

Explorando nuevas aplicaciones del reactivo de yodo hipervalente PIFA [*bis*(trifluoroacetoxi)yodobenceno] en la construcción de heterociclos pirrolidínicos

Imanol Tellitu

Resumen: En este artículo mostraremos cómo aprovechar el poder oxidante del PIFA –uno de los reactivos de yodo hipervalente más característicos– en la construcción de heterociclos pirrolidínicos. Su acción sobre amidas estratégicamente seleccionadas genera un intermedio *N*-acilnitrenio cuya alta electrofilia facilita su unión intramolecular a grupos insaturados presentes en el sustrato (olefinas y alquinos) para crear la nueva unión C–N. La versatilidad respecto al compuesto final al que accedemos, y el hecho de que la reacción de amidación intramolecular proceda en ausencia de metales, hace de este procedimiento una aproximación ventajosa para la preparación de este tipo de heterociclo nitrogenado.

Palabras clave: Heterociclos, alcaloides, yodo hipervalente, PIFA, síntesis.

Abstract: In this paper the benefits of the oxidative properties of PIFA –one of the most generally employed hypervalent iodine reagents– oriented to the preparation of a number of pyrrolidine heterocycles from properly substituted amides will be disclosed. The intramolecular reaction of the resultant electrophilic *N*-acylnitrenium intermediate with an olefin or alkyne fragment will facilitate the formation of the required C–N connection. The absence of any metal source in the I(III)-mediated olefin- or alkyne- intramolecular amidation step, and the structural versatility of the final heterocycles that are prepared, feature the present methodology.

Keywords: Heterocycles, alkaloids, hypervalent iodine, PIFA, synthesis.

Introducción

El estudio de los productos naturales continúa y continuará siendo una fuente fructífera de obtención de fármacos si se realiza conjuntamente con métodos de cribado basados en procedimientos farmacológicos y bioquímicos modernos encuadrados en una aproximación multidisciplinar que abarque paralelamente las metodologías de síntesis total y síntesis combinatoria.¹ En el actual *renacimiento* de los productos naturales como puerta de acceso al descubrimiento de nuevos fármacos, la participación del químico orgánico tiene una presencia fundamental en tres aspectos que, aunque diferenciados, se interrelacionan fuertemente: (i) el propio aislamiento e identificación del compuesto bajo estudio; (ii) la síntesis del compuesto en cantidades que serían difíciles de obtener a partir únicamente de la fuente natural; y (iii) la preparación de análogos estructurales que vean potenciada la acción buscada,

y aminorada o anulada la indeseada. Mutuamente, el beneficio que al químico orgánico le reporta estas tareas se halla en el hecho de que el desarrollo de estudios sintéticos sobre una estructura base que muestre una reconocida actividad farmacológica o biológica constituye una aproximación recurrente para desarrollar nuevas metodologías sintéticas.

Históricamente, los productos naturales han sido la fuente más antigua para la obtención de nuevas medicinas. La propia evolución a lo largo de millones de años ha posibilitado la formación de un ingente número de estos compuestos. Algunos de ellos, con potentes actividades biológicas, hoy nos sirven como “*chemical leads*” que son manipulados por los químicos para proporcionar fármacos con una acción específica. Paralelamente, y reconociendo todo su potencial, los científicos han recurrido igualmente al estudio de remedios tradicionales que se han venido usando durante siglos esperando encontrar en sus constituyentes la razón de su actividad. De entre ellos, uno de los bloques más importante se refiere, sin duda, a los alcaloides.

Una de las líneas de trabajo que nuestro grupo de investigación ha venido desarrollando en los últimos años se basa precisamente en la búsqueda de nuevas vías de obtención de heterociclos nitrogenados. En particular, hemos fijado nuestra atención en estructuras que porten el anillo pirrolidínico, un sistema que, aislado o fusionado con otros anillos, y presente en diferentes grados de oxidación, puede encontrarse en un buen número de alcaloides y de productos sintéticos de interés. La Figura 1 muestra ejemplos de ellos, tales como los aminoácidos *prolina* y *triptófano*; el alcaloide tropánico *cocaína*, estructura que se ha empleado para la preparación de otros anestésicos locales con efectos adversos disminuidos; el *captopril*, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; la *nicotina*, el agente que provoca la adicción al tabaco; la *aspidospermina* que, entre otras actividades biológicas, actúa como estimulante respiratorio; o el agente anti-hipertensivo, *cromakalim*.



