd, $J = 7.6, 5.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.33 – 7.17 (m, 6H), 5.69 – 5.55 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 3.48 (dd, $J = 14.1, 5.8$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, DMSO- d_6) δ 172.9, 168.7, 156.2, 149.2, 140.9, 136.0, 129.9, 129.5, 129.3, 128.6, 127.0, 52.8, 40.4, 37.7. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3050, 2989, 2951, 2920, 1736, 1211. **AE** (calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$; %): C: 37.0 (35.97); H: 3.1 (3.02); N: 5.0 (5.24). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M-Cl}]^+$ 498.05, encontrada 498.05.

4.3.3. (E)-N-(2-Metil-2-fenilpropil)-1-(piridin-2-il)metanimina

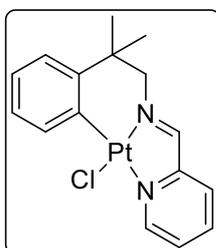
Se calentó la imina **92** (100 mg, 0.42 mmol) en MeOH (reflujo, 24 h) en presencia de base. Tras filtrar, el sólido resultó ser una mezcla 5:4 de los productos de coordinación y metalación (173 mg, el cálculo por RMN indicó 99 mg **137** y 74 mg de **138**, 47% y 37%

respectivamente). Una pequeña cantidad de éstos se pudo aislar mediante cromatografía *flash* en columna (DCM a DCM/MeOH 98:2).

La reacción se repitió a la misma escala, con base, cambiando el disolvente por etanol y calentando a reflujo durante 72 h. Tras filtrar se obtuvo el producto de metalación **138** puro (185 mg, 97%).



137. Sólido naranja. R_f (DCM) = 0.10. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (dt, $J = 5.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.01 (tdd, $J = 7.7, 1.5, 0.5$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 7.7, 5.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.61 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 156.9, 149.9, 145.5, 139.4, 128.9, 128.1, 127.2, 126.9, 126.7, 68.2, 42.3, 26.5. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3046, 2964, 2913, 1470. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 521.0833, encontrada 521.0837.

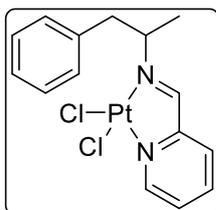


138. Sólido rojizo. R_f (DCM) = 0.25. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (t, $J = 1.6$ Hz, $J_{\text{Pt-H}} = 111.3$ Hz, 1H), 9.34 (ddd, $J = 5.3, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.35 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.20 (ddd, $J = 7.7, 1.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.05 (ddd, $J = 7.7, 5.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 7.8, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 7.7, 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.79 (br, 2H), 1.49 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, DMSO-d_6) δ 167.3, 153.8, 148.8, 148.6, 140.2, 139.4, 130.4, 128.7, 127.0, 123.4, 123.1, 121.4, 67.5, 43.7. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3103, 3072, 3034, 2951, 2920, 2860, 1441, 1296. **AE** (calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClIN}_2\text{Pt}$; %): C: 41.3 (41.08); H: 3.6 (3.66); N: 6.0 (5.99). **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468.0800, encontrada 468.0795.

4.3.4. (E)-N-(1-Fenilpropan-2-il)-1-(piridin-2-il)metanimina

4.3.4.1. Reacciones a partir de la imina **93**

Una muestra de la imina **93** (80 mg, 0.36 mmol) se calentó en MeOH (reflujo, 24 h) y presencia de base. Tras la filtración, se obtuvo el producto de coordinación **139** puro (101 mg, 62%).

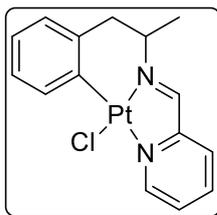


139. Sólido amarillo oscuro. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.55. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (ddd, $J = 5.8, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 9.12 (d, $J = 1.0$ Hz, $J_{\text{Pt-H}} = 93.9$ Hz, 1H), 8.38 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.11 (ddd, $J = 7.7, 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.91 (ddd, $J = 7.6, 5.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 4H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 5.09 – 4.99 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 13.3, 8.5$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, DMSO-d_6) δ 168.8, 157.6, 148.9, 140.8, 137.4, 129.4, 129.0, 128.5, 128.4, 126.7, 41.5, 18.6. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3043, 2970, 2920, 2863, 1448, 1365. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 507.0676, encontrada 507.0684.

4.3.4.2. Reacciones a partir del producto de coordinación **139**

El compuesto **139** (50 mg, 0.10 mmol) se calentó en tolueno (reflujo, 72 h) en presencia de base, pero se recuperó tras la filtración prácticamente intacto. En las aguas madre, tras la evaporación, se detectó una pequeña cantidad del producto de metalación, no siendo posible su aislamiento.

Un segundo intento partiendo de 55 mg de **139** (0.11 mmol), calentándolo a reflujo de etanol durante 72 h en presencia de base, condujo a una mezcla 2:1 de los compuestos de coordinación y metalación (41 mg totales, 13 mg del producto **140**, 25%). Se pudieron separar mediante cromatografía *flash* en columna (DCM).

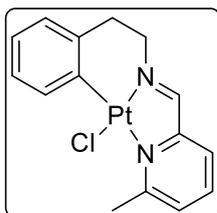


140. Sólido rojizo. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.68. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 9.25 (s, $J_{\text{Pt-H}} = 107.6$ Hz, 1H), 8.04 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 2H), 7.05 (td, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.99 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 1H), 3.28 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 14.5, 3.8$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 162.8, 154.4, 149.8, 139.1, 138.4, 128.1, 125.7, 125.0, 124.4, 62.6, 46.9, 21.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3034, 2961, 2917, 2856, 1454. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 471.0909, encontrada 471.0900.

4.3.5. (E)-1-(6-Metilpiridin-2-il)-N-fenetilmetanimina

Se realizó un intento de metalación de la imina **94** (120 mg, 0.54 mmol) en MeOH (reflujo, 24 h) en presencia de base. El sólido negro obtenido en la filtración se descartó, y el crudo resultante de la evaporación de las aguas madre se intentó purificar mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 95:5 a 90:10). Pese a detectar la presencia de producto de metalación, no se pudo aislar.

Al repetir la reacción (73 mg, 0.33 mmol), cambiando el disolvente por etanol y manteniendo el reflujo durante 72 h, se obtuvo tras la filtración un sólido oscuro que contenía el posible producto de metalación. Tras purificarlo mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 97:3 a 95:5) se pudo obtener el compuesto **141** puro (27 mg, 18%).



141. Sólido naranja. R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.78. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (t, $J = 1.4$ Hz, $J_{\text{Pt-H}} = 101.7$ Hz, 1H), 8.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.91 – 6.77 (m, 3H), 3.77 – 3.73 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 6.5, 3.8$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, DMSO-d_6) δ 168.0, 164.4, 154.0, 141.1, 139.6, 138.5, 131.1, 125.4, 125.1, 125.0, 123.4, 123.1, 57.9, 25.7. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3056, 3037, 2999, 2913, 1593, 1463. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 471.0909, encontrada 471.0904.

La reacción se llevó a cabo en DMF (80 °C, 72 h) en presencia de base partiendo de la imina **94** (99 mg, 0.44 mmol). Se retiraron alícuotas a las 24 y 48 h, tratándolas con Et_2O (30 mL) para hacer precipitar el posible producto. Lo mismo se hizo una vez finalizada la reacción tras 3 días. Sólo en este último caso se detectó una muy pequeña cantidad de producto de metalación en el crudo, el cual consistía en una mezcla muy compleja.

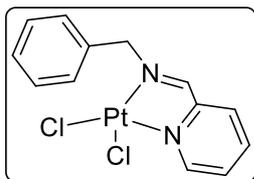
4.3.6. (E)-N-Fenil-1-(piridin-2-il)metanimina

Se realizó un intento de metalación de la imina **95** (65 mg, 0.25 mmol) en etanol (reflujo, 72 h) en presencia de base. Tras la filtración, el análisis del sólido y el crudo obtenido de las aguas madre no resultó concluyente. Se juntaron e hicieron precipitar de nuevo en Et_2O . Una parte del sólido obtenido en la precipitación se intentó purificar mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 97:3), detectando la presencia en pequeña cantidad del posible producto de metalación pero sin poder aislarlo.

4.3.7. (E)-N-Benzil-1-(piridin-2-il)metanimina

4.3.7.1. Reacciones a partir de la imina **96**

Partiendo de la imina **96** (80 mg, 0.41 mmol), se hizo reaccionar en presencia de base en MeOH (reflujo, 24 h). Tras filtrar, se obtuvo como sólido el producto de coordinación (118 mg, 63%).



142. Sólido verdoso. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.60. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (dd, J = 5.8, 0.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.92 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 7.8, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.6, 5.8, 1.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.99 – 6.85 (m, 3H), 4.87 (s, 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, DMSO- d_6) δ 172.1, 156.9, 149.0, 140.7, 136.2, 129.2, 128.9, 128.8, 128.6, 128.0, 60.7. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3157, 3024, 1555, 1406. **AE** (calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pt}$; %): C: 32.5 (33.78); H: 2.3 (2.62); N: 6.1 (6.06). **LRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 479.04, encontrada 479.04.

4.3.7.2. Reacciones a partir del producto de coordinación **142**

El compuesto **142** (50 mg, 0.11 mmol) se calentó de nuevo en presencia de base (a reflujo en tolueno, 72 h), pero tras filtrar se recuperó el material de partida intacto.

La misma cantidad del compuesto **142** se calentó en etanol (reflujo, 72 h) en presencia de base. Tras la filtración, ni el sólido ni el crudo obtenido de la evaporación de las aguas madre se pudieron identificar.

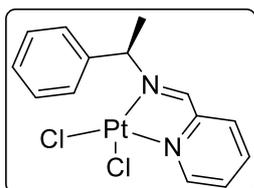
4.3.8. (S,E)-2-Fenil-2-((piridin-2-ilmetilen)amino)acetato de metilo

Se hizo reaccionar la imina **97** (86 mg, 0.34 mmol) en presencia de base en MeOH (reflujo, 24 h), obteniendo tras la filtración un sólido oscuro y un crudo muy complejo para ser analizado o purificado.

4.3.9. (R,E)-N-(1-Feniletil)-1-(piridin-2-il)metanimina

4.3.9.1. Reacciones a partir de la imina **98**

Se intentó metalar la imina **98** (147 mg, 0.70 mmol) en MeOH (reflujo, 24 h) añadiendo base. Tras la filtración, se obtuvo como sólido el producto de coordinación (64 mg). El mismo compuesto se aisló también por precipitación de las aguas madre en Et_2O (240 mg obtenidos, 91% de rendimiento total).



143. Sólido marrón oscuro. R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.50. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 3.8 Hz, $J_{\text{Pt-H}}$ = 95.1 Hz, 1H), 8.09 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 7.7, 5.6, 1.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 5H), 6.41 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 157.4, 150.4, 139.5, 138.2, 129.5, 129.3, 128.7, 128.6, 127.3, 65.1, 21.4. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3043, 2977, 2932, 1600, 1441, 1302. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 493.0520, encontrada 493.0522.

4.3.9.2. Reacciones a partir del producto de coordinación **143**

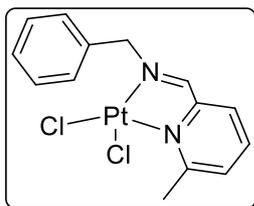
El compuesto **143** (48 mg, 0.10 mmol) se calentó a reflujo en tolueno (72 h) en presencia de base (1 eq). Tras la filtración se recuperó el material de partida intacto.

Se repitió la reacción cambiando el disolvente por etanol y manteniendo el reflujo durante 72 h. Tras filtrar, se obtuvo un sólido que no se pudo identificar. El crudo obtenido de las aguas madre resultó una mezcla muy compleja.

4.3.10. (E)-N-Bencil-1-(6-metilpiridin-2-il)metanimina

Se sometió la imina **99** (80 mg, 0.38 mmol) a condiciones de metalación (etanol, reflujo, 72 h) en presencia de base. Tras la filtración, el sólido se intentó purificar mediante

cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 97:3), logrando aislar una pequeña cantidad del producto de coordinación **144** (12 mg, 6%).



144. Sólido marrón oscuro. R_f (DCM/MeOH 97:3) = 0.68. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 4H), 5.36 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 138.7, 134.7, 131.4, 130.0, 129.4, 129.0, 125.6, 62.2, 28.1. **IR** (FTIR-ATR, ν , cm^{-1}): 3046, 2951, 2920, 2850, 1463, 1261. **HRMS** (ESI+, m/z): calculada para $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 493.0520, encontrada 493.0516.

4.3.11. (E)-N-Bencil-1-(quinolin-2-il)metanimina

Una muestra de la imina **100** (100 mg, 0.41 mmol) se hizo reaccionar en etanol (reflujo, 72 h) en presencia de base. Tras la filtración, el análisis mediante RMN del sólido y el crudo obtenido de las aguas madre no resultó concluyente. Se intentó purificar el sólido mediante cromatografía *flash* en columna (DCM/MeOH 97:3) sin éxito.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

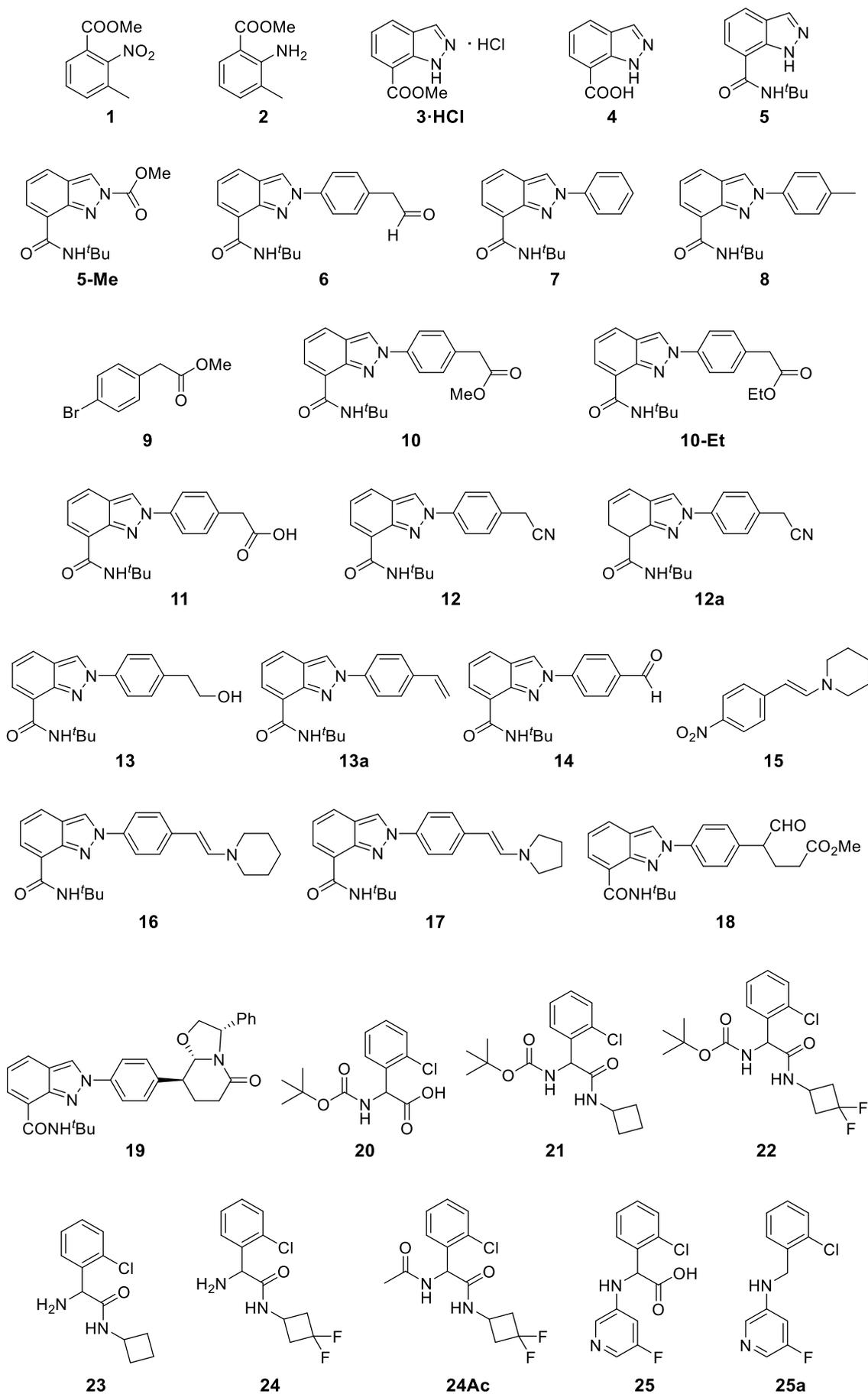
2-HG	2-Hidroxiglutarato
Ac	Acetilo
acac	Acetilacetato
ACE	Enzima convertidora de la angiotensina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Difosfato de adenosina
Anh.	Anhidro
API	Ingrediente activo farmacéutico
Ar	Arilo
ATP	Trifosfato de adenosina
ATR	Reflectancia total atenuada
B	Base
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
BRCA	<i>Breast cancer</i> (cáncer de mama)
Br,F-pyr	3-Bromo-5-fluoropiridina
BSTFA	<i>N,O</i> -Bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida
BTFFH	Hexafluorofosfato de fluoro- <i>N,N,N',N'</i> -bis(tetrametilen)formamidinio
Bu	Butilo
Bz	Benzoílo
CCF	Cromatografía en capa fina
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
Cy	Ciclohexilo
DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
dba	Dibencilidenacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DHDJ	Desmetilasas de histonas con dominio Jumonji
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DKR	Resolución cinética dinámica
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida

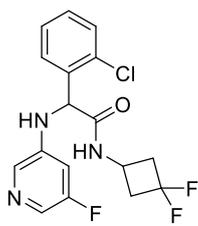
Abreviaturas y acrónimos

DMP	Peryodinano de Dess-Martin
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPA	Difenilfosforil azida
dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	Exceso enantiomérico
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
eq	Equivalente
ESI	Ionización por electrospray
Et	Etilo
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
EWG	Grupo atractor de electrones
F,F-pyr	3,5-Difluoropiridina
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU
FG	Grupo funcional
FIH	Factor inductor de hipoxia
HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de [bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol[4,5- <i>b</i>]piridinio
HCTU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(1 <i>H</i> -6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HFIP	Hexafluoroisopropanol (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol)
HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta eficacia
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
IDH	Isocitrato deshidrogenasa
IPA	Alcohol isopropílico (2-propanol)
IPAc	Acetato de isopropilo
ⁱ Pr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
L	Ligando
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LMA	Leucemia mieloide aguda
L-Pro	L-Prolina
LRMS	Espectrometría de masas de baja resolución
M	Metal
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo

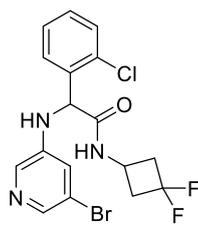
MeOH	Metanol
MP	Material de partida
MsCl	Cloruro de mesilo
MsOH	Ácido metansulfónico
MW	Microondas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
OMS	Organización Mundial de la Salud
PARP	Poli(ADP-ribosa)polimerasa
PCC	Clorocromato de piridinio
PG	Grupo protector
PH	Prolilo hidroxilasa
Ph	Fenilo
pic	Picolina
Piv	Pivaloílo
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
pyr	Piridina
quin	Quinolina
RAAS	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
Rdto	Rendimiento
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
S _N Ar	Sustitución nucleófila aromática
t.a.	Temperatura ambiente
^t Bu	<i>terc</i> -Butilo
TEA	Trietilamina
TET	<i>Ten-eleven translocation</i>
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THIQ	Tetrahidroisoquinolina
TMOS	Ortosilicato de tetrametilo
TMSCI	Cloruro de trimetilsililo
UE	Unión Europea
UV	Ultravioleta
α -KG	α -Cetoglutarato

