UNIVERSIDAD DE BURGOS

**2,3-Dihalofenoles: Sustratos de partida
versátiles para la síntesis de heterociclos
funcionalizados regioselectivamente**

VERÓNICA GUILARTE MORENO

Tesis Doctoral

Burgos, 2012

BEGOÑA GARCÍA RUIZ, Directora del Departamento de Química de la Universidad de Burgos.

INFORMA:

Que habiéndose recibido en este Departamento la memoria presentada por la licenciada Verónica Guilarte Moreno titulada “*2,3-Dihalofenoles: Sustratos de partida versátiles para la síntesis de heterociclos funcionalizados regioselectivamente*”, dirigida por el Catedrático Roberto Sanz Diez, con la que opta al grado de Doctor por la Universidad de Burgos, y que no habiéndose presentado ninguna objeción de los miembros del Consejo del Departamento, extiende, por la presente, el preceptivo informe favorable, a fin de que prosiga su trámite ante la Comisión de Doctorado de la Universidad de Burgos.

Burgos, Marzo de 2012

Fdo.: Begoña García Ruiz

UNIVERSIDAD DE BURGOS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA

ROBERTO SANZ DIEZ, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos.

CERTIFICA:

Que la presente memoria titulada “*2,3-Dihalofenoles: Sustratos de partida versátiles para la síntesis de heterociclos funcionalizados regioselectivamente*”, ha sido realizada en el Departamento de Química de la Universidad de Burgos, bajo su dirección, por la licenciada Verónica Guilarte Moreno y autoriza su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Burgos, 31 de Enero de 2012

Fdo.: Dr. Roberto Sanz Diez

*“A mi familia,
por estar siempre a mi lado”*

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, quisiera agradecer a mi director de Tesis, Roberto Sanz, el haberme dado la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación durante estos años. Quisiera darle las gracias por su esfuerzo, dedicación, paciencia y total disponibilidad para ayudarme en cualquier momento. Gran parte de lo aprendido durante estos años se lo debo a él, por contagiarme su afán de superación y su gran pasión por la Síntesis Orgánica.

A todos mis compañeros de trabajo, con los que he compartido la mayor parte de mi vida durante estos años, gracias por estar siempre dispuestos a echarme una mano siempre que lo he necesitado. A todos ellos querría además agradecerles la amistad que hemos compartido y todos los momentos que hemos vivido. Aparte de las experiencias profesionales, hemos estado juntos en numerosas cenas, fiestas, congresos y viajes, de los cuales guardo un grato recuerdo. A Pilar, por ayudarme a dar mis primeros pasos en el laboratorio. Gracias por todos tus consejos, paciencia y enseñanzas, y por intentar resolver todas mis dudas siempre con una sonrisa. A Delia y Alberto, por contagiar con su alegría el ambiente del laboratorio y hacer más llevadero el trabajo diario. A Manu, Patricia y Elsa por su ayuda, especialmente en los últimos meses, al igual que por su trabajo en el estudio de la síntesis de benzo[b]tiofenos. Al resto de mis compañeros de “labo”: Nuria, Pedro, Noelia, Ana, Mukut, Estela, Silvia, Dani, Balles, Bea, Miriam... con quienes he compartido largas jornadas de trabajo pero también momentos de diversión. Muchas gracias a todos vosotros por hacer de estos años una de las mejores etapas de mi vida.

A Jacinto y Marta, por su gran efectividad y profesionalidad en el trabajo. Gracias por vuestra ayuda y colaboración siempre que la he necesitado. A Jacinto quisiera además agradecer su apoyo moral y paciencia en todo momento.

Professor Paul Wentworth and Anita, thank you for giving me the opportunity to work in your group in The Scripps Research Institute in San Diego. Thank you for your welcome and for being so kind with me. I also would like to thank my lab mates during these months, specially Rajesh and Brian, thank you for your help and support in any moment.

Dr. Matthew J. Gaunt, thank you for giving me the opportunity to join to your group in the University of Cambridge. I learned too many things about C–H activation using metal

catalysis. Many thanks to all the Gaunt group members, specially to Christoph, Qiaoyan and Rafael, for being so nice with me. Thank you for your company and for all the time we have shared during these months.

A mis nuevos compañeros del CENIEH, especialmente a Fernando, Mathieu, Isabel, Ana, Carlos Saiz, Carlos Pérez... por su ánimo y apoyo en estos últimos meses. Gracias por estar siempre dispuestos a soportar mis continuas conversaciones mono-temáticas con amabilidad. A Fernando me gustaría agradecer todas esas charlas “químicas” que hemos compartido. A Mathieu quisiera además darle las gracias por su paciencia y comprensión durante este año, por saber entender que tenía que dividir mi tiempo entre dos mundos distintos: la geocronología y la síntesis orgánica.

A mis amig@s, Loreto, Elsa, Celia, María, Marina, Elena... por todos los momentos que hemos compartido durante todos los años que os conozco. Por la confianza y ánimos que me habéis dado para seguir adelante, y por saber hacerme sonreír en los malos momentos. Durante este último año habéis recibido un “no” a muchas de vuestras propuestas por mi falta de tiempo, así que os debo un montón de viajes, cenas, etc... que por fin podré disfrutar con vosotr@s.

A mi madre, para la que no tengo suficientes palabras para agradecer todo su esfuerzo y apoyo incondicional. Eres mi otra parte, la mitad sin la que no hubiera conseguido esto, mi punto de apoyo, la que me ve caer y siempre está ahí para ayudarme a levantar, la que me conoce tal y como soy, y así me quiere con mis múltiples defectos. Mamá, muchísimas gracias por estar siempre ahí y creer en mí, apoyándome en todas las decisiones que he tomado. A mi hermano, por su alegría, optimismo y apoyo, especialmente en estos últimos meses. Sois lo más importante de mi vida y con vuestra ayuda he podido conseguir las metas que me he ido proponiendo.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Ac	acetilo
Alq	alquilo
aq	acuoso
Ar	arilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn	bencilo
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonilo
cat.	catalítico
CIPE	efecto de proximidad inducido por complejo
CG-EM	cromatografía de gases-espectrometría de masas
Cod	ciclooctadieno
Cp	ciclopentadienilo
CyPF <i>t</i> -Bu	1-diciclohexilfosfino-2-di- <i>t</i> -butilfosfinoetilferroceno
DavePhos	2-diciclohexilfosfino-2',2'-dimetilaminobifenilo
dba	dibencilidenacetona
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DiPPF	bis(diisopropilfosfino)ferroceno
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetil- <i>N,N'</i> -propilenurea
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	bis(difenilfosfino)ferroceno
equiv.	equivalente
HetAr	heteroarilo
JohnPhos	2-(bifenil)-di- <i>t</i> -butilfosfina
LDA	diisopropilamiduro de litio

LiHMDS	hexametildisilazida de litio
LiTMP	amiduro de litio de la 2,2,6,6,-tetrametilpiperidina
% mol	porcentaje en moles
MOM	metoximetil
MW	microondas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
NOE	efecto nuclear Overhauser
OTf	trifluorometano sulfonato
PCC	clorocromato de piridinio
PEG	polietilenglicol
PPA	ácido polifosfórico
PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py	piridina
SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
<i>t</i> -BuXPhos	2-di- <i>t</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo
TBAF	fluoruro de tetrabutil amonio
TIPS-SH	triisopropilsilil tiol
TFA	ácido trifluoroacético
Th	tienilo
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiamina
TMP	2,2,6,6,-tetrametilpiperidina
TMP-zincato	dialquil(2,2,6,6,-tetrametilpiperiduro)zincato de litio
TMS	trimetilsililo
Ts	<i>p</i> -toluenosulfonilo
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS GENERALES	5
A REACCIONES DE <i>orto</i> -METALACIÓN DIRIGIDA	7
A.1 Reacciones de <i>orto</i> -litiación	8
A.1.1 Clases de grupos directores	10
A.1.2 Reacciones de metalación dirigida en carbamatos de <i>O</i> -arilo	15
A.1.3 Reacciones de metalación dirigida en carbamatos de <i>N</i> -arilo y anilidas	23
A.2 Reacciones de <i>orto</i> -zincación	25
A.3 Otras reacciones de <i>orto</i> -metalación	30
A.3.1 Reacciones de <i>orto</i> -aluminación	30
A.3.2 Reacciones de <i>orto</i> -magnesiación	32
A.3.3 Reacciones de <i>orto</i> -cupración	33
A.3.4 Reacciones de <i>orto</i> -cadmiación	33
B REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C–C CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE PALADIO	34
B.1 Reacción de Sonogashira	34
B.2 Reacción de Suzuki	37
B.3 Reacción de Stille	38
CAPÍTULO 1: “Aproximaciones a la síntesis de 2,3-dihaloanilinas. Precursores de indoles 4-funcionalizados”	39
1.1 INTRODUCCIÓN	41
1.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	43
1.2.1 Síntesis de 2,3-dihaloanilinas	43
a) Síntesis de 3-fluoro-2-haloanilinas	43
b) Síntesis de 3-cloro-2-haloanilinas	46
c) Síntesis de 3-bromo-2-haloanilinas	47
d) Síntesis de 3-yodo-2-haloanilinas	49
1.2.2 Transformaciones de alcoholes en aminas	50
a) Transformación de alcoholes alifáticos en aminas	50
b) Transformación de alcoholes aromáticos en anilinas	51
1.2.3 Síntesis de indoles 4-funcionalizados	57
a) Introducción de sustituyentes en la posición 4 del núcleo indólico	58
a.1 Reacciones de metalación	58
a.2 Activación del enlace C–H en 4-acetoxi-6,7-dihidroindoles	60
a.3 Litiación selectiva de 4,7-dibromoindoles	61
a.4 Hidrodebromación regioselectiva de 4,6-dibromoindoles	61
b) Reacciones de ciclación en sustratos previamente funcionalizados	61
b.1 Reacciones de ciclación con formación del enlace C3–C3a	61
b.2 Reacciones de ciclación con formación del enlace C2–C3	63

b.3 Reacciones de ciclación con formación del enlace N–C2 ó N–C7a.....	64
1.2.4 Síntesis de indoles 2-sustituídos mediante heterociclación de <i>orto</i> -alquinilánilinas.....	68
a) Procedimientos basados en catálisis con metales de transición.....	68
a.1 Sales de cobre (II).....	68
a.2 Complejos de oro (III).....	69
a.3 Otros metales de transición.....	69
b) Métodos de ciclación basados en el empleo de alcóxidos metálicos.....	71
1.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	73
1.3.1 Síntesis de 2,3-dihaloanilinas.....	73
a) <i>orto</i> -Metalación de 3-haloanilinas.....	74
a.1 Estudio de la reacción de <i>orto</i> -litiación en derivados de 3-haloanilinas.....	74
a.2 Estudio de la reacción de <i>orto</i> -zincación en derivados de 3-haloanilinas.....	77
b) Reacción de metalación en 3-halonitrobenzenos.....	79
c) Preparación de 2,3-dihaloanilinas a partir de 2,3-dihalofenoles.....	81
c.1 Preparación de los <i>N,N</i> -dietilcarbamatos de 2,3-dihalofenilo 17	82
c.2 Síntesis de las <i>N</i> -(2,3-dihalofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamidas 25 . Reagrupamiento de Smiles.....	87
c.3 Obtención de las 2,3-dihaloanilinas 6	90
1.3.2 Síntesis de indoles sustituidos.....	92
a) Reacción de Sonogashira de las anilidas 25	92
b) Estudio de las condiciones de ciclación de las 2-alquinil-3-haloanilidas 27	94
c) Preparación de los 1 <i>H</i> -indoles 2-sustituidos 30	95
d) Preparación de nitro- y amino-indoles 35 y 36 a partir de las 2-halonitroanilinas 34	103
e) Reducción selectiva de 5,7-dinitroindoles 2-sustituidos 38	108
1.3.3 Síntesis regioselectiva de 4-haloindoles 28	112
a) Preparación de los 4-haloindoles 28 a partir de las alquinilánilidas 27	112
b) Preparación de los 4-haloindoles 28 a partir de las 2,3-dihaloanilidas 25	113
c) Síntesis de los 4-fluoro-1 <i>H</i> -indoles 28aa,aj y 41 a partir de la trifluoroacetamida 3aa	115
d) Síntesis de los 3-feniltio-4-halo-1 <i>H</i> -indoles 2-sustituidos 43	118
e) Síntesis de 1 <i>H</i> -indoles funcionalizados en la posición 4.....	120
e.1 Síntesis de 4-alquinil-1 <i>H</i> -indoles 45	120
e.2 Síntesis de 4-heteroaril-1 <i>H</i> -indoles 2-sustituidos 46 mediante la reacción de Stille.....	124
e.3 Síntesis de 4-aril-1 <i>H</i> -indoles 2-sustituidos 47 mediante la reacción de Suzuki... ..	124
e.4 Síntesis del 4-bromo-2-fenil-3-((<i>Z</i>)-1,3-difenil-4-metil-penta-1,3-dienil)-1 <i>H</i> -indol 48	125
1.3.4 Conclusiones.....	127

CAPÍTULO 2: “Reacciones de *orto*-zincación en derivados de 3-bromoanisoles.

Aplicaciones a la síntesis de benzo[<i>b</i>]furanos alcoxi-funcionalizados”.....	129
---	-----

2.1 INTRODUCCIÓN.....	131
-----------------------	-----

2.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	133
2.2.1 Síntesis de benzo[<i>b</i>]furanos oxígeno-funcionalizados.....	133
a) Reacciones de ciclación en derivados de furano.....	133
b) Reacciones de ciclación en derivados bencénicos funcionalizados.....	134
b.1 Ciclación de <i>O</i> -ariloximas.....	134
b.2 Ciclodeshidratación de α -ariloxi cetonas.....	135
b.3 Reagrupamiento [3,3] de Claisen en fenil propargil y alil fenil éteres.....	136
b.4 Ciclación de aril-(2,2-dietoxietil) éteres.....	137
b.5 Ciclación de derivados de resorcinol y salicilaldehído.....	137
b.6 Reacción tándem acoplamiento de Sonogashira / heterociclación.....	138
b.7 Ciclación oxidante de <i>o</i> -vinilfenoles.....	138
2.2.2 Reacciones de formación de fenoles a partir de haluros de arilo.....	139
a) Reacciones de hidroxilación catalizadas por complejos de paladio.....	139
b) Reacciones de hidroxilación catalizadas por sales de Cu (I).....	141
2.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	143
2.3.1 Síntesis de alcoxi y dialcoxibenzo[<i>b</i>]furanos a partir de derivados de 2,3-dihalofenoles.....	143
a) Síntesis de 3-bromo-2-yodoanisoles.....	144
b) Síntesis de los <i>orto</i> -alquinihaloarenos 50 y 51	146
c) Síntesis de los alcoxibenzofuranos 52–55	148
d) Transformaciones sintéticas de los metoxibenzo[<i>b</i>]furanos.....	152
2.3.2 Intento de síntesis de 4-halobenzo[<i>b</i>]furanos 3-funcionalizados.....	154
2.3.3 Conclusiones.....	157
CAPÍTULO 3: “Reacciones de <i>orto</i>-metalación combinadas con acoplamientos catalizados por paladio. Síntesis de benzo[<i>b</i>]tiofenos regioselectivamente funcionalizados”.....	159
3.1 INTRODUCCIÓN.....	161
3.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	163
3.2.1 Síntesis de benzo[<i>b</i>]tiofenos funcionalizados.....	163
a) Métodos generales para la síntesis de benzo[<i>b</i>]tiofenos.....	163
a.1 Reacciones de ciclación en derivados de tiofenoles alquilados.....	163
a.2 Ciclodeshidratación de α -ariltio cetonas.....	164
a.3 Ciclación de derivados de <i>orto</i> -halobenzaldehído.....	164
a.4 Reacciones catalizadas por complejos de metales de transición.....	165
a.5 Reacciones de ciclación en derivados de <i>orto</i> -alquiniaril tioéteres.....	166
a.6 Reacciones que implican la formación de complejos de bencinozirconoceno.....	166
a.7 Reacciones de ciclación en derivados de tiofeno.....	167
b) Síntesis de 7-hidroxibenzo[<i>b</i>]tiofenos.....	167
b.1 Reacción de ciclación en derivados de tiofeno.....	167
b.2 Reacciones de ciclación en derivados de benceno funcionalizados.....	168
3.2.2 Reacciones de ciclación electrofílica: Aplicación a la síntesis de heterociclos benzofusionados de 5 miembros.....	169

3.2.3	Reacciones de formación de enlaces C–S a partir de halogenuros de arilo.....	173
a)	Reacciones de formación del enlace C–S empleando complejos de Pd como catalizadores.....	173
a.1	Reacciones de acoplamiento de haluros de arilo y tioles.....	173
a.2	Reacciones de acoplamiento C–S empleando fuentes de azufre equivalentes al H ₂ S.....	175
b)	Reacciones de formación del enlace C–S empleando sales de cobre.....	178
b.1	Reacciones de acoplamiento C–S empleando haluros de arilo y fuentes de azufre.....	178
b.2	Reacciones de acoplamiento de haluros de arilo y tioles.....	179
3.3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	180
3.3.1	Síntesis de benzo[<i>b</i>]tiofenos 7-oxígeno funcionalizados.....	180
a)	Síntesis de los <i>N,N</i> -dietilcarbamatos de <i>O</i> -3-halo-2-sulfanilfenilo 61	181
b)	Síntesis de los <i>N,N</i> -dietilcarbamatos de <i>O</i> -3-alquil-2-(metiltio)fenilo 62 a partir del carbamato de <i>O</i> -3-halofenilo 61ca	182
c)	Síntesis de los benzo[<i>b</i>]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados 2,3-disustituidos 63–66	184
d)	Síntesis de 7-hidroxibenzo[<i>b</i>]tiofenos 2,3-disustituidos 67	189
e)	Síntesis de los 3-halobenzo[<i>b</i>]selenofenos 7-oxígeno-funcionalizados 2-sustituidos 68	189
f)	Aplicaciones sintéticas de los 7-(<i>N,N</i> -dietilcarbamoiloxi)-3-halobenzo[<i>b</i>]tiofenos 63 y 64	191
f.1	Intercambio halógeno-litio en los 7-(<i>N,N</i> -dietilcarbamoiloxi)-3-yodo benzo[<i>b</i>]tiofenos 2-sustituidos 63b,e	191
f.2	Síntesis de benzo[<i>b</i>]tiofenos 3-sustituidos empleando reacciones catalizadas por complejos de paladio.....	192
3.3.2	Síntesis de benzo[<i>b</i>]tiofenos a partir de <i>orto</i> -alquilbromobencenos.....	195
a)	Preparación de los derivados de 2-alquil-3-bromofenoles 51 y 78	195
b)	Intento de síntesis de los benzo[<i>b</i>]tiofenos 4-oxígeno funcionalizados 80 y 81 empleando sulfuros alcalinos.....	196
c)	Síntesis de benzo[<i>b</i>]tiofenos oxígeno-funcionalizados mediante acoplamientos C–S catalizados por complejos de paladio.....	197
c.1	Tiourea como fuente de azufre.....	198
c.2	Tioacetato potásico como fuente de azufre.....	199
c.3	Triisopropilsilil tiol (TIPS-SH) como fuente de azufre.....	203
d)	Preparación de otros benzo[<i>b</i>]tiofenos 2-sustituidos.....	205
d.1	Método A: Síntesis de 84 empleando tioacetato potásico.....	206
d.2	Método B: Síntesis de 84 empleando triisopropilsilil tiol.....	208
e)	Preparación de los benzo[<i>b</i>]tiofenos 3-funcionalizados 88	210
3.2.3	Conclusiones.....	213
	CONCLUSIONES.....	217

PARTE EXPERIMENTAL	219
0. GENERALIDADES.....	221
1. APROXIMACIONES A LA SÍNTESIS DE 2,3-DIHALOANILINAS. PRECURSORES DE INDOLES 4-FUNCIONALIZADOS.....	223
A Síntesis de 2,3-dihaloanilinas.....	223
A.1 <i>orto</i> -Metalación de derivados de 3-haloanilina.....	223
A.2 Reacción de metalación en 3-halonitrobencenos.....	230
A.3 Preparación de 2,3-dihaloanilinas a partir de derivados de 2,3-dihalofenoles.....	231
B Síntesis de indoles sustituidos.....	249
B.1 Reacción de Sonogashira de las anilidas 25	249
B.2 Síntesis de los 1 <i>H</i> -indoles 2-sustituidos 30	253
B.3 Preparación de los nitro y amino-indoles 35 y 36 a partir de las 2-halonitroanilinas 34	265
B.4 Reducción selectiva de 5,7-dinitroindoles 2-sustituidos 38	273
C Síntesis regioselectiva de 4-haloindoles 28	278
C.1 Preparación de los 4-haloindoles 28 a partir de las alquilanilidas 27	278
C.2 Preparación de los 4-haloindoles 28 a partir de las 2,3-dihaloanilidas 25	281
C.3 Síntesis de los 4-fluoro-1 <i>H</i> -indoles 28aa,aj y 41 a partir de la trifluoroacetamida 3aa	283
C.4 Síntesis de los 3-feniltio-4-halo-1 <i>H</i> -indoles 43	288
C.5 Síntesis de 1 <i>H</i> -indoles funcionalizados en la posición 4.....	291
2. REACCIONES DE <i>orto</i> -ZINCACIÓN EN DERIVADOS DE 3-BROMOANISOLES. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE BENZO[<i>b</i>]FURANOS ALCOXI-FUNCIONALIZADOS.....	299
A Síntesis de alcoxí y dialcoxibenzo[<i>b</i>]furanos a partir de derivados de 2,3-dihalofenoles.....	299
A.1 Preparación de 3-bromo-2-yodoanisoles.....	299
A.2 Procedimiento general para la preparación de los <i>o</i> -alquilhaloarenos 50 y 51	300
A.3 Procedimiento general para la preparación de los alcoxibenzo[<i>b</i>]furanos 52–55	306
A.4 Transformaciones sintéticas de los metoxibenzo[<i>b</i>]furanos.....	311
B Intentos de síntesis de 4-halobenzo[<i>b</i>]furanos 3-funcionalizados.....	312
B.1 Preparación de los 1-halo-3-metoxi-2-vinilbencenos 60	312
3. REACCIONES DE <i>orto</i> -METALACIÓN COMBINADAS CON ACOPLAMIENTOS CATALIZADOS POR PALADIO. SÍNTESIS DE BENZO[<i>b</i>]TIOFENOS REGIOSELECTIVAMENTE FUNCIONALIZADOS.....	314
A Síntesis de benzo[<i>b</i>]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados.....	314
A.1 Preparación de los <i>N,N</i> -dietilcarbamatos de <i>O</i> -3-halo-2-sulfanilfenilo 61	314
A.2 Síntesis de los <i>N,N</i> -dietilcarbamatos de <i>O</i> -3-alquil-2-(metiltio)fenilo 62	317
A.3 Síntesis de los benzo[<i>b</i>]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados 2,3-disustituidos 63–66	320
A.4 Síntesis de los 7-hidroxibenzo[<i>b</i>]tiofenos 2,3-disustituidos 67 y del 7-hidroxi-2-pentil-3-yodobenzo[<i>b</i>]selenofeno 72	329

A.5	Síntesis de los 3-halobenzo[<i>b</i>]selenofenos 7-oxígeno-funcionalizados 2-sustituidos 70 y 71	330
A.6	Aplicaciones sintéticas de los 7-(<i>N,N</i> -dietilcarbamoiloxi)-3-halobenzo[<i>b</i>]tiofenos 63 y 64	333
B	Síntesis de benzo[<i>b</i>]tiofenos a partir de <i>o</i> -alquinilbromobencenos.....	337
B.1	Preparación de los derivados de 2-alquinil-3-bromofenoles 51, 78 y 82	337
B.2	Procedimiento general para la síntesis de los tioacetatos de <i>S</i> -2-alquinilfenilo 83	342
B.3	Síntesis de los benzo[<i>b</i>]tiofenos 80a, 81, 84 y 85 mediante acoplamientos C–S catalizados por complejos de paladio.....	344
B.4	Procedimiento general para la síntesis de los benzo[<i>b</i>]tiofenos 3-funcionalizados 88	351

INTRODUCCIÓN

“Quiero compartir con ustedes el secreto que me ha llevado a alcanzar todas mis metas: mi fuerza reside únicamente en mi tenacidad”. Louis Pasteur

La preparación de compuestos heterocíclicos funcionalizados presenta un especial atractivo dentro de la Síntesis Orgánica debido a las interesantes propiedades que manifiestan este tipo de compuestos. Muchos de estos heterociclos presentan actividad biológica y/o farmacológica lo que ha contribuido, por ejemplo, al desarrollo de nuevos fármacos. Además, algunos de ellos muestran propiedades adecuadas para la preparación de materiales con interés desde el punto de vista electrónico y óptico.

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha estado involucrado en el desarrollo de metodologías adecuadas para la síntesis de compuestos heterocíclicos funcionalizados.^α

Uno de los retos en Síntesis Orgánica es la introducción de distintos sustituyentes en una posición determinada de un anillo aromático. En este contexto, las reacciones de *orto*-metalación dirigida han sido ampliamente empleadas como un método eficiente para la funcionalización regioselectiva de compuestos aromáticos. Estas reacciones permiten la obtención de compuestos organometálicos por desprotonación de derivados aromáticos sustituidos. Tradicionalmente se han utilizado bases fuertes como alquil-litio o dialquilamidos de litio para llevar a cabo este proceso de desprotonación aunque, más recientemente, también han empezado a surgir otros compuestos más suaves basados en la combinación de más de un centro metálico. Las reacciones de *orto*-metalación constituyen un método alternativo a la sustitución electrofílica aromática clásica, permitiendo la funcionalización de una posición concreta del anillo aromático y evitando así la obtención de distintos regioisómeros.

Por otro lado, las reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos de metales de transición, fundamentalmente por paladio, son posiblemente uno de los procedimientos más empleados en Síntesis Orgánica para la construcción de nuevos enlaces C–C ó C–heteroátomo. De esta forma, estos acoplamientos permiten la elaboración de moléculas con un alto grado de funcionalización a partir de reactivos sencillos.

Con estas premisas, nos planteamos como objetivo de este trabajo de investigación el desarrollo de rutas sintéticas sencillas y eficaces con el fin de preparar distintas familias

^α a) J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz, C. Marcos, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5397. b) R. Sanz, M. P. Castroviejo, Y. Fernández, F. J. Fañanás, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6548. c) R. Sanz, D. Miguel, A. Martínez, A. Pérez, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4024. d) R. Sanz, Y. Fernández, M. P. Castroviejo, A. Pérez, F. J. Fañanás, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6291. e) R. Sanz, J. Escribano, M. R. Pedrosa, R. Aguado, F. J. Arnáiz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 713. f) R. Sanz, D. Miguel, F. Rodríguez, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7354.

de heterociclos funcionalizados de forma regioselectiva. Para ello se ha empleado, fundamentalmente, la combinación de la estrategia de *orto*-metalación con diferentes reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos de paladio.

Este trabajo se ha centrado en la síntesis de tres tipos de heterociclos benzofusionados de gran interés: indoles, benzo[*b*]furanos y benzo[*b*]tiofenos.

Los resultados recogidos en la presente memoria se han organizado en tres capítulos, cada uno de los cuales se centra en la preparación de un tipo de estos heterociclos. En primer lugar se describe la síntesis de indoles 4-funcionalizados a partir de derivados de 2,3-dihaloanilinas. Para ello también se ha desarrollado una estrategia sintética adecuada para la preparación de estas anilinas. En el segundo Capítulo se han preparado los heterociclos análogos de oxígeno. Concretamente se puso a punto la síntesis de benzo[*b*]furanos alcoxi- y dialcoxi-funcionalizados. Finalmente, el último Capítulo se centra en los heterociclos análogos de azufre, los benzo[*b*]tiofenos. Se han desarrollado metodologías para la preparación de distintos benzo[*b*]tiofenos oxígeno-funcionalizados de forma regioselectiva.

Previamente a la exposición de estos resultados se procederá a realizar una breve revisión bibliográfica de los principales tipos de reacciones involucradas en este trabajo: reacciones de *orto*-metalación y acoplamientos catalizados por paladio.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS GENERALES

*“Nuestro conocimiento es una pequeña isla en el enorme
océano del desconocimiento”. Isaac Basgevis Singer”*

En este apartado de “Antecedentes Bibliográficos” se van a tratar los principales aspectos generales relacionados con el trabajo de investigación realizado:

- Inicialmente se describirán las reacciones de *orto*-metalación dirigida. Se comenzará explicando brevemente en qué consisten las reacciones de *orto*-litiación, así como los principales grupos directores de las mismas, y se continuará con una exposición de otros tipos de reacciones de *orto*-metalación, descritas más recientemente en la literatura, centrándonos en las reacciones de *orto*-zincación.

- En un segundo apartado se comentarán algunos de los acoplamientos catalizados por complejos de paladio, de gran utilidad en síntesis orgánica, y que han sido empleados a lo largo del presente trabajo.

A REACCIONES DE *orto*-METALACIÓN DIRIGIDA

Las reacciones de *orto*-metalación son aquellas que resultan de la desprotonación de compuestos aromáticos sustituidos mediante la utilización de un compuesto organometálico.¹ Desde el trabajo pionero de Gilman y Wittig, las reacciones de *orto*-metalación dirigida han sido ampliamente utilizadas como un método eficiente para la funcionalización regioselectiva de compuestos aromáticos² y constituyen una ruta alternativa a la sustitución electrofílica aromática clásica. Estas reacciones están favorecidas por la presencia de grupos funcionales denominados grupos directores. Los reactivos que han sido empleados tradicionalmente para llevar a cabo este proceso de desprotonación son bases fuertes tales como alquilitios o dialquilamidos de litio. Sin embargo, su aplicación a la preparación de moléculas orgánicas complejas ha estado generalmente limitada debido a que presentan una baja tolerancia hacia ciertos grupos funcionales, como por ejemplo ésteres o nitrilos,³ y a las bajas temperaturas requeridas normalmente para llevar a cabo dichas reacciones. Por ello, en los últimos años han empezado a emerger una nueva clase de

¹ a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon Press: Amsterdam, 2002; Cap. 2; p. 9. b) C. G. Hartung, V. Snieckus, en *Modern Arene Chemistry*; D. Astruc, Ed.; Wiley-VCH: New York, 2002; p. 330. c) T. Macklin, V. Snieckus, en *Handbook of C-H Transformations*; G. Dyker, Ed.; Wiley-VCH: New York, 2005; p. 106. d) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.

² a) H. W. Gschwend, H. R. Rodríguez, *Org. React.* **1979**, *26*, 1. b) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306. c) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.

³ C. J. Upton, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1094.

agentes de metalación denominados complejos “ato”, formados por diferentes ligandos (variables en naturaleza y número) y dos centros metálicos: el primer centro metálico suele ser un átomo de magnesio, zinc o aluminio y el segundo un metal alcalino como litio o sodio. Así, se ha empezado a desarrollar una química basada en la utilización de estos complejos heterometálicos, los cuales presentan alta quimioselectividad en las reacciones de *orto*-metalación dirigida de compuestos aromáticos en condiciones suaves. Los complejos “ato” son bases de gran versatilidad que exhiben una química sinérgica que no puede ser explicada por complejos homometálicos de magnesio, zinc o aluminio.⁴

A.1 Reacciones de *orto*-litiación

En los años 1939-1940 Gilman y Wittig⁵ introdujeron el término “*orto*-litiación” al descubrir de forma independiente que el anisol era desprotonado en posición *orto* al grupo metoxilo por tratamiento con *n*-BuLi.

La reacción de benceno con *n*-BuLi en hexano es termodinámicamente favorable, sin embargo, resulta ser cinéticamente lenta debido al estado de agregación hexámerico que presenta el *n*-BuLi en disolución.⁶ Para conseguir la ruptura de los agregados de *n*-BuLi es necesario adicionar *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA) o THF que actúan como agentes coordinantes externos aumentando la reactividad del *n*-BuLi y favoreciendo así la litiación (Esquema I).⁷

Esquema I

Cuando el compuesto aromático presenta como sustituyentes heteroátomos o grupos funcionales capaces de interactuar con el reactivo organolítico, la metalación se ve favorecida en posición *orto*- al sustituyente. Estos grupos funcionales se denominan

⁴ a) R. E. Mulvey, *Organometallics* **2006**, 25, 1060. b) R. E. Mulvey, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 743. c) D. R. Armstrong, L. Balloch, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'hara, S. D. Robertson, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1234.

⁵ a) H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 109. b) G. Wittig, G. Fuhrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, 73, 1197.

⁶ H. L. Lewis, T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4664.

⁷ M. D. Rausch, D. J. Ciappenelli, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 10, 127.

grupos directores y permiten introducir sustituyentes de forma regioselectiva en anillos aromáticos. Se pueden distinguir tres tipos de sustituyentes activantes:

- Sustituyentes que proporcionan un punto de coordinación al alquil-litio, favoreciendo la aproximación del compuesto organolítico al protón en *orto* al sustituyente y facilitando, así, la desprotonación de esta posición.
- Sustituyentes que presentan un efecto inductivo electrón atractor, aumentando la acidez de los hidrógenos en posición *orto*.
- Sustituyentes que ejercen simultáneamente ambos efectos.

a) Influencia coordinativa

La reacción de *N,N*-dimetilbencilamina con *n*-BuLi es un ejemplo de este tipo de influencia.⁸ La *N,N*-dimetilbencilamina, con protones no más ácidos que el benceno, es desprotonada más rápidamente que éste y de manera regioselectiva en la posición 2, la más cercana al grupo director. El mecanismo de *orto*-litiación se considera que funciona proporcionando al alquil-litio un punto de coordinación, incrementando de este modo la reactividad específicamente en las proximidades del sitio de coordinación del sustrato y dirigiendo así la desprotonación (Esquema II).

Esquema II

b) Influencia inductiva

Cuando la coordinación al heteroátomo resulta ser electrónica o geométricamente imposible, el incremento de la acidez de los protones en *orto*- al grupo director por el efecto electrón atractor que éste ejerce puede ser causa suficiente para conducir a una reacción de *orto*-litiación regioespecífica. Por ejemplo, el fluorobenceno experimenta *orto*-litiación reaccionando con *n*-BuLi en THF a temperaturas inferiores a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema III).⁹

⁸ F. N. Jones, M. F. Zinn, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 663.

⁹ H. Gilman, T. S. Soddy, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1715.

Esquema III

c) *Influencia coordinativa e inductiva*

Los sustituyentes con mayor capacidad para dirigir la litiación en posición *orto* suelen presentar una combinación de ambos efectos: influencia coordinativa e inductiva. Este tipo de sustituyentes tienen una mezcla de propiedades básicas, necesarias para la buena coordinación al litio, y de propiedades ácidas, requeridas para una desprotonación rápida y eficiente. Dentro de estos sustituyentes estarían, por ejemplo, el grupo carbamato o las sulfonamidas (Esquema IV).¹⁰

Esquema IV

Se puede concluir que la reacción de *orto*-litiación tiene lugar en dos etapas: coordinación del agregado (RLi)_n al heteroátomo del grupo director y desprotonación en la posición *orto*- a dicho grupo director. La regioselectividad y la velocidad de la reacción de litiación vienen controladas por la coordinación entre el organolítico y el heteroátomo, y por la acidez del protón a abstraer. Los mejores grupos directores se coordinan de forma eficaz al átomo de litio y aumentan la acidez del protón en *orto*- favoreciendo su abstracción.

A.1.1 Clases de grupos directores

En 1990 Snieckus^{2c} dividió los grupos directores más comunes para llevar a cabo una reacción de *orto*-litiación en diferentes clases, de acuerdo a su habilidad para dirigir la metalación y a sus aplicaciones en síntesis. Así los grupos directores se pueden clasificar según la secuencia mostrada en el Esquema V, donde se especifican las condiciones

¹⁰ a) B. Chauder, L. Green, V. Snieckus, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 8, 1521. b) J. Blanchet, T. Macklin, P. Ang, C. Metallinos, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3199.

requeridas por cada grupo funcional para llevar a cabo una reacción de *orto*-litiación (Esquema V).^{1a}

Dada la gran variedad de grupos directores nos centraremos en los más importantes de cada clase, destacando los empleados en el presente trabajo.

○ Clase N+O

Comprende ácidos carboxílicos y funciones carbonadas que contienen nitrógeno y oxígeno, como amidas secundarias y terciarias,¹¹ carbamatos^{2c} y oxazolinas.¹² Son los grupos más eficaces para dirigir la *orto*-litiación debido a su naturaleza anfótera: todos ellos contienen un heteroátomo básico, que favorece la coordinación al reactivo organolítico, y

¹¹ P. Beak, A. Tse, J. Hawkins, C. W. Chen, S. Mills, *Tetrahedron* **1983**, 39, 1983.

¹² T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2297.

muchos son grupos electrón atractores que incrementan la acidez de los protones del anillo. Por otro lado, son grupos funcionales susceptibles de posteriores transformaciones, lo que favorece sus posibilidades sintéticas. Sin embargo, como inconveniente, presentan un grupo tipo carbonilo que puede verse afectado por el reactivo organolítico.

Dentro de esta clase se encuentra el grupo funcional empleado para dirigir las reacciones de *orto*-litiación llevadas a cabo en el presente trabajo: los *O*-carbamatos. Snieckus y Sibi fueron los primeros en describir la reacción de *orto*-metalación dirigida en *O*-carbamatos de arilo.¹³ Los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo son los compuestos que con más facilidad experimentan una reacción de *o*-litiación dentro de esta clase. Sin embargo son difíciles de hidrolizar requiriéndose condiciones básicas enérgicas,¹³ aunque en ocasiones la cercanía de un grupo funcional puede facilitar la hidrólisis. Alternativamente, también es posible llevar a cabo su reducción empleando LiAlH₄ (Esquema VI).¹⁴

Esquema VI

○ Clase S+O

Las sulfonas y sulfonamidas presentan una fuerte capacidad directora¹⁵ y no sufren ataque electrofílico al azufre, aunque son menos utilizadas debido a que sus aplicaciones sintéticas son más limitadas. Los *t*-butilsulfóxidos de arilo son también buenos grupos directores (Esquema VII),¹⁶ aunque los diarilsulfóxidos con menor impedimento estérico son susceptibles del ataque por parte del organolítico al átomo de azufre.¹⁷

¹³ M. P. Sibi, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1935.

¹⁴ R.-J. De Lang, M. J. C. M. van Hooijdonk, L. Brandsma, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2953.

¹⁵ a) J. Clayden, M. Julia, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1682. b) J. Clayden, J. J. A. Cooney, M. Julia, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 7.

¹⁶ C. Quesnelle, T. Ihama, T. Aubert, H. Perrier, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2625.

¹⁷ J. P. Lockard, C. W. Schroeck, C. R. Johnson, *Synthesis* **1973**, 485.

Esquema VII

○ Clase N y clase O

Menos importantes con respecto a su capacidad directora pero con un alto valor sintético son los grupos que sólo contienen oxígeno (éteres, acetales, carboxilatos,...), que pertenecen a la *clase O*, y aquellos que sólo contienen nitrógeno (aminas, iminas, nitrilos,...), que pertenecen a la *clase N*. Los compuestos con estos grupos experimentan la reacción de litiación más lentamente y a temperaturas más elevadas, pero en muchos casos presentan la ventaja de que no pueden ser atacados por los reactivos organolíticos.

En la *clase N* los grupos que mejor dirigen la reacción de *orto*-litiación son aquellos que pueden utilizar el par de electrones solitario para coordinarse al reactivo organolítico, es decir todos excepto las anilinas (Esquema VIII).¹⁸

Esquema VIII

Dentro de la *clase O*, los mejores grupos directores son los que presentan el átomo de oxígeno unido al anillo aromático, acidificando así los protones que se encuentran próximos a él. También son buenos grupos directores los que contienen un segundo átomo de oxígeno (por ejemplo, los acetales) para coordinarse al átomo de litio (Esquema IX).¹⁹

¹⁸ R. E. Ludt, C. R. Hanser, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1607.

¹⁹ E. Marzi, M. Schlosser, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3393.

Esquema IX

○ Clase X

Los halógenos dirigen únicamente por efecto inductivo incrementando la acidez de los protones a abstraer.

El flúor es mejor grupo director que el cloro y éste, a su vez, mejor que el bromo. Por lo tanto, la desprotonación del fluorobenceno⁹ (Esquema III) es más fácil que la del clorobenceno. La reacción de litiación del clorobenceno²⁰ a $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ es lenta y no se puede completar, sin embargo, el empleo de temperaturas superiores conduce a la formación de bencino.^{2a}

Un factor limitante en el empleo de haluros arílicos *orto*-litiados es su facilidad para generar bencinos. Además, bromuros y yoduros de arilo experimentan preferentemente intercambio halógeno-metal a la desprotonación cuando se enfrentan a reactivos organolíticos. Como consecuencia, las condiciones deben de ser cuidadosamente controladas para evitar reacciones laterales y utilizar preferentemente bases como LDA ó LiTMP,^{20,21} y no compuestos organolíticos.

Como hemos descrito anteriormente, cuando un compuesto aromático que contiene un grupo director experimenta una reacción de metalación, ésta ocurre con preferencia en la posición *orto* a dicho grupo. En el caso de que el mismo compuesto aromático presente más de un grupo director pueden ocurrir diferentes situaciones:

- Los dos sustituyentes dirigen la reacción de *orto*-metalación en la misma posición (efecto cooperativo) (Esquema X).²²

²⁰ a) M. Iwao, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3622. b) F. Mongin, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1559.

²¹ a) F. Mongin, O. Desponds, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2767. b) F. Mongin, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6551. c) R. J. Mattson, C. P. Sloan, C. C. Lockhart, J. D. Catt, Q. Gao, S. Huang, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8004. d) M. Dabrowski, J. Kubicka, S. Lulinski, J. Serwatowski, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4175.

²² P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 34.

Esquema X

- Los dos sustituyentes del compuesto aromático favorecen la *orto*-metalación en distintas posiciones. En este caso la desprotonación tendrá lugar en la posición que esté favorecida por el mejor grupo director. Un ejemplo de este tipo de situación ocurre en la metalación del *N,N*-dietilcarbamato de 4-metoxifenilo con *s*-BuLi donde la desprotonación tiene lugar en la posición *orto* al grupo carbamato (Esquema XI).¹³

Esquema XI

A.1.2 Reacciones de metalación dirigida en carbamatos de *O*-arilo

A continuación se comentarán con más detalle las reacciones de metalación en las que participan carbamatos de *O*-arilo, por ser éste el grupo director que ha sido empleado en el presente trabajo, y se describirá su utilidad en síntesis orgánica.

a) Reacciones de *orto*-metalación

Como se ha comentado anteriormente, los *O*-carbamatos son excelentes grupos directores para la preparación de compuestos aromáticos que presentan un sustituyente en la posición *orto* del anillo arílico. Así, el tratamiento de distintos carbamatos de *O*-arilo con un reactivo organolítico, tal como *s*-BuLi en presencia de TMEDA, seguido de la reacción con un electrófilo^{2c} permite la introducción de una gran variedad de sustituyentes en el anillo aromático (Esquema XII), como por ejemplo:

- Halógenos: I, Br ó Cl por reacción con yodo, 1,2-dibromoetano o percloroetano, respectivamente.
- Grupos alquilo tales como metilo por reacción con agentes alquilantes.
- Grupos hidroxialquilo o carbamoilo por reacción con electrófilos carbonados: aldehídos, cetonas o cloruros de carbamoilo, respectivamente.
- Grupos trimetilsililo por reacción con cloruro de trimetilsililo.

Además, la presencia de sustituyentes en el anillo arílico tales como grupos metilo, metoxilo, aminas terciarias o cloro son compatibles con las fuertes condiciones básicas requeridas en la reacción de *orto*-litiación.

Esquema XII

b) Procesos de orto-metalación iterativos.

Los procesos de *orto*-metalación dirigida de forma iterativa, aunque no han sido estudiados exhaustivamente, muestran un gran potencial para acceder de forma rápida a diversos compuestos aromáticos polisustituídos. Este concepto implica la introducción secuencial de electrófilos que a su vez sirven de grupos *orto*-directores para la siguiente metalación. Las reacciones de *orto*-litiación tienen lugar de forma sucesiva en las distintas posiciones alrededor del anillo. Un ejemplo de este tipo de procesos se muestra en el Esquema XIII. Así, la secuencia de metalación / sililación y metalación / carbamoilación conduce a un derivado trisustituído. Éste experimenta una segunda reacción de metalación / carbamoilación para generar el derivado tetrasustituído que se muestra en el Esquema XIII.^{2c}

Esquema XIII

c) *Reagrupamiento aniónico de orto-Fries*

Los *N,N*-dimetilcarbamatos de *O*-arilo son inestables una vez litiados, sufriendo rápidamente un reagrupamiento de tipo *orto*-Fries, mediante un mecanismo de transferencia de un grupo carbamoilo.^{2c} En el caso de los *N,N*-dietilcarbamatos es posible controlar este reagrupamiento ya que el carbamato *orto*-litiado es estable a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, aunque al subir la temperatura también experimenta la transferencia del grupo carbamoilo para generar una 2-hidroxiamida (Esquema XIV).¹³

Esquema XIV

El reagrupamiento de *orto*-Fries en combinación con reacciones de *orto*-litiación ha sido de utilidad para la preparación de compuestos aromáticos polisustituídos de forma regioselectiva. Los carbamatos de *O*-arilo pueden experimentar un reagrupamiento de este tipo conduciendo a una amida, la cual ofrece nuevas posibilidades de funcionalización por litiación. Este hecho se pone de manifiesto en la síntesis de la “*ocratoxina A*”.²³ Una reacción de *orto*-litiación del *N,N*-dietilcarbamato de 4-clorofenilo ha permitido introducir un grupo amido para generar el compuesto **I**, el cual tras un reagrupamiento de *orto*-Fries seguido de reacción con MeI da lugar a **II** (Esquema XV). La diamida simétrica **II** experimenta una reacción de *o*-litiación y alilación seguida de una ciclación en medio ácido,

²³ M. P. Sibi, S. Chattopadhyay, J. W. Dakwardt, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6312.

al hidrolizarse los grupos amida. La desprotección del fenol conduce al intermedio de benzopiranonas que se muestra en el Esquema XV, precursor de la “ocratoxina A”.

Esquema XV

Este reagrupamiento aniónico también se ha observado en compuestos heteroaromáticos, como la piridina. Así se ha podido preparar la 3-hidroxipiridina que se muestra en el Esquema XVI con un rendimiento moderado.²⁴

Esquema XVI

²⁴ M. Tsukazaki, V. Snieckus, *Heterocycles* **1992**, 33, 533.

d) Reacciones de orto-metalación remota

En los carbamatos de *O*-arilo, cuando las posiciones *orto* están bloqueadas, el grupo director puede dirigir la litiación en otra posición diferente, lo que se conoce como litiación remota. Por ejemplo, el carbamato biarílico mostrado en el Esquema XVII experimenta por tratamiento con LDA en THF a reflujo una litiación en una posición remota, seguida de un reagrupamiento de Fries por migración del grupo carbamoilo a dicha posición. La posterior reacción de ciclación del intermedio **III** en medio ácido conduce a la lactona **IV** con un rendimiento del 70% (Esquema XVII).²⁵ Esta estrategia sintética de metalación remota–reagrupamiento de Fries–ciclación ha permitido preparar diferentes derivados de dibenzopirano y varios productos naturales.^{1d,26}

Esquema XVII

El biarilo que se muestra en el Esquema XVIII experimenta, bajo las mismas condiciones de reacción, una litiación remota y un reagrupamiento aniónico de Fries, obteniéndose la amida intermedia **V**. Esta amida dirige una reacción de litiación remota en la posición bencílica al reaccionar con el exceso de LDA. Finalmente, la ciclación del organolítico bencílico **VI** conduce al fenantreno que se muestra en el Esquema XVIII.²⁷

²⁵ C. A. James, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4080.

²⁶ a) C. A. James, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8149. b) C. A. James, A. L. Coelho, M. Gevaert, P. Forgione, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4094.

²⁷ X. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4879.

Esquema XVIII

e) Intercambio de halógenos (“Halogen Dance”)

El intercambio de halógenos (“*halogen dance*”) es un reagrupamiento en el cual un átomo de halógeno se mueve a una nueva posición del anillo aromático. Es conocido que algunos bromuros o yoduros de arilo pueden experimentar este reagrupamiento mediante tratamiento con amiduros alcalinos.

Snieckus y colaboradores han empleado la secuencia de reacción de *orto*-metalación–intercambio de halógenos–reacción con electrófilos para la obtención de piridinas trisustituidas. Así la reacción de los carbamatos de *O*-piridilo con LDA a baja temperatura seguida de la adición del electrófilo ha permitido obtener piridinas trifuncionalizadas con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema XIX).²⁸

Esquema XIX

²⁸ R. E. Miller, T. Rantanen, K. A. Ogilvie, U. Groth, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2198.

Estos mismos autores han combinado las reacciones de *orto*-metalación–intercambio de halógeno–reagrupamiento aniónico de *orto*-Fries con el objetivo de obtener los carbamatos de *O*-arilo tetrasustituidos que se muestran en el Esquema XX.²⁸

f) Combinación de reacciones de orto-metalación / acoplamiento de Suzuki

La combinación de la reacción de *orto*-metalación con el acoplamiento de Suzuki ha sido ampliamente utilizada en síntesis orgánica para la introducción de grupos arilo en la posición *orto* al grupo director.²⁹ Así, por ejemplo, se ha descrito la *orto*-litiación de *O*-carbamatos de 3,4-dihidro-2*H*-pirano por tratamiento con *t*-BuLi en THF a baja temperatura seguida de la adición de trimetilborato como electrófilo. Posteriormente, el ácido borónico obtenido experimenta un acoplamiento de Suzuki al reaccionar con un yoduro de arilo en presencia de cantidades catalíticas de PdCl₂(PPh₃)₂ y Na₂CO₃ como base (Esquema XXI).^{29b}

²⁹ a) M. J. Sharp, W. Cheng, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 43, 5093. b) J. F. Bower, D. Guillaneux, T. Nguyen, P. L. Wong, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1514. c) T. E. Hurst, T. K. Macklin, M. Becker, E. Hartmann, W. Kügel, J.-C. Parisienne-La Salle, A. S. Batsanov, T. B. Marder, V. Snieckus, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8155.

Snieckus y colaboradores han puesto a punto una secuencia de *orto*-metalación–acoplamiento de Suzuki, seguida de una reacción de metalación remota y posterior ciclación. De esta forma han preparado lactonas tetracíclicas con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema XXII).^{26b}

Esquema XXII

g) Generación de bencinos

Kobayashi descubrió que los triflatos de arilo que contienen un grupo trimetilsililo en posición *orto* son precursores de bencinos al reaccionar con una fuente de fluoruro.^{30a} Este hecho en combinación con las reacciones de *o*-metalación de carbamatos de arilo ha sido empleado por Snieckus para generar un intermedio bencínico, el cual en presencia de dienófilos permite obtener el producto resultante de la cicloadición con buenos rendimientos (Esquema XXIII).^{30b}

Esquema XXIII

³⁰ a) Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1983**, 1211. b) K. Shankaran, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2827.

A.1.3 Reacciones de metalación dirigida en carbamatos de *N*-arilo y anilidas

A continuación se describirán las reacciones de *orto*-litiación descritas en la literatura empleando carbamatos de *N*-arilo y anilidas, grupos que también han sido empleados en este trabajo de investigación.

Como se ha comentado anteriormente, las anilinas son grupos directores pobres: el par de electrones del nitrógeno es menos básico que el de las correspondientes aminas y, además, posee un débil efecto acidificante. Sin embargo, la *N,N*-dimetilanilina puede ser litiada por tratamiento con *n*-BuLi a reflujo en hexano.³¹ La mejor solución a este problema para litiar anillos aromáticos con sustituyentes amino es acilar la anilina con el fin de obtener una pivalamida o un carbamato con un grupo *t*-butoxicarbonilo (Boc). Es necesario emplear dos equivalentes del reactivo organolítico, un equivalente para desprotonar el átomo de nitrógeno y el segundo para llevar a cabo la reacción de *orto*-litiación (Esquema XXIV).³²

Esquema XXIV

Con las anilinas que contienen un grupo *N*-Boc en su estructura, las mejores condiciones para llevar a cabo la litiación son 2.2 equivalentes de *t*-BuLi en éter a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema XXV).³³

Esquema XXV

³¹ a) A. P. Lepley, W. A. Khan, A. B. Giumanini, A. G. Giumanini, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2047. b) D. W. Slocum, G. Bock, C. A. Jennings, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3443.

³² W. Fuhrer, H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1133.

³³ a) J. M. Muchowski, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4798. b) P. Stanetty, H. Koller, M. Mihovilovic, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6833.

Las amidas derivadas de aminopiridinas también han sido ampliamente utilizadas para dirigir la litiación. La reacción de metalación resulta más efectiva cuando se emplea *n*-BuLi en ausencia de TMEDA (Esquema XXVI).³⁴

Esquema XXVI

Barker y colaboradores han llevado a cabo la funcionalización en posición 2 de *N*-Boc pirrolidinas empleando *s*-BuLi a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF (Esquema XXVII).³⁵

Esquema XXVII

La *orto*-litiación de *N*-Boc anilinas con un átomo de halógeno en posición 3, como flúor o cloro, ha sido empleada para la construcción de benzoxazoles. El grupo *N*-Boc dirige la litiación a la posición *orto* del anillo generándose, tras la eliminación del haluro de litio, un intermedio bencínico que cicla y puede reaccionar con un electrófilo (Esquema XXVIII).³⁶

Esquema XXVIII

³⁴ G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epszajn, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, 52, 187.

³⁵ G. Barker, P. O'Brien, K. R. Campos, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4176.

³⁶ D. R. Reavill, S. K. Richardson, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1423.

De un modo análogo, la *orto*-litiación de tioanilidas se ha utilizado para la construcción de anillos de benzotiazol vía formación de bencinos (Esquema XXIX).³⁷

Esquema XXIX

Por otro lado, McKittrick y colaboradores han descrito la *orto*-metalación de la 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-fluorofenil)acetamida empleando *t*-BuLi en presencia de TMEDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La combinación del átomo de flúor (electrón atractor) y del grupo trifluoroacetamida permite la litiación a baja temperatura, evitándose la formación de bencino. La posterior reacción de la especie *orto*-litiada con bromo o dimetilsulfuro conduce a las 3-fluorotrifluoroacetanilidas 2-sustituídas (Esquema XXX).³⁸

Esquema XXX

A.2 Reacciones de *orto*-zincación

En los últimos años se han desarrollado nuevos procedimientos sintéticos para la desprotonación de compuestos aromáticos y heteroaromáticos utilizando zincatos de metales alcalinos. Estos agentes metalantes han permitido llevar a cabo la metalación *orto*-dirigida de diferentes sustratos aromáticos funcionalizados.³⁹

³⁷ P. Stanetty, B. Krumpak, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5130.

³⁸ B. McKittrick, A. Failli, R. J. Steffan, R. M. Soll, P. Hughes, J. Schmid, A. A. Asselin, C. C. Shaw, R. Noureldin, G. Gavin, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 2151.

³⁹ a) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 3802. b) E. Hevia, *An. Quím.* **2011**, 107, 335.

Kondo y colaboradores describieron por primera vez la desprotonación de compuestos arílicos utilizando di-*t*-butil(tetrametilpiperiduro)zincato de litio. Esta base permite llevar a cabo reacciones de *orto*-metalación con gran quimioselectividad y ha sido empleada en la funcionalización de distintas series de arenos. Por ejemplo, benzoatos de alquilo, *N,N*-diisopropilbenzamidias y benzonitrilo han sido metalados con este TMP-zincato a temperatura ambiente y, tras la adición de yodo, han dado lugar a los correspondientes 2-yodo derivados (Esquema XXXI).⁴⁰

Esquema XXXI

El *t*-Bu₂Zn(TMP)Li necesario para estas reacciones se prepara por adición de di-*t*-butilzinc a una disolución del amiduro de litio de la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (LiTMP) en THF a baja temperatura (Esquema XXXII).⁴⁰

Esquema XXXII

Además, estos mismos autores observaron que el tratamiento de alquilbenzoatos con LiTMP, seguida de la adición de *t*-Bu₂Zn, no conducía a la formación de los mismos arilzincatos, lo que pone de manifiesto la formación previa del complejo de *t*-Bu₂Zn(TMP)Li al paso de zincación. También comprobaron que si se elimina el metal alcalino, el *t*-Bu₂Zn es incapaz de producir la reacción de zincación de amidias aromáticas terciarias, lo que demuestra la actividad sinérgica de ambos metales.

⁴⁰ Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539.

También se ha investigado la *orto*-zincación de varios bromobencenos 3-sustituidos variando la naturaleza de los TMP-zincatos. Cuando los bromobencenos funcionalizados en posición *meta* con grupos tales como: OMe, Cl, F, CN ó CONi-Pr₂ se trataron con *t*-Bu₂Zn(TMP)Li, la reacción de metalación tuvo lugar quimio y regioselectivamente en la posición 2, como puso de manifiesto el aislamiento de los correspondientes productos yodados.⁴¹ Sin embargo, cuando se sustituyó el *t*-Bu₂Zn(TMP)Li por su análogo con ligandos metilo, el Me₂Zn(TMP)Li, al llevar a cabo la desprotonación de los bromobencenos 3-sustituidos fue imposible evitar la formación de bencinos. Y así, incrementando la temperatura de la mezcla de reacción en presencia de un isobenzofurano, se aislaron los correspondientes aductos de Diels Alder (Esquema XXXIII).⁴¹

Esquema XXXIII

Por otro lado, se ha observado que al tratar la 2- y la 3-bromopiridina con complejos de estructura *t*-Bu₂Zn(R)Li la regioselectividad de la metalación dependía de la naturaleza del resto R y de las condiciones de reacción (temperatura y disolvente). Se utilizaron dos complejos *ato*, el *t*-Bu₂Zn(TMP)Li y el *t*-Bu₂Zn(*i*-Pr₂N)Li, obteniéndose los resultados que se muestran en el Esquema XXXIV.⁴²

⁴¹ M. Uchiyama, T. Miyoshi, Y. Kajihara, T. Sakamoto, Y. Otani, T. Ohwada, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8514.

⁴² T. Imahori, M. Uchiyama, T. Sakamoto, Y. Kondo, *Chem. Commun.* **2001**, 2450.

Esquema XXXIV

También se ha descrito la desprotonación de benzoxazol, benzotiazol, benzo[*b*]tiofeno, benzo[*b*]furano y el *N*-Boc-indol, empleando una mezcla “in situ” de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ y LiTMP en THF a temperatura ambiente.⁴³ La posterior reacción con yodo permitió preparar los derivados yodo funcionalizados de forma regioselectiva (Esquema XXXV).^{43a}

Esquema XXXV

En los últimos años se han realizado un gran número de estudios con el objetivo de conocer el mecanismo por el que transcurren las reacciones de *orto*-metalación dirigida que emplean como agentes metalantes complejos *ato* heterometálicos.^{39b,44}

⁴³ a) J.-M. L'Helgoual'ch, A. Seggio, F. Chevallier, M. Yonehara, E. Jeanneau, M. Uchiyama, F. Mongin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 177. b) F. Mongin y col. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13284.

⁴⁴ a) W. Clegg, S. H. Dale, A. M. Drummond, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7434. b) W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2370. c) D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3775. d) W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6548. e) M. Uchiyama, Y. Matsumoto, S. Usui, Y. Hashimoto, K. Morokuma, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 926. f) Y. Kondo, J. V. Morey, J. C. Morgan, H. Naka, D. Nobuto, P. R. Raithby, M. Uchiyama, A. E. H. Wheatley, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12734.

Estos compuestos heterometálicos que combinan dos centros metálicos: un metal alcalino (normalmente Li, Na, ó K) y un átomo de Zn ó Al permiten efectuar con éxito reacciones que no pueden ser reproducidas por los correspondientes compuestos homometálicos de metales alcalinos, de zinc o aluminio (efecto sinérgico). El $t\text{-Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$ en THF como disolvente forma un complejo en el que ambos metales se encuentran conectados a través de un ligando amiduro TMP (Esquema XXXVI).

El mecanismo de estas reacciones se considera más complejo que el de las *orto*-litiaciones y se cree que el efecto CIPE⁴⁵ (Complex-Induced Proximity Effect) juega un papel muy importante. Este mecanismo ha sido estudiado empleando diferentes técnicas (resonancia magnética nuclear, espectrofotometría de infrarrojo con transformada de Fourier, difracción de rayos X) y por numerosos estudios teóricos (basados en cálculos DFT). Se cree que la reacción tiene lugar mediante la formación de un aducto inicial entre el complejo *ato* y el compuesto aromático, seguida de la formación del compuesto aromático metalado por desprotonación (Esquema XXXVI).

En los complejos *ato* formados por distintos tipos de ligandos, como por ejemplo el $t\text{-Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$, se ha observado que tanto el ligando alquilo como el ligando amido pueden actuar como base. Una de las primeras moléculas para la cual se investigó sus reacciones de desprotonación empleando el complejo $t\text{-Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$ fue el anisol.^{39,44a} Experimentalmente se observa que **I** (caractizado por rayos X) ha actuado como una base de tipo alquilo, donde el grupo *t*-butilo puente entre los dos metales es sustituido en el producto final por el correspondiente areno desprotonado (Esquema XXXVI).

Esquema XXXVI

⁴⁵ a) P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. b) W. Bauer, P. V. R. Scheler, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191. c) D. R. Anderson, N. C. Faibish, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7553.

A.3 Otras reacciones de *orto*-metalación

A.3.1 Reacciones de *orto*-aluminación

Los primeros autores en estudiar las reacciones de *orto*-aluminación fueron Uchiyama y colaboradores en 2004. Describieron la funcionalización regio y quimioselectiva de una serie de arenos empleando como agente metalante el complejo heteroléptico triisobutil(tetrametilpiperiduro)aluminato de litio.⁴⁶ Este complejo se prepara por adición de triisobutilaluminio a una disolución de LiTMP en THF (Esquema XXXVII).

Esquema XXXVII

Este agente *orto*-metalante permite desprotonar una gran variedad de compuestos aromáticos. Es compatible tanto con grupos electrón dadores, metoxilo; como con grupos electrón atractores, ciano o amido (Esquema XXXVIII).

Esquema XXXVIII

Estos mismos autores también han descrito la *orto*-aluminación regioselectiva de compuestos heteroaromáticos tales como piridinas, indoles, benzofuranos y benzoxazoles por tratamiento con *i*-Bu₃Al(TMP)Li (Esquema XXXIX).⁴⁷

⁴⁶ M. Uchiyama, H. Naka, Y. Matsumoto, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10526.

⁴⁷ H. Naka, M. Uchiyama, Y. Matsumoto, A. E. H. Wheatley, M. McPartlin, J. V. Morey, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1921.

Esquema XXXIX

La desprotonación del anillo arílico por parte del aluminato tiene lugar sin producirse la adición nucleófila a los grupos carbonilo o ciano. Además, tampoco tiene lugar el intercambio halógeno-metal en compuestos que presentan átomos de yodo adicionales. Esta quimioselectividad es considerada como única de estos aluminatos debido a que ni las bases metálicas (tales como alquil litio o reactivos de Grignard) ni incluso los TMP-zincatos pueden coexistir con yoduros de arilo. Así el *p*-yodoanisol o el *p*-yodobenzonitrilo se pueden *orto*-metalar sin que se produzca la reacción de intercambio halógeno-metal (Esquema XL).^{39a,46}

Esquema XL

En las reacciones de aluminación, la generación de bencinos se puede favorecer o evitar controlando la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción. Así, el intermedio arilaluminato que se genera al desprotonarse el compuesto aromático puede reaccionar con un electrófilo, si la reacción transcurre a baja temperatura. Sin embargo, si la reacción se deja evolucionar hasta temperatura ambiente se forma el correspondiente bencino, el cual reacciona con dienos tales como 1,3-difenilisobenzofurano para dar el correspondiente aducto de Diels-Alder con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema XLI).⁴⁶

Esquema XLI

A.3.2 Reacciones de *orto*-magnesiación

El primer uso de un magnesiato como agente metalante para desprotonar compuestos aromáticos fue descrito en 1992. Castaldi y Borsotti⁴⁸ describieron la metalación de sustratos activados, tales como derivados de trifluorometilbenceno que contenían un segundo grupo (*N,N*-dimetilamino, metoxilo o trifluorometilo) en el C-3, empleando tributilmagnesio de litio (Esquema XLII).

Esquema XLII

Tradicionalmente, las bases de magnesio han sido poco empleadas como agentes metalantes en reacciones de *orto*-metalación debido a su baja solubilidad y basicidad. Sin embargo, en los últimos años Knochel y colaboradores han estudiado amidas de magnesio complejadas con cloruro de litio del tipo $\text{R}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ ⁴⁹ y $(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$,⁵⁰ que han demostrado ser buenos agentes *orto*-metalantes de compuestos aromáticos y heteroaromáticos. Así, la reacción de $(\text{TMP})\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$ con isoquinolina, 2,6-dicloropiridina, furano, tiofeno, benzotiofeno, tiazol o benzotiazol a temperatura ambiente, y su posterior reacción con distintos electrófilos permitió la funcionalización de estos heterociclos con buenos rendimientos. También se demostró que los complejos *ato* de magnesio toleraban la presencia de grupos como éster, nitrilo o carbonilo en el compuesto aromático (Esquema XLIII).^{49b}

Esquema XLIII

⁴⁸ G. Castaldi, G. Borsotti. Eur. Patent 491326A2, 1992 [*Chem. Abstr.* **1992**, 117, 150667].

⁴⁹ a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 2958. b) W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5673. c) G. Monzon, P. Knochel, *Synlett* **2010**, 304. d) S. H. Wunderlich, C. J. Rohbogner, A. Unsinn, P. Knochel, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 339.

⁵⁰ G. C. Clososki, C. J. Rohbogner, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7681.

A.3.3 Reacciones de *orto*-cupración

También se ha demostrado que los organoamidocupratos son agentes metalantes con utilidad en reacciones de *orto*-cupración de compuestos aromáticos y heteroaromáticos. Estos agentes metalantes toleran la presencia de grupos metoxilo, ciano, amido y halógeno durante el transcurso de la reacción. Además, los arilcupratos intermedios que se forman pueden experimentar reacciones de metilación, alilación, sililación, sin la presencia de un catalizador de paladio o cobre, a diferencia de los zincatos o aluminatos (Esquema XLIV).⁵¹

Esquema XLIV

A.3.4 Reacciones de *orto*-cadmiación

Los agentes metalantes de cadmio también son útiles para funcionalizar de forma regio y quimioselectiva compuestos aromáticos y heteroaromáticos. La principal desventaja que presenta este método es la elevada toxicidad del cadmio (Esquema XLV).⁵²

Esquema XLV

⁵¹ S. Usui, Y. Hashimoto, J. V. Morey, A. E. H. Wheatley, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15102.

⁵² a) J.-M. L'Helgoual'ch, G. Bentaved-Ababsa, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour, F. Mongin, *Chem. Commun.* **2008**, 5375. b) K. Snégaroff, J.-M. L'Helgoual'ch, G. Bentabed-Ababsa, T. T. Nguyen, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10280.

B REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C–C CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE PALADIO

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición constituyen uno de los métodos más importantes para la construcción de enlaces C–C.⁵³ A esta clase de reacciones pertenecen las de Sonogashira, Heck, Suzuki, Stille, Negishi, etc. En este apartado se van a describir brevemente los acoplamientos que han sido empleados en este trabajo.

B.1 Reacción de Sonogashira

Sonogashira describió por primera vez en 1975 el acoplamiento de alquinos terminales con yoduros de arilo, bromoalquenos y bromopiridinas en presencia de cantidades catalíticas de dicloro[bis(trifenilfosfina)]paladio (II) y yoduro de cobre (I) en dietilamina como disolvente bajo condiciones suaves de reacción (Esquema XLVI).⁵⁴

Esquema XLVI

La reacción de Sonogashira consiste en un acoplamiento $sp-sp^2$ de alquinos terminales con halogenuros o triflatos de arilo o vinilo,⁵⁵ y se ha convertido en el método más empleado para preparar arilalquinos y eninos conjugados. Ello es debido, en gran medida, a las suaves condiciones en las que se lleva a cabo, así como a la gran tolerancia que muestra hacia grupos funcionales presentes tanto en el haluro como en el alquino.

El acoplamiento en los haluros o triflatos de arilo electrónicamente pobres se produce más fácilmente que en los que presentan una elevada densidad electrónica en el anillo aromático y, además, la reacción de acoplamiento es muy sensible al impedimento estérico que presenta el haluro o triflato de partida.

⁵³ a) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 1998. b) A. De Meijere, F. Diederich, *Metal Catalyzed Cross-coupling Reactions*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, 2004.

⁵⁴ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467.

⁵⁵ a) P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2632. b) H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 834. c) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874. d) M. Pal, *Synlett* **2009**, 2896.

La mayoría de los ejemplos de esta reacción descritos en la bibliografía se basan en la utilización de un catalizador de paladio, un cocatalizador de cobre y una amina. La reacción transcurre por el mecanismo que se muestra en el Esquema XLVII. En primer lugar se reduce el complejo de paladio (II) por reacción con disolventes, aditivos y / o ligandos, para dar la especie activa de Pd (0) que entra en el ciclo catalítico. Se pueden distinguir tres pasos una vez generada la especie de Pd (0): a) adición oxidante del halogenuro de arilo o vinilo ($R-X$) al Pd (0) para generar un intermedio de 16 electrones de Pd (II); b) transmetalación de este intermedio con un acetiluro de cobre, formado por reacción del correspondiente alquino terminal y una sal de cobre en presencia de una amina y; c) isomerización *trans* / *cis* del intermedio, seguida de una eliminación reductora que conduce al producto final, regenerándose el catalizador de Pd (0) y completándose así el ciclo catalítico (Esquema XLVII).

Esquema XLVII

La generación “in situ” de acetiluros de cobre bajo las condiciones de reacción puede dar lugar al homoacoplamiento del alquino terminal (acoplamiento de Glasser). Este hecho provoca una disminución del rendimiento de la reacción, especialmente en el caso de sustratos impedidos estéricamente. La utilización de atmósfera reductora,⁵⁶ o la adición lenta del alquino⁵⁷ puede minimizar esta reacción lateral de homoacoplamiento del alquino. De la

⁵⁶ A. Elanfovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1841.

⁵⁷ S. Thorand, N. Krauser, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8551.

misma forma, se han desarrollado diferentes variantes de la reacción de Sonogashira que evitan el uso de sales de cobre como cocatalizadores.⁵⁸

Los complejos de paladio para llevar a cabo esta reacción en ausencia de sales de cobre son los mismos que los utilizados en las condiciones estándar, destacando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, entre otros. Sin embargo, se suele requerir la presencia de bases distintas, destacando el uso de fluoruro y acetato de tetrabutilamonio,^{58c} así como de otras bases tales como K_2CO_3 ,^{58b,f} pirrolidina,^{58e} o piridina. Además, algunas de estas variantes requieren la presencia de activadores,^{58a} o de distintos ligandos voluminosos, fundamentalmente fosfinas.^{58b,d,f} Li y colaboradores han descrito la reacción de Sonogashira en ausencia de cocatalizadores de cobre, aminas y disolventes. Así, el tratamiento de haluros de arilo (yoduros, bromuros y cloruros) con alquinos terminales en presencia de cantidades catalíticas de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y exceso de fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato ($\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) permite obtener arilalquinos con buenos rendimientos (Esquema XLVIII).⁵⁹

Esquema XLVIII

En los últimos años han aparecido nuevos procedimientos más beneficiosos para el medio ambiente que emplean agua⁶⁰ o líquidos iónicos como disolventes.⁶¹ También se han empleado catalizadores alternativos al paladio tales como complejos de oro (Esquema XLIX),⁶² plata,⁶³ hierro,⁶⁴ etc.

⁵⁸ a) A. Mori, J. Kawashima, T. Shimada, M. Suguro, K. Hirabayashi, Y. Nishihara, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2935. b) M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8443. c) S. Ugaonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5752. d) J. Cheng, Y. Sun, F. Wang, M. Guo, J.-H. Xu, Y. Pan, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5428. e) B. Liang, M. Dai, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 391. f) A. Komáromi, Z. Novák, *Chem. Commun.* **2008**, 4968. g) J. Mao, M. Wu, G. Xie, S. Ji, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2101. h) S. J. Shirbin, B. A. Boughton, S. C. Zammit, S. D. Zanatta, S. M. Marcuccio, C. A. Hutton, S. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2971.

⁵⁹ Y. Liang, Y.-X. Xie, J.-H. Li, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 379.

⁶⁰ a) L. Ray, S. Barman, M. M. Shaikh, P. Ghosh, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6646. b) B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3793. c) C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Green. Chem.* **2008**, 10, 563.

⁶¹ T. Fukuyama, M. Shinmen, S. Nishitani, M. Sato, I. Ryu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1691.

⁶² a) C. González-Arellano, A. Abad, A. Corma, H. García, M. Iglesias, F. Sanchez, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 1536. b) P. Li, L. Wang, M. Wang, F. You, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5946.

⁶³ P. Li, L. Wang, *Synlett* **2006**, 2261.

⁶⁴ a) M. Carril, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4862. b) X. Xie, Xu, H. Li, X. Xu, J. Yang, Y. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1263.

Esquema XLIX

El orden de reactividad de los haluros en acoplamientos con alquinos terminales resulta ser: yoduros de vinilo > triflatos de vinilo > bromuros de vinilo > yoduros de arilo > triflatos de arilo > bromuros de arilo >> cloruros de arilo. De este modo, el acoplamiento de cloruros de arilo con alquinos terminales requiere, normalmente, la presencia en el medio de reacción de distintos ligandos, tales como fosfinas voluminosas, y de otras bases tipo Cs_2CO_3 (Esquema L).⁶⁵

Esquema L

B.2 Reacción de Suzuki

La reacción de Suzuki consiste en el acoplamiento entre un compuesto orgánico de boro (ácidos borónicos, ésteres borónicos o boranos) y un haluro o triflato catalizado por un complejo de paladio.⁶⁶ También se ha descrito este tipo de acoplamiento empleando otros metales de transición como níquel,⁶⁷ cobre o hierro.⁶⁸

La reacción de Suzuki requiere normalmente el empleo de una base debido a que el enlace C–B es prácticamente covalente y, por ello, es necesaria la coordinación del átomo

⁶⁵ a) D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5993. b) C. Yi, R. Hua, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2535. c) H. Huang, H. Liu, H. Jiang, K. Chen, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6037.

⁶⁶ a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457. b) B. Witulski, J. R. Alayrac, A. Arnautu, V. Collot, S. Rault, *Synthesis* **2005**, 771. c) L. Liu, Y. Zhang, B. Xin, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3994. d) K. L. Billingsley, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 5359. e) Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, N. Miyaura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 928.

⁶⁷ a) Z.-Y. Tang, Q.-S. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3058. b) X.-H. Fan, L.-M. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2457.

⁶⁸ a) J.-H. Li, J.-L. Li, D.-P. Wang, S.-F. Pi, Y.-X. Xie, M.-B. Zhang, X.-C. Hu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4586. b) D. Bézier, C. Darcel, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1732.

de boro a una base para que tenga lugar la transferencia del resto orgánico del compuesto de boro al complejo metálico en la etapa de transmetalación (Esquema LI).⁶⁹

Esquema LI

El acoplamiento de Suzuki es uno de los métodos más empleados para la formación de enlaces C–C debido a que esta reacción tiene lugar en condiciones suaves, no se ve afectada por pequeñas cantidades de agua y tolera una amplia variedad de grupos funcionales.

B.3 Reacción de Stille

La reacción de Stille se puede definir como el acoplamiento de un organoestannano y un haluro o triflato catalizada por un complejo de paladio.⁷⁰ Este método es considerado uno de los más versátiles en reacciones de acoplamiento de halogenuros con reactivos organometálicos ya que se toleran una gran variedad de grupos funcionales. El principal inconveniente de este proceso es la toxicidad de los estannanos.

Al igual que ocurre con la reacción de Sonogashira, los cloruros de arilo son menos reactivos que los correspondientes bromuros o yoduros. Sin embargo, han aparecido procedimientos útiles para el acoplamiento de cloruros de arilo con estannanos. Así, Littke y Fu han descrito la reacción de distintos cloruros de arilo, incluso cloruros electrónicamente ricos, con tributilvinilestannano empleando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, una fosfina voluminosa y CsF como base (Esquema LII).⁷¹

Esquema LII

⁶⁹ A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 3387.

⁷⁰ a) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508. b) J. R. Naber, S. L. Buchwald, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 957. c) W.-J. Zhou, K.-H. Wang, J.-X. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1378. d) D.-H. Lee, A. Taher, W.-S. Ahn, M.-J. Jin, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 478.

⁷¹ A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2411.

CAPÍTULO 1

Aproximaciones a la síntesis de 2,3-dihaloanilinas. Precursores de indoles 4-funcionalizados

*“Nunca consideres el estudio como una obligación
sino como una oportunidad para penetrar en el
bello y maravilloso mundo del saber”. Einstein*

1.1 INTRODUCCIÓN

En nuestro grupo de investigación se ha descrito un nuevo método para la síntesis de 2,3-dihalofenoles, basado en una reacción de *orto*-litiación de carbamatos de 3-halofenilo, funcionalización y posterior desprotección del grupo director (Esquema 1.1).⁷² Además, los 2,3-dihalofenoles han demostrado ser compuestos de utilidad para acceder a benzo[*b*]furanos funcionalizados regioselectivamente.⁷²

Esquema 1.1

Por otro lado, dentro de los diferentes heterociclos funcionalizados, los derivados indólicos se pueden considerar estructuras privilegiadas por presentar una excelente capacidad de interacción con numerosos receptores, puesta de manifiesto por su presencia en el esqueleto de numerosos productos biológicamente activos.⁷³ Este hecho ha provocado el desarrollo de numerosas rutas sintéticas prácticas y eficientes con el propósito de obtener indoles con una amplia variedad de patrones de sustitución, siendo esta búsqueda un continuo desafío para los químicos orgánicos.⁷⁴ Aunque existen numerosos métodos para la síntesis de indoles, la obtención de compuestos funcionalizados regioselectivamente en la posición 4 continúa siendo un problema sin resolver completamente. La principal dificultad radica en que dicha posición del anillo indólico es menos rica electrónicamente que el resto, por lo que reacciones convencionales de sustitución electrofílica aromática suelen ser poco

⁷² a) M. P. Castroviejo: Tesis Doctoral (Universidad de Burgos, 2009). b) R. Sanz, M. P. Castroviejo, Y. Fernández, F. J. Fañanás, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6548.

⁷³ a) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 73. b) K. Higuchi, T. Kawasaki, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 843. c) M. Ishikura, K. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 803.

⁷⁴ a) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2873. b) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2875. c) J. Barluenga, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 1036. d) R. Vicente, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6469. e) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 641.

efectivas. Debido a estas razones, nos planteamos como uno de los objetivos del presente trabajo el diseño de una nueva ruta sintética para acceder a estos interesantes compuestos.

De acuerdo al análisis retrosintético planteado en el Esquema 1.2, una posible ruta para acceder a indoles 4-funcionalizados podría implicar un acoplamiento de Sonogashira con derivados de 2,3-dihaloanilinas, seguido de una reacción de heteroanulación. No obstante, esta sencilla aproximación a los 4-haloindoles no había sido descrita con anterioridad, probablemente debido a la inexistencia de rutas directas para acceder a las 2,3-dihaloanilinas.

Esquema 1.2

Los métodos descritos en la literatura para la preparación de 2,3-dihaloanilinas son muy escasos, tediosos y generalmente conducen a mezclas de productos, los cuales son difíciles de separar. Por lo tanto, un segundo objetivo que nos planteamos en este Capítulo fue poner a punto una nueva y eficiente síntesis de 2,3-dihaloanilinas. Como se muestra en el Esquema 1.3 se proponen tres posibles estrategias retrosintéticas. Una primera, ruta (a), implicaría una reacción de *orto*-metalación seguida de funcionalización en un derivado apropiado de 3-haloanilina. Alternativamente, las 2,3-dihaloanilinas se podrían obtener por metalación y funcionalización de 3-halonitrobenzenos seguida de posterior reducción (Esquema 1.3, ruta (b)). Finalmente, otra posible ruta podría consistir en utilizar 2,3-dihalofenoles como productos de partida, a partir de los cuales obtener los análogos nitrogenados (Esquema 1.3, ruta (c)).

Esquema 1.3

1.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En este apartado se van a tratar los aspectos más generales relacionados con el trabajo de investigación realizado en este Capítulo. Inicialmente, se describirán los métodos existentes en la bibliografía para la preparación de las 2,3-dihaloanilinas. A continuación, se hará una breve revisión de las estrategias para la transformación de alcoholes aromáticos en anilinas.

Por otro lado, se hará una selección de las principales rutas sintéticas desarrolladas para la síntesis de 1*H*-indoles 4-funcionalizados. Por último, se comentarán los métodos más habituales para llevar a cabo la ciclación 5-*endo-dig* de *orto*-alquinilanilinas con el fin de obtener indoles 2-sustituídos.

1.2.1 SÍNTESIS DE 2,3-DIHALOANILINAS

Las 2-halo-3-yodoanilinas son desconocidas, excepto la 2-bromo-3-yodoanilina. Entre las 3-halo-2-yodoanilinas, sólo ha sido descrita la 3-bromo-2-yodoanilina. Asimismo, la 3-bromo-2-cloroanilina no ha sido sintetizada anteriormente a este trabajo. Para el resto de 2,3-dihaloanilinas los métodos descritos en la literatura para su preparación son muy escasos y, generalmente, conducen a mezclas de productos, los cuales suelen ser difíciles de separar. La mayoría de estos procedimientos consisten en reacciones descritas hace más de cincuenta años y basadas en la introducción del segundo halógeno mediante diazotación de halonitroanilinas y posterior reducción del grupo nitro.

a) Síntesis de 3-fluoro-2-haloanilinas

La 2,3-difluoroanilina es la única 3-fluoro-2-haloanilina comercial. Un método descrito para su preparación consiste en una secuencia multipaso que implica: a) intercambio del sustituyente –Cl por –F en el 1,2,3-triclorobenceno empleando CsF, y b) aminólisis de la mezcla de clorodifluoroderivados (Esquema 1.4).⁷⁵

⁷⁵ R. G. Pews, J. A. Gall, *J. Fluorine Chem.* **1991**, 53, 379.

Esquema 1.4

El único método recogido en la bibliografía para la preparación de la 2-cloro-3-fluoroanilina supone la diazotación de 2,3-dinitroanilina en HCl, seguido de su tratamiento con NaBF_4 para generar la sal de diazonio, la cual descompone al calentar, para dar el 2-cloro-1-fluoro-3-nitrobenzenceno. La posterior reducción del nitroderivado con SnCl_2 en medio ácido conduce a la 3-fluoro-2-cloroanilina (Esquema 1.5).^{76b} La 2,3-dinitroanilina se prepara a su vez mediante nitración de *m*-nitroacetanilida seguida de desprotección del grupo acetamida en medio ácido.^{76a}

Esquema 1.5

El paso clave en la síntesis de la 2-bromo-3-fluoroanilina implica la preparación del 2-bromo-3-fluorobenzonitrilo a partir de 3-fluorobenzonitrilo, existiendo dos rutas alternativas:

1. *Orto*-metalación del 3-fluorobenzonitrilo mediante tratamiento con LDA y $\text{B}(\text{O}i\text{-Pr})_3$, seguida de la bromodeboración del ácido arilborónico intermedio por adición

⁷⁶ a) K. H. Pausacker, J. G. Scroggie, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1897. b) J. M. Blunck, P. E. Hughes, J. G. Scroggie, *J. Med. Chem.* **1969**, 12, 195.

de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) en presencia de NaOMe (Esquema 1.6).⁷⁷

2. Reacción de *orto*-metalación utilizando el complejo $t\text{-Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$, seguida de la adición de bromo (Esquema 1.6).⁴⁰

La hidrólisis del 2-bromo-3-fluorobenzonitrilo y un posterior reagrupamiento de Hofmann conducen a la 2-bromo-3-fluoroanilina (Esquema 1.6).⁷⁸

Esquema 1.6

Otro método descrito en la bibliografía para la síntesis de la 2-bromo-3-fluoroanilina consiste en una reacción de *orto*-litiación sobre la 3-fluorotrifluoroacetanilida a baja temperatura, seguida de su reacción con bromo. La posterior hidrólisis de la acetanilida en medio básico permite obtener la 2-bromo-3-fluoroanilina (Esquema 1.7).³⁸

Esquema 1.7

⁷⁷ R. H. Szumigala, Jr., P. N. Devine, D. R. Gauthier, Jr., R. P. Volante, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 566.

⁷⁸ C. R. Hauser, W. B. Renfrow Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 121.

b) Síntesis de 3-cloro-2-haloanilinas

La 3-cloro-2-fluoroanilina y la 2,3-dicloroanilina son productos comerciales. Por otra parte, la preparación de la 2-bromo-3-cloroanilina se basa en la síntesis de la 2-cloro-6-nitroanilina como intermedio, siguiendo distintas rutas:

1. Cloración de la 2-nitroanilina utilizando hipoclorito de *t*-butilo. Se obtiene así, una mezcla de la 4-cloro-2-nitroanilina y la 6-cloro-2-nitroanilina, siendo minoritario (38%) el compuesto de interés (Esquema 1.8).⁷⁹
2. Acetilación de la 2-cloroanilina y posterior nitración, dando lugar a una mezcla de isómeros difíciles de separar (Esquema 1.8).⁸⁰

Esquema 1.8

3. Aminación del 2,3-dicloronitrobenceno, obteniéndose la 2-cloro-6-nitroanilina por tratamiento con amoníaco en etanol (Esquema 1.9).⁸¹

Una vez preparada la 2-cloro-6-nitroanilina, su halogenación se lleva a cabo mediante una reacción de diazotación seguida del tratamiento de la sal de diazonio formada con CuBr en HBr acuoso. Finalmente, la reducción del grupo nitro conduce a la 2-bromo-3-cloroanilina tal como se muestra en el Esquema 1.9.⁸²

⁷⁹ H. Pausacker, J. G. Scroggie, *Aust. J. Chem.* **1959**, *12*, 430.

⁸⁰ B. Lamm, B. Liedholm, *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2679.

⁸¹ L. De Bruyn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1917**, *36*, 139.

⁸² T. Tuccinardi, S. Bertini, A. Martinelli, F. Minutolo, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5001.

Esquema 1.9

c) Síntesis de 3-bromo-2-haloanilinas

La 3-bromo-2-cloroanilina no ha sido descrita previamente a este trabajo. Sin embargo, todos los métodos existentes para la preparación de las demás 3-bromo-2-haloanilinas pasan por la obtención del 2,3-dibromonitrobenceno o la 2-bromo-6-nitroanilina como productos intermedios en la síntesis de las 3-bromo-2-haloanilinas.

La preparación del 2,3-dibromonitrobenceno se puede llevar a cabo mediante dos rutas sintéticas diferentes:

1. Nitración del 1,2-dibromobenceno, que da lugar a una mezcla de isómeros, siendo minoritario el compuesto de interés (Esquema 1.10).⁸³

Esquema 1.10

2. Bromación del 2-bromonitrobenceno, mediante tratamiento con Fe y bromo.⁸⁴ Al igual que en el caso anterior se obtiene una mezcla de dos dibromobencenos isómeros, siendo complicada y tediosa su separación (Esquema 1.11).

Una vez llevada a cabo la separación de los distintos isómeros, el 2,3-dibromonitrobenceno se reduce por reacción con PtO_2 en ácido fórmico.⁸³ Esta reducción también se puede llevar a cabo empleando Fe en etanol acidificado con HCl.⁸⁵

⁸³ R. Singh, G. Just, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4453.

⁸⁴ A. L. Holleman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1906**, 25, 202.

⁸⁵ B. Liedholm, *Acta Chem. Scand. B* **1984**, 38, 877.

Esquema 1.11

Los métodos descritos para la preparación de la 3-bromo-2-yodoanilina implican la síntesis de la 2-bromo-6-nitroanilina, para lo cual existen distintas alternativas:

1. Aminación del 2,3-dibromonitrobenzénico por reacción con amoníaco en disolución alcohólica (Esquema 1.12).⁸⁶
2. Nitración de la 2-bromoacetanilida, que conduce a una mezcla de isómeros, seguida de la hidrólisis del grupo amida por tratamiento con HCl (Esquema 1.12, (a)).⁸⁷
3. Nitración de la 2-bromoanilina por reacción con 2,3,5,6-tetrabromo-4-metil-4-nitro-2,5-ciclohexadienona. La reacción no es regioselectiva produciéndose la nitración en posiciones *orto*- y *para*- al grupo amino, aislándose un 26 y un 45% de los correspondientes isómeros, respectivamente, siendo minoritario el compuesto de interés (Esquema 1.12, (b)).⁸⁸

Esquema 1.12

⁸⁶ Koerner, Contardi, *Atti Accad. Naz. Lincei Cl. Sci. Fis. Mat. Nat. Rend.* **1906**, 5, 526.

⁸⁷ M. Macleod, *J. Chem. Soc.* **1928**, 3092.

⁸⁸ M. Lemaire, A. Guy, P. Boutin, J. P. Guette, *Synthesis* **1989**, 761.

Una vez preparada la 2-bromo-6-nitroanilina, su diazotación y posterior introducción de yodo mediante tratamiento con KI,⁸⁹ seguida de la reducción con Fe del 3-bromo-2-yodonitrobenceno permite obtener la 3-bromo-2-yodoanilina (Esquema 1.13).⁹⁰

Esquema 1.13

d) Síntesis de 3-yodo-2-haloanilinas

La 2-bromo-3-yodoanilina es la única 2-halo-3-yodoanilina que ha sido descrita en la literatura. La bromación de la 3-yodoanilina con 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadien-1-ona conduce a una mezcla de los isómeros: 2-bromo-5-yodoanilina, 4-bromo-3-yodoanilina y 2-bromo-3-yodoanilina. La bromación tiene lugar fundamentalmente en posición *para* respecto al grupo amino (Esquema 1.14),⁹¹ obteniéndose la 2-bromo-3-yodoanilina con tan solo un 8% de rendimiento.

Esquema 1.14

⁸⁹ J. F. Corbett, J. F. Holt, *J. Chem. Soc.* **1961**, 5029.

⁹⁰ B. Liedholm, *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 701.

⁹¹ J. H. Markgraf, G. T. Marshall, M. A. Greeley, *Chem. Ind.* **1987**, 8, 298.

