



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

SÍNTESIS DE 2-OXINDOLES 3,3-DISUSTITUIDOS POR
ALQUILACIÓN DESACILATIVA

Cynthia Molina Molina



Tesis **Doctorales**

UNIVERSIDAD de ALICANTE

Unitat de Digitalització UA

Unidad de Digitalización UA



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Instituto de Síntesis Orgánica (ISO)

Facultad de Ciencias

SÍNTESIS DE 2-OXINDOLES 3,3-DISUSTITUIDOS POR ALQUILACIÓN DESACILATIVA

Cynthia Molina Molina

Alicante, julio de 2020

Tesis presentada para aspirar al grado de:

DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE ALICANTE

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Programa de Doctorado en Síntesis Orgánica

Dirigida por:

Carmen Nájera Domingo

José Miguel Sansano Gil

Catedráticos de Química Orgánica

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento a Carmen y JM, por haberme brindado su apoyo y confianza durante esta etapa de mi vida y desarrollo profesional haciendo posible la realización de este proyecto. Agradecer a Miguel y Fou, que forman parte del grupo de investigación y sin ninguna duda, también han jugado un papel importante. Por un lado, sin ninguna duda, mi mayor agradecimiento es para Carmen, pues he realizado esta tesis gracias a ti. Sin haberme planteado si quiera la posibilidad de continuar con mi formación, coincidimos casualmente y me propusiste comenzar este proyecto. Por ello, te agradezco de todo corazón que me hayas dado la oportunidad de conocerte y trabajar contigo. Descubrí que eres una investigadora excepcional y siento una gran admiración por ti, por lo que ha sido un gran orgullo haber podido realizar esta tesis bajo tu supervisión. Por otro lado, agradecer de corazón a JM, destacando esta última etapa de esta tesis en la que hemos compartidos momentos muy buenos y siento que nos hemos conocido mucho mejor. Considero que eres una bellísima persona y tu dedicación e implicación son dignas de admirar... ¡Eres un trabajador excepcional!

En segundo lugar, agradecer a todos mis compañeros del laboratorio que han constituido una parte fundamental de esta etapa. Comienzo dando mis agradecimientos especialmente a Aitor '*My Lovely*', mi compañero de *cuartico* y gran mentor. Gracias por todo el tiempo que me has dedicado, por hacerme pensar y que mi cabeza no dejara de trabajar, proporcionándome muchos conocimientos. Más tarde, se incorporó Cristina, generando una gran conexión '*hermanas Stevia Moreno*'. Formamos un increíble grupo de *cuartico*, compartiendo todo tipo de vivencias y sentimientos, tanto risas o estrés como reacciones *crema* o *ruina*... Otro amigo muy especial al que quiero agradecer es a David, que ha estado conmigo desde el primer día, transmitiéndome su

positividad, haciéndome siempre sonreír... ¡Gracias mi chamaquito! En siguiente lugar, tengo que agradecer a una buena amiga, Ana, una bellísima persona, humilde, honesta, sin maldad... Cualidades que me confunden, pues a menudo es la '*mente pensante*'. Recordando mis inicios, agradecer a Alex por sus enseñanzas, organizado y meticoloso (en ocasiones incluso se le puede llegar a 'odiar' pero al final se le 'ama'). Agradecer a Felipe, el primero en darme los buenos días con una sonrisa, destacando su capacidad para plantear debates y hacerme reír... ¡Todo fachada! y también a Vero (detallista y gran organizadora y anfitriona). Para finalizar, otras personas con las que he compartido muchas vivencias y a las que también quiero agradecer son: Marcos, capaz de hacerme sonreír incluso en los días más duros, '*mente ejecutora de Ana*', '*los brasis*' (Fran, Guillermo y Luana), Misa (compartimos grandes experiencias), Bianca (destacando sus 'extrañas ocurrencias'), Sandra (llena de vitalidad y energía). Edu (en mi última etapa de esta tesis ha sido mi gran compañero, tanto en el trabajo como en lo personal...), James (compañero admirable y siempre aportándome conocimientos), Ishenne, Asma, Nieves, Patri, Diego, Pawel, Manel, Irene...

En tercer lugar, agradecer a todos los amigos del *pueblo*, los cuales forman un pilar fundamental en mi vida. Para comenzar, mis más profundos agradecimientos son para mi *coliflonchi*, mi Ana, una de las personas más importantes en mi vida, que forma parte de la familia que he elegido, un amor incondicional (เพื่อนกันตลอดไป). No sólo has estado junto a mí durante esta etapa, me has acompañado en los mejores y peores momentos de mi vida, has sido mi compañera de viaje y de la vida y siempre estaré agradecida por formar parte de vida. En segundo lugar, doy mis agradecimientos a un gran amigo que ha sido muy importante para mí, 'mi *Migueliki*', siempre has estado conmigo incondicionalmente y transmitiéndome esa gran vitalidad y buena energía que te caracteriza. Del mismo modo, mis agradecimientos a Gracia, por todas las experiencias que hemos compartido y que, a pesar de la distancia, siempre estaremos unidas. Sin duda, tengo que dar mis agradecimientos a los amigos: *Chimii* (leal e incondicional), *Carletti* (con sus '*cosicas*'), mi '*colegui*' Gabi, Pepe

(íntegro y honrado), Ernesto (honesto y sincero), Estefanía (la más detallista), Tan (legal e inteligente), Ricky, Toni, Chino, Olga, Petro, Fran, Tuku... Por otro lado, quiero dar mis agradecimientos a dos grandes amigos cuya amistad perdurará independientemente del tiempo y la distancia, Cristi y Juan, siempre seréis muy especiales para mí.

Para finalizar, quiero dar las gracias especialmente a la familia, vuestra ayuda ha hecho posible la realización de esta tesis. Óscar, gracias por estar ahí y preocuparte por mí. Nunca olvidaré que, durante una de las etapas más duras y difíciles de mi vida, me hiciste el mejor regalo que puede existir, 'un amor incondicional', mi peque, mi Arya. También quiero dar agradecer a Done, por haber entrado a formar parte de esta familia, siempre tan entregada, honesta, detallista... Madre, para ti no existen suficientes palabras para agradecer todo lo que has hecho por mí. Siempre te has desvivido por ayudarme, dármelo todo y que no me faltase nada. Admiro la gran persona que eres y, sobre todo, gran luchadora. Sin duda, a ti te lo debo todo. Muchas gracias a los dos, ¡os quiero! Por otro lado, quiero agradecer al resto de la familia, abuelos, tíos y primos; en especial a mi abuelo Pedro, por el que siempre he sentido una gran admiración y un vínculo especial. Para finalizar, he dejado a la persona a la que quiero dedicar especialmente esta memoria, mi padre, pues si hubiese podido estar presente durante esta etapa, sé que se sentiría muy feliz y orgulloso de los logros que he alcanzado.

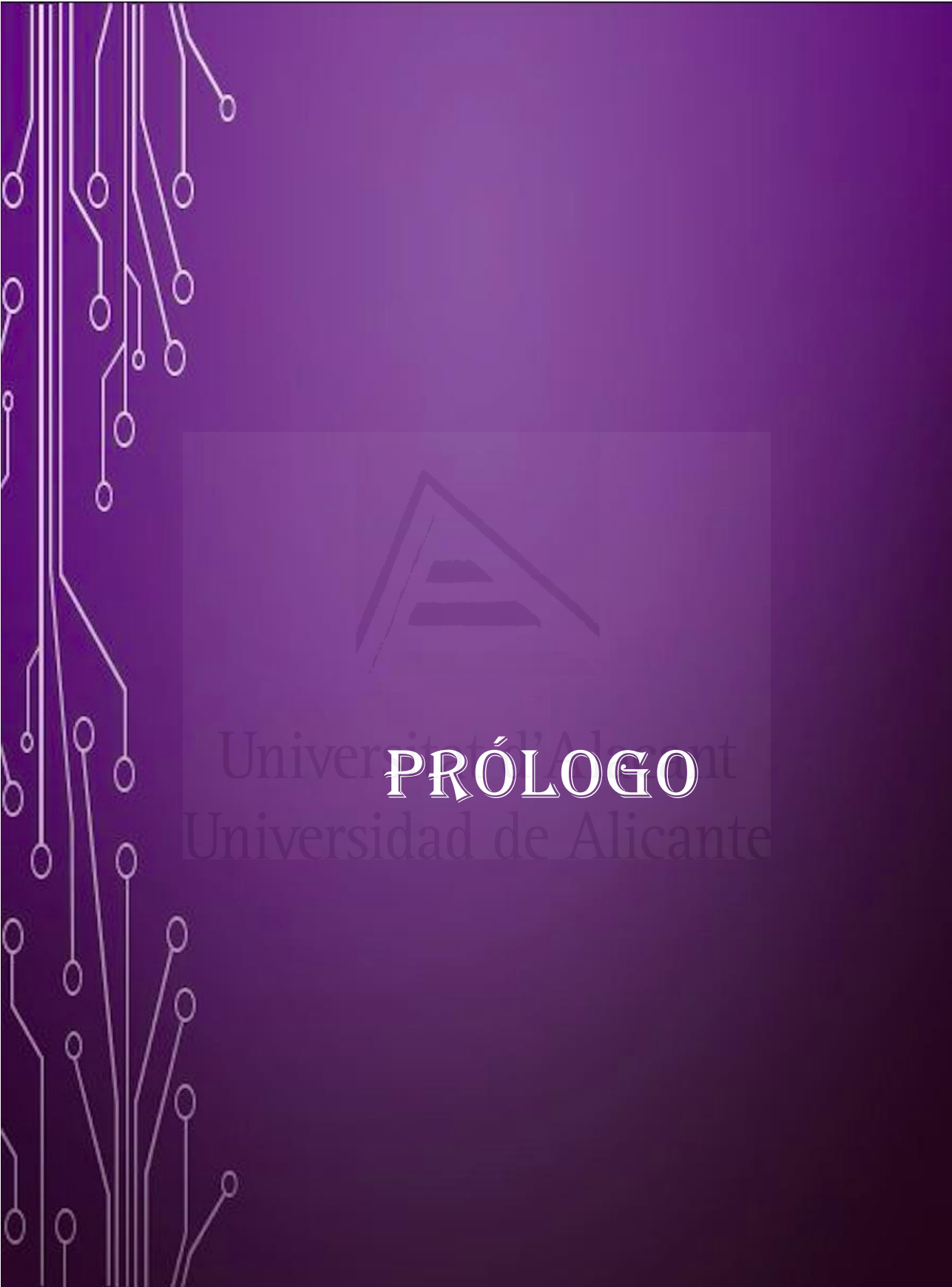
Con la presente memoria, finaliza una etapa de muchos cambios, de vivir experiencias increíbles, pero también de afrontar situaciones muy difíciles. Considero este periodo de mi vida como una prueba más de superación, que he luchado y lo he conseguido... ¡He ganado esta batalla!

“¡Nadie golpea más fuerte que la vida! Pero no importa lo fuerte que puedas golpear, importa lo fuerte que pueda golpearte y seguir avanzando, lo mucho que puedas resistir y seguir luchando... ¡Así es como se gana!”

ÍNDICE

PRÓLOGO	9
INTRODUCCIÓN GENERAL	13
1. OXINDOLES	15
1.1. Presencia del 2-oxindol en productos naturales.....	16
1.2. Oxindoles y su amplia gama de beneficios farmacológicos.....	18
2. SÍNTESIS DE 2-OXINDOLES 3,3-DISUSTITUIDOS	24
2.1. Reacciones de acoplamiento intramolecular	24
2.2. Adición nucleofílica a isatinas	28
2.3. Metilenindolinonas como sustratos.....	32
2.4. Reacciones basadas en oxindoles <i>O</i> -sustituidos	34
2.5. Oxindoles como electrófilos.....	36
2.6. Funcionalización directa de 2-oxindoles 3-sustituidos	36
3. ALQUILACIÓN DESACILATIVA	46
CAPÍTULO I:.....	71
SÍNTESIS DE 2-OXINDOLES 3-SUSTITUIDOS POR ALQUILACIÓN DESACETILATIVA	71
1. INTRODUCCIÓN	73
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	73
3. CONCLUSIONES	83
4. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	85
4.1. Métodos generales.....	85
4.2. Síntesis de productos de partida.....	86
4.3. Monoalquilación de 3-acetil-2-oxindoles.....	88
4.4. ADa de 3-acetil-3-alkil-2-oxindoles con alquenos electrofílicos.....	91
4.5. Espectros RMN	94

CAPÍTULO II:	105
SÍNTESIS DE 3-FLUORO-2-OXINDOLES 3-SUSTITUIDOS POR ALQUILACIÓN DESACETILATIVA	105
1. INTRODUCCIÓN	107
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	111
3. CONCLUSIONES.....	123
4. SECCIÓN EXPERIMENTAL	125
4.1. Síntesis de reactivos de partida	125
4.2. Síntesis de derivados de 3-fluoro-2-oxindoles	128
4.3. Alquilación desacetilativa	129
4.4. Alilación desacetilativa	140
4.5. Espectros RMN.....	146
CAPÍTULO III:	195
SÍNTESIS DE 3-FLUORO-2-OXINDOLES 3-SUSTITUIDOS A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN ALDÓLICA DESACETILATIVA	195
1. INTRODUCCIÓN	197
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	197
3. CONCLUSIONES.....	208
4. SECCIÓN EXPERIMENTAL	209
4.1. ADa de <i>N</i> -metil-3-acetil-3-fluoro-2-oxindol con aldehídos	209
4.2. Espectros RMN.....	213
REFERENCIAS	219
ABREVIATURAS	229
BIOGRAFÍA	235



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PRÓLOGO

En esta tesis se describe la investigación realizada sobre la metodología de alquilación desacetilativa aplicada a la síntesis de 2-oxindoles 3,3-disustituídos. Este proyecto ha sido realizado bajo la supervisión de Carmen Nájera Domingo y José Miguel Sansano Gil en el Departamento de Química Orgánica y el Instituto de Síntesis Orgánica de la Universidad de Alicante. Esta memoria consta de una introducción general y tres capítulos.

En la introducción general, se muestra la importancia del anillo de oxindol, describiendo productos naturales o con actividad biológica que lo contienen en su estructura y comentando algunas de sus aplicaciones biológicas más relevantes. Además, se detallan diferentes técnicas para la síntesis de derivados de oxindol, destacando las metodologías que emplean la alquilación desacetilativa. En el capítulo I se muestra una alquilación desacetilativa de derivados de 3-acetil-3-alkil-2-oxindoles con alquenos electrofílicos. En el capítulo II se describe la síntesis de derivados de 2-oxindoles 3,3-disustituídos a través de la alquilación desacetilativa usando haluros de alquilo y alquenos electrofílicos y mediante la alilación desacetilativa catalizada por paladio usando alcoholes alílicos. Finalmente, en el capítulo III, se estudia la reacción aldólica desacetilativa entre 3-fluorooxindoles y aldehídos.

Los resultados descritos en esta tesis (exceptuando los datos del capítulo III, cuyo manuscrito se está preparando actualmente) han sido publicados en las siguientes revistas internacionales:

"Synthesis of 3,3-Disubstituted 2-Oxindoles by Deacetylation Alkylation of 3-Acetyl-2-oxindoles" Aitor Ortega-Martínez, Cynthia Molina, Cristina Moreno-Cabrerizo, José M. Sansano and Carmen Nájera, *Synthesis* **2017**, 49, 5203–5210.

"Deacetylation alkylation (DaA) of N-methyl-3-acetyl-2-oxindole for the synthesis of symmetrically 3,3-disubstituted 2-oxindoles. An access gate to anticancer agents and natural products" Cristina Moreno-Cabrerizo, Aitor Ortega-

Prólogo

Martínez, Cynthia Molina, Carmen Nájera and José M. Sansano, *An. Acad. Brasil Cienc.* **2018**, *90*, 1089–1099.

“Deacylative Reactions: Synthetic Applications” Aitor Ortega-Martínez, Cynthia Molina, Cristina Moreno-Cabrerizo, José M. Sansano and Carmen Nájera, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2394–2405.

“Synthesis of 3-substituted 3-fluoro-2-oxindoles by deacylative alkylation” Cynthia Molina, Aitor Ortega-Martínez, José M. Sansano and Carmen Nájera, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 482–489.

Estos resultados han sido posibles gracias a la financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MICINN) (proyectos CTQ2010-20387 y Consolider Ingenio 2010, CSD2007-00006), al Ministerio de Economía y Competitividad de España (MINECO) (proyectos CTQ2013-43446-P y CTQ2014-51912-REDC), al Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España, Agencia Estatal de Investigación (AEI) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER, EU) (proyectos CTQ2016-76782-P y CTQ2016-81797-REDC), a la Generalitat Valenciana (APOTIP2017, PROMETEO2009/039 y PROMETEOII/2014/017) y a la Universidad de Alicante.



INTRODUCCIÓN GENERAL

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

INTRODUCCIÓN

GENERAL

1. OXINDOLES

Los oxindoles son una familia de compuestos heterocíclicos que presentan un gran interés en la industria puesto que se hallan presentes en una amplia gama de productos naturales con actividad biológica, así como en derivados farmacológicos. La estructura molecular más simple del 2-oxindol (**1**) (Figura 1) consiste en un anillo de benceno fusionado con un anillo de pirrol y un grupo carbonilo en la posición 2. El nombre más común es 2-oxindol, pero también se puede nombrar como 1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona o indolin-2-ona.

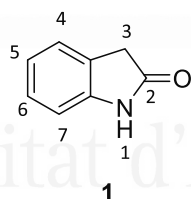
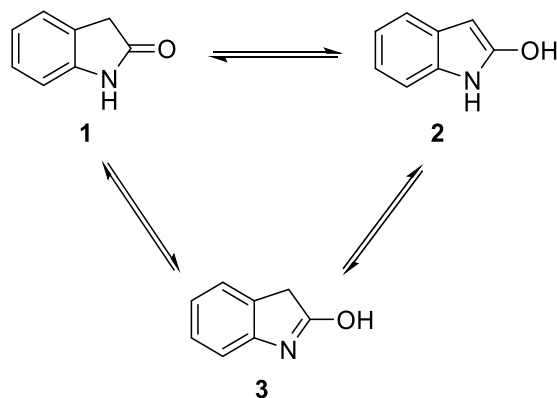


Figura 1. Estructura del 2-oxindol.

Derivados espirocíclicos en la posición 3 del 2-oxindol, así como los compuestos quirales sustituidos en la posición 3 del mencionado heterociclo, son ampliamente utilizados como precursores para la síntesis de heterociclos fusionados.

El oxindol **1** también puede existir teóricamente como los dos hidroxitautómeros **2** y **3**, pero los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) indican un predominio de la forma ceto (**1**) (Esquema 1).^[1]



Esquema 1. Tautomería del oxindol.

1.1. Presencia del 2-oxindol en productos naturales

Los oxindoles espirocíclicos son pilares importantes en el descubrimiento de fármacos. Los alcaloides de espirooxindol, basados en un núcleo estructural derivado de la triptamina, pertenecen a una familia de productos naturales que se aislaron por primera vez de plantas de las familias de *Apocynaceae* y *Rubiaceae*. La característica estructural, clave de estos compuestos, es la fusión del anillo espiránico en la posición 3 del núcleo del oxindol, con diversos grados de sustitución alrededor de los anillos de pirrolidina y oxindol. Muchos productos naturales que poseen esta estructura heterocíclica presentan una bioactividad significativa (Figura 2).^[2]

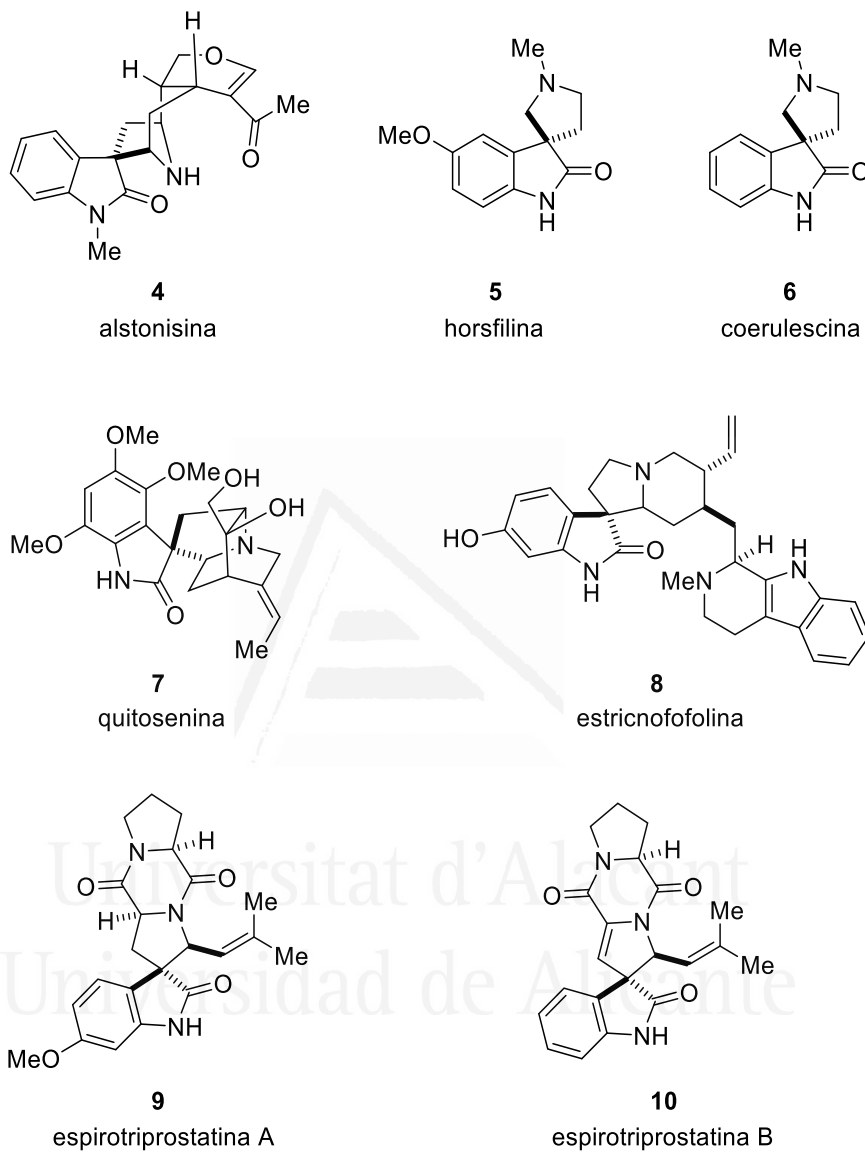


Figura 2. Productos naturales representativos conteniendo el núcleo pirrolidinil-spirooxindol.

1.2. Oxindoles y su amplia gama de beneficios farmacológicos

1.2.1. Cáncer

El cáncer ha sido y es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo durante décadas. La efectividad de muchos anticancerígenos existentes es limitada debido a su toxicidad hacia las células de crecimiento rápido y a que estas células pueden desarrollar resistencia a estos fármacos.

Los oxindoles son farmacóforos importantes que mejoran la actividad anticancerígena de algunas moléculas que los contienen. Actualmente, se desarrollan moléculas sintéticas contra el cáncer que actúan sobre la actividad de las proteínas tirosina-quinasa asociadas con receptores de factores de crecimiento. Los oxindoles endógenos 5-hidroxioxindol (**11**) e isatina (**12**) (Figura 3) son moléculas naturales que se encuentran en fluidos corporales y tejidos de mamíferos. Los oxindoles endógenos **11** y **12** inhiben la proliferación celular *in vitro* a través de una interacción con la señal extracelular regulada por las proteínas kinasa (ERKs) y también promueven la apoptosis. Estos compuestos naturales tienen una potencia antiproliferativa similar a la de compuestos sintéticos del núcleo de oxindol, y por lo tanto son considerados como agentes antitumorales potenciales.^[3]

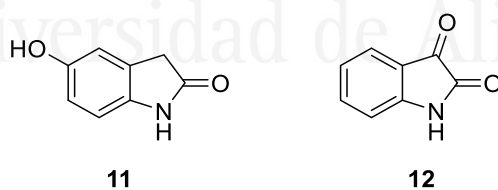


Figura 3. Productos naturales propuestos como antitumorales.

Del mismo modo, oxindoles derivados de imidazo[1,5-*a*]pirazinas también se consideran agentes anticancerígenos e inducen apoptosis. Particularmente, presentan un gran interés las (*E*)-3-[(1*H*-indol-3-

il)metilen]indolin-2-onas, como es el caso del compuesto **13** (Figura 4), pues muestra citotoxicidad significativa contra un panel de 52 líneas celulares tumorales humanas derivadas de nueve tipos diferentes de cáncer: leucemia, pulmón, colon, SNC, melanoma, ovárico, renal, prostático y mamario.^[4]

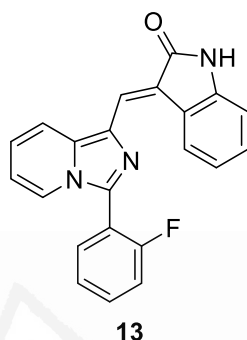


Figura 4. Compuesto con notable actividad anticancerígena.

El sunitinib (**14**) (Figura 5) es un potente inhibidor de al menos ocho receptores de proteína-tirosina quinasa dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular y receptores de factor de crecimiento derivados de plaquetas. Presenta actividad antitumoral directa y antiangiogénica. En 2006 se aprobó la monoterapia con sunitinib para el tratamiento del cáncer renal metastásico y los tumores del estroma gastrointestinal.^[5]

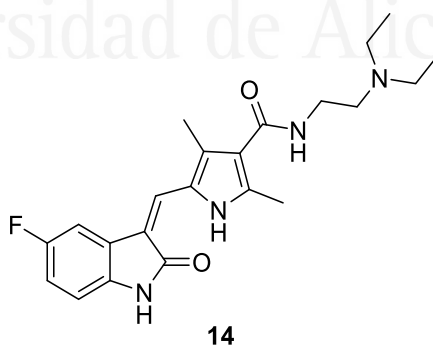


Figura 5. Estructura de un inhibidor de la proteína tirosina quinasa (**14**).

1.2.2. Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

El VIH/SIDA es una amenaza para la salud mundial y la principal causa de las muertes por enfermedades infecciosas. Más de 20 millones de personas han muerto de SIDA desde los primeros casos reportados en 1981. En el caso de los pacientes infectados por el VIH que se someten a una terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), las tasas de mortalidad han disminuido considerablemente.

Se han estudiado una serie de oxindoles como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH. Se llevaron a cabo modificaciones estructurales sistemáticas para establecer su relación estructura-actividad (en inglés, SAR). Estas modificaciones llevaron a la identificación de oxindoles con baja potencia nanomolar para inhibir la replicación del VIH (Figura 6). Entre ellas, el oxindol **19** mostró una farmacocinética prometedora.^{[6][7]}

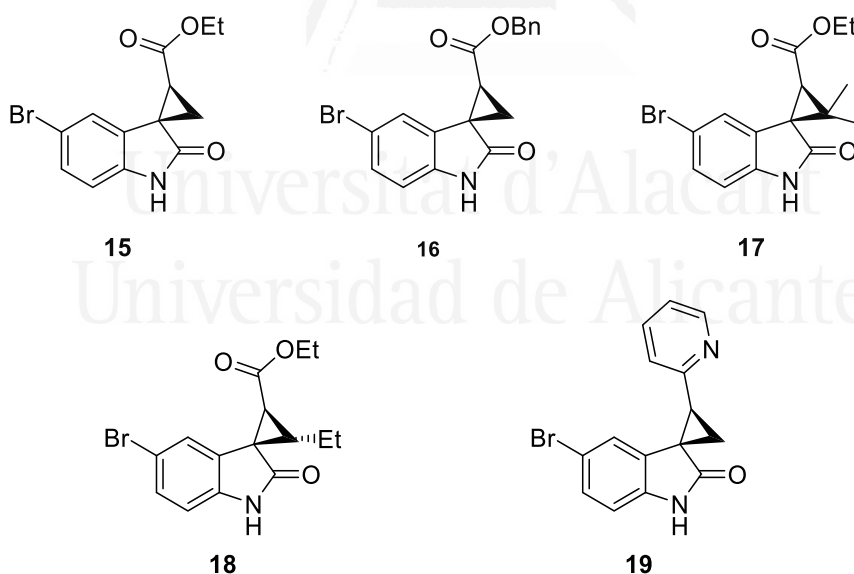


Figura 6. Estructuras de potentes oxindoles anti-VIH.

1.2.3. Antimicrobianos

Las enfermedades infecciosas causadas por microbios como las bacterias y los hongos son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. La principal razón del aumento de las infecciones microbianas es la resistencia desarrollada por estos organismos microbianos.

Los compuestos derivados de oxindol **20** y **21** muestran una buena actividad antimicrobiana contra las bacterias *Proteus. vulgaris*, *Proteus mirabilis* y *Salmonella typhi*.^[8]

Recientemente, se han sintetizado y evaluado nuevos derivados del espiro-oxindol contra dos bacterias (*Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*) y dos hongos (*Aspergillus niger* y *Candida albicans*). Los compuestos **23**, **24**, **25**, **26** y **27** muestran una excelente actividad antibacteriana y, similarmente, los compuestos **22**, **23**, **24**, **26** y **27** muestran alta actividad antifúngica.^[9]

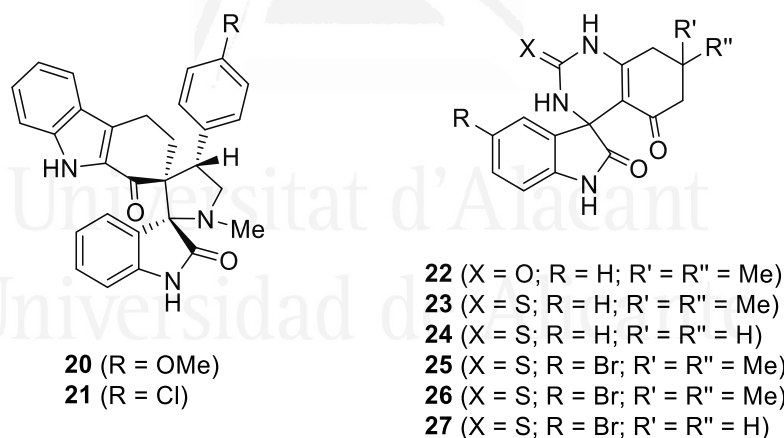


Figura 7. Estructuras de compuestos con actividad antimicrobiana.

1.2.4. Analgésicos y antiinflamatorios

Se ha observado que algunos oxindoles no esteroideos muestran una actividad analgésica y antiinflamatoria. Ciertas cetonas que contienen los compuestos 2-oxindol-3-carboxamida sustituidos en la posición 1 y 2-oxindol-1-carboxamida sustituidos en la posición 3, actúan como agentes analgésicos y antiinflamatorios. Inhiben las enzimas lipoxigenasa (LO) y ciclooxigenasa (CO). Los derivados de estos oxindoles se utilizan para mejorar los síntomas de las enfermedades crónicas como la osteo-artritis y la artritis reumatoide. Los oxindoles que muestran una actividad inhibidora de la ciclooxigenasa y las propiedades moduladoras de las citoquinas se han desarrollado para tratar la artritis reumatoide y la osteoartritis. Un ejemplo destacado de los oxindoles antirreumáticos es el compuesto **28** (Tenidap, Figura 8).^[10]

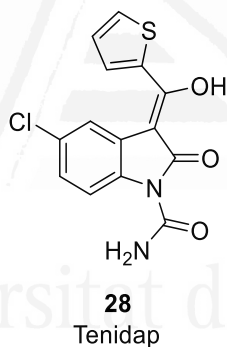


Figura 8. Estructura del oxindol bioactivo **28**.

Por otro lado, un estudio biológico con los espirooxindoles **29** y **30** (Figura 9) mostró una reducción significativa de fiebre inducida por inyección de lipopolisacárido (LPS, un componente de la membrana exterior de las bacterias Gram-negativas) utilizando un modelo de neuroinflamación aguda. Este proceso puede conducir a un enfoque fructífero para identificar nuevas terapias para las afecciones neuroinflamatorias. Por ejemplo, puede ser posible utilizar este tipo de análogo como una estrategia terapéutica para prevenir y tratar las enfermedades cerebrales asociadas a la neuroinflamación como es el

caso de la esclerosis múltiple o la enfermedad de Alzheimer. Además, la evaluación biológica preliminar de varias espirooxazolininas utilizando un modelo de neuroinflamación aguda reveló una prometedora actividad antipirética y brindó la oportunidad de descubrir nuevas agentes antipiréticos.^[11]

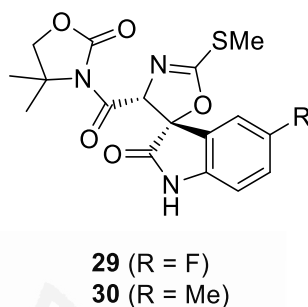


Figura 9. Espirooxazolininas con actividad biológica.

1.2.5. Ictus isquémico

El accidente cerebrovascular isquémico es una de las principales causas de muerte y discapacidad a largo plazo. Durante el ictus isquémico, las neuronas de riesgo se exponen a niveles patológicamente altos de calcio intracelular (Ca^{2+}), iniciando una cascada bioquímica mortal. Para proteger estas neuronas, se han desarrollado estimuladores de canales de potasio de gran conductividad activados por el Ca^{2+} (maxi-K o BK), aumentando así un mecanismo endógeno para regular la entrada de Ca^{2+} y el potencial de la membrana. Los fluoro-oxindoles BMS-204352 (**32**) y el compuesto racémico **31** son estimuladores potentes, eficaces y excepcionalmente sensibles al Ca^{2+} de los canales maxi-K (Figura 10).^[12] Posteriormente, se caracterizó el oxindol **32** (MaxiPost) como un estimulador de maxi-K penetrante en el cerebro con buena estabilidad en estado sólido. Además, se desarrolló una síntesis estereoespecífica del mismo empleando una resolución quiral.^[13]

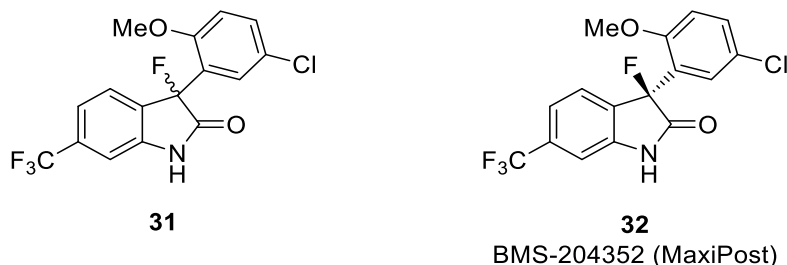
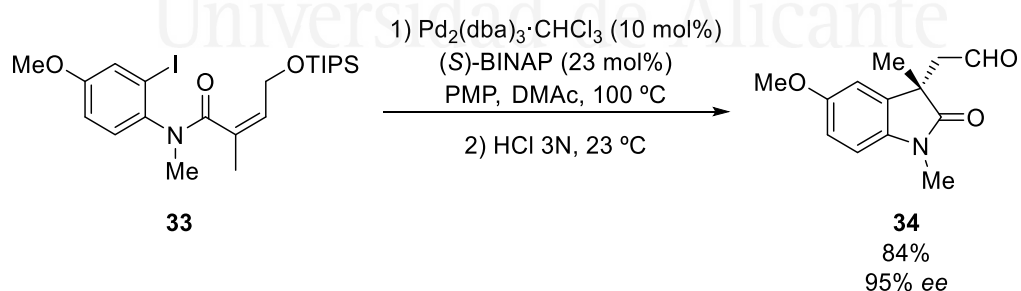


Figura 10. Estructuras de fluoro-oxindoles maxi-K estimuladores de canales de potasio.

2. SÍNTESIS DE 2-OXINDOLES 3,3-DISUSTITUIDOS

2.1. Reacciones de acoplamiento intramolecular

Dentro de este grupo, destaca la reacción de Mizoroki-Heck intramolecular. En 1993, el grupo de investigación de Overman desarrolló la formación de centros de carbono cuaternario con alta enantioselectividad mediante reacciones intramoleculares de (*Z*)-2-butenanilidas catalizadas por paladio y (*S*)-BINAP como ligando quiral (Esquema 2).^{[14][15]}



Esquema 2. Reacción de Mizoroki-Heck intramolecular enantioselectiva.

Con esta metodología, se consiguió sintetizar el alcaloide natural (-)-fisostigmina (**35**), un poderoso inhibidor de la acetilcolinesterasa.

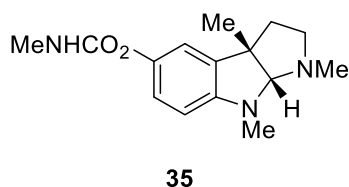
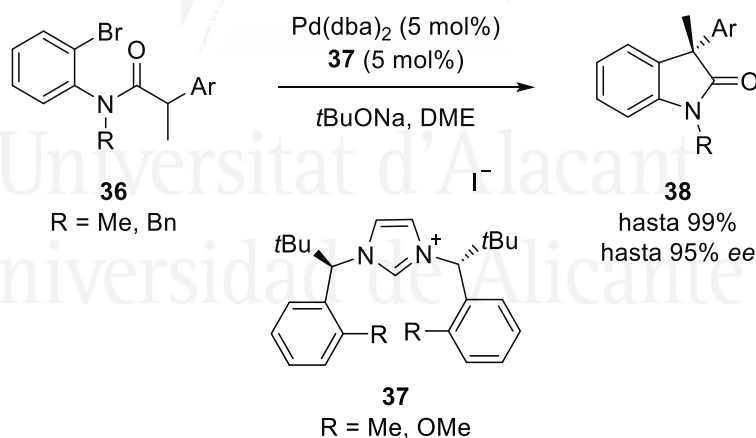


Figura 11. Alcaloide natural (-)-fisostigmina.

Por otro lado, en 2007, el grupo de investigación de Kündig realizó un estudio con ligandos carbeno quirales voluminosos sintetizados fácilmente a partir de α -alquilbencilaminas *orto*-sustituidas. Aplicado a la α -arilación asimétrica de amidas intramolecular catalizadas por paladio, fue un buen método para la síntesis de oxindoles 3,3-disustituidos con altos rendimientos y excelentes purezas enantioméricas (Esquema 3).^[16]

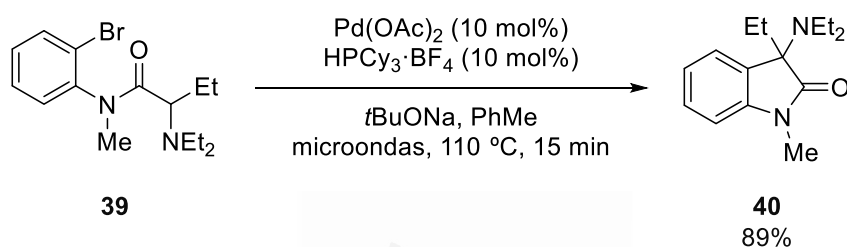


Esquema 3. α -Arlación intramolecular asimétrica de amidas (**36**) catalizadas por el complejo de Pd derivado del ligando **37**.

En 2008, el grupo de investigación de Marsden demostró que la química de arilación del enolato catalizada por paladio tolera una amplia gama de

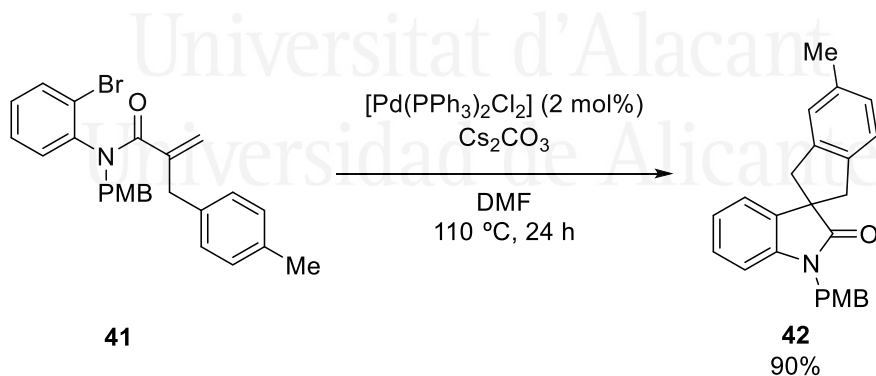
Introducción general

sustituyentes en el enolato, lo que conduce a un enfoque eficiente de la estructura del 3-aminoxindol biológicamente interesante. A continuación, se muestra un ejemplo (Esquema 4), resaltando que esta reacción muestra una notable tolerancia a un rango de sustituyentes con marcadas diferencias estéricas y propiedades electrónicas.^[17]



Esquema 4. Síntesis de 3-dietilamino-3-etiloxindol **40**.

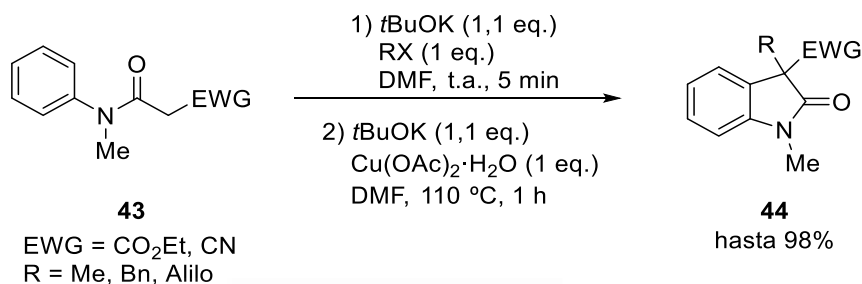
Por otro lado, en ese mismo año, el grupo de investigación de Ruck continuó con el estudio de Overman y otros de la reacción de Mizoroki-Heck asimétrica para generar 2-oxindoles 3,3-disustituídos. Ellos desarrollaron una novedosa reacción en cascada Mizoroli-Heck/funcionalización C-H para generar espiranos fusionados con altos rendimientos (Esquema 5).^[18]



Esquema 5. Reacción en cascada de Mizoroki-Heck/funcionalización C-H.

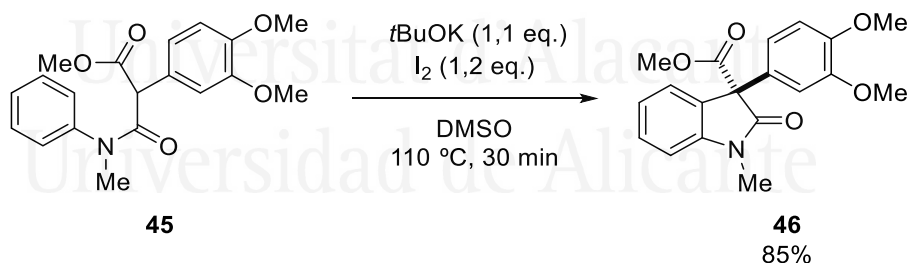
En 2009, el grupo de Kündig y el de Taylor desarrollaron un método eficiente para la síntesis de 2-oxindoles 3,3-disustituídos basado en el

acoplamiento oxidativo intramolecular directo de un arilo C_{sp^2} -H y un centro de C_{sp^3} -H. La reacción tolera diferentes sustratos con buenos rendimientos (Esquema 6).^{[19][20]}



Esquema 6. Reacción de acoplamiento directo mediada por Cu(OAc)₂.

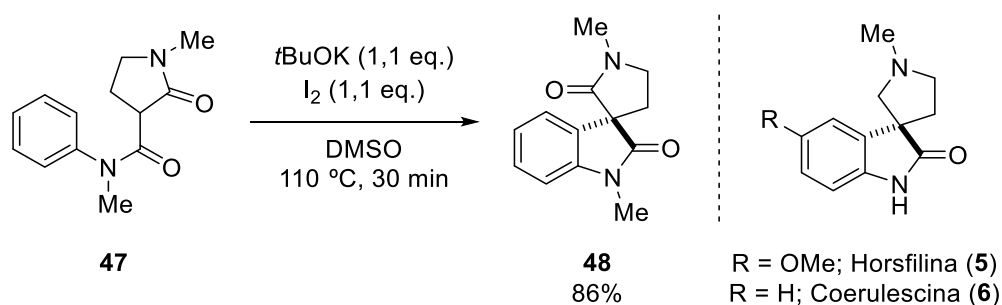
En 2012, el grupo de Bisai, publicó una metodología para la síntesis de una variedad de 2-oxindoles con un estereocentro en el carbono cuaternario en la posición pseudobencílica a través de un acoplamiento intramolecular oxidativo (acoplamiento intramolecular deshidrogenado, IDC) sin metales de transición (Esquema 7).^[21]



Esquema 7. Síntesis del 2-oxindol 3-arilado **46** a través de IDC.

Hay abundante bibliografía sobre productos naturales que contienen el grupo 2-oxindol sustituido en la posición 3 mediante un proceso IDC. Esta metodología también proporciona un acceso a la síntesis de compuesto de

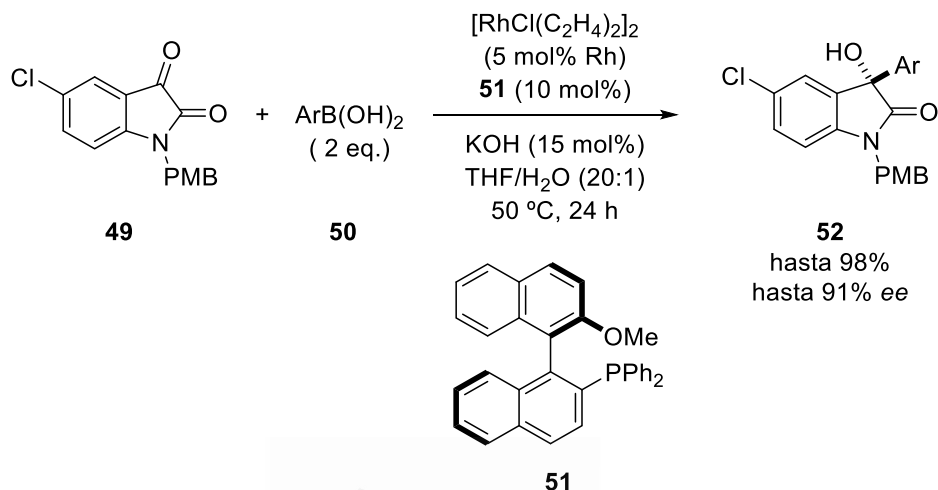
espirooxindol similar al núcleo de la horsfilina (**5**) y la coerulescina (**6**) (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de la unidad de espirooxindol a través de IDC.

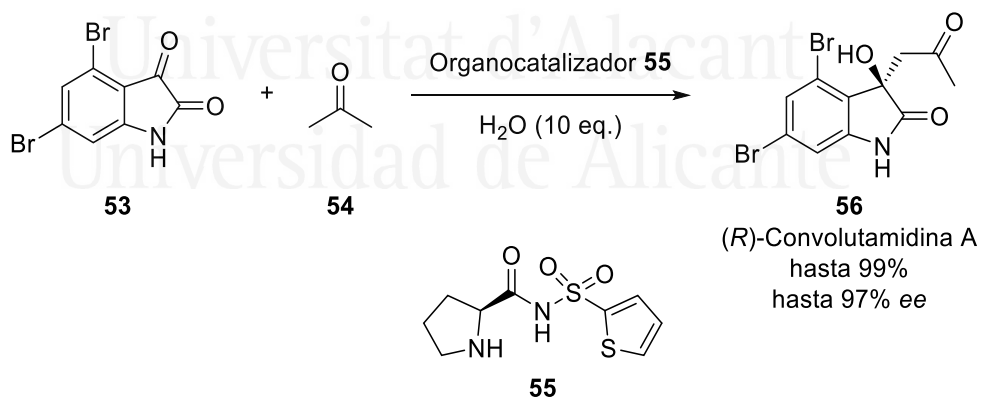
2.2. Adición nucleofílica a isatinas

En 2006, el grupo de investigación de Hayashi formuló el primer ejemplo de adición asimétrica de ácidos arilborónicos a isatinas catalizado por rodio para producir los biológicamente relevantes 3-aril-3-hidroxi-2-oxindoles con rendimientos elevados. Ellos obtuvieron alta enantioselectividad con el uso del ligando **51** y estas condiciones también pudieron ser usadas en la adición de grupos alqueno con alta enantioselectividad (Esquema 9).^[22]



Esquema 9. Arilación de isatinas de Hayashi.

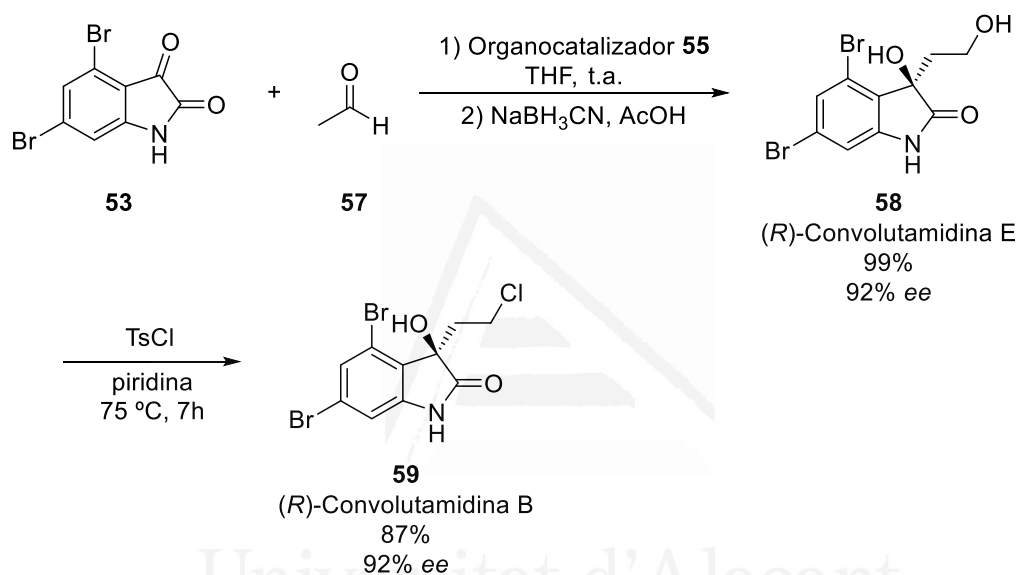
En 2008, el grupo de investigación de Nakamura encontró un organocatalizador eficiente (prolinamida **55**) para la síntesis de derivados de 3-hidroxi-2-oxindoles. A través de una reacción aldólica-cruzada entre isatinas y acetona, obtuvieron varios derivados del alcaloide natural convolutamidina A (**56**) con alta enantioselectividad (Esquema 10).^[23]



Esquema 10. Reacción aldólica entre isatinas y acetona.

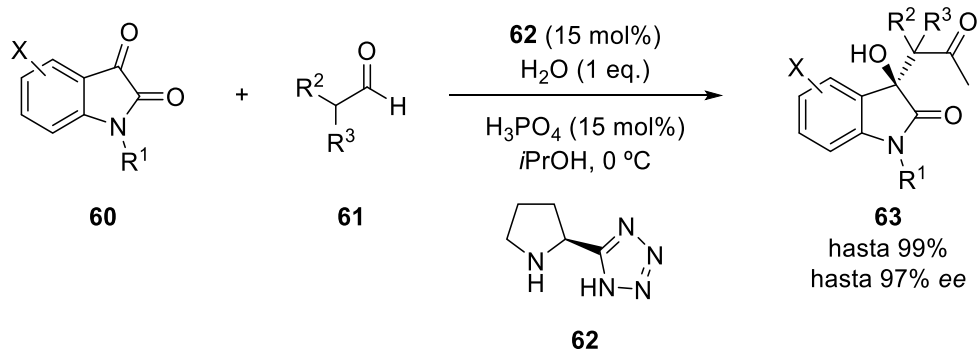
Introducción general

Posteriormente, en 2009, desarrollaron la primera síntesis enantioselectiva de convolutamidina E (**58**) a través de una reacción aldólica enantioselectiva de acetaldehído con isatinas usando la prolinamida **55**. Ésta fue la primera reacción aldólica-cruzada de acetaldehído con cetonas. Además, también sintetizaron convolutamidina B (**59**) enantioméricamente pura (Esquema 11).^[24]



Esquema 11. Reacción aldólica entre isatinas y acetaldehído.

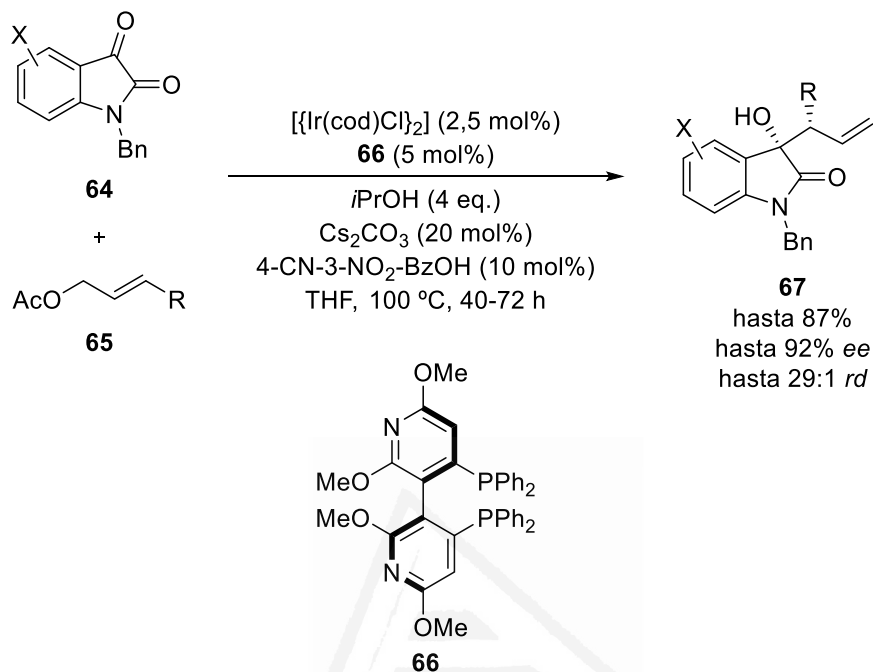
Por otro lado, el grupo de Wang complementó este estudio mostrando reacciones aldólicas cruzadas de isatinas con aldehídos usando el ligando **62**. En este proceso, se generan con buena eficiencia dos centros cuaternarios contiguos obstaculizados y un carbono quiral. Esta metodología es aplicable tanto a los aldehídos α -sustituidos como a los lineales y se obtuvieron buenos rendimientos, *ee* y *rd* (Esquema 12).^[25]



Esquema 12. Reacción aldólica entre isatinas y aldehídos α -sustituidos.

El grupo de Krische, también en 2009, desarrolló las primeras alilaciones, crotilaciones y prenilaciones enantioselectivas de isatinas a través de la hidrogenación por transferencia mediada por isopropanol. Estos estudios representaron los primeros ejemplos de alilación organocatalizada enantioselectiva de cetonas en ausencia de cantidades estequiométricas de reactivos alil-metal (Esquema 13).^[26]

Introducción general

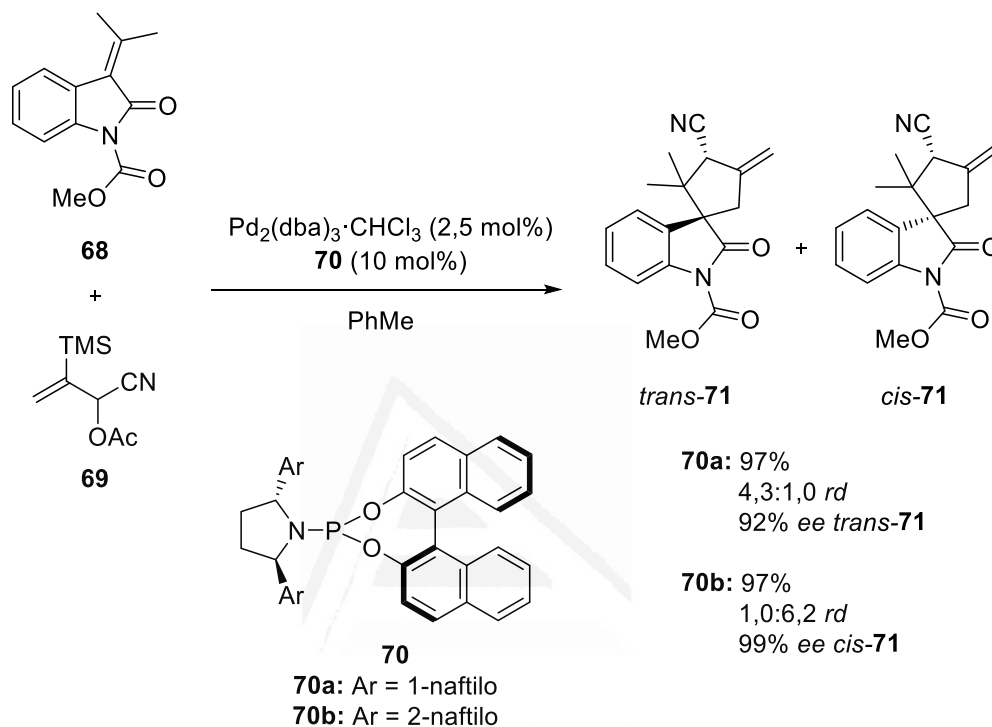


Esquema 13. Alilación de Krische.

2.3. Metilenindolinonas como sustratos

Las metilenindolinonas son sustratos muy empleados para sintetizar diferentes derivados de espirooxindoles. En 2007, el grupo de Trost ideó una estrategia para la formación de anillos espirocíclicos estereoselectivos a través de 3-alkilidenoxindoles mediante cicloadición [3+2] catalizada por paladio con un precursor de trimetilenemetano ciano-sustituido (Esquema 14).^[27] Se observó el sentido opuesto de diastereoselectividad dependiendo de la elección del ligando **70a** o **70b**. La orientación preferente de la porción benzoide del oxindol según lo dictan los variados ambientes estéricos de los sistemas de anillos de naftilo en los catalizadores, se ha presentado como una justificación de la diferencia observada en resultados estereoquímicos. Una

variación de esta metodología ha sido aplicada en la síntesis de alcaloides derivados de la marcfortina.^[28]

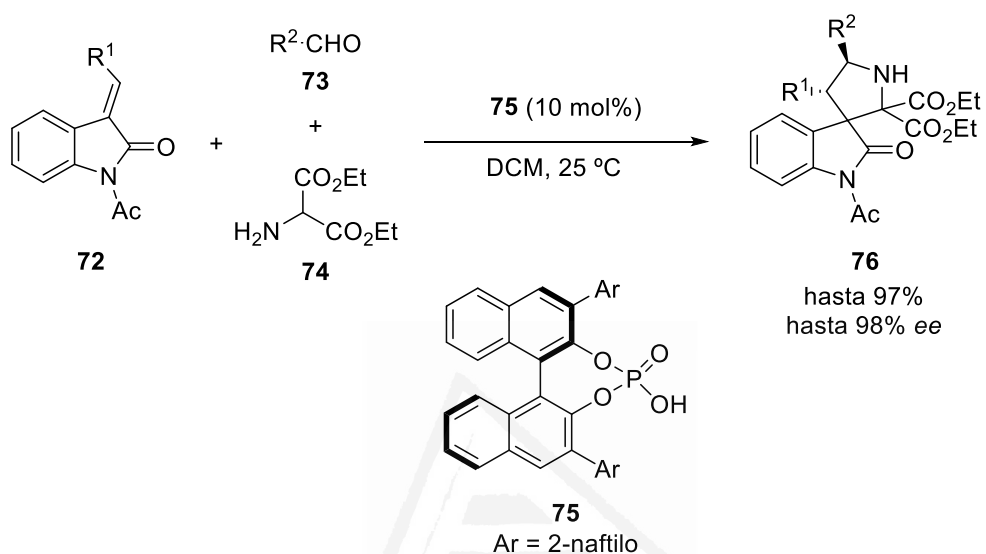


Esquema 14. Cicloadición [3+2] de alquiliden-2-oxindoles catalizada por Pd.

En 2009, el grupo de Gong publicó una cicloadición 1,3-dipolar de tres componentes asimétrica organocatalizada con una amplia gama de metilendolinonas con aldehídos y aminoésteres utilizando un catalizador de ácido fosfórico quiral. Con este método, es posible la síntesis organocatalizada de derivados de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol] con alta enantioselectividad y diversidad estructural (Esquema 15). Las interacciones del enlace de H entre el catalizador de ácido fosfórico quiral, N-H del iluro de azometino y el carbonilo del oxindol explican la enantioselectividad de la cicloadición. Además de las interacciones del enlace de H, una interacción π entre los ésteres conjugados

Introducción general

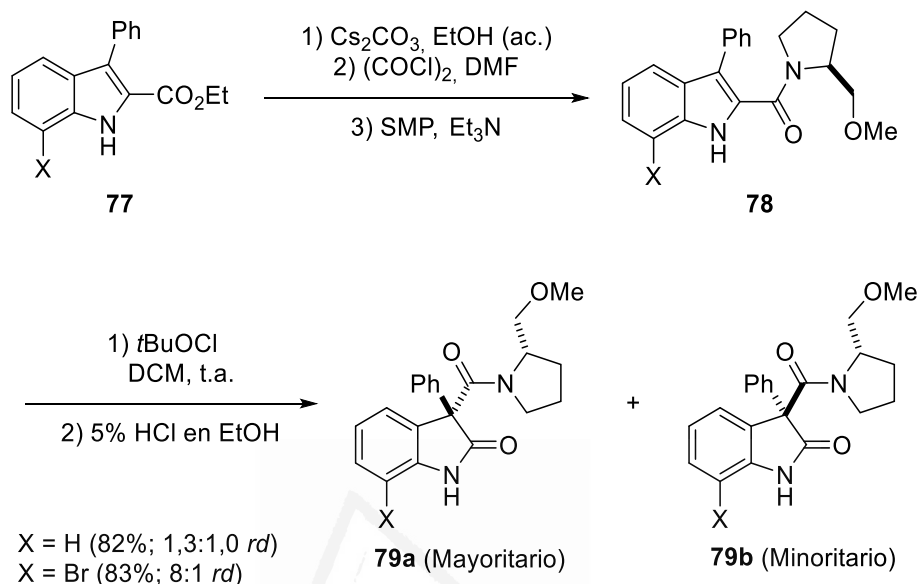
del iluro de azometino y el anillo del oxindol representa un elemento de control para dirigir la regioquímica de la ciclación.^[29]



Esquema 15. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolares de tres componentes.

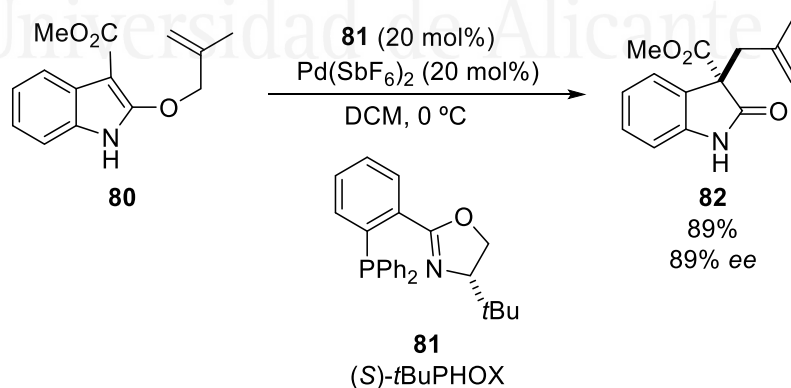
2.4. Reacciones basadas en oxindoles *O*-sustituídos

En 2007, el grupo de Moody observó una mejora de la diastereoselectividad para el reordenamiento oxidativo del C2 al C3 de indol-2-carboxamidas en casos en los que un sustituyente voluminoso estaba presente en el átomo C7 del indol (Esquema 16).^[30]



Esquema 16. Reordenamiento oxidativo diastereoselectivo de **78**.

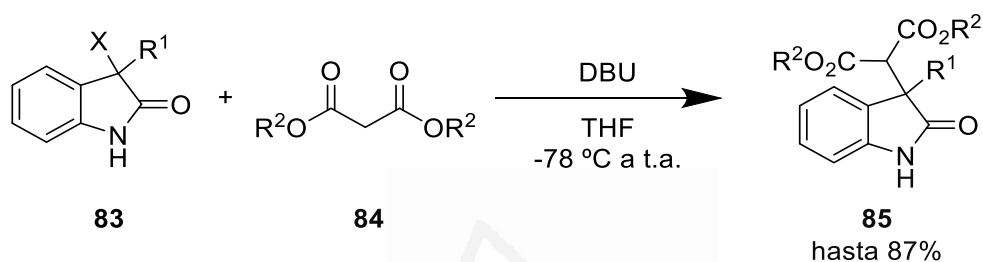
En 2008, el grupo de investigación de Kozłowski generó centros cuaternarios en el C3 del oxindol a través de un reordenamiento de 2-aliloxi indoles catalizado por paladio. Se trata del primer reordenamiento enantioselectivo Meerwein-Eschenmoser Claisen catalítico. Este método permite obtener una amplia gama de oxindoles con un estereocentro cuaternario (Esquema 17).^[31]



Esquema 17. Reordenamiento Meerwein-Eschenmoser Claisen.

2.5. Oxindoles como electrófilos

El uso de oxindoles como electrófilos es muy poco común. En 2007, el grupo de Stoltz presentó el campo de aplicación de 3-halooxindoles como electrófilos y demostró su reactividad en la adición de malonatos bajo condiciones suaves para generar oxindoles 3,3-disustituidos (Esquema 18).^[32]



Esquema 18. Adición de malonatos a 3-halooxindoles.

Años más tarde, este mismo grupo publicó una variación asimétrica de esta reacción en la cual sintetizaron oxindoles enantioenriquecidos usando como catalizadores sales de Cu(II) y un ligando quiral de bis(oxazolina).^[33]

2.6. Funcionalización directa de 2-oxindoles 3-sustituidos

La funcionalización directa de 2-oxindoles 3-sustituidos es la metodología más común y versátil para la formación de un estereocentro cuaternario en el anillo del oxindol.

Como información general sobre la química de los 2-oxindoles 3-sustituidos, se ha estudiado los valores de pK_a de los hidrógenos en la posición 3 de derivados del oxindol. El valor de pK_a del oxindol **1** es 18,2, el cual es alterado en el caso de derivados de oxindoles *N*-sustituidos. Por ejemplo, para el *N*-metil-2-oxindol **86** el valor de pK_a es 18,5, es ligeramente menos ácido. Sin

embargo, en el caso del *N*-acetil-2-oxindol **87**, el valor de pK_a es mucho menor (Figura 12).^[34]

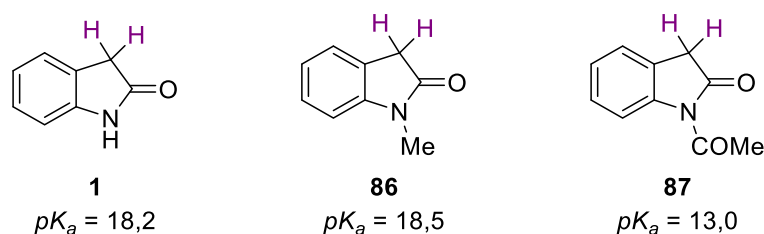
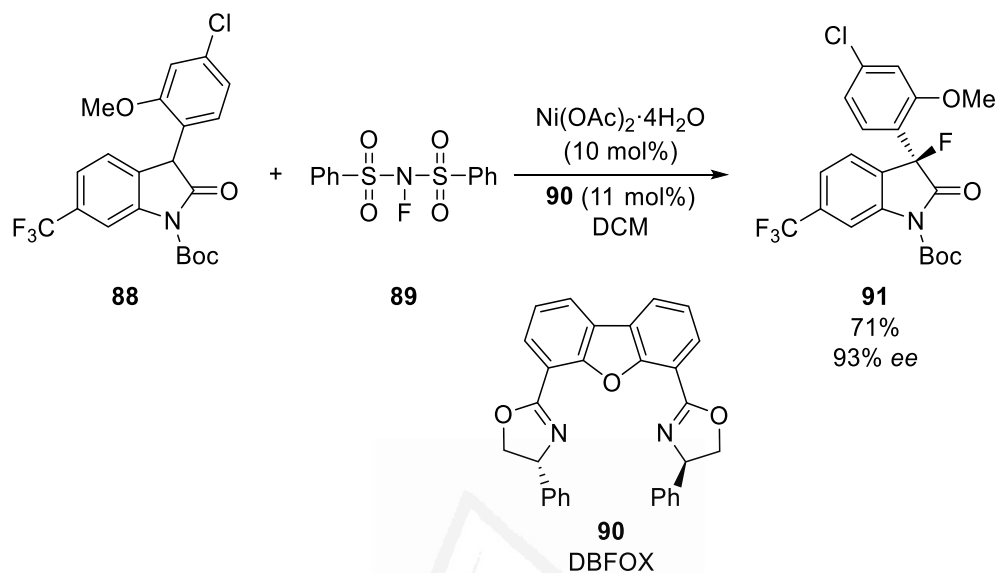


Figura 12. Valores de pK_a de derivados de oxindol.

Teniendo en cuenta estos valores, muchas metodologías emplean como reactivos de partida *N*-Boc-2-oxindoles 3-sustituidos debido a que la acidez de los hidrógenos es más alta y, por tanto, la desprotonación y formación del enolato correspondiente se puede realizar empleando bases más suaves. No obstante, la síntesis directa de derivados de *N*-Boc-2-oxindoles 3-sustituidos a partir de 2-oxindoles 3-sustituidos desprotegidos no es sencilla debido a las posibles reacciones paralelas en el átomo de oxígeno y nitrógeno.