ÍNDICE DE COMPUESTOS

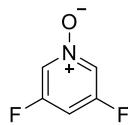




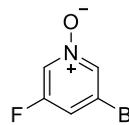
26



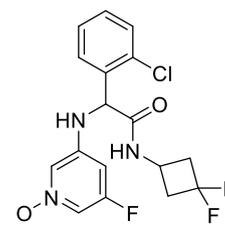
26Br



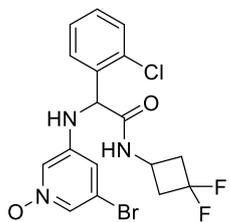
27F



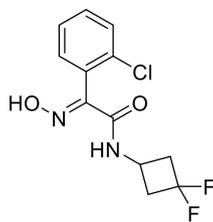
27Br



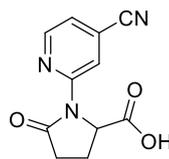
28



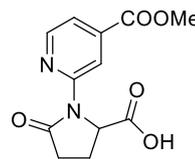
28Br



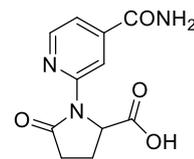
29



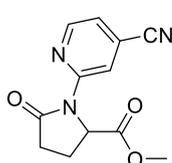
30



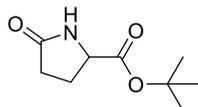
30a



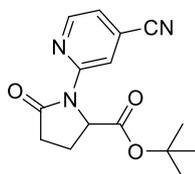
30b



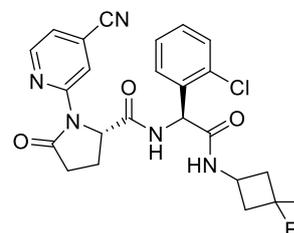
31



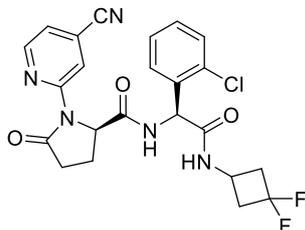
32



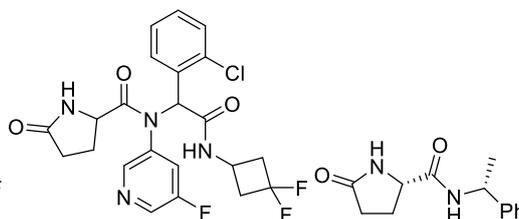
33



(S,S)-34

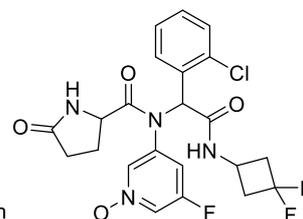


(R,S)-34

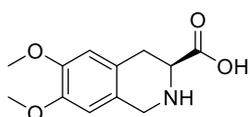


35

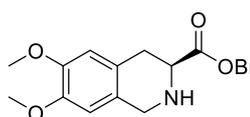
(S,R)-36



37



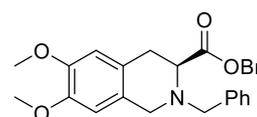
1403



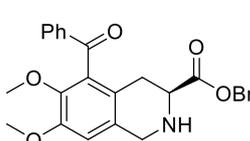
1409



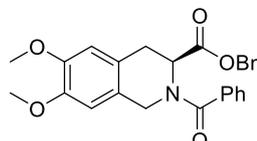
1409-HC



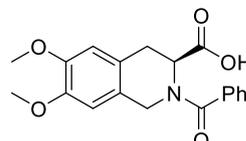
38



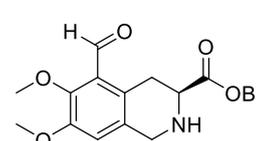
39



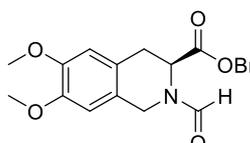
39a



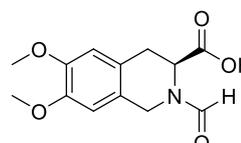
40



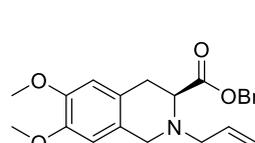
41



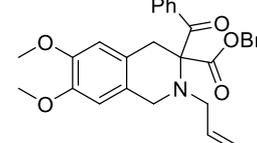
41a



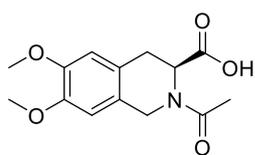
41b



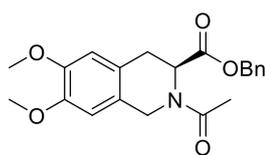
42



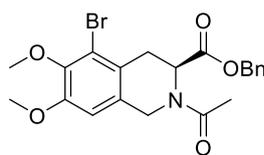
42a



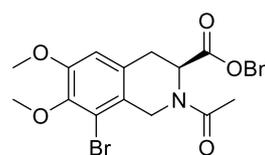
43



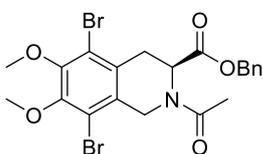
44



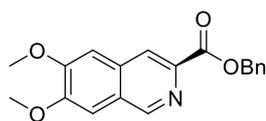
45



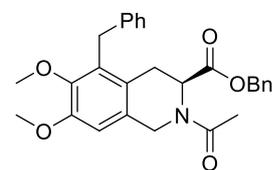
45a



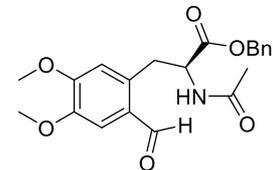
45b



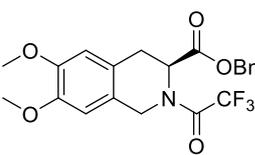
45c



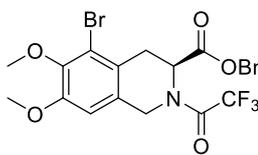
46



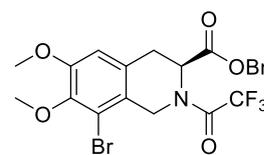
47



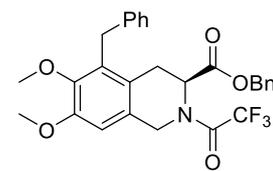
48



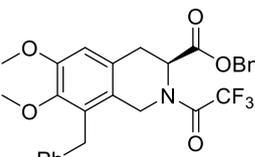
49



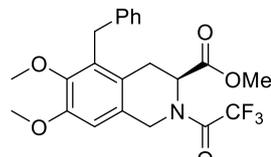
49a



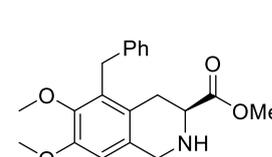
50



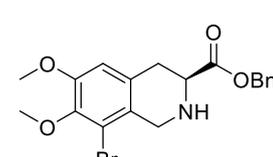
50a



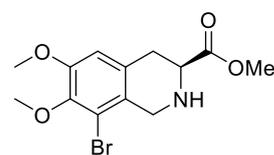
51



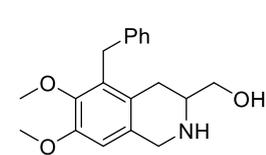
52



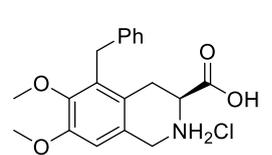
53-Bn



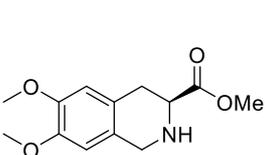
53-Me



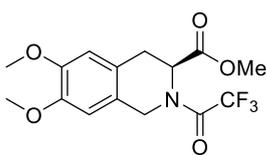
54



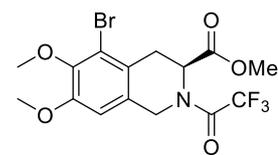
55-HCl



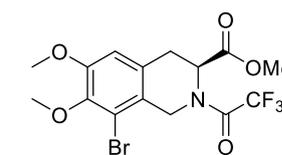
56



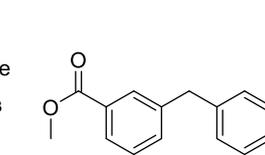
57



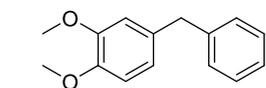
58



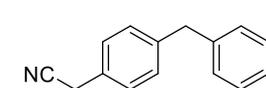
58a



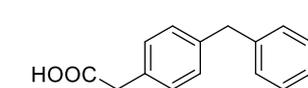
59



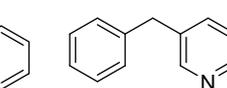
60



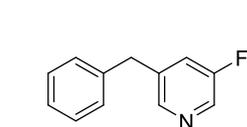
61



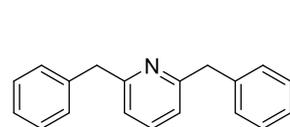
62



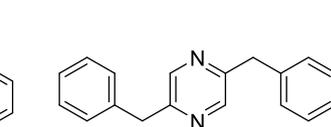
63



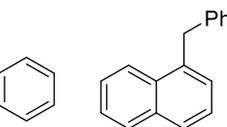
64



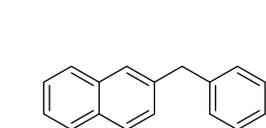
65



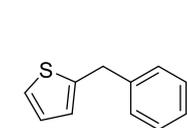
66



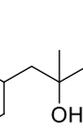
67



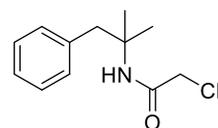
68



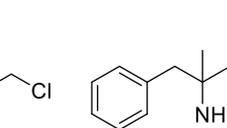
69



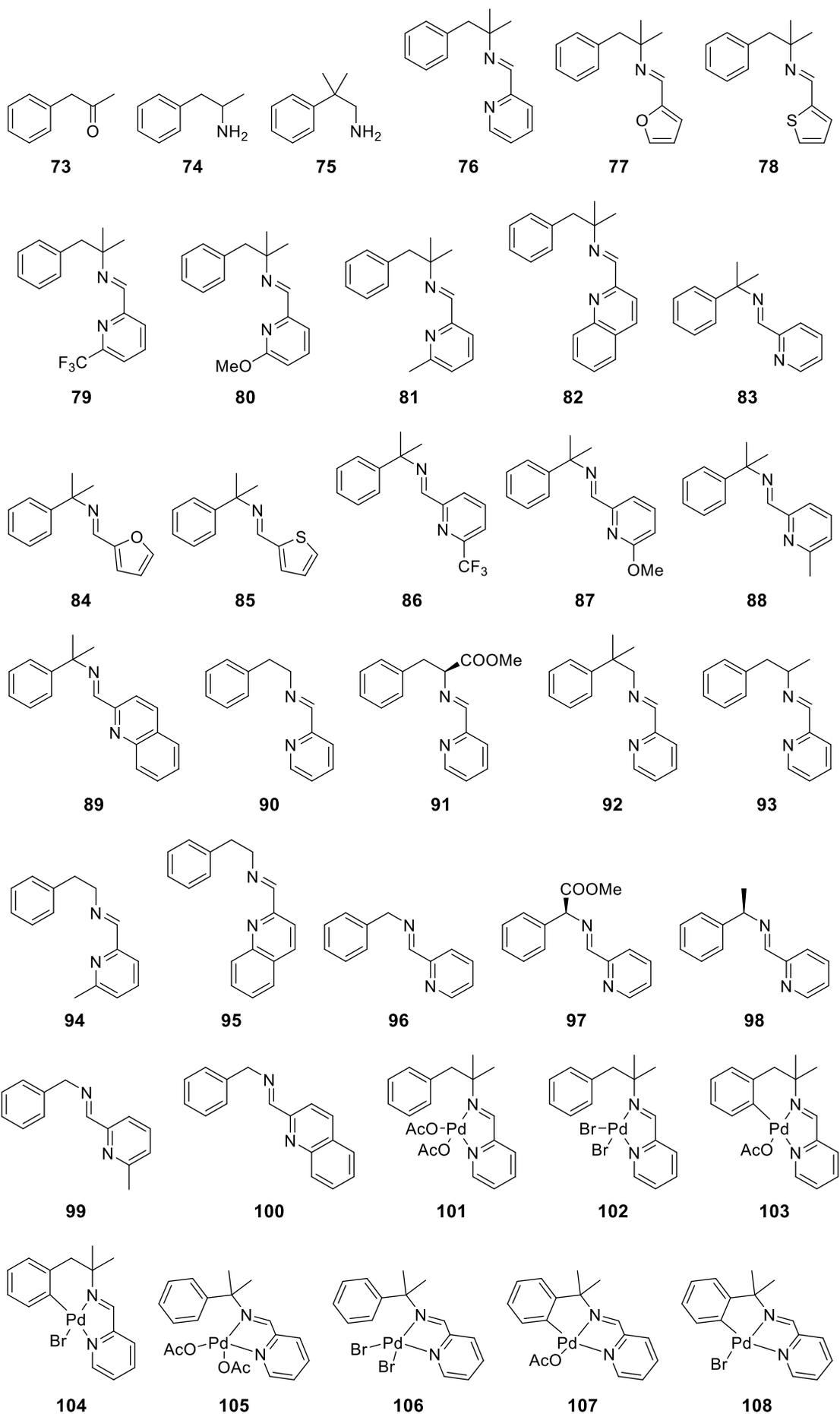
70

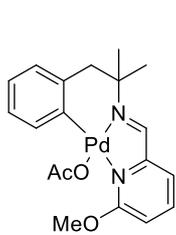


71

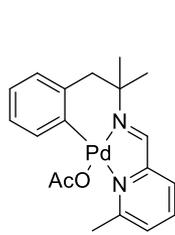


72

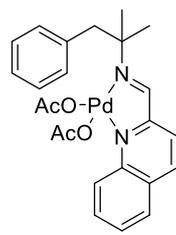




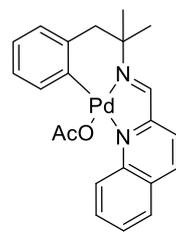
109



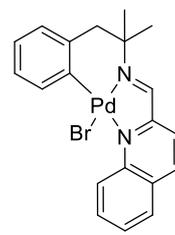
110



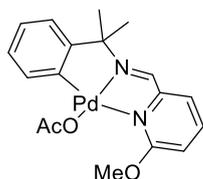
111



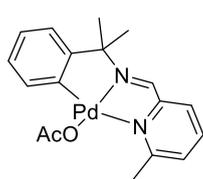
112



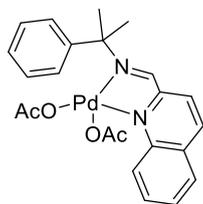
113



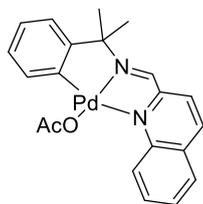
114



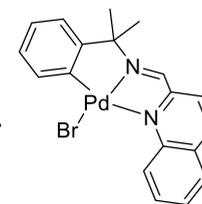
115



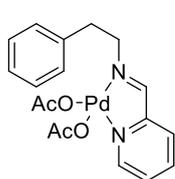
116



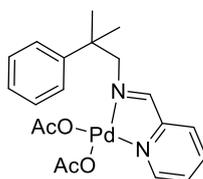
117



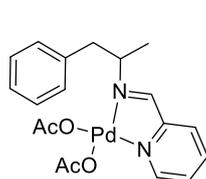
118



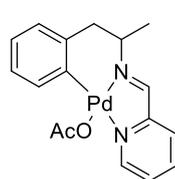
119



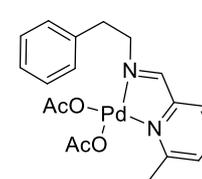
120



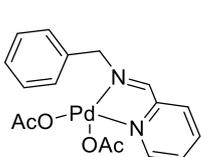
121



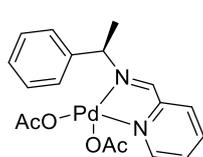
122



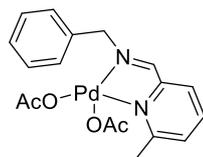
123



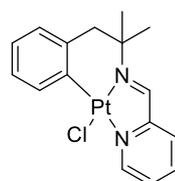
124



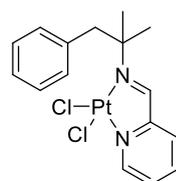
125



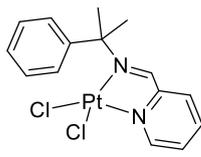
126



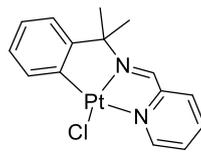
127



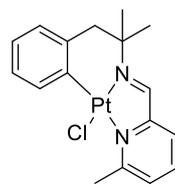
128



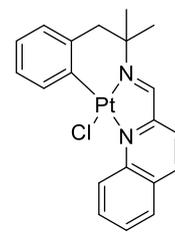
129



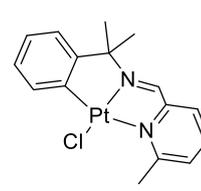
130



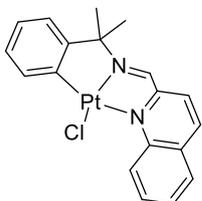
131



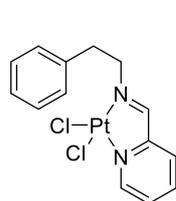
132



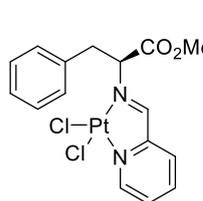
133



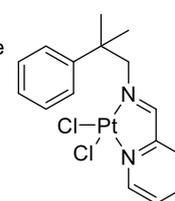
134



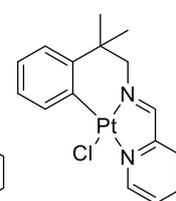
135



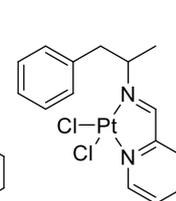
136



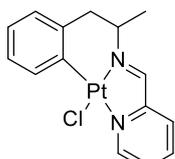
137



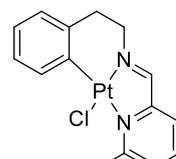
138



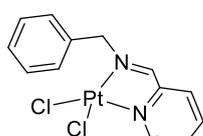
139



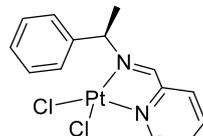
140



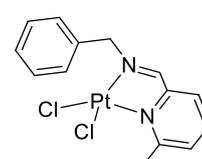
141



142



143



144

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Rosenberg, J. M. *Dictionary of Business and Management*, Wiley: New York (N.Y.), 1978.
- (2) Annacchino, M. A. Chapter 2 - The Market Opportunity. In *New Product Development*; Butterworth-Heinemann: Burlington, 2003; pp 43–87.
- (3) Collins, J. M.; Grieshaber, C. K.; Chabner, B. A. Pharmacologically Guided Phase I Clinical Trials Based upon Preclinical Drug Development. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82* (16), 1321–1326. <https://doi.org/10.1093/jnci/82.16.1321>.
- (4) Cato, A.; Sutton, L.; Cato III, A. *Clinical Drug Trials and Tribulations*, 2nd Edition; Marcel Dekker, Inc.: New York, 2002.
- (5) Rick, N. *Drugs. From Discovery to Approval*, 2nd Edition; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, 2009.
- (6) Rubin, E. H.; Gilliland, D. G. Drug Development and Clinical Trials—the Path to an Approved Cancer Drug. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2012**, *9* (4), 215–222. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.22>.
- (7) Generic Drug Facts | FDA <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/generic-drug-facts> (accedido Feb 11, 2020).
- (8) What's the difference between brand-name and generic prescription drugs? - Scientific American <https://www.scientificamerican.com/article/whats-the-difference-betw-2004-12-13/> (accedido Feb 11, 2020).
- (9) Chow, S. C. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Stat.* **2014**, *6* (4), 304–312. <https://doi.org/10.1002/wics.1310>.
- (10) Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products [http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/Generic/GL-E_120229_BE.pdf](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/Generic/GL-E_120229_BE.pdf) (accedido Feb 11, 2020).
- (11) Vetchý, D.; Frýbortová, K.; Rabisková, M.; Danecková, H. [Bioequivalence Studies of Pharmaceutical Preparations]. *Cas. Lek. Cesk.* **2007**, *146* (5), 431–433.
- (12) D., L.; K., D.; P., D.; S., P.; M., K. Attitude Towards Generic Formulations Usage: Narrowing the Gap between Pharmacist and Physicians. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2019**, *11* (1), 117–120. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2019v11i1.30312>.
- (13) Lionberger, R. Decision Science for Generic Drug Development and Review. *J. Clin. Pharmacol.* **2019**, *59* (9), 1249–1251. <https://doi.org/10.1002/jcph.929>.
- (14) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (10), 3451–3479. <https://doi.org/10.1021/jm200187y>.
- (15) Eastgate, M. D.; Schmidt, M. A.; Fandrick, K. R. On the Design of Complex Drug Candidate Syntheses in the Pharmaceutical Industry. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1* (2), 0016. <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0016>.
- (16) Dach, R.; Song, J. J.; Roschangar, F.; Samstag, W.; Senanayake, C. H. The Eight Criteria Defining a Good Chemical Manufacturing Process. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16* (11), 1697–1706. <https://doi.org/10.1021/op300144g>.
- (17) Zhang, T. Y. Process Chemistry: The Science, Business, Logic, and Logistics. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (7), 2583–2595. <https://doi.org/10.1021/cr040677v>.
- (18) Good manufacturing practice | European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research->

- development/compliance/good-manufacturing-practice (accedido Feb 12, 2020).
- (19) Sunil Kumar, I. V.; Anjaneyulu, G. S. R.; Hima Bindu, V. Identification and Synthesis of Impurities Formed during Sertindole Preparation. *Beilstein J. Org. Chem* **2011**, *7*, 29–33. <https://doi.org/10.3762/bjoc.7.5>.
- (20) Kelce, W. R. Drug Substance and Drug Product Impurities, Now What? *MOJ Toxicol.* **2017**, *3* (1), 43–47. <https://doi.org/10.15406/mojt.2017.03.00043>.
- (21) International Conference on Harmonisation. Q3C(R6): impurities: guideline for residual solvents. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R6_Guideline_ErrorCorrection_2019_0410_0.pdf (accedido Feb 12, 2020).
- (22) International Conference on Harmonisation. Q3A(R2): impurities in new drug substances. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A_R2_Guideline.pdf (accedido Feb 12, 2020).
- (23) International Conference on Harmonisation. Q3B(R2): impurities in new drug products. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B_R2_Guideline.pdf (accedido Feb 12, 2020).
- (24) European Pharmacopoeia 5.0. 5.10. *Control of Impurities in Substances for Pharmaceutical Use*; 2005.
- (25) U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration. *Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Products*; 2010.
- (26) Stöckigt, J.; Antonchick, A. P.; Wu, F.; Waldmann, H. The Pictet-Spengler Reaction in Nature and in Organic Chemistry. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (37), 8538–8564. <https://doi.org/10.1002/anie.201008071>.
- (27) Orito, K.; Horibata, A.; Nakamura, T.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Tokuda, M. Preparation of Benzolactams by Pd(OAc)₂-Catalyzed Direct Aromatic Carbonylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (44), 14342–14343. <https://doi.org/10.1021/ja045342+>.
- (28) López, B.; Rodríguez, A.; Santos, D.; Albert, J.; Ariza, X.; Garcia, J.; Granell, J. Preparation of Benzolactams by Pd(II)-Catalyzed Carbonylation of N-Unprotected Arylethylamines. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (3), 1054–1056. <https://doi.org/10.1039/C0CC03478A>.
- (29) Albert, J.; Ariza, X.; Calvet, T.; Font-Bardia, M.; Garcia, J.; Granell, J.; Lamela, A.; López, B.; Martínez, M.; Ortega, L.; et al. NH₂ As a Directing Group: From the Cyclopalladation of Amino Esters to the Preparation of Benzolactams by Palladium(II)-Catalyzed Carbonylation of N-Unprotected Arylethylamines. *Organometallics* **2013**, *32* (2), 649–659. <https://doi.org/10.1021/om301140t>.
- (30) Rodríguez, A.; Albert, J.; Ariza, X.; Garcia, J.; Granell, J.; Farràs, J.; La Mela, A.; Nicolás, E. Catalytic C-H Activation of Phenylethylamines or Benzylamines and Their Annulation with Allenes. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (20), 9578–9585. <https://doi.org/10.1021/jo501658s>.
- (31) Mancinelli, A.; Alamillo, C.; Albert, J.; Ariza, X.; Etxabe, H.; Farràs, J.; Garcia, J.; Granell, J.; Quijada, F. J. Preparation of Substituted Tetrahydroisoquinolines by Pd(II)-Catalyzed NH₂-Directed Insertion of Michael Acceptors into C–H Bonds Followed by NH₂-Conjugated Addition. *Organometallics* **2017**, *36* (4), 911–919. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00944>.
- (32) Mancinelli, A.; Albert, J.; Ariza, X.; Barrios, L. A.; Garcia, J.; Gómez, R.; Granell, J. Access to Indolines from Primary Phenylethylamines by an Unexpected Palladium-Catalyzed C-H Functionalization Process. *RSC Adv.* **2019**, *9* (47), 27176–27182. <https://doi.org/10.1039/c9ra05670j>.

