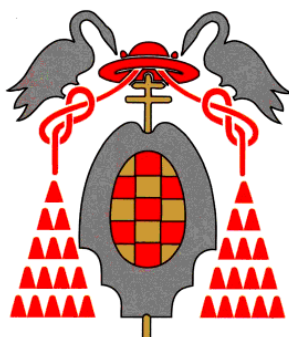


UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

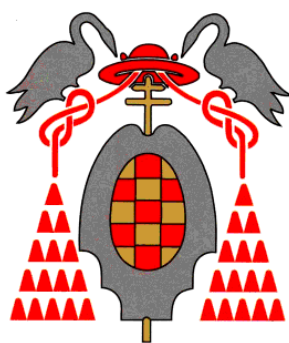
***REACCIÓN DE METÁTESIS EN CATIONES HETEROAROMÁTICOS.
SÍNTESIS DE AZA-, BENZO- E INDOLOQUINOLIZINIOS***

Beatriz Abarca del Villar
Alcalá de Henares, Diciembre de 2011

UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

***REACCIÓN DE METÁTESIS EN CATIONES HETEROAROMÁTICOS.
SÍNTESIS DE AZA-, BENZO- E INDOLOQUINOLIZINIOS***

MEMORIA

*Que para optar al grado de
Doctor en Química Médica
presenta*

Beatriz Abarca del Villar

Alcalá de Henares, Diciembre de 2011

Campus Universitario

Ctra. Madrid–Barcelona, Km. 33,600

28871 Alcalá de Henares (Madrid)

Tel. (91) 885 46 49

Fax (91) 885 46 86

DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA

Los abajo firmantes, **Dra. Ana María Cuadro Palacios**, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá y **Prof. Dr. Juan José Vaquero López**, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá.

CERTIFICAN: Que la Memoria presentada por **Dña. Beatriz Abarca del Villar**, con el título: “**REACCIÓN DE METÁTESIS EN CATIONES HETEROAROMÁTICOS. SÍNTESIS DE AZA-, BENZO- E INDOLOQUINOLIZINIOS**” ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá, y autorizan su presentación para optar al grado de Doctor en Química Médica por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firman el presente certificado.

Alcalá de Henares, Diciembre de 2011

Fdo. Juan José Vaquero López

Fdo. Ana María Cuadro Palacios

Campus Universitario

Ctra. Madrid–Barcelona, Km. 33,600

28871 Alcalá de Henares (Madrid)

Tel. (91) 885 46 49

Fax (91) 885 46 86

DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA

El **Dr. Antonio Lorente Pérez**, Profesor Titular y Director del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA: Que **Dña. Beatriz Abarca del Villar**, Licenciada en Química por la Universidad de Alcalá, ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá bajo la dirección del **Prof. Dr. Juan José Vaquero López** y de la **Dra. Ana María Cuadro Palacios** el trabajo experimental recogido en la presente Memoria y titulado: “**REACCIÓN DE METÁTESIS EN CATIONES HETEROAROMÁTICOS. SÍNTESIS DE AZA-, BENZO- E INDOLOQUINOLIZINIOS**” y autoriza su presentación para optar al grado de Doctor en Química Médica por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firma el presente certificado.

Alcalá de Henares, Diciembre de 2011

Fdo. Antonio Lorente Pérez

A mis padres

Porque gracias a vosotros hoy estoy aquí, porque habéis sido mi gran ejemplo, la brújula que guía mi camino, el libro abierto en el que encuentro todas las respuestas necesarias que me ayudan a afrontar sin miedo los obstáculos de la vida. Me habéis enseñado lo esencial de la vida, a respetarme a mi misma y a los demás y a intentar ser siempre una buena persona.

Me siento enormemente orgullosa de la educación que me habéis regalado. Una sencilla manera de vivir que se ha convertido, lenta pero afinadamente, en los sólidos cimientos que constituyen mi forma de ser y que han alimentado y definido los que hoy considero mis principios y valores. Soy lo que soy gracias a vosotros, especialmente por todo lo que me habéis enseñado, pilares sobre los que yo posteriormente he edificado y moldeado mi persona, pero que sin ellos nada hubiera sido igual. Vuestra constancia y dedicación me produce una satisfacción y un orgullo que me hace tremendamente feliz. Vuestro apoyo absoluto y leal, ha sido totalmente decisivo para construir mi manera de ser, de pensar, de razonar y de existir. ¡Gracias papis por entregarme este preciado tesoro!

Gracias, porque siempre habéis confiado en mí, estando a mi lado en todo momento, gracias por apoyarme en todos los proyectos que he emprendido y por vuestros consejos cuando me estaba equivocando. Nunca olvidaré vuestras palabras de aliento en los malos momentos, los besos y abrazos que solo vosotros podéis darme.

Papis, gracias por enseñarme el significado de la familia, porque gracias a vosotros disfruto del amor a mis dos hermanas, las que incondicionalmente también están a mi lado. Hemos compartido alegrías que hemos celebrado y tristezas que hemos superado, pero lo importante es que siempre hemos permanecido juntos.

Os quiero

Antes de comenzar esta memoria debo expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de alguna manera han contribuido o influido a que mi tesis se hiciera posible.

En primer lugar quisiera dar las gracias a mis dos directores de tesis, al Prof. Juan José Vaquero por animarme a conocer el amplio mundo de la investigación y por confiar en mí desde el principio y a la Dra. Ana María Cuadro por su interés y apoyo en todo momento. Gracias a los dos por aconsejarme en todas aquellas dificultades encontradas en este camino. También a la Universidad de Alcalá por la concesión de una beca que ha hecho posible la realización de esta tesis.

Tengo que dar las gracias al Prof. Julio Álvarez-Builla y a los demás profesores del departamento, en especial a David, Marisa, Carolina y Ramón por su interés, consejos y buena disposición en todo momento.

Al Dr. Mijail Galakhov por su colaboración en los estudios de RMN, a Chema, con las masas, a los técnicos de laboratorio Eugenia y Desi y a Gloria porque gracias a su trabajo yo he podido realizar el mío.

A mis compañeros de viaje, con los que he compartido este duro camino. Gracias a Ana, porque me inició en mis primeras reacciones y me enseñó en mis comienzos con la RCM, a Alejandro por resolver siempre todas mis dudas a cambio de una buena y larga conversación (no es lo mismo el labo desde que te fuiste, se trabaja mucho más, jejeje), a Rafa, gracias por estar siempre dispuesto a ayudarme. Tati, que puedo decirte que no te haya dicho...gracias por estar ahí, por ser siempre tan comprensiva y por aguantar mi mala leche día tras día, este camino no hubiera sido lo mismo sin ti. María, gracias por tantas y tantas conversaciones, por todos tus consejos sobre química y demás...gracias por escucharme y por tus ánimos cuando me he encontrado perdida, ¡me encanta haberte conocido! Patri, aunque nuestros labos están un poquito más lejos, siempre estas cerca...siempre dispuesta a oír todo lo que tengo que contarte, gracias por las sonrisas y las lágrimas que hemos compartido durante todos estos años, también te hacen indispensable en este camino. Ele, contigo he compartido menos tiempo, pero lo suficiente para darme cuenta que conocerte ha sido especial, ¡gracias por entrar en mi vida! gracias por nuestras charlas de horas y horas que nunca se acaban (aunque discutamos por quién tiene que hablar primero, jejeje) ha sido estupendo compartir esos ratos contigo. Marta, nosotras hemos compartido lo "peor" de todo esto: el trabajo en el labo, el proyecto, la escritura y todo al mismo tiempo y sin descanso pero gracias a ti pude saber que el día de hoy llegaría, gracias por entenderme mejor que nadie. Por cierto, sé que mi "valiente sinceridad" en ocasiones duele...lo siento chicas y gracias por vuestra paciencia.

No puedo olvidarme del último en entrar pero también muy importante. Raúl gracias por ayudarme en todo, con las reacciones, los espectros, en la escritura cuando estaba atascada y por entenderme cuando una reacción falla y falla hasta el cansancio, gracias por los ánimos en esos momentos, ¡eres el mejor compañero que se puede tener! y gracias a los demás compañeros de laboratorio Fabiana, Valentina, Katerina, Felipe, Anna, Marco y Gonzalo.

A mis químicas favoritas, Laura, Susi, Vane, Silvi, Miri y Estela, gracias por todos los años que compartimos en los duros comienzos con la química, gracias por todos esos años en los que aprendí y disfruté con todas vosotras. Tampoco puedo olvidarme de nuestras biólogas que estuvieron siempre a nuestro lado, Marta y Carol, ¡gracias por todos esos ratos inolvidables! Y sobre todo...gracias porque esos momentos todavía forman parte de mi vida.

Gracias a la química, porque gracias a ella he tenido la suerte de poder compartir mi vida con todas estas grandes personas.

A mis amigas, porque todas vosotras me habéis hecho disfrutar cada momento que hemos compartido. Nata, gracias por eso viajes inolvidables, por tantas conversaciones, por entenderme tan bien, por escucharme y por darme ánimos siempre que lo he necesitado. Olga, siempre ahí, dispuesta a todo, gracias por estar a mi lado siempre y no fallarme nunca. Laury, ¡qué haría yo sin tus mimos! gracias por darme tu cariño a pesar de mi aspereza, ¡eres un amor! gracias por tus abrazos en los momentos difíciles. Aran, guardas esencia pura en un frasco pequeño, tienes un corazón gigante, gracias por dejarme compartir mi vida contigo. Sandri, gracias por hacerme reír tantas veces, sobre todo cuando más lo he necesitado, eres la alegría en persona. Alba, darte las gracias porque nunca te has despistado de mí a pesar de que no me entendieras...gracias porque sin darte cuenta me has apoyado mucho y Bea, gracias por todo tu cariño e interés en estos años. Chicas, gracias por esos buenos ratos que me han hecho un poquito más feliz.

Jose y Ángel, más que amigos, gracias por los años que vivimos juntos me han marcado para toda la vida. Jose nunca olvidaré tus notas de ánimo cuando más las necesitaba, siempre conseguías hacerme reír. Ángel, gracias por todas nuestras conversaciones, por transmitirme tranquilidad, por darme esa visión realista de las cosas. ¡Gracias a los dos por cuidarme y quererme tanto!

Y a las personas más importantes de mi vida, a mi familia. En estos momentos tampoco puedo olvidarme de vosotros, abuela Teo gracias por tu espíritu puro y generoso, por tu fidelidad y prudencia que hicieron que fueras siempre mi primer confidente, por entenderme y por apoyarme, hoy se que estarías muy orgullosa de mí. Gracias a ti también, abuelo Lorenzo, la vida me dio el regalo de poder disfrutar de ti, gracias por dedicar tu vida entera a cuidar de la abuela, de tus hijos y más tarde de todas tus nietas, gracias por ser alguien tan maravilloso. Y a mis abuelos Trini y Mariano, no os imagináis con las ganas que me he quedado de conoceros un poquito más, aunque ha sido suficiente para quereros toda mi vida. Abuela, de ti he heredado lo sensible que soy...todavía recuerdo esas lágrimas en tus mejillas que caían sin ninguna explicación, gracias por ser tan buenas personas, ¡me siento muy afortunada!

Eva y Yoli, hermanas más que primas, gracias por todos los ratos que hemos compartido, gracias porque sin hablar me habéis entendido, gracias por conocerme tan bien y saber qué es lo que necesito en cada momento.

A mis hermanas Cristina y Natalia, para vosotras no tengo palabras...Cristina, gracias por tu confianza, el cariño y el apoyo absolutamente incondicional que siempre me das, has sido siempre un ejemplo para mí, gracias por tus sabios consejos. Natalia, mi otra mitad, siempre juntas, siempre pendiente de mi, gracias por formar parte de todos los días de mi vida, gracias porque desde pequeñas ya nos hicimos inseparables. Mana, mi niña, gracias por hacernos un poquito más felices, gracias por todos estos veranos que nos has dejado disfrutar de ti, gracias por ayudarnos a valorar todo lo que nos rodea y por enseñarnos que con muy poquito se puede ser muy feliz. ¡No hay día que no me acuerde de ti y de esa sonrisa que nos tiene hipnotizados! Javi y Raúl, gracias a vosotros también por estar siempre que os he necesitado y gracias por escuchar.

Y a ti Javi, gracias por ayudarme a llevar todo más fácilmente. Gracias por acompañarme en el camino de la vida, por estar a mi lado cada minuto, por escucharme y saber qué es lo que necesito, por tu inmensa paciencia y comprensión, por valorarme tanto y por tu plena confianza en mí ¡¡No hay día que no agradezca el compartir mi vida contigo!!

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

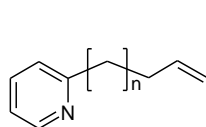
Ac	Acetilo
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOH	Ácido acético
AcOEt	Acetato de etilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADMET	Metátesis de polimerización de olefinas acíclicas
aq	Acuoso
Ar	Arilo
(Ar)	Atmósfera inerte
atm	Atmósfera
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Bu ₂ NH	Dibutilamina
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butil litio
<i>t</i> -BuNH ₂	<i>tert</i> -Butilamina
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -Butóxido potásico
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -Butanol
Bu ₃ Sn	Tributilestannilo
BzCl	Cloruro de benzoilo
°C	Grados centígrados
[C]	Concentración
c	Cuadruplete
cat	Catalizador
CITMS	Cloruro de trimetilsililo
CM	Metátesis cruzada
<i>col</i>	Colaboradores
Cp	Ciclopentadienilo
¹³ C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono
CTAB	Bromuro de cetil trimetilamonio
Cy	Ciclohexilo
δ	Desplazamiento químico en ppm
d	Doblete
<i>d</i>	Deuterado
dba	Dibencilidenacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

dd	Doble doblete
ddd	Doble doblete de doblete
DDQ	5,6-Diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona
Deshidroh.	Deshidrohalogenación
DIBALH	Hidruro de diisobutilaluminio
DIP-IE	Impacto electrónico
DIP-IQ	Ionización química
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DMB	2,4-Dimetoxibencil
DME	Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Doble triplete
Dte	Disolvente
E1cb	Reacción de eliminación
EDC	Etil-(<i>N'</i> , <i>N'</i> -dimetilamino)propilcarbodiimida
EDTA	Ácido Etilendiaminatetraacético
ee	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de masas
equiv	Equivalentes
ESI ⁺	Electrospray positivo
Et	Etilo
Et ₃ N	Trietilamina
Et ₂ O	Dietiléter
EtOH	Etanol
fig	Figura
g	Gramos
GC	Cromatografía de gases
GEA	Grupo electroattractor
G-I	Grubbs de primera generación
G-II	Grubbs de segunda generación
GP	Grupo protector
h	Horas
H-G	Hoveyda-Grubbs
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
¹ H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
hν	Radiación
Hz	Hercio

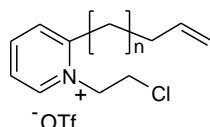
IR	Espectroscopia Infrarroja
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
L	Ligando
LDA	Diisopropilamido de litio
<i>Lit</i>	Literatura
LTMP	Litio 2,2,6,6-tetrametilpiperidina
m	Multiplete
<i>m-</i>	Sustitución en <i>meta</i>
M	Molar
m/e	Relación masa/carga
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeI	Iodometano
MeLi	Metilitio
MeO	Metoxi
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Megahertzios
Min	Minutos
μL	Microlitros
mL	Mililitros
mM	Milimolar
mmol	Milimoles
MOM	Metoximetil
MSH	<i>o</i> -Mesitilensulfonilhidroxilamina
MsCl	Cloruro de metilsulfonilo (Mesilo)
MSTS	Mesitilensulfonato
MW	Microondas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
NMO	<i>N</i> -Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NR	No reacciona
Ns	<i>p</i> -Nitrobencenosulfonilo
Nu	Nucleófilo
ONL	Óptica no lineal
Ox	Oxidación
<i>p-</i>	Sustitución en <i>para</i>
pag	Página

P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
p.p	Producto de partida
ppm	Partes por millón
PPTS	<i>p</i> -Toluensulfonato de piridinio
Pr	Propilo
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
Py	Piridina
PS-Wang	Poliestireno-Wang
R	Sustituyente
RCEYM	Metátesis de cierre de anillo de eninos
RCM	Metátesis de cierre de anillo
Rdto	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROM	Metátesis de apertura de anillo
ROMP	Polimerización por metátesis de apertura de anillo
s	Singlete
sa	Singlete ancho
sat	Disolución saturada
seg	Segundos
SES	Trimetilsililetilsulfonilo
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
t	Triplete
t (h)	Tiempo en horas
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
TBACl	Cloruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
td	Triple doblete
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi
TFA	Trifluoroacético
TfO	Trifluorometanosulfonato (Triflato)
Tf ₂ O	Anhídrido trifluorometanosulfónico (Anhídrido tríflico)
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TLC	Cromatografía en capa fina
TMP	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina
TMS	Trimetilsililo
<i>o</i> -Tol	<i>o</i> -Metilfenilo (<i>o</i> -Tolilo)
TPAP	Perrutenato de tetrapropilamonio

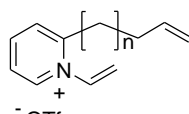
Troc	2,2,2-tricloroetoxicarbonilo
TSH	<i>o</i> -Tosilhidroxilamina
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonilo (Tosilo)
UV	Ultravioleta
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
$\nu_{\text{máx}}$	Frecuencia de absorción máxima
<i>vs</i>	Frente (versus)



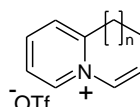
8a: n=1
8b: n=2
8c: n=3



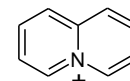
9a: n=1
9b: n=2
9c: n=3



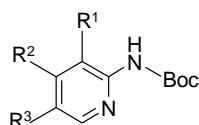
3a: n=1
3b: n=2
3c: n=3



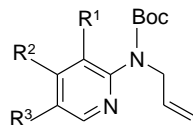
10a: n=1
10b: n=2
10c: n=3



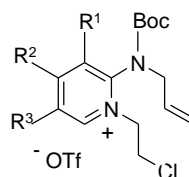
11



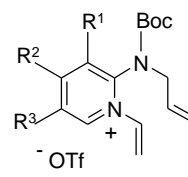
12a: R¹=H, R²=H, R³=H
12b: R¹=H, R²=Me, R³=H
12c: R¹=Me, R²=H, R³=H
12d: R¹=H, R²=H, R³=Br
12e: R¹=Me, R²=H, R³=Br
12f: R¹=H, R²=NO₂, R³=H
12g: R¹=H, R²=H, R³=Cl



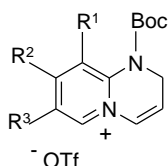
13a: R¹=H, R²=H, R³=H
13b: R¹=H, R²=Me, R³=H
13c: R¹=Me, R²=H, R³=H
13d: R¹=H, R²=H, R³=Br
13e: R¹=Me, R²=H, R³=Br
13f: R¹=H, R²=NO₂, R³=H
13g: R¹=H, R²=H, R³=Cl



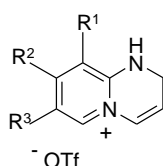
14a: R¹=H, R²=H, R³=H
14b: R¹=H, R²=Me, R³=H
14c: R¹=Me, R²=H, R³=H



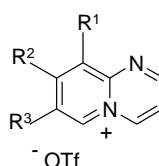
15a: R¹=H, R²=H, R³=H
15b: R¹=H, R²=Me, R³=H
15c: R¹=Me, R²=H, R³=H



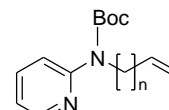
16a: R¹=H, R²=H, R³=H
16b: R¹=H, R²=Me, R³=H
16c: R¹=Me, R²=H, R³=H



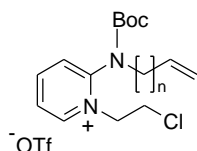
17a: R¹=H, R²=H, R³=H
17b: R¹=H, R²=Me, R³=H
17c: R¹=Me, R²=H, R³=H



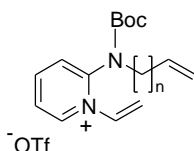
18a: R¹=H, R²=H, R³=H
18b: R¹=H, R²=Me, R³=H
18c: R¹=Me, R²=H, R³=H



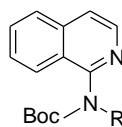
13h: n=2
13i: n=3



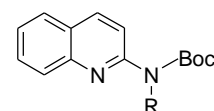
14h: n=2
14i: n=3



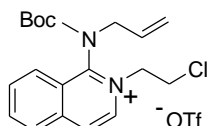
15h: n=2
15i: n=3



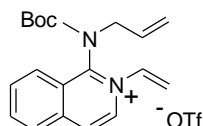
12j: R=H
13j: R=-CH₂-CH=CH₂



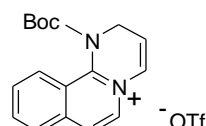
12k: R=H
13k: R=-CH₂-CH=CH₂



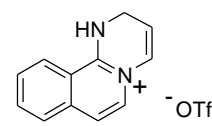
14j



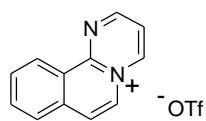
15j



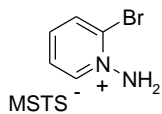
16j



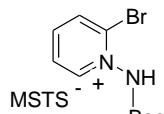
16l



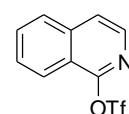
18l



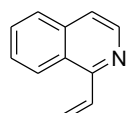
19



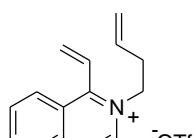
20



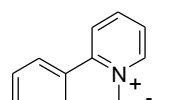
21



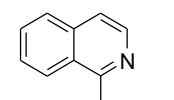
22



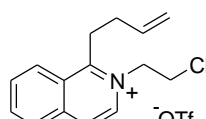
23



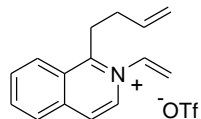
24



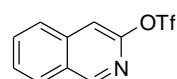
25



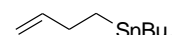
26



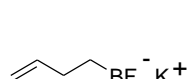
27



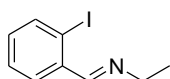
28



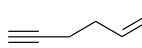
29



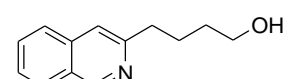
30



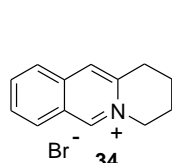
31



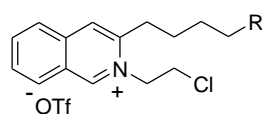
32



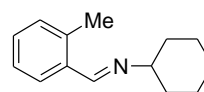
33



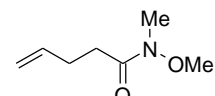
34



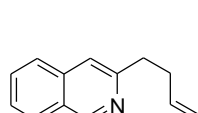
35: R=OH
36: R=Cl



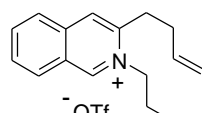
37



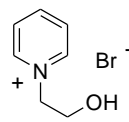
38



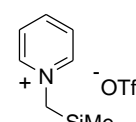
39



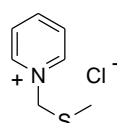
40



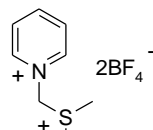
41



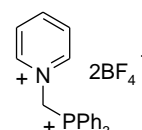
42



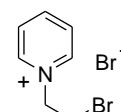
43



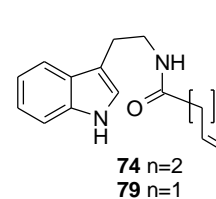
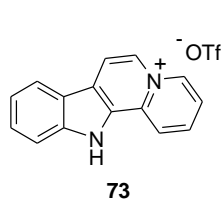
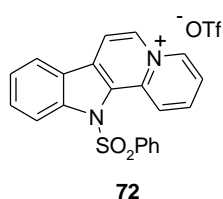
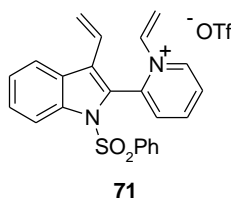
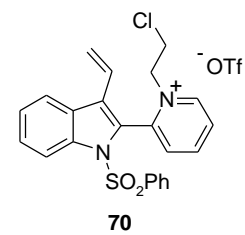
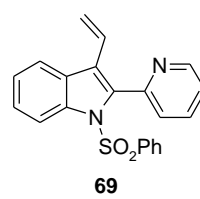
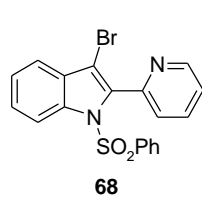
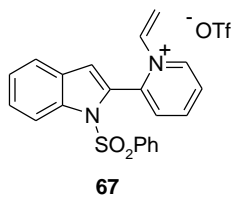
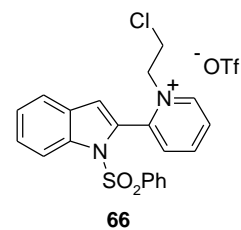
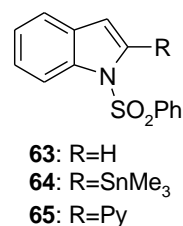
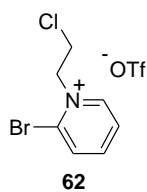
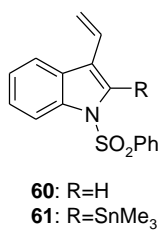
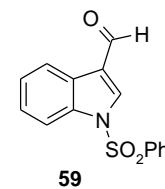
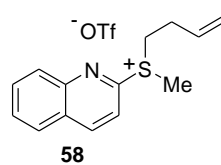
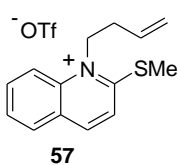
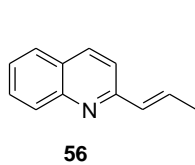
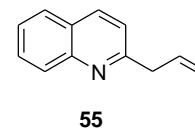
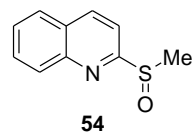
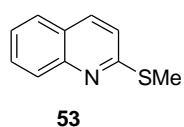
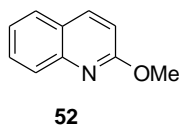
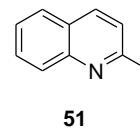
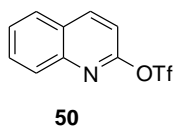
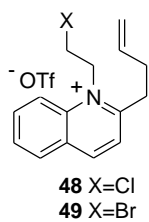
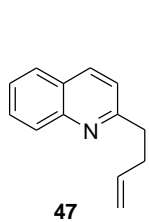
44

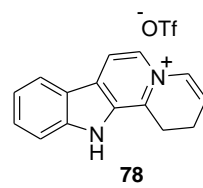
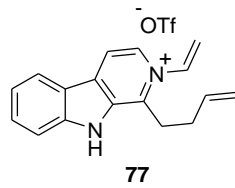
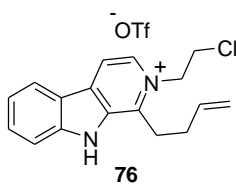
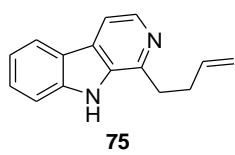


45



46





ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	3
2.	ANTECEDENTES DE LA REACCIÓN DE METÁTESIS DE CIERRE ANILLO (RCM)	15
2.1.	REACCIÓN DE METÁTESIS	15
	2.1.1. <i>Catalizadores</i>	17
	2.1.1.1. Catalizadores de Molibdeno y Wolframio.....	18
	2.1.1.2. Catalizadores de Rutenio.....	19
	2.1.2. <i>Mecanismo de la reacción de metátesis de olefinas</i>	23
	2.1.3. <i>Fundamento y aplicaciones</i>	27
	2.1.3.1. Síntesis de heterociclos.....	28
	2.1.3.2. Reacción de metátesis de cierre de anillo sobre sistemas cargados.....	44
3.	CAPÍTULO 1: Síntesis de quinolizino por RCM	49
	3.1. <i>Introducción</i>	49
	3.2. <i>Síntesis de quinolizino</i>	49
	3.2.1. Aproximación [3+3].....	50
	3.2.2. Aproximación [4+2].....	53
	3.2.3. Reacciones de ciclación.....	57
	3.3. <i>Discusión de resultados</i>	60
4.	CAPÍTULO 2: Síntesis de azaquinolizinos por RCM	75
	4.1. <i>Introducción</i>	75
	4.2. <i>Síntesis de azaquinolizinos</i>	75
	4.3. <i>Discusión de resultados</i>	78
5.	CAPÍTULO 3: Síntesis de benzoquinolizinos por RCM	95
	5.1. <i>Introducción</i>	95
	5.2. <i>Síntesis de benzoquinolizinos</i>	95
	5.3. <i>Discusión de resultados</i>	101
	5.3.1. Síntesis de benzo[<i>a</i>]quinolizino por RCM.....	101
	5.3.2. Síntesis de benzo[<i>b</i>]quinolizino por RCM.....	108
	5.3.3. Síntesis de benzo[<i>c</i>]quinolizino por RCM.....	125

6. CAPÍTULO 4: Síntesis de indolo[2,3-a]quinolizino por RCM	135
6.1. <i>Introducción</i>	135
6.2. <i>Síntesis de indolo[2,3-a]quinolizino</i>	136
6.3. <i>Discusión de resultados</i>	140
7. PARTE EXPERIMENTAL	155
7.1. SÍNTESIS DE QUINOLIZINIO Y DIHIDRODERIVADOS	157
7.1.1. <i>Síntesis de 2-alkilazinas</i>	157
7.1.2. <i>Síntesis de N-(2-cloroetil)azinos. Reacción de N-alkilación</i>	159
7.1.3. <i>Síntesis de N-vinilazinos. Reacción de deshidrohalogenación</i>	163
7.1.4. <i>Síntesis de 1,2-dihidroquinolizinos: Reacción de metátesis</i>	167
7.1.5. <i>Síntesis de quinolizino: Reacción de oxidación</i>	171
7.2. SÍNTESIS DE 1-AZAQUINOLIZINIO Y DERIVADOS	172
7.2.1. <i>Síntesis de (t-butoxicarbonil)aminoderivados</i>	172
7.2.2. <i>Síntesis de alkilaminoazinas: Reacción de N-alkilación del nitrógeno exocíclico</i>	181
7.2.3. <i>Síntesis de N-(2-cloroetil)azinos: Reacción de N-alkilación del nitrógeno endocíclico</i>	193
7.2.4. <i>Síntesis de N-vinilazinos: Reacción de deshidrohalogenación</i>	200
7.2.5. <i>Síntesis de 1,2-dihidroazaquinolizino y derivados: Reacción de metátesis</i>	207
7.2.6. <i>Reacción de desprotección</i>	213
7.2.7. <i>Síntesis de 1-azaquinolizinos y derivados: Reacción de oxidación</i>	216
7.3. SÍNTESIS DE BENZOQUINOLIZINIOS	220
7.3.1. <i>Síntesis de benzo[a]quinolizino por RCM (estrategia b)</i>	220
7.3.2. <i>Síntesis de benzo[a]quinolizino por RCM (estrategia c)</i>	224
7.3.3. <i>Síntesis de benzo[b]quinolizino por RCM (estrategia b)</i>	228

7.3.3.1. Síntesis de 3-(3-butenil)isoquinolina.....	228
a) Reacciones de acoplamiento con triflato.....	228
b) Reacciones de acoplamiento con <i>t</i> -butil-(2-iodo benziliden)imina.....	230
c) Reacción de <i>N</i> -alquilación.....	233
d) Reacción de ciclación <i>vía</i> amida de Weinreb.....	235
7.3.4. Síntesis de benzo[<i>c</i>]quinolizino por RCM (estrategia <i>a</i>).....	240
7.3.5. Síntesis de benzo[<i>c</i>]quinolizino por RCM (estrategia <i>b</i>).....	244
7.3.5.1. Síntesis de triflato 1-(3-butenil)-2-vinilquinolinio.....	244
a) Reacción de acoplamiento con triflato.....	244
b) Reacción de isomerización.....	245
7.4. SÍNTESIS DE INDOLO[2,3- <i>a</i>]QUINOLIZINIO	247
7.4.1. Síntesis de indolo[2,3- <i>a</i>]quinolizino por RCM (estrategia <i>a</i>).....	247
7.4.1.1. Síntesis de indolo[2,3- <i>a</i>]quinolizino mediante reacción de acoplamiento.....	247
7.4.1.2. Síntesis de indolo[2,3- <i>a</i>]quinolizino mediante la síntesis de 1-fenilsulfonil-2-(piridin-2-il)indol.....	252
7.4.2. Síntesis de indolo[2,3- <i>a</i>]quinolizino por RCM (estrategia <i>b</i>).....	262
7.4.3. Síntesis de indolo[2,3- <i>a</i>]quinolizino por RCM (estrategia <i>c</i>).....	268
7.5. ENSAYOS PARA LA FORMACIÓN DE <i>N</i> -VINILPIRIDINIO.....	269
8. CONCLUSIONES.....	275
9. SUMMARY.....	281
10. ANEXO: Trabajo realizado en la estancia predoctoral en la Universidad de Cambridge (UK).....	291
10.1. SÍNTESIS DEL ÁCIDO PIPERÁZICO.....	291
10.1.1. Introducción.....	291
10.1.2. Estrategia de síntesis.....	291
10.1.3. Discusión de resultados.....	292

En Química Heterocíclica los cationes heteroaromáticos se suelen clasificar en dos grandes grupos atendiendo a la naturaleza del nitrógeno cuaternario responsable de la carga neta positiva. El más conocido y estudiado de estos dos tipos de cationes está formado por aquellos generados a partir de azinas o azoles por cuaternización del nitrógeno (o de uno de los nitrógenos) presente en el heterociclo. En el otro grupo se integran los cationes que presentan un nitrógeno cuaternario en posición cabeza de puente y cuyo representante más sencillo es el quinolizinio¹ (fig. 1.1).

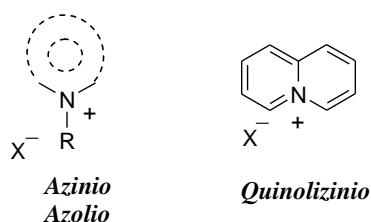


Figura 1.1

Para los sistemas de azinio/azolio se han descrito diversas aplicaciones en campos tan relevantes como colorantes,² cromóforos fluorescentes,³ intercalantes de ADN,⁴ antitumorales,⁵ inhibidores de topoisomerasa⁶ y telomerasa,⁷ óptica no lineal (ONL)⁸ y líquidos iónicos.⁹

¹ Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J. *Heterocycles Containing a Ring-Junction Nitrogen in Modern Heterocyclic Chemistry*, Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. Eds. Wiley, **2011**, vol. 4, pag. 1989-2070.

² Hamer, F. M. *The Cyanine Dyes and Related Compounds*; Ed. Interscience Publisher: New York, **1964**.

³ a) *Applied Fluorescence in Chemistry, Biology and Medicine*; Rettig, W.; Strehemel, B.; Schrader, S.; Seifert, H., Eds.; Springer: New York, **1999**. b) Haugland, R. P. *Handbook of fluorescent Probes and Research Chemicals*; Ed. Molecular Probes, Inc.: Eugene, OR, **2001**.

⁴ a) Wilson, W. D.; Jones, R. *Intercalation Chemistry*; Whittingham, M. S.; Jacobson, A. J. Eds.; Academic Press: New York, **1981**. b) Long, E. C.; Barton, J. K. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 271-273.

c) Gago, F. *Methods in Enzymology* **1998**, 14, 277-292.

⁵ a) Thurston, D. E. *New Targets for Cancer Chemotherapy*; Kerr, D. J.; Workman, P., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, **1994**. b) *Cancer Chemotherapeutic Agents*; Foye, W. O. Ed.; ACS: Washington DC, **1995**.

⁶ a) Osheroff, N.; Froelich-Ammon, S. J. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 21429-21432. b) Hsieh, T. *DNA Topology and Its Biologic Effects*; Cozzarelli, N. R.; Wang, J. C., Eds.; Cold Spring Harbor: New York, **1990**, capítulo 7.

⁷ a) Norton, J. C.; Piatyszek, M. A.; Wright, W. E.; Shay, J. W.; Corey, D. R. *Nat. Biotechnol.* **1996**, 14, 615-619. b) Pitts, A. E.; Corey, D. R. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, 95, 11549-11554. c) Yokoyama, Y.; Takahashi, Y. A.; Shinohara, Z. L.; Ian, X. Y.; Niwa, K.; Tamaya, T. *Cancer Res.* **1998**, 58, 5406-5410.

⁸ a) Marder, S. R.; Perry, J. W.; Yakymyshyn, C. P. *Chem. Mater.* **1994**, 6, 1137-1147. b) Coradin, T.; Nakatani, K.; Ledoux, I.; Zyss, J.; Clément, R. *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 853-854. c) Mata, J. A.; Uriel,

El quinolizinio y los sistemas relacionados está presente en una gran variedad de alcaloides naturales relevantes como la familia de las berberinas. La berberina¹⁰ y la familia de las protoberberinas están distribuidas en nueve familias botánicas y se han usado ampliamente en la medicina popular para el tratamiento de la leishmaniosis cutánea y de la malaria¹¹ (fig. 1.2).

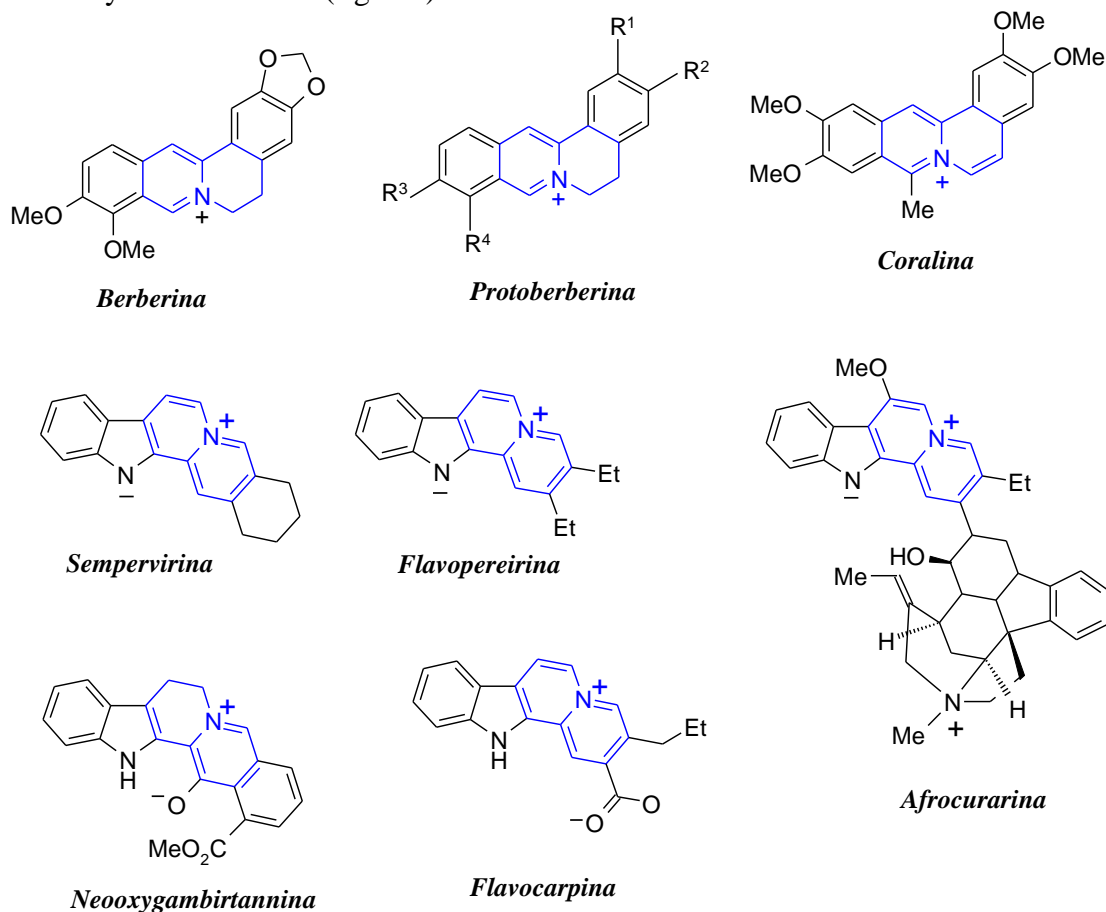


Figura 1.2 Alcaloides que contienen el núcleo de quinolizinio

S.; Llusar, R.; Peris, E. *Organometallics* **2000**, *19*, 3797-3802. d) Facchetti, A.; Abbotto, A.; Beverina, L.; van der Boom, M. E.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Marks, T. J.; Pagani, G. A. *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 4996-5005. e) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Brunshwig, B. S.; Garín, J.; Orduña, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3284-3285.

⁹ a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2084. b) Seddon, K. R. *Nat. Mater.* **2003**, *2*, 363-365.

¹⁰ Henry, T. A. *The Plant Alkaloids*; Ed. P. Blakiston's Son & Co.: Philadelphia, **1949**.

¹¹ Vennerstrom, J. L.; Klayman, D. L. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1084-1087.

La coralina¹² posee actividad antitumoral e intercalante de ADN, actúa como inhibidor de topoisomerasa I y II¹³ y presenta actividad antileucémica frente a las líneas P388 y L1210.¹⁴ La sempervirina¹⁵ es el representante de una familia de alcaloides indólicos con estructura heterobetaínica que presentan una interesante combinación de actividades biológicas: citostático, anti-VIH, immunoestimulante, sedante y antipsicótico.¹⁶

Además de su presencia en los productos naturales mencionados, se han descrito actividades biológicas de interés en algunos derivados de quinolizino como inhibidores de proteína quinasa CK II (*Casein Kinase II*),¹⁷ activadores de CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) del canal de cloruros,¹⁸ antagonistas de *N*-metil-D-aspartato (NMDA)¹⁹ y en particular algunos arilaminoderivados presentan actividad antihelmíntica y dual como antiespasmódicos y antiulcerogénicos.²⁰ También se han utilizado para el tratamiento en el desorden bipolar de mamíferos,²¹ como inhibidores selectivos en la TRPM4²² humana y como anti-inflamatorias en fibrosis

¹² Zee-Cheng, K. Y.; Paull, K. D.; Cheng, C. C. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 347-351.

¹³ a) Wang, L.-K.; Rogers, B. D.; Hecht, S. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, *9*, 75-83. b) Makhey, M.; Gatto, B.; Yu, C.; Liu, A.; Liu, L. F.; La Voie, L.; La Voie, E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 781-791.

¹⁴ Zee-Cheng, R. K. Y.; Cheng, C. C. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 882-886.

¹⁵ Woodward, R. B.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 379-379.

¹⁶ Lipinska, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9565-9567 y referencias citadas.

¹⁷ Mettey, Y.; Vierfond, J.-M.; Braudy, M.; Cochet, C.; Sarrouilhe, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 961-964

¹⁸ a) Becq, F.; Mettey, Y.; Gray, M. A.; Galietta, L. J. V.; Dormer, R. L.; Merten, M.; Metaye, T.; Chappe, V.; Marvingt-Mounir, C.; Zegarra-Moran, O.; Tarran, R.; Bulteau, L.; Dérand, R.; Pereira, N. M. C.; McPherson, M. K.; Rogier, C.; Joffre, M.; Argent, B. E.; Sarrouilhe, D.; Kammouni, W.; Figarella, C.; Verrier, B. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 27415-27425. b) Galietta, L. J. V.; Springsteel, M. F.; Eda, M.; Niedzinski, E. J.; Kolbot, Haddadin, M. J.; Kurth, Mark J.; Nantz, Michael H.; Verkman, A. S. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 19723-19728. c) Prost, A.-L.; Dérand, R.; Gros, L.; Becq, F.; Vivaudou, M. *Biochem. Pharm.* **2003**, *66*, 425-430. d) Marivingt-Mounir, C.; Norez, C.; Derand, R.; Bulteau-Pignoux, L.; Nguyen-Huy, D.; Viossat, B.; Morgant, G.; Becq, F.; Vierfond, J.M.; Mettey, Y. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 962-972

¹⁹ a) Mallamo, J. P.; Earley, W. G.; Kumar, V.; Subramanyam, C.; Dority Jr, J. A.; Miller, M. S.; DeHaven-Hudkins, D. L.; Ault, B.; Herrmann Jr, J. L.; Dung, J.-S.; McMullen, L. A.; Jaeger, E.; Kullnig, R.; Magee, L. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4438-4448. b) Sasaki, S.; Ishibashi, N.; Kuwamura, T.; Sano, H.; Matoba, M.; Nisikawa, T.; Maeda, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2983-2986. c) Sasaki, S.; Kanda, T.; Ishibashi, N.; Yamamoto, F.; Haradahira, T.; Okauchi, T.; Meda, J.; Suzuki, K.; Maeda, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 519-521.

²⁰ a) Alaimo, R. J.; Hatton, C. J.; Eckman, M. K. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 554-556. b) Alaimo, R. J.; Goldenberg, M. M. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1145-1147.

²¹ Giralt, E.; Tarrago, M. T. PCT Int. Appl. WO 2008077978 A1 20080703, 2008.

²² Grand, T.; Demion, M.; Norez, C.; Mettey, Y.; Launay, P.; Becq, F.; Bois, P.; Guinamard, R. *Br. J. Pharmacol.* **2008**, *153*, 1697-1705.

química de células bronquiales²³ (fig. 1.3). Además en el campo de los nuevos materiales han encontrado aplicación en células fotovoltaicas.²⁴

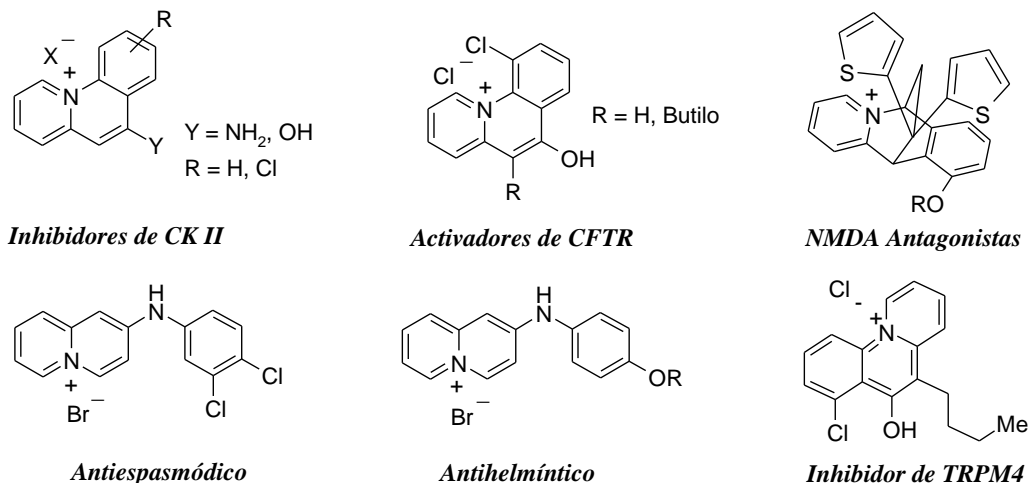


Figura 1.3

Actualmente, nuestro grupo de investigación también está estudiando las propiedades ONL²⁵ de cromóforos cargados que incorporan como unidad aceptora tanto sistemas de azinio/azolio como de quinolininio (fig. 1.4).

²³ Dehecchi, M. C.; Nicolis, E.; Bezzeri, V.; Vella, A.; Colombatti, M.; Assael, B. M.; Mettey, Y.; Borgatti, M.; Mancini, I.; Gambari, R.; Becq, F.; Cabrini, G. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2007**, *36*, 615-624.

²⁴ Ahn, K.-S.; Choi, J.-M.; Kang, M.-S.; Shin, B.-C.; Park, J.-W.; Kwon, M.-S.; Moon, S.-J.; Lee, J.-K.; Lee, J.-W.; Lee, W.-S. *Eur. Patent Appl. EP 1755178 A2 20070221*, **2007**.

²⁵ a) Caneque, T.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Perez-Moreno, J.; Clays, K.; Marcelo, G.; Mendicuti, F.; Castano, O.; Andres, J. L.; Vaquero, J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6323-6330. b) Tatiana Cañeque Cobo, Tesis doctoral, Universidad de Alcalá, **2010**. c) Vaquero, J. J.; Ramirez, M. A.; Cañeque, T.; Cuadro, A. M.; Mendicuti, F.; Asselbergh, I.; Clays, K. *Arkivoc*, **2011**, 140-155. d) Marco Antonio Ramirez Morales, Tesis doctoral, Universidad de Alcalá, **2011**. e) Ramirez, M. A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Castaño, O.; Andrés, J. L.; Mendicuti, F.; Clays, K.; Asselberghs, I.; Vaquero, J. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, DOI:10.1039/C2OB06427H (aceptada).

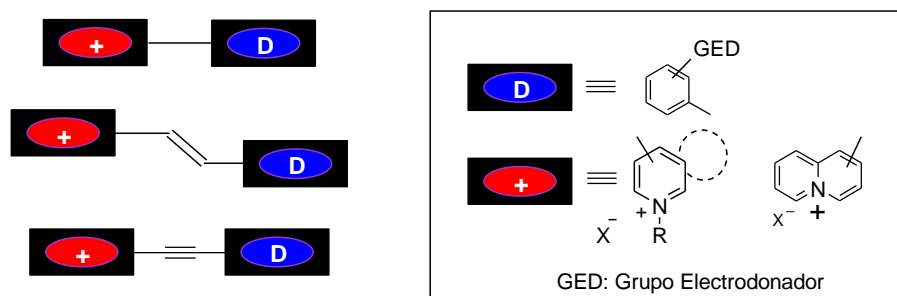


Figura 1.4

El menor interés que tradicionalmente han suscitado los sistemas “*tipo quinolizinio*” –en sentido amplio, todos aquellos que presentan un nitrógeno cuaternario en posición cabeza de puente- en comparación con los sistemas de azinio y azolio, está relacionado posiblemente con las dificultades asociadas a su síntesis y funcionalización, en comparación con la facilidad de acceso a los cationes de azinio/azolio, los cuales, se obtienen generalmente por procedimientos sencillos de *N*-alquilación de los correspondientes heterociclos.

Desde hace unos años, nuestro grupo de investigación se propuso investigar la química y las potenciales aplicaciones del quinolizinio y sistemas relacionados, centrando inicialmente nuestro interés en su utilidad en el campo de los agentes antiproliferativos. Se ha podido probar que varias series de cationes estructuralmente incluidos en los anteriormente denominados “*tipo quinolizinio*,” exhiben actividades de interés frente a un amplio panel de líneas celulares tumorales (fig. 1.5).²⁶ Además, nuestros estudios han puesto de manifiesto que los compuestos más activos de cada serie interactúan con el ADN por un mecanismo de intercalación²⁷ y, en algunos casos, actúan como inhibidores de topoisomerasa I.²⁶

²⁶ Martínez, V.; Burgos, C.; Álvarez-Builla, J.; Fernández, G.; Domingo, A.; García-Nieto, R.; Gago, F.; Vaquero, J. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1136-1148.

²⁷ a) Pastor, J.; Siro, J.; García Navío, J. L.; Vaquero, J. J.; Rodrigo, M. M.; Ballesteros, M.; Álvarez-Builla, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 3043-3048. b) Molina, A.; Vaquero, J. J.; García Navío, J. L.; Álvarez-Builla, J.; Rodrigo, M. M.; Castaño, O.; Andrés, J. L. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *13*, 1453-1456. c) Pastor, J.; Siro, J.; García Navío, J. L.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J.; Gago, F.; Pascual-Teresa, B.; Pastor, M.; Rodrigo, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5476-5483. d) Molina, A.; Vaquero, J. J.; García Navío, J. L.; Álvarez-Builla, J.; Pascual-Teresa, B.; Gago, F.; Rodrigo, M. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3907-3915. e) Fontana, A.; Benito, E. J.; Martín, M. J.; Sánchez, N.; Alajarín, R.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J.; Lambel-Giraudet, S.; Leonce, S.; Pierre, A.; Caignard, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2611-2614. f) Verónica García Hernández, Tesis doctoral, Universidad de Alcalá, **2009**.

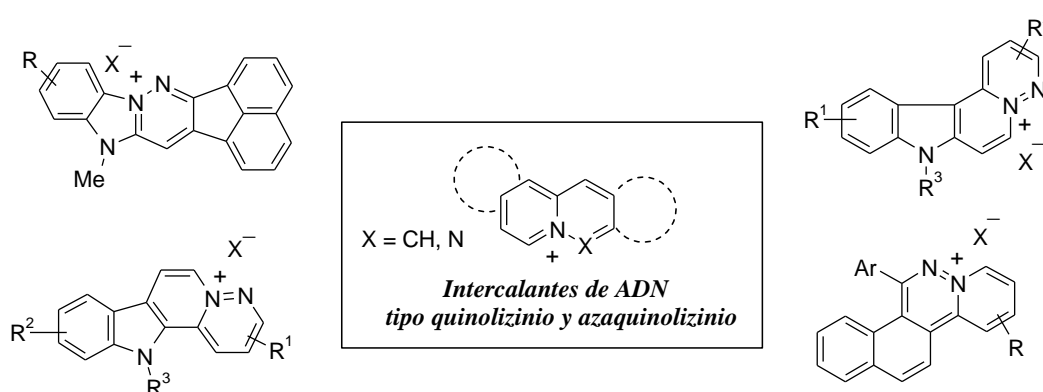


Figura 1.5. Intercalantes de ADN con nitrógeno cuaternario cabeza de puente.

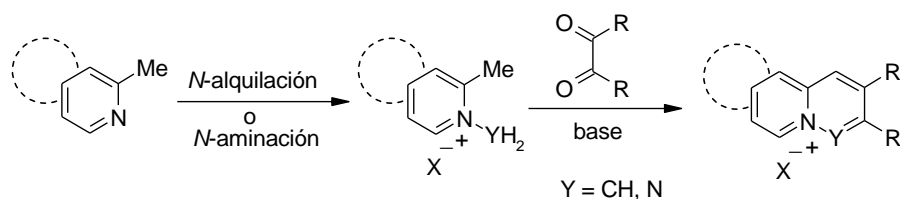
La gran mayoría de estos sistemas se han sintetizado recurriendo a la actualización de una reacción clásica: la reacción de Westphal²⁸ (esquema 1.1). Nuestro grupo ha utilizado esta reacción con diversos heterociclos y ha desarrollado nuevas versiones de la misma (regioselectiva,²⁹ intramolecular³⁰ y en fase sólida³¹). A pesar de su sencillez la reacción de Westphal es poco versátil para generar diversidad estructural en los distintos tipos de cromóforos preparados. Esto es así porque los sustituyentes electroattractores en el heterociclo dificultan (o impiden) su alquilación (o aminación), mientras que los sustituyentes electrodonadores producen el mismo efecto en el proceso de condensación con el compuesto dicarbonílico. En la práctica sólo grupos alquilo, fenilo y halógenos (en ciertas posiciones) son los sustituyentes posibles en los cromóforos resultantes.

²⁸ Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J. *Adv. Nitrogen Heterocycles*; Moody, C. J. Eds.; Jai Press: Stamford, Connecticut, **2000**, vol. 4, 159-250.

²⁹ Díaz, A.; Matía, M. P.; Ezquerro, J.; García-Navío, J. L.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8294-8296.

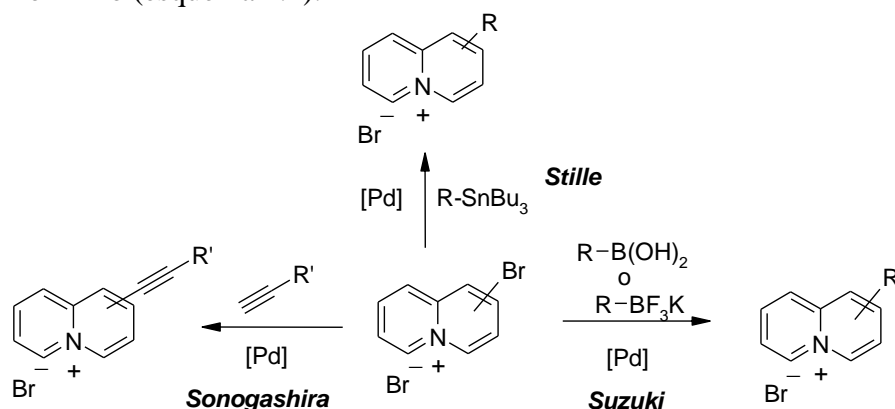
³⁰ Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Izquierdo, M. L.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4115-4118.

³¹ Delgado, F.; Linares, M. L.; Alajarín, R.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4057-4060.



Esquema 1.1

La posibilidad de mejorar la actividad antiproliferativa, afinidad y selectividad^{27f} frente a ADN de un cromóforo determinado pasa por desarrollar procedimientos sintéticos alternativos a la reacción de Westphal, que permitan incorporar una mayor variedad de sustituyentes en los cromóforos o por poner a punto métodos de funcionalización de los mismos una vez sintetizados. Estas dos estrategias son las que se están desarrollando en el grupo en los últimos años. En relación con la funcionalización, la formación de enlaces C-C catalizada por paladio ha demostrado su eficacia en procesos como las reacciones de Stille,³² Suzuki³³ y Sonogashira³⁴ posibilitando la diversidad estructural en los cuatro posibles isómeros del bromoquinolinizinio (esquema 1.2).



Esquema 1.2

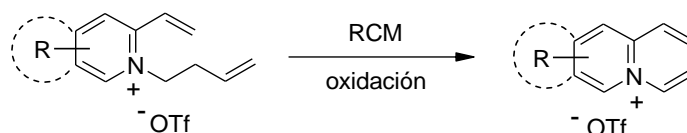
^{27f} Verónica García Hernández, Tesis doctoral, Universidad de Alcalá, 2009.

³² a) Barchín, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 545-548. b) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **2002**, *11*, 1904-1906. c) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Sancho, U.; Castaño, O.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5955-5958.

³³ a) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchín, B. M.; Nuñez, A.; Cañeque, T.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989-7995. b) Cañeque, T.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1419-1422

³⁴ García, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4175-4178.

Como alternativa a la reacción de Westphal, nuestro grupo ha demostrado que la reacción de metátesis de cierre de anillo (*Ring Closing Metathesis*, RCM)³⁵ permite la obtención del sistema de quinolizinio³⁶ y derivados a partir de sales de azinio convenientemente funcionalizados en presencia de catalizadores de Grubbs y Hoveyda (esquema 1.3).



Esquema 1.3

El proyecto de Tesis doctoral que se presenta en esta memoria se enmarca en el contexto de nuevos estudios en la aplicación de la reacción de metátesis para la obtención de sistemas cargados “*tipo quinolizinio*” y estudios comparativos de las diferentes estrategias sintéticas que presentan, como paso clave, una reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM) a partir de α - o *N*-vinilazinos.

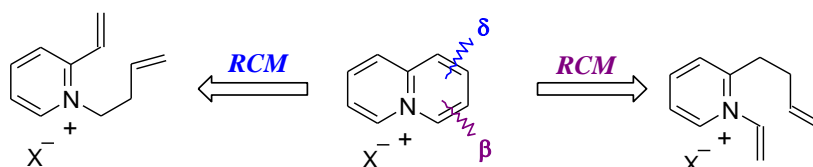
Los objetivos planteados desde un punto de vista sintético se relacionan a continuación y los procesos estudiados se detallan en los cuatro capítulos que conforman esta memoria:

³⁵Revisiones de RCM: a) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371-388. b) Phillips, A. J.; Abeil, A. D. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 75-90. c) Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2073-2077. d) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2127-2198. e) Dieters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199-2238. f) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2239-2258.

³⁶Nuñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4125-4127.

Capítulo 1: Síntesis de quinolizinio por RCM

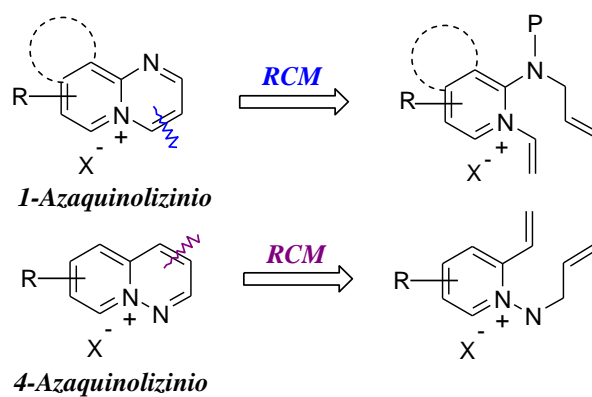
- Se describe la síntesis del sistema de quinolizinio por una nueva reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM) y se realiza un estudio comparativo de las posibles desconexiones de los enlaces β y δ respecto al nitrógeno piridínico (esquema 1.4).



Esquema 1.4

Capítulo 2: Síntesis de azaquinolizinos por RCM

- Se aborda por primera vez la síntesis del 1-azaquinolizinio, 4-azaquinolizinio y derivados a través de la formación de un anillo de pirimidina o piridazina fusionada mediante la RCM (esquema 1.5).



Esquema 1.5

Capítulo 3: Síntesis de benzoquinolizínios por RCM

- Se detallan los estudios realizados para la síntesis de los tres benzoderivados de quinolizínio por RCM y se presenta el estudio comparativo de las posibles rutas sintéticas para cada uno de ellos (fig. 1.6).

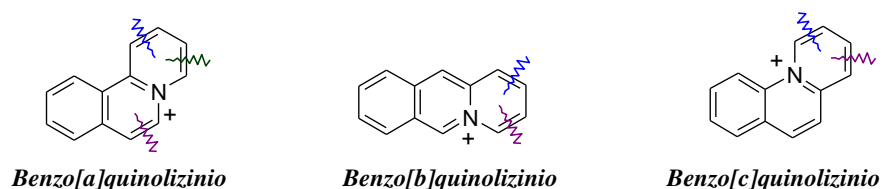
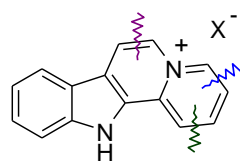


Figura 1.6

Capítulo 4: Síntesis de indolo[2,3-a]quinolizínio por RCM

- Se describe la síntesis de indolo[2,3-a]quinolizínio, un núcleo heterocíclico presente en diversos alcaloides, por RCM comparando los procesos sintéticos basados en las desconexiones indicadas en la figura 1.7.



Indolo[2,3-a]quinolizínio

Figura 1.7

2.1. REACCIÓN DE METÁTESIS

Las reacciones más importantes en síntesis orgánica son aquellas que implican la formación de enlaces C-C. Entre ellas, la reacción de metátesis de olefinas ha experimentado en los últimos años un importante crecimiento como método general para la formación de enlaces C=C. Prueba de su importancia es la concesión del Premio Nobel de Química 2005 a tres investigadores por sus aportaciones en el estudio de esta reacción: R. H. Grubbs [síntesis de catalizadores de Rutenio (Ru), estudio del mecanismo y aplicación], R. R. Schrock [síntesis de catalizadores de Molibdeno (Mo) y Wolframio (W)] y Y. Chauvin (propuesta del mecanismo).

La reacción de metátesis de olefinas no se reconoció como tal hasta los años 60 y el término que le define (*Metátesis de olefinas*) se empleó por primera vez en 1967.³⁷ Esta reacción consiste en una redistribución del esqueleto de carbono en la cual dobles enlaces carbono-carbono se reagrupan en presencia de complejos metal alquilideno (Fig. 2.1).

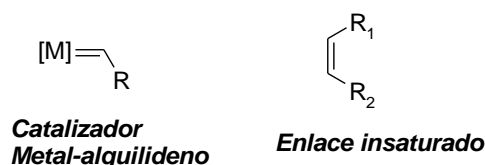


Figura 2.1. Componentes de la reacción de metátesis

El desarrollo de catalizadores más eficientes junto a una mayor compatibilidad de grupos funcionales, ha supuesto que la reacción de metátesis se haya utilizado de forma extensiva en pocos años.³⁸ Esta reacción sólo requiere de una cantidad catalítica del metal carbeno y los subproductos que se forman, son en la mayoría de los casos, olefinas volátiles como el etileno. Además, esta reacción tiene lugar generalmente en condiciones muy suaves.

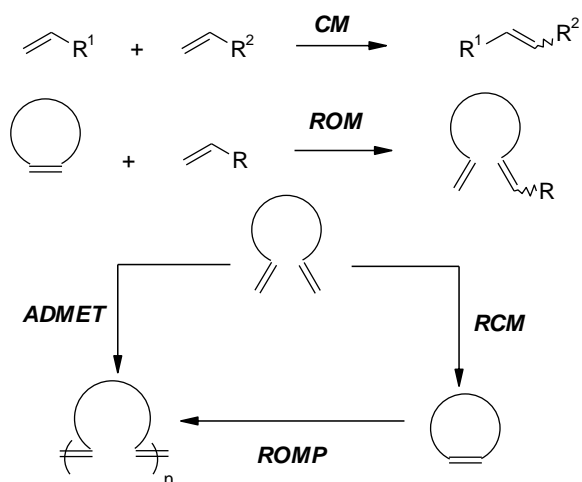
³⁷ Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *34*, 3327-3329.

³⁸ a) *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts*, Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2010**. Revisiones RCM: b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527. c) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature*, **2007**, *450*, 243-251. d) Donohoe, T. J.; Fishlock, L. P.; Procopiou, P. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5716-5726. e) Otterlo, W. A. L.; Koning, C. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3743-3782. f) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B.; Ray, K. *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 153-176. g) Astruc, D.; Diallo, A. K.; Gatard, S.; Liang, L.; Ornelas, C.; Martinez, V.; Mery, D.; Ruiz, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 94-103.

Las reacciones de metátesis se pueden clasificar en:

A. Metátesis de olefinas (esquema 2.1):

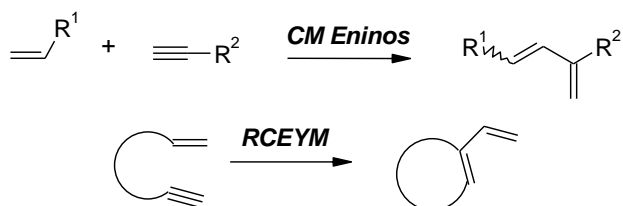
- Metátesis de olefinas acíclicas o cruzada (“*Cross Metathesis*”, CM)
- Metátesis de apertura de anillo (“*Ring Opening Metathesis*”, ROM)
- Metátesis de cierre de anillo (“*Ring Closing Metathesis*”, RCM)
- Metátesis de polimerización:
 - De dienos acíclicos (“*Acyclic Diene Metathesis*”, ADMET)
 - De olefinas cíclicas o de apertura de anillo (“*Ring Opening Metathesis Polimerization*”, ROMP)



Esquema 2.1

B. Metátesis de eninos (esquema 2.2):

- Metátesis cruzada de eninos (“*Enyne Cross Metathesis*”, CM eninos)
- Metátesis de cierre de anillo de eninos (“*Ring Closing Enyne Metathesis*”, RCEYM)



Esquema 2.2

C. Metátesis de diinos (RCM diino) (esquema 2.3):

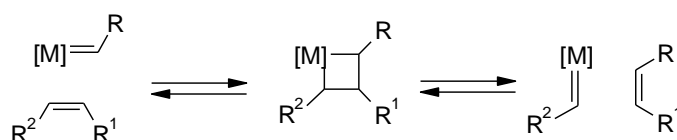
Esquema 2.3

En la presente memoria centraremos nuestra atención en las reacciones intramoleculares del tipo RCM de alquenos.

2.1.1. *Catalizadores*

Desde mediados de los 50 hasta los 80, la reacción de metátesis de olefinas estaba muy poco definida. Se utilizaban catalizadores multicomponentes homogéneos o heterogéneos y su utilidad era limitada debido a la necesidad de condiciones drásticas y el uso de ácidos de Lewis. Fue a partir del mecanismo propuesto por Chauvin cuando se empezaron a desarrollar los catalizadores de una forma racional y a entenderse el papel que éstos jugaban en la reacción.

El esquema de Chauvin³⁹ basado en la interconversión de un alquilideno metálico y una olefina, a través de un proceso que ocurre vía intermedio metalaciclobutano por alternativas cicloadiciones y ciclorreversiones [2+2], sigue gozando de gran aceptación hasta el momento actual (esquema 2.4).



Esquema 2.4

Los esfuerzos para sintetizar complejos de alquilideno y metalaciclobutano permitieron obtener algunos sistemas catalíticos de un solo componente para fase homogénea, los cuales exhibían mejores velocidades de iniciación y mayor actividad en condiciones más suaves. Así pudo progresar el estudio de la relación estructura-actividad y conocerse con detalle el mecanismo.⁴⁰

³⁹ Herisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-167.

⁴⁰ Romero, P. E.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5032-5033. b) Snyder, N. L.; Graepel, K. *W. Name Reactions for Carbocyclic Ring Formations*, **2010**, 489-577.

2.1.1.1. Catalizadores de Molibdeno y Wolframio

Un avance importante fue el descubrimiento de los alquilidenos de Molibdeno y Wolframio, $(NAr)(OR')_2MCHR$, realizado por Schrock en 1990.⁴¹ Los catalizadores de Mo (fig. 2.2) se han utilizado ampliamente desde entonces ya que presentan una alta actividad que les permite reaccionar con olefinas internas⁴² posibilitando la RCM de dobles enlaces mono-, di- y trisustituídos⁴³ y terminales en reacciones ROMP a partir de monómeros con baja tensión de anillo.

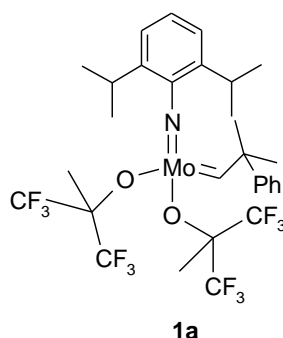


Figura 2.2. Catalizador de Schrock de Molibdeno

Sin embargo este tipo de catalizadores presentan una alta sensibilidad al oxígeno y al agua que dificulta su manejo y crea incompatibilidad con ciertos grupos funcionales, siendo necesario trabajar en atmósfera inerte con medios rigurosamente purificados, secos y desgasificados.

⁴¹ a) Schrock, R. R.; Feldman, J.; Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **1987**, *20*, 1169-1172. b) Schrock, R. R.; Musdzek, L. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886. c) Bazan, G. C.; Khosravi, E.; Schrock, R. R.; Feast, W. J.; Gibson, V. C.; O'Regan, M.; Thomas, J. K.; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378-8387.

⁴² a) Fujimura, O.; Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029-44031. b) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452. c) Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310-7318.

⁴³ Revisiones de catalizadores de Mo y W: a) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 158-165. b) Schrock, R. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8141-8153. c) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633.

2.1.1.2. Catalizadores de Rutenio

Con el objetivo de solventar los problemas de oxofilia y tolerancia de grupos funcionales, era necesario desarrollar catalizadores que reaccionasen preferentemente con olefinas en presencia de cualquier heteroátomo, puesto que las funcionalizaciones presentes en el sustrato o el disolvente pueden afectar, compitiendo, desactivando o reaccionando directamente con el centro metálico y destruyendo las especies activas.

A través del estudio de la relación estructura-reactividad de los catalizadores de un solo componente, se observó que la reacción con olefinas es cada vez más selectiva a medida que nos desplazamos hacia la derecha y hacia arriba de la tabla periódica (tabla 2.1).⁴⁴

Tabla 2.1. Tolerancia de grupos funcionales

Titanio	Wolframio	Molibdeno	Rutenio
Ácidos	Ácidos	Ácidos	<i>Olefinas</i>
Alcoholes, agua	Alcoholes, agua	Alcoholes, agua	Ácidos
Aldehídos	Aldehídos	Aldehídos	Alcoholes, agua
Cetonas	Cetonas	<i>Olefinas</i>	Aldehídos
Ésteres, amidas	<i>Olefinas</i>	Cetonas	Cetonas
<i>Olefinas</i>	Ésteres, amidas	Ésteres, amidas	Ésteres, amidas

De este modo el Titanio y Wolframio reaccionan más fácilmente con cetonas y ésteres, mientras que el Molibdeno aunque es más reactivo frente a olefinas también presenta cierta reactividad con aldehídos y grupos próticos o polares. Sin embargo, el Rutenio reacciona preferentemente con dobles enlaces carbono-carbono sobre cualquier otra especie, haciendo que sea estable en presencia de alcoholes, aminas, aldehídos y ácidos carboxílicos.

La aplicación de la metodología utilizada en la síntesis de alquilidenos de W⁴⁵ permitió a Grubbs y *col.* la obtención de los primeros catalizadores de Ru de estructura bien definida.⁴⁶ Un estudio más amplio y detallado, demostró que la actividad catalítica de estos complejos se veía incrementada con la basicidad de las fosfinas: PPh₃ << P(*i*-Pr)₃ < PCy₃, siendo la PCy₃ la empleada para la formación del primer catalizador de Ru (**1b**) (fig. 2.3) activo frente a olefinas acíclicas.⁴⁷

⁴⁴ Grubbs, R. H. *J. Makromol. Sci.-Pure Appl. Chem.* **1994**, A31, 1829-1833.

⁴⁵ Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8130-8145.

⁴⁶ Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3974-3975.

⁴⁷ Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9858-9859.

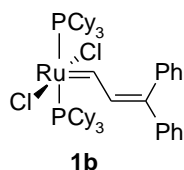


Figura 2.3. Primer catalizador de Ru alquilideno activo

Este tipo de complejos, aunque no eran tan activos como el de Mo (**1a**), hacían interesante su uso debido a su mayor compatibilidad de grupos funcionales y estabilidad.⁴⁸ Sin embargo, para su preparación era necesario utilizar un difenilciclopropano que dificultaba su síntesis. Por tanto, como alternativa, a partir de alquil- y arildiazoalcanos, se prepararon una variedad de alquilidenos de Ru, entre los cuales el complejo de bencilideno **G-I**⁴⁹ (catalizador de Grubbs de primera generación) (fig. 2.4) presentaba mayor velocidad de iniciación y resultó ser el catalizador más activo.

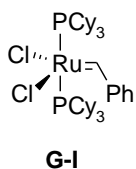


Figura 2.4

Los miembros de esta familia de complejos abrieron nuevas perspectivas en la metátesis de olefinas, ya que poseían una combinación favorable de actividad y tolerancia de grupos funcionales.

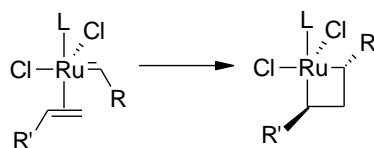
Estudios mecanísticos demostraron que variaciones en los ligandos (fosfinas), el halógeno o el alquilideno influyen de forma significativa en la velocidad de iniciación y la actividad catalítica.⁵⁰ Estas investigaciones indicaban que un paso clave del ciclo catalítico es la disociación de una fosfina, por tanto, se dedujo que un ligando fuertemente dador debería facilitar esa disociación, además de que estabilizaría la posición vacante *trans* del intermedio metalaclobutano, Ru (IV) de 14 electrones, formado en el proceso⁵¹ (esquema 2.5). Al mismo tiempo, era necesario que uno de los ligandos fuese lo bastante lábil como para promover la activación del catalizador.

⁴⁸ a) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.

⁴⁹ Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041.

⁵⁰ Schwab, P.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

⁵¹ a) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897. b) Cucullu, M. E.; Li, C.; Nolan, S. P.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1998**, *17*, 5565-5568.



Esquema 2.5

De este modo surgieron los catalizadores de Grubbs de segunda generación. En 1999 varios grupos prepararon los primeros complejos que contenían un carbeno 2-imidazolideno.⁵² Este tipo de carbenos (NHC o de Arduengo) son ligandos neutros con una mayor basicidad que las fosfinas, fuertes σ -dadores, pero poco π -aceptores y por ello son mucho menos lábiles.⁵³ De entre todos los complejos preparados se comprobó que el ligando 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolideno (IMes) era el que proporcionaba mayor estabilidad (catalizador **1c**).⁵⁴ Poco tiempo después Grubbs publicó la síntesis del catalizador **G-II**, teniendo en cuenta que la mayor basicidad de los ligandos de dihidroimidazol debería reflejarse en un aumento de la actividad. Así fue como utilizando el carbeno heterocíclico 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidro-2-imidazolideno (HIMes), comprobó que se generaba un catalizador más activo⁵⁵ (fig. 2.5).

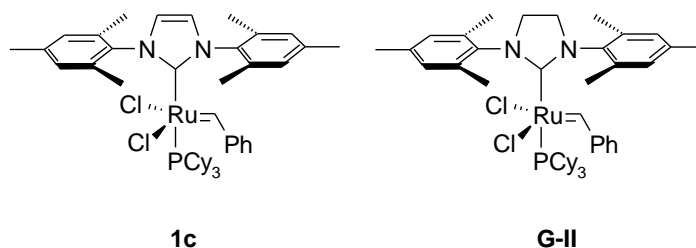


Figura 2.5. Catalizadores de Grubbs de segunda generación

⁵² a) Huang, J.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5375-5380. b) Haung, J. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2672-2678. c) Ackerman, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787-4790. d) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416-2419.

⁵³ Revisiones de NHC : a) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91. b) Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309.

⁵⁴ Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrod, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592.

⁵⁵ a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956. b) Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2903-2906. c) Halbach, T. S.; Mix, S.; Fischer, D.; Maechling, S.; Krause, J. O.; Sievers, C.; Blechert, S.; Nuyken, O.; Buchmeiser, M. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4687-4694.

La mayor actividad⁵⁶ de **G-II** y **1c** queda patente en reacciones con sustratos de elevado impedimento estérico, ya que es posible la RCM con dienos tri- y tetrasustituidos con buenos resultados.^{54,55} Además, **G-II** proporcionó mayor velocidad de reacción en ROMP de sustratos que contenían olefinas impedidas^{55b} y el primer ejemplo de CM utilizando olefinas trisustituidas,⁵⁷ así como CM y RCM en presencia de grupos desactivantes.⁵⁸ Se ha comprobado que estos catalizadores de segunda generación son extremadamente estables tanto en estado sólido como en disolución. En muchas ocasiones presentan una actividad similar a los sistemas de Mo, mientras que mantiene la compatibilidad funcional típica de los catalizadores de Ru de primera generación. Todas estas características hacen que estos catalizadores sean los más utilizados hoy en día.

A partir de su descubrimiento, son muchas las investigaciones que se están llevando a cabo para la preparación de nuevos catalizadores estables, persiguiendo siempre mejores resultados en reacciones de metátesis. Entre estos estudios destacan los realizados por Hoveyda y *col.*, con catalizadores que contienen un ligando isopropoxibencilideno quelatante.⁵⁹ Así, el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación **H-G** (fig. 2.6) presenta velocidades de iniciación mayores que el de Grubbs de segunda generación **G-II**, siendo igual el resto de etapas del ciclo catalítico.⁶⁰ Además, **H-G** presentan una elevada estabilidad térmica al aire y puede purificarse fácilmente por cromatografía en gel de sílice y recuperarse después de una reacción con elevados rendimientos. A estas características se añade su mayor reactividad con olefinas deficientes electrónicamente.⁶¹

⁵⁶ Estudio comparativo de los catalizadores de segunda generación: Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236-3253.

⁵⁴ Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592.

⁵⁵ a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956. b) Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2903-2906. c) Halbach, T. S.; Mix, S.; Fischer, D.; Maechling, S.; Krause, J. O.; Sievers, C.; Blechert, S.; Nuyken, O.; Buchmeiser, M. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4687-4694.

⁵⁷ Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751-1753.

⁵⁸ Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784.

⁵⁹ a) Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4510-4517. b) Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 933-937. c) Hoveyda, A. H.; Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Zhugralin, A. R. *Catalytic Asymmetric Synthesis* **2010**, 739-770

⁶⁰ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

⁶¹ a) Dewi, P.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 577-580. b) Rost, D.; Porta, M.; Gessler, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968-5971.

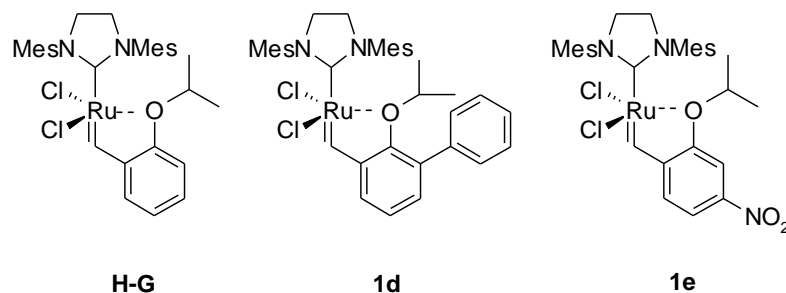


Figura 2.6. Catalizador de Hoveyda-Grubbs y análogos

Sobre este sistema se han realizado modificaciones para intentar mejorar la actividad manteniendo el resto de sus propiedades. Así, Blechert y *col.* sustituyendo el ligando isopropoxibencilideno por un isopropoxifenilbencilideno,⁶² consiguieron aumentar la actividad (fig. 2.6, **1d**) y la introducción de un grupo nitro en el fenilo realizada por Grela⁶³ (fig. 2.6, **1e**) permitió incrementar los rendimientos en condiciones más suaves.

2.1.2. Mecanismo de la reacción de metátesis de olefinas

Como se ha indicado anteriormente, las investigaciones realizadas sobre el mecanismo de la reacción de metátesis han permitido el desarrollo de nuevos catalizadores, con una mayor tolerancia de grupos funcionales y notables mejoras en su actividad y estabilidad. Desde los primeros estudios del mecanismo realizados por Chauvin³⁹ (apartado 2.1.1, pag. 19, esquema 2.4) son numerosas las investigaciones que se han llevado a cabo.⁶⁴

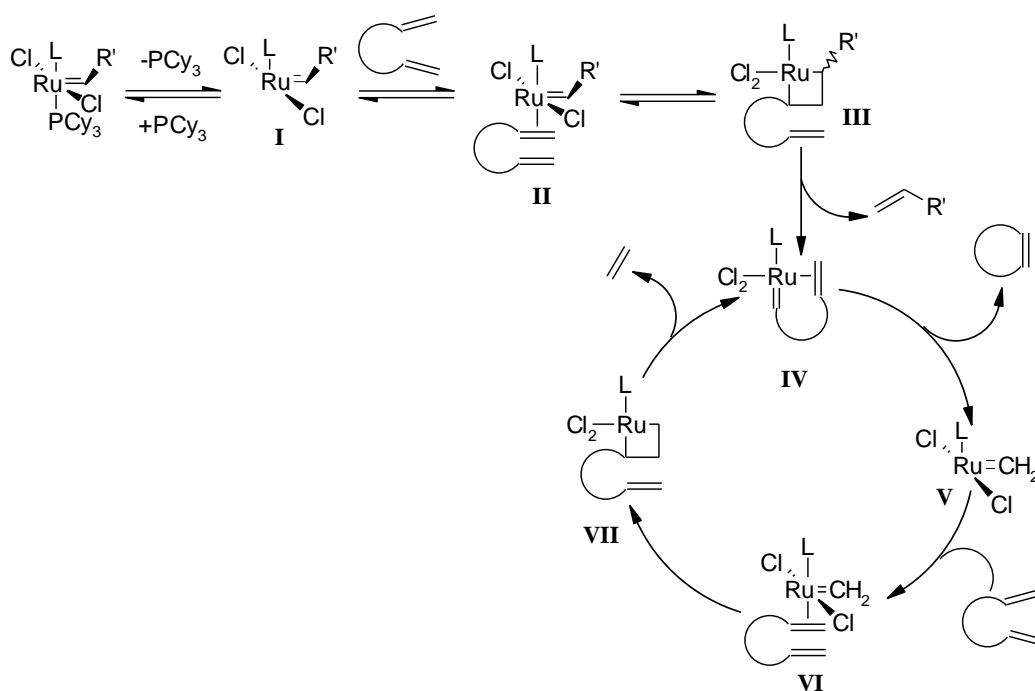
⁶² a) Fischer, D.; Blechert, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1329-1332. b) Deshmukh, P. H.; Blechert, S. *Dalton Trans.* **2007**, 2479-2491.

⁶³ Michrowska, A.; Mennecke, K.; Kunz, U.; Kirschning, A.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13261-13267. b) Barbasiewicz, M.; Bieniek, M.; Michrowska, A.; Szadkowska, A.; Makal, A.; Wozniak, K.; Grela, K. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 193-203. c) Bieniek, M.; Michrowska, A.; Usanov, D. L.; Grela, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 806-818.

³⁹ Herisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-167.

⁶⁴ a) Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed* **2006**, *45*, 3740-3747. b) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed* **2006**, *45*, 3748-3759. c) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed* **2006**, *45*, 3760-3765. d) Conrad, J. C.; Fogg, D. E. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 185-202. e) Anderson, D. R.; Hickstein, D. D.; O'Leary, D. J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8386-8387. f) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746-1787.

Los estudios realizados con los catalizadores **G-I** y **G-II** sugieren que la reacción de metátesis transcurre a través de un proceso disociativo^{51a,65} en el que se produce la sustitución de la fosfina por el sustrato olefínico. En el esquema 2.6 se representa el mecanismo para la RCM. En un primer paso de disociación de la fosfina se forma un intermedio de 14 electrones (**I**), el cual, puede ser atrapado por la PCy₃ libre o bien unirse al sustrato para continuar el ciclo. Una vez coordinada la olefina (**II**) se produce una cicloadición [2+2] y formación de un metalaciclobutano (**III**). El siguiente paso es una ciclorreversión, que genera un nuevo alquilideno de Ru (**IV**) que, en presencia de la olefina, genera el cicloalqueno correspondiente, formándose o recuperando la especie activa metilideno de Ru (**V**). Ésta a su vez puede reaccionar con otra molécula de olefina (**VI**) generando el metalaciclobutano (**VII**), que evoluciona a la formación de **IV** con la eliminación de etileno.



Esquema 2.6

^{51a} Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.

⁶⁵ a) Hinderling, C.; Adlhart, C.; Chen, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2685-2689. b) Adlhart, C.; Hinderling, C.; Baumann, H.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8204-8214.

A partir de estos estudios se ha comprobado que el subproducto generado en la reacción depende del grupo R' en el catalizador original, durante el primer ciclo catalítico, y del sustrato, en el segundo y restantes ciclos. Así para alquenos terminales el subproducto de la reacción es etileno. Por otra parte, la sustitución en el sustrato puede influenciar drásticamente en la velocidad de reacción.⁶⁶ Grupos R' electrodonadores y voluminosos promueven la disociación de la fosfina favoreciendo la etapa de iniciación.⁶⁷

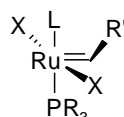


Figura 2.7

La actividad del catalizador depende también de la capacidad de X (halógeno) y L (ligando) (fig. 2.7) para promover la cicloadición y la estabilización del intermedio metalaciclobutano. Ligandos electrodonadores y voluminosos, así como halógenos electroattractores y de tamaño pequeño dan lugar a catalizadores más activos.

Los estudios mecanísticos con **G-II** han demostrado que tales grupos estabilizan la conformación activa del carbeno intermedio de reacción, demostrándose al mismo tiempo que la mayor actividad de los sistemas NHC es debida a su mayor afinidad para coordinar la olefina (fig. 2.8).⁶⁸

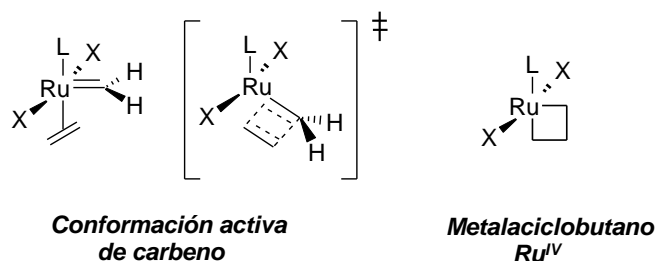


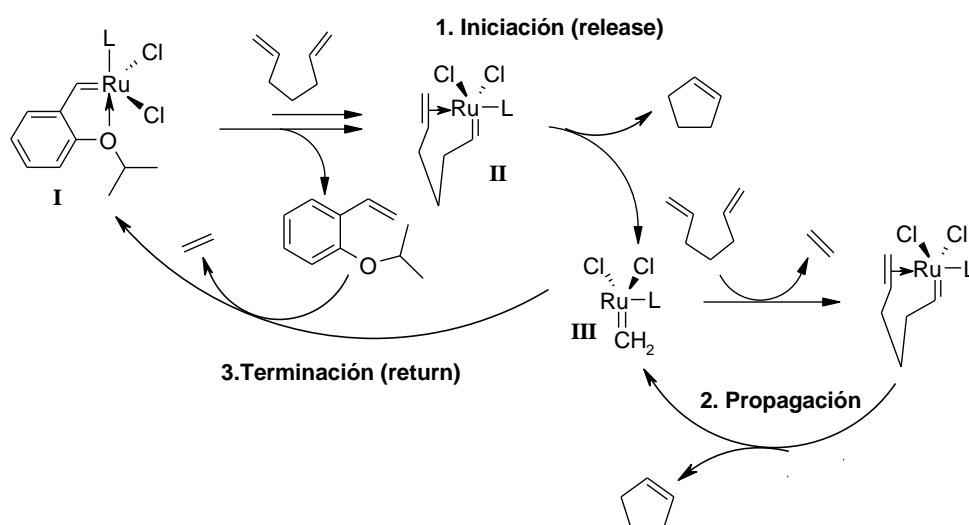
Figura 2.8

⁶⁶ Ulman, M.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1998**, *17*, 2484-2489.

⁶⁷ Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554

⁶⁸ a) Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8665-8973. b) Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5974-5978.

En el caso del catalizador de Hoveyda **H-G** se ha comprobado que, al menos parcialmente, opera un mecanismo -en inglés denominado “*release/return*”-^{59a,69} en el cual se produce la liberación del ligando (alcoxibencilideno) y seguidamente la especie activa **III** se coordina con la olefina correspondiente siguiendo el ciclo catalítico de la reacción de metátesis de olefinas. Después de varios ciclos el complejo metálico **I** se puede regenerar a través de la reacción del complejo **III** y el ligando. Es posible que la pequeña cantidad de carbeno de Ru liberado **II** sea el responsable de su actividad. En el esquema 2.7 se muestra el mecanismo para la formación de un ciclopenteno.



Esquema 2.7

Este ciclo explica la mayor actividad del catalizador cuando se encuentra sustituido con grupos electroattractores (catalizador **1e**), ya que al disminuir la densidad electrónica del oxígeno del grupo isopropoxilo se reduce su capacidad quelante facilitando la disociación del ligando.⁶³ Al mismo tiempo, si hay un mayor impedimento estérico (como en **1d**) se está aumentando la capacidad del ligando alcoxibencilideno como grupo saliente.⁶²

^{59a} Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4510-4517.

⁶⁹ a) Solans-Monfort, X.; Pleixats, R.; Sodupe, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7331-7343. b) Vorfalt, T.; Wannowius, K. J.; Thiel, V.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12312-12315.

⁶³ Michrowska, A.; Mennecke, K.; Kunz, U.; Kirschning, A.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13261-13267. b) Barbasiewicz, M.; Bieniek, M.; Michrowska, A.; Szadkowska, A.; Makal, A.; Wozniak, K.; Grela, K. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 193-203. c) Bieniek, M.; Michrowska, A.; Usanov, D. L.; Grela, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 806-818.

⁶² a) Fischer, D.; Blechert, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1329-1332. b) Deshmukh, P. H.; Blechert, S. *Dalton Trans.* **2007**, 2479-2491.

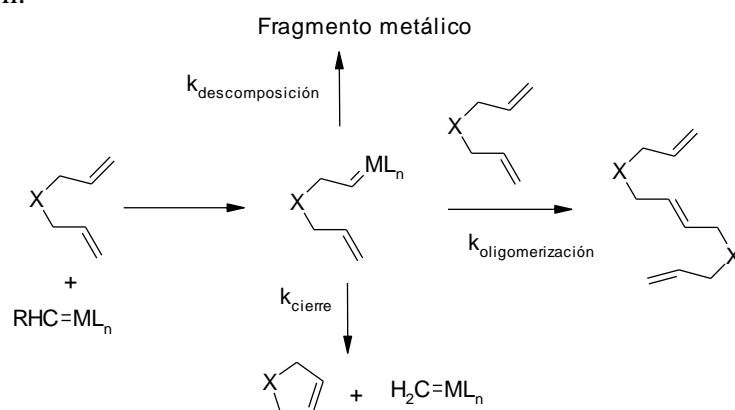
2.1.3. RCM de dienos: fundamento y aplicaciones

En los últimos años, la reacción de metátesis de cierre de anillo (“*Ring Closing Metathesis*”, RCM) basada en una ciclación intramolecular de un dieno³⁵ ha sido una de las reacciones más estudiadas en el campo de la metátesis de olefinas^{38e} (esquema 2.8).



Esquema 2.8

Con esta reacción compite la reacción de oligomerización (esquema 2.9) y para controlarlas hay que tener en cuenta sus respectivas velocidades y los factores que las favorecen. La velocidad de cierre se favorece con la temperatura y disminuye con el tamaño del anillo y los efectos conformacionales, mientras que la oligomerización puede evitarse disminuyendo la concentración del dieno o por adición lenta del sustrato. Para anillos de gran tamaño, en ocasiones es necesario aumentar la cantidad de catalizador, debido a que temperaturas muy elevadas pueden conducir a su descomposición.

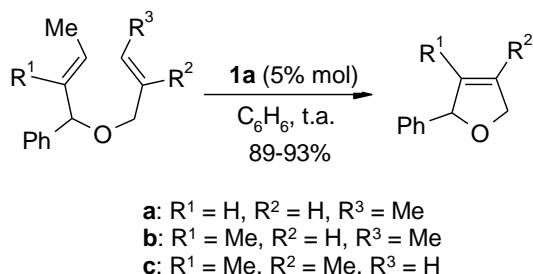


Esquema 2.9

³⁵ Revisiones de RCM: a) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371-388. b) Phillips, A. J.; Abeil, A. D. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 75-90. c) Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2073-2077. d) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2127-2198. e) Dieters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199-2238. f) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2239-2258

^{38e} Otterlo, W. A. L. V.; Koning, C. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3743-3782.

El primer ejemplo de RCM apareció en 1992, cuando Grubbs y *col.*⁷⁰ prepararon dihidrofuranos y dihidropiranos con buen rendimiento por ciclación de aliléteres en presencia del catalizador de Schrock de Mo **1a** (esquema 2.10).



Esquema 2.10

Desde entonces, las aplicaciones de esta reacción en síntesis orgánica junto con el desarrollo de catalizadores de Ru, han sido muy diversas. En los siguientes apartados se han seleccionado algunos ejemplos de reacciones de metátesis de dienos en la síntesis de oxo- y azaheterociclos.

2.1.3.1. Síntesis de heterociclos

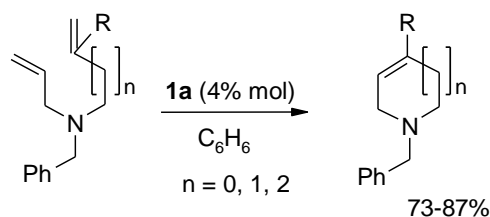
La RCM de dienos se ha aplicado ampliamente a la síntesis de una gran variedad de heterociclos que contienen todo tipo de heteroátomos: Si, P, S, O, B, N...^{38a} siendo los de mayor relevancia los que contienen oxígeno o nitrógeno.

En cuanto a los heterociclos nitrogenados, el primer ejemplo de RCM también se publicó en 1992 por Grubbs y Fu.⁷¹ En él demostraron que era posible obtener con buen rendimiento cicloalquenos de distinto tamaño, utilizando el catalizador **1a** (esquema 2.11).

⁷⁰ Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426-5427.

^{38a} *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts*, Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2010**.

⁷¹ Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324-7325.

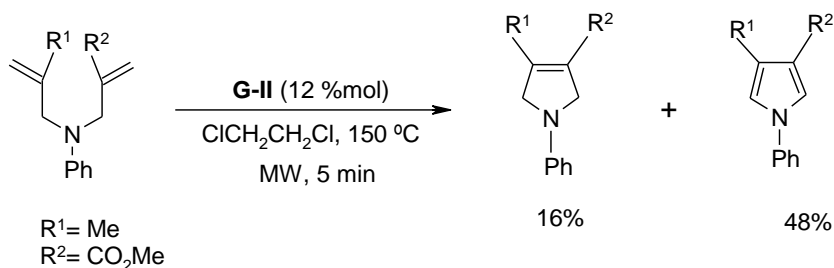


Esquema 2.11

A partir de esta primera síntesis, han aparecido numerosas publicaciones que muestran la construcción de diversos heterociclos nitrogenados como pirroles, indoles, quinolinas, piridonas, piridinas, lactamas...etc. En todas ellas los catalizadores empleados presentan una buena tolerancia hacia el nitrógeno. Además, se ha comprobado que los grupos protectores,⁷² cuando son necesarios, pueden tener una gran influencia en el rendimiento.

Entre los primeros grupos que abordaron la síntesis de pirroles mediante RCM a partir de precursores diénicos destacan los estudios realizados por Wilson, Steven, Donahoe y Lamaty, aunque otros autores⁷³ ya habían descrito la formación de éstos como subproductos de la reacción.

Wilson⁷⁴ y *col.* describieron la primera síntesis de un pirrol mediante la utilización de microondas (esquema 2.12).



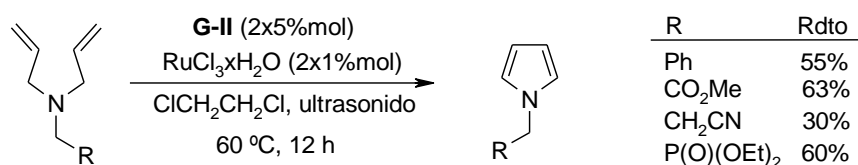
Esquema 2.12

⁷² a) Theeraladanon, C.; Arisawa, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3017-3035. b) Kuhn, K. M.; Champagne, T. M.; Hong, S. H.; Wei, W-H.; Nickel, A.; Lee, C. W.; Virgil, S. C.; Grubbs, R. H.; Pederson, R. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 984-987.

⁷³ a) Evans, P.; Grigg, R.; Monteith, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5247-5250. b) Bujard, M.; Briot, A.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8785-8788. c) Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1761-1770.

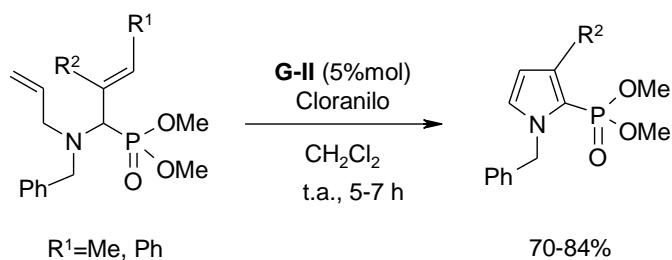
⁷⁴ Yang, C.; Murray, W. V.; Wilson, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1783-1786.

Posteriormente, Steven y *col.*⁷⁵ utilizaron una versión modificada del catalizador de Grubbs, descrito como un sistema catalítico Grubbs-RuCl₃ para la síntesis de pirrol. Esta formación se favoreció en gran medida con la presencia de un 2% de RuCl₃·xH₂O, aunque los tiempos de reacción fueron muy largos y los rendimientos moderados (esquema 2.13).



Esquema 2.13

Esta metodología presentaba una desventaja adicional, ya que no permitía el uso de alquenos sustituidos. Los autores también observaron que dialilaminas con grupos fuertemente electroattractores en el átomo de nitrógeno (Ts, Boc, y Ac) no aromatizaban en estas condiciones, posiblemente debido a que el par de electrones libre del nitrógeno es fundamental en el inicio de la aromatización. Una investigación posterior de este grupo demostró que la combinación del catalizador de Grubbs y cloranilo como oxidante parecía ser el mejor método para la formación de pirroles⁷⁶ (esquema 2.14).

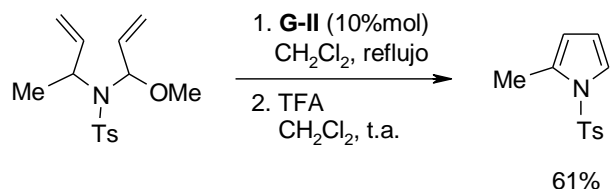


Esquema 2.14

⁷⁵ Dieltiens, N.; Stevens, C. V.; De Vos, D.; Allaert, B.; Drozdak, R.; Verpoort, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8995-8998.

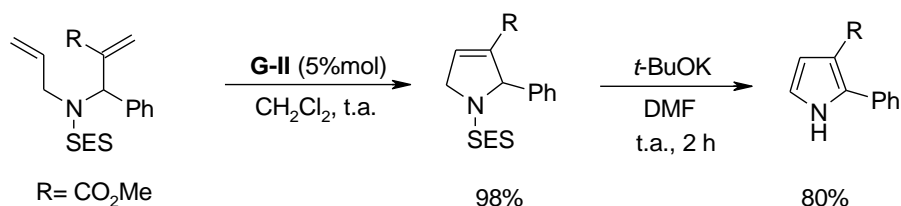
⁷⁶ a) Dieltiens, N.; Stevens, C. V.; Allaert, B.; Verpoort, F. *Arkivoc*, **2005**, 92-97. b) Moonen, K.; Dieltiens, N.; Stevens, C. V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4006-4009.

El grupo de Donohoe dio un enfoque diferente, preparando precursores que incorporan el grupo metoxilo obteniendo así pirroles⁷⁷ con rendimientos aceptables (esquema 2.15). La ventaja de utilizar metanol como grupo saliente es que permite el uso de grupos electroattractores como el tosilo para la protección de la amina. Sin embargo esta ventaja generaba algunas limitaciones estéricas.



Esquema 2.15

Lamaty y *col.* optaron por utilizar el 2-trimetilsililetilsulfonilo⁷⁸ (SES) como grupo protector formándose en primer lugar el dihidropirrol que, posteriormente tratado con *t*-BuOK, generaba rápidamente el pirrol sustituido con la concomitante liberación del grupo protector⁷⁹ (esquema 2.16).



Esquema 2.16

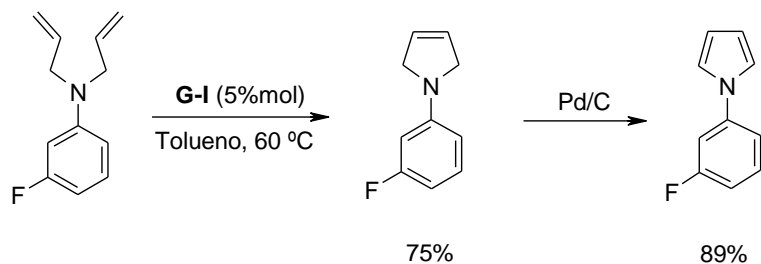
Sánchez y Pujol⁸⁰ utilizaron una metodología diferente de aromatización para la obtención de (3-fluorofenil)pirrol (esquema 2.17). La amina terciaria ciclaba rápidamente para generar el 1-(3-fluorofenil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol que fácilmente se deshidrogenaba con Pd/C.

⁷⁷ a) Donohoe, T. J.; Orr, A. J.; Gosby, K.; Bingham, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1969-1971. b) Donohoe, T. J.; Kershaw, N. M.; Orr, A. J.; Wheelhouse, K. M. P.; Fishlock, L. P.; Lacy, A. R.; Bingham, M.; Procopiu, P. A. *Tetrahedron*, **2007**, *64*, 809-820.

⁷⁸ Ribiere, P.; Declerck, V.; Martinez, J.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2249-2269.

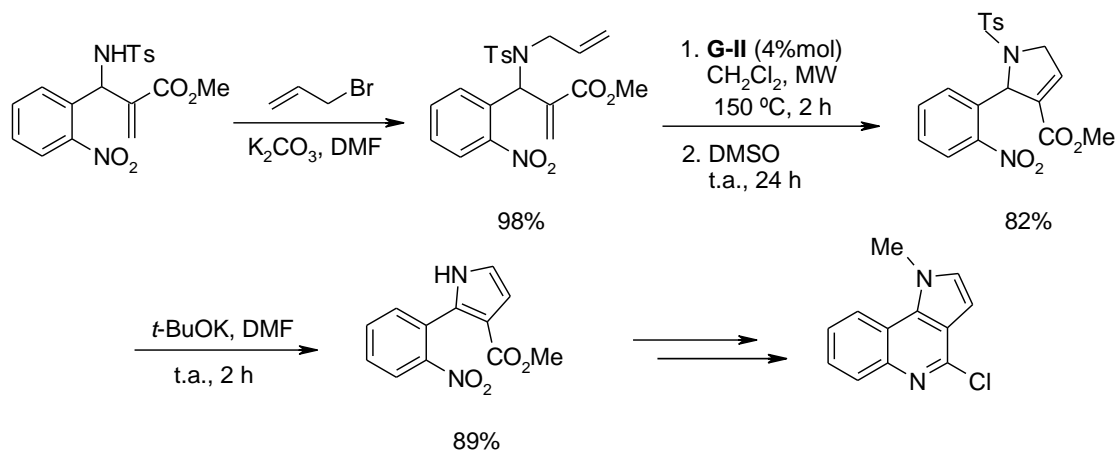
⁷⁹ a) Declerck, V.; Ribière, P.; Martinez, J.; Lamaty, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8372-8371. b) Declerck, V.; Allouchi, H.; Martinez, J.; Lamaty, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1518-1521.

⁸⁰ Sánchez, I.; Pujol, M. D. *Synthesis* **2006**, 1823-1828.



Esquema 2.17

Posteriormente, Lamaty y *col.*⁸¹ mediante reacción de metátesis en microondas sintetizaron el intermedio necesario para la síntesis de la pirrolo[3,2-*c*]quinolina (esquema 2.18).

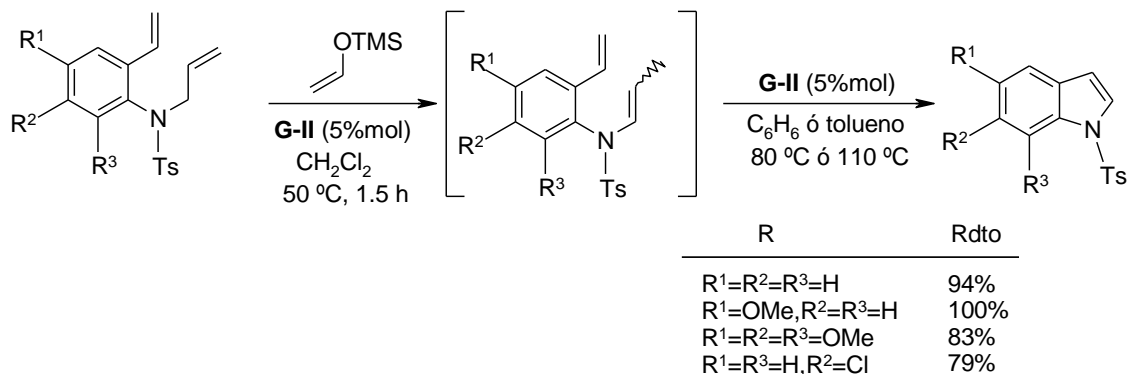


Esquema 2.18

Continuando en esta línea, Nishida y *col.*⁸² estudiaron la síntesis del núcleo de indol y derivados mediante RCM, observándose en todos los casos buenos rendimientos excepto con sustituyentes en *orto* con respecto al grupo vinilo (esquema 2.19).

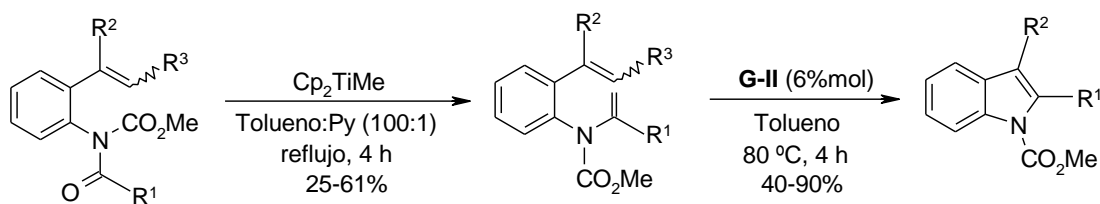
⁸¹ Benakki, H.; Colacino, E.; André, C.; Guenoun, F.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5949-5955.

⁸² a) Arisawa, M.; Terada, Y.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4732-4734. b) Arisawa, M.; Terada, Y.; Theeraladanon, C.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5398-5406. c) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255-4261.



Esquema 2.19

Bennasar y *col.* también aplicaron la RCM como estrategia para la síntesis de indoles⁸³ implicando la olefinación de Tebbe⁸⁴ para la formación de dienos (esquema 2.20).



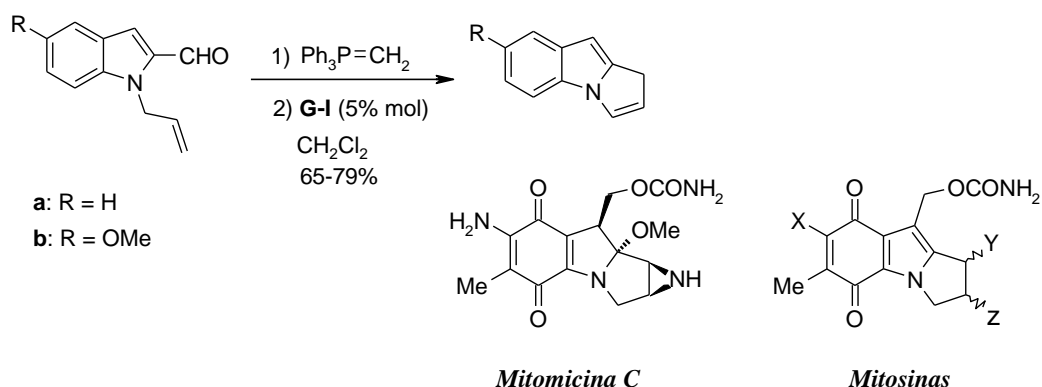
Esquema 2.20

Pérez-Castells y *col.* han descrito, a partir de alquenilindoles, la síntesis de 1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indoles con un nitrógeno cabeza de puente, de gran interés en la síntesis de alcaloides tipo mitosinas o mitomicinas⁸⁵ (esquema 2.21).

⁸³ Bennasar, M. L.; Roca, T.; Moneris, M.; Garcia-Díaz, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7028-7034.

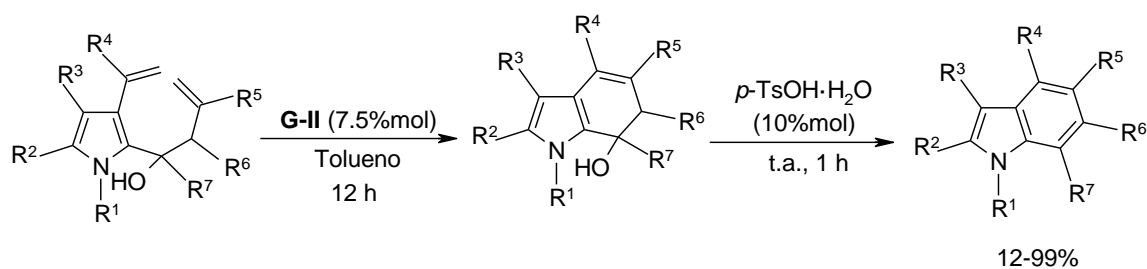
⁸⁴ Hartley, R. C.; McKiernan, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 2763-2793.

⁸⁵ González-Pérez, P.; Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4765-4767.



Esquema 2.21

Recientemente, Yoshida y *col.*⁸⁶ han descrito una nueva estrategia de síntesis de indoles basada en RCM/deshidratación a partir de pirroles funcionalizados (esquema 2.22).



Esquema 2.22

En la extensión de la estrategia desarrollada por Nishida y Nakagawa⁸⁷ a la síntesis de dihidroquinolinas, se observó que en presencia del catalizador **G-I** los grupos protectores acetilo y *N-tert*-butoxicarbonilo impiden la reacción o producen un bajo rendimiento (ensayos 2 y 4). Al mismo tiempo demostraron la mayor efectividad del catalizador **G-II**, el cual no se ve afectado por estos grupos protectores⁷² (esquema 2.23).

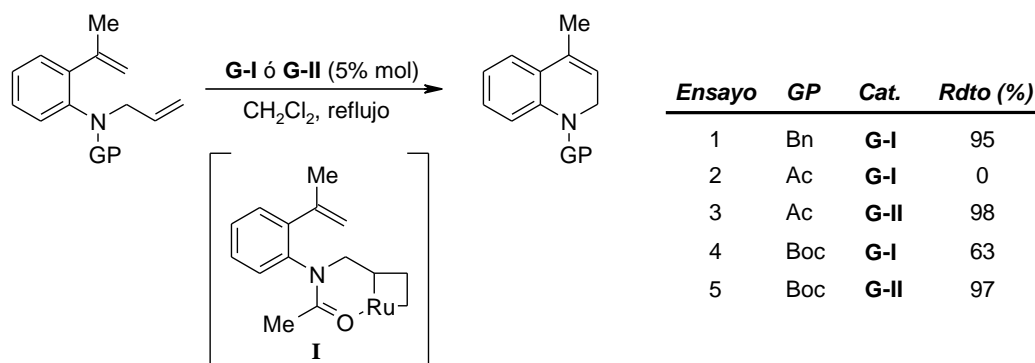
⁸⁶ Yoshida, K.; Hayashi, K.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4762-4765.

⁸⁷ a) Arisawa, M.; Theeraladanon, C.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8029-8033.

b) Arisawa, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5109-5121.

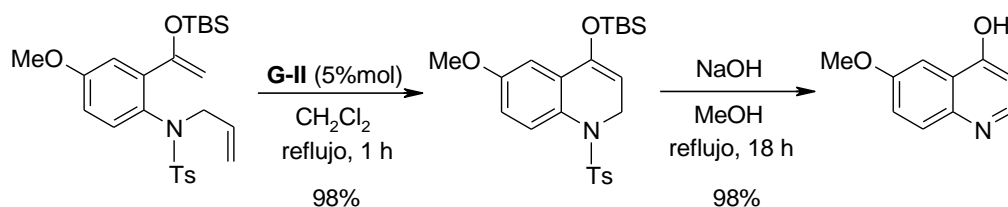
⁷² a) Theeraladanon, C.; Arisawa, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3017-3035.

b) Kuhn, K. M.; Champagne, T. M.; Hong, S. H.; Wei, W.-H.; Nickel, A.; Lee, C. W.; Virgil, S. C.; Grubbs, R. H.; Pederson, R. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 984-987.



Esquema 2.23

Arisawa *col.* han demostrado que también es posible llevar a cabo la reacción de metátesis para la formación de derivados de quinolin-4-ol⁸⁷ con elevado rendimiento (esquema 2.24).



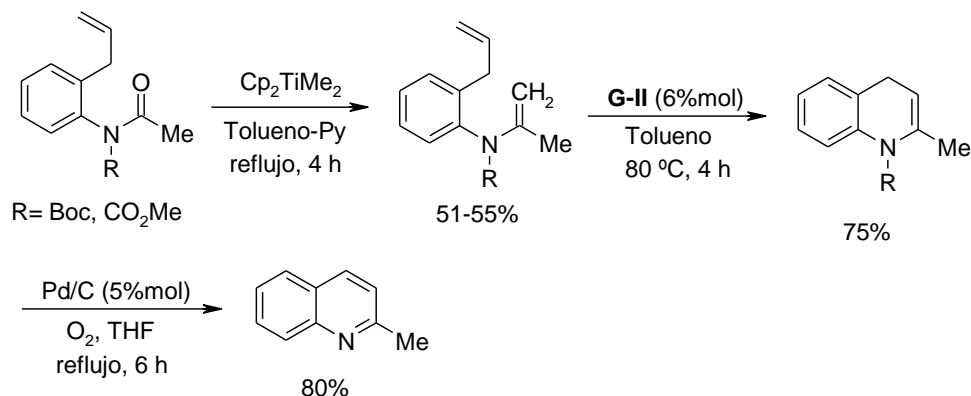
Esquema 2.24

Bennasar *col.* también sintetizaron quinolinas mediante RCM/oxidación como paso clave⁸⁸ (esquema 2.25). En primer lugar se produce la reacción de olefinación para la obtención de los dienos necesarios para la RCM y posteriormente las dihidroquinolinas formadas, se oxidan fácilmente con Pd/C.

⁸⁷ a) Arisawa, M.; Theeraladanon, C.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8029-8033.

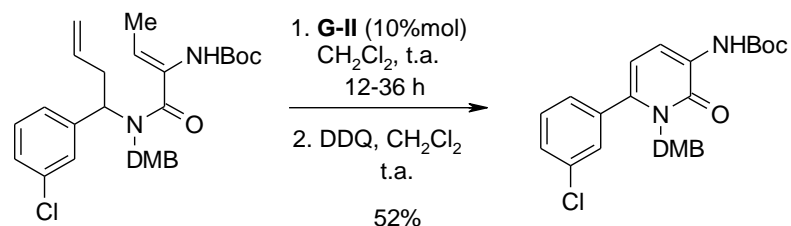
b) Arisawa, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5109-5121.

⁸⁸ Bennasar, M.-L.; Roca, T.; Moneris, M.; García-Díaz, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4035-4038.



Esquema 2.25

En la reacción de RCM/aromatización descrita por Nan⁸⁹ y *col.* en el año 2004 sobre una serie de piridonas sustituidas, indica que la utilización de 2,4-dimetoxibencil (DMB) como grupo protector es necesario para obtener los mejores resultados, ya que la RCM sobre la amida acrílica libre resultó infructuosa en las diferentes condiciones de reacción ensayadas (esquema 2.26).

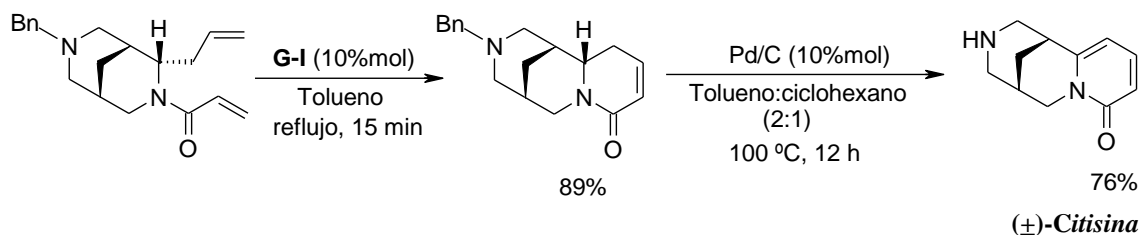


Esquema 2.26

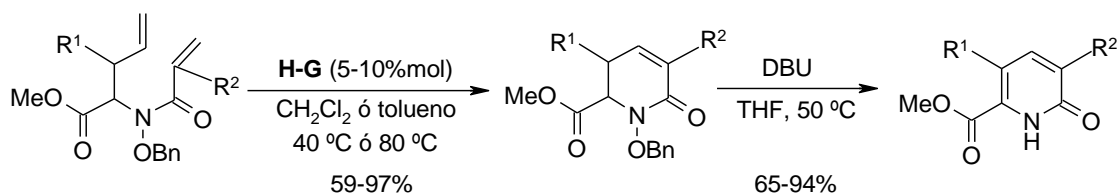
La piridona necesaria para la obtención del alcaloide (±)-citisina se describió en 2005 por O'Brien y *col.*⁹⁰ mediante RCM, según se muestra en el esquema 2.27.

⁸⁹ Chen, Y.; Zhang, H.; Nan, F. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 684-687.

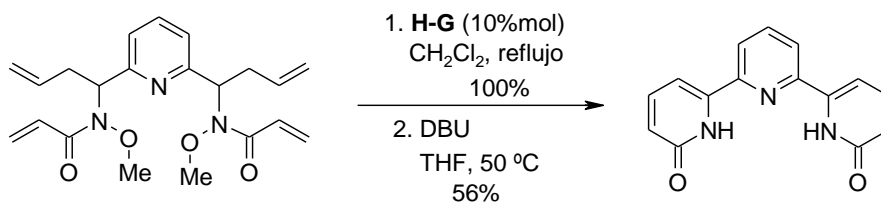
⁹⁰ Stead, D.; O'Brien, P.; Sanderson, A. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 4459-4462.



Recientemente Donahoe y *col.*⁹¹ encontraron que la utilización del catalizador **H-G** producía resultados óptimos en la conversión de dienos en dihidropiridonas, produciéndose la oxidación de estos sustratos en presencia de DBU (esquema 2.28).

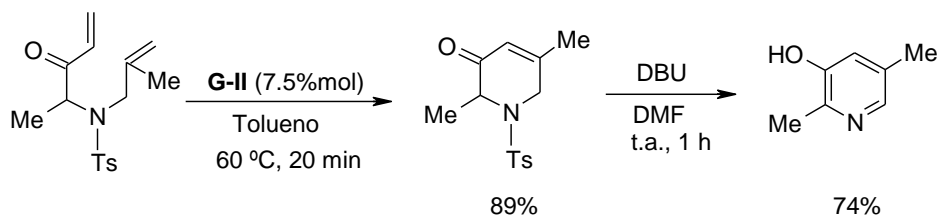


Además, Donahoe y *col.*⁹¹ aplicaron las condiciones anteriormente descritas a la síntesis de 6,6'-(piridina-2,6-diil)dipiridin-2(1H)-ona mediante una doble metátesis (esquema 2.29).

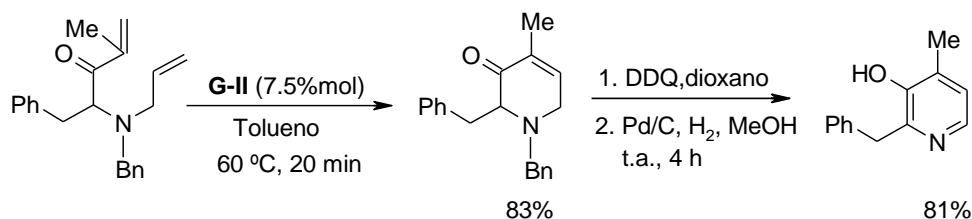


⁹¹ a) Donahoe, T. J.; Fishlock, L. P.; Procopiou, P. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 285-288. b) Donahoe, T. J.; Fishlock, L. P.; Procopiou, P. A. *Synthesis* **2008**, 2665-2667.

Las 3-hidroxipiridinas⁹² se obtienen a partir de dihidropiridonas mediante la aplicación de dos estrategias diferentes dependiendo del grupo protector utilizado en el átomo de nitrógeno: un proceso de RCM/eliminación (esquema 2.30) o un proceso de RCM/oxidación/desprotección (esquema 2.31). Estos estudios fueron completados por Donahoe y *col.*⁹³ posibilitando la síntesis de un gran número de piridinas y piridazinas sustituidas.



Esquema 2.30



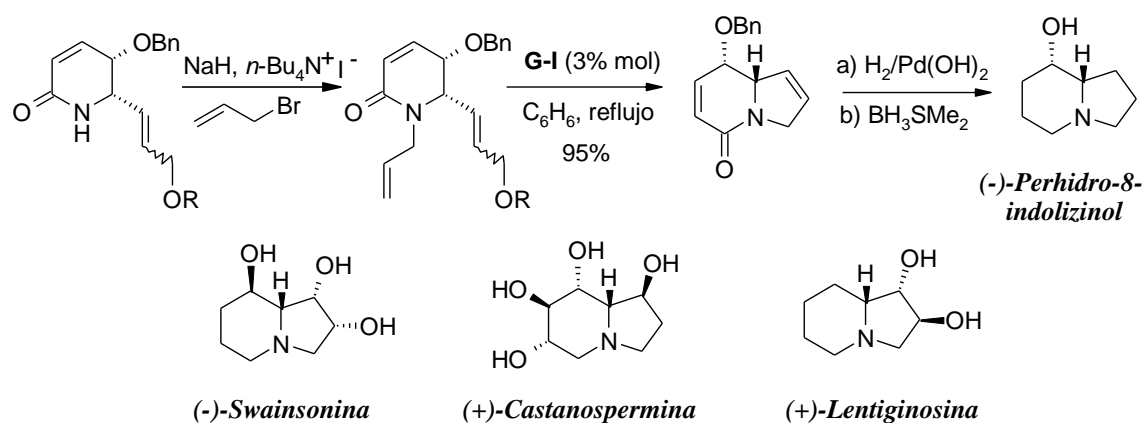
Esquema 2.31

La utilización de cicloalquilaminas ha permitido obtener sistemas bicíclicos con nitrógeno en posición cabeza de puente. Por ejemplo, Lee y Pak⁹⁴ a través de una RCM prepararon lactamas bicíclicas, intermedios en la síntesis de alcaloides que contienen un núcleo de hexahidroindolizina hidroxilada, como es el caso de la (-)-swainsonina, (+)-castanospermina o (+)-lentiginosina (esquema 2.32).

⁹² Yoshida, K.; Kawagoe, F.; Hayashi, K.; Horiuchi, S.; Imamoto, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 515-518.

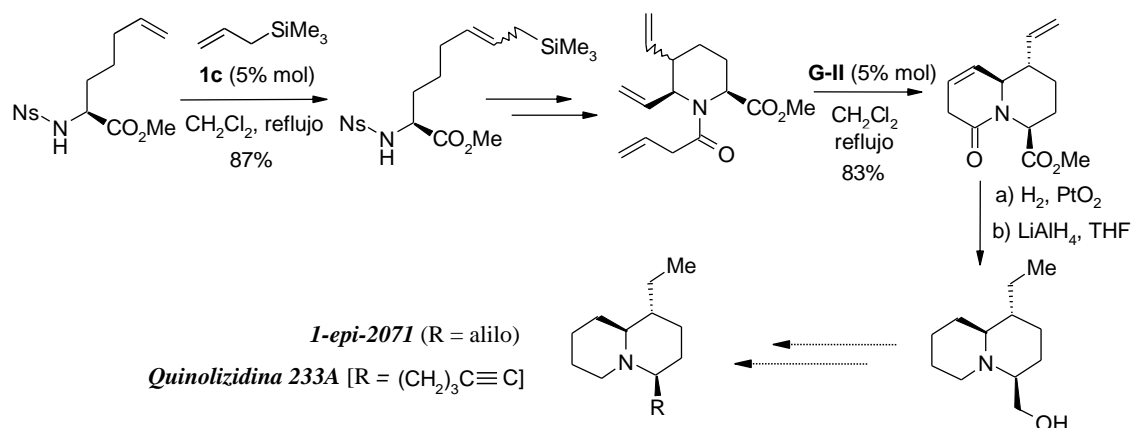
⁹³ a) Donahoe, T. J.; Fishlock, L. P.; Basutto, J. A.; Bower, J. F.; Procopiou, P. A.; Thompson, A. L. *Chem. Commun.* **2009**, 3008. b) Donahoe, T. J.; Bower, J. F.; Basutto, J. A.; Fishlock, L. P.; Procopiou, P. A.; Callens, C. K. A. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8969-8980. c) Donahoe, T. J.; Jones, C. R.; Barbosa, L. C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16418-16421.

⁹⁴ Lee, H. K.; Chun, J. S.; Pak, C. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2471-2474.



Esquema 2.32

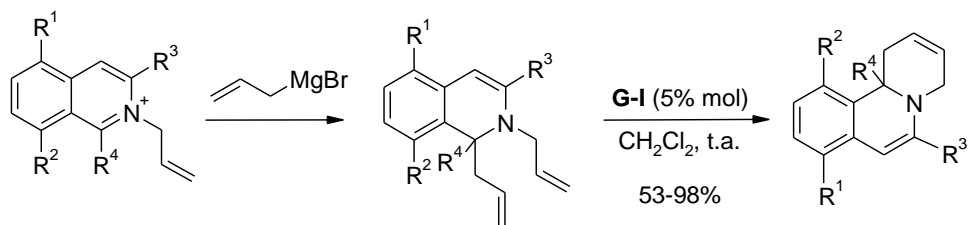
Del mismo modo se pueden obtener quinolizidinas o quinolizinas por RCM. Para el primer caso, Hiemstra y *col.* prepararon un equivalente sintético (esquema 2.33) del alcaloide de quinolizidina 233A y derivados que se encuentran presentes en ranas venenosas del género *Dendrobates* y *Mantella*.⁹⁵



Esquema 2.33

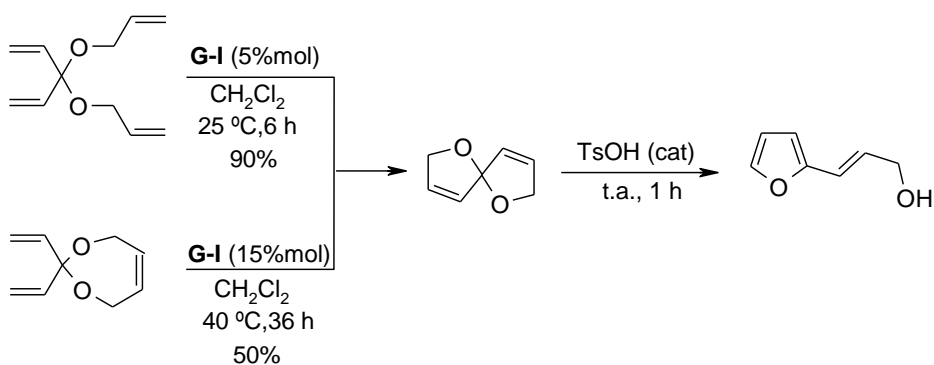
⁹⁵ Kinderman, S. S.; De Gelder, R.; Van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4100-4101.

La aplicación de la RCM sobre 1,2-dialildihidroisoquinolina y enaminas de β -carbolinas⁹⁶ permite la obtención de benzo[*a*]dihidroquinolizinas, como se muestra en el esquema 2.34.



Esquema 2.34

Entre los heterociclos con átomos de oxígeno, los furanos se encuentran entre los más estudiados debido a que forman parte de la estructura de numerosos productos naturales. La primera síntesis de furano por RCM/aromatización fue descrita por Harrity y *col.*⁹⁷ que por tratamiento de un tetraeno o un trieno con el catalizador **G-I** producía un acetal espirocíclico que, posteriormente con TsOH, generaba el furano representado en el esquema 2.35.

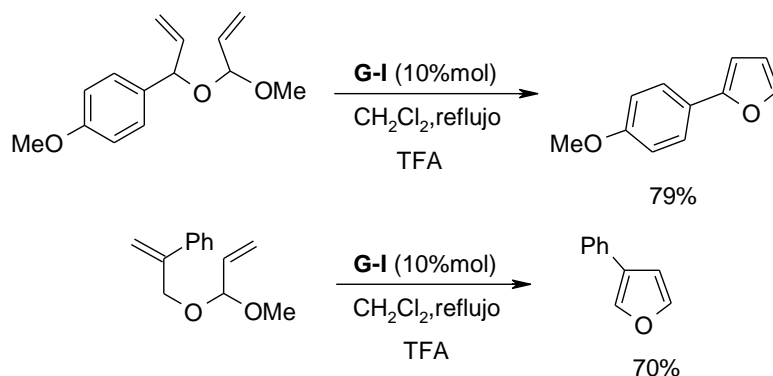


Esquema 2.35

⁹⁶ Evans, P.; Grigg, R.; York, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3967-3970.

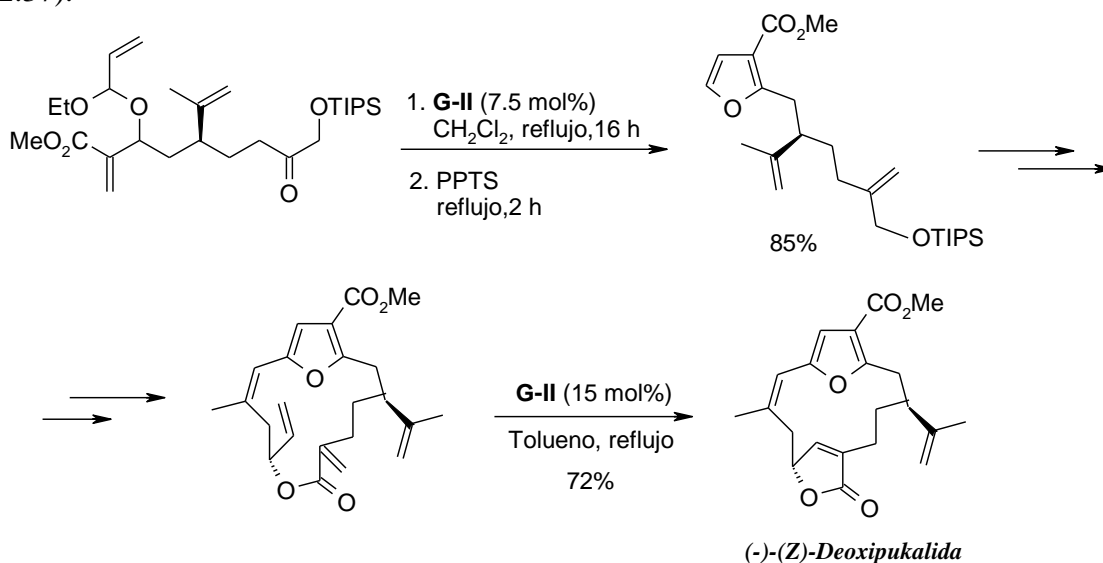
⁹⁷ Bassindale, M. J.; Hamley, P.; Leitner, A.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3247-3250.

Una serie de acetales fueron empleados por Donahoe y *col.* para obtener los correspondientes furanos^{77a} con buenos rendimientos. En esta transformación la eliminación de metanol representa el paso clave para el proceso de aromatización. (esquema 2.36).



Esquema 2.36

La síntesis de (-)-(Z)-deoxipukalida, ha sido posible a través de la formación de dos ciclos de furano utilizando como paso clave la RCM/aromatización⁹⁸ (esquema 2.37).

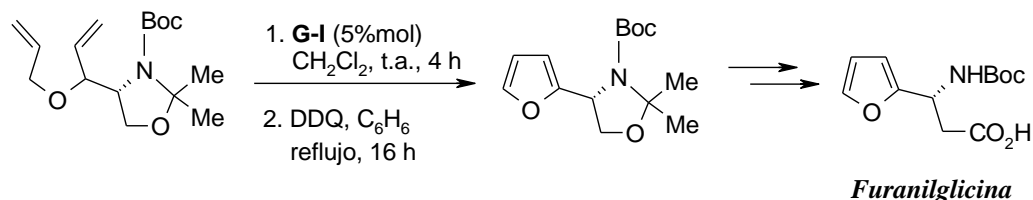


Esquema 2.37

^{77a} Donahoe, T. J.; Orr, A. J.; Gosby, K.; Bingham, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1969-1971

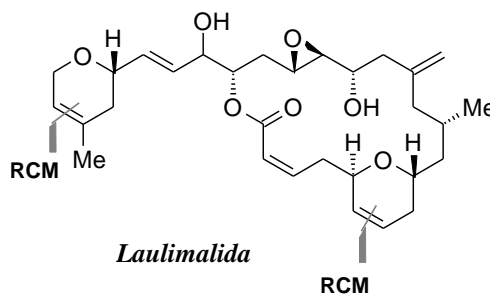
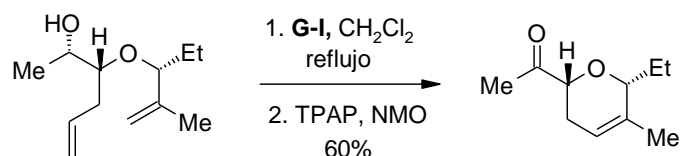
⁹⁸ Donahoe, T. J.; Ironmonger, A.; Kershaw, N. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, 47, 7314-7316

La síntesis de α -aminoácidos no proteinogénicos por RCM, se ha investigado ampliamente en los últimos años.⁹⁹ Como ejemplo, cabe indicar la síntesis de los α -aminoácidos furanilglicina,¹⁰⁰ (esquema 2.38) furanilalanina y homofuranilalanina.



Esquema 2.38

Entre los heterociclos que contienen oxígeno, los éteres cíclicos forman parte de la estructura de numerosos productos naturales. Así, la síntesis de laulimalida, un inhibidor de la proliferación celular en varias líneas tumorales, ha sido posible a través de la formación de dos ciclos de dihidropirano utilizando la RCM¹⁰¹ (esquema 2.39).



Esquema 2.39

⁹⁹ Kotha, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 342-351.

¹⁰⁰ Chattopadhyay, S. K.; Sarkar, K.; Karmakar, S. *Synlett*, **2005**, 2083-2085.

¹⁰¹ Mulzer, J.; Öhler, E.; Enev, V. S.; Hanbauer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 573-584.

En la figura 2.9 se muestran algunos ejemplos de productos naturales que contienen heterociclos oxigenados en su estructura¹⁰² en los que se ha utilizado la RCM para su síntesis. Destaca el caso de la ciguatoxina CTX3C, donde se ha llevado a cabo la formación del fragmento policíclico a través de seis reacciones de metátesis de cierre de anillo.¹⁰³

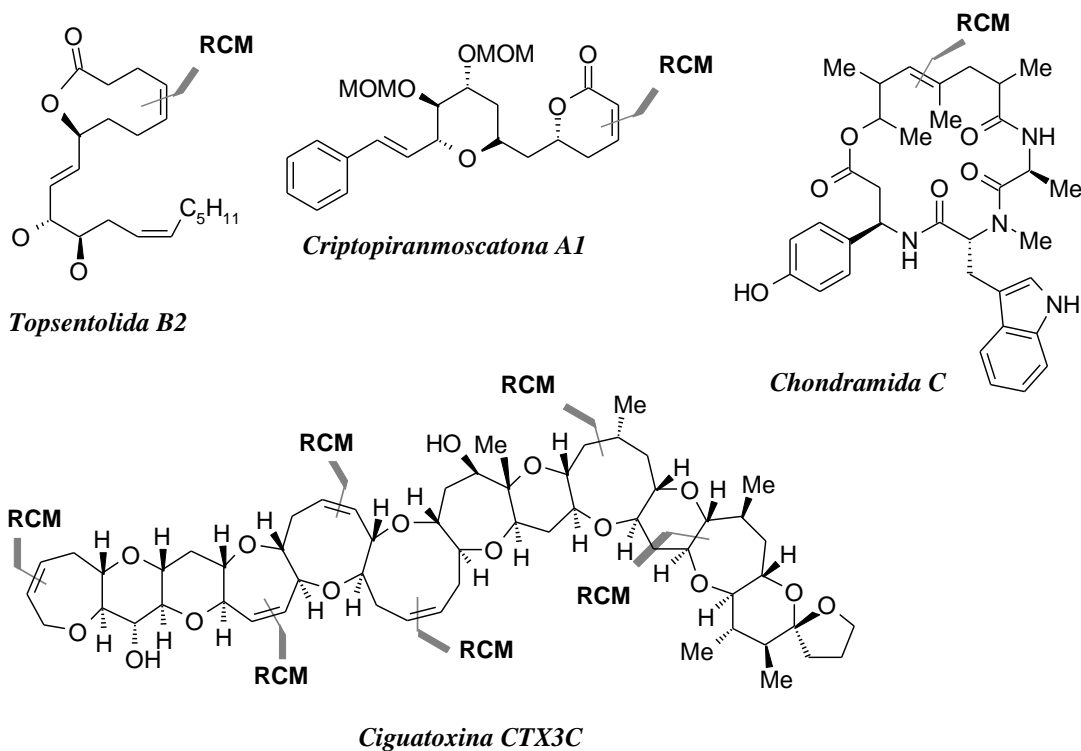


Figura 2.9

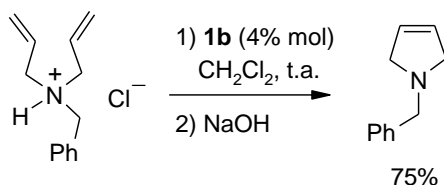
¹⁰² a) Tannert, R.; Milroy, L-G.; Ellinger, B.; Hu, T-S.; Arndt, H-D.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3063-3077. b) Fernandes, R. A.; Kattanguru, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1788-1790. c) Sabitha, G.; Reddy, S. S. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2407-2409.

¹⁰³ a) Hiramama, M.; Oishi, H.; Uehara, M.; Inoue, M.; Maruyama, M.; Oguri, H.; Satake, M. *Science* **2001**, *294*, 1904-1907. b) Inoue, M.; Uehara, M.; Maruyama, M.; Hiramama, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4551-4554. c) Inoue, M.; Miyazaki, H.; Uehara, M.; Maruyama, M.; Hiramama, M. *Proc. Natl. Sci. USA* **2004**, *101*, 12013-12018. d) Clark, J. S.; Conroy, J.; Blake, A. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2091-2094. e) Kadota, I.; Abe, T.; Uni, M.; Takamura, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7784-7789. f) Takamura, H.; Nishiuma, N.; Abe, T.; Kadota, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4704-4707.

2.1.3.2. RCM sobre sistemas cargados

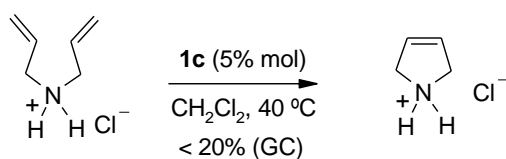
Aunque son escasos los antecedentes de la RCM sobre sistemas cargados, existen ejemplos con sales de amonio y piridinio, demostrando que la RCM es también posible en sustratos catiónicos. La razón de haber ensayado la RCM con tales sistemas se debe a que los catalizadores en ocasiones pueden envenenarse en presencia de átomos de nitrógeno con el par de electrones libre y para solucionar este problema se lleva a cabo la cuaternización de los centros básicos.^{48,104}

El primer ejemplo descrito usando una sal de amonio, se debe a Grubbs y Nguyen, cuando trataban de demostrar la mayor compatibilidad de grupos funcionales para el catalizador **1b**.⁴⁸ Comprobaron que la formación del clorhidrato de dialilbencilamina era necesaria para que la RCM tuviese lugar, ya que la amina terciaria no conducía al producto cíclico en las mismas condiciones de reacción (esquema 2.40).



Esquema 2.40

Por otro lado, Fürstner observa que la ciclación del clorhidrato de bisalilamina con el catalizador **1c** proporciona conversiones muy bajas (esquema 2.41), justificando el resultado debido a la mayor basicidad del ligando imidazolideno, que puede ser protonado en presencia de la sal de amonio.¹⁰⁵



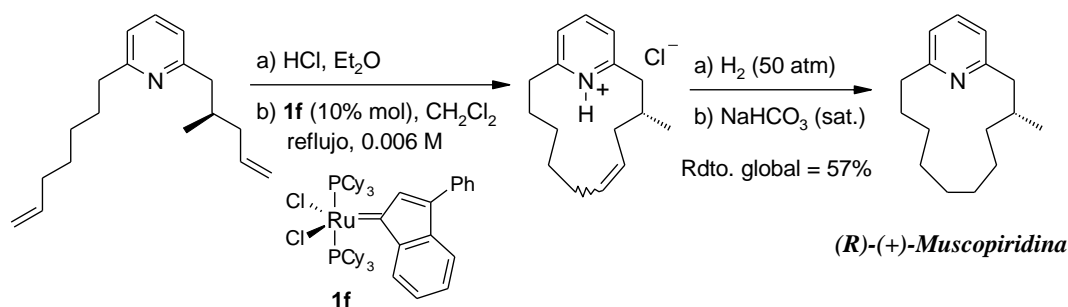
Esquema 2.41

⁴⁸ Fu, C. G.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.

¹⁰⁴ Fürstner, A.; Grabowski, J.; Lehmann, C. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275-8280.

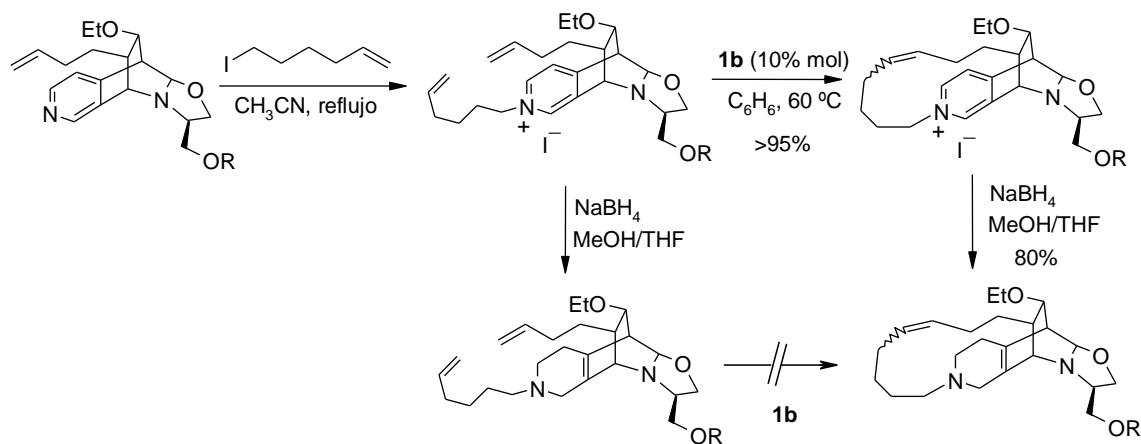
¹⁰⁵ Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Schanz, H.-J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2207.

En otro trabajo, Fürstner sintetiza el macrociclo presente en la estructura del alcaloide de (*R*)-(+)-muscopiridina a través de una RCM sobre el clorhidrato de piridinio¹⁰⁶ (esquema 2.42), evitando el posible envenenamiento del catalizador y su protonación utilizando el complejo de Ru indenilideno **1f**.



Esquema 2.42

El único ejemplo fuera de nuestro grupo, donde el sustrato para la RCM incorpora un *N*-alquenilpiridinio, se encuentra en la síntesis del sistema macrocíclico de la manzamina¹⁰⁷ (esquema 2.43) y cabe destacar que el sustrato neutro de tetrahidropiridina no produce la RCM en las mismas condiciones que lo hace el sustrato de piridinio.



Esquema 2.43

¹⁰⁶ Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308-311.

¹⁰⁷ Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 837-840.

En 2004, nuestro grupo de investigación describió por primera vez la obtención del sistema de quinolizino³⁶ por RCM a partir de alquenilvinilpiridinos (fig. 2.10) extendiéndose la metodología a la síntesis de benzo- y naftoquinolizinos,¹⁰⁸ que se comentarán más detalladamente en los capítulos 1 y 3 de esta memoria.

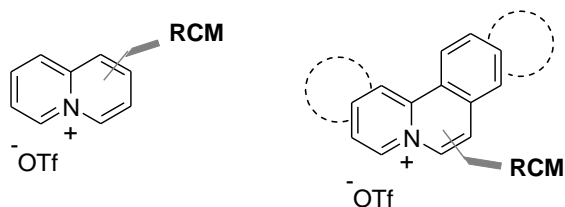


Figura 2.10

³⁶ Nuñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4125-4127.

¹⁰⁸ Nuñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2007**, *16*, 2977-2980.

3. SÍNTESIS DE QUINOLIZINIO POR RCM

3.1. Introducción

El sistema de quinolizinio es el más sencillo de los cationes heteroaromáticos que presenta un nitrógeno cuaternario en posición cabeza de puente. Es un análogo nitrogenado del naftaleno, en el que un nitrógeno estaría ocupando la posición 4a (fig. 3.1) y presenta una estructura plana¹⁰⁹ que se determinó por difracción de Rayos-X en el 2001.

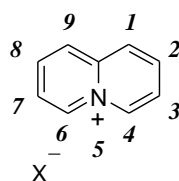


Figura 3.1

3.2. Síntesis de quinolizinio

Se han descrito diferentes metodologías para la síntesis de compuestos que presentan el núcleo de quinolizinio,¹ aunque la mayoría de ellas aducen de falta de generalidad, y/o bajos rendimientos globales. Estas metodologías están basadas en un anillo de piridina, a partir del cual se construye el segundo ciclo. Una posible clasificación de estos métodos de síntesis se puede establecer atendiendo al número de átomos de carbono y de nitrógeno de cada fragmento que interviene en la construcción del núcleo de quinolizinio (fig. 3.2).

¹⁰⁹ Sata, K.; Arai, S.; Yamagishi, T.; Tanase, T., *Acta Crystallogr., Sect. C*, **2001**, 57, 174.

¹ Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J. *Heterocycles Containing a Ring-Junction Nitrogen in Modern Heterocyclic Chemistry*, Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. Eds. Wiley, **2011**, vol. 4, pag. 1989-2070.

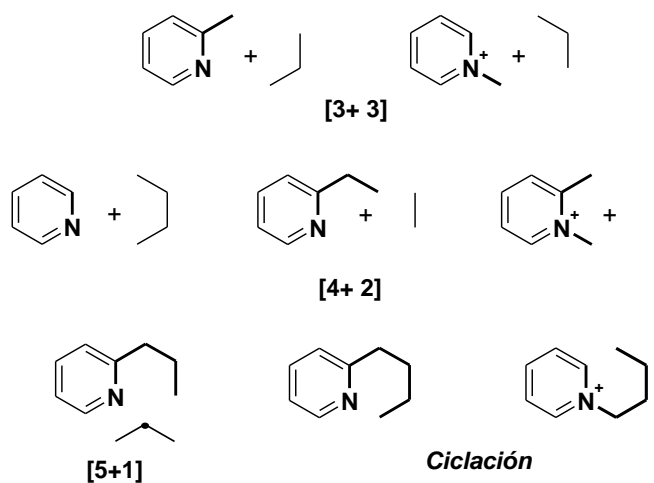
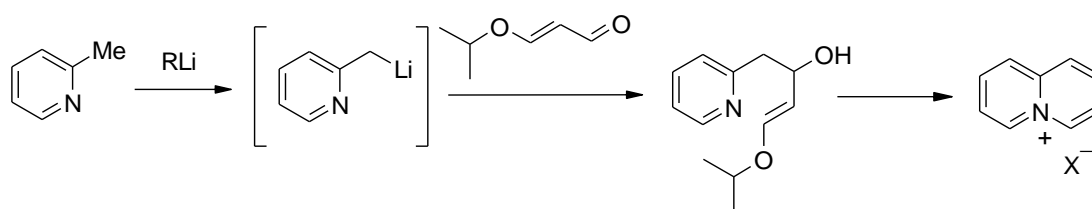


Figura 3.2. Metodologías de síntesis del núcleo de quinolizino

3.2.1 Aproximación [3 + 3]

La primera síntesis del sistema de quinolizino se describió en 1954 por Boekelheide y Gall,¹¹⁰ a través de una aproximación [3+3]. Hasta entonces la única metodología utilizada para la síntesis de la sal de sempervirina,¹¹¹ por Woodward y *col.* en 1949 basada en esta aproximación, mostraba serias limitaciones tanto en la preparación del producto de partida (3-isopropoxi-2-propenal) como en el aislamiento del quinolizino (esquema 3.1). El proceso era tedioso, difícilmente reproducible y de muy bajo rendimiento.

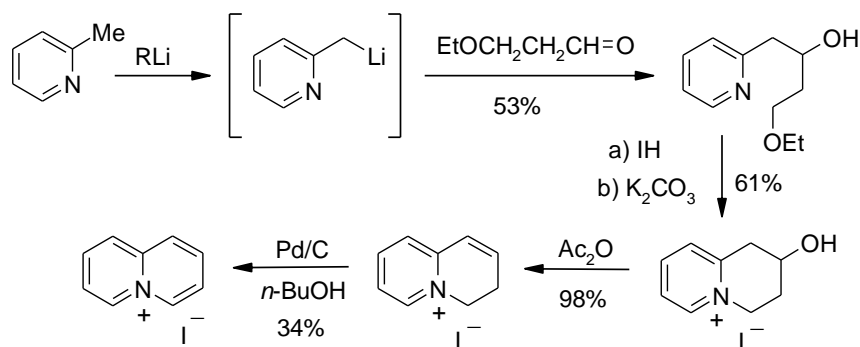


Esquema 3.1

¹¹⁰ Boekelheide, V.; Gall, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1832-1836.

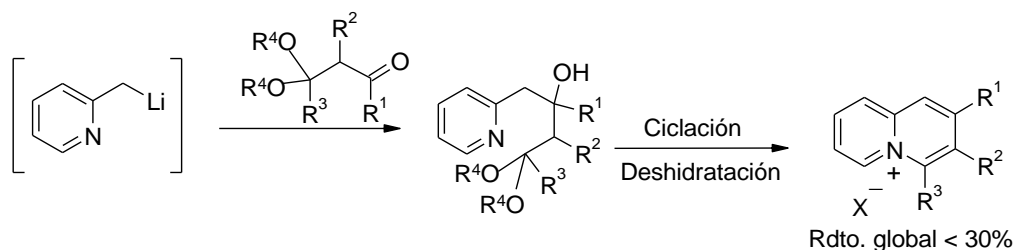
¹¹¹ Woodward, R. B.; McLamore, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 379-380.

Boekelheide en 1955 realizó una modificación basándose en el tratamiento del β -etoxipropionaldehído con el organolitio de la 2-metilpiridina. Posterior ciclación en medio ácido, reacción de deshidratación y oxidación, condujo al quinolizino (esquema 3.2). Sin embargo, una limitación importante era el bajo rendimiento del proceso de deshidrogenación (15%), el cual, consiguió aumentar hasta un 34% realizando la reacción en *n*-BuOH a reflujo.¹¹²



Esquema 3.2

Posteriores síntesis se han basado en esta metodología realizando ligeras variaciones. Por ejemplo, Richards y Stevens sintetizaron varios derivados de quinolizino diversamente funcionalizados utilizando β -dicetonas protegidas como acetales¹¹³ (esquema 3.3).

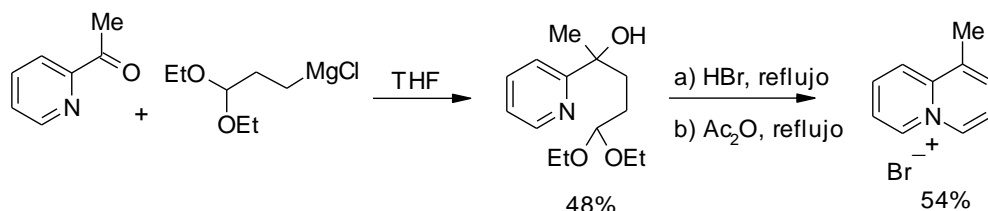


Esquema 3.3

¹¹² Boekelheide, V.; Ross, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5691-5693.

¹¹³ Richards, A.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3067-3073.

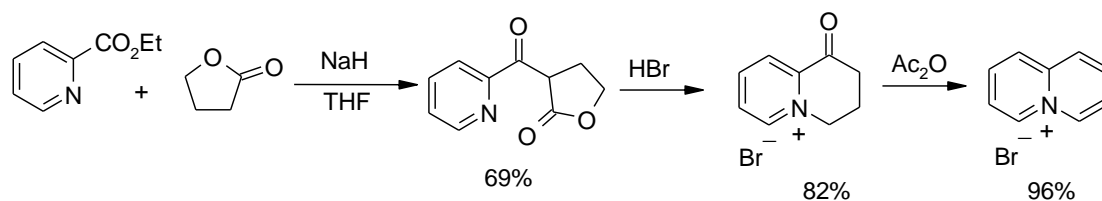
Al mismo tiempo, Glover y Jones obtuvieron el 1-metilquinolizino por reacción de la 2-acetilpiridina (esquema 3.4) o 2-cianopiridina con cloruro de 3,3-dietoxipropilmagnesio.¹¹⁴



Esquema 3.4

En todas estas síntesis la principal limitación reside en la obtención de los productos de partida que requieren varios pasos y, en ocasiones, se obtienen con bajo rendimiento.

En 1964 Miyadera propuso un método de síntesis de quinolizino que presentaba la ventaja de utilizar productos de partida comerciales. En esta síntesis el anión de la γ -butirolactona formado por tratamiento con NaH, reacciona con la 2-etoxicarbonilpiridina. La lactona obtenida se abre en medio ácido, descarboxila y cicla conduciendo al 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolizino, el cual, por tratamiento con anhídrido acético proporciona el quinolizino¹¹⁵ (esquema 3.5).



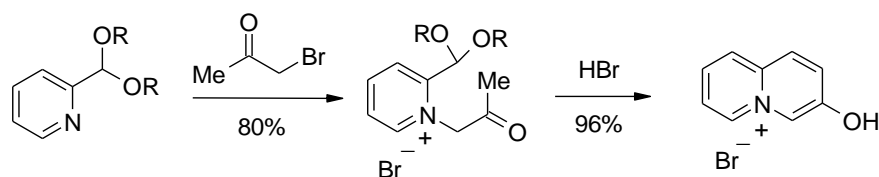
Esquema 3.5

Continuando en esta línea, algunos investigadores basaron sus estudios en la reactividad de grupos metilo o metileno activados (reacciones de condensación aldólica). Así, por ejemplo, la *N*-alquilación con bromoacetona del 2-piridilcarbaldehído protegido como acetal, seguido de hidrólisis y condensación intramolecular, proporcionó el 3-hidroxiquinolizino¹¹⁶ (esquema 3.6).

¹¹⁴ Glover, E. E.; Jones, G. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3021-3028.

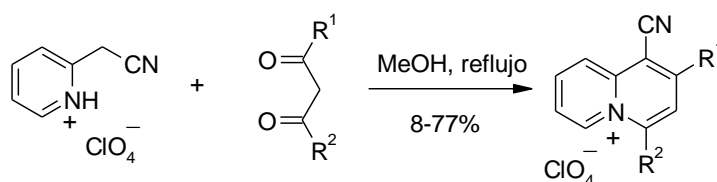
¹¹⁵ Miyadera, T.; Iwai, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, 12, 1338-1343.

¹¹⁶ Duke, P. A.; Fozard, A.; Jones, G. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 526-528.



Esquema 3.6

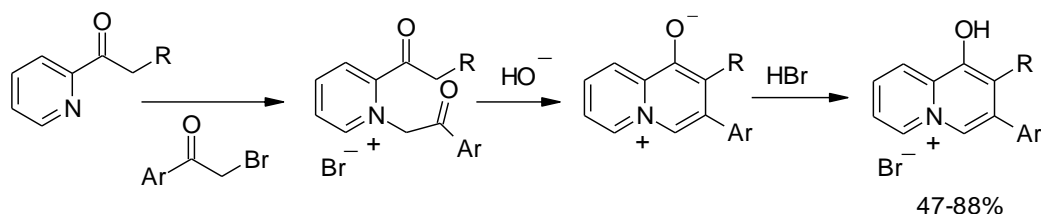
Otro ejemplo basado en la aproximación [3+3] para obtener el sistema bicíclico, es la condensación entre la sal de la 2-cianometilpiridina y β -dicetonas que proporciona 1-cianoquinolizinos¹¹⁷ (esquema 3.7).



Esquema 3.7

3.2.2. Aproximación [4 + 2]

Teniendo en cuenta la reactividad de los grupos metileno, a través de fragmentos [4+2], también es posible la obtención de 1-hidroxiquinolizinos por ciclación de los correspondientes compuestos 1,5-dicarbonílicos¹¹⁸ (esquema 3.8).

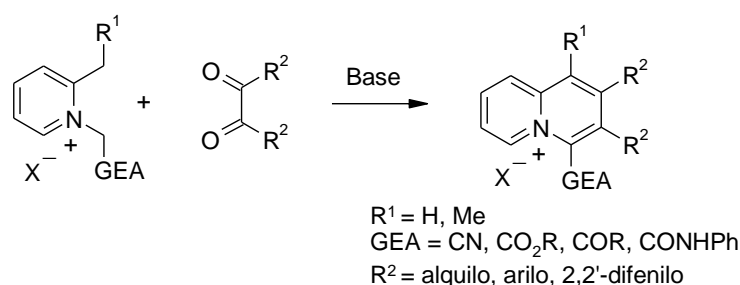


Esquema 3.8

¹¹⁷ Chuiguk, V. A.; Volovenko, Y. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1975**, *4*, 467-469.

¹¹⁸ a) Kröhnke, F.; Schnegelberger, H.; Weis, W. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3566-3576. b) Adamson, J.; Glover, E. E. *J. Chem. Soc., C* **1971**, 861-866.

Como alternativa en los años sesenta apareció la reacción de Westphal,¹¹⁹ que se ha convertido en la más representativa de las aproximaciones [4+2]. Ésta se basa en la reactividad de las sales de cicloimonio que, en medio básico, generan iluros que pueden comportarse como 1,4-dinucleófilos y, por tanto, en presencia de 1,2-dicarbonilos producen una doble condensación generando el sistema bicíclico de quinolizino²⁸ (esquema 3.9).



Esquema 3.9

A principios de los ochenta nuestro grupo comenzó un estudio sistemático de la condensación de Westphal que permitió establecer una optimización de las condiciones de reacción sobre sustratos C-C y extenderlo a sustratos N-C (fig. 3.3).

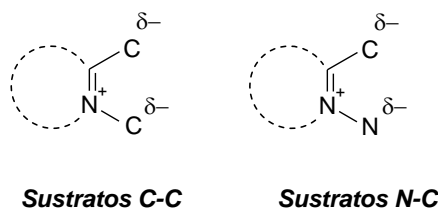


Figura 3.3

Como resultado de los estudios sintéticos se publicó la condensación de una gran variedad de sustratos de piridinio, quinolinio e isoquinolinio con diferentes 1,2-dicetonas.¹²⁰ En la figura 3.4 se muestran diversos ejemplos obtenidos en nuestro grupo donde se observa la formación tanto de sistemas bicíclicos como policíclicos.

¹¹⁹ Westphal, O.; Jahn, K.; Heffe, W. *Arch. Pharm.* **1961**, *294*, 37-45.

²⁸ Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J. *Adv. Nitrogen Heterocycles*; Moody, C. J. Eds.; Jai Press: Stamford, Connecticut, **2000**, *4*, 159-250.

¹²⁰ a) Álvarez-Builla, J.; González, G.; Ezquerra, J.; Fombella, M. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 681-685. b) Ezquerra, J.; Álvarez-Builla, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1151-1157.

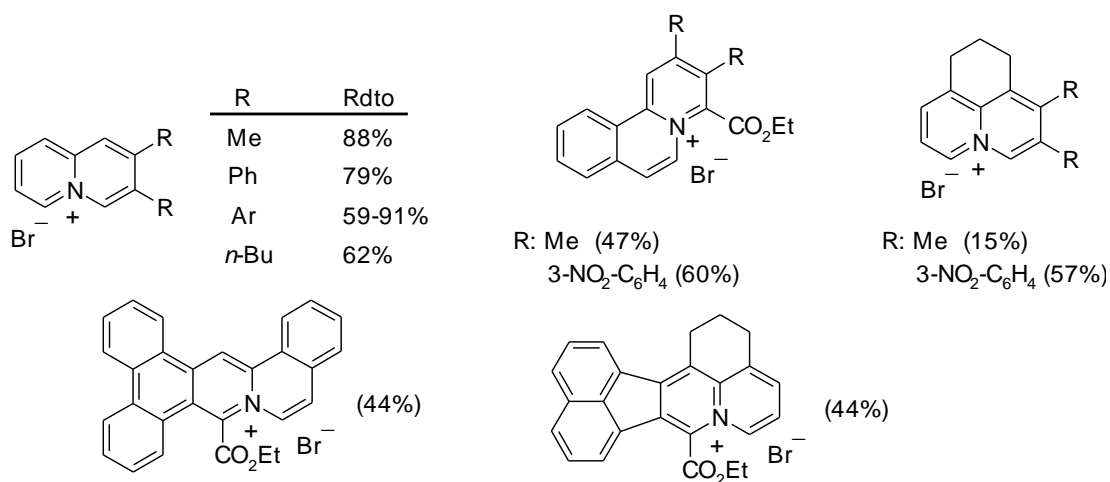
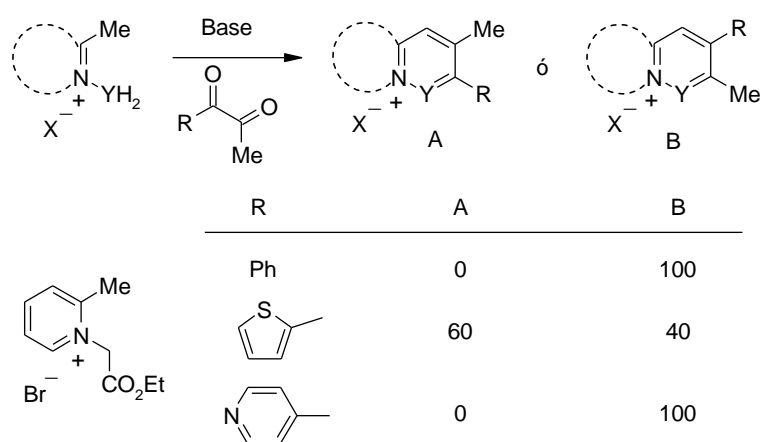


Figura 3.4

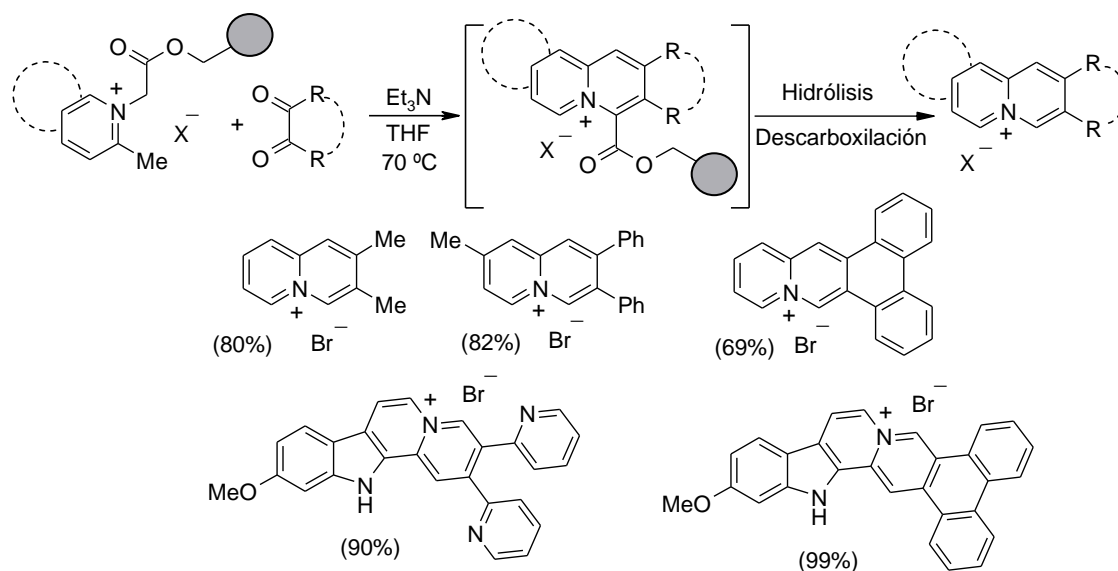
A través de un estudio más exhaustivo del método se consiguió una versión regioselectiva. Para ello se utilizaron diferentes dicetonas asimétricas (1-aryl-2-propanodionas),²⁹ observándose que existía una dependencia de la proporción de regioisómeros obtenidos con respecto al carácter electrónico del grupo arilo (fenilo o heteroarilo) en la dicetona de partida. Algunos de esos ejemplos se muestran en el esquema 3.10.



Esquema 3.10

²⁹ Díaz, A.; Matía, M. P.; Ezquerro, J.; García-Navío, J. L.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J. J. *Org. Chem.* **1994**, *59*, 8294-8296.

También se ha llevado a cabo la síntesis en paralelo de sales de quinolizino utilizando fase sólida. En el esquema 3.11 se han seleccionado algunos ejemplos, donde distintas sales de cicloimonio ancladas en la resina PS-Wang se hicieron reaccionar con diferentes compuestos 1,2-dicarbonílicos.³¹

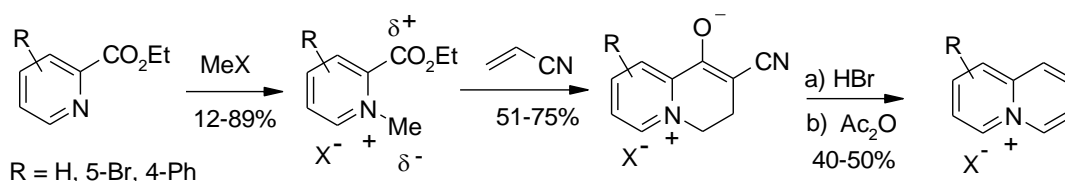


Esquema 3.11

Además de la condensación de Westphal, en nuestro grupo de investigación se puso a punto una ruta alternativa a partir de un 1,4-nucleófilo-electrófilo, mediante un proceso de condensación formal [4+2] por reacción con acrilonitrilo.¹²¹ En medio básico, se generan heterobetaínas por cicloadición-expansión permitiendo acceder a sistemas de quinolizino diversamente funcionalizados (esquema 3.12).

³¹ Delgado, F.; Linares, M. L.; Alajarín, R.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4057-4060.

¹²¹ a) Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 763-766. b) Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J.; Palmeiro, R.; Castaño, O. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9001-9010. c) Valenciano, J.; Sánchez-Pavón, E.; Cuadro, A. M.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8528-8536. d) Esmeralda Sánchez Pavón, Tesis doctoral, Universidad de Alcalá, **2004**

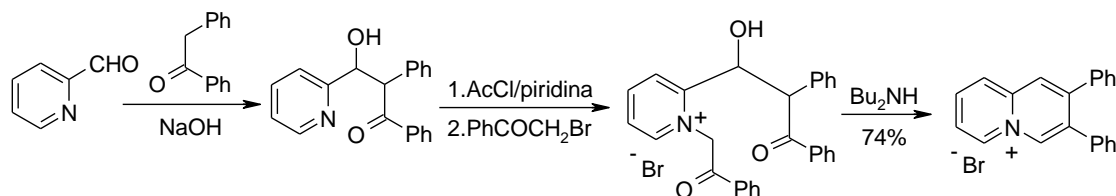


Esquema 3.12

Sin embargo, esta metodología presenta limitaciones similares a la reacción de Westphal (ver pag. 8), siendo reducido el número de sustituyentes que pueden incorporarse al núcleo de quinolizino.

3.2.3. Reacciones de ciclación

Los métodos de síntesis del quinolizino mediante reacciones de ciclación están representados por unos pocos ejemplos en los que participan diferentes enlaces que dan lugar a la formación del segundo anillo. Por ejemplo, la formación de un enlace en la posición β con respecto al heteroátomo se representa por la reacción del 2-picolinaldehído con bencilfenilacetona para formar el correspondiente aldol, el cual es acetilado y cuaternizado con bromuro de fenacilo para formar la sal de piridinio.¹²² El posterior tratamiento con dibutilamina genera el sistema de quinolizino (esquema 3.13).

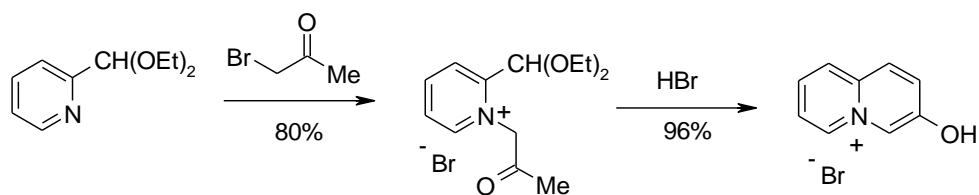


Esquema 3.13

La formación del enlace δ respecto al heteroátomo representa la ruta más eficiente para la preparación de bromuro de 3-hidroxiquinolizino¹¹⁶ (esquema 3.14).

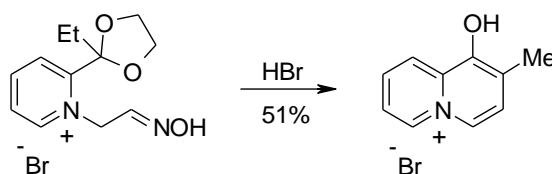
¹²² a) Westphal, O.; Feix, G. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 206-206. b) Westphal, O.; Swiss Pat. **1967**, 6603357; *Chem. Abstr.* **1967**, 67, 187.

¹¹⁶ Duke, P. A.; Fozard, A.; Jones, G. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 526-528.



Esquema 3.14

La formación del 1-hidroxi-2-metilquinolizino, se consigue a partir de una oxima de piridinio a través de la formación del enlace γ , obteniéndose el sistema bicíclico con rendimientos moderados (esquema 3.15).^{118a}

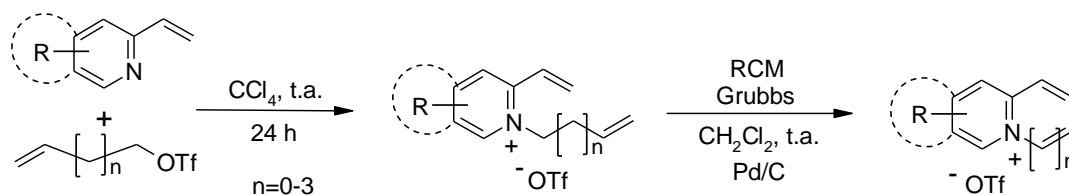


Esquema 3.15

Recientemente, nuestro grupo de investigación publicó un método eficaz para la preparación del sistema de quinolizino y derivados basado en la reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM) en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación. En este caso, la ciclación se produce a través de la formación del enlace δ con respecto al nitrógeno. El sistema diénico se obtuvo por *N*-alquilación de la 2-vinilpiridina con el triflato de 3-butenilo y sobre este sistema se aplicó la reacción de metátesis con posterior oxidación, obteniéndose así el sistema de quinolizino³⁶ y derivados (esquema 3.16).

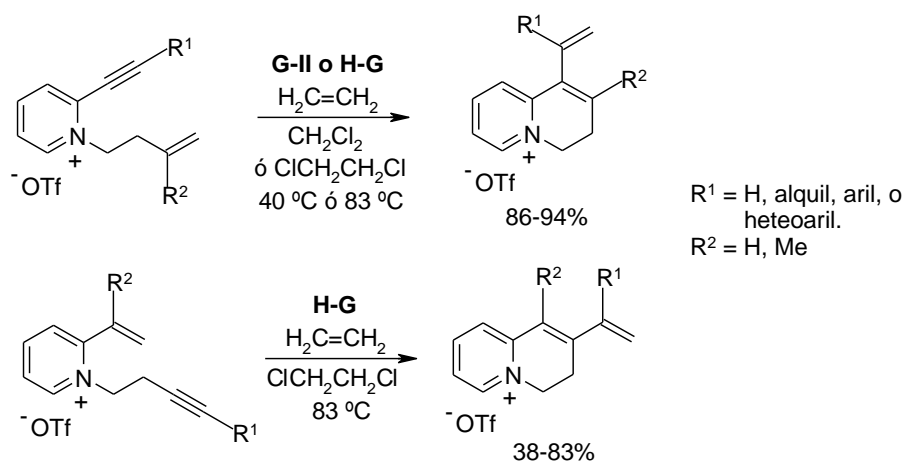
^{118a} Kröhnke, F.; Schnegelberger, H.; Weis, W. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3566-3576.

³⁶ Nuñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4125-4127.



Esquema 3.16

Con el objetivo de evaluar la potencialidad sintética de la reacción de metátesis para incorporar otro tipo de funcionalidad se estudió también la RCM de eninos¹²³ (RCEYM), obteniéndose los vinildihidroquinolizinos que se indican en el esquema 3.17.

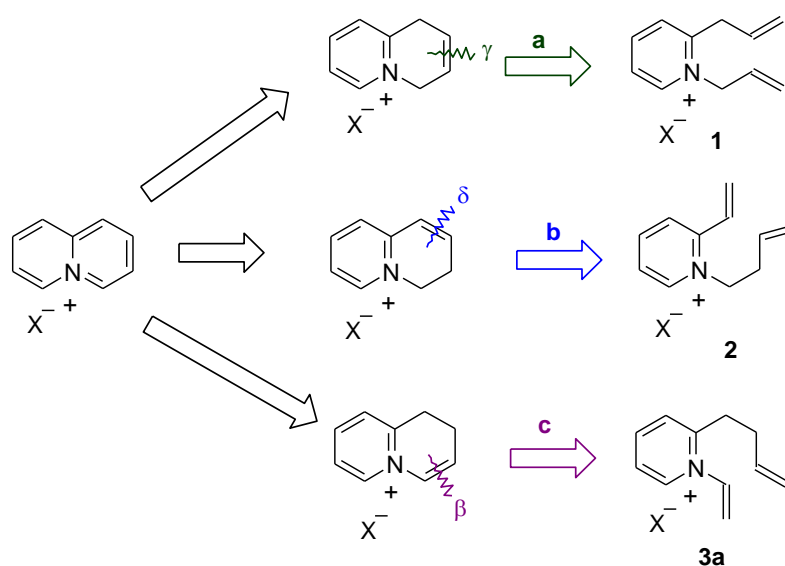


Esquema 3.17

¹²³ Nuñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. *Chem. Comm.* **2006**, 2690-2692.

3.3. Discusión de resultados

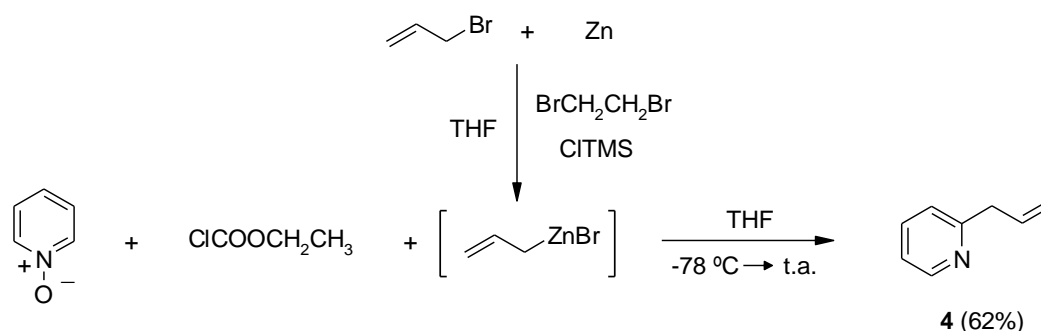
Según se ha comentado anteriormente, la síntesis de quinolizinos se ha abordado mediante diferentes metodologías que siempre han estado acompañadas de algunas limitaciones, fundamentalmente rendimientos globales bajos y pH de reacción fuertemente ácidos o básicos. Por esta razón se trató de diseñar un método más general basada en la reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM) que pudiese proporcionar este tipo de sistemas y sus derivados. Se trataba de poner a punto la RCM sobre un sistema heteroaromático cargado, utilizando dienilpiridinos como sustratos para la reacción de metátesis. El sistema de quinolizino podría formarse por oxidación de tres dihidro derivados precusores, los cuales, podrían obtenerse a través de tres desconexiones diferentes (**a**, **b** y **c** en el esquema 3.18) afectando a los enlaces β , γ y δ con respecto al átomo de nitrógeno.



Esquema 3.18

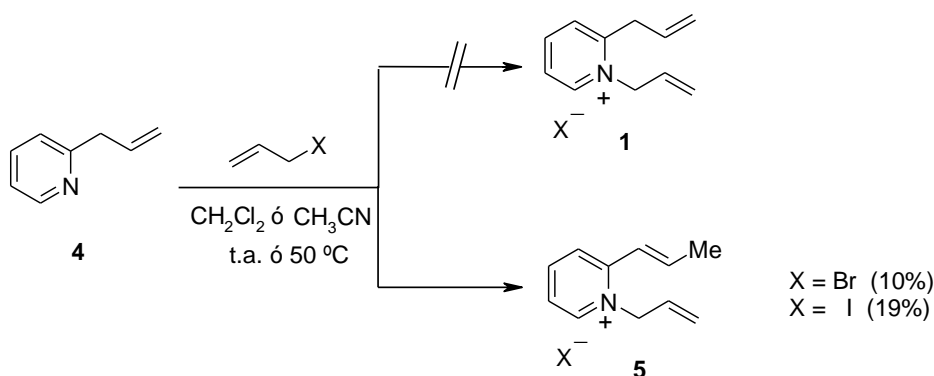
Inicialmente, la estrategia **a** parecía ser la más adecuada al no involucrar un dieno tan deficiente electrónicamente como **2** o **3a**, los cuales, en principio, parecían ser menos apropiados para implicarse en la reacción de metátesis. Además, el precursor diénico **1** parecía ser más fácil de obtener que los sustratos diénicos **2** y **3a**.

La síntesis del dieno **1** se intentó inicialmente a partir de 2-propenilpiridina (**4**), la cual, se encuentra descrita por reacción de adición nucleófila de bromuro de alilzinc sobre un *N*-alcoxicarboxilato de piridinio¹²⁴ (esquema 3.19)



Esquema 3.19

La posterior reacción de *N*-alquilación con bromuro o yoduro de alilo, en CH₂Cl₂ o MeCN, a temperatura ambiente o calentando a 50 °C sobre el sustrato **4**, no condujo al dieno esperado **1**. En todos los casos se obtuvo con bajos rendimientos la sal **5** como resultado de la migración del doble enlace¹²⁵ (esquema 3.20).

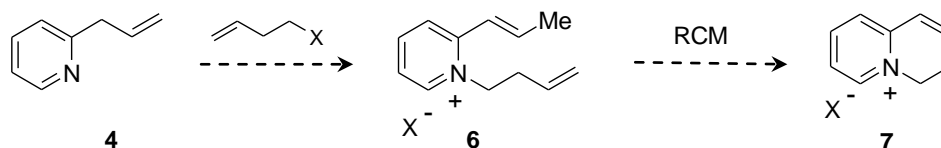


Esquema 3.20

Aunque esta ruta no resultó eficaz para preparar el dieno **1**, existía la posibilidad de preparar un sistema diénico como **6** que, sometido a las condiciones de reacción de la RCM, podría conducir al sistema de 3,4-dihidroquinolizino (**7**) (esquema 3.21).

¹²⁴ Al-Arnaout, A.; Courtois, G.; Miginiac, C. L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 333, 139-153.

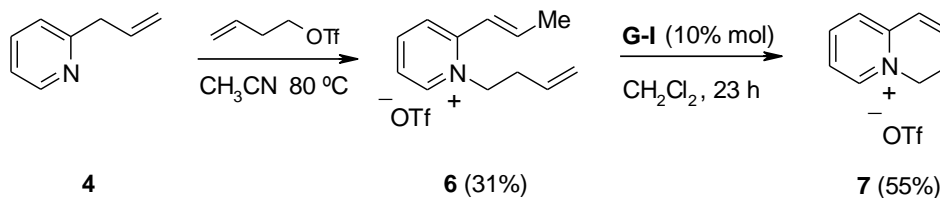
¹²⁵ a) Schmidt, B.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 254, 53-57. b) Krompiec, S.; Krompiec, M.; Penczek, R.; Ignasiak, H. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 1819-1841.



Esquema 3.21

Para la *N*-alquilación se empleó triflato de 3-butenilo¹²⁶ en lugar del haluro de alilo debido a los bajos rendimientos obtenidos anteriormente. La mayor facilidad del triflato como grupo saliente¹²⁷ permite trabajar en condiciones más suaves y evitar la descomposición de los productos finales. El triflato se preparó a partir de 3-buten-1-ol por reacción con anhídrido triflico y piridina seca. Estos triflatos son productos inestables al aire y muy sensibles a la humedad, por lo que inmediatamente después de su síntesis se realiza la *N*-alquilación sin aislamiento previo, para evitar su descomposición.¹²⁸

En este caso se obtuvo una mezcla del producto isomerizado **6** y sin isomerizar en proporción 1:1. Al no conseguirse su separación se decidió calentar la mezcla en CH_3CN a reflujo durante 10 h con la finalidad de transformar ésta en el producto isomerizado **6**, el cual, se aisló con un 31% de rendimiento (esquema 3.22). Este bajo rendimiento es debido a la necesidad de calentar durante un tiempo prolongado, formándose productos de descomposición. A continuación se demostró que este sustrato diénico era adecuado para la reacción de RCM para obtener el triflato de 3,4-dihidroquinolizino (**7**) con rendimiento moderado (55%).¹²⁹



Esquema 3.22

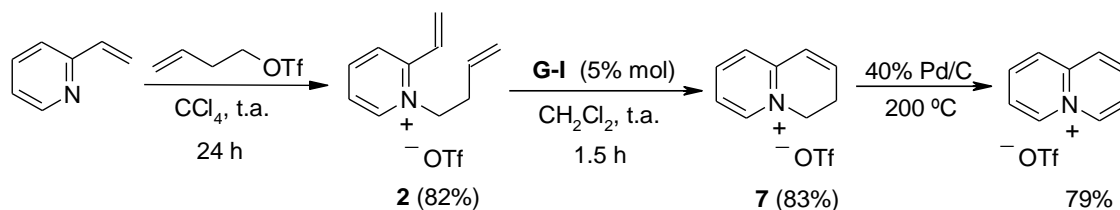
¹²⁶ Dobbs, A. P.; Jones, K.; Veal, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5383-5386.

¹²⁷ a) Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis* **1982**, 85-126. b) Huang, W.-Y. Chen, O.-Y. *The Chemistry of Sulphonic Acids, Esters and Their Derivatives*; Patai, S.; Rapport, Z., Eds.; Wiley: New York, **1991**.

¹²⁸ Beard, C. D.; Baum, K.; Grakauskas, V. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3673-3677.

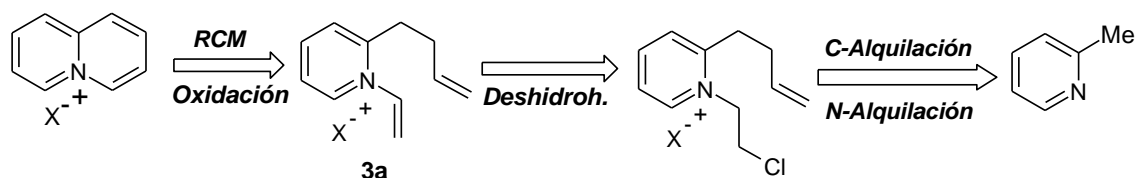
¹²⁹ Ana Núñez Sánchez, Tesis doctoral, Universidad de Alcalá, **2006**.

Posteriormente se preparó el sustrato diénico a partir de 2-vinilpiridina, la cual se alquilaba fácilmente con triflato de 3-butenilo a temperatura ambiente, obteniéndose **2** con un rendimiento del 82%. Sobre este sistema se ensayó la reacción de metátesis utilizando el catalizador **G-I** (5% mol), en CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente, durante 1.5 h y en atmósfera de argón, obteniéndose el 3,4-dihidroquinolizino (**7**). La oxidación de **7** generó el triflato de quinolizino con un rendimiento del 79% (esquema 3.23).



Esquema 3.23

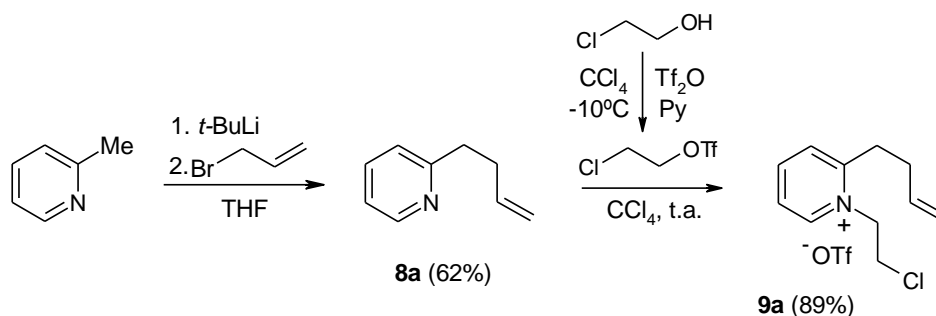
Con estos antecedentes, en este trabajo se decidió explorar la estrategia **c** como método de acceso al sistema de 1,2-dihidroquinolizino (**10a**) y como posible alternativa a la estrategia **b** para obtener el sistema de quinolizino. La ruta sintética para la preparación del sustrato diénico **3a**, está basada en dos alquilaciones sucesivas seguidas de una reacción de deshidrohalogénción que daría lugar a la formación del dieno deseado. Por último, la obtención del núcleo de quinolizino tendría lugar a través de la RCM del dieno y posterior oxidación. El esquema 3.24 muestra el proceso retrosintético.



Esquema 3.24

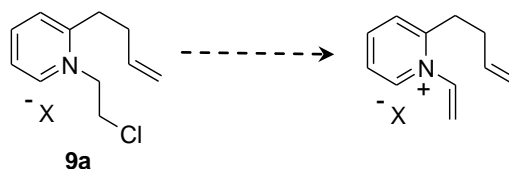
La alquilación de la 2-metilpiridina con bromuro de alilo a -78°C en THF^{130} en presencia de *t*-BuLi dió lugar a la obtención del compuesto **8a** (62%) y la posterior *N*-alquilación con 2-cloroetiltriflato generado “*in situ*” a partir de 2-cloroetanol condujo a **9a** con elevado rendimiento (esquema 3.25).

¹³⁰ Cannon, J. G.; Webster, G. L. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1957**, *46*, 416–423.



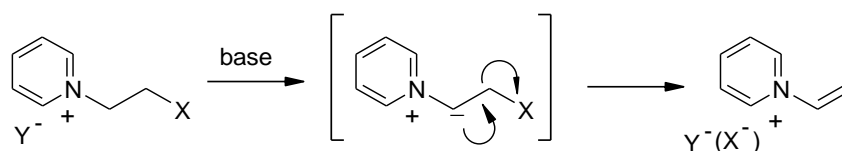
Esquema 3.25

El siguiente paso de la ruta sintética consistía en la generación del grupo vinilo mediante una reacción de deshidrohalogenación del derivado de piridinio **9a** (esquema 3.26).



Esquema 3.26

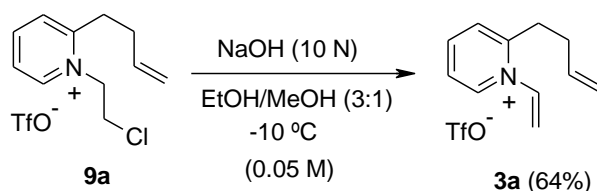
Entre los métodos de obtención de *N*-vinilpiridinius se encuentran los procesos de deshidrohalogenación de *N*-haloetilpiridinius por tratamiento con una base¹³¹ a través de un proceso tipo E1cb (esquema 3.27).



Esquema 3.27

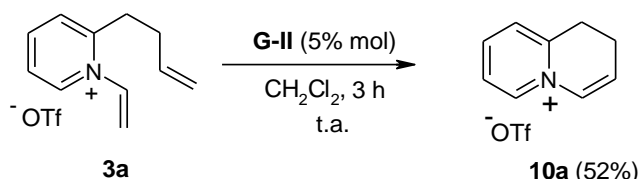
¹³¹ a) Katritzky, A. R.; Bapat, J. B.; Claramunt-Elguero, R.; Yates, F. S.; Dinculescu, A.; Balaban, A. T.; Chiraleu, F. *J. Chem. Research (M)* **1978**, 4782-4790. b) Katritzky, A. R.; Rubio-Teresa, O.; Patel, R. C. *Chem. Scr.* **1982**, 20, 147-154. c) Katritzky, A. R.; Rubio-Teresa, O. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4017-4021. d) Katritzky, A. R.; Mokrosz, M. J. *Heterocycles* **1984**, 22, 505-512. e) Bunting, J. W.; Toth, A.; Kanter, J. P. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 1195-1203.

En la bibliografía se describe la formación de *N*-vinilpiridinos por *N*-alquilación con 1,2-dibromoetano y posterior deshidrohalogenación con NaOH a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$.^{131c,d} En nuestro caso, para generar el *N*-vinilderivado se usaron las condiciones generales descritas^{131c} para deshidrohalogenaciones [NaOH como base, en una disolución EtOH/MeOH (3:1), a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$] controlando que la concentración no fuese superior a 0.05 M, obteniéndose así el 2-(3-butenil)-1-vinilpiridinio (**3a**) con un 64% de rendimiento (esquema 3.28).



Esquema 3.28

Una vez obtenido el *N*-vinilazinio **3a**, se procedió al estudio de la RCM en presencia del catalizador **G-II**,^{55a} en diclorometano, a temperatura ambiente, durante 3 h. En estas condiciones se obtuvo el 1,2-dihidroquinolizino **10a** con un rendimiento del 52%, que no se consiguió mejorar variando el catalizador, la cantidad del mismo, el disolvente y la temperatura de reacción (esquema 3.29).



Esquema 3.29

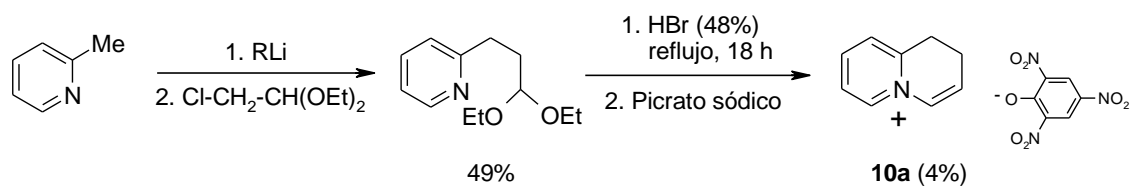
Cabe señalar que esta es la primera ruta sintética que posibilita la síntesis del 1,2-dihidroquinolizino con un rendimiento global aceptable, lo que permitió una completa caracterización de este sistema.

Comparando con la ruta descrita por Glover en dos pasos de reacción con un rendimiento global del 2% (esquema 3.30),¹³² la metodología basada en la RCM conduce a **10a** en cuatro pasos de reacción con un rendimiento global del 18%.

¹³¹ c) Katritzky, A. R.; Rubio-Teresa, O. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4017-4021. d) Katritzky, A. R.; Mokrosz, M. J. *Heterocycles* **1984**, *22*, 505-512.

^{55a} Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

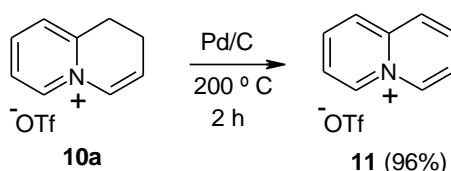
¹³² Glover, E. E.; Jones, G. *J. Chem. Soc.* **1959**, 1686-1691.



Esquema 3.30

Una vez resuelta la síntesis de 1,2-dihidroquinolizino por RCM se abordó su oxidación al correspondiente quinolizino. En el primer trabajo publicado sobre la síntesis del quinolizino, Boekelheide y Gall, describen la deshidrogenación del 3,4-dihidroquinolizino usando Pd/C a reflujo en etanol con sólo un 15% de rendimiento.¹¹⁰ Dos años más tarde los mismos autores publican una nueva síntesis donde recogen distintas condiciones de oxidación, comprobando que el uso de Pd/C a reflujo de butanol proporcionaba el mejor rendimiento (34%).¹¹² Revisando la bibliografía se encontró un método en el que se describen oxidaciones con Pd/C en ácido acético a 80 °C para la formación de piridinas a partir de 1,4-dihidropiridinas sustituidas con grupos electroattractores.¹³³ Estas condiciones permitieron mejorar sensiblemente los rendimientos obtenidos hasta el momento, aunque se necesitaban tiempos de reacción prolongados.¹³⁴

En la bibliografía también se describen ejemplos donde se obtienen arilos, partiendo de dihidroderivados, a través de deshidrogenaciones con Pd/C calentando a 260-280 °C sin disolvente.¹³⁵ Se decidió ensayar la reacción de oxidación del 1,2-dihidroquinolizino calentando a 200°C con 40% de Pd/C dando lugar a la formación del quinolizino **11** con un rendimiento del 96% en sólo 2 h (esquema 3.31).



Esquema 3.31

¹¹⁰ Boekelheide, V.; Gall, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1832-1836

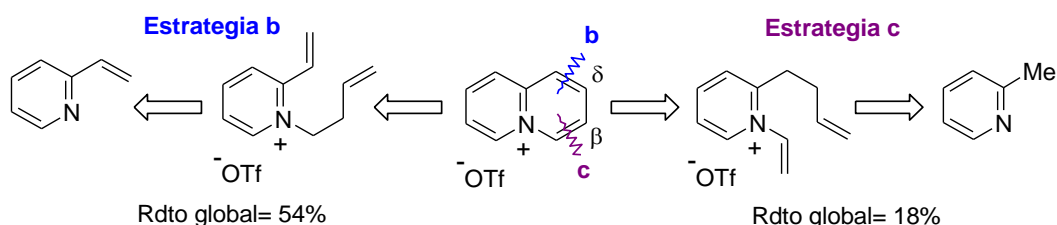
¹¹² Boekelheide, V.; Ross, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5691-5693.

¹³³ Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3955-3957.

¹³⁴ Núñez, A.; Abarca, B.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4167-4176.

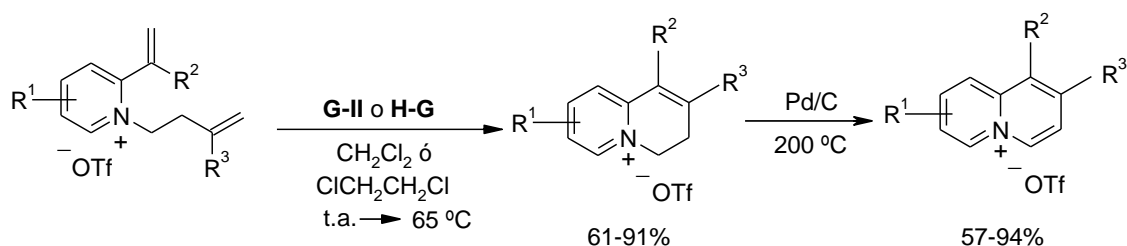
¹³⁵ Kloetzel, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1708-1713.

Una simple comparación entre las dos estrategias¹³⁴ para la síntesis del sistema de quinolizino, demostró que la aproximación basada en la desconexión δ (estrategia **b**) ofrecía la síntesis del triflato de quinolizino (**11**) con un rendimiento global del 54%, mientras que en la estrategia basada en la desconexión β (estrategia **c**), se obtuvo **11** con tan solo un rendimiento global del 18% (esquema 3.32).



Esquema 3.32

Por ello la primera de estas estrategias ha sido la que se ha empleado en el grupo para la preparación de diferentes derivados de quinolizino no descritos o previamente sintetizados con bajos rendimientos^{132,136} (esquema 3.33).



Esquema 3.33

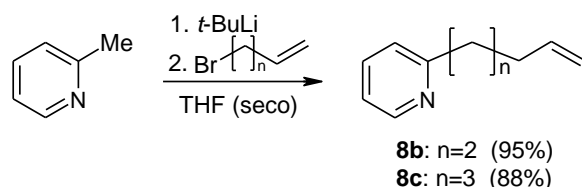
No obstante, la estrategia **c** se aplicó a la síntesis de nuevos derivados bicíclicos de piridinio, incorporando anillos de diferente tamaño a través de la elongación de la cadena del sustituyente alquénico en posición C2 del anillo piridínico, con la finalidad de acceder a nuevos derivados.

¹³⁴ Núñez, A.; Abarca, B.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4167-4176.

¹³² Glover, E. E.; Jones, G. *J. Chem. Soc.* **1959**, 1686-1691.

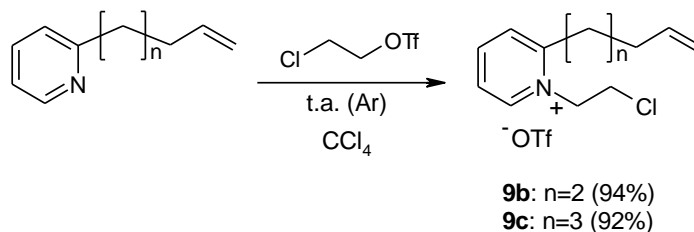
¹³⁶ Sanders, G. M.; van Dijk, M.; van der Plas, H. *Heterocycles* **1981**, *15*, 213-223.

Siguiendo la ruta establecida, la alquilación de la 2-metilpiridina con bromuros de alquilo en los que se había aumentado la longitud de la cadena, permitió obtener los productos **8b** y **8c** con buenos rendimientos (esquema 3.34).



Esquema 3.34

Las reacciones de *N*-alquilación se realizaron, partiendo del correspondiente alcohol (2-cloroetanol) por reacción con anhídrido trifílico y piridina, en CCl_4 seco, en atmósfera de argón a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y adición directa sobre la disolución de **8b** y **8c** en CCl_4 , obteniéndose los productos **9b** y **9c** con rendimientos elevados (esquema 3.35).



Esquema 3.35

Para generar los *N*-vinilderivados se usaron las condiciones descritas anteriormente [NaOH como base, en una disolución EtOH/MeOH (3:1), a $-10\text{ }^\circ\text{C}$] para la síntesis del compuesto **3a**, obteniéndose el producto **3c** con un rendimiento del 20%. En estas condiciones el *N*-vinilderivado del compuesto **9b**, no se obtuvo y por ello se emplearon condiciones más suaves, usando una base menos nucleófila. Se ensayó la reacción utilizando Cs_2CO_3 , como base en $\text{CH}_3\text{CN}/i\text{-PrOH}$ (11:1). Se generó así el producto de deshidrohalogenación **3b** con un 45% de rendimiento. La aplicación de estas condiciones para la obtención del producto **3c**, permitió mejorar los rendimientos (tabla 3.1).

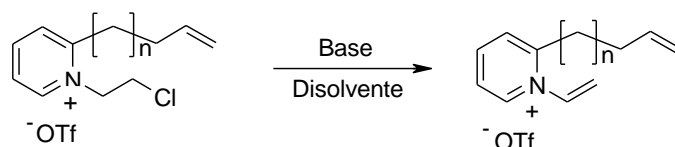


Tabla 3.1. Formación de 2-alkenil-1-vinilderivados de piridinio(3b,c)

N-(2-cloroetil) piridinio	Dieno (3)	Condiciones	Rdto (%)
 9b	 3b	NaOH, EtOH/MeOH, -10 °C Cs ₂ CO ₃ , CH ₃ CN/ <i>i</i> -PrOH, t.a.	NR 45
 9c	 3c	NaOH, EtOH/MeOH, -10 °C Cs ₂ CO ₃ , CH ₃ CN/ <i>i</i> -PrOH, t.a.	20 55

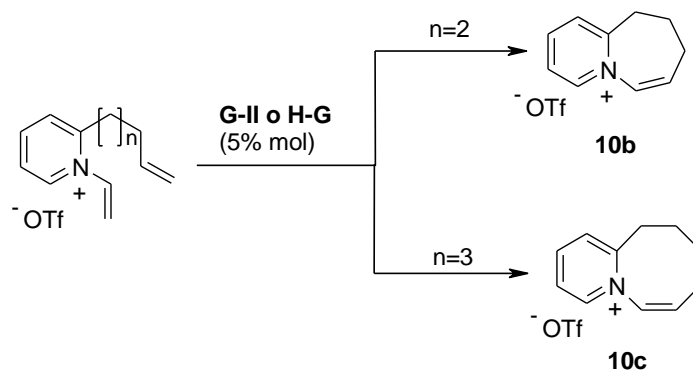
NR: No reacciona

Una vez obtenidos los distintos dienos se llevó a cabo la reacción de metátesis utilizando las condiciones que se habían empleado en la formación del anillo de seis eslabones (5% mol de **G-II**, en CH₂Cl₂, a temperatura ambiente). Sin embargo, se recuperaron los productos de partida en ambos casos.

Al no producirse la reacción de metátesis, se pensó en utilizar un catalizador que presentase una mayor reactividad frente a olefinas electrónicamente deficientes y elevada estabilidad térmica para poder aumentar la temperatura. Los ensayos con el catalizador de Hoveyda-Grubbs^{59,61} (**H-G**) utilizando 5% mol, en CH₂Cl₂ a 40 °C permitieron obtener los productos de ciclación **10b** y **10c** con un 25% de rendimiento, junto con la formación de productos de polimerización (tabla 3.2).

⁵⁹ a) Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4510-4517. b) Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *456*, 933-937. c) Hoveyda, A. H.; Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Zhugralin, A. R. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima, I. Ed.; Wiley-VCH, **2010**, 739-770.

⁶¹ a) Dewi, P.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 577-580. b) Rost, D.; Porta, M.; Gessler, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968-5971.


Tabla 3.2. Síntesis de los sistemas bicíclicos **10b** y **10c** por RCM

N-vinil derivado	Cat (5%mol)	[C]	Disolvente	Temperatura	Rdto (%)
 3b	G-II	0.1 M	CH ₂ Cl ₂	t.a.	NR
	H-G	0.1M	CH ₂ Cl ₂	40 °C	25
	H-G	5 mM	CH ₂ Cl ₂	40 °C	20
	H-G	0.1 M	Cl ₂ CHCHCl ₂	130 °C	39
 3c	G-II	0.1 M	CH ₂ Cl ₂	t.a.	NR
	H-G	0.1 M	CH ₂ Cl ₂	40 °C	25
	H-G	5 mM	CH ₂ Cl ₂	40 °C	17
	H-G	0.1 M	Cl ₂ CHCHCl ₂	130 °C	35

NR: No reacciona

Cuando la reacción de polimerización compite con la reacción de cierre de anillo, a veces la alta dilución y adición lenta del catalizador favorece la formación de los productos de ciclación.¹³⁷ En condiciones de mayor dilución (5 mM) no se observó la formación de productos de polimerización, sin embargo, el rendimiento obtenido de los productos **10b** y **10c** fue menor (tabla 3.2). Utilizando 5% mol de **H-G**, en tetracloroetano a 130 °C se consiguieron los mejores rendimientos para la obtención de los productos **10b** (39%) y **10c** (35%).

Los resultados obtenidos prueban que la reacción de metátesis de 2-alqueni-1-vinilpiridinos posibilita la obtención de sistemas catiónicos que contengan dos anillos fusionados de distinto tamaño con un nitrógeno cuaternario en posición cabeza de puente. La metodología es aplicable a la preparación de ciclos de seis o más eslabones, siendo necesario el uso de un catalizador más estable térmicamente para que la RCM tenga lugar, aunque los rendimientos para la formación de los ciclos de siete y ocho son bajos.

Aunque la estrategia sintética basada en la desconexión del enlace δ respecto al nitrógeno piridínico posibilita la síntesis del quinolizino con mejor rendimiento global que la estrategia basada en la desconexión del enlace β , cabe destacar que ésta ha permitido obtener por primera vez el sistema de 1,2-dihidroquinolizino con rendimiento aceptable.

¹³⁷ a) Miller, S. J.; Kim, S.-H.; Chen, Z.-R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108-2109. b) Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3209-3212. c) Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2002**, *2*, 3209-3212. d) Yang, Y.-K.; Tae, J. *Synlett* **2003**, *7*, 1043-1045

4. SÍNTESIS DE AZAQUINOLIZINIOS POR RCM

4.1. Introducción

El sistema de azaquinolizínio es el catión heteroaromático bicíclico C5N-C5N que presenta dos átomos de nitrógeno, uno cuaternario en posición cabeza de puente y otro localizado en una de las posibles posiciones del sistema, generando cuatro isómeros de azaquinolizínio representados en la figura 4.1.

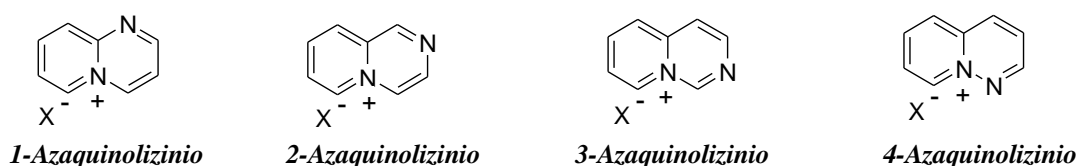
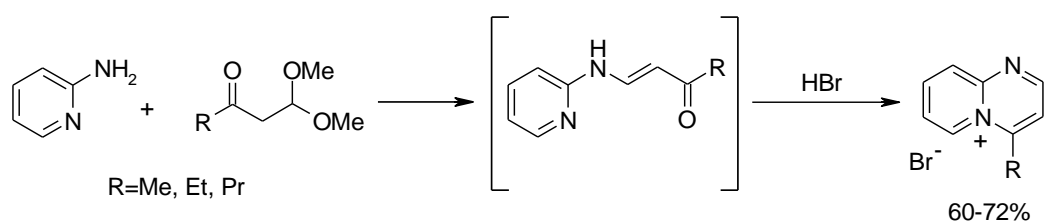


Figura 4.1

4.2. Síntesis de azaquinolizínio

Se conocen pocas rutas de síntesis para este tipo de sistemas, y la primera de éstas fue la del 1-azaquinolizínio descrita en 1957 por Nesmeyanov y *col.*¹³⁸ a través de la 2-aminopiridina y un acetal, generándose un intermedio que posteriormente cicla en presencia de HBr (esquema 4.1).

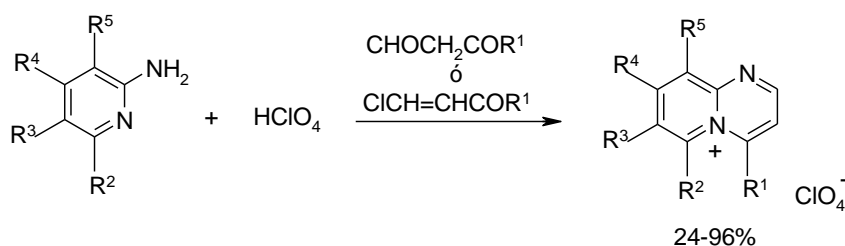


Esquema 4.1

Diferentes derivados de 1-azaquinolizínio¹³⁹ se obtuvieron por adición de un cetoacetal o una β -clorovinil cetona a una disolución ácida de 2-aminopiridina (esquema 4.2).

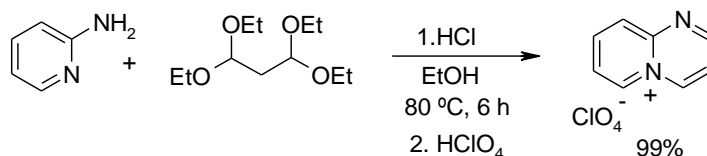
¹³⁸ Nesmeyanov, A. N.; Rybinskaya, M. I.; Bel'skii, N. K. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1957**, *113*, 343-346.

¹³⁹ a) Nesmeyanov, A. N.; Rybinskaya, M. I. *Dokl. Akad. Nauk SSS*, **1958**, *118*, 297-298. b) Sawyer, J. R. H.; Wibberley, D. G. *J. Chem. Soc.* **1973**, 1138-1143.



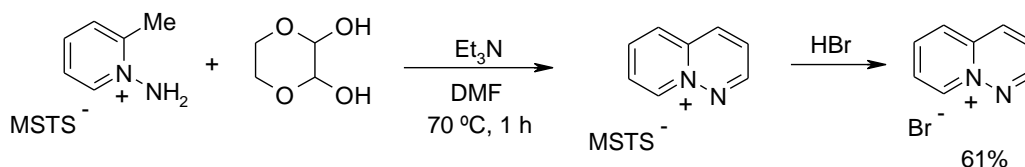
Esquema 4.2

Posteriormente, Pollak y *col.*¹⁴⁰ describieron la síntesis del sistema de 1-azaquinolizínio por reacción de 2-aminopiridina con 1,1,3,3-tetraetoxipropano y HBr en metanol a reflujo durante 2 h y posterior adición de HClO₄, con un rendimiento del 60%. Esta ruta sintética se mejoró realizando la reacción en presencia de HCl,¹⁴¹ en etanol, a 80 °C, durante 6 h, obteniéndose la sal de 1-azaquinolizínio con un rendimiento del 99% (esquema 4.3).



Esquema 4.3

Nuestro grupo de investigación consiguió la síntesis del 4-azaquinolizínio¹⁴² por reacción de Westphal con un equivalente sintético de 1,4-dioxano-2,3-diol como se muestra en el esquema 4.4.



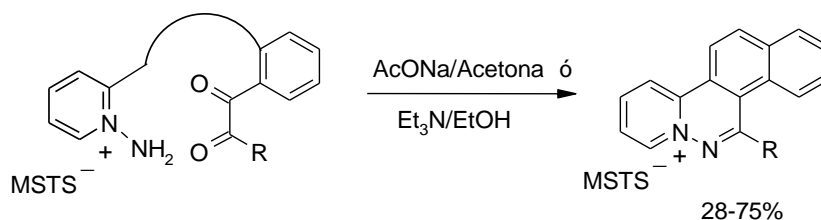
Esquema 4.4

¹⁴⁰ Pollak, A.; Stanovnok, B.; Tisler, M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2457-2462.

¹⁴¹ Tamura, S.; Ono, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3167-3177.

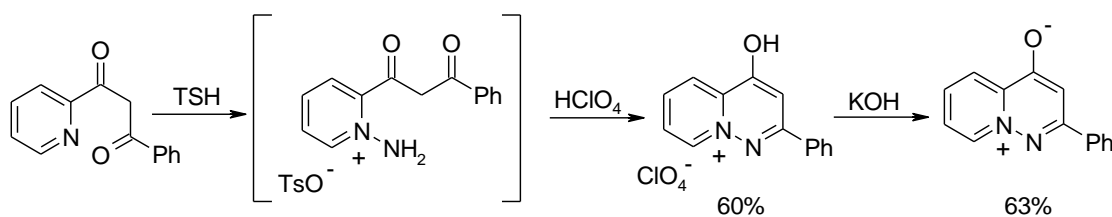
¹⁴² Siró, J.; Ramos, A.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; García-Navío, J. L. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2469-2472.

La versión intramolecular de la reacción de Westphal también permitió acceder a naftoderivados³⁰ del sistema de 4-azaquinolizino a través de los sustratos indicados en el esquema 4.5.



Esquema 4.5

Batori y *col.*¹⁴³ prepararon oxo derivados de 4-azaquinolizino a partir de 1-fenil-3-(2-piridil)-1,3-propanediona por tratamiento con *o*-tosilhidroxilamina (TSH) y HClO₄. El perclorato de 3-fenil-1-hidroxi-4-azaquinolizino por posterior tratamiento básico se transforma en la correspondiente heterobetaína (esquema 4.6).



Esquema 4.6

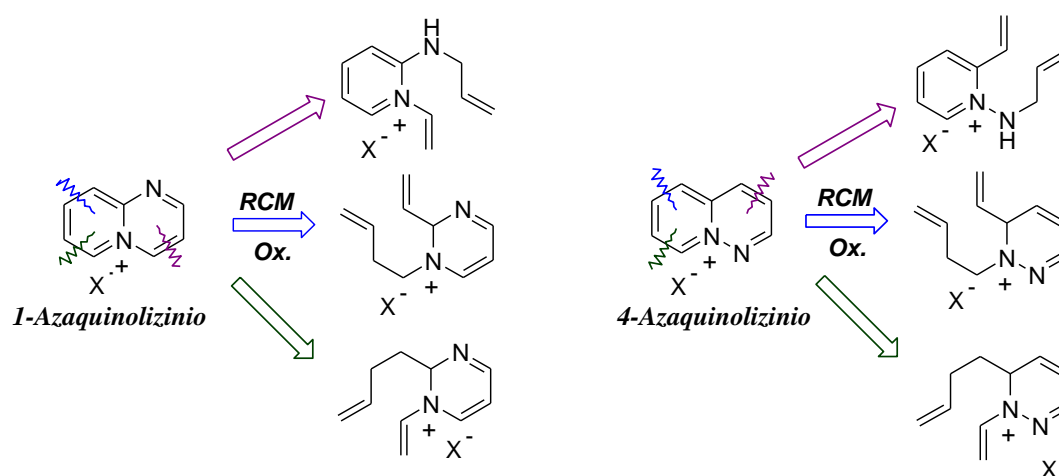
³⁰ Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Izquierdo, M. L.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4115-4118.

¹⁴³ a) Batori, S.; Messmer, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1673-1680. b) Hajos, G. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 319-332.

4.3. Discusión de resultados

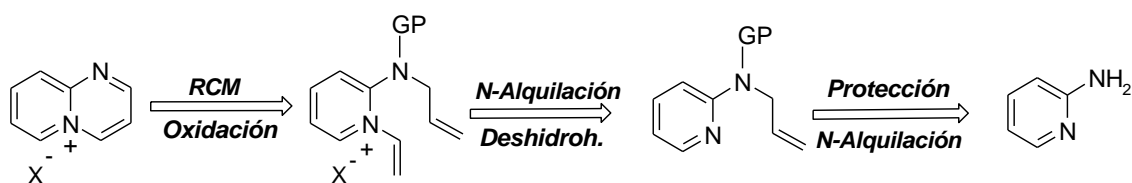
La metodología anteriormente descrita, basada en la reacción de metátesis de dienos para el sistema de quinolizínio, también se puede aplicar a la preparación de azaquinolizínios a partir de los dienos adecuados. Por esta razón, en este proyecto, se trató de extender la reacción de metátesis de cierre de anillo a este tipo de sistemas.

De los cuatro posibles isómeros, en este trabajo se aborda la síntesis de 1- y 4-azaquinolizínio, exponiéndose los resultados obtenidos en función de las desconexiones indicadas en el esquema 4.7.



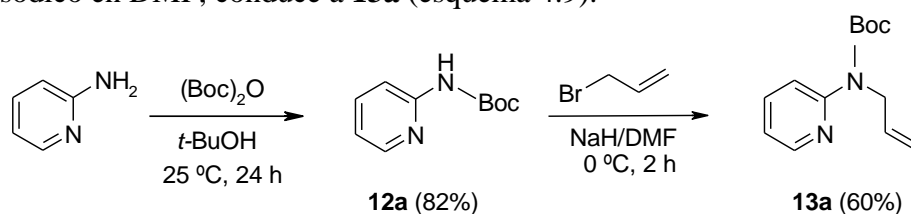
Esquema 4.7

Las estrategias que implican las desconexiones que suponen la formación de los sistemas de pirimidina y piridazina por RCM, en principio, parecían más factibles teniendo en cuenta las dificultades de la *N*-alquilación de una pirimidina o piridazina sustituida. En el esquema 4.8 se detalla la estrategia retrosintética para el sistema de 1-azaquinolizínio involucrando un diazadieno como intermedio clave en la ruta sintética.



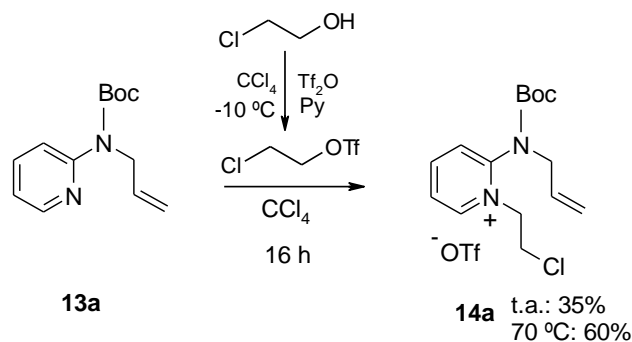
Esquema 4.8

Los primeros ensayos se realizaron con la 2-aminopiridina que se protegió con $(\text{Boc})_2\text{O}$ en *t*-butanol,¹⁴⁴ obteniéndose el compuesto **12a** con un rendimiento del 82%. Posterior *N*-alquilación del nitrógeno exocíclico con bromuro de alilo en presencia de hidruro sódico en DMF, conduce a **13a** (esquema 4.9).



Esquema 4.9

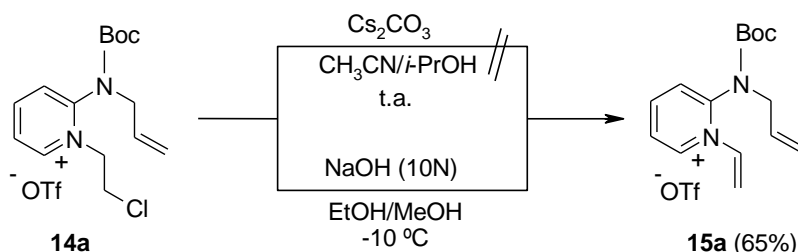
Para obtener el compuesto **14a**, se utilizó el 2-cloroetiltriflato e inmediatamente después de su obtención, se realiza la *N*-alquilación de **13a**. Aunque en general la reacción tiene lugar a temperatura ambiente (35%), en nuestro caso las condiciones de reacción que permitieron obtener mejores rendimientos (60%), se encontraron calentando a 70°C, en atmósfera de argón, durante un tiempo prolongado (esquema 4.10).



Esquema 4.10

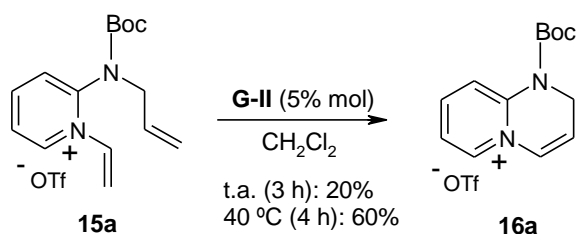
¹⁴⁴ Douglas, M. Krein.; Todd, L. Lowary. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4965-4967.

Para generar **15a** se estudiaron distintas condiciones de reacción. En primer lugar, se utilizó Cs_2CO_3 como base en una mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}/i\text{-PrOH}$ (11:1), conduciendo en ambos casos a la formación de productos de descomposición. Sin embargo en presencia de $\text{NaOH}^{131\text{c,d}}$ como base, en una mezcla EtOH/MeOH (3:1), a -10°C y controlando que la concentración no fuese superior a 0.05 M, se obtiene el *N*-vinilderivado (**15a**) con un rendimiento del 65% (esquema 4.11).



Esquema 4.11

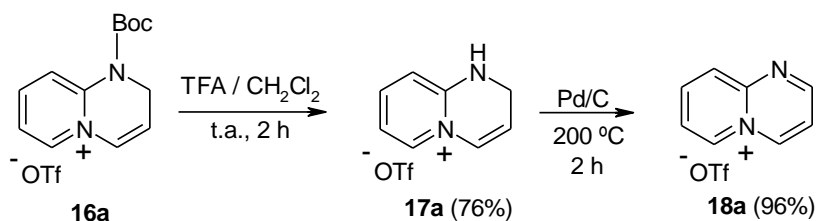
A partir de **15a**, las pruebas de RCM se llevaron a cabo con el catalizador **G-II**, en diclorometano, a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, durante 3 h, proporcionando el dihidroazaderivado **16a** con bajo rendimiento (20%). Posteriores ensayos permitieron obtener **16a** con un rendimiento del 60%, aumentando la temperatura de reacción a 40°C (esquema 4.12). Hay que destacar que no existen precedentes de la formación del sistema de pirimidina por RCM



Esquema 4.12

¹³¹ c) Katritzky, A. R.; Rubio-Teresa, O. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4017-4021. d) Katritzky, A. R.; Mokrosz, M. J. *Heterocycles* **1984**, *22*, 505-512.

Realizada la síntesis del 1,2-dihidro-1-azaquinolizínio protegido **16a** por RCM se llevó a cabo la desprotección del nitrógeno con una mezcla al 50% de trifluoroacético en diclorometano, a temperatura ambiente, obteniéndose el 1,2-dihidro-1-azaquinolizínio **17a** con un rendimiento del 76%. Posteriormente **17a** se oxida con Pd/C al 10% a 200 °C sin disolvente, durante 2 h, formándose el 1-azaquinolizínio **18a** con un rendimiento casi cuantitativo (96%) (esquema 4.13).



Esquema 4.13

Una vez puesta a punto la reacción de metátesis para la síntesis de 1-azaquinolizínio **18a**, se procedió a estudiar la potencialidad de la metodología para la obtención de azaquinolizínios diversamente sustituidos ya que son escasos los antecedentes^{139b} que se conocen. Inicialmente se protegieron las 2-aminopiridinas diversamente funcionalizadas y posteriormente fueron alquiladas con bromuro de alquilo en las mismas condiciones anteriormente descritas, obteniéndose los productos de protección **12b-g** y los productos alquilados en el nitrógeno exocíclico **13b-g** (tabla 4.1).

^{139b} Sawyer, J. R. H.; Wibberley, D. G. *J. Chem. Soc.* **1973**, 1138-1143.

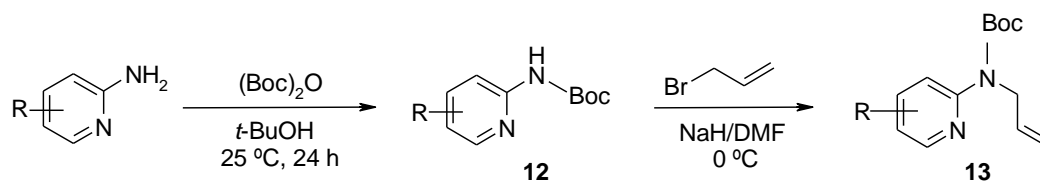


Tabla 4.1. Protección y *N*-alquilación del nitrógeno exocíclico de 2-aminopiridinas

2-Amino piridinas	Protección	Rdto (%)	<i>N</i> -Alquilación del N exocíclico	Rdto (%)
		90		83
		79		83
		48		88
		40		96
		30		100
		30		87

Las reacciones de *N*-alquilación del nitrógeno endocíclico se realizaron, como en el caso anterior, partiendo del correspondiente alcohol (2-cloroetanol). El agente alquilante se añade directamente sobre la disolución de las alilaminopiridinas, indicándose en la tabla 4.2 los resultados obtenidos para cada uno de los casos estudiados.

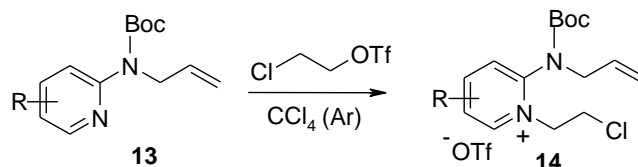
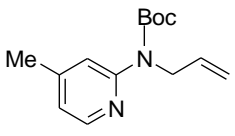
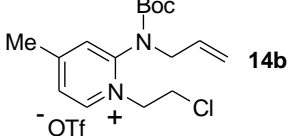
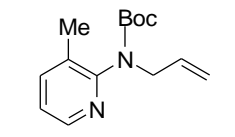
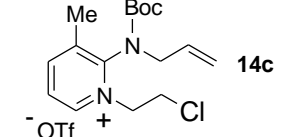
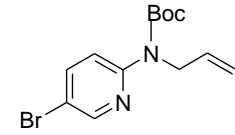
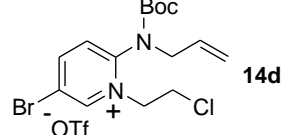
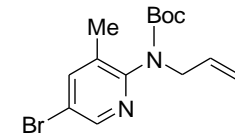
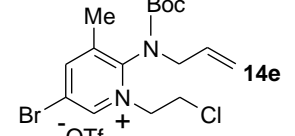
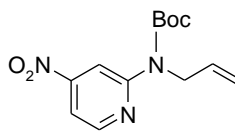
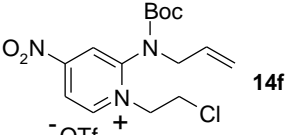
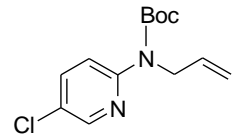
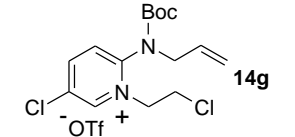


Tabla 4.2. *N*-alquilación del nitrógeno endocíclico de **13b-e**

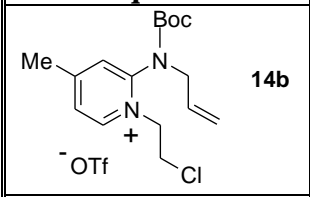
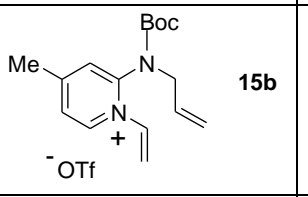
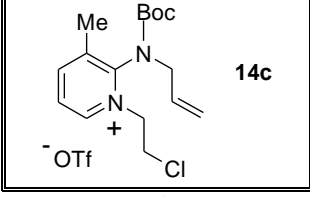
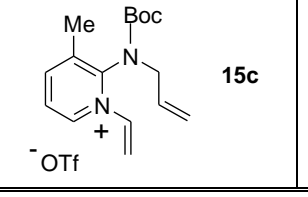
Alilamino piridinas	<i>N</i> -Alquilación	Rdto (%)
 13b	 14b	81 ^a 11 ^b
 13c	 14c	49 ^a 83 ^b
 13d	 14d	NR
 13e	 14e	NR
 13f	 14f	NR
 13g	 14g	NR

^aTemperatura ambiente; ^b70 °C, NR: No reacciona

Los rendimientos de la reacción de *N*-alquilación dependen de la estabilidad de los triflatos y productos finales y, en este caso, fundamentalmente de los efectos electrónicos del sustituyente del piridinio. Los resultados obtenidos reflejan que los sustituyentes con efecto electroatractor impiden en todos los casos la reacción de *N*-alquilación, sin embargo los electrodonadores la favorecen, proporcionando mejores rendimientos que en el producto **14a** (sin sustituyente). Además, el aumento de la temperatura favorece el rendimiento del compuesto **14c**, mientras que en el caso del producto **14b** el mejor rendimiento se obtiene a temperatura ambiente.

Para generar los *N*-vinilderivados de los productos **14b** y **14c**, se ensayaron las condiciones descritas en la tabla 4.3.

Tabla 4.3. Reacción de deshidrohalogenación de los compuestos **14b,c**

Producto de <i>N</i> -alquilación	<i>N</i> -vinilderivado	Condiciones de reacción	Rdto (%)
 14b	 15b	NaOH, EtOH/MeOH, -10 °C Cs ₂ CO ₃ , CH ₃ CN/ <i>i</i> -PrOH, t.a.	NR 41
 14c	 15c	Cs ₂ CO ₃ , CH ₃ CN/ <i>i</i> -PrOH, t.a.	95

NR: No reacciona

La reacción de deshidrohalogenación falla para el compuesto **14b** cuando se utiliza NaOH como base, en una disolución EtOH/MeOH (3:1), a -10 °C. Sin embargo al utilizar Cs₂CO₃ como base, en una disolución de CH₃CN/*i*-PrOH (11:1), a temperatura ambiente, se obtuvo el compuesto **15b** con rendimiento moderado. Considerando estos resultados se realizó la reacción de deshidrohalogenación para el compuesto **14c**, en presencia de Cs₂CO₃ formándose el producto **15c** con muy buen rendimiento.

Una vez obtenidos los *N*-vinilazirios **15b** y **15c**, se procedió al estudio de la RCM sobre éstos. En los primeros ensayos se utilizó el catalizador **G-II**, en diclorometano, a temperatura ambiente durante 3 h, generándose los productos **16b** y **16c** con buenos rendimientos. La reacción de desprotección del grupo Boc en **16b,c** se realizó utilizando una mezcla al 50% de trifluoro acético en diclorometano, a temperatura ambiente, obteniéndose los productos **17b** y **17c** con rendimientos del 85% y 95% respectivamente (tabla 4.4).

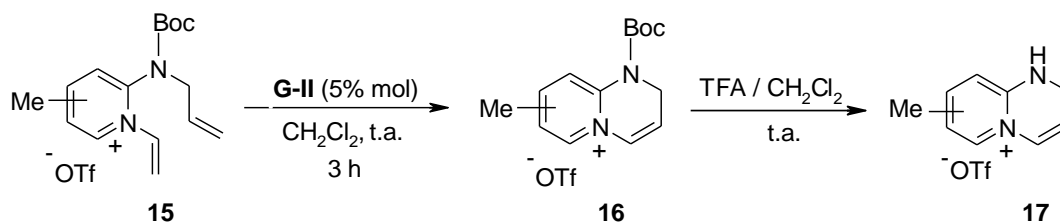


Tabla 4.4. Reacción de metátesis y desprotección de **15b,c**

<i>N</i> -vinilderivado	Producto 16	Rdto (%)	Producto de desprotección	Rdto (%)
 15b	 16b	76	 17b	85
 15c	 16c	97	 17c	95

La reacción de oxidación para los compuestos **17b** y **17c**, empleando las mismas condiciones descritas para el 1-azaquinolizino (Pd/C al 10%, a 200 °C sin disolvente) genera los derivados **18b** y **18c** con buenos rendimientos (tabla 4.5).

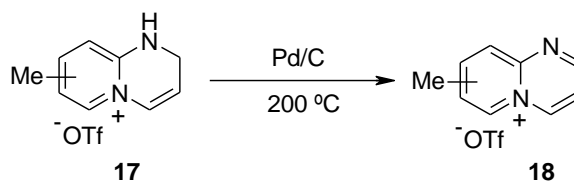
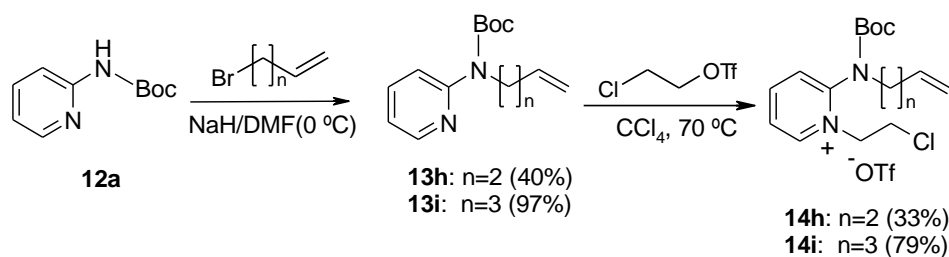


Tabla 4.5. Reacción oxidación de 17b,c

Producto 17	t (h)	Oxidación	Rdto (%)
 17b	3	 18b	76
 17c	3	 18c	97

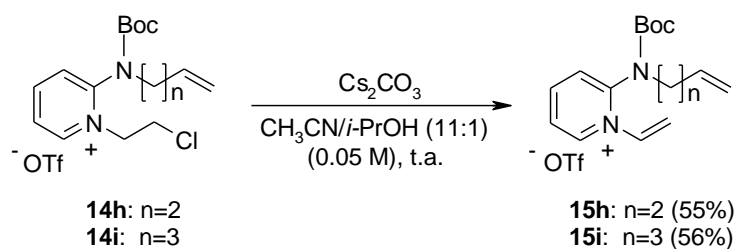
Una vez conseguidas las condiciones para la reacción de metátesis para sintetizar los sistemas **16a-c**, se procedió a estudiar la versatilidad del proceso para la obtención de otros núcleos bicíclicos que incorporasen anillos de diferente tamaño con nitrógeno cuaternario cabeza de puente y benzoderivados del sistema de 1-azaquinolizínio.

Para ello, sobre la 2-aminopiridina protegida (**12a**) se llevó a cabo la reacción de *N*-alquilación del nitrógeno exocíclico en las condiciones ya descritas, utilizando 4-bromo-1-buteno y 5-bromo-1-penteno, para obtener los compuestos **13h** y **13i**. La reacción de *N*-alquilación utilizando las condiciones que se habían empleado en la formación del anillo de seis eslabones, a 70 °C, dio lugar a la obtención de los productos **14h** y **14i** (esquema 4.14).



Esquema 4.14

De igual forma se realizaron las deshidrohalogenaciones para los compuestos **14h** y **14i**. El producto **14h** con NaOH, en EtOH/MeOH (3:1), a -10 °C, no reacciona y el **14i** en las mismas condiciones descompone. Los mejores rendimientos se obtuvieron al hacer reaccionar los compuestos *N*-alquilados con Cs₂CO₃, en CH₃CN/*i*-PrOH (11:1), a temperatura ambiente (esquema 4.15).



Esquema 4.15

Posteriormente, se aplicó la reacción de metátesis a los productos **15h** y **15i** en las diferentes condiciones de reacción que se describen en la tabla 4.6 utilizando en todos los casos el catalizador **H-G**.

Tabla 4.6. Reacción de metátesis de **15h,i**

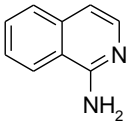
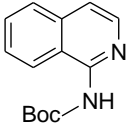
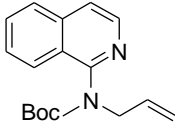
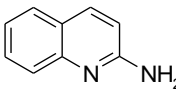
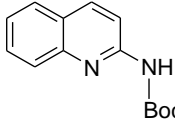
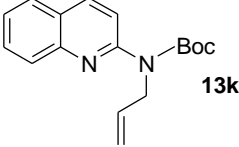
<i>N</i> -Vinil derivado	Disolvente	T(°C)	t (h)	Producto 16	Rdto (%)
 15h	CH ₂ Cl ₂	40	6	 16h	NR
	ClCH ₂ CH ₂ Cl	83	18		NR
	Cl ₂ CHCHCl ₂	130	3		descompone
 15i	CH ₂ Cl ₂	40	6	 16i	NR
	ClCH ₂ CH ₂ Cl	83	16		NR
	Cl ₂ CHCHCl ₂	130	2		descompone

NR: No reacciona

Como se puede observar en la tabla 4.6, en todos los casos, variando disolventes, temperaturas (<100 °C) y tiempos de reacción se recuperaba producto de partida, incluso cuando estas condiciones se emplean a alta dilución (5 mM). A 130 °C en tetracloroetano descomponen ambos productos.

La obtención de los benzoderivados de 1-azaquinolizino se inicia con la protección de la 1-aminoisoquinolina y 2-aminoquinolina y la posterior *N*-alquilación del nitrógeno exocíclico generándose los productos **12j,k** y **13j,k** (tabla 4.7).

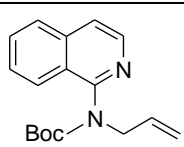
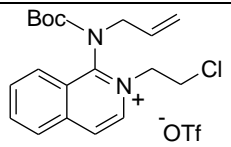
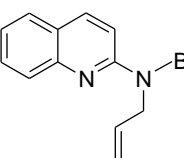
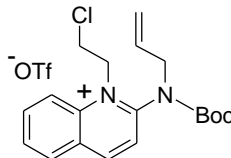
Tabla 4.7. Protección y *N*-alquilación de 1-aminoisoquinolina y 2-aminoquinolina

Amino azinas	Protección	Rdto (%)	<i>N</i> -Alquilación del N exocíclico	Rdto (%)
	 12j	74	 13j	85
	 12k	60	 13k	100

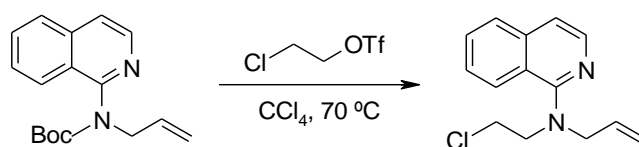
La reacción de *N*-alquilación se realizó en las condiciones descritas. En la tabla 4.8 se indican los resultados obtenidos para cada caso. El producto **14j** se genera con buen rendimiento cuando la reacción de *N*-alquilación se realiza a temperatura ambiente, sin embargo al calentar a 70 °C, se pierde el grupo protector produciéndose la alquilación en el nitrógeno exocíclico, dando lugar al compuesto que se muestra en el esquema 4.16.

Por otro lado, el producto **14k**, no llega a formarse ya que a temperatura ambiente no se produce reacción y a 70 °C se genera desprotección aunque, en este caso, no llega a darse la alquilación del nitrógeno exocíclico.

Tabla 4.8. *N*-alquilación del nitrógeno endocíclico de **13j,k**

Alilamino azinas	<i>N</i> -Alquilación del N endocíclico	Rdto (%)
 13j	 14j	75 ^a - ^b
 13k	 14k	NR ^a - ^b

^a Temperatura ambiente; ^b Desprotección; NR: No reacciona

**Esquema 4.16**

La reacción de deshidrohalogenación del compuesto **14j** generó **15j** con buen rendimiento (esquema 4.17), el cual se sometió a la reacción de metátesis variando disolvente y temperatura según se indica en la tabla 4.9.

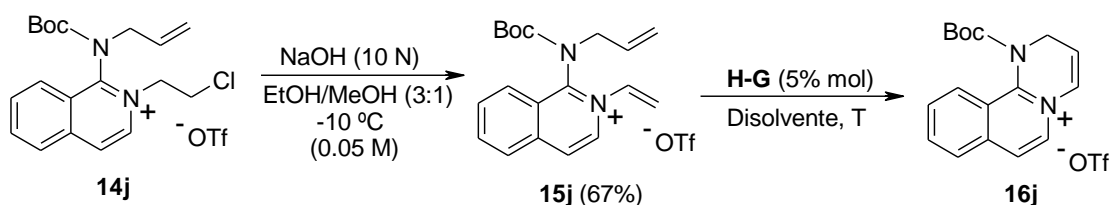
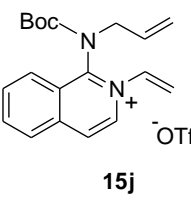
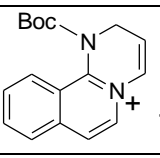
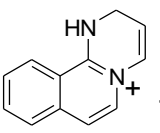
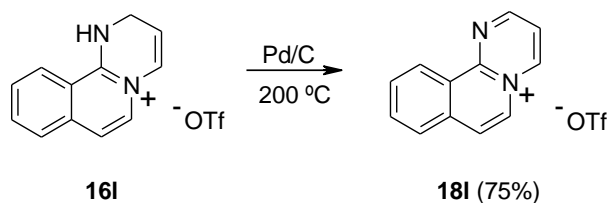
**Esquema 4.17**

Tabla 4.9. Reacción de metátesis de **15j**

N-vinil derivado	Disolvente	T (°C)	t (h)	Producto 16	Rdto (%)
 15j	CH ₂ Cl ₂	40	5	 16j	10
	ClCH ₂ CH ₂ Cl	83	3		47
	Cl ₂ CHCHCl ₂	130	4	 16l	61

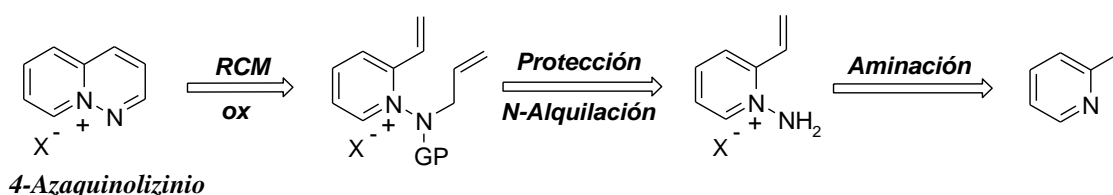
Estos resultados muestran que el catalizador **H-G** resulta muy eficaz al emplear altas temperaturas de reacción, debido a su mayor estabilidad térmica. Además se comprobó que el aumento de la temperatura permitía obtener mejores rendimientos. Utilizando tetracloroetano como disolvente, a 130 °C, se produjo la pérdida del grupo protector, dando lugar al producto desprotegido **16l** con rendimiento moderado. Finalmente su oxidación con Pd/C a 200 °C permitió obtener el compuesto **18l** con un rendimiento del 75% (esquema 4.18).



Esquema 4.18

Como conclusión del estudio realizado en esta parte de la memoria cabe destacar, que se describe por primera vez la formación del sistema de pirimidina por RCM, lo que ha posibilitado la obtención del 1,2-dihidro-1-azaquinolizínio con rendimiento sintéticamente aceptable, facilitando la completa caracterización del mismo así como de algunos derivados. Además, se ha obtenido el 1-azaquinolizínio y derivados con buenos rendimientos. La síntesis no descrita del pirimido[2,1-*a*]isoquinolinio es un ejemplo representativo ya que la metodología basada en la RCM permite acceder a este sistema con un 22% de rendimiento global.

La primera ruta sintética ensayada para la preparación del 4-azaquinolizino (esquema 4.19) se abordó a partir de la 2-vinilpiridina comercial. Inicialmente, la *N*-aminación se ensayó con *o*-mesitilensulfonilhidroxilamina (MSH) en diclorometano seco. Sin embargo, los resultados fueron negativos, conduciendo en todos los casos ensayados a mezclas complejas y/o productos de polimerización de la vinilpiridina. Posteriormente, cuando se utilizó como agente aminante la *o*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina¹⁴⁵ en acetonitrilo, también se observó la formación mayoritaria de productos de polimerización.



Esquema 4.19

Ante la imposibilidad de obtener la *N*-amino-2-vinilpiridina por aminación directa de la 2-vinilpiridina, se planteó la síntesis del dieno por aminación de la 2-bromopiridina, posterior funcionalización del nitrógeno exocíclico e introducción del vinilo en α por acoplamiento de Stille (esquema 4.20)

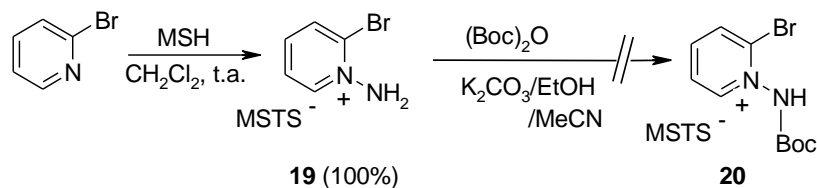


Esquema 4.20

Por esta metodología se consiguió la aminación de 2-bromopiridina **19** con MSH en diclorometano con rendimiento cuantitativo. A continuación se llevó a cabo la protección del grupo amino con (Boc)₂O,¹⁴⁴ empleando K₂CO₃ en EtOH o CH₃CN. En ambos casos se observó por RMN la formación de **20**. Sin embargo todos los intentos de aislamiento condujeron a su descomposición (esquema 4.21).

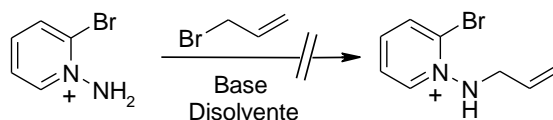
¹⁴⁵ Claude, Legault.; André, B. Charette. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7119-7122.

¹⁴⁴ Douglas, M. Krein.; Todd, L. Lowary. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4965-4967.



Esquema 4.21

Como alternativa, se planteó realizar la *N*-alquilación antes de la protección. Sin embargo la reacción ensayada con bromuro de alilo en presencia de K_2CO_3 ^{87a,146} en CH_3CN no tenía lugar y se recuperaba el producto de partida inalterado. También se ensayó la reacción con bromuro de alilo a -78°C en THF en presencia de LDA y con bromuro de alilo e hidruro sódico en DMF seca, comprobándose una vez más que la reacción no se producía (esquema 4.22).



Esquema 4.22

A la vista de estos resultados, se optó por no proseguir con la síntesis del sistema de 4-azaquinolizínio por RCM debido a la imposibilidad encontrada para acceder al dieno apropiado.

^{87a} Arisawa, M.; Theeraladanon, C.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8029-8033.

¹⁴⁶ Kakehi, A.; Ito, S.; Konno, Y.; Maeda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 251-256.

5. SÍNTESIS DE BENZOQUINOLIZINIOS POR RCM

5.1. Introducción

El benzo[*a*]-, benzo[*b*]- y benzo[*c*]quinolizínio (fig. 5.1) son análogos nitrogenados del antraceno y fenantreno, en los que un nitrógeno cuaternario estaría ocupando la posición de un carbono cabeza de puente.

La mayoría de los métodos descritos¹ para sintetizar benzo- y naftoquinolizínios requieren condiciones drásticas, altas temperaturas y medios ácidos muy fuertes. Por ello, el desarrollo de rutas sintéticas basadas en la RCM se ha explorado como alternativa a los métodos descritos, detallándose en este capítulo los estudios llevados a cabo para la síntesis de estos tres sistemas tricíclicos.

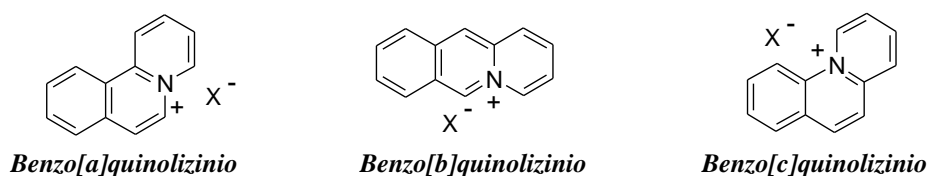


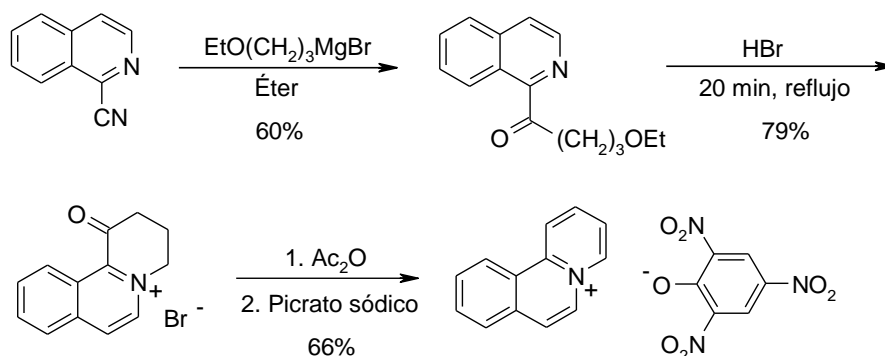
Figura 5.1

5.2. Síntesis de benzoquinolizínios

La síntesis de benzoquinolizínios se ha descrito a través de ciclaciones térmicas o fotoquímicas. Glover y Jones en 1958¹¹⁴ publicaron por primera vez el benzo[*a*]quinolizínio a través de la reacción de 1-cianoisoquinolina con bromuro de 3-etoxipropilmagnesio. La cetona obtenida, por ciclación con HBr y posterior tratamiento con anhídrido acético y picrato sódico, conduce al benzo[*a*]quinolizínio (esquema 5.1).

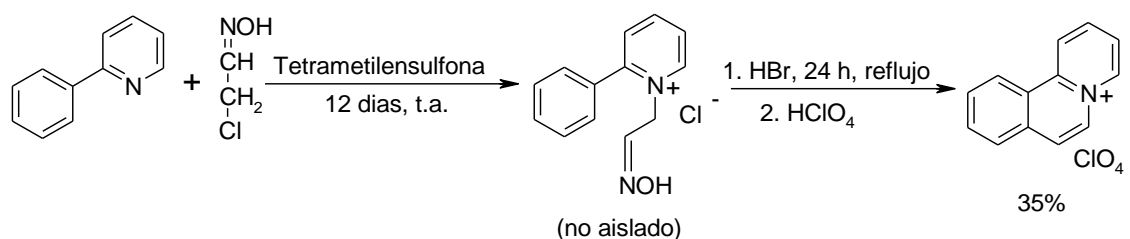
¹ Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J. *Heterocycles Containing a Ring-Junction Nitrogen in Modern Heterocyclic Chemistry*, Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. Eds. Wiley, **2011**, vol. 4, pag. 1989-2070

¹¹⁴ Glover, E. E.; Jones, G. J. *Chem. Soc.* **1958**, 3021-3028.



Esquema 5.1

En 1963 se describió una nueva ruta de síntesis para el benzo[*a*]quinolizinio (esquema 5.2), por cuaternización de 2-arylpiridinas con cloroacetaldoxima y posterior ciclación con HBr y adición de ácido perclórico.¹⁴⁷

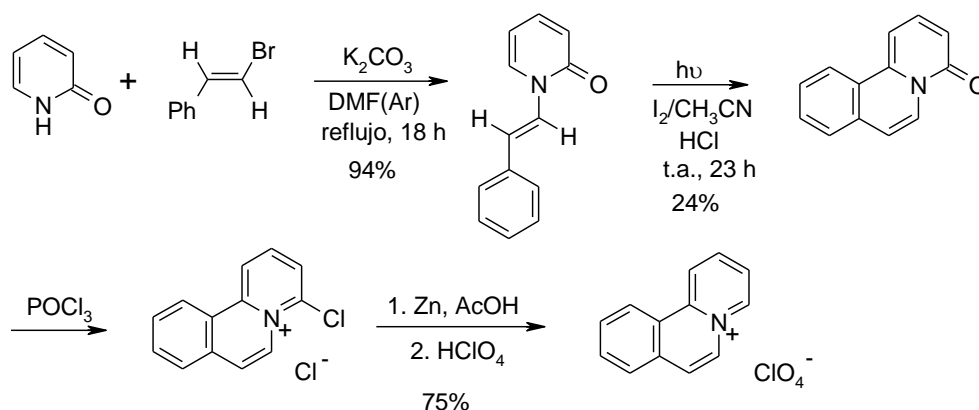


Esquema 5.2

Otra ruta sintética se describió en 1977 a través de 2-piridona y bromoestireno, en presencia de carbonato potásico. Posterior irradiación permitía la obtención de 4*H*-benzo[*a*]quinolizín-4-ona convirtiéndose en el perclorato de benzo[*a*]quinolizinio¹⁴⁸ (esquema 5.3).

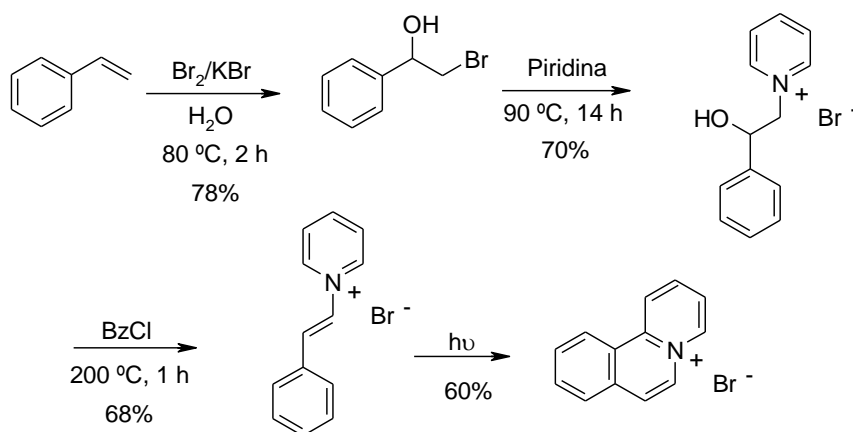
¹⁴⁷ Kimber, R. W. L.; Parham, J. C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3205-3206.

¹⁴⁸ Mariano, P.; Krochmal, E.; Leone, A. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1122-1125.



Esquema 5.3

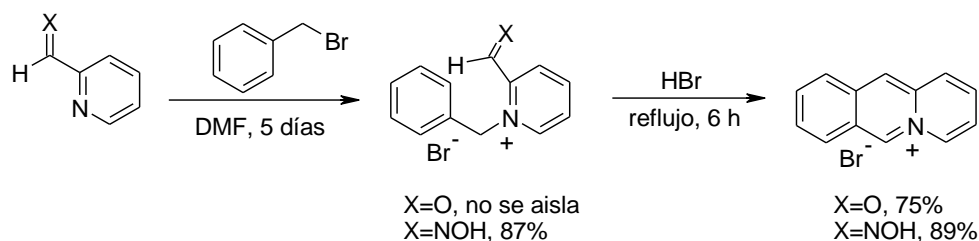
La obtención de benzo[*a*]quinolizínio también ha sido posible a través de fotociclación del *N*-(2-fenilvinil)piridinio. En condiciones fotoquímicas se produce inicialmente la isomerización del doble enlace y posteriormente la ciclación radicalica y oxidación del sistema tricíclico resultante¹⁴⁹ (esquema 5.4).



Esquema 5.4

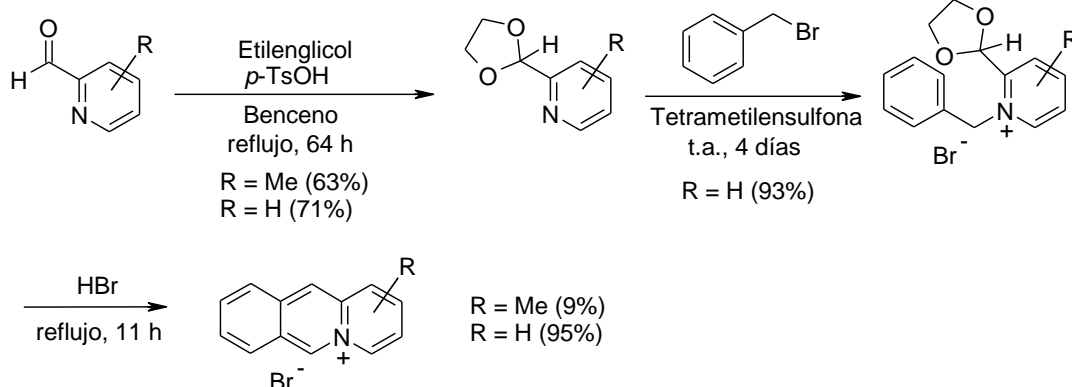
¹⁴⁹ Arai, S.; Takeuchi, T.; Ishikawa, M.; Takeuchi, T.; Yamazaki, M.; Hida, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 3, 481-487.

La primera síntesis descrita para el benzo[*b*]quinolizínio (acridizínio)¹⁵⁰ implicaba la cuaternización de 2-picolinaldehído con bromuro de bencilo, seguido de una ciclación en medio ácido, pero la gran inestabilidad del producto de partida hizo que más tarde Bradsher y *col.* sustituyesen el aldehído por una oxima,¹⁵¹ obteniendo así mejores resultados (esquema 5.5).



Esquema 5.5

La obtención de derivados de benzo[*b*]quinolizínio por esta ruta resultó problemática debido a los bajos rendimientos en la reacción de ciclación de cetoximas, así como en el aislamiento del sistema de acridizínio. Por ello, en 1963,¹⁵² se describió una nueva ruta de síntesis con el acetal dioxolano que posibilitaba la síntesis del benzo[*b*]quinolizínio y el metil derivado (esquema 5.6).



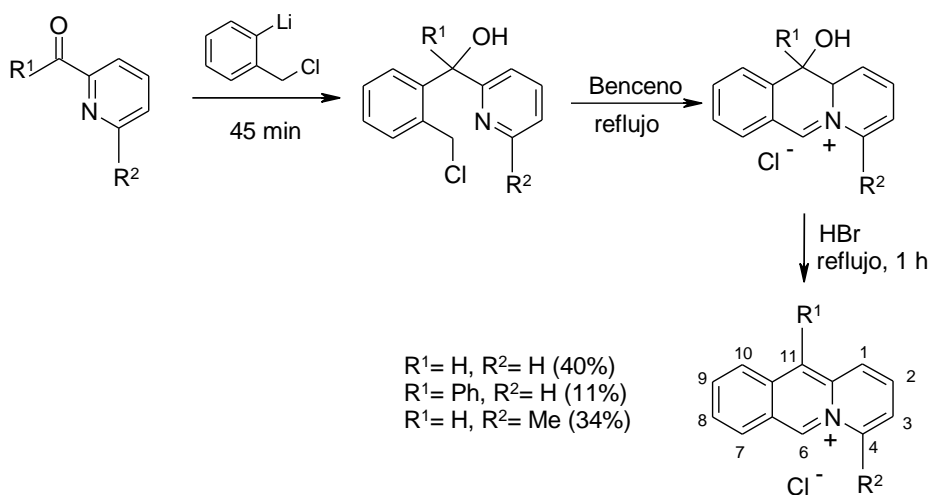
Esquema 5.6

¹⁵⁰ Bradsher, C. K.; Beavers, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 453-455

¹⁵¹ Bradsher, C. K.; Solomons, T. W. G.; Vaughan, F. R. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 757-759.

¹⁵² Bradsher, C. K.; Parham, J. C.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 83-85.

Una nueva ruta de síntesis de acridizínio se describió en 1980¹⁵³ por reacción de 2-(clorometil)fenillitio y 2-formilpiridina (o la cetona correspondiente), para la obtención del carbinol y posterior ciclación. Esta ruta de síntesis conducía a peores rendimientos que los descritos anteriormente, excepto en la síntesis del perclorato de 4-metilacridizínio (esquema 5.7).

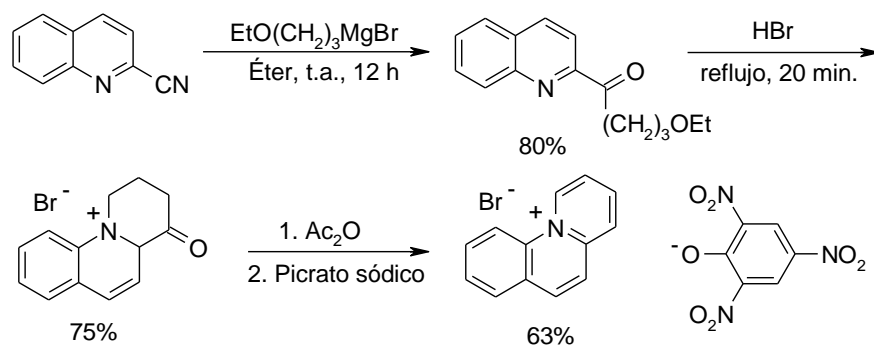


Esquema 5.7

En la síntesis del benzo[*c*]quinolizínio,¹¹⁴ se utiliza una ruta análoga a la del benzo[*a*]quinolizínio. En este proceso, a partir de 2-cianoquinolina por reacción con bromuro de 3-etoxipropilmagnesio se obtiene la correspondiente cetona que, por ciclación con HBr y posterior tratamiento con anhídrido acético y picrato sódico, conduce al sistema tricíclico con un 63% de rendimiento (esquema 5.8).

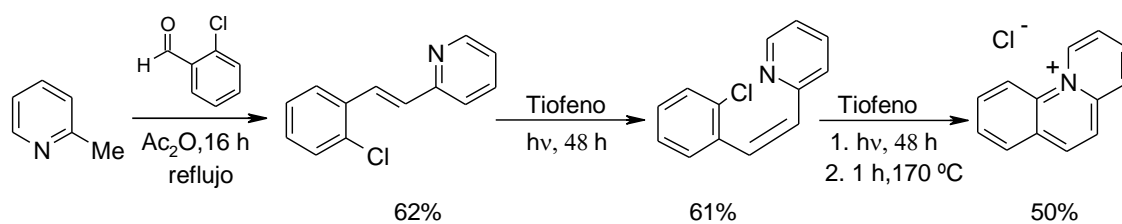
¹⁵³ Bradsher, C. K.; Hunt, D. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4248-4250.

¹¹⁴ Glover, E. E.; Jones, G. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3021-3028.



Esquema 5.8

El benzo[*c*]quinolizinio¹⁵⁴ también se obtuvo mediante ciclación térmica a partir de α -[2-(2-clorofenil)vinil]piridina por isomerización fotoquímica del doble enlace y *N*-arilación del isómero *cis* (esquema 5.9).



Esquema 5.9

¹⁵⁴ Fozard, A.; Bradsher, C. K. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2346-2349.

5.3. Discusión de resultados

5.3.1 Síntesis de benzo[*a*]quinolizínio por RCM

Como se ha indicado en la introducción de este capítulo, el benzo[*a*]quinolizínio (fig. 5.2) se ha preparado por cuatro rutas sintéticas basadas en diferentes reacciones de ciclación, involucrando los enlaces C11a-C11b,^{148,149} C4-N5¹¹⁴ y C7-C7a.¹⁴⁷

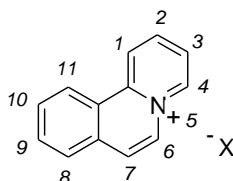
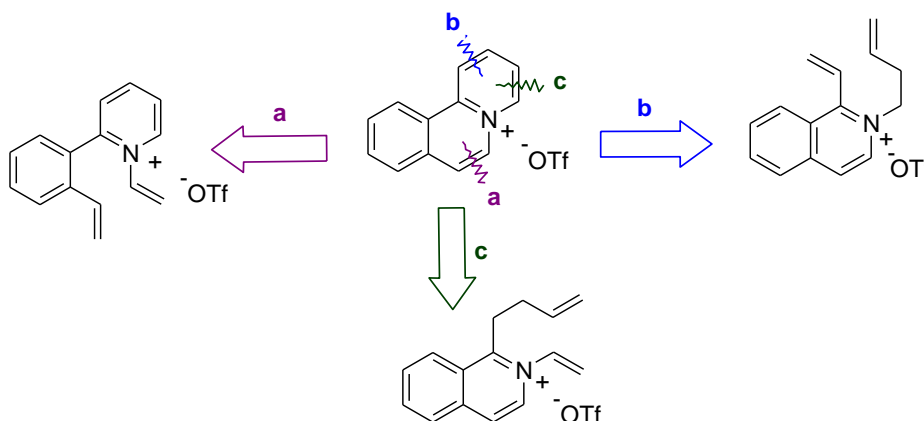


Figura 5.2 Benzo[*a*]quinolizínio

El sistema de benzo[*a*]quinolizínio podría obtenerse mediante el proceso de RCM a través de tres posibles desconexiones, que implican los enlaces C6-C7 (estrategia **a**), C1-C2 (estrategia **b**) y C3-C4 (estrategia **c**) como se detalla en el esquema 5.10.



Esquema 5.10

¹⁴⁸ Mariano, P.; Krochmal, E.; Leone, A. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1122-1125.

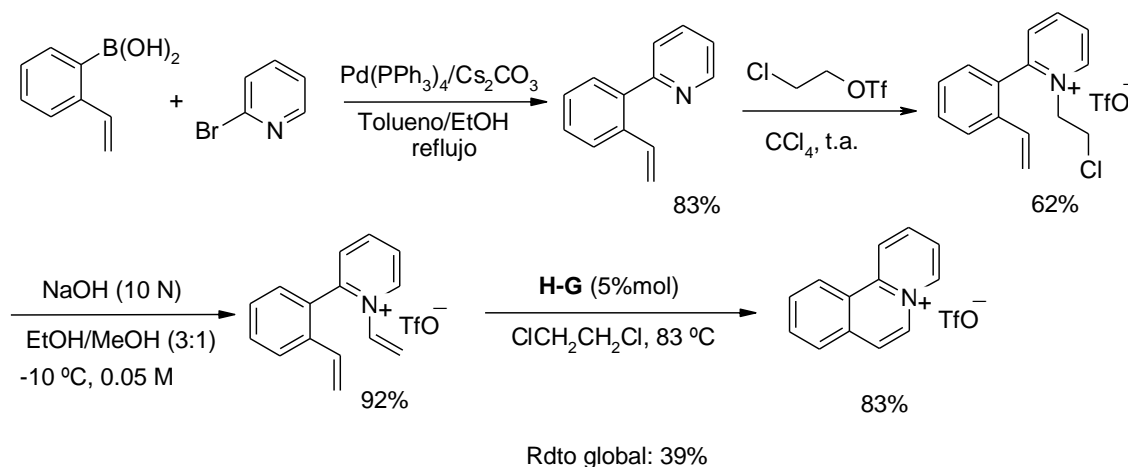
¹⁴⁹ Arai, S.; Takeuchi, T.; Ishikawa, M.; Takeuchi, T.; Yamazaki, M.; Hida, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 3, 481-487.

¹¹⁴ Glover, E. E.; Jones, G. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3021-3028.

¹⁴⁷ Kimber, R. W. L.; Parham, J. C. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3205-3206.

a) Estrategia a

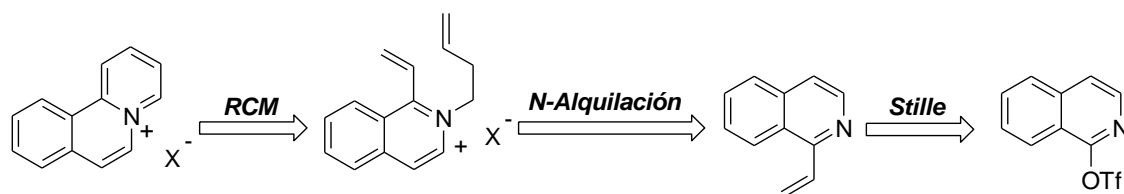
Teniendo en cuenta que el sistema de benzo[*a*]quinolizínio se describió mediante la estrategia **a** en nuestro grupo de investigación utilizando la RCM¹⁰⁸ (esquema 5.11) con buenos rendimientos, en este trabajo se decidió explorar las estrategias **b** y **c** con fines comparativos.



Esquema 5.11

b) Estrategia b

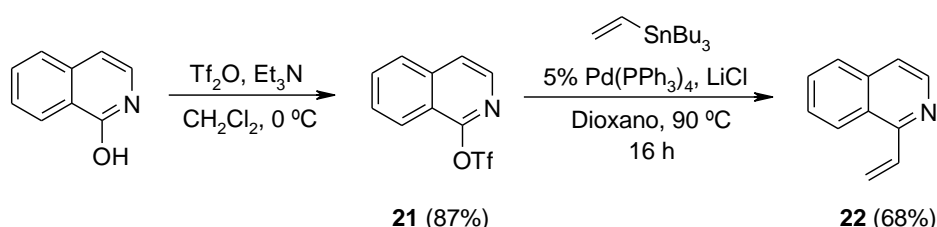
El esquema retrosintético del benzo[*a*]quinolizínio mediante la estrategia **b** se detalla en el esquema 5.12.



Esquema 5.12

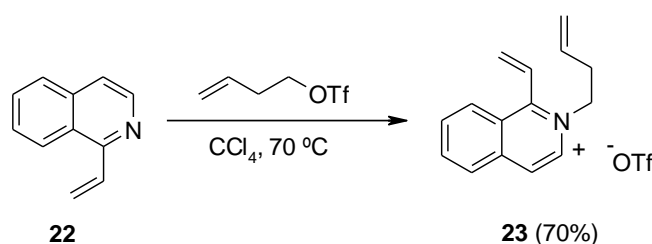
¹⁰⁸ Nuñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2007**, *16*, 2977–2980.

La síntesis de la 1-vinilisoquinolina (**22**) se llevó a cabo a partir de 1-hidroxiisoquinolina seguida por su conversión en el triflato y posterior reacción de Stille.¹⁵⁵ La formación del triflato de la 1-hidroxiisoquinolina **21**, se generó con trietilamina y anhídrido triflico. A continuación la reacción con tributilvinilestannano, en dioxano, a 90 °C, durante 16 h, generó **22** (esquema 5.13).



Esquema 5.13

La reacción de *N*-alquilación se realizó partiendo del 3-buten-1-ol por reacción con anhídrido triflico y piridina, en CCl₄ seco y en atmósfera de argón a -10 °C. Este agente alquilante se añadió sobre el compuesto **22**, obteniéndose el dieno **23** con un rendimiento del 6%. Al aumentar la temperatura de reacción a 70 °C, se consiguió mejorar el rendimiento de reacción (70%) (esquema 5.14).



Esquema 5.14

Una vez obtenido el dieno **23** se ensayó la reacción de metátesis empleando el catalizador de Grubbs de primera y segunda generación (**G-I**⁴⁹ y **G-II**) obteniéndose resultados negativos en todos los ensayos realizados. Por ello se procedió a ensayar la RCM en presencia del catalizador de Hoveyda-Grubbs (**H-G**). En la tabla 5.1 se muestran los ensayos realizados y los resultados obtenidos.

¹⁵⁵ Crisp, G. T.; Papadopoulos, S. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 279–285.

⁴⁹ Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039–2041

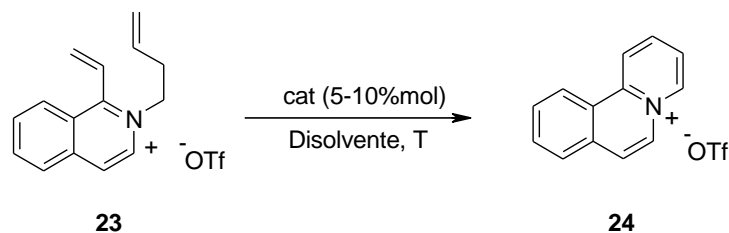


Tabla 5.1. Síntesis de benzo[a]quinolizínio (**24**) por RCM.

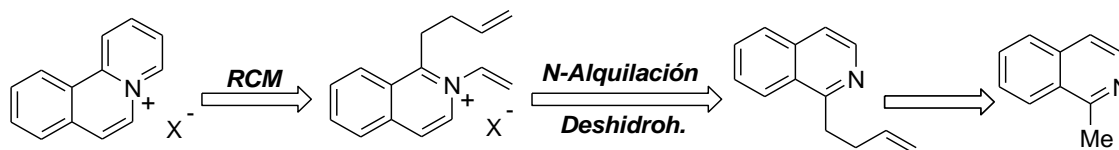
Catalizador	Disolvente	Temperatura	tiempo	Rdto (%)
G-I (5% mol)	CH ₂ Cl ₂	40 °C	6 h	--
G-II (5% mol)	CH ₂ Cl ₂	40 °C	6 h	--
H-G (5% mol)	CH ₂ Cl ₂	40 °C	2.5 h	8
H-G (10% mol)	CH ₂ Cl ₂	40 °C	5 h	8
H-G (5% mol)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80 °C	6 h	60
H-G (5% mol)	Cl ₂ CHCHCl ₂	130 °C	1.5 h	60

Como se indica en la tabla 5.1 el benzo[a]quinolizínio se obtuvo con el mayor rendimiento y en el menor tiempo, en tetracloroetano, a 130 °C, durante 1.5 h. Aunque en dicloroetano a 80 °C se obtuvo con el mismo rendimiento, el tiempo de reacción fue superior (6 h).

Cabe señalar que la reacción de RCM de **23**, condujo al compuesto totalmente oxidado en lugar del correspondiente 1,2-dihidroderivado, que era el producto esperado de acuerdo a nuestros resultados previos en la síntesis de quinolizínio y azaquinolizínio. Es probable que la temperatura más alta necesaria para la reacción de RCM de **23** promueva la deshidrogenación del dihidroderivado correspondiente, ya que este compuesto no se detecta en la mezcla de reacción.

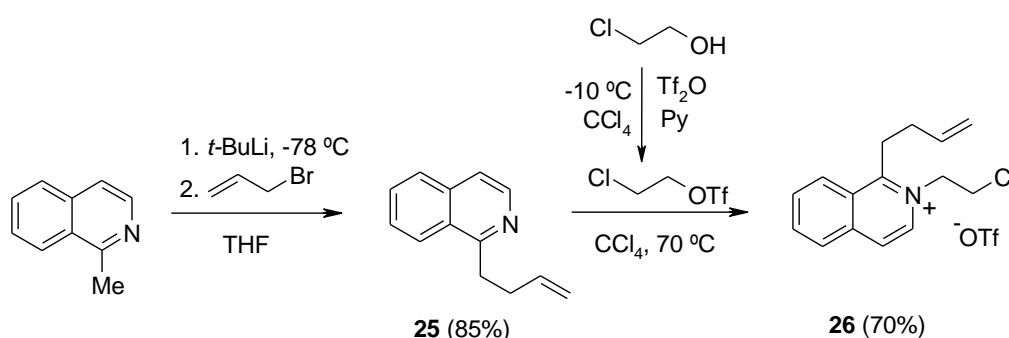
c) Estrategia c

La estrategia **c**, de igual forma que la estrategia **b**, implica el uso de una isoquinolina como producto de partida. Así, la síntesis de 1-(3-butenil)isoquinolina se obtendría a partir de 1-metilisoquinolina seguida de *N*-alquilación y deshidrohalogenación para obtener el dieno adecuado para la RCM (esquema 5.15).



Esquema 5.15

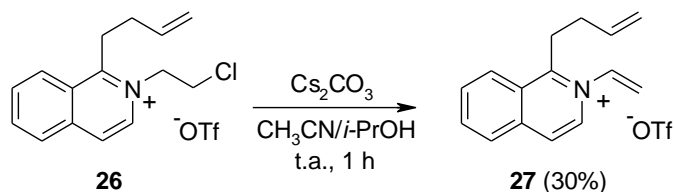
La alquilación de la 1-metilisoquinolina con bromuro de alilo a -78°C en THF¹³⁰ en presencia de *t*-BuLi conduce al compuesto **25** con un rendimiento del 85%. Para la *N*-alquilación se empleó el triflato de 2-cloroetil formándose el triflato de 2-(2-cloroetil)-1-(3-butenil)isoquinolina **26** con un 70% de rendimiento (esquema 5.16).



Esquema 5.16

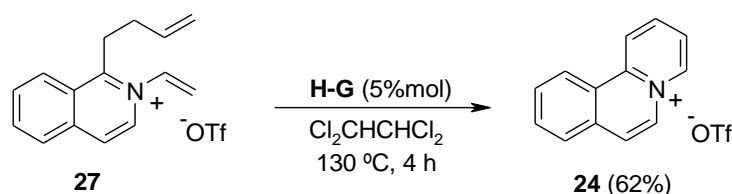
Para generar el *N*-vinilderivado, inicialmente se usaron las condiciones generales descritas para deshidrohalogenaciones [NaOH como base, en una disolución EtOH/MeOH (3:1), a -10°C] controlando que la concentración no fuese superior a 0.05 M. En estas condiciones sólo se consiguió aislar el compuesto **27** con muy bajo rendimiento. A continuación se ensayaron condiciones más suaves de deshidrohalogenación, empleando Cs_2CO_3 , en $\text{CH}_3\text{CN}/i\text{-PrOH}$ (11:1), a temperatura ambiente durante 1 h. El rendimiento más alto obtenido para **27** fue del 30%. Cabe señalar que en estas condiciones se recuperó una cantidad significativa de **26** (48% de rendimiento de **27** sobre el producto recuperado), pero todos los intentos de agotar el producto de partida y mejorar el rendimiento utilizando un gran exceso de la base, así como prolongar el tiempo de reacción o calentando a diferentes temperaturas, resultaron negativos (esquema 5.17).

¹³⁰ Cannon, J. G.; Webster, G. L. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1957**, *46*, 416–423.



Esquema 5.17

La reacción de metátesis de **27** se realizó a diferentes temperaturas y disolventes utilizando el catalizador de **H-G** (esquema 5.18). En este caso, todos los ensayos realizados condujeron al benzo[*a*]quinolizínio. Utilizando CH_2Cl_2 , a $40\text{ }^\circ\text{C}$, durante 2.5 h, se obtuvo **24** con un rendimiento del 14%. Al aumentar la temperatura a $80\text{ }^\circ\text{C}$ se consiguió mejorar el rendimiento de la reacción hasta un 30%, pero las condiciones que permitieron la obtención de **24** con un rendimiento del 62% fueron tetracloroetano, a $130\text{ }^\circ\text{C}$, durante 4 h.

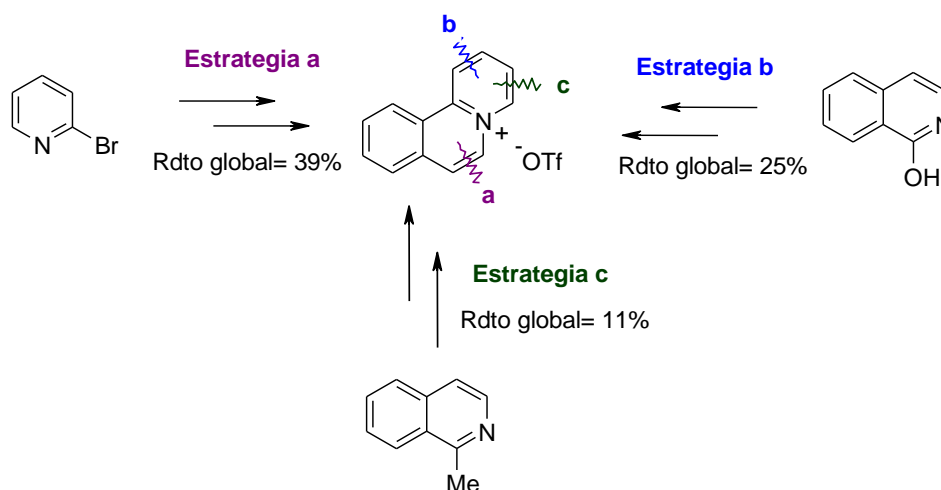


Esquema 5.18

La estrategia **c**, también ha permitido la obtención del benzo[*a*]quinolizínio a pesar de que la RCM al igual que la estrategia **a**, también se realiza sobre un compuesto diénico electrónicamente deficiente. Nuevamente se comprueba que el catalizador **H-G** resulta muy eficaz en este tipo de sistemas catiónicos, debido probablemente a su mayor estabilidad térmica, ya que los mejores rendimientos se obtienen al elevar la temperatura de reacción.

El conjunto de resultados obtenidos muestran que se puede acceder al sistema de benzo[*a*]quinolizínio por tres rutas diferentes,¹⁵⁶ todas basadas en la RCM como paso clave para la construcción del sistema tricíclico, partiendo de sistemas monocíclicos (estrategia **a**) o bicíclicos (estrategias **b** y **c**).

Aunque las tres estrategias tienen el mismo número de pasos (4) y parten de productos comerciales, la estrategia **c** claramente resulta menos eficaz si se compara con **a** y **b**, debido al bajo rendimiento (30%) obtenido en el paso que conduce al intermedio **27** (en la reacción de deshidrohalogenación), proporcionando un rendimiento global de sólo el 11%. La estrategia **b** ofrece menor rendimiento global que la estrategia **a** (25% frente al 39%) y tiene la desventaja adicional de que el número de derivados comerciales de 1-hidroxiisoquinolina son muy limitados en comparación con el número de derivados disponibles de 2-bromopiridinas comerciales. Por otra parte, los ácidos 2-vinilborónicos sustituidos también son de fácil acceso, lo que abre una vía más general y versátil para la síntesis de derivados de benzo[*a*]quinolizínios disustituidos (esquema 5.19).



Esquema 5.19

¹⁵⁶ Nunez, A.; Abarca, B.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1280-1290.

5.3.2. Síntesis de benzo[*b*]quinolizínio por RCM

El benzo[*b*]quinolizínio (fig. 5.3) ha sido previamente descrito por dos rutas sintéticas basadas en diferentes reacciones de ciclación, permitiendo las desconexiones de los enlaces C10a-C11,^{151,152} C6-N5¹⁵³ como se detallan en las páginas 98 y 99. Estos métodos de ciclación presentan limitaciones y los rendimientos obtenidos en ocasiones son muy bajos (6%). Por esta razón se trató de diseñar una ruta sintética basada en la RCM que pudiese ser una alternativa para la síntesis de este sistema.

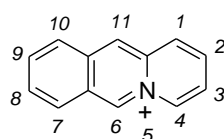
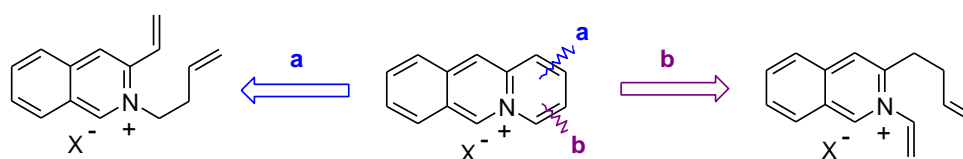


Figura 5.3 Benzo[*b*]quinolizínio

La síntesis se planteó a través de dos posibles desconexiones, que implicaban los enlaces C1-C2 (estrategia **a**) y C3-C4 (estrategia **b**) (esquema 5.20).



Esquema 5.20

a) Estrategia a

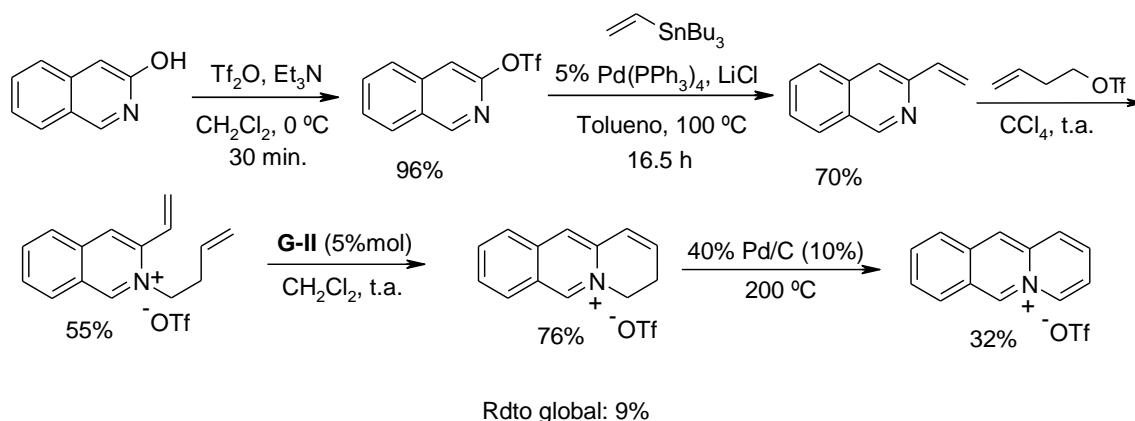
El benzo[*b*]quinolizínio se describió en nuestro grupo de investigación mediante la reacción de metátesis³⁶ para construir el anillo de piridina a través de la estrategia **a** tal y como se detalla en el esquema 5.21.

¹⁵¹ Bradsher, C. K.; Solomons, T. W. G.; Vaughan, F. R. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 757-759.

¹⁵² Bradsher, C. K.; Parham, J. C.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 83-85.

¹⁵³ Bradsher, C. K.; Hunt, D. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4248-4250.

³⁶ Núñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4125-4127.

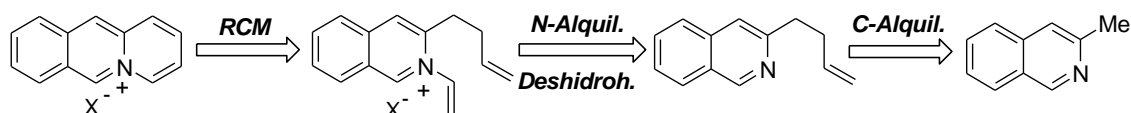


Esquema 5.21

En este trabajo se aborda la síntesis del sistema de benzo[*b*]quinolizínio mediante la utilización de la RCM a través de la estrategia **b** implicando un *N*-vinilazínio como intermedio clave.

b) Estrategia b

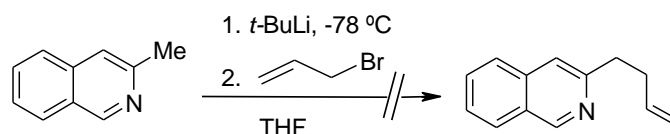
El primer análisis retrosintético que se planteó del benzo[*b*]quinolizínio mediante la estrategia **b** se detalla en el esquema 5.22. La *N*-alquilación y posterior deshidrohalogenación de la 3-(3-butenil)isoquinolina proporcionarían el sustrato diénico necesario para la RCM.



Esquema 5.22

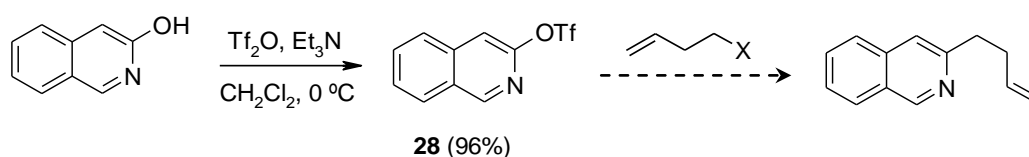
Inicialmente, se utilizó bromuro de alilo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF¹³⁰ en presencia de *t*-BuLi (esquema 5.23). Sin embargo, mediante este método no pudo obtenerse la 3-(3-butenil)isoquinolina, ya que en todas las condiciones ensayadas se recuperaba el producto de partida.

¹³⁰ Cannon, J. G.; Webster, G. L. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1957**, *46*, 416–423.



Esquema 5.23

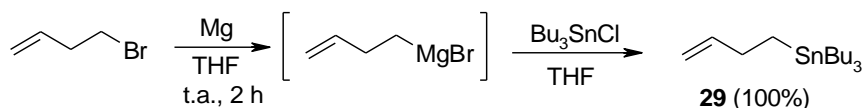
Ante estos resultados se planteó la preparación de la 3-(3-butenil)isoquinolina a partir de 3-hidroxiisoquinolina, por tratamiento con anhídrido trifílico y trietilamina¹⁵⁷ en diclorometano para obtener el triflato **28** que proporcionaría la 3-(3-butenil)isoquinolina (esquema 5.24).



Esquema 5.24

Inicialmente se sintetizó el bromuro de 3-butenilmagnesio a partir de 4-bromo-1-buteno y virutas de magnesio en THF seco. Posteriormente se intentó la sustitución con **28** recuperándose el producto de partida en todas las condiciones ensayadas.

Para ensayar la reacción de Stille, la síntesis del 3-buteniltributilestannano¹⁵⁸ (**29**) se realizó a partir del bromuro de 3-butenilmagnesio y cloruro de tributil estannano en THF, obteniéndose **29** con un rendimiento cuantitativo (esquema 5.25).

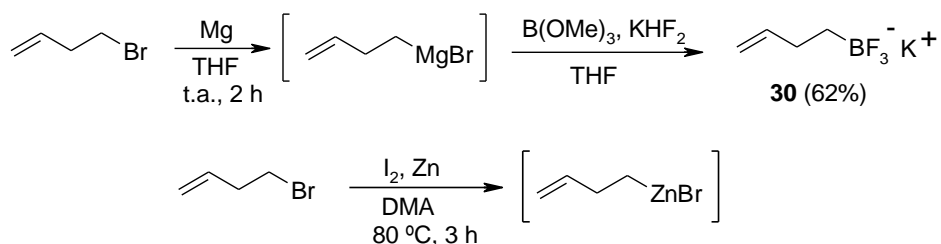


Esquema 5.25

¹⁵⁷ Echevarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486.

¹⁵⁸ Seyferth, D.; Weiner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 361-364.

La obtención del 3-buteniltrifluoroborato potásico¹⁵⁹ (**30**) con un 62% de rendimiento se realizó a partir del bromuro de 3-butenilmagnesio, trimetilborato y bifluoruro de potasio en THF. Por último, la síntesis de bromuro de 3-butenilzinc¹⁶⁰ se realizó con yodo, zinc y 4-bromo-1-buteno en *N,N*-dimetilacetamida (DMA) a 80°C (esquema 5.26).

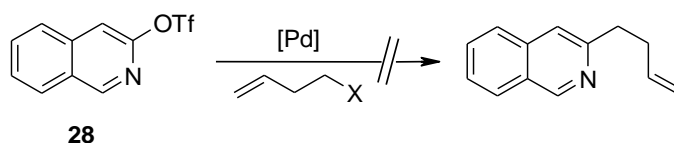


Esquema 5.26

Los ensayos de reacción de **28** con los organometálicos preparados se detallan en la tabla 5.2 en la que puede observarse que en ninguna de las condiciones ensayadas se pudo aislar la 3-(3-butenil)isoquinolina recuperándose **28** inalterado en la mayoría de los ensayos.

¹⁵⁹ Molander, G. A.; Figueroa, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 75-78.

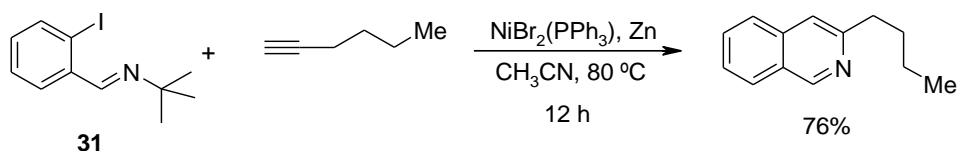
¹⁶⁰ Shouquan, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423-425.

**Tabla 5.2.** Ensayos de reacción de **28** con organometálicos

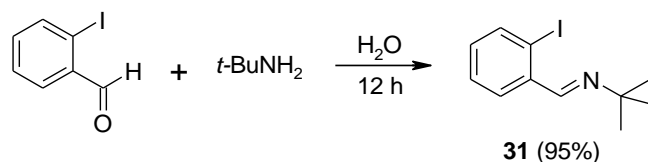
4-Butenderivado	Catalizador	Disolvente/T	Resultado
MgBr	--	THF/t.a.	NR
 29	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , LiCl	Dioxano/90 °C	NR
	Pd(PPh ₃) ₄ , LiCl	Tolueno/100 °C	NR
	Pd(AcO) ₂ , LiCl	Dioxano/90 °C	NR
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , LiCl, PPh ₃	DMF/120 °C	Trazas
	Pd(PPh ₃) ₄	DMF/120 °C	NR
 30	PdCl ₂ (dppf) ₂ , Cs ₂ CO ₃	THF/H ₂ O/65 °C	NR
	PdCl ₂ (dppf) ₂ , Et ₃ N	THF/H ₂ O/65 °C	NR
	Pd(AcO) ₂ , Cs ₂ CO ₃	THF/H ₂ O/65 °C	NR
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , Cs ₂ CO ₃	DMF/120 °C	NR
	Pd(PPh ₃) ₄ , Cs ₂ CO ₃	Tolueno/EtOH/100 °C	NR
ZnBr	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DMA/t.a.	NR
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DMA/80 °C	NR

NR: No reacciona

Ante la imposibilidad de obtener la 3-(3-butenil)isoquinolina mediante la reacción con un organomagnesiano y reacciones de acoplamiento, se recurrió a adaptar un método de síntesis empleado para preparar la 3-butilisoquinolina¹⁶¹ en la forma que se detalla en el esquema 5.27.

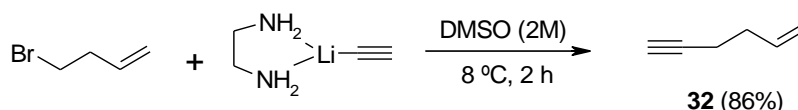
¹⁶¹ Prasad, R.; Cheng, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5179-5182

La síntesis de **31**, se realizó a partir de 2-iodobenzaldehído y *t*-butilamina¹⁶² en agua durante 12 h a temperatura ambiente, según se muestra en el esquema 5.28, obteniéndose **31** con un rendimiento del 95%.



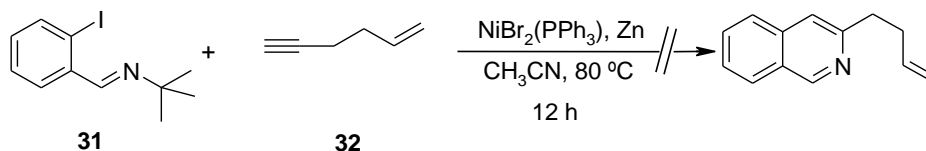
Esquema 5.28

La obtención del enino **32** se llevó a cabo a partir de 4-bromo-1-buteno y un complejo de etilendiamina¹⁶³ en DMSO durante 2 h a 8 °C con un rendimiento del 86% (esquema 5.29)



Esquema 5.29

Una vez obtenidos **31** y **32**, se ensayó la reacción en presencia de NiBr₂(PPh₃) y zinc, en acetonitrilo, a 80 °C, durante 12 h, pero en este caso tampoco se obtuvo la 3-(3-butenil)isoquinolina (esquema 5.30).

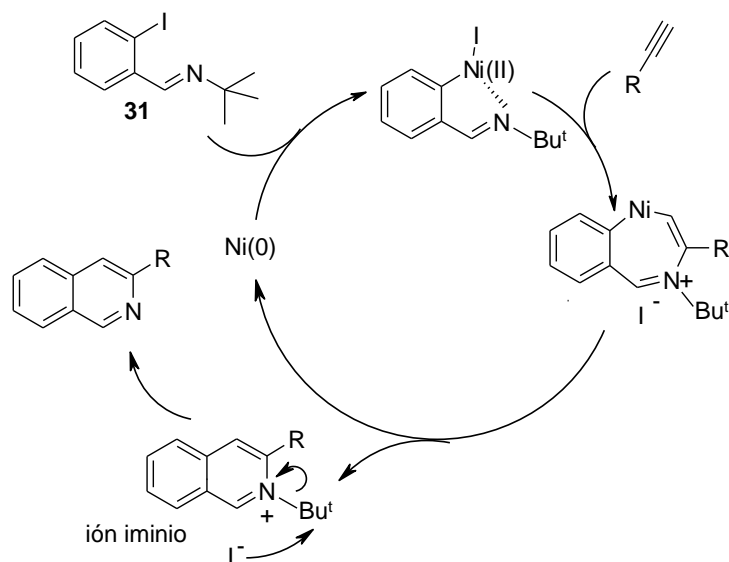


Esquema 5.30

¹⁶²Roesch, K. R.; Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8042-8051.

¹⁶³Smith, W. N.; Beumel, O.F. Jr. *Synthesis*, **1974**, 441-442.

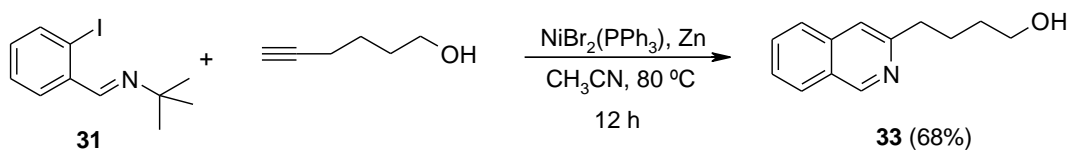
Según el mecanismo de reacción que se muestra en el esquema 5.31, la reacción comienza con la reducción de Ni(II) a Ni(0) por la presencia de zinc. La adición oxidativa de Ni(0) al compuesto **31** inicia el ciclo de Ni. La inserción coordinativa del alquino, seguida por eliminación reductora genera el isoquinolinio y la regeneración del catalizador de Ni(0). Finalmente el grupo *t*-butilo se elimina por el ataque del ión yoduro generado durante la reacción para dar la isoquinolina 3-sustituida.



Esquema 5.31

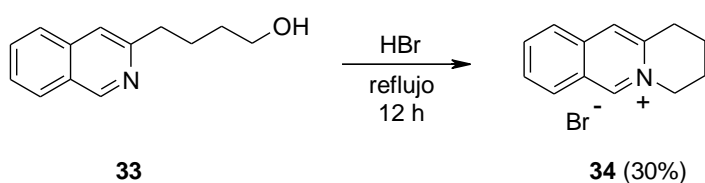
El problema para la reacción de **31** y el enino **32** se cree que se puede deber a la competencia entre el doble y el triple enlace en la etapa de inserción dando lugar a la recuperación de producto de partida (**31**) y a la formación de productos de descomposición.

Como alternativa, se pensó en la formación de 3-(4-hidroxitbutanil)isoquinolina **33** y su posterior deshidratación. A partir de **31** y 5-hexin-1-ol en las condiciones ya descritas, se consiguió **33** con un rendimiento del 68% (esquema 5.32).



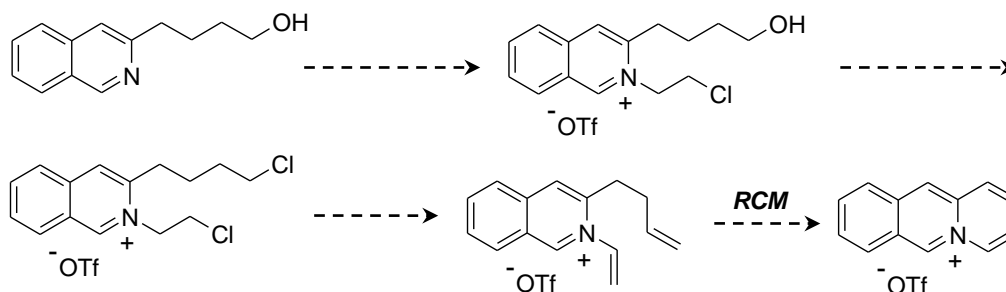
Esquema 5.32

Una vez aislado el producto **33** se ensayó la reacción de deshidratación con HBr a reflujo durante 12 h, pero en estas condiciones se obtuvo como compuesto mayoritario el producto de ciclación **34** con un rendimiento del 30% (esquema 5.33).



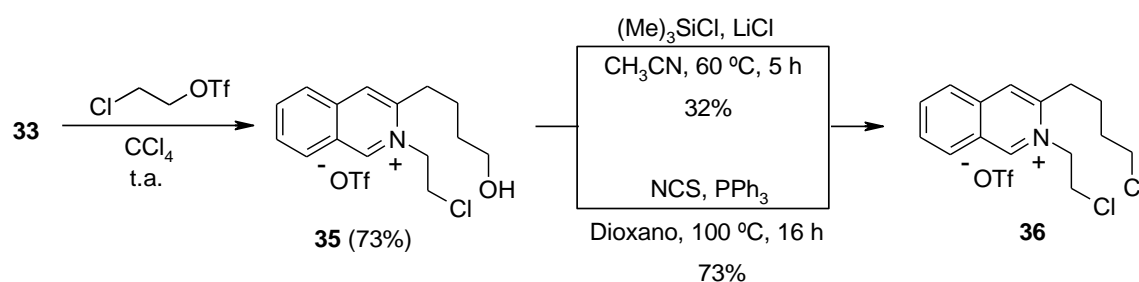
Esquema 5.33

Para evitar el proceso de ciclación que sufría el compuesto **33**, se pensó en el bloqueo del nitrógeno y se diseñó una nueva ruta de síntesis para la obtención del benzo[*b*]quinolizínio que se muestra en el esquema 5.34.



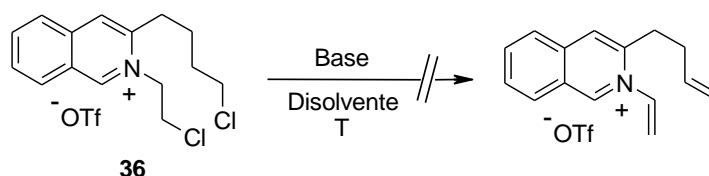
Esquema 5.34

Para la reacción de *N*-alquilación se empleó el triflato de 2-cloroetil a temperatura ambiente, obteniéndose el triflato de 2-(2-cloroetil)-3-(4-hidroxibutanil)isoquinolina (**35**) con un 73% de rendimiento. A partir del compuesto **35**, se realizó el intercambio del grupo hidroxilo por cloro, utilizando en primer lugar, 1-clorotrimetilsilano y cloruro de litio¹⁶⁴ en acetonitrilo a 60 °C durante 5 h, formándose **36** con tan solo un rendimiento del 32%. La obtención de **36** pudo mejorarse (73%) tratando **35** con *N*-clorosuccinimida, trifetilfosfina¹⁶⁵ en dioxano a 100 °C (esquema 5.35).



Esquema 5.35

Para generar el dieno, se utilizó NaOH como base, en una disolución EtOH/MeOH (3:1) a -10 °C, aumentando los equivalentes de base ya que se pretendía realizar una doble deshidrohalogenación y controlando que la concentración no fuese superior a 0.05 M. Sin embargo, se recupera el producto de partida **36**. A continuación se ensayaron condiciones más suaves de deshidrohalogenación, empleando Cs₂CO₃ en CH₃CN/*i*-PrOH (11:1), a temperatura ambiente durante 2 h, pero en este caso tampoco se consiguió la formación del dieno (esquema 5.36).

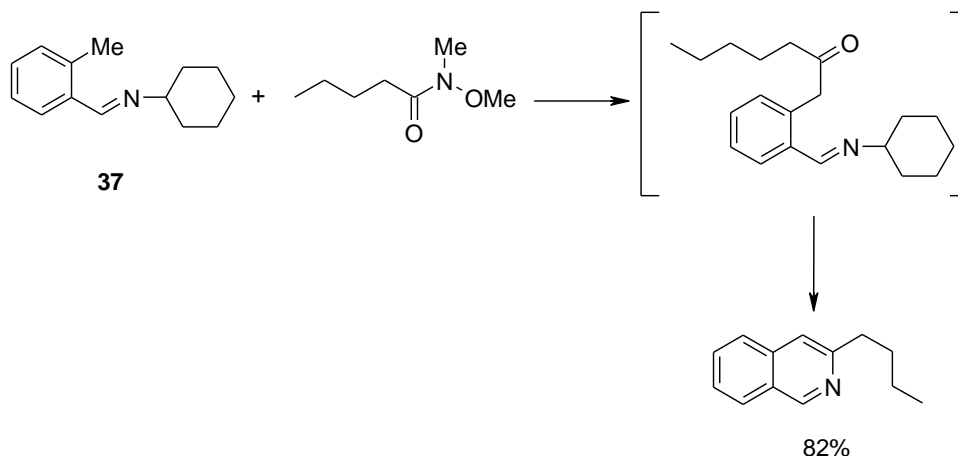


Esquema 5.36

¹⁶⁴ Alabaster, R. J.; Cottrell, I. F.; Hands, D.; Humphrey, G. R.; Kennedy, D. J.; Wright, S. H. B. *Synthesis*, **1989**, 598-603.

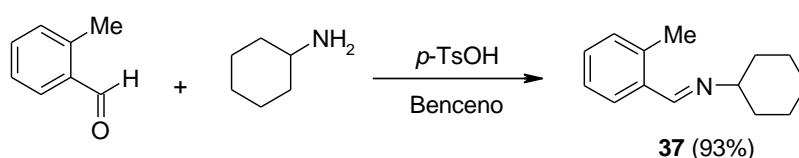
¹⁶⁵ Sugimoto, O.; Mori, M.; Moriya, K.; Tanji, K. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 1112-1118.

Finalmente, se consiguió la síntesis de 3-(3-butenil)isoquinolina (**39**) mediante la adaptación del método de síntesis de isoquinolinas descrito en la bibliografía para la 3-butylisoquinolina,¹⁶⁶ basado en la acilación de la ciclohexil-(2-metilbenziliden)imina (**37**) con la correspondiente amida de Weinreb según se muestra en el esquema 5.37.



Esquema 5.37

La síntesis del compuesto **37** se realizó a partir del *o*-tolilaldehído con ciclohexilamina y ácido *p*-toluensulfónico en benceno,^{166,167} a reflujo durante 4 h. (esquema 5.38).

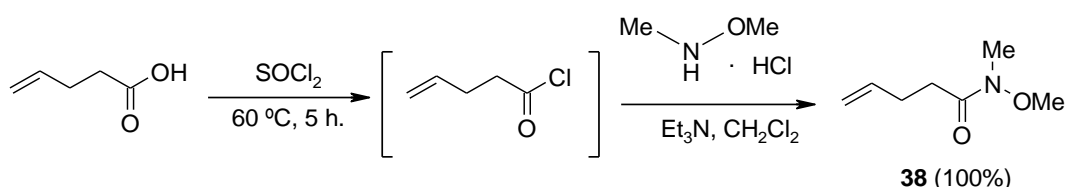


Esquema 5.38

¹⁶⁶ Flippin, L. A.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2631-2632.

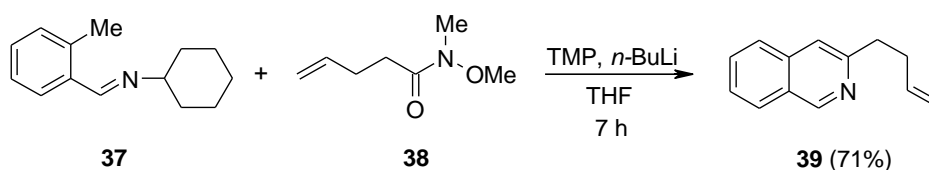
¹⁶⁷ Kovalskiy, D. A.; Perevalov, V. P. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2009**, *45*, 957-964.

La *N*-metoxi-*N*-metil-4-pentenamida¹⁶⁸ (amida de Weinreb, **38**) se obtuvo con rendimiento cuantitativo a partir del ácido 4-pentenoico y cloruro de tionilo a 60 °C durante 5 h. A continuación, y sin aislamiento previo, se adiciona *N,O*-dimetilhidroxilamina en diclorometano a 0 °C en presencia de trietilamina (esquema 5.39).



Esquema 5.39

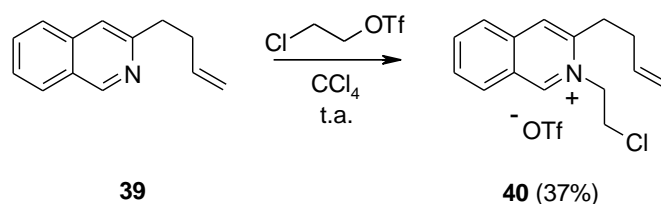
Una vez obtenidos los compuestos de partida (**37** y **38**), se hacen reaccionar en presencia de litio 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (LTMP), sintetizado previamente a partir de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP) y *n*-butillitio en THF anhidro, durante 7 h, obteniéndose la 3-(3-butenil)isoquinolina (**39**) con un rendimiento del 71% (esquema 5.40).



Esquema 5.40

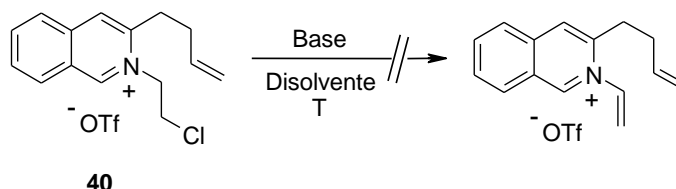
A partir de la 3-(3-butenil)isoquinolina (**39**), se realizó la reacción de *N*-alquilación con triflato de 2-cloroetil a temperatura ambiente, obteniéndose el triflato de 2-(2-cloroetil)-3-(3-butenil)isoquinolina **40** con un 37% de rendimiento (esquema 5.41). Ensayos posteriores, aumentando la temperatura (70°C), condujeron a **40** con menor rendimiento (15%) junto con productos de descomposición.

¹⁶⁸ a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815-3818. b) Fournial, A.; Ranaivondrambo la, T.; Mathé-Allainmat, M.; Robins, R. J.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 152-156.



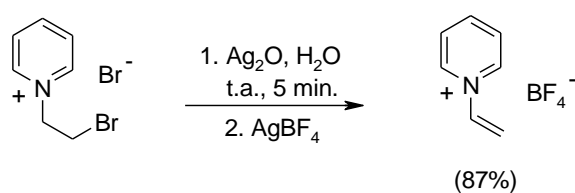
Esquema 5.41

Para generar el dieno, se usó NaOH como base, en una disolución EtOH/MeOH (3:1), a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, pero sólo se consiguió recuperar el producto de partida. Al aumentar la temperatura a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el tiempo de reacción a 2 h se obtuvieron productos de descomposición. A continuación se ensayaron condiciones más suaves de deshidrohalogenación, empleando Cs_2CO_3 en $\text{CH}_3\text{CN}/i\text{-PrOH}$ (11:1), a temperatura ambiente, durante 2 h pero en este caso tampoco se consiguió la formación del dieno, recuperándose **40** (esquema 5.42).



Esquema 5.42

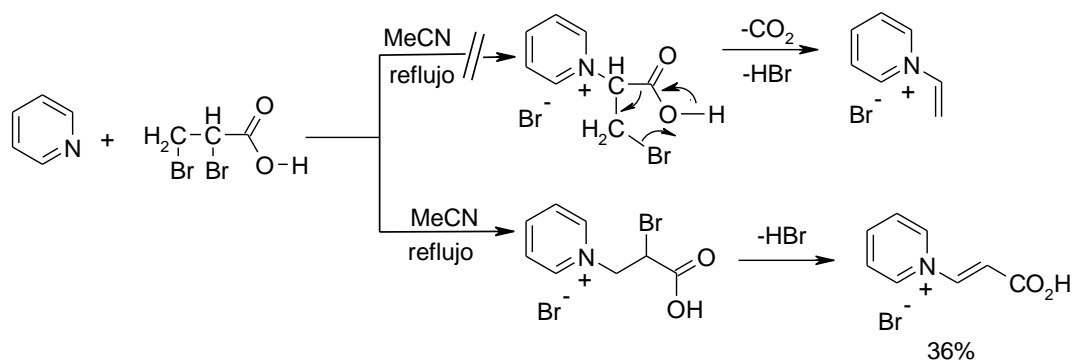
Revisando la bibliografía se encontró un método en el que se describe la síntesis del bromuro de *N*-vinilpiridinio¹⁶⁹ a partir de bromuro de *N*-(2-bromoetil)piridinio por tratamiento con óxido de plata y tetrafluoroborato de plata en agua obteniéndose con un rendimiento del 87% (esquema 5.43). Sin embargo, la aplicación de estas condiciones sobre **40** condujo a la recuperación del producto de partida.



Esquema 5.43

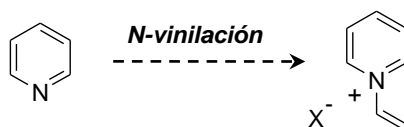
¹⁶⁹ Duling, I. N.; Price, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 578-583.

En 2005, la síntesis de bromuro de *N*-vinilpiridinio¹⁷⁰ se describió con buenos rendimientos a través del tratamiento de piridina con ácido 2,3-dibromopropiónico en acetonitrilo a reflujo. Sin embargo, en estas condiciones de reacción se encontró que el *N*-vinilpiridinio realmente no se forma, y es el bromuro 1-(2-carboxivinil)piridinio el que se obtiene como producto de la reacción. Posteriormente en el 2008, los autores confirmaron nuestros resultados¹⁷¹ (esquema 5.44).



Esquema 5.44

Considerando que la reacción de deshidrohalogenación no tiene lugar en ninguna de las condiciones ya descritas, se realizaron diferentes ensayos de *N*-vinilación, utilizando como modelo el sistema de piridina, por ser el heterociclo más sencillo sobre el que podría ensayarse este tipo de cuaternizaciones (esquema 5.45).

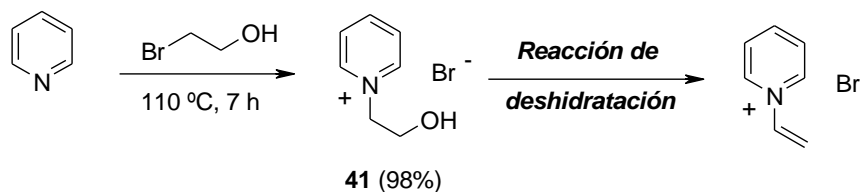


Esquema 5.45

¹⁷⁰Khachikyan, R. D.; Tovmasyan, N. V. Indzhikyan, M. G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 1889-1894.

¹⁷¹Khachikyan, R. D.; Davtyan, S. L.; Indzhikyan, M. G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, 78, 1452-1457.

Inicialmente, los primeros ensayos que se realizaron estaban basados en la síntesis del *N*-vinilpiridinio mediante la reacción de deshidratación de bromuro de *N*-(2-hidroxietil)piridinio¹⁷² (**41**), sintetizado a partir de piridina y 2-bromoetanol a 110 °C durante 7 h, obteniéndose con un rendimiento del 98% (esquema 5.46). A partir del compuesto **41**, se llevaron a cabo varios ensayos en presencia de ácidos, modificando disolventes, temperaturas y tiempos de reacción (tabla 5.3), pero en ningún caso la deshidratación tuvo lugar.



Esquema 5.46

Tabla 5.3. Ensayos de deshidratación de **41**

Ensayo	Reactivo	Disolvente/T	Tiempo	Resultado
1	HBr	Etanol/78 °C	5.5 h	NR
2	H ₃ PO ₄	t.a.	3.5 h	NR
3	H ₃ PO ₄	50 °C	3.5 h	NR
4	H ₂ SO ₄	Metanol/65 °C	3 h	Desalquilación
5	SOCl ₂	Piridina (Ar)/t.a.	3 h	Desalquilación

NR: No reacciona

En presencia de HBr o H₃PO₄¹⁷³ se recuperaba producto de partida (ensayo 1, 2 y 3) y sin embargo, en presencia de H₂SO₄ (ensayo 4) y SOCl₂¹⁷⁴ (ensayo 5) se obtenía piridina, sin observarse el proceso de deshidratación.

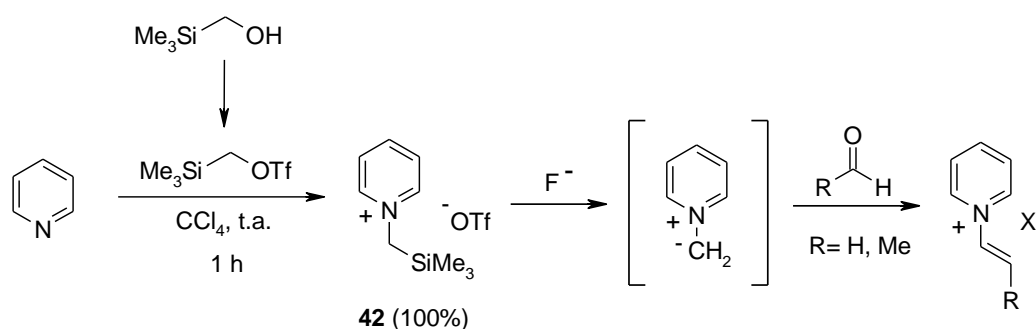
¹⁷² Meyer, K. L.; Marasco, C. J.; Morris-Natschke, Jr. S. L.; Ishaq, K. S.; Piantadosi, C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1377-1383.

¹⁷³ Brown, H. C.; Vander Jagt, D. L.; Rothberg, I.; Hammar, W. J.; Kawakami, J. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2179-2188.

¹⁷⁴ a) Schwartz, A.; Madan, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5463-5465. b) Engel, P. S.; Keys, D. E.; Kitamura, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4964-4975.

Un método alternativo, se basaba en la síntesis del trimetilsililmetil piridinio y posterior tratamiento con una base de flúor,¹⁷⁵ induciendo la desililación y generando un iluro de piridinio capaz de reaccionar con un electrófilo (aldehídos) para dar el correspondiente alqueno.

El triflato de *N*-(trimetilsililmetil)piridinio (**42**) se sintetizó siguiendo el método descrito en la bibliografía,¹⁷⁶ obteniéndose con rendimiento cuantitativo (esquema 5.47). Para la reacción de desililación y formación de alqueno se realizaron diferentes ensayos, modificando bases, disolventes, temperaturas y tiempos de reacción (tabla 5.4), pero en ningún caso se obtuvo el *N*-vinilpiridinio.



Esquema 5.47

Tabla 5.4. Ensayos de la reacción de condensación de **42**

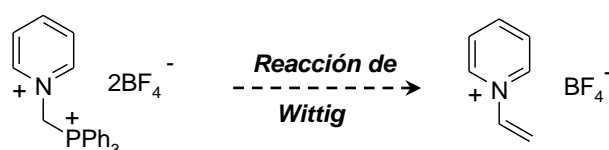
Base	Aldehído	Disolvente/T	Tiempo
KF	(CH ₂ O) _n	Dimetoximetano/42 °C	4 h
KF	(CH ₂ O) _n	Eter/35 °C	4 h
KF	CH ₃ CHO	1,2-DME (Ar)/85 °C	24 h
CsF	CH ₃ CHO	1,2-DME (Ar)/85 °C	24 h

¹⁷⁵ Ricci, A.; Degl'innocenti, A.; Fiorenza, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 577-578.

¹⁷⁶ a) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Kuroak, S.; Takenaka, S. *Chem. Lett.* **1984**, 279-280. b) Miki, Y.; Hachiken, H.; Takemura, S. *Heterocycl.* **1984**, 22, 701-703.

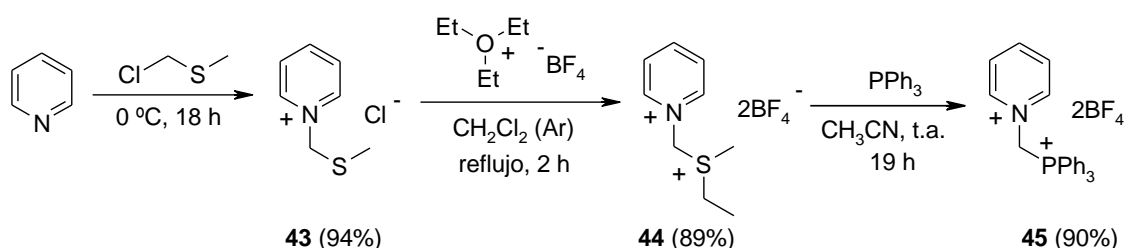
Inicialmente los estudios se realizaron con formaldehído o acetaldehído, utilizando KF, con diferentes disolventes y a distintas temperaturas, pero en todos los casos se recuperó el producto de partida. Posteriormente se utilizó CsF, pero en este caso únicamente se formaban productos de descomposición.

Ante la imposibilidad de obtener el *N*-vinilpiridinio por este método, se planteó la síntesis del bistetrafluoroborato de (trifenilfosfoniometil)piridinio¹⁷⁷ (**45**) para ensayar la reacción de Wittig (esquema 5.48).



Esquema 5.48

Para ello, se sintetizó el compuesto **43** que se obtuvo a partir de piridina con clorometilmetiltoeter a 0 °C durante 18 h con un rendimiento del 94%. Posterior reacción de **43** con tetrafluoroborato de trietiloxonio, en diclorometano a reflujo condujo al compuesto **44** que en presencia de trifenilfosfina dio lugar a **45** con un rendimiento del 90% (esquema 5.49).



Esquema 5.49

A partir de **45**, se realizaron diferentes ensayos para la obtención del *N*-vinilpiridinio por reacción de Wittig (esquema 5.48). Las condiciones de reacción ensayadas se muestran en la tabla 5.5.

¹⁷⁷ Sugimoto, T.; Imanishi, T.; Okano, M.; Tanimoto, S. *Bull. Inst. Chem. Res.* **1982**, *60*, 302-308.

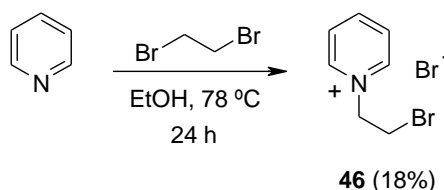
Tabla 5.5. Ensayos de *N*-vinilación del compuesto **45**

Base	Aldehído	Disolvente/T	Tiempo	Resultado
Na ₂ CO ₃ (aq)	HCHO (37% en H ₂ O)	CH ₂ Cl ₂ /t.a.	4 h	Trazas
Na ₂ CO ₃	HCHO	CH ₂ Cl ₂ /t.a.	4 h	NR
[(CH ₃) ₃ Si] ₂ NLi	(HCHO) _n	THF/-78 °C→t.a.	18 h	NR
<i>n</i> -Buli	HCHO	THF/-78 °C→t.a.	16 h	NR
Na ₂ CO ₃	1,3,5-trioxano	CH ₂ Cl ₂ /t.a.	18 h	NR
Na ₂ CO ₃ (aq)	HCHO (37% en H ₂ O)	CH ₂ Cl ₂ /40 °C	16 h	Trazas

NR: No reacciona

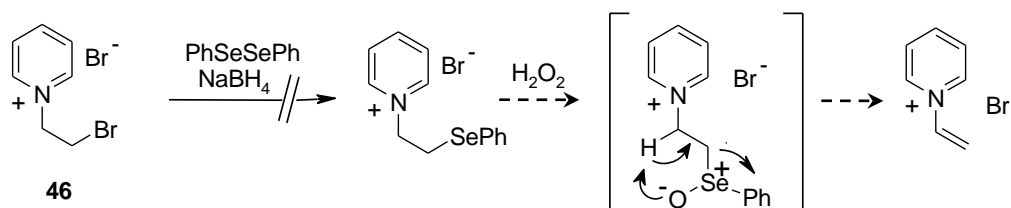
Como se indica en la tabla 5.5 en presencia de Na₂CO₃, [(CH₃)₃Si]₂NLi y *n*-Buli y formaldehído en diclorometano o THF a distintas temperaturas se recuperaba producto de partida y, sin embargo, en presencia de Na₂CO₃ al 20% se detectaron trazas del producto pero fue imposible su aislamiento.

Por último, se ensayó la reacción de eliminación a partir del correspondiente selenóxido. Para ello, se sintetizó el compuesto **46**, aunque se obtiene con bajo rendimiento a partir de piridina y 1,2-dibromoetano en etanol¹⁶⁹ a reflujo durante una noche (esquema 5.50).

**Esquema 5.50**

Se realizó la sustitución de bromo con selenuro de fenilo (generado a partir del tratamiento de diselenuro de difenilo con borohidruro sódico), el cual se oxidaría inmediatamente con peróxido de hidrógeno para dar el alqueno terminal (esquema 5.51). Sin embargo en nuestro caso, sólo se observan productos de descomposición.

¹⁶⁹ Duling, I. N.; Price, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 578-583.

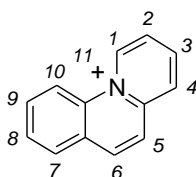


Esquema 4.51

Ante la falta de resultados positivos para obtener con rendimientos aceptables el *N*-vinilpiridinio, hasta el momento no ha podido conseguirse la *N*-vinilación del compuesto **39** y, por ello, no se ha logrado obtener el benzo[*b*]quinolizínio a través de esta estrategia.

5.3.3. Síntesis de benzo[*c*]quinolizínio por RCM

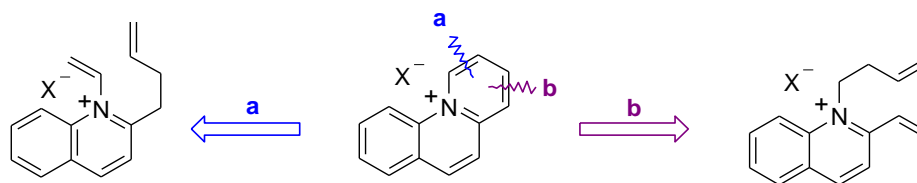
El benzo[*c*]quinolizínio (fig. 5.4) ha sido previamente descrito por dos rutas sintéticas basadas en diferentes reacciones de ciclación, implicando los enlaces C1-N11¹¹⁴ y C10a-N11¹⁵⁴ como se detalla en la página 100.

Figura 5.4. Benzo[*c*]quinolizínio

La síntesis del benzo[*c*]quinolizínio se planteó mediante el proceso de RCM a través de dos posibles desconexiones, que implicaban los enlaces C1-C2 (estrategia **a**) y C3-C4 (estrategia **b**) (esquema 5.52).

¹¹⁴ Glover, E. E.; Jones, G. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3021-3028.

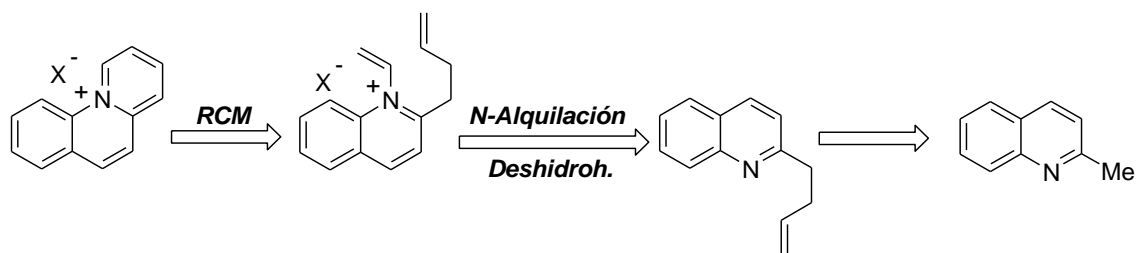
¹⁵⁴ Fozard, A.; Bradsher, C. K. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2346-2349.



Esquema 5.52

a) Estrategia a

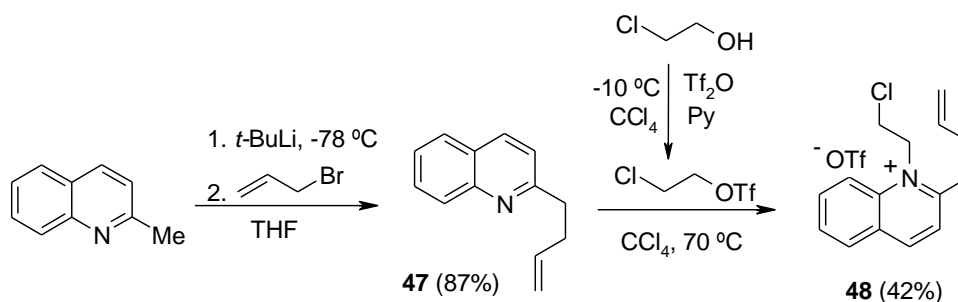
El primer análisis retrosintético planteado para el benzo[*c*]quinolizínio mediante la estrategia **a** se detalla en el esquema 5.53. La 2-(3-butenil)quinolina se obtendría a partir de 2-metilquinolina seguida de *N*-alquilación y deshidrohalogenación para obtener el dieno adecuado para la RCM.



Esquema 5.53

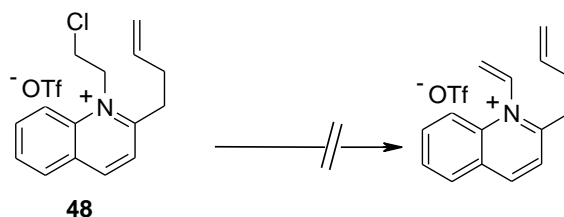
La alquilación de la 2-metilquinolina con bromuro de alilo a -78°C en THF en presencia de *t*-BuLi genera la 2-(3-butenil)quinolina¹⁷⁸ (**47**) con un rendimiento del 87%. Para la *N*-alquilación se empleó el triflato de 2-cloroetilo a temperatura ambiente, obteniéndose el triflato de 1-(2-cloroetil)-2-(3-butenil)quinolina (**48**) con un 22% de rendimiento. Aumentando la temperatura a 70°C se consiguió **48** con un rendimiento del 42% (esquema 5.54).

¹⁷⁸ a) Fakhfakh, M. A.; Franck, X.; Fournet, A.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3847-3850. b) Fakhfakh, M. A.; Fournet, A.; Prina, E.; Mouscadet, J.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5013-5023. c) Kitamura, M.; Mori, Y.; Narasaka, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2373-2376.



Esquema 5.54

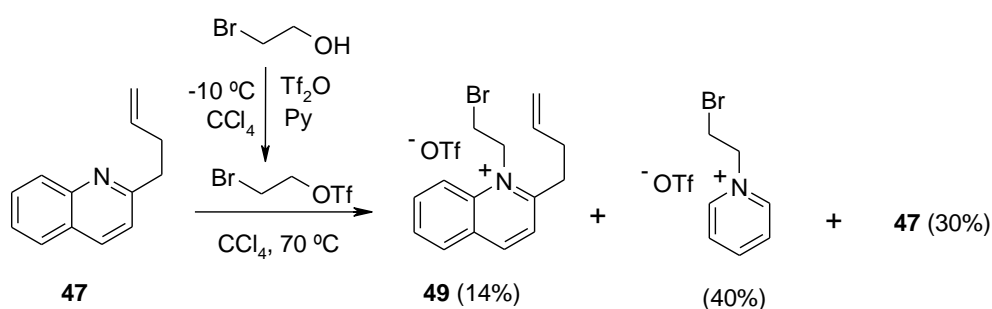
Para generar el *N*-vinilderivado, se utilizó NaOH como base, en una disolución EtOH/MeOH (3:1), a -10 °C, pero sólo se recuperó producto de partida. Aumentando la temperatura a 60 °C únicamente se observaron productos de descomposición. A continuación se ensayaron condiciones más suaves de dehidrohalogenación, empleando Cs₂CO₃, en CH₃CN/*i*-PrOH (11:1), a temperatura ambiente durante 2 h, recuperándose también en este caso el compuesto **48**. Por último se ensayó la reacción de deshidrohalogenación por tratamiento con óxido de plata y tetrafluoroborato de plata en agua, pero tampoco se obtuvo el compuesto diénico (tabla 5.6)

Tabla 5.6. Ensayos de la reacción de deshidrohalogenación de **48**

Base	Disolvente	Temperatura	Resultado
NaOH	EtOH/MeOH	-10 °C	NR
NaOH	EtOH/MeOH	0 °C	NR
NaOH	EtOH/MeOH	60 °C	descomposición
Cs ₂ CO ₃	CH ₃ CN/ <i>i</i> -PrOH	t.a.	NR
AgO ₂ /AgBF ₄	H ₂ O	t.a.	NR

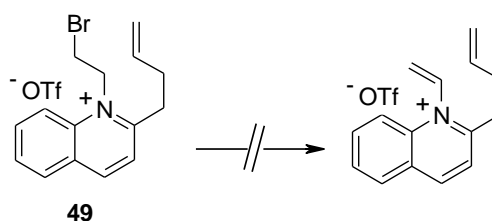
NR: No reacciona

Según la bibliografía, las condiciones de deshidrohalogenación por tratamiento con óxido de plata y tetrafluoroborato de plata en agua están favorecidas con el compuesto *N*-(2-bromoetil) derivado, por ello se realizó la reacción de *N*-alquilación con triflato de 2-bromoetilo preparado a partir de 2-bromoetanol por reacción con anhídrido triflico y piridina seca. Inmediatamente después de su síntesis se realiza la *N*-alquilación a 70°C sin aislamiento previo, obteniéndose el triflato de 1-(2-bromoetil)-2-(3-butenil)quinolina (**49**) con un 14% de rendimiento, recuperándose un 30% de producto de partida y aislándose 40% de piridina alquilada (esquema 5.55).



Esquema 5.55

A partir del compuesto **49** aislado, se realizaron diferentes ensayos de deshidrohalogenación utilizando las mismas condiciones de reacción descritas para el compuesto **48**, recuperándose inalterado el producto de partida (esquema 5.56).

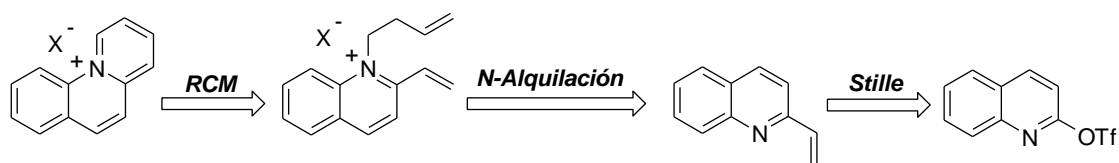


Esquema 5.56

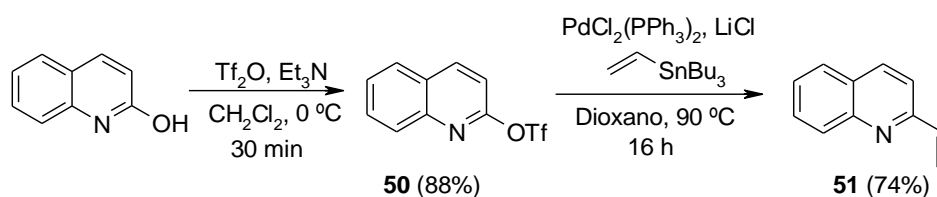
La dificultad encontrada en la preparación del dieno necesario para la RCM, impidió proseguir con la estrategia **a** y por ello pasó a estudiarse la síntesis de benzo[*c*]quinolizínio a través de la estrategia **b**.

b) Estrategia b

El análisis retrosintético global del benzo[*c*]quinolizínio mediante la estrategia **b**, de igual forma que la estrategia **a**, implica el uso de una quinolina como reactivo de partida (esquema 5.57). La síntesis de la 2-vinilquinolina se prepara a partir de 2-hidroxiquinolina seguida por su conversión en el triflato, posterior reacción de Stille y la subsecuente *N*-alquilación de la 2-vinilpiridina conduciría al dieno necesario para la RCM.

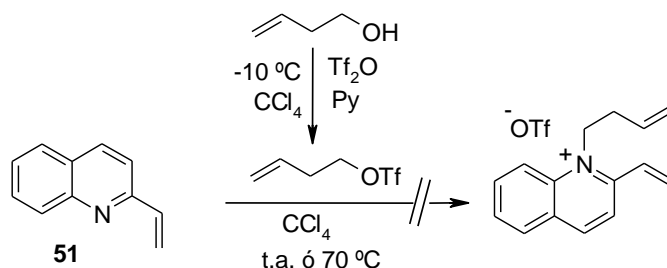
**Esquema 5.57**

La formación del triflato de la 2-hidroxiquinolina **50**, se llevó a cabo con trietilamina y anhídrido triflico y la posterior reacción de Stille¹⁵⁵ con tributilvinilestannano en dioxano, a 90 °C, durante 16 h dio lugar a **51** con un rendimiento del 74% (esquema 5.58).

**Esquema 5.58**

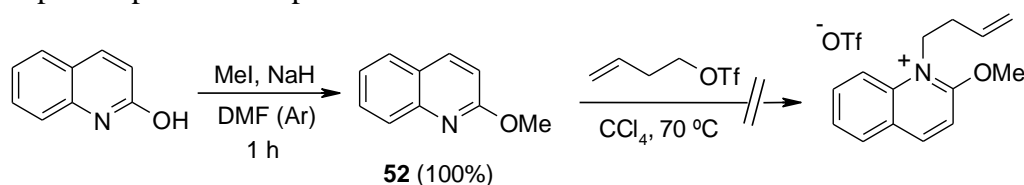
La posterior reacción de *N*-alquilación sobre el compuesto **51** en las condiciones anteriormente detalladas, (se mantuvo durante 24 h a temperatura ambiente) sin embargo no se detectó la formación del producto de alquilación. Al aumentar la temperatura de reacción a 70 °C, tampoco se observa reacción, recuperándose **51** del medio de reacción (esquema 5.59).

¹⁵⁵ Crisp, G. T.; Papadopoulos, S. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 279–285.



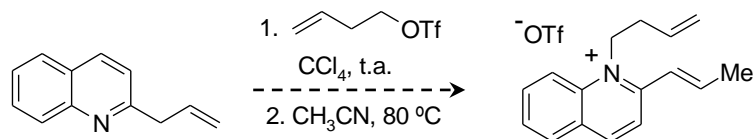
Esquema 5.59

A la vista de este resultado se ensayó la reacción de *N*-alquilación sobre la 2-metoxiquinolína para favorecer la reacción (esquema 5.60), ya que se trata de un sustrato más activado. La 2-metoxiquinolína se sintetizó a partir de 2-hidroxiquinolína, hidruro sódico y yoduro de metilo en DMF seca, obteniéndose con rendimiento cuantitativo, pero con este sustrato, la reacción de *N*-alquilación tampoco tiene lugar y se recupera el producto de partida.



Esquema 5.60

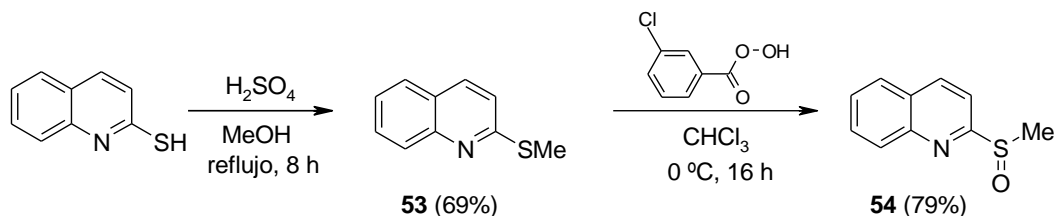
Estudios anteriormente realizados para el proceso de *N*-alquilación de 2-alilpiridina¹²⁹ (esquema 3.20 y página 61), donde se generaba la migración del doble enlace en la cadena alquílica para dar 2-(1-propenil)piridinio, nos indujeron a intentar sintetizar la 2-alilquinolína, en la cual se podría producir isomerización del doble enlace una vez realizada la reacción de *N*-alquilación (esquema 5.61) tal y como se había observado en el caso de la piridina.



Esquema 5.61

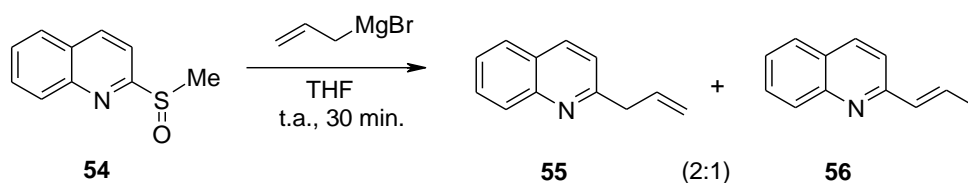
¹²⁹ Ana Núñez Sánchez, Tesis doctoral, Universidad de Alcalá, 2006.

Para este fin, a partir de 2-tioquinolina y ácido sulfúrico en metanol¹⁷⁹ a reflujo durante 8 h se obtuvo la 2-metiltioquinolina (**53**), a partir de la cual se genera el compuesto **54** por oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico en cloroformo,¹⁸⁰ con un rendimiento del 79% (esquema 5.62).



Esquema 5.62

La 2-alilquinolina¹⁸¹ (**55**) se obtuvo a partir de **54** y bromuro de alilmagnesio en THF, junto con el isómero **56** (en relación 2:1) producido por la migración del doble enlace (esquema 5.63). La separación de ambos isómeros resultó imposible por las técnicas cromatográficas convencionales.



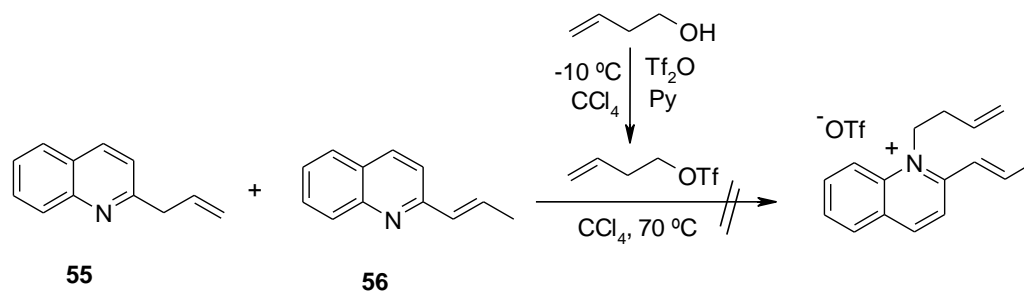
Esquema 5.63

Debido a la isomerización tan rápida que sufre el producto **55**, los intentos de *N*-alquilación de la mezcla con triflato de 3-butenilo no dieron buenos resultados (esquema 5.64), recuperándose en todos los casos la mezcla de los isómeros de partida.

¹⁷⁹ Shimizu, M.; Shimazaki, T.; Kon, Y.; Konakahara, T. *Heterocycles*, **2010**, *81*, 413-420.

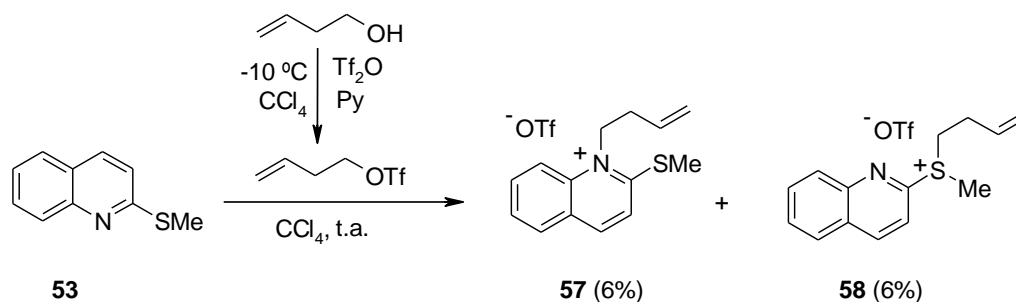
¹⁸⁰ Barlin, G. B.; Brown, W. V. *J. Chem. Soc. (B)*, **1968**, 1435-1445.

¹⁸¹ Wakabayashi, S.; Hubo, Y.; Takeda, T.; Uenishi, J.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2338-2341.



Esquema 5.64

Como alternativa, se pensó en realizar la reacción de *N*-alquilación sobre el producto **53** y posteriormente introducir la cadena alílica. La *N*-alquilación se llevó a cabo con el triflato de 3-butenilo a temperatura ambiente en CCl_4 , obteniéndose una mezcla inseparable 1:1 de los compuestos **57** y **58** con un rendimiento global del 12% (esquema 5.65).



Esquema 5.65

Los estudios llevados a cabo hasta el momento para la síntesis del sistema de benzo[*c*]quinolizino utilizando como paso clave una RCM muestran que no ha sido posible su síntesis por ninguna de las dos estrategias propuestas, ya que no se ha conseguido la síntesis de los dienos necesarios para la RCM. En la estrategia **a**, el compuesto **48** no se logró deshidrohalogenar, recuperándose el producto de partida en condiciones suaves de temperatura o produciéndose descomposición al elevar la misma. En la estrategia **b**, no se consiguió la reacción de *N*-alquilación para los compuestos **51** y **52**. Sin embargo, aunque el producto **53** se consiguió *N*-alquilar, el bajo rendimiento con el que se formó **57** y la dificultad para su separación de la sal **58**, impidieron continuar con la ruta prevista para la obtención del benzo[*c*]quinolizino.

6. SÍNTESIS DE INDOLO[2,3-*a*]QUINOLIZINIO POR RCM

6.1. Introducción

El sistema de indolo[2,3-*a*]quinolizino (indolopiridocolina) (fig. 6.1) forma parte de una familia de alcaloides biológicamente activos como la flavopereirina, sempervirina, vincarpina (fig. 6.2) y otros, que presentan actividad como analgésicos, antitusígenos y antidiarreicos.¹⁸² Este sistema puede existir como catión en medios ácidos y neutros y como una estructura heteobetaínica en medios básicos (fig. 6.1).

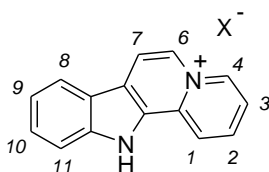


Figura 6.1 Indoloquinolizino (73)

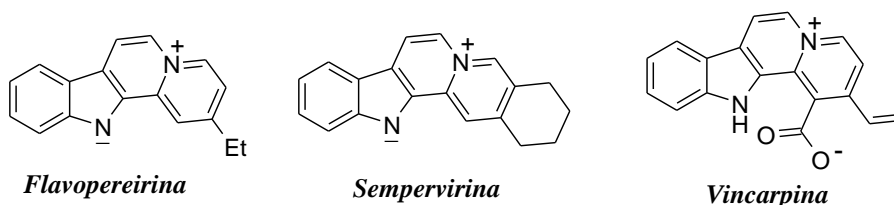


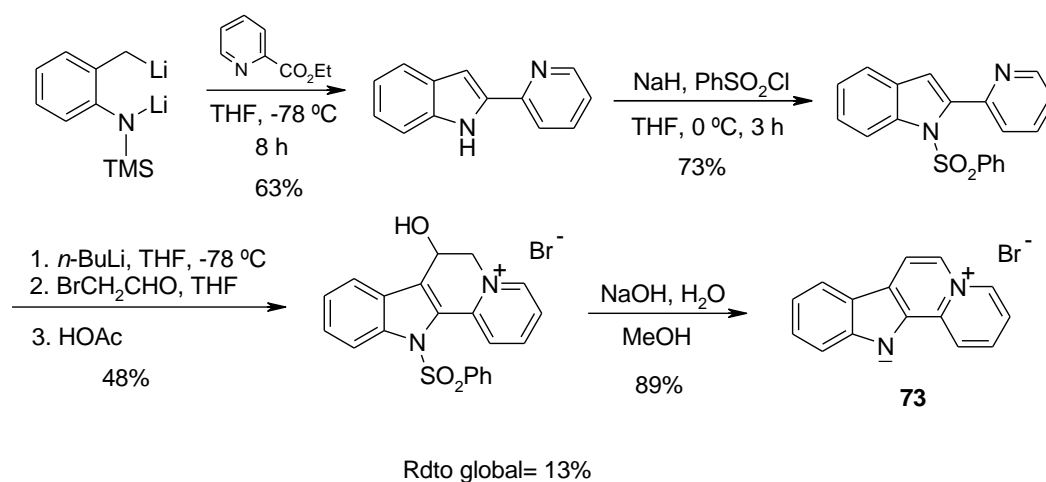
Figura 6.2

En este capítulo se describen los estudios llevados a cabo para preparar este sistema utilizando como paso clave la RCM. Hasta el momento se han descrito cinco rutas sintéticas de este sistema que se comentan a continuación.

¹⁸² Douglas, B.; Pa, O.; Weisbach, J. A.; Hill, C. **1969**, US 3455936 A 19690715.

6.2. Síntesis de indolo[2,3-*a*]quinolizino

La primera síntesis del sistema indolo[2,3-*a*]quinolizino se describió por Gribble¹⁸³ y Johnson en 1987, a través del proceso de condensación de ésteres de ácidos carboxílicos con organodilitados¹⁸⁴ obtenidos por litiación de la *N*-trimetilsilil-*o*-toluidina. La β-litiación de 2-(2-piridinil)indol protegido y posterior reacción con bromoacetaldehído permitió la síntesis del indolo[2,3-*a*]quinolizino (esquema 6.1).



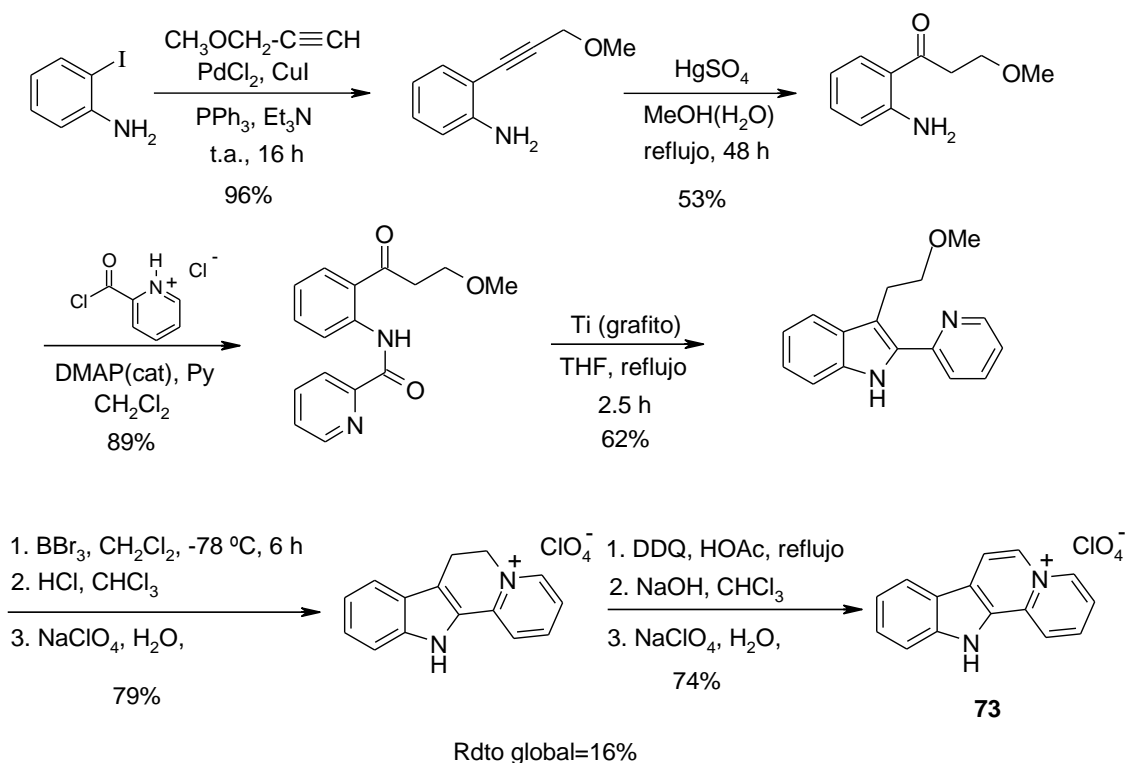
Esquema 6.1

Una ruta alternativa para la construcción de indoles descrita por Fürstner, también permitió la obtención del sistema de indolo[2,3-*a*]quinolizino.¹⁸⁵ Esta ruta, se basa en la ciclación reductiva de oxo-amidas mediante la utilización de titanio (en estado de oxidación bajo). Posterior ciclación y oxidación permitió la obtención del sistema indólico (esquema 6.2).

¹⁸³ Gribble, G. W.; Johnson, D. A. *Tetrahedron*, **1987**, 28, 5259-5262.

¹⁸⁴ Smith, A. B.; Visnick, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3757-3760.

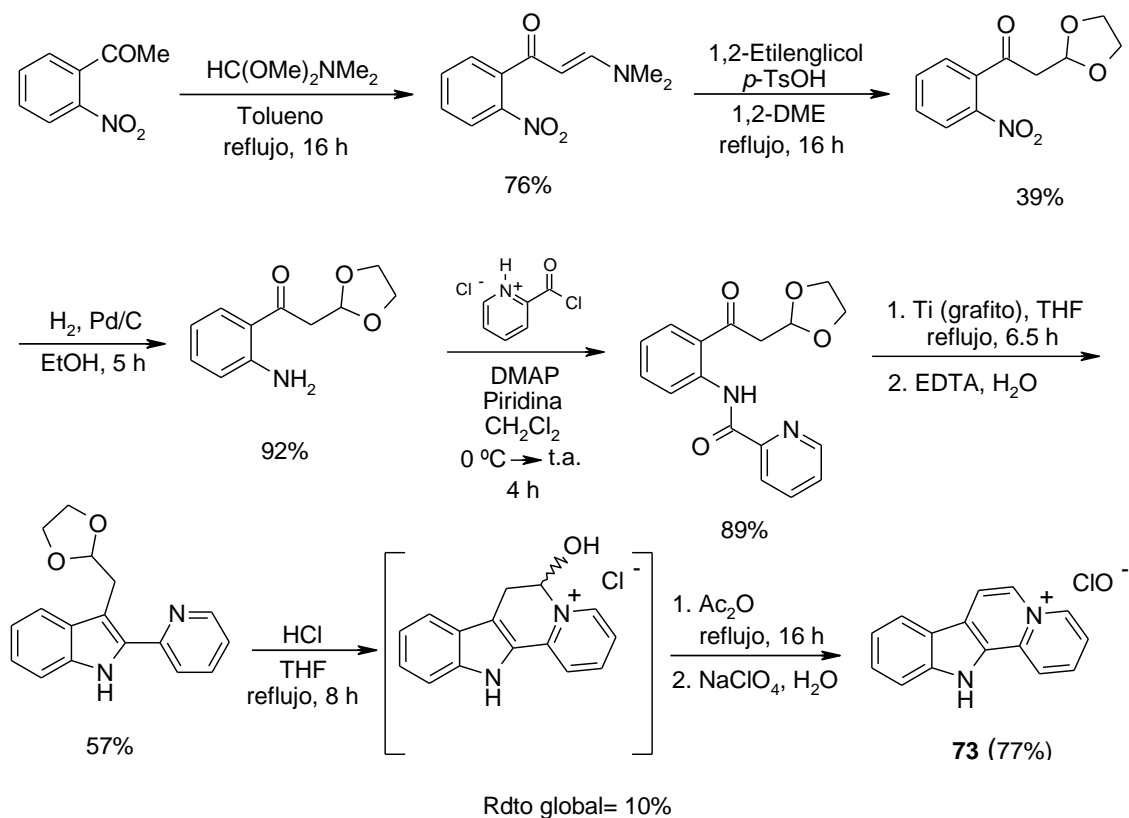
¹⁸⁵ Fürstner, A.; Ernst, A. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 773-786.



Esquema 6.2

Estos mismos autores describieron posteriormente una vía alternativa¹⁸⁶ para acceder al sistema de indolo[2,3-*a*]quinolizino. El uso de 2-(2-aminobenzoilmetil)-1,3-dioxolano permitía la formación del anillo indólico funcionalizado con un acetal, el cual mediante desprotección seguida de ataque intramolecular del átomo de nitrógeno de la piridina sobre el aldehído liberado, genera directamente el sistema tetracíclico sin necesidad de oxidación (esquema 6.3).

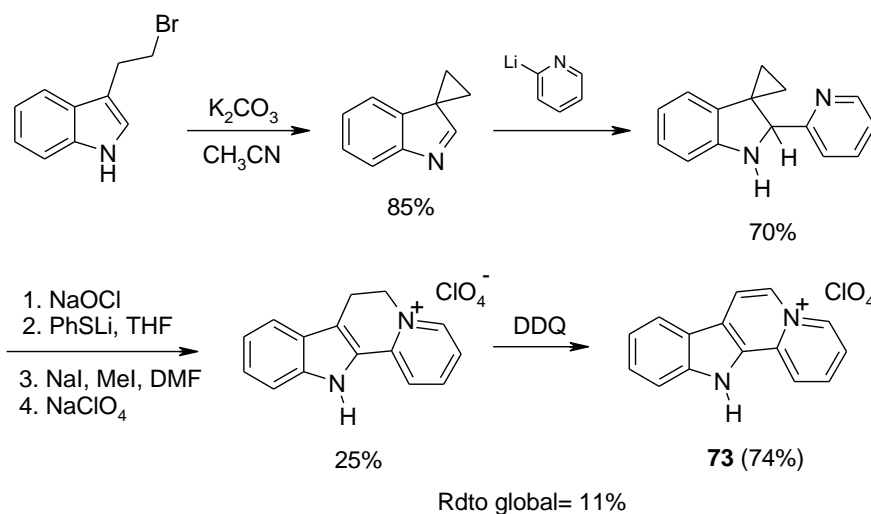
¹⁸⁶ Fürstner, A.; Ernst, A.; Krause, H.; Ptock, A. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7329-7344.



Esquema 6.3

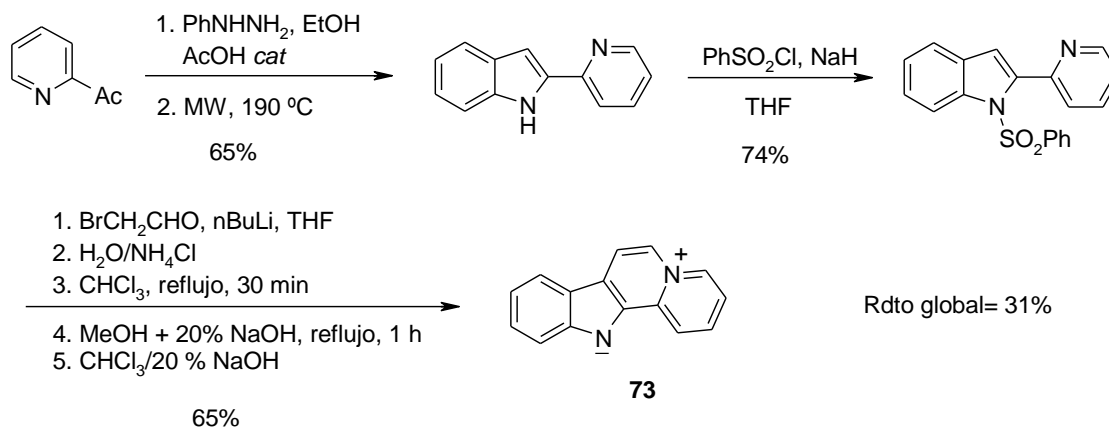
Posteriormente, se describió la síntesis del 6,7-dihidro-12*H*-indolo[2,3-*a*]quinolizino¹⁸⁷ por reacción del espiro(ciclopropano-1-3'-[3*H*]indol) y la 2-litopiridina. El aducto resultante se transformó en el 6,7-dihidro-12*H*-indolo[2,3-*a*]quinolizino en las condiciones que se indican en el esquema 6.4.

¹⁸⁷ Kraus, G. A.; Marpert, J. H. *Synlett*, **1997**, 107-108.



Esquema 6.4

Por último, Lipinska,¹⁸⁸ en la síntesis total de la sempervirina desarrolló una estrategia sintética del núcleo de indolo[2,3-*a*]quinolizino similar a la descrita por Fürstner (esquema 6.5).

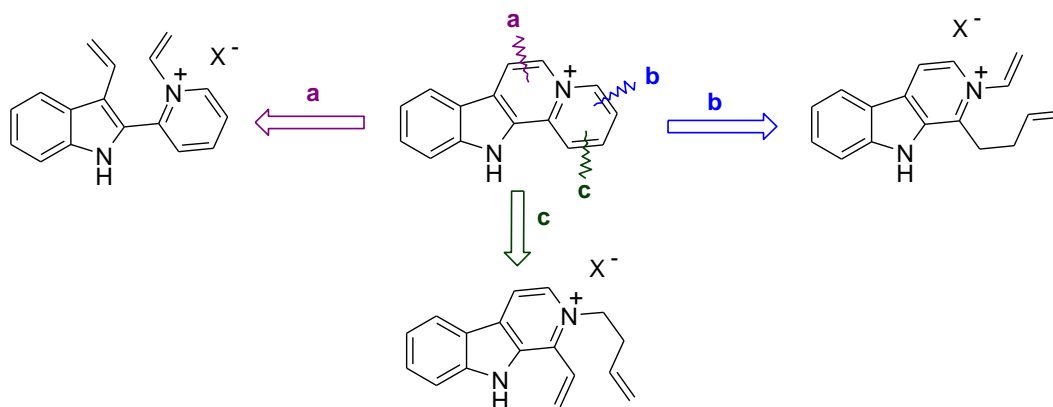


Esquema 6.5

¹⁸⁸ Lipinska, T. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5736-5747.

6.3. Discusión de resultados

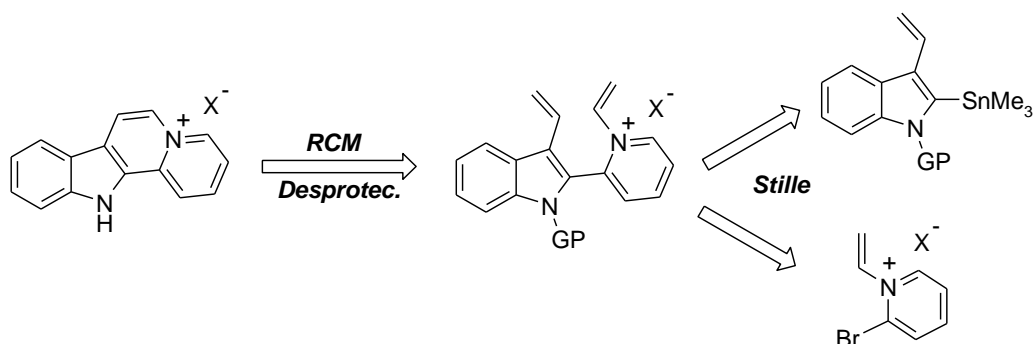
El indolo[2,3-*a*]quinolizino puede obtenerse mediante RCM como paso clave, a partir de tres desconexiones diferentes (**a**, **b** y **c** en el esquema 6.6), implicando los enlaces C6-C7, C3-C4 y C1-C2 respectivamente.



Esquema 6.6

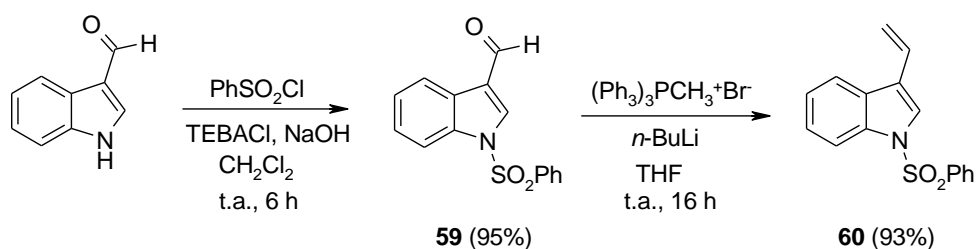
a) Estrategia a

De acuerdo con esta estrategia convergente, la RCM debería producirse en un dieno formado por dos alquenos de naturaleza vinílica, estando uno de ellos unido directamente al nitrógeno cuaternario (esquema 6.7). El acoplamiento entre el 2-(trimetilestannil)-3-vinilindol *N*-protegido y la 2-bromo-*N*-vinilpiridina proporcionaría el dieno necesario para la RCM.



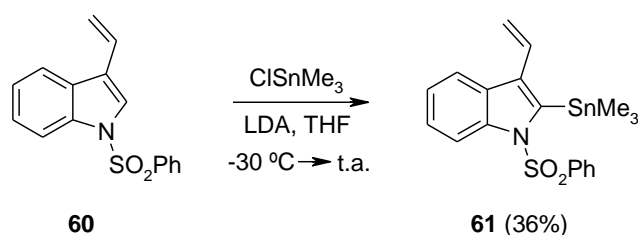
Esquema 6.7

Con este planteamiento, se realizó la protección del indol-3-carbaldehído en condiciones de transferencia de fase, obteniéndose **59** con un rendimiento del 95%. Posterior reacción de Wittig con bromuro de metiltrifenilfosfonio y *n*-BuLi en THF a temperatura ambiente durante 16 h, dio lugar a **60** según se describe en la literatura¹⁸⁹ (esquema 6.8).



Esquema 6.8

La transformación de **60** en el estannano **61**, se llevó a cabo con cloruro de trimetilestannano y LDA en THF, obteniéndose este con un rendimiento del 36%¹⁹⁰ (esquema 6.9).

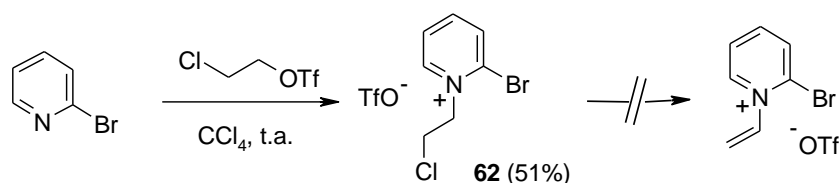


Esquema 6.9

Por otra parte, la *N*-alquilación de 2-bromopiridina con triflato de 2-cloroetil-preparado a partir de 2-cloroetanol por reacción con anhídrido triflico y piridina secadío lugar a la obtención del compuesto **62** con un rendimiento del 51%. Para generar el 2-bromo-1-vinilpiridinio, inicialmente se ensayó la reacción con NaOH como base, en una disolución EtOH/MeOH (3:1), a -10 °C y controlando que la concentración no fuese superior a 0.05 M. Posteriormente se ensayaron condiciones más suaves, empleando Cs₂CO₃, en CH₃CN/*i*-PrOH (11:1), a temperatura ambiente durante 2 h, pero en ambos casos se recupera el producto de partida (esquema 6.10).

¹⁸⁹ Damour, D.; Pulicani, J.-P.; Vuilhorgne, M.; Mignani, S. *Synlett*, **1999**, 786-788.

¹⁹⁰ Bourderieux, A.; Kassis, P.; Mérour, J.-Y.; Routier, S. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11012-11019.



Esquema 6.10

Paralelamente a estos trabajos se realizaron diferentes ensayos de acoplamiento entre el estannano **61** y la sal de piridinio **62**, obteniéndose los resultados que se detallan en la tabla 6.1.

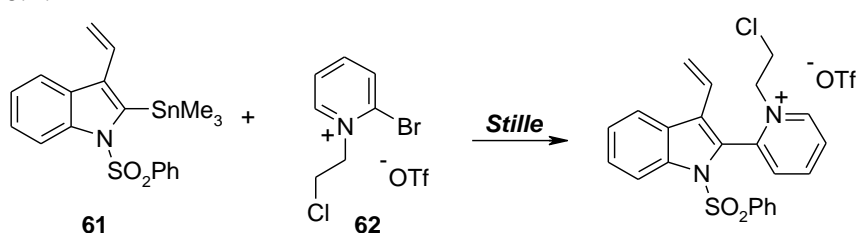


Tabla 6.1 Ensayos de la reacción de Stille entre **61** y **62**.

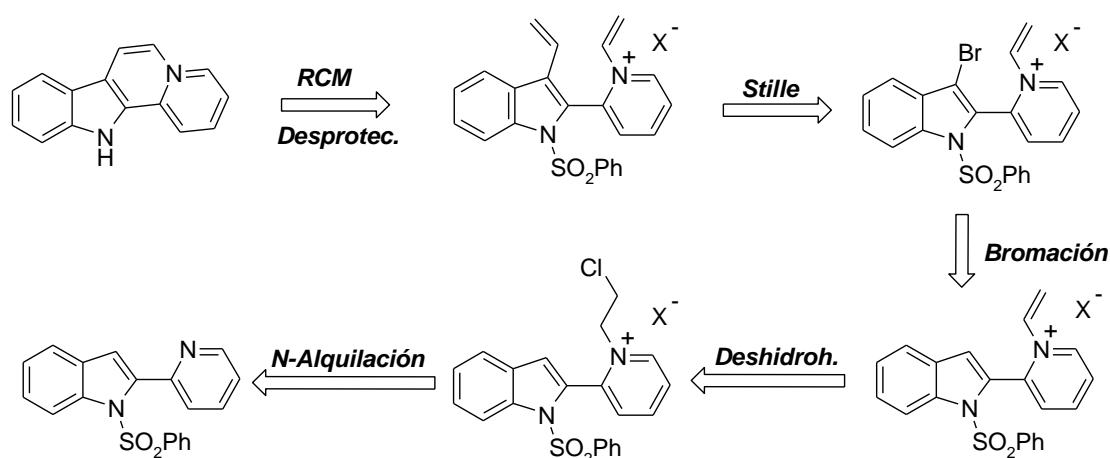
Sistema catalítico	Disolvente/T	tiempo	Producto
Pd(PPh ₃) ₄ / CuI	DMA/100 °C	16 h	Producto 60 y producto 62
Pd ₂ (dba) ₃ / P(<i>o</i> -tol) ₃	THF/65 °C	24 h	NR
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DMF/80°C	6 h	Descomposición
Pd ₂ (dba) ₃ / P(<i>o</i> -tol) ₃	Tolueno/100 °C	4 h	Descomposición

NR: No reacciona

Independientemente del sistema catalítico, el disolvente y la temperatura de reacción empleada, en cualquiera de los ensayos no se obtuvo el producto deseado. Utilizando PdCl₂(PPh₃)₂, en DMF, a 80 °C y Pd₂(dba)₃/P(*o*-tol)₃, en tolueno, a 100 °C, se obtuvieron productos de descomposición y con Pd₂(dba)₃/P(*o*-tol)₃, en THF a 65 °C, se recuperó el producto de partida. Con Pd(PPh₃)₄/CuI en DMA a 100 °C también se recuperaba producto de partida **62** y se observaba la pérdida del grupo trimetilestannano en el compuesto **61**.

El fracaso de la reacción de Stille podría deberse, por un lado a la dificultad del acoplamiento con 2-bromopiridinas, puesto que es necesario utilizar altas temperaturas, implicando procesos de descomposición y por otro lado, al gran impedimento estérico que podrían presentar los sustratos implicados en el acoplamiento.

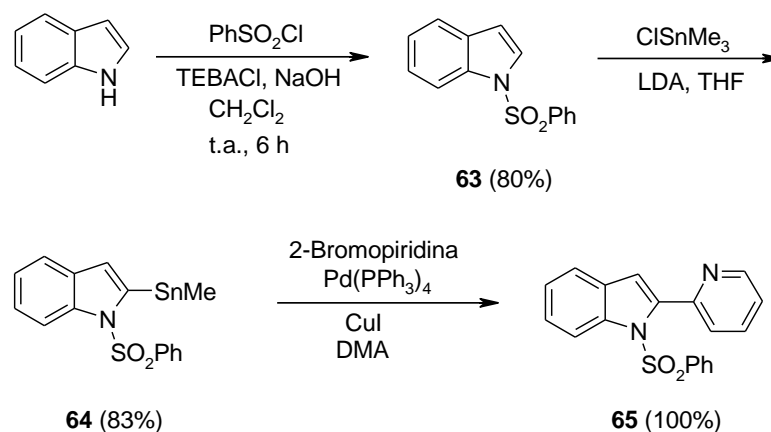
El análisis retrosintético alternativo que se planteó para alcanzar el objetivo sintético se basó en la *N*-alquilación de 1-fenilsulfonil-2-(piridin-2-il)indol (descrito en la bibliografía) y posterior reacción de deshidrohalogenación, para proporcionar el intermedio *N*-vinílico en el anillo de piridina que, por bromación y posterior acoplamiento en el anillo indólico, daría lugar al compuesto diénico adecuado para la reacción de RCM (esquema 6.11).



Esquema 6.11

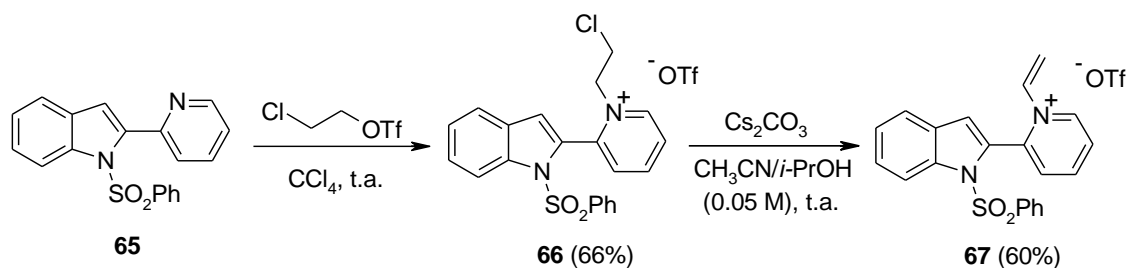
La formación de 1-fenilsulfonil-2-(piridin-2-il)indol,¹⁹⁰ requiere de tres pasos de reacción. La protección de indol con cloruro de fenilsulfonilo, TEBACl y NaOH en diclorometano da lugar al compuesto **63** con un rendimiento del 80%. El estannano **64** se obtuvo por reacción con cloruro de trimetilestannano y LDA en THF formándose **64** con un rendimiento del 83%. La reacción de Stille de **64** y 2-bromopiridina empleando CuI y Pd(PPh₃)₄ como catalizador en DMA en condiciones anhidras conduce al compuesto **65** con rendimiento cuantitativo (esquema 6.12).

¹⁹⁰ Bourderioux, A.; Kassis, P.; Mérour, J-Y.; Routier, S. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11012-11019.



Esquema 6.12

La *N*-alquilación se realizó con el triflato de 2-cloroetilo a temperatura ambiente, obteniéndose el triflato de 2-[*N*-(2-cloroetil)piridin-2-il]-1-fenilsulfonilindol (**66**) con un 66% de rendimiento (esquema 6.13). Para generar el *N*-vinilderivado, se utilizó Cs_2CO_3 en $\text{CH}_3\text{CN}/i\text{-PrOH}$ (11:1) a temperatura ambiente durante 2 h formándose el compuesto **67** con un rendimiento del 60%.



Esquema 6.13

Una vez obtenido el *N*-vinilderivado, se procedió al estudio de la reacción de bromación con los resultados que se muestran en la tabla 6.2.

**Tabla 6.2** Ensayos de bromación de **67**

Agente bromante	Disolvente/T	tiempo	Producto
(1 equiv.) NBS	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	16 h	NR
(1.5 equiv.) NBS	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	24 h	NR
(1 equiv.) NBS	CCl ₄ /50 °C	6 h	Descomposición
(1.5 equiv.) Br ₂	ClCH ₂ CH ₂ Cl/60 °C	6 h	Descomposición
(1.5 equiv.) Br ₂	ClCH ₂ CH ₂ Cl/t.a.	6 h	

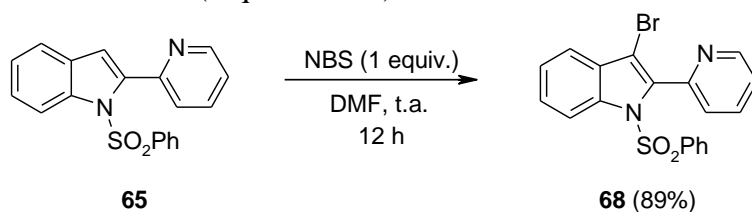
NR: No reacciona

En los primeros ensayos se utilizó NBS como agente bromante, variando disolvente, temperatura y tiempos de reacción, produciéndose la recuperación del producto de partida cuando se opera a temperatura ambiente y productos de descomposición al aumentar la temperatura. Empleando bromo como agente bromante a 60 °C, tampoco se obtuvo el compuesto bromado, aunque al utilizar bromo en dicloroetano a temperatura ambiente, la bromación se produce en el sistema vinílico y no en el núcleo indólico como se buscaba. A la vista de estos resultados y la facilidad observada del compuesto **67** para descomponer al emplear altas temperaturas, se pensó realizar la reacción de bromación sobre el compuesto **66** (esquema 6.14). Sin embargo, en este caso todos los ensayos realizados, condujeron a la recuperación del producto de partida, ya que este es más estable a altas temperaturas.



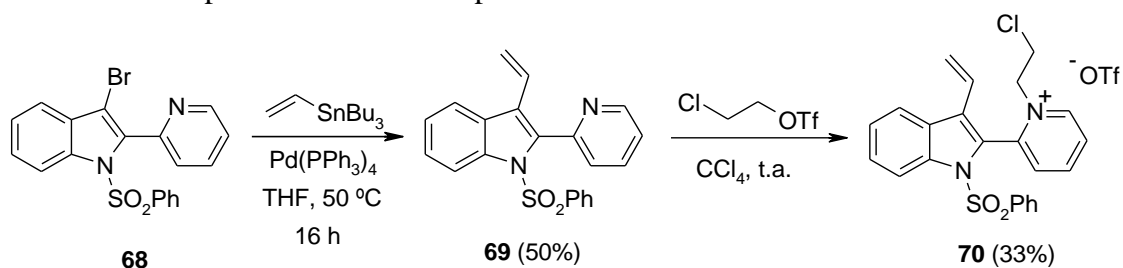
Esquema 6.14

Finalmente, ante la sospecha de que la reacción de bromación no tuviese lugar debido al impedimento estérico que presenta el compuesto **66** y/o el factor electrónico del piridinio sobre el indol, se ensayó la reacción de bromación sobre **65**. Empleando NBS en DMF a temperatura ambiente, se consiguió obtener el compuesto bromado **68** con un rendimiento del 89% (esquema 6.15).



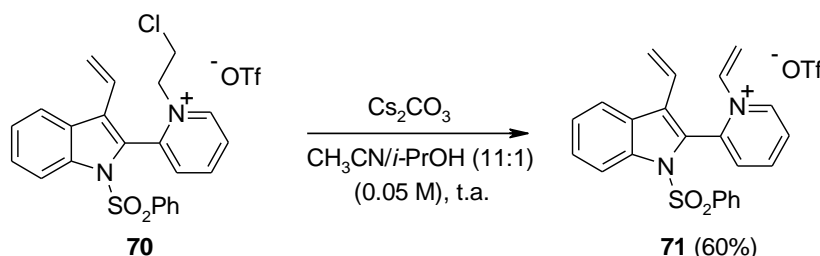
Esquema 6.15

A partir del compuesto **68** se ensayaron diferentes condiciones de acoplamiento siendo con tributilvinilestannano, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en THF a 50 °C, las mejores condiciones encontradas para la obtención del compuesto **69** (esquema 6.16). Para la *N*-alquilación se empleó el triflato de 2-cloroetil a temperatura ambiente, obteniéndose el triflato de 2-[*N*-(2-cloroetil)piridin-2-il]-1-fenilsulfonil-3-vinilindol (**70**) con un 33% de rendimiento, que no se consiguió mejorar aumentando la temperatura, ya que se observa la formación de productos de descomposición.



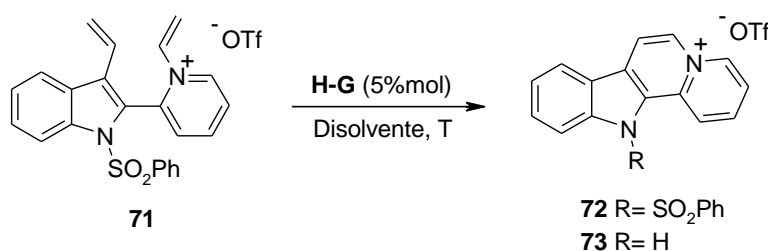
Esquema 6.16

A partir del compuesto **70** se generó el *N*-vinilderivado **71**, utilizándose Cs_2CO_3 en $\text{CH}_3\text{CN}/i\text{-PrOH}$ (11:1), a temperatura ambiente durante 4 h formándose el dieno buscado **71** con un rendimiento del 60% (esquema 6.17).



Esquema 6.17

Posteriormente, el dieno **71** se sometió a las condiciones de metátesis empleando **H-G** como catalizador. En la tabla 6.3 se muestran las distintas condiciones ensayadas y los rendimientos obtenidos en cada una de ellas.

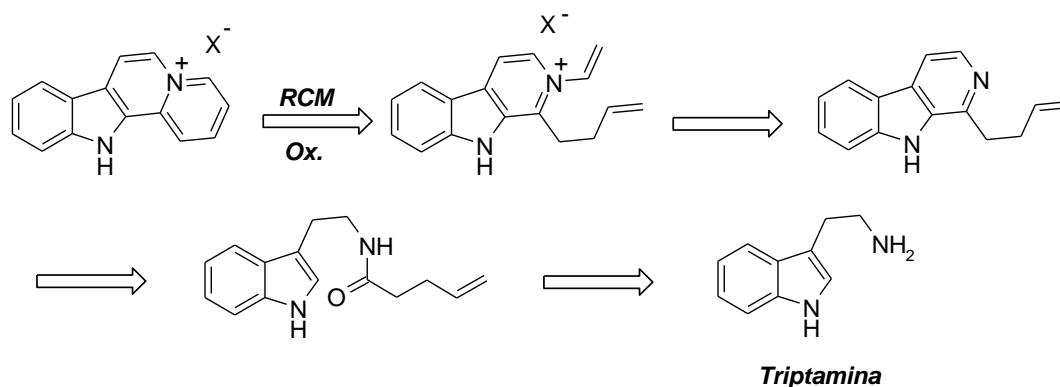
Tabla 6.3. Síntesis del indolo[2,3-*a*]quinolizinio **72** y **73**

Disolvente	Temperatura	tiempo	Producto	Rdto (%)
CH_2Cl_2	t.a.	16 h	72	18
CH_2Cl_2	40 °C	8 h	72	30
$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	83 °C	6 h	72	54
$\text{Cl}_2\text{CHCHCl}_2$	130 °C	4 h	73	70

En los primeros ensayos se utilizó diclorometano como disolvente, obteniéndose en todos los casos el producto **72** con rendimientos medios-bajos. Análogos resultados se obtuvieron utilizando dicloroetano a 83 °C. Aumentando la temperatura de reacción a 130 °C en tetracloroetano, se logró la reacción de metátesis y la desprotección del indol, conduciendo al indolo[2,3-*a*]quinolizinio (**73**) con un rendimiento del 70%.

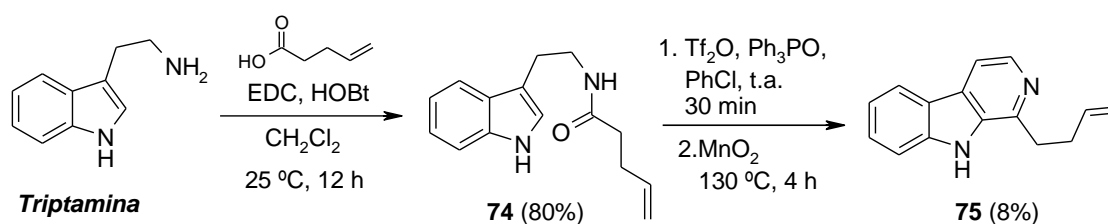
b) Estrategia b

De acuerdo con esta estrategia, la RCM debería producirse a partir de un dieno formado por un vinilo unido directamente al nitrógeno cuaternario y una cadena alquénica en la posición C1 del núcleo de β -carbolina. El análisis retrosintético global se detalla en el esquema 6.18.



Esquema 6.18

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de la amida **74** a partir de triptamina y ácido 4-pentenoico por acoplamiento con EDC/HOBt¹⁹¹ en diclorometano a temperatura ambiente, obteniéndose **74** con un rendimiento del 80% (esquema 6.19). A continuación se realizó la reacción de ciclación con anhídrido trifílico, óxido de trifenilfosfina en clorobenceno¹⁹² y, sin aislamiento previo, se adicionó óxido de manganeso (IV), conduciendo a **75** con un rendimiento del 8%.

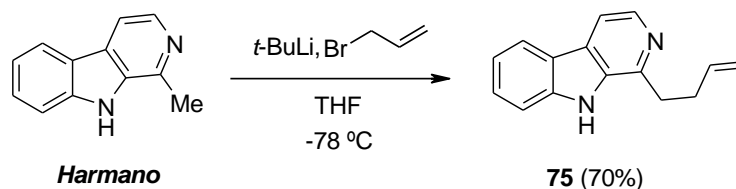


Esquema 6.19

¹⁹¹ Espinoza-Moraga, M.; Caceres, A. G.; Siva, L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7059-7061.

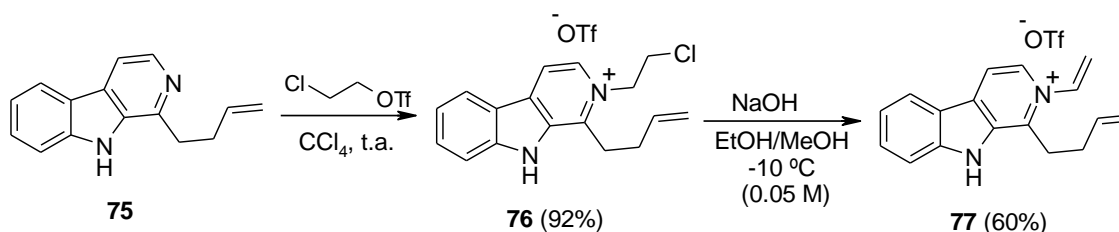
¹⁹² Wu, M.; Wang, S. *Synthesis*, **2010**, 587-592.

Dado que el compuesto **75** se obtiene con un rendimiento muy bajo, se planteó una nueva ruta de síntesis a partir de harmano que por tratamiento con *t*-BuLi (2 equiv.) y bromuro de alilo (1 equiv.) en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ conduce al compuesto **75** con un rendimiento del 70% (esquema 6.20).



Esquema 6.20

A partir de **75**, se realizó la *N*-alquilación con triflato de 2-cloroetilo a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto **76** con un rendimiento del 92% (esquema 6.21). Para generar el *N*-vinilderivado se utilizó Cs_2CO_3 en $\text{CH}_3\text{CN}/i\text{-PrOH}$ (11:1), a temperatura ambiente durante 4 h recuperándose producto de partida. Sin embargo con NaOH como base, en una disolución EtOH/MeOH (3:1), a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtuvo el compuesto **77** con un rendimiento del 60%.



Esquema 6.21

Una vez obtenido el dieno **77**, se procedió a ensayar la RCM. En la tabla 6.4 se muestran las distintas condiciones empleadas y los rendimientos obtenidos en cada una de ellas.

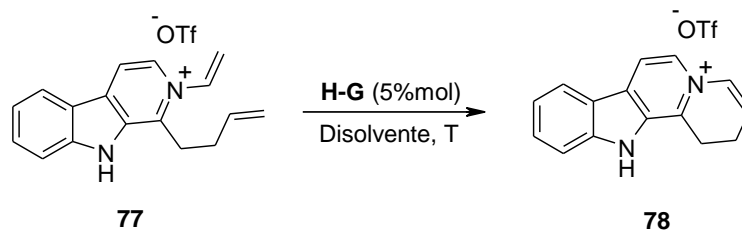
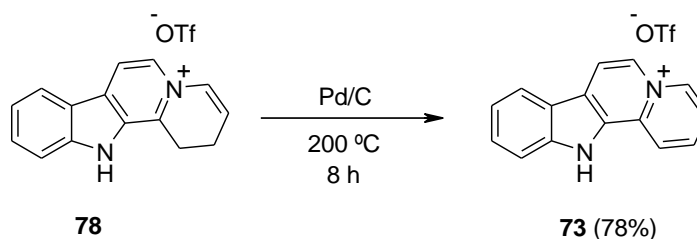


Tabla 6.4. Síntesis de 1,2-dihidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio (**78**)

Disolvente	Temperatura	tiempo	Rdto (%)
CH ₂ Cl ₂	t.a.	16 h	25
CH ₂ Cl ₂	40 °C	10 h	54
ClCH ₂ CH ₂ Cl	83 °C	6 h	83

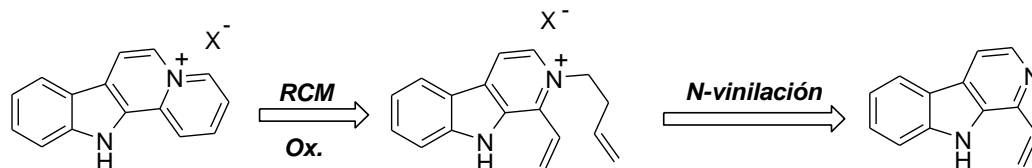
En los primeros ensayos se utilizó diclorometano como disolvente, obteniéndose en todos los casos el producto **78** con rendimientos medios-bajos. Aumentando la temperatura de reacción a 83°C en dicloroetano, se logró la síntesis de **78** con un rendimiento del 83%. A continuación se realizó la reacción de oxidación con Pd/C a 200 °C obteniéndose el indolo[2,3-a]quinolizinio (**73**) con un rendimiento del 78% (esquema 6.22).



Esquema 6.22

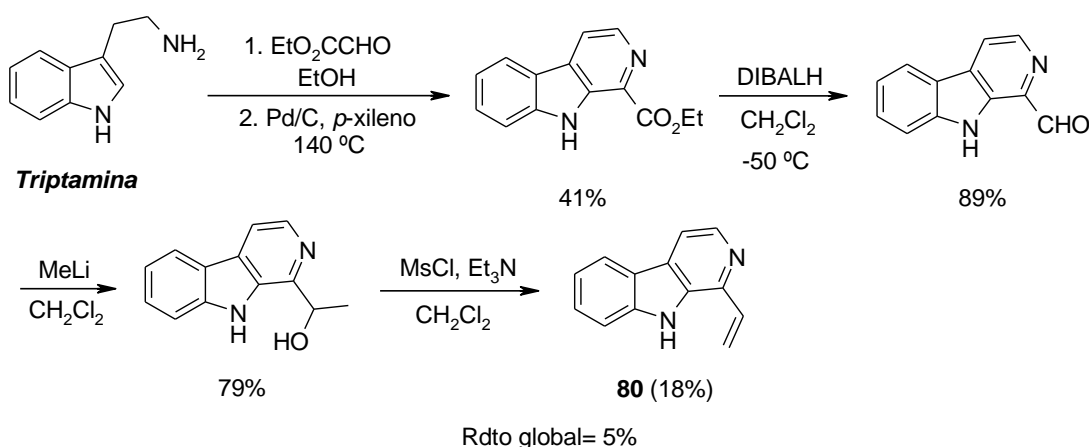
c) Estrategia c

De acuerdo con la estrategia **c** la RCM debería producirse en un dieno formado por un vinilo en la posición C1 y una cadena alquénica unida directamente al nitrógeno cuaternario del núcleo de β-carbolina, según se indica en el esquema 6.23.



Esquema 6.23

Aunque la síntesis de la 1-vinil-β-carbolina **80**, se encuentra descrita por Ihara y col.¹⁹³ se trata de un proceso con elevado número de pasos y rendimiento global del 5% (esquema 6.24).



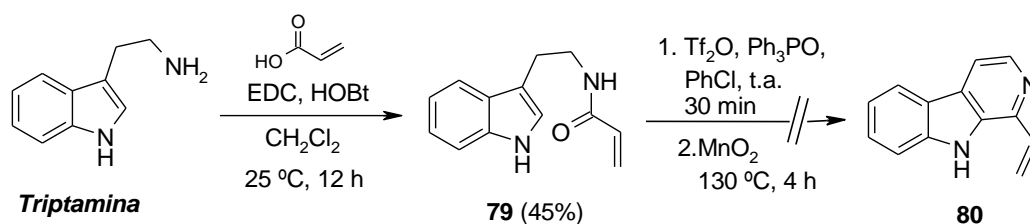
Esquema 6.24

Por esta razón, análogamente a la estrategia **b**, se llevó a cabo la síntesis de la amida **79** a partir de triptamina y ácido acrílico por acoplamiento con EDC/HOBt¹⁹¹ en diclorometano a temperatura ambiente, obteniéndose **79** con un rendimiento del 45% (esquema 6.25). A continuación se ensayó la reacción de ciclación con anhídrido trifílico, óxido de trifenilfosfina en clorobenceno¹⁹² y óxido de manganeso (IV), pero la 1-vinil-β-carbolina buscada (**80**) no llega a formarse en estas condiciones.

¹⁹³ Takasu, K.; Shimogama, T.; Saiin, C.; Kim, H-S.; Wataya, Y.; Brun, R.; Ihara, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 653-661.

¹⁹¹ Espinoza-Moraga, M.; Caceres, A. G.; Siva, L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7059-7061.

¹⁹² Wu, M.; Wang, S. *Synthesis*, **2010**, 587-592.

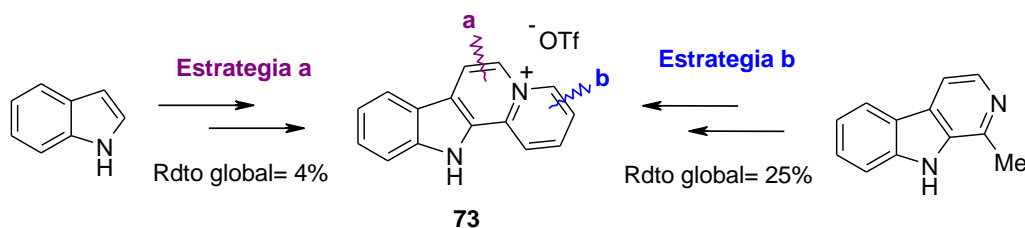


Esquema 6.25

La dificultad encontrada hasta el momento, en la preparación de **80**, impidió llevar a cabo la síntesis del indolo[2,3-*a*]quinolizino a través de esta estrategia.

El conjunto de resultados obtenidos muestran que se puede acceder al sistema de indolo[2,3-*a*]quinolizino por dos rutas diferentes basadas en la RCM como paso clave para la construcción del sistema tetracíclico, partiendo en la primera de ellas de indol (estrategia **a**) y en la segunda de harmano (estrategias **b**).

Una simple comparación entre las dos estrategias para la síntesis del sistema de indolo[2,3-*a*]quinolizino (**73**), muestra que la estrategia **b** conduce a este sistema con un rendimiento global del 25%, mientras que por la estrategia **a**, se obtuvo con tan solo un rendimiento global del 4%, debido a que necesita un mayor número de pasos y algunos de ellos se producen con rendimientos moderados o bajos (esquema 6.26).



Esquema 6.26

La estrategia **b** conduce a **73** con un rendimiento global del 25% en una secuencia sintética de cinco pasos y constituye, junto con la síntesis publicada por Lipinska¹⁸⁸ (esquema 6.5), la mejor alternativa para la síntesis total del sistema de indolo[2,3-*a*]quinolizino.

¹⁸⁸ Lipinska, T. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5736-5747.

Los reactivos utilizados se han adquirido de las casas comerciales *Aldrich* y *Acros* y se utilizaron sin ningún tratamiento posterior.

Las reacciones que exigieron condiciones anhidras se llevaron a cabo en atmósfera de argón desoxigenado y seco. Los disolventes anhidros utilizados se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado, en atmósfera de argón, inmediatamente antes de su uso.¹⁹⁴

Las adiciones de disolventes y disoluciones en condiciones anhídras se realizaron vía jeringa o cánula.

Para las reacciones a baja temperatura se utilizó una sonda de refrigeración *Haake* EK 101.

Los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato *Stuart Melting Point Apparatus SMP3* y se dan sin corregir.

Para la cromatografía en columna se ha empleado gel de sílice *Merck* (230-400 mesh). El eluyente empleado se indica en cada caso y las proporciones se indican volumen/volumen. Para la cromatografía analítica en capa fina se emplearon los cromatofolios de gel de sílice *Merck* 60 F₂₅₄. En todos los casos el revelado de las placas se realizó con el visor de luz UV.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C se han registrado en los siguientes aparatos: *Varian* UNITY-300, *Varian-Mercury-VX-300* (300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C), *Varian Gemini* 200 (200 MHz para ¹H y 50 MHz para ¹³C) y en algunos casos *Varian* UNITY^{Plus}-500 (500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C). Para los espectros de RMN se emplearon disolventes deuterados CDCl₃, CD₃OD y acetona-*d*₆ de la casa *SDS*. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades de δ (ppm), utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente y las constantes de acoplamiento en Hz.

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en los espectrofotómetros *Perkin-Elmer* modelo FTIR 1725X en las condiciones indicadas en cada compuesto (pastilla de KBr ó ventanas de NaCl) y las frecuencias de los máximos de absorción se expresan en cm⁻¹

¹⁹⁴ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemical*, Ed. Elsevier, 2009.

Los análisis elementales cuantitativos se han llevado a cabo en un analizador elemental modelo *Heraeus CHN rapid*.

Los espectros de masas (EM) utilizando técnicas de ionización química (IQ) e impacto electrónico (IE) se han realizado en un espectrómetro *Hewlett-Packard 5988A* (70eV) y en los de ES+ en un *HP 1100MSD* con analizador de trampa de iones *LCQ deca XP plus* de la casa *Thermo*. Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un *Agilent 6210 Time-of-flight LC/MS*. Los datos se expresan en unidades de masa (m/e) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas, respecto del pico base.

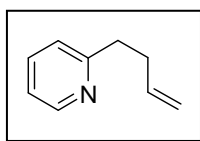
7.1. SÍNTESIS DE QUINOLIZINIO Y DIHIDRODERIVADOS

7.1.1 Síntesis de 2-alkilazinas¹³⁰

Procedimiento general: A una disolución de 2-metilpiridina (4 mmol), en THF seco (40 mL), en atmósfera de argón, a -78 °C, se adicionan 1.05 equiv. de *t*-butillitio (2.47 mL, 4.2 mmol) y se mantiene en agitación durante 1 h. Finalizado este tiempo, se añaden 2 equiv. de bromuro de alquilo (0.968 g, 0.692 mL, 8 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se deja agitando durante 30 min. a -78 °C. Transcurrido este tiempo se deja evolucionar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrae con agua (15 mL) y AcOEt (2 x 15 mL), la fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano/AcOEt (8:2).

2-(3-Butenil)piridina (8a)¹⁹⁵

Siguiendo el procedimiento general a partir de 2-metilpiridina (0.372 g, 0.39 mL) y bromuro de alilo, se obtienen 0.329 g (62%) de **8a**, como un aceite amarillo.



Rendimiento: 62%

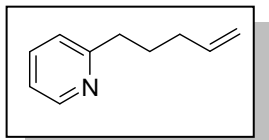
¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.47 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.64 (td, 1H, *J* = 1.8, 7.5 Hz), 7.21 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.14 (t, 1H, *J* = 4.9 Hz), 5.93-5.80 (m, 1H), 5.06-4.98 (m, 2H), 2.83 (t, 2H, *J* = 7.3), 2.50-2.42 (m, 2H).

¹³⁰ Cannon, J. G.; Webster, G. L. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1957**, *46*, 416–423

¹⁹⁵ Heaton, B. T.; McCaffrey, D. J. A. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1979**, *6*, 1078-1083.

2-(4-Pentenil)piridina (8b)¹⁹⁵

Siguiendo el procedimiento general a partir de 2-metilpiridina (0.372 g, 0.39 mL) y 4-bromo-1-butene, se obtienen 0.559 g (95%) de **8b**, como un aceite amarillo.

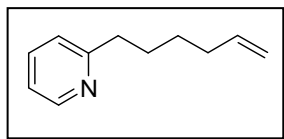


Rendimiento: 95%

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.45 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.78 (td, 1H, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 7.33 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.26 (td, 1H, *J* = 0.9, 6.0 Hz), 5.94-5.80 (m, 1H), 5.08-4.97 (m, 2H), 2.82 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H).

2-(4-Hexenil)piridina (8c)¹⁹⁵

Siguiendo el procedimiento general a partir de 2-metilpiridina (0.372 g, 0.39 mL) y 5-bromo-1-pentene, se obtienen 0.567 g (88%) de **8c**, como un aceite amarillo.



Rendimiento: 88%

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.48 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.64 (td, 1H, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 7.21 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.13 (td, 1H, *J* = 2.6, 7.5 Hz), 5.88-5.74 (m, 1H), 5.02-4.89 (m, 2H), 2.76 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H).

¹⁹⁵ Heaton, B. T.; McCaffrey, D. J. A. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1979**, 6, 1078-1083.

7.1.2. Síntesis de *N*-(2-cloroetil)azínios: Reacción de *N*-alquilación

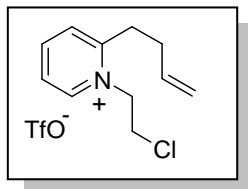
Procedimiento general

- a) **Síntesis de triflato de 2-cloroetilo:** *A una disolución de 2-cloroetanol (0.105 g, 84 μ L, 1.3 mmol), en CCl_4 seco (1 mL), se añade piridina seca (0.103 g, 0.106 mL, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5-10 min. Esta disolución se adiciona lentamente, a -10 °C, sobre otra de anhídrido tríflico (0.327 g, 0.219 mL, 1.3 mmol) en CCl_4 seco (1.5 mL) contenida en un matraz de 2 bocas, en el que precipita un sólido blanco y la disolución contiene el triflato de 2-cloroetilo.*
- b) **Síntesis de *N*-(2-cloroetil)azínios:**¹⁹⁶ *A una disolución, en atmósfera de argón, de alquilpiridina (1 mmol), en CCl_4 seco (1.5 mL), se añade sin previa elaboración, 1.3 equiv. de triflato de 2-cloroetilo (1.3 mmol) anteriormente preparado, a través de una cánula con filtro de Na_2SO_4 anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o se calienta a 60 °C durante 24 h. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1).*

¹⁹⁶ Estos productos son inestables y descomponen con facilidad. Es necesario guardarlos disueltos en CH_2Cl_2 o acetona si son aceites, o en un desecador cuando son sólidos.

Triflato de 2-(3-butenil)-1-(2-cloroetil)piridinio (9a)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **8a** (0.133 g, 1 mmol), se obtienen 0.307 g (89%) de **9a** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 89%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3087, 1632, 1512, 1454, 1261, 1158, 1030, 779.

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 9.14 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 8.68 (td, 1H, $J = 1.3, 9.1$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.14 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 6.03-5.89 (m, 1H), 5.30 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 5.17-5.04 (m, 2H), 4.35 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 3.51 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.72-2.64 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 159.6, 147.4, 147.1, 136.4, 130.3, 126.6, 121.5 (c, $J = 320.7$ Hz), 117.4, 58.8, 43.6, 32.5, 32.4.

EM (ESI⁺) m/e (intensidad relativa) 196 (M^+ , 100), 198 ($\text{M}+2$, 53)

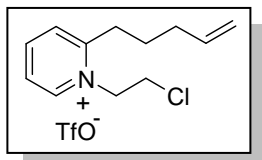
Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$ (331.74 g/mol)

C (41.68), H (4.37), N (4.05), S (9.27)

Encontrado C (41.37), H (4.59), N (4.31), S (9.15)

Triflato de 1-(2-cloroetil)-2-(3-pentenil)piridinio (9b)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **8b** (0.147 g, 1 mmol), se obtienen 0.229 g (94%) de **9b** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 94%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3086, 1632, 1513, 1441, 1263, 1157, 1031, 638.

¹H-RMN (200MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.12 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.68 (td, 1H, *J* = 0.9, 7.9 Hz), 8.25 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.11 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 5.99-5.79 (m, 1H), 5.25 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 5.14-4.98 (m, 2H), 4.33 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.39 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H).

¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 160.0, 147.3, 147.1, 138.2, 130.0, 126.4, 122.1 (c, *J* = 321.5 Hz), 116.0, 58.7, 43.5, 33.5, 32.6, 28.2.

EM (ESI⁺) m/e (intensidad relativa) 210 (M⁺, 100), 212 (M+2, 47)

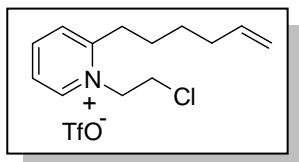
Análisis elemental: Calculado para C₁₃H₁₇ClF₃NO₃S (359.80 g/mol)

C (43.40), H (4.76), N (3.89), S (8.91)

Encontrado C (43.43), H (4.72), N (3.78), S (8.74)

Triflato de 1-(2-cloroetil)-2-(3-hexenil)piridinio (9c)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **8c** (0.161 g, 1 mmol), se obtienen 0.358 g (96%) de **9c** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 96%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 2935, 1632, 1512, 1454, 1262, 1158, 1031, 638.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.10 (dd, 1H, *J* = 1.1, 6.4 Hz), 8.66 (td, 1H, *J* = 1.3, 7.9 Hz), 8.22 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.10 (td, 1H, *J* = 1.3, 7.7 Hz), 5.88-5.75 (m, 1H), 5.25 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 5.06-4.91 (m, 2H), 4.33 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 3.38 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H).

¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 160.0, 147.2, 147.1, 139.0, 129.9, 126.4, 122.1 (c, *J* = 322.3 Hz), 115.2, 58.6, 43.5, 33.8, 33.0, 29.0, 28.4.

EM (ESI⁺) m/e (intensidad relativa) 224 (M⁺, 100), 226 (M+2, 33)

Análisis elemental: Calculado para C₁₄H₁₉ClF₃NO₃S (373.83 g/mol)

C (44.98), H (5.12), N (3.75), S (8.58)

Encontrado C (44.96), H (5.13), N (3.77), S (8.56)

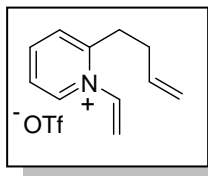
7.1.3. Síntesis de *N*-vinilazínios: Reacción de deshidrohalogenación

Procedimiento general A: A una disolución de *N*-cloroetilazínio (0.05 M, 0.25 mmol), en una mezcla de EtOH/MeOH (3:1) (5 mL) como disolvente, se añade gota a gota una disolución de 1.1 equiv. de NaOH (10 N, 0.275 mmol), a -10 °C. La mezcla de reacción se agita durante unos 15 min. a esa temperatura y a continuación se neutraliza con ácido acético y se elimina el disolvente a vacío a 20 °C. Sobre el residuo se añade acetona, el sólido que no se ha disuelto (NaCl) se filtra y los líquidos filtrados, que contiene el *N*-vinilazínio, se concentra a sequedad a 20 °C. Finalmente, el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente una mezcla CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5).

Procedimiento general B: A una disolución de *N*-(2-cloroetil)azínio (0.05 M, 0.25 mmol), en una mezcla de acetonitrilo/*i*-PrOH (11:1) (5 mL), se añaden 2 equiv. de Cs₂CO₃ (0.163 g, 0.5 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se filtra el sólido y a los líquidos filtrados, que contiene el *N*-vinilazínio, se añade ácido acético para neutralizar la base y se concentra a vacío a 20 °C. Finalmente, el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5).

Triflato de 2-(3-butenil)-1-vinilpiridinio (3a)

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **9a** (86.4 mg), se obtienen 49.4 mg (64%) de **3a** como un aceite marrón.



Rendimiento: 64%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3493, 1627, 1497, 1276, 1158, 1031, 787.

^1H -RMN (300MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 9.07 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz), 8.69 (td, 1H, $J = 1.5, 8.0$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.13 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.89 (c, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.22 (dd, 1H, $J = 2.2, 14.8$ Hz), 6.07 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.2$ Hz), 5.99-5.85 (m, 1H), 5.15-5.02 (m, 2H), 3.37 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.66-2.58 (m, 2H).

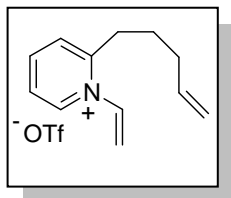
^{13}C -RMN (50MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 158.0, 147.6, 145.5, 137.2, 136.4, 129.3, 126.8, 122.1 (c, $J = 321.5$ Hz), 121.0, 117.2, 32.8, 31.7.

HRMS (ESI $^+$) m/e calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}$ $[\text{M}]^+$: 160.1126.

Encontrada $[\text{M}]^+$: 160.1122.

Triflato de 2-(3-pentenil)-1-vinilpiridinio (3b)

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **9b** (89.9 mg), se obtienen 36.3 mg (45%) de **3b** como un aceite marrón.



Rendimiento: 45%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 2926, 1627, 1497, 1456, 1260, 1163, 1032, 639.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.93 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz), 8.59 (td, 1H, $J = 1.3, 7.9$ Hz), 8.09 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.02 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.69 (c, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.09 (dd, 1H, $J = 2.3, 14.9$ Hz), 6.02 (dd, 1H, $J = 1.8, 7.9$ Hz), 5.96-5.83 (m, 1H), 5.17-5.06 (m, 2H), 3.17 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H).

¹³C-RMN (50MHz, CD₃OD) δ (ppm) 147.9, 147.4, 145.5, 138.2, 137.4, 129.3, 126.9, 122.3 (c, $J = 320.3$ Hz), 121.0, 116.5, 34.0, 33.5, 27.7.

EM (ESI⁺) m/e (intensidad relativa) 174 (M⁺, 100), 175 (M+1, 18)

Análisis elemental: Calculado para C₁₃H₁₆F₃NO₃S (323.34 g/mol)

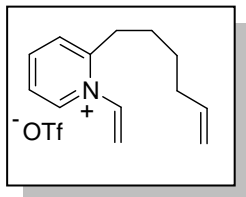
C (48.29), H (4.99), N (4.33), S (9.92)

Encontrado C (48.30), H (4.96), N (4.36), S (9.94)

Triflato de 2-(3-hexenil)-1-vinilpiridinio (3c)

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **9c** (93.4 mg), se obtienen 16.8 mg (20%) de **3c** como un aceite marrón.

A partir de **9c** (93.4 mg) siguiendo el procedimiento general B, se obtienen 46.3 mg (55%) de **3c** como un aceite marrón.



Rendimiento: 20% (A); 55% (B)

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 2925, 1626, 1497, 1455, 1261, 1157, 1031, 638.

¹H-RMN (200MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.07 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz), 8.71 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 8.21 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.14 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.87 (c, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.22 (dd, 1H, *J* = 2.0, 14.8 Hz), 6.07 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 5.87-5.74 (m, 1H), 5.04-4.92 (m, 2H), 3.29 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 158.4, 147.7, 145.4, 138.9, 137.2, 129.1, 126.8, 123.0 (c, *J* = 215.6 Hz), 120.9, 115.3, 33.8, 33.4, 28.6, 27.6.

EM (ESI⁺) *m/e* (intensidad relativa) 188 (M⁺, 100), 189 (M+1, 27)

Análisis elemental: Calculado para C₁₄H₁₈F₃NO₃S (337.37 g/mol)

C (49.84), H (5.38), N (4.15), S (9.50)

Encontrado C (50.09), H (5.59), N (3.79), S (9.39)

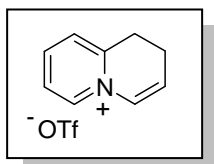
7.1.4. Síntesis de 1,2-dihidroquinolizínios: Reacción de metátesis

Procedimiento general A: A una disolución del correspondiente *N*-alquenil- α -vinilazinio (0.2 mmol), en CH_2Cl_2 seco (1.5 mL), en atmósfera de argón, se añade otra disolución de 5% mol del catalizador de Grubbs de segunda generación (**G-II**) o Hoveyda-Grubbs (**H-G**) (0.01 mmol, 8.5 mg) en CH_2Cl_2 seco (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o se calienta a la temperatura de reflujo (40 °C) durante el tiempo indicado en cada caso. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9.5:0.5) como eluyente.

Procedimiento general B: A una disolución del correspondiente *N*-alquenil- α -vinilazinio (0.15 mmol), en $\text{Cl}_2\text{CHCHCl}_2$ seco (3 mL), en atmósfera de argón, se adiciona 5% mol de catalizador **H-G** (4.7 mg, 0.0075 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 130 °C durante el tiempo indicado en cada caso. Finalizado este tiempo, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9.5:0.5).

Triflato de 1,2-dihidroquinolizinio (10a)

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **3a** (61.8 mg) y el catalizador **G-II**, agitando la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente y purificación por cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 29.2 mg (52%) de **10a** como un sólido marrón.



Rendimiento: 52%

P.f: 153-155 °C

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 2434, 1628, 1502, 1264, 1144, 1030, 791.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.96 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz), 8.57 (td, 1H, *J* = 1.3, 7.9 Hz), 8.13-8.05 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.60-6.58 (m, 1H), 3.52 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz), 2.69-2.61 (m, 2H).

¹³C RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 146.7, 142.8, 130.6, 129.1, 128.1, 126.9, 122.2 (c, *J* = 321.3 Hz), 26.9, 18.1.

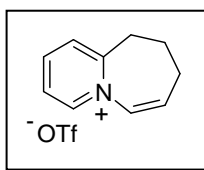
HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₉H₁₀N [M]⁺: 132.0813.

Encontrado [M]⁺: 132.0806.

Triflato de 9,10-dihidro-8H-pirido[1,2-a]lazepinio (10b)

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **3b** (64.6 mg) y el catalizador **H-G**, calentando la mezcla de reacción durante 3 h, se obtienen 16.1 mg (25%) de **10b** como un sólido marrón.

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **3b** (48.4 mg) y el catalizador **H-G**, calentando la mezcla de reacción durante 2 h, se obtienen 17.2 mg (39%) de **10b** como un sólido marrón.



Rendimiento: 25% (A), 39% (B).

P.f.: 96-98 °C

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3583, 3086, 1631, 1503, 1461, 1288, 1170, 1038, 639.

¹H-RMN (200MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.82 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 8.51 (td, 1H, $J = 1.3, 7.9$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.03 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.70-6.67 (m, 1H), 3.22 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H).

¹³C RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 160.1, 146.7, 145.8, 134.3, 131.3, 130.3, 126.6, 121.7 (c, $J = 318.2$ Hz), 33.4, 32.3, 25.4.

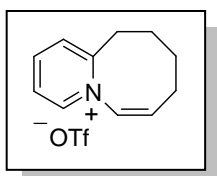
HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₀H₁₂N [M]⁺: 146.0970

Encontrado [M]⁺: 146.0973

Triflato de 8,9,10,11-tetrahidropirido[1,2-a]azocinio (10c)

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **3c** (67.4 mg) y el catalizador **H-G**, calentando la mezcla de reacción durante 6 h, se obtienen 15.5 mg (25%) de **10c** como un sólido marrón.

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **3c** (50.5 mg) y el catalizador **H-G**, calentando la mezcla de reacción durante 2 h, se obtienen 16.2 mg (35%) de **10c** como un sólido marrón.



Rendimiento: 25% (A), 35% (B).

P.f: 94-96°C

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3505, 2924, 1630, 1459, 1259, 1170, 1032, 638.

¹H-RMN (200MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.78 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 8.58 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.00 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.56-6.44 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 2H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H).

¹³C RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 147.4, 144.3, 136.7, 130.7, 128.9, 126.3, 121.7 (c, $J = 318.4$ Hz), 33.0, 29.1, 26.2, 22.1.

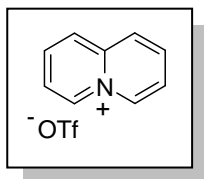
HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₁H₁₄N [M]⁺: 160.1126

Encontrado [M]⁺: 160.1126

Síntesis de quinolizinio: Reacción de Oxidación

Triflato de quinolizinio (11)

Una mezcla de 1,2-dihidroquinolizinio (**10a**) (25 mg) y Pd/C 10% (40%, 10 mg), se calienta durante 2 h a 200 °C. Posteriormente, el residuo se tritura con acetona y se filtra a vacío sobre Celita, la disolución filtrada se concentra a sequedad y se purifica por recristalización obteniéndose 16.4 mg (96%) de **11** como un sólido amarillo pálido.



Rendimiento: 96%

P.f.: 148-150 °C (CH₂Cl₂/Et₂O)

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3091, 1651, 1264, 1143, 1031, 801.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.47 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz), 8.68 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 8.50 (td, 2H, *J* = 0.9, 7.1 Hz), 8.20 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz).

¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 143.5, 137.4, 137.3, 126.6, 124.3, 121.5 (c, *J* = 319.6 Hz).

EM (ESI⁺) m/e (intensidad relativa) 130 (M⁺, 100)

Análisis elemental: Calculado para C₁₀H₈F₃NO₃S (279.24 g/mol)

C (43.01), H (2.89), N (5.02), S (11.48)

Encontrado C (43.29), H (2.54), N (5.08), S (11.37)

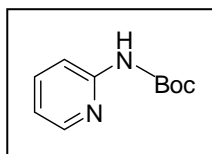
7.2. SÍNTESIS DE 1-AZAQUINOLIZINIO Y DERIVADOS

7.2.1. Síntesis de (*tert*-Butoxicarbonil)aminoderivados

Procedimiento general: A una disolución de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1 equiv.) en *t*-butanol (35 mL) se adiciona lentamente la correspondiente aminoazina (5.3 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, según se indica en cada compuesto.

2-(*N*-*tert*-Butoxicarbonilamino)piridina (12a)¹⁹⁷

A partir de 2-aminopiridina (0.5 g), siguiendo el procedimiento general y purificación por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (6:1), se obtienen 0.843 g (82%) de **12a** como un sólido blanco.



Rendimiento: 82%

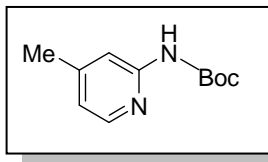
P.f. 93-94°C *Lit* (P.f.: 92-93°C)

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.22 (dd, 1H, $J = 1.1, 4.8$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (td, 1H, $J = 1.8, 8.4$ Hz), 6.92 (ddd, 1H, $J = 0.7, 4.8, 7.4$ Hz), 1.51 (s, 9H).

¹⁹⁷ Venuti, M. C. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2136-2145.

2-(N-tert-Butoxicarbonilamino)-4-metilpiridina (12b)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de 2-amino-4-metilpiridina (0.6 g) y purificación por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (6:1), se obtienen 0.997 g (90%) de **12b** como un sólido blanco.



Rendimiento: 90%
P.f 123°C

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3208, 2985, 1724, 1614, 1155, 767.

¹H-RMN (200MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.07 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.72 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 2.38 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, CD₃OD) δ (ppm) 153.1, 152.8, 149.8, 147.5, 119.2, 112.7, 80.1, 27.8, 20.7.

EM (ESI⁺) m/e (intensidad relativa) 209 (M⁺, 100)

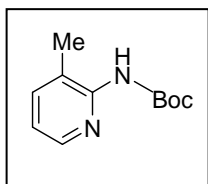
Análisis elemental: calculado para C₁₁H₁₆N₂O₂ (208.26 g/mol)

C (63.44) H (7.74) N (13.45)

Encontrado C (63.33) H (7.56) N (13.60)

2-(N-tert-Butoxicarbonilamino)-3-metilpiridina (12c)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de 2-amino-3-metilpiridina (0.6 g) y purificación por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (8:2), se obtienen 0.871 g (79%) de **12c** como un sólido blanco.



Rendimiento: 79%
P.f 138-140 °C

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3205, 2976, 1724, 1526, 1172, 795.

¹H-RMN (200MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.22 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 7.71 (dd, 1H, *J* = 0.9, 7.5 Hz), 7.20 (dd, 1H, *J* = 4.9, 7.5 Hz), 2.31 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

¹³C-RMN (75MHz, CD₃OD) δ (ppm) 146.5, 141.3, 130.2, 122.8, 81.4, 28.6, 17.6.

EM (DIP-IQ) m/e (intensidad relativa) 209 (M⁺, 100)

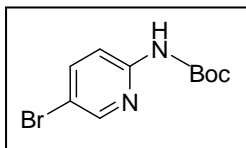
Análisis elemental: calculado para C₁₁H₁₆N₂O₂ (208.26 g/mol)

C (63.44) H (7.74) N (13.45)

Encontrado C (63.33) H (7.56) N (13.60)

2-(N-tert-Butoxicarbonilamino)-5-bromopiridina (12d)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de 2-amino-5-bromopiridina (1 g) y purificación por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (9:1), se obtienen 0.694 g (48%) de **12d** como un sólido blanco.



Rendimiento: 48%
P.f 173-175°C

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3210, 2972, 2315, 1719, 1407, 830.

¹H-RMN (200MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.30 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 1.56 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 152.6, 149.3, 141.2, 114.4, 113.2, 81.2, 28.4.

EM (DIP-IQ) m/e (intensidad relativa) 273 (M⁺,31), 275 (M+2,30), 219 (95), 217 (100)

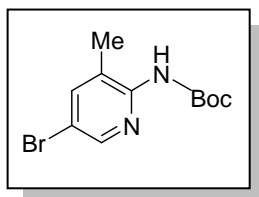
Análisis elemental: calculado para C₁₀H₁₃BrN₂O₂ (273.13 g/mol)

C (43.98) H (4.80) N (10.26)

Encontrado C (43.76) H (4.96) N (10.28)

5-Bromo-2-(*N*-*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilpiridina (12e)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina (1 g) y purificación por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/AcOEt (8:2), se obtienen 0.606 g (40%) de **12e** como un aceite incoloro.



Rendimiento: 40%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 2975, 1732, 1525, 1247, 1163, 1052, 666.

¹H-RMN (200MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.25 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.83 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 2.28 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 147.0, 142.1, 117.0, 80.3, 28.4, 17.9.

EM (DIP-IQ) m/e (intensidad relativa) 287 (M⁺, 90), 231 (M-*t*butilo, 100)

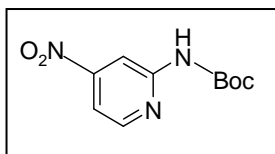
Análisis elemental: calculado para C₁₁H₁₅BrN₂O₂ (287.16 g/mol)

C (46.01) H (5.27) N (9.76)

Encontrado C (46.08) H (5.23) N (9.78)

2-(N-tert-Butoxicarbonilamino)-4-nitropiridina (12f)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de 2-amino-4-nitropiridina¹⁹⁸ (0.737 g) y purificación por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (8:2), se obtienen 0.354 g (30%) de **12f** como un sólido amarillo.



Rendimiento: 30%
P.f: 158-160°C

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3418, 2983, 1737, 1615, 1554, 1421, 1347, 1278, 1150, 741.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.71 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 8.48 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz), 8.12 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H, *J* = 2.0, 5.6 Hz), 1.54 (s, 9H).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.6, 154.4, 151.9, 149.7, 110.9, 105.6, 82.3, 28.2.

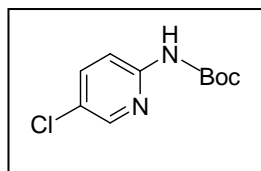
HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₀H₁₃N₃O₄ [M + H]⁺: 240.0984

Encontrado [M + H]⁺: 240.0978

¹⁹⁸Calderwood, E. F.; Duffey, M.; Gould, A. E.; Greenspan, P. D.; Kulkarni, B.; Lamarche, M. J.; Rowland, R. S.; Tregay, M. U. S. Pat. 067444, 2007.

2-(N-tert-Butoxicarbonilamino)-5-cloropiridina (12g)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de 2-amino-5-cloropiridina (0.681 g) y purificación por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de Hexano/AcOEt (8:2), se obtienen 0.362 g (30%) de **12g** como un sólido blanco.



Rendimiento: 30%
P.f: 166-168°C

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3207, 2975, 1720, 1454, 1366, 1164, 769.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.97 (sa, 1H), 8.23 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.78 (dd, 1H, *J* = 2.6, 8.9 Hz) 1.50 (s, 9H).

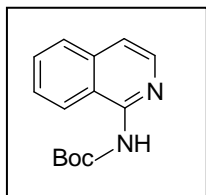
¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 153.3, 152.2, 147.1, 138.4, 125.5, 113.9, 81.1, 27.9.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₀H₁₃ClN₂O₂ [M + H]⁺: 228.0563

Encontrado [M + H]⁺: 228.0563

1-(N-tert-Butoxicarbonilamino)isoquinolina (12j)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de 1-aminoisoquinolina (0.764 g) y purificación por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (7:3), se obtienen 0.953 g (74%) de **12j** como un aceite incoloro.



Rendimiento: 74%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3345, 2924, 1589, 1379, 1122, 1031, 796.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.67 (sa, 1H), 8.25 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 8.15 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.73 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.62 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

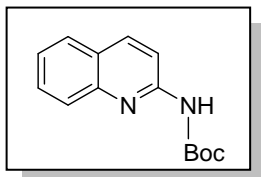
¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 157.9, 142.4, 138.3, 130.6, 127.4, 126.4, 124.3, 118.5, 111.6, 81.2, 28.1.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₄H₁₆N₂O₂ [M + H]⁺: 245.1290

Encontrado [M + H]⁺: 245.1283

2-(N-tert-Butoxicarbonilamino)quinolina (12k)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de 2-aminoquinolina (0.605 g) y purificación por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (8:2), se obtienen 0.773 g (60%) de **12k** como un sólido blanco.



Rendimiento: 60%

P.f: 161-163 °C

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 2983, 1812, 1606, 1329, 1159, 1068, 845, 775.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.18 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.10 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J = 1.0, 8.2$ Hz), 7.61 (td, 1H, $J = 1.3, 8.2$ Hz), 7.39 (td, 1H, $J = 1.0, 8.2$ Hz), 1.49 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 152.6, 151.4, 146.5, 138.4, 129.8, 127.5, 127.1, 125.7, 124.7, 113.0, 81.2, 28.2.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₄H₁₆N₂O₂ [M + H]⁺: 245.1285

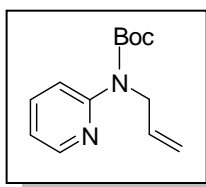
Encontrado [M + H]⁺: 245.1281

7.2.2. Síntesis de alquilaminoazinas: Reacción de *N*-alquilación del nitrógeno exocíclico

Procedimiento general: A una disolución de [*N*-(*tert*-butoxicarbonil)amino]azina (0.5 g, 2.56 mmol), en DMF seco (8 mL), se adiciona hidruro sódico (1.5 equiv) y se deja en agitación durante 30 min a 0 °C. Posteriormente, se adiciona bromuro de alquilo (1.5 equiv) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agita durante 30 min. A continuación se deja que alcance la temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Finalizado este tiempo, la mezcla se lava con agua (10 mL), se extrae con acetato de etilo (3x10 mL) y las fases orgánicas se secan con Mg₂SO₄ y, se concentran (con cánula para eliminar DMF) a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (8:2).

2-(N-Alil-N-tert-butoxicarbonilamino)piridina (13a)

A partir de 2-(N-tert-butoxicarbonilamino)piridina **12a** (0.5 g), siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.362 g (60%) de **13a** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 60%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 2954, 1715, 1589, 1469, 1379, 1145, 740.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.38 (dd, 1H, $J = 0.7, 4.9$ Hz), 7.76 (td, 1H, $J = 0.9, 7.5$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.16 (td, 1H, $J = 0.7, 4.9$ Hz), 6.00-5.88 (m, 1H), 5.18-5.07 (m, 2H), 4.51 (dt, 2H, $J = 1.5, 5.5$ Hz), 1.51 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 147.4, 136.8, 135.1, 119.3, 119.1, 115.3, 109.9, 80.6, 48.5, 27.3.

EM (DIP-IQ) m/e (intensidad relativa) 235 (M⁺, 100)

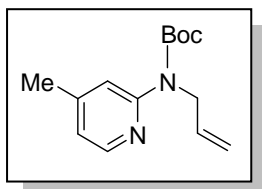
Análisis elemental: calculado para C₁₃H₁₈N₂O₂ (234.30 g/mol)

C (66.64) H (7.74) N (11.96)

Encontrado C (66.55) H (7.62) N (12.03)

2-(*N*-Alil-*N*-*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metilpiridina (13b)

A partir de 2-(*N*-*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metilpiridina **12b** (0.5 g), siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.471 g (83%) de **13b** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 83%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3180, 2909, 1714, 1564, 1397, 774.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.16 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 7.56 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, *J* = 0.5 Hz), 5.99-5.85 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.54 (dt, 2H, *J* = 1.5, 5.3 Hz), 2.32 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 155.5, 149.6, 148.7, 135.9, 121.2, 120.3, 115.8, 81.1, 49.2, 28.3, 21.0.

EM (DIP-IQ) m/e (intensidad relativa) 249 (M⁺, 100)

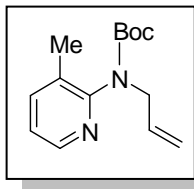
Análisis elemental: calculado para C₁₄H₂₀N₂O₂ (248.33 g/mol)

C (67.72) H (8.12) N (11.28)

Encontrado C (67.54) H (8.24) N (11.18)

2-(*N*-Alil-*N*-*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilpiridina (13c)

A partir de 2-(*N*-*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilpiridina **12c** (0.5 g), siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.471 g (83%) de **13c** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 83%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3395, 2977, 1705, 1576, 1454, 1152, 923.

¹H-RMN (200MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.26 (dd, 1H, *J* = 1.6, 3.2 Hz), 7.64 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.16 (dd, 1H, *J* = 4.7, 7.3 Hz), 6.00-5.80 (m, 1H), 5.10-5.01 (m, 2H), 4.31 (sa, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 153.8, 146.1, 138.9, 134.5, 131.1, 122.1, 116.3, 79.6, 50.9, 27.5, 16.9.

EM (DIP-IQ) m/e (intensidad relativa) 249 (M⁺, 42), 193 (M-*t*butilo, 100)

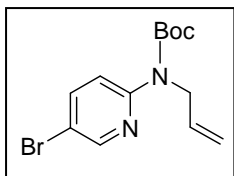
Análisis elemental: calculado para C₁₄H₂₀N₂O₂ (248.33 g/mol)

C (67.72) H (8.12) N (11.28)

Encontrado C (67.53) H (8.23) N (11.18)

2-(N-Alil-N-tert-butoxicarbonilamino)-5-bromopiridina (13d)

A partir de 2-(N-tert-butoxicarbonilamino)-5-bromopiridina **12d** (0.5 g), siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.504 g (88%) de **13d** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 88%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3082, 2929, 1713, 1464, 1387, 1247, 774.

¹H-RMN (300MHz, acetona-d₆) δ (ppm) 8.40 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 5.99-5.86 (m, 1H), 5.14-5.04 (m, 2H), 4.55 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 1.50 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-d₆) δ (ppm) 153.9, 148.5, 140.1, 135.3, 120.9, 116.2, 114.8, 81.8, 49.1, 28.2.

EM (DIP-IQ) m/e (intensidad relativa) 315 (M+2, 35), 313 (M⁺, 100)

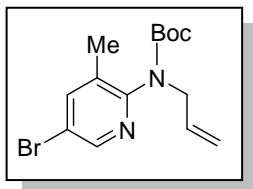
Análisis elemental: calculado para C₁₃H₁₇BrN₂O₂ (313.20 g/mol)

C (49.86) H (5.47) N (8.94)

Encontrado C (49.75) H (5.58) N (8.97)

2-(*N*-Alil-*N*-*tert*-butoxicarbonilamino)-5-bromo-3-metilpiridina (13e)

A partir de 5-bromo-2-(*N*-*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilpiridina **12e** (0.5g), siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.549 g (96%) de **13e** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 96%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3080, 2927, 1713, 1643, 1455, 1367, 1020, 993.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.35 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.87 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 5.96-5.83 (m, 1H), 5.11-5.03 (m, 2H), 4.99-4.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.40 (sa, 7H), 1.27 (sa, 2H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 153.7, 147.5, 142.0, 135.0, 134.5, 118.4, 117.6, 80.9, 51.7, 28.3, 17.6.

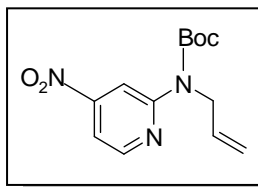
EM (DIP-IQ) m/e (intensidad relativa) 327 (M⁺, 100), 329 (M+2, 97)

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₄H₁₉BrN₂O₂ [M + H]⁺: 327.0703

Encontrado [M + H]⁺: 327.0693

2-(N-Alil-N-tert-butoxicarbonilamino)-4-nitropiridina (13f)

Siguiendo el procedimiento general, a partir 2-(N-tert-butoxicarbonilamino)-4-nitropiridina **12f** (0.5 g) se obtienen 0.625 g (100%) de **13f** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 100%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3583, 3134, 3084, 2979, 1715, 1537, 1378, 1238, 1148, 687.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.63 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 8.55 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 7.64 (dd, 1H, $J = 1.9, 5.6$ Hz), 5.99-5.87 (m, 1H), 5.17-5.09 (m, 2H), 4.63 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz), 1.53 (s, 9H).

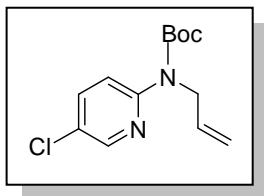
¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.8, 154.2, 153.0, 148.7, 133.4, 115.9, 110.8, 110.5, 82.2, 48.3, 27.7.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₃H₁₈N₃O₄ [M + H]⁺: 280.1292

Encontrado [M + H]⁺: 280.1281

2-(N-Alil-N-tert-butoxicarbonilamino)-5-cloropiridina (13g)

Siguiendo el procedimiento general, a partir 2-[N-(tert-butoxicarbonil)amino]-5-cloropiridina **12g** (0.5 g) se obtienen 0.511 g (87%) de **13g** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 87%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3082, 2978, 1714, 1470, 1266, 1117, 1008, 921.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.27 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.55 (dd, 1H, $J = 2.6, 8.9$ Hz), 5.97-5.84 (m, 1H), 5.15-5.06 (m, 2H), 4.51 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz), 1.48 (s, 9H).

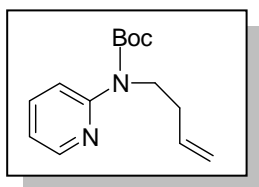
¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153.8, 152.5, 145.9, 139.6, 134.3, 126.6, 119.8, 116.0, 81.6, 48.9, 28.2.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₃H₁₇ClN₂O₂ [M + H]⁺: 269.1057

Encontrado [M + H]⁺: 269.1064

2-[N-(1-Butenil)-N-tert-butoxicarbonilamino]piridina (13h)

A partir de 2-(N-tert-butoxicarbonilamino)piridina **12a** (0.5 g), siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.256 g (40%) de **13h** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 40%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3075, 2977, 1714, 1571, 1472, 1367, 1129, 741.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.42-8.39 (m, 1H), 7.79 (ddd, 1H, $J = 1.9, 7.3, 9.2$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.19 (ddd, 1H, $J = 0.9, 4.8, 7.3$ Hz), 5.91-5.70 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 3.95 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.36 (c, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (s, 9H).

¹³C-RMN (75MHz, CD₃OD) δ (ppm) 155.6, 148.8, 138.7, 136.6, 122.6, 121.7, 116.9, 82.3, 47.7, 34.3, 28.5.

EM (DIP-IQ) m/e (intensidad relativa) 249 (M⁺, 99), 193 (M-tbutilo, 100)

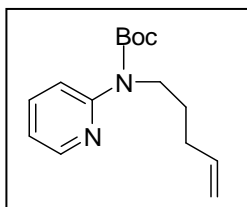
Análisis elemental: calculado para C₁₄H₂₀N₂O₂ (248.33 g/mol)

C (67.72) H (8.12) N (11.28)

Encontrado C (67.66) H (8.17) N (11.33)

2-[N-tert-Butoxicarbonil-N-(1-pentenil)amino]piridina (13i)

A partir de 2-(N-tert-butoxicarbonilamino)piridina **12a** (0.5 g), siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.655 g (97%) de **13i** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 97%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 2977, 1705, 1589, 1471, 1392, 1147, 782.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.42-8.39 (m, 1H), 7.80 (ddd, 1H, $J = 1.8, 8.2, 9.2$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.20 (ddd, 1H, $J = 1.3, 4.9, 7.4$ Hz), 5.88-5.75 (m, 1H), 5.02-4.91 (m, 2H), 3.88 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.08 (c, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.70 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.51 (s, 9H).

¹³C-RMN (75MHz, CD₃OD) δ (ppm) 155.8, 148.9, 139.0, 138.9, 122.6, 121.8, 115.3, 82.3, 48.0, 32.0, 29.0, 28.5.

EM (DIP-IQ) m/e (intensidad relativa) 263 (M⁺, 100)

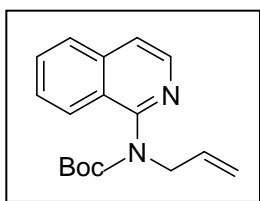
Análisis elemental: calculado para C₁₅H₂₂N₂O₂ (262.35 g/mol)

C (68.67) H (8.45) N (10.68)

Encontrado C (68.72) H (8.55) N (10.72)

1-(N-Alil-N-tert-butoxicarbonilamino)isoquinolina (13j)

Siguiendo el procedimiento general, a partir 1-(N-tert-butoxicarbonilamino)isoquinolina **12j** (0.5 g) se obtienen 0.497 g (85%) de **13j** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 85%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3056, 2978, 1704, 1498, 1366, 1147, 983.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.36 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.66 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.57 (m, 2H), 6.01-5.87 (m, 1H), 5.12 (dd, 1H, $J = 1.3, 17.1$ Hz), 4.99 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 4.50 (s, 2H), 1.59 (sa, 2H), 1.27 (sa, 7H).

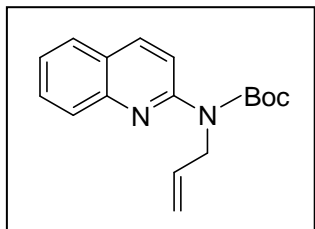
¹³C-RMN (50MHz, CD₃OD) δ (ppm) 141.6, 139.6, 134.7, 132.1, 129.1, 128.1, 127.4, 126.4, 122.4, 118.5, 82.4, 25.9, 28.3.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₇H₂₁N₂O₂ [M + H]⁺: 285.1603

Encontrado [M + H]⁺: 285.1613

2-(*N*-Alil-*N*-*tert*-butoxicarbonilamino)quinolina (13k)

Siguiendo el procedimiento general, a partir 2-(*N*-*tert*-butoxicarbonilamino)quinolina **12k** (0.5 g) se obtienen 0.584 g (85%) de **13k** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 85%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3404, 2978, 1713, 1602, 1504, 1429, 1330, 1239, 1143, 825, 622.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.02 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.89 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.80 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.73 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.62 (td, 1H, *J* = 1.3, 6.9 Hz), 7.42 (td, 1H, *J* = 1.0, 7.9 Hz), 6.08-5.95 (m, 1H), 5.19 (dd, 1H, *J* = 1.6, 17.1 Hz), 5.08 (dd, 1H, *J* = 1.6, 10.2 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz), 1.51 (s, 9H).

¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153.7, 146.6, 136.4, 134.7, 129.3, 128.3, 127.1, 125.7, 125.3, 118.9, 116.1, 81.4, 49.3, 28.2.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₇H₂₁N₂O₂ [M + H]⁺: 285.1598

Encontrado [M + H]⁺: 285.1600

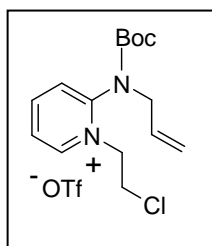
7.2.3. Síntesis de *N*-(2-cloroetil)azinos: Reacción de *N*-alquilación del nitrógeno endocíclico.

Procedimiento general

- a) Síntesis de triflato de 2-cloroetilo:** *A una disolución de 2-cloroetanol (0.105 g, 84 μ L, 1.3 mmol), en CCl₄ seco (1mL), se añade piridina seca (0.103 g, 0.106 mL, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5-10 min. Esta disolución se adiciona lentamente, a -10 °C, sobre otra de anhídrido triflico (0.352 g, 0.209 mL, 1.3 mmol), en CCl₄ seco (1.5 mL), contenida en un matraz de 2 bocas, en el que precipita un sólido blanco y la disolución contiene el triflato de 2-cloroetil.*
- b) Síntesis de 1-(2-cloroetil)-2-[*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-alquilamino]azina:** *A una disolución, en atmósfera de argón, de 2-(alquilamino)azina (0.96 mmol), en CCl₄ seco (1.5 mL), se añade sin previa elaboración, 1.3 equiv. de triflato de 2-cloroetilo (1.3 mmol) anteriormente preparado, a través de una cánula con filtro de Na₂SO₄ anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o se calienta a 70 °C durante 24 h. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.*

Triflato de 2-(N-alil-N-tert-butoxicarbonilamino)-1-(2-cloroetil)piridinio (14a)

A partir de **13a** (0.225 g), siguiendo el procedimiento general y calentando a 70 °C, se obtienen 0.257 g (60%) de **14a** como un aceite ligeramente amarillo que se purifica previamente por cromatografía flash en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5) como eluyente.



Rendimiento: 60%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3584, 2981, 1747, 1515, 774.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.27 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz), 8.87 (td, 1H, *J* = 1.5, 7.9 Hz), 8.29-8.24 (m, 2H), 6.16-6.02 (m, 1H), 5.37-5.25 (m, 4H), 4.30-4.24 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 158.2, 149.9, 147.7, 133.7, 132.5, 130.2, 121.0, 84.7, 58.2, 53.3, 42.7, 27.9.

EM (ES⁺) *m/e* (intensidad relativa) 299 (M+2, 21), 297 (M⁺, 63), 241 (100)

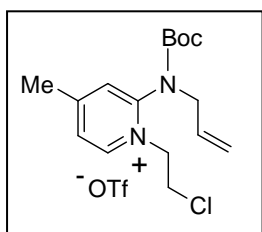
Análisis elemental: calculado para C₁₅H₂₃ClF₃N₂O₂S (448.90 g/mol)

C (42.81) H (5.39) N (6.24) S (7.14)

Encontrado C (42.75) H (5.22) N (6.17) S (7.23)

Triflato de 2-(N-Alil-N-tert-butoxicarbonilamino)-1-(2-cloroetil)-4-metilpiridinio (14b)

A partir de **13b** (0.238 g), siguiendo el procedimiento general después de agitar a temperatura ambiente y purificar la mezcla de reacción por cromatografía flash en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5) como eluyente, se obtienen 0.358 g (81%) de **14b** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 81%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3514, 2982, 1711, 1639, 1311, 1031, 638.

¹H-RMN (200MHz, acetona-d₆) δ (ppm) 9.08 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 8.09 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 6.19-5.99 (m, 1H), 5.39-5.28 (m, 4H), 4.32-4.21 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-d₆) δ (ppm) 164.3, 150.4, 146.3, 132.6, 130.1, 128.2, 120.9, 84.6, 57.4, 53.4, 42.7, 27.9, 21.9.

EM (ES⁺) m/e (intensidad relativa) 311 (M+2, 87)

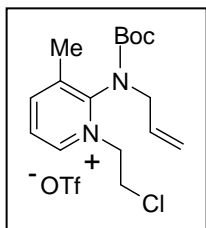
Análisis elemental: calculado para C₁₇H₂₄ClF₃N₂O₅S (460.90 g/mol)

C (44.30) H (5.25) N (6.08) S (6.96)

Encontrado C (49.66) H (6.62) N (6.15) S (6.85)

Triflato de 2-(N-alil-N-tert-butoxicarbonilamino)-1-(2-cloroetil)-3-metilpiridinio (14c)

A partir de **13c** (0.238 g), siguiendo el procedimiento general a 70 °C y purificación de la mezcla de reacción por cromatografía flash en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5) como eluyente, se obtienen 0.366 g (83%) de **14c** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 83%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3508, 2981, 1732, 1616, 1260, 1151, 1031, 939.

¹H-RMN (200MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.13 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.78 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.20 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.17-6.08 (m, 1H), 5.61-5.02 (m, 4H), 4.17-4.48 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.58 (sa, 3H), 1.40 (sa, 6H).

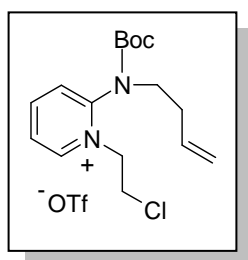
¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 151.5, 146.5, 140.6, 132.2, 127.4, 122.2 (c, *J* = 321.9 Hz), 121.8, 84.7, 59.1, 52.5, 42.6, 27.9, 18.0.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₆H₂₄ClN₂O₂ [M]⁺: 311.1526

Encontrado [M]⁺: 311.1528

Triflato de 2-[N-(1-butenil)-N-tert-butoxicarbonilamino]-1-(2-cloroetil)piridinio (14h)

A partir de **13h** (0.238 g), siguiendo el procedimiento general calentando a 70 °C y purificación de la mezcla de reacción por cromatografía flash en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5) como eluyente, se obtienen 0.146 g (33%) de **14h** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 33%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3510, 2981, 1732, 1574, 1148, 1031, 769.

¹H-RMN (200MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.27 (dd, 1H, *J* = 1.5, 6.4 Hz), 8.86 (td, 1H, *J* = 1.5, 7.9 Hz), 8.32-8.24 (m, 2H), 5.88-5.74 (m, 1H), 5.29-4.98 (m, 4H), 4.36-4.19 (m, 2H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 2.52 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.44 (s, 9H).

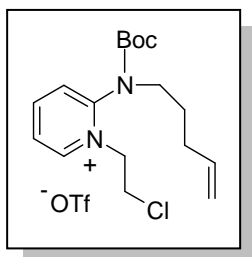
¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 151.6, 149.9, 147.7, 135.5, 130.8, 127.8, 122.2 (c, *J* = 321.9 Hz), 117.9, 84.6, 58.0, 50.2, 42.7, 33.0, 27.9.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₆H₂₄ClN₂O₂ [M]⁺: 311.1526

Encontrado [M]⁺: 311.1435

Triflato de 2-[N-tert-butoxicarbonil-N-(1-pentenil)amino]-1-(2-cloroetil)piridinio (14i)

A partir de **13i** (0.251 g), siguiendo el procedimiento general calentando a 70 °C y purificación de la mezcla de reacción por cromatografía flash en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5) como eluyente, se obtienen 0.360 g (79%) de **14i** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 79%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3511, 3086, 1732, 1627, 1514, 1280, 1151, 1031, 639.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9.13 (dd, 1H, $J = 1.5, 6.1$ Hz), 8.76 (td, 1H, $J = 1.5, 7.9$ Hz), 8.21-8.13 (m, 2H), 5.93-5.79 (m, 1H), 5.13-4.80 (m, 4H), 4.23-4.10 (m, 2H), 4.03-3.87 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 2.14 (c, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

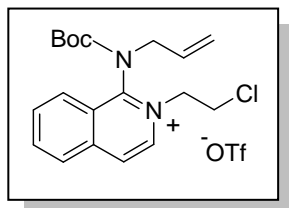
¹³C-RMN (50MHz, CD₃OD) δ (ppm) 152.3, 150.2, 147.8, 138.3, 130.7, 127.9, 120.3 (c, $J = 318.8$ Hz), 116.0, 85.6, 58.5, 51.2, 42.6, 31.8, 28.2.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₁H₂₆ClN₂O₂ [M]⁺: 325.1683

Encontrado [M]⁺: 325.1676

Triflato de 1-(N-alil-N-tert-butoxicarbonilamino)-2-(2-cloroetil)isoquinolinio (14j)

A partir de **13j** (0.273 g), siguiendo el procedimiento general a temperatura ambiente y purificación de la mezcla de reacción por cromatografía flash en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5) como eluyente, se obtienen 0.357 g (75%) de **14j** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 75%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3445, 2924, 1732, 1633, 1259, 1153, 1030, 638.

¹H-RMN (300MHz, acetona-d₆) δ (ppm) 8.98 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.72 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.49 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.35 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.27-6.13 (m, 1H), 5.61- 5.48 (m, 1H), 5.31-5.19 (m, 3H), 4.72-4.30 (m, 4H), 1.61 (sa, 2H), 1.23 (sa, 7H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-d₆) δ (ppm) 138.4, 137.0, 133.3, 132.1, 129.2, 128.7, 128.1, 126.8, 122.2 (c, J = 317.6 Hz), 58.7, 54.9, 42.5, 27.8.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₉H₂₄ClN₂O₂ [M]⁺: 347.1521

Encontrado [M]⁺: 347.1525

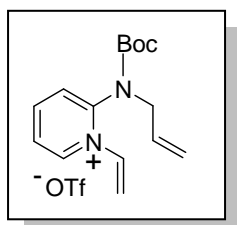
7.2.4. Síntesis de *N*-vinilazínios: Reacción de deshidrohalogenación.

Procedimiento general A: A una disolución de *N*-cloroetilazínio (0,05 M, 0.25 mmol), en una mezcla de EtOH/MeOH (3:1) (5 mL) como disolvente, se añade gota a gota una disolución de 1.1 equiv. de NaOH (10 N, 0.275 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agita durante unos 35 min. y a continuación se filtra para eliminar el NaCl que se ha formado y los líquidos filtrados se concentran a sequedad a 20 °C. El residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (9:1) como eluyente.

Procedimiento general B: A una disolución de *N*-(2-cloroetil)azínio (0,05 M, 0.25 mmol), en una mezcla de acetonitrilo/*i*-PrOH (11:1) (5 mL) se añaden 2 equiv. de Cs₂CO₃ (0.163 g, 0.5 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se filtra el sólido y a la disolución filtrada, se añade ácido acético para neutralizar la base y se concentra a vacío a 20 °C. Finalmente, el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5).

Triflato de 2-[N-alil-N-tert-butoxicarbonilamino]-1-vinilpiridinio (15a)

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **14a** (11.1 mg), se obtienen 6.6 mg (65%) del compuesto **15a** como un aceite marrón.



Rendimiento: 65%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3565, 2983, 1747, 1567, 1129, 1033, 638.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.26 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.87 (td, 1H, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 8.28-8.21 (m, 2H), 7.67 (c, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.31 (dd, 1H, *J* = 2.6, 15.0 Hz), 6.09-6.00 (m, 2H), 5.26 (m, 2H), 4.44 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 1.41 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, CD₃OD) δ (ppm) 152.7, 150.3, 145.2, 135.7, 132.9, 128.7, 127.8, 121.7 (c, *J* = 318.4 Hz), 120.9, 119.7, 85.6, 53.5, 28.1.

EM (ES⁺) m/e (intensidad relativa) 261 (M⁺, 60), 205 (M-*t*butilo, 100)

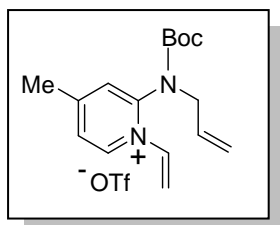
Análisis elemental: calculado para C₁₆H₂₁F₃N₂O₅S (410.42 g/mol)

C (46.83) H (5.16) N (6.83) S (7.81)

Encontrado C (46.54) H (5.87) N (6.72) S (7.69)

Triflato de 2-(N-alil-N-tert-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-vinilpiridinio (15b)

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de triflato de **14b** (11.5 mg), se obtienen 43.5 mg (41%) del compuesto **15b** como un aceite marrón.



Rendimiento: 41%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3515, 2925, 1732, 1259, 1152, 1031, 638.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.95 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 8.92-7.95 (m, 2H), 7.47 (c, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.15-5.90 (m, 3H), 5.52-5.28 (m, 2H), 4.37 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz), 2.75 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, CD₃OD) δ (ppm) 149.5, 146.5, 143.7, 135.3, 133.0, 128.9, 128.4, 121.7 (c, *J* = 318.4 Hz), 120.8, 118.9, 85.5, 53.6, 28.2, 22.2.

EM (ES⁺) m/e (intensidad relativa) 275 (M⁺, 40), 219 (M-*t*butilo, 100).

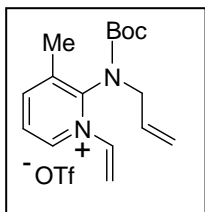
Análisis elemental: calculado para C₁₇H₂₃F₃N₂O₅S (424.44 g/mol)

C (48.11) H (5.46) N (6.60) S (7.55)

Encontrado C (47.60) H (5.73) N (6.66) S (7.41)

Triflato de 2-(*N*-alil-*N*-*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-1-vinilpiridinio (15c)

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de triflato de **14c** (11.5 mg), se obtienen 10.1 mg (95%) del compuesto **15c** como un aceite marrón.



Rendimiento: 95%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3507, 2981, 1731, 1261, 1154, 1031, 638.

¹H-RMN (200MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9.13 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.80 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 8.20 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.65 (c, 1H, *J* = 8.2 Hz), 6.32-6.16 (m, 1H), 6.13-5.96 (m, 2H), 5.34-5.17 (m, 2H), 4.32 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.56 (s, 3H), 1.55 (sa, 3H), 1.35 (sa, 6H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 151.7, 144.0, 139.7, 136.0, 132.4, 128.9, 127.9, 122.2 (c, *J* = 321.5 Hz), 121.5, 120.6, 64.2, 51.7, 27.9, 17.6.

EM (ES⁺) m/e (intensidad relativa) 275 (M⁺, 100), 276 (M+1, 23)

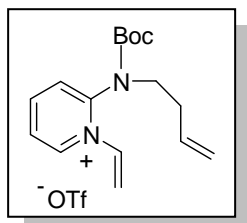
Análisis elemental: calculado para C₁₇H₂₃F₃N₂O₅S (424.44 g/mol)

C (48.11) H (5.46) N (6.60) S (7.55)

Encontrado C (47.60) H (5.73) N (6.66) S (7.41)

Triflato de 2-[N-(1-butenil)-N-tert-butoxicarbonilamino]-1-vinilpiridinio (15h)

Siguiendo el procedimiento general B, a partir **14h** (11.5 mg), se obtienen 5.8 mg (55%) del compuesto **15h** como un aceite marrón.



Rendimiento: 55%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3522, 3083, 1733, 1625, 1501, 1260, 1155, 1031, 639.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.25 (dd, 1H, *J* = 1.6, 6.6 Hz), 8.86 (td, 1H, *J* = 1.6, 8.2 Hz), 8.30 (dd, 1H, *J* = 0.9, 8.2 Hz), 8.22 (td, 1H, *J* = 1.3, 7.6 Hz), 7.63 (c, 1H, *J* = 8.2 Hz), 6.32 (dd, 1H, *J* = 2.3, 15.1 Hz), 6.01 (dd, 1H, *J* = 2.6, 8.2 Hz), 5.86-5.72 (m, 1H), 5.15-5.01 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.50 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.39 (s, 9H).

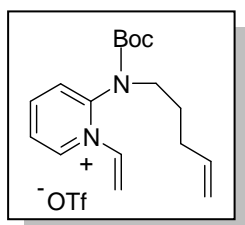
¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 150.3, 145.1, 135.7, 135.6, 129.0, 127.7, 122.1 (c, *J* = 321.3 Hz), 119.5, 117.8, 113.2, 84.4, 50.3, 33.5, 27.9.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₆H₂₃N₂O₂ [M]⁺: 275.1760

Encontrado [M]⁺: 275.1751

Triflato de 1-vinil-2-[N-tert-butoxicarbonil-N-(1-pentenil)amino]piridinio (15i)

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **14i** (11.8 mg), se obtienen 6.2 mg (55%) del compuesto **15i** como un aceite marrón.



Rendimiento: 56%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3585, 2982, 1733, 1627, 1513, 1260, 1152, 1031, 639.

¹H-RMN (200MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.13 (dd, 1H, *J* = 1.3, 6.4 Hz), 8.77 (td, 1H, *J* = 1.3, 7.6 Hz), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.51 (c, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.19 (dd, 1H, *J* = 2.5, 15.0 Hz), 5.99 (dd, 1H, *J* = 2.5, 8.1 Hz), 5.92-5.75 (m, 1H), 5.12-4.99 (m, 2H), 3.76 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 2.14 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

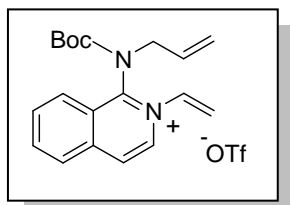
¹³C-RMN (75MHz, CD₃OD) δ (ppm) 150.6, 145.4, 138.3, 135.7, 129.0, 127.8, 121.8 (c, *J* = 318.8 Hz), 119.9, 116.0, 114.0, 85.4, 51.1, 31.8, 28.7, 28.2.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₇H₂₅N₂O₂ [M]⁺: 289.1916

Encontrado [M]⁺: 289.1925

Triflato de 1-(N-alil-N-tert-butoxicarbonilamino)-2-vinilisoquinolinio (15j)

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **14j** (12.4 mg), se obtienen 77.0 mg (67%) del compuesto **15j** como un aceite marrón.



Rendimiento: 67%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3543, 2982, 1732, 1446, 1276, 1033, 639.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.02 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 8.74 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 8.50 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz), 8.37 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.24-8.22 (m, 1H), 7.87 (c, 1H, *J* = 8.2 Hz), 6.44-6.39 (m, 1H), 6.15-6.13 (m, 2H), 5.27-5.16 (m, 2H), 4.64-4.47 (m, 2H), 1.59 (sa, 2H), 1.23 (sa, 7H).

¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 142.3, 141.7, 138.6, 135.7, 134.8, 133.4, 132.2, 129.2, 128.7, 127.4, 127.1, 122.3 (c, *J* = 321.9 Hz), 121.9, 120.1, 84.6, 53.0, 27.8.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₉H₂₃N₂O₂ [M]⁺: 311.1760

Encontrado [M]⁺: 311.1757

7.2.5. Síntesis de 1,2-dihidroazaquinolizinos y derivados: Reacción de matátesis

Procedimiento general A: A una disolución del correspondiente *N*-vinilazinio (0.2 mmol), en CH_2Cl_2 seco (1.5 mL), en atmósfera de argón, se añade otra disolución de 5% mol del catalizador **G-II** o **H-G** (0.01 mmol, 8.5 mg) en CH_2Cl_2 seco (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o se calienta a la temperatura de reflujo (40 °C) durante el tiempo indicado en cada caso. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9.5:0.5) como eluyente.

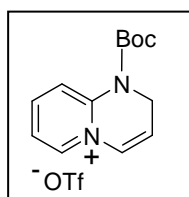
Procedimiento general B: A una disolución del correspondiente *N*-vinilazinio (0.15 mmol), en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ seco (3 mL), en atmósfera de argón, se adiciona 5-10% mol de catalizador **H-G** y la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo (83 °C) durante el tiempo indicado en cada caso. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1).

Procedimiento general C: A una disolución del correspondiente *N*-vinilazinio (0.15 mmol), en $\text{Cl}_2\text{CHCHCl}_2$ seco (3 mL), en atmósfera de argón, se adiciona 5% mol de catalizador **H-G** (4.7 mg, 0.0075 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 130 °C durante 4 h. Finalizado este tiempo, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1).

Triflato de 1-tert-butoxicarbonil-1,2-dihidro-1-azaquinolizino (16a)

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **15a** (82.0 mg) y 5% mol de catalizador **G-II**, agitando la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente y purificación por cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 15.3 mg (20%) de **16a** como un sólido gris.

A partir de **15a** (82.0 mg) con el catalizador **G-II**, siguiendo el procedimiento general A, agitando la mezcla de reacción durante 4 h a 40 °C y posterior purificación por cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 45.8 mg (60%) de **16a** como un sólido gris.



Rendimiento: 20% (t.a), 60% (40°C)
P.f 136-138°C

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3089, 1726, 1501, 1257, 1153, 1035, 644.

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.52 (dd, 1H, $J = 1.7, 6.5$ Hz), 8.40-8.36 (m, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 7.64 (td, 1H, $J = 1.4, 7.3$ Hz), 7.36 (dt, 1H, $J = 2.1, 7.6$ Hz), 6.45-6.24 (m, 1H), 4.66 (dd, 2H, $J = 2.1, 4.3$ Hz), 1.63 (s, 9H).

¹³C-RMN (75MHz, CD₃OD) δ (ppm) 146.5, 140.7, 129.0, 123.5, 121.8, 87.4, 42.7, 28.0.

EM (ES⁺) m/e (intensidad relativa) 233 (M⁺, 100), 177 (M-tert-butilo, 88)

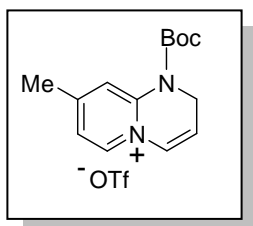
Análisis elemental: calculado para C₁₄H₁₇F₃N₂O₅S (382.36 g/mol)

C (43.98) H (4.48) N (7.33) S (8.39)

Encontrado C (43.95) H (4.53) N (7.31) S (8.36)

Triflato de 1-*tert*-butoxicarbonil-8-metil-1,2-dihidro-1-azaquinolizino (16b)

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **15b** (84.8 mg) con el catalizador **G-II** y agitando la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente se obtienen 60.2 mg (76%) de **16b** como un aceite gris.



Rendimiento: 76%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3419, 2924, 1720, 1646, 1224, 1152, 1031, 638.

¹H-RMN (200MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.37 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 8.15 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.31 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.41-6.33 (m, 1H), 4.62 (dd, 2H, *J* = 1.9 Hz), 2.61 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 160.9, 151.6, 139.0, 128.5, 123.1, 122.4, 121.7 (c, *J* = 318.4 Hz), 87.0, 42.6, 28.0, 22.4.

EM (ES⁺) m/e (intensidad relativa) 247 (M⁺, 100), 191 (M-*t*butilo, 54)

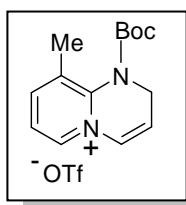
Análisis elemental: calculado para C₁₅H₁₉F₃N₂O₅S (396.39 g/mol)

C (45.45) H (4.83) N (7.07) S (8.09)

Encontrado C (45.48) H (4.84) N (7.17) S (8.09)

Triflato de 1-*tert*-butoxicarbonil-9-metil-1,2-dihidro-1-azaquinolizino (16c)

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **15c** (84.8 mg) con el catalizador **G-II** y agitando la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente se obtienen 76.8 mg (97%) de **16c** como un sólido marrón.



Rendimiento: 97%
P.f 147-149 °C

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3316, 3093, 2925, 1737, 1494, 1329, 1257, 1156, 1030, 638.

¹H-RMN (200MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.84 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.56 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.99 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.82-6.74 (m, 1H), 4.69 (d, 2H, *J* = 1.9 Hz), 2.50 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 150.9, 149.0, 139.6, 137.0, 130.1, 127.7, 124.7, 122.1 (c, *J* = 320.3 Hz), 85.7, 41.6, 27.8, 18.4.

EM (ES⁺) m/e (intensidad relativa) 247 (M⁺, 100), 191 (M-*tert*-butilo, 87)

Análisis elemental: calculado para C₁₅H₁₉F₃N₂O₅S (396.39 g/mol)

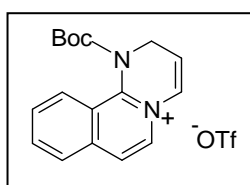
C (45.45) H (4.83) N (7.07) S (8.09)

Encontrado C (45.50) H (4.88) N (7.19) S (8.03)

Triflato de 1-*tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidropirimido[2,1-*a*]isoquinolinio (16j)

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **15j** (92.0 mg) con el catalizador **H-G**, calentando la mezcla de reacción durante 5 h a 40 °C y posterior purificación por cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 8.6 mg (10%) de **16j** como un aceite verdoso.

A partir de **15j** (69.0 mg) con el catalizador **H-G**, siguiendo el procedimiento general B, calentando la mezcla de reacción durante 3 h y posterior purificación por cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 23.4 mg (47%) de **16j** como un aceite verdoso.



Rendimiento: 10% (A, 40 °C), 47% (B)

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3564, 3093, 2924, 1652, 1455, 1249, 1030, 638.

¹H-RMN (200MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.65 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 8.40 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 8.34 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.24 (td, 1H, *J* = 0.9, 6.9 Hz), 8.10 (td, 1H, *J* = 0.9, 6.9 Hz), 7.78 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.82-6.76 (m, 1H), 4.87 (sa, 2H), 1.33 (s, 9H).

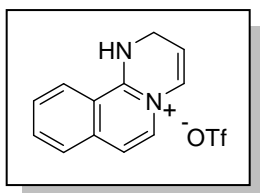
¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 151.5, 149.4, 139.5, 137.5, 132.3, 131.4, 130.2, 130.0, 128.7, 126.0, 123.5, 122.2 (c, *J* = 322.5 Hz), 86.3, 41.6, 27.6.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₇H₁₉N₂O₂ [M]⁺: 283.1447

Encontrado [M]⁺: 283.1437

Triflato de 1,2-dihidropirimido[2,1-a]isoquinolinio (16l)

Siguiendo el procedimiento general C, a partir de **15j** (69.0 mg) y posterior purificación por cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 30.4 mg (61%) de **16l** como un sólido marrón.



Rendimiento: 61%
P.f 158-159 °C

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3272, 2923, 1694, 1652, 1593, 1281, 1030, 638.

¹H-RMN (200MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.20-9.57 (sa, NH), 8.44 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.80 (td, 1H, *J* = 1.3, 8.2 Hz), 7.66 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.24 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.06 (dt, 1H, *J* = 1.9, 8.2 Hz), 5.94-5.85 (m, 1H), 4.65 (dd, 2H, *J* = 1.9, 3.3 Hz).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 151.6, 136.9, 136.0, 130.8, 130.1, 128.9, 127.9, 125.3, 122.3 (c, *J* = 321.6 Hz), 118.9, 113.2, 112.8, 41.4.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₂H₁₁N₂ [M]⁺: 183.0922

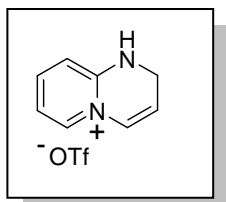
Encontrado [M]⁺: 183.0922

7.2.6. Reacción de desprotección

Procedimiento general: A una disolución del correspondiente dihidroazaderivado protegido (0.1 mmol), en TFA y CH_2Cl_2 (10 mL al 50%), se agita a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9.5:0.5) como eluyente.

Triflato de 1,2-dihidro-1-azaquinolizinio (17a)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **16a** (38.2 mg), y agitación de la mezcla de reacción durante 2 h, se obtienen 21.4 mg (76%) de **17a** como un sólido gris.



Rendimiento: 76%

P.f 73-75°C

IR (NaCl) ν_{max} (cm^{-1}) 3499, 2923, 1690, 1659, 1577, 1254, 1031, 639.

^1H -RMN (500MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.56 (sa, NH), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.87 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 5.93-5.88 (m, 1H), 4.48 (dd, 2H, $J = 2.4, 3.3$ Hz).

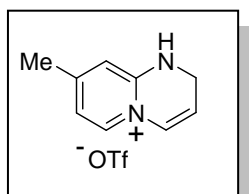
^{13}C -RMN (75MHz, CD_3OD) δ (ppm) 144.2, 137.3, 127.4, 121.8 (c, $J = 318.2$ Hz), 115.8, 115.3, 113.9, 40.6.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 133.0766

Encontrado $[\text{M}]^+$: 133.0764

Triflato de 8-metil-1,2-dihidro-1-azadihidroquinolizino (17b)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **16b** (39.6 mg), y agitación de la mezcla de reacción durante 1 h, se obtienen 25.2 mg (85%) de **17b** como un aceite grisáceo.



Rendimiento: 85%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3413,1668, 1288, 1143, 1034, 802, 642.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.65 (sa, 1H), 7.76 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 6.98 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.73 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 5.88-5.85 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).

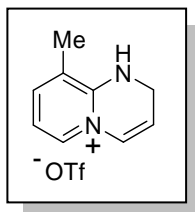
¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 156.9, 136.2, 126.9, 115.7, 115.6, 115.1, 113.8, 40.3, 21.6.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₉H₁₁N₂ [M]⁺: 147.0917

Encontrado [M]⁺: 147.0910

Triflato de 9-metil-1,2-dihidro-1-azaquinolizino (17c)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **16c** (39.6 mg), y agitando la mezcla de reacción durante 3 h, se obtienen 28.1 mg (95%) de **17c** como un aceite verdoso.



Rendimiento: 95%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3314, 2923, 1694, 1651, 1573, 1258, 1031, 666.

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,65 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 6.89 (dt, 1H, $J = 1.9, 8.2$ Hz), 7.77 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.88-5.81 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).

¹³C-RMN (75MHz, CD₃OD) δ (ppm) 143.2, 135.2, 127.7, 124.6, 121.7 (c, $J = 317.7$ Hz), 115.6, 113.5, 41.2, 16.3.

EM (ES⁺) m/e (intensidad relativa) 147 (M⁺, 100)

Análisis elemental: calculado para C₁₀H₁₁F₃N₂O₃S (296.27 g/mol)

C (40.54) H (3.74) N (9.46) S (10.82)

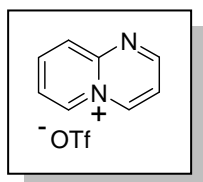
Encontrado C (40.89) H (3.53) N (9.33) S (10.75)

7.2.7. Síntesis de 1-azaquinolizínios y derivados: Reacción de oxidación.

Procedimiento general: Una mezcla del dihidroazaderivado (25 mg) y Pd/C 10% (40%, 10 mg), se calienta durante el tiempo indicado en cada caso a 200 °C. Finalizado este tiempo el residuo se tritura con acetona y se filtra a vacío sobre Celita. Finalmente, la disolución filtrada se concentra a sequedad y se purifica por recristalización.

Triflato de 1-azaquinolizínio (18a)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **17a** (25.0 mg) y después de calentar la mezcla de reacción durante 2 h, se obtienen 23.8 mg (96%) de **18a** como un sólido gris.



Rendimiento: 96%
P.f 185-197 °C (Acetona/Et₂O)

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3492, 2940, 1637, 1333, 1259, 1145, 1031, 638.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.82 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 9.65-9.63 (m, 1H), 9.49 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 8.81 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 8.65 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 8.37-8.33 (m, 2H).

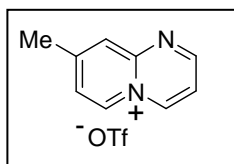
¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 160.8, 158.8, 146.2, 145.0, 128.5, 123.1, 122.0 (c, *J* = 319.3 Hz), 116.7.

EM (ES⁺) m/e (intensidad relativa) 131 (M⁺, 100)

Análisis elemental: calculado para C₉H₇F₃N₂O₃S (280.23 g/mol)
C (38.58) H (2.52) N (10.00) S (11.44)
Encontrado C (38.80) H (2.37) N (9.62) S (11.55)

Triflato de 8-metil-1-azaquinolizino (18b)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **17b** (25.0 mg) y después de calentar la mezcla de reacción durante 3 h, se obtienen 18.9 mg (76%) de **18b** como un sólido gris.



Rendimiento: 76%
P.f 159-160 °C (Acetona/Et₂O)

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3503, 2945, 1642, 1349, 1229, 1158, 1030, 639.

¹H-RMN (200MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9.85 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 9.65 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 9.42 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 8.73 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.55 (s, 1H), 8.37-8.33 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 160.8, 158.9, 143.6, 138.4, 137.8, 136.3, 130.0, 121.7 (c, $J = 319.6$ Hz), 120.3, 24.3.

EM (ES⁺) m/e (intensidad relativa) 145 (M⁺, 100)

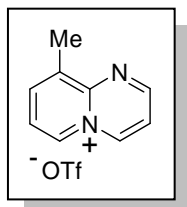
Análisis elemental: calculado para C₁₀H₉F₃N₂O₃S (294.26 g/mol)

C (40.82) H (3.08) N (9.52) S (10.90)

Encontrado C (40.79) H (3.17) N (9.59) S (10.88)

Triflato de 9-metil-1-azaquinolizino (18c)

A partir de **17c** (25.0 mg) y siguiendo el procedimiento general, calentando la mezcla de reacción durante 3 h, se obtienen 24.1 mg (97%) de **18c** como un sólido gris.



Rendimiento: 97%
P.f 134-136 °C (Acetona/Et₂O)

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3393, 2925, 1637, 1360, 1262, 1151, 1030, 638.

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9.78 (dd, 1H, $J = 1.5, 7.0$ Hz), 9.63 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.1$ Hz), 9.31 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 8.65 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.30 (dd, 1H, $J = 4.4, 6.7$ Hz), 8.21 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 1.27 (s, 3H).

¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 161.1, 145.4, 142.2, 138.4, 136.3, 132.0, 125.0, 122.4 (c, $J = 318.5$ Hz), 120.3, 17.7.

EM (ES⁺) m/e (intensidad relativa) 145 (M⁺, 100)

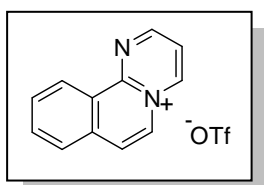
Análisis elemental: calculado para C₁₀H₉F₃N₂O₃S (294.26 g/mol)

C (40.82) H (3.08) N (9.52) S (10.90)

Encontrado C (40.62) H (3.28) N (9.63) S (10.73)

Triflato de pirimido[2,1-*a*]isoquinolinio (18l)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **16l** (25.0 mg) después de calentar la mezcla de reacción durante 4 h, se obtienen 18.6 mg (75%) de **18l** como un aceite marrón.



Rendimiento: 75%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3584, 3099, 2925, 1651, 1621, 1455, n 1256, 1162, 1029, 672.

¹H-RMN (300 MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.95 (dd, 1H, *J* = 1.6, 6.6 Hz), 9.83 (dd, 1H, *J* = 1.6, 4.3 Hz), 9.42 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 9.11 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 8.56 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 8.50-8.47 (m, 1H), 8.42 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.32 (td, 1H, *J* = 1.3, 7.2 Hz), 8.21 (td, 1H, *J* = 1.3, 8.2 Hz).

¹³C-RMN (75 MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 147.4, 144.7, 138.1, 136.7, 135.5, 132.2, 131.2, 128.8, 128.2, 126.6, 125.1, 122.3 (c, *J* = 317.8 Hz), 121.2.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₂H₉N₂ [M]⁺: 181.0766

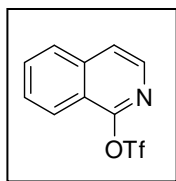
Encontrado [M]⁺: 181.0766

7.3. SÍNTESIS DE BENZOQUINOLIZINIOS

7.3.1. Síntesis de benzo[a]quinolizinio por RCM (estrategia b)

1-Trifluorometanosulfoniloxiisoquinolina (21)¹⁵⁵

A una disolución de 1-hidroxiisoquinolina (0.5 g, 3.44 mmol), en CH₂Cl₂ seco (15 mL), en atmósfera de argón, se añaden 1.2 equiv. de Et₃N seca (0.418 g, 0.580 mL, 4.13 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante unos 5-10 min. a temperatura ambiente. Posteriormente se enfría a 0 °C, en un baño de hielo, se añaden lentamente 1.2 equiv. de anhídrido tríflico (1.166g, 0.695 mL, 4.13 mmol) y se agita unos 30 min. a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se lava con una disolución de NaHCO₃ (sat.) (20 mL), se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) y las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄ anhidro. Por último, el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (9:1) como eluyente y se obtienen 0.699 g (74%) de **21** como un sólido blanco.



Rendimiento: 87%

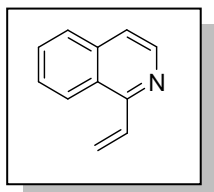
P.f. 41-43°C *Lit* (P.f.: 42-43 °C)

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.20 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz), 8.12 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.91 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.81 (td, 1H, *J* = 1.3, 8.2 Hz), 7.72 (td, 1H, *J* = 1.3, 8.4 Hz), 7.70 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz).

¹⁵⁵ Crisp, G. T.; Papadopoulos, S. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 279–285.

1-Vinilisoquinolina (22)

A una disolución de **21** (1.110 g, 4 mmol), 5% mol de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.232 g, 0.2 mmol) y 1.3 equiv. de LiCl (0.508 g, 12 mmol), en dioxano seco (20 mL), en atmósfera de argón, se añaden 1.2 equiv. de tributivinilestannano (1.522 g, 1.4 mL, 4.8 mmol) y a continuación la mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 16 h. Finalizado este tiempo, se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en CH_2Cl_2 . A continuación se añade fluoruro potásico, se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 2 mL) y la fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente éter de petróleo/AcOEt (3:1) y se obtiene 0.422 g (68%) de **22** como un aceite amarillo.

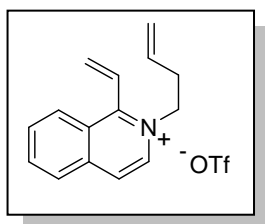


Rendimiento: 68%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.38 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 8.30 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.75-7.61 (m, 4H), 6.37 (dd, 1H, $J = 1.9, 16.8$ Hz), 5.74 (dd, 1H, $J = 1.9, 10.8$ Hz).

Triflato de 2-(3-butenil)-1-vinilisoquinolinio (23)

- a) **Síntesis de triflato de 3-butenilo:** A una disolución de 3-buten-1-ol (0.121 g, 0.144 mL, 2.6 mmol), en CCl_4 seco (2 mL), se añade piridina seca (0.205 g, 0.212 mL, 2.6 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 5-10 min. A continuación esta disolución se adiciona lentamente a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, sobre otra de anhídrido triflico (0.733 g, 0.437 mL, 2.6 mmol) en CCl_4 seco (3 mL) contenida en un matraz de dos bocas en la que precipita un sólido blanco, y la disolución contiene el correspondiente triflato.
- b) **Síntesis de triflato de 2-(3-butenil)-1-vinilisoquinolinio (23):** A una disolución, en atmósfera de argón, de **22** (0.20 g, 2 mmol), en CCl_4 seco (2 mL) se añade, sin previa purificación, 1.3 equiv. del triflato de 3-butenilo (0.342 g, 2.6 mmol) anteriormente preparado, a través de una cánula con filtro que contiene Na_2SO_4 anhidro y la mezcla de reacción se agita a $70\text{ }^\circ\text{C}$, durante 24 h. A continuación, se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9.5:0.5) como eluyente obteniéndose 0.323 g (70%) de **23** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 70%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3085, 1634, 1565, 1435, 1263, 1154, 1030, 638.

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 8.83 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 8.64-8.53 (m, 2H), 8.39 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.28 (td, 1H, $J = 1.3, 7.2$ Hz), 8.08 (td, 1H, $J = 1.3, 8.1$ Hz), 7.53 (dd, 1H, $J = 5.5, 12.3$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 6.21 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz), 6.07-5.86 (m, 1H), 5.15-4.96 (m, 4H), 2.94-2.82 (m, 2H).

¹³C-RMN (75MHz, acetona-d₆) δ (ppm) 152.2, 138.9, 137.4, 136.2, 133.6, 132.8, 132.2, 131.0, 128.7, 126.9, 126.0, 124.4, 121.9 (c, J = 319.4 Hz), 119.5, 58.8, 34.8.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₅H₁₆N [M]⁺: 210.1281

Encontrada [M]⁺: 210.1283

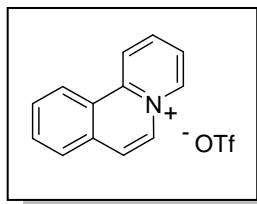
Triflato de benzo[a]quinolizinio (24)¹⁰⁸ (estrategia b)

Procedimiento A: A una disolución de **23** (71.6 mg, 0.2 mmol), en CH₂Cl₂ seco (1.5 mL), en atmósfera de argón, se añade otra disolución de 10% mol del catalizador **H-G** (0.01 mmol, 8.5 mg), en CH₂Cl₂ seco (1 mL). La mezcla de reacción se agita a la temperatura de reflujo (40 °C) durante 2.5 h. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5) como eluyente, obteniéndose 5.3 mg (8%) de **24** como un sólido gris claro.

Procedimiento B: A una disolución de **23** (53.7 mg, 0.15 mmol), en ClCH₂CH₂Cl seco (3 mL), en atmósfera de argón, se adiciona 5% mol de catalizador **H-G** (4.7 mg) y la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo (83 °C) durante 6 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Se obtienen 29.6 mg (60%) de **24** como un sólido gris claro.

Procedimiento C: A una disolución **23** (53.7 mg, 0.15 mmol), en Cl₂CHCHCl₂ seco (3 mL), en atmósfera de argón, se adiciona 5% mol de catalizador **H-G** (4.7 mg) y la mezcla de reacción se calienta a 130 °C durante 1.5 h. Finalizado este tiempo, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Se obtienen 29.6 mg (60%) de **24** como un sólido gris claro.

¹⁰⁸ Nuñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2007**, *16*, 2977–2980.



Rendimiento: 8% (A), 60% (B), 60% (C)

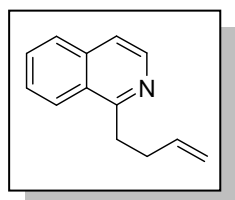
P.f.: 164-165°C

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9.48 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 9.40 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 9.13 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.91 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 8.67 (td, 1H, *J* = 1.3, 8.8 Hz), 8.31 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 8.24-8.11 (m, 3H).

7.3.2. Síntesis de benzo[*a*]quinolizino por RCM (estrategia c)

1-(3-Butenil)isoquinolina (25)¹³⁰

A una disolución de 1-metilisoquinolina (4 mmol) en THF seco (40 mL), en atmósfera de argón a -78 °C, se adicionan 1.05 equiv.de tert-butillitio (2.47 mL, 4.2 mmol) y se mantiene en agitación durante 1 h. Finalizado este tiempo, se añaden 2 equiv. de bromuro de alilo (0.968 g, 0.692 mL, 8 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se deja agitando durante 30 min. a -78 °C. Posteriormente, se deja que alcance la temperatura ambiente y se deja reaccionar durante una noche. La mezcla se extrae con agua (15 mL) y AcOEt (2 x 15 mL), la fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano/AcOEt (8:2) obteniéndose 0.622 g (85%) de **25** como un aceite amarillo.



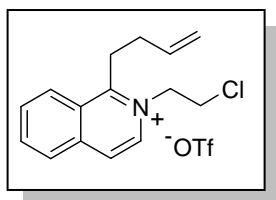
Rendimiento: 85%

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.40. (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 8.26 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.91 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.75-7.59 (m, 3H), 6.07-5.94 (m, 1H), 5.09 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz), 4.95 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz), 3.37 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 2.67-2.59 (m, 2H).

¹³⁰ Cannon, J. G.; Webster, G. L. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1957**, *46*, 416-423

Triflato de 1-(3-butenil)-2-(2-cloroetil)isoquinolinio (26)

- a) **Síntesis de triflato de 2-cloroetilo:** A una disolución de 2-cloroetanol (0.105 g, 87 μL , 1.3 mmol), en CCl_4 seco (1mL), se añade piridina seca (0.103 g, 0.106 mL, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5-10 min. Esta disolución se adiciona lentamente, a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, sobre otra de anhídrido triflico (0.327 g, 0.219 mL, 1.3 mmol) en CCl_4 seco (1.5 mL) contenida en un matraz de 2 bocas, en el que precipita un sólido blanco y la disolución contiene el triflato de 2-cloroetilo.
- b) **Síntesis de triflato de 1-(3-butenil)-2-(2-cloroetil)isoquinolinio (26):** A una disolución, en atmósfera de argón, de **25** (0.183 g, 1 mmol), en CCl_4 seco (1.5 mL), se añade sin previa elaboración, 1.3 equiv. de triflato de 2-cloroetilo (1.3 mmol) anteriormente preparado, a través de una cánula con filtro de Na_2SO_4 anhidro. La mezcla de reacción se calienta a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 h. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), obteniéndose 0.128 g (70%) de **26** como un sólido gris.



Rendimiento: 70%
P.f.: 80°C

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3094, 1634, 1569, 1443, 1268, 1155, 1030, 638.

^1H -RMN (200MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 8.87-8.82 (m, 2H), 8.52 (d, 1H, $J = 6.8\text{ Hz}$), 8.38 (d, 1H, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.29 (t, 1H, $J = 6.8\text{ Hz}$), 8.14 (td, 1H, $J = 1.3, 8.5\text{ Hz}$), 6.16-6.03 (m, 1H), 5.44 (t, 2H, $J = 5.9\text{ Hz}$), 5.21-5.05 (m, 2H), 4.42 (t, 2H, $J = 5.9\text{ Hz}$), 4.04 (t, 2H, $J = 7.9\text{ Hz}$), 2.87-2.69 (m, 2H).

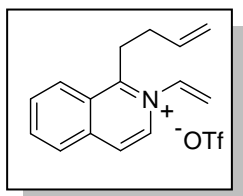
^{13}C -RMN (75MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 163.9, 138.7, 137.6, 137.1, 136.3, 132.5, 129.6, 129.3, 128.3, 125.5, 124.4, 121 (c, $J = 319.3\text{ Hz}$), 117.6, 59.5, 43.7, 34.2, 30.6.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₅H₁₇CIN [M]⁺: 246.1050

Encontrada [M]⁺: 246.1054

Triflato de 1-(3-butenil)-2-vinilisoquinolinio (27)

A una disolución de **26** (0.099 g, 0.25 mmol, 0.05 M), en una mezcla de acetonitrilo/*i*-PrOH (11:1) (5 mL), se añaden 2 equiv. de Cs₂CO₃ (0.163 g, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se filtra el sólido y a la disolución, que contiene el N-vinilazinio, se añade ácido acético (para neutralizar la base) y se concentra a vacío a 20 °C. Finalmente, el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5). Se obtienen 15.7 mg (30%) de **27** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 30%

IR (NaCl) v_{máx} (cm⁻¹) 3090, 1645, 1456, 1279, 1160, 1030, 638.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.42 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 8.23 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 8.09 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz), 8.03-7.91 (m, 1H), 7.84-7.73 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.89-5.73 (m, 1H), 5.04 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz), 4.97 (s, 1H), 3.71 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.50 (m, 2H).

¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.1, 137.8, 137.0, 135.9, 133.8, 132.6, 131.1, 129.1, 128.2, 125.6, 124.0, 121.6, 121.1 (c, *J* = 316.2 Hz), 116.9, 34.2, 32.5.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₅H₁₆N [M]⁺: 210.1283

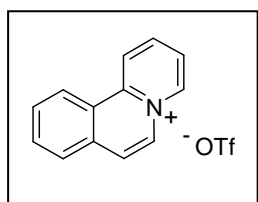
Encontrada [M]⁺: 210.1289

Triflato de benzo[*a*]quinolizinio (24)¹⁰⁸ (estrategia c)

Procedimiento A: A una disolución del α -butenil-*N*-vinilazinio **27** (71.6 mg, 0.2 mmol), en CH_2Cl_2 seco (1.5 mL), en atmósfera de argón, se añade otra disolución de 5% mol del catalizador **H-G** (6.3 mg, 0.01 mmol), en CH_2Cl_2 seco (1 mL). La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo (40 °C) durante 2.5 h. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9.5:0.5) obteniéndose 9.2 mg (14%) de **24** como un sólido gris claro.

Procedimiento B: A una disolución del correspondiente α -butenil-*N*-vinilazinio **27** (0.15 mmol), en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ seco (3 mL), en atmósfera de argón, se adiciona 5% mol de catalizador **H-G** (4.7 mg, 0.0075 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo (83 °C) durante 4 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), obteniéndose 14.8 mg (30%) de **24**.

Procedimiento C: A una disolución del correspondiente *N*-vinil- α -alquilazinio (0.15 mmol), en $\text{Cl}_2\text{CHCHCl}_2$ seco (3 mL), en atmósfera de argón, se adiciona 5% mol de catalizador **H-G** (4.7 mg, 0.0075 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 130 °C durante 4 h. Finalizado este tiempo, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), obteniéndose 30.6 mg (62%) de **24**.



Rendimiento: 14% (A), 30% (B), 62% (C)
P.f.: 164-165°C

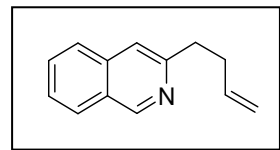
¹H-RMN (300MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9.48 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 9.40 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 9.13 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.91 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 8.67 (td, 1H, $J = 1.3, 8.8$ Hz), 8.31 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 8.24-8.11 (m, 3H).

¹⁰⁸ Nuñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2007**, 16, 2977–2980.

7.3.3. Síntesis de benzo[b]quinolizino por RCM (estrategia b).

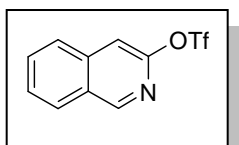
7.3.3.1. Síntesis de 3-(3-butenil)isoquinolina (39).

a) Reacciones de acoplamiento con triflato.



3-Trifluorometanosulfoniloxiisoquinolina (28)¹⁵⁷

Análogamente al procedimiento descrito para el compuesto **21**, a partir de 3-hidroxiisoquinolina (1 g, 6.89 mmol), Et₃N (0.836 g, 1.2 mL, 8.27 mmol), y anhídrido trifílico (2.33 g, 1.4 mL, 8.27 mmol), en CH₂Cl₂ (20 mL) y purificación por cromatografía flash en gel de sílice utilizando una mezcla hexano/AcOEt (9:1) como eluyente, se obtienen 1.84 g (96%) de **28** como un aceite incoloro.



Rendimiento: 96%

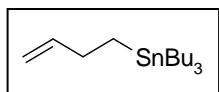
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.06 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.79 (td, 1H, J = 1.0, 8.2 Hz), 7.68 (td, 1H, J = 0.9, 8.0 Hz), 7.57 (s, 1H).

Tributil-3-butenilnestanano (29)¹⁵⁸

A una disolución de Mg (0.5 g, 20.5 mmol) en THF (16 mL), se añade gota a gota 4-bromo-1-buteno (2.17 mL, 21.4 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se adiciona cloruro de tributilestannano (3.9 mL, 14.4 mmol) y se calienta a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (15 mL) y se extrae con éter (2 x 15 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se concentra a sequedad obteniéndose 7.09 g (100%) de **29** como un aceite amarillo.

¹⁵⁷ Echevarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5478-5486.

¹⁵⁸ Seyferth, D.; Weiner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 361-364.

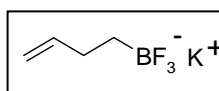


Rendimiento: 100%

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.95-5.75 (m, 1H), 5.02-4.86 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.58-1.37 (m, 6H), 1.34-1.19 (m, 8H), 0.97-0.69 (m, 15H).

3-Buteniltrifluoroborato potásico (30)¹⁵⁹

A una disolución de Mg (0.5 g, 20.5 mmol), en THF (16 mL), se añade lentamente 4-bromo-1-buteno (2.17 mL, 21.4 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación a una disolución de trimetilborato (2.77 mL, 24.7 mmol), en THF (5 mL), se adiciona gota a gota la disolución de bromuro de 3-butenilmagnesio previamente preparada a -78 °C. La suspensión se agita durante 30 min a esa temperatura, se deja que alcance la temperatura ambiente y se prolonga la agitación durante 1 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añade KHF₂ (8.03 g, 102 mmol), a continuación se adicionan lentamente 10 mL de agua. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, se prolonga la agitación durante 30 min. Transcurrido ese tiempo se concentra y el sólido obtenido se lava con acetona caliente (4 x 20 mL) y los líquidos se concentran a sequedad, obteniéndose un sólido amarillo que se disuelve en la mínima cantidad de acetona caliente. Posteriormente la disolución se enfría y se precipita con éter, obteniéndose 1.86 g (62%) de **30** como un sólido blanco.



Rendimiento: 62%

P.f.: 208-210°C *Lit* (P.f.: 210 °C)

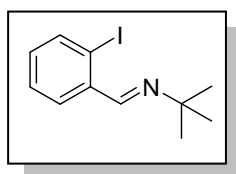
¹H-RMN (300MHz, acetona-d₆) δ (ppm) δ 5.90 (ddt, 1H, *J* = 16.7, 10.3, 6.6 Hz), 4.84 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 2.6, 1.6 Hz), 4.69 (ddt, 1H, *J* = 10.1, 2.6, 1.3 Hz), 2.01-1.92 (m, 2H), 0.29-0.19 (m, 2H).

¹⁵⁹ Molander, G. A.; Figueroa, R. *Org. Lett*, **2006**, 8, 75-78.

b) Reacciones de acoplamiento con *t*-butil-(2-iodobenziliden)imina.

tert-Butil-(2-iodobenziliden)imina (31)¹⁶²

A una mezcla de 2-iodobenzaldehído (0.5 g, 2.15 mmol) y agua (0.5 mL) se adicionan 3 equiv. de *tert*-butilamina (0.473 g, 0.679 mL, 6.46 mmol) y la mezcla se agita en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 12 h. El exceso de *tert*-butilamina se elimina a presión reducida y la mezcla de reacción se extrae con éter. Las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄, se elimina el disolvente y se obtienen 0.592 g (95%) de **31** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 95%

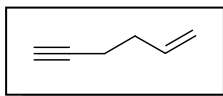
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.41 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H, *J* = 1.8, 7.8 Hz), 7.83 (dd, 1H, *J* = 0.9, 7.8 Hz), 7.36 (tt, 1H, *J* = 0.6, 7.2 Hz), 7.07 (td, 1H, *J* = 1.5, 7.2 Hz), 1.33 (s, 9H).

1-Hexen-5-ino (32)¹⁶³

A una disolución del complejo de etilendiamino acetiluro de litio (0.18 g, 2 mmol), en DMSO (1mL, 2M), a 8 °C, se añade 1 equiv. de 4-bromo-1-butene (0.20 mL, 2 mmol) gota a gota durante 1 h. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se deja evolucionar a temperatura ambiente. A continuación se añaden 2 mL H₂O con agitación vigorosa, manteniendo la temperatura por debajo de 35 °C. Posteriormente, la mezcla hidrolizada se extrae con hexano (2 x 15 mL) y la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente. Se obtienen 0.14 g (86%) de **32** como un aceite amarillo.

¹⁶² Roesch, K. R.; Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8042-8051.

¹⁶³ Smith, W. N.; Beumel, O.F. Jr. *Synthesis*, **1974**, 441-442.

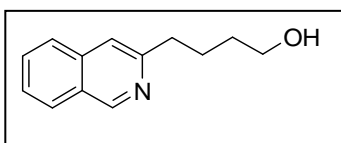


Rendimiento: 86%

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.88-5.68 (m, 1H), 5.08-5.16 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.18-2.22 (m, 2H).

3-(4-Hidroxibutil)isoquinolina (33)

A una disolución de Ni(PPh₃)₂Br₂ (0.064 g, 0.087 mmol) y 2 equiv. de Zn (0.228 g, 3.48 mmol), en acetonitrilo seco (50 mL), se añade **31** (0.5 g, 1.74 mmol) y 1 equiv. de 5-hexin-1-ol (0.171 g, 0.189 mL, 1.74 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 2.5 h. Finalizado este tiempo la reacción se enfría a temperatura ambiente y se disuelve en acetona, se filtra a través de celita y se lava con el mismo disolvente. Se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Se obtienen 0.238 g (68%) de **33** como un sólido amarillo.



Rendimiento: 68%

P.f.: 91-93 °C

IR (NaCl) v_{máx} (cm⁻¹) 3340, 2941, 2854, 1630, 1458, 1054, 760.

¹H-RMN (300MHz, acetona-d₆) δ (ppm) 9.21 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.69 (td, 1H, J = 1.0, 7.9 Hz), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.59 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.92 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H).

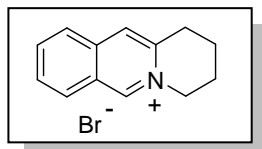
¹³C-RMN (75MHz, acetona-d₆) δ (ppm) 170.8, 156.5, 152.7, 137.3, 131.1, 128.2, 127.2, 126.9, 118.5, 62.2, 38.2, 33.3, 26.9.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₃H₁₆NO [M + H]⁺: 202.1226

Encontrada [M + H]⁺: 202.1231

Bromuro de 1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-b]isoquinolinio (34)

Una disolución de **33** (0.04 g, 0.2 mmol), en HBr (1 mL), se calienta a la temperatura de reflujo durante una noche. Posteriormente se neutraliza con Na₂CO₃ y se extrae en CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente, obteniéndose 11.0 mg (30%) de **34** como un sólido amarillo.



Rendimiento: 30%

P.f.: 183-185°C

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3471, 2935, 1652, 761.

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9.77 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.35 (s, 1H), 8.23-8.18 (m, 2H), 8.02-7.98 (m, 1H), 4.82 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.38 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.29-2.26 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H).

¹³C-RMN (75MHz, CD₃OD) δ (ppm) 150.6, 147.4, 140.0, 137.8, 131.6, 130.7, 127.9, 127.8, 125.9, 56.9, 28.2, 22.3, 19.0.

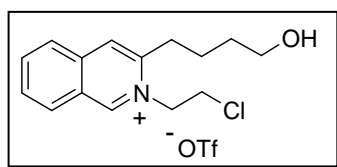
HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₃H₁₄N [M]⁺: 184.1121

Encontrada [M]⁺: 184.1127

c) Reacción de N-alquilación.

Triflato de 2-(2-cloroetil)-3-(4-hidroxibutil)isoquinolinio (35)

- a) **Síntesis de triflato de 2-cloroetilo:** A una disolución de 2-cloroetanol (0.105 g, 87 μL , 1.3 mmol), en CCl_4 seco (1mL), se añade piridina seca (0.103 g, 0.106 mL, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5-10 min. Esta disolución se adiciona lentamente a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, sobre otra de anhídrido triflico (0.327 g, 0.219 mL, 1.3 mmol) en CCl_4 seco (1.5 mL) contenida en un matraz de 2 bocas, en el que precipita un sólido blanco y la disolución contiene el triflato de 2-cloroetilo.
- b) **Síntesis de triflato de 2-(2-cloroetil)-3-(4-hidroxibutil)isoquinolinio (35):** A una disolución, en atmósfera de argón, de **33** (0.202 g, 1 mmol), en acetona seca (1.5 mL), se añade sin previa elaboración, 1.3 equiv. de triflato de 2-cloroetilo (1.3 mmol) anteriormente preparado, a través de una cánula con filtro de Na_2SO_4 anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 24 h. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1). Se obtienen 0.302 g (73%) de **35** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 73%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3345, 2359, 1588, 1456, 1257, 1163, 1031, 760. **^1H -RMN (300MHz, CD_3OD) δ (ppm)** 9.88 (s, 1H), 8.42 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 8.22-8.13 (m, 2H), 7.94 (td, 1H, $J = 1.3, 8.2$ Hz), 5.19 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 4.25 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.69 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.28 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75MHz, CD_3OD) δ (ppm) 153.0, 149.2, 140.3, 138.8, 132.1, 130.2, 128.0, 127.7, 127.0, 62.2, 61.5, 59.1, 43.7, 32.6, 26.2.

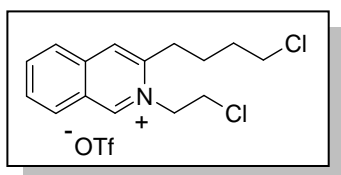
HRMS (ESI⁺) m/e calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NClO}$ $[\text{M}]^+$: 264.1155

Encontrada $[\text{M}]^+$: 264.1165

Triflato de 3-(4-clorobutil)-2-(2-cloroetil)isoquinolinio (36)

Procedimiento A: A una suspensión de LiCl (0.087 g, 2.05 mmol), en acetonitrilo (3 mL), a 20 °C, se adiciona clorotrimetilsilano (0.21 mL, 1.65 mmol) y después de agitar la reacción durante 10 min., se adiciona el compuesto **35** (0.414 g, 1 mmol). A continuación se calienta a 60 °C durante 5 h. y se filtra realizándose varios lavados con acetonitrilo. El filtrado se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9.5:0.5), obteniéndose 0.283 g (32%) de **36** como un aceite amarillo.

Procedimiento B: A una disolución de trifenilfosfina (0.262 g, 1 mmol), en dioxano (3 mL), se adiciona lentamente N-clorosuccinimida (0.133 g, 1 mmol) disuelta en dioxano (3 mL) y se mantiene en agitación durante 30 min. a temperatura ambiente. A continuación se añade **35** (0.414 g, 1 mmol) disuelto en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 h. Posteriormente, se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), obteniéndose 0.315 g (73%) de **36** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 32% (A), 73% (B)

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3583, 2961, 1647, 1518, 1260, 1156, 1030, 757.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9.91 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.99 (td, 1H, $J = 1.6, 6.6$ Hz), 5.18 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 4.25 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.70 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 4H).

¹³C-RMN (75MHz, CD₃OD) δ (ppm) 153.0, 148.7, 140.2, 138.8, 132.0, 131.2, 127.9, 127.6, 126.8, 121.7 (c, $J = 318.2$ Hz), 59.1, 45.2, 43.7, 32.8, 31.8, 26.8.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₅H₁₈NCl₂ [M]⁺: 282.0816

Encontrada [M]⁺: 282.0823

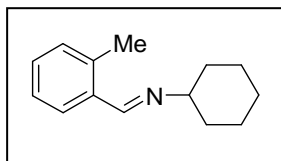
d) Reacción de ciclación *vía* amida de Weinred.

Ciclohexil-(2-metilbenziliden)imina (37)^{166,167}

Una disolución de *o*-tolilaldehído (0.46 mL, 4 mmol), ciclohexilamina (0.55 mL, 4.8 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (cantidad catalítica) en benceno (8 mL) se refluxe en un sistema Dean-Stark durante 4 h. A continuación se elimina el disolvente y se obtienen 0.748 g (93%) de **37** como un aceite amarillo.

¹⁶⁶ Flippin, L. A.; Muchowski, J. M.; Carter, D. S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2463-2467.

¹⁶⁷ Kovalskiy, D. A.; Perevalov, V. P. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2009**, 45, 957-964.

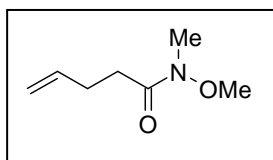


Rendimiento: 93%

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.65 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H, *J* = 1.7, 7.6 Hz), 7.30-7.10 (m, 3H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.90-1.15 (m, 10H).

N-Metil-N-metoxi-4-pentenamida (38)¹⁶⁸

Una disolución de ácido 4-pentenoico (0.51 mL, 5 mmol) y cloruro de tionilo (0.54 mL, 7.5 mmol) se calienta a 60 °C durante 5 h. Transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción y se adiciona sobre una disolución a 0 °C de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0.731 g, 7.5 mmol) en diclorometano (25 mL). A continuación se añade Et₃N (2.08 mL, 15 mmol) gota a gota manteniéndose en agitación durante 30 min. y 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente, a la mezcla de reacción se adicionan 50 mL de una disolución de NaHCO₃ saturada, se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) y la fase orgánica se extrae con una disolución saturada de NaCl y se seca con MgSO₄. Se elimina el disolvente y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente éter de petróleo/éter (5:5). Se obtienen 0.715 g (100%) de **38** como un aceite amarillo.



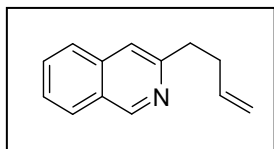
Rendimiento: 100%

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.90-5.89 (m, 1H), 5.11-4.91 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H).

¹⁶⁸ a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815-3818. b) Fournial, A.; Ranaivondrambo la, T.; Mathé-Allainmat, M.; Robins, R. J.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 152-156.

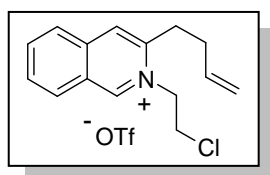
3-(3-Butenil)isoquinolina (39)

A una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0.35 mL, 2.1 mmol), en THF seco (5 mL), a -15 °C se adiciona *n*-BuLi (1.03 mL, 2.08 mmol, 1.6 M) gota a gota y se deja reaccionar durante 15 min. A continuación, se adiciona **37** (0.201 g, 1 mmol) lentamente y se aumenta la temperatura a 0 °C. Transcurridos 20 min. se adiciona **38** (0.186 g, 1.3 mmol) y se deja que alcance la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantiene en agitación otros 30 min y se extrae con una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Se obtiene un aceite amarillo al que se añade NH₄OH concentrado (5 mL) y AcOH glacial (0.3 mL). La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 h. y transcurrido este tiempo se deja que alcance la temperatura ambiente y se diluye con 10 mL de agua. La mezcla de reacción se extrae con éter (2 x 10 mL) y la fase orgánica se seca con MgSO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, usando como eluyente CH₂Cl₂, obteniéndose 0.130 g (71%) de **39** como un aceite marrón.

**Rendimiento:** 71%**IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹)** 3331, 3063, 2929, 2854, 1640, 1452, 1020, 749.**¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm)** 9.22 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.85 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.70 (td, 1H, *J* = 1.0, 7.9 Hz), 7.61-7.56 (m, 2H), 5.98-5.84 (m, 1H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 2.98 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.67-2.52 (m, 2H).**¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm)** 155.7, 152.8, 139.1, 137.2, 131.0, 128.2, 127.3, 126.9, 118.6, 115.1, 39.0, 34.5.**HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₃H₁₄N [M + H]⁺:** 184.1126Encontrada [M + H]⁺: 184.1125

3-(3-Butenil)-2-(2-cloroetil)isoquinolinio (40)

- a) Síntesis de triflato de 2-cloroetilo:** A una disolución de 2-cloroetanol (0.105 g, 87 μL , 1.3 mmol), en CCl_4 seco (1 mL), se añade piridina seca (0.103 g, 0.106 mL, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5-10 min. Esta disolución se adiciona lentamente a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, sobre otra de anhídrido triflico (0.327 g, 0.219 mL, 1.3 mmol) en CCl_4 seco (1.5 mL) contenida en un matraz de 2 bocas, en el que precipita un sólido blanco y la disolución contiene el triflato de 2-cloroetilo.
- b) Síntesis de 3-(3-Butenil)-2-(2-cloroetil)isoquinolinio (40):** A una disolución, en atmósfera de argón, de **39** (0.183 g, 1 mmol), en CCl_4 seco (1.5 mL), se añade sin previa elaboración, 1.3 equiv. de triflato de 2-cloroetilo (1.3 mmol) anteriormente preparado, a través de una cánula con filtro de Na_2SO_4 anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o calentando a $70\text{ }^\circ\text{C}$, durante 24 h. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), obteniéndose 0.146 g (37%) de **40** como un aceite amarillo, cuando se realiza a temperatura ambiente y 0.059 g (15%) de **40** como un aceite amarillo, si se realiza a $70\text{ }^\circ\text{C}$.



Rendimiento: 37% (t.a.), 15% (70 °C)

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3507, 3052, 1645, 1275, 1156, 1030, 758, 638.

^1H -RMN (300MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 10.16 (s, 1H), 8.57 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 8.35-8.24 (m, 2H), 8.05 (td, 1H, $J = 1.0, 8.2$ Hz), 6.07-5.94 (m, 1H), 5.40 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 5.22-5.14 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.41 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.51 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 2.79-2.71 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 152.9, 148.1, 139.6, 138.5, 136.8, 131.7, 131.1, 127.7, 127.2, 126.8, 117.2, 58.9, 43.8, 32.8, 31.6.

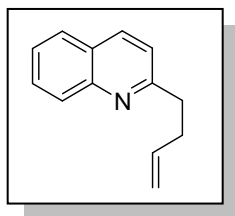
HRMS (ESI $^+$) m/e calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NCl}$ $[\text{M}]^+$: 246.1050

Encontrada $[\text{M}]^+$: 246.1052

7.3.4. Síntesis de benzo[c]quinolizino por RCM (estrategia a).

2-(3-Butenil)quinolina (47)^{178,130}

A una disolución de 2-metilquinolina (0.6g, 4 mmol), en THF seco (40 mL), en atmósfera de argón, a -78 °C, se adicionan 1.05 equiv.de *t*-BuLi (2.47 mL, 4.2 mmol) y se mantiene en agitación durante 1 h. Finalizado este tiempo, se añaden 2 equiv. de bromuro de alquilo (0.968 g, 0.692 mL, 8 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se deja agitando durante 30 min. a -78 °C. A continuación se deja que alcance la temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante toda la noche. La mezcla se extrae con agua (15 mL) y AcOEt (2 x 15 mL), la fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano/AcOEt (8:2), obteniéndose 0.64 g (87%) de **47** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 87%

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 8.19 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.87 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.70 (td, 1H, *J* = 1.3, 6.9 Hz), 7.51 (td, 1H, *J* = 1.3, 8.2 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 6.01-5.87 (m, 1H), 5.07 (dd, 1H, *J* = 1.6, 17.1 Hz), 4.96-4.92 (m, 1H), 3.04 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.63-2.55 (m, 2H).

¹⁷⁸ a) Fakhfakh, M. A.; Franck, X.; Fournet, A.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3847-3850. b) Fakhfakh, M. A.; Fournet, A.; Prina, E.; Mouscadet, J.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5013-5023. c) Kitamura, M.; Mori, Y.; Narasaka, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2373-2376.

¹³⁰ Cannon, J. G.; Webster, G. L. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1957**, 46, 416-423

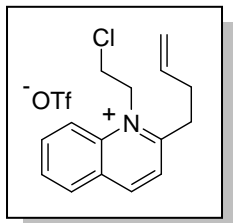
Triflato de 2-(3-butenil)-1-(2-haloetil)quinolinio

Procedimiento general:

- a) **Síntesis de triflato de 2-haloetilo:** A una disolución de 2-cloroetanol o 2-bromoetanol (0.105 g, 87 μ L, 1.3 mmol), en CCl_4 seco (1mL), se añade piridina seca (0.103 g, 0.106 mL, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5-10 min. Esta disolución se adiciona lentamente a -10 °C, sobre otra de anhídrido triflico (0.327 g, 0.219 mL, 1.3 mmol), en CCl_4 seco (1.5 mL), contenida en un matraz de 2 bocas, en el que precipita un sólido blanco y la disolución contiene el triflato de 2-cloroetilo.
- b) **Síntesis de N-(2-haloetil)azinio:** A una disolución, en atmósfera de argón, de **47** (1 mmol), en CCl_4 seco (1.5 mL), se añade sin previa elaboración, 1.3 equiv. de triflato de 2-cloroetilo o 2-bromoetilo (1.3 mmol) anteriormente preparado, a través de una cánula con filtro de Na_2SO_4 anhidro. La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 24 h. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1).

Triflato de 2-(3-butenil)-1-(2-cloroetil)quinolinio (48)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **47** (0.183 g, 1 mmol) y triflato de 2-cloroetilo, se obtienen 0.166 g (42%) de **48** como solido blanco.



Rendimiento: 42%

P.f.: 112°C

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3074, 1607, 1523, 1442, 1264, 1150, 1032, 638.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.26 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 8.75 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 8.50 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.34-8.27 (m, 2H), 8.06 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.10-5.81 (m, 1H), 5.73 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 5.21-5.06 (m, 2H), 4.41 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.80 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.83-2.75 (m, 2H).

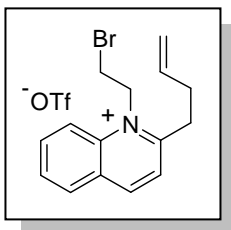
¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 170.8, 148.2, 140.0, 136.8, 136.4, 132.0, 130.5, 129.8, 125.5, 119.9, 117.6, 121 (c, *J* = 319.3 Hz), 60.5, 52.4, 42.1, 33.0.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₅H₁₇ClN [M]⁺: 246.1050

Encontrada [M]⁺: 246.1041

Triflato de 1-(2-bromoetil)-2-(3-butenil)quinolinio (49)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **47** (0.183 g, 1 mmol) y triflato de 2-bromoetil, se obtienen 0.062 g (14%) de **49** como aceite marrón.



Rendimiento: 14%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3439, 2922, 1607, 1261, 1156, 1030, 757, 637.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.25 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 8.72 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 8.49 (dd, 1H, *J* = 1.3, 8.2 Hz), 8.34-8.26 (m, 2H), 8.05 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.10-5.97 (m, 1H), 5.71 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 5.22-5.06 (m, 2H), 4.22 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 3.78 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.79 (c, 2H, *J* = 7.6 Hz).

¹³C-RMN (125MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 164.2, 147.4, 136.1, 135.5, 131.2, 129.7, 129.0, 124.7, 119.0, 116.8, 110.0, 51.4, 34.8, 32.2, 27.6.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₅H₁₇BrN [M]⁺: 290.0539

Encontrada [M]⁺: 290.0548

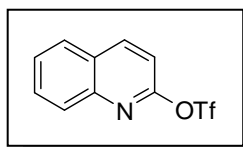
7.3.5. Síntesis de benzo[c]quinolizino por RCM (estrategia b).

7.3.5.1. Síntesis de triflato 1-(3-butenil)-2-vinilquinolinio

a) Reacción de acoplamiento con triflato.

2-Trifluorometanosulfoniloxiquinolona (50)¹⁵⁵

Análogamente al procedimiento descrito para el compuesto **21**, a partir de 2-hidroxiquinolona (1 g, 6.89 mmol), Et_3N (0.836 g, 1.2 mL, 8.27 mmol) y anhídrido triflico (2.33 g, 1.4 mL, 8.27 mmol), en CH_2Cl_2 (20 mL) y purificación por cromatografía flash en gel de sílice utilizando una mezcla hexano/AcOEt (9:1) como eluyente, se obtienen 1.84 g (96%) de **50** como un aceite amarillo.

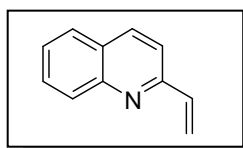


Rendimiento: 96%

1H -RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.32 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.88 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.79 (td, 1H, $J = 1.3, 6.9$ Hz), 7.62 (td, 1H, $J = 0.9, 8.0$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz).

2-Vinilquinolona (51)

Análogamente al procedimiento descrito para el compuesto **22**, a una disolución de **50** (1.110 g) y 1.2 equiv. de tributivinilestannano (1.522 g, 1.4 mL, 4.8 mmol), en dioxano y purificación por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente CH_2Cl_2 /acetona (9.8:0.2), se obtiene, 0.459 g (74%) de **51** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 74%

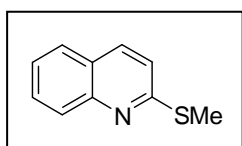
¹⁵⁵ Crisp, G. T.; Papadopoulos, S. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 279–285.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.09 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.76 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.68 (td, 1H, *J* = 1.3, 6.9 Hz), 7.59 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.48 (td, 1H, *J* = 1.1, 7.9 Hz), 7.05 (dd, 1H, *J* = 10.8, 17.8 Hz), 5.93 (dd, 1H, *J* = 1.1, 17.8 Hz), 5.65 (dd, 1H, *J* = 1.1, 10.8 Hz).

b) Reacción de isomerización

2-Metiltioquinolina (53)¹⁷⁹

A una disolución de 2-tioquinolina (2.7 mmol), en MeOH (30 mL), se adiciona H₂SO₄ (98%, 0.3 mL, 5.5 mmol) y se agita durante 8 h a la temperatura de reflujo. Transcurrido ese tiempo, se adicionan 30 mL de una disolución saturada de Na₂CO₃ y el producto se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). La fase orgánica se lava con H₂O y se seca con MgSO₄. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/AcOEt (10:0.1), obteniéndose 0.33 g (69%) de **53** como un aceite incoloro.



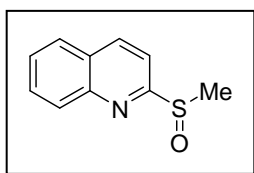
Rendimiento: 69%

¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.95 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.88 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.72 (dd, 1H, *J* = 0.9, 7.9 Hz), 7.65 (ddd, 1H, *J* = 1.5, 7.0, 8.5 Hz), 7.42 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 7.0, 7.9 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 2.71 (s, 3H).

¹⁷⁹ Shimizu, M.; Shimazaki, T.; Kon, Y.; Konakahara, T. *Heterocycl.* **2010**, *81*, 413-420.

2-Metilsulfinilquinolina (54)¹⁸⁰

A una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (0.26 g, 1.5 mmol), en cloroformo (7 mL), se adiciona lentamente una disolución de **53** (0.20 g, 1.2 mmol), en cloroformo (3.5 mL), a 0 °C. Finalizada la adición, la mezcla de reacción se mantiene en agitación durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se elimina el disolvente y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂ (10:0.1), obteniéndose 0.23 g (79%) de **54** como un aceite incoloro.



Rendimiento: 79%

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.42 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.90 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.79 (td, 1H, *J* = 1.7, 6.8 Hz), 7.62 (td, 1H, *J* = 1.3, 8.5 Hz), 2.92 (s, 3H).

¹⁸⁰ Barlin, G. B.; Brown, W. V. *J. Chem. Soc (B)*, **1968**, 1435-1445.

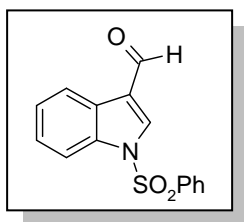
7.4. SÍNTESIS DE INDOLO[2,3-*a*]QUINOLIZINIO.

7.4.1. Síntesis de indolo[2,3-*a*]quinolizinio por RCM (estrategia a)

7.4.1.1. Síntesis de indolo[2,3-*a*]quinolizinio mediante reacción de acoplamiento.

1-Fenilsulfonilindol-3-carbaldehido (59)¹⁹⁹

A una disolución de indol-3-carbaldehido (1.45 g, 10 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (TEBACl, 0.059 g, 2.6%) disueltos en CH₂Cl₂ (10 mL), se adiciona NaOH pulverizada (1.20 g, 30 mmol) y a continuación se añade lentamente a 0 °C y con agitación, cloruro de fenilsulfonilo (1.60 mL, 12.5 mmol). Una vez concluida la adición, la agitación se prolonga durante 15 min. a esa temperatura y posteriormente se deja que evolucione a temperatura ambiente durante 6 h. Transcurrido el tiempo de reacción, la suspensión resultante se filtra sobre celita y los líquidos se evaporan a presión reducida obteniéndose 2.70 g (95%) de **59** como un sólido blanco.



Rendimiento: 95%

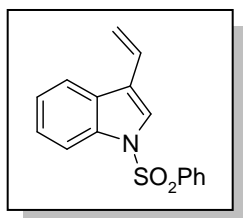
P.f.: 154-156 °C *Lit* (P.f.: 156-158 °C)

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.20 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90-8.15 (m, 3H), 7.30-7.70 (m, 5H).

¹⁹⁹ Ottoni, O.; Cruz, R.; Alves, R. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13915-13928.

1-Fenilsulfonil-3-vinilindol (60)¹⁸⁹

A una disolución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2.75 g, 7.7 mmol), en THF seco (11 mL), en atmósfera de argón, a -10 °C, se adicionan 1.1 equiv. de n-BuLi (4.81 mL, 7.7 mmol) y a continuación se deja que alcance temperatura ambiente manteniendo la agitación durante 3.5 h. Trascurrido este tiempo se añade una disolución de **59** (2.0 g, 7 mmol), en THF (3 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 12 h. Finalizado este tiempo, se adicionan 10 mL de agua, se extraen con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) y la fase etérea se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra a sequedad. Por último, el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂, obteniéndose 1.84 g (93%) de **60** como un aceite amarillo



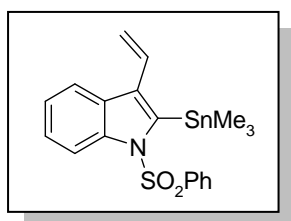
Rendimiento: 93%

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.06 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.39 (td, 1H, J = 1.3, 7.6 Hz), 7.33 (td, 1H, J = 1.3, 7.9 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 11.2, 17.8 Hz), 5.85 (dd, 1H, J = 0.6, 17.8 Hz), 5.41 (dd, 1H, J = 0.6, 11.2 Hz).

¹⁸⁹ Damour, D.; Pulicani, J.-P.; Vuilhorgne, M.; Mignani, S. *Synlett*, **1999**, 786-788.

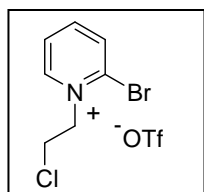
1-Fenilsulfonil-2-trimetilestannil-3-vinilindol (61)

A una disolución de **60** (1.41 g, 5 mmol), en THF seco (50 mL), en atmósfera de argón, a -30 °C, se adicionan 1.05 equiv. de LDA (3.75 mL, 7.5 mmol) y se mantiene en agitación durante 45 min. A continuación se enfría la reacción a -78 °C y se adicionan 1.7 equiv. de cloruro de trimetilestannano (1.69 g, 8.5 mmol). Finalizada la adición se deja que alcance la temperatura ambiente y se prolonga la agitación durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se extrae con agua (15 mL) y AcOEt (2 x 15 mL) y la fase orgánica se seca con MgSO₄, se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente hexano/AcOEt (9:1). Se obtienen 0.80 g (36%) de **61** como un aceite incoloro.

**Rendimiento:** 36%**P.f.:** 104-106 °C**IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹)** 3070, 2981, 2915, 1361, 1232, 1131, 748.**¹H-RMN (200MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm)** 7.92 (dd, 1H, *J* = 2.1, 6.4 Hz), 7.77-7.70 (m, 3H), 7.60-7.43 (m, 3H), 7.31-7.17 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H, *J* = 11.1, 17.4 Hz), 5.75 (dd, 1H, *J* = 0.8, 17.4 Hz), 5.47 (dd, 1H, *J* = 1.2, 11.5 Hz), 0.51 (s, 9H).**¹³C-RMN (125MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm)** 142.7, 139.1, 137.8, 133.9, 133.8, 130.7, 130.6, 130.5, 129.3, 126.5, 124.7, 123.7, 120.1, 117.4, 117.3, 114.3, -5.0.**HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₉H₂₁NO₂SSn [M]⁺:** 446.0385Encontrada [M]⁺: 446.0395

Triflato de 2-bromo-1-(2-cloroetil)piridinio (62)

- a) Síntesis de triflato de 2-cloroetilo:** A una disolución de 2-cloroetanol (0.105 g, 87 μ L, 1.3 mmol), en CCl_4 seco (1 mL), se añade piridina seca (0.103 g, 0.106 mL, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5-10 min. Esta disolución se adiciona lentamente a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, sobre otra de anhídrido tríflico (0.327 g, 0.219 mL, 1.3 mmol) en CCl_4 seco (1.5 mL) contenida en un matraz de 2 bocas, en el que precipita un sólido blanco y la disolución contiene el triflato de 2-cloroetilo.
- b) Síntesis de N-(2-cloroetil)azinio:** A una disolución, en atmósfera de argón, de 2-bromopiridina (1 mmol), en CCl_4 seco (1.5 mL), se añade sin previa elaboración, 1.3 equiv. de triflato de 2-cloroetilo (1.3 mmol) anteriormente preparado, a través de una cánula con filtro de Na_2SO_4 anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), obteniéndose 0.19 g (66%) de **62** como un sólido blanco.



Rendimiento: 51%
P.f.: 81-83 °C

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3501, 3105, 1644, 1519, 1287, 1030, 774, 640.

¹H-RMN (200MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.19 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz), 8.53 (d, 2H, *J* = 4.2 Hz) 8.21-8.13 (m, 1H), 5.26 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 4.24 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz).

¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 147.1, 134.7, 126.6, 120.4 (c, *J* = 318.5 Hz), 63.1, 40.8.

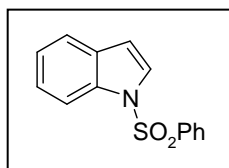
HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₇H₈BrClN [M]⁺: 221.9501

Encontrada [M]⁺: 221.9493

7.4.1.2. Síntesis de indolo[2,3-*a*]quinolizino mediante la síntesis de 1-fenil sulfonil-2-(piridin-2-il)indol (**65**)

1-Fenilsulfonilindol (**63**)²⁰⁰

Análogamente al procedimiento descrito para el compuesto **59**, a partir de 1.17 g de indol se obtienen 2.11 g (82%) de **63** como solido blanco.

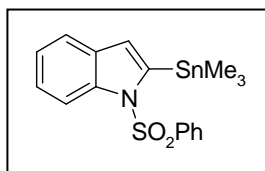


Rendimiento: 80%
P.f.: 78-79 °C *Lit* (P.f.: 75-78°C)

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.00 (dd, 1H, *J* = 1.0, 8.2 Hz), 7.94 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 7.67 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.64-7.48 (m, 4H), 7.33 (td, 1H, *J* = 1.3, 7.2 Hz), 7.23 (td, 1H, *J* = 1.0, 7.6 Hz), 6.75 (dd, 1H, *J* = 0.6, 3.6 Hz).

1-Fenilsulfonil-2-trimetilestannilindol (**64**)²⁰¹

Análogamente al procedimiento descrito para el compuesto **61**, a partir de **63** (1.28 g, 5 mmol), se obtienen 1.70 g (83 %) de **64** como un sólido blanco.



Rendimiento: 83%
P.f.: 96-98 °C *Lit* (P.f.: 96-97 °C)

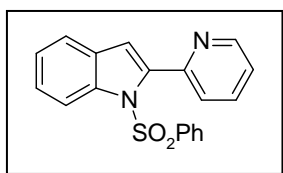
¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.88-7.85 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.86 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz) 0.45 (s, 9H).

²⁰⁰ Desarbre, E.; Coudret, S.; Meheust, C.; Merour, J. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 3637-3647.

²⁰¹ Pelkey, E. T.; Barden, T. C.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7615-7619.

1-Fenilsulfonil-2-(piridin-2-il)indol (65)¹⁸⁸

Una disolución de 2-bromopiridina (0.70 mL, 7.4 mmol), 10% mol de Pd(PPh₃)₄ (0.290 g, 0.25 mmol), 20 % mol de CuI (0.095 g, 0.5 mmol) y **64** (1.02 g, 2.5 mmol), en DMA seca (25 mL), en atmósfera de argón, se agita a 100 °C durante 6 h. Finalizado este tiempo, se añade agua (15 mL) a la mezcla de reacción y se extrae con AcOEt (2 x 15 mL). La fase etérea se seca con Na₂SO₄, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente hexano/AcOEt (7:3) obteniéndose 0.83 g (100%) de **65** como un sólido amarillo.

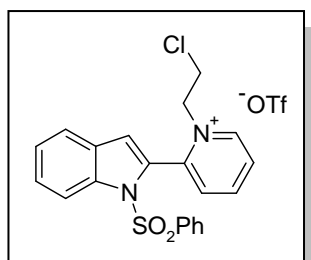
**Rendimiento:** 100%**P.f.:** 112-114 °C *Lit* (P.f.: 113-114 °C)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.69 (ddd, 1H, *J* = 1.0, 1.7, 5.0 Hz), 8.20 (dd, 1H, dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz), 7.84–7.62 (m, 4H), 7.50–7.21 (m, 7H), 6.88 (s, 1H).

¹⁸⁸ Lipinska, T. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5736-5747.

Triflato de 1-(2-cloroetil)-2-(1-fenilsulfonilindol-2-il)piridinio (66)

- a) Síntesis de triflato de 2-cloroetilo:** A una disolución de 2-cloroetanol (0.105 g, 87 μ L, 1.3 mmol), en CCl_4 seco (1 mL), se añade piridina seca (0.103 g, 0.106 mL, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5-10 min. Esta disolución se adiciona lentamente a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, sobre otra de anhídrido triflico (0.327 g, 0.219 mL, 1.3 mmol) en CCl_4 seco (1.5 mL) contenida en un matraz de 2 bocas, en el que precipita un sólido blanco y la disolución contiene el triflato de 2-cloroetilo.
- b) Síntesis de N-(2-cloroetil)azínios:** A una disolución, en atmósfera de argón, de 1-fenilsulfonil-2-(piridin-2-il)indol **65** (0.33 g, 1 mmol), en CCl_4 seco (1.5 mL), se añade sin previa elaboración, 1.3 equiv. de triflato de 2-cloroetilo (1.3 mmol) anteriormente preparado, a través de una cánula con filtro de Na_2SO_4 anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 24 h. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), obteniéndose 0.36 g (66%) de **66** como un sólido amarillo claro.



Rendimiento: 66%

P.f.: 164-166 °C

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3478, 3092, 1622, 1278, 1031, 756, 638.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.55 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz), 9.02 (td, 1H, *J* = 1.2, 7.9 Hz), 8.58-8.50 (m, 2H), 8.25 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.79 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.45 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 5.36-5.30 (m, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.16-3.08 (m, 1H).

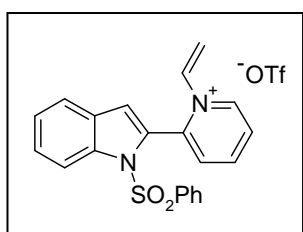
¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 148.3, 147.8, 138.0, 136.7, 136.0, 132.7, 130.6, 130.1, 129.9, 129.6, 128.5, 128.4, 127.6, 126.0, 123.7, 121.3, 115.8, 60.7, 43.1.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₂₁H₁₈ClN₂SO₂ [M]⁺: 397.0772

Encontrada [M]⁺: 397.0810

Triflato de 2-(1-fenilsulfonilindol-2-il)-1-vinilpiridinio (67)

A una disolución de *N*-(2-cloroetil)azinio **66** (0,05 M, 0.25 mmol), en una mezcla de acetonitrilo/*i*-PrOH (11:1) (5 mL), se añaden 2 equiv. de Cs₂CO₃ (0.163 g, 0.5 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se filtra el sólido y a la disolución filtrada, que contiene el *N*-vinilazinio, se añade ácido acético (para neutralizar la base) y se concentra a vacío a 20 °C. Finalmente, el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5). Se obtienen 76.5 mg (60%) de **67** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 60%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3445, 2919, 1621, 1260, 1030, 756, 638.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.50 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 9.03 (t, 1H, *J* = 6.3 Hz), 8.61 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.52 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.19 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.78-7.67 (m, 4H), 7.62-7.52 (m, 5H), 7.48-7.40 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H, *J* = 2.6, 14.5 Hz), 5.99 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz).

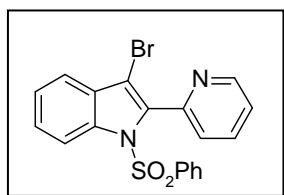
¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 148.5, 145.6, 138.4, 137.8, 137.0, 136.0, 131.6, 130.7, 130.3, 129.6, 129.1, 128.6, 127.9, 126.2, 123.8, 121.0, 119.9, 116.1.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₂₁H₁₇N₂O₂S [M]⁺: 361.1005

Encontrada [M]⁺: 361.1009

3-Bromo-1-fenilsulfonil-2-(piridin-2-il)indol (68)

A una disolución de **65** (0.5 g, 1.5 mmol), en DMF seca (12 mL), se añade gota a gota y a temperatura ambiente NBS (0.266 g, 1.5 mmol) disuelta en 3 mL de DMF. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 16 h y transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, utilizando como eluyente hexano/AcOEt (6:4). Se obtienen 0.55 g (89%) de **68** como un sólido blanco.



Rendimiento: 89%
P.f.: 132-134 °C

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3062, 1593, 1447, 1186, 1031, 797, 754, 633.

¹H-RMN (200MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.75 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.04 (td, 1H, $J = 1.7, 7.6$ Hz), 7.73 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 7.62-7.38 (m, 7H).

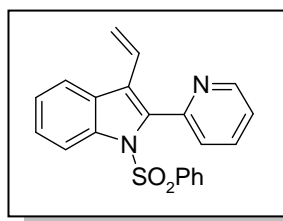
¹³C-RMN (75MHz, CD₃OD) δ (ppm) 150.9, 149.9, 138.3, 138.0, 137.4, 135.5, 130.7, 130.3, 130.2, 128.7, 128.2, 128.0, 126.2, 125.5, 121.3, 116.8, 105.7.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₉H₁₄BrN₂O₂S [M + H]⁺: 414.9935

Encontrada [M + H]⁺: 414.9943

1-Fenilsulfonil-2-(piridin-2-il)-3-vinilindol (69)

A una disolución de **68** (0.5 g, 1.2 mmol) y 20% mol de $Pd(PPh_3)_4$ (0.28 g, 0.24 mmol), en THF seco (50 mL), en atmósfera de argón, se añaden 1.5 equiv. de tributylvinilestannano (0.57 g, 0.52 mL, 1.81 mmol). La mezcla de reacción se calienta durante 12 h a 50 °C y finalizado este tiempo, se añade AcOEt (15 mL) a la mezcla de reacción, se filtra a través de celita y se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en acetonitrilo (20 mL) y se extrae con hexano (2 x 15 mL) para eliminar las posibles impurezas de estano. Se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente CH_2Cl_2 , obteniéndose 0.216 g (50%) de **69** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 50%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3583, 3384, 2922, 1591, 1446, 1377, 1186, 666.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.71 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.93 (td, 1H, $J = 1.7, 7.9$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.71 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.51 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 7.45-7.30 (m, 3H), 6.51 (dd, 1H, $J = 11.9, 18.1$ Hz), 5.73 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz), 5.34 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz).

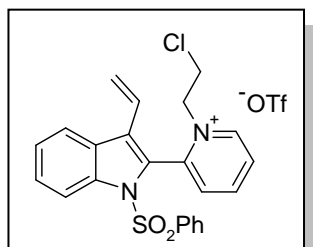
$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CD_3OD) δ (ppm) 149.7, 138.5, 138.4, 137.8, 135.2, 131.5, 130.2, 129.9, 129.5, 129.0, 128.6, 128.1, 126.9, 125.9, 125.0, 124.1, 122.1, 118.5, 116.8, 29.3.28.0.

HRMS (ESI⁺) m/e calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 360.0932

Encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+$: 360.0938

Triflato de 1-(2-cloroetil)-2-(1-fenilsulfonil-3-vinilindol-2-il)piridinio (70)

Análogamente al procedimiento descrito para el compuesto **66**, a partir de **69** (0.36 g, 1 mmol), se obtienen 0.189 g (33%) de **70** como un aceite amarillo



Rendimiento: 33%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3418, 2922, 1621, 1260, 1172, 1030, 755.

^1H -RMN (300MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 9.42 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 8.90 (td, 1H, $J = 1.3, 7.9$ Hz), 8.50-8.40 (m, 1H), 8.35 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.76-7.63 (m, 4H), 7.61-7.51 (m, 3H), 6.59 (dd, 1H, $J = 11.9, 17.8$ Hz), 6.02 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz), 5.67 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 5.24-5.06 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H).

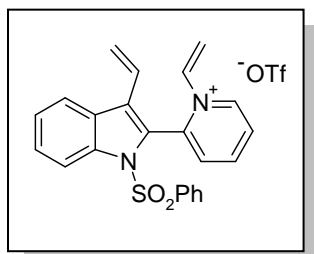
^{13}C -RMN (75MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 148.6, 148.5, 137.8, 136.6, 136.1, 133.6, 130.7, 129.9, 128.8, 128.4, 128.3, 127.7, 126.3, 124.9, 122.9, 122.5, 116.0, 60.8, 42.8.

HRMS (ESI $^+$) m/e calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 423.0929

Encontrada $[\text{M}]^+$: 423.0938

Triflato de 2-(1-fenilsulfonil-3-vinilindol-2-il)-1-vinilpiridinio (71)

Análogamente al procedimiento descrito para el compuesto **67**, a partir de **70** (0.143 g, 0.25 mmol), se obtienen 0.080 g (60%) de **71** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 60%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3085, 2924, 1615, 1447, 1292, 1172, 1030, 755, 687.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 9.50 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz), 9.07 (td, 1H, *J* = 1.5, 7.9 Hz), 8.61-8.55 (m, 2H), 8.24 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.03 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.74-7.45 (m, 6H), 6.67 (dd, 1H, *J* = 11.7, 17.8 Hz), 6.36 (dd, 1H, *J* = 2.9, 14.9 Hz), 5.98-5.92 (m, 2H), 5.56 (dd, 1H, *J* = 0.6, 11.7 Hz).

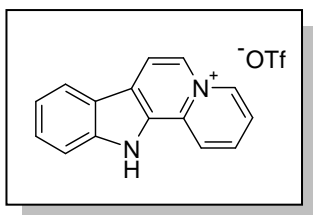
¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 148.4, 146.1, 137.8, 137.2, 136.8, 135.9, 132.4, 130.5, 129.8, 128.5, 128.3, 127.8, 127.7, 126.3, 126.1, 125.0, 122.7, 122.0, 119.7, 115.8.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₂₃H₁₉N₂O₂S [M]⁺: 387.1162

Encontrada [M]⁺: 387.1164

Triflato de indolo[2,3-a]quinolizinio (73) (estrategia a)

A una disolución del correspondiente 1-vinil-2-alkilpiridinio **71** (0.15 mmol), en $\text{Cl}_2\text{CHCHCl}_2$ seco (3 mL), en atmósfera de argón, se adiciona 5% mol de catalizador **H-G** (4.7 mg, 0.0075 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 130 °C durante 4 h. Finalizado este tiempo, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), obteniéndose 38.6 mg (70 %) de **73** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 70%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3425, 1650, 1254, 1031, 752.

^1H -RMN (300MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 12.78 (sa, 1H), 9.49 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 9.16 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz), 9.10 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 8.86 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 8.51-8.44 (m, 2H), 8.09 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz).

^{13}C -RMN (50MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 137.9, 136.7, 130.6, 128.5, 122.8, 122.7, 122.6, 122.5, 117.7, 115.5, 113.7, 111.1.

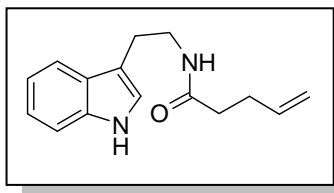
HRMS (ESI⁺) m/e calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 219.0938

Encontrada $[\text{M}]^+$: 219.0933

7.4.2. Síntesis de indolo[2,3-a]quinolizinio por RCM (estrategia b)

N-[2-(1H-Indol-3-il)-etil]-4-pentenamida (74)

A una disolución de triptamina (12 mmol) y de ácido 4-butenoico (1.02 mL, 10 mmol) en 100 mL de diclorometano, se adiciona HOBt (1.62 g, 6 mmol) y 2 mL de EDC (12 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo se añaden 80 mL de CH₂Cl₂ y la mezcla de reacción se extrae con agua (2 x 50 mL). La fase etérea se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra a sequedad. Por último, el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5), obteniéndose 2.32 g (80%) de **74** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 80%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3297, 2925, 1651, 1531, 1435, 1229, 915, 744.

¹H-RMN (200MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 10.00 (sa, 1H), 7.59 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.15-6.97 (3H, m), 5.89-5.56 (1H, m), 5.00 (1H, dd, *J* = 1.7, 17.3 Hz), 4.91 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 3.52-3.45 (2H, m), 2.91 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.36-2.28 (2H, m), 2.24-2.19 (2H, m).

¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 172.0, 138.6, 136.9, 128.4, 123.1, 121.9, 119.2, 119.1, 114.9, 113.3, 112.0, 40.5, 35.9, 28.6, 26.3.

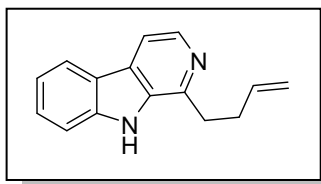
HRMS (ESI⁺) m/e calculado para C₁₅H₁₉N₂O [M + H]⁺: 243.1492

Encontrada [M + H]⁺: 243.1488

1-(But-3-enil)-9H- β -carbolina (75)

Procedimiento A: A una disolución de PPh_3O (7.51 g, 27 mmol), en clorobenceno (180 mL), a 0 °C, se adiciona gota a gota anhídrido tríflico (2.27 mL, 13.5 mmol) y se mantiene en agitación durante 10 min. A continuación se adiciona la amida **74** (2.18 g, 9 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se aumenta la temperatura de reacción a 130 °C durante otros 30 min. Se añade MnO_2 (2.35 g, 27 mmol) dejándose reaccionar durante 4 h. Al residuo obtenido se le añade cloroformo (80 mL) y se filtra sobre celita. El filtrado se lava varias veces con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 100 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexano (6:4) obteniéndose 0.16 g (8%) de **75** como un sólido amarillo.

Procedimiento B: A una disolución de harmano (0.73 g, 4 mmol), en THF seco (40 mL), en atmósfera de argón, a -78 °C, se adicionan 2.05 equiv. de *t*-BuLi (4.82 mL, 8.2 mmol) y se mantiene en agitación durante 1 h. Finalizado este tiempo, se añade 1 equiv. de bromuro de alquilo (0.484 g, 0.346 mL, 4 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se deja agitando durante 2 h a -78 °C. A continuación la mezcla se extrae con agua (15 mL) y AcOEt (2 x 15 mL), la fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente AcOEt/hexano (6:4) obteniéndose 0.62 g (70%) de **75** como un sólido amarillo.



Rendimiento: 8% (A), 70% (B)

P.f.: 177-179°C

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3063, 1626, 1428, 1324, 1241, 744.

^1H -RMN (200MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 10.65 (sa, 1H), 8.29 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 1.2, 7.0$ Hz), 7.24 (1H, td, $J = 1.2, 7.9$ Hz), 6.05-5.91 (1H, m), 5.07 (1H, dd, $J = 1.7, 17.3$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 3.24-3.19 (2H, m), 2.80-2.61 (2H, m).

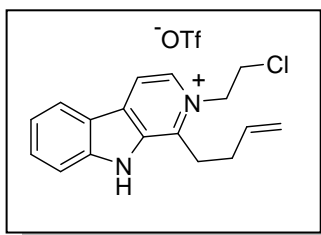
^{13}C -RMN (75MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 145.7, 141.3, 138.8, 138.5, 134.9, 128.7, 128.4, 122.3, 122.0, 120.0, 114.8, 113.1, 112.3, 33.5, 32.8.

HRMS (ESI $^+$) m/e calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 223.1230

Encontrada $[\text{M} + \text{H}]^+$: 223.1239

Triflato de 1-(3-butenil)-2-(2-cloroetil)-9H- β -carbolinio (76)

Análogamente al procedimiento descrito para el compuesto **66**, a partir de **75** (0.15 g, 0.7 mmol), se obtienen 0.28 g (92%) de **76** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 92%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3217, 2923, 1633, 1259, 1162, 1029, 748.

^1H -RMN (300MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 12.21 (sa, 1H), 8.75 (2H, c, $J = 6.6$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.92-7.81 (2H, m), 7.49 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.14-5.01 (1H, m), 5.37 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 5.13-4.99 (2H, m), 4.38 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.85 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.75 (2H, c, $J = 7.5$ Hz).

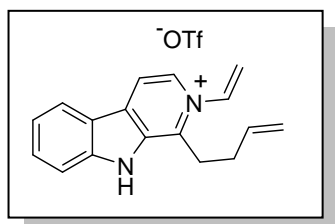
^{13}C -RMN (75MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 145.1, 144.0, 136.3, 135.9, 135.2, 133.3, 132.9, 123.9, 122.7, 121.9 (c, $J = 321.3$ Hz), 120.7, 117.4, 116.6, 113.9, 57.8, 44.1, 32.8, 28.9.

HRMS (ESI $^+$) m/e calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2$ $[\text{M}]^+$: 285.1153

Encontrada $[\text{M}]^+$: 285.1147

Triflato de 1-(3-butenil)-2-vinil-9H- β -carbolinio (77)

A una disolución de **76** (0,05 M, 0.25 mmol), en una mezcla de EtOH/MeOH (3:1) (5 mL) como disolvente, se añade gota a gota una disolución de 1.1 equiv. de NaOH (10 N, 0.275 mmol) a -10 °C y la mezcla de reacción se agita durante unos 35 min. Se filtra para eliminar el NaCl y se elimina el disolvente a vacío a 20 °C. El residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) como eluyente, obteniéndose 0.060 g (60%) de **77** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 60%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3208, 1630, 1521, 1280, 1163, 1030, 757.637.

^1H -RMN (300MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 12.21 (sa, 1H), 8.68 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.90 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.81 (1H, td, $J = 1.2, 7.0$ Hz), 7.46 (1H, td, $J = 0.9, 7.0$ Hz), 6.21 (1H, dd, $J = 2.3, 14.9$ Hz), 6.09-5.96 (2H, m), 5.35-4.93 (2H, m), 3.74 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.66 (2H, c, $J = 7.0$ Hz).

^{13}C -RMN (75MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 145.2, 142.5, 137.0, 136.4, 135.2, 133.7, 133.3, 133.0, 124.0, 122.7, 122.2 (c, $J = 333.2$ Hz), 120.7, 119.9, 117.1, 116.7, 113.9, 32.1, 29.0.

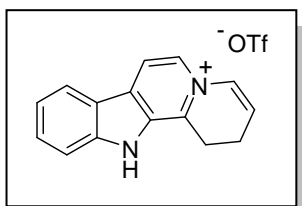
HRMS (ESI $^+$) m/e calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2$ [M] $^+$: 249.1386

Encontrada [M] $^+$: 249.1378

Triflato de 1,2-dihidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio (78)

Procedimiento A: A una disolución de **77** (60.0 mg, 0.15 mmol), en CH_2Cl_2 seco (1.5 mL), en atmósfera de argón, se añade otra disolución de 5% mol del catalizador **H-G** (4.7 mg, 0.0075 mmol), en CH_2Cl_2 seco (1 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9.5:0.5) como eluyente, obteniéndose 13.9 mg (25%) de **78** como un sólido marrón. Si la reacción se realiza a 40 °C, se obtienen 30.0 mg (54%) de **78**.

Procedimiento B: A una disolución de **77** (0.15 mmol), en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ seco (3 mL), en atmósfera de argón, se adiciona 5% mol de catalizador **H-G** (4.7 mg, 0.0075 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo (83 °C) durante 6 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1). Se obtienen 46.1 mg (83%) de **78**.



Rendimiento: 25% (A, t.a.), 54% (A, 40 °C), 83%(B)
P.f.: 193-195°C

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3243, 1634, 1280, 1167, 1030, 753, 638.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 12.12 (sa, 1H), 8.63 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 8.56 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.87-7.77 (2H, m), 7.62 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.45 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 6.52-6.45 (1H, m), 3.81 (2H, t, *J* = 8.5 Hz), 2.79-2.73 (2H, m).

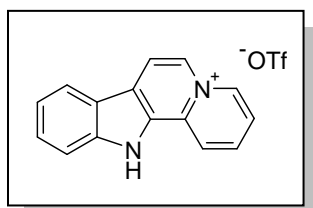
¹³C-RMN (50MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 133.0, 131.7, 130.7, 124.8, 124.0, 122.9, 116.5, 114.0, 22.7, 117.7.

HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₅H₁₃N₂ [M]⁺: 221.1073

Encontrada [M]⁺: 221.1081

Triflato de indolo[2,3-*a*]quinolizinio (73) (estrategia b)

Una mezcla de **78** (25 mg) y Pd/C 10% (40%, 10 mg), se calienta durante 8 h a 200 °C. Finalizado este tiempo, al residuo se añade acetona y se filtra a vacío sobre Celita. Finalmente, la disolución se concentra a sequedad y se obtienen 19.4 mg (78%) de **73** como un aceite amarillo.



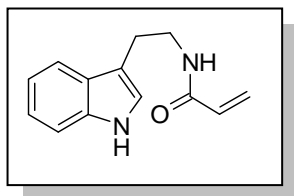
Rendimiento: 78%

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 12.78 (sa, 1H), 9.49 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 9.16 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 9.10 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 8.86 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 8.51-8.44 (m, 2H), 8.09 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 7.94 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.76 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.51 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz).

7.4.2. Síntesis de indolo[2,3-*a*]quinolizinio por RCM (estrategia *c*)

N-[2-(1*H*-Indol-3-il)-etil]-acrilamida (79)

Análogamente al procedimiento descrito para el compuesto **74**, a partir del ácido acrílico (0.68 mL, 10 mmol) se obtienen 1.15 g (45%) de **79** como un aceite amarillo.



Rendimiento: 45%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3281, 2925, 1655, 1622, 1229, 743.

¹H-RMN (300MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 10.00 (sa, 1H), 7.60 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.15 (1H, s), 7.08 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 6.99 (1H, t, *J* = 7.03 Hz), 6.30-6.13 (2H, m), 5.52 (1H, dd, *J* = 3.2, 9.89 Hz), 3.61-3.54 (2H, m), 2.96 (2H, t, *J* = 7.3 Hz).

¹³C-RMN (75MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm) 165.3, 137.5, 132.7, 128.4, 124.9, 123.1, 121.9, 119.2, 113.2, 11.9, 40.5, 26.1.

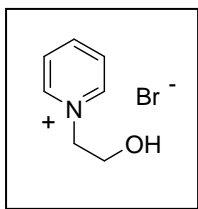
HRMS (ESI⁺) *m/e* calculado para C₁₃H₁₅N₂O [M + H]⁺: 215.1179

Encontrada [M + H]⁺: 215.1172

7.5. ENSAYOS PARA LA FORMACIÓN DE N-VINILPIRIDINIO

Bromuro de 1-(2-hidroxietil)piridinio (41)¹⁷²

Una mezcla de 2-bromoetanol (0.37 mL, 5.3 mmol), en piridina (0.53 mL, 6.5 mmol), se agita a 110 °C durante 7 h y el precipitado formado se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5) obteniéndose 1.11 g (98%) de **41** como un sólido blanco.



Rendimiento: 98%

P.f.: 100-102°C *Lit* (P.f.: 97-102°C)

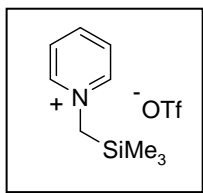
¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.00 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 8.66 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.16 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 4.76 (t, 2H, *J* = 4.9 Hz), 4.04 (t, 2H, *J* = 4.9 Hz).

Triflato de N-(trimetilsililmetil)piridinio (42)¹⁷⁶

A una disolución de trimetilsililetanol (0.62 mL, 4.93 mmol), en CH₂Cl₂ seco (2.4 mL, 0.5 M), en atmósfera de argón, se añaden 1.3 equiv. de piridina seca (0.30 mL, 3.79 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante unos 5-10 min. a temperatura ambiente. Posteriormente se enfría a 0 °C, en un baño de hielo, se añaden lentamente 1 equiv. de anhídrido tríflico (0.83 mL, 4.93 mmol) y se agita 2 h a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo, la mezcla de reacción se lava con agua (2 x 5 mL), se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) y la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro. Por último, el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (9.5:0.5), obteniéndose 1.20 g (100%) de **42** como un sólido de color naranja claro.

¹⁷² Meyer, K. L.; Marasco, C. J.; Morris-Natschke, Jr. S. L.; Ishaq, K. S.; Piantadosi, C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1377-1383.

¹⁷⁶ a) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Kuroak, S.; Takenaka, S. *Chem. Lett.* **1984**, 279-280. b) Miki, Y.; Hachiken, H.; Takemura, S. *Heterocycl.* **1984**, *22*, 701-703.

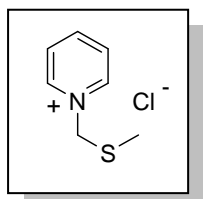


Rendimiento: 100%
P.f.: 95-97°C *Lit* (P.f.: 97 °C)

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.79 (d, 2H, *J* = 2 Hz), 8.36 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.98 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 4.46 (s, 2H), 0.13 (s, 9H).

Cloruro de 1-(metiltiometil)piridinio (43)¹⁷⁷

Sulfuro de clorometilmetil (1.45 g, 15 mmol) se añade gota a gota sobre piridina (1.21 mL, 15 mmol), a 0 °C y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Transcurrido este tiempo, el precipitado obtenido se pulveriza y se lava con éter (20 mL) obteniéndose 2.48 g (94%) de 43 como un sólido de color naranja claro.



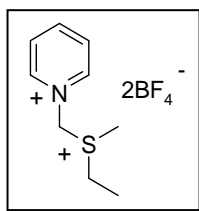
Rendimiento: 94%
P.f.: 156-158 °C *Lit* (P.f.:155-160 °C)

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.84 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz), 8.47 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 8.08 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz), 6.46 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

¹⁷⁷ Sugimoto, T.; Imanishi, T.; Okano, M.; Tanimoto, S. *Bull. Inst. Chem. Res.* **1982**, 60, 302-308.

Bistetrafluoroborato de 1-(etilmetilsulfoniometil)piridinio (44)¹⁷⁷

A una disolución de **43** (2.48 g, 14.1 mmol), en CH_2Cl_2 seco (15 mL, 1M), se añade tetrafluoroborato de trietiloxonio (10 g, 53 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 y se calienta a reflujo durante 2 h. A continuación se deja enfriar y el precipitado obtenido se filtra y se lava con CH_2Cl_2 . Se elimina el disolvente obteniéndose 2.57 g (89%) de **44** como un sólido blanco.



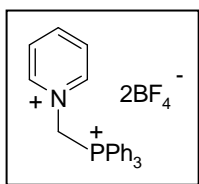
Rendimiento: 89%

P.f.: 128-129°C *Lit* (P.f.: 129°C)

¹H-RMN (200MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.82 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 8.50 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.10 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 7.06 (s, 2H), 2.68 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.49 (s, 3H), 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

Bistetrafluoroborato de 1-(trifenilfosfoniometil)piridinio (45)¹⁷⁷

A una disolución de **44** (2.00 g, 5.83 mmol), en acetonitrilo (42 mL), a 0 °C, se adiciona poco a poco trifenilfosfina (1.54g, 5.89 mmol). Terminada la adición, la reacción se mantiene en agitación a t.a. durante 19 h. Finalizado este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y la mezcla se disuelve en la mínima cantidad de acetonitrilo. A continuación se añade éter hasta total precipitación. Por último el residuo obtenido se filtra obteniéndose 2.77 g (90%) de **45** como un sólido amarillo.



Rendimiento: 90%

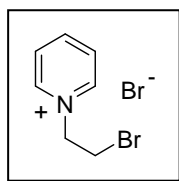
P.f.: 212-213°C *Lit* (P.f.: 214-215°C)

¹H-RMN (200MHz, acetona- d_6) δ (ppm) 8.95 (m, 3H), 8.25 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 8.10-7.98 (m, 7H), 7.94-7.82 (m, 8H), 7.14 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz).

¹⁷⁷ Sugimoto, T.; Imanishi, T.; Okano, M.; Tanimoto, S. *Bull. Inst. Chem. Res.* **1982**, 60, 302-308.

Bromuro de 1-(2-bromoetil)piridinio (46)¹⁶⁹

Una disolución de 1,2-dibromoetano (1.09 mL, 12.64 mmol), en etanol (25 mL, 0.5 M), se agita a 78 °C mientras 1.03 mL de piridina (12.64 mmol) se adicionan gota a gota durante 6 h. A continuación la mezcla de reacción se agita durante 1 h a 78 °C y 16 h a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra y se lava con éter. Se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose 0.59 g (18%) de **46** como un sólido blanco.



Rendimiento: 18%

P.f.: 125-127°C *Lit* (P.f.: 126-128°C)

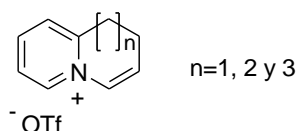
¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.61 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz), 8.52 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 8.10 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 5.59 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz), 4.08 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz).

¹⁶⁹ Duling, I. N.; Price, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 578-583.

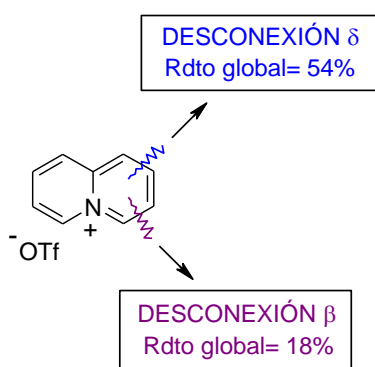
Los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral demuestran que la RCM es una reacción clave para la formación de sistemas heterocíclicos “*tipo quinolizino*” a partir de diversos dienos azínicos deficientes.

Como aspectos más relevantes se pueden destacar los siguientes:

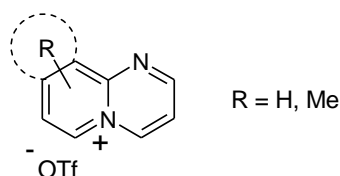
- La síntesis del sistema de 1,2-dihidroquinolizino se ha conseguido mediante una nueva reacción RCM, a partir de 2-butenil-1-vinilpiridinio en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación. Además, la elongación de la cadena alquénica ha posibilitado la síntesis de otros cationes bicíclicos que presentan anillos de distinto tamaño, utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs, térmicamente más estable.



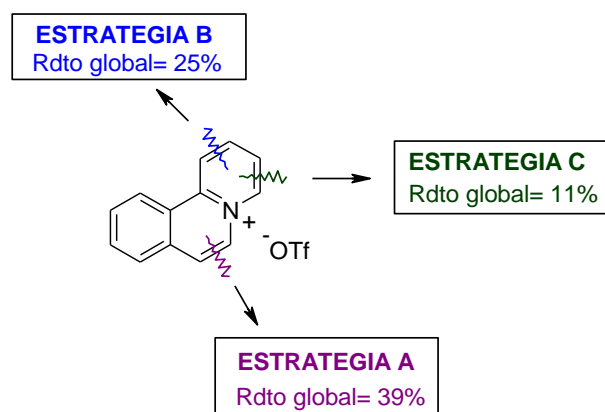
- La oxidación del 1,2-dihidroquinolizino conduce con elevado rendimiento al sistema de quinolizino y ha permitido la comparación de las dos estrategias sintéticas de este sistema basadas en una reacción RCM. La aproximación basada en la desconexión del enlace β respecto al nitrógeno piridínico conduce al sistema de quinolizino con un rendimiento global del 18% mientras que la estrategia que implica la desconexión del enlace δ produce un rendimiento global del 54%.



- La formación, por vez primera, de un sistema de pirimidina por RCM a partir de 2-propenilamino-1-vinilpiridinio ha permitido la obtención del sistema de 1,2-dihidro-1-azaquinolizino y algunos derivados con rendimientos sintéticamente aceptables, los cuales, se han oxidado a los correspondientes 1-azaquinolizinos con buenos rendimientos. La RCM de 1-propenilamino-2-vinilisoquinolinio también ha posibilitado la síntesis, por vez primera, del sistema de pirimido[2,1-*a*]isoquinolinio.

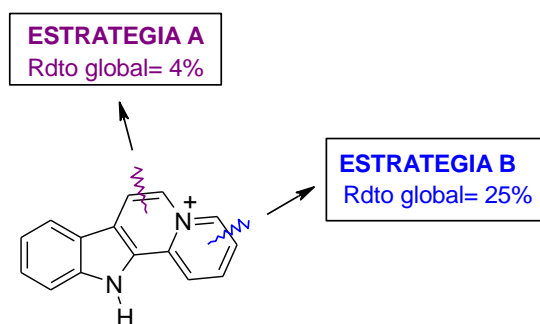


- El sistema de benzo[*a*]quinolizino se ha obtenido por tres rutas distintas, todas ellas basadas en la RCM de diferentes dienos catiónicos, permitiendo realizar un estudio comparativo de las rutas sintéticas. La estrategia **a**, basada en la desconexión del enlace C6-C7 es la que genera el benzo[*a*]quinolizino con mejor rendimiento global.



- La síntesis de los sistemas de benzo[*b*]- y benzo[*c*]quinolizino también se ha abordado por RCM. En el primer caso para comparar las estrategias basadas en la formación de los enlaces C1-C2 (ya descrita) y C3-C4 y en el segundo para explorar una nueva ruta sintética utilizando la RCM como paso clave. En ambos casos no se han podido obtener los dienos adecuados para ensayar las respectivas reacciones RCM.

• La síntesis del sistema de indolo[2,3-*a*]quinolizino, presente en varios alcaloides, se ha logrado por dos rutas diferentes basadas ambas en la RCM como paso clave, lo que ha permitido un estudio comparativo entre las dos rutas de síntesis. La estrategia **a** (formación del enlace C6-C7) permite obtener el sistema de indolo[2,3-*a*]quinolizino con un rendimiento global del 4% mientras que a través de la estrategia **b** (formación del enlace C3-C4) se obtuvo el sistema tetracíclico con un rendimiento global del 25%.



Heteroaromatic cations are a kind of heterocyclic compounds, that are structurally classified as azinium-/azolium- and quinolizinium-type cations depending on the nature of the quaternary nitrogen and aromatic heterocycle. Thus, in azinium andazolium salts a nitrogen of an azine or an azole is quaternized whereas a bridgehead quaternary nitrogen is the common feature of the charged system in quinolizinium-type salts (figure 9.1). These compounds have attracted attention in fields as natural products,^{10,12,16} fluorescent dyes,³ antitumoral compounds,⁵ DNA intercalators,^{4,26} topoisomerase⁶ and telomerase⁷ inhibitors, NLO materials⁸ and ionic liquids,⁹ *inter alia*.

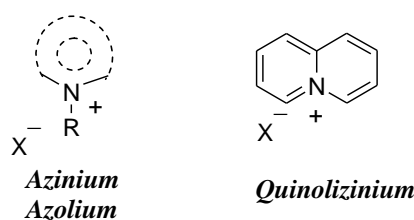


Figure 9.1

¹⁰ Henry, T. A. *The Plant Alkaloids*; Ed. P. Blakiston's Son & Co.: Philadelphia, **1949**.

¹² Zee-Cheng, K. Y.; Paull, K. D.; Cheng, C. C. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 347-351.

¹⁶ Lipinska, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9565-9567.

³ a) *Applied Fluorescence in Chemistry, Biology and Medicine*; Rettig, W., Strehmel, B., Schrader, S., Seifert, H., Eds.; Springer: New York, **1999**. b) Haugland, R. *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals*, 8th ed.; Molecular Probes, Inc.: Eugene, OR, **2001**.

⁵ a) Thurston, D. E. *New Targets for Cancer Chemotherapy*; Kerr, D. J.; Workman, P., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, **1994**. b) *Cancer Chemotherapeutic Agents*; Foye, W. O. Ed.; ACS: Washington DC, **1995**

⁴ a) Wilson, W. D.; Jones, R. In *Intercalation Chemistry*; Whittingham, M. S., Jacobson, A. J., Eds.; Academic Press: New York, **1981**. b) Gago, F. *Methods in Enzymology* **1998**, *14*, 277-292.

²⁶ Martínez, V.; Burgos, C.; Álvarez-Builla, J.; Fernández, G.; Domingo, A.; García-Nieto, R.; Gago, F.; Vaquero, J. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1136-1148.

⁶ a) Osheroff, N.; Froelich-Ammon, S. J. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 21429-21432. b) Hsieh, T. *DNA Topology and Its Biologic Effects*; Cozzarelli, N. R.; Wang, J. C., Eds.; Cold Spring Harbor: New York, **1990**, chapter 7.

⁷ a) Norton, J. C.; Piatyszek, M. A.; Wright, W. E.; Shay, J. W.; Corey, D. R. *Nat. Biotechnol.* **1996**, *14*, 615-619. b) Pitts, A. E.; Corey, D. R. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 11549-11554. c) Yokoyama, Y.; Takahashi, Y. A.; Shinohara, Z. L.; Ian, X. Y.; Niwa, K.; Tamaya, T. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 5406-5410.

⁸ a) Marder, S. R.; Perry, J. W.; Yakymyshyn, C. P. *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1137-1147. b) Coradin, T.; Nakatani, K.; Ledoux, I.; Zyss, J.; Clément, R. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 853-854. c) Mata, J. A.; Uriel, S.; Llusar, R.; Peris, E. *Organometallics* **2000**, *19*, 3797-3802. d) Facchetti, A.; Abbotto, A.; Beverina, L.; van der Boom, M. E.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Marks, T. J.; Pagani, G. A. *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 4996-5005. e) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Brunschwig, B. S.; Garín, J.; Orduña, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3284-3285.

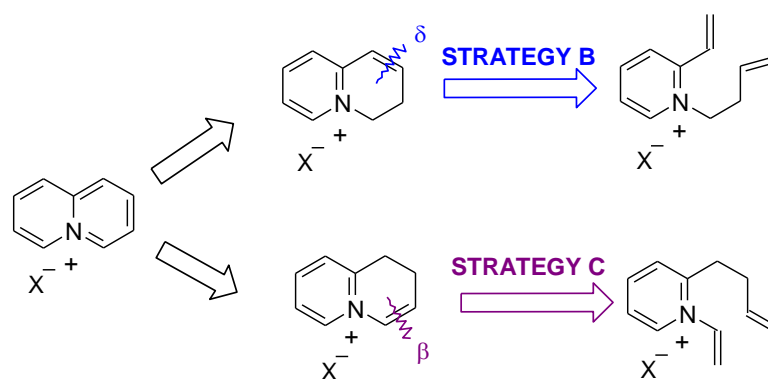
⁹ a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2084. b) Seddon, K. R. *Nat. Mater.* **2003**, *2*, 363-365.

While azinium and azolium cations are easily obtained by alkylation of the corresponding heterocycles, a general methodology for the synthesis and functionalization of quinolizinium-type cations still remained as an elusive goal. Recently, we have reported a novel approach to both functionalize quinolizinium salts involving palladium-catalyzed cross-coupling methodologies^{32,33,34} and synthesize quinolizinium-type cations by Ring Closing Metathesis (RCM).³⁶



Scheme 9.1

In this Thesis we describe a new approach to the quinolizinium system throughout of the β bond disconnection (strategy **c** in scheme 9.2)



Scheme 9.2

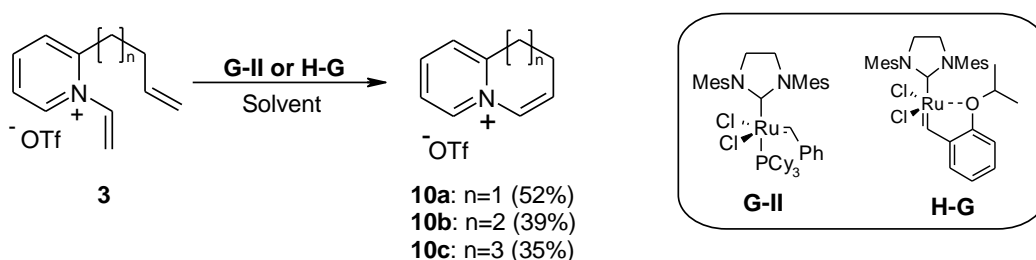
³² a) Barchín, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 545-548. b) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **2002**, *11*, 1904-1906. c) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Sancho, U.; Castaño, O.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5955-5958.

³³ a) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchín, B. M.; Nuñez, A.; Cañeque, T.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989-7995. b) Caneque, T.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1419-1422

³⁴ García, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4175-4178.

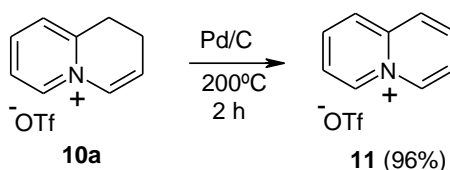
³⁶ Nuñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4125-4127.

First we describe our studies on the synthesis of 1,2-dihydroquinolizinium, and quinolizinium by RCM reactions (scheme 9.3). Thus, dienes **3** were transformed into the corresponding 1,2-dihydroquinolizinium (**10a**) and other bridgehead quaternary nitrogen heterocycles (**10b-c**) in moderate yields by using Grubb's and Hoveyda's catalysts (**G-II** and **H-G**) (scheme 9.3).



Scheme 9.3

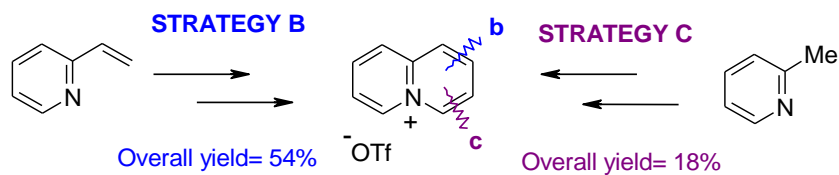
This route allows the synthesis of the parent 1,2-dihydroquinolizinium system in a synthetically useful overall yield (18%) and its fully characterization. The dihydro derivative was oxidized to the corresponding quinolizinium cation (**11**) by using Pd/C at 200 °C (scheme 9.4).



Scheme 9.4

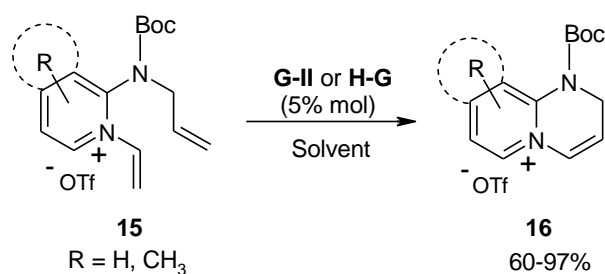
As result, the synthesis of the quinolizinium based on the disconnection of the δ bond (strategy **b**)¹³⁴ affords the quinolizinium triflate **11** in a 54% overall yield. However, strategy **c**, based on the β bond disconnection, gave **11** in only 18% overall yield (scheme 9.5). Consequently, we studied the scope of the RCM reaction based on strategy **b** to produce differently substituted 3,4-dihydroquinolizinium and quinolizinium derivatives from appropriate dienic pyridinium salts.

¹³⁴ Núñez, A.; Abarca, B.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4167-4176.



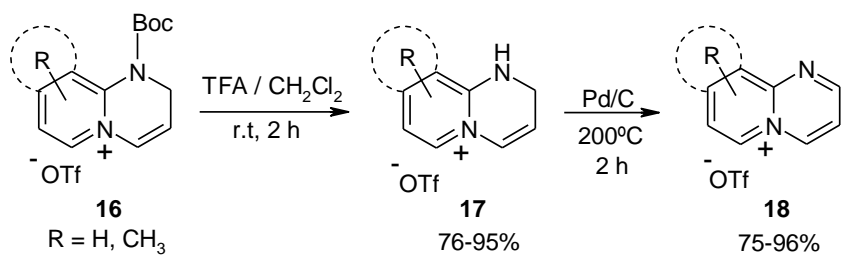
Scheme 9.5

The 1,2-dihydro-1-azaquinolizinium cations **16**, have also been obtained by a RCM reaction from *N*-vinyl aziniums salts **15**, in the presence of the **G-II** and **H-G** catalysts (scheme 9.6). It is noteworthy that this is the first route that allows to synthesize a pyrimidine system by a RCM reaction.



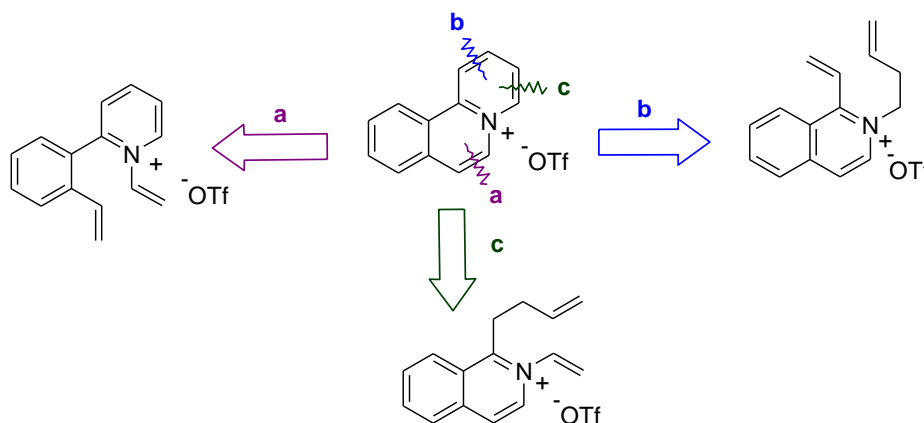
Scheme 9.6

The 1,2-dihydro-1-azaquinolizinium derivatives (**16**) previously obtained, were deprotected and oxidized to the corresponding 1-azaquinolizinium cations **18** in good yields (scheme 9.7).



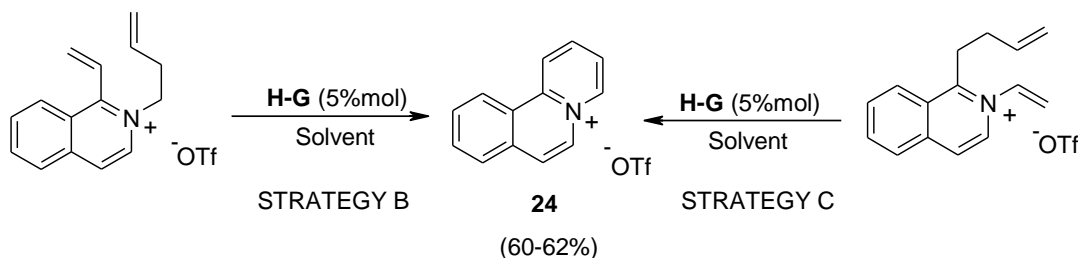
Scheme 9.7

Furthermore, we have explored the synthesis of the benzo[*a*]quinolizinium by three different routes,¹⁵⁶ based on the RCM reaction as a key step to build up the tricyclic system (scheme 9.8).



Scheme 9.8

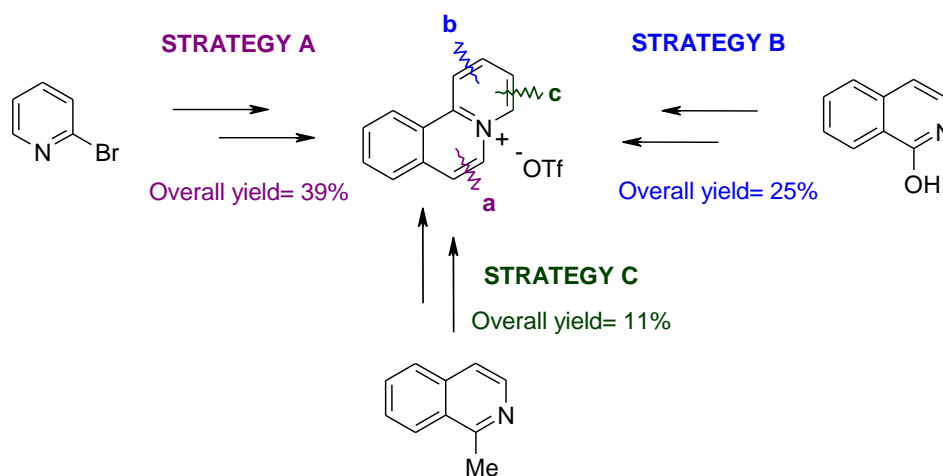
We also proved benzo[*a*]quinolizinium cation **24** can be obtained by two different RCM reactions involving C1-C2 and C3-C4 bond formations, from a 2-butenyl-1-vinyl isoquinolinium salt (strategy **b**) and 1-butenyl-2-vinyl isoquinolinium salt (strategy **c**) in the presence of the **H-G** catalyst (scheme 9.9).



Scheme 9.9

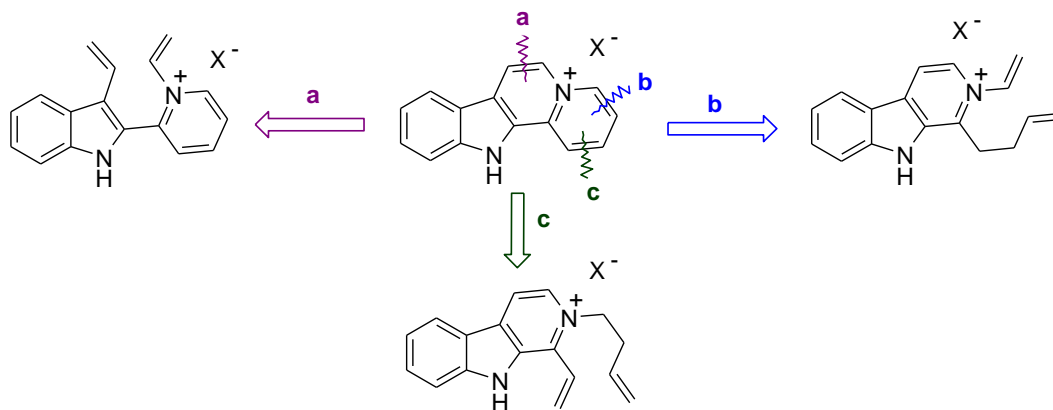
¹⁵⁶ Nunez, A.; Abarca, B.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1280-1290.

Although the three strategies have the same number of steps (4) from a commercially available starting material, strategy **c** can clearly be ruled out when compared to **a** and **b**, which afforded **24** in an overall yield of only 11%. Strategy **b** affords **24** in lower overall yield than strategy **a** (25% vs 39%) (scheme 9.10). Consequently, our group is using strategy **a** as the most convenient method to synthesize benzo[*a*]quinolizinium derivatives.



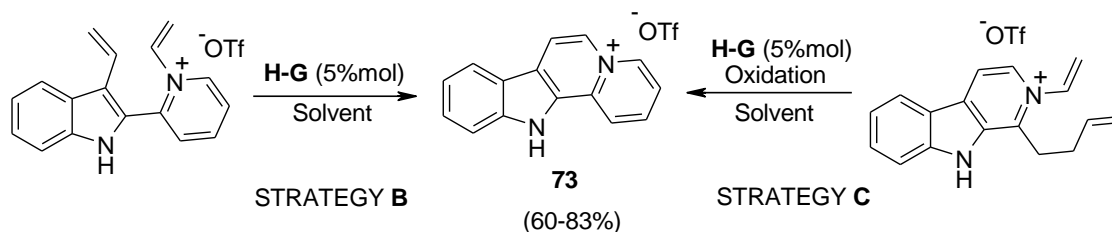
Scheme 9.10

Finally, we explored the synthesis of the indolo[2,3-*a*]quinolizinium system which is present in several alkaloids, by three different routes based on RCM reactions (scheme 9.11).



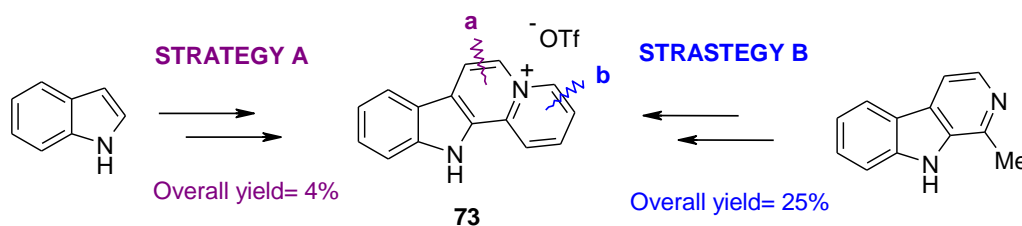
Scheme 9.11

Indolo[2,3-*a*]quinolizinium cation **73** has been obtained from two different charged dienes involving a 1-vinyl pyridinium salt (strategy **b**) and a 2-vinyl β -carbolinium salt (strategy **c**) in the presence of the **H-G** catalyst (scheme 9.12).



Scheme 9.12

Our results have shown strategy **b** afforded the indolo[2,3-*a*]quinolizinium triflate (**73**) in a 25% overall yield, while strategy **a** gave **73** in only in 4% overall yield due to a higher number of steps, some of them producing intermediates in low or moderate yields (scheme 9.13).



Scheme 9.13

En el año 2008, realicé una estancia de tres meses financiada por la Universidad de Alcalá (ayuda de movilidad para el personal investigador) en el grupo del profesor Steven Ley en la Universidad de Cambridge, con el objetivo de ampliar mi formación predoctoral.

El grupo del Prof. Ley ha trabajado en la síntesis total de numerosos productos naturales y ha hecho importantes contribuciones metodológicas en el área de la síntesis orgánica.

Durante mi estancia en la Universidad de Cambridge mi trabajo se centró en la preparación del ácido piperázico necesario para la síntesis total del producto natural Cloptosina. A continuación se detalla el trabajo realizado.

10.1. SÍNTESIS DEL ÁCIDO PIPERÁZICO

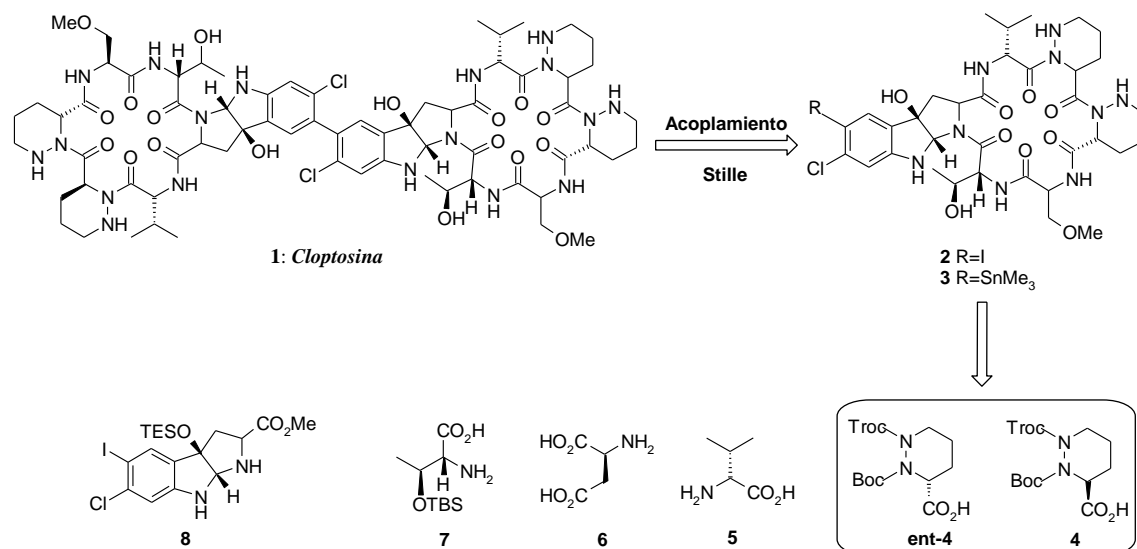
10.1.1. Introducción

Cloptosina (**1**) posee actividad en la apoptosis de células resistentes a la línea del adenocarcinoma pancreático humano¹ (AsPC-1) y, además, presenta actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positiva como *Staphylococcus aureus*.

10.1.2. Estrategia de síntesis

Desde una perspectiva estructural, **1** representa un objetivo sintético de interés que contiene dos subunidades idénticas conectadas por un enlace biarílico. El análisis retrosintético se detalla en el esquema 10.1. El acoplamiento entre el yoduro de arilo **2** con el estannano **3** proporcionaría el producto natural. Se preveía que el monómero **2** se formaría a partir del pirrolindol **8** y los derivados de aminoácidos no-protenogénicos comerciales **5-7**.

¹ Umezawa, K.; Ikeda, Y.; Uchihata, Y.; Naganawa, H.; Kondo, S. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 459-463.



Esquema 10.1: Análisis retrosintético de cloptosina (1)

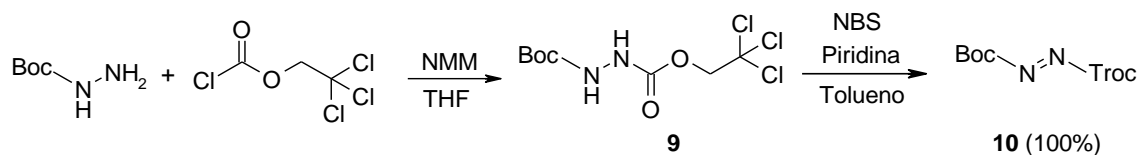
El acceso a **8** se propuso mediante una reacción de selenociclación² y el ácido piperáxico **4** sería preparado por una secuencia tándem organocatalítica (α -aminación/ciclación) desarrollada dentro del grupo de investigación.³

10.1.3. Discusión de resultados

Para acceder a **4**, se planteó una síntesis asimétrica a partir del aldehído aquiral **12**. En primer lugar, se realizó la protección de la *t*-butoxicarbonilhidrazina, con 2,2,2-tricloroethoxycarbonilo (Troc), en presencia de *N*-metilmorfolina en THF y posterior oxidación, obteniéndose el compuesto **10** con rendimiento cuantitativo (esquema 10.2).

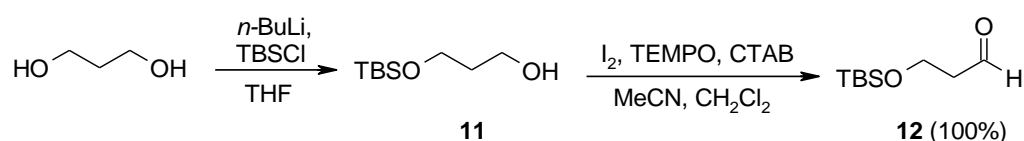
² a) Ley, S. V.; Cleator, E.; Hewitt, P. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 3492-3494. b) Hewitt, P. R.; Cleator, E.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 2415-2417. c) Marsden, S.P.; Depew, K. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11143-11144.

³ a) Oelke, A. J.; Kumarn, S.; Longbottom, D. A.; Ley, S. V. *Synlett*, **2006**, 2548-2552; b) Oelke, A. J.; Kumarn, S.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 2678-2689.



Esquema 10.2

Por otra parte, **12** se obtuvo también con rendimiento cuantitativo a partir de la protección de 1,3-dihidroxiopropano con *t*-butildimetilsililo (TBS) y posterior oxidación (esquema 10.3).



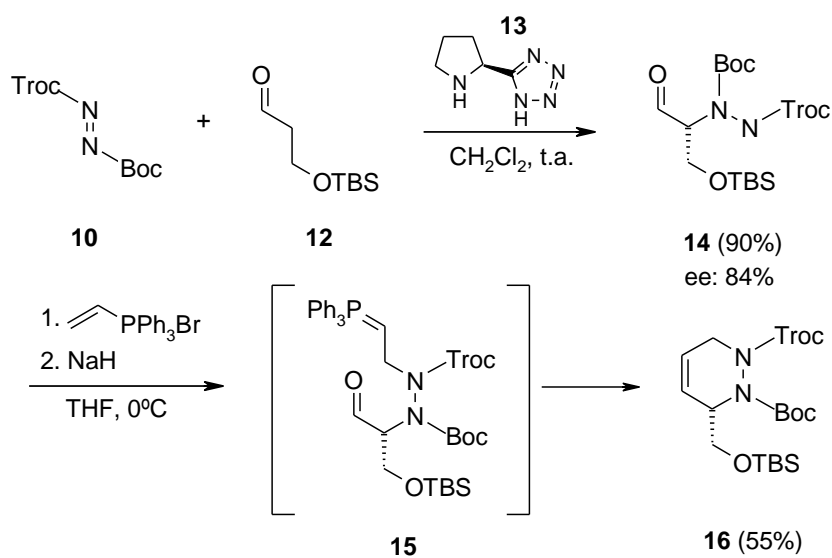
Esquema 10.3

Una vez obtenidos los compuestos de partida, se hicieron reaccionar con el (S)-pirrolidiniltetrazol (**13**) en diclorometano, a temperatura ambiente, formándose el aldehído **14**⁴ con rendimiento elevado y exceso enantiomérico del 84%. A continuación la adición de NaH y bromuro de vinilfosfonio genera el iluro **15** que, de inmediato cicla a través de una reacción de Wittig intramolecular, para formar la 3,6-dihidropiridazina **16**⁵ (esquema 10.4). El enantiómero de **16** se obtiene con un rendimiento y ee similares a partir del correspondiente enantiómero del tetrazol **13**.⁶

⁴ Para α -aminación de aldehídos: a) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790-1793. b) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656-5657. c) Vogt, H.; Vanderheiden, S.; Braese, S. *Chem. Commun.* **2003**, 2448-2449.

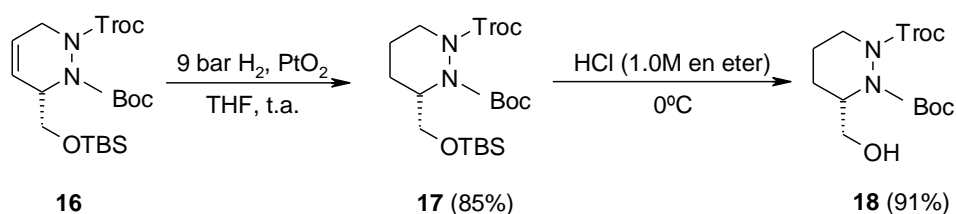
⁵ Schweizer, E. E.; Hayes, J. E.; Hanawalt, E. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2591-2593.

⁶ a) Longbottom, D. A.; Franckevicius, V.; Kumarn, S.; Ley, S. V.; Oelke, A. J.; Wascholowski, V. *Aldrichimica Acta*, **2008**, *41*, 91. b) Aureggi, V.; Franckevicius, V.; Kitching, M. O.; Ley, S. V.; Longbottom, D. A.; Oelke, A. J.; Sedelmeier, G. *Org. Synth.*, **2008**, *85*, 72-87.



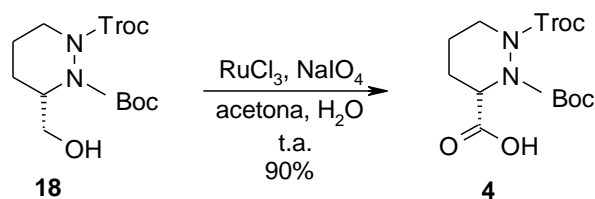
Esquema 10.4

A continuación, la hidrogenación del doble enlace de **16** con oxido de platino, generó la 3,4,5,6-tetrahidropiridazina **17** con buen rendimiento. El posterior tratamiento de **17** con HCl, permitió la desprotección selectiva del grupo TBS (esquema 10.5).



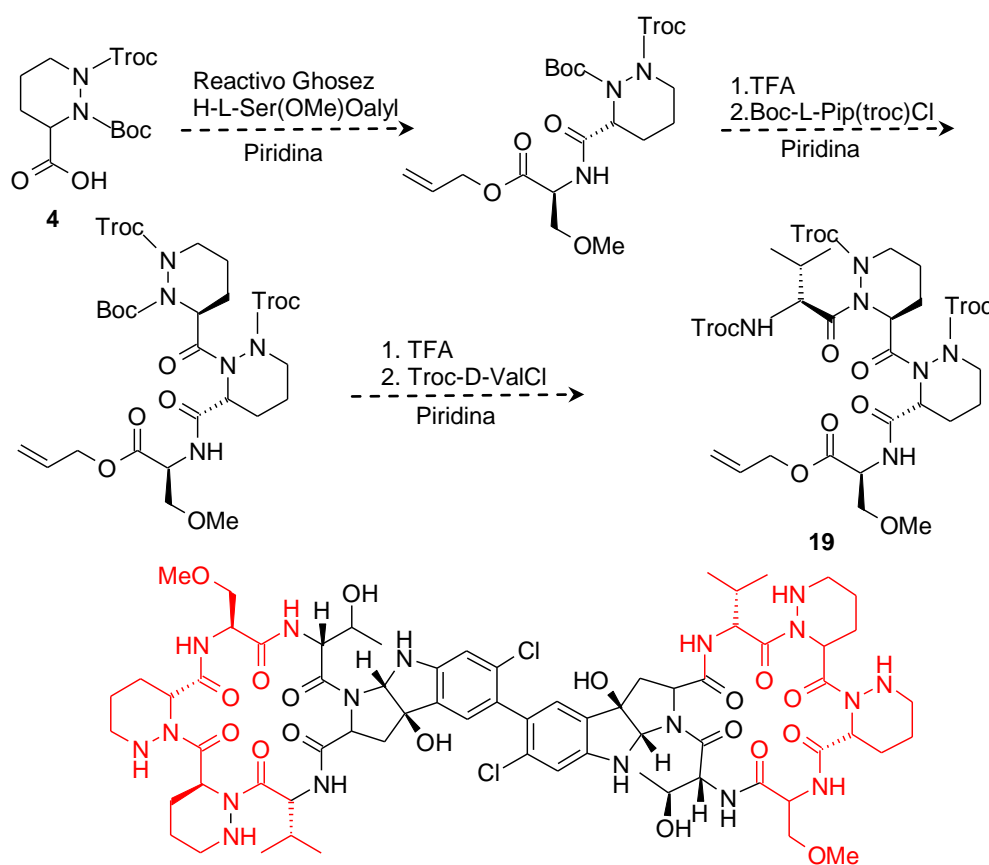
Esquema 10.5

Finalmente la oxidación de **18** proporcionó el ácido piperázico **4**, precursor necesario para el acoplamiento peptídico C-terminal (esquema 10.6).



Esquema 10.6

El ácido piperácico **4** se utilizó posteriormente por otros miembros del grupo para formar el tetrapéptido **19**, uno de los intermedios clave en la síntesis total de cloptosina⁷ (**1**) (esquema 10.7).



Esquema 10.7

⁷ Oelke, A. J.; France, D. J.; Hoftmann, T.; Wuitschik, G.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6139-6142.