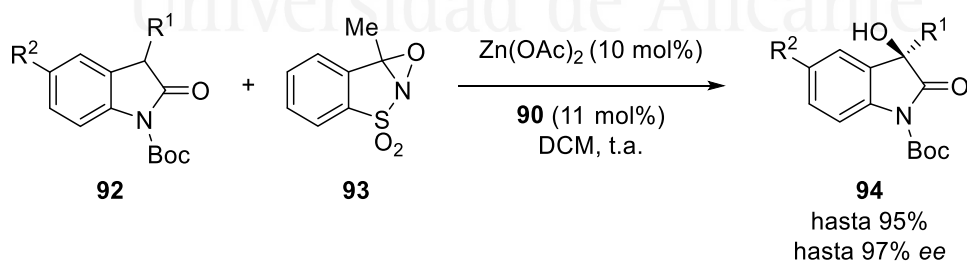
En 2005, los grupos de Shibata y Toru formularon reacciones de fluoración y cloración catalíticas y enantioselectivas de oxindoles 3-sustituidos con *N*-fluorobencenosulfonimida (NFSI) (**89**) y lograron una enantioselectividad extremadamente alta por el uso del complejo DBFOX/Ni(II) (Esquema 19).^[35] Este sistema permitió la primera síntesis catalítica enantioselectiva de MaxiPost (**32**).

Introducción general



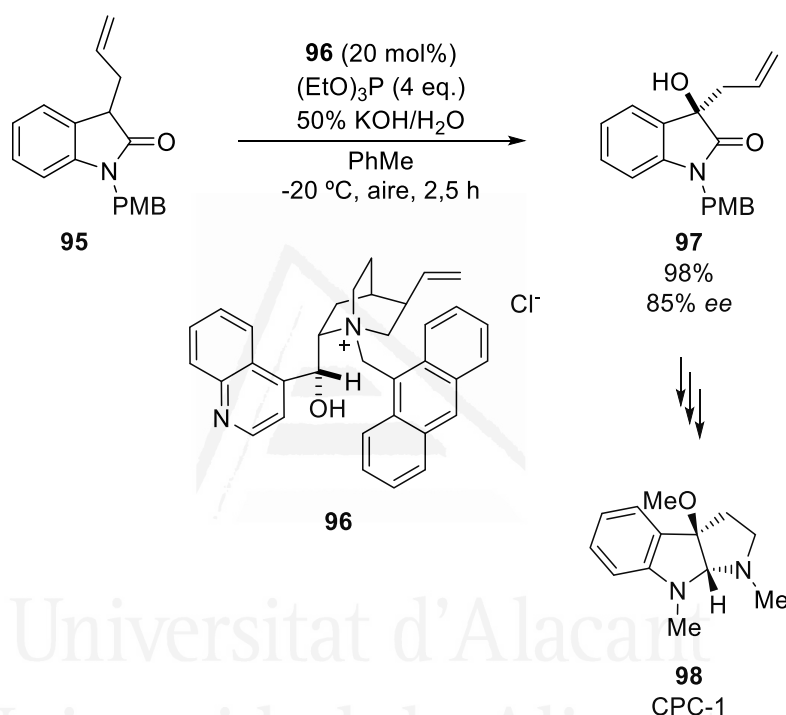
Esquema 19. Síntesis de **91**, un intermedio de MaxiPost (**32**).

Seguidamente, publicaron la primera reacción de hidroxilación catalítica y enantioselectiva de 3-aryl- y 3-alkil-2-oxindoles usando el complejo DBFOX/Ni(II) conduciendo a la síntesis de 3-aryl-3-hidroxi-2-oxindoles que presentan gran relevancia para la industria farmacéutica. La estructura de la oxaziridina **93** juega un importante papel en el incremento de la enantioselectividad (Esquema 20).^[36]



Esquema 20. Hidroxilación enantioselectiva de 3-aryl- y 3-alkil-2-oxindoles.

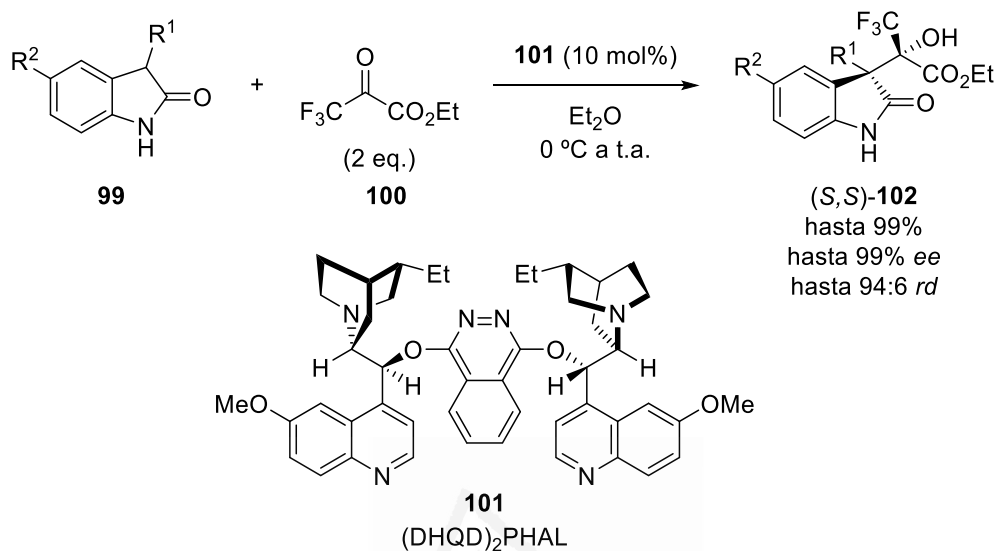
Más tarde, usando oxígeno molecular como agente oxidante, el grupo de Itoh logró la preparación enantioselectiva de 3-alil-3-hidroxi-2-oxindoles bajo el uso del catalizador de transferencia de fase **96**.^[37] El oxindol **97** es un intermedio clave que se ha aplicado en la síntesis previa de hexahidropirroloindol CPC-1 (**98**)^[38] (Esquema 21).



Esquema 21. Hidroxilación enantioselectiva de oxindoles con oxígeno molecular.

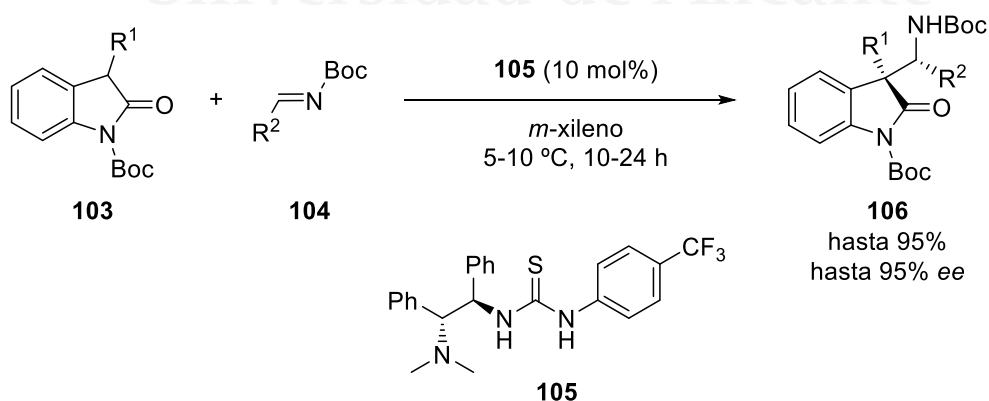
En 2007, los grupos de investigación de Shibata y Toru desarrollaron una reacción directa tipo aldólica organocatalizada y enantioselectiva de oxindoles 3-sustituidos con trifluoropiruvato (**100**). Se observó una preferencia por el (*S,S*)-diastereoisómero (**102**) cuando la reacción fue promovida por el catalizador de Sharpless (DHQD)₂PHAL (**101**) (Esquema 22).^[39]

Introducción general



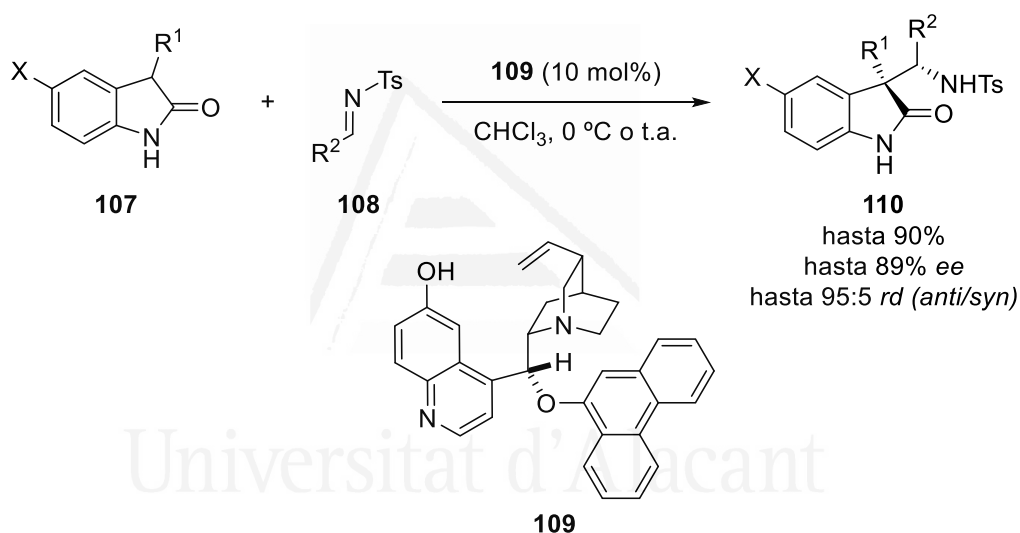
Esquema 22. Reacción tipo aldólica organocatalizada.

En 2008, el grupo de investigación de Chen presentó la primera reacción de Mannich asimétrica de oxindoles 3-sustituidos empleando organocatalizadores bifuncionales de tiourea-amina terciaria derivados de 1,2-difeniletlen-diamina (DPEN) quiral (**105**) (Esquema 23). En general, se obtuvieron excelentes diastereo- y enantioselectividades para diferentes sustratos. Esta metodología proporciona un fácil acceso a derivados de oxindol densamente sustituidos con centros quirales cuaternarios y terciarios adyacentes.^[40]



Esquema 23. Reacción Mannich *syn*-organocatalizada.

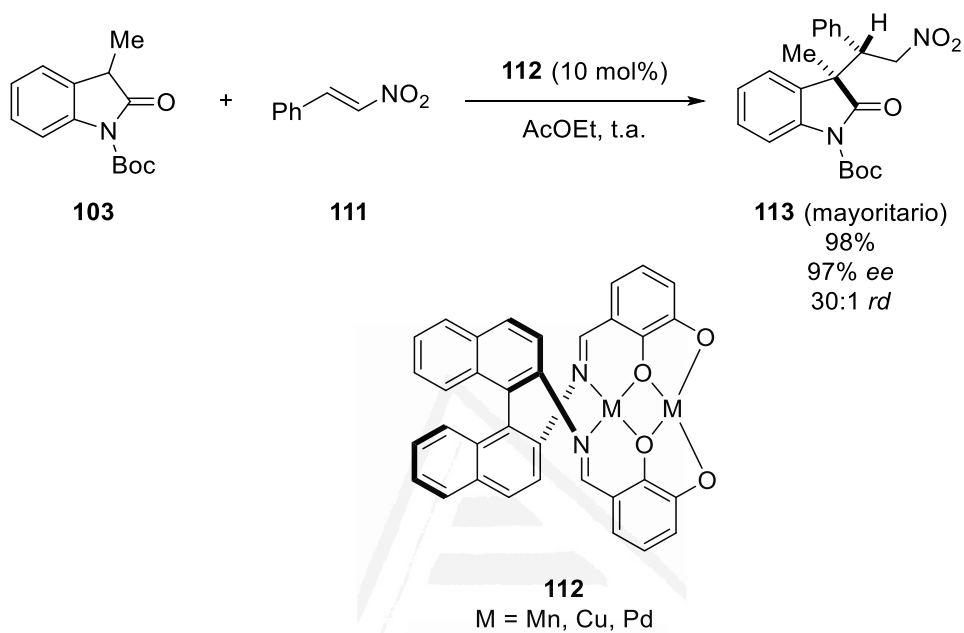
Más tarde, en 2009, se desarrolló una reacción directa tipo Mannich *anti*-diastereoselectiva y enantioselectiva de 2-oxindoles con el átomo de nitrógeno desprotegido con *N*-tosil-aldiminas (**108**) catalizadas por un alcaloide derivado de *Cinchona* (**109**) para generar derivados de 2-oxindol 3,3-disustituídos quirales que alojan un grupo amino y un centro de carbono cuaternario quiral (Esquema 24). Se propuso un modelo de transición para la *anti*-diastereoselectividad y enantioselectividad de la reacción.^[41]

**Esquema 24.** Reacción Mannich *anti*-organocatalizada.

En ese mismo año, los grupos de Matsunaga y Shibasaki realizaron una adición 1,4 asimétrica de oxindoles 3-sustituídos a nitroalquenos. El oxindol quiral **113** fue preparado con un buen control diastereoselectivo y enantioselectivo tras el tratamiento del oxindol **103** con el nitroalqueno **111** en presencia del complejo Base Schiff bimetálico de Mn **112** (Esquema 25). Experimentos de control con varios complejos heterobimetálicos (Cu/Mn o Pd/Mn con el catalizador orgánico **112**) y un complejo mononuclear de Mn con el catalizador orgánico **112** condujo a una disminución de la selectividad,

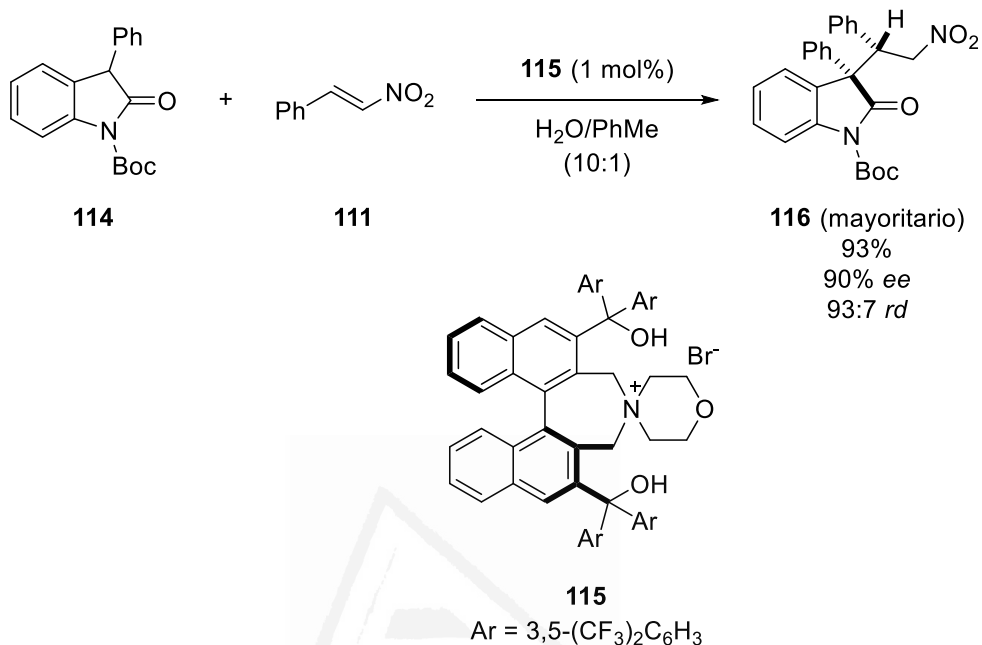
Introducción general

destacando la importancia del complejo homodinuclear Mn_2 -**112** para promover la transformación estereoselectiva.^[42]



Esquema 25. Adición 1,4 catalítica a nitroestireno.

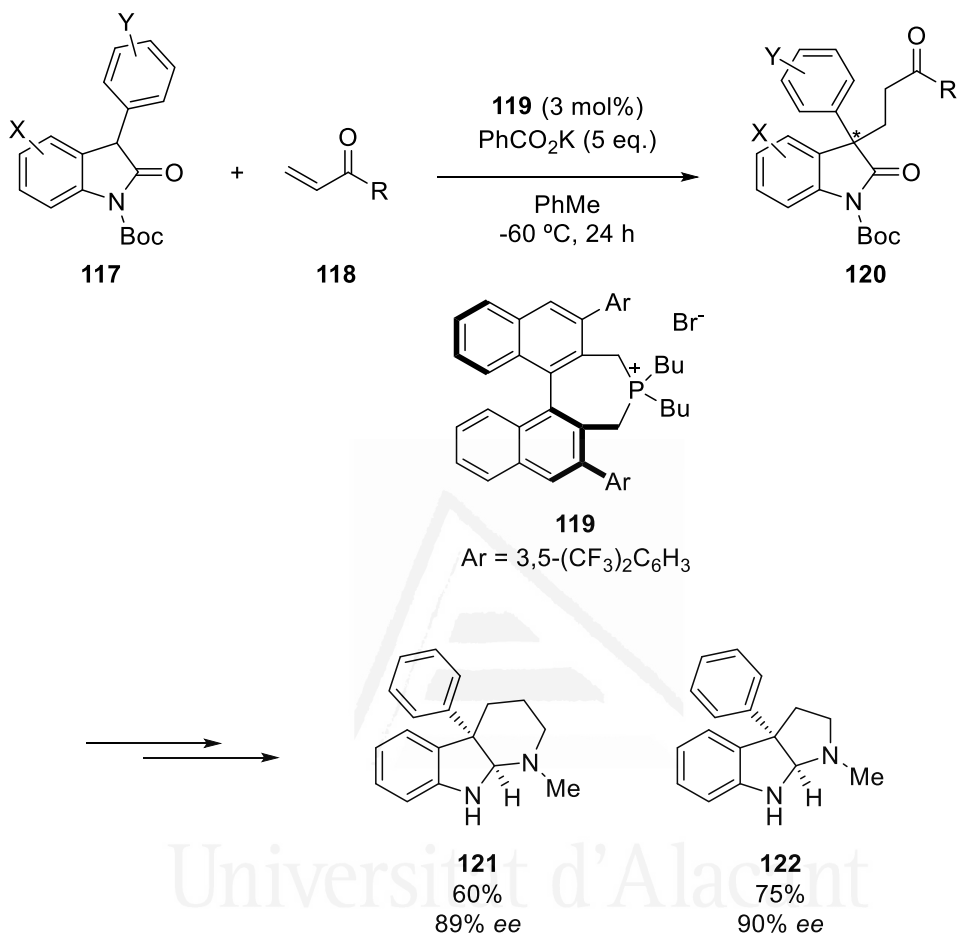
Por otro lado, el grupo de Maruoka desarrolló la primera adición conjugada de 3-aryl-2-oxindol a nitroalquenos bajo condiciones neutras con disolvente acuoso en presencia del catalizador de transferencia de fase quirales **115** sin adición de base. La reacción proporciona una alta diastereoselectividad y enantioselectividad (Esquema 26).^[43]



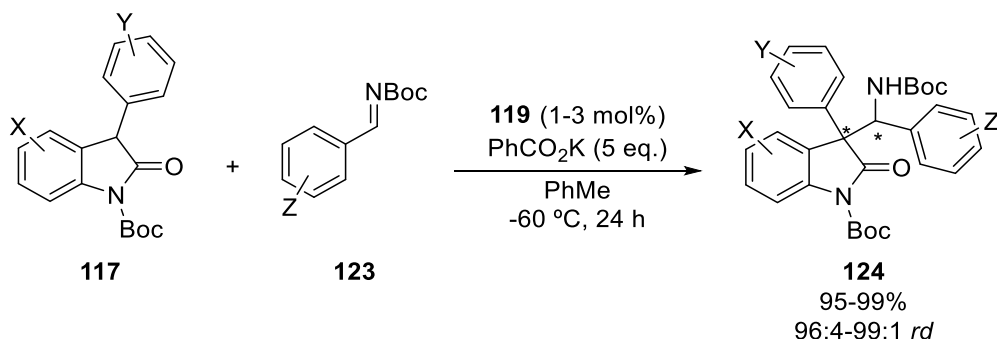
Esquema 26. Adición 1,4 organocatalizada sobre nitroestireno.

Por otro lado, reacciones Michael (Esquema 27) y Mannich (Esquema 28) asimétricas de 3-aryl-2-oxindoles dirigidas por un catalizador de transferencia de fase de sal de fosfonio quiral (**119**) fueron descritas por el mismo grupo. Se obtuvieron excelentes diastereoselectividades y altas enantioselectividades. Además, consiguieron sintetizar los compuestos **121** y **122**, los cuales son derivados sintéticos de alcaloides naturales como CPC-1 (**98**) o (-)-fisostigmina (**35**).^[44]

Introducción general

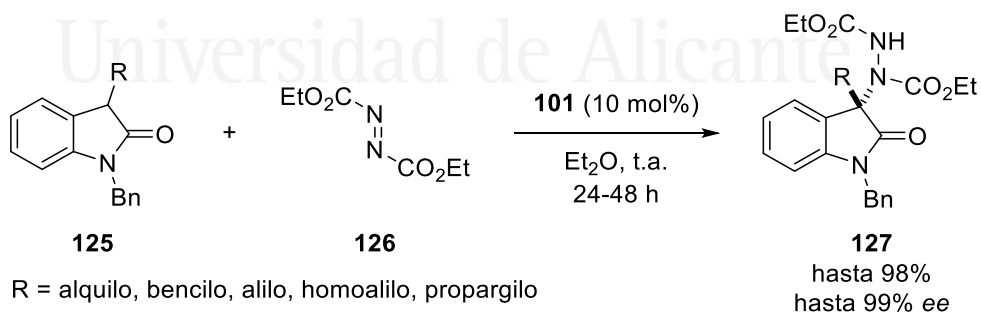


Esquema 27. Reacciones de adición Michael asimétricas de 3-aryl-2-oxindol **117** usando un catalizador de transferencia de fase **119**.



Esquema 28. Reacciones de adición Mannich asimétricas de 3-aryl-2-oxindol **117** usando un catalizador de transferencia de fase **119**.

Para finalizar, el grupo de Barbas desarrolló nuevas reacciones de α -aminación enantioselectivas catalizadas por (DHQD)₂PHAL **101** y usando DEAD (**126**) como agente de aminación. Estas reacciones de adición permiten obtener los productos deseados bajo condiciones suaves y con excelentes rendimientos y enantioselectividad (Esquema 29). Significativamente, estas reacciones proporcionan un enfoque único y catalítico para la construcción de los enlaces C-N de oxindoles y también proporcionan los primeros ejemplos de procedimientos generales, catalíticos y asimétricos que permiten instalación de un átomo de nitrógeno en la posición C3.^[45]

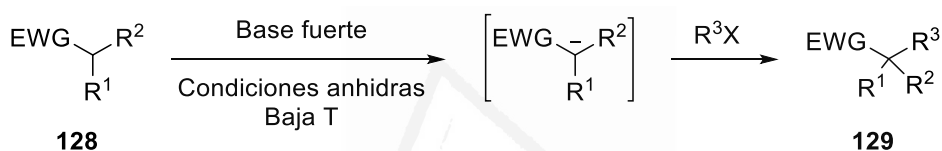


Esquema 29. Reacciones de α -aminación organocatalizada.

3. ALQUILACIÓN DESACILATIVA

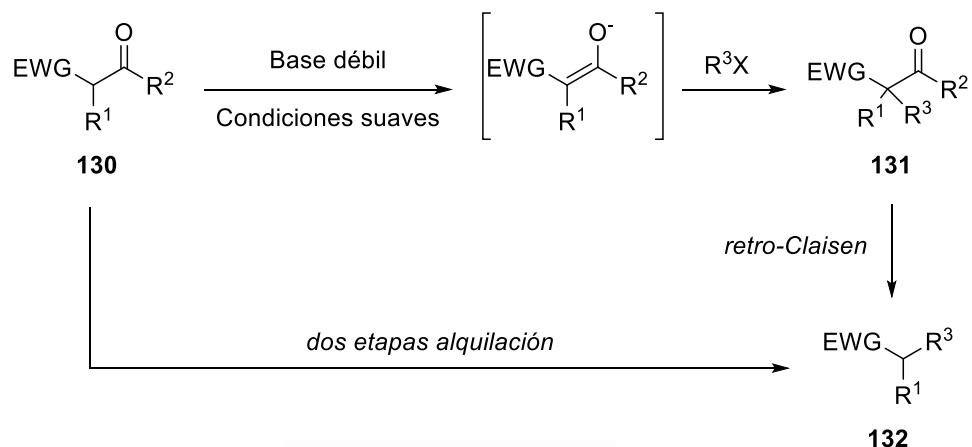
En esta última parte de la introducción, se explica una nueva estrategia desarrollada por nuestro grupo de investigación para la síntesis racémica de derivados de oxindol usando la Alquilación Desacilativa (ADa).^[46]

La alquilación más común de los enolatos requiere el uso de bases fuertes y bajas temperaturas bajo condiciones anhidras para la desprotonación en la posición α de un derivado del carbonilo y posteriormente, la alquilación con un compuesto electrofílico (Esquema 30).



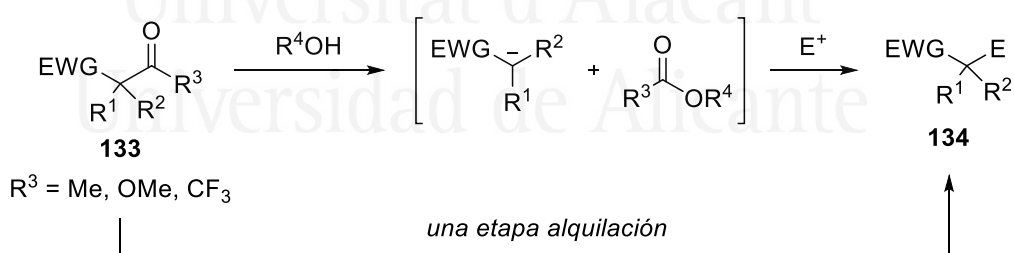
Esquema 30. Alquilación clásica de enolatos.

Alternativamente, es posible obtener el correspondiente compuesto carbonílico alquilado empleando la metodología de síntesis del éster acetil acético y malónico (uso de una base débil bajo condiciones suaves de reacción y posterior alquilación) seguida de una condensación retro-Claisen.^[47] Por tanto, a través de este procedimiento, son necesarias dos etapas (Esquema 31).



Esquema 31. Metodología de la síntesis del éster acetil acético y malónico **131** para obtener el producto **132**.

Del mismo modo, el grupo acilo se puede utilizar como grupo director en la condensación retro-Claisen^[47] para la generación de enolatos, los cuales pueden reaccionar con diferentes electrófilos. Esta metodología de ADA puede tener lugar bajo condiciones suaves de reacción y el enolato resultante reacciona con un electrófilo ya presente en el medio de reacción empleando un procedimiento de un único paso (Esquema 32).

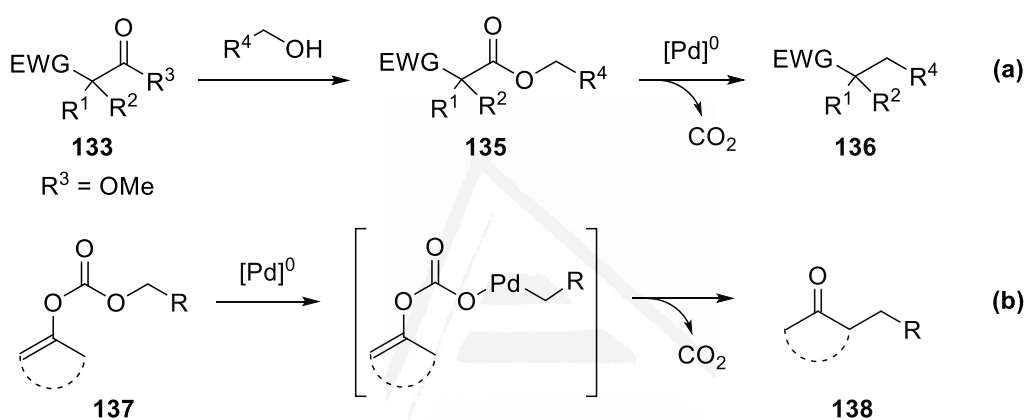


Esquema 32. Alquilación desacilativa (ADa) de **133**.

Además, la generación de enolatos se puede realizar partiendo de β-cetoésteres o carbonatos de vinilo mediante un proceso de alilación descarboxilativa (ADc) a través de una escisión de un enlace C-C bajo

Introducción general

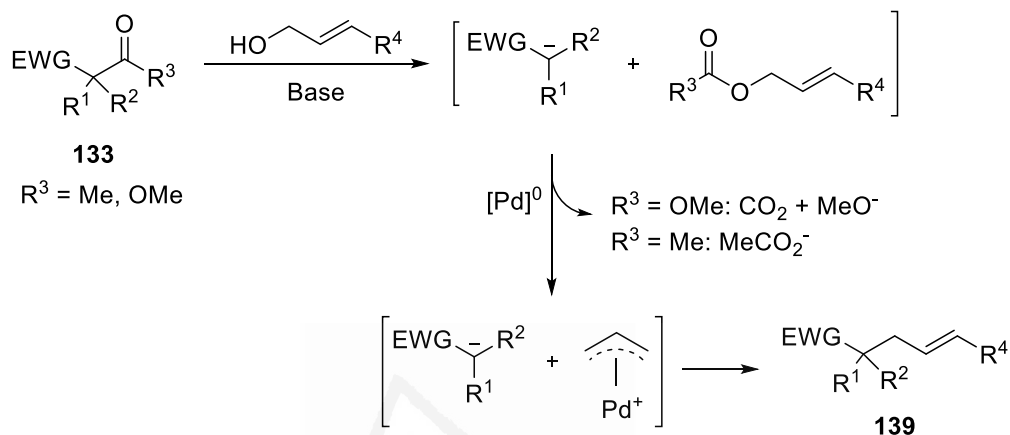
condiciones de reacción suaves.^[48] En el primer caso, los ésteres alílicos deben prepararse como compuestos de partida para generar el intermedio π -alilpaladio, que será atacado por el enolato, generado después de la descarboxilación (Esquema 33, (a)). En segundo lugar, en el caso de ADC de carbonatos de alil enol, el paladio(0) se insertará en el enlace C-O dando el intermedio π -alilpaladio y, después de la descarboxilación, el enolato reaccionará con este intermedio dando el producto alilado (Esquema 33, (b)).



Esquema 33. ADC catalizada por Pd.

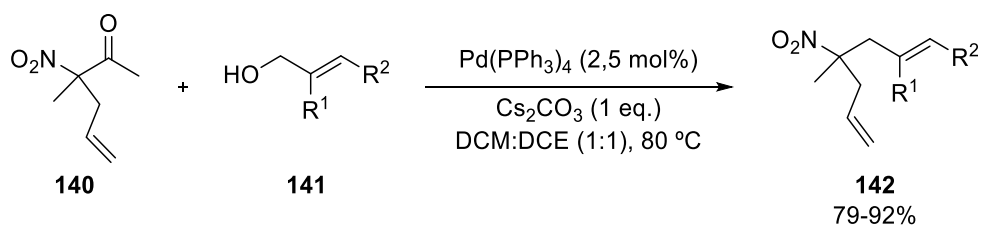
Por otro lado, la alilación desacetilativa (ADa), también basada en la escisión de un enlace C-C, puede llevarse a cabo bajo catálisis de paladio y presenta algunas ventajas frente a la alilación descarboxilativa (ADc). En la ADa, la síntesis del derivado de acilo se puede lograr usando condiciones de reacción suaves a través de una condensación retro-Claisen. Sin embargo, la ADc requiere la preparación del éster alílico (o bencílico) por transesterificación o del enol éter alílico (o bencílico) por medio de los cloroformatos correspondientes. En la ADa, el grupo alilo (o bencilo) puede ser introducido usando alcoholes alílicos (o bencílicos) y la alquilación tiene lugar directamente desde el alcohol correspondiente. Además, la condensación retro-Claisen es capaz de activar el nucleófilo y electrófilo hacia la alilación (o bencilación) catalizada por paladio. Los grupos de Grenning y Tunge describieron por

primera vez alilaciones desacilativas catalizadas por paladio de carbonos nucleofílicos con alcoholes alílicos (Esquema 34).^[49]



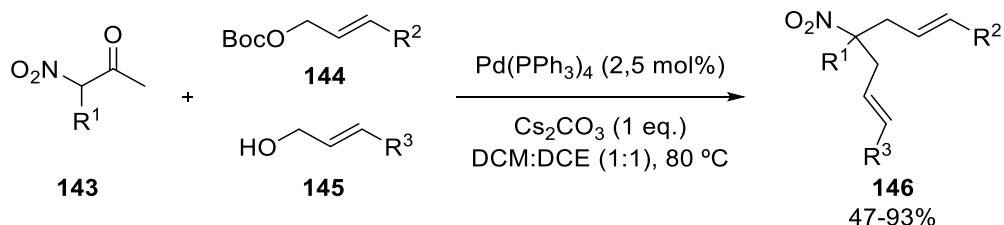
Esquema 34. ADa de **133** catalizada por Pd.

La alilación de α -nitroacetos α -aliladas da lugar a nitroalcanos dialilados con rendimientos altos (Esquema 35). En general, la alilación lineal de productos se forma con alcoholes primarios alílicos. En el caso del alcohol crotilo, el producto mayoritario es el diastereoisómero (*E*). Por otro lado, partiendo de α -nitroacetos con grupos fenilo o alquilo en posición α , en presencia de carbonato alílico y el alcohol, tuvo lugar una alilación en cascada Tsuji-Trost de los nitronatos estabilizados con los carbonatos alílicos, seguidos por ADa con el alcohol, permitiendo obtener 1,6-dienos asimétricos (Esquema 36).^[49]



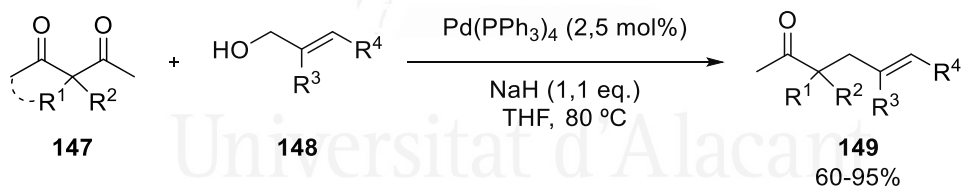
Esquema 35. ADa de **140** catalizada por Pd.

Introducción general



Esquema 36. ADA de **143** catalizada por Pd.

El mismo grupo de investigación describió la generación *in situ* de enolatos cetónicos acíclicos y cíclicos. Ellos partieron de los compuestos 1,3-dicarbonílicos correspondientes (Esquema 37). Seguidamente, examinaron la regioselectividad de la desacilación en sustratos 1,3-dicarbonílicos asimétricos que tienen el potencial de reacción en dos grupos carbonilo diferentes (Figura 13). Las cetonas acíclicas sustituidas con arilo dieron los mejores resultados, y varias cetonas cíclicas como indanonas y α - o β -tetralonas fueron regioselectivamente aliladas.^{[49][50]}



Esquema 37. ADA de compuestos 1,3-dicarbonílicos catalizada por Pd.

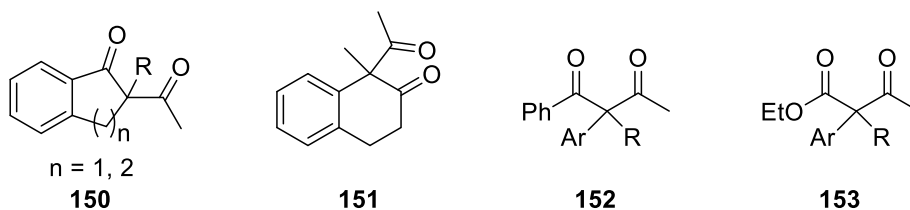
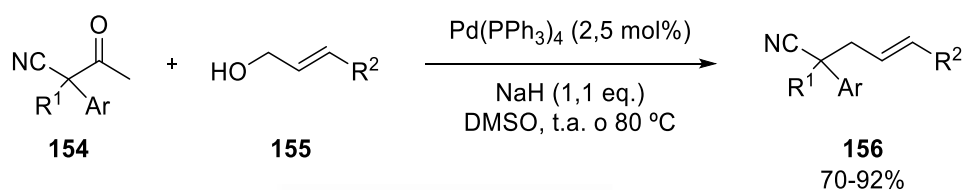


Figura 13. Compuestos 1,3-dicarbonílicos estudiados.

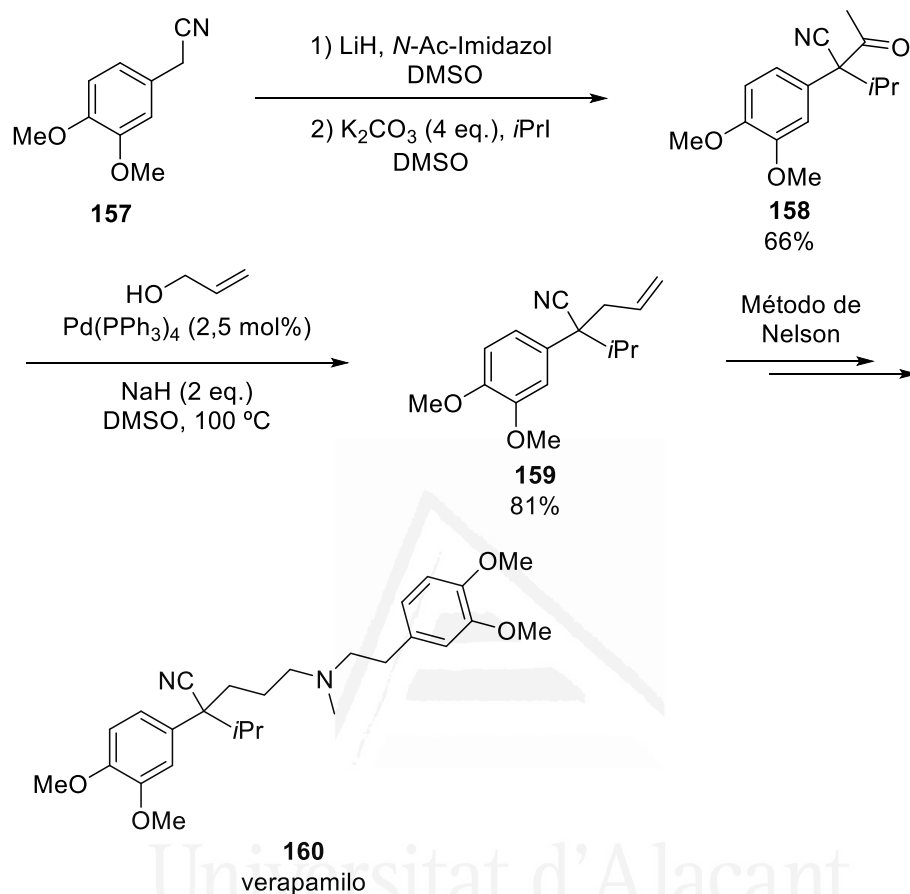
A continuación, investigaron las reacciones de ADA de cianoacetonas α -ariladas con varios alcoholes alílicos. Es necesario trabajar a t^a ambiente en el caso del alcohol alílico, mientras que en el caso de alcoholes alílicos primarios sustituidos tienen que reaccionar a 80 °C para dar lugar a los correspondientes nitrilos alilados α -cuaternarios con buenos rendimientos. (Esquema 38).^[50]



Esquema 38. ADA catalizada por Pd de cianoacetonas α -ariladas.

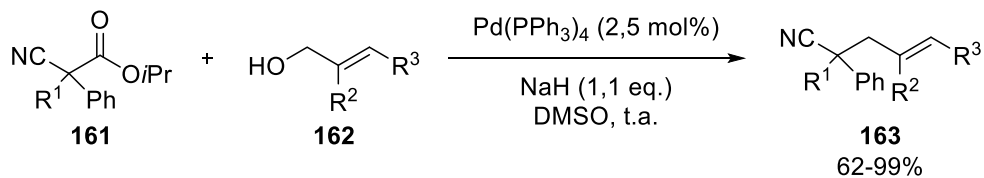
La capacidad de alilar los nitrilos α -arilados ricos en electrones a través de ADA sugirió que se podría demostrar la utilidad de la ADA a través de la producción de un intermediario clave en la síntesis de verapamilo (**160**). A partir del homoveratronitrilo (**157**), comercialmente disponible, fue sintetizado en dos etapas el precursor requerido (**159**) por acetilación y posterior sustitución con yoduro de isopropilo. (Esquema 39)^[50]. Aquí el uso de una α -cianocetona proporciona ventajas sintéticas significativas. En primer lugar, la sustitución de yoduro de isopropilo con el α -cianoenolato permite la formación de un centro de carbono cuaternario impedido estéricamente. En segundo lugar, el grupo acetilo actúa como un grupo de bloqueo permitiendo una única alquilación. Además, la ADA es razonablemente escalable. Desde este intermedio (**159**), el verapamilo puede ser sintetizado siguiendo el método de Nelson.

Introducción general



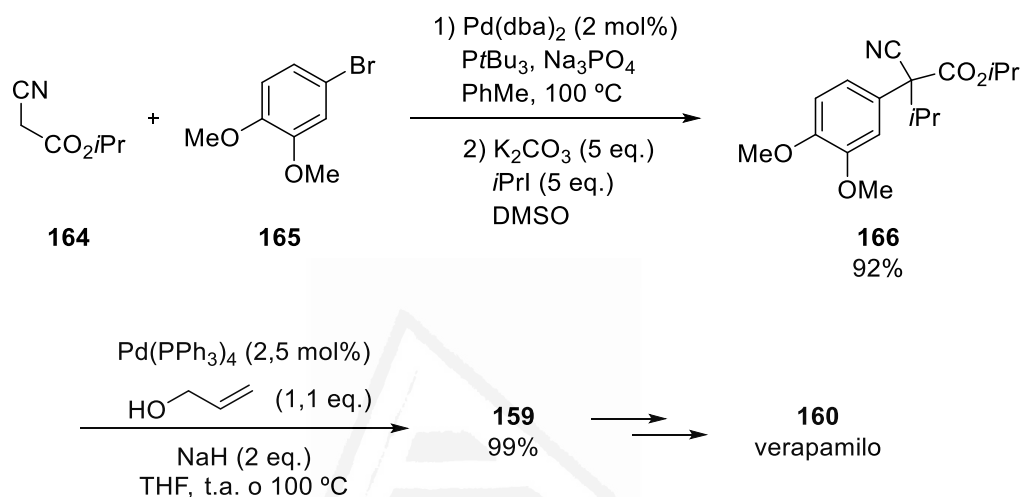
Esquema 39. Síntesis de **159**, un precursor del verapamilo.

La ADA de cianoacetatos de isopropilo α -arilados tiene lugar rápidamente, en sólo 30 min., a t^a ambiente en DMSO (Esquema 40).^[50]



Esquema 40. ADA de cianoacetatos de isopropilo α -arilados catalizada por Pd.

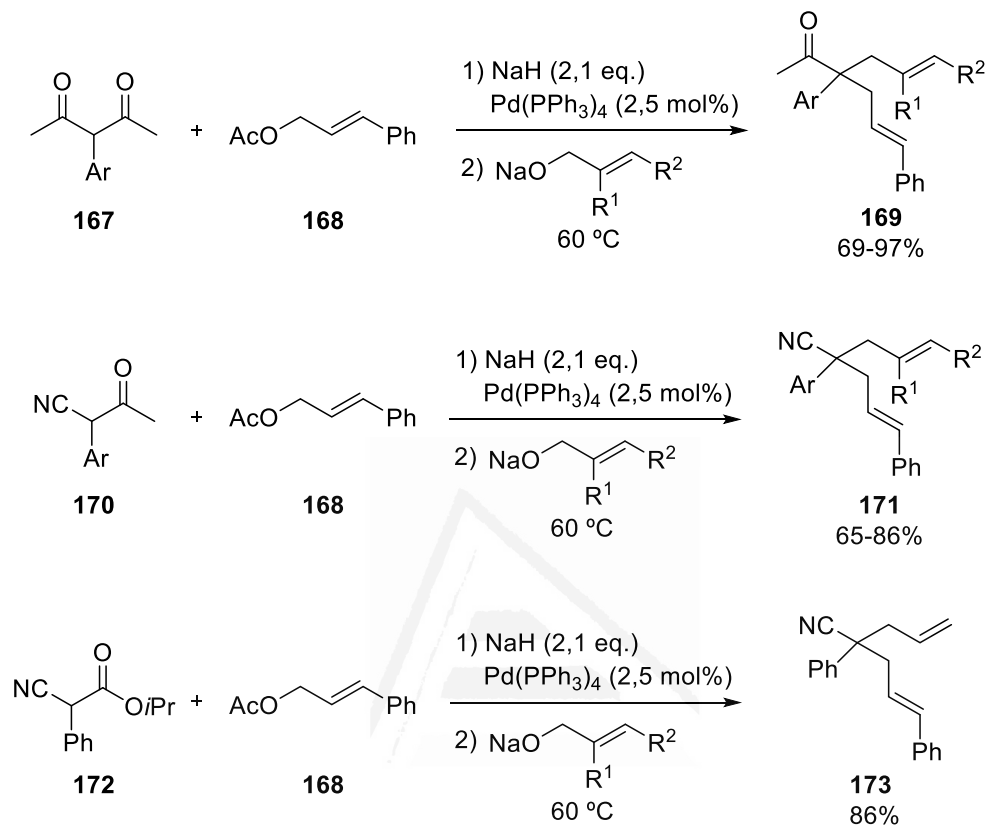
Partiendo de cianoacetato isopropilo es posible desarrollar una metodología alternativa para la síntesis del verapamilo más efectiva que la anterior (Esquema 41).^[50]



Esquema 41. Síntesis de un precursor del verapamilo partiendo de cianoacetato de isopropilo.

Los mismos autores estudiaron la bisalilación en cascada de acetilacetonas sustituidas en posición α y α -cianoacetatos tal y como fue descrito previamente para derivados de α -nitroacetonas (Esquema 42).^[50]

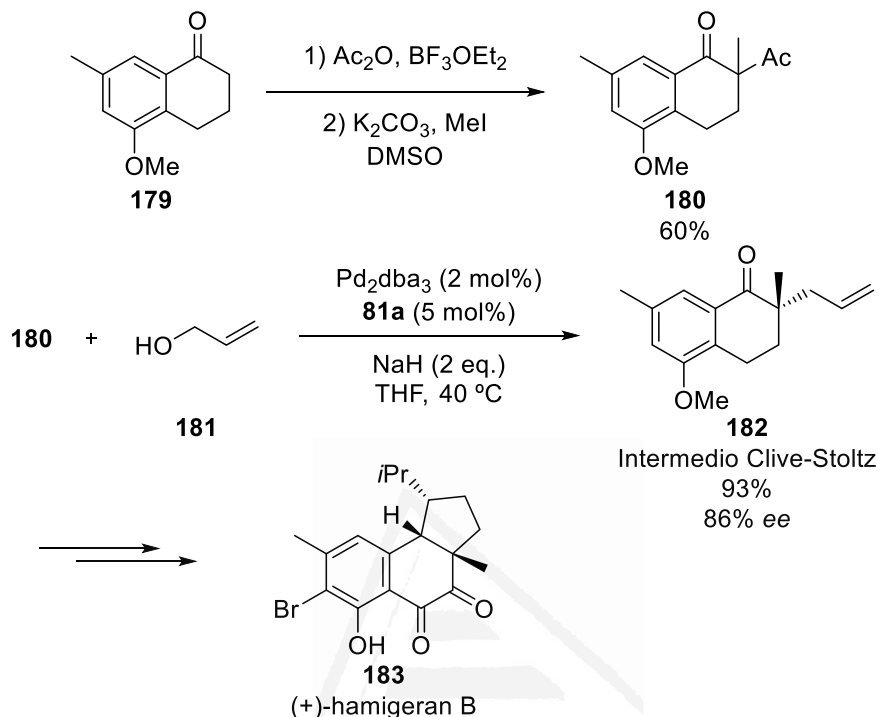
Introducción general



Esquema 42. Bisalilación de acetilacetonas, cianoacetonas y α -fenilcianoacetato de isopropilo.

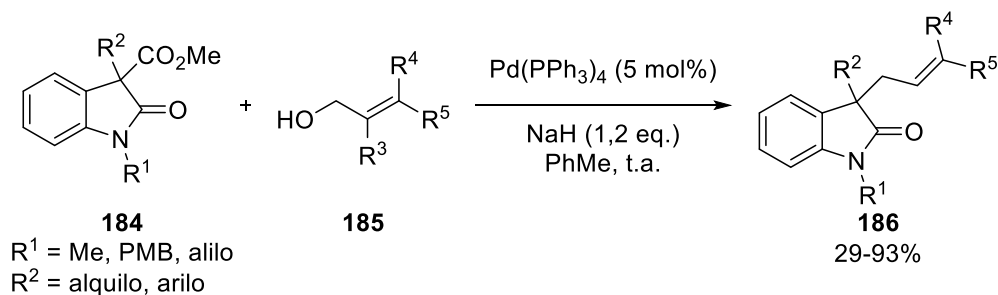
En 2013, el grupo de investigación de Tunge, describió ADA asimétrica de enolatos de cetona cíclicos con alcoholes alílicos. Estudios racémicos con tetralonas, sustituidas en la posición α - por un grupo acetilo, demostraron ser mejores sustratos que derivados de propanoilo o formilo para la ADA con diferentes alcoholes alílicos. La ADA fue llevada a cabo con diferentes tetralonas sustituidas por grupos electrón-atrayentes o electrón-dadores (Esquema 43).^[51]

Introducción general



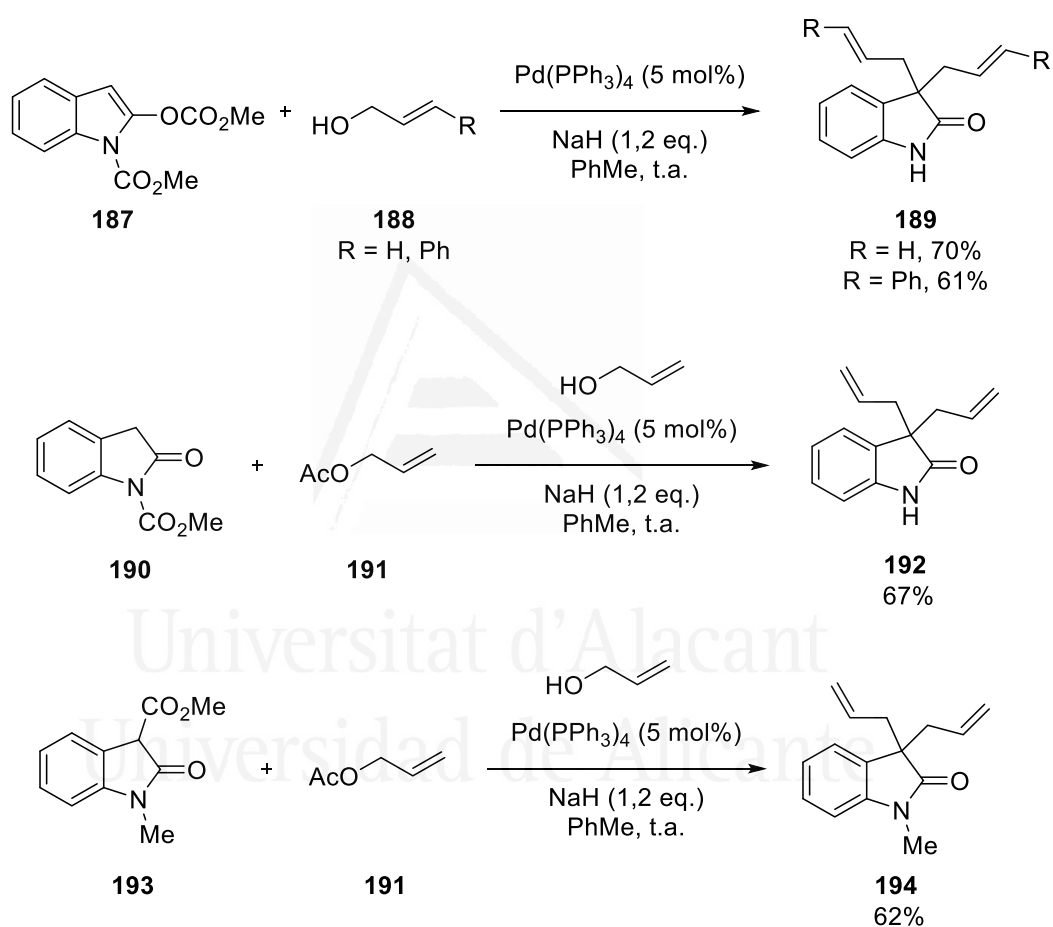
Esquema 45. Síntesis del intermedio Clive-Stoltz.

Como ya se ha mencionado, la unidad del 2-oxindol está presente en muchos productos naturales y moléculas biológicamente activas, especialmente los 2-oxindoles 3,3-disustituídos (sección 2.6.). El grupo de investigación de Bisai desarrolló la ADa catalizada por paladio de 2-oxindoles. Esta metodología hizo posible la síntesis de un amplio rango de 2-oxindoles con un estereocentro cuaternario en la posición 3 (Esquema 46).^[54]



Esquema 46. ADa de 2-oxindoles catalizada por Pd.

Por otro lado, también estudiaron la *gem*-bisalilación secuencial en la posición 3 dando 2-oxindoles 3,3-dialilados (**189**). Además, también fue posible un proceso en cascada consistente en una alilación de Tsuji-Trost y después ADA, dando los correspondientes derivados 3,3-dialilados **192** y **194** (Esquema 47).^[54]

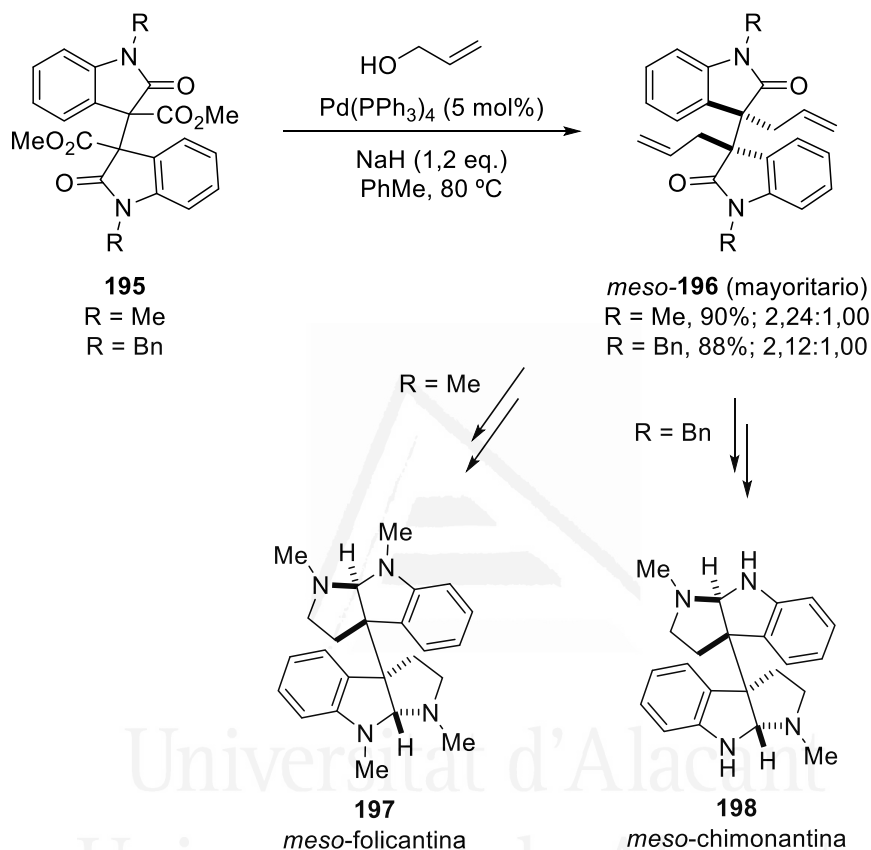


Esquema 47. ADA de 2-oxindoles catalizada por Pd.

Esta metodología ha sido aplicada a la síntesis de alcaloides diméricos de ciclotriptamina tales como *meso*-folicantina^{[55][56]} y *meso*-chimonantina

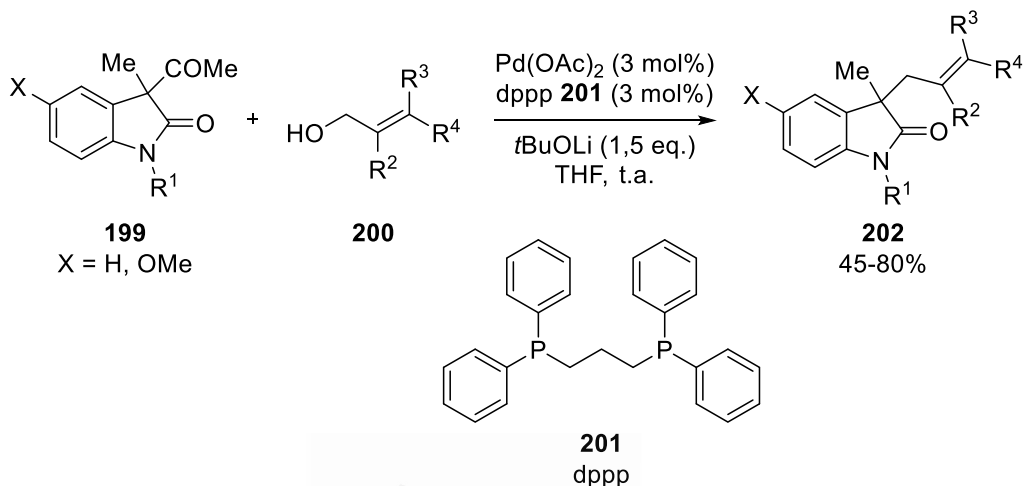
Introducción general

(Esquema 48).^[54] Además, la *meso*-chimonantina es un precursor de la *meso*-calicantina.^{[57][58]}



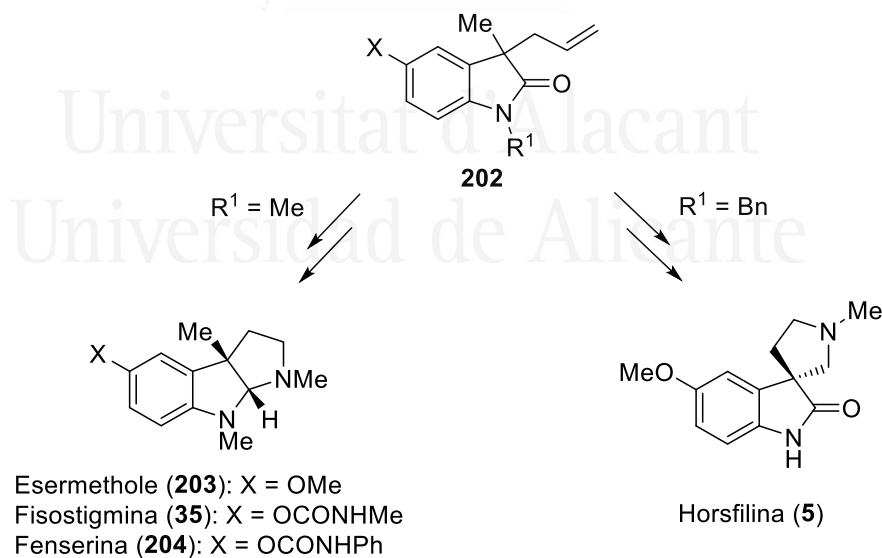
Esquema 48. ADA catalizada por Pd aplicada a la síntesis de 2-oxindoles diméricos.

La ADA de 1,3-dimetil-3-acetil-2-oxindoles con alcoholes alílicos ha sido estudiada también por nuestro grupo de investigación. Este proceso tiene lugar empleando Pd(OAc)₂ y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp) usando *t*BuOLi como base a *t*^a ambiente en THF. Alcoholes primarios y secundarios generaron los correspondientes 2-oxindoles 3,3-disustituidos con buenos rendimientos (Esquema 49).^[59]



Esquema 49. ADA catalizada por Pd de 3-acetil-2-oxindoles.

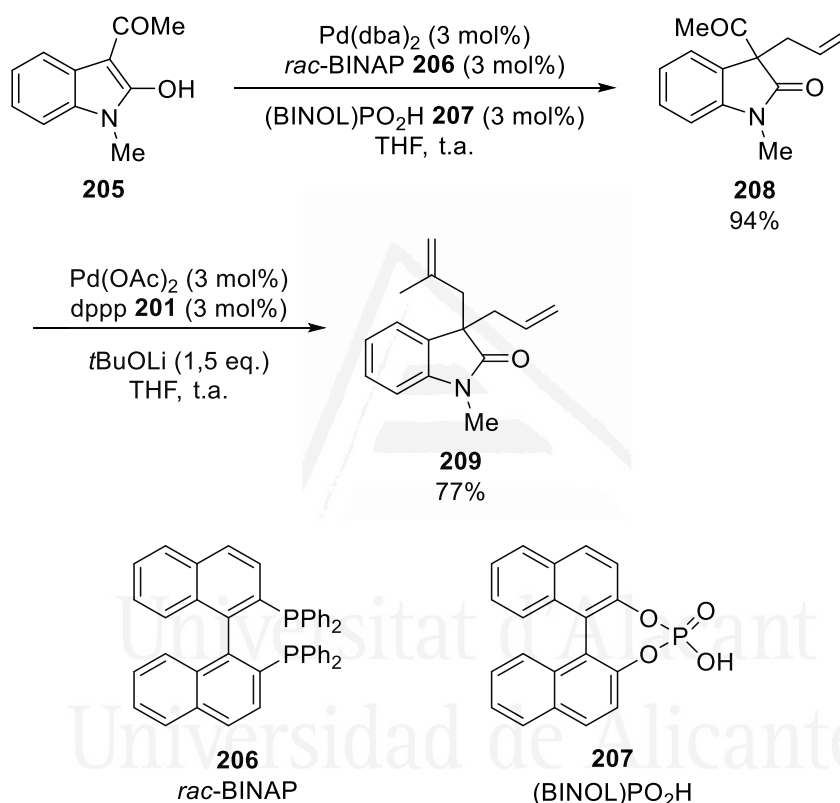
Esta metodología ha sido aplicada a la síntesis de los precursores de esermethole^[60] (**203**) y horsfilina^[61] (**5**) así como al acceso a los inhibidores de la acetilcolinesterasa fisostigmina (**35**) y fenserina^[62] (**204**) (Esquema 50).



Esquema 50. Aplicaciones sintéticas de la ADA en síntesis de productos naturales.

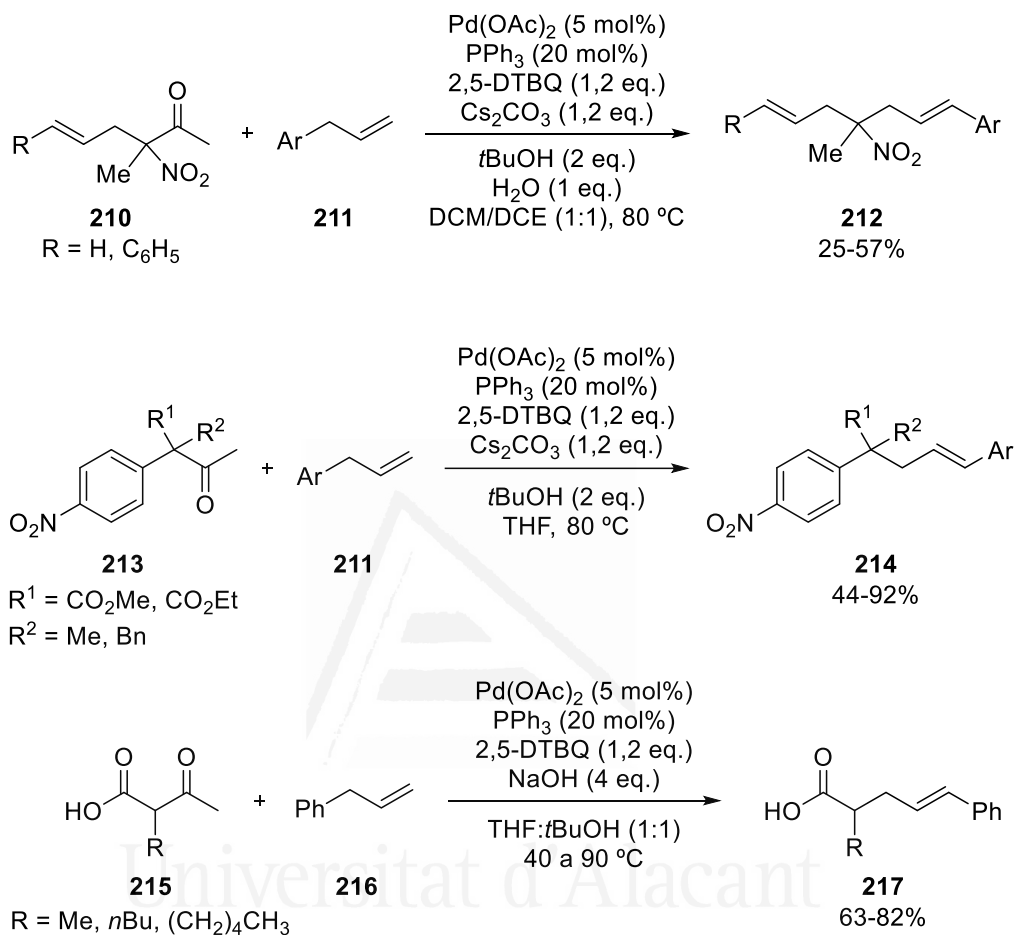
Introducción general

En el caso de la reacción de bisalilación del oxindol, ésta fue llevada a cabo mediante un proceso de dos etapas. En primer lugar, se realizó la monoalilación del *N*-metil-3-acetil-2-oxindol (**205**) y en una segunda etapa, se trató con un alcohol alílico diferente usando las mismas condiciones de ADA (Esquema 51).^[59]



Esquema 51. Bisalilación catalizada por Pd de *N*-metil-3-acetil-2-oxindol.

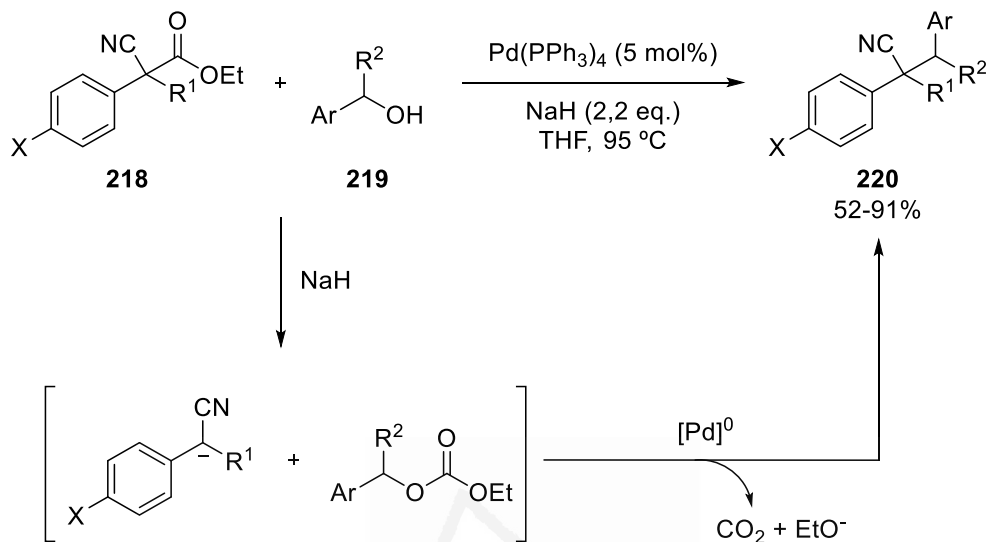
Recientemente, en 2017, el grupo de Wang desarrolló una alilación C-H desacilativa catalizada por paladio para la formación de centros de carbono cuaternarios. En este tipo de alilaciones, se forma un intermedio de π -alil-paladio a partir de un alqueno usando paladio(0) y 2,5-di-*terc*-butilbenzoquinona (2,5-DTBQ) como oxidante bajo condiciones básicas (Esquema 52).^[63]



Esquema 52. ADA catalizada por Pd mediante C-H activación en alquenos.