- (33) McGurk, S.; Narayan, P.; Medendorp, C.; Wu, G.; Ruddy, S.; Kempinski, H.; Stewart, A. Niraparib Formulations. WO 2018/183349 A1, 2018.
- (34) Niraparib (ZEJULA) | FDA <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/niraparib-zejula> (accedido Feb 18, 2020).
- (35) Zejula | European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula> (accedido Feb 18, 2020).
- (36) Tesaro anuncia la aprobación por parte de la comisión europea de Zejula® para mujeres con cáncer de ovario recurrente https://www.tesarobio.com/application/files/1615/5752/1678/2017_Tesaro_Aprobacion_EMA_Zejula_211117ES.pdf (accedido Feb 24, 2020).
- (37) American Cancer Society. About Ovarian Cancer <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8773.00.pdf> (accedido Feb 21, 2020).
- (38) Javadi, S.; Ganeshan, D. M.; Qayyum, A.; Iyer, R. B.; Bhosale, P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *Am. J. Roentgenol.* **2016**, *206* (6), 1351–1360. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.15199>.
- (39) Eyüboğlu, I. P.; Yenmiş, G.; Bingöl, E. N.; Yüksel, S.; Tokat, F.; Özbek, P.; Amuran, G. G.; Yakıcler, C.; Akkiprik, M. Next-Generation Sequencing Identifies BRCA1 and/or BRCA2 Mutations in Women at High Hereditary Risk for Breast Cancer with Shorter Telomere Length. *Omi. A J. Integr. Biol.* **2020**, *24* (1), 5–15. <https://doi.org/10.1089/omi.2019.0103>.
- (40) PDQ Adult Treatment Editorial Board. *Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version*; National Cancer Institute (US), 2002.
- (41) Virág, L.; Szabó, C. The Therapeutic Potential of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors. *Pharmacol. Rev.* **2002**, *54* (3), 375–429. <https://doi.org/10.1124/pr.54.3.375>.
- (42) Jagtap, P.; Szabó, C. Poly(ADP-Ribose) Polymerase and the Therapeutic Effects of Its Inhibitors. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4* (5), 421–440. <https://doi.org/10.1038/nrd1718>.
- (43) Mota, R.; Sánchez-Bueno, F.; Berenguer-Pina, J. J.; Hernández-Espinosa, D.; Parrilla, P.; Yélamos, J. Therapeutic Treatment with Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors Attenuates the Severity of Acute Pancreatitis and Associated Liver and Lung Injury. *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *151* (7), 998–1005. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707310>.
- (44) Murai, J.; Huang, S. N.; Das, B. B.; Renaud, A.; Zhang, Y.; Doroshow, J. H.; Ji, J.; Takeda, S.; Pommier, Y. Differential Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res.* **2013**, *72* (21), 5588–5599. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2753>.Differential.
- (45) Park, S. R.; Chen, A. Poly(Adenosine Diphosphate-Ribose) Polymerase Inhibitors in Cancer Treatment. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **2012**, *26* (3), 649–670. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2012.02.012>.
- (46) Bryant, H. E.; Schultz, N.; Thomas, H. D.; Parker, K. M.; Flower, D.; Lopez, E.; Kyle, S.; Meuth, M.; Curtin, N. J.; Helleday, T. Specific Killing of BRCA2-Deficient Tumours with Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Polymerase. *Nature* **2005**, *434* (7035), 913–917. <https://doi.org/10.1038/nature03443>.
- (47) Jones, P.; Altamura, S.; Boueres, J.; Ferrigno, F.; Fonsi, M.; Giomini, C.;

- Lamartina, S.; Monteagudo, E.; Ontoria, J. M.; Orsale, M. V.; et al. Discovery of 2-{4-[(3S)-Piperidin-3-Yl]Phenyl}-2H-Indazole-7-Carboxamide (MK-4827): A Novel Oral Poly(ADP-Ribose)Polymerase (PARP) Inhibitor Efficacious in BRCA-1 and -2 Mutant Tumors. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (22), 7170–7185. <https://doi.org/10.1021/jm901188v>.
- (48) Wallace, D. J.; Baxter, C. A.; Brands, K. J. M.; Bremeyer, N.; Brewer, S. E.; Desmond, R.; Emerson, K. M.; Foley, J.; Fernandez, P.; Hu, W.; et al. Development of a Fit-for-Purpose Large-Scale Synthesis of an Oral PARP Inhibitor. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15* (4), 831–840. <https://doi.org/10.1021/op2000783>.
- (49) Chung, C. K.; Bulger, P. G.; Kosjek, B.; Belyk, K. M.; Rivera, N.; Scott, M. E.; Humphrey, G. R.; Limanto, J.; Bachert, D. C.; Emerson, K. M. Process Development of C-N Cross-Coupling and Enantioselective Biocatalytic Reactions for the Asymmetric Synthesis of Niraparib. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (1), 215–227. <https://doi.org/10.1021/op400233z>.
- (50) Chung, C. K.; Scott, M. E.; Bulger, P. G.; Belyk, K. M.; Limanto, J.; Humphrey, G. R. Regioselective N-2 Arylation of Indazoles. WO 2014/088983 A1, 2014.
- (51) Simon, R. C.; Busto, E.; Fischereeder, E.-M.; Fuchs, C. S.; Pressnitz, D.; Richter, N.; Kroutil, W. ω -Transaminases. In *Biocatalysis in Organic Synthesis*; Faber, Fessner, Turner, Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2015; Vol. 2, pp 383–420. <https://doi.org/10.1055/sos-SD-215-00213>.
- (52) Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. Copper-Diamine-Catalyzed N-Arylation of Pyrroles, Pyrazoles, Indazoles, Imidazoles, and Triazoles. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (17), 5578–5587. <https://doi.org/10.1021/jo049658b>.
- (53) Sun, F.; Feng, X.; Zhao, X.; Huang, Z. Bin; Shi, D. Q. An Efficient Synthesis of 2H-Indazoles via Reductive Cyclization of 2-Nitrobenzylamines Induced by Low-Valent Titanium Reagent. *Tetrahedron* **2012**, *68* (20), 3851–3855. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.03.043>.
- (54) Zhou, Y.; Liu, Q.; Lv, W.; Pang, Q.; Ben, R.; Qian, Y.; Zhao, J. Indazolin- S - Ylidene-N-Heterocyclic Carbene Complexes of Rhodium, Palladium, and Gold: Synthesis, Characterization, and Catalytic Hydration of Alkynes. *Organometallics* **2013**, *32* (13), 3753–3759. <https://doi.org/10.1021/om4002928>.
- (55) Amat, M.; Cantó, M.; Llor, N.; Escolano, C.; Molins, E.; Espinosa, E.; Bosch, J. Dynamic Kinetic Resolution of Racemic γ -Aryl- δ -Oxoesters. Enantioselective Synthesis of 3-Arylpiperidines. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (15), 5343–5351. <https://doi.org/10.1021/jo025894f>.
- (56) Amat, M.; Guignard, G.; Llor, N.; Bosch, J. Access to Enantiopure 4-Substituted 1,5-Aminoalcohols from Phenylglycinol-Derived δ -Lactams: Synthesis of Haliclona Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (6), 2792–2802. <https://doi.org/10.1021/jo5002627>.
- (57) Ballette, R.; Pérez, M.; Proto, S.; Amat, M.; Bosch, J. Total Synthesis of (+)-Madangamine D. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53* (24), 6202–6205. <https://doi.org/10.1002/anie.201402263>.
- (58) Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Somers, T. C.; Clardy, J.; Cherry, D.; Kato, Y. Enantioselective Michael Reactions. Diastereoselective Reactions of Chlorotitanium Enolates of Chiral N-Acyloxazolidinones with Representative Electrophilic Olefins. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (20), 5750–5752. <https://doi.org/10.1021/jo00020a007>.

- (59) Tsang, T.-H.; Gubler, D. A. Total Synthesis of Farylhydrazones A and B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (32), 4243–4244. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.012>.
- (60) Hansen, M.; Jacobsen, S. E.; Plunkett, S.; Liebscher, G. E.; McCorvy, J. D.; Bräuner-Osborne, H.; Kristensen, J. L. Synthesis and Pharmacological Evaluation of N-Benzyl Substituted 4-Bromo-2,5-Dimethoxyphenethylamines as 5-HT_{2A/2C} Partial Agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (14), 3933–3937. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.12.011>.
- (61) Tehim, A.; Herbert, B.; Nguyen, M. T.; Xie, W.; Gauss, M. C. Indazoles, Benzothiazoles, and Benzoisothiazoles, and Preparation and Uses Thereof. WO 2004/029050 A1, 2004.
- (62) Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Ikawa, T.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. Monodentate Phosphines Provide Highly Active Catalysts for Pd-Catalyzed C–N Bond-Forming Reactions of Heteroaromatic Halides/Amines and (H)N-Heterocycles. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (39), 6523–6527. <https://doi.org/10.1002/anie.200601612>.
- (63) Pu, Y.-M.; Ku, Y.-Y.; Grieme, T.; Henry, R.; Bhatia, A. V. An Efficient Copper-Catalyzed N-Arylation of Pyridazinones with a Structurally Well-Defined Copper Complex. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (2), 149–153. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.10.164>.
- (64) Amat, M.; Bassas, O.; Cantó, M.; Llor, N.; Santos, M. M. M.; Bosch, J. Synthesis of 3-Acetyl- and 3-(2-Oxoethyl)Glutarates. *Tetrahedron* **2005**, *61* (32), 7693–7702. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.05.084>.
- (65) Fernandes, R. A.; Kumar, P. PCC-Mediated Novel Oxidation Reactions of Homobenzylic and Homoallylic Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (6), 1275–1278. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02784-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02784-3).
- (66) Scroggie, K. R.; Alcock, L. J.; Matos, M. J.; Bernardes, G. J. L.; Perkins, M. V.; Chalker, J. M. A Silicon-Labelled Amino Acid Suitable for Late-Stage Fluorination and Unexpected Oxidative Cleavage Reactions in the Preparation of a Key Intermediate in the Strecker Synthesis. *Pept. Sci.* **2018**, *110* (3), e24069. <https://doi.org/10.1002/pep2.24069>.
- (67) Hosseini-Monfared, H.; Näther, C.; Winkler, H.; Janiak, C. Highly Selective and “Green” Alcohol Oxidations in Water Using Aqueous 10% H₂O₂ and Iron-Benzenetricarboxylate Metal–Organic Gel. *Inorganica Chim. Acta* **2012**, *391*, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.05.007>.
- (68) Kim, S. M.; Shin, H. Y.; Kim, D. W.; Yang, J. W. Metal-Free Chemoselective Oxidative Dehomologation or Direct Oxidation of Alcohols: Implication for Biomass Conversion. *ChemSusChem* **2016**, *9* (3), 241–245. <https://doi.org/10.1002/cssc.201501359>.
- (69) Liu, M.; Zhang, Z.; Shen, X.; Liu, H.; Zhang, P.; Chen, B.; Han, B. Stepwise Degradation of Hydroxyl Compounds to Aldehydes via Successive C–C Bond Cleavage. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (7), 925–928. <https://doi.org/10.1039/C8CC09504C>.
- (70) Mercadante, M. A.; Kelly, C. B.; Bobbitt, J. M.; Tilley, L. J.; Leadbeater, N. E. Synthesis of 4-Acetamido-2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-Oxoammonium Tetrafluoroborate and 4-Acetamido-(2,2,6,6-Tetramethyl-Piperidin-1-Yl)Oxyl and Their Use in Oxidative Reactions. *Nat. Protoc.* **2013**, *8* (4), 666–676. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.028>.
- (71) Omura, K.; Swern, D. Oxidation of Alcohols by “Activated” Dimethyl Sulfoxide. A

- Preparative, Steric and Mechanistic Study. *Tetrahedron* **1978**, *34* (11), 1651–1660. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(78\)80197-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(78)80197-5).
- (72) Lee, R. A.; Donald, D. S. Magtrieve™ an Efficient, Magnetically Retrievable and Recyclable Oxidant. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (22), 3857–3860. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)00771-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00771-5).
- (73) Abdallah, T. A.; Salaheldin, A. M.; Radwan, N. F. Studies With Enamines: Synthesis and Reactivity of 4-Nitrophenyl-1-Piperidinostyrene. Synthesis of Pyridazine, Oxadiazole, 1,2,3-Triazole and 4-Aminopyrazole Derivatives. *Zeitschrift für Naturforsch. B* **2007**, *62* (2), 261–266. <https://doi.org/10.1515/znb-2007-0218>.
- (74) FDA approves ivosidenib for relapsed or refractory acute myeloid leukemia | FDA <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ivosidenib-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia> (accedido Feb 28, 2020).
- (75) FDA approves ivosidenib as first-line treatment for AML with IDH1 mutation | FDA <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ivosidenib-first-line-treatment-aml-idh1-mutation> (accedido Feb 28, 2020).
- (76) DiNardo, C. D.; Ravandi, F.; Agresta, S.; Konopleva, M.; Takahashi, K.; Kadia, T.; Routbort, M.; Patel, K. P.; Mark Brandt; Pierce, S.; et al. Characteristics, Clinical Outcome, and Prognostic Significance of IDH Mutations in AML. *Am. J. Hematol.* **2015**, *90* (8), 732–736. <https://doi.org/10.1002/ajh.24072>.
- (77) Dhillon, S. Ivosidenib: First Global Approval. *Drugs* **2018**, *78* (14), 1509–1516. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0978-3>.
- (78) Birendra, K. C.; DiNardo, C. D. Evidence for Clinical Differentiation and Differentiation Syndrome in Patients With Acute Myeloid Leukemia and IDH1 Mutations Treated With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor, AG-120. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **2016**, *16* (8), 460–465. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.04.006>.
- (79) Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Mathers, C.; Parkin, D. M.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Bray, F. Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *Int. J. Cancer* **2019**, *144* (8), 1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
- (80) Döhner, H.; Estey, E. H.; Amadori, S.; Appelbaum, F. R.; Büchner, T.; Burnett, A. K.; Dombret, H.; Fenaux, P.; Grimwade, D.; Larson, R. A.; et al. Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukemia in Adults: Recommendations from an International Expert Panel, on Behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* **2010**, *115* (3), 453–474. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-235358>.
- (81) What Is Acute Myeloid Leukemia (AML)? | What Is AML? <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/what-is-aml.html#references> (accedido Mar 2, 2020).
- (82) Döhner, H.; Weisdorf, D. J.; Bloomfield, C. D. Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373* (12), 1136–1152. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406184>.
- (83) Bonnet, D.; Dick, J. E. Human Acute Myeloid Leukemia Is Organized as a Hierarchy That Originates from a Primitive Hematopoietic Cell. *Nat. Med.* **1997**, *3* (7), 730–737. <https://doi.org/10.1038/nm0797-730>.
- (84) Schlenk, R. F.; Döhner, K.; Krauter, J.; Fröhling, S.; Corbacioglu, A.; Bullinger, L.; Habdank, M.; Späth, D.; Morgan, M.; Benner, A.; et al. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358* (18), 1909–1918. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074306>.

- (85) Bennett, J. M.; Catovsky, D.; Daniel, M. -T; Flandrin, G.; Galton, D. A. G.; Gralnick, H. R.; Sultan, C. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br. J. Haematol.* **1976**, *33* (4), 451–458. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>.
- (86) Dang, L.; Su, S.-S. M. Isocitrate Dehydrogenase Mutation and (R)-2-Hydroxyglutarate: From Basic Discovery to Therapeutics Development. *Annu. Rev. Biochem.* **2017**, *86* (1), 305–331. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-044732>.
- (87) Brody, J. R.; Yabar, C. S.; Zarei, M.; Bender, J.; Matrisian, L. M.; Rahib, L.; Heartwell, C.; Mason, K.; Yeo, C. J.; Peiper, S. C.; et al. Identification of a Novel Metabolic-Related Mutation (IDH1) in Metastatic Pancreatic Cancer. *Cancer Biol. Ther.* **2018**, *19* (4), 249–253. <https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1210743>.
- (88) Molenaar, R. J.; Thota, S.; Nagata, Y.; Patel, B.; Clemente, M.; Przychodzen, B.; Hirsh, C.; Viny, A. D.; Hosano, N.; Bleeker, F. E.; et al. Clinical and Biological Implications of Ancestral and Non-Ancestral IDH1 and IDH2 Mutations in Myeloid Neoplasms. *Leukemia* **2015**, *29* (11), 2134–2142. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.91>.
- (89) Pietrak, B.; Zhao, H.; Qi, H.; Quinn, C.; Gao, E.; Boyer, J. G.; Concha, N.; Brown, K.; Duraiswami, C.; Wooster, R.; et al. A Tale of Two Subunits: How the Neomorphic R132H IDH1 Mutation Enhances Production of AHG. *Biochemistry* **2011**, *50* (21), 4804–4812. <https://doi.org/10.1021/bi200499m>.
- (90) Popovici-Muller, J.; Lemieux, R. M.; Artin, E.; Saunders, J. O.; Salituro, F. G.; Travins, J.; Cianchetta, G.; Cai, Z.; Zhou, D.; Cui, D.; et al. Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9* (4), 300–305. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00421>.
- (91) Chowdhury, R.; Yeoh, K. K.; Tian, Y. M.; Hillringhaus, L.; Bagg, E. A.; Rose, N. R.; Leung, I. K. H.; Li, X. S.; Woon, E. C. Y.; Yang, M.; et al. The Oncometabolite 2-Hydroxyglutarate Inhibits Histone Lysine Demethylases. *EMBO Rep.* **2011**, *12* (5), 463–469. <https://doi.org/10.1038/embor.2011.43>.
- (92) Xu, W.; Yang, H.; Liu, Y.; Yang, Y.; Wang, P.; Kim, S. H.; Ito, S.; Yang, C.; Wang, P.; Xiao, M. T.; et al. Oncometabolite 2-Hydroxyglutarate Is a Competitive Inhibitor of α -Ketoglutarate-Dependent Dioxygenases. *Cancer Cell* **2011**, *19* (1), 17–30. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.12.014>.
- (93) Dang, L.; Jin, S.; Su, S. M. IDH Mutations in Glioma and Acute Myeloid Leukemia. *Trends Mol. Med.* **2010**, *16* (9), 387–397. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.07.002>.
- (94) Lemieux, R. M.; Popovici-Muller, J.; Travins, J.; Cai, Z.; Cui, D.; Zhou, D. Therapeutically Active Compounds And Their Methods Of Use. WO 2013/107291 A1, 2013.
- (95) Lemieux, R. M.; Popovici-Muller, J.; Travins, J.; Cai, Z.; Cui, D.; Zhou, D. Therapeutically Active Compositions And Their Methods Of Use. US 9474779 B2, 2016.
- (96) Fauq, A. H.; Singh, R. P.; Meshri, D. T. Diethylaminosulfurtrifluoride. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2006. <https://doi.org/10.1002/047084289x.rd175.pub2>.
- (97) Capson, T. L.; Poulter, C. D. A Facile Synthesis of Primary Amines from Carboxylic Acids by the Curtius Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (33), 3515–3518. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)91063-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)91063-9).