I. Tellitu

Departamento de Química Orgánica II,
Facultad de Ciencia y Tecnología
Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)
48940-Leioa (Bizkaia)
C-e: imanol.tellitu@ehu.es

Recibido: 09/02/2013. Aceptado: 04/03/2013.

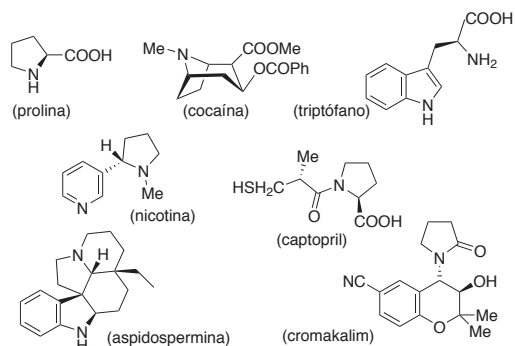
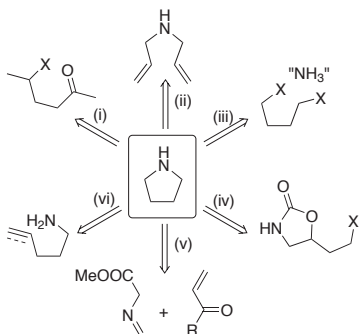


Figura 1. Ejemplos de compuestos naturales o sintéticos que incluyen el fragmento pirrolidínico en su estructura.



Esquema 1. Selección de rutas de acceso al esqueleto pirrolidínico.

El Esquema 1 resume diferentes rutas de acceso al esqueleto pirrolidínico que nos ofrece la bibliografía consultada. Así, (i) la ciclación reductiva de cetonas γ -nitrogenadas ($X=NHR$, N_3 , NO_2),² (ii) la metátesis de olefinas con cierre de anillo,³ (iii) el doble desplazamiento con reactivos nucleófilos nitrogenados,⁴ (iv) la previa preparación de oxazolidin-2-onas,⁵ (v) la cicloadición [3+2] de derivados de α -aminoácidos con olefinas,⁶ y (vi) la hidroaminación intramolecular de olefinas y alquinos catalizada por metales,⁷ abarcan la práctica totalidad de procedimientos habitualmente empleados con tal fin. Esta descripción, que pretende ser más ilustrativa que exhaustiva, no incluye, en cualquier caso, la aminación intramolecular de olefinas o de alquinos promovida en ausencia de metales como vía de entrada a la obtención del esqueleto pirrolidínico. Éste es, precisamente, el reto que nos planteamos hace unos años y que venimos desarrollando en la actualidad y, así, en los párrafos siguientes se desglosará cómo determinados reactivos de yodo trivalente nos han facilitado la construcción del heterociclo deseado a partir tanto de alquenil- como de alquínil-amidas sin la participación de ninguna fuente metálica.

Los reactivos de yodo hipervalente

En las dos últimas décadas la química de los reactivos de yodo hipervalente (RYH)⁸ se ha visto ampliamente desarrollada no sólo por la gran variedad de transformaciones sintéticas que permiten llevar a cabo, sino también por las enormes ventajas que presentan frente a otros reactivos clásicos con actividad similar.⁹ Así pues, cabe citar su alta disponibilidad (muchos de ellos son comerciales o de fácil preparación), las

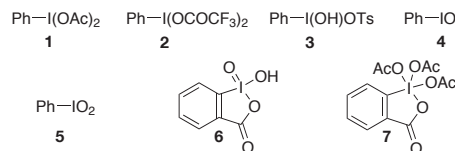
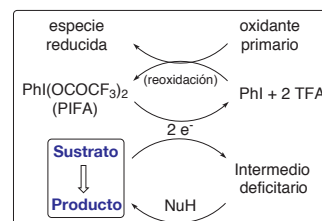


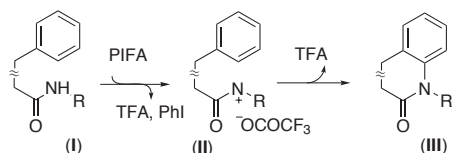
Figura 2. Ejemplos de RYH. (Diacetoxy)yodobenceno (PIDA, **1**), [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (PIFA, **2**), [hidroxi(tosiloxi)yodo]benceno (HTIB, sal de Koser, **3**), yodosilbenzene (**4**), yodilbenzene (**5**), ácido yodoxibenzoico (IBX, **6**), y peryodinano de Dess-Martin (DMP, **7**).