1.2.2 TRANSFORMACIÓN DE ALCOHOLES EN AMINAS

a) Transformación de alcoholes alifáticos en aminas

La mayoría de las reacciones existentes se basan en procesos de sustitución nucleofílica. Sin embargo, en general, los alcoholes no reaccionan directamente con nucleófilos, al ser el grupo hidroxilo un mal grupo saliente, por lo que es necesario su previa conversión en un buen grupo saliente, como por ejemplo, un halogenuro o un tosilato. A continuación, la reacción del haluro o tosilato de alquilo con distintos nucleófilos nitrogenados tales como azidas, amoníaco (este último con limitaciones para obtener aminas primarias), o ftalimida, seguida de posteriores transformaciones, conduciría a las aminas buscadas (Esquema 1.15).

Esquema 1.15

Otra posible alternativa para llevar a cabo la síntesis de aminas a partir de alcoholes se basa en la reacción de Mitsunobu, obteniéndose una sulfonamida por tratamiento del correspondiente alcohol con *p*-toluensulfonamida, trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD). La hidrólisis de la sulfonamida conduciría a la amina buscada (Esquema 1.16).

Esquema 1.16

En los últimos años, se han desarrollado numerosas metodologías para la sustitución directa de alcoholes^{92a,b} por distintos nucleófilos, incluidos aminas. Estas reacciones suelen estar catalizadas por metales de transición que, o bien son caros o bien precisan de varios

⁹² a) F. Kabalka, M.-L. Yao, *Curr. Org. Synth.* **2008**, 5, 28. b) A. J. M. Caffin, K. M. Nicholas, en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, E. W. Abel, G. A. Stone, G. Wilkinson, Eds; Pergamon: New York, 1995; Vol 12, Cap 7.1. c) R. Sanz, A. Martínez, J. M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1383. d) R. Sanz, A. Martínez, D. Miguel, J. M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1841.

pasos para su síntesis. En este contexto, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una metodología para las reacciones de sustitución nucleofílica directa de una gran variedad de alcoholes propargílicos, alílicos y bencílicos utilizando como catalizadores ácidos de Brønsted sencillos, tales como el ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (PTSA).^{92c,d} En el Esquema 1.17 se muestra la reacción de alcoholes alílicos y propargílicos con nucleófilos tales como anilinas o sulfonamidas.

Esquema 1.17

b) Transformación de alcoholes aromáticos en anilinas

Mientras que en la literatura existen numerosos métodos para la conversión de alcoholes alifáticos en aminas, sin embargo, las rutas existentes para la preparación de anilinas a partir de fenoles son escasas y con un alcance limitado.

b.1 Métodos particulares para la conversión de fenoles en anilinas

La reacción de Bücherer consiste en el tratamiento de fenoles con sulfito amónico y se limita generalmente a naftoles, así como a hidroxi- y amino-fenoles (Esquema 1.18).⁹³ Esta reacción también se puede llevar a cabo empleando hidróxido amónico y dióxido de azufre.^{93d}

Esquema 1.18

⁹³ a) R. J. Lindsay, en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol 2, p. 131. b) H. T. Bucherer, *J. Prakt. Chem.* **1904**, 69, 49. c) N. L. Drake, *Org. React.* **1942**, 1, 105. d) M. S. Newman, R. H. B. Galt, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 214.

Generalmente, el grupo hidroxilo debe ser convertido en otro grupo funcional antes de poder acceder a la amina. Algunas de estas transformaciones se describen a continuación:

- Los fenoles pueden ser transformados en un éster de dietilfosfato, por tratamiento con clorofosfato de dietilo en medio básico. La posterior adición de amiduro potásico y potasio metálico en amoníaco líquido conduce a la correspondiente amina (Esquema 1.19).⁹⁴

Esquema 1.19

- Preparación de 4-ariloxi-2-fenilquinazolinás por tratamiento del fenóxido correspondiente con 4-cloro-2-fenilquinazolina. Por calentamiento, la quinazolina sufre un reagrupamiento y, tras su hidrólisis, se obtiene la anilina buscada (Esquema 1.20).⁹⁵ Como inconveniente de esta metodología, se requieren temperaturas extremadamente altas y condiciones fuertemente básicas.

Esquema 1.20

Estos métodos son poco generales y, únicamente, permiten acceder a una escasa variedad de anilinas.

⁹⁴ a) A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations*; Pergamon Press: Oxford, 1995; Vol 2, p. 752. b) R. A. Rossi, J. F. Bunnett, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3570.

⁹⁵ a) D. F. Morrow, R. M. Hofer, *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 249. b) R. A. Scherrer, H. R. Beatty, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1681.

b.2 Reacciones de aminación de aril sulfonatos

En los últimos años se han descrito acoplamientos de aminas con triflatos o tosilatos de arilo catalizados por complejos de paladio.^{96,97} Estas reacciones implican la transformación previa del fenol en el correspondiente sulfonato. Buchwald ha descrito este acoplamiento empleando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en cantidades catalíticas y fosfinas voluminosas como la 2-(bifenil)-di-*t*-butilfosfina (JohnPhos)^{96c} o ligandos quelantes, especialmente el 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP)^{96a,b} (Esquema 1.21).

Esquema 1.21

También se puede llevar a cabo la reacción de nonaflatos de arilo con distintas anilinas empleando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) o *t*-BuXPhos (con dos grupos *t*-butilo en lugar de grupos ciclohexilo unidos al átomo de fósforo) como fosfinas, y DBU como base (Esquema 1.22).^{96d}

Esquema 1.22

⁹⁶ a) P. J. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1264. b) H. B. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organometal. Chem.* **1999**, 576, 125. c) P. J. Wolfe, H. Tomiri, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1158. d) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27.

⁹⁷ a) J. Louie, M. S. Driver, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1268. b) L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 581. c) T. Ogata, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13848. d) C. M. So, Z. Zhou, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 6402. e) G. D. Vo, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11049.

Por su parte, Hartwig ha descrito la reacción de aminación de tosilatos con aminas primarias^{97c} o amoníaco^{97e} empleando el sistema catalítico $\text{Pd}[\text{P}(o\text{-tol})_3]_2$ / $\text{CyPF-}t\text{-Bu}$ (1-diciclohexilfosfino-2-di-*t*-butilfosfinoetilferroceno) y NaOt-Bu como base (Esquema 1.23).

Esquema 1.23

Otros autores también han estudiado el acoplamiento de mesilatos o triflatos con anilinas empleando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, distintas fosfinas voluminosas y K_3PO_4 ó K_2CO_3 como bases (Esquema 1.24).^{97b,d}

Esquema 1.24

Como inconveniente de esta metodología estaría el hecho de que si hay presentes halógenos en el compuesto aromático, éstos podrían competir en la reacción de aminación del correspondiente sulfonato.

b.3 Reagrupamiento de Smiles

Un método que no ha sido ampliamente utilizado pero con gran utilidad para la preparación de anilinas a partir de fenoles es el reagrupamiento de Smiles, el cual funciona especialmente bien con fenoles que contienen grupos electrón atractores.⁹⁸ Esta metodología

⁹⁸ a) I. G. C. Coutts, M. R. Southcott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 767. b) C. Bonini, M. Funicello, R. Scialpi, P. Spagnolo, *Tetrahedron* **2003**, 59, 7515. c) C. Bonini, G. Cristiani, M. Funicello, L. Viggiani, *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1983. d) O.-I. Patriciu, A.-L. Finaru, S. Massip, J.-M. Leger, C. Jarry, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5502. e) H. Yang, Z.-B. Li, D.-S. Shin, L.-Y. Wang, J.-Z. Zhou, H.-B. Qiao, X. Tian, X.-Y. Ma, H. Zuo, *Synlett* **2010**, 483.

implica la conversión inicial del correspondiente fenol en una ariloxiacetamida, en la cual los átomos de oxígeno y nitrógeno están separados por un grupo COC(R)_2 . La eterificación del fenol por tratamiento con 2-bromo-2-metilpropanamida da lugar a una 2-ariloxi-2-metilpropanamida, la cual experimenta un reagrupamiento por tratamiento en medio básico y calor conduciendo a la correspondiente *N*-aril-2-hidroxi-2-metilpropanamida.⁹⁹ Posteriormente, la hidrólisis de la anilida formada permite obtener la correspondiente anilina (Esquema 1.25).

Esquema 1.25

El mecanismo mediante el cual parece transcurrir el reagrupamiento de Smiles se muestra en el Esquema 1.26.^{100a} De acuerdo con este esquema, la abstracción de un primer protón en la 2-ariloxipropanamida **I** produce el anión **IIa** que puede atacar al núcleo aromático para dar lugar al anión espiránico **IIb**. La ruptura del enlace carbono–nitrógeno regeneraría el anión **IIa** sin avance de la reacción. Sin embargo, la ruptura del enlace carbono–oxígeno en **IIb** conduce al alcóxido **IIc**. El exceso de base puede abstraer el protón de la amida en **IIc** produciendo el dianión **IId**, el cual ya no puede regresar a **IIb**. La hidrólisis final de **IId** da lugar al producto de Smiles reagrupado **III**.

Esquema 1.26

⁹⁹ R. Bayles, M. C. Johnson, R. F. Maisey, R. W. Turner, *Synthesis* **1977**, 31.

¹⁰⁰ a) J. Weidner, P. M. Weintraub, R. A. Schnettler, N. P. Peet, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6303. b) M. Mizuno, M. Yamano, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3629.

Utilizando esta estrategia general, Bonini y colaboradores describieron la conversión de 4-hidroxibenzo[*b*]tiofenos en los 4-aminoderivados empleando NaH como base y una mezcla DMF / DMPU (*N,N'*-dimetil-*N,N'*-propilenurea) como disolvente (Esquema 1.27).^{98b} La presencia de DMPU favorece el reagrupamiento, fundamentalmente en sustratos aromáticos desactivados con grupos electrón dadores. Estos mismos autores también estudiaron el reagrupamiento de Smiles en otros compuestos heterocíclicos, como los 4 y 5-hidroxibenzo[*b*]furanos, empleando NaH en DMF como disolvente a 150 °C.^{98c}

Esquema 1.27

Algunos ejemplos encontrados en la bibliografía describen la posibilidad de llevar a cabo la secuencia de alquilación del fenol–reagrupamiento de Smiles, sin necesidad de tener que aislar el intermedio 2-ariloxi-2-metilpropanamida (Esquema 1.28).^{100a}

Esquema 1.28

Mizuno y colaboradores han descrito la conversión de fenoles en anilinas empleando NaOH como base, en lugar de NaH, mediante un proceso “one pot”. El paso final de hidrólisis de la *N*-aril-2-hidroxiopropanamida con el fin de obtener la anilina se suele llevar a cabo en condiciones fuertemente ácidas, sin embargo, estos autores han propuesto su hidrólisis “*in situ*” sin más que adicionar agua y calentar la mezcla de reacción.^{100b} Así, han preparado la tetralona que se muestra en el Esquema 1.29 mediante el empleo de NaOH en *N,N*-dimetilacetamida (DMA) como disolvente.

Esquema 1.29

1.2.3 SÍNTESIS DE INDOLES 4-FUNCIONALIZADOS

Como se ha comentado en la introducción de este Capítulo, aunque existen numerosos métodos para la síntesis de indoles, la obtención de compuestos funcionalizados regioselectivamente en la posición 4 continúa siendo un objetivo no totalmente resuelto en Síntesis Orgánica. Se han desarrollado diferentes aproximaciones para la obtención de estos interesantes derivados, las cuales se han clasificado en las siguientes categorías:

- Introducción de sustituyentes en la posición 4 del núcleo indólico ya formado o modificación selectiva de los sustituyentes presentes en el anillo indólico. Algunas de estas aproximaciones implican la metalación de indoles funcionalizados

adecuadamente en posición 3, hidrobromación regioselectiva de 4,6-dibromoindoles, o la activación del enlace C–H en 4-acetoxi-6,7-dihidroindoles.

- Reacciones de ciclación de sustratos de partida previamente funcionalizados. Se van a describir algunos métodos de preparación de indoles sustituidos en la posición 4 basados en reacciones de ciclación que implican la formación del enlace entre C3–C3a, C2–C3 ó C–N. La principal desventaja de esta aproximación es la necesidad de preparar previamente los correspondientes derivados bencénicos funcionalizados.

a) Introducción de sustituyentes en la posición 4 del núcleo indólico.

a.1 Reacciones de metalación

La introducción de sustituyentes en el anillo carbocíclico del indol se puede llevar a cabo mediante reacciones de metalación. Sin embargo, las posiciones 2 y 3 del núcleo indólico presentan gran reactividad por lo que, en general, se requiere que estas posiciones estén protegidas o impedidas estéricamente. Por otro lado, la metalación regioselectiva en la posición 4 necesita normalmente la presencia de sustituyentes en el esqueleto indólico que favorezcan la reacción de metalación en esta posición. A continuación se describen algunos ejemplos basados en esta aproximación.

a.1.1 Reacciones de taliación

Un método para obtener derivados de 4-yodoindol consiste en una reacción de taliación de indoles 3-sustituidos, como el 3-formilindol y posterior yodación (Esquema 1.30).¹⁰¹ El sustituyente en posición 3 favorece la taliación en la posición 4 del anillo indólico. También se ha descrito la taliación regioselectiva de un cetindol empleando tris-trifluoroacetato de talio seguida de tratamiento con CuI y yodo (Esquema 1.30).

¹⁰¹ a) M. Somei, F. Yamada, M. Kunitomo, C. Kaneko, *Heterocycles* **1984**, 22, 797. b) P. Wipf, F. Yokokawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2223. c) R. A. Hollins, L. A. Colnago, M. Vera, M. C. Seidl, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 993.

Esquema 1.30

a.1.2 Reacciones de mercuriación

Brown y Kerr han obtenido derivados de 4-yodoindol mediante mercuriación y posterior yodación de indoles 3-funcionalizados que presentaban el átomo de nitrógeno protegido con un grupo tosilo (Esquema 1.31).¹⁰²

Esquema 1.31

a.1.3 Reacciones de litiación

Los derivados de gramina han sido los esqueletos indólicos más empleados para su funcionalización en la posición 4. Se ha conseguido la litiación regioselectiva en la posición 4 del anillo indólico gracias a la combinación de dos efectos: la capacidad *orto*-directora del grupo *N,N*-dimetilaminometilo en posición 3, unida al impedimento estérico provocado por el grupo *N*-triisopropilsililo, que dificulta la litiación de la posición 2 del indol. De esta

¹⁰² M. A. Brown, M. A. Kerr, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 983.

forma, Iwao y Snieckus han preparado una amplia variedad de productos indólicos funcionalizados en el C-4 (Esquema 1.32).¹⁰³

Esquema 1.32

a.2 Activación del enlace C-H en 4-acetoxi-6,7-dihidroindoles

También se han podido preparar indoles 4-funcionalizados a partir de 4-acetoxi-6,7-dihidroindoles mediante la combinación de una reacción de activación del enlace C-H, utilizando un prolinato de rodio $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ en cantidades catalíticas, con un reagrupamiento de Cope y una posterior reacción de eliminación (Esquema 1.33).¹⁰⁴

Esquema 1.33

Los ejemplos que se describirán en el apartado a.3 y a.4 se basan en la modificación selectiva de los sustituyentes presentes en el núcleo indólico y no en la introducción de un sustituyente en la posición 4 del anillo.

¹⁰³ a) M. Iwao, *Heterocycles* **1993**, 36, 29. b) M. Iwao, O. Motoi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5929. c) B. Chauder, A. Larkin, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2002**, 4, 815. d) T. Fukuda, H. Akashima, M. Iwao, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6886.

¹⁰⁴ H. M. L. Davies, J. R. Manning, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1060.

a.3 Litiación selectiva de 4,7-dibromoindoles

Se ha desarrollado una ruta para acceder a indoles 4-sustituidos basada en una reacción de litiación selectiva en la posición 7 de 4,7-dibromoindoles mediante tratamiento con *t*-BuLi en éter seguida de la hidrólisis de la mezcla de reacción (Esquema 1.34).¹⁰⁵

Esquema 1.34

a.4 Hidrodebromación regioselectiva de 4,6-dibromoindoles

Buchwald y Chae han descrito la hidrodebromación selectiva de 4,6-dibromoindoles empleando NaBH₄ como agente reductor y el sistema catalítico Pd(OAc)₂ / BINAP, en presencia de TMEDA como base. De esta manera, se obtienen selectivamente 4-bromoindoles (Esquema 1.35).¹⁰⁶

Esquema 1.35

b) Reacciones de ciclación en sustratos previamente funcionalizados

b.1 Reacciones de ciclación con formación del enlace C3–C3a

b.1.1 Reacciones de ciclación catalizadas por metales de transición

El desarrollo de métodos basados en catálisis con metales de transición, sobre todo paladio, ha conducido a diferentes rutas para la síntesis de indoles. Una de ellas está basada en

¹⁰⁵ L. Li, A. Martins, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5987.

¹⁰⁶ J. Chae, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3336.

una reacción de Heck intramolecular, en la cual una *o*-haloanilino enamina se cicla formando el anillo de indol, por tratamiento con una especie de paladio y una base (Esquema 1.36).¹⁰⁷

Esquema 1.36

b.1.2 Reacciones de ciclación sobre arinos

La adición intramolecular de enolatos de imina¹⁰⁸ o vinil-litios¹⁰⁹ (metodología desarrollada por el grupo) sobre arinos permite obtener derivados indólicos funcionalizados en posición 4 (Esquema 1.37).

Esquema 1.37

Otra posibilidad sintética para la obtención de indoles funcionalizados regioselectivamente consiste en una reacción de carbometalación intramolecular de una olefina por un complejo bencinozirconoceno seguida de la reacción con yodo, DBU y enófilos. Así se han preparado indoles 3,4-difuncionalizados (Esquema 1.38).¹¹⁰

¹⁰⁷ a) K. Koerber-Plé, G. Massiot, *Synlett* **1994**, 759. b) N. Charrier, E. Demont, R. Dunsdon, G. Maile, A. Naylor, A. O'Brien, S. Redshaw, P. Theobald, D. Vesey, D. Walter, *Synthesis* **2006**, 3467.

¹⁰⁸ C. Caubère, P. Caubère, S. Ianelli, M. Nardelli, B.-J. Gregoire, *Tetrahedron* **1994**, 50, 11903.

¹⁰⁹ J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz, Y. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2034.

¹¹⁰ J. H. Tidwell, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11797.

Esquema 1.38

b.2 Reacciones de ciclación con formación del enlace C2–C3

b.2.1 Reacciones de ciclación de carbenos de Fischer

Una cicloadición intramolecular [2+2] de *N*-arilamino carbenos de Fischer que presentan un sustituyente vinílico en la posición *orto* del anillo aromático, permite obtener indoles sustituidos en posición 4. Se propone una reacción de metátesis que transcurre a través de un metalaciclobutano que, finalmente, permite obtener dichos indoles (Esquema 1.39).¹¹¹

Esquema 1.39

b.2.2 Reacciones de ciclación en derivados de orto-nitrotolueno

Una alternativa a la síntesis de Leimgruber-Batcho (apartado b.3.1) para la preparación de 4-nitroindoles consiste en el tratamiento de algunos derivados de 3-nitroanilina con oxalatos de dialquilo en medio básico. La reacción intramolecular de ciclación del anión intermedio ha permitido obtener 4-nitroindoles (Esquema 1.40).¹¹²

¹¹¹ a) B. C. G. Söderberg, E. S. Helson, L. R. Austin, H. H. Odens, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5589. b) B. C. G. Söderberg, J. A. Shiver, S. H. Cooper, T. L. Shrout, E. S. Helson, L. R. Austin, H. H. Odens, B. R. Hearn, P. C. Jones, T. N. Kouadio, T. H. Ngi, R. Baswell, H. J. Caprara, M. D. Meritt, T. Mai, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8775.

¹¹² J. Bergman, P. Sand, U. Tilsman, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3665.

b.3 Reacciones de ciclación con formación del enlace N-C2 ó N-C7a

b.3.1 Reacciones de ciclación reductora en derivados de orto-nitrotolueno y 2-nitroestirenos

Leimgruber y Batcho introdujeron una síntesis eficiente de indoles basada en la condensación de *orto*-nitrotolueno con el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida seguida de la reducción y posterior ciclación del *trans*- β -dimetilamino-2-nitroestireno resultante (Esquema 1.41).¹¹³

Por otro lado, se ha preparado una amplia familia de indoles mediante heteroanulación reductora de 2-nitroestirenos catalizada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / PPh_3 , en presencia de monóxido de carbono (Esquema 1.42).¹¹⁴

¹¹³ a) M. Somei, M. Tsuchiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 3145. b) R. D. Clark, D. B. Repke, *Heterocycles* **1984**, 22, 195.

¹¹⁴ B. C. Söderberg, J. A. Shiver, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5838.

En nuestro grupo de investigación se ha descrito la ciclación reductora de 2-nitrostirenos catalizada por un complejo de dioxomolibdeno (VI), como una estrategia sintética interesante para obtener indoles sustituidos regioselectivamente. Este procedimiento es una versión catalítica de la reacción de Cadogan-Sundberg.¹¹⁵ Esta metodología se complementó poniendo a punto una reacción “one-pot” para sintetizar indoles con un amplio patrón de sustitución a partir de derivados de 2-nitrobenzaldehydos, incluyendo 4-cloroindoles (Esquema 1.43).¹¹⁶

Esquema 1.43

b.3.2 Heteroanulación de Larock

Larock ha descrito la preparación regioselectiva de indoles polisustituidos en un único paso de reacción,¹¹⁷ partiendo de *orto*-yodoanilinas y alquinos internos. La reacción está catalizada por complejos de paladio y transcurre en presencia de una base. Esta metodología ha sido empleada por ejemplo en la síntesis de la *psilocina*, una molécula que presenta gran interés biológico (Esquema 1.44).¹¹⁸

Esquema 1.44

¹¹⁵ a) J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 361. b) J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R. K. Mackie, R. J. G. Searle, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831. c) R. J. Sundberg, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3604. d) R. J. Sundberg, T. Yamazaki, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 290.

¹¹⁶ R. Sanz, J. Escribano, M. R. Pedrosa, R. Aguado, F. J. Arnáiz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 713.

¹¹⁷ R. C. Larock, E. K. Yun, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6689.

¹¹⁸ N. Gathergood, P. J. Scammells, *Org. Lett.* **2003**, 5, 921.

b.3.3 Otras reacciones de ciclación catalizadas por complejos de paladio

Se pueden obtener indoles sustituidos regioselectivamente en la posición 4 mediante una ciclación intramolecular de hidrazonas *N,N*-disustituidas de *o*-cloroarilacetaldehído, catalizada por un complejo de paladio y en presencia de un ligando fosfina como la tri-*t*-butilfosfina o el 2-(dimetilaminometil)-1-(di-*t*-butilfosfanil)ferroceno (Esquema 1.45).¹¹⁹

Esquema 1.45

Una reacción tándem de aminación / ciclación intramolecular de haluros de haloalquenilfenilo, catalizada por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y una fosfina impedida, como DavePhos (2-diciclohexilfosfino-2',2'-dimetilaminobifenilo) conduce a la formación de derivados de indol 4-halosustituidos (Esquema 1.46).¹²⁰

Esquema 1.46

Barluenga y colaboradores han descrito una aproximación al esqueleto indólico mediante una reacción en cascada de 1,2-dihaloarenos e iminas.¹²¹ El proceso implica una α -arilación de la imina seguido de una reacción intramolecular de formación del enlace C–N (Esquema 1.47).^{121a}

¹¹⁹ M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2501.

¹²⁰ M. C. Willis, G. N. Brace, T. J. K. Findlay, I. P. Holmes, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 851.

¹²¹ a) J. Barluenga, A. Jiménez-Aquino, F. Aznar, C. Valdés, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4031. b) J. Barluenga, A. Jiménez-Aquino, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11707.

Esquema 1.47

También se ha desarrollado un método para la síntesis de indoles catalizado por el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / SPhos a partir de *gem*-dibromovinilanilinas y ácidos borónicos a través de un proceso tándem de acoplamiento C–N (aminación de Buchwald-Hartwig) / C–C (Suzuki-Miyaura) (Esquema 1.48).¹²²

Esquema 1.48

b.3.4 Reacciones de ciclación de α -arilazirinas

Las α -arilcetonas se pueden transformar en α -arilazirinas mediante una reacción de Neber. Un posterior reagrupamiento termolítico de la α -arilazirina conduce al correspondiente indol (Esquema 1.49).¹²³

Esquema 1.49

¹²² a) Y.-Q. Fang, M. Lautens, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3549. b) Y.-Q. Fang, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 538.

¹²³ a) P. W. Neber, G. Huh, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 515, 283. b) P. W. Taber, W. Tian, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1058.

b.3.5 Reacción de ciclación de azidas

El tratamiento de 2-arylvinil azidas con perfluorobutirato de rodio (II) genera un nitrenoide de rodio, el cual evoluciona con formación del enlace C–N dando lugar al esqueleto de indol (Esquema 1.50).¹²⁴

Esquema 1.50

1.2.4 SÍNTESIS DE INDOLES 2-SUSTITUIDOS MEDIANTE HETEROCICLACIÓN DE *ORTO*-ALQUINILANILINAS

Entre los numerosos estrategias sintéticas descritas en la bibliografía para la síntesis del anillo indólico, las reacciones de ciclación en derivados de 2-alquinilanilinas son unos de los procedimientos más utilizados. Estas reacciones se pueden clasificar fundamentalmente en dos categorías:

- a) Procedimientos que emplean sistemas catalíticos basados en metales de transición, como cobre, oro, indio,...
- b) Procedimientos basados en alcóxidos metálicos, fundamentalmente de metales alcalinos.

a) Procedimientos basados en catálisis con metales de transición^{74b}

a.1 Sales de cobre (II)

La ciclación de 2-alquinilanilinas empleando sales de cobre (II) en cantidades catalíticas ha sido demostrada por Hiroya y colaboradores. Esta reacción se aplicó a sulfonamidas y derivados de anilinas primarias y secundarias, donde el catalizador elegido

¹²⁴ B. J. Stokes, H. Dong, B. E. Leslie, A. L. Pumphrey, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7500.

fue $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ para 2-alquinilanilinas *N*-sustituidas y $\text{Cu}(\text{OCOCF}_3)_2$ para 2-alquinilanilinas (Esquema 1.51).¹²⁵

Esquema 1.51

a.2 Complejos de oro (III)

En este campo también se ha descrito la síntesis de indoles mediante ciclación de 2-alquinilanilinas catalizada por complejos de oro (III)¹²⁶ en EtOH, *i*-PrOH o mezclas de EtOH / H₂O a temperatura ambiente (Esquema 1.52).^{126a}

Esquema 1.52

a.3 Otros metales de transición

Nishizawa y colaboradores estudiaron la cicloisomerización de 2-alquil-N-tosilanilinas catalizada por $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ y consiguieron preparar una familia de *N*-tosilindoles con buenos rendimientos (Esquema 1.53).¹²⁷

¹²⁵ a) K. Hiroya, S. Itoh, M. Ozawa, Y. Kanamori, T. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1277. b) K. Hiroya, S. Itoh, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1126.

¹²⁶ a) M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Aschi, G. Bianchi, F. Marinelli, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2265. b) J. P. Brand, C. Chevalley, J. Waser, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 565.

Esquema 1.53

También se ha utilizado InBr_3 en tolueno a reflujo para ciclar distintos derivados de 2-alquinilanilinas obteniéndose indoles polisustituídos (Esquema 1.54).¹²⁸

Esquema 1.54

En este mismo sentido, otros autores han empleado complejos de rodio con PPh_3 ó $(4\text{-FC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$ para llevar a cabo la heterociclación sobre derivados de *o*-alquinilanilinas (Esquema 1.55).¹²⁹

Esquema 1.55

¹²⁷ T. Kurisaki, T. Naniwa, H. Yamamoto, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1871.

¹²⁸ N. Sakai, K. Annaka, T. Konakahara, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 631.

¹²⁹ B. M. Trost, A. Mc Clory, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2074.

b) Métodos de ciclación basados en el empleo de alcóxidos metálicos

En la bibliografía se ha descrito la síntesis de indoles 2-sustituídos empleando alcóxidos metálicos para promover la ciclación sobre derivados de 2-alquinilánilinas como uno de los métodos más sencillos e interesantes. Algunos ejemplos de esta metodología implican la utilización de NaOEt¹³⁰ ó KOt-Bu¹³¹ con anilinas *N*-sustituídas, normalmente carbamatos.

De este modo, la ciclación de carbamatos de 2-alquinilfenilo en presencia de NaOEt ó NaOMe ha permitido obtener una amplia variedad de 1*H*-indoles (Esquema 1.56).^{130a,d}

Esquema 1.56

También se ha ensayado este mismo tipo de ciclaciones empleando KOt-Bu en lugar de NaOEt y así, por ejemplo, se han podido preparar indoles con sustituyentes metoxilo y triisopropilsililoxilo en diferentes posiciones de su estructura (Esquema 1.57).¹³¹

Esquema 1.57

En este contexto, Knochel y colaboradores estudiaron la ciclación de 2-alquinilánilinas empleando distintas bases: NaH, NaOEt, KOt-Bu, KH, CsOH ó CsOt-Bu y

¹³⁰ a) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1986**, 24, 31. b) K. Shin, K. Ogasawara, *Synlett* **1995**, 859. c) Y. Kondo, S. Kojima, T. Sakamoto, *Heterocycles* **1996**, 43, 2741. d) K. Shin, M. Moriya, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3765. e) J. Wang, N. Soundarajan, N. Liu, K. Zimmermann, B. N. Naidu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 907.

¹³¹ Y. Kondo, S. Kojima, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6507.

NMP (*N*-metilpirrolidona) como disolvente, llegando a la conclusión que bases como KO*t*-Bu ó KH junto con el empleo de disolventes polares eran las condiciones óptimas para la reacción de heterociclación (Esquema 1.58).¹³²

Esquema 1.58

Este mismo procedimiento también ha sido utilizado para llevar a cabo la ciclación de distintos derivados de 2-alquinilanilida (Esquema 1.59).¹³³ Asimismo, otros autores han descrito la preparación de azaindoles (Esquema 1.59),¹³⁴ o 2-alquinilindoles empleando esta misma metodología.¹³⁵

Esquema 1.59

¹³² a) A. L. Rodríguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2488. b) C. Koradin, W. Dohle, A. L. Rodríguez, B. Schmid, P. Knochel, *Tetrahedron* **2003**, 59, 1571. c) A. H. Stoll, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, 10, 113.

¹³³ a) W.-M. Dai, D.-S. Guo, L.-P. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5275. b) L.-P. Sun, X.-H. Huang, W.-M. Dai, *Tetrahedron* **2004**, 60, 10983.

¹³⁴ M. Mc Laughlin, M. Palucki, I. W. Davies, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3306.

¹³⁵ V. Fiandanese, D. Botalico, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **2008**, 64, 53.

1.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1.3.1 SÍNTESIS DE 2,3-DIHALOANILINAS

Como se ha descrito en la Introducción de este Capítulo, el primer objetivo del presente trabajo consistió en el diseño de una ruta sintética eficiente para la obtención de 2,3-dihaloanilinas. Inicialmente, nos planteamos tres posibles alternativas para acceder a estos interesantes compuestos (Esquema 1.60):

- Ruta (a), que implicaría una reacción de *orto*-metalación seguida de funcionalización en un derivado de 3-haloanilina.
- Por otro lado, las 2,3-dihaloanilinas se podrían obtener por reducción de 2,3-dihalonitrobenzenos, a los cuales se podría acceder mediante una reacción de metalación y posterior funcionalización de 3-halonitrobenzenos, ruta (b).
- Otra posible ruta consistiría en utilizar los 2,3-dihalofenoles como productos de partida a partir de los cuales obtener los análogos nitrogenados, mediante un reagrupamiento de Smiles como paso clave del proceso, ruta (c).

Esquema 1.60

A continuación se describirán los resultados obtenidos empleando cada una de las tres estrategias sintéticas propuestas. Asimismo, se analizará el alcance de las distintas alternativas y las dificultades encontradas en la preparación de las 2,3-dihaloanilinas.

a) *orto*-Metalación de 3-haloanilinas

a.1 Estudio de la reacción de *orto*-litiación en derivados de 3-haloanilinas

Como se ha comentado en los Antecedentes Bibliográficos Generales, se había descrito la *orto*-litiación de la 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-fluorofenil)acetamida **1a** mediante su tratamiento con *t*-BuLi en presencia de TMEDA para generar el intermedio organolítico **2a** que, posteriormente, era atrapado con disulfuro de metilo o bromo.³⁸ Esta reacción no ha sido empleada posteriormente en síntesis a pesar del potencial interés de estos derivados de anilina 2,3-funcionalizados para la preparación de indoles que contengan flúor en su estructura. Por lo tanto, decidimos aplicar esta estrategia a la obtención de la 3-fluoro-2-yodotrifluoroanilida **3aa** partiendo de la acetamida **1a**, empleando yodo como electrófilo. Usando un pequeño exceso de *t*-BuLi / TMEDA en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ fuimos capaces de generar la especie dilitiada **2a**, la cual reaccionó con yodo permitiendo aislar **3aa** con un 63% de rendimiento (Esquema 1.61). De forma análoga, la adición de bromo o hexacloroetano como electrófilos al intermedio **2a** condujo a las correspondientes 3-fluoro-2-halo-trifluoroanilidas **3ab** y **3ac** con rendimientos del 45% y 30%, respectivamente. Además, la hidrólisis básica de algunas de estas trifluoroacetanilidas **3** dio lugar a las 3-fluoro-2-haloanilinas **6aa** y **6ab** con altos rendimientos (Esquema 1.61).

También comprobamos que hay que tener un especial cuidado en el control de la temperatura en la reacción de *orto*-metalación debido a la eliminación competitiva de LiF que tiene lugar a temperaturas superiores a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Por encima de esa temperatura se genera el intermedio bencínico **5**,¹³⁶ que reacciona intramolecularmente dando lugar, tras su reacción con el electrófilo, al benzoxazol **4** con un rendimiento moderado (Esquema 1.61). Este tipo de reactividad había sido observada previamente por Clark y Caroon en la metalación directa de las 3-fluoroanilinas que contenían los grupos pivaloilo, *N*-Boc, o benzoilo como grupos directores.¹³⁷

¹³⁶ Para una revisión sobre las aplicaciones sintéticas de arinos, ver: R. Sanz, *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, 40, 215.

¹³⁷ R. D. Clark, J. M. Caroon, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2804.

Esquema 1.61

Sin embargo, cuando se intentó aplicar esta estrategia de *orto*-litiación a la 3-clorotrifluoroacetanilida **1b** no se pudo acceder al correspondiente derivado de la 3-cloro-2-yodoanilina. Bajo las mismas condiciones de reacción empleadas en la metalación de **1a** ($t\text{-BuLi}$ / TMEDA, THF, -78°C) únicamente se recuperó el sustrato de partida. Además, cuando se permitió que la mezcla de reacción alcanzara temperaturas superiores a -40°C , se observó la adición de $t\text{-BuLi}$ al grupo trifluoroacetamido aislándose la *N*-(3-cloro)fenil pivalamida **7** con un rendimiento del 35% (Esquema 1.62).¹³⁸ El empleo de $n\text{-BuLi}$ en lugar de $t\text{-BuLi}$ evitó el ataque a la amida pero no se observó la metalación hasta -30°C .¹³⁹ Por otro lado, la utilización de LDA como agente metalante tampoco condujo a resultados

¹³⁸ A 0°C se obtuvo una mezcla 1:1 de **7** y **1b**.

¹³⁹ Por encima de esta temperatura se esperaría la formación de bencino si se formasen las correspondientes especies dilitiadas **2b**. Ver: D. R. Reavill, K. Richardson St., *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1423.

satisfactorios. Así la reacción de metalación de **1b** no tuvo lugar por debajo de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, mientras que al permitir que la mezcla de reacción alcanzase temperaturas más altas se obtuvieron productos de descomposición. A $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se observó conversión completa del sustrato de partida en el crudo de reacción, probablemente debido a una *orto*-litiación y posterior formación de bencino que condujo a una mezcla difícil de tratar (Esquema 1.62).

Posteriormente, intentamos aplicar la conocida capacidad directora del grupo Boc³³ a la síntesis de la 3-cloro-2-yodoanilina empleando la *N*-(Boc)-3-cloroanilina **8a** como sustrato de partida. En este caso, el tratamiento con LDA en THF condujo a un resultado distinto. A baja temperatura el sustrato de partida permaneció intacto, mientras que al calentar la mezcla de reacción empezó a formarse la *N*-(Boc)anilina **9**, y al alcanzarse $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se pudo aislar esta última anilina con un 75% de rendimiento (Esquema 1.62). La formación de **9** a partir de **8a**, mediante una reducción formal, podría ser justificada por la generación de una especie bencínica intermedia y un posterior ataque de un hidruro derivado de la *i*-Pr₂NH.

Es conocido que el *t*-BuLi es capaz de abstraer un protón de una posición doblemente activada en los isómeros *meta* de las *N*-(Boc)fluoro- y cloroanilinas, incluso a baja temperatura, y también se ha descrito que la posterior eliminación del haluro de litio correspondiente genera un intermedio bencínico que da lugar a derivados del 7-litibenzoxazol.¹⁴⁰ Sin embargo, debido a que esta reacción no había sido llevada a cabo con **8a**, decidimos ensayar su metalación con *t*-BuLi y posterior reacción con yodo como electrófilo. Así, se adicionó *t*-BuLi sobre una disolución de **8a** en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se dejó evolucionar la mezcla de reacción a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, seguida del tratamiento con yodo a baja temperatura. Como era de preveer en base a resultados previos, no se pudo evitar la formación del intermedio arínico **12**, obteniéndose finalmente los yodobenzoxazoles **10** y **11**, los cuales fueron aislados con rendimientos del 18% y 38%, respectivamente (Esquema 1.62). Se propone el siguiente mecanismo para explicar la formación de **10** y **11** a partir del intermedio bencínico **12**. Una primera ciclación aniónica intramolecular en el intermedio **12** daría lugar al intermedio litiado 2-*t*-butoxi-7-litibenzoxazol. Posteriormente, el ataque nucleofílico del exceso de base (*t*-BuLi) presente

¹⁴⁰ Ver referencias (137) y (139). Ver también: a) L. E. Fisher, J. M. Caroon, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 233. b) S. Takagishi, G. Katsoulos, M. Schlosser, *Synlett* **1992**, 360. Para información relativa a los derivados de 7-litibenzotiazol, ver: c) P. Stanetty, B. Krumpak, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5130. d) R. A. Fairhurst, D. Janus, A. Lawrence, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4697.

en el medio de reacción a este intermedio conduciría a **10** tras la reacción con el electrófilo. La formación de **11** podría ser debida a la eliminación de *t*-BuOH en el compuesto **10**, bajo las condiciones de reacción (Esquema 1.62).

Esquema 1.62

a.2 Estudio de la reacción de *orto*-zincación en derivados de 3-haloanilinas

Como se ha descrito en los Antecedentes Bibliográficos Generales, en los últimos años se ha desarrollado una química basada en el empleo de complejos “ato” heterometálicos de Zn, Al, ó Mg para llevar a cabo reacciones de *orto*-metalación en compuestos aromáticos polifuncionalizados bajo condiciones suaves y con alta quimioselectividad. Este hecho nos

llevó a proponer una posible ruta sintética para la obtención de derivados de 3-cloro-2-yodoanilina consistente en una reacción de *orto*-zincación sobre derivados de 3-cloroanilina que contuvieran un grupo director en su estructura, seguida de la adición de yodo como electrófilo.

Se emplearon la *N*-(Boc)-3-cloroanilina **8a**, la *N,N*-di-*t*-butoxicarbonil-3-cloroanilina **8b** y la 3-cloro-*N,N*-dimetilanilina **8c** como sustratos de partida siguiendo el procedimiento que se describe a continuación.⁴⁰ El primer paso consistió en la preparación del organozincato *t*-Bu₂Zn(TMP)Li por adición de di-*t*-butilzinc a una disolución de LiTMP en THF a baja temperatura. Una vez formado el reactivo organozincico, se adicionó **8** a la mezcla de reacción y transcurrido un tiempo (t), yodo como electrófilo (Esquema 1.63).

Esquema 1.63

En general, la utilización de compuestos organozincicos como agentes metalantes requiere el uso de temperaturas más altas y de mayores tiempos de reacción que los necesarios en el caso de emplear reactivos organolíticos. Se ensayaron temperaturas entre -45 y 20 °C, tiempos de entre 3 y 18 horas y exceso de agente metalante entre 2 y 4 equiv. En todas las experiencias llevadas a cabo en este estudio, tras el tratamiento con yodo y posterior hidrólisis de la mezcla de reacción, se aislaron los productos de partida **8a-c**, sin detectarse la formación de los derivados de las 3-cloro-2-yodoanilinas buscados (Esquema 1.63). Por último, también se ensayó la reacción de la amina **8c** con el aluminato (*i*-Bu₃Al(TMP)Li), análogo al de zinc, aunque en este caso la metalación tampoco fue efectiva.

En todos los ensayos realizados se recuperó el reactivo de partida sin experimentar cambio alguno (Esquema 1.63).

Tras nuestro estudio podemos concluir que la metodología de *orto*-litiación aplicada a derivados de 3-haloanilina sólo es eficiente para la preparación de 3-fluoro-2-haloanilinas, no siendo una estrategia de utilidad para la síntesis del resto de 2,3-dihaloanilinas. Por otro lado también hemos comprobado que, bajo las condiciones ensayadas, los organozincatos de litio no son agentes metalantes lo suficientemente fuertes para llevar a cabo la *orto*-metalación en derivados de 3-haloanilina.

b) Reacción de metalación en 3-halonitrobencenos

Habiendo visto que la estrategia de *orto*-metalación aplicada a la síntesis de 2,3-dihaloanilinas sólo nos permite acceder a 3-fluoro-2-haloanilinas, a continuación nos centramos en la posibilidad de poder preparar 2,3-dihalonitrobencenos (ruta b, Esquema 1.60). Daugulis y colaboradores publicaron la halogenación de compuestos con hidrógenos ácidos en condiciones básicas y describieron la síntesis del 2-bromo-1-fluoro-3-nitrobenceno **14ab** por tratamiento del 1-fluoro-3-nitrobenceno **13a** con *t*-butóxido de litio y tetrabromuro de carbono en DMF.¹⁴¹ Nosotros fuimos capaces de reproducir este resultado y, además, intentamos extender esta metodología a la preparación de otros 2,3-dihalonitrobencenos **14**. Aunque pudimos obtener el 2-cloro-1-fluoro-3-nitrobenceno **14ac** con alto rendimiento empleando hexacloroetano como electrófilo, al usar yodo como electrófilo, con el fin de preparar el 1-fluoro-3-nitro-2-yodobenceno **14aa**, bajo las mismas condiciones de reacción se observó una conversión muy pequeña (< 10%) (Esquema 1.64). Una vez preparados los 2,3-dihalonitrobencenos **14ab** y **14ac**, a partir del 1-fluoro-3-nitrobenceno **13a** (disponible comercialmente), se pudieron sintetizar las correspondientes anilinas **6ab** y **6ac** con altos rendimientos, por reducción con Fe en etanol acidificado con HCl (Esquema 1.64).^{90,142}

¹⁴¹ a) H.-Q. Do, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 421. b) I. Popov, H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8309.

¹⁴² Y. Liu, Y. Lu, M. Prashad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 217.

Sin embargo, cuando se intentó extender esta metodología al 1-cloro-3-nitrobenceno **13b**, su tratamiento con LiOt-Bu y tetrabromuro de carbono, bajo las mismas condiciones de reacción, permitió aislar únicamente un 13% del 2-bromo-1-cloro-3-nitrobenceno **14bb**,¹⁴³ demostrándose así que la desprotonación de **13b** no era tan eficiente como la de **13a** (Esquema 1.64). Además, también intentamos metalar **13b** empleando (TMP)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl como base, reactivo que había sido descrito por Knochel y colaboradores para llevar a cabo una zincación selectiva de arenos y heteroarenos, tales como el 2-nitrobenzo[*b*]furano.¹⁴⁴ Sin embargo, la zincación de **13b** no fue posible con esta base, incluso a temperaturas de 0 °C (Esquema 1.64).

Esquema 1.64

¹⁴³ El 2-bromo-1-cloro-3-nitrobenceno también ha sido preparado por diazotación a partir de la 2-cloro-6-nitroanilina, la cual fue obtenida como isómero minoritario (14% de rendimiento) en la cloración de *o*-nitroanilina. Ver: B. Liedholm, *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 3175.

¹⁴⁴ S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7685.

Por lo tanto, la reacción de metalación del 1-fluoro-3-nitrobenceno **13a** empleando LiOt-Bu, seguida de la adición del correspondiente electrófilo halogenado condujo a la preparación de los dihalonitroderivados **14**, los cuales permitieron sintetizar, tras su posterior reducción, las 3-fluoro-2-haloanilinas **6ab** y **6ac**. Sin embargo, en el caso de partir del 1-cloro-3-nitrobenceno **13b**, que contiene hidrógenos menos ácidos en su estructura, su metalación no resultó eficiente de cara a la preparación de 1-cloro-2-halo-3-nitrobenzenos.

c) Preparación de 2,3-dihaloanilinas a partir de derivados de 2,3-dihalo fenoles

Teniendo en cuenta que sólo se han podido preparar las 2-halo-3-fluoroanilinas **6aa–ac** mediante las dos primeras aproximaciones (Esquema 1.60, rutas (a) y (b)) y, aprovechando la metodología puesta a punto por nuestro grupo de investigación para la síntesis de 2,3-dihalo fenoles,⁷² nos planteamos utilizar estos compuestos como sustratos de partida para acceder a las 2,3-dihaloanilinas **6** (Esquema 1.60, ruta (c)).

Como se ha comentado en los Antecedentes Bibliográficos de este Capítulo, la conversión directa de fenoles en anilinas representa una transformación compleja y se han descrito pocos métodos generales para llevar a cabo esta reacción. En los últimos años, los acoplamientos de aminas con triflatos de arilo o tosilatos, catalizados por paladio, han supuesto un importante avance en este campo. Sin embargo, los haluros de arilo también participan en las reacciones de formación de enlaces C–N catalizadas por metales de transición,¹⁴⁵ por lo tanto, el empleo de esta estrategia no sería posible para nuestros 2,3-dihalo fenoles. Además de los procedimientos catalizados por paladio y cobre, el reagrupamiento de Smiles puede ser considerado una buena alternativa para la preparación de *N*-arilaminas a partir de fenoles, especialmente si se emplean fenoles con grupos electrón atractores en su estructura como sustratos de partida. Así pensamos que este reagrupamiento podría ser una estrategia adecuada a partir de la cual desarrollar una ruta sintética eficiente para obtener las 2,3-dihaloanilinas (Esquema 1.65).

¹⁴⁵ D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.

Esquema 1.65

De acuerdo con este análisis retrosintético, las 2,3-dihaloanilinas podrían ser accesibles mediante la desprotección de las correspondientes 2,3-dihaloanilidas, las cuales se podrían preparar a partir de los carbamatos de 2,3-dihaloanilino utilizando un reagrupamiento de Smiles como paso clave del proceso. Por lo tanto, la ruta sintética propuesta implicaría tres pasos diferenciados que se describirán a continuación:

c.1 Preparación de los *N,N*-dietilcarbamatos de 2,3-dihaloanilino **17**

Una reacción de *orto*-litiación sobre los carbamatos de *O*-3-haloanilino **15**, seguida de la adición del correspondiente electrófilo, permitió obtener los carbamatos de 2,3-dihaloanilino **17**. Inicialmente, para este proceso se empleaban distintos agentes de metalación dependiendo del carbamato **15** de partida. Así, para los carbamatos de 3-fluoro y 3-cloroanilino **15a** y **15b** la *o*-litiación se realizaba por tratamiento con exceso de *s*-BuLi en THF utilizando TMEDA como codisolvente. Sin embargo, las condiciones óptimas para llevar a cabo la *o*-litiación de los carbamatos de 3-bromo y 3-yodoanilino **15c** y **15d** eran el empleo de 1.1 equiv. de LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos.⁷² Una reducción de los tiempos de reacción conducía a una metalación de **15c** y **15d** incompleta.

Como novedad en este trabajo, encontramos que estas últimas condiciones (LDA, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos) pueden ser empleadas para todos los *O*-carbamatos **15**, independientemente del átomo de halógeno de la posición 3 (Tabla 1.1). Esta modificación del procedimiento presenta ventajas desde el punto de vista experimental debido a que no es necesario utilizar TMEDA como codisolvente, evitándose así su proceso de secado y destilado.

Tabla 1.1 Preparación de los carbamatos de *O*-2,3-dihalofenilo **17**

Entrada	Material partida	X	Y ⁺	Y	Producto	Rto. (%) ^a
1	15a	F	I ₂	I	17aa	85
2	15a	F	CBr ₄	Br	17ab	83 (82) ^b
3	15a	F	C ₂ Cl ₆	Cl	17ac	82
4	15b	Cl	I ₂	I	17ba	81
5	15b	Cl	CBr ₄	Br	17bb	83 (65) ^b
6	15c	Br	I ₂	I	17ca	81
7	15c	Br	CBr ₄	Br	17cb	87 (71) ^b
8	15c	Br	C ₂ Cl ₆	Cl	17cc	90
9	15d	I	I ₂	I	17da	74
10	15d	I	CBr ₄	Br	17db	71 (60) ^b
11	15d	I	C ₂ Cl ₆	Cl	17dc	76

^aRendimiento en producto aislado referido a los carbamatos de partida **15**. ^bEl rendimiento entre paréntesis se refiere al rendimiento de **17** empleando 1,2-dibromoetano como electrófilo.

Además, también comprobamos que para la introducción de bromo como electrófilo se obtenían mejores resultados empleando tetrabromuro de carbono como reactivo electrofílico comparado con el 1,2-dibromoetano, el cual había sido utilizado anteriormente en nuestro grupo. Los rendimientos para la síntesis de los *O*-2-bromo-3-halofenilcarbamatos **17bb**, **17cb** y **17db** fueron mejorados hasta el 83%, 87% y 71%, respectivamente, mediante el empleo de tetrabromuro de carbono (Tabla 1.1, entradas 5, 7 y 10). Esta mejora en el rendimiento puede ser explicada teniendo en cuenta que cuando se utiliza 1,2-dibromoetano como electrófilo puede tener lugar un proceso competitivo de protonación del intermedio litiado **16**, obteniéndose así una mezcla de los correspondientes carbamatos **15** y **17**. Este hecho podría deberse al alto impedimento estérico del anión intermedio **16** que puede

preferir reaccionar con el hidrógeno (camino a) que con el átomo de bromo (camino b) (Esquema 1.66).

Esquema 1.66

c.1.1 Estudio de la estabilidad de los carbamatos orto-litiados **16**

Como se ha descrito en los Antecedentes Generales los *N,N*-dimetilcarbamatos de *O*-arilo *orto*-litiados son inestables, teniendo lugar rápidamente un reagrupamiento aniónico de tipo *orto*-Fries.^{2c} En el caso de los *N,N*-dietilcarbamatos se puede evitar este reagrupamiento controlando la temperatura (Esquema 1.67).¹³

Esquema 1.67

Por lo tanto, nos planteamos el estudio de la estabilidad de los carbamatos *orto*-litiados **16**. En primer lugar tratamos los carbamatos de 3-fluoro y 3-clorofenilo **15a** y **15b** con LDA. La adición se llevó a cabo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y tras 10 minutos a esta temperatura se dejó que la mezcla de reacción evolucionara hasta temperatura ambiente durante 3 horas, seguida de su posterior hidrólisis. La purificación del crudo de reacción permitió aislar

exclusivamente los fenoles **18a** y **18b**. Esto nos indica que los correspondientes aniones **16a,b** son inestables al subir la temperatura experimentando el reagrupamiento de *orto*-Fries (Esquema 1.68).

Esquema 1.68

Sin embargo, la metalación de los carbamatos de 3-bromo y 3-yodofenilo **15c** y **15d** bajo las mismas condiciones de reacción anteriormente descritas condujo a un resultado diferente.

Así, para el carbamato de 3-bromofenilo **15c** se adicionó la LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y tras 10 minutos a esta temperatura se dejó que la mezcla de reacción evolucionase hasta temperatura ambiente durante 3 horas, seguida de su posterior hidrólisis. En estas condiciones se observó, por análisis de una alícuota del crudo de reacción por cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas (CG-EM), la formación de un nuevo producto **20** que presentaba un $M^+ = 462$. La purificación por cromatografía de columna permitió aislar un 20% del producto *orto*-Fries **18c** y un 30% del nuevo compuesto **20**. Su formación se podría explicar por reacción del carbamato *orto*-litiado **16c** con el correspondiente arino, formado por eliminación de LiBr a partir del propio anión **16c**, generándose así un intermedio biarílico litiado **19**. A continuación, un reagrupamiento *orto*-Fries conduciría al compuesto finalmente aislado **20** (Esquema 1.69). Este resultado pone de manifiesto que la temperatura a la cual el carbamato *orto*-litiado **16c** experimenta el reagrupamiento de *o*-Fries es del mismo orden que la temperatura a la cual **16c** elimina LiBr, conduciendo a la formación del correspondiente bencino.

En el caso de partir del carbamato de 3-yodofenilo **15d**, y llevando a cabo la reacción de *o*-litiación en las mismas condiciones de reacción, se obtuvo una mezcla en una proporción aproximada (1 / 1) del compuesto **21** y del bifenilo **22**. La formación de **21** se explicaría por adición de LDA al derivado de bencino, proveniente de la eliminación de LiI

en el carbamato *o*-litiado **16d**, seguido de un reagrupamiento de *o*-Fries. El bifenilo **22** presentaría una estructura análoga al obtenido al emplear el carbamato de 3-bromofenilo **15c**. Tras purificación de la mezcla se aisló por cromatografía de columna un 25% de **21** y un 25 % de **22** (Esquema 1.69). La obtención de los productos **21** y **22**, sin observarse la formación de **18d**, nos indica que la temperatura a la cual **16d** experimenta la formación de bencino es inferior que la temperatura a la cual se produce el reagrupamiento de *o*-Fries.

Esquema 1.69

Este estudio demuestra la gran importancia del control de la temperatura de reacción en la metalación de los carbamatos de *O*-3-halofenilo **15** para evitar otras posibles reacciones competitivas.

c.2 Síntesis de las *N*-(2,3-dihalofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamidas **25**.
Reagrupamiento de Smiles

Una vez sintetizados los carbamatos de 2,3-dihalofenilo **17**, éstos se utilizaron como productos de partida en la obtención de las *N*-(2,3-dihalofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamidas **25** empleando el reagrupamiento de Smiles. El primer paso consistió en la obtención de los 2,3-dihalofenoles **23** por hidrólisis básica de los carbamatos **17** con NaOH en exceso. El final de la hidrólisis se determinó mediante el análisis de alícuotas de reacción por CG-EM. Tras un proceso de extracción, dichos fenoles no fueron posteriormente purificados debido a que su pureza era suficiente para continuar el proceso sintético (Esquema 1.70).

A continuación, se llevó a cabo la alquilación de los correspondientes 2,3-dihalofenoles **23** por tratamiento con exceso de NaOH, en DMF como disolvente, seguido de la adición de un exceso de la 2-bromo-2-metilpropanamida.¹⁴⁶ Tras 2 horas de reacción a temperatura ambiente se aislaron las 2-arioxi-2-metilpropanamidas **24** con altos rendimientos mediante simple adición de agua a la mezcla de reacción y filtración del compuesto cristalizado (Esquema 1.70 y Tabla 1.2).

Hay que destacar que, sin necesidad de aislar los compuestos **24**, la adición de un exceso de NaOH a la mezcla de reacción y posterior calentamiento a 60 °C durante 2 horas permitió obtener las *N*-(2,3-dihalofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamidas **25** con altos rendimientos referidos a los carbamatos de partida **17** (Esquema 1.70 y Tabla 1.2). De esta forma, las 2,3-dihaloanilidas **25** pudieron ser sintetizadas de forma eficiente a partir de los 2,3-dihalofenilcarbamatos **17** en un proceso “*two pot*” en tres pasos (hidrólisis del carbamato–alquilación del fenol–reagrupamiento). Además, la simple adición de agua al final de la reacción provocó la cristalización de las anilidas **25** de la mezcla de reacción, las cuales se aislaron con pureza suficiente por simple filtración, evitándose así una posterior purificación cromatográfica.

¹⁴⁶ Se preparó a partir de bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo por adición de hidróxido amónico acuoso (25%).

Esquema 1.70

Tabla 1.2. Preparación de las propanamidas **24** y dihaloanilidas **25**

Entrada	17	X	Y	24	Rto. (%) ^a	25	Rto. (%) ^c
1	17aa	F	I	24aa	86	25aa	83
2	17ab	F	Br	24ab	83	25ab	77
3	17ac	F	Cl	24ac	82	25ac	76
4	— ^b	Cl	I	24ba	86	25ba	82
5	17bb	Cl	Br	24bb	80	25bb	78
6	17bc	Cl	Cl	24bc	87	25bc	84
7	17ca	Br	I	24ca	85	25ca	81
8	17cb	Br	Br	24cb	86	25cb	83
9	17cc	Br	Cl	24cc	82	25cc	77
10	17da	I	I	24da	83	25da	79
11	17db	I	Br	24db	80	25db	77
12	17dc	I	Cl	24dc	79	25dc	75

^aRendimiento en producto aislado referido a los carbamatos de partida **17**. ^bSe empleó el 2,3-diclorofenol comercial como producto de partida en lugar del correspondiente carbamato. ^cRendimiento en producto aislado referido a los carbamatos de partida **17** sin aislar el intermedio **24**.

Por otro lado, y de acuerdo a la metodología desarrollada por Uchiyama y colaboradores,⁴¹ pensamos que otra alternativa sintética a la preparación de 2,3-

dihalo fenoles, podría consistir en la síntesis de los 3-halo-2-yodoanisoles **26a** y **26b** empleando una reacción de *orto*-zincación en los correspondientes 3-haloanisoles. Así, el 3-cloroanisol y el 3-bromoanisol se adicionaron sobre una disolución de *t*-Bu₂Zn(TMP)Li en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, preparado como se ha descrito anteriormente (apartado 1.3.1a.2, pág. 78), tras lo cual se aumentó la temperatura hasta $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($X = \text{Cl}$) ó $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($X = \text{Br}$), manteniéndose la agitación durante 12 horas. El tratamiento con yodo del arilzincato generado¹⁴⁷ condujo a los 3-halo-2-yodoanisoles **26a** y **26b** con buenos rendimientos, tras purificación por cromatografía de columna. Cabe destacar que se ha comprobado la reproducibilidad de estos resultados a una escala de 12 mmoles (Esquema 1.71).

Estos 2,3-dihaloanisoles **26** también resultaron ser materiales de partida útiles para preparar las 2,3-dihaloanilidas **25ba** y **25ca** con altos rendimientos mediante un proceso “*two pot*” en tres pasos, análogo al ya descrito (desprotección mediada por BBr₃–alquilación del fenol–reagrupamiento) (Esquema 1.71).

Esquema 1.71

Se puede concluir que se ha desarrollado una estrategia sintética para la preparación de las anilidas **25** a partir de los carbamatos de *O*-2,3-dihalo fenilo **17**, basándonos en el reagrupamiento de Smiles como paso clave del proceso. Por otro lado, algunas de las anilidas **25** también se pudieron sintetizar empleando una secuencia análoga a partir de 3-halo-2-yodoanisoles.

¹⁴⁷ R. Sanz, M. P. Castroviejo, V. Guilarte, A. Pérez, F. J. Fañanás, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5113.

c.3 Obtención de las 2,3-dihaloanilinas **6**

Una vez establecido un procedimiento viable y eficiente para acceder a las 2,3-dihaloanilidas **25**, y debido a la escasez de métodos para preparar las 2,3-dihaloanilinas, intentamos llevar a cabo su síntesis mediante hidrólisis de las correspondientes anilidas **25**. Esta hidrólisis requiere de condiciones enérgicas al poseer un grupo amida en su estructura.¹⁴⁸

Tabla 1.3. Síntesis de las 2,3-dihaloanilinas **6**

25 $\xrightarrow[90\text{ }^{\circ}\text{C, t}]{\text{HCl (6 M) / EtOH (1 / 1)}}$ **6** X, Y $\neq$ I

Entrada	Material partida	X	Y	t (h)	Producto	Rto. (%) ^a
1	25ab	F	Br	6	6ab	89
2	25ac	F	Cl	6	6ac	66 ^b
3	25bb	Cl	Br	6.5	6bb	94
4	25bc	Cl	Cl	5	6bc	90
5	25cb	Br	Br	5.5	6cb	89
6	25cc	Br	Cl	6	6cc	95

^aRendimiento en producto aislado referido a las anilidas de partida **25**. ^bRendimiento menor debido probablemente a su alta volatilidad.

Aprovechando que la reacción de preparación de las anilidas **25** se había llevado a cabo en medio básico, se ensayó su desprotección “*in situ*” tras el reagrupamiento de Smiles, sin más que adicionar una pequeña cantidad de agua a la mezcla de reacción y calentar a reflujo. Sin embargo, en tales condiciones básicas, incluso con tiempos de reacción de más de 20 horas, se recuperaron las anilidas **25** sin sufrir transformación alguna. Entonces decidimos ensayar condiciones fuertemente ácidas y encontramos que el tratamiento de las anilidas **25** con una mezcla de HCl (6 M) / EtOH (1 / 1) a 90 °C permitía obtener las anilinas **6** con altos rendimientos (Tabla 1.3). Desafortunadamente, las amidas

¹⁴⁸ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*; Oxford University Press, 2001; p. 279.

reagrupadas **25** que contenían yodo en su estructura no condujeron de forma limpia a las haloyodoanilinas esperadas debido a una pérdida parcial del átomo de yodo durante el transcurso de la reacción. Por ejemplo la 2,3-diyodoanilida **25da** condujo a una mezcla de 2,3-diyodoanilina **6da** y 3-yodoanilina en una proporción 1 / 2 con un rendimiento global del 71% (Esquema 1.72). Por su parte, se obtuvo una mezcla en proporción aproximada 1 / 1.5 de 3-cloro-2-yodoanilina **6ba** y 3-cloroanilina, con un rendimiento global del 80%, cuando se llevo a cabo la hidrólisis de la 3-cloro-2-yodoanilida **25ba** (Esquema 1.72).

Esquema 1.72

Por lo tanto, hemos puesto a punto una nueva metodología, práctica y eficiente, para la preparación de 2,3-dihaloanilinas. Esta estrategia sintética supone una mejora cualitativa con respecto a los métodos descritos en la bibliografía para su preparación, basados en su mayoría en reacciones de sustitución aromática clásicas y poco selectivas. Además, se han podido obtener algunas de las 2,3-dihaloanilinas que no habían sido descritas en la bibliografía con anterioridad a este trabajo de investigación.

1.3.2 SÍNTESIS DE INDOLES SUSTITUIDOS

Considerando el análisis retrosintético que habíamos planteado en la introducción del Capítulo para la síntesis de 4-haloindoles (Esquema 1.2), y habiendo desarrollado rutas adecuadas para acceder a las 2,3-dihaloanilidas **3** y **25**, nuestro siguiente objetivo fue afrontar la preparación de una amplia variedad de 4-haloindoles. Así, los indoles 4-funcionalizados se podrían obtener por ciclación de 2-alquinil-3-haloanilinas, las cuales se prepararían por un acoplamiento de Sonogashira selectivo de 2,3-dihaloanilinas con alquinos terminales (Esquema 1.73).

Esquema 1.73

a) Reacción de Sonogashira de las anilidas **25**

Debido a las dificultades encontradas en la hidrólisis de las 2,3-dihaloanilidas **25** que contienen un átomo de yodo en su estructura, y a que el orden de reactividad de los halogenuros de arilo en acoplamientos con alquinos terminales resulta ser: $\text{ArI} > \text{ArBr} \gg \text{ArCl}$, se decidió llevar a cabo la reacción de Sonogashira empleando las 2-yodoanilidas **25ba** y **25ca**, en lugar de las 2,3-dihaloanilinas **6** con otros halógenos distintos de yodo en su estructura.

En la bibliografía se han destrito numerosos ejemplos de la reacción de Sonogashira sobre diferentes halogenuros arílicos, pudiéndose considerar como condiciones estándar el empleo de un sistema catalítico formado por un complejo de paladio y CuI como cocatalizador, en presencia de una base.⁵⁴

Estas condiciones estándar $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol%) / CuI (3 mol%), sin necesidad de utilizar ligandos fosfina especiales, resultaron ser adecuadas para el acoplamiento selectivo con alquinos terminales a través del átomo de yodo en las 3-halo-2-yodoanilidas **25ba** y **25ca**, a pesar de la presencia de un átomo de halógeno adicional y de que la posición ocupada por el yodo sea la más impedida estéricamente. Sin embargo, para evitar procesos de dialquilación, en el caso de emplear la acetanilida **25ca**, la cual contiene un átomo de bromo en su estructura, se deben de controlar cuidadosamente las condiciones de reacción (Tabla 1.4). Se observó que

cuando se llevaba a cabo el acoplamiento de Sonogashira de la anilida **25ca** con 1.5 equiv. de distintos alquinos terminales, con sustituyentes tanto arílicos como alquílicos, a una temperatura de 80 °C y empleando el sistema catalítico $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ / CuI , en todas estas experiencias se formaban pequeñas cantidades del producto resultante de la dialquinilación junto con la 2-alquinil-3-bromoanilida esperada **27**. Esto puede ser explicado considerando que una vez formado el compuesto **27**, este puede acoplarse a través del átomo de bromo con el exceso de alquino presente en el medio de reacción. Después de realizar distintos experimentos variando la temperatura de reacción y la cantidad de alquino empleada, comprobamos que llevando a cabo la reacción a 50 °C con 1.2 equiv. de alquino se obtenía exclusivamente el compuesto **27**, evitándose así el proceso de dialquinilación (Tabla 1.4).

Tabla 1.4. Acoplamiento selectivo de las 3-halo-2-yodoanilidas **25**

Entrada	Anilida partida	X	Alquino (R)	t (h)	Producto	Rto. (%) ^a
1	25ba	Cl	Ph	2	27ba	86
2	25ba	Cl	<i>n</i> -Bu	2.5	27bb	90
3	25ba	Cl	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	2.5	27bc	81
4	25ba	Cl	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	3	27bd	80
5	25ba	Cl	SiMe ₃	5.5 ^c	27be	81
6	25ba	Cl	Si(<i>i</i> -Pr) ₃	6 ^c	27bf	80
7	25ca	Br	Ph	3.5	27ca	80
8	25ca	Br	<i>n</i> -Bu	3.5	27cb	85
9	25ca	Br	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	3.5	27cc	79
10	25ca	Br	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	5	27cd	86
11	25ca	Br	SiMe ₃	3 ^c	27ce	71
12	25ca	Br	3-Th ^d	3.5	27cg	74

^aRendimiento en producto aislado referido a las acetanilidas de partida **25**. ^b1-Ciclohexenilo. ^cLlevada a cabo a 40 °C debido a la volatilidad del trialquilsililacetileno. ^d3-Tienilo.

Una amplia variedad de alquinos terminales, incluyendo alquinos aril-, alquil-, y trialquilsililsustituídos, pudieron ser acoplados con las anilidas **25** dando lugar a las 2-alquinil-3-haloanilidas **27** con altos rendimientos (Tabla 1.4). En el caso de emplear trimetilsililacetileno o triisopropilsililacetileno como alquinos, la temperatura de reacción fue de 40 °C debido a la volatilidad que presentan estos compuestos (Tabla 1.4, entradas 5, 6 y 11). Una vez preparadas estas 2-alquinil-3-haloanilidas **27** nuestro siguiente objetivo fue la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción para llevar a cabo la ciclación de **27** que conducirían a los 4-haloindoles **28**.

b) Estudio de las condiciones de ciclación de las 2-alquinil-3-haloanilidas **27**

De acuerdo con los métodos descritos en la literatura para la ciclación de derivados de 2-alquinilanilinas (ver Antecedentes de este Capítulo) pensamos que la ciclación de las alquinilanilidas **27** promovida por una base podría conducir a los 4-haloindoles. Así, nos planteamos realizar un estudio con el fin de optimizar la base, el disolvente y la temperatura de reacción para la ciclación de **27**. Se tomó como sustrato modelo la *N*-[3-cloro-2-(feniletinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida **27ba** y se estudió su ciclación al 4-cloro-2-fenil-1*H*-indol **28ba** (Tabla 1.5).

Tabla 1.5. Optimización de la reacción de ciclación de **27ba**

CC(C)(O)C(=O)Nc1ccc(cc1C#Cc2ccccc2)Cl
 $\xrightarrow[\text{Base}]{\text{Disolvente, Temperatura}}$
Clc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)-c3ccccc3

27ba **28ba**

Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Base (5 equiv)	Rto. (%) ^a
1	Tolueno	110	24	KO <i>t</i> -Bu	20
2	DMF	110	24	KO <i>t</i> -Bu	31
3	DMF	120	24	KO <i>t</i> -Bu	36
4	DMF	140	24	KO <i>t</i> -Bu	40
5	DMF	140	8	NaOH	86

^aRendimiento en producto aislado referido a la alquinilanilida de partida **27ba**.

En primer lugar utilizamos KO t -Bu como base, debido a que era el alcóxido metálico más empleado en la literatura en reacciones de heterociclación para la síntesis de indoles (ver Antecedentes Bibliográficos, apartado 1.2.4 b). Con esta base, estudiamos la influencia del disolvente y observamos que el empleo de DMF conducía a un rendimiento del 4-cloro-2-fenil-1*H*-indol **28ba** ligeramente superior que cuando se empleaba tolueno (entradas 1 y 2). A continuación, con DMF como disolvente estudiamos el efecto de la temperatura de reacción y comprobamos que se obtenían rendimientos ligeramente mayores al llevar a cabo la reacción a 130–140 °C (entradas 2, 3 y 4). Como el rendimiento de esta ciclación no era muy alto (40%), se ensayó el empleo de bases tipo hidróxido observándose que, gratamente, un exceso de NaOH permitía obtener **28ba** con un 86% de rendimiento.

c) Preparación de los 1*H*-indoles 2-sustituidos **30**

Debido a la simplicidad y efectividad que presenta la reacción de ciclación de **27ba**, y al bajo coste y fácil manejo del NaOH, decidimos extender esta metodología a la ciclación de una amplia variedad de 2-alquinilanilinas **29**, con el fin de poner a punto un nuevo método para la síntesis de indoles 2-sustituidos. Las anilinas **29** fueron preparadas mediante un acoplamiento de Sonogashira de la 2-yodoanilina (comercialmente disponible) con distintos alquinos terminales, empleando catálisis de Pd / Cu y dietilamina como base, en DMF como disolvente a temperatura ambiente.

Una vez preparadas estas anilinas, nuestro estudio comenzó con la optimización de la temperatura de reacción y la cantidad de base utilizada en la reacción de ciclación de las *orto*-alquinilanilinas **29**. Se estudió la reacción modelo de la *o*-(1-hexinil)anilina **29a** con NaOH en polvo, en DMF anhidra como disolvente, y bajo diferentes condiciones de reacción. Como se muestra en la Tabla 1.6 (entradas 1–3), la ciclación requiere de 140 °C para la conversión completa de la anilina **29a** al 2-butilindol **30a**. A esta temperatura la cantidad de base requerida puede ser reducida a 3 equiv., manteniéndose una conversión completa de **29a** (Tabla 1.6, entrada 5). Sin embargo, una mayor reducción conduce a la presencia de **29a** en el crudo de reacción, junto con el indol **30a** (Tabla 1.6, entrada 4). Por lo tanto, las condiciones óptimas fueron la utilización 3 equiv. de NaOH a 140 °C, aislándose un 85% de **30a** (entrada 5). A continuación, debido a que el calentamiento empleando radiación de microondas ha comenzado a emerger como un método versátil para acelerar numerosos procesos químicos, consiguiendo reacciones más limpias y dando lugar

a altos rendimientos en pocos minutos,¹⁴⁹ decidimos ensayar esta ciclación bajo irradiación de microondas (Tabla 1.6, entradas 6–9). En estas condiciones la utilización de la *N,N*-dimetilacetamida anhidra (DMA) como disolvente condujo a una reacción más limpia que la DMF y, de esta forma, la ciclación completa de **29a** tuvo lugar en tan sólo 8 minutos empleando 1.5 equiv. de NaOH a 170 °C (Tabla 1.6, entrada 9). Así, tras purificación por cromatografía de columna se aisló un 89% de **30a**, rendimiento similar al obtenido empleando calentamiento convencional (entradas 5 y 9). Hay que destacar que el uso de microondas como método de calentamiento permitió una considerable reducción de la cantidad de base y tiempo necesario para esta ciclación. Todas estas reacciones fueron llevadas a cabo con 0.5 mmol de **29a** en 2 mL de DMF o DMA anhidra.

Tabla 1.6. Optimización de las condiciones de ciclación de la *o*-1-hexinilnilina **29a**

CCCCC#Cc1ccccc1N (29a) $\xrightarrow[\text{DMF } (\Delta) \text{ o DMA (MW)}]{\text{NaOH (n equiv), Temperatura, Tiempo}}$ CCCC1=Cc2ccccc2N1 (30a)

Entrada	NaOH (equiv.)	Método Calentamiento	T (°C)	Tiempo	Relación ^a 30a / 29a	Rto. (%) ^b
1	6	Δ	20	2 h	0 / 1	— ^c
2	6	Δ	120	4 h	2 / 1	— ^c
3	6	Δ	140	2.5 h	1 / 0	— ^c
4	1.3	Δ	140	3 h	3 / 1	— ^c
5	3	Δ	140	2.5 h	1 / 0	85
6	6	MW	140	10 min	6 / 1	— ^c
7	6	MW	170	7 min	1 / 0	— ^c
8	1	MW	170	14 min	20 / 1	— ^c
9	1.5	MW	170	8 min	1 / 0	89

^aDeterminado por análisis de los espectros de ¹H RMN del crudo de reacción. ^bRendimiento de **30a** aislado referido a la alquinilnilina **29a** después de purificación mediante cromatografía de columna. ^cNo determinado.

¹⁴⁹ J. P. Tierney, P. Lidström, *Microwave Assisted Organic Synthesis*; Blackwell: Oxford, 2005.

Habiendo establecido las mejores condiciones de reacción para la ciclación de **29a**, tanto utilizando calentamiento convencional como bajo radiación de microondas, pensamos en explorar el alcance de esta síntesis de indoles con respecto a los distintos sustituyentes en la posición C-2 del indol final **30**.

Así, la reacción de las correspondientes anilinas **29** empleando un exceso de NaOH (3 equiv. bajo condiciones térmicas o 1.5 equiv. bajo irradiación de microondas) en DMF anhidra (condiciones térmicas) o DMA anhidra (microondas) como disolvente y a la temperatura de 140 °C (condiciones térmicas) ó 170 °C (microondas), permitió preparar los indoles 2-sustituídos **30a–f** con altos rendimientos (Tabla 1.7).

Tabla 1.7. Síntesis de los 1*H*-indoles 2-sustituídos **30a–f** mediante ciclación mediada por NaOH de las *o*-alquinilanilinas **29**^a

Entrada	Anilina partida	R	Calentamiento	Tiempo	Producto	Rto. (%) ^b
1	29a	<i>n</i> -Bu	Δ	2.5 h	30a	85
2	29a	<i>n</i> -Bu	MW	8 min	30a	89
3	29b	Ph	Δ	9 h	30b	74
4	29b	Ph	MW	20 min	30b	81
5	29c	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	Δ	2 h	30c	87
6	29c	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	MW	7 min	30c	91
7	29d	3-Th ^d	Δ	6 h	30d	77
8	29d	3-Th ^d	MW	40 min	30d	78
9	29e	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Δ	5 h	30e	72
10	29e	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	MW	20 min	30e	76
11	29f	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Δ	2.5 h	30f	83

^aLas reacciones fueron llevadas a cabo con la anilina **29** (1 mmol) en DMF anhidra (4 mL) utilizando calentamiento convencional o con **29** (0.5 mmol) en DMA anhidra (2 mL) bajo irradiación de microondas.

^bRendimiento aislado del indol **30** referido a la *o*-alquinilanilina **29**. ^c1-Ciclohexenilo. ^d3-Tienilo.

En general, se obtuvieron rendimientos ligeramente superiores empleando radiación de microondas como método de calentamiento (Tabla 1.7, entradas 2, 4, 6, 8 y 10), aunque el hecho más destacable fue la significativa reducción del tiempo de reacción, normalmente desde varias horas a 10–20 minutos. También se observó que, en general, las ciclaciones son más rápidas cuando R es un grupo alifático que cuando es un grupo aromático (Tabla 1.7).

Aunque las anilinas de partida **29** se sintetizaron con facilidad empleando la reacción de Sonogashira entre la 2-yodoanilina **31a** y diferentes alquinos terminales, en este punto nos planteamos si los indoles 2-sustituídos **30** podrían ser preparados mediante un procedimiento “one-pot” en dos pasos a partir de la *o*-yodoanilina **31a**. Con este propósito, esta anilina fue tratada en primer lugar con 1-hexino bajo las condiciones estándar de Sonogashira (catálisis con $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ / CuI) a temperatura ambiente (la desaparición de **31a** se siguió por CG-EM) y, a continuación, se añadió un exceso de NaOH a la mezcla de reacción calentándose a 140 °C durante varias horas. Para determinar el exceso de base necesario para llevar a cabo este proceso “one pot” de manera efectiva, se ensayó la reacción entre **31a** y 1-hexino empleando distintas cantidades de base, comprobándose que era necesario utilizar una mayor cantidad de NaOH que en el procedimiento por pasos para conseguir un buen rendimiento del indol **30a** en tiempos razonablemente cortos. Tras este estudio se llegó a la conclusión que las condiciones óptimas de reacción eran el empleo de 10 equiv. de NaOH. Así, la reacción de **31a** con 1-hexino en las condiciones óptimas descritas permitió obtener el indol **30a** con un 78% de rendimiento global y sin necesidad de aislar el intermedio **29a** (Tabla 1.8, entrada 1). Este procedimiento “one pot” para la síntesis del indol **30a** también pudo llevarse a cabo mediante el empleo de radiación de microondas. En este caso, hay que destacar una disminución considerable del tiempo de reacción. El acoplamiento de Sonogashira tuvo lugar en tan solo 10 minutos.¹⁵⁰ Además, se redujeron tanto la cantidad necesaria de NaOH (de 10 a 4 equiv.) como el tiempo de reacción (de varias horas a 10 minutos) para la ciclación del intermedio **29a** (Tabla 1.8, entrada 2).

Con este procedimiento puesto a punto se sintetizaron los indoles 2-sustituídos **30a–k**, a partir de **31a** y una amplia variedad de alquinos. En estas reacciones se empleó tanto calentamiento térmico (Tabla 1.8, entradas 1, 3, 5, 8, 10–12) como por microondas

¹⁵⁰ a) M. Erdélyi, A. Gogoll, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165. b) O. G. Schramm, T. Oeser, M. Kaiser, R. Brun, T. J. J. Müller, *Synlett* **2008**, 359.

(Tabla 1.8, entradas 2, 4, 6, 7, 9, 13–15). Como se muestra en la Tabla 1.8, alquinos con sustituyentes alifáticos (entradas 1, 2, 8–10), alqueno (entradas 5 y 6), arílicos (entradas 3, 4, y 12), heteroarílicos (entradas 7 y 11), así como arilos funcionalizados (entradas 13–15) resultaron sustratos apropiados para llevar a cabo este proceso sintético.

Tabla 1.8 Preparación de los 1*H*-indoles 2-sustituídos **30** mediante acoplamiento de Sonogashira / ciclación mediada por NaOH a partir de la *o*-yodoanilina **31a**^a

Entrada	Alquino (R)	Disolvente	Calentamiento	Tiempo (t)	Producto	Rto. (%) ^b
1	<i>n</i> -Bu	DMF	Δ (140 °C)	3.5 h	30a	78
2	<i>n</i> -Bu	DMA	MW (170 °C)	10 min	30a	81
3	Ph	DMA	Δ (140 °C)	6 h	30b	76
4	Ph	DMA	MW (190 °C)	20 min	30b	77
5	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	DMF	Δ (140 °C)	2 h	30c	82
6	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	DMA	MW (170 °C)	10 min	30c	88
7	3-Th ^d	DMA	MW (180 °C)	40 min	30d	60
8	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	DMA	Δ (140 °C)	6 h	30e	69
9	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	DMA	MW (180 °C)	40 min	30e	50
10	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	DMF	Δ (140 °C)	4.5 h	30f	68
11	2-Py ^e	DMF	Δ (140 °C)	2.5 h	30g	76
12	4-MeC ₆ H ₄	DMA	Δ (140 °C)	4 h	30h	70
13	2-NH ₂ C ₆ H ₄	DMA	MW (180 °C)	50 min	30i	40
14	4-F-3-MeC ₆ H ₃	DMA	MW (180 °C)	40 min	30j	71
15	3-ClC ₆ H ₄	DMA	MW (180 °C)	40 min	30k	74

^aLas reacciones fueron llevadas a cabo con **31a** (1 mmol) en DMF o DMA anhidra (5 mL) utilizando calentamiento convencional o con **31a** (0.5 mmol) en DMA anhidra (2 mL) bajo irradiación de microondas.

^bRendimiento aislado del indol **30** referido a la *o*-yodoanilina **31a**. ^c1-Ciclohexenilo. ^d3-Tienilo. ^e2-Piridilo.

En general, se obtuvieron rendimientos entre moderados y altos. Además, cabe destacar que este procedimiento se pudo aplicar a la síntesis de los indoles 2-sustituídos a escala multi-gramo y así, por ejemplo, se prepararon 2.31 g del indol **30a** (67% de rendimiento aislado) a partir de 4.38 g (20 mmol) de la 2-yodoanilina **31a**.

Una vez que habíamos comprobado la generalidad de este procedimiento “*one-pot*” para la síntesis de los indoles 2-sustituídos **30** con respecto a una amplia variedad de alquinos terminales, decidimos estudiar el alcance de esta estrategia sintética con respecto a las *o*-yodoanilinas de partida **31** (Tabla 1.9).

De nuevo, las reacciones se llevaron a cabo empleando tanto calentamiento convencional como por microondas. En primer lugar, comprobamos que la *N*-acetil-2-yodoanilina **31b** se comportaba como un equivalente sintético de la 2-yodoanilina **31a**, debido a que bajo las condiciones de reacción tenía lugar una *N*-deacetilación (Tabla 1.9, entradas 1–3). Esta metodología no está restringida al empleo de anilinas primarias (**31a** y **31d–h**), y así la *N*-bencil-2-yodoanilina **31c** permitió obtener los correspondientes *N*-bencilindoles **30l** y **30m** con altos rendimientos (Tabla 1.9, entradas 4 y 5). Además, las halo-2-yodoanilinas **31d,e** y las dihalo-2-yodoanilinas **31f,g** permitieron la síntesis de los derivados indólicos halogenados regioselectivamente **30n–v** con rendimientos entre moderados y altos (Tabla 1.9, entradas 6–15). Finalmente, la 2-yodoanilina **31h**, que contenía un grupo ciano, también condujo al correspondiente indol funcionalizado **30w** (Tabla 1.9, entrada 16) demostrando que grupos funcionales sensibles son tolerados bajo las condiciones de reacción.

Tabla 1.9 Preparación de indoles funcionalizados **30** mediante acoplamiento de Sonogashira / ciclación mediada por NaOH a partir de las *o*-yodoanilinas **31**^a

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>31</p> </div> <div style="text-align: center;"> $+$ $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^2$ </div> <div style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{2) NaOH (10 equiv), 140 }^\circ\text{C, t}]{\text{1) PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2 \text{ (3 mol\%), CuI (5 mol\%)}$ $\text{Et}_2\text{NH (1.5 equiv), 20 }^\circ\text{C, 1-2 h, DMF ó DMA}$ $\text{o MW (70 }^\circ\text{C), 10 min, DMA}$ </div> <div style="text-align: center;"> <p>30</p> </div> </div>										
Entrada	Anilina	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	Alquino R ²	Calentamiento	Tiempo (t)	Producto	Rto. (%) ^b
1	31b	Ac	H	H	H	<i>n</i> -Bu	Δ (140 $^\circ\text{C}$)	2.5 h	30a (R ¹ = H)	89
2	31b	Ac	H	H	H	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	Δ (140 $^\circ\text{C}$)	3.5 h	30c (R ¹ = H)	75
3	31b	Ac	H	H	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	MW (180 $^\circ\text{C}$)	20 min	30f (R ¹ = H)	74
4	31c	Bn	H	H	H	<i>n</i> -Bu	Δ (140 $^\circ\text{C}$)	3.5 h	30l	80
5	31c	Bn	H	H	H	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	MW (170 $^\circ\text{C}$)	20 min	30m	75
6	31d	H	H	Cl	H	<i>n</i> -Bu	Δ (140 $^\circ\text{C}$)	3 h	30n	88
7	31d	H	H	Cl	H	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	Δ (140 $^\circ\text{C}$)	3 h	30o	75
8	31e	H	H	F	H	<i>n</i> -Bu	Δ (140 $^\circ\text{C}$)	3 h	30p	74
9	31e	H	H	F	H	Ph	MW (180 $^\circ\text{C}$)	40 min	30q	66
10	31e	H	H	F	H	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	Δ (140 $^\circ\text{C}$)	3 h	30r	61
11	31f	H	Cl	H	Cl	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	Δ (140 $^\circ\text{C}$)	2.5 h	30s	68
12	31f	H	Cl	H	Cl	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	MW (180 $^\circ\text{C}$)	20 min	30s	66
13	31f	H	Cl	H	Cl	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Δ (140 $^\circ\text{C}$)	2.5 h	30t	78
14	31g	H	Cl	H	F	Ph	Δ (140 $^\circ\text{C}$)	3 h	30u	81
15	31g	H	Cl	H	F	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Δ (140 $^\circ\text{C}$)	3 h	30v	83
16	31h	H	CN	H	H	Ph	Δ (140 $^\circ\text{C}$)	3 h	30w	85

^aLas reacciones fueron llevadas a cabo con **31** (1 mmol) en DMF o DMA anhidra (5 mL) utilizando calentamiento convencional o con **31** (0.5 mmol) en DMA anhidra (2 mL) bajo irradiación de microondas.

^bRendimiento aislado de **30** referido a la anilina de partida **31**. ^c1-Ciclohexenilo.

Por otro lado, cabe destacar que empleando esta metodología también fue posible preparar los 3-ariltioindoles 2-sustituídos **32**, debido a que el grupo ariltio se pudo introducir en la posición C-3 de forma selectiva bajo las mismas condiciones básicas requeridas para el paso de ciclación (Tabla 1.10).¹⁵¹ De nuevo, este procedimiento “one pot” en tres pasos se llevó a cabo tanto utilizando calentamiento térmico, como radiación de microondas. En el caso de emplear radiación de microondas, los tiempos de reacción se vieron, de nuevo, reducidos considerablemente. Como se muestra en la Tabla 1.10 se obtuvieron los derivados indólicos polifuncionalizados **32a–c** con rendimientos entre moderados y buenos a partir de productos de partida comercialmente disponibles tales como **31a,d**.

Tabla 1.10. Preparación de los 3-ariltio-1*H*-indoles funcionalizados **32**

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>31a,d</p> </div> <div style="text-align: center;"> $+$ $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^2$ </div> <div style="text-align: center;"> $\xrightarrow{\begin{array}{l} \text{1) PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2 \text{ (3 mol\%), CuI (5 mol\%)} \\ \text{Et}_2\text{NH (1.5 equiv), DMA} \\ \text{20 }^\circ\text{C, 1.5 h o MW (70 }^\circ\text{C), 10 min} \\ \text{2) NaOH (10 equiv), 140 }^\circ\text{C, 4 h} \\ \text{o NaOH (4 equiv), MW (170 }^\circ\text{C), 20 min} \\ \text{3) Ph}_2\text{S}_2 \text{ (1.2 equiv), 140 }^\circ\text{C, 16 h} \\ \text{o MW (140 }^\circ\text{C), 20 min} \end{array}}$ </div> <div style="text-align: center;"> <p>32a–c</p> </div> </div>					
Entrada	Anilina partida	R ¹	R ²	Producto	Rendimiento (%) ^a
1	31a	H	<i>n</i> -Bu	32a	68
2	31a	H	Ph	32b	72
3	31d	Cl	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	32c	81

^a Rendimiento en producto aislado referido a la 2-yodoanilina de partida **31a** ó **31d**.

Podemos concluir que hemos desarrollado una ruta sintética eficiente para acceder a indoles 2-sustituídos a partir de 2-yodoanilinas y alquinos terminales en un proceso que implica un acoplamiento de Sonogashira seguido de una ciclación 5-*endo-dig* mediada por NaOH, siendo este último el paso clave del proceso. Esta metodología también permite introducir selectivamente un grupo ariltio en la posición C-3 sin necesidad de aislar ningún intermedio de reacción. Por último, hay que destacar que todas estas reacciones pueden llevarse a cabo empleando calentamiento convencional o bajo radiación de microondas, con una reducción considerable en los tiempos de reacción.

¹⁵¹ J. G. Atkinson, P. Hamel, Y. Girard, *Synthesis* **1988**, 480.

d) Preparación de nitro- y amino-indoles **35** y **36** a partir de las 2-halonitroanilinas **34**

Cuando en el proceso “one pot” de acoplamiento–ciclación se empleaba la yodoanilina **31a** y fenilacetileno como sustratos de partida, en DMF como disolvente, se observaba la formación de la 2-(2-feniletil)anilina **33** (48% de rendimiento) junto con el derivado indólico esperado **30b** (25% de rendimiento). En base a este resultado, pensamos que la formación de **33** podría deberse a la hidrogenación competitiva de la *o*-alquinilnilina intermedia **29b** bajo las condiciones de reacción. Sin embargo, observamos con satisfacción que un cambio de disolvente, de DMF a DMA, evitaba por completo la formación del subproducto **33**, permitiendo en este caso aislar un 84% de **30b** (Esquema 1.74).

Esquema 1.74

Este resultado sugiere que cuando se utilizaba DMF como disolvente, probablemente se generaba algún derivado de formiato, el cual podría actuar como fuente de hidrógeno.¹⁵² En este mismo sentido, Wang y colaboradores habían observado la reducción de un grupo nitro al correspondiente grupo amino durante el transcurso de una reacción de Suzuki catalizada por complejos de paladio y empleando una mezcla DMF / H₂O (5 / 1) como disolvente.¹⁵³ Teniendo en cuenta que se debe de generar algún tipo de fuente de

¹⁵² R. Nacario, S. Kotakonda, D. M. D. Fouchard, L. M. Viranga Tillekeratne, R. A. Hudson, *Org. Lett.* **2005**, 7, 471.

¹⁵³ H.-S. Wang, Y.-C. Wang, Y.-M. Pan, S.-L. Zhao, Z.-F. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2634.

hidrógeno bajo nuestras condiciones de reacción cuando se emplea DMF como disolvente, pensamos que se podrían sintetizar de forma selectiva nitro y aminoindoles a partir de las mismas 2-halonitroanilinas **34**, mediante una simple selección del disolvente de la reacción.