- (98) Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. Multicomponent Reactions in Organic Chemistry. *Endeavour* **1994**, *18* (3), 115–122. [https://doi.org/10.1016/S0160-9327\(05\)80086-9](https://doi.org/10.1016/S0160-9327(05)80086-9).
- (99) Ji, J.; Zhang, D.; Jiang, J.; Ye, Y.; Xing, Q. Studies on the Reaction of HOBT, HOOBT, and HOSu with Chloroalkane Solvents and Their Effects on the Peptide Synthesis. *Acta Chim. Sin.* **2001**, *59* (10), 1740–1744.
- (100) Yeh, V. S. C.; Wiedeman, P. E. Practical Cu-Catalyzed Amination of Functionalized Heteroaryl Halides. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (34), 6011–6016. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.06.119>.
- (101) Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. Amino Acid Promoted CuI-Catalyzed C–N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or N-Containing Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (13), 5164–5173. <https://doi.org/10.1021/jo0504464>.
- (102) Cheng, Z.; Han, X.; Jiang, M.; Wang, J.; Wang, M.; Yang, S.; Zhou, C. Novel Bi-Ring Phenyl-Pyridines/Pyrazines for the Treatment of Cancer. WO 2014/090692 A1, 2014.
- (103) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (25), 7421–7428. <https://doi.org/10.1021/ja0260465>.
- (104) Liu, Z.-J.; Vors, J.-P.; Gesing, E. R. F.; Bolm, C. Ligand-Free Copper-Catalyzed Amination of Heteroaryl Halides with Alkyl- and Arylamines. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (18), 3158–3162. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000708>.
- (105) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (19), 12564–12649. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00512>.
- (106) Das, A. R.; Medda, A.; Singha, R. Synthesis of Biologically Potent New 3-(Heteroaryl)Aminocoumarin Derivatives via Buchwald–Hartwig C–N Coupling. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (7), 1099–1102. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.12.089>.
- (107) Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. T-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.
- (108) Wagaw, S.; Buchwald, S. L. The Synthesis of Aminopyridines: A Method Employing Palladium-Catalyzed Carbon–Nitrogen Bond Formation. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (21), 7240–7241. <https://doi.org/10.1021/jo9612739>.
- (109) Crawford, S. M.; Lavery, C. B.; Stradiotto, M. BippyPhos: A Single Ligand With Unprecedented Scope in the Buchwald–Hartwig Amination of (Hetero)Aryl Chlorides. *Chem. – A Eur. J.* **2013**, *19* (49), 16760–16771. <https://doi.org/10.1002/chem.201302453>.
- (110) Shen, Q.; Shekhar, S.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. Highly Reactive, General, and Long-Lived Catalysts for Coupling Heteroaryl and Aryl Chlorides with Primary Nitrogen Nucleophiles. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44* (9), 1371–1375. <https://doi.org/10.1002/anie.200462629>.
- (111) Marset, X.; Guillena, G.; Ramón, D. J. Deep Eutectic Solvents as Reaction Media for the Palladium-Catalyzed C–S Bond Formation; Scope and Mechanistic Studies. *Chem. – A Eur. J.* **2017**, *23* (44), 10522–10526. <https://doi.org/10.1002/chem.201702892>.
- (112) Katoh, T.; Tomata, Y.; Setoh, M.; Sasaki, S.; Takai, T.; Yoshitomi, Y.; Yukawa, T.;

- Nakagawa, H.; Fukumoto, S.; Tsukamoto, T.; et al. Practical Application of 3-Substituted-2,6-Difluoropyridines in Drug Discovery: Facile Synthesis of Novel Protein Kinase C Theta Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (11), 2497–2501. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.099>.
- (113) Inoue, F.; Kashiwara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. Buchwald-Hartwig Amination of Nitroarenes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56* (43), 13307–13309. <https://doi.org/10.1002/anie.201706982>.
- (114) Ram, S. R.; Chary, K. P.; Iyengar, D. S. An Efficient and Chemoselective Deoxygenation of Hetero Cyclic N-Oxides Using LiCl/NaBH₄. *Synth. Commun.* **2000**, *30* (19), 3511–3515. <https://doi.org/10.1080/00397910008087263>.
- (115) Dijkstra, G.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. An Assessment of the Causes of the “Cesium Effect.” *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (19), 4230–4234. <https://doi.org/10.1021/jo00228a015>.
- (116) Salvatore, R. N.; Nagle, A. S.; Jung, K. W. Cesium Effect: High Chemoselectivity in Direct N-Alkylation of Amines. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (3), 674–683. <https://doi.org/10.1021/jo010643c>.
- (117) Mehta, A.; Jaouhari, R.; Benson, T. J.; Douglas, K. T. Improved Efficiency and Selectivity in Peptide Synthesis: Use of Triethylsilane as a Carbocation Scavenger in Deprotection of t-Butyl Esters and t-Butoxycarbonyl-Protected Sites. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (37), 5441–5444. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)79116-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)79116-7).
- (118) Wright, S. W.; Hageman, D. L.; Wright, A. S.; McClure, L. D. Convenient Preparations of T-Butyl Esters and Ethers from t-Butanol. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (42), 7345–7348. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01792-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01792-9).
- (119) Braddock, D. C.; Lickiss, P. D.; Rowley, B. C.; Pugh, D.; Purnomo, T.; Santhakumar, G.; Fussell, S. J. Tetramethyl Orthosilicate (TMOS) as a Reagent for Direct Amidation of Carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2018**, *20* (4), 950–953. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03841>.
- (120) Due-Hansen, M. E.; Pandey, S. K.; Christiansen, E.; Andersen, R.; Hansen, S. V. F.; Ulven, T. A Protocol for Amide Bond Formation with Electron Deficient Amines and Sterically Hindered Substrates. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (2), 430–433. <https://doi.org/10.1039/C5OB02129D>.
- (121) Mohy El Dine, T.; Erb, W.; Berhault, Y.; Rouden, J.; Blanchet, J. Catalytic Chemical Amide Synthesis at Room Temperature: One More Step Toward Peptide Synthesis. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (9), 4532–4544. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00378>.
- (122) Hoefle, M. L.; Klutchko, S. Substituted Acyl Derivatives of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-3-Carboxylic Acids. US 4344949A, 1992.
- (123) Klutchko, S.; Blankley, C. J.; Fleming, R. W.; Hinklev, J. M.; Werner, A. E.; Nordin, I.; Holmes, A.; Hoefle, M. L.; Cohen, D. M.; Essenburg, A. D.; et al. Synthesis of Novel Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Quinapril and Related Compounds. A Divergence of Structure-Activity Relationships for Non-Sulfhydryl and Sulfhydryl Types. *J. Med. Chem.* **1986**, *29* (10), 1953–1961. <https://doi.org/10.1021/jm00160a026>.
- (124) Kaitin, K. I.; Manocchia, M. The New Drug Approvals of 1993, 1994, Aand 1995. *Am. J. Ther.* **1997**, *4* (1), 46–54. <https://doi.org/10.1097/00045391-199701000-00010>.
- (125) Stimpel, M.; Bonn, R.; Koch, B.; Dickstein, K. Pharmacology and Clinical Use of the New ACE-Inhibitor Moexipril. *Cardiovasc. Drug Rev.* **1995**, *13* (3), 211–229.

- <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.1995.tb00304.x>.
- (126) White, W. B.; Fox, A. A.; Stimpel, M. Long-Term Efficacy and Safety of Moexipril in the Treatment of Hypertension. *J. Hum. Hypertens.* **1994**, *8* (12), 921.
- (127) Kearney, P. M.; Whelton, M.; Reynolds, K.; Muntner, P.; Whelton, P. K.; He, J. Global Burden of Hypertension: Analysis of Worldwide Data. *Lancet* **2005**, *365* (9455), 217–223. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)17741-1).
- (128) Cawello, W.; Boekens, H.; Waitzinger, J.; Miller, U. Moexipril Shows a Long Duration of Action Related to an Extended Pharmacokinetic Half-Life and Prolonged ACE Inhibition. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **2002**, *40* (1), 9–17. <https://doi.org/10.5414/CP40009>.
- (129) Te Riet, L.; Van Esch, J. H. M.; Roks, A. J. M.; Van Den Meiracker, A. H.; Danser, A. H. J. Hypertension: Renin-Angiotensin-Aldosterone System Alterations. *Circ. Res.* **2015**, *116* (6), 960–975. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303587>.
- (130) Chrysant, G. S.; Nguyen, P. K. Moexipril and Left Ventricular Hypertrophy. *Vasc. Health Risk Manag.* **2007**, *3* (1), 23–30.
- (131) Muñoz-Durango, N.; Fuentes, C. A.; Castillo, A. E.; González-Gómez, L. M.; Vecchiola, A.; Fardella, C. E.; Kalergis, A. M. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17* (7), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms17070797>.
- (132) Chrysant, S. G.; Chrysant, G. S. Pharmacological and Clinical Profile of Moexipril: A Concise Review. *J. Clin. Pharmacol.* **2004**, *44* (8), 827–836. <https://doi.org/10.1177/0091270004267194>.
- (133) Rosendorff, C. The Renin-Angiotensin System and Vascular Hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1996**, *28* (4), 803–812. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00251-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00251-3).
- (134) Organic Chemistry. *J. Chem. Soc.* **1877**, *32* (3), 725. <https://doi.org/10.1039/js8773200725>.
- (135) Serres, C.; Fields, E. K. Benzylolation of Arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (17), 4685–4688. <https://doi.org/10.1021/ja01502a058>.
- (136) Iovel, I.; Mertins, K.; Kischel, J.; Zapf, A.; Beller, M. An Efficient and General Iron-Catalyzed Arylation of Benzyl Alcohols and Benzyl Carboxylates. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44* (25), 3913–3917. <https://doi.org/10.1002/anie.200462522>.
- (137) Bandini, M.; Tragni, M. π -Activated Alcohols: An Emerging Class of Alkylating Agents for Catalytic Friedel-Crafts Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (8), 1501–1507. <https://doi.org/10.1039/b823217b>.
- (138) Slabu, I.; Rossington, S. B.; Killoran, P. M.; Hirst, N.; Wilkinson, J. A. Total Synthesis of (\pm)-Mimosifoliol by Lateral Lithiation. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (11), 1489–1490. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.01.040>.
- (139) Pivsa-Art, S.; Okuro, K.; Miura, M.; Murata, S.; Nomura, M. Acylation of 2-Methoxynaphthalene with Acyl Chlorides in the Presence of a Catalytic Amount of Lewis Acids. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, No. 13, 1703–1707. <https://doi.org/10.1039/p19940001703>.
- (140) Heck, K. F.; Nolley, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (14), 2320–2322. <https://doi.org/10.1021/jo00979a024>.
- (141) Fabre, J.-L.; Julia, M.; Mansour, B.; Saussine, L. Addition En Catalyse Redox

- d'halogenures Benzylques Sur Les Doubles Liaisons. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 177 (1), 221–229. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)92347-7](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)92347-7).
- (142) Ackermann, L.; Novák, P. Regioselective Ruthenium-Catalyzed Direct Benzylations of Arenes through C-H Bond Cleavages. *Org. Lett.* **2009**, 11 (21), 4966–4969. <https://doi.org/10.1021/ol902115f>.
- (143) Li, B.; Fang, S. L.; Huang, D. Y.; Shi, B. F. Ru-Catalyzed Meta-C-H Benzyltion of Arenes with Toluene Derivatives. *Org. Lett.* **2017**, 19 (15), 3950–3953. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01529>.
- (144) Maity, P.; Shacklady-Mcatee, D. M.; Yap, G. P. A.; Sirianni, E. R.; Watson, M. P. Nickel-Catalyzed Cross Couplings of Benzylic Ammonium Salts and Boronic Acids: Stereospecific Formation of Diarylethanes via C-N Bond Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (1), 280–285. <https://doi.org/10.1021/ja3089422>.
- (145) Han, C.; Zhang, Z.; Xu, S.; Wang, K.; Chen, K.; Zhao, J. Palladium-Catalyzed Hiyama Coupling of Benzylic Ammonium Salts via C–N Bond Cleavage. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (24), 16308–16313. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02554>.
- (146) Bae, S.; Jang, H. L.; Jung, H.; Joo, J. M. Catalytic C-H Allylation and Benzyltion of Pyrazoles. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (1), 690–697. <https://doi.org/10.1021/jo5025317>.
- (147) Yi, Z.; Aschenaki, Y.; Daley, R.; Davick, S.; Schnaith, A.; Wander, R.; Kalyani, D. Palladium Catalyzed Arylation and Benzyltion of Nitroarenes Using Aryl Sulfonates and Benzyl Acetates. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (13), 6946–6957. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00550>.
- (148) Lafzi, F.; Kilic, H.; Saracoglu, N. Protocols for the Syntheses of 2,2'-Bis(Indolyl)Arylmethanes, 2-Benzylated Indoles, and 5,7-Dihydroindolo[2,3-b]Carbazoles. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (18), 12120–12130. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02124>.
- (149) Montgomery, D.; Anand, J. P.; Griggs, N. W.; Fernandez, T. J.; Hartman, J. G.; Sánchez-Santiago, A. A.; Pogozeva, I. D.; Traynor, J. R.; Mosberg, H. I. Novel Dimethyltyrosine-Tetrahydroisoquinoline Peptidomimetics with Aromatic Tetrahydroisoquinoline Substitutions Show in Vitro Kappa and Mu Opioid Receptor Agonism. *ACS Chem. Neurosci.* **2019**, 10 (8), 3682–3689. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.9b00250>.
- (150) Jacquemot, G.; Bayrakdarian, M.; Johnstone, S.; Albert, J. S.; Griffin, A. Aryl-Substituted Dihydroquinolinones, Their Preparation and Their Use as Pharmaceuticals. WO 2017/024408 A1, 2017.
- (151) Ciccarone, T.; Halczenko, W.; Hutchinson, J.; Lumma, W.; Stokker, G.; Stump, C.; Williams, T. Inhibitors of Farnesyl-Protein Transferase. WO 99/28313A1, 1999.
- (152) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis. 3. A Highly Selective Synthesis of Unsymmetrical Biaryls and Diarylmethanes by the Nickel- or Palladium-Catalyzed Reaction of Aryl- and Benzylzinc Derivatives with Aryl Halides. *J. Org. Chem.* **1977**, 42 (10), 1821–1823. <https://doi.org/10.1021/jo00430a041>.
- (153) Rosowsky, A.; Chen, H. A Novel Method of Synthesis of 2,4-Diamino-6-Arylmethylquinazolines Using Palladium(0)-Catalyzed Organozinc Chemistry. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (22), 7522–7526. <https://doi.org/10.1021/jo010536i>.
- (154) Sato, M.; Motomura, T.; Aramaki, H.; Matsuda, T.; Yamashita, M.; Ito, Y.; Kawakami, H.; Matsuzaki, Y.; Watanabe, W.; Yamataka, K.; et al. Novel HIV-1 Integrase Inhibitors Derived from Quinolone Antibiotics. *J. Med. Chem.* **2006**, 49

- (5), 1506–1508. <https://doi.org/10.1021/jm0600139>.
- (155) Metzger, A.; Schade, M. A.; Knochel, P. LiCl-Mediated Preparation of Highly Functionalized Benzylic Zinc Chlorides. *Org. Lett.* **2008**, *10* (6), 1107–1110. <https://doi.org/10.1021/ol7030697>.
- (156) Manolikakes, G.; Schade, M. A.; Hernandez, C. M.; Mayr, H.; Knochel, P. Negishi Cross-Couplings of Unsaturated Halides Bearing Relatively Acidic Hydrogen Atoms with Organozinc Reagents. *Org. Lett.* **2008**, *10* (13), 2765–2768. <https://doi.org/10.1021/ol8009013>.
- (157) Egle, B.; Muñoz, J.; Alonso, N.; De Borggraeve, W.; de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Alcázar, J. First Example of Alkyl–Aryl Negishi Cross-Coupling in Flow: Mild, Efficient and Clean Introduction of Functionalized Alkyl Groups. *J. Flow Chem.* **2015**, *4* (1), 22–25. <https://doi.org/10.1556/JFC-D-13-00009>.
- (158) Barl, N. M.; Sansiaume-Dagousset, E.; Monzón, G.; Wagner, A. J.; Knochel, P. Preparation and Reactions of Heteroarylmethylzinc Reagents. *Org. Lett.* **2014**, *16* (9), 2422–2425. <https://doi.org/10.1021/ol500790p>.
- (159) Wehlan, H.; Jezek, E.; Lebrasseur, N.; Pavé, G.; Roulland, E.; White, A. J. P.; Burrows, J. N.; Barrett, A. G. M. Studies on the Total Synthesis of Lactonamycin: Synthesis of the CDEF Ring System. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (21), 8151–8158. <https://doi.org/10.1021/jo0613378>.
- (160) Bose, D. S.; Lakshminarayana, V. Lewis Acid-Mediated Selective Removal of N-Tert-Butoxycarbonyl Protective Group (t-Boc). *Synthesis (Stuttg.)* **1999**, *1999* (1), 66–68. <https://doi.org/10.1055/s-1999-3694>.
- (161) Grunewald, G. L.; Romero, F. A.; Criscione, K. R. 3-Hydroxymethyl-7-(N-Substituted Aminosulfonyl)-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline Inhibitors of Phenylethanolamine N-Methyltransferase That Display Remarkable Potency and Selectivity. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (1), 134–140. <https://doi.org/10.1021/jm049368n>.
- (162) Závada, J.; Pánková, M.; Arnold, Z. Silver Perchlorate Promoted Reactions: Arylmethylation of Aromatics by Bromomethylarenes. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1976**, *41* (6), 1777–1790. <https://doi.org/10.1135/cccc19761777>.
- (163) Yamada, M.; Suzuki, S.; Sugimoto, T.; Nakamura, M.; Sakamoto, H.; Kamata, M. Isoindoline-1-One Derivatives as Cholinergic Muscarinic M1 Receptor Positive Allosteric Modulator Activity for the Treatment of Alzheimers Disease. WO 2015/163485 A1, October 29, 2015.
- (164) Yamashita, Y.; Tellis, J. C.; Molander, G. A. Protecting Group-Free, Selective Cross-Coupling of Alkyltrifluoroborates with Borylated Aryl Bromides via Photoredox/Nickel Dual Catalysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2015**, *112* (39), 12026–12029. <https://doi.org/10.1073/pnas.1509715112>.
- (165) Reddy, B. R. P.; Chowdhury, S.; Auffrant, A.; Gosmini, C. Cobalt-Catalyzed Formation of Functionalized Diarylmethanes from Benzylmesylates and Aryl Halides. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (16), 3026–3029. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800468>.
- (166) Chang, S.-T.; Li, Q.; Chiang, R.-T.; Gau, H.-M. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of (ArCH₂)Ti(O-*i*-Pr)₃ with Aromatic or Heteroaromatic Bromides. *Tetrahedron* **2012**, *68* (21), 3956–3962. <https://doi.org/10.1016/J.TET.2012.03.072>.
- (167) Cordero, F. M.; Vurchio, C.; Lumini, M.; Brandi, A. Synthesis of 4-Hydroxy-B₃-Homoprolines and Their Insertion in $\alpha/\beta/\alpha$ -Tripeptides. *Amino Acids* **2013**, *44* (2), 769–780. <https://doi.org/10.1007/s00726-012-1401-0>.