Esquema 2. Visión mecanística simplificada de conjunto para una transformación promovida por el reactivo trivalente PIFA.

condiciones suaves de reacción que precisan, su estabilidad frente al oxígeno y a la humedad, además de su baja toxicidad y la inocuidad que presenta el yodobenceno, subproducto más habitual de estas reacciones. De hecho, el uso de estos reactivos resulta ser una alternativa económica y sumamente eficaz que hoy en día posibilita obviar el uso de metales tóxicos como el Pb(IV), Tl(III), o Hg(II) en procesos industriales, de lo que se beneficiarían especialmente los campos agroquímico y farmacéutico. La extensa y variada reactividad que presentan los RYH se debe, principalmente, al fuerte carácter electrófilo del átomo de yodo en dichas especies¹⁰ y a la excelente capacidad del yodobenceno para actuar como grupo saliente.¹¹ La Figura 2 muestra ejemplos de este tipo de reactivos, tanto de yodo trivalente (**1-4**) como de yodo pentavalente (**5-7**).

El modo de acción de este conjunto de reactivos, principalmente basado en su capacidad oxidante, puede ilustrarse como se representa en el Esquema 2 referido al comportamiento del PIFA, uno de los representantes más activos de esta familia de RYH y con el que, principalmente, estamos desarrollando nuestras tareas investigadoras. Así, cuando enfrentamos este reactivo a un sustrato fácilmente oxidable, evoluciona reduciéndose a PhI y dejando atrás un intermedio deficitario que será capaz de reaccionar inter- o intra-molecularmente con un segundo componente nucleófilo (NuH). Habitualmente el ácido trifluoroacético liberado es neutralizado durante la elaboración de la reacción y el PhI, compuesto altamente apolar, es fácilmente eliminado por cromatografía posibilitando, así, una sencilla purificación del producto de reacción. Dado que el yodobenceno es la materia prima para preparar nuevamente PIFA, éste podría ser regenerado a partir de aquél. Esta tarea, desaconsejable desde el punto de vista práctico, resultaría de gran interés si pudiéramos realizarla en el mismo medio de reacción, de tal modo que la transformación deseada aconteciera de modo catalítico para el reactivo yodado. Con este propósito se ha empleado con éxito oxone® y meta-CPBA como agentes de oxidación primarios permitiendo utilizar el reactivo trivalente en cantidades de hasta 0,04 equivalentes.¹²

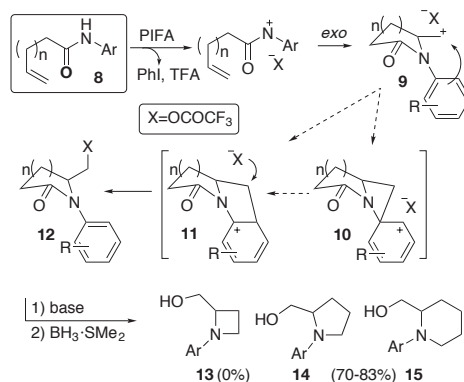


Esquema 3. Representación esquemática de un proceso de amidación aromática promovido por PIFA.

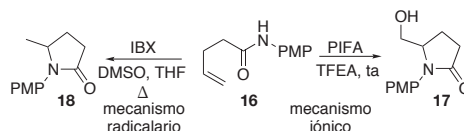
Una transformación de interés que se adapta a lo expresado en el Esquema 2, y que resultó ser de inspiración para el desarrollo de nuestras propias ideas, vino de la mano del trabajo pionero de Kikugawa, quien presentó en 1990 un novedoso procedimiento para promover procesos de amidación electrófila aromática promovida por el reactivo PIFA (Esquema 3). Kikugawa explica que cuando este reactivo actúa sobre amidas convenientemente sustituidas (**I**) se genera un intermedio *N*-acil-nitrénico (**II**) cuyo déficit de carga habrá de estar estabilizado por un grupo donante *R*.¹³ Si, bajo tales condiciones, se enfrenta este intermedio a un anillo aromático no desactivado, la unión entre ambas especies (inter- o intra-molecularmente) conducirá al compuesto **III**.¹⁴ El trabajo que se viene realizando en nuestros laboratorios se basa, precisamente, en alterar este patrón de reactividad para estudiar el comportamiento de amidas que porten en su cadena carbonada diferentes grupos funcionales que puedan tomar el papel de nucleófilos (anillos aromáticos y heteroaromáticos, olefinas, alquinos, aminas o tioles) para generar no sólo nuevas uniones C–N, sino también N–N y N–S.¹⁵ En los límites de este artículo nos ceñiremos a reflejar cómo la reacción de amidación de olefinas y alquinos mediada por PIFA supone una puerta de entrada eficaz y versátil para la preparación de, entre otros, heterociclos piperidínicos.