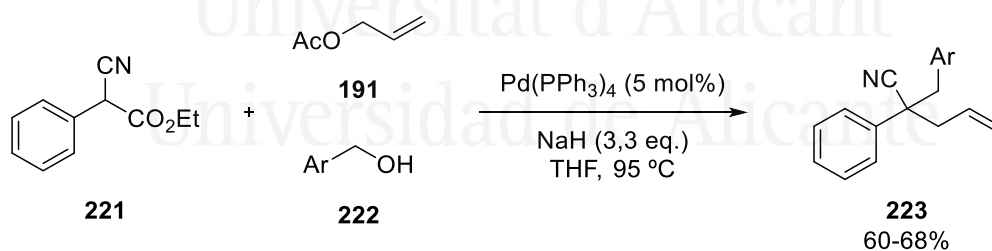
Por otro lado, el grupo de Tunge estudió la bencilación desactivada catalizada por paladio de α -cianoesteres. En este caso, después de la condensación de Claisen con el alcoholato bencílico, se forma el correspondiente carbonato bencílico. Este carbonato, en presencia de paladio(0), genera el intermedio η^3 -bencilpaladio, que puede ser atacado por el carbono nucleofílico, obteniendo los β -arilpropanonitrilos bencilados (Esquema 53).^[64]

Introducción general



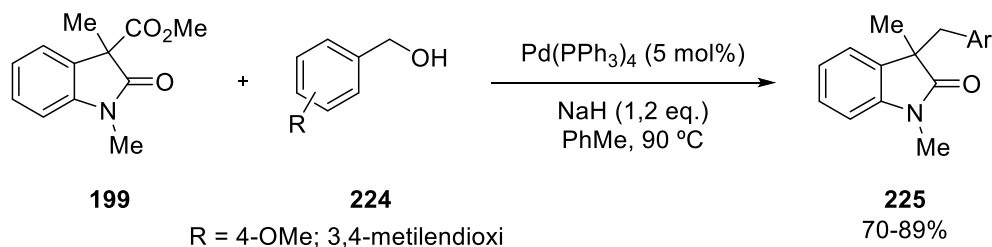
Esquema 53. Bencilación desacilativa catalizada por Pd de α -cianoésteres.

Además, se estudiaron reacciones de alilación-bencilación del α -fenil- α -cianoacetato de etilo usando acetato de alilo y alcoholes bencílicos. Primero tiene lugar la alilación de Tsuji-Trost con el acetato de alilo y seguidamente la ADA con el alcohol bencílico (Esquema 54).^[64]



Esquema 54. Alilación-bencilación desacilativa de tres componentes de **221**.

Por otro lado, también es posible obtener directamente bencilaciones desacilativas con un alcohol bencílico usando como sustrato 1,3-dimetil-2-oxindol-3-carboxilato (Esquema 55).^[54]

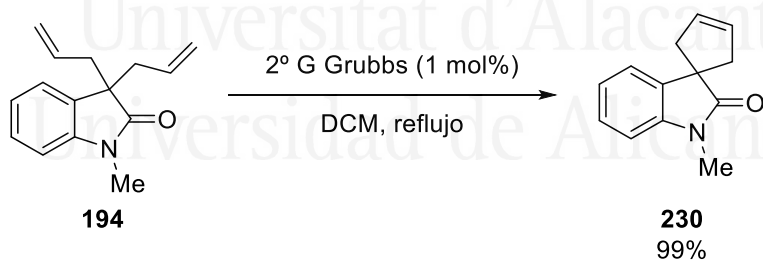
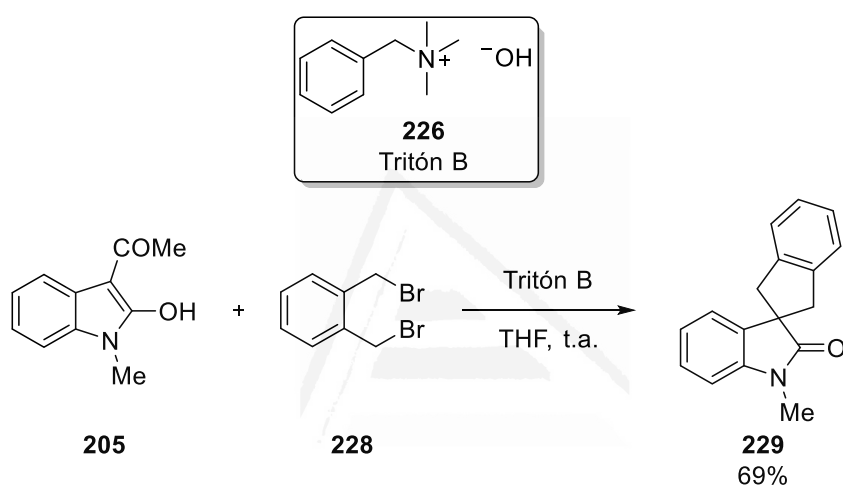
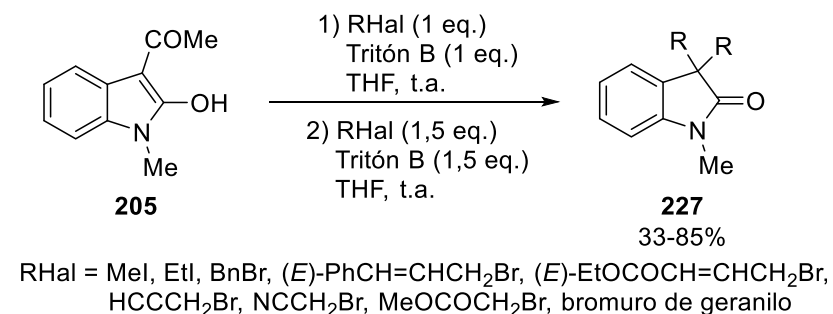


Esquema 55. Bencilación desacilativa catalizada por Pd de **199**.

Nuestro grupo de investigación, ha desarrollado la ADA promovida por base de 3-alkil-3-acetil-2-oxindoles, preparados por acetilación de 2-oxindoles con anhídrido acético^[65] y posterior alquilación, usada para la síntesis de 2-oxindoles 3,3-disustituidos (Capítulo I).^[66]

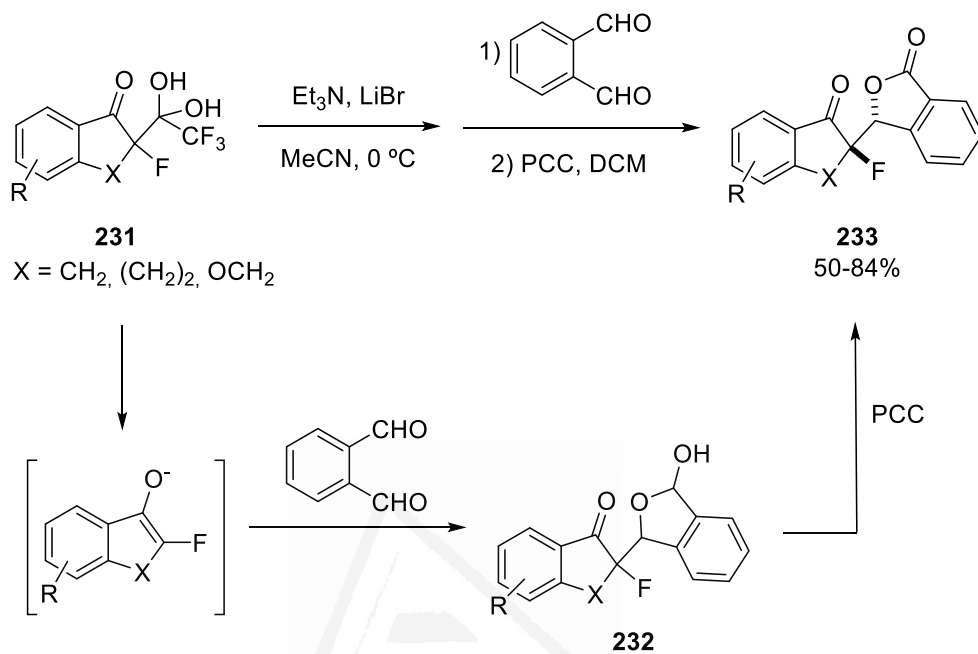
Por otro lado, nuestro grupo también ha preparado 2-oxindoles 3,3-disustituidos simétricamente por ADA de *N*-metil-3-acetil-2-oxindoles (**205**) con haluros de alquilo y alilo. Esta reacción necesita un procedimiento de dos etapas, en una sola reacción, para obtener los productos correspondientes (**227**) en buenos rendimientos. Cuando se usó como electrófilo el 1,2-bis(bromometil)benceno (**228**), se obtuvo el espirociclo correspondiente (**229**). Además, el derivado dialilado (**194**) fue transformado cuantitativamente en el correspondiente espirociclo (**230**) por metátesis de cierre de anillo con el catalizador de Grubbs de segunda generación (Esquema 56).^[67]

Introducción general



Esquema 56. Dialquilación desacetilativa de *N*-metil-3-acetil-2-oxindol.

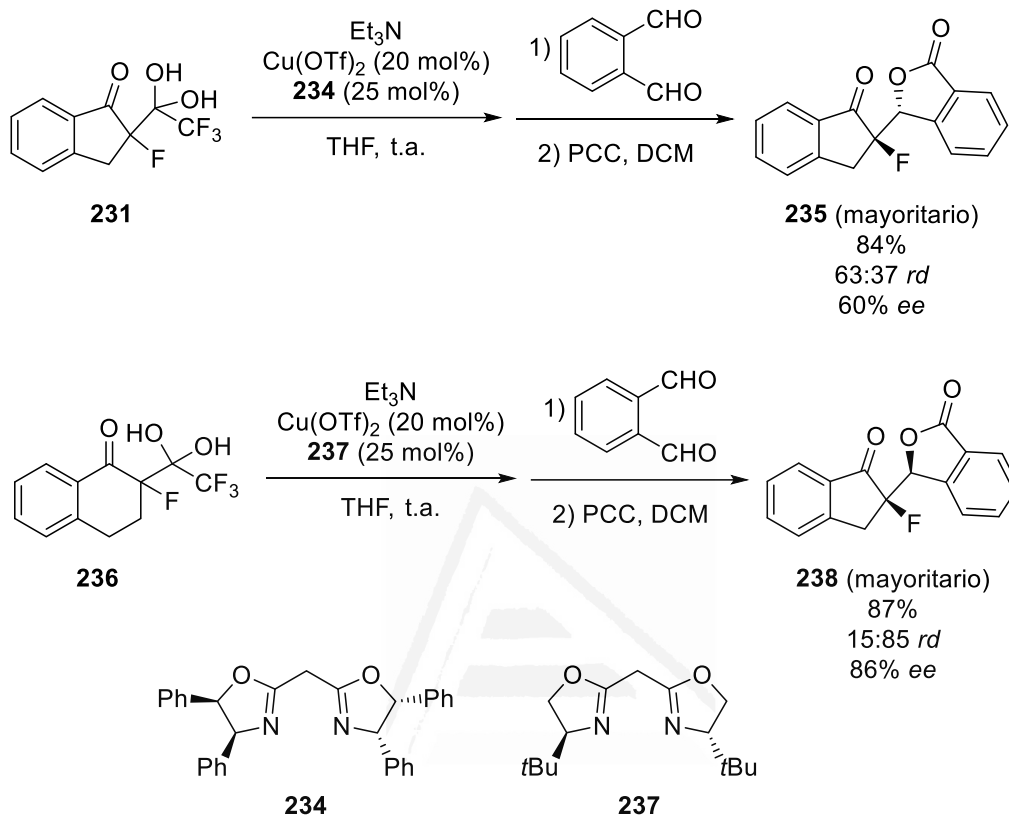
Por otro lado, también se han realizado estudios de alquilación destrifluoroacilativa mediante la generación de fluoroenolatos. Una aplicación reciente de reacciones aldólicas involucra esta metodología en reacciones de fluoroenolatos cíclicos con *o*-ftalaldehído (Esquema 57).^[68]



Esquema 57. Reacción aldólica destrifluoroacilativa promovida por base de derivados de cetona cíclica.

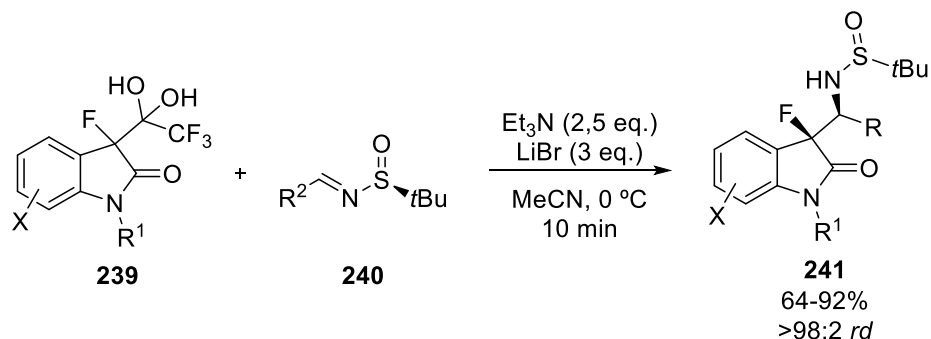
Además estudiaron la formación de reacciones cascada catalizadas por ligandos quirales (**234**, **237**) de sustratos como una indanona y un derivado de tetralona (Esquema 58).^[68]

Introducción general



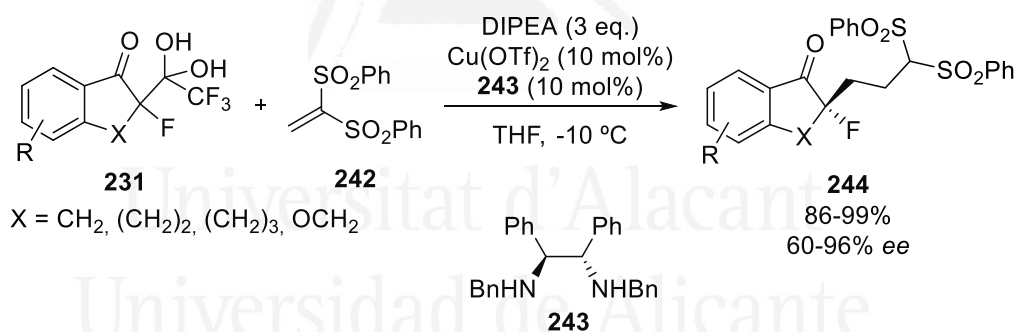
Esquema 58. Reacción aldólica destrifluoroacilativa enantioselectiva promovida por base de derivados de cetona cíclica.

Recientemente, en 2017, el grupo de Han y Soloshonok, publicó una reacción Mannich destrifluoroacilativa altamente diastereoselectiva de derivados de 3-fluoro-2-oxindol con *N-terc*-butanosulfinilimas derivadas de aldehídos alifáticos, aromáticos, α,β -insaturados y acetilénicos (Esquema 59).^{[69][70]}



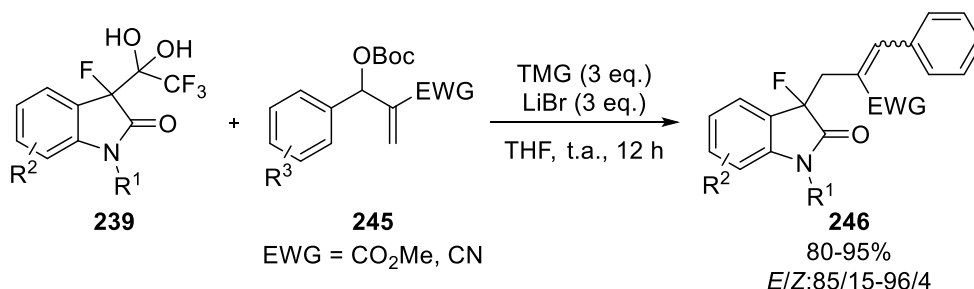
Esquema 59. Reacción Mannich destrifluoroacilativa diastereoselectiva promovida por base sobre derivados de 2-oxindoles.

El mismo grupo de investigación, desarrolló también reacciones de adición Michael enantioselectivas de cetonas cíclicas derivadas de α -fluoroenolatos a 1,1-bis-(fenilsulfonil)etileno (Esquema 60).^[71]



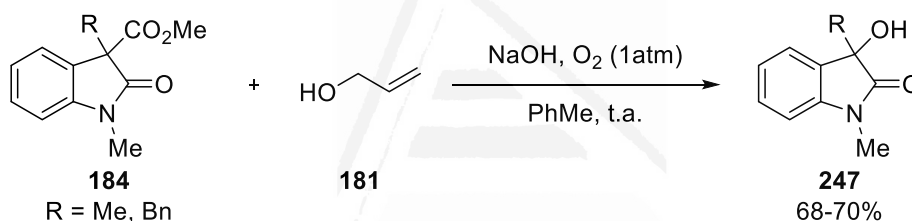
Esquema 60. Reacción Michael destrifluoroacilativa enantioselectiva promovida por base de derivados de cetonas cíclicas.

Este grupo publicó también una alilación destrifluoroacilativa S_N2' quimioselectiva de derivados de 3-fluoro-2-oxindoles con carbonatos Morita-Baylis-Hillman. Los intermediarios de enolatos de 3-fluoro-2-oxindoles reaccionaron con derivados de acetilo estereoselectivamente dando principalmente los productos (*E*) (Esquema 61).^[72]



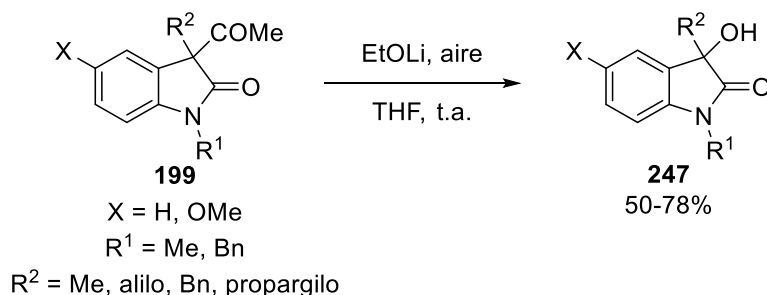
Esquema 61. Alilación S_N2' destrifluoroacilativa promovida por base de derivados de 2-oxindol.

Para finalizar, el último tipo de ADa es la oxidación descarboxilativa. El grupo de investigación de Bisai, describió la síntesis de 3-alkil-3-hidroxi-2-oxindol (Esquema 62).^[54]



Esquema 62. Oxidación desacetilativa de *N*-metil-2-oxindol-3-carboxilatos.

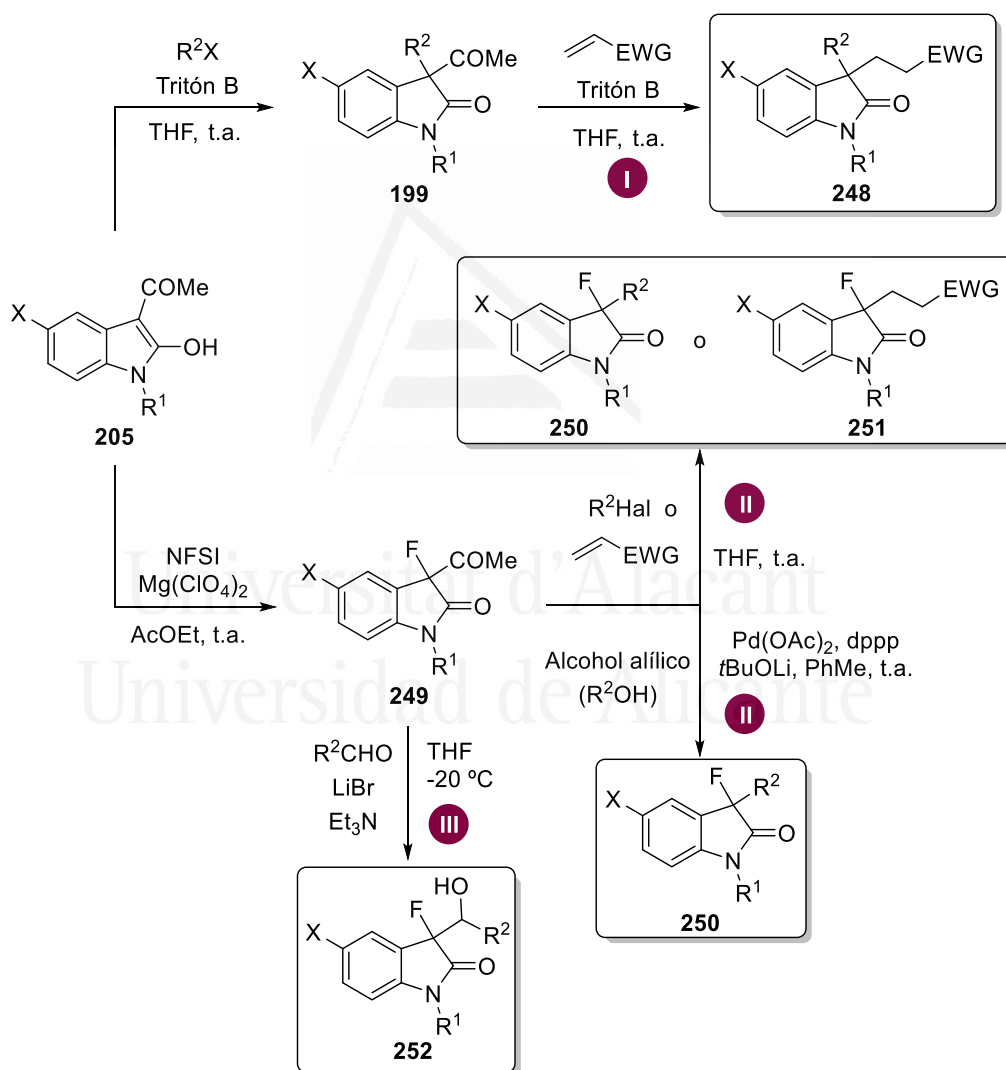
Nuestro grupo de investigación ha desarrollado una oxidación desacetilativa similar de 3-acetil-3-alkil-2-oxindoles dando los correspondientes 3-alkil-3-hidroxi-2-oxindoles en buenos rendimientos. Se ha propuesto que el enolato generado in situ sufre una oxidación radical por el oxígeno (Esquema 63).^[59]



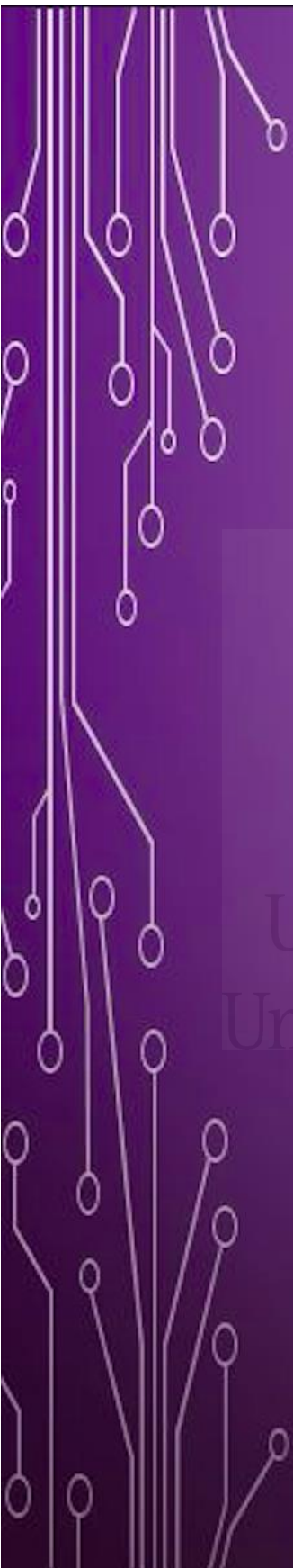
Esquema 63. Oxidación desacetilativa de 3-acetil-3-alkil-2-oxindoles.

Siguiendo con la línea de investigación de nuestro grupo sobre reacciones de ADA y con los resultados que aparecen en los Esquemas 51, 56, 63 se plantearon los siguientes objetivos (Esquema 64):

- I. Síntesis de 2-oxindoles 3,3-disustituidos **248**.
- II. Síntesis de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituidos **250** y **251**.
- III. Síntesis de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituidos **252**.

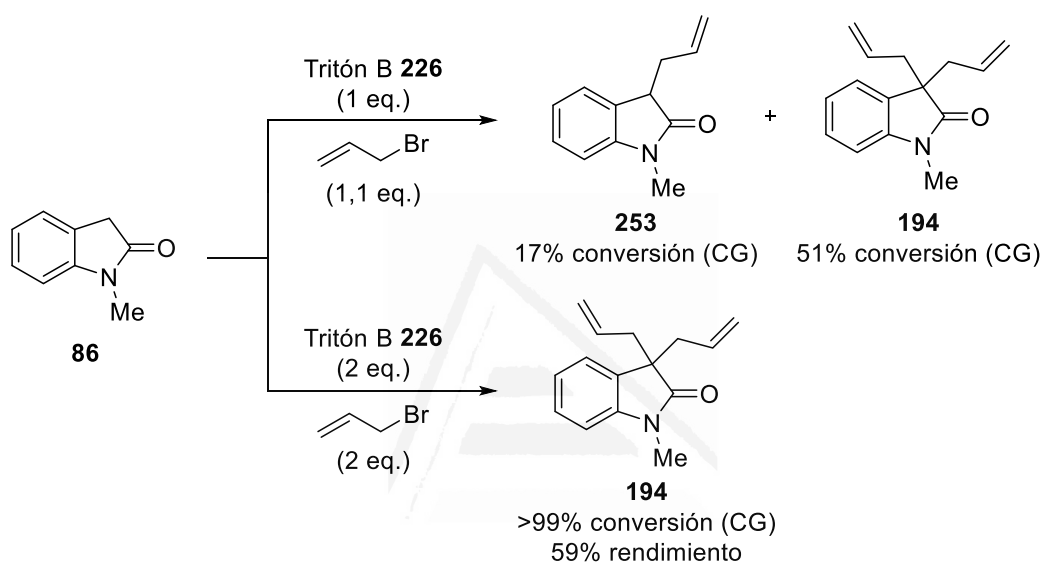


Esquema 64. Objetivos.



CAPÍTULO I:
SÍNTESIS DE 2-
OXINDOLES 3-
SUSTITUIDOS POR
ALQUILACIÓN
DESACETILATIVA

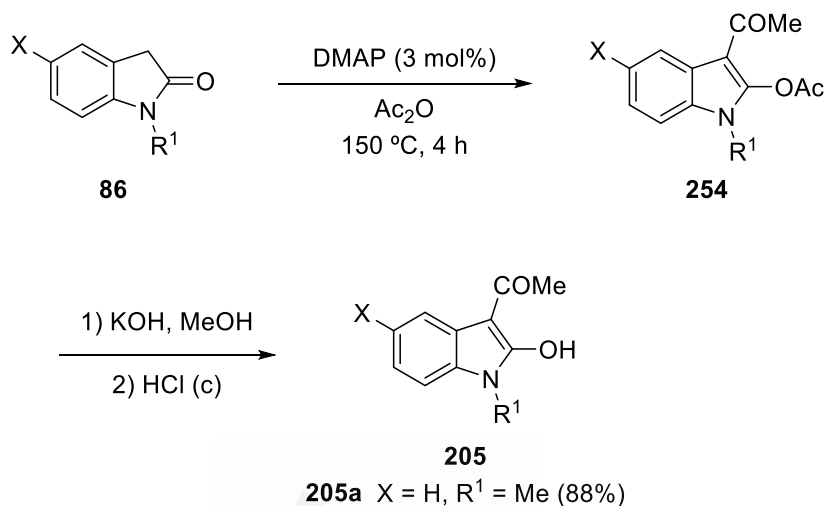
gases (CG) fue de sólo un 17% del producto monoalquilado deseado. No obstante, intentando mejorar estos resultados, se incrementaron los equivalentes de electrófilo y de base conduciendo al producto 3,3-dialil-2-oxindol con un 99% de conversión por CG, obteniéndose un rendimiento moderado del 59% tras su purificación (Esquema 66).



Esquema 66. Alilación del *N*-metil-2-oxindol **86**.

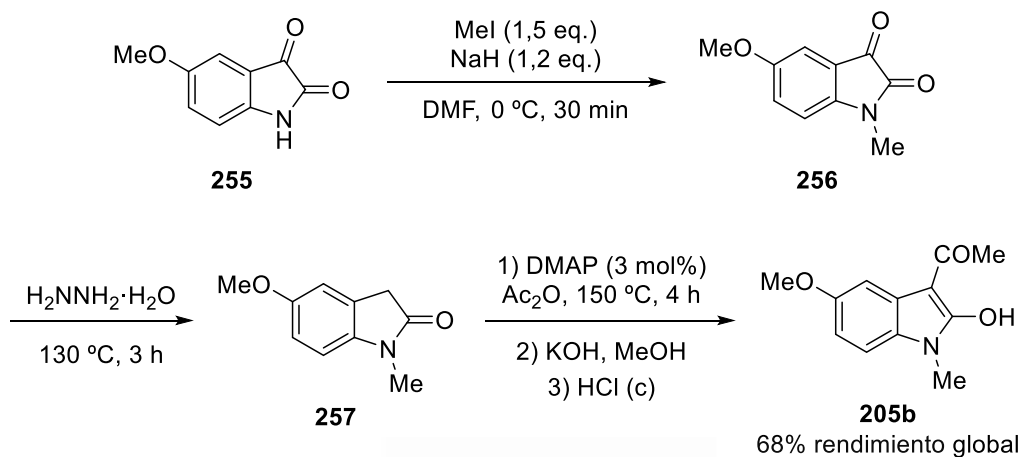
Teniendo en cuenta estos resultados, nuestro grupo de investigación propuso aplicar una primera etapa de monoalquilación seguida de una ADA de derivados 3-acetil-2-oxindol.

A partir del *N*-metil-2-oxindol **86** (comercialmente disponible), se preparó el correspondiente *N*-metil-3-acetil-2-oxindol (**205a**) por reacción con anhídrido acético en presencia de 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) a 150 °C durante 4 h.^[65] Debido a la acilación simultánea en el carbono C3 y en el átomo de oxígeno, la mezcla de reacción se trató con KOH en MeOH, seguido de HCl acuoso concentrado para obtener el compuesto **205a** (Esquema 67).



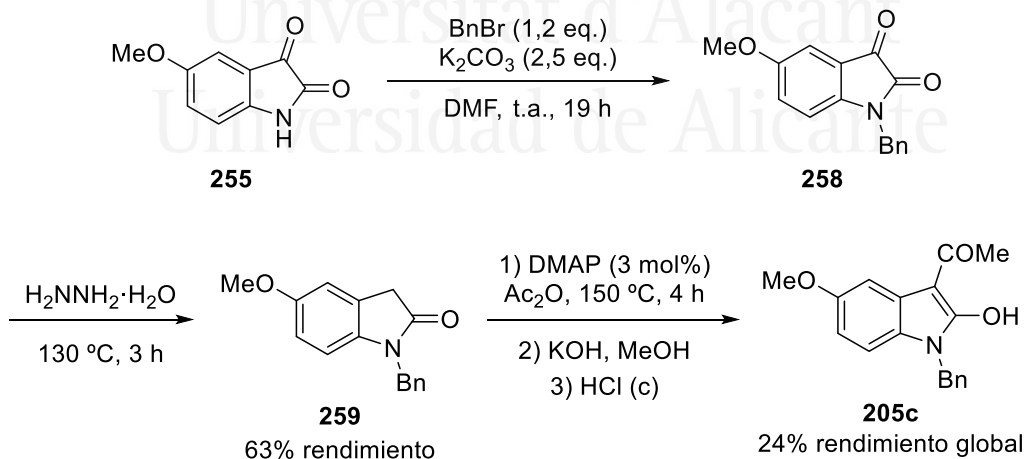
Esquema 67. Síntesis de 3-acetil-2-oxindoles **205**.

Teniendo en cuenta que el grupo -OMe en la posición 5 del oxindol se encuentra presente en productos naturales como es el caso de la horsfilina (**5**) o fisostigmina (**35**), se consideró de gran interés incluir este grupo funcional en el oxindol de partida (**205**). Por tanto, se consideró que podría ser interesante la síntesis de los derivados **205b** y **205c**, puesto que contienen el grupo -OMe en su estructura. No obstante, estos derivados del 2-oxindol **86** no están disponibles comercialmente, por lo que la 5-metoxiisatina (**255**) fue el reactivo de partida para la síntesis de estos derivados del oxindol **205**. En primer lugar, se realizó la *N*-metilación empleando yodometano como electrófilo e hidruro de sodio como base en DMF a 0 °C durante 30 min. Seguidamente se llevó a cabo una reducción de Wolff-Kishner generando el correspondiente 2-oxindol **255**. Finalmente, usando las condiciones empleadas anteriormente para la acetilación, se obtuvo el compuesto **205b** (Esquema 68)^[73]



Esquema 68. Síntesis de *N*-metil-3-acetil-2-oxindol **205b**.

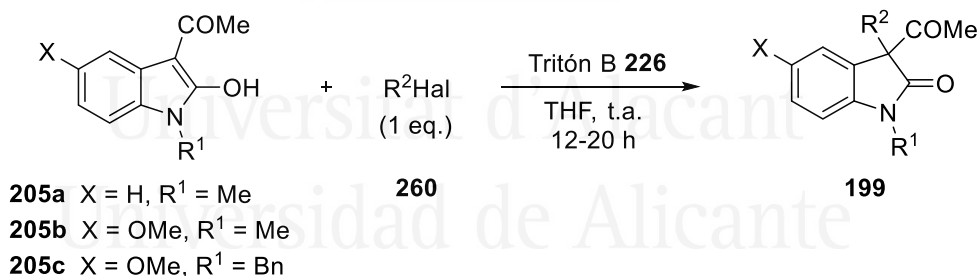
En el caso de la síntesis del derivado de oxindol **205c**, se utilizó un procedimiento ligeramente diferente para la *N*-alquilación de **255**. En este caso, la *N*-bencilación se llevó a cabo usando bromuro de bencilo como agente alquilante y K₂CO₃ como base en DMF a t^a ambiente durante 19 h. A continuación, se empleó la misma metodología que en la síntesis de **205b**, reducción de Wolff-Kishner y posterior acetilación (Esquema 69).^{[74][75]}



Esquema 69. Síntesis de *N*-metil-3-acetil-2-oxindol **205c**.

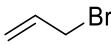
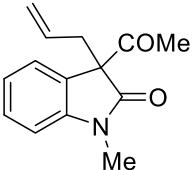
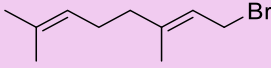
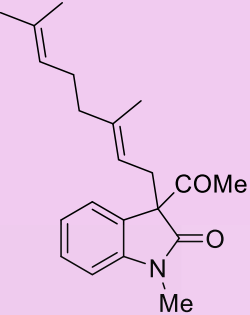
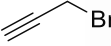
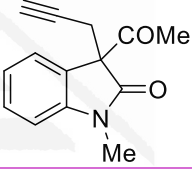
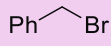
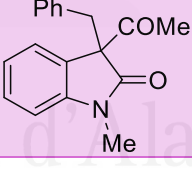
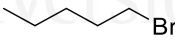
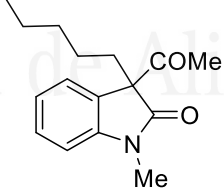
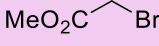
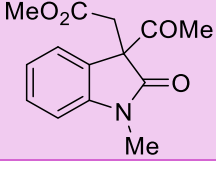
Inicialmente, se llevó a cabo la alquilación del compuesto **205a** usando EtOLi como base y bromuro de alilo como electrófilo, dando el producto alilado **199** en menos de un 5% de rendimiento. Sin embargo, cuando se usó Tritón B como base en THF a t^a ambiente, se obtuvo el correspondiente producto alilado **199** en un 84% de rendimiento (Tabla 1, entrada 2). Estas condiciones de reacción se emplearon para la alquilación de **205** con diferentes haluros de alquilo dando los productos deseados **199** en buenos rendimientos (Tabla 1). Bajo estas condiciones de reacción la alquilación tuvo lugar regioselectivamente en la posición 3 del oxindol. Únicamente en el caso del bromuro de pentilo, la reacción necesitó realizarse bajo reflujo (Tabla1, entrada 6). En el caso del bromoacetato de metilo, el éster de metilo fue usado para evitar la transesterificación con MeOH (Tabla1, entrada 7). Los productos **199** fueron sensibles a la desacetilación durante la purificación por cromatografía flash, obteniendo entre un 4-10% del producto desacetilado (Tabla 1, entradas 2-7).

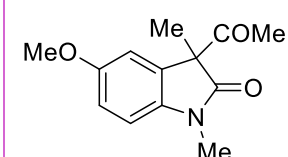
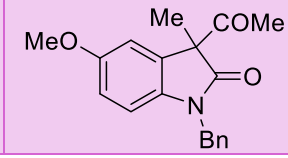
Tabla 1. Monoalquilación de 3-acetil-2-oxindoles **205**.



Entr.	205	R ² Hal 260	Producto	199	Rdto. (%) ^b
1	205a^c	Mel		199a	88

Capítol I

2	205a			199b	84 ^d
3	205a			199c	54 ^e
4	205a			199d	68 ^e
5	205a			199e	84 ^f
6	205a ^g			199f	50 ^{h,d}
7	205a			199g	69 ⁱ

8	205b ^l	Mel		199h	85
9	205c ^k	Mel		199i	92

^a La reacción se realizó en una escala de 1,2 mmol a t.a.

^b Rendimiento aislado tras la cromatografía flash.

^c Se usó 2 eq. de Mel en una escala de 7,2 mmol.

^d Se obtuvo también un 6% del producto desacetilado.

^e Se obtuvo también un 4% del producto desacetilado.

^f Se obtuvo también un 5% del producto desacetilado y se escaló a 1,8 mmol.

^g Escala de 0,3 mmol.

^h Bajo reflujo de THF.

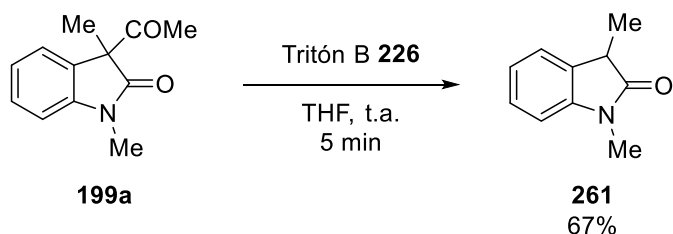
ⁱ Se obtuvo también un 10% del producto desacetilado.

^j Escala de 4,6 mmol.

^k Escala de 0,6 mmol.

Nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología para la obtención de 2-oxindoles 3,3-disustituidos mediante ADA de los derivados de 3-acetil-2-oxindol con haluros de alquilo usando EtOLi en THF a t^a ambiente.^[76] A partir de los derivados alquilados de **199h** y **199i** es posible obtener precursores de los alcaloides naturales horsfilina (**5**), esermethole (**203**), fisostigmina (**35**) y fenserina (**204**) (véase introducción general).^{[60][61][62]}

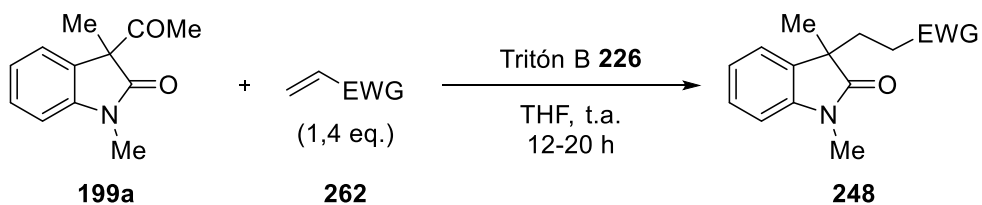
El derivado de 2-oxindol monosustituido **261** es un compuesto importante para la síntesis de alcaloides (véase introducción general, sección 3). Este compuesto se sintetizó fácilmente haciendo reaccionar el compuesto **199a** con Tritón B (**226**) en THF a t^a ambiente durante sólo 5 min. Después, la reacción se detuvo con ácido acético y se purificó por cromatografía flash obteniendo un 67% de rendimiento del producto **261** (Esquema 70).



Esquema 70. Síntesis del 1,3-dimetil-2-oxindol **261**.

Continuando con la investigación sobre la ADa, se estudió la adición conjugada de **199a** a alquenos electrofílicos **262**. Para ello, se empleó Tritón B como base en THF a t^a ambiente y bajo argón (es necesario desgasificar el disolvente), obteniendo los productos deseados **248** con buenos rendimientos (Tabla 2). Fue necesaria la ausencia de oxígeno para evitar la formación del 3-hidroxi-3-metil-2-oxindol (en menor porcentaje del 5%). Los sistemas acrílicos generaron los productos correspondientes con altos rendimientos. En el caso de la fenil vinil sulfona, se observó un rendimiento más bajo (51%) debido a la formación de un 13% del producto *O*-alquilado (Tabla 2, entrada 5). Sin embargo, la 1,1-disulfona, la más electrofílica, dio exclusivamente el producto deseado **248f** con un 83% de rendimiento (Tabla 2, entrada 6). Cuando se usó la chalcona como electrófilo, se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros 1,0:0,7 (Tabla 2, entrada 8), no determinándose la configuración relativa de cada uno de ellos.

Tabla 2. ADA de 3-acetil-2-oxindol **199a** con alquenos electrofílicos **262**.



Entrada	Alquenos 262	Producto	248	Rendimiento (%) ^b
1	<chem>C=CC(=O)OC(C)(C)C</chem>	<chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)n(C)c2C(=O)CC(=O)OC(C)(C)C</chem>	248a	90
2	<chem>C=C#N</chem>	<chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)n(C)c2CC#N</chem>	248b	89
3	<chem>C=CC(=O)N(C)C</chem>	<chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)n(C)c2CC(=O)N(C)C</chem>	248c	86
4	<chem>C=CC(=O)C</chem>	<chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)n(C)c2CC(=O)C</chem>	248d	86
5	<chem>C=CC(=O)O=S(=O)(c1ccccc1)c1ccccc1</chem>	<chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)n(C)c2CC(=O)O=S(=O)(c1ccccc1)c1ccccc1</chem>	248e	51 ^c

Capítulo I

6			248f	83
7			248g	85
8			248h	97 ^d

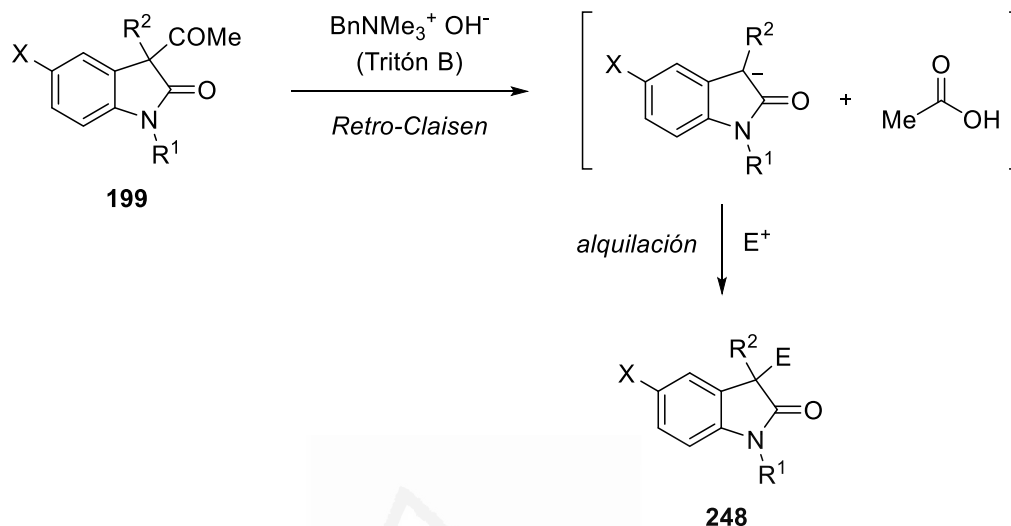
^a Condiciones de reacción: **199a** (0,15 mmol), electrófilo **262** (0,21 mmol), Tritón B **226** (0,15 mmol), THF (1,5 mL), durante 17 h a t^a ambiente., desgasificación del disolvente, bajo atmósfera de argón.

^b Rendimiento aislado tras la cromatografía flash.

^c Se obtuvo también un 13% del producto *O*-alquilado usando 1 eq. de fenil vinil sulfona.

^d Se formó una mezcla de diastereoisómeros 1,0:0,7.

El mecanismo propuesto para estas reacciones de ADa consiste en una condensación retro-Claisen (la base, Tritón B, conduce rápidamente a la desacetilación del reactivo de partida dando lugar al correspondiente carbono nucleofílico) y posterior alquilación del enolato (Esquema 71).



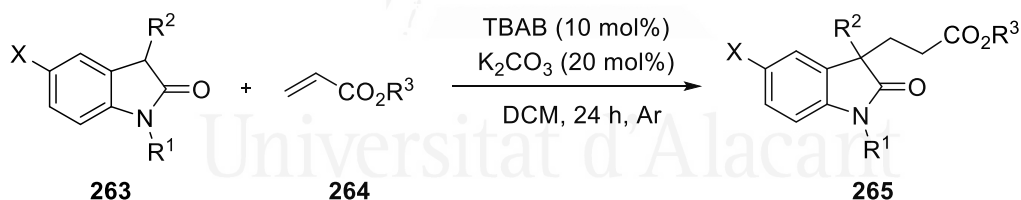
Esquema 71. Mecanismo propuesto de ADa de derivados de 3-acetil-3-alkil-2-oxindoles para la síntesis de derivados de 2-oxindoles 3-sustituidos.

3. CONCLUSIONES

La acetilación de 2-oxindoles permite obtener su monoalquilación usando Tritón B como base. A través de una desacetilación posterior es posible preparar los correspondientes 2-oxindoles 3-alkilados. Los 3-acetil-2-oxindoles 3-sustituidos pueden sufrir ADa con alquenos electrofílicos con el empleo de Tritón B, dando los correspondientes 2-oxindoles 3,3-disustituidos bajo condiciones de reacción muy suaves. Esta metodología es adecuada para la preparación de oxindoles 3,3-disustituidos asimétricos, ya que presenta grandes ventajas puesto que se parte de los derivados de 3-acetil-2 oxindoles (que se sintetizan fácilmente con altos rendimientos), y es posible llevar a cabo la doble alquilación bajo condiciones suaves y muy buenos rendimientos. Sin embargo, estos productos no se pueden preparar fácilmente con otras estrategias, o bien se necesitan condiciones de reacción más drásticas. Muchos métodos emplean como reactivos de partida derivados de 2-oxindoles 3-

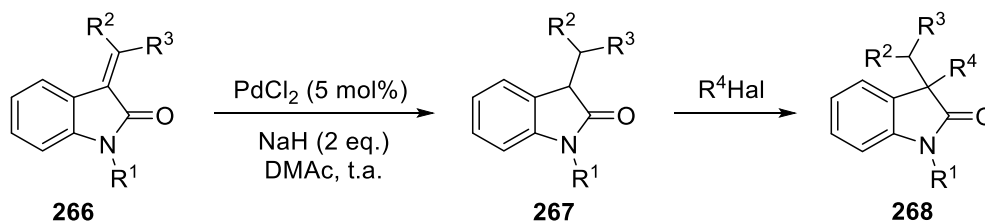
sustituídos. Un procedimiento empleado para la síntesis de estos reactivos de partida consiste en una reacción de Wittig de la isatina con trifenilfosforano y posterior reducción. Otro método utilizado se basa en la adición nucleófila de reactivos de Grignard a isatinas y posterior desoxigenación reductora. Además, la síntesis de 2-oxindoles 3-sustituídos genera los derivados disustituídos de los correspondientes 2-oxindoles como resultado de la doble alquilación.^{[77][78][79]} Por tanto, otra gran ventaja que posee la metodología detallada en esta memoria es la síntesis de oxindoles monosustituídos en la posición 3 a través de un procedimiento sencillo y empleando condiciones de reacción suaves (Esquema 70).

En cuanto a la síntesis de 2-oxindoles 3,3-disustituídos, un ejemplo es el caso de la reacción de adición Michael de 2-oxindoles 3-sustituídos (**263**) con acrilatos (**264**), para la cual es necesario el uso de un catalizador de transferencia de fase como el bromuro de tetra-*n*-butilamonio (TBAB) y el uso de una base relativamente fuerte (K_2CO_3) (Esquema 72).^[80]



Esquema 72. Síntesis de derivados de 2-oxindoles 3,3-disustituídos **265**.

Otro ejemplo, es el caso de la síntesis de 2-oxindoles 3,3-disustituídos **268** empleando el uso de una base fuerte (NaH) que actúa con un donador Michael para la reducción de derivados de oxindol α,β -insaturados (**266**) bajo catálisis de paladio obteniéndose el oxindol 3-monoalquilado (**267**) y, posteriormente, produciéndose la segunda alquilación (Esquema 73).^[81] Por tanto, teniendo en cuenta las condiciones necesarias, este proceso es operacionalmente más complejo de realizar.



Esquema 73. Síntesis de derivados de 2-oxindoles 3,3-disustituidos **268**.

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.1. Métodos generales

Los puntos de fusión se determinaron con un medidor de punto de fusión Marienfeld (MPM-H2) y no están corregidos. Para cromatografía flash, se empleó gel de sílice 60 (40–60 μm). ^1H RMN (300, 400 ó 500 MHz) y se registraron espectros ^{13}C RMN (75, 101 ó 126 MHz) con Bruker AV300, Bruker AV400 y Bruker ADVANCE DRX500, respectivamente, con CDCl_3 como solvente y TMS como estándar interno para espectros de ^1H RMN, y la señal de cloroformo para espectros de ^{13}C RMN; los desplazamientos químicos se dan en ppm. Los espectros de masas de impacto electrónico de baja resolución (CG-EI) se obtuvieron a 70 eV con un sistema Agilent 6890N Network CG y un detector selectivo de masas Agilent 5973Network. Los espectros de masas de alta resolución (CG-EI) se registraron con un instrumento QTOF Agilent 7200 para la masa exacta y Agilent 7890B para el CG. La CCF analítica se realizó usando placas de gel de sílice ALUGRAM® Xtra SIL G / UV254, y las manchas se detectaron bajo luz UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

4.2. Síntesis de productos de partida

4.2.1. Procedimientos experimentales

Síntesis de 1-(2-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-il)etanona (205a)

A un matraz de fondo redondo que contiene una solución de *N*-metil-2-oxindol (4,85 g, 33 mmol) en anhídrido acético (36 mL, 381 mmol), se añadió DMAP (118 mg, 0,96 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C durante 4 h. La mezcla se evaporó a presión reducida, el crudo se disolvió en MeOH (80 mL) y se añadió una solución de KOH (18 g, 321 mmol) en MeOH (120 mL) a 0 °C. La solución se agitó a *t*^a ambiente durante 22 h, luego se enfrió en un baño de hielo a 0 °C y se añadió HCl acuoso 12 M hasta pH 3. En este punto, se añadió H₂O (140 mL) y la solución se extrajo con AcOEt (3 x 140 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt) para dar el producto **205a** puro.

Síntesis de 1-(2-hidroxi-1-metil-5-metoxi-1H-indol-3-il)etanona (205b)

Un matraz de fondo redondo que contiene una solución de 5-metoxiisatina (3,54 g, 20 mmol) en DMF anhidro (40 mL) se enfrió a 0 °C, después se añadió hidruro de sodio (606 mg, 24 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió yodometano (1,84 mL, 30 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (3 x 15 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío. El sólido rojo oscuro se disolvió en monohidrato de hidrazina (12 mL, 247 mmol) y se calentó a 130 °C durante 3 h. Después de enfriar la solución a *t*^a ambiente, se añadió H₂O (50 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL), salmuera (50 mL), y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Al residuo resultante, se añadió anhídrido acético (22,5 mL, 238 mmol). Luego, se añadió DMAP (73,3 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 150 °C durante 4 h

y luego se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (50 mL), luego se añadió una solución de KOH (11 g, 196 mmol) en MeOH (70 mL) a 0 °C. La solución se agitó a t^a ambiente durante 22 h y luego se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. Se añadió una solución de HCl acuoso 12 M hasta pH 3. El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se extrajo con AcOEt (3 x 100 mL), se lavó con H₂O (100 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt) para dar el producto **205b** puro.

Síntesis de 1-(1-bencil-2-hidroxi-5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etanona (205c)

Una mezcla de 5-metoxiisatina (2,84 g, 16 mmol) y K₂CO₃ (5,53 g, 40 mmol) se disolvió en DMF anhidro (12 mL) bajo Ar. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (5,71 mL, 48 mmol) y la mezcla se agitó a t^a ambiente durante 19 h. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) y la fase orgánica se lavó con H₂O (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un sólido rojo. El crudo se disolvió en DMSO (12 mL), se añadió hidrato de hidrazina (1,81 mL, 32 mmol) gota a gota y la mezcla se calentó a 150 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a t^a ambiente, se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL), y la fase orgánica se lavó con H₂O (100 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt) para dar 1-bencil-5-metoxi-2-oxindol puro (2,55 g, 63%) como un aceite marrón. El producto obtenido se disolvió en anhídrido acético (11,5 mL, 121 mmol) y se añadió DMAP (37 mg, 0,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 150 °C durante 4 h y luego se enfrió a t^a ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (40 mL), se enfrió a 0 °C y luego se añadió una solución de KOH (8,5 g, 151 mmol) en MeOH (60 mL). La solución se agitó a t^a ambiente durante 18 h, luego la solución se enfrió en un baño de hielo a 0 °C y se añadió HCl acuoso 12 M hasta pH 3. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, se añadió H₂O (50 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se

secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt) para dar el producto **205c** puro.

4.2.2. Caracterización de productos

Los siguientes compuestos son conocidos y los datos experimentales son consistentes con los datos reportados:

1-(2-Hidroxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)etanona (205a)

Rendimiento: 5,5 g (88 %); sólido púrpura; pf 109–110 °C (hexano/AcOEt) (Lit. 110–111 °C).^[65]

1-(2-Hidroxi-1-metil-5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etanona (205b)

Rendimiento global: 2,97 g (68%); sólido púrpura; pf 83–84 °C (hexano/AcOEt) (Lit. 83 °C).^[82]

1-(1-Bencil-2-hidroxi-5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etanona (205c)

Rendimiento global: 1,15 g (24%); sólido púrpura; pf 145–146 °C (hexano/AcOEt) (Lit. 150–151 °C).^[83]

Universitat d'Alacant

4.3. Monoalquilación de 3-acetil-2-oxindoles

4.3.1. Procedimiento experimental

Síntesis de 3-acetil-3-alkil-2-oxindoles (199)

A una solución de 3-acetil-2-oxindol **205** (227 mg, 1,2 mmol) y haluro de alquilo (1,2 mmol) en THF (7 mL) se añadió hidróxido de benciltrimetilamonio (Tritón B) en MeOH (40% en peso, 0,545 mL, 1,2 mmol). La reacción se agitó a t^a ambiente durante toda la noche, se añadió H₂O (20 mL), la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL) y las fases orgánicas se evaporaron y se secaron sobre MgSO₄. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por

cromatografía flash (hexano/AcOEt) para proporcionar el producto correspondiente **199** puro.

4.3.2. Caracterización de productos

Los siguientes compuestos son conocidos y los datos experimentales son consistentes con los datos reportados:

3-Acetil-1,3-dimetilindolin-2-ona (199a)

Rendimiento: 1,36 g (88%)^[84]

3-Acetil-3-bencil-1-metilindolin-2-ona (199e)

Rendimiento: 341 mg (84%)^[84]

3-Acetil-5-metoxi-1,3-dimetilindolin-2-ona (199h)

Rendimiento: 899 mg (85%)^[85]

3-Acetil-1-bencil-5-metoxi-3-metilindolin-2-ona (199i)

Rendimiento: 171 mg (92%)^[84]

A continuación, se muestran los datos de caracterización de nuevos compuestos:

3-Acetil-3-alil-1-metilindolin-2-ona (199b)

Rendimiento: 192 mg (84%); aceite amarillo pálido.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,36 (td, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,10 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,30 (dddd, *J* = 16,8, 10,0, 7,8, 6,7 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 1,99 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 101 MHz): δ = 200,80, 174,60, 144,34, 131,54, 129,33, 127,08, 124,26, 123,27, 119,56, 108,57, 66,48, 37,62, 26,66.

MS (EI): *m/z* (%) = 229 (9) [M]⁺, 188 (13), 187 (100), 186 (22), 172 (12), 160 (22), 158 (14), 144 (10), 143 (10).

HRMS (EI): *m/z* calcd. para [C₁₄H₁₅NO₂] 229,1103; encontrado 229,1107.

(E)-3-Acetil-3-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)-1-metilindolin-2-ona (199c)

Rendimiento: 210 mg (54%); aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,34 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,73 – 4,60 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 201,37, 174,96, 144,32, 139,88, 131,43, 129,11, 127,57, 124,26, 124,06, 123,04, 116,65, 108,31, 66,58, 39,84, 32,18, 26,83, 26,75, 26,54, 25,77, 17,71, 16,48.

MS (EI): m/z (%) = 325 (8) $[\text{M}]^+$, 214 (14), 198 (12), 190 (15), 189 (100), 171 (10), 160 (36), 159 (35), 69 (24).

HRMS (EI): m/z calcd. para $[\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2]$ 325,2042; encontrado 325,2044.

3-Acetil-1-metil-3-(prop-2-in-1-il)indolin-2-ona (199d)

Rendimiento: 186 mg (68%); sólido marrón; pf 84–86 °C (hexano/AcOEt).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,41 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 16,8, 2,7 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 16,9, 2,6 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,76 (t, J = 2,6 Hz, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 199,53, 173,73, 129,84, 126,75, 124,08, 123,52, 108,73, 70,57, 26,84, 26,42, 23,12.

MS (EI): m/z (%) = 227 (8) $[\text{M}]^+$, 186 (13), 185 (100), 184 (60), 157 (12), 156 (14), 128 (13).

HRMS (EI): m/z calcd. para $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2]$ 225,0946; encontrado 227,0945.

3-Acetil-1-metil-3-pentilindolin-2-ona (199f)

Rendimiento: 39 mg (50%); aceite incoloro.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,35$ (td, $J = 7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,04 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,27 – 2,04 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,23 – 1,14 (m, 4H), 0,79 (m, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 201,47$, 175,27, 144,29, 129,10, 127,69, 123,99, 123,25, 108,49, 66,85, 33,38, 31,87, 26,61, 26,57, 23,42, 22,36, 14,04.

MS (EI): m/z (%) = 259 (7) $[\text{M}]^+$, 218 (10), 217 (64), 161 (12), 160 (100), 147 (10).

HRMS (EI): m/z calcd. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2]$ 259,1572; encontrado 259,1576.

2-(3-Acetil-1-metil-2-oxoindolin-3-il)acetato de metilo (199g)

Rendimiento: 215mg (69%); aceite púrpura.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,38$ (td, $J = 7,7$, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,08 (td, $J = 7,5$, 1,0 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,28 – 3,15 (m, 2H), 1,93 (s, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 199,31$, 174,39, 170,39, 145,02, 129,79, 126,95, 123,83, 123,35, 108,85, 63,57, 51,97, 37,26, 27,06, 25,77.

MS (EI): m/z (%) = 261 (2) $[\text{M}]^+$, 219 (50), 160 (31), 159 (100), 130 (21).

HRMS (EI): m/z calcd. para $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4]$ 261,1001; encontrado 261,1005.

4.4. ADA de 3-acetil-3-alkil-2-oxindoles con alquenos electrofílicos

4.4.1. Procedimiento experimental

Síntesis de 2-oxindoles 3,3-disustituídos (248)

El Oxindol **199a** (30,5 mg, 0,15 mmol) y el alqueno electrofílico **262** (0,21 mmol) se disolvieron en THF (1,5 mL). Después de tres ciclos de congelación, descongelación y llenado del matraz con Ar (desgasificación del disolvente), se añadió hidróxido de benciltrimetilamonio (Tritón B) en MeOH (40% en peso, 0,068 mL, 0,15 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a t^{a} ambiente,

se añadió H₂O (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL). Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt) para dar el producto correspondiente **248** puro.

4.4.2. Caracterización de productos

Los siguientes compuestos son conocidos y los datos experimentales son consistentes con los datos reportados.

3-(1,3-Dimetil-2-oxoindolin-3-il)propanoato de *terc*-butilo (248a)

Rendimiento: 39 mg (90%)^[86]

3-(1,3-Dimetil-2-oxoindolin-3-il)propanonitrilo (248b)

Rendimiento: 29 mg (89%)^[87]

1,3-Dimetil-3-(3-oxobutil)indolin-2-ona (248d)

Rendimiento: 30 mg (86%)^[87]

1,3-Dimetil-3-(2-(fenilsulfonil)etil)indolin-2-ona (248e)

Rendimiento: 50 mg (51%)^[88]

A continuación, se muestran los datos de caracterización de nuevos compuestos. Los espectros de RMN se mostrarán en el siguiente apartado:

3-(1,3-Dimetil-2-oxoindolin-3-il)-*N,N*-dimetil propanamida (248c)

Rendimiento: 34 mg (86%); aceite amarillo.

¹H RMN (300 MHz): δ = 7,31–7,20 (m, 2H), 7,08 (td, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,29–2,04 (m, 3H), 1,93–1,80 (m, 1H), 1,39 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz): δ = 180,4, 172,4, 143,1, 133,4, 128,1, 123,0, 122,9, 108,0, 47,8, 33,3, 28,3, 26,3, 24,0.

MS (EI): m/z (%) = 260 (56) [M]⁺, 216 (17), 188 (15), 174 (62), 162 (92), 161 (93), 160 (100), 159 (11), 146 (13), 144 (12), 130 (19), 117 (12), 100 (44), 72 (16), 55 (12).

HRMS (EI): m/z calcd. para [C₁₅H₂₀N₂O₂] 260,1525; encontrado 260,1521.

3-[2,2-Bis(fenilsulfonil)etil]-1,3-dimetilindolin-2-ona (248f)

Rendimiento: 58 mg (83%); sólido amarillo pálido; pf 171–173 °C (hexano/AcOEt).

¹H RMN (300 MHz): δ = 8,01 (m, 2H), 7,85–7,75 (m, 2H), 7,75–7,43 (m, 6H), 7,35 (td, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,30–7,20 (m, 1H), 7,14 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,85 (dd, $J = 5,2, 3,4$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,78 (dd, $J = 16,4, 3,4$ Hz, 1H), 2,69 (dd, $J = 16,4, 5,2$ Hz, 1H), 1,37 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz): δ = 179,0, 143,5, 138,6, 136,3, 134,8, 134,3, 132,3, 130,9, 129,4, 129,1, 129,0, 128,9, 123,3, 122,7, 108,8, 79,1, 46,0, 31,2, 26,5, 23,9.

MS (EI): m/z (%) = 469 (30) [M]⁺, 161 (34), 160 (100), 158 (11), 130 (10), 77 (21).

HRMS (EI): m/z calcd. para [C₂₄H₂₃NO₅S₂] 469,1018; encontrado 469,1016.

Dietil [2-(1,3-Dimetil-2-oxoindolin-3-il)etil] fosfonato (248g)

Rendimiento: 41 mg (85%); cera amarilla.

¹H RMN (300 MHz): δ = 7,35–7,23 (m, 1H), 7,23–7,14 (m, 1H), 7,08 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,13–3,93 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (m, 8H).

¹³C RMN (101 MHz): δ = 179,7, 143,4, 132,8, 128,3, 122,9, 122,7, 108,3, 61,8 (dd, $J = 10,4, 6,5$ Hz), 48,4, 48,2, 31,0 (d, $J = 3,8$ Hz), 26,3, 23,3, 21,6, 20,2, 16,5 (t, $J = 5,3$ Hz).

MS (EI): m/z (%) = 325 (38) [M]⁺, 281 (13), 207 (40), 188 (10), 174 (17), 165 (16), 161 (27), 160 (100), 144 (11), 138 (15), 132 (10), 130 (12), 109 (17).

HRMS (EI): m/z calcd. para [C₁₆H₂₄NO₄P] 325,1443; encontrado 325,1443.

1,3-Dimetil-3-(3-oxo-1,3-difenilpropil)indolin-2-ona (248h, diastereoisómero mayoritario)

Rendimiento: 54 mg (97%); aceite incoloro.

^1H RMN (300 MHz): δ = 7,98–7,87 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,48–7,35 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,07–6,97 (m, 6H), 6,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 8,1, 5,8 Hz, 1H), 3,69–3,63 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

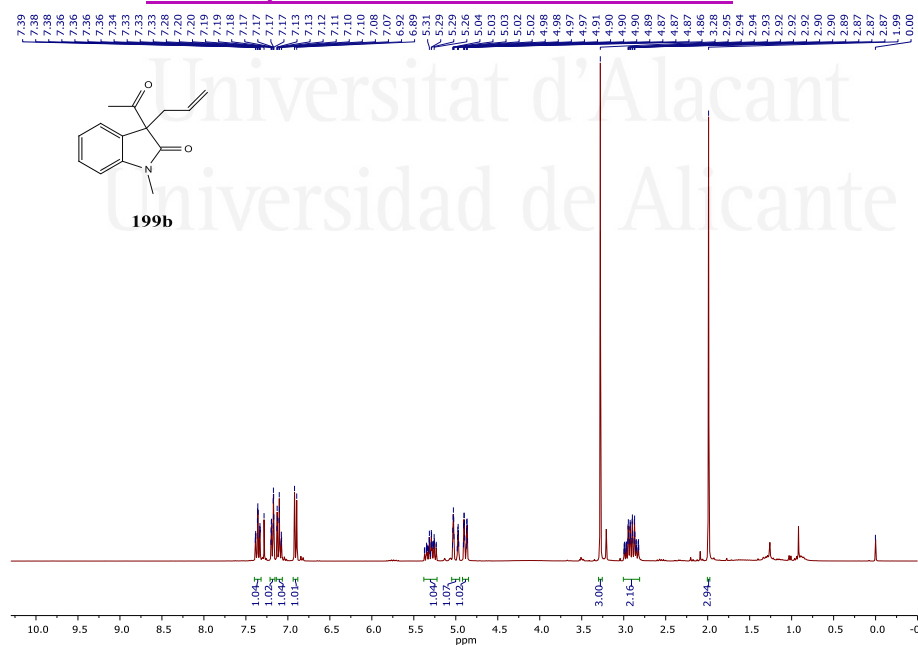
^{13}C RMN (101 MHz): δ = 198,9, 179,9, 142,9, 139,5, 137,2, 133,3, 133,1, 129,0, 128,6, 128,3, 127,9, 127,5, 126,8, 123,8, 122,4, 107,8, 51,6, 48,1, 38,4, 26,0, 22,1.

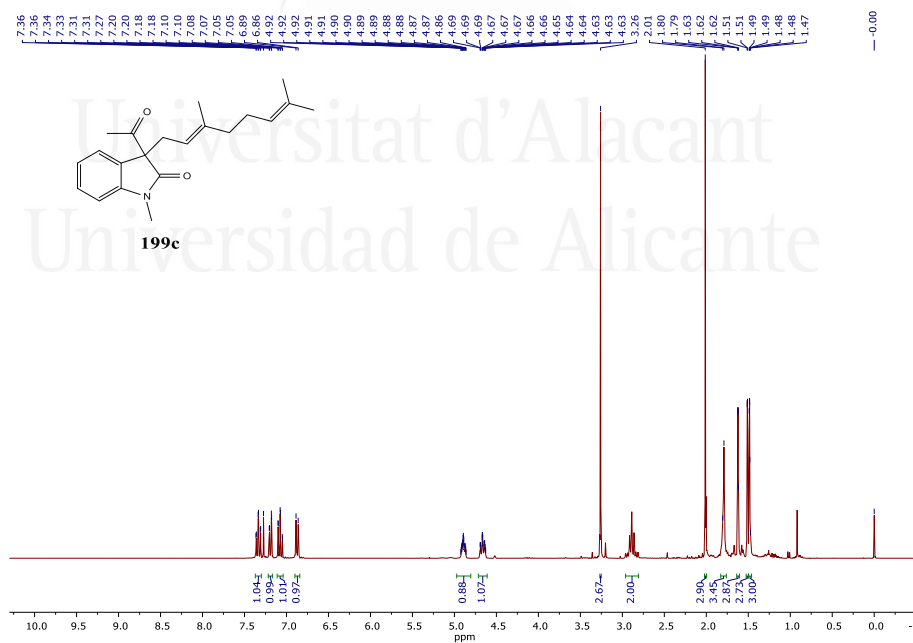
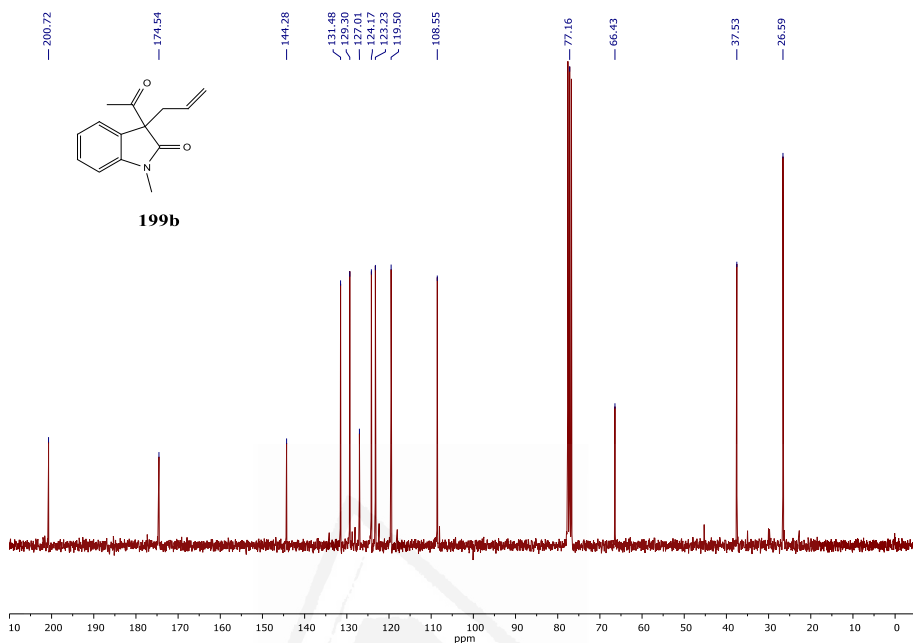
MS (EI): m/z (%) = 369 (5) $[\text{M}]^+$, 209 (17), 208 (16), 207 (25), 161 (69), 160 (13), 105 (100), 77 (27).