- (168) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. Towards Mild Metal-Catalyzed C–H Bond Activation. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (9), 4740–4761. <https://doi.org/10.1039/c1cs15083a>.
- (169) Ryabov, A. D. Mechanisms of Intramolecular Activation of Carbon-Hydrogen Bonds in Transition-Metal Complexes. *Chem. Rev.* **1990**, *90* (2), 403–424. <https://doi.org/10.1021/cr00100a004>.
- (170) Murahashi, S. Synthesis of Phthalimidines from Schiff Bases and Carbon Monoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (23), 6403–6404. <https://doi.org/10.1021/ja01628a120>.
- (171) Moritani, I.; Fujiwara, Y. Aromatic Substitution of Styrene-Palladium Chloride Complex. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8* (12), 1119–1122. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)90648-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)90648-8).
- (172) Chen, D. Y. K.; Youn, S. W. C–H Activation: A Complementary Tool in the Total Synthesis of Complex Natural Products. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (31), 9452–9474. <https://doi.org/10.1002/chem.201201329>.
- (173) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. Weak Coordination as a Powerful Means for Developing Broadly Useful C–H Functionalization Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (6), 788–802. <https://doi.org/10.1021/ar200185g>.
- (174) Rouquet, G.; Chatani, N. Catalytic Functionalization of C(Sp²)–H and C(Sp³)–H Bonds by Using Bidentate Directing Groups. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (45), 11726–11743. <https://doi.org/10.1002/anie.201301451>.
- (175) Cope, A. C.; Friedrich, E. C. Electrophilic Aromatic Substitution Reactions by Platinum(II) and Palladium(II) Chlorides on N,N-Dimethylbenzylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (4), 909–913. <https://doi.org/10.1021/ja01006a012>.
- (176) Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Palin, M. G.; Jones, P. G.; Ramírez de Arellano, M. C. Orthometalation of Primary Amines. 4. Orthopalladation of Primary Benzylamines and (2-Phenylethyl)Amine. *Organometallics* **1997**, *16* (5), 826–833. <https://doi.org/10.1021/om9609574>.
- (177) Lazareva, A.; Daugulis, O. Direct Palladium-Catalyzed Ortho-Arylation of Benzylamines. *Org. Lett.* **2006**, *8* (23), 5211–5213. <https://doi.org/10.1021/ol061919b>.
- (178) Feng, R.; Yao, J.; Liang, Z.; Liu, Z.; Zhang, Y. Cu(II)-Promoted Palladium-Catalyzed C–H Ortho-Arylation of N,N-Dimethylbenzylamines. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (8), 3688–3696. <https://doi.org/10.1021/jo400186p>.
- (179) Li, H.; Cai, G.-X.; Shi, Z.-J. LiCl-Promoted Pd(II)-Catalyzed Ortho Carbonylation of N,N-Dimethylbenzylamines. *Dalt. Trans.* **2010**, *39* (43), 10442–10446. <https://doi.org/10.1039/c0dt00451k>.
- (180) Kakiuchi, F.; Igi, K.; Matsumoto, M.; Hayamizu, T.; Chatani, N.; Murai, S. A New Chelation-Assistance Mode for a Ruthenium-Catalyzed Silylation at the C–H Bond in Aromatic Ring with Hydrosilanes. *Chem. Lett.* **2002**, *31* (3), 396–397. <https://doi.org/10.1246/cl.2002.396>.
- (181) Cai, G.; Fu, Y.; Li, Y.; Wan, X.; Shi, Z. Indirect Ortho Functionalization of Substituted Toluenes through Ortho Olefination of N,N-Dimethylbenzylamines Tuned by the Acidity of Reaction Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (24), 7666–7673. <https://doi.org/10.1021/ja070588a>.
- (182) Miura, M.; Feng, C.-G.; Ma, S.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed Ortho-Trifluoromethylation of Benzylamines. *Org. Lett.* **2013**, *15* (20), 5258–5261. <https://doi.org/10.1021/ol402471y>.

- (183) Liang, Z.; Feng, R.; Yin, H.; Zhang, Y. Free-Amine Directed Arylation of Biaryl-2-Amines with Aryl Iodides by Palladium Catalysis. *Org. Lett.* **2013**, *15* (17), 4544–4547. <https://doi.org/10.1021/ol402207g>.
- (184) Liang, Z.; Ju, L.; Xie, Y.; Huang, L.; Zhang, Y. Free-Amine-Directed Alkenylation of C(Sp²)-H and Cycloamination by Palladium Catalysis. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (49), 15816–15821. <https://doi.org/10.1002/chem.201202672>.
- (185) Li, D.-D.; Yuan, T.-T.; Wang, G.-W. Palladium-Catalyzed Ortho-Arylation of Benzamides via Direct Sp² C-H Bond Activation. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (7), 3341–3347. <https://doi.org/10.1021/jo300126n>.
- (186) Shabashov, D.; Daugulis, O. Ortho-Arylation of Benzamides. *Org. Lett.* **2006**, *8* (21), 4947–4949. <https://doi.org/10.1021/ol0619866>.
- (187) Kametani, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. Regioselective Arylation of Benzanilides with Aryl Triflates or Bromides under Palladium Catalysis. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (15), 2655–2658. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)00238-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00238-0).
- (188) Wang, G.-W.; Yuan, T.-T.; Li, D.-D. One-Pot Formation of C-C and C-N Bonds through Palladium-Catalyzed Dual C-H Activation: Synthesis of Phenanthridinones. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50* (6), 1380–1383. <https://doi.org/10.1002/anie.201005874>.
- (189) Yeung, C. S.; Zhao, X.; Borduas, N.; Dong, V. M. Pd-Catalyzed Ortho-Arylation of Phenylacetamides, Benzamides, and Anilides with Simple Arenes Using Sodium Persulfate. *Chem. Sci.* **2010**, *1* (3), 331–336. <https://doi.org/10.1039/c0sc00231c>.
- (190) Ackermann, L.; Wang, L.; Wolfram, R.; Lygin, A. V. Ruthenium-Catalyzed Oxidative C-H Alkenylations of Anilides and Benzamides in Water. *Org. Lett.* **2012**, *14* (3), 728–731. <https://doi.org/10.1021/ol203251s>.
- (191) Shang, Y.; Jie, X.; Zhao, H.; Hu, P.; Su, W. Rh(III)-Catalyzed Amide-Directed Cross-Dehydrogenative Heteroarylation of Pyridines. *Org. Lett.* **2014**, *16* (2), 416–419. <https://doi.org/10.1021/ol403311b>.
- (192) Chinnagolla, R. K.; Pimparkar, S.; Jeganmohan, M. Ruthenium-Catalyzed Highly Regioselective Cyclization of Ketoximes with Alkynes by C-H Bond Activation: A Practical Route to Synthesize Substituted Isoquinolines. *Org. Lett.* **2012**, *14* (12), 3032–3035. <https://doi.org/10.1021/ol301091z>.
- (193) Hyster, T. K.; Ruhl, K. E.; Rovis, T. A Coupling of Benzamides and Donor/Acceptor Diazo Compounds to Form γ -Lactams via Rh(III)-Catalyzed C-H Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (14), 5364–5367. <https://doi.org/10.1021/ja402274g>.
- (194) Shabashov, D.; Daugulis, O. Catalytic Coupling of C-H and C-I Bonds Using Pyridine As a Directing Group. *Org. Lett.* **2005**, *7* (17), 3657–3659. <https://doi.org/10.1021/ol051255q>.
- (195) Stowers, K. J.; Fortner, K. C.; Sanford, M. S. Aerobic Pd-Catalyzed Sp³ C-H Olefination: A Route to Both N-Heterocyclic Scaffolds and Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (17), 6541–6544. <https://doi.org/10.1021/ja2015586>.
- (196) Hull, K. L.; Sanford, M. S. Catalytic and Highly Regioselective Cross-Coupling of Aromatic C-H Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (39), 11904–11905. <https://doi.org/10.1021/ja074395z>.
- (197) Punji, B.; Song, W.; Shevchenko, G. A.; Ackermann, L. Cobalt-Catalyzed C-H Bond Functionalizations with Aryl and Alkyl Chlorides. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (32), 10605–10610. <https://doi.org/10.1002/chem.201301409>.
- (198) Dong, J.; Long, Z.; Song, F.; Wu, N.; Guo, Q.; Lan, J.; You, J. Rhodium or

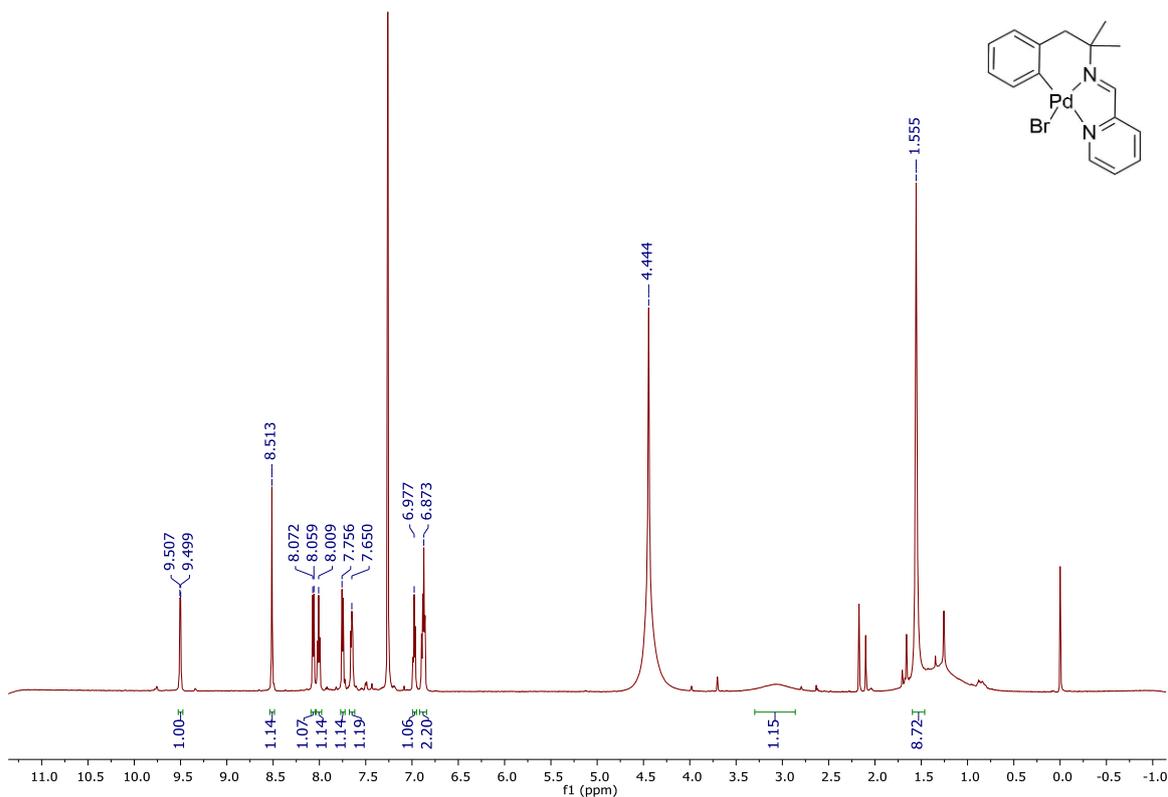
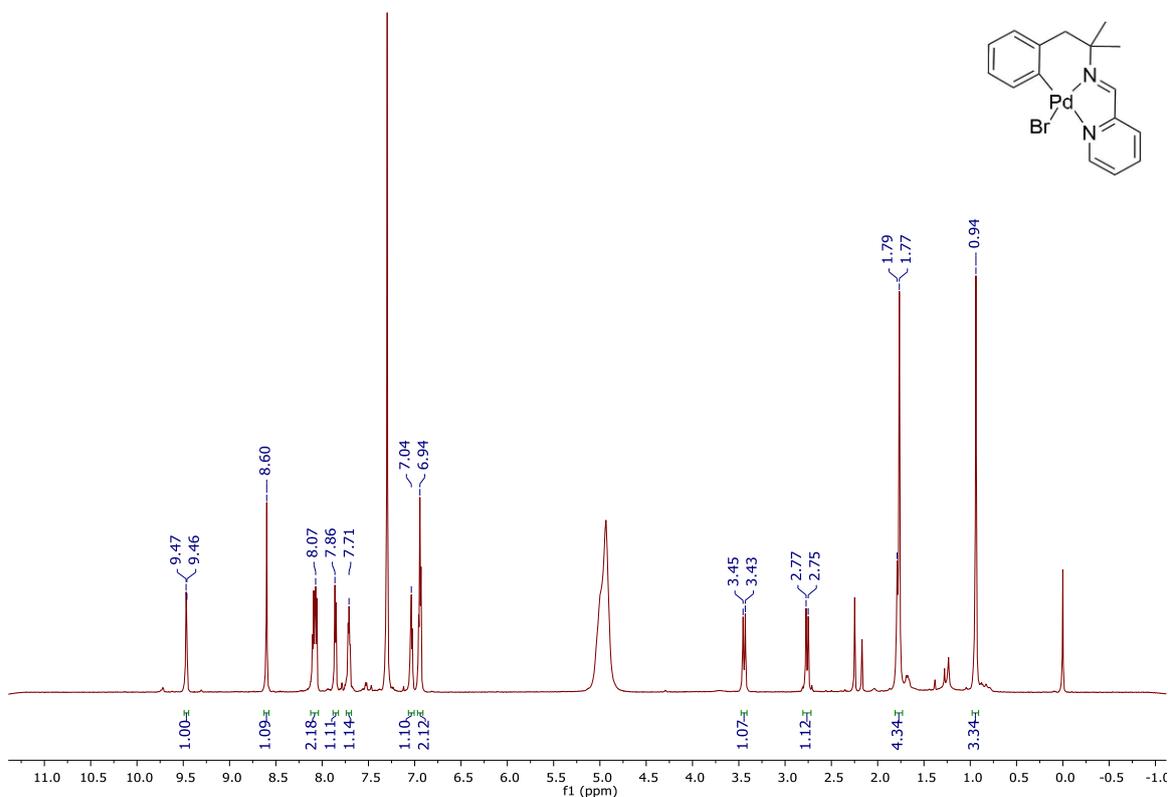
- Ruthenium-Catalyzed Oxidative C–H/C–H Cross-Coupling: Direct Access to Extended π -Conjugated Systems. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (2), 580–584. <https://doi.org/10.1002/anie.201207196>.
- (199) Gao, K.; Yoshikai, N. Cobalt-Catalyzed Ortho Alkylation of Aromatic Imines with Primary and Secondary Alkyl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (25), 9279–9282. <https://doi.org/10.1021/ja403759x>.
- (200) Gao, K.; Lee, P.-S.; Long, C.; Yoshikai, N. Cobalt-Catalyzed Ortho-Arylation of Aromatic Imines with Aryl Chlorides. *Org. Lett.* **2012**, *14* (16), 4234–4237. <https://doi.org/10.1021/ol301934y>.
- (201) Sun, Z.-M.; Chen, S.-P.; Zhao, P. Tertiary Carbinamine Synthesis by Rhodium-Catalyzed [3+2] Annulation of N-Unsubstituted Aromatic Ketimines and Alkynes. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16* (8), 2619–2627. <https://doi.org/10.1002/chem.200902814>.
- (202) Zhang, T.; Wu, L.; Li, X. Rh(III)-Catalyzed Olefination of N-Sulfonyl Imines: Synthesis of Ortho-Olefinated Benzaldehydes. *Org. Lett.* **2013**, *15* (24), 6294–6297. <https://doi.org/10.1021/ol403178a>.
- (203) Gong, T.-J.; Xiao, B.; Cheng, W.-M.; Su, W.; Xu, J.; Liu, Z.-J.; Liu, L.; Fu, Y. Rhodium-Catalyzed Directed C–H Cyanation of Arenes with N-Cyano-N-Phenyl-p-Toluenesulfonamide. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (29), 10630–10633. <https://doi.org/10.1021/ja405742y>.
- (204) Tan, Y.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Amination of Aromatic C–H Bonds with Oxime Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (11), 3676–3677. <https://doi.org/10.1021/ja100676r>.
- (205) Shao, J.; Chen, W.; Giulianotti, M. A.; Houghten, R. A.; Yu, Y. Palladium-Catalyzed C-H Functionalization Using Guanidine as a Directing Group: Ortho Arylation and Olefination of Arylguanidines. *Org. Lett.* **2012**, *14* (21), 5452–5455. <https://doi.org/10.1021/ol302533w>.
- (206) Wu, J.; Cui, X.; Chen, L.; Jiang, G.; Wu, Y. Palladium-Catalyzed Alkenylation of Quinoline-N-Oxides via C–H Activation under External-Oxidant-Free Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (39), 13888–13889. <https://doi.org/10.1021/ja902762a>.
- (207) Li, W.; Sun, P. Pd(OAc)₂-Catalyzed Alkoxylation of Arylnitriles via Sp² C–H Bond Activation Using Cyano as the Directing Group. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (18), 8362–8366. <https://doi.org/10.1021/jo301384r>.
- (208) Albert, J.; Crespo, M.; Granell, J.; Rodríguez, J.; Zafrilla, J.; Calvet, T.; Font-Bardia, M.; Solans, X. Cyclopalladation of Schiff Bases from Methyl Esters of α -Amino Acids. Unexpected Activation of the O–Me Bond with Formation of a Dianionic Tridentate Metallacycle. *Organometallics* **2010**, *29* (1), 214–225. <https://doi.org/10.1021/om9009153>.
- (209) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. CXIX.—The Formation and Stability of Spiro-Compounds. Part I. Spiro-Compounds from Cyclohexane. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107* (1080), 1080–1106. <https://doi.org/10.1039/CT9150701080>.
- (210) Deshapande, S. S.; Thorpe, J. F. CLXIX.—Ring-Chain Tautomerism. Part II. The Effect of the Gem-Diethyl Group on the Carbon Tetrahedral Angle. *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, *121* (0), 1430–1442. <https://doi.org/10.1039/CT9222101430>.
- (211) García-López, J.-A.; Saura-Llamas, I.; McGrady, J. E.; Bautista, D.; Vicente, J. Insertion of Allenes into the Pd–C Bond of Ortho-Palladated Primary Arylamines of Biological Relevance: Phenethylamine, Phentermine, (L)-Phenylalanine Methyl Ester, and (L)-Tryptophan Methyl Ester. Synthesis of Tetrahydro-3-Benzazepines

- and Their Salts. *Organometallics* **2012**, *31* (23), 8333–8347. <https://doi.org/10.1021/om300928j>.
- (212) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. Controlling Site Selectivity in Palladium-Catalyzed C–H Bond Functionalization. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (6), 936–946. <https://doi.org/10.1021/ar300014f>.
- (213) Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor, S. A. Computational Study of the Mechanism of Cyclometalation by Palladium Acetate. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (40), 13754–13755. <https://doi.org/10.1021/ja052047w>.
- (214) Capapé, A.; Crespo, M.; Granell, J.; Font-Bardía, M.; Solans, X. A Comparative Study of the Structures and Reactivity of Cyclometallated Platinum Compounds of N-Benzylidenebenzylamines and Cycloplatinated of a Primary Amine. *Dalt. Trans.* **2007**, No. 20, 2030–2039. <https://doi.org/10.1039/B618128G>.
- (215) Capapé, A.; Crespo, M.; Granell, J.; Vizcarro, A.; Zafrilla, J.; Font-Bardía, M.; Solans, X. Unprecedented Intermolecular C–H Bond Activation of a Solvent Toluene Molecule Leading to a Seven-Membered Platinacycle. *Chem. Commun.* **2006**, No. 39, 4128–4130. <https://doi.org/10.1039/B608666G>.
- (216) Aseman, M. D.; Nabavizadeh, S. M.; Niroomand Hosseini, F.; Wu, G.; Abu-Omar, M. M. Carbon–Oxygen Bond Forming Reductive Elimination from Cycloplatinated(IV) Complexes. *Organometallics* **2018**, *37* (1), 87–98. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00745>.
- (217) Jirgensons, A.; Kauss, V.; Kalvinsh, I.; Gold, M. R. A Practical Synthesis of Tert-Alkylamines via the Ritter Reaction with Chloroacetonitrile. *Synthesis (Stuttg.)* **2000**, *2000* (12), 1709–1712. <https://doi.org/10.1055/s-2000-8208>.
- (218) Piccialli, V.; Zaccaria, S.; Oliviero, G.; D’Errico, S.; D’Atri, V.; Borbone, N. Insight into Pyridinium Chlorochromate Chemistry: Catalytic Oxidation of Tetrahydrofuran Compounds and Synthesis of Umbelactone. *European J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (23), 4293–4305. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200069>.
- (219) González-Sabín, J.; Gotor, V.; Rebolledo, F. CAL-B-Catalyzed Resolution of Some Pharmacologically Interesting β -Substituted Isopropylamines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13* (12), 1315–1320. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(02\)00336-1](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(02)00336-1).
- (220) Albert, J.; Bosque, R.; Cadena, M.; D’Andrea, L.; Granell, J.; González, A.; Quirante, J.; Calvis, C.; Messeguer, R.; Badía, J.; et al. A New Family of Doubly Cyclopalladated Diimines. A Remarkable Effect of the Linker between the Metalated Units on Their Cytotoxicity. *Organometallics* **2014**, *33* (11), 2862–2873. <https://doi.org/10.1021/om500382f>.
- (221) Hartley, F. R. The Cis- and Trans-Effects of Ligands. *Chem. Soc. Rev.* **1973**, *2* (2), 163–179. <https://doi.org/10.1039/cs9730200163>.
- (222) Jung, M. E.; Piizzi, G. Gem-Disubstituent Effect: Theoretical Basis and Synthetic Applications. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (5), 1735–1766. <https://doi.org/10.1021/cr940337h>.
- (223) Li, M.; González-Esguevillas, M.; Berritt, S.; Yang, X.; Bellomo, A.; Walsh, P. J. Palladium-Catalyzed C–H Arylation of α,β -Unsaturated Imines: Catalyst-Controlled Synthesis of Enamine and Allylic Amine Derivatives. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55* (8), 2825–2829. <https://doi.org/10.1002/anie.201509757>.
- (224) Luther, G. W. Reactivity of Transition Metal Complexes: Thermodynamics, Kinetics and Catalysis. In *Inorganic Chemistry for Geochemistry and Environmental Sciences*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2016; pp 305–355. <https://doi.org/10.1002/9781118851432.ch9>.

- (225) Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Ustinova, M. M.; Santoro, A.; Bruce, D. W.; Koenig, B.; Czerwieniec, R.; Fischer, T.; Zabel, M.; Yersin, H. Synthesis of Cyclometallated Platinum Complexes with Substituted Thienylpyridines and Detailed Characterization of Their Luminescence Properties. *Inorg. Chem.* **2009**, *48* (9), 4179–4189. <https://doi.org/10.1021/ic802401j>.
- (226) Saqer, S. M.; Kondarides, D. I.; Verykios, X. E. Catalytic Activity of Supported Platinum and Metal Oxide Catalysts for Toluene Oxidation. *Top. Catal.* **2009**, *52* (5), 517–527. <https://doi.org/10.1007/s11244-009-9182-8>.

