

**Universidad de Oviedo**

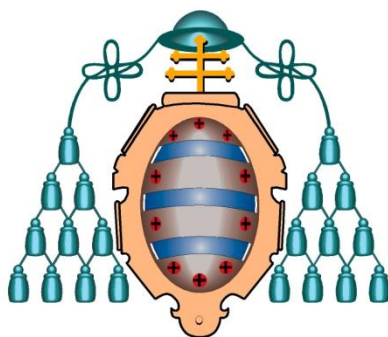
**Departamento de Química Orgánica e Inorgánica**

**Programa de Doctorado Química Organometálica**

**Activación catalítica de tosilatos propargílicos y  
alenamidas: Síntesis de ciclos de 4, 5 y 6  
eslabones**

**Memoria para optar al grado  
de Doctor presentada por  
Samuel V. Suárez Pantiga**





**Universidad de Oviedo**

**Departamento de Química Orgánica e Inorgánica**

**Programa de Doctorado Química Organometálica**

**Activación catalítica de tosilatos propargílicos y  
alenamidas: Síntesis de ciclos de 4, 5 y 6  
eslabones**

**Memoria para optar al grado  
de Doctor presentada por  
Samuel V. Suárez Pantiga**



## Resumen.

En esta Memoria de investigación se recogen los resultados obtenidos en los estudios sobre la activación electrófila de forma catalítica por metales de tosilatos propargílicos y alenamidas, a través de procesos catalíticos que dan lugar a nuevas reacciones de carbociclación inter e intramoleculares

En el primer capítulo se describe la reacción de formación de *N*-sulfonil ciclopent-2-eniminas por reacción de tosilatos propargílicos y de *N*-sulfoniliminas en presencia de cantidades catalíticas del complejo de oro (I). Esta transformación supone una cicloadición formal [4+1], y es el resultado de un profundo reordenamiento en la estructura de los sustratos de partida.

En el segundo capítulo se exponen los resultados concernientes a procesos de doble funcionalización C-H de  $\omega$ -aril tosilatos propargílicos implicando dos posiciones contiguas del anillo aromático. El empleo de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  como catalizador posibilita el desarrollo de la reacción con anillos aromáticos que poseen una gran variedad de sustituyentes tanto dadores como atractores de densidad de carga.

En el tercer capítulo se presentan los resultados relativos a la reacción intermolecular de cicloadición [2+2] promovida por especies de Au(I) entre dos entidades de marcada nucleofilia, como son *N*-tosilalenamidas y enoléteres. La alta reactividad del complejo de oro permite utilizar bajas cargas de catalizador en condiciones de reacción suaves. Asimismo, estudios preliminares de la versión asimétrica de esta reacción han demostrado la viabilidad del proceso enantioselectivo.

## Summary.

Along this dissertation I present the results obtained from the study of the electrophilic activation of propargyl tosylates and *N*-tosylallenamides through catalytic processes that lead to new inter or intramolecular carbocyclization reactions.

The first chapter deals with the gold (I) catalyzed synthesis of *N*-tosyl 2-cyclopentenimines scaffolds from propargyl tosylates and *N*-tosylimines. This reaction implies a formal [4+1] cycloaddition, that takes place with a deep reorganization of the starting materials.

In the second chapter, are presented the results related to the catalytic activation of  $\omega$ -aryl propargyl tosylates by scandium triflate. This process leads to a consecutive double C-H bond functionalization of the aromatic ring, affording cyclobenzofused structures. The reaction proceeds nicely with not only electrodonantig substituents, but electrowithdrawing groups in the arene moiety.

In the third chapter is described a gold promoted [2+2] cyloaddition reaction between *N*-tosylallenamides and enol ethers, both nucleophilic entities. The reaction takes place smoothly due to the high activity of the gold catalyst. Also in this chapter, preliminary results on the asymmetric version of this process are shown.

## Agradecimientos

Hasta llegar a este punto Quiero agradecer a mis directores de Tesis José Manuel González y Eduardo Rubio la oportunidad que me ha brindado para poder realizar la tesis doctoral. Agradezco todo su apoyo durante estos años, así con su insistencia para dar lo mejor de mí. También quiero agradecer al profesor Barluenga que me haya permitido formar parte de su grupo durante estos años.

He tenido la suerte de caer en el box 1, lo que me ha permitido Gran parte de esta tesis no sería posible sin las enseñanzas que me han ofrecido mis compañeros en especial aquellos del box 1 al que he tenido la suerte de pertenecer. Los veteranos doctores David y Julieta, y más jóvenes como Esther que me guió en esos primeros momentos en el laboratorio. David con quien he compartido química y proyectos con distinta suerte, gracias por esas discusiones químicas y por esperarme siempre que me quedaba solo en lab. María que siempre ha velado por el buen funcionamiento del box y la salud de la planta, y los ya más jóvenes Pablo y Cris. En fin, gracias box 1 por haberme apoyado y ayudado cuando lo necesitaba.

También quiero hacer extensibles los agradecimientos a los otros compañeros del laboratorio por su buena disposición dentro y fuera del laboratorio hacia mí y las conversaciones químicas y otras no tan químicas. D

He tenido la suerte de caer en el box 1, lo que me ha permitido Gran parte de esta tesis no sería posible sin las enseñanzas que me han ofrecido mis compañeros en especial aquellos del box 1 al que he tenido la suerte de pertenecer. Los veteranos doctores David y Julieta, y más jóvenes como Esther que me guió en esos primeros momentos en el laboratorio. David con quien he compartido química y proyectos con distinta suerte, gracias por esas discusiones químicas y por esperarme siempre que me quedaba solo en lab. María que siempre ha velado por el buen funcionamiento del box y la salud de la planta, y los ya más jóvenes Pablo y Cris. En fin, gracias box 1 por haberme apoyado y ayudado cuando lo necesitaba.

A mis padres y mi hermana les debo gran parte de lo que soy pues siempre me han apoyado y ayudado de forma incondicional para buscar lo mejor. Sin duda esta tesis no hubiera posible sin el



## Abreviaturas

A. L.	Ácido de Lewis
Ac	Acetilo
Ak	Alquilo
BHT	Butilhidroxitolueno
Bn	Bencilo
Boc	tert-butiloxicarbonilo
Bu	Butilo
Cat	Catalizador
COD	Ciclooctadieno
Cy	Ciclohexilo
$\Delta$	Reacción térmica
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
dppf	1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno
Dvte	Disolvente
E	Electrófilo
Ee	Exceso enantiomérico
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
equiv.	Equivalente
Et	Etilo
G	Gramos
GC	Cromatografía de Gases
H	Horas
Hex	Hexilo
HMPT	Hexametilfosforo triamida
HNTf2	Triflimida
HPLC	Cromatografía Líquida de alta eficacia
Hv	Reacción fotoquímica
Hz	Hertzios
IE	Impacto electrónico
lpr	[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)]imidazol-2-ilideno
i-Pr	Isopropilo
L	Ligando

LDA	Diisopropilamiduro de litio
M	Molar
Me	Metilo
Mg	Miligramos
Min	Minutos
Mts	2,4,6-trimetilbencenosulfonilo
N	Normal
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
Un	Nucleófilo
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
Rdto.	Rendimiento
Rf	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Selectfluor	bis(tetrafluoroborato) de 1-Clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano
t. a.	Temperatura ambiente
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropirano
THT	Tetrahidrotiofeno
TIPS	tris-isopropilsililo
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Trimetilsililo
Tol	Tolilo
TON	Turnover number
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo

# ÍNDICE



<b>A.- Antecedentes Generales .....</b>	<b>3</b>
A.I.- Introducción.....	5
A.II- Catálisis homogénea de oro.....	12
<b>B.- Objetivos Genéricos y Organización .....</b>	<b>25</b>
<b>1.- CAPÍTULO 1: ..Cicloadición formal [4+1] entre tosilatos propargílicos y N-tosiliminas .....</b>	<b>29</b>
1.1.- Introducción .....	31
1.2.- Antecedentes.....	32
1.2.1.- Activación de sistemas propargílicos. ....	32
1.2.2.- Reacciones de carbociclación [4+1]. ....	48
1.3.- Objetivos.....	55
1.4.- Discusión de resultados.....	57
1.4.1- Evaluación del sistema catalítico.....	57
1.4.2.- Optimización del proceso. ....	59
1.4.2.1.- Condiciones de reacción: temperatura, disolvente y concentración.....	59
1.4.2.2.- Estudio de catalizadores. ....	61
1.4.3.- Generalización de la reacción a otros sustratos.....	63
1.4.3.1.- Estudio de la influencia de la naturaleza de la N-sulfonilaldimina.....	63
1.4.3.2.- Estudio de la influencia de la naturaleza del tosilato propargílico. ....	65
1.4.4.- Estudio del mecanismo.....	68
1.5.- Valoración final.....	73
<b>2.- CAPÍTULO 2: Doble funcionalización C-H de ω-aril tosilatos propargílicos .....</b>	<b>75</b>
2.1.- Introducción .....	77
2.2.- Antecedentes bibliográficos.....	79
2.2.1.- Hidroarilación de alquinos.....	79
2.2.1.1.- Activación del alquino.....	80

2.2.1.2.- Activación del areno.....	92
2.3.- Objetivos.....	95
2.4.- Discusión de resultados.....	99
2.4.1.- Evaluación del sistema catalítico.....	99
2.4.2.-Reacción de doble funcionalización C-H de tosilatos $\alpha$ -arilpropargílicos.....	100
2.4.3.- Estudio del mecanismo.....	105
2.4.4.- Extensión a otros sistemas.....	117
2.5.-Valoración final.....	121
<b>3.- CAPÍTULO 3: Reacción de cicloadición intermolecular [2+2] entre alenamidas y olefinas.....</b>	<b>123</b>
3.1.-Introducción.....	125
3.2.- Antecedentes bibliográficos.....	127
3.2.1.- Alenos.....	127
3.2.1.1.- Reacciones de Adición Promovidas por Electrófilos.....	127
3.2.2.- Ciclobutanos.....	138
3.2.2.1.- Síntesis de ciclobutanos: Reacciones de Cicloadición [2+2]. ....	138
3.2.2.2.-Otros Procesos de Síntesis de ciclobutanos: Reacciones de expansión de anillo.....	144
3.3.- Objetivos.....	147
3.4.- Discusion de resultados.....	149
3.4.1.- Resultados iniciales.....	149
3.4.2.- Reacción de ciclación [2+2] entre alenamidas y olefinas ricas.....	154
3.4.3.- Propuesta mecanística.....	159
3.4.4.- Versión asimétrica: Estudios iniciales.....	160
3.5.-Valoración final.....	163
<b>4.- CAPÍTULO 4: Parte Experimental.....</b>	<b>165</b>
4.1.- Aspectos generales.....	167
4.1.1.- Consideraciones generales.....	167
4.1.2.- Técnicas Instrumentales.....	168

4.2.- Capítulo 1: Procedimientos experimentales y Relación de productos.....	168
4.2.1.- Sustratos de partida: Síntesis y relación de datos.....	168
4.2.1.1.- <i>N</i> -sulfonil aldiminas.....	168
4.2.1.2.- Tosilatos propargílicos.....	173
4.2.2.- Metodología general para la reacción de cicloadición [4+1] y relación de datos. .....	177
4.2.3.- Especies intermedias: Síntesis y relación de datos.....	185
4.3.- Capítulo 2: Procedimientos experimentales y relación de productos.....	187
4.3.1.- Sustratos de partida: Síntesis y relación de datos.....	187
4.3.2.- Procedimiento general para el proceso de funcionalización C-H y relación de productos.....	199
4.3.3.- Estudios del mecanismo.....	209
4.3.3.1.- Síntesis y relación de datos de los posibles dienos intermedios.....	209
4.3.3.2.- Estudio del segundo proceso de funcionalización C-H.....	211
4.3.3.3.- Síntesis y relación de datos de las especies deuteradas.....	212
4.4.- Capítulo 3: Procedimientos experimentales y relación de productos.....	219
4.4.1.- Sustratos de partida: Síntesis y relación de datos.....	219
4.4.2.- Metodología general para la reacción de cicloadición [2+2] y relación de productos.....	223
<b>Conclusiones.....</b>	<b>233</b>





**A**

**Antecedentes Generales**



## A.I.-Introducción.

En esta Memoria, se describen nuevos procesos de ciclación que tienen lugar a través de la activación de sistemas insaturados, en concreto alquinos y alenos, mediante el empleo de catalizadores metálicos que poseen carácter electrófilo.

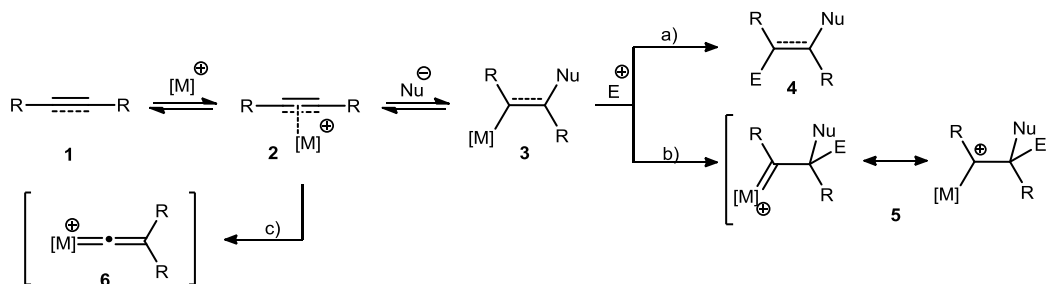
La investigación de este tipo genérico de reactividad ha experimentado un gran auge en la última década, gracias fundamentalmente al desarrollo de catalizadores de oro<sup>1</sup> y, también, aunque en menor medida, al de catalizadores basados en otros metales como el platino, la plata o el cobre. De este modo, un conjunto pequeño de compuestos de Au(I), Au(III) y Pt(II) efectúan un elevado número de transformaciones sintéticas que permiten la síntesis de moléculas específicas con interés, y la obtención de nuevas estructuras. Este desarrollo creciente es debido a diversos argumentos; entre ellos se puede señalar la idoneidad de las suaves condiciones de reacción empleadas y, especialmente, la diversidad de patrones de reactividad posibles en función del sistema catalítico empleado, del sustrato y/o del medio de reacción. De tal modo que pequeñas modificaciones de estas variables pueden, en ocasiones, llevar a la obtención de productos bien diferenciados. Sin embargo, para la amplia mayoría de estos procesos, la reactividad observada se fundamenta en la coordinación inicial del metal con el sistema insaturado, que permite un posterior ataque nucleófilo al sistema  $\pi$ . Dependiendo de la naturaleza de los sustratos implicados se pueden diseñar diversas reacciones en cascada. En esencia, como se muestra en el esquema **A.1**, la especie catalíticamente activa se coordina al enlace múltiple generando el intermedio **2**,<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup>Algunas revisiones recientes que tratan la activación catalítica de sistemas insaturados por especies de oro: (a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896; (b) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180; (c) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature*, **2007**, *446*, 395; (d) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410; (e) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239; (f) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266; (g) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; (h) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351; (i) M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379; (j) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766; (k) H. C. Shen, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3885; (l) R. Skouta, C.-J. Li, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 4917; (m) J. Muzart, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5815; (n) H. C. Shen, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7847; (o) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208; (p) A. S. K. Hashmi, M. Bürhle, *Aldrichchimica Acta*, **2010**, *43*, 27; (q) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett.* **2010**, 675; (r) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232; (s) J. Cossy, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1365; (t) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657; (u) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6536; (v) L. Liu, B. Xu, G. B. Hammond, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 606; (w) H. Huang, Y. Zhou, H. Liu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 897.

<sup>2</sup> Se han aislado complejos de oro con diferentes sistemas insaturados como ligando. Con alquinos: (a) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, (b) P. Schulte, U. Behrens, *Chem.*

retirando densidad de carga del enlace múltiple y haciendo posible el ataque de un nucleófilo a los átomos de carbono de dicho enlace. El enlace carbono-metal así obtenido **3**,<sup>3</sup> puede evolucionar capturando un electrófilo<sup>4</sup> en dicha posición para generar el compuesto **4** (vía a).



Esquema A.1

Alternativamente, el fragmento metálico también puede facilitar el ataque del electrófilo al carbono contiguo al enlace carbono-metal (via b). Así, mediante retrodonación<sup>5</sup> desde los orbitales llenos 5d del metal hacia el orbital p no enlazante vacío, y próximo en energía, el metal estabiliza el catión en  $\alpha$  formado tras el ataque del electrófilo

*Commun.* **1998**, 1633; (c) S. Flügge, A. Anoop, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8558. Para cationes alenilo: (d) J. Barluenga, E. Tudela, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2107; para complejos con alenos: (e) T. J. Brown, A. Sugie, M. G. Dickens, R. A. Widenhoefer, *Organometallics*, **2010**, *29*, 4207. Con dienos: (f) R. A. Sanguramath, T. N. Hooper, C. P. Butts, M. Green, J. E. McGrady, C. A. Russell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7592; (g) R. E. M. Brooner, R. A. Widenhoefer, *Organometallics* **2011**, *30*, 3182. Con alquenos: (h) T. J. Brown, M. G. Dickens, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2009**, 6451; (i) T. J. Brown, M. G. Dickens, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6350; (j) T. N. Hooper, M. Green, J. E. McGrady, J. R. Patel, C. A. Russell, *Chem. Commun.* **2009**, 3877.

<sup>3</sup> Este tipo especies, preparadas a partir de sistemas insaturados, han sido caracterizadas. Algunos ejemplos representativos: (a) L.-P. Liu, B. Xu, M. S. Mashuta, G. B. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642; (b) L.-P. Liu, G. B. Hammond, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1230; (c) A. S. K. Hashmi, A. Schuster, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247; (d) A. S. K. Hashmi, T. Dondeti Ramamurthi, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 971; (e) J. A. Akana, K. X. Bhattacharyya, P. Mueller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7736. Para una revisión véase referencia 1r.

<sup>4</sup> Para un estudio de la basicidad y nucleofilia de estas especies: (a) K. E. Roth, S. A. Blum *Organometallics*, **2009**, *29*, 1712; (b) A. S. K. Hashmi, T. Dondeti Ramamurthi, F. Rominger, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 592.

<sup>5</sup> La retrodonación de especies de Au(I) a carbocationes fue propuesta inicialmente mediante cálculos teóricos de especies del tipo AuCH<sub>2</sub><sup>+</sup>: (a) K. K. Irikura, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8733; (b) C. Heinemann, R. H. Hertwig, R. Wesendrup, H. Koch, W. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 495. Para estudios recientes evaluando la capacidad de retrodonación en función del ligando de oro (I): (c) D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 482;

externo y conduce al intermedio reactivo **5** que, posteriormente, evoluciona en el medio de reacción. La naturaleza exacta de este intermedio es motivo de controversia, pudiendo considerarse como un carbenoide metálico o bien como un catión estabilizado por metal.<sup>6</sup>

Sin embargo, en la coordinación con ligandos  $\pi$  no hay retrodonación,<sup>7</sup> como sería en el caso del intermedio **2**, al estar el LUMO antienlazante del alquino y los orbitales 5d del metal más alejados en energía.

La ruta c) del esquema **A.1** muestra otra posibilidad de evolución diferente. En este caso se produce la migración 1,2 de uno de los restos R del alquino, proceso que conduce a la formación del vinilideno metálico **6**.<sup>8</sup> Esta alternativa, escasamente documentada en la catálisis homogénea con especies de oro, requiere de un grupo R con una alta capacidad de migración (como puede ser un protón, o más comúnmente un halógeno), así como un centro metálico que presente una elevada capacidad de retrodonación.

Como se puede observar las vías de evolución contempladas se fundamentan en la activación electrófila del sistema insaturado. En este sentido, este tipo de reactividad no difiere inicialmente en exceso de la observada para otras especies electrófilas en reacciones de adición a sistemas insaturados.<sup>9</sup> De este modo, en función del reactivo electrófilo utilizado se han descrito, entre otros, procesos de hidroborcación, carboaluminación, así como reacciones promovidas por iones carbenio, haluros de azufre o selenio, ácidos próticos, especies metálicas de mercurio y talio, además de iones halonio.

Nuestro grupo de investigación se ha interesado en la activación electrófila de sistemas insaturados. En este sentido, en los años 70, se estudió el potencial de reactivos metálicos basados en mercurio(II) o talio(III), dando lugar a procesos significativos de

---

<sup>6</sup> (a) A. Fürstner, L. Morency, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030; (b) G. Seidel, R. Mynott, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510; (c) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754; (d) A. M. Echavarren, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 431. Así mismo véase la referencia 5c.

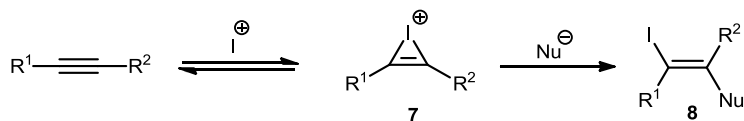
<sup>7</sup> Demostrado con espectros de IR de complejos de Au con CO como ligando: Q. Xu, M. Imamura, M. Fujiwara, Y. Souma, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1594.

<sup>8</sup> (a) *Metal Vinylidenes and Allenylidenes in Catalysis: From Reactivity to Applications in Synthesis*, Eds: C. Bruneau, P. Dixneuf, Wiley-VCH: Weinheim, **2008**. Para alguna revisión reciente: (b) J. M. Lynam, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8238.

<sup>9</sup> Para adiciones promovidas por electrófilos en alquinos: (a) G. H. Schmid, In *The Carbon-Carbon Triple Bond*, Ed: S. Patai, John Wiley and Sons Ltd: Bristol, **1978**. Vol. 1, Chapter 8; (b) W. Drent, In *Supplement C2, The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups*, ed.: S. Patai, John Wiley and Sons Ltd: **1994**, Volume 2, Chapter 8.

activación del sistema insaturado.<sup>10</sup> Posteriormente, se evaluó la reactividad de fuentes de iones yodonio, desarrollándose el reactivo de tetrafluoroborato de bispiridina yodonio (IPy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>).<sup>11</sup> La capacidad de dicha especie para activar sistemas insaturados ha servido de base para diseñar diversos procesos de ciclación y de adición.<sup>12</sup>

Una visión simplificada de la reactividad de estos y de otros procesos que implican reactivos semejantes se muestra en el esquema **A.2**. Tras la interacción del sistema insaturado con una fuente de iones yodonio se genera el intermedio catiónico **7**. La reacción evoluciona posteriormente al sufrir el intermedio un ataque de un nucleófilo, presente en el medio o en la propia molécula inicial, generándose el producto de reacción **8**. Como se puede apreciar este patrón de reactividad se asemeja a uno de los posibles patrones de reacción de la catálisis con metales electrófilos, como el oro -en concreto a la vía a) del esquema **A.1**-.



**Esquema A.2**

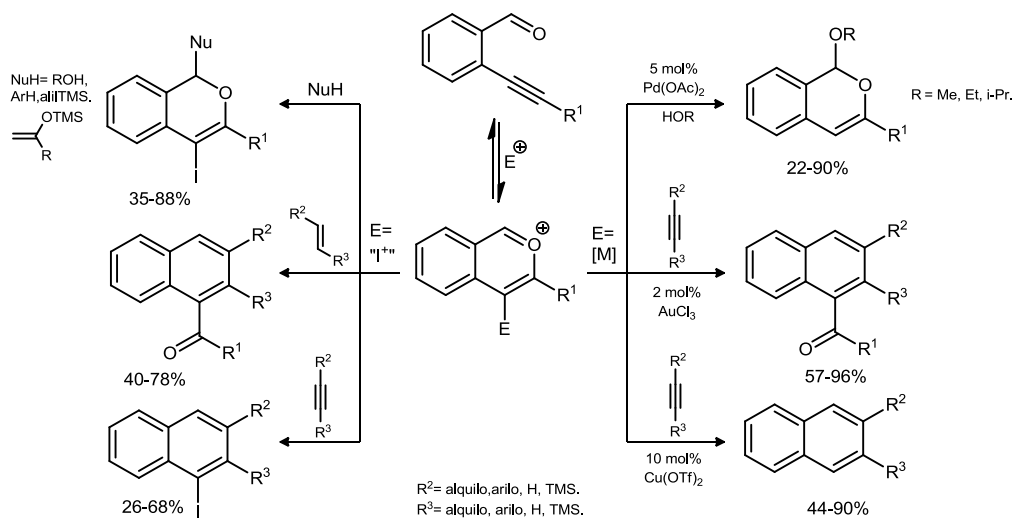
El paralelismo existente entre la reactividad de los iones yodonio y los metales electrófilos, especialmente en el caso del oro, se hace patente en un elevado número de

<sup>10</sup>(a) J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis*, **1975**, 704; (b) J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis*, **1977**, 195; (c) J. Barluenga, A. Ara, G. Asensio, *Synthesis*, **1975**, 116; (d) Barluenga, L. Alonso-Cires, G. Asensio, *Synthesis*, **1979**, 962.

<sup>11</sup> J. Barluenga, J. M. González, P. J. Campos, G. Asensio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 319.

<sup>12</sup>(a) J. Barluenga, M. A. Rodríguez, J. M. González, P. J. Campos. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3303 (b) J. Barluenga, M. A. Rodríguez, P. J. Campos, G. Asensio. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5567; (c) J. Barluenga, J. M. González, P. J. Campos, G. Asensio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1546; ; (d) J. Barluenga, M. A. Rodríguez, P. J. Campos, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3104; (e) J. Barluenga, P. C. Campos, J. M. González, J. L. Suárez, G. Asensio, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2234; (f) J. Barluenga, J. M. González, I. Llorente, P. J. Campos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 893; (g) J. Barluenga, I. Llorente, L. J. Alvarez-García, J. M. González, P. J. Campos, M. R. Díaz, S. García-Granda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6933; (h) J. Barluenga, G. P. Romanelli, L. J. Alvarez-García, I. Llorente, J. M. González, E. García-Rodríguez, S. García-Granda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3136; (i) J. Barluenga, M. Trincado, E. Rubio, J. M. González, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3416; (j) J. Barluenga, M. Trincado, M. Marco-Arias, A. Ballesteros, E. Rubio, J. M. González, *Chem. Commun.* **2005**, 2008; (k) J. Barluenga, H. Vázquez-Villa, A. Ballesteros, J. M. González, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 526; (l) J. Barluenga, E. Campos-Gómez, A. Minatti, D. Rodríguez, J. M. González, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8946; (m) B. Crone, S. F. Kirsch, K.-D. Umland, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4661.

transformaciones.<sup>13</sup> Así, por ejemplo, el estudio de la reactividad de *o*-alquinilbenzaldehídos (Esquema **A.3**) constituye un caso destacado. Utilizando estos sustratos, el grupo del profesor Yamamoto ha descrito el empleo de cantidades catalíticas de metales electrófilos como el Pd(OAc)<sub>2</sub> para la formación de 1-alcoxi-1*H*-isocromenos<sup>14</sup> usando alcoholes como nucleófilos. Si el nucleófilo es un alquino el proceso conlleva la formación 1-naftilcetonas,<sup>15</sup> los mejores resultados implican el uso de AuCl<sub>3</sub> como catalizador. De forma análoga, si además del alquino está presente un ácido de Bronsted en el medio de reacción se obtienen los correspondientes naftalenos.<sup>16</sup> De forma paralela a este desarrollo, al someter los mismos sustratos de partida a la acción de IPy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>/HBF<sub>4</sub> nuestro grupo de investigación ha desarrollado la síntesis 4-yodo-1-alcoxi-1*H*-isocromenos<sup>17</sup> y 1-naftilcetonas<sup>18</sup> al utilizar como nucleófilos alcoholes y olefinas, mientras que el empleo de alquinos como nucleófilos conduce a 1-yodonaftalenos.<sup>18</sup> Esta reactividad diversa se explica mediante un intermedio común de naturaleza benzopirilio.<sup>19</sup>



**Esquema A3**

<sup>13</sup> Para algunas revisiones recientes en donde se refleja este comportamiento: (a) Y. Yamamoto, I. D. Gridnev, N. T. Patil, T. Jin, *Chem. Commun.* **2009**, 5075; (b) S. Hummel, S. F. Kirsch, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 847.

<sup>14</sup> N. Asao, T. Nogami, K. Takahashi, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 764.

<sup>15</sup> N. Asao, K. Takahashi, S. Lee, T. Kasahara, Y. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 12650.

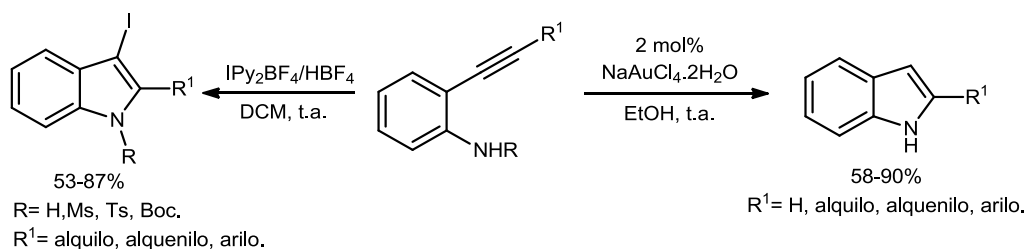
<sup>16</sup> N. Asao, T. Nogami, S. Lee, Y. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10921.

<sup>17</sup> J. Barluenga, H. Vázquez-Villa, A. Ballesteros, J. M. González, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9028.

<sup>18</sup> J. Barluenga, H. Vázquez-Villa, A. Ballesteros, J. M. González, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4121.

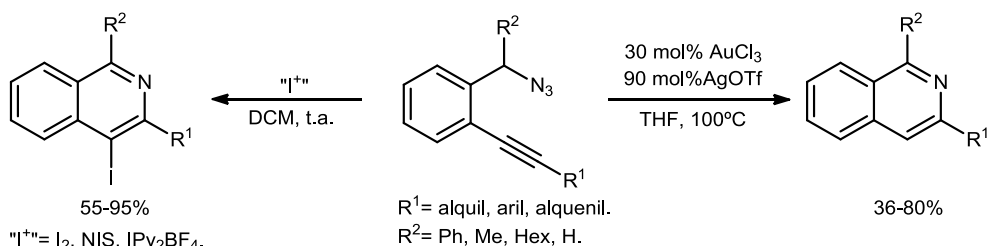
<sup>19</sup> J. Barluenga, H. Vázquez-Villa, I. Merino, A. Ballesteros, J. M. González, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5790.

En este sentido, una especie que presenta una elevada afinidad por los acetilenos, como puede ser un yodonio<sup>20</sup> o un metal electrófilo como el oro,<sup>21</sup> promueve la reacción de ciclación de *o*-alquinilanilinas para sintetizar índoles (Esquema A.4). El proceso tiene lugar de igual manera en ambos casos a través de la activación del alquino, con la salvedad de que en el caso de emplear una fuente de iones yodo se accede a los 3-yodoíndoles.



**Esquema A.4**

De forma similar al caso anterior, las *o*-alquinilbencilacidas en función del electrófilo utilizado para promover la ciclación evolucionan hacia la formación de 4-iodoisoquinolinas en el caso de iones yodonio<sup>22</sup> o bien a las correspondientes isoquinolinas empleando especies de oro<sup>23</sup> (Esquema A.5).



**Esquema A.5**

<sup>20</sup> (a) J. Barluenga, M. Trincado, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406; (b) M. Amjad, D. W. Knight, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 539; (c) D. Yue, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 62

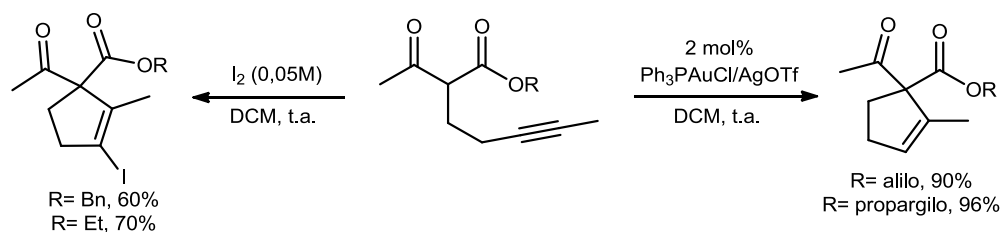
<sup>21</sup> (a) A. Arcadi, G. Bianchi, F. Marinelli, *Synthesis*, **2004**, 610. Para el empleo de otros metales como catalizador como el Cu: (b) K. Hiroya, S. Itoh and T. Sakamoto, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1126; (c) K. Hiroya, S. Itoh and T. Sakamoto, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10958; para In (d) N. Sakai, K. Annaka, A. Fujita, A. Sato, T. Konakahara, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4160.

<sup>22</sup> (a) D. Fischer, H. Tomeba, N.K. Pahadi, N.T. Patil, Y. Yamamoto. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4764; (b) D. Fischer, H. Tomeba, N.K. Pahadi, N.T. Patil, Z. Huo, Y. Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15720.

<sup>23</sup> Z. Huo, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3651.



Otro ejemplo, en el que se muestra el paralelismo entre la reactividad de oro y yodo se muestra en la reacción de ciclación Conia-eno<sup>24</sup> (Esquema A.6). En 2004, el grupo del profesor Toste describió el uso efectivo de catalizadores de oro (I) para promover la adición intramolecular de  $\beta$ -cetoésteres a alquinos<sup>25</sup> obteniendo compuestos con esqueleto de ciclopentenos. Posteriormente, se ha demostrado que el empleo de yodo<sup>26</sup> molecular a 0,05 M conduce a los correspondientes derivados de ciclopenteno con la incorporación de un átomo de yodo en la estructura.



**Esquema A.6**

En definitiva tanto los iones yodonio como los catalizadores de oro son especies que presentan una carbofilia suficiente para promover la activación electrófila de sistemas insaturados. Con relativa frecuencia se ha observado un patrón de reactividad similar entre ambas alternativas accediendo a los mismos esqueletos carbonados; sin embargo, debido a la diferente naturaleza existente entre los yodonios y los complejos metálicos, se han apreciado caminos de reacción diferentes. En este sentido, la capacidad de retrodonación que presentan los complejos de oro, así como la formación de intermedios que poseen un enlace carbono-metal han posibilitado otro tipo de transformaciones.

Sobre la base de estas consideraciones y la experiencia acumulada con los iones yodonio, nuestro grupo de investigación se planteó la posibilidad de activar sistemas insaturados con metales electrófilos de tal manera que el enlace carbono-metal generado en los intermedios permitiese la formación de enlaces C-C.

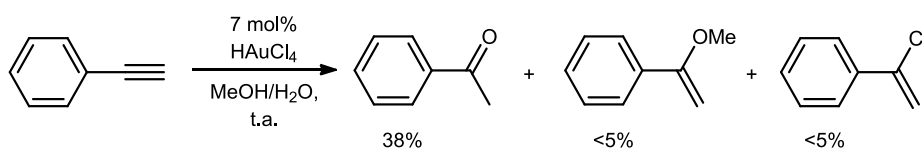
<sup>24</sup>(a) J. M. Conia, P. Le Perchec, *Synthesis*, **1975**, 1; (b) M. A. Boaventura, J. Drouin, J. M. Conia, *Synthesis*, **1983**, 801.

<sup>25</sup> (a) S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350. Para el proceso de ciclación exo: (b) J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526.

<sup>26</sup> J. Barluenga, D. Palomas, E. Rubio, J. M. González, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2823.

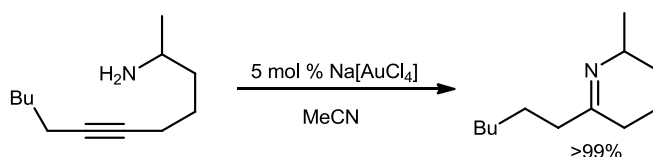
## A.II-Catálisis homogénea de oro.

En 1976 se describió el primer proceso de activación de sistemas insaturados, en concreto de alquinos, mediante el empleo de forma catalítica de especies de oro<sup>27</sup> (Esquema A.7). Dicho proceso conlleva la formación de cetonas (así como pequeñas cantidades de cloroolefinas y enoléteres) a partir del tratamiento de diversos alquinos en metanol acuoso, en presencia de cantidades catalíticas de H<sub>AuCl<sub>4</sub></sub>. No obstante, la transformación fue considerada como una reacción de oxidación promovida por Au (III) en vez de una de hidratación electrófila de alquinos.



Esquema A.7

Posteriormente, Utimoto<sup>28</sup> y colaboradores estudiaron en mayor profundidad la activación de alquinos en reacciones intramoleculares de hidroaminación (Esquema A.8), empleando sales de Au (III). Del mismo modo, se demostró la versatilidad del proceso empleando otros nucleófilos,<sup>29</sup> como el agua y alcoholes, (que ya habían sido evaluados previamente en procesos similares de catálisis con PtCl<sub>2</sub>),<sup>30</sup> así como su extensión a procesos intermoleculares.



Esquema A.8

En 1998, Teles y colabores<sup>31</sup> describieron el primer ejemplo de activación de alquinos<sup>32</sup> utilizando catalizadores de oro (I) (Esquema A.9) en la reacción de adición de

<sup>27</sup> R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1976**, 1983.

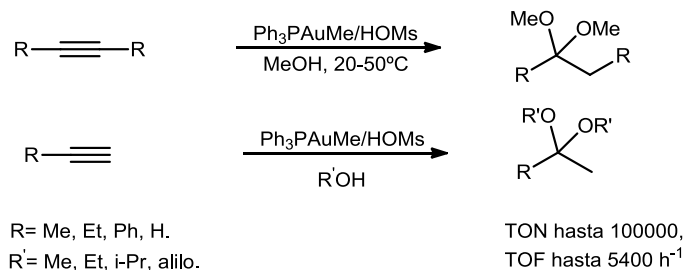
<sup>28</sup> (a) Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, 25, 297; (b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 975.

<sup>29</sup> Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729.

<sup>30</sup> W. Hiscox, D. W. Jennings, *Organometallics* **1990**, 9, 1997.

<sup>31</sup> J.H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415; (b) J. H. Teles, M. Schultz, WO-A1 97216488, 1997.

alcoholes a alquinos a escala de kilogramo con elevados valores de TON y TOF. El complejo metálico  $\text{Ph}_3\text{PAuMe}$  es activado por adición de un ácido prótico al medio generando la especie electrófila  $\text{Ph}_3\text{PAu}^+$  responsable del proceso catalítico.

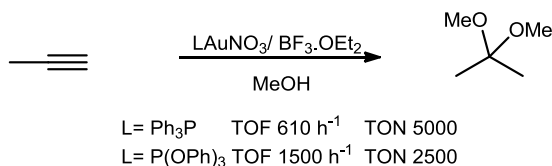


### Esquema A.9

El precatalizador metálico  $\text{Ph}_3\text{PAuMe}$  es incapaz de inducir el proceso,<sup>33</sup> por ello requiere la presencia de un ácido prótico en el medio que libere la especie catiónica ( $\text{Ph}_3\text{PAu}^+$ ). Cabe destacar que únicamente los complejos catiónicos se muestran activos, siendo ésta una observación bastante general en los procesos de catálisis con especies de oro(I). En este proceso se evaluaron además otros precursores como  $\text{Ph}_3\text{PAuNO}_3$  y  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  que condujeron a resultados similares previa abstracción de nitrato o de haluro con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  o con sales de plata, respectivamente. Esta última alternativa es la utilizada más ampliamente en catálisis de oro(I). Así mismo, la transformación muestra una dependencia con la naturaleza del ligando del catalizador (Esquema **A.10**). En este sentido se puede apreciar que los complejos con ligandos de tipo fosfito muestran una mayor actividad que aquellos basados en trifenilfosfina, como se desprende de los valores de TOF correspondientes. Esta diferencia se puede racionalizar de acuerdo con efectos electrónicos dado que los fosfitos son ligandos que presentan un mayor carácter  $\pi$ -aceptor que las fosfinas, lo que implica un centro metálico con una menor densidad electrónica y, por tanto, con mayor capacidad para activar el alquino de forma electrófila. No obstante, los elevados valores de TOF para el fosfito no implican TON superiores al caso de la trifenilfosfina lo que indica una mayor estabilidad de los complejos con éste último ligando.

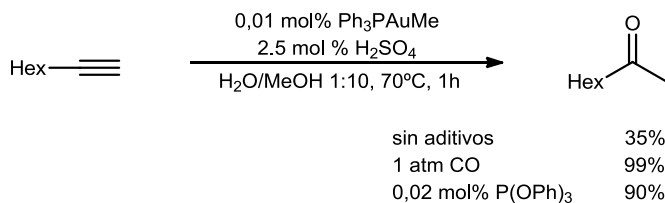
<sup>32</sup> Para el primer ejemplo del empleo catalítico de especies de oro (I): Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*,6405.

<sup>33</sup> Durante un largo periodo las especies de oro se consideraron inactivas en catálisis: H. Schmidbaur, *Naturwiss. Rundsch.* **1995**, *48*, 443.



### Esquema A.10

Posteriormente, estos resultados indujeron al estudio del proceso de hidratación<sup>34</sup> de alquinos para la obtención de las correspondientes cetonas<sup>35</sup> derivadas de la adición Markovnikov (Esquema **A.11**). Para acceder a cifras de TON superiores se requiere la presencia de aditivos que contribuyan a estabilizar el catalizador sin afectar a su actividad, como pueden ser la presencia de CO (1 atm), o la adición de pequeños porcentajes de P(OPh)<sub>3</sub>.



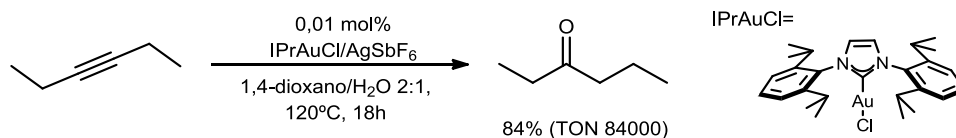
### Esquema A.11

Más recientemente, el grupo del profesor Nolan, mediante el empleo de un ligando de tipo carbeno N-heterocíclico (NHC), ha desarrollado una versión de este proceso sin requerir la participación de ácidos de Bronsted<sup>36</sup> que permite obtener valores de TON elevados y comparables al caso anterior (Esquema **A.12**). La mayor capacidad  $\sigma$ -dadora del ligando implica que el centro metálico posee una mayor densidad electrónica por lo que se requieren condiciones térmicas más enérgicas para activar el alquino. La mayor estabilidad del complejo, debida al fuerte enlace Au-C, se hace patente al no necesitar aditivos adicionales para mantener elevado el número de ciclos catalíticos.

<sup>34</sup> Para una revisión de los procesos de hidratación de alquinos: L. Hintermann, A. Labonne *Synthesis*, **2007**, 1121.

<sup>35</sup> E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563.

<sup>36</sup> N. Marion, R. S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448.



### Esquema A.12

Los procesos de catálisis homogénea con complejos de oro no se limitan a la reacción de hidratación de alquinos. Así, se han descrito secuencias complejas de alcoxilación,<sup>37</sup> o de hidroaminación<sup>38</sup> para generar enlaces carbono-heteroátomo.<sup>39</sup> Igualmente, el empleo de nucleófilos carbonados ha posibilitado la formación de enlaces carbono-carbono.<sup>40</sup> Alternativamente, la capacidad de retrodonación que ejerce el centro metálico en intermedios del tipo **3** (véase el esquema **A.1**) se ha puesto de manifiesto en diversas transformaciones. De este modo, utilizando este concepto, Toste y colaboradores<sup>41</sup> han desarrollado una metodología para la obtención de pirroles a través de una reacción de Schmidt (Esquema **A.13**). La reactividad tipo carbenoide metálico se ha manifestado también en otras transformaciones,<sup>42</sup> a través de reacciones de ciclopropanación, oxidación para generar un carbonilo, migración 1,2 de H o alquilo, o bien en reacciones de inserción en un enlace C-H. Se ha observado que este patrón de reactividad se favorece al

<sup>37</sup> Algunos ejemplos significativos: (a) Y. Liu, F. Song, Z. Song, M. Liu, B. Yan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409; (b) E. Genin, P. Y. Toullec, S. Antoniotti, C. Brancour, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112. Para un ejemplo de alcoxilación seguido de una ciclación tipo Prins: (c) J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091. Para una revisión implicando la adición de alcoholes a sistemas insaturados: (d) Muzart, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5815.

<sup>38</sup> Para algunos ejemplos representativos: (a) E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349; (b) N. Nishina, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897; (c) Y. Zhang, J. P. Donahue, C. -J. Li, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 627.

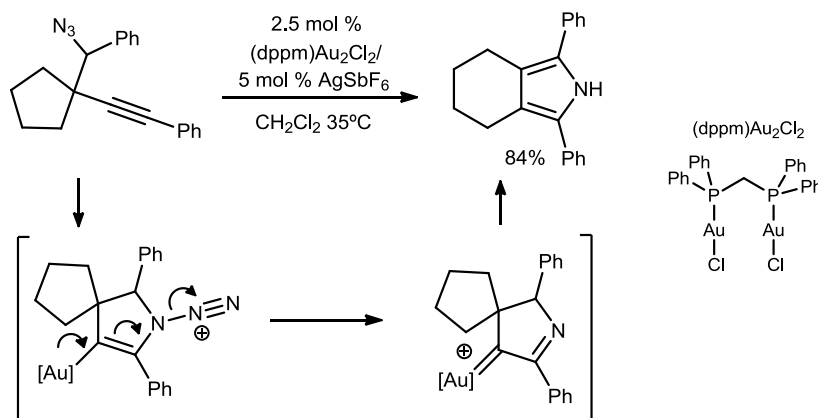
<sup>39</sup> Para una revisión reciente de la formación de enlaces carbono-heteroátomo en catálisis por especies de oro: A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657.

<sup>40</sup> Algunos ejemplos: (a) X.-Q. Yao, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6884; (b) R.-V. Nguyen, X.-Q. Yao, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 673; (c) C. Nevado, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155; (d) C.-G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6966. Así mismo, véase la referencia 25.

<sup>41</sup> D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.

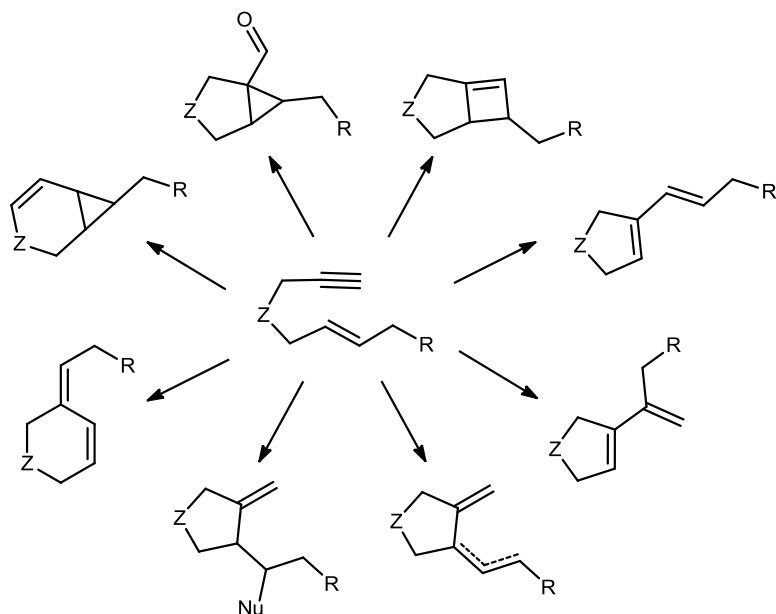
<sup>42</sup> Algunos ejemplos representativos de este patrón de reactividad: (a) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4160; (b) G. Li, L. M. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5156; (c) A. B. Cuenca, S. Montserrat, K. M. Hossain, G. Mancha, A. Lledós, M. Medio-Simón, G. Ujaque, G. Asensio, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4906. (d) L. Cui, Y. Peng, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8394; (e) L. Ye, W. He, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550. Para una revisión reciente sobre la reactividad de carbenoides de oro: (f) J. Xiao, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226.

emplear centros metálicos que presenten una densidad electrónica superior. Así, es común que los complejos con ligandos  $\sigma$ -dadores como el caso de los NHC conducen a buenos resultados en procesos basados en este modo de reactividad. No obstante, otros factores de naturaleza distinta a los efectos electrónicos pueden desempeñar un papel importante en el control del proceso.



Uno de los campos que ha concentrado un elevado interés en la catálisis homogénea de oro ha sido la reactividad de los eninos, en particular de 1,5 y 1,6-eninos.<sup>43</sup> Como se desprende de los estudios realizados, parte de estos precursores pueden experimentar una gran diversidad de transformaciones que revelan una evolución selectiva a través de los diferentes caminos de reacción posibles (Esquema A.14).

<sup>43</sup> Para una serie de revisiones: (a) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 215; (b) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317; (c) C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *44*, 2328; (d) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271; (e) V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Gênet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268; (f) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326.

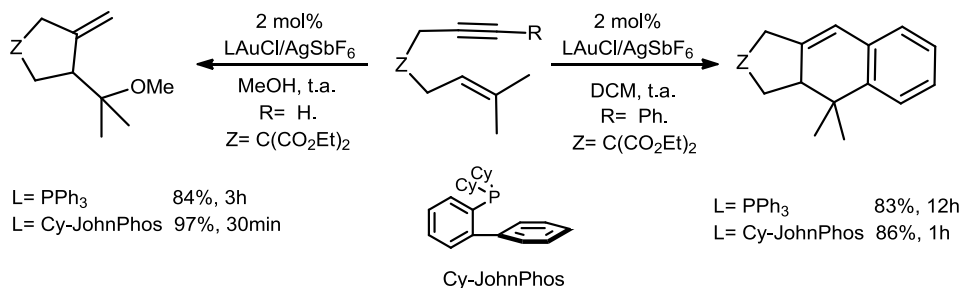


**Esquema A.14**

Frecuentemente, la relación de productos se ve afectada por la naturaleza del sustrato de partida, así como del catalizador empleado. En este sentido el grupo del profesor Echavarren<sup>44</sup> (Esquema **A.15**) ha desarrollado nuevos complejos de oro(I) empleando ligandos con estructura de biarilfosfina, teniendo en cuenta la experiencia previa en el uso de este tipo de ligandos en procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio estudiados por Buchwald.<sup>45</sup> Como se observa en el esquema **A.15**, estos complejos presentan una mayor actividad en la reacción de ciclación 5-*endo-dig* de 1,6-eninos como se desprende de la mejora de rendimientos y la disminución significativa de tiempos de reacción.

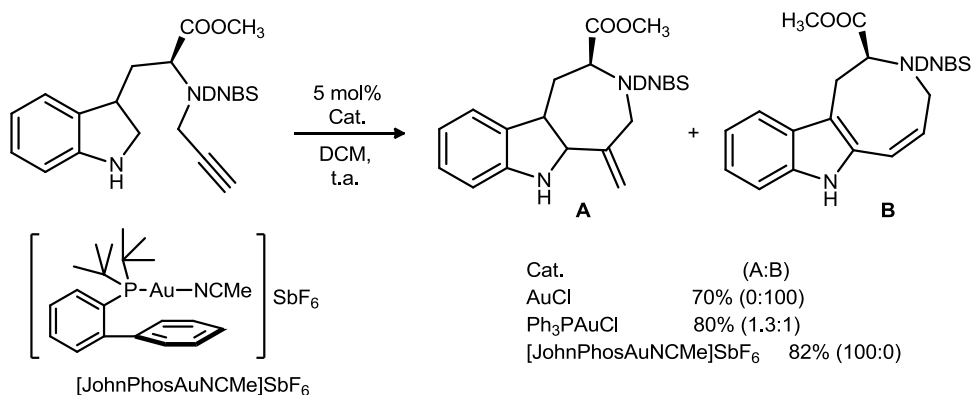
<sup>44</sup> (a) C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178; (b) E. Herrero-Gómez, C. Nieto-Oberhuber, S. López, J. Benet-Buchholz, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455. Para ejemplos previos: (c) C. Nevado, D. J. Cárdenas, Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2627.

<sup>45</sup> Para el primer ejemplo de la utilización de estos ligandos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por especies de paladio: D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722. Para una revisión reciente de biarilfosfinas: D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27.



**Esquema A.15**

La diferente reactividad de los complejos de oro (I) con ligandos del tipo biarilfosfina es notable en la reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos con indoles con derivados del triptófano.<sup>46</sup> Así, catalizadores de AuCl ó AuCl<sub>3</sub> conducen mayoritariamente al producto de ciclación *8-endo-dig*, mientras que el complejo con la biarilfosfina JohnPhos implica la formación únicamente del producto derivado del proceso *7-exo-dig*. El empleo catalizadores de oro(I) basados en PPh<sub>3</sub> como ligando da lugar a mezclas que contienen ambos productos de hidroarilación.



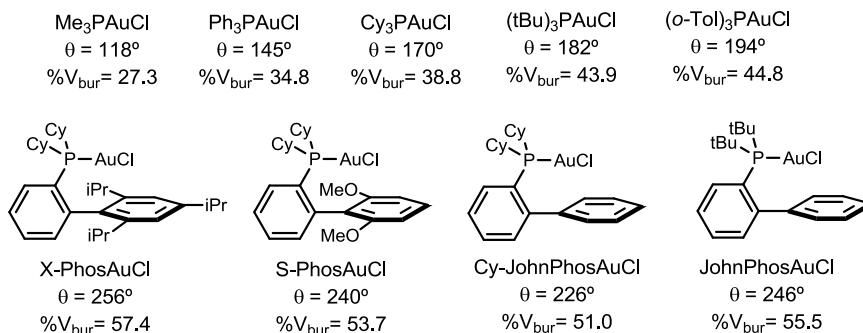
**Esquema A.16**

En general, el diferente comportamiento de los catalizadores se atribuye en gran medida a la elevada demanda estérica de la biarilfosfina, así el empleo de fosfinas voluminosas puede conllevar caminos de reacción alternativos. Una forma de cuantificar la

<sup>46</sup> (a) C. Ferrer, C. H. M. Amijs, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358; (b) C. Ferrer, A. M. Echvarren, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105.



mayor o menor demanda estérica de los complejos metálicos que tienen fosfinas como ligandos es el ángulo cónico de Tolman ( $\theta$ ).<sup>47</sup>



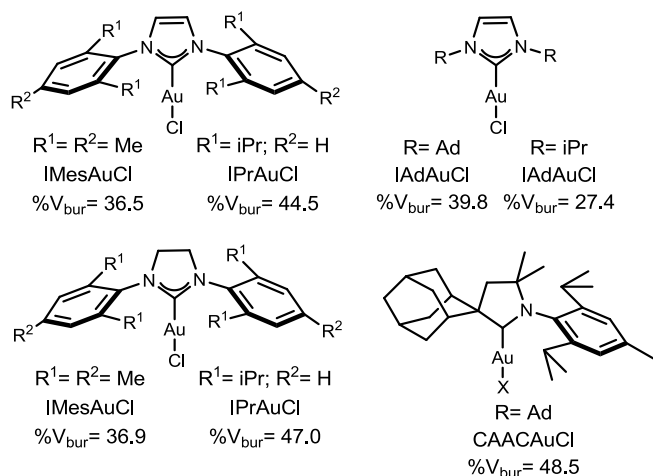
**Figura A.1**

No obstante, este parámetro no es aplicable a otros ligandos como pueden ser los NHCs. En este sentido, se han expuesto medidas alternativas como el porcentaje de volumen enterrado ( $\%V_{\text{bur}}$ )<sup>48</sup> calculado de acuerdo con datos cristalográficos de los compuestos objeto de estudio. Este parámetro se define como el porcentaje de volumen de una esfera ocupado por un ligando en un complejo metálico. Esta medida permite comparar la demanda estérica de un amplio número de complejos, dado que es aplicable tanto a fosfinas, como a NHC y a otros ligandos de tipo carbeno de Arduengo relacionados como los CAAC (Ciclo Alquil Amino Carbenos).<sup>49</sup>

<sup>47</sup> C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.

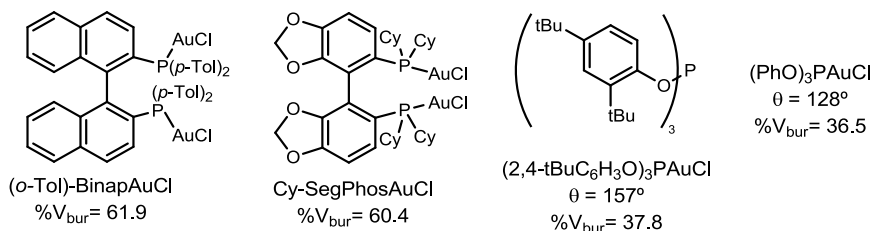
<sup>48</sup> (a) J. Huang, H.-J. Schanz, E. D. Stevens and S. P. Nolan, *Organometallics*, **1999**, *18*, 2370; (b) A. C. Hillier, W. J. Sommer, B. S. Yong, J. L. Petersen, L. Cavallo and S. P. Nolan, *Organometallics*, **2003**, *22*, 4322; (c) H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 841.

<sup>49</sup> (a) V. Lavallo, G. D. Frey, S. Kousar, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2007**, *104*, 13569; (b) G. D. Frey, R. D. Dewhurst, S. Kousar, B. Donnadieu, G. Bertrand, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1674.



**Figura A.2**

El cálculo del porcentaje de volumen enterrado también se hace extensible a complejos dimetálicos. En este caso los derivados de Binap o SegPhos (Figura A.3) presentan valores considerablemente superiores a otras fosfinas (Figura A.1). Así mismo, se puede observar que en general los valores de  $\%V_{\text{bur}}$  se correlacionan de forma lineal con aquellos obtenidos para el ángulo cónico  $\theta$  a excepción de los valores encontrados para algunos fosfitos.



**Figura A.3**

La mayor demanda estérica ejerce también una destacada influencia en la estabilidad de los catalizadores.<sup>50</sup> Así, ligandos voluminosos dificultan la aparición de agregados carentes de actividad como catalizadores que, de otro modo, se podrían generar en el medio de reacción debido a la elevada tendencia de los átomos de oro a formar

<sup>50</sup> La presencia de un ligando en especies de Au(I) evita la desproporción hacia Au(III) y Au(0). H. Schmidbaur, A. Schier, *Organometallics* **2010**, *29*, 2.

enlaces débiles Au-Au.<sup>51</sup> En algunas transformaciones este comportamiento es tan acusado que no se aprecia actividad catalítica en complejos menos voluminosos pero de similares propiedades electrónicas.<sup>52</sup>

En los catalizadores de oro, a parte de los efectos electrónicos y estéricos de los ligandos, la naturaleza del contranión es otro factor a tener en cuenta. A diferencia de las sales AuX, AuX<sub>3</sub>, ó PtX<sub>2</sub>, los complejos de tipo LAuX, siendo L un ligando y X un halógeno, requieren la adición de un abstractor de haluro para generar así la especie catalítica activa. Generalmente, el complejo catiónico se genera *in situ* empleando sales de plata que poseen un contranión débilmente coordinante (Esquema **A.17.a**). Las especies así generadas presentan una baja estabilidad y no se pueden aislar. La adición de estas sales de plata en el medio de reacción puede ocasionar la aparición de procesos laterales, asimismo estas sales son altamente higroscópicas lo que implica dificultades de manejo y acidificación del medio de reacción. Por ello se han desarrollado alternativas con el fin de obtener catalizadores de oro activos. En este sentido Gagosz y colaboradores<sup>53</sup> han propuesto el empleo del anión triflimidato para sintetizar complejos de oro(I) estables a la humedad ambiente y con actividad significativa.<sup>54</sup> Otra alternativa es la síntesis de complejos catiónicos en el que uno de los ligandos es lábil, posibilitando su disociación en disolución. Así, por ejemplo, el empleo como ligando lábil de acetonitrilo,<sup>55</sup> piridina, aminas terciarias<sup>56</sup> o estructuras derivadas de benzotriazol<sup>57</sup> conduce a catalizadores estables al aire que presentan una capacidad elevada para activar sistemas insaturados.

---

<sup>51</sup> Esta tendencia se conoce como aurofilia: H. Schmidbaur, *Gold Bulletin*, **2000**, 33, 3.

<sup>52</sup> C. Gourlaouen, N. Marion, S. P. Nolan, F. Maseras, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 81.

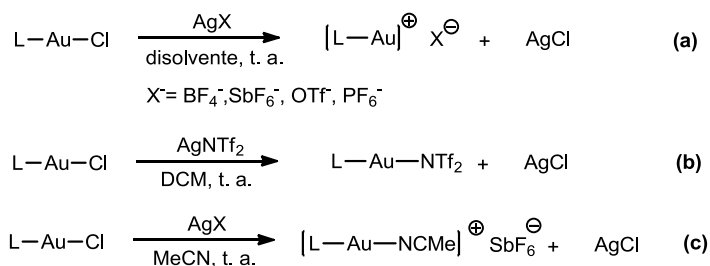
<sup>53</sup> (a) N. Mezaillles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4133; (b) A. Buzas, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12614.

<sup>54</sup> El empleo de tosilato como contranión conduce a resultados similares: (a) P. Roembke, H. Schmidbaur, S. Cronje, H. Raubenheimer, *J. Mol. Cat. A*, **2004**, 212, 35; J. P. Weyrauch, A. S. K. Hashmi, A. Schuster, T. Hengst, S. Schetter, A. Littmann, M. Rudolph, M. Hamzic, J. Visus, F. Rominger, W. Frey, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 956.

<sup>55</sup> C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, C. Nevado, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6146.

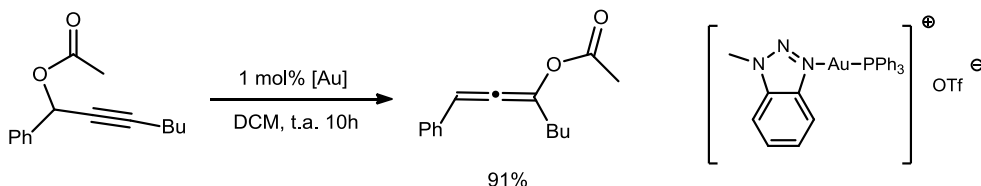
<sup>56</sup> P. Nun, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 9113.

<sup>57</sup> H. Duan, S. Sengupta, J. L. Petersen, N. G. Akhmedov, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 12100.



### Esquema A.17

Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de los ligandos lábiles confiere una mayor estabilidad al compuesto. Sin embargo, esto conlleva que en algunas transformaciones dichos compuestos posean una menor actividad catalítica, lo que ha posibilitado una modulación de la reactividad para el acceso selectivo a distintos tipos de estructuras. Un ejemplo claro de este comportamiento es el que se refleja en la síntesis de carboxialenos (Esquema **A.18**), al enfrentar carboxilatos propargílicos a la acción de complejos con ligandos lábiles de piridina<sup>56</sup> o derivados de benzotriazoles.<sup>58</sup>



### Esquema A.18

En definitiva la catálisis homogénea por especies de oro es una poderosa herramienta sintética que ha permitido la activación electrófila de sistemas insaturados, especialmente alquinos y alenos. Gran parte de las transformaciones descritas en este sentido han sido posibles gracias al desarrollo de nuevos catalizadores, especialmente para aquellos basados en oro(I). Así, como se mostrará en los antecedentes del Capítulo 3 de esta memoria, el diseño de catalizadores posibilita llevar a cabo procesos asimétricos con elevada enantioselectividad. No obstante, es preciso señalar que otros metales y otros tipos de reactivos electrófilos han demostrado, en ocasiones, una capacidad de activación de sistemas insaturados semejante o incluso superior.

<sup>58</sup>D. Wang, L. N. S. Gautam, C. Bollinger, A. Harris, M. Li, X. Shi, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2618.





**B**

## **Objetivos Genéricos y Organización**





## **B.- Objetivos genéricos y organización.**

Sobre la base de las consideraciones expuestas en las páginas previas (sección A), y teniendo presente la experiencia acumulada por el grupo de investigación en el empleo de iones yodonio como promotores selectivos de nuevas transformaciones sintéticas, nos hemos planteado desarrollar nuevas reacciones catalíticas basadas en la activación de sistemas insaturados por metales electrófilos. El denominador común de los procesos objeto de estudio es el empleo productivo de enlaces carbono metal presente en los intermedios reactivos, obtenidos por activación del precursor insaturado, en procesos de formación de enlaces carbono-carbono. El énfasis inicial del estudio incide en la identificación de transformaciones intermoleculares eficaces, ya que el número y naturaleza de las mismas es reducido en comparación con los procesos intramoleculares establecidos.

En este sentido, la exposición de los resultados se ha agrupado atendiendo a la naturaleza del precursor empleado y al carácter inter o intramolecular de la transformación establecida. Como precursores se han seleccionado un tipo de alquinos con elevada reactividad, como los derivados de alcoholes propargílicos. Un aspecto poco estudiado de los ésteres derivados de ácidos sulfónicos hace referencia a la reactividad que ofrecen frente a catalizadores carbofílicos. Por otra parte, se ha pretendido profundizar en el estudio de la reactividad de *N*-sulfonilalamidas frente a dicho tipo de catalizadores.



## **CAPÍTULO 1:**

### **Cicloadición formal [4+1] entre tosilatos propargílicos y *N*-tosiliminas**



## 1.1.- Introducción.

En este Capítulo se describe la reacción de cicloadición formal [4+1] entre una serie de tosilatos propargílicos y *N*-tosiliminas. La transformación se promueve de forma catalítica mediante el empleo de complejos de metales electrófilos como el oro. Este proceso intermolecular conduce a la formación de derivados con estructura de 2-ciclopentenimina a través de un proceso complejo que supone una profunda reorganización de los esqueletos moleculares de los sustratos de partida.<sup>59</sup>

El Capítulo se ha estructurado en cuatro apartados. En primer lugar se expone una breve revisión bibliográfica de los aspectos más relevantes de la reactividad de los procesos de reagrupamiento [3,3] y [2,3] de ésteres propargílicos, así como de las secuencias de anulación en procesos de carbociclación [4+1]. Cabe destacar que, con el fin de reflejar una visión actualizada del contexto de estos procesos, la revisión bibliográfica incluye resultados alcanzados en trabajos posteriores al que se recoge y discute en este capítulo. Por ello, diversos ejemplos descritos en el apartado de antecedentes no son propiamente precedentes de los resultados originales que conforman el capítulo. Tras el planteamiento de los objetivos, la información obtenida en los experimentos realizados se recoge en el apartado de discusión de resultados. En dicho apartado se evalúa su alcance sintético, y se discuten las posibles rutas mecanísticas. El Capítulo concluye con una exposición, bajo el formato de resumen breve, de las principales conclusiones del estudio realizado.

---

<sup>59</sup> Parte de los resultados recogidos en este capítulo se recogen en: S. Suárez-Pantiga, E. Rubio, C. Álvarez-Rúa, J. M. González, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 13.



## 1.2.- Antecedentes.

### 1.2.1.-Activación de sistemas propargílicos.

Los ésteres propargílicos conforman un grupo específico de sistema dentro de la amplia gama de alquinos que experimentan activación por catalizadores basados en metales electrófilos como el oro. Estos sustratos se preparan fácilmente y poseen una reactividad característica muy diversa, por lo que han sido ampliamente estudiados.<sup>60</sup>

Sobre la base de los intermedios aislados y de los cálculos teóricos<sup>61</sup> realizados se han identificado dos vías de evolución posible para la activación carbofílica de estos sustratos (Esquema **1.1**). Ambos caminos comparten una etapa inicial de coordinación del catalizador metálico con el acetileno. Como ya se ha mencionado anteriormente, este proceso provoca una deficiencia electrónica en el alquino que facilita un ataque nucleófilo posterior, en este caso de la función oxo del éster, en una reacción intramolecular. Posteriormente, dependiendo de la posición del alquino sobre la que tiene lugar la adición existen dos patrones de reactividad diferenciados.

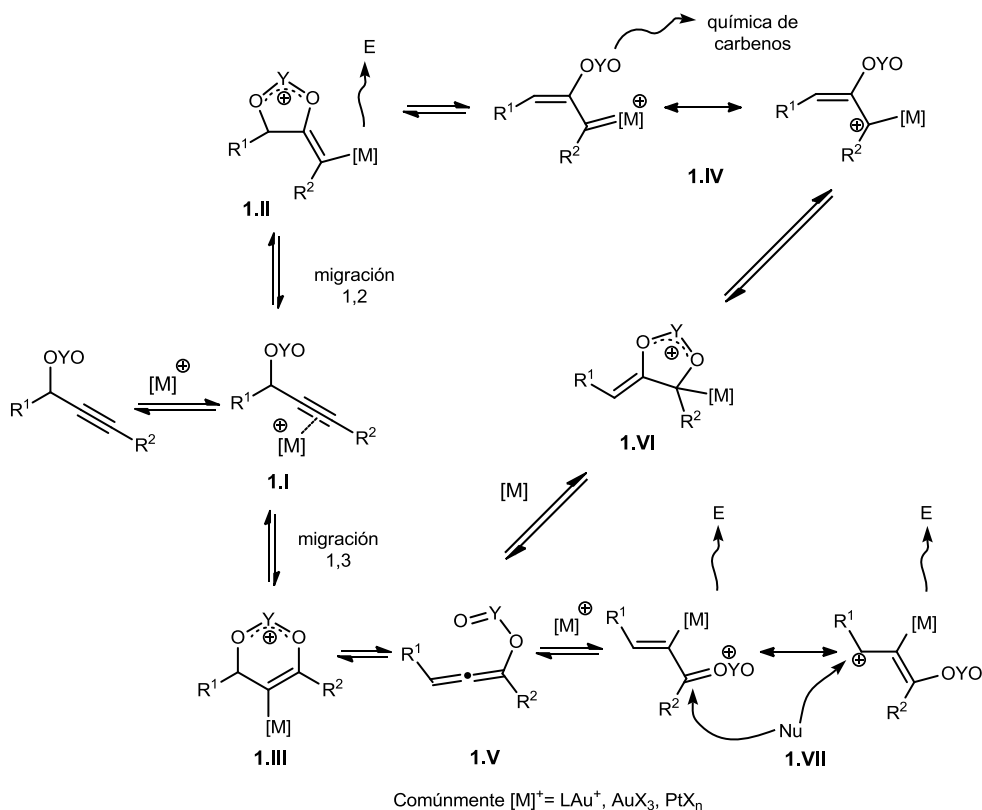
Así, la asistencia del éster en la posición 2 (es decir al átomo de carbono contiguo del alquino), generaría la especie intermedia **1.II** en un proceso de ciclación 5-exo-dig. Dicha especie puede evolucionar bien experimentando reacciones de ciclación con participación adicional de grupos funcionales presentes en la molécula y captura final del enlace carbono-metal por un electrófilo, o bien, de forma alternativa, el catalizador pone en juego su capacidad para retrodonar densidad de carga al sustrato completando la migración de la función éster. Esta segunda opción genera la especie **1.IV**, de naturaleza similar a un carbenoide metálico o a un catión estabilizado por el metal. La naturaleza exacta de estos intermedios es incierta y causa de controversia;<sup>62</sup> sin embargo, presentan una alta reactividad, análoga a entidades de tipo carbeno.

---

<sup>60</sup> (a) J. Marco-Contelles, E. Soriano, *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 1350; (b) N. Marion, S.P. Nolan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750; (c) S. Wang, G. Zhang, L. Zhang *Synlett* **2010**, 692.

<sup>61</sup> A. Correa, N. Marion, L. Fensterbank, M. Malacria, S. P. Nolan, L. Cavallo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718.

<sup>62</sup> (a) A. Fürstner, L. Morency, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030; (b) G. Seidel, R. Mynott, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510; (c) A.S.K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754; (d) D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 482; (e) A. M. Echavarren, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 431.



**Esquema 1.1**

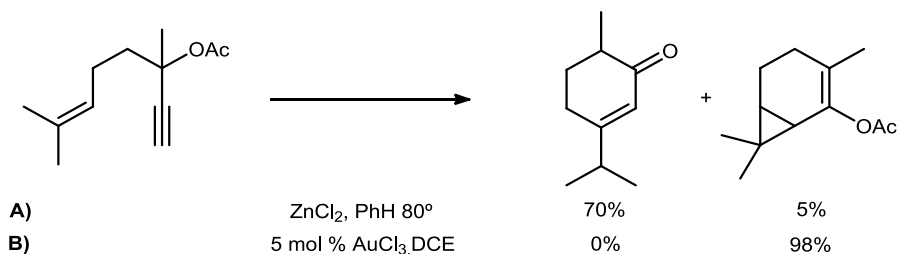
Por otro lado, la asistencia inicial del éster en la posición 3, el carbono del alquino más distante, implica un proceso de ciclación 6-endo-dig (formando el intermedio **1.III**), que conlleva la formación de un oxialeno (**1.V**). Este cumuleno es activado nuevamente por el catalizador generando la especie (**1.VII**), que puede reaccionar con nucleófilos en las posiciones C1 y C3 y con electrófilos a través del átomo de carbono central del aleno.

Estos dos posibles patrones de reactividad se encuentran íntimamente relacionados, dado que se corresponden con procesos en equilibrio y las migraciones iniciales pueden interconvertirse implicando al intermedio **1.VI**. No obstante, la naturaleza del sustrato determina una preferencia por una u otra migración. Así alquinos terminales o aquellos que presenten sustituyentes capaces de retirar densidad electrónica, como un carbonilo, favorecen la migración 1,2 (también llamado reagrupamiento 2,3). Por el contrario si  $R^2$  es un grupo alquilo, arilo o un heteroátomo se potencia la migración 1,3 del éster (también llamado reagrupamiento sigmatrópico 3,3).



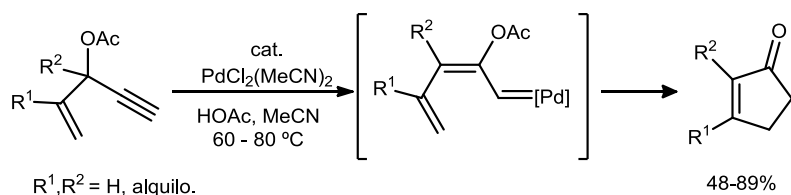
### Migración 1,2

El primer ejemplo<sup>63</sup> en el que se observó la migración 1,2 corresponde a un trabajo de Ohloff en el que a partir de un acetato propargílico, mediante el empleo de  $ZnCl_2$ , se obtiene el terpeno carvenona, así como pequeñas cantidades 2-acetoxi-2-careno (Esquema 1.2), derivado éste último del proceso de migración. Posteriormente, Fürstner<sup>64</sup> a través del empleo catalítico de  $AuCl_3$  consiguió dirigir el proceso a la formación del careno.<sup>65</sup>



**Esquema 1.2**

Otro ejemplo que implica la migración 1,2 de acetato es la reacción de Rautenstrauch<sup>66</sup> para la síntesis de ciclopentenonas (Esquema 1.3). Cantidades catalíticas de especies de Pd(II) interaccionan con acetatos de 1-etinil-2-propenilo formando un carbenoide metálico intermedio que evoluciona a través de un proceso de inserción C-H en la olefina. El acetoxidieno obtenido sufre un proceso de hidrólisis generando la ciclopentenona.



**Esquema 1.3**

<sup>63</sup> H. Strickler, J. D. Davis, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1328.

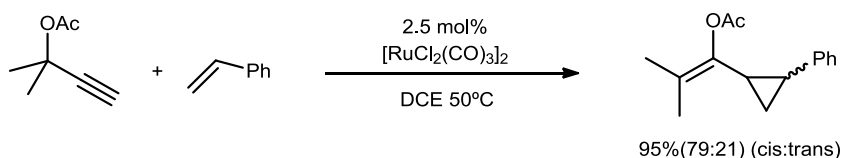
<sup>64</sup> A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3006.

<sup>65</sup> Para otros procesos similares, catalizados por  $PtCl_2$ , que implican la síntesis de otros terpenos y estructuras análogas véase: (a) E. Mainetti, V. Mouriès, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2132; (b) Y. Harrak, C. Blaszykowski, M. Bernard, K. Cariou, E. Mainetti,

V. Mouriès, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8656.

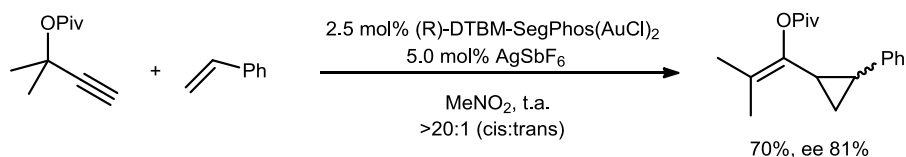
<sup>66</sup> V. Rautenstrauch, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 950.

Estos vinilcarbenoides metálicos pueden reaccionar con otras entidades presentes en el medio de reacción, lo que conlleva la observación de otros posibles caminos de reacción de este tipo de intermedios. Así, por ejemplo, especies de Au(III) o Ru(II) inducen el proceso intermolecular de ciclopropanación de olefinas<sup>67</sup> a partir de acetatos propargílicos (Esquema 1.4).



**Esquema 1.4**

Como cabría esperar para un intermedio del tipo carbeno, no se observa transferencia de quiralidad a partir de acetatos propargílicos enantioméricamente puros. Por esta razón, para acceder a ciclopropanos ópticamente activos, se ha desarrollado la versión asimétrica<sup>68</sup> de este proceso de ciclopropanación mediante el empleo de catalizadores de dinucleares de Au(I) con fosfinas biarílicas.



**Esquema 1.5**

A diferencia del caso anterior, en la variante catalizada por especies de Au(I) de la síntesis de ciclopentanonas de Rautenstrauch,<sup>69</sup> se observa transferencia de la quiralidad<sup>69, 70</sup> a partir del correspondiente pivaloato enantiopuro (Esquema 1.6). De acuerdo con

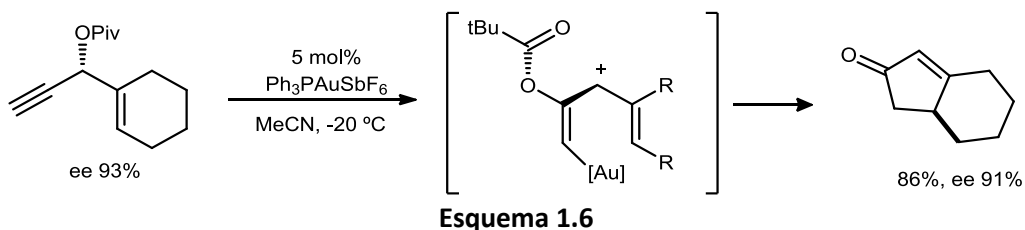
<sup>67</sup> (a) K. Miki, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505; (b) K. Miki, K. Ohe, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2019.

<sup>68</sup> (a) M. J. Johansson, D. J. Gorin, S.T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002; (b) para el proceso intramolecular: I. D. G. Watson, S. Ritter, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2056. (c) D. J. Gorin, I. D. G. Watson, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 3736. Para otros procesos relacionados véanse referencias

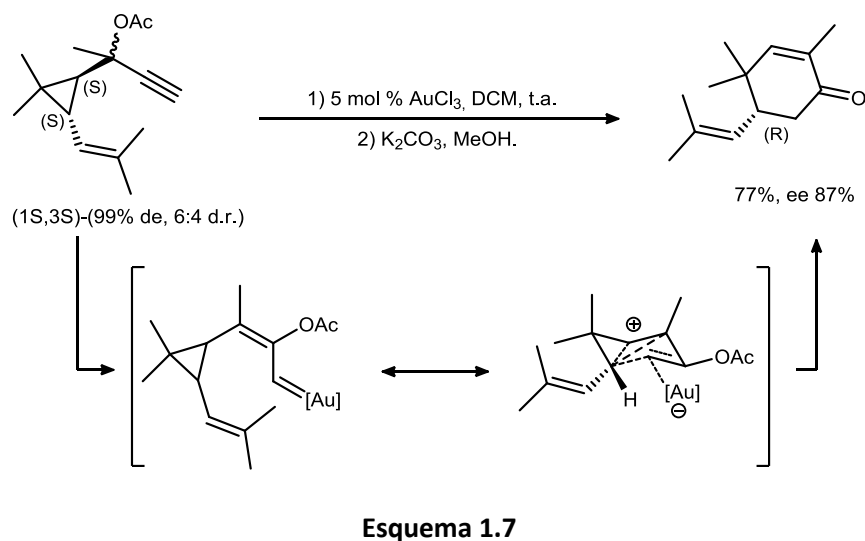
<sup>69</sup> X. Shi, D. J. Gorin, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802.

<sup>70</sup> También se ha observado este efecto en procesos relacionados: (a) C. Fehr, J. Galindo, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2901; (b) A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Commun.* **2004**, 2546; (c) C. Fehr, M. Vuagnoux, A. Buzas, J. Arpagaus, H. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6214.

cálculos teóricos,<sup>71</sup> la helicidad del intermedio catión pentadienilo resulta clave en este proceso, puesto que mantiene la información quiral. Para que esto suceda de forma efectiva, la velocidad de interconversión de la hélice y la rotación del grupo pivalóilo deben ser más lentas que la ciclación.



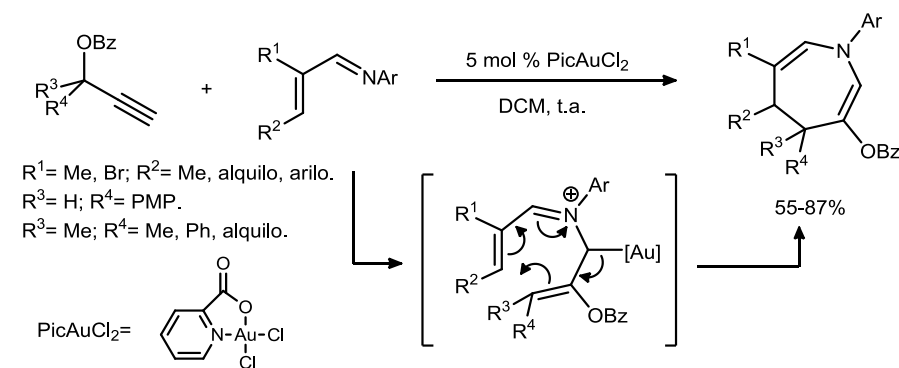
Sobre la base de estos resultados se ha evaluado la naturaleza de carbocatión no clásico de los intermedios en procesos de ciclación de eninos. De este modo, se ha descrito un reagrupamiento homo-Rautenstrauch<sup>72</sup> (Esquema 1.7) para la síntesis de ciclohexenonas a partir de acetatos 1-ciclopropilpropargílicos. La transferencia de quiralidad observada apoya una transformación que implica carbocationes no clásicos estabilizados por el catalizador de oro.



<sup>71</sup> O. N. Faza, C. S. López, R. Álvarez, A. R. de Lera, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2434.

<sup>72</sup>(a) Y. Zou, D. Garayalde, Q. Wang, C. Nevado, A. Goetze, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10110; (b) G. Wang, Y. Zou, Z. Li, Q. Wang, A. Goetze *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 5825; (c) para otros procesos relacionados que implican la formación de ciclos de 5 ó 7 eslabones: D. Garayalde, K. Krüger, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 911.

No obstante, en muchos casos, la reactividad de los procesos de reagrupamiento 2,3 catalizados por oro se entiende a través de intermedios de tipo vinil carbenoide metálico. Así por ejemplo, se ha desarrollado la síntesis de 2-pivaloxialdehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados a partir de carboxilatos propargílicos por oxidación del correspondiente carbenoide de oro con difenilsulfóxido.<sup>73</sup> Los resultados obtenidos en reacciones de cicloadición [4+3] con iminas  $\alpha,\beta$  insaturadas<sup>74</sup> (Esquema 1.8) se justifican, de forma semejante a lo descrito para la reacción con carbenos de Fischer,<sup>75</sup> con carbenoides de rodio derivados de diazocompuestos,<sup>76</sup> implicando la participación de intermedios de reacción relacionados.



**Esquema 1.8**

Las iminas de azometino<sup>77</sup> participan en procesos formales de cicloadición [3+3] con ésteres propargílicos. Al igual que en el caso anterior, el átomo de nitrógeno que presenta una mayor densidad de carga inicialmente ataca al vinil carbenoide. Posteriormente, el intermedio evoluciona a través de cierre del ciclo liberando al catalizador de Au(III) (Esquema 1.9).

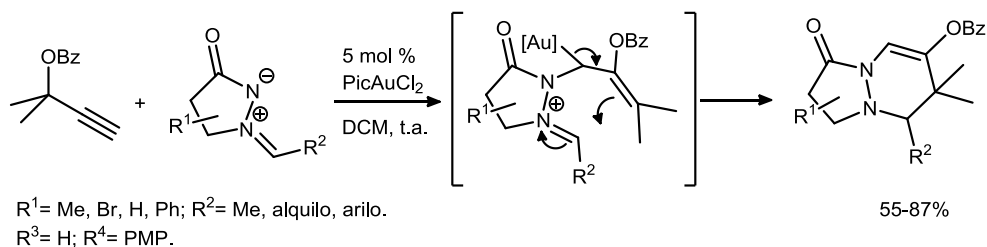
<sup>73</sup> (a) C. A. Witham, P. Mauleón, N. D. Shapiro, B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838. Para la oxidación con sulfóxidos de carbenos metálicos propiamente dichos diferentes al oro veáse: F. Dost, J. Gosselck, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5091.

<sup>74</sup> N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244.

<sup>75</sup> (a) J. Barluenga, M. Tomás, E. Rubio, J. A. López-Pelegrín, S. García-Granda, P. Pertierra, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 695; (b) J. Barluenga, M. Tomás, E. Rubio, J. A. Lopez-Pelegrín, S. García-Granda, M. P. Priede, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3065.

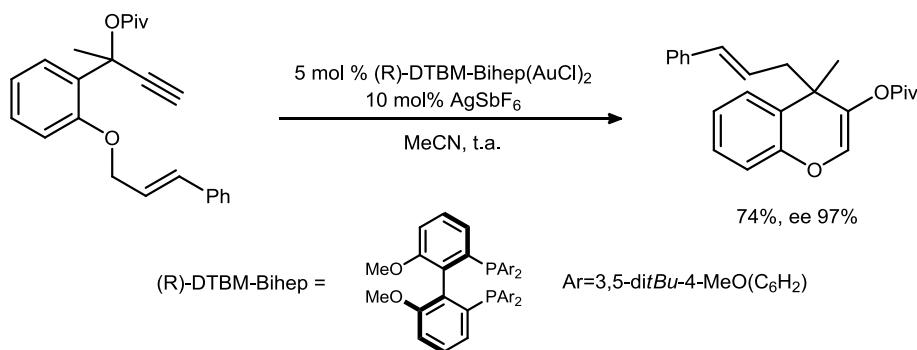
<sup>76</sup> (a) M. P. Doyle, W. Hu, D. J. Timmons, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3741; (b) M. P. Doyle, M. Yan, W. Hu, L. S. Gronenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4692.

<sup>77</sup> N. D. Shapiro, Y. Shi, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11654.



**Esquema 1.9**

La elevada reactividad de estos carbenoides también permite la adición al sistema propargílico de otro tipo de nucleófilo como pueden ser éteres alílicos,<sup>78</sup> en reacciones intramoleculares (Esquema 1.10). En este caso, el empleo de complejos dinucleares con ligandos biarilfosfina derivados de Bihep permite el acceso de forma prácticamente enántiopura a 4H-cromenos.



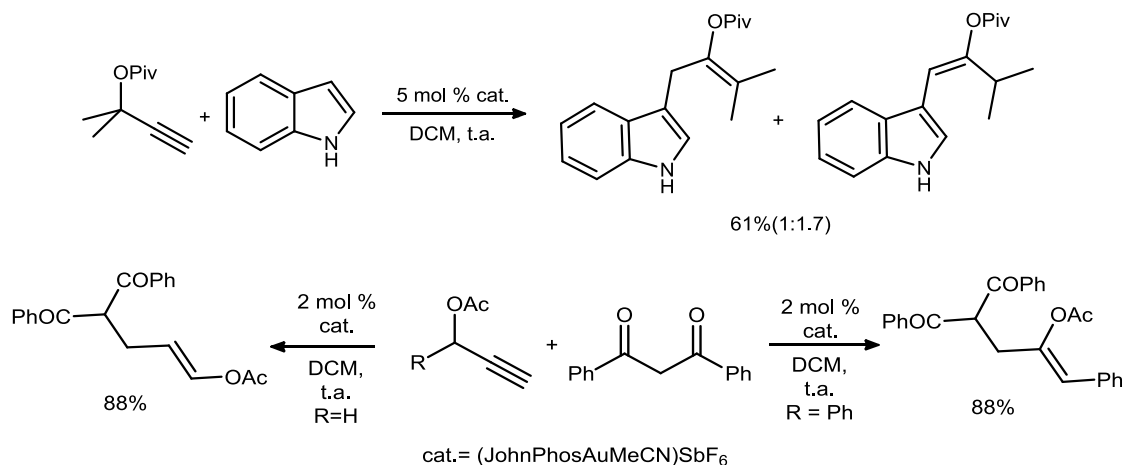
**Esquema 1.10**

Así mismo, se ha estudiado también la adición de nucleófilos carbonados como son los compuestos 1,3 dicarbonílicos o los arenos ricos en densidad electrónica<sup>79</sup> (Esquema 1.10). La formación de los carbenoides intermedios posibilita que el proceso de adición transcurra, en general, de forma controlada en la posición unida al catalizador metálico. Sin embargo, en función de la naturaleza de los sustratos puede tener lugar preferentemente el proceso de migración 1,3 frente al 1,2 hecho que conlleva la formación de los productos de adición al carboxialeno. En definitiva, en esta transformación se observa que la migración 1,2 se ve favorecida en aquellos carboxilatos derivados de alcoholes propargílicos terciarios

<sup>78</sup> M. Uemura, I. D. G. Watson, M. Katsukawa, F. D. Toste *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 3464.

<sup>79</sup> C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4021.

o secundarios cuando el resto R es un areno. Por el contrario, el proceso 1,2 se ve potenciado en el caso de que el alcohol sea primario o secundario con grupos alquilo.<sup>80</sup>



**Esquema 1.10**

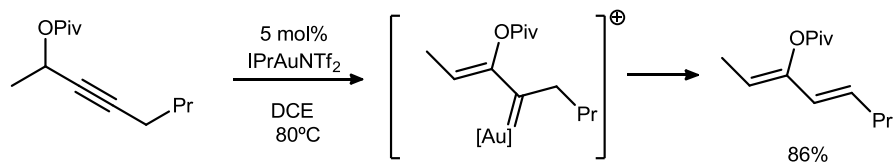
Como ya se ha mencionado anteriormente, y se desprende del análisis de los ejemplos expuestos en esta sección, la sustitución del alquino desempeña un papel fundamental para posibilitar una migración selectiva. Así, alquinos terminales o con sustituyentes atractores de densidad electrónica<sup>81</sup> presentan una mayor tendencia a evolucionar a través de especies del tipo vinil carbenoide, mientras que acetilenos internos lo hacen a partir de los intermedios propios de reagrupamiento 3,3. No obstante ambas reacciones corresponden a procesos de equilibrio fácilmente interconvertibles, de tal manera que, con determinados sustratos, en algunas ocasiones, es posible acceder a productos derivados de migración 1,2 a partir de alquinos internos.<sup>82</sup> En este sentido, una elección adecuada del catalizador y del carboxilato del éster puede potenciar la migración 1,2 del éster propargílico. De este modo, el empleo de pivaloatos en conjunción con un

<sup>80</sup> Este efecto también se ha observado en otras transformaciones: D. Garayalde, E. Gómez-Bengo, X. Huang, A. Goeke, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720.

<sup>81</sup>(a) B. A. B. Prasad, F. K. Yoshimoto, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12468; (b) B. G. Pujanauski, B. A. B. Prasad, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6786.

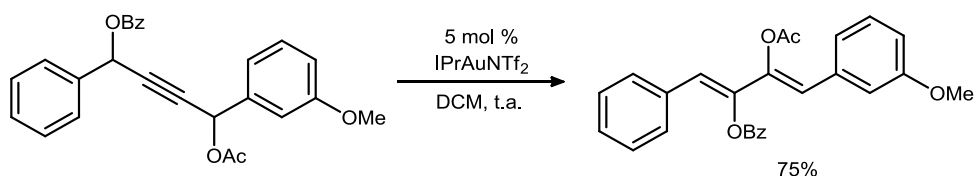
<sup>82</sup> Algunos estudios donde se observa este hecho de forma puntual: (a) V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654; (b) N. Marion, P. de Frémont, G. Lemiére, E. D. Stevens, L. Fensterbank, M. Malacria, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2006**, 2048. Con un carácter más general: empleando Pt(II) (c) K.-G. Ji, X.-Z. Shu, J. Chen, S.-C. Zhao, Z.-J. Zheng, L. Lu, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3919; empleando Ru(II) K. Ohe, M. Fujita, H. Matsumoto, Y. Tai, K. Miki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9270.

catalizador de Au(I) con ligandos fuertemente  $\sigma$ -dadores, como un ligando con estructura de carbeno N-heterocíclico como el IPr conlleva la formación de 2-pivaloxi-1,3-dienos<sup>83</sup> a partir del vinilcarbenoide intermedio por inserción formal 1,2 de hidrógeno (Esquema 1.11).



**Esquema 1.11**

La elección del catalizador IPrAuNTf también ha sido decisiva para la obtención 2,3-bisacetoxi-1,3-dienos<sup>84</sup> a partir de biscoxilatos 1,4-propargílicos<sup>85</sup> (Esquema 1.12). La regioquímica obtenida en la transformación de un biscoxilato mixto indica que el proceso tiene lugar a través del carbenoide de Au(I) resultado de la migración 1,2. Posteriormente, esta especie evoluciona al producto final tras una nueva migración del otro carboxilato presente en la molécula.



**Esquema 1.12**

### Migración 1,3

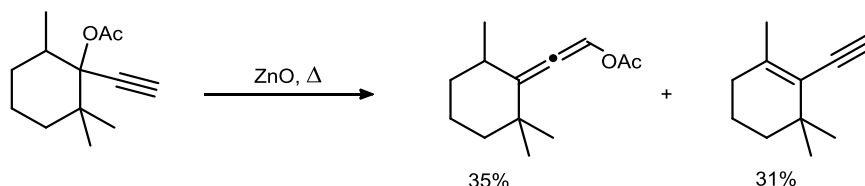
La migración 1,3 del éster carboxílico es una transformación relativamente bien conocida. Sin embargo, al igual que para el proceso anterior, su potencial sintético apenas se explotó hasta el desarrollo de la catálisis homogénea por especies de oro y platino. Los primeros ejemplos en los que se observó este patrón de reactividad se dirigieron fundamentalmente a la obtención del carboxiloxialeno. Inicialmente, este tipo de transformaciones mediante el empleo de ácidos y/o calor se han utilizado en la síntesis de

<sup>83</sup>G. Li, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3740.

<sup>84</sup>X. Huang, T. Haro, C. Nevado, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 5904.