HRMS (EI): m/z calcd. para $[\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_2]$ 369,1729; encontrado 369,1723.

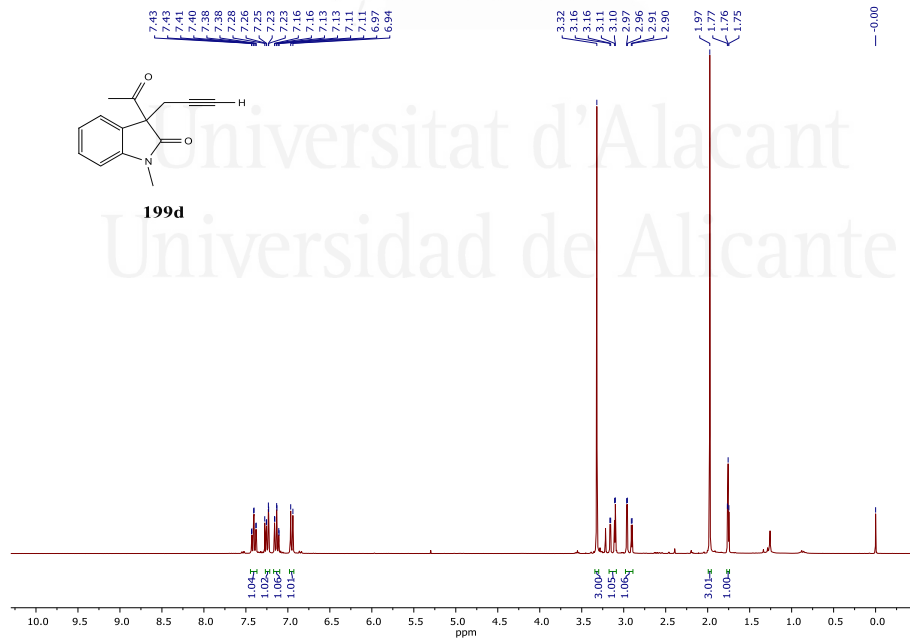
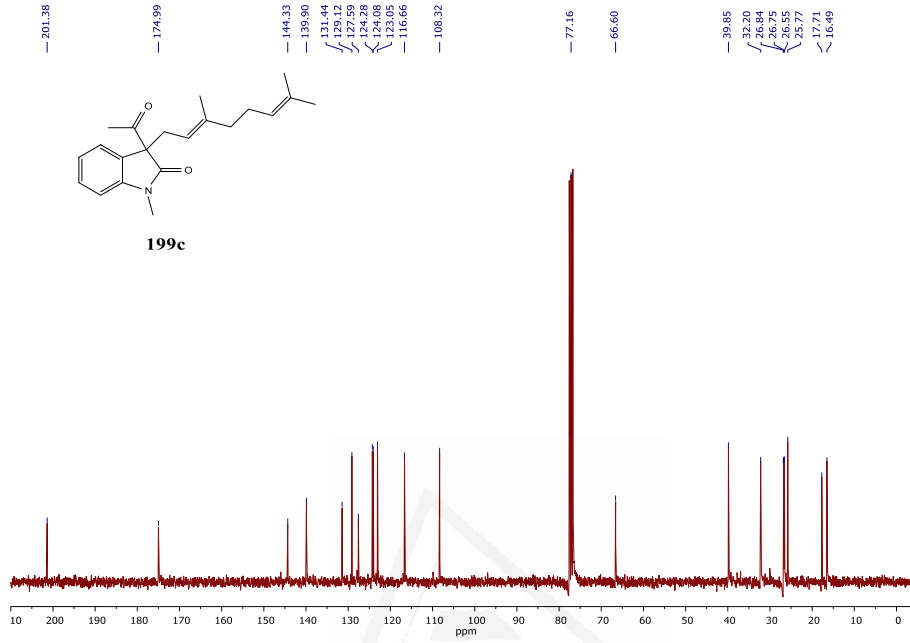
4.5. Espectros RMN

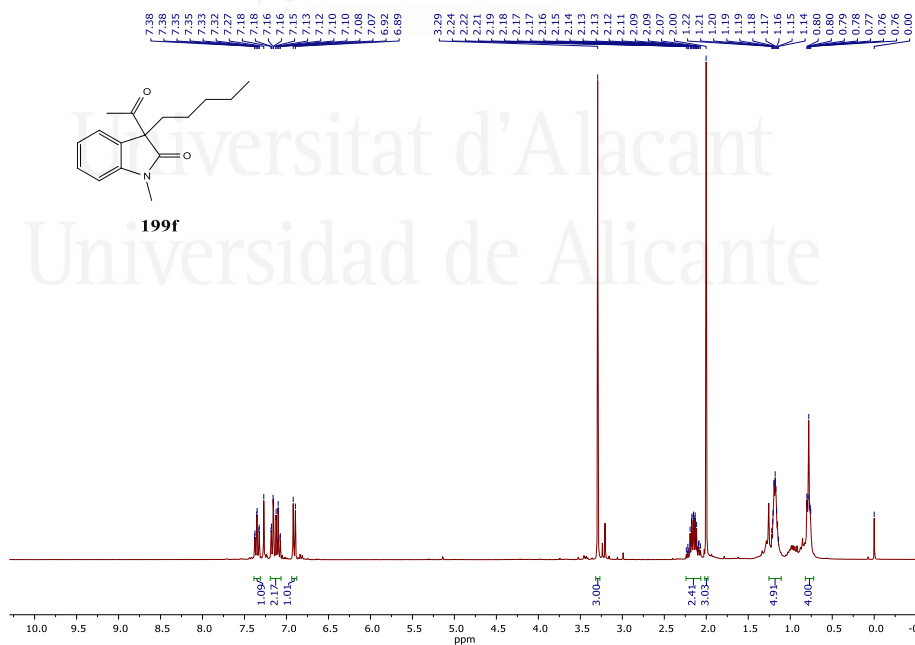
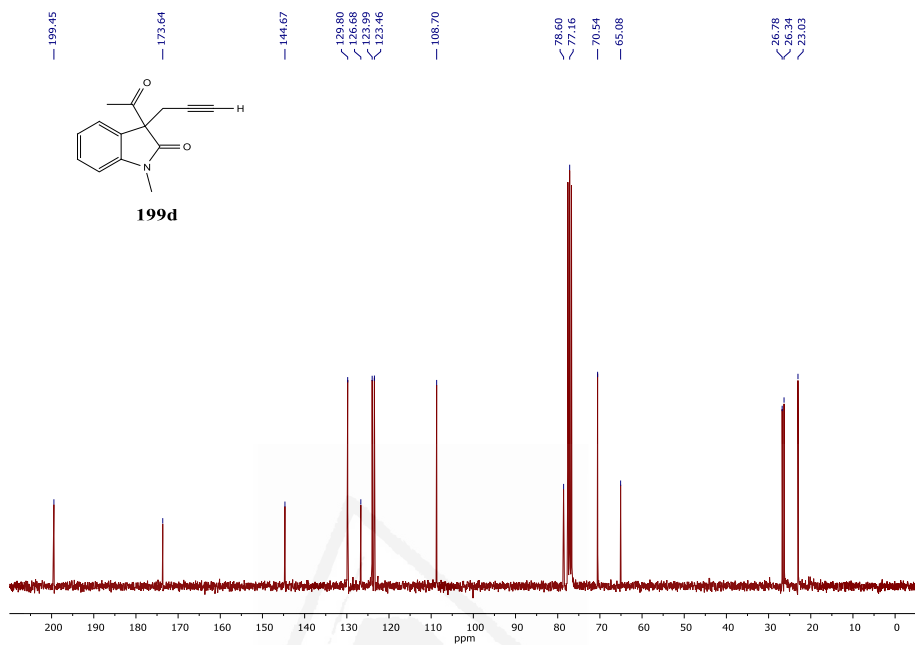
4.5.1. Monoalquilación de 3-acetil-2-oxindoles



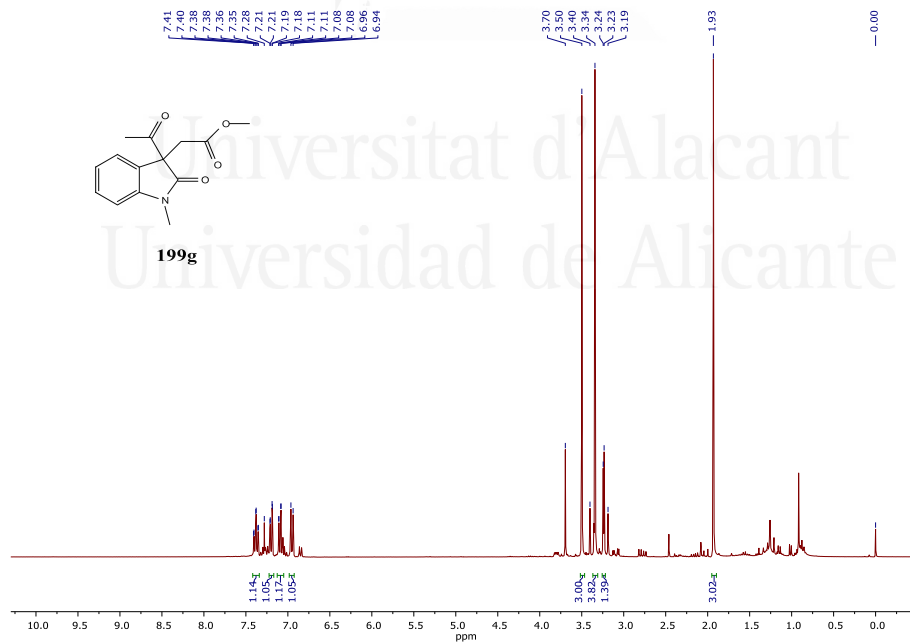
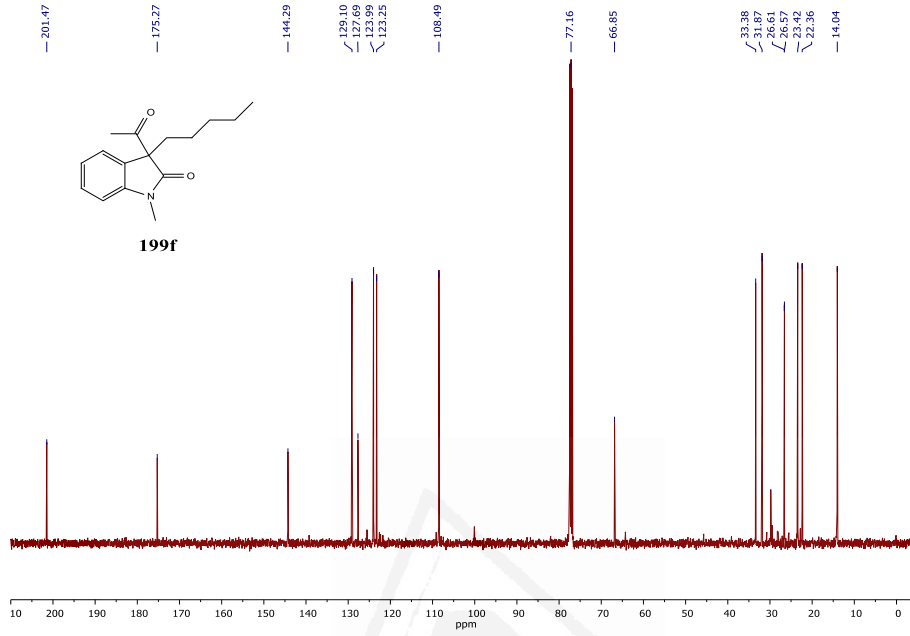


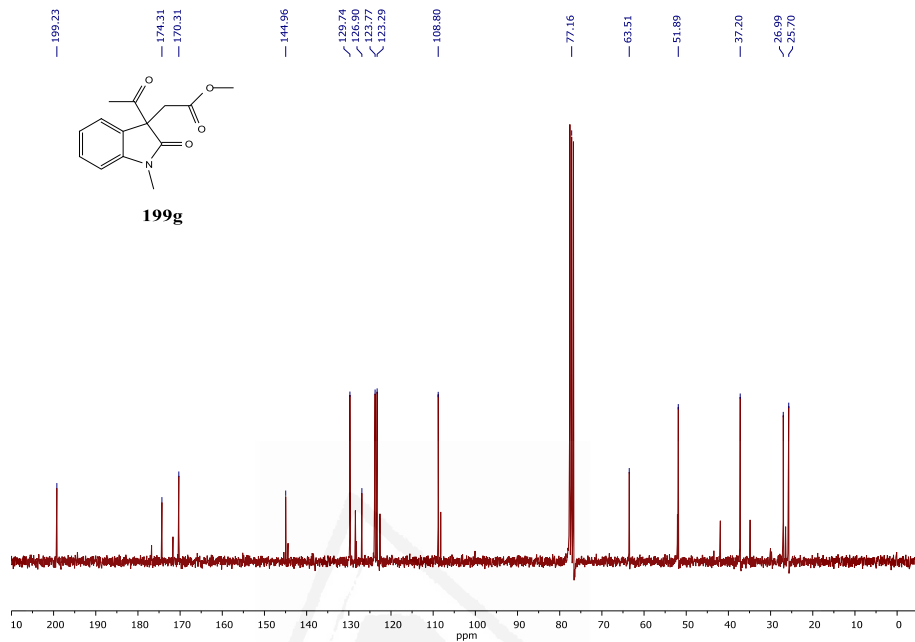
Capítol I



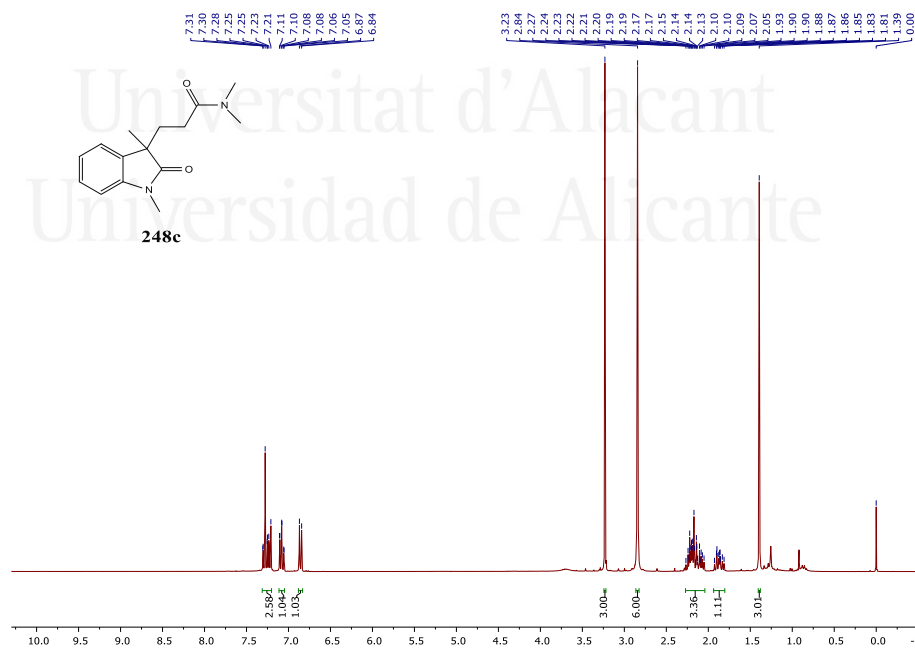


Capítulo I

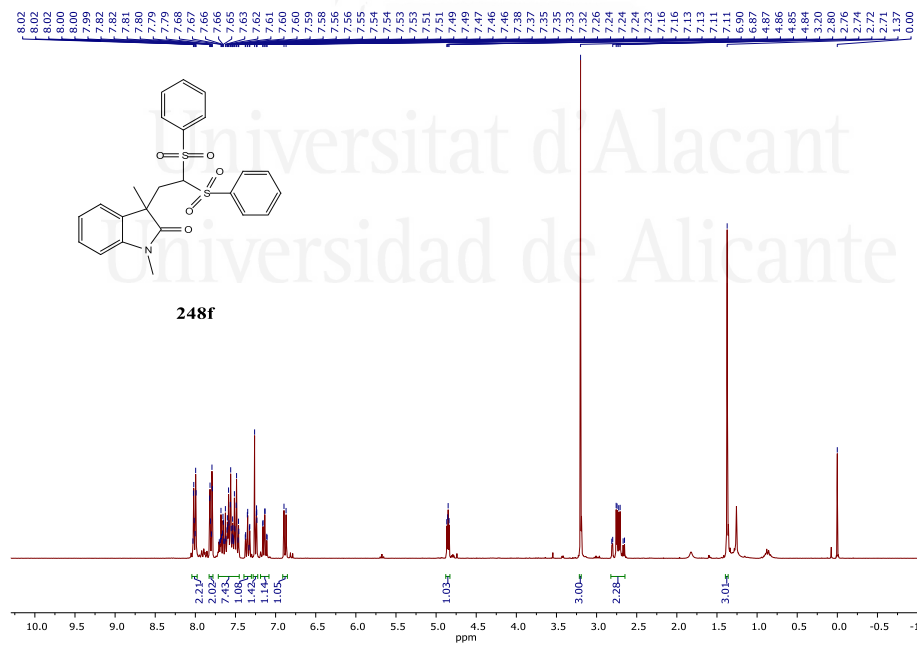
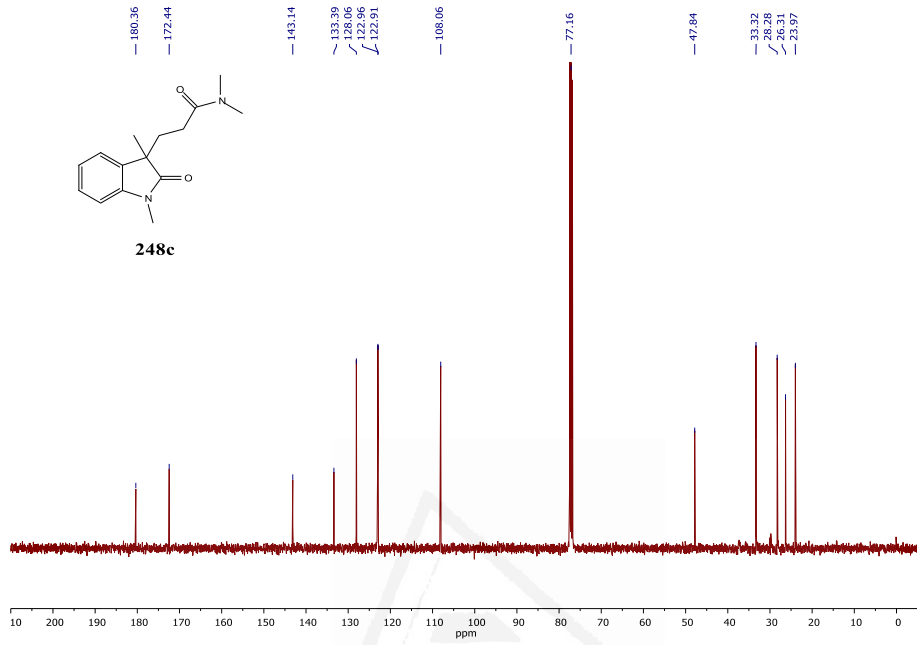




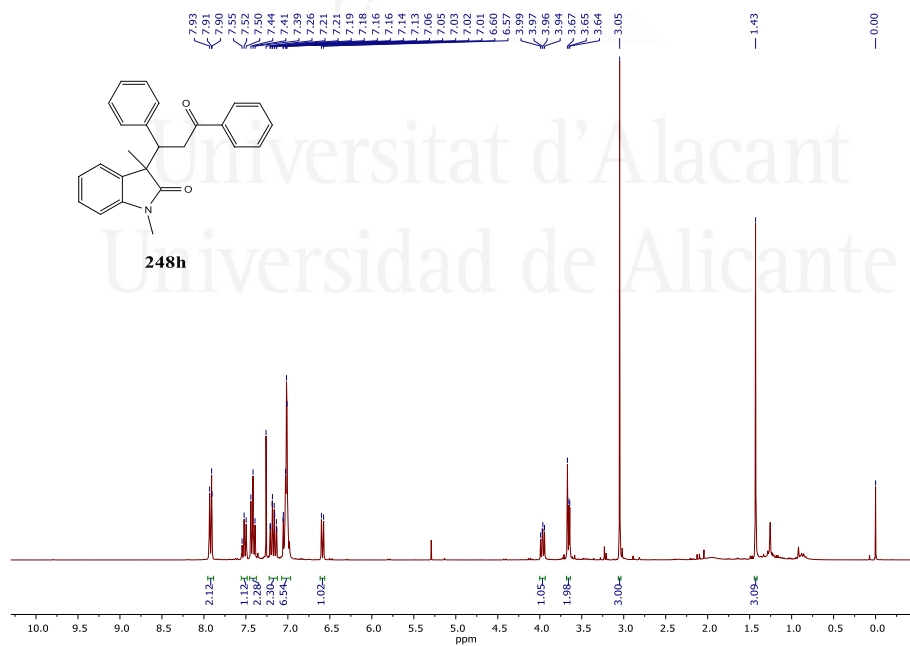
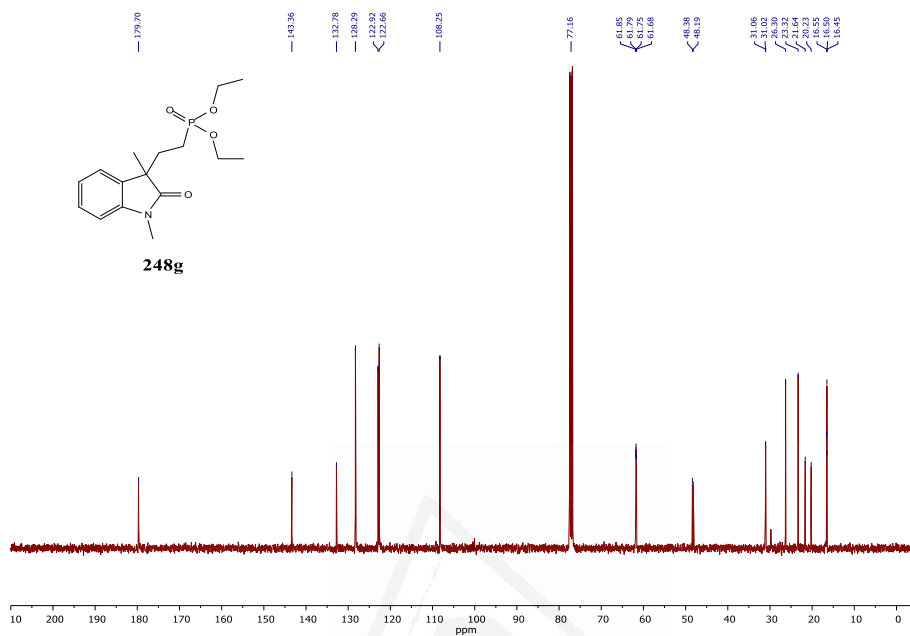
4.5.2. Ada de 3-acetil-2-oxindoles con alquenos electrofílicos

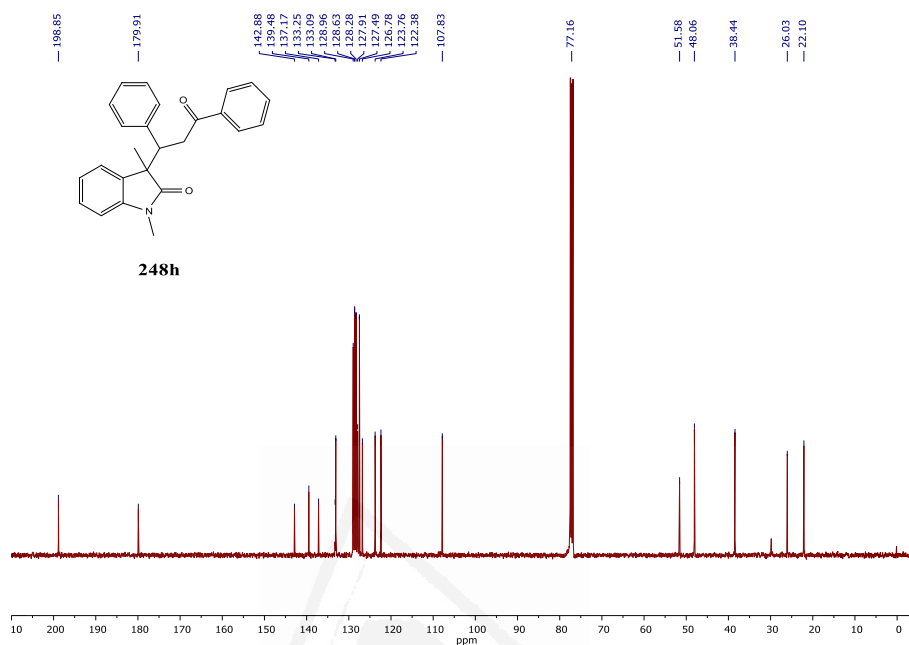


Capítulo I

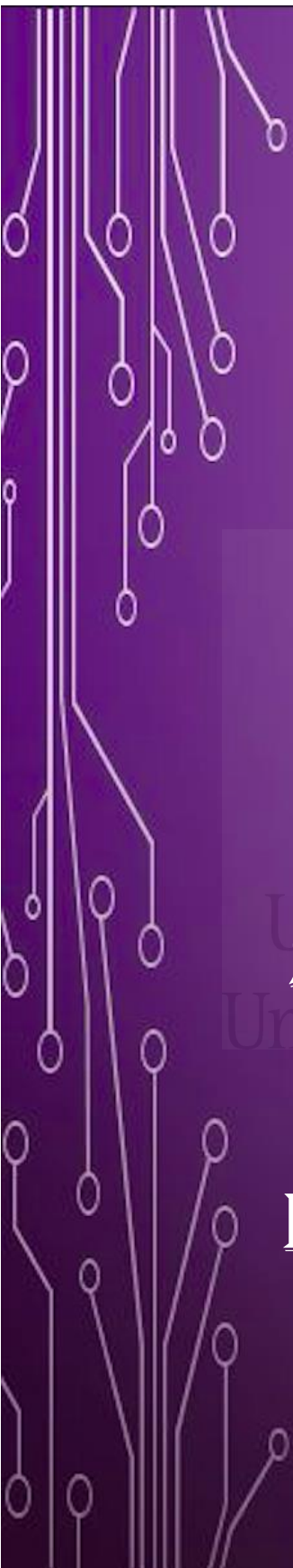


Capítol I





Universitat d'Alacant
 Universidad de Alicante



CAPÍTULO II:
SÍNTESIS DE 3-
FLUORO-2-
OXINDOLES 3-
SUSTITUIDOS POR
ALQUILACIÓN
DESACETILATIVA

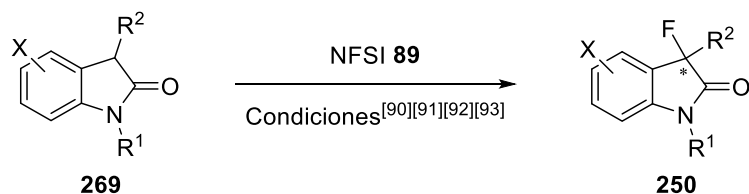
CAPÍTULO II

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos orgánicos de flúor han tenido un profundo impacto en el desarrollo de compuestos bioactivos para el mercado farmacéutico moderno. En los últimos años, se estima que hasta el 20% de los productos farmacéuticos recetados o administrados contienen un átomo de flúor y más de un 30% de los medicamentos más vendidos contienen principios activos fluorados. Algunos compuestos fluorados que destacan en la industria farmacéutica son los siguientes: estatinas (Lipitor, Crestor, Vytorin, Zetia/Ezetimibe), antiinflamatorios (propionato de fluticasona, Celebrex), antiácidos (Prevacid), antidepresivos (Lexapro), neurolépticos (Risperdal) y antibióticos (Levaquin).^[89]

Teniendo en cuenta la importancia de los compuestos fluorados, así como la de los oxindoles 3,3-disustituídos, la introducción de un átomo de flúor en la posición 3 del anillo de oxindol mejora su actividad biológica, como es el caso en muchos medicamentos. Un ejemplo representativo es MaxiPost (**32**), un canal sensible al calcio de los canales maxi-K, usado en el tratamiento del ictus isquémico (véase introducción general, sección 1.2).^{[12][13]}

Generalmente, los 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituídos se preparan mediante desprotonación de oxindol con hidruro de sodio seguido de fluoración con *N*-fluorobencenosulfonimida (NFSI) **89** (Esquema 74)^{[35][90][91][92][93]} del oxindol 3-sustituído y por fluoración del 3-hidroxi-2-oxindoles sustituídos en la posición 3 con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) **271**^[13] (Esquema 75).



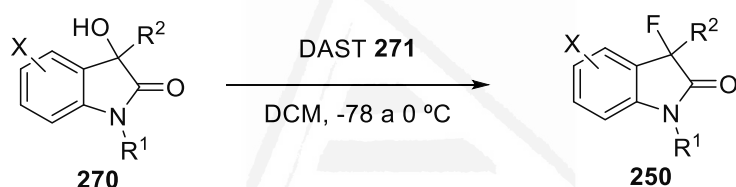
Condiciones^[90]: R¹ = Boc, NFSI (1,5 eq.), L-Pd(II) (2,5 mol%), *i*PrOH, t.a.

Condiciones^[91]: R¹ = Boc, NFSI (1,2 eq.), L (12 mol%), Ni(ClO₄)₂·6H₂O (10 mol%), Et₂O, t.a.

Condiciones^[92]: R¹ = H, NFSI (1,2 eq.), L-Sc(III) (5 mol%), Na₂CO₃, CHCl₃, 0 °C

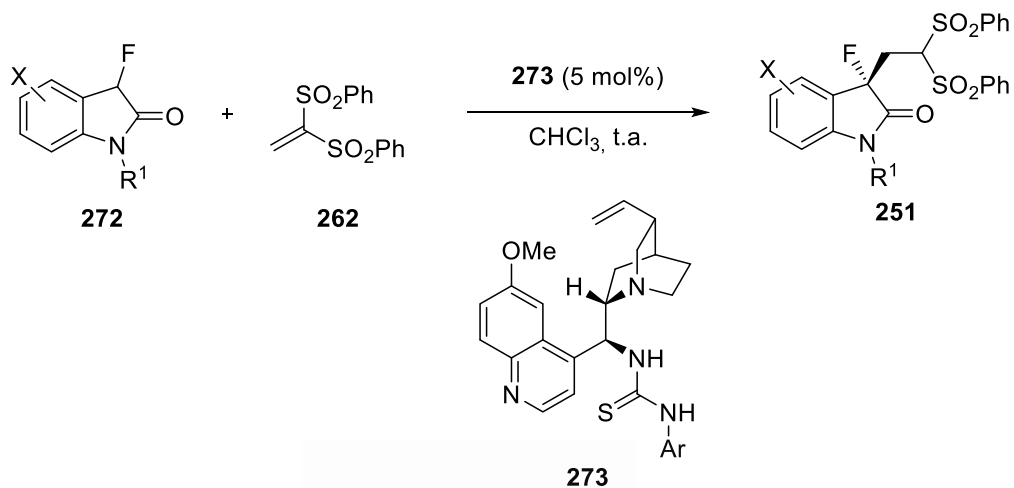
Condiciones^[93]: R¹ = Boc, NFSI (1,2 eq.), L-Fe(III) (5 mol%), AgClO₄, Et₂O, 0 °C

Esquema 74. Síntesis de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituidos.



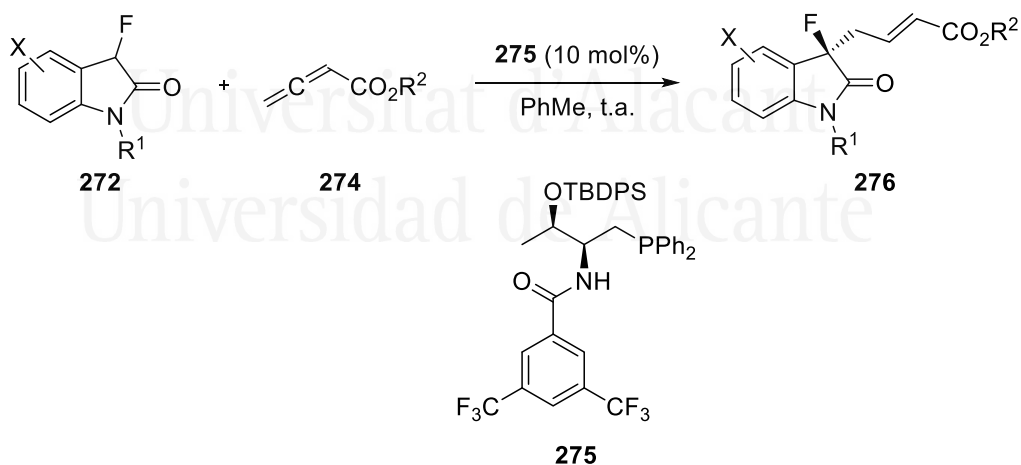
Esquema 75. Síntesis de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituidos.

Estos oxindoles monofluorados se han utilizado como nucleófilos en diferentes adiciones nucleofílicas y sustituciones alílicas. Algunas de las aplicaciones más importantes de estos sistemas fluorados se muestran a continuación. Por un lado, se diseñó una metodología asimétrica a partir de 3-fluorooxindoles, a los que se les permitió reaccionar con aceptores Michael en presencia de una amina como organocatalizador (Esquema 76).^[94]



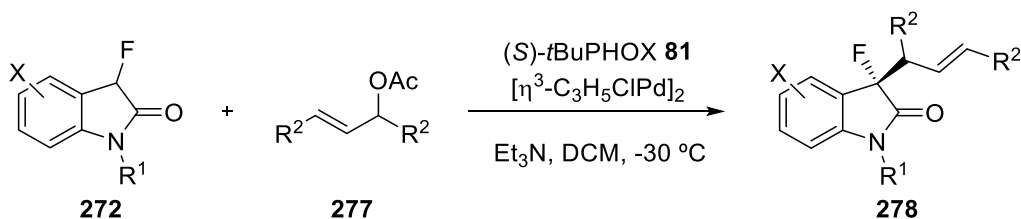
Esquema 76. Síntesis asimétrica organocatalizada de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituidos.

Por otro lado, otra metodología desarrollada es una γ -adición enantioselectiva de 3-fluorooxindoles a 2,3-butadienoatos empleando una fosfina como organocatalizador (Esquema 77).^[95]



Esquema 77. Síntesis asimétrica organocatalizada de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituidos.

Recientemente, la alquilación alílica asimétrica de Tsuji-Trost de 3-fluorooxindoles con acetatos alílicos ha sido aplicada para la síntesis de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituidos (Esquema 78).^[96]



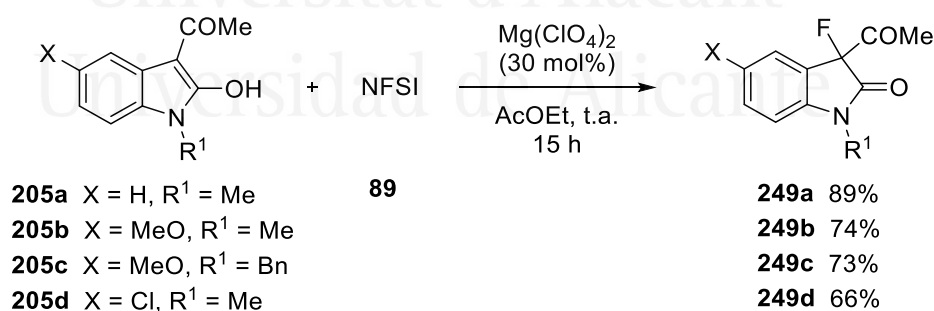
Esquema 78. Alilación asimétrica catalítica de 3-fluoro-2-oxindoles **272**.

Por otro lado, en el caso de alquilación destrifluoroacetilativa promovida por base, que proporciona enolatos de 3-fluoro-2-oxindol, ha sido usada para la reacción Mannich diastereoselectiva con *N-terc*-butilsulfinil iminas^{[69][70]} y para la alilación S_N2' con carbonatos^[72] Morita-Baylis-Hillman (véase introducción general, sección 3, Esquemas 59 y 61).

También se ha implementado la ADA de nucleófilos de carbono como una estrategia para la generación de estereocentros cuaternarios (véase introducción general, sección 3).^[46] Nuestro grupo de investigación, ha descrito la alquilación mediada por base de 3-acetil-2-oxindoles con haluros de alquilo y olefinas electrofílicas (Capítulo I),^{[66][67]} así como la alilación catalizada por paladio con alcoholes alílicos.^[59] Continuando con esta investigación, y tal y como se indica en el apartado de objetivos (Esquema 64, II), se pretendió demostrar que el 3-acetil-3-fluoro-2-oxindol puede ser fácilmente generado por fluoración partiendo del 3-acetil-2-oxindol y que, posteriormente, sea el reactivo de partida en la síntesis de 3-fluoro-2-oxindol sustituidos en la posición 3 mediante ADA.^[97]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

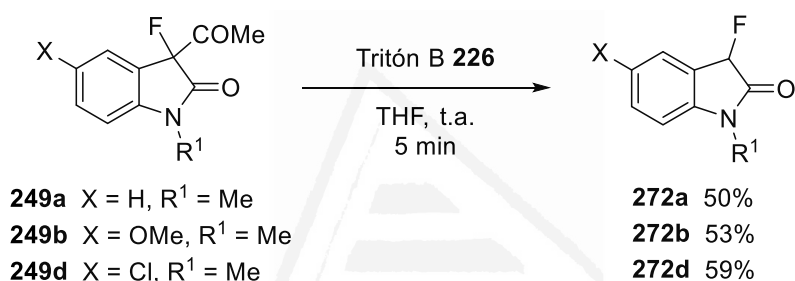
La síntesis del reactivo de partida 3-acetil-3-fluoro-2-oxindol (**249**) se llevó a cabo por fluoración del correspondiente 3-acetil-1-metil-2-oxindol (**205**)^{[66][67]} con *N*-fluorobencenofulfonimida (NFSI) **89**. En un principio, esta fluoración fue llevada a cabo bajo condiciones básicas, usando hidróxido de benciltrimetilamonio (Tritón B) **226** (40% en peso en MeOH) en THF a t^a ambiente. Al finalizar la reacción se obtuvo el compuesto **249a**, así como 3-fluoro-1-metil-2-oxindol y 3,3-difluoro-1-metil-2-oxindol con un rendimiento global del 80%. Bajo catálisis de ácido Brønsted usando un 15 mol% de ácido *p*-toluenosulfónico en THF a t^a ambiente durante 2 días, se aisló el producto **249a** con un rendimiento del 85%. Sin embargo, este método no pudo ser escalado. Bajo condiciones catalíticas usando un 30 mol% de Mg(ClO₄)₂^{[98][99]} como ácido de Lewis en AcOEt a t^a ambiente durante toda la noche, el producto **249a** se aisló con un rendimiento del 89% y se pudo escalar hasta, al menos, 8 mmol (Esquema 79). Estas últimas condiciones optimizadas sirvieron para preparar los compuestos **249b-d** con altos rendimientos (Esquema 79).^{[66][67]} Durante los procesos de purificación de los reactivos de partida **249b** y **249d** se formaron los correspondientes compuestos fluorados desacetilados en un 13% y un 9% de rendimiento respectivamente.



Esquema 79. Síntesis de derivados de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles **249**.

Cuando la fluoración de *N*-metil-2-oxindol se llevó a cabo con 1 eq. de NFSI (**89**) usando Tritón B (**226**) como base en THF a t^a ambiente, se obtuvo una

mezcla 1:2 del producto del oxindol monofluorado deseado **249a** y el oxindol difluorado con un 47% de rendimiento global. Por eso, se consideró interesante generar el compuesto monofluorado **272** a partir del fluorooxindol acetilado **249**. Para ello, y con la idea de prevenir la oxidación en la posición 3, la mezcla de reacción fue desgasificada antes de la adición de 1 eq. de Tritón B.^{[66][67]} La reacción es muy rápida (5 min) y los productos finales pudieron ser purificados y aislados obteniendo entre un 50-59% de rendimiento (Esquema 80). Los rendimientos de los productos **272** no son muy altos debido a la descomposición parcial detectada después de la cromatografía flash.

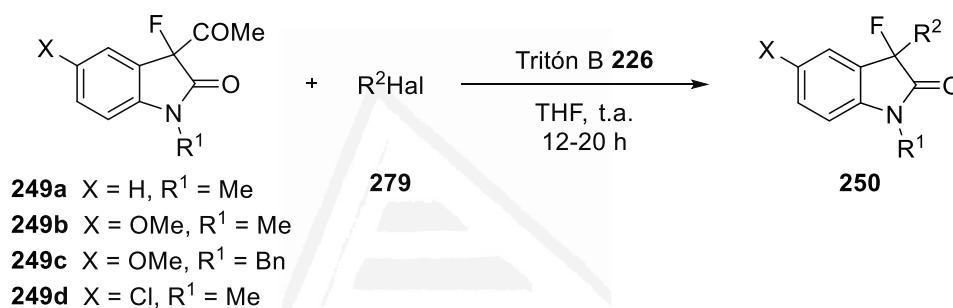


Esquema 80. Síntesis de derivados de 3-fluoro-1-metil-2-oxindoles **272**.

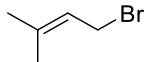
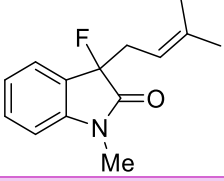
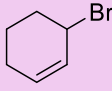
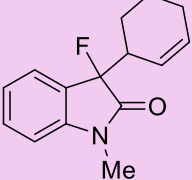
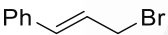
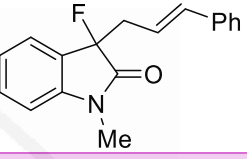

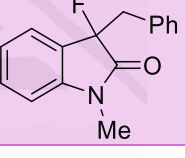
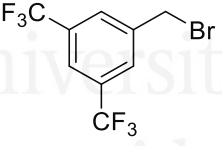
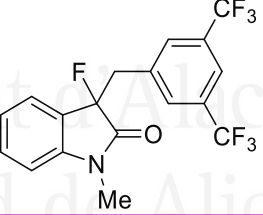

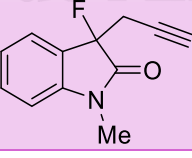
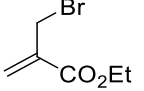
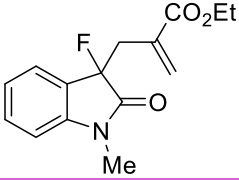
Para la ADA mediada por base de los compuestos **249**, se analizaron las mismas bases utilizadas para la alquilación desacetilativa de 3-acetil-3-alkil-2-oxindoles,^{[66][67]} EtOLi y Tritón B. Los mejores resultados se obtuvieron con 1 eq. de Tritón B (40% en peso en MeOH) para haluros de alquilo y alquenos electrofílicos (Tabla 3 y 4). En el caso de la alquilación con yoduro de metilo, el producto **250a** se obtuvo en un 71% de rendimiento (Tabla 3, entrada 1). La reacción con diferentes bromuros de alilo tuvo lugar a través de un mecanismo S_N2 obteniendo los productos **250b-f** con altos rendimientos (Tabla 3, entradas 2-6). Cuando se usó 3-bromociclohexeno como electrófilo, se formó una mezcla de diastereoisómeros cercana a 1:1 (Tabla 3, entrada 5). La ADA con bromuros de bencilo proporcionan los productos **250g** y **250h** con altos rendimientos (Tabla 3, entradas 7 y 8). En el caso del bromuro de propargilo, se obtuvo el producto **250i** con un rendimiento moderado del 59% (Tabla 3, entrada 9). La

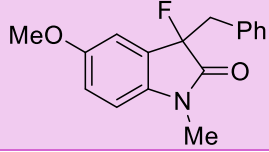
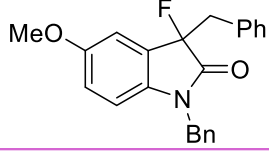
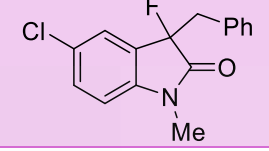
alquilación con 2-(bromometil)acrilato de etilo proporcionó el producto **250j** con un 82% de rendimiento (Tabla 3, entrada 10). La presencia de diferentes sustituyentes en el anillo del oxindol no afectó al curso de la reacción. Los compuestos de partida **249b-d** reaccionaron con bromuro de bencilo obteniendo los derivados de oxindol disustituidos **250k-m** con altos rendimientos (Tabla 3, entradas 11-13).

Tabla 3. ADA de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles **249a-d** con haluros de alquilo **279**.^a



Entrada	249	R ² Hal 279	Producto	250	Rdto (%) ^b
1	249a	MeI		250a	71
2	249a			250b	91
3	249a^c			250c	78 ^c

4	249a			250d	75
5	249a			250e	84 ^d
6	249a			250f	85
7	249a			250g	92
8	249a			250h	86
9	249a			250i	59
10	249a			250j	82

11	249b	<chem>c1ccccc1CCBr</chem>		250k	79
12	249c	<chem>c1ccccc1CCBr</chem>		250l	76
13	249d	<chem>c1ccccc1CCBr</chem>		250m	77

^a Condiciones de reacción: **249** (0,3 mmol), R²Hal **279** (0,42 mmol), Tritón B **226** (0,3 mmol), THF (3 mL), durante toda la noche a t^a ambiente bajo atmósfera de argón.

^b Rendimiento aislado tras cromatografía flash.

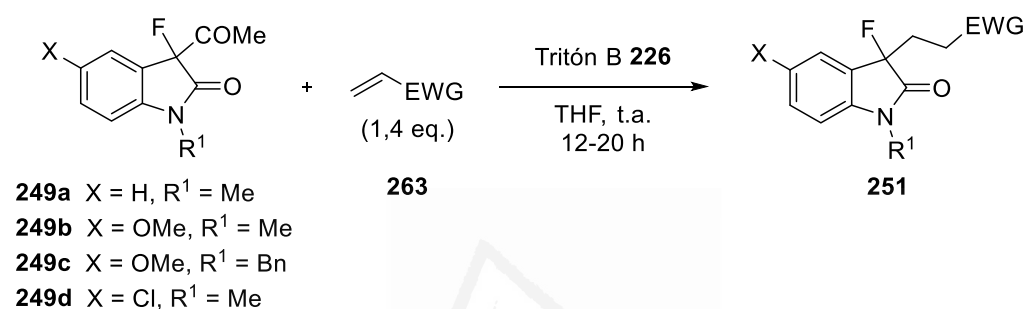
^c Mezcla de diastereoisómeros 1:1. El bromuro de crotilo comercial fue adquirido como mezcla aproximada *E/Z* 85:15.

^d Mezcla de diastereoisómeros *Z/E* 85:15.

Cuando se usaron olefinas electrofílicas como aceptores Michael, se obtuvieron los compuestos **251** correspondientes con altos rendimientos, siendo necesario desgasificar el disolvente. La reacción con acrilato de *terc*-butilo, acrilonitrilo y *N,N*-dimetilacrilamida proporcionó los productos **251a-c** con rendimientos del 75 al 95% (Tabla 4, entradas 1-3). Cuando se usó como electrófilo metil vinil cetona, (fenilsulfonyl)etileno y dietil vinilfosfonato se obtuvieron los productos correspondientes **251d-f** con un 70% de rendimiento (Tabla 4, entradas 4-6). En el caso de la sulfona vinílica no se observó la formación del subproducto *O*-alquilado, mientras que cuando se usó como reactivo de partida el 3-acetil-3-metil-2-oxindol sí se obtuvo el subproducto *O*-alquilado (véase Capítulo I). En el caso del 1,1-bis(fenilsulfonyl)etileno se logró un excelente rendimiento del 92% obteniendo el producto correspondiente **251g** (Tabla 4, entrada 7). De nuevo, los compuestos de partida **249b-d**

reaccionaron satisfactoriamente con acrilato de *terc*-butilo para dar los derivados de oxindoles disustituídos **251h-j**, respectivamente, con buenos rendimientos (Tabla 4, entradas 8-10).

Tabla 4. ADA de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles **249a-d** con alquenos electrofílicos **263**.^a



Entrada	249	Alqueno 263	Producto	251	Rdto (%) ^b
1	249a			251a	95
2	249a			251b	75
3	249a			251c	81
4	249a^c			251d	70

5	249a^c			251e	70
6	249a			251f	69
7	249a^c			251g^d	72
8	249b			251h	74
9	249c			251i	66
10	249d			251j	64

^a Condiciones de reacción: **249** (0,3 mmol), electrófilo **263** (0,42 mmol), Tritón B **226** (0,3 mmol), THF (3 mL), durante toda la noche a t^a ambiente, desgasificación del disolvente, bajo atmósfera de argón.

^b Rendimiento aislado tras cromatografía flash.

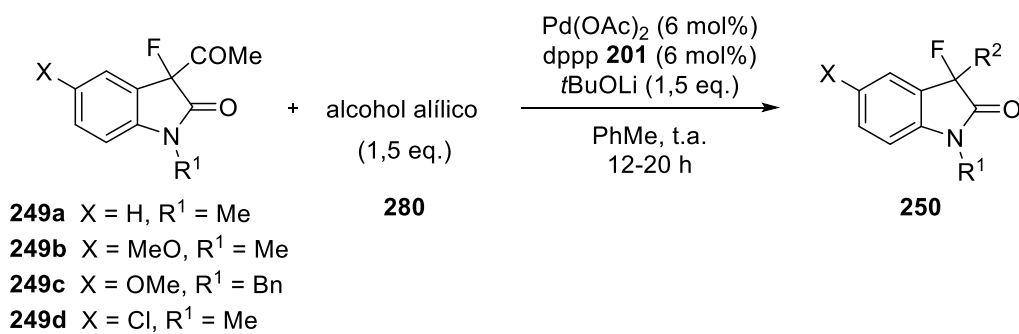
^c Se usó 1 eq, de electrófilo.

^d Este producto descompone en columna y fue purificado lavando el sólido con *tert*-butil metil éter.

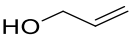
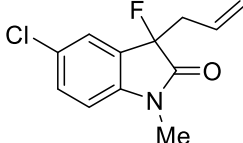
El mecanismo propuesto para las ADa con haluros de alquilo y alquenos electrofílicos es análogo al descrito en el capítulo I (Esquema 71).

A continuación, se estudió la alilación desacetilativa catalizada por paladio de los compuestos **249** con alcoholes alílicos **280** (Tabla 5). En este caso, las condiciones de reacción se modificaron ligeramente con respecto a las anteriores descritas para 3-acetil-3-alkil-2-oxindoles (véase Esquema 49).^[59] La cantidad de Pd(OAc)₂ y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp) se incrementó de un 3 a un 6 mol% y el mejor disolvente fue tolueno en lugar de THF. Como base, el *t*BuOLi fue la mejor y la reacción también se llevó a cabo a RT. Cuando se usaron alcohol alílico y **249a**, se obtuvo el producto **250b** con un rendimiento del 85% (Tabla 5, entrada 1). Sin embargo, en el caso del alcohol crotilico, se aisló una mezcla 1:1 de compuestos regioisoméricos **250c** y **250c'** con un rendimiento global del 55% (Tabla 5, entrada 2). Cuando se analizó el ciclohexen-3-ol, se formó la correspondiente mezcla 1:1 de diastereoisómeros **250e** (Tabla 5, entrada 3) como en el caso de DaA con 3-bromociclohexeno (Tabla 3, entrada 5) pero en un rendimiento inferior, del 61%. El mismo producto **250j** se preparó usando 2-(hidroximetil)acrilato de etilo aunque con un rendimiento inferior, del 57% (compárese la entrada 10 de la Tabla 3 con la entrada 4 de la Tabla 5). El alcohol metílico y el (*E*)-hexen-2-ol dieron los productos **250n** y **250o** con rendimientos del 82% y 60%, respectivamente (Tabla 5, entradas 5 y 6). Cuando se hizo reaccionar el penta-1,4-dien-3-ol con el compuesto **249a**, se formó una mezcla 2:1 de regioisómeros **250p** y **250p'** con un rendimiento global del 60%, obteniéndose el compuesto **250p** con configuración *E* (Tabla 5, entrada 7). La diferencia observada en los rendimientos químicos entre **250b** y **250n** con respecto a los otros productos puede ser producida por el impedimento estérico del sistema alílico. Además, esta alilación promovida por paladio no era sensible a la presencia de sustituyentes de los materiales de partida **249**. Por ejemplo, los productos **250q-s** se aislaron con rendimientos del 81–64% cuando se usó alcohol alílico (Tabla 5, entradas 8–10).

Tabla 5. ADa de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles **249** con alcoholes alílicos **280** catalizada por Pd.



Entrada	249	Alcohol alílico 280	Producto	250	Rdto (%) ^b
1	249a			250b	85
2	249a		 	250c 250c'	55 ^c
3	249a^c			250e	61 ^d

10	249d			250s	76
----	-------------	---	--	-------------	----

^a Condiciones de reacción: **249** (0,3 mmol), alcohol alílico **280** (0,45 mmol), *t*BuOLi (0,45 mmol), Pd(OAc)₂ (6 mol%), dppp (6 mol%), PhMe (1,5 mL), 17 h a *t*^a ambiente, desgasificación del disolvente, bajo atmósfera de argón.

^b Rendimiento aislado tras cromatografía flash.

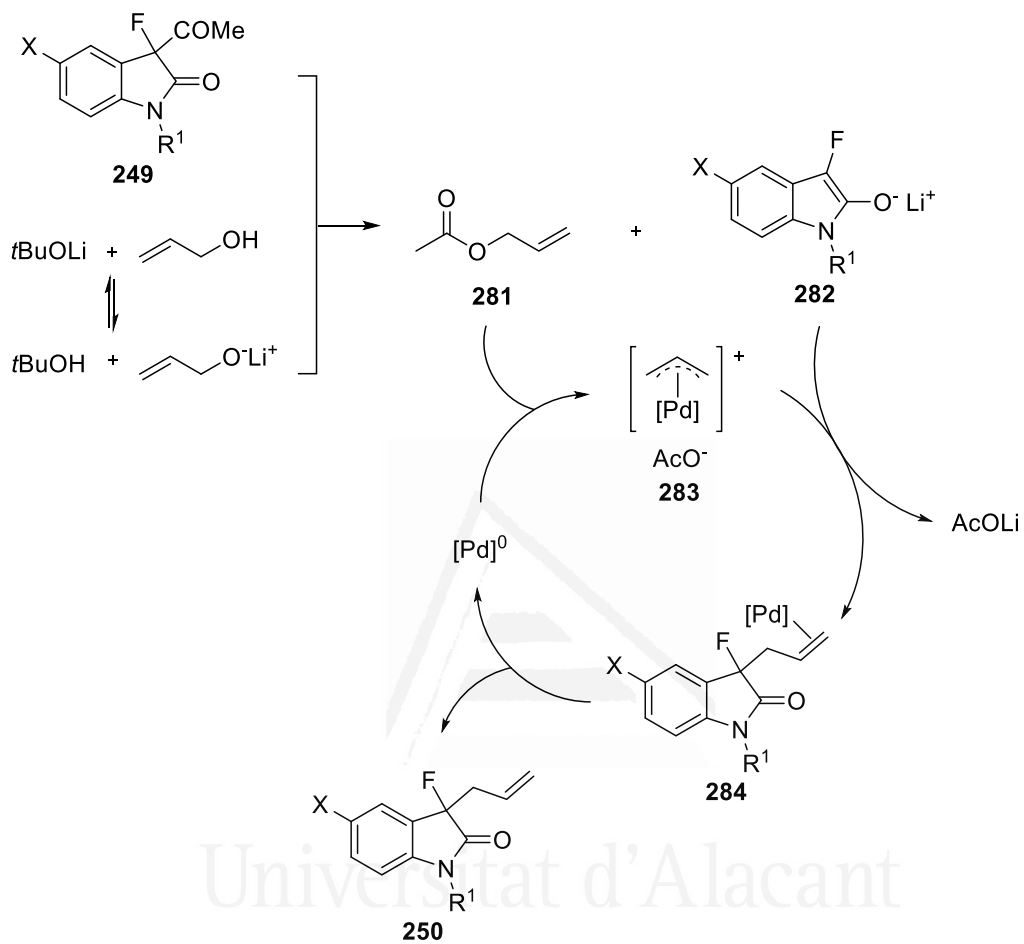
^c Mezcla 1:1 regioisómeros.

^d Mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

^e Se obtuvo una mezcla 2:1 de **250p** y **250p'**.

El mecanismo propuesto para la reacción de ADA catalizada por paladio está basado en la reacción de Tsuji-Trost. En primer lugar, se produce un equilibrio ácido-base entre el alcohol alílico **280** y el *t*BuOLi. Cuando se ha formado el alcóxido de alilo, éste ataca como nucleófilo al derivado de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindol **249** proporcionado el acetato de alilo activado **281** y el correspondiente anión estabilizado **282**. En este punto, comienza el ciclo catalítico del paladio por la adición oxidativa de paladio(0) con acetato de alilo **281** dando lugar al complejo intermedio de π -alilpaladio **283**. A continuación ocurre una sustitución nucleofílica generando acetato de litio y el intermedio **284** que ya está listo para regenerar la especie activa de paladio(0) y dar lugar al producto final **250** (Esquema 81).

Capítulo II



Esquema 81. Mecanismo propuesto para ADA de derivados de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles con alcohol alílicos catalizada por Pd.

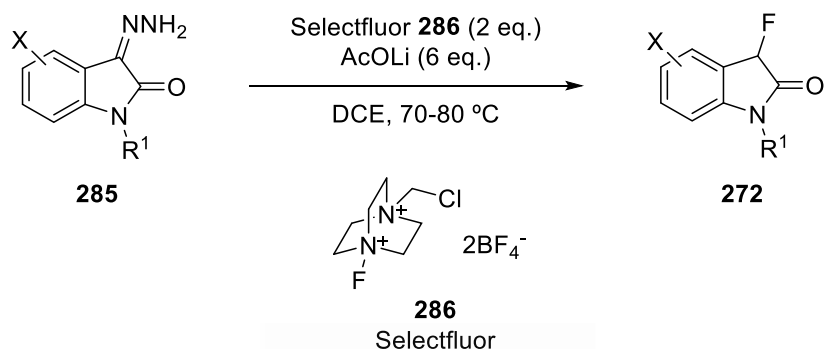
3. CONCLUSIONES

La ADA de derivados de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles (**249**) es una nueva estrategia para la síntesis de 3-fluoro-2-oxindoles alquilados en la posición 3, empleando condiciones de reacción muy suaves. Este proceso se puede realizar usando Tritón B como base y empleando haluros de alquilo y alquenos electrofílicos como reactivos de alquilación, obteniendo muy buenos rendimientos. En el caso de usar alcoholes alílicos (**280**, mucho más accesibles económicamente que los acetatos, carbonatos, etc.), la alilación desacetilativa de **249** catalizada por paladio tiene lugar en presencia de *t*BuOLi como base y a *t*^a ambiente. La ADA con bromuros de alilo permitió obtener, en general, rendimientos más altos que la alilación con alcoholes alílicos (**280**) catalizada por paladio de los oxindoles fluorados correspondientes (**249**). Además, los 3-fluorooxindoles (**272**), que no están fácilmente disponibles, también podrían obtenerse por desacetilación directa en condiciones de reacción análogas.

En comparación con otros métodos empleados para la síntesis de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituidos mediante adiciones conjugadas, que necesitan catalizador y emplean disolventes como CHCl₃ o PhMe (Esquema 73), nuestra metodología requiere condiciones más asequibles puesto que no necesita catalizador y se emplea como disolvente THF. Además, presenta una mayor economía de átomos puesto que en esta reacción un grupo acetilo es sacrificado para proceder suavemente a la alquilación, mientras que la eliminación del radical trifluoroacetilo o su hidrato correspondiente genera un residuo de mayor peso molecular.

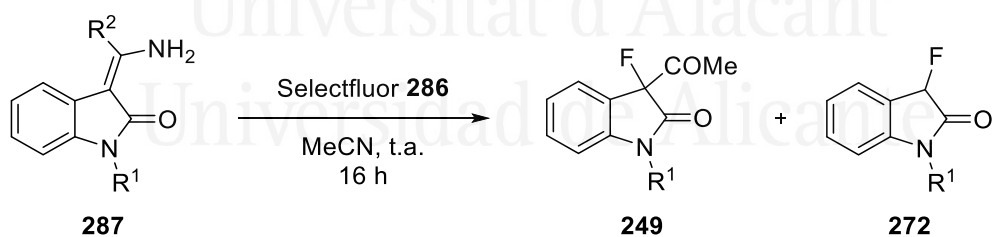
Por otro lado, una gran ventaja de nuestra metodología para la síntesis de derivados de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituidos es partir de los derivados de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles (**249**), los cuales se preparan fácilmente con condiciones muy suaves y con muy buenos rendimientos (Esquema 76). Las metodologías más comunes utilizan como reactivos de partida 3-fluoro-2-oxindoles (**272**). Un ejemplo reciente de síntesis de 2-oxindoles monofluorados

(**272**) utiliza una hidrazonoindolin-2-ona con Selectfluor (**286**) y AcOLi en DCE, siendo necesario elevar la temperatura considerablemente (Esquema 82).^[100]



Esquema 82. Síntesis de 3-fluorooxindoles **272** partiendo de hidrazonoindolin-2-onas **285**.

En cuanto estrategias empleadas para la síntesis de derivados de 3-acetil-3-fluoro-oxindoles, una de las más recientes consiste en hacer reaccionar (*Z*)-3-(aminoalquiliden)indolin-2-onas (**287**) con Selectfluor (**286**) en MeCN, la cual tiene el inconveniente de generar también el 2-oxindol monofluorado (**272**) como subproducto (Esquema 83).^[101]



Esquema 83. Síntesis de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles **249**.

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.1. Síntesis de reactivos de partida

4.1.1. Procedimiento experimental

Síntesis de 1-(5-cloro-2-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona (**205d**)

En un matraz de fondo redondo que contiene una solución de 5-cloroisatina (3,63 g, 20 mmol) en DMF anhidro (40 mL) se enfrió a 0 °C, luego se añadió hidruro de sodio (606 mg, 24 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 5 min. Seguidamente se añadió yodometano (1,84 mL, 30 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. A continuación, la mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 40 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (3 x 15 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó bajo presión reducida. El sólido rojo oscuro obtenido se disolvió en monohidrato de hidrazina (12 mL, 247 mmol) y se calentó a 130 °C durante 3 h. Después de enfriar la solución a t^a ambiente., se añadió H₂O (40 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 40 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Al residuo resultante, se añadió anhídrido acético (22,5 mL, 238 mmol). A continuación, se adicionó DMAP (73,3 mg, 0,6 mmol), la mezcla se calentó a reflujo a 140 °C durante 4 h y luego se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (50 mL), luego se añadió una solución de KOH (11 g, 196 mmol) en MeOH (70 mL) a 0 °C. La solución se agitó a t^a ambiente durante 22 h y luego se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. Se añadió una solución de HCl acuoso 12 M hasta pH 3. El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se extrajo con AcOEt (3 x 100 mL), se lavó con H₂O (100 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt) para obtener el compuesto puro **205d**.

Síntesis de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles (249)

Un matraz de fondo redondo que contiene una solución del compuesto **205** (8 mmol) y $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (0,54 g, 2,4 mmol) en AcOEt (160 mL) se agitó durante 5 min. Luego, se añadió NFSI (2,77 g, 8,8 mmol). La reacción se agitó durante la noche a t^a ambiente y se realizó un tratamiento extractivo con AcOEt (3 x 80 mL) en H_2O (80 mL), se secaron las fases orgánicas con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (PhMe/AcOEt) para obtener el compuesto puro **249**.

4.1.2. Caracterización de productos

Los siguientes compuestos son conocidos y los datos experimentales son consistentes con los datos reportados:

3-Acetil-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (249a)

Rendimiento: 354 mg (85%)^[102]

A continuación, se muestran los datos de caracterización de nuevos compuestos:

3-Acetil-3-fluoro-5-metoxi-1-metilindolin-2-ona (249b)

Rendimiento: 702 mg (74%); sólido naranja pálido; pf 74–76 °C (hexano/AcOEt); R_f 0,15 (hexano: AcOEt, 8:2).

^1H RMN (400 MHz): δ = 6,96 (ddd, J = 8,5, 2,5, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,39 (d, J = 3,8 Hz, 3H).

^{13}C RMN (101 MHz): δ = 200,30 (d, J = 30,3 Hz), 168,99 (d, J = 21,4 Hz), 156,67 (d, J = 2,5 Hz), 138,48 (d, J = 5,1 Hz), 124,07 (d, J = 18,5 Hz), 116,83 (d, J = 2,6 Hz), 111,94, 110,03, 96,13 (d, J = 204,0 Hz), 56,00, 26,82, 26,09.

^{19}F RMN (282 MHz): δ = -165,58 (dt, J = 4,1, 2,0 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 237 (15) $[\text{M}]^+$, 196 (12), 195 (100), 194 (11), 180 (21), 152 (22).

HRMS (EI): m/z calcd. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FNO}_3]$ 237,0801; encontrado 237,0799.

3-Acetil-1-bencil-3-fluoro-5-metoxiindolin-2-ona (249c)

Rendimiento: 206 mg (73%); aceite amarillo pálido; R_f 0,28 (hexano:AcOEt, 8:2).

^1H RMN (400 MHz): δ = 7,31 (m, 5H), 6,90 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,43 (d, J = 3,8 Hz, 3H).

^{13}C RMN (101 MHz): δ = 200,43 (d, J = 30,6 Hz), 169,27 (d, J = 21,2 Hz), 156,62 (d, J = 2,5 Hz), 137,52 (d, J = 5,2 Hz), 134,71 , 129,09 , 128,09 , 127,30 , 124,21 (d, J = 18,6 Hz), 116,80 (d, J = 2,5 Hz), 111,86 , 111,18 , 96,26 (d, J = 204,8 Hz), 55,97 , 44,35 , 26,21.

^{19}F RMN (282 MHz): δ = -165,69 – -165,79 (m).

MS (EI): m/z (%) = 313 (25) $[\text{M}]^+$, 272 (19), 271 (99), 193 (18), 92 (12), 91 (100), 65 (11), 43 (11).

HRMS (EI): m/z calcd. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}_3]$ 313,1114; encontrado 313,1117.

3-Acetil-5-cloro-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (249d)

Rendimiento: 800 mg (66%); sólido púrpura; pf 108–110 °C (hexano/AcOEt); R_f 0,39 (PhMe:AcOEt, 9,5:0,5).

^1H RMN (400 MHz): δ = 7,42 (dt, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,46 (d, J = 4,1 Hz, 3H).

^{13}C RMN (101 MHz): δ = 200,33 (d, J = 31,3 Hz), 168,82 (d, J = 21,1 Hz), 143,86 (d, J = 4,8 Hz), 132,23 (d, J = 2,3 Hz), 129,17 (d, J = 2,7 Hz), 125,48 , 124,64 (d, J = 18,7 Hz), 110,46 , 95,42 (d, J = 205,4 Hz), 26,92 , 26,32.

^{19}F RMN (282 MHz): δ = -165,38 (dd, J = 3,9, 1,8 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 241 (8) $[\text{M}]^+$, 201 (34), 200 (13), 199 (100), 43 (18).

HRMS (EI): m/z calcd. para $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClFNO}_2]$ 241,0306; encontrado 241,0302.

4.2. Síntesis de derivados de 3-fluoro-2-oxindoles

4.2.1. Procedimiento experimental

Síntesis de derivados de 2-oxindoles monofluorados.

En un matraz de fondo redondo que contiene una solución del compuesto **249** (0,5 mmol) en THF (3 mL), se desgasificó y se añadió lentamente Triton B (85 mg, 0,5 mmol) disuelto en THF (1 mL). La reacción se agitó a t^a ambiente durante 5 min. A continuación, se añadió ácido acético (0,5 mL) y se evaporó el disolvente. Seguidamente, se adicionaron 10 mL de H₂O, se extrajo la fase orgánica con AcOEt (3 x 10 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (PhMe/AcOEt) para obtener el compuesto puro **272**.

4.2.2. Caracterización de productos

Los siguientes compuestos son conocidos y los datos experimentales son consistentes con los datos reportados:

3-Fluoro-1-metilindolin-2-ona (272a)

Rendimiento: 45 mg (50%)^[100]

3-Fluoro-5-metoxi-1-metilindolin-2-ona (272b)

Rendimiento: 31 mg (53%)^[103]

5-Cloro-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (272d)

Rendimiento: 36 mg (59%)^[104]

4.3. Alquilación desacetilativa

4.3.1. Procedimiento experimental

ADa de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles con haluros de alquilo

El oxindol **249** (0,3 mmol) y el haluro de alquilo (0,42 mmol) se disolvieron THF anhidro (3 mL) bajo atmósfera de argón. Se añadió gota a gota Tritón B (0,136 mL, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t^a ambiente durante toda la noche. Posteriormente, se añadieron 10 mL de H₂O y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después de la cromatografía flash (hexano/AcOEt), se obtuvieron los derivados de 3-fluoro-2-oxindol 3-sustituidos puros **250a-m**.