Con estas premisas, se ensayó el proceso de acoplamiento de Sonogashira / ciclación que habíamos puesto a punto ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{--CuI}$ / NaOH), empleando una nitroyodoanilina como sustrato de partida. Así, se hizo reaccionar la 4-nitro-2-yodo-anilina **34a** con fenilacetileno. En primer lugar se empleó DMA como disolvente (camino A) obteniéndose el 5-nitroindol **35aa**, el cual conservaba el grupo nitro intacto. A continuación se ensayó la misma reacción pero cambiando el disolvente, DMA por DMF (camino B). En este caso observamos la reducción simultánea del grupo nitro después de 15 horas de reacción tras el tratamiento con NaOH , siendo posible aislar el 5-aminoindol **36aa** con un rendimiento moderado (Esquema 1.75).

Esquema 1.75

Cuando se empleaba DMF como disolvente, se pudo comprobar por CG-EM que la reducción del grupo nitro en el nitroindol intermedio **35aa** tenía lugar lentamente. Sin embargo, la adición de Pd/C (30 mol%) a la mezcla de reacción permitió la reducción completa de este nitroindol **35aa** en tiempos razonables (Esquema 1.75).

Una vez confirmada nuestra premisa, comprobamos la generalidad de este procedimiento aplicándolo a distintas nitroyodoanilinas de partida y alquinos terminales. De este modo, se pudieron sintetizar los indoles **35** y **36** con grupos arilo-, alquilo-, y alquenilo en la posición C-2 del anillo indólico partiendo de una amplia variedad alquinos terminales (Tablas 1.11, 1.12 y 1.13).

Se consideraron distintas 2-halonitroanilinas **34**, con el grupo nitro en diferentes posiciones del anillo de benceno, como sustratos de partida. Así, el empleo de la 4-nitro-2-yodoanilina **34a**, comercialmente disponible, permitió la síntesis de los 5-nitroindoles **35aa–ad** con altos rendimientos, cuando se empleaba DMA como disolvente (Tabla 1.11, entradas 1–4). De la misma forma se obtuvieron los 5-aminoindoles **36aa–ae** con rendimientos moderados al utilizar DMF como disolvente (Tabla 1.11, entradas 5–10). Este proceso de acoplamiento / ciclación mediada por NaOH y reducción simultánea también se pudo llevar a cabo empleando radiación de microondas, reduciéndose el tiempo de reacción a 20 minutos para el paso de ciclación y a 30 minutos para el paso de reducción (Tabla 1.11, entradas 3, 9 y 10).

Tabla 1.11. Síntesis de 5-nitroindoles **35aa–ad** y 5-aminoindoles **36aa–ae** a partir de la nitroanilina **34a**

<p> $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})-\text{NH}_2$ (34a) + $\text{R}-\text{C}\equiv\text{CH}$ </p> <p> 1) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 mol%), CuI (5 mol%), Et_2NH (1.5 equiv), disolvente, 20 °C, 1–2 h o MW (70 °C), 10 min 2) NaOH (10 equiv), 140 °C, 2–4 h o MW, 20 min </p> <p> Disolvente = DMA → 35aa–ad (R = Ph, <i>c</i>-C₆H₉, <i>n</i>-Bu, <i>n</i>-C₅H₁₁) Disolvente = DMF → 36aa–ae (R = Ph, <i>c</i>-C₆H₉, <i>n</i>-Bu, <i>n</i>-C₅H₁₁, 4-F-3-MeC₆H₃) </p>					
Entrada	R	Método	Producto	Rto. (%) ^a	
1	Ph	A	35aa : R = Ph	84	
2	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	A	35ab : R = <i>c</i> -C ₆ H ₉	76	
3	<i>n</i> -Bu	A	35ac : R = <i>n</i> -Bu	89 ^c	
4	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	A	35ad : R = <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	81	
5	Ph	B	36aa : R = Ph	55	
6	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	B	36ab : R = <i>c</i> -C ₆ H ₉	48	
7	<i>n</i> -Bu	B	36ac : R = <i>n</i> -Bu	65	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	B	36ad : R = <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	66	
9	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	B	36ad : R = <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	62 ^c	
10	4-F-3-MeC ₆ H ₃	B	36ae : R = 4-F-3-MeC ₆ H ₃	44 ^c	

^aRendimiento aislado referido a la 4-nitro-2-yodoanilina **34a**. ^b1-Ciclohexenilo. ^cLlevada a cabo bajo radiación de microondas.

Los indoles nitrógeno-sustituídos en el C-6 **35ba–bd** y **36ba–bf** se sintetizaron a partir de 2-bromo-5-nitroanilina **34b** con rendimientos moderados (Tabla 1.12).

Tabla 1.12. Síntesis de 6-nitroindoles **35ba–bd** y 6-aminoindoles **36ba–bf** a partir de la 2-bromo-5-nitroanilina **34b**

Entrada	R	Método	Producto	Rto. (%) ^a
1	Ph	A	35ba : R = Ph	60
2	<i>n</i> -Bu	A	35bc : R = <i>n</i> -Bu	45
3	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	A	35bd : R = <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	47
4	Ph	B	36ba : R = Ph	45
5	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	B	36bd : R = <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	32
6	4-MeC ₆ H ₄	B	36bf : R = 4-MeC ₆ H ₄	43

^aRendimiento aislado referido a la 2-bromo-5-nitroanilina **34b**.

Las anilinas **34c** y **34d**, necesarias para la obtención de los 7-nitro- y 7-aminoindoles **35cc–dd** y **36cb–db** se prepararon por yodación de la 4-cloro-2-nitroanilina y la 4-metil-2-nitroanilina, respectivamente, empleando ICl en AcOH.¹⁵⁴ La reacción de estas anilinas **34c** y **34d** con diferentes alquinos permitió obtener los 7-nitroindoles **35cc, cg** y **35da, dd** (Tabla 1.13, entradas 1, 2, 6 y 7), además de los 7-aminoindoles **36cb–cd** y **36db** con rendimientos moderados (Tabla 1.13, entradas 3–5 y 8). Hay que destacar que de nuevo los tiempos de reacción del proceso de ciclación mediado por NaOH y la simultánea reducción del grupo nitro se redujeron considerablemente cuando las reacciones se llevaron a cabo empleando radiación de microondas.

¹⁵⁴ J. T. Manka, F. Guo, J. Huang, H. Yin, J. M. Farrar, M. Sienkowska, V. Benin, P. Kaszynski, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9574.

Tabla 1.13. Síntesis de 7-nitroindoles **35** y 7-aminoindoles **36** a partir de las 2-yodoanilinas **34c** y **34d**

Entrada	Anilina partida	R	Método ^a	Producto	Rto. (%) ^b
1	34c	<i>n</i> -Bu	A	35cc : R = <i>n</i> -Bu	55 ^c
2		3-ClC ₆ H ₄	A	35cg : R = 3-ClC ₆ H ₄	76 ^c
3		<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^d	B	36cb : R = <i>c</i> -C ₆ H ₉ ^d	40
4		<i>n</i> -Bu	B	36cc : R = <i>n</i> -Bu	46
5		<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	B	36cd : R = <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	45 ^c
6	34d	Ph	A	35da : R = Ph	69
7		<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	A	35dd : R = <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	52 ^c
8		<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^d	B	36db : R = <i>c</i> -C ₆ H ₉ ^d	30

^aMétodo A: Reacción llevada a cabo empleando PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%), CuI (5 mol%), Et₃NH (1.5 equiv.) en DMA como disolvente a 20 °C (1–2 h) o MW (70 °C, 10 min) seguida de la adición de NaOH y calentamiento a 140 °C (2–4 h) o MW (140 °C, 20 min). Método B: Reacción llevada a cabo empleando PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%), CuI (5 mol%), Et₃NH (1.5 equiv.) en DMF como disolvente a 20 °C o MW (70 °C, 10 min) seguida de la adición de NaOH y calentamiento a 140 °C (2–4 h) o MW (140 °C, 20 min). Adición de Pd / C (30 mol%) y calentamiento a 140 °C durante 15 h o MW (140 °C, 30 min). ^bRendimiento aislado referido a la nitroyodoanilina de partida **34c** ó **34d**. ^cLlevada a cabo bajo irradiación de microondas. ^d1-Ciclohexenilo.

Por último, los indoles **35ec,ef** se prepararon a partir de la anilina **34e**. Cuando se aplicaron las mismas condiciones de reacción previamente descritas para la preparación de **34c** y **34d** (1.1 equiv. de ICl en AcOH) a la yodación de la 4-cloro-3-nitroanilina, se obtuvo una mezcla de 4-cloro-5-nitro-2-yodoanilina y 4-cloro-3-nitro-2-yodoanilina. Tras ensayar diferentes condiciones de reacción se comprobó que el tratamiento de la 4-cloro-3-nitroanilina con yodo en presencia de HIO₃, CCl₄ y H₂SO₄, empleando AcOH como disolvente,¹⁵⁴ conducía al compuesto diyodado **34e** que se muestra en el siguiente esquema con un rendimiento del 60%.

Esquema 1.76

La posterior reacción de **34e** con alquinos terminales seguida del paso de ciclación permitió obtener los 6-nitroindoles **35ec,ef** con rendimientos moderados (Esquema 1.77). Hay que señalar que en el paso del acoplamiento de Sonogashira, la diyodoanilina **34e** pierde el átomo de yodo más impedido estéricamente de su estructura (Esquema 1.77). Así, la reacción de Sonogashira tiene lugar selectivamente sobre el otro átomo de yodo debido, probablemente, a su menor congestión estérica.

Esquema 1.77

e) Reducción selectiva de 5,7-dinitroindoles 2-sustituidos **38**

A continuación nos planteamos estudiar la reacción de acoplamiento / heterociclación empleando anilinas de partida con dos grupos nitro en su estructura. Se decidió partir de la 2-bromo-4,6-dinitroanilina **34f**, comercialmente disponible. Así cuando se hizo reaccionar esta dinitroanilina **34f** con alquinos terminales, bajo las condiciones estándar de Sonogashira y, tras 30 minutos bajo irradiación de microondas a 100 °C, se consiguieron aislar los 5,7-dinitroindoles **38** con buenos rendimientos. Hay que destacar que se obtuvieron los indoles **38** sin necesidad de adicionar NaOH al medio de reacción, debido al fuerte efecto electrón atractor que ejercen los dos grupos nitro que posee la *o*-alquilanilina intermedia **37** en su estructura (Esquema 1.78).

Esquema 1.78

Sorprendentemente, cuando se ensayó la misma reacción entre **34f** y distintos alquinos terminales bajo las condiciones de reacción ya descritas para la síntesis de los aminoindoles **36**, (es decir empleando DMF como disolvente en lugar de DMA y con la adición de NaOH después del acoplamiento de Sonogashira), se obtuvieron los derivados indólicos **39**, en los que únicamente uno de los dos grupos nitro se había reducido al correspondiente grupo amino (Tabla 1.14). En este caso la reacción no requirió un tratamiento adicional con Pd / C para que la reducción se completara en un tiempo razonable y, tras sólo 2–4 horas de reacción con NaOH, se pudieron aislar los 7-amino-5-nitroindoles **39** con rendimientos moderados (Tabla 1.14). Este resultado es de gran interés debido a que no existía ningún método descrito en la literatura para la síntesis de 7-amino-5-nitroindoles.

Tabla 1.14. Síntesis de 7-amino-5-nitroindoles 2-sustituídos **39** a partir de **34f** y alquinos terminales

Entrada	R	Producto	Rendimiento (%) ^a
1	Ph	39a	46
2	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	39b	36
3	<i>n</i> -Bu	39c	40
4	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	39d	50
5	3-ClC ₆ H ₄	39e	44
6	4-MeC ₆ H ₄	39f	43

^aRendimiento en producto aislado referido a la 2-bromo-4,6-dinitroanilina **34f**. ^b1-Ciclohexenilo.

Hay que destacar que, en un primer momento, solo conocíamos que había tenido lugar una reducción selectiva de uno de los dos grupos nitro, sin embargo desconocíamos si esta reducción la había experimentado el grupo nitro en posición C–5 o el localizado en la posición C–7 del anillo. Intentamos determinar mediante análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de los compuestos **39b** y **39c** qué grupo nitro había experimentado la reducción durante el transcurso de la reacción. Para ello realizamos

experimentos bidimensionales de RMN: COSY, HMQC, HMBC y NOESY con el fin de poder realizar esta determinación. Sin embargo, tras estudio cuidadoso de estos espectros fue imposible asignar con total seguridad cuál de los dos grupos nitro (el de la posición 5 o el de la posición 7) había sufrido el proceso de reducción.

Por lo tanto nuestro siguiente objetivo fue la preparación de algún derivado de estos aminonitroindoles **39** que nos pudiera ayudar a establecer su estructura sin ambigüedad. En primer lugar, la desprotonación del aminonitroindol **39b** por tratamiento con KOH, seguida de su reacción con exceso de MeI, permitió aislar el derivado **40a** con tres grupos metilo (Esquema 1.79). Sin embargo, el estudio de los espectros bidimensionales de RMN tampoco nos permitió determinar su estructura.

Esquema 1.79

A la vista de estos resultados decidimos preparar un derivado del indol **39f** con un grupo sulfonamida, con el objetivo de conseguir un compuesto más fácilmente cristizable. Así, el tratamiento del aminonitroindol **39f** con cloruro de tosilo en piridina permitió obtener el derivado indólico **40b** con un rendimiento del 70% (Esquema 1.80).

Esquema 1.80

Hay que resaltar que la estructura del producto **40b** pudo ser confirmada por la técnica de difracción de rayos X (Figura 1.1), obteniéndose monocristales del 5-nitro-2-*p*-tolil-7-(*N*-tosilamino)-1*H*-indol **40b** adecuados para su resolución estructural por

evaporación lenta de una disolución de **40b** en una mezcla de dietilamina y hexano como disolventes. La molécula **40b** cristalizó junto con una molécula de dietilamina.¹⁵⁵

Figura 1.1. Estructura cristalina del compuesto **40b** (se omite una molécula de Et₂NH por claridad). Elipsoides térmicos al 50%.

La relevancia de esta nueva síntesis de los 7-amino-5-nitroindoles **39** también resultó avalada por el hecho de que la reducción del 5,7-dinitroindol **38a** empleando condiciones convencionales (H₂ con Pd / C en EtOH) condujo al correspondiente derivado 5,7-diaminoindólico con un rendimiento del 84%.¹⁵⁶

Por lo tanto, se ha descrito una nueva aproximación para la síntesis de indoles 2-sustituídos que contienen un grupo amino o nitro en el anillo bencénico basada en un proceso de acoplamiento de Sonogashira / heterociclación, y reducción simultánea de un grupo nitro a un grupo amino, cuando se emplea DMF como disolvente. Esta metodología ha permitido la preparación regioselectiva de indoles nitrógeno-funcionalizados en un proceso “one-pot” a partir de anilinas comerciales o fáciles de preparar. Además, es interesante destacar que se ha desarrollado una nueva síntesis selectiva de 7-amino-5-nitroindoles a partir de la 2-bromo-4,6-dinitroanilina. Los 7-amino-5-nitroindoles son compuestos que no habían sido preparados con anterioridad a este trabajo.

¹⁵⁵ CCDC 725042 contiene los datos cristalográficos del compuesto **40b**·Et₂NH. Estos datos pueden ser obtenidos de The Cambridge Crystallographic Data Centre a través de www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

¹⁵⁶ S. Saleha, A. A. Siddiqui, N. H. Khan, *Indian J. Chem.* **1980**, *19B*, 81.

1.3.3 SÍNTESIS REGIOSELECTIVA DE 4-HALOINDOLES 28

a) Preparación de los 4-haloindoles 28 a partir de las alquinilanilidas 27

Una vez optimizado el proceso de ciclación de las *orto*-alquinilanilinas **29** con respecto a la cantidad de NaOH, temperatura y disolvente a emplear, decidimos aplicar este procedimiento a la síntesis de los 4-haloindoles **28** a partir de las *orto*-alquinilanilidas **27**. Así, el tratamiento de las anilidas **27ba–cg** con 3 equiv. de NaOH en polvo, en DMF como disolvente a 140 °C, condujo a los 4-cloro y 4-bromoindoles **28** con buenos rendimientos (Tabla 1.15).

Tabla 1.15. Síntesis de los 4-halo-1*H*-indoles **28** a partir de las 2-alquinil-3-haloanilidas **27**

Entrada	Material partida	X	Alquino (R)	Tiempo (h)	Producto	Rto. (%) ^a
1	27ba	Cl	Ph	4	28ba	79
2	27bb	Cl	<i>n</i> -Bu	2.5	28bb	86
3	27bc	Cl	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	2.5	28bc	84
4	27bd	Cl	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	2.5	28bd	81
5	27be	Cl	SiMe ₃	4	28be ^c	73
6	27bf	Cl	Si(<i>i</i> -Pr) ₃	3	28be ^c	75
7	27ca	Br	Ph	5	28ca	83
8	27cb	Br	<i>n</i> -Bu	3	28cb	80
9	27cc	Br	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	2.5	28cc	82
10	27cd	Br	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	4	28cd	76
11	27ce	Br	SiMe ₃	5	28ce ^d	75
12	27cg	Br	3-Th ^e	3	28cg	71

^aRendimiento en producto aislado referido a las *o*-alquinilanilidas de partida **27**. ^b1-Ciclohexenilo. ^c4-Cloro-1*H*-indol (R = H). ^d4-Bromo-1*H*-indol (R = H). ^e3-Tienilo

Hay que señalar que, bajo las condiciones básicas en las que se llevó a cabo la ciclación, también se produjo la desprotección del átomo de nitrógeno en las anilidas **27** conduciendo a los derivados **28** con el nitrógeno indólico libre. Además, cuando se emplearon los *o*-trialquilsilil derivados **27be**, **27bf** y **27ce** como productos de partida, se obtuvieron los 4-halo-1*H*-indoles **28** sin sustituir en la posición 2 del anillo indólico, debido a la ruptura del grupo sililo bajo las condiciones de reacción (Tabla 1.15, entradas 5, 6 y 11).

b) Preparación de los 4-haloindoles **28** a partir de las 2,3-dihaloanilidas **25**

Anteriormente hemos demostrado que los indoles 2-sustituídos podían ser preparados mediante un procedimiento “*one-pot*” a partir de derivados de *orto*-yodoanilinas y alquinos terminales, a través de un acoplamiento de Sonogashira seguido de una ciclación mediada por NaOH, y sin necesidad de aislar la correspondiente *orto*-alquinilánilina intermedia. Decidimos aplicar esta estrategia a la síntesis de los 4-haloindoles **28**. Así, la reacción de las 3-halo-2-yodoanilidas **25aa–ca** con una selección de alquinos terminales, de acuerdo a este procedimiento “*one pot*” de acoplamiento / ciclación 5-*endo-dig*, permitió sintetizar los 4-fluoro, 4-cloro y 4-bromo-1*H*-indoles **28**. Debido a la experiencia previa en la síntesis de los indoles 2-sustituídos **30**, se decidió emplear DMA como disolvente en lugar de DMF para llevar a cabo este proceso. De esta forma se evitó una posible reducción del triple enlace en las *o*-alquinilánilidas intermedias **27**. Con este procedimiento se obtuvieron los 4-fluoroindoles **28aa–ae** (Tabla 1.16, entradas 1–4) y los 4-cloroindoles **28ba–bi** (Tabla 1.16, entradas 5–10) con buenos rendimientos referidos a las anilidas de partida **25**. Sin embargo, la 3-bromo-2-yodoanilida **25ca** condujo a rendimientos más moderados de los correspondientes 4-bromoindoles **28ca–ch** (Tabla 1.16, entradas 11–15). Este hecho podría deberse a que los complejos de paladio no fueron eliminados después del acoplamiento de Sonogashira, lo que puede dar lugar a procesos competitivos catalizados por paladio que implicarían el enlace C–Br, conduciendo a diferentes subproductos y justificando el menor rendimiento obtenido para la síntesis de los 4-bromoindoles **28**. Por lo tanto, un proceso en dos pasos, con aislamiento del intermedio **27**, resulta ser más apropiado para acceder a los 4-bromoindoles **28**.

Por otro lado, hay que destacar que esta metodología permitió la preparación 4-haloindoles con una amplia variedad de sustituyentes en la posición C–2 del anillo indólico (Tabla 1.16). Así, se demostró que el empleo de alquinos con sustituyentes tanto alquilo

(entradas 2, 6 y 12), trialquilsililo (entradas 4 y 8) o alquenilo (entradas 3, 7 y 13), como arilo (entradas 1, 5, 9, 10, 11 y 15) o heteroarilo (entrada 14) son compatibles con estas condiciones de reacción. Este procedimiento permitió incluso la utilización de alquinos arílicos con sustituyentes electrón atractores (entradas 9, 10 y 15).

Tabla 1.16. Síntesis de los 4-halo-1*H*-indoles **28** a partir de las 2,3-dihaloanilidas **25**

<p> 25aa: X = F ba: X = Cl ca: X = Br </p>							
Entrada	25	X	R	t ₁ (h)	t ₂ (h)	Producto	Rto. (%) ^a
1	25aa	F	Ph	3	4	28aa	85
2	25aa	F	<i>n</i> -Bu	3	3	28ab	77
3	25aa	F	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	3	4	28ad	65
4	25aa	F	SiMe ₃	3 ^c	3	28ae^d	56
5	25ba	Cl	Ph	3	4	28ba	81
6	25ba	Cl	<i>n</i> -Bu	2.5	3	28bb	71
7	25ba	Cl	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	2	3	28bd	82
8	25ba	Cl	SiMe ₃	5.5 ^c	3	28be^e	61
9	25ba	Cl	3-ClC ₆ H ₄	2	3	28bh	75
10	25ba	Cl	4-F-3-MeC ₆ H ₃	2	4	28bi	72
11	25ca	Br	Ph	3	4	28ca	49
12	25ca	Br	<i>n</i> -Bu	2	3	28cb	55
13	25ca	Br	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	2.5	2.5	28cd	48
14	25ca	Br	3-Th ^f	2.5	12	28cg	55
15	25ca	Br	3-ClC ₆ H ₄	2	4	28ch	50

^aRendimiento en producto aislado referido a las acetanilidas de partida **25**. ^b1-Ciclohexenilo. ^cLlevada a cabo a 40 °C debido a la volatilidad del trimetilsililacetileno. ^d4-Fluoro-1*H*-indol (R = H). ^e4-Cloro-1*H*-indol (R = H). ^f3-Tienilo.

Se puede concluir que el procedimiento “one pot” de acoplamiento / heterociclación promovido por NaOH es una estrategia sintética sencilla y eficiente para la preparación de 1*H*-indoles funcionalizados regioespecíficamente en la posición 4 del anillo con buenos rendimientos y sin necesidad de aislar la alquinilánilida intermedia **27**.

c) Síntesis de los 4-fluoro-1*H*-indoles **28aa,aj y **41** a partir de la trifluoroacetamida **3aa****

Aprovechando el sencillo procedimiento puesto a punto para la preparación de la 3-fluoro-2-yodotrifluoroacetanilida **3aa**, a partir de la 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-fluorofenil) acetamida **1a**, mediante una reacción de *o*-litiación y posterior tratamiento con yodo (págs. 74 y 75), así como el interés y novedad que presentan los 4-fluoroindoles, decidimos emplear la acetamida **3aa** como sustrato de partida en la síntesis de una familia de estos compuestos. Así logramos preparar de forma eficiente los 4-fluoro-1*H*-indoles 2-sustituidos **28aa,aj**, por tratamiento de **3aa** con alquinos terminales a través de un proceso tándem de acoplamiento catalizado por Pd / Cu–heterociclación (Esquema 1.81).¹⁵⁷

Se emplearon PdCl₂(PPh₃)₂ y CuI como catalizadores y dietilamina como base para llevar a cabo la reacción de Sonogashira. Es interesante destacar que se obtuvieron los correspondientes indoles **28** con buenos rendimientos sin necesidad de adicionar NaOH tras el acoplamiento de **3aa** con el correspondiente alquino terminal, debido al fuerte efecto electrón atractor del grupo trifluoroacetamido en la *o*-alquinilánilida intermedia (Esquema 1.81).

Esquema 1.81

¹⁵⁷ a) H. A. Oskooie, M. M. Heravi, F. K. Behbahani, *Molecules* **2007**, *12*, 1438. b) M. M. Heravi, S. Sadjadi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7761.

Por otro lado, la reacción dominó de aminopaladación–eliminación reductora desarrollada fundamentalmente por Cacchi y colaboradores,¹⁵⁸ ha sido empleada como una estrategia muy útil para la construcción regioselectiva de anillos indólicos 2,3-disustituídos a partir de *orto*-alquinitrifuoroacetanilidas (Esquema 1.82).

R¹ = H, alquilo, vinilo, arilo, heteroarilo

R²X = haluro de arilo o vinilo, triflato de arilo o vinilo, haluro de alquilo, éster alílico

Esquema 1.82

Hay que resaltar que también se ha descrito la síntesis de 1*H*-indoles 2,3-disustituídos mediante procesos “*one pot*” de tres componentes (*o*-haloanilida, alquino terminal y haluro de arilo).¹⁵⁹ Basándonos en la estrategia descrita por Lu y colaboradores,^{159b} nos planteamos sintetizar 4-fluoroindoles 2,3-disustituídos y así, fuimos capaces de preparar una amplia variedad de 3-aril-4-fluoro-1*H*-indoles 2-sustituídos **41** a partir de la 3-fluoro-2-yodotrifuoroacetanilida **3aa**, alquinos terminales y bromuros de arilo en un proceso “*one-pot*” a través de reacciones tándem Sonogashira–Cacchi (Tabla 1.17). Se obtuvieron en general buenos rendimientos de **41** (Tabla 1.17), teniendo en cuenta que éstos se refieren a la trifluoroacetanilida de partida **3aa**. Desde un punto de vista experimental también encontramos que los bromuros de arilo podían ser añadidos bien después de que la yodoanilida **3aa** de partida se consumiera en el primer acoplamiento (monitoreado por CG-EM) (Tabla 1.17, entradas 1, 2, 5–8), o bien desde el principio de la reacción (Tabla 1.17, entradas 3 y 4).

¹⁵⁸ a) G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671. b) A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, L. M. Parisi, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6213. c) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1301. d) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, A. Perboni, A. Sferrazza, P. Stabile, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3279.

¹⁵⁹ a) J. H. Chaplin, B. L. Flynn, *Chem. Commun.* **2001**, 1594. b) B. Z. Lu, W. Zhao, H.-X. Wei, M. Dufour, V. Farina, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3271. c) Y. Chen, N. A. Markina, R. C. Larock, *Tetrahedron* **2009**, 65, 8908.

Tabla 1.17. Síntesis de 3-aril-4-fluoro-1*H*-indoles 2-sustituídos **41**

Entrada	R	Ar	Producto	Rto. (%) ^a
1	Ph	2-NO ₂ C ₆ H ₄	41a	72
2	<i>n</i> -Bu	2-NO ₂ C ₆ H ₄	41b	80
3 ^b	Ph	3-MeOC ₆ H ₄	41c	84
4 ^b	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	4-MeO-3-MeC ₆ H ₃	41d	56
5	3-Th ^c	3-CNC ₆ H ₄	41e	86
6	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	41f	85
7	4-MeOC ₆ H ₄	3-CNC ₆ H ₄	41g	90
8	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	2-CNC ₆ H ₄	41h	46

^aRendimiento en producto aislado referido a la acetanilida de partida **3aa**. ^bEl bromuro de arilo se añadió desde el principio de la reacción. ^c3-Tienilo. ^d1-Ciclohexenilo.

Por otro lado, también preparamos los indoles trisustituídos **41i** y **41j** mediante un procedimiento “one pot” en dos pasos desarrollado por Larock y colaboradores,^{159c} basado en la reacción de Cacchi. En esta alternativa sintética se empleó radiación de microondas como método de calentamiento y un yoduro de arilo, en lugar del correspondiente bromuro, para la introducción del grupo arilo en la posición C–3 del anillo indólico. Así, la reacción de **3aa** con alquinos terminales empleando el sistema catalítico PdCl₂(PPh₃)₂ / CuI, en presencia de trietilamina como disolvente a 60 °C condujo al intermedio *o*-alquiniltrifluoroacetamida correspondiente, cuya formación se detectó mediante CG-EM. A continuación, y sin necesidad de aislar este intermedio, la adición del yoduro de arilo y acetonitrilo al medio de reacción permitió obtener los 4-fluoroindoles **41i** y **41j** tras 30 minutos a 90 °C. Ambos pasos de reacción se llevaron a cabo mediante el empleo de radiación de microondas, disminuyéndose así los tiempos de reacción. Hay que señalar que, aunque normalmente se requiere la adición de una base inorgánica tal como K₂CO₃ ó

Cs_2CO_3 para llevar a cabo la reacción de Cacchi, en nuestro caso el proceso funcionó de forma eficiente bajo la influencia exclusiva de Et_3N como base (Esquema 1.83).

Estos resultados demuestran que la 3-fluoro-2-yodotrifluoroacetamida **3aa** es un material de partida muy interesante para acceder a 4-fluoroindoles funcionalizados de forma sencilla y eficaz.

d) Síntesis de los 3-feniltio-4-halo-1*H*-indoles 2-sustituidos **43**

Nuestro siguiente objetivo fue la preparación de otros derivados indólicos polifuncionalizados a partir de las 2,3-dihaloanilidas **25**. Nos planteamos introducir un grupo ariltio en la posición C-3 en las mismas condiciones de reacción empleadas para la síntesis de los 3-ariltioindoles **32** (pág. 102).¹⁵¹ Así, se pudieron preparar los 4-halo-3-feniltio-1*H*-indoles 2-sustituidos **43**, a partir de las 3-halo-2-yodoanilidas **25aa** y **25ba** y dos alquinos terminales distintos, en un proceso “one pot” en tres pasos que implicaba la adición de disulfuro de difenilo después del paso de ciclación mediado por NaOH. Es interesante resaltar que estos derivados indólicos 2,3,4-trifuncionalizados **43** se prepararon con altos rendimientos a partir de las 2,3-dihaloanilidas **25** y sin necesidad de aislar ningún intermedio de reacción (Esquema 1.84).

Esquema 1.84

También se pudo acceder a estos mismos indoles trisustituidos **43** a partir de las 2-alquínil-3-haloanilidas **27** por tratamiento con NaOH y posterior adición del disulfuro (Tabla 1.18). El disulfuro (2-NH₂C₆H₄)₂S₂, no asequible comercialmente, se preparó por oxidación de 2-aminobenzenotiol empleando el complejo de molibdeno MoO₂Cl₂(DMSO)₂ (2 mol%) en DMSO como disolvente a temperatura ambiente.¹⁶⁰

Tabla 1.18 Síntesis de los 3-feniltio-4-halo-1*H*-indoles 2-sustituidos **43** a partir de las 2-alquínil-3-haloanilidas **27ba,ca-cb**.

Entrada	Anilida partida	X	R	Ar	Producto	Rto. (%) ^a
1	27ba	Cl	Ph	Ph	43c	79
2	27ca	Br	Ph	Ph	43d	73
3	27cb	Br	<i>n</i> -Bu	Ph	43e	75
4	27cb	Br	<i>n</i> -Bu	2-NH ₂ C ₆ H ₄	43f	60

^aRendimiento en producto aislado referido a la correspondiente alquínilanilida de partida **27**.

¹⁶⁰ R. Sanz, R. Aguado, M. R. Pedrosa, F. J. Arnáiz, *Synthesis* **2002**, 856.

e) Síntesis de 1*H*-indoles funcionalizados en la posición 4

Una vez desarrollada una nueva síntesis para acceder a las 2,3-dihaloanilidas **25** y a los 4-halo-1*H*-indoles **28**, el siguiente objetivo que nos propusimos fue demostrar que estos sustratos eran útiles para la obtención de 1*H*-indoles funcionalizados regioselectivamente en la posición 4 del anillo. A continuación se detallan las diferentes reacciones llevadas a cabo sobre algunas de las 2,3-dihaloanilidas **25** y de los 4-haloindoles **28**.

e.1 Síntesis de 4-alquil-1*H*-indoles **45**

*e.1.1 Partiendo de la 2,3-dicloroanilida **25bc***

Aunque los acoplamientos de Sonogashira pudieron llevarse a cabo de forma selectiva en el átomo de yodo en las 3-halo-2-yodoanilidas **25aa–ca** (Tabla 1.4 y Tabla 1.16), la presencia de un segundo átomo de halógeno en las anilidas **25** nos permitió plantearnos la idea de obtener 4-alquil-1*H*-indoles 2-sustituídos, a través de un proceso de dialquilación sobre ambos átomos de halógeno presentes en la dihaloanilida **25**, seguido de la posterior ciclación de la 2,3-dialquilanilida intermedia. En primer lugar, se escogió la 2,3-dicloroanilida **25bc** como material de partida, debido a su más fácil accesibilidad por ser el 2,3-diclorofenol un producto comercial, y se ensayó la reacción de dialquilación usando el sistema catalítico descrito por Buchwald y Gelman para el acoplamiento de Sonogashira con cloruros de arilo.^{65a} Así, el acoplamiento de **25bc** con exceso de diferentes alquinos terminales en presencia del sistema catalítico PdCl₂(MeCN)₂ / XPhos, Cs₂CO₃ como base y acetonitrilo como disolvente a 80 °C condujo a las 2,3-dialquilanilidas **44** (Tabla 1.19). La posterior reacción de ciclación de **44** en condiciones básicas, de acuerdo al procedimiento mediado por NaOH que habíamos puesto a punto, permitió obtener los 4-alquil-1*H*-indoles **45** con buenos rendimientos. Estos indoles **45** poseen el mismo sustituyente tanto en la posición terminal del triple enlace como en la posición C–2 del anillo indólico (Tabla 1.19).

Tabla 1.19. Preparación de los 4-alquinil-1*H*-indoles 2-sustituidos **45** a partir de la 2,3-dicloroanilida **25bc**

Entrada	R	Producto	Rto. (%) ^a	Producto	Rto. (%) ^b
1	Ph	44a	65	45a	73
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	44b	79	45b	70
3	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	44c	75	45c	57
4	3-Th ^d	44d	70	45d	71

^aRendimiento en producto aislado referido a la 2,3-dicloroanilida **25bc**. ^bRendimiento en producto aislado referido a la correspondiente 2,3-dialquinilanilida de partida **44a-d**. ^c1-Ciclohexenilo. ^d3-Tienilo.

También se ensayó esta reacción de Sonogashira empleando únicamente 1.2 equiv. de 1-etinilciclohexeno como alquino terminal con el fin de comprobar si este acoplamiento podría ser regioselectivo y poder así obtener la 2-alquinil-3-cloroanilida **27bd**. Sin embargo, bajo las condiciones ensayadas se observó que la reacción no era selectiva y se obtuvo una mezcla en proporción aproximada (1 / 1) del isómero que presentaba la unidad de alquínilo sobre la posición C-2 y del que la contenía en el carbono C-3, junto con pequeñas cantidades de la anilida de partida **25bc** (Esquema 1.85). El hecho de que se formasen estos dos isómeros con el grupo alquínilo en posiciones C-2 y C-3, respectivamente, desde el principio de la reacción y, antes de que se consumiera completamente la anilida de partida **25bc**, pone de manifiesto la imposibilidad de obtener selectivamente uno de estos isómeros, al menos, bajo las condiciones ensayadas.

Esquema 1.85

e.1.2 Partiendo de la 2,3-diclorotrifluoroacetamida **3bc**

Debido a que la 2,3-dicloroanilina es un compuesto disponible comercialmente, decidimos comprobar la utilidad de la trifluoroacetamida **3bc** en la síntesis del mismo tipo de indoles **45**. La trifluoroacetamida **3bc** se preparó por tratamiento de la 2,3-dicloroanilina con anhídrido trifluoroacético en presencia de Na_2CO_3 como base.

El acoplamiento de **3bc** con distintos alquinos terminales de acuerdo a las condiciones empleadas para la síntesis de **44a-d** condujo a los indoles **45e,f** con rendimientos moderados. Debido a la presencia del grupo trifluoroacetamido sobre el átomo de nitrógeno, no se pudieron aislar las correspondientes 2,3-dialquinitrifuoroacetamidas **44** y se obtuvieron directamente los derivados indólicos finales **45e,f**. La reacción transcurre mediante un proceso “one-pot”, aunque con un rendimiento global similar comparado al obtenido en el procedimiento en dos pasos cuando se empleaba la anilida **25bc** como sustrato de partida (Esquema 1.86).

Esquema 1.86

e.1.3 Partiendo de la 3-bromo-2-yodoacetanilida **25ca**

Otras 2,3-dihaloanilidas, como **25ca**, también resultaron sustratos adecuados para la preparación de 4-alquinilindoles **45**. En este caso, se sintetizó **45a** empleando una metodología para el acoplamiento de Sonogashira libre de sales de cobre y en ausencia de disolvente (Esquema 1.87).⁵⁹ Así, la reacción de **25ca** con fenilacetileno en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ en cantidades catalíticas y $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a 60 °C, seguida de la adición de NaOH, una vez comprobada por CG-EM la formación de la dialquinilánilida intermedia, condujo al 4-alquinilindol **45a** con un rendimiento moderado (Esquema 1.87).

e.1.4 Partiendo del 4-bromo-2-fenilindol **28ca**

Aunque hemos descrito la preparación de 4-alquinil-1*H*-indoles con el mismo sustituyente en la posición C-2 del indol y sobre el triple enlace de la posición C-4 (Tabla 1.19 y Esquemas 1.86 y 1.87), parece interesante poder acceder a 4-alquinil-1*H*-indoles con distintos sustituyentes en el carbono C-2 y en la posición terminal del triple enlace. Con este objetivo, se trató el 4-bromoindol **28ca** con 1-hexino bajo las condiciones estándar de Sonogashira obteniéndose el 4-(1-hexinil)-2-fenil-1*H*-indol **45g** con buen rendimiento (Esquema 1.88).

e.2 Síntesis de 4-heteroaril-1*H*-indoles 2-sustituidos **46** mediante la reacción de Stille

También decidimos estudiar la utilidad sintética de los 4-haloindoles **28** como precursores de otros 1*H*-indoles 4-funcionalizados empleando acoplamientos catalizados por paladio. Así, decidimos preparar 1*H*-indoles que presentasen un sustituyente heteroarílico en la posición 4 utilizando para ello la reacción de Stille.^{70a} Con este fin, se trataron los 4-cloroindoles **28ba,bb** con 2-tributilestannilfurano en presencia del sistema catalítico Pd(OAc)₂ / XPhos, CsF como base y 1,2-dimetoxietano (DME) como disolvente.^{70b} Después de 3 horas a 80 °C, se aislaron los 4-heteroarilindoles **46** con excelentes rendimientos (Esquema 1.89).

Esquema 1.89

e.3 Síntesis de 4-aril-1*H*-indoles 2-sustituidos **47** mediante la reacción de Suzuki

Como siguiente objetivo nos propusimos preparar 1*H*-indoles que presentasen un sustituyente arílico en la posición 4 del anillo indólico y para ello empleamos el acoplamiento de Suzuki.^{66b} Así, se hicieron reaccionar los 4-bromo-1*H*-indoles **28ca** y **28cb** con ácido fenilborónico, en presencia de cantidades catalíticas de Pd(PPh₃)₄, exceso de Na₂CO₃ y una mezcla de DME / H₂O (2 / 1) como disolvente. De esta manera, se obtuvieron los 4-fenil-1*H*-indoles 2-sustituidos **47** con buenos rendimientos (Esquema 1.90).

Esquema 1.90

e.4 Síntesis del 4-bromo-2-fenil-3-((Z)-1,3-difenil-4-metil-penta-1,3-dienil)-1H-indol **48**

En nuestro grupo de investigación se ha puesto a punto recientemente un procedimiento para la alenilación de 2-arylindoles con alcoholes propargílicos terciarios empleando cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico y acetonitrilo como disolvente.¹⁶¹ Se decidió ensayar estas condiciones utilizando el 4-bromo-2-fenil-1H-indol **28ca** y 1,3-difenil-4-metilpent-1-in-3-ol como alcohol. Así, se obtuvo el producto resultante de la alenilación en la posición 3 del anillo indólico, el cual se isomeriza en las condiciones de reacción dando lugar al dienil indol **48** (Esquema 1.91).

Esquema 1.91

Esta reacción condujo únicamente a un isómero geométrico del 3-dienil indol **48**. Hay que resaltar que la estructura de este indol se confirmó por la técnica de difracción de rayos X (Figura 1.2) obteniéndose monocristales del 4-bromo-2-fenil-3-((Z)-1,3-difenil-4-metil-penta-1,3-dienil)-1H-indol **48** adecuados para su resolución estructural.¹⁶²

¹⁶¹ R. Sanz, M. Gohain, D. Miguel, A. Martínez, F. Rodríguez, *Synlett* **2009**, 1985.

¹⁶² CCDC 7297401 contiene los datos cristalográficos del compuesto **48**. Estos datos pueden ser obtenidos de The Cambridge Crystallographic Data Centre a través de www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Figura 1.2. Estructura cristalina del compuesto **48** (se omite una molécula de tetrahidrofurano por claridad). Elipsoides térmicos al 50%.

Podemos concluir que las 2,3-dihaloanilidas **25bc,ca** y **3bc**, así como los 4-cloro o 4-bromo-1*H*-indoles **28**, son reactivos de partida útiles para la preparación de 1*H*-indoles funcionalizados regioespecíficamente en la posición 4 del anillo, mediante distintas reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos de paladio. De esta forma, se han llevado a cabo reacciones de Sonogashira con alquinos terminales, así como reacciones de 4-haloindoles con estannanos o ácidos borónicos, demostrándose la utilidad de las 2,3-dihaloanilidas y los 4-haloindoles en diversas transformaciones sintéticas.

1.3.4 CONCLUSIONES

Como resumen de los resultados expuestos en el Capítulo 1 se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Se han estudiado tres posibles rutas sintéticas para acceder a las 2,3-dihaloanilinas demostrando el alcance de cada una de estas aproximaciones.
- Se ha descrito un nuevo y eficiente método para la síntesis de 2,3-dihaloanilinas a partir de 2,3-dihalofenoles mediante una secuencia que implica la reacción de estos fenoles con 2-bromo-2-metilpropanamida, seguida de un reagrupamiento de Smiles y posterior hidrólisis de las correspondientes 2,3-dihaloanilidas.
- Se ha desarrollado una nueva metodología para la síntesis de 1*H*-indoles 2-sustituídos basada en un proceso “*one pot*”, y consistente en un acoplamiento de Sonogashira sobre 2-yodoanilinas seguido de una heterociclación mediada por una base de fácil manejo como es el NaOH. Además, la elección de las condiciones de reacción ha permitido la preparación selectiva de amino- y nitro-1*H*-indoles.
- Se ha aplicado la metodología anterior a la síntesis de 4-haloindoles a partir de diferentes 2,3-dihaloanilidas. De esta forma se han conseguido preparar una gran variedad de 4-haloindoles con buenos rendimientos. Además, también se han podido obtener derivados indólicos 2,3,4-trisustituídos de forma sencilla y eficaz, a partir de los mismos sustratos de partida por combinación de diferentes estrategias sintéticas.
- Se ha demostrado la utilidad de las 2,3-dihaloanilidas y los 4-halo-1*H*-indoles como productos de partida en la preparación de 1*H*-indoles funcionalizados regioespecíficamente en la posición 4 del anillo utilizando reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos de paladio.

CAPÍTULO 2

*Reacciones de orto-zincación en derivados de
3-bromoanisoles. Aplicaciones a la síntesis de
benzo[b]furanos alcoxi-funcionalizados*

*“Es mejor saber después de haber pensado y discutido
que aceptar los saberes que nadie discute para no tener
que pensar”. Fernando Sabater*

2.1 INTRODUCCIÓN

Un objetivo importante en Síntesis Orgánica consiste en la preparación de benzo[*b*]furanos funcionalizados, debido a que un gran número de compuestos que contienen el esqueleto benzofuránico en su estructura presentan propiedades de interés. En consecuencia, se ha dedicado un gran esfuerzo al desarrollo de métodos sintéticos¹⁶³ generales y versátiles, para la síntesis de estos heterociclos. El anillo de benzo[*b*]furano está presente en una gran variedad de productos naturales¹⁶⁴ y, en particular, los derivados de benzo[*b*]furano con sustituyentes oxigenados, tales como grupos hidroxilo o alcoxilo, en la unidad de benceno son conocidos por su actividad biológica (Esquema 2.1).¹⁶⁵ Por otra parte, algunos derivados de benzofurano también han resultado útiles para la construcción de materiales orgánicos con propiedades ópticas o electrónicas.¹⁶⁶

Esquema 2.1

Como se ha comentado anteriormente, en nuestro grupo de investigación estamos interesados en el desarrollo de rutas sintéticas eficaces para la preparación de distintos

¹⁶³ a) X. L. Hou, Z. Yang, K.-S. Yeung, H. N. C. Wong, *Prog. Heterocycl. Chem.* **2009**, 21, 179. b) K.-S. Yeung, Z. Yang, X.-S. Peng, X.-L. Hou, *Prog. Heterocycl. Chem.* **2011**, 22, 181.

¹⁶⁴ L. De Luca, G. Nieddu, A. Porcheddu, G. Giacomelli, *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 1.

¹⁶⁵ a) Calebertina y Calepruninas: A. G. Ober, F. R. Fronczek, N. H. Fischer, *J. Nat. Prod.* **1985**, 48, 242. b) Isoeuparina: F. J. Parodi, N. H. Fischer, *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 594. c) Gnetumelina B: L.-Q. Wang, Y.-X. Zhao, J. M. Hu, A.-Q. Jia, J. Zhou, *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 159. d) Longicaudatina: A. S. Joshi, X.-C. Li, A. C. Nimrod, H. N. ElSholy, L. A. Walker, A. M. Clark, *Planta Med.* **2001**, 67, 186.

¹⁶⁶ J. R. Hwu, K.-S. Chuang, S. H. Chuang, S.-C. Tsay, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1545.

compuestos heterocíclicos funcionalizados. Así, en el Capítulo 1 nos hemos centrado en la síntesis de indoles 4-funcionalizados.

Por otro lado, en el grupo de investigación se había puesto a punto un método para la preparación de 4-halobenzo[*b*]furanos mediante una reacción tandem acoplamiento de Sonogashira / heterociclación de 3-halo-2-yodofenoles con distintos alquinos terminales (Esquema 2.2).⁷²

Esquema 2.2

En este contexto, y debido a las interesantes propiedades que presentan los derivados de benzo[*b*]furano con sustituyentes oxigenados, nos propusimos como objetivo de este Capítulo el desarrollo de una estrategia sintética eficiente para la preparación de benzo[*b*]furanos 4- y 4,*n*-alcoxi-funcionalizados. Con esta idea, planteamos el análisis retrosintético que se muestra en el Esquema 2.3.

Esquema 2.3

Los alcoxi y dialcoxibenzo[*b*]furanos se podrían preparar a partir de 3-halo-2-yodofenil éteres por combinación de dos procesos catalizados por paladio, un acoplamiento selectivo de Sonogashira seguido de una reacción tandem de hidroxilación / heterociclación.

2.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En este apartado se hará una breve revisión de las principales metodologías descritas en la bibliografía para la preparación de benzo[*b*]furanos alcoxi e hidroxi-funcionalizados. Como segundo tema de este apartado, se discutirán brevemente los acoplamientos catalizados por complejos de metales de transición de haluros de arilo con hidróxidos alcalinos con el fin de formar enlaces C–O.

2.2.1 SÍNTESIS DE BENZO[*b*]FURANOS OXÍGENO-FUNCIONALIZADOS

Los principales procedimientos para la preparación de benzo[*b*]furanos están basados en la ciclación de compuestos aromáticos previamente funcionalizados y se pueden dividir en dos grupos distintos:

- Métodos que emplean derivados de furano para construir la unidad bencenoide en varios pasos.
- Métodos que implican la formación del anillo de furano por ciclación de derivados bencénicos previamente funcionalizados.

a) Reacciones de ciclación en derivados de furano

Una reacción de ciclocarbonilación en derivados de acetato de 3-(furan-2-il)alilo, catalizada por un complejo de paladio en presencia de trietilamina y anhídrido acético, permite sintetizar benzo[*b*]furanos 4-oxígeno-sustituídos (Esquema 2.4).¹⁶⁷

Esquema 2.4

¹⁶⁷ M. Iwasaki, Y. Kobayashi, J. P. Li, H. Matsuzaka, Y. Ishii, M. Hidai, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1922.

Por otra parte, la bromación y posterior reacción de Suzuki de 2-alquilidentetrahidrofuranos, los cuales se pueden preparar por ciclación de dianiones 1,3-dicarbonílicos con 1,2-dielectrófilos,¹⁶⁸ da lugar a 1'-(2'',n''-dimetoxifenil)-2-alquilidentetrahidrofuranos. El tratamiento de estos intermedios con BBr₃ y adición de agua permite preparar hidroxibenzo[*b*]furanos funcionalizados regioselectivamente con buenos rendimientos (Esquema 2.5).¹⁶⁹

Esquema 2.5

b) Reacciones de ciclación en derivados bencénicos funcionalizados

En este apartado se describirán los principales métodos para la preparación de alcoxi e hidroxibenzo[*b*]furanos basados en la ciclación de derivados bencénicos, haciendo un mayor hincapié en la síntesis de benzo[*b*]furanos 4-funcionalizados.

Los benzo[*b*]furanos oxígeno-funcionalizados en posiciones 5 y 7 se pueden preparar fácilmente por ciclación en derivados de fenoles sustituidos en las posiciones *para* y *orto* respectivamente. Sin embargo, los correspondientes benzo[*b*]furanos sustituidos en la posición 4 del anillo son difíciles de obtener de forma selectiva por ciclación de los fenoles análogos sustituidos en *meta*.

b.1 Ciclación de *O*-ariloximas

Las *O*-ariloximas han sido utilizadas para la síntesis de alcoxibenzofuranos a través de un reagrupamiento similar a la síntesis de Fischer de indoles. En el caso de pretender obtener el isómero 4-alcoxi-funcionalizado, este tipo de reacción suele conducir a mezclas

¹⁶⁸ P. Langer, W. Freiberg, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4125.

¹⁶⁹ E. Bellur, P. Langer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7686.

de los benzo[*b*]furanos con el sustituyente en las posiciones 4 y 6 del anillo, siendo minoritario el compuesto 4-funcionalizado (Esquema 2.6).¹⁷⁰

Esquema 2.6

b.2 Ciclodeshidratación de α-ariloxi cetonas

Una secuencia de ciclación–deshidratación en α-ariloxi cetonas catalizada por tricloruro de boro¹⁷¹ permite obtener alcoxi-benzo[*b*]furanos regioselectivamente y con buenos rendimientos (Esquema 2.7). Estos autores obtienen únicamente el benzo[*b*]furan 6-metoxi-funcionalizado en el caso de partir de α-ariloxi cetonas con un grupo metoxilo en posición *meta*.

Esquema 2.7

¹⁷⁰ a) A. J. Castellino, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4399. b) A. Alemagna, C. Baldoli, P. Del Buttero, E. Licandro, S. Maiorana, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 417. c) Y. Endo, K. Namikawa, K. Shudo, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4209.

¹⁷¹ I. Kim, S.-H. Lee, S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6579.

El empleo de un complejo de iridio¹⁷² también permite llevar a cabo esta secuencia de ciclación–deshidratación. La presencia de un resto acetilo, que actúa como grupo director, facilita la formación de un enlace carbono–iridio en la posición *orto* más impedida estéricamente, evitando la formación de mezclas de regioisómeros (Esquema 2.8).

Esquema 2.8

b.3 Reagrupamiento [3,3] de Claisen en fenil propargil y alil fenil éteres

El reagrupamiento de Claisen de fenil propargil y alil fenil éteres adecuadamente sustituidos, seguido de la ciclación de los intermedios obtenidos, permite la síntesis de alcoxibenzo[*b*]furanos. Este reagrupamiento puede ser promovido térmicamente,¹⁷³ por la presencia de una base,¹⁷⁴ o bien, de un complejo de paladio.¹⁷⁵ Cuando se pretenden preparar 4-alcoxibenzo[*b*]furanos, es necesario el bloqueo de una de las posiciones en *orto* respecto al grupo éter para evitar que la ciclación tenga lugar en las dos posiciones *orto*, lo que conduciría a una mezcla de productos funcionalizados en posiciones 4 y 6 en lugar de obtener un único regioisómero (Esquema 2.9).

Esquema 2.9

¹⁷² K. Tsuchikama, Y.-k. Hashimoto, K. Endo, T. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2850.

¹⁷³ V. G. S. Box, P. C. Meleties, *Heterocycles* **1998**, 48, 2173.

¹⁷⁴ V. S. P. R. Lingam, R. Vinodkumar, K. Mukkanti, A. Thomas, B. Gopalan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4260.

¹⁷⁵ S. W. Youn, J. I. Eom, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3355.

b.4 Ciclación de aril-(2,2-dietoxietil) éteres

En la bibliografía se ha descrito la preparación de 5-metoxibenzo[*b*]furano mediante una reacción de alquilación de 4-metoxifenol con el dietil acetal del 2-bromoacetaldehído seguida de la ciclocondensación intramolecular del aril-(2,2-dietoxietil) éter al tratarlo con ácido polifosfórico (PPA) (Esquema 2.10).¹⁷⁶

Esquema 2.10

b.5 Ciclación de derivados de resorcinol y salicilaldehído

Un procedimiento para sintetizar 4-hidroxibenzo[*b*]furanos consiste en la monoalquilación de derivados de resorcinol seguida de la ciclación del intermedio formado mediante fotólisis,¹⁷⁷ catálisis ácida¹⁷⁸ o básica (Esquema 2.11).¹⁷⁹

Esquema 2.11

Otros autores han llevado a cabo la *O*-alquilación de metoxi derivados de salicilaldehído empleando bromoacetoniitrilo^{180c} o 2-bromoacetato de etilo¹⁸⁰ y, así, se han preparado benzo[*b*]furanos 7-metoxi-funcionalizados en un único paso de reacción (Esquema 2.12).

¹⁷⁶ a) P. Barker, P. Finke, K. Thompson, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 257. b) C. Bonini, G. Cristiani, M. Funicello, L. Viggiani, *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1983.

¹⁷⁷ G. A. Kraus, P. J. Thomas, M. D. Schwinden, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1819.

¹⁷⁸ C. K. Lau y col. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1190.

¹⁷⁹ M. Masubuchi, K. Kawasaki, H. Ebike, Y. Ikeda, S. Tsujii, S. Sogabe, T. Fujii, K. Sakata, Y. Shiratori, Y. Aoki, T. Ohtsuka, N. Shimma, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1833.

¹⁸⁰ a) K. Hagihara, H. Kashima, K. Iida, J. Enokizono, S.-i. Uchida, H. Nonaka, M. Kurokawa, J. Shimada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1616. b) K. Ando, Y. Kawamura, Y. Akai, J.-i. Kunitomo, T. Yokomizo, M. Yamashita, S. Ohta, T. Ohishi, Y. Ohishi, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 296. c) O. Saku, M. Saki, M. Kurokawa, K. Ikeda, T. Takizawa, N. Uesaka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1090.

Esquema 2.12

b.6 Reacción tandem acoplamiento de Sonogashira / heterociclación

El acoplamiento de *orto*-halofenoles y alquinos terminales, seguido de una ciclación *5-endo-dig* del correspondiente arilalquino intermedio es uno de los procedimientos más empleados para la construcción del anillo de benzo[*b*]furano.¹⁸¹ En general, esta metodología permite obtener benzo[*b*]furanos sustituidos en la posición 2 del anillo. Además, también se ha podido aplicar a la construcción de benzofuranos 2-sustituidos que contengan un grupo alcoxilo en otra posición del anillo partiendo de *o*-halofenoles adecuadamente sustituidos (Esquema 2.13).¹⁶⁶

Esquema 2.13

b.7 Ciclación oxidante de *o*-vinilfenoles

Duan y colaboradores han descrito la preparación del producto antimicrobiano *Cicerfurano* mediante un acoplamiento selectivo de McMurry de un salicilaldehído alcoxi-sustituido con un aldehído aromático. Tras una ciclación oxidante del *o*-vinilfenol resultante, empleando K₂CO₃ y yodo, la posterior desprotección del grupo bencilo permite obtener el *Cicerfurano* (Esquema 2.14).¹⁸²

¹⁸¹ a) G. W. Kabalka, L. Wang, R. M. Pagni, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8017. b) W.-M. Dai, K. W. Lai, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9377. c) M. Pal, V. Subramanian, K. R. Yeleswarapu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8221. d) M. W. Khan, M. J. Alam, M. A. Rashid, R. Chowdhury, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4796. e) J.-R. Wang, K. Manabe, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5340. f) E. A. Jaseer, D. J. C. Prasad, G. Sekar, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 2077. g) A. Arcadi, F. Blesi, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiani, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5149.

¹⁸² X.-F. Duan, J. Zeng, Z.-B. Zhang, G.-F. Zi, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10283.

Esquema 2.14

2.2.2 REACCIONES DE FORMACIÓN DE FENOLES A PARTIR DE HALUROS DE ARILO

En los últimos años se han descrito en la literatura numerosos ejemplos de reacciones de acoplamiento entre haluros de arilo y alcoholes o fenoles catalizadas por complejos de metales de transición.^{183,184} Este tipo de acoplamientos son similares a las reacciones de aminación, estudiadas fundamentalmente por Buchwald y Hartwig, pero empleando alcoholes en lugar de aminas.

La formación del enlace C–O también ha permitido la preparación de fenoles mediante la reacción de haluros aromáticos con hidróxidos, fundamentalmente de metales alcalinos. En este apartado nos centraremos en estos últimos estudios ya que ésta será la metodología empleada en nuestro trabajo de investigación. Estas reacciones de acoplamiento pueden estar catalizadas por distintos metales de transición, aunque principalmente se emplean complejos de paladio y, más recientemente, sales de Cu (I).

a) Reacciones de hidroxilación catalizadas por complejos de paladio

El acoplamiento de cloruros o bromuros de arilo con KOH, empleando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y fosfinas voluminosas como sistema catalítico, conduce a fenoles con buenos rendimientos

¹⁸³ C. H. Burgos, T. E. Barder, X. Huang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4321.

¹⁸⁴ a) J. F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. b) S.-i. Kuwabe, K. E. Torracca, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12202. c) A. V. Vorogushin, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8146. d) S. Gowrisankar, A. G. Sergeev, P. Anbarasan, A. Spannenberg, H. Neumann, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11592.

(Esquema 2.15).¹⁸⁵ Estas condiciones de reacción permiten utilizar cloruros de arilo impedidos estéricamente o ricos electrónicamente. Esta metodología también ha sido esbozada para la síntesis de benzo[*b*]furanos sustituidos a partir de *o*-alquilhaloarenos (Esquema 2.15).^{185a}

Esquema 2.15

Por su parte, se ha descrito la preparación de fenoles por reacción de cloruros y bromuros de arilo con KOH ó CsOH, empleando $\text{Pd}(\text{cod})(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_2$ ^{186a} ó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ^{186b} y una dialquil-2-(*N*-arilimidazoil) fosfina como ligando. Estas condiciones de reacción toleran la presencia de distintos grupos funcionales como nitro, ciano, cetonas,... en el haluro de arilo (Esquema 2.16).

Esquema 2.16

La reacción de *o*-halonitroarenos con $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ empleando el sistema catalítico $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / *t*-Bu₃P ha permitido la síntesis de una variedad de *o*-nitrofenoles con distintos grupos funcionales en su estructura (Esquema 2.17).¹⁸⁷

¹⁸⁵ a) K. W. Anderson, T. Ikawa, R. E. Tundel, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10694. b) M. C. Willis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 3402.

¹⁸⁶ a) A. G. Sergeev, T. Schulz, C. Torborg, A. Spannenberg, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7595. b) T. Schulz, C. Torborg, B. Schäffner, J. Huang, A. Zapf, R. Kadyrov, A. Börner, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 918.

¹⁸⁷ G. Chen, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 473.

Esquema 2.17

En este mismo contexto, Diaconescu y colaboradores han estudiado el acoplamiento de haluros de arilo con KOH utilizando nanopartículas de paladio soportado sobre nanofibras de polianilina (PANI) (Esquema 2.18).¹⁸⁸

Esquema 2.18

b) Reacciones de hidroxilación catalizadas por sales de Cu (I)

En general, las reacciones de hidroxilación catalizadas por Cu (I) requieren el empleo de yoduros de arilo o bromuros con sustituyentes electrón atractores, no siendo eficientes con los correspondientes cloruros, los cuales suelen ser más abundantes y asequibles comercialmente.

Así, el tratamiento de yoduros de arilo o bromuros activados con hidróxidos de metales alcalinos (KOH ó CsOH), en presencia de CuI y cantidades catalíticas elevadas de distintos ligandos como dicetonas o 1,10-fenantrolina ha permitido preparar una gran variedad de fenoles.¹⁸⁹ Se suele emplear agua o mezclas DMSO / H₂O como disolvente. Un ejemplo de este tipo de acoplamiento se muestra en el Esquema 2.19.^{189a}

Esquema 2.19

¹⁸⁸ B. J. Gallon, R. W. Kojima, R. B. Kaner, P. L. Diaconescu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7251.

¹⁸⁹ a) A. Tlili, N. Xia, F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8725. b) D. Zhao, N. Wu, S. Zhang, P. Xi, X. Su, J. Lan, J. You, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8729.

Otros autores han descrito la reacción de yoduros y bromuros de arilo con KOH^{190a} ó Bu₄NOH^{190b} empleando una hidroxiquinolina y CuI en cantidades catalíticas (Esquema 2.20).

Esquema 2.20

La hidroxilación de yoduros o bromuros de arilo, con CsOH, en presencia de cantidades catalíticas de Cu₂O, bromuro de tetrabutilamonio y piridin-2-aldoxima, utilizando agua como disolvente, ha permitido la preparación de una amplia variedad de fenoles con buenos rendimientos (Esquema 2.21).¹⁹¹ Las condiciones de reacción toleran la presencia de diferentes grupos funcionales tales como nitro o carboxilo en el haluro de arilo.

Esquema 2.21

También se ha descrito la reacción de diferentes haluros de arilo, incluyendo bromuros con grupos electrón dadores, con NaOH catalizado por una combinación de CuI y pipercolinato de litio, en agua como disolvente (Esquema 2.22).¹⁹²

Esquema 2.22

En general, estas reacciones de hidroxilación precisan de mayores cantidades de catalizador y ligando en comparación con aquellas en las que se emplean complejos de paladio.

¹⁹⁰ a) M. Stefan, W. Liu, X. Zhang, Y. Jiang, D. Ma, *Synlett* **2010**, 976. b) R. Paul, Md. A. Ali, T. Punniyamurthy, *Synthesis* **2010**, 4268.

¹⁹¹ D. Yang, H. Fu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2366.

¹⁹² L. Jing, J. Wei, L. Zhou, Z. Huang, Z. Li, X. Zhou, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4767.

2.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La estrategia de *orto*-metalación dirigida, en combinación con diferentes reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, ha demostrado ser una buena aproximación a la construcción de compuestos aromáticos y heteroaromáticos polisustituídos.^{25,193} En este contexto, nos planteamos el diseño de una ruta sintética eficiente para obtener benzo[*b*]furanos 4-alcoxi y 4,*n*-dialcoxi-funcionalizados.

2.3.1 SÍNTESIS DE ALCOXI Y DIALCOXIBENZO[*b*]FURANOS A PARTIR DE DERIVADOS DE 2,3-DIHALOFENOLES

En el Capítulo 1 se ha descrito como los 2,3-dihalofenoles y sus derivados pueden ser empleados como sustratos de partida en la síntesis de 4-haloindoles. El objetivo de este segundo Capítulo consistió en la preparación de benzo[*b*]furanos 4-alcoxi y 4,*n*-dialcoxi-funcionalizados a partir de derivados de 2,3-dihalofenoles. Para ello planteamos el siguiente análisis retrosintético.

Esquema 2.23

De esta forma, los alcoxi y dialcoxibenzo[*b*]furanos se podrían sintetizar a partir de 3-bromo-2-yodofenil éteres mediante la combinación de dos procesos catalizados por paladio, un acoplamiento de Sonogashira selectivo y una reacción tándem de hidroxilación /

¹⁹³ a) M. Alessi, A. L. Larkin, K. A. Ogilvie, L. A. Green, S. Lai, S. López, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1588. b) S. Nerdinger, C. Kendall, X. Cai, R. Marchart, P. Riebel, M. R. Johnson, C.-F. Yin, N. Hénaff, L. D. Eltis, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5960. c) S. L. MacNeil, M. Gray, D. G. Gusev, L. E. Briggs, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9710.

heterociclación. Los 3-bromo-2-yodofenil éteres se podrían a su vez preparar mediante una reacción de *orto*-metalación regioselectiva en 3-bromofenil éteres, seguida de tratamiento con yodo como electrófilo.

En este apartado se describirán con detalle cada uno de los pasos indicados en el esquema anterior y que permiten la preparación regioselectiva de 4-alcoxi y 4,n-dialcoxibenzo[*b*]furanos.

a) Síntesis de 3-bromo-2-yodoanisoles

De acuerdo al análisis retrosintético planteado en el Esquema 2.23, el primer paso para acceder a alcoxibenzo[*b*]furanos consistiría en la preparación de los 3-bromo-2-yodoanisoles.

En el Capítulo anterior (apartado 1.3.1 c.2, pág. 89) hemos puesto a punto una síntesis eficiente del 3-cloro-2-yodoanisol **26a** y del 3-bromo-2-yodoanisol **26b** mediante una reacción de *orto*-zincación del correspondiente 3-haloanisol por tratamiento con *t*-Bu₂Zn(TMP)Li, seguida de la reacción del zincato intermedio con yodo (Esquema 1.71 y Tabla 2.1, entrada 1).

Considerando estos resultados previos obtenidos en las reacciones de *orto*-zincación, decidimos ensayar esta misma metalación con dimetoxibromobencenos disponibles comercialmente. De esta forma, diferentes 3-bromoanisoles se adicionaron a una disolución del *t*-Bu₂Zn(TMP)Li en THF a -78 °C. A continuación, se aumentó la temperatura hasta -30 °C, manteniéndose así durante 12 horas, para finalmente adicionar yodo. Tras el tratamiento y purificación de la reacción se obtuvieron los derivados de 3-bromo-2-yodoanisol **49** con buenos rendimientos (Tabla 2.1, entradas 2–4). Como ya se ha comentado con anterioridad, el *t*-Bu₂Zn(TMP)Li se preparó por reacción de di-*t*-butilzinc, previamente formado, con LiTMP en THF a baja temperatura.

Analizando los resultados que se muestran en la Tabla 2.1 se puede concluir que es posible llevar a cabo, de forma regioselectiva, la *orto*-zincación de 3-bromoanisoles que presentan un grupo metoxilo adicional. Además, es interesante destacar que el sustrato que contiene dos grupos metoxilo en posición relativa *meta*, experimenta regioselectivamente la reacción de metalación en la posición entre el grupo metoxilo y el haluro, no detectándose el

producto derivado de la metalación en la posición activada por los dos grupos metoxilo que, a priori, podría competir en este tipo de procesos.

Tabla 2.1 Síntesis de los 3-bromo-2-yodoanisoles **26b** y **49a–c**

<p style="text-align: center;"> $\text{G} = \text{H, OMe}$ </p> <p style="text-align: right;"> 26b: G = H 49a–c: G = OMe </p>				
Entrada	Anisol partida	Producto final		Rendimiento (%) ^a
1			26b	83
2			49a	73
3			49b	75
4			49c	80

^aRendimiento en producto aislado referido a los 3-bromoanisoles de partida.

Hay que señalar que los dihaloanisoles **49a–c** son compuestos regioselectivamente funcionalizados con gran interés. Además, el compuesto **49a** no ha sido descrito previamente a este trabajo, y los procedimientos encontrados en la bibliografía para la síntesis de **49b** y **49c** se basan normalmente en reacciones de sustitución aromáticas clásicas poco efectivas.¹⁹⁴

¹⁹⁴ El compuesto **49c** había sido sintetizado a partir de la 3,6-dimetoxi-2-nitroanilina en tres pasos de reacción. Ver: D. L. J. Clive, A. G. Anjoh, S. M. Bennet, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1339.

b) Síntesis de los *orto*-alquinihaloarenos **50** y **51**

Con este protocolo eficiente para la síntesis de **26b** y **49a–c** y, considerando el análisis retrosintético del Esquema 2.23, nuestro siguiente objetivo fue la preparación de los *o*-alquinihbromoarenos **50** y **51** mediante un acoplamiento de Sonogashira. Hay que tener en cuenta que los éteres **26b** y **49**, presentan dos halógenos diferentes en posición relativa *orto*, lo que en principio puede originar problemas de selectividad al llevar a cabo la reacción de acoplamiento. Con el fin de lograr una reacción selectiva en el átomo de yodo se ensayaron dos procedimientos distintos.

Considerando el impedimento estérico que presenta la posición ocupada por el átomo de yodo (*o,o'*-disustituida) decidimos emplear una metodología libre de sales de cobre y en ausencia de disolvente,⁵⁹ con el fin de evitar el posible homoacoplamiento del alquino, el cual podría verse favorecido por el elevado impedimento estérico del sustrato de partida. Así, el tratamiento de **26b** con distintos alquinos terminales, utilizando TBAF·3H₂O como base y cantidades catalíticas de PdCl₂(PPh₃)₂, permitió obtener los correspondientes *o*-alquinihbromoarenos **50a–e** con rendimientos que oscilaron entre moderados y buenos (Procedimiento 1, Tabla 2.2).

Tabla 2.2 Preparación de *o*-alquinihbromoarenos **50a–e**

Entrada	Alquino (R)	Tiempo (h)	Producto	Rto. (%) ^a
1	<i>n</i> -C ₃ H ₁₁	3	50a	65
2	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	2	50b	62
3	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	2	50c	78
4	Ph	7	50d	68
5	3-FC ₆ H ₄	4.5	50e	60

^aRendimiento en producto aislado referido al anisol de partida **26b**. ^b1-Ciclohexenilo.

Posteriormente, se comprobó que el acoplamiento selectivo también se podía llevar a cabo empleando las condiciones estándar de Sonogashira (catálisis PdCl₂(PPh₃)₂–CuI),

mediante un control cuidadoso de la temperatura de reacción, evitando que ésta excediera de 50 °C, y empleando únicamente un ligero exceso (1.2 equiv.) del correspondiente alquino (Procedimiento 2, Esquema 2.24). Con este segundo procedimiento se obtuvieron excelentes rendimientos de los 2-alquinil-3-bromoanisoles **50a** y **50d**.

Esquema 2.24

También se observó que cuando se empleaba el procedimiento 1 (Pd / TBAF) partiendo del anisol **26b**, se formaban pequeñas cantidades del producto resultante de la dialquinilación (alquinilación en ambos átomos de halógeno) junto con el *o*-alquinilanol de interés **50**. Por el contrario, se comprobó que el empleo del procedimiento 2 (catálisis Pd / Cu) permitía obtener los 2-alquinil-3-bromoanisoles **50** de forma totalmente selectiva y con mejores rendimientos (Esquema 2.24).

Por lo tanto, el procedimiento 2 fue el elegido para llevar a cabo el acoplamiento selectivo de los 3-bromo-2-yodoanisoles, sustituidos con un grupo metoxilo adicional **49a–c**, con distintos alquinos terminales. De este modo, se obtuvieron los correspondientes *o*-alquinilbromoarenos **51aa–cd** con buenos rendimientos (Tabla 2.3).

En la Tabla 2.3 se observa que el acoplamiento de **49a–c**, de acuerdo a las condiciones descritas, es efectivo tanto utilizando alquinos con sustituyentes alquilo (entradas 1, 5, 6 y 9) y alqueno (entrada 2), como con sustituyentes aromáticos (entradas 3, 4, 7, 8, 10 y 11). Sin embargo, cuando se llevó a cabo el acoplamiento de **49c** con 2-propinilbenceno se obtuvo el 2-bromo-3-(3-fenilpropa-1,2-dienil)-1,4-dimetoxibenceno, en lugar del alquino esperado, con rendimiento moderado y derivado de un proceso de isomerización del triple enlace al correspondiente aleno (entrada 12).

Los resultados obtenidos también muestran que es posible preparar los *o*-alquinilbromoarenos **51aa–cd** con un segundo grupo metoxilo en el anillo de benceno, tanto en posición *orto* (Tabla 2.3, entradas 1–4), *meta* (Tabla 2.3, entradas 5–8), como en posición *para* (Tabla 2.3, entradas 9–12), con respecto al grupo metoxilo contiguo al grupo alquino.

Tabla 2.3 Síntesis de los *o*-alquinilbromoarenos dimetoxisustituídos **51aa–51cd**

COc1cc(Br)cc(I)c1 + R-C#C $\xrightarrow[\text{Et}_2\text{NH (1.5 equiv), 50 }^\circ\text{C, DMF}]{\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2 \text{ (3 mol\%)}, \text{CuI (5 mol\%)}}$ COc1cc(Br)cc(C#CR)c1

49a–c **51aa–cd**

Entrada	Anisol partida	OMe ^a	R	t (h)	Producto	Rto. (%) ^b
1	49a	<i>orto</i>	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	3	51aa	90
2	49a	<i>orto</i>	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	7	51ab	70
3	49a	<i>orto</i>	Ph	3	51ac	87
4	49a	<i>orto</i>	4-MeC ₆ H ₄	3	51ad	83
5	49b	<i>meta</i>	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	3	51ba	79
6	49b	<i>meta</i>	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	7	51bb	75
7	49b	<i>meta</i>	Ph	3	51bc	80
8	49b	<i>meta</i>	4-MeC ₆ H ₄	3.5	51bd	82
9	49c	<i>para</i>	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	4	51ca	95
10	49c	<i>para</i>	Ph	3	51cb	92
11	49c	<i>para</i>	3-FC ₆ H ₄	2.5	51cc	93
12	49c	<i>para</i>	CH ₂ Ph	2	51cd ^d	30

^aPosición del grupo metoxilo adicional referido al ya existente. ^bRendimiento en producto aislado referido al anisol de partida **49a–c**. ^c1-Ciclohexenilo. ^dSe aisló el 2-bromo-3-(3-fenilpropa-1,2-dienil)-1,4-dimetoxibenceno en lugar del alquino esperado.

Estos resultados ponen de manifiesto la posibilidad de obtener eficientemente los *o*-alquinilbromoarenos **50** y **51**, que contienen uno o dos grupos metoxilo en el anillo aromático, mediante acoplamiento de los 3-bromo-2-yodoanisoles **26b** y **49a–c** con distintos alquinos terminales.

c) Síntesis de los alcoxibenzofuranos **52–55**

De acuerdo con nuestra propuesta de análisis retrosintético (Esquema 2.23), el paso final para obtener los derivados de benzo[*b*]furano debería ser la incorporación de un grupo hidroxilo seguido de una heterociclación “*in situ*”. Tal como se describió en los Antecedentes Bibliográficos de este Capítulo, varios grupos de investigación han

desarrollado métodos para la hidroxilación de haluros de arilo empleando catálisis de paladio o cobre. Mientras que las reacciones que utilizan catalizadores de cobre dan buenos resultados fundamentalmente cuando se emplean yoduros de arilo,^{189,190} la hidroxilación catalizada por paladio también funciona con bromuros y cloruros de arilo.¹⁸⁵⁻¹⁸⁸ En este contexto, Buchwald y colaboradores habían descrito la preparación del 2-octilbenzo[*b*]furano y del 5-(trifluorometil)-2-(tiofen-3-il)benzo[*b*]furano a partir de los correspondientes *o*-alquinilhaloarenos por tratamiento con KOH.^{185a} Por lo tanto, se decidió ensayar este procedimiento para intentar la preparación de los 4-alcóxibenzo[*b*]furanos **52**.

Así, el tratamiento de los 3-bromo-2-alquinilanosoles **50a–e**, previamente preparados, con un exceso de KOH, en presencia de cantidades catalíticas del sistema Pd₂(dba)₃ / *t*-BuXPhos a 100 °C en una mezcla de agua / 1,4-dioxano (1 / 2), dio lugar a los correspondientes derivados de benzo[*b*]furano **52** con rendimientos moderados (método A, Tabla 2.4, entradas 1, 3, 5 y 6).

Tabla 2.4 Preparación de los 4-metoxibenzo[*b*]furanos **52**

Entrada	Alquino partida	R	Producto	Método ^a	Rto. (%) ^b
1	50a	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	52a	A	65
2	50b	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	52b	B	60
3	50c	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	52c	A	52
4	50c	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	52c	B	49
5	50d	Ph	52d	A	63
6	50e	3-FC ₆ H ₄	52e	A	57

^aMétodo A: Calentamiento convencional (100 °C, 12 h). Método B: MW (150 °C, 12 min.). ^bRendimiento en producto aislado referido a los 2-alquinil-3-bromoanísos de partida **50a–e**. ^c1-Ciclohexenilo.

Además, debido a los largos tiempos de reacción necesarios para la desaparición completa de los alquinilanosoles de partida **50** (alrededor de 12 horas), se puso a punto un procedimiento alternativo empleando radiación de microondas como método de calentamiento. Se observó una considerable reducción de los tiempos de reacción necesarios para el acoplamiento a tan sólo unos minutos (método B, Tabla 2.4, entradas 2 y 4), conduciendo a los correspondientes 4-metoxibenzo[*b*]furanos **52** con rendimientos similares a los obtenidos cuando se empleaba calentamiento convencional (método A).

Teniendo en cuenta que los 4-metoxibenzo[*b*]furanos **52a–e** se han obtenido con facilidad a partir de los 2-alquinil-3-bromoanisoles **50a–e**, nos planteamos extender esta metodología al resto de *o*-alquinilhaloarenos de partida cuya síntesis se ha descrito en el apartado anterior y, así, obtener una amplia variedad de benzo[*b*]furanos 4,*n*-dimetoxi-funcionalizados.

De este modo, se trataron los *o*-alquinilbromoarenos **51aa–cc** con exceso de KOH, en las mismas condiciones descritas anteriormente. Se empleó tanto calentamiento térmico tradicional (método A) como radiación de microondas (método B), obteniéndose, tras purificación por cromatografía de columna, los correspondientes dimetoxibenzo[*b*]furanos **53–55** (Tabla 2.5).

Analizando los resultados de la Tabla 2.5 se pueden realizar las siguientes observaciones. Los 4,5-, 4,6- y 4,7-dimetoxibenzo[*b*]furanos **53a–d**, **54a–d** y **55a–c** se pudieron preparar a partir de los correspondientes *o*-bromoaril alquinos **51aa–ad** (Tabla 2.5, entradas 1–6), **51ba–bd** (Tabla 2.5, entradas 7–11) y **51ca–cc** (Tabla 2.5, entradas 12–15), respectivamente, con rendimientos que oscilaron entre moderados y buenos. Además, también se observó que los mejores rendimientos se alcanzaron para los derivados de benzofurano **54** (Tabla 2.5, entradas 7–11), los cuales se obtuvieron a partir de los *o*-alquinilbromobencenos **51ba–bd** que contenían dos grupos metoxilo en posiciones relativas 3,5- referido al átomo de bromo.

Como se muestra en la Tabla 2.5, alquinos **51** con sustituyentes tanto alifáticos (entradas 1, 7–9 y 12) como alquénilo (entradas 2 y 3) y arilo (entradas 4–6, 10, 11 y 13–15), resultaron sustratos adecuados para este proceso. Hay que volver a resaltar que el uso de radiación de microondas como método de calentamiento supuso una considerable

reducción de los tiempos de reacción obteniéndose rendimientos similares que cuando se empleaba calentamiento convencional (Tabla 2.5, entradas 1, 3, 5, 8, 14 y 15).

Tabla 2.5 Síntesis de los benzo[*b*]furanos dimetoxi-sustituidos **53–55**

Entrada	Alquino partida	X	R	Producto	OMe ^a	Método ^b	Rto. (%) ^c
1	51aa	Br	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	53a	4,5-(OMe) ₂	B	55
2	51ab	Br	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^d	53b	4,5-(OMe) ₂	A	50
3						B	68
4	51ac	Br	Ph	53c	4,5-(OMe) ₂	A	50
5						B	55
6	51ad	Br	4-MeC ₆ H ₄	53d	4,5-(OMe) ₂	A	49
7	51ba	Br	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	54a	4,6-(OMe) ₂	A	70
8						B	61
9	51bb	Br	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	54b	4,6-(OMe) ₂	A	64
10	51bc	Br	Ph	54c	4,6-(OMe) ₂	A	81
11	51bd	Br	4-MeC ₆ H ₄	54d	4,6-(OMe) ₂	A	75
12	51ca	Br	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	55a	4,7-(OMe) ₂	A	64
13	51cb	Br	Ph	55b	4,7-(OMe) ₂	A	71
14						B	72
15	51cc	Br	3-FC ₆ H ₄	55c	4,7-(OMe) ₂	B	65

^aPosición del grupo metoxilo referida a la unidad de benzo[*b*]furano. ^bMétodo A: Calentamiento convencional (100 °C, 12 h). Método B: MW (150 °C, 12 min.). ^cRendimiento en producto aislado referido a los 2-alkinil-3-bromoanisoles de partida **51aa–cc**. ^d1-Ciclohexenilo.

Estos resultados muestran que es posible llevar a cabo una reacción tándem de hidroxilación / heterociclación sobre los *o*-alkinilbromoanisoles **51** permitiendo el acceso a los benzo[*b*]furanos **53–55**.

d) Transformaciones sintéticas de los metoxibenzo[*b*]furanos

d.1 Síntesis de los hidroxibenzo[*b*]furanos **56**, **57** y **58**

La desprotección del grupo metoxilo en los 4-metoxibenzo[*b*]furanos **52a** y **52d** por tratamiento con BBr₃ permitió preparar los 4-hidroxibenzo[*b*]furanos **56a** y **56b** con buenos rendimientos (Esquema 2.25).

Esquema 2.25

También se decidió ensayar la desprotección de los grupos metoxilo empleando un dimetoxibenzo[*b*]furano como sustrato de partida. Así, cuando se trató el 4,5-dimetoxi-2-*p*-tolilbenzo[*b*]furano **53d** con exceso de BBr₃ se pudo obtener el correspondiente dihidroxibenzo[*b*]furano **57** con buen rendimiento (Esquema 2.26).

Esquema 2.26

A continuación, se quiso comprobar si la desprotección de los grupos metoxilo presentes en un dimetoxibenzo[*b*]furano podría ser selectiva. Para ello, se hizo reaccionar el 2-(3-fluorofenil)-4,7-dimetoxibenzo[*b*]furano **55c** con 1.8 equiv. de BBr₃. El análisis por CG-EM de una alícuota del crudo de reacción y de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C nos indicó que se había formado una mezcla de isómeros correspondiente al 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-7-metoxibenzo[*b*]furano **58a** y al 2-(3-fluorofenil)-7-hidroxi-4-metoxibenzo[*b*]furano **58b**, además de pequeñas cantidades del dimetoxibenzo[*b*]furano de partida **55c**. La posterior purificación por cromatografía de columna permitió la separación de ambos isómeros, aislándose **58a** y **58b** con rendimientos del 50 y 35%, respectivamente (Esquema 2.27).

Esquema 2.27

Por otro lado, aunque el estudio de los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de cada uno de los isómeros no permitió identificarlos, la realización de distintos experimentos de RMN bidimensionales permitió llevar a cabo esta asignación, tal como muestra el espectro NOESY de **58b** (Figura 2.1).

Figura 2.1. Espectro bidimensional NOESY ^1H - ^1H (400 MHz) para **58b** registrado en CDCl_3 a 20°C .

Analizando el espectro NOESY del 2-(3-fluorofenil)-7-hidroxi-4-metoxibenzo[*b*]furano **58b**, se puede observar un pico de cruce entre el singlete que aparece a 7.11

ppm, asignable al hidrógeno H-3, y el singlete correspondiente al grupo metoxilo situado a 3.94 ppm. Sólo sería posible observar NOE entre el H-3 y los hidrógenos del grupo metoxilo cuando estos se encuentran próximos en el espacio, lo que sólo puede ocurrir cuando el grupo metoxilo está unido al carbono C-4 (Figura 2.1).

2.3.2 INTENTO DE SÍNTESIS DE 4-HALOBENZO[*b*]FURANOS-3-FUNCIONALIZADOS

En la literatura se ha descrito la preparación regioselectiva de benzo[*b*]furanos sustituidos en las posiciones 2 y 3 mediante una reacción de ciclación electrofílica de *o*-alquinilanos, empleando distintos electrófilos tales como I₂, ICl, NBS, PhSeCl, etc. (Esquema 2.28).¹⁹⁵ Se propone un mecanismo por pasos para esta reacción que implicaría una activación electrofílica del triple enlace en el *o*-alquinilanol de partida, un ataque nucleofílico intramolecular al intermedio catiónico y, finalmente, una dealquilación dando lugar al correspondiente benzo[*b*]furano (Esquema 2.28).

Esquema 2.28

En este contexto, nos propusimos aplicar esta metodología a la preparación de 3,4-dihalobenzo[*b*]furanos 2-sustituidos. Con este objetivo, se trató el *orto*-alquinilhaloareno **50f** con yodo como electrófilo en CH₂Cl₂. El avance de la reacción se siguió mediante el análisis de alícuotas por CG-EM a distintos tiempos, pero se observó que la reacción no avanzaba, recuperándose el anisol de partida tras 24 horas. La utilización de dicloroetano a 70 °C tampoco dio lugar a conversión alguna del producto de partida.

¹⁹⁵ a) D. Yue, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292. b) S. Mehta, J. P. Waldo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1141. c) M. Jacubert, A. Hamze, O. Provot, J.-F. Peyrat, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3588.

A continuación se ensayó el empleo de monocloruro de yodo (ICl) como agente electrofílico. El producto esperado de una reacción de yodociclación sería el 4-cloro-2-fenil-3-yodobenzo[*b*]furano. Sin embargo, cuando se hizo reaccionar **50f** con ICl en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 2 horas se obtuvo, como único producto de reacción, el 1-cloro-2-[(*E*)-1-cloro-2-fenil-2-yodovinil]-3-metoxibenceno **60a** con alto rendimiento (Esquema 2.29).

Esquema 2.29

La formación del producto **60a** se podría explicar por adición electrofílica del ICl al triple enlace de acuerdo a la regla Markovnikov a través del intermediario **59c**. Para justificar la formación del compuesto **60a** en lugar del yodobenzo[*b*]furano, hay que considerar los dos posibles cationes intermedios **59b** y **59c**. El hecho de no obtener el yodobenzo[*b*]furano podría deberse a que existen interacciones estéricas desestabilizantes en el carbocatión **59b** entre los átomos de yodo y cloro. Estas interacciones no existen en **59c** que, además, está estabilizado electrónicamente por el grupo metoxilo (Esquema 2.29).

Análogamente, cuando esta misma reacción se ensayó con el *orto*-alquinilhaloareno **50d**, se obtuvo el 1-bromo-2-[(*E*)-1-cloro-2-fenil-2-yodovinil]-3-metoxibenceno **60b** con muy buen rendimiento (Esquema 2.30).

Esquema 2.30

Bellina y colaboradores¹⁹⁶ habían llevado a cabo un estudio de la reacción de adición electrofílica de ICl a distintos alquinos. Comprobaron que la regioquímica de la reacción venía determinada por la regla Markonikov. Además realizaron un exhaustivo análisis de los espectros bidimensionales NOESY ^1H - ^1H con el fin de determinar la estereoquímica de los productos resultantes y llegaron a la conclusión de que la adición de ICl al triple enlace era *anti*.

Larock y colaboradores^{195b} también han observado una reacción de adición de ICl al triple enlace cuando se empleaban *o*-alquinilmetoxibencenos que contenían otro grupo adicional en la otra posición en *orto* al grupo alquínico. Ellos obtuvieron el producto resultante de la adición de ICl al 1-fenil-2-(feniletinil)-3-metoxibenceno, en lugar del producto de yodociclación (Esquema 2.31).

Esquema 2.31

Posteriormente, se decidió comprobar si la adición al triple enlace de otros reactivos electrofílicos también tenía lugar de un modo análogo al ICl. Así, cuando se hizo reaccionar el *orto*-alquinilhaloareno **50f** con PhSeCl se obtuvo el producto **60c**, resultante de la adición al triple enlace, en lugar del correspondiente benzofurano (Esquema 2.32).

Esquema 2.32

¹⁹⁶ F. Bellina, F. Colzi, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10175.

Aunque no se han podido preparar los 3,4-dihalobenzo[*b*]furanos buscados, la reacción de los *o*-alquinihaloarenos **50d,f** con distintos electrófilos ha permitido la síntesis de los productos **60a–c** altamente funcionalizados y con buenos rendimientos, resultantes de la adición al triple enlace.

2.3.3 CONCLUSIONES

Como resumen de los resultados expuestos en el Capítulo 2 se puede extraer la siguiente conclusión:

➤ Se ha desarrollado una ruta sintética para acceder de forma regioselectiva a 4-metoxi y 4,n-dimetoxibenzo[*b*]furanos a través de una combinación de reacciones de *orto*-metalación dirigida / acoplamientos catalizados por paladio. La *orto*-zincación de una variedad de 3-bromoanisoles seguida de su reacción con yodo como electrófilo permite la preparación directa y regioselectiva de metoxi- y dimetoxidihalobencenos. A continuación, un acoplamiento selectivo de Sonogashira con alquinos terminales, seguido de la hidroxilación directa de los *o*-bromoaril alquinos resultantes con KOH y una heterociclación *5-endo-dig* “in situ”, permite obtener los derivados de benzo[*b*]furano. Además, se ha puesto a punto un nuevo procedimiento para la reacción de hidroxilación, el cual permite que el acoplamiento tenga lugar en tan sólo unos minutos empleando radiación de microondas.

CAPÍTULO 3

*Reacciones de orto-metalación combinadas
con acoplamientos catalizados por paladio.*

*Síntesis de benzo[b]tiofenos
regioselectivamente funcionalizados*

*“Ciencia es todo aquello sobre lo cual siempre
cabe discusión”. José Ortega y Gasset*

3.1 INTRODUCCIÓN

En los últimos años, nuestro grupo de investigación se ha interesado por el desarrollo de metodologías adecuadas para la síntesis de compuestos heterocíclicos funcionalizados. Un tipo de heterociclos muy interesantes en Química Orgánica son los benzo[*b*]tiofenos.

Las moléculas que contienen el núcleo de benzo[*b*]tiofeno muestran un amplio espectro de actividades biológicas.¹⁹⁷ De hecho, este esqueleto es un componente esencial de importantes fármacos tales como el *raloxifeno*,¹⁹⁸ empleado para tratar la osteoporosis en mujeres tras la menopausia, o el *zileuton*¹⁹⁹ (Ziflo), con buenas propiedades para el tratamiento del asma (Esquema 3.1). Por otro lado, compuestos que presentan este anillo heteroaromático también son útiles para la fabricación de dispositivos con propiedades ópticas y electrónicas.²⁰⁰

Esquema 3.1

En este contexto, el desarrollo de metodologías selectivas y eficaces para la construcción de benzotiofenos funcionalizados regioselectivamente es de considerable importancia en Síntesis Orgánica. En concreto, es conocido que la preparación de derivados de 7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos es complicada, habiéndose descrito unos pocos procedimientos, los cuales emplean derivados de tiofeno para construir la unidad bencenoide en varios pasos.

¹⁹⁷ a) C. Wu, E. R. Decker, N. Blok, H. Bui, T. J. You, J. Wang, A. R. Bourgoynne, V. Knowles, K. L. Berens, G. W. Holland, T. A. Brock, R. A. F. Dixon, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1969. b) H. F. Guo, H. Y. Shao, Z. Y. Yang, S. T. Xue, X. Li, Z. Y. Liu, X. B. He, J. D. Jiang, Y. Q. Zhang, S. Y. Si, Z. R. Li, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1819. c) S. Wang y col., *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1473. d) K. Nakagawa-Goto y col. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1244.

¹⁹⁸ a) L. Yu, H. Liu, W. Li, F. Zhang, C. Luckie, R. B. van Breemen, G. R. J. Thatcher, J. L. Bolton, *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, 17, 879. b) Z. Qin, I. Kasrati, R. E. P. Chandrasena, H. Liu, P. Yao, P. A. Petukhov, J. L. Bolton, G. R. J. Thatcher, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2682.

¹⁹⁹ X. Guinchard, J. N. Denis, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2028.

²⁰⁰ a) H. Ebata, E. Miyazaki, T. Yamamoto, K. Takimiya, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4499. b) Y. Zhou, W.-J. Liu, Y. Ma, H. Wang, L. Qi, Y. Cao, J. Wang, J. Pei, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12386. c) M. Funahashi, F. Zhang, N. Tamaoki, *Adv. Mater.* **2007**, 19, 353. d) I. F. Perepichka, D. F. Perepichka *Handbook of Thiophene-Based Materials: Applications in Organic Electronics and Photonics*; John Wiley & Sons: West Sussex, UK, 2009.

En el Capítulo precedente se ha desarrollado una estrategia eficiente para la obtención de alcoxibenzo[*b*]furanos. En este sentido, considerando el interés en la síntesis de benzo[*b*]tiofenos y la escasez de métodos para preparar 7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos, nos propusimos como primer objetivo de este Capítulo la preparación de benzo[*b*]tiofenos oxígeno-funcionalizados regioselectivamente en la posición 7 del anillo. Con este objetivo en mente nos planteamos que derivados de 2-alquiltio-3-halofenoles podrían ser sustratos de partida muy interesantes para la síntesis de estos heterociclos 7-oxígeno-sustituídos empleando una combinación de acoplamientos catalizados por complejos de paladio y reacciones de ciclación electrofílica (Esquema 3.2).

Esquema 3.2

Como segundo objetivo en este Capítulo nos propusimos poner a punto una estrategia sintética para la síntesis de benzo[*b*]tiofenos 2-sustituídos oxígeno-funcionalizados de forma eficiente y sencilla, mediante el acoplamiento de derivados de *o*-alquiniilbromoarenos y distintos equivalentes sintéticos del H₂S (Esquema 3.3).

Esquema 3.3

Antes de exponer los resultados de este Capítulo, se va a proceder a hacer una breve revisión bibliográfica de algunos métodos descritos en la bibliografía que permiten la síntesis de benzo[*b*]tiofenos, así como de las reacciones de acoplamiento C-S a partir de haluros de arilo catalizadas por metales de transición, fundamentalmente paladio.

3.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En este apartado se van a tratar los aspectos más generales relacionados con el trabajo desarrollado en este Capítulo. En primer lugar, se describirán algunos de los principales métodos descritos en la bibliografía para la síntesis de benzo[*b*]tiofenos. Además, se detallarán los escasos procedimientos existentes para la preparación de 7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos. A continuación, se presentarán las reacciones de ciclación electrofílica como método para la obtención de heterociclos de 5 miembros 2,3-disustituidos. Finalmente, se expondrán los acoplamientos de haluros de arilo con distintos sulfuros y tioles, catalizados por complejos de metales de transición, para la formación de enlaces C–S.

3.2.1 SÍNTESIS DE BENZO[*b*]TIOFENOS FUNCIONALIZADOS

a) Métodos generales para la síntesis de benzo[*b*]tiofenos

En este apartado se describirán los principales procedimientos para la preparación de benzo[*b*]tiofenos funcionalizados, la mayoría de los cuales están basados en la ciclación de derivados bencénicos previamente funcionalizados. Algunos de estos métodos, como la ciclo-deshidratación de α -ariltio cetonas, son análogos a los empleados para la síntesis de benzo[*b*]furanos.

a.1 Reacciones de ciclación en derivados de tiofenoles alquilados

La alquilación de distintos tiofenoles con el dietilacetal del 2-bromoacetaldehído, seguida de la ciclación del intermedio 2,2-dietoxietil-arilsulfuro en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ²⁰¹ ó PPA ²⁰² permite preparar benzo[*b*]tiofenos funcionalizados (Esquema 3.4).

Esquema 3.4

²⁰¹ S. L. Graham y col., *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2548.

²⁰² K. Takeuchi, T. J. Kohn, D. J. Sall, M. L. Denney, J. R. McCowan, G. F. Smith, D. S. Gifford-Moore, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 759.

Cuando se emplean tiofenos 3-funcionalizados se observan problemas de selectividad, obteniéndose mezclas de los benzo[*b*]tiofenos 4 y 6-funcionalizados.

a.2 Ciclodeshidratación de α -ariltio cetonas

Se han preparado benzo[*b*]tiofenos funcionalizados mediante una secuencia de ciclación–deshidratación en α -ariltio cetonas^{198a,203} (Esquema 3.5).

Esquema 3.5

a.3 Ciclación de derivados de *orto*-halobenzaldehído

Se ha descrito la síntesis regioselectiva de benzo[*b*]tiofenos mediante la reacción de *o*-fluorobenzaldehídos, adecuadamente sustituidos, con 2-mercaptoacetato de metilo²⁰⁴ o 2-mercaptoacetonitrilo,^{197c} seguida de la ciclación del intermedio formado (Esquema 3.6).

Esquema 3.6

Por su parte, la reacción de 2-clorobenzaldehídos con benciltioles, en presencia de KOH y PEG, ha permitido preparar 2-arilbenzo[*b*]tiofenos con buenos rendimientos (Esquema 3.7).²⁰⁵

Esquema 3.7

²⁰³ E. Campaigne, R. B. Rogers, *J. Heterocyclic. Chem.* **1973**, *10*, 963.

²⁰⁴ O. Saku, M. Saki, M. Kurokawa, K. Ikeda, T. Takizawa, N. Uesaka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1090.

²⁰⁵ Z. Duan, S. Ranjit, X. Liu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2430.

a.4 Reacciones catalizadas por complejos de metales de transición

Una estrategia importante para la construcción del anillo de benzo[*b*]tiofeno se basa en reacciones de acoplamiento intramolecular C–S de *o*-haloalqueniltiofenoles.

En este contexto, Lautens y colaboradores han desarrollado un método para la síntesis de benzo[*b*]tiofenos, catalizado por el sistema PdCl₂ / SPhos, a partir de *gem*-dibromoviniltiofenoles y ácidos borónicos mediante un proceso tándem de acoplamientos C–S / C–C (Suzuki-Miyaura) (Esquema 3.8).²⁰⁶

Esquema 3.8

También se han preparado derivados de 2-carbonilbenzo[*b*]tiofeno a partir de 2-*gem*-dihaloviniltiofenoles en presencia de cantidades catalíticas de Pd(OAc)₂ y una fosfina voluminosa.²⁰⁷ Este procedimiento implica una secuencia en cascada de acoplamiento C–S intramolecular / carbonilación (Esquema 3.9).

Esquema 3.9

Otros autores han descrito la síntesis de derivados de benzo[*b*]tiofenos mediante una reacción tándem tiolación / ciclación intramolecular sobre haluros de haloalquenilfenilo con Na₂S, catalizada por CuI (Esquema 3.10).²⁰⁸

²⁰⁶ C. S. Bryan, J. A. Braunger, M. Lautens, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7064.

²⁰⁷ F. Zeng, H. Alper, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2868.

²⁰⁸ C.-L. Li, X.-G. Zhang, R.-Y. Tang, P. Zhong, J.-H. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7037.

Este proceso permite incluso la utilización de cloruros de cloroalquénilarilo, aunque obteniéndose rendimientos más moderados.

Esquema 3.10

a.5 Reacciones de ciclación en derivados de *orto*-alquínilaril tioéteres

Una de las aproximaciones más útiles para la construcción del anillo de benzo[*b*]tiofeno implica una reacción de ciclación *5-endo-dig* en *o*-alquínilaril tioéteres. Esta ciclación puede estar mediada por un ácido de Brønsted,²⁰⁹ en el caso particular de alquinos sustituidos con grupos aromáticos ricos (Esquema 3.11).

Esquema 3.11

a.6 Reacciones que implican la formación de complejos bencinozirconoceno

Buchwald ha descrito un procedimiento para la transformación de bromuros de arilo, alquinos internos y dicloruro de azufre en benzo[*b*]tiofenos polisustituídos con altos rendimientos empleando MeZrCp₂Cl. El método implica la generación de un complejo de bencinozirconoceno, seguida de la carbozirconación del alquino y una posterior transmetalación Zr–S (Esquema 3.12).²¹⁰

Esquema 3.12

²⁰⁹ M. Jacubert, A. Hamze, O. Provot, J.-G. Peyrat, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3588.

²¹⁰ S. L. Buchwald, Q. Fang, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2793.

a.7 Reacciones de ciclación en derivados de tiofeno

Por otro lado, la reacción del tiofeno-2-carbaldehído con un reactivo de Wittig dihalogenado, seguida de una reacción de Sonogashira con alquinos terminales y una posterior ciclación regioespecífica 6-*endo* en medio básico, conduce a 6-fluorobenzo[*b*]tiofenos 4-funcionalizados (Esquema 3.13).²¹¹

Esquema 3.13

b) Síntesis de 7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos

En este apartado se comentarán las principales estrategias para la síntesis de 7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos. Los procedimientos descritos en la bibliografía son reducidos y la mayoría de ellos implican varios pasos de reacción.

b.1 Reacción de ciclación en derivados de tiofeno

De y colaboradores han estudiado la ciclación del 4-(2-tienil)-4-oxobutanol **III** promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ que conduce al 7-metoxibenzo[*b*]tiofeno con un 40% de rendimiento.²¹² El ceto-aldehído **III** fue preparado mediante la apertura y descarboxilación en medio básico de la lactona **I** seguida de la oxidación de **II** con PCC (Esquema 3.14).

Esquema 3.14

²¹¹ Y. Wang, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1052.

²¹² a) S. S. Samanta, S. C. Ghosh, A. De, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2683. b) S. C. Ghosh, A. De, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3705.

Estos mismos autores han sintetizado 7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos a partir de derivados de tiofeno empleando una secuencia que implica una reacción de *o*-litiación seguida de una transmetalación y posterior reacción con bromuro de alilo. A continuación, la desprotonación de la posición alílica del derivado de 3-aliltiofeno con LDA seguida de la ciclación condujo al correspondiente benzo[*b*]tiofeno 7-hidroxifuncionalizado (Esquema 3.15).^{212a}

Esquema 3.15

b.2 Reacciones de ciclación en derivados de benceno funcionalizados

Chapman y colaboradores han descrito la preparación de 7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos a partir de los correspondientes 7-halo derivados. Así, han preparado el 7-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno por ciclación de la (*o*-clorofeniltio) propanona promovida por PPA.^{213a} El posterior desplazamiento nucleofílico del átomo de cloro, utilizando NaOH acuoso a elevada temperatura, ha permitido obtener el derivado de 7-hidroxibenzo[*b*]tiofeno (Esquema 3.16).^{213b}

Esquema 3.16

Por otra parte, el tratamiento de una disolución alcalina de 2-mercapto-3-metoxibenzaldehído con cloroacetato de sodio condujo al ácido 7-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-

²¹³ a) N. B. Chapman, K. Clarke, S. N. Sawhney, *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 518. b) N. B. Chapman, K. Clarke, A. Manolis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 1404.

carboxílico que, tras posterior desprotección del grupo metoxilo seguida de descarboxilación, ha permitido preparar el 7-hidroxibenzo[*b*]tiofeno (Esquema 3.17).²¹⁴

Esquema 3.17

3.2.2 REACCIONES DE CICLACIÓN ELECTROFÍLICA: APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS BENZOFUSIONADOS DE 5 MIEMBROS

Larock y colaboradores han realizado numerosos estudios relacionados con las reacciones de ciclación electrofílica sobre derivados de alquinilbenceno que presentan en posición *orto* un nucleófilo heteroatómico. Así han podido preparar indoles,²¹⁵ benzo[*b*]furanos,^{195a,b} benzo[*b*]tiofenos^{215b,216} y benzo[*b*]selenofenos,^{215b,217} entre otros compuestos heteroaromáticos (Esquema 3.18).

Esquema 3.18

Por ejemplo, la reacción de *o*-alquinil-*N,N*-dialquilanilinas en presencia de una amplia variedad de electrófilos, tales como halógenos y haluros de arilsulfenilo, permite obtener indoles 2,3-disustituídos (Esquema 3.19).²¹⁵

²¹⁴ L. K. A. Rahman, R. M. Scrowston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2973.

²¹⁵ a) D. Yue, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1037. b) D. Yue, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 62.

²¹⁶ a) R. C. Larock, D. Yue, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6011. b) D. Yue, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1905. c) S. Mehta, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1652.

²¹⁷ T. Kesharwani, S. A. Worlikar, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2307.

Esquema 3.19

En relación a la síntesis de benzo[*b*]tiofenos y benzo[*b*]selenofenos, estos mismos autores han descrito la ciclación de *orto*-alquiniltioanisoles y 1-(1-alquinil)-2-(metilseleno)arenos empleando una gran variedad de reactivos electrofílicos: bromo, yodo, ICl, NBS, PhSeCl,... en CH_2Cl_2 como disolvente y condiciones suaves de reacción (Esquema 3.20).^{216b,217} Este método tolera la presencia de una amplia variedad de grupos funcionales, tales como alcohol, éster, nitrilo, nitro y trialquilsililo en el alquino de partida.

Esquema 3.20

Por otro lado estos autores también han puesto de manifiesto el mayor carácter nucleofílico del átomo de selenio comparado con el de azufre (Esquema 3.21).^{195b}

Esquema 3.21

En este contexto, la reacción de yodociclación ha sido empleada de forma iterativa en combinación con el acoplamiento de Sonogashira para preparar compuestos poliheterocíclicos (Esquema 3.22).^{216c}

Esquema 3.22

Otros autores también han descrito la yodociclación de diferentes tioéteres tales como los (*o*-alquinilaril)bencil tioéteres, obteniéndose los 3-yodobenzo[*b*]tiofenos 2-funcionalizados con buenos rendimientos. Estos yoduros pueden experimentar transformaciones posteriores, empleando acoplamientos catalizados por paladio (Esquema 3.23).²¹⁸

Esquema 3.23

Lu y Wu han sintetizado 3-cloro y 3-bromobenzo[*b*]tiofenos 2-funcionalizados mediante reacciones de halociclación promovidas por haluros de cobre (Esquema 3.24).²¹⁹ Se propone un ataque *anti* del átomo de azufre al alquino para generar una sal de sulfonio. La posterior eliminación del grupo metilo mediante un desplazamiento S_N2 conduciría al benzo[*b*]tiofeno.

Esquema 3.24

²¹⁸ B. L. Flynn, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Org. Lett.* **2001**, 3, 651.

²¹⁹ W.-D. Lu, M.-J. Wu, *Tetrahedron* **2007**, 63, 356.

También se han desarrollado ciclaciones de *orto*-alquinilfeniltioéteres catalizadas por otros metales de transición. En este contexto, Nakamura ha descrito la migración de distintos grupos unidos al átomo de azufre, tales como alilo, propargilo, acilo o α -alcoxialquilo a la posición 3 del anillo de benzo[*b*]tiofeno, durante el proceso de ciclación catalizado por AuCl (Esquema 3.25).^{220a}

Esquema 3.25

Estos mismos autores también han preparado 3-trialquilsilbenzo[*b*]tiofenos 2-funcionalizados mediante ciclación de *orto*-alquinilfeniltiosilanos catalizada por la misma sal de oro. La reacción transcurre a través de un ataque nucleofílico intramolecular del átomo de azufre al triple enlace deficiente en electrones de la especie **I** para generar **II**, que tras una migración [1,3] conduce al correspondiente 3-sililbenzo[*b*]tiofeno (Esquema 3.26).^{220b}

Esquema 3.26

²²⁰ a) I. Nakamura, T. Sato, Y. Yamamoto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 4473. b) I. Nakamura, T. Sato, M. Terada, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4081.

3.2.3 REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C–S A PARTIR DE HALOGENUROS DE ARILO

En la literatura se han descrito numerosos ejemplos de reacciones de acoplamiento entre haluros de arilo y una amplia variedad de sulfuros o tioles catalizadas por metales de transición.²²¹ Estos acoplamientos se han convertido en uno de los principales métodos que permiten la formación de nuevos enlaces C–S. Entre los metales de transición más empleados en estas reacciones destacan los complejos de paladio, aunque más recientemente también han aparecido procedimientos que utilizan sales de Cu (I) o complejos de níquel en cantidades catalíticas.

a) Reacciones de formación del enlace C–S empleando complejos de Pd como catalizadores

a.1 Reacciones de acoplamiento de haluros de arilo y tioles

Una de las aplicaciones de las reacciones de acoplamiento C–S es la preparación de tioéteres. Migita y colaboradores fueron los primeros en describir el acoplamiento de bromo y yodoarenos con tioles en presencia de Pd(PPh₃)₄ como catalizador.²²² Con el inicio del siglo XXI han aparecido diferentes sistemas catalíticos más eficaces, la mayoría de los cuales emplean fosfinas voluminosas.

La reacción de acoplamiento de haluros de arilo y tioles ha sido estudiada fundamentalmente por Hartwig y colaboradores. Una de las limitaciones de este acoplamiento se debe a la fuerte avidez de los compuestos de azufre por el paladio. Los catalizadores más activos para llevar a cabo este proceso deben de contener ligandos que se enlacen lo suficientemente fuerte al metal como para prevenir la formación de los complejos tiolato aniónicos **I** o puente **II**, mientras que al mismo tiempo favorezcan la adición oxidante y la eliminación reductora (Esquema 2.27).²²³ Así, bisfosfinas voluminosas fuertemente electrón dadoras son buenas candidatas.

²²¹ I. P. Beletskaya, V. P. Ananikov, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.

²²² a) K. Kosugi, T. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1978**, *13*. b) T. Migita, T. Shimizu, Y. Asami, J. Shiobara, Y. Kato, M. Kosugi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1385.

²²³ M. A. Fernández-Rodríguez, Q. Shen, J. F. Hartwig, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7782.

Esquema 3.27

En este contexto, Buchwald y Murata han empleado la bisfosfina DiPPF para llevar a cabo el acoplamiento de cloruros y bromuros de arilo con tioles y tiofenoles (Esquema 3.28).²²⁴

Esquema 3.28

Posteriormente y tras varios estudios,^{223,225} Hartwig mejoró las condiciones descritas por Buchwald demostrando que el ligando CyPF t -Bu es el que permite llevar a cabo este tipo de acoplamientos con mayor efectividad. Así, el tratamiento de una amplia variedad de haluros de arilo (incluyendo cloruros de arilo) con tioles o tiofenoles, en presencia de Pd(OAc)₂ ó Pd₂(dba)₃ y CyPF t -Bu en cantidades extremadamente bajas (normalmente 0.01–0.5 mol%), permite la síntesis de tioéteres con buenos rendimientos (Esquema 3.29).^{225a} Generalmente, se utilizan NaOt-Bu ó KOt-Bu como bases, en DME o tolueno como disolventes.

²²⁴ M. Murata, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7397.

²²⁵ a) M. A. Fernández-Rodríguez, Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2180. b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1534. c) M. A. Fernández-Rodríguez, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1663. d) E. Alvaro, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7858.

Esquema 3.29

Además, este tipo de procesos tolera la presencia de una gran variedad de grupos funcionales en el haluro de arilo, tales como fluoro, ciano, ceto, carboxilato, amido,...

a.2 Reacciones de acoplamiento C–S empleando fuentes de azufre equivalentes al H_2S

Otra de las aplicaciones de las reacciones de acoplamiento C–S es la preparación de tiofenoles. Como se ha descrito en los Antecedentes Bibliográficos del Capítulo 2, los métodos existentes en la bibliografía para la síntesis de los análogos oxigenados, es decir, para la preparación de fenoles implican la reacción de haluros de arilo con hidróxidos de metales alcalinos. Sin embargo, muchos tiofenoles son inestables a la oxidación por lo que, en muchas ocasiones, es preferible la preparación de sus derivados protegidos. Y así, generalmente, la síntesis de tioles aromáticos implica la reacción de los correspondientes haluros o triflatos de arilo con compuestos que actúan como equivalentes sintéticos del H_2S , tales como tiourea, tioacetato potásico o triisopropilsilil tiol, lo que permite obtener tiofenoles con el grupo mercapto protegido.

- *Tioacetato potásico*

El tratamiento de bromuros o triflatos de arilo con tioacetato potásico en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y fosfinas voluminosas, tales como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos)²²⁶ o CyPFt-Bu ²²⁷ ha permitido la preparación de tioacetatos de *S*-arilo (Esquema 3.30). Es posible llevar a cabo este acoplamiento empleando radiación de microondas como método de calentamiento, reduciéndose considerablemente los tiempos de reacción.

²²⁶ C. Lai, B. J. Backes, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3033.

²²⁷ A. v. d. Hoogenband, J. H. M. Lange, R. P. J. Bronger, A. R. Stoit, J. W. Terpstra, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6877.

Esquema 3.30

Park y colaboradores han desarrollado un proceso “one pot” para la síntesis de sulfuros de diarilo no simétricos mediante el acoplamiento de tioacetato potásico con un yoduro y un bromuro de arilo empleando $\text{Pd}(\text{dba})_2$ y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (dppf) en cantidades catalíticas elevadas. La variación de la temperatura de reacción permite el acoplamiento selectivo (70 °C para el yoduro de arilo y 110 °C para el correspondiente bromuro) (Esquema 3.31).²²⁸

Esquema 3.31

- *Tiourea*

Muy recientemente, y simultáneamente a nuestra investigación, se ha descrito la preparación de benzo[*b*]tiofenos 2-funcionalizados por reacción de *o*-alquinilbromoarenos con tiourea, empleando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y un ligando tridentado (triphos), seguida de la ciclación intramolecular del ariltiolato intermedio (Esquema 3.32).²²⁹

Esquema 3.32

²²⁸ N. Park, K. Park, M. Jang, S. Lee, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4371.

²²⁹ M. Kuhn, F. C. Falk, J. Paradies, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4100.

- *Triisopropilsilil tiol*

Se ha desarrollado la síntesis de arenotioles protegidos por un grupo sililo²³⁰ a partir de haluros o triflatos de arilo y el triisopropilsilil tiol (TIPS-SH) empleando Pd(OAc)₂ y cantidades catalíticas elevadas de PPh₃ (Esquema 3.33).^{230a}

Esquema 3.33

Hartwig mejoró las condiciones anteriores reduciendo considerablemente las cantidades de catalizador y ligando, mediante el empleo de la bisfosfina CyPFt-Bu y hexametildisilazida de litio (LiHMDS) como base. Además, preparó diaril tioéteres no simétricos por acoplamiento del TIPS-SH con dos haluros de arilo distintos. El CyPFt-Bu permite llevar a cabo el segundo acoplamiento en presencia de CsF (Esquema 3.34).^{230b}

Esquema 3.34

Ambos procedimientos toleran la presencia de una gran variedad de grupos funcionales en el haluro de arilo tales como metoxilo, hidroxilo, aldehído, nitro,...

- *Tiosulfato sódico*

La reacción de bromuros, cloruros o triflatos de arilo con tiosulfato sódico empleando Cs₂CO₃ como base y en presencia de Pd₂(dba)₃ / XPhos en cantidades catalíticas, seguida del tratamiento de la mezcla de reacción con Zn / HCl, ha permitido obtener una gran variedad de tioles con buenos rendimientos (Esquema 3.35).²³¹ Estas condiciones de

²³⁰ a) M. Kreis, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 47, 313. b) M. A. Fernández-Rodríguez, J. F. Hartwig, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2355.

²³¹ J. Yi, Y. Fu, B. Xiao, W.-C. Cui, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 205.

reacción permiten el acoplamiento incluso utilizando cloruros de arilo ricos electrónicamente.

Esquema 3.35

b) Reacciones de formación del enlace C–S empleando sales de cobre

En los últimos años se han desarrollado distintos procedimientos para llevar a cabo reacciones de acoplamiento C–S entre haluros de arilo y tioles o sulfuros catalizados por compuestos de cobre. Generalmente, sólo tienen lugar con yoduros de arilo, aunque el empleo de los correspondientes bromuros^{232,233} también es posible en algunos casos. Sin embargo, estos acoplamientos no son efectivos cuando se utilizan cloruros de arilo debido a su menor reactividad.

b.1 Reacciones de acoplamiento C–S empleando haluros de arilo y fuentes de azufre

En la literatura se ha descrito la reacción de distintas fuentes de azufre con haluros de arilo. Así por ejemplo, una doble reacción de acoplamiento de haluros de arilo con KSCN, empleando cloruro de cobre (II), 1,10-fenantrolina y TBAF en cantidades catalíticas, y Cs₂CO₃ como base en agua, ha permitido sintetizar diarilsulfuros simétricos. Se han obtenido mejores rendimientos al emplear yoduros de arilo en vez de los correspondientes bromuros como sustratos de partida (Esquema 3.36).²³⁴

Esquema 3.36

²³² L. L. Joyce, G. Evindar, R. A. Batey, *Chem. Commun.* **2004**, 446.

²³³ S. Murru, H. Ghosh, S. K. Sahoo, B. K. Patel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4254.

²³⁴ F. Ke, Y. Qu, Z. Jiang, Z. Li, D. Wu, W. Zhou, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 454.

La reacción de acoplamiento C–S también es efectiva partiendo de yoduros de vinilo en lugar de haluros de arilo. De esta forma, se ha desarrollado un proceso de *S*-alquenilación de 1,4-diyodo-1,3-dienos con K_2S que permite la preparación de tiofenos polisustituídos con buenos rendimientos (Esquema 3.37).²³⁵

Esquema 3.37

b.2 Reacciones de acoplamiento de haluros de arilo y tioles

La reacción de acoplamiento de yoduros de arilo con tiofenoles ha sido estudiada por diferentes grupos. De este modo, se ha descrito la preparación de diarilsulfuros por tratamiento de haluros de arilo con tioles aromáticos empleando haluros de cobre (I) en cantidades catalíticas y distintos ligandos tipo β -cetoésteres (Esquema 3.38),²³⁶ cetofenoles²³⁷ o incluso en ausencia de ligandos.²³⁸ Como bases se han utilizado Cs_2CO_3 ó K_2CO_3 en DMSO ó NMP como disolventes. Este tipo de procesos también permite el acoplamiento de yoduros de arilo con alquiltioles.²³⁹

Esquema 3.38

En general, los acoplamientos de haluros de arilo con tioles empleando sales de cobre requieren la presencia de mayores cantidades de ligando y catalizador que los acoplamientos C–S en los que se utilizan complejos de paladio.

²³⁵ W. You, X. Yan, Q. Liao, C. Xi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3930.

²³⁶ X. Lv, W. Bao, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3863.

²³⁷ R. Xu, J.-P. Wan, H. Mao, Y. Pan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15531.

²³⁸ E. Sperotto, G. P. M. v. Klink, J. G. de Vries, G. v. Koten, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5625.

²³⁹ F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3517.

3.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En los Capítulos anteriores se han desarrollado rutas sintéticas con el fin de obtener indoles y benzo[*b*]furanos regioselectivamente funcionalizados. Este Capítulo se centra en los heterociclos análogos de azufre, es decir en la síntesis de benzo[*b*]tiofenos.

3.3.1 SÍNTESIS DE BENZO[*b*]TIOFENOS 7-OXÍGENO-FUNCIONALIZADOS

Como se ha comentado en la Introducción y Antecedentes de este Capítulo, la preparación de derivados de 7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos es complicada, y se han descrito escasos procedimientos para su síntesis. Considerando esta falta de métodos, nos propusimos como primer objetivo de este Capítulo el desarrollo de una nueva ruta sintética para acceder a los benzo[*b*]tiofenos oxígeno-funcionalizados en el C-7. Con este propósito se planteó el siguiente análisis retrosintético.

Esquema 3.39

Los benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados se podrían obtener mediante la combinación de dos procesos, un acoplamiento de Sonogashira seguido de una reacción de ciclación electrofílica sobre derivados de 2-alkiltio-3-halofenoles. Estos intermedios podrían ser sintetizados mediante una reacción de *orto*-metalación dirigida en derivados de 3-halofenoles que contuvieran un grupo director, seguida del tratamiento con disulfuros como electrófilos (Esquema 3.39).

A continuación, se describirán con detalle cada uno de los pasos indicados en el esquema anterior y que permitirán preparar los benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados.

a) Síntesis de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-halo-2-sulfanilfenilo **61**

De acuerdo con el esquema retrosintético planteado en el Esquema 3.39, el primer paso para la preparación de los benzo[*b*]tiofenos consistiría en la síntesis de los derivados de 2-alquiltio-3-halofenoles.

En el Capítulo 1 se empleó el grupo *O*-carbamato como grupo director para llevar a cabo la reacción de *orto*-metalación sobre los carbamatos de *O*-3-halofenilo a baja temperatura (apartado 1.3.1c.1, pág. 82). Empleando esta misma estrategia se ensayó la preparación de los derivados de 3-halo-2-(metiltio)fenol **61**, utilizando dimetildisulfuro como modelo de agente electrofílico que contiene azufre. Así, la reacción de los carbamatos de *O*-3-halofenilo **15** con LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos, seguida de la adición de dimetildisulfuro condujo a los derivados de benceno 1,2,3-trifuncionalizados **61aa–da** con buenos rendimientos (Tabla 3.1, entradas 1–4). Mientras que se observaron reacciones limpias para los carbamatos **15a–c**, en el caso de emplear el carbamato de *O*-3-yodofenilo **15d** se aisló **61da** junto con un 10% del *N,N*-dietilcarbamato de *O*-2-(metiltio)fenilo, el cual había perdido el átomo de yodo (Tabla 3.1, entrada 4). Por lo tanto, se decidió emplear el carbamato de *O*-3-bromofenilo **15c** como material de partida, debido a su posibilidad para participar en posteriores transformaciones sintéticas a través del átomo de bromo.

A continuación se investigó el alcance de este proceso con respecto a la unidad de disulfuro empleando el carbamato de *O*-3-bromofenilo **15c**. De esta forma, se comprobó que el carbamato *orto*-litiado **16c**, además de con dimetildisulfuro, reaccionaba con disulfuros bencílicos y aromáticos permitiendo acceder a los correspondientes carbamatos funcionalizados con grupos benciltio y ariltio con buenos rendimientos (Tabla 3.1, entradas 5–8).

Los disulfuros empleados como electrófilos fueron adquiridos comercialmente, excepto el bis(2-bromofenil)disulfuro que se preparó con un 84% de rendimiento por oxidación de 2-bromotiofenol empleando el complejo de molibdeno $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{DMSO})_2$ (2 mol%) en DMSO como disolvente a temperatura ambiente.¹⁶⁰

Tabla 3.1 Síntesis de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-halo-2-sulfanilfenilo **61**

Entrada	Material partida	X	Disulfuro (R)	Producto	Rto. (%) ^a
1	15a	F	Me	61aa	79
2	15b	Cl	Me	61ba	83
3	15c	Br	Me	61ca	81
4	15d	I	Me	61da	70 ^b
5	15c	Br	PhCH ₂	61cb	79
6	15c	Br	(4-MeOC ₆ H ₄)CH ₂	61cc	77
7	15c	Br	Ph	61cd	77
8	15c	Br	2-BrC ₆ H ₄	61ce	82

^aRendimiento en producto aislado referido a los *O*-carbamatos de partida **15**. ^bAislado junto con un 10% de *N,N*-dietilcarbamato de *O*-2-metiltiofenilo.

Por lo tanto, es posible llevar a cabo la preparación de los carbamatos de *O*-3-halo-2-sulfanilfenilo **61aa–ce** con buenos rendimientos mediante *orto*-litiación regioselectiva de los carbamatos de *O*-3-halofenilo **15** seguida de su reacción con distintos disulfuros como agentes electrofílicos.

b) Síntesis de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-alquini-2-(metiltio)fenilo **62 a partir del carbamato de *O*-3-halofenilo **61ca****

Teniendo en cuenta el análisis retrosintético del Esquema 3.39 para la síntesis de los benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados, el siguiente objetivo consistió en la introducción de la unidad alquini-2-(metiltio)fenilo mediante una reacción de Sonogashira.

Tras el estudio de distintas condiciones de reacción para llevar a cabo el acoplamiento del carbamato de *O*-3-bromo-2-(metiltio)fenilo **61ca** con alquinos terminales se decidió emplear las condiciones descritas por Buchwald y Gelman.^{65a} Así, el tratamiento de **61ca** con una gran variedad de alquinos terminales empleando el sistema catalítico

$\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (2 mol%) / XPhos (3 mol%), Cs_2CO_3 como base en acetonitrilo como disolvente a 80 °C, permitió obtener los carbamatos de *O*-3-alquinil-2-(metiltio)fenilo **62a–h** con buenos rendimientos (Tabla 3.2).

Examinando los resultados de la Tabla 3.2 se pueden realizar las siguientes observaciones. La reacción de acoplamiento de **61ca**, de acuerdo a las condiciones descritas, es efectiva tanto utilizando alquinos con sustituyentes alquilo (entradas 1 y 2) o alquenilo (entrada 3), como con sustituyentes aromáticos (entradas 6–8) o heteroaromáticos (entrada 9). Aunque el acoplamiento del carbamato **61ca** con etiniltriisopropilsilano se realizó a 45 °C en lugar de a 80 °C, debido a la volatilidad del alquino, se obtuvo el correspondiente *o*-alquiniltioanisol **62d** con buen rendimiento tras 45 horas de reacción (Tabla 3.2, entrada 4).

Tabla 3.2 Síntesis de los *o*-alquiniltioanisoles **62a–h** a partir del carbamato de *O*-3-bromo-2-(metiltio)fenilo **61ca**

Entrada	R	Tiempo (h)	Producto	Rto. (%) ^a
1	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	2.5	62a	91
2	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	3	62b	86
3	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	2	62c	71
4 ^c	<i>i</i> -Pr ₃ Si	45	62d	77
5	CH ₂ OH	19	— ^d	—
6	Ph	2	62e	77
7	4-MeOC ₆ H ₄	2	62f	72
8	3-FC ₆ H ₄	3	62g	73
9	3-Th ^e	3	62h	70

^aRendimiento en producto aislado referido al carbamato de *O*-3-bromofenilo **61ca**. ^b1-Ciclohexenilo. ^cLa reacción se llevó a cabo a 45 °C. ^dSe obtuvo 3-bromo-2-(metiltio)fenol (71%) en lugar del carbamato esperado. ^e3-Tienilo.

También cabe destacar que en el caso de emplear alquinos con sustituyentes alquilo (Tabla 3.2, entradas 1 y 2) se alcanzaron rendimientos ligeramente superiores que cuando se utilizaban alquinos con sustituyentes alquenilo o aromáticos (Tabla 3.2, entradas 3, 6–9).

Por otro lado, también se observó que cuando se hacía reaccionar **61ca** con 2-propin-1-ol como alquino terminal, en lugar de la reacción de acoplamiento se producía la hidrólisis del grupo carbamato promovida, probablemente, por el alquino y el Cs_2CO_3 presentes en el medio de reacción. De este modo, tras purificación por cromatografía de columna, se aisló un 71% del 3-bromo-2-(metiltio)fenol en lugar del carbamato de *o*-alquinil(metiltio)fenilo esperado (Tabla 3.2, entrada 5).

Además hay que reseñar que se ha comprobado la reproducibilidad de la reacción a escala multigramo. Así, cuando se hizo reaccionar el carbamato **61ca** (8 mmoles, 2.54 g) con 1-octino se pudieron aislar 1.94 g de **62b** (70% rendimiento).

c) Síntesis de los benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados-2,3-disustituidos **63–66**

Una vez puesto a punto un procedimiento para acceder a los carbamatos de 3-alquinil-2-metiltiofenilo **62**, el último paso de acuerdo con el Esquema 3.39 para la obtención de los benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados **63–66** consistiría en llevar a cabo una reacción de ciclación electrofílica sobre los carbamatos **62**.

En primer lugar, se decidió estudiar la facilidad de los carbamatos **62b–h** para experimentar una reacción de halociclación promovida por yodo como electrófilo. Así, encontramos que el tratamiento de **62b–h** con un ligero exceso de yodo (1.5 equiv.) en CH_2Cl_2 conducía a los 7-(*N,N*-dietilcarbamiloxy)-3-yodobenzo[*b*]tiofenos 2-sustituidos **63b–h** (Tabla 3.3). Tras 3–4 horas a temperatura ambiente se obtuvieron buenos rendimientos de **63b–h**, excepto para los alquinos que presentan un grupo 1-ciclohexenilo ó 3-fluorofenilo (Tabla 3.3, entradas 2 y 6), donde los rendimientos fueron moderados.

Tabla 3.3 Ciclación electrofílica de los carbamatos **62b–h** a los 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-3-yodobenzo[*b*]tiofenos 2-sustituidos **63b–h**

Entrada	Material partida	R	Tiempo (h)	Producto	Rto. (%) ^a
1	62b	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	3	63b	92
2	62c	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	3	63c	56
3	62d	<i>i</i> -Pr ₃ Si	3	63d	83
4	62e	Ph	4	63e	90
5	62f	4-MeOC ₆ H ₄	3	63f	91
6	62g	3-FC ₆ H ₄	3	63g	55
7	62h	3-Th ^c	3	63h	77

^aRendimiento en producto aislado referido al *o*-alquiniltioanisol **62b–h** de partida. ^b1-Ciclohexenilo. ^c3-Tienilo.

A continuación, se pensó en generalizar la reacción de ciclación electrofílica mediante la utilización de otros electrófilos. En primer lugar, se decidió introducir un átomo de bromo en la posición 3 del anillo de benzo[*b*]tiofeno. Con este objetivo se ensayó la reacción del carbamato de *O*-3-(feniletinil)-2-(metiltio)fenilo **62e** con bromo molecular. Sin embargo, se detectó por CG-EM la presencia de dos compuestos con $M^+ = 481$ y, tras purificación por cromatografía de columna, se aislaron dos isómeros, cada uno de los cuales contenía dos átomos de bromo en distintas posiciones del anillo de benzo[*b*]tiofeno. A continuación, se ensayó la reacción de bromociclación de **62e** empleando *N*-bromosuccinimida (NBS) como agente electrofílico, observándose la introducción del átomo de bromo exclusivamente en la posición 3 del anillo. De la misma forma, la exposición de diferentes alquinos **62** a NBS permitió obtener los 3-bromo-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)benzo[*b*]tiofenos 2-sustituidos **64** con buenos rendimientos (Tabla 3.4, entradas 1–5). Al emplear NBS como electrófilo son necesarios mayores tiempos de reacción (unas 16 horas) en comparación con las yodociclaciones (3–4 horas).

También hay que comentar que mientras que el carbamato silil-funcionalizado **62d**, experimentaba la reacción de yodociclación sin ruptura del grupo triisopropilsililo (Tabla 3.3, entrada 3), al tratarlo con NBS se recuperó el carbamato de partida **62d** sin sufrir transformación alguna (Tabla 3.4, entrada 3). Por otro lado, hay que reseñar que se ha comprobado la reproducibilidad de la reacción de ciclación electrofílica a escala multigramo. Y así, al hacer reaccionar el carbamato **62e** (8 mmoles, 2.7 g) con NBS se obtuvieron 2.5 g (78% rendimiento) del 3-bromo-7-(*N,N*-dietilcarbamoi)oxi-2-fenil benzo[*b*]tiofeno **64e**.

Tabla 3.4 Ciclación electrofílica de los carbamatos **62a–h** a los 7-(*N,N*-dietilcarbamoi)oxi benzo[*b*]tiofenos 2,3-disustituídos **64–65**

62 **64**: E = Br
65: E = SePh

Entrada	Material partida	R	E ⁺	Producto	E	Rto. (%) ^a
1	62a	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	NBS	64a	Br	76
2	62c	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^b	NBS	64c	Br	50 ^c
3	62d	<i>i</i> -Pr ₃ Si	NBS	64d	Br	— ^d
4	62e	Ph	NBS	64e	Br	91
5	62h	3-Th ^e	NBS	64h	Br	80
6	62a	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	PhSeCl	65a	SePh	74
7	62e	Ph	PhSeCl	65e	SePh	79
8	62h	3-Th ^e	PhSeCl	65h	SePh	75

^aRendimiento en producto aislado referido al *o*-alquiniltioanisol **62a–h** de partida. ^b1-Ciclohexenilo.

^cImpurificado con pequeñas cantidades de un isómero. ^dSe recuperó el material de partida **62d**. ^e3-Tienilo.

A continuación, se ensayó el empleo de reactivos electrofílicos basados en selenio. De este modo, la reacción de los carbamatos **62** con PhSeCl en las mismas condiciones de reacción anteriormente descritas, es decir CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, condujo a buenos rendimientos de los 3-fenilselenilbenzo[*b*]tiofenos **65** (Tabla 3.4, entradas 6–8). Las

reacciones también fueron más lentas (aproximadamente 16 horas) que en el caso de las yodociclaciones.

De cara a la introducción de un átomo de cloro en la posición 3 del anillo de benzo[*b*]tiofeno, el tratamiento de los *o*-alquiniltioanisoles **62a** y **62e** con CuCl₂, en acetonitrilo a reflujo,²¹⁹ permitió obtener los 3-cloro-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi) benzo[*b*]tiofenos 2-sustituídos **66a** y **66e** con excelentes rendimientos (Esquema 3.40).

Esquema 3.40

Una vez que se ha demostrado la generalidad de esta estrategia para la síntesis de 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-3-halobenzo[*b*]tiofenos con distintos sustituyentes en la posición C-2 de anillo, también se pudo preparar el derivado de benzo[*b*]tiofeno **63i** sin sustituyentes en la posición C-2 mediante la desililación de **63d** por tratamiento con TBAF a temperatura ambiente (Esquema 3.41).

Esquema 3.41

Con el propósito de introducir funcionalización adicional en el anillo de benzo[*b*]tiofeno, el alquino silil-funcionalizado **62d** se sometió a desililación con TBAF, obteniéndose así el alquino terminal **62i** con un rendimiento prácticamente cuantitativo (Esquema 3.42).

Esquema 3.42

A continuación, su tratamiento con *n*-BuLi seguido de la adición de difenildisulfuro ó *p*-clorobenzaldehído condujo a los alquinos **62j** y **62k**, respectivamente (Esquema 3.42). Estos carbamatos **62j,k** también experimentaron eficientemente la reacción de yodociclación lo que permitió obtener los 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxy)-3-yodobenzo[*b*]furanos 2-sustituídos **63j** y **63k** con buenos rendimientos (Esquema 3.42). Hay que reseñar que durante la reacción de yodociclación de **62k** se produjo la oxidación simultánea del grupo alcohol a la correspondiente cetona (Esquema 3.42).

Por otro lado, cuando se hizo reaccionar el carbamato de 3-etinil-2-(metiltio)fenilo **62i** con *n*-BuLi, seguido de la adición de yodo como electrófilo, se obtuvo el alquino yodofuncionalizado esperado **62l** con un 51% de rendimiento. Este moderado rendimiento se debe a que en esta reacción también se formó el 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxy)-2,3-diyodobenzo[*b*]tiofeno **63l**, el cual se aisló con un 20 % de rendimiento. Su formación se podría explicar considerando que, una vez formado **62l**, este compuesto experimentase una posterior yodociclación debida al exceso de yodo presente en el medio de reacción (Esquema 3.43).

Esquema 3.43

Como resumen de los resultados expuestos en este apartado se puede concluir que se ha descrito una síntesis regioselectiva de una amplia variedad de benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados 2,3-disustituídos mediante una reacción de ciclación electrofílica en los correspondientes carbamatos de *O*-3-alquínil-2-(metiltio)fenilo.

d) Síntesis de los 7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos 2,3-disustituídos **67**

El siguiente objetivo que nos planteamos fue preparar 7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos por desprotección del grupo carbamato. Teniendo en cuenta que el grupo carbamato puede ser fácilmente eliminado mediante hidrólisis alcalina,²⁴⁰ el tratamiento de algunos de los 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-3-halobenzo[*b*]tiofenos 2-sustituídos **63**, **64** y **66**, preparados con anterioridad, con un exceso de NaOH en etanol a reflujo permitió aislar los 3-halo-7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos **67** con buenos rendimientos (Esquema 3.44).

Esquema 3.44

e) Síntesis de los 3-halobenzo[*b*]selenofenos 7-oxígeno-funcionalizados 2-sustituídos **68**

Como se ha comentado en los Antecedentes de este Capítulo (Esquema 3.20, pág. 170), también se ha descrito la preparación de benzo[*b*]selenofenos mediante ciclación electrofílica de *o*-alquínil(metilseleno)arenos.²¹⁷ Sin embargo, los 2-yodoselenoanísoles que se necesitan como materiales de partida habían sido preparados con bajos rendimientos mediante una aproximación en dos pasos a partir de *o*-yodoanilinas.²⁴¹

A la vista de estos resultados y habiendo puesto a punto un procedimiento para la síntesis de benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados, se decidió comprobar su efectividad en la preparación de los benzo[*b*]selenofenos análogos.

²⁴⁰ S. Mabic, L. Vaysse, C. Benezra, J.-P. Lepoittevin, *Synthesis* **1999**, 1127.

²⁴¹ A. Luxen, L. Christiaens, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3905.

Con este objetivo, ensayamos nuestra estrategia de *orto*-metalación–acoplamiento de Sonogashira–halociclación partiendo del *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-bromofenilo **15c**. Así su metalación con LDA, seguida de la adición de Me₂Se₂, condujo al *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-bromo-2-(metilseleno)fenilo **68** con buen rendimiento (Esquema 3.45). Su acoplamiento con diferentes alquinos terminales bajo las mismas condiciones de reacción empleadas para los carbamatos análogos **61**, es decir, utilizando el sistema catalítico PdCl₂(MeCN)₂ (2 mol%) / XPhos (3 mol%) y Cs₂CO₃ como base, permitió obtener los carbamatos de *O*-3-alquínil-2-metilselenofenilo **69** (Esquema 3.45).

Esquema 3.45

A continuación, se ensayó la reacción de yodociclación sobre **69** por tratamiento con yodo en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. De esta forma, se aislaron los 3-yodobenzo[*b*]selenofenos **70**, funcionalizados con un grupo *N,N*-dietilcarbamoiloxi en la posición C-7 del anillo, con altos rendimientos (Esquema 3.46).

Esquema 3.46

Además, se hizo reaccionar el carbamato de 3-feniletinil-2-(metilseleno)fenilo **69a** con NBS, pudiéndose así preparar el 3-bromo-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-2-fenilbenzo[*b*]selenofeno **71** también con buen rendimiento (Esquema 3.47).

Esquema 3.47

Por último, se preparó el 7-hidroxi-2-pentil-3-yodobenzo[*b*]selenofeno **72** mediante hidrólisis básica del grupo carbamato de **70b** (Esquema 3.48).

Esquema 3.48

Por lo tanto, también se ha comprobado la idoneidad de esta estrategia sintética basada en una secuencia de *orto*-litiación–acoplamiento de Sonogahira–halociclación, para la síntesis de 3-halobenzo[*b*]selenofenos 7-oxígeno-funcionalizados 2-sustituídos.

f) Aplicaciones sintéticas de los 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-3-halobenzo[*b*]tiofenos **63** y **64**

Finalmente, nos propusimos estudiar la utilidad sintética de los derivados de 3-halobenzo[*b*]tiofeno **63** y **64** como precursores de otros benzo[*b*]tiofenos 3-funcionalizados. Con este fin decidimos emplear tanto reacciones de intercambio halógeno–litio, como distintas reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos de paladio.

f.1 Intercambio halógeno–litio en los 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-3-yodobenzo[*b*]tiofenos 2-sustituídos **63b,e**

La reacción del 3-yodobenzo[*b*]tiofeno **63b** con 1.1 equiv. de *n*-BuLi, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF durante 1 hora, condujo al organolítico resultante del intercambio halógeno–litio, el cual se pudo atrapar por reacción con MeOD, generando el producto **73a** con un grado de

deuteración del 90%. Sin embargo, al cambiar el disolvente y emplear Et₂O en lugar de THF, la reacción de intercambio yodo-litio sobre el 3-yodobenzo[*b*]tiofeno **63e** permitió obtener el benzo[*b*]tiofeno 3-deuterado **73b** con buen rendimiento y una deuteración prácticamente completa (Esquema 3.49).

Esquema 3.49

f.2 Síntesis de benzo[*b*]tiofenos 3-sustituídos empleando reacciones catalizadas por complejos de paladio

A continuación se detallarán las distintas reacciones llevadas a cabo sobre algunos de los 3-halobenzo[*b*]tiofenos **63** y **64**.

f.2.1 Preparación de los 3-arilbenzo[*b*]tiofenos **74** y **75** mediante los acoplamientos de Suzuki y Stille

Debido al interés que presentan los benzo[*b*]tiofenos arilados en diferentes posiciones del anillo,²⁴² se decidió sintetizar los 2,3-diarilbenzo[*b*]tiofenos **74** y **75** empleando los acoplamientos de Suzuki y Stille, respectivamente.

De esta manera, la reacción del 3-bromo-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxy)-2-fenilbenzo[*b*]tiofeno **64e** con ácido fenilborónico, en presencia de cantidades catalíticas de Pd(PPh₃)₄, exceso de Na₂CO₃ y una mezcla de DME / H₂O (2 / 1) como disolvente,^{66b} permitió obtener el derivado de 2,3-difenilbenzotiofeno **74** con excelente rendimiento (Esquema 3.50).

²⁴² M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2683.

Este mismo 3-bromobenzo[*b*]tiofeno **64e** se trató con 2-tributylestannilfurano empleando el sistema catalítico Pd(OAc)₂ / XPhos, CsF como base en DME como disolvente.^{70b} Después de 4 horas a 80 °C, se aisló el derivado de 3-(2-furil)benzo[*b*]tiofeno **75** (Esquema 3.50).

Esquema 3.50

*f.2.2 Preparación de los 3-alquiniibenzo[*b*]tiofenos **76** mediante el acoplamiento de Sonogashira*

También se sintetizaron los derivados de 3-alquiniibenzo[*b*]tiofenos **76** con buenos rendimientos al hacer reaccionar los 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-3-yodobenzo[*b*]tiofenos **63b,f** con distintos alquinos terminales, con sustituyentes tanto arílicos como alifáticos, bajo las condiciones estándar de Sonogashira (PdCl₂(PPh₃)₂ / CuI) (Esquema 3.51).

Esquema 3.51

f.2.3 Síntesis de benzo[*b*]tiofenos 3-ciano sustituidos

Weissman y colaboradores habían descrito un procedimiento para la cianación de bromuros de arilo mediante el empleo de ferricianuro potásico en presencia de cantidades catalíticas de Pd(OAc)₂ y sin necesidad de ligandos.²⁴³ Decidimos ensayar estas condiciones con el fin de introducir un grupo ciano en la posición C-3 del anillo de benzo[*b*]tiofeno. Así, la reacción del 3-yodobenzo[*b*]tiofeno **63e**, en las condiciones descritas, permitió sintetizar el 3-ciano-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-2-fenilbenzo[*b*]tiofeno **77** con elevado rendimiento (Esquema 3.52).

Esquema 3.52

Podemos concluir que los 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-3-halobenzo[*b*]tiofenos son precursores útiles para la preparación de benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados que contengan distintos sustituyentes en la posición 3 del anillo, tales como grupos alquínico, arilo, heteroarilo o ciano, mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos de paladio.

Como resumen del apartado 3.3.1, podemos decir que hemos desarrollado una ruta eficiente para la síntesis de benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados basándonos en una combinación de las metodologías de *orto*-metalación y halociclación, como pasos clave del proceso. Además, hay que destacar que la unidad de benzotiofeno hidroxifuncionalizada es un núcleo base importante en numerosos compuestos biológicamente activos.

²⁴³ S. A. Weissman, D. Zewge, C. Chen, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1508.

3.3.2 SÍNTESIS DE BENZO[*b*]TIOFENOS A PARTIR DE *orto*-ALQUINILBROMOBENCENOS

Considerando que en el Capítulo 2 se había puesto a punto una síntesis de 4,*n*-dialcoxibenzo[*b*]furanos y que, por otra parte, en la primera parte de este Capítulo se ha desarrollado una metodología para la preparación de benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno funcionalizados, en este punto nos propusimos como segundo objetivo de este Capítulo el diseño de una ruta sintética que nos permitiera acceder a benzo[*b*]tiofenos 4-oxígeno funcionalizados. Con este propósito, y en concordancia con lo desarrollado en el Capítulo 2 para el caso de los benzo[*b*]furanos, se planteó el siguiente análisis retrosintético:

Esquema 3.53

De acuerdo al Esquema 3.53, estos benzo[*b*]tiofenos 4-oxígeno funcionalizados podrían ser accesibles a partir de derivados de 2-alkinil-3-bromofenoles, mediante una secuencia tándem de acoplamiento C–S / heterociclación, empleando un equivalente sintético del H₂S.

a) Preparación de los derivados de 2-alkinil-3-bromofenoles 51 y 78

De acuerdo al esquema retrosintético planteado en el Esquema 3.53, el primer paso para acceder a los benzo[*b*]tiofenos 4-oxígeno funcionalizados consistiría en la preparación de 2-alkinil-3-bromofenil éteres. En el Capítulo 2 se ha descrito la síntesis de los 3-bromo-2-yodoanisoles **26b** y **49** mediante una reacción de *orto*-zincación en derivados de 3-haloanisoles y posterior adición de yodo como electrófilo. Además, se han preparado una gran variedad de 2-alkinil-3-bromoanisoles **50** y **51aa–cd** mediante un acoplamiento selectivo de los correspondientes anisoles **26b** y **49** con diferentes alquinos, con sustituyentes tanto alifáticos como aromáticos, empleando el sistema catalítico PdCl₂(PPh₃)₂ / CuI, y controlando cuidadosamente la temperatura de reacción (Capítulo 2, apartado 2.3.1b). Por lo tanto, decidimos emplear algunos de estos 2-alkinil-3-bromofenil éteres **50**

y **51** como sustratos de partida para la síntesis de los 4-alcóxibenzob[*b*]tiofenos. Además, también sintetizamos algún 2-alcinil-3-bromoanisol adicional, de acuerdo a las condiciones de reacción previamente descritas (Tabla 3.5, entradas 1–3). Por otro lado, también se preparó el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-bromo-2-(feniletinil)fenilo **78** como otro sustrato potencialmente interesante para acceder a benzo[*b*]tiofenos 4-oxígeno funcionalizados (Tabla 3.5, entrada 4).

Tabla 3.5 Síntesis de los *o*-alcinilbromoarenos **51ae–ce** y **78**

Entrada	Material partida	R ²	R ¹	t (h)	Producto	Rto. (%) ^a
1	49a	<i>o</i> -OMe ^b	<i>n</i> -Bu	4	51ae	82
2	49b	<i>m</i> -OMe ^b	3-Th ^c	7	51be	70
3	49c	<i>p</i> -OMe ^b	3-Th ^c	7	51ce	84
4	17ca	H	Ph	4	78	67

^aRendimiento en producto aislado referido a **49a–c** y **17ca**. ^bPosición del grupo metoxilo adicional referido al ya existente ^c3-Tienilo.

b) Intento de síntesis de los benzo[*b*]tiofenos 4-oxígeno funcionalizados **80** y **81** empleando sulfuros alcalinos

Teniendo en mente el análisis retrosintético planteado en el Esquema 3.53, el paso clave en la síntesis de los benzo[*b*]tiofenos debería ser la incorporación del grupo tiol, seguido de una heterociclación “*in situ*” del correspondiente derivado de 3-alcóxi-2-alciniltiofenol.

Takimiya y colaboradores habían descrito la preparación de benzo[*b*]tiofenos mediante la reacción de *o*-alcinilhalobencenos con Na₂S en NMP seguida de la ciclación del feniltiolato intermedio (Esquema 3.54).²⁴⁴

²⁴⁴ a) T. Kashiki, S. Shinamura, M. Kohara, E. Miyazaki, K. Takimiya, M. Ideda, H. Kuwabara, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2473. b) S. Shinamura, E. Miyazaki, K. Takimiya, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1228.

Esquema 3.54

En primer lugar, se consideró el empleo de este procedimiento utilizando el 3-bromo-2-(feniletinil)anisol **50d** como alquino modelo. Sin embargo, bajo estas condiciones de reacción, se obtuvo el 3-bromo-2-(feniletinil)fenol **79** como producto mayoritario, acompañado de pequeñas cantidades (<10%) del 2-fenil-4-metoxibenzo[*b*]tiofeno buscado **80a**. Este resultado nos indicó que lo que había tenido lugar preferentemente era la desprotección del grupo metoxilo en **50d** (Esquema 3.55).²⁴⁵ Asimismo, cuando ensayamos estas mismas condiciones de reacción empleando **78** como alquino de partida, también se produjo de forma muy mayoritaria la ruptura del grupo *O*-protector (Esquema 3.55).

Esquema 3.55

c) Síntesis de benzo[*b*]tiofenos oxígeno-funcionalizados mediante acoplamientos C–S catalizados por complejos de paladio

Ante la imposibilidad de llevar a cabo una reacción de sustitución nucleofílica aromática con sulfuros sobre nuestros alquinos de partida modelo **50d** y **78**, se pensó en el empleo de acoplamientos C–S catalizados por complejos de paladio. De esta forma, en principio, la reacción de un *o*-alquinilbromoarilo con un equivalente sintético del H₂S permitiría obtener el *o*-alquiniltiofenol protegido, el cual, tras la eliminación del grupo protector podría experimentar una reacción de ciclación 5-*endo-dig* conduciendo al correspondiente benzo[*b*]tiofeno.

²⁴⁵ Para la desprotección de grupos metoxilo con tiolatos, ver: J. R. Vyvyan, C. L. Holst, A. J. Johnson, C. M. Schwenk, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2263.

Con esta idea, se ensayó la utilización de distintos equivalentes sintéticos del H_2S y condiciones de reacción con el fin de preparar los benzo[*b*]tiofenos 4-funcionalizados **80a**, **81** y **85** de forma eficiente.

c.1 Tiourea como fuente de azufre

En primer lugar, se ensayó el acoplamiento del 3-bromo-2-(feniletinil)anisol **50d** con tiourea, empleando el sistema catalítico $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mol%) / CyPFt-Bu (1 mol%) descrito por Hartwig,^{230b} y utilizando NaOt-Bu como base en tolueno a reflujo. La reacción se monitorizó por CG-EM, observándose que no avanzaba y, tras 21 horas a reflujo, se recuperó el alquino de partida **50d**. Se duplicó la carga catalítica hasta un 2 mol% aunque, de nuevo, estas condiciones tampoco resultaron efectivas. Por lo tanto, se decidió variar el sistema catalítico. El empleo de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / Xantphos tampoco condujo a resultados completamente satisfactorios y, tras varios ensayos, solo se consiguió aislar un 51% del 2-fenil-4-metoxibenzo[*b*]tiofeno buscado **80a** observándose además la formación de un subproducto minoritario, cuya estructura no pudo ser determinada (Esquema 3.56).

Esquema 3.56

Hay que señalar que las condiciones descritas por Kuhn y colaboradores²²⁹ (Antecedentes de este Capítulo, pág 176), es decir el empleo de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y un ligando tridentado (triphos) en 1,4-dioxano, no fueron ensayadas, ya que dicho trabajo fue publicado posteriormente a nuestras investigaciones.

c.2 Tioacetato potásico como fuente de azufre

c.2.1 Optimización de las condiciones de reacción

A continuación, se estudió el empleo de tioacetato potásico como equivalente sintético del H_2S . Se decidió utilizar el *o*-bromo(feniletinil)benceno **82a** como sustrato modelo ya que puede ser preparado muy fácilmente a partir del 1-bromo-2-yodobenceno, comercialmente disponible, mediante un acoplamiento selectivo de Sonogashira.²⁴⁶ Realizamos un análisis de las siguientes variables: fosfina, catalizador de paladio, disolvente y equivalentes de tioacetato (Tabla 3.6).

En primer lugar, se estudió la reacción modelo de **82a** con 3 equiv. de tioacetato potásico a 120 °C, en tolueno como disolvente, y en ausencia de catalizador, recuperándose el *o*-alquinilbromobenceno **82a** de partida (Tabla 3.6, entrada 1).

En segundo lugar, se emplearon distintos ligandos fosfina: Xantphos, CyPFt-Bu, XPhos, PhDavePhos, manteniendo el resto de las condiciones fijas: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%), tioacetato potásico (3 equiv.) y tolueno como disolvente (Tabla 3.6, entradas 2–5). Analizando los resultados se observó que tanto el ligando Xantphos como el CyPFt-Bu promovían el acoplamiento, aunque únicamente se alcanzó conversión completa con Xantphos, pudiéndose aislar un 78% de **83a** (Tabla 3.6, entrada 2). A continuación, se estudió el efecto de las fuentes de paladio, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ó $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, comprobándose que era necesario el empleo de una fuente de Pd (0) (Tabla 3.6, entradas 2 y 6). Posteriormente, se analizó el efecto del disolvente en esta reacción, manteniendo el resto de variables fijas, concluyendo que el tolueno era el único disolvente que daba lugar a una conversión completa (Tabla 3.6, entradas 2, 7–9). Con 1,4-dioxano como disolvente se alcanzó una baja conversión (Tabla 3.6, entrada 7) y otros disolventes, como DMF ó 1,4-dioxano / H_2O (2 / 1), no fueron efectivos. Por último, se estudió la cantidad de tioacetato necesaria en esta reacción. Se comprobó que el empleo de 1.5 equiv. de tioacetato potásico era suficiente y conducía a rendimientos similares que el uso de 3 equiv. (Tabla 3.6, entradas 2 y 10). Sin embargo, una mayor reducción de esta cantidad condujo a una menor conversión de **82a** (entrada 11).

²⁴⁶ El *o*-bromo(feniletinil)benceno **82a** se preparó por reacción de 1-bromo-2-yodobenceno con fenilacetileno (1.2 equiv.) en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 mol%), CuI (5 mol%) y Et_2NH (1.5 equiv.) en DMF a temperatura ambiente.

Tabla 3.6 Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis del tioacetato **83a**

Entrada	Fosfina	Fuente de paladio	Disolvente	Equiv. tioacetato	Conversión (%) ^a	Rto. (%) ^b
1	—	—	tolueno	3	0	—
2	Xantphos	Pd ₂ (dba) ₃	tolueno	3	100	78
3	CyPFt-Bu	Pd ₂ (dba) ₃	tolueno	3	40	30
4	XPhos	Pd ₂ (dba) ₃	tolueno	3	0	—
5	PhDavePhos	Pd ₂ (dba) ₃	tolueno	3	0	—
6	Xantphos	Pd(OAc) ₂	tolueno	3	0	—
7	Xantphos	Pd ₂ (dba) ₃	1,4-dioxano	3	30	—
8	Xantphos	Pd ₂ (dba) ₃	DMF	3	0	—
9	Xantphos	Pd ₂ (dba) ₃	1,4-dioxano / H ₂ O (2 / 1)	3	5	—
10	Xantphos	Pd ₂ (dba) ₃	tolueno	1.5	100	75
11	Xantphos	Pd ₂ (dba) ₃	tolueno	1.2	80	—
12	Xantphos	Pd ₂ (dba) ₃	tolueno	1.5	100	73 ^c

^aDeterminada por análisis de los espectros de ¹H RMN del crudo de reacción. ^bRendimiento en producto aislado referido al 1-bromo-2-(feniletinil)benceno **82a**. ^cLlevada a cabo por calentamiento MW a 130 °C durante 30 min.

Por otro lado, también se comprobó que la reacción de **82a** con tioacetato potásico (1.5 equiv.), empleando las condiciones óptimas, es decir $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%) / Xantphos (5 mol%) en tolueno se podía llevar a cabo bajo radiación de microondas como método de calentamiento, reduciéndose el tiempo de reacción a tan solo 30 minutos, con rendimientos muy similares (73%) (Tabla 3.6, entrada 12).

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para obtener el tioacetato de *S*-2-(feniletinil)fenilo **83a**, el paso final para preparar el benzo[*b*]tiofeno consistiría en una heterociclación en **83a**. Así se ensayó su ciclación empleando distintas bases que promovieran la hidrólisis del grupo acetilo. Se estudió la utilización de $\text{KO}t\text{-Bu}$, K_3PO_4 y de carbonatos alcalinos tales como K_2CO_3 ó Cs_2CO_3 , en tolueno a 120 °C, y se comprobó que tanto el Cs_2CO_3 como el K_2CO_3 conducían a buenos rendimientos del 2-fenilbenzo[*b*]tiofeno **84a** (89% con Cs_2CO_3 y 86% con K_2CO_3) (Esquema 3.57).

Esquema 3.57

A continuación, nos propusimos desarrollar una metodología *one-pot* para la síntesis del benzo[*b*]tiofeno **84a**, sin necesidad de aislar el tioacetato **83a**. De esta manera, tratamos el *o*-alquinilbromobenceno **82a** con tioacetato potásico, en las condiciones optimizadas y empleando radiación de microondas. Monitorizamos el avance de la reacción mediante análisis por CG-EM y, una vez observada la formación del tioacetato **83a**, se llevó a cabo la adición de los carbonatos alcalinos K_2CO_3 ó Cs_2CO_3 , comprobándose que el Cs_2CO_3 conducía a mejores resultados en este proceso *one-pot*. También se ensayó la adición del Cs_2CO_3 desde el principio de la reacción, aunque en este caso se observó que la reacción se ralentizaba y, además, aparecían pequeñas cantidades de un subproducto cuya estructura no se logró determinar. Por lo tanto, se decidió adicionar el Cs_2CO_3 tras comprobar por CG-EM la desaparición completa del *o*-alquinilbromobenceno **82a**. De esta manera, la reacción de **82a** con tioacetato potásico durante 30 minutos a 130 °C, empleando radiación de microondas, seguida de la adición de 1.5 equiv. de Cs_2CO_3 y calentamiento bajo radiación de microondas a 130 °C durante 15 minutos, permitió obtener el 2-fenilbenzo[*b*]tiofeno **84a** con un 70% de rendimiento (Esquema 3.58).

Esquema 3.58

c.2.2 Aplicación a la síntesis de los benzo[*b*]tiofenos **80a**, **81** y **85**

Una vez desarrollada una estrategia sintética eficiente para preparar el 2-fenilbenzo[*b*]tiofeno **84a** empleando tioacetato potásico como equivalente sintético del H₂S, se retomó el objetivo inicial de sintetizar benzo[*b*]tiofenos 4-oxígeno funcionalizados. De esta forma, se hicieron reaccionar los 3-bromo-2-alquinilanos **50d** y **51** y el carbamato de *O*-3-bromo-2-(feniletinil)fenilo **78** con tioacetato potásico en presencia de cantidades catalíticas del sistema Pd₂(dba)₃ / Xantphos en tolueno a 130 °C. Tras la desaparición del *o*-alquil bromoareno de partida, se adicionó Cs₂CO₃ lo que condujo a los benzo[*b*]tiofenos 4-metoxi, 4-*n*-dimetoxi y 4-carbamiloxi funcionalizados **80a**, **85** y **81**, respectivamente, con rendimientos entre moderados y buenos considerando que se refieren a los bromoalquinos de partida (Tabla 3.7).

Tabla 3.7 Síntesis de benzo[*b*]tiofenos 4-oxígeno funcionalizados **80a**, **81** y **85**.

Entrada	Alquino	R¹	R²	t₁	t₂	Producto	Rto. (%)^a
1	50d	Ph	H	30	15	80a	65
2	51ac	Ph	5-OMe ^b	30	20	85aa	68
3	51ce	3-Th ^c	7-OMe ^b	40	10	85ca	58
4	78	Ph	H	30	15	81	72

^aRendimiento en producto aislado referido a los alquinos **50d**, **51ac,ce** y **78**. ^bPosición de R² referida a la unidad de benzo[*b*]tiofeno. ^c3-Tienilo.

c.3 Triisopropilsilil tiol (TIPS-SH) como fuente de azufre

Por último, se decidió estudiar el TIPS-SH como equivalente sintético del H_2S con el objetivo de intentar mejorar los rendimientos moderados que se obtenían empleando tioacetato potásico.

En primer lugar, se realizaron diferentes ensayos preliminares considerando los estudios de optimización realizados con el tioacetato potásico. Se emplearon distintos sistemas catalíticos basados en una combinación de un complejo de paladio y una fosfina. Al igual que al utilizar tioacetato potásico, el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ resultó ser más activo que las sales de paladio (II). Con esta fuente de paladio se ensayaron distintos ligandos, obteniéndose rendimientos similares con CyPFt-Bu y Xantphos. Sin embargo, se optó por emplear Xantphos debido a su menor coste comercial. Teniendo en cuenta estos estudios, se decidieron utilizar las siguientes condiciones de reacción: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%) / Xantphos (5 mol%) como sistema catalítico y LiHMDS como base en tolueno a reflujo. Así, cuando se hizo reaccionar **50d** con TIPS-SH (1.2 equiv.), en las condiciones previamente descritas, y la reacción se monitorizó por análisis de CG-EM, se observó conversión completa en menos de 3 horas para generar el intermedio silil protegido **86** (Esquema 3.59). A continuación, se pensó en emplear una fuente de fluoruro para llevar a cabo la desprotección del grupo sililo y poder inducir, así, la ciclación 5-*endo-dig*. Se comprobó que la adición de TBAF a la mezcla de reacción conducía a un 92% del 2-fenil-4-metoxibenzo[*b*]tiofeno **80a** tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente (Esquema 3.59). Estas mismas condiciones también fueron ensayadas empleando el alquino **78**, lo que permitió preparar el 4-carbamiloxi-2-fenilbenzo[*b*]tiofeno **81** con buen rendimiento (Esquema 3.59).

Esquema 3.59

Una vez puesta a punto esta metodología para la síntesis de los 2-fenilbenzo[*b*]tiofenos 4-oxígeno funcionalizados **80a** y **81** se decidió aplicarla para preparar otros benzo[*b*]tiofenos alcoxi-funcionalizados **80** y **85**.

De esta manera, se trataron varios *o*-alquinilbromoarenos mono y dimetoxi-sustituídos **50** y **51ac–ce**, respectivamente, con TIPS-SH, bajo estas mismas condiciones de reacción, lo que permitió preparar los correspondientes metoxi y dimetoxibenzo[*b*]tiofenos **80** y **85** con buenos rendimientos. Esta secuencia de acoplamiento con TIPS-SH / heterociclación, llevada a cabo sobre los derivados de *o*-alquinilbromofenilo **50** y **51**, es efectiva utilizando tanto alquinos con sustituyentes alifáticos (Tabla 3.8, entradas 1, 4, 5 y 8), como con sustituyentes aromáticos (Tabla 3.8, entradas 2, 3 y 9) o heteroaromáticos (Tabla 3.8, entradas 6 y 7).

Además se comprobó que esta estrategia permitía obtener los 4-metoxibenzo[*b*]tiofenos con un segundo grupo metoxilo tanto en posición *orto* (entradas 2–4), *meta* (entradas 5 y 6) o *para* (entradas 7–9), con respecto al ya existente.

Tabla 3.8 Síntesis de benzo[*b*]tiofenos 4-metoxi y 4,n-dimetoxifuncionalizados **80b** y **85**

Entrada	Alquino	R ¹	R ²	Producto ^a	Rto. (%) ^b
1	50a	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	80b	80
2	51ac	Ph	5-MeO	85aa	82
3	51ad	4-MeC ₆ H ₄	5-MeO	85ab	85
4	51ae	<i>n</i> -Bu	5-MeO	85ac	70
5	51bb	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	6-MeO	85ba	70
6	51be	3-Th ^c	6-MeO	85bb	73
7	51ce	3-Th ^c	7-MeO	85ca	71
8	51ca	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	7-MeO	85cb	76
9	51cc	Ph	7-MeO	85cc	90

^aPosición de R² referida a la unidad de benzo[*b*]tiofeno. ^bRendimiento en producto aislado referido al alquino de partida **50** ó **51**. ^c3-Tienilo.

Podemos concluir que se han desarrollado dos rutas sintéticas eficientes para la síntesis de benzo[*b*]tiofenos 4-oxígeno funcionalizados basadas en una reacción tándem de

acoplamiento C–S / heterociclación 5-*endo-dig* sobre derivados de 2-alquínil-3-bromofenoles. Además, se ha demostrado que tanto el TIPS-SH como el tioacetato potásico se comportan como equivalentes sintéticos del H₂S para llevar a cabo el acoplamiento C–S sobre estos sustratos de partida.

d) Preparación de otros benzo[*b*]tiofenos 2-sustituídos

Debido a la efectividad de estas dos secuencias de acoplamiento / heterociclación para sintetizar benzo[*b*]tiofenos 4-oxígeno funcionalizados, decidimos aplicar estas condiciones a una variedad representativa de *o*-alquínilbromobencenos **82** con el fin de evaluar el alcance de estos dos procedimientos “*one-pot*” como un nuevo método de síntesis de benzo[*b*]tiofenos.

Los *o*-alquínilbromobencenos **82a–k** se prepararon por reacción de los 1-bromo-2-yodoarenos **87** con el correspondiente alquino en presencia de PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%), CuI (5 mol%) y Et₂NH (1.5 equiv.), en DMF como disolvente a temperatura ambiente (Tabla 3.9).

Tabla 3.9 Síntesis de los *o*-alquínilbromoarenos **82b–k**

Entrada	Material partida	Alquino (R)	R ²	t (h)	Producto	Rto. (%) ^a
1	87a	4-MeOC ₆ H ₄	H	4	82b	83
2	87a	3-FC ₆ H ₄	H	3	82c	74
3	87a	3-Th ^b	H	4	82d	95
4	87a	<i>n</i> -Bu	H	4	82e	95
5	87a	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	3	82f	89
6	87a	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	H	2	82g	84
7	87a	(CH ₂) ₃ CN	H	2	82h	88
8	87b	3-Th ^b	4-Me ^d	3	82i	93
9	87c	Ph	4-F ^d	3	82j	90
10	87d	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	4-Cl ^d	5	82k	85

^aRendimiento en producto aislado referido a los bromoyodoarenos de partida **87**. ^b3-Tienilo. ^c1-Ciclohexenilo.

^dPosición del grupo R² referida al grupo alquínilo.

El 3-(2-bromofenil)propiolato de etilo **82m** se preparó a partir de 1-bromo-2-etinilbenceno **82l** por adición de 1.2 equiv. de cloruro de etilmagnesio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF, evolución de la mezcla de reacción a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, y adición final de cloroformiato de etilo (Esquema 3.60).

Esquema 3.60

d.1 Método A: Síntesis de **84** empleando tioacetato potásico

En primer lugar, se estudió la utilización de tioacetato potásico (método A). Así, la reacción de una amplia variedad de *o*-alquinilbromoarenos **82** con tioacetato potásico, de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente, permitió sintetizar los benzo[*b*]tiofenos **84**.

En la Tabla 3.10 se observa que se prepararon con buenos rendimientos benzo[*b*]tiofenos **84** con grupos aromáticos electrón dadores y atractores, (entradas 1 y 2), heteroarómicos (entrada 3), alquilo (entradas 4 y 5), alquenilo (entrada 6), alquilo funcionalizado (entrada 7) y éster (entrada 11), sobre la posición C-2 del anillo. Además, los *o*-alquinilbromobencenos **82i–k** con sustituyentes adicionales en el anillo de benceno, también fueron sustratos de partida adecuados para llevar a cabo este procedimiento (entradas 8–10).

Del análisis de los resultados presentados en la Tabla 3.10 se desprende que en el caso de emplear alquinos con sustituyentes alifáticos (entradas 4, 5 y 10) se alcanzaron rendimientos ligeramente inferiores que cuando se utilizaban alquinos con sustituyentes aromáticos o alquenilo (1, 2, 6 y 9). Por otro lado, es destacable que la existencia de un grupo éster en el alquino **82** es compatible con estas condiciones de reacción (Tabla 3.10, entrada 11).

Tabla 3.10 Síntesis de los benzo[*b*]tiofenos 2-sustituidos **84b–m**

Entrada	Alquino	R ¹	R ²	Producto	Rto. (%) ^a
1	82b	4-MeOC ₆ H ₄	H	84b	64
2	82c	3-FC ₆ H ₄	H	84c	62
3	82d	3-Th ^b	H	84d	69
4	82e	<i>n</i> -Bu	H	84e	50
5	82f	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	84f	53
6	82g	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	H	84g	59
7	82h	(CH ₂) ₃ CN	H	84h	67
8	82i	3-Th ^b	6-Me ^d	84i	59
9	82j	Ph	6-F ^d	84j	72
10	82k	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	6-Cl ^d	84k	54
11	82m	CO ₂ Et	H	84m	60

^aRendimiento en producto aislado referido a los alquinos **82**. ^b3-Tienilo. ^c1-Ciclohexenilo. ^dPosición de R² referida a la unidad de benzo[*b*]tiofeno.

Hay que destacar que, aunque no es necesario aislar el correspondiente tioacetato de *S*-2-alquiniifenilo **83** para obtener los benzo[*b*]tiofenos **84**, también se pudieron preparar y caracterizar estos intermedios **83**. Para ello, se hicieron reaccionar algunos de los *o*-alquiniilbromoarenos **82** con tioacetato potásico en las condiciones anteriormente descritas, y una vez finalizado el paso de acoplamiento, detectado por CG-EM, se procedió a hidrolizar la mezcla de reacción obteniéndose, tras purificación por cromatografía de columna, los tioacetatos **83** con buenos rendimientos (Tabla 3.11).

Tabla 3.11 Síntesis de los tioacetatos de *S*-2-alquinilfenilo **83**

Entrada	Alquino partida	R ¹	R ²	Producto	Rto. (%) ^a
1	82b	4-MeOC ₆ H ₄	H	83b	80
2	82c	3-FC ₆ H ₄	H	83c	73
3	82d	3-Th ^b	H	83d	82
4	82e	<i>n</i> -Bu	H	83e	52
5	82f	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	83f	55
6	82g	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^c	H	83g	75
7	82k	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	4-Cl ^d	83k	57

^aRendimiento en producto aislado referido a los alquinos **82**. ^b3-Tienilo. ^c1-Ciclohexenilo. ^dPosición de R² referida al grupo alquinilo.

d.2 Método B: Síntesis de **84** empleando triisopropilsilil tiol

A continuación, se hicieron reaccionar diferentes *o*-alquinilbromobenzenos **82** con TIPS-SH (método B) bajo las condiciones de reacción previamente descritas (Esquema 3.59 y Tabla 3.8). De esta forma, se pudieron preparar los benzo[*b*]tiofenos **84** con buenos rendimientos (Tabla 3.12).

Como se muestra en la Tabla 3.12, alquinos con sustituyentes aromáticos (entradas 1–3), heteroaromáticos (entrada 4), alquenilo (entrada 6), alquilo (entrada 5) y alquilo funcionalizado (entrada 7) son sustratos apropiados para llevar a cabo este proceso. Además, los *o*-alquinilbromoarenos **82i–k** con sustituyentes en la unidad de benceno, incluyendo halógenos, también resultaron ser sustratos de partida adecuados en esta reacción (entradas 8–10). En general se alcanzaron buenos rendimientos de los benzo[*b*]tiofenos **84**, excepto para el alquino **82m** que contenía un grupo éster en su estructura (entrada 11).

Por otro lado, también se comprobó que la cantidad de fosfina y catalizador de paladio, requerida en el paso de acoplamiento con el TIPS-SH, podía ser reducida hasta un 1

mol% mediante un incremento del tiempo de reacción de 1 a 14 horas, pero sin observarse una disminución apreciable en el rendimiento del proceso (Tabla 3.12, entrada 1). En general se observa que este método B conduce a mejores rendimientos de los benzo[*b*]tiofenos **84** que el empleo de la primera estrategia (método A).

Tabla 3.12 Síntesis de los benzo[*b*]tiofenos 2-sustituidos **84a–k**

Entrada	Alquino	R ¹	R ²	Producto	Rto. (%) ^a
1	82a	Ph	H	84a	88 (87) ^b
2	82b	4-MeOC ₆ H ₄	H	84b	66
3	82c	3-FC ₆ H ₄	H	84c	89
4	82d	3-Th ^c	H	84d	77
5	82f	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	84f	84
6	82g	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^d	H	84g	66
7	82h	(CH ₂) ₃ CN	H	84h	86
8	82i	3-Th ^c	6-Me ^e	84i	75
9	82j	Ph	6-F ^e	84j	92
10	82k	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	6-Cl ^e	84k	72
11	82m	CO ₂ Et	H	—	—

^aRendimiento en producto aislado referido a los alquinos **82**. ^bReacción llevada a cabo con 1 mol% de catalizador (14 h). ^c3-Tienilo. ^d1-Ciclohexenilo. ^ePosición de R² referida a la unidad de benzo[*b*]tiofeno.

Se puede concluir que tanto el método A: utilizando tioacetato potásico, como el método B: empleando TIPS-SH, son estrategias sintéticas adecuadas para la preparación de una gran variedad de benzo[*b*]tiofenos 2-sustituidos, demostrándose así la generalidad de ambos procedimientos en la síntesis de benzo[*b*]tiofenos.

e) Preparación de los benzo[*b*]tiofenos 3-funcionalizados **88**

Para finalizar, consideramos estudiar la posibilidad de preparar benzo[*b*]tiofenos 2,3-disustituídos mediante una funcionalización selectiva de los benzo[*b*]tiofenos en el C-3, por adición de un electrófilo en la secuencia de reacción.

En este punto es interesante destacar que, aunque los indoles y benzo[*b*]furanos 2,3-disustituídos se pueden sintetizar fácilmente a partir de *o*-alquínil anilinas y fenoles, respectivamente, a través de reacciones que implican especies de organopaladio (reacción de Cacchi),¹⁵⁸ esta metodología no es aplicable a la síntesis de los correspondientes benzo[*b*]tiofenos.²⁴⁷ Esto es debido a que no es posible preparar *o*-alquínilbencenotioles por la gran tendencia que presentan a ciclar a los correspondientes benzo[*b*]tiofenos 2-sustituídos.²⁴⁸

Sin embargo, considerando el carácter aniónico de las condiciones empleadas para la desprotección del grupo sililo en los *o*-alquínilsililtiobencenos intermedios **86**, cuando se utilizaba el método B (acoplamiento con TIPS-SH), se pensó que la desprotección del grupo sililo en el intermedio **86** empleando una fuente de fluoruro anhidra, seguida de una reacción de ciclación en presencia de especies electrofílicas adecuadas podría permitir la preparación de los benzo[*b*]tiofenos 2,3-disustituídos (Esquema 3.61). Los principales requisitos para el éxito de esta idea son la presencia del reactivo electrofílico durante el paso de ciclación y la ausencia de protones en el medio de reacción. Por lo tanto, se hizo obligatoria la eliminación de los reactivos empleados en el acoplamiento C-S, principalmente el HMDS, antes de la adición de la fuente de fluoruro y el electrófilo.

Esquema 3.61

Con este propósito, tras la formación de los sililtioderivados **86**, en las condiciones descritas anteriormente, se llevó a cabo la filtración del crudo de reacción a través de una

²⁴⁷ I. Nakamura, T. Sato, Y. Yamamoto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 4473.

²⁴⁸ A. M. Malte, C. E. Castro, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6770.

columna corta de gel de alúmina neutra empleando como eluyente una mezcla hexano / éter (2 / 1), seguida de la evaporación de los disolventes. Así se obtuvieron los ariltiosilanos **86**, con pureza suficiente para continuar con el proceso sintético.

A continuación, se estudió la fuente de fluoruro idónea para llevar a cabo el proceso de desprotección del grupo sililo / ciclación de los intermedios **86** en presencia de un electrófilo. En primer lugar se ensayó el TBAF, el cual habíamos empleado en la preparación de los benzo[*b*]tiofenos **84**. Sin embargo, esta fuente de fluoruro no condujo a buenos resultados obteniéndose mayoritariamente el benzo[*b*]tiofeno 2-sustituido. Este resultado puede ser debido a que el TBAF puede actuar, al menos parcialmente, como una fuente de protones mediante una eliminación de Hofmann. Por lo tanto se ensayó la utilización de otras fuentes de fluoruro y, tras varios ensayos, se determinó que el empleo de CsF anhidro en THF permitía la introducción de los electrófilos en la posición C-3 del anillo de benzo[*b*]tiofeno.

Por último, se aplicaron estas condiciones a la síntesis de distintos benzo[*b*]tiofenos 2,3-disustituídos (Tabla 3.13). Así, se hicieron reaccionar los *o*-alquinilbromobencenos **50d** y **82** con TIPS-SH, empleando el sistema catalítico Pd₂(dba)₃ / Xantphos y LiHMDS como base en tolueno a 120 °C. Una vez comprobada la formación del correspondiente ariltiosilano **86** por CG-EM, y tras filtración por alúmina, su tratamiento con CsF anhidro y el correspondiente electrófilo en THF permitió obtener los benzo[*b*]tiofenos 2,3-difuncionalizados **88**.

En primer lugar, se ensayó el empleo de disulfuros como agentes electrofílicos. Así, se pudieron preparar los 3-metiltiobenzo[*b*]tiofenos **88a–d** y el 3-ariltiobenzo[*b*]tiofeno **88e**, al llevar a cabo la desprotección de los ariltiosilanos **86** con CsF en presencia del correspondiente disulfuro alifático o aromático (Tabla 3.13, entradas 1–5). Esta metodología permitió la síntesis del benzo[*b*]tiofeno 2,3,4-trifuncionalizado **88a**, que contenía un grupo metoxilo en la posición 4 del anillo (Tabla 3.13, entrada 1). Además, también se pudieron introducir otros electrófilos basados en carbono, tales como aldehídos, permitiendo obtener los correspondientes alcoholes con buenos rendimientos (Tabla 3.13, entradas 6 y 7).

En todas estas reacciones junto con los benzo[*b*]tiofenos funcionalizados **88** se obtuvieron pequeñas cantidades de los correspondientes derivados de benzo[*b*]tiofeno no sustituidos en la posición C-3 del anillo. Sin embargo, estos pudieron ser separados de los benzo[*b*]tiofenos 3-funcionalizados **88** mediante purificación por cromatografía de columna.

Tabla 3.13 Preparación de los benzo[*b*]tiofenos 3-funcionalizados **88**

<div style="text-align: center;"> <p>50d, 82 + HSTIPS $\xrightarrow[\text{toluene, 120 } ^\circ\text{C}]{\text{Pd}_2(\text{dba})_3 (2.5 \text{ mol\%}), \text{Xantphos} (5 \text{ mol\%}), \text{LiHMDS} (1.2 \text{ equiv})}$ $\xrightarrow[\text{THF, 20 } ^\circ\text{C}]{\text{CsF, E}^+}$ 88</p> </div>						
Entrada	Alquino	R	G	E ⁺	Producto	Rto. (%) ^a
1	50d	Ph	OMe ^b	Me ₂ S ₂	88a	62
2	82a	Ph	H	Me ₂ S ₂	88b	73
3	82i	3-Th ^c	Me ^d	Me ₂ S ₂	88c	70
4	82a	<i>n</i> -Bu	H	Me ₂ S ₂	88d	68
5	82a	Ph	H	(4-ClC ₆ H ₄) ₂ S ₂	88e	67
6	82a	Ph	H	(4-ClC ₆ H ₄)CHO	88f	68
7	82a	Ph	H	(4-BrC ₆ H ₄)CHO	88g	69

^aRendimiento en producto aislado referido a **50d** y **82a,i**. ^bEl grupo OMe se encuentra en posición *orto* con respecto al grupo alquínico. ^c3-Tienilo. ^dEl grupo Me se encuentra en posición *para* con respecto al grupo alquínico.

Podemos concluir que con esta estrategia se han podido introducir selectivamente distintos electrófilos en la posición C-3 del anillo de benzo[*b*]tiofeno, lo que ha permitido preparar benzo[*b*]tiofenos altamente funcionalizados de forma sencilla y eficaz.

3.3.3 CONCLUSIONES

Como resumen de este Capítulo 3 se puede concluir que:

- Se ha puesto a punto una ruta eficiente para la síntesis regioselectiva de benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno funcionalizados 2,3-disustituídos mediante una secuencia de *o*-litiación–acoplamiento de Sonogashira–ciclación electrofílica, partiendo de derivados de 3-halofenoles. Hay que destacar la escasez de métodos existentes en la bibliografía para la preparación de 7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos y su presencia en el esqueleto de numerosos compuestos biológicamente activos.
- Se han desarrollado dos estrategias para la síntesis de benzo[*b*]tiofenos oxígeno-funcionalizados basadas en una reacción *tándem* de acoplamiento C–S / heterociclación 5-*endo-dig* sobre derivados de 2-alquínil-3-bromofenoles, empleando TIPS-SH o tioacetato potásico como equivalentes sintéticos del H₂S.
- Se ha evaluado el alcance de las dos estrategias sintéticas anteriores preparando una gran variedad de benzo[*b*]tiofenos 2-sustituídos con buenos rendimientos.
- Se han podido sintetizar benzo[*b*]tiofenos 2,3-difuncionalizados a partir de *o*-alquínilbromoarenos por combinación del procedimiento de acoplamiento C–S, empleando TIPS-SH, con una reacción de ciclación en presencia del correspondiente electrófilo.

CONCLUSIONES

*“ Conclusión es el lugar donde llegaste
cansado de pensar”. Anónimo*

- Se han descrito tres aproximaciones sintéticas diferentes para acceder a 2,3-dihaloanilinas y se ha analizado el alcance de cada una de ellas.
- Se ha puesto a punto un nuevo y eficiente método para la síntesis de 2,3-dihaloanilinas a partir de 2,3-dihalofenoles empleando el reagrupamiento de Smiles como paso clave del proceso.
- Se ha desarrollado una nueva metodología “*one-pot*” para la síntesis de 1*H*-indoles 2-sustituidos basada en una secuencia acoplamiento de Sonogashira sobre 2-yodoanilinas / heterociclación 5-*endo-dig* mediada por hidróxido sódico.
- Se ha aplicado la estrategia anterior a las 2,3-dihaloanilidas, lo que ha permitido la síntesis de una gran variedad de 4-haloindoles con buenos rendimientos. En este contexto, también se han podido preparar 4-haloindoles 2,3-disustituidos a partir de los mismos productos de partida. Por otro lado, los 4-haloindoles sintetizados se han podido funcionalizar fácilmente mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos de paladio.
- Se ha desarrollado una ruta sintética para acceder de forma regioselectiva a 4-metoxi y 4,*n*-dimetoxibenzo[*b*]furanos a partir de 3-bromoanisoles mediante la combinación de reacciones de *orto*-metalación dirigida con acoplamientos cruzados catalizados por paladio. De esta manera, los 3-bromo-2-yodoanisoles, resultantes del proceso de *o*-zincación y posterior reacción con yodo, experimentan un acoplamiento selectivo de Sonogashira y una posterior reacción *tándem* de hidroxilación / heterociclación que permite acceder a los benzo[*b*]furanos funcionalizados.
- Se han sintetizado benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno funcionalizados 2,3-disustituidos con buenos rendimientos mediante la secuencia *o*-litiación / acoplamiento de Sonogashira / ciclación electrofílica, partiendo de derivados de 3-halofenoles.
- Se han descrito dos estrategias para la síntesis de benzo[*b*]tiofenos 4-oxígeno funcionalizados basadas en un proceso *tándem* acoplamiento C–S / heterociclación 5-*endo-dig* sobre derivados de 2-alquil-3-bromofenoles, comprobándose que tanto el triisopropilsilanotiol como el tioacetato potásico son equivalentes sintéticos adecuados del ácido sulfhídrico para llevar a cabo este proceso sintético. Además, se ha evaluado el alcance de estas dos estrategias y, así, se han preparado una gran variedad de benzo[*b*]tiofenos 2-sustituidos con buenos rendimientos.

Como conclusión general se puede decir que este trabajo de investigación se ha centrado en la preparación de diferentes heterociclos funcionalizados que presentan gran interés en Química Orgánica, al formar parte del esqueleto de numerosos compuestos con actividad biológica. En concreto se han puesto a punto procedimientos para la síntesis de diferentes indoles, benzo[b]furanos y benzo[b]tiofenos regioselectivamente funcionalizados, empleando, fundamentalmente, una combinación de la estrategia de *orto*-metalación dirigida con distintos procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio.

Por último, comentar que la mayor parte de los resultados obtenidos y recogidos en la presente Memoria han aparecido publicados en las siguientes revistas científicas:

- “*A Practical, One-Pot Synthesis of Highly Substituted Thiophenes and Benzo[b]thiophenes from Bromoenynes and o-Alkynylbromobenzenes*”
V. Guilarte, M. A. Fernández, P. García, E. Hernando, R. Sanz, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5100.
- “*Combined directed ortho-zincation and palladium-catalyzed strategies: Synthesis of 4,n-dimethoxy-substituted benzo[b]furans*”
V. Guilarte, M. P. Castroviejo, E. Álvarez, R. Sanz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1255.
- “*Approaches to the Synthesis of 2,3-Dihaloanilines. Useful Precursors of 4-Functionalized-1H-indoles*”
V. Guilarte, M. P. Castroviejo, P. García, M. A. Fernández, R. Sanz, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3416.
- “*Synthesis of Regioselectively Functionalized Benzo[b]thiophenes by Combined ortho-Lithiation-Halocyclization Strategies*”
R. Sanz, V. Guilarte, E. Hernando, A. M. Sanjuán, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7443.
Seleccionado en *Synfacts*, **2011**, 143: “*Directed ortho-Metalation-Halocyclization Route to Benzothiophenes*”
- “*Synthesis of 4-functionalized-1H-indoles from 2,3-dihalophenols*”
R. Sanz, V. Guilarte, N. García, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3860.
- “*Straightforward selective preparation of nitro- or amino-indoles from 2-halonitroanilines and alkynes. First synthesis of 7-amino-5-nitroindoles*”
R. Sanz, V. Guilarte, A. Pérez, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4423.
- “*Simple Indole Synthesis by One-Pot Sonogashira Coupling-NaOH-Mediated Cyclization*”
R. Sanz, V. Guilarte, M. P. Castroviejo, *Synlett* **2008**, 3006.

PARTE EXPERIMENTAL

*“Para mejorar nuestro conocimiento debemos
aprender a contemplar más”. René Descartes*

0. Generalidades

Todos los aparatos de vidrio se secaron y evacuaron previamente a ser utilizados. Todas las operaciones que implicaron la manipulación de reactivos organometálicos se realizaron en atmósfera inerte de nitrógeno.

Las mezclas frigoríficas utilizadas en las reacciones de baja temperatura se prepararon mezclando N₂ líquido o CO₂ sólido con acetona o etanol dependiendo de la temperatura de reacción. Las temperaturas de reacción indicadas en esta Memoria se refieren, en todos los casos, a las temperaturas de las mezclas frigoríficas.

El grado de deuteración de los compuestos que presentan incorporación de deuterio se determinó por resonancia magnética nuclear de ¹H.

1. Disolventes

Los disolventes orgánicos volátiles se evaporaron en todos los casos a presión reducida (20 mm Hg) en un evaporador rotativo Heildolph Laborota 4000 o en un Buchi Rotavapor RII.

Los disolventes utilizados para las reacciones en atmósfera inerte fueron secados y destilados antes de su uso de la siguiente manera:

- THF y Et₂O: reflujo sobre sodio en hilos bajo atmósfera de nitrógeno.
- CH₂Cl₂: reflujo sobre pentóxido de fósforo bajo atmósfera de nitrógeno.
- Tolueno: reflujo sobre CaH₂ bajo atmósfera de nitrógeno.

La DMF y DMA anhidras fueron adquiridas comercialmente.

2. Reactivos de partida

En su mayoría los reactivos de partida fueron adquiridos del mejor grado comercial asequible y se usaron sin posterior purificación.

La TMEDA fue secada mediante calentamiento sobre potasio, con benzofenona como indicador, y destilada a presión reducida bajo atmósfera de nitrógeno.

Las disoluciones de *n*-BuLi (2.5 M y 1.6 M) en hexano y *t*-BuLi (1.5 M) en pentano fueron asequibles comercialmente.

3. Cromatografía

La cromatografía de columna fue realizada utilizando sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM) o alúmina neutra 90 (70-230 mesh ASTM) en los casos en los que se indique como fases estacionarias. Como fase móvil se emplearon mezclas de hexano / AcOEt o hexano / Et₂O.

La cromatografía en capa fina fue realizada utilizando placas de sílica gel 60 F254, revelando las mismas por exposición a luz UV, al yodo o bien mediante reveladores de Ce / Mo o de ácido fosfomolibdico y posterior calefacción.

4. Microondas

Las reacciones bajo radiación de microondas se realizaron en un equipo CEM Focused Microwave System, Discover S-Class con sensor de IR. Los tiempos de reacción se refieren al tiempo que la reacción se mantiene a la temperatura de trabajo fijada. La potencia máxima aplicada fue 300 W.

5. Técnicas instrumentales

➤ Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

Varian Inova 400, Varian Mercury Plus 300.

Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) y están referenciados al tetrametilsilano (TMS), empleando como referencia interna para el ^1H -RMN la señal del residuo del disolvente no deuterado (CHCl_3 : $\delta = 7.26$; DMSO-d_6 : $\delta = 2.54$ y $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: $\delta = 2.05$) y para el ^{13}C -RMN la señal del disolvente deuterado (CHCl_3 : $\delta = 77.16$; DMSO-d_6 : $\delta = 39.52$ y $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: $\delta = 29.84$). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertzios (Hz) en ambos casos. Las abreviaturas empleadas para designar la multiplicidad en resonancia son: s (singulete), sa (singulete ancho), d (doblete), dd (doblete doblado), dt (doblete triplete), ddd (doblete doblado de dobletes), ddt (doblete doblado de tripletes), dtd (doblete triplete de dobletes), t (triplete), t ap (triplete aparente), td (triplete doblado), tt (triplete triplete), q (cuadruplete), m (multiplete).

➤ Espectrometría de masas (EM)

Se realizaron espectrometrías de masas tanto de baja resolución (EMBR) como de alta resolución (EMAR). Los experimentos EMBR se realizaron en un espectrómetro Agilent 6890N / 5973 y los de EMAR en un espectrómetro Micromass Autospec.

En todos los casos se utilizaron técnicas de fragmentación por impacto electrónico (EI) a 70 eV por inyección directa o por vía indirecta (cromatógrafo de gases). Se detallan el pico base, el ión molecular y alguna de las fragmentaciones más significativas.

➤ Análisis Elemental (CHNS)

Analizador elemental LECO CHNS-932 con VT-900 y analizador elemental Perkin-Elmer.

➤ Espectroscopía infrarroja (IR)

Llevados a cabo en un equipo Nicolet Impact 410 con un rango de 4000 a 400 cm^{-1} , y software de apoyo Omnic 5.2. Se empleó una dispersión del compuesto en bromuro potásico. Solo se detallan las bandas características y éstas se dan en cm^{-1} .

➤ Puntos de fusión

Aparato Büchi-Tottoli, medidos en capilar y sin corregir.

➤ Difracción de rayos X en monocristal

Llevada a cabo en un equipo Bruker AXS con detector SMART APEX CCD. En la representación de las estructuras moleculares y cristalinas se ha seguido el siguiente código de colores:

Azufre.....amarillo
Carbono.....gris
Halógeno.....verde
Hidrógeno.....rosa
Nitrógeno.....azul
Oxígeno.....rojo

1. Aproximaciones a la síntesis de 2,3-dihaloanilinas. Precursores de indoles 4-funcionalizados

A Síntesis de 2,3-dihaloanilinas

A.1 orto-Metalación de derivados de 3-haloanilina

A.1.1 Preparación de las trifluoroacetamidas **1** y **3bc**

A una mezcla de la correspondiente 3-haloanilina ó de 2,3-dicloroanilina (40 mmol) y carbonato sódico (7.21 g, 68 mmol) en Et₂O (40 mL) a -10 °C se añade lentamente anhídrido trifluoroacético (6.81 mL, 48 mmol) con ayuda de un embudo de adición. Después de 2 horas a -10 °C se añade hexano (30 mL) y la mezcla de reacción se filtra para eliminar el carbonato sódico. El filtrado se lava con agua helada, una disolución de hidrógeno carbonato sódico (10%) y por último con una disolución de NaCl saturada. La fase etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina los disolventes mediante destilación a presión reducida (20 mm Hg). El sólido obtenido se recrystaliza en hexano.

2,2,2-Trifluoro-N-(3-fluorofenil)acetamida (1a**)**

Sólido blanco.

P.f. = 67–69 °C (lit.³⁸ = 68–70 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.38 (sa, 1H), 7.48 (dt, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 8.2, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (tdd, *J* = 8.2, 2.5, 1.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 162.9 (d, *J* = 246.6 Hz, C), 155.3 (q, *J* = 37.8 Hz, C), 136.5 (d, *J* = 10.6 Hz, C), 130.7 (d, *J* = 9.2 Hz, CH), 116.2 (d, *J* = 3.2 Hz, CH), 115.7 (q, *J* = 288.4 Hz, C), 113.5 (d, *J* = 21.2 Hz, CH), 108.5 (d, *J* = 26.6 Hz, CH).

EMBR (IE), *m/z* (%): 207 (M⁺, 100), 138 (45), 110 (36), 95 (32), 83 (18).

N-(3-Clorofenil)- 2,2,2-trifluoroacetamida (1b)

Sólido blanco.

P.f. = 68–70 °C (lit.²⁴⁹ = 66–68 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (sa, 1H), 7.66 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 155.3 (q, *J* = 37.8 Hz, C), 136.2 (C), 135.2 (C), 130.5 (CH), 126.7 (CH), 121.0 (CH), 118.8 (CH), 115.7 (q, *J* = 288.5 Hz, C).

EMBR (IE), *m/z* (%): 225 (*M*⁺+2, 33), 223 (*M*⁺, 100), 154 (51), 126 (19).

N-(2,3-Diclorofenil)- 2,2,2-trifluoroacetamida (3bc)

Sólido blanco.

P.f. = 54–56 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.49 (sa, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.41–7.22 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.9 (d, *J* = 38.0 Hz, C), 133.7 (C), 133.5 (C), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 122.6 (C), 119.9 (CH), 115.6 (q, *J* = 288.7 Hz, C) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 259 (*M*⁺+2, 15), 257 (*M*⁺, 23), 224 (32), 222 (100), 160 (18), 69 (14).

A.1.2 Procedimiento para la síntesis de las N-(3-fluoro-2-halofenil)-2,2,2-trifluoroacetamidas 3aa–ac

A una disolución de *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA) (2.3 equiv) en THF anhidro (3.5 mL / mmol) a –80 °C se añade lentamente *t*-BuLi (2.3 equiv de una disolución 1.5 M en hexano). Después de 5 minutos se adiciona gota a gota una disolución de **1a** (1 equiv) en THF (1 mL / mmol) evitando que la temperatura exceda de –70 °C. Después de 40 minutos a –80 °C, se adiciona lentamente una disolución de yodo, bromo o hexacloroetano (1.4 equiv) en THF (1 mL / mmol). La disolución resultante se agita durante 40 minutos a –80 °C. A continuación, la mezcla de reacción se deja que alcance temperatura ambiente y se hidroliza con H₂O (una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ en el caso de usar yodo como electrofilo). La fase acuosa se extrae con Et₂O, y la combinación de las fases orgánicas se lava con HCl (1 M), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna (hexano / AcOEt, 8 / 1), obteniéndose los compuestos **3aa–ac**.

²⁴⁹ C. E. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7887.

2,2,2-Trifluoro-N-(3-fluoro-2-yodofenil)acetamida (3aa)

Sólido rojo.

P.f. = 104–106 °C.

Reactivos: **1a** (2.48 g, 12 mmol), yodo (4.26 g, 16.8 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 (sa, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.01–6.94 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 161.9 (d, *J* = 245.6 Hz, C), 155.0 (q, *J* = 37.7 Hz, C), 137.4 (d, *J* = 3.6 Hz, C), 130.9 (d, *J* = 8.9 Hz, CH), 117.5 (d, *J* = 3.1 Hz, CH), 115.7 (q, *J* = 288.5 Hz, C), 113.3 (d, *J* = 23.8 Hz, CH), 79.0 (d, *J* = 28.8 Hz, C) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3218, 3061, 1717 (C=O), 1580, 1548, 1463, 1207, 1165, 788, 733.

EMBR (IE), m/z (%): 333 (M⁺, 53), 206 (100), 186 (26), 137 (13), 109 (22).

EMAR calculado para C₈H₄F₄INO: 332.9274; encontrado: 332.9283.

N-(2-Bromo-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (3ab)

Sólido blanco.

P.f. = 55–57 °C (lit.³⁸ = 55–56 °C).

Reactivos: **1a** (414 mg, 2 mmol), bromo (447 mg, 2.8 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.48 (sa, 1H), 8.14 (dt, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (td, *J* = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (d, *J* = 247.9 Hz, C), 154.9 (q, *J* = 37.9 Hz, C), 134.8 (C), 129.6 (d, *J* = 8.7 Hz, CH), 117.3 (d, *J* = 3.3 Hz, CH), 115.6 (q, *J* = 288.9 Hz, C), 113.8 (d, *J* = 22.0 Hz, CH), 102.0 (d, *J* = 24.1 Hz, C) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 287 (M⁺+2, 21), 285 (M⁺, 21), 206 (100), 186 (20), 109 (22).

EMAR calculado para C₈H₄BrF₄NO: 284.9412; encontrado: 284.9414.

N-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (3ac)

Sólido marrón.

P.f. = 38–40 °C.

Reactivos: **1a** (1.03 g, 5 mmol), hexacloroetano (1.66 g, 7 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (sa, 1H), 7.30 (td, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 158.3 (d, *J* = 249.4 Hz, C), 154.9 (q, *J* = 37.9 Hz, C), 133.7 (C), 128.5 (d, *J* = 8.6 Hz, CH), 117.5 (C), 117.4 (d, *J* = 3.5 Hz, CH), 113.8 (d, *J* = 20.7 Hz, CH), 112.0 (d, *J* = 20.6 Hz, C) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 243 (M⁺+2, 11), 241 (M⁺, 35), 206 (100), 144 (27), 117 (18), 69 (13).

A.1.3 Síntesis de 2-(trifluorometil)-7-yodobenzo[d]oxazol 4

A una disolución de TMEDA (3.8 mL, 25.3 mmol) en THF anhidro (40 mL) a -78 °C se añade lentamente *t*-BuLi (16.8 mL de una disolución 1.5 M en hexano, 25.3 mmol). Después de 5 minutos, se añade gota a gota una disolución de **1a** (2.27 g, 11 mmol) en THF (10 mL). Después de 40 minutos a -60 °C, se adiciona lentamente una disolución de yodo (3.91 g, 15.4 mmol) en THF (10 mL). La mezcla resultante se agita durante 40 minutos a -60 °C. A continuación la mezcla de reacción se deja que alcance temperatura ambiente y se hidroliza con una disolución acuosa de Na₂S₂O₃. La fase acuosa se extrae con Et₂O y la combinación de las fases orgánicas se lava con HCl (1 M), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna (hexano / AcOEt, 12 / 1), obteniéndose el benzoxazol **4**.

2-(Trifluorometil)-7-yodobenzo[d]oxazol 4

Sólido rojo.

P.f. = 64–66 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 152.3 (C), 151.1 (q, *J* = 44.4 Hz, C), 138.7 (C), 136.9 (CH), 127.5 (CH), 121.7 (CH), 116.6 (q, *J* = 272.1 Hz, C), 72.9 (C) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 313 (M⁺, 44), 294 (6), 186 (6), 127 (50), 69 (100).

EMAR calculado para for C₈H₃F₃INO: 312.9211; encontrado: 312.9211.

A.1.4 Procedimiento general para la síntesis de las 3-fluoro-2-haloanilinas 6aa y 6ab

A una disolución de la correspondiente *N*-(3-fluoro-2-halofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida **3aa** ó **3ab** (2 mmol) en EtOH (20 mL) se añade un exceso de NaOH (800 mg, 20 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas (la hidrólisis se monitoriza por CG-EM). Posteriormente, se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se elimina el EtOH a presión reducida (20 mm Hg). El residuo se diluye en AcOEt y H₂O. Se extrae la fase acuosa con AcOEt (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida (20

mm Hg). El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (hexano / AcOEt) obteniéndose las anilinas **6aa**, **6ab**.

3-Fluoro-2-yodoanilina (6aa)

Sólido blanco.

P. f. = 52–54 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.07 (td, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.53–6.48 (m, 1H), 6.45 (td, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 4.29 (sa, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 162.2 (d, *J* = 242.2 Hz, C), 148.8 (d, *J* = 4.6 Hz, C), 130.0 (d, *J* = 10.0 Hz, CH), 109.9 (d, *J* = 2.4 Hz, CH), 104.6 (d, *J* = 24.4 Hz, CH), 71.8 (d, *J* = 28.2 Hz, C) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3399, 3299, 3184, 1616, 1553, 1456, 1242, 1020, 771.

EMBR (IE), *m/z* (%): 237 (M⁺, 100), 110 (12), 83 (12).

EMAR calculado para C₆H₅FIN: 236.9451; encontrado: 236.9455.

2-Bromo-3-fluoroanilina (6ab)

Sólido blanco.

P.f. = 32–34 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.04 (tdd, *J* = 8.1, 6.1, 0.7 Hz, 1H), 6.55–6.47 (m, 2H), 4.23 (sa, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 159.9 (d, *J* = 244.2 Hz, C), 146.1 (d, *J* = 3.1 Hz, C), 128.6 (d, *J* = 9.8 Hz, CH), 110.8 (d, *J* = 2.7 Hz, CH), 105.3 (d, *J* = 22.6 Hz, CH), 96.4 (d, *J* = 23.6 Hz, C) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3443, 3317, 1625, 1464, 763, 582.

EMBR (IE), *m/z* (%): 191 (M⁺+2, 88), 189 (M⁺, 100), 110 (22), 90 (14), 83 (28).

EMAR calculado para C₆H₅BrFN: 188.9589; encontrado: 188.9592.

A.1.5 Procedimiento de preparación de la N-(3-clorofenil)pivalamida **7**

A una disolución de TMEDA (0.38 mL, 2.52 mmol) en THF anhidro (3 mL) a –80 °C, se añade lentamente *t*-BuLi (1.6 mL de una disolución 1.6 M en pentano, 2.5 mmol). Después de 5 minutos se adiciona gota a gota una disolución de **1b** (223 mg, 1 mmol) en THF (2 mL) a esta temperatura. La mezcla de reacción se deja que alcance –40 °C. Después de 1 hora a –40 °C, se añade yodo (355 mg, 1.4 mmol). La disolución resultante se agita durante 1 hora a –40 °C. A continuación, se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se hidroliza con una disolución acuosa de Na₂S₂O₃. La fase acuosa se extrae con Et₂O (3 × 30 mL) y la combinación de fases orgánicas se lava con HCl (1 M), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminan los disolventes por destilación a presión reducida (20 mm Hg). Se obtiene una

mezcla 1 / 1 de **7** y **1b**, comprobado por análisis de ^1H -RMN y CG-EM. La purificación mediante cromatografía de columna (hexano / AcOEt, 10 / 1) permite aislar **7**.

***N*-(3-Clorofenil)pivalamida (**7**)**

Sólido blanco.

P.f. = 124–126 °C (lit.²⁵⁰ = 124–126 °C).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.67 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (sa, 1H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08–7.03 (m, 1H), 1.30 (s, 9H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 176.9 (C), 139.2 (C), 134.6 (C), 130.0 (CH), 124.3 (CH), 120.3 (CH), 118.1 (CH), 39.8 (C), 27.6 ($3\times\text{CH}_3$) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 213 ($\text{M}^+ + 2$, 11), 211 (M^+ , 34), 168 (5), 127 (49), 57 (100).

EMAR calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}$: 211.0764; encontrado: 211.0764.

***N*-(*t*-Butoxicarbonil)-3-cloroanilina (**8a**)**

Preparada de acuerdo al procedimiento publicado.^{33a}

Sólido blanco.

P.f. = 67–69 °C (lit.²⁵¹ = 69–70 °C).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (sa, 1H), 7.19–7.12 (m, 2H), 6.98 (dt, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.58 (sa, 1H), 1.50 (s, 9H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 152.6 (C), 139.7 (C), 134.8 (C), 130.0 (CH), 123.1 (CH), 118.6 (CH), 116.5 (CH), 81.1 (C), 28.4 ($3\times\text{CH}_3$) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 227 (M^+ , 3), 171 (16), 153 (26), 129 (33), 127 (100).

A.1.6 Síntesis de la N-(*t*-butoxicarbonil)anilina 9

A una disolución de $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (154 μL , 1.1 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C se adiciona $n\text{-BuLi}$ (0.7 mL de una disolución 1.6 M en hexano, 1.1 mmol). Después de 30 minutos a 0 °C, la disolución de LDA se enfría a -78 °C y se añade **8a** (114 mg, 0.5 mmol). La mezcla resultante se agita durante 30 minutos a 0 °C, y a continuación se adiciona yodo (178 mg, 0.7 mmol) a -78 °C. Después de 1 hora a 0 °C, se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se hidroliza con una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3×30 mL), y la combinación de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El crudo

²⁵⁰ R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, 323, 1593.

²⁵¹ S. V. Chankeshwara, A. K. Chakraborti, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1087.

se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 12 / 1) en silica gel permitiendo obtener **9**.

N-(*t*-Butoxycarbonyl)anilina (9**)**

Sólido blanco.

P.f. = 135–137 °C (lit.^{33a} = 136–137 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31–7.25 (m, 2H), 7.06–6.99 (m, 1H), 6.56 (sa, 1H), 1.52 (s, 9H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 152.9 (C), 138.4 (C), 129.1 (2×CH), 123.1 (2×CH), 118.6 (CH), 80.6 (C), 28.5 (3×CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 193 (*M*⁺, 5), 137 (26), 119 (20), 93 (100).

A.1.7 Síntesis de 2-*t*-butil-2-*t*-butoxi-7-yodobenzo[*d*]oxazol **10 y 2-*t*-butil-7-yodobenzo[*d*]oxazol **11****

A una disolución de **8a** (227 mg, 1 mmol) en THF (5 mL) a –78 °C se adiciona *t*-BuLi (1.6 mL de una disolución 1.6 M en pentano, 2.5 mmol). La mezcla de reacción se deja que alcance –20 °C durante 1 hora. A continuación, se añade yodo (355 mg, 1.4 mmol) a –78 °C y la reacción se agita a –20 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se deja que alcance temperatura ambiente y se hidroliza con una disolución acuosa de Na₂S₂O₃. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 × 30 mL) y la combinación de las fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporan los disolventes a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 12 / 1) obteniéndose una mezcla en proporciones 1 / 2 de **10** (67 mg, 18%) y **11** (114 mg, 38%).

2-*t*-Butil-2-*t*-butoxi-7-yodobenzo[*d*]oxazol (10**)**

Sólido blanco.

P.f. = 134–136 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.30 (sa, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.48 (s, 9H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.1 (C), 143.4 (CH), 136.1 (C), 131.1 (C), 127.6 (2×CH), 95.9 (C), 80.4 (C), 38.2 (C), 32.4 (3×CH₃), 28.5 (3×CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 375 (*M*⁺, 6), 319 (99), 275 (77), 260 (99), 232 (25), 127 (67), 57 (100).

2-*t*-Butil-7-yodobenzo[d]oxazol (11)

Líquido incoloro.

 $R_f = 0.48$ (hexano / AcOEt, 7 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61$ (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.49 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.2$ (C), 152.5 (C), 140.5 (C), 133.4 (CH), 125.8 (CH), 119.7 (CH), 72.3 (C), 34.4 (C), 28.5 ($3 \times \text{CH}_3$) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 301 (M^+ , 90), 286 (100), 259 (35), 245 (39), 127 (17).

A.2 Reacción de metalación en 3-halonitrobenzenos**A.2.1 Síntesis de los 2,3-dihalonitrobenzenos 14aa-ac y 14bb a partir de los 3-nitrohalobenzenos 13a,b**

A una disolución del correspondiente 3-halonitrobenzeno (1 equiv), el reactivo halogenante (1.5–2.0 equiv) y DMF anhidra (1 mL / mmol) se añade LiOt-Bu (2.5 equiv) y la mezcla se calienta a 60 °C durante 4–17 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 10 / 1) para dar los compuestos **14**.

2-Bromo-1-fluoro-3-nitrobenzeno (14ab)

Sólido amarillo.

P.f. = 43–45 °C (lit.¹⁴¹ = 42–44 °C).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.63$ (dt, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 8.1, 5.2$ Hz, 1H), 7.36 (td, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.8$ (d, $J = 251.1$ Hz, C), 151.0 (C), 129.2 (d, $J = 8.4$ Hz, CH), 121.0 (d, $J = 3.5$ Hz, CH), 120.1 (d, $J = 23.4$ Hz, CH), 103.6 (d, $J = 25.5$ Hz, C) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 219 (M^+ , 81), 189 (26), 175 (68), 163 (31), 94 (100).

2-Cloro-1-fluoro-3-nitrobenzeno (14ac)^{76b}

Líquido incoloro.

 $R_f = 0.43$ (hexano / AcOEt, 10 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75$ – 7.65 (m, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.8$ (d, $J = 252.9$ Hz, C), 148.9 (C), 128.1 (d, $J = 8.3$ Hz, CH), 121.0 (d, $J = 3.7$ Hz, CH), 120.5 (d, $J = 21.9$ Hz, CH), 116.0 (d, $J = 21.8$ Hz, C) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 177 ($\text{M}^+ + 2$, 23), 175 (M^+ , 72), 145 (21), 131 (35), 129 (77), 117 (36), 84 (80), 49 (100).

EMAR calculado para $C_6H_3ClFNO_2$: 174.9836; encontrado: 174.9837.

2-Bromo-1-cloro-3-nitrobenceno (14bb)

Sólido blanco.

P.f. = 83–85 °C (lit.⁸⁰ = 83–84 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 137.6 (C), 133.3 (CH), 128.7 (CH), 123.1 (CH), 115.4 (C) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 239 (*M*⁺+4, 26), 237 (*M*⁺+2, 100), 235 (*M*⁺, 76), 191 (89), 179 (63), 110 (71), 75 (74).

EMAR calculado para $C_6H_3ClBrNO_2$: 234.9036; encontrado: 234.9025.

A.2.2 Síntesis de las 3-fluoro-2-haloanilinas 6ab y 6ac a partir de los 2,3-dihalonitrobencenos 14

A una disolución del correspondiente 1-fluoro-2-halo-3-nitrobenceno **14** (1 mmol) en HCl / EtOH (1 / 7) se añade hierro en polvo (168 mg, 3 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas (la reacción se monitoriza por CG-EM). Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se elimina el EtOH a presión reducida (20 mm Hg). El residuo se diluye en AcOEt y se lava con H₂O. La fase acuosa se enfría a 0 °C y se neutraliza cuidadosamente con una disolución de NaOH (1 M). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 × 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (hexano / AcOEt) para dar las anilinas **6ab** y **6ac**. Los datos físicos y espectroscópicos de **6ab** se han detallado anteriormente.

2-Cloro-3-fluororanilina (6ac)^{76b}

Líquido incoloro.

*R*_f = 0.35 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.00 (td, *J* = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 6.57–6.49 (m, 2H), 4.18 (sa, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 159.0 (d, *J* = 245.6 Hz, C), 144.9 (d, *J* = 2.4 Hz, C), 127.6 (d, *J* = 9.7 Hz, CH), 110.8 (d, *J* = 2.8 Hz, CH), 106.5 (d, *J* = 20.3 Hz, C), 105.4 (d, *J* = 21.3 Hz, CH) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3390, 1622, 1470, 987, 767.

EMBR (IE), *m/z* (%): 147 (*M*⁺+2, 31), 145 (*M*⁺, 100), 118 (7), 110 (9), 83 (18).

EMAR calculado para C_6H_5ClFN : 145.0095; encontrado: 145.0103.

A.3 Preparación de 2,3-dihaloanilinas a partir de derivados de 2,3-dihalo fenoles

A.3.1 Preparación de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-2,3-dihalo fenilo 17aa–ad

A una disolución de *i*-Pr₂NH (1.85 mL, 13.2 mmol) en THF (40 mL) a 0 °C se le añade *n*-BuLi (8.25 mL de una disolución 1.6 M en hexano, 13.2 mmol). Después de 30 minutos a esta temperatura, la disolución de LDA formada se enfría a –78 °C y se añade el correspondiente *N,N*-dietilcarbamato de 3-halo fenilo²⁵² **15** (12 mmol). La disolución resultante se agita durante 30 minutos a –78 °C y

²⁵² Los *N,N*-dietilcarbamatos de 3-halo fenilo **15** se prepararon por tratamiento de los 3-halo fenoles comerciales con 1.5 equiv. de NaH a 0 °C y posterior adición de cloruro de *N,N*-dietilcarbamoilo, empleando THF como disolvente.

posteriormente se adiciona directamente el correspondiente electrófilo (hexacloroetano, tetrabromuro de carbono o yodo) (14.4 mmol). Tras 30 minutos a baja temperatura, el medio de reacción se calienta a temperatura ambiente y se hidroliza con H₂O o una disolución acuosa de Na₂S₂O₃. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 × 30 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución 1 M de HCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminan los disolventes por destilación a presión reducida (20 mm Hg). El residuo obtenido se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 10 / 1) para dar lugar a los carbamatos **17aa–dc**.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-fluoro-2-yodofenilo (**17aa**)**

Líquido marrón.

R_f = 0.17 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.25 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 162.4 (d, *J* = 245.7 Hz, C), 153.3 (d, *J* = 4.5 Hz, C), 152.6 (C), 129.8 (d, *J* = 9.3 Hz, CH), 119.0 (d, *J* = 3.2 Hz, CH), 112.3 (d, *J* = 24.0 Hz, CH), 80.03 (d, *J* = 26.8 Hz, C), 42.4 (CH₂), 42.1 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.3 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3076, 2975, 2935, 1727 (C=O), 1460, 1414, 1260, 1225, 1153, 1045, 994.

EMBR (IE), *m/z* (%): 337 (M⁺, 23), 100 (100), 72 (99).

EMAR calculado para C₁₁H₁₃FINO₂: 336.9975; encontrado: 336.9962.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-2-bromo-3-fluorofenilo (**17ab**)**

Líquido incoloro.

R_f = 0.22 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (td, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 7.03 (dt, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 3.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 159.8 (d, *J* = 247.6 Hz, C), 152.7 (C), 150.3 (d, *J* = 2.9 Hz, C), 128.3 (d, *J* = 9.2 Hz, CH), 119.6 (d, *J* = 3.3 Hz, CH), 118.1 (d, *J* = 22.3 Hz, CH), 104.9 (d, *J* = 22.3 Hz, C), 42.5 (CH₂), 42.1 (CH₂), 14.2 (CH₃), 13.3 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3083, 2977, 2935, 2725 (C=O), 1468, 1419, 1264, 1233, 1151, 1049, 998.

EMBR (IE), *m/z* (%): 289 (M⁺, 3), 100 (100), 72 (38).

EMAR calculado para C₁₁H₁₃BrFNO₂: 289.0114 encontrado: 289.0123.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-2-cloro-3-fluorofenilo (**17ac**)**

Líquido incoloro.

R_f = 0.19 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (td, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 7.06–6.95 (m, 2H), 3.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 158.8 (d, J = 249.1 Hz, C), 152.7 (C), 149.1 (d, J = 2.1 Hz, C), 127.1 (d, J = 9.1 Hz, CH), 119.5 (d, J = 3.4 Hz, CH), 115.5 (d, J = 18.9 Hz, C), 118.2 (d, J = 21.0 Hz, CH), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.3 (CH_2) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3086, 2977, 2936, 1727 (C=O), 1467, 1418, 1263, 1236, 1154, 1049, 999.

EMBR (IE), m/z (%): 210 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 2), 100 (100), 72 (47).

EMAR calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_2$: 245.0617; encontrado: 245.0625.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-cloro-2-yodofenilo (17ba)**

Sólido blanco.

P.f. = 69–71 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.33–7.22 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 153.5 (C), 152.8 (C), 139.6 (C), 129.6 (CH), 126.2 (CH), 121.3 (CH), 96.9 (C), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.5 (CH_3), 13.4 (CH_3) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3075, 2975, 2934, 1707 (C=O), 1415, 1237, 1153, 1041, 964.

EMBR (IE), m/z (%): 353 (M^+ , 0.1), 100 (100), 72 (40).

Análisis elemental calculado (%) para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClINO}_2$: C 37.37, H 3.71, N 3.96; encontrado: C 37.49, H 3.85, N 3.89.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-2-bromo-3-clorofenilo (17bb)**

Sólido blanco.

P.f. = 57–59 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 3.50 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 152.8 (C), 150.5 (C), 135.6 (C), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 122.4 (CH), 118.1 (C), 42.6 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3082, 2984, 2937, 1722 (C=O), 1419, 1245, 1158, 963.

EMBR (IE), m/z (%): 307 ($\text{M}^+ + 2$, 0.1), 305 (M^+ , 0.1), 100 (100), 72 (36).

Análisis elemental calculado (%) para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrClNO}_2$: C 43.09, H 4.27, N 4.57; encontrado: C 43.01, H 4.29, N 4.59.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-bromo-2-yodofenilo (17ca)**

Sólido blanco.

P.f. = 70–72 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 153.3 (C), 152.6 (C), 130.5 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 121.7 (CH), 99.8 (C), 42.4 (CH_2), 42.1 (CH_2), 14.4 (CH_3), 13.3 (CH_3) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3074, 2976, 2934, 1777 (C=O), 1413, 1237, 1151, 1049, 960.

EMBR (IE), m/z (%): 401 ($\text{M}^+ + 2$, 0.1), 399 (M^+ , 0.1), 100 (100), 72 (38).

Análisis elemental calculado (%) para $C_{11}H_{13}BrINO_2$: C 33.19, H 3.29, N 3.52; encontrado: C 33.25, H 3.25, N 3.48.

***N,N*-Diethylcarbamato de *O*-2,3-dibromofenilo (17cb)**

Sólido blanco.

P.f. = 51–53 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.47 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.23–7.14 (m, 2H), 3.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 152.8 (C), 150.3 (C), 130.5 (CH), 128.7 (CH), 125.8 (C), 123.0 (CH), 120.3 (C), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.4 (CH_3) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3076, 2989, 2935, 1715 (C=O), 1417, 1242, 1149.

EMBR (IE), m/z (%): 353 ($M^+ + 4$, 0.1), 351 ($M^+ + 2$, 0.1), 349 (M^+ , 0.1), 100 (100), 72 (33).

EMAR calculado para $C_{11}H_{13}BrNO_2$: 348.9313; encontrado: 348.9319.

***N,N*-Diethylcarbamato de *O*-3-bromo-2-clorofenilo (17cc)**

Sólido blanco.

P.f. = 40–42 °C.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.48 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 152.9 (C), 148.9 (C), 130.5 (CH), 128.6 (C), 127.8 (CH), 123.4 (C), 123.2 (CH), 42.6 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3078, 2978, 2934, 1716 (C=O), 1415, 1243, 1156, 960.

EMBR (IE), m/z (%): 270 ($M^+ - Cl$, 4), 100 (100), 72 (38).

Análisis elemental calculado (%) para $C_{11}H_{13}BrClNO_2$: C 43.09, H 4.27, N 4.57; encontrado: C 43.21, H 4.24, N 4.45.

***N,N*-Diethylcarbamato de *O*-2,3-diiodofenilo (17da)**

Sólido blanco.

P.f. = 76–78 °C.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 7.13–7.05 (m, 2H), 3.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 152.8 (C), 152.5 (C), 136.3 (CH), 130.4 (CH), 122.4 (CH), 108.7 (C), 106.1 (C), 42.4 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.5 (CH_3), 13.4 (CH_3) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3062, 2973, 2932, 1718 (C=O), 1415, 1233, 1215, 1152, 58, 763.

EMBR (IE), m/z (%): 445 (M^+ , 12), 100 (100), 72 (95).

Análisis elemental calculado (%) para $C_{11}H_{13}I_2NO_2$: C 29.69, H 2.94, N 3.15; encontrado: C 29.64, H 2.96, N 3.17.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-2-bromo-3-yodofenilo (17db)**

Sólido blanco.

P.f. = 53–55 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 152.9 (C), 149.3 (C), 137.0 (CH), 129.3 (CH), 124.8 (C), 123.9 (CH), 102.1 (C), 42.5 (CH₂), 42.2 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 2973, 2934, 1706 (C=O), 1405, 1263, 1238, 1151, 956, 760.

EMBR (IE), *m/z* (%): 399 (M⁺+2, 0.1), 100 (100), 72 (32).

Análisis elemental calculado (%) para C₁₁H₁₃BrINO₂: C 33.19, H 3.29, N 3.52; encontrado: C 33.24, H 3.26, N 3.50.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-2-cloro-3-yodofenilo (17dc)**

Sólido blanco.

P.f. = 50–52 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 152.9 (C), 147.8 (C), 136.9 (CH), 132.2 (C), 128.5 (CH), 124.2 (CH), 99.0 (C), 42.6 (CH₂), 42.2 (CH₂), 14.2 (CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3069, 2976, 2931, 1715 (C=O), 1410, 1240, 1149, 956, 760.

EMBR (IE), *m/z* (%): 353 (M⁺, 0.4), 100 (100), 72 (31).

Análisis elemental calculado (%) para C₁₁H₁₃ClINO₂: C 37.37, H 3.71, N 3.96; encontrado: C 37.31, H 3.66, N 3.92.

A.3.2 Estudio de la estabilidad de los carbamatos orto-litiados **16**

Método A (Válido para X = F, Cl)

A una disolución de *i*-Pr₂NH (154 μL, 1.1 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se añade *n*-BuLi (687 μL de una disolución 1.6 M en hexano, 1.1 mmol). Después de 30 minutos a esta temperatura, la disolución de LDA formada se enfría a -78 °C y se adiciona el correspondiente *N,N*-dietilcarbamato de 3-halofenilo **15a** ó **15b** (1 mmol). La disolución resultante se deja que evolucione hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se hidroliza con H₂O y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 × 15 mL). La combinación de las fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminan los disolventes por destilación a presión reducida (20 mm Hg). El residuo obtenido se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 1 / 2) para dar lugar a los compuestos **18a** y **18b**.

Método B (Válido para $X = Br, I$)

A una disolución de $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (154 μL , 1.1 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se añade $n\text{-BuLi}$ (687 μL de una disolución 1.6 M en hexano, 1.1 mmol). Después de 30 minutos a esta temperatura, la disolución de LDA formada se enfría a -78 °C y se adiciona el correspondiente N,N -dietilcarbamato de 3-halofenilo **15c** ó **15d** (1 mmol). Tras 30 minutos a -78 °C, se deja que la mezcla de reacción evolucione hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se hidroliza con H_2O y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3×15 mL). La combinación de las fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminan los disolventes por destilación a presión reducida (20 mm Hg). El residuo obtenido se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 1 / 2) para dar lugar a una mezcla de los compuestos **18c** y **20**, en el caso de partir del carbamato de bromo **15c**. Sin embargo, en el caso de emplear el carbamato de 3-yodofenilo **15d** se obtiene una mezcla de **21** y el bifenilo **22**.

N,N -Diethyl-2-fluoro-6-hidroxibenzamida (18a)

Sólido blanco.

150–152 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.14 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 15.5, 8.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 18.6, 8.4 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, DMSO-d_6): δ = 162.8 (d, J = 1.8 Hz, C), 158.8 (d, J = 241.9 Hz, C), 154.9 (d, J = 8.5 Hz, C), 130.1 (d, J = 10.3 Hz, CH), 113.6 (d, J = 21.8 Hz, C), 111.6 (d, J = 2.5 Hz, CH), 105.7 (d, J = 21.5 Hz, CH), 42.4 (CH_2), 38.5 (CH_2), 14.0 (CH_3), 12.9 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 211 (M^+ , 33), 192 (24), 176 (13), 139 (100), 83 (16), 58 (40).

EMAR calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$: 211.1009; encontrado: 211.1009.

2-Cloro- N,N -diethyl-6-hidroxibenzamida (18b)

Sólido blanco.

168–170 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.13 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 3.60–3.45 (m, 1H), 3.36–3.23 (m, 1H), 3.16–2.96 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, DMSO-d_6): δ = 164.4 (C), 154.6 (C), 130.1 (CH), 124.5 (C), 119.5 (CH), 114.3 (CH), 42.2 (CH_2), 38.4 (CH_2), 13.9 (CH_3), 12.7 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 227 (M^+ , 31), 210 (26), 192 (75), 155 (100), 99 (20), 72 (28), 58 (54).

EMAR calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$: 227.0713; encontrado: 227.0702.

2-Bromo- N,N -diethyl-6-hidroxibenzamida (18c)

Sólido blanco.

167–169 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.13 (sa, 1H), 7.12–6.99 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.62–3.49 (m, 1H), 3.31–3.21 (m, 1H), 3.13–2.98 (m, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 165.3 (C), 154.6 (C), 130.4 (CH), 126.4 (C), 122.6 (CH), 119.5 (C), 114.8 (CH), 42.2 (CH₂), 38.3 (CH₂), 13.8 (CH₃), 12.6 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 273 (*M*⁺+2, 3), 271 (*M*⁺, 3), 100 (100), 72 (41).

EMAR calculado para C₁₁H₁₄BrNO₂: 271.0208; encontrado: 271.0208.

2'-Bromo-2-carbamoyl-6'-carbamoyloxy-3-hidroxybifenilo (20)

Sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48–7.42 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.13–7.07 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 3.58–3.49 (m, 1H), 3.47–3.28 (m, 4H), 3.28–3.23 (m, 1H), 3.21–3.12 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 168.8 (C), 155.8 (C), 153.3 (C), 146.9 (C), 135.5 (C), 130.5 (CH), 130.3 (C), 129.6 (CH), 129.5 (C), 129.1 (CH), 125.6 (CH), 123.8 (C), 122.7 (CH), 119.8 (CH), 43.4 (CH₂), 42.5 (CH₂), 42.1 (CH₂), 38.4 (CH₂), 14.3 (CH₃), 13.8 (CH₃), 13.5 (CH₃), 11.9 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 464 (*M*⁺+2, 7), 462 (*M*⁺, 7), 447 (4), 445 (5), 383 (32), 100 (100), 72 (44).

2-(Diisopropilamino)-*N,N*-diethyl-6-hidroxybenzamida (21)

Sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.38 (sa, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.77–3.65 (m, 1H), 3.40–3.31 (m, 2H), 3.14–3.01 (m, 2H), 3.00–2.89 (m, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.05–0.94 (m, 15H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 167.0 (C), 154.3 (C), 149.2 (C), 127.9 (CH), 125.1 (C), 117.7 (CH), 111.3 (CH), 50.4 (2×CH), 42.0 (CH₂), 36.9 (CH₂), 23.0 (2×CH₃), 21.6 (2×CH₃), 13.6 (CH₃), 12.6 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 292 (*M*⁺, 1), 249 (29), 219 (22), 176 (100), 162 (43).

2-Carbamoyl-2'-carbamoyloxy-3-hidroxi-6'-yodobifenilo (22)

Sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.70 (sa, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.21–7.16 (m, 1H), 7.04–6.98 (m, 1H), 6.92–6.86 (m, 1H), 6.85–6.81 (m, 1H), 3.51–3.42 (m, 1H), 3.36–3.16 (m, 5H), 2.98–2.76 (m, 2H), 1.12–1.04 (m, 6H), 0.92–0.85 (m, 3H), 0.66–0.55 (m, 3H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 168.7 (C), 154.8 (C), 153.2 (C), 146.7 (C), 138.7 (C), 133.9 (C), 132.3 (CH), 131.1 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (C), 122.7 (CH), 120.7 (CH), 100.0 (C), 43.8 (CH₂), 42.5 (CH₂), 42.0 (CH₂), 38.4 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.4 (CH₃), 11.9 (CH₃) ppm.

A.3.3 *Procedimiento general para la síntesis de las 2-ariloxi-2-metilpropanamidas 24*

A una disolución del correspondiente carbamato **17** (0.5 mmol) en EtOH (5 mL) se añade NaOH (200 mg, 5 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 5–8 horas (la reacción se sigue por CG-EM). Posteriormente, se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se elimina el EtOH a presión reducida (20 mm Hg). El residuo se diluye en Et₂O y se lava con H₂O (3 × 10 mL). La fase acuosa se enfría a 0 °C y se neutraliza utilizando una disolución de HCl 1 M. La fase acuosa se extrae con Et₂O (3 × 10 mL). La fase orgánica resultante de la extracción se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Sin una posterior purificación, el bruto de reacción se disuelve en DMF seca (1.5 mL) bajo atmósfera de N₂ y se adiciona NaOH (60 mg, 1.5 mmol). Tras 1 hora a 20 °C se añade 2-bromo-2-metilpropanamida (250 mg, 1.5 mmol) y se agita 2 horas a esta temperatura (el final de la reacción se detecta mediante CG-EM). La posterior hidrólisis de la mezcla de reacción permite obtener la correspondiente 2-(2,3-dihalofenoxy)-2-metilpropanamidas **24** como un sólido recuperado mediante filtración.

2-(3-Fluoro-2-yodofenoxy)-2-metilpropanamida (24aa)

Sólido blanco.

P.f. = 100–102 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (td, *J* = 8.2, 6.6 Hz, 1H), 6.85 (sa, 1H), 6.84–6.76 (m, 2H), 5.84 (sa, 1H), 1.65 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 177.0 (C), 163.0 (d, *J* = 245.8 Hz, C), 156.1 (d, *J* = 4.9 Hz, C), 129.9 (d, *J* = 9.6 Hz, CH), 114.8 (d, *J* = 3.0 Hz, CH), 110.4 (d, *J* = 24.1 Hz, CH), 83.8 (C), 80.3 (d, *J* = 25.7 Hz, C), 25.0 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3451, 3416, 1673 (C=O), 1458, 1237, 1152, 600.

EMBR (IE), m/z (%): 323 (M⁺, 1), 279 (41), 238 (81), 196 (60), 152 (19), 112 (19), 86 (100).

Análisis elemental calculado (%) para C₁₀H₁₁FINO₂: C, 37.17; H, 3.43; N, 4.34; encontrado: C, 37.44; H, 3.55; N, 4.43.

2-(2-Bromo-3-fluorofenoxy)-2-metilpropanamida (24ab)

Sólido blanco.

P.f. = 91–93 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (td, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 6.98 (sa, 1H), 6.91–6.82 (m, 2H), 6.48 (sa, 1H), 1.60 (s, 6H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 177.4 (C), 160.2 (d, J = 247.7 Hz, C), 153.4 (d, J = 3.0 Hz, C), 128.2 (d, J = 9.5 Hz, CH), 116.4 (d, J = 3.2 Hz, CH), 111.2 (d, J = 22.4 Hz, CH), 104.9 (d, J = 21.2 Hz, C), 83.9 (C), 24.8 ($2\times\text{CH}_3$) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3428, 3212, 1683 (C=O), 1463, 1018, 794, 596.

EMBR (IE), m/z (%): 277 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 275 (M^+ , 1), 233 (27), 231 (28), 196 (52), 192 (39), 190 (39), 86 (100).

EMAR calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrFNO}_2$: 274.9957; encontrado: 274.9953.

2-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-metilpropanamida (24ac)

Sólido blanco.

P.f. = 92–94 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.13 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 6.98 (sa, 1H), 6.92–6.84 (m, 2H), 6.73 (sa, 1H), 1.56 (s, 6H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 177.5 (C), 159.2 (d, J = 249.2 Hz, C), 152.2 (d, J = 2.2 Hz, C), 127.1 (d, J = 9.4 Hz, CH), 117.0 (d, J = 3.2 Hz, CH), 115.3 (d, J = 18.1 Hz, C), 111.4 (d, J = 21.2 Hz, CH), 83.9 (C), 24.7 ($2\times\text{CH}_3$) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3425, 3214, 1684 (C=O), 1465, 1452, 1140, 1020, 795, 605.

EMBR (IE), m/z (%): 231 (M^+ , 1), 196 (20), 187 (49), 146 (53), 86 (100), 58 (29).

EMAR calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_2$: 231.0462; encontrado: 231.0469.

2-(3-Cloro-2-yodofenoxi)-2-metilpropanamida (24ba)

Sólido blanco.

P.f. = 101–103 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.26–7.16 (m, 2H), 6.89–6.82 (m, 2H), 5.71 (sa, 1H), 1.65 (s, 6H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 177.1 (C), 156.2 (C), 140.1 (C), 129.5 (CH), 124.1 (CH), 116.8 (CH), 97.3 (C), 83.9 (C), 25.1 ($2\times\text{CH}_3$) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3453, 3418, 1673 (C=O), 1563, 1439, 1151, 1134, 980, 958, 771, 576.

EMBR (IE), m/z (%): 339 (M^+ , 1), 295 (12), 254 (42), 212 (44), 128 (17), 86 (100), 58 (24).

EMAR calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClINO}_2$: 338.9523; encontrado: 338.9524.

2-(2-Bromo-3-clorofenoxi)-2-metilpropanamida (24bb)

Sólido blanco.

P.f. = 84–86 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.26–7.13 (m, 2H), 7.01–6.94 (m, 2H), 6.11 (sa, 1H), 1.61 (s, 6H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 177.2 (C), 153.4 (C), 136.1 (C), 128.1 (CH), 125.1 (CH), 118.9 (CH), 118.1 (C), 84.0 (C), 24.9 ($2\times\text{CH}_3$) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3467, 3156, 1698 (C=O), 1570, 1445, 1260, 1149, 963, 544.

EMBR (IE), m/z (%): 291 (M^+ , 1), 249 (12), 214 (10), 212 (33), 168 (11), 86 (100), 58 (26).

EMAR calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrClNO}_2$: 290.9662; encontrado: 290.9650.

2-(2,3-Diclorofenoxi)-2-metilpropanamida (24bc)

Sólido blanco.

P.f. = 100–102 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.26–7.09 (m, 2H), 7.05–6.89 (m, 2H), 6.21 (sa, 1H), 1.58 (s, 6H) ppm.¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 177.3 (C), 152.1 (C), 134.1 (C), 127.2 (CH), 126.7 (C), 125.3 (CH), 119.8 (CH), 84.1 (C), 24.8 (2×CH₃) ppm.IR (KBr, cm⁻¹): 3474, 3155, 1699 (C=O), 1450, 1264, 1145, 783, 550.EMBR (IE), m/z (%): 249 (M⁺+2, 1), 247 (M⁺, 1), 212 (23), 203 (30), 162 (50), 126 (14), 86 (100), 58 (25).Análisis elemental calculado (%) para C₁₀H₁₁Cl₂NO₂: C, 48.41; H, 4.47; N, 5.65; encontrado: C, 47.91; H, 4.34; N, 5.84. **2-(3-Bromo-2-yodofenoxi)-2-metilpropanamida (24ca)**

Sólido blanco.

P.f. = 114–116 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.83 (sa, 1H), 5.82 (sa, 1H), 1.64 (s, 6H) ppm.¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 177.3 (C), 156.2 (C), 131.2 (C), 129.8 (CH), 127.4 (CH), 117.2 (CH), 100.3 (C), 83.9 (C), 25.0 (2×CH₃) ppm.IR (KBr, cm⁻¹): 3461, 3146, 1674 (C=O), 1434, 1146, 966, 911, 575.EMBR (IE), m/z (%): 339 (M⁺-CONH₂, 6), 300 (25), 298 (25), 258 (25), 256 (26), 207 (14), 86 (100), 58 (27).EMAR calculado para C₁₀H₁₁BrINO₂: 382.9018; encontrado: 382.9005. **2-(2,3-Dibromofenoxi)-2-metilpropanamida (24cb)**

Sólido blanco.

P.f. = 111–113 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14–6.94 (m, 3H), 6.42 (sa, 1H), 1.60 (s, 6H) ppm.¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 177.3 (C), 153.2 (C), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 126.3 (C), 120.3 (C), 119.5 (CH), 84.0 (C), 24.9 (2×CH₃) ppm.IR (KBr, cm⁻¹): 3467, 3147, 1698 (C=O), 1440, 1260, 1147, 953, 779, 548.EMBR (IE), m/z (%): 293 (M⁺-CONH₂+2, 11), 291 (M⁺-CONH₂, 5), 252 (26), 86 (100), 58 (22).EMAR calculado para C₁₀H₁₁Br₂NO₂: 334.9157; encontrado: 334.9150. **2-(3-Bromo-2-clorofenoxi)-2-metilpropanamida (24cc)**

Sólido blanco.

P.f. = 117–119 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 (dd, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 7.23–7.04 (m, 2H), 6.94 (sa, 1H), 5.67 (sa, 1H), 1.59 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 177.2 (C), 151.9 (C), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 124.0 (CH), 120.4 (CH), 84.1 (C), 24.8 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3471, 3153, 1699 (C=O), 1446, 1263, 1149, 953, 912, 548.

EMBR (IE), *m/z* (%): 293 (M⁺+2, 1), 291 (M⁺, 1), 258 (11), 249 (19), 247 (14), 208 (33), 206 (24), 86 (100), 58 (23).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁ClBrNO₂: 290.9662; encontrado: 290.9667.

2-(2,3-Diyodofenoxi)-2-metilpropanamida (24da)

Sólido blanco.

P.f. = 131–133 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.01 (t ap, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.84 (sa, 1H), 6.29 (sa, 1H), 1.63 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 177.2 (C), 155.5 (C), 134.1 (CH), 130.3 (CH), 117.7 (CH), 109.5 (C), 106.4 (C), 83.9 (C), 25.1 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3465, 3263, 1682 (C=O), 1429, 1141, 953, 564.

EMBR (IE), *m/z* (%): 431 (M⁺, 1), 387 (16), 346 (88), 304 (100), 260 (10), 218 (11), 86 (59), 58 (18).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁I₂NO₂: 430.8879; encontrado: 430.8891.

2-(2-Bromo-3-yodofenoxi)-2-metilpropanamida (24db)

Sólido blanco.

P.f. = 134–136 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.98–6.92 (m, 2H), 6.27 (sa, 1H), 1.59 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 177.4 (C), 152.4 (C), 134.9 (CH), 129.2 (CH), 124.8 (C), 120.3 (CH), 102.8 (C), 84.2 (C), 24.9 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3444, 3184, 1680 (C=O), 1566, 1437, 1154, 966, 764, 584.

EMBR (IE), *m/z* (%): 385 (M⁺+2, 1), 383 (M⁺, 1), 341 (17), 339 (18), 304 (100), 300 (50), 298 (53), 86 (96).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁BrINO₂: 382.9018; encontrado: 382.9001.

2-(2-Cloro-3-yodofenoxi)-2-metilpropanamida (24dc)

Sólido blanco.

P.f. = 130–132 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (sa, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.24 (sa, 1H), 1.57 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 177.3 (C), 151.0 (C), 134.9 (CH), 132.2 (C), 128.4 (CH), 121.4 (CH), 99.6 (C), 84.1 (C), 24.9 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3454, 3175, 1680 (C=O), 1568, 1442, 1155, 968, 765, 586.

EMBR (IE), *m/z* (%): 339 (M⁺, 1), 304 (38), 295 (25), 256 (19), 254 (59), 86 (100).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁ClINO₂: 338.9523; encontrado: 338.9524.

A.3.4 Síntesis de las *N*-(2,3-dihalofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamidas **25**

A una disolución del correspondiente carbamato **17** (2 mmol) en EtOH (20 mL) se añade NaOH (800 mg, 20 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 5–8 horas (la reacción se sigue por CG-EM). Posteriormente, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se elimina el EtOH a presión reducida (20 mm Hg). El residuo se diluye en Et₂O y se lava con H₂O (3 × 15 mL). La fase acuosa se enfría a 0 °C y se neutraliza utilizando una disolución de HCl 1 M. La fase acuosa se extrae con Et₂O (3 × 20 mL). La fase orgánica resultante de esta extracción se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. Sin una posterior purificación, el bruto de reacción se disuelve en DMF seca (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se adiciona NaOH (240 mg, 6 mmol). La disolución resultante se mantiene 1 hora a 20 °C seguida de la adición de 2-bromo-2-metilpropanamida (990 mg, 6 mmol). Una vez completada la alquilación del correspondiente fenol (monitorizada por CG-EM), se adiciona NaOH (720 mg, 18 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 2 horas. La posterior hidrólisis permite obtener la correspondiente anilida **25** como un sólido recuperado mediante filtración.

***N*-(3-Fluoro-2-iodofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (25aa)**

Sólido blanco.

P.f. = 95–97 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.31 (sa, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35–7.26 (m, 1H), 6.83 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 1.58 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 175.0 (C), 161.8 (d, *J* = 243.7 Hz, C), 139.8 (d, *J* = 3.5 Hz, C), 130.5 (d, *J* = 9.0 Hz, CH), 116.5 (d, *J* = 2.9 Hz, CH), 111.2 (d, *J* = 23.8 Hz, CH), 78.1 (d, *J* = 27.9 Hz, C), 74.7 (C), 28.1 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3420, 3368, 3289, 1661 (C=O), 1462, 1416, 776.

EMBR (IE), *m/z* (%): 323 (M⁺, 27), 265 (33), 237 (100), 138 (19), 59 (81).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁FINO₂: 322.9819; encontrado: 322.9812.

***N*-(2-Bromo-3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (25ab)**

Sólido blanco.

P.f. = 102–104 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.47 (sa, 1H), 8.20 (dt, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 8.3, 6.2 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 1.56 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 175.1 (C), 159.2 (d, *J* = 245.9 Hz, C), 137.2 (d, *J* = 2.2 Hz, C), 129.0 (d, *J* = 8.8 Hz, CH), 116.3 (d, *J* = 3.2 Hz, CH), 111.6 (d, *J* = 22.0 Hz, CH), 101.3 (d, *J* = 23.2 Hz, C), 74.7 (C), 28.0 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3326, 3310, 1665 (C=O), 1601, 1469, 1422, 1252, 777.

EMBR (IE), *m/z* (%): 277 (M⁺+2, 12), 275 (M⁺, 13), 219 (15), 217 (15), 191 (61), 189 (73), 59 (100).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁BrFNO₂: 274.9957; encontrado: 274.9958.

N-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (25ac)

Sólido blanco.

P.f. = 106–108 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.44 (sa, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27–7.16 (m, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 1.56 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 174.9 (C), 158.2 (d, *J* = 247.4 Hz, C), 136.0 (d, *J* = 1.2 Hz, C), 128.0 (d, *J* = 8.7 Hz, CH), 116.0 (d, *J* = 3.4 Hz, CH), 111.5 (d, *J* = 20.7 Hz, CH), 111.0 (d, *J* = 20.0 Hz, C), 74.7 (C), 28.0 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3418, 3340, 1677 (C=O), 1522, 1472, 1253, 1132, 782.

EMBR (IE), *m/z* (%): 233 (M⁺+2, 7), 231 (M⁺, 21), 173 (25), 147 (28), 145 (97), 59 (100).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁ClFNO₂: 231.0462; encontrado: 231.0462.

N-(3-Cloro-2-yodofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (25ba)

Sólido blanco.

P.f. = 113–115 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.33 (sa, 1H), 8.21 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.31–7.21 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 1.58 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 175.0 (C), 140.4 (C), 139.1 (C), 129.8 (CH), 125.1 (CH), 118.9 (CH), 95.1 (C), 74.7 (C), 28.0 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3398, 3291, 1662 (C=O), 1575, 1539, 1444, 1396, 1126, 776.

EMBR (IE), *m/z* (%): 341 (M⁺+2, 3), 339 (M⁺, 8), 281 (10), 253 (62), 194 (15), 154 (24), 59 (100).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁ClINO₂: 338.9523; encontrado: 338.9514.

N-(2-Bromo-3-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (25bb)

Sólido blanco.

P.f. = 107–109 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.48 (sa, 1H), 8.34 (dd, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.28–7.19 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 1.57 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 174.7 (C), 137.5 (C), 134.9 (C), 128.7 (CH), 125.5 (CH), 119.1 (CH), 114.4 (C), 74.8 (C), 28.1 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3390, 3315, 1663 (C=O), 1582, 1543, 1450, 1404, 777.

EMBR (IE), *m/z* (%): 293 (M⁺+2, 5), 291 (M⁺, 4), 235 (5), 233 (5), 207 (35), 205 (27), 154 (14), 59 (100).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁BrClNO₂: 290.9662; encontrado: 290.9661.

***N*-(2,3-Diclorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (25bc)**

Sólido blanco.

P.f. = 109–111 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.50 (sa, 1H), 8.37–8.29 (m, 1H), 7.22–7.15 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 1.55 (s, 6H) ppm.¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 175.1 (C), 136.0 (C), 132.8 (C), 127.8 (CH), 125.4 (CH), 122.0 (C), 118.9 (CH), 74.6 (C), 27.9 (2×CH₃) ppm.IR (KBr, cm⁻¹): 3422, 3337, 1671 (C=O), 1509, 1407, 1124, 778, 701.EMBR (IE), m/z (%): 251 (M⁺+4, 2), 249 (M⁺+2, 12), 247 (M⁺, 21), 189 (20), 163 (56), 161 (89), 59 (100).Análisis elemental calculado (%) para C₁₀H₁₁Cl₂NO₂: C, 48.41; H, 4.47; N, 5.65; encontrado: C, 48.49; H, 4.47; N, 5.76. ***N*-(3-Bromo-2-yodofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (25ca)**

Sólido blanco.

P.f. = 118–120 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.33 (sa, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.57 (s, 6H) ppm.¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 174.9 (C), 140.5 (C), 130.4 (C), 130.1 (CH), 128.5 (CH), 119.4 (CH), 98.2 (C), 74.7 (C), 28.0 (2×CH₃) ppm.IR (KBr, cm⁻¹): 3387, 3285, 1652 (C=O), 1651, 1525, 1392, 776, 693.EMBR (IE), m/z (%): 385 (M⁺+2, 3), 383 (M⁺, 3), 299 (24), 297 (25), 240 (10), 238 (10), 200 (15), 59 (100).EMAR calculado para C₁₀H₁₁BrINO₂: 382.9018; encontrado: 382.9012. ***N*-(2,3-Dibromofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (25cb)**

Sólido blanco.

P.f. = 119–121 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.51 (sa, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.01 (sa, 1H), 1.55 (s, 6H) ppm.¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 175.1 (C), 137.4 (C), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 125.2 (C), 119.7 (CH), 116.6 (C), 74.6 (C), 28.0 (2×CH₃) ppm.IR (KBr, cm⁻¹): 3444, 3224, 1668 (C=O), 1575, 1567, 1515, 780.EMBR (IE), m/z (%): 339 (M⁺+4, 2), 337 (M⁺+2, 5), 335 (M⁺, 2), 279 (6), 253 (19), 251 (38), 249 (19), 58 (100).EMAR calculado para C₁₀H₁₁Br₂NO₂: 334.9157; encontrado: 334.9165. ***N*-(3-Bromo-2-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (25cc)**

Sólido blanco.

P.f. = 114–116 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.51 (sa, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.2, 1H), 3.22 (s, 1H), 1.55 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 175.2 (C), 135.9 (C), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 123.8 (C), 122.7 (C), 119.6 (CH), 74.5 (C), 27.9 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3343, 3323, 1664 (C=O), 1526, 1406, 1132, 777, 569.

EMBR (IE), *m/z* (%): 295 (M⁺+4, 2), 293 (M⁺+2, 10), 291 (M⁺, 9), 209 (14), 207 (60), 205 (46), 59 (100).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁ClBrNO₂: 290.9662; encontrado: 290.9672.

***N*-(2,3-Diyodofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (25da)**

Sólido blanco.

P.f. = 144–146 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.28 (sa, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (t ap, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.53 (sa, 1H), 1.57 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 175.1 (C), 140.0 (C), 135.4 (CH), 130.4 (CH), 120.2 (CH), 108.8 (C), 104.5 (C), 74.5 (C), 28.0 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3318, 1651 (C=O), 1568, 1523, 1386, 773.

EMBR (IE), *m/z* (%): 431 (M⁺, 21), 372 (8), 345 (85), 286 (62), 246 (44), 218 (14), 91 (15), 59 (100).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁I₂NO₂: 430.8879; encontrado: 430.8873.

***N*-(2-Bromo-3-yodofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (25db)**

Sólido blanco.

P.f. = 110–112 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.47 (sa, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.01 (sa, 1H), 1.54 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 175.1 (C), 136.7 (C), 135.5 (CH), 129.5 (CH), 121.1 (C), 120.6 (CH), 101.5 (C), 74.5 (C), 27.9 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3334, 1661 (C=O), 1578, 1529, 1392, 774.

EMBR (IE), *m/z* (%): 385 (M⁺+2, 11), 383 (M⁺, 11), 304 (40), 299 (55), 297 (46), 246 (34), 207 (77), 59 (100).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁BrINO₂: 382.9018; encontrado: 382.9001.

***N*-(2-Cloro-3-yodofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (25dc)**

Sólido blanco.

P.f. = 101–103 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.40 (sa, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 1.48 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 175.1 (C), 135.2 (CH), 135.1 (C), 128.8 (CH), 127.5 (C), 120.6 (CH), 98.2 (C), 74.6 (C), 27.9 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3343, 3325, 1662 (C=O), 1568, 1528, 1397, 776.

EMBR (IE), *m/z* (%): 341 (M⁺+2, 10), 339 (M⁺, 30), 304 (41), 281 (31), 255 (31), 253 (99), 246 (36), 59 (100).

EMAR calculado para C₁₀H₁₁ClINO₂: 338.9523; encontrado: 338.9522.

A.3.5 Síntesis de los 3-halo-2-yodoanisoles **26**

A. Se adiciona *t*-BuLi (29.33 mL de una disolución 1.5 M en pentano, 44 mmol) sobre una disolución de ZnCl_2 (2.99 g, 22 mmol) en 30 mL de THF a -78°C . La disolución resultante (A) se agita a 20°C durante 30 minutos.

B. Por otro lado, a una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2.82 g, 20 mmol) en THF (30 mL) a -78°C se le añade *n*-BuLi (12.5 mL de una disolución 1.6 M en hexano) y se deja que evolucione a 20°C durante 30 minutos. La mezcla preparada en el paso A se adiciona sobre esta última a -78°C y se agita durante 30 minutos a 0°C . Así se genera la disolución de *t*-Bu₂Zn(TMP)Li (B).

Una vez preparado el organozincato (B), se adiciona el correspondiente 3-haloanisol **26** (10 mmol) a -78°C y se permite que la mezcla alcance la temperatura de -45°C (X = Cl) o de -30°C (X = Br). La agitación se mantiene a esa temperatura durante 12 horas, tras las cuales se adiciona yodo (17.78 g, 70 mmol). Después, se deja alcanzar temperatura ambiente lentamente y se continúa la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se hidroliza con una disolución al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrae con Et_2O (3×30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y los disolventes se evaporan a presión reducida (20 mm Hg). El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna (hexano / AcOEt). De esta forma se aíslan los 3-halo-2-yodoanisoles **26**.

1-Cloro-3-metoxi-2-yodobenceno (26a)

Sólido blanco.

P.f. = $52\text{--}54^\circ\text{C}$ (lit.²⁵³ = 53.5°C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.1, 1.3, 0.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 159.9 (C), 139.8 (C), 129.9 (CH), 121.9 (CH), 108.5 (CH), 91.3 (C), 56.9 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 1568, 1456, 1429, 1258, 1044, 1016, 768

EMBR (IE), m/z (%): 270 ($\text{M}^+ + 2$, 31), 268 (M^+ , 100), 253 (23), 225 (12), 126 (24), 111 (11).

EMAR calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClIO}$: 267.9152; encontrado: 267.9166.

1-Bromo-3-metoxi-2-yodobenceno (26b)

Sólido blanco.

P.f. = $63\text{--}65^\circ\text{C}$ (lit.⁴¹ = $62.5\text{--}64^\circ\text{C}$).

²⁵³ H. H. Hodgson, A. Kershaw, *J. Chem. Soc.* **1929**, 2917.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 160.1 (C), 131.2 (C), 130.2 (CH), 125.2 (CH), 108.9 (CH), 94.4 (C), 57.0 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 1567, 1455, 1424, 1260, 1038, 1008, 823, 761.

EMBR (IE), *m/z* (%): 314 (M⁺+2, 100), 312 (M⁺, 100), 299 (21), 297 (20), 172 (42), 170 (40).

EMAR calculado para C₇H₆BrIO: 311.8647; encontrado: 311.8635.

A.3.6 Síntesis de las *N*-(2,3-dihalofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamidas **25ba,ca** a partir de **26**

A una disolución del correspondiente 3-halo-2-yodoanisol **26** (4 mmol) en CH₂Cl₂ a -78 °C se añade muy lentamente una disolución 1 M BBr₃ en CH₂Cl₂ (20 mL, 20 mmol). Se permite que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se mantiene la agitación a esa temperatura durante toda la noche. A continuación, se añade NaHCO₃ (1.68 g, 20 mmol). Se enfría la mezcla resultante a 0 °C y se adiciona lentamente MeOH (70 mL). Después de 30 minutos a 0 °C, se deja que la mezcla alcance 20 °C. Tras 1 hora de agitación, se hidroliza con H₂O y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Sin más purificación, el correspondiente dihalofenol **23** se disuelve en DMF anhidra (6 mL) bajo atmósfera de N₂ y se añade NaOH (480 mg, 12 mmol). Después de 1 hora a 20 °C se adiciona 2-bromo-2-metilpropanamida (1.99 g, 12 mmol) y la reacción se agita a esta temperatura durante 2 horas. Una vez que se ha completado la alquilación de **23** (monitorizada por CG-EM), se añade NaOH (1.44 g, 36 mmol) y la reacción se calienta a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se hidroliza con H₂O y la correspondiente propanamida **25ba** ó **25ca** se recupera como un sólido tras filtración. Los datos físicos y espectroscópicos de **25ba,ca** han sido detallados anteriormente.

A.3.7 Obtención de las 2,3-dihaloanilinas **6** a partir de las anilidas **25**

Una disolución de la correspondiente anilida **25** (1 mmol) en HCl (6 M) / EtOH (1 / 1) (20 mL) se calienta a reflujo durante 5–6 horas (la reacción se monitoriza por CG-EM). Después, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se elimina el EtOH a presión reducida (20 mm Hg). El residuo se diluye en AcOEt y se lava con H₂O. La fase acuosa se enfría a 0 °C y se neutraliza cuidadosamente con una disolución de NaOH (1 M). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 × 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (hexano / AcOEt, 6 / 1) para dar la correspondiente anilina **6**. Los datos físicos y espectroscópicos de **6ab** y **6ac** han sido detallados anteriormente.

2-Bromo-3-cloroanilina (6bb)⁸²

Sólido blanco.

P.f. = 41–43 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.26 (sa, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 146.1 (C), 135.1 (C), 128.4 (CH), 119.5 (CH), 113.5 (CH), 109.3 (C) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3473, 3381, 1610, 1462, 1018, 769.

EMBR (IE), *m/z* (%): 209 (M⁺+4, 23), 207 (M⁺+2, 100), 205 (M⁺, 77), 126 (16), 90 (30), 63 (12).

EMAR calculado para C_6H_5ClBrN : 204.9294; encontrado: 204.9293.

2,3-Dicloroanilina (6bc)

Sólido blanco.

P.f. = 26–28 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.20 (sa, 2H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 144.6 (C), 132.9 (C), 127.6 (CH), 119.4 (CH), 117.3 (C), 113.7 (CH) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3479, 3390, 1615, 1464, 905, 768.

EMBR (IE), m/z (%): 165 ($M^+ + 4$, 9), 163 ($M^+ + 2$, 61), 161 (M^+ , 100), 126 (9), 90 (17), 63 (9).

EMAR calculado para $C_6H_5Cl_2N$: 160.9799; encontrado: 160.9792.

2,3-Dibromoanilina (6cb)

Sólido blanco.

P.f. = 41–43 °C (lit.²⁵⁴ = 45–46 °C).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.01 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.28 (sa, 2H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 146.1 (C), 128.9 (CH), 125.7 (C), 122.9 (CH), 114.1 (CH), 111.5 (C) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3382, 1611, 1455, 1287, 1014, 768, 695.

EMBR (IE), m/z (%): 253 ($M^+ + 4$, 48), 251 ($M^+ + 2$, 100), 249 (M^+ , 53), 172 (12), 170 (12), 90 (43).

EMAR calculado para $C_6H_5Br_2N$: 248.8789; encontrado: 248.8777.

3-Bromo-2-cloroanilina (6cc)

Sólido blanco.

P.f. = 31–33 °C.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.99 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.16 (sa, 2H) ppm.

^{13}C RMN (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 144.6 (C), 128.1 (CH), 123.2 (C), 122.8 (CH), 119.2 (C), 114.4 (CH) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3480, 3388, 1615, 1462, 1435, 767.

EMBR (IE), m/z (%): 209 ($M^+ + 4$, 22), 207 ($M^+ + 2$, 100), 205 (M^+ , 71), 126 (13), 90 (29), 63 (12).

EMAR calculado para C_6H_5ClBrN : 204.9294; encontrado: 204.9286.

²⁵⁴ R. P. Hanzlik, P. E. Weller, J. Desai, J. Zheng, L. R. Hall, D. E. Slaughter, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2736.

B Síntesis de indoles sustituidos

B.1 Reacción de Sonogashira de las anilidas 25

B.1.1 Procedimiento general para la síntesis de las 2-alkinil-3-haloanilidas 27

Una mezcla formada por la correspondiente *N*-(3-halo-2-yodofenil) propanamida **25ba** ó **25ca** (1 mmol), alquino (1.5 mmol cuando X = Cl, ó 1.2 mmol cuando X = Br), PdCl₂(PPh₃)₂ (21 mg, 3 mol%), CuI (9 mg, 5 mol%) y Et₂NH (156 µL, 1.5 mmol) en DMF anhidra (4 mL) se agita bajo N₂ a 40, 50 ó 80 °C durante el tiempo necesario para la desaparición de la anilida de partida, monitorizado por CG-EM (2–6 horas). Una vez que la mezcla de reacción alcanza temperatura ambiente se añaden CH₂Cl₂ (20 mL) y 0.5 M HCl (20 mL). La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). La fase orgánica se lava con H₂O (2 × 40 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt, 5 / 1) permitiendo obtener las alquínil anilidas **27ba–cg**.

***N*-[3-Chloro-2-(feniletinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (27ba)**

Sólido blanco.

P.f. = 139–141 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.83 (sa, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.65–7.57 (m, 2H), 7.40–7.34 (m, 3H), 7.24 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 2.35 (sa, 1H), 1.58 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 174.7 (C), 140.2 (C), 135.7 (C), 131.8 (2×CH), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (2×CH), 124.2 (CH), 122.4 (C), 116.8 (CH), 112.9 (C), 101.7 (C), 81.6 (C), 74.8 (C), 28.1 (2×CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3365, 3321, 1665, 1571, 1534, 1452, 759, 692.

EMBR (IE), *m/z* (%): 315 (M⁺+2, 17), 313 (M⁺, 51), 254 (54), 229 (33), 227 (100), 190 (27), 59 (41).

EMAR calculado para C₁₈H₁₆ClNO₂: 313.0870; encontrado: 313.0857.

***N*-[3-Chloro-2-(1-hexinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (27bb)**

Sólido marrón.

P.f. = 66–68 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.65 (sa, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24–7.07 (m, 2H), 2.55 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.45 (sa, 1H), 1.70–1.46 (m, 4H), 1.56 (s, 6H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 174.8 (C), 140.2 (C), 135.6 (C), 129.0 (CH), 124.1 (CH), 116.7 (CH), 113.5 (C), 103.7 (C), 74.5 (C), 73.1 (C), 30.7 (CH₂), 28.1 (2×CH₃), 22.1 (CH₂), 19.6 (CH₂), 13.7 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3419, 3322, 1670, 1572, 1516, 1450, 981.

EMBR (IE), *m/z* (%): 295 (M⁺+2, 17), 293 (M⁺, 51), 207 (48), 193 (41), 178 (64), 164 (88), 59 (100).

EMAR calculado para C₁₆H₂₀ClNO₂: 293.1183; encontrado: 293.1184.

***N*-[3-Cloro-2-(1-heptinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (27bc)**

Sólido marrón.

P.f. = 76–78 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.77 (sa, 1H), 8.32 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.15–7.05 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.68–1.56 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.47–1.21 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 175.3 (C), 140.0 (C), 135.6 (C), 128.8 (CH), 124.0 (CH), 116.6 (CH), 113.6 (C), 103.8 (C), 74.2 (C), 73.0 (C), 31.1 (CH₂), 28.2 (CH₂), 27.9 (2×CH₃), 22.2 (CH₂), 19.7 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3311, 2953, 1662, 1569, 1520, 1453, 1139, 790, 731.

EMBR (IE), *m/z* (%): 309 (M⁺+2, 7), 307 (M⁺, 21), 206 (20), 180 (35), 164 (44), 59 (100).

EMAR calculado para C₁₇H₂₂ClNO₂: 307.1339; encontrado: 307.1342.

***N*-[3-Cloro-2-(1-ciclohexeniletinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (27bd)**

Sólido blanco.

P.f. = 145–147 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.67 (sa, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.36–6.30 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.30–2.22 (m, 2H), 2.18–2.10 (m, 2H), 1.72–1.57 (m, 4H), 1.55 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 174.9 (C), 139.7 (C), 137.0 (CH), 135.4 (C), 129.2 (CH), 124.1 (CH), 120.3 (C), 116.6 (CH), 113.4 (C), 103.8 (C), 79.0 (C), 74.5 (C), 29.0 (CH₂), 28.0 (2×CH₃), 26.0 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.5 (CH₂) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3372, 3320, 1652, 1572, 1532, 1450, 1435, 1197, 1184, 778, 725.

EMBR (IE), *m/z* (%): 319 (M⁺+2, 23), 317 (M⁺, 72), 281 (25), 231 (57), 207 (100), 180 (26), 59 (55).

EMAR calculado para C₁₈H₂₀ClNO₂: 317.1183; encontrado: 317.1190.

***N*-[3-Cloro-2-(trimetilsililetinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (27be)**

Sólido marrón.

P.f. = 144–146 °C.

Condiciones: Llevada a cabo a 40 °C debido a la volatilidad del trimetilsililacetileno.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.66 (sa, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 2.60 (sa, 1H), 1.55 (s, 6H), 0.29 (d, *J* = 0.9 Hz, 9H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 175.0 (C), 140.8 (C), 135.8 (C), 130.0 (CH), 124.1 (CH), 116.8 (CH), 112.8 (C), 108.1 (C), 96.6 (C), 74.5 (C), 28.1 ($2\times\text{CH}_3$), 0.0 ($3\times\text{CH}_3$) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 311 ($\text{M}^+ + 2$, 10), 309 (M^+ , 29), 236 (100), 208 (39).

EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{Si}$: 309.0952; encontrado: 309.0951.

***N*-[3-Chloro-2-(triisopropilsililetinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (27bf)**

Sólido blanco.

P.f. = 128–130 °C.

Condiciones: Llevada a cabo a 40 °C debido a la volatilidad del triisopropilsililacetileno.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.62 (sa, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.18–1.12 (m, 21H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 175.0 (C), 140.6 (C), 136.6 (C), 129.8 (CH), 124.2 (CH), 116.9 (CH), 113.1 (C), 104.9 (C), 98.5 (C), 74.4 (C), 28.1 ($3\times\text{CH}$), 18.8 ($2\times\text{CH}_3$), 11.3 ($6\times\text{CH}_3$) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 393 (M^+ , 4), 352 (37), 350 (100), 332 (19), 290 (7), 192 (17), 103 (40).

EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{ClNO}_2\text{Si}$: 393.1891; encontrado: 393.1891.

***N*-[3-Bromo-2-(feniletinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (27ca)**

Sólido blanco.

P.f. = 131–133 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.86 (sa, 1H), 8.44 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.63–7.58 (m, 2H), 7.38–7.29 (m, 4H), 7.13 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 1.55 (s, 6H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 175.0 (C), 140.1 (C), 131.7 ($2\times\text{CH}$), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 128.6 ($2\times\text{CH}$), 127.3 (CH), 125.0 (C), 122.3 (C), 117.3 (CH), 115.0 (C), 101.1 (C), 83.4 (C), 74.7 (C), 28.0 ($2\times\text{CH}_3$) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3372, 3312, 1661, 1566, 1532, 1446, 1200, 1131, 752, 726, 689.

EMBR (IE), m/z (%): 359 ($\text{M}^+ + 2$, 62), 357 (M^+ , 62), 300 (60), 298 (58), 273 (100), 271 (100), 165 (53), 59 (83).

EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$: 357.0364; encontrado: 357.0368.

***N*-[3-Bromo-2-(1-hexinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (27cb)**

Sólido marrón.

P.f. = 70–72 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.76 (sa, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.64–1.43 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 175.3 (C), 140.1 (C), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 125.0 (C), 117.1 (CH), 115.6 (C), 103.1 (C), 74.8 (C), 74.2 (C), 30.5 (CH_2), 27.9 ($2\times\text{CH}_3$), 22.1 (CH_2), 19.5 (CH_2), 13.7 (CH_3) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3419, 3319, 1673, 1567, 1520, 1427, 980, 729.

EMBR (IE), m/z (%): 339 ($\text{M}^+ + 2$, 37), 337 (M^+ , 36), 253 (29), 251 (30), 226 (50), 210 (51), 129 (26), 59 (100).

EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$: 337.0677; encontrado: 337.0676.

***N*-[3-Bromo-2-(1-heptinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (27cc)**

Sólido blanco.

P.f. = 79–81 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.78 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.68–1.57 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.49–1.24 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 175.4 (C), 140.1 (C), 129.1 (CH), 127.1 (CH), 125.0 (C), 117.1 (CH), 115.6 (C), 103.2 (C), 74.8 (C), 74.2 (C), 31.1 (CH₂), 28.2 (CH₂), 27.8 (2×CH₃), 22.2 (CH₂), 19.7 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3295, 2930, 1661, 1564, 1520, 1449, 1130, 981, 788, 730.

EMBR (IE), *m/z* (%): 353 (M⁺+2, 15), 351 (M⁺, 15), 226 (28), 210 (30), 157 (21), 59 (100).

EMAR calculado para C₁₇H₂₂BrNO₂: 351.0834; encontrado: 351.0822.

***N*-[3-Bromo-2-(1-ciclohexeniletinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (27cd)**

Sólido blanco.

P.f. = 154–156 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.65 (sa, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.37–6.32 (m, 1H), 2.48 (sa, 1H), 2.32–2.22 (m, 2H), 2.21–2.12 (m, 2H), 1.77–1.58 (m, 4H), 1.56 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 174.7 (C), 139.9 (C), 137.0 (CH), 129.6 (CH), 127.2 (CH), 124.9 (C), 120.4 (C), 117.2 (CH), 115.5 (C), 103.2 (C), 80.9 (C), 74.7 (C), 29.0 (CH₂), 28.1 (2×CH₃), 26.0 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.5 (CH₂) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3376, 3318, 2929, 1653, 1566, 1530, 1446, 1433, 976, 775, 724.

EMBR (IE), *m/z* (%): 363 (M⁺+2, 100), 361 (M⁺, 100), 277 (53), 275 (53), 167 (34), 59 (63).

EMAR calculado para C₁₈H₂₀BrNO₂: 361.0677; encontrado: 361.0677.

***N*-[3-Bromo-2-(trimetilsililetinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (27ce)**

Sólido marrón.

P.f. = 150–152 °C.

Condiciones: Llevada a cabo a 40 °C debido a la volatilidad del trimetilsililacetileno.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.70 (sa, 1H), 8.40 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.54 (d, *J* = 0.6 Hz, 6H), 0.28 (d, *J* = 0.8 Hz, 9H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 175.1 (C), 140.8 (C), 130.3 (CH), 127.2 (CH), 125.0 (C), 117.3 (CH), 114.8 (C), 107.5 (C), 98.3 (C), 74.4 (C), 28.0 (2×CH₃), -0.1 (3×CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 355 (M⁺+2, 28), 353 (M⁺, 27), 282 (100), 280 (100), 254 (37), 252 (37), 238 (19), 236 (18).

EMAR calculado para C₁₅H₂₀BrNO₂Si: 353.0447; encontrado: 353.0450.

N-[3-Bromo-2-(3-tieniletinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (27cg)

Sólido blanco.

P.f. = 132–134 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.82 (sa, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 2.9, 1.1 Hz, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 1.53 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 175.0 (C), 140.1 (C), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 127.3 (CH), 125.9 (CH), 124.7 (C), 121.4 (C), 117.3 (CH), 115.1 (C), 96.3 (C), 83.1 (C), 74.7 (C), 28.0 (2×CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 365 (M⁺+2, 40), 363 (M⁺, 44), 279 (61), 277 (59), 198 (29), 196 (32), 171 (23), 59 (100).

EMAR calculado para C₁₆H₁₄BrNO₂S: 362.9929; encontrado: 362.9928.

B.2 Síntesis de los 1*H*-indoles 2-sustituidos 30

B.2.1 Síntesis de las *o*-alquinilanilinas 29

A una disolución de *o*-yodoanilina (2 mmol) en DMF anhidra (3 mL) se añade PdCl₂(PPh₃)₂ (42 mg, 3 mol%), CuI (19 mg, 5 mol%), alquino (3 mmol) y Et₂NH (310 µL, 3 mmol). La mezcla se agita bajo N₂ a temperatura ambiente durante el tiempo necesario para la desaparición de la anilina de partida, monitorizado por CG-EM (1–4 horas). La mezcla de reacción se hidroliza con H₂O y se extrae con Et₂O (3 × 15 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt) para dar las alquinil anilinas 29.

***o*-(1-Hexinil)anilina (29a)²⁵⁵**

Líquido marrón.

R_f = 0.75 (hexano / AcOEt, 6 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.28–7.23 (m, 1H), 7.12–7.05 (m, 1H), 6.71–6.64 (m, 2H), 4.17 (sa, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.68–1.56 (m, 2H), 1.55–1.43 (m, 2H), 0.97 (td, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.7 (C), 132.1 (CH), 128.9 (CH), 117.9 (CH), 114.2 (CH), 109.0 (C), 95.8 (C), 77.0 (C), 31.1 (CH₂), 22.2 (CH₂), 19.4 (CH₂), 13.8 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3474, 3378, 2957, 2930, 1613, 1492, 1456, 1306, 747.

EMBR (IE), *m/z* (%): 173 (M⁺, 73), 158 (16), 144 (50), 130 (100), 77 (20).

***o*-(Feniletinil)anilina (29b)**

Sólido blanco.

P.f. = 87–89 °C.

²⁵⁵ Y. Yin, W. Ma, Z. Chai, G. Zhao, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5731.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.66–7.61 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.45–7.39 (m, 3H), 7.26–7.19 (m, 1H), 6.85–6.76 (m, 2H), 4.32 (sa, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.8 (C), 132.1 (CH), 131.4 (2×CH), 129.8 (CH), 128.4 (2×CH), 128.2 (CH), 123.2 (C), 117.9 (CH), 114.3 (CH), 107.8 (C), 94.7 (C), 86.0 (C) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 193 (*M*⁺, 100), 165 (32), 96 (7), 89 (10).

EMAR calculado para C₁₄H₁₅N: 197.1204; encontrado: 197.1205.

***o*-(1-Ciclohexeniletinil)anilina (29c)²⁵⁶**

Sólido blanco.

P.f. = 31–33 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.31 (m, 1H), 7.16–7.10 (m, 1H), 6.76–6.68 (m, 2H), 6.28–6.23 (m, 1H), 4.20 (sa, 2H), 2.34–2.27 (m, 2H), 2.24–2.15 (m, 2H), 1.79–1.61 (m, 4H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.5 (C), 134.7 (CH), 131.7 (CH), 129.1 (CH), 120.6 (C), 117.7 (CH), 114.1 (CH), 108.3 (C), 96.6 (C), 83.1 (C), 29.4 (CH₂), 25.7 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.4 (CH₂) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 197 (*M*⁺, 100), 182 (13), 168 (57), 130 (19), 117 (19).

***o*-(3-Tieniletinil)anilina (29d)**

Sólido marrón.

P.f. = 50–52 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (ddd, *J* = 3.0, 1.2, 0.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 5.0, 3.0, 0.5 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 5.0, 1.2, 0.5 Hz, 1H), 7.18 (tdd, *J* = 7.6, 1.6, 0.5 Hz, 1H), 6.80–6.72 (m, 2H), 4.30 (sa, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.8 (C), 132.1 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 125.5 (CH), 122.2 (C), 118.0 (CH), 114.4 (CH), 107.8 (CH), 89.8 (C), 85.5 (C) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 199 (*M*⁺, 100), 171 (18), 154 (12), 127 (6).

***o*-(Ciclohexiletinil)anilina (29e)²⁵⁶**

Líquido amarillo.

R_f = 0.41 (hexano / AcOEt, 7 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.72–6.65 (m, 2H), 4.18 (sa, 2H), 2.74–2.63 (m, 1H), 2.00–1.88 (m, 2H), 1.85–1.73 (m, 2H), 1.66–1.52 (m, 3H), 1.48–1.31 (m, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.6 (C), 132.0 (CH), 128.8 (CH), 117.8 (CH), 114.1 (CH), 108.9 (C), 100.0 (C), 76.9 (C), 33.0 (2×CH₂), 29.9 (CH), 26.0 (2×CH₂), 25.0 (CH₂) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 199 (*M*⁺, 84), 170 (92), 156 (73), 143 (100), 130 (59), 115 (92), 89 (52).

²⁵⁶ M. Sugimoto, T. Fukuda, Y. Ito, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1977.

***o*-(1-Heptinil)anilina (29f)**²⁵⁷

Líquido marrón.

$R_f = 0.42$ (hexano / AcOEt, 8 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.32$ (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.17–7.09 (m, 1H), 6.75–6.68 (m, 2H), 4.22 (sa, 2H), 2.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.74–1.63 (m, 2H), 1.57–1.36 (m, 4H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): $\delta = 147.6$ (C), 131.9 (CH), 128.7 (CH), 117.7 (CH), 114.1 (CH), 108.8 (C), 95.7 (C), 77.0 (C), 31.1 (CH₂), 28.6 (CH₂), 22.2 (CH₂), 19.6 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 187 (M^+ , 63), 158 (25), 144 (51), 130 (100), 103 (21), 77 (28).

B.2.2 Procedimiento general para la síntesis de los 1H-indoles 2-sustituidos 30

Metodo A: Calentamiento térmico.

A una disolución de la correspondiente *o*-alquinilánilina **29** (1 mmol) en DMF anhidra (4 mL) se añade un exceso de NaOH en polvo (120 mg, 3 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo bajo N₂ a 140 °C durante 2–9 horas (la reacción se sigue por CG-EM). Se deja que la reacción se enfríe a temperatura ambiente y se añaden CH₂Cl₂ (15 mL) y HCl (15 mL de una disolución 0.5 M). La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 15 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 40 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) obteniéndose los indoles **30**.

Metodo B: Calentamiento por microondas.

A una disolución de la correspondiente *o*-alquinilánilina **29** (0.5 mmol) en DMA anhidra (2 mL) se añade un exceso de NaOH en polvo (60 mg, 0.75 mmol). La mezcla resultante se agita en un microondas, CEM Discover S-Class a 170 °C durante 7–40 minutos (la reacción se sigue por CG-EM). Se deja que la reacción se enfríe a temperatura ambiente y se añaden CH₂Cl₂ (10 mL) y HCl (10 mL de una disolución 0.5 M). La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt) obteniéndose los indoles **30**.

2-Butil-1H-indol (30a)

Sólido blanco.

P.f. = 29–31 °C (lit.²⁵⁸ = 28–29.5 °C).

²⁵⁷ P. D. Woodgate, H. S. Sutherland, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 629, 131.

²⁵⁸ C. E. Castro y col.; *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4071.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (sa, 1H), 7.65–7.61 (m, 1H), 7.33–7.29 (m, 1H), 7.24–7.14 (m, 2H), 6.32 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.81–1.69 (m, 2H), 1.56–1.42 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.
¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 140.2 (C), 135.8 (C), 128.9 (C), 120.9 (CH), 119.8 (CH), 119.6 (CH), 110.4 (CH), 99.4 (CH), 31.4 (CH₂), 28.0 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.
IR (KBr, cm⁻¹): 3390, 2951, 2928, 1548, 1456, 776, 744.
EMBR (IE), *m/z* (%): 173 (M⁺, 29), 144 (6), 130 (100), 103 (6).
EMAR calculado para C₁₂H₁₅N: 173.1204; encontrado: 173.1207.

2-Fenil-1H-indol (30b)

Sólido blanco.

P.f. = 188–190 °C (lit.¹¹⁶ = 190–192 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 (sa, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.50–7.31 (m, 4H), 7.26–7.20 (m, 1H), 7.19–7.13 (m, 1H), 6.87–6.85 (m, 1H) ppm.
¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 138.0 (C), 136.9 (C), 132.4 (C), 129.3 (C), 129.1 (2×CH), 127.8 (CH), 125.3 (2×CH), 122.5 (CH), 120.8 (CH), 120.4 (CH), 111.0 (CH), 100.1 (CH) ppm.
EMBR (IE), *m/z* (%): 193 (M⁺, 100), 165 (21), 96 (10).
EMAR calculado para C₁₄H₁₁N: 193.0891; encontrado: 193.0887.

2-(2-Feniletil)anilina (33)²⁵⁹

Líquido marrón.

R_f = 0.19 (hexano / AcOEt, 8 / 1).Aislado junto a **30b** cuando se lleva a cabo la reacción en DMF como disolvente.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.43–7.34 (m, 2H), 7.33–7.26 (m, 3H), 7.17–7.10 (m, 2H), 6.84 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.56 (sa, 2H), 3.06–2.98 (m, 2H), 2.90–2.82 (m, 2H) ppm.
¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 144.2 (C), 141.9 (C), 129.4 (CH), 128.53 (2×CH), 128.49 (2×CH), 127.2 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (C), 118.9 (CH), 115.7 (CH), 35.3 (CH₂), 33.4 (CH₂) ppm.
EMBR (IE), *m/z* (%): 197 (M⁺, 36), 106 (100), 77 (9).

2-(1-Ciclohexenil)-1H-indol (30c)

Sólido blanco.

P.f. = 137–139 °C (lit.²⁶⁰ = 140–141 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (sa, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.29–7.14 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.15–6.09 (m, 1H), 2.57–2.48 (m, 2H), 2.36–2.27 (m, 2H), 1.92–1.82 (m, 2H), 1.82–1.72 (m, 2H) ppm.
¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 139.6 (C), 136.2 (C), 129.1 (C), 129.0 (C), 122.7 (CH), 122.0 (CH), 120.4 (CH), 119.8 (CH), 110.5 (CH), 98.7 (CH), 26.1 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.3 (CH₂) ppm.
EMBR (IE), *m/z* (%): 197 (M⁺, 100), 182 (13), 168 (58), 130 (33).
EMAR calculado para C₁₄H₁₅N: 197.1204; encontrado: 197.1199.

2-(3-Tienil)-1H-indol (30d)

Sólido blanco.

P.f. = 207–209 °C (lit.^{122a} = 212–214 °C).²⁵⁹ Schindler y col. *Helv. Chim. Acta* **1966**, 49, 985.²⁶⁰ S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, S. Hibino, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3856.

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 10.64 (sa, 1H), 7.79 (dd, J = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64–7.53 (m, 3H), 7.38 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.14–6.98 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 137.8 (C), 135.3 (C), 135.1 (C), 130.0 (C), 127.4 (CH), 126.6 (CH), 122.5 (CH), 121.0 (CH), 120.4 (CH), 119.9 (CH), 111.7 (CH), 99.8 (CH) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3418, 1452, 1342, 774, 748.

EMBR (IE), m/z (%): 199 (M⁺, 100), 171 (10), 154 (8), 99 (5).

EMAR calculado para C₁₂H₉NS: 199.0456; encontrado: 199.0447.

2-Ciclohexil-1H-indol (30e)

Sólido blanco.

P.f. = 99–101 °C (lit.²⁶¹ = 104–105 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (sa, 1H), 7.58–7.54 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 7.18–7.05 (m, 2H), 6.26–6.23 (m, 1H), 2.78–2.65 (m, 1H), 2.15–2.04 (m, 2H), 1.99–1.26 (m, 8H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 145.2 (C), 135.6 (C), 128.7 (C), 121.0 (CH), 120.0 (CH), 119.6 (CH), 110.5 (CH), 97.6 (CH), 37.4 (CH), 33.1 (2×CH₂), 26.4 (2×CH₂), 26.2 (CH₂) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 199 (M⁺, 100), 184 (7), 170 (22), 156 (53), 144 (54), 131 (59), 117 (16).

EMAR calculado para C₁₄H₁₇N: 199.1361; encontrado: 199.1371.

2-Pentil-1H-indol (30f)

Sólido blanco.

P.f. = 38–40 °C (lit.¹¹⁶ = 40–42 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (sa, 1H), 7.64 (dd, J = 6.8, 0.9 Hz, 1H), 7.33–7.29 (m, 1H), 7.26–7.15 (m, 2H), 6.34–6.31 (m, 1H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.83–1.72 (m, 2H), 1.52–1.40 (m, 4H), 1.02 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 140.2 (C), 135.9 (C), 128.9 (C), 120.9 (CH), 119.8 (CH), 119.6 (CH), 110.5 (CH), 99.4 (CH), 31.6 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.3 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 187 (M⁺, 34), 144 (23), 130 (100), 103 (6).

EMAR calculado para C₁₃H₁₇N: 187.1361; encontrado: 187.1367.

B.2.3 Preparación de los 1H-indoles 30 a partir de las o-yodoanilinas 31

Metodo A: Calentamiento térmico.

Una mezcla de la correspondiente *o*-yodoanilina **31** (1 mmol), alquino (1.5 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%), CuI (5 mol%) y Et₂NH (156 μ L, 1.5 mmol) en DMF ó DMA (5 mL) se agita bajo N₂ a temperatura ambiente el tiempo necesario hasta la desaparición completa de la *o*-yodoanilina **31** (la reacción se monitoriza mediante CG-EM) (1–2 h). A continuación se añade un exceso de NaOH

²⁶¹ H. Adkins, H. L. Coonradt, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1563.

en polvo (400 mg, 10 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo bajo N₂ a 140 °C durante 2–6 horas (la reacción se sigue por CG-EM). Se deja que la reacción se enfríe a temperatura ambiente y se añaden CH₂Cl₂ (20 mL) y HCl (20 mL de una disolución 0.5 M). La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 50 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt) obteniéndose los indoles **30**. Los datos físicos y espectroscópicos de los indoles **30a–f** se han detallado anteriormente.

Metodo B: Calentamiento por microondas.

Una mezcla de la correspondiente *o*-yodoanilina **31** (0.5 mmol), alquino (0.75 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%), CuI (5 mol%) y Et₃NH (78 µL 0.75 equiv) en DMA (2 mL) se agita en un microondas, CEM Discover S-Class a 70 °C y 70 W durante el tiempo necesario hasta la desaparición completa de la *o*-yodoanilina **31** de partida (10 minutos). A continuación se añade un exceso de NaOH en polvo (80 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se agita en el microondas a 170 °C durante 10–50 minutos (la evolución de la reacción se sigue por CG-EM). Se deja que la reacción se enfríe a temperatura ambiente y se añaden CH₂Cl₂ (10 mL) y HCl (10 mL de una disolución 0.5 M). La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt) obteniéndose los indoles **30**. Los datos físicos y espectroscópicos de los indoles **30a–f** se han detallado anteriormente.

2-(2-Piridil)-1H-indol (30g)

Sólido blanco.

P.f. = 149–151 °C (lit.²⁶² = 154–155 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.68 (sa, 1H), 8.65–8.61 (m, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.77–7.69 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29–7.23 (m, 1H), 7.23–7.13 (m, 2H), 7.11–7.08 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 150.6 (C), 149.0 (CH), 136.95 (C), 136.88 (CH), 129.1 (C), 123.2 (CH), 122.1 (CH), 121.2 (CH), 120.2 (CH), 120.1 (CH), 111.6 (CH), 100.9 (CH) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 1595, 1467, 1413, 1303, 998, 809, 779.

EMBR (IE), *m/z* (%): 194 (M⁺, 100), 167 (7), 139 (4), 89 (6).

EMAR calculado para C₁₃H₁₀N₂: 194.0844; encontrado: 194.0842.

2-*p*-Tolil-1H-indol (30h)

Sólido blanco.

P.f. = 208–210 °C (lit.²⁶³ = 212–214 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 (sa, 1H), 7.67–7.63 (m, 1H), 7.59–7.54 (m, 2H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.29–7.24 (m, 2H), 7.21 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.18–7.12 (m, 1H), 6.81 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 138.1 (C), 137.7 (C), 136.8 (C), 129.8 (2×CH), 129.6 (C), 129.4 (C), 125.2 (2×CH), 122.2 (CH), 120.6 (CH), 120.3 (CH), 110.9 (CH), 99.4 (CH), 21.4 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3439, 1454, 1350, 1298, 823, 792, 512.

EMBR (IE), *m/z* (%): 207 (M⁺, 100), 191 (4), 178 (7), 165 (4).

EMAR calculado para C₁₅H₁₃N: 207.1048; encontrado: 207.1055.

²⁶² Z. Popovic, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3671.

²⁶³ S. Cacchi, V. Carnicelli, F. Marinelli, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 475, 289.

2-(2-Aminofenil)-1H-Indol (30i)

Sólido blanco-rosado.

P.f. = 149–151 °C (lit.^{132b} = 152–154 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.48 (sa, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43–7.36 (m, 2H), 7.26–7.12 (m, 3H), 6.88 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 4.10 (sa, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 144.2 (C), 136.2 (C), 136.0 (C), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (C), 122.2 (CH), 120.5 (CH), 120.3 (CH), 119.2 (CH), 118.9 (C), 116.6 (CH), 111.0 (CH), 101.7 (CH) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 208 (M⁺, 100), 180 (23), 152 (15), 104 (31), 89 (63).

EMAR calculado para C₁₄H₁₂N₂: 208.1000; encontrado: 208.0991.

2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-1H-indol (30j)

Sólido marrón.

P.f. = 148–150 °C (lit.²⁶⁴ = 155 °C).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 10.63 (sa, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.72–7.65 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18–7.08 (m, 2H), 7.06–6.99 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 161.6 (d, *J* = 244.1 Hz, C), 138.3 (C), 138.0 (C), 130.2 (C), 129.8 (d, *J* = 3.6 Hz, C), 129.2 (d, *J* = 5.0 Hz, CH), 125.9 (d, *J* = 17.7 Hz, C), 125.2 (d, *J* = 8.1 Hz, CH), 122.6 (CH), 121.0 (CH), 120.5 (CH), 116.2 (d, *J* = 22.8 Hz, CH), 112.0 (CH), 99.7 (CH), 14.6 (d, *J* = 3.5 Hz, CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 225 (M⁺, 100), 208 (5), 196 (7), 183 (12), 112 (14), 89 (29).

EMAR calculado para C₁₅H₁₂FN: 225.0954; encontrado: 225.0956.

2-(3-Clorofenil)-1H-indol (30k)

Sólido marrón.

P.f. = 134–136 °C (lit.²⁶⁵ = 139–140 °C).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 10.76 (sa, 1H), 7.90 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.62–7.57 (m, 1H), 7.48–7.40 (m, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 7.9, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.09–7.02 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 138.5 (C), 137.1 (C), 135.6 (C), 135.3 (C), 131.4 (CH), 129.9 (C), 127.9 (CH), 125.5 (CH), 124.3 (CH), 123.2 (CH), 121.4 (CH), 120.7 (CH), 112.1 (CH), 101.1 (CH) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3428, 1598, 1441, 1347, 778, 750.

EMBR (IE), m/z (%): 229 (M⁺+2, 35), 227 (M⁺, 100), 191 (21), 165 (42), 113 (24), 89 (42).

EMAR calculado para C₁₄H₁₀ClN: 227.0502; encontrado: 227.0502.

N-Bencil-2-butil-1H-indol (30l)²⁶⁶

Líquido incoloro.

R_f = 0.58 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

²⁶⁴ K. C. Joshi, V. N. Pathak, R. P. Singh, *Monatsh. Chem.* **1980**, *111*, 1343.

²⁶⁵ G. H. Chen, C. Hoechstetter, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4795.

²⁶⁶ Z.-Y. Tang, Q.-S. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 846.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.82–7.74 (m, 1H), 7.44–7.32 (m, 4H), 7.31–7.24 (m, 2H), 7.14–7.08 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.91–1.80 (m, 2H), 1.65–1.52 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 141.4 (C), 138.1 (C), 137.2 (C), 128.8 (2×CH), 128.2 (C), 127.2 (CH), 125.9 (2×CH), 120.8 (CH), 119.9 (CH), 119.6 (CH), 109.4 (CH), 99.4 (CH), 46.3 (CH₂), 30.6 (CH₂), 26.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3031, 2956, 2929, 1548, 1463, 1454, 746, 727.

EMBR (IE), *m/z* (%): 263 (M⁺, 69), 220 (100), 206 (20), 130 (20) 91 (75).

EMAR calculado para C₁₉H₂₁N: 263.1674; encontrado: 263.1690.

***N*-Bencil-2-(1-ciclohexenil)-1*H*-indol (30m)²⁶⁷**

Líquido amarillo.

R_f = 0.59 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.71–7.64 (m, 1H), 7.38–7.27 (m, 3H), 7.19–7.14 (m, 3H), 7.13–7.08 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.91–5.87 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.41–2.33 (m, 2H), 2.25–2.16 (m, 2H), 1.85–1.65 (m, 4H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 143.7 (C), 138.6 (C), 137.9 (C), 129.8 (C), 129.2 (CH), 128.8 (2×CH), 128.3 (C), 127.1 (CH), 126.1 (2×CH), 121.5 (CH), 120.3 (CH), 119.9 (CH), 110.3 (CH), 100.3 (CH), 47.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 25.8 (CH₂), 23.0 (CH₂), 22.0 (CH₂) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 2922, 2889, 1462, 1453, 1339, 780, 735, 724.

EMBR (IE), *m/z* (%): 287 (M⁺, 37), 196 (8), 180 (14), 167 (17), 91 (100).

EMAR calculado para C₂₁H₂₁N: 287.1674; encontrado: 287.1674.

2-Butil-6-cloro-1*H*-indol (30n)

Sólido blanco.

P.f. = 89–91 °C (lit.²⁶⁸ = 88–90 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.80 (sa, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4 Hz, 0.5 Hz, 1H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 8.4, 1.9, 0.5 Hz, 1H), 6.23–6.20 (m, 1H), 2.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.75–1.64 (m, 2H), 1.49–1.35 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 141.1 (C), 136.2 (C), 127.4 (C), 126.6 (C), 120.5 (CH), 120.2 (CH), 110.4 (CH), 99.4 (CH), 31.2 (CH₂), 27.9 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3402, 2957, 2938, 1546, 1457, 1401, 816, 508.

EMBR (IE), *m/z* (%): 209 (M⁺+2, 11), 207 (M⁺, 33), 164 (100), 128 (7), 102 (5).

EMAR calculado para C₁₂H₁₄ClN: 207.0815; encontrado: 207.0816.

2-(1-Ciclohexenil)-6-cloro-1*H*-indol (30o)

Sólido blanco.

P.f. = 154–156 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (sa, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.14–6.08 (m, 1H), 2.49–2.39 (m, 2H), 2.29–2.20 (m, 2H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.75–1.64 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 140.3 (C), 136.6 (C), 128.9 (C), 127.7 (C), 127.6 (C), 123.3 (CH), 121.2 (CH), 120.5 (CH), 110.4 (CH), 98.7 (CH), 26.1 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.3 (CH₂) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3427, 2935, 1446, 1340, 813.

EMBR (IE), *m/z* (%): 233 (M⁺+2, 33), 231 (M⁺, 100), 203 (31), 164 (23), 151 (18).

EMAR calculado para C₁₄H₁₄ClN: 231.0815; encontrado: 231.0815.

²⁶⁷ K. B. Hong, Ch. W. Lee, E. K. Yum, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 693.

²⁶⁸ N. Suzuki, S. Yasaki, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 1170.

2-Butil-6-fluoro-1H-indol (30p)

Sólido blanco.

P.f. = 65–67 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (sa, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.00–6.94 (m, 1H), 6.92–6.83 (m, 1H), 6.25–6.21 (m, 1H), 2.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.76–1.65 (m, 2H), 1.51–1.37 (m, 2H), 0.98 (td, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (d, *J* = 235.8 Hz, C), 140.6 (d, *J* = 3.6 Hz, C), 135.7 (d, *J* = 12.3 Hz, C), 125.3 (C), 120.3 (d, *J* = 9.9 Hz, CH), 108.1 (d, *J* = 24.1 Hz, CH), 99.3 (CH), 96.9 (d, *J* = 26.1 Hz, CH), 31.3 (CH₂), 28.0 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3403, 2960, 2929, 1624, 1495, 1143, 808.

EMBR (IE), *m/z* (%): 191 (M⁺, 27), 162 (4), 148 (100), 101 (6).

EMAR calculado para C₁₂H₁₄FN: 191.1110; encontrado: 191.1112.

2-Fenil-6-fluoro-1H-indol (30q)

Sólido blanco.

P.f. = 170–172 °C (lit.²⁶⁹ = 180–181 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 (sa, 1H), 7.67–7.61 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 9.6, 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 160.1 (d, *J* = 238.1 Hz, C), 138.5 (d, *J* = 3.6 Hz, C), 136.8 (d, *J* = 12.5 Hz, C), 132.2 (C), 129.2 (2×CH), 127.9 (CH), 125.9 (C), 125.1 (2×CH), 121.5 (d, *J* = 10.1 Hz, CH), 109.1 (d, *J* = 24.4 Hz, CH), 99.9 (d, *J* = 0.7 Hz, CH), 97.4 (d, *J* = 26.2 Hz, CH) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3433, 1542, 1446, 842, 813, 759.

EMBR (IE), *m/z* (%): 211 (M⁺, 100), 191 (3), 183 (28), 107 (24), 77 (8).

EMAR calculado para C₁₄H₁₀FN: 211.0797; encontrado: 211.0799.

2-(1-Ciclohexenil)-6-fluoro-1H-indol (30r)

Sólido blanco.

P.f. = 128–130 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (sa, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.6, 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.10–6.04 (m, 1H), 2.48–2.41 (m, 2H), 2.29–2.22 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.75–1.66 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 160.0 (d, *J* = 237.2 Hz, C), 140.1 (d, *J* = 3.7 Hz, C), 136.2 (d, *J* = 12.5 Hz, C), 129.0 (C), 125.5 (d, *J* = 0.6 Hz, C), 122.6 (CH), 121.0 (d, *J* = 10.0 Hz, CH), 108.4 (d, *J* = 24.3 Hz, CH), 98.6 (d, *J* = 0.6 Hz, CH), 97.0 (d, *J* = 26.2 Hz, CH), 26.1 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.3 (CH₂) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3442, 2936, 1616, 1497, 1236, 838, 809.

EMBR (IE), *m/z* (%): 215 (M⁺, 100), 200 (14), 186 (52), 172 (13), 148 (27), 135 (19).

EMAR calculado para C₁₄H₁₄FN: 215.1110; encontrado: 215.1114.

2-(1-Ciclohexenil)-5,7-dicloro-1H-indol (30s)

Sólido blanco.

P.f. = 76–78 °C.

²⁶⁹ J. L. Rutherford, M. P. Rainka, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15168.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (sa, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.26–6.20 (m, 1H), 2.47–2.38 (m, 2H), 2.31–2.22 (m, 2H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.74–1.64 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 141.6 (C), 132.0 (C), 130.8 (C), 128.5 (C), 125.3 (C), 124.8 (CH), 121.3 (CH), 118.5 (CH), 116.2 (C), 99.2 (CH), 26.1 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 22.1 (CH₂) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3460, 2939, 1567, 1468, 1408, 830, 775, 756.

EMBR (IE), *m/z* (%): 269 (M⁺+4, 11), 267 (M⁺+2, 66), 265 (M⁺, 100), 237 (25), 198 (22), 185 (19), 167 (14).

EMAR calculado para C₁₄H₁₃Cl₂N: 265.0425; encontrado: 265.0420.

5,7-Dicloro-2-pentil-1H-indol (30t)

Líquido marrón.

R_f = 0.53 (hexano / AcOEt, 8 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (sa, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.24–6.21 (m, 1H), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.44–1.34 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 142.5 (C), 131.7 (C), 130.7 (C), 125.1 (C), 120.3 (CH), 118.0 (CH), 116.1 (C), 100.4 (CH), 31.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.2 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3437, 2957, 2929, 1574, 1468, 1305, 866, 779, 736.

EMBR (IE), *m/z* (%): 259 (M⁺+4, 4), 257 (M⁺+2, 24), 255 (M⁺, 38), 212 (30), 198 (100), 164 (13), 127 (12).

EMAR calculado para C₁₃H₁₅Cl₂N: 255.0582; encontrado: 255.0569.

5-Cloro-2-fenil-7-fluoro-1H-indol (30u)

Sólido marrón.

P.f. = 151–153 °C (lit.²⁷⁰ = 153–155 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.52 (sa, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42–7.34 (m, 2H), 6.97–6.90 (m, 1H), 6.79–6.75 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 148.7 (d, *J* = 246.8, C), 140.1 (C), 132.9 (d, *J* = 5.9 Hz, C), 131.4 (C), 129.3 (2×CH), 128.6 (CH), 125.5 (2×CH), 125.2 (d, *J* = 8.7 Hz, C), 123.6 (d, *J* = 12.9 Hz, C), 116.1 (d, *J* = 3.6 Hz, CH), 108.5 (d, *J* = 20.0 Hz, CH), 100.2 (d, *J* = 2.4 Hz, CH) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3472, 1579, 1471, 1393, 1304, 897, 820, 758, 490.

EMBR (IE), *m/z* (%): 247 (M⁺+2, 32), 245 (M⁺, 100), 209 (14), 190 (10), 183 (32), 122 (15), 107 (30).

EMAR calculado para C₁₄H₉ClFN: 245.0408; encontrado: 245.0412.

5-Cloro-7-fluoro-2-pentil-1H-indol (30v)

Líquido marrón.

R_f = 0.57 (hexano / AcOEt, 9 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (sa, 1H), 7.27 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.88–6.82 (m, 1H), 6.23–6.19 (m, 1H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.78–1.65 (m, 2H), 1.48–1.30 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 148.4 (d, *J* = 245.9 Hz, C), 142.4 (C), 132.7 (d, *J* = 6.2 Hz, C), 124.5 (d, *J* = 8.7 Hz, C), 122.5 (d, *J* = 12.7 Hz, C), 115.3 (d, *J* = 3.4 Hz, CH), 107.2 (d, *J* = 20.1 Hz, CH), 100.2 (d, *J* = 2.3 Hz, CH), 31.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.2 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3442, 2931, 1583, 1476, 1308, 895.

EMBR (IE), *m/z* (%): 241 (M⁺+2, 13), 239 (M⁺, 38), 196 (31), 182 (100), 161 (9), 148 (12), 127 (9).

EMAR calculado para C₁₃H₁₅ClFN: 239.0877; encontrado: 239.0875.

²⁷⁰ P. Saejueng, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Synthesis* **2005**, 10, 1706.

2-Fenil-1H-indol-5-carbonitrilo (30w)

Sólido blanco.

P.f. = 192–194 °C (lit.²⁷¹ = 195 °C).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 11.2 (sa, 1H), 8.02–7.99 (m, 1H), 7.91–7.84 (m, 2H), 7.58 (dt, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.51–7.45 (m, 2H), 7.45–7.34 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 141.4 (C), 139.8 (C), 132.3 (C), 129.9 (2×CH), 129.8 (C), 129.1 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (2×CH), 125.2 (CH), 121.1 (C), 113.1 (CH), 103.5 (C), 100.3 (CH) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3347, 2221, 1452, 1331, 756, 735.

EMBR (IE), *m/z* (%): 218 (M⁺, 100), 190 (20), 164 (9), 114 (15), 88 (13).

EMAR calculado para C₁₅H₁₀N₂: 218.0844; encontrado: 218.0838.

B.2.4 Procedimiento general para la síntesis de 3-ariltio-1H-indoles funcionalizados 32

Metodo A: Calentamiento térmico.

Una mezcla de *o*-yodoanilina **31a** (220 mg, 1 mmol), 1-hexino (170 μL, 1.5 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%), CuI (5 mol%) y Et₂NH (156 μL, 1.5 mmol) en DMA (5 mL) se agita bajo N₂ a temperatura ambiente el tiempo necesario hasta la desaparición completa de la *o*-yodoanilina **31a** (la reacción se monitoriza mediante CG-EM) (1.5 horas). A continuación se añade un exceso de NaOH en polvo (400 mg, 10 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo bajo N₂ a 140 °C durante 3.5 horas (la reacción se sigue por CG-EM). Entonces, se añade Ph₂S₂ (261 mg, 1.2 mmoles) y la reacción se agita durante toda la noche a 140 °C. Se deja que la mezcla de reacción se enfríe a temperatura ambiente y se añaden CH₂Cl₂ (20 mL) y HCl (20 mL de una disolución 0.5 M). La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 50 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt) obteniéndose el 2-butil-3-feniltio-1H-indol **32a**.

Metodo B: Calentamiento por microondas.

Una mezcla de la correspondiente *o*-yodoanilina **31** (0.5 mmol), alquino (0.75 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%), CuI (5 mol%) y Et₂NH (78 μL, 0.75 mmol) en DMA (2 mL) se agita en un microondas, CEM Discover S-Class a 70 °C y 70 W durante el tiempo necesario hasta la desaparición completa de la *o*-yodoanilina **31** (10 minutos). A continuación se añade un exceso de NaOH en polvo (80 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se agita en el microondas a 170 °C durante 20 minutos (la reacción se sigue por CG-EM). Entonces, se añade Ph₂S₂ (131 mg, 0.6 mmol) y la reacción se agita

²⁷¹ A. Yasuhara, Y. Kanamori, M. Kaneko, A. Numata, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 4, 529.

durante otros 20 minutos a 140 °C. Se deja que la reacción se enfríe a temperatura ambiente y se añaden CH₂Cl₂ (15 mL) y HCl (15 mL de una disolución 0.5 M). La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 15 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) obteniéndose los 3-fenil-1*H*-indoles 2-sustituídos **32**.

2-Butil-3-(feniltio)-1*H*-indol (32a)

Líquido marrón.

R_f = 0.16 (hexano / AcOEt, 15 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.35 (sa, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34–7.27 (m, 1H), 7.27–7.09 (m, 5H), 2.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.75–1.63 (m, 2H), 1.49–1.35 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 145.7 (C), 139.6 (C), 135.5 (C), 130.2 (C), 128.7 (2×CH), 125.4 (2×CH), 124.5 (CH), 122.1 (CH), 120.6 (CH), 119.0 (CH), 110.9 (CH), 98.5 (C), 31.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3397, 2953, 2928, 1582, 1455, 742, 690.

EMBR (IE), m/z (%): 281 (M⁺, 76), 238 (79), 204 (66), 130 (100), 117 (36), 77 (91).

EMAR calculado para C₁₈H₁₉NS: 281.1238; encontrado: 281.1241.

2-Fenil-3-(feniltio)-1*H*-indol (32b)²⁷²

Líquido marrón.

R_f = 0.25 (hexano / AcOEt, 9 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.72 (sa, 1H), 7.81–7.75 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48–7.39 (m, 4H), 7.31 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.25–7.06 (m, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 142.2 (C), 139.4 (C), 135.9 (C), 131.4 (C), 131.2 (C), 128.9 (2×CH), 128.8 (2×CH), 128.7 (CH), 128.2 (2×CH), 125.6 (2×CH), 124.7 (CH), 123.4 (CH), 121.2 (CH), 120.0 (CH), 111.3 (CH), 99.2 (C) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 301 (M⁺, 69), 267 (10), 223 (74), 190 (12), 121 (28), 77 (100).

EMAR calculado para C₂₀H₁₅NS: 301.0925; encontrado: 301.0925.

6-Cloro-3-(feniltio)-2-pentil-1*H*-indol (32c)

Líquido marrón.

R_f = 0.27 (hexano / AcOEt, 15 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.37 (sa, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.22–7.15 (m, 2H), 7.15–7.02 (m, 4H), 2.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.71–1.60 (m, 2H), 1.36–1.25 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 146.4 (C), 139.2 (C), 135.9 (C), 128.9 (C), 128.8 (2×CH), 128.0 (C), 125.5 (2×CH), 124.7 (CH), 121.4 (CH), 120.0 (CH), 111.0 (CH), 99.2 (C), 31.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 26.5 (CH₂), 22.4 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3411, 2931, 1582, 1454, 808, 740, 690.

EMBR (IE), m/z (%): 331 (M⁺+2, 37), 329 (M⁺, 92), 272 (57), 236 (100), 204 (38), 164 (60).

EMAR calculado para C₁₉H₂₀ClNS: 329.1005; encontrado: 329.1004.

²⁷² C. Berti, M. Colonna, M. Poloni, *Gazz. Chim. Ital.* **1986**, 116, 181.

B.3 Preparación de los nitro y amino-indoles 35 y 36 a partir de las 2-halonitroanilinas 34

B.3.1 Procedimiento para la síntesis de las anilinas 34c y 34d

A una disolución de la 4-cloro-2-nitroanilina (2.59 g, 15 mmol) o de la 4-metil-2-nitroanilina (2.28 g, 15 mmol) y NaOAc (1.35 g, 16.5 mmol) en AcOH a 80–82 °C se añade muy lentamente una disolución de ICl (838 µL, 16.5 mmol) en AcOH (10 mL). La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 15 horas. A continuación se basifica con una disolución de NaOH (20%) hasta pH = 8 y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 × 50 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt) obteniéndose las anilinas **34c** y **34d**.

4-Cloro-2-nitro-6-yodoanilina (34c)

Sólido amarillo.

P.f. = 132–134 °C (lit.²⁷³ = 132–133 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.66 (sa, 2H) ppm.
EMBR (IE), m/z (%): 298 (M⁺, 70), 252 (29), 126 (100), 90 (44), 63 (54).

4-Metil-2-nitro-6-yodoanilina (34d)

Sólido rojo.

P.f. = 86–88 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.96–7.93 (m, 1H), 7.77–7.75 (m, 1H), 6.50 (sa, 2H), 2.25–2.23 (m, 3H) ppm.
¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.0 (CH), 142.2 (C), 131.6 (C), 127.8 (C), 126.7 (CH), 87.4 (C), 19.8 (CH₃) ppm.
EMBR (IE), m/z (%): 278 (M⁺, 100), 232 (16), 105 (26).

B.3.2 Procedimiento para la síntesis de la 4-cloro-3-nitro-2,6-diyodoanilina 34e

Una mezcla de 4-cloro-3-nitroanilina (2.59 g, 15 mmol), H₂SO₄ (1 mL), HIO₃ (1.13 g, 6.4 mmol), yodo (2.88 g, 11.35 mmol) y CCl₄ (2.5 mL) en AcOH (20 mL) se agita a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción resultante se trata con una disolución al 10 % de Na₂S₂O₅, se enfría en un baño de hielo y se filtra. El sólido se lava con H₂O, obteniéndose una vez seco la anilina **34e**.

4-Cloro-3-nitro-2,6-diyodoanilina (34e)

Sólido amarillo.

P.f. = 110–112 °C.

²⁷³ W. Dohle, A. Staubitz, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5323.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (s, 1H), 5.00 (sa, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.1 (C), 139.6 (CH), 112.7 (C), 81.5 (C), 71.9 (C) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 424 (M⁺, 100), 378 (42), 257 (34), 124 (13).

B.3.3 Procedimiento general para la preparación de los nitroindoles 35

Una mezcla de la correspondiente 2-halonitroanilina **34** (1 mmol), alquino (1.5 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (21 mg, 3 mol%), CuI (9 mg, 5 mol%) y Et_2NH (156 μL , 1.5 mmol) en DMA (3 mL) se agita bajo N_2 a temperatura ambiente durante el tiempo necesario para que el acoplamiento se complete, monitorizado por CG-EM (1–2 horas). Entonces, se añade NaOH (400 mg, 10 mmol) a la mezcla de reacción y se calienta a 140 °C hasta que la ciclación finalice (2–4 horas). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden CH_2Cl_2 (20 mL) y H_2O (20 mL). La fase acuosa separada se extrae con CH_2Cl_2 (3 $\times$ 20 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H_2O (2 $\times$ 50 mL) y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de columna (hexano / AcOEt) para obtener los correspondientes nitroindoles **35**.

Cuando la reacción se lleva a cabo bajo radiación de microondas, un tubo sellado con la mezcla de 2-halonitroanilina **34** (1 mmol), alquino (1.5 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 mol%), CuI (5 mol%) y Et_2NH (156 μL , 1.5 equiv) en DMA se irradia a 70 °C en un microondas CEM Discover S-Class durante 10 minutos (acoplamiento de Sonogashira). Después de enfriarse, se añade NaOH en polvo (400 mg, 10 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 140 °C en el microondas durante 20 minutos (ciclación).

B.3.4 Procedimiento general para la preparación de los aminoindoles 36

Una mezcla de la correspondiente 2-halonitroanilina (1 mmol), alquino (1.5 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (21 mg, 3 mol%), CuI (9 mg, 5 mol%) y Et_2NH (156 μL , 1.5 mmol) en DMF (3 mL) se agita bajo N_2 a temperatura ambiente durante el tiempo necesario para el consumo completo de la nitroanilina de partida **34**, monitorizado por CG-EM (1–2 horas). Entonces, se añade NaOH (400 mg, 10 mmol) a la mezcla de reacción, y se calienta a 140 °C hasta que la ciclación se completa (2–4

horas). A continuación se añade Pd / C (30 mol%) y la reacción se agita 15 horas a 140 °C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de celita y se lava con CH₂Cl₂. El crudo se diluye con H₂O (20 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 50 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de columna (hexano / AcOEt) para obtener los correspondientes aminoindoles **36**.

Cuando la reacción se lleva a cabo bajo radiación de microondas, un tubo sellado con la mezcla de 2-halonitroanilina **34** (1 mmol), alquino (1.5 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%), CuI (5 mol%) y Et₂NH (156 µL, 1.5 mmol) en DMF se irradia a 70 °C en un microondas CEM Discover S-Class durante 10 minutos (acoplamiento de Sonogashira). Después de enfriarse, se añade NaOH en polvo (400 mg, 10 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 140 °C en el microondas durante 20 minutos (ciclación). A continuación y después de enfriarse, se añade Pd / C (30 mol%) y la mezcla de reacción se agita a 140 °C durante 30 minutos.

2-Fenil-5-nitro-1H-indol (35aa)

Sólido amarillo.

P.f. = 189–191 °C (lit.^{133b} = 190–191 °C).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 11.31 (sa, 1H), 8.52 (dd, *J* = 1.7, 0.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.89–7.83 (m, 2H), 7.56–7.51 (m, 1H), 7.50–7.43 (m, 2H), 7.40–7.33 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 142.6 (C), 142.5 (C), 141.3 (C), 132.2 (C), 129.9 (2×CH), 129.33 (C), 129.29 (CH), 126.3 (2×CH), 117.9 (CH), 117.8 (CH), 112.2 (CH), 101.8 (CH) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3334, 1505, 1470, 1330, 744, 682.

EMBR (IE), m/z (%): 238 (M⁺, 100), 208 (16), 191 (59), 180 (38), 165 (57), 152 (19), 139 (20), 87 (27), 77 (34).

EMAR calculado para C₁₄H₁₀N₂O₂: 238.0742; encontrado: 238.0742.

2-(1-Ciclohexenil)-5-nitro-1H-indol (35ab)

Sólido naranja.

P.f. = 171–173 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.66 (sa, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (ddd, *J* = 8.9, 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.27–6.21 (m, 1H), 2.50–2.40 (m, 2H), 2.31–2.21 (m, 2H), 1.86–1.75 (m, 2H), 1.75–1.64 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 142.8 (C), 141.8 (C), 139.5 (C), 128.5 (C), 128.4 (C), 125.1 (CH), 117.8 (CH), 117.4 (CH), 110.4 (CH), 100.4 (CH), 26.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 22.5 (CH₂), 22.1 (CH₂) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3351, 2921, 1505, 1470, 1317, 775, 750.

EMBR (IE), m/z (%): 242 (M⁺, 96), 207 (38), 194 (36), 184 (32), 168 (100), 153 (50), 129 (54), 115 (67), 78 (50).

EMAR calculado para C₁₄H₁₄N₂O₂: 242.1055; encontrado: 242.1056.

2-Butil-5-nitro-1H-indol (35ac)

Sólido marrón.

P.f. = 99–101 °C (lit.²⁷⁴ = 99–100 °C).

²⁷⁴ L. Jiao, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12990.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.67 (sa, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.79–1.67 (m, 2H), 1.49–1.36 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 143.9 (C), 141.6 (C), 139.3 (C), 128.3 (C), 116.9 (CH), 116.8 (CH), 110.4 (CH), 101.6 (CH), 31.0 (CH₂), 28.0 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3321, 2925, 1505, 1477, 1324, 775, 750.

EMBR (IE), *m/z* (%): 218 (M⁺, 21), 175 (87), 143 (13), 129 (100), 117 (22), 102 (38).

EMAR calculado para C₁₂H₁₄N₂O₂: 218.1055; encontrado: 218.1055.

5-Nitro-2-pentil-1H-indol (35ad)

Sólido amarillo.

P.f. = 98–100 °C.

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 10.7 (sa, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.45–6.42 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.40–1.29 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 145.4 (C), 142.2 (C), 140.5 (C), 129.2 (C), 116.9 (CH), 116.7 (CH), 111.4 (CH), 101.9 (CH), 32.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.7 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.3 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 232 (M⁺, 38), 189 (25), 176 (100), 143 (13), 129 (49).

EMAR calculado para C₁₃H₁₆N₂O₂: 232.1212; encontrado: 232.1213.

5-Amino-2-fenil-1H-indol (36aa)

Sólido marrón.

P.f. = 200–202 °C (lit.²⁷⁵ = 223–225 °C).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.05 (sa, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.28–7.19 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.76 (sa, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ = 141.0 (C), 137.2 (C), 132.6 (C), 131.2 (C), 129.5 (C), 128.8 (2×CH), 126.9 (CH), 124.6 (2×CH), 112.7 (CH), 111.4 (CH), 103.2 (CH), 97.5 (CH) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 208 (M⁺, 37), 201 (25), 152 (30), 91 (100), 77 (84).

EMAR calculado para C₁₄H₁₂N₂: 208.1000; encontrado: 208.1009.

5-Amino-2-(1-ciclohexenil)-1H-indol (36ab)

Sólido blanco-rosado.

P.f. = 167–169 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 (sa, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.11–6.06 (m, 1H), 3.34 (sa, 2H), 2.48–2.40 (m, 2H), 2.26–2.19 (m, 2H), 1.82–1.63 (m, 4H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 140.2 (C), 139.5 (C), 131.2 (C), 129.9 (C), 129.3 (C), 122.4 (CH), 112.8 (CH), 111.0 (CH), 105.5 (CH), 97.9 (CH), 26.1 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.3 (CH₂) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 212 (M⁺, 100), 183 (24), 169 (16), 145 (10), 132 (9).

EMAR calculado para C₁₄H₁₆N₂: 212.1313; encontrado: 212.1310.

²⁷⁵ S. Taliani, E. Da Pozzo, M. Bellandi, S. Bendinelli, I. Pugliesi, F. Simorini, C. La Motta, S. Salerno, A. M. Marini, F. Da Settimo, B. Cosimelli, G. Greco, E. Novellino, C. Matini, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4085.

5-Amino-2-butyl-1H-indol (36ac)

Sólido marrón.

P.f. = 150–152 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (sa, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.31 (sa, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.75–1.58 (m, 2H), 1.49–1.33 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 140.8 (C), 139.3 (C), 130.8 (C), 129.9 (C), 111.6 (CH), 110.9 (CH), 105.2 (CH), 98.6 (CH), 31.4 (CH₂), 28.1 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 188 (M⁺, 25), 145 (100), 128 (12), 117 (18).

EMAR calculado para C₁₂H₁₆N₂: 188.1313; encontrado: 188.1316.

5-Amino-2-pentil-1H-indol (36ad)

Sólido marrón.

P.f. = 148–150 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (sa, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.58 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.38 (sa, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.75–1.63 (m, 2H), 1.42–1.31 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 140.9 (C), 139.3 (C), 130.8 (C), 129.9 (C), 111.6 (CH), 110.8 (CH), 105.2 (CH), 98.6 (CH), 31.6 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.4 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 202 (M⁺, 100), 159 (15), 145 (100), 117 (15).

EMAR calculado para C₁₃H₁₈N₂: 202.1470; encontrado: 202.1477.

5-Amino-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-indol (36ae)

Sólido marrón.

P.f. = 188–190 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.01 (sa, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64–7.57 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.53–6.48 (m, 1H), 4.57 (sa, 2H), 2.27 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ = 159.9 (d, *J* = 243.2 Hz, C), 141.4 (C), 136.5 (C), 131.1 (C), 129.6 (C), 129.0 (d, *J* = 3.2 Hz, C), 127.9 (d, *J* = 4.9 Hz, CH), 124.6 (d, *J* = 17.5 Hz, C), 123.9 (d, *J* = 7.9 Hz, CH), 115.3 (d, *J* = 22.4 Hz, CH), 112.5 (CH), 111.4 (CH), 103.1 (CH), 97.4 (CH), 14.4 (d, *J* = 3.1 Hz, CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 240 (M⁺, 100), 207 (11), 152 (4).

EMAR calculado para C₁₅H₁₃FN₂: 240.1063; encontrado: 240.1063.

2-Fenil-6-nitro-1H-indol (35ba)

Sólido amarillo.

P.f. = 204–206 °C (lit. ^{133b} = 211–212 °C)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.34 (sa, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96–7.86 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55–7.48 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.15–7.12 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ = 144.2 (C), 141.9 (C), 135.5 (C), 133.7 (C), 130.8 (C), 129.2 (2×CH), 129.0 (CH), 125.8 (2×CH), 120.2 (CH), 114.9 (CH), 107.8 (CH), 99.9 (CH) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 238 (M⁺, 100), 208 (57), 192 (34), 191 (34), 165 (24).

EMAR calculado para C₁₄H₁₀N₂O₂: 238.0742; encontrado: 238.0747.

2-Butil-6-nitro-1H-indol (35bc)

Sólido marrón.

P.f. = 64–66 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.74 (sa, 1H), 8.18–8.16 (m, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.73–1.60 (m, 2H), 1.40–1.28 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.0 (C), 142.4 (C), 134.4 (C), 134.2 (C), 119.4 (CH), 115.6 (CH), 107.4 (CH), 101.0 (CH), 31.1 (CH₂), 28.3 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 218 (M⁺, 36), 176 (46), 156 (23), 145 (100), 129 (57), 102 (70), 76 (46), 51 (49).

EMAR calculado para C₁₂H₁₄N₂O₂: 218.1055; encontrado: 218.1051.

6-Nitro-2-pentil-1H-indol (35bd)

Sólido amarillo.

P.f. = 64–66 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.85 (sa, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.83–1.70 (m, 2H), 1.41–1.32 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.5 (C), 142.1 (C), 134.4 (C), 134.3 (C), 119.3 (CH), 115.5 (CH), 107.6 (CH), 100.8 (CH), 31.5 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.5 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 232 (M⁺, 41), 207 (48), 189 (27), 176 (100), 145 (64), 129 (46).

EMAR calculado para C₁₃H₁₆N₂O₂: 232.1212; encontrado: 232.1220.

6-Amino-2-fenil-1H-indol (36ba)²⁷⁶

Sólido marrón.

P.f. = 200–202 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.95 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29–7.14 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.85 (sa, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 144.5 (C), 139.1 (C), 134.4 (C), 132.9 (C), 128.8 (2×CH), 126.2 (CH), 124.1 (2×CH), 120.7 (C), 120.4 (CH), 110.4 (CH), 99.0 (CH), 94.9 (CH) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 208 (M⁺, 100), 180 (8), 104 (18), 91 (16).

6-Amino-2-pentil-1H-indol (36bd)

Líquido marrón.

R_f = 0.23 (hexano / AcOEt, 1 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (sa, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.11–6.08 (m, 1H), 3.34 (sa, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.74–1.62 (m, 2H), 1.40–1.30 (m, 4H), 0.94–0.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 141.2 (C), 138.1 (C), 137.2 (C), 122.3 (C), 120.3 (CH), 110.3 (CH), 99.1 (CH), 96.7 (CH), 31.6 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.3 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 202 (M⁺, 35), 158 (4), 145 (100), 117 (5).

EMAR calculado para C₁₃H₁₈N₂: 202.1470; encontrado: 202.1468.

²⁷⁶ F. Gallou, N. Yee, F. Qiu, C. Senanayake, G. Linz, J. Schnaubelt, R. Soyka, *Synlett* **2004**, 5, 883.

6-Amino-2-(*p*-tolil)-1*H*-indol (36bf)

Sólido marrón.

P.f. = 192–194 °C.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.80 (sa, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.19–7.11 (m, 3H), 6.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.84 (sa, 2H), 2.28 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 144.2 (C), 138.8 (C), 135.4 (C), 134.6 (C), 130.2 (C), 129.3 (2×CH), 124.0 (2×CH), 120.6 (C), 120.1 (CH), 110.2 (CH), 98.1 (CH), 94.9 (CH), 20.8 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 222 (*M*⁺, 100), 207 (36), 111 (7).

2-Butil-5-cloro-7-nitro-1*H*-indol (35cc)

Sólido amarillo.

P.f. = 98–100 °C.

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 11.11 (sa, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.47–6.44 (m, 1H), 2.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.49–1.35 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 147.3 (C), 135.2 (C), 133.1 (C), 128.8 (C), 127.2 (CH), 124.1 (C), 117.4 (CH), 101.0 (CH), 32.0 (CH₂), 28.2 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 222 (*M*⁺, 57), 207 (34), 179 (100), 145 (12).

EMAR calculado para C₁₂H₁₃N₂O₂: 252.0666; encontrado: 252.0663.

5-Cloro-2-(3-clorofenil)-7-nitro-1*H*-indol (35cg)

Sólido amarillo.

P.f. = 198–200 °C.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.89 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49–7.39 (m, 2H), 7.14 (s, 1H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 141.4 (C), 133.6 (C), 133.5 (C), 132.7 (C), 132.4 (C), 130.5 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (C), 127.3 (CH), 126.4 (CH), 125.5 (CH), 123.3 (C), 118.2 (CH), 101.8 (CH) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 306 (*M*⁺, 100), 276 (15), 260 (19), 225 (47), 207 (20).

EMAR calculado para C₁₄H₈Cl₂N₂O₂: 305.9963; encontrado: 305.9969.

7-Amino-2-(1-ciclohexenil)-5-cloro-1*H*-indol (36cb)

Líquido marrón.

R_f = 0.34 (hexano / AcOEt, 2 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (sa, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.60 (sa, 2H), 2.46–2.36 (m, 2H), 2.25–2.16 (m, 2H), 1.82–1.57 (m, 4H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 140.6 (C), 131.4 (C), 130.5 (C), 129.0 (C), 125.6 (C), 125.4 (C), 123.3 (CH), 111.5 (CH), 109.0 (CH), 99.2 (CH), 26.2 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.3 (CH₂) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 246 (*M*⁺, 100), 207 (26), 183 (13), 166 (12).

EMAR calculado para C₁₄H₁₅ClN₂: 246.0924; encontrado: 246.0926.

7-Amino-2-butyl-5-cloro-1H-indol (36cc)

Sólido marrón.

P.f. = 120–122 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (sa, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.56 (sa, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.66–1.54 (m, 2H), 1.42–1.28 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 141.3 (C), 131.0 (C), 130.6 (C), 125.4 (C), 125.0 (C), 111.3 (CH), 108.3 (CH), 100.1 (CH), 31.3 (CH₂), 28.0 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 222 (*M*⁺, 56), 179 (100), 145 (13).

EMAR calculado para C₁₂H₁₅ClN₂: 222.0924; encontrado: 222.0923.

7-Amino-5-cloro-2-pentil-1H-indol (36cd)

Sólido marrón.

P.f. = 74–76 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (sa, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.13–6.11 (m, 1H), 3.65 (sa, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.71–1.62 (m, 2H), 1.36–1.30 (m, 4H), 0.90–0.86 (m, 3H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 141.1 (C), 131.1 (C), 130.6 (C), 125.6 (C), 125.0 (C), 111.3 (CH), 108.3 (CH), 100.2 (CH), 31.6 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.4 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 236 (*M*⁺, 61), 207 (12), 193 (25), 179 (100).

EMAR calculado para C₁₃H₁₇ClN₂: 236.1080; encontrado: 236.1082.

2-Fenil-5-metil-7-nitro-1H-indol (35da)

Sólido amarillo.

P.f. = 174–176 °C.

¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 10.8 (sa, 1H), 7.98 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.97–7.92 (m, 2H), 7.85–7.82 (m, 1H), 7.53–7.46 (m, 2H), 7.44–7.37 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.52–2.48 (m, 3H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 142.2 (C), 134.2 (C), 132.1 (CH), 130.1 (C), 129.7 (2×CH), 129.5 (C), 129.3 (2×CH), 128.9 (C), 128.8 (C), 126.9 (CH), 120.2 (CH), 101.1 (CH), 20.9 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 252 (*M*⁺, 100), 206 (36), 191 (15), 178 (10).

EMAR calculado para C₁₅H₁₂N₂O₂: 252.0899; encontrado: 252.0894.

5-Metil-7-nitro-2-pentil-1H-indol (35dd)

Sólido amarillo.

P.f. = 70–72 °C.

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 10.82 (sa, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.38–6.36 (m, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.84–1.73 (m, 2H), 1.42–1.35 (m, 4H), 0.93–0.86 (m, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 145.3 (C), 134.3 (C), 132.9 (C), 129.2 (C), 128.7 (C), 128.6 (CH), 118.7 (CH), 100.8 (CH), 32.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 23.2 (CH₂), 21.0 (CH₂), 14.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 246 (*M*⁺, 36), 203 (29), 190 (100), 143 (31).

EMAR calculado para C₁₄H₁₈N₂O₂: 246.1368; encontrado: 246.1369.

7-Amino-2-(1-ciclohexenil)-5-metil-1H-indol (36db)

Sólido marrón.

P.f. = 98–100 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.28 (sa, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.99 (sa, 2H), 2.50–2.45 (m, 2H), 2.39–2.32 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.75–1.55 (m, 4H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ = 138.2 (C), 132.9 (C), 129.1 (C), 129.0 (C), 128.2 (C), 124.2 (C), 121.2 (CH), 108.2 (CH), 106.8 (CH), 97.9 (CH), 25.5 (CH₂), 24.8 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.9 (CH₂), 21.6 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 226 (M⁺, 100), 207 (20), 199 (24), 152 (11).

EMAR calculado para C₁₅H₁₈N₂: 226.1470; encontrado: 226.1467.

2-Butil-5-cloro-6-nitro-1H-indol (35ec)

Sólido amarillo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.72–1.58 (m, 2H), 1.38–1.24 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ = 148.7 (C), 140.0 (C), 132.7 (C), 132.3 (C), 120.8 (CH), 115.6 (C), 109.5 (CH), 99.4 (CH), 30.5 (CH₂), 27.4 (CH₂), 21.8 (CH₂), 13.7 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 252 (31), 210 (100), 179 (52), 163 (35), 128 (28).

EMAR calculado para C₁₂H₁₃ClN₂O₂: 252.0666; encontrado: 252.0668.

5-Cloro-6-nitro-2-p-tolil-1H-indol (35ef)

Sólido marrón.

P.f. = 260–262 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.01 (sa, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22–7.16 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.29 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ = 139.8 (C), 137.5 (C), 136.3 (C), 136.1 (C), 129.6 (C), 129.4 (2×CH), 124.3 (2×CH), 121.5 (C), 119.4 (CH), 113.2 (C), 97.5 (CH), 96.2 (CH), 20.8 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 256 (M⁺, 100), 207 (18), 128 (7), 110 (9).

EMAR calculado para C₁₅H₁₃ClN₂O₂: 286.0509; encontrado: 256.0501.

B.4 Reducción selectiva de 5,7-dinitroindoles 2-sustituídos 38

B.4.1 Procedimiento general para la síntesis de los 5,7-dinitroindoles 2-sustituídos 38

En un tubo sellado se añade una mezcla de 2-bromo-4,6-dinitroanilina (262 mg, 1 mmol), alquino (1.5 mmoles), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (21 mg, 0.03 mmol), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol) y Et_2NH (156 μL , 1.5 mmol) en DMA (3 mL). La mezcla se calienta a 100 °C y 80 W en un microondas (CEM, Discover S-Class) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden CH_2Cl_2 (20 mL) y una disolución de HCl (20 mL de una disolución 0.5 M). La fase acuosa separada se extrae con CH_2Cl_2 (2×20 mL), y la combinación de fases orgánicas se lava con H_2O (3×50 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt) obteniéndose los 5,7-dinitroindoles **38**.

2-Fenil-5,7-dinitro-1H-indol (38a)

Sólido naranja.

P.f. = 220–222 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.25 (sa, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.55–7.35 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, DMSO-d_6): δ = 144.7 (C), 139.8 (C), 132.4 (C), 131.9 (C), 131.7 (C), 129.9 (C), 129.3 (CH), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 127.1 ($2 \times \text{CH}$), 122.6 (CH), 113.5 (CH), 103.3 (CH) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 283 (M^+ , 100), 237 (23), 207 (27), 191 (49), 163 (9).

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$: 283.0593; encontrado: 283.0588.

2-Butil-5,7-dinitro-1H-indol (38b)

Sólido amarillo.

P.f. = 140–142 °C.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.25 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.69–1.59 (m, 2H), 1.39–1.28 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ = 148.2 (C), 139.1 (C), 132.4 (C), 130.8 (C), 130.6 (C), 121.6 (CH), 112.3 (CH), 102.5 (CH), 30.6 (CH_2), 26.9 (CH_2), 21.8 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 263 (M^+ , 18), 221 (100), 220 (65), 207 (56), 174 (21), 128 (27).

EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$: 263.0906; encontrado: 263.0909.

5,7-Dinitro-2-(p-tolil)-1H-indol (38c)

Sólido amarillo.

P.f. = 228–230 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.22 (sa, 1H), 8.88–8.86 (m, 1H), 8.70–8.68 (m, 1H), 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88–7.86 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, DMSO-d_6): δ = 144.9 (C), 139.8 (C), 139.0 (C), 132.6 (C), 131.9 (C), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 127.1 (C), 127.0 ($2 \times \text{CH}$), 122.4 (CH), 113.3 (CH), 102.7 (CH), 21.0 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 297 (100), 267 (5), 251 (24), 205 (41).

EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$: 297.0750; encontrado: 297.0748.

B.4.2 Procedimiento general para la síntesis de los 7-amino-5-nitroindoles 2-sustituidos 39

Una mezcla de 2-bromo-4,6-dinitroanilina (262 mg, 1 mmol), alquino (1.5 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (21 mg, 0.03 mmol), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol) y Et_2NH (156 μL , 1.5 mmol) en DMF (3 mL) se agita bajo N_2 a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La reacción se monitoriza por CG-EM. A continuación se añade NaOH en polvo (400 mg, 10 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a $140\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que la ciclación se completa (2–4 horas), monitorizada por CG-EM. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden H_2O (20 mL) y CH_2Cl_2 (20 mL). La fase acuosa separada se extrae con CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{ mL}$) y la combinación de fases orgánicas se lava con H_2O ($2 \times 50\text{ mL}$) y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) permitiendo obtener los 7-amino-5-nitroindoles **39**.

7-Amino-2-fenil-5-nitro-1H-indol (39a)

Sólido marrón.

P.f. = $244\text{--}246\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.58 (s, 1H), 7.88–7.79 (m, 3H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39–7.31 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.82 (sa, 2H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, DMSO-d_6): δ = 142.5 (C), 139.5 (C), 134.4 (C), 131.4 (C), 129.4 (C), 129.1 (2 $\times$ CH), 128.1 (CH), 127.8 (C), 125.1 (2 $\times$ CH), 105.8 (CH), 101.5 (CH), 98.6 (CH) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 253 (M^+ , 100), 207 (46), 195 (13), 180 (13).

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: 253.0851; encontrado: 253.0854.

7-Amino-2-(1-ciclohexenil)-5-nitro-1H-indol (39b)

Sólido marrón rojizo.

P.f. = $218\text{--}220\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.05 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 2.39–2.32 (m, 2H), 2.25–2.17 (m, 2H), 1.75–1.57 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ = 141.9 (C), 141.3 (C), 133.8 (C), 128.9 (C), 128.4 (C), 127.3 (C), 123.8 (CH), 105.6 (CH), 100.4 (CH), 98.5 (CH), 25.4 (CH_2), 24.8 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.7 (CH_2) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 257 (100), 227 (15), 207 (80), 183 (11).

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: 259.1164; encontrado: 259.1175.

7-Amino-2-butyl-5-nitro-1H-indol (39c)

Líquido marrón.

 $R_f = 0.38$ (hexano / AcOEt, 1 / 1).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.05$ (s, 1H), 7.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.51 (sa, 2H), 2.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.68–1.59 (m, 2H), 1.37–1.28 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 142.2$ (C), 141.8 (C), 133.6 (C), 128.5 (C), 127.4 (CH), 105.4 (CH), 101.3 (CH), 97.9 (CH), 30.7 (CH₂), 27.3 (CH₂), 21.8 (CH₂), 13.8 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 233 (M^+ , 73), 191 (100), 144 (46), 117 (12).

EMAR calculado para C₁₂H₁₅N₃O₂: 233.1164; encontrado: 233.1164.

7-Amino-5-nitro-2-pentil-1H-indol (39d)

Líquido marrón.

 $R_f = 0.40$ (hexano / AcOEt, 1 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.63$ (sa, 1H), 7.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.26–7.24 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.57 (sa, 2H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.74–1.62 (m, 2H), 1.34–1.26 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): $\delta = 142.7$ (C), 142.2 (C), 132.0 (C), 129.4 (C), 128.2 (C), 107.9 (CH), 101.6 (CH), 100.1 (CH), 31.5 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.4 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 247 (M^+ , 68), 204 (23), 191 (100), 158 (14), 144 (46).

EMAR calculado para C₁₃H₁₇N₃O₂: 247.1321; encontrado: 247.1317.

7-Amino-2-(3-clorofenil)-5-nitro-1H-indol (39e)

Sólido marrón rojizo.

P.f. = 260–262 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.62$ (s, 1H), 7.91–7.88 (m, 1H), 7.83–7.77 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.79 (sa, 2H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 142.6$ (C), 137.8 (C), 134.5 (C), 134.0 (C), 133.5 (C), 131.0 (CH), 129.6 (C), 127.8 (CH), 127.6 (C), 124.5 (CH), 123.8 (CH), 105.9 (CH), 102.7 (CH), 98.8 (CH) ppm.

EMAR calculado para C₁₄H₁₀ClN₃O₂: 287.0462; encontrado: 287.0470.

7-Amino-5-nitro-2-(p-tolil)-1H-indol (39f)

Sólido marrón rojizo.

P.f. = 272–274 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.49$ (sa, 1H), 7.78 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.79 (sa, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 142.4$ (C), 139.7 (C), 137.7 (C), 134.3 (C), 129.7 (2×CH), 129.3 (C), 128.6 (C), 127.9 (C), 125.0 (2×CH), 105.6 (CH), 100.9 (CH), 98.5 (CH), 20.9 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 267 (M^+ , 1), 234 (95), 219 (100), 204 (38), 189 (6), 142 (11), 105 (26).

EMAR calculado para C₁₅H₁₃N₃O₂: 267.1008; encontrado: 267.1001.

B.4.3 Síntesis del 2-(1-ciclohexenil)-1-metil-7-(*N,N*-dimetilamino)-5-nitro-1*H*-indol 40a

A una disolución de 7-amino-2-(1-ciclohexenil)-5-nitro-1*H*-indol (128 mg, 0.5 mmol) en CH₃CN (4 mL) se añaden K₂CO₃ (207 mg, 1.5 mmol) y MeI (124 µL, 2 mmol). La mezcla resultante se agita a reflujo durante 6 horas (la reacción se monitoriza mediante CG-EM). El crudo se filtra para eliminar el K₂CO₃, y el CH₃CN se elimina a presión reducida. El residuo se diluye en AcOEt y H₂O. La fase acuosa separada se extrae con AcOEt (2 × 15 mL) y la combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evapora por destilación a presión reducida. El crudo se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 8 / 1) permitiendo obtener **40a**.

2-(1-Ciclohexenil)-1-metil-7-(*N,N*-dimetilamino)-5-nitro-1*H*-indol (40a)

Sólido marrón.

P.f. = 99–101 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.98 (sa, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 2.36–2.30 (m, 2H), 2.28–2.22 (m, 2H), 1.83–1.76 (m, 2H), 1.75–1.67 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 148.5 (C), 141.9 (C), 140.9 (C), 135.6 (C), 131.1 (CH), 129.4 (C), 129.0 (C), 113.1 (CH), 107.0 (CH), 103.0 (CH), 44.9 (2×CH₃), 33.3 (CH₃), 29.3 (CH₂), 25.8 (CH₂), 22.9 (CH₂), 22.0 (CH₂) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 299 (M⁺, 100), 284 (28), 253 (12), 209 (7).

EMAR calculado para C₁₇H₂₁N₃O₂: 299.1634; encontrado: 299.1630.

B.4.4 Síntesis del 5-nitro-2-*p*-tolil-7-(*N*-tosilamino)-1*H*-indol 40b

A una disolución de 7-amino-5-nitro-2-*p*-tolil-1*H*-indol (85 mg, 0.32 mmol) en piridina anhidra (2 mL) a 0 °C se adiciona lentamente durante 30 minutos una disolución de cloruro de tosilo (100 mg, 0.52 mmol). La mezcla resutante se agita a 20 °C durante 15 horas y se hidroliza con H₂O. Se adiciona CH₂Cl₂ (15 mL). La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) y la combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo de la reacción se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 1 / 1).

5-Nitro-2-*p*-tolil-7-(*N*-tosilamino)-1*H*-indol (40b)

Sólido marrón.

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 10.97 (sa, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.77–7.68 (m, 4H), 7.35–7.26 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 145.1 (C), 142.8 (C), 142.7 (C), 139.7 (C), 137.2 (C), 134.8 (C), 130.73 (C), 130.66 (2×CH), 130.59 (2×CH), 129.2 (C), 128.2 (2×CH), 126.4 (2×CH), 122.8 (C), 115.1 (CH), 111.0 (CH), 102.1 (CH), 21.4 (CH₃), 21.3 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 421 (M⁺, 83), 391 (12), 281 (33), 266 (100), 207 (98), 236 (28), 91 (27).

C Síntesis regioselectiva de 4-haloindoles 28

C.1 Preparación de los 4-haloindoles 28 a partir de las alquinilanilidas 27

A una disolución de la correspondiente 3-halo-2-alquinilpropanamida **27** (1 equiv) en DMF anhidra (3 mL / mmol) se añade un exceso de NaOH en polvo (3 equiv). La mezcla resultante se calienta a reflujo bajo N₂ a 140 °C durante 2–5 horas (la reacción se sigue por CG-EM). Se deja que la reacción se enfríe a temperatura ambiente y se añaden CH₂Cl₂ (20 mL / mmol) y HCl (20 mL / mmol de una disolución 0.5 M). La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 20 mL / mmol). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 40 mL / mmol). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt) obteniéndose los indoles **28**.

4-Cloro-2-fenil-1H-indol (**28ba**)

Sólido blanco.

P.f. = 73–75 °C (lit.¹²¹ = 76–77 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.43 (sa, 1H), 7.70–7.63 (m, 2H), 7.50–7.43 (m, 2H), 7.39–7.33 (m, 1H), 7.31–7.27 (m, 1H), 7.17–7.08 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 138.6 (C), 137.4 (C), 131.8 (C), 129.2 (2×CH), 128.3 (CH), 128.2 (C), 125.9 (C), 125.4 (2×CH), 122.9 (CH), 120.1 (CH), 109.6 (CH), 98.5 (CH) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3449, 2961, 2924, 1452, 1261, 1098, 803, 756, 688.

EMBR (IE), *m/z* (%): 229 (M⁺+2, 33), 227 (M⁺, 100), 191 (10), 165 (16), 113 (10).

EMAR calculado para C₁₄H₁₀ClN: 227.0502; encontrado: 227.0501.

2-Butil-4-cloro-1H-indol (**28bb**)

Líquido incoloro.

R_f = 0.46 (hexano / AcOEt, 6 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (sa, 1H), 7.18 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.77–1.66 (m, 2H), 1.51–1.38 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 141.0 (C), 136.5 (C), 127.6 (C), 125.0 (C), 121.6 (CH), 119.4 (CH), 109.1 (CH), 98.1 (CH), 31.2 (CH₂), 28.0 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3417, 2957, 2929, 1575, 1548, 1433, 1330, 1182, 941, 765.

EMBR (IE), *m/z* (%): 209 (M⁺+2, 10), 207 (M⁺, 33), 164 (100), 128 (8), 101 (6).

EMAR calculado para C₁₂H₁₄ClN: 207.0815; encontrado: 207.0822.

4-Cloro-2-pentil-1H-indol (28bc)

Sólido marrón.

P.f. = 24–26 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 (sa, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.11–7.00 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.43–1.25 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 141.0 (C), 136.5 (C), 127.7 (C), 125.0 (C), 121.6 (CH), 119.4 (CH), 109.0 (CH), 98.1 (CH), 31.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.3 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3417, 2956, 2928, 1547, 1433, 1329, 1182, 939, 765.

EMBR (IE), *m/z* (%): 223 (M⁺+2, 11), 221, (M⁺, 34), 178 (24), 164 (100), 128 (9), 101 (6).

EMAR calculado para C₁₃H₁₆ClN: 221.0971; encontrado: 221.0980.

2-(1-Ciclohexenil)-4-cloro-1H-indol (28bd)

Líquido marrón.

R_f = 0.70 (hexano / AcOEt, 6 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (sa, 1H), 7.21–7.17 (m, 1H), 7.09–7.02 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.17–6.12 (m, 1H), 2.51–2.44 (m, 2H), 2.29–2.21 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.75–1.65 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 140.1 (C), 136.8 (C), 128.8 (C), 127.8 (C), 125.6 (C), 123.8 (CH), 122.5 (CH), 119.5 (CH), 109.1 (CH), 97.1 (CH), 26.0 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 22.2 (CH₂) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3433, 2928, 1569, 1432, 1334, 1184, 947, 764, 731.

EMBR (IE), *m/z* (%): 233 (M⁺+2, 32), 231 (M⁺, 100), 203 (35), 164 (34), 151 (29).

EMAR calculado para C₁₄H₁₄ClN: 231.0815; encontrado: 231.0814.

4-Cloro-1H-indol (28be)

Líquido marrón.

R_f = 0.33 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (sa, 1H), 7.31–7.21 (m, 2H), 7.16–7.08 (m, 2H), 6.70–6.62 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 136.6 (C), 126.9 (C), 126.2 (C), 124.9 (CH), 122.7 (CH), 119.7 (CH), 109.8 (CH), 101.4 (CH) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 153 (M⁺+2, 31), 151 (M⁺, 100), 116 (18), 89 (27).

4-Bromo-2-fenil-1H-indol (28ca)

Sólido blanco.

P.f. = 100–102 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.42 (sa, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 2H), 7.49–7.42 (m, 2H), 7.40–7.29 (m, 3H), 7.06 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.91–6.89 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 138.5 (C), 137.0 (C), 131.7 (C), 130.1 (C), 129.2 (2×CH), 128.3 (CH), 125.3 (2×CH), 123.2 (CH), 114.6 (C), 110.2 (CH), 100.2 (CH) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3445, 1475, 1452, 1352, 1289, 1181, 916, 758, 691.

EMBR (IE), *m/z* (%): 273 (M⁺+2, 98), 271 (M⁺, 100), 191 (27), 165 (34), 136 (11).

EMAR calculado para C₁₄H₁₀BrN: 270.9997; encontrado: 270.9995.

4-Bromo-2-butyl-1H-indol (28cb)

Sólido blanco.

P.f. = 29–31 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (sa, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (dt, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.77–1.66 (m, 2H), 1.50–1.37 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 141.0 (C), 136.0 (C), 129.6 (C), 122.5 (CH), 121.9 (CH), 113.7 (C), 109.6 (CH), 99.8 (CH), 31.2 (CH₂), 28.0 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3407, 2958, 2929, 1539, 1430, 1329, 1178, 917, 763, 729.

EMBR (IE), *m/z* (%): 253 (M⁺+2, 37), 251 (M⁺, 37), 210 (100), 208 (98), 129 (32).

EMAR calculado para C₁₂H₁₄BrN: 251.0310; encontrado: 251.0309.

4-Bromo-2-pentil-1H-indol (28cc)

Líquido marrón.

R_f = 0.42 (hexano / AcOEt, 6 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.97 (sa, 1H), 7.28–7.20 (m, 2H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.43–1.34 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 141.0 (C), 136.1 (C), 129.6 (C), 122.5 (CH), 121.9 (CH), 113.7 (C), 109.6 (CH), 99.9 (CH), 31.6 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.3 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3411, 2956, 2928, 1548, 1430, 1327, 1178, 917, 763.

EMBR (IE), *m/z* (%): 267 (M⁺+2, 41), 265 (M⁺, 42), 224 (19), 210 (100), 208 (98), 129 (32).

EMAR calculado para C₁₃H₁₆BrN: 265.0466; encontrado: 265.0467.

4-Bromo-2-(1-ciclohexenil)-1H-indol (28cd)

Líquido incoloro.

R_f = 0.50 (hexano / AcOEt, 6 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (sa, 1H), 7.27–7.20 (m, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.17–6.12 (m, 1H), 2.51–2.43 (m, 2H), 2.28–2.20 (m, 2H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.75–1.65 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 140.2 (C), 136.4 (C), 129.7 (C), 128.9 (C), 123.8 (CH), 122.8 (CH), 122.7 (CH), 114.3 (C), 109.7 (CH), 98.9 (CH), 26.1 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.2 (CH₂) ppm.

IR (KBr, cm⁻¹): 3427, 2927, 1568, 1524, 1429, 1332, 1179, 917, 762, 730.

EMBR (IE), *m/z* (%): 277 (M⁺+2, 98), 275 (M⁺, 100), 247 (24), 195 (23), 167 (38).

EMAR calculado para C₁₄H₁₄BrN: 275.0310; encontrado: 275.0314.

4-Bromo-1H-indol (28ce)

Líquido incoloro.

R_f = 0.29 (hexano / AcOEt, 6 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (sa, 1H), 7.37–7.23 (m, 3H), 7.06 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.64–6.60 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 136.1 (C), 128.8 (C), 124.8 (CH), 123.0 (CH), 122.9 (CH), 114.9 (C), 110.4 (CH), 103.2 (CH) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 197 ($M^+ + 2$, 100), 195 (M^+ , 100), 184 (7), 116 (77), 89 (44).
EMAR calculado para C_8H_6BrN : 194.9684; encontrado: 194.9679.

4-Bromo-2-(3-tienil)-1H-indol (28cg)

Sólido marrón.

P.f. = 44–46 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.35 (sa, 1H), 7.47–7.38 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.07–7.00 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 136.6 (C), 134.6 (C), 133.5 (C), 129.9 (C), 127.0 (CH), 125.7 (CH), 123.25 (CH), 123.18 (CH), 119.9 (CH), 114.5 (C), 110.0 (CH), 100.2 (CH) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 281 ($M^+ + 2$, 100), 279 (M^+ , 96), 198 (38), 171 (61), 154 (27), 126 (32).

EMAR calculado para $C_{12}H_8BrNS$: 276.9561; encontrado: 276.9576.

C.2 Preparación de los 4-haloindoles 28 a partir de las 2,3-dihaloanilidas 25

Una mezcla de la correspondiente 2,3-dihaloanilida **25** (0.5 mmol), alquino (0.75 mmol cuando $X = F, Cl$, ó 0.6 mmol si $X = Br$), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (11 mg, 3 mol%), CuI (5 mg, 5 mol%) y Et_2NH (78 μL , 0.75 mmol) en DMA (2 mL) se agita bajo N_2 a 80 °C (para **25aa** y **25ba**), a 50 °C (para **25ca**), o a 40 °C (cuando se emplea trimetilsililacetileno como alquino) el tiempo necesario hasta la desaparición completa de la anilida **25** de partida (la reacción se monitoriza mediante CG-EM) (2–6 h). A continuación se añade un exceso de NaOH en polvo (200 mg, 5 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo bajo N_2 a 140 °C durante 2–12 horas (la reacción se sigue por CG-EM). Se deja que la reacción se enfríe a temperatura ambiente y se añaden CH_2Cl_2 (10 mL) y HCl (10 mL de una disolución 0.5 M). La fase acuosa separada se extrae con CH_2Cl_2 (2×10 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H_2O (2×30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt) obteniéndose los indoles **28**. Los datos físicos y espectroscópicos de **28ba–be**, y **28ca–cg** han sido detallados anteriormente.

2-Fenil-4-fluoro-1H-indol (28aa)

Sólido marrón.

P.f. = 62–64 °C (lit. ^{122a} = 65–67 °C).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.45 (sa, 1H), 7.70–7.63 (m, 2H), 7.51–7.43 (m, 2H), 7.41–7.33 (m, 1H), 7.21–7.09 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 10.3, 7.4, 1.2 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 156.5 (d, *J* = 246.8 Hz, C), 139.3 (d, *J* = 11.2 Hz, C), 138.0 (C), 131.9 (C), 129.2 (2×CH), 128.1 (CH), 125.3 (2×CH), 122.8 (d, *J* = 7.6 Hz, CH), 118.6 (d, *J* = 22.4 Hz, C), 107.1 (d, *J* = 3.6 Hz, CH), 105.1 (d, *J* = 18.9 Hz, CH), 95.8 (CH) ppm.

EMAR calculado para C₁₄H₁₀FN: 211.0797; encontrado: 211.0787.

2-Butil-4-fluoro-1H-indol (28ab)

Líquido marrón.

R_f = 0.50 (hexano / AcOEt, 4 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (sa, 1H), 7.11–7.00 (m, 2H), 6.78 (ddd, *J* = 10.4, 6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.77–1.66 (m, 2H), 1.51–1.38 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 155.9 (d, *J* = 245.2 Hz, C), 140.1 (C), 138.6 (d, *J* = 11.8 Hz, C), 121.4 (d, *J* = 7.6 Hz, CH), 117.8 (d, *J* = 22.4 Hz, C), 106.5 (d, *J* = 3.4 Hz, CH), 104.5 (d, *J* = 19.1 Hz, CH), 95.4 (CH), 31.3 (CH₂), 27.9 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

EMAR calculado para C₁₂H₁₄FN: 191.1110; encontrado: 191.1106.

2-(1-Ciclohexenil)-4-fluoro-1H-indol (28ad)

Sólido marrón.

P.f. = 90–92 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (sa, 1H), 7.13–7.00 (m, 2H), 6.79–6.69 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.17–6.11 (m, 1H), 2.50–2.42 (m, 2H), 2.29–2.21 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.74–1.64 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 156.4 (d, *J* = 246.2 Hz, C), 139.6 (C), 138.8 (d, *J* = 11.5 Hz, C), 128.9 (C), 123.5 (CH), 122.4 (d, *J* = 7.7 Hz, CH), 118.1 (d, *J* = 22.3 Hz, C), 106.6 (d, *J* = 3.5 Hz, CH), 104.6 (d, *J* = 19.0 Hz, CH), 94.6 (CH), 26.1 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.3 (CH₂) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 215 (M⁺, 87), 207 (24), 186 (80), 148 (88), 159 (23), 135 (100).

4-Fluoro-1H-indol (28ae)

Líquido marrón.

R_f = 0.40 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (sa, 1H), 7.21–7.09 (m, 3H), 6.83 (ddd, *J* = 10.3, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 156.6 (d, *J* = 246.5 Hz, C), 138.5 (d, *J* = 11.5 Hz, C), 124.2 (CH), 122.6 (d, *J* = 7.7 Hz, CH), 117.2 (d, *J* = 22.6 Hz, C), 107.2 (d, *J* = 3.6 Hz, CH), 104.6 (d, *J* = 19.0 Hz, CH), 98.8 (CH) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 135 (M⁺, 100), 127 (9), 107 (41).

4-Chloro-2-(3-clorofenil)-1H-indol (28bh)

Sólido marrón.

P.f. = 80–82 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.44 (sa, 1H), 7.62 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32–7.24 (m, 2H), 7.17–7.08 (m, 2H), 6.92 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 137.5 (C), 136.9 (C), 135.1 (C), 133.5 (C), 130.4 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (C), 126.1 (C), 125.3 (CH), 123.40 (CH), 123.38 (CH), 120.3 (CH), 109.7 (CH), 99.4 (CH) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 265 (M⁺+4, 13), 263 (M⁺+2, 62), 261 (M⁺, 100), 226 (13), 199 (30), 190 (35), 89 (49).

EMAR calculado para C₁₄H₉Cl₂N: 261.0112; encontrado: 261.0112.

4-Cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-indol (28bi)

Sólido marrón.

P.f. = 114–116 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.41 (sa, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.46–7.39 (m, 1H), 7.29–7.24 (m, 1H), 7.15–7.03 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.34 (sa, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 161.4 (d, *J* = 247.0 Hz, C), 138.0 (C), 137.4 (C), 128.6 (d, *J* = 5.3 Hz, CH), 128.2 (C), 127.8 (d, *J* = 3.7 Hz, C), 125.9 (d, *J* = 7.2 Hz, C), 125.7 (C), 124.4 (d, *J* = 8.2 Hz, CH), 122.9 (CH), 120.1 (CH), 115.8 (d, *J* = 22.9 Hz, CH), 109.6 (CH), 98.2 (CH), 14.8 (d, *J* = 3.4 Hz, CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 261 (M⁺+2, 49), 259 (M⁺, 100), 223 (14), 208 (13), 197 (14), 129 (16), 111 (23).

EMAR calculado para C₁₅H₁₁ClFN: 259.0564; encontrado: 259.0561.

4-Bromo-2-(3-clorofenil)-1H-indol (28ch)

Sólido marrón.

P.f. = 89–91 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.47 (sa, 1H), 7.67–7.64 (m, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 7.6, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.43–7.27 (m, 4H), 7.06 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.90–6.87 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 137.1 (C), 137.0 (C), 135.2 (C), 133.6 (C), 130.5 (CH), 129.9 (C), 128.2 (CH), 125.4 (CH), 123.8 (CH), 123.5 (CH), 123.4 (CH), 114.9 (C), 110.3 (CH), 101.2 (CH) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 309 (M⁺+4, 23), 307 (M⁺+2, 100), 305 (M⁺, 80), 226 (16), 199 (34), 190 (74), 163 (60).

EMAR calculado para C₁₄H₉BrClN: 304.9607; encontrado: 304.9620.

C.3 Síntesis de los 4-fluoro-1H-indoles 28aa,aj y 41 a partir de la trifluoroacetamida 3aa

C.3.1 Procedimiento para la preparación de los 4-fluoro-1H-indoles 28aa,aj a partir de 3aa

Una mezcla de **3aa** (0.5 mmol), el correspondiente alquino (0.75 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (11 mg, 3 mol%), CuI (5 mg, 5 mol%) y Et₂NH (78 μL, 0.75 mmol) en DMA anhidra (2 mL) se calienta bajo N₂ a 80 °C durante 4 horas (la reacción se monitoriza por CG-EM). Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añaden CH₂Cl₂ (10 mL) y H₂O (10 mL). La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 10 / 1) obteniéndose los 4-fluoro-1H-indoles **28aa,aj**. Los datos físicos y espectroscópicos de **28aa** han sido detallados anteriormente.

4-Fluoro-2-hexil-1H-indol (28aj)

Líquido marrón.

 $R_f = 0.45$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.93$ (sa, 1H), 7.15–6.93 (m, 2H), 6.79 (ddd, $J = 10.4, 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.80–1.62 (m, 2H), 1.47–1.21 (m, 6H), 0.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.8$ (d, $J = 245.1$ Hz, C), 140.2 (C), 138.5 (d, $J = 11.9$ Hz, C), 121.3 (d, $J = 7.7$ Hz, CH), 117.8 (d, $J = 22.4$ Hz, C), 106.5 (d, $J = 3.4$ Hz, CH), 104.5 (d, $J = 19.1$ Hz, CH), 95.4 (CH), 31.7 (CH_2), 29.14 (CH_2), 29.08 (CH_2), 28.2 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.2 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 219 (M^+ , 27), 162 (32), 148 (100), 101 (9).

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FN}$: 219.1423; encontrado: 219.1418.

C.3.2 Procedimiento para la síntesis de los 3-aryl-4-fluoro-1H-indoles 2-sustituídos 41a–h

Una mezcla de **3aa** (166 mg, 0.5 mmoles), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mg, 5 mol%), PPh_3 (26 mg, 20 mol%), K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol) y el correspondiente alquino (0.6 mmol) en DMF (3 mL) se agita bajo N_2 a 60 °C hasta la formación completa de la 2-alquilacetamida (monitorizada por CG-EM). A continuación se adiciona el correspondiente bromuro de arilo (0.6 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 15 horas a 60 °C. Para la síntesis de **41c** y **41d**, el correspondiente bromuro de arilo se añade desde el principio de la reacción y la mezcla se agita bajo N_2 a 60 °C hasta que la formación del correspondiente 4-fluoroindol 2,3-disustituído se completa (monitorizada por CG-EM). En ambos casos la mezcla de reacción resultante se hidroliza con H_2O y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3×15 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H_2O (2×30 mL) y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) para obtener los compuestos **41a–h**.

2-Fenil-4-fluoro-3-(2-nitrofenil)-1H-indol (41a)

Sólido naranja.

P.f. = 177–179 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.47$ (sa, 1H), 8.10–8.05 (m, 1H), 7.52–7.42 (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.29 (s, 4H), 7.16 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.13–7.06 (m, 1H), 6.74 (dd, $J = 11.7, 7.7$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.7$ (d, $J = 247.1$ Hz, C), 150.0 (C), 138.2 (d, $J = 10.4$ Hz, C), 135.2 (d, $J = 0.9$ Hz, C), 134.6 (CH), 132.6 (CH), 131.4 (C), 130.7 (d, $J = 0.6$ Hz, C), 129.0 ($2 \times \text{CH}$), 128.4 (CH), 128.13 ($2 \times \text{CH}$), 128.06 (CH), 124.8 (CH), 123.3 (d, $J = 8.0$ Hz, CH), 116.9 (d, $J = 18.6$ Hz, C), 108.4 (d, $J = 1.7$ Hz, C), 107.5 (d, $J = 3.7$ Hz, CH), 105.9 (d, $J = 19.2$ Hz, CH) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 332 (M^+ , 44), 285 (15), 105 (100), 77 (16).
EMAR calculado para $C_{20}H_{13}FN_2O_2$: 332.0961; encontrado: 332.0949.

2-Butil-4-fluoro-3-(2-nitrofenil)-1H-indol (41b)

Sólido naranja.

P.f. = 85–87 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.19 (sa, 1H), 8.08–8.03 (m, 1H), 7.65–7.58 (m, 1H), 7.52–7.45 (m, 2H), 7.12–7.08 (m, 1H), 7.08–7.00 (m, 1H), 6.70 (ddd, J = 11.1, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 2.71–2.54 (m, 2H), 1.64–1.53 (m, 2H), 1.36–1.21 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.2 (d, J = 245.7 Hz, C), 150.0 (C), 137.8 (d, J = 11.0 Hz, C), 137.2 (C), 134.2 (CH), 132.3 (CH), 130.5 (C), 127.8 (CH), 124.5 (CH), 122.1 (d, J = 7.8 Hz, CH), 116.2 (d, J = 18.8 Hz, C), 107.6 (d, J = 1.6 Hz, C), 107.0 (d, J = 3.5 Hz, CH), 105.3 (d, J = 19.3 Hz, CH), 31.5 (CH_2), 25.8 (CH_2), 22.3 (CH_2), 13.8 (CH_3) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3411, 2953, 2927, 1519, 1351, 1046, 779, 753, 740.

EMBR (IE), m/z (%): 312 (M^+ , 100), 253 (86), 228 (71), 199 (25).

EMAR calculado para $C_{18}H_{17}FN_2O_2$: 312.1274; encontrado: 312.1276.

2-Fenil-4-fluoro-3-(3-metoxifenil)-1H-indol (41c)

Sólido marrón.

P.f. = 120–122 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.39 (s, 1H), 7.41–7.24 (m, 5H), 7.24–7.10 (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 6.92–6.77 (m, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.2 (C), 157.1 (d, J = 249.0 Hz, C), 138.3 (d, J = 10.8 Hz, C), 136.3 (C), 134.7 (C), 132.2 (C), 128.9 (CH), 128.7 (2 $\times$ CH), 128.4 (2 $\times$ CH), 128.0 (CH), 123.6 (d, J = 1.9 Hz, CH), 123.0 (d, J = 8.0 Hz, CH), 117.2 (d, J = 18.0 Hz, C), 116.3 (d, J = 2.6 Hz, CH), 113.1 (d, J = 3.0 Hz, C), 112.6 (CH), 107.1 (d, J = 3.7 Hz, CH), 105.9 (d, J = 20.1 Hz, CH), 55.2 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 317 (M^+ , 100), 285 (10), 272 (20), 259 (4).

EMAR calculado para $C_{21}H_{16}FNO$: 317.1216; encontrado: 317.1216.

4-Fluoro-2-hexil-3-(3-metil-4-metoxifenil)-1H-indol (41d)

Sólido marrón.

P.f. = 211–213 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.06 (sa, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.15–7.02 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.76 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.71–1.61 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 6H), 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.6 (d, J = 247.4 Hz, C), 156.4 (C), 137.9 (d, J = 11.4 Hz, C), 136.3 (C), 132.9 (d, J = 1.9 Hz, CH), 130.5 (d, J = 2.1 Hz, C), 128.8 (d, J = 1.9 Hz, CH), 127.9 (C), 127.1 (C), 125.8

(CH), 121.6 (d, $J = 8.0$ Hz, CH), 116.6 (d, $J = 18.1$ Hz, C), 112.4 (d, $J = 2.6$ Hz, C), 109.5 (CH), 106.5 (d, $J = 3.5$ Hz, CH), 105.2 (d, $J = 20.2$ Hz, CH), 55.4 (CH₃), 31.6 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.1 (CH₂), 26.1 (CH₂), 22.7 (CH₂), 16.5 (CH₃), 14.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 339 (M^+ , 100), 295 (21), 268 (43), 253 (12), 237 (23), 224 (36).

EMAR calculado para C₂₂H₂₆FNO: 339.1998; encontrado: 339.1996.

3-[4-Fluoro-2-(3-tienil)-1H-indol-3-il]benzonitrilo (41e)

Sólido marrón.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.95$ (sa, 1H), 7.82–7.73 (m, 2H), 7.69 (ddd, $J = 7.8, 3.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.62–7.49 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (td, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 3.9, 2.6$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 11.8, 7.3$ Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 155.9$ (d, $J = 245.2$ Hz, C), 138.3 (d, $J = 10.8$ Hz, C), 136.7 (C), 135.7 (C), 134.0 (d, $J = 1.9$ Hz, C), 132.0 (CH), 131.3 (C), 130.4 (CH), 129.3 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 123.8 (CH), 122.5 (d, $J = 7.9$ Hz, C), 118.9 (CH), 116.0 (d, $J = 17.7$ Hz, C), 111.2 (CH), 108.9 (d, $J = 2.7$ Hz, C), 108.0 (d, $J = 3.4$ Hz, CH), 104.9 (d, $J = 19.4$ Hz, CH) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 318 (M^+ , 100), 285 (11), 273 (9).

EMAR calculado para C₁₉H₁₁FN₂S: 318.0627; encontrado: 318.0621.

2-(1-Ciclohexenil)-4-fluoro-1-3-(4-nitrofenil)-1H-indol (41f)

Sólido naranja.

P.f. = 239–241 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.7$ (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 12.7, 7.7$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 11.9, 7.7$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.19–1.96 (m, 4H), 1.65–1.46 (m, 4H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 155.7$ (d, $J = 245.0$ Hz, C), 145.3 (C), 143.4 (C), 139.2 (C), 138.0 (d, $J = 11.0$ Hz, C), 131.1 (d, $J = 3.0$ Hz, 2×CH), 130.7 (CH), 129.0 (CH), 122.9 (2×CH), 122.2 (d, $J = 8.0$ Hz, C), 115.1 (d, $J = 17.7$ Hz, C), 108.3 (d, $J = 2.8$ Hz, C), 108.0 (d, $J = 3.2$ Hz, CH), 105.0 (d, $J = 20.0$ Hz, CH), 27.5 (CH₂), 25.2 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 336 (M^+ , 100), 290 (35), 261 (24), 248 (29), 235 (21), 222 (10).

EMAR calculado para C₂₀H₁₇FN₂O₂: 336.1274; encontrado: 336.1274.

3-[4-Fluoro-2-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il]benzonitrilo (41g)

Sólido marrón.

P.f. = 186–188 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.43 (sa, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.67–7.62 (m, 1H), 7.56–7.52 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25–7.19 (m, 3H), 7.18–7.10 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.83–6.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 159.9 (C), 156.7 (d, *J* = 248.0 Hz, C), 138.2 (d, *J* = 10.7 Hz, C), 136.7 (C), 135.6 (d, *J* = 2.4 Hz, CH), 134.4 (d, *J* = 2.6 Hz, CH), 130.0 (CH), 129.8 (2×CH), 128.8 (CH), 123.7 (C), 123.1 (d, *J* = 8.0 Hz, CH), 119.3 (C), 116.8 (d, *J* = 18.1 Hz, C), 114.6 (2×CH), 112.1 (C), 110.1 (C), 107.2 (d, *J* = 3.7 Hz, CH), 106.2 (d, *J* = 20.0 Hz, CH), 55.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 342 (M⁺, 100), 297 (17), 272 (4).

EMAR calculado para C₂₂H₁₅FN₂O: 342.1168; encontrado: 342.1172.

2-[4-Fluoro-2-hexil-1H-indol-3-yl]benzonitrilo (41h)

Sólido marrón.

P.f. = 100–102 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 (sa, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.56–7.49 (m, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.14–7.00 (m, 2H), 6.76 (ddd, *J* = 11.2, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 2.80–2.57 (m, 2H), 1.73–1.46 (m, 2H), 1.34–1.08 (m, 6H), 0.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 156.2 (d, *J* = 246.6 Hz, C), 139.7 (C), 138.1 (C), 137.8 (d, *J* = 10.9 Hz, C), 132.7 (CH), 132.4 (d, *J* = 1.7 Hz, CH), 132.1 (CH), 127.1 (CH), 122.3 (d, *J* = 7.9 Hz, CH), 119.1 (C), 116.4 (d, *J* = 18.5 Hz, C), 114.2 (C), 108.8 (d, *J* = 2.0 Hz, C), 107.0 (d, *J* = 3.6 Hz, CH), 105.6 (d, *J* = 19.5 Hz, CH), 31.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.9 (CH₂), 26.4 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 320 (M⁺, 74), 263 (22), 249 (100), 229 (22), 84 (18).

EMAR calculado para C₂₁H₂₁FN₂: 320.1689; encontrado: 320.1691.

C.3.3 Procedimiento para la síntesis de los 3-aril-4-fluoro-1H-indoles 2-sustituídos 41i,j

En un tubo sellado bajo N₂ se adiciona una mezcla de **3aa** (100 mg, 0.3 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (6.3 mg, 3 mol%), CuI (1.4 mg, 2 mol%) y el correspondiente alquino (0.36 mmol) en Et₃N (1.5 mL). La mezcla resultante se calienta a 60 °C en un microondas (CEM, Discover S-Class) durante 25 minutos. A continuación se adiciona el correspondiente yoduro de arilo (0.36 mmoles) y MeCN (1.5 mL) y la mezcla se irradia durante 30 minutos a 90 °C. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se adiciona AcOEt (10 mL) y H₂O (10 mL). La fase acuosa separada se extrae con AcOEt (2 × 10 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 10 / 1) para obtener los compuestos **41i,j**.

4-Fluoro-3-(3-metoxifenil)-2-(3-tienil)-1H-indol (41i)

Líquido marrón.

 $R_f = 0.50$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.45$ (sa, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26–7.22 (m, 2H), 7.18–7.05 (m, 4H), 6.98 (ddd, $J = 4.2, 2.2, 0.5$ Hz, 1H), 6.95–6.90 (m, 1H), 6.84–6.77 (m, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.3$ (C), 157.0 (d, $J = 248.9$ Hz, C), 138.1 (d, $J = 10.7$ Hz, C), 136.4 (C), 132.9 (C), 130.5 (C), 129.0 (CH), 127.0 (CH), 126.1 (C), 126.0 (CH), 123.6 (d, $J = 1.7$ Hz, CH), 123.0 (d, $J = 7.9$ Hz, CH), 122.4 (CH), 117.4 (d, $J = 18.0$ Hz, C), 116.3 (d, $J = 2.1$ Hz, CH), 112.9 (CH), 107.0 (d, $J = 3.7$ Hz, CH), 105.8 (d, $J = 19.9$ Hz, CH), 55.3 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 323 (M^+ , 100), 291 (14), 280 (17), 246 (9), 235 (8).

EMAR calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FNOS}$: 323.0780; encontrado: 323.0789.

4-Fluoro-2-(4-metoxifenil)-3-(2-tienil)-1H-indol (41j)

Sólido marrón.

P.f. = 96–98 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.35$ (sa, 1H), 7.61–7.54 (m, 2H), 7.39–7.24 (m, 1H), 7.20–7.03 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87–6.75 (m, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.6$ (C), 156.3 (d, $J = 246.3$ Hz, C), 139.2 (d, $J = 11.4$ Hz, C), 138.1 (C), 129.6 (d, $J = 4.6$ Hz, CH), 128.0 (C), 126.7 ($2 \times \text{CH}$), 126.1 (C), 124.7 (C), 122.3 (d, $J = 7.6$ Hz, CH), 118.6 (d, $J = 22.4$ Hz, C), 114.6 ($2 \times \text{CH}$), 114.2 (CH), 107.0 (d, $J = 3.5$ Hz, CH), 105.0 (d, $J = 19.0$ Hz, CH), 94.7 (CH), 55.5 (CH_3) ppm.

EMAR calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FNOS}$: 323.0780; encontrado: 323.0792.

C.4 Síntesis de los 3-feniltio-4-halo-1H-indoles 43**C.4.1 Procedimiento general para la síntesis de 3-(feniltio)-4-halo-1H-indoles 2-sustituidos 43a,b a partir de 25aa,ba**

Una mezcla de la correspondiente anilida **25aa** ó **25ba** (0.4 mmol), alquino (0.6 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8 mg, 3 mol%), CuI (4 mg, 5 mol%) y Et_2NH (63 μL , 0.6 mmol) en DMA (2 mL) se agita bajo N_2 a 80 °C durante 2 horas. A continuación, se añade un exceso de NaOH en polvo (160

mg, 4 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo bajo N₂ a 140 °C durante 3 horas (hasta que la ciclación se completa monitorizada por CG-EM). Entonces, se añade Ph₂S₂ (105 mg, 0.48 mmol) a la mezcla y la reacción se agita durante toda la noche a 140 °C. Se deja que la reacción se enfríe a temperatura ambiente y se añaden CH₂Cl₂ (10 mL) y HCl (10 mL de una disolución 0.5 M). La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt) obteniéndose los compuestos **43a,b**.

3-(Feniltio)-4-fluoro-2-pentil-1H-indol (43a)

Sólido marrón.
P.f. = 78–80 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.50 (sa, 1H), 7.26–7.02 (m, 7H), 6.76 (ddd, *J* = 10.9, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.34–1.24 (m, 4H), 0.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 156.4 (d, *J* = 248.9 Hz, C), 146.1 (C), 140.3 (C), 138.2 (C), 128.7 (2×CH), 125.8 (2×CH), 124.7 (CH), 122.5 (d, *J* = 7.8 Hz, CH), 118.7 (d, *J* = 17.3 Hz, C), 107.1 (d, *J* = 3.9 Hz, CH), 106.4 (d, *J* = 19.2 Hz, CH), 97.0 (d, *J* = 2.3 Hz, C), 31.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 26.2 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 313 (M⁺, 100), 256 (48), 222 (16), 148 (24), 69 (16).

EMAR calculado para C₁₉H₂₀FNS: 313.1300; encontrado: 313.1291.

2-Butil-4-cloro-3-(feniltio)-1H-indol (43b)

Sólido blanco.
P.f. = 76–78 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.47 (sa, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 6.5, 2.4, 0.4 Hz, 1H), 7.22–7.15 (m, 2H), 7.12–7.03 (m, 5H), 2.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.68–1.56 (m, 2H), 1.41–1.27 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.5 (C), 141.3 (C), 136.9 (C), 128.7 (2×CH), 126.3 (C), 126.1 (C), 125.4 (2×CH), 124.4 (CH), 122.6 (CH), 122.2 (CH), 109.8 (CH), 98.6 (C), 31.6 (CH₂), 26.2 (CH₂), 22.5 (CH₂), 13.9 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 317 (M⁺+2, 39), 315 (M⁺, 83), 272 (22), 236 (100), 204 (50), 164 (96), 119 (23), 77 (59).

EMAR calculado para C₁₈H₁₈ClNS: 315.0848; encontrado: 315.0849.

C.4.2 Procedimiento para la síntesis de 3-(feniltio)-4-halo-1H-indoles 43c–f a partir de 27ba,ca–cb

A una disolución de la correspondiente 2-alquil-3-halopropanamida **27ba**, **27ca** ó **27cb** (0.3 mmol) en DMA (1 mL) se añade un exceso de NaOH en polvo (120 mg, 3 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo bajo N₂ a 140 °C durante 2–3 horas (la reacción se monitoriza por CG-EM). Entonces, se añade Ph₂S₂ (78 mg, 0.36 mmol) a la mezcla y la reacción se agita durante toda la noche a 140 °C. Se deja que la reacción se enfríe a temperatura ambiente y se añaden CH₂Cl₂ (10 mL) y HCl (10 mL de una disolución 0.5 M). La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt, 6 / 1) obteniéndose los compuestos **43c–f**.

4-Cloro-2-fenil-3-(feniltio)-1H-indol (43c)

Sólido blanco.

P.f. = 131–133 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.70 (sa, 1H), 7.66 (dd, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 7.43–7.38 (m, 3H), 7.36–7.29 (m, 1H), 7.26–7.05 (m, 7H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 144.3 (C), 141.4 (C), 137.3 (C), 131.0 (C), 129.2 (CH), 128.9 (2×CH), 128.7 (4×CH), 127.0 (C), 126.8 (C), 125.3 (2×CH), 124.6 (CH), 123.7 (CH), 122.8 (CH), 110.2 (CH), 98.8 (C) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 337 (*M*⁺+2, 22), 335 (*M*⁺, 51), 299 (16), 267 (15), 223 (100), 190 (12), 77 (86), 51 (67).

EMAR calculado para C₂₀H₁₄ClNS: 335.0535; encontrado: 335.0534.

4-Bromo-2-fenil-3-(feniltio)-1H-indol (43d)

Sólido blanco.

P.f. = 154–156 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.65 (sa, 1H), 7.69–7.63 (m, 2H), 7.44–7.38 (m, 4H), 7.37–7.35 (m, 1H), 7.26–7.18 (m, 2H), 7.13–7.05 (m, 4H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 144.7 (C), 141.6 (C), 137.2 (C), 131.1 (C), 129.2 (CH), 128.9 (2×CH), 128.80 (2×CH), 128.78 (2×CH), 127.8 (C), 126.4 (CH), 125.3 (2×CH), 124.5 (CH), 124.1 (CH), 114.9 (C), 110.8 (CH), 99.7 (C) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 381 (*M*⁺+2, 25), 379 (*M*⁺, 17), 299 (22), 223 (100), 195 (24), 121 (31), 77 (76).

EMAR calculado para C₂₀H₁₄BrNS: 379.0030; encontrado: 379.0029.

4-Bromo-2-butil-3-(feniltio)-1H-indol (43e)

Sólido marrón.

P.f. = 86–88 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.42 (sa, 1H), 7.30 (tdd, *J* = 8.0, 4.4, 0.9 Hz, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 7.09–6.99 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.67–1.56 (m, 2H), 1.41–1.26 (m, 2H), 0.89 (td, *J* = 7.1, 0.7 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.9 (C), 141.5 (C), 136.7 (C), 128.7 (2×CH), 127.3 (C), 125.7 (CH), 125.3 (2×CH), 124.4 (CH), 123.0 (CH), 113.9 (C), 110.4 (CH), 99.4 (C), 31.6 (CH₂), 26.3 (CH₂), 22.5 (CH₂), 13.9 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 361 (*M*⁺+2, 25), 359 (*M*⁺, 25), 236 (100), 223 (27), 208 (30), 77 (60), 51 (59).

EMAR calculado para C₁₈H₁₈BrNS: 359.0343; encontrado: 359.0346.

3-(2-Aminofeniltio)-4-bromo-2-butil-1H-indol (43f)

Sólido marrón.

P.f. = 114–116 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.55 (sa, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00–6.92 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.17 (sa, 2H), 2.87–2.80 (m, 2H), 1.62–1.49 (m, 2H), 1.38–1.24 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.8 (C), 143.3 (C), 136.7 (C), 128.4 (CH), 127.0 (C), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 125.0 (C), 122.8 (CH), 119.3 (CH), 115.5 (CH), 113.7 (C), 110.5 (CH), 98.9 (C), 31.5 (CH₂), 26.4 (CH₂), 22.5 (CH₂), 13.9 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 374 (M⁺, 28), 297 (18), 252 (73), 238 (34), 210 (100), 129 (32), 93 (37), 80 (40), 65 (76).

EMAR calculado para C₁₈H₁₉BrN₂S: 374.0452; encontrado: 374.0457.

C.5 Síntesis de 1*H*-indoles funcionalizados en la posición 4

C.5.1 Síntesis de los 4-alquinil-1*H*-indoles 2-sustituídos 45a–d a partir de la anilida 25bc

- Procedimiento general para la preparación de las 2,3-dialquinil-anilidas 44a–d

Una mezcla de **25bc** (148 mg, 0.6 mmol), PdCl₂(CH₃CN)₂ (3 mg, 2 mol%), XPhos (17 mg, 3 mol%) and Cs₂CO₃ (586 mg, 1.8 mmol) en MeCN anhidro (2 mL) se agita bajo N₂ a 20 °C durante 25 minutos. A continuación se añade el correspondiente alquino (1.8 mmol) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 12 horas. Después de que la mezcla se ha enfriado a temperatura ambiente se adiciona H₂O y AcOEt. La fase acuosa separada se extrae con AcOEt (3 × 15 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) permitiendo obtener **44**.

N-[2,3-Bis(feniletinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (44a)

Sólido marrón.

P.f. = 162–164 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.84 (sa, 1H), 8.53–8.45 (m, 1H), 7.65–7.54 (m, 4H), 7.41–7.33 (m, 6H), 7.34–7.27 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 1.60 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 174.7 (C), 139.0 (C), 131.8 (2×CH), 131.6 (2×CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (3×CH), 128.6 (2×CH), 127.0 (CH), 125.8 (C), 123.2 (C), 122.8 (C), 118.5 (CH), 115.1 (C), 100.8 (C), 93.7 (C), 88.2 (C), 83.6 (C), 74.8 (C), 28.1 (2×CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 379 (M⁺, 61), 361 (73), 321 (61), 292 (58), 265 (56), 189 (20), 59 (100).

EMAR calculado para C₂₆H₂₁NO₂: 379.1572; encontrado: 379.1569.

N-[2,3-Di(1-heptinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (44b)

Líquido marrón.

 $R_f = 0.48$ (hexano / AcOEt, 3 / 1).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.59$ (s, 1H), 8.34 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.68–1.57 (m, 4H), 1.53 (s, 6H), 1.49–1.41 (m, 4H), 1.39–1.30 (m, 4H), 0.90 (td, $J = 7.2, 3.8$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.8$ (C), 138.9 (C), 128.1 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (C), 117.7 (CH), 115.8 (C), 101.8 (C), 94.4 (C), 79.5 (C), 75.0 (C), 74.4 (C), 31.23 (CH_2), 31.17 (CH_2), 28.58 (CH_2), 28.56 (CH_2), 28.0 ($2 \times \text{CH}_3$), 22.4 ($2 \times \text{CH}_2$), 19.9 (CH_2), 19.7 (CH_2), 14.11 (CH_3), 14.09 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 367 (M^+ , 20), 320 (37), 296 (87), 278 (100), 167 (29), 59 (40).

EMAR calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_2$: 367.2511; encontrado: 367.2518.

N-[2,3-Bis(1-ciclohexeniletinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (44c)

Sólido amarillo.

P.f. = 156–158 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.60$ (sa, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.27–7.19 (m, 1H), 7.17–7.12 (m, 1H), 6.33–6.27 (m, 1H), 6.27–6.22 (m, 1H), 2.50 (sa, 1H), 2.30–2.21 (m, 4H), 2.20–2.11 (m, 4H), 1.72–1.59 (m, 8H), 1.56 (d, $J = 1.1$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.7$ (C), 138.5 (C), 136.3 (CH), 135.9 (CH), 128.4 (CH), 126.8 (CH), 126.0 (C), 120.9 (C), 120.7 (CH), 117.9 (C), 115.3 (C), 102.6 (C), 95.4 (C), 85.7 (C), 81.0 (C), 74.6 (C), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.1 ($2 \times \text{CH}_3$), 26.03 (CH_2), 25.98 (CH_2), 22.5 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.6 (CH_2), 21.5 (CH_2) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 387 (M^+ , 92), 369 (32), 328 (38), 300 (36), 207 (100), 59 (83).

EMAR calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_2$: 387.2198; encontrado: 387.2198.

N-[2,3-Bis(3-tieniletinil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (44d)

Sólido marrón.

P.f. = 206–208 °C.

^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 10.1$ (s, 1H), 8.56 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 3.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 3.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 2.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 1.2, 0.4$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 1.51 (s, 6H) ppm.

^{13}C RMN (100.6 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 176.0$ (C), 140.6 (C), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 130.4 (CH), 129.9 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.2 (C), 122.8 (C), 122.4 (C), 118.8 (CH), 115.3 (C), 96.8 (C), 89.6 (C), 88.1 (C), 83.6 (C), 74.6 (C), 28.1 ($2 \times \text{CH}_3$) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 391 (M^+ , 82), 372 (20), 345 (100), 305 (76), 277 (57), 245 (23), 207 (78), 59 (47).
EMAR calculado para $C_{22}H_{17}NO_2S_2$: 391.0701; encontrado: 391.0701.

• *Síntesis de los 4-alquinil-1H-indoles 2-sustituidos 45a-d*

A una disolución de la correspondiente 2,3-dialquinilpropanamida **44** (1 equiv) en DMF (3 mL / mmol) se adiciona NaOH (3 equiv). La mezcla resultante se calienta bajo N_2 a 140 °C hasta que la ciclación finaliza (6 horas, monitorizado por CG-EM). Se adiciona CH_2Cl_2 (10 mL) y HCl 0.5 M (10 mL). La fase acuosa separada se extrae con CH_2Cl_2 (2×10 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H_2O (2×30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) obteniéndose los 4-alquinilindoles **45a-d**.

2-Fenil-4-(feniletinil)-1H-indol (45a)

Sólido marrón.
 P.f. = 132–134 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.49 (sa, 1H), 7.73–7.57 (m, 4H), 7.50–7.34 (m, 8H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 138.6 (C), 136.5 (C), 132.1 (C), 131.8 (2 $\times$ CH), 130.9 (C), 129.1 (2 $\times$ CH), 128.5 (2 $\times$ CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 125.4 (2 $\times$ CH), 124.2 (CH), 123.9 (C), 122.2 (CH), 114.7 (C), 111.6 (CH), 99.8 (CH), 92.1 (C), 88.5 (C) ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): 3427, 3056, 1597, 1487, 1451, 1422, 1283, 753, 687.

EMBR (IE), m/z (%): 293 (M^+ , 100), 207 (12), 189 (10), 146 (12).

EMAR calculado para $C_{22}H_{15}N$: 293.1204; encontrado: 293.1205.

4-(1-Heptinil)-2-pentil-1H-indol (45b)

Líquido marrón.
 R_f = 0.50 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.88 (sa, 1H), 7.24–7.13 (m, 2H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 1.5, 0.6 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.81–1.61 (m, 4H), 1.61–1.45 (m, 2H), 1.45–1.26 (m, 6H), 0.94 (dt, J = 9.2, 7.2 Hz, 6H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 140.6 (C), 135.4 (C), 130.6 (C), 123.2 (CH), 120.8 (CH), 114.7 (C), 110.2 (CH), 99.3 (CH), 92.5 (C), 79.6 (C), 31.6 (CH_2), 31.3 (CH_2), 28.95 (CH_2), 28.86 (CH_2), 28.4 (CH_2), 22.6 (CH_2), 22.4 (CH_2), 19.8 (CH_2), 14.22 (CH_3), 14.16 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 281 (M^+ , 89), 238 (24), 224 (100), 167 (53).

EMAR calculado para $C_{20}H_{27}N$: 281.2143; encontrado: 281.2141.

2-(1-Ciclohexenil)-4-(1-ciclohexeniletinil)-1H-indol (45c)

Líquido incoloro.

 $R_f = 0.40$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.15$ (sa, 1H), 7.23 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.09–7.03 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.29–6.25 (m, 1H), 6.17–6.12 (m, 1H), 2.52–2.45 (m, 2H), 2.37–2.22 (m, 4H), 2.21–2.14 (m, 2H), 1.84–1.76 (m, 2H), 1.75–1.60 (m, 6H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.0$ (C), 135.8 (C), 134.7 (CH), 130.5 (C), 130.0 (C), 129.2 (C), 123.5 (CH), 123.3 (CH), 121.9 (CH), 121.3 (C), 115.0 (C), 110.5 (CH), 98.7 (CH), 93.8 (C), 85.9 (C), 29.7 (CH_2), 26.2 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.7 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.6 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.7 (CH_2) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 301 (M^+ , 100), 273 (9), 230 (6), 204 (8), 191 (6).

EMAR calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}$: 301.1830; encontrado: 301.1835.

2-(3-Tienil)-4-(3-tieniletinil)-1H-indol (45d)

Sólido blanco.

P.f. = 200–202 °C.

^1H RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 10.92$ (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 6.7, 5.0, 2.9$ Hz, 2H), 7.42 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.0, 7.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 137.5$ (C), 136.1 (C), 134.9 (C), 131.4 (C), 130.7 (CH), 129.4 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 124.1 (CH), 123.6 (C), 122.4 (CH), 120.8 (CH), 114.8 (C), 112.5 (CH), 99.4 (CH), 88.8 (C), 87.4 (C) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 305 (M^+ , 100), 281 (27), 253 (12), 207 (98), 191 (10).

EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NS}_2$: 305.0333; encontrado: 305.0333.

C.5.2 Síntesis de los 4-alquinil-1H-indoles 2-sustituídos 45e,f

A una mezcla de **3bc** (231 mg, 0.9 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5 mg, 2 mol%), XPhos (26 mg, 3 mol%) y Cs_2CO_3 (880 mg, 2.7 mmol) en MeCN anhidro (3 mL) se agita bajo N_2 a 20 °C durante 25 minutos. A continuación se adiciona el correspondiente alquino (2.7 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 12 horas. Se adiciona AcOEt (15 mL) y H_2O (15 mL). La fase acuosa separada se extrae con AcOEt (3 × 15 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) obteniéndose los 4-alquinilindoles **45e,f**.

2-*p*-Tolil-4-(*p*-toliletilnil)-1*H*-indol (45e)

Líquido marrón.

$R_f = 0.40$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.42$ (sa, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.8$ (C), 138.3 (C), 138.1 (C), 136.4 (C), 131.7 (2 $\times$ CH), 131.0 (C), 129.9 (2 $\times$ CH), 129.4 (C), 129.2 (2 $\times$ CH), 125.3 (2 $\times$ CH), 124.1 (CH), 122.0 (CH), 120.9 (C), 114.8 (C), 111.3 (CH), 99.3 (CH), 92.2 (C), 87.9 (C), 21.7 (CH_3), 21.4 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 321 (M^+ , 100), 281 (10), 207 (31), 160 (7).

EMAR calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}$: 321.1517; encontrado: 321.1518.

2-Hexil-4-(1-octinil)-1*H*-indol (45f)

Líquido marrón.

$R_f = 0.50$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ (sa, 1H), 7.19 (dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.77–1.63 (m, 4H), 1.57–1.48 (m, 2H), 1.44–1.18 (m, 10H), 0.96–0.87 (m, 6H) ppm.

^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.6$ (C), 135.5 (C), 130.7 (C), 123.2 (CH), 120.8 (CH), 114.8 (C), 110.2 (CH), 99.4 (CH), 92.5 (C), 79.7 (C), 31.8 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.25 (CH_2), 29.18 (CH_2), 29.15 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.5 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.7 (CH_2), 19.9 (CH_2), 14.23 (CH_3), 14.23 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 309 (M^+ , 100), 281 (19), 252 (27), 238 (84), 207 (46), 167 (56).

EMAR calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}$: 309.2457; encontrado: 309.2456.

C.5.3 Preparación del 2-fenil-4-(feniletilnil)-1*H*-indol 45a a partir de 25ca

Una mezcla de **25ca** (383 mg, 1 mmol), fenilacetileno (408 mg, 4 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70 mg, 10 mol%), y TBAF $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (947 mg, 3 mmol) se agita bajo N_2 a 60 °C hasta que la anilida de partida desaparece (5 horas), monitorizando la reacción mediante CG-EM. El crudo se lava con agua, se extrae con Et_2O (3 $\times$ 20 mL), y se evapora el disolvente a presión reducida. Para eliminar las sales de Pd, el crudo se filtra a través de una corta columna de sílica gel. A continuación, el residuo se trata con NaOH (120 mg, 3 mmol) en DMA (3 mL) bajo N_2 a 140 °C durante 8 horas. Se adiciona CH_2Cl_2 (20 mL) y HCl 0.5 M (20 mL) sobre la mezcla de reacción fría. La fase acuosa separada se extrae con CH_2Cl_2 (2 $\times$ 20 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H_2O (2 $\times$ 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 10 / 1) obteniéndose **45a** cuyos datos físicos y espectroscópicos han sido detallados anteriormente.

C.5.4 Síntesis del 2-fenil-4-(1-hexinil)-1H-indol **45g**

A una disolución del 4-bromo-2-fenil-1H-indol **28ca** (81 mg, 0.3 mmol) en DMF anhidra (2 mL) se adicionan $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12 mg, 6 mol%), CuI (6 mg, 10 mol%), 1-hexino (36 mg, 0.45 mmol) y Et_2NH (33 mg, 0.45 mmol) y la mezcla se agita bajo N_2 a 80 °C durante 17 horas. Una vez que la disolución se enfría a temperatura ambiente, se añaden CH_2Cl_2 (10 mL) y HCl 0.5 M (10 mL). La fase acuosa separada se extrae con CH_2Cl_2 (3×10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt, 8 / 1) para obtener **45g**.

2-Fenil-4-(1-hexinil)-1H-indol (**45g**)

Sólido marrón.

P.f. = 33–35 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.39 (sa, 1H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99–6.97 (m, 1H), 2.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.75–1.63 (m, 2H), 1.62–1.50 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 138.2 (C), 136.5 (C), 132.3 (C), 131.1 (C), 129.2 (2 $\times$ CH), 128.0 (CH), 125.3 (2 $\times$ CH), 123.9 (CH), 122.3 (CH), 115.8 (C), 110.7 (CH), 99.9 (CH), 93.2 (C), 79.3 (C), 31.2 (CH_2), 22.2 (CH_2), 19.6 (CH_2), 13.9 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 273 (M^+ , 89), 258 (16), 244 (38), 230 (100), 202 (29), 127 (23).

EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}$: 273.1517; encontrado: 273.1511.

C.5.5 Procedimiento para la preparación de los 4-(2-furanil)-1H-indoles 2-sustituídos **46**

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.3 mg, 2 mol%) y XPhos (5.7 mg, 4 mol%) previamente mezclados, CsF (100 mg, 0.66 mmol), el correspondiente 4-cloroindol **28ba** ó **28bb** (0.3 mmol) y tributil-(2-furanil)estannano (118 mg, 0.33 mmol) en DME (0.8 mL) se agitan bajo N_2 a 80 °C durante 3 horas (el acoplamiento se monitoriza por CG-EM). Una vez que la reacción alcanza temperatura ambiente, el crudo se filtra a través de celita y se lava con AcOEt (20 mL). El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) obteniéndose **46**.

2-Fenil-4-(2-furanil)-1H-indol (**46a**)

Líquido incoloro.

R_f = 0.31 (hexano / AcOEt, 8 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.43 (sa, 1H), 7.73–7.64 (m, 3H), 7.58 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.31–7.24 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.6 (C), 141.8 (CH), 138.5 (C), 137.6 (C), 132.1 (C), 129.0 (2×CH), 127.9 (CH), 125.3 (2×CH), 124.9 (C), 123.0 (C), 122.4 (CH), 116.9 (CH), 111.7 (CH), 110.5 (CH), 106.5 (CH), 100.2 (CH) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 259 (M⁺, 100), 230 (40), 202 (8), 127 (8).

EMAR calculado para C₁₈H₁₃NO: 259.0997; encontrado: 259.0994.

2-Butil-4-(2-furanil)-1H-indol (46b)

Sólido blanco.

P.f. = 50–52 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (sa, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.56–7.52 (m, 1H), 7.23–7.20 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (ddd, *J* = 3.3, 1.8, 0.6 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.52–1.39 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.8 (C), 141.5 (CH), 141.0 (C), 136.6 (C), 124.4 (C), 122.1 (C), 121.0 (CH), 116.4 (CH), 111.6 (CH), 110.0 (CH), 106.2 (CH), 99.6 (CH), 31.4 (CH₂), 28.1 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 239 (M⁺, 56), 196 (100), 167 (14), 154 (4).

EMAR calculado para C₁₈H₁₇NO: 239.1310; encontrado: 239.1319.

C.5.6 Síntesis de los 4-aril-1H-indoles 2-sustituídos 47 mediante reacción de Suzuki

A una mezcla del 4-bromo-1H-indol **28ca** ó **28cb** (1 equiv), ácido fenilborónico (1.5 equiv) y Pd(PPh₃)₄ (3 mol%) en DME (15 mL / mmol) bajo N₂ se añade Na₂CO₃ (1.5 equiv) en H₂O (7 mL / mmol). La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 15 horas (el progreso de la reacción se monitoriza por CG-EM). A continuación se añaden CH₂Cl₂ (10 mL) y H₂O a la mezcla de reacción fría. La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 8 / 1) para dar los indoles **47**.

2,4-Difenil-1H-indol (47a)

Sólido blanco.

P.f. = 205–207 °C (lit.²⁷⁷ = 209 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.42 (sa, 1H), 7.89–7.82 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.53–7.44 (m, 3H), 7.43–7.25 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H) ppm.

²⁷⁷ C. F. Allen, M. R. Gilbert, D. M. Young, *J. Org. Chem.* **1937**, 2, 235.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 141.3 (C), 138.3 (C), 137.3 (C), 134.5 (C), 132.2 (C), 129.1 (2×CH), 128.9 (2×CH), 128.7 (2×CH), 127.8 (CH), 127.6 (C), 127.1 (CH), 125.2 (2×CH), 122.7 (CH), 120.2 (CH), 110.2 (CH), 99.6 (CH) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 269 (M⁺, 100), 190 (10), 165 (53), 133 (11), 77 (28).

EMAR calculado para C₂₀H₁₅N: 269.1204; encontrado: 269.1204.

2-Butil-4-fenil-1H-indol (47b)

Líquido incoloro.

R_f = 0.64 (hexano / AcOEt, 6 / 1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.88–7.83 (m, 3H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33–7.30 (m, 3H), 6.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.81–1.71 (m, 2H), 1.54–1.44 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 141.6 (C), 140.6 (C), 136.3 (C), 133.4 (C), 128.8 (2×CH), 128.5 (2×CH), 127.0 (C), 126.8 (CH), 121.3 (CH), 119.6 (CH), 109.7 (CH), 98.9 (CH), 31.4 (CH₂), 28.0 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 249 (M⁺, 23), 206 (100), 178 (15), 165 (16).

EMAR calculado para C₁₈H₁₉N: 249.1517; encontrado: 249.1528.

C.5.7 Síntesis del 4-bromo-2-fenil-3-[(Z)-1,3-difenil-4-metilpenta-1,3-dienil]-1H-indol 48

A una disolución de 4-bromo-2-fenil-1H-indol (42 mg, 0.155 mmol) y 1,3-difenil-4-metilpenta-1-en-3-ol (42 mg, 0.17 mmol) en MeCN (2 mL) se añade ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (13 mg, 10 mol%). La mezcla resultante se calienta a 80 °C durante 5.5 horas (el progreso de la reacción se monitoriza por CG-EM). Se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 10 / 1) para obtener **48**.

4-Bromo-2-fenil-3-[(Z)-1,3-difenil-4-metilpenta-1,3-dienil]-1H-indol (48)

Sólido blanco.

P. f. = 72–74 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (sa, 1H), 7.55–7.48 (m, 4H), 7.39–7.23 (m, 7H), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.77–6.64 (m, 4H), 6.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.43 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 144.2 (C), 141.3 (C), 136.91 (C), 136.89 (C), 134.9 (C), 134.5 (C), 134.1 (C), 133.3 (CH), 132.8 (C), 128.55 (2×CH), 128.53 (2×CH), 128.4 (2×CH), 127.8 (CH), 127.2 (2×CH), 126.94 (2×CH), 126.87 (C), 126.8 (CH), 126.2 (2×CH), 124.3 (CH), 124.0 (CH), 122.7 (CH), 115.1 (C), 113.3 (C), 109.4 (CH), 22.2 (CH₃), 21.0 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 505 (M⁺+2, 37), 503 (M⁺, 36), 424 (41), 409 (72), 207 (100).

EMAR calculado para C₃₂H₂₆BrN: 503.1249; encontrado: 503.1255.

2. Reacciones de *orto*-zincación en derivados de 3-bromoanisoles. Aplicación a la síntesis de benzo[*b*]furanos alcoxi-funcionalizados.

A Síntesis de alcoxi y dialcoxi benzo[*b*]furanos a partir de derivados de 2,3-dihalofenoles

A.1 Preparación de 3-bromo-2-yodoanisoles

A una disolución del amiduro de litio de la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (20 mmol) en THF (30 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se le añade una disolución de di-*t*-butilzinc (22 mmol) en THF (30 mL) y se mantiene la agitación a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. Posteriormente a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a la disolución de TMP-zincato se le adiciona el correspondiente 3-bromoanisol (10 mmol) y se permite alcanzar la temperatura de $-30\text{ }^\circ\text{C}$. La agitación se mantiene a esa temperatura durante 12 horas, tras las cuales se adiciona yodo (17.78 g, 70 mmol). Después de 30 minutos, se deja alcanzar temperatura ambiente lentamente y se continúa la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se hidroliza con una disolución al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrae con Et_2O ($3 \times 30\text{ mL}$). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y los disolventes se evaporan a presión reducida (20 mm Hg). El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna (hexano / AcOEt). De esta forma se aíslan los 3-bromo-2-yodoanisoles **26b** y **49a-c**. Los datos físicos y espectroscópicos de **26b** han sido detallados en el Capítulo 1.

1-Bromo-3,4-dimetoxi-2-yodobenceno (**49a**)

Sólido blanco.
 P.f. = $44\text{--}46\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 151.4 (C), 150.6 (C), 127.9 (CH), 120.2 (C), 113.7 (CH), 101.0 (C), 60.4 (CH_3), 56.3 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 344 ($\text{M}^+ + 2$, 98%), 342 (M^+ , 100), 329 (29), 327 (31), 172 (22).

EMAR calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrIO}_2$: 341.8752; encontrado: 341.8754.

1-Bromo-3,5-dimetoxi-2-yodobenceno (49b)

Sólido blanco.

P.f. = 95–97 °C (lit.²⁷⁸ = 93–95 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.85 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 161.3 (C), 160.4 (C), 131.0 (C), 131.0 (C), 109.7 (CH), 97.8 (CH), 83.5 (C), 56.8 (CH₃), 55.8 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 344 (M⁺+2, 100), 342 (M⁺, 100), 301 (10), 299 (11), 187 (16), 185 (17).

EMAR calculado para C₈H₈BrIO₂: 341.8752; encontrado: 341.8758.

2-Bromo-1,4-dimetoxi-3-yodobenceno (49c)

Sólido blanco.

P.f. = 153–155 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.1 (C), 151.2 (C), 121.0 (C), 112.1 (CH), 109.9 (CH), 96.6 (C), 57.3 (CH₃), 57.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 344 (M⁺+2, 98), 342 (M⁺, 100), 329 (64), 327 (65).

EMAR calculado para C₈H₈BrIO₂: 341.8752; encontrado: 341.8750.

A.2 Procedimiento general para la preparación de los *o*-alquinhaloarenos 50 y 51**A.2.1 Síntesis de los *o*-alquinhaloarenos 50a–e empleando fluoruro de tetrabutilamonio**

Una mezcla formada por 1-bromo-2-yodoanisol (780 mg, 2.5 mmol), alquino (3 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (105 mg, 0.15 mmol) y TBAF·3H₂O (2.37 g, 7.5 mmol) se calienta bajo atmósfera de N₂ a 50–60 °C durante el tiempo necesario hasta la completa desaparición de **26b**, monitorizando la reacción por CG-EM. Posteriormente, se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente, se hidroliza con H₂O y se extrae con Et₂O (3 × 20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida (20 mm Hg). La purificación del residuo resultante por cromatografía de columna (hexano / AcOEt) da lugar a los compuestos **50a–e**.

²⁷⁸ S. Fuse, S. Sugiyama, T. Takahashi, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2459.

1-Bromo-2-(1-heptinil)-3-metoxibenceno (50a)

Líquido marrón.

$R_f = 0.58$ (hexano / AcOEt, 8 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.16$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.72–1.61 (m, 2H), 1.56–1.44 (m, 2H), 1.43–1.29 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.1$ (C), 128.9 (CH), 127.0 (C), 124.5 (CH), 115.6 (C), 109.1 (CH), 100.1 (C), 75.6 (C), 56.2 (CH_3), 31.1 (CH_2), 28.4 (CH_2), 22.3 (CH_2), 20.0 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 282 ($\text{M}^+ + 2$, 39), 280 (M^+ , 41), 253 (13), 251 (13), 211 (53), 209 (54), 146 (100), 144 (84).

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrO}$: 280.0463; encontrado: 280.0472.

1-Bromo-3-metoxi-2-(1-octinil)benceno (50b)

Líquido amarillo.

$R_f = 0.67$ (hexano / AcOEt, 6 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.15$ (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.58–1.47 (m, 2H), 1.38–1.27 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.1$ (C), 128.8 (CH), 126.9 (C), 124.4 (CH), 115.6 (C), 109.1 (CH), 100.1 (C), 75.6 (C), 56.1 (CH_3), 31.4 (CH_2), 28.65 (CH_2), 28.56 (CH_2), 22.7 (CH_2), 20.0 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 296 ($\text{M}^+ + 2$, 39), 294 (M^+ , 43), 253 (14), 151 (15), 227 (25), 225 (34), 211 (57), 209 (60), 201 (44), 199 (54), 146 (100), 144 (81).

EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrO}$: 294.0619; encontrado: 294.0610.

1-Bromo-2-(1-ciclohexeniletinil)-3-metoxibenceno (50c)

Líquido marrón.

$R_f = 0.28$ (hexano / AcOEt, 20 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.20$ –7.14 (m, 1H), 7.07 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.33–6.24 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.33–2.24 (m, 2H), 2.19–2.09 (m, 2H), 1.74–1.54 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.7$ (C), 135.7 (CH), 129.1 (CH), 126.7 (C), 124.4 (CH), 120.8 (C), 115.3 (C), 109.1 (CH), 100.2 (C), 81.9 (C), 56.1 (CH_3), 29.1 (CH_2), 25.8 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.5 (CH_2) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 292 ($\text{M}^+ + 2$, 49), 290 (M^+ , 55), 139 (98), 115 (100), 79 (95).

EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}$: 290.0306; encontrado: 290.0310.

1-Bromo-2-(feniletinil)-3-metoxibenceno (50d)

Líquido marrón.

$R_f = 0.19$ (hexano / AcOEt, 20 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66$ –7.60 (m, 2H), 7.40–7.33 (m, 3H), 7.24 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.1$ (C), 131.8 (2 $\times$ CH), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (2 $\times$ CH), 127.1 (C), 124.6 (CH), 123.3 (C), 115.0 (C), 109.4 (CH), 98.3 (C), 84.7 (C), 56.3 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 288 ($M^+ + 2$, 99), 286 (M^+ , 100), 211 (41), 182 (82), 163 (93).

EMAR calculado para $C_{15}H_{11}BrO$: 285.9993; encontrado: 285.9991.

1-Bromo-2-(3-fluorofenyletynil)-3-metoxibenceno (50e)

Líquido marrón.

R_f = 0.45 (hexano / AcOEt, 8 / 1).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.40 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (tdd, J = 8.5, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.4 (d, J = 246.3 Hz, C), 161.2 (C), 130.2 (CH), 130.0 (d, J = 8.7 Hz, CH), 127.7 (d, J = 3.0 Hz, CH), 127.1 (C), 125.2 (d, J = 9.6 Hz, C), 124.6 (CH), 118.4 (d, J = 22.8 Hz, CH), 115.8 (d, J = 21.2 Hz, CH), 114.5 (C), 109.4 (CH), 96.8 (d, J = 3.4 Hz, C), 85.7 (C), 56.2 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 306 ($M^+ + 2$, 91), 304 (M^+ , 100), 262 (67), 196 (37), 183 (47).

EMAR calculado para $C_{15}H_{10}BrFO$: 303.9899; encontrado: 303.9907.

A.2.2 Síntesis de los *o*-alquinilbromoarenos **50a,d y **51** empleando catálisis Pd / Cu**

Una mezcla formada por el derivado de yodobenceno **26b** ó **49** (1 equiv), alquino (1.2 equiv), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3 mol%), CuI (5 mol%) y Et_2NH (1.5 equiv) en DMF anhidra (4 mL / mmol) se agita bajo N_2 a 50 °C durante el tiempo necesario hasta la completa desaparición del anisol de partida, monitorizado por CG-EM (2–4 horas). Una vez que la mezcla de reacción alcanza temperatura ambiente, se añaden CH_2Cl_2 (20 mL / mmol) y 0.5 M HCl (20 mL / mmol). La fase acuosa separada se extrae con CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). La fase orgánica se lava con H_2O (2 × 40 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de sílica gel (hexano / AcOEt) permitiendo obtener los alquini l anisoles **50a,d** y **51**. Los datos físicos y espectroscópicos de **50a,d** han sido detallados anteriormente.

1-Bromo-3,4-dimetoxi-2-(1-octinil)benceno (51aa)

Líquido marrón.

R_f = 0.57 (hexano / AcOEt, 7 / 1).

Reactivos: **49a** (513 mg, 1.5 mmol), 1-octino (265 μ L, 1.8 mmol).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.49 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.68–1.57 (m, 2H), 1.54–1.44 (m, 2H), 1.33–1.25 (m, 4H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 151.9 (C), 151.3 (C), 127.2 (CH), 121.1 (C), 116.3 (C), 112.6 (CH), 99.8 (C), 75.4 (C), 60.7 (CH_3), 55.9 (CH_3), 31.3 (CH_2), 28.5 (2 $\times$ CH_2), 22.6 (CH_2), 19.8 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 326 ($M^+ + 2$, 58), 324 (M^+ , 60), 241 (32), 239 (34), 216 (24), 176 (100).

EMAR calculado para $C_{16}H_{21}BrO_2$: 324.0725; encontrado: 324.0721.

1-Bromo-2-(1-ciclohexeniletinil)-3,4-dimetoxibenceno (51ab)

Líquido marrón.

$R_f = 0.23$ (hexano / AcOEt, 9 / 1).

Reactivos: **49a** (857 mg, 2.5 mmol), 1-etinilciclohexenilo (352 μ L, 3 mmol).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.20$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.27 (tt, $J = 4.0, 1.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.29–2.22 (m, 2H), 2.16–2.08 (m, 2H), 1.70–1.52 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.9$ (C), 151.0 (C), 136.0 (CH), 127.3 (CH), 120.9 (C), 120.7 (C), 116.2 (C), 112.9 (CH), 100.2 (C), 81.8 (C), 60.9 (CH_3), 56.1 (CH_3), 28.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 22.2 (CH_2), 21.5 (CH_2) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 322 ($\text{M}^+ + 2$, 100), 320 (M^+ , 100), 307 (20), 305 (20), 211 (29).

1-Bromo-2-(feniletinil)-3,4-dimetoxibenceno (51ac)

Líquido marrón.

$R_f = 0.40$ (hexano / AcOEt, 9 / 1).

Reactivos: **49a** (686 mg, 2 mmol), fenilacetileno (264 μ L, 2.4 mmol).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.64$ –7.58 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.39–7.34 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.1$ (C), 151.3 (C), 131.7 (2 $\times$ CH), 128.7 (CH), 128.4 (2 $\times$ CH), 127.5 (CH), 123.1 (C), 120.5 (C), 116.4 (C), 113.5 (CH), 98.0 (C), 84.4 (C), 61.2 (CH_3), 56.2 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 318 ($\text{M}^+ + 2$, 98), 316 (M^+ , 100), 179 (45), 165 (43), 150 (30).

EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$: 316.0099; encontrado: 316.0093.

1-Bromo-3,4-dimetoxi-2-(*p*-toliletinil)benceno (51ad)

Sólido marrón.

P.f. = 65–67 $^\circ\text{C}$.

Reactivos: **49a** (513 mg, 1.5 mmol), *p*-tolilacetileno (228 μ L, 1.8 mmol).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ –7.50 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.0$ (C), 151.2 (C), 138.9 (C), 131.6 (2 $\times$ CH), 129.1 (2 $\times$ CH), 127.5 (CH), 120.7 (C), 120.0 (C), 116.3 (C), 113.3 (CH), 98.3 (C), 83.8 (C), 61.1 (CH_3), 56.1 (CH_3), 21.6 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 332 ($\text{M}^+ + 2$, 96), 330 (M^+ , 100), 317 (16), 315 (16), 236 (19), 207 (29), 193 (47), 165 (41).

EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$: 330.0255; encontrado: 330.0254.

1-Bromo-2-(1-heptinil)-3,5-dimetoxibenceno (51ba)

Sólido blanco.

P.f. = 42–44 $^\circ\text{C}$.

Reactivos: **49b** (514 mg, 1.5 mmol), 1-heptino (236 μ L, 1.8 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.54–1.44 (m, 2H), 1.42–1.30 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 161.8 (C), 159.9 (C), 127.5 (C), 109.0 (CH), 108.6 (C), 98.2 (C), 97.8 (CH), 75.4 (C), 56.3 (CH₃), 55.7 (CH₃), 31.2 (CH₂), 28.6 (CH₂), 22.4 (CH₂), 20.0 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 312 (M⁺+2, 84), 310 (M⁺, 84), 257 (52), 255 (75), 231 (52), 229 (41), 176 (100), 159 (99).

EMAR calculado para C₁₅H₁₉BrO₂: 310.0568; encontrado: 310.0571.

1-Bromo-3,5-dimetoxi-2-(1-octinil)benceno (51bb)

Líquido marrón.

R_f = 0.39 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

Reactivos: **49b** (342 mg, 1 mmol), 1-octino (177 μL, 1.2 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.68–1.57 (m, 2H), 1.55–1.44 (m, 2H), 1.36–1.25 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (C), 159.9 (C), 127.4 (C), 108.9 (CH), 108.5 (C), 98.0 (C), 97.7 (CH), 75.4 (C), 56.1 (CH₃), 55.6 (CH₃), 31.5 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 22.7 (CH₂), 20.0 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 326 (M⁺+2, 50)

, 324 (M⁺, 50), 255 (75), 231 (56), 229 (64), 176 (100), 159 (83).

EMAR calculado para C₁₆H₂₁BrO₂: 324.0725; encontrado: 324.0724.

1-Bromo-2-(feniletinil)-3,5-dimetoxibenceno (50bc)

Sólido marrón.

P.f. = 93–95 °C.

Reactivos: **49b** (686 mg, 2 mmol), fenilacetileno (264 μL, 2.4 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.63–7.57 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 161.8 (C), 160.7 (C), 131.6 (2×CH), 128.3 (2×CH), 128.2 (CH), 127.6 (C), 123.7 (C), 109.2 (CH), 107.9 (C), 97.8 (CH), 96.5 (C), 84.7 (C), 56.2 (CH₃), 55.8 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 318 (M⁺+2, 98), 316 (M⁺, 100), 179 (92), 165 (99), 150 (79).

EMAR calculado para C₁₆H₁₃BrO₂: 316.0099; encontrado: 316.0099.

1-Bromo-3,5-dimetoxi-2-(*p*-toliletinil)benceno (51bd)

Sólido marrón.

P.f. = 104–106 °C.

Reactivos: **49b** (342 mg, 1 mmol), *p*-tolilacetileno (152 μL, 1.2 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 161.6 (C), 160.5 (C), 138.2 (C), 131.4 (2×CH), 129.0 (2×CH), 127.4 (C), 120.5 (C), 109.1 (CH), 108.0 (C), 97.6 (CH), 96.7 (C), 84.0 (C), 56.1 (CH₃), 55.6 (CH₃), 21.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 332 (M⁺+2, 100), 330 (M⁺, 99), 317 (12), 315 (15), 207 (65), 193 (38).

EMAR calculado para C₁₇H₁₅BrO₂: 330.0255; encontrado: 330.0266.

2-Bromo-3-(1-heptinil)-1,4-dimetoxibenceno (51ca)

Líquido marrón.

$R_f = 0.38$ (hexano / AcOEt, 9 / 1).

Reactivos: **49c** (514 mg, 1.5 mmol), 1-heptino (236 μ L, 1.8 mmol).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.78\text{--}6.73$ (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.72–1.61 (m, 2H), 1.55–1.44 (m, 2H), 1.42–1.30 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.2$ (C), 150.6 (C), 117.2 (C), 116.8 (C), 111.4 (CH), 109.9 (CH), 100.6 (C), 75.8 (C), 56.9 (CH_3), 56.7 (CH_3), 31.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 22.3 (CH_2), 20.1 (CH_2), 14.2 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 312 ($\text{M}^+ + 2$, 87), 310 (M^+ , 86), 241 (33), 239 (36), 202 (33), 176 (100).

EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$: 310.0568; encontrado: 310.0566.

2-Bromo-3-(feniletinil)-1,4-dimetoxibenceno (51cb)

Sólido marrón.

P.f. = 66–68 $^\circ\text{C}$.

Reactivos: **49c** (686 mg, 2 mmol), fenilacetileno (264 μ L, 2.4 mmol).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69\text{--}7.59$ (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 3H), 6.84–6.74 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.2$ (C), 150.7 (C), 131.8 (2 $\times$ CH), 128.6 (CH), 128.4 (2 $\times$ CH), 123.3 (C), 116.7 (C), 116.5 (C), 112.3 (CH), 110.1 (CH), 98.5 (C), 84.8 (C), 57.0 (CH_3), 56.7 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 318 ($\text{M}^+ + 2$, 98), 316 (M^+ , 100), 303 (30), 301 (32), 179 (28), 165 (29), 151 (22).

EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$: 316.0099; encontrado: 316.0097.

2-Bromo-3-(3-fluorofeniletinil)-1,4-dimetoxibenceno (51cc)

Sólido marrón rojizo.

P.f. = 84–86 $^\circ\text{C}$.

Reactivos: **49c** (857 mg, 2.5 mmol), 3-fluorofenilacetileno (347 μ L, 3 mmol).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35–7.26 (m, 2H), 7.04 (ddt, $J = 8.3, 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.85–6.75 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.3$ (d, $J = 246.4$ Hz, C), 155.2 (C), 150.5 (C), 129.9 (d, $J = 8.6$ Hz, CH), 127.6 (CH), 125.1 (d, $J = 9.5$ Hz, C), 118.4 (d, $J = 22.8$ Hz, CH), 116.6 (C), 115.8 (d, $J = 21.2$ Hz, CH), 115.83 (C), 112.6 (CH), 110.0 (CH), 96.9 (d, $J = 3.5$ Hz, C), 85.8 (C), 56.8 (CH_3), 56.5 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 336 ($\text{M}^+ + 2$, 97), 334 (M^+ , 100), 321 (35), 319 (36), 278 (12), 276 (12), 225 (18), 197 (29).

EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrFO}_2$: 334.0005; encontrado: 334.0005.

2-Bromo-3-(3-fenilpropa-1,2-dienil)-1,4-dimetoxibenceno (51cd)

Sólido amarillo.

P.f. = 87–89 $^\circ\text{C}$.

Reactivos: **49c** (342 mg, 1 mmol), 1-propinilbenceno (149 μ L, 1.2 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.46–7.41 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 2H), 7.26–7.19 (m, 1H), 7.00 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 210.6 (C), 152.5 (C), 150.8 (C), 134.5 (C), 128.6 (2 $\times$ CH), 127.3 (2 $\times$ CH), 126.9 (CH), 124.3 (C), 114.2 (C), 110.7 (CH), 110.6 (CH), 95.0 (CH), 92.6 (CH), 57.0 (CH₃), 56.7 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 332 (M^+ +2, 17), 320 (M^+ , 18), 317 (95), 315 (100), 236 (28), 221 (24), 165 (37).

EMAR calculado para C₁₇H₁₅BrO₂: 330.0255; encontrado: 330.0254.

A.3 Procedimiento general para la preparación de los alcoxibenzo[*b*]furanos **52–55**

Método A

Sobre una disolución de Pd₂(dba)₃ (9.2 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), *t*-BuXPhos (17 mg, 0.04 mmol, 8 mol%) y KOH (0.84 g, 1.5 mmol) en H₂O (0.5 mL) y 1,4-dioxano (1 mL) se añade el correspondiente alquino **50** ó **51** (0.5 mmol) y se calienta a 100 °C durante 12 horas. Posteriormente se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente, se hidroliza con H₂O y se extrae con Et₂O (3 $\times$ 15 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida (20 mm Hg). La purificación del residuo resultante por cromatografía de columna (hexano / AcOEt) da lugar a los compuestos **52–55**.

Método B

Sobre una disolución de Pd₂(dba)₃ (9.2 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), *t*-BuXPhos (17 mg, 0.04 mmol, 8 mol%) y KOH (0.84 g, 1.5 mmol) en H₂O (0.5 mL) y 1,4-dioxano (1 mL) se añade el correspondiente alquino **50** ó **51** (0.5 mmol). La mezcla se calienta mediante radiación de MW a 150 °C durante 12 minutos. Posteriormente se deja que alcance temperatura ambiente, se hidroliza con H₂O y se extrae con Et₂O (3 $\times$ 15 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida (20 mm Hg). La purificación del residuo resultante por cromatografía de columna (hexano / AcOEt) da lugar a los compuestos **52–55**.

4-Metoxi-2-pentilbenzo[*b*]furano (**52a**)

Líquido amarillo.

R_f = 0.56 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.23–7.11 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.47–1.40 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 158.4 (C), 156.0 (C), 152.9 (C), 123.7 (CH), 119.0 (C), 104.3 (CH), 103.1 (CH), 99.1 (CH), 55.5 (CH₃), 31.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 27.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 218 (M^+ , 35), 161 (100), 146 (19).

EMAR calculado para C₁₄H₁₈O₂: 218.1307; encontrado: 218.1307.

2-Hexil-4-metoxibenzo[b]furano (52b)

Líquido amarillo.

$R_f = 0.62$ (hexano / AcOEt, 10 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.12$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.0, 0.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.47–6.45 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.76–1.68 (m, 2H), 1.41–1.34 (m, 2H), 1.34–1.28 (m, 4H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.5$ (C), 156.0 (C), 153.0 (C), 123.8 (CH), 119.1 (C), 104.3 (CH), 103.2 (CH), 99.1 (d, $J = 2.0$ Hz, CH), 55.7 (d, $J = 1.6$ Hz, CH_3), 31.7 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.8 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.2 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 232 (M^+ , 35), 161 (100), 146 (16), 137 (11).

EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 232.1463; encontrado: 232.1468.

2-(1-Ciclohexenil)-4-metoxibenzo[b]furano (52c)

Líquido amarillo.

$R_f = 0.37$ (hexano / AcOEt, 30 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.15$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08–7.04 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.60–6.54 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.42–2.34 (m, 2H), 2.31–2.22 (m, 2H), 1.83–1.74 (m, 2H), 1.72–1.63 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.4$ (C), 155.7 (C), 153.3 (C), 127.2 (C), 125.6 (CH), 124.6 (CH), 119.4 (C), 104.3 (CH), 103.1 (CH), 97.5 (CH), 55.7 (CH_3), 25.5 (CH_2), 25.0 (CH_2), 22.5 (CH_2), 22.3 (CH_2) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 228 (M^+ , 100), 213 (23), 200 (41), 185 (19).

EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 228.1150; encontrado: 228.1153.

2-Fenil-4-metoxibenzo[b]furano (52d)²⁷⁹

Sólido blanco.

P.f. = 59–61 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92$ –7.87 (m, 2H), 7.51–7.44 (m, 2H), 7.40–7.33 (m, 1H), 7.29–7.17 (m, 3H), 6.69 (dd, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.1$ (C), 154.7 (C), 153.5 (C), 130.6 (C), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 125.1 (CH), 124.8 (CH), 119.6 (C), 104.6 (CH), 103.4 (CH), 98.9 (CH), 55.7 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 224 (M^+ , 100), 209 (92), 152 (23), 105 (10), 77 (10).

EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$: 224.0837; encontrado: 224.0841.

2-(3-Fluorofenil)-4-metoxibenzo[b]furano (52e)

Sólido blanco.

P.f. = 100–102 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62$ (ddd, $J = 8.0, 1.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 10.0, 2.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.0, 5.9$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19–7.15 (m, 2H), 7.03 (tdd, $J = 8.4, 2.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H) ppm.

²⁷⁹ M. Watanabe, M. Date, K. Kawanishi, T. Hori, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 41.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 163.2 (d, *J* = 245.4 Hz, C), 156.2 (C), 153.6 (C), 153.3 (d, *J* = 3.1 Hz, C), 132.7 (d, *J* = 8.5 Hz, C), 130.5 (d, *J* = 8.4 Hz, CH), 125.6 (CH), 120.4 (d, *J* = 3.0 Hz, CH), 119.4 (C), 115.1 (d, *J* = 21.4 Hz, CH), 111.7 (d, *J* = 23.6 Hz, CH), 104.6 (CH), 103.5 (CH), 100.0 (CH), 55.7 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 242 (*M*⁺, 100), 227 (95), 170 (25), 123 (17).

EMAR calculado para C₁₅H₁₁FO₂: 242.0743; encontrado: 242.0749.

2-Hexil-4,5-dimetoxibenzo[b]furano (53a)

Líquido amarillo.

*R*_F = 0.44 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.78–1.67 (m, 2H), 1.44–1.26 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 159.9 (C), 151.0 (C), 146.6 (C), 141.3 (C), 122.2 (C), 110.0 (CH), 105.0 (CH), 99.7 (CH), 60.5 (CH₃), 57.6 (CH₃), 31.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.6 (CH₂), 27.7 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 262 (*M*⁺, 100), 247 (33), 191 (59), 147 (22).

EMAR calculado para C₁₆H₂₂O₃: 262.1569; encontrado: 262.1565.

2-(1-Ciclohexenil)-4,5-dimetoxibenzo[b]furano (53b)

Sólido amarillo.

P.f. = 48–50 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.60–6.54 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.43–2.34 (m, 2H), 2.30–2.22 (m, 2H), 1.84–1.73 (m, 2H), 1.72–1.61 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 157.6 (C), 150.7 (C), 146.6 (C), 141.6 (C), 127.1 (C), 126.4 (CH), 122.5 (C), 110.6 (CH), 105.0 (CH), 97.9 (CH), 60.7 (CH₃), 57.5 (CH₃), 25.5 (CH₂), 25.0 (CH₂), 22.4 (CH₂), 22.2 (CH₂) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 258 (*M*⁺, 100), 243 (34), 230 (10).

EMAR calculado para C₁₆H₁₈O₃: 258.1256; encontrado: 258.1264.

2-Fenil-4,5-dimetoxibenzo[b]furano (53c)

Sólido amarillo.

P.f. = 68–70 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.87–7.82 (m, 2H), 7.48–7.41 (m, 2H), 7.39–7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 156.0 (C), 151.1 (C), 147.0 (C), 141.8 (C), 130.4 (C), 128.9 (2×CH), 128.7 (CH), 125.0 (2×CH), 122.8 (C), 111.3 (CH), 105.5 (CH), 99.2 (CH), 60.8 (CH₃), 57.6 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 254 (*M*⁺, 100), 239 (42), 196 (24), 165 (15), 105 (17).

EMAR calculado para C₁₆H₁₄O₃: 254.0943; encontrado: 254.0950.

4,5-Dimetoxi-2-*p*-tolilbenzo[b]furano (53d)

Sólido rojizo.

P.f. = 72–74 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29–7.23 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm.
¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 156.3 (C), 151.0 (C), 146.9 (C), 138.8 (C), 131.6 (C), 129.6 (2×CH), 129.2 (C), 127.7 (C), 124.9 (2×CH), 111.0 (CH), 105.4 (CH), 98.5 (CH), 60.8 (CH₃), 57.6 (CH₃), 21.5 (CH₃) ppm.
EMBR (IE), *m/z* (%): 268 (M⁺, 100), 253 (50), 210 (31).

4,6-Dimetoxi-2-pentilbenzo[*b*]furano (54a)

Líquido amarillo.

R_f = 0.56 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.61 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.76–1.66 (m, 2H), 1.40–1.31 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.
¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 158.3 (C), 157.3 (C), 156.3 (C), 152.9 (C), 112.6 (C), 98.8 (CH), 93.9 (CH), 88.3 (CH), 55.9 (CH₃), 55.6 (CH₃), 31.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 27.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.
EMBR (IE), *m/z* (%): 248 (M⁺, 29), 191 (100), 176 (5).
EMAR calculado para C₁₅H₂₀O₃: 248.1412; encontrado: 248.1411.

2-Hexil-4,6-dimetoxibenzo[*b*]furano (54b)

Sólido blanco.

P.f. = 40–42 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.61 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.76–1.65 (m, 2H), 1.42–1.27 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.
¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 158.3 (C), 157.3 (C), 156.3 (C), 152.9 (C), 112.6 (C), 98.8 (CH), 93.9 (CH), 88.3 (CH), 55.9 (CH₃), 55.6 (CH₃), 31.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.
EMBR (IE), *m/z* (%): 262 (M⁺, 33), 191 (100), 176 (4).
EMAR calculado para C₁₆H₂₂O₃: 262.1569; encontrado: 262.1565.

2-Fenil-4,6-dimetoxibenzo[*b*]furano (54c)

Sólido blanco.

P. f. = 69–71 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.85–7.78 (m, 2H), 7.47–7.39 (m, 2H), 7.35–7.25 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.72–6.70 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) ppm.
¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (C), 156.7 (C), 153.8 (C), 153.6 (C), 130.9 (C), 128.9 (2×CH), 127.9 (CH), 124.3 (2×CH), 113.3 (C), 98.9 (CH), 94.4 (CH), 88.3 (CH), 55.9 (CH₃), 55.7 (CH₃) ppm.
EMBR (IE), *m/z* (%): 254 (M⁺, 76), 239 (100), 152 (48), 127 (47), 105 (48), 77 (74).
EMAR calculado para C₁₆H₁₄O₃: 254.0943; encontrado: 254.0943.

4,6-Dimetoxi-2-*p*-tolilbenzo[*b*]furano (54d)

Sólido marrón.

P.f. = 97–99 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 159.1 (C), 156.5 (C), 154.0 (C), 153.4 (C), 137.8 (C), 129.5 (2×CH), 128.1 (C), 124.3 (2×CH), 113.4 (C), 98.1 (CH), 94.3 (CH), 88.3 (CH), 55.8 (CH₃), 55.6 (CH₃), 21.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 268 (M⁺, 100), 253 (86), 210 (11).

EMAR calculado para C₁₇H₁₆O₃: 268.1099; encontrado: 268.1097.

4,7-Dimetoxi-2-pentilbenzo[*b*]furano (55a)

Líquido amarillo.

R_f = 0.53 (hexano / AcOEt, 8 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.48–6.46 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.80–1.69 (m, 2H), 1.40–1.33 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 159.0 (C), 147.0 (C), 144.6 (C), 140.0 (C), 120.8 (C), 105.2 (CH), 102.7 (CH), 99.6 (CH), 56.5 (CH₃), 55.9 (CH₃), 31.5 (CH₂), 28.4 (CH₂), 27.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 248 (M⁺, 79), 233 (100), 191 (31), 176 (17), 161 (18).

EMAR calculado para C₁₅H₂₀O₃: 248.1412; encontrado: 248.1415.

2-Fenil-4,7-dimetoxibenzo[*b*]furano (55b)

Sólido amarillo.

P.f. = 75–77 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.92–7.88 (m, 2H), 7.48–7.40 (m, 2H), 7.38–7.31 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 155.2 (C), 147.5 (C), 145.0 (C), 140.2 (C), 130.4 (C), 128.8 (2×CH), 128.5 (CH), 125.0 (2×CH), 121.3 (C), 106.9 (CH), 102.9 (CH), 99.3 (CH), 56.7 (CH₃), 55.9 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 254 (M⁺, 79), 239 (100), 224 (32), 139 (11).

EMAR calculado para C₁₆H₁₄O₃: 254.0943; encontrado: 254.0936.

2-(3-Fluorofenil)-4,7-dimetoxibenzo[*b*]furano (55c)

Sólido blanco.

P.f. = 104–106 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.38 (td, *J* = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (td, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 163.2 (d, *J* = 245.5 Hz, C), 153.8 (d, *J* = 3.1 Hz, C), 147.6 (C), 145.0 (C), 140.2 (C), 132.5 (d, *J* = 8.4 Hz, C), 130.4 (d, *J* = 8.4 Hz, CH), 121.1 (C), 120.6 (d, *J* = 2.9 Hz, CH), 115.2 (d, *J* = 21.3 Hz, CH), 111.8 (d, *J* = 23.6 Hz, CH), 107.3 (CH), 103.0 (CH), 100.4 (CH), 56.7 (CH₃), 55.9 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 272 (M⁺, 68), 257 (100), 242 (29), 214 (9).

EMAR calculado para C₁₆H₁₃FO₃: 272.0849; encontrado: 272.0849.

A.4 Transformaciones sintéticas de los metoxibenzo[b]furanos

A.4.1 Síntesis de los hidroxibenzo[b]furanos **56**, **57** y **58**

A una disolución del correspondiente benzofurano **52a,d**, **53d**, **55c** (0.3 mmol) en CH_2Cl_2 a -78°C se le añade muy lentamente una disolución 1 M BBr_3 en CH_2Cl_2 (1.20 mL, 1.2 mmol para **52a,d**, **53** y 0.54 mL, 0.54 mmol para **55c**). Se permite que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se mantiene la agitación a esa temperatura durante toda la noche. Se le añade entonces NaHCO_3 (100 mg, 1.2 mmol para **52a,d**, **53** y 45 mg, 0.54 mmol para **55c**). Se enfría la mezcla resultante a 0°C y se adiciona lentamente MeOH (6 mL). Después de 30 minutos a 0°C , se deja que la mezcla alcance 20°C . Tras 1 hora de agitación, se eliminan los disolventes a presión reducida. El residuo obtenido se hidroliza con H_2O y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2×10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía de columna (hexano / AcOEt) da lugar a los compuestos **56–58**.

4-Hidroxi-2-pentilbenzo[b]furano (**56a**)

Líquido marrón.

$R_f = 0.44$ (hexano / AcOEt, 2 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.09\text{--}7.01$ (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 5.9, 2.7$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.12 (sa, 1H), 2.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.43–1.33 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.8$ (C), 156.4 (C), 148.5 (C), 123.8 (CH), 118.0 (C), 107.8 (CH), 104.2 (CH), 98.4 (CH), 31.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 204 (M^+ , 28), 147 (100), 123 (8).

EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 204.1150; encontrado: 204.1158.

2-Fenil-4-hidroxibenzo[b]furano (**56b**)²⁸⁰

Sólido blanco.

P.f. = $157\text{--}159^\circ\text{C}$.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 8.87$ (sa, 1H), 7.85–7.80 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 2H), 7.31–7.24 (m, 2H), 7.09–6.96 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 157.3$ (C), 154.9 (C), 152.0 (C), 131.3 (C), 129.7 (2 $\times$ CH), 129.2 (CH), 126.2 (CH), 125.3 (2 $\times$ CH), 119.4 (C), 108.8 (CH), 103.6 (CH), 99.7 (CH) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 210 (M^+ , 100), 181 (9), 153 (17), 105 (14).

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$: 210.0681; encontrado: 210.0678.

²⁸⁰ N. Takeda, O. Miyata, T. Naito, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1491.

4,5-Dihidroxi-2-*p*-tolilbenzo[*b*]furano (57)

Sólido rojo.

P.f. = 130–132 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29–7.21 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.54 (sa, 1H), 4.84 (sa, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 156.4 (C), 151.0 (C), 138.8 (C), 137.6 (C), 136.6 (C), 130.1 (C), 129.7 (2×CH), 127.9 (C), 125.0 (2×CH), 119.4 (C), 113.0 (CH), 103.1 (CH), 97.7 (CH), 21.6 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 238 (M⁺-2, 86), 207 (100), 191 (11), 153 (16), 119 (24).

EMAR calculado para C₁₅H₁₂O₃: 240.0786; encontrado: 240.0785.

2-(3-Fluorofenil)-4-hidroxi-7-metoxibenzo[*b*]furano (58a)

Sólido rojo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.64 (s, 1H), 7.85–7.75 (m, 2H), 7.65–7.53 (m, 2H), 7.29–7.21 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 162.5 (d, *J* = 243.2 Hz, C), 152.4 (d, *J* = 3.1 Hz, C), 145.7 (C), 143.8 (C), 136.7 (C), 132.1 (d, *J* = 8.7 Hz, C), 131.1 (d, *J* = 8.6 Hz, CH), 120.4 (d, *J* = 2.6 Hz, CH), 120.1 (C), 115.2 (d, *J* = 21.3 Hz, CH), 111.0 (d, *J* = 23.7 Hz, CH), 110.8 (CH), 104.1 (CH), 101.3 (CH), 55.5 (CH₃) ppm.

EMAR calculado para C₁₅H₁₁FO₃: 258.0692; encontrado: 258.0702.

2-(3-Fluorofenil)-7-hidroxi-4-metoxibenzo[*b*]furano (58b)

Sólido rojo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (td, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.32 (sa, 1H), 3.99 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 163.2 (d, *J* = 245.6 Hz, C), 154.1 (C), 145.3 (C), 143.3 (C), 140.1 (C), 132.4 (d, *J* = 8.1 Hz, C), 130.5 (d, *J* = 7.6 Hz, CH), 120.7 (CH), 120.4 (C), 115.4 (d, *J* = 21.4 Hz, CH), 112.0 (d, *J* = 23.5 Hz, CH), 107.9 (d, *J* = 12.5 Hz, CH), 99.9 (CH), 56.9 (CH₃) ppm.

EMAR calculado para C₁₅H₁₁FO₃: 258.0692; encontrado: 258.0705.

B Intentos de síntesis de 4-halobenzo[*b*]furanos 3-funcionalizados**B.1 Preparación de los 1-halo-3-metoxi-2-vinilbencenos 60**

Sobre una disolución del alquino **50d** ó **50f** (0.3 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se añade lentamente el correspondiente electrófilo (0.6 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (2 mL). Se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del sustrato de partida, monitorizando la reacción por CG-EM. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se hidroliza con H₂O y se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida (20 mm Hg). El residuo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel (hexano / AcOEt, 20 / 1) obteniéndose los compuestos **60a–c**.

1-Cloro-2-[(E)-1-cloro-2-fenil-2-yodovinil]-3-metoxibenceno (60a)

Sólido blanco.

P.f. = 132–134 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.36–7.28 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 157.5 (C), 141.7 (C), 134.0 (C), 130.9 (CH), 130.0 (C), 129.0 (2×CH), 128.9 (C), 128.7 (CH), 128.4 (2×CH), 125.5 (C), 121.8 (CH), 109.8 (CH), 99.1 (C), 56.6 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 406 (M⁺+2, 4), 404 (M⁺, 6), 277 (39), 262 (100), 242 (21), 199 (15), 178 (11), 163 (19).

EMAR calculado para C₁₅H₁₁Cl₂IO: 403.9232; encontrado: 403.9233.

1-Bromo-2-[(E)-1-cloro-2-fenil-2-yodovinil]-3-metoxibenceno (60b)

Sólido blanco.

P.f. = 138–140 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.60–7.53 (m, 2H), 7.46–7.39 (m, 2H), 7.38–7.31 (m, 1H), 7.31–7.21 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 157.5 (C), 141.6 (C), 131.7 (C), 131.3 (CH), 129.0 (2×CH), 128.7 (CH), 128.4 (2×CH), 127.1 (C), 124.9 (CH), 123.9 (C), 110.4 (CH), 99.0 (C), 56.6 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 452 (M⁺+4, 2), 450 (M⁺+2, 5), 448 (M⁺, 5), 310 (25), 308 (100), 306 (79), 163 (36).

EMAR calculado para C₁₅H₁₁BrClIO: 447.8726; encontrado: 447.8727.

1-Chloro-2-[(E)-1-cloro-2-fenil-2-(fenilselanil)vinil]-3-metoxibenceno (60c)

Líquido marrón.

R_f = 0.28 (hexano / AcOEt, 20 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.46–7.41 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 3H), 7.28–7.21 (m, 2H), 7.20–7.16 (m, 1H), 7.16–7.03 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 157.8 (C), 138.2 (C), 134.8 (C), 134.3 (2×CH), 134.1 (C), 130.6 (CH), 129.8 (2×CH), 129.2 (C), 128.7 (2×CH), 128.0 (C), 127.8 (CH), 127.7 (2×CH), 127.6 (CH), 123.2 (C), 121.8 (CH), 109.5 (CH), 56.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 438 (M⁺+4, 6), 436 (M⁺+2, 24), 434 (M⁺, 34), 401 (22), 399 (49), 364 (28), 264 (65), 262 (100), 241 (45), 163 (33).

EMAR calculado para C₂₁H₁₆Cl₂OSe: 433.9743; encontrado: 433.9743.

3. Reacciones de *orto*-metalación combinadas con acoplamientos catalizados por paladio. Síntesis de benzo[*b*]tiofenos regioselectivamente funcionalizados.

A Síntesis de benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados

A.1 Preparación de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-halo-2-sulfanilfenilo **61**

A una disolución de *i*-Pr₂NH (463 μ L, 3.3 mmol) en THF (12 mL) a 0 °C se adiciona *n*-BuLi (2.1 mL de una disolución 1.6 M en hexano, 3.3 mmol). Después de 30 minutos a 0 °C, la disolución de LDA se enfría a -78 °C, y se añade **15** (3 mmol). La mezcla resultante se agita durante 30 minutos a 0 °C, y a continuación se adiciona el correspondiente electrófilo (3.6 mmol) a -78 °C. Después de 30 minutos a -78 °C, se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se hidroliza con H₂O. La fase acuosa se extrae con Et₂O (3 $\times$ 20 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El crudo se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) en sílica gel permitiendo obtener **61**.

N,N-Dietilcarbamato de *O*-3-fluoro-2-(metiltio)fenilo (**61aa**)

Líquido incoloro.

R_f = 0.42 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (td, *J* = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 6.99–6.92 (m, 2H), 3.53–3.44 (m, 2H), 3.43–3.33 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 163.5 (d, *J* = 246.5 Hz, C), 153.7 (C), 153.2 (d, *J* = 4.3 Hz, C), 129.1 (d, *J* = 10.1 Hz, CH), 118.8 (d, *J* = 3.3 Hz, CH), 113.0 (d, *J* = 23.7 Hz, CH), 42.4 (CH₂), 42.2 (CH₂), 17.9 (d, *J* = 4.9 Hz, CH₃), 14.2 (CH₃), 13.3 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 257 (M⁺, 30), 158 (6), 143 (6), 114 (9), 100 (100), 72 (51).

EMAR calculado para C₁₂H₁₆FNO₂S: 257.0886; encontrado: 257.0877.

***N,N*-Diethylcarbamato de *O*-3-cloro-2-(metiltio)fenilo (61ba)**

Líquido incoloro.

$R_f = 0.45$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.3$ (C), 153.9 (C), 140.5 (C), 129.7 (CH), 129.6 (C), 127.2 (CH), 121.9 (CH), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 18.1 (CH_3), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 275 ($\text{M}^+ + 2$, 4), 273 (M^+ , 12), 226 (4), 131 (4), 100 (100), 72 (51).

EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$: 273.0590; encontrado: 273.0591.

***N,N*-Diethylcarbamato de *O*-3-bromo-2-(metiltio)fenilo (61ca)**

Sólido blanco.

P.f. = 45 – 47 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ – 7.47 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 3.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.35 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.2$ (C), 153.8 (C), 131.5 (C), 131.3 (C), 130.4 (CH), 130.2 (CH), 122.6 (CH), 42.4 (CH_2), 42.2 (CH_2), 18.4 (CH_3), 14.2 (CH_3), 13.3 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 319 ($\text{M}^+ + 2$, 10), 317 (M^+ , 9), 270 (4), 138 (6), 100 (100), 72 (38).

EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2\text{S}$: 317.0085; encontrado: 317.0085.

***N,N*-Diethylcarbamato de *O*-2-(metiltio)-3-yodofenilo (61da)**

Sólido blanco.

P.f. = 66 – 68 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.77$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 (td, $J = 7.9, 0.7$ Hz, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 2.34 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.0$ (C), 153.3 (C), 137.0 (CH), 134.9 (C), 131.0 (CH), 123.7 (CH), 109.9 (C), 42.4 (CH_2), 42.2 (CH_2), 19.2 (CH_3), 14.4 (CH_3), 14.2 (CH_3), 13.5 (CH_3), 13.4 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 365 (M^+ , 20), 318 (16), 138 (10), 123 (11), 100 (100), 72 (44).

EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{INO}_2\text{S}$: 364.9947; encontrado: 364.9944.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-2-(benciltio)-3-bromofenilo (61cb)**

Líquido incoloro.

 $R_f = 0.35$ (hexano / AcOEt, 4 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.31–7.16 (m, 6H), 7.13 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.45–3.36 (m, 4H), 1.30–1.19 (m, 6H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.4$ (C), 153.5 (C), 137.2 (C), 132.0 (C), 130.3 (CH), 130.2 (CH), 129.5 (C), 128.9 (2 $\times$ CH), 128.2 (2 $\times$ CH), 127.0 (CH), 122.5 (CH), 42.1 (CH_2), 41.8 (CH_2), 39.7 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.3 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 395 ($\text{M}^+ + 2$, 14), 393 (M^+ , 13), 213 (4), 100 (100), 72 (37).

EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$: 393.0398; encontrado: 393.0406.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-bromo-2-(4-metoxibenciltio)fenilo (61cc)**

Líquido incoloro.

 $R_f = 0.37$ (hexano / AcOEt, 4 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22–7.06 (m, 4H), 6.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.47–3.34 (m, 4H), 1.31–1.16 (m, 6H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.7$ (C), 154.5 (C), 153.7 (C), 132.1 (C), 130.34 (CH), 130.31 (CH), 130.1 (2 $\times$ CH), 129.7 (C), 129.3 (C), 122.6 (CH), 113.7 (2 $\times$ CH), 55.2 (CH_3), 42.2 (CH_2), 41.9 (CH_2), 39.3 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 425 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 423 (M^+ , 1), 121 (100), 100 (22), 72 (15).

EMAR calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3\text{S}$: 423.0504; encontrado: 423.0506.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-bromo-2-(feniltio)fenilo (61cd)**

Líquido incoloro.

 $R_f = 0.35$ (hexano / AcOEt, 4 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.33–7.15 (m, 5H), 7.15–7.05 (m, 2H), 3.33–3.17 (m, 4H), 1.14–1.04 (m, 6H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.4$ (C), 153.3 (C), 136.4 (C), 131.9 (C), 131.0 (CH), 130.8 (CH), 129.0 (2 $\times$ CH), 127.9 (C), 127.2 (2 $\times$ CH), 125.7 (CH), 123.1 (CH), 42.3 (CH_2), 41.9 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.3 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 381 ($\text{M}^+ + 2$, 15), 379 (M^+ , 15), 272 (4), 270 (4), 200 (16), 171 (27), 100 (100), 72 (40).

EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2\text{S}$: 379.0242; encontrado: 379.0259.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-bromo-2-(2-bromofeniltio)fenilo (61ce)**

Sólido blanco.

P.f. = 68–70 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38–7.27 (m, 2H), 7.08 (td, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 3.31–3.16 (m, 4H), 1.10–1.00 (m, 6H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.7 (C), 153.1 (C), 137.7 (C), 132.6 (CH), 132.1 (C), 131.6 (CH), 130.8 (CH), 127.8 (CH), 126.9 (C), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 123.3 (CH), 120.4 (C), 42.3 (CH₂), 42.0 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 461 (*M*⁺+4, 38), 459 (*M*⁺+2, 74), 457 (*M*⁺, 36), 280 (32), 278 (31), 171 (62), 100 (100), 72 (49).

EMAR calculado para C₁₇H₁₇Br₂NO₂S: 456.9347; encontrado: 456.9346.

A.2 Síntesis de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-alquínil-2-(metiltio)fenilo **62**

Una mezcla de **61ca** (1 equiv), PdCl₂(CH₃CN)₂ (2 mol%), XPhos (3 mol%) and Cs₂CO₃ (3 equiv) en MeCN anhidro (2 mL / mmol) se agita bajo N₂ a 20 °C durante 25 minutos. A continuación, se añade el correspondiente alquino (1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2–3 horas (la reacción se monitoriza mediante CG-EM). Cuando el alquino es etiniltriisopropilsilano, la reacción se lleva a cabo a 45 °C durante 45 horas. Después de que la mezcla de reacción se ha enfriado a temperatura ambiente, se adiciona H₂O y AcOEt. La fase acuosa separada se extrae con AcOEt (3 × 15 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) permitiendo obtener **62**.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-(1-heptinil)-2-(metiltio)fenilo (62a)**

Líquido marrón.

R_f = 0.38 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

Reactivos: **61ca** (318 mg, 1 mmol), PdCl₂(CH₃CN)₂ (5.2 mg, 0.02 mmol), XPhos (14.3 mg, 0.03 mmol), Cs₂CO₃ (977 mg, 3 mmol) y 1-heptino (197 μL, 1.5 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 3.53–3.44 (m, 2H), 3.43–3.33 (m, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.69–1.58 (m, 2H), 1.53–1.41 (m, 2H), 1.40–1.26 (m, 5H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.1 (C), 153.0 (C), 131.9 (C), 130.6 (C), 130.4 (CH), 128.6 (CH), 122.6 (CH), 95.9 (C), 79.2 (C), 42.4 (CH₂), 42.2 (CH₂), 31.2 (CH₂), 28.4 (CH₂), 22.3 (CH₂), 19.7 (CH₂), 18.2 (CH₃), 14.3 (CH₃), 14.1 (CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 333 (M⁺, 1), 318 (8), 277 (10), 163 (4), 100 (100), 72 (30).

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-2-(metiltio)-3-(1-octinil)fenilo (62b)**

Líquido amarillo.

R_f = 0.50 (hexano / AcOEt, 4 / 1).

Reactivos: **61ca** (254 mg, 0.8 mmol), PdCl₂(CH₃CN)₂ (4.1 mg, 0.016 mmol), XPhos (11.4 mg, 0.024 mmol), Cs₂CO₃ (782 mg, 2.4 mmol) y 1-octino (140 μL, 1.2 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 3.53–3.44 (m, 2H), 3.42–3.33 (m, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.69–1.57 (m, 2H), 1.54–1.43 (m, 2H), 1.36–1.26 (m, 7H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.1 (C), 153.0 (C), 131.9 (C), 130.6 (C), 130.4 (CH), 128.6 (CH), 122.6 (CH), 95.9 (C), 79.2 (C), 42.4 (CH₂), 42.2 (CH₂), 31.5 (CH₂), 28.7 (CH₃), 22.7 (CH₂), 19.8 (CH₂), 18.2 (CH₃), 14.3 (CH₃), 14.2 (CH₂), 13.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 347 (M⁺, 1), 332 (6), 300 (6), 277 (9), 100 (100), 72 (27).

EMAR calculado para C₂₀H₂₉NO₂S: 347.1919; encontrado: 347.1912.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-(1-ciclohexeniletinil)-2-(metiltio)fenilo (62c)**

Líquido amarillo.

R_f = 0.42 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

Reactivos: **61ca** (318 mg, 1 mmol), PdCl₂(CH₃CN)₂ (5.2 mg, 0.02 mmol), XPhos (14.3 mg, 0.03 mmol), Cs₂CO₃ (977 mg, 3 mmol) y 1-etinilciclohexeno (176 μL, 1.5 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.26–6.20 (m, 1H), 3.53–3.43 (m, 2H), 3.42–3.33 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29–2.21 (m, 2H), 2.19–2.11 (m, 2H), 1.72–1.56 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.0 (C), 153.0 (C), 135.8 (CH), 131.9 (C), 130.2 (C), 130.1 (CH), 128.6 (CH), 122.7 (CH), 120.8 (C), 96.4 (C), 85.4 (C), 42.4 (CH₂), 42.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 25.9 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.5 (CH₂), 18.2 (CH₃), 14.3 (CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 343 (M⁺, 46), 296 (10), 100 (100), 72 (26).

EMAR calculado para C₂₀H₂₅NO₂S: 343.1606; encontrado: 343.1621.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-(triisopropilsililetinil)-2-(metiltio)fenilo (62d)**

Líquido marrón.

$R_f = 0.58$ (hexano / AcOEt, 4 / 1).

Reactivos: **61ca** (318 mg, 1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5.2 mg, 0.02 mmol), XPhos (14.3 mg, 0.03 mmol), Cs_2CO_3 (977 mg, 3 mmol) y 1-etiniltiisopropilsilano (336 μL , 1.5 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40$ (dd, $J = 7.8$, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (td, $J = 7.8$, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.8$, 0.8 Hz, 1H), 3.57–3.48 (m, 2H), 3.47–3.38 (m, 2H), 2.43 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 (s, 21H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.1$ (C), 153.1 (C), 132.6 (C), 131.1 (CH), 130.2 (C), 128.7 (CH), 123.4 (CH), 104.8 (C), 96.3 (C), 42.4 (CH_2), 42.2 (CH_2), 18.8 ($6\times\text{CH}_3$), 18.3 (CH_3), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3), 11.5 ($3\times\text{CH}$) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 419 (M^+ , 1), 404 (25), 376 (64), 362 (20), 348 (11), 100 (100), 72 (32).

EMAR calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{SSi}$: 419.2314; encontrado: 419.2329.

3-Bromo-2-(metiltio)fenol

Líquido incoloro.

$R_f = 0.60$ (hexano / AcOEt, 4 / 1).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.16$ (dd, $J = 7.9$, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 7.9$, 1.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm.

^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.2$ (C), 131.7 (CH), 130.7 (C), 124.9 (CH), 121.7 (C), 113.9 (CH), 18.5 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 220 ($\text{M}^+ + 2$, 100), 218 (M^+ , 100), 205 (44), 203 (43), 177 (34), 175 (34), 123 (17), 69 (25).

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-(feniletinil)-2-(metiltio)fenilo (62e)**

Líquido marrón.

$R_f = 0.20$ (hexano / AcOEt, 20 / 1).

Reactivos: **61ca** (1.27 g, 4 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (21 mg, 0.08 mmol), XPhos (57 mg, 0.12 mmol), Cs_2CO_3 (3.91 g, 12 mmol) y fenilacetileno (659 μL , 6 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ –7.55 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 7.7$, 1.4 Hz, 1H), 7.38–7.33 (m, 3H), 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.1$, 1.4 Hz, 1H), 3.56–3.46 (m, 2H), 3.45–3.36 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.0$ (C), 153.1 (C), 132.3 (C), 131.6 ($2\times\text{CH}$), 130.3 (CH), 129.7 (C), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 123.3 (CH), 128.4 ($2\times\text{CH}$), 123.2 (C), 94.3 (C), 88.0 (C), 42.4 (CH_2), 42.2 (CH_2), 18.4 (CH_3), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 339 (M^+ , 35), 292 (7), 221 (6), 100 (100), 72 (33).

EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$: 339.1293; encontrado: 339.1289.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-2-(metiltio)-3-(*p*-metoxifeniletinil) fenilo (62f)**

Líquido marrón.

R_f = 0.34 (hexano / AcOEt, 4 / 1).

Reactivos: **61ca** (318 mg, 1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5.2 mg, 0.02 mmol), XPhos (14.3 mg, 0.03 mmol), Cs_2CO_3 (977 mg, 3 mmol) y 4-metoxifenilacetileno (194 μL , 1.5 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.55–7.48 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.93–6.86 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.60–3.50 (m, 2H), 3.49–3.40 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 159.8 (C), 153.9 (C), 153.0 (C), 133.1 (2 $\times$ CH), 132.0 (C), 130.01 (CH), 129.97 (C), 128.6 (CH), 122.9 (CH), 115.2 (C), 114.0 (2 $\times$ CH), 94.5 (C), 86.7 (C), 55.3 (CH₃), 42.3 (CH₂), 42.1 (CH₂), 18.3 (CH₃), 14.2 (CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 369 (M^+ , 27), 322 (5), 207 (12), 100 (100), 72 (31).

EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$: 369.1399; encontrado: 369.1400.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-2-(metiltio)-3-(3-tieniletinil)fenilo (62h)**

Líquido amarillo.