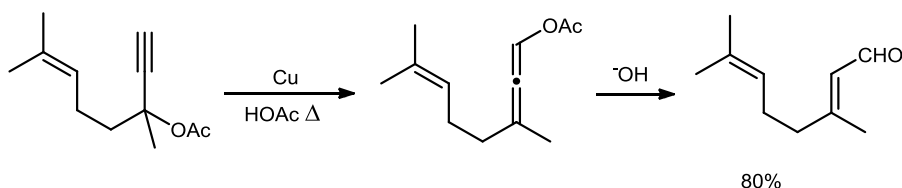
<sup>85</sup> De la misma manera se ha descrito la obtención de 3-acetoxi-1metoxi-1,3-dienos empleando Pt(II) como catalizador: E. Cho, D. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2719.

enonas a partir de alcoholes propargílicos,<sup>86</sup> dada su analogía con reagrupamiento el Meyer-Schuster.<sup>87</sup> Con frecuencia, las altas temperaturas requeridas conllevan la formación de una amplia variedad de productos.<sup>88</sup> Con el fin de resolver este problema se evaluó el uso de especies metálicas. Así el empleo de ZnO y calor<sup>89</sup> ha permitido la obtención del acetoxialeno en moderado rendimiento (Esquema 1.13).



Esquema 1.13

Posteriormente, Saucy y colaboradores describieron que el uso de cobre<sup>90</sup> en medio ácido promovía la formación del aleno por acción del calor (Esquema 1.14). La hidrólisis en medio alcalino de estos productos permitió el acceso a pseudoiononas.



Esquema 1.14

El empleo de sales de Ag(I)<sup>91</sup> o Cu(II)<sup>92</sup> posibilitó llevar a cabo la transformación bajo condiciones de reacción más suaves y obtener así rendimientos mejores. Esta reacción se

<sup>86</sup> Así mismo ambos procesos se encuentra relacionados con la obtención de haloalenos a partir de alcoholes propargílicos: G. F. Hennion, J. J. Sheehan, D. E. Maloney, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *71*, 3542

<sup>87</sup> (a) K. H. Meyer, K. Schuster, *Ber.* **1922**, *55*, 819; Algunos ejemplos: (b) M. Edens, D. Boerner, C. R. Chase, D. Nass, M. D. Schiavelli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3403; para procesos de pirólisis: (c) W. S. Trahanovsky, S. L. Emeis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3773. Para procesos catalizados por Au (I): (d) N. Marion, P. Carlqvist, R. Gealageas, P. de Frèmont, F. Maseras, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6437; (e) N. Marion, R. S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448. Para una revisión reciente: (f) D.A. Engel, G.B. Dudley, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4149.

<sup>88</sup> J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R.M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen, T. Walker, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1094.

<sup>89</sup> P. D. Landor, S. R. Landor, *J. Chem. Soc.* **1956**, 1015.

<sup>90</sup> G. Saucy, R. Marbet, H. Lindlar, O. Isler, *Chimia*, **1958**, *12*, 326.

<sup>91</sup> (a) G. Saucy, R. Marbet, H. Lindlar, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1945; (b) G. Saucy, R. Marbet, H. Lindlar, O. Isler, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 81; (c) G. Saucy, R. Marbet, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 85;

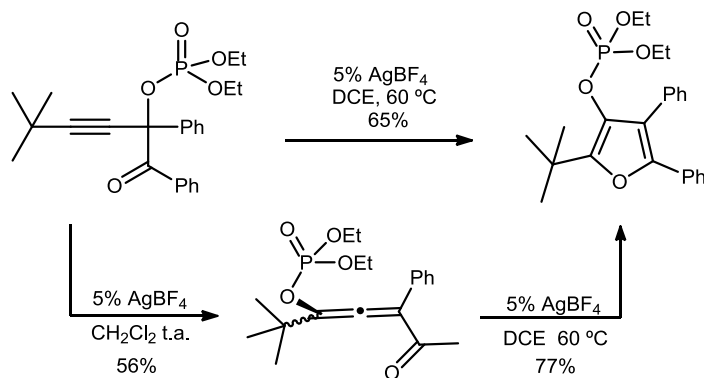


aplicó a la síntesis de diversas iononas, pseudoinonas, derivados de esteroides y otros productos relacionados. Las sales de Ag(I) además de inducir el reagrupamiento [3,3] de carboxilatos, permiten el empleo de otros ésteres,<sup>93</sup> como fosfatos o tosilatos (Esquema 1.15).



**Esquema 1.15**

A pesar de estos estudios el potencial sintético que ofrecen los alenos obtenidos no fue aprovechado hasta mediados de la última década. Así, en 2004, el grupo del profesor Gevorgyan describió la obtención de furanos<sup>94</sup> a partir de acetatos, tosilatos o fosfatos propargílicos empleando  $\text{AgBF}_4$  como catalizador (Esquema 1.16). La alenilcetona formada tras el reagrupamiento [3,3] evoluciona en el medio de reacción al activar la sal de plata a la cetona provocando una migración 1,2 del éster, que deriva en el cierre del ciclo para generar el producto final.



**Esquema 1.16**

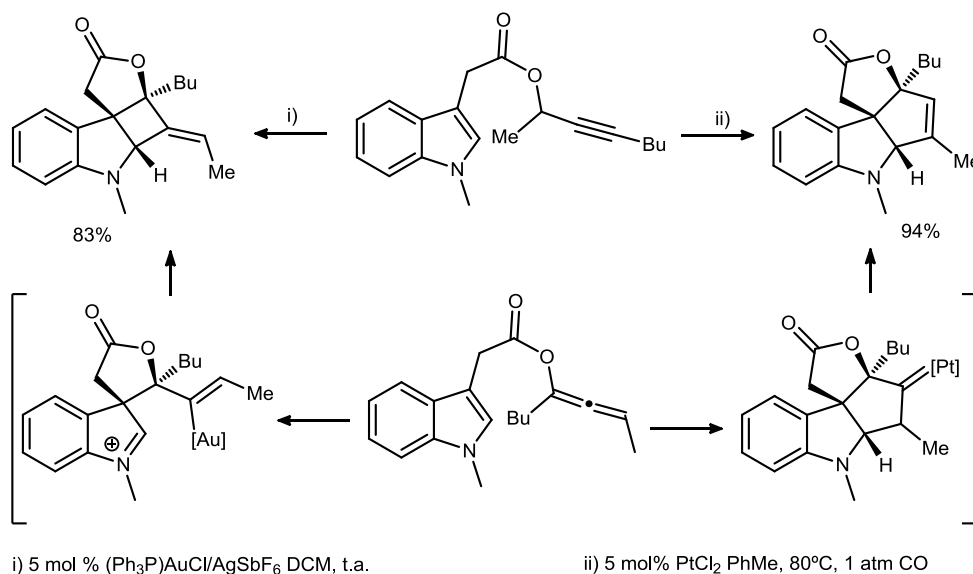
(d) W. R. Benn, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3113; (e) H. Schlossarczyk, M. Sieber, M. Hesse, H. J. Hanson, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 875.

<sup>92</sup> (a) R. Cookson, M. Cramp, P.J. Parsons, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 197; (b) véase ref. 31a.

<sup>93</sup> D. G. Oelberg, M. D. Schiavelli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1804.

<sup>94</sup> A. W. Sromek, A. V. Kel'in, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2280. (b) T. Schwier, A. W. Sromek, D. M. L. Yap, D. Chernyak, V. Gevorgyan *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9868.

En este sentido el empleo de metales con una mayor capacidad para activar el aleno ha incrementado el interés sintético de este tipo de migración, de forma considerable. Así a partir de 2-indolilacetatos propargílicos se puede acceder a estructuras diferentes de forma selectiva en función de la naturaleza del catalizador empleado, Au(I) o Pt(II). El sustrato de partida evoluciona inicialmente de forma similar hacia el carboxialeno. Dependiendo del catalizador, el carboxialeno se activa para inducir procesos de ciclación [2+2]<sup>95</sup> o [3+2]<sup>96</sup> con el enlace C2-C3 del anillo de indol (Esquema 1.17). De este modo, tras la activación del aleno el indol se adiciona generando un nuevo ciclo. En el caso del Au(I), el organometálico de oro ataca al catión indoleninio generado a través del enlace C-Au obteniéndose el producto [2+2]. Por el contrario, para el Pt(II) el metal es capaz de retrodonar densidad de carga de forma más efectiva y genera un carbenoide metálico tras el cierre de ciclo de cinco eslabones. La migración 1,2 de H conlleva la regeneración del catalizador liberando el producto de ciclación [3+2].



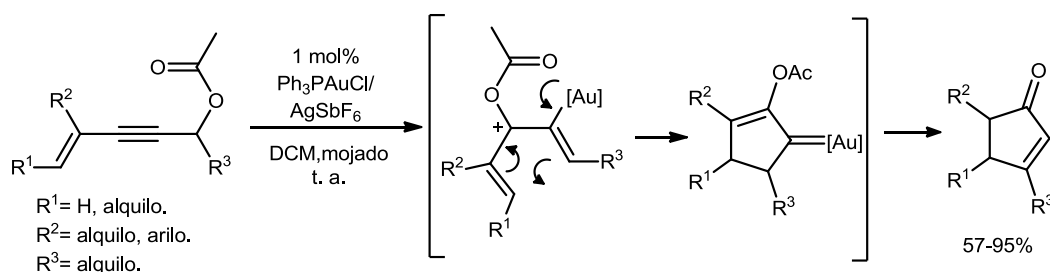
**Esquema 1.17**

Del mismo modo que el Pt(II) en el caso anterior, las especies de Au(I) también pueden poner en juego su capacidad de retrodonación como se muestra en la obtención de

<sup>95</sup>L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804.

<sup>96</sup>G. Zhang, V. J. Catalano, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358

ciclopentenonas a partir de un proceso auro-Nazarov<sup>97</sup> (Esquema 1.18). El acetoxialeno generado por el reagrupamiento del éster se vuelve a activar por el catalizador de Au(I), dando lugar a un intermedio similar al de la reacción de Nazarov. En este caso, la presencia del oro, induce la electrociclación formando un carbenoide metálico que evoluciona por una migración [1,2] de un átomo de hidrógeno. La posterior hidrólisis del dieno conduce a la ciclopentenona. En función del sustrato de partida, el carbenoide conduce a la ciclopropanación<sup>98</sup> de olefinas o a reacciones de inserción C(sp<sup>3</sup>)-H.<sup>99</sup>



Esquema 1.18

El aleno formado tras la migración 1,3 es activado por el catalizador induciendo, en ocasiones, reacciones de adición de nucleófilos.<sup>100</sup> No obstante, la presencia de un heteroátomo en el aleno tiende a estabilizar intermedios 1.III o 1.VII (Esquema 1.1), lo que permite que el enlace carbono-metal atrape especies suficientemente electrófilas. Así se ha observado que dicha posición es capaz de abstraer un H contiguo a la posición propargílica inicial originando 1-acetoxi-1,3-dienos<sup>101</sup> (Esquema 1.19).

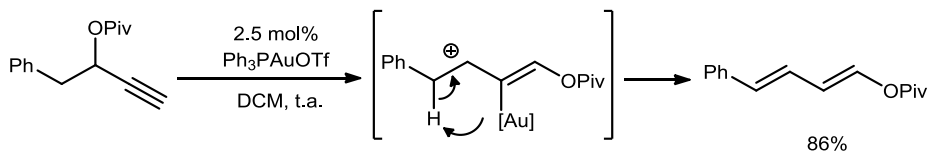
<sup>97</sup> (a) L. Zhang, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442. Para cálculos teóricos: (b) F.-Q. Shi, X. Li, Y. Xia, L. Zhang, Z.-X. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15503. Otros procesos relacionados: (c) A. Buzas, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614.

<sup>98</sup> G. Lemiere, V. Gandon, K. Cariou, T. Fukuyama, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2207; (d) G. Lemiere, V. Gandon, K. Cariou, A. Hours, T. Fukuyama, A. L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2993

<sup>99</sup> S. Bhunia, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16488.

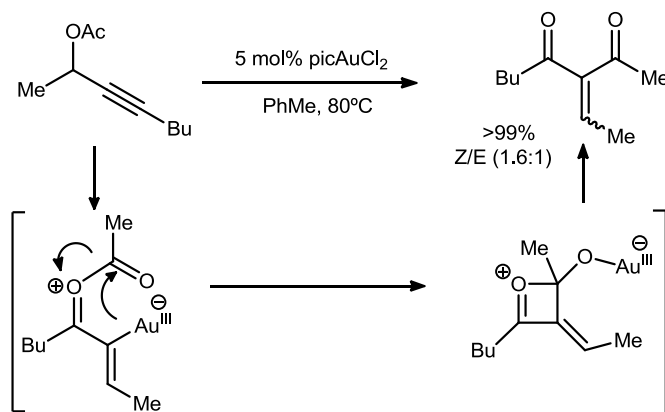
<sup>100</sup> Algunos ejemplos de alcoxilación: (a) J. K. De Brabander, B. Liu, M. Qian, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2533.; (b) Y.-M. Wang, C.N. Kuzniewski, V. Rauniyar, C. Hoong, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12972. Para reacciones de aminación: (c) J. Huang, X. Huang, B. Liu *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 2697.

<sup>101</sup> (a) A. S. Dudnik, T. Schwier, V. Gevorgyan, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1859; (b) A. S. Dudnik, T. Schwier, V. Gevorgyan *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 482.



**Esquema 1.19**

Al igual que para el caso del ataque del organometálico al ion imonio (Esquema **1.17**), el enlace carbono-oro puede reaccionar con el grupo acilo del propio éster. Así, por ejemplo, bajo condiciones de catálisis de oro(III), los acetatos propargílicos se transforman en aductos de tipo Knoevenagel,<sup>102</sup> en un proceso que supone la formación de un enlace C-C a partir del enlace C-Au(III) (Esquema **1.20**).



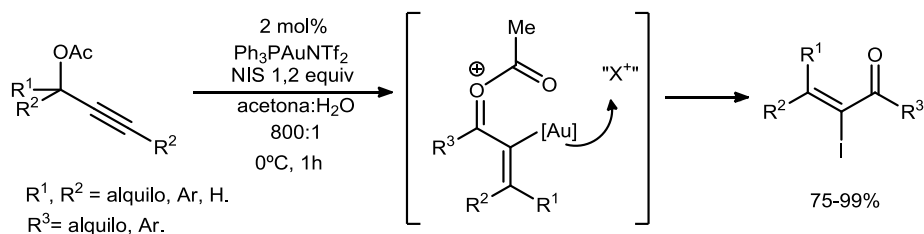
**Esquema 1.20**

Del mismo modo, el organometálico puede reaccionar con otros electrófilos, como iones halonio<sup>103</sup> o protones<sup>104</sup> del agua generando las correspondientes enonas (Esquema **1.21**).

<sup>102</sup> (a) L. Zhang, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442. El comportamiento de los acetatos análogos derivados de etoxiacetileno es interesante puesto que se puede controlar y dirigir totalmente la diastereoselectividad del proceso en función del catalizador. El uso de Cu(I) conduce hacia la olefina *E* y el de Pt(II) al diastereoisómero *Z*: (b) J. Barluenga, L. Riesgo, R. Vicente, L. A. López, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7772.

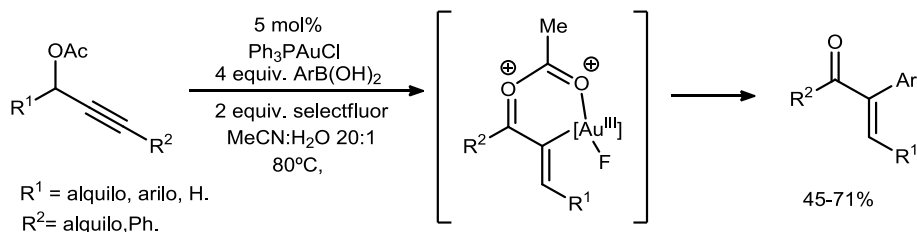
<sup>103</sup> Para I: (a) M. Yu, G. Zhang, L. Zhang *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2147; (b) L. Ye, L. Zhang, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3646; (c) D. Wang, X. Ye, X. Shi *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2088. Para Br y Cl: (d) M. Yu, S. Wang, G. Zhang, L. Zhang, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1846. Para F: (e) T. de Haro, C. Nevado, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 248; (f) M. N. Hopkinson, G. T. Giuffredi, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Synlett* **2010**, *18*, 2737.

<sup>104</sup> (a) M. Yu, G. Li, S. Wang, L. Zhang, *Adv. Synth & Catal.* **2007**, *349*, 871; (b)



**Esquema 1.21**

El enlace C-Au también se ha empleado en reacciones de acoplamiento cruzado implicando ciclos catalíticos de Au(I)-Au(III),<sup>105</sup> requiriendo la presencia de un oxidante externo, como por ejemplo el selectfluor. De este modo se han descrito procesos de acoplamiento con ácidos borónicos<sup>106</sup> (Esquema 1.22), acetatos,<sup>107</sup> y procesos de homoacoplamiento.<sup>108</sup>



**Esquema 1.22**

No obstante, por reacción con electrófilos adecuados, los carboxialenos intermedios son capaces de actuar como nucleófilos<sup>109</sup> en procesos polares de formación de enlaces C-C. Así, los propiolatos propargílicos se han utilizado para la obtención de diferentes  $\alpha$ -pironas<sup>110</sup> (Esquema 1.23). Tras la migración, el complejo de oro activa el alquino del propiolato facilitando el ataque del aleno. El intermedio resultante adiciona un nucleófilo externo presente en el medio de reacción como es un areno rico en densidad electrónica.

<sup>105</sup> Para una revisión reciente: M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248.

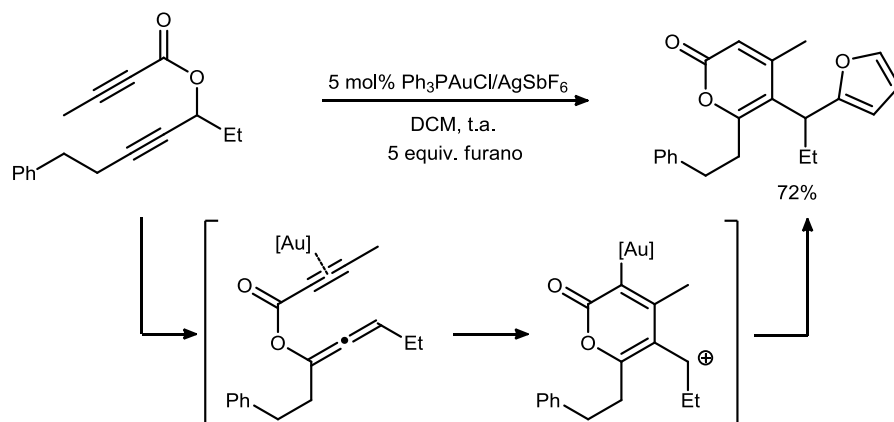
<sup>106</sup> G. Zhang, Y. Peng, L. Cui, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3112.

<sup>107</sup> Y. Peng, L. Cui, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5062.

<sup>108</sup> L. Cui, G. Zhang, L. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3884.

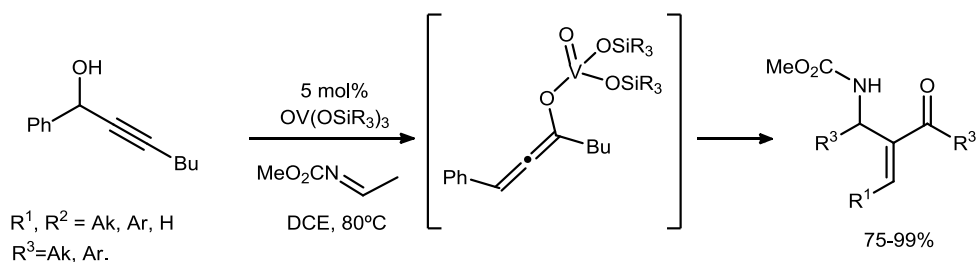
<sup>109</sup> Algunos ejemplos: (a) J. Zhao, C. O. Hughes, F. D. Toste *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7436; (b) C. H. Oh, A. Kim, W. Park, D. I. Park, N. Kim, *Synlett*, **2006**, 2781; (c) D. Leboeuf, A. Simonneau, C. Aubert, M. Malacria, V. Gandon, L. Fensterbank, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6868.

<sup>110</sup> (a) T. Luo, S. L. Schreiber, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8250, (b) T. Luo, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 5667.



**Esquema 1.23**

La nucleofilia del aleno se ve incrementada en el caso de ésteres derivados de especies metálicas como el vanadio.<sup>111</sup> El proceso de reagrupamiento [3+3] tiene lugar con estas especies sin necesidad adicional de otros catalizadores en el medio de reacción. Así, tras la formación del éster, el reagrupamiento [3,3] genera el aleno que posteriormente atrapa un electrófilo como una imina<sup>112</sup> (Esquema 1.24) o un aldehído,<sup>113</sup> proporcionando productos complementarios a los obtenidos a través de la reacción de Baillys-Hilman.<sup>114</sup>



**Esquema 1.24**

Como se muestra en el esquema anterior, esta metodología permite acceder a aminas alílicas a partir de alcoholes propargílicos, iminas y cantidades catalíticas de vanadatos sin requerir reactivos organometálicos adicionales.<sup>115</sup> En este sentido, la reacción

<sup>111</sup> (a) G. L. Olson, K. D. Morgan, G. Saucy, *Synthesis*, **1976**, 25; (b)

<sup>112</sup> B. M. Trost, C. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10358

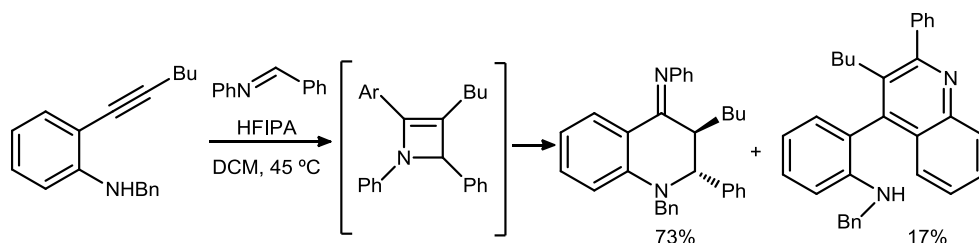
<sup>113</sup> B. M. Trost, S.Oi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1230.

<sup>114</sup> Una revision reciente: D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satayanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.

<sup>115</sup> Algunos ejemplos: (a) S. J. Patel, T. F. Jamison, *Angew. Chem Int. Ed.* **2003**, *42*, 1364; (b) P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 761.

transcurre con total regioselectividad para alquinos no simétricos gracias al control que ejerce la posición propargílica, por lo que representa una alternativa selectiva para la síntesis de aminas alílicas<sup>116</sup> frente a otros procesos de vinilación.

La posibilidad de que la adición del alquino a la imina conlleve un proceso de metátesis apenas ha sido estudiada, si bien es viable. La reacción entre ambos sustratos conduce a la formación de una nueva imina  $\alpha,\beta$ -insaturada.<sup>117</sup> En este sentido, el empleo de hexafluoroisopropanol<sup>118</sup> (HFIPA) como disolvente, a diferencia de los escasos ejemplos conocidos, que requieren la presencia de un catalizador metálico y el uso de alquinos simétricos, posibilita que la adición transcurra con elevada regioselectividad, controlada por factores electrónicos de los sustituyentes del alquino (Esquema 1.25).



Esquema 1.25

### 1.2.2.-Reacciones de carbociclación [4+1].

El desarrollo de reacciones de carbociclación [4+1] representa un área activa en metodología de síntesis orgánica<sup>119</sup> debido a los escasos procesos descritos, así como al atractivo de esta ruta de acceso a ciclos relevantes de cinco eslabones como, por ejemplo, las ciclopentenonas,<sup>120</sup> que son precursores para la síntesis de prostaglandinas<sup>121</sup> y de otros tipos de productos bioactivos.

<sup>116</sup> Para adiciones a alquinos no simétricos controladas por factores estéricos: (a) A. Barchuk, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8432;(b) M.-Y. Ngai, A. Barchuk, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12644.

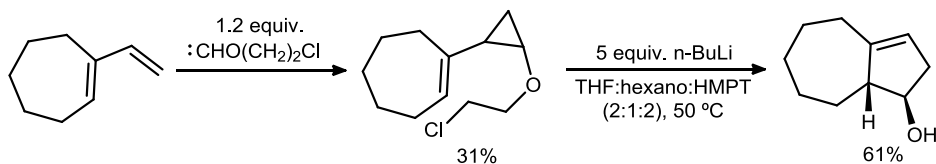
<sup>117</sup> (a) R. T. Ruck, R. L. Zuckerman, S. W. Krska, R. G. Bergman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5372 (b) H. Aneetha, F. Basuli, J. Bollinger, J. C. Huffman, D. J. Mindiola, *Organometallics* **2006**, *25*, 2402.

<sup>118</sup> A. Saito, J. Kasai, T. Konishi, Y. Hanzawa *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6980.

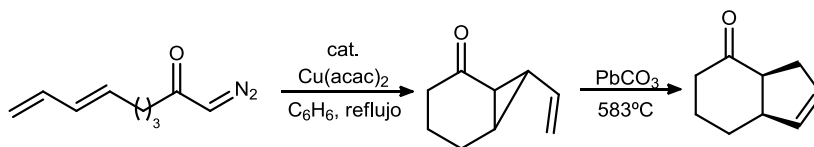
<sup>119</sup> R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6950.

<sup>120</sup> S. E. Gibson, S. E. Lewis, N. Mainolfi, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3873.

En función de los sustratos de partida existen varias estrategias diferenciadas. Así por ejemplo, parte de los estudios realizados han tenido por objeto promover este modo de ciclación a través de dienos, de forma que esta transformación se convirtiese en el equivalente de la reacción Diels-Alder para la síntesis de ciclos de cinco eslabones. Los primeros trabajos en este sentido fueron descritos de forma independiente por los grupos de Danheiser<sup>122</sup> (Esquema 1.26) y Hudlicky<sup>123</sup> (Esquema 1.27). En ambas aproximaciones un carbeno generado en el medio reacciona con el dieno conduciendo a un producto de cicloadición [2+1]. El vinil ciclopropano así obtenido sufre en una segunda etapa un reagrupamiento dando lugar al correspondiente derivado de ciclopentano, como resultado de una cicloadición formal [4+1].



**Esquema 1.26**



**Esquema 1.27**

De forma similar al desarrollo de Hudlicky, el empleo de compuestos con estructura de 1,3-dienil  $\beta$ -cetoéster permite generar el vinilciclopropano por la acción de cantidades catalíticas de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  con un equivalente de  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  y de un exceso de  $\text{Cu}(\text{II})$  como especie oxidante.<sup>124</sup> Posteriormente cantidades sobrestequiométricas de  $\text{MgI}_2$  inducen el reagrupamiento para formar el correspondiente ciclopentano.

<sup>121</sup>(a) S. M. Roberts, M. G. Santoro, E. S. Sickle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 1735; (b) A. Ross, P. Kapachi, G. Natoli, T. Takahashi, Y. Chen, N. Karin, *Nature*, **2000**, 403, 103.

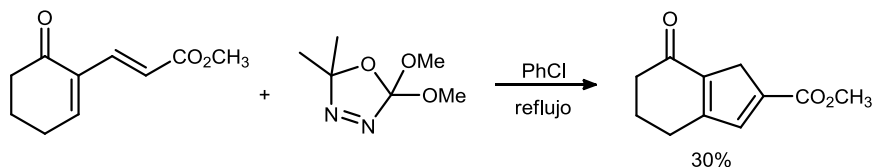
<sup>122</sup> (a) R. L. Danheiser, C. Martínez-Dávila, J. M. Jr. Morin *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1340. (b) R. L. Danheiser, C. Martínez-Dávila, R. J. Auchus, J. T. Kadonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2443; (c) R. L. Danheiser, J. J. Bronson, K. Okano, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4579.

<sup>123</sup> a) T. Hudlicky, F. F. Koszyk, T. M. Kutchan, J. P. Sheth, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5020; b) T. Hudlicky, F. J. Koszyk, D. M. Dochwat, G. L. Cantrell, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2911.

<sup>124</sup> R.W. Coscia, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2496.

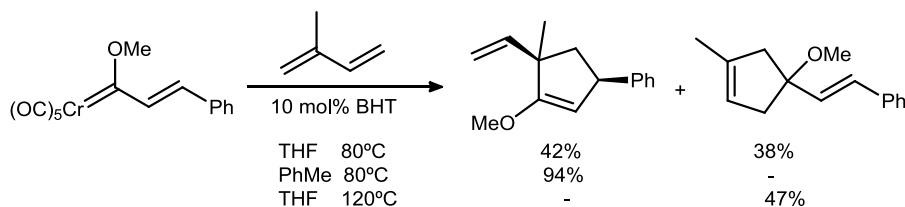


Cuando se genera dimetoxicarbeno<sup>125</sup> en el medio de reacción, éste promueve la reacción de carbociclación [4+1] con dienos pobres en densidad electrónica, a reflujo de clorobenceno y en un solo paso (Esquema 1.27).



**Esquema 1.27**

De forma análoga, el proceso tiene lugar en una única etapa de reacción al enfrentar alquencil carbenos de Fischer<sup>126</sup> a dienos (Esquema 1.28). El control de las condiciones de reacción es clave para dirigir el proceso hacia la ciclación [4+1] frente a la [3+2].



**Esquema 1.28**

De igual modo los carbenos pueden reaccionar con otros sintones de cuatro átomos de carbono como las arilcetenas para dar lugar a la ciclación [4+1]. En 1921, Staudinger<sup>127</sup> estudió la reactividad de la difenilcetena frente a diazoacetato de dietilo (Esquema 1.29.a). La estructura de los productos obtenidos fue asignada de forma errónea inicialmente. En 1956, tras los experimentos realizados por Kende,<sup>128</sup> se demostró que el proceso conduce a la obtención de ciclos de cinco eslabones como esqueleto alternativo (Esquema 1.29.b). La reacción implica la adición nucleofila del diazocompuesto a la cetena. El intermedio resultante sufre un proceso de ciclación liberando una molécula de nitrógeno.

<sup>125</sup> (a) C. Spino, H. Rezaei, K. Dupont-Gaudet, F. Bélanger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9926; (b) L. Boisvert, F. Beaumier, C. Spino, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5361.

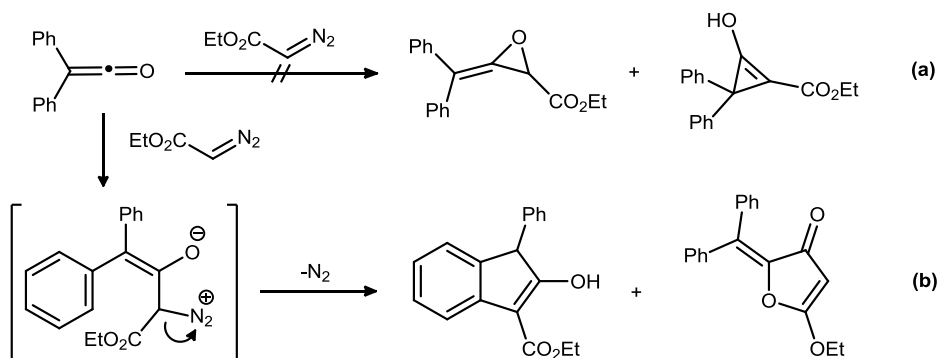
<sup>126</sup> (a) J. Barluenga, S. López, J. Flórez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 231; (b) J. Barluenga, F. Aznar, M. Fernández, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1629. Par otros procesos de de cicloadición formal [4+1] con carbenos de Fischer: (a) J. Barluenga, J. Alonso, F. J. Fañanás, *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 2610; (b) J. Barluenga,

J. Alonso, F. Rodríguez, F. J. Fañanás *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2460.

<sup>127</sup> H. Staudinger, T. Reber, *Helv. Chim. Acta*, **1921**, *4*, 3.

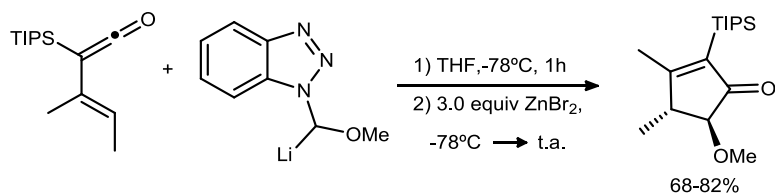
<sup>128</sup> A. S. Kende, *Chem. Ind. (London)*, **1956**, 1053.

Observaciones posteriores<sup>129</sup> con sustratos similares confirmaron de forma definitiva las nuevas estructuras.



**Esquema 1.29**

La ampliación de esta metodología de síntesis de 2-indanonas es posible gracias al empleo de arilsilicetas<sup>130</sup> que presentan una mayor estabilidad así como una menor tendencia a participar en reacciones de cicloadición [2+2] y de dimerización. De forma similar, las sililvinilcetas conducen a la obtención de ciclopentenonas<sup>131</sup> por reacción con diferentes carbenoides (Esquema 1.30).



**Esquema 1.30**

La síntesis de 1-indanonas, de forma alternativa, se ha descrito a partir de ftalaldehído y aceptores Michael 1,2-disustituídos<sup>132</sup> (Esquema 1.31). La reacción es viable

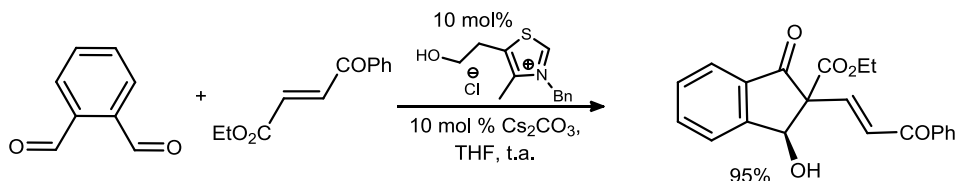
<sup>129</sup>(a) P. Yates, G. D. Abrams, M. J. Betts, S. Goldstein, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2850; (b) J. Frey, Z. Rappoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1161; (c) F. Léost, A. Doutheau, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 847.

<sup>130</sup> A. M. Dalton, Y. Zhang, C. P. Davie, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2465.

<sup>131</sup> Una selección de artículos: (a) C. P. Davie, R. L. Danheiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5867; (b) J. L. Loebach, D. M. Bennett, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9690; (c) J. H. Rigby, Z. Wang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 263; (d) W. H. Moser, L. A. Feltes, L. Sun, M. W. Giese, R. W. Farrell, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6542.

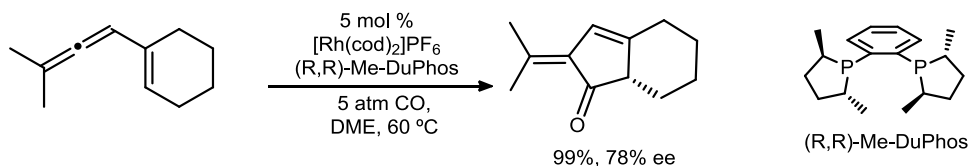
<sup>132</sup> F.-G. Sun, S. Ye, *Synthesis*, **2011**, 1005.

por la acción de un catalizador tipo NHC derivado de una sal de tiazolinio,<sup>133</sup> que presenta un grupo hidróxilo en la cadena alifática.



Esquema 1.31

Otra opción diferente a la adición de carbenos implica la inserción de CO, de forma similar a la reacción de Pauson-Khand.<sup>134</sup> La transformación es el resultado de la activación inicial de un sistema insaturado conjugado que actúa como sintón de cuatro átomos de carbono. Posteriormente, la especie resultante participa en una segunda transformación con el CO presente en el medio. En función del complejo metálico que promueve el proceso se pueden activar dienos,<sup>135</sup> halodienos,<sup>136</sup> bisalenos<sup>137</sup> o vinilalenos.<sup>138</sup> En este último caso la presencia de ligandos ópticamente activos en el catalizador de rodio<sup>139</sup> conduce a una versión asimétrica del proceso (Esquema 1.32).



Esquema 1.32

<sup>133</sup> Para procesos semejantes: F.-G. Sun, S. Ye, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 3632.

<sup>134</sup> Algunas revisiones: (a) J. Blanco-Urgoiti, L. Añorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32;

<sup>135</sup> (a) M. Franck-Neumann, E. L. Michelotti, R. Simler, J.-M. Vernier, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7361; (b) M. Franck-Neumann, J.-M. Vernier, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7365.

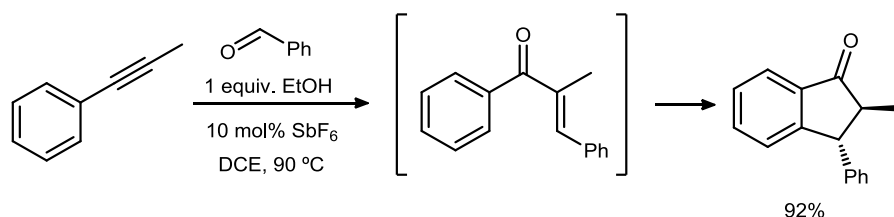
<sup>136</sup> S. V. Gagnier, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 4804.

<sup>137</sup> (a) B. E. Eaton, B. Rollman, J. A. Kaduk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6245; (b) M. S. Sigman, B. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11783.

<sup>138</sup> Utilizando Pd como catalizador: (a) T. Mandai, J. Tsuji, Y. Tsujiguchi, S. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5865. Para catalizadores de Rh: (b) M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2691; (c) M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11672; (d) M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *Organometallics* **1999**, *18*, 1326.

<sup>139</sup> (a) M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2950; (b) M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4130.

Recientemente el desarrollo de la metátesis alquino-aldehído ha posibilitado la carbociclación [4+1] de forma eficiente en un único paso a partir de precursores fácilmente accesibles. De este modo se ha descrito un proceso intermolecular para la síntesis de indenonas<sup>140</sup> al someter aldehídos y aril alquinos a la acción de cantidades catalíticas de SbF<sub>5</sub> en presencia de un equivalente de etanol (Esquema 1.33). Tras la metátesis se obtiene una enona intermedia, que bajo determinadas condiciones se puede aislar. Posteriormente esta especie evoluciona a través de un proceso de electrociclación Nazarov, implicando el anillo aromático del aril alquino inicial que genera la indenona. De forma similar, se han desarrollado transformaciones intramoleculares para la obtención de ciclopentenonas<sup>141</sup> empleando como sustratos de partida 1,3 eninos.



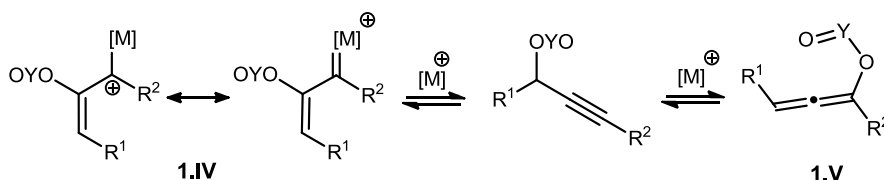
**Esquema 1.33**

<sup>140</sup> A. Saito, M. Umakoshi, M. Yagyu, Y. Hanzawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1783.

<sup>141</sup> Empleando como catalizador AuCl<sub>3</sub>: (a) T. Jin, Y. Yamamoto, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3137. Para el empleo de HOTf como catalizador: (b) T. Jin, F. Yang, C. Liu, Y. Yamamoto, *Chem. Commun.*, **2009**, 3533.

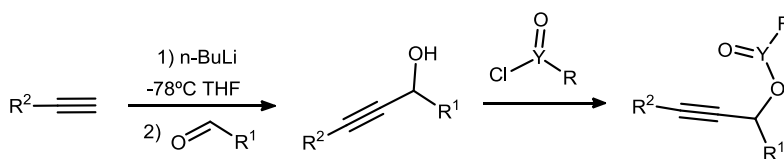
### 1.3.- Objetivos.

La activación de ésteres propargílicos a través de metales electrófilos ha conllevado un desarrollo notable de secuencias sintéticas novedosas. No obstante estos procesos se fundamentan en un reagrupamiento inicial del éster (Esquema 1.34) para generar dos intermedios altamente reactivos, como el vinil carbenoide **1.IV** y oxialeno **1.V**. Estas especies, como se mostró en el esquema 1.1, ejercen un control sobre las posiciones susceptibles de reaccionar frente a un tipo determinado de reactivos entre los que se incluyen nucleófilos, electrófilos y enlaces no activados.



Esquema 1.34

La diversidad de los modelos de reactividad posibles contrasta con la sencillez de los procesos para la obtención de estos precursores. Los ésteres propargílicos (Esquema 1.35) se preparan fácilmente, por ejemplo por adición de acetiluros de litio a carbonilos, y posterior reacción del alcohol propargílico obtenido con un derivado de ácido como el cloruro correspondiente en presencia de base, pudiendo realizarse la síntesis en uno o en dos pasos de reacción.



Esquema 1.35

Estos factores, especialmente el control de la reactividad de las distintas posiciones activas, plantean la posibilidad de desarrollar procesos intermoleculares de formación de enlaces C-C,<sup>142</sup> de modo que a partir de sustratos fácilmente accesibles se incremente la complejidad estructural de forma notable. Por ello se decidió investigar la posibilidad de

<sup>142</sup> Cabe destacar que en el momento de iniciarse el estudio los ejemplos de reacciones intermoleculares catalizadas por especies de oro (I) para la formación de enlaces C-C eran escasos.

catalizar un acoplamiento regioselectivo de esta clase de alquinos con iminas, que supondría una vía alternativa a los procesos descritos de carboiminación de alquinos<sup>143</sup> internos. En este sentido, el empleo de bases de Schiff se consideró particularmente interesante dada su capacidad de actuar tanto como electrófilos, a través del carbono de la imina, como también como nucleófilos implicando al átomo de nitrógeno de dicha función.

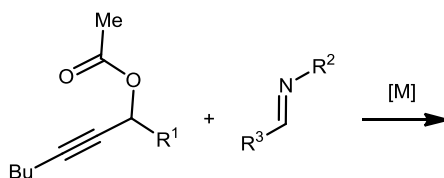
---

<sup>143</sup> Para una breve tratamiento de este tipo de transformación véase el esquema **1.25**, así como la discusión relacionada.

## 1.4.- Discusión de resultados.

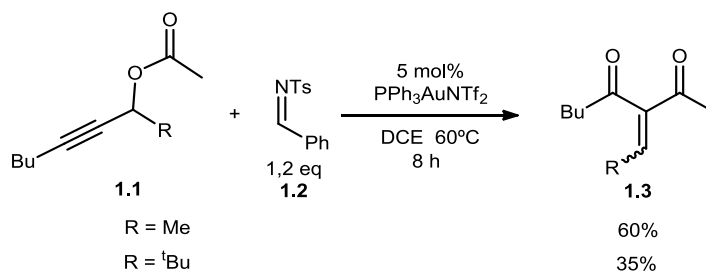
### 1.4.1- Evaluación del sistema catalítico.

De acuerdo con estas consideraciones, inicialmente se decidió explorar la reactividad que presentan acetatos propargílicos frente a *N*-aril o *N*-alquil iminas. Ambos sustratos se sometieron a diversas condiciones de reacción variando la temperatura, el disolvente, la concentración y el catalizador. No obstante, los diversos ensayos realizados no condujeron al producto de acoplamiento de la imina y el alquino, sino que en general, como resultado se obtenían los productos de reacción prácticamente inalterados.



Esquema 1.36

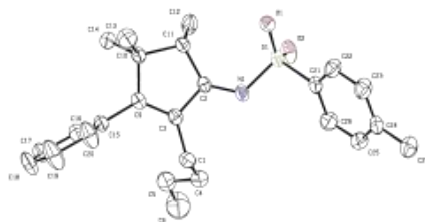
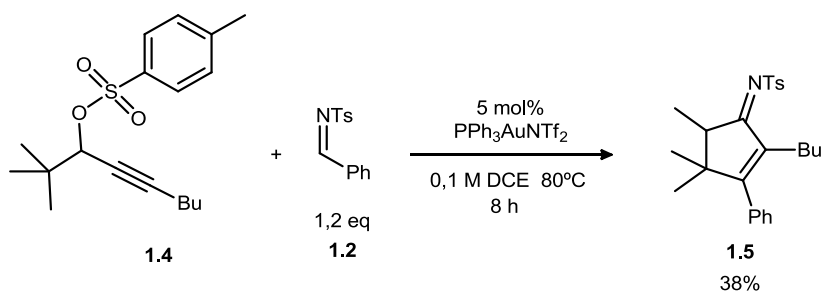
Esta falta de reactividad de los carboxilatos propargílicos frente a especies de Au(I) que presentan una elevada capacidad para activar alquinos, sugiere que la presencia de la imina inhibe la actividad de estos catalizadores. Por ello se modificó su naturaleza, empleando iminas que presentan una menor densidad de carga sobre el átomo de nitrógeno, como las *N*-sulfonilaldiminas (Esquema 1.37). Así, cuando la *N*-tosilimina (1.2) se enfrentó a los acetatos propargílicos (1.1) en presencia de cantidades catalíticas del complejo Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> se observó la formación de aductos de Knoevenagel (1.3), que provienen de un proceso de reagrupamiento intramolecular de acetato propargílico.<sup>144</sup>



Esquema 1.37

<sup>144</sup> Este modo de reactividad conduciendo a estos productos ya había sido descrito anteriormente: véase ref. 102.

Aunque se observa la activación del sistema propargílico, éste no interacciona con la imina. La adición del sistema insaturado tiene lugar, de forma exclusiva, sobre el acilo presente en la propia molécula en detrimento de la participación un electrófilo externo como la imina en la etapa final de formación de enlace C-C. Con el fin de potenciar el proceso intermolecular se intentó activar la N-sulfonilaldimina mediante la adición de catalizadores metálicos que presentan una mayor afinidad por el nitrógeno que por el oxígeno, como es el caso de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ .<sup>145</sup> Sin embargo, el empleo como co-catalizador de esta sal junto con el complejo de Au(I) incrementó el rendimiento del aducto Knoevenagel incluso a baja temperatura ( $-20^\circ\text{C}$ ). Ante este resultado y para evitar la adición sobre el éster se optó por modificar la naturaleza de esta función, por lo que se centró en el estudio del comportamiento de fosfatos y tosilatos (Esquema 1.38).



**Esquema 1.38**

Mientras, el empleo de fosfatos conduce a la recuperación de los productos de partida prácticamente inalterados, el uso del tosilato **1.4** frente a la imina **1.2** en presencia del catalizador  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , a  $80^\circ\text{C}$ , en dicloroetano, conduce a la formación de un producto de acoplamiento, la *N*-tosil cilcopentenimina **1.5** cuya estructura pudo ser determinada de

<sup>145</sup> Para un estudio de la reactividad frente a nucleófilos de aldehídos e iminas sometidos a distintos metales véase: S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3491.



forma inequívoca por difracción de rayos-X. De acuerdo con la naturaleza de este producto se observa que el proceso de acoplamiento transcurre con una profunda reorganización de los sustratos de partida cuyas principales características son:

- Se observa la pérdida de una molécula de ácido *p*-toluensulfónico.
- Se produce la activación del carbono cuaternario contiguo a la posición propargílica, por migración 1,2 de metilo. No obstante, se mantiene la conectividad del esqueleto soporte. Por tanto, en este caso, el componente propargílico actúa como sintón de cuatro átomos de carbono.
- El producto final deriva de un proceso formal de cicloadición [4+1].
- Tiene lugar un proceso de metátesis alquino-imina.

#### **1.4.2.- Optimización del proceso.**

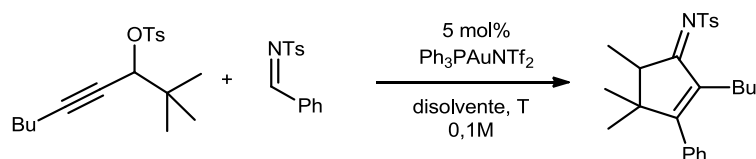
Tras obtener los primeros indicios de la viabilidad y selectividad del proceso de acoplamiento entre ambos sustratos se procedió a optimizar el proceso.

##### **1.4.2.1.-Condiciones de reacción: temperatura, disolvente y concentración.**

Dada la elevada conversión del tosilato propargílico, frente al moderado rendimiento obtenido se realizó un estudio sobre la influencia de las condiciones de reacción en dicho balance, con el fin de controlar el proceso y evitar reacciones laterales. Inicialmente, se realizó un estudio de la temperatura y del disolvente empleado, manteniendo constante el catalizador.

Como se muestra en la tabla **1.1** la transformación presenta una marcada dependencia con respecto a la temperatura (entradas 1-4). Los mejores resultados se obtienen a 60°C (entrada 2). Temperaturas superiores conllevan una disminución del rendimiento, presumiblemente debido a la aparición diversos subproductos no identificados. Por el contrario, a temperaturas inferiores (entradas 3 y 4) apenas se aprecia conversión de los sustratos de partida, siendo ésta nula a temperatura ambiente.

**Tabla 1.1**



entrada	Disolvente	T(°C)	t(h)	Rdto. % <sup>(a)</sup>
1	DCE	80	7	38
2	DCE	60	8	64
3	DCE	40	48	19
4	DCE	t.a.	48	- <sup>b</sup>
5	MeCN	60	20	- <sup>b</sup>
6	PhMe	60	20	29
7	THF	60	10	- <sup>c</sup>

(a) Rendimiento aislado tras columna cromatográfica; (b) No se observa reacción. (c) Se observa la formación de un polímero.

Por otra parte, en cuanto al estudio de disolventes (entradas 2, 5-7) se puede concluir que el proceso se ve favorecido por el empleo de un disolvente polar y no coordinante como el 1,2-dicloroetano (entrada 2). Por el contrario el empleo de acetonitrilo inhibe la reacción, posiblemente a causa de su mayor capacidad de coordinación que permitiría la estabilización de determinados intermedios, impidiendo el progreso de la misma.<sup>146</sup> Disolventes poco polares como el tolueno (entrada 6) permiten que el proceso tenga lugar, si bien conducen a bajos rendimientos a causa de pobres conversiones. Además, se observa un aumento del tiempo de reacción debido probablemente a su baja polaridad. El empleo de THF (entrada 7), de polaridad similar<sup>147</sup> al DCE, no conlleva resultados satisfactorios debido a la polimerización del disolvente por el medio ácido generado en el transcurso de la reacción.

Una vez establecidos tanto el disolvente como la temperatura se evaluó el efecto que ejerce la concentración de sustrato sobre el transcurso de la reacción.<sup>148</sup> Una reducción

<sup>146</sup> Observaciones similares a esta se recogen en la bibliografía para reacciones que implican generación de cationes por la activación de carboxilatos propargílicos a través de catálisis por especies de Au(I). Véase: T. Luo, S. L. Schreiber, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8250.

<sup>147</sup> DCE(momento dipolar, constante dieléctrica: 1.80D, 10.3); THF(1.75D, 7.5).

<sup>148</sup> Los valores de concentración se encuentra referido al sustrato limitante, el tosilato propargílico.

a 0,05 M sobre las condiciones estándar de 0,1 M apenas conduce a la formación del producto de reacción. Asimismo un incremento a 0,2 M no ofrece una mejora del rendimiento, que decrece para valores de concentración superiores. Otro factor que también se analizó fue el exceso de imina (**1.4**). En este sentido los resultados óptimos se alcanzaron con 1.2 equivalentes. Cantidades inferiores (1 equivalente) implican una reducción considerable del rendimiento y un mayor exceso dificulta considerablemente la purificación<sup>149</sup> de los productos al existir una mayor proporción de imina **1.4** sin reaccionar.

Cabe destacar que para evitar la hidratación de los productos especialmente del alquino, que conllevaría una disminución del rendimiento, la reacción se realiza en condiciones anhidras bajo atmósfera de un gas inerte. No obstante estos catalizadores de oro presentan bastante estabilidad al aire y a la humedad. Del mismo modo, la presencia de trazas de agua en los sustratos de partida causa esta reacción de competencia, en detrimento de la transformación objeto de estudio. Por ello, todas las especies con grupos tosilo (Ts) fueron convenientemente liofilizadas, previamente a su uso y las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de argón.

#### **1.4.2.2.-Estudio de catalizadores.**

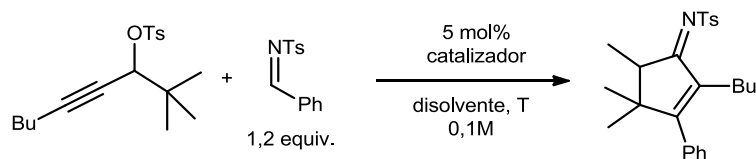
Una vez establecidas unas condiciones de reacción base, se exploró la actividad de diferentes catalizadores de naturaleza variada. En la tabla **1.2** se recogen algunos de los resultados más representativos que se han obtenido. En algunos casos la mayor actividad del catalizador exigió replantear las condiciones de reacción, de modo que se reajustó la temperatura o el disolvente. Una comparativa de las entradas 1 y 8, y de las entradas 5,7 y 10 nos muestra que el proceso se ve favorecido al emplear contraniones con una menor capacidad coordinante. Así, los complejos de Au(I) con el anión  $\text{NTf}_2^-$  presentan una actividad menor que los catalizadores catiónicos generados in situ por la abstracción de  $\text{Cl}^-$  con una sal de plata con un contranión no coordinante como  $\text{BF}_4^-$  ó  $\text{SbF}_6^-$ . La mayor

---

<sup>149</sup> La purificación de los productos se lleva a cabo a través de cromatografía flash en columna de alúmina neutra. Cabe destacar que a pesar de las precauciones tomadas para evitar la hidrólisis de estas especies, el proceso de purificación de *N*-sulfoniliminas puede acarrear una degradación del producto final que conlleva rendimientos inferiores. Este efecto ha sido observado en compuestos similares con anterioridad, como por ejemplo: D. L. Boger, W. L. Corbett, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4777.

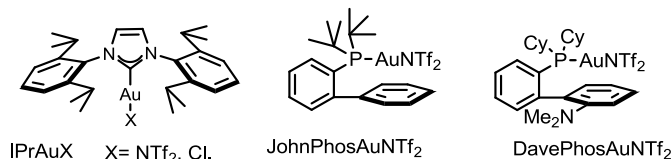
estabilidad de los catalizadores gracias al anión triflimidato<sup>150</sup> ( $\text{NTf}_2$ ) se contrapone con una menor capacidad de disociación para generar la especie de Au(I) catiónica, que se traduce en una menor actividad. De igual modo al ser de naturaleza más coordinante, el triflimidato podría provocar una mayor estabilización de determinados intermedios catiónicos.

**Tabla 1.2**



entrada	catalizador (5 mol%)	Disolvente	T	t(h)	rdto. % <sup>(a)</sup>
1	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	DCE	60	8	64
2	$\text{JohnPhosAuNTf}_2$	DCE	60	8	13
3	$\text{DavePhosAuNTf}_2$	DCE	60	8	43
4	$\text{IPrAuCl/AgBF}_4$	DCE	60	1	85
5	$\text{IPrAuCl/AgBF}_4$	DCM	40	6	86
6	$\text{IPrAuCl/AgBF}_4$	DCM	t.a.	20	67
7	$\text{IPrAuNTf}_2$	DCM	40	20	- <sup>b</sup>
8	$\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgBF}_4$	DCM	40	8	51
9	$\text{PtCl}_2$ (7.5 mol%)	DCE	80	14	68
10	$\text{IPrAuCl/AgSbF}_6$	DCM	40	6	83
11	$\text{AuCl}_3$	DCE	60	2	19
12	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$	DCE	80	48	- <sup>b</sup>
13	$\text{AgBF}_4$	DCM	40	21	26
14	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	DCE	60	7	26
15	Ninguno	DCM	40	20	- <sup>b</sup>
16	$\text{HBF}_4$ (10 mol%)	DCM	40	24	- <sup>b</sup>

(a) Rendimiento de producto aislado tras columna cromatográfica. (b) No se observa reacción recuperándose esencialmente los productos de partida



<sup>150</sup> Para una revisión sobre las propiedades y usos de triflimidatos metálicos en catálisis: S. Antoniotti, V. Dalla, E. Duñach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7860.

En cuanto a la influencia del ligando, las biarilfosfinas, como JohnPhos y DavePhos (entradas 2 y 3), que presentan una mayor demanda estérica que PPh<sub>3</sub>, conducen a rendimientos inferiores. Por el contrario, ligandos carbeno NHC como el IPr (entradas 4, 5 y 10) que presenta una mayor estabilidad frente a condiciones ácidas<sup>151</sup> conduce a mejores resultados que los correspondientes ensayos con trifenilfosfina como ligando (entrada 8). Otros sistemas catalíticos también son capaces de promover la transformación. Así, en el caso de PtCl<sub>2</sub> (entrada 9) se necesitan condiciones de reacción más energéticas (7.5 mol% de catalizador y 80°C) para promover el proceso con buenos resultados. Con AuCl<sub>3</sub> se obtienen rendimientos inferiores y bajas conversiones (entrada 11), posiblemente debido a su baja estabilidad en las condiciones de reacción,<sup>152</sup> mientras que el empleo de especies de Cu(I) (entrada 12) conduce a la recuperación de los productos de partida. Las sales de plata (entrada 13), permiten por si solas la transformación, si bien en baja extensión al igual que otros metales (entrada 14). Finalmente, tanto en ausencia de catalizador, como adicionando un 10 mol% de ácido tetrafluorobórico no se produce reacción alguna.

#### **1.4.3.- Generalización de la reacción a otros sustratos.**

##### **1.4.3.1.- Estudio de la influencia de la naturaleza de la *N*-sulfonilaldimina.**

De acuerdo con el catalizador óptimo y las condiciones de reacción establecidas se procedió a explorar el alcance de la transformación. De este modo, inicialmente, se analizó el comportamiento de diversas *N*-tosiliminas. Solo se observa reacción para aquellas derivadas de aldehídos, mientras que las derivadas de cetonas no conducen al proceso de cicloadición. Sobre la base de los datos recogidos en la tabla **1.3**, se puede concluir que el proceso presenta una amplia tolerancia tanto con *N*-sulfoniliminas alifáticas (entradas 6 y 7), como aromáticas (entradas 1-5). En el caso de estas últimas la transformación es compatible con anillos sustituidos por grupos dadores (entradas 2 y 4) y aceptores (entradas 3 y 5) de densidad electrónica al anillo. Por lo que se refiere a la presencia de grupos fuertemente desactivantes, como el grupo nitro (entrada 5), se requieren temperaturas más elevadas además de un mayor exceso de imina para acceder al producto final. No obstante en este

---

<sup>151</sup> H. Duan, S. Sengupta, J. L. Petersen, N. G. Akhmedov, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 12100.

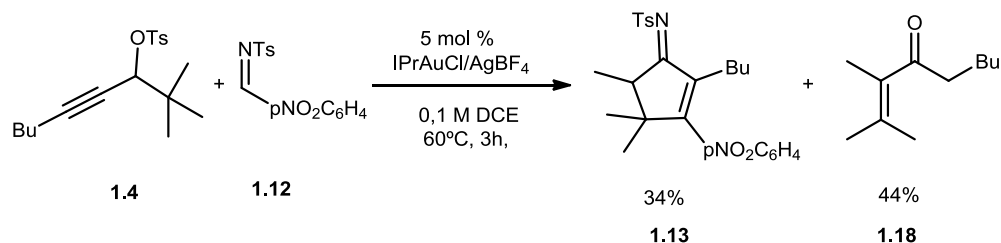
<sup>152</sup> Se observa en este caso la aparición de precipitado de oro. Igualmente tiempos de reacción superiores no conducen a una mayor conversión

caso la conversión es total (Esquema **1.39**), si bien se obtiene otro producto mayoritario, la enona **1.18**, cuya estructura fue determinada por RMN.

**Tabla 1.3**

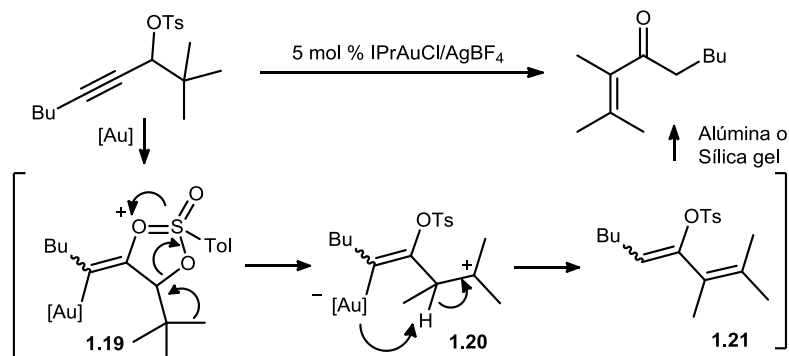
entrada	Imina	Producto	t(h)	rdto. % <sup>a</sup>
1	 <b>1.2</b>	 <b>1.5</b>	6	86
2	 <b>1.6</b> X = Me	 <b>1.7</b> X = Me	6	82
3	<b>1.8</b> X = Cl	<b>1.9</b> X = Cl	7	64 <sup>d</sup>
4	<b>1.10</b> X = OMe	<b>1.11</b> X = OMe	4	77
5 <sup>b</sup>	<b>1.12</b> X = NO <sub>2</sub>	<b>1.13</b> X = NO <sub>2</sub>	3	34
6	 <b>1.14</b>	 <b>1.15</b>	10	70
7 <sup>b,c</sup>	 <b>1.16</b>	 <b>1.17</b>	1	59

(a) Rendimiento de producto aislado tras columna cromatográfica. (b) La reacción se llevó a cabo en DCE a 60°C. (c) Se utilizaron 1,4 equivalentes de imina. (d) Se recuperó un 21% del tosilato de partida. Tiempos de reacción superiores no implican una mejora del rendimiento.



Esquema 1.39

Tras la activación del alquino con el catalizador (Esquema **1.40**), la formación del producto **1.18** se puede explicar a través de una asistencia del tosilo 1,2 que genera una deficiencia electrónica en el átomo de carbono propargílico y promueve la migración de un metilo adyacente para generar **2.20**. Este evoluciona a su vez al poder actuar el organometálico de oro como base arrancando el protón de la posición propargílica inicial en lo que sería formalmente un proceso de eliminación  $\text{E}_1$ . El dieno generado (**1.21**) se hidroliza posteriormente en la purificación cromatográfica, lo que conduce a la enona aislada.



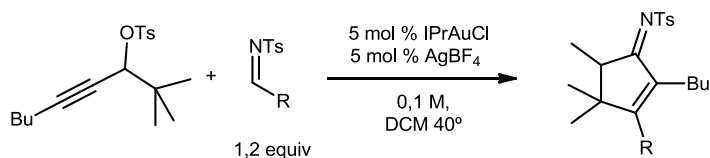
Esquema 1.40

#### 1.4.3.2.-Estudio de la influencia de la naturaleza del tosilo propargílico.

De forma similar al apartado anterior, se estudió también la influencia que presenta la naturaleza del alquino. De este modo, se sintetizaron diferentes tosilatos propargílicos variando tanto los sustituyentes del triple enlace como de la posición contigua a la función éster. Posteriormente estos se sometieron a la acción del sistema catalítico  $\text{IPrAuCl/AgBF}_4$  bajo las condiciones de reacción estándar, si bien en algunos casos fueron modificadas para acceder a mejores rendimientos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla **1.4**.

Como se puede apreciar el proceso no se limita solamente al resto butilo como sustituyente del alquino. Se observa una compatibilidad con diversos grupos alquilo (entradas 1-2 y 7) de diferente cadena como metilo, ciclohexilo, posiciones bencílicas (entrada 3), así como otros restos alifáticos que presentan grupos funcionales remotos (entrada 4). Por el contrario, cuando el sustituyente es un fenilo no se obtiene el producto de ciclación. Posiblemente la conjugación del triple enlace con el fenilo produce una mayor estabilización de la densidad de carga positiva en la posición propargílica, lo que dificulta la migración de metilo. Esta hipótesis está apoyada por el resultado de la entrada 8, en la que un anillo aromático desactivado debido a la presencia de un grupo nitro sí que conduce a la ciclación esperada. En este caso se accede a la ciclopentenona en vez de su imina análoga, presumiblemente debido a la hidrólisis de ésta durante la purificación. En consecuencia, la transformación se puede considerar como una metodología para la síntesis de compuestos con esqueleto de 2-ciclopentenonas,<sup>153</sup> especialmente de aquellos que presentan un elevado patrón de sustitución.

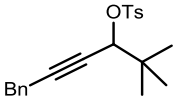
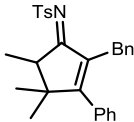
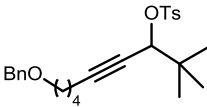
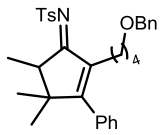
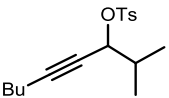
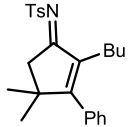
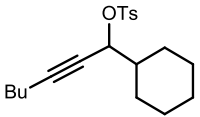
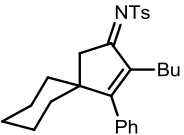
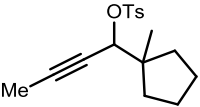
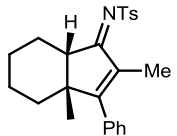
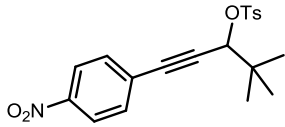
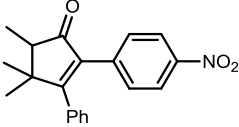
**Tabla 1.4**



entrada	Tosilato	Producto	t(h)	rdto. % <sup>a</sup>
1	<p><b>1.2</b></p>	<p><b>1.5</b></p>	6	86
2	<p><b>1.22</b></p>	<p><b>1.23</b></p>	10	75
entrada	Tosilato	Producto	t(h)	rdto. % <sup>a</sup>

<sup>153</sup> Una revision reciente: S. E. Gibson, S. E. Lewis, N. Mainolfi, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 3873.



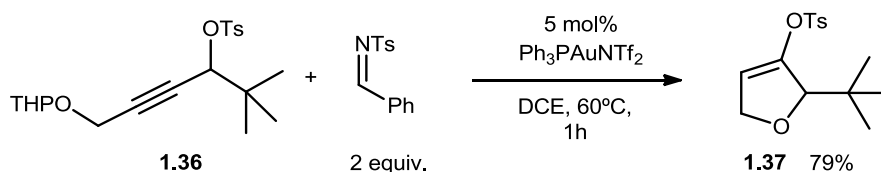
3			10	76
4			8	64
5 <sup>b</sup>			6	68
6			6	47
7 <sup>b</sup>			0,75	88
8 <sup>c,d</sup>			3	59

(a) Rendimiento de producto aislado tras columna cromatográfica. (b) La reacción se llevó a cabo en DCE a 60°C. (c) La reacción se llevó a cabo en DCE a 70°C en presencia de 2,0 equivalentes de imina.(d) Después de la purificación solo se obtiene la ciclopentanona.

En cuanto a la naturaleza de los sustituyentes en la posición contigua al tosilato, se ha comprobado que la presencia del grupo tert-butilo no es imprescindible, obteniéndose la migración de un átomo de hidrógeno en extensión considerable (entradas 5 y 6), lo que conduce en algún caso como la entrada 6, a la formación de espiranos. Igualmente el

proceso también es compatible con la migración de grupos alquilo por expansión de anillo (entrada 7). De este modo, se accede de forma sencilla a la estructura bicíclica **1.33** como único diastereoisómero con buenos rendimientos.

La presencia de grupos funcionales próximos al sistema propargílico provoca que éste evolucione de forma diferente. Así el tosilato **1.36** (Esquema **1.41**) que presenta un grupo tetrahidropiranyl éter en presencia de catalizadores de Au(I) origina el dihidrofurano **1.37**. Para este sustrato no se aprecia la migración del grupo metilo ni reacción con la imina.



**Esquema 1.41**

#### 1.4.4.-Estudio del mecanismo.

##### a) Estudios experimentales adicionales:

La reacción de ciclación [4+1] entre alquinos internos y *N*-sulfoniliminas descrita en este capítulo supone una transformación compleja de los sustratos de partida, al sufrir éstos una profunda reorganización para generar las *N*-sulfoniliminas derivadas de 2-ciclopentenonas. En la reacción, los 5 átomos de carbono del anillo generado intervienen en procesos de formación y ruptura de enlaces (se crean hasta 3 enlaces  $\sigma$  C-C, un enlace  $\pi$  C-C, un enlace  $\sigma$  y otro  $\pi$  C-N). Cabe destacar que la imina inicial se fragmenta por el enlace doble C-N, de tal manera que ambas partes aparecen unidas mediante nuevos enlaces dobles a los carbonos que conformaban el triple enlace del tosilato propargílico, en un proceso formal de metátesis. Así mismo, se produce una migración de Me, H, o alquilo de la posición contigua a la propargílica a ésta, lo cual implica, necesariamente la existencia de un carbocatión en esta posición.

Sobre la base de estas consideraciones, con el fin de poder caracterizar algún intermedio que permitiese esclarecer el mecanismo de reacción, se procedió al estudio por RMN de la transformación. Para ello se utilizaron cantidades tanto catalíticas como estequiométricas del complejo metálico, de manera que los posibles organometálicos o

complejos de oro se pudiesen detectar y caracterizar. Sin embargo, el ácido p-toluensulfónico generado en transcurso tiende a precipitar lo que imposibilita la obtención de datos.

No obstante se observó un desapantallamiento del hidrógeno de la imina en valores cercanos a 0.5 ppm, así como intercambio de ambas señales en el experimento NOESY,<sup>154</sup> lo que podría deberse a la interacción con el catalizador. Para confirmar la existencia de este complejo se añadió la imina **1.2** a una solución en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> del IPrAuBF<sub>4</sub>, generado in situ a partir del IPrAuCl y la sal de plata AgBF<sub>4</sub> filtrando el residuo de AgCl, en ausencia de alquino. La mezcla así obtenida mostró de nuevo el mismo desapantallamiento del hidrógeno de la imina, lo que confirma la activación de la *N*-sulfonilaldimina por complejos catiónicos de Au (I).<sup>155</sup> Intentos posteriores para aislar dicho complejo resultaron infructuosos debido a la baja estabilidad que presenta dicha especie. Sin embargo, de los experimentos realizados se deduce información valiosa al poner de manifiesto la interacción del catalizador de oro con la *N*-tosilimina, de tal manera que el proceso pueda deberse a una activación dual del éster propargílico y la base de Schiff.

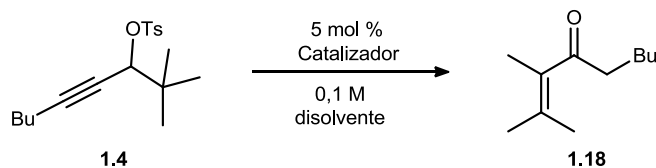
En los estudios de monitorización del proceso por RMN se procedió también a intentar la detección y caracterización de posibles intermedios, prestando especial atención al resultado obtenido que permitió el aislamiento de la enona **1.18** a partir del tosionato propargílico **1.4** (Esquemas **1.39** y **1.42**). De acuerdo con su estructura, su formación podría explicarse a través de la hidratación de un posible intermedio con naturaleza de 2-tosiloxi-1,3-dieno. Como ya se mencionó anteriormente, dicha especie provendría de una doble migración 1,2, primero del tosionato y después de metilo.<sup>156</sup> Sobre esta base, se decidió investigar la posible formación y participación de estos dienos como intermedios en la obtención de las ciclopropeniminas. Los diferentes intentos (Esquema **1.42**) de aislar dicha especie a partir del tosionato **1.4** en ausencia de imina resultaron infructuosos obteniéndose la enona correspondiente, el producto de partida o una mezcla de ambos.

---

<sup>154</sup> Para más detalles véase la parte experimental correspondiente a este capítulo.

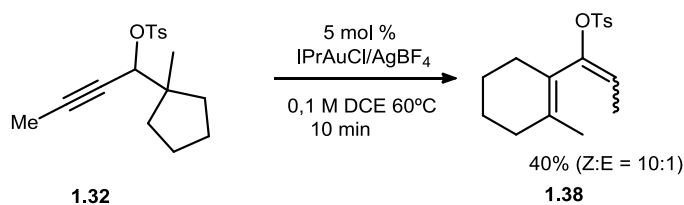
<sup>155</sup> La activación de *N*-sulfonilaldiminas por especies de oro se ha observado con anterioridad en la bibliografía, como se muestra en la hidroarilación de *N*-tosiliminas: Y. Luo, C.-J. Li *Chem. Commun.* **2004**, 1930.

<sup>156</sup> Para una revisión de migraciones 1,2 de alquilo o H en catálisis homogénea con especies de oro: S. Kirsch *Chem. Eur. J.* 2008, *14*, 3514.



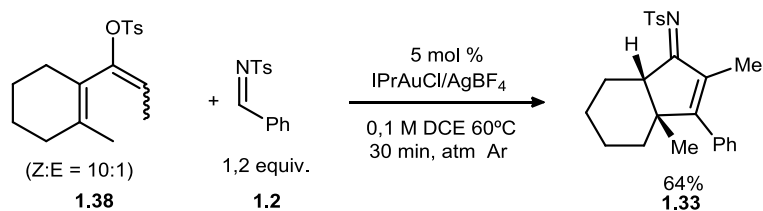
**Esquema 1.42**

Sin embargo, cuando se modificó la estructura del producto de partida empleando el compuesto **1.32** se pudo aislar una fracción pura del dieno **1.38** como mezcla de 10:1 (Z:E) de diastereoisómeros (Esquema **1.43**).



**Esquema 1.43**

Con el fin de determinar si el dieno interviene activamente en la reacción de acoplamiento con la imina, o si bien es simplemente un producto debido a una reacción lateral, se le sometió a las condiciones de reacción en presencia de imina observándose la formación de producto de acoplamiento (Esquema **1.44**). Este hecho avala que la síntesis del esqueleto de ciclopentenimina puede transcurrir a través de un dieno conjugado intermedio.



**Esquema 1.44**

### b) Propuesta mecanística.

En definitiva, de acuerdo con estas observaciones, un posible mecanismo<sup>157</sup> es el que se detalla en el esquema **1.45**. El proceso puede iniciarse con la activación de alquino, tras la complejación con el catalizador metálico seguido de asistencia 1,2 del tosilo (**1.B**). El centro metálico de oro puede poner en juego su capacidad de retrodonación completando la migración del éster, lo que conduce a una especie de tipo carbenoide metálico o catión en  $\alpha$  estabilizado por el oro (**1.C**). Esta especie evoluciona a través de una nueva migración 1,2, en este caso de metilo para generar **1.D**. El fragmento del organometálico de oro actúa en ese momento como base abstrayendo el H propargílico, posibilitando la formación del 2-tosiloxi-1,3-dieno **1.E**. Esta especie, que posee un cierto carácter de enoléter, puede evolucionar adicionándose a la imina activada<sup>158</sup> por el catalizador de Au(I) para generar **1.F**. Esta etapa puede entenderse como una reacción de Mukaiyama aldólica sobre sales de iminio. De acuerdo con los cálculos teóricos el estado de transición de este paso posee la mayor energía de activación<sup>159</sup> (25.45 kcal/mol), lo que convierte a esta etapa en el paso limitante. La reacción progresa formando una acetidina completando una cicloadición formal [2+2] (**1.G**). Posteriormente se origina el aceto **1.H** por la pérdida de una molécula de ácido p-toluensulfónico, en un proceso concertado de eliminación syn de forma semejante a los procesos de pirólisis de ésteres. El intermedio aceto de cuatro eslabones debido a su tensión evolucionaría para dar **1.I**. Finalmente, un proceso de electrociclación de tipo Nazarov, activado por el catalizador metálico de Au(I), conduce al producto final, siendo el segundo ejemplo de ciclación aza-Nazarov descrito en la bibliografía.<sup>160</sup>

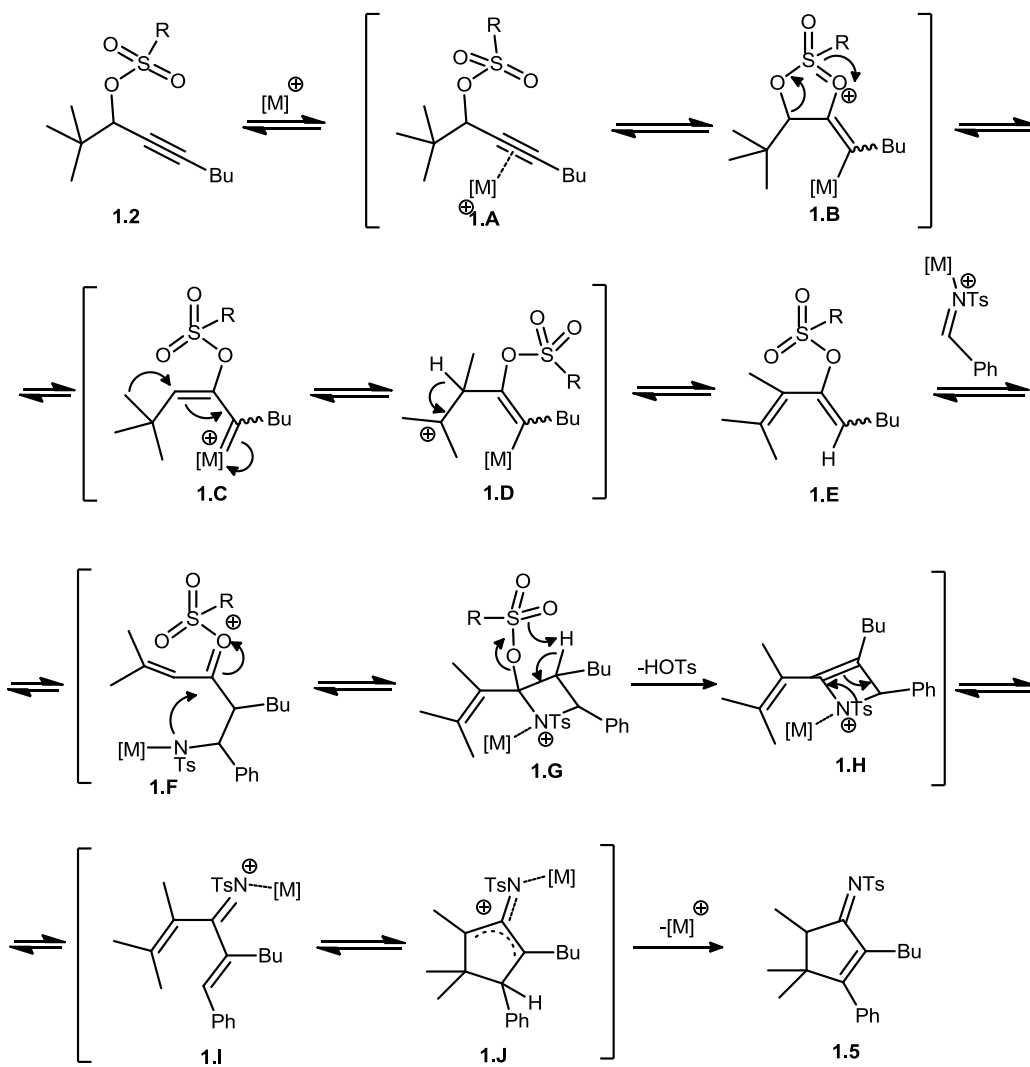
---

<sup>157</sup> La viabilidad del mecanismo propuesto ha sido evaluada de acuerdo con estudios computacionales realizados por el grupo del profesor Ángel R. de Lera (Universidad de Vigo) B3LYP (Becke 3 Lee Young Park) empleando como base 6-31G con funciones de polarización añadidas a los átomos pesados (d), y un "electron potencial core (ECP)", LANL2DZ, para el Au.

<sup>158</sup> Los cálculos teóricos muestran que la coordinación del Au al N de la imina para formar el ión iminio se encuentra favorecida con respecto a la coordinación a los dobles enlaces del dieno o al grupo arilo de la misma imina.

<sup>159</sup> El valor de la energía de activación es considerable si bien puede ser factible, además podría explicar la acumulación de dienos y las dificultades en la adición a determinadas iminas.

<sup>160</sup> (a) W.F. Bow, A. K. Basak, A. Jolit, D. A. Vicic, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 440. El primer ejemplo se ha descrito en: (b) M. A. Tius, C. C. Chu, R. Nieves-Colberg, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2419.



Esquema 1.45

## 1.5.-Valoración final.

En este capítulo se ha descrito la reacción de acoplamiento intermolecular de forma regioselectiva entre *N*-sulfoniliminas y alquinos internos no simétricos que presentan estructura de tosilato propargílico. El proceso, formalmente, supone uno de los pocos ejemplos de cicloadición [4+1], implicando alquinos no conjugados. De igual modo, la transformación conlleva una reacción formal de metátesis alquinino-imina, que es un proceso escasamente estudiado en la bibliografía. Los productos sintetizados presentan estructura de 2-ciclopentenimina, cuya hidrólisis puede tener lugar en condiciones suaves empleando sílica gel, y conduce a la obtención de ciclopentanonas con un elevado patrón de sustitución. También se ha establecido la participación del grupo OTs como elemento responsable del control de la quimioselectividad de la transformación.

En relación con el mecanismo, la reacción se inicia por un reagrupamiento del tosilato propargílico, a través de una doble migración 1,2 primero del éster y después de un alquilo o de un átomo de hidrógeno hacia la posición propargílica, a partir del carbono cuaternario o terciario contiguo. El reagrupamiento genera un intermedio de tipo 2-tosiloxi-1,3-dieno que pudo ser aislado y caracterizado. La evolución posterior por reacción con la imina a través de una ciclación [2+2] por pasos, apertura de aceto, y reacción aza-Nazarov conduciría a los productos de reacción.





## **CAPÍTULO 2:**

### **Doble funcionalización C-H de $\omega$ -aril tosilatos propargílicos**



## 2.1.-Introducción.

En este Capítulo se describen los resultados derivados de la reacción de hidroarilación de tosilatos  $\omega$ -arilpropargílicos en presencia de cantidades catalíticas de especies de escandio (III). Dicha transformación conduce a la formación de estructuras tricíclicas a través de una doble funcionalización C-H del areno.<sup>161</sup>

Inicialmente, con el fin de contextualizar los resultados, se revisan diferentes procesos de hidroarilación de alquinos prestando especial interés a las reacciones intramoleculares que permiten el acceso a compuestos benzofusionados. Tras el planteamiento de los objetivos, se exponen y analizan los resultados experimentales de dicha investigación, y se discute su implicación en términos del mecanismo de reacción y de su alcance sintético.

---

<sup>161</sup> Parte de los resultados recogidos en este capítulo se recogen en: S. Suárez-Pantiga, D. Palomas, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7857.

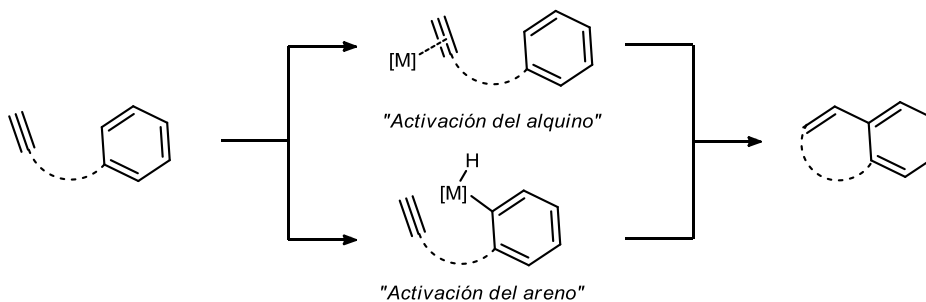


## 2.2.- Antecedentes bibliográficos.

La presencia de anillos aromáticos en la estructura de productos naturales, fármacos y de compuestos relevantes en química de materiales es frecuente. Por ello se han desarrollado numerosas metodologías de síntesis y modificación selectiva de dichas estructuras. Los procesos que permiten la formación de enlaces C-C a partir de enlaces C-H del areno son particularmente interesantes. En este sentido la reacción Friedel-Crafts<sup>162</sup> ha demostrado ser de gran utilidad. El empleo de alquenos y de alquinos en reacciones de hidroarilación ha posibilitado ampliar el alcance sintético de esta transformación. La alquilación de compuestos aromáticos con alquenos ha sido estudiada ampliamente,<sup>163</sup> mientras que la alquenilación a partir de alquinos presenta una mayor dificultad.<sup>164</sup> No obstante, en la última década se han descrito avances relevantes en esta materia.<sup>165</sup>

### 2.2.1.- Hidroarilación de alquinos.

La hidroarilación de alquinos permite la síntesis de arilolefinas de forma alternativa al empleo de reacciones de acoplamiento cruzado. El proceso intramolecular conduce a estructuras benzofusionadas de naturaleza tanto carbo como heterocíclica.<sup>166</sup>



Esquema 2.1

<sup>162</sup> (a) C. Friedel; J. Crafts, *M. Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1392; (b) C. Friedel; J. Crafts, *M. Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1450.

<sup>163</sup> G. A. Olah, R. Krishnamurthi, G. K. S. Prakash, in *Friedel-Crafts Alkylations in Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, 1991.

<sup>164</sup> En ocasiones se produce la polimerización del alquino, así como otras reacciones laterales: (a) W. Cook, V. J. Chaber, *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 334; (b) J. S. Reichert, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 3090; (c) J. A. Reilly, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 2564.

<sup>165</sup> Revisiones recientes de la hidroarilación de alquinos: (a) C. Nevado, A. M. Echavarren, *Synthesis* **2005**, 167; (b) T. Kitamura, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1111.

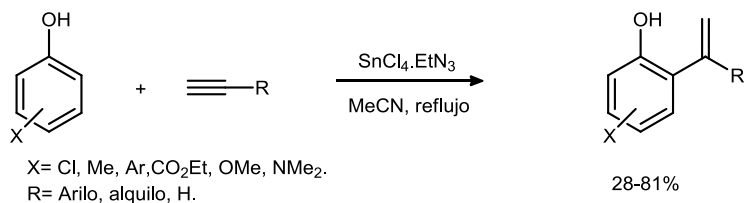
<sup>166</sup> Para una revisión de reacciones de hidroarilación que implican la formación de estructuras cíclicas: M. Bandini, E. Emer, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3527.

En términos de mecanismos de reacción existen dos vías posibles para promover esta transformación, la activación inicial del alquino o, alternativamente, preactivando el areno (Esquema 2.1).

### 2.2.1.1.- Activación del alquino.

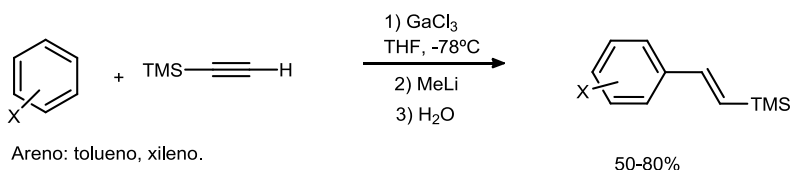
En este tipo de procesos es frecuente el empleo de metales electrófilos que presentan suficiente afinidad por el alquino. La coordinación de la especie metálica con el acetileno genera una deficiencia electrónica en este último que posibilita el ataque directo del areno, usualmente a través de una reacción de tipo Friedel-Crafts.

Así, por ejemplo, cantidades estequiométricas del complejo  $\text{SnCl}_4 \cdot \text{Et}_3\text{N}$ , en reflujo de acetonitrilo, promueven la hidroarilación intermolecular en posición *orto* de fenol,<sup>167</sup> empleando tanto acetileno<sup>168</sup> como otros alquinos (Esquema 2.2).



**Esquema 2.2**

La reacción de arenos con sililacetilenos en presencia de exceso de  $\text{GaCl}_3$  como metal electrófilo conduce a 1-aryl-2-trimetilsililalquinos<sup>169</sup> con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 2.3).



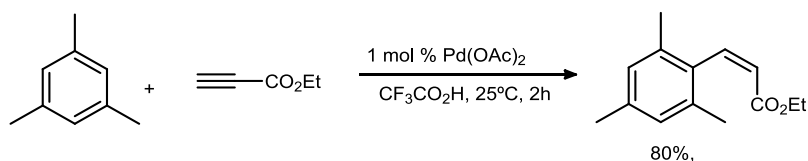
**Esquema 2.3**

<sup>167</sup> M. Yamaguchi, A. Hayashi, M. Hirama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1151.

<sup>168</sup> El uso estequiométrico de  $\text{PhOMgBr}$  permite el proceso exclusivamente con este alquino: G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, G. Terenghi, *Synthesis* **1977**, 122.

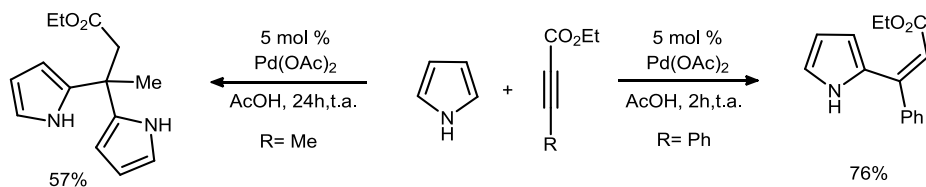
<sup>169</sup> M. Yamaguchi, Y. Kido, A. Hayashi, M. Hirama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1313.

La hidroarilación de alquinos empleando cantidades catalíticas de metal electrófilo fue descrita inicialmente por el grupo del profesor Fujiwara<sup>170</sup> (Esquema 2.4) utilizando catalizadores de Pd (II) ó Pt (II) en el medio ácido que proporciona el TFA que se utiliza como disolvente o codisolvente. El proceso transcurre en general con arenos ricos en densidad electrónica. El empleo de propiolatos en esta transformación es común, aunque la reacción también tiene lugar con alquil y aril alquinos. Bajo determinadas condiciones de reacción, el TFA es capaz de permitir la hidroarilación de alquinos para cierto tipo de arenos<sup>171</sup> sin requerir la participación del catalizador metálico. Inicialmente la reacción se entendió como un proceso de activación del areno, si bien estudios mecanísticos posteriores confirmaron que en realidad se trataba de una activación del alquino.<sup>172</sup>



Esquema 2.4

La activación de los propiolatos en medio ácido por cantidades catalíticas de Pd(OAc)<sub>2</sub> es suficiente para promover la hidroarilación de pirroles.<sup>173</sup> En función del alquino de partida y el tiempo de reacción se puede obtener el producto de dihidroarilación (Esquema 2.5).



Esquema 2.5

Otros metales electrófilos también han mostrado capacidad para promover la hidroarilación de arilalquinos. Así varios triflatos metálicos en especial de Sc(III), In(III), y de

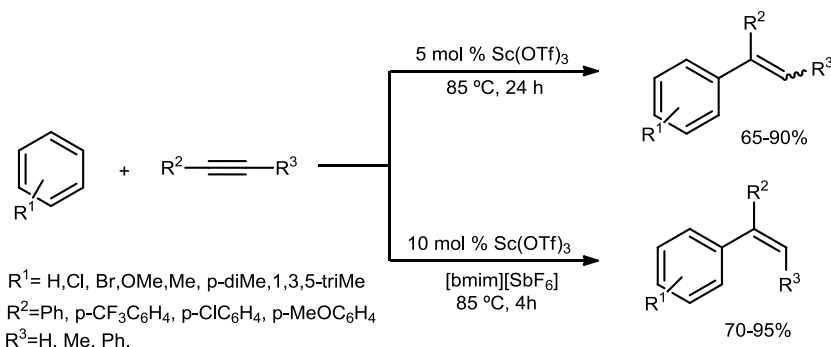
<sup>170</sup> (a) C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science*, **2000**, 287, 1992. (b) C. Jia, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, K. Matura, M. Irie, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7252.

<sup>171</sup> Md. A. Rahman, O. Ogawa, J. Oyamada, T. Kitamura, *Synthesis*, **2008**, 3755.

<sup>172</sup> Sobre la base de de la determinación del efecto isotópico primario: J. A. Tunge, L. N. Foresee, *Organometallics* **2005**, 24, 6440.

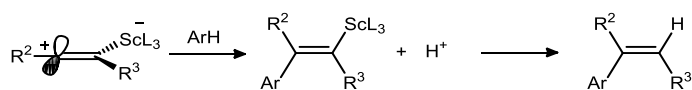
<sup>173</sup> W. Lu, C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2927.

Zr(IV) catalizan este proceso sin necesidad adicional de la presencia de un ácido de Bronsted.<sup>174</sup> La eficacia del proceso se ve incrementada por el empleo de líquidos iónicos como disolvente,<sup>175</sup> además en este medio se controla la diastereoselectividad al obtenerse un único isómero.



**Esquema 2.6**

Estudios de RMN de carbono-13 han esclarecido el mecanismo.<sup>176</sup> Inicialmente, se propone un intercambio de contraaniones entre el triflato metálico y el líquido iónico, que potencia la electrofilia del centro metálico. Tras coordinación del catalizador con el alquino se genera una especie zwitteriónica caracterizada por RMN que presenta naturaleza de catión vinílico.



**Esquema 2.7**

La afinidad de las especies de oro por los alquinos también ha impulsado el desarrollo de metodologías alternativas. El primer ejemplo de hidroarilación catalizado por sales de oro fue descrito en 2003 por Retz y Sommer. Así, el  $\text{AuCl}_3$  activado por  $\text{AgSbF}_6$  es capaz de promover la hidroarilación de arilalquinos con arenos ricos en densidad electrónica, obteniéndose 1,1-diarilolefinas de forma regioselectiva. En el caso de emplear propiolatos como sustratos los mejores resultados para la hidroarilación se consiguen mediante el uso de  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  activado por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , dirigiendo el proceso hacia la formación

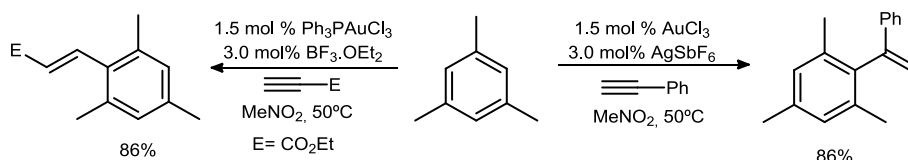
<sup>174</sup> T. Tsuchimoto; T. Maeda, E. Shirakawa, Y. Kawakami, *Chem. Commun.* **2000**, 1573.

<sup>175</sup> C. E. Song, D. Jung, S. Y. Choung, E. J. Roh, S.-g. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6183.