ADa de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles con alquenos electrofílicos

El oxindol **249** (0,3 mmol) y el alqueno electrofílico (0,42 mmol) se disolvieron en THF anhidro (3 mL) bajo atmósfera de argón, se desgasificó la mezcla y, a continuación, se añadió Tritón B (0,136 mL, 0,3 mmol). La reacción se agitó durante la noche a t^a ambiente y se realizó un tratamiento extractivo con AcOEt (3 x 10 mL) en 10 mL de H₂O, se secaron las fases orgánicas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt) obteniendo los compuestos puros **251a-j**.

4.3.2. Caracterización de productos

Los siguientes compuestos son conocidos y los datos experimentales son consistentes con los datos reportados:

3-Fluoro-1,3-dimetilindolin-2-ona (250a)

Rendimiento: 38 mg (71%)^[104]

3-Fluoro-1-metil-3-(3-oxobutil)indolin-2-ona (250d)

Rendimiento: 31 mg (70%)^[105]

A continuación, se muestran los datos de caracterización de nuevos compuestos:

3-Alil-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (250b)

Rendimiento: 56 mg (91%); aceite rojo; R_f 0,35 (hexano:AcOEt, 9:1).

^1H RMN (400 MHz): δ = 7,44–7,35 (m, 2H), 7,10 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,60 (dddd, J = 16,6, 10,1, 8,2, 6,4 Hz, 1H), 5,15–5,10 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,02–2,94 (m, 1H), 2,79 (ddd, J = 18,7, 13,6, 8,2 Hz, 1H).

^{13}C RMN (101 MHz): δ = 172,6 (d, J = 21,2 Hz), 144,0 (d, J = 5,2 Hz), 131,2 (d, J = 2,8 Hz), 129,0 (d, J = 8,3 Hz), 125,6 (d, J = 18,7 Hz), 125,0, 123,2 (d, J = 2,3 Hz), 121,1, 108,7, 92,4 (d, J = 189,0 Hz), 39,5 (d, J = 28,0 Hz), 26,3.

^{19}F RMN (376 MHz): δ = -157,7 (dd, J = 18,6, 11,5 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 205 (25) $[\text{M}]^+$, 165 (11), 164 (100), 146 (14).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FNO}]$ 205,0903; encontrado 205,0885.

3-(But-2-en-1-il)-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (250c) (mezcla de diastereoisómeros)

Rendimiento: 52 mg (78%); aceite naranja; R_f 0,35 (hexano:AcOEt, 9:1).

^1H RMN (400 MHz): δ = 7,46 – 7,34 (m, 2,52H), 7,14 – 7,06 (m, 1,24H), 6,83 (d, J = 7,7 Hz, 1,21H), 5,64 – 5,48 (m, 1,22H), 5,27 – 5,16 (m, 1,24H), 3,18 (s, 0,76H), 3,18 (s, 3H), 2,96 – 2,85 (m, 1,46H), 2,77 – 2,63 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,55 (d, J = 6,9 Hz, 0,73H).

^{13}C RMN (101 MHz): δ = 172,88 (d, J = 21,3 Hz), 144,10 (d, J = 5,2 Hz), 131,92 , 131,08 (d, J = 2,7 Hz), 129,77 , 125,93 (d, J = 18,8 Hz), 125,04 , 124,85 , 123,11 (d, J = 2,3 Hz), 121,26 (d, J = 8,3 Hz), 120,43 (d, J = 8,1 Hz), 108,66 , 92,75 (d, J = 188,5 Hz), 38,35 (d, J = 27,9 Hz), 32,79 (d, J = 28,2 Hz), 26,28 , 18,13 , 13,13.

^{19}F RMN (282 MHz): $\delta = -157,51$ (dd, $J = 17,9, 11,7$ Hz), $-157,86$ (dd, $J = 19,5, 11,2$ Hz).

MS (EI): m/z (%) = 219 (15) $[\text{M}]^+$, 166 (10), 165 (100), 164 (48).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}]$ 219,1059; encontrado 219,1064.

3-Fluoro-1-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)indolin-2-ona (250d)

Rendimiento: 53 mg (75%); aceite naranja; R_f 0,38 (hexano:AcOEt, 9:1).

^1H RMN (400 MHz): $\delta = 7,42 - 7,33$ (m, 2H), 7,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,95 (tdq, $J = 6,5, 2,7, 1,3$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,77 (ddd, $J = 22,3, 14,2, 8,4$ Hz, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

^{13}C RMN (101 MHz): $\delta = 173,06$ (d, $J = 21,4$ Hz), 144,11 (d, $J = 5,3$ Hz), 137,65, 131,02 (d, $J = 2,7$ Hz), 126,11 (d, $J = 18,8$ Hz), 124,90, 123,09 (d, $J = 2,4$ Hz), 114,46 (d, $J = 7,8$ Hz), 108,60, 92,90 (d, $J = 188,3$ Hz), 34,01 (d, $J = 27,8$ Hz), 26,12 (d, $J = 30,0$ Hz), 18,14.

^{19}F RMN (282 MHz): $\delta = -157,74$ (dd, $J = 20,2, 11,0$ Hz).

MS (EI): m/z (%) = 233 (12) $[\text{M}]^+$, 166 (10), 165 (100), 69 (13).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}]$ 233,1216; encontrado 233,1216.

3-(Ciclohex-2-en-1-il)-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (mezcla de isómeros) (250e)

Rendimiento: 62 mg (84%); sólido naranja pálido; R_f 0,35 (hexano:AcOEt, 9:1).

^1H RMN (300 MHz): $\delta = 7,45 - 7,34$ (m, 3,8H), 7,13 - 7,03 (m, 1,9H), 6,83 (d, $J = 7,8$ Hz, 1,8H), 6,03 - 5,94 (m, 1,7H), 5,83 - 5,75 (m, 1H), 5,64 (dt, $J = 10,3, 1,7$ Hz, 1H), 3,24 - 3,06 (m, 7,5H), 2,05 - 1,28 (m, 11,6H), 0,89 - 0,70 (m, 1H).

^{13}C RMN (101 MHz): $\delta = 172,9, 172,8, 172,7, 172,5, 144,6, 144,5, 144,4, 144,3, 131,6, 131,0, 131,0, 130,1, 125,8, 125,8, 125,6, 124,8, 124,7, 123,6, 123,6, 123,5, 123,1, 123,1, 123,1, 123,0, 108,6, 108,4, 96,1, 96,0, 94,2, 94,1, 77,2, 42,2, 41,9, 41,1, 40,9, 26,3, 25,0, 25,0, 22,9, 22,9, 22,8, 22,8, 21,6, 20,9.$

^{19}F RMN (282 MHz) $\delta -161,15$ (d, $J = 10,7$ Hz), $-164,40$ (d, $J = 9,4$ Hz).

MS (EI): m/z (%) = 245 (4) $[M]^+$, 166 (11), 165 (100), 81 (21).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[C_{15}H_{16}FNO]$ 245,1216; encontrado 233,1214.

3-Cinamil-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (250f)

Rendimiento: 71 mg (85%); cera naranja pálido; R_f 0,27 (hexano:AcOEt, 9:1).

1H RMN (300 MHz): δ = 7,44–7,33 (m, 2H), 7,29–7,18 (m, 3H), 7,09 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,02 (ddd, J = 15,8, 8,6, 6,3 Hz, 1H), 3,22–3,09 (m, 4H), 2,95–2,79 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz): δ = 172,65 (d, J = 21,2 Hz), 144,04 (d, J = 5,3 Hz), 136,89, 135,77, 131,25 (d, J = 2,6 Hz), 128,61, 127,73, 126,38, 125,67 (d, J = 18,8 Hz), 125,16, 123,23 (d, J = 2,4 Hz), 120,34 (d, J = 7,9 Hz), 108,80, 92,61 (d, J = 189,3 Hz), 38,71 (d, J = 28,1 Hz), 26,34.

^{19}F RMN (376 MHz): δ = -157,5 (dd, J = 20,7, 11,1 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 281 (18) $[M]^+$, 261 (21), 260 (15), 118 (11), 117 (100), 115 (24).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[C_{18}H_{16}FNO]$ 281,1216; encontrado 281,1205.

3-Bencil-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (250g)

Rendimiento: 71 mg (92%); sólido rojo pálido; pf 110–112 °C (hexano/AcOEt); R_f 0,3 (hexano:AcOEt, 9:1).

1H RMN (400 MHz): δ = 7,32–7,27 (m, 1H), 7,19–7,15 (m, 3H), 7,06–7,04 (m, 2H), 7,00–6,97 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 13,4, 10,4 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 22,5, 13,4 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H).

^{13}C RMN (101 MHz): δ = 172,8 (d, J = 21,2 Hz), 143,9 (d, J = 5,4 Hz), 132,8 (d, J = 7,0 Hz), 131,1 (d, J = 2,6 Hz), 130,6, 128,1, 127,3, 125,5, 125,2 (d, J = 19,1 Hz), 122,9 (d, J = 2,7 Hz), 108,6, 93,3 (d, J = 190,7 Hz), 41,3 (d, J = 27,7 Hz), 26,2.

^{19}F RMN (376 MHz): δ = -157,1 (dd, J = 22,4, 10,4 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 255 (24) $[M]^+$, 164 (27), 146 (13), 91 (100), 65 (10).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[C_{16}H_{14}FNO]$ 255,1059; encontrado 255,1060.

3-(3,5-Bis(trifluorometil)bencil)-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (250h)

Rendimiento: 101 mg (86%); sólido naranja pálido; R_f 0,3 (hexano:AcOEt, 9:1).

^1H RMN (300 MHz): δ = 7,74 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,36 (tt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,10 – 6,97 (m, 2H), 6,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 13,4, 10,6 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 20,2, 13,4 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H).

^{13}C RMN (101 MHz): δ = 172,01 (d, J = 20,9 Hz), 143,77 (d, J = 5,3 Hz), 135,57 (d, J = 7,2 Hz), 132,09 – 130,90 (m), 130,83, 125,11, 124,60 – 124,09 (m), 123,30 (d, J = 2,1 Hz), 121,85, 121,41 (dt, J = 7,4, 3,7 Hz), 109,02, 92,55 (d, J = 193,4 Hz), 41,14 (d, J = 28,9 Hz), 26,20.

^{19}F RMN (282 MHz): δ = -63,77, -158,95 (dd, J = 20,1, 10,7 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 391 (27) $[\text{M}]^+$, 261 (21), 165 (10), 164 (100).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_7\text{NO}]$ 391,0807; encontrado 391,0812.

3-Fluoro-1-metil-3-(prop-2-in-1-il)indolin-2-ona (250i)

Rendimiento: 36 mg (59%); sólido marrón pálido; pf 84–85 °C (hexano/AcOEt); R_f 0,23 (hexano:AcOEt, 9:1).

^1H RMN (300 MHz): δ = 7,65 (dt, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (tt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,17 – 7,12 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,23 – 3,14 (m, 4H), 2,87 (ddd, J = 20,5, 16,6, 2,7 Hz, 1H), 2,00 (t, J = 2,7 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz): δ = 171,7 (d, J = 20,9 Hz), 144,3 (d, J = 5,1 Hz), 131,7 (d, J = 2,8 Hz), 125,2, 124,9 (d, J = 18,6 Hz), 123,5 (d, J = 2,4 Hz), 108,8, 90,5 (d, J = 191,7 Hz), 76,2 (d, J = 11,3 Hz), 71,9 (d, J = 1,1 Hz), 26,4, 25,8 (d, J = 33,7 Hz)

^{19}F RMN (376 MHz): δ = -157,9 (dd, J = 20,5, 8,2 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 204 (15), 203 (100) $[\text{M}]^+$, 183 (11), 165 (23), 164 (100), 154 (11), 136 (20), 109 (19).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}]$ 203,0746; encontrado 203,0746.

2-((3-Fluoro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)metil)acrilato de etilo (250j)

Rendimiento: 69 mg (82%); aceite amarillo pálido; R_f 0,18 (hexano:AcOEt, 9:1).

^1H RMN (300 MHz): δ = 7,36 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 – 3,31 (m, 1H), 3,20 – 3,02 (m, 4H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz): δ = 172,45 (d, J = 21,3 Hz), 166,44, 144,03 (d, J = 5,4 Hz), 133,22 (d, J = 6,9 Hz), 131,33 (d, J = 2,7 Hz), 130,08, 125,61, 124,91 (d, J = 18,8 Hz), 122,92 (d, J = 2,3 Hz), 108,69, 92,39 (d, J = 190,7 Hz), 61,03, 35,80 (d, J = 29,4 Hz), 26,28, 14,14.

^{19}F RMN (282 MHz): δ = -156,63 (t, J = 16,4 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 277 (27) $[\text{M}]^+$, 261 (21), 165 (11), 164 (100).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FNO}_3]$ 277,1114; encontrado 277,1120.

3-Bencil-3-fluoro-5-metoxi-1-metilindolin-2-ona (250k)

Rendimiento: 34 mg (79 %); sólido amarillo; pf 112–114 °C (hexano/AcOEt); R_f 0,32 (hexano:AcOEt, 8:2).

^1H RMN (400 MHz): δ = 7,23 – 7,18 (m, 3H), 7,09 (dd, J = 6,1, 2,7 Hz, 2H), 6,82 (ddd, J = 8,5, 2,6, 1,7 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,52 – 6,48 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (dd, J = 13,5, 10,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 24,3, 13,5 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H).

^{13}C RMN (101 MHz): δ = 172,62 (d, J = 21,0 Hz), 155,98 (d, J = 2,6 Hz), 137,22 (d, J = 5,4 Hz), 132,89 (d, J = 6,2 Hz), 130,76, 128,18, 127,39, 126,30 (d, J = 18,8 Hz), 115,89 (d, J = 2,3 Hz), 112,37, 109,11, 93,49 (d, J = 191,2 Hz), 55,83, 41,35 (d, J = 27,4 Hz), 26,27.

^{19}F RMN (282 MHz): δ = -157,51 (dd, J = 24,3, 10,8 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 286 (22), 285 (100) $[\text{M}]^+$, 195 (23), 194 (100), 179 (12), 151 (23), 91 (76).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_2]$ 285,1165; encontrado 285,1162.

1,3-Dibencil-3-fluoro-5-metoxiindolin-2-ona (250I)

Rendimiento: 41 mg (76%); Sólido marrón; pf 122-123 °C; R_f 0,22 (hexano:AcOEt, 9:1).

¹H RMN (300 MHz): δ = 7,28 – 7,12 (m, 6H), 7,06 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,79 – 6,73 (m, 2H), 6,69 (ddd, J = 8,6, 2,6, 1,8 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (dd, J = 13,0, 8,6 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 18,4, 13,0 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz): δ = 172,48 (d, J = 21,1 Hz), 156,11 (d, J = 2,7 Hz), 136,59 (d, J = 5,4 Hz), 134,86, 132,49 (d, J = 9,4 Hz), 130,87, 128,81, 128,42, 127,49 (d, J = 11,9 Hz), 126,82, 126,45 (d, J = 18,6 Hz), 115,85 (d, J = 2,6 Hz), 112,21, 110,45, 93,88 (d, J = 190,5 Hz), 55,88, 43,87, 41,31 (d, J = 28,4 Hz).

¹⁹F RMN (282 MHz): δ = -153,34 (dd, J = 18,3, 8,4 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 362 (21), 361 (83) [M]⁺, 343 (10), 271 (12), 270 (66), 252 (11), 91 (100).

HRMS (EI): m/z calcd, para [C₂₃H₂₀FNO₂] 361,1478; encontrado 361,1482.

3-Bencil-5-cloro-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (250m)

Rendimiento: 67 mg (77 %); aceite rojo; R_f 0,39 (hexano:AcOEt, 8:2).

¹H RMN (400 MHz): δ = 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,95 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 13,4, 10,5 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 22,1, 13,4 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz): δ = 172,35 (d, J = 21,1 Hz), 142,47 (d, J = 5,2 Hz), 132,23 (d, J = 7,0 Hz), 130,96 (d, J = 2,3 Hz), 130,59, 128,31, 127,59, 126,81 (d, J = 19,1 Hz), 125,95, 109,60, 93,03 (d, J = 192,5 Hz), 41,25 (d, J = 27,5 Hz), 26,30,

¹⁹F RMN (282 MHz): δ = -157,56 (dd, J = 22,0, 10,5 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 291 (16), 289 (47) [M]⁺, 198 (15), 92 (13), 91 (100).

HRMS (EI): m/z calcd, para [C₁₆H₁₃ClFNO] 289,0670; encontrado 289,0670.

3-(3-Fluoro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)propanoato de *terc*-butilo (251a)

Rendimiento: 36 mg (95%); aceite amarillo pálido; R_f 0,40 (hexano:AcOEt, 8:2).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,45 – 7,35 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,52 – 2,28 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 172,62 (d, J = 21,7 Hz), 171,45, 144,00 (d, J = 5,2 Hz), 131,40 (d, J = 2,5 Hz), 125,73 (d, J = 18,7 Hz), 124,73, 123,43 (d, J = 2,3 Hz), 108,86, 92,46 (d, J = 187,8 Hz), 80,89, 30,50 (d, J = 28,6 Hz), 28,85 (d, J = 6,1 Hz), 28,13, 26,34.

^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -161,82 (dd, J = 23,7, 12,2 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 293 (49) $[\text{M}]^+$, 237 (32), 220 (33), 217 (17), 200 (11), 172 (36), 166 (10), 165 (100), 164 (37), 159 (22), 158 (12), 144 (17), 57 (32), 55 (11).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FNO}_3]$ 293,1427; encontrado 293,1425.

3-(3-Fluoro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)propanonitrilo (251b)

Rendimiento: 31 mg (75%); aceite amarillo; R_f 0,15 (hexano:AcOEt, 8:2).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,87 – 2,52 (m, 3H), 2,41 – 2,20 (m, 1H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 171,63 (d, J = 21,7 Hz), 143,88 (d, J = 5,2 Hz), 132,07 (d, J = 2,8 Hz), 124,84, 124,55, 123,76 (d, J = 2,5 Hz), 118,65, 109,26, 90,79 (d, J = 190,0 Hz), 31,37 (d, J = 28,8 Hz), 26,44, 11,05 (d, J = 6,8 Hz).

^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -159,63 (t, J = 16,0 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 218 (100) $[\text{M}]^+$, 219 (14), 165 (100), 164 (99), 158 (11), 150 (14), 148 (17), 136 (16), 130 (24), 109 (14).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}]$ 218,0855; encontrado 218,0855.

3-(3-Fluoro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)-N,N-dimetilpropanamida (251c)

Rendimiento: 64 mg (81%); aceite amarillo; R_f 0,25 (hexano:AcOEt, 2:8).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,69 – 2,49 (m, 3H), 2,47 – 2,24 (m, 1H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 172,77 (d, J = 22,1 Hz), 171,53, 143,75 (d, J = 5,2 Hz), 131,31 (d, J = 2,7 Hz), 126,21 (d, J = 18,6 Hz), 124,54, 123,42 (d, J = 2,3 Hz), 108,78, 92,47 (d, J = 187,5 Hz), 36,44 (d, J = 168,3 Hz), 30,97 (d, J = 27,7 Hz), 26,30, 26,06 (d, J = 4,6 Hz).

^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -161,04 – 161,20 (m).

MS (EI): m/z (%) = 264 (8) $[\text{M}]^+$, 244 (11), 201 (38), 199 (16), 173 (12), 172 (61), 171 (21), 165 (11), 164 (13), 160 (16), 159 (85), 144 (39), 130 (19), 115 (16), 109 (10), 100 (22), 91 (12), 87 (20), 77 (11), 72 (100), 55 (37).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2]$ 264,1274; encontrado 264,1280.

3-Fluoro-1-metil-3-(2-(fenilsulfonil)etil)indolin-2-ona (251e)

Rendimiento: 49 mg (70%); cera naranja; R_f 0,10 (hexano:AcOEt, 8:2).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,96 – 7,86 (m, 2H), 7,74 – 7,62 (m, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,48 – 7,31 (m, 2H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,58 (ddd, J = 13,9, 12,6, 4,0 Hz, 1H), 3,38 (ddd, J = 13,9, 12,7, 4,3 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,65 (dtd, J = 14,2, 12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,32 (dddd, J = 25,1, 14,3, 12,7, 4,0 Hz, 1H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 171,64 (d, J = 21,9 Hz), 143,67 (d, J = 5,1 Hz), 138,78, 134,09, 131,91 (d, J = 2,6 Hz), 129,54, 128,16, 125,11 (d, J = 18,5 Hz), 124,45, 123,72 (d, J = 2,2 Hz), 109,15, 90,81 (d, J = 190,8 Hz), 49,73 (d, J = 3,8 Hz), 28,77 (d, J = 28,8 Hz), 26,39.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): δ = -161,68 (dd, J = 25,1, 13,1 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 333 (100) $[\text{M}]^+$, 334 (20), 192 (15), 172 (44), 171 (44), 165 (66), 164 (93), 162 (13), 158 (21), 144 (39), 143 (20), 115 (12), 109 (12), 77 (24).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[C_{17}H_{16}FNO_3S]$ 333,0835; encontrado 333,0835.

(2-(3-Fluoro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)etil)fosfonato de dietilo (251f)

Rendimiento: 60 mg (69%); aceite amarillo; R_f 0,20 (hexano:AcOEt, 1:9).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,41 (dtd, J = 6,9, 3,6, 2,9, 1,4 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,16 – 4,02 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 2,52 – 2,21 (m, 2H), 2,02 – 1,75 (m, 2H), 1,31 (q, J = 7,1 Hz, 6H).

^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 172,29 (d, J = 21,8 Hz), 143,95 (d, J = 5,1 Hz), 131,55 (d, J = 2,7 Hz), 125,42 (d, J = 18,8 Hz), 124,55, 123,52 (d, J = 2,3 Hz), 108,96, 92,21 (d, J = 210,2 Hz), 62,48 – 61,61 (m), 28,79 (dd, J = 29,2, 3,7 Hz), 26,35, 19,98 (d, J = 5,4 Hz), 18,08 (d, J = 5,4 Hz), 16,51 (m).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -160,96 (t, J = 16,6 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 329 (3) $[M]^+$, 310 (18), 309 (100), 236 (16), 235 (24), 173 (63), 172 (52), 171 (28), 165 (11), 164 (26), 160 (12), 158 (43), 144 (45), 143 (82), 130 (25), 115 (13), 109 (20).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[C_{15}H_{21}FNO_4P]$ 329,1192; encontrado 329,1184.

3-(2,2-Bis(fenilsulfonil)etil)-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (251g)

Rendimiento: 130 mg (92%); sólido amarillo; pf 220 °C (descompone); R_f 0,10 (hexano:AcOEt, 8:2).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,02 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,62 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 3,34 – 3,14 (m, 4H), 3,13 – 2,89 (m, 1H).

^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 171,77 (d, J = 23,0 Hz), 143,84, 138,72, 137,48, 134,77, 134,51, 132,13 (d, J = 2,2 Hz), 129,85, 129,70, 129,28, 129,16, 125,00 (d, J = 18,0 Hz), 124,40, 123,62 (d, J = 2,0 Hz), 109,38, 89,54 (d, J = 191,1 Hz), 30,53 (d, J = 30,5 Hz), 26,50.

^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): δ = -158,93 (dd, J = 33,9, 11,1 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 473 (62) [M]⁺, 474 (16), 312 (14), 311 (29), 190 (12), 172 (16), 171 (63), 170 (16), 164 (100), 162 (21), 141 (15), 125 (27), 115 (14), 109, (12), 77 (45), 51 (10).

HRMS (EI): m/z calcd, para [C₂₃H₂₀FNO₅S₂] 473,0767; encontrado 473,0765.

3-(3-Fluoro-5-metoxi-1-methyl-2-oxoindolin-3-il)propanoato de *terc*-butilo (251h)

Rendimiento: 36 mg (74 %); cera naranja; R_f 0,28 (hexano:AcOEt, 8:2).

¹H RMN (400 MHz): δ = 7,02 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,49 – 2,25 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

¹³C RMN (101 MHz): δ = 172,35 (d, *J* = 21,7 Hz), 171,44, 156,55 (d, *J* = 2,4 Hz), 137,22 (d, *J* = 5,3 Hz), 126,79 (d, *J* = 18,5 Hz), 115,74 (d, *J* = 2,3 Hz), 111,89, 109,39, 92,79 (d, *J* = 188,4 Hz), 80,91, 56,00, 30,56 (d, *J* = 28,6 Hz), 28,84 (d, *J* = 6,3 Hz), 28,13, 26,43.

¹⁹F RMN (282 MHz): δ = -159,66 (t, *J* = 15,9 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 323 (46) [M]⁺, 268 (15), 267 (100), 252 (21), 250 (31), 202 (16), 195 (23), 194 (26), 174 (11), 57 (10).

HRMS (EI): m/z calcd, para [C₁₇H₂₂FNO₄] 323,1533; encontrado 323,1534.

3-(1-Bencil-3-fluoro-5-metoxi-2-oxoindolin-3-il)propanoato de *terc*-butilo (251i)

Rendimiento: 39 mg (66%); aceite violeta; R_f 0,19 (hexano:AcOEt, 9:1).

¹H RMN (400 MHz): δ = 7,35 – 7,23 (m, 5H), 7,02 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (dt, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,60 – 2,26 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

¹³C RMN (101 MHz): δ = 172,52 (d, *J* = 21,5 Hz), 171,44, 156,48, 136,26 (d, *J* = 5,4 Hz), 135,24, 129,02, 127,95, 127,34, 126,80 (d, *J* = 18,4 Hz), 115,75, 111,91, 110,55, 92,80 (d, *J* = 188,3 Hz), 80,94, 55,95, 44,03, 30,66 (d, *J* = 28,5 Hz), 28,87 (d, *J* = 6,5 Hz), 28,14.

Capítulo II

^{19}F RMN (282 MHz): $\delta = -153,16 - -160,31$ (m).

MS (EI): m/z (%) = 400 (11), 399 (43) $[\text{M}]^+$, 343 (42), 326 (20), 265 (11), 264 (13), 207 (16), 204 (12), 91 (100), 41 (14).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FNO}_4]$ 399,1846; encontrado 399,1812.

3-(5-Cloro-3-fluoro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)propanoato de *terc*-butilo (251j)

Rendimiento: 63 mg (64 %); aceite rojo; R_f 0,40 (hexano:AcOEt, 8:2).

^1H RMN (400 MHz): $\delta = 7,45 - 7,32$ (m, OH), 6,83 – 6,68 (m, OH), 3,18 (s, OH), 2,49 – 2,29 (m, OH), 1,41 (s, 1H).

^{13}C RMN (101 MHz): $\delta = 172,13$ (d, $J = 21,6$ Hz), 171,20, 142,51 (d, $J = 4,9$ Hz), 131,28 (d, $J = 2,3$ Hz), 128,90 (d, $J = 2,8$ Hz), 127,24 (d, $J = 18,8$ Hz), 125,32, 109,92, 92,16 (d, $J = 189,6$ Hz), 81,09, 30,42 (d, $J = 28,3$ Hz), 28,68 (d, $J = 6,1$ Hz), 28,13, 26,50.

^{19}F RMN (282 MHz): $\delta = -160,07$ (t, $J = 15,9$ Hz).

MS (EI): m/z (%) = 329 (22), 328 (12), 327 (64) $[\text{M}]^+$, 273 (26), 272 (11), 271 (78), 256 (13), 254 (41), 234 (10), 208 (13), 206 (39), 178 (15), 57 (40), 55 (16), 41 (12).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClFNO}_3]$ 327,1037; encontrado 327,1033.

4.4. Alilación desacetilativa

4.4.1. Procedimiento experimental

ADa de 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles con alcoholes alílicos catalizada por paladio.

A una mezcla de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4,04 mg, 0,018 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp) (7,42 mg, 0,018 mmol), se añadió tolueno

seco (1 mL) en Ar y la agitación continuó durante 30 min. Esta mezcla se añadió a una solución de 3-acetil-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (62,2 mg, 0,3 mmol) en tolueno seco (0,5 mL). Finalmente, se añadió el alcohol alílico (0,45 mmol) y la mezcla se desgasificó y se llenó con Ar antes de la adición de *t*BuOLi (36 mg, 0,45 mmol). La solución se agitó durante la noche a *t*^a ambiente y se realizó un tratamiento extractivo con (3 x 10 mL) de AcOEt en 10 mL de H₂O, se secaron las fases orgánicas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt) proporcionando los compuestos puros **250**.

4.2.2. Caracterización de productos

3-Alil-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (250b)

Rendimiento: 52 mg (85%).

3-(But-2-en-1-il)-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (250c) y 3-(but-3-en-2-il)-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (250c') (mezcla de diastereoisómeros)

Rendimiento: 36 mg (55%); aceite amarillo pálido; *R*_f 0,51 (hexano:AcOEt, 8:2).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,48 – 7,33 (m, 3,8H), 7,15 – 7,02 (m, 1,9H), 6,83 (m, 1,8H), 6,04 (ddd, *J* = 17,1, 10,5, 6,4 Hz, 0,5H, 250c'), 5,56 (dq, *J* = 14,4, 6,4 Hz, 1H, 302c), 5,45 – 5,31 (m, 0,4H, 302c'), 5,31 – 5,07 (m, 2,4H), 4,99 (dt, *J* = 10,2, 1,8 Hz, 0,4H, 250c'), 3,20 (s, 1,5H, 250c'), 3,18 (s, 3H, 250c), 3,16 (s, 1,4H, 250c'), 2,91 (m, 1H, 250c), 2,78 – 2,61 (m, 1H, 250c), 1,60 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, 250c), 1,26 (dd, *J* = 6,8, 0,8 Hz, 1,8H, 250c'), 0,86 (d, *J* = 6,9 Hz, 1,5H, 250c').

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ = 173,04 (d, *J* = 6,6 Hz), 172,83 (d, *J* = 6,4 Hz), 144,51 (dd, *J* = 10,0, 5,8 Hz), 144,12 (d, *J* = 5,2 Hz), 135,57 (d, *J* = 7,2 Hz), 135,36 (d, *J* = 4,4 Hz), 131,94, 131,11 (dd, *J* = 5,2, 2,6 Hz), 129,79, 126,05, 125,86, 125,66, 125,38, 125,06, 123,12 (d, *J* = 2,3 Hz), 123,07 – 122,92 (m), 121,27 (d, *J* = 8,3 Hz), 120,44 (d, *J* = 8,7 Hz), 118,41 (d, *J* = 12,6 Hz), 108,66, 108,57, 94,71 (d, *J* = 190,3 Hz), 92,76 (d, *J* = 188,7 Hz), 43,72 (d, *J* = 26,5 Hz), 41,86 (d, *J* = 24,9

Capítulo II

Hz), 38,37 (d, $J = 27,9$ Hz), 32,80 (d, $J = 28,3$ Hz), 26,29, 26,15 (302c'), 18,14, 13,38 (d, $J = 4,0$ Hz), 12,42 (d, $J = 6,3$ Hz).

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -157,91$ (dd, $J = 19,4, 11,2$ Hz, 250c), $-159,30$ (d, $J = 9,0$ Hz, 250c'), $-162,78$ (d, $J = 8,1$ Hz, 250c').

MS (EI): m/z (%) = 219 (14) $[\text{M}]^+$, 166 (10), 165 (100), 164 (48).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}]$ 219,1059; encontrado 219,1063.

3-(Ciclohex-2-en-1-il)-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (mezcla de isómeros) (250e)

Rendimiento: 45 mg (61%).

2-((3-Fluoro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)metil)acrilato de etilo (250j)

Rendimiento: 47 mg (57%).

3-Fluoro-1-metil-3-(2-metilalil)indolin-2-ona (250n)

Rendimiento: 47 mg (82%); aceite rojo; R_f 0,28 (hexano:AcOEt; 9:1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,42$ (dddd, $J = 7,4, 2,1, 1,3, 0,6$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 7,8, 1,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,09 (tt, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,95 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,79 (ddd, $J = 20,4, 13,4, 0,8$ Hz, 1H), 1,62 (s, 3H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,85$ (d, $J = 21,3$ Hz), 144,21 (d, $J = 5,3$ Hz), 137,86 (d, $J = 7,3$ Hz), 131,22 (d, $J = 2,8$ Hz), 125,72 (d, $J = 18,5$ Hz), 125,42, 123,03 (d, $J = 2,5$ Hz, CH), 116,86, 108,71, 93,03 (d, $J = 188,5$ Hz), 42,55 (d, $J = 27,3$ Hz), 26,29, 23,97 – 23,83 (m).

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -154,61$ (dd, $J = 20,2, 11,7$ Hz).

MS (EI): m/z (%) = 219 (33) $[\text{M}]^+$, 165 (11), 164 (100).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}]$ 219,1059; encontrado 219,1062.

(E)-3-Fluoro-3-(hex-2-en-1-il)-1-metilindolin-2-ona (250o)

Rendimiento: 45,1 mg (60%); aceite naranja; R_f 0,24 (hexano:AcOEt; 9:1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,45 – 7,34 (m, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 1H), 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,50 (dt, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 5,22 – 5,04 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,00 – 2,83 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,35 – 1,16 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 172,90 (d, J = 21,1 Hz), 144,18 (d, J = 5,4 Hz), 137,44, 131,09 (d, J = 2,6 Hz), 125,97 (d, J = 18,7 Hz), 125,04, 123,12 (d, J = 2,4 Hz), 120,24 (d, J = 8,7 Hz), 108,61, 92,92 (d, J = 189,1 Hz), 38,37 (d, J = 27,9 Hz), 34,65, 26,26, 22,36, 13,49.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): δ = -157,65 (dd, J = 17,8, 10,5 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 247 (5) $[\text{M}]^+$, 166 (11), 165 (100), 164 (18).

HRMS (EI): m/z calcd, for $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FNO}]$ 247,1372; encontrado 247,1375.

(E)-3-Fluoro-1-metil-3-(penta-2,4-dien-1-il)indolin-2-ona (250p) e isómero (250p')

Rendimiento: 41,5 mg (60%); aceite naranja; R_f 0,50 (hexano:AcOEt; 8:2).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,46 – 7,33 (m, 3,2H), 7,09 (q, J = 7,7 Hz, 1,6H), 6,90 – 6,76 (m, 1,6H), 6,33 – 6,00 (m, 2,5H), 5,55 – 5,42 (m, 1H), 5,37 – 4,99 (m, 4,9H), 3,77 – 3,67 (m, 0,5H), 3,18 (s, 3H), 3,16 (s, 1,5H), 3,12 – 2,94 (m, 1H), 2,76 (ddd, J = 20,8, 14,2, 9,0 Hz, 1H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 172,74 , 172,53 , 144,45 (d, J = 5,9 Hz), 144,07 (d, J = 5,0 Hz), 136,69 , 136,37 , 134,08 , 132,88 (d, J = 3,8 Hz), 131,86 (d, J = 7,1 Hz), 131,55 , 131,26 (t, J = 2,7 Hz), 125,99 – 125,46 (m), 125,28 – 124,86 (m), 124,40 – 124,05 (m), 123,23 (d, J = 2,3 Hz), 122,98 (d, J = 2,3 Hz), 120,81 , 119,61 , 117,37 , 108,77 , 108,60 , 93,48 (d, J = 194,8 Hz), 92,48 (d, J = 189,4 Hz), 52,45 (d, J = 25,9 Hz), 38,33 (d, J = 28,3 Hz), 26,34 , 26,19.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): δ = -157,66 (dd, J = 19,9, 11,4 Hz), -159,85 (d, J = 8,4 Hz).

Capítulo II

MS (EI): m/z (%) = 231 (27) [M]⁺, 165 (27), 164 (100), 67 (24).

HRMS (EI): m/z calcd, para [C₁₄H₁₄FNO] 231,1059; encontrado 231,1062.

3-Alil-3-fluoro-5-metoxi-1-metilindolin-2-ona (250q)

Rendimiento: 57 mg (81 %); cera marrón; R_f 0,31 (hexano:AcOEt, 8:2).

¹H RMN (400 MHz): δ = 7,03 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (ddd, J = 8,5, 2,5, 1,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 5,61 (dddd, J = 16,6, 10,1, 8,2, 6,3 Hz, 1H), 5,24 – 5,03 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,77 (ddd, J = 18,8, 13,6, 8,2 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz): δ = 172,34 (d, J = 21,2 Hz), 156,34, 137,33 (d, J = 5,2 Hz), 129,02 (d, J = 8,4 Hz), 126,78 (d, J = 18,5 Hz), 121,11, 115,39, 112,31, 109,19, 92,71 (d, J = 189,7 Hz), 55,96, 39,53 (d, J = 28,0 Hz), 26,34.

¹⁹F RMN (282 MHz): δ = -157,83 (dd, J = 18,7, 11,5 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 235 (45) [M]⁺, 195 (11), 194 (100), 151 (11).

HRMS (EI): m/z calcd, para [C₁₃H₁₄FNO₂] 235,1009; encontrado 235,1007.

3-Alil-1-bencil-3-fluoro-5-metoxiindolin-2-ona (250r)

Rendimiento: 30 mg (64%); aceite naranja pálido; R_f 0,27 (hexano:AcOEt, 9:1).

¹H RMN (400 MHz): δ = 7,34 – 7,23 (m, 5H), 7,04 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,76 (ddd, J = 8,6, 2,5, 1,8 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 5,58 (dddd, J = 17,0, 10,1, 8,4, 6,2 Hz, 1H), 5,23 – 5,10 (m, 2H), 4,98 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,08 – 2,97 (m, 1H), 2,88 (ddd, J = 17,0, 13,4, 8,4 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz): δ = 172,52 (d, J = 21,3 Hz), 156,34 (d, J = 2,6 Hz), 136,47 (d, J = 5,2 Hz), 135,28, 129,04 (d, J = 9,0 Hz), 128,93, 127,89, 127,38, 126,83 (d, J = 18,5 Hz), 121,42, 115,51, 112,24, 110,40, 92,81 (d, J = 189,8 Hz), 55,95, 44,05, 39,65 (d, J = 28,1 Hz).

¹⁹F RMN (282 MHz): δ = -156,35 (dd, J = 16,7, 11,2 Hz).

MS (EI): m/z (%) = 312 (21), 311 (100) [M]⁺, 271 (14), 270 (79), 252 (10), 91 (100).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[C_{19}H_{18}FNO_2]$ 311,1322; encontrado 311,1321.

3-Alil-5-cloro-3-fluoro-1-metilindolin-2-ona (250s)

Rendimiento: 55 mg (76 %); aceite rojo; R_f 0,36 (hexano:AcOEt, 8:2).

1H RMN (400 MHz): δ = 7,40 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dt, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 5,66 – 5,51 (m, 1H), 5,21 – 5,11 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,96 (dddt, J = 13,9, 11,4, 6,4, 1,3 Hz, 1H), 2,84 – 2,69 (m, 1H).

^{13}C RMN (101 MHz): δ = 172,12 (d, J = 21,2 Hz), 142,61 (d, J = 5,1 Hz), 131,09 (d, J = 2,5 Hz), 128,57 (dd, J = 13,6, 5,6 Hz), 127,19 (d, J = 18,7 Hz), 125,54 , 121,62 , 109,77 , 92,11 (d, J = 190,8 Hz), 39,51 , 39,24 , 26,42.

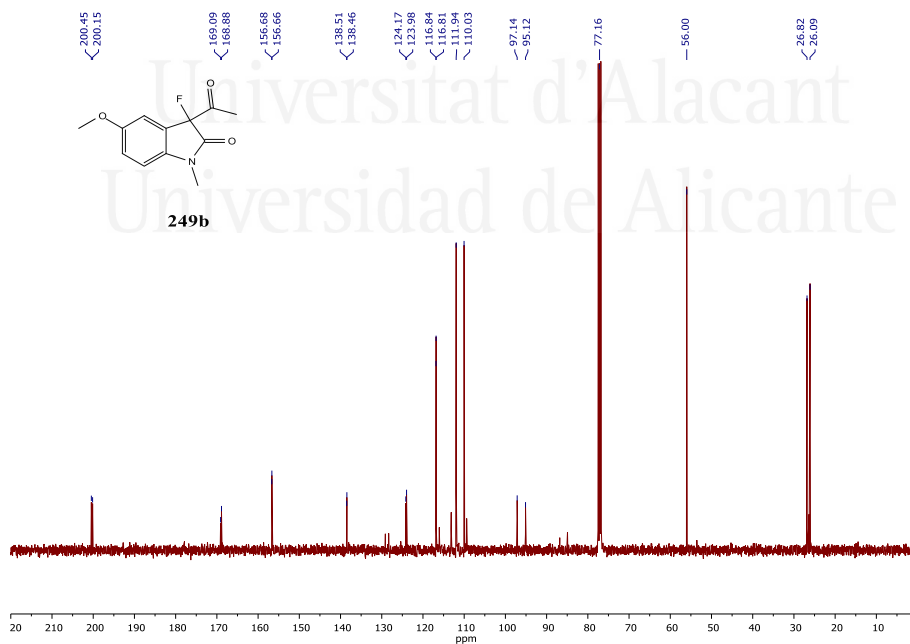
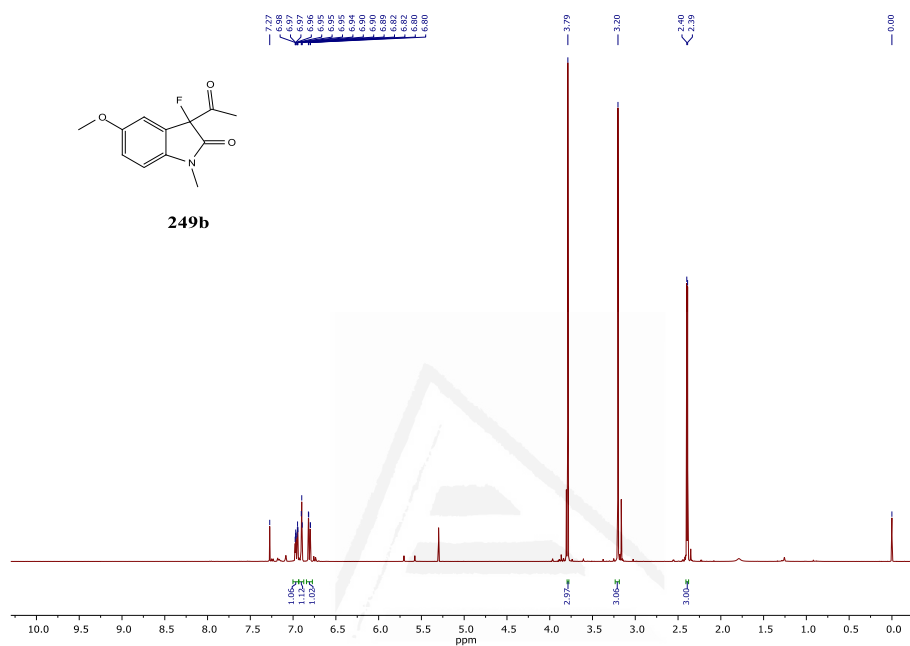
^{19}F RMN (282 MHz): δ = -158,20 (dd, J = 19,0, 11,3 Hz).

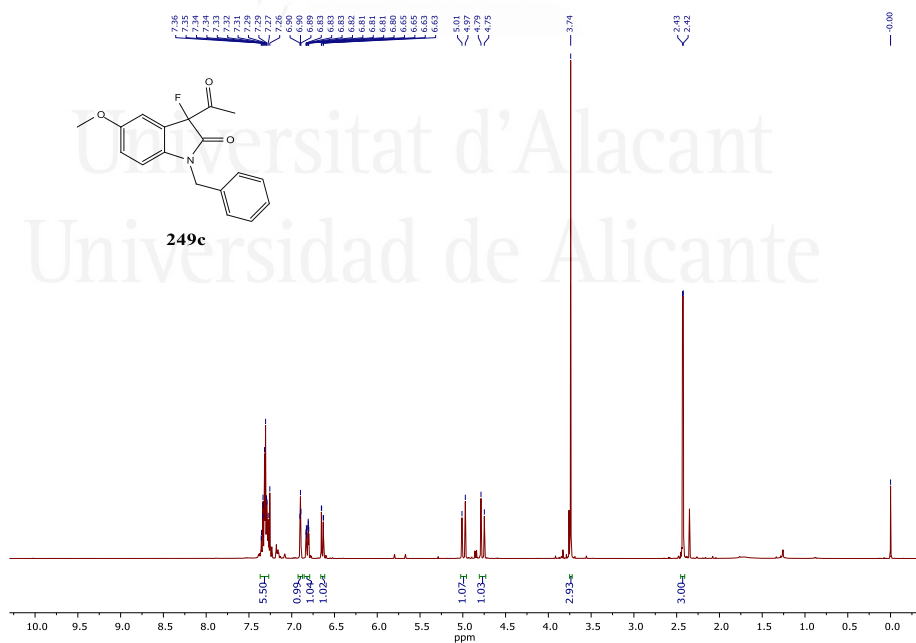
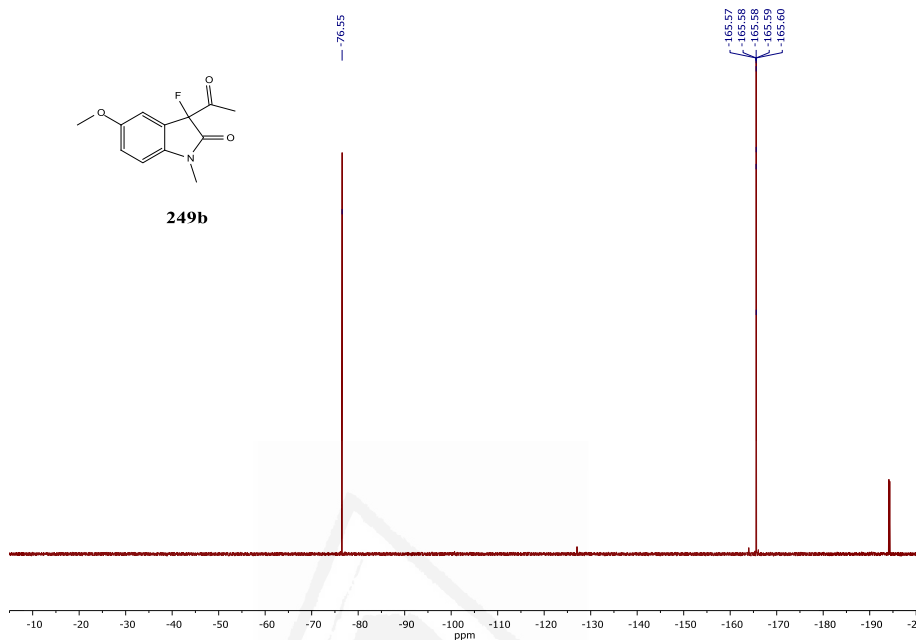
MS (EI): m/z (%) = 242 (2) $[M]^+$, 241 (19), 239 (56), 200 (55), 199 (18), 198 (100), 135 (11).

HRMS (EI): m/z calcd, para $[C_{12}H_{11}ClFNO]$ 242,0748; encontrado 242,0758.

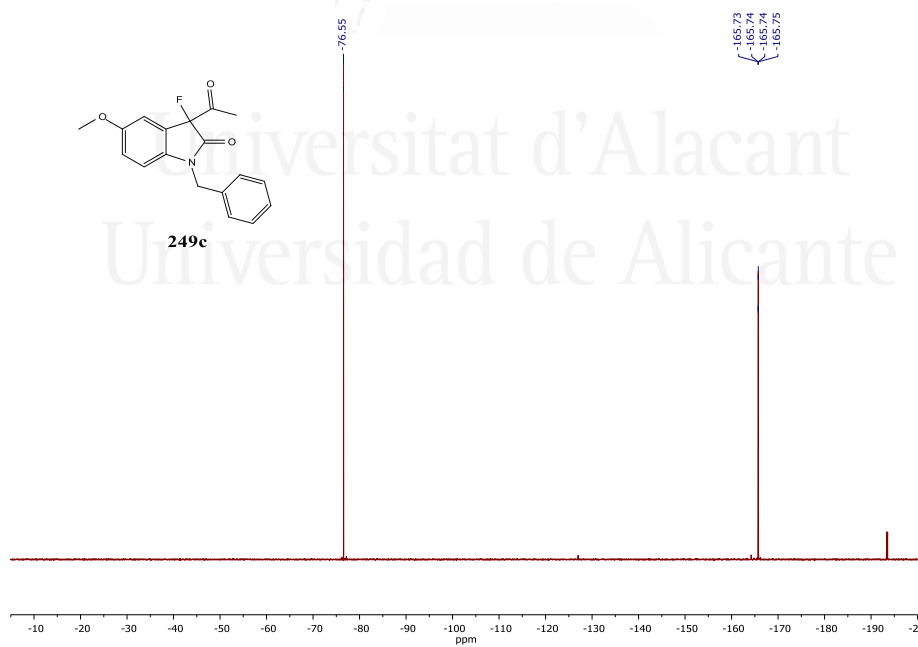
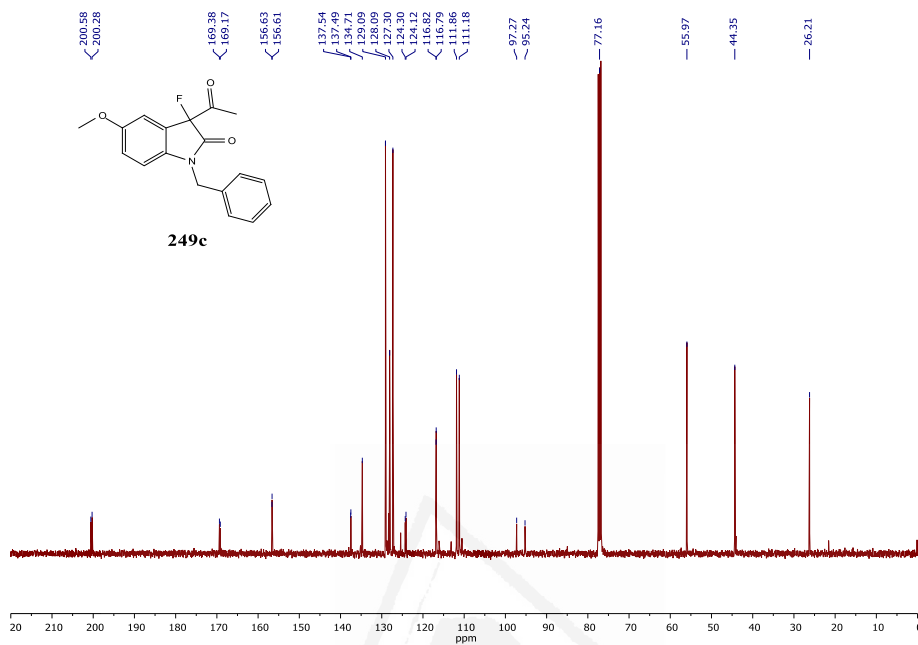
4.5. Espectros RMN

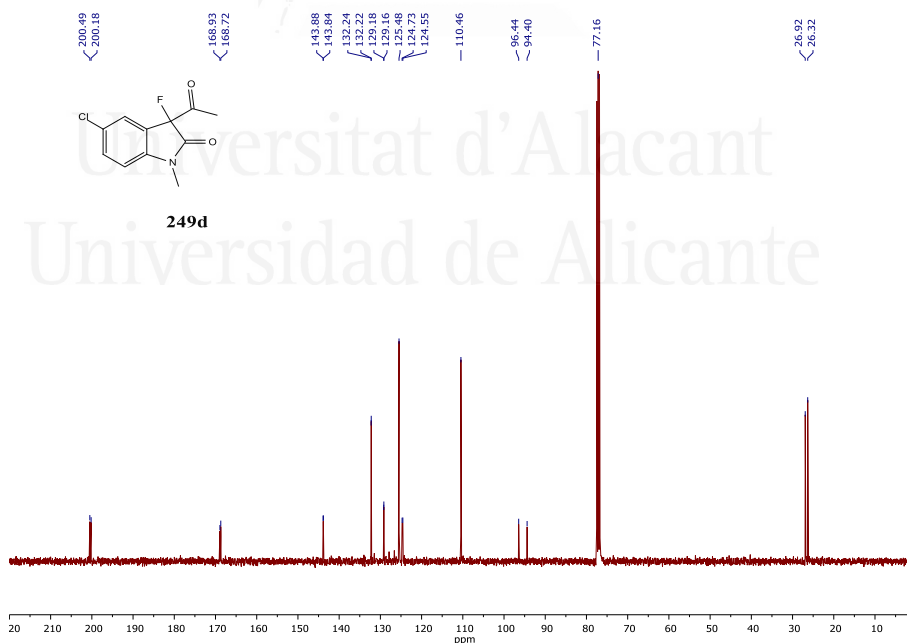
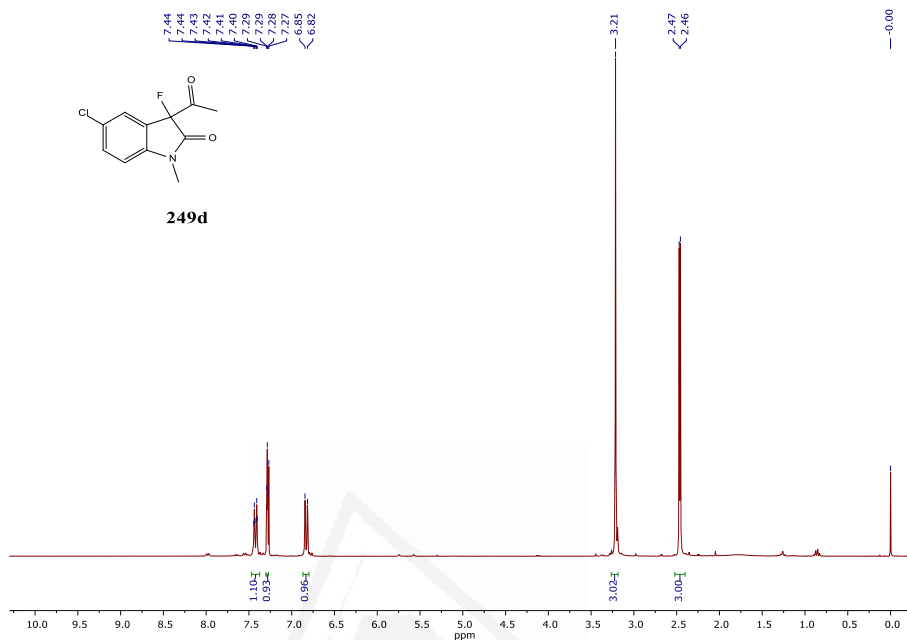
4.5.1. Reactivos de partida



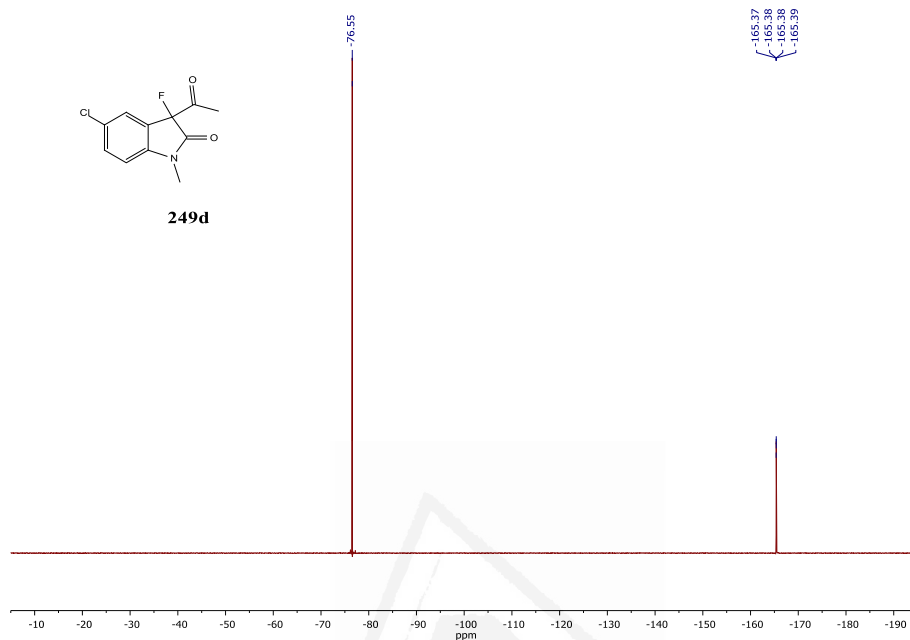
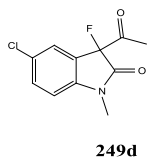


Capítulo II



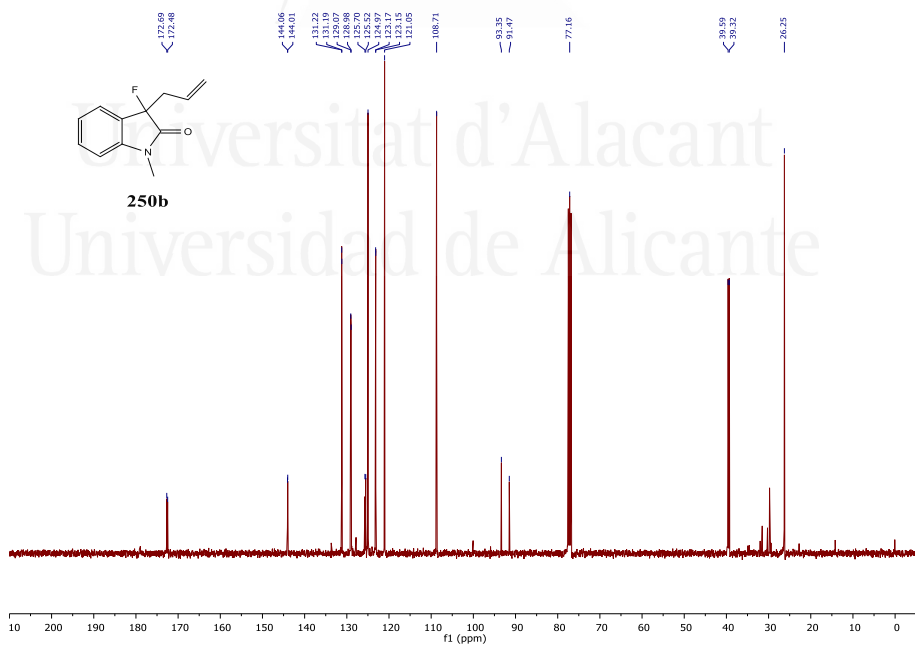
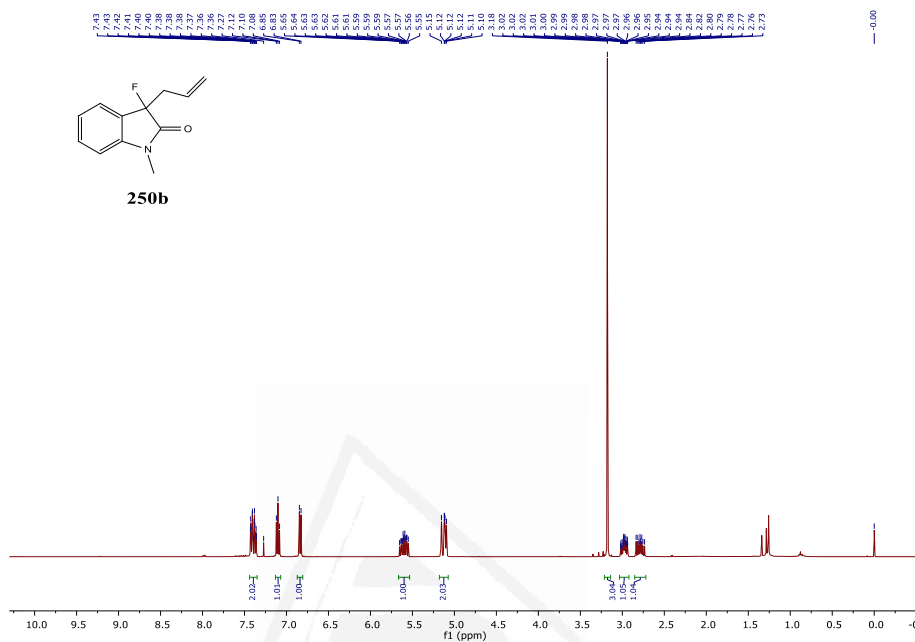


Capítulo II

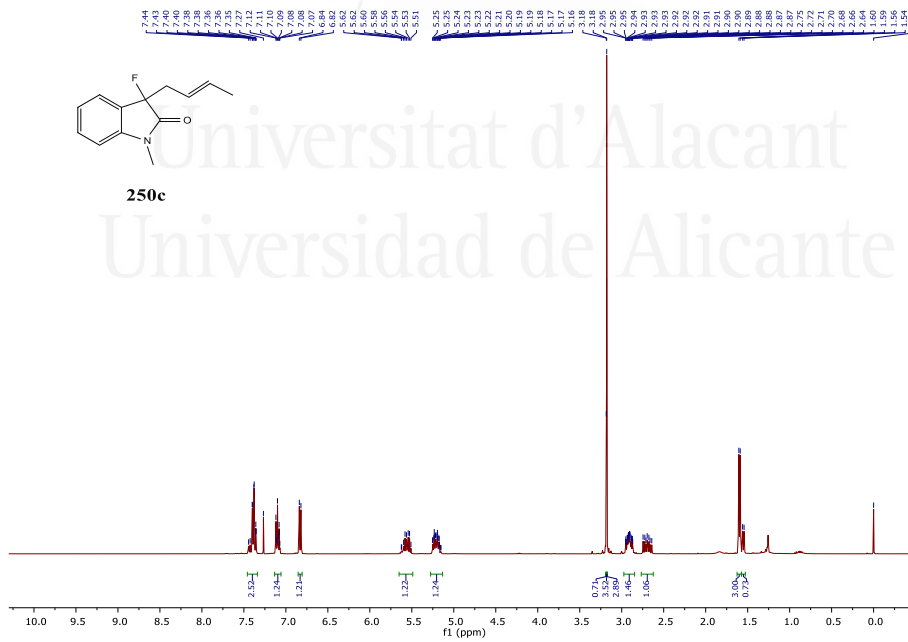
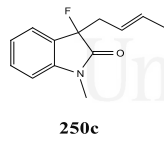
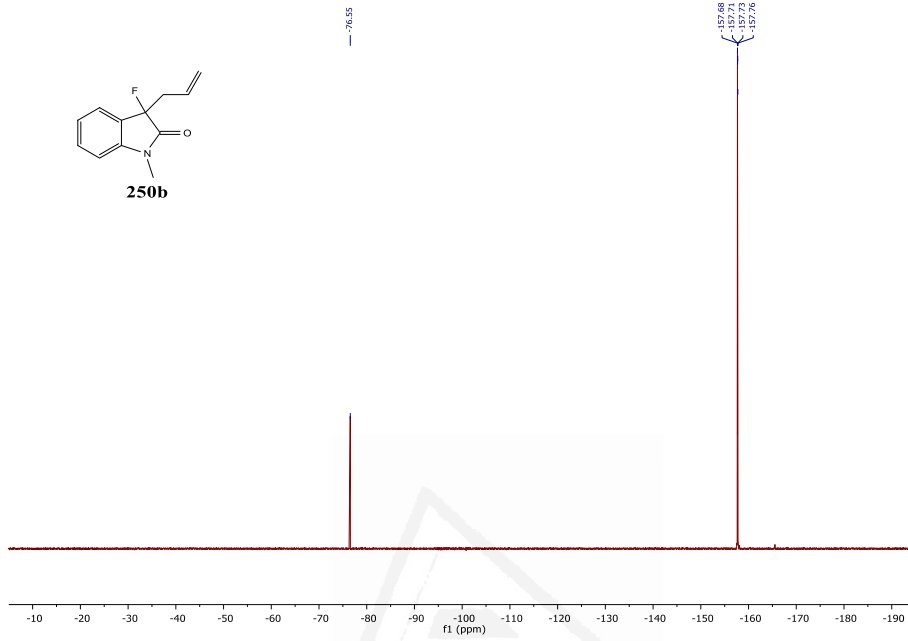
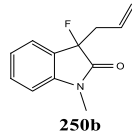


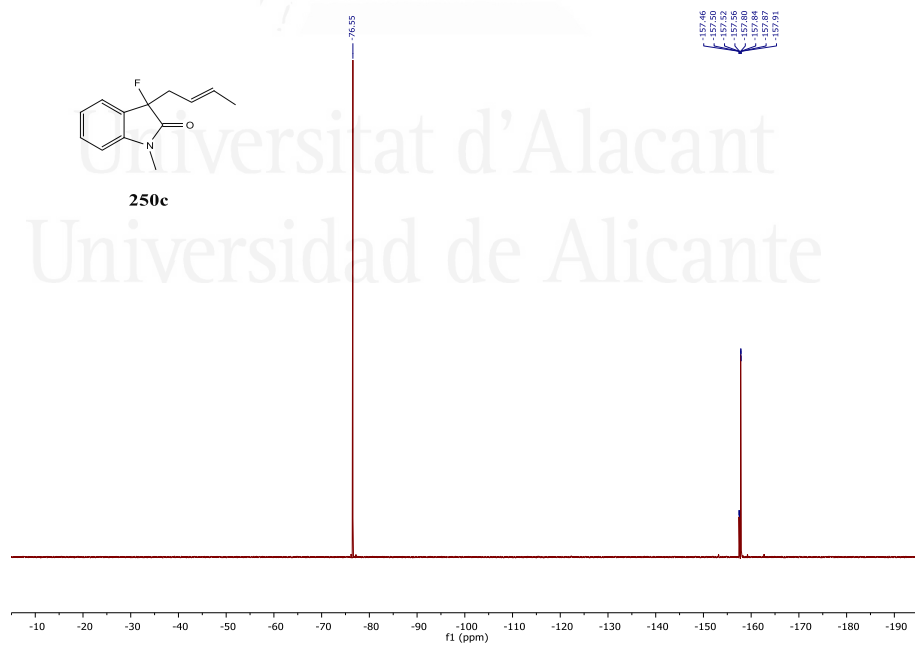
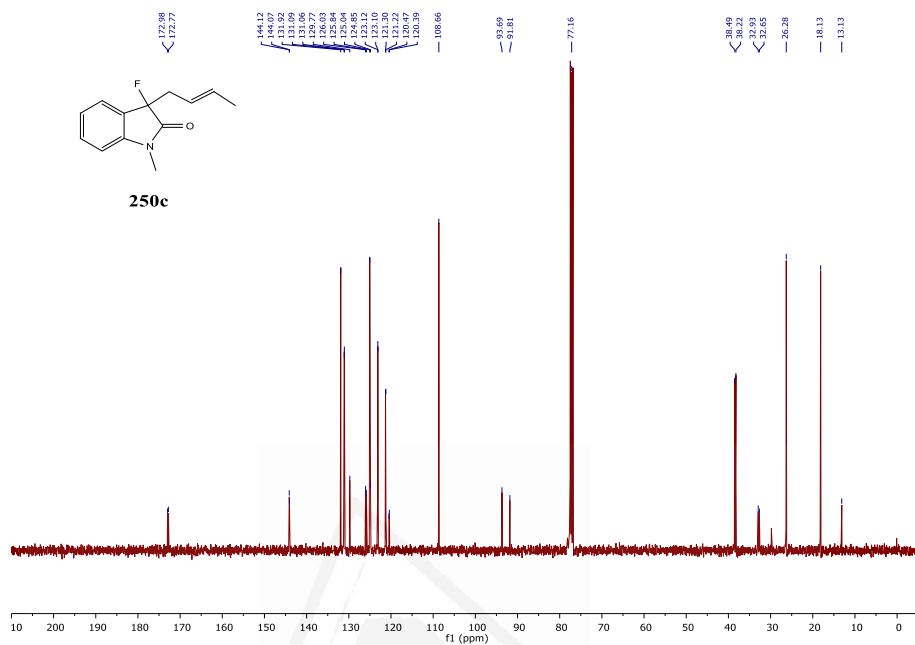
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