La reacción de amidación intramolecular de olefinas promovida por PIFA

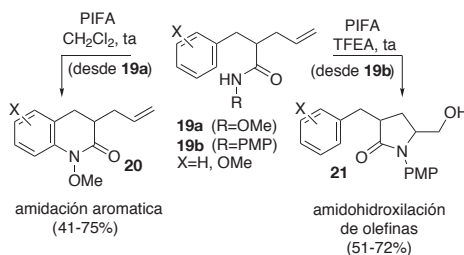
De acuerdo a nuestros propósitos, una lógica extensión de la propuesta realizada por Kikugawa para la reacción de amidación aromática intramolecular nos llevó a considerar al grupo olefínico como el componente nucleófilo de la reacción promovida por PIFA. Para realizar este estudio tomamos una serie de amidas lineales **8** que portan un doble enlace terminal, con diferente longitud de cadena y con diferente sustitución sobre el nitrógeno amídico. Tras su tratamiento con PIFA en trifluoroetanol (TFEA) como disolvente, seguido de elaboración básica y de una etapa de reducción ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$) del grupo carbonilo amídico original, ahora lactámico, el proceso global concluyó en la obtención de estructuras piperidínicas **15** y pirrolidínicas **14** *N*-aril sustituidas, –pero no así β -lactámicas **13**–, con la generación de un grupo hidroxílico en la posición terminal del original doble enlace. En el Esquema 4 se trata de explicar este resultado. Dada la aparente exigencia de que los sustratos amídicos **8** hayan de encontrarse *N*-aril sustituidos,¹⁶ proponemos que, una vez oxidado el nitrógeno, el ataque intramolecular *exo* sobre el resto olefínico deja una carga positiva alojada en una posición primaria. Este déficit es, a su vez, estabilizado por el resto *N*-arilo generando el intermedio **11**, bien por ataque directo, o bien previo ataque *ipso* seguido de una migración 1,2 de alquilo desde **10**. En cualquier caso, un ataque final por parte



Esquema 4. Propuesta mecanística para el proceso de amidohidroxiación intramolecular de olefinas promovido por PIFA.



Esquema 5. Rutas divergentes para la evolución de la pentenamida **16** en presencia de I(V) y I(III).

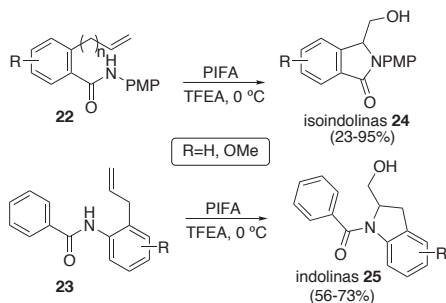


Esquema 6. Selectividad en la reacción de amidación promovida por PIFA sobre sustratos polifuncionales.

de un resto trifluoroacetato origina el grupo hidroxilo tras el tratamiento básico de **12**.¹⁷

Al tiempo que comenzamos nuestras investigaciones y obteniendo los primeros resultados, el grupo de Nicolaou publicó una elegante serie de artículos referidos al uso de reactivos de yodo pentavalente (IBX y DMP) para, a través también de procesos de amidación de olefinas, conseguir heterociclos nitrogenados.¹⁸ Por su analogía con los trabajos que veníamos realizando, nos llamó la atención la declaración de que la adición de PIFA sobre una disolución de **8** en MeCN (el único disolvente que por ellos fue ensayado) resultó ser infructuosa.¹⁹ Contrariamente, sigue informando, ese mismo sustrato se transformó en la 5-metilpirrolidinona **18** cuando fue expuesto a la acción de IBX (en una mezcla DMSO/THF de disolventes). La razón a estos divergentes resultados hay que buscarla, obviamente, en el diferente mecanismo que opera en cada caso: radicalario para la formación del heterociclo **18**, y iónico para su análogo hidroxilado **17** (Esquema 5).

El Esquema 6 muestra información adicional sobre lo determinante que resulta la sustitución sobre el nitrógeno amídico en el curso de la reacción. De hecho, pudimos evidenciar que llevando a cabo la reacción sobre amidas α -alil- α -bencil disustituidas, el resultado de la misma dependía enteramente del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno (*R*), de tal modo que mientras *N*-metoxiamidas **19a** conducen bajo las



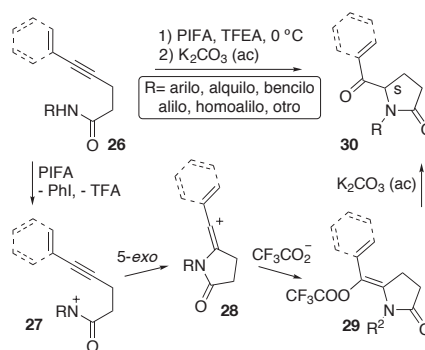
Esquema 7. Aplicación de la reacción de amidación de olefinas promovida por PIFA dirigida a la formación de isoindolinas e indolinas.

condiciones habituales de reacción a 3-aliltetrahydroquinolinas **20**, sustratos *N*-aril sustituidos **19b** dan lugar a 3-bencilpirrolidines **21**, y en ambos casos con total quimioselectividad.²⁰

Aceptadas las restricciones estructurales que nos imponía esta nueva reacción, –sustratos amídicos *N*-aril sustituidos y olefinas terminales–, tratamos de extender su aplicabilidad a la construcción de heterociclos de interés. Para ello (Esquema 7), insertamos la cadena alquenilamídica en sustratos del tipo **22** y **23** para que, asumiendo en ellos un comportamiento similar, su tratamiento con PIFA condujera a la construcción de sistemas isoindolínicos **24** e indolínicos **25** hidroximetil sustituidos. Y, efectivamente, así ocurrió. Nuevamente, el modo de ciclación 5-*exo* prevalece en exclusividad frente a una opción de ciclación 6-*endo* nunca detectada.²¹

La reacción de amidación intramolecular de alquinos promovida por PIFA

Tras nuestra experiencia en relación al comportamiento de diferentes alquenilamidas en presencia de PIFA, consideramos apropiado extender tal estudio a alquiniilamidas. Esperando encontrar un paralelismo en el comportamiento (y en los requerimientos estructurales) de ambos tipos de sustratos, sometimos primeramente a la 5-fenil-*N*-(*p*-metoxifenil) pentinamida (**26**, R=PMP) a tratamiento con el reactivo de yodo trivalente en trifluoroetanol como disolvente y a baja temperatura. El resultado, tras la elaboración básica del crudo de reacción, fue la obtención de 5-benzoil-*N*-(*p*-metoxifenil) pirrolidin-2-ona (**30**). La explicación a este resultado hay que buscarla nuevamente en la capacidad del PIFA para oxidar amidas y generar, en este caso (véase Esquema 8), el intermedio **27**. Este intermedio experimenta una ciclación 5-*exo* conducente al catión vinílico **28**, que habrá de estar estabilizado por el sustituyente alquínico. El ataque del anión trifluoroace-

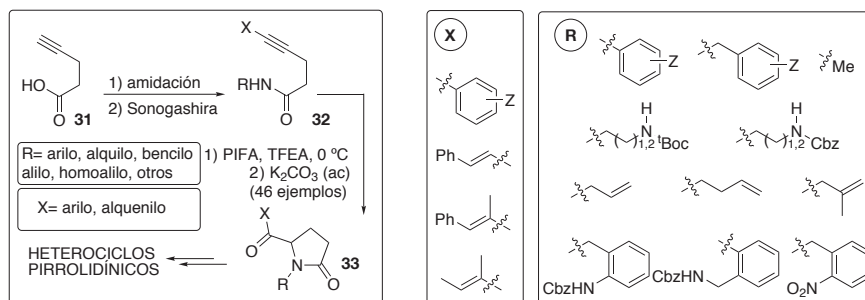


Esquema 8. Propuesta mecanística para la transformación de alquiniilamidas **26** en 5-alquenoil- y 5-aroilpirrolidinas **30**.

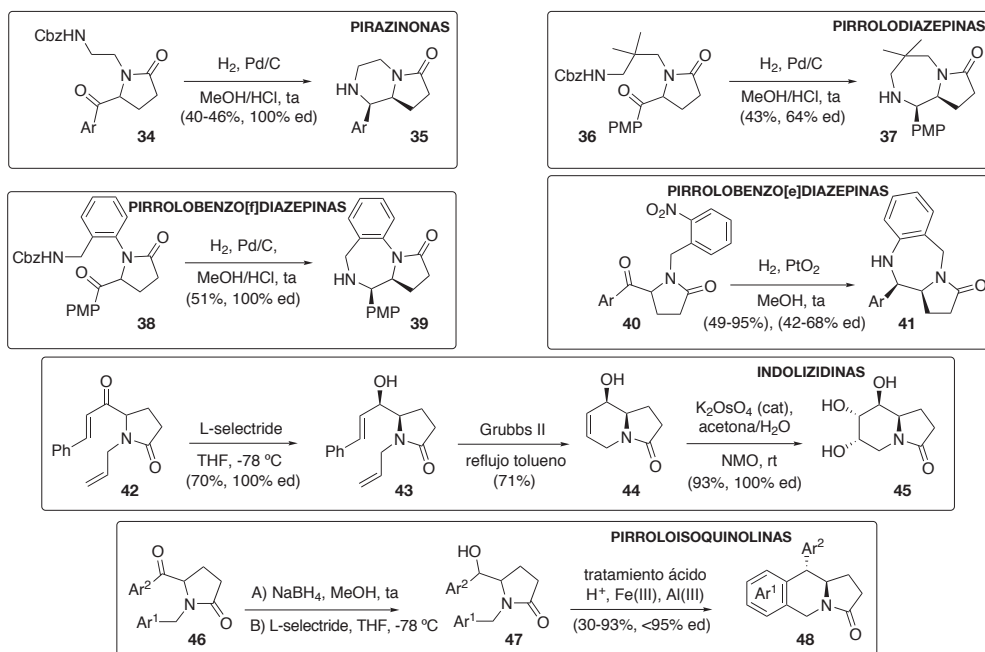
tato da lugar a la especie **29** que, tras la elaboración básica de la reacción, concluye en la formación de **30**.²²

Para establecer el alcance de esta nueva transformación resulta primordial conocer si el carácter terminal o interno del grupo alquino, y si la sustitución sobre el nitrógeno amídico, son realmente aspectos relevantes para el éxito de la reacción. La respuesta al primer aspecto mencionado es fácil: es conocido que los alquinos terminales reaccionan en presencia de PIFA para rendir β -hidroxicetonas a través de la formación de una sal de alquiniyodonio.²³ Además, en el curso de nuestras investigaciones se evidenció que el grupo que ubiquemos en la posición terminal del triple enlace habrá de dotar a éste de un marcado carácter nucleófilo (grupos desactivantes impiden la reacción) al tiempo que posibilite la deslocalización del déficit de carga que se va a generar una vez que se establezca la conexión con el grupo amido (véase **28**). En segundo lugar, y para nuestra satisfacción, vimos cómo la naturaleza del sustituyente a insertar sobre el átomo de nitrógeno, necesario por otra parte para que la reacción transcurra de modo sintéticamente útil, puede ser altamente variable. Grupos arilo (no desactivados), alquilo, alilo, bencilo, o grupos que incluyan funcionalidad adicional (*vide infra*) son válidos para la construcción del heterociclo pirrolidínico buscado. Liberados, pues, de esa restricción se nos abre una puerta tremendamente atractiva para que los productos **30** de esta reacción sean, a su vez, materiales de partida para su elaboración hacia heterociclos pirrolidínicos más complejos.

En estos párrafos finales vamos a desarrollar esta idea mostrando cómo de la selección adecuada del sustituyente amídico y del sustituyente sobre la posición terminal del triple enlace surge una estrategia flexible y potente para la construcción de diferentes heterociclos pirrolidínicos.¹⁵ La rutina general sigue las pautas marcadas en el Esquema 9. Así, sobre



Esquema 9. Preparación de intermedios sintéticos pirrolidínicos **33**.



Esquema 10. Aplicaciones sintéticas de la reacción de amidación intramolecular de alquinos en la obtención de derivados pirrolidínicos.

el ácido 4-pentinoico (**31**) de partida insertaremos en primer lugar el sustituyente amidico de nuestra elección para, en una segunda etapa, acoplar un resto arílico o alquenílico a través de una reacción de Sonogashira (formación de **32**). Ensamblados todos los componentes necesarios, aplicaremos sobre ellos las condiciones de ciclación habituales (PIFA, TFEA, 0 °C) que rendirán el sistema pirrolidínico **33**. A partir de aquí, cada tipo de sustrato va a ser sometido a una ruta sintética particular adecuada a cada fin propuesto (véase Esquema 10).

Los derivados **34**, **36**, **38** y **40** portan un resto nitrogenado (nitro o amino protegido) en la posición adecuada para que, sometidos a condiciones de hidrogenación catalítica, evolucionen a los correspondientes productos a través de un proceso de aminación reductiva. Esta estrategia nos ha posibilitado la obtención, por una parte, de un conjunto de pirazinonas 1-aril sustituidas **35** con rendimientos variables pero completo diastereocontrol. Se trata éste de un tipo de derivado que porta el esqueleto básico de fármacos reconocidos por sus propiedades nootrópicas (fortalecedoras de la memoria), como el *piracetam*, *oxiracetam* o *unifiram*, por ejemplo.²⁴ Por otra parte, y bajo esas mismas condiciones de reacción, se ha preparado un conjunto de derivados pirrolo diazepínicos **37**, **39** y **41** con rendimientos y valores de diastereocontrol que van de moderados a excelentes. Tal vez merezca ser destacado el hecho de que la fusión de anillos presente en los derivados benzo[*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepinónicos **39** es extremadamente poco común en comparación con sus isómeros **41**, para cuya preparación el empleo del catalizador de Adams (PtO₂) resultó ser esencial frente a otras alternativas.

La presente estrategia sintética ha posibilitado asimismo abrir una nueva vía para construir esqueletos indolizidínicos polihidroxilados, una vía que no parte, como suele ser mucho más habitual, del *chiral pool* de carbohidratos. Estas indolizidinas han sido objeto de numerosos estudios sintéticos y farmacológicos, principalmente por su reconocida acción como

inhibidores de glicosidasas.²⁵ Así, el derivado 5-alquenoil-*N*-alilpirrolidínico **42** fue sometido a reducción diastereocontrolada con el reactivo estéricamente exigente L-selectride para que el derivado **43** resultante sea transformado en el biciclo **44** aplicando sobre él condiciones de metátesis de olefinas con cierre de anillo. La estereoquímica del grupo hidroxilo en este derivado dirige, en última instancia, la incorporación diastereocontrolada de los grupos hidroxilo en las posiciones 6 y 7 del derivado **45** cuando aplicamos condiciones Upjohn para su dihidroxilación.

Más recientemente hemos abierto una nueva vía para el acceso a estructuras pirrolo[1,2-*b*]isoquinolínicas 10-aril sustituidas **48** basada, nuevamente, en la construcción preliminar de sustratos 5-aroil-*N*-bencilpirrolidínicos del tipo **46**.²⁶ Esta breve secuencia se basa en la reducción de su grupo cetona, de modo no diastereocontrolado (NaBH₄) y, alternativamente, con diastereocontrol (L-selectride), para rendir el derivado hidroxilado **47** que, sometido a diferentes condiciones ácidas de ciclación, dio lugar a los derivados deseados a través de un proceso de tipo Friedel-Crafts. Para toda la serie de derivados **48** preparada, el empleo de AlCl₃ a reflujo de CH₂Cl₂ condujo, en términos generales, a los mejores resultados. Es de destacar que el diastereocontrol en esta última reacción fue prácticamente completo e independiente de la mezcla diastereomérica (o pura) del sustrato **47**. Ello nos permite proponer que tal ciclación ocurre a través de un proceso S_N1 por deshidratación y subsecuente reacción del grupo arénico (Ar¹) con el intermedio carbocatiónico bencílico generado.

Conclusiones

El abanico de procedimientos disponibles para la preparación del sistema pirrolidínico se ve ahora ampliado por el descubrimiento y desarrollo de las reacciones de amidación de olefinas y alquinos promovidas por el reactivo de yodo hipervalente PIFA. El atractivo de esta metodología es doble: por una

parte no requiere de reactivos o catalizadores metálicos para su ejecución, con los beneficios de índole económico y medioambiental que ello comporta, y, por otra parte, la adaptabilidad del procedimiento a un amplio conjunto de sustratos de partida multifuncionales posibilita una alta versatilidad estructural en los productos poliheterocíclicos a los que conseguimos acceder.

Agradecimientos

El autor agradece la financiación recibida en sucesivos proyectos concedidos por el Ministerio de Ciencia e Innovación, Gobierno Vasco (GIU IT 370-10 y SAIOTEK S-PE11UN006) y por la UPV/EHU (UFI 11/22). Mención especial merecen todos los investigadores que a través de sus Tesis Doctorales han posibilitado este trabajo (I. Moreno, M. T. Herrero, S. Serna, A. Correa, L. M. Pardo e I. Couto).

Bibliografía

- a) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335. b) G. T. Carter, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1783–1789.
- C. J. Dunsmore, R. Carr, T. Fleming, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2224–2225.
- Y. Terada, M. Arisawa, A. Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4063–4067.
- a) K. I. Fujita, T. Fujii, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3525–3528. b) M. H. S. A. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766–1774.
- G. D. Monache, D. Misiti, G. Zappia, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2961–2973.
- a) J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168–5170. b) S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5364–5365. c) W. Zeng, G. Y. Chen, Y. G. Zhou, Y. X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 750–751.
- En la mayor parte de las ocasiones se requiere el uso de lantánidos: a) J. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798–1799. b) S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673–686. c) J. Hannedouche, J. Collin, A. Trifonov, E. Schulz, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 255–262.
- Musher, en su trabajo titulado “*The Chemistry of Hypervalent Molecules*”, introduce el término hipervalencia para referirse a aquellos elementos de los grupos 15–18 de la Tabla Periódica que presentan una valencia mayor que la predicha por la teoría de Lewis-Langmuir o, más concretamente, cuando su capa de valencia, formada por 10 ó 12 electrones, rebasa el octeto. J. I. Musher, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 54–68.
- Para una revisión de la química de estos reactivos, véase por ejemplo: a) A. Varvoglis, *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1997**. b) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584. c) T. Wirth, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 1–264. d) A. Varvoglis, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179–1255. e) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358, y referencias en ellas citadas. Para una revisión sobre el empleo de RYH en la síntesis de productos naturales, véase: f) L. F. Silva, B. Olofsson, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1722–1754.
- El enlace hipervalente de tres centros y cuatro electrones (3c–4e), altamente polarizado, confiere un déficit de carga sobre el átomo de yodo que explica su elevada electrofilia.
- La capacidad del yodobenceno como grupo saliente ha sido estimada en 10⁶ veces superior a la del grupo triflato en la reacción de una sal de alquenil fenilyodonio. T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360–3367.
- a) R. D. Richardson, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4402–4404. b) M. Ochiai, Y. Takeuchi, T. Katayama, T. Sueda, K. Miyamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244–12245. c) A. P. Thottumkara, M. S. Bowsher, T. K. Vinod, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933–2936.
- Y. Kikugawa, M. Kawase, *Chem. Lett.* **1990**, 581–582.
- Con anterioridad, este mismo grupo había logrado generar este tipo de intermedios por acción de sales de plata sobre *N*-cloro-*N*-metoxiamidas: M. Kawase, T. Kitamura, Y. Kikugawa, *J. Org. Chem.* **1989**, 3394–3403. La modificación posterior (referencia 13) es un claro ejemplo de cómo los reactivos de I(III) pueden desplazar al uso de sales metálicas con idéntico objetivo sintético.
- Puede consultarse una descripción de estos trabajos algo más extensa y detallada en: I. Tellitu, E. Domínguez, *Synlett* **2012**, 2165–2175 y referencias ahí citadas.
- Sustratos *N*-alquil sustituidos no conducen al producto deseado sino que derivan en la formación de lactonas. Véase referencia 17 para más detalles.
- I. Tellitu, A. Urrejola, S. Serna, I. Moreno, M. T. Herrero, E. Domínguez, R. SanMartin, A. Correa, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 437–444.
- a) K. C. Nicolaou, Y. L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 625–628. b) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. L. Zhong, S. Barluenga, K. W. Hunt, R. Kranich, J. A. Vega, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233–2244.
- El papel del trifluoroetanol (TFEA), un compuesto altamente polar al tiempo que pobremente nucleófilo, como disolvente para esta reacción resultó ser determinante en nuestros ensayos.
- S. Serna, I. Tellitu, E. Domínguez, I. Moreno, R. SanMartin, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6533–6539.
- S. Serna, I. Tellitu, E. Domínguez, I. Moreno, R. SanMartin, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3483–3486.
- a) S. Serna, I. Tellitu, E. Domínguez, I. Moreno, R. SanMartin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3073–3076. b) I. Tellitu, S. Serna, M. T. Herrero, I. Moreno, E. Domínguez, R. SanMartin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1526–1529.
- Y. Tamura, T. Yakura, J. I. Haruta, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3837–3840.
- a) B. Winblad, *CNS Drug Rev.* **2005**, *11*, 169–182. b) C. Farina, S. Gagliardi, C. Ghelardini, M. Martinelli, M. Norcini, C. Parini, P. Petrillo, S. Ronzoni, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3224–3232, y referencias ahí citadas.
- a) N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645–1680. b) M. L. Sinnott, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171–1202.
- I. Couto, L. M. Pardo, I. Tellitu, E. Domínguez, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11192–11199.