<sup>176</sup> M. Y. Yoon, J. H. Kim, D. S. Choi, U. S. Shin, J. Y. Lee, C. E. Song, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1725

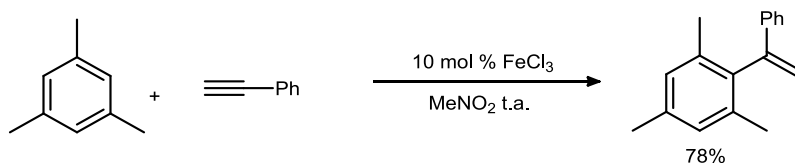


de la olefina *E* 1,2-disustituida. Para estos alquinos la eficiencia de la hidroarilación se favorece en mayor medida llevando a cabo la reacción en el propio areno como disolvente.<sup>177</sup> La actividad de los catalizadores de oro también se ha evaluado en diversas secuencias de mono o dihidroarilación de alquinos con heteroareños ricos en densidad electrónica.<sup>178</sup>



**Esquema 2.8**

Otras alternativas implican la utilización de catalizadores de hierro o cobre. Recientemente se ha descrito la hidroarilación de arilalquenos<sup>179</sup> catalizada por FeCl<sub>3</sub> (Esquema 2.9) y de ácidos propiólicos<sup>180</sup> promovida por el sistema catalítico FeCl<sub>3</sub>/AgOTf<sub>3</sub>. Ambos procesos transcurren de forma efectiva con areños ricos en densidad electrónica, como mesitileno, xileno, anisol, naftaleno u otros anillos aromáticos relacionados; mientras que para el caso del benceno apenas se produce reacción. Así mismo, especies de cobre(II) en conjunción con ácidos de Bronsted fuertes promueven la hidroarilación de arilalquinos.<sup>181</sup> No obstante, el proceso se limita a areños que presentan grupos electrondadores como sustituyentes.



**Esquema 2.9**

La evolución de los procesos intramoleculares ha transcurrido de forma pareja al desarrollo de aquellos intermoleculares. Muchas de las transformaciones descritas implican

<sup>177</sup> Z. Shi, C. He, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669.

<sup>178</sup> Z. Li, Z. Shi, C. He, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 5049.

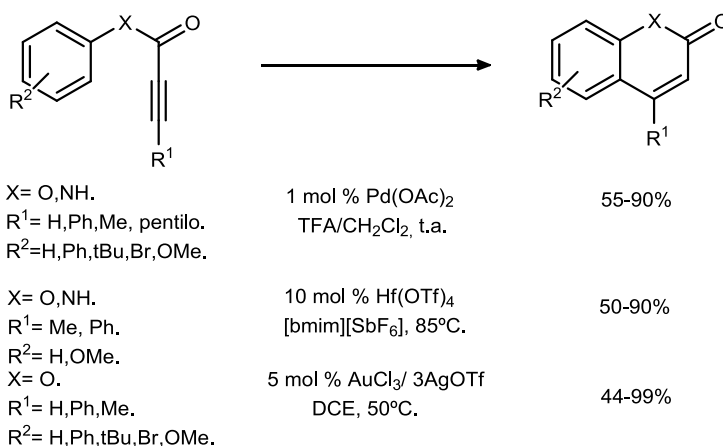
<sup>179</sup> R. Li, S. R. Wang, W. Lu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2219.

<sup>180</sup> T. Hashimoto, S. Kutubi, T. Izumi, A. Rahman, T. Kitamura, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 99.

<sup>181</sup> (a) N. Pasha, N. S. Babu, R. T. V. Rao, P. S. S. Prasad, N. A. Lingaiah, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 239; (b) S. V. Bhilare, N. B. Darvatkar, A. R. Deorukhkar, D. G. Raut, G. K. Trivedi, M. M. Salunkhe, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 893.

el uso de sistemas catalíticos<sup>182</sup> utilizados previamente en el desarrollo de la versión intermolecular. Sin embargo, las limitaciones encontradas inicialmente para dichas reacciones, unidas al interés por la obtención de una diversidad de productos benzofusionados, dada su prevalencia como productos con actividad biológica, ha determinado el diseño de nuevos sistemas catalíticos, a la vez que ha impulsado la búsqueda de alternativas sintéticas a la estrategia basada en el ataque directo al alquino.

La obtención de forma efectiva de cumarinas y 2-quinolonas transcurre mediante sistemas catalíticos basados en el uso de Pd(II) en TFA,<sup>183</sup> o bien AuCl<sub>3</sub> activado por AgOTf,<sup>177</sup> o, alternativamente, Hf(OTf)<sub>4</sub> en líquidos iónicos<sup>176</sup> (Esquema 2.10). El proceso se ve favorecido con arenos electrónicamente ricos, al igual que para la versión intermolecular.



**Esquema 2.10**

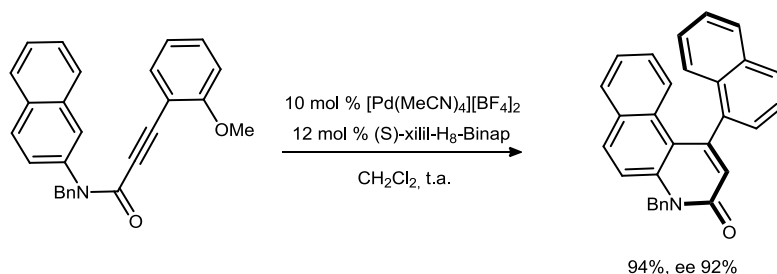
Las fosfinas biarílicas en conjunción con especies de Pd(II)<sup>184</sup> y de Au(I)<sup>185</sup> han posibilitado el desarrollo de una versión asimétrica del proceso para acceder, de forma enantioselectiva, a 4-aril-2-quinolinonas que presentan quiralidad axial (Esquema 2.11).

<sup>182</sup> El proceso de hidroarilación puede tener lugar sin catalizador en determinados casos a través de un reagrupamiento Claisen: W. K. Anderson, E. J. Lavoie, P. G. Whitkop, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39,881.

<sup>183</sup> (a) C. Jia, D. Piao, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7516; (b) M. Kotani, K. Yamamoto, J. Oyamada, Y. Fujiwara, T. Kitamura, *Synthesis* **2004**, 1466. Véase también referencia 170a.

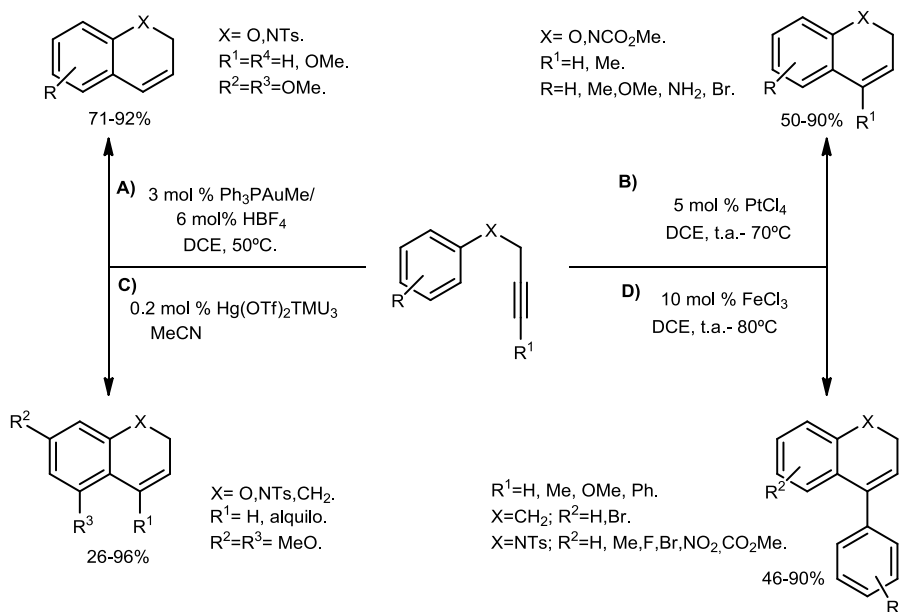
<sup>184</sup> T. Shibuya, Y. Shibata, K. Noguchi, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3963.

<sup>185</sup> T. Shibuya, K. Nakamura, K. Tanaka, *Belstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 944.



Esquema 2.11

La síntesis de cromenos, 1,2 dihidroquinolinas y dihidronaftalenos a partir de derivados propargilados de fenoles, de amidas y 4-fenilalquinos respectivamente se ha logrado utilizando como precatalizador diferentes especies metálicas. Estas transformaciones exigen la selección del catalizador en función de la naturaleza del alquino y de los sustituyentes del areno. No existe por tanto una metodología de aplicación general.



Esquema 2.12

Así, por ejemplo, el sistema catalítico PhP<sub>3</sub>AuMe/HBF<sub>4</sub> ha demostrado su efectividad en la hidroarilación de alquinos terminales con arenos que presentan grupos activantes en el anillo aromático<sup>186</sup> (Esquema 2.12.A). No obstante, el empleo de otros catalizadores de

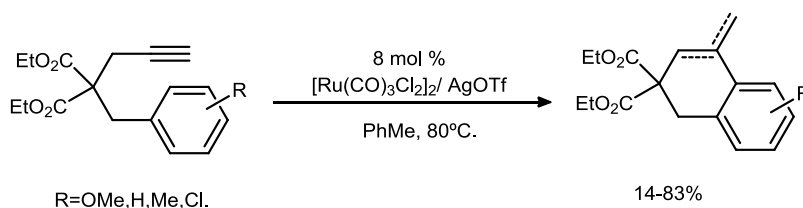
<sup>186</sup> a) b) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2402; c) C. Nevado, A. M. Echavarren *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3155.

Au(I) que poseen una mayor demanda estérica, como el JohnPhosAuMeCN(SbF<sub>6</sub>), posibilita que el proceso transcurra con grupos desactivantes.<sup>187</sup> Por otro lado, el empleo de PtCl<sub>4</sub> conduce a la hidroarilación tanto de alquinos terminales como metil sustituidos<sup>188</sup> (Esquema 2.12.B).

Un catalizador basado en Hg(II) también es capaz de promover el proceso<sup>189</sup> para la obtención tanto de heterociclos como de los carbociclos (Esquema 2.12.C). La reacción está limitada nuevamente por el requisito de la presencia de varios sustituyentes dadores de densidad electrónica en el anillo aromático.

Otra alternativa para lograr la hidroarilación de arilalquinos ricos o neutros en densidad electrónica se basa en el empleo de FeCl<sub>3</sub> como catalizador.<sup>190</sup> En este caso, se pueden obtener dihidroquinolinas por hidroarilación incluso con arenos con grupos desactivantes en el anillo (Esquema 2.12.D).

Los dihidronaftalenos se prepararan a partir de ω-arilalquinos, a través de procesos de ciclación tanto *endo* como *exo-dig* promovidos por PtCl<sub>2</sub>,<sup>191</sup> [Ru(CO)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (Esquema 2.13),<sup>191</sup> GaCl<sub>3</sub>.<sup>192</sup> De forma relacionada, la síntesis de una familia de 1,2-dihidroquinolinas se lleva a cabo a través de procesos de ciclación 6-*exo* de *N*-aminofenilpropargil malonatos por complejos de oro, seguida de isomerización catalizada por ácidos próticos.<sup>193</sup>



**Esquema 2.13**

<sup>187</sup> R. S. Menon, A. D. Findlay, A. C. Bissember, M. G. Banwell, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901.

<sup>188</sup> a) S. J. Pastine, S. W. Youn, D. Sames, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1055; b) S. J. Pastine, S. W. Youn, D. Sames, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8859; c) S. J. Pastine, D. Sames, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4053.

<sup>189</sup> M. Nishizawa, H. Takao, V. K. Yadav, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4563

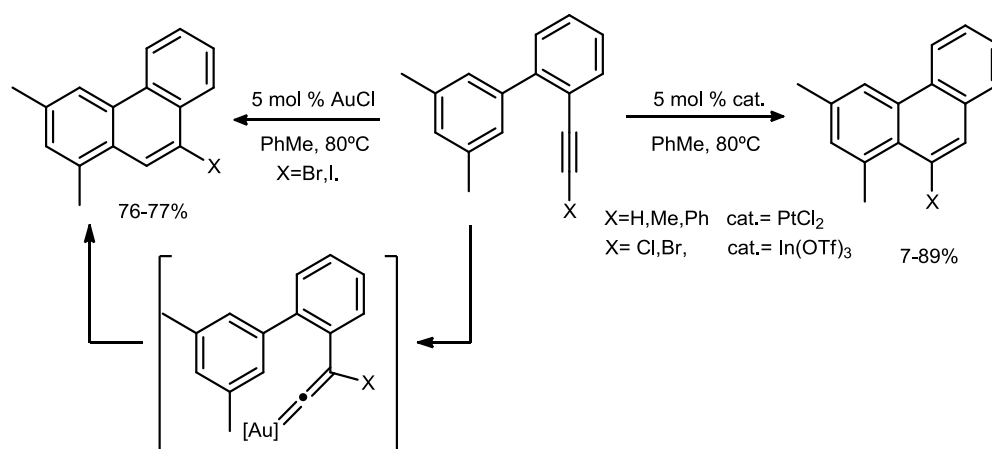
<sup>190</sup> a) Para la obtención de dihidronaftalenos C. D. Zotto, J. Wehbe, D. Virieux and J.-M. Campagne, *Synlett*, **2008**, 2033; b) para la obtención de dihidroquinolinas: K. Komeyama, R. Igawa, K. Takaki, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1748.

<sup>191</sup> N. Chatani, H. Inoue, T. Ikeda, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4913.

<sup>192</sup> H. Inoue, N. Chatani, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1414.

<sup>193</sup> C. Gronnier, Y. Odabachian, F. Gagosz, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 218.

El grupo del profesor Fürstner<sup>194</sup> ha desarrollado una interesante ruta de hidroarilación para obtener fenantrenos. Dicha transformación puede tener lugar bien por ataque directo del areno tras activación electrófila con el catalizador, o bien a través de un vinilideno metálico que se genera por evolución de la especie formada tras la interacción inicial del metal con el haloalquino (Esquema 2.14). La elección del alquino y del metal del sistema catalítico es clave para determinar la evolución de la reacción que, de esta manera, permite obtener estructuras complementarias de forma selectiva.



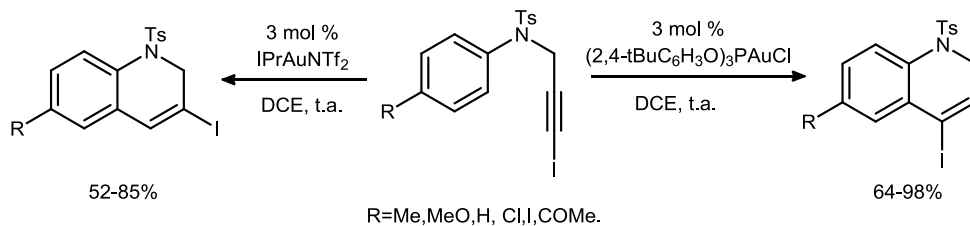
**Esquema 2.14**

Sobre esta base, empleando exclusivamente Au(I) como centro metálico y simplemente modificando la naturaleza del ligando del precatalizador de Au(I) se ha desarrollado la síntesis selectiva de diferentes regioisómeros derivados de yododihidroquinolina<sup>195</sup> a partir de un único yodoalquino precursor (Esquema 2.15). Esta metodología permite el acceso a especies benzofusionadas funcionalizadas con átomos de yodo, que son complementarias a las obtenidas previamente a través de procesos de yodoarilación de alquinos con iones yodonio,<sup>196</sup> también desarrollados en nuestro grupo de investigación (Esquema 2.16).

<sup>194</sup> a) A. Fürstner, V. Mamane, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264; b) A. Fürstner, V. Mamane, *Chem. Commun.* **2003**, 2112, c) V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

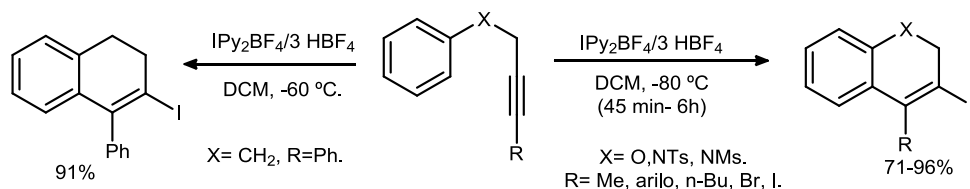
<sup>195</sup> a) P. Morán-Poladura, S. Suárez-Pantiga, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M. González, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 12; b) Pablo Morán Poladura, *Tesis Doctoral en Curso*, Universidad de Oviedo.

<sup>196</sup> a) Para la obtención de iododihidronaftalenos ver: J. Barluenga, J. M. González, P. J. Campos, G. Asensio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1546; b) Para cromenos y dihidroquinolinas



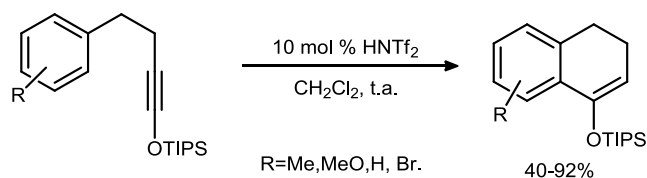
**Esquema 2.15**

La yodoarilación de alquinos supone una interesante alternativa a la hidroarilación catalizada por metales ya que permite la funcionalización C-H del areno además de incorporar un útil enlace C-I en la molécula, enlace que puede ser empleado en posteriores funcionalizaciones encaminadas a la diversificación del esqueleto base ensamblado.



**Esquema 2.16**

De forma semejante a los iones yodonio, un ácido de Bronsted como es el HNTf<sub>2</sub> reacciona con *O*-sililoxialquinos posibilitando la obtención del producto de hidroarilación intramolecular<sup>197</sup> (Esquema 2.17).



**Esquema 2.17**

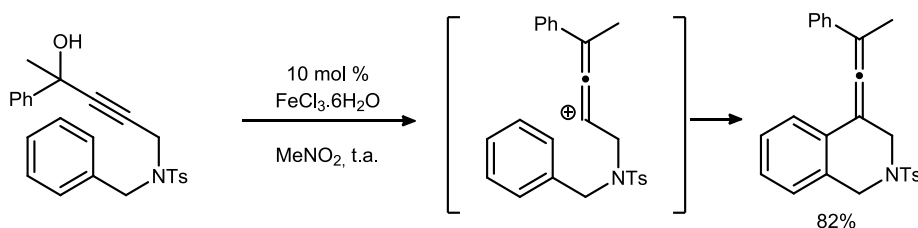
Con el fin de ampliar y desarrollar otros procesos de ciclación, así como para acceder a una mayor diversidad de productos, se han diseñado estrategias alternativas de hidroarilación. En este contexto, los sistemas propargílicos tienen un destacado peso

iodofuncionalizadas: J. Barluenga, M. Trincado, M. Marco-Arias, A. Ballesteros, E. Rubio, J. M. González. *Chem. Commun.* **2005**, 2008.

<sup>197</sup> L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10204.

específico. La activación por el catalizador del propio alquino, de la función que ocupa la posición propargílica, o bien la activación resultante de una sinergia entre ambas posibilidades, origina intermedios de naturaleza electrófila y elevada reactividad susceptibles de sufrir un ataque nucleófilo por parte del areno, y que pueden conducir a patrones específicos y bien diferenciados de reactividad, en numerosas ocasiones acompañadas de procesos de reagrupamiento.

Sobre este principio se fundamentan reacciones de naturaleza muy diversa. Así, la arilación intramolecular de alquinos a partir de alcoholes propargílicos  $\omega$ -arilsustituidos puede ser un ejemplo representativo. Inicialmente el catalizador, que es bien un ácido de Lewis<sup>198</sup> como el  $\text{FeCl}_3$  (Esquema 2.18) o bien de Bronsted,<sup>199</sup> induce la formación de un catión alenilo al facilitar la eliminación de la función hidroxilo. Posteriormente el areno ataca a dicha especie electrófila generando el aleno final.



**Esquema 2.18**

Los ésteres propargílicos son sistemas activos en reacciones de hidroarilación que pueden ir acompañados de procesos de reagrupamiento, bajo condiciones de catálisis de metales alquino-filos. Así, por ejemplo, el grupo del profesor Sarpong ha descrito la obtención de indenos<sup>200</sup> catalizada por  $\text{PtCl}_2$ . La interacción del catalizador con el acetato propargílico genera un carbenoide metálico tras una migración 1,2 de acetato controlada por el efecto electrónico que ejerce la función éster (Esquema 2.19). Dicho carbenoide es el intermedio responsable del proceso de hidroarilación observado.

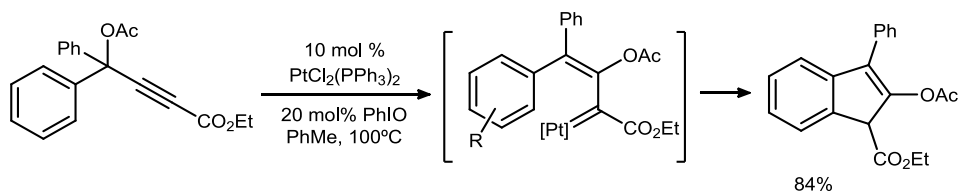
<sup>198</sup> a) W. Huang, Q. Shen, J. Wang, X. Zhou, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1586; b) W. Huang, P. Zheng, Z. Zhang,

R. Liu, Z. Chen, X. Zhou, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6845; c) W. Huang, L. Hong, P. Zheng, R. Liu, X. Zhou, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3603; d) X. Zhang, W. T. Teo, P. W. H. Chan, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4990.

<sup>199</sup> (a) T. Ishikawa, M. Okano, T. Aikawa, S. Saito, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4635; (b) T. Ishikawa, T.

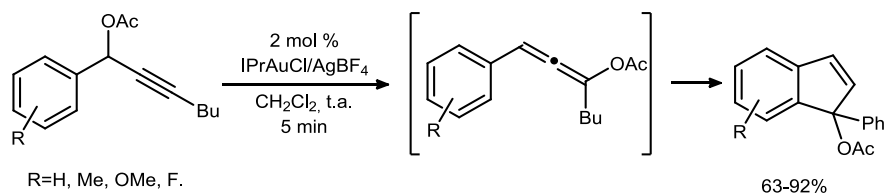
Aikawa, Y. Mori, S. Saito, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 51; c) T. Ishikawa, S. Manabe, T. Aikawa, T. Kudo, S. Saito *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2361.

<sup>200</sup> B. A. B. Prasad, F. K. Yoshimoto, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12468.



**Esquema 2.19**

Cuando el sustituyente del alquino propargílico es un alcano o un anillo aromático, se produce preferentemente la migración 1,3 del aceto tras la interacción con el metal electrófilo. Se obtiene de este modo un acetoxialeno intermedio que en el medio de reacción vuelve a coordinarse con el catalizador y experimenta la reacción de hidroarilación, que conduce al indeno<sup>201</sup> (Esquema 2.20). El empleo del sistema catalítico  $\text{IPrAuCl}/\text{AgBF}_4$  posibilita el proceso de ciclación con arenos con grupos activantes del anillo, y alguno moderadamente desactivante como el átomo de flúor en posición *para*.



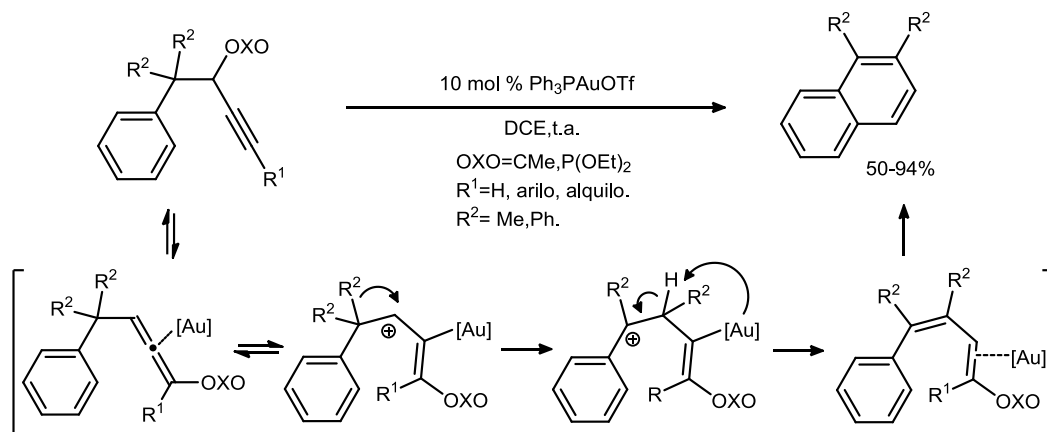
**Esquema 2.20**

La formación de ciclos de seis eslabones también es posible mediante este tipo de transformaciones. Así, se ha descrito un proceso en cascada para la formación de naftalenos<sup>202</sup> sustituidos mediante el empleo de  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgOTf}$  como sistema catalítico (Esquema 2.21). Un posible mecanismo se fundamenta en la obtención de un acetoxidieno a partir del acetoxialeno formado tras la migración 1,3 del acetato. Posteriormente el dieno es activado otra vez por el metal induciendo la ciclación.

<sup>201</sup> Para especies de  $\text{Au(I)}$ : a) N. Marion, S. Díez-González, P. de Frémont, A. R. Noble, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3647; para catalizadores de Ru o Pt: b) Y. Nakanishi, K. Miki, K. Ohe, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12138.

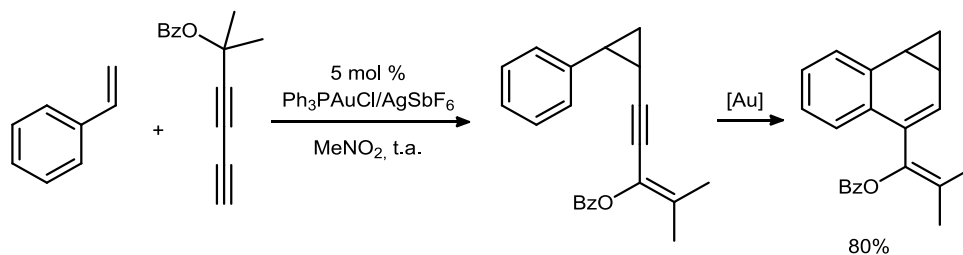
<sup>202</sup> A. S. Dudnik, T. Schwier, V. Gevorgyan, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1465.





**Esquema 2.21**

Otra cascada de reacciones que conlleva la hidroarilación de alquinos es la descrita para la síntesis de benzonorcaradienos<sup>203</sup> (Esquema 2.22). Inicialmente se genera un carbenoide metálico provocando la ciclopropanación del estireno. El alquini-ciclopropano intermedio reacciona con el catalizador de oro nuevamente, originando el producto final.



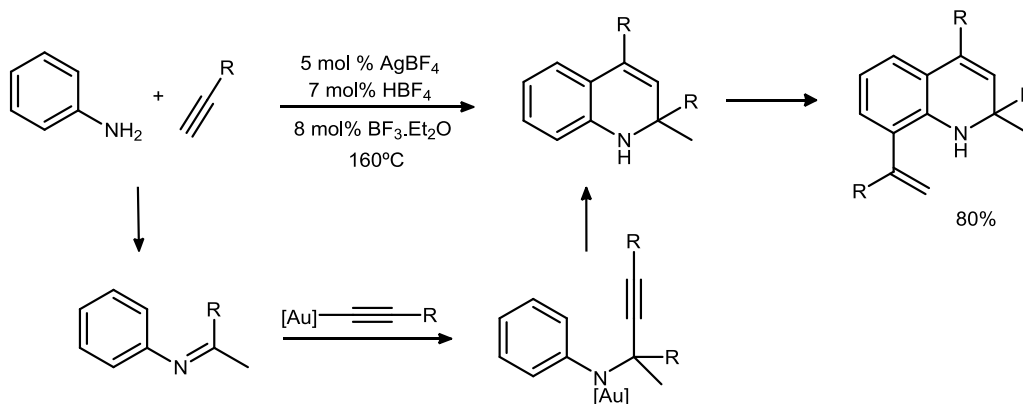
**Esquema 2.22**

Aparte de los sistemas propargílicos, la catálisis por especies de oro, y metales de características similares, ha permitido otros procesos de hidroarilación de alquinos. Así, por ejemplo, dos y hasta tres equivalentes de alquinos reaccionan con anilinas en presencia de catalizadores metálicos de oro<sup>204</sup> o plata<sup>205</sup> para generar diversas dihidroquinolinas 2,2-disustituidas.

<sup>203</sup> D. J. Gorin, P. Dube, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14480.

<sup>204</sup> (a) X.-Y. Liu, P. Ding, J.-S. Huang, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2645; (b) X. Zeng, G. D. Frey, R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8690.

<sup>205</sup> Y. Luo, Z. Li, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2675.

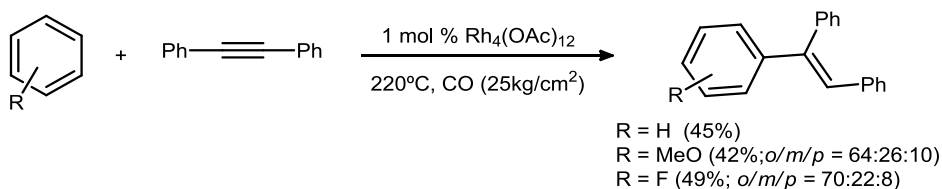


**Esquema 2.23**

### 2.2.1.2.- Activación del areno.

Como se ha mencionado anteriormente la reacción de hidroarilación se puede iniciar, de forma alternativa, por la interacción de la especie catalítica con el anillo aromático a través de procesos de activación de enlaces C-H. Es común que este tipo de transformaciones transcurra a temperaturas elevadas.

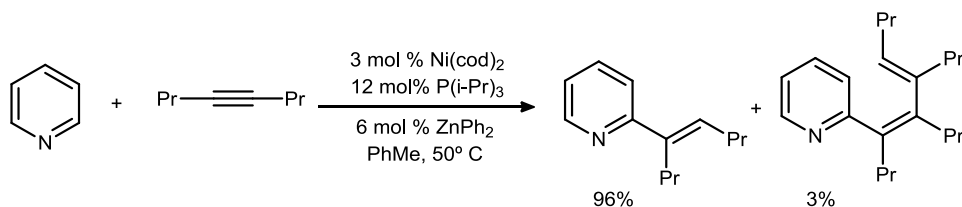
El primer ejemplo de este patrón de reactividad fue descrito en 1979 mediante el empleo de catalizadores de rodio.<sup>206</sup> La presencia de sustituyentes en el areno conduce a mezclas de productos derivados de la hidroarilación en las distintas posiciones existentes.



**Esquema 2.24**

El empleo catalizadores de níquel o rodio ha permitido extender la reacción a la hidroarilación de heteroareños tanto ricos<sup>207</sup> en densidad electrónica como pobres<sup>208</sup> (Esquema 2.25).

<sup>206</sup> a) P. Hong, B.-R. Cho, H. Yamazaki, *Chem. Lett.*, **1979**, 339; b) P. Hong, B.-R. Cho, H. Yamazaki, *Chem. Lett.* **1980**, 507.



**Esquema 2.25**

La presencia en el areno de sustituyentes que actúan como grupos directores posibilita el control de la regioselectividad de la reacción al orientar la activación a la posición *orto*. Algunos grupos directores intervienen en la transformación conllevando procesos de ciclación adicionales. Así, por ejemplo, las arilaldiminas reaccionan con arilalquinos en presencia de cantidades catalíticas de [ReBr(CO)<sub>3</sub>(THF)<sub>2</sub>] para originar un indeno<sup>209</sup> derivado de la ciclopentanulación [3+2] (Esquema **2.26.a**). También, en este sentido, el empleo de benzamidas y arilquinos en conjunción con catalizadores de rodio conduce a isoquinolonas<sup>210</sup> (Esquema **2.26.b**) e indoles.<sup>211</sup> Este proceso es compatible con una amplia diversidad de sustituyentes en el areno. De forma similar, se ha descrito recientemente el empleo del grupo carbonilo de cetonas arílicas como grupo director para la hidroarilación de alquinos conduciendo a la formación de especies con estructura de 1*H*-1-indenol<sup>212</sup> (Esquema **2.26.c**) o de alquilidenindenos<sup>213</sup> en función de la naturaleza del catalizador de rodio empleado. De forma análoga, el empleo de catalizadores basados en rutenio<sup>214</sup> posibilita procesos similares de hidroarilación de 2-arilindoles para la síntesis de productos con estructura de indolo[2,1-*a*]isoquinolina.

<sup>207</sup> Para Ni: a) Y. Nakao, K. S. Kanyiva, S. Oda, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8146; b) para Rh: D. J. Schipper, M. Hutchinson, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6910.

<sup>208</sup> a) Y. Nakao, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2448; b) K. S. Kanyiva, Y. Nakao, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8872.

<sup>209</sup> a) Y. Kuninobu, A. Kawata, K. Takai; b) *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 202. Alternativamente también se ha descrito la formación de isoquinolinas empleando especies de rodio como catalizadores: N. Guimond, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12050.

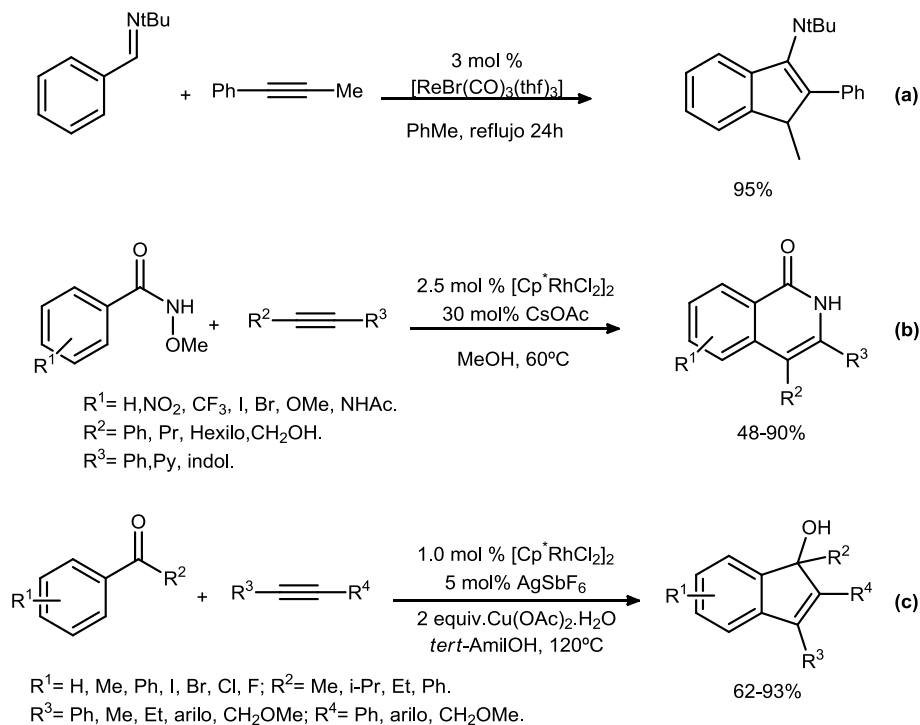
<sup>210</sup> (a) N. Guimond, C. Gouliaras, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908; (b) N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449. Con catalizadores de níquel: H. Shiota, Y. Ano, Y. Aihara, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14952..

<sup>211</sup> (a) D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. N. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474; (b) D. R. Stuart, P. Alsabeh, M. Kuhn, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18326.

<sup>212</sup> K. Muralirajan, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4169.

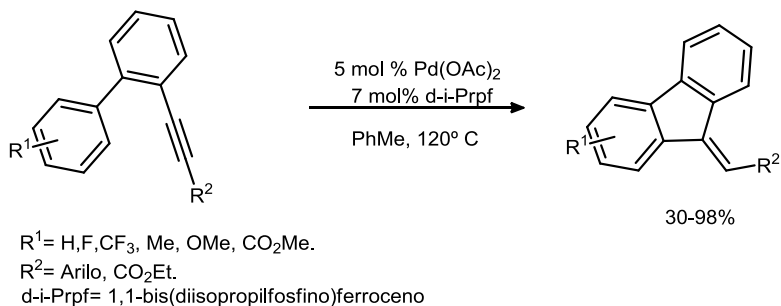
<sup>213</sup> F. W. Patureau, T. Besset, N. Kuhl, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2154.

<sup>214</sup> L. Ackermann, L. Wang, A. V. Lygin, *Chem. Sci.* DOI:10.1039/c1sc00619c.



**Esquema 2.26**

Igualmente, se han descrito transformaciones intramoleculares que implican reacciones de ciclación. Así, por ejemplo, *o*-alquinilbiliarilos en presencia de cantidades catalíticas de especies de paladio<sup>215</sup> evolucionan generando especies tricíclicas como las que se muestran en el esquema **2.27**. Al igual que en el caso anterior este proceso es compatible con grupos desactivantes en el areno.



**Esquema 2.27**

<sup>215</sup> N. Chernyak, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5636.

### 2.3.- Objetivos.

Como se desprende del análisis de los antecedentes, en la última década se han realizado numerosos avances en la hidroarilación de alquinos a través de la funcionalización C-H del areno. Parte de la relevancia de estos procesos radica en obtener estructuras de interés a partir de precursores fácilmente accesibles. Así, por ejemplo, la eficacia y validez de estas metodologías se ha puesto de manifiesto en la síntesis de productos con propiedades biológicas como las calinolidas<sup>216</sup> que presenta actividad para el tratamiento del SIDA, la deguelina,<sup>217</sup> el alcaloide aporfina,<sup>218</sup> o bien de nuevos y diversos sistemas policíclicos con propiedades físicas relevantes.<sup>219</sup> No obstante, existen pocas transformaciones que posibilitan la hidroarilación con arenos que presentan sustituyentes desactivantes del anillo aromático. Algunas de estas opciones se fundamentan en procesos de activación C-H a través del empleo de grupos directores, mientras que otras alternativas transcurren por medio de la activación de un nuevo sistema reactivo generado *in situ* a partir del alquino inicial.

En el capítulo anterior se ha descrito un nuevo patrón de reactividad de tosilatos propargílicos frente a sulfonil iminas (Esquema **2.28.A**). De acuerdo con la hipótesis mecanística el proceso transcurre a través de un 2-tosiloxi-1,3-dieno. La evolución posterior de este intermedio con un electrófilo, como es la imina pre-activada, conduce al producto de reacción.

Sobre esta base cabría esperar que el dieno reaccionase inicialmente con electrófilos a través de la posición 1 (Esquema **2.28.B**), hecho que generaría una deficiencia de carga en los carbonos 2 y 4. Estos átomos serían susceptibles de sufrir un ataque por parte de un nucleófilo, preferentemente en la posición 2, tal y como se muestra en el capítulo anterior.

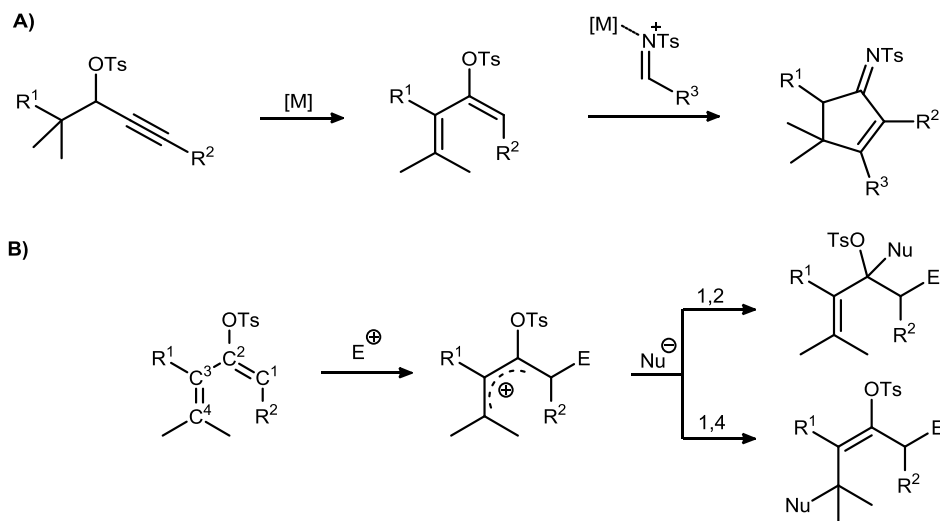
---

<sup>216</sup> B.M. Trost, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9074.

<sup>217</sup> S. J. Pastine, D. Sames, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4053.

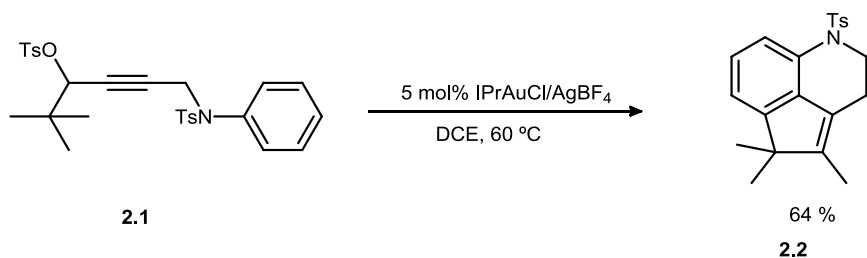
<sup>218</sup> A. Fürstner, V. Mamane, *Chem. Comm.* **2003**, 2112.

<sup>219</sup> P. M. Donovan, L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3108;.



**Esquema 2.28**

De acuerdo con estos razonamientos, nos planteamos la posibilidad de desarrollar un proceso de hidroarilación de tosilatos propargílicos, para la síntesis de estructuras carbo y heterocíclicas, centrándose especialmente en la funcionalización de anillos aromáticos pobres en densidad electrónica. De este modo, en nuestro grupo de investigación se evaluó la reactividad del tosilato propargílico **2.1** (Esquema **2.29**) frente al sistema catalítico IPrAuCl/AgBF<sub>4</sub> bajo condiciones de reacción semejantes a las del capítulo anterior.<sup>220</sup> Se obtuvo una estructura tricíclica derivada de la funcionalización C-H sucesiva de dos posiciones contiguas, *orto* y *meta*, del areno.

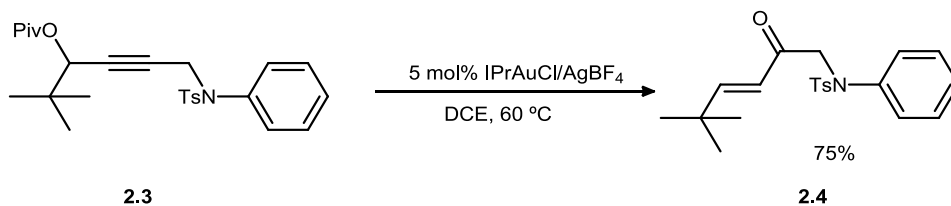


**Esquema 2.29**

Así mismo nuevamente se observa un comportamiento diferencial en función de la naturaleza del éster dado que dichos derivados de ácidos carboxílicos provocan un

<sup>220</sup> David Palomas Doña, *Tesis Doctoral*, Universidad de Oviedo, Noviembre 2009.

reagrupamiento Meyer-Schuster que conduce a la formación de las correspondientes enonas (Esquema 2.30).



**Esquema 2.30**

Sobre la base de estos resultados, se planteó como objetivo desarrollar esta metodología para la hidroarilación con anillos aromáticos que fuese compatible con la presencia de sustituyentes fuertemente desactivantes,<sup>221</sup> así como extender esta estrategia a la síntesis de otros sistemas polícíclicos.

<sup>221</sup> En el momento de iniciar la investigación solamente algunos trabajos posibilitaban la hidroarilación con arenos que presentan sustituyentes moderadamente electronattractores.



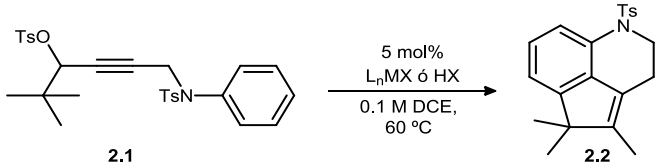


## 2.4.- Discusión de resultados.

### 2.4.1.- Evaluación del sistema catalítico.

Las limitaciones asociadas al sistema catalítico basado en oro (I), definido en el esquema **2.29**, para la activación del anillo aromático con sustituyentes atractores de densidad electrónica, y la imposibilidad de implementar dicho proceso para obtener los correspondientes cromenos<sup>222</sup> nos hicieron evaluar otras alternativas al empleo de IPrAuCl/AgBF<sub>4</sub>. De este modo se analizó la actividad de otros catalizadores bajo las condiciones de reacción modelo que se detalla en la tabla **2.1**.

Tabla 2.1



Entrada	Catalizador (5 mol%)	t(h)	Rdto. (%) <sup>a</sup>
1	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	24	- <sup>b</sup>
2	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgBF <sub>4</sub>	22	28
3	IPrAuCl/AgBF <sub>4</sub>	24	64
4	JohnPhosAuCl/AgBF <sub>4</sub>	24	21
5	PicAuCl <sub>2</sub>	24	- <sup>b</sup>
6	Sc(OTf) <sub>3</sub>	21	67
7	Ga(OTf) <sub>3</sub> (7.5 mol%)	24	20
8	Bi(OTf) <sub>3</sub>	15	65
9	PtCl <sub>2</sub> (7.5 mol%)	14	- <sup>b</sup>
10	HOTs	27	- <sup>b</sup>
11	HOTf	20	- <sup>c</sup>
12	HOTf (1 mol %)	24	- <sup>b</sup>
13	HOTf (2 mol%)	24	- <sup>d</sup>
14	HNTf <sub>2</sub> (1 mol%)	24	- <sup>b</sup>
15	Ninguno	24	- <sup>b</sup>

(a) Rendimiento del producto aislado tras purificación en columna cromatográfica en sílica gel; (b) No se aprecia reacción; (c) Se observa la descomposición del producto de partida; (d) Se recupera un 77% del tosilato de partida inalterado.

<sup>222</sup> El empleo del sistema IPrAuCl/AgBF<sub>4</sub> no conlleva la formación de estructuras de este tipo, dado que se producen procesos alternativos de descomposición. Véase referencia 220.

De acuerdo con los datos obtenidos, el uso de un contraanión de naturaleza muy poco coordinante es determinante para promover el proceso en el caso de la catálisis por especies de oro (entradas 2-4). Así, un ligero aumento de la capacidad de coordinación inhibe la transformación (entrada 1). Un comportamiento reativamente semejante a éste, si bien no tan acusado, se observó previamente en el capítulo anterior. Por el contrario, los catalizadores basados tanto en Au(III) como en Pt(II) no inducen la reacción. Sin embargo, el uso de triflatos metálicos como catalizadores conduce a mejores resultados, siendo destacable el empleo de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  ya que permite acceder a los rendimientos más elevados. También se evaluó la posibilidad de que el proceso fuese promovido por cantidades de catalíticas de ácidos próticos. Tras varios ensayos con diferentes cantidades de ácidos de Bronsted (entradas 10-14) no se observó producto de reacción en ningún caso, recuperándose el sustrato inicial prácticamente inalterado. La única excepción se corresponde con el empleo de 5 mol% de HOTf como catalizador (entrada 11), que conduce a la descomposición del tosilato de partida. Este efecto también está presente aunque en menor medida al utilizar 2 mol% de dicho ácido.

#### **2.4.2.-Reacción de doble funcionalización C-H de tosilatos $\omega$ -arilpropargílicos.**

Sobre la base de los datos recogidos del análisis de sistemas catalíticos se decidió evaluar la capacidad del  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  para activar otros tosilatos propargílicos (Tabla 2.2) en el proceso de biclación. Como se desprende de las entradas 1-3, la transformación supone un camino viable para la síntesis de tanto carbociclos de estructura de acenaftileno (entrada 3), como de los derivados heterocíclicos relacionados, con naturaleza de hidroquinolina (entrada 1) o de cromeno (entrada 2). La síntesis de estos últimos es especialmente reseñable, dado que, no se pueden promover a través del proceso promovido por catálisis de oro (I).

Tabla 2.2

Entrada	Alquino	Producto	T	Rdto. (%) <sup>a</sup>
1			20 h	67
2	<b>2.1</b> X= NTs	<b>2.2</b> X= NTs	40 min	60
3	<b>2.5</b> X= O	<b>2.6</b> X= O	30 min	66
	<b>2.7</b> X= CH <sub>2</sub>	<b>2.8</b> X= CH <sub>2</sub>		
4			40 min	61
5	<b>2.9</b> X= NTs	<b>2.10</b> X= NTs	5 min	80
	<b>2.11</b> X= CH <sub>2</sub>	<b>2.12</b> X= CH <sub>2</sub>		
6			2 h	92 <sup>b</sup>
	<b>2.13</b>	<b>2.14</b>		
7			1 h	54 <sup>c</sup>
	<b>2.15</b>	<b>2.16</b>		

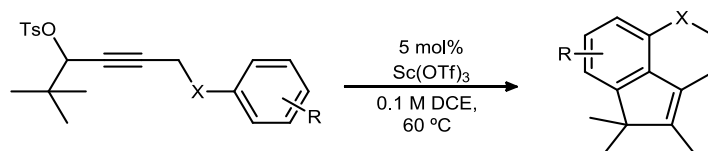
(a) Rendimiento del producto aislado tras purificación en columna cromatográfica; (b) Se lleva acabo a t.a.; (c) La reacción tiene lugar en PhCl a 120°C

La reacción es versátil también en cuanto a la naturaleza del grupo que migra en la posición contigua a la función tosilato, que puede ser hidrógeno, fenilo, alquilo o incluso

metilo. De este modo, por migración de un grupo alquilo que conlleva la expansión de un ciclo preexistente de 5 eslabones se obtiene el esqueleto de fluoroanteno parcialmente hidrogenado (entrada 5) o el de un análogo nitrogenado (entrada 4). En el caso de grupos arilo, la migración se ve más favorecida (entrada 6) dado que implica rendimientos más elevados en condiciones de reacción suaves, menos enérgicas. Como se mencionó anteriormente, cuando el carbono adyacente al tosilato es terciario se observa la migración del átomo de hidrógeno, si bien se origina un 1,3-dieno (**2.16**) como producto de reacción tras una única etapa de ciclación. Ante la posibilidad de que dicha especie pueda ser un intermedio que evolucione posteriormente hacia el compuesto tricíclico, se incrementó el tiempo de reacción a 4 horas. Bajo dichas condiciones se observó que la reacción conduce a mezclas complejas. Resultados semejantes se observan también bajo las condiciones de reacción estándar a 60°C sin apreciar la formación de producto de biciclación en ningún caso, lo que parece indicar que dicha especie presenta caminos de reacción alternativos. Posiblemente, para los restantes sustratos, el presumible dieno intermedio, al presentar una mayor sustitución, podría favorecer un acercamiento de los extremos reactivos, que facilitaría la segunda ciclación.

Del mismo modo se analizó la naturaleza de los sustituyentes del areno. Tal como se desprende la tabla **2.3** el proceso presenta una compatibilidad amplia con la presencia de diversos grupos funcionales en distintas posiciones del anillo aromático, pudiendo ser estos dadores o atractores de densidad electrónica, tanto débil como fuertemente, como por ejemplo las funciones CN o incluso NO<sub>2</sub>. Cabe destacar que en ambos casos tiene lugar la doble funcionalización C-H, desarrollándose la segunda ciclación en una posición muy desactivada debido a los efectos electrónicos de los sustituyentes. La estructura tricíclica del cromeno que presenta el grupo nitro (**2.25**) se pudo confirmar por análisis de difracción de rayos X. También se observa variedad en cuanto a las posiciones sustituidas en el anillo pudiendo ser *orto* (entrada 6-7), *meta* (entrada 9) y *para* (entradas 1-5, y 8). El bajo rendimiento obtenido en *meta* sería consistente con el hecho de no existir diferenciación electrónica significativa para uno de los ataques entre las dos posiciones del anillo *orto* en el tosilato de partida. La ciclación inicial en competencia a través de ambas posiciones origina un dieno que debido al elevado tiempo de reacción, podría descomponer posteriormente bajo las condiciones dadas.

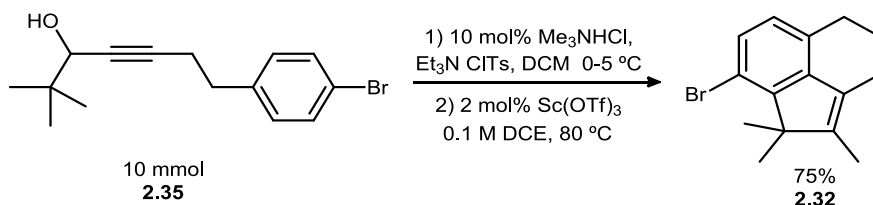
Tabla 2.3



entrada	Alquino	Producto	t(h)	rdto. %
1	<p><b>2.17</b> R= F</p>	<p><b>2.18</b> R= F</p>	40	67
2	<p><b>2.19</b> R= Me</p>	<p><b>2.20</b> R= Me</p>	22	68
3	<p><b>2.21</b> R= CN</p>	<p><b>2.22</b> R= CN</p>	24	60
4	<p><b>2.23</b> R= Ph</p>	<p><b>2.24</b> R= Ph</p>	5	77
5	<p><b>2.25</b> R= NO<sub>2</sub></p>	<p><b>2.26</b> R= NO<sub>2</sub></p>	35	56
6	<p><b>2.27</b> R= Ph</p>	<p><b>2.28</b> R= Ph</p>	24	70
7	<p><b>2.29</b> R= Br</p>	<p><b>2.30</b> R= Br</p>	5	91
8	<p><b>2.31</b></p>	<p><b>2.32</b></p>	0.1	87
9	<p><b>2.33</b></p>	<p><b>2.34</b></p>	21	36

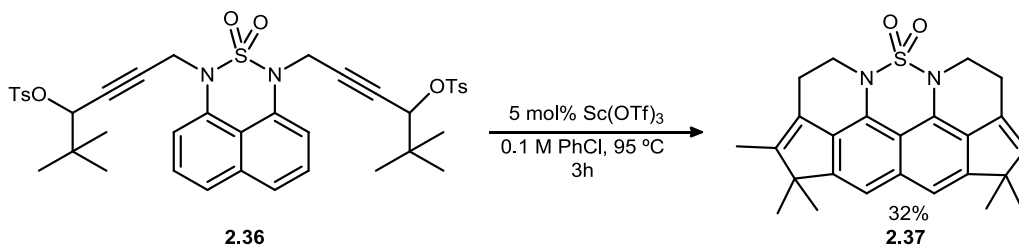
(a) Rendimiento del producto aislado tras purificación en columna cromatográfica;

Así mismo, el proceso es fácilmente escalable como se demuestra en la obtención del compuesto **2.32** con un 75% de rendimiento (Esquema **2.31**), a partir del correspondiente alcohol propargílico en dos pasos de reacción, sin necesidad de purificar el tosilato. Además, la carga del catalizador de escandio se puede reducir a 2 mol % sin afectar a la eficacia de la transformación global.



**Esquema 2.31**

La nueva metodología desarrollada permite acceder de forma sencilla a complejos compuestos policíclicos, como se demuestra en el esquema **2.32** en el que se funcionalizan cuatro enlaces C-H para formar otros tantos ciclos.

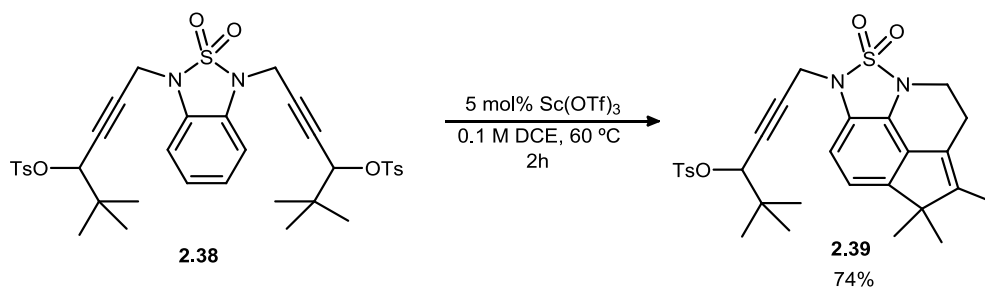


**Esquema 2.32**

Sobre la base de este resultado se evaluó la posible ciclación de la sulfamida **2.38**, (Esquema **2.33**) derivada de la 1,2-bencenodiamina. Un proceso de cicloanulación semejante al caso anterior conduciría a la formación de cuatro ciclos. La disposición de los ciclos de cinco junto a los de seis harían que la molécula resultante estuviera íntimamente relacionada con poliarenos geodésicos como el sumaneno.<sup>223</sup> Bajo las condiciones de reacción estándar se accede al producto de biciclación **2.37**, sin embargo condiciones de reacción más enérgicas no conducen de forma eficiente al policiclo deseado. Sólo se observa

<sup>223</sup> H. Sakurai, T. Daiko, H. Sakane, T. Amaya, T. Hirao, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 11580.

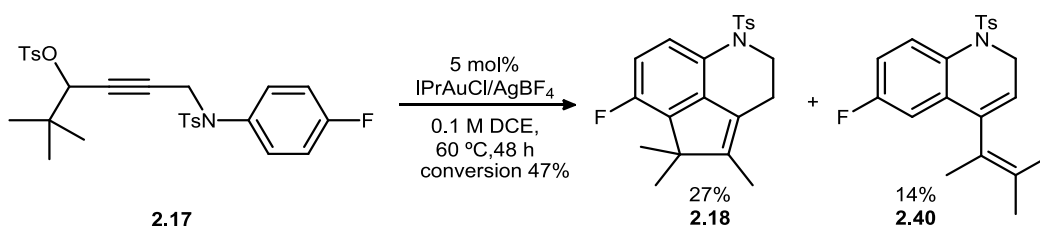
el producto **2.39** junto a trazas de otros productos de descomposición entre los que se detectó derivados de fenantrolina.<sup>224</sup>



**Esquema 2.33**

#### 2.4.3.- Estudio del mecanismo.

Con el fin de encontrar indicios para apoyar posibles rutas mecanísticas se decidió abordar el estudio de posibles intermedios de reacción. En este sentido, la obtención del dieno **2.16** así como formación de otro dieno semejante<sup>225</sup> (Esquema **2.34**) en la reacción de ciclación catalizada por el sistema IPrAuCl/AgBF<sub>4</sub> del tosilato **2.17**, parecen indicar que estas especies pueden desempeñar un papel como posibles intermedios. Además, la hidroarilación de estas especies conduciría a los correspondientes triciclos.



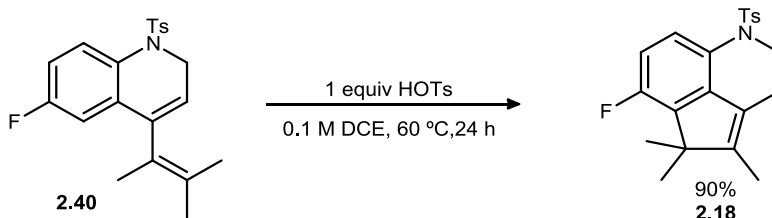
**Esquema 2.34**

Cuando el sustrato **2.40** se sometió bajo las condiciones de reacción a la acción del Sc(OTf<sub>3</sub>) o bien del IPrAuCl/AgBF<sub>4</sub> tan sólo se obtuvieron trazas del producto de

<sup>224</sup> La síntesis de otros poliarenos geodésicos mediante la hidroarilación de alquinos tampoco ha sido posible en otros sistemas. Parte de esa aparente falta de reactividad se achaca a la fuerte distorsión que debe sufrir el sistema para posibilitar el acercamiento del areno: P. M. Donovan, L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*,3108.

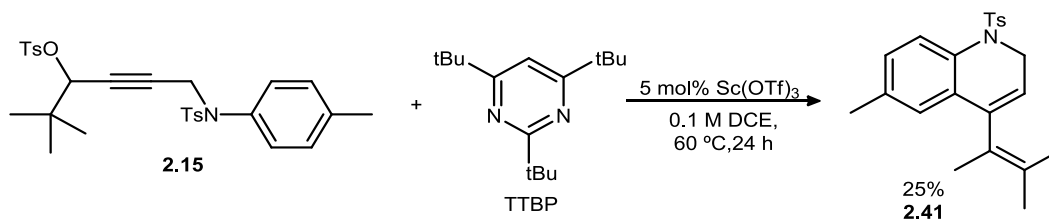
<sup>225</sup> David Palomas Doña, *Tesis Doctoral*, Universidad de Oviedo, Noviembre **2009**.

hidroarilación. Dado que en la reacción se desprende una molécula de HOTs por otra del sustrato inicial, se evaluó la reactividad de un equivalente de dicho ácido frente al dieno **2.40**, obteniéndose una alta conversión hacia el producto de ciclación (Esquema **2.35**).



**Esquema 2.35**

De acuerdo con estos datos y los recogidos en la tabla **2.1** la presencia de una base compatible con el catalizador metálico podría detener el proceso antes de la segunda ciclación originando los dienos intermedios.



**Esquema 2.36**

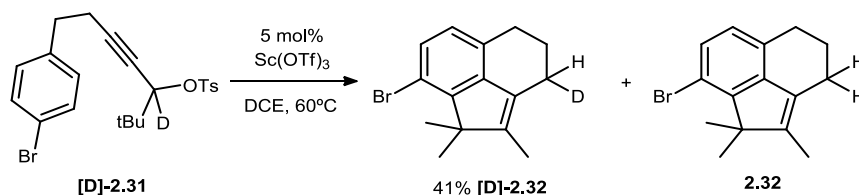
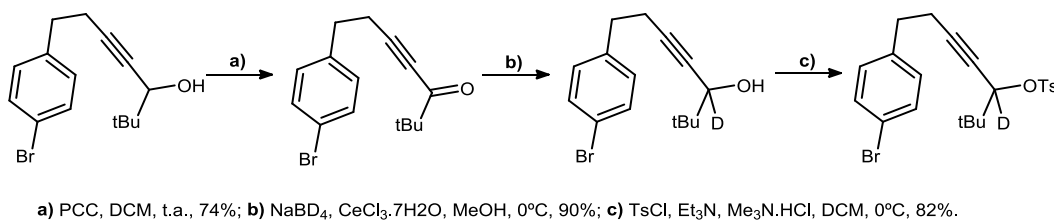
De este modo un exceso (1.2 equiv) de una base no nucleofila como 2,4,6-tri-*tert*-butilpirimidina (TTBP)<sup>226</sup> inhibe la segunda ciclación del sustrato **2.15** permitiendo la obtención del correspondiente dieno (Esquema **2.36**). La baja conversión podría deberse a una pérdida de la actividad catalítica por parte del metal al interactuar con aniones tosilato generados por la reacción con la base. Sobre esta hipótesis se decidió potenciar la electrofilia del metal mediante la adición de un líquido iónico que posibilite un intercambio de los tosilatos por otros aniones menos coordinantes. Así la adición de 10 equivalentes de hexafluorofosfato de 1-*N*-butil-3-metilimidazolio produce un incremento hasta el 52% del rendimiento.

<sup>226</sup> (a) D. Crich, M. Smith, Q. Yao, J. Picione, *Synthesis* **2001**, 323;(b) para la síntesis de TTBP: D. J. *Org. Chem.* **1992**, *57*, 1627. Para usos recientes de esta base en presencia de metales: (c) T. Schwier, A. W. Sromek, D. M. L. Yap, D. Chernyak, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9868; (d) María Piedrafita Monreal, *Tesis Doctoral*, Universidad de Oviedo, Octubre **2010**.



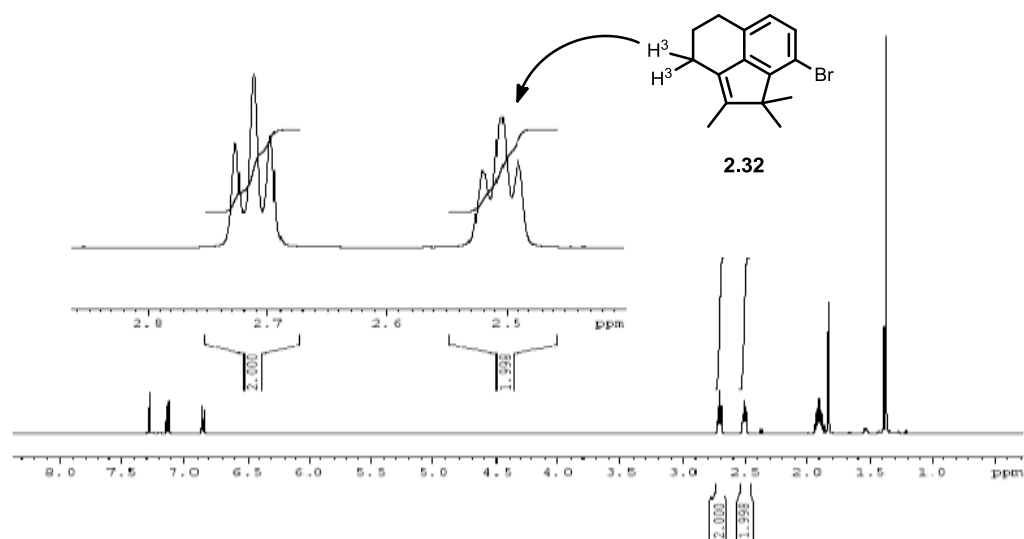
Por otro lado la reacción, como se puede apreciar sobre la base de la comparación del sustrato inicial y el producto obtenido, implica la ruptura de tres enlaces C-H, (en la posición propargílica y en *orto* y *meta* del anillo aromático). Cabría esperar que dos de esos átomos de hidrógeno formasen nuevos enlaces con el carbono del alquino más próximo al areno, generando el nuevo CH<sub>2</sub>, mientras que el tercer hidrógeno se correspondería con el protón del HOTS liberado en el proceso de biciclación. Con el fin de comprobar dicha hipótesis y obtener más datos que aportasen información respecto al mecanismo de la transformación, se decidió realizar experimentos basados en el marcaje isotópico con deuterio de distintas posiciones del precursor y analizar su distribución en el sustrato orgánico formado.

En consecuencia se sintetizó el tosilato deuterado en la posición propargílica [D]-2.31. Una vez sometido a las condiciones de reacción, en el espectro de H-RMN del producto obtenido se aprecia una disminución en el valor de la integral correspondiente a la posición 3 del triciclo. La presencia de deuterio en esa posición se puede confirmar en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN, al observarse la señal característica de un carbono acoplado a deuterio (veáse figura 2.3) en los desplazamientos correspondientes al CH<sub>2</sub> de la posición C3.<sup>227</sup>

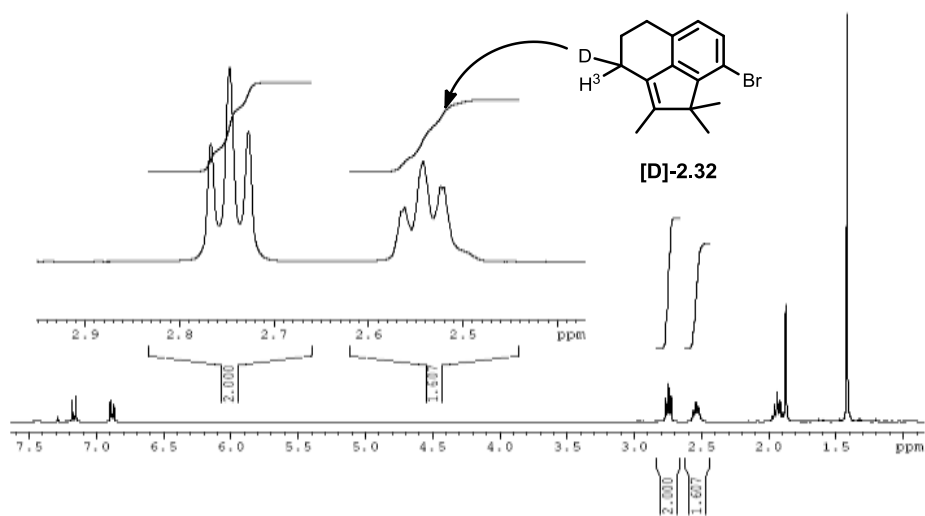


Esquema 2.37

<sup>227</sup> El porcentaje de deuterio de dicha posición fue determinado en base a experimentos de RMN de acuerdo con procedimientos establecidos en la bibliografía: J. Zhou, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5783.



**Figura 2.1.** Espectro  $^1H$ -RMN de **2.32** sin deutar.



**Figura 2.2.** Espectro  $^1H$ -RMN de **[D]-2.32** deuterado.

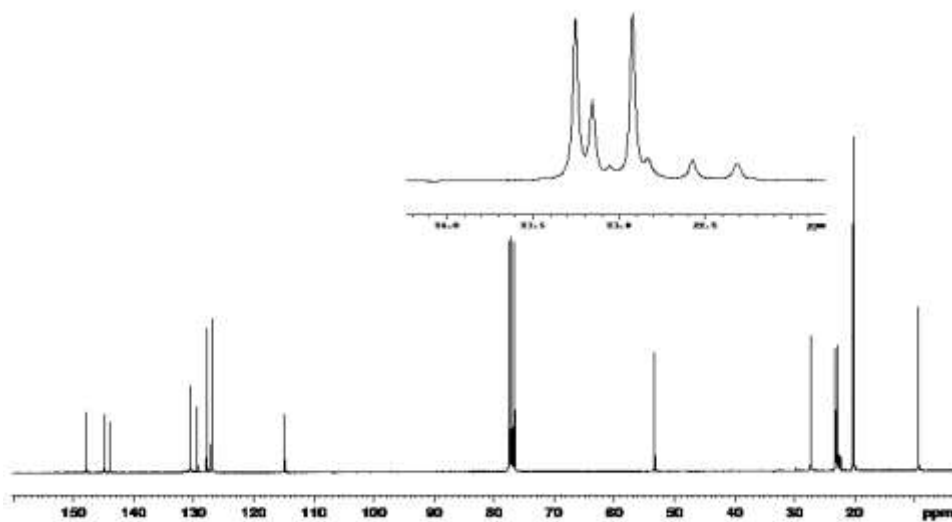
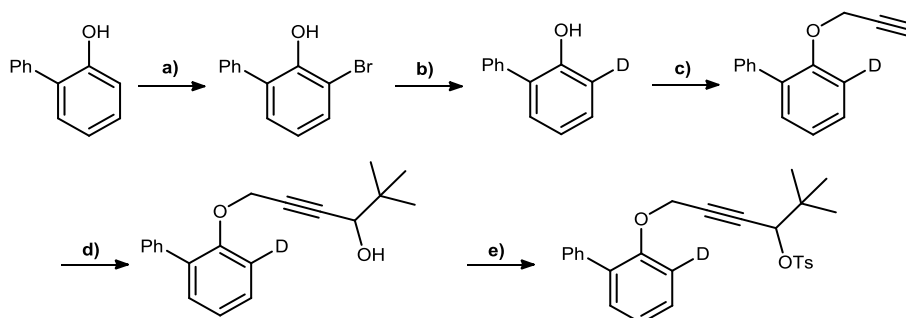
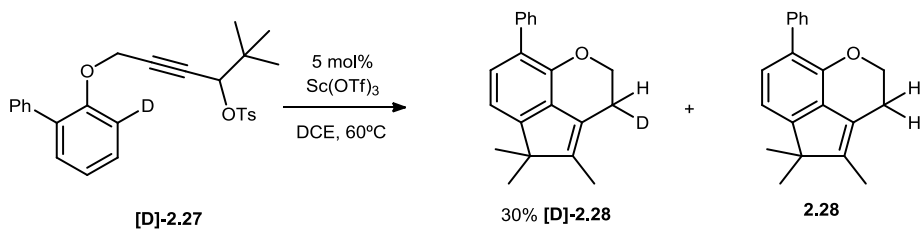


Figura 2.3. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de [D]-2.32 deuterado.

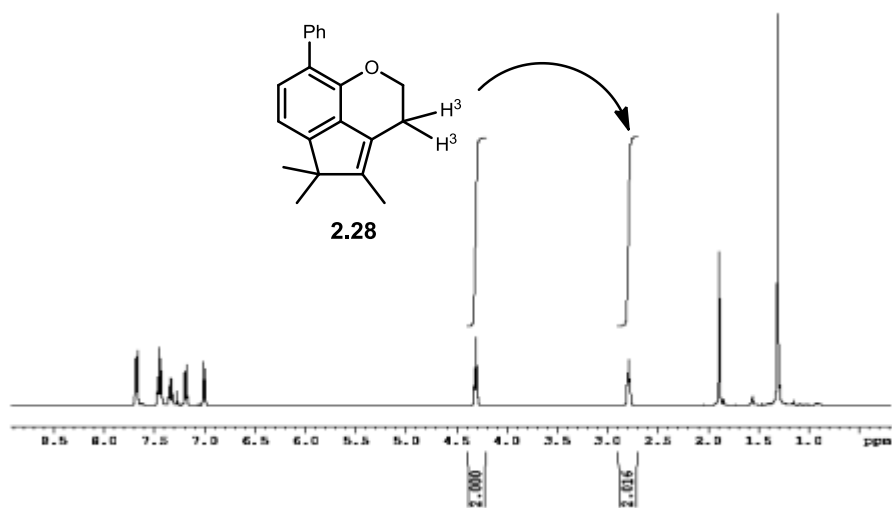
Posteriormente se pasó a estudiar el marcaje de la posición *orto* del areno y su impacto en la ciclación. Para ello se preparó, de acuerdo a la secuencia sintética mostrada en el esquema 2.38, el derivado deuterado [D]-2.27 que sólo posee una posición *orto* susceptible de sufrir la hidroarilación. Una vez enfrentado al catalizador en las condiciones estándar se obtuvo el producto de biclación que muestra la incorporación parcial de deuterio en el nuevo metileno que proviene del alquino (véase figuras 2.5 y 2.6).



a) N-bromo-*tert*-butilamina,  $\text{CCl}_4$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 94%; b) i) *n*-BuLi, THF, de  $-78^\circ\text{C}$  hasta  $-20^\circ\text{C}$ ; ii)  $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$   $0^\circ\text{C}$ , 90%; c) NaH, bromuro de propargilo, DMF, t.a., 96%; d) *n*-BuLi, pivaldehído, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 87%; e) TsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ , DCM,  $0^\circ\text{C}$ , 85%.



**Esquema 2.38**



**Figura 2.4.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **2.28** sin deutar.

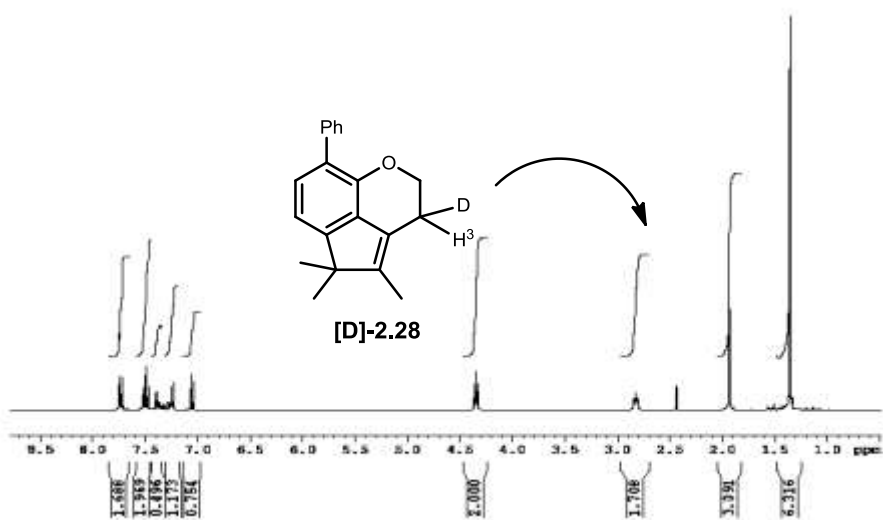


Figura 2.5. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de [D]-2.28 deuterado.

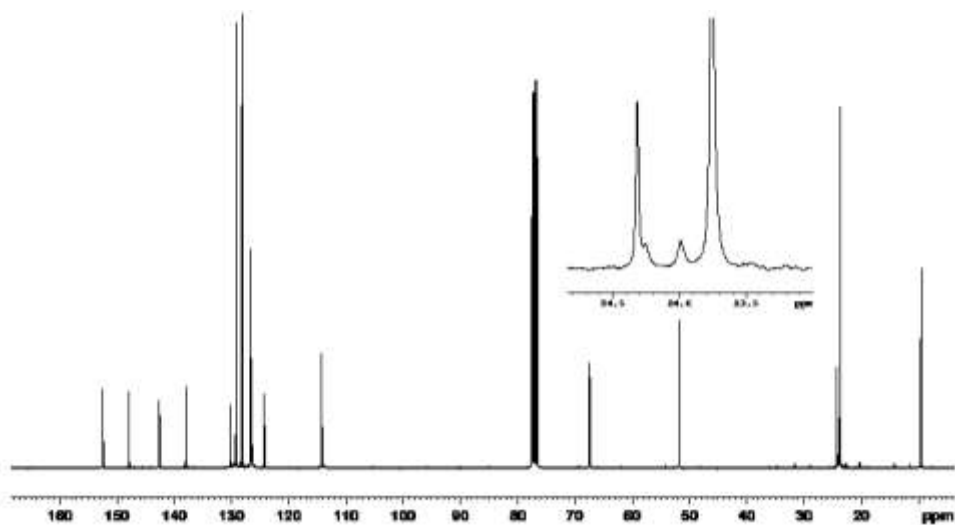
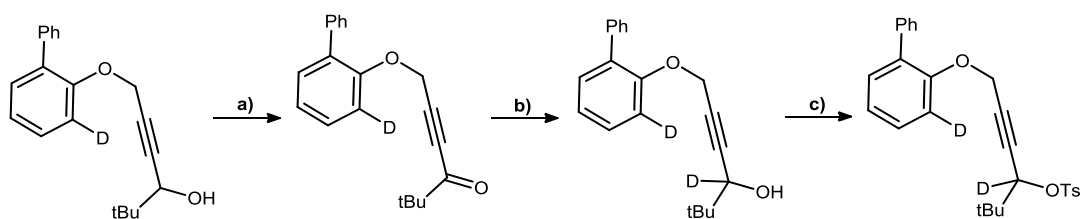
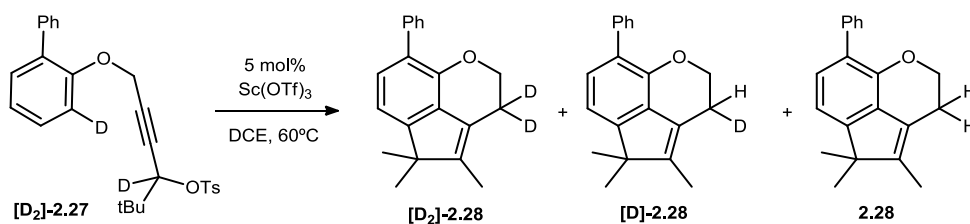


Figura 2.6. Espectro <sup>13</sup>C-RMN de [D]-2.28 deuterado.

También se sintetizó un tosilato propargílico doblemente deuterado [D<sub>2</sub>]-2.27 en la posición propargílica y en la posición *orto*. Este producto deuterado evoluciona de forma análoga a los anteriores originando la especie tricíclica con la incorporación de átomos de deuterio en la posición metileno generada (Esquema 2.39).



a) Dess-Martin,  $\text{NaHCO}_3$ , DCM, t.a., 98%; b)  $\text{NaBD}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, 0°C, 89%; c) TsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Me}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ , DCM, 0°C, 88%.



Esquema 2.39

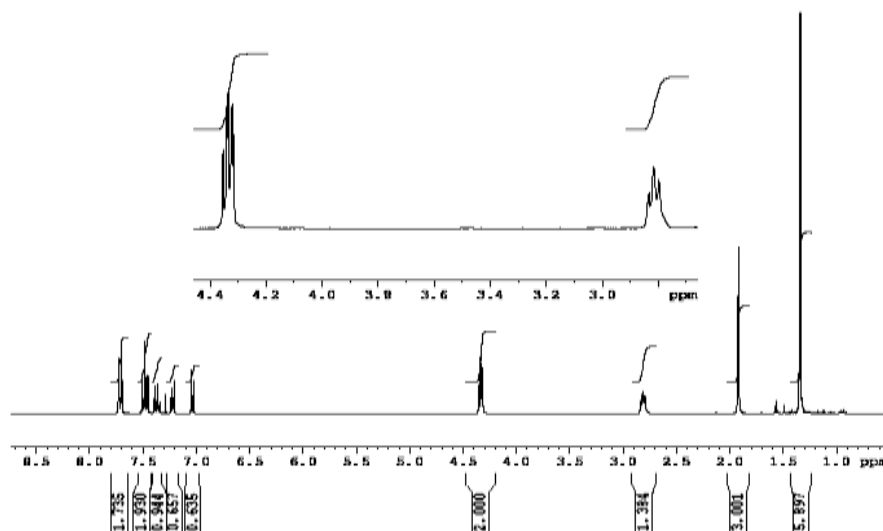
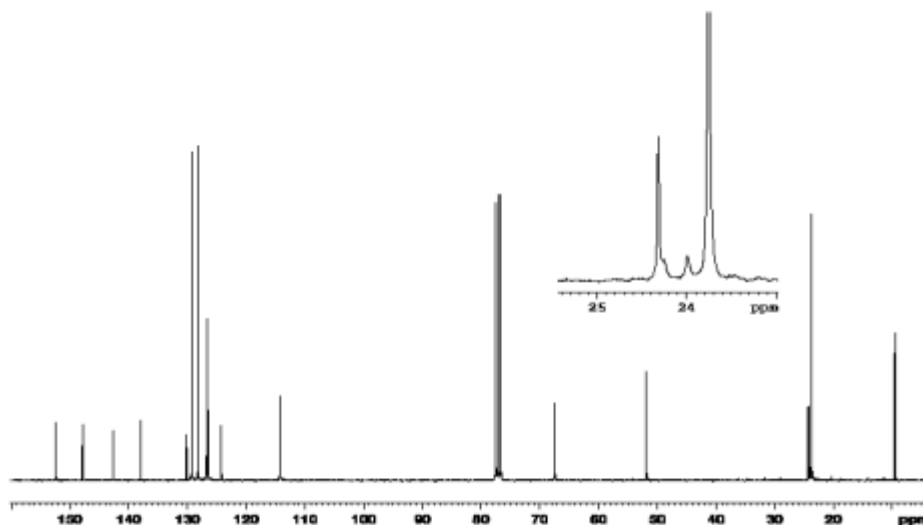
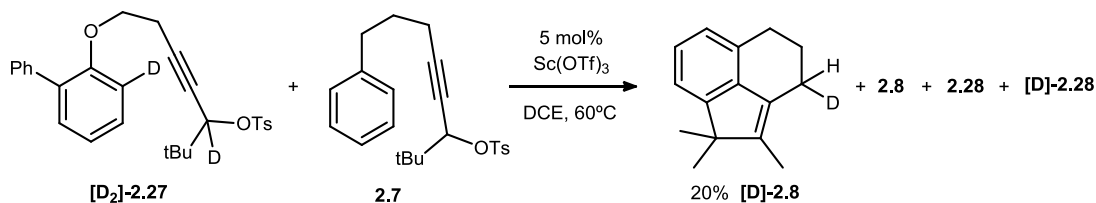


Figura 2.7. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de [D]-2.28 deuterado.

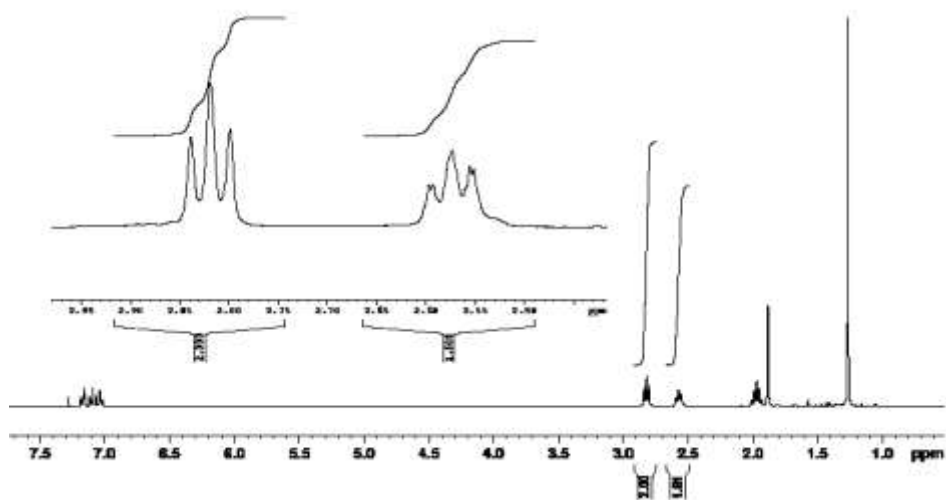


**Figura 2.8.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de  $[\text{D}_2]$ -2.28 deuterado.

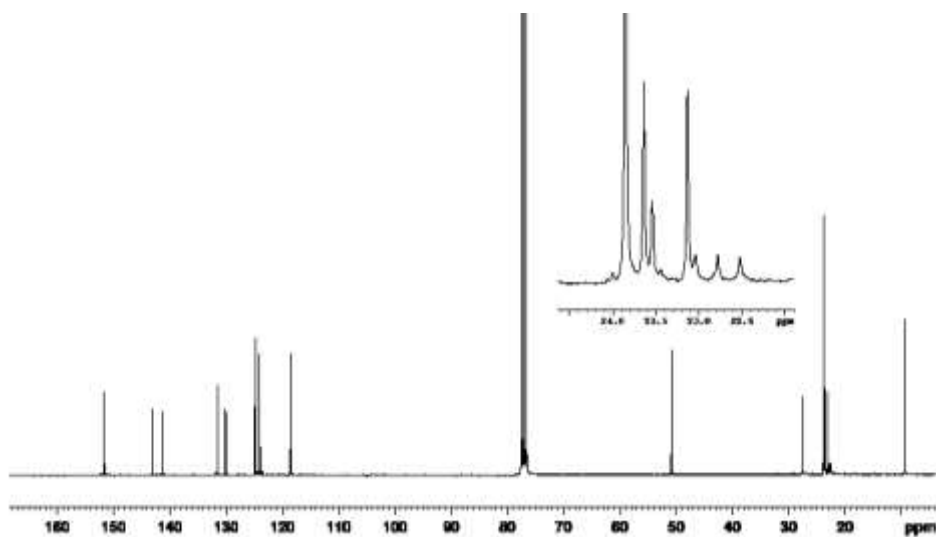
Finalmente, se diseñó un experimento de cruce entre el tosilato deuterado  $[\text{D}_2]$ -2.27 y el no deuterado 2.7, de tal manera que los productos de reacción se pudiesen aislar de forma sencilla por cromatografía en columna. Sobre la base de los espectros de los productos de reacción aislados (Figuras 2.9 y 2.10) se observó la incorporación de deuterio en el acenaftileno 2.8, dato que es consistente con la hipótesis de que la segunda ciclación se promueve por la reacción con el ácido sulfónico generado en la primera ciclación. La liberación al medio del ácido a partir del precursor deuterado  $[\text{D}_2]$ -2.27 posibilitaría la incorporación de deuterio en la segunda ciclación del precursor 2.7 para generar el acenaftileno  $[\text{D}]$ -2.8.



**Esquema 2.40**



**Figura 2.9.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de [D]-2.28 deuterado.



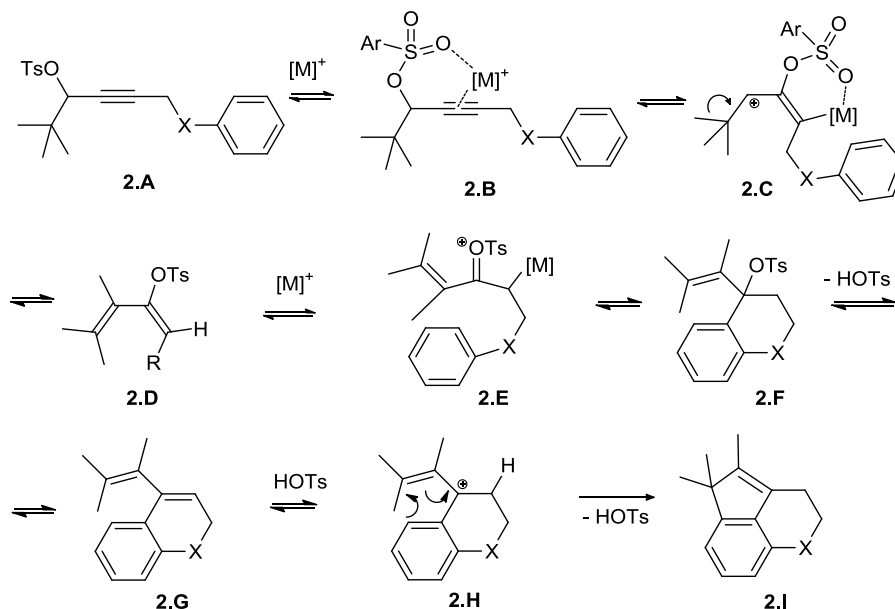
**Figura 2.10.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de [D]-2.32 deuterado.

En definitiva, a partir del estudio del comportamiento de los dienos intermedios y de los análisis de los experimentos de marcaje, se puede considerar que la transformación transcurre de forma cooperativa por la acción de un catalizador metálico y la de un ácido de Bronsted, generado en el transcurso del propio proceso. Mientras el metal promueve la ciclación inicial, el HOTs inicia la segunda reacción de funcionalización C-H. Por otro lado en el capítulo anterior se ha descrito la reactividad que presentan frente a sulfonilimas una serie de tosilatos propargílicos, semejantes a los empleados en el proceso de biclación de



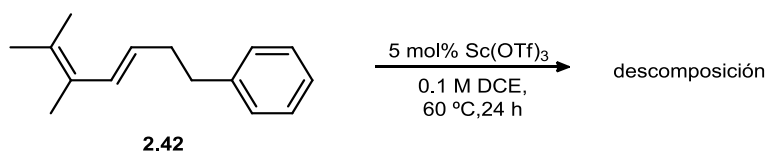
este capítulo. Como ya se ha mostrado anteriormente, dichos tosilatos son activados inicialmente por el catalizador generando un tosiloxidieno intermedio que posteriormente evoluciona a otras especies.

Sobre la base de estas consideraciones previas y de los experimentos de marcaje isotópico una propuesta mecanística razonable podría involucrar la interacción inicial del catalizador metálico con el sistema propargílico (Esquema 2.41). Para el caso del escandio sería plausible una coordinación con el tosilato y el alquino (2.B) dada la preferencia de esta especie metálica por índices de coordinación superiores al característico en complejos de Au(I), que presentan coordinación lineal con dos ligandos. La activación del sistema podría conllevar la migración de un metilo contiguo a la posición propargílica (2.C) conduciendo a la formación de un tosiloxidieno (2.D) análogo al descrito en el primer capítulo de esta memoria. La activación de esta especie por parte del metal (2.E) podría conducir a un ataque del areno en un proceso de adición 1,2 al dieno (2.F). El tosilato generado de naturaleza tanto alílica como bencílica, evolucionaría a través de una eliminación de HOTs dando lugar al dieno conjugado cíclico (2.G), que posee la estructura presente en los que han podido ser aislados (Productos 2.38 y 2.39). Nuevamente una activación del dieno (2.H), en este caso por el ácido HOTs generado tras la primera ciclación, conduciría al producto final en un proceso de adición 1,4 al dieno.



Esquema 2.41

De acuerdo con la hipótesis mecanística la interacción del catalizador con el tosiloxideno conduce a la primera ciclación. Dada la capacidad de las especies de escandio para activar olefinas y dienos<sup>228</sup> se decidió evaluar la reactividad de un dieno lineal similar a **2.D** pero que careciese de la función tosiloato, con el fin de comprobar el posible efecto clave que ejerce este grupo en la ciclación. De este modo se sintetizó la especie **2.42** a través de reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki empleado trifluoroorganoboratos.<sup>229</sup> Cuando este dieno se sometió durante 40 min a la acción del  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  en las condiciones estándar de reacción, se recuperó el producto de partida. Al cabo de 1h de reacción apenas se observan cambios por  $^1\text{H}$ -RMN, aunque por capa fina aparecen indicios de descomposición. Transcurridas 7h, se hace patente de forma clara la aparición de productos derivados de la descomposición del sustrato. Finalmente, tras 24 h, no se observa ni producto de partida ni trazas del triciclo derivado de la biciclación, y tan sólo se observa la presencia de productos atribuibles a procesos de descomposición o polimerización.<sup>230</sup>



**Esquema 2.42**

En definitiva, se observa que dienos con estructura semejante a **2.42** no son sustratos productivos para generar el proceso de hidroarilación, lo que avalaría un papel decisivo de la función tosiloato. Igualmente los productos alternativos generados en presencia de base, así como los experimentos de marcaje isotópico de deuterio apoyan el mecanismo propuesto y la generalidad de la reacción observada.

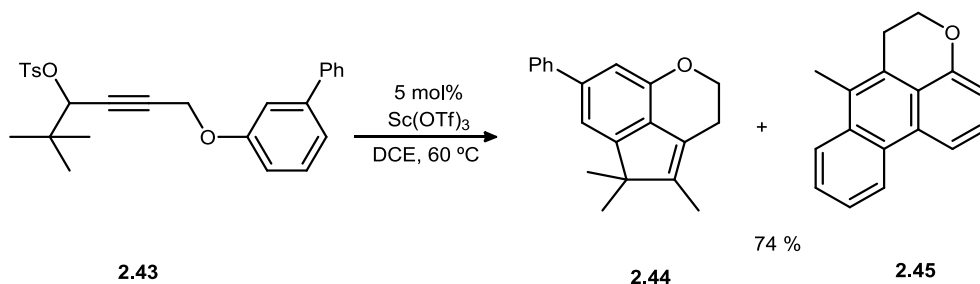
<sup>228</sup> Así por ejemplo el  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  en presencia de líquidos iónicos es capaz de activar dienos sustituidos posibilitando la adición de fenoles para generar tetrahidrocromenos: S.W. Youn, *Synthesis*, **2007**, 3050.

<sup>229</sup> G.A. Molander, L. A. Felix, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3950.

<sup>230</sup> La polimerización dienos o alquenos por especies de Sc(III) es conocida: (a) Y. Luo, Y. Luo, J. Qu, Z. Hou, *Organometallics*, **2011**, *30*, 2908; (b) Para aplicaciones a la síntesis de polidienos véase la patente: S. K.-H. Thiele, V. M. Monroy, O. R. Wilson, H. Stoye, PCT Int. Appl. **2003**, WO 2003033545 A2 20030424.

#### 2.4.4.- Extensión a otros sistemas.

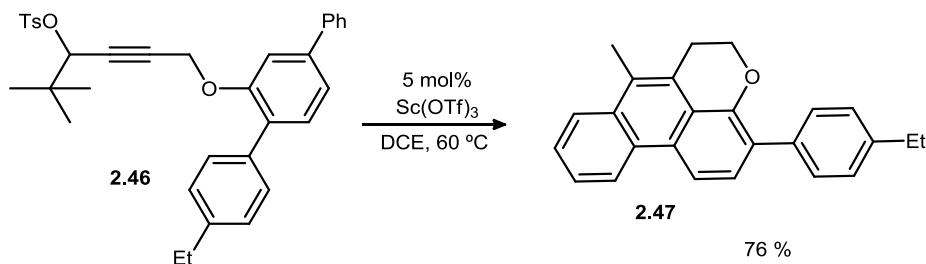
Una vez formulada una propuesta mecanística, bajo esta hipótesis se procedió a ampliar el alcance de la reacción para intentar abordar la obtención de estructuras diferentes si bien mecanísticamente relacionadas con las obtenidas hasta el momento. Como se ha mencionado, la transformación implica dos procesos de funcionalización C-H consecutivos en *orto* y *meta*, aunque ambos transcurren de forma diferenciada en distintas etapas de la secuencia. La segunda ciclación se produce por la activación del dieno del tipo **2.G**, que genera un carbocatión intermedio, de tal manera que reacciona con la posición *meta* inicial del areno a través de un proceso de sustitución aromática que constituye una adición formal 1,4 a un dieno. Cabría esperar que si se bloquea dicha posición con sustituyentes que poseen capacidad para actuar como nucleófilos, se podría ampliar el tamaño del ciclo en la segunda reacción, accediendo a nuevos esqueletos policíclicos. De acuerdo con esta premisa, se prepararon los correspondientes tosilatos propargílicos con sustituyentes fenilo en la posición *meta*, de modo que este segundo anillo aromático sea susceptible de sufrir la funcionalización C-H. Así el sustrato **2.43** fue sometido a la acción de cantidades catalíticas de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  bajo las condiciones de reacción usuales (Esquema **2.43**) originando dos productos de reacción en relación 1:1 aproximadamente. La estructura de uno de ellos se corresponde al triciclo esperable como resultado de la doble arilación en *orto* y *meta* del mismo anillo. Mientras, la otra especie obtenida es el fenantreno **2.45** que involucra la activación de los dos anillos aromáticos. Cabe destacar que en este producto, además de la pérdida de tosilato, se observa también la eliminación de un isopropilo con respecto al producto de partida.



Esquema 2. 43

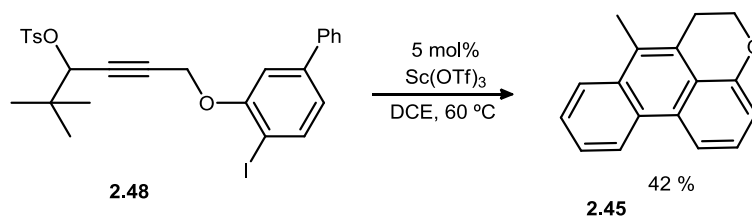
Como se desprende de la proporción de los productos en la mezcla, no se observa una preferencia notable por alguno de las dos posibles secuencias de ciclación. Con el fin de

dirigir el proceso a la obtención de la nueva familia de productos se decidió bloquear la posición *orto* responsable de la formación del producto de biclación de un mismo anillo por la introducción de un sustituyente adicional. Así la presencia de un grupo arilo en dicha posición conduce a la formación exclusiva del correspondiente derivado de fenantreno **2.47**, bajo las condiciones estándar de reacción (Esquema **2.44**).



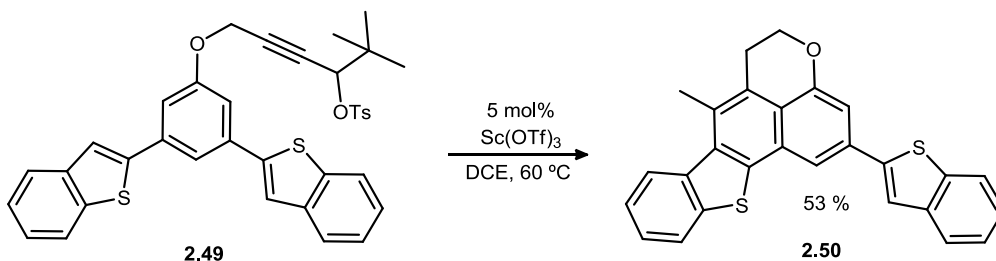
**Esquema 2. 44**

Con el objetivo de poder acceder a este tipo de productos de policlación, se ideó una estrategia alternativa, que consiste en utilizar iodo derivados, de tal modo que una vez promovida la ciclación se puede sustituir el átomo de yodo por uno de hidrógeno en un paso de reacción posterior. Sin embargo, al someter el yodo areno de partida **2.48** a las condiciones de reacción se observó la obtención exclusiva del fenantreno **2.45**, en él que el halógeno se ha reemplazado por un átomo de hidrógeno. Probablemente el intercambio de yodo por hidrógeno puede explicarse como resultado de la interacción del sistema aromático generado, rico en densidad electrónica, con el ácido TsOH liberado en el proceso.



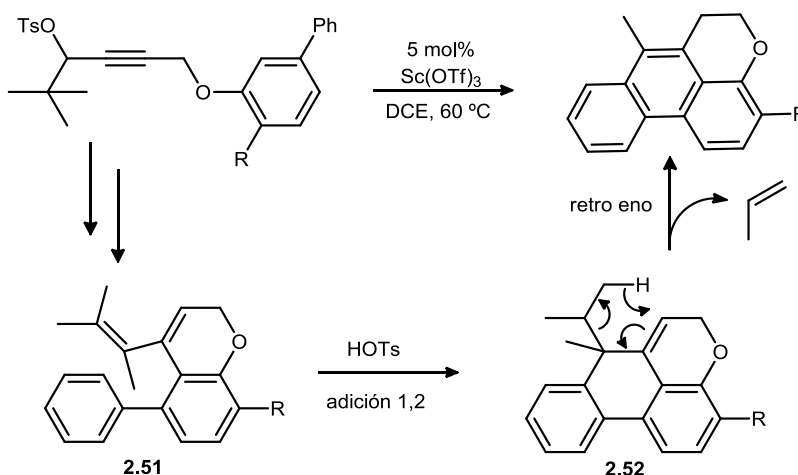
**Esquema 2.45**

La transformación, como se muestra en el siguiente esquema, también posibilita la hidroarilación de heteroareños como el benzotiofeno.



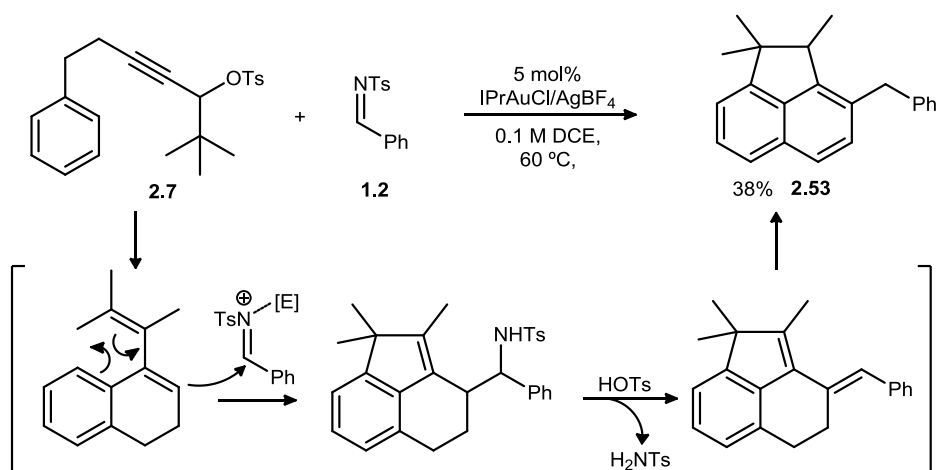
**Esquema 2. 46**

En relación con el mecanismo de esta doble funcionalización C-H que afecta a dos anillos aromáticos diferentes, en principio, cabría esperar que el proceso transcurriese inicialmente de forma semejante al descrito anteriormente. Así, una primera ciclación en orto conduciría a la obtención del correspondiente intermedio dieno de tipo **2.51** (Esquema **2.47**). La activación electrófila de dicha especie por parte del HOTs posibilita dos patrones de adición sobre el dieno. Uno correspondiente a la adición 1,4 que conllevaría la formación de un ciclo de siete eslabones, o bien una adición 1,2 que conduce al ciclo de seis, siendo esta última opción la que tiene lugar para dar el intermedio **2.52**. Presumiblemente, la creación del ciclo de seis frente al de siete es el factor clave que dirige el proceso a la obtención del derivado de fenantreno, a pesar de la facilidad con la que se observa las adiciones 1,4 en reacciones de activación de dienos por electrófilos a temperaturas elevadas. Bajo estas condiciones térmicas el derivado de *2H*-cromeno **2.52** experimenta una reacción retro-eno que, por extrusión de propeno, genera el derivado de fenantreno.



**Esquema 2.47**

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en estos dos capítulos, se consideró interesante evaluar la reactividad que presentan esta clase de  $\omega$ -aril tosilatos propargílicos frente a sulfoniliminas (Esquema 2.48). Cuando el sustrato de partida **2.7** y la sulfonilimina **1.2** se sometieron en las condiciones de reacción a la presencia de cantidades catalíticas de IPrAuCl/AgBF<sub>4</sub> se observó la formación del 1,2-dihidroacenaftileno **2.53** derivado del proceso de acoplamiento de ambos sustratos de partida. Dicha estructura pudo determinarse por estudios bidimensionales de RMN.



**Esquema 2. 48**

Un análisis de la especie **2.53** revela que el esqueleto se corresponde esencialmente con los productos derivados del proceso de biclación descrito en este capítulo, además de incorporar un bencilo que proviene de la imina. Estas consideraciones parecen indicar que el proceso de funcionalización C-H tiene lugar inicialmente, modificándose en algún momento al reaccionar uno de los intermedios con la aldimina. En el esquema **2.48** se describe un posible mecanismo. Así el tosilato propargílico podría evolucionar de nuevo hacia el dieno intermedio tras la interacción con el catalizador metálico. Esta especie sería capaz de activarse en un proceso de adición 1,4 por un electrófilo como sería la imina activada, bien por el complejo metálico o bien por HOTS desprendido en el proceso de ciclación inicial. La sulfonilamida bencílica en presencia de ácido y tiempos de reacción prolongados podría sufrir un proceso de eliminación originando un nuevo dieno que conduciría al producto final de reacción a través de la isomerización de los dobles enlaces para generar el esqueleto aromático.

## 2.5.-Valoración final.

En este capítulo se ha descrito el proceso intramolecular en cascada de biclación de  $\omega$ -aril tosilatos propargílicos a través de una doble funcionalización C-H de forma sucesiva de las posiciones *orto* y *meta* del areno. Esta estrategia permite de forma sencilla el acceso a diversos esqueletos carbocíclicos basados en estructuras de acenaftileno, fenantreno o fluoranteno así como a sus análogos heterocíclicos. El éxito de esta transformación se fundamenta en la selección del tosilato como función éster, que confiere al sistema una reactividad diferencial frente a los ésteres carboxílicos, ya que posibilita que el carbono del alquino contiguo a la posición propargílica sea susceptible de ataques nucleofílicos tras la activación con un catalizador alquinófilo. Además, el proceso de hidroarilación aquí descrito se corresponde con una de las escasas reacciones de hidroarilación de alquinos tipo Friedel-Crafts, en condiciones relativamente suaves, que es compatible con anillos aromáticos que presentan sustituyentes fuertemente atractores de densidad electrónica.





## **CAPÍTULO 3:**

### **Reacción de cicloadición intermolecular [2+2] entre alenamidas y olefinas**



### **3.1.- Introducción.**

En este Capítulo se describe la reacción de cicloadición formal [2+2] entre *N*-tosilalenamidas y olefinas para la síntesis de ciclobutanos. El proceso es viable gracias a la participación de complejos de oro (I) como catalizadores. Así mismo, la elección del ligando se muestra clave para impulsar la reacción de forma eficiente, además de permitir el desarrollo del estudio preliminar de la versión asimétrica.

Este Capítulo se encuentra estructurado de forma análoga a los tratados anteriormente en esta Memoria. Así, en la sección relativa a los antecedentes se recogen ejemplos significativos de la reactividad de los alenos frente a catálisis por metales electrófilos, en especial aquellos que reflejan procesos enantioselectivos o procesos de formación de enlaces carbono-carbono. Además, se realiza una breve revisión de las metodologías de síntesis de ciclobutanos. El Capítulo prosigue con la sección de objetivos y seguidamente con la discusión de resultados obtenidos, que conduce a la valoración de los mismos.



## 3.2.- Antecedentes bibliográficos.

### 3.2.1.- Alenos.

Los alenos son compuestos químicos relevantes atendiendo a la diversidad de patrones de reacción<sup>231</sup> que muestran y, también, al hecho de que su estructura se encuentra presente en numerosos productos naturales con actividad biológica.<sup>232</sup> El elevado número de publicaciones que se dedican al estudio de aspectos diferenciados de sus características químicas en los últimos años constituye una prueba significativa del interés que concitan los alenos en la actualidad. Estos avances se fundamentan en parte en la aparición de nuevas y mejoradas metodologías de preparación de alenos,<sup>233</sup> así como en el desarrollo creciente de procesos novedosos de catálisis. El empleo de catalizadores de oro y de otros metales capaces de activar de forma electrófila sistemas  $\pi$  es particularmente significativo.<sup>234</sup> Entre ellos, por frecuencia, los alenos suponen el segundo tipo de sistema insaturado más estudiado sólo por detrás de los alquinos. Sin embargo, ambos grupos funcionales se hallan íntimamente relacionados y, como ocurre en el caso de los ésteres propargílicos en numerosas ocasiones su isomerización catalítica conduce al aleno en el medio de reacción, hecho que se encuentra en la base del diseño de nuevas secuencias sintéticas basadas en procesos en cascada.

#### 3.2.1.1.- Reacciones de Adición Promovidas por Electrófilos.

Los alenos son los cumulenos más sencillos; presentan dos orbitales  $\pi$  perpendiculares entre sí involucrando un átomo de carbono común a ambos. Las nubes  $\pi$  pueden interactuar con reactivos o con metales electrófilos en el átomo de carbono central, ello provoca una deficiencia electrónica en el aleno y le hace al aleno susceptible de recibir un ataque nucleófilo en los átomos de carbono exteriores (Esquema **3.1**).

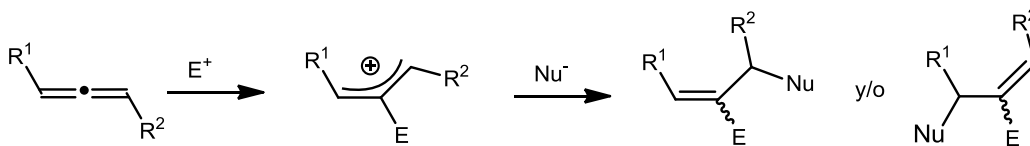
---

<sup>231</sup> (a) *Modern Allene Chemistry* Vol. 2, Eds: N. Krause, A. S. K. Hashmi, Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; (b) S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829; (c) J. L. Mascareñas, F. López, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 418.

<sup>232</sup> Para una revisión: A. Hoffman-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.

<sup>233</sup> Avances recientes en síntesis de alenos se recogen en: S. Yu, S. Ma *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384.

<sup>234</sup> (a) N. Krause, C. Winter *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994; b) C. Aubert, L. Fensterbank, P. Garcia, M. Malacria, A. Simonneau *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1954.



**Esquema 3.1**

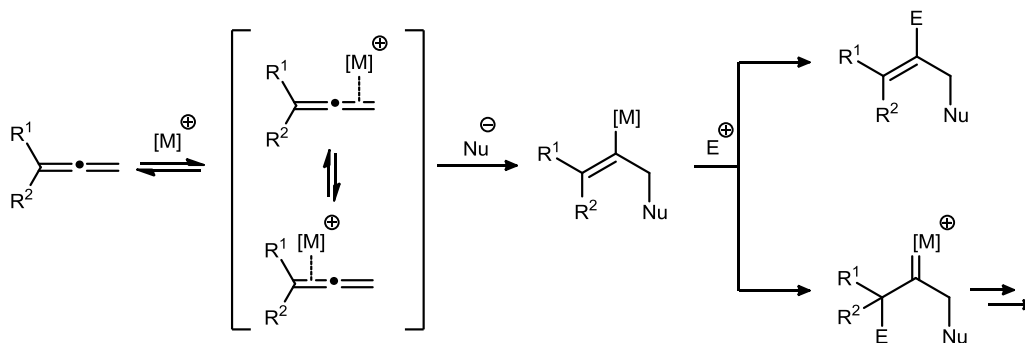
El control de la selectividad en las reacciones de adición de alenos presenta retos adicionales con respecto al caso de los procesos relacionados implicando alquinos y alquenos. De acuerdo con el esquema **3.1** ( $R^1$  distinto de  $R^2$ ) se pueden obtener dos posibles isómeros constitucionales, lo que puede originar una selectividad posicional.<sup>235</sup> Este factor de interés se une, al igual que ocurre en las adiciones a los alquinos al problema del control de la quimioselectividad (mono y/o diadición), y comparte con alquinos y alquenos él de la regioselectividad (adiciones Markovnikov o anti-Markovnikov), y él de la diastereoselectividad (adiciones *syn*, *anti* o inespecíficas). Existen varias estrategias para incrementar la selectividad en la activación de uno de los dobles enlaces ortogonales del aleno. Así en el caso de procesos intramoleculares, la distancia del nucleófilo al centro reactivo es una alternativa clara para favorecer uno de los dos modos de ciclación (*endo* o *exo*). Otra posibilidad, utilizada frecuentemente en reacciones intermoleculares, consiste en incrementar los impedimentos estéricos en una de las dos posiciones externas, que ocasiona que el ataque nucleófilo tenga lugar sobre el átomo de carbono en el extremo opuesto. Una última opción, válida tanto para procesos intra como intermoleculares, se basa en el empleo como sustituyentes de grupos funcionales que pueden controlar el proceso atendiendo a una combinación adecuada de efectos de naturaleza electrónica y estérica.

En el caso de la activación de alenos por un metal electrófilo, dicha especie se coordina inicialmente a uno de los dobles enlaces.<sup>236</sup> La deficiencia electrónica resultante en el esqueleto del aleno posibilita el ataque de un nucleófilo. El enlace C-M generado puede evolucionar adicionando directamente un electrófilo a dicho enlace, o bien al carbono vinílico en posición  $\beta$  al centro metálico generando un carbenoide que evolucionaría en el

<sup>235</sup> A. S. K. Hashmi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3593.

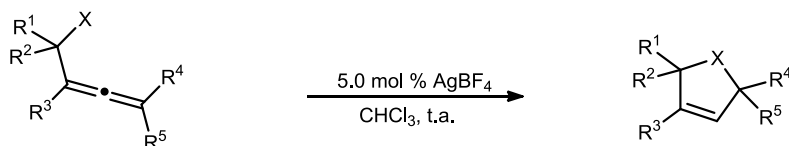
<sup>236</sup> De acuerdo con estudios teóricos la coordinación con el doble enlace menos impedido se ve favorecida. (a) R. S. Paton, F. Maseras, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2237. Si bien es un proceso de equilibrio de tal modo que la posición susceptible del ataque nucleófilo se puede controlar en función otros factores.

medio de reacción formando distintos productos (Esquema 3.2). En la mayoría de los casos, la naturaleza del sistema catalítico resulta de vital importancia para favorecer una de las dos vías y para facilitar el control de la regio-, diastereo-, quimioselectividad y selectividad posicional del proceso.



**Esquema 3. 2**

Las reacciones de cicloisomerización de alenil aminas y alcoholes mediante el uso de catalizadores de Ag (I)<sup>237</sup> (Esquema 3.3) o Hg (II)<sup>238</sup> representan los primeros ejemplos de este modelo de reactividad. La ciclación, de forma exclusiva, da lugar a la obtención del ciclo de cinco eslabones, no observándose la formación competitiva de productos resultantes de cierre a través de anillos de tres eslabones.



X=OH; R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>= H, alquilo; R<sup>2</sup>= H, Me, alquilo; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>= H, Me.

20-63 %

X=NH<sub>2</sub>, NHBn; R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>= H, Me; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>= H, Me, alquilo.

85-90 %

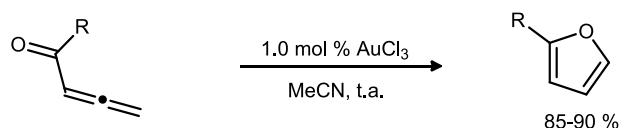
**Esquema 3. 3**

Posteriormente, otras especies metálicas (Ag, Rh, Pt, Pd)<sup>235</sup> han conducido a la obtención de diversas estructuras a partir de precursores orgánicos relacionados. Sin

<sup>237</sup> a) A. Claesson, C. Sahlberg, K. Luthman, *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **1979**, 33, 309; b) I.-L. Olsson, A. Claesson *Synthesis* **1979**, 743.

<sup>238</sup> a) R. Gelin, M. Albrand, S. Gelin, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1969**, 269, 241; b) R. Gelin, S. Gelin, M. Albrand *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1949.

embargo, la utilización de catalizadores de oro determinó que el estudio de esta reactividad cobrase un renovado interés. Así, Hashmi,<sup>239</sup> basándose en los trabajos pioneros de activación de alquinos por oro,<sup>240</sup> empleó dichas especies en la síntesis de furanos a través de reacciones catalíticas de cicloisomerización de alenilcetonas (Esquema 3.4). Este tipo de proceso se había descrito para sales de Ag(I)<sup>241</sup> y Pd(II);<sup>242</sup> sin embargo, la nueva metodología conlleva condiciones de reacción más suaves, así como a una reducción drástica de los tiempos y de las cargas de catalizador.



**Esquema 3. 4**

A partir de este momento, los catalizadores de oro han demostrado su elevada capacidad para la activación de alenos permitiendo la formación tanto de enlaces C-O como de C-N, C-S e incluso C-C. Por ejemplo, Yamamoto ha descrito varias reacciones de aminación intramolecular de alenos en procesos de ciclación tipo exo.<sup>243</sup> Posteriormente, el grupo del profesor Toste ha desarrollado una versión enantioselectiva empleando para tal fin un contraanión quiral derivado de ácido fosfórico. Una conjunción adecuada de ligando y contraanión permite la obtención de vinil tetrahidrofuranos con valores excelentes de ee<sup>244</sup> (Esquema 3.5.A). De este modo la inducción asimétrica se produce por la formación de pares iónicos entre el contraanión quiral y el sustrato tras interactuar con el catalizador catiónico. Esta estrategia sencilla permite obviar parte de las dificultades presentes en la catálisis asimétrica con especies de Au(I). En general, la coordinación lineal que presentan dichos complejos no conduce a una transferencia de información quiral efectiva, al encontrarse el ligando quiral alejado del sustrato en los intermedios de reacción.

<sup>239</sup> A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285.

<sup>240</sup> (a) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729; (b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2013; (c) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 975; (d) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

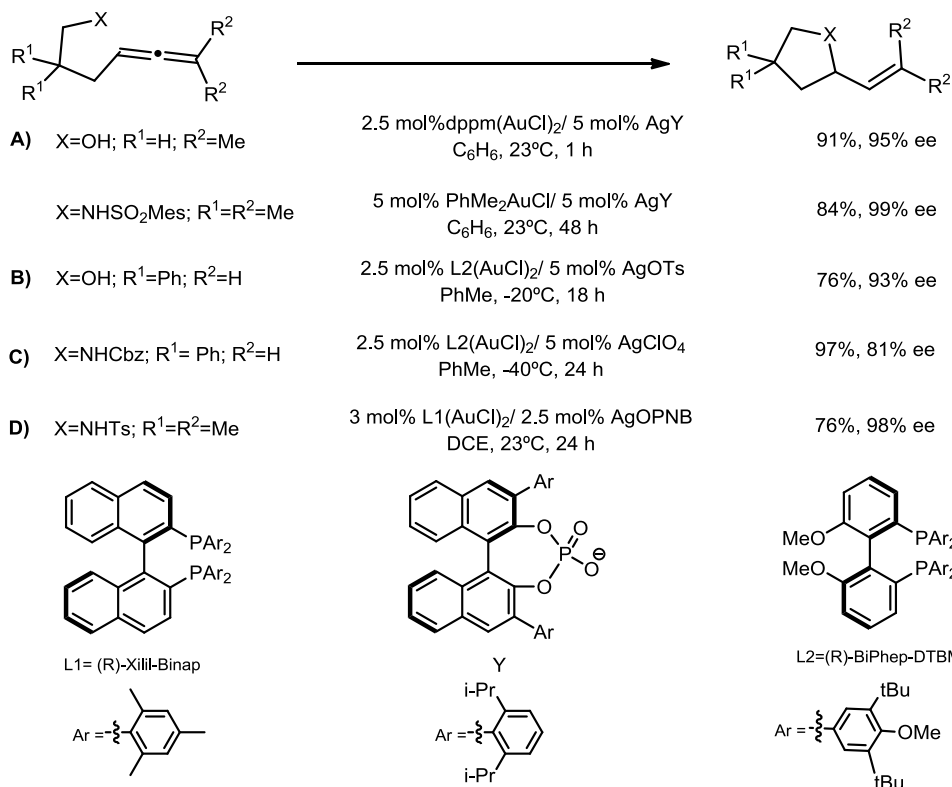
<sup>241</sup> (a) J. A. Marshall, E. D. Robinson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3450; (b) J. A. Marshall, G. S. Bartley, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7169; (c) J. A. Marshall, C. A. Sehon, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5966.

<sup>242</sup> (a) A. S. K. Hashmi *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1581; (b) A. S. K. Hashmi, T. L. Ruppert, T. Knöfel, J. W. Bats, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7295.

<sup>243</sup> N. T. Patil, L. M. Lutete, N. Nishina, Y. Yamamoto *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4749.

<sup>244</sup> G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste *Science* **2007**, *317*, 496.





**Esquema 3. 5**

Otra alternativa, que no depende de la presencia de pares iónicos, es el uso de ligandos que originen un sellado estérico mayor. En este sentido, Widenhoefer mediante el empleo de complejos bimetálicos derivados de (R)-BiPhep ha obtenido elevados ee en procesos de hidroalcoxilación<sup>245</sup> (Esquema 3.5.B) e hidroaminación<sup>246</sup> semejantes (Esquema 3.5.C), así como en la hidroarilación de 2-alenil indoles para la síntesis de vinil tetrahydrocarbazoles y análogos.<sup>247</sup> En materia de hidroaminación, se han obtenido mejores resultados mediante el empleo de (R)-xilil-BINAP(AuCl)<sub>2</sub> y p-nitrobenzoato de plata (AgOPNB) como abstractor de cloruro para generar la especie activa<sup>248</sup> (Esquema 3.5.D).

Como se ha comentado anteriormente, la adición de nucleófilos carbonados permite la formación de enlaces C-C. El empleo de arenos, generalmente ricos en densidad

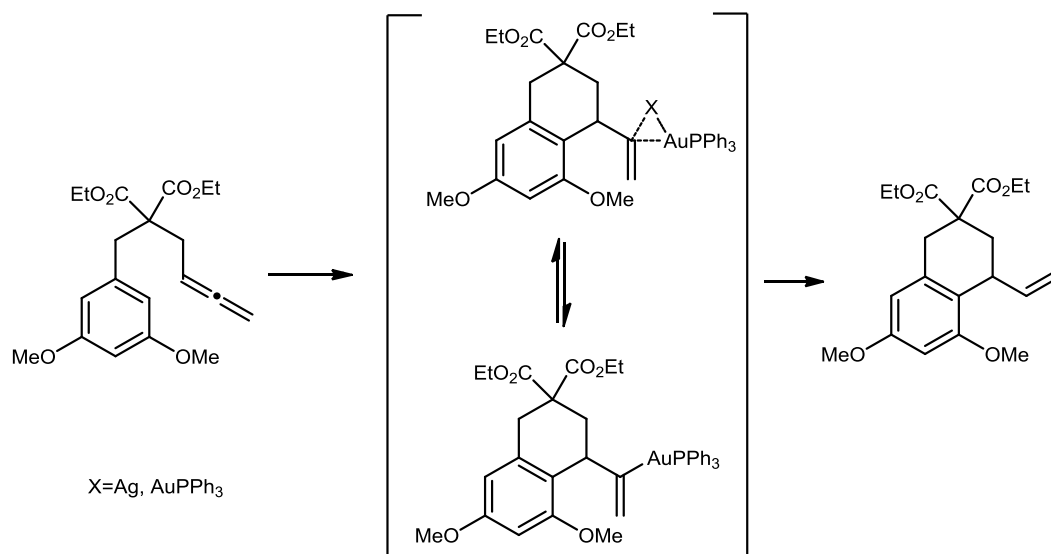
<sup>245</sup> Z. Zhang, R. A. Widenhoefer *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 283.

<sup>246</sup> Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2887.

<sup>247</sup> (a) Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Quian, R. A. Widenhoefer *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066. Para el proceso enantioselectivo: (b) C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1935.

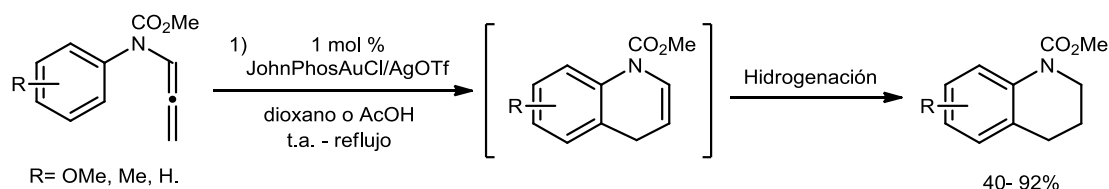
<sup>248</sup> R. L. Lalonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452.

electrónica, ha conducido a productos de hidroarilación. Gagné ha demostrado la utilidad de este tipo de transformaciones para la obtención de derivados de 1-vinil tetrahidronaftaleno mediante una ciclación 6-*exo*.<sup>249</sup> El proceso implica la participación de especies dinucleares del tipo Au-Au<sup>250</sup> o Au-Ag<sup>251</sup> (Esquema 3.6).



**Esquema 3. 6**

La ciclación de tipo 6-*endo* de bencilenos ha sido descrita también, obteniéndose naftalenos<sup>252</sup> o 1,4 dihidronaftalenos<sup>253</sup>. Sin embargo, el empleo de *N*-alenil anilinas junto a fosfinas biarílicas conduce a tetrahydroquinolinas,<sup>254</sup> tras la hidrogenación del crudo de reacción, debido a la aparente inestabilidad de la función enamida generada (Esquema 3.7).



<sup>249</sup> M. A. Tarselli, M. R. Gagné *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2439.

<sup>250</sup> D. Weber, M. A. Tarselli, M. R. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5733.

<sup>251</sup> D. Weber, M. R. Gagné, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4962.

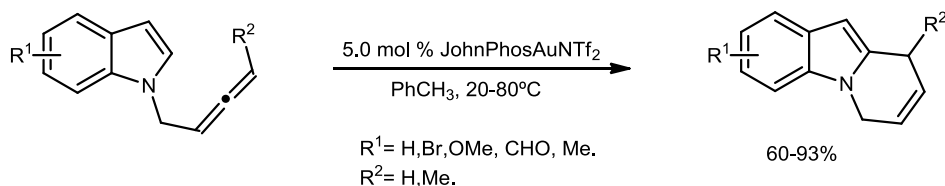
<sup>252</sup> W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6545.

<sup>253</sup> Mediante el empleo de PtCl<sub>2</sub>/AgOTf<sub>2</sub>: J. Mo, H. Lee Phil, *Org Lett.* **2010**, 12, 2570.

<sup>254</sup> T. Watanabe, S. Oishi, N. Fuji, H. Ohno, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4821.

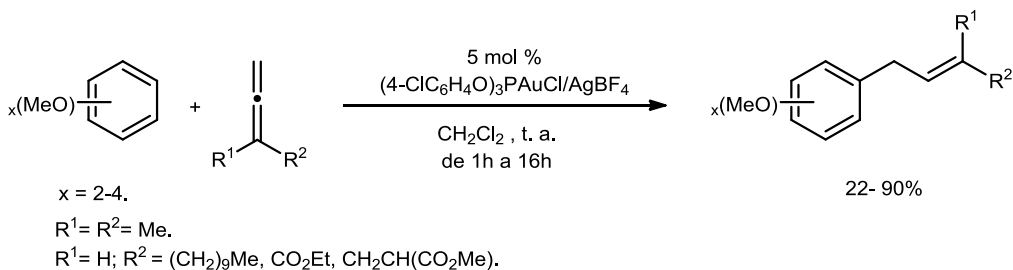
### Esquema 3. 7

En nuestro grupo de investigación se ha estudiado la ciclación intramolecular de *N*-alenilindoles así como la ciclotrimerización de estos sustratos<sup>255</sup> (Esquema 3.8).



### Esquema 3.8

La versión intermolecular de la hidroarilación ha sido descrita recientemente. Dicha transformación se promueve por AuCl<sub>3</sub>/AgOTf en dioxano a reflujo,<sup>256</sup> o bajo condiciones más suaves, en DCM mediante el empleo de complejos de Au(I) con ligandos de tipo fosfito,<sup>257</sup> que presentan un mayor carácter π-acceptor que las fosfinas (Esquema 3.9). La adición del areno transcurre con total selectividad en la posición que presenta un menor impedimento estérico.



### Esquema 3. 9

Sin embargo, la hidroarilación de alenos con indoles es posible mediante el empleo del sistema IPrAuCl/AgBF<sub>4</sub>.<sup>258</sup> Cuando se emplean alenamidas la adición de indoles

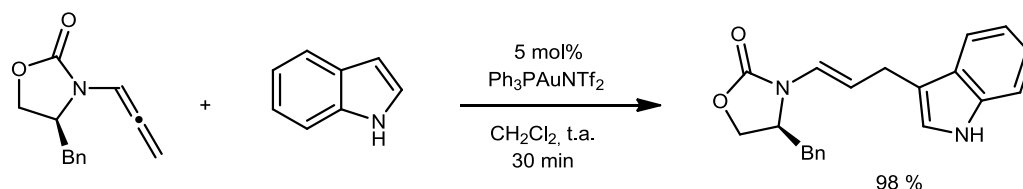
<sup>255</sup> J. Barluenga, M. Piedrafita, A. Ballesteros, A. L. Suárez-Sobrino, J. M. González *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11827.

<sup>256</sup> R. Skouta, C.-J. Li, *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 616.

<sup>257</sup> M. A. Tarselli, A. Liu, M. R. Gagné, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1785.

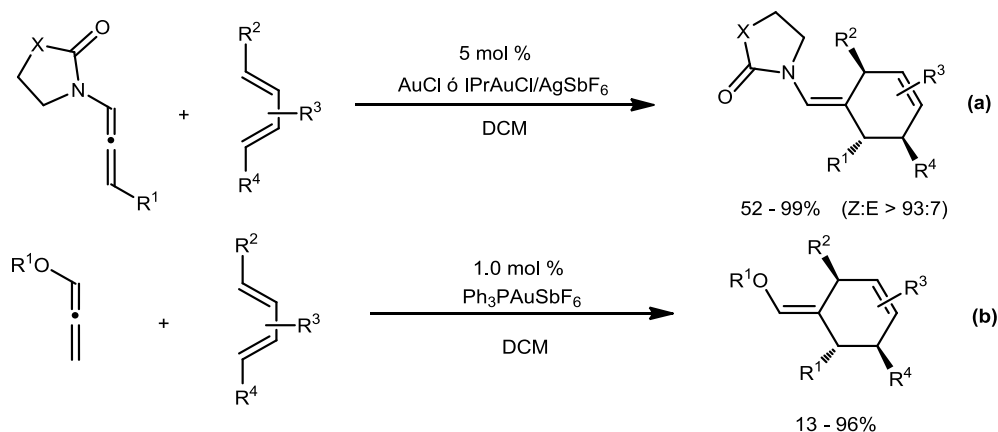
<sup>258</sup> K.L. Troups, G.T. Liu, R. A. Widenhoefer, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 571.

transcurre satisfactoriamente con  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  como catalizador,<sup>259</sup> observándose una disminución de los tiempos de reacción (Esquema 3.10).



**Esquema 3. 10**

En consecuencia, la presencia de un heteroátomo como sustituyente en el aleno conlleva un aumento de la reactividad posibilitando procesos intermoleculares,<sup>260</sup> incluyendo la participación de olefinas como nucleófilos. Recientemente se han descrito ciclaciones intermoleculares [4+2] entre dienos y tanto *N*-alenamidas<sup>261</sup> (Esquema 3.11, ecuación a) como *O*-alcoxialenos<sup>262</sup> (Esquema 3.11, ecuación b). En el caso de la alenamidas se ha observado la aparición en pequeña proporción de ciclobutanos debidos a un proceso competitivo de cicloadición [2+2].



**Esquema 3.11**

La versión intramolecular de este tipo de transformación se ha estudiado previamente, y se han observado otros modos de ciclación alternativos en función del

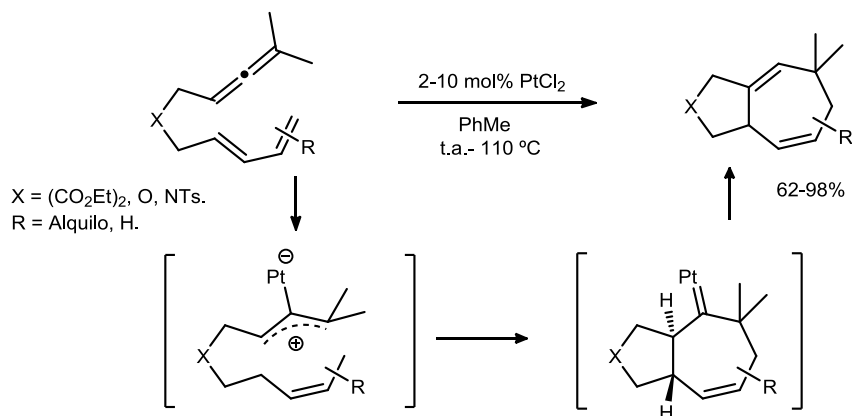
<sup>259</sup> M. C. Kimber, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1128.

<sup>260</sup> Para reacciones de hidroaminación de alenamidas con diferentes anilinas: A. W. Hill, M. R. J. Elsegood, M. C. Kimber, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5406.

<sup>261</sup> H. Faustino, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 633.

<sup>262</sup> G. Wang, Y. Zou, Z. Li, Q. Wang, A. Goeke, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 550.

sistema catalítico. Así, la activación por metales electrófilos de alenos y alenodienos ha dado lugar a ciclaciones [4+3], [4+2], [3+2] y [2+2], como procesos de cicloisomerización. La preferencia por un modelo específico de ciclación viene establecida en función del sistema catalítico. El caso de los 1,7-alenodienos es particularmente interesante. Así, el empleo de  $\text{PtCl}_2$  permite el acceso a los productos de cicloadición [4+3].<sup>263</sup> De acuerdo con cálculos teóricos<sup>264</sup>, tras la coordinación del metal al aleno se genera un complejo metálico en el que un ligando es un catión alílico. Dicha especie es responsable del proceso de cicloadición. El carbenoide de Pt evoluciona a través de una migración 1,2 de H regenerando el catalizador (Esquema 3.12).



**Esquema 3. 12**

Los complejos de Au(I) que tienen una mayor densidad de carga, es decir aquellos que presentan ligandos fuertemente  $\sigma$ -dadores como los NHC, actúan de forma similar al  $\text{PtCl}_2$  favoreciendo la cicloadición [4+3].<sup>265</sup> Por el contrario, los complejos con fosfitos y sistemas relacionados, que tienen capacidad como  $\pi$ -aceptores, conducen a la cicloadición formal [4+2].<sup>266</sup> No obstante, los factores estéricos también son relevantes y sus efectos pueden contribuir en el control del proceso.<sup>265</sup> Así, el empleo de fosfinas biarílicas que

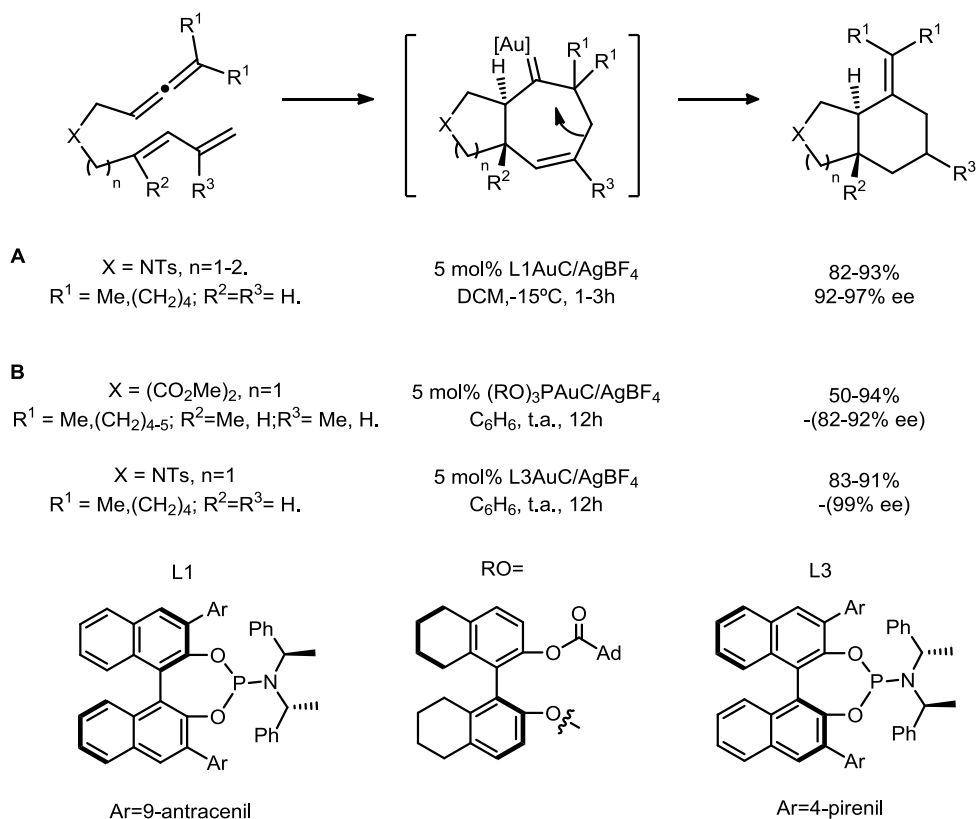
<sup>263</sup>(a) B. Trillo, F. López, M. Gúliás, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 951; (b) B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3336; (c) I. Alonso, H. Faustino, F. López, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* DOI: 10.1002/anie.201105815. Para una revisión de cicloadiciones [4+3]: Harmata, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8886.

<sup>264</sup> I. Fernández, F. P. Cossío, A. de Cózar, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12147.

<sup>265</sup> P. Mauleón, R. M. Zeldin, A. Z. González, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348.

<sup>266</sup> a) I. Alonso, B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020; A. Z. González, F. D. Toste *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200.

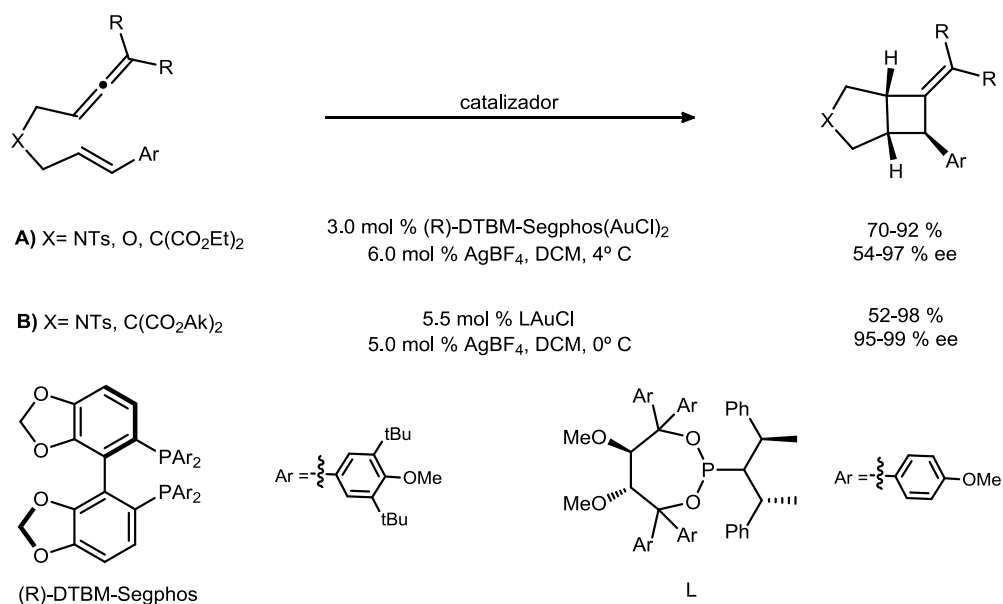
presentan una elevada demanda estérica dirige la reacción hacia la formación del ciclo de siete; mientras que el ligando PPh<sub>3</sub> de características electrónicas semejantes, lleva a mezclas de los dos tipos posibles de producto. La diferente reactividad se puede explicar, de acuerdo con cálculos teóricos,<sup>266a,267</sup> invocando una migración de un grupo alquilo en el carbenoide de Au generado tras la cicloadición [4+3] lo que produce una contracción del anillo formado inicialmente. El empleo de fosforoamiditos (Esquema 3.13.A)<sup>266a</sup> y fosfitos (Esquema 3.13.B),<sup>266b</sup> en ambos casos derivados de Binol ha permitido desarrollar versiones enantioselectivas de la ciclación [4+2]. Esta estrategia supone, por primera vez, el empleo de ligandos mononucleares de Au(I) con excelentes valores de exceso enantiomérico.



Esquema 3.13

<sup>267</sup> D. Benitez, E. Tkatchouk, A. Z. González, W. A. Goddard III, F. D.Toste, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4798.

En el caso de 1,7-alenos se observa un comportamiento semejante respecto a las posibles ciclaciones [3+2] ó [2+2].<sup>268</sup> La obtención del ciclo de 5 se ve favorecida por el uso de complejos de Au(I) con ligandos fuertemente  $\sigma$ -dadores o con fosfinas biarlicas.<sup>265</sup> En cambio, aquellos ligandos  $\pi$ -aceptores como fosfitos o carbenos de Arduengo<sup>269</sup> específicos conducen a los ciclobutanos. Estos productos pueden obtenerse de forma enantioselectiva (Esquema 3.14) mediante el empleo de ligandos quirales del tipo difosfina<sup>270</sup> o bien fosforoamidito (derivados de Taddol<sup>271</sup> o de Spinol<sup>272</sup>). Para que la reacción progrese de forma satisfactoria es clave que la olefina se encuentre sustituida por un grupo arilo. En cuanto al mecanismo, los autores postulan que la ciclación transcurre por pasos.



**Esquema 3.14**

<sup>268</sup> Para otros estudios relevantes recientes en este modo de ciclación implicando sistemas similares y empleando catalizadores de naturaleza distinta véase: (a) J.-F. Zhao, T.-P. Loh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7232; (b) Gulías, A. Collado, B. Trillo, F. López, E. Oñate, M. A. Esteruelas, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7660.

<sup>269</sup> Se ha observado que determinados carbenos de Arduengo tienen capacidad de aceptores  $\pi$  al rebajar la energía del LUMO mediante  $\pi$ -stacking entre los anillos aromáticos convenientemente dispuestos. (a) M. Alcarazo, T. Stork, A. Anoop, W. Thiel, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542; (b) H. Seo, B. P. Roberts, K. A. Abboud, K. M. Merz, Jr., S. Hong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4860.

<sup>270</sup> M. R. Luzung, P. Mauleon, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402.

<sup>271</sup> H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, Alois Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949.

<sup>272</sup> A. Z. González, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500.

El empleo de alenos más reactivos ha posibilitado el diseño de una versión intermolecular. De este modo Iwasawa<sup>273</sup> ha descrito la obtención de ciclopentanos a partir de *tert*-butildifenil(1,2-propadien-1-iloxi)silano y olefinas ricas como enoléteres empleando Pt(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como catalizador (Esquema 3.15). Aunque el proceso de cicloadición [3+2] es el favorecido, se observa en algunos casos una pequeña proporción de ciclobutano derivado del [2+2]. Un incremento del volumen del sililoxialeno supone un aumento de la proporción del producto de ciclación [2+2]. Sin embargo, el producto alternativo de ciclación [3+2] siempre se obtiene como componente mayoritario de la mezcla de reacción.



**Esquema 3.15**

### 3.2.2.- Ciclobutanos.

Los ciclobutanos presentan una reactividad superior a la de otros cicloalcanos de mayor tamaño de ciclo debido a la tensión del anillo, lo que les convierte en valiosos intermedios en síntesis orgánica.<sup>274</sup> Además, en las últimas décadas se ha puesto de manifiesto su relevancia<sup>275</sup> como motivo estructural en química de materiales,<sup>276</sup> hecho que se une a su presencia en la estructura de numerosos productos naturales y en fármacos<sup>277</sup> así como su importancia en algunos procesos celulares.<sup>278</sup>

#### 3.2.2.1.- Síntesis de ciclobutanos: Reacciones de Cicloadición [2+2].

<sup>273</sup> H. Kusama, M. Ebisawa, H. Funami, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16352.

<sup>274</sup> (a) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485. Los ciclobutanos ópticamente activos son particularmente interesantes: (b) E. Lee-Ruff, G. Mladenova *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449.

<sup>275</sup> Z. Rappoport, J. Liebman, *The chemistry of cyclobutanes*, John Wiley & Sons Ltd, **2005**.

<sup>276</sup> D.H. Nouri, D. J. Tantillo, *Curr. Org. Chem.* **10**, *16*, 2055.

<sup>277</sup> (a) V. M. Dembitsky *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 1; (b) R. M. Ortuño, A. G. Moglioni, G.Y. Moltrasio *Current Org. Chem.* **2005**, *9*, 237; (c) A. Sergeiko, V.V. Poroikov, L.O. Hanus, V.M. Dembitsky *The Open Med. Chem. J.* **2008**, *2*, 26.

<sup>278</sup> (a) R. B. Setlow, *Science*, **1966**, *153*, 379; (b) S. Mouret, C. Baudouin, M. Chavernon, A. Favier, J. Cadet, T. Douki, *PNAS*, **2006**, *103*, 13765.

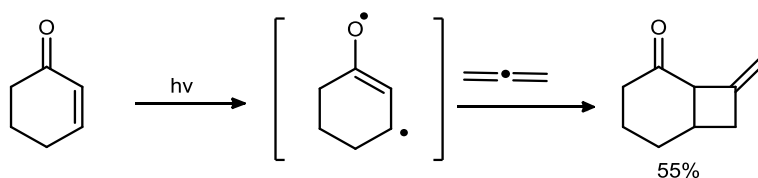


Una de las metodologías de síntesis de ciclobutanos más relevante es la reacción de cicloadición [2+2] que tiene lugar entre olefinas u otros sistemas insaturados  $\pi$ . Esta transformación conlleva la creación de dos enlaces C-C y cuatro posibles centros estereogénicos. Se pueden distinguir tres tipos de cicloadiciones en función de si el proceso se promueve por vía térmica, fotoquímica o mediante el empleo de catalizadores.

Los alenos han demostrado ser excelentes sustratos en estos procesos<sup>279</sup> debido a que poseen una mayor reactividad que los alquenos. Además, su empleo proporciona rutas de acceso a alquilidenciclobutanos, cuya modificación posterior conduce a la obtención de otros derivados de ciclobutano. La utilidad de los alenos se ha puesto de manifiesto tanto en procesos intramoleculares como intermoleculares; si bien en estos últimos, en menor extensión a causa de las dificultades en el control de la diastereo y de la regioselectividad. No obstante se han descrito avances en esta materia permitiendo la síntesis de ciclobutanos a partir de precursores fácilmente accesibles.

#### A) Fotocicloadiciones [2+2]

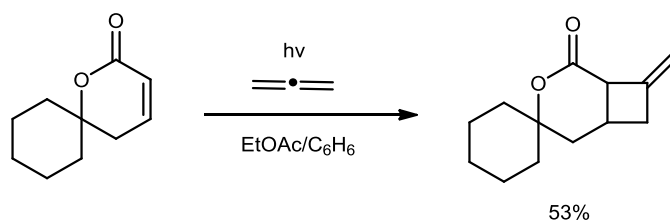
Esta metodología es una de las utilizadas más comúnmente para la síntesis de ciclobutanos. Inicialmente, una fuente de luz UV induce la excitación  $\pi$ - $\pi^*$  de alquenos conjugados o de enonas a un estado excitado singulete. Éste presenta un tiempo de vida corto, por lo que sólo deriva en ciclación si otro sistema  $\pi$  se encuentra próximo. En el caso de las enonas, el estado singulete excitado se transforma a través de procesos de cruce entre sistemas a uno triplete. Dicho estado posee un tiempo de vida mucho mayor facilitando la interacción con un sistema insaturado para formar un biradical 1,4 que conduce al producto final.



Esquema 3. 16

<sup>279</sup> B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 783.

La reacción de fotocicloaddición entre alenos y enonas se describió por primera vez en 1964<sup>280</sup> (Esquema 3.16). Desde entonces se han descrito en la bibliografía numerosos ejemplos que implican la cicloaddición de forma intramolecular entre enonas ópticamente activas y alenos. La eficacia del proceso ha permitido la construcción de sistemas policíclicos en la síntesis de productos naturales. Los procesos intermoleculares implican generalmente alenos con sustituyentes geminales idénticos para minimizar la aparición de diastereoisómeros. También suelen ser común el empleo de concentraciones elevadas de sustrato. Bajo un control adecuado de las condiciones y de los sustratos de partida se pueden obtener buenos resultados (Esquema 3.7).<sup>281</sup>



**Esquema 3. 17**

### B) Cicloadición Térmica.

El proceso térmico concertado se encuentra prohibido por las reglas de Woodward-Hoffman<sup>282</sup> y la teoría de orbital frontera de Fukui.<sup>283</sup> La transformación tiene lugar a través de 1,4 biradicales o de especies zwitteriónicas. Si los intermedios poseen tiempo de vida suficiente se puede producir la estéreo equilibración originando distintos isómeros.

La cicloadición de alenos no activados se desarrolla generalmente en tubo sellado, a temperatura elevada y empleando tiempo de reacción prolongado. Los procesos de dimerización del cumuleno se pueden evitar utilizando un gran exceso de olefina, en

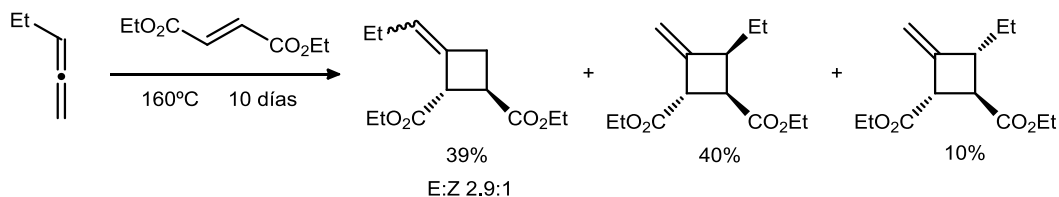
<sup>280</sup> (a) P. E. Eaton, *Tet. Lett.*, **1964**, 5, 3695;

<sup>281</sup> M. Sato, H. Ohuchi, Y. Abe, C. Kaneko, *Tet., Asym.*, **1992**, 3, 313.

<sup>282</sup> (a) R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 2046; (b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781; (c) *The Conservation of Orbital Symmetry*, Eds. R. B. Woodward, R. Hoffmann, Academic Press, New York, **1970**.

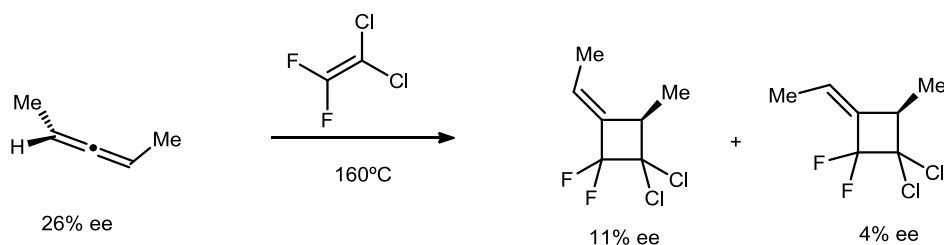
<sup>283</sup> S. Inagaki, H. Fujimoto and K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 4693.

ausencia de disolvente adicional. Así por ejemplo, el 1,2-pentadieno reacciona con fumarato de dietilo como disolvente<sup>284</sup> (Esquema 3.18).



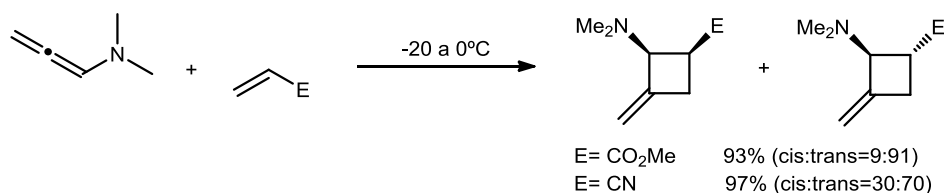
**Esquema 3.18**

Si el aleno de partida es ópticamente activo puede observarse transferencia parcial de quiralidad obteniéndose ciclobutanos enantioméricamente enriquecidos<sup>285</sup> (Esquema 3.19).



**Esquema 3.19**

Las reacciones dipolares se ven favorecidas por el empleo de alenos ricos en densidad electrónica frente a olefinas con grupos atrectores de densidad electrónica. Así la cicloadición de acrilato de metilo, o de acrilonitrilo, con *N,N*-dimetilalenamina transcurre satisfactoriamente a baja temperatura<sup>286</sup> (Esquema 3.20).



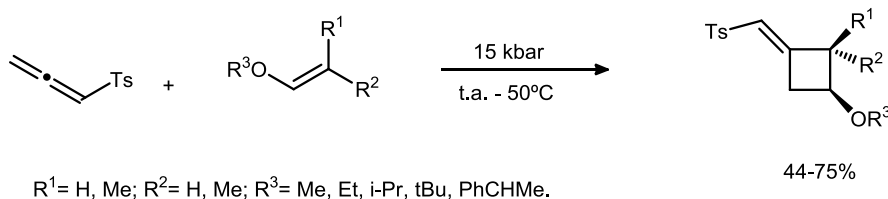
**Esquema 3.20**

<sup>284</sup> D. J. Pasto, S.-H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106,152.

<sup>285</sup> D. J. Pasto and K. D. Sugi, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 12.

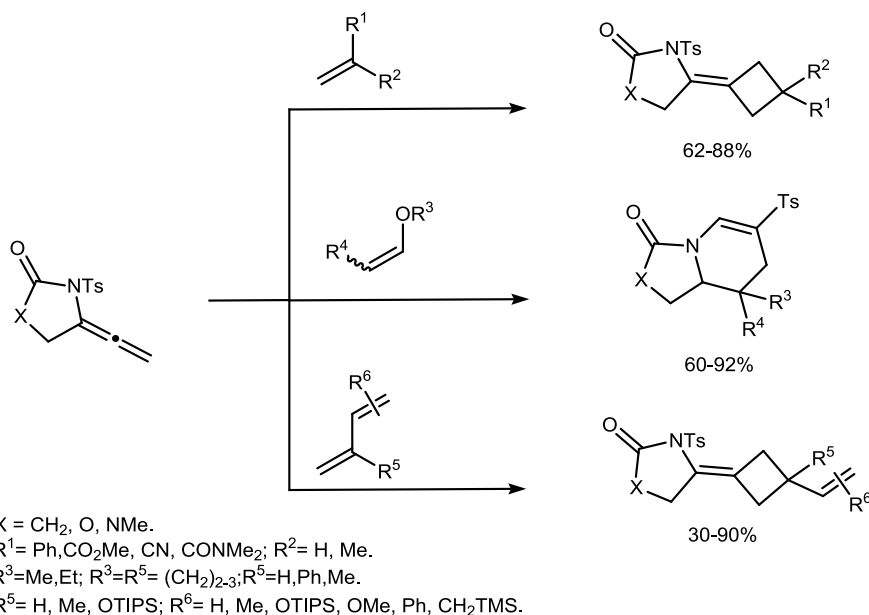
<sup>286</sup> W. Klop, P. A. A. Klusener, L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, 103, 85.

De la misma manera, los alenos con sustituyentes electrónattractores (Esquema 3.21) reaccionan con enol éteres a presión elevada.<sup>287</sup>



**Esquema 3.21**

Las alenamidas derivadas de 2-oxazolidona (Esquema 3.22) originan productos de cicloadición [2+2] frente alquenos,<sup>288</sup> dienos<sup>289</sup> y alquinos.<sup>288,289</sup> Sin embargo el empleo de alquenos ricos<sup>290</sup> en densidad electrónica conduce a productos de ciclación [4+2]. Los autores proponen para esta transformación un estado de transición concertado de tipo Hückel que implica el movimiento de 6 electrones  $[(\pi_{2s} + \pi_{2s})_{\text{aleno}} + \pi_{2s}]$ .



<sup>287</sup> R. W. M. Aben, S. Braverman, H. C. Scheeren *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 894.

<sup>288</sup> M. Kimura, Y. Horino, Y. Wakamiya, T. Okajima, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10869.

<sup>289</sup> Y. Horino, M. Kimura, S. Tanaka, T. Okajima, Y. Tamaru, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 2419.

<sup>290</sup>(a) Y. Horino, M. Kimura, Y. Wakamiya, T. Okajima, Y. Tamaru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 121;

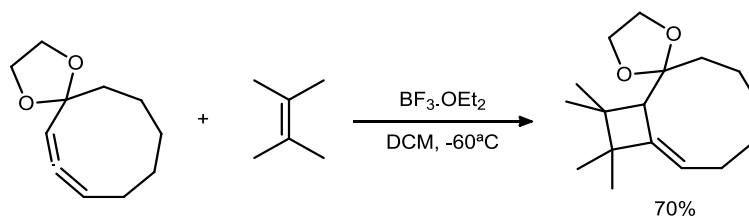
(b) Y. Horino, M. Kimura, M. Naito, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tet. Lett.* **2000**, *41*, 3427.

### Esquema 3.22

#### C) Cicloadiciones catalizadas

Las cicloadiciones [2+2] promovidas por catalizadores suponen una alternativa interesante para la síntesis de ciclobutanos.<sup>291</sup> Estas transformaciones suelen tener lugar bajo condiciones de reacción más suaves, lo que conlleva un aumento de la selectividad del proceso. Así mismo, la formación de complejos, más o menos rígidos, entre los sustratos y el catalizador influye también en el control de los productos de reacción generados.

La presencia de determinados grupos funcionales y de sustituyentes específicos en el aleno suelen ser determinantes para posibilitar la reacción. De este modo, los acetales de alenil cetonas cíclicas reaccionan en presencia de ácidos de Lewis<sup>292</sup> con alquenos con elevada densidad electrónica dando lugar a la obtención de estructuras bicíclicas (Esquema 3.23).



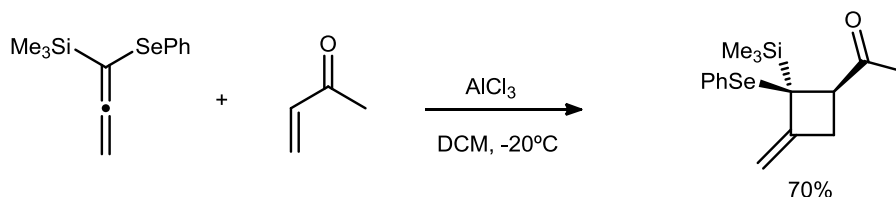
### Esquema 3.23

El tricloruro de aluminio permite la activación de enonas frente a alenos con sustituyentes dadores de densidad electrónica, generando un único producto de reacción (Esquema 3.24).<sup>293</sup> Del mismo modo dicha especie también es eficaz para promover reacciones [2+2] entre olefinas tanto ricas como neutras, y alenos con grupos sustituyentes atractores de densidad electrónica tales como los ésteres.

<sup>291</sup> Alternativamente esta estrategia también posibilita la obtención de ciclobutenos: V. López-Carrillo, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292.

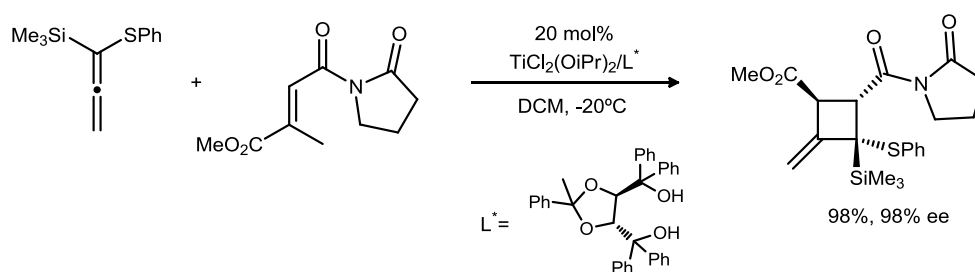
<sup>292</sup> P. G. Gassman, A. C. Lottes, *Tet. Lett.*, **1992**, *33*, 157.

<sup>293</sup> (a) S. Yamazaki, H. Fujita, S. Yamabe, H. Tamura, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5610; (b) S. Yamazaki, H. Kumagai and S. Yamabe, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3371.



**Esquema 3.24**

El empleo de catalizadores quirales representa una interesante opción para la síntesis de ciclobutanos ópticamente activos. Hayashi y colaboradores han descrito a partir de alenos y alquenos un proceso de ciclación [2+2] “dador-aceptor” catalizada por titanio<sup>294</sup> con ligandos quirales derivados de TADDOL, obteniendo excelentes valores de ee.



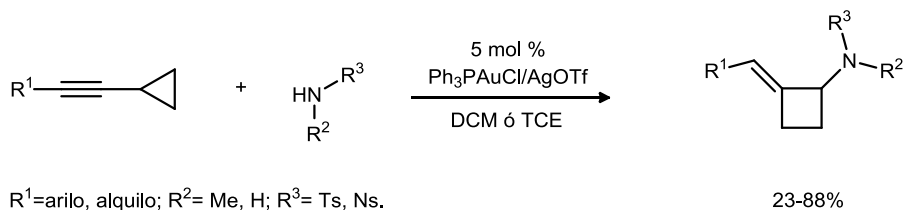
**Esquema 3.25**

### 3.2.2.2.-Otros Procesos de Síntesis de ciclobutanos: Reacciones de expansión de anillo.

Aunque las reacciones de cicloadición [2+2] suponen la metodología más comúnmente utilizada para la síntesis de ciclobutanos existen otras alternativas que han logrado buenos resultados, como las ciclaciones 1,4 y las reacciones de expansión de anillo. Estas últimas implican como sustratos de partida especies fácilmente accesibles como lo son los ciclopropanos. El empleo de metales electrófilos ha permitido el desarrollo de varios procesos. Así, por ejemplo, los ciclopropilalquinos en presencia de *N*-sulfonilamidas y del sistema catalítico Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgOTf conducen a alquilidenciclobutanos con buen rendimiento (Esquema 3.26).<sup>295</sup>

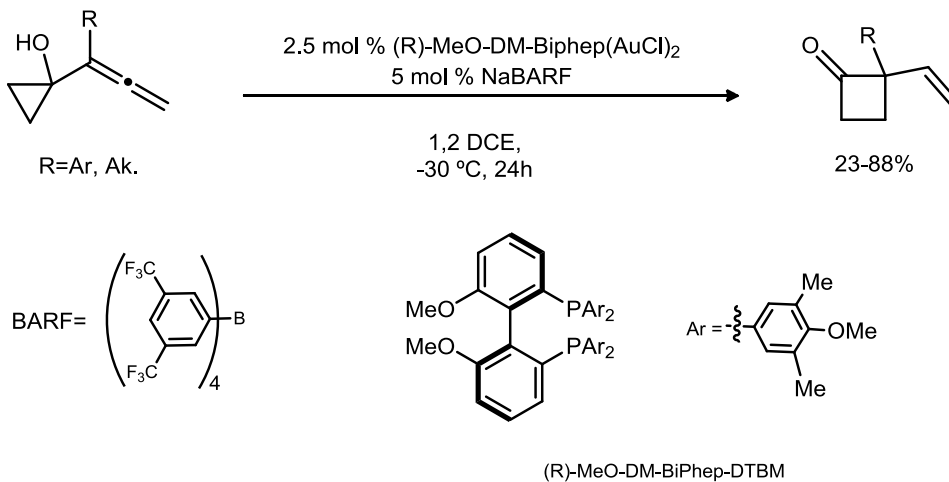
<sup>294</sup> (a) Y. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1989**, 793; (b) K. Narasaka, Y. Hayashi, H. Shimadzu, S. Niihata, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8869.

<sup>295</sup> S. Ye, Z.-X. Yu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 804.



**Esquema 3.26**

La expansión de allenilciclopropanos en presencia de catalizadores de oro con ligandos Biphep permite el acceso, con elevada enantioselectividad, a ciclobutanonas que presentan un centro cuaternario en posición  $\alpha$  (Esquema 3.27).<sup>296</sup>



**Esquema 3. 27**

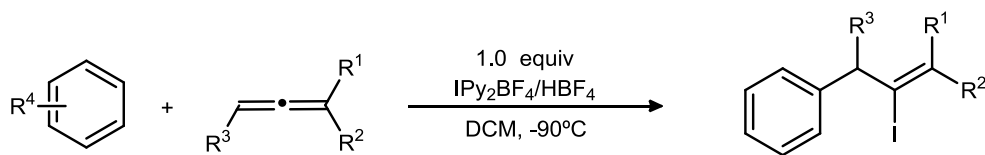
<sup>296</sup> F. Kleinbeck, F. D. Toste *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9178.





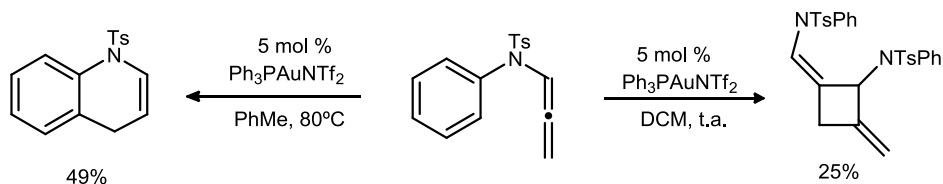
### 3.3.- Objetivos.

Nuestro grupo de investigación ha mostrado interés por la activación electrófila de sistemas  $\pi$  mediante reactivos capaces de generar iones yodonio, como el tetrafluoroborato de bispiridina yodonio (IPy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>). El reactivo ha demostrado su versatilidad en diferentes reacciones de adición, de hidroarilación, y en distintos procesos “dominó” de ciclación de alquenos y alquinos. Recientemente se han descrito los primeros ejemplos de reacciones de yodoarilación intra e intermolecular de alenos<sup>297</sup> (Esquema. 3.28).



Esquema 3.28

Dada la similitud en la reactividad entre iones yodonio y Au(I) se procedió a estudiar la reactividad de alenos frente a catalizadores de oro, con el fin de desarrollar tanto procesos complementarios, como de explorar nuevas alternativas. En el desarrollo de dichos estudios, se observó un comportamiento diferencial de *N*-tosilalenilaminas.<sup>298</sup> El empleo de Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> en diclorometano a temperatura ambiente produce la dimerización del sustrato de partida obteniéndose un único cicloaducto [2+2] como producto, de forma regio y diastereoselectiva. Sin embargo, en tolueno a 80°C la reacción conduce a la reacción de arilación 6-endo (Esquema 3.29).



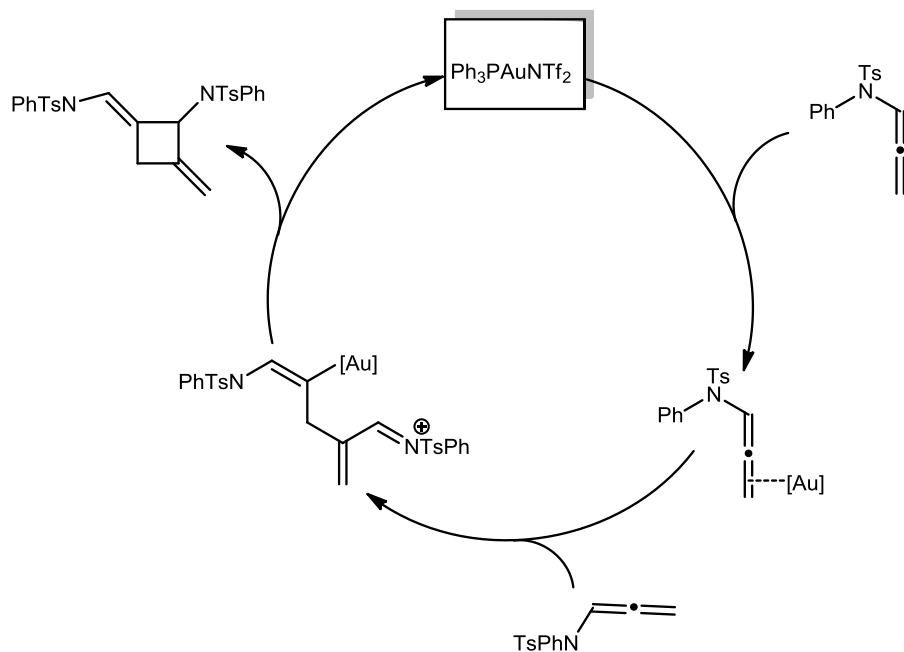
Esquema 3.29

Un análisis de la estructura del dímero y sobre la base de la catálisis de oro (I), revela que las dos unidades de aleno presentan un comportamiento diferente. Mientras uno

<sup>297</sup> J. Barluenga, E. Campos-Gómez, A. Minatti, D. Rodríguez, J.M. González, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8946.

<sup>298</sup> María Piedrafita Monreal, *Tesis Doctoral*, Universidad de Oviedo, Octubre **2010**.

de los alenos es activado por el catalizador, el otro puede actuar como nucleófilo sobre el primero iniciando una dimerización por pasos. El cierre del ciclobutano se produce tras el posterior ataque del vinilo metálico sobre el segundo aleno, que como consecuencia del ataque nucleófilo inicial presenta una deficiencia electrónica (Esquema 3.30).



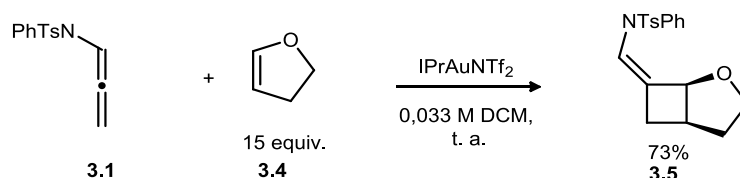
**Esquema 3.30**

De acuerdo con el doble papel que juega la alenamida y atendiendo al contexto recogido en los antecedentes, se planteó desarrollar una síntesis eficaz de ciclobutanos que implique dos entidades diferenciadas en un proceso intermolecular, permitiendo aumentar la complejidad estructural a partir de sustratos fácilmente accesibles. Así, alquenos presentes en el medio de reacción podrían en principio actuar como nucleófilos tras la activación del aleno por el metal electrófilo.

### 3.4.- Discusion de resultados.

#### 3.4.1.- Resultados iniciales.

Sobre la base del objetivo formulado en la sección precedente se pretende evaluar la viabilidad de la ciclación intermolecular [2+2] entre alenos y olefinas, ambos componentes ricos en densidad electrónica, mediante la activación electrófila selectiva de uno de los sistemas insaturados. La evaluación de posibles patrones de reactividad se fundamenta en el estudio de al menos un sistema modelo. Por ello el primer paso consiste en definir dicho sistema. En el apartado anterior se ha mostrado la elevada reactividad de la *N*-fenil-*N*-tosilalenamida (**3.1**). Inicialmente se enfrentó dicha especie con un exceso de una olefina rica en densidad electrónica, como el 2,3-dihidrofurano (**3.4**). En ausencia de catalizador, tras 24h a temperatura ambiente, se recupera el aleno de partida, mientras que el empleo de 5 mol % de IPrAuNTf<sub>2</sub> conduce a la formación del alquilidenciclobutano (**3.5**) en una hora. Su estructura fue determinada a través de experimentos bidimensionales de RMN (esquema **3.31**). El proceso transcurre con total selectividad hacia la formación de un único producto. Se obtiene el compuesto que presenta la fusión *cis* de los anillos, y se forma exclusivamente la olefina correspondiente al isómero con estereoquímica *Z*.



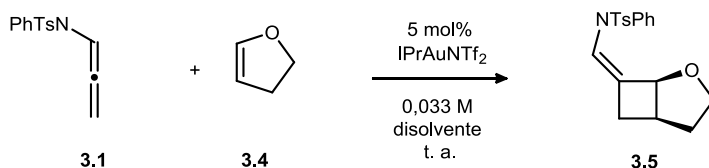
Esquema 3.31

Cabe destacar la ausencia de reacciones laterales. La baja concentración del aleno en combinación con el exceso de enoléter evita la formación competitiva del producto **3.3**, resultante de la dimerización de la alenamida de partida, así como a otros productos de oligomerización superior. Tampoco se perciben indicios del producto de hidroarilación (**3.2**), presumiblemente por las condiciones suaves de reacción en diclorometano, y por el empleo del complejo IPrAuNTf<sub>2</sub>.<sup>299</sup>

<sup>299</sup> Las reacciones de hidroarilación de alenos en presencia de IPrAuNTf tienen lugar en condiciones más enérgicas que con catalizadores con ligandos π-aceptores o menos σ-dadores. María Piedrafita Monreal, *Tesis Doctoral*, Universidad de Oviedo, Octubre **2010**.

Una vez demostrada la viabilidad del proceso se procedió a incrementar la eficacia del mismo. Con el fin de establecer un proceso sintético más atractivo se disminuyó el número de equivalentes de olefina, lo que condujo a peores rendimientos y mayores tiempos de reacción (entradas 1 y 2 tabla **3.1**). En el análisis por RMN de los crudos de reacción se observa la formación de oligómeros derivados del dihidrofurano. El uso de otros disolventes menos polares como tolueno y dietiléter (entradas 3 y 4) es compatible con el proceso si bien el cicloaducto se aísla con bajo rendimiento al no producirse una conversión elevada del aleno. De la misma forma, al emplear disolventes polares coordinantes como el acetonitrilo (entrada 5) se recupera un 80% del sustrato inicial y se aísla una pequeña cantidad del aducto **3.5**.

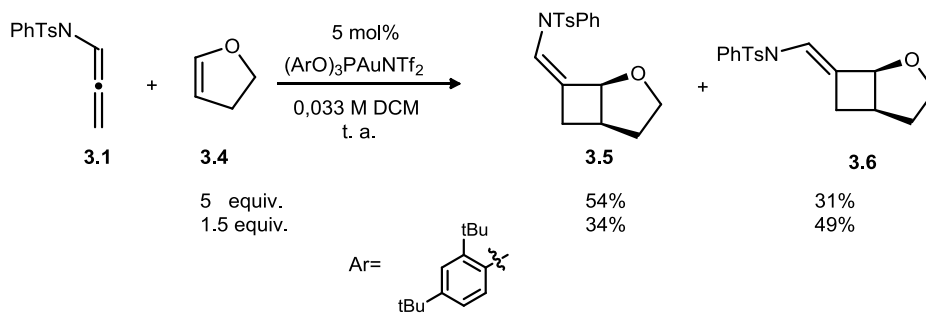
**Tabla 3.1**



Entrada	Equivalentes de <b>3.4</b>	Disolvente	tiempo (h)	Rdto. (%) <sup>(a)</sup>
<b>1</b>	10	DCM	4	61
<b>2</b>	5	DCM	7	52
<b>3</b>	10	PhMe	24	21
<b>4</b>	10	Et <sub>2</sub> O	24	26
<b>5</b>	10	MeCN	48	12

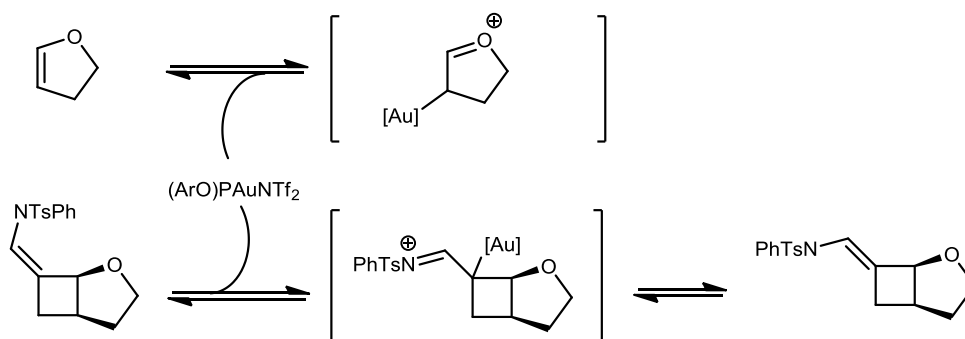
a) Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica sílica desactivada.

Sobre la base de los resultados obtenidos se planteó el empleo de un catalizador más electrófilo, que activa al aleno de forma más eficiente, de modo que un pequeño exceso de **3.4** permitiese obtener el cicloaducto con buen rendimiento. Además, el sistema catalítico debería mantener la suficiente selectividad en la activación del aleno frente al enoléter para evitar procesos de competencia. Así, los complejos de Au(I) con ligandos  $\pi$ -aceptores como los fosfitos promueven la transformación con tan solo un exceso de 1.5 equivalentes de 2,3-dihidrofurano (Esquema **3.32**). Aunque el rendimiento global es superior, el proceso origina en este caso los dos posibles isómeros *Z* y *E* de la olefina, que se aislaron por cromatografía en columna y se caracterizaron por RMN.



**Esquema 3.32**

En el esquema anterior se aprecia una dependencia de la relación de productos respecto al exceso de olefina **3.4**. Este hecho unido a la mayor reactividad del  $(\text{ArO})_3\text{PAuNTf}_2$  parece indicar que inicialmente se genera el producto **3.5**. Luego, una evolución tras coordinación con el complejo de Au(I) genera un intermedio que presenta libre giro. Dicha especie puede revertir hacia **3.5** o evolucionar hacia **3.6** en un proceso en equilibrio (Esquema **3.33**). La relación final de productos a tiempo largo dependerá de la termodinámica de la isomerización. La diferente relación entre isómeros en función del exceso de olefina se puede explicar sobre la base de la aparición de un proceso en competencia con la isomerización. El enoléter, al igual que enamida **3.5**, no es más que una olefina rica en densidad electrónica, con lo que también sería esperable su coordinación con el fosfito de oro. Una mayor concentración del 2,3 dihidrofurano ralentizaría por tanto el proceso de isomerización del doble enlace del producto **3.5**.

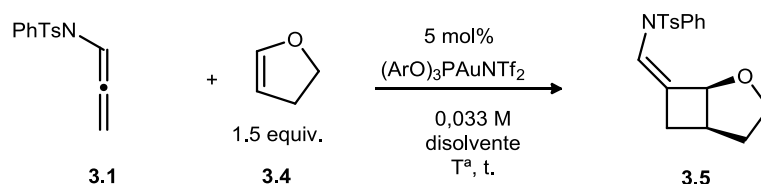


**Esquema 3.33**

Bajo un control adecuado de las condiciones de reacción se puede evitar la isomerización (tabla **3.2**). Por un lado, un descenso de la temperatura conduce al

ciclobutano **3.5** como único producto (entradas 1-4) con rendimientos que van de moderados a buenos. De la misma manera, el empleo de acetonitrilo como disolvente, que presenta un carácter más coordinante que el diclorometano, inhibe la isomerización (entrada 5). A pesar de los buenos resultados, esta opción implica duplicar el número de equivalentes de olefina. Otra alternativa es la que se presenta en la entrada 6, y que consiste en una disminución de la carga de catalizador. De este modo se incrementa el valor de la relación del enoléter respecto al complejo, con lo que sobre la base de los datos mostrados anteriormente, la isomerización transcurre más lentamente. También sería esperable una ralentización del proceso de ciclación; si bien, a efectos prácticos apenas se observan diferencias apreciables. En estas condiciones se accede al ciclobutano **3.5** con los mejores resultados. Para evitar la isomerización de la olefina en la fase de trabajo y purificación de la reacción se detiene la transformación una vez consumido el aleno de partida. Para tal fin, se envenena el catalizador por adición de 10 mol % de PPh<sub>3</sub>.

**Tabla 3.2**



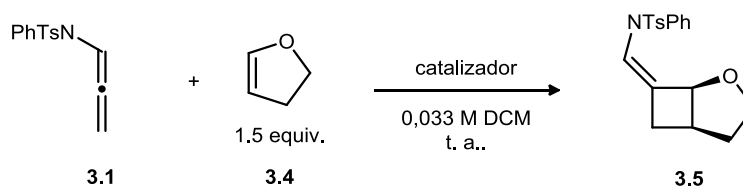
Entrada	$[(\text{ArO})_3\text{PAuNTf}_2]$ mol%	T (°C)	Disolvente	Tiempo <sup>(a)</sup>	Rdto (%) <sup>(b)</sup>
<b>1</b>	5.0	-20	DCM	40 min	66
<b>2</b>	5.0	-35	DCM	45 min	67
<b>3</b>	5.0	-45	DCM	1 h	60
<b>4</b>	5.0	-55	DCM	4 h	55
<b>5</b>	5.0	t.a.	MeCN	15 min	76 <sup>(c)</sup>
<b>6</b>	0.5	t.a.	DCM	5 min	86

a) La reacción se detiene tras la adición de 10 mol% de PPh<sub>3</sub>. b) Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica en alúmina neutra. c) La reacción tiene lugar con 3.0 equivalentes de **3.4**.

Una vez obtenidas unas condiciones experimentales que dirigen el proceso de forma diastereoselectiva hacia la formación de un producto intermolecular de cicloadición [2+2] se analizó la reactividad de otros sistemas catalíticos (Tabla **3.3**). Los ácidos de Bronsted como

la bistriflimida se muestran ineficaces para promover la ciclación (entradas 2 y 3), recuperándose inalterada la alenamida de partida. La monitorización de la reacción por resonancia magnética de protón (entrada 3) reveló que la bistriflimida promueve procesos de oligomerización del enoléter, como se deduce al observar un ensanchamiento de las señales correspondientes al 2,3-dihidrofurano. Al no activar selectivamente el aleno el proceso de ciclación no se inicia. Por el contrario la sales de oro AuCl y AuCl<sub>3</sub> (entradas 4-6) son capaces de promover la transformación, si bien en extensión reducida. Este comportamiento puede deberse a la muerte del catalizador como se desprende de la aparición de precipitados con brillo metálico dorado. Finalmente otros metales electrófilos (entradas 8-10) se evaluaron como catalizadores sin obtener resultados satisfactorios.

**Tabla 3.3**



Entrada	Catalizador	Tiempo <sup>(a)</sup>	Rdto (%) <sup>(b)</sup>
1	0.5 mol % (ArO) <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	5 min	86
2	5.0 mol % HNTf <sub>2</sub>	14 h	-(c)
3	0.5 mol% HNTf <sub>2</sub>	13 h	-(d)
4	5.0 mol % AuCl <sub>3</sub>	20 h	42
5	0.5 mol % AuCl <sub>3</sub>	21 h	15
6	0.5 mol % AuCl	20 h	10
7	0.5 mol % IPrAuNTf <sub>2</sub>	24 h	-(c)
8	5 mol% Pt(COD)Cl <sub>2</sub>	22 h	-(c)
9	0.5 mol% Cu(MeCN) <sub>4</sub> BF <sub>4</sub>	24 h	-(c)
10	1.0 mol% Bi(OTf) <sub>3</sub>	4 h	-(e)

a) La reacción se detiene tras la adición de 10 mol% de PPh<sub>3</sub>. (b) Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica en alúmina neutra. (c) Se recupera el aleno de partida. (d) La reacción se lleva a cabo en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La monitorización de la reacción por H-RMN revela la oligomerización del enoléter. (e) Se observa una mezcla compleja de diversos productos.

### 3.4.2.- Reacción de ciclación [2+2] entre alenamidas y olefinas ricas.

Una vez definido un sistema catalítico eficaz para la cicloadición [2+2] entre sulfonilalenamidas y enoléteres se procedió al intento de generalización de la reacción. Se sometieron diferentes tosialenamidas a las condiciones de reacción optimizadas observándose la formación del correspondiente ciclobutano (Tabla **3.4**). De esta manera el resto R<sup>1</sup> unido al N puede ser tanto de naturaleza alquilo (entradas 3), bencilo (entrada 4) o bien arilo. Este último, a su vez puede ser un arilo neutro (entrada 1), o un arilo con un grupo ligeramente desactivante como el Br (entrada 12), o bien un arilo ligeramente activado por la presencia de Me (entrada 9). Cabe destacar que en ningún caso se observa el producto de hidroarilación del aleno. De la misma manera, bajo las condiciones estándar tampoco se observa la dimerización de la alenamida, ni siquiera para el sustrato **3.10** que presenta un mayor carácter nucleófilo. La transformación es compatible con la presencia de sustituyentes en la posición 3 de la alenamida, como se muestra en la entrada 8. No obstante, en este caso el producto **3.21** se obtiene como una mezcla inseparable 1:1 de diastereoisómeros.

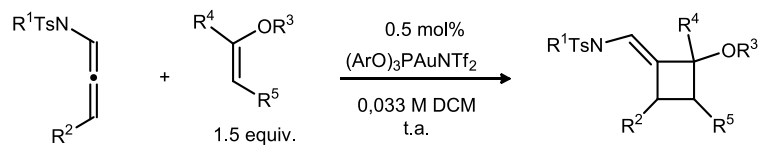
El proceso se muestra compatible con distintos enoléteres de naturaleza variada. Así, tanto el 2,3 dihidrofurano como el 3,4 dihidropirano (entradas 1 y 2) reaccionan con alenamidas para generar estructuras bicíclicas con un total control de la diastereoselectividad del proceso originando los productos de fusión de anillo *cis* de forma exclusiva. Enoléteres monosustituídos (entradas 5 y 11), así como 1,1 disustituídos (entrada 10), permiten que la ciclación transcurra con elevado rendimiento bajo las condiciones optimizadas. El empleo de la especie trisustituída **3.16** (entrada 6) también conlleva la formación del correspondiente ciclobutano **3.17** en un 54%, si bien se recupera un 35% del material de partida. Un incremento de los tiempos de reacción hasta la desaparición del aleno de partida conlleva la aparición del dímero de la alenamida sin producirse una mejora del rendimiento. Además, en este caso se debe de incrementar el número de equivalentes de olefina añadidos de 1.5 a 2.5 para obtener mejores rendimientos, de otro modo se accede a valores considerablemente inferiores. Estas observaciones parecen indicar que la olefina **3.16**, dada su mayor densidad electrónica al estar trisustituída,<sup>300</sup> se activa más fácilmente por el catalizador generando reacciones laterales, consumiéndose en dichos procesos en lugar de en la ciclación con el aleno.

---

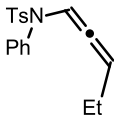

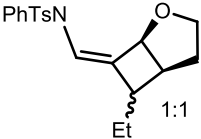
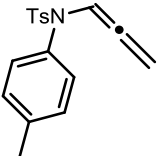

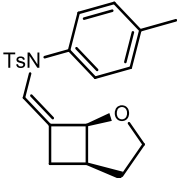
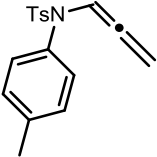

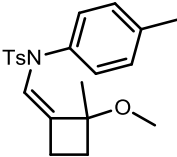
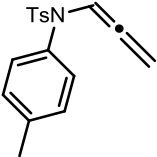

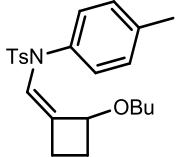
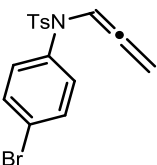

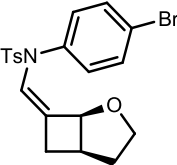
<sup>300</sup> Para un estudio de la nucleofilia de diferentes olefinas incluidos enol éteres véase: J. Bart, S. Steenken, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7710.



Tabla 3.4



Entrada	Alenamida	Enoléter	Producto	Tiempo <sup>(a)</sup>	Rdto (%) <sup>(b)</sup>
1	 <b>3.1</b>	 <b>3.4</b>	 <b>3.5</b>	5 min	86
2	 <b>3.1</b>	 <b>3.8</b>	 <b>3.9</b>	5 min	86
3	 <b>3.10</b>	 <b>3.4</b>	 <b>3.11</b>	5 min	84
4	 <b>3.12</b>	 <b>3.4</b>	 <b>3.13</b>	1 h	87
5	 <b>3.10</b>	 <b>3.14</b>	 <b>3.15</b>	5 min	79 <sup>(c)</sup>
6	 <b>3.10</b>	 <b>3.16</b>	 <b>3.17</b>	2.5 h	54 <sup>(c),(d)</sup>
7	 <b>3.1</b>	 <b>3.18</b>	 <b>3.19</b>	20 min	72

Entrada	Alenamida	Enoléter	Producto	Tiempo	Rdto (%)
8	 <b>3.20</b>	 <b>3.4</b>	 <b>3.21</b>	5 min	85
9	 <b>3.22</b>	 <b>3.4</b>	 <b>3.23</b>	5 min	91
10	 <b>3.22</b>	 <b>3.24</b>	 <b>3.25</b>	10 min	92
11	 <b>3.22</b>	 <b>3.26</b>	 <b>3.27</b>	15 min	74
12	 <b>3.28</b>	 <b>3.4</b>	 <b>3.29</b>	5 min	86

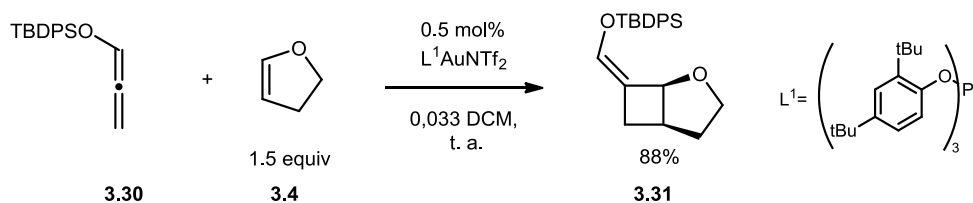
a) La reacción se detiene tras la adición de 10 mol% de PPh<sub>3</sub>. (b) Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica en alúmina neutra (c) La reacción se lleva a cabo con 2.5 equivalentes de enol éter. (d) Se recupera un 35% de aleno de partida. Tiempos de reacción más prolongados no conllevan un aumento del rendimiento. En su lugar se observa la formación de producto de dimerización del aleno.

Quando se emplea el enoléter 1,2 disustituido **3.18** (entrada 7) como un mezcla prácticamente equimolecular *E:Z* cabría esperar la obtención del ciclobutano **3.19** como un mezcla de dos posibles diastereoisómeros en relación 1:1. Sin embargo, a efectos prácticos,

se observa una preferencia por el isómero *cis* siendo la relación obtenida de 3:1. Este proceso de estereo-equilibración puede transcurrir bien a través de un intermedio catiónico que evolucione hacia el producto, o bien por la interacción previa del catalizador con el enol éter.