4.5.2. Síntesis de derivados de 3-fluoro-2-oxindol 3-sustituidos

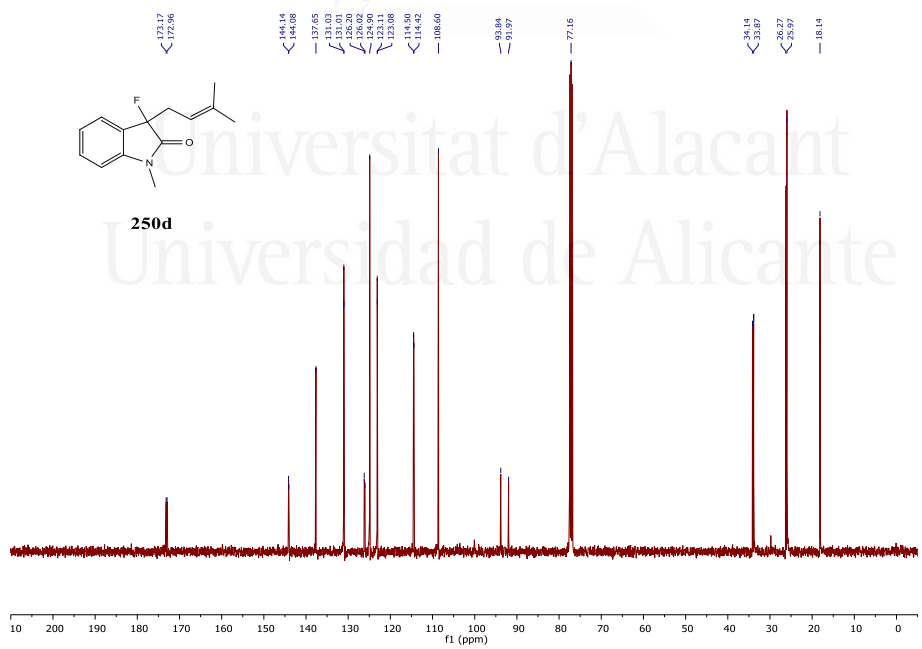
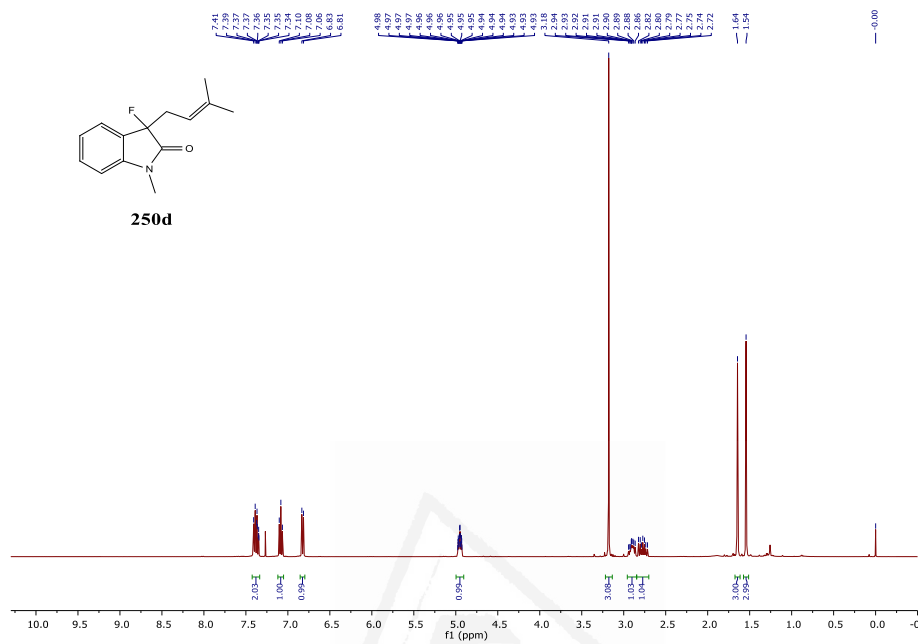


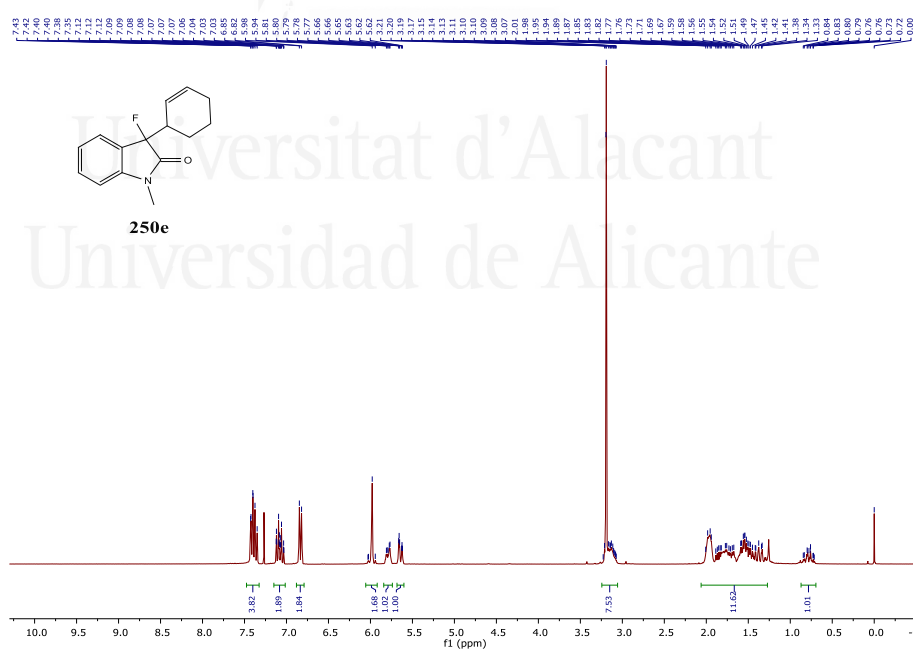
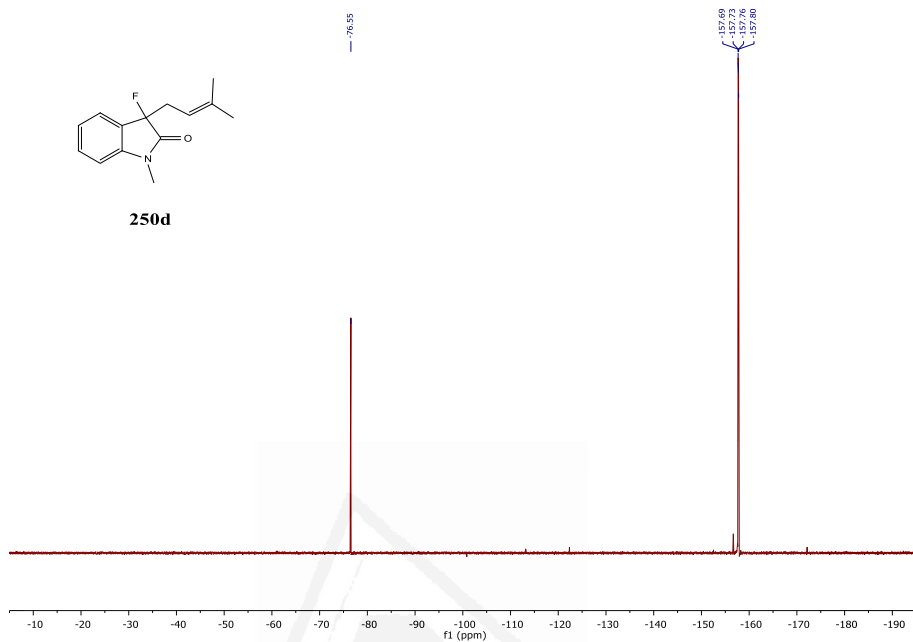
Capítulo II



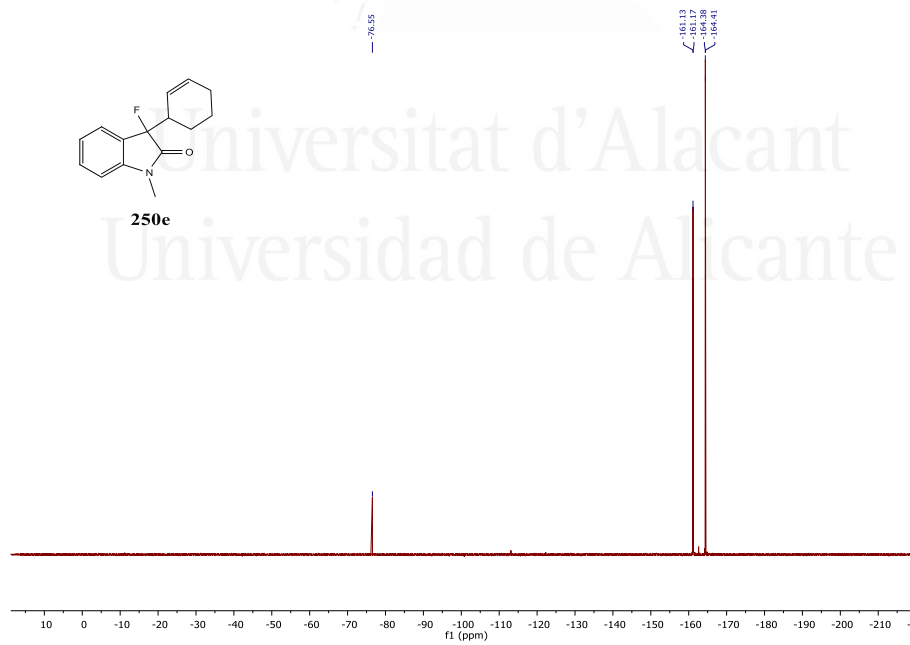
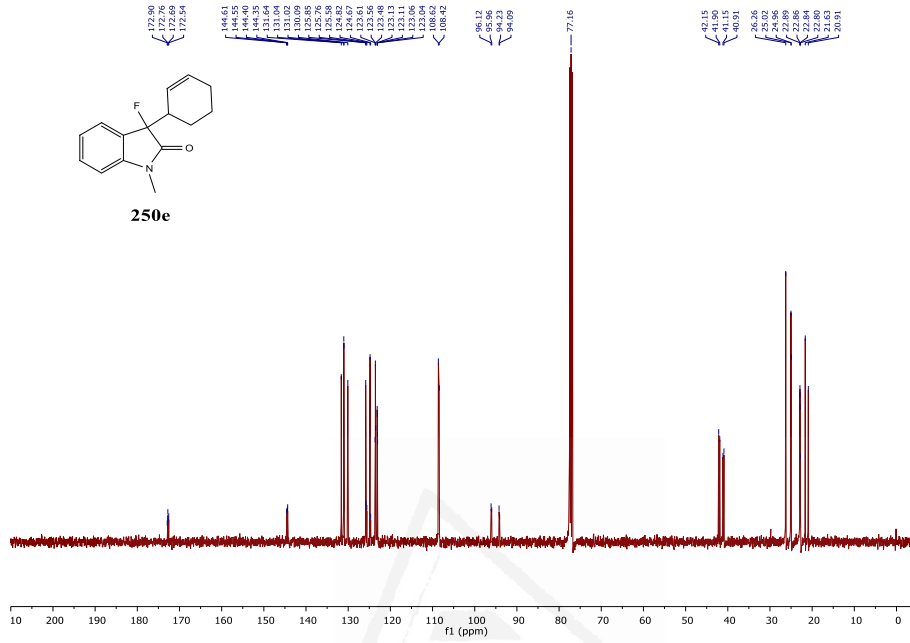


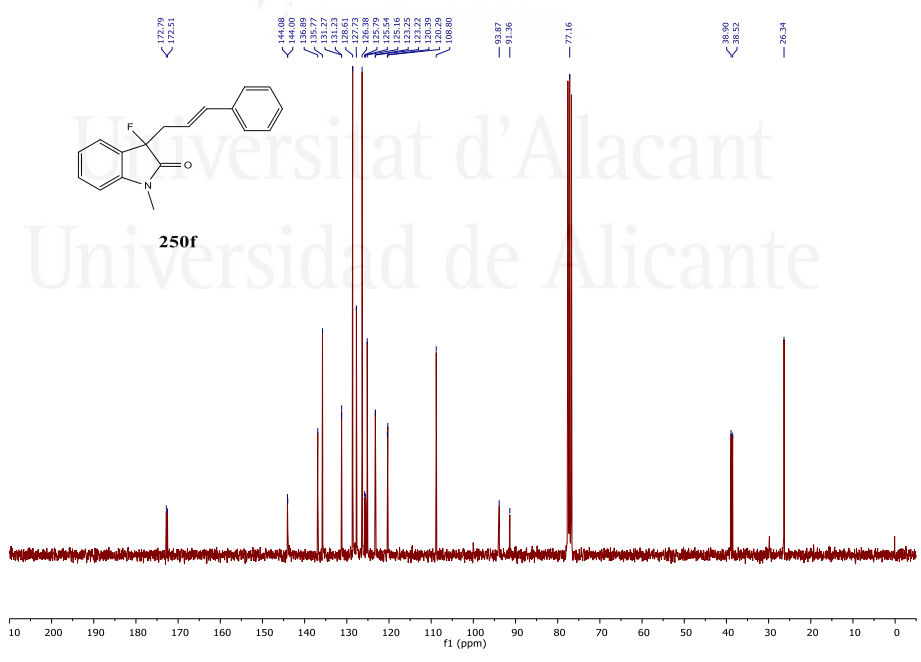
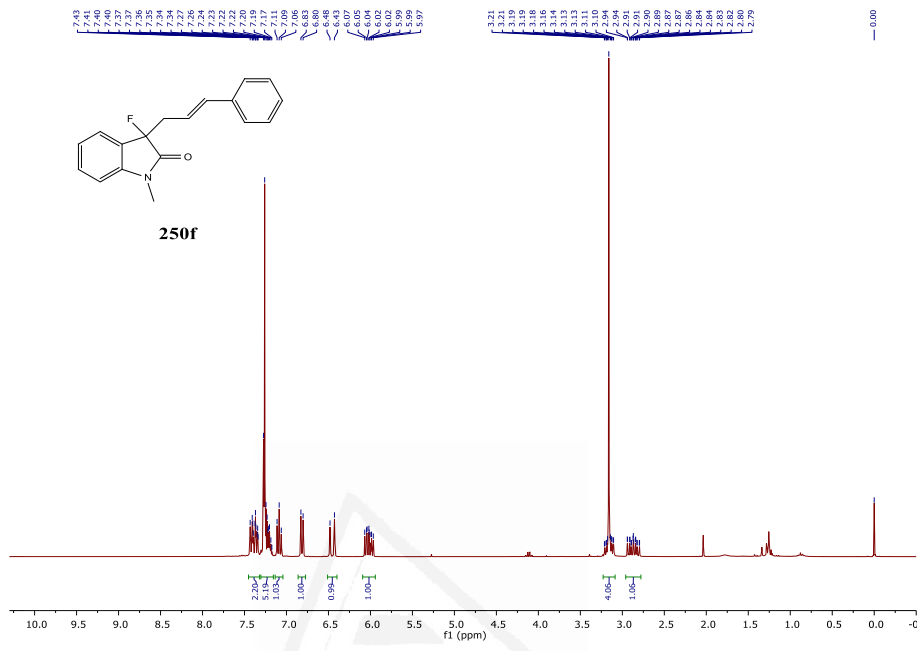
Capítulo II



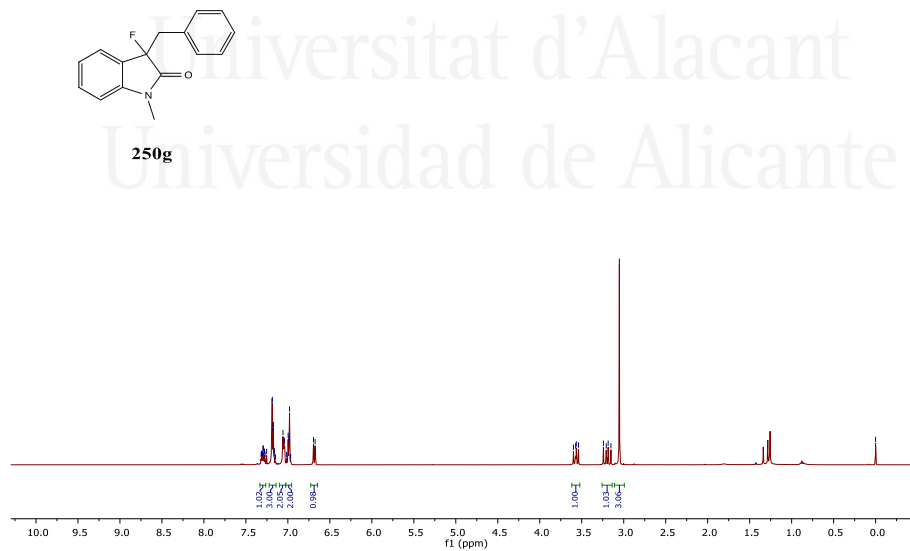
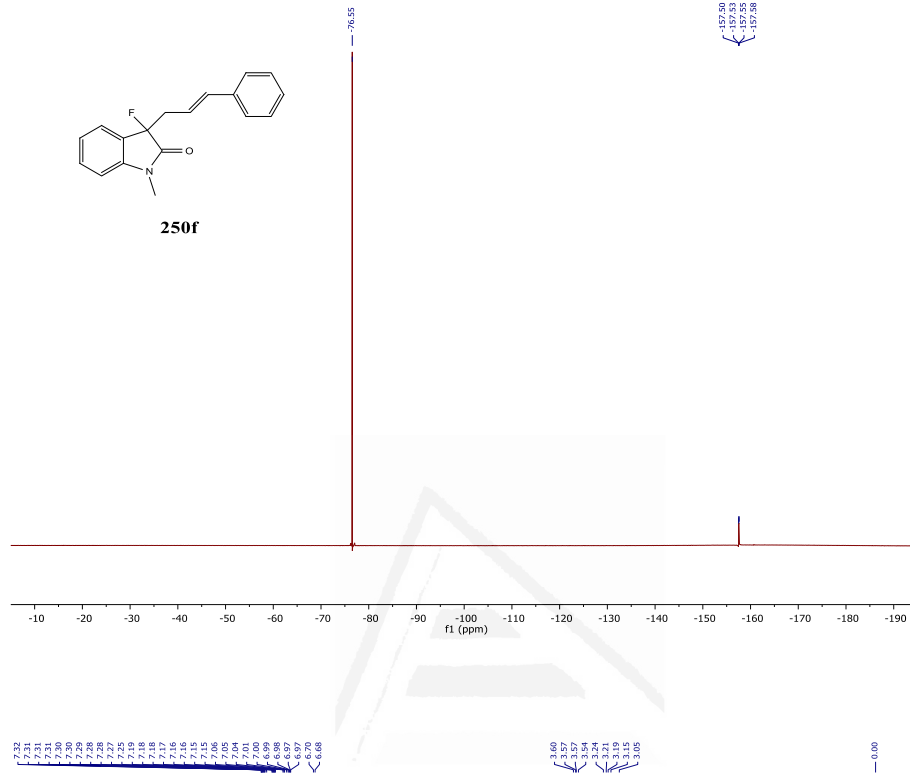


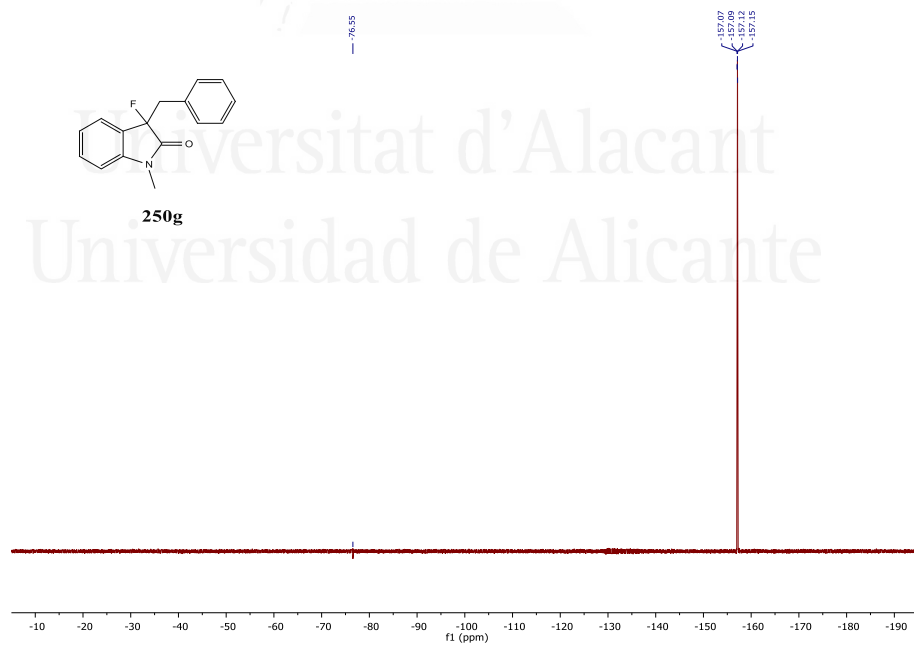
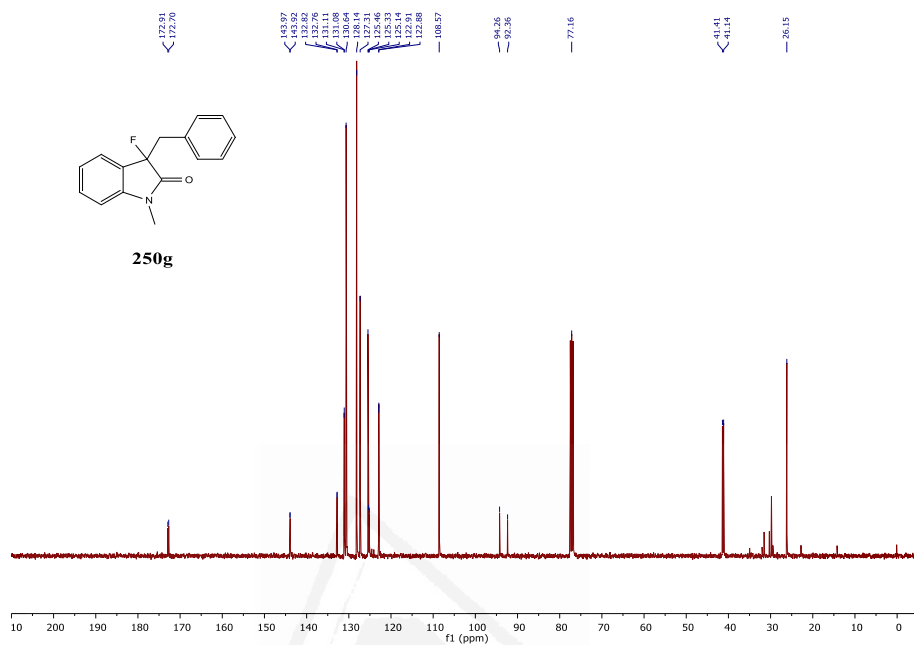
Capítulo II



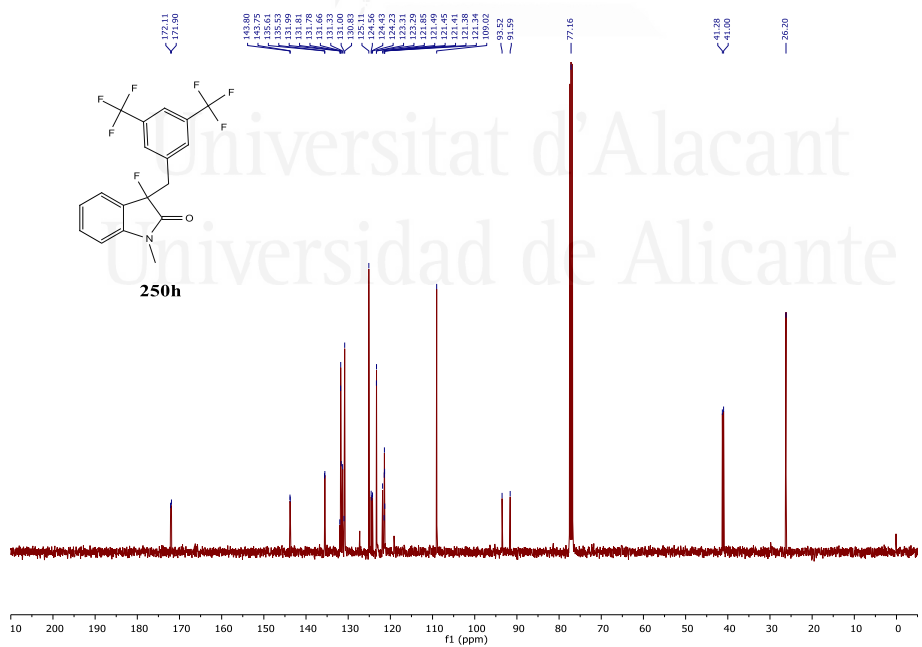
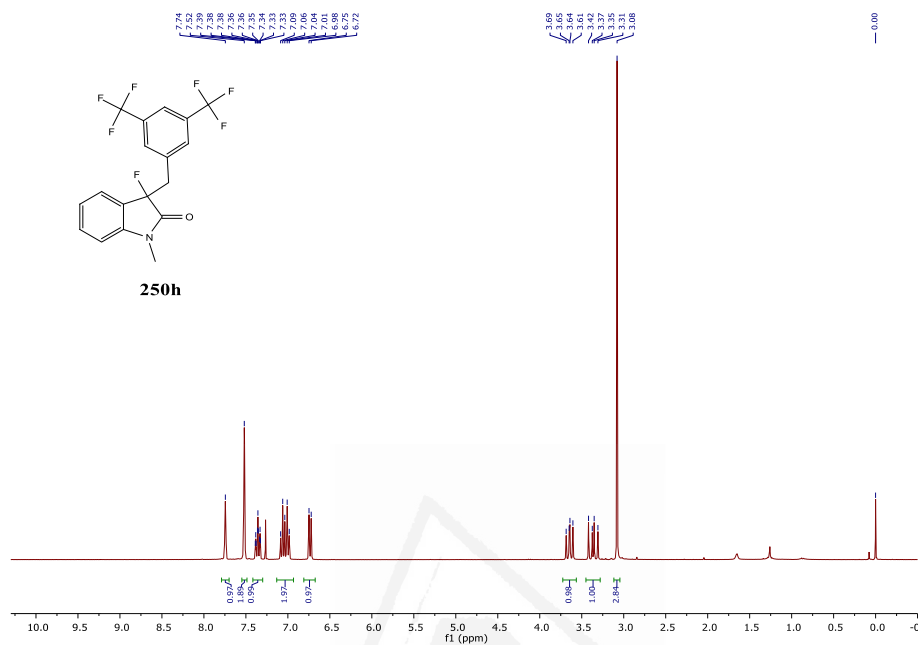


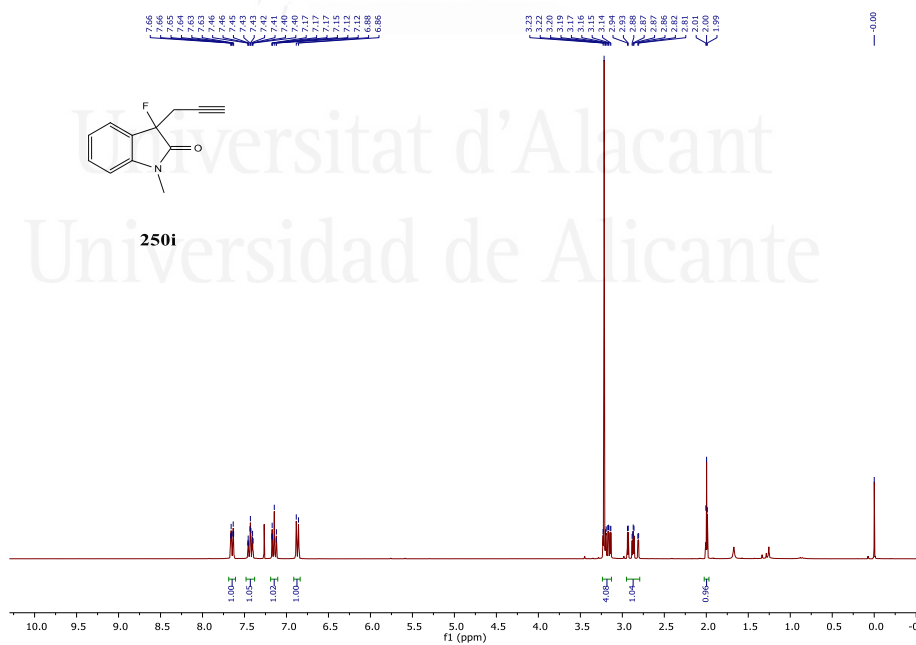
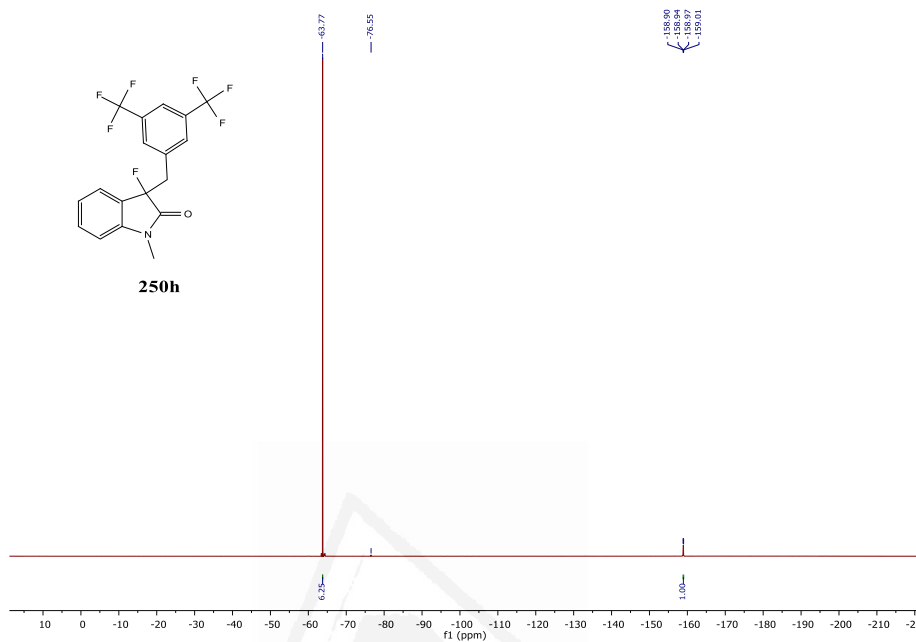
Capítulo II



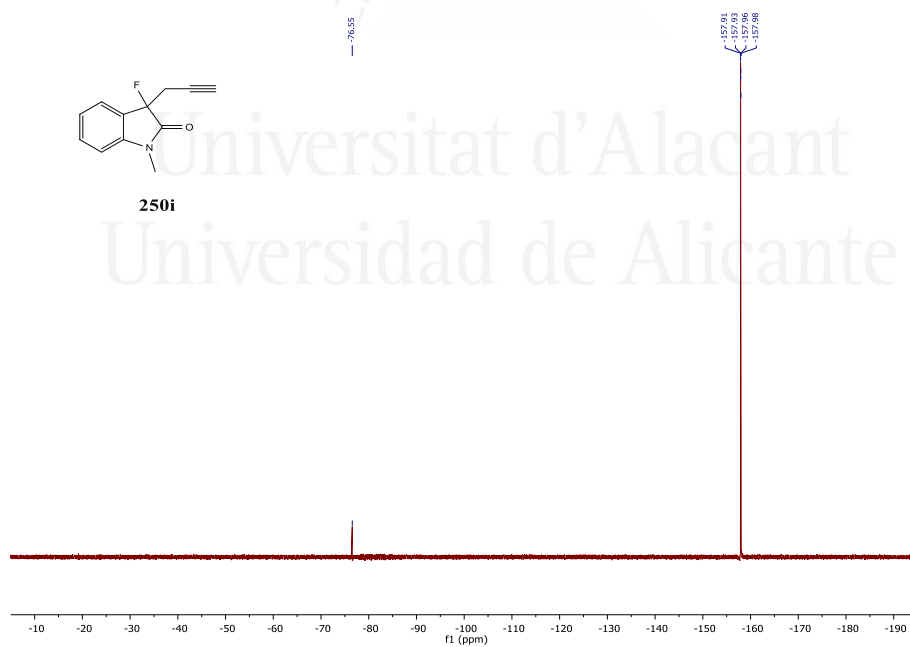
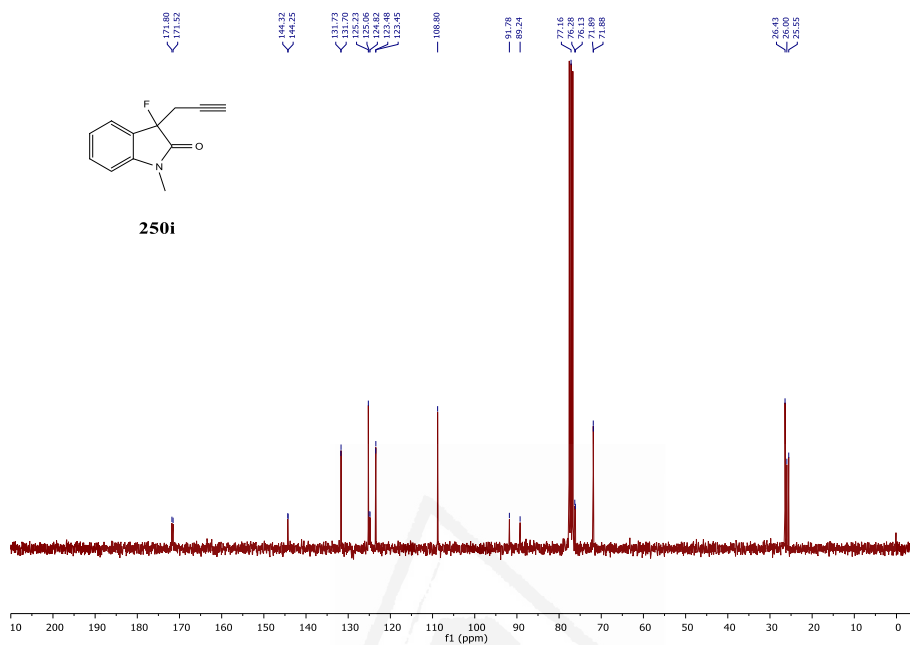


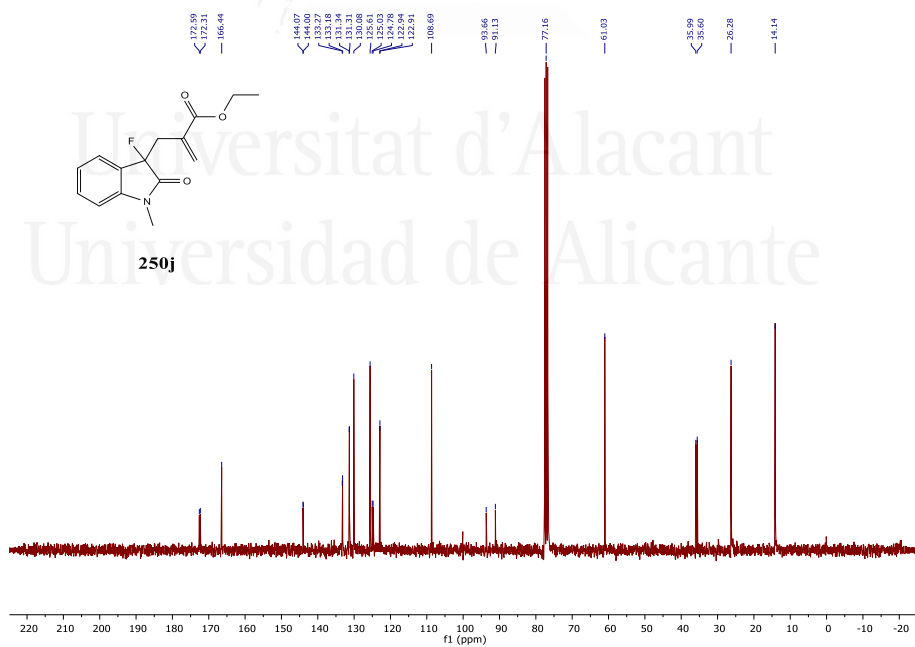
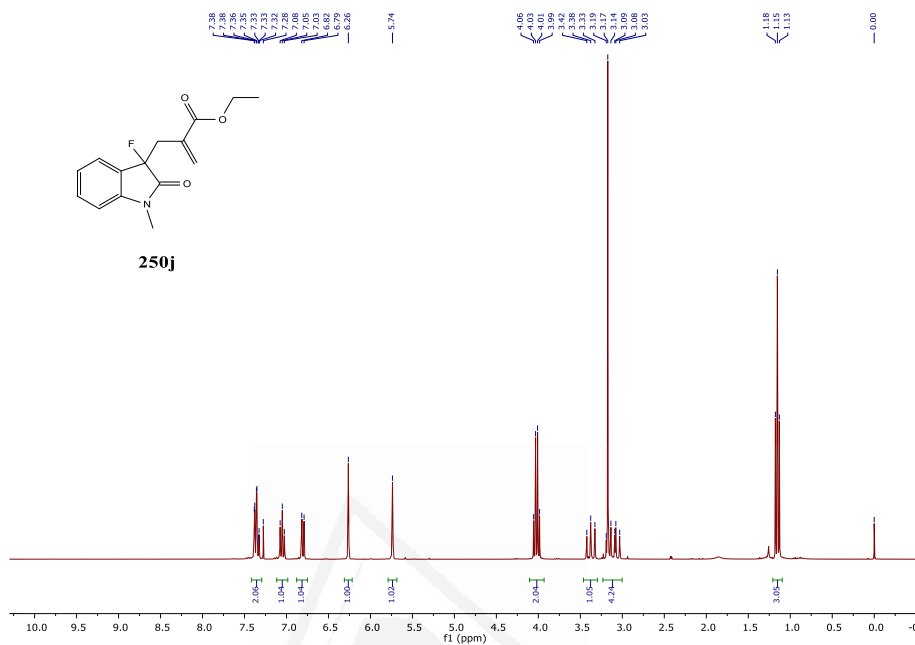
Capítulo II



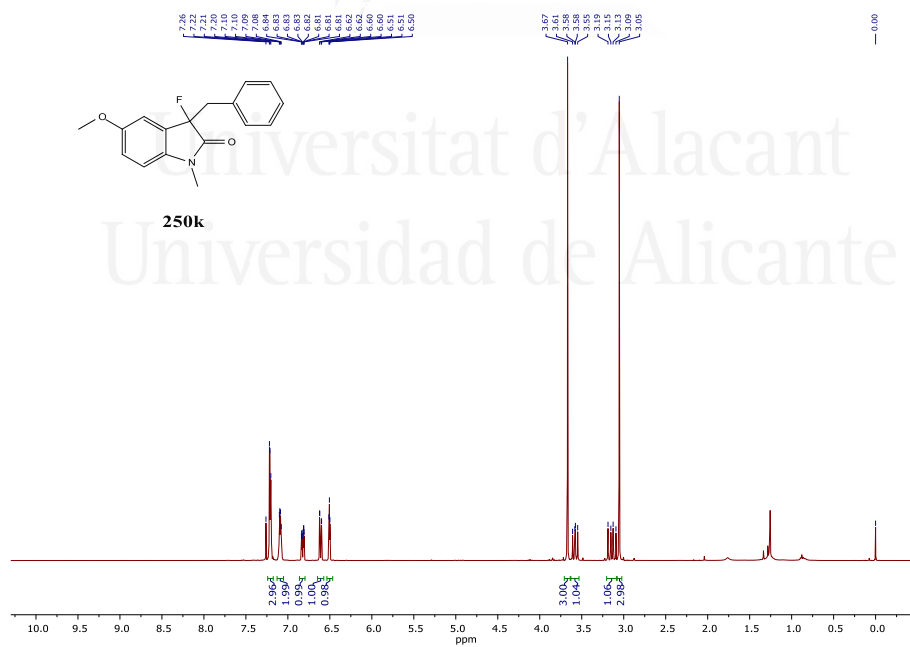
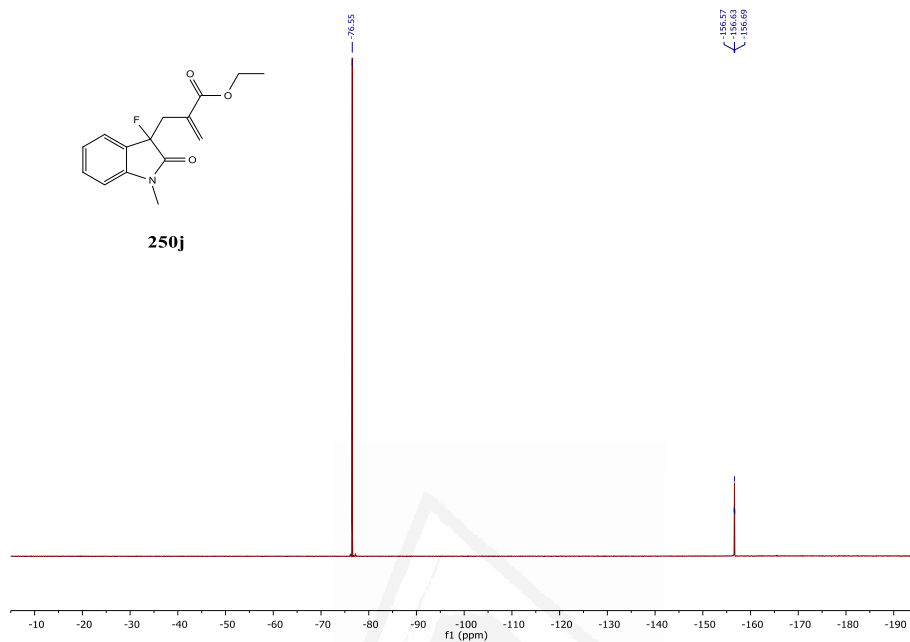


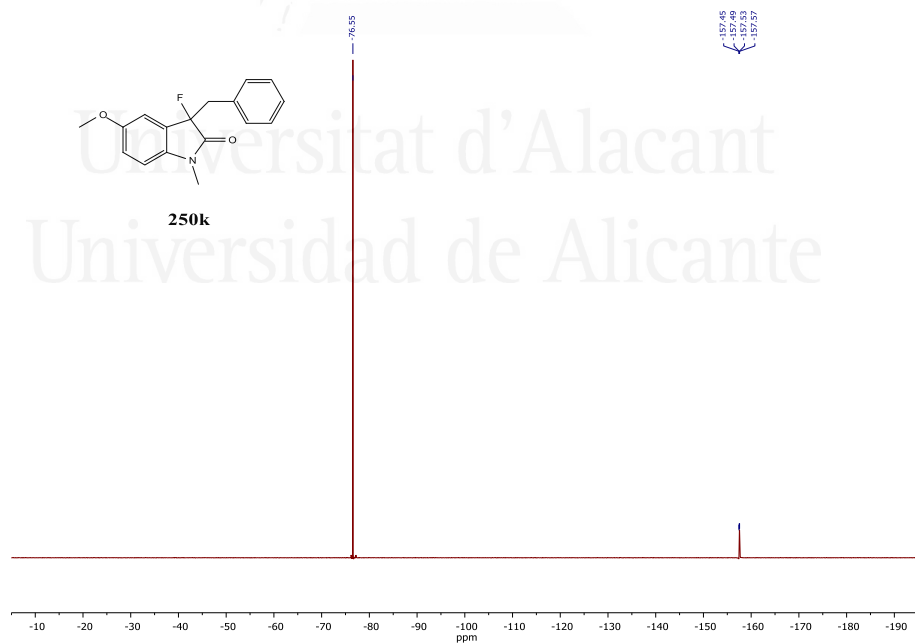
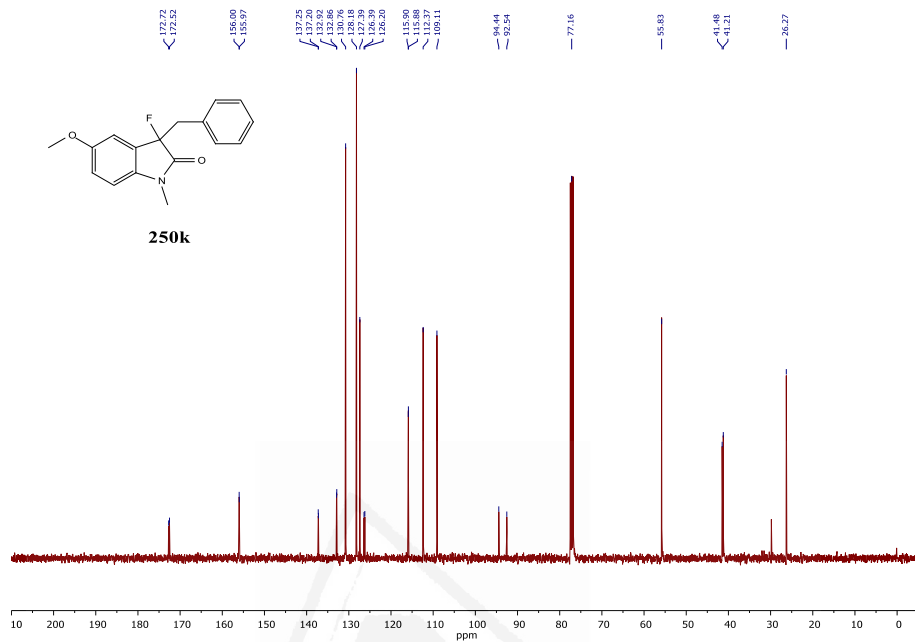
Capítulo II



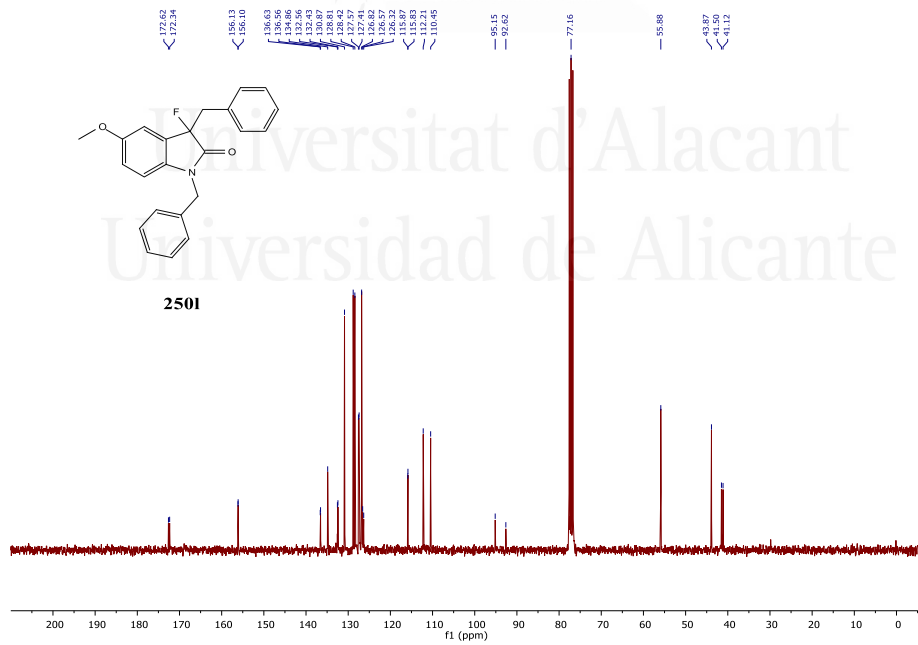
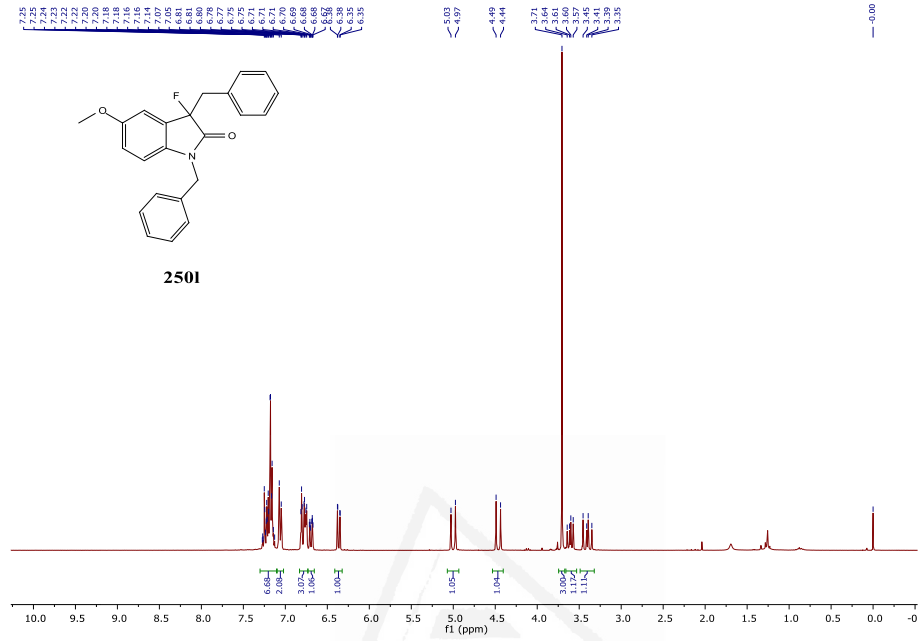


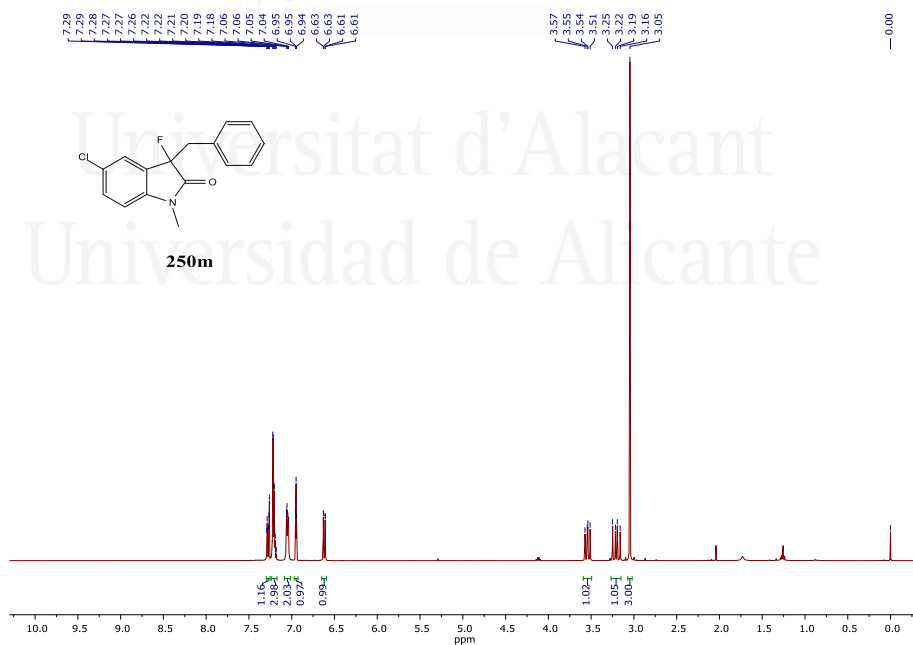
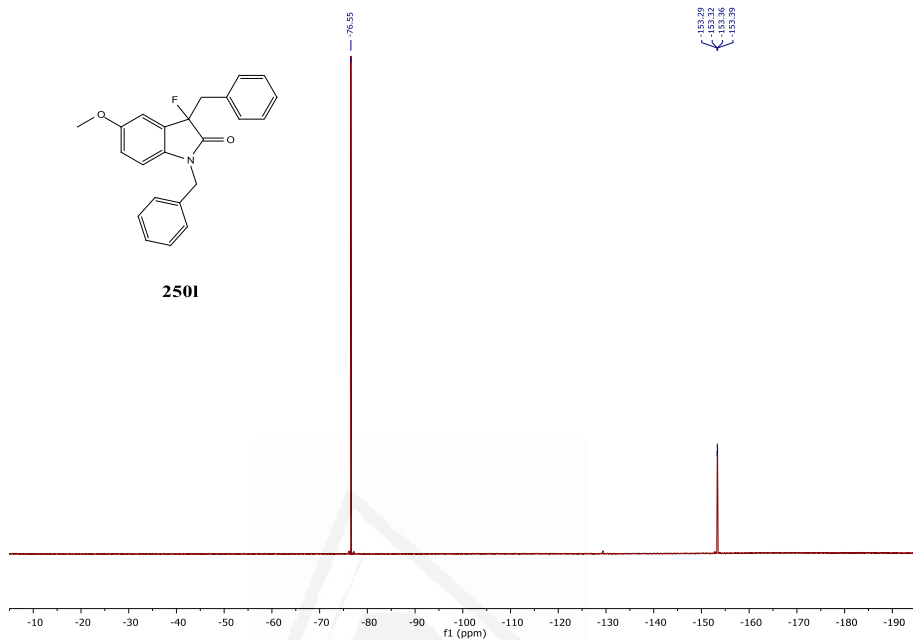
Capítulo II



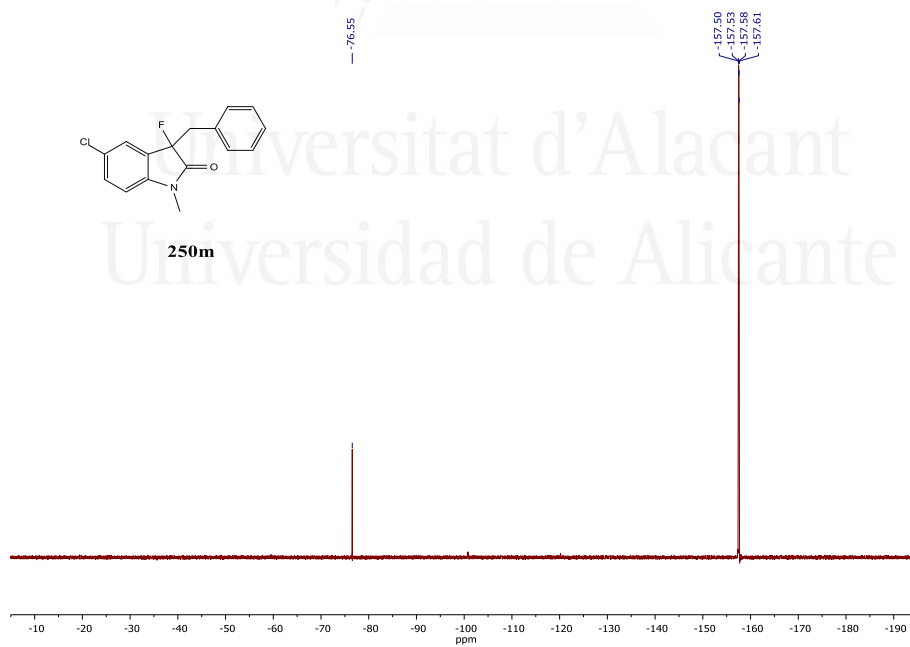
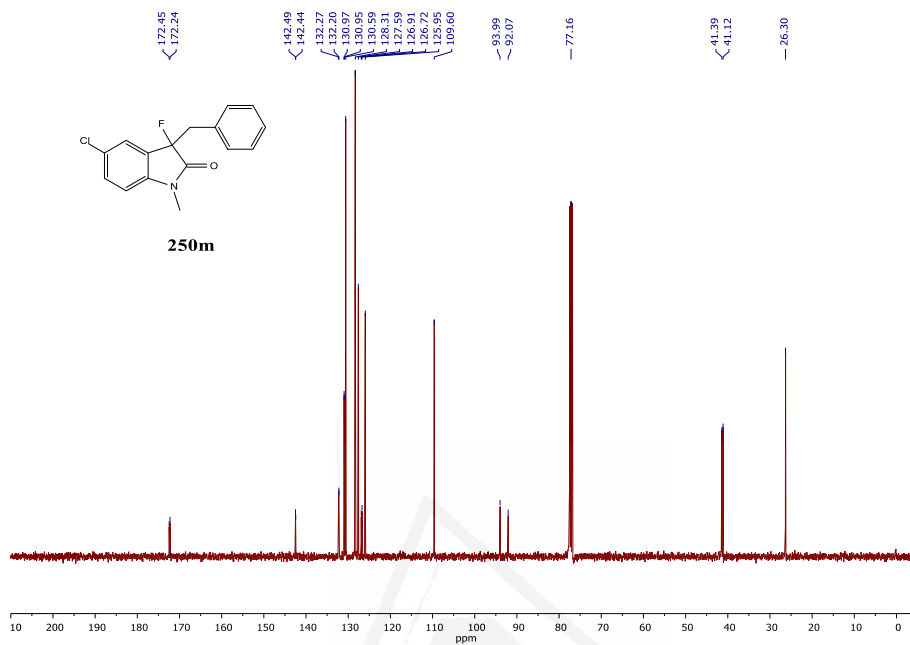


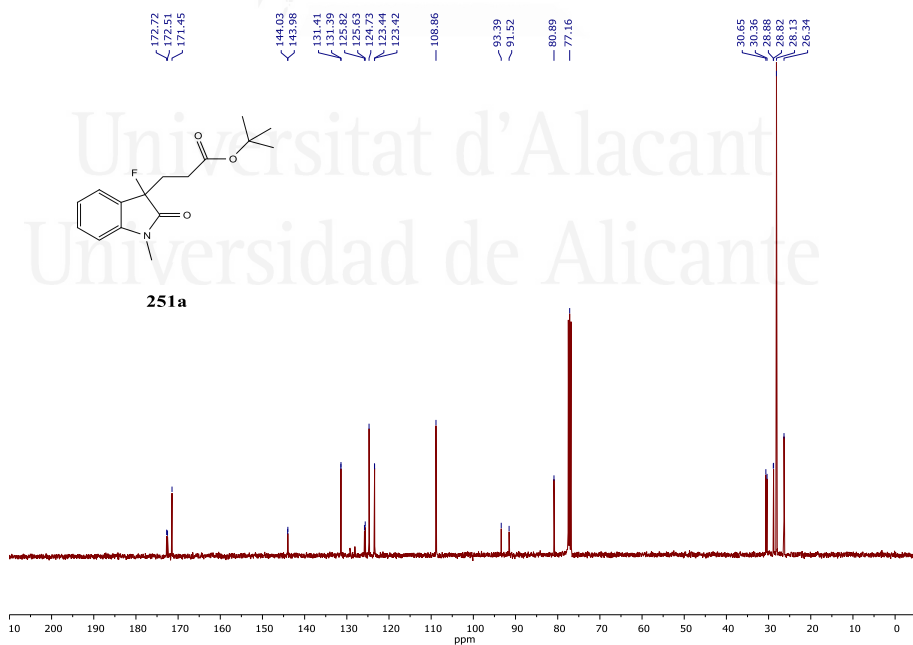
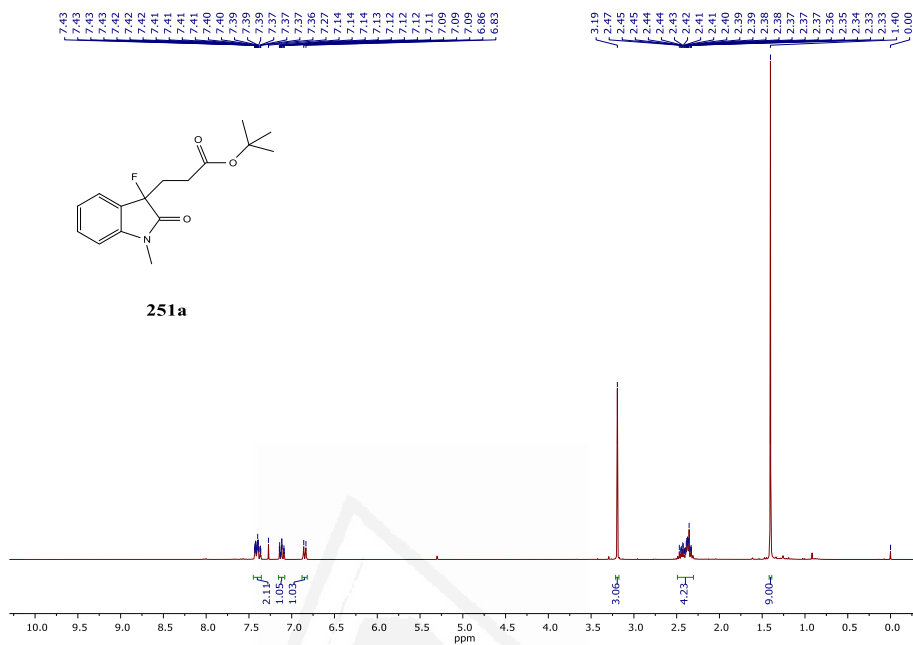
Capítulo II

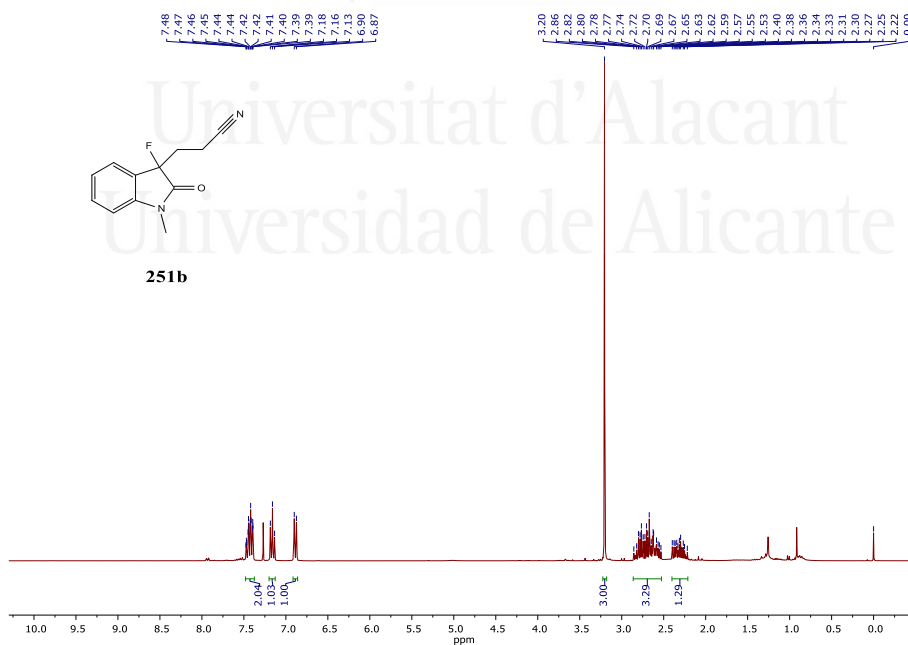
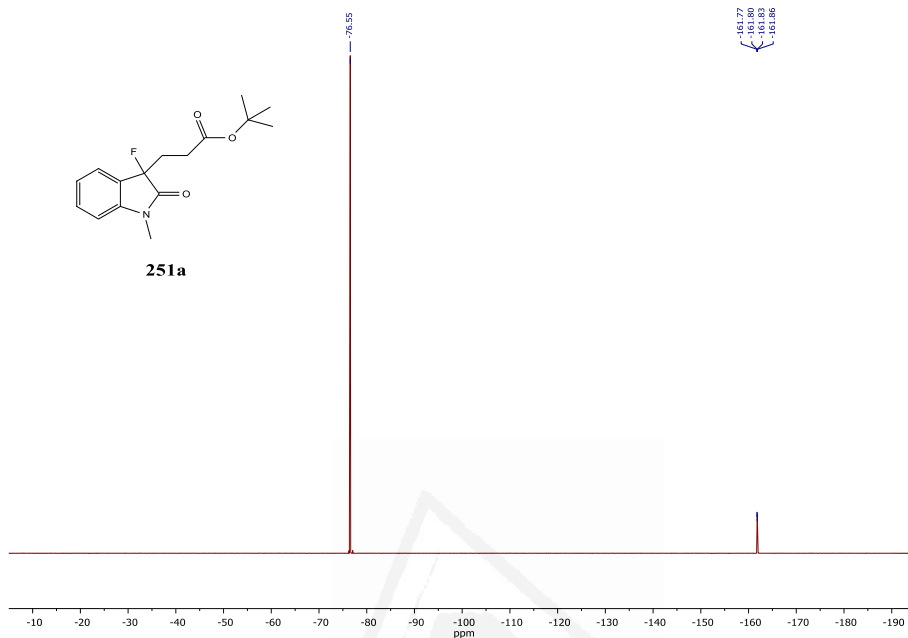


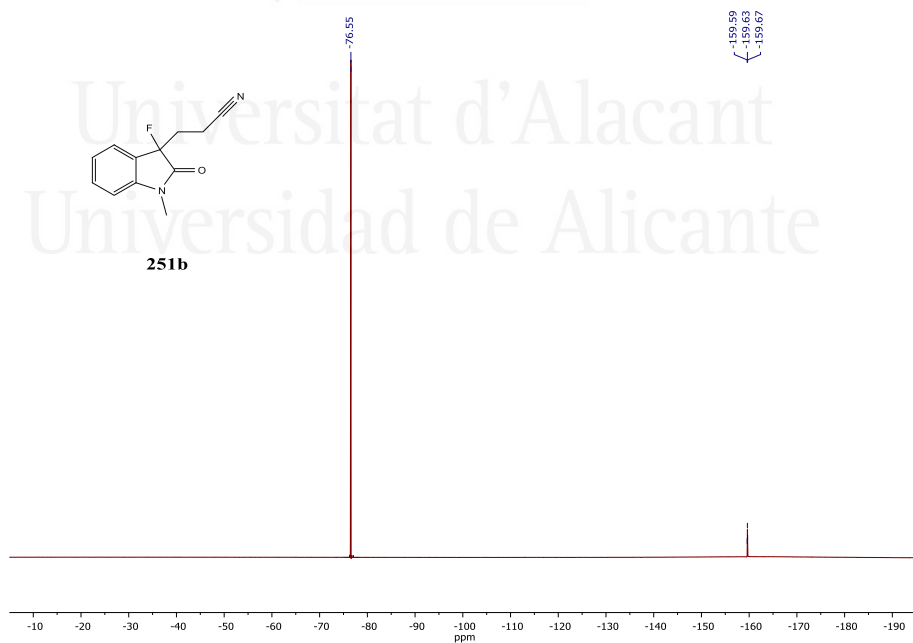
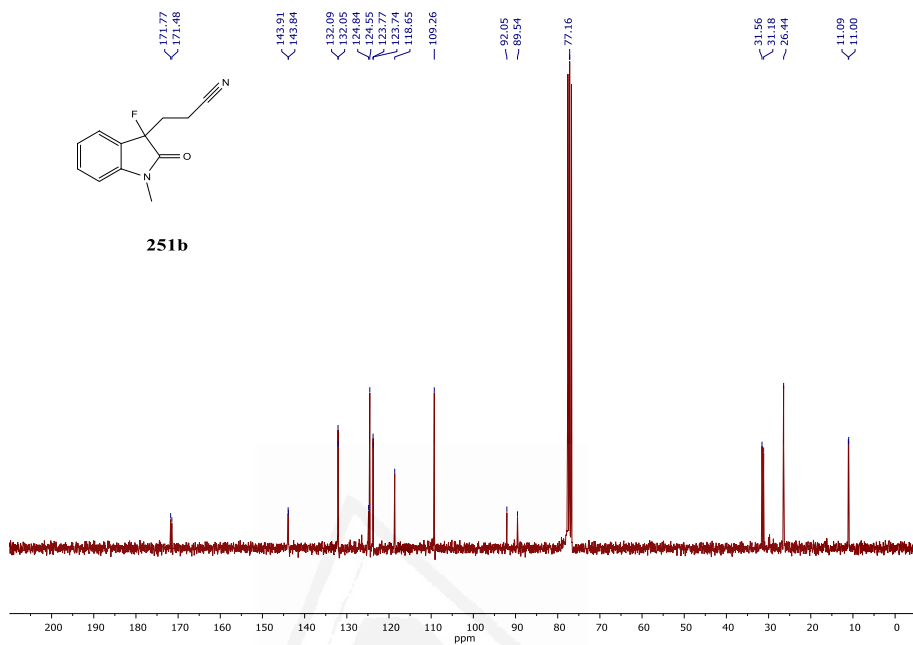


Capítulo II

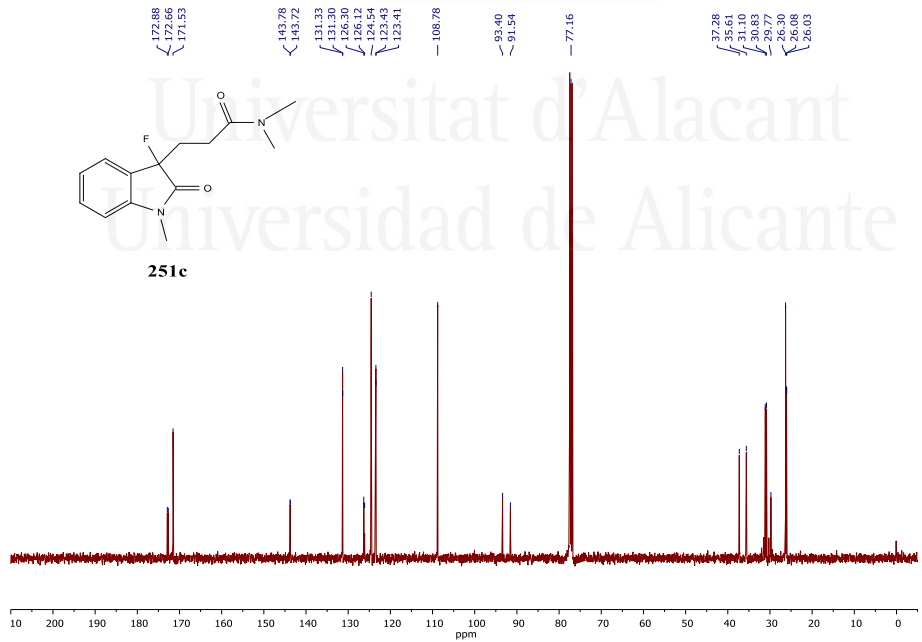
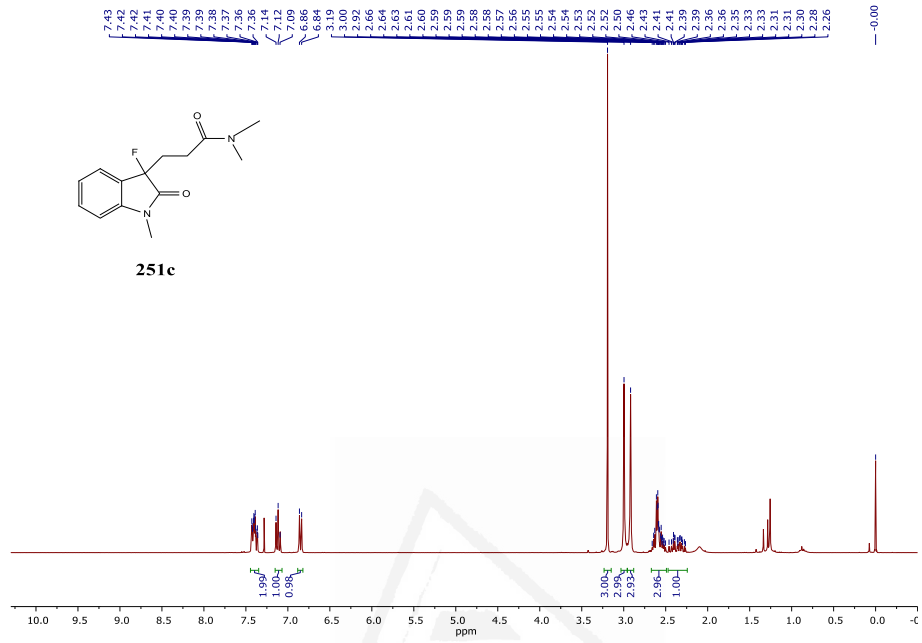