ANEXOS

1. RMNS A TEMPERATURA VARIABLE

Figura 46. RMN de ^1H del compuesto **104** (600 MHz, 298 K, CDCl_3).Figura 47. RMN de ^1H del compuesto **104** (600 MHz, 233 K, CDCl_3).

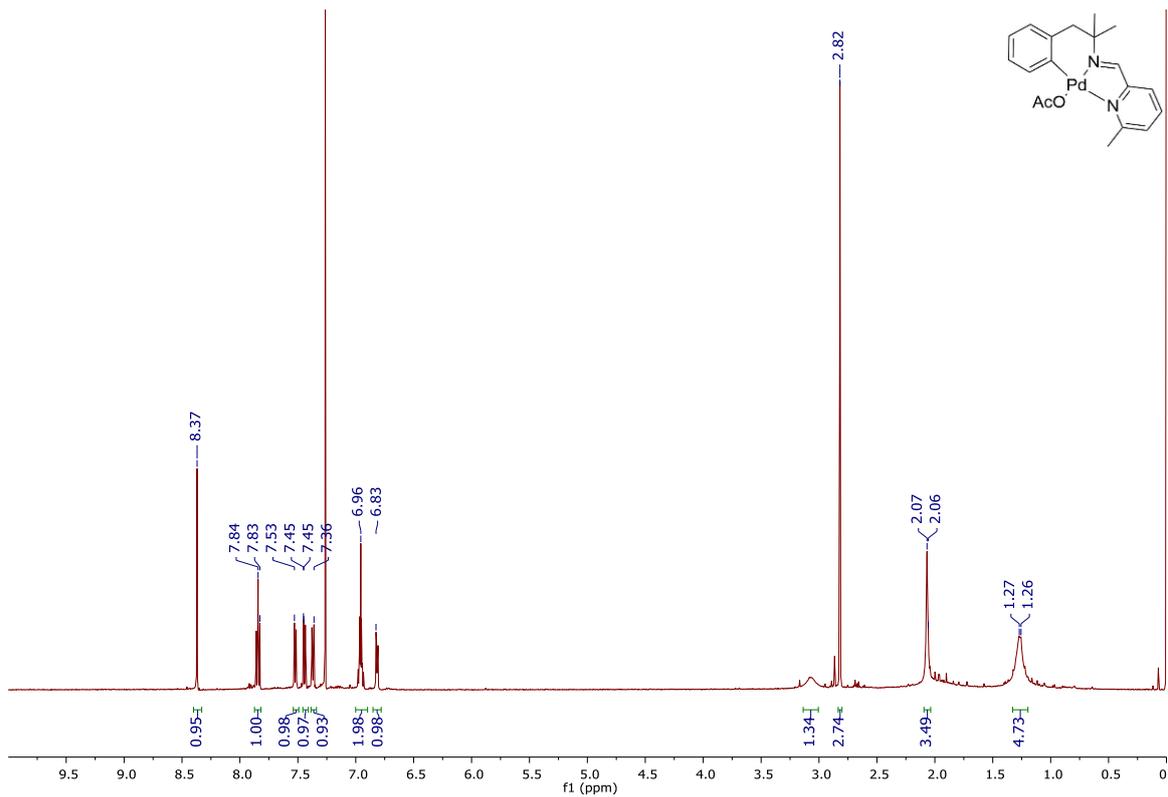


Figura 48. RMN de ^1H del compuesto **110** (500 MHz, 298 K, CDCl_3).

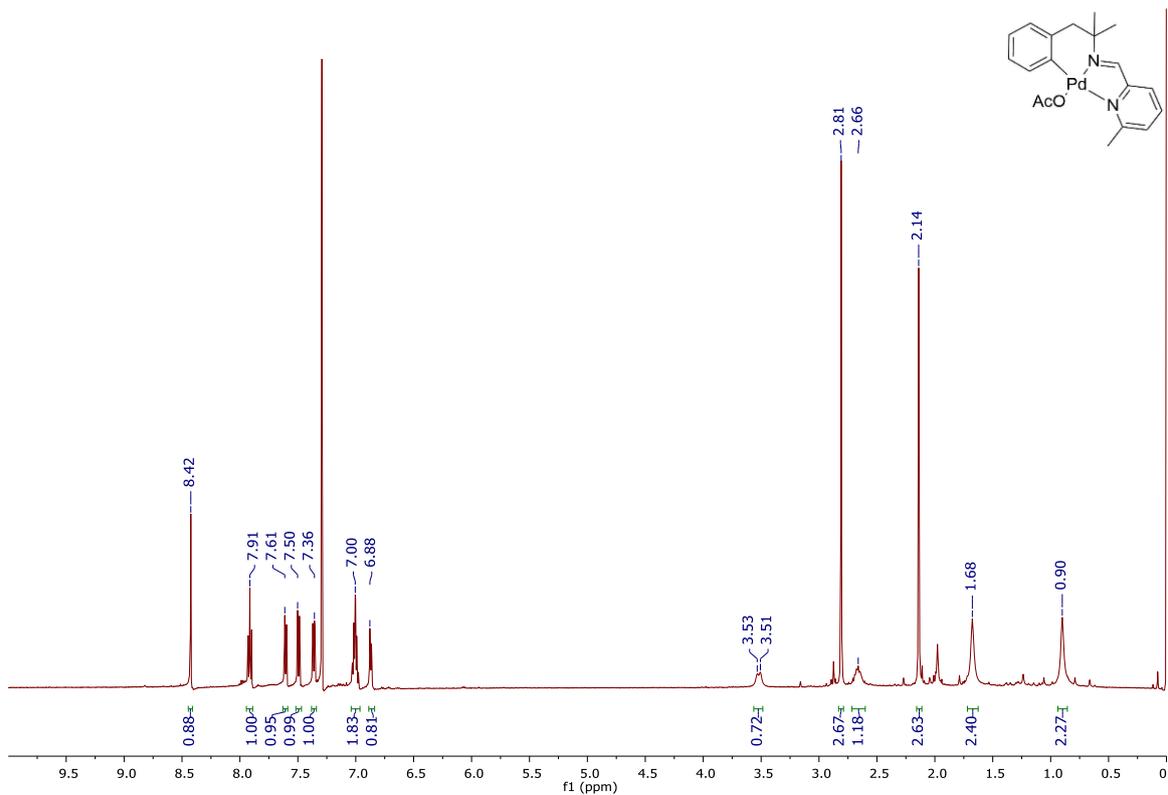


Figura 49. RMN de ^1H del compuesto **110** (500 MHz, 240 K, CDCl_3).

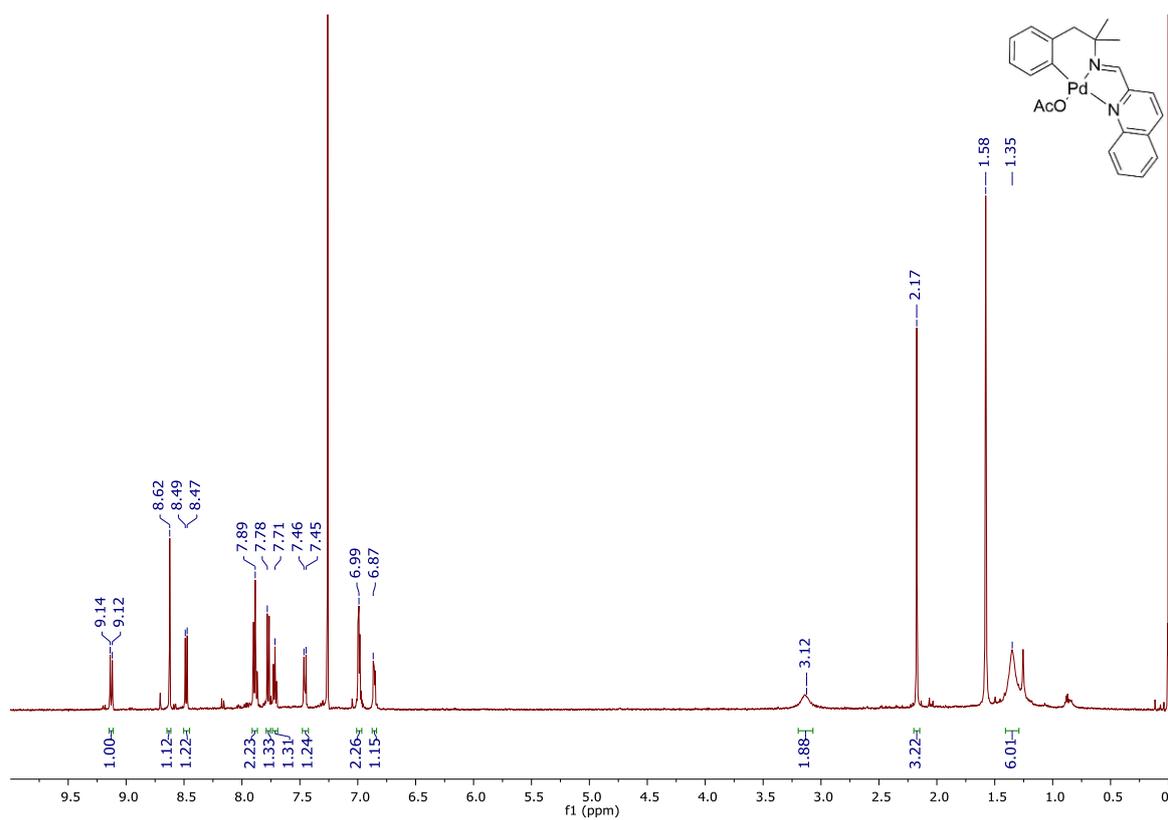


Figura 50. RMN de ^1H del compuesto **112** (500 MHz, 298 K, CDCl_3).

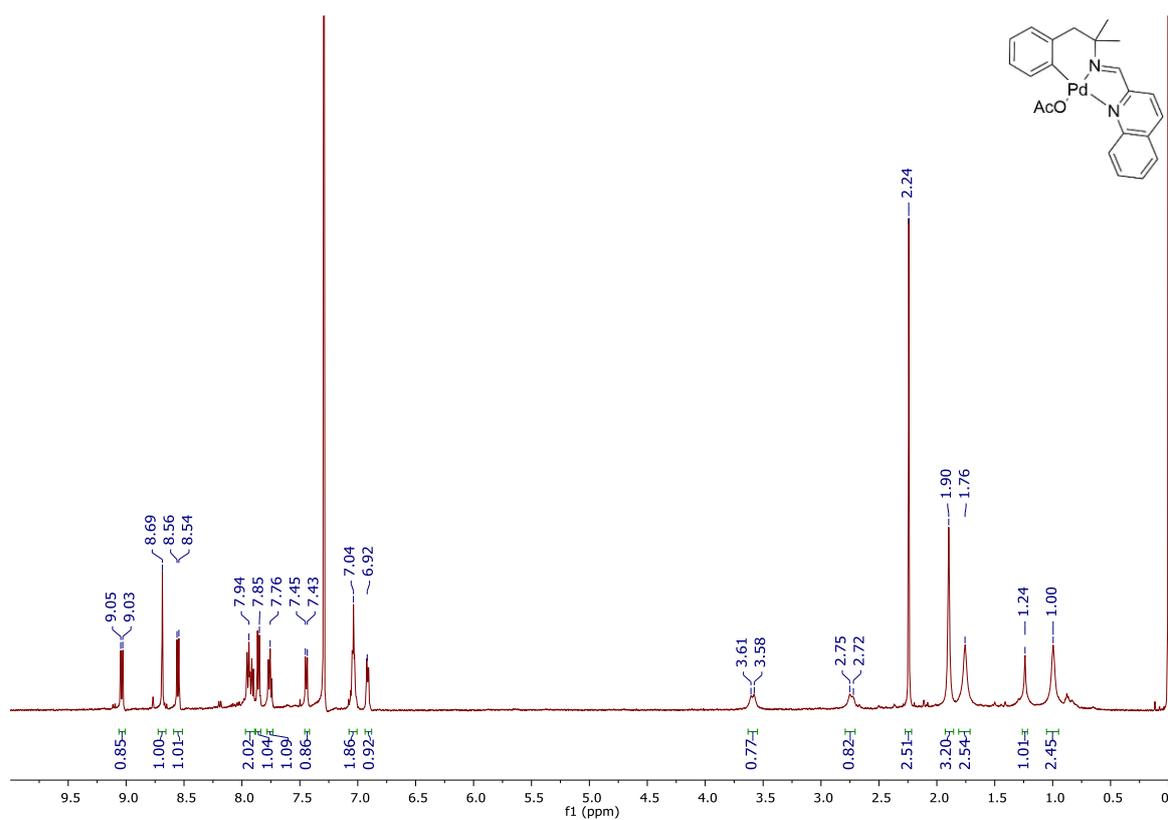


Figura 51. RMN de ^1H del compuesto **112** (500 MHz, 240 K, CDCl_3).

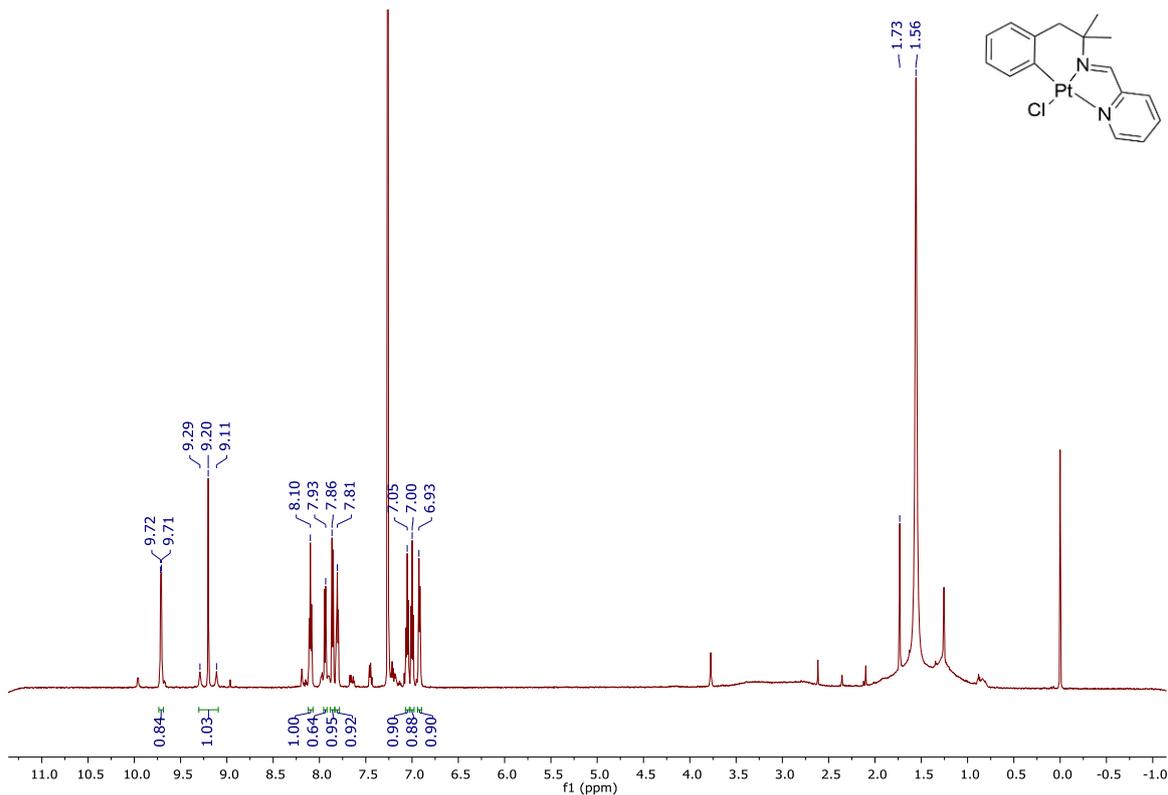


Figura 52. RMN de ^1H del compuesto **127** (600 MHz, 298 K, CDCl_3).

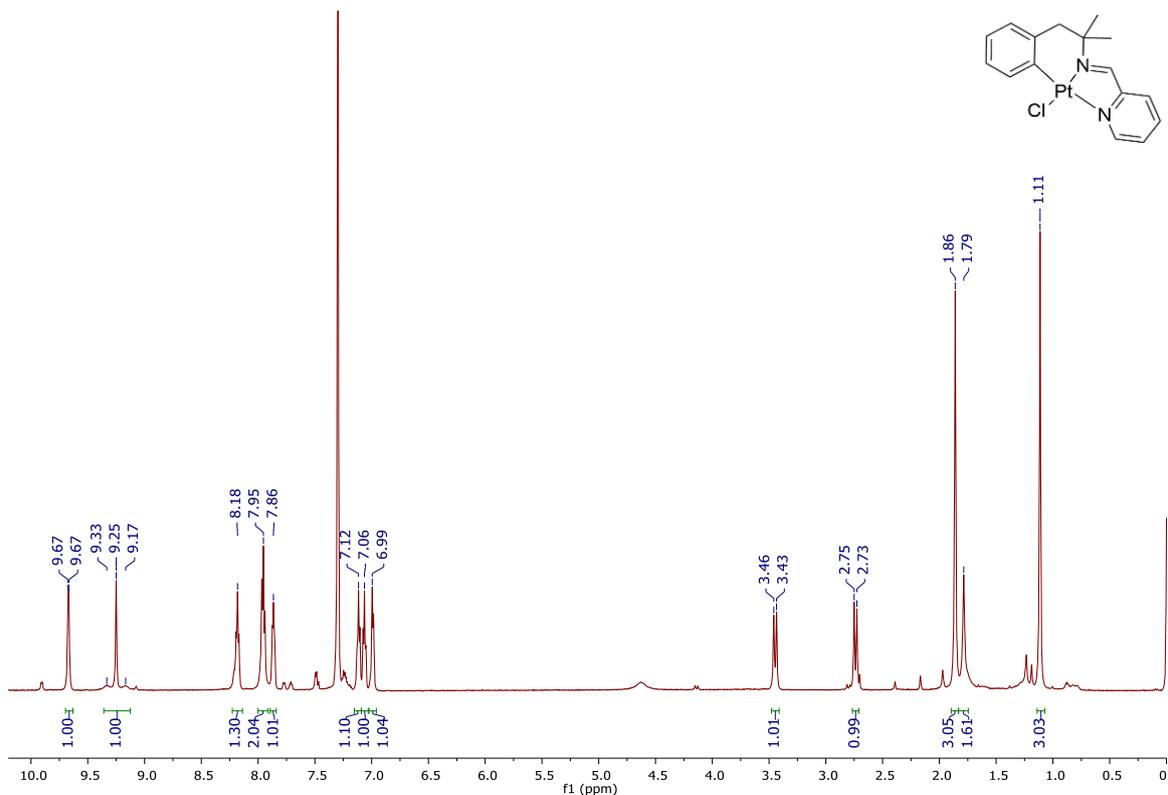


Figura 53. RMN de ^1H del compuesto **127** (600 MHz, 233 K, CDCl_3).

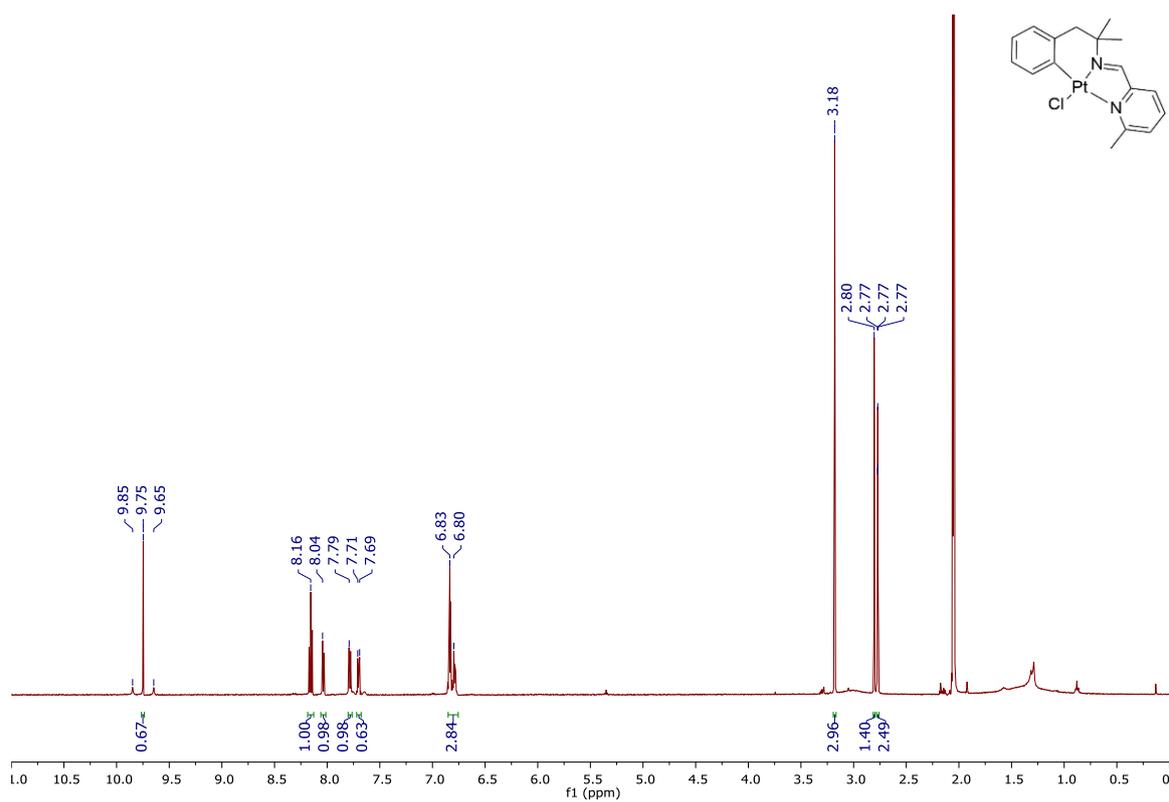


Figura 54. RMN de ^1H del compuesto **131** (500 MHz, 298 K, Acetona- D_6).

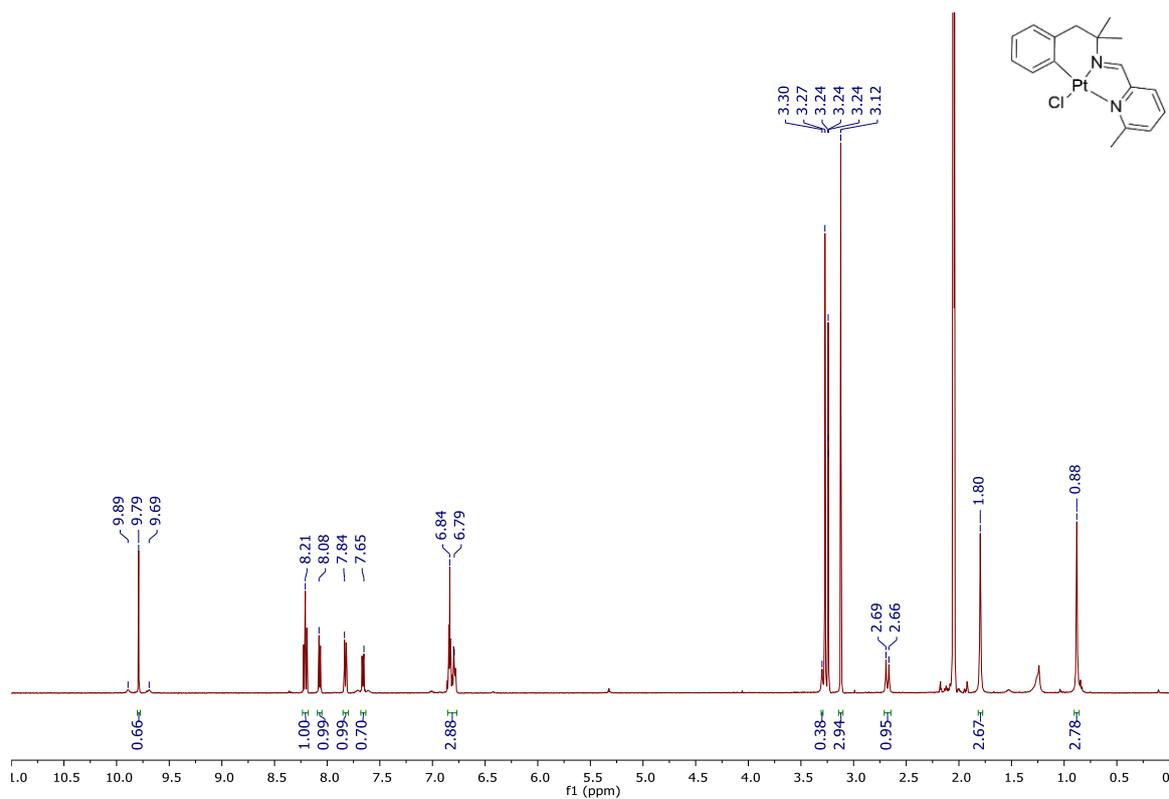


Figura 55. RMN de ^1H del compuesto **131** (500 MHz, 240 K, Acetona- D_6).

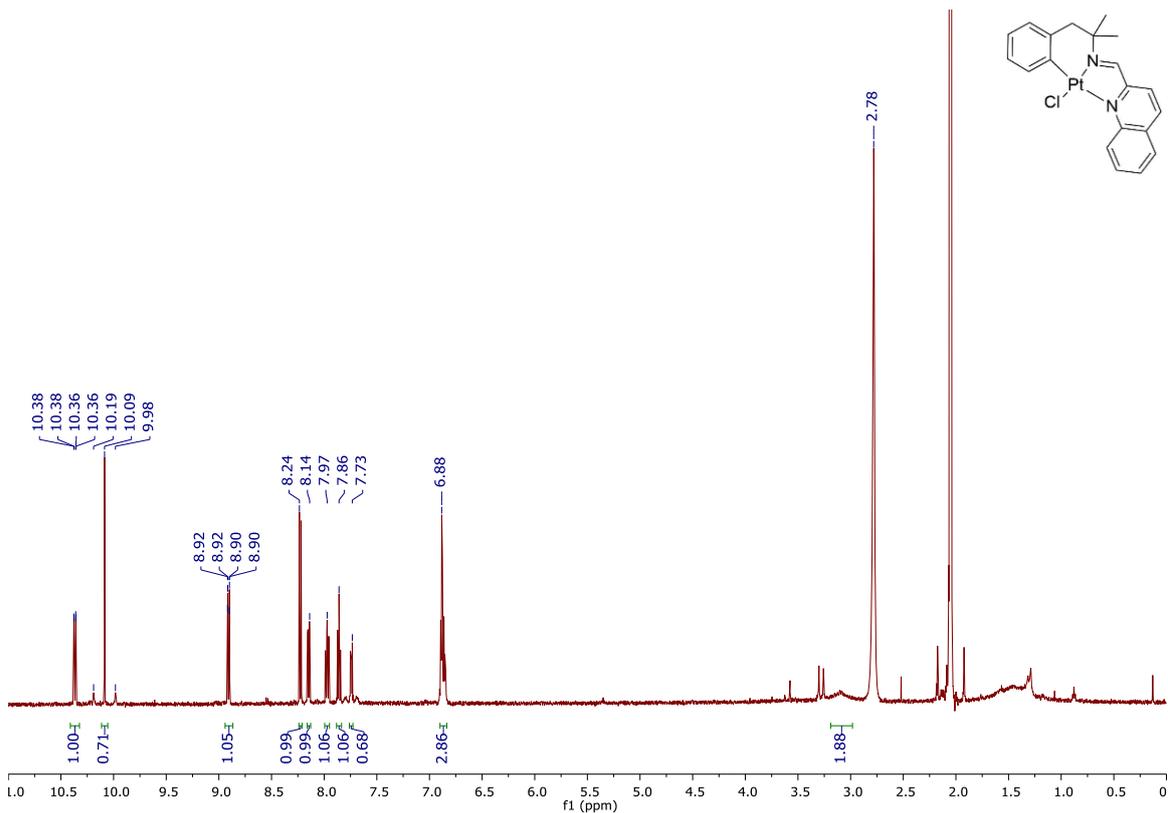


Figura 56. RMN de ^1H del compuesto **132** (500 MHz, 298 K, Acetona- D_6).

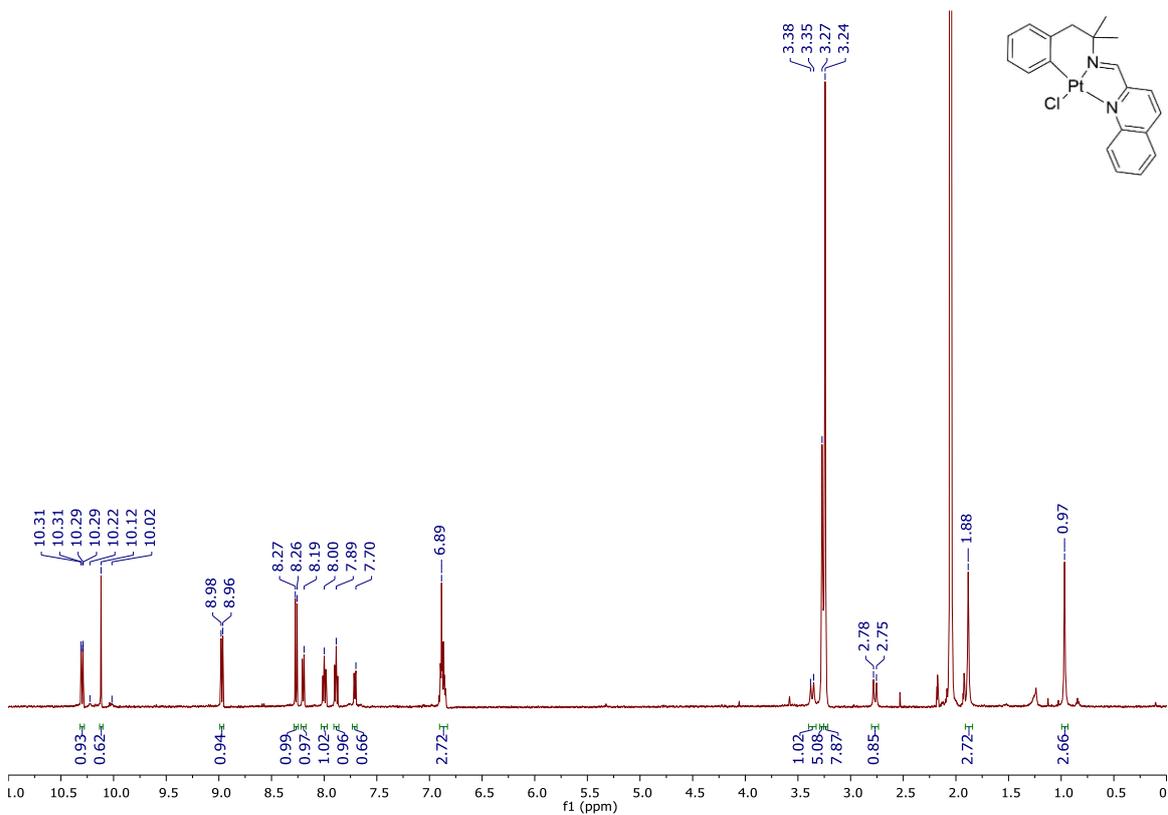


Figura 57. RMN de ^1H del compuesto **132** (500 MHz, 240 K, Acetona- D_6).

2. DATOS SOBRE LOS ESTUDIOS CINÉTICOS

2.1. Metalación con Pd



n	T (°C)	P (atm)	$10^4 \times k_{\text{obs}}$ (s ⁻¹)	
0	30 (acetona)	1	1.3	
	30	1	0.85	
	38	1	1.3	
	40	1	1.8	
	50 (cloroformo)	1	3.7	
	50	1	4.7	
	51	400	4.8	
		700	3.7	
		1000	3.3	
		1250	2.8	
		1600	3.0	
		59	1	6.5
		63	1	11
		70	1	22
1	38	1	0.18	
	50	1	0.55	
	51	400	0.95	
		500	1.1	
		700	0.93	
		1000	1.1	
		1300	0.83	
		1600	1.1	
		63	1	2.7
		73	1	6.7

Tabla 52. Resultados experimentales obtenidos en el transcurso de los estudios cinéticos con paladacilos. [compuesto] = 1.4×10^{-4} M. El disolvente era tolueno salvo que se especifique otro.

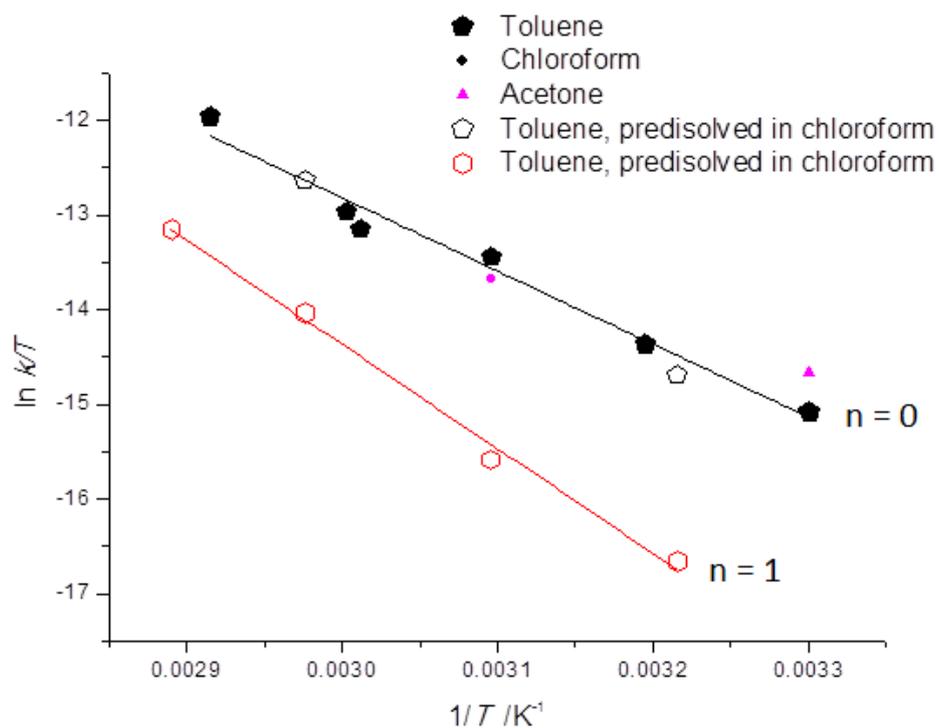


Figura 58. Gráfico experimental obtenido al representar la variación de k_{obs} en función de la temperatura. Las ecuaciones de las rectas permiten obtener los valores de la entalpía y la entropía.

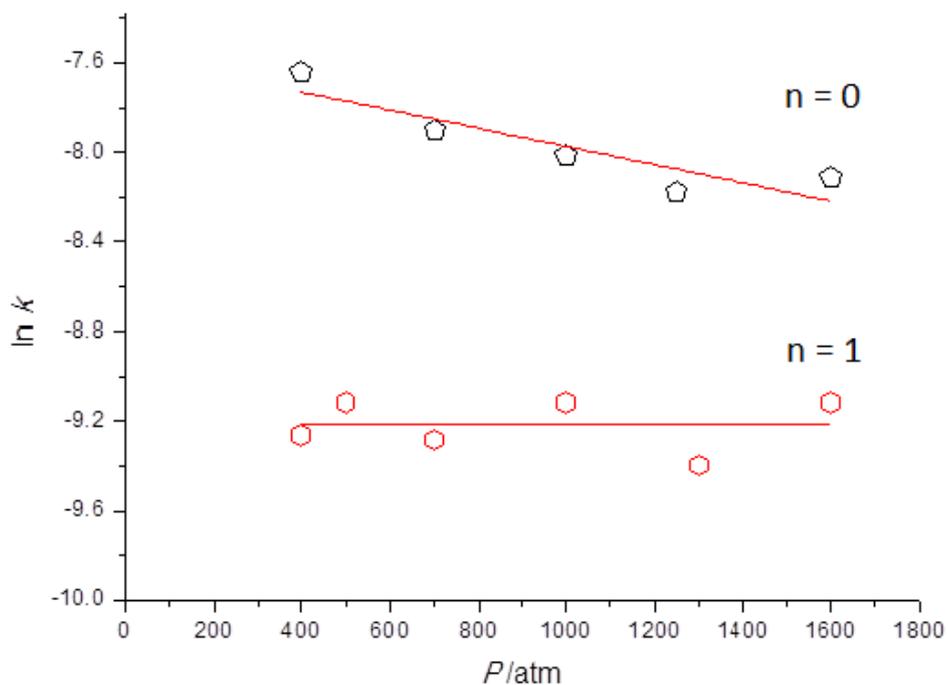
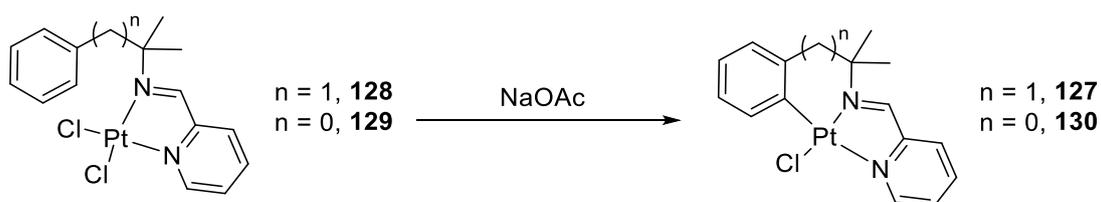


Figura 59. Gráfico experimental obtenido al representar la variación de k_{obs} en función de la presión y que permite saber el volumen de activación del proceso.

2.2. Metalación con Pt



n	T (°C)	P (atm)	$10^5 \times k_{\text{obs}} \text{ (s}^{-1}\text{)}$
0	30	1	0.45
	40	1	2.5
	50	1	5.7
	51	400	7.5
		700	7.7
		1000	8.1
		1300	8.5
	57	1600	8.8
1		15	
1	30	1	0.69
	40	1	1.8
	50	1	5.8
	51	500	8.2
		850	8.9
		1200	9.6
		1400	11
	57	1800	12
1		15	

Tabla 53. Resultados experimentales obtenidos en el transcurso de los estudios cinéticos con platinaciclos. $[\text{compuesto}] = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$. El disolvente era metanol.

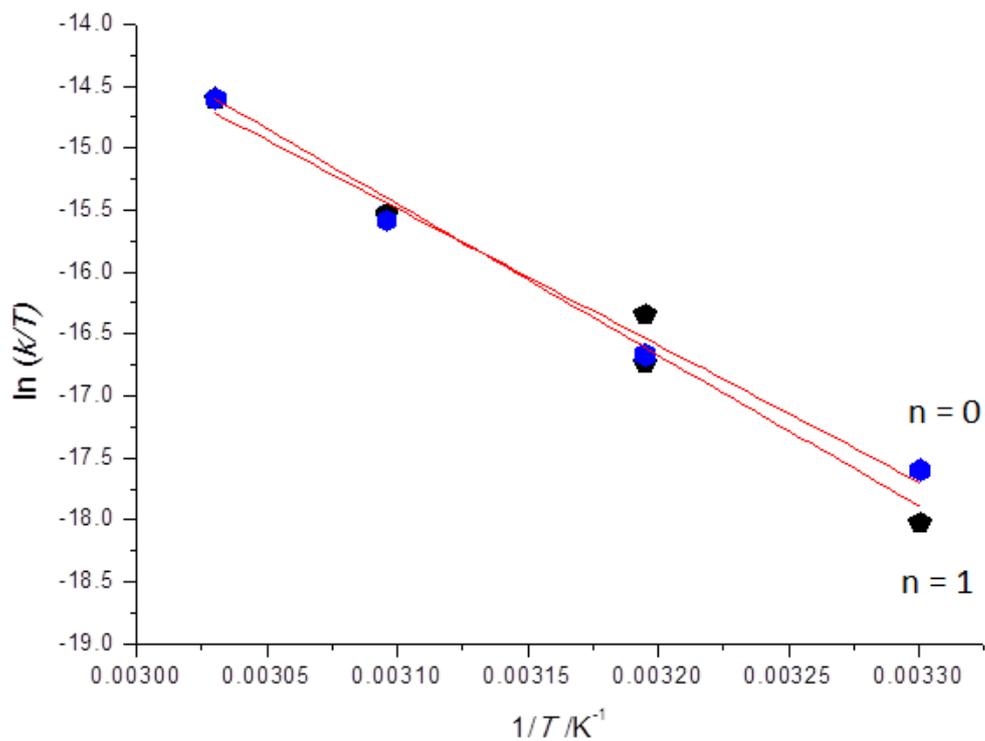


Figura 60. Gráfico experimental obtenido al representar la variación de k_{obs} en función de la temperatura. Las ecuaciones de las rectas permiten obtener los valores de la entalpía y la entropía.

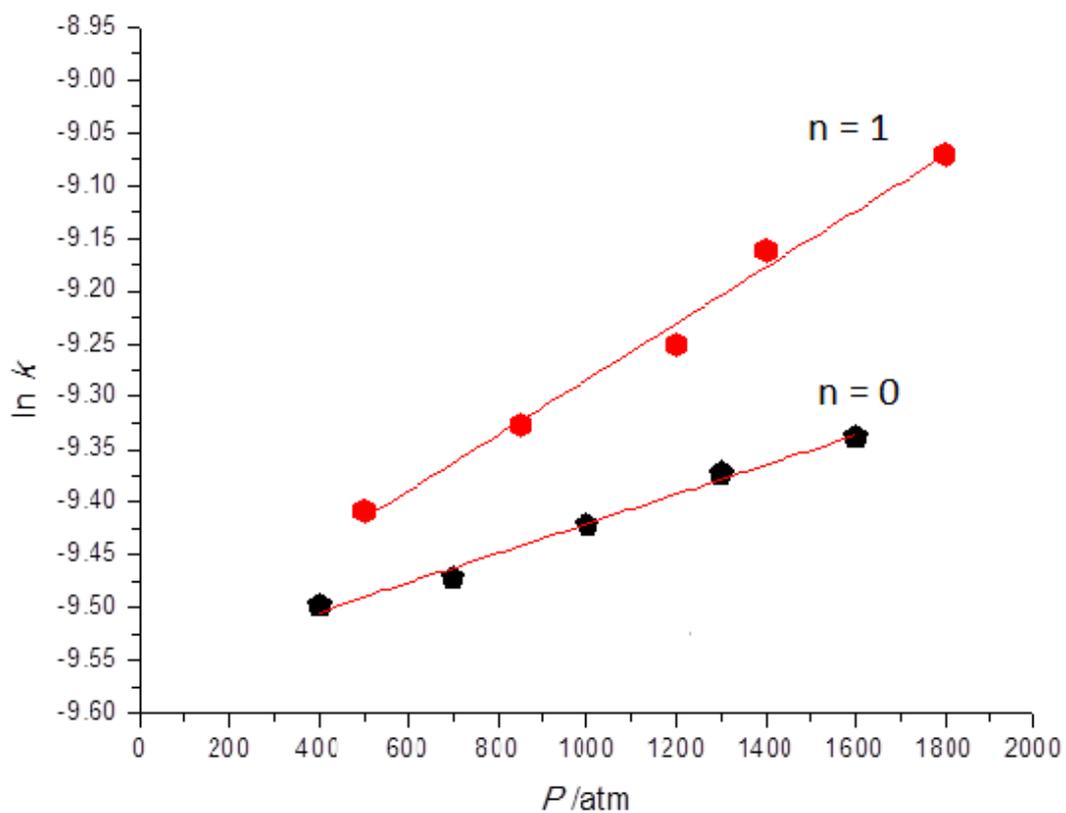
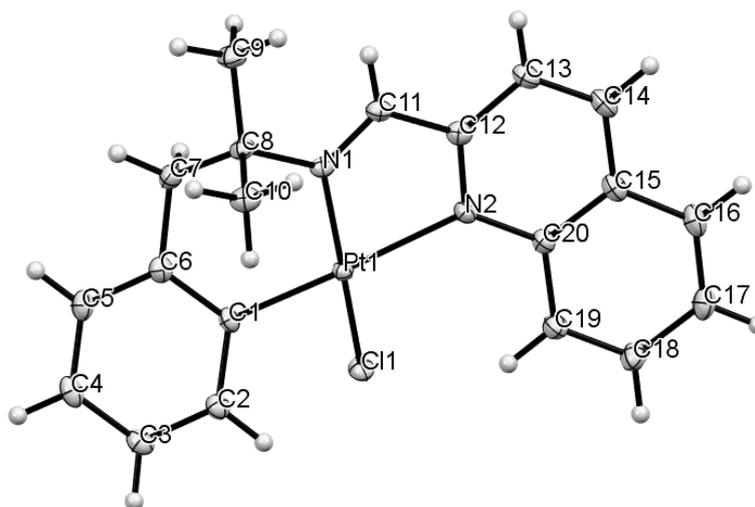


Figura 61. Gráfico experimental obtenido al representar la variación de k_{obs} en función de la presión y que permite saber el volumen de activación del proceso.

3. CRISTALOGRAFIA DE RAYOS X

3.1. Compuesto 132



Átomo	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Pt(1)	10(1)	11(1)	12(1)	0(1)	1(1)	0(1)
Cl(1)	12(1)	18(1)	21(1)	-3(1)	3(1)	-2(1)
N(1)	12(1)	14(1)	14(1)	1(1)	2(1)	-1(1)
N(2)	14(1)	11(1)	15(1)	0(1)	3(1)	1(1)
C(1)	14(1)	12(1)	16(1)	-1(1)	6(1)	-1(1)
C(2)	15(1)	16(1)	18(1)	-1(1)	4(1)	-1(1)
C(3)	15(1)	15(1)	23(1)	1(1)	6(1)	0(1)
C(4)	21(1)	15(1)	24(1)	-3(1)	10(1)	-3(1)
C(5)	21(1)	16(1)	18(1)	-3(1)	6(1)	-4(1)
C(6)	16(1)	14(1)	15(1)	1(1)	5(1)	-2(1)
C(7)	19(1)	17(1)	13(1)	0(1)	1(1)	0(1)
C(8)	13(1)	14(1)	15(1)	0(1)	-1(1)	-2(1)
C(9)	16(1)	21(1)	22(1)	0(1)	-2(1)	-1(1)
C(10)	15(1)	17(1)	22(1)	4(1)	2(1)	-3(1)
C(11)	13(1)	17(1)	17(1)	2(1)	2(1)	1(1)

C(12)	14(1)	15(1)	17(1)	1(1)	3(1)	-1(1)
C(13)	14(1)	18(1)	24(1)	1(1)	5(1)	2(1)
C(14)	18(1)	15(1)	26(1)	-1(1)	9(1)	2(1)
C(15)	18(1)	13(1)	20(1)	0(1)	8(1)	-1(1)
C(16)	24(1)	15(1)	23(1)	-5(1)	10(1)	-2(1)
C(17)	26(1)	19(1)	20(1)	-6(1)	5(1)	-5(1)
C(18)	19(1)	24(1)	20(1)	-5(1)	2(1)	-3(1)
C(19)	16(1)	20(1)	20(1)	-4(1)	3(1)	1(1)
C(20)	15(1)	11(1)	16(1)	0(1)	3(1)	-2(1)

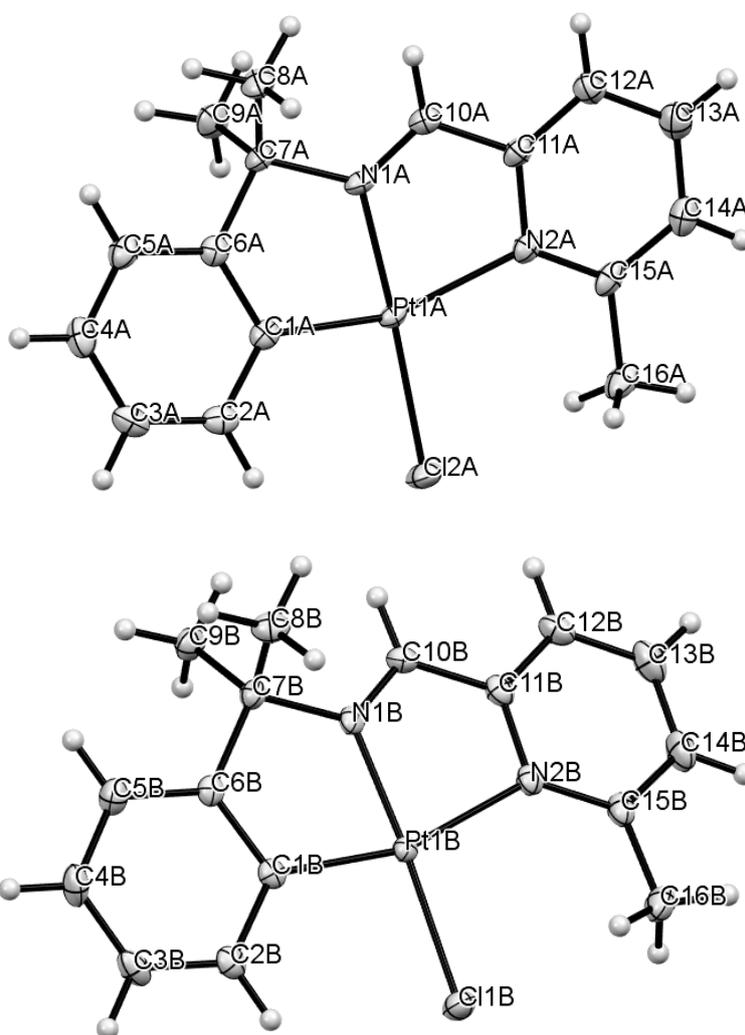
Tabla 54. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) del compuesto **132**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico tiene la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

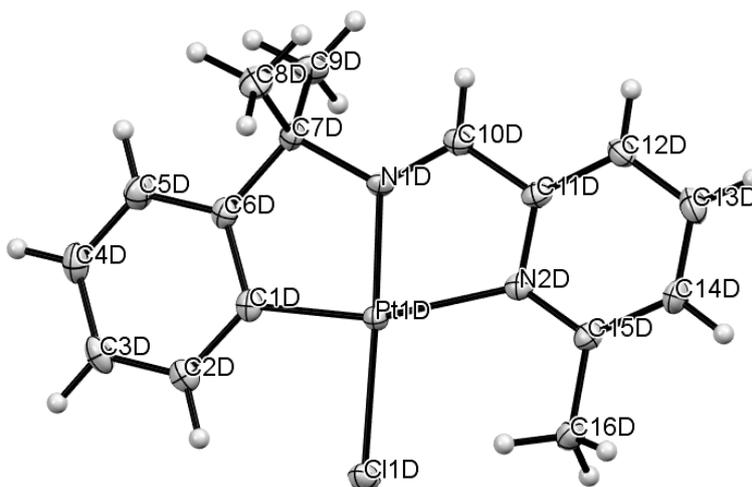
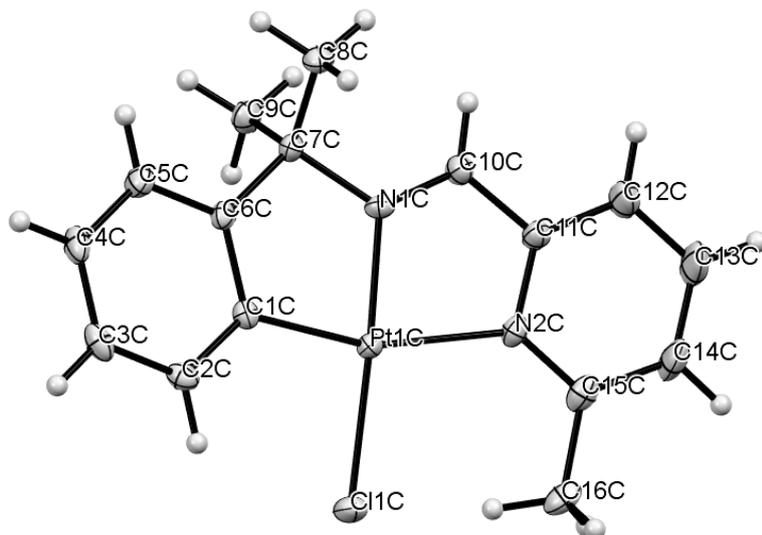
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(2)	948	6996	3323	19
H(3)	193	7977	4290	21
H(4)	1711	8318	6231	23
H(5)	4124	7719	7099	22
H(7A)	5394	6213	6596	20
H(7AB)	6178	6945	6987	20
H(9A)	9329	6340	5510	31
H(9B)	8487	5970	6544	31
H(9C)	8949	6763	6682	31
H(10A)	7672	7129	3966	27
H(10B)	7407	7596	5119	27
H(10C)	5835	7345	4121	27
H(11)	8131	5473	4695	19
H(13)	8455	4459	3339	22

H(14)	7394	3795	1599	23
H(16)	5093	3583	-228	24
H(17)	2472	3846	-1325	26
H(18)	889	4706	-598	26
H(19)	1906	5295	1227	22

Tabla 55. Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) de los hidrógenos del compuesto **132**.

3.2. Compuesto 133





Átomo	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Pt(1A)	12(1)	13(1)	13(1)	-1(1)	-1(1)	3(1)
Cl(2A)	14(1)	27(1)	31(1)	-10(1)	3(1)	1(1)
N(1A)	11(2)	17(2)	16(2)	-2(1)	0(1)	3(1)
N(2A)	18(2)	17(2)	13(1)	-2(1)	-2(1)	3(1)
C(1A)	17(2)	14(2)	15(2)	-1(1)	-4(1)	4(1)
C(2A)	16(2)	19(2)	20(2)	2(2)	-5(1)	2(1)
C(3A)	21(2)	18(2)	24(2)	1(2)	-9(2)	-2(1)
C(4A)	32(2)	21(2)	26(2)	-9(2)	-12(2)	8(2)
C(5A)	22(2)	21(2)	20(2)	-6(2)	-4(2)	6(2)
C(6A)	19(2)	15(2)	15(2)	-2(1)	-5(1)	3(1)

C(7A)	14(2)	18(2)	17(2)	-5(1)	-1(1)	3(1)
C(8A)	16(2)	26(2)	28(2)	-10(2)	-4(2)	8(1)
C(9A)	28(2)	26(2)	15(2)	0(2)	-2(2)	-5(2)
C(10A)	15(2)	16(2)	18(2)	-2(1)	-1(1)	1(1)
C(11A)	19(2)	16(2)	14(2)	-1(1)	0(1)	1(1)
C(12A)	23(2)	21(2)	20(2)	-3(2)	-4(2)	-3(1)
C(13A)	34(2)	24(2)	22(2)	-6(2)	-3(2)	-7(2)
C(14A)	33(2)	24(2)	18(2)	-7(2)	-4(2)	3(2)
C(15A)	24(2)	19(2)	12(2)	-1(1)	-1(1)	6(1)
C(16A)	24(2)	31(2)	24(2)	-9(2)	-2(2)	12(2)
Pt(1B)	13(1)	12(1)	12(1)	-3(1)	-2(1)	0(1)
Cl(1B)	18(1)	26(1)	23(1)	-8(1)	-8(1)	2(1)
N(1B)	20(2)	11(1)	13(2)	-1(1)	-4(1)	-1(1)
N(2B)	21(2)	13(1)	14(1)	-3(1)	-3(1)	0(1)
C(1B)	14(2)	13(2)	13(2)	-2(1)	1(1)	-1(1)
C(2B)	17(2)	14(2)	19(2)	-1(1)	0(1)	-1(1)
C(3B)	16(2)	16(2)	28(2)	-4(2)	3(2)	2(1)
C(4B)	23(2)	21(2)	32(2)	-16(2)	1(2)	-1(2)
C(5B)	20(2)	22(2)	23(2)	-10(2)	-2(2)	-2(1)
C(6B)	16(2)	13(2)	12(2)	-2(1)	0(1)	-2(1)
C(7B)	17(2)	16(2)	14(2)	-5(1)	-4(1)	0(1)
C(8B)	20(2)	26(2)	16(2)	-1(2)	-3(2)	2(2)
C(9B)	16(2)	21(2)	23(2)	-7(2)	-4(1)	-2(1)
C(10B)	16(2)	17(2)	17(2)	-2(1)	-5(1)	3(1)
C(11B)	21(2)	14(2)	16(2)	-2(1)	-2(1)	1(1)
C(12B)	21(2)	21(2)	23(2)	-4(2)	-2(2)	7(1)
C(13B)	31(2)	22(2)	30(2)	-10(2)	2(2)	6(2)
C(14B)	34(2)	23(2)	24(2)	-13(2)	-2(2)	6(2)
C(15B)	28(2)	15(2)	15(2)	-4(1)	-4(2)	1(1)
C(16B)	31(2)	24(2)	20(2)	-8(2)	-9(2)	-1(2)

Pt(1C)	13(1)	12(1)	12(1)	-3(1)	-2(1)	0(1)
Cl(1C)	15(1)	24(1)	24(1)	-2(1)	1(1)	-2(1)
N(1C)	12(2)	16(2)	15(2)	-5(1)	0(1)	0(1)
N(2C)	21(2)	15(1)	13(1)	-3(1)	-2(1)	1(1)
C(1C)	16(2)	13(2)	15(2)	-5(1)	-5(1)	2(1)
C(2C)	15(2)	17(2)	23(2)	-8(1)	-5(1)	1(1)
C(3C)	25(2)	18(2)	28(2)	-9(2)	-13(2)	9(2)
C(4C)	28(2)	12(2)	28(2)	-1(2)	-14(2)	1(1)
C(5C)	23(2)	16(2)	21(2)	-1(2)	-4(2)	-1(1)
C(6C)	17(2)	14(2)	14(2)	-2(1)	-6(1)	0(1)
C(7C)	16(2)	15(2)	12(2)	-1(1)	-3(1)	0(1)
C(8C)	16(2)	19(2)	24(2)	-2(2)	-5(1)	-3(1)
C(9C)	23(2)	24(2)	15(2)	-4(2)	-3(2)	4(2)
C(10C)	18(2)	15(2)	20(2)	-3(1)	-2(1)	3(1)
C(11C)	18(2)	18(2)	16(2)	-2(1)	0(1)	3(1)
C(12C)	27(2)	27(2)	28(2)	1(2)	-2(2)	10(2)
C(13C)	41(3)	27(2)	34(3)	9(2)	-2(2)	13(2)
C(14C)	40(3)	20(2)	23(2)	5(2)	4(2)	7(2)
C(15C)	31(2)	16(2)	14(2)	-5(1)	1(2)	1(2)
C(16C)	28(2)	19(2)	22(2)	-4(2)	2(2)	-7(2)
Pt(1D)	11(1)	13(1)	14(1)	-4(1)	-2(1)	2(1)
Cl(1D)	16(1)	20(1)	28(1)	-4(1)	-8(1)	1(1)
N(1D)	10(1)	15(2)	16(2)	-3(1)	-3(1)	3(1)
N(2D)	16(2)	17(2)	15(1)	-6(1)	-3(1)	2(1)
C(1D)	16(2)	15(2)	14(2)	-5(1)	2(1)	2(1)
C(2D)	15(2)	18(2)	20(2)	-8(2)	0(1)	3(1)
C(3D)	16(2)	21(2)	27(2)	-9(2)	5(2)	-2(1)
C(4D)	25(2)	16(2)	26(2)	0(2)	2(2)	1(2)
C(5D)	21(2)	19(2)	24(2)	-1(2)	-3(2)	4(2)
C(6D)	16(2)	16(2)	16(2)	-3(1)	0(1)	2(1)

C(7D)	15(2)	16(2)	15(2)	-1(1)	-1(1)	2(1)
C(8D)	28(2)	29(2)	18(2)	-9(2)	-4(2)	-1(2)
C(9D)	15(2)	25(2)	28(2)	-3(2)	-5(2)	7(1)
C(10D)	13(2)	20(2)	17(2)	-6(1)	-2(1)	2(1)
C(11D)	17(2)	19(2)	15(2)	-5(1)	-4(1)	3(1)
C(12D)	18(2)	24(2)	19(2)	-6(2)	-3(1)	-5(1)
C(13D)	24(2)	22(2)	25(2)	-4(2)	0(2)	-8(2)
C(14D)	25(2)	16(2)	21(2)	2(2)	-6(2)	-1(1)
C(15D)	19(2)	18(2)	16(2)	-4(1)	-4(1)	2(1)
C(16D)	19(2)	23(2)	22(2)	2(2)	-6(2)	2(2)

Tabla 56. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) del compuesto **133**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico tiene la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H(2A)	6000	5203	7578	23
H(3A)	5657	6432	8460	26
H(4A)	3004	6593	9422	29
H(5A)	672	5526	9465	25
H(8AA)	-861	5084	7735	34
H(8AB)	-1522	4977	8869	34
H(8AC)	-2043	4111	8385	34
H(9AA)	-901	2782	9569	36
H(9AB)	-226	3586	10074	36
H(9AC)	1065	2832	9632	36
H(10A)	-1117	2901	7737	21
H(12A)	-1372	1717	6691	26
H(13A)	-38	713	5653	33
H(14A)	2934	770	5258	30

H(16A)	5595	1353	5324	40
H(16B)	5692	2516	5393	40
H(16C)	5718	1605	6327	40
H(2B)	5033	10251	7647	21
H(3B)	4733	11509	8506	26
H(4B)	6670	11683	9460	30
H(5B)	8975	10623	9522	25
H(8BA)	8458	7924	9748	33
H(8BB)	9490	8666	10166	33
H(8BC)	10472	7840	9661	33
H(9BA)	12479	9180	8489	29
H(9BB)	11583	10058	8951	29
H(9BC)	11771	10141	7820	29
H(10B)	12063	7963	7844	20
H(12B)	13137	6811	6761	26
H(13B)	12643	5900	5647	34
H(14B)	10000	5964	5224	32
H(16D)	7252	7317	5178	36
H(16E)	6371	7138	6298	36
H(16F)	6864	6179	5849	36
H(2C)	-1755	8983	2455	21
H(3C)	-1422	10702	1614	26
H(4C)	1235	11373	660	27
H(5C)	3572	10324	587	25
H(8CA)	6297	8313	1603	30
H(8CB)	5125	8956	2251	30

H(8CC)	5780	9434	1115	30
H(9CA)	4548	8703	-85	31
H(9CB)	3161	7767	321	31
H(9CC)	5101	7595	414	31
H(10C)	5379	6769	2240	22
H(12C)	5640	5056	3300	35
H(13C)	4314	3521	4344	45
H(14C)	1359	3339	4706	37
H(16G)	-1469	5144	3732	36
H(16H)	-1396	4678	4843	36
H(16I)	-1310	3940	4126	36
H(2D)	9279	4039	2362	22
H(3D)	9529	5725	1456	27
H(4D)	7548	6348	505	29
H(5D)	5237	5293	519	27
H(8DA)	4746	3653	-76	37
H(8DB)	3832	2551	448	37
H(8DC)	5842	2723	344	37
H(9DA)	2653	4420	1124	35
H(9DB)	2461	3924	2258	35
H(9DC)	1790	3295	1593	35
H(10D)	2261	1751	2285	20
H(12D)	1313	4	3338	24
H(13D)	1948	-1506	4398	29
H(14D)	4624	-1608	4798	26
H(16J)	8096	186	3749	34

H(16K)	7606	-974	4341	34
H(16L)	7217	-67	4874	34

Tabla 57. Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) de los hidrógenos del compuesto **133**.