R_f = 0.30 (hexano / AcOEt, 4 / 1).

Reactivos: **61ca** (254 mg, 0.8 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (4.1 mg, 0.016 mmol), XPhos (11.4 mg, 0.024 mmol), Cs_2CO_3 (782 mg, 2.4 mmol) y 3-etiniltiofeno (129 μL , 1.2 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (dd, J = 2.9, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.27–7.21 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 3.57–3.46 (m, 2H), 3.45–3.35 (m, 2H), 2.48 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 153.9 (C), 153.0 (C), 132.1 (C), 130.2 (CH), 129.8 (CH), 129.6 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 125.5 (CH), 123.2 (CH), 122.2 (C), 89.5 (C), 87.4 (C), 42.3 (CH₂), 42.1 (CH₂), 18.3 (CH₃), 14.2 (CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 345 (M^+ , 20), 298 (4), 201 (3), 100 (100), 72 (40).

EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2$: 345.0857; encontrado: 345.0856.

A.3 Síntesis de los benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados 2,3-disustituidos 63–66

A una disolución del correspondiente carbamato **62** (1 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL / mmol) se añade un exceso del electrófilo (2 equiv para CuCl_2 , 1.5 equiv para yodo y 1.2 equiv para NBS ó PhSeCl). La disolución resultante se agita a 20 °C hasta que la ciclación se complete (2.5–16 horas), monitorizada por CG-EM. Cuando se emplea CuCl_2 como electrófilo se utiliza MeCN como disolvente y la mezcla se calienta a reflujo durante 2.5 horas. A continuación, a la mezcla de reacción se añade CH_2Cl_2 (10 mL) y H_2O o una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (cuando se emplea yodo como electrófilo). La fase acuosa separada se extrae con CH_2Cl_2 (2×10 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por columna de cromatografía (hexano / AcOEt) permitiendo obtener los benzo[*b*]tiofenos 7-oxígeno-funcionalizados 2,3-disustituídos **63–66**.

7-(*N,N*-Dietilcarbamato)-2-hexil-3-yodobenzo[*b*]tiofeno (63b**)**

Líquido marrón.

$R_f = 0.44$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ (dd, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H), 3.56–3.47 (m, 2H), 3.47–3.38 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.49–1.29 (m, 9H), 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.1$ (C), 145.7 (C), 145.1 (C), 143.3 (C), 130.7 (C), 125.7 (CH), 121.9 (CH), 117.3 (CH), 80.0 (C), 42.6 (CH_2), 42.2 (CH_2), 33.0 (CH_2), 31.6 (CH_2), 30.6 (CH_2), 28.9 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.4 (CH_3), 14.2 (CH_3), 13.5 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 459 (M^+ , 27), 359 (3), 260 (8), 100 (100), 72 (25).

2-(1-Ciclohexenil)-7-(*N,N*-dietilcarbamato)-3-yodobenzo[*b*]tiofeno (63c**)**

Líquido incoloro.

$R_f = 0.33$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59$ (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.20–6.16 (m, 1H), 3.57–3.47 (m, 2H), 3.47–3.37 (m, 2H), 2.51–2.41 (m, 2H), 2.30–2.20 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.76–1.66 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.1$ (C), 145.6 (C), 145.5 (C), 143.7 (C), 132.8 (CH), 132.2 (C), 130.7 (C), 125.9 (CH), 122.7 (CH), 117.5 (CH), 77.3 (C), 42.6 (CH_2), 42.3 (CH_2), 29.9 (CH_2), 25.7 (CH_2), 22.9 (CH_2), 21.8 (CH_2), 14.5 (CH_3), 13.5 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 455 (M^+ , 30), 281 (5), 171 (5), 100 (100), 72 (25).

EMAR calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{INO}_2\text{S}$: 455.0416; encontrado: 455.0421.

7-(*N,N*-Dietilcarbamato)-2-(triisopropilsilil)-3-yodobenzo[*b*]tiofeno (63d**)**

Sólido blanco.

P.f. = 94–96 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 3.59–3.50 (m, 2H), 3.49–3.40 (m, 2H), 1.88–1.72 (m, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30–1.15 (m, 21H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.2 (C), 145.5 (C), 145.3 (C), 138.0 (C), 134.0 (C), 125.6 (CH), 122.6 (CH), 117.4 (CH), 88.2 (C), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 19.1 (6×CH₃), 14.4 (CH₃), 13.5 (CH₃), 12.8 (3×CH) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 531 (M⁺, 29), 488 (65), 446 (19), 418 (15), 318 (18), 100 (100), 72 (36).

EMAR calculado para C₂₂H₃₄INO₂SSi: 531.1124; encontrado: 531.1104.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-2-fenil-3-yodobenzo[*b*]tiofeno (63e)

Sólido blanco.

P.f. = 74–76 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.75–7.66 (m, 3H), 7.58–7.43 (m, 4H), 7.34 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 3.58–3.49 (m, 2H), 3.48–3.38 (m, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.1 (C), 145.6 (C), 143.9 (C), 142.5 (C), 134.5 (C), 131.8 (C), 130.1 (2×CH), 129.1 (CH), 128.6 (2×CH), 126.2 (CH), 123.2 (CH), 118.0 (CH), 79.4 (C), 42.7 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 451 (M⁺, 26), 323 (6), 195 (10), 152 (14), 100 (100), 72 (30).

EMAR calculado para C₁₉H₁₈INO₂S: 451.0103; encontrado: 451.0106.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-2-(4-metoxifenil)-3-yodobenzo[*b*]tiofeno (63f)

Líquido marrón.

R_f = 0.32 (hexano / AcOEt, 4 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.69–7.62 (m, 3H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.03–6.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.57–3.48 (m, 2H), 3.48–3.39 (m, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 160.1 (C), 153.0 (C), 145.5 (C), 143.9 (C), 142.4 (C), 131.5 (C), 131.3 (2×CH), 126.6 (C), 126.0 (CH), 122.9 (CH), 117.7 (CH), 113.9 (2×CH), 78.8 (C), 55.4 (CH₃), 42.6 (CH₂), 42.2 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 481 (M⁺, 25), 353 (4), 207 (10), 139 (6), 100 (100), 72 (32).

EMAR calculado para C₂₀H₂₀INO₂S: 481.0209; encontrado: 481.0208.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-2-(3-fluorofenil)-3-yodobenzo[*b*]tiofeno (63g)

Líquido incoloro.

R_f = 0.47 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48–7.44 (m, 2H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.19–7.11 (m, 1H), 3.58–3.47 (m, 2H), 3.47–3.37 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 162.6 (d, *J* = 247.1 Hz, C), 153.1 (C), 145.7 (C), 143.9 (C), 140.9 (C), 136.5 (d, *J* = 8.3 Hz, C), 131.8 (C), 130.2 (d, *J* = 8.5 Hz, CH), 126.4 (CH), 126.0 (d, *J* = 3.0 Hz, CH), 123.4 (CH), 118.3 (CH), 117.2 (d, *J* = 22.8 Hz, CH), 116.1 (d, *J* = 21.0 Hz, CH), 80.0 (C), 42.7 (CH₂), 42.4 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 469 (M⁺, 10), 341 (3), 170 (9), 100 (100), 72 (33).

EMAR calculado para C₁₉H₁₇FINO₂S: 469.0009; encontrado: 469.0020.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-2-(3-tienil)-3-yodobenzo[*b*]tiofeno (63h)

Líquido incoloro.

R_f = 0.37 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45–7.41 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 3.57–3.48 (m, 2H), 3.48–3.39 (m, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.0 (C), 145.6 (C), 144.1 (C), 137.5 (C), 134.5 (C), 130.9 (C), 128.4 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 125.6 (CH), 123.0 (CH), 118.0 (CH), 78.6 (C), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 457 (M⁺, 17), 329 (4), 158 (6), 100 (100), 72 (36).

EMAR calculado para C₁₇H₁₆INO₂S₂: 456.9667; encontrado: 456.9674.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-2-(feniltio)-3-yodobenzo[*b*]tiofeno (63j)

Sólido amarillo.

P.f. = 84–86 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41–7.23 (m, 6H), 3.52–3.43 (m, 2H), 3.43–3.35 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 152.8 (C), 145.4 (C), 143.4 (C), 136.2 (C), 134.7 (C), 134.0 (C), 129.8 (2×CH), 129.4 (2×CH), 127.5 (CH), 126.2 (CH), 123.0 (CH), 118.5 (CH), 91.5 (C), 42.6 (CH₂), 42.2 (CH₃), 14.4 (CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 483 (M⁺, 2), 355 (5), 227 (12), 100 (100), 72 (61).

EMAR calculado para C₁₉H₁₈INO₂S₂: 482.9824; encontrado: 482.9823.

2-(4-Clorobenzoil)-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-3-yodobenzo[*b*]tiofeno (63k)

Líquido amarillo.

R_f = 0.64 (hexano / AcOEt, 1 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.89–7.82 (m, 2H), 7.78 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52–7.42 (m, 3H), 3.60–3.50 (m, 2H), 3.50–3.40 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 189.4 (C), 152.9 (C), 146.1 (C), 143.5 (C), 140.4 (C), 135.6 (C), 132.7 (C), 131.9 (2×CH), 129.2 (2×CH), 128.4 (C), 127.1 (CH), 124.5 (CH), 120.1 (CH), 85.2 (C), 42.9 (CH₂), 42.5 (CH₂), 14.6 (CH₃), 13.6 (CH₃) ppm.

3-Bromo-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-2-pentilbenzo/*b*/tiofeno (64a)

Líquido incoloro.

R_f = 0.46 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 3.57–3.48 (m, 2H), 3.47–3.38 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.81–1.68 (m, 2H), 1.45–1.30 (m, 7H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.1 (C), 145.8 (C), 141.3 (C), 140.5 (C), 129.8 (C), 125.8 (CH), 119.5 (CH), 117.4 (CH), 105.9 (C), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 31.3 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.0 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.1 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 399 (*M*⁺+2, 6), 397 (*M*⁺, 5), 214 (3), 100 (100), 72 (27).

EMAR calculado para C₁₈H₂₄BrNO₂S: 397.0711; encontrado: 397.0715.

3-Bromo-2-(1-ciclohexenil)-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)benzo/*b*/tiofeno (64c)

Líquido incoloro.

R_f = 0.46 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.69–7.60 (m, 1H), 7.45 (td, *J* = 8.0, 0.6 Hz, 1H), 7.35–7.25 (m, 1H), 6.33–6.28 (m, 1H), 3.57–3.47 (m, 2H), 3.47–3.36 (m, 2H), 2.61–1.99 (m, 6H), 1.93–1.73 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.0 (C), 145.8 (C), 140.5 (C), 138.1 (C), 137.1 (CH), 132.3 (C), 130.1 (C), 126.1 (CH), 120.2 (CH), 118.1 (CH), 105.8 (C), 50.5 (CH₂), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 32.6 (CH₂), 25.8 (CH₂), 17.0 (CH₂), 14.5 (CH₂), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 409 (*M*⁺+2, 6), 407 (*M*⁺, 6), 171 (4), 100 (100), 72 (30).

EMAR calculado para C₁₉H₂₂BrNO₂S: 407.0555; encontrado: 407.0538.

3-Bromo-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-2-fenilbenzo/*b*/tiofeno (64e)

Líquido incoloro.

R_f = 0.41 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.80–7.75 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.54–7.42 (m, 4H), 7.34 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 3.58–3.49 (m, 2H), 3.49–3.40 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.0 (C), 145.8 (C), 141.2 (C), 138.6 (C), 132.9 (C), 130.5 (C), 129.7 (2×CH), 129.0 (CH), 128.7 (2×CH), 126.2 (CH), 120.5 (CH), 118.1 (CH), 105.1 (C), 42.7 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 405 (M⁺+2, 6), 403 (M⁺, 6), 277 (4), 195 (6), 152 (9), 100 (100), 72 (35).

EMAR calculado para C₁₉H₁₈BrNO₂S: 403.0242; encontrado: 403.0245.

3-Bromo-7-(N,N-diethylcarbamoyloxi)-2-(3-tienil)benzo[b]tiofeno (64h)

Líquido incoloro.

R_f = 0.49 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (ddd, *J* = 3.0, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 5.0, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 8.0, 0.6 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 5.0, 3.0, 0.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.57–3.49 (m, 2H), 3.48–3.40 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 152.8 (C), 145.6 (C), 141.2 (C), 133.5 (C), 133.0 (C), 129.5 (C), 127.8 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 125.0 (CH), 120.2 (CH), 118.0 (CH), 104.5 (C), 42.6 (CH₂), 42.2 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 411 (M⁺+2, 20), 409 (M⁺, 20), 283 (11), 281 (10), 201 (9), 158 (13), 100 (100), 72 (39).

EMAR calculado para C₁₇H₁₆BrNO₂S₂: 408.9806; encontrado: 408.9816.

7-(N,N-Diethylcarbamoyloxi)-3-(fenilselanil)-2-pentilbenzo[b]tiofeno (65a)

Sólido blanco.

P.f. = 40–42 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.19–7.11 (m, 5H), 3.60–3.51 (m, 2H), 3.51–3.42 (m, 2H), 3.22–3.08 (m, 2H), 1.79–1.67 (m, 2H), 1.44–1.32 (m, 7H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.2 (C), 152.8 (C), 145.9 (C), 143.8 (C), 132.5 (C), 131.0 (C), 129.2 (2×CH), 129.0 (2×CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 120.9 (CH), 117.2 (CH), 116.3 (C), 42.6 (CH₂), 42.2 (CH₂), 31.4 (CH₂), 31.3 (CH₂), 31.0 (CH₂), 22.4 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 476 (M⁺+5, 3), 475 (M⁺+4, 12), 473 (M⁺+2, 6), 100 (100), 72 (27).

EMAR calculado para C₂₄H₂₉NO₂SSe: 475.1084; encontrado: 475.1078.

7-(N,N-Diethylcarbamoyloxi)-2-fenil-3-(fenilselanil)benzo[b]tiofeno (65e)

Líquido amarillo.

R_f = 0.33 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.77–7.73 (m, 1H), 7.69–7.66 (m, 1H), 7.66–7.63 (m, 1H), 7.48–7.40 (m, 4H), 7.33–7.29 (m, 1H), 7.22–7.11 (m, 5H), 3.61–3.52 (m, 2H), 3.52–3.42 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.2 (C), 149.3 (C), 145.8 (C), 144.2 (C), 134.0 (C), 132.7 (C), 131.9 (C), 130.2 (2×CH), 129.3 (2×CH), 129.1 (2×CH), 129.0 (CH), 128.4 (2×CH), 126.11 (CH), 126.09 (CH), 122.0 (CH), 117.8 (CH), 115.9 (C), 42.7 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 481 (M⁺, 25), 275 (6), 208 (3), 195 (6), 100 (100).

EMAR calculado para C₂₅H₂₃NO₂Se: 481.0581; encontrado: 481.0582.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-3-(fenilselanil)-2-(3-tienil)benzo[*b*]tiofeno (65h)

Líquido incoloro.

R_f = 0.41 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.80 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.43–7.34 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.23–7.10 (m, 5H), 3.62–3.52 (m, 2H), 3.52–3.42 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.1 (C), 145.8 (C), 144.6 (C), 143.9 (C), 134.2 (C), 132.5 (C), 131.1 (C), 129.4 (2×CH), 128.9 (2×CH), 128.6 (CH), 126.1 (2×CH), 125.7 (2×CH), 121.8 (CH), 117.9 (CH), 115.2 (C), 42.7 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 487 (M⁺, 12), 281 (3), 158 (4), 100 (100), 72 (34).

EMAR calculado para C₂₃H₂₁NO₂S₂Se: 487.0179; encontrado: 487.0173.

3-Cloro-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-2-pentilbenzo[*b*]tiofeno (66a)

Líquido marrón.

R_f = 0.44 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.57–3.48 (m, 2H), 3.47–3.37 (m, 2H), 2.98–2.89 (m, 2H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.47–1.30 (m, 7H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.0 (C), 145.9 (C), 139.4 (C), 139.2 (C), 129.0 (C), 125.8 (CH), 118.2 (CH), 117.6 (C), 117.4 (CH), 42.6 (CH₂), 42.2 (CH₂), 31.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 28.3 (CH₂), 22.4 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 355 (M⁺+2, 1), 353 (M⁺, 3), 255 (2), 253 (5), 168 (14), 100 (100), 72 (41).

EMAR calculado para C₁₈H₂₄ClNO₂S: 353.1216; encontrado: 353.1215.

3-Cloro-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-2-fenilbenzo[*b*]tiofeno (66e)

Líquido incoloro.

R_f = 0.44 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.84–7.79 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.54–7.41 (m, 4H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.59–3.50 (m, 2H), 3.49–3.40 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.0 (C), 145.9 (C), 139.9 (C), 136.7 (C), 132.2 (C), 129.6 (C), 129.3 (2×CH), 128.9 (CH), 128.7 (2×CH), 126.2 (CH), 119.1 (CH), 118.2 (CH), 116.9 (C), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 359 (M⁺, 3), 259 (3), 233 (7), 231 (14), 195 (13), 152 (12), 100 (100), 72 (45).

EMAR calculado para C₁₉H₁₈ClNO₂S: 359.0747; encontrado: 359.0745.

A.3.1 Preparación del etinilcarbamato **62i** y del 3-yodobenzo[b]tiofeno **63i**

A una disolución de **62i** ó **63i** (0.25 mmol) en THF anhidro (3 mL) se añade un exceso de Bu₄NF (0.5 mL de una disolución 1 M, 0.5 mmol). La mezcla resultante se agita a 20 °C hasta que la correspondiente desililación ha terminado (2 horas), monitorizada por CG-EM. A continuación se añade H₂O y AcOEt. La fase acuosa separada se extrae con AcOEt (2 × 10 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por columna de cromatografía (hexano / AcOEt) permitiendo obtener los correspondientes compuestos desililados **62i** y **63i**.

N,N-Dietilcarbamato de O-3-etinil-2-(metiltio)fenilo (62i**)**

Líquido incoloro.

R_f = 0.42 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.57–3.47 (m, 2H), 3.46–3.36 (m, 3H), 2.42 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.0 (C), 153.2 (C), 132.7 (C), 131.2 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (C), 124.1 (CH), 82.3 (CH), 81.9 (C), 42.5 (CH₂), 42.3 (CH₂), 18.5 (CH₃), 14.3 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 263 (M⁺, 20), 216 (7), 134 (21), 120 (15), 100 (100), 72 (63).

EMAR calculado para C₁₄H₁₇NO₂S: 263.0980; encontrado: 263.0973.

7-(N,N-Dietilcarbamoiloxi)-3-yodobenzo[b]tiofeno (63i**)**

Sólido blanco.

P.f. = 128–130 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.62–7.57 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.57–3.47 (m, 2H), 3.47–3.37 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 152.9 (C), 145.9 (C), 142.4 (C), 131.1 (C), 129.2 (CH), 126.0 (CH), 122.1 (CH), 117.6 (CH), 78.3 (C), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 375 (M⁺, 24), 275 (4), 247 (12), 120 (14), 100 (100), 72 (42).

EMAR calculado para C₁₃H₁₄INO₂S: 374.9790; encontrado: 374.9781.

A.3.2 Síntesis de los N,N-dietilcarbamatos de O-3-alquinil-2-(metiltio)fenilo **62j-I**

A una disolución de **62i** (131 mg, 0.5 mmol) en THF seco (3 mL) a –78 °C se adiciona *n*-BuLi (0.35 mL de una disolución 1.6 M en hexano, 0.55 mmol). Después de 10 minutos a –78 °C, se

deja que la mezcla alcance 0 °C durante 15 minutos. A continuación, se enfría la mezcla a -78 °C y se adiciona el correspondiente electrófilo (0.6 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se hidroliza con H₂O o una disolución de Na₂S₂O₃ (cuando se emplea yodo como electrófilo). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 × 10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 12 / 1) permitiendo obtener los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-alkinil-2-(metiltio)fenilo **62j-l**.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-(feniltioetnil)-2-(metiltio)fenilo (62j)**

Líquido incoloro.

R_f = 0.39 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.64–7.59 (m, 2H), 7.41–7.33 (m, 3H), 7.31–7.23 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 3.56–3.47 (m, 2H), 3.45–3.36 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.9 (C), 153.2 (C), 132.8 (C), 131.7 (C), 129.8 (CH), 129.7 (C), 129.3 (2×CH), 129.0 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (2×CH), 123.4 (CH), 96.7 (C), 80.7 (C), 42.4 (CH₂), 42.2 (CH₂), 18.6 (CH₃), 14.3 (CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 370 (M^+ -1, 3), 227 (10), 121 (13), 100 (100), 72 (49).

EMAR calculado para C₂₀H₂₁NO₂S₂: 371.1014; encontrado: 371.1014.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-[3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-propenil]-2-(metiltio)fenilo (62k)**

Líquido incoloro.

R_f = 0.24 (hexano / AcOEt, 3 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.59–7.53 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.64 (sa, 1H), 3.54–3.43 (m, 3H), 3.41–3.32 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.0 (C), 153.1 (C), 139.2 (C), 134.0 (C), 132.5 (C), 130.6 (CH), 129.0 (C), 128.9 (CH), 128.7 (2×CH), 128.3 (2×CH), 123.8 (CH), 93.4 (C), 85.0 (C), 64.3 (CH), 42.5 (CH₂), 42.2 (CH₂), 18.5 (CH₃), 14.2 (CH₃), 13.4 (CH₃) ppm.

EMAR calculado para C₂₁H₂₂ClNO₃S: 403.1009; encontrado: 403.1000.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-(yodoetnil)-2-(metiltio)fenilo (62l)**

Líquido incoloro.

R_f = 0.27 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 3.53–3.43 (m, 2H), 3.42–3.32 (m, 2H), 2.42 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 153.9 (C), 152.9 (C), 133.2 (C), 131.4 (CH), 129.7 (C), 128.6 (CH), 124.0 (CH), 92.5 (C), 42.5 (CH₂), 42.2 (CH₂), 18.5 (CH₃), 14.3 (CH₃), 13.4 (CH₃), 12.1 (C) ppm.

EMAR calculado para C₁₄H₁₆INO₂S: 388.9947; encontrado: 388.9935.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiłoxi)-2,3-diiodobenzo[*b*]tiofeno (63I)

Sólido blanco.

P.f. = 120–122 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 3.55–3.46 (m, 2H), 3.46–3.36 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 152.8 (C), 144.9 (C), 143.5 (C), 136.4 (C), 126.6 (CH), 123.4 (CH), 118.0 (CH), 95.1 (C), 89.4 (C), 42.7 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 501 (M⁺, 2), 401 (3), 373 (9), 246 (3), 119 (11), 100 (100), 72 (50).

EMAR calculado para C₁₃H₁₃I₂NO₂S: 500.8757; encontrado: 500.8754.

A.4 Síntesis de los 7-hidroxibenzo[*b*]tiofenos 2,3-disustituídos 67 y del 7-hidroxi-2-pentil-3-yodobenzo[*b*]selenofeno 72

A una disolución del correspondiente 7-(*N,N*-dietilcarbamoiłoxi)benzo[*b*]tiofeno 2,3-disustituído **63b**, **64e**, **66a**, ó del 7-(*N,N*-dietilcarbamoiłoxi)-2-pentil-3-yodobenzo[*b*]selenofeno **70b** (0.3 mmol) en etanol (3 mL) se añade un exceso de NaOH (120 mg, 3 mmol) y la mezcla se agita a reflujo durante 3–5 horas (la reacción se monitoriza por CG-EM). Posteriormente se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se elimina el EtOH a presión reducida (20 mm Hg). El residuo se diluye en Et₂O y H₂O. La fase acuosa se extrae con Et₂O (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida (20 mmHg). El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (hexano / AcOEt) obteniéndose el correspondiente 7-hidroxibenzo[*b*]tiofeno **67** o el 7-hidroxibenzo[*b*]selenofeno **72**.

2-Hexil-7-hidroxi-3-yodobenzo[*b*]tiofeno (67a)

Sólido blanco.

P.f. = 78–80 °C.

Condiciones de reacción: 3 horas, 90 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.98–2.93 (m, 2H), 1.79–1.70 (m, 2H), 1.49–1.40 (m, 2H), 1.39–1.29 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 149.8 (C), 145.4 (C), 143.6 (C), 126.1 (CH), 125.5 (C), 118.2 (CH), 109.5 (CH), 80.3 (C), 33.1 (CH₂), 31.7 (CH₂), 30.6 (CH₂), 28.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 360 (M⁺, 41), 289 (94), 163 (100), 134 (44).

EMAR calculado para C₁₄H₁₇IOS: 360.0045; encontrado: 360.0041.

3-Bromo-3-fenil-7-hidroxibenzo[b]tiofeno (67b)

Líquido incoloro.

 $R_f = 0.33$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

Condiciones de reacción: 3 horas, 90 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.78$ (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.56–7.40 (m, 4H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H) ppm.**¹³C RMN** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 149.9$ (C), 141.5 (C), 138.9 (C), 133.2 (C), 129.8 (2×CH), 129.0 (CH), 128.7 (2×CH), 126.6 (CH), 125.4 (C), 116.8 (CH), 110.2 (CH), 105.3 (C) ppm.**EMBR** (IE), m/z (%): 306 ($M^+ + 2$, 100), 304 (M^+ , 98), 281 (14), 207 (88), 165 (14), 152 (27).**EMAR** calculado para C₁₄H₉BrOS: 303.9557; encontrado: 303.9551. **3-Cloro-7-hidroxi-2-pentilbenzo[b]tiofeno (67c)**

Sólido blanco.

P.f. = 68–70 °C.

Condiciones de reacción: 4 horas, 90 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.84 (sa, 1H), 2.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.85–1.67 (m, 2H), 1.52–1.33 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm.**¹³C RMN** (75.4 MHz, CDCl₃): $\delta = 150.2$ (C), 139.7 (C), 139.4 (C), 126.2 (CH), 123.9 (C), 117.7 (C), 114.2 (CH), 109.6 (CH), 31.3 (CH₂), 30.1 (CH₂), 28.4 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.**EMAR** calculado para C₁₃H₁₅ClOS: 254.0532; encontrado: 254.0535. **7-Hidroxi-2-pentil-3-yodobenzo[b]selenofeno (72)**

Sólido morado.

P.f. = 90–92 °C.

Condiciones de reacción: 5 horas, 90 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.44$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.03–2.97 (m, 2H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.51–1.33 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm.**¹³C RMN** (75.4 MHz, CDCl₃): $\delta = 151.7$ (C), 148.6 (C), 145.2 (C), 126.6 (CH), 125.8 (C), 120.6 (CH), 109.6 (CH), 83.2 (C), 35.9 (CH₂), 31.4 (CH₂), 31.2 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.**EMBR** (IE), m/z (%): 394 (M^+ , 33), 337 (52), 211 (79), 182 (33), 127 (70), 102 (100), 57 (65).**EMAR** calculado para C₁₃H₁₅IOSe: 393.9333; encontrado: 393.9338.**A.5 Síntesis de los 3-halobenzo[b]selenofenos 7-oxígeno-funcionalizados 2-sustituidos 70 y 71****A.5.1 Preparación del *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-bromo-2-(metilseleno)fenilo 68**

La preparación de **68** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-halo-2-sulfanilfenilo **61**.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-bromo-2-(metilseleno)fenilo (68)**

Líquido incoloro.

$R_f = 0.32$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47$ (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.52–3.42 (m, 2H), 3.41–3.31 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.1$ (C), 153.7 (C), 131.8 (C), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 127.5 (C), 122.0 (CH), 42.3 (CH_2), 42.0 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.3 (CH_3), 9.2 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 367 ($\text{M}^+ + 2$, 5), 365 (M^+ , 6), 272 (3), 270 (4), 185 (11), 117 (10), 100 (100), 72 (70).

EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2\text{Se}$: 364.9530; encontrado: 364.9528.

A.5.2 Preparación de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-alkinil-2-(metilseleno)fenilo 69

La preparación de **69** se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento general para la síntesis de los alquínil carbamatos **62**.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-(feniletinil)-2-(metilseleno)fenilo (69a)**

Líquido marrón.

$R_f = 0.44$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62$ –7.56 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.41–7.33 (m, 3H), 7.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 3.60–3.51 (m, 2H), 3.50–3.40 (m, 2H), 2.39 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.9$ (C), 153.0 (C), 131.6 ($2 \times \text{CH}$), 130.2 (C), 130.1 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 127.7 (C), 123.2 (C), 122.9 (CH), 93.6 (C), 89.1 (C), 42.3 (CH_2), 42.1 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3), 8.7 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 387 (M^+ , 2), 292 (8), 243 (6), 163 (12), 100 (100), 72 (53).

EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Se}$: 387.0738; encontrado: 387.0742.

***N,N*-Dietilcarbamato de *O*-3-(1-heptinil)-2-(metilseleno)fenilo (69b)**

Líquido incoloro.

$R_f = 0.36$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.54–3.44 (m, 2H), 3.43–3.33 (m, 2H), 2.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.30 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.69–1.58 (m, 2H), 1.53–1.41 (m, 2H), 1.41–1.33 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 154.0 (C), 152.9 (C), 131.1 (C), 130.2 (CH), 128.7 (CH), 127.3 (C), 122.2 (CH), 95.3 (C), 80.3 (C), 42.3 (CH_2), 42.1 (CH_2), 31.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 22.3 (CH_2), 19.7 (CH_3), 14.3 (CH_3), 14.1 (CH_2), 13.4 (CH_3), 8.5 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 366 (M^+ , 1), 308 (1), 211 (2), 129 (3), 115 (6), 100 (100), 72 (42).

EMAR calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Se}$: 381.1207; encontrado: 381.1208.

A.5.3 Preparación de los 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-3-halobenzo[*b*]selenofenos-2-sustituidos **70** y **71**

La preparación de **70** y **71** se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento general empleado en la síntesis de los 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-3-halobenzo[*b*]tiofenos-2-sustituidos **63** y **64**.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-2-fenil-3-yodobenzo[*b*]selenofeno (**70a**)

Sólido amarillo.

P.f. = 102–104 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.79 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.67–7.60 (m, 2H), 7.57–7.41 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.56–3.48 (m, 2H), 3.47–3.38 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 153.0 (C), 147.7 (C), 145.4 (C), 144.6 (C), 136.7 (C), 133.0 (C), 130.0 ($2\times\text{CH}$), 128.9 (CH), 128.5 ($2\times\text{CH}$), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 117.9 (CH), 82.5 (C), 42.6 (CH_2), 42.3 (CH_2), 14.5 (CH_3), 13.5 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 499 (M^+ , 1), 243 (3), 163 (6), 100 (100), 72 (47).

EMAR calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{INO}_2\text{Se}$: 498.9548; encontrado: 498.9548.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-2-pentil-3-yodobenzo[*b*]selenofeno (**70b**)

Líquido incoloro.

R_f = 0.29 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.64 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.55–3.46 (m, 2H), 3.45–3.36 (m, 2H), 3.03–2.96 (m, 2H), 1.81–1.69 (m, 2H), 1.49–1.37 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 153.0 (C), 148.1 (C), 147.8 (C), 144.9 (C), 131.3 (C), 126.2 (CH), 124.2 (CH), 117.3 (CH), 82.9 (C), 42.6 (CH_2), 42.2 (CH_2), 35.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 31.1 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.5 (CH_3), 14.1 (CH_3), 13.5 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 493 (M^+ , 2), 393 (2), 308 (3), 115 (3), 100 (100), 72 (42).

EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{INO}_2\text{Se}$: 493.0017; encontrado: 493.0025.

3-Bromo-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-2-fenilbenzo[*b*]selenofeno (**71**)

Líquido incoloro.

R_f = 0.39 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.73–7.66 (m, 2H), 7.57–7.38 (m, 4H), 7.31 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.57–3.48 (m, 2H), 3.47–3.37 (m, 2H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.0 (C), 147.8 (C), 142.9 (C), 141.0 (C), 134.8 (C), 131.5 (C), 129.9 (2 $\times$ CH), 128.9 (CH), 128.7 (2 $\times$ CH), 126.7 (CH), 122.8 (CH), 118.2 (CH), 106.8 (C), 42.7 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 453 (M^+ +2, 2), 451 (M^+ , 2), 323 (2), 241 (4), 163 (5), 100 (100), 72 (47).

EMAR calculado para C₁₉H₁₈BrNO₂Se: 450.9686; encontrado: 450.9688.

A.6 Aplicaciones sintéticas de los 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-3-halobenzo[*b*]tiofenos 63 y 64

A.6.1 Preparación de los benzo[*b*]tiofenos 3-deuterados 73

A una disolución de **63** (0.3 mmol) en THF ó Et₂O seco (3 mL) a –78 °C se adiciona *n*-BuLi (206 μ L de una disolución 1.6 M en hexano, 0.33 mmol). Después de 1 hora a esta temperatura se adiciona MeOD y la mezcla resultante se agita 1 hora a –78 °C. Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente durante 2 horas y se hidroliza con H₂O. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 $\times$ 10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por columna de cromatografía (hexano / AcOEt) permitiendo obtener los benzo[*b*]tiofenos 3-deuterados **73**.

3-Deuterio-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-2-hexilbenzo[*b*]tiofeno (**73a**)

Líquido incoloro.

R_f = 0.47 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 3.61–3.52 (m, 2H), 3.52–3.42 (m, 2H), 2.91–2.85 (m, 2H), 1.82–1.71 (m, 2H), 1.46–1.29 (m, 9H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.3 (C), 147.1 (C), 146.0 (C), 142.5 (C), 131.9 (C), 125.1 (CH), 120.8 (C), 119.5 (CH), 116.1 (CH), 42.5 (CH₂), 42.2 (CH₂), 31.7 (CH₂), 31.2 (CH₂), 30.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.2 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 334 (M^+ , 28), 333 (M^+ -1, 4), 234 (5), 164 (10), 135 (20), 100 (100), 72 (37).

3-Deuterio-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-2-fenilbenzo[*b*]tiofeno (**73b**)

Sólido blanco.

P.f. = 88–90 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.77–7.68 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.48–7.32 (m, 4H), 7.24 (ddd, J = 7.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 3.62–3.52 (m, 2H), 3.51–3.42 (m, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.3 (C), 146.1 (C), 144.5 (C), 142.8 (C), 134.1 (C), 132.2 (C), 129.0 (2 $\times$ CH), 128.5 (CH), 126.6 (2 $\times$ CH), 125.6 (CH), 120.5 (CH), 117.1 (CH), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.6 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 326 (M^+ , 15), 325 (1), 226 (8), 198 (61), 166 (28), 100 (100), 72 (53).
EMAR calculado para $C_{19}H_{18}DNO_2S$: 326.1199; encontrado: 326.1193.

A.6.2 Síntesis del 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-2,3-difenilbenzo[*b*]tiofeno 74

A una mezcla de **64e** (121 mg, 0.3 mmol), ácido fenilborónico (56 mg, 0.45 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 3 mol%) en DME (5 mL) bajo N_2 se añade Na_2CO_3 (48 mg, 0.45 mmol) en H_2O (2 mL). La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 15 horas (el progreso de la reacción se monitoriza por CG-EM). A continuación se añade CH_2Cl_2 (10 mL) y H_2O a la mezcla de reacción fría. La fase acuosa separada se extrae con CH_2Cl_2 (3×15 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 10 / 1) para dar **74**.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-2,3-difenilbenzo[*b*]tiofeno (**74**)

Sólido blanco.

P.f. = 118–120 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.48 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.45–7.33 (m, 8H), 7.31–7.24 (m, 4H), 3.64–3.55 (m, 2H), 3.54–3.45 (m, 2H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.3 (C), 145.9 (C), 143.1 (C), 139.9 (C), 135.4 (C), 134.1 (C), 133.7 (C), 131.7 (C), 130.4 (2 $\times$ CH), 129.7 (2 $\times$ CH), 128.7 (2 $\times$ CH), 128.4 (2 $\times$ CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 125.6 (CH), 120.4 (CH), 117.4 (CH), 42.6 (CH_2), 42.3 (CH_2), 14.5 (CH_3), 13.5 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 401 (M^+ , 23), 271 (6), 239 (7), 100 (100), 72 (33).

EMAR calculado para $C_{25}H_{23}NO_2S$: 401.1450; encontrado: 401.1437.

A.6.3 Procedimiento para la síntesis del 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-2-fenil-3-(2-furanil)benzo[*b*]tiofeno 75

$Pd(OAc)_2$ (1.3 mg, 2 mol%) y XPhos (5.7 mg, 4 mol%) previamente mezclados, CsF (100 mg, 0.66 mmol), **64e** (121 mg, 0.3 mmol) y tributil-(2-furanil)estannano (118 mg, 0.33 mmol) en DME (2 mL) se agitan bajo N_2 a 80 °C durante 4 horas (el final del acoplamiento se monitoriza por CG-EM). A continuación, se permite que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y el crudo se filtra a través de celita y se lava con AcOEt (20 mL). El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 10 / 1) obteniéndose **75**.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-2-fenil-3-(2-furanil)benzo[*b*]tiofeno (**75**)

Líquido amarillo.

R_f = 0.31 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.53–7.34 (m, 7H), 7.31 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 6.49–6.45 (m, 1H), 6.32 (dd, *J* = 3.3, 0.7 Hz, 1H), 3.60–3.51 (m, 2H), 3.50–3.41 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.2 (C), 148.7 (C), 145.8 (C), 142.0 (CH), 141.8 (C), 141.5 (C), 134.2 (C), 131.7 (C), 129.4 (2×CH), 128.6 (2×CH), 128.5 (CH), 125.9 (CH), 123.2 (C), 120.6 (CH), 117.4 (CH), 111.1 (CH), 109.7 (CH), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMAR calculado para C₂₃H₂₁NO₃S: 391.1242; encontrado: 391.1248.

A.6.4 Preparación de los 3-alquilbenzo[*b*]tiofenos **76**

Una mezcla de **63b** ó **63f** (0.3 mmol), alquino (0.45 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mg, 3 mol%), CuI (3 mg, 5 mol%) y Et₃NH (47 μL, 0.45 mmol) en DMF (1.5 mL) se agita bajo N₂ a 50 °C el tiempo necesario hasta la desaparición del sustrato de partida, monitorizado mediante CG-EM. A continuación se adiciona HCl (10 mL de una disolución 0.5 M) y CH₂Cl₂ (10 mL) a la mezcla de reacción fría. La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) obteniéndose **76**.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-3-(feniletinil)-2-hexilbenzo[*b*]tiofeno (76a**)**

Líquido incoloro.

R_f = 0.38 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.64–7.59 (m, 2H), 7.47–7.36 (m, 4H), 7.25 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 3.59–3.49 (m, 2H), 3.49–3.40 (m, 2H), 3.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.54–1.32 (m, 9H), 1.26 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.2 (C), 151.1 (C), 146.0 (C), 142.1 (C), 131.6 (2×CH), 130.1 (C), 128.5 (2×CH), 128.3 (CH), 125.7 (CH), 123.5 (C), 119.4 (CH), 117.2 (CH), 115.6 (C), 94.5 (C), 82.7 (C), 42.6 (CH₂), 42.2 (CH₂), 31.6 (CH₂), 31.1 (CH₂), 30.0 (CH₂), 28.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.2 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 433 (M⁺, 18), 234 (7), 207 (17), 100 (100), 72 (29).

EMAR calculado para C₂₇H₃₁NO₂S: 433.2075; encontrado: 433.2070.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-3-(1-heptinil)-2-hexilbenzo[*b*]tiofeno (76b**)**

Líquido marrón.

R_f = 0.49 (hexano / AcOEt, 4 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 3.56–3.47 (m, 2H), 3.47–3.38 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.81–1.62 (m, 4H), 1.57–1.47 (m, 2H), 1.45–1.29 (m, 11H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99–0.85 (m, 6H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 153.2 (C), 149.6 (C), 145.9 (C), 142.5 (C), 130.0 (C), 125.4 (CH), 119.3 (CH), 116.9 (CH), 116.3 (C), 95.5 (C), 73.8 (C), 42.6 (CH_2), 42.2 (CH_2), 31.6 (CH_2), 31.2 (CH_2), 31.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.8 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.4 (CH_2), 19.7 (CH_2), 14.4 (CH_3), 14.22 (CH_3), 14.16 (CH_3), 13.5 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 427 (M^+ , 19), 171 (3), 100 (100), 72 (21).

EMAR calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{S}$: 427.2545; encontrado: 427.2544.

7-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxy)-3-(feniletinil)-2-(4-metoxifenil)benzo[*b*]tiofeno (76c)

Sólido marrón.

P.f. = 92–94 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.09–8.00 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64–7.58 (m, 2H), 7.49 (td, J = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05–7.00 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60–3.51 (m, 2H), 3.51–3.42 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 160.2 (C), 153.1 (C), 146.5 (C), 145.9 (C), 143.2 (C), 131.6 (2 $\times$ CH), 129.9 (C), 129.8 (2 $\times$ CH), 128.5 (2 $\times$ CH), 128.4 (CH), 126.3 (C), 126.0 (CH), 123.4 (C), 119.9 (CH), 117.7 (CH), 114.1 (2 $\times$ CH), 112.8 (C), 94.5 (C), 84.3 (C), 55.4 (CH_3), 42.6 (CH_2), 42.3 (CH_2), 14.4 (CH_3), 13.5 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 455 (M^+ , 49), 327 (16), 282 (12), 207 (42), 100 (100), 72 (36).

EMAR calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$: 455.1555; encontrado: 455.1564.

A.6.5 Preparación del 3-ciano-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxy)-2-fenilbenzo[*b*]tiofeno 77

Una mezcla de **63e** (113 mg, 0.25 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mg, 5 mol%), $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (28 mg, 0.066 mmol) y Na_2CO_3 (26 mg, 0.25 mmol) en DMA (1 mL) se agita bajo N_2 a 120 °C durante 3 horas. A continuación se añade AcOEt (10 mL) y H_2O (10 mL) sobre la mezcla de reacción fría. La fase acuosa separada se extrae con AcOEt (3×15 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt , 6 / 1) para dar **77**.

3-Ciano-7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxy)-2-fenilbenzo[*b*]tiofeno (77)

Líquido incoloro.

R_f = 0.28 (hexano / AcOEt , 5 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.93–7.86 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59–7.47 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58–3.49 (m, 2H), 3.48–3.39 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 155.4 (C), 152.7 (C), 146.1 (C), 141.0 (C), 131.3 (C), 130.7 (CH), 130.5 (C), 129.4 (2 $\times$ CH), 128.3 (2 $\times$ CH), 127.3 (CH), 119.3 (CH), 118.8 (CH), 115.0 (C), 102.4 (C), 42.7 (CH_2), 42.3 (CH_2), 14.4 (CH_3), 13.4 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 350 (M^+ , 2), 250 (3), 222 (19), 190 (6), 100 (100), 72 (42).

EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 350.1089; encontrado: 350.1104.

B Síntesis de benzo[*b*]tiofenos a partir de *o*-alquinilbromobencenos

B.1 Preparación de los derivados de 2-alquinil-3-bromofenoles 51, 78 y 82

Método A (Válido para los *o*-alquinilbromobencenos 51ae–ce y 78)

Una mezcla del correspondiente bromoyodobenceno **49a–c** ó **17ca** (1 mmol), alquino (1.2 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (21 mg, 3 mol%), CuI (9 mg, 5 mol%) y Et₂NH (156 µL, 1.5 mmol) en DMF (4 mL) se agita bajo N₂ a 50 °C el tiempo necesario hasta la desaparición del sustrato de partida (3–7 horas), monitorizado por CG-EM. A continuación se adiciona H₂O (20 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL) a la mezcla de reacción fría. La fase acuosa separada se extrae con CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (2 × 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) obteniéndose los compuestos **51ae–ce**, **78**.

Método B (Válido para los *o*-alquinilbromobencenos 82a–k)

El procedimiento empleado es igual que el método A pero la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (1–5 horas). Condiciones: bromoyodobenceno **87a–d** (3 mmol), alquino (3.6 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (63 mg, 3 mol%), CuI (28 mg, 5 mol%) y Et₂NH (469 µL, 4.5 mmol) en DMF (12 mL).

1-Bromo-2-(1-hexinil)-3,4-dimetoxibenceno (**51ae**)

Líquido incoloro.

R_f = 0.40 (hexano / AcOEt, 20 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.69–1.46 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 152.0 (C), 151.4 (C), 127.3 (CH), 121.2 (C), 116.5 (C), 112.8 (CH), 100.0 (C), 75.4 (C), 60.9 (CH₃), 56.1 (CH₃), 30.7 (CH₂), 22.0 (CH₂), 19.6 (CH₂), 13.7 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 298 (M⁺+2, 65), 296 (M⁺, 60), 239 (76), 187 (55), 174 (64), 158 (44), 131 (73), 115 (100).

EMAR calculado para C₁₄H₁₇BrO₂: 296.0412; encontrado: 296.0413.

1-Bromo-2-(3-tieniletinil)-3,5-dimetoxibenceno (**51be**)

Sólido rojo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 (dd, *J* = 2.9, 1.1 Hz, 1H), 7.31–7.22 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (C), 160.6 (C), 130.0 (CH), 128.5 (CH), 127.4 (C), 125.2 (CH), 122.6 (C), 109.2 (CH), 107.7 (C), 97.7 (CH), 91.5 (C), 84.1 (C), 56.2 (CH₃), 55.7 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 324 (M⁺+2, 98), 322 (M⁺, 100), 308 (22), 200 (33), 185 (57), 171 (48), 113 (43), 69 (66).

EMAR calculado para C₁₄H₁₁BrO₂S: 321.9663; encontrado: 321.9666.

2-Bromo-3-(3-tieniletinil)-1,4-dimetoxibenceno (51ce)

Sólido blanco.

P.f. = 100–102 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (m, 1H), 7.31–7.24 (m, 2H), 6.83–6.73 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.83 (s, 3H) ppm.¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 155.0 (C), 150.5 (C), 130.0 (CH), 129.1 (CH), 125.4 (CH), 122.2 (C), 116.4 (C), 116.2 (C), 112.1 (CH), 109.9 (CH), 93.5 (C), 84.2 (C), 56.8 (CH₃), 56.5 (CH₃) ppm.EMBR (IE), m/z (%): 324 (M⁺+2, 67), 322 (M⁺, 67), 309 (19), 307 (21), 266 (27), 264 (26), 185 (100), 171 (78), 157 (61), 113 (57).EMAR calculado para C₁₄H₁₁BrO₂S: 321.9663; encontrado: 321.9665. **N,N-Dietilcarbamato de O-3-bromo-2-(feniletinil)fenilo (78)**

Sólido rojo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.74–7.41 (m, 3H), 7.41–7.24 (m, 3H), 7.24–7.04 (m, 2H), 3.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.0 (C), 131.5 (2×CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (2×CH), 126.0 (C), 122.8 (C), 121.6 (CH), 120.1 (C), 98.1 (C), 83.8 (C), 42.4 (CH₂), 42.0 (CH₂), 14.2 (CH₃), 13.3 (CH₃) ppm.EMBR (IE), m/z (%): 373 (M⁺+2, 17), 371 (M⁺, 18), 163 (26), 100 (100).EMAR calculado para C₁₉H₁₈BrNO₂: 371.0521; encontrado: 371.0225. **1-Bromo-2-(feniletinil)benceno (82a)²⁸¹**

Líquido incoloro.

R_f = 0.52 (hexano / AcOEt, 10 / 1).¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.67–7.54 (m, 4H), 7.43–7.34 (m, 3H), 7.31 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H) ppm.¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 133.3 (CH), 132.6 (C), 132.5 (CH), 131.8 (2×CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.55 (C), 128.49 (2×CH), 127.1 (CH), 125.7 (C), 125.5 (C), 123.0 (C) ppm.EMBR (IE), m/z (%): 258 (M⁺+2, 51), 256 (M⁺, 49), 176 (100), 150 (53), 126 (27), 98 (39), 50 (67). **1-Bromo-2-(4-metoxifeniletinil)benceno (82b)**

Sólido blanco.

P.f. = 88–90 °C (lit.²⁸² = 87 °C).²⁸¹ R. L. Letsinger, T. E. Feare, T. J. Savereide, J. R. Nazy, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1271.²⁸² A. K. Verma, T. Kersharwani, J. Singh, V. Tandon, R. C. Larock, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 1138.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57–7.49 (m, 3H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 160.0 (C), 133.3 (2×CH), 133.1 (CH), 132.5 (CH), 129.1 (CH), 127.1 (CH), 125.8 (C), 125.5 (C), 115.1 (C), 114.1 (2×CH), 94.2 (C), 87.0 (C), 55.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 288 (M⁺+2, 27), 286 (M⁺, 27), 273 (10), 271 (13), 163 (100), 137 (21).

EMAR calculado para C₁₅H₁₁BrO: 285.9993; encontrado: 285.9989.

1-Bromo-2-(3-fluorofeniletinil)benzeno (82c)

Líquido incoloro.

R_f = 0.56 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.35–7.26 (m, 3H), 7.19 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.13–7.04 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 162.4 (d, *J* = 246.7 Hz, C), 133.3 (CH), 132.5 (CH), 130.0 (d, *J* = 8.6 Hz, CH), 129.8 (CH), 127.6 (d, *J* = 3.1 Hz, CH), 127.1 (CH), 125.8 (C), 125.0 (C), 124.8 (d, *J* = 9.5 Hz, C), 118.5 (d, *J* = 22.8 Hz, CH), 116.0 (d, *J* = 21.2 Hz, CH), 92.6 (d, *J* = 3.5 Hz, C), 89.0 (C) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 276 (M⁺+2, 91), 274 (M⁺, 100), 168 (40), 144 (18), 50 (48).

EMAR calculado para C₁₄H₈BrF: 273.9793; encontrado: 273.9785.

1-Bromo-2-(3-tieniletinil)benzeno (82d)²⁸²

Sólido marrón.

P.f. = 36–38 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.67–7.59 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.35–7.24 (m, 3H), 7.22–7.14 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 133.3 (CH), 132.5 (CH), 129.9 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 127.1 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (C), 125.4 (C), 122.0 (C), 89.2 (C), 87.6 (C) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 264 (M⁺+2, 68), 262 (M⁺, 59), 225 (16), 182 (14), 139 (100), 63 (33).

EMAR calculado para C₁₂H₇BrS: 261.9452; encontrado: 261.9445.

1-Bromo-2-(1-hexinil)benzeno (82e)²⁸³

Líquido incoloro.

R_f = 0.65 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 2.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.68–1.48 (m, 4H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 133.3 (CH), 132.3 (CH), 128.7 (CH), 126.9 (CH), 126.1 (C), 125.5 (C), 95.6 (C), 79.4 (C), 30.7 (CH₂), 22.1 (CH₂), 19.4 (CH₂), 13.7 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 238 (M⁺+2, 16), 236 (M⁺, 16), 223 (13), 221 (12), 195 (28), 193 (32), 142 (77), 115 (100).

EMAR calculado para C₁₂H₁₃Br: 236.0201; encontrado: 236.0201.

²⁸³ C. Körner, P. Starkov, T. D. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5968.

1-Bromo-2-(1-octinil)benceno (82f)^{244a}

Líquido incoloro.

 $R_f = 0.61$ (hexano / AcOEt, 10 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.56$ (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.22 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 2.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.28 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): $\delta = 133.3$ (CH), 132.3 (CH), 128.7 (CH), 127.0 (CH), 126.2 (C), 125.5 (C), 95.7 (C), 79.5 (C), 31.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 22.7 (CH₂), 19.7 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 266 ($M^+ + 2$, 12), 264 (M^+ , 13), 221 (21), 195 (36), 142 (68), 129 (84), 115 (100), 55 (32).

EMAR calculado para C₁₄H₁₇Br: 264.0514; encontrado: 264.0508.

1-Bromo-2-(1-ciclohexeniletinil)benceno (82g)²⁸³

Líquido incoloro.

 $R_f = 0.65$ (hexano).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.57$ (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.22 (tt, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.10 (tdd, $J = 8.0, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.34 – 6.26 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 1.75 – 1.56 (m, 4H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): $\delta = 136.0$ (CH), 132.9 (CH), 132.2 (CH), 128.8 (CH), 126.9 (CH), 125.8 (C), 125.4 (C), 120.6 (C), 95.9 (C), 85.6 (C), 29.0 (CH₂), 25.8 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.5 (CH₂) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 262 ($M^+ + 2$, 19), 260 (M^+ , 32), 217 (16), 196 (18), 165 (100), 151 (46), 63 (80), 51 (60).

EMAR calculado para C₁₄H₁₃Br: 260.0201; encontrado: 260.0195.

6-(2-Bromofenil)-5-hexinonitrilo (82h)

Líquido incoloro.

 $R_f = 0.36$ (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.57$ – 7.49 (m, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 4H), 2.03 – 1.88 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): $\delta = 133.3$ (CH), 132.3 (CH), 129.2 (CH), 127.1 (CH), 125.5 (C), 125.2 (C), 119.3 (C), 92.0 (C), 81.1 (C), 24.5 (CH₂), 18.7 (CH₂), 16.2 (CH₂) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 249 ($M^+ + 2$, 20), 247 (M^+ , 20), 208 (20), 193 (41), 167 (56), 128 (88), 52 (100).

EMAR calculado para C₁₂H₁₀BrN: 246.9997; encontrado: 246.9998.

2-Bromo-4-metil-1-(3-tieniletinil)benceno (82i)

Sólido blanco.

P.f. = 48–50 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.57$ (dd, $J = 3.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 5.0, 3.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 2.29 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 137.1 (C), 133.8 (CH), 132.2 (CH), 130.5 (CH), 130.0 (CH), 129.2 (CH), 125.5 (CH), 125.1 (C), 122.20 (C), 122.18 (C), 88.8 (C), 87.8 (C), 20.8 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 278 (M⁺+2, 78), 276 (M⁺, 76), 251 (31), 234 (26), 195 (39), 152 (89), 58 (100).

EMAR calculado para C₁₃H₉BrS: 275.9608; encontrado: 275.9609.

2-Bromo-1-(feniletinil)-4-fluorobenceno (82j)

Sólido blanco.

P.f. = 54–56 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.67–7.49 (m, 3H), 7.44–7.30 (m, 4H), 7.03 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 161.8 (d, *J* = 253.8 Hz, C), 134.3 (d, *J* = 8.7 Hz, CH), 131.8 (2×CH), 128.8 (CH), 128.5 (2×CH), 126.3 (d, *J* = 9.6 Hz, C), 122.8 (C), 121.9 (d, *J* = 3.6 Hz, C), 120.1 (d, *J* = 25.0 Hz, CH), 114.8 (d, *J* = 21.8 Hz, CH), 93.7 (C), 87.1 (C) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 276 (M⁺+2, 94), 274 (M⁺, 100), 194 (69), 174 (29), 137 (16), 51 (42).

EMAR calculado para C₁₄H₈BrF: 273.9793; encontrado: 273.9796.

2-Bromo-4-cloro-1-(1-heptinil)benceno (82k)

Líquido incoloro.

R_f = 0.60 (hexano / AcOEt, 20 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 (dd, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.3, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 2.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.72–1.56 (m, 2H), 1.56–1.26 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 133.9 (CH), 133.7 (C), 132.1 (CH), 127.4 (CH), 126.0 (C), 124.8 (C), 96.8 (C), 78.6 (C), 31.2 (CH₂), 28.3 (CH₂), 22.3 (CH₂), 19.7 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 286 (M⁺+2, 33), 284 (M⁺, 26), 257 (40), 229 (44), 176 (50), 150 (100), 128 (49), 113 (44).

EMAR calculado para C₁₃H₁₄BrCl: 283.9967; encontrado: 283.9965.

B.1.1 Procedimiento para la síntesis del 3-(2-bromofenil)propiolato de etilo 82m

A una disolución de 1-bromo-2-etinilbenceno (450 mg, 2.5 mmol) en THF (10 mL) a –78 °C se añade Et₂MgCl (1.5 mL de una disolución 2 M en THF, 3 mmol). La mezcla resultante se agita durante 10 minutos a esta temperatura y a continuación se deja que alcance 0 °C durante 20 minutos. Se enfría la mezcla a –78 °C y se adiciona el cloroformiato de etilo (380 mg, 3.5 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se hidroliza con H₂O. La fase acuosa se extrae con Et₂O (3 × 20 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por columna de cromatografía (hexano / AcOEt, 30 / 1) permitiendo obtener **82m**.

3-(2-Bromofenil)propiolato de etilo (82m)²⁸⁴

Líquido incoloro.

R_f = 0.39 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

²⁸⁴ H. Rao, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 458.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.58–7.50 (m, 2H), 7.30–7.20 (m, 2H), 4.31–4.21 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.6 (C), 134.7 (CH), 132.7 (CH), 131.7 (CH), 127.2 (CH), 126.3 (C), 122.0 (C), 84.3 (C), 83.7 (C), 66.2 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 254 (M⁺+2, 21), 252 (M⁺, 19), 209 (79), 207 (78), 182 (98), 180 (100), 128 (27), 74 (48).

EMAR calculado para C₁₁H₉BrO₂: 251.9786; encontrado: 251.9790.

B.2 Procedimiento general para la síntesis de los tioacetatos de *S*-2-alquínilfenilo **83**

Una disolución del correspondiente 1-alquínil-2-bromobenceno **82** (0.5 mmol), Pd₂dba₃ (12 mg, 2.5 mol%), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (15 mg, 5 mol%) y tioacetato potásico (85.5 mg, 0.75 mmol) en tolueno seco (1.5 mL) se agita bajo atmósfera de N₂ en un microondas, CEM Discover S-Class, a 130 °C y 300 W durante el tiempo necesario hasta la desaparición del sustrato de partida, determinado por CG-EM. A continuación se adiciona AcOEt (10 mL) y H₂O (10 mL) a la mezcla de reacción fría. La fase acuosa separada se extrae con AcOEt (2 × 10 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) para dar los tioacetatos **83**.

Tioacetato de *S*-2-(feniletinil)fenilo (**83a**)

Líquido incoloro.

R_f = 0.41 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.69–7.65 (m, 1H), 7.58–7.52 (m, 3H), 7.43–7.34 (m, 5H), 2.47 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 193.2 (C), 135.5 (CH), 133.1 (CH), 131.7 (2×CH), 130.4 (C), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (2×CH), 128.1 (C), 123.0 (C), 94.5 (C), 87.5 (C), 30.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 252 (M⁺, 28), 251 (30), 237 (95), 210 (100), 165 (85), 139 (23).

EMAR calculado para C₁₆H₁₂OS: 252.0609; encontrado: 252.0605.

Tioacetato de *S*-2-(4-metoxifeniletinil)fenilo (**83b**)

Sólido blanco.

P.f. = 92–94 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43–7.31 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 2.45 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 193.3 (C), 159.9 (C), 135.4 (CH), 133.2 (2×CH), 132.8 (CH), 130.2 (C), 129.6 (CH), 128.5 (C), 128.4 (C), 115.1 (C), 114.1 (2×CH), 94.7 (C), 86.3 (C), 55.4 (CH₃), 30.4 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 282 (M⁺, 69), 267 (100), 240 (26), 225 (62), 195 (24), 152 (19).

EMAR calculado para C₁₇H₁₄O₂S: 282.0715; encontrado: 282.0715.

Tioacetato de S-2-(3-fluorofeniletinil)fenilo (83c)

Líquido incoloro.

$R_f = 0.33$ (hexano / AcOEt, 10 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68\text{--}7.63$ (m, 1H), $7.56\text{--}7.52$ (m, 1H), $7.44\text{--}7.38$ (m, 2H), $7.34\text{--}7.29$ (m, 2H), $7.25\text{--}7.19$ (m, 1H), $7.10\text{--}7.01$ (m, 1H), 2.47 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 193.1$ (C), 162.5 (d, $J = 246.7$ Hz, C), 135.6 (CH), 133.2 (CH), 130.6 (C), 130.1 (d, $J = 8.6$ Hz, CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 127.6 (d, $J = 3.2$ Hz, CH), 124.9 (d, $J = 9.5$ Hz, C), 118.5 (d, $J = 22.8$ Hz, CH), 116.1 (d, $J = 21.2$ Hz, CH), 93.0 (d, $J = 3.5$ Hz, C), 88.3 (C), 30.5 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 270 (M^+ , 20), 269 (23), 255 (43), 228 (100), 183 (70).

EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FOS}$: 270.0515; encontrado: 270.0512.

Tioacetato de S-2-(3-tieniletinil)fenilo (83d)

Líquido incoloro.

$R_f = 0.35$ (hexano / AcOEt, 15 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67\text{--}7.62$ (m, 1H), $7.56\text{--}7.52$ (m, 2H), $7.42\text{--}7.35$ (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 5.0$, 3.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 5.0$, 1.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 193.1$ (C), 135.5 (CH), 133.0 (CH), 130.3 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.0 (C), 125.6 (CH), 122.0 (C), 89.6 (C), 87.0 (C), 30.4 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 258 (M^+ , 24), 243 (100), 216 (81), 171 (97), 127 (22), 69 (48).

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{OS}_2$: 258.0173; encontrado: 258.0184.

Tioacetato de S-2-(1-hexinil)fenilo (83e)

Líquido marrón.

$R_f = 0.49$ (hexano / AcOEt, 10 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (dd, $J = 7.3$, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.3$, 1.8 Hz, 1H), $7.37\text{--}7.25$ (m, 2H), $2.47\text{--}2.40$ (m, 5H), $1.65\text{--}1.42$ (m, 4H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 193.5$ (C), 135.4 (CH), 133.2 (CH), 130.1 (C), 129.5 (CH), 129.0 (C), 128.1 (CH), 96.1 (C), 78.8 (C), 30.8 (CH_2), 30.4 (CH_3), 22.0 (CH_2), 19.4 (CH_2), 13.8 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 232 (M^+ , 10), 217 (12), 190 (14), 147 (100), 115 (15), 69 (13).

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{OS}$: 232.0922; encontrado: 232.0921.

Tioacetato de S-2-(1-octinil)fenilo (83f)

Líquido incoloro.

$R_f = 0.51$ (hexano / AcOEt, 10 / 1).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.56\text{--}7.44$ (m, 2H), $7.37\text{--}7.25$ (m, 2H), $2.47\text{--}2.39$ (m, 5H), $1.65\text{--}1.54$ (m, 2H), $1.53\text{--}1.42$ (m, 2H), $1.40\text{--}1.28$ (m, 4H), 0.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 193.4$ (C), 135.4 (CH), 133.2 (CH), 130.1 (C), 129.5 (CH), 128.9 (C), 128.1 (CH), 96.2 (C), 78.8 (C), 31.5 (CH_2), 30.4 (CH_3), 28.72 (CH_2), 28.67 (CH_2), 22.7 (CH_2), 19.7 (CH_2), 14.2 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 260 (M^+ , 4), 245 (5), 203 (9), 161 (10), 147 (100), 128 (14), 115 (17).

EMAR calculado para $C_{16}H_{20}OS$: 260.1235; encontrado: 260.1235.

Tiacetato de S-2-(1-ciclohexeniletinil)fenilo (83g)

Sólido blanco.

P.f. = 74–76 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.55–7.46 (m, 2H), 7.38–7.25 (m, 2H), 6.25–6.19 (m, 1H), 2.42 (d, J = 0.4 Hz, 3H), 2.26–2.18 (m, 2H), 2.18–2.10 (m, 2H), 1.72–1.56 (m, 4H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 193.1 (C), 135.9 (CH), 135.2 (CH), 132.7 (CH), 130.0 (C), 129.4 (CH), 128.5 (C), 128.2 (CH), 120.6 (C), 96.5 (C), 84.9 (C), 30.3 (CH_3), 29.0 (CH_2), 25.8 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.5 (CH_2) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 256 (M^+ , 14), 227 (27), 214 (40), 185 (100), 171 (45), 147 (45), 134 (48), 115 (42).

EMAR calculado para $C_{16}H_{16}OS$: 256.0922; encontrado: 256.0931.

Tiacetato de S-5-cloro-2-(1-heptinil)fenilo (83k)

Líquido incoloro.

R_f = 0.30 (hexano / AcOEt, 10 / 1).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.4, 2.2, 0.6 Hz, 1H), 2.47–2.38 (m, 5H), 1.65–1.54 (m, 2H), 1.50–1.28 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 192.4 (C), 134.9 (CH), 133.9 (CH), 133.4 (C), 131.7 (C), 129.7 (CH), 127.3 (C), 97.2 (C), 77.9 (C), 31.1 (CH_2), 30.4 (CH_3), 28.3 (CH_2), 22.3 (CH_2), 19.7 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 282 (M^{+2} , 5), 280 (M^+ , 11), 238 (32), 209 (13), 181 (100), 171 (7), 115 (8).

EMAR calculado para $C_{15}H_{17}ClOS$: 280.0689; encontrado: 280.0685.

B.3 Síntesis de los benzo[*b*]tiofenos 80a, 81, 84 y 85 mediante acoplamientos C–S catalizados por complejos de paladio

B.3.1 Método A: Empleando tioacetato potásico como fuente de azufre

Una disolución del correspondiente 1-alquínil-2-bromobenceno (0.5 mmol), Pd_2dba_3 (12 mg, 2.5 mol%), Xantphos (15 mg, 5 mol%) y tioacetato potásico (85.5 mg, 0.75 mmol) en tolueno seco (1.5 mL) se agita bajo atmósfera de N_2 en un microondas, CEM Discover S-Class, a 130 °C y 300 W hasta la desaparición del bromuro de arilo, monitorizado por CG-EM (Paso 1, 25–60 minutos). A continuación se añade Cs_2CO_3 (244 mg, 1.5 mmol) y la mezcla de reacción se irradia con energía de microondas hasta que la ciclación se completa (Paso 2, 10–30 minutos). Una vez fría la mezcla de reacción, se añade AcOEt (10 mL) y H_2O (10 mL), y la fase acuosa separada se extrae con AcOEt (2

× 10 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por columna de cromatografía en sílica gel (hexano / AcOEt) para obtener los correspondientes benzo[*b*]tiofenos **80a**, **81**, **84** y **85**.

2-Fenil-4-metoxibenzo[*b*]tiofeno (80a)

Líquido marrón.

R_f = 0.42 (hexano / AcOEt, 9 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.85–7.82 (m, 1H), 7.82–7.77 (m, 2H), 7.52–7.43 (m, 3H), 7.39 (dt, *J* = 4.6, 1.9 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 155.0 (C), 142.6 (C), 141.0 (C), 134.5 (C), 131.5 (C), 129.0 (2×CH), 128.1 (CH), 126.4 (2×CH), 125.5 (CH), 116.2 (CH), 114.8 (CH), 104.3 (CH), 55.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 240 (M⁺, 100), 225 (81), 197 (56), 165 (33), 120 (11), 77 (18).

EMAR calculado para: C₁₅H₁₂OS: 240.0609; encontrado: 240.0600.

4-(*N,N*-Dietilcarbamoiloxi)-2-fenilbenzo[*b*]tiofeno (81)

Líquido rojo.

R_f = 0.36 (hexano / AcOEt, 5 / 1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.76–7.71 (m, 2H), 7.68 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48–7.41 (m, 2H), 7.40–7.30 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 3.58 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.48 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.9 (C), 146.3 (C), 144.5 (C), 141.0 (C), 134.5 (C), 134.1 (C), 128.9 (2×CH), 128.4 (CH), 126.6 (2×CH), 124.9 (CH), 119.3 (CH), 117.2 (CH), 115.4 (CH), 42.5 (CH₂), 42.1 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 325 (M⁺, 59), 100 (68), 72 (100).

EMAR calculado para C₁₉H₁₉NO₂S: 325.1136; encontrado: 325.1136.

2-Fenilbenzo[*b*]tiofeno (84a)

Sólido blanco.

P.f. = 164–166 °C (lit.²⁸⁵ = 168–169 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.89–7.83 (m, 1H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.77–7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49–7.41 (m, 2H), 7.41–7.30 (m, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 144.3 (C), 140.8 (C), 139.6 (C), 134.4 (C), 129.1 (2×CH), 128.4 (CH), 126.6 (2×CH), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 123.7 (CH), 122.4 (CH), 119.6 (CH) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 210 (M⁺, 100), 179 (9), 165 (16), 104 (23), 51 (9).

EMAR calculado para C₁₄H₁₀S: 210.0503; encontrado: 210.0507.

2-(4-Metoxifenil)benzo[*b*]tiofeno (84b)

Sólido blanco.

P.f. = 188–190 °C (lit.²⁸⁶ = 188–190 °C).

²⁸⁵ A. B. Bíró, A. Kotschy, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1364.

²⁸⁶ H. Baghbanzadeh, C. Pilger, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8138.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38–7.23 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 159.9 (C), 144.3 (C), 141.0 (C), 139.3 (C), 127.9 (2×CH), 127.2 (C), 124.6 (CH), 124.1 (CH), 123.4 (CH), 122.3 (CH), 118.3 (CH), 114.5 (2×CH), 55.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 240 (M⁺, 100), 225 (53), 197 (43), 165 (27), 152 (23), 69 (16).

EMAR calculado para C₁₅H₁₂OS: 240.0609; encontrado: 240.0617.

2-(3-Fluorofenil)benzo[b]tiofeno (84c)

Sólido blanco.

P.f. = 126–128 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.88–7.76 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.53–7.47 (m, 1H), 7.47–7.32 (m, 4H), 7.06 (td, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 163.2 (d, *J* = 246.2 Hz, C), 142.8 (d, *J* = 2.8 Hz, C), 140.5 (C), 139.6 (C), 136.5 (d, *J* = 8.2 Hz, C), 130.6 (d, *J* = 8.5 Hz, CH), 124.82 (CH), 124.78 (CH), 123.9 (CH), 122.4 (CH), 122.3 (d, *J* = 2.9 Hz, CH), 120.4 (CH), 115.1 (d, *J* = 21.3 Hz, CH), 113.4 (d, *J* = 22.9 Hz, CH) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 228 (M⁺, 100), 183 (51), 163 (17), 120 (30), 69 (76).

EMAR calculado para C₁₄H₉FS: 228.0409; encontrado: 228.0415.

2-(3-Tienil)benzo[b]tiofeno (84d)²⁰⁶

Sólido blanco.

P.f. = 178–180 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.85–7.73 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.46–7.38 (m, 3H), 7.37–7.31 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 140.6 (C), 139.1 (C), 139.0 (C), 135.8 (C), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 124.7 (CH), 124.4 (CH), 123.5 (CH), 122.3 (CH), 121.4 (CH), 119.5 (CH) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 216 (M⁺, 100), 184 (7), 171 (32), 108 (14), 69 (20).

EMAR calculado para C₁₂H₈S₂: 216.0067; encontrado: 216.0069.

2-Butilbenzo[b]tiofeno (84e)²⁸⁷

Líquido incoloro.

R_f = 0.45 (hexano).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (dd, *J* = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.35–7.22 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 2.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.82–1.68 (m, 2H), 1.53–1.36 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 147.0 (C), 140.4 (C), 139.4 (C), 124.1 (CH), 123.4 (CH), 122.8 (CH), 122.2 (CH), 120.5 (CH), 33.4 (CH₂), 30.6 (CH₂), 22.4 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 190 (M⁺, 34), 147 (100), 115 (8).

EMAR calculado para C₁₂H₁₄S: 190.0816; encontrado: 190.0815.

2-Hexilbenzo[b]tiofeno (84f)^{244a}

Líquido incoloro.

R_f = 0.44 (hexano).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37–7.23 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 2.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.83–1.71 (m, 2H), 1.49–1.28 (m, 6H), 0.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

²⁸⁷ O. Vechorkin, V. Proust, X. Hu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3061.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 147.0 (C), 140.3 (C), 139.4 (C), 124.1 (CH), 123.4 (CH), 122.8 (CH), 122.2 (CH), 120.5 (CH), 31.7 (CH₂), 31.2 (CH₂), 30.9 (CH₂), 28.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 218 (M⁺, 12), 161 (5), 147 (100), 115 (11).

EMAR calculado para C₁₄H₁₈S: 218.1129; encontrado: 218.1129.

2-(1-Ciclohexenil)benzo[b]tiofeno (84g)

Sólido blanco.

P.f. = 84–86 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.76–7.70 (m, 1H), 7.66 (dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.32–7.22 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.33–6.28 (m, 1H), 2.55–2.45 (m, 2H), 2.29–2.19 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.73–1.63 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 146.9 (C), 140.6 (C), 138.4 (C), 131.7 (C), 127.2 (CH), 124.3 (CH), 124.2 (CH), 123.3 (CH), 122.1 (CH), 117.9 (CH), 27.1 (CH₂), 26.0 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.2 (CH₂) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 214 (M⁺, 100), 210 (24), 185 (72), 171 (30), 147 (25), 134 (48), 115 (29).

EMAR calculado para C₁₄H₁₄S: 214.0816; encontrado: 214.0812.

4-(Benzo[b]tiofen-2-il)butanonitrilo (84h)²⁸⁸

Sólido blanco.

P.f. = 66–68 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.39–7.27 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 3.07 (td, *J* = 7.1, 0.7 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 143.0 (C), 139.9 (C), 139.4 (C), 124.4 (CH), 123.9 (CH), 123.0 (CH), 122.2 (CH), 121.9 (CH), 119.2 (C), 29.3 (CH₂), 26.5 (CH₂), 16.2 (CH₂) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 201 (M⁺, 49), 172 (26), 162 (36), 147 (100), 93 (38).

EMAR calculado para C₁₂H₁₁NS: 201.0612; encontrado: 201.0615.

6-Metil-2-(3-tienil)benzo[b]tiofeno (84i)

Sólido blanco.

P.f. = 168–170 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.42–7.39 (m, 1H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 8.2, 1.2, 0.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 140.9 (C), 139.1 (C), 136.3 (C), 136.0 (C), 134.4 (C), 126.6 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 123.6 (CH), 121.9 (CH), 121.2 (CH), 119.2 (CH), 21.6 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 230 (M⁺, 100), 214 (22), 184 (29), 58 (83).

EMAR calculado para C₁₃H₁₀S₂: 230.0224; encontrado: 230.0225.

2-Fenil-6-fluorobenzo[b]tiofeno (84j)²⁸⁹

Sólido blanco.

P.f. = 176–178 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73–7.65 (m, 3H), 7.53–7.47 (m, 2H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 1H), 7.10 (td, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 160.6 (d, *J* = 244.4 Hz, C), 144.1 (d, *J* = 3.9 Hz, C), 140.6 (C), 137.3 (C), 134.2 (C), 129.1 (2×CH), 128.5 (CH), 126.5 (2×CH), 124.7 (d, *J* = 9.0 Hz, CH), 118.9 (CH), 113.6 (d, *J* = 24.2 Hz, CH), 108.6 (d, *J* = 25.5 Hz, CH) ppm.

²⁸⁸ H. Cho, Y. Iwama, K. Sugimoto, S. Mori, H. Tokuyama, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 627.

²⁸⁹ L.-L. Sun, C.-L. Deng, R.-Y. Tang, X.-G. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7546.

EMBR (IE), m/z (%): 228 (M^+ , 100), 196 (14), 183 (27), 113 (21), 51 (72).

EMAR calculado para $C_{14}H_9FS$: 228.0409; encontrado: 228.0403.

6-Cloro-2-pentilbenzo[*b*]tiofeno (84k)

Líquido incoloro.

R_f = 0.54 (hexano).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.75–7.74 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82–1.69 (m, 2H), 1.45–1.33 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 147.7 (C), 140.4 (C), 138.7 (C), 129.4 (C), 124.9 (CH), 123.5 (CH), 121.8 (CH), 120.0 (CH), 31.4 (CH_2), 30.8 ($2 \times CH_2$), 22.5 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 240 ($M^+ + 2$, 9), 238 (M^+ , 24), 180 (89), 115 (54), 102 (100), 63 (68).

EMAR calculado para $C_{13}H_{15}ClS$: 238.0583; encontrado: 238.0582.

(2-Benzo[*b*]tiofenil)carboxilato de etilo (84m)

Sólido blanco.

P.f. = 34–36 °C (lit.^{197b} = 36–38 °C).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.06 (s, 1H), 7.90–7.82 (m, 2H), 7.49–7.35 (m, 2H), 4.46–4.35 (m, 2H), 1.42 (td, J = 7.1, 0.5 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.9 (C), 142.3 (C), 138.8 (C), 134.0 (C), 130.5 (CH), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 125.0 (CH), 122.8 (CH), 61.7 (CH_2), 14.4 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 206 (M^+ , 23), 178 (29), 161 (71), 133 (37), 89 (100), 63 (30).

EMAR calculado para $C_{11}H_{10}O_2S$: 206.0402; encontrado: 206.0400.

2-Fenil-4,5-dimetoxibenzo[*b*]tiofeno (85aa)

Sólido blanco.

P.f. = 98–100 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78–7.72 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.53–7.32 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 148.9 (C), 144.9 (C), 143.6 (C), 136.3 (C), 134.3 (C), 133.3 (C), 129.0 ($2 \times CH$), 128.4 (CH), 126.5 ($2 \times CH$), 117.7 (CH), 115.9 (CH), 112.6 (CH), 61.4 (CH_3), 57.0 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 270 (M^+ , 100), 255 (44), 227 (19), 212 (57), 194 (33), 77 (69).

EMAR calculado para $C_{16}H_{14}O_2S$: 270.0715; encontrado: 270.0712.

4,7-Dimetoxi-2-(3-tienil)benzo[*b*]tiofeno (85ca)

Sólido blanco.

P.f. = 114–116 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.58 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.45–7.42 (m, 1H), 7.39–7.35 (m, 1H), 6.66 (s, 2H), 3.96 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.93 (d, J = 1.2 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 149.4 (C), 148.6 (C), 138.3 (C), 135.9 (C), 132.6 (C), 129.1 (C), 126.6 (CH), 126.2 (CH), 121.1 (CH), 116.7 (CH), 104.9 (CH), 104.5 (CH), 56.0 (CH_3), 55.9 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 276 (M^+ , 92), 261 (100), 246 (52), 218 (35), 190 (19), 108 (31), 69 (31).

EMAR calculado para $C_{14}H_{12}O_2S_2$: 276.0279; encontrado: 276.0285.

B.3.2 Método B: Empleando triisopropilsilil tiol (TIPS-SH) como fuente de azufre

Una disolución del correspondiente 1-alquini-2-bromobenceno (0.5 mmol), Pd_2dba_3 (12 mg, 2.5 mol%), Xantphos (15 mg, 5 mol%) y LiHMDS (600 μL de una disolución 1 M en tolueno, 0.6 mmol) en tolueno seco (1.5 mL) se agita bajo atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Entonces se añade TIPS-SH (129 μL , 0.6 mmol) y la disolución resultante se calienta a 120 °C hasta la desaparición del bromuro de arilo (1–6 horas), la cual se determina por CG-EM. A continuación se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se adiciona NBu_4F (1.5 mL de una disolución 1 M en THF, 1.5 mmol) y la mezcla se agita a 20 °C durante 2 horas. Se añade AcOEt (10 mL) y H_2O (10 mL). La fase acuosa separada se extrae con AcOEt (2×10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) obteniéndose los benzo[b]tiofenos **80**, **81**, **84** ó **85**. Los datos físicos y espectroscópicos de los compuestos **80a**, **81**, **84a–k**, **85aa** y **85ca** han sido detallados anteriormente.

4-Metoxi-2-pentilbenzo[b]tiofeno (80b)

Líquido incoloro.

$R_f = 0.44$ (hexano / AcOEt, 20 / 1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25–7.17 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.83–1.71 (m, 2H), 1.43–1.35 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.3$ (C), 145.4 (C), 140.8 (C), 130.8 (C), 124.4 (CH), 117.0 (CH), 114.7 (CH), 104.0 (CH), 55.4 (CH_3), 31.4 (CH_2), 31.0 (CH_2), 30.8 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 234 (M^+ , 38), 177 (100), 162 (30), 147 (14), 134 (23).

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{OS}$: 234.1078; encontrado: 234.1081.

4,5-Dimetoxi-2-*p*-tolilbenzo[b]tiofeno (85ab)

Sólido blanco.

P.f. = 86–88 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69$ –7.60 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.30–7.20 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.9$ (C), 145.1 (C), 143.5 (C), 138.4 (C), 136.4 (C), 133.2 (C), 131.5 (C), 129.7 (2 $\times$ CH), 126.4 (2 $\times$ CH), 117.7 (CH), 115.3 (CH), 112.3 (CH), 61.4 (CH_3), 57.0 (CH_3), 21.3 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 284 (M^+ , 100), 269 (42), 226 (87), 208 (42), 197 (23), 165 (18), 135 (23), 91 (37).

EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$: 284.0871; encontrado: 284.0870.

2-Butil-4,5-dimetoxibenzo[b]tiofeno (85ac)

Sólido blanco.

P.f. = 38–40 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.79–1.65 (m, 2H), 1.50–1.36 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 148.7 (C), 147.7 (C), 143.0 (C), 135.7 (C), 133.3 (C), 117.6 (CH), 116.9 (CH), 111.5 (CH), 61.3 (CH₃), 57.1 (CH₃), 33.3 (CH₂), 30.8 (CH₂), 22.3 (CH₂), 13.9 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 250 (*M*⁺, 100), 235 (45), 207 (43), 163 (38), 149 (66), 134 (10), 121 (12).

EMAR calculado para C₁₄H₁₈O₂S: 250.1028; encontrado: 250.1022.

2-Hexil-4,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno (85ba)

Sólido blanco.

P.f. = 32–34 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.45–1.28 (m, 6H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 158.1 (C), 154.7 (C), 142.4 (C), 141.4 (C), 125.1 (C), 116.5 (CH), 96.4 (CH), 95.7 (CH), 55.7 (CH₃), 55.4 (CH₃), 31.7 (CH₂), 31.3 (CH₂), 30.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 278 (*M*⁺, 32), 207 (100), 177 (4), 164 (7), 149 (8), 134 (13), 121 (8).

EMAR calculado para C₁₆H₂₂O₂S: 278.1341; encontrado: 278.1339.

4,6-Dimetoxi-2-(3-tienil)benzo[b]tiofeno (85bb)

Sólido blanco.

P.f. = 106–108 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (s, 1H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 158.9 (C), 155.3 (C), 141.2 (C), 136.1 (C), 134.8 (C), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 125.6 (C), 120.1 (CH), 115.9 (CH), 96.3 (CH), 96.1 (CH), 55.7 (CH₃), 55.5 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 276 (*M*⁺, 100), 261 (68), 218 (74), 190 (23), 145 (11), 127 (15), 69 (16).

EMAR calculado para C₁₄H₁₂O₂S₂: 276.0279; encontrado: 276.0279.

4,7-Dimetoxi-2-pentilbenzo[b]tiofeno (85cb)

Sólido blanco.

P.f. = 52–54 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.67–6.59 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.83–1.72 (m, 2H), 1.44–1.36 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 148.8 (C), 148.6 (C), 146.1 (C), 132.2 (C), 129.3 (C), 117.6 (CH), 104.5 (CH), 103.4 (CH), 55.9 (CH₃), 55.8 (CH₃), 31.3 (CH₂), 31.0 (CH₂), 30.8 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 264 (*M*⁺, 75), 249 (100), 207 (54), 192 (44), 177 (82), 149 (35), 121 (13).

EMAR calculado para C₁₅H₂₀O₂S: 264.1184; encontrado: 264.1181.

2-Fenil-4,7-dimetoxibenzo[b]tiofeno (85cc)

Sólido blanco.

P.f. = 126–128 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.81–7.74 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 149.4 (C), 148.5 (C), 143.5 (C), 134.5 (C), 132.8 (C), 129.6 (C), 129.0 (2×CH), 128.1 (CH), 126.4 (2×CH), 116.7 (CH), 104.8 (CH), 104.5 (CH), 56.0 (CH₃), 55.8 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 270 (M⁺, 75), 255 (100), 240 (40), 212 (46), 184 (19), 158 (22), 102 (36).

EMAR calculado para C₁₆H₁₄O₂S: 270.0715; encontrado: 270.0712.

B.4 Procedimiento general para la síntesis de los benzo[b]tiofenos 3-funcionalizados 88

Una disolución del correspondiente 1-alquínil-2-bromobenceno (0.5 mmol), Pd₂dba₃ (12 mg, 2.5 mol%), Xantphos (15 mg, 5 mol%) y LiHMDS (600 µL de una disolución 1 M en tolueno, 0.6 mmol) en tolueno seco (1.5 mL) se agita bajo atmósfera de N₂ durante 2 minutos. Entonces se añade TIPS-SH (129 µL, 0.6 mmol) y la disolución resultante se calienta a 120 °C, hasta la desaparición del bromuro de arilo (1–3 horas), la cual se determina por CG-EM. La mezcla de reacción se filtra a través de una columna corta de alúmina neutra, empleando 50 mL de una mezcla (hexano / Et₂O, 2 / 1) como eluyente. Los disolventes se evaporan a vacío, bajo N₂. Sin más purificación, el crudo de reacción se disuelve en THF seco (2 mL) bajo atmósfera de N₂ y se añade el correspondiente electrófilo (1.5 mmol). La mezcla de reacción se transfiere a un Schlenck que contiene CsF (228 mg, 1.5 mmol) y tamiz molecular activado (200–250 mg, 4 Å), precalentado a 140 °C durante 2–4 horas bajo vacío y enfriado bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas (la ciclación se monitoriza por CG-EM). A continuación se añade AcOEt (10 mL) y H₂O (10 mL). La fase acuosa separada se extrae con AcOEt (2 × 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna de cromatografía (hexano / AcOEt) obteniéndose los benzo[b]tiofenos 3-funcionalizados **88**.

2-Fenil-3-(metiltio)-4-metoxibenzo[b]tiofeno (88a)

Sólido blanco.

P.f. = 105–107 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.67–7.57 (m, 2H), 7.51–7.39 (m, 3H), 7.33–7.26 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 156.3 (C), 144.5 (C), 140.6 (C), 134.5 (C), 130.54 (2×CH), 130.47 (C), 128.5 (CH), 128.3 (2×CH), 125.7 (CH), 123.3 (C), 115.2 (CH), 106.3 (CH), 56.0 (CH₃), 21.1 (CH₃) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 286 (M⁺, 100), 256 (61), 240 (38).

EMAR calculado para $C_{16}H_{14}OS_2$: 286.0486; encontrado: 286.0489.

2-Fenil-3-(metiltio)benzo[b]tiofeno (88b)

Sólido blanco.

P.f. = 88–90 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82–7.72 (m, 2H), 7.57–7.32 (m, 5H), 2.27 (s, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 146.2 (C), 141.3 (C), 138.4 (C), 134.0 (C), 130.0 (2 $\times$ CH), 128.7 (CH), 128.5 (2 $\times$ CH), 125.0 (CH), 124.9 (CH), 123.6 (CH), 122.4 (CH), 19.1 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 256 (M^+ , 76), 240 (100), 208 (23), 163 (22), 120 (82), 69 (58).

EMAR calculado para $C_{15}H_{12}S_2$: 256.0380; encontrado: 256.0372.

6-Metil-3-(metiltio)-2-(3-tienil)benzo[b]tiofeno (88c)

Sólido blanco.

P.f. = 78–80 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.01 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 141.8 (C), 141.2 (C), 134.8 (C), 134.7 (C), 134.5 (C), 128.4 (CH), 126.8 (CH), 125.6 (CH), 124.8 (CH), 123.3 (CH), 122.5 (C), 122.0 (CH), 21.7 (CH_3), 18.80 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 276 (M^+ , 100), 261 (69), 246 (72).

EMAR calculado para $C_{14}H_{12}S_3$: 276.0101; encontrado: 276.0092.

2-Butil-3-(metiltio)benzo[b]tiofeno (88d)

Líquido incoloro.

R_f = 0.44 (hexano / AcOEt, 50 / 1).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44–7.39 (m, 1H), 7.36–7.28 (m, 1H), 3.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 150.9 (C), 140.7 (C), 138.0 (C), 124.6 (CH), 124.3 (CH), 123.4 (C), 122.7 (CH), 122.5 (CH), 33.8 (CH_2), 29.3 (CH_2), 22.5 (CH_2), 18.7 (CH_3), 14.0 (CH_3) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 236 (M^+ , 100), 193 (99), 179 (40), 147 (43).

EMAR calculado para $C_{13}H_{16}S_2$: 236.0693; encontrado: 236.0692.

3-(4-Clorofeniltio)-2-fenilbenzo[b]tiofeno (88e)

Sólido marrón.

P.f. = 110 °C (descomposición).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.93–7.86 (m, 1H), 7.84–7.77 (m, 1H), 7.75–7.63 (m, 2H), 7.50–7.36 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H) ppm.

^{13}C RMN (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 150.1 (C), 140.8 (C), 138.5 (C), 136.3 (C), 133.3 (C), 133.2 (C), 129.9 (2 $\times$ CH), 129.21 (2 $\times$ CH), 129.17 (CH), 128.6 (2 $\times$ CH), 127.5 (2 $\times$ CH), 125.4 (CH), 125.3 (CH), 123.8 (CH), 122.4 (CH), 118.0 (C) ppm.

EMBR (IE), m/z (%): 334 (M^{+2} , 33), 332 (M^+ , 100), 289 (37), 254 (80), 221 (36).

EMAR calculado para $C_{20}H_{13}ClS_2$: 352.0147; encontrado: 352.0143.

(4-Clorofenil)(2-fenil-3-benzo[b]tiofenil)metanol (88f)

Sólido blanco.

P.f. = 88–90 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55–7.50 (m, 2H), 7.47–7.41 (m, 3H), 7.40–7.25 (m, 5H), 7.25–7.18 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.56 (sa, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 142.6 (C), 140.9 (C), 139.6 (C), 138.1 (C), 133.6 (C), 133.0 (C), 132.2 (C), 129.8 (2×CH), 128.93 (2×CH), 128.88 (CH), 128.6 (2×CH), 127.6 (2×CH), 124.7 (CH), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 122.3 (CH), 69.3 (CH) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 350 (M⁺, 4), 334 (26), 332 (71), 295 (29), 221 (84), 176 (34), 111 (55), 75 (100).

EMAR calculado para C₂₁H₁₅ClOS: 350.0532; encontrado: 350.0535.

(4-Bromofenil)(2-fenil-3-benzo[b]tiofenil)metanol (88g)

Sólido marrón.

P.f. = 120 °C (descomposición).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57–7.37 (m, 7H), 7.35–7.15 (m, 4H), 6.19 (s, 1H), 2.29 (sa, 1H) ppm.

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 142.7 (C), 141.4 (C), 139.6 (C), 138.0 (C), 133.6 (C), 132.1 (C), 131.5 (2×CH), 129.8 (2×CH), 129.0 (2×CH), 128.9 (CH), 128.0 (2×CH), 124.65 (CH), 124.59 (CH), 124.4 (CH), 122.3 (CH), 121.2 (C), 69.3 (CH) ppm.

EMBR (IE), *m/z* (%): 396 (M⁺+2, 67), 394 (M⁺, 67), 211 (100).

EMAR calculado para C₂₁H₁₅BrOS: 394.0027; encontrado: 394.0028.