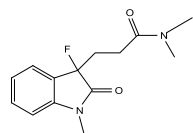




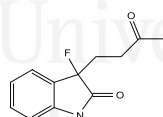
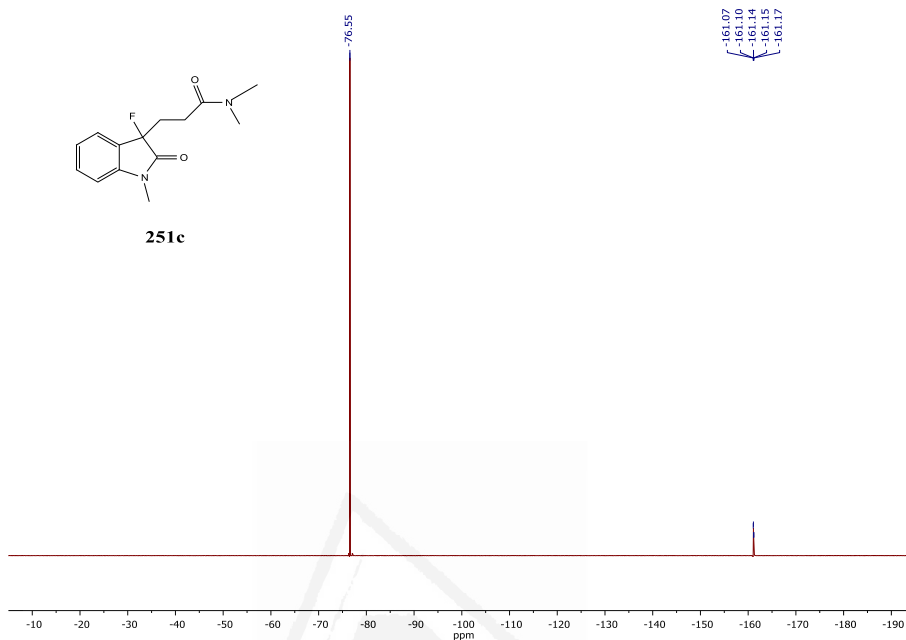


Capítulo II

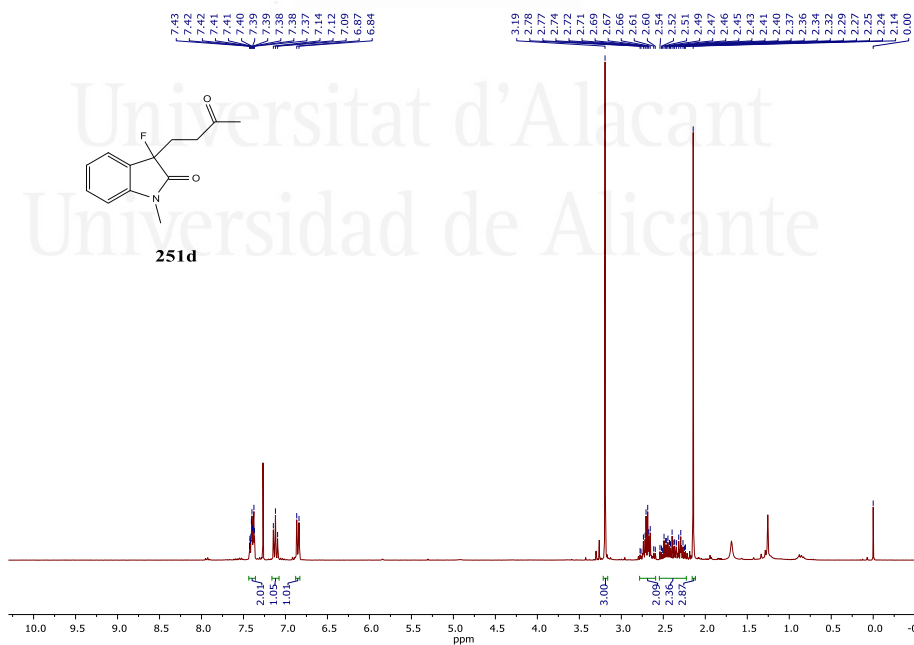




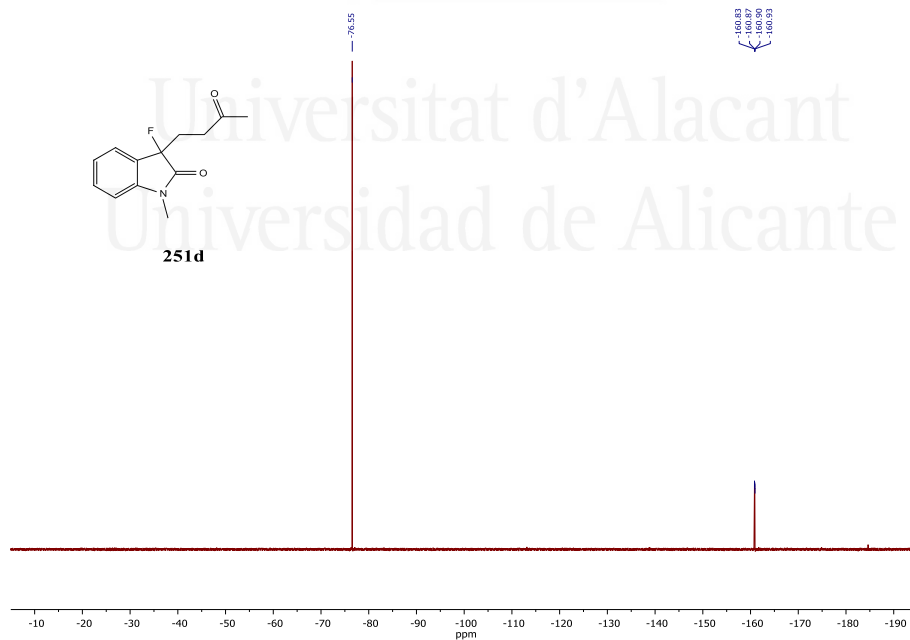
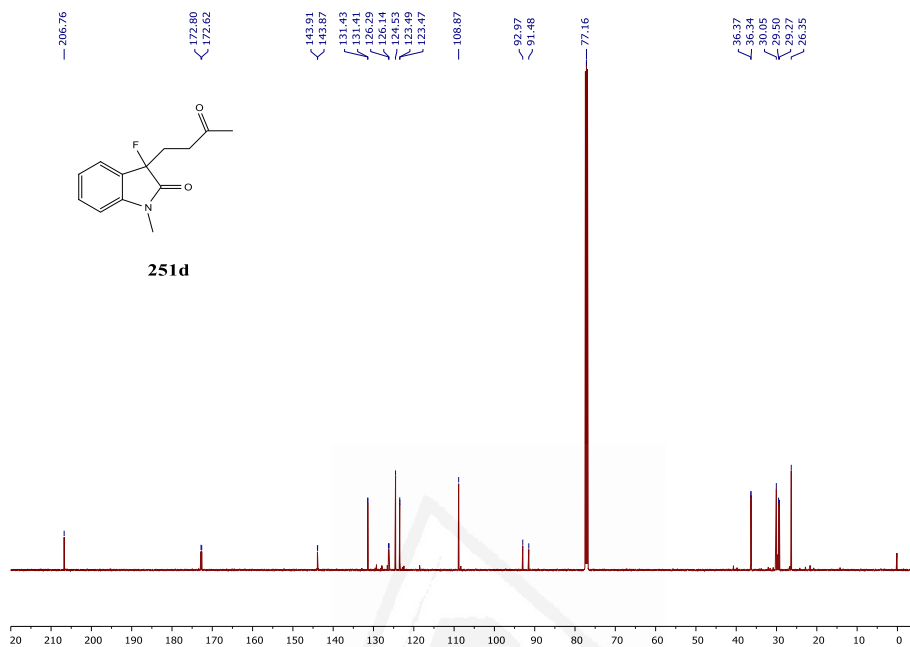
251c

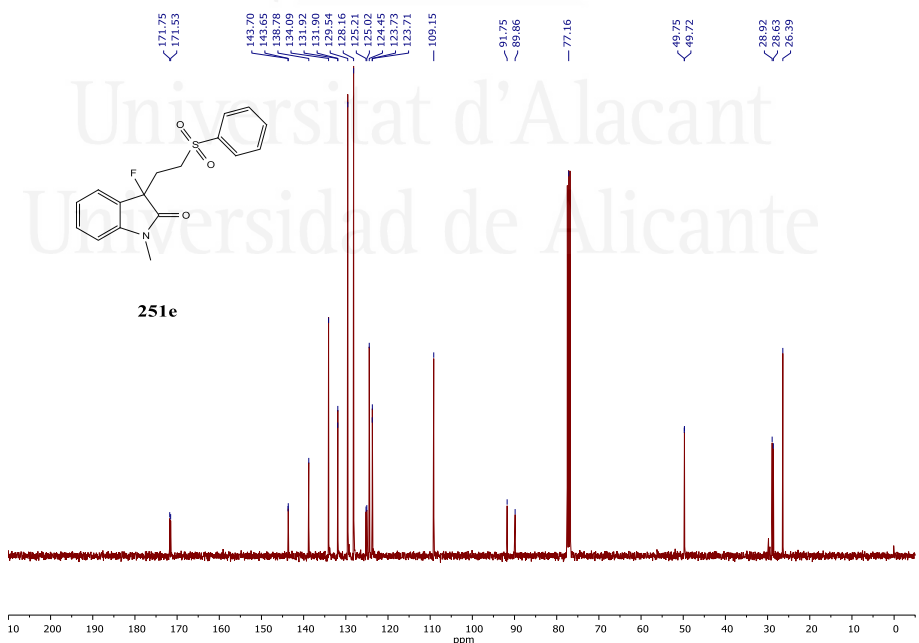
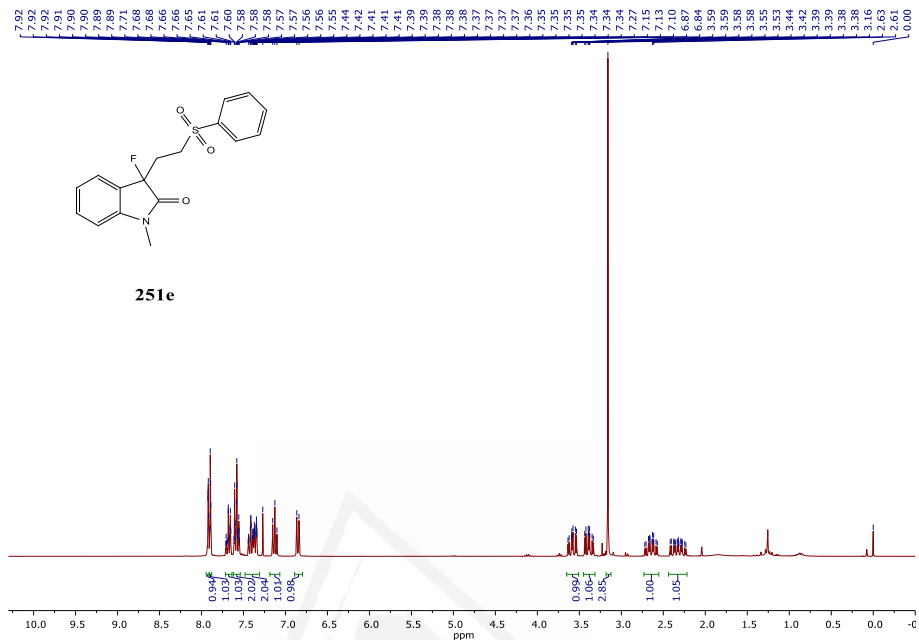


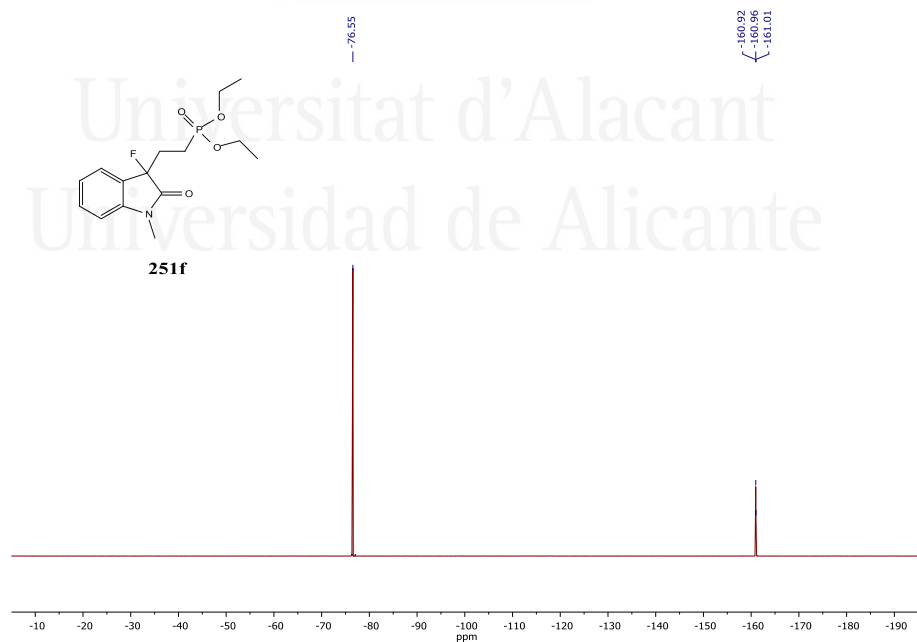
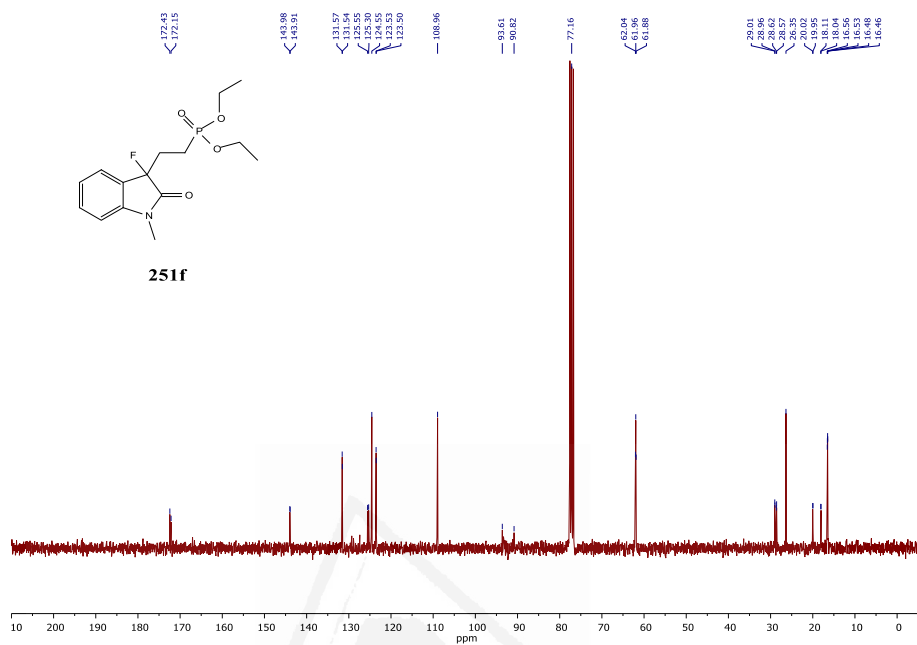
251d



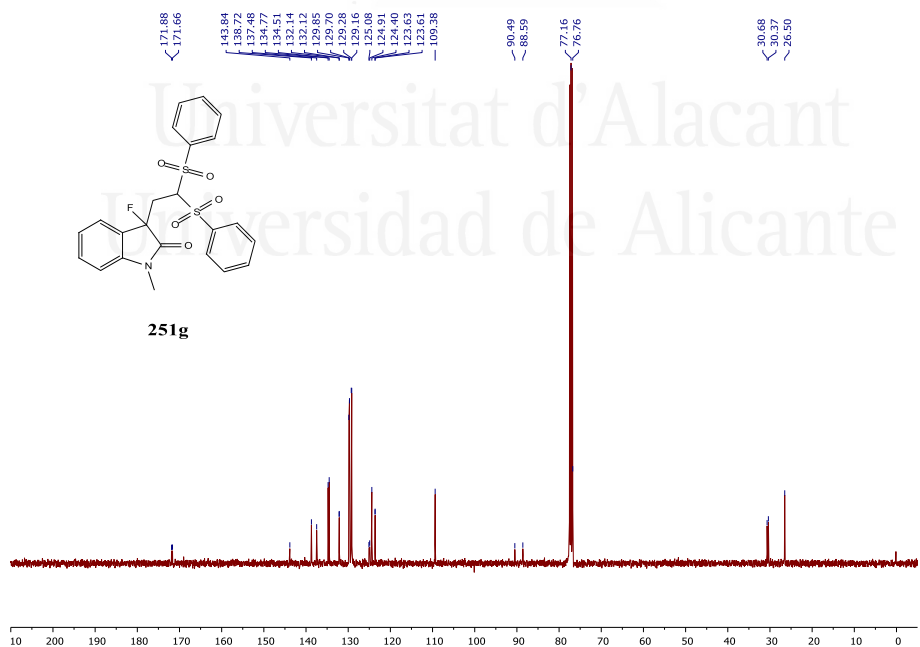
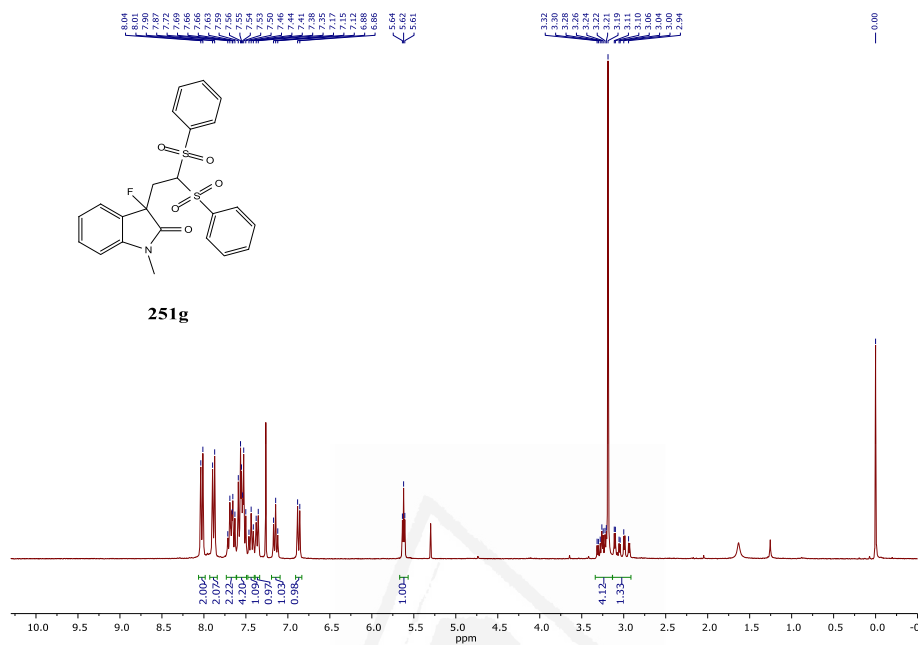
Capítulo II

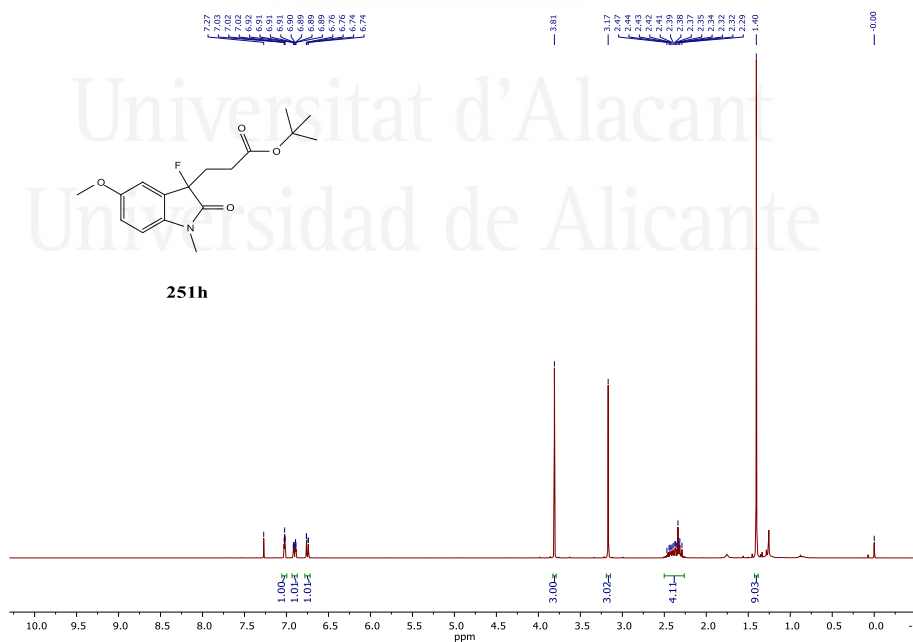
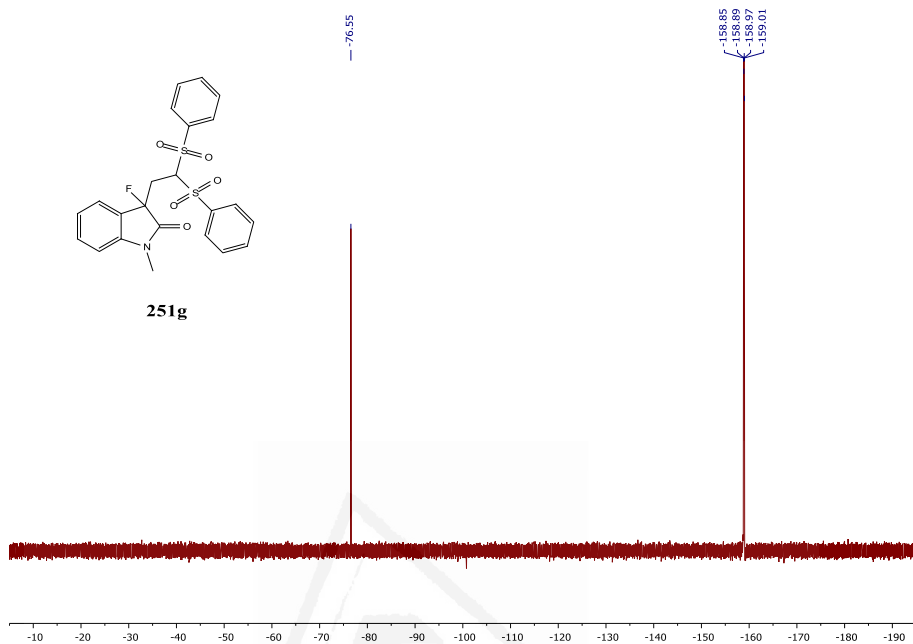




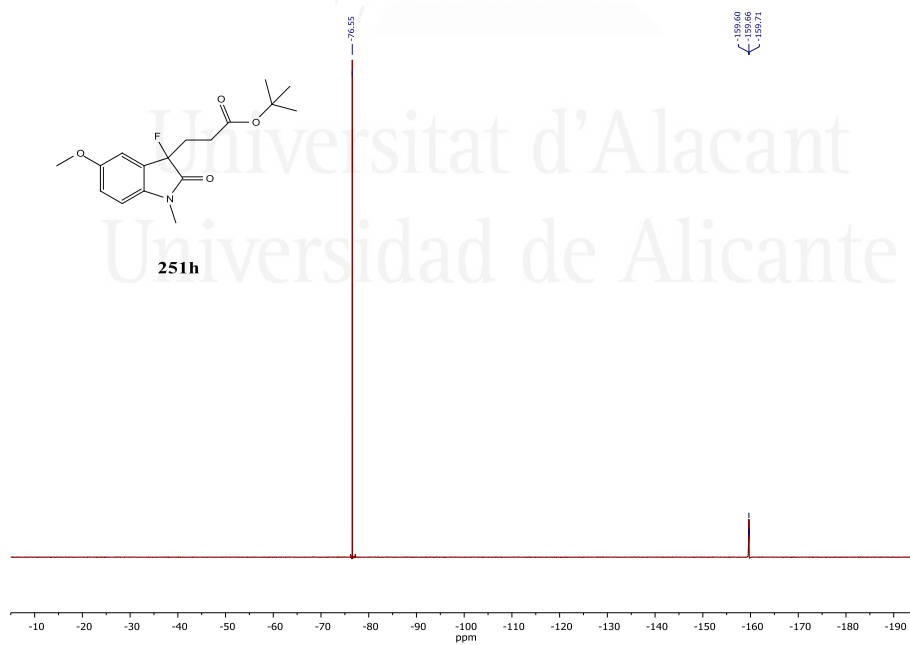
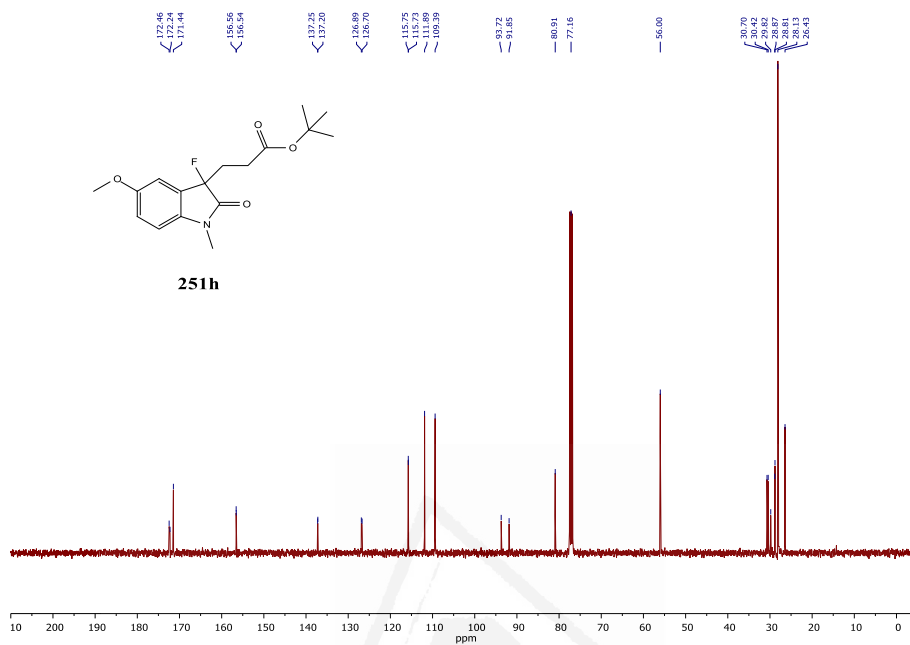


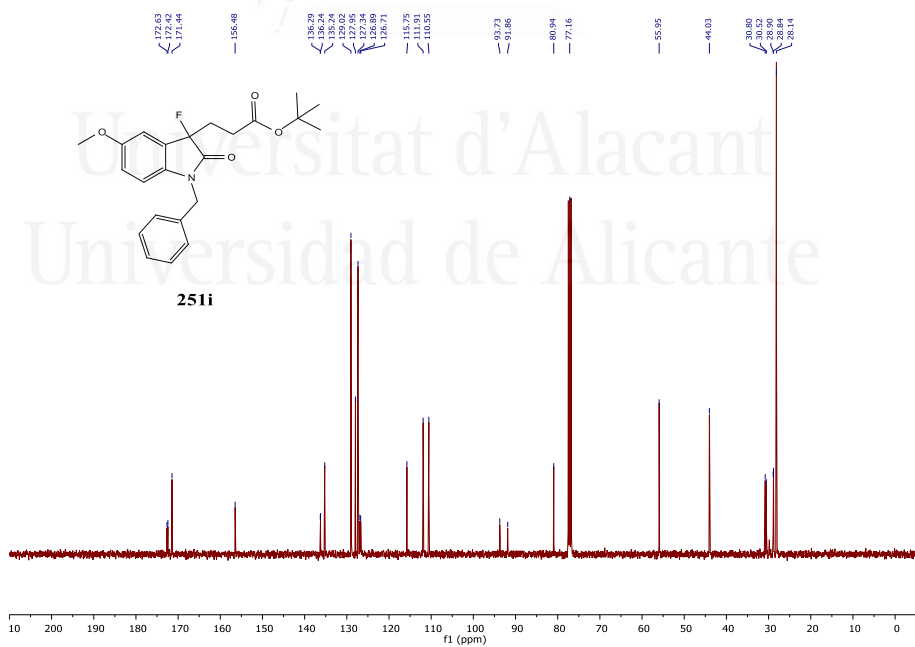
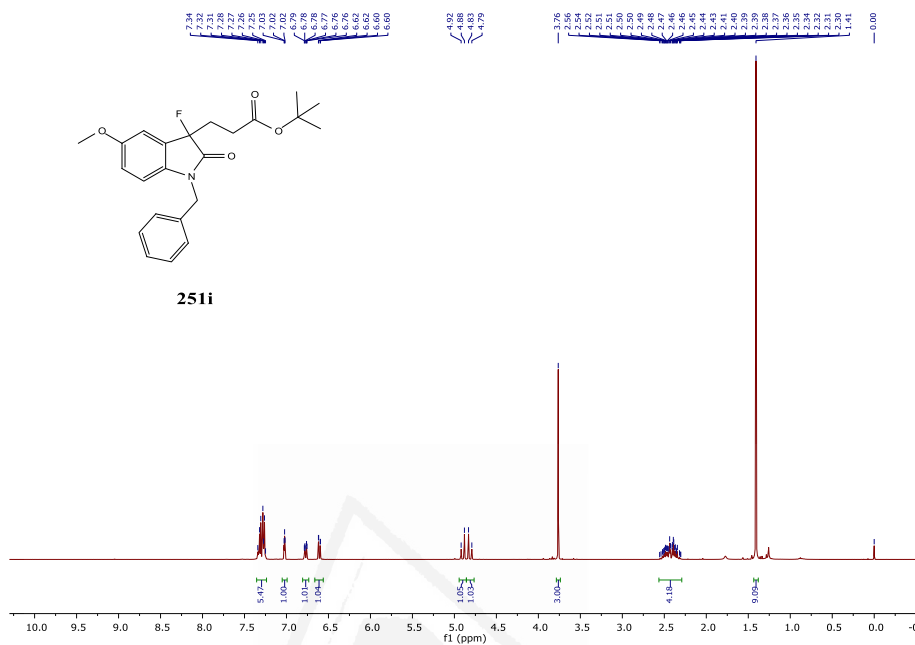
Capítulo II

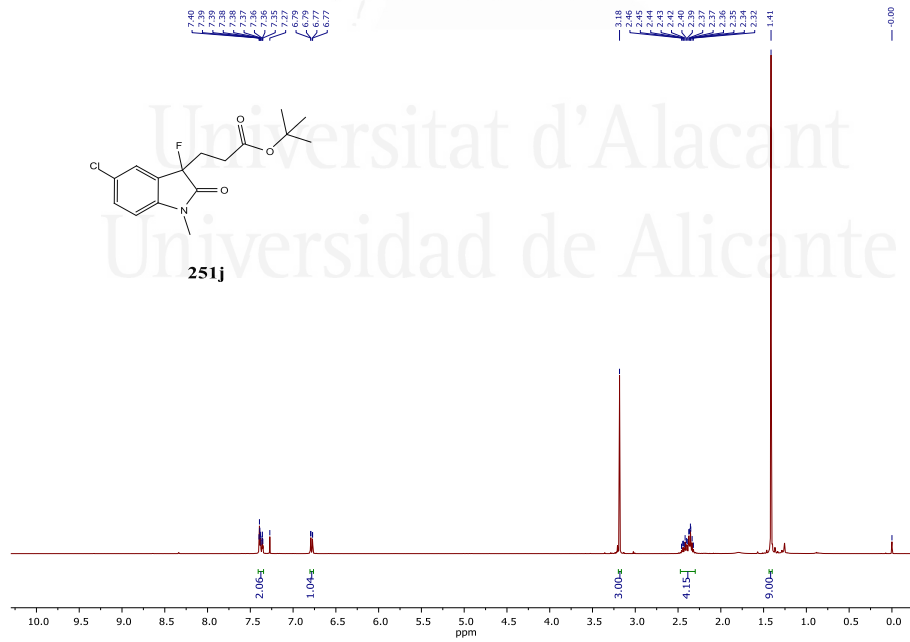
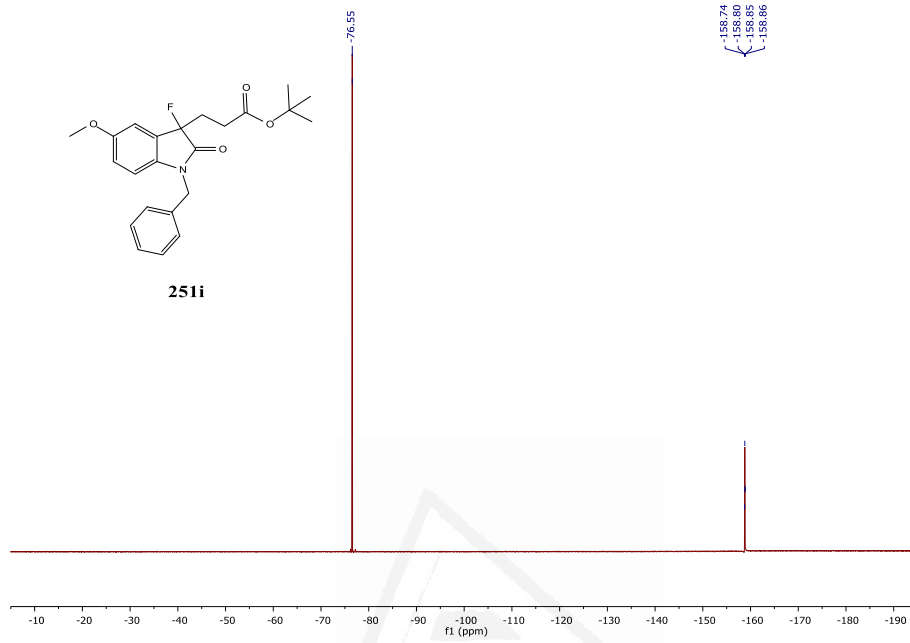


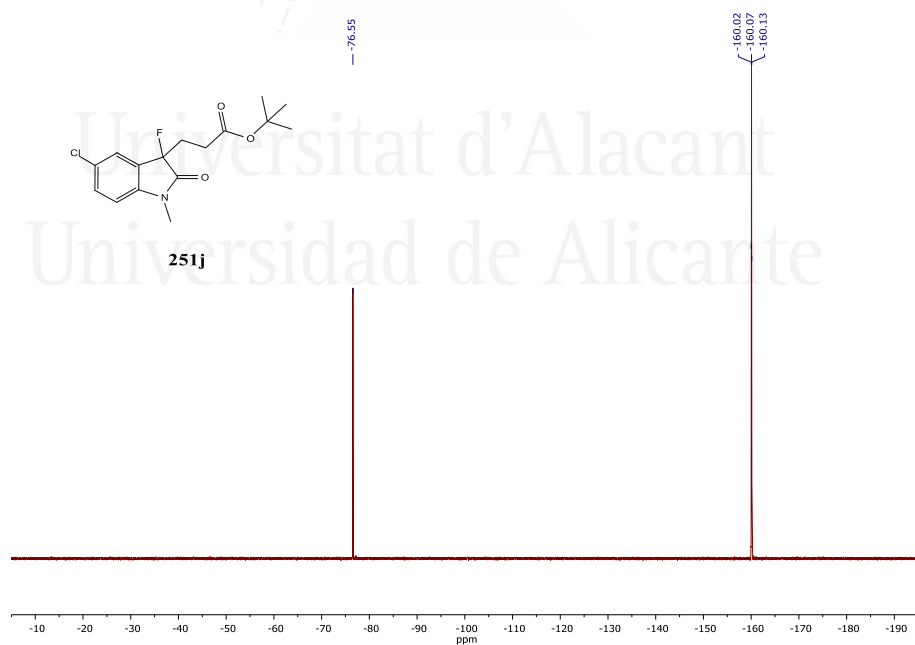
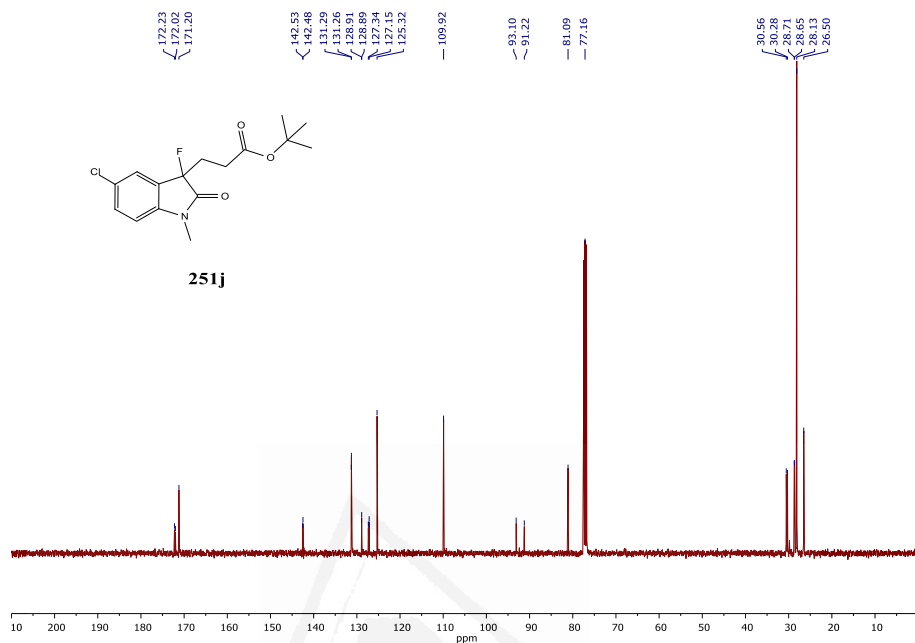


Capítulo II

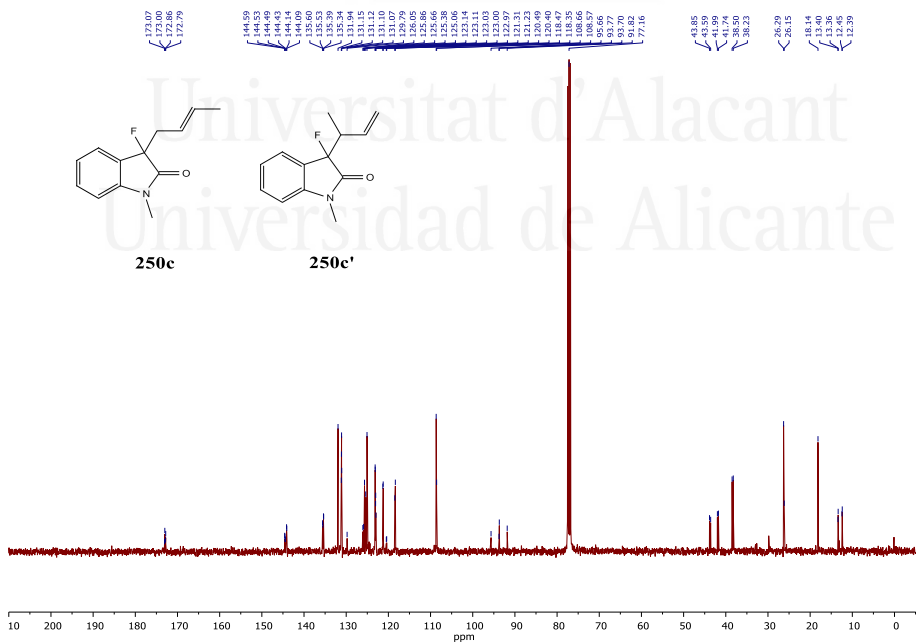
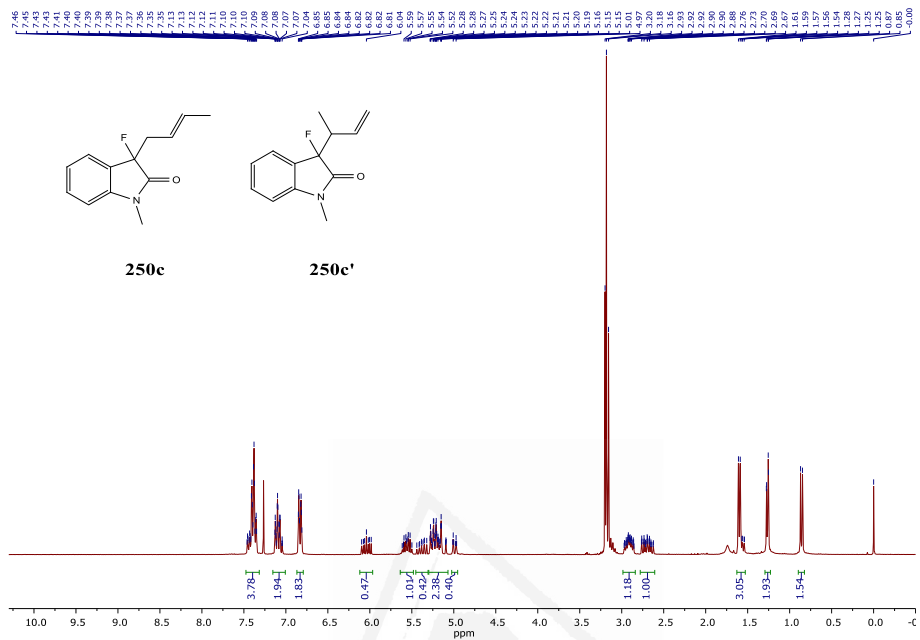


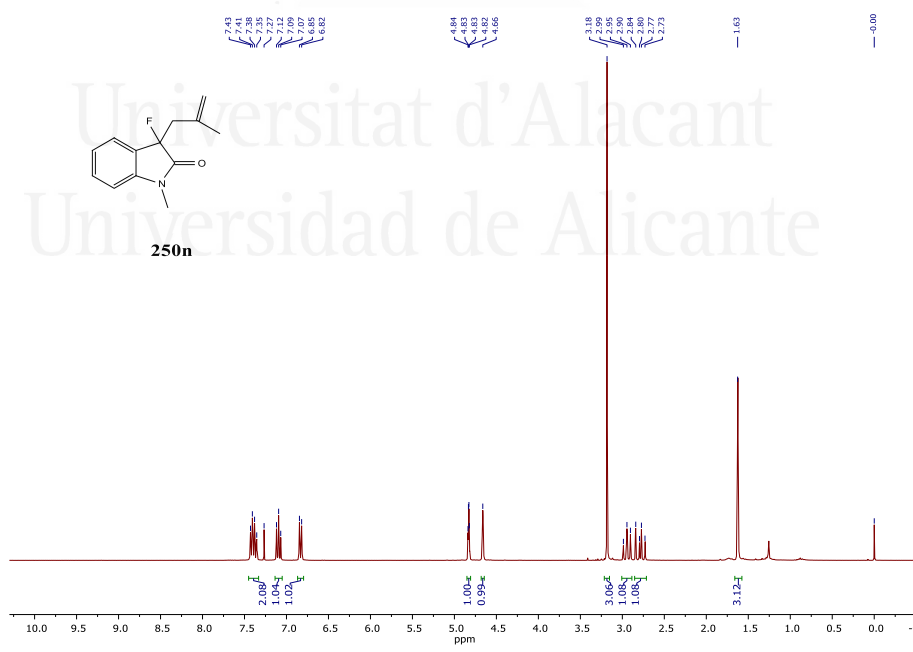
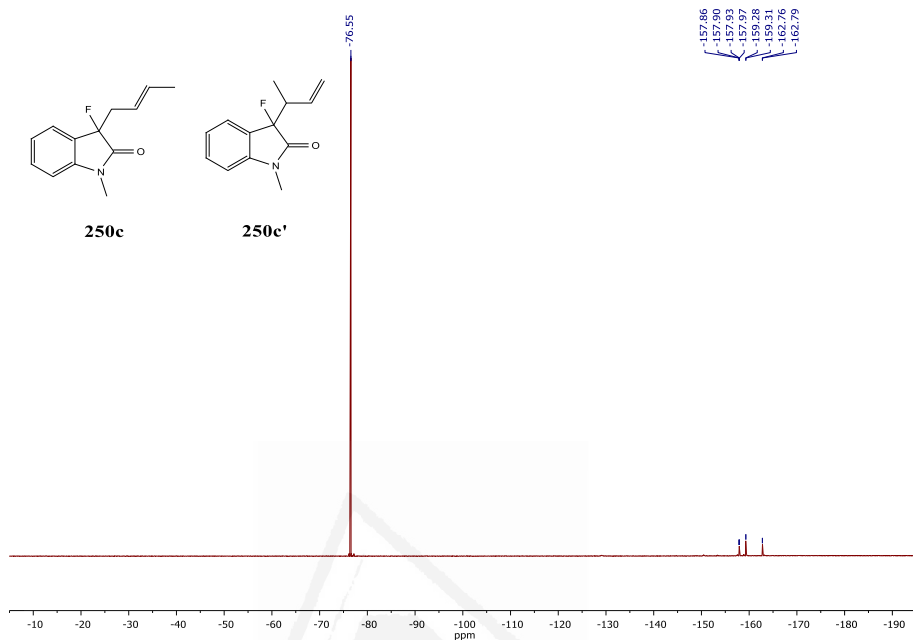




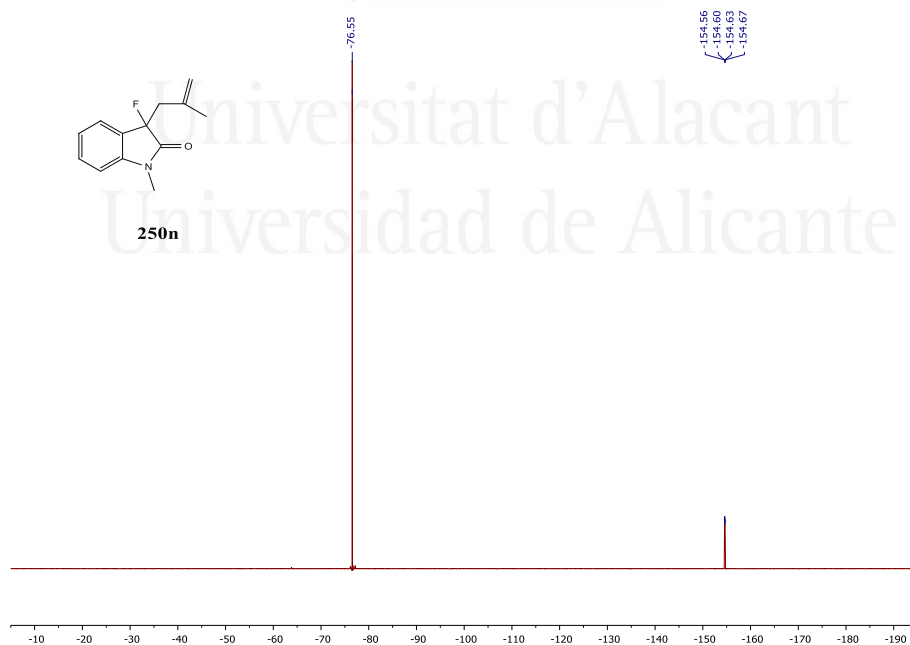
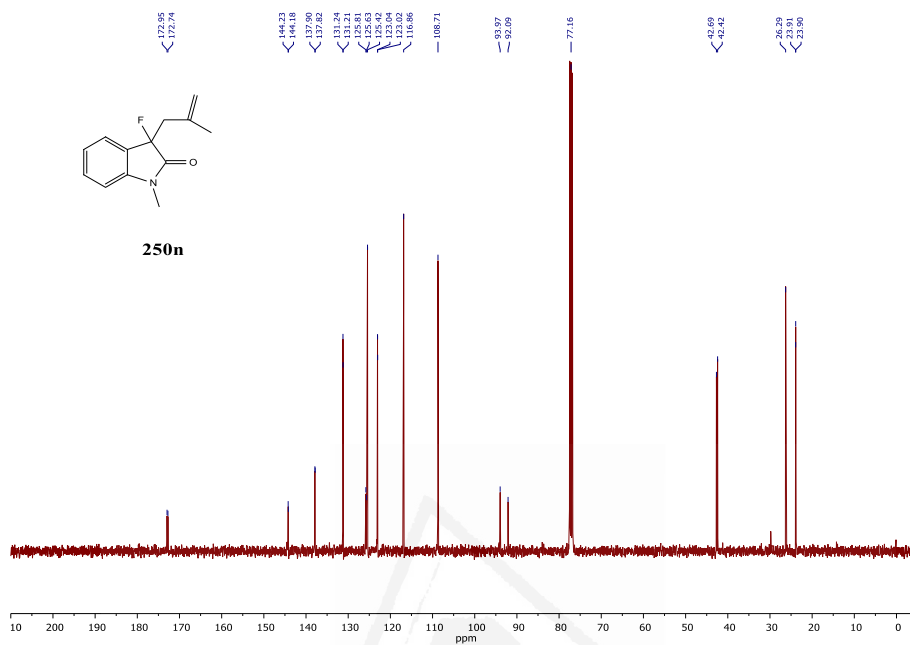


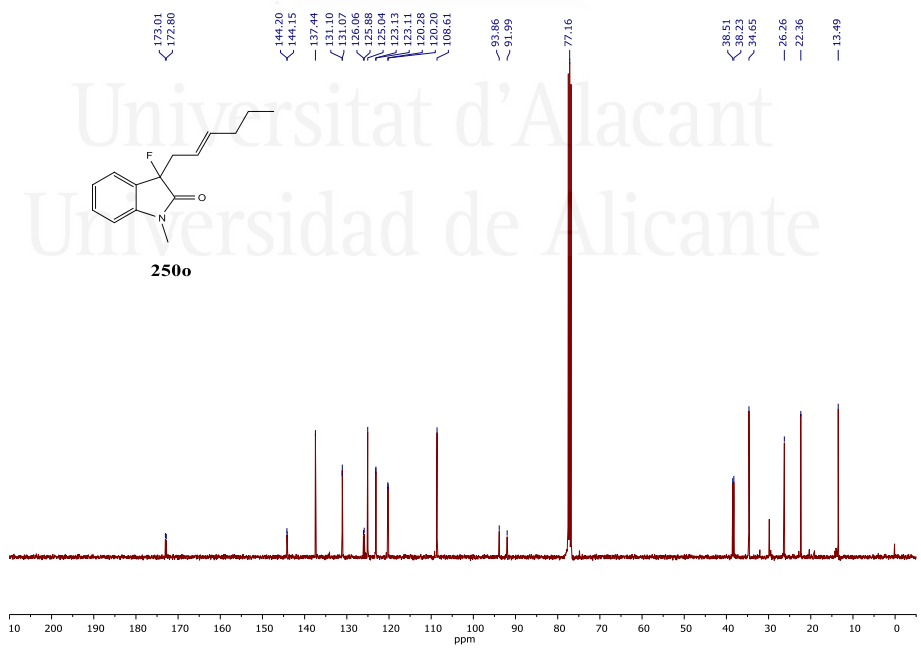
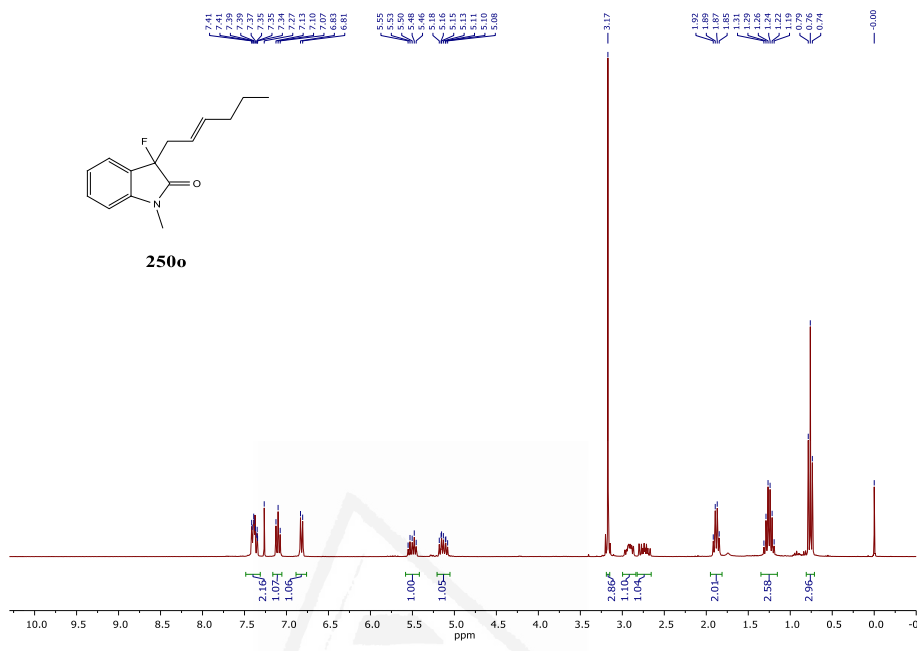
Capítulo II



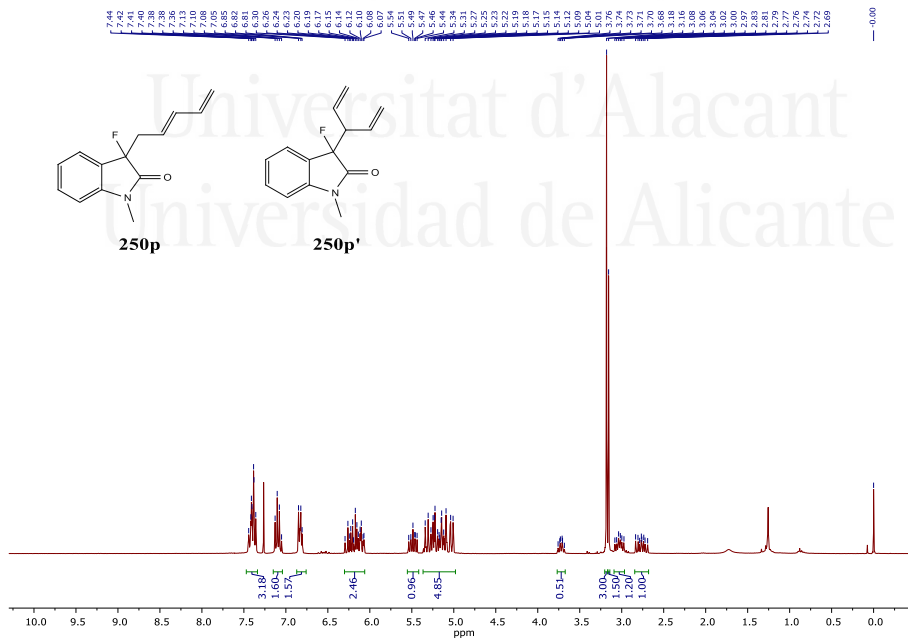
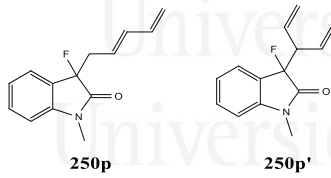
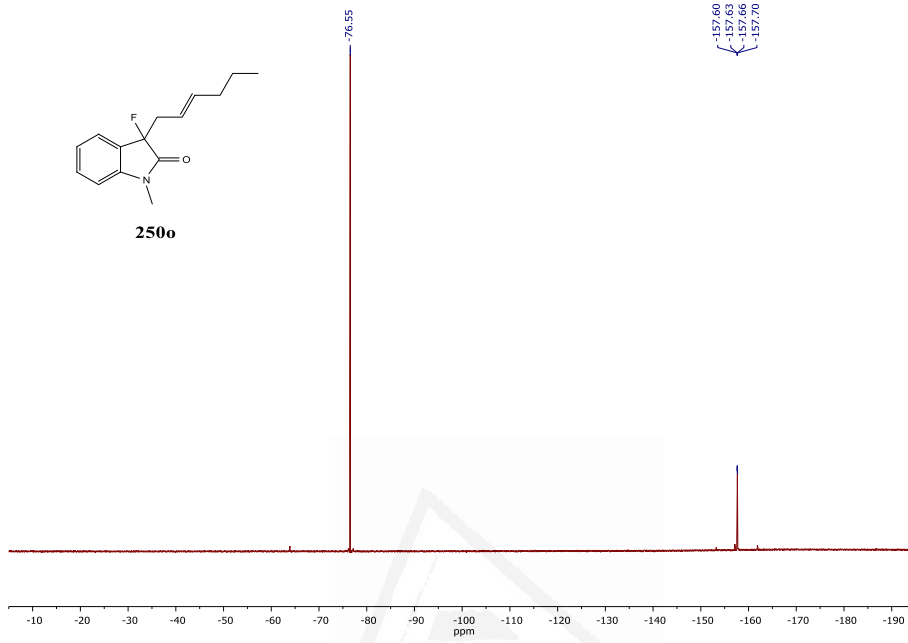
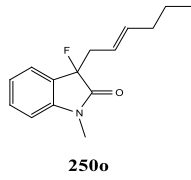


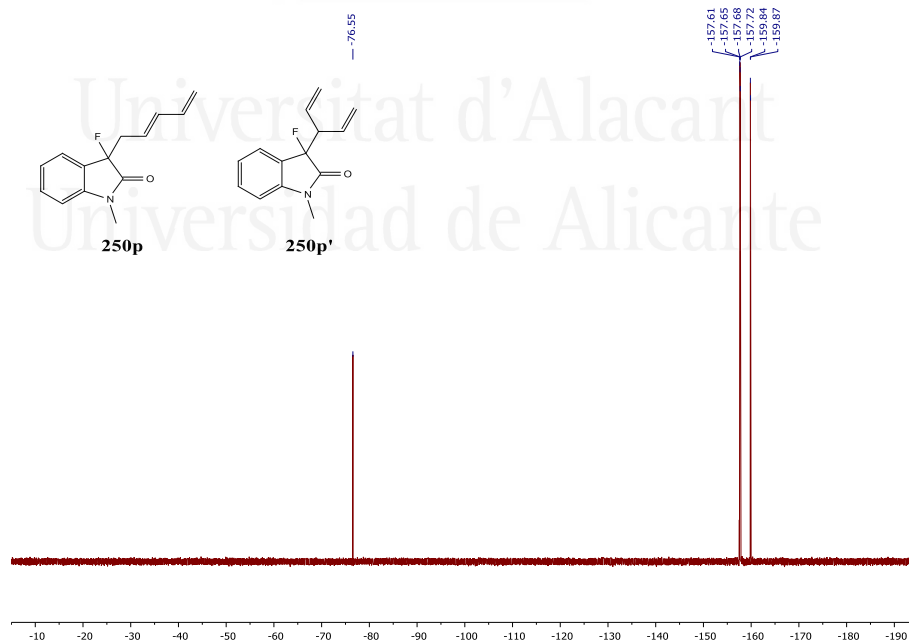
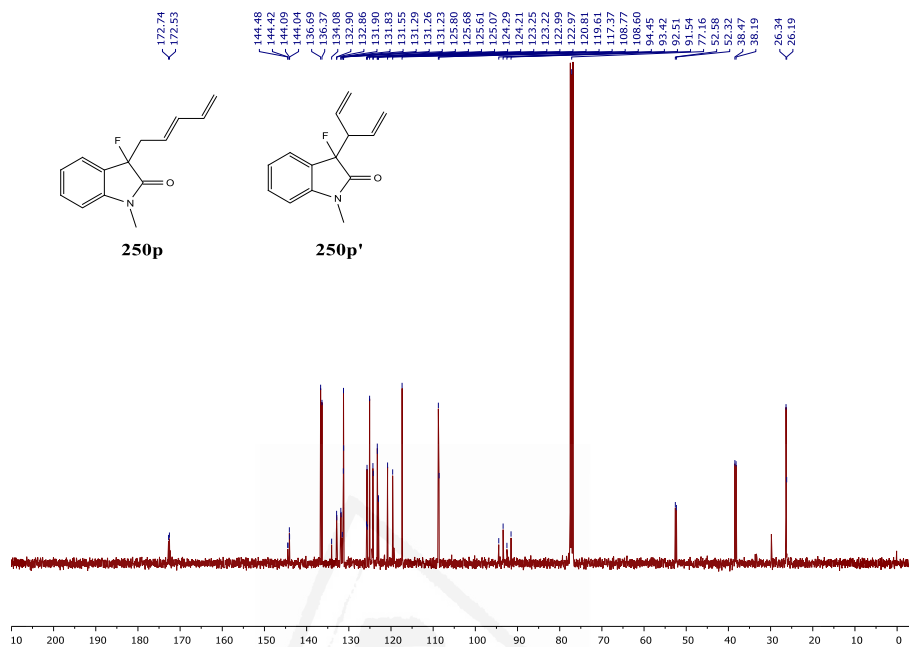
Capítulo II



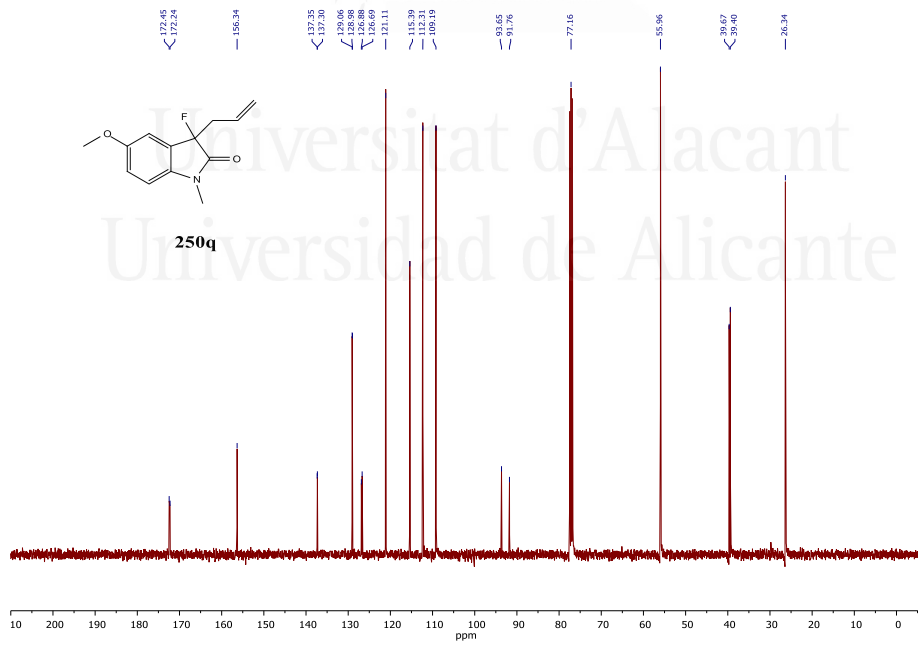
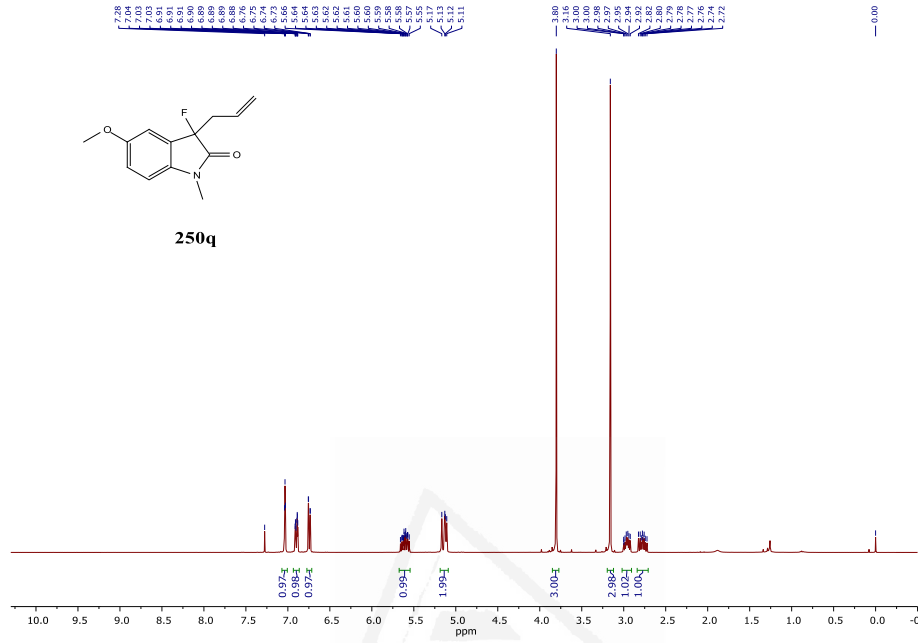


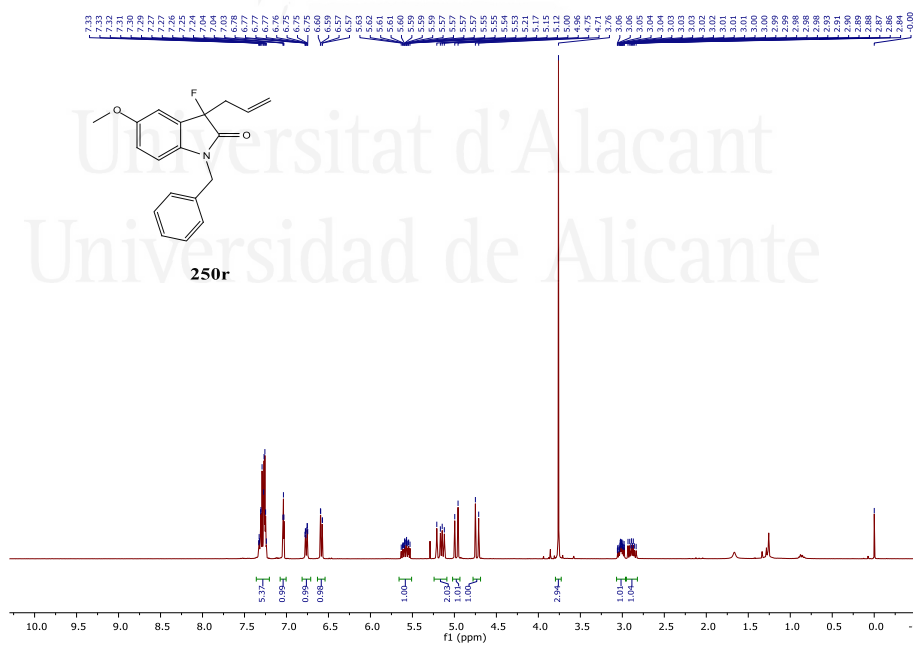
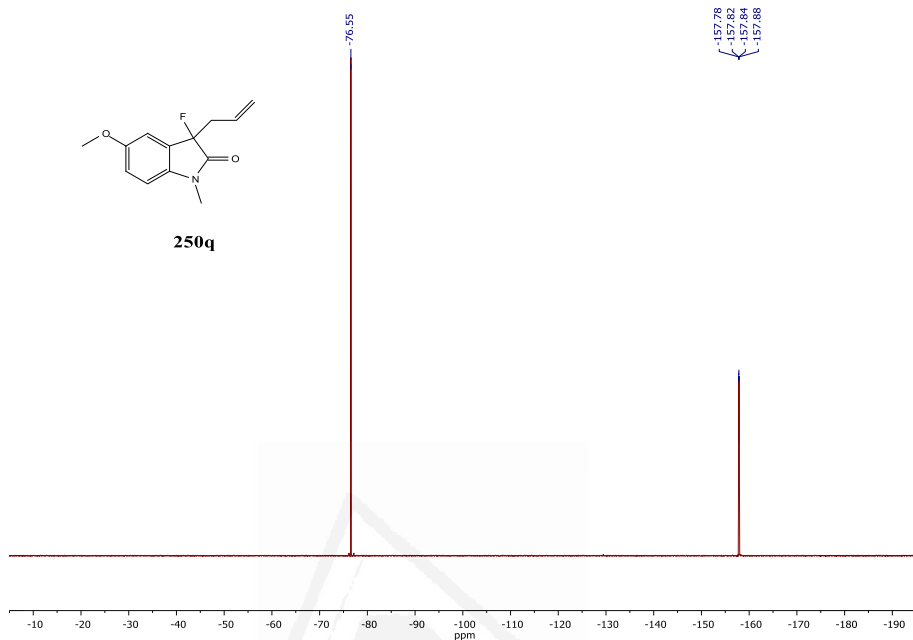
Capítulo II