En conjunto se observa que la transformación tiene lugar de forma regioselectiva en condiciones suaves y que, en general, se observa un control notable de la diastereoselectividad, no sólo del doble enlace exocíclico sino también de la estereoquímica relativa de los sustituyentes del ciclobutano. Las bajas cargas de catalizador así como el modesto exceso de olefina requerido (en comparación a otras reacciones intermoleculares de cicloadición [2+2]) hacen que el proceso constituya una valiosa metodología para la síntesis de derivados de ciclobutano.

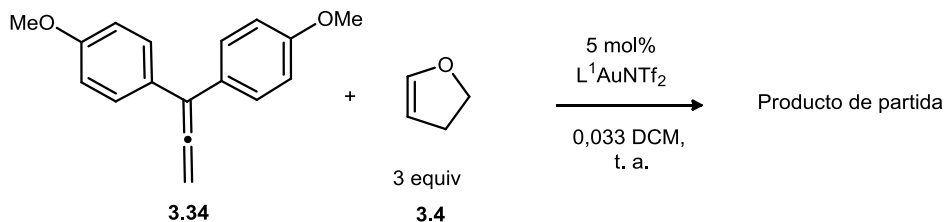
Con el fin de ampliar la generalidad se planteó la posibilidad de estudiar otros tipos de alenos. Como se ha mostrado en los antecedentes, Iwasawa ha descrito un proceso de cicloadición [3+2] entre silioxialenos y enoléteres catalizado por especies de Pt(II). En varios casos los autores habían observado la formación de ciclobutanos como reacción lateral. El empleo de TIPS como grupo protector de silicio frente al TBDPS provoca un incremento de los productos [2+2], si bien éstos permanecen como producto minoritario. Dada la similitud con el sistema objeto de estudio se evaluó la reactividad del sililoxialeno **3.30** (Esquema **3.34**) bajo las condiciones de reacción optimizadas para las alenamidas, originándose de forma exclusiva el producto de la ciclación [2+2].<sup>301</sup> De acuerdo con este hecho se puede concluir que la naturaleza del catalizador metálico es determinante para favorecer uno de los dos procesos de ciclación.



**Esquema 3.34**

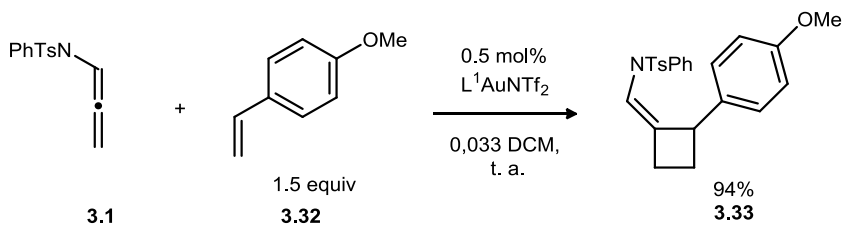
Los intentos de extender la reacción a 1,1-difenilalenos no condujeron a resultados satisfactorios, al mantenerse inalterado el aleno de partida (Esquema **3.35**).

<sup>301</sup> En el crudo de reacción no se observan trazas del producto proveniente de la [3+2]



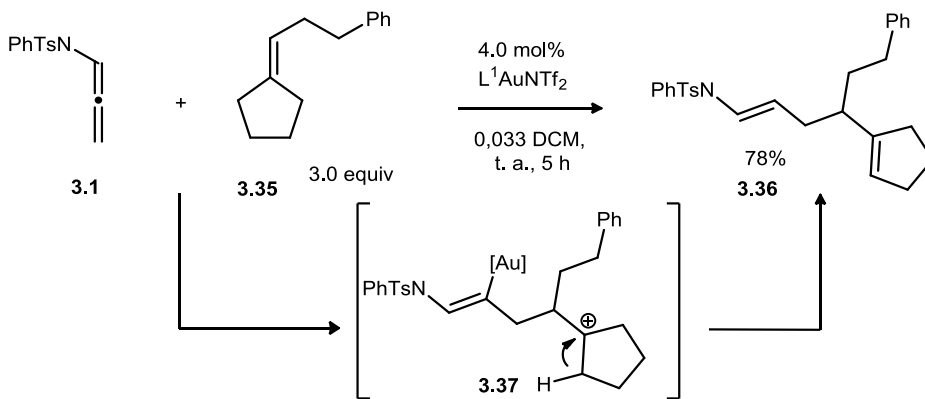
**Esquema 3.35**

Una vez evaluados alenos de distinta naturaleza se procedió a analizar la reactividad que ofrecen otros alquenos diferentes de los enoléteres. Así, el empleo de olefinas ricas como el derivado de estireno **3.32** conduce al correspondiente ciclobutano con excelente rendimiento.



**Esquema 3.36**

Por el contrario el empleo de la olefina **3.35** no conduce al ciclobutano, aunque sí se observa reacción con la alenamida, generándose un producto de cadena abierto cuya estructura fue determinada a través de experimentos bidimensionales de RMN.

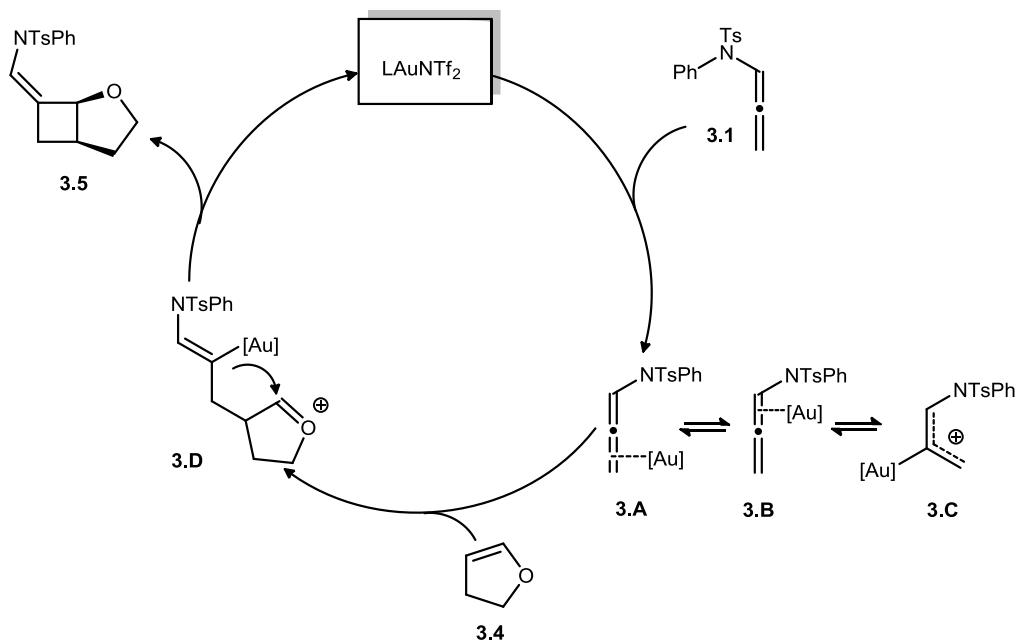


**Esquema 3.57**

La activación del aleno por parte del complejo de Au(I) es capaz de promover el ataque de la olefina, lo que conduciría al intermedio **3.37**. El catión formado no evoluciona provocando un cierre de anillo. En su lugar tiene lugar una reacción de eliminación, actuando el enlace carbono-oro vinílico como aceptor del protón. El proceso de eliminación se produce de forma selectiva para generar un doble enlace endocíclico. También se obtienen productos de cadena abierta semejantes a **3.36** al sustituir la olefina por el indol. Bajo estas condiciones transcurre la hidroarilación del heterociclo, de forma semejante a lo descrito previamente en la bibliografía.

### 3.4.3.- Propuesta mecanística.

De acuerdo con los antecedentes de la catálisis por metales electrófilos y los datos recogidos, una propuesta mecanística razonable podría ser la que se muestra en el esquema **3.38**.<sup>302</sup>



El catalizador de Au(I) se coordinaría inicialmente al aleno. La complejación con el doble enlace menos impedido se ve favorecida posibilitando el ataque nucleófilo.<sup>303</sup> En

<sup>302</sup> Alternativamente otro posible mecanismo deriva de la activación electrófila de la olefina y el posterior ataque del aleno a ésta. Sin embargo la obtención del producto abierto **3.36** no apoya esta posibilidad.

ocasiones se ha postulado también la existencia de cationes estabilizados por oro como el representado en **3.C**. Recientemente han sido aisladas y caracterizadas especies<sup>304</sup> de esta naturaleza a partir de eninos. Tanto **3.A** como **3.C** serían susceptibles de sufrir un proceso de adición por parte del enoléter. Como se ha indicado anteriormente, la obtención del producto **3.36** parece indicar un mecanismo por etapas, ocurriendo en primer lugar el ataque de la olefina al C-3 de la alenamida. El vinilo metálico **3.D** experimenta un ataque ipso del catión oxonio liberando **3.5** y regenerando el catalizador.

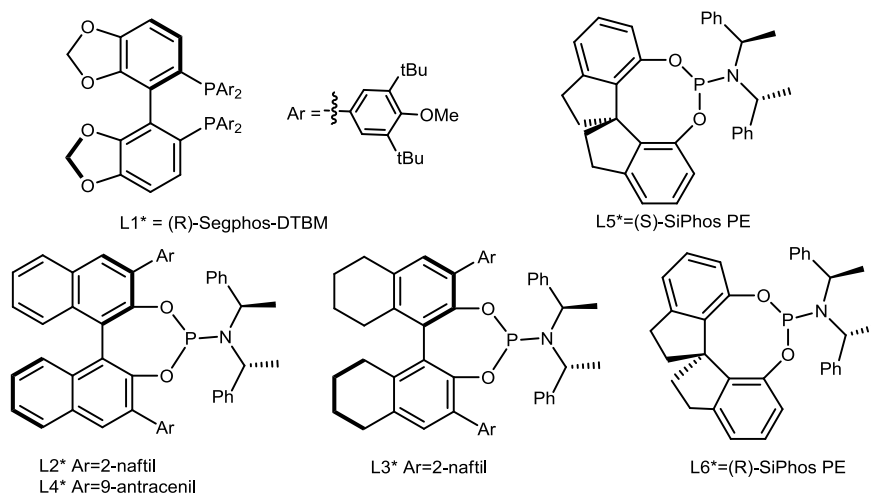
#### **3.4.4.- Versión asimétrica: Estudios iniciales.**

A pesar de la relevancia de los ciclobutanos ópticamente activos, existen relativamente pocos procesos para su síntesis. Parte de estas metodologías se fundamentan en reacciones enantioselectivas de ciclobutanos proquirales. Otras se desarrollan basándose en el empleo de auxiliares quirales o bien suponen transformaciones de materiales ópticamente activos. Este es el caso general en las reacciones de cicloadición [2+2] fotoquímicas, así como para algunos ejemplos puntuales implicando procesos catalizados. En estos últimos, el desarrollo de catalizadores quirales ha surgido como una interesante alternativa que ha abierto nuevas posibilidades. Así, por ejemplo, se puede destacar el empleo de complejos de Ti con derivados de Taddol, o más recientemente, el uso de complejos de Au(I) con fosfinas y fosforoamiditos en procesos de ciclación intramolecular de alenos. A la vista de estos resultados y de los avances recientes en catálisis asimétrica de Au(I), en especial el desarrollo de ligandos de tipo fosforoamidito, se decidió explorar la reactividad de varios complejos de oro con ligandos quirales del tipo L\*AuCl en presencia de sales de plata como abstractor de Cl. En el esquema siguiente se muestra la estructura de alguno de estos ligandos.

---

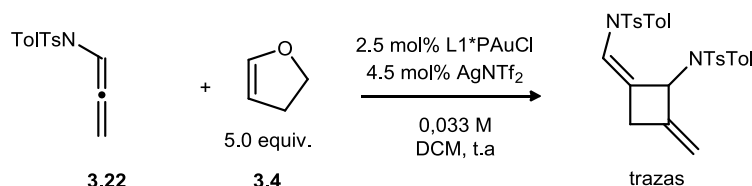
<sup>303</sup> Se ha observado la formación de complejos oro (I) con alenos:(a) T. J. Brown, A. Sugie, M. G. Dickens, R. A. Widenhoefer, *Organometallics*, **2010**, *29*, 4207. Para estudios teóricos que implican complejos de oro con alenos: (b) R. S. Paton, F. Maseras, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2237.

<sup>304</sup> Para c(b) Eva Tudela Palomar, *Tesis Doctoral*, Universidad de Oviedo, Febrero **2011**. (c) J. Barluenga, E. Tudela, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2107.



**Esquema 3. 39**

Se evaluó inicialmente el proceso enantioselectivo de ciclación [2+2] entre la alenamida **3.22** y un exceso 2,3-dihidrofurano (**3.4**) en presencia de catalizadores bimetalicos de oro con el ligando (R)SegPhos-DTBM (L1\*) en conjunción con un abstractor de iones cloruro como la sal AgNTf<sub>2</sub>. Tras varios intentos modificando las condiciones no se observa en ningún caso el producto de cicloadición [2+2] deseado **3.23**. Alternativamente, se promueve el proceso de homodimerización del aleno (Esquema 3. ) a nivel de trazas.

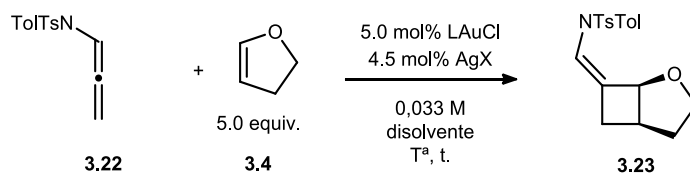


**Esquema 3. 40**

Posteriormente se evaluaron los complejos mononucleares de Au(I) con ligandos fosforoamidito que electrónicamente son más similares al ligando fosfito empleado en la versión racémica (Tabla 3.5). Así el catalizador con el ligando L2 (entrada 1) en diclorometano a 0°C conduce en 1 h al ciclobutano esperado **3.23** enriquecido enantioméricamente, con rendimientos moderados. Un descenso de la temperatura de reacción apenas incrementa el valor de ee (entrada 2). El cambio a un disolvente más coordinante como el acetonitrilo implica una ralentización de la reacción, así como un aumento tanto del rendimiento como de la enantioselectividad (entradas 3 y 4). Del mismo modo la sustitución de AgNTf<sub>2</sub> por AgOTs conduce a la mayor inducción asimétrica obtenida,

mostrando la influencia del contranión del catalizador (entrada 5). También se ensayaron otros catalizadores basados en ligandos alternativos (L3-L6, Esquema 3.39 y Tabla 3.5). Así, el ligando L3 permite la obtención del ciclobutano con excesos enantioméricos ligeramente inferiores, si bien en mayor extensión (entrada 10). El complejo con el ligando L4, con mayor demanda estérica, es incapaz de promover la reacción (entradas 7 y 8). Del mismo modo los fosforoamiditos derivados del spinol (L5, L6) tampoco conducen a la cicloadición en acetonitrilo (entrada 11). Un cambio de disolvente posibilita la reacción con rendimiento moderado y baja enantioselectividad (entradas 12-15). Los valores más elevados de exceso enantiomérico son los que se obtienen bajo las condiciones mostradas en la entrada 5.

**Tabla 3.5**



Entrada	ligando	disolvente	AgX	T(°C)	Tiempo <sup>(a)</sup>	Rdto (%) <sup>(b)</sup>	ee(%) <sup>(c)</sup>
1	L2	DCM	AgNTf <sub>2</sub>	0	1 h	68	53
2	L2	DCM	AgNTf <sub>2</sub>	-25	3 h	66	55
3	L2	MeCN	AgNTf <sub>2</sub>	0	2 h	77	68
4	L2	MeCN	AgNTf <sub>2</sub>	-25	4 h	64	76
5	L2	MeCN	AgOTs	-25	9 h	51	80
6	L2	MeNO <sub>2</sub>	AgOTs	-25	3.5 h	71	40
7	L4	MeCN	AgOTs	-25	24 h	-(d)	-
8	L4	DCM	AgNTf <sub>2</sub>	t.a.	21 h	-(d)	-
9	L2	MeCN	AgOTs	-35	36 h	27	75
10	L3	MeCN	AgOTs	-25	6 h	78	74
11	L5	MeCN	AgOTs	-25	24 h	-(d)	-
12	L5	DCM	AgNTf <sub>2</sub>	-25	2 h	73	15
13	L5	DCM	AgOTs	-25	6 h	65	25
14	L5	DCM	AgOTs	-35	10 h	62	35
15	L6	DCM	AgOTs	-35	10 h	65	-40

a) La reacción se detiene tras la adición de 10 mol% de PPh<sub>3</sub>. (b) Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica en alúmina neutra. (c) El valor de ee fue determinado por HPLC con columna de relleno quiral OD-H hexano:IPA = 95:5. (d) No se produce reacción, recuperándose el material de partida inalterado.



### 3.5.-Valoración final.

En este capítulo se ha estudiado la reacción intermolecular de cicloadición [2+2] entre alenamidas y enoléteres promovida por especies de Au(I). A diferencia de otros procesos de ciclación [2+2], éste transcurre entre dos entidades de marcada nucleofilia debido a la activación electrófila selectiva de uno de ellos por el catalizador. Así mismo la alta reactividad del fosfito de oro empleado permite una elevada eficacia de la transformación posibilitando bajas cargas de catalizador así como de un ligero exceso de olefina en condiciones de reacción suaves, conduciendo en general a un control no solo de la regioselectividad sino también de la diastereoselectividad del proceso (tanto en la olefina como en la unión de los anillos). Además se ha demostrado la viabilidad del proceso enantioselectivo, siendo este uno de los pocos ejemplos descritos en la bibliografía que implican formación de enlaces C-C en procesos intermoleculares por catálisis asimétrica de oro, el único que implica alenos.



## **CAPÍTULO 4:**

### **Parte Experimental**



#### **4.1.- Aspectos generales.**

En este capítulo se detallan los aspectos experimentales relacionados con las reacciones químicas descritas en esta Memoria. Inicialmente se comentan las consideraciones generales en cuanto a condiciones de trabajo, reactivos y técnicas analíticas empleadas en la caracterización de los distintos compuestos. Posteriormente se detallan los procedimientos de síntesis de los sustratos de partida así como los métodos experimentales para la obtención de los productos finales. De igual modo se adjunta en esta sección los datos espectroscópicos relativos a estas sustancias. Finalmente a modo de anexo se adjunta una amplia selección de los espectros de RMN.

##### **4.1.1.- Consideraciones generales.**

Las reacciones descritas en los apartados de discusión de resultados de esta Memoria, se realizaron bajo atmósfera inerte de argón (99,999%), o bien en atmósfera de nitrógeno (99,99%). El material de vidrio se secó y se evacuó previamente a su uso. Las mezclas refrigerantes empleadas para las reacciones a baja temperatura a 0°C se prepararon con agua y hielo. Para aquellos procesos que requieren temperaturas inferiores se utilizaron baños de acetona, dietil éter o isopropanol con nitrógeno líquido. En el caso de necesitar mantener constante estas temperaturas durante períodos de tiempo prolongados se recurrió a un Cryocool (Neslab C-100II). Cuando se requirió calefacción, las reacciones se dispusieron en baños de aceite mineral sobre placas calefactoras con termómetros de contacto; o bien en sistemas RR98030 Carousel Reaction Station de Radleys Discovery Technologies, con 12 reactores equipados con tapón ajustable y sistema de reflujo, controlando la temperatura a través de placas calefactoras dotadas con termómetros de contacto.

Para las purificaciones cromatográficas se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh) y alúmina neutra. La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó en placas de aluminio cubiertas de gel de sílice 60 con indicador F254, que se revelaron mediante exposición de luz ultravioleta o a disoluciones colorantes como ácido fosfomolibdico<sup>305</sup> con posterior calentamiento. Los disolventes empleados en cromatografía de columna y extracciones se adquirieron comercialmente con grado de pureza analítico y fueron usados sin previa

---

<sup>305</sup> Revelador de ácido fosfomolibdico al 5% p/v en etanol.

purificación. En cuanto a los disolventes utilizados en las reacciones: tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter etílico, y dimetilformamida se secaron a través de un sistema de Innovative Technology provisto de dos columnas de 1m cada una rellenas de alúmina activada. El resto de disolventes se secaron y liberaron de otras posibles impurezas de acuerdo con procedimientos estándar.<sup>306</sup>

Los reactivos comerciales se adquirieron del mejor grado de pureza asequible, y se emplearon sin ningún tratamiento previo salvo que se indique lo contrario.

#### 4.1.2.- Técnicas Instrumentales.

Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se realizaron en los aparatos Bruker AV-300, Bruker DPX-300 y Bruker AMX-400. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en ppm (partes por millón) utilizando como referencia interna tetrametilsilano, en algunos de los experimentos de  $^1\text{H}$ -RMN, y referidos a la señal residual del disolvente empleado en el caso de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN y  $^1\text{H}$ -RMN. La multiplicidad de las señales de  $^{13}\text{C}$  se ha determinado haciendo uso de experimentos de tipo DEPT. Las constantes de acoplamiento se expresan en Hertzios (Hz). Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuatriplete, qt = quintuplete, hx = sextuplete, m = multiplete.<sup>307</sup>

Los espectros de masas se determinaron en los servicios científico-técnicos de la Universidad de Oviedo, Vigo (CACTI) y Burgos utilizando un espectrómetro Hewlett-Packard 5880 A para los espectros de masas de baja resolución (EMBR), y los espectrómetros Finninghan-Matt 95, o microTOF focus (Bruker Daltonics, Bremen Alemania) o Vg AutoSpec M para obtener los espectros de masas de alta resolución (EMAR). Se utilizaron procedimientos de fragmentación por impacto electrónico (IE, 70eV) o bombardeo con partículas rápidas utilizando una matriz de alcohol *m*-nitrobencílico (FAB+, MNBA).

Los puntos de fusión, a partir de muestras recristalizadas, se determinaron en un aparato Büchi-Tottoli y no han sido corregidos.

---

<sup>306</sup> D. D. Perrin, W. L. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, **1988**.

<sup>307</sup> La combinación de estas abreviaturas proporciona el resto de las posibles combinaciones, como doblete de dobletes (dd), doblete de triplete (dt), etc. También se emplean las letras "br" (broad) para indicar señales que son más anchas de lo normal y "ps" (pseudo) cuando las señales no están bien resueltas.

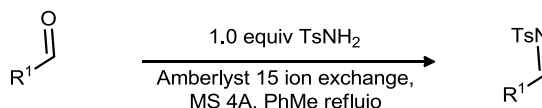
## 4.2.- Capítulo 1: Procedimientos experimentales y Relación de productos.

### 4.2.1.- Sustratos de partida: Síntesis y relación de datos

#### 4.2.1.1- *N*-sulfonil aldiminas.

Las *N*-tosiliminas se sintetizaron de acuerdo con procedimientos previamente descritos en la bibliografía en función de presentar<sup>308</sup> o no<sup>309</sup> átomos de hidrógeno en la posición  $\alpha$ .

#### Síntesis de los sustratos 1.2, 1.6, 1.8, 1.10, 1.12



**Esquema 4.1**

Un matraz de fondo redondo de 2 bocas se carga bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  con 0,5 g de Amberlyst 15 wet ion exchange resin, 2 g tamiz molecular (MS) de 4 A, 40.0 mmol de *p*-toluensulfonamida (1.0 equivalentes), 80 ml de tolueno anhidro y 40.0 mmol del arilaldehído recién destilado (1.0 equivalentes). Se acopla un Dean-Stark y sobre éste un refrigerante de reflujo y un burbujeador. La mezcla se calienta a reflujo durante un mínimo de 16 h. transcurrido este tiempo se deja que la reacción alcance temperatura ambiente. La mezcla se filtra en placa sobre celita y se lava el residuo con tolueno en tres porciones. El filtrado se concentra en rotavapor y rotatoria obteniéndose un residuo sólido que se purifica por recristalización tras redisolverlo en acetato de etilo (AcOEt) caliente e inducir la recristalización por adición de pentano. El precipitado obtenido se filtra y se seca en rotatoria. Las aguas madres se concentra nuevamente y el residuo se somete a un segundo proceso de recristalización. El producto purificado se analiza por  $^1\text{H-RMN}$ , observándose la obtención de la *N*-sulfonilaldimina correspondiente. En todos los casos los espectros coinciden con aquellos descritos previamente en la bibliografía.

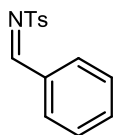
<sup>308</sup> F. Chemla, V. Hebbe, J.-F. Normant, *Synthesis* **2000**, 75.

<sup>309</sup> (a) L. C. Vishwakarma, O. D. Stringer, F. A. Davis, *Org. Synth.* **1987**, *66*, 203; (b) D. L. Boger, W. L. Corbett, T. T. Curran, A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1713.

---

**N-benciliden-4-metilbencenosulfonamida (1.2)**<sup>309a</sup>

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 259.32 g/mol

**Rdto:** 88%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 9.03 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.61 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.48 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 2.43 (s, 3H).

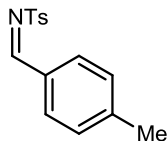
**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 170.1, 144.6, 134.9, 131.3, 130.1, 129.8, 129.1, 128.4, 128.1, 21.6.

**EMBR** (IE): m/z (%): 260 [M+1]<sup>+</sup> (100), 195 (39), 155 (59), 91 (7).

---

**N-(4-metilbenciliden)-4-metilbencenosulfonamida (1.6)**<sup>310</sup>

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 273.35 g/mol

**Rdto:** 85%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 8.98 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 2.43 (brs, 6H).

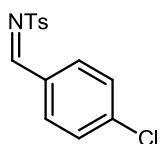
**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 170.0, 146.4, 144.4, 135.4, 131.4, 129.9, 129.8, 129.7, 128.0, 22.0, 21.6.

**EMBR** (IE): m/z (%): 274 [M]<sup>+</sup> (100), 155 (25), 118 (61), 91 (8).

---

**N-(4-clorobenciliden)-4-metilbencenosulfonamida (1.8)**<sup>310</sup>

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 293.77 g/mol

**Rdto:** 94%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 8.98 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 4H), 7.46 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 2.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 168.6, 144.8, 141.4, 134.9, 132.3, 130.8, 129.8, 120.6, 128.1, 21.6.

**EMBR** (IE): 294 [M+1]<sup>+</sup> (96), 155 (100).

---

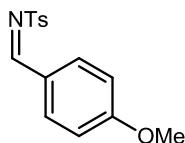
<sup>310</sup> R. Fan, D. Pu, F. Wen, Y. Ye, X. Wang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3623.



---

***N*-(4-metoxibenciliden)-4-metilbencenosulfonamida (1.10)<sup>310</sup>**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 289.35 g/mol

**Rdto:** 91%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm= 8.91 (s, 1H), 7.85 (d, 4H, J = 8.6 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.93 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 3.84 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

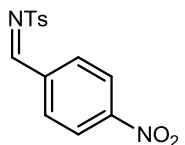
<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 169.1, 165.2, 144.1, 135.6, 133.6, 129.6, 127.7, 125.0, 114.6, 55.6, 21.5.

**EMBR** (IE): m/z (%): 288 [M-1]<sup>+</sup> (100), 134 (51), 91 (10).

---

***N*-(4-nitrobenciliden)-4-metilbencenosulfonamida (1.12)<sup>311</sup>**

---



Sólido amarillo pálido

**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

**Peso Molecular:** 304.32 g/mol

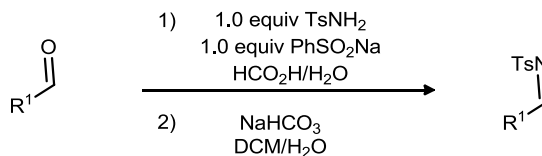
**Rdto:** 83%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 9.10 (s, 1H), 8.33 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.11 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 2.46 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 167.3, 151.2, 145.3, 137.4, 134.2, 131.8, 130.0, 128.4, 124.2, 21.7.

**EMBR** (IE): m/z (%): 305 [M+1]<sup>+</sup> (54), 155 (100).

---

***Síntesis de los sustratos 1.14 y 1.16***

**Esquema 4.2**

Un matraz se carga con el aldehído (10 mmol), la *p*-toluensulfonamida (10 mmol), bencenosulfinato de sodio (10 mmol), 15 ml de ácido fórmico y 15 ml de agua. La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado blanco formado al cabo de ese tiempo se filtra en placa se lava con agua (2x10 ml) y pentano (10 ml). Posteriormente el

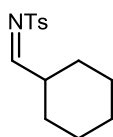
<sup>311</sup> B. E. Love, P. S. Raje, T. C. Williams, *Synlett*, **1994**, 493.

sólido se disuelve en DCM (100 ml) y se añaden 70 ml de una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se deja agitar 3h. Transcurrido ese período la fase orgánica se decanta y la acuosa se extrae con DCM (70ml). La fase orgánica así obtenida se seca con NaHCO<sub>3</sub>, se filtra y se concentra en rotavapor y rotatoria obteniéndose la *N*-sulfonilaldimina correspondiente de manera pura (<sup>1</sup>H-RMN). Los espectros de los productos así obtenido coinciden con los descritos en la bibliografía. Estas especies son estables durante 1 ó 2 semanas almacenadas a -20°C.

---

#### ***N*-ciclohexiliden-4-metilbencenosulfonamida (1.14)<sup>308</sup>**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 265.37g/mol

**Rdto:** 70%.

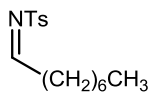
<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 8.51 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 2.47-2.40 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 5H), 1.35-1.15 (m, 5H).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 181.19 (CH), 144.6 (C), 134.8 (C), 129.7 (CH), 128.1 (CH), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>).

---

#### ***N*-octiliden-4-metilbencenosulfonamida (1.16)<sup>312</sup>**

---



aceite viscoso incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 281.41g/mol

**Rdto:** 64%.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 8.59 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2Hz, 2H), 2.51 (dt, J = 7.4, 4.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.40-1.14 (m, 8H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm: 178.4 (CH), 144.4 (C), 134.4 (C), 129.5 (CH), 127.8 (CH), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>).

**EMBR (IE):** m/z (%):281 [M<sup>+</sup>] (4), 210 (19), 197 (24), 155 (49), 133 (51), 91 (100).

---

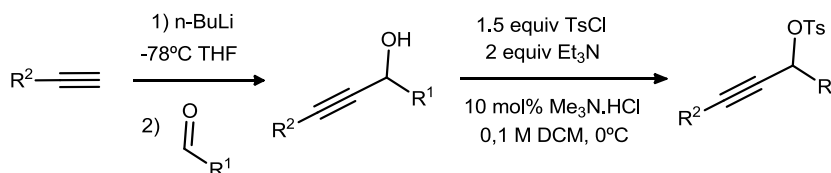
<sup>312</sup> J.M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, C. Simal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4457

#### 4.2.1.2.- Tosilatos propargílicos.

##### Síntesis de los sustratos 1.4, 1.22, 1.24, 1.26, 1.28, 1.30, 1.32, 1.34 y 1.36

Los tosilatos propargílicos (Esquema 4.1) se obtuvieron a partir de sus correspondientes alcoholes por modificación del procedimiento general elaborado por Tanabe<sup>313</sup>.

##### Procedimiento representativo para la obtención de tosilatos propargílicos:



**Esquema 4.3**

En un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte de N<sub>2</sub> se disuelve el alquino (11 mmol) en 20 ml de THF anhidro. La disolución obtenida se enfría a -78°C y se adiciona gota a gota 6.9 ml de n-BuLi 1.6 M en hexano (11 mmol). Al cabo de 40 min se añade el aldehído. La reacción se deja evolucionar durante 3 h, y una vez transcurridas se adiciona una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl en agua. El exceso de THF se elimina a vacío y el residuo obtenido se extrae 3 veces con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica así obtenida se lava sucesivamente con NH<sub>4</sub>Cl<sub>(sat)</sub> (2 veces), y salmuera, secándose con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Finalmente se concentra a vacío para llegar a un crudo de pureza suficiente que se utiliza directamente en el siguiente paso.

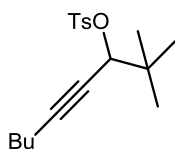
En un matraz Schlenk se disuelve bajo atmósfera inerte de N<sub>2</sub> el alcohol propargílico (2.5 mmol) en 2.5 ml de DCM anhidro. La mezcla se enfría a 0°C en baño de hielo y se añaden 24 mg de Me<sub>3</sub>N.HCl (10 mol %) y 0.7 ml de Et<sub>3</sub>N (5 mmol). Transcurridos 5 min se adiciona de una vez una disolución de 0.71 g de TsCl (1.5 equivalentes) en 2.5 ml de DCM previamente preparada bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se monitoriza por TLC, y al cabo de 1-3 h se añade 1.5 equivalentes de N,N-dimetiletildiamina para eliminar el exceso de TsCl. Tras 5 min se adiciona una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl en agua y se extrae 3 veces con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica así obtenida se lava sucesivamente con NH<sub>4</sub>Cl<sub>(sat)</sub> (2 veces), salmuera, secándose con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Finalmente se concentra a vacío para llegar a un crudo que se purifica por columna cromatográfica en sílica previamente desactivada con hexano:Et<sub>3</sub>N 100:5.

<sup>313</sup> Yoshida Y, Sakakura Y, Aso N, Okada S, Tanabe Y *Tetrahedron*, **1999**, 2183.

---

### 2,2-dimetil-4-nonin-3-il-4-metilbencenosulfonato (1.2)

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 322.64 g/mol

**Rdto:** 81%.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.77 (t, J = 7.2Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.96 (td, J = 6.7 Hz, J = 2.0Hz, 2H) , 1.22-1.33 (m, 4H), 1.00 (s, 9H), 0.86 (t, J=7.0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =144.3(C), 134.8(C), 129.5(CH), 128.3(CH), 89.9(C), 80.8(CH), 74.4(C), 36.1(C), 30.3(CH<sub>3</sub>), 25.5(CH<sub>3</sub>), 21.9(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>2</sub>), 18.3(CH<sub>2</sub>), 13.6(CH<sub>3</sub>).

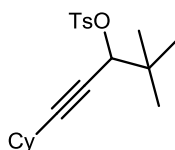
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>S: 322.1603. Encontrada: 322.1597.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1) en sílica desactivada.

---

### 5-ciclohexil-2,2-dimetil-4-pentin-3-il-4-metilbencenosulfonato (1.22)

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 348.50 g/mol

**Rdto:** 77%.

<sup>1</sup>H-RMN NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32(d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 1.7Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.42-1.62 (m, 5H), 1.12-1.31 (m, 5H), 1.01 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =144.3(C), 134.8 (C), 129.4(CH), 128.3(CH), 93.6(C), 80.8(CH), 74.4(C), 36.2(C), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 28.8(CH<sub>3</sub>), 25.9(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>3</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>).

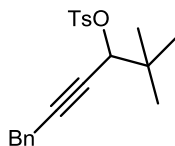
**EMAR (IE):** Calculada para: 348.1759. Encontrada: 348.7532

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1) en sílica desactivada.

---

### 6-fenil-2,2-dimetil-4-hexin-3-il-4-metilbencenosulfonato (1.24)

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 356.48 g/mol

**Rdto:** 74%.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19-7.36 (m, 5H), 7.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.86 (t, J = 2.0Hz, 1H), 3.41 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.4(C), 135.9 (C), 134.6(C), 129.5(CH), 128.6(CH), 128.3 (CH), 127.8(CH), 126.8 (CH), 87.1(C), 80.6(CH), 77.4(C), 36.3(C), 25.6(CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 21.7(CH<sub>2</sub>).

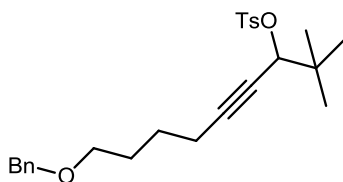
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>S: 356.1446. Encontrada: 356.1440.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1) en sílica desactivada.

---

### 9-(benciloxi)-2,2-dimetil- 4-nonin-3-il-4-metilbencenosulfonato (1.26)

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>S

**Peso Molecular:** 428.58 g/mol

**Rdto:** 69%.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25-7.40(m, 7H), 4.78 (t, J = 1.9Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.45 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (td, J = 7.0 Hz, J = 1.9 Hz, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.00 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =144.4(C), 138.2(C), 134.8 (C), 129.5(CH), 128.5(CH), 128.3(CH), 127.7 (CH), 89.6(C), 80.8(CH), 74.8(C), 73.0(CH<sub>2</sub>), 69.7(CH<sub>2</sub>), 36.2(C), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.1(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>2</sub>).

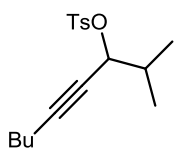
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>S: 348.2021. Encontrada: 348.1997.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1) en sílica desactivada.

---

### 1-Octil- 4-nonin-3-il-4-metilbencenosulfonato (1.28)

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 308.44 g/mol

**Rdto:** 81%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33(d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.92 (dt, J = 5.3Hz, J = 2.0Hz 1H), 2.45 (s, 3H), 1.96-2.08 (m, 3H), 1.21-1.40 (m, 4H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =144.1(C), 134.8(C), 129.3(2xCH), 128.4(2xCH), 90.4(C), 80.1(CH), 75.7(C), 31.2(CH), 30.5(CH<sub>3</sub>), 25.7(2xCH<sub>3</sub>), 21.9(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>2</sub>), 18.3(CH<sub>2</sub>), 13.6(CH<sub>3</sub>).

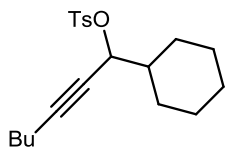
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S: 308.1446. Encontrada: 308.1453.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1) en sílica desactivada.

---

**1-ciclohexil-2-heptinil-4-metilbencenosulfonato (1.30)**

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 349.50 g/mol

**Rdto:** 75%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.89-4.94 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.99 (td, J = 6.8 Hz, J = 1.9 Hz, 2H), 1.03-1.86 (m, 15H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.7(C), 135.0 (C), 129.8 (CH), 128.4 (CH), 90.4 (C), 77.4 (CH), 74.8 (C), 43.3(CH), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

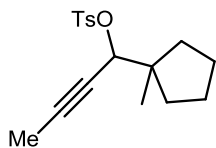
**EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>3</sub>S: 393.1511. Encontrada: 393.1495.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1) en sílica desactivada.

---

**1-ciclohexil-2-heptinil-4-metilbencenosulfonato (1.32)**

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 306.42 g/mol

**Rdto:** 66%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.82 (q, J = 2.1Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.56-1.68 (m, 6H), 1.54 (d, J = 2.1 Hz, 3 H), 1.25-1.36 (m, 2H), 1.02 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.1 (C), 134.5 (C), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 84.6 (C), 80.6 (CH), 73.9 (C), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 3.2 (CH<sub>3</sub>).

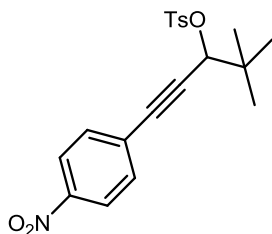
**EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>3</sub>S: 329.1196. Encontrada: 329.1177.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1) en sílica desactivada.

---

**4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)- 1-pentin-3-il-4-metilbencenosulfonato (1.34)**

---



Sólido marrón

**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>NS

**Peso Molecular:** 384.45 g/mol

**Rdto:** 87%.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.15 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28-7.35(m, 4H), 5.00 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =144.4(C), 135.9 (C), 134.6(C), 129.5(CH), 128.6(CH), 128.3 (CH), 127.8(CH), 126.8 (CH), 87.1(C), 80.6(CH), 77.4(C), 36.3(C), 25.6(CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 21.7(CH<sub>2</sub>).

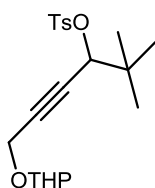
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>NS: 387.1140. Encontrada: 387.1121

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1) en sílica desactivada.

---

**4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)- 1-pentin-3-il-4-metilbencenosulfonato (1.36)**

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>S

**Peso Molecular:** 380.50 g/mol

**Rdto:** 94%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.94 (t, J = 2.0Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.5Hz, 2H), 4.05 (t, J = 2.0Hz 1H), 3.75-3.51 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.67-1.51 (5H), 1.03 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =144.3 (C), 135.0 (C), 130.5 (CH), 128.4 (CH), 106.4 (CH), 90.4 (C), 76.4 (CH), 74.8 (C), 67.1(CH<sub>2</sub>), 60.6(CH<sub>2</sub>), 35.2(C), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>).

**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>S: 380.1657. Encontrada: 380.1666.

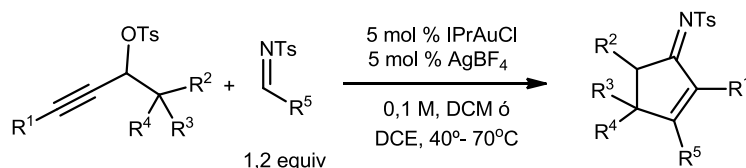
**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/10:1) en sílica desactivada.

---

#### 4.2.2.-Metodología general para la reacción de cicloadición [4+1] y relación de datos.

##### Procedimiento general para el proceso formal de cicloadición [4+1]

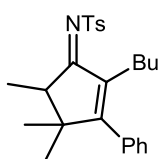
Síntesis de **1.5**, **1.7**, **1.9**, **1.11**, **1.13**, **1.15**, **1.17**, **1.18**, **1.23**, **1.25**, **1.27**, **1.29**, **1.31**, **1.33**, **1.35**, y **1.37**.



#### Esquema 4.4

Se disuelven bajo atmósfera inerte de argón la N-tosil imina (0.24 mmol 1.2 equivalentes) y el tosilato propargílico (0.2 mmol, 1.0 equivalentes) en 2 ml de disolvente anhidro (DCE ó DCM). La mezcla se calienta y se adiciona el IPrAuCl (5 mol%) seguidamente de AgBF<sub>4</sub> (5 mol%). La reacción se monitoriza por TLC. Al no observarse producto de partida se enfría la reacción a temperatura ambiente y se diluye con tolueno. El exceso de disolvente clorado se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica directamente por cromatografía flash en alúmina neutra.

#### **N-(2-butil-3-fenil-4,4,5-trimetil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.5)**



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 409.58 g/mol

**Rdto:** 86%.

**Punto de Fusión:** 89.0-89.2°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.41 (d, J = 7.3, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.10(m, 2H), 1.02(s, 3H), 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194.4(C), 174.9(C), 143.0(C), 139.8(C), 139.2(C), 135.4(C), 129.3(CH), 128.2(CH), 128.1(CH), 127.5(CH), 127.0(CH), 50.5(CH), 49.1(C), 30.6(CH<sub>3</sub>), 30.3(CH<sub>2</sub>), 23.8(CH<sub>2</sub>), 22.4(CH<sub>2</sub>), 21.6(CH<sub>3</sub>), 21.2(CH<sub>3</sub>), 17.4(CH<sub>3</sub>), 13.8(CH<sub>3</sub>).

**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>S: 409.2075. Encontrada: 409.2069

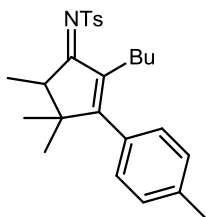
**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1)



---

***N*-(2-butil-3-(4-metilfenil)-4,4,5-trimetil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.7)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 423.61 g/mol

**Rdto:** 82%.

**Punto de Fusión:** 91.4-92.2°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.55 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.30 (m, 5H), 1.09 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 194.7(C), 175.4(C), 143.1(C), 139.8(C), 139.4(C), 138.0(C), 132.5(C), 129.4(CH), 129.0(CH), 127.6(CH), 127.1(CH), 50.7(CH), 49.2(C), 30.8(CH<sub>3</sub>), 30.4(CH<sub>2</sub>), 24.0(CH<sub>2</sub>), 22.53(CH<sub>2</sub>), 21.4(CH<sub>3</sub>), 17.6(CH<sub>3</sub>), 13.9(CH<sub>3</sub>).

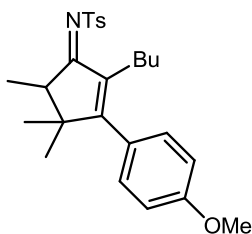
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>S: 423.2232. Encontrada: 423.2227

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1)

---

***N*-(2-butil-3-(4-metoxifenil)-4,4,5-trimetil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.11)**

---



Sólido amarillo

**Fórmula Molecular:** C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 439.61 g/mol

**Rdto:** 77%.

**Punto de Fusión:** 95.2- 95.5 °C

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99-7.06 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04-2.16 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.30 (m, 5H), 1.04-1.16 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

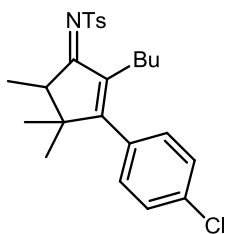
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194.7(C), 175.1(C), 159.6(C), 143.1(C), 139.8(C), 139.4(C), 129.4(CH), 129.0(CH), 127.6(CH), 127.1(CH), 113.8(CH), 55.4(CH<sub>3</sub>), 50.8(CH), 49.2(C), 31.0(CH<sub>3</sub>), 30.4(CH<sub>2</sub>), 24.0(CH<sub>2</sub>), 22.6(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 21.4(CH<sub>3</sub>), 17.6(CH<sub>3</sub>), 13.9(CH<sub>3</sub>).

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1)

---

***N*-(2-butil-3-(4-clorofenil)-4,4,5-trimetil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.9)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 444.03 g/mol

**Rdto:** 64%.

**Punto de Fusión:** 94.5 – 95.2 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.58 (c, J = 7.3Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17-1.32 (m, 5H), 1.05-1.16 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.71 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

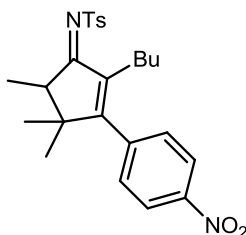
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =194.0(C), 173.3(C), 143.2(C), 140.4(C), 139.2(C), 134.4(C), 133.9(C), 129.4(CH), 129.1(CH), 128.7(CH), 127.1(CH), 50.6(CH), 49.1(C), 30.7(CH<sub>3</sub>), 30.4(CH<sub>2</sub>), 23.9(CH<sub>2</sub>), 22.5(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 21.3(CH<sub>3</sub>), 17.6(CH<sub>3</sub>), 13.8(CH<sub>3</sub>).

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1)

---

***N*-(2-butil-3-(4-nitrofenil)-4,4,5-trimetil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.13)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

**Peso Molecular:** 454.58 g/mol

**Rdto:** 34%.

**Punto de Fusión:** 97.5- 97.7 °C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ = 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 7.2Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.04-2.14 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.18-1.30 (m, 5H), 1.05-1.14 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =193.2(C), 171.2(C), 147.9(C), 143.5(C), 142.6(C), 141.1(C), 138.9(C), 129.5(CH), 128.9(CH), 127.1(CH), 123.7(CH), 50.5(CH), 49.3(C), 30.6(CH<sub>3</sub>), 30.3(CH<sub>2</sub>), 24.0(CH<sub>2</sub>), 22.5(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 21.3(CH<sub>3</sub>), 17.4(CH<sub>3</sub>), 13.8(CH<sub>3</sub>).

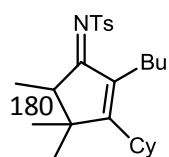
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>S: 454.1926. Encontrada: 454.1902

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/3:1)

---

***N*-(2-butil-3-ciclohexil-4,4,5-trimetil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.15)**

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 415.23 g/mol

**Rdto:** 70%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.34 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.22-2.39 (m, 3H), 1.50-1.90 (m, 7H), 1.21-1.38 (m, 10H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

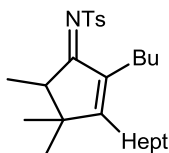
<sup>13</sup>C-RMN (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 195.3(C), 180.7(C), 142.8(C), 139.7(C), 138.1(C), 129.3(CH), 126.9(CH), 49.8(CH), 49.2(C), 39.7(CH), 31.6(CH<sub>2</sub>), 31.2(CH<sub>2</sub>), 30.9(CH<sub>2</sub>), 30.2(CH<sub>3</sub>), 26.9(CH<sub>2</sub>), 26.8(CH<sub>2</sub>), 26.1(CH<sub>2</sub>), 25.1(CH<sub>2</sub>), 23.2(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 20.9(CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1)

---

**N-(2-butil-3-heptil-4,4,5-trimetil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.17)**

---



Aceite amarillento

**Fórmula Molecular:** C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 431.67 g/mol

**Rdto:** 59%.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.04-2.39 (m, 4H), 1.19-1.51 (m, 17H), 1.11(s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194.8(C), 178.3(C), 142.8(C), 139.7(C), 138.3(C), 129.3(C), 126.9(C), 50.4(CH), 48.7(C), 31.8(CH<sub>2</sub>), 31.1(CH<sub>3</sub>), 30.5(CH<sub>2</sub>), 29.5(CH<sub>2</sub>), 29.0(CH<sub>2</sub>), 27.8(CH<sub>2</sub>), 23.8(CH<sub>2</sub>), 22.8(CH<sub>2</sub>), 22.7(CH<sub>2</sub>), 21.6(CH<sub>3</sub>), 20.8(CH<sub>3</sub>), 17.61(CH<sub>3</sub>), 14.2(CH<sub>3</sub>), 14.0(CH<sub>3</sub>).

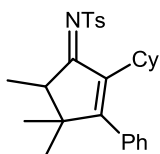
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>S: 431.2858. Encontrada: 431.2853

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1)

---

**N-(2-ciclohexil-3-fenil-4,4,5-trimetil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.23)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 435.62 g/mol

**Rdto:** 75%.

**Punto de Fusión:** 102.4-103.0°C.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.6 Hz, 2H), 3.56 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (tt, J = 11.9 Hz, J = 3.3 Hz, 1H), 1.44-1.63 (m, 5H), 1.32-1.42 (m, 5H), 1.16 (s, 3H), 0.91-1.06 (m, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub> δ = 194.4(C), 174.4(C), 143.0(C), 142.9(C), 139.5(C), 135.8(C), 129.4(CH), 128.1(CH), 128.0(CH), 127.6(C), 127.0(CH), 50.8(CH), 48.8(C), 36.9(CH), 30.8(CH<sub>3</sub>), 30.6(CH<sub>2</sub>), 30.0(CH<sub>2</sub>), 26.8(CH<sub>2</sub>), 26.5(CH<sub>2</sub>), 26.1(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 21.2(CH<sub>3</sub>), 17.6(CH<sub>3</sub>).

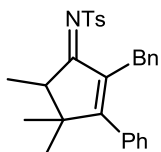
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>S: 435.2232. Encontrada: 435.2221

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1)

---

### ***N*-(2-bencil-3-fenil-4,4,5-trimetil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.25)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 443.60 g/mol

**Rdto:** 76%.

**Punto de Fusión:** 108.4- 108.8 °C.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (m, 5H), 6.87 (m, 2H), 3.47 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.04(s, 3H).

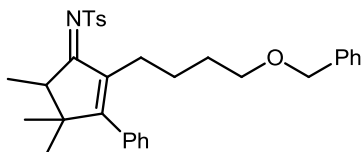
<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 193.8 (C), 176.1 (C), 142.9(C), 139.3(C), 139.0, 138.4, 134.9, 129.2 (CH), 128.4 (CH), 128.3(CH), 128.3(CH), 128.1(CH), 127.6(CH), 126.9(CH), 125.7(CH), 50.4 (CH), 49.4(C), 30.5(CH<sub>3</sub>), 30.2(CH<sub>2</sub>), 21.6(CH<sub>3</sub>), 21.2(CH<sub>3</sub>), 17.2(CH<sub>3</sub>).

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1)

---

### ***N*-(2-(4-benciloxibutil)-3-fenil-4,4,5-trimetil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.27)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 515.70 g/mol

**Rdto:** 64%.

**Punto de Fusión:** 83.0-83.5°C

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24-7.44 (m, 10H), 7.04-7.12 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.59 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.06-2.21 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 1H), 1.31-1.46 (m, 7H), 1.22 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194.5(C), 175.4(C), 143.1(C), 139.5(C), 139.3(C), 138.7(C), 135.4(C), 129.4(CH), 128.5(CH), 128.4(CH), 128.2(CH), 127.7(CH), 127.6(CH), 127.1(CH), 72.9(CH<sub>2</sub>), 70.1(CH<sub>2</sub>), 50.7(CH), 49.3(C), 30.7(CH<sub>3</sub>), 29.4(CH<sub>2</sub>), 24.7(CH<sub>2</sub>), 24.0(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 21.3(CH<sub>3</sub>), 17.5(CH<sub>3</sub>).

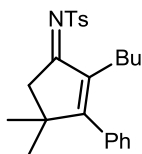
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>S: 515.2494. Encontrada: 515.2483.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

**N-(2-butil-3-fenil-4,4-dimetil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.29)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 395.58 g/mol

**Rdto:** 68%.

**Punto de Fusión:** 87.2-87.9°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.4 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (hx, J = 7.3 Hz, 2H), 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 189.9 (C), 178.0 (C), 143.3 (C), 141.3 (C), 138.8 (C), 135.3 (C), 129.4(CH), 128.3(CH), 128.2(CH), 127.5(CH), 127.1(CH), 47.8(CH<sub>2</sub>), 46.4(C), 30.3(CH<sub>2</sub>), 27.3(2xCH<sub>3</sub>), 24.0(CH<sub>2</sub>), 22.5(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 13.8(CH<sub>3</sub>).

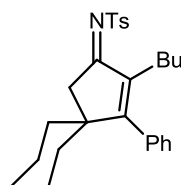
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>S: 395.1919. Encontrada: 395.1914

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1)

---

**Espiro [ciclohexan- 4,1'-N-(2-butil-3-fenil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.31)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 435.61 g/mol

**Rdto:** 47%.

**Punto de Fusión:** 120.6-121.1°C.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 7.6Hz, J = 1.9 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.60-1.74 (m, 3H), 1.33-1.51 (m, 6H), 1.16-1.28 (m, 2H), 0.93-1.14 (m, 3H), 0.67 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 190.2 (C), 178.9 (C), 143.3 (C), 141.8 (C), 139.0 (C), 135.6 (C), 129.5 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 51.0(C), 43.1(CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>).

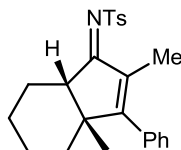
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>S: 435.2232. Encontrada: 435.2229.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1).

---

**N-((3aR\*,7aS\*)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-2,3a-dimetil-3-fenil-1-indeniliden)-4-metilbencenosulfonilamina (1.33)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 393.54 g/mol

**Rdto:** 88%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.0, 2H), 7.16 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.45 (m, 4H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.19-1.73 (m, 12H).

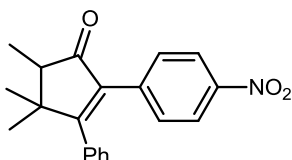
<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194.6 (C), 174.0 (C), 143.2 (C), 139.2 (C), 136.8 (C), 135.5 (C), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 52.9 (CH), 49.8 (C), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>3</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 10.6 (CH<sub>3</sub>).

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1)

---

#### 4,4,5-trimetil-2-(4-nitrofenil)-3-fenil-2-cilcopentenona (1.35)

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N

**Peso Molecular:** 321.37 g/mol

**Rdto:** 59%.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.33-7.42 (m, 5H), 7.09-7.16 (m, 2H), 2.57 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H).

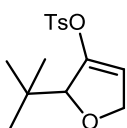
<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 207.3 (C), 179.8 (C), 146.8 (C), 138.4 (C), 136.0 (C), 134.7 (C), 130.2 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 123.0 (CH), 53.4 (CH), 45.9 (C), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 10.2 (CH<sub>3</sub>).

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1) en alumina.

---

#### (2-tert-butil-2,5-dihidrofuran-3-il)-4-metilbencenosulfonato (1.37)

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S

**Peso Molecular:** 296.38 g/mol

**Rdto:** 79%.

**Punto de Fusión:** 105.8-107.1° C.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34(d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 1.17 (s, 9H).

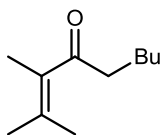
<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.8 (C), 144.5 (C), 134.8 (C), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 119.7 (CH), 71.7 (CH<sub>2</sub>), 68.1 (CH), 32.5 (C), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>).

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1) en sílica desactivada.

---

#### 2,3-dimetil-2-nonen-4-ona (1.18)

---



Aceite amarillo

**Fórmula Molecular:** C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O

**Peso Molecular:** 168.27 g/mol

**Rdto:** 44%.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.51 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.82(s, 3 H), 1.81(s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.55-1.65(m, 2H), 1.24-1.40 (m, 4H), 0.92 (t, J=6.7Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =209.4 (C), 135.9 (C), 131.6 (C), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 22.5(CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1) en sílica desactivada.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1) en sílica desactivada.

---

#### 4.2.3.-Especies intermedias: Síntesis y relación de datos.

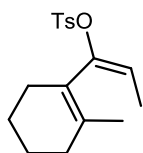
##### Procedimiento general para la obtención del dieno 1.38

Se disuelven bajo atmósfera inerte de argón la el tosilato propargílico (0.2 mmol, 1.0 equivalentes) en 2 ml de dicloroetano (DCE) anhidro. La mezcla se calienta a 60°C y se adiciona el IPrAuCl (5 mol%) seguidamente de AgBF<sub>4</sub> (5 mol%). Al cabo de 40 min se adiciona un equivalente de piridina y se deja que la reacción enfríe a temperatura ambiente. Seguidamente se diluye con tolueno y el exceso de disolvente clorado se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica directamente por cromatografía flash en sílica desactivada. El tosiloxidieno así obtenido se almace bajo atmosfera de argón a -20°C siendo estable en estas condiciones alrededor de cuatro semanas.

---

**(1E)-1-(2-metil-1-ciclohexenil)-1-propen-1-il-4-metilbenenosulfonato**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 306.42 g/mol

**Rdto:** 40%.

**Punto de Fusión:** descompone por encima de 58° C.

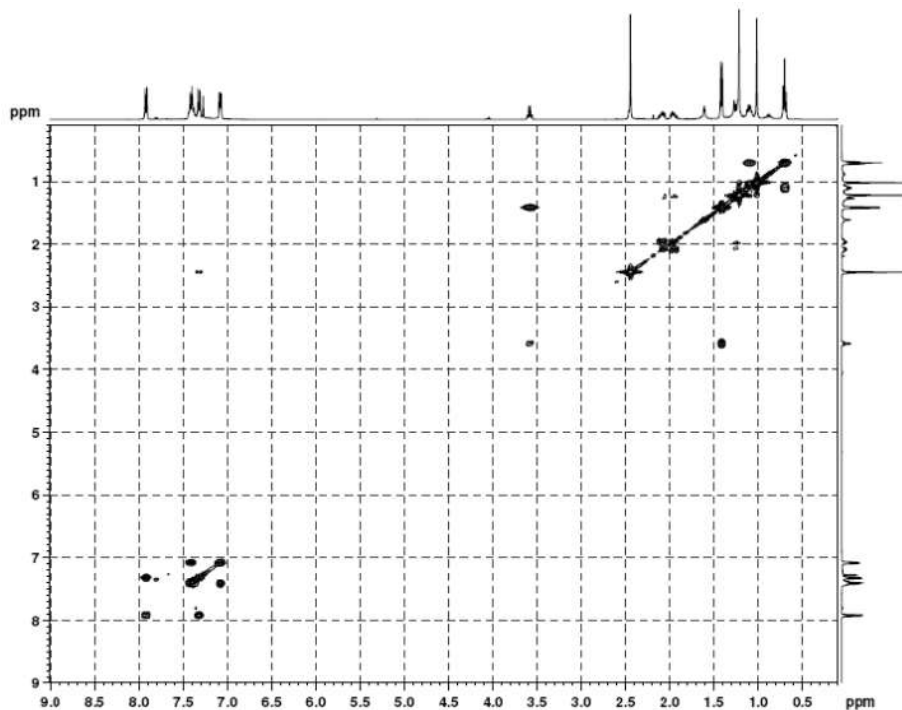
**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ δ = 7.75 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.30(d, J=8.2 Hz, 2H), 5.47 (c, J=2.0Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.79-1.90 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.2, 3H), 1.37-1.45 (m, 2H), 1.24-1.33 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.3 (C), 144.5 (C), 137.2 (C), 134.8 (C), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 123.1 (C), 116.8 (CH), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 22.5(CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 12.7 (CH<sub>3</sub>).

---

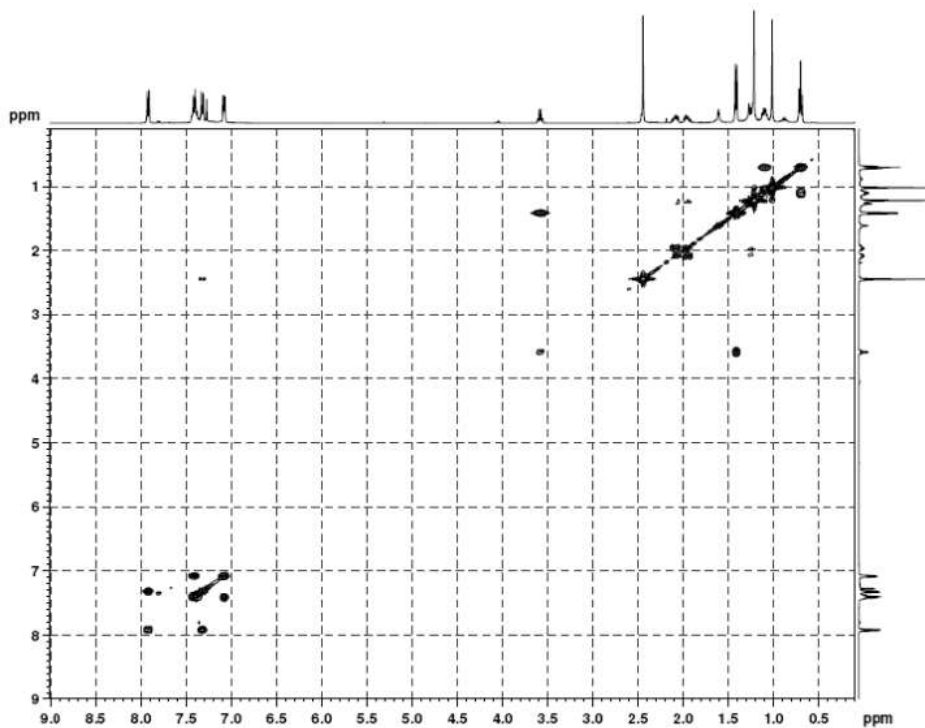
Procedimiento general para la obtención del complejo IPrAu-N-tosilimina (1.2)

Se disuelven bajo atmósfera inerte de argón la N-tosilimina **1.2** (0.1 mmol, 1.0 equivalentes) y el IPrAuCl (0.08 mmol 0.8 equivalentes) 1 ml de CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Posteriormente se adiciona AgBF<sub>4</sub> (0.08 mmol, 0.8 equivalentes). La mezcla se deja agitar 2h y se filtra bajo atmósfera inerte y se monitoriza la reacción por <sup>1</sup>H-RMN.





## N-(2-butil-3-fenil-4,4,5-trimetil-2-ciclopenteniliden)-4-metilbencenosulfonilamina



### 4.3.- Capítulo 2: Procedimientos experimentales y relación de productos.

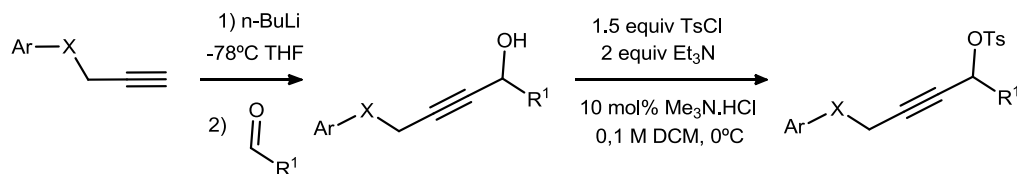
#### 4.3.1.- Sustratos de partida: Síntesis y relación de datos.

##### Síntesis de los sustratos 1.4, 1.22, 1.24, 1.26, 1.28, 1.30, 1.32, 1.34 y 1.36

Los tosilatos propargílicos (Esquema 4.1) se obtuvieron a partir de sus correspondientes alcoholes por modificación del procedimiento general elaborado por Tanabe<sup>314</sup>.

<sup>314</sup> Yoshida Y, Sakakura Y, Aso N, Okada S, Tanabe Y *Tetrahedron*, 1999, 2183.

Procedimiento representativo para la obtención de tosilatos propargílicos:



**Esquema 4.5**

En un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte de N<sub>2</sub> se disuelve el alquino (11 mmol) en 20 ml de THF anhidro. La disolución obtenida se enfría a -78°C y se adiciona gota a gota 6.9 ml de n-BuLi 1.6 M en hexano (11 mmol) o bien 24 ml de LDA 0.5 M en THF (12 mmol).<sup>315</sup> Al cabo de 40 min se añade el aldehído. La reacción se deja evolucionar durante 3 h, y una vez transcurridas se adiciona una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl en agua. El exceso de THF se elimina a vacío y el residuo obtenido se extrae 3 veces con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica así obtenida se lava sucesivamente con NH<sub>4</sub>Cl<sub>(sat)</sub> (2 veces), y salmuera, secándose con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Finalmente se concentra a vacío para llegar a un crudo de pureza suficiente que se utiliza directamente en el siguiente paso.

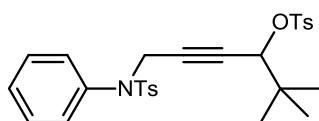
En un matraz Schlenk se disuelve bajo atmósfera inerte de N<sub>2</sub> el alcohol propargílico (2.5 mmol) en 2.5 ml de DCM anhidro. La mezcla se enfría a 0°C en baño de hielo y se añaden 24 mg de Me<sub>3</sub>N.HCl (10 mol %) y 0.7 ml de Et<sub>3</sub>N (5 mmol). Transcurridos 5 min se adiciona de una vez una disolución de 0.71 g de TsCl (1.5 equivalentes) en 2.5 ml de DCM previamente preparada bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se monitoriza por TLC, y al cabo de 1-3 h se añade 1.5 equivalentes de N,N-dimetiletildiamina para eliminar el exceso de TsCl. Tras 5 min se adiciona una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl en agua y se extrae 3 veces con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica así obtenida se lava sucesivamente con NH<sub>4</sub>Cl<sub>(sat)</sub> (2 veces), salmuera, secándose con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Finalmente se concentra a vacío para llegar a un crudo que se purifica por columna cromatográfica en sílica previamente desactivada con hexano:Et<sub>3</sub>N 100:5.

<sup>315</sup> En el caso que el

---

**6-(*N*-fenil-*N*-tosilamino)-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbenzenosulfonato (2.1)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

**Peso Molecular:** 526.69 g/mol

**Rdto:** 72%.

**Punto de Fusión:** 118.5-119.5°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34-7.22 (m, 7H), 7.13- 7.06 (m, 2H), 4.61 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.78 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.7 (C), 143.8 (C), 138.9 (C), 135.3 (C), 134.1 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH<sub>3</sub>), 83.0 (C), 79.9 (C), 79.3 (CH), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (C), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

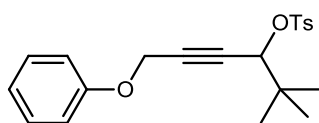
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 526.1716. Encontrada: 526.1725.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/3:1)

---

**6-fenoxi-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbenzenosulfonato (2.5)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>S

**Peso Molecular:** 372.41 g/mol

**Rdto:** 80%.

**Punto de Fusión:** 40.8-42.4°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34- 7.26 (m, 4H), 7.00 (t, J = 7.4, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (bs, 1H), 4.48 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 157.4 (C), 144.6 (C), 134.1 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.1 (CH), 121.5 (CH), 114.9 (CH), 83.8 (C), 81.7 (C), 79.4 (CH), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (C), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

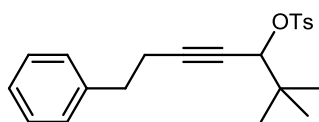
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>S: 372.1395. Encontrada: 372.1392.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

**7-fenil-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbenzenosulfonato (2.7)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 372.41 g/mol

**Rdto:** 72%.

**Punto de Fusión:** 44.3-45.2°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35- 7.21 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.2, 2H), 4.77 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (td, J = 5.9 Hz, J = 2.0 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.3 (C), 140.2 (C), 134.6 (C), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 126.4 (CH), 88.9 (C), 80.5 (CH), 75.2 (C), 36.0 (C), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>).

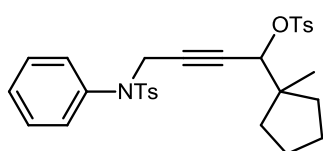
**EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>SNa: 393.1495. Encontrada: 393.1511.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

### 1-(1-metilciclopentil)-4-(*N*-fenil-*N*-tosilamino)-but-2-inil 4-metilbenzenosulfonato (2.9)

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

**Peso Molecular:** 551.72 g/mol

**Rdto:** 64%.

**Punto de Fusión:** descomposición T>124°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.44 (d, J = 8.0Hz, 2H); 7.32-7.30 (m, 5H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.09 (d, J = 4.0 Hz, 2H); 4.72 (s, 1H); 4.20 (s, 2H); 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), .56-1.42 (m, 5H), 1.37-1.33 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H), 1.22-1.21 (m, 1H), 0.82 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.8 (C), 143.8 (C), 138.9 (C), 135.2 (C), 134.1 (C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH); 128.1 (CH); 127.8 (CH); 82.4 (C), 80.4 (C), 78.5 (CH), 46.9 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>); 24.9 (CH<sub>2</sub>); 24.8 (CH<sub>2</sub>); 22.8 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

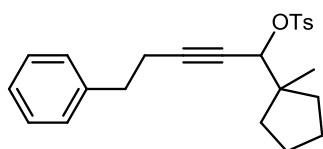
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 551.1800. Encontrada: 551.1792.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/3:1)

---

### 1-(1-metilciclopentil)-5-fenilpent-2-inil 4-metilbenzenosulfonato (2.11)

---



Líquido incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 396.64 g/mol

**Rdto:** 59%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 2.60 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (t, J = 7.6Hz, 2H), 1.61 (bs, 6H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.03 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.7 (C), 143.8 (C), 138.9 (C), 135.3 (C), 134.1 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH<sub>3</sub>), 83.0 (C), 79.9 (C), 79.3 (CH), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (C), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

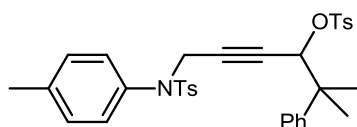
EMAR (IE): Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>S: 396.1759. Encontrada: 396.1754.

Observaciones: purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/7:1)

---

**6-[N-(4-metilfenil)-N-tosilamino]-2-metil-2-fenilhex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.13)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

**Peso Molecular:** 601.78 g/mol

**Rdto:** 63%.

**Punto de Fusión:** descomposición T>115°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.58 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.28- 7.15 (m, 7H), 7.07 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 5.02 (s,1H), 4.15 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.7 (C), 143.52 (C), 143.51 (C), 138.0 (C), 136.0 (C), 135.3 (C), 133.7 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 83.6 (C), 79.4 (C), 78.5 (CH), 42.4 (C), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 21.52 (CH<sub>3</sub>), 21.48 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>).

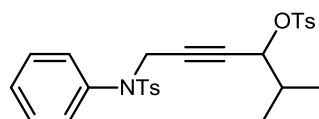
EMBR (IE) m/z (%): 429 (96) (M<sup>+</sup>-OTs), 274 (100), 258 (39), 244 (21), 196 (19), 155 (16), 131 (24), 106 (38), 91 (91).

Observaciones: purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/3:1)

---

**6-(N-fenil-N-tosilamino)-2-metilhex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.15)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

**Peso Molecular:** 511.65 g/mol

**Rdto:** 68%.

**Punto de Fusión:** 120.0-122.2°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.75 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 5H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J=3.6 Hz, 2H), 4.75 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 1H), 0.77 (d, J=6.4 Hz; 6H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.8 (C), 143.8 (C), 139.0 (C), 135.4 (C), 134.1 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.2 (CH); 128.0 (CH); 127.9 (CH); 83.1 (C), 79.7 (C), 78.5 (CH), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>); 21.5 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>).

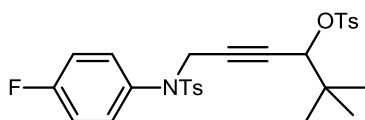
EMAR (IE): Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 511.1487. Encontrada: 511.1482.

Observaciones: purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/3:1)

---

**6-[N-(4-fluorofenil)-N-tosilamino]-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.17)**

---



Sólido amarillo

**Fórmula Molecular:** C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>FN O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

**Peso Molecular:** 543.67 g/mol

**Rdto:** 70%.

**Punto de Fusión:** 89.2-91.5°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.76 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 7.2, 2H), 7.33-7.25 (m, 5H), 7.07 (s, 2H), 6.98 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.61 (s,1H), 4.23 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 0.79 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.8 (C), 144.0 (C), 135.1 (C), 134.5 (d, J(C-F)=71Hz, C), 130.4 (d, J(C-F)= 9Hz, CH), 129.6 (CH), 127.7 (d, J(C-F)= 20Hz, CH), 115.9 (d, J(C-F)= 23 Hz, CH), 82.8 (C), 80.3 (C), 79.2 (CH), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (C), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

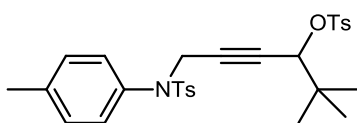
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 543.1549. Encontrada: 543.1557.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/3:1)

---

**6-(N-p-tolil-N-tosilamino)-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.19)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>N

**Peso Molecular:** 539.71 g/mol

**Rdto:** 94%.

**Punto de Fusión:** 109.4- 111.1°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.73 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.77 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.9 (C), 143.8 (C), 138.5 (C), 136.4 (C), 135.6 (C), 134.3 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 83.4 (C), 79.9 (C), 79.6 (CH), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (C), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>).

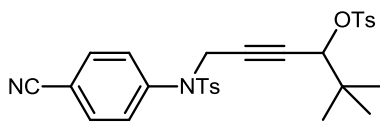
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>N: 539.1800. Encontrada: 539.1810.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/4:1)

---

**6-[N-(4-cianofenil)-N-tosilamino]-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.21)**

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

**Peso Molecular:** 550.69 g/mol

**Rdto:** 63%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H); 7.60 (d, J= 8.0, 2H); 7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H); 7.36-7.32 (m, 4H); 7.26 (d, J= 8.0, 2H); 4.57 (t, J=1.2Hz,1H); 4.34 (d, J= 1.6Hz, 2H); 2.49 (s, 3H); 2.43 (s,3H) 0.94; (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 145.0 (C), 144.6 (C), 143.3(C), 134.5 (C), 133.8 (C), 132.9 (C), 129.8 (CH); 128.0 (CH); 127.7 (CH); 127.6 (CH); 118.1 (C), 111.1 (C); 82.1 (C), 81.0 (C), 78.8 (CH), 40.0 (CH<sub>2</sub>); 35.9 (C), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>)

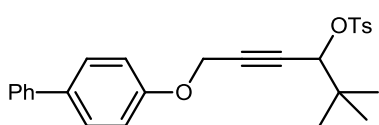
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 550.1596. Encontrada: 550.1593.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/7:1)

---

### 6-(4-fenilfenoxi)-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.23)

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S

**Peso Molecular:** 448.37

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.83 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.60- 7.27 (m, 9H), 6.94 (m, 2H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.7 (C), 143.8 (C), 138.9 (C), 135.3 (C), 134.1 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH<sub>3</sub>), 83.0 (C), 79.9 (C), 79.3 (CH), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (C), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

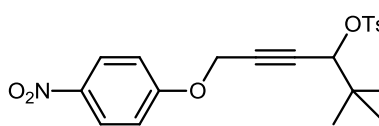
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S: 448.1708. Encontrada: 448.1726.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/7:1)

---

### 6-(4-nitrofenoxi)-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.25)

---



Aceite amarillo

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>SN

**Peso Molecular:** 417.48 g/mol

**Rdto:** 64%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.15 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (m, 2H), 4.73 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 0.89 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 162.1 (C), 144.7 (C), 141.9 (C), 133.8 (C), 129.5 (CH), 128.0 (CH), 125.6 (CH), 114.8 (CH), 82.9 (C), 82.1 (C), 78.9 (CH), 56.1 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (C), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

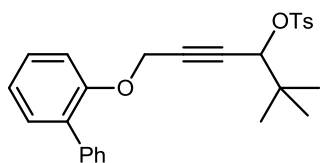
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>SN: 417.1225. Encontrada: 417.2216.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/3:1)

---

**6-(2-fenilfenoxi)-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.27)**

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S

**Peso Molecular:** 448.579 g/mol

**Rdto:** 67%.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (dd, J<sup>1</sup> = 8.0 Hz, J<sup>2</sup> = 1.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.95 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 154.3 (C), 144.6 (C), 138.2 (C), 134.1 (C), 131.1 (CH), 129.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.1 (CH), 122.0 (CH), 113.5 (CH), 83.9 (C), 81.7 (C), 79.5 (CH), 56.1 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (C), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

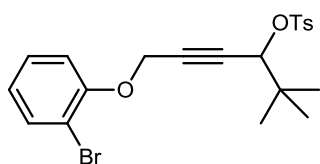
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S: 448.1708. Encontrada: 448.1715.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/7:1)

---

**6-(2-bromofenoxi)-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.29)**

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>SBr

**Peso Molecular:** 451.37 g/mol

**Rdto:** 85%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31- 7.20 (m, 3H), 6.94- 6.86 (m, 2H), 4.77 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.57 (bs, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.95 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 154.0 (C), 144.8 (C), 134.0 (C), 133.6 (CH), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 122.9 (CH), 112.5 (C), 83.1 (C), 82.3 (C), 79.4 (CH), 56.7 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (C), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

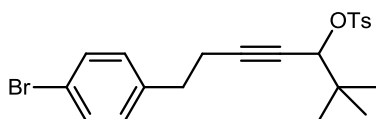
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>S<sup>79</sup>Br: 450.0500. Encontrada: 450.0503.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

**7-(4-bromofenil)-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.31)**

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>Br O<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 449.40 g/mol

**Rdto:** 63%.



**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.81 (d, J=6.3 Hz, 2H); 7.80 (d, J= 8.4, 2H); 7.40 (t, J=8.4 Hz, 2H); 7.30 (d, J= 8.4, 2H); 7.0 (d, J=8Hz, 2H); 4.74 (t, J=2Hz,1H); 2.58 (t, J=6.8Hz, 2H); 2.43 (s, 3H); 2.25 (t, J=6.8Hz, 2H) 0.94; (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.3 (C), 139.1 (C), 134(C), 131.4 (CH), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 120.2 (C), 88.4 (C), 80.4 (CH), 75.6 (C), 35.9 (C), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>2</sub>).

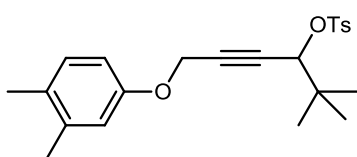
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>Br<sup>79</sup>O<sub>3</sub>S: 448.0708. Encontrada: 448.0711.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

### 6-(3,4-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.33)

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S

**Peso Molecular:** 400.53 g/mol

**Rdto:** 69%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.82 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J= 8.2, 1H), 6.71 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J= 8.2 Hz, J= 2.6 Hz, 1H), 4.81 (t, J= 1.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J= 1.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 155.7 (C), 144.6 (C), 137.7 (C), 134.2 (C), 130.3 (CH), 129.6 (C), 129.5 (CH), 128.2 (CH), 116.6 (CH), 111.9 (CH), 84.2 (C), 81.4 (C), 79.6 (CH), 55.9 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (C), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>).

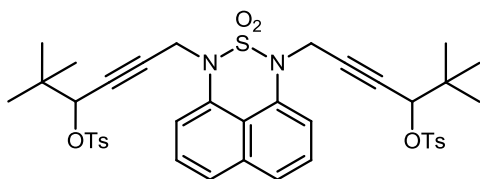
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S: 400.1708. Encontrada: 400.1689.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

### (2,2-dioxidonafto[1,8-cd][1,2,6]tiadiacine-1,3-diil)bis(2,2-dimetilhex-4-ino-6,3-diil) bis(4-metilbencenosulfonato) (2.36)

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub>N<sub>2</sub>

**Peso Molecular:** 776.98 g/mol

**Rdto:** 90%.

**Punto de Fusión:** 71.0- 73.1°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 8.2 Hz, J = 0.9 Hz, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (dt, J = 7.6Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.77 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 145.0 (C), 136.5 (C), 135.0 (C), 134.1 (C), 129.8 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (CH), 125.1 (CH), 119.3 (C), 116.2 (CH), 81.8 (C), 80.7 (C), 79.4 (CH), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (C), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

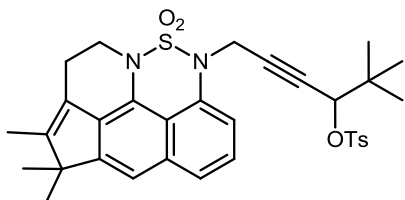
**EMAR** (IE): Calculada para  $C_{40}H_{44}O_8S_3N_2$ : 776.2260. Encontrada: 776.2289.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/2:1)

---

**2,2-dimetil-6-(3,4,4-trimetil-10,10-dioxido-1,2-dihidro-10-tia-9,10a-diazaciclopenta[cd]piren-9(4H)-il)hex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato**

---



Aceite viscoso

**Fórmula Molecular:**  $C_{33}H_{36}O_5S_2N_2$

**Peso Molecular:** 604.78 g/mol

**Rdto:** 79%.

**$^1H$ -RMN** (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.75-7.68 (m, 3H); 7.40-7.33 (m, 2H); 7.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H); 7.14 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, 1H); 4.52 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H); 4.32 (dd,  $J = 17.7$  Hz, 1.6 Hz, 1H); 4.22 (dd,  $J = 17.7$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H); 3.80 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H); 2.90 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H); 2.42 (s, 3H); 1.90 (s, 3H); 1.31 (s, 6H); 0.57 (s, 9H).

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 144.7 (C), 143.8 (C), 138.9 (C), 135.3 (C), 134.1 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH<sub>3</sub>), 83.0 (C), 79.9 (C), 79.3 (CH), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (C), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

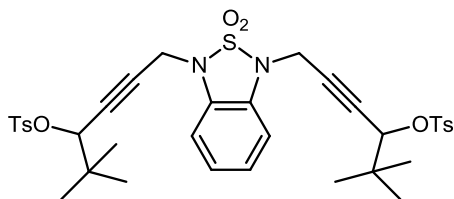
**EMAR** (IE): Calculada para  $C_{33}H_{36}O_5S_2N_2$ : 604.2066. Encontrada: 604.2053.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/4:1)

---

**(2,2-dioxidobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-1,3-diil)bis(2,2-dimetilhex-4-ino-6,3-diil) bis(4-metilbencenosulfonato) (2.38)**

---



Sólido amarillo pálido

**Fórmula Molecular:**  $C_{36}H_{42}N_2O_8S_3$

**Peso Molecular:** 726.92g/mol

**Rdto:** 81%.

**Punto de Fusión:** 83.5-85.5°C

**$^1H$ -RMN** (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.34- 7.22 (m, 7H), 7.13- 7.06 (m, 2H), 4.61 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.78 (s, 9H).

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 144.7 (C), 143.8 (C), 138.9 (C), 135.3 (C), 134.1 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH<sub>3</sub>), 83.0 (C), 79.9 (C), 79.3 (CH), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (C), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

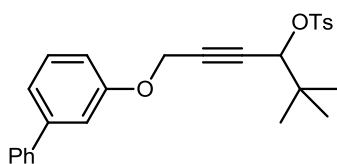
**EMAR** (IE): Calculada para  $C_{28}H_{32}N_2O_5S_2$ : 726.2103. Encontrada: 726.2095.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/2:1)

---

**6-(3-fenilfenoxi)-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbenzenosulfonato (2.43)**

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S

**Peso Molecular:** 448.57 g/mol

**Rdto:** 73%.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.81 (d, J=6.3 Hz, 2H); 7.58 (d, J= 5.7, 2H); 7.46 (t, J=5.6 Hz, 2H); 7.28-7.30 (m, 4H); 6.86 (t, J=3Hz, 1H); 4.80 (s,1H); 4.54 (s, 2H); 2.39 (s, 3H); 0.95 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 157.9 (C), 144.6 (C), 142.8 (C), 140.8 (C), 134.1 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 120.5 (CH), 120.5 (CH), 114 (CH), 113.7(CH), 83.8 (C), 81.8 (C), 79.5 (CH), 55.8 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (C), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

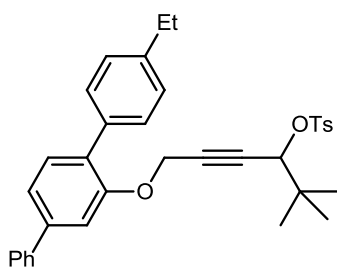
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S: 448.1708. Encontrada: 448.1717.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/5:1)

---

**6-[2-(4-etilfenil)-5-fenilfenoxi]-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbenzenosulfonato (2.46)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>S

**Peso Molecular:** 552.72 g/mol

**Rdto:** 74%.

**Punto de Fusión:** 67.5- 69.7°C

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68- 7.61 (m, 2H), 7.55-7.26 (m, 9H), 7.23-7.15 (m, 3H), 4.80 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 2.75 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 154.6 (C), 144.5 (C), 143.1 (C), 141.4 (C), 140.6 (C), 135.0 (C) 134.0 (C), 131.2 (CH), 130.2 (C), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 120.7 (CH), 112.6 (CH), 83.9 (C), 81.8 (C), 79.4 (CH), 56.2 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (C), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>).

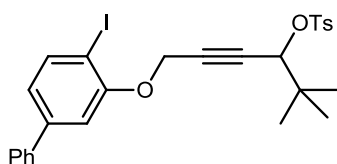
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>S: 552.2334. Encontrada: 552.2334.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

**6-(2-yodo-5-fenilfenoxi)-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbenzenosulfonato (2.48)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>SI

**Peso Molecular:** 574.47 g/mol

**Rdto:** 83%.

**Punto de Fusión:** 118.5-119.5°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61-7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50- 7.44 (m, 2H) 7.40 (t, J = 7.3, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, J = 1.9 Hz, 1H), 4.81 (bs, 1H), 4.62 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 0.95 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 156.4 (C), 144.5 (C), 142.9 (C), 139.8 (C), 139.6 (CH), 133.7 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 122.2 (CH), 85.2 (C), 83.1 (C), 82.4 (C), 79.1 (CH), 56.8 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (C), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

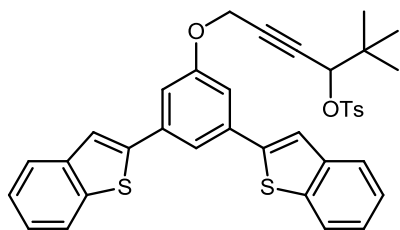
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>Si: 574.0675. Encontrada: 574.0700.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6)

---

**6-(3,5-bis(benzo[b]tiofen-2-il)fenoxi)-2,2-dimetilhex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.49)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>

**Peso Molecular:** 636.84 g/mol

**Rdto:** 44%.

**Punto de Fusión:** 118.5-119.5°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.04 (d, J =8.2 Hz, 2H), 7.86-7.72 (m, 4H), 7.54-7.41 (m, 6H), 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 2.1 Hz 1H), 4.71 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.78 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 158.7 (C), 144.7 (C), 143.8 (C), 141.0 (C), 139.9 (C), 135.3 (C), 134.1 (C), 129.5 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 125.2 (CH), 123.1 (CH), 119.8 (CH), 114.7 (CH), 83.0 (C), 79.9 (C), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (C), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>: 636.1463. Encontrada: 636.1465.

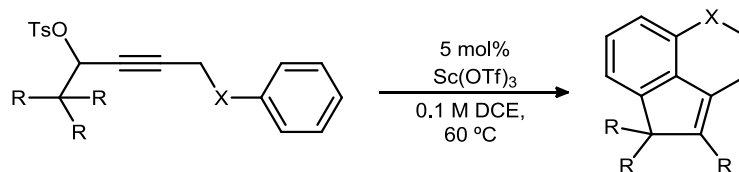
**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/5:1)

---

#### 4.3.2.- Procedimiento general para el proceso de funcionalización C-H y relación de productos.

##### Procedimiento general para el proceso funcionalización C-H

Síntesis de 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 2.10, 2.12, 2.14, 2.16, 2.18, 2.20, 2.22, 2.24, 2.26, 2.28, 2.30, 2.32, 2.34, 2.37, 2.39, 2.44, 2.45, 2.47 y 2.48.



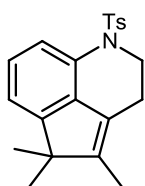
Esquema 4.6

A una disolución del tosilato de partida (0.20 mmol) en 2 ml de dicloroetano (o bien clorobenceno) se calienta a 60°C (o 120°C) y se le añade 5.0 mg de ScOTf<sub>3</sub> (5.0 mol%, 0.01 mmol). La mezcla se deja evolucionar a esa temperatura hasta que no se observa producto de partida por TLC. Una vez finalizada la reacción, se deja alcanzar temperatura ambiente y se añade una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (8 ml). Se extrae con AcOEt (20 ml x 3). La fase orgánica así obtenida se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se eliminan disolventes en rotavapor y rotatoria. El crudo se purifica por columna cromatográfica accediendo al producto de funcionalización C-H de forma pura.

---

#### 1,2,3,5-tetrahidro-4,5,5-trimetil-1-tosilciclopenta[de]quinolina (2.2)

---



Sólido amarillo pálido

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 353.48 g/mol

**Rdto:** 67%.

**Punto de Fusión:** 109.2- 110.9°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.17 (d, J = 8.0, 2H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.2, 1H); 3.92 (t, J = 6.0Hz,1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (t, J = 5.2Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.17 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 152.4 (C), 144.6 (C), 143.5(C), 137.2 (C), 134.0 (C), 131.2 (C), 129.6 (CH), 125.3 (C), 124.9 (CH), 119.9 (CH), 117.5 (CH), 51.5 (C), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 9.5 (CH<sub>3</sub>).

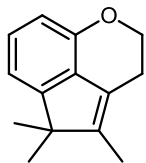
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S: 353.1444. Encontrada: 353.1452.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/7:1)

---

### 3,5-dihidro-4,5,5-trimetil-2H-ciclopenta[de]cromeno (2.4)

---



Sólido amarillo pálido

**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O

**Peso Molecular:** 200.28 g/mol

**Rdto:** 60%.

**Punto de Fusión:** 68.1- 70.3°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.6, 2H), 2.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 153.0 (C), 150.8 (C), 142.1 (C), 129.7 (C), 125.5 (CH), 123.8 (C), 114.1 (CH), 112.4 (CH), 67.4 (CH<sub>2</sub>), 52.2 (C), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>), 9.5 (CH<sub>3</sub>).

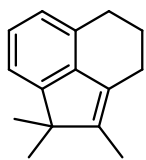
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O: 200.1291. Encontrada: 200.1198.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/20:1)

---

### 2,6,7,8-tetrahidro-1,2,2-trimetilacenaftileno (2.6)

---



Líquido incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>

**Peso Molecular:** 198.30 g/mol

**Rdto:** 67%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.16 (d, J=7.2 Hz, 1H); 7.08 (t, J= 7.2, 1H); 7.01 (d, J=7.6 Hz, 1H); 2.80 (t, J= 5.6, 2H); 2.56 (t, J=5.6 Hz, 2H); 1.99-1.87 (m, 2H); 1.87 (s, 3H); 1.25 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 151.6 (C), 142.9 (C), 141.2(C), 131.5 (C), 124.8 (CH), 124.0 (CH), 118.5 (CH), 50.8 (C), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 9.4 (CH<sub>3</sub>).

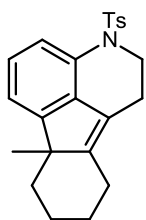
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>: 198.1409. Encontrada: 198.1411.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano)

---

### 1,2,3,6b,7,8,9,10-octahidro-6b-metil-3-tosilindeno[1,2,3-de]quinolina (2.8)

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 379.52 g/mol

**Rdto:** 61%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12-7.15 (m, 2H), 4.03-3.85 (m, 2H), 2.49-2.36

(m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.27 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.00-0.89 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 153.3 (C), 147.2 (C), 143.4 (C), 137.2 (C), 134.5 (C), 131.7 (C), 129.5 (CH), 127.0 (C), 124.7 (CH), 122.2 (CH), 120.0 (CH), 117.6 (CH), 51.4 (C), 46.9 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>).

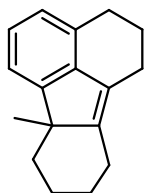
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S: 379.1606. Encontrada: 379.1608.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/7:1)

---

### 1,2,3,6b,7,8,9,10-octahidro-6b-metilfluoranteno (2.12)

---



Aceite amarillo pálido

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 224.34 g/mol

**Rdto:** 80%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.53 (bs, 3H), 2.00-1.97 (m, 3H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.17-1.65 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 152.5 (C), 145.5 (C), 141.5 (C), 131.9 (C), 127.1 (C), 124.8 (C), 123.8 (CH), 118.5 (CH), 50.8 (C), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>).

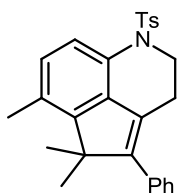
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>: 224.1565. Encontrada: 224.1566.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano)

---

### 1,2,3,5-tetrahidro-5,5-trimetil-4-fenil-1-tosilciclopenta[de]quinolina (2.14)

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>SN

**Peso Molecular:** 429.57 g/mol

**Rdto:** 92%.

**Punto de Fusión:** 165.5- 166.7°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39- 7.27 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 148.7 (C), 148.6 (C), 143.5 (C), 137.2 (C), 135.7 (C), 133.8 (C), 130.2 (C) 129.5 (CH), 129.3 (C), 129.0 (CH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 120.6 (CH), 53.7 (C), 46.7 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>).

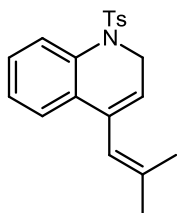
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>SN: 429.1763. Encontrada: 429.1761.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

**1,2-dihidro-4-(3-metilprop-2-en-2-il)-1-tosilquinolina (2.16)**

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>SN

**Peso Molecular:** 339.45 g/mol

**Rdto:** 54%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.18 (td, J= 7.5 Hz, J= 1.1 Hz, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 3H), 5.36- 5.32 (m,

2H), 4.67- 4.50 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 143.4 (C), 137.7 (C), 136.4 (C), 135.2 (C), 133.8 (C), 131.1 (C) 129.1 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 124.9 (CH), 121.7 (CH), 120.5 (CH), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>).

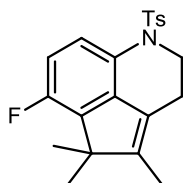
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>SN: 339.1293. Encontrada: 339.1266.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

**6-fluoro-1,2,3,5-tetrahidro-4,5,5-trimetil-1-tosilciclopenta[de]quinolina (2.18)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 371.478 g/mol

**Rdto:** 67%.

**Punto de Fusión:** 140.0- 142.2°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.60-7.51 (m, 1H), 7.50 (d, J= 8.0, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (t, J(H-H) = J(F-H) = 9.2 Hz, 1H); 3.89 (t, J = 6.0Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (t, J = 5.6Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.27 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 155.8 (d, J(C-F)= 244Hz, C), 146.1 (C), 143.5 (C), 137.1 (C), 136.7 (d, J(C-F) = 9Hz, C), 135.5 (d, J(C-F) = 18Hz, C), 129.6 (CH), 127.2 (C), 127.0 (CH), 125.38 (C), 122.7 (d, J(C-F) = 28Hz, CH), 112.3 (d, J(C-F) = 96Hz, CH), 51.9 (d, J(C-F) = 8Hz, C), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 9.1 (CH<sub>3</sub>).

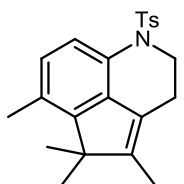
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>2</sub>S: 371.1355. Encontrada: 371.1351.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

**1,2,3,5-tetrahidro-4,5,5,6-tetrametil-1-tosilciclopenta[de]quinolina (2.20)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>SN

**Peso Molecular:** 367.50 g/mol

**Rdto:** 68%.

**Punto de Fusión:** 99.7- 101.1°C



<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.51 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 8.1, 2H), 6.84 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 3.87 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 148.6 (C), 144.8 (C), 143.3 (C), 137.2 (C), 134.3 (C), 129.4 (CH), 129.1 (C), 129.0 (C), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 125.1 (C), 120.5 (CH), 52.2 (C), 46.6 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 18.0(CH<sub>3</sub>), 9.2 (CH<sub>3</sub>).

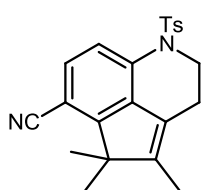
EMAR (IE): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>SN: 367.1606. Encontrada: 367.1606.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

### 1,2,3,5-tetrahidro-4,5,5-trimetil-1-tosilciclopenta[de]quinolina-6-carbonitrilo (2.22)

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 378.48 g/mol

**Rdto:** 60%.

**Punto de Fusión:** 129.9- 131.6°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.6Hz, 1H), 2.40 (bs, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 154.8 (C), 146.7 (C), 144.2 (C), 136.7 (C), 135.0 (C), 134.6 (C), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 126.9 (CH), 124.5 (C), 119.7 (CH), 117.5 (C), 101.5 (C), 52.8 (C), 46.6 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 9.5 (CH<sub>3</sub>).

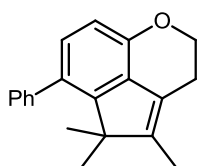
EMAR (IE): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 378.1402. Encontrada: 378.1402.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/7:1)

---

### 3,5-dihidro-4,5,5-trimetil-6-fenil-2H-ciclopenta[de]cromeno (2.24)

---



Aceite amarillo pálido

**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O

**Peso Molecular:** 276.37 g/mol

**Rdto:** 77%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.42 – 7.33 (m, 5H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1Hz, 1H), 4.32 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.80 (bs, 3H), 1.08 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 150.0 (C), 148.8 (C), 142.8 (C), 141.3 (C), 132.1 (C), 130.1 (CH), 129.7 (C), 127.4 (CH), 126.7 (CH), 123.7 (C), 112.2 (CH), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 53.5 (C), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 9.3 (CH<sub>3</sub>).

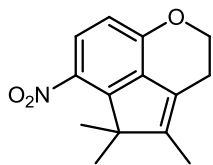
EMAR (IE): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O: 276.1514. Encontrada: 276.1516.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/7:1)

---

**3,5-dihidro-4,5,5-trimetil-6-nitro-2H-ciclopenta[de]cromeno (2.26)**

---



Sólido amarillo

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 245.37 g/mol

**Rdto:** 56%.

**Punto de Fusión:** 132.7- 134.1°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.87 (bs, 3H), 1.43 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 155.3 (C), 147.3 (C), 145.8 (C), 137.8 (C), 131.8 (C), 123.3 (CH), 122.0 (C), 114.2 (CH), 67.5 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (C), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>), 9.7 (CH<sub>3</sub>).

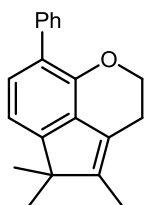
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>SN: 245.1052. Encontrada: 245.1052.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/4:1)

---

**4,5,5-trimetil-8-fenil-3,5-dihidro-2H-ciclopenta[de]cromeno (2.28)**

---



Sólido amarillo

**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O

**Peso Molecular:** 276.37 g/mol

**Rdto:** 70%.

**Punto de Fusión:** 87.4- 89.6°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.6, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6, 1H), 7.00 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.2Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.31 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 152.4 (C), 144.6 (C), 143.5(C), 137.2 (C), 134.0 (C), 131.2 (C), 129.6 (CH), 125.3 (C), 124.9 (CH), 119.9 (CH), 117.5 (CH), 51.5 (C), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 9.5 (CH<sub>3</sub>).

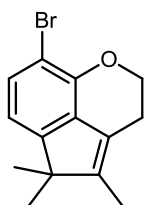
**EMAR (IE):** Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O: 276.1514. Encontrada: 276.1518.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/7:1)

---

**8-bromo-3,5-dihidro-4,5,5-trimetil-2H-ciclopenta[de]cromeno (2.30)**

---



Sólido amarillo pálido

**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>OB

**Peso Molecular:** 279.17 g/mol

**Rdto:** 91%.

**Punto de Fusión:** 104.8- 106.1°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.23 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 152.0 (C), 147.4 (C), 143.7 (C), 131.0 (C), 128.3 (CH), 123.3 (C), 115.3 (CH), 105.3 (C), 68.1 (CH<sub>2</sub>), 52.0 (C), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 9.4 (CH<sub>3</sub>).

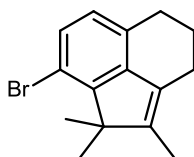
EMAR (IE): Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sup>79</sup>Br: 278.03064. Encontrada: 278.0307.

Observaciones: purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

### 3-bromo-2,6,7,8-tetrahidro-1,2,2-trimetilacenaftileno (2.32)

---



Sólido blanco

Fórmula Molecular: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Br

Peso Molecular: 277.20 g/mol

Rdto: 87%.

Punto de Fusión: 48.6- 49.5°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.11 (d, J = 7.9, 1H), 6.83 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 2.70 (t, J= 6.1Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 147.9 (C), 144.8 (C), 143.9 (C), 130.5 (C), 129.4 (C), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 114.9 (C), 53.3 (C), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (2xCH<sub>3</sub>), 9.4 (CH<sub>3</sub>).

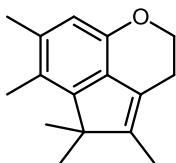
EMAR (IE): Calculada para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub><sup>79</sup>Br: 276.0514. Encontrada: 276.0509.

Observaciones: purificación por cromatografía flash (Hexano)

---

### 3,5-dihidro-4,5,5,6,7-pentametil-2H-ciclopenta[de]cromeno (2.34)

---



Sólido blanco

Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O

Peso Molecular: 228.33 g/mol

Rdto: 36%.

Punto de Fusión: 88.8- 90.7°C

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.61 (s, 1H), 4.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.33 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 149.5 (C), 148.4 (C), 141.2 (C), 134.4 (C), 127.8 (C), 124.3 (C), 123.6 (C), 114.2 (CH), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 52.9 (C), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 9.2 (CH<sub>3</sub>).

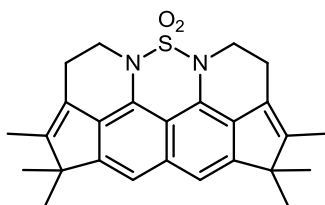
EMAR (IE): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O: 228.1514. Encontrada: 228.1514.

Observaciones: purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

**3,4,4,7,7,8-hexametil-1,2,4,7,9,10-hexahidro-11-tia-10a,11a-diazaciclopenta[fg]indeno[6,7,1-mna]pireno 11,11-dioxido (2.37)**

---



Sólido marrón

**Fórmula Molecular:** C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>SN<sub>2</sub>

**Peso Molecular:** 432.58 g/mol

**Rdto:** 33%.

**Punto de Fusión:** 86.9- 89.1°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.31 (s, 2H), 3.93 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 2.92 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 1.87 (s, 6H), 1.29 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 150.0 (C), 144.2 (C), 131.4 (C), 126.5 (C), 126.1 (C), 123.5 (C), 114.3 (CH), 111.8 (C), 52.4 (C), 43.0 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 9.8 (CH<sub>3</sub>).

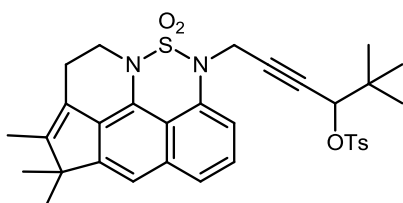
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>SN<sub>2</sub>: 432.1872. Encontrada: 432.1876.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3:2)

---

**2,2-dimetil-6-(3,4,4-trimetil-10,10-dioxido-1,2-dihidro-10-tia-9,10a-diazaciclopenta[cd]piren-9(4H)-il)hex-4-in-3-il 4-metilbencenosulfonato (2.39)**

---



Aceite viscoso

**Fórmula Molecular:** C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>N<sub>2</sub>

**Peso Molecular:** 604.78 g/mol

**Rdto:** 79%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.75-7.68 (m, 3H); 7.40-7.33 (m, 2H); 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.14 (dd, J = 7.5 Hz, J = 0.9 Hz, 1H); 4.52 (t, J = 1.6 Hz, 1H); 4.32 (dd, J = 17.7 Hz, 1.6 Hz, 1H); 4.22 (dd, J = 17.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1H); 3.80 (t, J = 5.9 Hz, 2H); 2.90 (t, J = 5.9 Hz, 2H); 2.42 (s, 3H); 1.90 (s, 3H); 1.31 (s, 6H); 0.57 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.7 (C), 143.8 (C), 138.9 (C), 135.3 (C), 134.1 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH<sub>3</sub>), 83.0 (C), 79.9 (C), 79.3 (CH), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (C), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

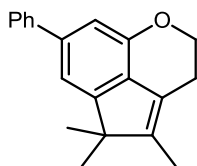
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 604.2066. Encontrada: 604.2053.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/4:1)

---

**1,2,3,5-tetrahidro-4,5,5-trimetil-1-tosilciclopenta[de]quinolina (2.44)**

---



Sólido amarillo pálido

**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O

**Peso Molecular:** 276.37 g/mol

**Rdto:** 37% calculado por H-RMN.

**Punto de Fusión:** 109.2- 110.9 °C

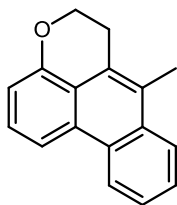
**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.69-7.64 (m, 2H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 7.19 (s, 1H); 7.03 (s, 1H), 4.34 (t, J = 6.60 Hz, 2H); 2.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 1.90 (s, 3H); 1.34 (s, 6H).

**Observaciones:** El producto se detecta en una mezcla inseparable con el producto **5,6-dihidro-7-methylnaphtho[3,2,1-de]chromene (2.43)**. Intento de purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/25:1).

---

### 5,6-dihidro-7-metilnafto[3,2,1-de]cromeno (2.45)

---



Sólido amarillo

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O

**Peso Molecular:** 234.39g/mol

**Rdto:** 42%.

**Punto de Fusión:** 99.2- 102.9 °C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 153.6 (C), 131.9 (C), 130.6 (C), 129.3 (C), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (C), 125.7 (CH), 125.2 (C), 124.4 (CH), 123.4 (CH), 119.7. (C), 119.3 (CH), 112.3 (CH), 69.8 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

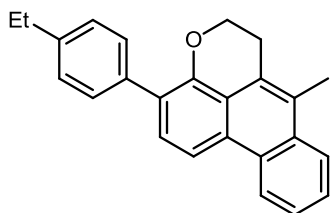
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O: 234.1045. Encontrada: 234.1043.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/25:1)

---

### 3-(4-etilfenil)-5,6-dihidro-7-metilnafto[3,2,1-de]cromeno (2.47)

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O

**Peso Molecular:** 338.44 g/mol

**Rdto:** 76%.

**Punto de Fusión:** 109.2- 110.9°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.72 – 8.67 (m, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13- 8.08 (m, 1H), 7.68- 7.58 (m, 5H), 7.33 (d, J = 8.1Hz, 2H), 4.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.75 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 150.3 (C), 143.0 (C), 136.0 (C), 132.0 (C), 130.0 (CH), 129.9 (C), 129.5 (C), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 126.4 (C), 125.9 (CH), 125.8 (C), 125.7 (C), 124.5 (CH), 123.5 (CH), 120.1 (C), 115.3 (CH), 66.0 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>).

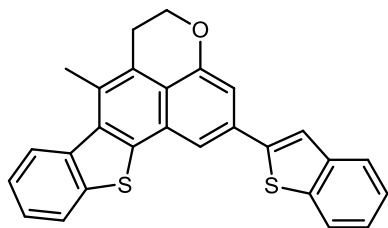
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O: 338.1671. Encontrada: 338.1673.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

**2-(benzo[b]tiofen-2-il)-7-metil-5,6-dihidrobenzo[4',5']tieno[2',3':4,5]benzo[1,2,3-de]cromeno (2.48)**

---



Aceite marrón

**Fórmula Molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>OS<sub>2</sub>

**Peso Molecular:** 422.56 g/mol

**Rdto:** 67%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.55-7.37 (m, 5H), 7.04 (s,

1H); 4.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.56 (s, 3H).

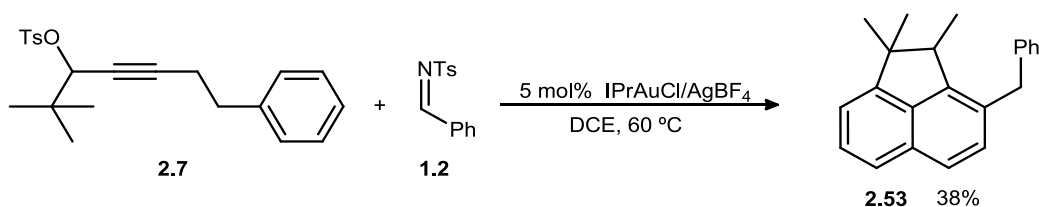
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 162.4 (C), 148.1 (C), 144.6 (C), 143.5(C), 140.9 (C), 139.9 (C), 137.2 (C), 134.0 (C), 133.2 (C), 131.2 (CH), 129.8 (C), 129.6 (CH), 129.0 (C), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 125.3 (C), 124.9 (CH), 124.4 (CH) 124.3 (CH), 124.1 (CH), 122.1 (CH), 121.9 (CH), 121.5 (C), 119.9 (CH), 118.5 (CH), 111.3 (CH), 71.5 (C), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 13.5 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 9.5 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>OS<sub>2</sub>: 422.0799. Encontrada: 422.0797.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/10:1)

---

Procedimiento general para síntesis de 2.53.



**Esquema 4.7**

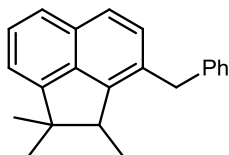
Una disolución del tosilato de partida **2.7** (0.20 mmol) y la *N*-tosilimina **1.2** (0.30 mmol, 1.5 equivalentes) en 2 ml de dicloroetano se calienta a 60°C. Posteriormente, se le añade 6.2 mg de IPrAuCl (5.0 mol%, 0.01 mmol), seguido de AgBF<sub>4</sub> (5.0 mol%, 0.01 mmol). La mezcla se deja evolucionar a esa temperatura hasta que no se observa producto de partida por TLC. Una vez finalizada la reacción, se deja alcanzar temperatura ambiente y se

añade una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (8 ml). Se extrae con AcOEt (20 ml x 3). La fase orgánica así obtenida se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se eliminan disolventes en rotavapor y rotatoria. El crudo se purifica por columna cromatográfica en sílica, accediendo al producto de funcionalización C-H de forma pura.

---

### 3-bencil-1,1,2-trimetil-1,2-dihidroacenaftileno (2.53)

---



Aceite amarillo

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}$

**Peso Molecular:** 286.40 g/mol

**Rdto:** 38%.

**$^1\text{H-RMN}$**  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.58 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd,  $J$  = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 4H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 4.26 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 4.17 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 3.34 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 151.6 (C), 149.1 (C), 142.9 (C), 141.2 (C), 131.5 (C), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 126.5 (CH), 124.8 (CH), 124.0 (CH), 120.5 (CH), 118.5 (CH), 47.5 (C), 43.7 (CH), 42.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 11.4 ( $\text{CH}_3$ ).

**EMAR** (IE): Calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}$ : 286.1722. Encontrada: 286.1720.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano: AcOEt 40:1)

---

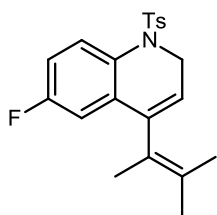
#### 4.3.3.- Estudios del mecanismo.

##### 4.3.3.1.- Síntesis y relación de datos de los posibles dienos intermedios.

###### *Procedimiento general para la obtención del dieno 2.40*

A una disolución de IPrAuCl (5.0 mol%, 0.025 mmol) en 5 ml de dicloroetano se le adiciona  $\text{AgBF}_4$  (5.0 mol%, 0.025 mmol), seguido del tosilato de partida (0.50 mmol). Posteriormente, se calienta la mezcla a  $60^\circ\text{C}$ . Transcurridas 44h de reacción, se deja alcanzar temperatura ambiente y se añade una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (8 ml). Se extrae con AcOEt (20 ml x 3). La fase orgánica así obtenida se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se eliminan disolventes en rotavapor y rotatoria. El crudo se purifica por columna cromatográfica obteniéndose el dieno.

## 6-fluoro-4-(3-metilbut-2-en-2-il)-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (2.40)



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 371.47 g/mol

**Rdto:** 14%.

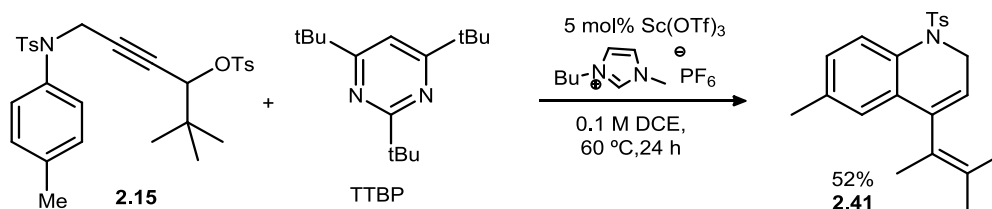
**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.77 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.6, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (td, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J<sub>1</sub> = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 3.6Hz, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H); 4.26-4.20 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 161 (d, J<sub>CF</sub> = 244 Hz, C), 143.5 (C), 139.5 (C), 136.6 (C), 131.7 (C), 131.1 (C), 130.5 (C), 129.3 (C), 128.8 (d, J<sub>CF</sub> = 8.3 Hz, CH), 127.4 (CH), 125.2 (C), 121.6 (CH), 114.4 (d, J<sub>CF</sub> = 22.5 Hz, CH), 111.4 (d, J<sub>CF</sub> = 23.1 Hz, CH), 45.3 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>2</sub>S: 371.1355. Encontrada: 371.1348.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

### Procedimiento general para la obtención del dieno 2.41



### Esquema 4.8

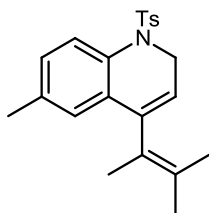
Una disolución del tosilato de partida (0.20 mmol), de 2,4,6-tri-*tert*-butilpirimidina (0.24 mmol, 1.2 equivalentes) y hexafluorofosfato de 1-*N*-butil-3-metilimidazolio (2.00 mmol, 10 equivalentes) en 2 ml de dicloroetano se calienta a reflujo (82°C). Una vez alcanzada esa temperatura se le añade 5.0 mg de ScOTf<sub>3</sub> (5.0 mol%, 0.01 mmol). La mezcla se deja evolucionar hasta que no se observa producto de partida por TLC. Una vez finalizada la reacción, se deja alcanzar temperatura ambiente y se añade una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (8 ml). Se extrae con AcOEt (20 ml x 3). La fase orgánica así obtenida se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se eliminan disolventes en rotavapor y rotatoria. El crudo se purifica por columna cromatográfica accediendo al producto de funcionalización C-H de forma pura.



---

**6-metil-4-(3-metilbut-2-en-2-il)-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (2.41)**

---



Aceite amarillo

**Fórmula Molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>SN

**Peso Molecular:** 367.50 g/mol

**Rdto:** 52%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.19 (td, J= 7.5 Hz, J= 1.1 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 3H), 5.33 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 4.61- 4.44 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 143.7(C), 138.1 (C), 136.2 (C), 135.4 (C), 133.8 (C), 131.1 (C), 130.8 (C), 129.1 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 124.9 (CH), 122.3 (CH), 120.2 (CH), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>SN: 367.1606. Encontrada: 367.1603.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

*Procedimiento general para la obtención del dieno 2.42*

El dieno **2.42** fue preparado en concordancia con el procedimiento de síntesis descrito por Molander,<sup>316</sup> empleando reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki entre organotrifluoroboratos y un bromuro de vinilo.

**4.3.3.2.- Estudio del segundo proceso de funcionalización C-H.**

*Procedimiento para la reacción del dieno 2.40 frente a Sc(OTf)<sub>3</sub>*

A una disolución del dieno **2.40** (0.2 mmol) en 2mL de DCE anhidro bajo atmósfera de argon se le añade 5mg of Sc(OTf)<sub>3</sub> (0,01 mmol,5mol%) y la mezcla se calienta a 60°C. Después de 24 h, la reacción se para por la adición de una disolución acuosa saturada en NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrae con AcOEt (3 veces) y a fase orgánica así generada se seca y se concentra. El crudo se purifica mediante cromatografía flash en columna en sílica (Hexano: AcOEt 10:1) Como resultado se obtienen 5 mg del producto de ciclación **2h** (7%) recuperándose un 88% de producto de partida.

---

<sup>316</sup> Véase referencia 229: G.A. Molander, L. A. Felix, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3950.

#### Procedimiento para la reacción del dieno **2.40** frente a IPrAuX

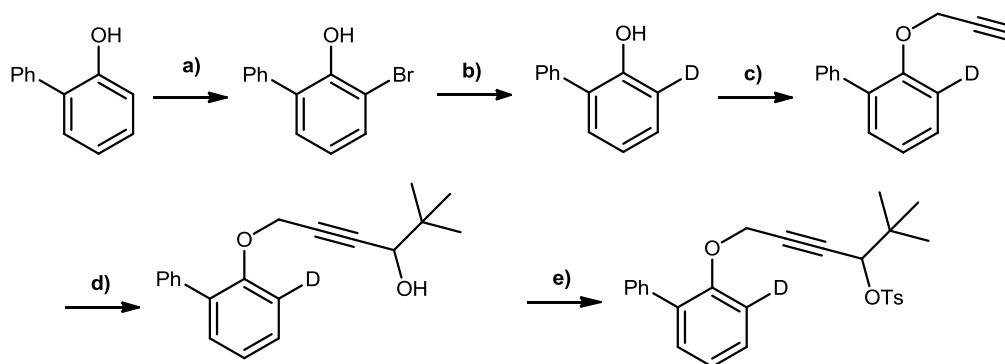
La reacción se lleva a cabo de forma similar al caso anterior con la salvedad de sustituir el empleo de Sc(OTf)<sub>3</sub> por 6.2 mg of IPrAuCl (0,01 mmol, 5mol%) Y 2 mg of AgBF<sub>4</sub> (0,01 mmol, 5mol%). Tras la columna cromatográfica se aíslan 7 mg del producto de ciclación **2.18** (9%) y se recupera un 70% de dieno **2.40**.

#### Procedimiento para la reacción del dieno **2.40** frente a HOTS

La reacción se lleva a cabo de forma similar a los otros ensayos anteriores si bien se emplea 1 equivalente de HOTS.H<sub>2</sub>O (38 mg, 0.2 mmol). A las 15 h ya no se observa producto de partida y se trabaja la reacción de la forma habitual. Tras la purificación en columna cromatográfica se obtienen 68 mg de **2.18** (92%).

#### 4.3.3.3.- Síntesis y relación de datos de las especies deuteradas

##### Procedimiento general para la obtención de [D]-2.28



**Esquema 4.9**

**a)** N-bromo-*tert*-butilamina, CCl<sub>4</sub>, 0°C, 94%; **b)** i) n-BuLi, THF, de -78 °C hasta -20 °C; ii) DCl/D<sub>2</sub>O 0°C, 90%; **c)** NaH, bromuro de propargilo, DMF, t.a., 96%; **d)** n-BuLi, pivaldehído, THF, -78 °C, 87%; **e)** TsCl, Et<sub>3</sub>N, Me<sub>3</sub>N.HCl, DCM, 0°C, 85%.

a) A una disolución de 2-fenilfenol (10.0 mmol, 1.70 g) en CCl<sub>4</sub> (20 ml) bajo atmosfera de N<sub>2</sub> a 0°C se le añade gota a gota otra disolución previamente preparada de N-

bromo-*tert*-butilamina<sup>317</sup> (10.5 mmol, 1.60 g) en CCl<sub>4</sub> (20 ml). La reacción se deja evolucionar durante 45 min a 0 °C. La mezcla se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (DCM) y se adiciona una disolución 2M HCl en agua. El residuo así obtenido se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20x2). Las fases orgánicas combinadas se lava sucesivamente 1M HCl, y salmuera, luego se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a presión reducida en rotavapor y rotatoria. Finalmente, el crudo se purifica mediante columna cromatográfica flash (Hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1) obteniéndose 2.34 g (94%) de 2-bromo-6-fenilfenol. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.59-7.37 (m, 6H); 7.28 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H); 6.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 149.3 (C), 137.2 (C), 133.4 (C), 131.5 (CH), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 121.7 (CH), 111.0 (C).

b) Un matraz Schlenk se carga con 2-bromo-6-fenilfenol (2.34 g, 9.4 mmol) y se añaden bajo atmosfera de argon 40 ml de THF anhidro. La disolución se enfría a -78 °C. Luego a esa temperatura se adiciona lentamente 12.3 ml de 1.6 M n-BuLi en hexanes (19.7 mmol, 2.1 equiv.). Al cabo de 1h, se permite que la mezcla se caliente hasta -20 °C durante una hora más. Transcurrido ese tiempo se añade gota a gota 4 ml de D<sub>2</sub>O y 0.25 ml de DCl 35% en peso en D<sub>2</sub>O. La mezcla así obtenida se deja agitar durante otra hora a 0 °C. Posteriormente se adiciona una disolución acuosa saturada en NH<sub>4</sub>Cl. El residuo se extrae con Et<sub>2</sub>O (30ml x 3). La fase orgánica se lava con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El crudo así obtenido se purifica mediante columna cromatográfica en sílica obteniéndose 6-deutero-2-fenilfenol (1.45g, 90%). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.58-7.40 (m, 5H); 7.33-7.28 (m, 2H); 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 152.3 (C), 137.0 (C), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (C), 127.8 (CH), 120.8 (CH), 115.5 (t, J<sub>CD</sub> = 24.3 Hz, CD).

c) Sobre una suspensión de NaH (223 mg, 9.3 mmol, 1.1 equiv) en DMF anhidra (17 ml) a 0 °C y bajo atmosfera de N<sub>2</sub> se añade gota a gota una disolución de 6-deutero-2-fenilfenol (1.45g, 8.47 mmol) en DMF anhidra (17 ml). La suspensión se agita durante 1h a temperatura ambiente, y se añade el bromuro de propargilo (9.3 mmol, 1.1 equiv). Tras 12h de reacción se realiza el quench mediante la adición de una disolución acuosa 1M de HCl. El residuo se extrae con Et<sub>2</sub>O (30ml x 3). La fase orgánica se lava con salmuera (4 veces), y una disolución acuosa saturada en KHCO<sub>3</sub>, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtra. El filtrado se concentra en rotavapor y rotatoria para acceder a uncrudo que se purifica por columna

<sup>317</sup> a) C. E. Boozer, J. W. Moncrief, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 623; b) S. N. Georgiades, J. Clardy, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4091.

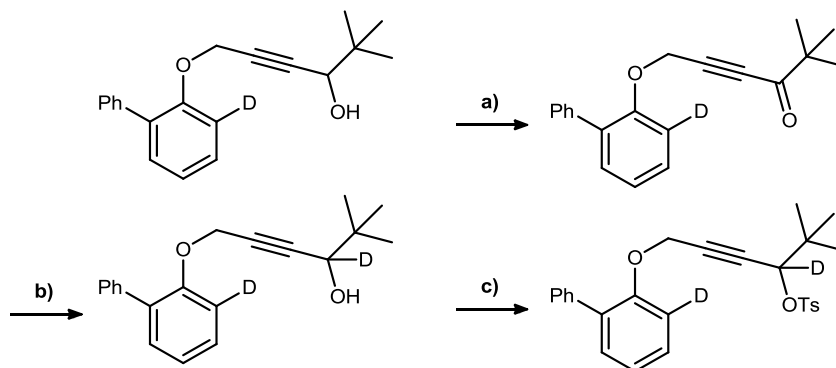
cromatográfica en sílica (Hexane:AcOEt 9:1) obteniéndose (1.71 g, 96%).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.64-7.34 (m, 7H); 7.14 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 2.53 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 154.3 (C), 138.1 (C), 131.4 (C), 131.1 (CH), 129.5 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 121.9 (CH), 113.1 (t,  $J_{\text{CD}}$  = 24.2 Hz, CD), 79.3 (C), 76.0 (CH), 56.6 ( $\text{CH}_2$ ).

d) En un Schlenk se prepara una disolución del alquino terminal (1.70 g, 8.15 mmol) en THF (16 ml) bajo atmosfera de  $\text{N}_2$ . Posteriormente a  $-78^\circ\text{C}$ , se añade gota a gota una disolución 1.6 M n-BuLi en hexanos (8.5 mmol, 5.3 ml). Después de 40 min, se adiciona el pivaldehído (0.94 ml, 8.5 mmol). Luego se permite que la mezcla alcance temperatura ambiente lentamente. Al cabo de 3h, se realiza el quench por la adición de una disolución acuosa saturada en  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . El residuo obtenido se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 ml x 3), y la fase orgánica así generada se lava con más  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y salmuera. Luego ésta se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtra. El filtrado se concentra de la forma habitual accediendo al crudo que finalmente se purifica mediante columna cromatográfica en sílica (Hexane:AcOEt 4:1). DE este modo se aísla el alcohol propargílico que se empleará en el siguiente paso de reacción (2.09g, 87%).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.61- 7.56 (m, 2H), 7.48-7.33 (m, 5H), 7.11 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 4.74 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 2H), 4.04 (bs, 1H) 0.97 (s, 9H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 154.4 (C), 138.2 (C), 131.4 (C), 131.0 (CH), 129.5 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 121.8 (CH), 113.4 (t,  $J_{\text{CD}}$  = 24.3 Hz, CD), 87.1 (C), 80.7 (C), 71.3 (CH), 56.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 (C), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ).

e) El alcohol propargílico se somete a las condiciones estándar de tosilación. Así, a una disolución de dicho alcohol (738 mg, 2.5 mmol) en DCM seco (2.5 ml) bajo atmosfera de  $\text{N}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ , se le añade sucesivamente 24 mg of  $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$  (10 mol %), 0.70 ml of  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 mmol, 2 equiv) y 714 mg de TsCl (3.75 mmol, 1.5equiv). La reacción se monitoriza mediante TLC. Tras 2.5 h, la reacción se para por adición de 0.41 ml de N,N-dimetiletildiamina (3.75 mmol, 1.5 equiv) y una disolución acuosa saturada en  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La mezcla se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (25ml x2). La fase orgánica se lava con más  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso (15 ml x2) y salmuera (15 ml), para secarse sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Luego se filtra y eliminan disolventes de la forma habitual. El crudo se purifica por columna cromatográfica en sílica desactivada (Hexane:AcOEt 7:1) obteniéndose el tosilato propargílico deuterado **[D]-2.28** (955 mg, 85%).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.87 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H); 7.55- 7.41 (m, 4H), 7.38 (dd,  $J$  = 7.4 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.06 (s, 9H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 153.9 (C), 144.4 (C), 137.9

(C), 133.8 (C), 131.0 (C), 130.7 (CH), 129.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (2xCH), 126.7 (CH), 121.7 (CH), 113.0 (t,  $J_{CD} = 22.5$  Hz, CD), 83.7 (C), 81.3 (C), 79.2 (CH), 55.7 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (C), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>).

Procedimiento general para la obtención de [D<sub>2</sub>]-2.28



**Esquema 4.10**

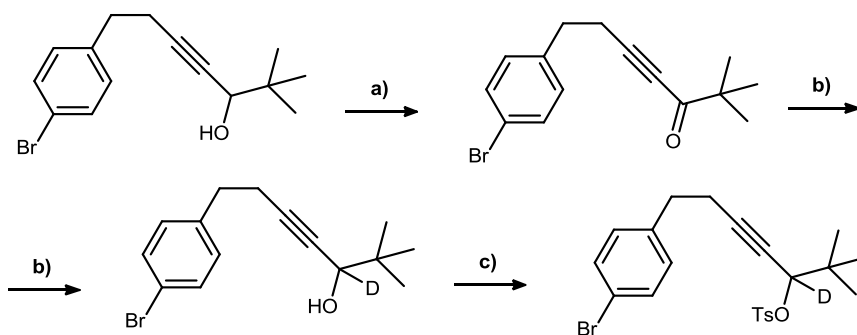
**a)** Dess-Martin, NaHCO<sub>3</sub>, DCM, r.t., 98%; **b)** NaBD<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, 0°C, 89%; **c)** TsCl, Et<sub>3</sub>N, Me<sub>3</sub>N·HCl, DCM, 0°C, 88%.

a) Se prepara una disolución de 6-(6-deutero-2-fenilfenoxi)-2,2-dimetilhex-4-in-3-ol (887 mg, 3.0 mmol) en 9 ml de DCM anhidro. Sobre esta disolución se añade NaHCO<sub>3</sub> (378 mg, 4.5 mmol) y el reactivo Dess-Martin (1.91g, 4.5 mmol). Tras 30 min, se observa por TLC que el reactivo de partida se ha consumido en su totalidad. La reacción se diluye entonces con Et<sub>2</sub>O, se filtra, y se eliminan disolventes en rotavapor y rotatoria. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano: AcOEt 7:1) obteniéndose el compuesto 6-(6-deutero-2-fenilfenoxi)-2,2-dimetilhex-4-in-3-ona de forma pura (865 mg, 98%). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.49-7.42 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 5H); 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 1.03 (s, 9H). <sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 193.0 (C), 153.8 (C), 137.8 (C), 131.4 (C), 131.0 (CH), 129.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 122.2 (CH), 113.3 (t,  $J_{CD} = 24.6$  Hz, CD), 87.9 (C), 83.9 (C), 55.9 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (C), 25.5 (CH<sub>3</sub>).

b) La cetona (2.94 mmol, 865 mg) generada en el paso anterior se dispone en un matraz de dos bocas. Bajo atmosfera inerte de N<sub>2</sub> se añaden 10 ml MeOH anhidro y 1.117 g de CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (3.0 mmol). La mezcla se enfría a 0°C. Una vez a esa temperatura se adiciona lentamente en porciones 125 mg de NaBD<sub>4</sub> (3.0 mmol). La reacción se agita hasta la

desaparición del product de partida (TLC). Al cabo de 2h, se realiza el quench de la reacción por adición de una disolución acuosa saturada en  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La mezcla se extrae con  $\text{AcOEt}$  (20 ml x3). La fase orgánica así generada se lava con salmuera (x2), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtra. Posteriormente, se eliminan disolventes de la forma habitual. Finalmente, el crudo se se purifica mediante cromatografía en columna en sílica (Hexano: $\text{AcOEt}$  4:1) obteniendose 777 mg de 6-(6-deutero-2-fenilfenoxi)-3-deutero-2,2-dimetilhex-4-in-3-ol (89%).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.61 (d,  $J$ = 7.2, 2H), 7.48-7.33 (m, 5H), 7.11 (t,  $J$ = 7.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 0.97 (s, 9H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 154.6 (C), 138.4 (C), 131.6 (C), 131.1 (CH), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 128,1 (CH), 127.1 (CH), 122.0 (CH), 113.6 (t,  $J_{\text{CD}}$ = 23.2 Hz), 87.4 (C), 80.8 (C), 70.9 (t,  $J_{\text{CD}}$ = 22.4), 56.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 (C), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ).

c) El alcohol propargílico purificado en el paso anterior (2.5 mmol, 741 mg) se somete a las condiciones estándar de la reacción de tosilación. El tosilato generado [ $\text{D}_2$ ]-**2.28** (991 mg, 88%). en este paso se purifica mediante cromatografía en columna en sílica desactivada (Hexane:  $\text{AcOEt}$  10:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.75 (d,  $J$ = 8.2 Hz, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.42-7.22 (m, 5H), 7.13 (d,  $J$ =8.3 Hz, 2H), 7.07 (t,  $J$ =7.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 0.93 (s, 9H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 153.9 (C), 144.3 (C), 137.8 (C), 133.7 (C), 130.9 (C), 130.6 (CH), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 121.6 (CH), 112.9 (t,  $J_{\text{CD}}$  = 23.0 Hz, CD), 83.7 (C), 81.2 (C), 78.5 (t,  $J_{\text{CD}}$ = 22.7 Hz, CD), 55.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.6 (C), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ).



**Esquema 4.11**

**a)** PCC, DCM, t.a., 74%; **b)**  $\text{NaBD}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, 0°C, 90%; **c)** TsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Me}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ , DCM, 0°C, 82%.

a) A una disolución de 1.41g (5.0 mmol) de 7-(4-bromofenil)-2,2-dimetilhept-4-in-3-ol in 17 ml de DCM anhidro se añade en porciones 2.70 g (12.5 mmol, 2.5 equiv) of PCC (pyridinium chlorochromate, clorocromato de piridinio). La mezcla resultante se deja evolucionar hasta que el producto de partida se haya consumido completamente (TLC). Al cabo de 4h se diluye con Et<sub>2</sub>O, se filtra sobre celita y se lava el residuo con abundante dietil éter. El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílica (Hexano: AcOEt 10:1) obteniéndose 1.032 g de 7-(4-bromofenil)-2,2-dimetilhept-4-in-3-ona puro (74%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.13 (s, 9H).

b) Se añade lentamente en porciones 147 mg de NaBD<sub>4</sub> (3.52 mmol) sobre suspensión de 7-(4-bromofenil)-2,2-dimetilhept-4-in-3-ona (3.52 mmol, 1.032 g), 12 ml MeOH anhidro y CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O preparada previamente bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a 0°C. La reacción se monitoriza por TLC. Tras 4h, cuando ya no se observa producto de partida, se añade sobre la mezcla una disolución acuosa saturada en NH<sub>4</sub>Cl. Posteriormente se extrae con AOEt (20ml x 3). La fase orgánica se lava varias veces con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtra. El filtrado se concentra de forma habitual y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna en sílica (Hexano:AcOEt 7:1) obteniéndose 938 mg de 7-(4-bromofenil)-3-deutero-2,2-dimetilhept-4-in-3-ona (90%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H); 2.51 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H).

c) El alcohol propargílico (2.5 mmol) así generado fue sometido a las condiciones de la reacción de tosilación para obtener el compuesto deuterado **[D]-2.32**, que fue purificado mediante cromatografía en columna en sílica desactivada (Hexano: AcOEt 10:1) (924 mg, 82%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H); 7.55- 7.41 (m, 4H), 7.38 (dd, J = 7.4 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.06 (s, 9H). <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.1 (C), 139.1 (C), 134.4 (C), 131.3 (CH), 129.1 (CH), 127.9 (CH), 119.9 (C), 88.2 (C), 79.9 (t, J<sub>CD</sub> = 24.2 Hz, CD), 75.28 (C), 35.7 (C), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>).

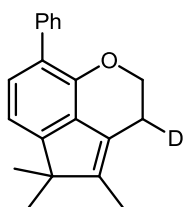
Procedimiento para el proceso de biclación de los tosilatos marcados isotópicamente con deuterio

Se se lleva a cabo el mismo procedimiento general que para el proceso de doble funcionalización C-H.

---

**3-deutero-4,5,5-trimetil-8-fenil-3,5-dihidro-2H-ciclopenta[de]cromeno ([D]-2.28)**

---



Sólido amarillo

**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>DO

**Peso Molecular:** 277.38 g/mol

**Rdto:** 67%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.6, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6, 1H), 7.00 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.2Hz, 2H<sup>3</sup>, 30% D), 1.89 (s, 3H), 1.31 (s, 6H).

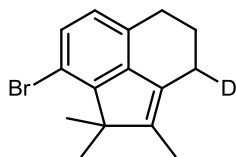
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 152.4 (C), 144.6 (C), 143.5(C), 137.2 (C), 134.0 (C), 131.2 (C), 129.6 (CH), 125.3 (C), 124.9 (CH), 119.9 (CH), 117.5 (CH), 51.5 (C), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 22.2 [CH<sub>2</sub>; 23 (t, J = 24.3 Hz, CDH), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 9.5 (CH<sub>3</sub>).

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/7:1)

---

**8-bromo-3-deutero-1,1,2-trimetil-1,3,4,5-tetrahidroacenaftileno ([D]-2.32)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>DBr

**Peso Molecular:** 278.21 g/mol

**Rdto:** 80%.

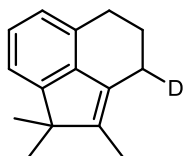
**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.11 (d, J = 7.9, 1H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.1Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.1 Hz, 2H, 41% D), 1.88 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 147.9 (C), 144.8 (C), 143.9 (C), 130.5 (C), 129.4 (C), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 114.9 (C), 53.3 (C), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 22.9 [CH<sub>2</sub>; 22.6 (t, J = 24.7 Hz, CDH), 20.2 (CH<sub>3</sub>), 9.4 (CH<sub>3</sub>).

---

**3-deutero-1,1,2-trimetil-1,3,4,5-tetrahidroacenaftileno (2.6)**

---



Líquido incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>D

**Peso Molecular:** 199.31 g/mol

**Rdto:** 74%.



<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.16 (d, J=7.2 Hz, 1H); 7.08 (t, J= 7.2, 1H); 7.01 (d, J=7.6 Hz, 1H); 2.80 (t, J= 5.6, 2H); 2.56 (t, J=5.6 Hz, 2H, 20% D); 1.99-1.87 (m, 2H); 1.87 (s, 3H); 1.25 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 151.6 (C), 142.9 (C), 141.2(C), 131.5 (C), 124.8 (CH), 124.0 (CH), 118.5 (CH), 50.8 (C), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 23.7 [CH<sub>2</sub>; 22.8 (t, J = 24.7 Hz, CDH)], 9.4 (CH<sub>3</sub>).

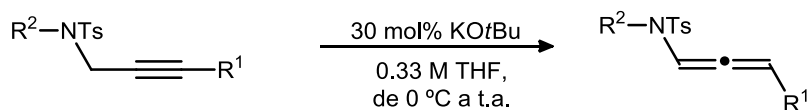
---

#### 4.4.- Capítulo 3: Procedimientos experimentales y relación de productos.

##### 4.4.1.- Sustratos de partida: Síntesis y relación de datos.

###### Procedimiento representativo para la síntesis de las alenamidas

Las alenamidas se sintetizaron a partir de las correspondientes *N*-tosil propargilaminas<sup>318</sup> a través de un proceso de isomerización promovido por una base.



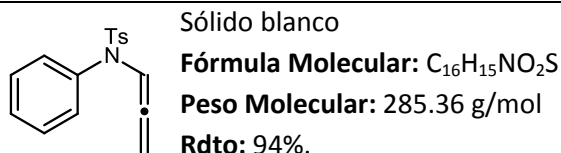
**Esquema 4.12**

A una disolución de la *N*-tosil propargilamina (5.0 mmol, 1.0 equivalente) en THF anhidro (15 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se le añade en porciones 169 mg de KOtBu (30 mol%, 1,5 mmol) a 0°C. La reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante al menos 12 h, al cabo de las cuales se diluye con Et<sub>2</sub>O. La mezcla se filtra sobre celita y y se lava el residuo sólido con abundante dietil éter. El filtrado se concentra y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna empleando sílica desactivada (Hexano:Et<sub>2</sub>O = 5:1).

---

#### ***N*-fenil-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)benzenesulfonamida (3.1)**

---



---

<sup>318</sup> Estos alquinos se preparan de acuerdo con procedimientos previos descritos: J. Barluenga, M. Trincado, M. Marco-Arias, A. Ballesteros, E. Rubio, J. M. González. *Chem. Commun.* **2005**, 2008.

**Punto de Fusión:** 109.2- 110.9°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55- 7.27 (m, 5H), 7.12 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 5.03 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 201.1 (C), 143.9 (C), 137.2 (C), 135.3 (C), 129.6 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 102.4 (CH), 87.5 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

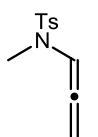
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S: 285.0824. Encontrada: 285.0819.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

### ***N*,4-dimetil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)benzenosulfonamida (3.10)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 223.29 g/mol

**Rdto:** 88%.

**Punto de Fusión:** 79.2- 81.4°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 201.5 (C), 143.8 (C), 133.4 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 27.4 (CH), 101.7 (CH), 87.7 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

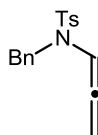
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S: 223.0667. Encontrada: 223.0650.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

### ***N*-bencil-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)benzenesulfonamida (3.12)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 299.39 g/mol

**Rdto:** 88%.

**Punto de Fusión:** 79.2- 81.4°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 201.5 (C), 143.8 (C), 133.4 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 127.4 (CH), 101.7 (CH), 87.7 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

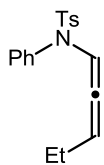
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S: 299.0980. Encontrada: 299.0980.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/5:1)

---

***N*-fenil-4-metil-*N*-(penta-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (3.20)**

---



Aceite amarillo pálido

**Fórmula Molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 313.43 g/mol

**Rdto:** 72%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (401MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.72 – 7.50 (m, 1H), 7.44 – 7.17 (m, 2H), 7.06 (dt, *J* = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 7.02 – 6.90 (m, 1H), 5.47 (q, *J* = 6.1 Hz, 0H), 2.44 (s, 1H), 1.92 – 1.68 (m, 1H), 0.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 195.0 (C), 143.8 (C), 133.7 (C), 129.7 (CH), 127.5 (CH), 105.8 (CH), 102.36 (CH), 33.39 (CH<sub>3</sub>), 23.24 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 12.51 (CH<sub>3</sub>).

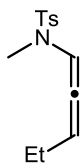
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S: 313.1136. Encontrada: 313.1137.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

***N*,4-dimetil-*N*-(penta-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida**

---



Aceite amarillo pálido

**Fórmula Molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 251.43 g/mol

**Rdto:** 72%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (401MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (dt, *J* = 5.9, 3.0 Hz, 1H), 5.77 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (tdd, *J* = 7.3, 5.9, 2.9 Hz, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 195.0 (C), 143.8 (C), 133.7 (C), 129.7 (CH), 127.5 (CH), 105.8 (CH), 102.36 (CH), 33.39 (CH<sub>3</sub>), 23.24 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 12.51 (CH<sub>3</sub>).

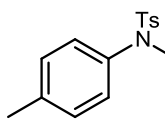
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S: 251.0980. Encontrada: 251.0978.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

**4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)-*N*-(*p*-tolil)bencenosulfonamida (3.22)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 299.37 g/mol

**Rdto:** 92%.

**Punto de Fusión:** 88.2- 89.9°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 201.1 (C), 144.2 (C), 138.9 (C), 135.3 (C), 134.6 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 127.6 (CH), 102.4 (CH), 87.1 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>).

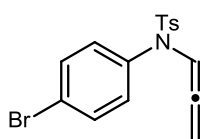
EMAR (IE): Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S: 299.0980. Encontrada: 299.0969.

Observaciones: purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/6:1)

---

#### 4-metil-N-(propa-1,2-dien-1-il)-N-(p-tolil)benzenosulfonamida (3.28)

---



Sólido blanco

Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>2</sub>S

Peso Molecular: 364.26 g/mol

Rdto: 91%.

Punto de Fusión: 116.2- 118.4°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.56(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 202.3 (C), 143.8 (C), 137.9 (C), 135.1 (C), 132.6 (C), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 124.6 (CH), 120.1 (C), 102.4 (CH), 87.3 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>).

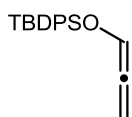
EMAR (IE): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>2</sub>S: 362.9929. Encontrada: 362.9931.

Observaciones: purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/5:1)

---

#### tert-butildifenil(propa-1,2-dien-1-iloxi)silano (3.30)<sup>319</sup>

---



Aceite amarillo pálido

Fórmula Molecular: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>OSi

Peso Molecular: 294.46 g/mol

Rdto: 68%.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.81-7.63 (m, 4H), 7.52-7.30 (m, 6H), 6.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.10 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 204.5 (C), 135.7 (C), 132.7 (C), 129.8 (CH), 127.6 (CH), 115.5 (CH), 87.2 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (C), 19.3 (CH<sub>3</sub>).

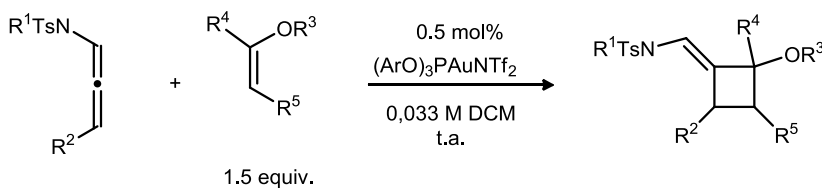
---

<sup>319</sup> I. A. Stergiades, M, A. Tius, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7547.

#### 4.4.2.- Metodología general para la reacción de cicloadición [2+2] y relación de productos.

##### Procedimiento general para el proceso de cicloadición [2+2]

Síntesis de 3.5, 3.6, 3.7, 3.9, 3.11, 3.13, 3.15, 3.17, 3.19, 3.21, 3.23, 3.25, 3.27, 3.29, 3.31, 3.33 y 3.36.



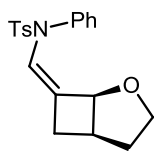
Esquema 4.13

Bajo atmosfera de argón se prepara una disolución de la alenamida (0.4 mmol, 1 equivalente) y el alqueno (0.6 mmol, 1.5 equivalentes) en 12 ml de DCM anhidro. A esta disolución se le añade 2.2 mg del catalizador (2,4-di*t*BuC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub>. La reacción se para por la adición de 6 mg de PPh<sub>3</sub> (6 mol%), tras no detectarse la alenamida por TLC. El exceso de disolvente clorado se elimina a vacío. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica en alúmina neutra (en gradiente hexano:AcOEt de 20:1 a 7:1)

---

#### ***N*-(*Z*)-(1*S*\*,5*R*\*)-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-7-iliden)metil)-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida (3.5)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 355.45g/mol

**Rdto:** 86%.

**Punto de Fusión:** 134.5- 136.6°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.37 – 7.23 (m, 5H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 6.65 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 8.8, 5.1, 3.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 3.68 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.75 – 2.56 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.09 (ddt, *J* = 15.6, 4.0, 2.2 Hz, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 143.9 (C), 138.0 (C), 136.0 (C), 130.5 (CH), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 124.4 (CH), 123.7 (C), 79.4 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 21.74 (CH<sub>3</sub>).

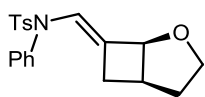
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S: 355.1242. Encontrada: 355.1242.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

***N-(E)-(1S\*,5R\*)-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-7-iliden)metil)-4-metil-N-fenilbencenosulfonamida (3.6)***

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 355.45g/mol

**Rdto:** 37%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55- 7.27 (m, 5H), 7.12 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 5.03 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 201.1 (C), 143.9 (C), 137.2 (C), 135.3 (C), 129.6 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 102.4 (CH), 87.5 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

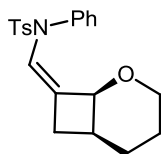
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S: 355.1242. Encontrada: 355.1240.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash en gradiente (Hexano:AcOEt/20:1 hasta 5:1)

---

***N-(Z)-(1S\*,6S\*)-2-oxabicyclo[4.2.0]octan-8-iliden)metil)-4-metil-N-fenilbencenosulfonamida (3.9)***

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 369.48g/mol

**Rdto:** 86%.

**Punto de Fusión:** 115.7- 118.3°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (401MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 5H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 6.60 (brs, 1H), 3.78 (dt, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 11.6, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (ddd, J = 13.3, 7.1, 2.2 Hz, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.90 (ddt, J = 12.5, 9.4, 4.7 Hz, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.38 – 1.24 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 143.8 (C), 139.1 (C), 135.3 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 127.84 (CH), 127.75 (CH), 126.9 (C), 122.1 (CH), 72.3 (CH), 63.1 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

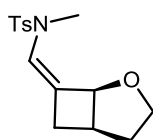
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S: 369.1399. Encontrada: 369.1395.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano: AcOEt/9:1)

---

***N-((Z)-((1S\*,5R\*)-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-7-iliden)metil)-N,4-dimetilbencenosulfonamida (3.11)***

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 293.31g/mol

**Rdto:** 84%.

**Punto de Fusión:** 116.3- 118.4°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 6.42 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.02 (dt, *J* = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 8.9, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 11.4, 8.8, 5.7 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.89 (dddd, *J* = 10.1, 7.4, 3.7, 1.5 Hz, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 15.9, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (ddt, *J* = 15.8, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 143.7 (C), 134.9 (C), 129.8 (CH), 127.1 (CH), 123.8 (CH), 121.0 (C), 80.4 (CH), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 36.33 (CH<sub>3</sub>), 34.0 (CH), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

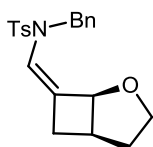
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S: 293.1083. Encontrada: 293.1078.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

***N*-{(*Z*)-(1*S*\*,5*R*\*)-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-7-iliden)metil}-*N*-bencil-4-metilbencenosulfonamida (3.13)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 369.48g/mol

**Rdto:** 87%.

**Punto de Fusión:** 123.9- 125.4°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 – 7.18 (m, 7H), 6.45 (tt, *J* = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.42 (dt, *J* = 6.0, 1.7 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 8.8, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 3.54 (ddd, *J* = 11.3, 8.8, 5.8 Hz, 1H), 2.79 – 2.64 (m, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 15.7, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.03 (ddt, *J* = 15.9, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 1.82 – 1.48 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 143.7 (C), 137.6 (C), 136.6 (C), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 122.4 (CH), 80.2 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

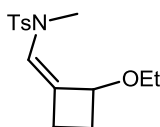
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S: 369.1399. Encontrada: 369.1396.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

***Z*-*N*-[(2-etoxiciclobutiliden)metil]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida (3.15)**

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 295.40 g/mol

**Rdto:** 79%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.34 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.59 (ddt, *J* = 9.2, 5.1, 2.4 Hz, 1H), 3.43 – 3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.57 (ddd,

$J = 7.9, 6.3, 3.7$  Hz, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 4H), 2.26 – 2.12 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 1H), 1.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 143.6 (C), 135.3 (C), 129.8 (CH), 127.3 (CH), 123.9 (C), 122.41 (CH), 76.1 (CH), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ).

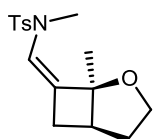
**EMAR** (IE): Calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ : 295.1242. Encontrada: 295.1239.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

***N*,4-dimetil-*N*-{(Z)-((1*S*\*,5*R*\*)-1-metil-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-7-iliden)metil}bencenosulfonamida (3.17)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$

**Peso Molecular:** 307.40g/mol

**Rdto:** 54%.

**Punto de Fusión:** 108.9- 111.4°C

$^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.32 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.94 (ddd,  $J = 9.0, 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 3.65 (ddd,  $J = 11.3, 8.9, 5.6$  Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 4H), 2.02 – 1.85 (m, 2H), 1.64 (dd,  $J = 12.6, 5.6$  Hz, 1H), 1.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 143.7 (C), 135.0 (C), 129.8 (CH), 127.2 (CH), 125.6 (C), 123.1 (CH), 87.2 (C), 67.7 ( $\text{CH}_2$ ), 41.7 ( $\text{CH}_3$ ), 35.4 ( $\text{CH}_3$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ).

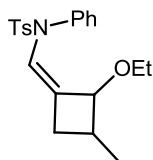
**EMAR** (IE): Calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ : 307.1242. Encontrada: 307.1237.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

***(Z)*-*N*-((2-etoxi-3-metilciclobutiliden)metil)-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida (3.19)**

---



Aceite viscoso incoloro

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$

**Peso Molecular:** 371.48g/mol

**Rdto:** 72%.

$^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 5H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 6.54 (q,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.26 – 3.01 (m, 2H), 2.84 – 2.61 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 1.84 (ddd,  $J = 15.1, 7.2, 2.3$  Hz, 1H), 1.03 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.96 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 6H), 7.19 – 7.06 (m, 2H), 6.69 – 6.42 (m, 1H), 3.26 – 3.05 (m, 1H), 2.86 (dd,  $J = 8.8, 7.0$  Hz, 0H), 2.68 (dd,  $J = 8.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.57 – 2.17 (m, 4H), 1.83 (ddd,  $J = 15.1, 7.2, 2.4$  Hz, 1H), 1.09 – 0.85 (m, 8H).



<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 143.72 (C), 143.67 (C), 138.93 (C), 138.76 (C), 135.84 (C), 135.68 (C), 129.51 (CH), 129.44 (CH), 129.33 (CH), 128.33 (CH), 128.32 (CH), 127.69 (CH), 127.66 (CH), 127.57 (CH), 127.40 (CH), 126.47 (C), 124.58 (C), 122.98 (CH), 122.45 (CH), 82.50 (CH), 76.69 (CH), 64.85 (CH<sub>2</sub>), 63.14 (CH<sub>2</sub>), 35.17 (CH<sub>2</sub>), 32.21 (CH), 31.57 (CH), 30.40 (CH<sub>2</sub>), 21.68 (CH<sub>3</sub>), 20.00 (CH<sub>3</sub>), 15.38 (CH<sub>3</sub>), 15.13 (CH<sub>3</sub>), 14.51 (CH<sub>3</sub>).

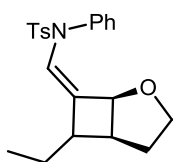
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S: 371.1555. Encontrada: 371.1559.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano: AcOEt/9:1). El producto se obtiene como una mezcla 1:1 de los dos posibles diastereoisómeros.

---

***N*-{*(Z)*-((1*S*\*,5*S*\*)-6-etil-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-7-iliden)metil}-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida (3.21)**

---



Sólido Blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 383.51g/mol

**Rdto:** 85%.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.63 – 7.49 (m, 5H), 7.38 – 7.24 (m, 13H), 7.18 – 7.07 (m, 4H), 6.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.71 – 6.63 (m, 2H), 3.98 – 3.71 (m, 5H), 3.73 – 3.58 (m, 1H), 3.49 (ddd, *J* = 11.5, 8.8, 5.6 Hz, 1H), 2.71 (td, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 2H), 2.66 – 2.48 (m, 2H), 2.52 – 2.35 (m, 8H), 2.37 – 2.16 (m, 2H), 1.73 (dd, *J* = 13.0, 5.6 Hz, 2H), 1.69 – 1.30 (m, 7H), 1.02 – 0.81 (m, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 143.88 (C), 143.81 (C), 138.33 (C), 138.01 (C), 136.02 (C), 135.97 (C), 130.35 (CH), 130.28 (C), 130.23 (CH), 129.63 (CH), 129.59 (CH), 128.84 (CH), 128.60 (CH), 128.52 (CH), 128.21 (CH), 127.93 (C), 127.61 (CH), 127.59 (CH), 124.19 (CH), 122.85 (CH), 78.08 (CH), 77.68 (CH), 67.40 (CH<sub>2</sub>), 66.76 (CH<sub>2</sub>), 45.59 (CH), 42.76 (CH), 39.52 (CH), 39.36 (CH), 31.97 (CH<sub>2</sub>), 28.54 (CH<sub>2</sub>), 25.83 (CH<sub>2</sub>), 21.72 (CH<sub>3</sub>), 21.10 (CH<sub>2</sub>), 12.31 (CH<sub>3</sub>), 11.44 (CH<sub>2</sub>).

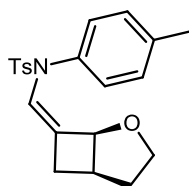
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S: 383.1555. Encontrada: 383.1553.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano: AcOEt/9:1). El producto se obtiene como una mezcla 1:1 de los dos posibles diastereoisómeros.

---

***N*-{*(Z)*-((1*S*\*,5*R*\*)-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-7-iliden)metil}-4-metil-*N*-(*p*-tolil)bencenosulfonamida (3.23)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 369.47g/mol

**Rdto:** 86%.

**Punto de Fusión:** 133.9- 137.4°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.61 (dd, *J* = 2.3, 1.5 Hz, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 1H), 3.79 (dd, *J* = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 3.68 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.74 – 2.53 (m, 2H), 2.43 (s, 4H), 2.32 (s, 4H), 2.07 (ddt, *J* = 15.4, 3.9, 2.3 Hz, 1H), 1.67 – 1.53 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 143.7 (C), 138.5 (C), 136.1 (C), 135.3 (C), 130.14 (CH), 129.60 (CH), 129.8 (CH), 127.7 (CH), 124.4 (CH), 123.3 (C), 79.41 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>).

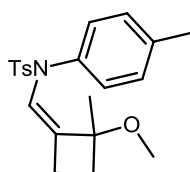
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S: 369.1399. Encontrada: 369.1399.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano: AcOEt/9:1)

---

**(2-*N*-[(2-metoxi-2-methylciclobutiliden)metil]-4-metil-*N*-(*p*-tolil)benzenosulfonamida (3.25)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 371.49g/mol

**Rdto:** 92%.

**Punto de Fusión:** 123.9- 125.4°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29- 7.21 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.35 (brs, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.46-2.24 (m, 8H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 1H), 0.58 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 143.8 (C), 138.7 (C), 134.8 (C), 134.7 (C), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.0 (CH), 121.84 (CH), 81.75 (C), 51.48 (CH<sub>3</sub>), 27.85 (CH<sub>2</sub>), 27.05 (CH<sub>3</sub>), 23.33 (CH<sub>2</sub>), 21.70 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>).

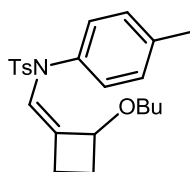
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S: 371.1555. Encontrada: 371.1552.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

**(2-*N*-[(2-butoxiciclobutiliden)metil]-4-metil-*N*-(*p*-tolil)benzenosulfonamida (3.27)**

---



Aceite incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 399.55g/mol

**Rdto:** 74%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.51 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.53 (td, *J* = 5.2, 2.9 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 – 2.24 (m, 4H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 1H), 1.34 – 1.14 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 143.6 (C), 137.5 (C), 135.9 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 126.8 (C), 122.5 (CH), 75.7 (CH), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

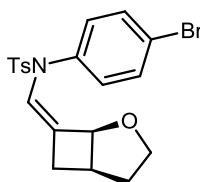
EMAR (IE): Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S: 399.1868. Encontrada: 399.1866

Observaciones: purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

***N*-{(Z)-((1S\*,5R\*)-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-7-iliden)metil}-*N*-(4-bromofenil)-4-metilbencenosulfonamida (3.29)**

---



Sólido blanco

Fórmula Molecular: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub>S

Peso Molecular: 433.35g/mol

Rdto: 86%.

Punto de Fusión: 156.8- 158.1°C

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.73 – 3.61 (m, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 15.9, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.08 (ddt, *J* = 15.9, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.2 (C), 137.3 (C), 135.6 (C), 132.1 (CH), 131.9 (CH), 129.8 (CH), 127.6 (CH), 124.8 (C), 124.1 (CH), 122.5 (C), 79.4 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

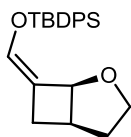
EMAR (IE): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub>S: 433.0347. Encontrada: 433.0354.

Observaciones: purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

***(Z)*-((1S\*,5R\*)-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-7-iliden)methoxy)(*tert*-butil)difenilsilano (3.31)**

---



Aceite amarillo

Fórmula Molecular: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si

Peso Molecular: 364.35g/mol

Rdto: 88%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.78 – 7.69 (m, 4H), 7.49 – 7.36 (m, 6H), 6.08 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.92 (ddd, *J* = 11.3, 8.8, 5.3 Hz, 1H), 2.95 (ddt, *J* = 13.3, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 15.6, 8.5, 2.1 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 15.6, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 1.90 – 1.66 (m, 2H), 1.10 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.2 (C), 137.3 (C), 135.6 (C), 132.1 (CH), 131.9 (CH), 129.8 (CH), 127.6 (CH), 124.8 (C), 124.1 (CH), 122.5 (C), 79.4 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

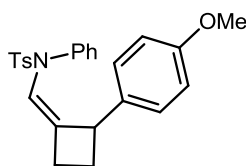
EMAR (IE): Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si: 364.1889. Encontrada: 364.1881.

Observaciones: purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

***N*-(*Z*)-(1*S*\*,5*R*\*)-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-7-ylidene)methyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (3.33)**

---



Sólido blanco

**Fórmula Molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S

**Peso Molecular:** 419.53g/mol

**Rdto:** 86%.

**Punto de Fusión:** 123.9- 125.4°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.14 – 6.95 (m, 3H), 6.82 – 6.71 (m, 2H), 6.73 – 6.63 (m, 2H), 6.62 – 6.52 (m, 2H), 6.42 (q, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (ddt, *J* = 9.7, 6.3, 2.8 Hz, 1H), 2.82 – 2.53 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (dtd, *J* = 11.0, 9.3, 5.8 Hz, 1H), 1.78 (ddt, *J* = 11.1, 9.7, 7.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 158.0 (C), 143.6 (C), 139.0 (C), 135.5 (C), 135.3 (C), 133.5 (C), 129.5 (CH), 128.23 (CH), 128.20 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 120.1 (CH), 113.6 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 46.83 (CH), 28.49 (CH<sub>2</sub>), 26.46 (CH<sub>2</sub>), 21.70 (CH<sub>3</sub>).

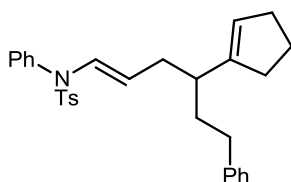
**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S: 419.1555. Encontrada: 419.1552.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/9:1)

---

***(E)*-*N*-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-6-fenilhex-1-en-1-il]-4-metil-*N*-fenilbenzenosulfonamida (3.36)**

---



Aceite viscoso incoloro

**Fórmula Molecular:** C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>S

**Peso Molecular:** 471.65g/mol

**Rdto:** 78%.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.61 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.16 (m, 8H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 6.99 – 6.80 (m, 3H), 5.26 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.30 (dt, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 2.69 – 2.36 (m, 5H), 2.30 – 1.98 (m, 7H), 1.90 – 1.70 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 146.3 (C), 143.8 (C), 142.8 (C), 137.2 (C), 136.2 (C), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 125.7 (CH), 125.4 (CH), 111.8 (CH), 41.29 (CH), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR** (IE): Calculada para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>S: 471.2232. Encontrada: 471.2227.

**Observaciones:** purificación por cromatografía flash (Hexano:AcOEt/10:1)

---

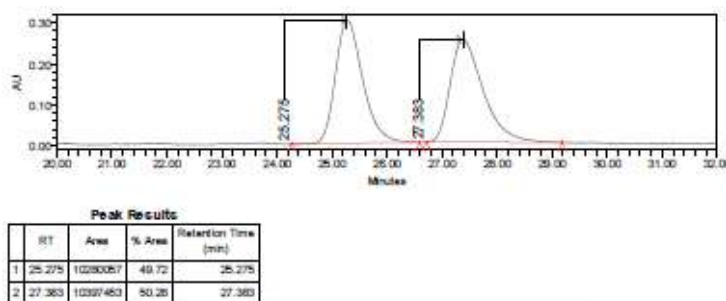
### Procedimiento general para el proceso de cicloadición [2+2] asimétrico

Bajo atmosfera de argón se prepara una disolución de precatalizador de oro (I) (5 mol%) en 3 ml de acetonitrilo anhidro- Sobre esta disolución se añade 4.5 mol% de la sal de plata y la reacción se deja agitar durante 2h. Al cabo de ese tiempo se enfría la mezcla mediante un cryocool a -25°C, y se adiciona 3 ml de otra disolución de la alenamida (0.2 mmol, 1 equivalente) y el enoléter (1.0 mmol, 5 equivalentes) en 3 ml de DCM anhidro, previamente preparados a esa temperatura. La reacción se para por la adición de 5.2 mg de PPh<sub>3</sub> (10 mol%), tras no detectarse la alenamida por TLC. El exceso de disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica en alúmina neutra (en gradiente hexano:AcOEt de 20:1 a 7:1).

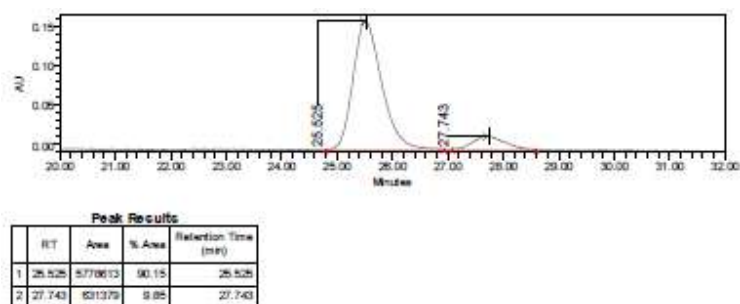
El exceso enantiomérico se determina por medio de cromatografía de HPLC con columna de relleno quiral OD-H, y fase móvil hexano:IPA 95:5.

#### *Cromatogramas de HPLC:*

##### *Producto racémico 3.23*



##### *Producto enantioenriquecido 3.23*





## **CONCLUSIONES**





## CONCLUSIONES.

1) Se ha observado que los tosilatos propargílicos frente a la activación por metales presentan electrófilos un modelo de reactividad diferente al de otros ésteres propargílicos como los derivados de carboxilatos.

2) Los tosilatos propargílicos en presencia de N-sulfoniliminas y cantidades catalíticas del complejo de IPrAuCl conducen a la formación de *N*-tosil-ciclopent-2-eniminas en una reacción formal [4+1]. Este proceso supone un compleja transformación de los sustratos de partida, en la que los 5 átomos de C de anillo del producto final intervienen en procesos de formación de enlaces (se crean 3 enlaces  $\sigma$  C-C, uno  $\pi$  C-C, uno  $\sigma$  y otro  $\pi$  C-N) y ruptura. La imina inicial se fragmenta por el enlace doble C-N, de tal manera que ambas partes aparecen unidas mediante enlaces dobles a los C que conformaban el triple enlace del tosilato, en un proceso formal de metátesis. Asimismo, se produce una migración de Me, H, o alquilo de la posición contigua a la propargílica a ésta, lo cual implica, necesariamente la existencia de un carbocatión en esta posición.

3) Se ha desarrollado una nueva metodología que a partir de tosilatos  $\omega$ -arilpropargílicos capaz de sintetizar de forma eficiente sistemas tricíclicos benzofusionados tanto de naturaleza carbo como heterocíclica. El proceso implica una doble funcionalización C-H de dos posiciones contiguas del areno. En dicha transformación la función del tosilato del sustrato de partida resulta decisiva para obtener resultados satisfactorios.

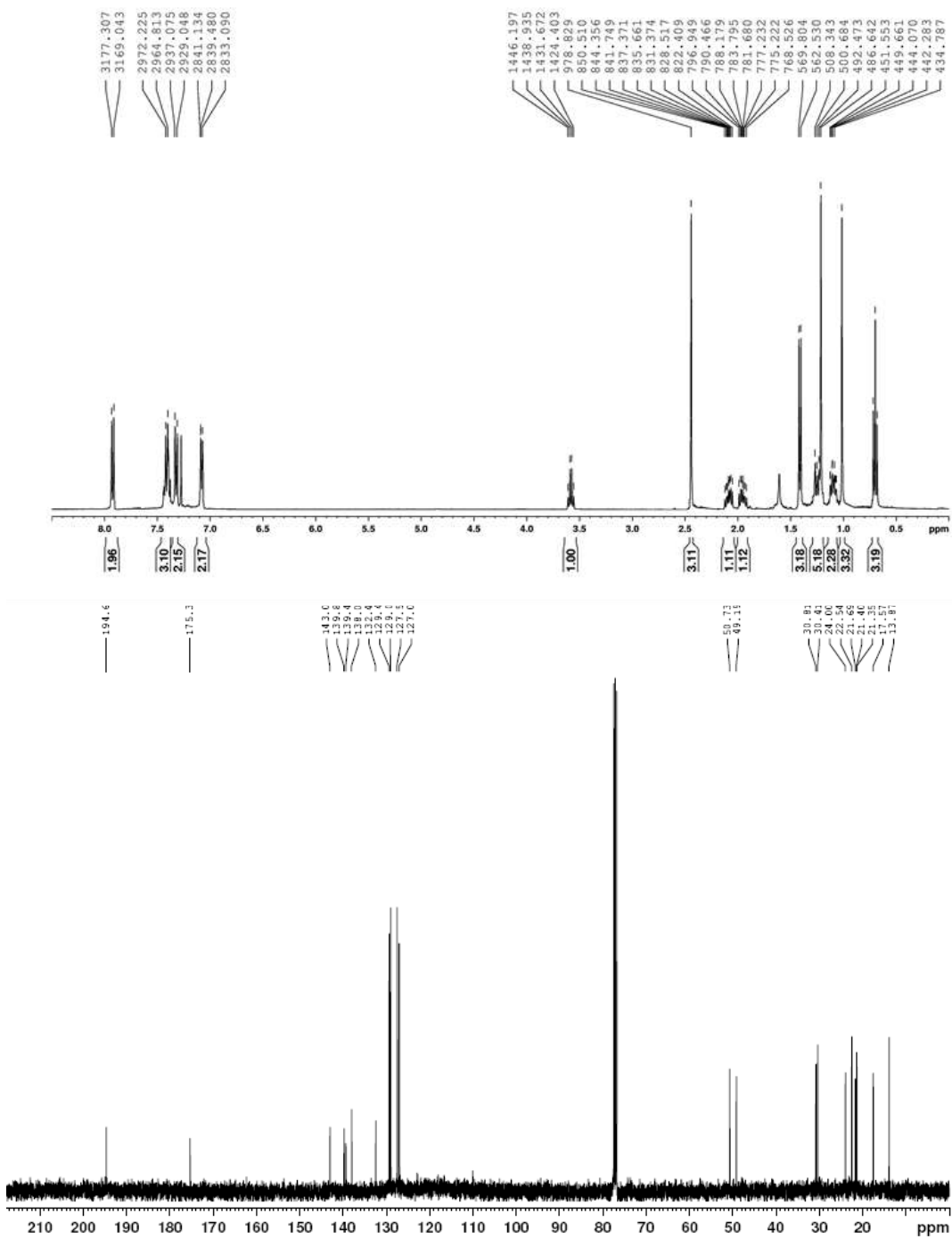
4) Se ha demostrado la capacidad catalítica del complejo triflimidato de (2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito oro(I) para promover de forma eficaz la reacción de cicloadición [2+2] entre *N*-tosilalenamidas y enoléteres. Esta metodología permite la obtención de ciclobutanos. Estudios preliminares del empleo de catalizadores de oro (I) con ligandos de tipo fosforoamidito derivados de (R)-Binol conducen a productos enriquecidos enantioméricamente.

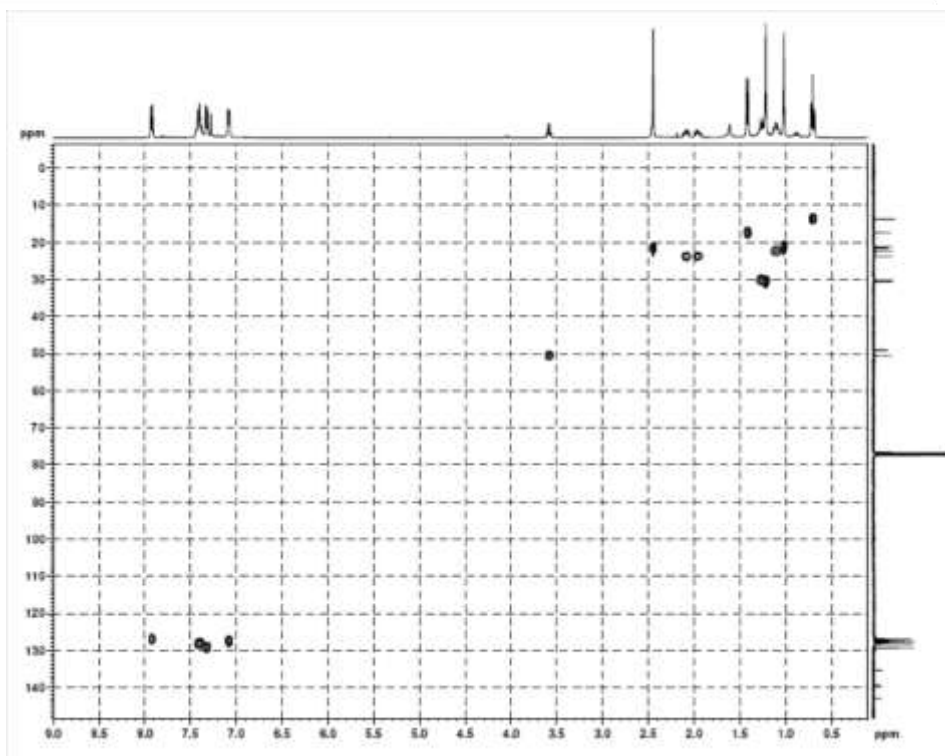
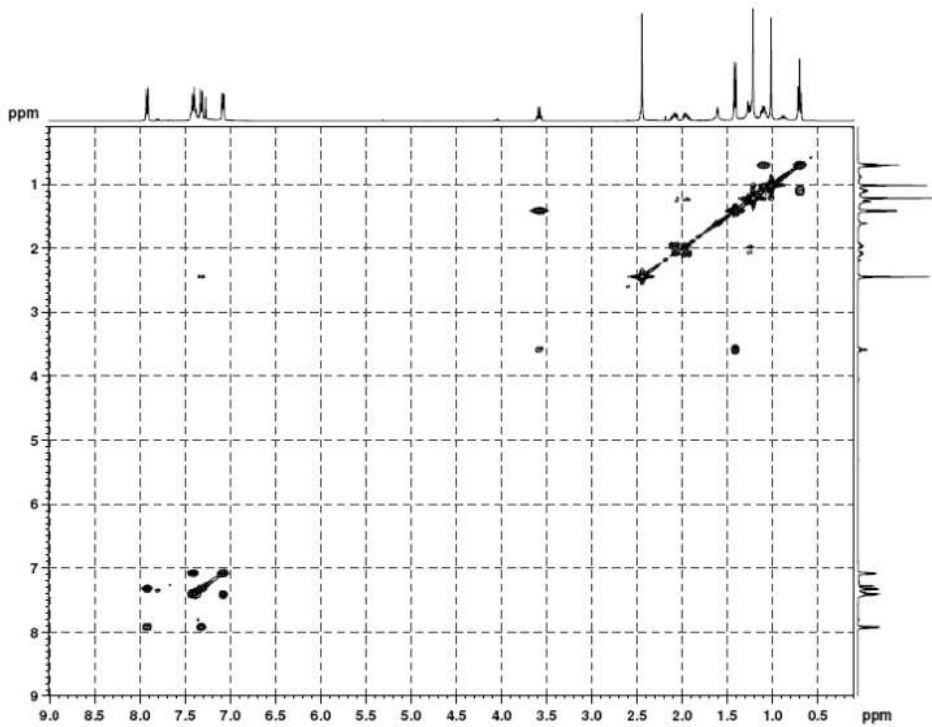


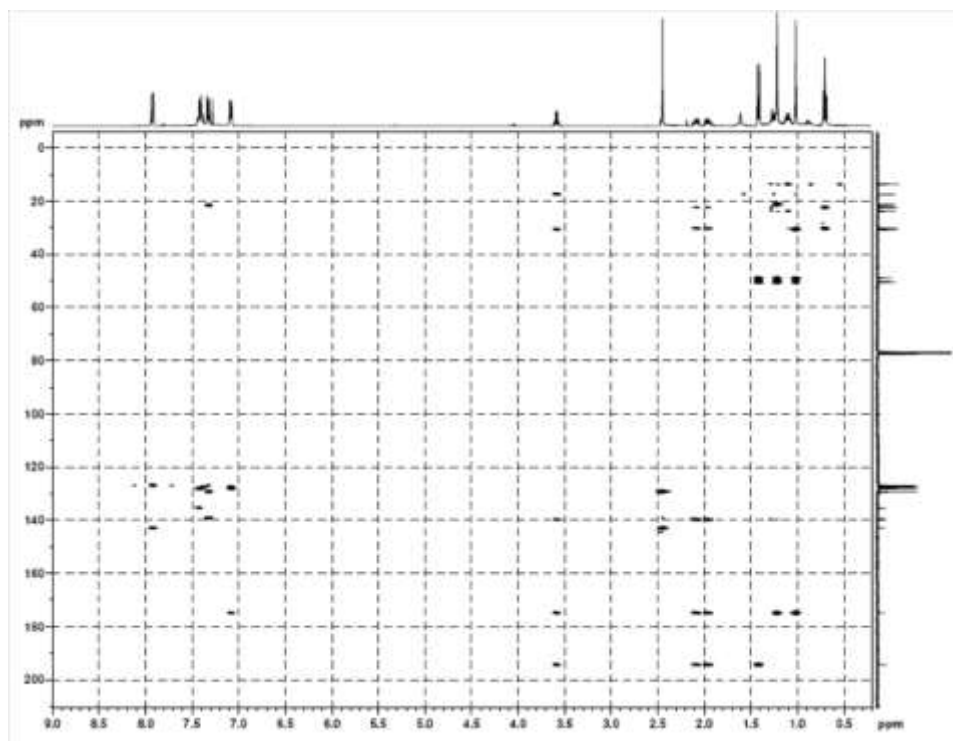
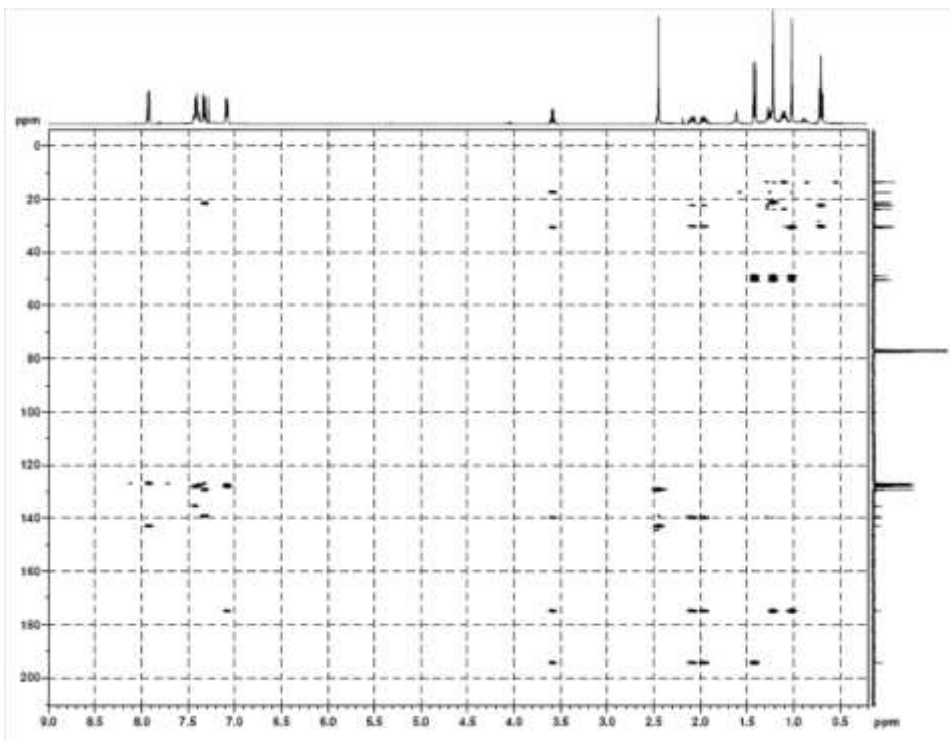
## **ANEXO ESPECTROS**

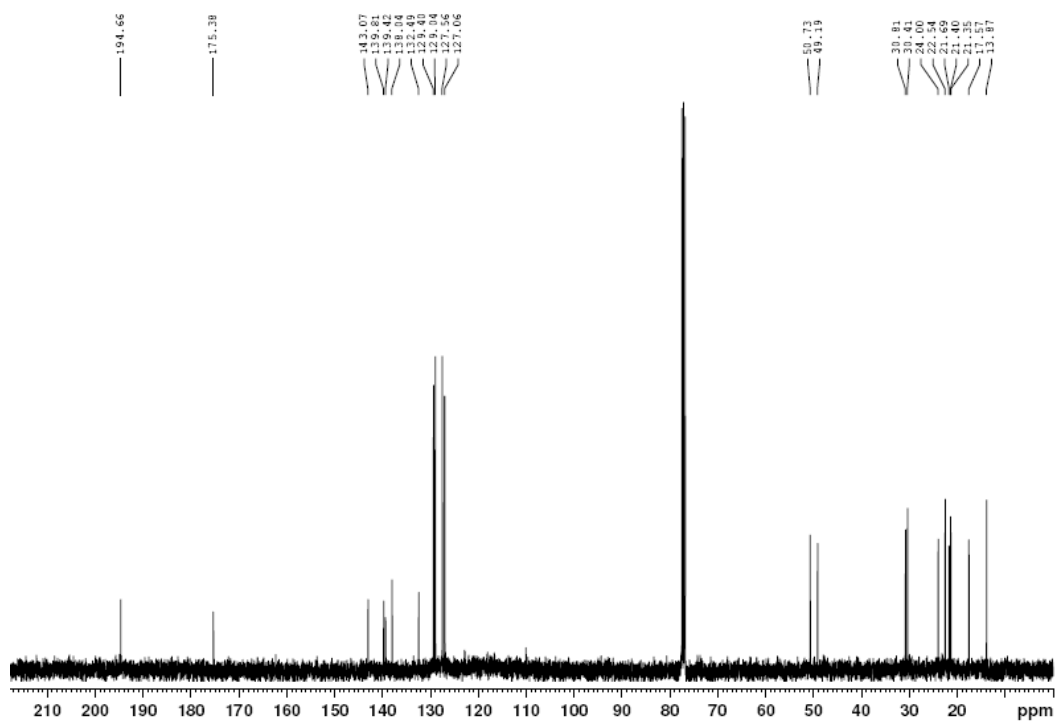
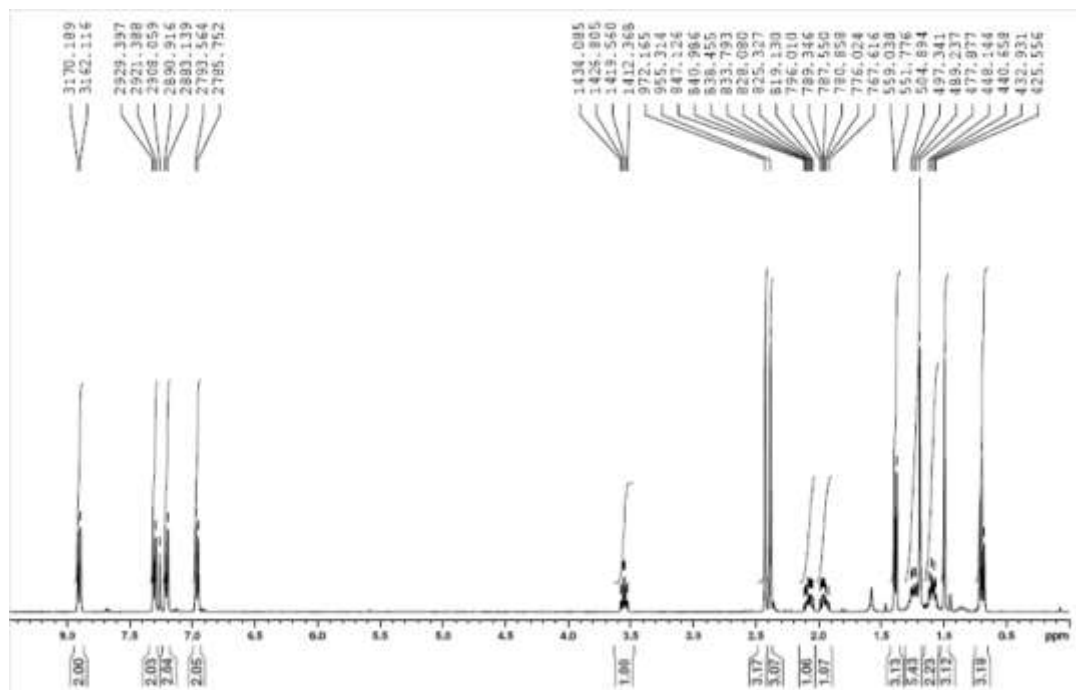


1H RMN NAV400

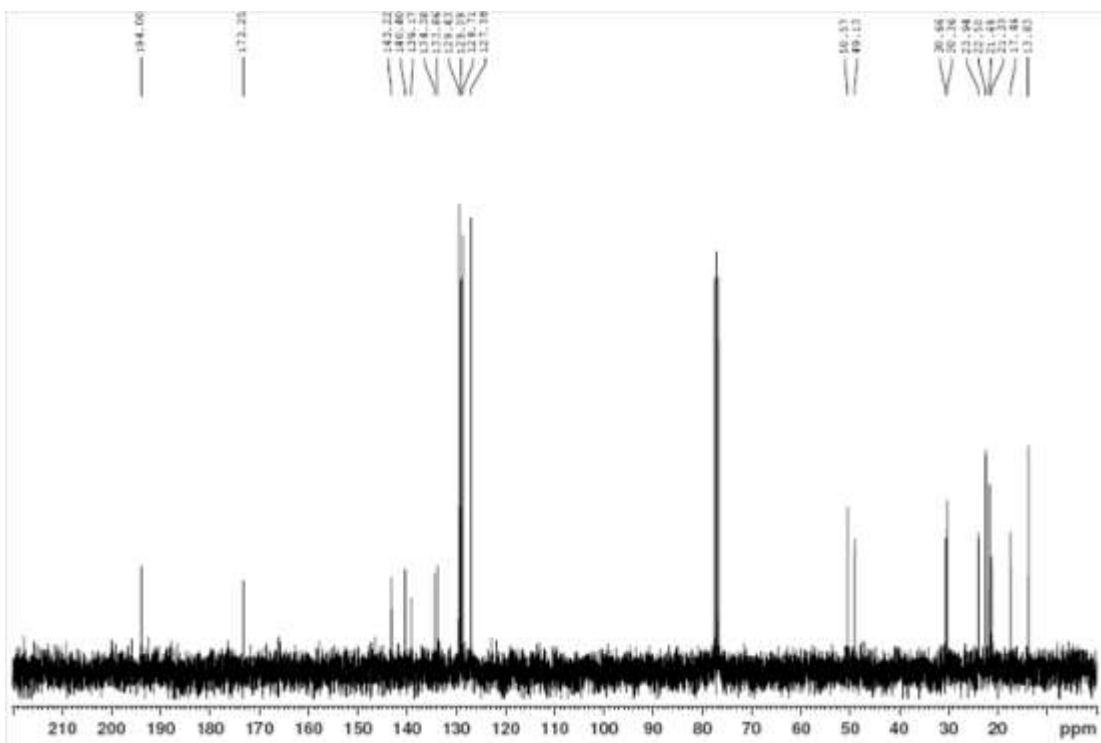
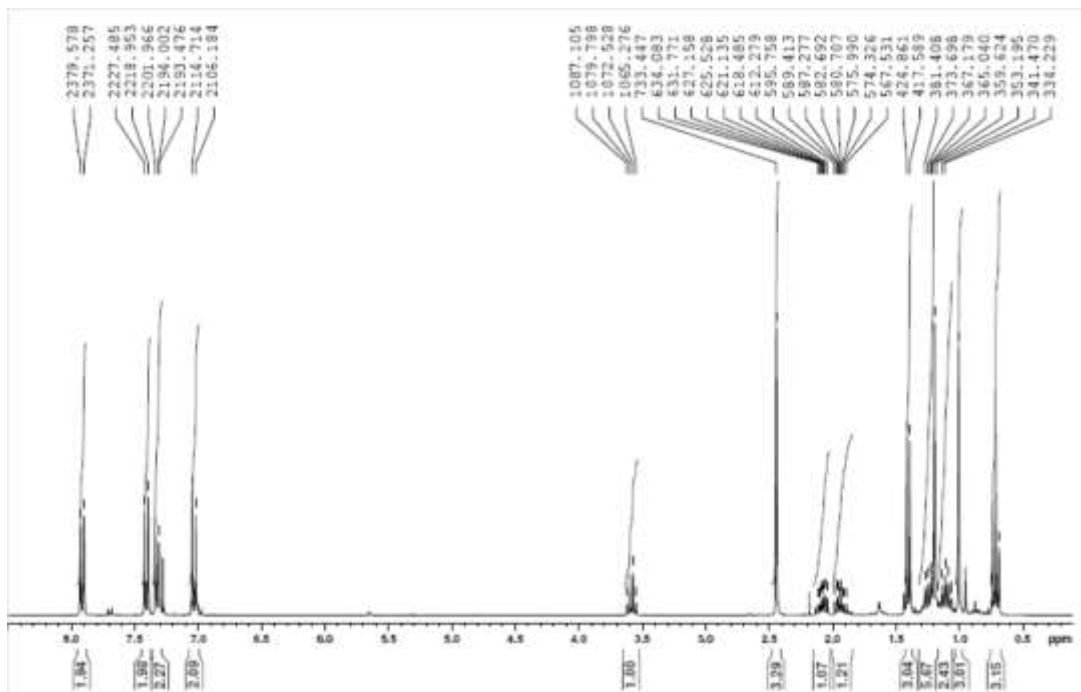


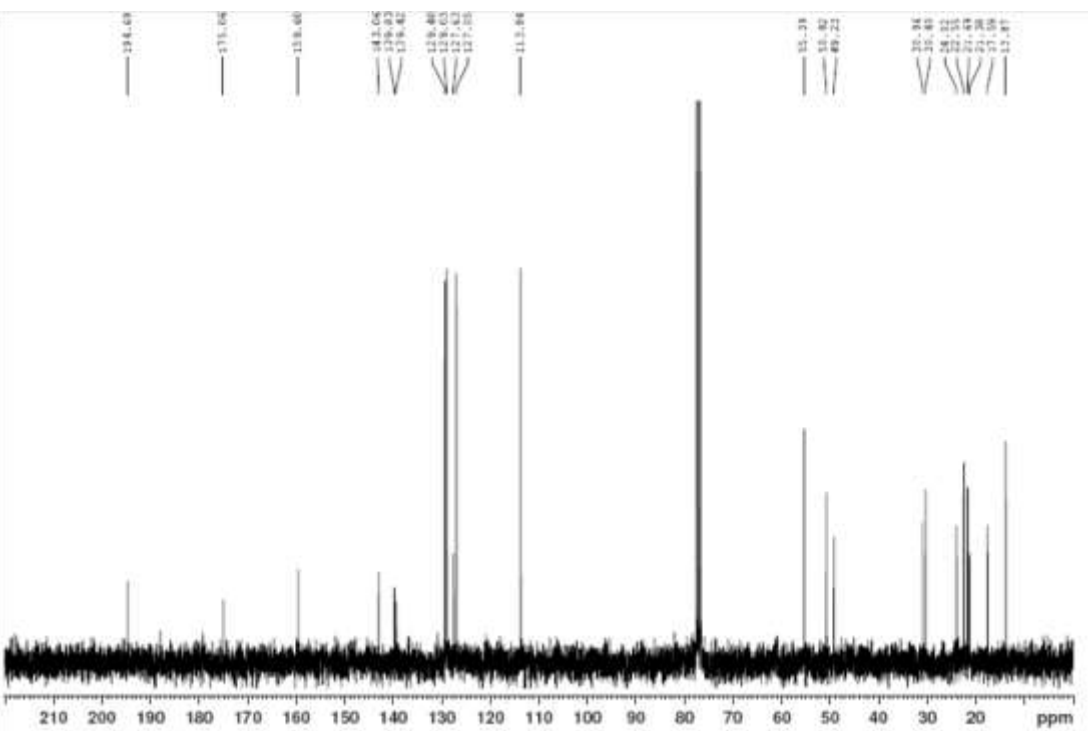
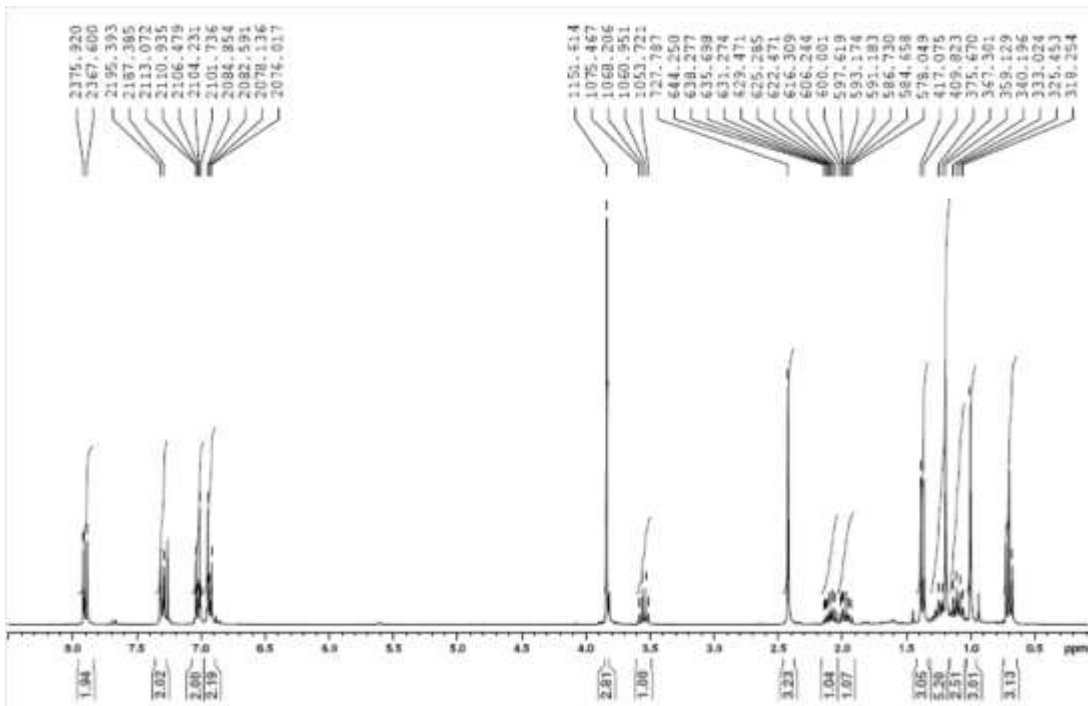


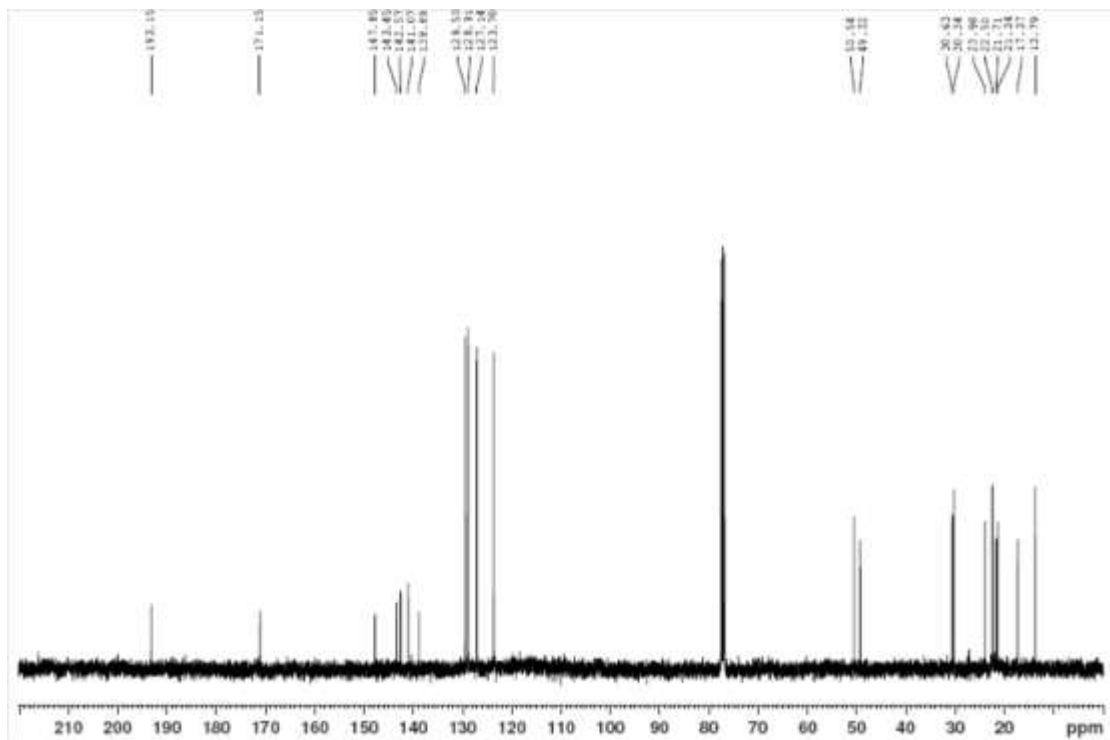
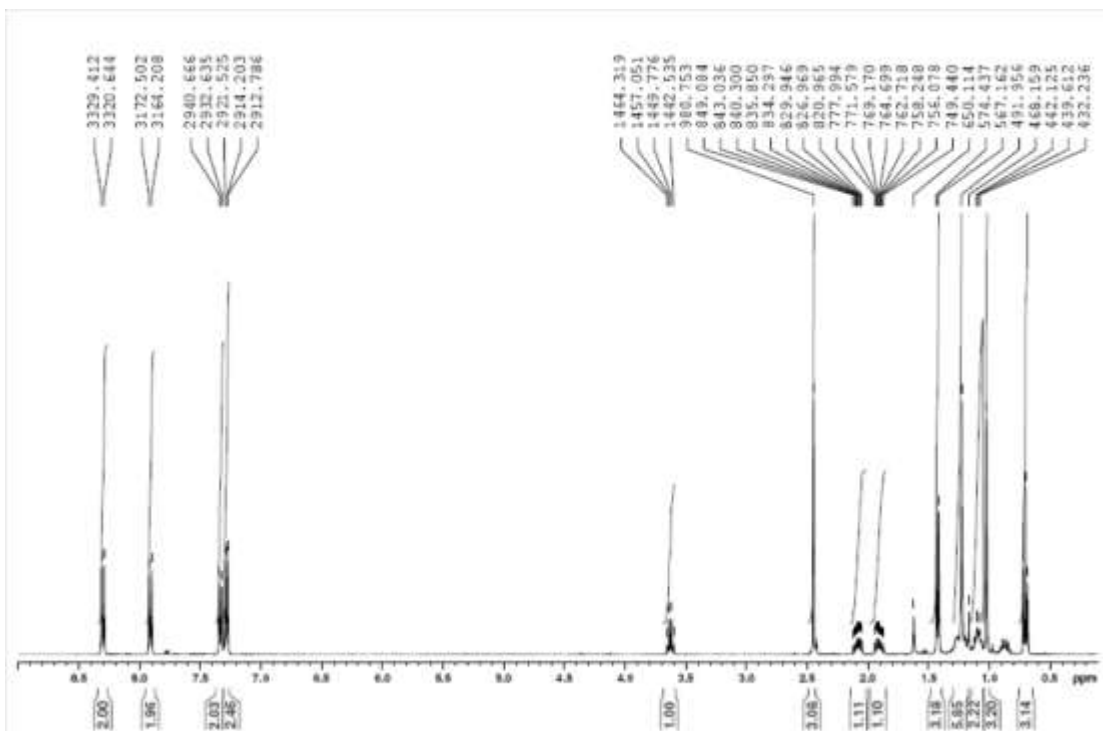


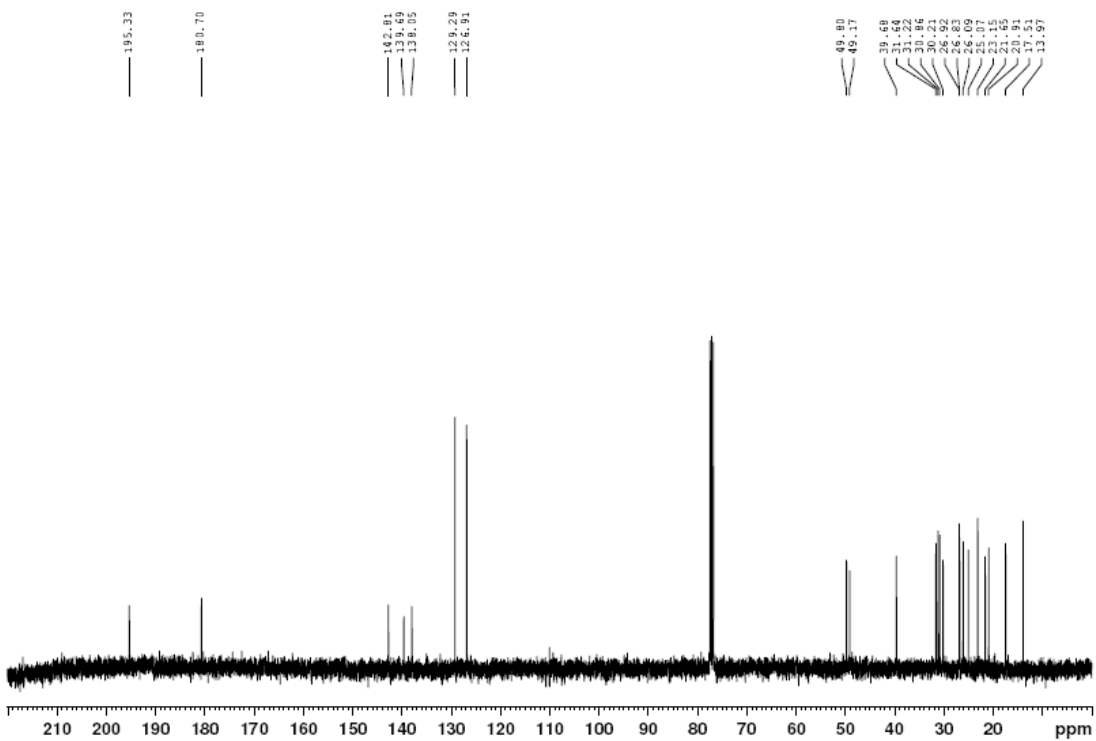
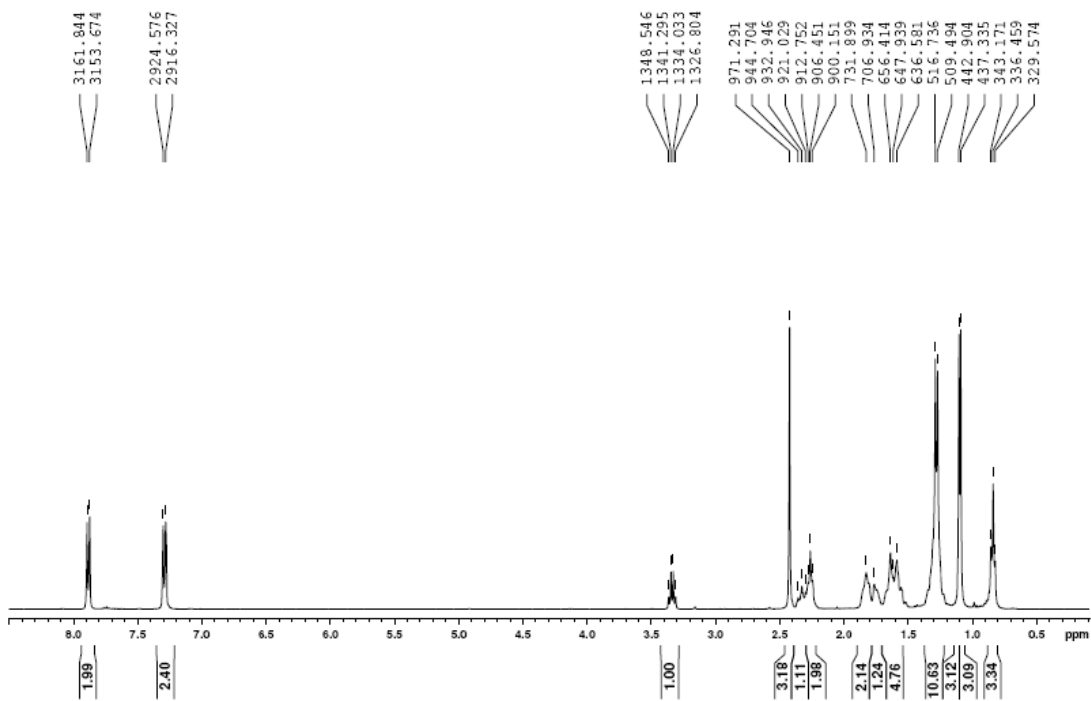












3161.844  
3153.674

2924.576  
2916.327

1348.546  
1341.295  
1334.033  
1326.804

971.291  
944.704  
852.946  
821.029  
912.752  
906.451  
900.151  
731.899  
706.934  
656.414  
647.939  
636.581  
516.736  
509.494  
442.904  
437.335  
343.171  
336.459  
329.574

195.33

180.70

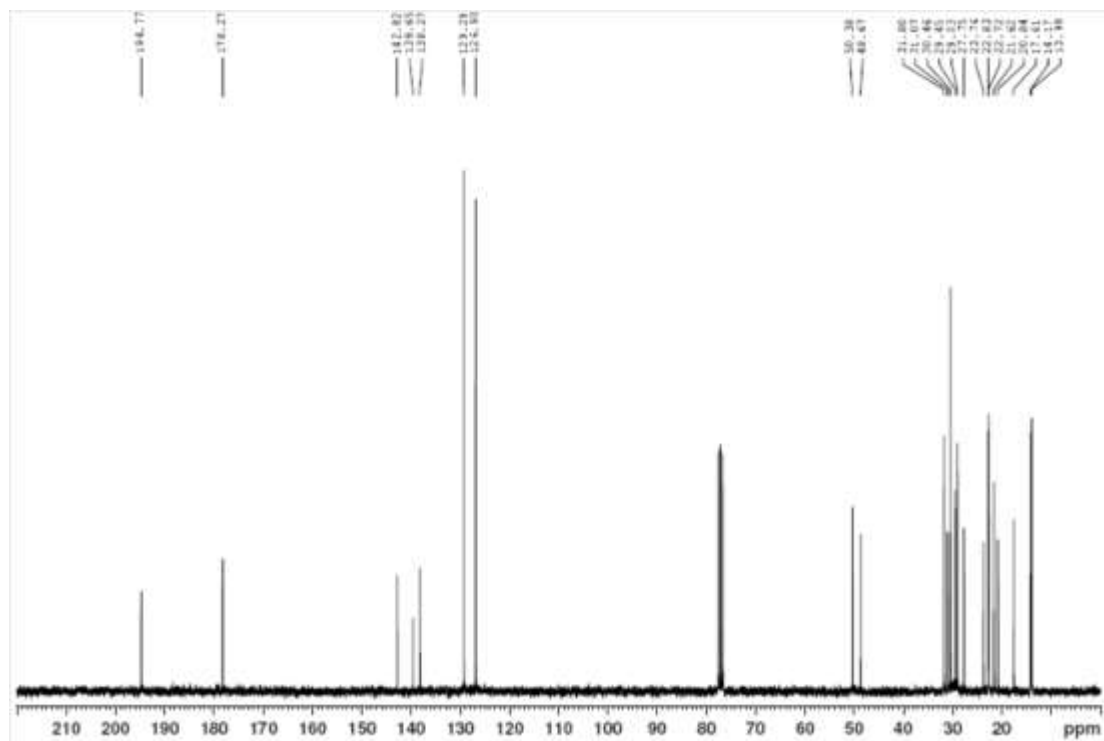
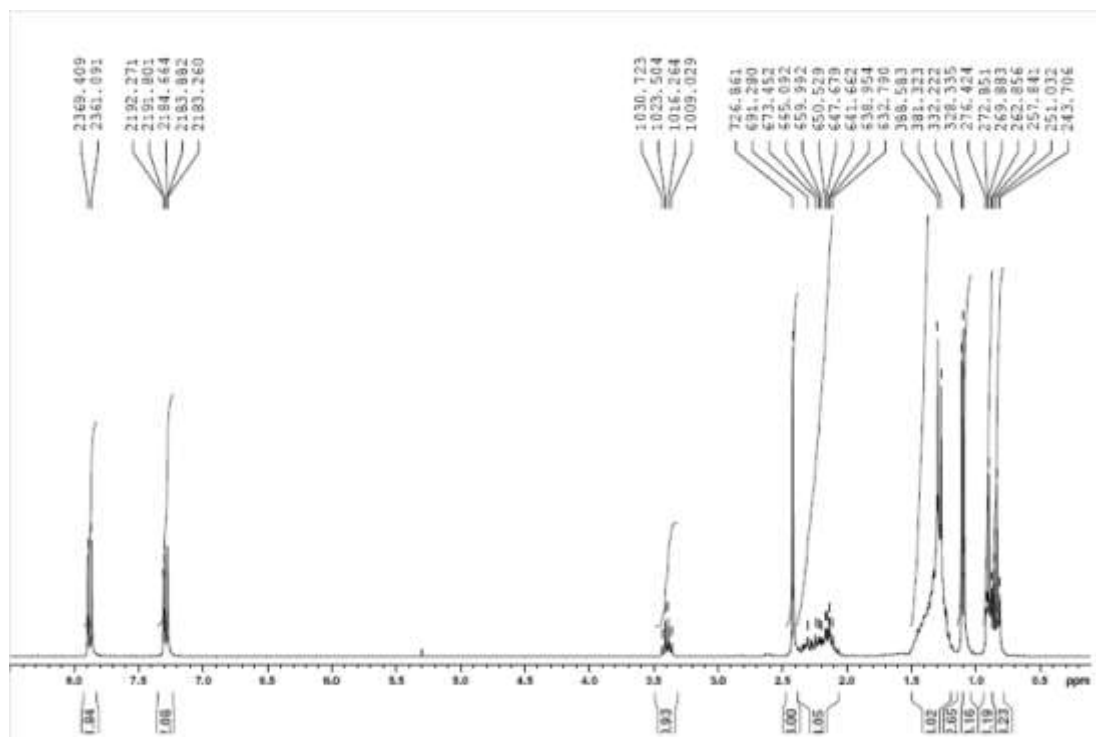
142.81  
139.69  
138.05

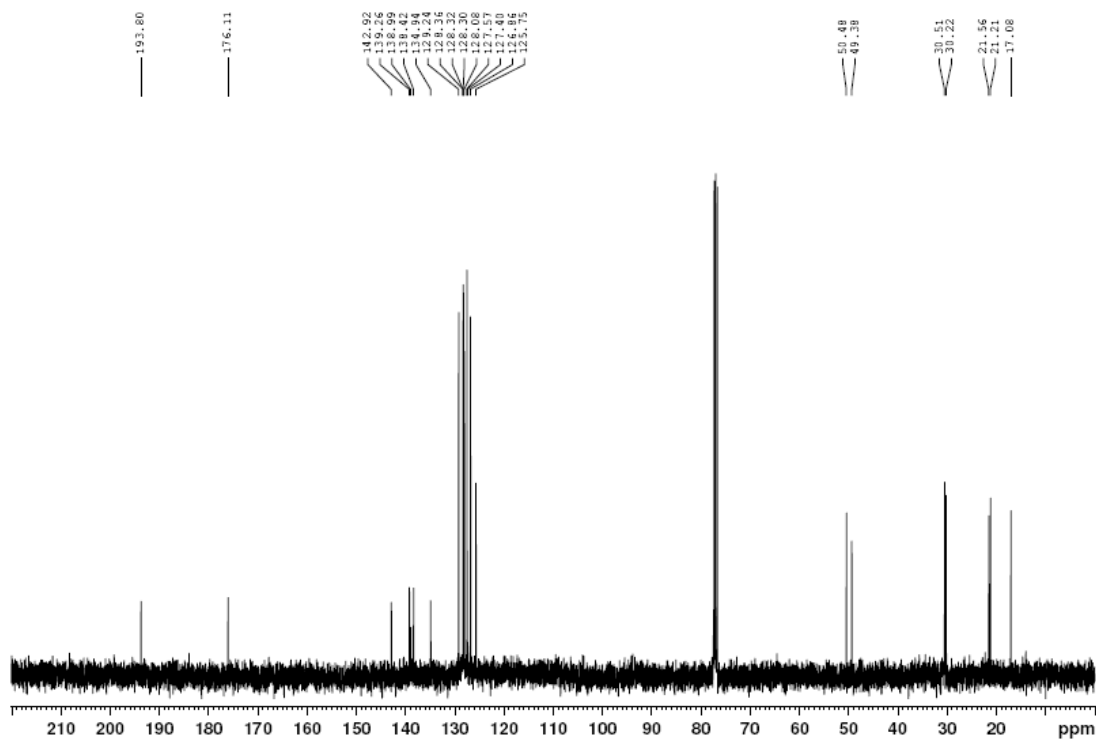
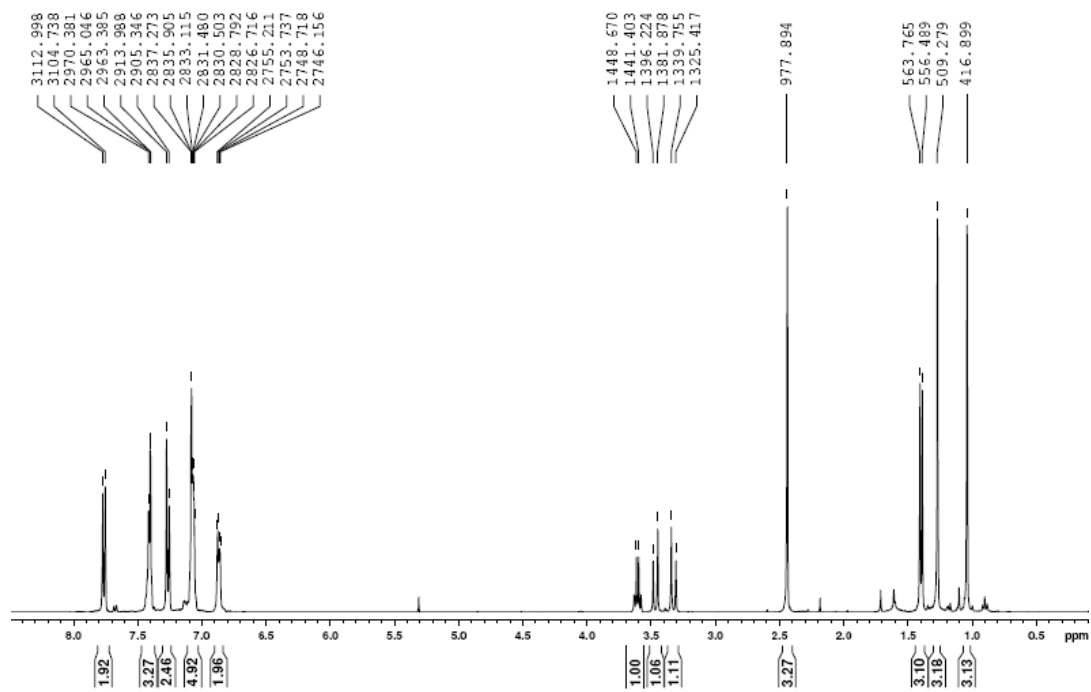
128.28  
126.81

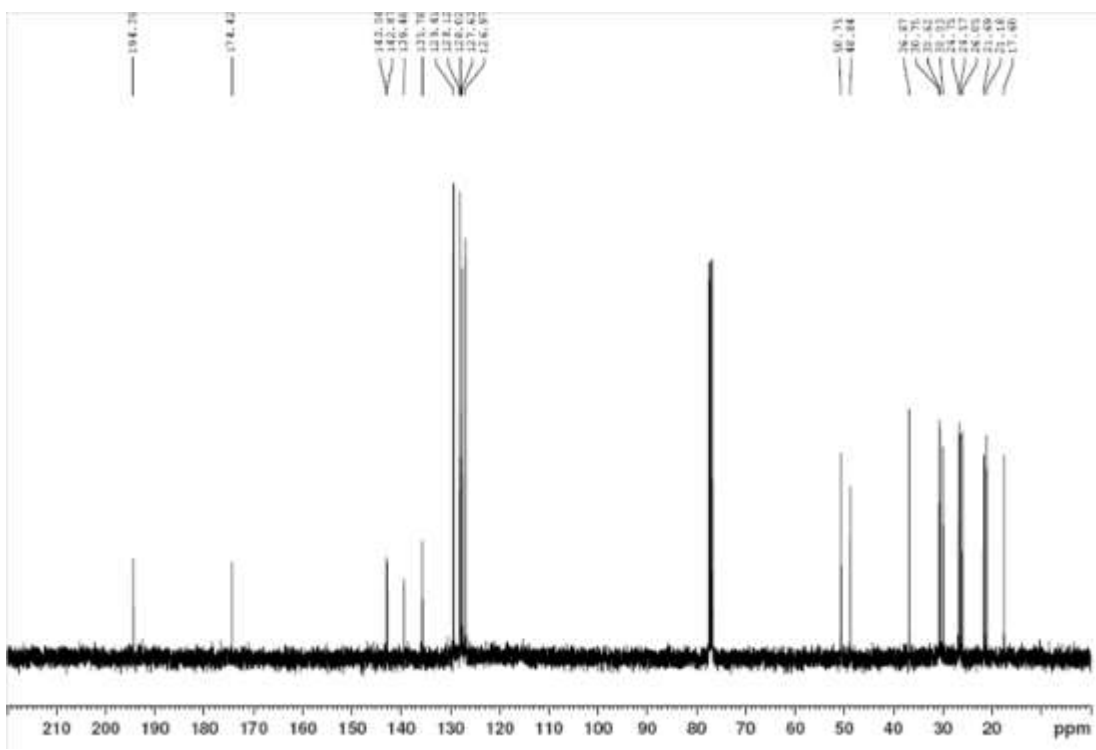
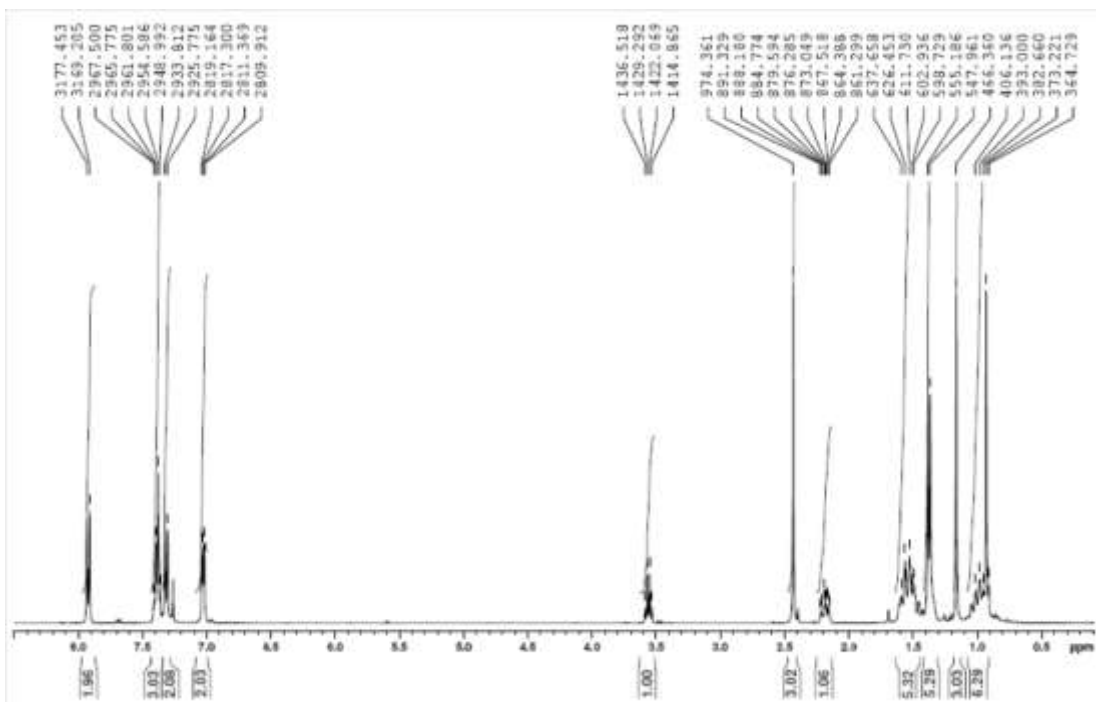
69.80  
49.17

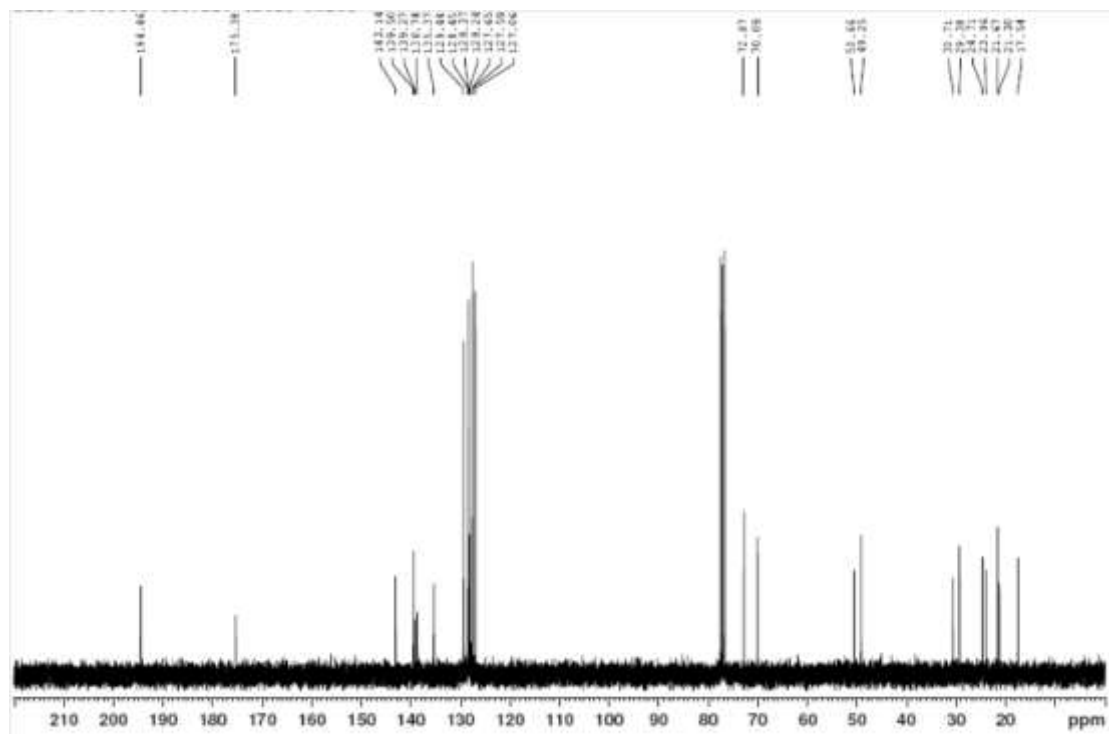
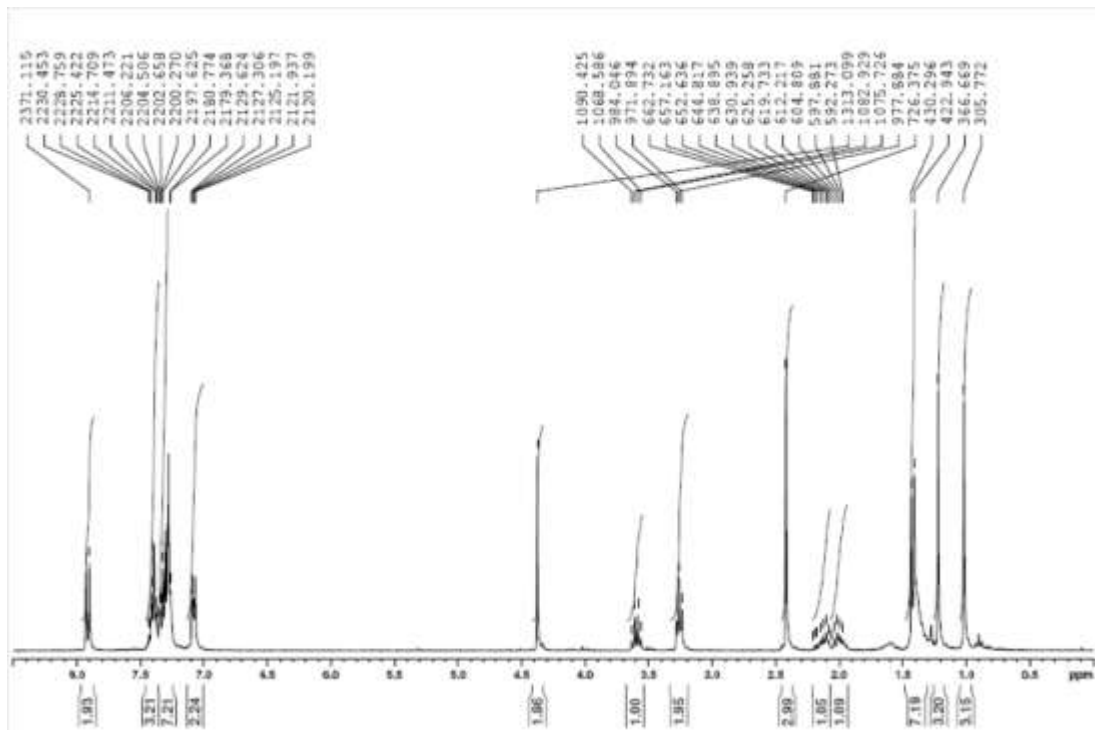
38.58  
31.68  
31.22  
30.96  
28.62  
26.83  
26.09  
23.11  
21.65  
20.91  
19.57

210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm

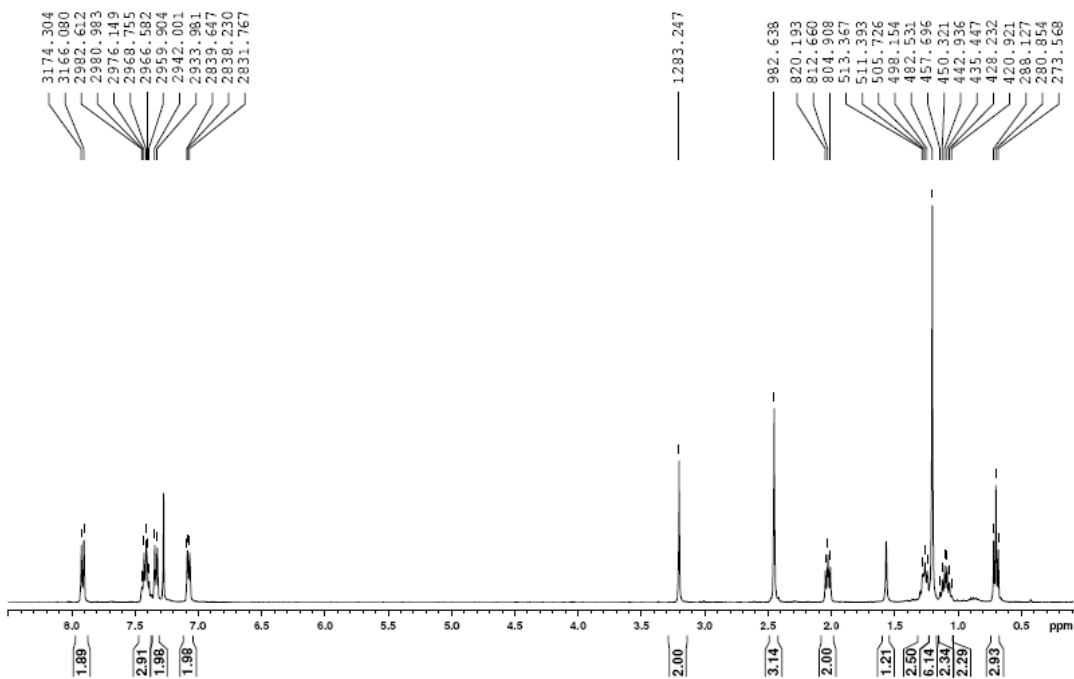
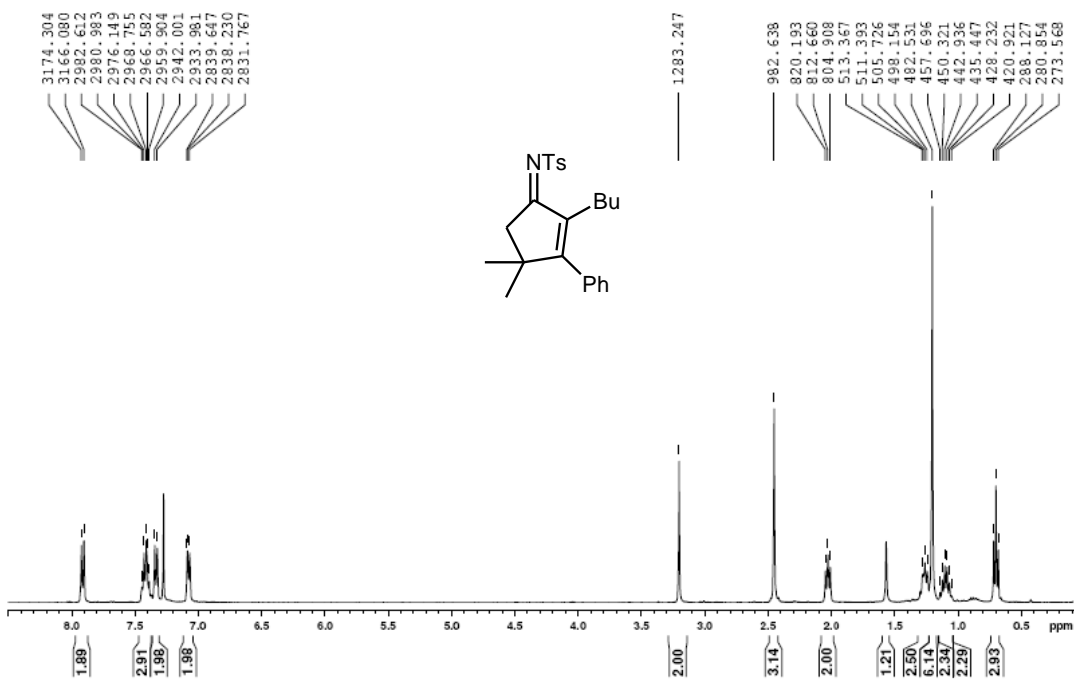


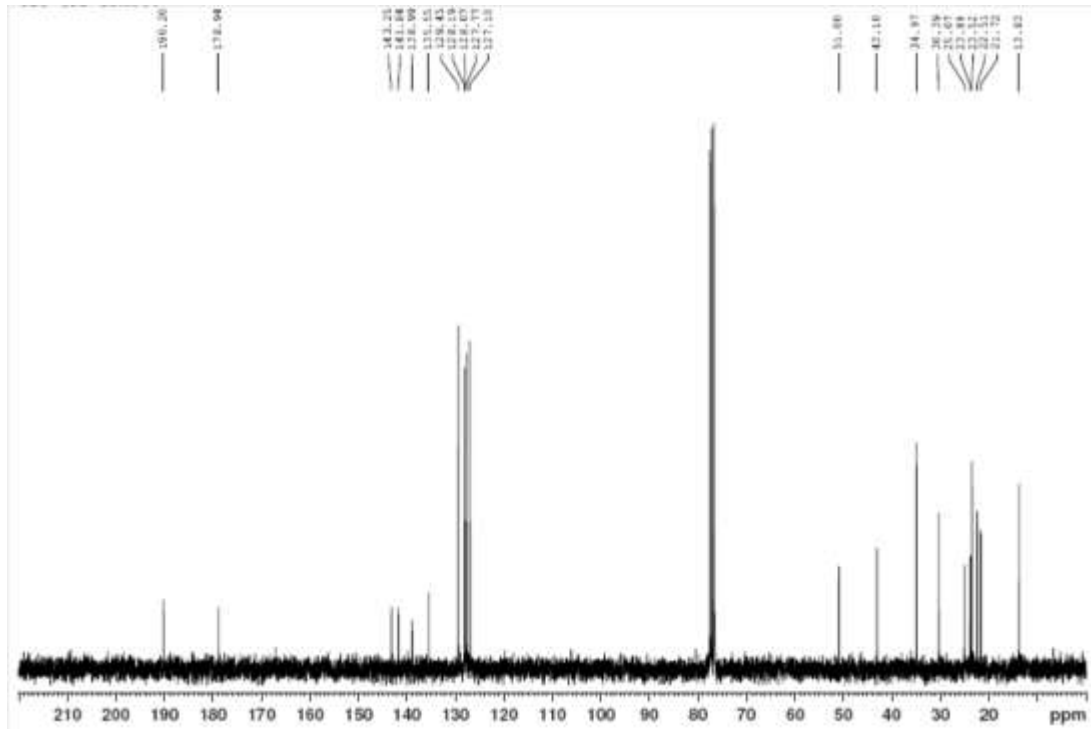
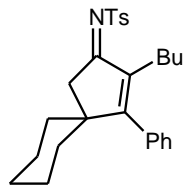
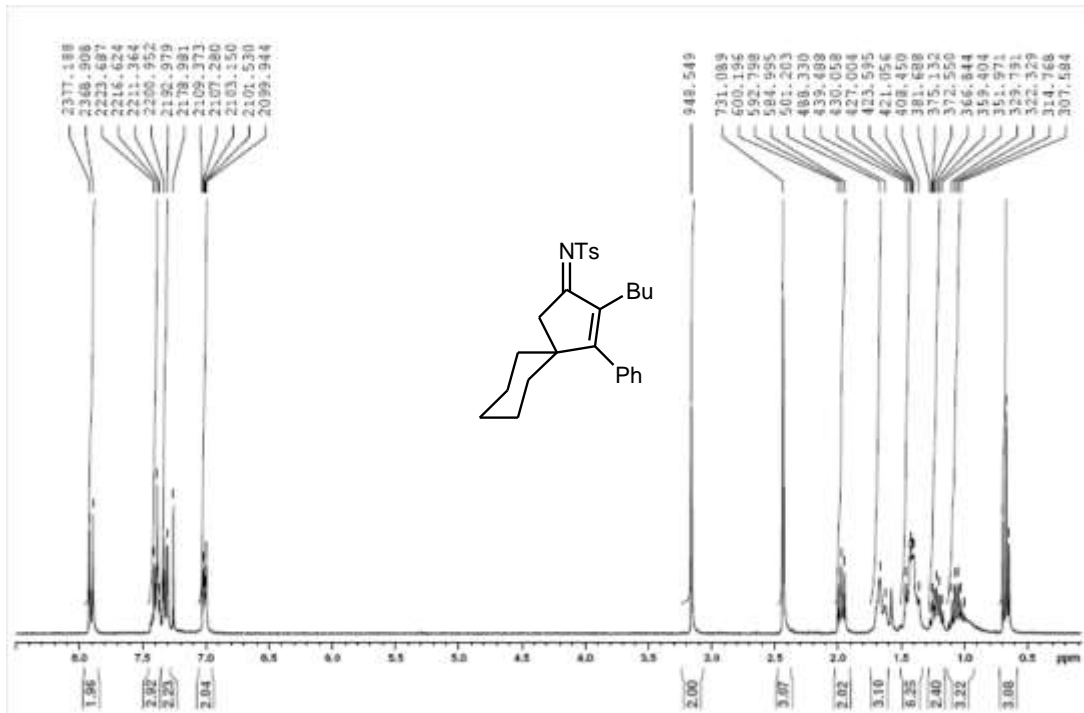


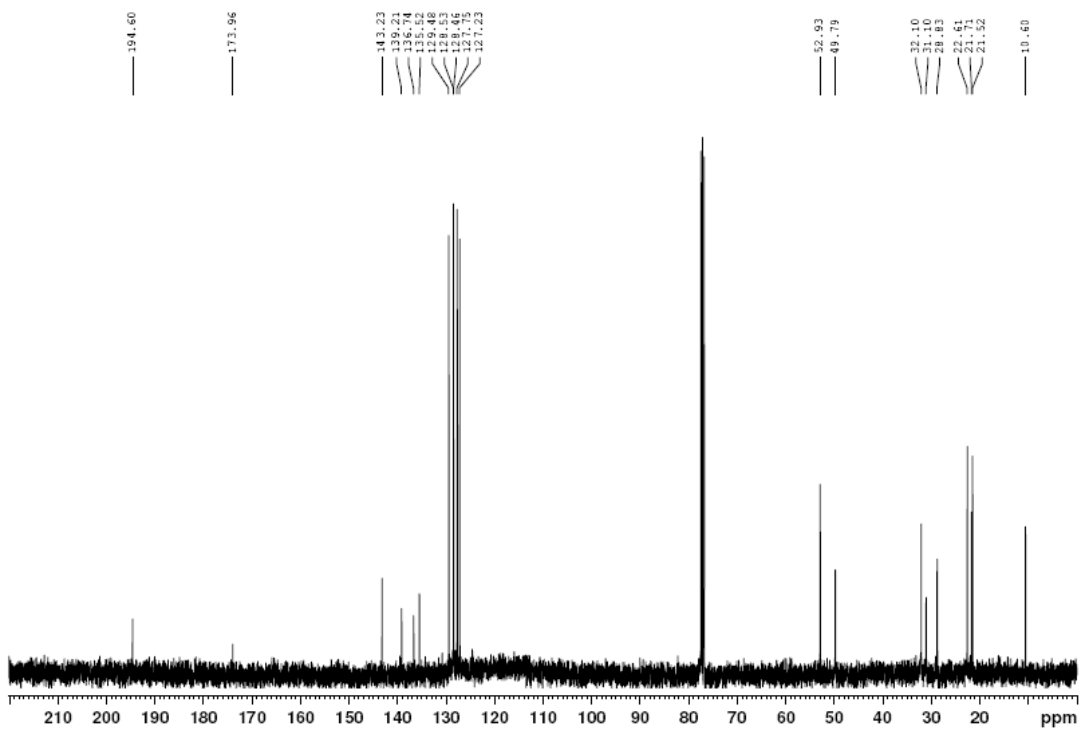
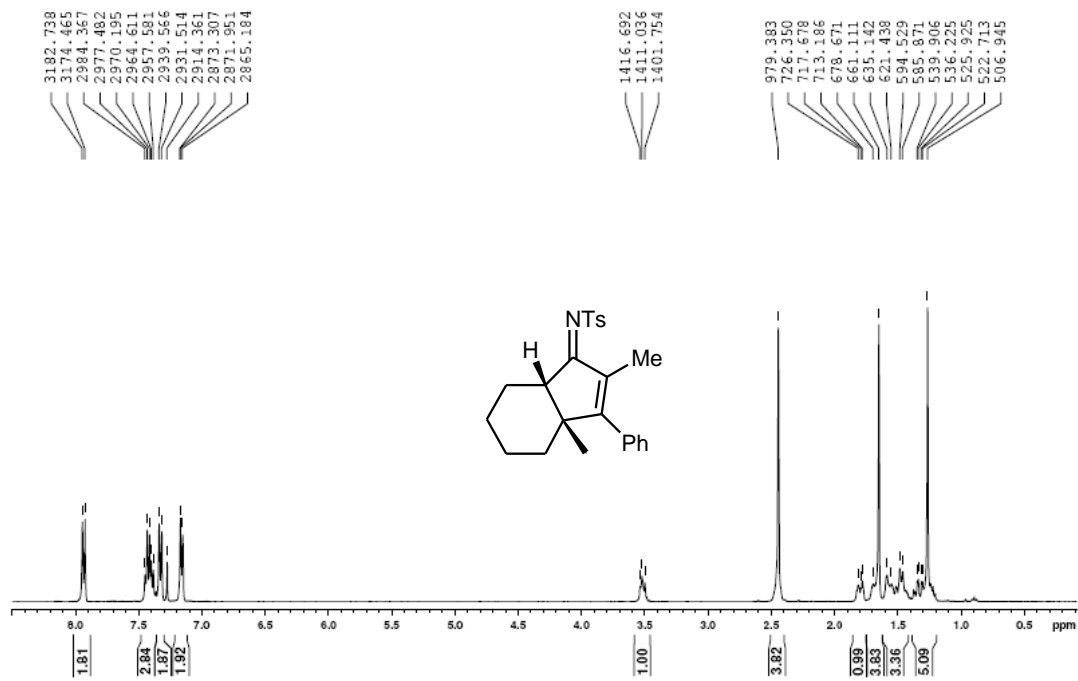


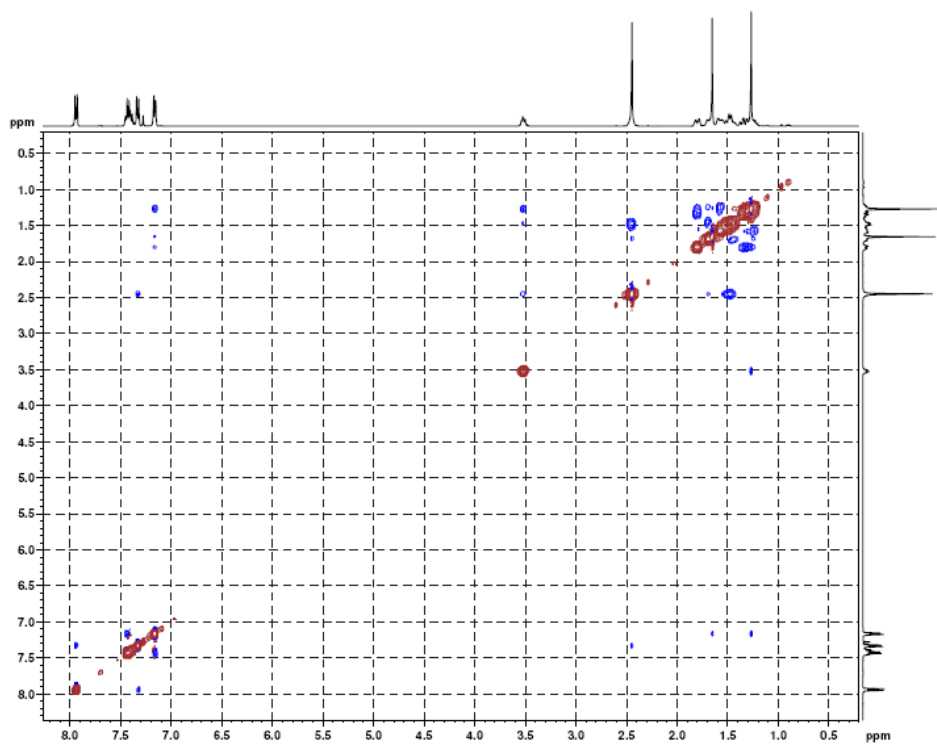
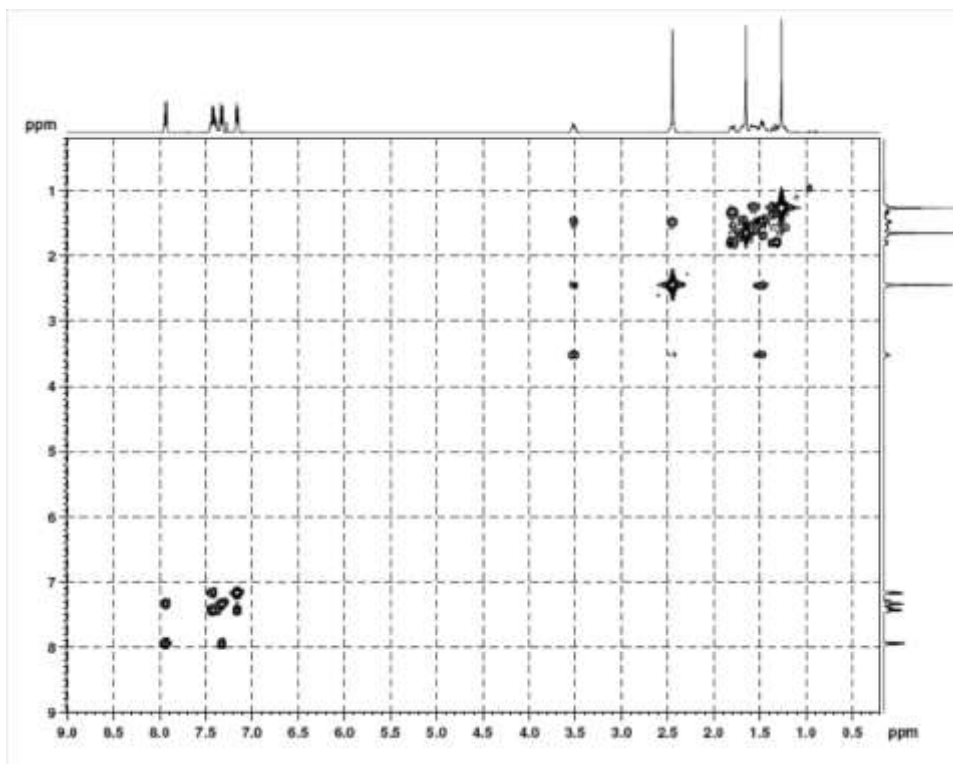


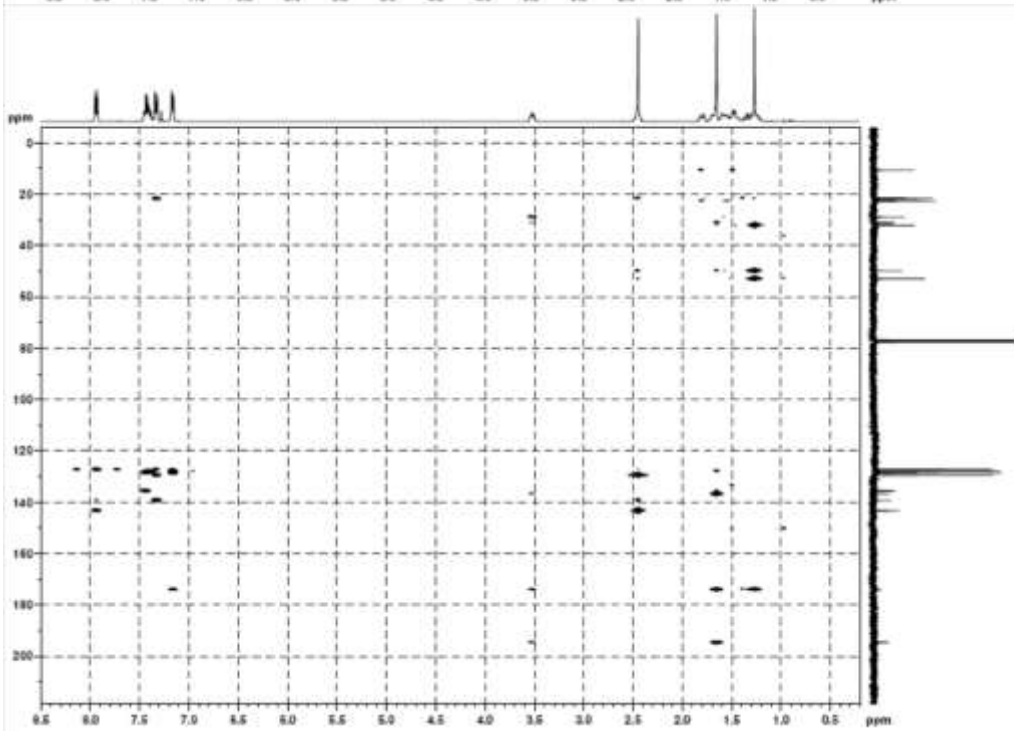
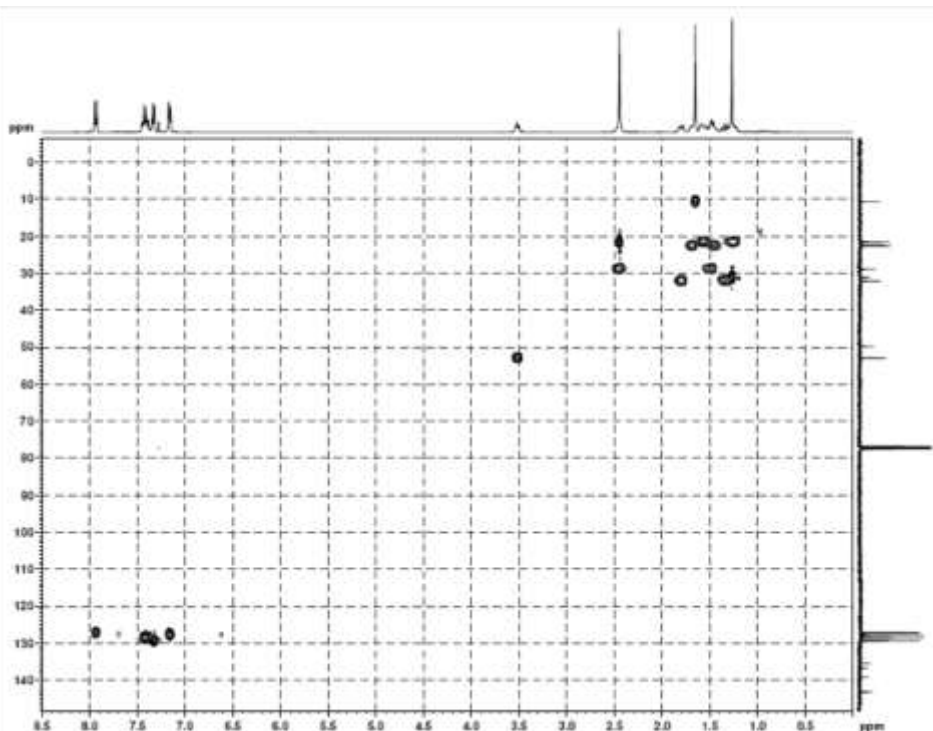


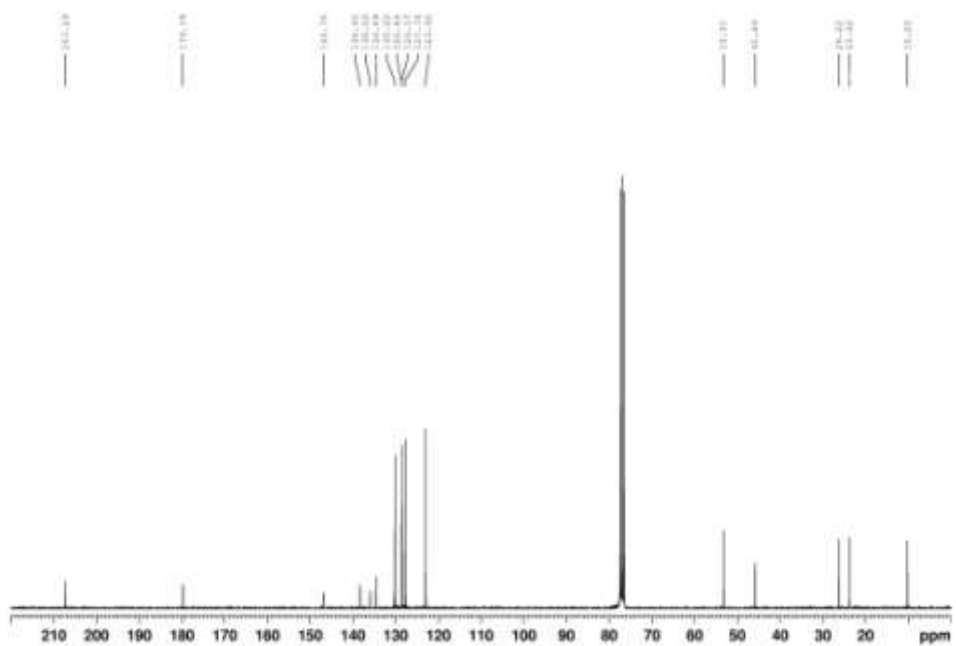
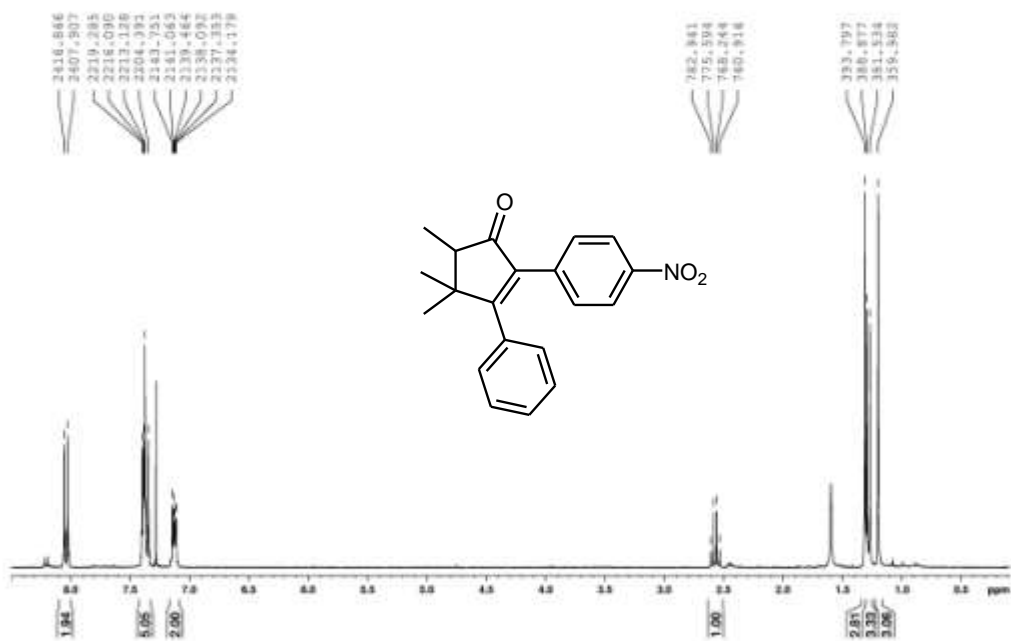


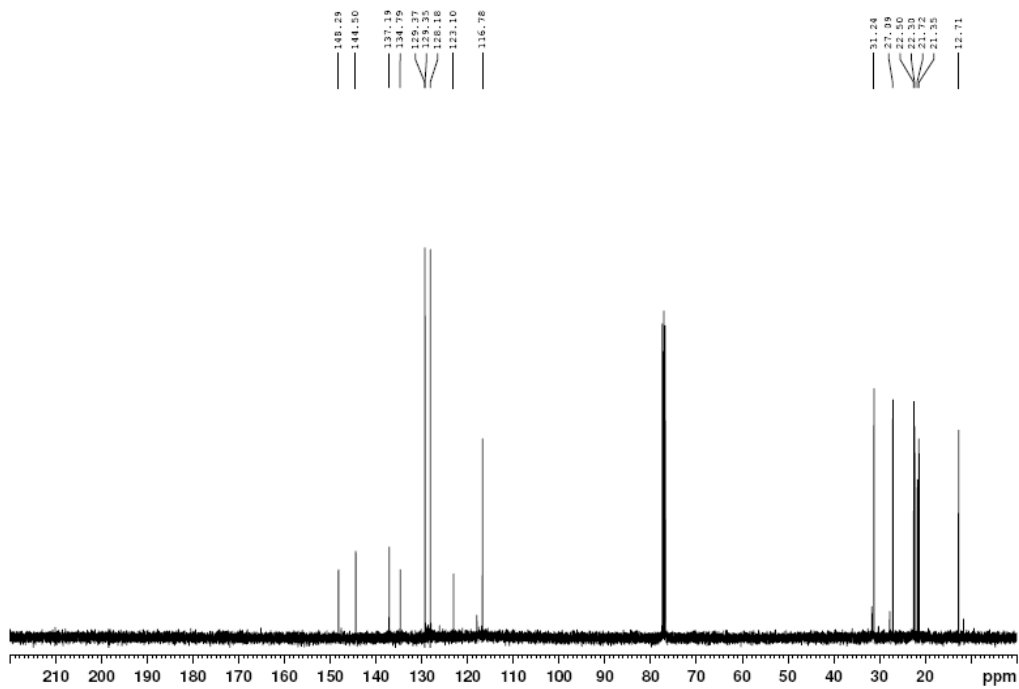
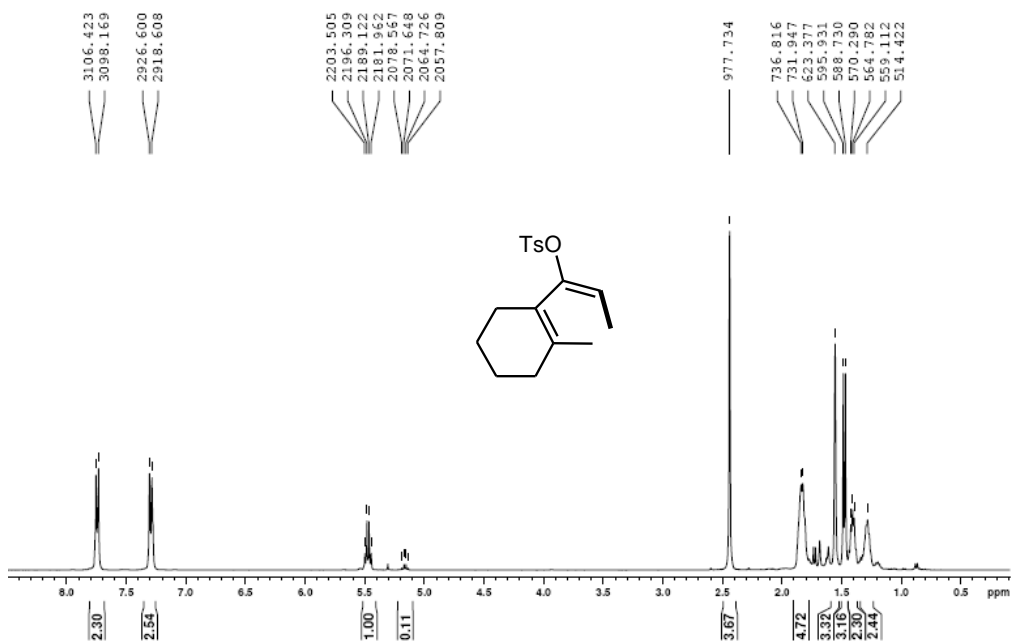


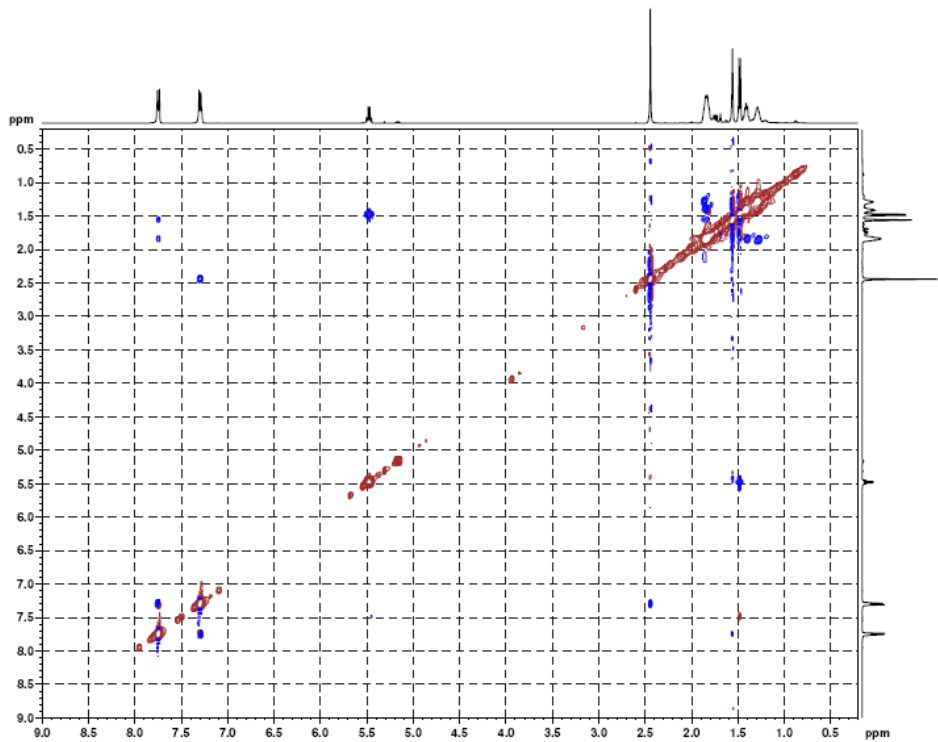




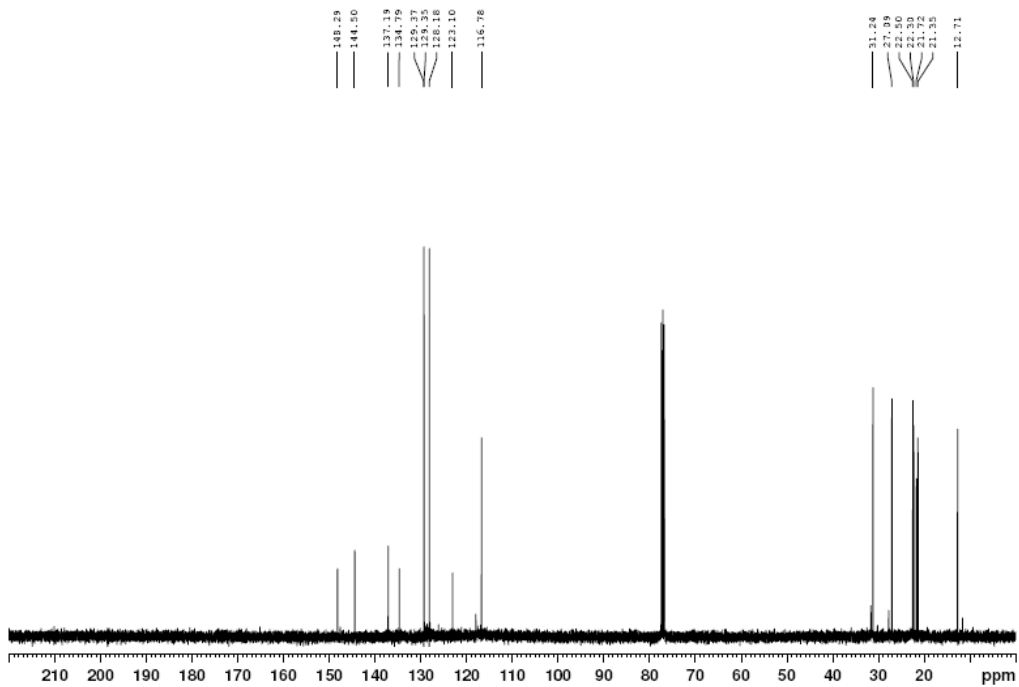
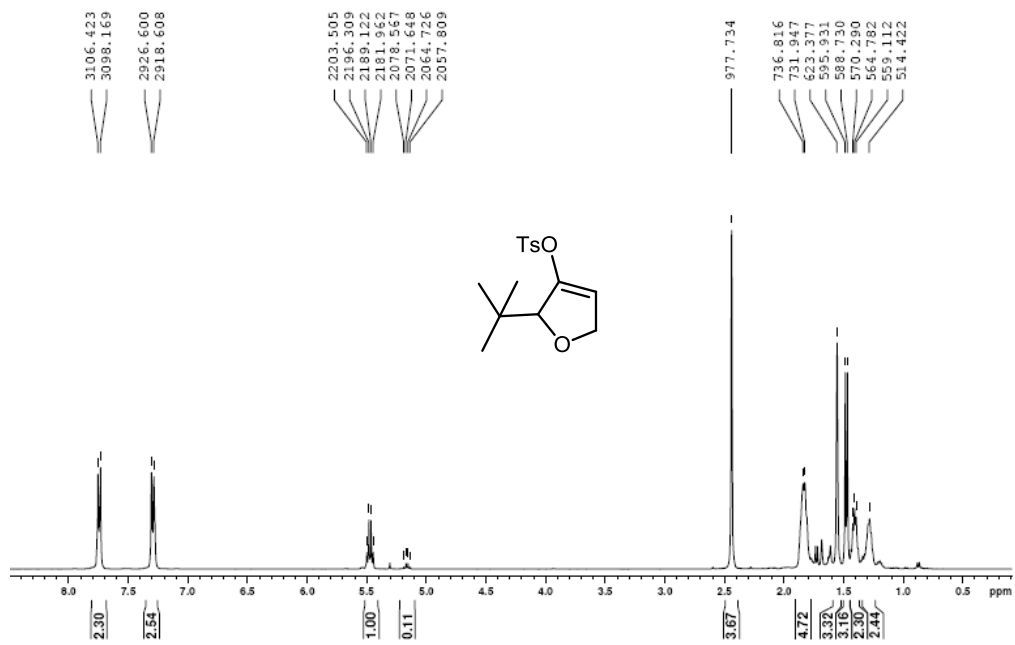


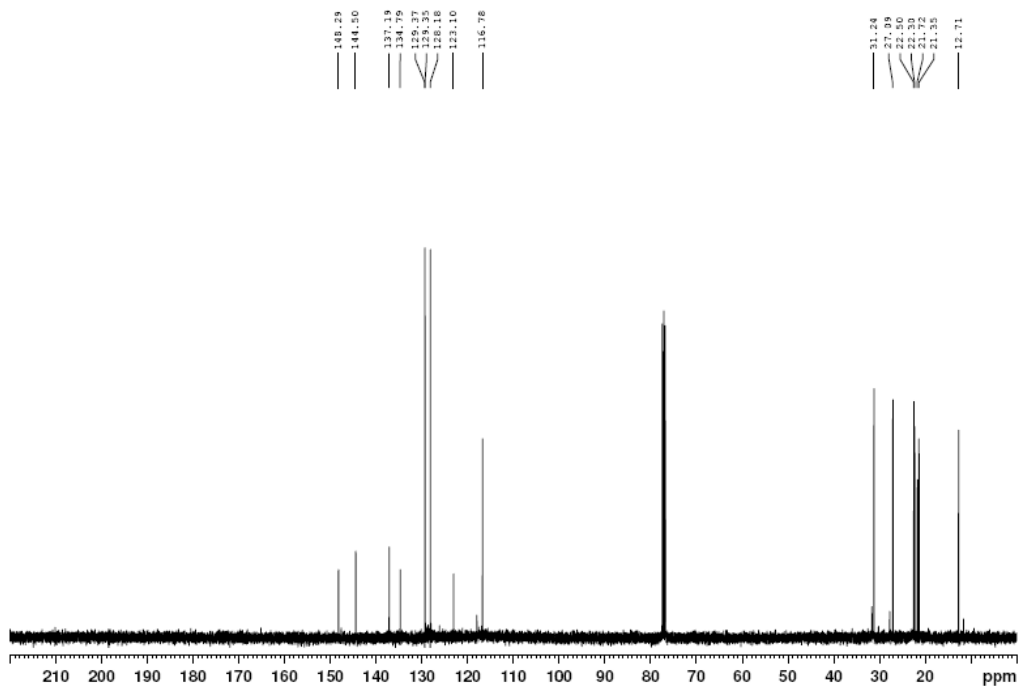
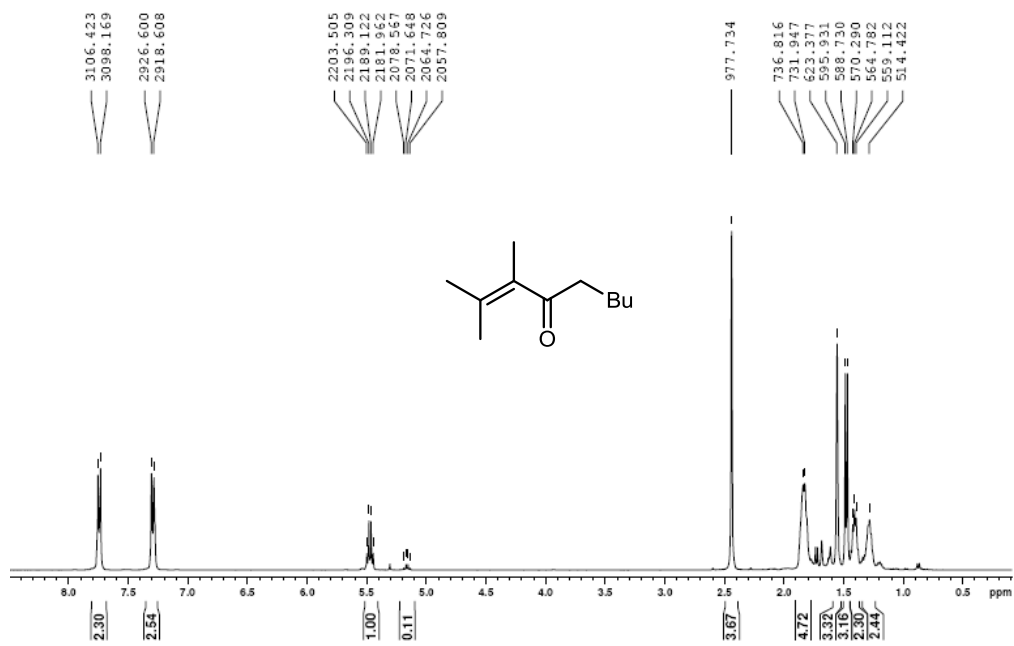




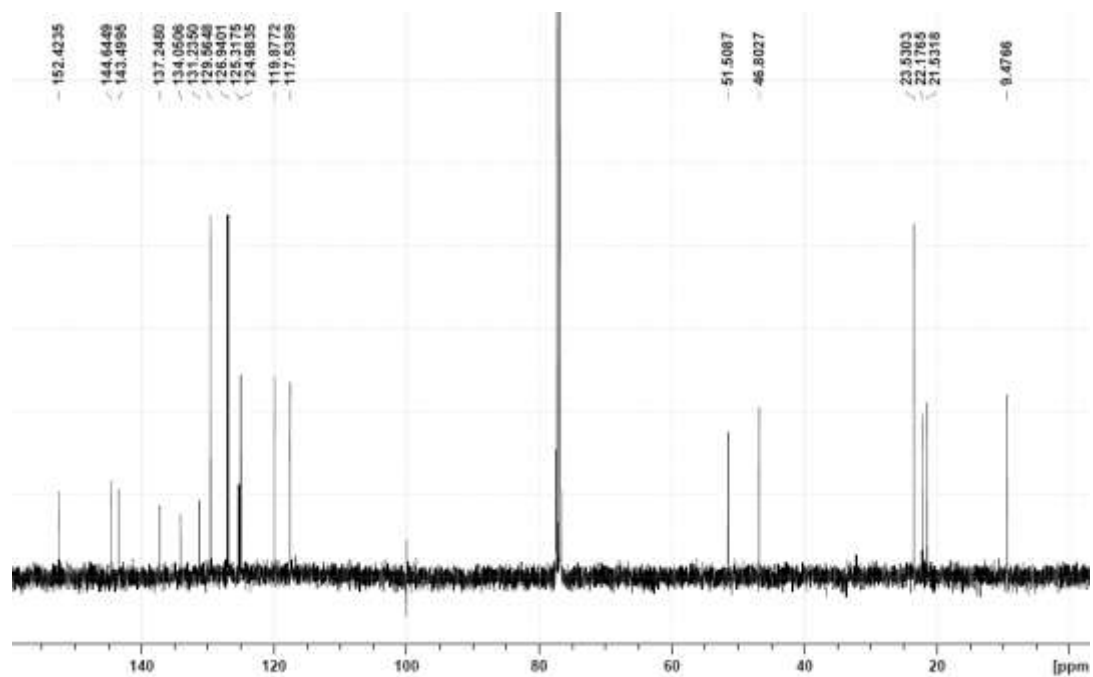
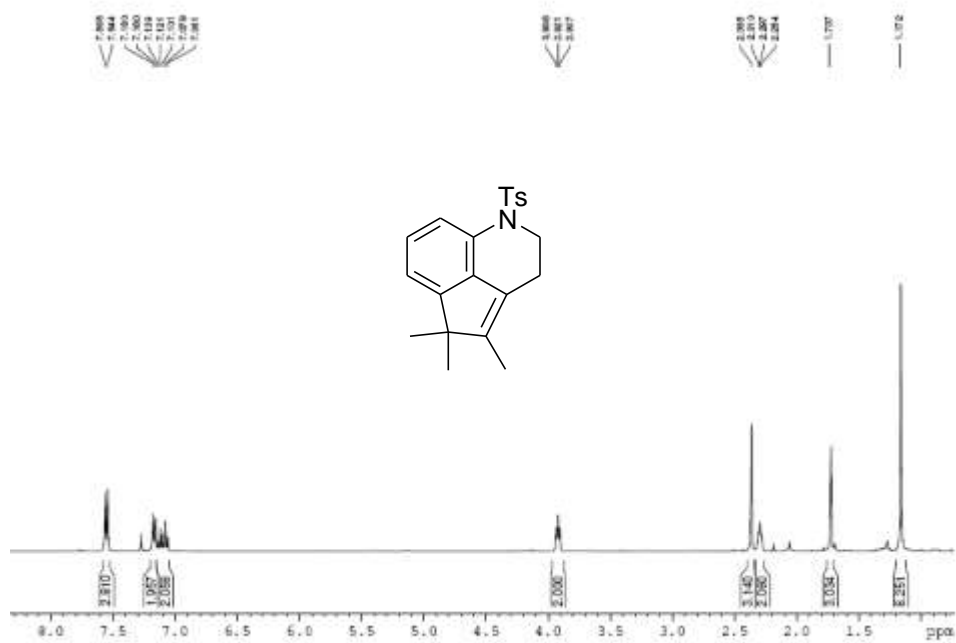




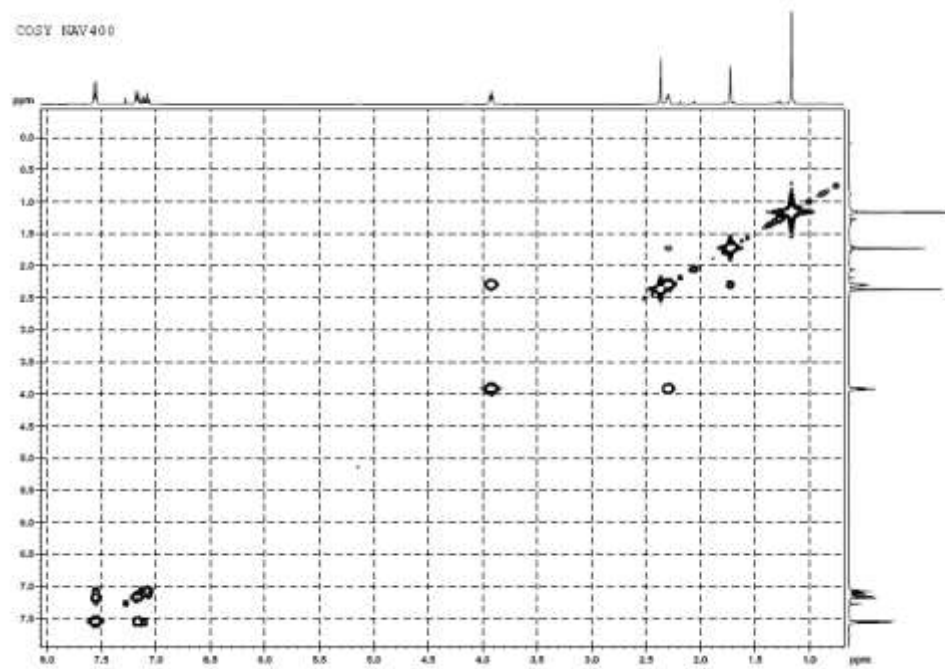




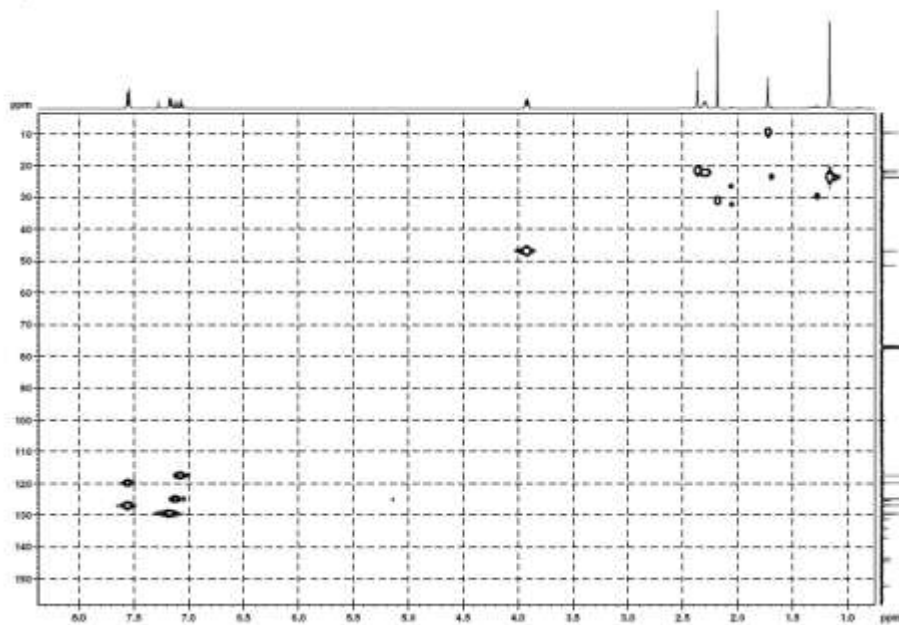




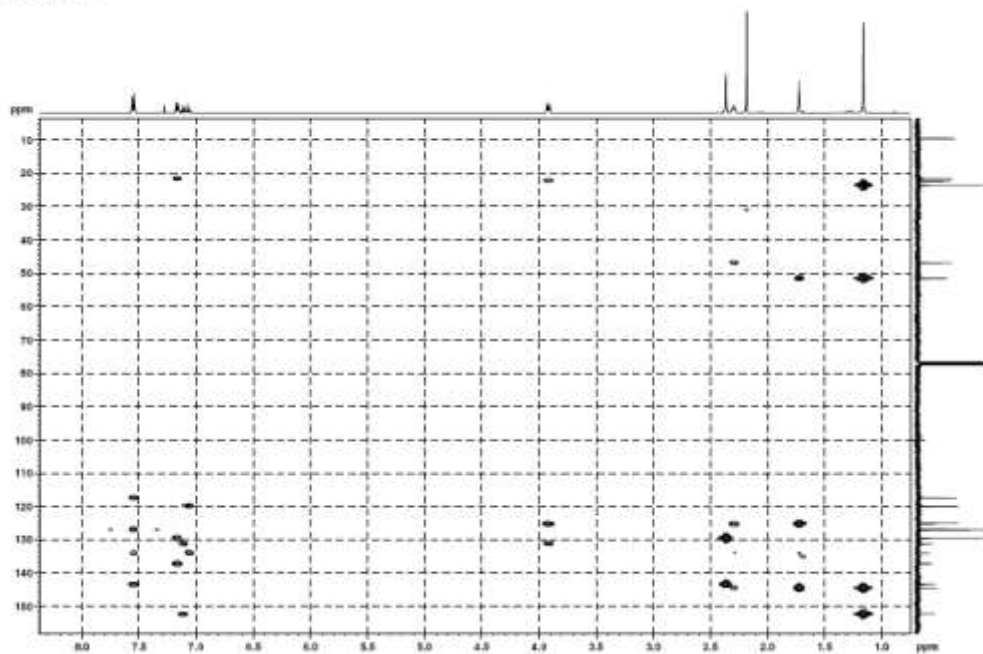
COSY NAV400

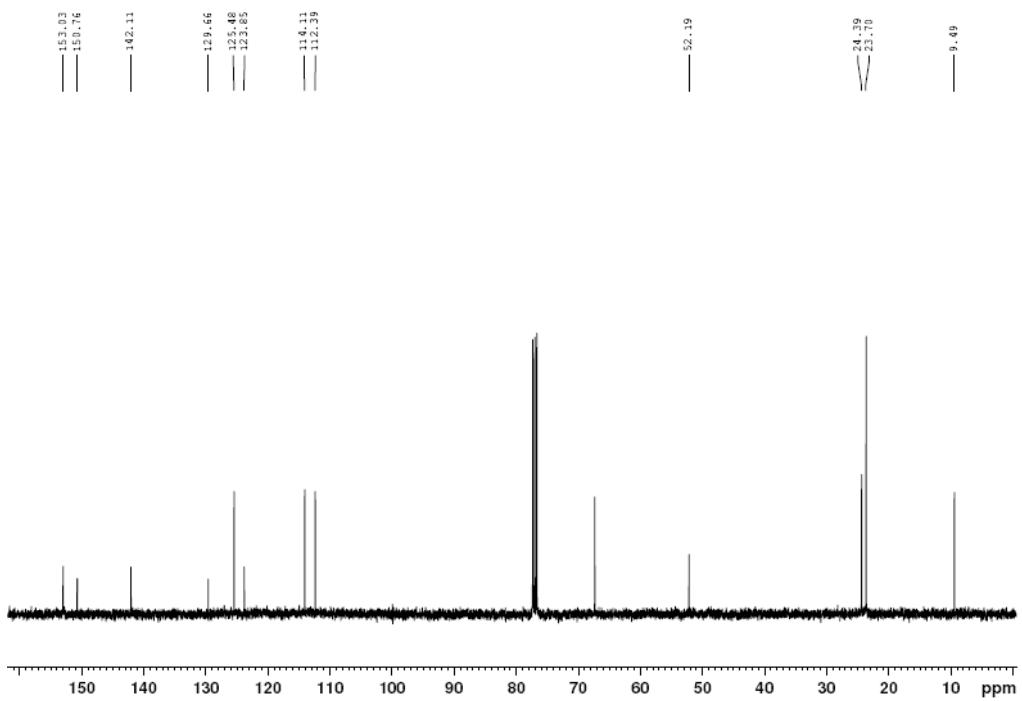
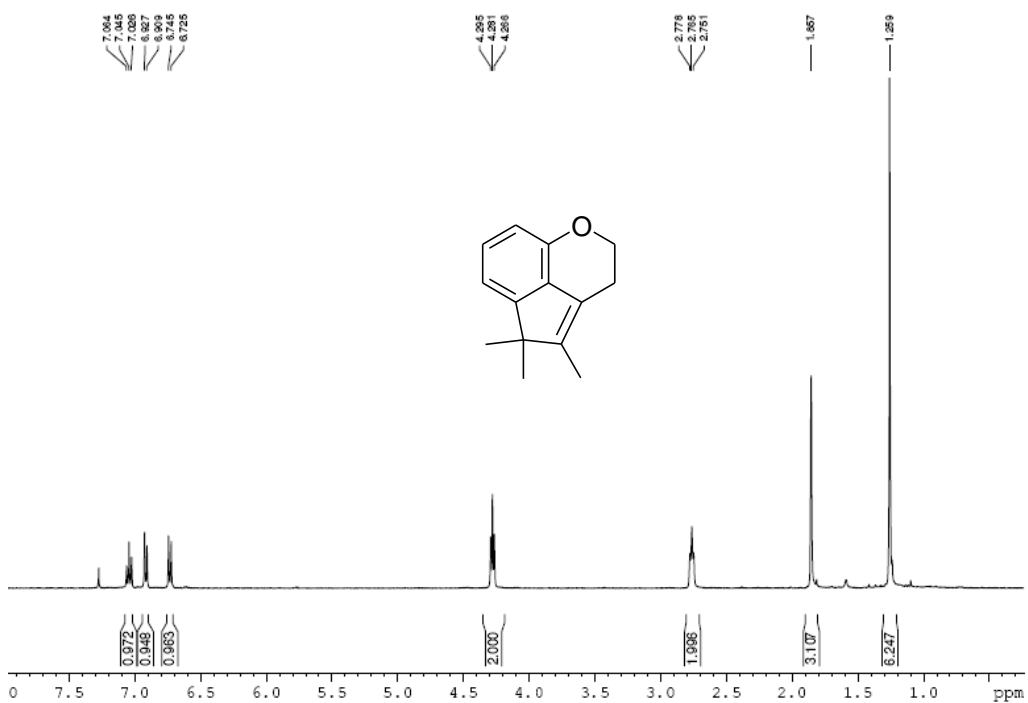


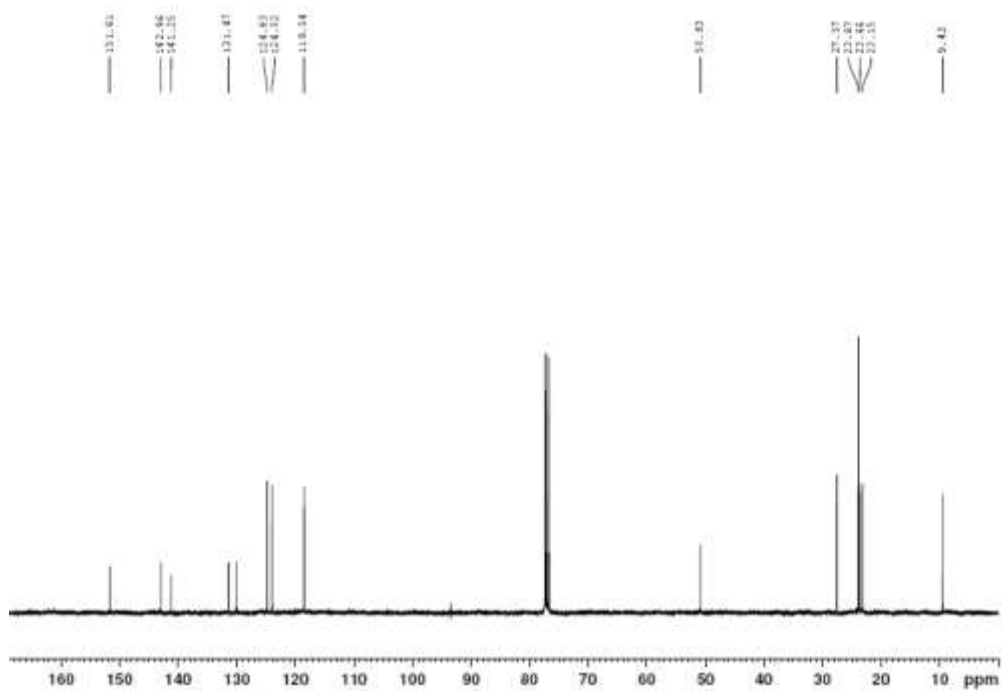
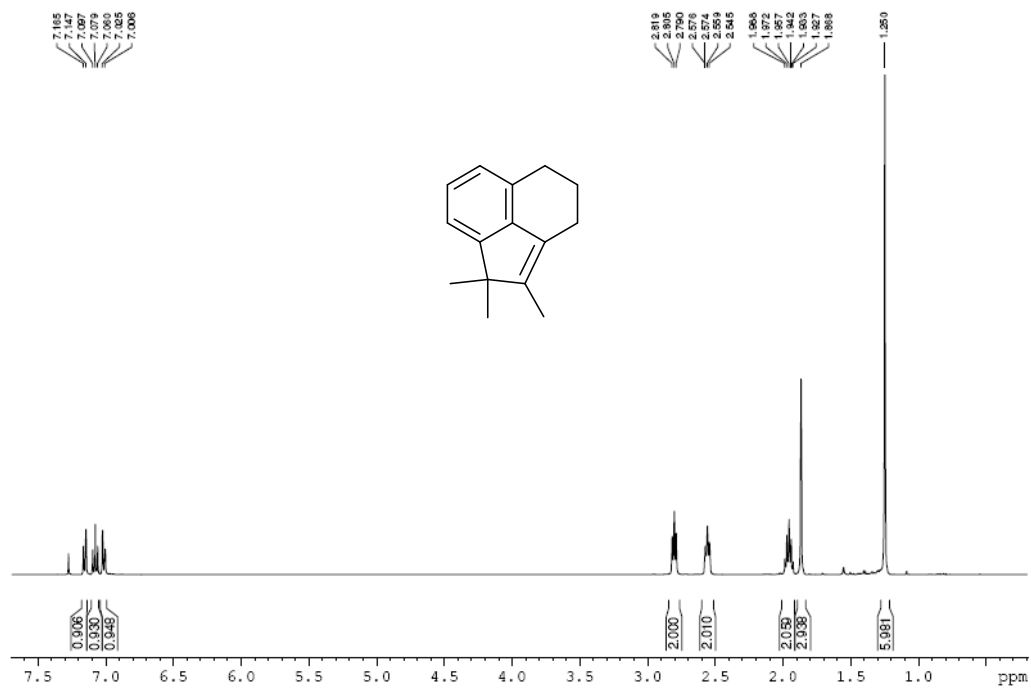
HSQC NAV400



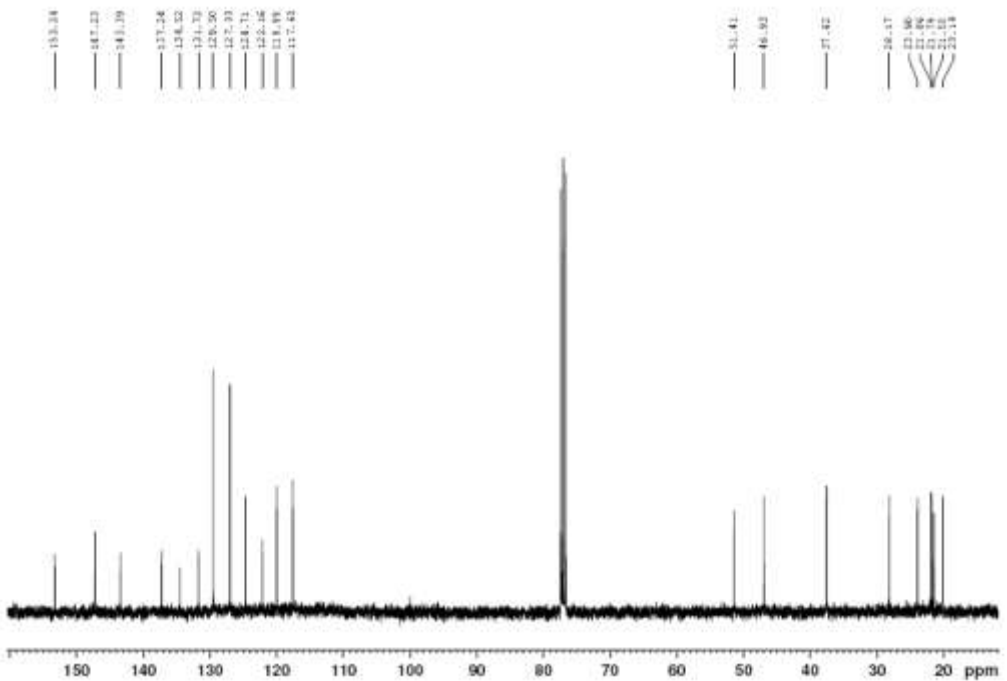
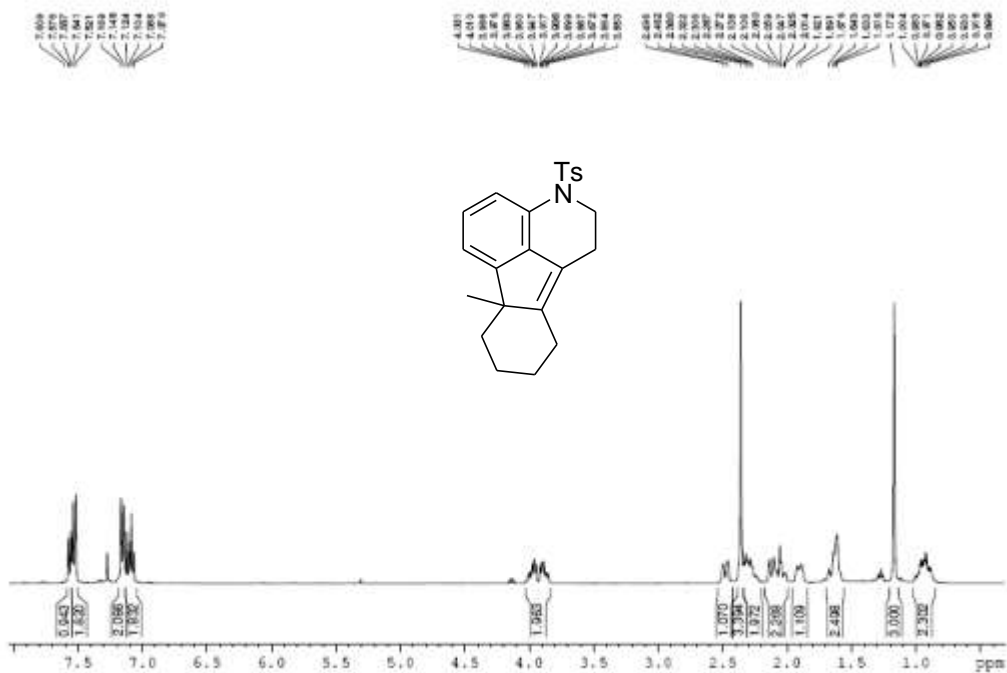
HMBC 10AV400

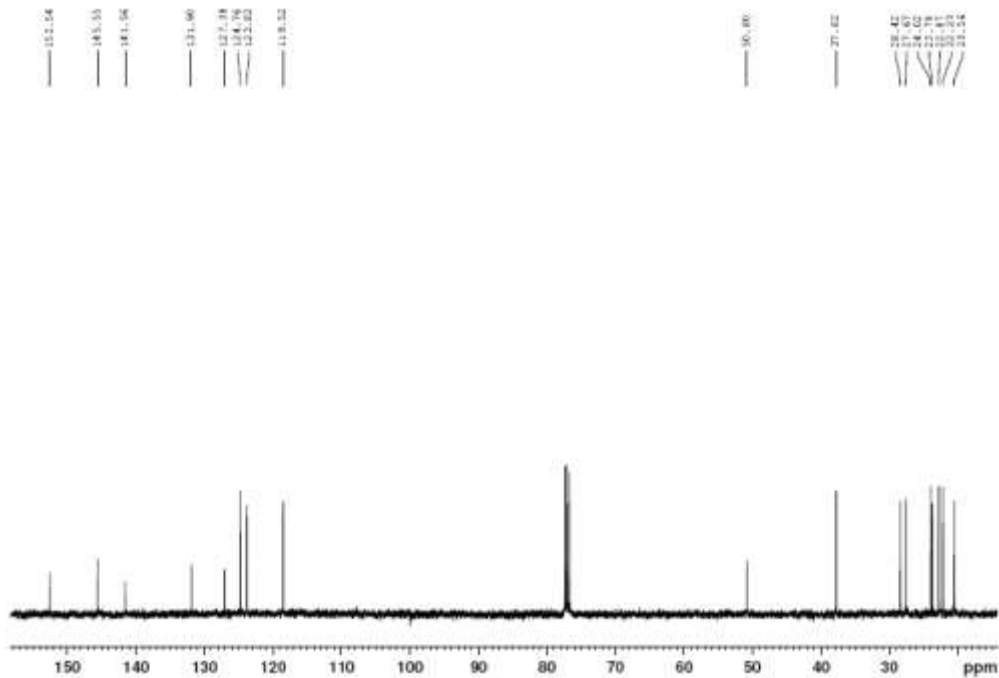


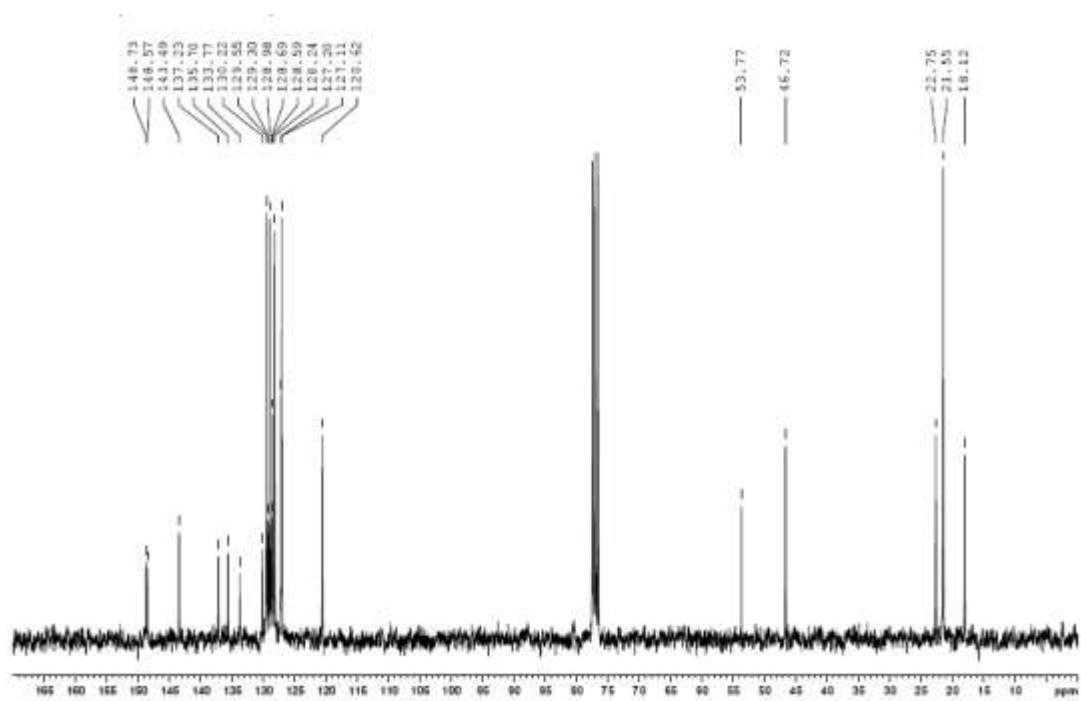
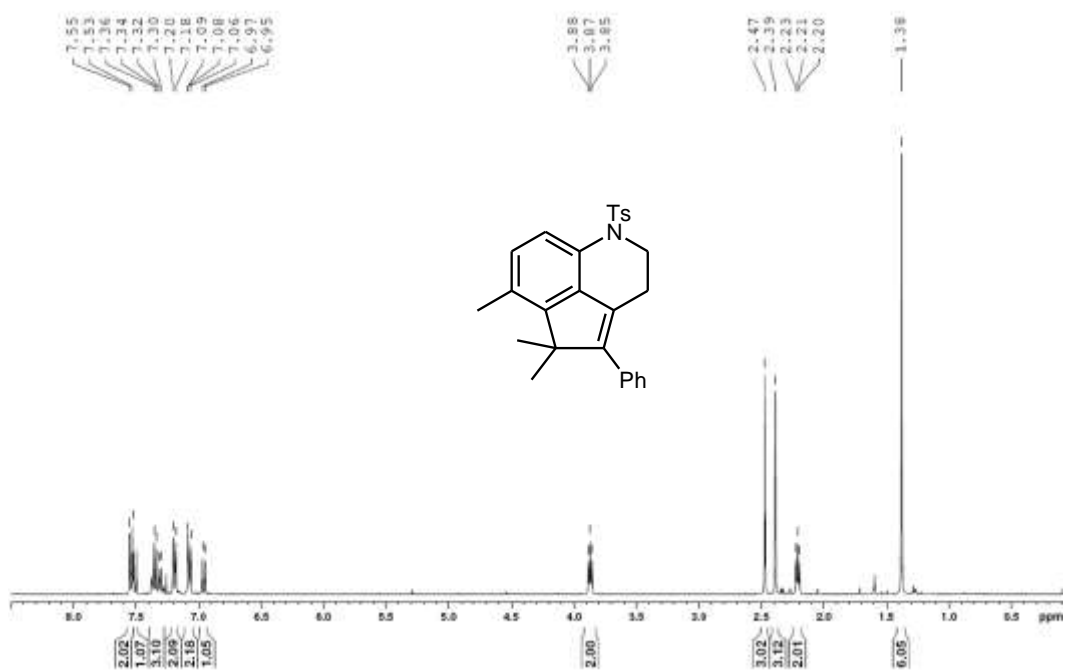


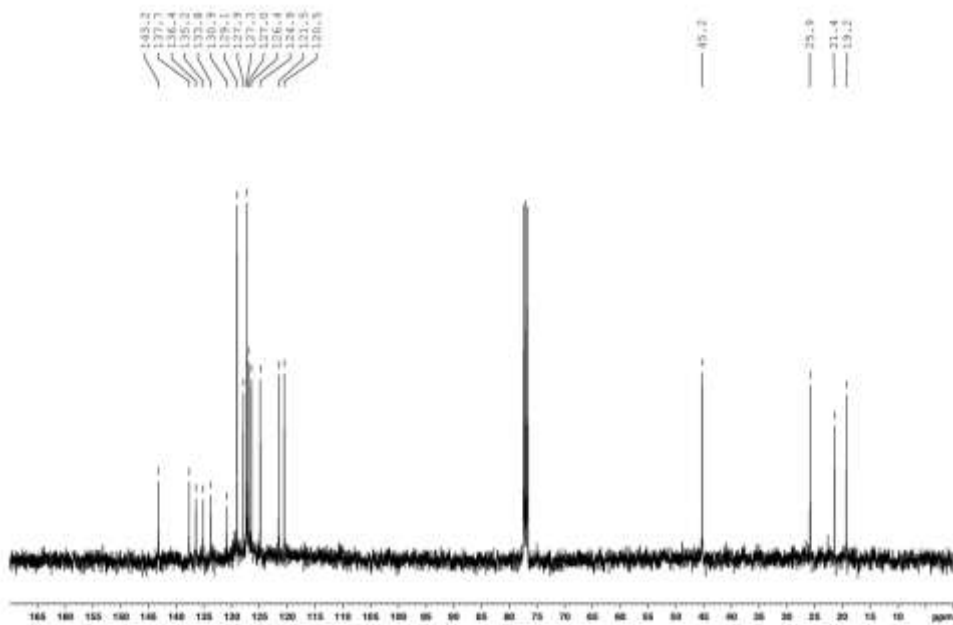
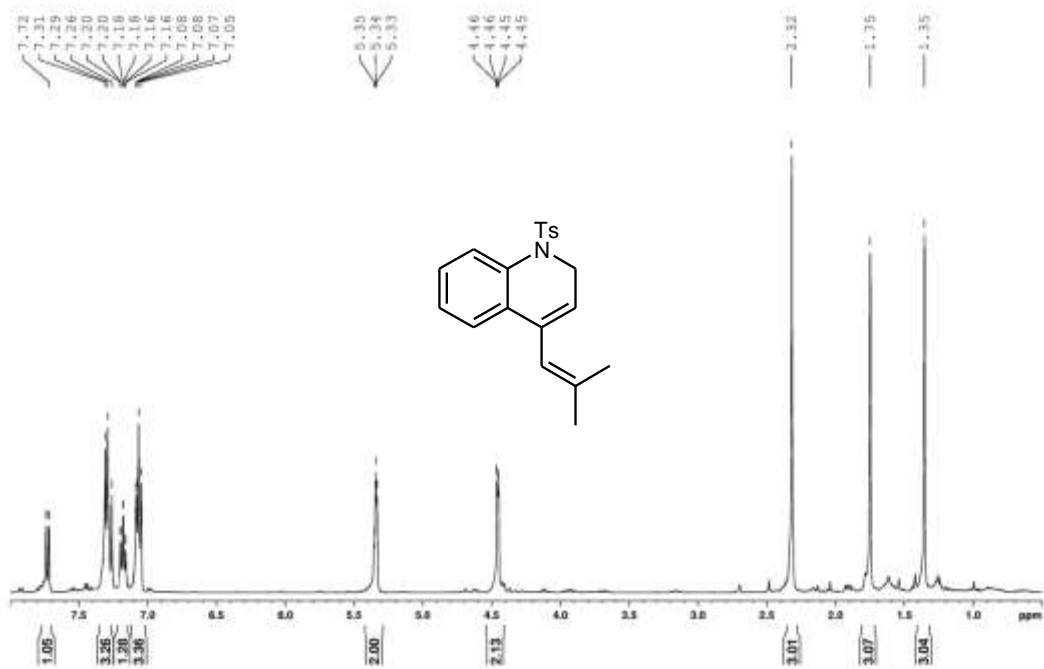


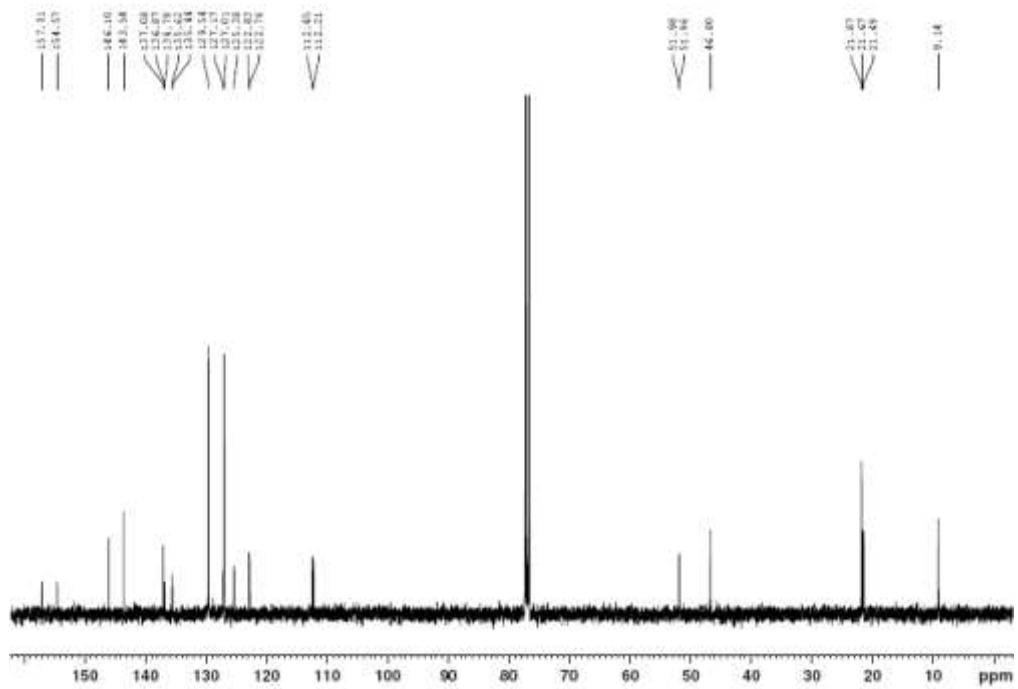
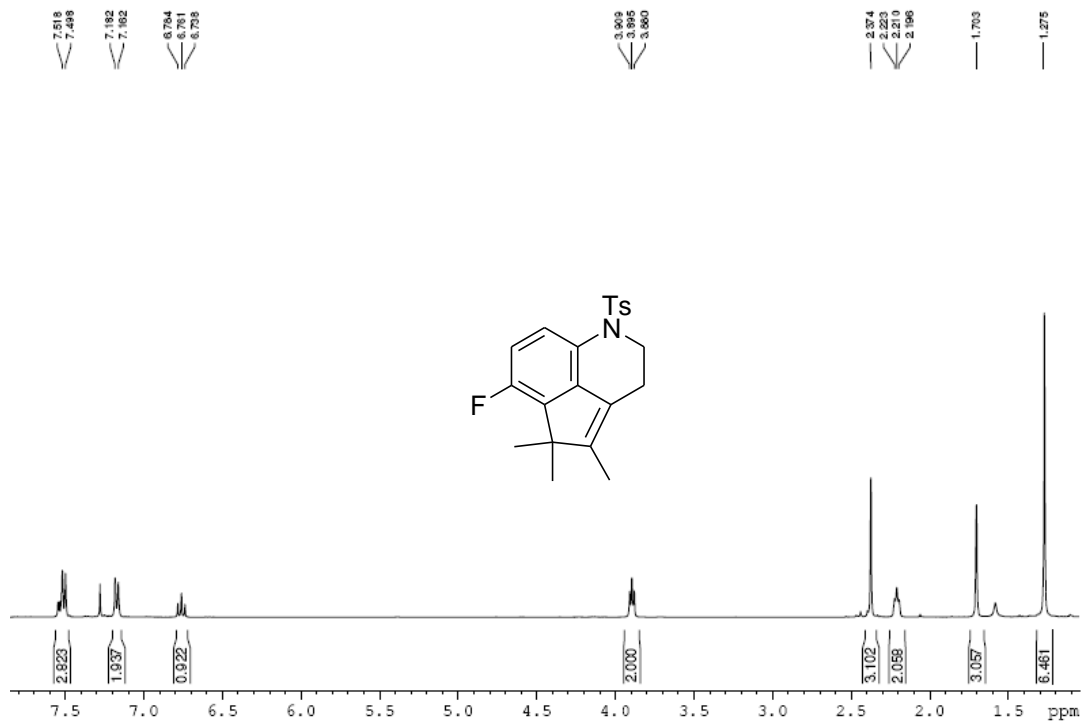




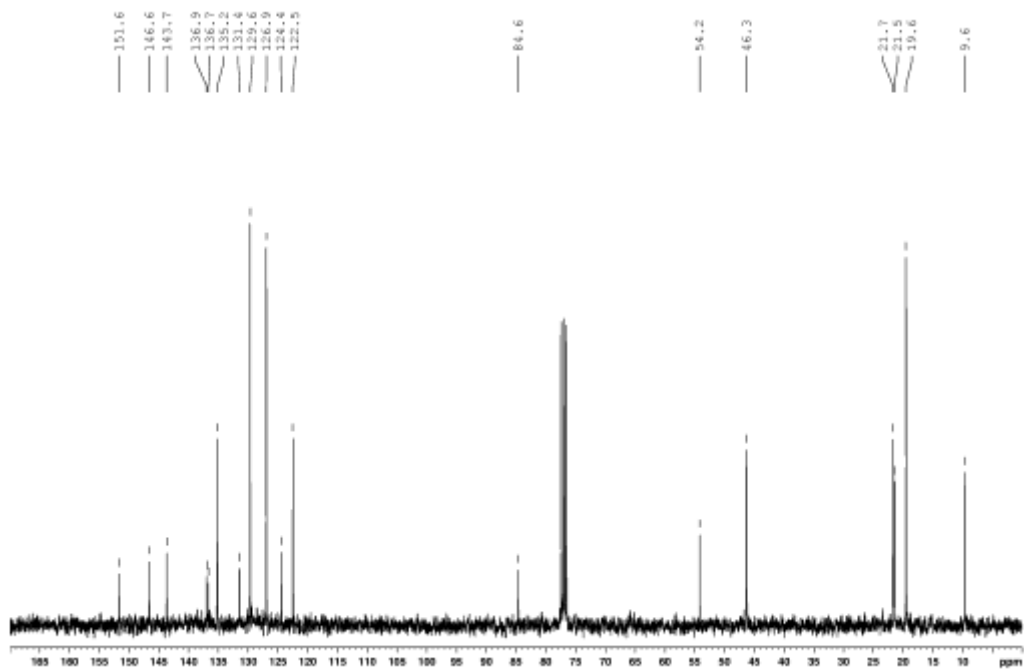
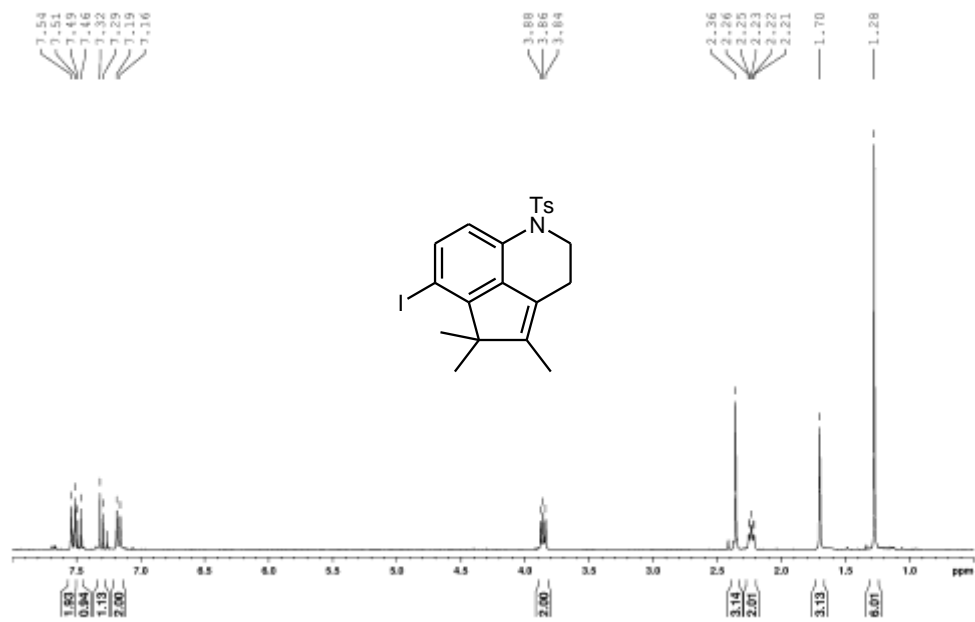


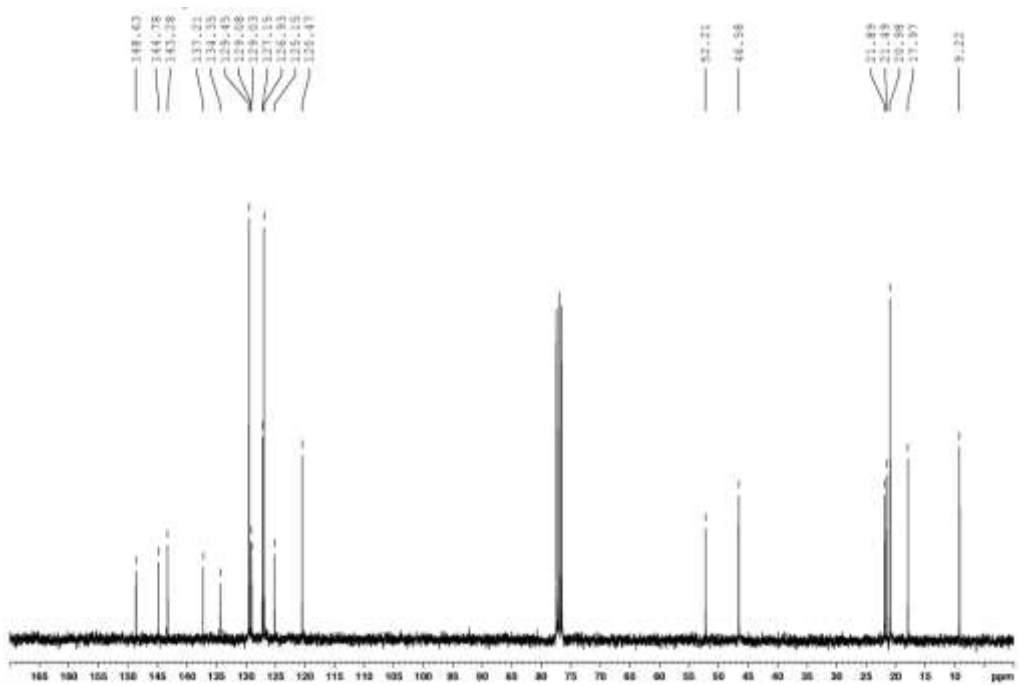
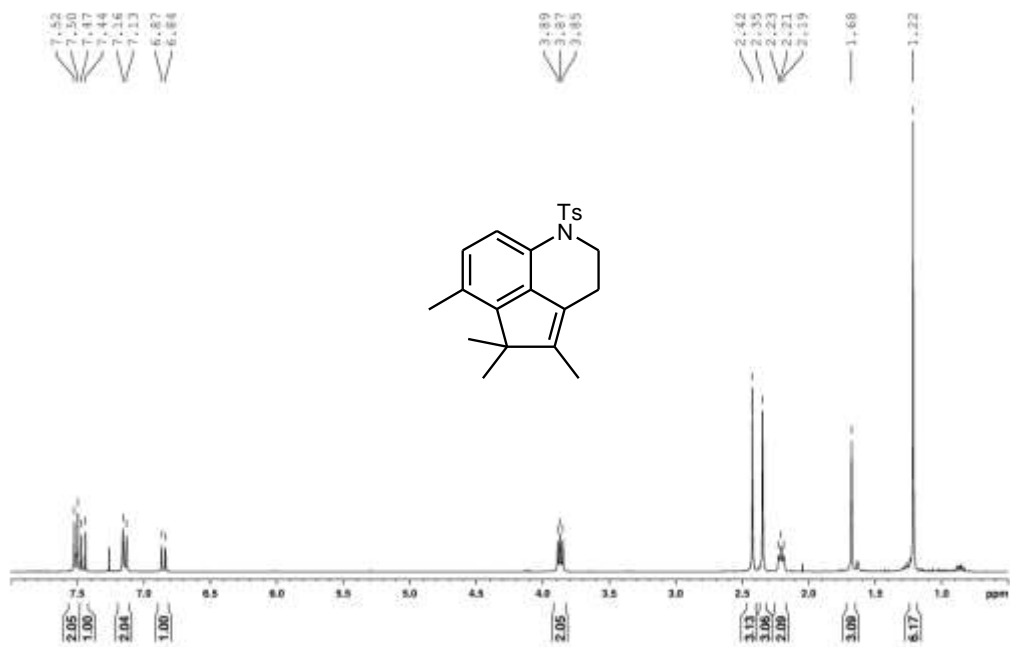




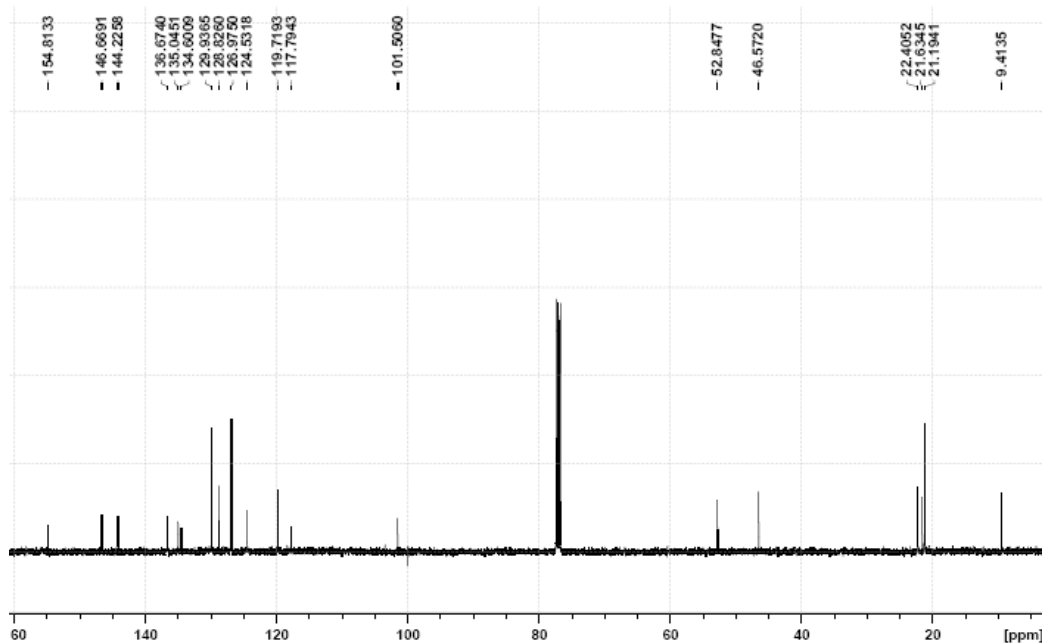
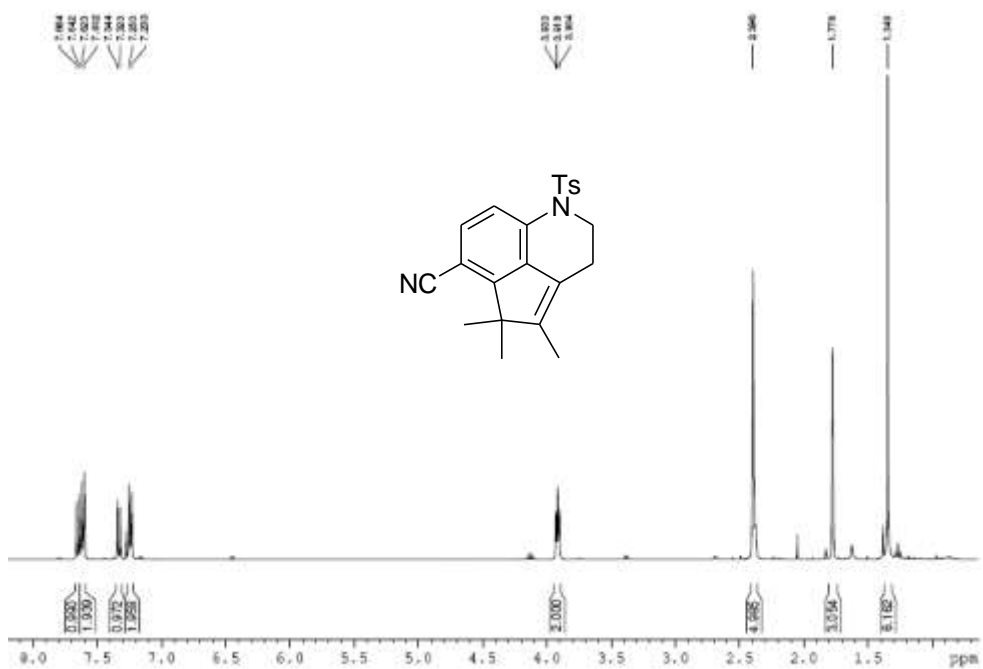


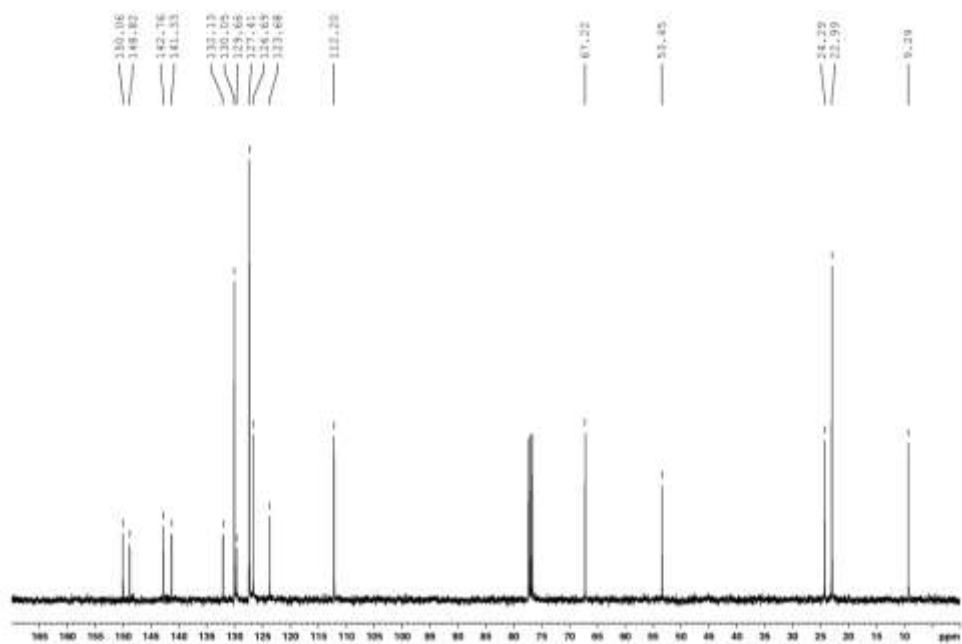
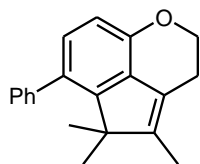
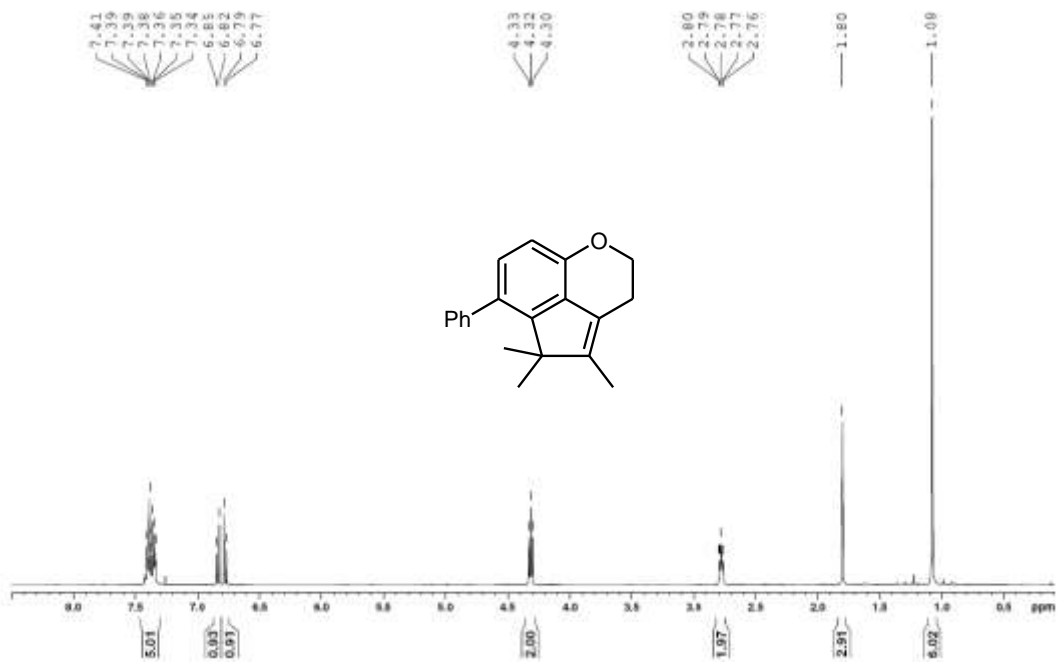


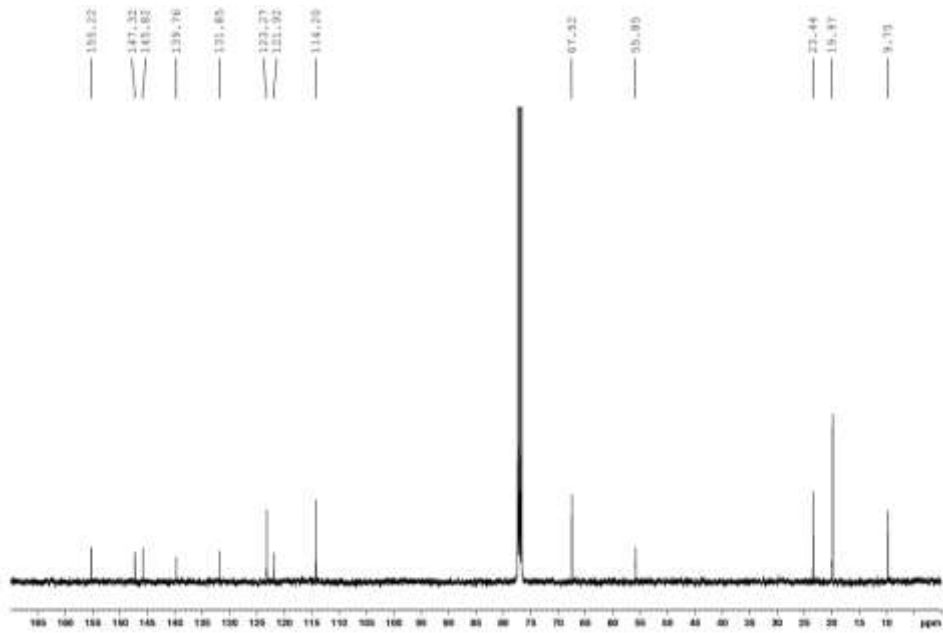
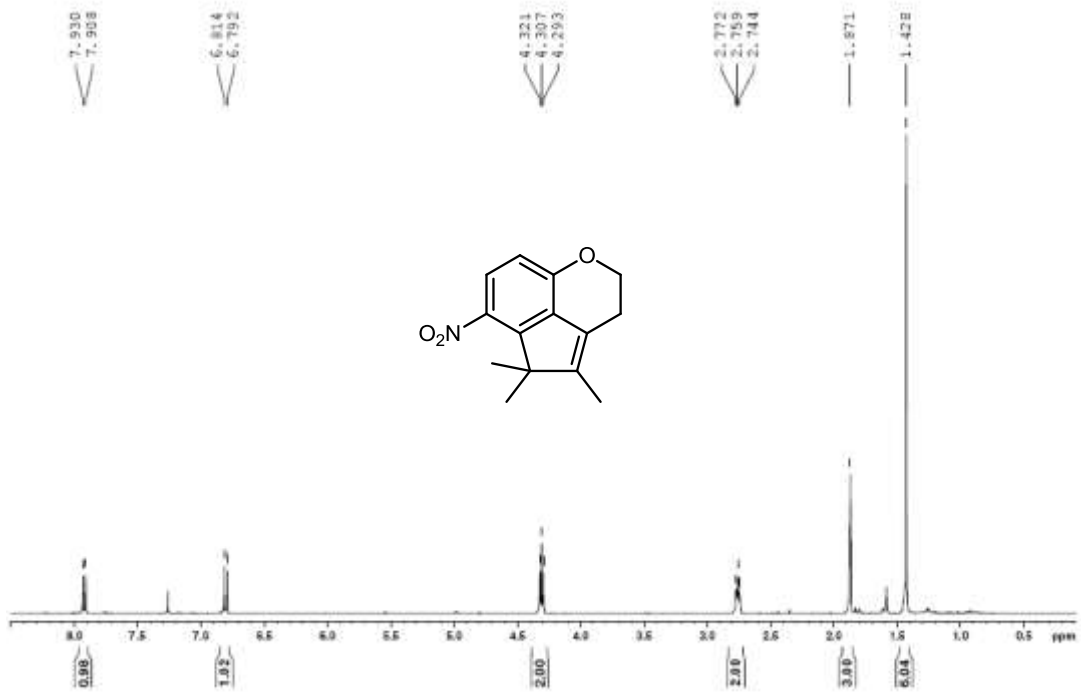


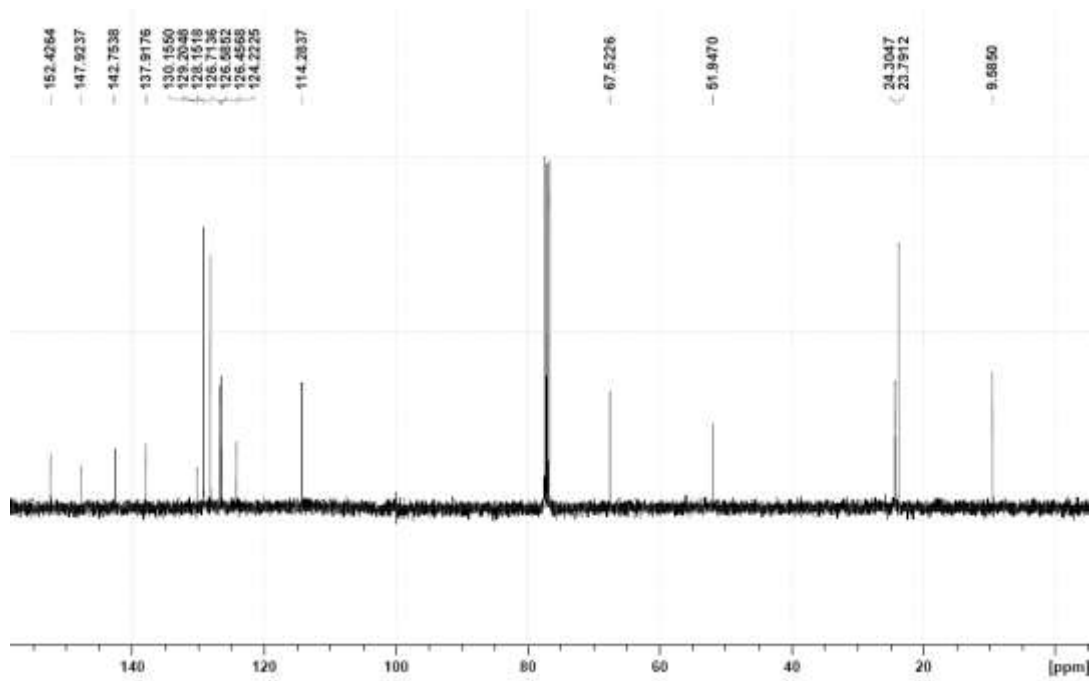
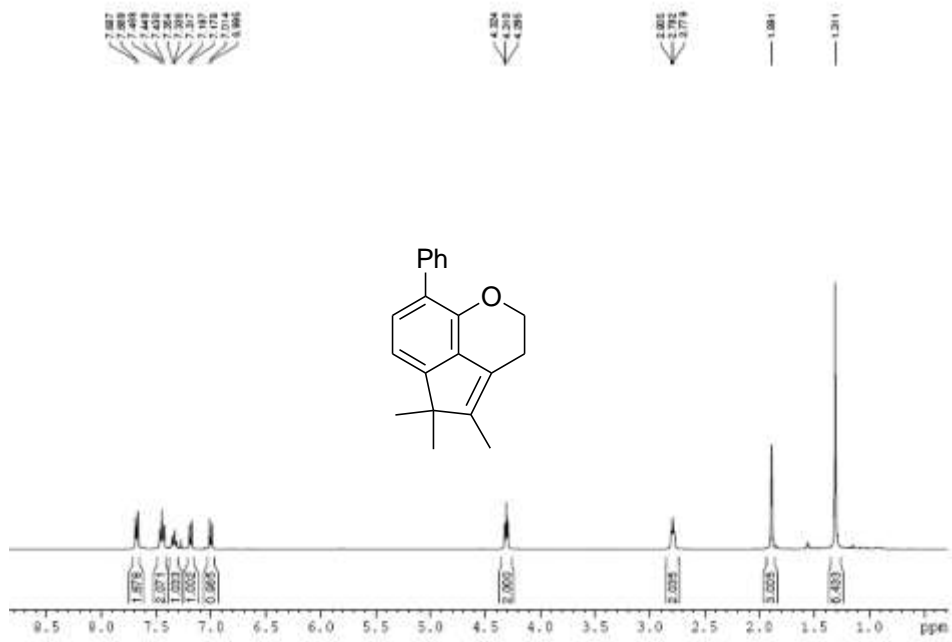


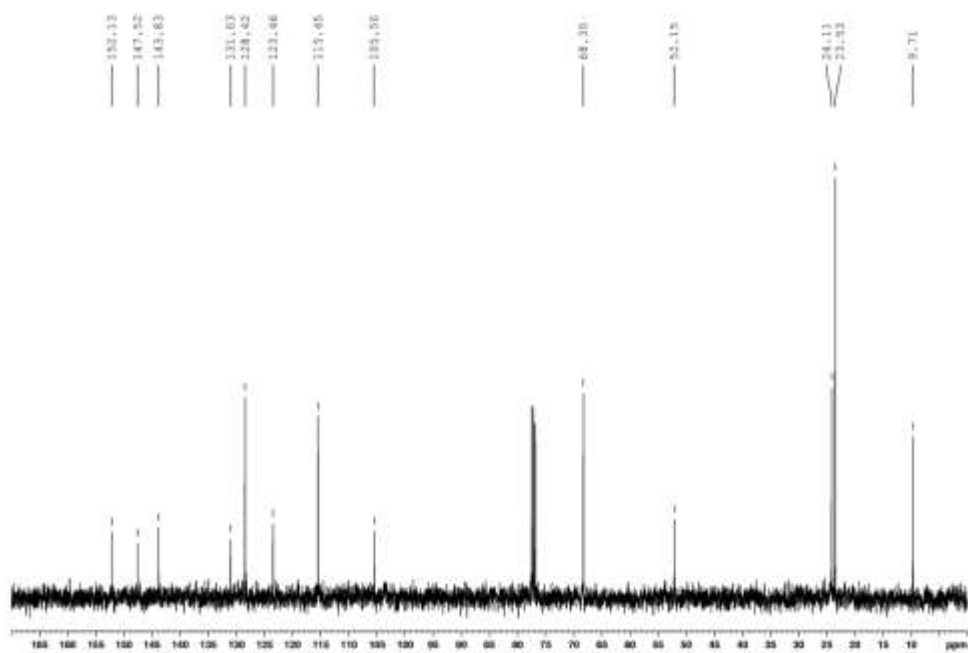
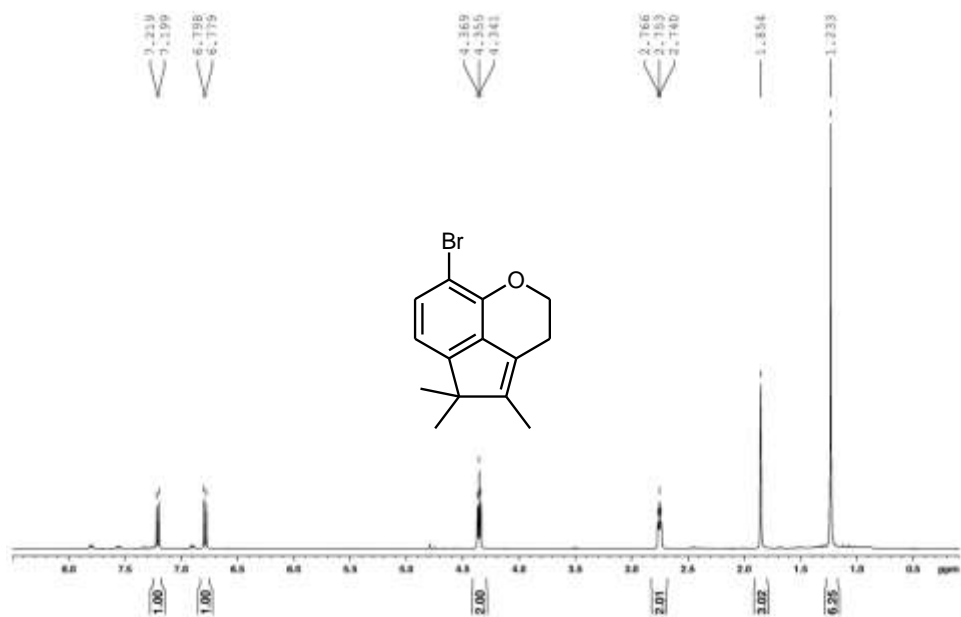


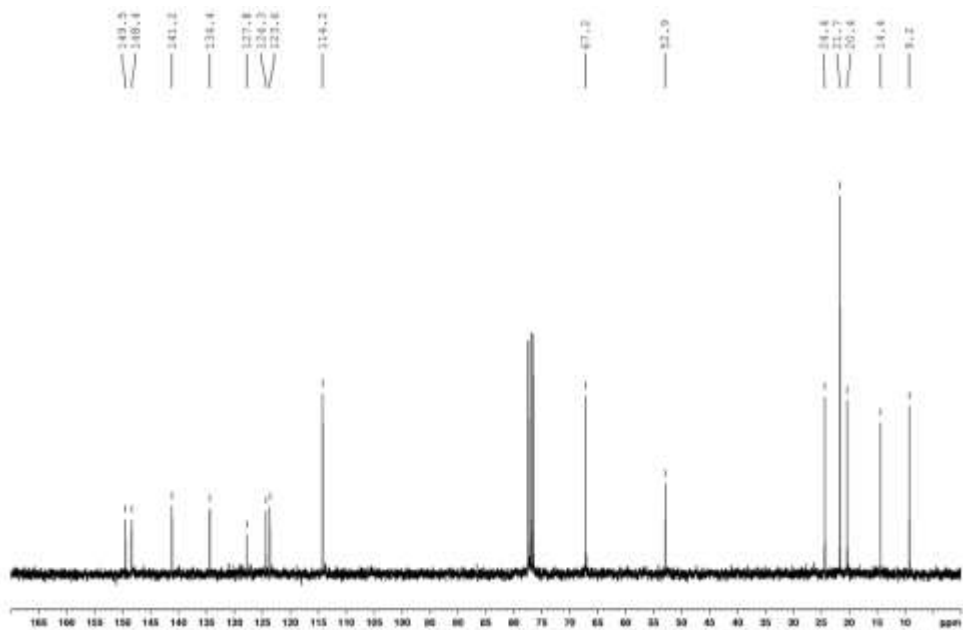
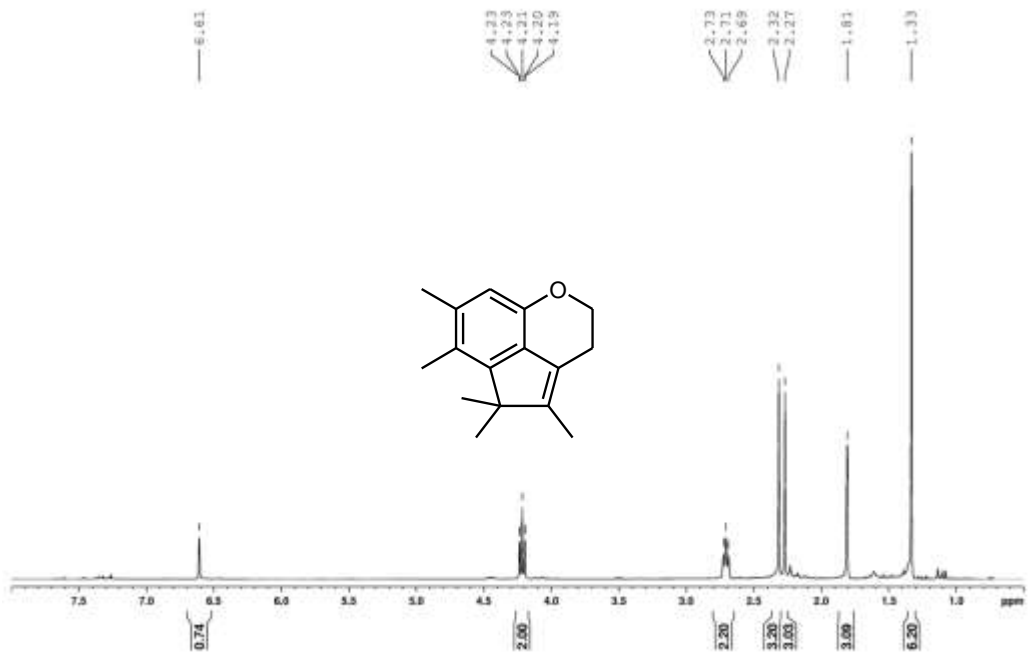


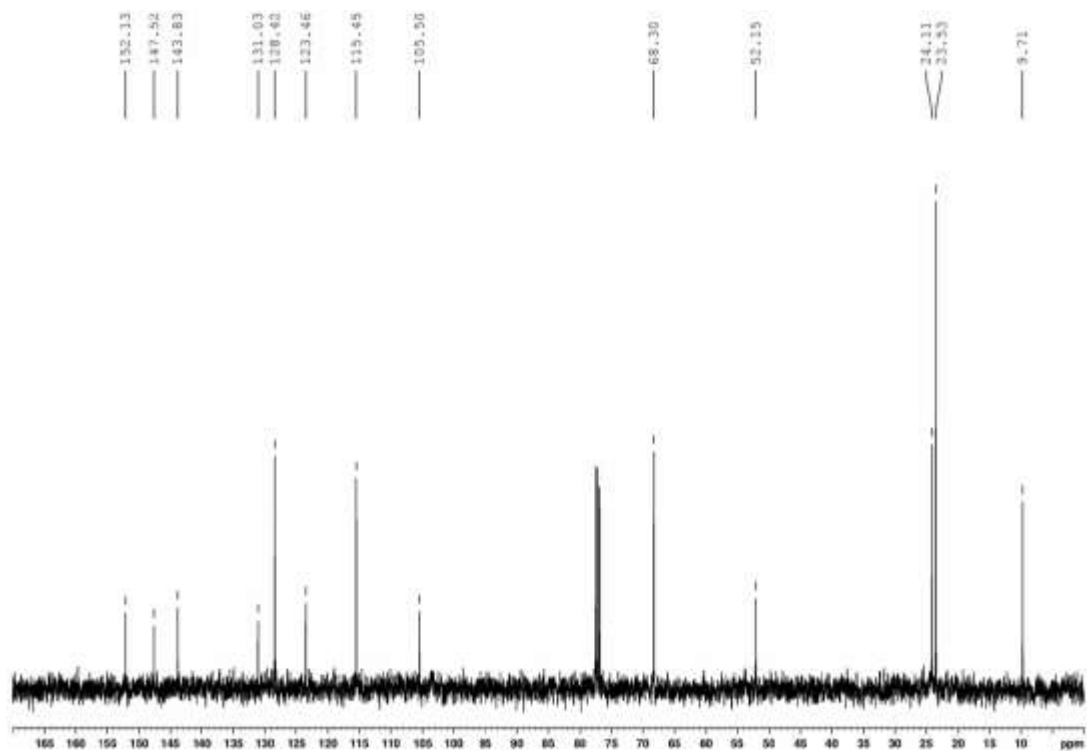
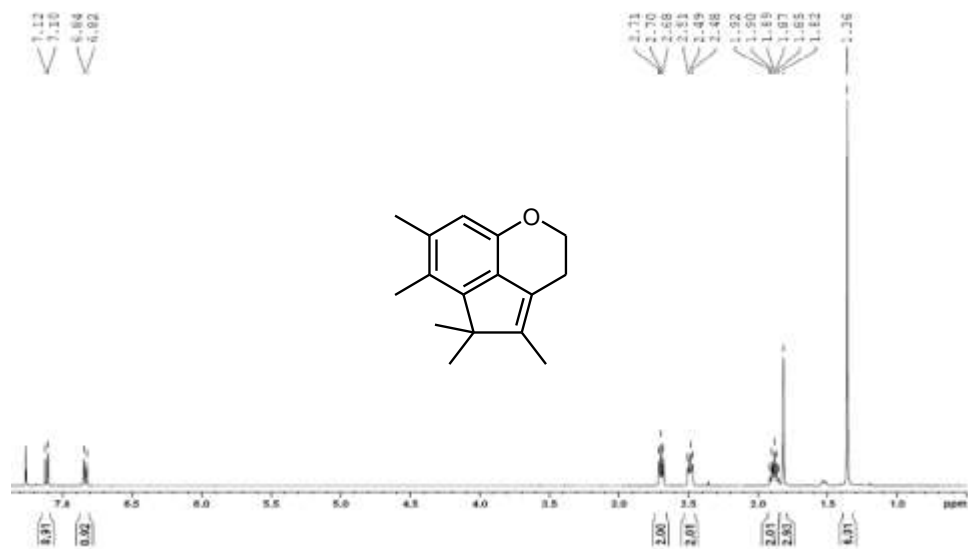


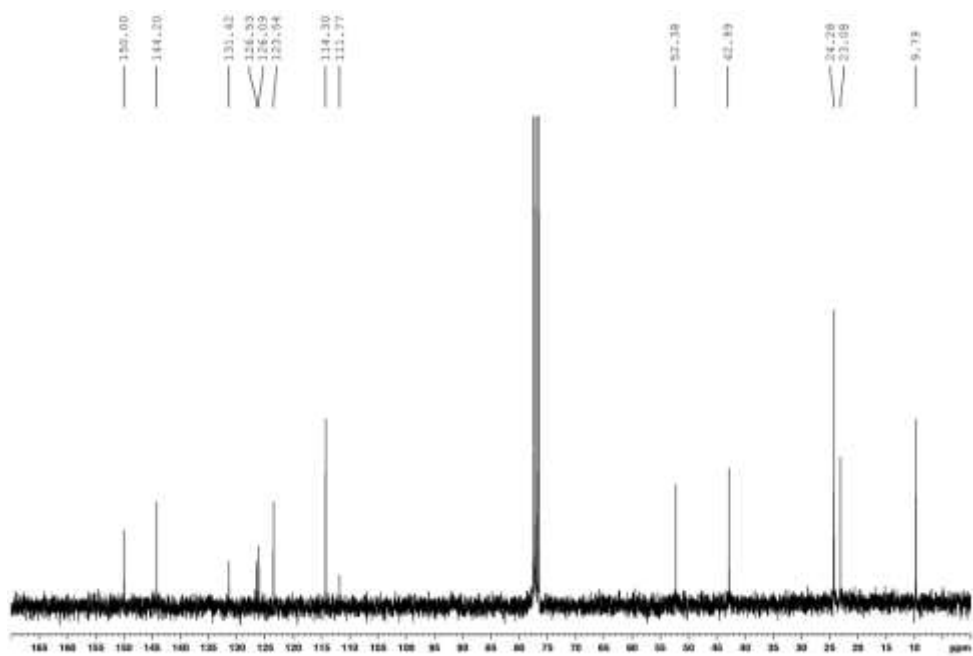
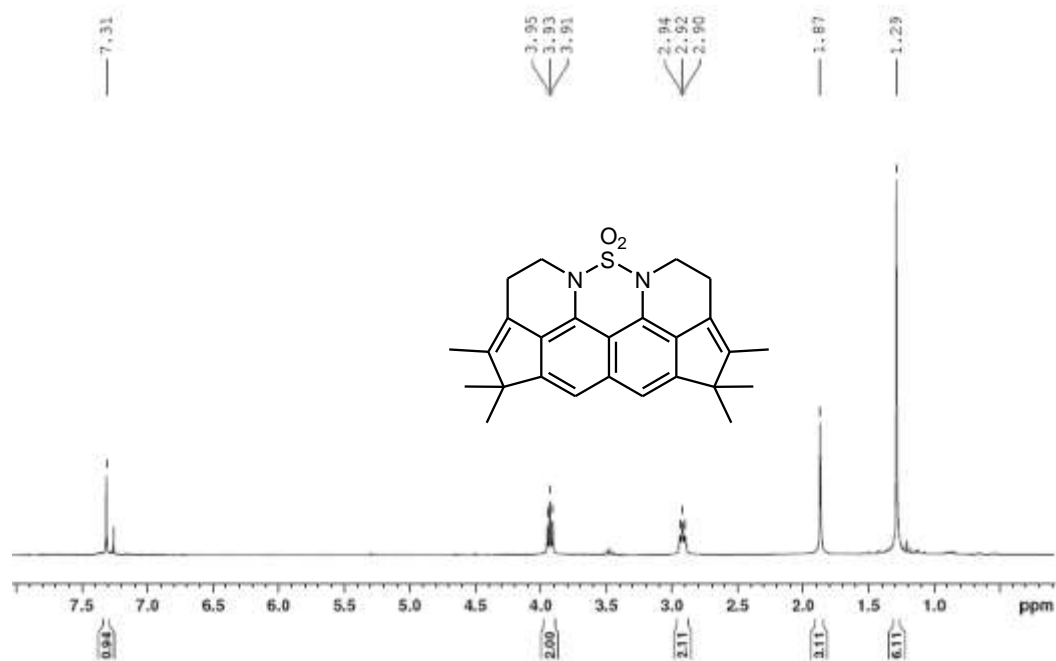




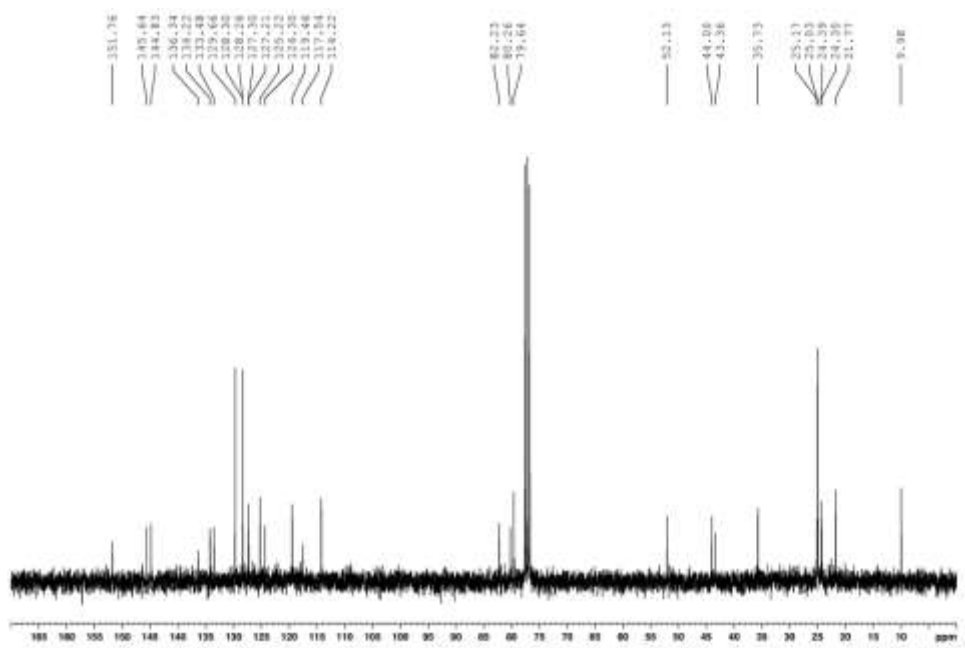
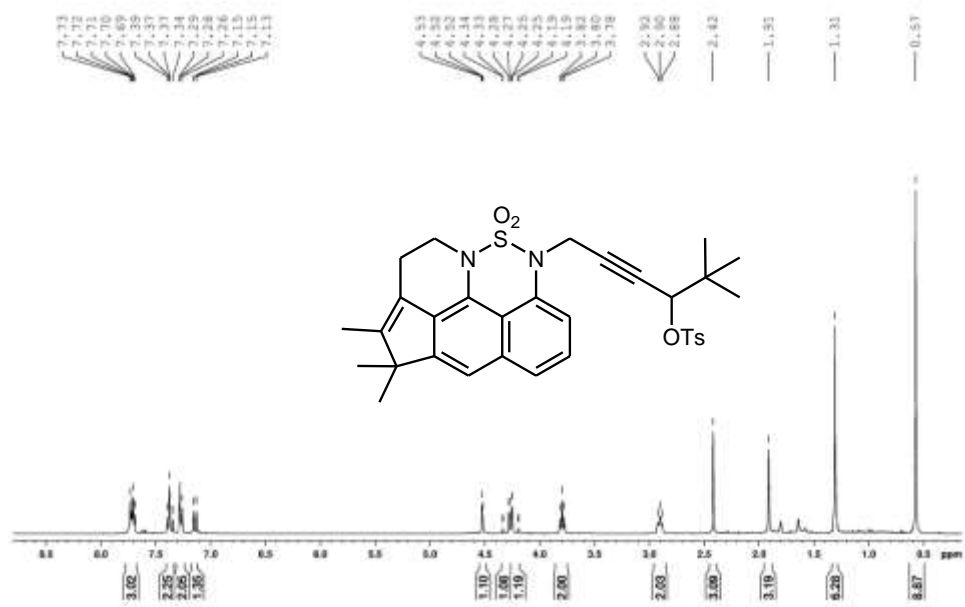


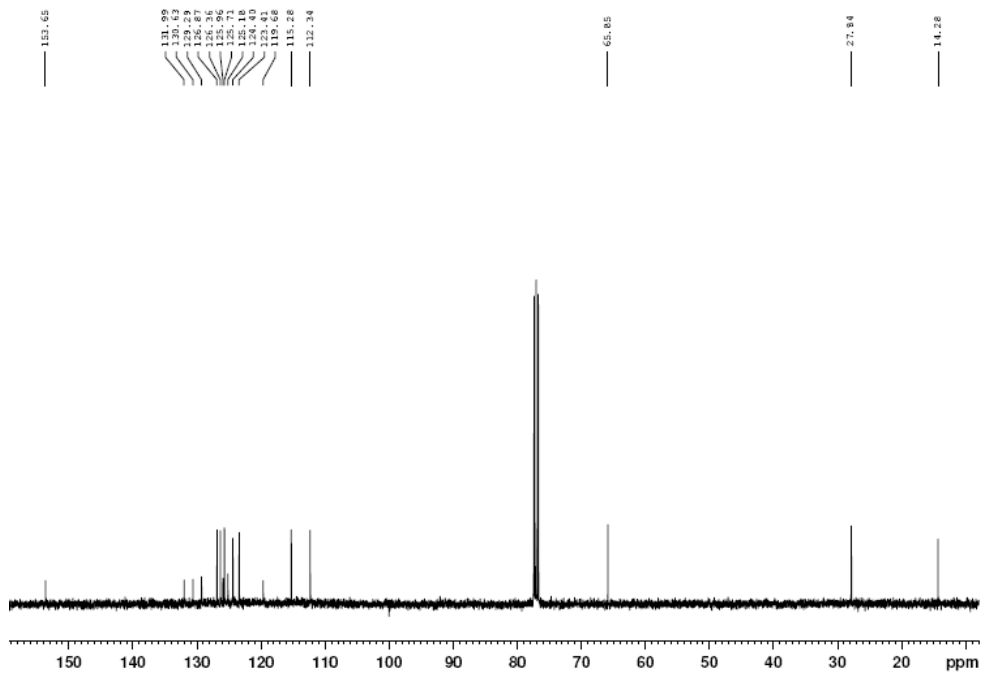
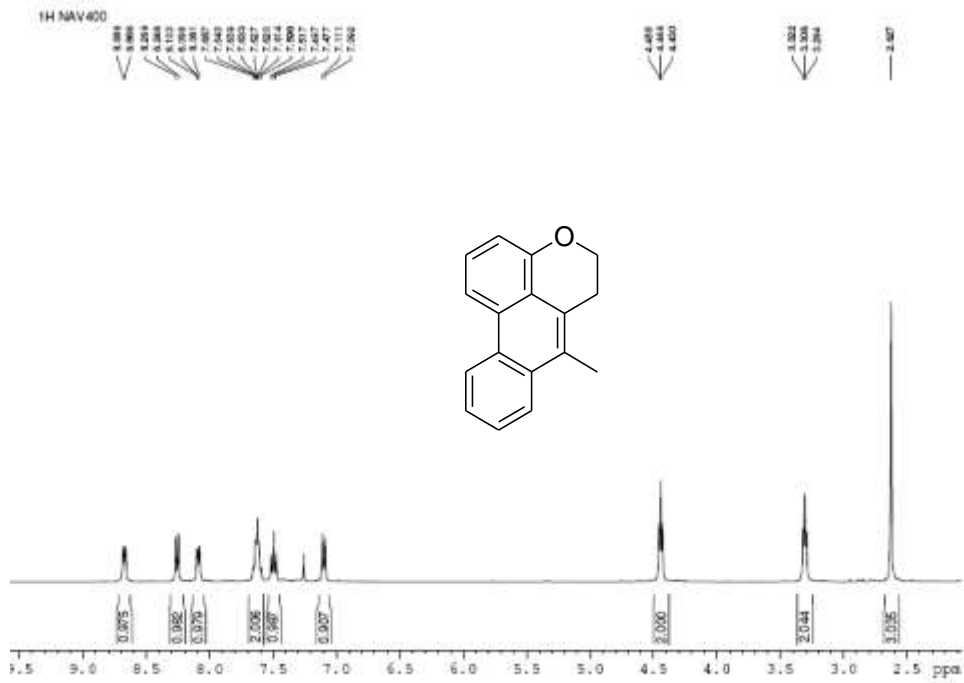




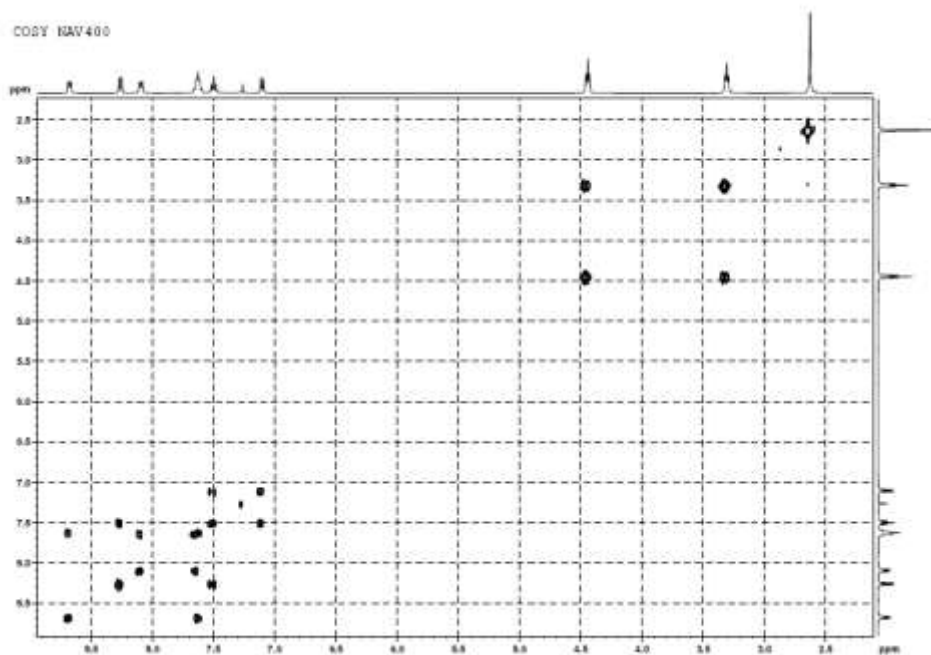




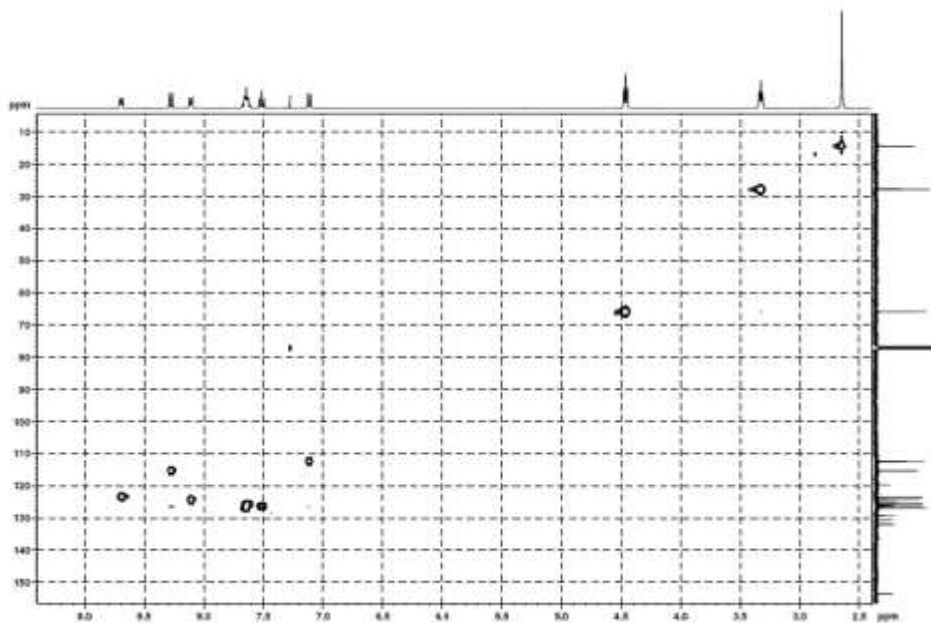




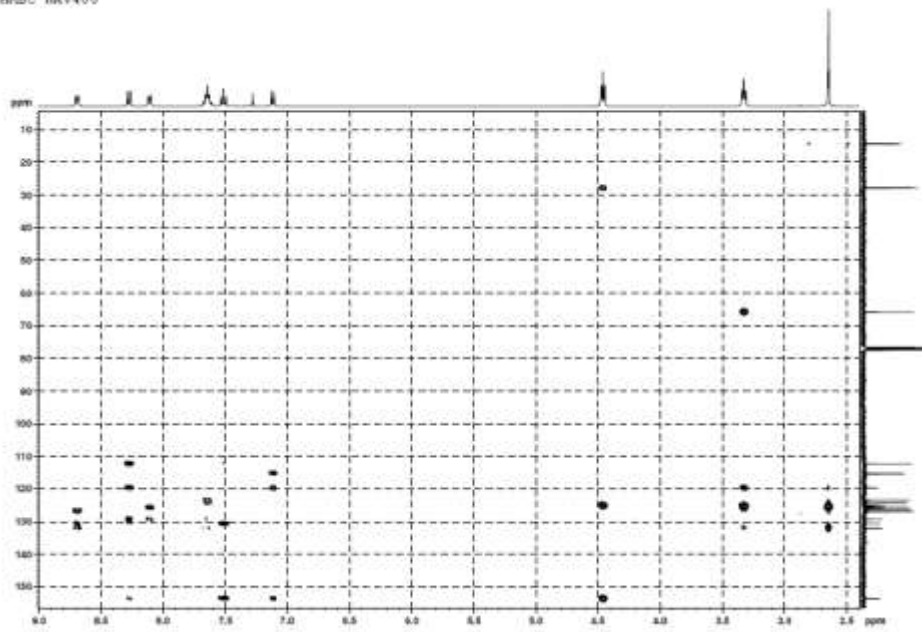
COSY NAV400

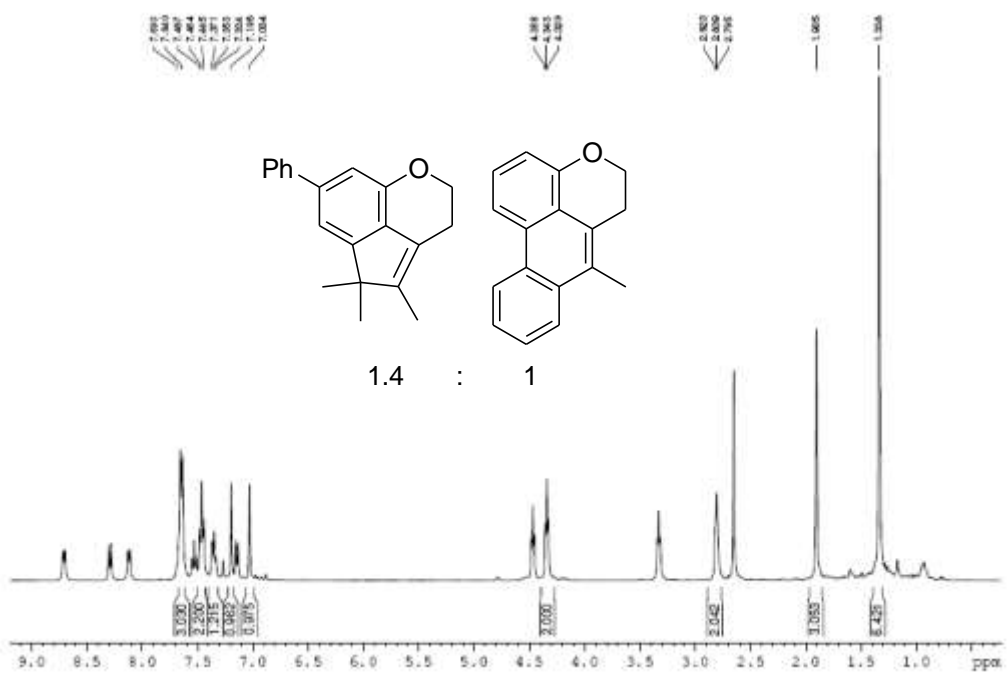


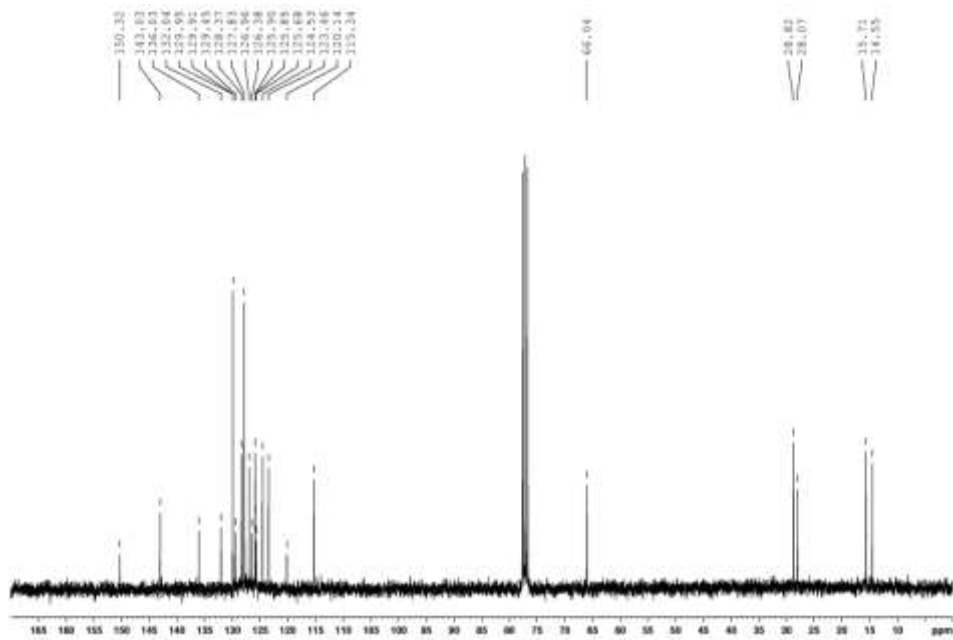
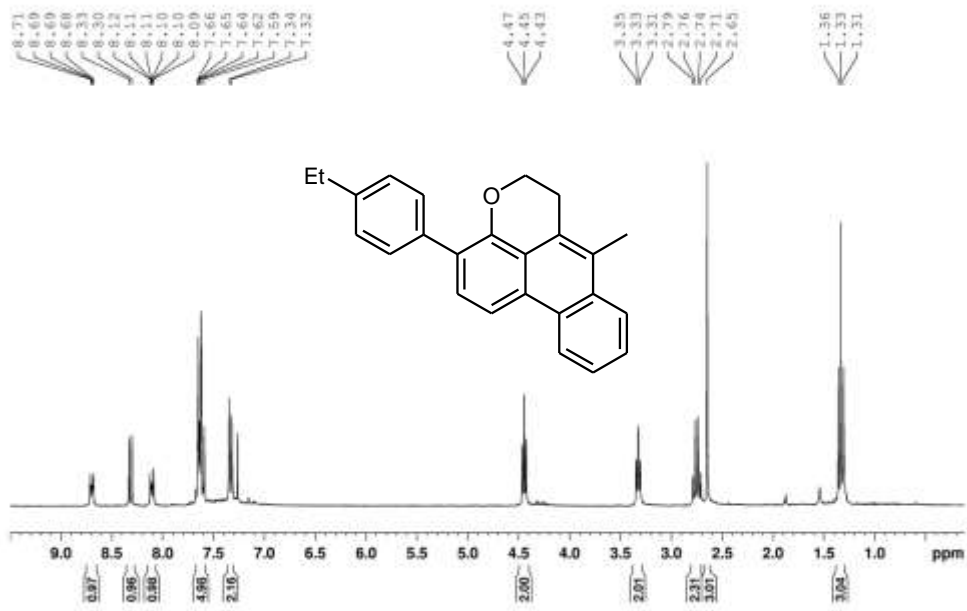
HSQC NAV400

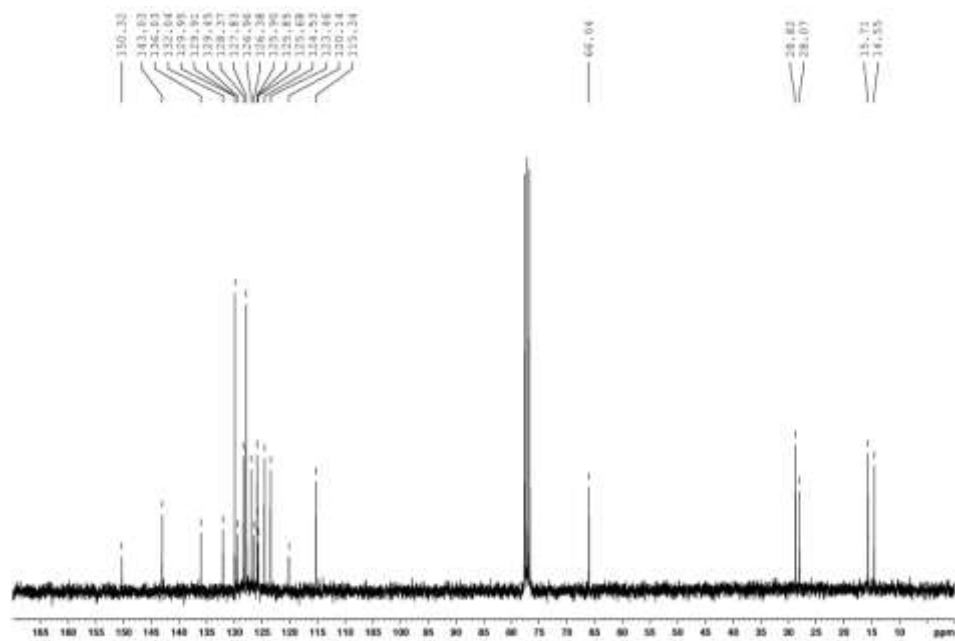
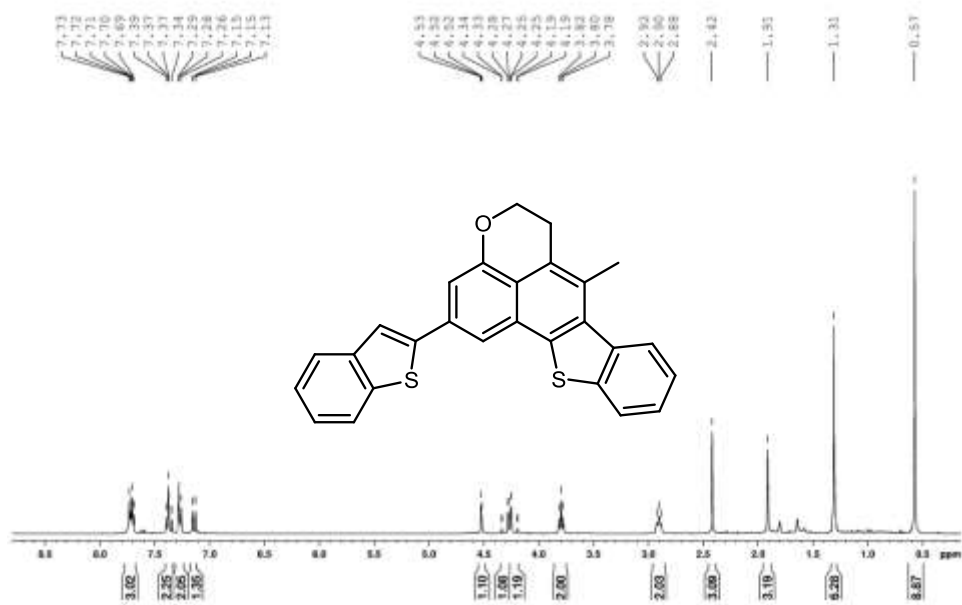


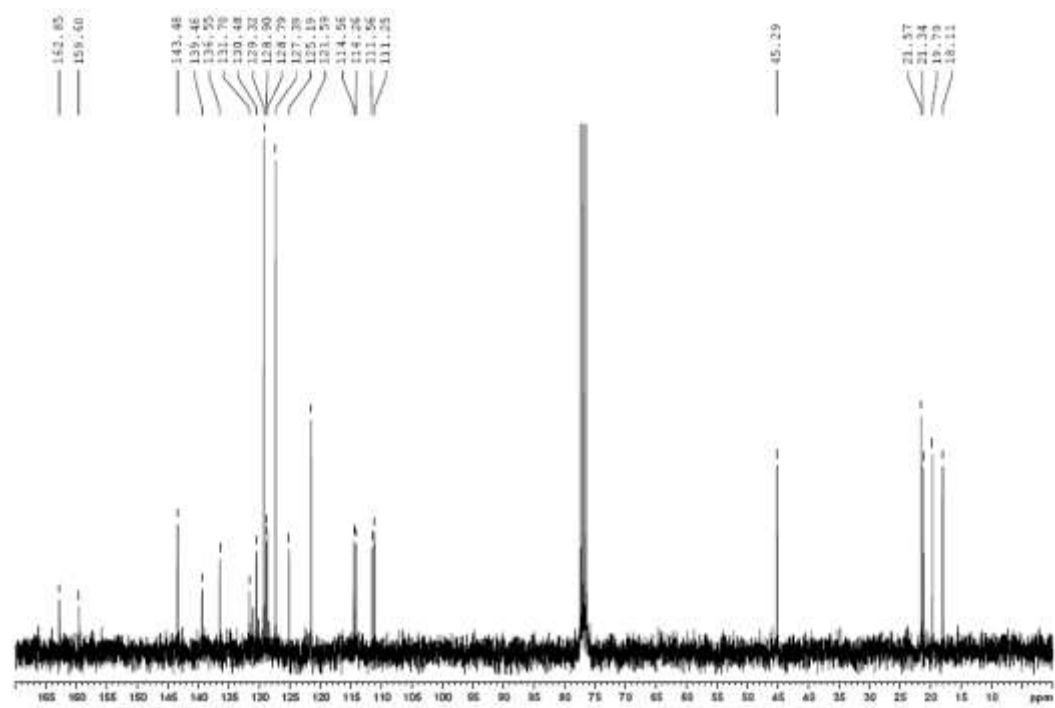
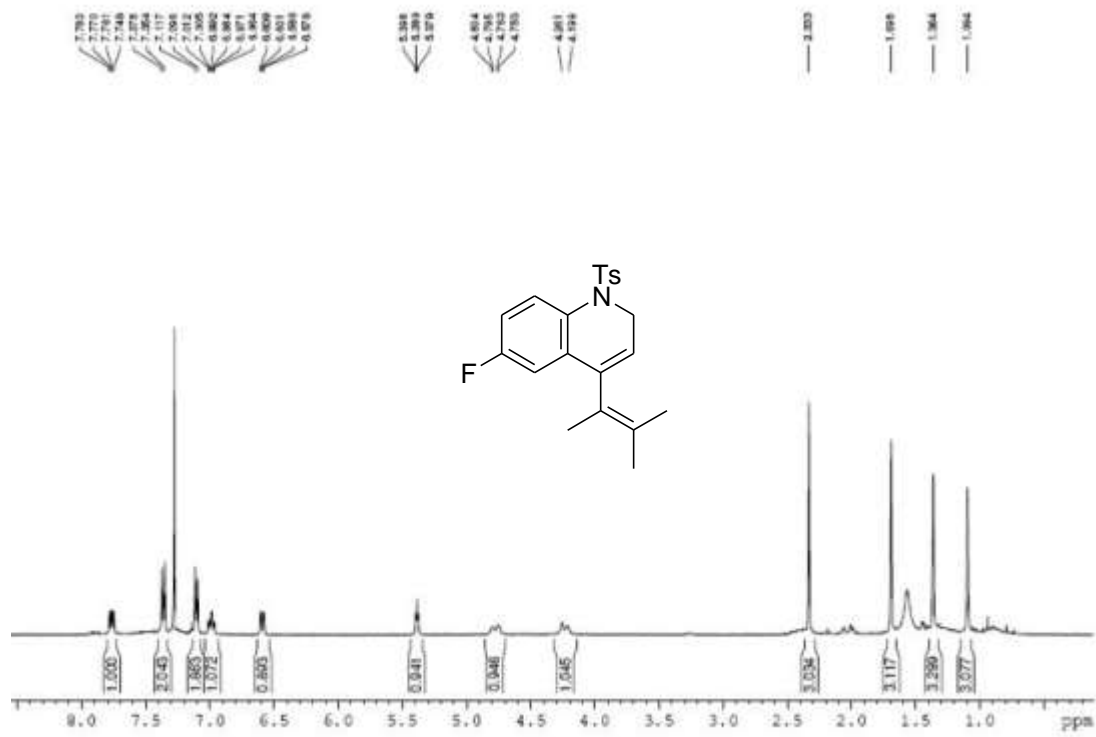
RMC NAV400

















0095\_021  
1H NMR400

7.72 7.62 7.52 7.42 7.32 7.22 7.12

2.71 2.49