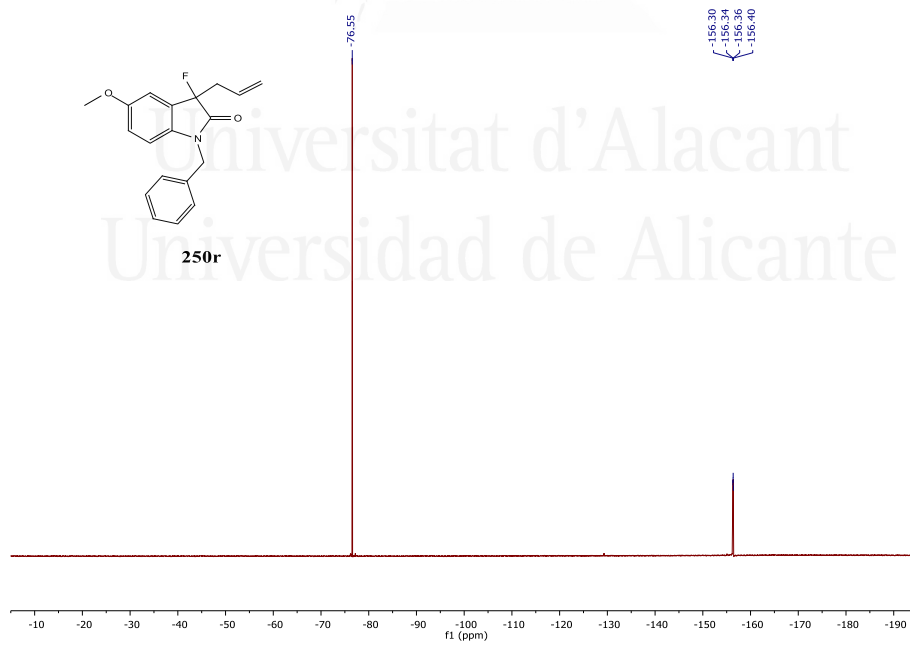
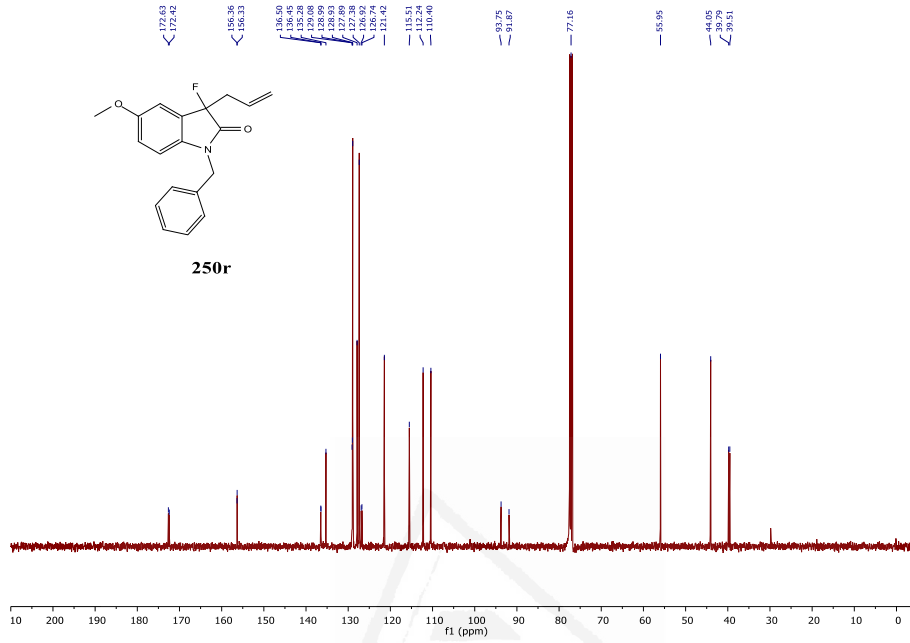


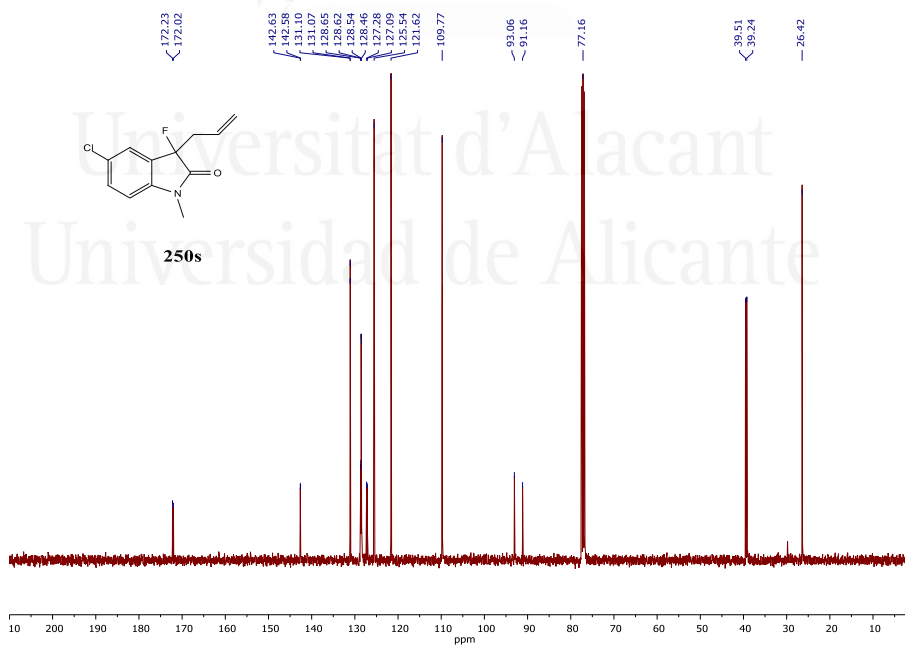
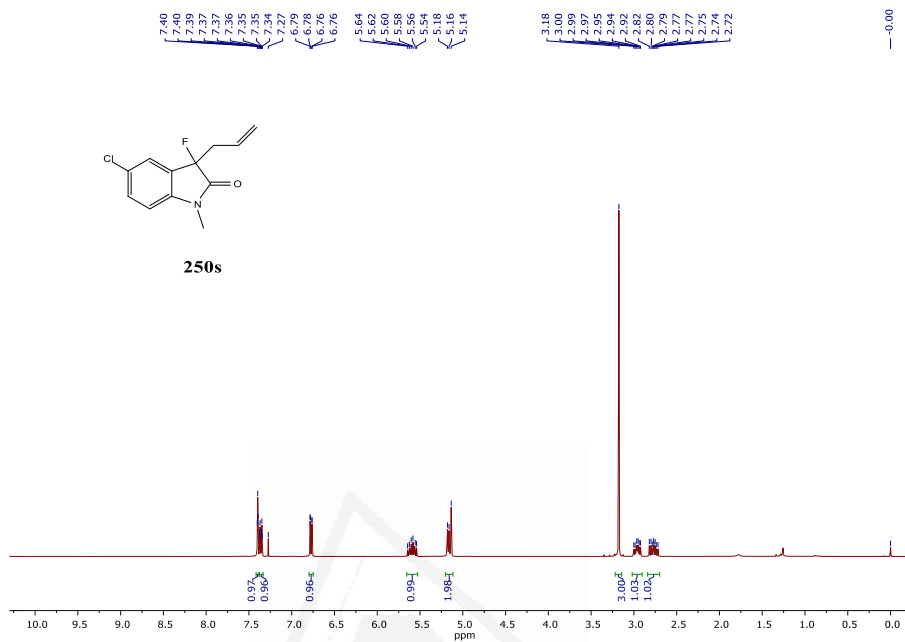
Capítulo II



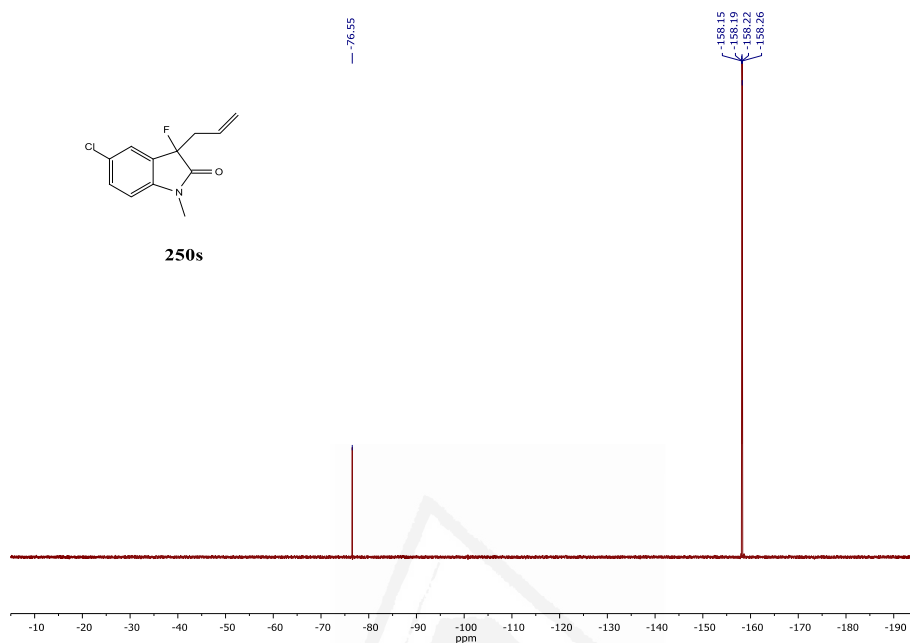


Capítulo II

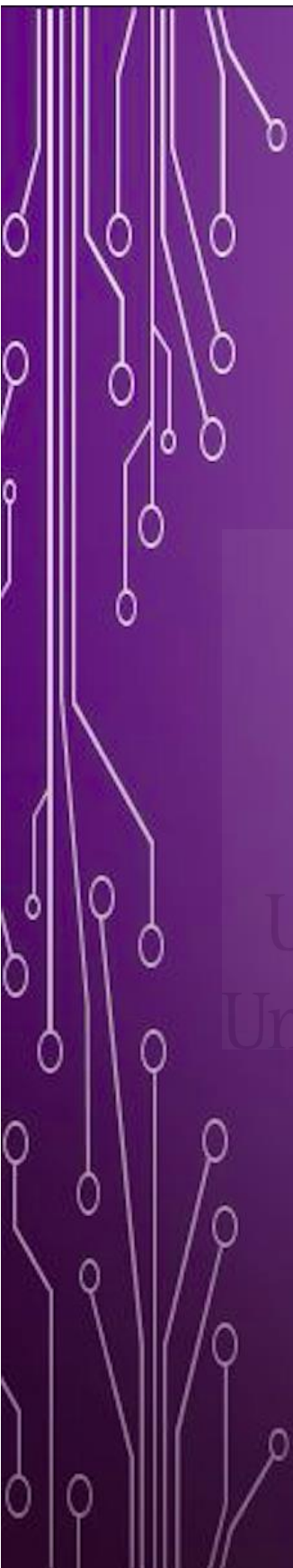




Capítulo II



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



CAPÍTULO III:
SÍNTESIS DE 3-
FLUORO-2-
OXINDOLES 3-
SUSTITUIDOS A
TRAVÉS DE UNA
REACCIÓN
ALDÓLICA
DESACETILATIVA

CAPÍTULO III

1. INTRODUCCIÓN

Tal y como se ha descrito anteriormente, los 2-oxindoles sustituidos en la posición 3 están presentes en muchos productos naturales. Por otro lado, la introducción de un átomo de flúor en la posición 3 del anillo de oxindol mejora su actividad biológica como es el caso de muchos productos farmacéuticos.^{[13][89]} En el capítulo anterior se comentaron algunas de las técnicas más utilizadas para la síntesis de derivados de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituidos empleando diferentes metodologías (Esquemas 74,^{[35][90][91][92][93]} 75,^[13] 76,^[94] 77^[95] y 78^[96]) así como en la introducción general (Esquemas 59 y 61).^{[69][70][72]}

Debido a que los derivados de oxindol fluorados presentan un gran interés, se continuó con la investigación en la síntesis de 3-fluoro-2-oxindoles sustituidos en la posición 3 siguiendo con la línea de investigación de ADa. En este capítulo, los objetivos planteados consisten en el estudio de la reacción aldólica desacetilativa entre el *N*-metil-3-acetil-3-fluoro-2-oxindol y diferentes tipos de aldehídos para obtener, como productos de la reacción aldólica y aplicando nuestra metodología de ADa, 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituidos.

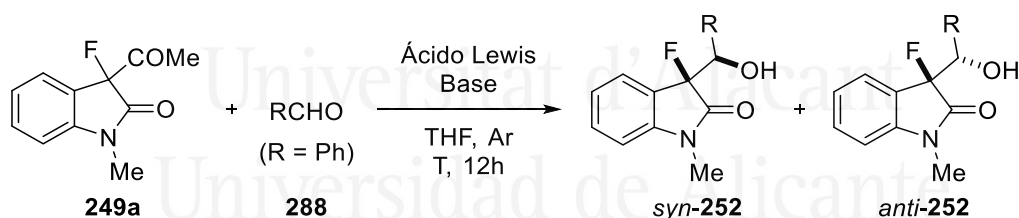
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el estudio de la reacción de los 3-acetil-3-fluoro-2-oxindoles con aldehídos, en primer lugar, se probaron las condiciones óptimas usadas previamente para las ADa con haluros de alquilo y alquenos electrofílicos (Tritón B como base a t^a ambiente en THF, capítulo I y II), usando como reactivo de partida el *N*-metil-3-acetil-3-fluoro-2-oxindol (**249a**) y como aldehído (**288**) se empleó el benzaldehído. Con estas condiciones no se obtuvieron buenos

resultados, ya que la cantidad obtenida de crudo fue muy pequeña, con lo cual el rendimiento sería muy bajo y, además, no se observó exceso diastereomérico (*ed*). A continuación, se probó a bajar la temperatura, obteniendo los mismos resultados (Tabla 6, entradas 1 y 2). Buscando otras condiciones de reacción con el fin de obtener un exceso diastereomérico, se procedió a usar Et₃N como base y LiBr como ácido de Lewis a diferentes temperaturas, obteniéndose como producto mayoritario el diastereoisómero *syn*-**252** (Tabla 6, entradas 3-10). La relación de diastereoisómeros se calculó mediante el análisis de los espectros de ¹H RMN comparándolos con datos experimentales ya publicados.^[106]

Finalmente, con el fin de mejorar el exceso diastereomérico, se procedió a probar con LiCl en lugar de LiBr, pero se observó una disminución en la relación de diastereoisómeros (Tabla 6, entrada 11). Teniendo en cuenta estos resultados, se concluyó que las condiciones óptimas para la reacción aldólica desacetilativa fueron el uso de Et₃N como base y LiBr (3 eq.) como ácido de Lewis a -20 °C durante toda la noche.

Tabla 6. Optimización de las condiciones de la reacción aldólica desacetilativa.



Entrada	Base	Ácido Lewis	T (°C)	<i>Rd</i> -252 (<i>syn:anti</i>)	Conversión (%) ^a
1	Tritón B	-	25	50:50	100
2	Tritón B	-	0	50:50	100
3	Et ₃ N	LiBr (3 eq.)	0	68:32	100
4	Et ₃ N	LiBr (3 eq.)	25	58:42	100
5	Et ₃ N	LiBr (3 eq.)	-20	71:29	100

6	Et ₃ N	LiBr (3 eq.)	-50	68:32	100
7	Et ₃ N	LiBr (3 eq.)	-78	85:15	67
8	Et ₃ N	LiBr (3 eq.)	-78	85:15	90 ^b
9	Et ₃ N	LiBr (0,5 eq.)	-20	79:21	58 ^c
10	Et ₃ N	LiBr (1,5 eq.)	-20	62:38	60 ^c
11	Et ₃ N	LiCl (3 eq.)	-20	47:53	97

^a Conversión total determinada por ¹H RMN del crudo de reacción.

^b La reacción se dejó agitando a -78 °C durante 2 d y bajo atmósfera de argón.

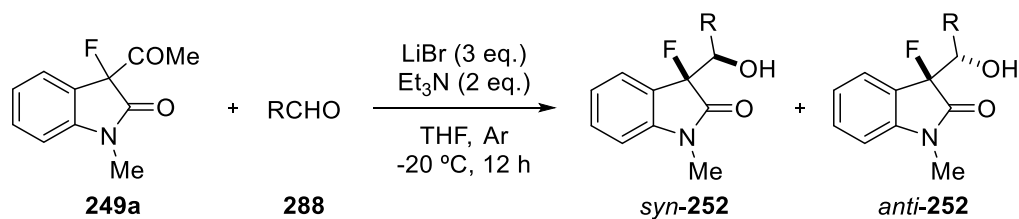
^c Se observó reactivo de partida sin reaccionar y reactivo fluorado desacetilado.

A continuación, se estudió la reacción aldólica desacetilativa de **249a** con diferentes tipos de aldehídos **288** usando las condiciones óptimas encontradas (Tabla 7). Los productos obtenidos fueron de rendimientos moderados (42-69%) para el diastereoisómero mayoritario *syn*-**252** (Tabla 7) debido a la descomposición parcial tras la purificación por cromatografía flash. Los estudios realizados revelaron excesos enantioméricos moderados (20-68% *ed*).

Cuando se usaron aldehídos aromáticos con grupos dadores de electrones (-Me, -OMe) se obtuvieron como productos mayoritarios los correspondientes diastereoisómeros *syn*-**252b-e** (20-68% *ed*) con rendimientos que oscilaron entre 43 y 69% (Tabla 7, entradas 2-5). En el caso de aldehídos aromáticos con grupos atradores de electrones, cuando se usó el aldehído sustituido con el grupo -Br, se obtuvo el diastereoisómero *syn*-**252f** como mayoritario con un rendimiento del 59% y un *ed* del 36% (Tabla 7, entrada 6). Sin embargo, cuando el aldehído estaba sustituido con el grupo atractor -NO₂, el diastereoisómero mayoritario obtenido fue el *anti*-**252g** con un 40% de *ed* (Tabla 7, entrada 7). Para el caso de aldehídos heterocíclicos aromáticos como la 2-formilpiridina y el furfural, se obtuvieron como productos mayoritarios los diastereoisómeros *syn*-**252h** (28% *ed*) y *syn*-**252i** (61% rendimiento, 44% *ed*)

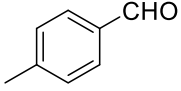
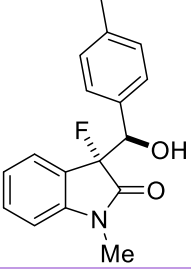
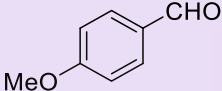
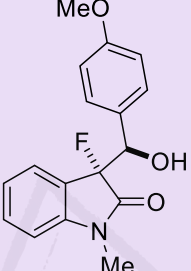
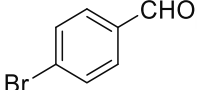
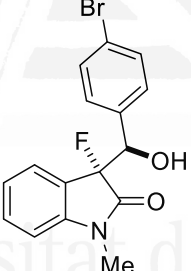
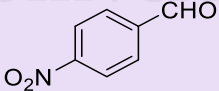
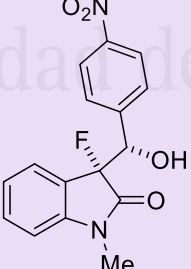
respectivamente (Tabla 7, entradas 8-9). Cuando se empleó el aldehído más simple (formaldehído), se generó el producto **252j**, por lo que no existe mezcla de diastereoisómeros (Tabla 7, entrada 10). Por otro lado, se estudió también la reacción con aldehídos alifáticos. Para el 3-metilbutanal, se observó un 18% del reactivo de partida sin reaccionar y un 41% del reactivo fluorado desacetilado, obteniendo un rendimiento del 42% para el diastereoisómero mayoritario **252k**. Debido a la conversión incompleta y la complejidad del espectro ^1H RMN no fue posible determinar la *rd* para este producto (Tabla 7, entrada 11). En el caso de la reacción con el 3-fenilpropanal, no fue posible distinguir la estereoquímica absoluta del producto **252m**. Esto es debido a que se ha observado que, en el caso de los aldehídos alifáticos, la diferencia entre las constantes de acoplamiento de los diastereoisómeros mayoritario y minoritario es menor que en el caso de los aldehídos aromáticos, dificultando en este caso la asignación de la estereoquímica del diastereoisómero mayoritario (Tabla 7, entrada 13). Sin embargo, cuando la reacción tuvo lugar con el aldehído alifático más electrofílico (2-oxoacetato de etilo), se generó el diastereoisómero mayoritario *syn*-**252l** con un 60% *ed* (Tabla 7, entrada 12). Para finalizar, se probó a usar un aldehído α,β -insaturado (cinamaldehído), y en este caso, además de obtener el producto de la reacción aldólica (**252k**), se observó el producto de la adición Michael 1,4 pero no fue posible aislarlo tras la purificación. En este caso, se obtuvo un *ed* del 76%, no siendo posible distinguir la estereoquímica del producto mayoritario y minoritario (Tabla 7, entrada 14).

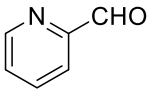
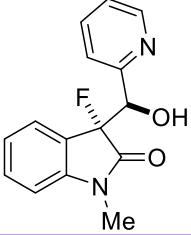
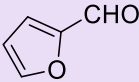
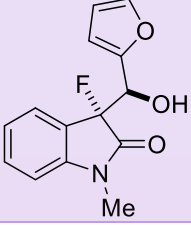
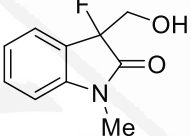
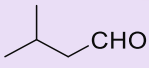
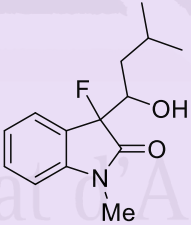
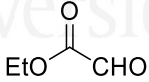
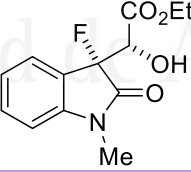
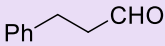

Tabla 7. Reacción aldólica desacetilativa de *N*-metil-3-acetil-3-fluoro-2-oxindol **249a** con aldehídos **288**.^a



Entrada.	Aldehído 288	Producto 252	Rdto. (%) ^b	<i>Rd</i> -252 (<i>syn:anti</i>) ^c
1			60	71:29
2			43	60:40
3			62	79:21

Capítulo III

4			252d	69	84:16
5			252e	55	67:33
6			252f	59	68:32
7			252g	25 ^d	30:70

8			252h	35 ^d	64:36
9			252i	61	72:28
10	HCHO		252j	69	- ^e
11			252k	42	- ^f
12			252l	63	80:20
13			252m	47	53:47 ^g

Capítulo III

14			252n	45	88:12 ^g
----	--	--	-------------	----	--------------------

^a Condiciones de reacción: **249a** (0,3 mmol), aldehído **288** (0,3 mmol), LiBr (0,9 mmol), Et₃N (0,6 mmol), THF (3 mL), durante 12 h a -20 °C, desgasificación del disolvente, bajo atmósfera de argón

^b Rendimiento del diastereoisómero mayoritario purificado por cromatografía flash.

^c Conversión de ambos diastereoisómeros calculada a partir del ¹H RMN.

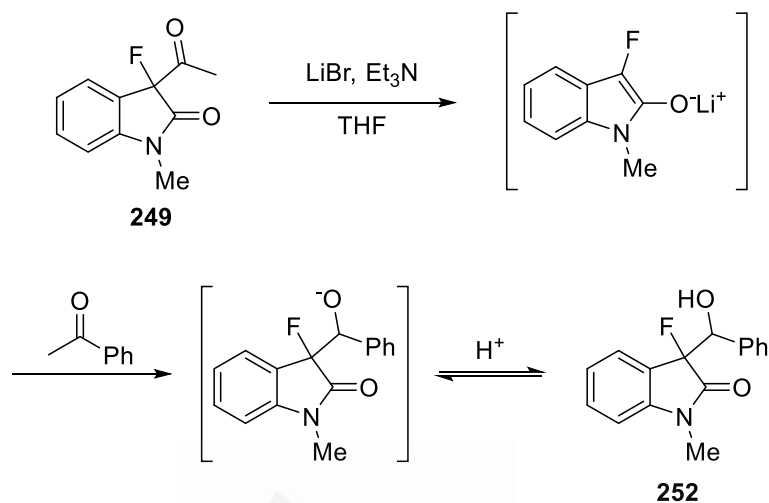
^d Rendimiento tan bajo por haber sido necesario purificar varias veces.

^e *rd* no aplicable.

^f El crudo no está suficientemente limpio para observar claramente la *rd* de los productos.

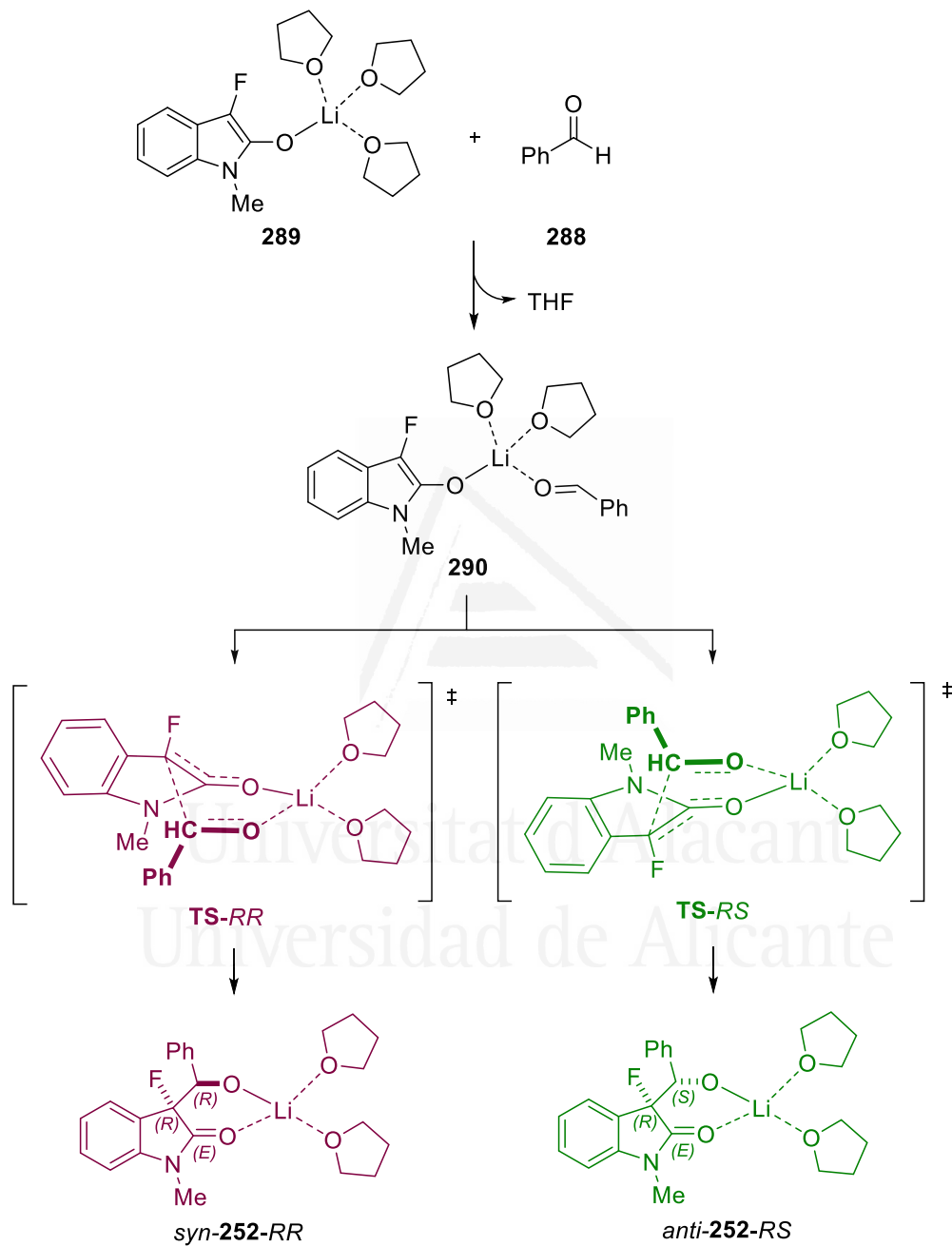
^g No es posible distinguir la estereoquímica relativa entre el producto mayoritario y el minoritario.

El mecanismo propuesto para esta reacción aldólica desacetilativa consiste en el ataque de la base al carbonilo, el cual se coordina con el litio, que es su ácido de Lewis (el carbonilo así es más electrofílico). Posteriormente se produce la adición del benzaldehído (Esquema 84).



Esquema 84. Mecanismo propuesto para la alquilación aldólica desacetilativa.

La diastereoselectividad de esta reacción puede explicarse mediante los estados de transición calculados por el Profesor Pedro Merino de la Universidad de Zaragoza. En primer lugar, se forma el enolato de litio, el cual se estabiliza al coordinarse con varias moléculas de THF (**289**) y posteriormente, se coordina con el benzaldehído (**288**) para dar lugar al complejo intermedio (**290**). A continuación, se produce el reordenamiento del complejo intermedio para dar lugar a los dos estados de transición diastereoméricos posibles (**TS-RR**, **TS-RS**) (Esquema 85).



Esquema 85. Especies intermedias y estados de transición involucrados en la generación de los productos racémicos *syn*-252-RR y *anti*-252-RS.

Se procedió a realizar los cálculos computacionales mediante la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), dando como resultado una diferencia de energía entre los estados de transición de 2,4 kcal·mol⁻¹, siendo el **TS-RR** el de menor energía. Teniendo en cuenta estos datos, se puede justificar la presencia del diastereoisómero *syn*-**252** como producto mayoritario (Figura 14) coincidiendo con los datos obtenidos experimentalmente.

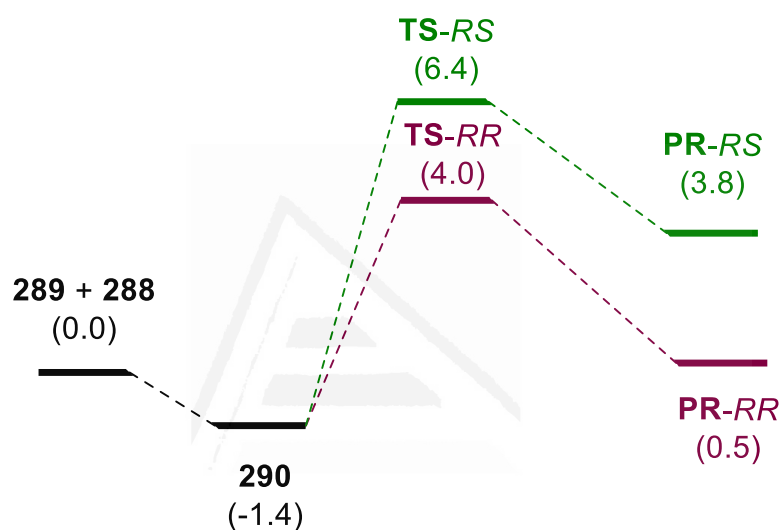


Figura 14. Perfil energético de las especies involucradas en el transcurso de la reacción.

En el estado de transición **TS-RR** se observa que el anillo aromático del enolato (el cual es más deficiente en densidad electrónica que en el reactivo de partida *N*-metil-3-acetil-2-oxindol **249a**) presenta una interacción electrostática de tipo π con el benzaldehído que presenta cierta densidad de carga. Este efecto se ve favorecido por la presencia de sustituyentes que ceden carga al anillo aromático del aldehído correspondiente (grupos -Me, -OMe e incluso -Br). No obstante, la presencia de un sustituyente que retira mucha carga al anillo aromático del aldehído (grupo -NO₂) posiblemente pueda contribuir a una mayor repulsión entre los anillos aromáticos y, por tanto, en

este caso, el estado de transición que proporciona más estabilidad es el **TS-RS** (Figura 15).

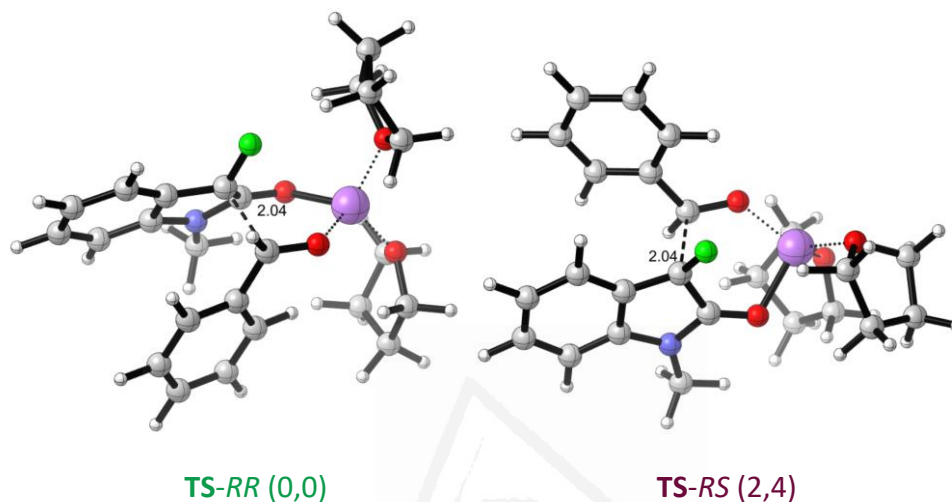
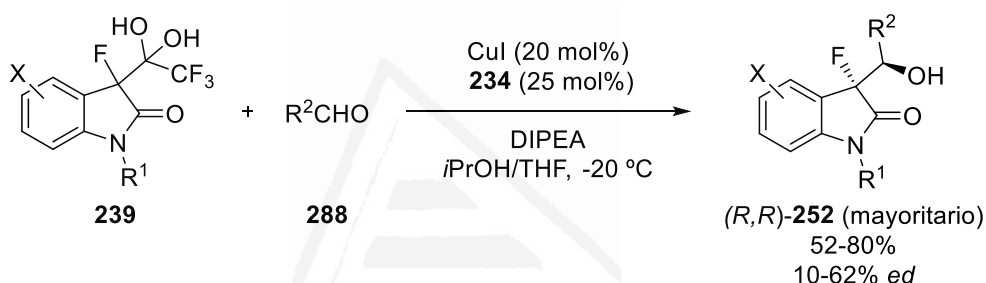


Figura 15. Estados de transición junto con las energías relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y las distancias (\AA). El nivel de cálculo del análisis es b3lyp-3dbj/def2tzvp/THF//b3lyp-3dbj/def2svp/THF.

3. CONCLUSIONES

En este capítulo, se ha desarrollado otra técnica para la síntesis de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituídos a través de la metodología de ADa propuesta por nuestro grupo de investigación. En este caso, se ha demostrado la posibilidad de hacer reaccionar derivados de 3-acetil-3-fluoro oxindol con diferentes aldehídos a través de una reacción aldólica desacetilativa. De nuevo, esta técnica permite la síntesis de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituídos, que no se preparan fácilmente por otras metodologías, empleando condiciones suaves de reacción.

Otros métodos utilizados para la síntesis de estos derivados de 3-fluoro-2-oxindoles 3-sustituidos emplean una reacción aldólica destrifluoroacilativa (Esquema 86)^[106] que, como ya se comentó en el capítulo anterior, la eliminación del radical trifluoroacetilo o su hidrato correspondiente genera un residuo de mayor peso molecular que la eliminación del grupo acetilo de nuestra metodología. Por tanto, nuestra técnica presenta una mayor economía de átomos. Además, los rendimientos y excesos diastereoméricos son similares a los obtenidos por nuestra metodología siendo necesario el empleo de un catalizador.



Esquema 86. Reacción de adición aldólica catalizada por $CuI/234$.

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.1. ADa de *N*-metil-3-acetil-3-fluoro-2-oxindol con aldehídos

4.1.1. Procedimiento experimental

En un Schlenk seco y bajo argón, se disolvieron el reactivo de partida **249a** (62,16 mg, 0,3 mmol), el aldehído **288** (0,3 mmol) y el LiBr (78,16 mg, 0,9 mmol) en THF previamente desgasificado (3 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 5 min. Seguidamente, se añadió la Et_3N

(83,6 μ L, 0,6 mmol) muy lentamente y se dejó agitando a -20 °C durante toda la noche. A continuación, se evaporó el THF, se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL) y H₂O (15 mL), las fases orgánicas se secaron con Mg₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por preparativa de CCF (PhMe:AcOEt) obteniendo los productos **252** puros.

4.1.2. Caracterización de productos

Los siguientes compuestos son conocidos y los datos experimentales son consistentes con los datos reportados:

(RS)-3-Fluoro-3-[(RS)-hidroxi(fenil)metil]-1-metilindolin-2-ona (252a)

Rendimiento: 60%; *rd (syn:anti)* 71:29.^[106]

(RS)-3-Fluoro-3-[(RS)-hidroxi(o-tolil)metil]-1-metilindolin-2-ona (252b)

Rendimiento: 43%, *rd (syn:anti)* 60:40.^[106]

(RS)-3-Fluoro-3-[(RS)-hidroxi(m-tolil)metil]-1-metilindolin-2-ona (252c):

Rendimiento: 62%, *rd (syn:anti)* 79:21.^[106]

(RS)-3-Fluoro-3-[(RS)-hidroxi(p-tolil)metil]-1-metilindolin-2-ona (252d)

Rendimiento: 69%, *rd (syn:anti)* 84:16.^[106]

(RS)-3-Fluoro-3-[(RS)-hidroxi(4-metoxifenil)metil]-1-metilindolin-2-ona (252e):

Rendimiento: 55%, *rd (syn:anti)* 67:33.^[106]

(RS)-3-Fluoro-3-[(RS)-(4-bromofenil)(hidroxi)metil]-1-metilindolin-2-ona (252f)

Rendimiento: 59%, *rd (syn:anti)* 68:32.^[106]

(RS)-3-Fluoro-3-[(SR)-hidroxi(4-nitrofenil)metil]-1-metilindolin-2-ona (252g)

Rendimiento: 25%, *rd (syn:anti)* 30:70.^[106]

(R)-3-Fluoro-3-((R)-hidroxi(piridin-2-il)metil)-1-metilindolin-2-ona (252h)

Rendimiento: 35%, *rd* (*syn:anti*) 64:36.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.55 (dt, *J* = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.0, 3.1, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (tdd, *J* = 7.8, 1.9, 1.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.64 (m, 2H), 5.90 (dddd, *J* = 7.5, 2.0, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 5.41 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.38 (d, *J* = 19.6 Hz), 154.71, 147.78, 146.07 (d, *J* = 5.2 Hz), 136.96, 131.62 (d, *J* = 3.0 Hz), 125.75, 123.94, 123.46 (d, *J* = 6.0 Hz), 122.40 (d, *J* = 2.7 Hz), 122.17 (d, *J* = 18.3 Hz), 108.64, 93.14 (d, *J* = 193.2 Hz), 71.63 (d, *J* = 32.6 Hz), 26.54.

(RS)-3-Fluoro-3-[(RS)-furan-2-il(hidroxi)metil]-1-metilindolin-2-ona (252i)

Rendimiento: 61%, *rd* (*syn:anti*) 72:28.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41–7.32 (m, 2H), 7.08–6.93 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.36–6.28 (m, 2H), 5.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.18 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 172.2 (d, *J* = 20.8 Hz), 150.6 (d, *J* = 3.0 Hz), 145.1 (d, *J* = 5.3 Hz), 142.7, 131.8 (d, *J* = 3.1 Hz), 125.9, 123.3 (d, *J* = 2.6 Hz), 122.8 (d, *J* = 18.2 Hz), 110.8, 109.1 (d, *J* = 1.6 Hz), 92.0 (d, *J* = 193.9 Hz), 69.9 (d, *J* = 33.2 Hz), 26.4.

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -163.27.

MS (EI) *m/z* (%): 165 (100), 97 (13), 136 (6), 150 (5).

3-Fluoro-3-(hidroximetil)-1-metilindolin-2-ona (252j)

Rendimiento: 69%^[107]

(R)-3-Fluoro-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)-1-metilindolin-2-ona (252k)

Rendimiento: 42%

(S)-2-((R)-3-Fluoro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)-2-hidroxiacetato de etilo (252l)

Rendimiento: 63%, *rd* (*syn:anti*) 80:20.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.43 (tdd, J = 7.8, 1.9, 1.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 1H), 7.15 – 6.99 (m, 1H), 6.95 – 6.71 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 4.31 (qd, J = 7.1, 0.7 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 171.11 (d, J = 20.3 Hz), 170.95 (d, J = 1.3 Hz), 145.57 (d, J = 4.9 Hz), 132.29 (d, J = 3.0 Hz), 125.53, 123.33 (d, J = 2.8 Hz), 121.94 (d, J = 18.4 Hz), 109.06, 90.70 (d, J = 198.0 Hz), 71.80 (d, J = 32.1 Hz), 62.65, 26.54, 14.16.

3-Fluoro-3-(1-hidroxi-3-fenilpropil)-1-metilindolin-2-ona (252m)

Rendimiento: 47%, *rd* 47:53.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.62 (dt, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (tt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 5H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.32 (ddt, J = 12.7, 10.3, 2.8 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.89 (ddd, J = 13.7, 10.4, 4.9 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 13.7, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.40 (dtd, J = 13.7, 10.3, 5.0 Hz, 1H).

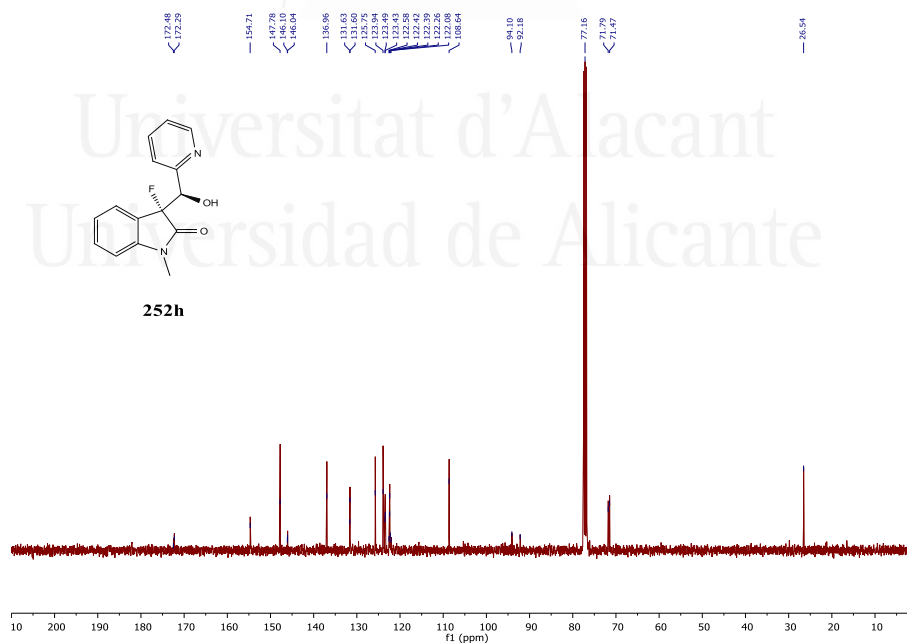
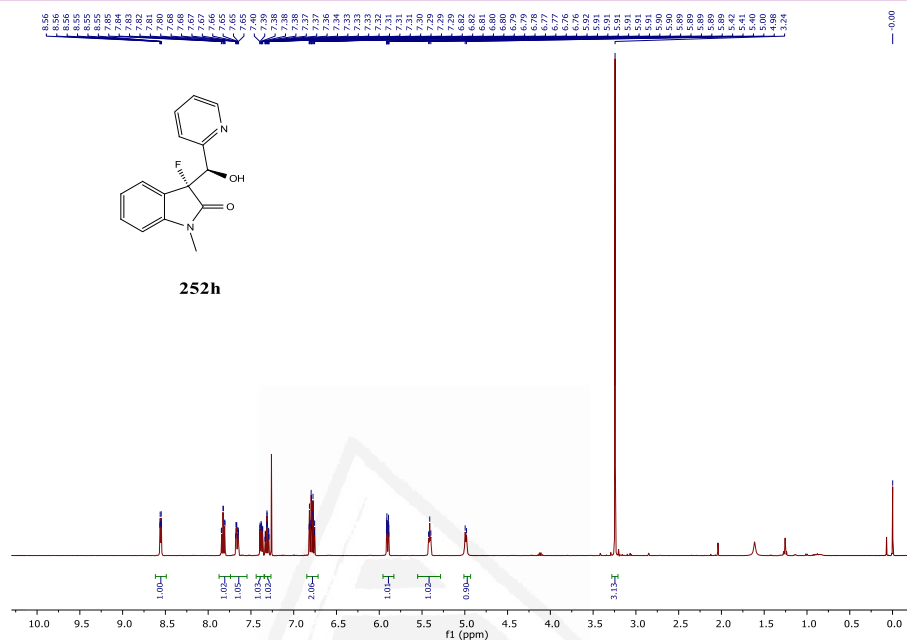
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 171.82 (d, J = 20.8 Hz), 144.63 (d, J = 5.4 Hz), 141.43, 131.50 (d, J = 3.0 Hz), 128.63, 128.54, 126.76, 126.14, 123.56 (d, J = 2.6 Hz), 123.51 (d, J = 18.9 Hz), 108.85, 94.40 (d, J = 187.5 Hz), 73.24 (d, J = 25.7 Hz), 32.02, 31.95 (d, J = 4.0 Hz), 26.41.

(E)-3-Fluoro-3-(1-hidroxi-3-fenilalil)-1-metilindolin-2-ona (252n)

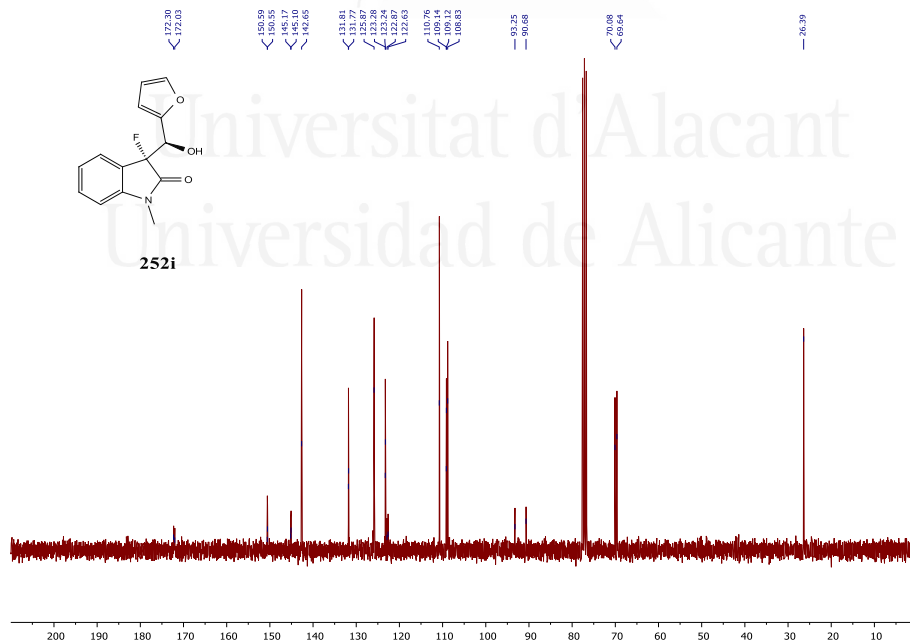
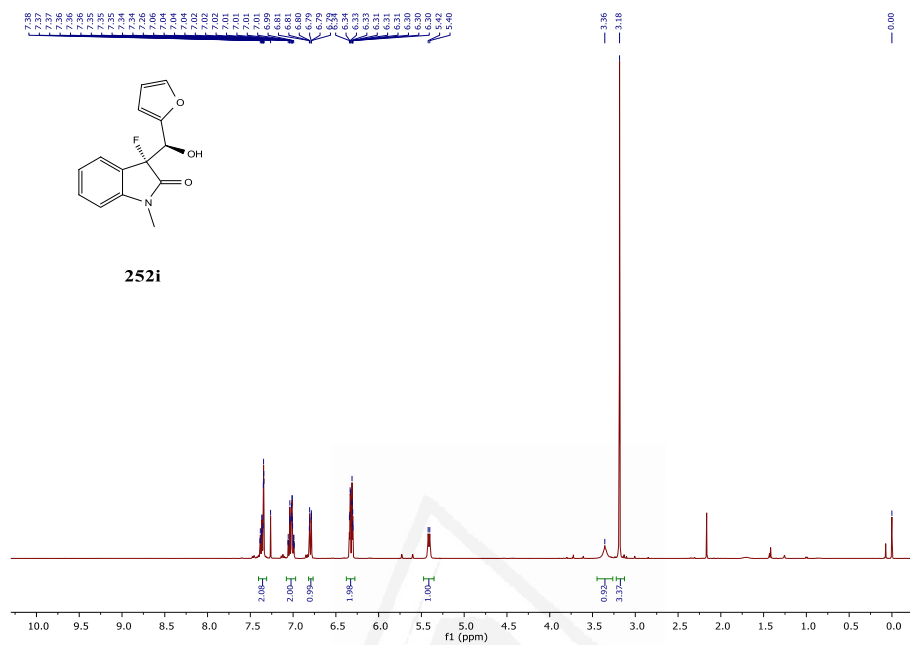
Rendimiento: 45%, *rd* 88:12.

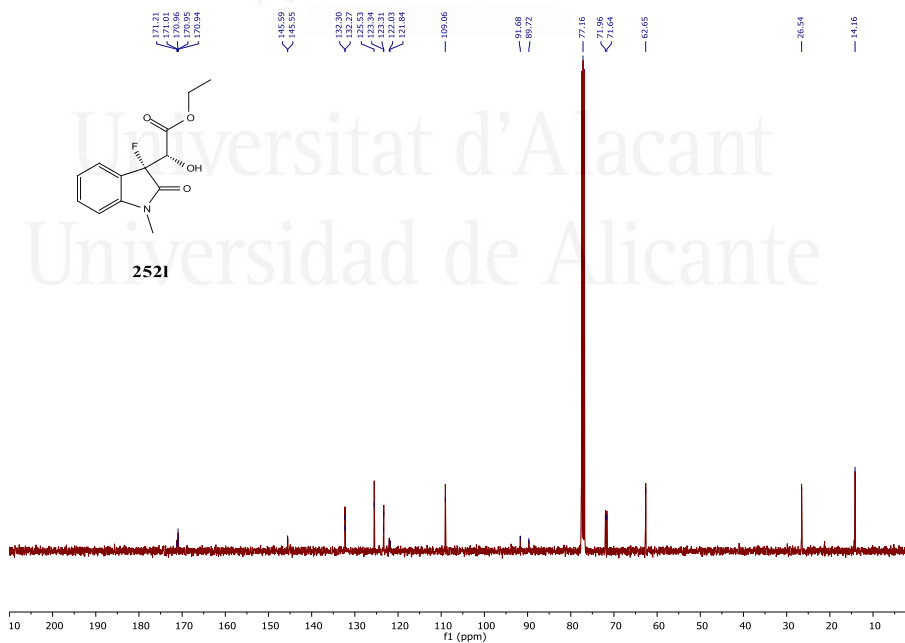
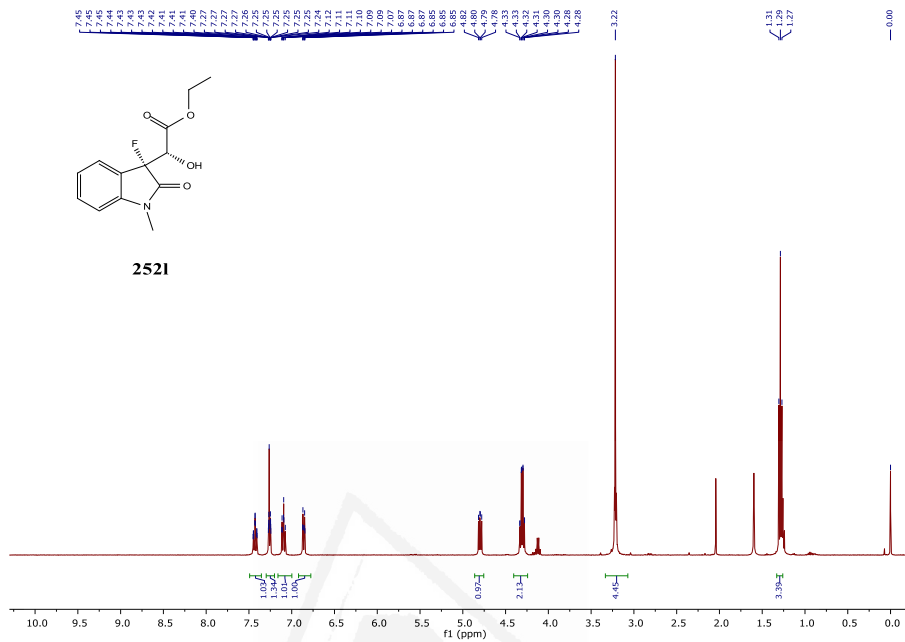
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.62 (dt, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (tt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 6H), 7.15 (tt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.09 (ddd, J = 10.2, 8.2, 0.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 15.9, 8.3, 0.7 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H).

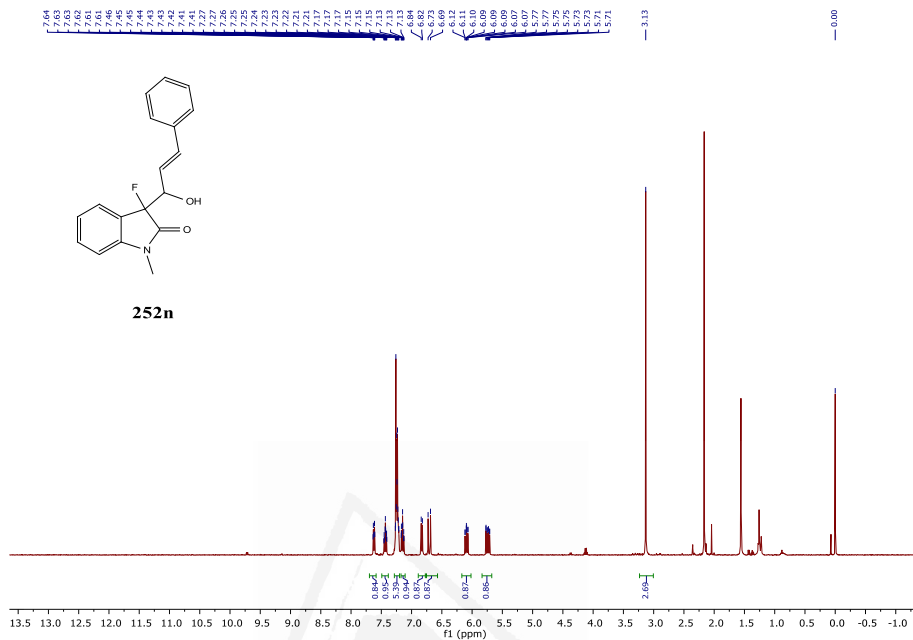
4.2. Espectros RMN



Capítulo III







Universitat d'Alacant
 Universidad de Alicante



Univ...
REFERENCIAS
Universidad de Alicante

REFERENCIAS

- [1] J. Bergman, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2015**, *117*, 1–81.
- [2] C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748–8758.
- [3] A. Cane, M. C. Tournaire, D. Barritault, M. Crumeyrolle-Arias, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *276*, 379–384.
- [4] A. Kamal, G. Ramakrishna, P. Raju, A. V. S. Rao, A. Viswanath, V. L. Nayak, S. Ramakrishna, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2427–2435.
- [5] R. Roskoski, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, *356*, 323–328.
- [6] T. Jiang, K. L. Kuhen, K. Wolff, H. Yin, K. Bieza, J. Caldwell, B. Bursulaya, T. Y. H. Wu, Y. He, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2105–2108.
- [7] T. Jiang, K. L. Kuhen, K. Wolff, H. Yin, K. Bieza, J. Caldwell, B. Bursulaya, T. Tuntland, K. Zhang, D. Karanewsky, Y. He, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2109–2112.
- [8] G. Periyasami, R. Raghunathan, G. Surendiran, N. Mathivanan, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 959–966.
- [9] S. B. Singh, K. Tiwari, P. K. Verma, M. Srivastava, K. P. Tiwari, J. Singh, *Supramol. Chem.* **2013**, *25*, 255–262.
- [10] S. R. S. Rudrangi, V. K. Bontha, V. R. Manda, S. Bethi, *Asian J. Res. Chem.* **2011**, *4*, 335–338.
- [11] X. Jiang, Y. Cao, Y. Wang, L. Liu, F. Shen, R. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15328–15333.
- [12] V. K. Gribkoff, J. E. Starrett, S. I. Dworetzky, P. Hewawasam, C. G. Boissard, D. A. Cook, S. W. Frantz, K. Heman, J. R. Hibbard, K. Huston, G. Johnson, B. S. Krishnan, G. G. Kinney, L. A. Lombardo, N. A. Meanwell, P. B. Molinoff, R. A. Myers, S. L. Moon, A. Ortiz, L. Pajor, R. L. Pieschl, D. J. Post-Munson, L. J. Signor, N. Srinivas, M. T. Taber, G. Thalody, J. T.

Referencias

- Trojnacki, H. Wiener, K. Yeleswaram, S. W. Yeola, *Nat. Med.* **2001**, *7*, 471–477.
- [13] P. Hewawasam, V. K. Gribkoff, Y. Pendri, S. I. Dworetzky, N. A. Meanwell, E. Martinez, C. G. Boissard, D. J. Post-Munson, J. T. Trojnacki, K. Yeleswaram, L. M. Pajor, J. Knipe, Q. Gao, R. Perrone, J. E. Starrett, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1023–1026.
- [14] A. Ashimori, T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949–6951.
- [15] T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6500–6503.
- [16] E. P. Kündig, T. M. Seidel, Y. X. Jia, G. Bernardinelli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8484–8487.
- [17] S. P. Marsden, E. L. Watson, S. A. Raw, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2905–2908.
- [18] R. T. Ruck, M. A. Huffman, M. M. Kim, M. Shevlin, W. V. Kandur, I. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4711–4714.
- [19] Y. X. Jia, E. P. Kündig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1636–1639.
- [20] A. Perry, R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **2009**, 3249–3251.
- [21] S. Ghosh, S. De, B. N. Kakde, S. Bhunia, A. Adhikary, A. Bisai, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5864–5867.
- [22] R. Shintani, M. Inoue, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3353–3356.
- [23] S. Nakamura, N. Hara, H. Nakashima, K. Kubo, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8079–8081.
- [24] N. Hara, S. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6790–6793.
- [25] F. Xue, S. Zhang, L. Liu, W. Duan, W. Wang, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1664–1667.

- [26] J. Itoh, S. B. Han, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6313–6316.
- [27] B. M. Trost, N. Cramer, S. M. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12396–12397.
- [28] B. M. Trost, N. Cramer, H. Bernsmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3086–3087.
- [29] X. H. Chen, Q. Wei, S. W. Luo, H. Xiao, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819–13825.
- [30] M. Lachia, C. Poriel, A. M. Z. Slawin, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2007**, 286–288.
- [31] E. C. Linton, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16162–16163.
- [32] S. Krishnan, B. M. Stoltz, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7571–7573.
- [33] S. Ma, X. Han, S. Krishnan, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8037–8041.
- [34] F. G. Bordwell, H. E. Fried, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218–4223.
- [35] N. Shibata, J. Kohno, K. Takai, T. Ishimaru, S. Nakamura, T. Toru, S. Kanemasa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4204–4207.
- [36] T. Ishimaru, N. Shibata, J. Nagai, S. Nakamura, T. Toru, S. Kanemasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16488–16489.
- [37] D. Sano, K. Nagata, T. Itoh, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1593–1595.
- [38] M. Kitajima, I. Mori, K. Arai, N. Kogure, H. Takayama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3199–3202.
- [39] S. Ogawa, N. Shibata, J. Inagaki, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8666–8669.
- [40] X. Tian, K. Jiang, J. Peng, W. Du, Y. C. Chen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3583–3586.

Referencias

- [41] L. Cheng, L. Liu, H. Jia, D. Wang, Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4650–4653.
- [42] Y. Kato, M. Furutachi, Z. Chen, H. Mitsunuma, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9168–9169.
- [43] R. He, S. Shirakawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16620–16621.
- [44] R. He, C. Ding, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4559–4561.
- [45] T. Bui, M. Borregan, C. F. Barbas, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8935–8938.
- [46] A. Ortega-Martínez, C. Molina, C. Moreno-Cabrerizo, J. M. Sansano, C. Nájera, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2394–2405.
- [47] M. Jukic, D. Sterk, Z. Casar, *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 488–512.
- [48] J. A. Tunge, E. C. Burger, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1715–1726.
- [49] A. J. Grenning, J. A. Tunge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1688–1691.
- [50] A. J. Grenning, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14785–14794.
- [51] A. J. Grenning, C. K. Van Allen, T. Maji, S. B. Lang, J. A. Tunge, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7281–7287.
- [52] D. L. J. Clive, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3406–3409.
- [53] K. D. Wellington, R. C. Cambie, P. S. Rutledge, P. R. Bergquist, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 79–85.
- [54] N. Kumar, M. K. Das, S. Ghosh, A. Bisai, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2170–2173.
- [55] S. Ghosh, S. Chaudhuri, A. Bisai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1373–1376.
- [56] S. Ghosh, S. Chaudhuri, A. Bisai, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17479–17484.
- [57] J. T. Link, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8166–8167.

- [58] C. Menozzi, P. I. Dalko, J. Cossy, *Chem. Commun.* **2006**, 4638–4640.
- [59] A. Ortega-Martínez, R. de Lorenzo, J. M. Sansano, C. Nájera, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 253–259.
- [60] B. M. Trost, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4590–4591.
- [61] B. M. Trost, M. K. Brennan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2027–2030.
- [62] A. Huang, J. J. Kodanko, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14043–14053.
- [63] X. Le Zhou, L. Ren, P. S. Wang, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9794–9800.
- [64] T. Maji, K. Ramakumar, J. A. Tunge, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14045–14048.
- [65] M. Jha, T. Y. Chou, B. Blunt, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 982–989.
- [66] A. Ortega-Martínez, C. Molina, C. Moreno-Cabrerizo, J. M. Sansano, C. Nájera, *Synthesis* **2017**, *49*, 5203–5210.
- [67] C. Moreno-Cabrerizo, A. Ortega-Martínez, C. Molina, C. Nájera, J. M. Sansano, *An. Acad. Bras. Cienc.* **2018**, *90*, 1089–1099.
- [68] W. Sha, L. Zhang, X. Wu, H. Mei, J. Han, V. A. Soloshonok, Y. Pan, *J. Fluor. Chem.* **2017**, *196*, 14–23.
- [69] C. Xie, W. Sha, Y. Zhu, J. Han, V. A. Soloshonok, Y. Pan, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 5679–5683.
- [70] C. Xie, L. Zhang, W. Sha, V. A. Soloshonok, J. Han, Y. Pan, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3270–3273.
- [71] Y. Zhu, W. Zhang, H. Mei, J. Han, V. A. Soloshonok, Y. Pan, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11221–11225.
- [72] Y. Zhu, H. Mei, J. Han, V. A. Soloshonok, J. Zhou, Y. Pan, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13663–13670.
- [73] Q. B. Zhang, W. L. Jia, Y. L. Ban, Y. Zheng, Q. Liu, L. Z. Wu, *Chem. Eur. J.*

Referencias

2016, 22, 2595–2598.

- [74] A. M. Shelke, G. Suryavanshi, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8669–8675.
- [75] P. B. Sampson, Y. Liu, B. Forrest, G. Cumming, S. W. Li, N. K. Patel, L. Edwards, R. Laufer, M. Feher, F. Ban, D. E. Awrey, G. Mao, O. Plotnikova, R. Hodgson, I. Beletskaya, J. M. Mason, X. Luo, V. Nadeem, X. Wei, R. Kiarash, B. Madeira, P. Huang, T. W. Mak, G. Pan, H. W. Pauls, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 147–169.
- [76] A. O. Martínez, *Tesis Dr. del Dr. Aitor Ortega Martínez, Univ. Alicant. marzo 2018 n.d.*
- [77] M. Ding, F. Zhou, Z. Q. Qian, J. Zhou, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2912–2914.
- [78] R. H. Snell, M. J. Durbin, R. L. Woodward, M. C. Willis, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16754–16764.
- [79] B. M. Trost, Y. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2916–2922.
- [80] X. L. Liu, W. H. Zhang, Z. Yao, X. W. Liu, L. J. Peng, Z. Zhao, Y. Lu, Y. Zhou, W. C. Yuan, *Tetrahedron* **2015**, 71, 9483–9495.
- [81] Y. Liu, Y. Mao, Y. Hu, J. Gui, L. Wang, W. Wang, S. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1554–1558.
- [82] X. D. Xia, L. Q. Lu, W. Q. Liu, D. Z. Chen, Y. H. Zheng, L. Z. Wu, W. J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 8432–8437.
- [83] H. M. Hugel, R. J. Greenwood, M. F. Mackay, *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 1953–1959.
- [84] X. Ju, Y. Liang, P. Jia, W. Li, W. Yu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 498–501.
- [85] N. Kikue, T. Takahashi, H. Nishino, *Heterocycles* **2015**, 90, 540–562.
- [86] S. Wang, X. Huang, B. Li, Z. Ge, X. Wang, R. Li, *Tetrahedron* **2015**, 71, 1869–1875.
- [87] Y. Zhao, N. Sharma, U. K. Sharma, Z. Li, G. Song, E. V. Van Der Eycken,

- Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5878–5882.
- [88] F. Liu, P. Li, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6972–6979.
- [89] D. O'Hagan, *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 1071–1081.
- [90] Y. Hamashima, T. Suzuki, H. Takano, Y. Shimura, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10164–10165.
- [91] Q. H. Deng, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14922–14928.
- [92] J. Li, Y. Cai, W. Chen, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9148–9155.
- [93] X. Gu, Y. Zhang, Z. J. Xu, C. M. Che, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7870–7873.
- [94] X. Dou, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5217–5221.
- [95] T. Wang, D. L. Hoon, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10186–10189.
- [96] K. Balaraman, C. Wolf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1390–1395.
- [97] C. Molina, A. Ortega-Martínez, J. M. Sansano, C. Nájera, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 482–489.
- [98] D. Yang, Y. L. Yan, B. Lui, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7429–7431.
- [99] Z. J. Wu, H. C. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4734–4738.
- [100] Q. Yang, G. L. Dai, Y. M. Yang, Z. Luo, Z. Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6762–6768.
- [101] G. S. Bisht, B. Gnanaprakasam, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13516–13527.
- [102] N. Liu, Q. P. Tian, Q. Yang, S. D. Yang, *Synlett* **2016**, *27*, 2621–2625.
- [103] Y. Jin, M. Chen, S. Ge, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1390–1393.
- [104] K. Dong, B. Yan, S. Chang, Y. Chi, L. Qiu, X. Xu, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6887–6892.

Referencias

- [105] K. Balaraman, R. Ding, C. Wolf, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4165–4169.
- [106] L. Zhang, W. Zhang, H. Mei, J. Han, V. A. Soloshonok, Y. Pan, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 311–315.
- [107] S. Hajra, S. Roy, S. Maity, S. Chatterjee, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2252–2260.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



ABREVIATURAS

Universidad de Alicante

ABREVIATURAS

Ac: Acetilo

AcO: Acetato

ADa: Alquilación desacilativa

ADc: Alquilación descarboxilativa

Ar: Arilo

BINAP: 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno

BINOL: 1,1'-Bi(2-naftol)

Bn: Bencilo

Boc: *tert*-Butoxicarbonilo (grupo protector)

Bz: Benzoilo

cod: 1,5-Ciclooctadieno

CG: Cromatografía de gases

Cy: Ciclohexilo

DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre

dba: Dibencilidenacetona

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DBFOX: Peroxalato de di-*tert*-butilo

DCM: Diclorometano

Abreviaturas

DCE: Dicloroetano

DEAD: Azodicarboxilato de etilo

(DHQD)2PHAL: Hidroquinidina 1,4-ftalazinediil diéter

DMAc: *N,N*-Dimetilacetamida

DMAP: 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina

DME: 1,2-Dimetoxietano

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetil sulfóxido

DPEN: 1,2-Difeniletlen-diamina

dppp: 1,3-Bis(difenilfosfino)propano)

2,5-DTBQ: 2,5-di-*terc*-butilbenzoquinona

ee: Exceso enantiomérico

ed: Exceso diastereomérico

EWG: Electron-Withdrawing Group (inglés), grupo electrón atrayente

EI: Electron ionization (inglés), ionización electrónica

IDC: Acoplamiento intramolecular deshidrogenado

MS: Espectrometría de masas

NBS: *N*-bromosuccinimida

NFSI: *N*-Fluorobencenosulfonimida

PCC: Clorocromato de piridinio

Ph: Fenilo

PHOX: Fosfinooxazolinas

PMB: *p*-Metoxibencilo

PMP: *p*-Metoxifenilo

rd: Relación diastereomérica

t.a.: Temperatura ambiente

TBAB: bromuro de tetra-*n*-butilamonio

TBDPS: *terc*-butildifenilsililo

Tf: Triflato (trifluorometanosulfonilo)

THF: Tetrahidrofurano

TMG: Trimetilglicina (betaína)

TMS: Tetrametilsilano

Tritón B: Hidróxido de benciltrimetilamonio

Ts: Tosilo



BIOGRAFÍA

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

BIOGRAFÍA

Nací en Caudete (Albacete) el 2 de diciembre de 1990.

Realicé mis estudios primarios en el colegio 'Alcázar y Serrano' en Caudete. Seguidamente, continué mis estudios de educación secundaria en el instituto 'Pintor Rafael Requena' en la misma localidad, finalizándolos en el 2008.

Entre 2008 y 2015, realicé los estudios correspondientes a la Licenciatura en Química en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante.

En 2016, me incorporé al Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante y comencé mi tesis doctoral bajo la supervisión de Carmen Nájera Domingo y José Miguel Sansano Gil. Desde entonces hasta la actualidad, he llevado a cabo la investigación para mi tesis doctoral obteniendo los resultados que se muestran en esta memoria.

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante