

Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

*Catálisis sinérgica: reacción intermolecular
de aldehídos con alenamidas*

Alberto Ballesteros Tolosana

Máster en Química y Desarrollo Sostenible

Don ALBERTO BALLESTEROS TOLOSANA

PRESENTA

La memoria titulada “*Catálisis sinérgica: reacción intermolecular de aldehídos con alenamidas*”, que ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo la dirección de D. José Manuel González Díaz, quien autoriza su presentación para que sea calificada como Trabajo Fin de Máster

En Oviedo, a 13 de Junio de 2013.

Fdo. Alberto Ballesteros Tolosana

Fdo. Dr. José Manuel González Díaz

Índice

Abreviaturas	4
Introducción	8
Capítulo 1: Antecedentes Bibliográficos	10
1.1 Activación electrófila de sistemas Π por medio de metales de transición	10
1.2 Aminocatálisis: activación nucleofílica de carbonilos	17
1.3 Catálisis sinérgica	25
1.4 Objetivo	29
Capítulo 2: Discusión de resultados	31
2.1 Estudio inicial: búsqueda de condiciones de reacción	32
2.2 Optimización del proceso	36
2.3 Generalización del proceso	42
Conclusiones	47
Capítulo 3: Parte experimental	49
Anexo: Espectros de RMN	59
Bibliografía	70

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonil
Bu	Butilo
CH ₃ CN	Acetonitrilo
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Cy	Ciclohexilo
E ⁺	Electrófilo
ee	Exceso enantiomérico
EMAR	Espectometría de alta resolución
equiv	Equivalentes
Et	Etilo
h	Hora/s
IE	Impacto electrónico
ⁱ Pr	Isopropilo
IPr	[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)]imidazol-2-ilideno

L	Ligando
M	Molar
Me	Metilo
min	Minuto/s
NTf ₂	Bis(trifluorometanosulfonil)imidato
Nu ⁻	Nucleófilo
PG	Grupo protector (protecting group)
Ph	Fenilo
PI	Patrón interno
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
Pro	Prolina
Py	Piridina
Rf	Factor de retención
RT	Room Temperature (temperatura ambiente)
Rto	Rendimiento
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio
T	Temperatura
t	tiempo
TBS	<i>tert</i> -butildimetil silil

THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin layer chromatography (cromatografía en capa fina)
TMS	Trimetilsililo
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo

Introducción

INTRODUCCIÓN

Las metodologías catalíticas se encuentran entre las más utilizadas por la química para el desarrollo de su actividad, dado que permiten incrementar la selectividad de las reacciones mediante la adición de cantidades subestequiométricas de una sustancia (catalizador) que, además, permite acelerar el proceso y contribuye a minimizar el gasto excesivo de materias primas, energía y la generación de residuos.

En particular, la catálisis con metales de transición tiene una probada utilidad en este sentido, y ha estado constantemente en el centro de mira de la metodología química de las últimas décadas.

Por otro lado, la organocatálisis es una disciplina que surgió hace aproximadamente una década. Sin embargo, ha ganado importancia rápidamente debido a la alta enantioselectividad lograda en muchas de sus transformaciones, unida al bajo coste, la baja toxicidad y la estabilidad al aire y a la humedad de los catalizadores que utiliza.

La combinación de ambas metodologías ha permitido diseñar transformaciones sintéticas que no son posibles utilizando un único tipo de catálisis. El contenido de esta Memoria se encuadra en el desarrollo de un nuevo sistema de catálisis sinérgica y en su aplicación a la formación de enlaces C-C entre aldehídos y alenamidas.

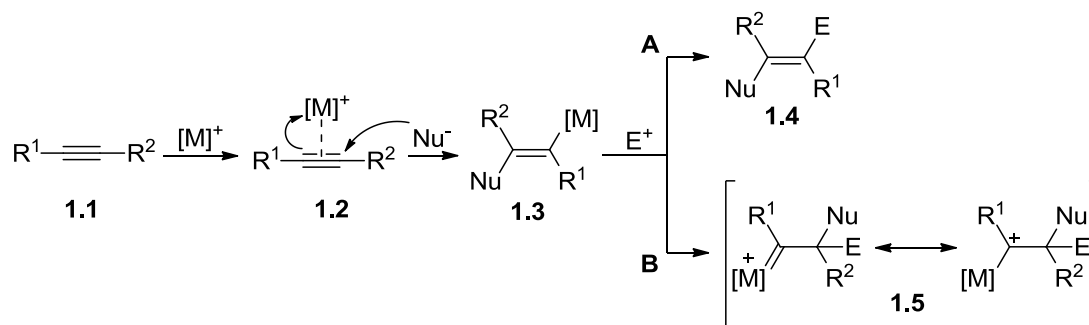
Capítulo 1:
Antecedentes bibliográficos

CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1.1) ACTIVACIÓN ELECTRÓFILA DE SISTEMAS π POR MEDIO DE METALES DE TRANSICIÓN

La formación de enlaces C-C y C-X mediante la activación electrófila de sistemas insaturados ha experimentado un importante desarrollo en los últimos años. En este aspecto, destaca el uso de catalizadores derivados de Pt(II), Au(I) y Au(III).¹ El empleo de estos catalizadores ha permitido establecer nuevos patrones de reactividad a partir de sustratos de partida sencillos originando productos de elevada complejidad estructural. Estos procesos son compatibles con numerosos grupos funcionales, presentan elevada eficiencia catalítica y constituyen una herramienta sintética contemporánea muy poderosa.

La activación de alquinos, alquenos, dienos y alenos frente a diferentes nucleófilos centra muchos de los estudios de catálisis homogénea con especies de Au y Pt. A continuación, para el caso de un alquino, se detallan diferentes tipos de intermedios reactivos cuya participación se ha documentado, dependiendo de la naturaleza del alquino y del centro metálico implicado (Esquema 1.1.1)

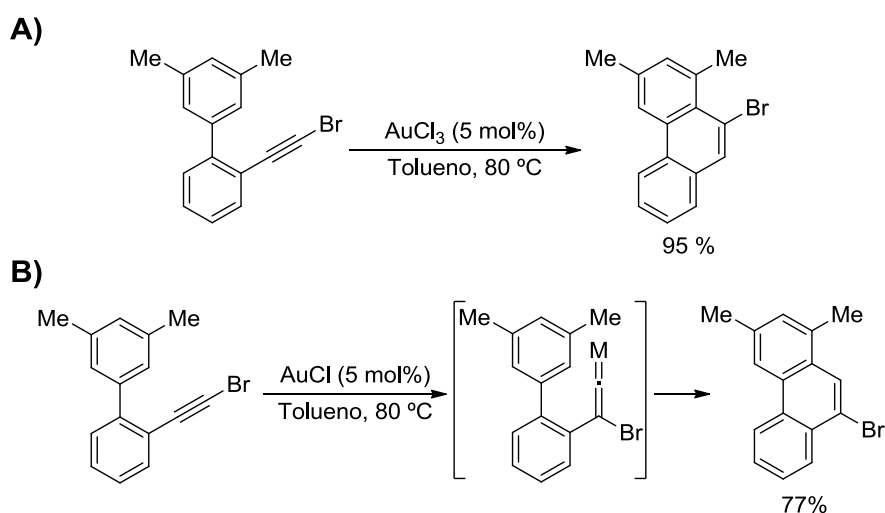


Esquema 1.1.1: Activación de alquinos mediante catalizadores carbofílicos:

generación de intermedios reactivos

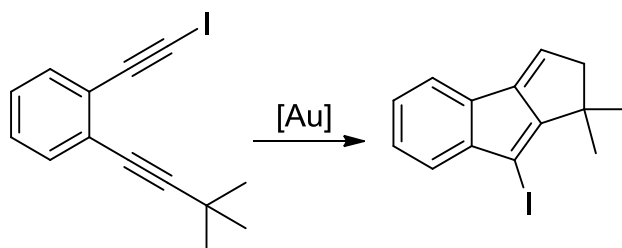
La coordinación inicial del alquino al catalizador metálico determina su activación frente al ataque de nucleófilos y genera el intermedio reactivo 1.3. En función de la identidad del centro metálico y de la naturaleza del ligando, dicho intermedio puede evolucionar directamente a los productos, mediante la captura directa de un electrófilo apropiado (ruta A). Si se utilizan catalizadores de Au(I), como es el caso en esta Memoria, la formación de enlaces C-C mediante esta estrategia requiere el uso de electrófilos muy activos. De forma alternativa, si se emplean centros metálicos con elevada capacidad retrodonadora, la incorporación inicial del electrófilo puede tener lugar sobre el carbono contiguo (ruta B)² utilizando la capacidad del centro metálico para estabilizar la especie catiónica resultante (1.5). Las diferentes opciones de evolución de este nuevo intermedio ofrecen alternativas para la obtención de productos orgánicos diferenciados, como resultado de la transformación global.

La activación de alquinos mediante catálisis homogénea de oro ha experimentado un gran auge en la última década. Un ejemplo son las reacciones de hidroarilación catalítica intramolecular, tanto directa como con migración de halógeno, descritas por el grupo del profesor Fürstner³ (Esquema 1.1.2)



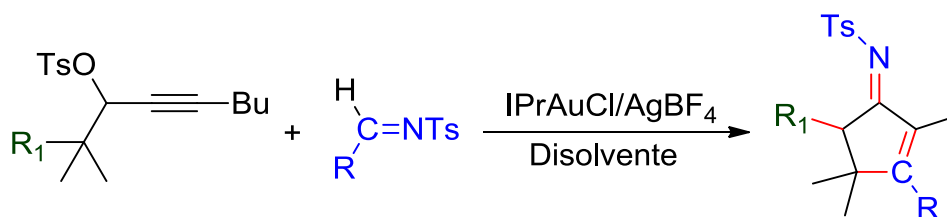
Esquema 1.1.2: *Hidroarilación catalítica de haloalquinos; A) directa y B) con migración de halógeno*

Recientemente el profesor Hashmi y colaboradores publicaron la reacción de síntesis de yodofulvenos catalizada por complejos de Au(I)⁴ (Esquema 1.1.3).



Esquema 1.1.3: Yodofulvenos por cicloisomerización catalizada por Au(I)

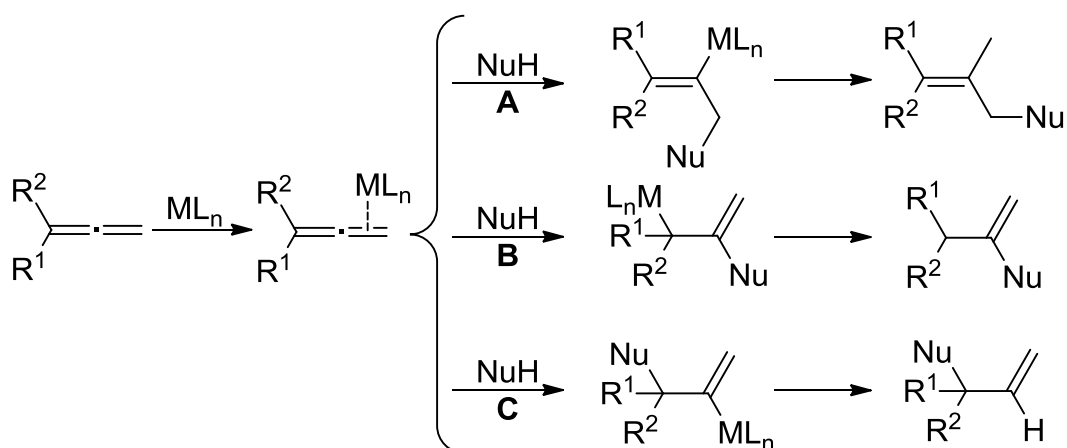
Nuestro grupo de investigación desarrolló la ciclación formal [4+1] de tosilatos propargílicos con *N*-tosilaldiminas catalizada por complejos de Au(I), proceso que conduce a la obtención selectiva de derivados de ciclopent-2-enimina (Esquema 1.1.4).⁵ La reacción implica la activación inicial del tosilato propargílico catalizada por Au(I) para generar el correspondiente 2-tosiloxidieno, seguida de reacción intermolecular con la imina. La ciclación [4+1] observada es el resultado de una secuencia compleja, que constituye un nuevo ejemplo de una transformación selectiva de tipo “dominó”.⁶



Esquema 1.1.4: Ejemplo de activación catalítica de alquinos

La activación catalítica de sistemas π a través de complejos de metales de transición se ha aplicado sistemáticamente en la química de los alenos.⁷ Este grupo funcional, formado por tres átomos de carbono con estructura de 1,2-dieno, presenta dos orbitales π perpendiculares entre sí y se encuentra presente en numerosos esqueletos de productos naturales.⁸

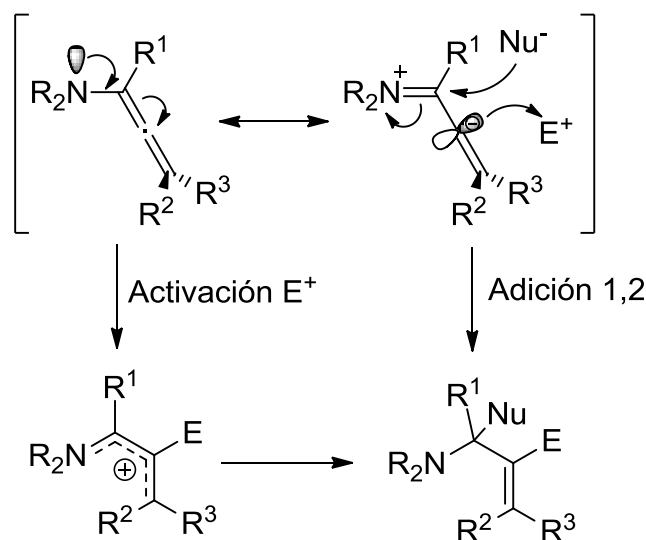
Al activar un aleno con un complejo de un metal de transición, los sustituyentes del aleno determinan la regioselectividad del ataque del nucleófilo⁹ (Esquema 1.1.5).



Esquema 1.1.5: Modelos de ataque a un aleno activado por un metal de transición

En alenos mono o dialquilsustituídos la situación más común es la adición al carbono γ distal (ruta A). Si R^1 y R^2 son grupos que retiran densidad de carga se observa la adición en el carbono β (ruta B). En cambio, si los sustituyentes son grupos ariloxi o alquiloxi se obtiene el ataque en la posición α (ruta C).

La activación de alenos es muy útil en síntesis orgánica para la formación de nuevos enlaces C-C ó C-heteroátomo, de forma inter o intramolecular.¹⁰ Dentro de esta química cabe destacar la importancia de las alenamidas.¹¹ Dickinson describió estos alenos *N*-sustituídos en 1967.¹² Poco después Viehe describió las alenaminas.¹³ Durante años las segundas recibieron más atención debido a su elevada reactividad frente a electrófilos (Esquema 1.1.6)

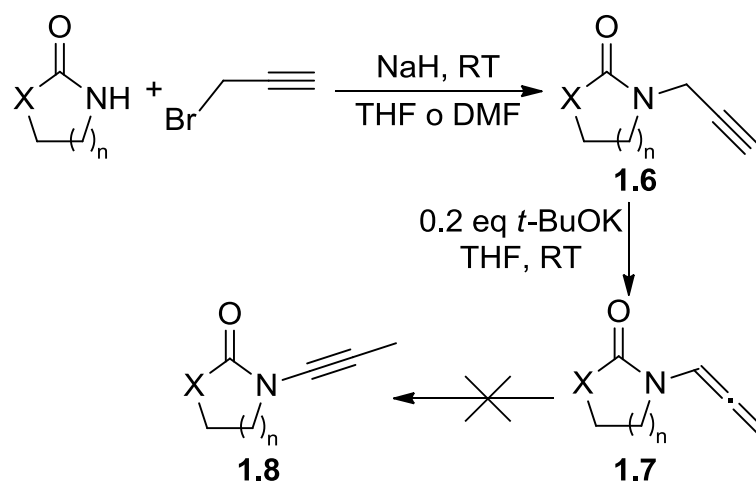


Esquema 1.1.6: *Reactividad de las alenaminas*

Estos compuestos son interesantes para la preparación de productos naturales o sintéticos nitrogenados. Sin embargo, su elevada reactividad los hace muy sensibles a hidrólisis y hace que tengan gran tendencia a polimerizar, incluso a baja temperatura.

Por este motivo, a mediados de los años 90 empezó a extenderse el uso de las alenamidas.¹⁴ Su gran ventaja radica en que pueden ser utilizadas como equivalentes sintéticos de las alenaminas; pero son más estables y fáciles de manejar.

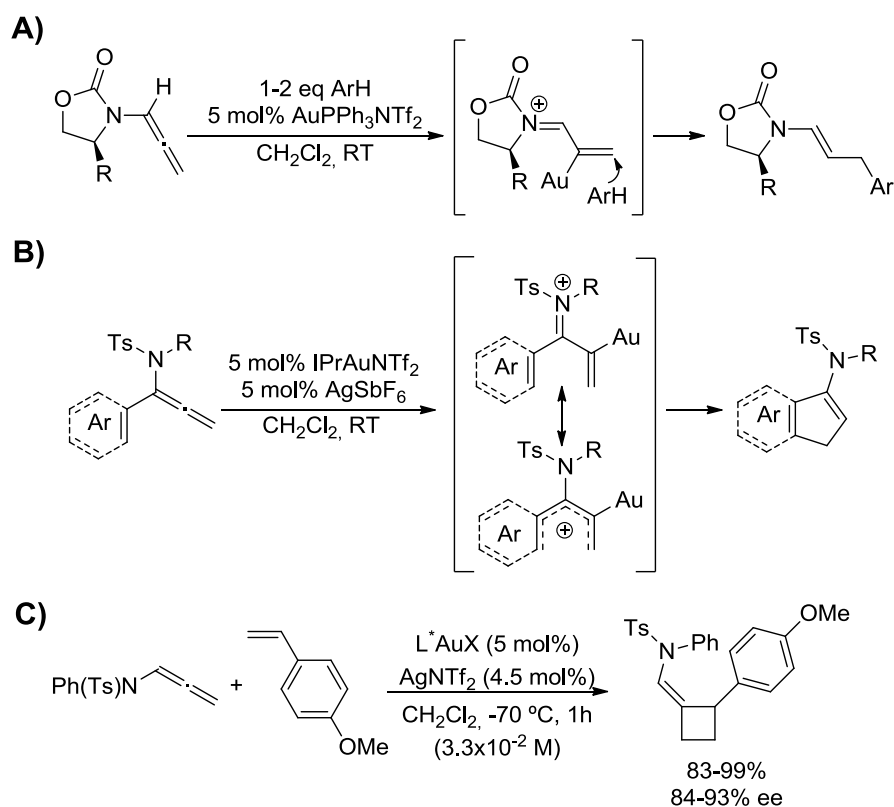
El problema de la síntesis de las alenamidas está bien resuelto.¹⁴ De entre los métodos disponibles, destaca la isomerización de amidas propargílicas por su economía atómica y sencillez. Esta estrategia fue descubierta inicialmente por el profesor Padwa y colaboradores en 1982.¹⁵ Posteriormente, tratando de isomerizar el compuesto 1.6 para obtener la inamina 1.8, Hsung y colaboradores encontraron que la adición de *t*-BuOK subestequimétrico, a temperatura ambiente, origina la alenamida 1.7 como único producto¹⁶ (Esquema 1.1.7)



Esquema 1.1.7: *Isomerización de amidas propargílicas en medio básico*

Este protocolo de síntesis consistente en propargilación- alenización ha permitido la preparación de gran número de alenamidas, en algunos casos en forma enantiopura y a gran escala.¹⁷

En los últimos 15 años se han publicado numerosos artículos relacionados con la reactividad de las alenamidas.^{11, 14, 18} Estos sustratos son capaces de participar en reacciones de adición¹⁹, ciclación²⁰ o cicloadición²¹, por citar algunos ejemplos representativos (Esquema 1.1.8).

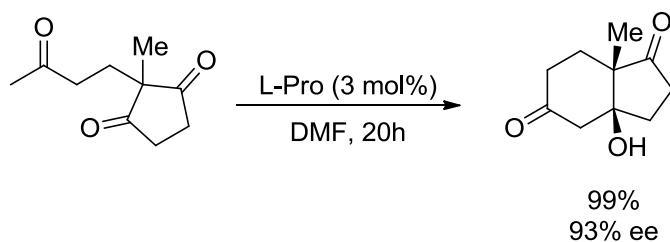


Esquema 1.1.8: Reacciones de alenamidas: ejemplos de A) adición 1,4, Kimber^{19e}; B) ciclación imino-Nazarov, Hsung y colaboradores^{20c}; C) cicloadición [2+2], González y colaboradores^{21c}

En particular, en relación con el contenido de esta Memoria, las reacciones que implican activación electrófila de alenamidas utilizando complejos de Au(I)^{19e, 22} son de especial interés.

1.2) AMINOCATÁLISIS: ACTIVACIÓN NUCLEOFÍLICA DE CARBONILOS

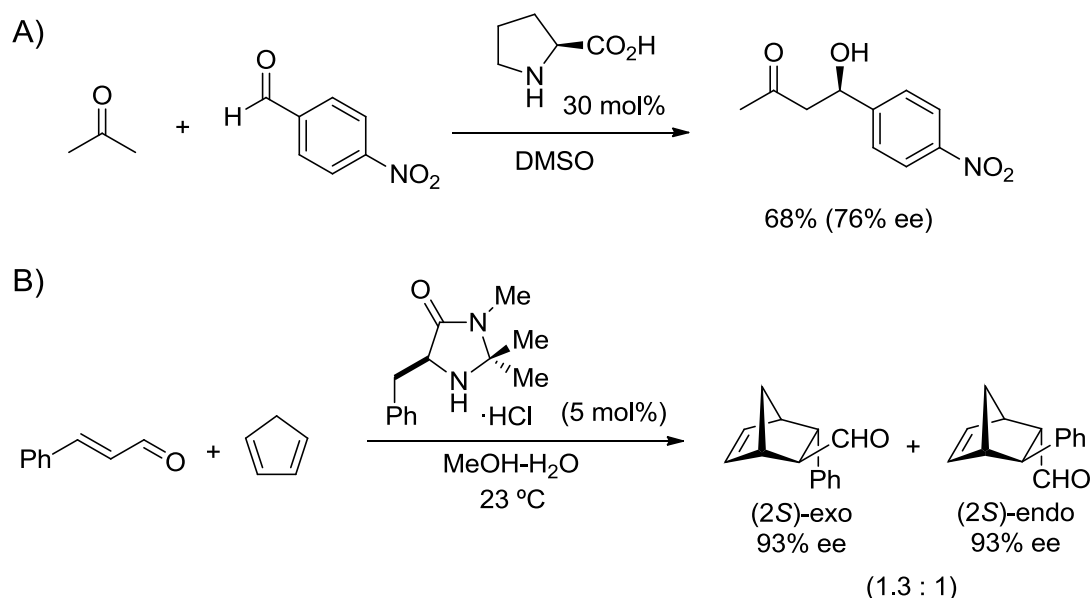
A principios de la década de los 70, los trabajos de Hajos y Parrish; y Eder, Sauer y Wiechert demuestran por primera vez la capacidad que presentan moléculas orgánicas, de origen natural y tamaño pequeño, para actuar como catalizadores eficaces en transformaciones altamente enantioselectivas²³ (Esquema 1.2.1)



Esquema 1.2.1: *Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert*

Hajos y Parrish interpretaron estos resultados como el resultado de la actividad de “un modelo simplificado de un sistema biológico en el que la L-prolina juega el papel de un enzima”.

Inicialmente estos trabajos pasaron relativamente desapercibidos pero, en la última década, la aminocatálisis ha experimentado un gran desarrollo.²⁴ Este auge comenzó en el año 2000 cuando List, Lerner y Barbas²⁵ (Esquema 1.2.2 A), y MacMillan y colaboradores²⁶ (Esquema 1.2.2 B) atrajeron la atención hacia este campo.



Esquema 1.2.2: A) *Reacción aldólica asimétrica catalizada por L- Prolina y B)*

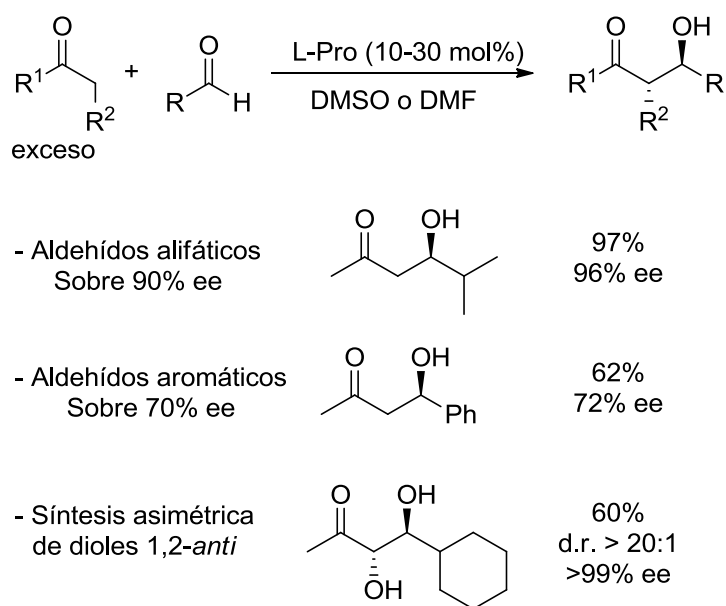
Reacción de Diels-Alder asimétrica catalizada por una imidazolidinona.

A partir de aquí, el número de publicaciones relacionadas con la organocatálisis creció exponencialmente hasta convertirse en uno de los pilares contemporáneos de la catálisis asimétrica.

Una parte importante de los avances alcanzados en este ámbito se han realizado empleando una molécula tan sencilla y accesible como es la L-Prolina. Es un aminoácido comercial y barato (menos de 1 euro/gramo, Sigma-Aldrich 2013); por lo que ha sido muy utilizada en el campo de la aminocatálisis asimétrica.²⁷ Es una molécula bifuncional, con un grupo ácido y un grupo amino. Esto le permite actuar como ácido y como base, a semejanza de los enzimas.

Su utilidad se extendió rápidamente tras la aparición de las publicaciones iniciales, en las que se describieron reacciones aldólicas intra-²³ e intermoleculares²⁵ empleando cetonas como dadores.

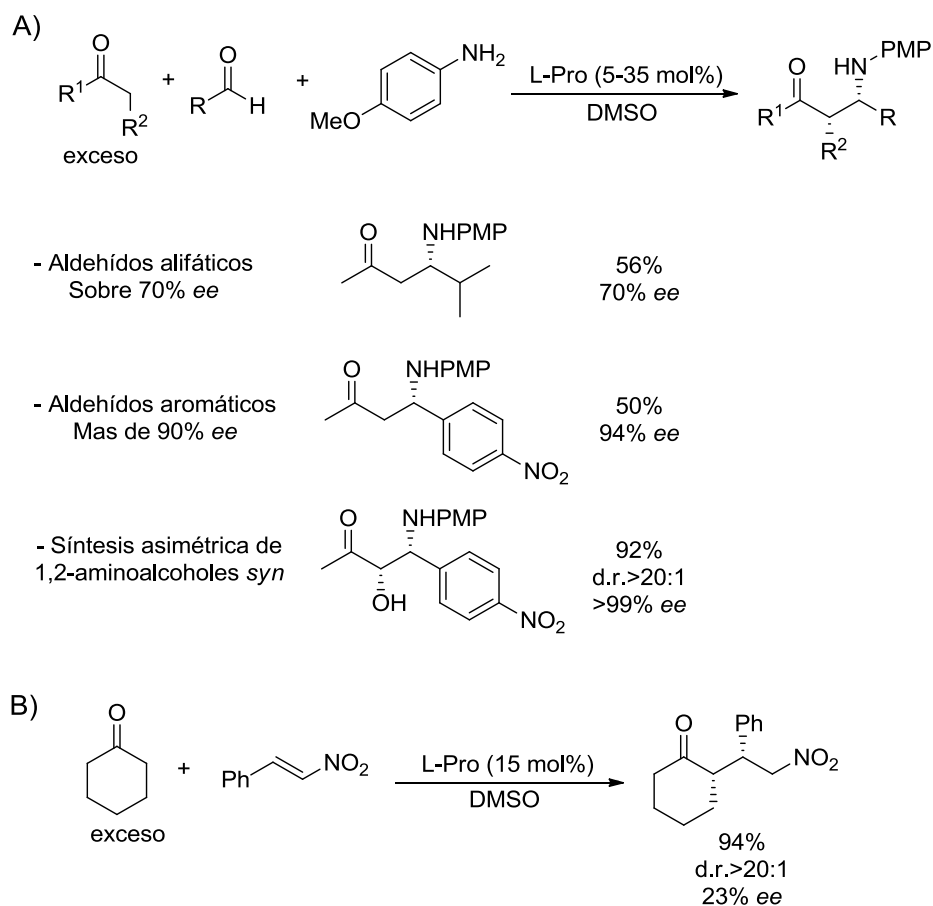
Los grupos de List y Barbas incrementaron la generalidad de la reacción expandiendo el rango de los aldehídos utilizados como aceptores en la reacción aldólica intermolecular catalizada por L-prolina²⁸ (Esquema 1.2.3).



Esquema 1.2.3: Reacciones aldólicas intermoleculares con aldehídos como aceptores.

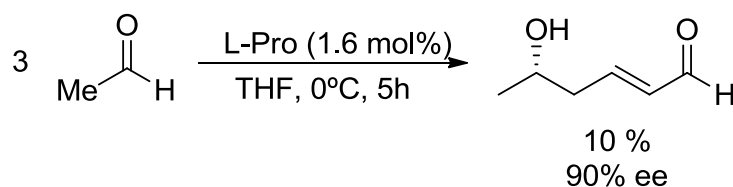
La reacción asimétrica de síntesis de dioles 1,2-*anti* es de gran interés porque complementa el resultado de la dihidroxilación *syn* de Sharpless²⁹.

Además de reacciones aldólicas, la L-prolina cataliza otros tipos de transformaciones asimétricas, como reacciones tipo Mannich³⁰ o reacciones tipo Michael³¹ (Esquema 1.2.4).



Esquema 1.2.4: Reacciones tipo Mannich (A) y Michael (B) catalizadas por *L*-prolina.

En el año 2001 Barbas y colaboradores funcionalizaron aldehídos en posición α utilizando organocatálisis³² (Esquema 1.2.5).



Esquema 1.2.5: Reacción aldólica catalizada por *L*-Prolina con aldehídos como dadores

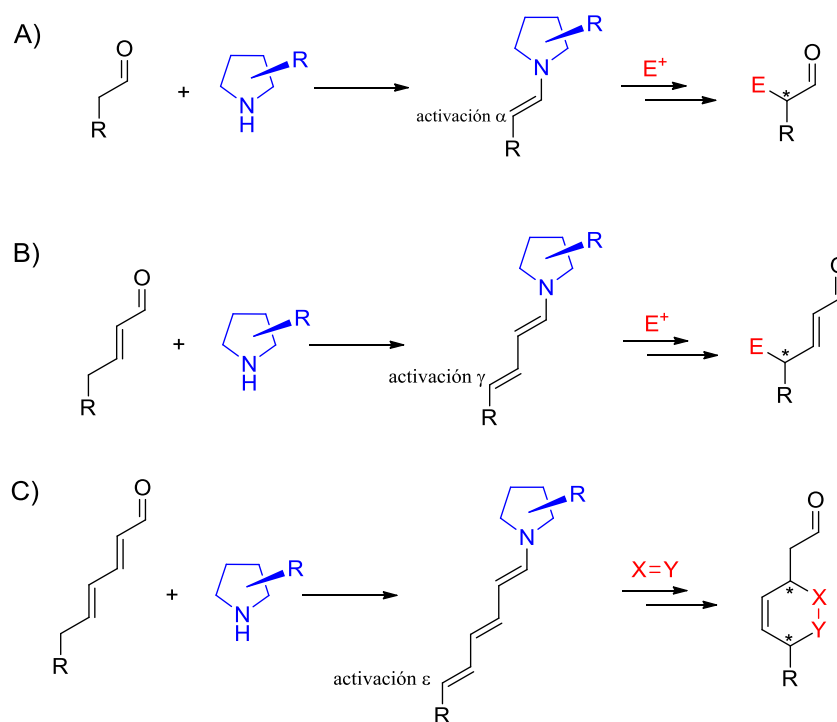
Pese al valor modesto del rendimiento, el uso de aldehídos como nucleófilos tuvo gran impacto, apareciendo una serie de publicaciones posteriores empleando aldehídos como dadores frente a distintos aceptores.

En 2002 se describió la adición nucleófila catalizada por L-prolina de aldehídos a iminas preformadas.³³ Ese mismo año los grupos de Jorgensen³⁴ y MacMillan³⁵ mostraron la posibilidad de utilizar cetonas y aldehídos como aceptores en dicha reacción. Dos años más tarde ampliarían la generalidad al uso de aldehídos α -oxigenados³⁶.

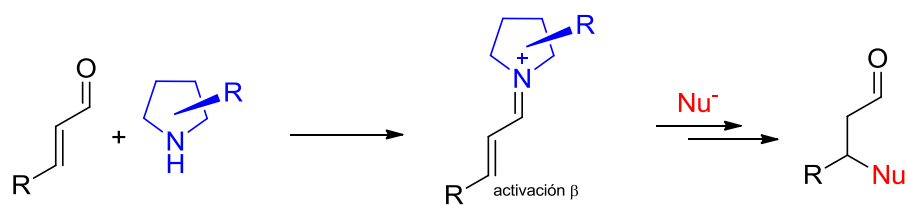
De forma casi simultánea los grupos de List³⁷ y Jorgensen³⁸ publicaron una reacción simple y eficiente para α -aminar aldehídos catalizada por L-prolina, que supuso la expansión de la aplicación de la organocatálisis más allá de la formación de enlaces C-C. Posteriormente, este proceso se aplicó en síntesis de productos biológicamente activos.³⁹

En la actualidad se conoce una variedad de aminas que catalizan diferentes tipos de transformaciones de moléculas orgánicas.^{24, 40}

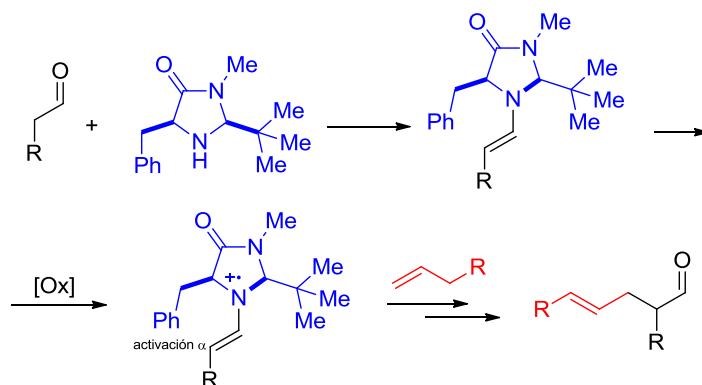
Se han descrito tres modos de activación en aminocatálisis asimétrica: activación HOMO, LUMO y SOMO.⁴¹ Todos ellos se basan en la formación de un intermedio por unión covalente y reversible de la amina con el compuesto carbonílico:

1. Activación HOMO: funcionalización en α , γ , ϵ .^{25, 42} (Esquema 1.2.6)

Esquema 1.2.6: Diferentes modelos de activación HOMO de carbonilos con aminas secundarias vía A) Intermedio de tipo enamina, B) Intermedio tipo dienamina y C) Intermedio tipo trienamina

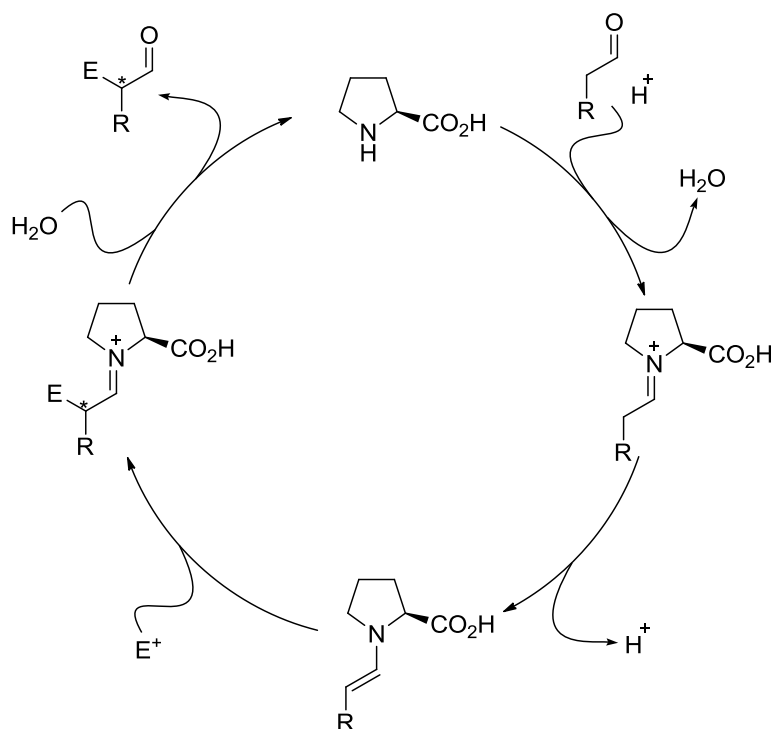
2. Activación LUMO: funcionalización en β ⁴³ (Esquema 1.2.7)

Esquema 1.2.7: Activación LUMO de compuestos carbonílicos α,β -insaturados vía catión iminio.

3. Activación SOMO: funcionalización en α^4 (Esquema 1.2.8)

Esquema 1.2.8: Activación SOMO de compuestos carbonílicos

El mecanismo aceptado inicialmente para la activación nucleófila de compuestos carbonílicos fue propuesto por el profesor Houk basándose en cálculos DFT.⁴⁵ Se avaló mediante estudios teóricos y experimentales adicionales llevados a cabo por List y Houk⁴⁶ (Esquema 1.2.9).

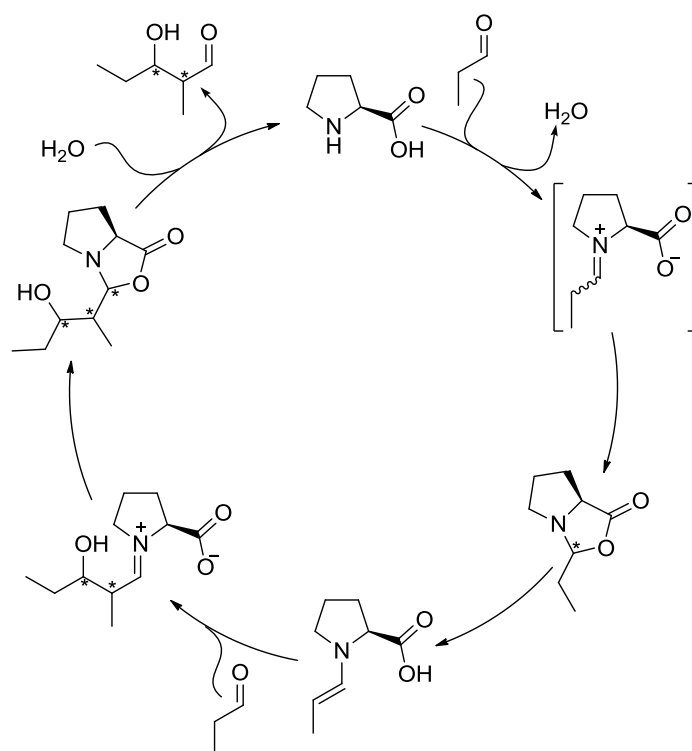


Esquema 1.2.9: Mecanismo general para la activación nucleófila de aldehídos catalizada por L-Prolina

Al reaccionar la amina secundaria con el aldehído se forma una sal de iminio intermedia que por pérdida de protón da la enamina. Tras el ataque al electrófilo con asistencia del par de electrones del nitrógeno, la hidrólisis libera el producto final y regenera el catalizador.

Los intentos de detectar *in situ* los intermedios de tipo enamina revelaron la presencia de diferentes especies adicionales.^{46c, 47} Se aislaron intermedios de tipo oxazolidinona, que mostraron actividad catalítica como “formas solubles de Prolina”.

En el año 2010 el profesor Gschwind y colaboradores⁴⁸ publicaron un estudio de RMN en el que se detectaban y caracterizaban *in situ* los intermedios implicados en los equilibrios de formación de la enamina. En este artículo se cuantifican las poblaciones de cada especie en los disolventes más utilizados en organocatálisis. En consecuencia, propone y apoya experimentalmente un mecanismo más complejo para la participación de la L-prolina en las reacciones organocatalíticas (Esquema 1.2.10)

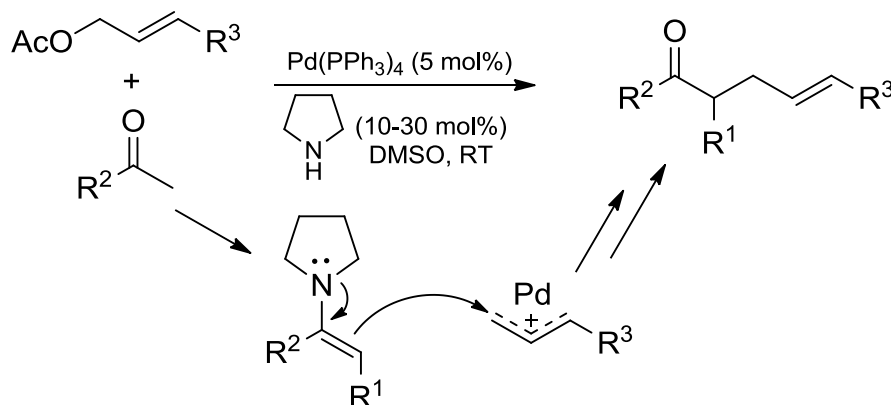


Esquema 1.2.10: Mecanismo propuesto por Gschwind

1.3) CATÁLISIS SINÉRGICA

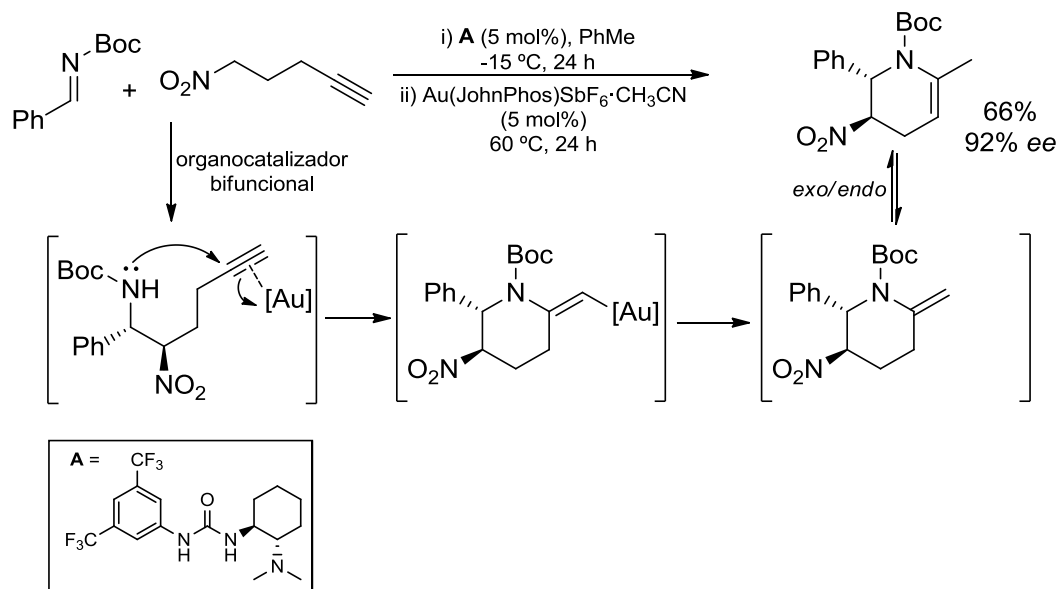
La combinación de diferentes catalizadores metálicos para lograr nuevas transformaciones sintéticas es conocida desde hace años. Un ejemplo clásico es el proceso Wacker, descrito en 1959. Se transforma etileno en acetaldehído utilizando un sistema catalítico que combina Cu y Pd.⁴⁹

Una vez que la organocatálisis se constituyó como una herramienta sintética se planteó la posibilidad de combinarla con la catálisis metálica.⁵⁰ Un ejemplo es la reacción descrita por el grupo del profesor Córdova en la que se combinan nucleófilos de tipo enamina derivados de aldehídos y cetonas con complejos catiónicos de tipo π -alil paladio⁵¹ (Esquema 1.3.1).



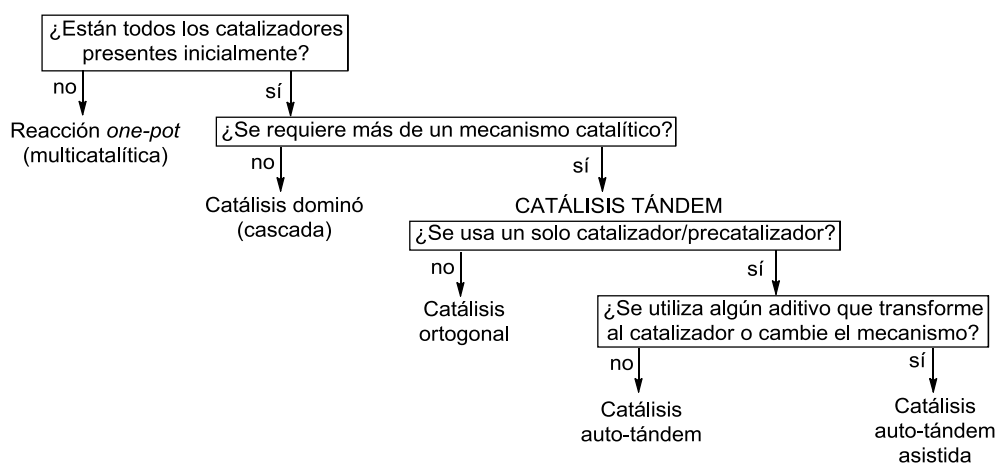
Esquema 1.3.1: Ejemplo de catálisis con metales y aminas

Otro ejemplo reciente es la síntesis enantioselectiva de tatrahidropiridinas descrita por Dixon y colaboradores.⁵² La reacción “one-pot” transcurre a través de una cascada nitro-Mannich/ hidroaminación (esquema 1.3.2)



Esquema 1.3.2: *Tetrahidropiridinas mediante organocatálisis-catálisis metálica*

Las nuevas combinaciones de catalizadores recibieron diferentes nombres, generando así un problema debido a la falta de un criterio. En 2004 Fogg y Dos Santos publicaron una revisión en la que proponen una taxonomía para este tipo de reacciones.⁵³ Se establece así una diferencia clara entre procesos *tándem* y procesos *one pot* (esquema 1.3.3)



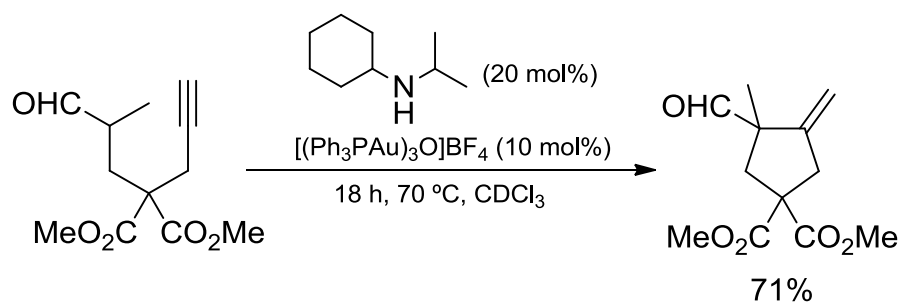
Esquema 1.3.3: *Diagrama para clasificar procesos con varios catalizadores*

Destacan que el concepto de catálisis *tándem* se basa en los dos significados de la palabra: 1) una combinación de dos (mecanismos) trabajando en cooperación y 2) “uno

detrás de otro”. Así la reacción del esquema **1.3.2** sería considerada un proceso “*one pot*”. Sin embargo, la representada en el esquema **1.3.1** no entraría en ninguna categoría.

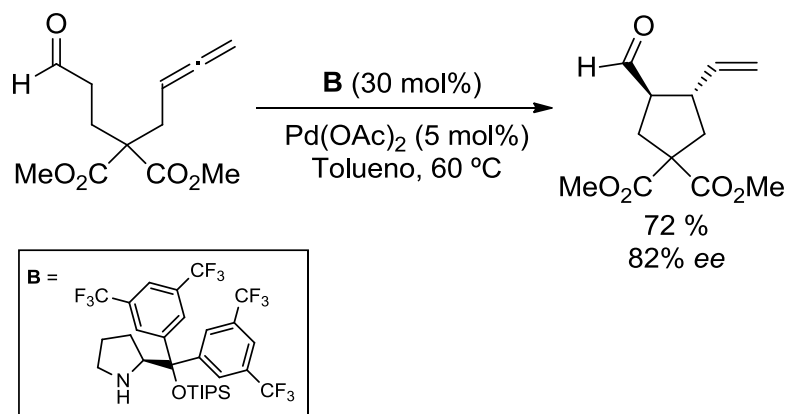
En 2012 MacMillan y colaboradores publican una revisión sobre este tipo de procesos y dan una nueva definición: “La catálisis sinérgica es una estrategia sintética en la que tanto el nucleófilo como el electrófilo son activados simultáneamente por dos catalizadores diferentes y separados para llevar a cabo una sola transformación química”.⁵⁴ Entran en esta categoría la mayoría de los procesos que combinan aminocatálisis con metales de transición.^{50, 54}

Se ha discutido la relevancia de los complejos de Au(I) en la activación de sistemas π . El primer ejemplo en que se combina con aminocatálisis fue descrito en 2008 por Kirsch y colaboradores.⁵⁵ Se lleva a cabo la ciclación *5-exo-dig* de derivados de hept-6-inal (Esquema **1.3.4**).



Esquema 1.3.4: *Ciclación 5-exo-dig descrita por Kirsch y colaboradores*

Hasta donde soy consciente, el único ejemplo de reacción que combina la activación nucleófila de un carbonilo con la activación electrófila de un aleno fue descrito en 2012 por Dixon y colaboradores.⁵⁶ Con un catalizador de Pd y un organocatalizador derivado de L-prolina se logra la carbociclación enantioselectiva de sistemas que contienen un aleno y un aldehído (esquema **1.3.5**)



Esquema 1.3.5: *Carbociclación enantioselectiva con catálisis sinérgica*

En este tipo de sistemas se combina el potencial de la organocatálisis para realizar transformaciones sencillas, con buena enantioselectividad, con la capacidad de los complejos de Au(I) para catalizar reacciones imposibles de otro modo y que aumentan la complejidad estructural.

1.4) OBJETIVO

Nuestro grupo de investigación tiene experiencia en activación catalítica de sistemas π mediante el uso de metales de transición^{5, 22b} y más concretamente en transformaciones de alenamidas catalizadas por complejos de Au(I).^{21b, c} En el apartado 1.1 se ha discutido el interés que este tipo de sustratos presenta en síntesis orgánica por sus aplicaciones en la síntesis de carbo- y heterociclos.

La bibliografía recoge un único ejemplo de la combinación de organocatálisis con química de alenos y metales de transición. Se trata de un trabajo que describe una reacción intramolecular de ω -alenilaldehídos para dar lugar a la formación de ciclopentanos y pirrolidinas sustituidas, proceso que implica la formación inicial del enlace C-C entre la posición α al aldehído y el aleno.⁵⁶

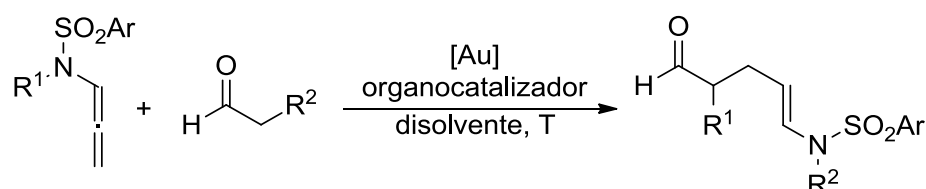
Sobre esta base, se propuso investigar la posibilidad de llevar a cabo la alilación catalítica de aldehídos por reacción intermolecular con alenamidas, un proceso muy demandante y sin precedente bibliográfico directo. Desde el punto de vista metodológico, esta transformación intermolecular plantea combinar la activación nucleófila de aldehídos utilizando aminas secundarias con la activación electrófila de las alenamidas por complejos de Au(I).

Capítulo 2:

Discusión de resultados

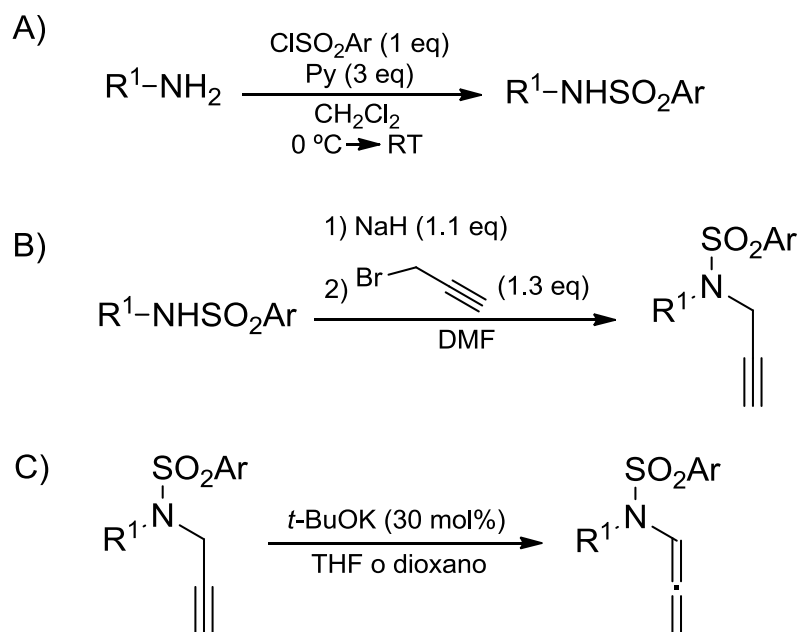
CAPÍTULO 2: DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como ya se ha indicado, el objetivo es investigar la viabilidad y generalidad de un sistema de catálisis sinérgica que lleve a cabo la reacción intermolecular de aldehídos con alenamidas. La ecuación general de la reacción a investigar se muestra en el Esquema 2.1.



Esquema 2.1: *Transformación objetivo: reacción modelo*

Los aldehídos utilizados en todas las reacciones son comerciales. Las alenamidas que se emplean como sustratos de partida se obtienen por una ruta sintética sencilla, similar a la descrita en el esquema 1.1.7. La amina adecuada se hace reaccionar con el cloruro de sulfonilo correspondiente y piridina como base. A continuación, se lleva a cabo la propargilación por tratamiento con NaH y adición posterior de bromuro de propargilo. Por último, el aleno se obtiene por isomerización del derivado *N*-sulfonilo de la propargil amina empleando *t*-BuOK como base (Esquema 2.2).



Esquema 2.2: Síntesis de las alenamidas (sustratos de partida) a partir de aminas mediante la secuencia sulfonilación (A), propargilación (B) y alenización (C)

2.1. Estudio inicial: búsqueda de condiciones de reacción

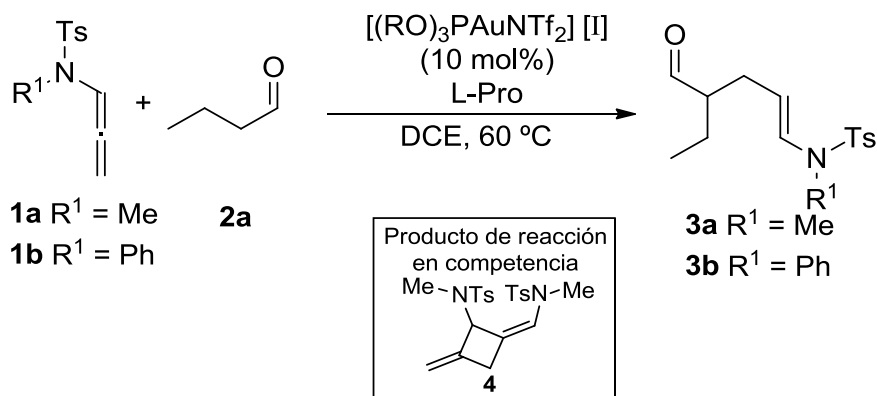
En primer lugar, para explorar la viabilidad de la reacción, se eligen dos alenamidas con grupos R^1 que presentan características electrónicas bien diferenciadas, dado que es razonable que su reactividad pueda variar drásticamente y, en este sentido, condicionar el éxito en la búsqueda de la transformación objetivo. Como alhéido modelo se escoge el butanal, ya que al ser relativamente volátil permite eliminar fácilmente el exceso presente en el medio de reacción. El organocatalizador y el complejo de oro seleccionados para la prueba, sobre la base de los precedentes de las etapas específicas involucradas, son eficientes en las activaciones específicas que se pretenden combinar en la transformación objetivo. En algunos de los casos, como ya se ha discutido en el Capítulo 1.1, se trata de resultados previos del grupo.

La metodología utilizada implica que para cada aleno se ensayan los dos protocolos experimentales siguientes:

- **Método A:** Empleo de cantidades estequiométricas de L-Pro. Se preforma la enamina durante 30 min y, posteriormente, se añaden el catalizador de oro (10 mol%) y la alenamida.
- **Método B:** Adición lenta de la disolución de la alenamida sobre el resto de reactivos durante un periodo de 15 minutos (5 mol% de catalizador de metálico). El objetivo es minimizar el impacto de la reacción en competencia de dimerización.^{21b} En dicha reacción de dimerización se obtendría el subproducto **4** mostrado en la Tabla **2.1**.

Independientemente del método seleccionado, el progreso de la reacción se sigue mediante TLC. En ambos casos, el proceso se detiene bien por adición de PPh₃ al detectarse el consumo completo de la alenamida o, alternativamente, transcurridas 24 horas de reacción.

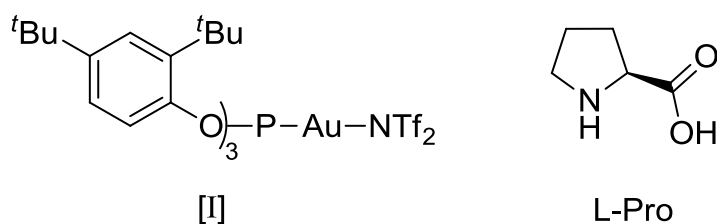
Los resultados obtenidos en este estudio inicial se muestran en la Tabla **2.1**

Tabla 2.1: Primeros ensayos con el sistema modelo

Entrada	Método	Alenamida	Aldehído	L-Pro	Tiempo	Producto	3 (%) ^[a]
1	B ^[b]	1a	2 eq	0.2 eq	1h 15 min	3a	30
2	A	1a	1 eq	1 eq	1h 30 min	3a	-
3	B ^[b]	1b	2 eq	0.2 eq	50 min	3b	32
4	A	1b	1 eq	1 eq	1h 30 min	3b	21

[a] Aislado por cromatografía de columna

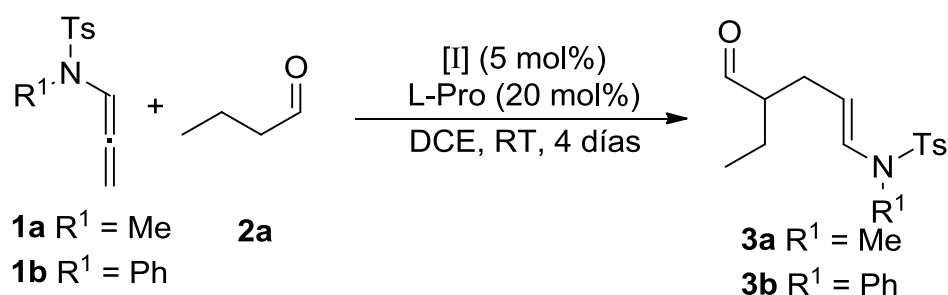
[b] 10 mol% de catalizador metálico



Para agilizar la obtención de los resultados en el “*screening*” y minimizar así las operaciones de purificación se plantea la posibilidad de utilizar el método del patrón interno (PI) para comparar los diferentes resultados experimentales.

A continuación se comprueba si dicho método es fiable para el sistema en estudio.

La reacción evaluada y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2: Validación del PI

Entrada	Método	Alenamida	Producto	%3 PI ^[a]	%3 aislado
1	B	1a	3a	21	21
2	B	1b	3b	22	14 ^[b]

[a] Patrón Interno: 1,3,5-trimetoxibenceno (0.33 eq)

[b] Pérdida accidental de producto

Los resultados indican que el método de patrón interno es fiable, por lo que se utilizará en el *screening* de condiciones de reacción. Además sugieren que es viable bajar la carga de catalizador metálico. En este sentido, para la optimización del proceso, la carga de catalizador se estandariza a un valor de 5 mol%, una cifra habitual en estudios de catálisis por metales de transición implicando la presencia de otro tipo de catalizador adicional.⁵⁰

Para comprobar que la catálisis sinérgica está teniendo lugar se llevó a cabo la reacción en las condiciones descritas inicialmente pero, de forma alternativa, en ausencia de uno y otro catalizador. En ausencia de L-prolina se obtiene el dímero de la alenamida **4** con un rendimiento del 90%.^{21b} Por el contrario, en ausencia del catalizador metálico se recupera la alenamida de partida. En ningún caso se observa la formación como productos de **3a** ó de **3b**.

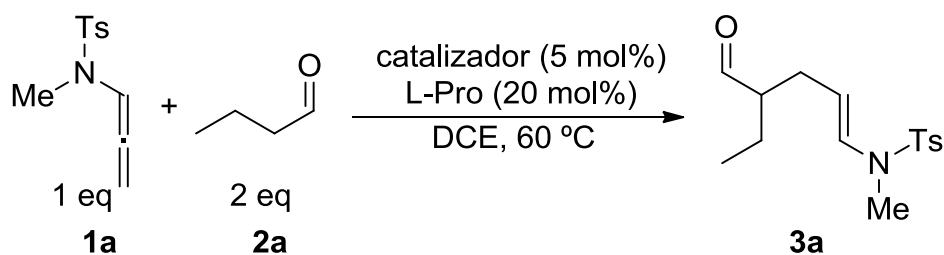
2.2. Optimización del proceso

Una vez puesta de manifiesto la viabilidad de la hipótesis inicial, se procedió a la evaluación de la influencia de diversas variables externas sobre el transcurso de esta alilación catalítica de aldehídos, que implica una nueva reacción basada en catálisis sinérgica. Por tanto, esta Sección aborda la modulación y optimización de las mismas para, posteriormente, iniciar la investigación del alcance de la transformación bajo una primera generación de condiciones optimizadas.

Los principales resultados obtenidos hasta este momento en cuanto al efecto de las variables externas se detallan en diversos sub-apartados de esta Sección 2.2, y los estudios exploratorios iniciales de su alcance conforman la Sección 2.3.

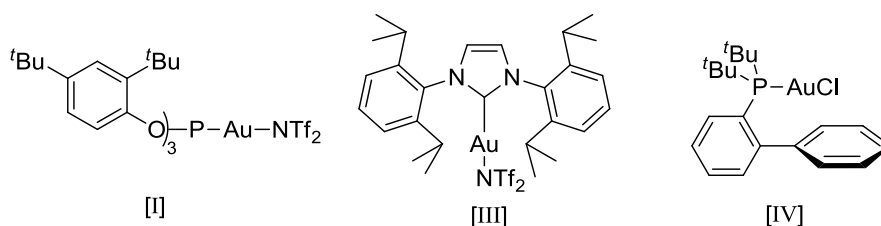
2.2.1. Influencia del ligando neutro del complejo de oro

El centro metálico es uno de los elementos clave en el diseño de esta reacción, para la que se han seleccionado metales de naturaleza carbofílica, como es el caso de los metales de acuñar, con énfasis en el empleo de complejos de oro.^{1c} En relación con este tipo de catalizadores, la modulación de la reactividad de los complejos en función de la naturaleza del ligando es un hecho documentado.⁵⁷ Las condiciones más representativas ensayadas y los resultados obtenidos se recogen en la Tabla **2.3**.

Tabla 2.3: Evaluación de la actividad de diferentes catalizadores metálicos

Entrada	Método	Catalizador	Tiempo	1a (%) ^[a]	3a (%) ^[a]
1	B	(RO) ₃ PAuNTf ₂ [I]	24 h	25	25
2	B	Ph ₃ PAuNTf ₂ [II]	24 h	12	17
3	B	IPrAuNTf ₂ [III]	5h 30 min	-	24
4	B	JohnPhosAuNTf ₂ [IV]	5 h	-	15
5	B	AuCl ₃ [V]	2 h	-	7
6	B	PtCl ₄ [VI]	1 h	-	6

[a] Determinado por PI.



Atendiendo a la combinación del valor del rendimiento con el del tiempo de reacción se selecciona la entrada 3 como el mejor resultado.

2.2.2. Influencia del disolvente

Las condiciones experimentales que se emplean para investigar el posible efecto del disolvente sobre el transcurso de la reacción son las mismas que aparecen en la

Tabla 2.3, empleando [III] como catalizador y variando sólo el disolvente. Se muestran los resultados más representativos en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4: *Screening de disolventes*

Entrada	Método	Disolvente	Tiempo	3a (%) ^[a]
1	B	THF	6 h 30 min	40
2	B	PhCH ₃	6 h	37
3	B	CH ₃ CN	1h 40 min	42
4	B	DCM	21 h	37
5	B	^t BuOMe	7h 50 min	35
6	B	1,4-dioxano	22 h	40
7	B	AcOEt	21 h 30 min	38

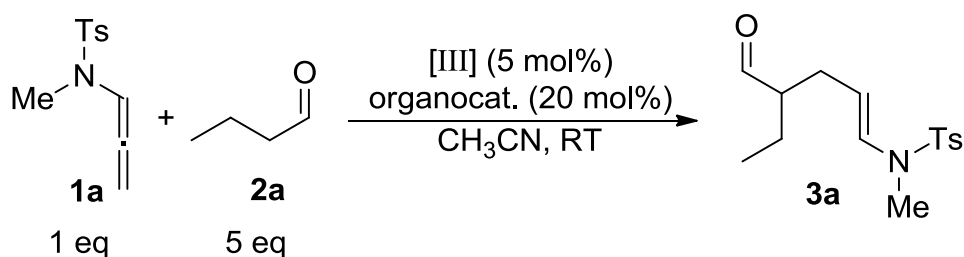
[a] Determinado por PI.

El acetonitrilo (entrada 3) se selecciona como la mejor opción por su mayor rendimiento y, sobre todo, por su velocidad de reacción. Además, el estudio de RMN publicado por Gschwind y colaboradores⁴⁸ demuestra que el acetonitrilo es uno de los disolventes en los que la población de enamina es mayor en relación con las especies de tipo oxazolidinona mencionadas en la Sección 1.2.

2.2.3: *Influencia de las condiciones de reacción*

Una vez seleccionados el disolvente y el catalizador de oro se procede a analizar el impacto de diversas condiciones experimentales sobre la eficacia del proceso. Para ello, se llevan a cabo una serie de experimentos para optimizar la concentración, temperatura y cantidades de reactivos. Sobre la base de los resultados obtenidos, se

definen así unas nuevas condiciones de reacción optimizadas que, de forma abreviada, se indican a continuación en el Esquema 2.3.



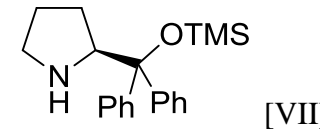
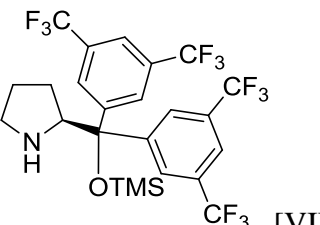
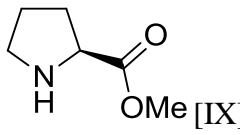
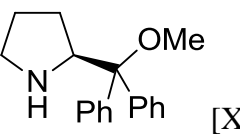
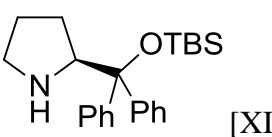
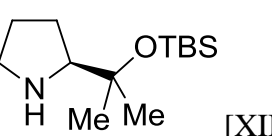
Esquema 2.3: Método C

Método C: Se disuelven el organocatalizador y **2**, se agita durante 10 minutos y a continuación se añaden [III] y **1**. La reacción se sigue por TLC y se detiene por adición de PPh₃ tras verificar la desaparición completa de **1** o bien, en caso contrario, transcurridas 24 h de reacción.

2.2.4. Efecto de la naturaleza de la estructura del organocatalizador de prolina

La optimización prosigue explorando la influencia que diferentes organocatalizadores basados en una serie de modificaciones de prolina tiene sobre la etapa de activación nucleófila del aldehído. Las condiciones experimentales que se emplearon son las detalladas en el párrafo precedente, y definidas como Método C. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2.5.

Tabla 2.5: Evaluación de la actividad de diferentes organocatalizadores

Entrada	Organocatalizador	Tiempo	1a (%) ^[a]	3a (%) ^[a]
1	L-Pro	2h 20 min	-	58
2	 [VII]	23 h	50	10
3	 [VIII]	23 h 15 min	75	2
4	 [IX]	24 h	57	4
5	 [X]	24 h	72	8
6	 [XI]	24 h	59	9
7	 [XII]	24 h	49	12

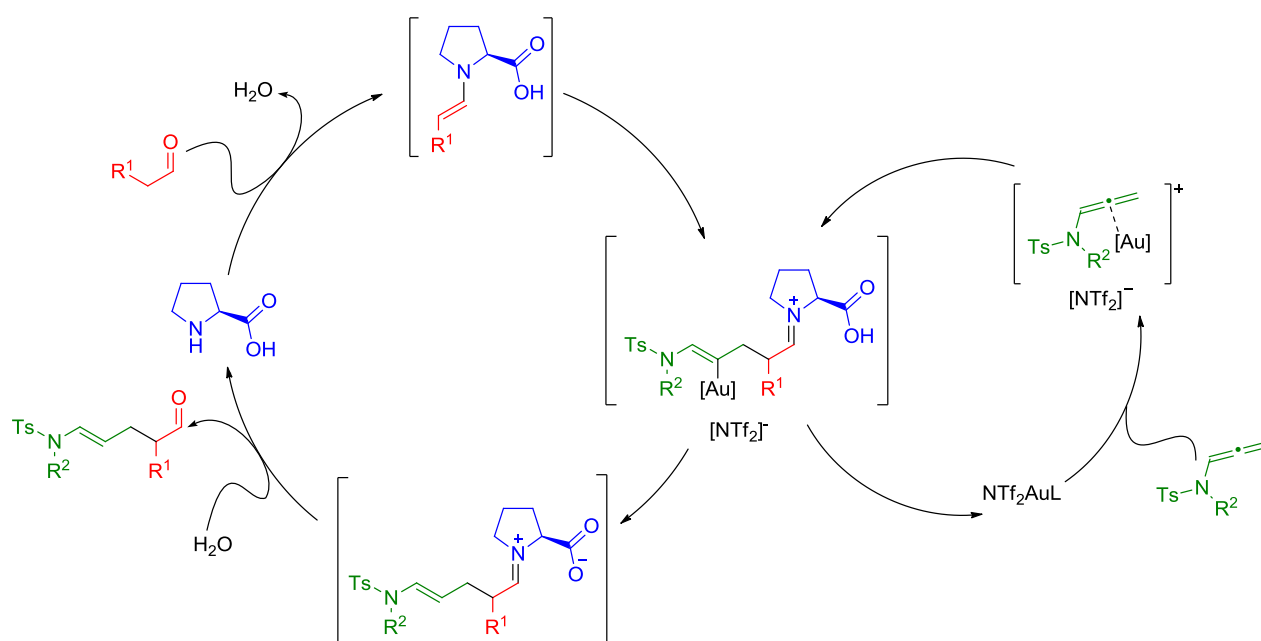
[a] Determinado por PI.

La entrada 1 contiene el mejor resultado obtenido y corresponde al ejemplo de L-prolina.

2.2.4. Justificación de la formación de los productos de reacción

No se ha llevado a cabo un estudio mecanístico detallado; no obstante, la formación del enlace C-C se puede racionalizar con facilidad asumiendo las propuestas mecanísticas previas, detalladas en los Esquemas 1.2.9 y 1.2.10.

Sobre dicha base, se puede proponer de forma razonable una versión simplificada del mecanismo que se recoge en el Esquema 2.4 que se representa a continuación.



Esquema 2.4: Propuesta mecanística

En definitiva, la propuesta pone de relieve el papel clave de ambas especies catalíticas en un proceso sinérgico, que es novedoso en la medida que posibilita una reacción intermolecular no descrita hasta la fecha.

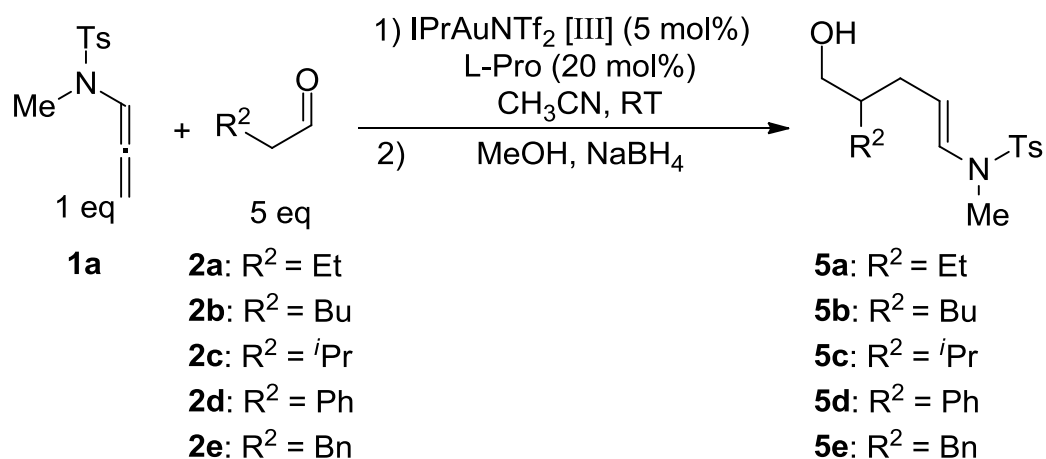
2.3. Generalización del proceso

Inicialmente se comienza a estudiar la compatibilidad del proceso con otro tipo de sustratos utilizando el Método C. En este sentido, en algunos de los casos investigados se encuentran dificultades en el aislamiento del producto de reacción. Por ello, se decide llevar a cabo la reducción *in situ* del aldehído obtenido. La elección de esta modificación constituye una alternativa habitual en el contexto de la organocatálisis en estudios que implican procesos catalíticos de formación de carbonilos.^{24b, c}

En definitiva, se establece una modificación adicional (Método D) del protocolo experimental definido en la sección previa.

Método D: Se disuelven L-Pro y el aldehído y la mezcla resultante se agita 10 minutos. A continuación se añade el catalizador de oro y la alenamida. Cuando por TLC se observa que se ha consumido la alenamida se añade Ph_3P para detener la reacción, y MeOH y NaBH_4 para reducir el aldehído.

Utilizando este nuevo protocolo se lleva a cabo el estudio de la compatibilidad de la transformación con la modificación de la estructura del aldehído. Los resultados obtenidos en estas condiciones se resumen gráficamente en la Tabla 2.6.

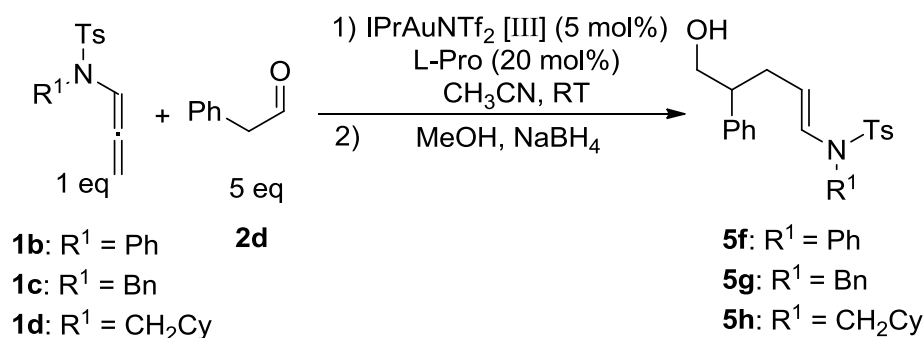
Tabla 2.6: Generalización en la elección del aldehído

Entrada	Aldehído	Tiempo	Producto	Rto ^[a]
1	2a	2h 45 min		63
2	2b	4h 35 min		70
3	2c	4h 5 min		59
4	2d	2h 5 min		69
5	2e	1h 50 min		64

[a] Aislado por cromatografía de columna

En estudios previos implicando alenamidas y catálisis metálica, los procesos resultantes muestran una dependencia significativa de la naturaleza del sustituyente adicional sobre el átomo de nitrógeno.¹¹ Por ello, se escoge el aldehído **2d** para investigar dicho efecto sobre este nuevo proceso de catálisis sinérgica. Los resultados obtenidos frente a distintas alenamidas representativas se recogen en la Tabla **2.7**.

Tabla 2.7: Generalización de alenamidas



Entrada	Alenamida	Tiempo	Producto	5(%) ^[a]
1	1b	9 h 15 min	 5f	54
2	1c	8 h	 5g	93
3	1d	8 h	 5h	88

[a] Aislado por cromatografía de columna

La reacción es compatible con los diferentes alenos investigados; en algunos casos conduce a excelentes resultados, en el rango del 90%.

El potencial de esta nueva reacción y la utilidad de los compuestos que permite preparar son hechos que avalan profundizar en su estudio.

Conclusiones

CONCLUSIONES

- Se ha desarrollado una transformación intermolecular que permite la formación de enlaces C-C entre aldehídos y alenamidas y que no posee antecedente bibliográfico específico.
- Se ha puesto de manifiesto la fuerte dependencia de la eficacia del proceso con las condiciones de reacción y se ha llevado a cabo una optimización inicial.
- Conceptualmente, la reacción implica un nuevo ejemplo de catálisis sinérgica.

Capítulo 3:

Parte experimental

CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL

3.1) Condiciones Generales

3.1.1) Condiciones generales de trabajo, disolventes y reactivos

Las reacciones de catálisis sinérgica fueron llevadas a cabo en atmósfera de argón (99.999%). Las reacciones de preparación de productos de partida fueron llevadas a cabo en atmósfera de nitrógeno (99.95%). El material de vidrio se secó y se evacuó previamente a su utilización en una bomba rotatoria.

Las reacciones de catálisis sinérgica se realizaron en un sistema tipo carrusel (RR98030 Carousel reaction Station™ de Radleys Discovery Technologies con 12 reactores). Se utilizó un sistema de adición lenta de tipo NE-1000 Single Syringe Pump.

Los disolventes empleados en cromatografía de columna y extracciones se adquirieron comercialmente con grado de pureza analítico y se usaron sin previa purificación. En cuanto a los disolventes empleados en las reacciones, se secaron a través de un sistema Innovative Technology provisto de dos columnas de 1 m cada una rellenas de alúmina activada o mediante el empleo de hidruro de calcio por destilación en atmósfera de nitrógeno.

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

Las fracciones orgánicas procedentes de los procesos de extracción se secaron con sulfato de sodio anhidro.

Para las purificaciones cromatográficas se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh). La cromatografía de capa fina (TLC) se efectuó en placa de aluminio cubiertas

de gel de sílice 60 con indicador F₂₅₄, que se revelaron mediante exposición a luz ultravioleta o a disoluciones colorantes como ácido fosfomolibdico con posterior calentamiento.

3.1.2) Técnicas instrumentales

Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se realizaron en los equipos Bruker AV-300, Bruker DPX-300, Bruker NAV-400, Bruker AV-400. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm (partes por millón) utilizando como referencia el tetrametilsilano, en el caso de los espectros de ¹H-RMN, y referidos a la señal residual del disolvente empleado en los espectros de ¹³C. La multiplicidad de las señales de ¹³C se determinó mediante experimentos de tipo DEPT y HSQC. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertzios (Hz). Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuatriplete, m = multiplete.

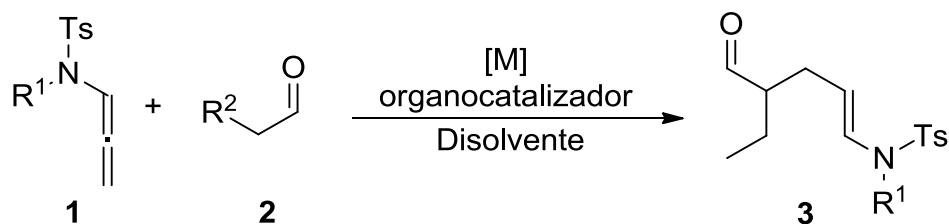
Los espectros de masas se determinaron en los servicios científico-técnicos de la Universidades de Burgos y de Vigo utilizando técnicas de alta resolución (EMAR).

3.2) Productos de partida

Los aldehídos utilizados (**2a-e**) se adquirieron comercialmente. Antes de su utilización se refluieron durante 1 h con MS 4A y a continuación se destilaron a presión atmosférica o a vacío.

Las alenamidas de partida se preparan siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.^{21b}

3.3) Catálisis sinérgica



Procedimiento A:

En un tubo de carrusel, bajo atmósfera de argón, se disuelve/suspende el organocatalizador (0.2 mmol, 1 eq) en 1 mL de disolvente. Se añade el aldehído **2** (0.2 mmol, 1 eq) y se deja agitando 30 min a 60 °C. A continuación se añaden el catalizador metálico (0.02 mmol, 10 mol%) y por último la alenamida **1**. Cuando se ha consumido toda la alenamida (seguimiento por TLC); o bien transcurridas 24 h; se añade PPh₃ (0.1 eq) para detener la reacción. Se elimina el disolvente a vacío y se purifica por columna cromatográfica.

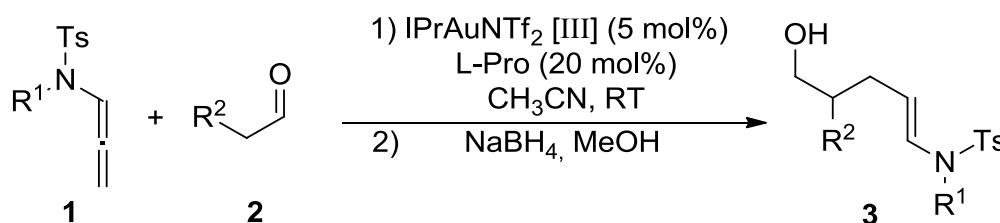
Procedimiento B

En un tubo de carrusel, bajo atmósfera de argón, se disuelve/suspende el organocatalizador (0.04 mmol, 20 mol%) en 0.5 mL de disolvente. Se añade el aldehído **2** (0.2 mmol, 2 eq) y el catalizador metálico (0.01 mmol, 5 mol%). Se pone a 60 °C y se añade a lo largo de 15 minutos una disolución de la alenamida **1** (0.2 mmol, 1 eq) en 0.5 mL de disolvente. Cuando se ha consumido toda la alenamida por TLC; o a las 24 h; se añade PPh₃ (0.1 eq) para parar la reacción. Se elimina el disolvente a vacío y se purifica por columna cromatográfica.

Procedimiento C

En un tubo de carrusel, bajo atmósfera de argón, se disuelve/suspende el organocatalizador (0.04 mmol, 20 mol%) en 1 mL de CH₃CN. Se añade el aldehído **2** (1

mmol, 5 eq) y se deja 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añade el catalizador metálico (0.01 mmol, 5 mol%) y la alenamida **1** (1 eq, 0.2 mmol). Cuando se ha consumido toda la alenamida por TLC; o a las 24 h; se añade PPh₃ (0.1 eq) para parar la reacción. Se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se resuena utilizando el método del patrón interno. Si es necesario se purifica por columna cromatográfica.



Procedimiento D:

En un tubo de carrusel, bajo atmósfera de argón, se disuelve/suspende la L-Pro (0.04 mmol, 20 mol%) en 1 mL de CH₃CN. Se añade el aldehído **2** (1 mmol, 5 eq) y se deja 10 minutos agitando a temperatura ambiente. A continuación se añade el catalizador metálico [III] (0.01 mmol, 5 mol%) y la alenamida **1** (0.2 mmol, 1 eq). Cuando se ha consumido toda la alenamida por TLC, o a las 24 h, se añade PPh₃ para parar la reacción. Seguidamente se añaden 4 mL de MeOH y NaBH₄ (1.2 mmol, 6 eq); y se sigue la reacción por TLC. Cuando la reducción se ha completado se eliminan disolventes a vacío, se añade AcOEt y se quenchea con NH₄Cl acuoso. Se extrae con 3 porciones de AcOEt, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra. Se purifica por columna cromatográfica.

Método del patrón interno:

Sobre el crudo de reacción se añaden 0.067 mmol (0.33 eq) de 1,3,5-trimetoxibenceno; y se determina la cantidad de producto comparando por integración sus señales con las de patrón interno.

3.4 Relación de productos

N-[(*E*)-4-formilhex-1-en-1-il]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida

3a

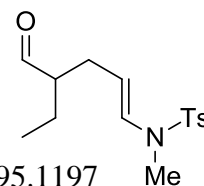
Aceite incoloro

Fórmula molecular: C₁₅H₂₁NO₃SEMAR (IE): calculada para C₁₅H₂₁NO₃S: 295.1242 Experimental: 295.1197

Peso molecular: 295.40 g/mol

R_f: 0.22 (Hex:AcOEt / 5:1)

Rendimiento: 58%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (dt, *J* = 14.2, 1.1 Hz, 1H), 4.60 (dt, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 – 2.16 (m, 3H), 1.76 – 1.40 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 205.0 (CH), 144.2 (C), 134.8 (C), 130.1 (3 CH), 127.4 (2 CH), 107.5 (CH), 54.0 (CH), 32.6 (CH₃), 29.3 (CH₂), 21.9 (CH₃), 21.6 (CH₂), 11.7 (CH₃).

N-[(*E*)-4-formilhex-1-en-1-il]-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida

3b

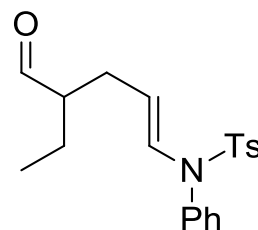
Aceite incoloro

Fórmula molecular: C₂₀H₂₃NO₃S

Peso molecular: 357.47 g/mol

R_f: 0.24 (Hex:AcOEt / 5:1)

Rendimiento: 32%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 4.29 (dt, *J* = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 1.61 (tt, *J* = 14.8, 7.5 Hz, 1H), 1.52 – 1.36 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 205.0 (CH), 144.3 (C), 137.0 (C), 136.2 (C), 131.1 (CH), 130.4 (2 CH), 130.0 (2 CH), 129.8 (2 CH), 129.3 (CH), 127.9 (2 CH), 108.6 (CH), 53.8 (CH), 29.2 (CH₂), 22.0 (CH₃), 21.7 (CH₂), 11.7 (CH₃).

N*-[(*E*)-4-(hidroximetil)hex-1-en-1-il]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida **5a*

Rendimiento: 63%

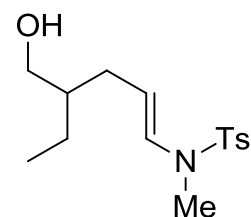
Aceite incoloro

Fórmula molecular: C₁₅H₂₃NO₃S

Peso molecular: 297.41 g/mol

R_f: 0.24(Hex:AcOEt / 2:1)

Rendimiento: 63 %



¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.68 (dt, *J* = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (ddd, *J* = 7.3, 5.4, 2.2 Hz, 2H), 1.43 (m, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.36 – 1.13 (m, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.7 (C), 134.4 (C), 129.7 (2 CH), 128.8 (CH), 127.1 (2 CH), 109.4 (CH), 64.8 (CH₂), 42.6 (CH), 32.3 (CH₃), 31.2 (CH₂), 23.0 (CH₂), 21.5 (CH₃), 11.2 (CH₃).

N*-[(*E*)-4-(hidroximetil)oct-1-en-1-il]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida **5b*

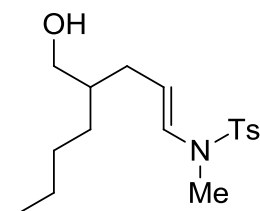
Aceite incoloro

Fórmula molecular: C₂₇H₂₇NO₃S

Peso molecular: 325.47 g/mol

R_f: 0.25 (Hex:AcOEt / 2:1)

Rendimiento: 70 %



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.75 (dd, *J* = 14.1, 1.3 Hz, 1H), 4.70 (dt, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.60 – 1.42 (m, 1H), 1.55 – 1.04 (m, 7H), 1.00 – 0.79 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.7 (C), 134.4 (C), 129.7 (2 CH), 128.8 (CH), 127.0 (2 CH), 109.5 (CH), 65.2 (CH₂), 41.0 (CH), 32.3 (CH₃), 31.6 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.1 (CH₂), 23.0 (CH₂), 21.5 (CH₃), 14.1 (CH₃).

***N*-[(*E*)-4-(hidroximetil)-5-metilhex-1-en-1-il]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida 5c**

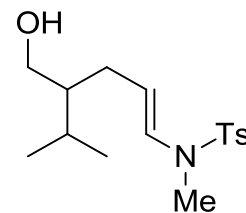
Aceite incoloro

Fórmula molecular: C₁₆H₂₅NO₃S

Peso molecular: 311.44 g/mol

R_f: 0.26 (Hex:AcOEt / 2:1)

Rendimiento: 59 %



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.75 (dt, *J* = 13.9, 1.3 Hz, 1H), 4.72 (dt, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 3.57 (qd, *J* = 10.8, 5.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.23 – 1.97 (m, 2H), 1.75 (td, *J* = 6.9, 5.1 Hz, 1H), 1.35 (m, *J* = 7.6, 5.6 Hz, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.7 (C), 134.3 (C), 129.7 (2 CH), 128.6 (CH), 127.0 (2 CH), 110.5 (CH), 63.3 (CH₂), 47.2 (CH), 32.4 (CH₃), 28.9 (CH₂), 27.7 (CH), 21.6 (CH₃), 19.7 (CH₃), 19.6 (CH₃).

***N*-[(*E*)-5-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida 5d**

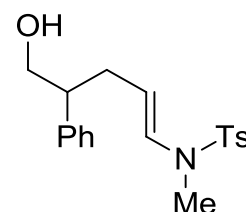
Aceite incoloro

Fórmula molecular: C₁₉H₂₃NO₃S

Peso molecular: 345.46 g/mol

R_f: 0.23 (Hex:AcOEt / 2:1)

Rendimiento: 69 %



¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.57 (dt, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 3 (m, 2H), 2.80 (dq, *J* = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.44 – 2.52 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 – 2.31 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C), 141.5 (C), 134.4 (C), 129.7 (2 CH), 129.1 (CH), 128.7 (2 CH), 128.0 (2 CH), 126.9 (2 CH), 126.8 (CH), 108.6 (CH), 66.8 (CH₂), 49.1 (CH), 32.7 (CH₂), 32.2 (CH₃), 21.5 (CH₃).

N*-[(*E*)-4-bencil-5-hidroxi-pent-1-en-1-il]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida*5e**

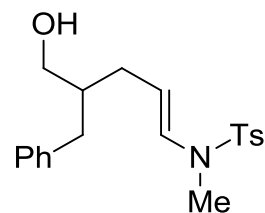
Aceite incoloro

Fórmula molecular: C₂₀H₂₅NO₃S

Peso molecular: 359.48 g/mol

R_f: 0.24 (Hex:AcOEt / 2:1)

Rendimiento: 64 %



¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.67 (dt, *J* = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.67 – 2.47 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.20 – 2.00 (m, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (C), 140.4 (C), 134.4 (C), 129.7 (2 CH), 129.1 (CH), 129.1 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.0 (2 CH), 126.0 (CH), 109.3 (CH), 64.5 (CH₂), 43.2 (CH), 37.2 (CH₂), 32.3 (CH₃), 31.5 (CH₂), 21.5 (CH₃).

N*-[(*E*)-5-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il]-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida*5f**

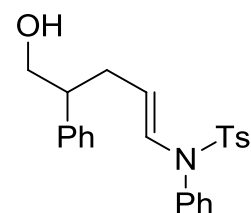
Aceite incoloro

Fórmula molecular: C₂₄H₂₅NO₃S

Peso molecular: 407.53 g/mol

R_f: 0.2 (Hex:AcOEt / 2:1)

Rendimiento: 54 %



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.20 (m, 8H), 7.11 (m, 2H), 6.93 – 6.81 (m, 3H), 4.30 (dt, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.73 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.35 – 2.19 (m, 1H), 1.59 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C), 141.6 (C), 136.8 (C), 135.9 (C), 130.3 (CH), 130.0 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.3 (2 CH), 128.8 (CH), 128.6 (2 CH), 128.0 (2 CH), 127.4 (2 CH), 126.8 (CH), 110.0 (CH), 66.6 (CH₂), 48.9 (CH), 32.8 (CH), 21.6 (CH₃).

***N*-bencil-*N*-[(*E*)-5-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il]-4-metilbencenosulfonamida 5g**

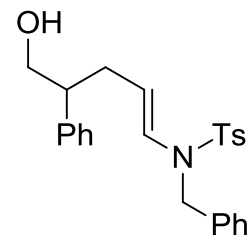
Aceite incoloro

Fórmula molecular: C₂₅H₂₇NO₃S

Peso molecular: 421.55 g/mol

R_f: 0.17 (Hex:AcOEt / 2:1)

Rendimiento: 93 %



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 – 7.15 (m, 10H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.58 (dt, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.75 – 2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (ddd, *J* = 29.8, 14.2, 7.5 Hz, 2H), 1.59 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C), 141.4 (C), 135.9 (C), 135.5 (C), 129.8 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.0 (2 CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (2 CH), 126.9 (2 CH), 126.7 (CH), 110.6 (CH), 66.4 (CH₂), 49.3 (CH₂), 48.8 (CH), 33.2 (CH₂), 21.6 (CH₃).

***N*-(ciclohexilmetil)-*N*-[(*E*)-5-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il]-4-metilbencenosulfonamida 5h**

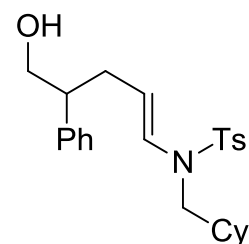
Aceite incoloro

Fórmula molecular: C₂₅H₃₃NO₃S

Peso molecular: 427.60 g/mol

R_f: 0.29 (Hex:AcOEt / 2:1)

Rendimiento: 88 %

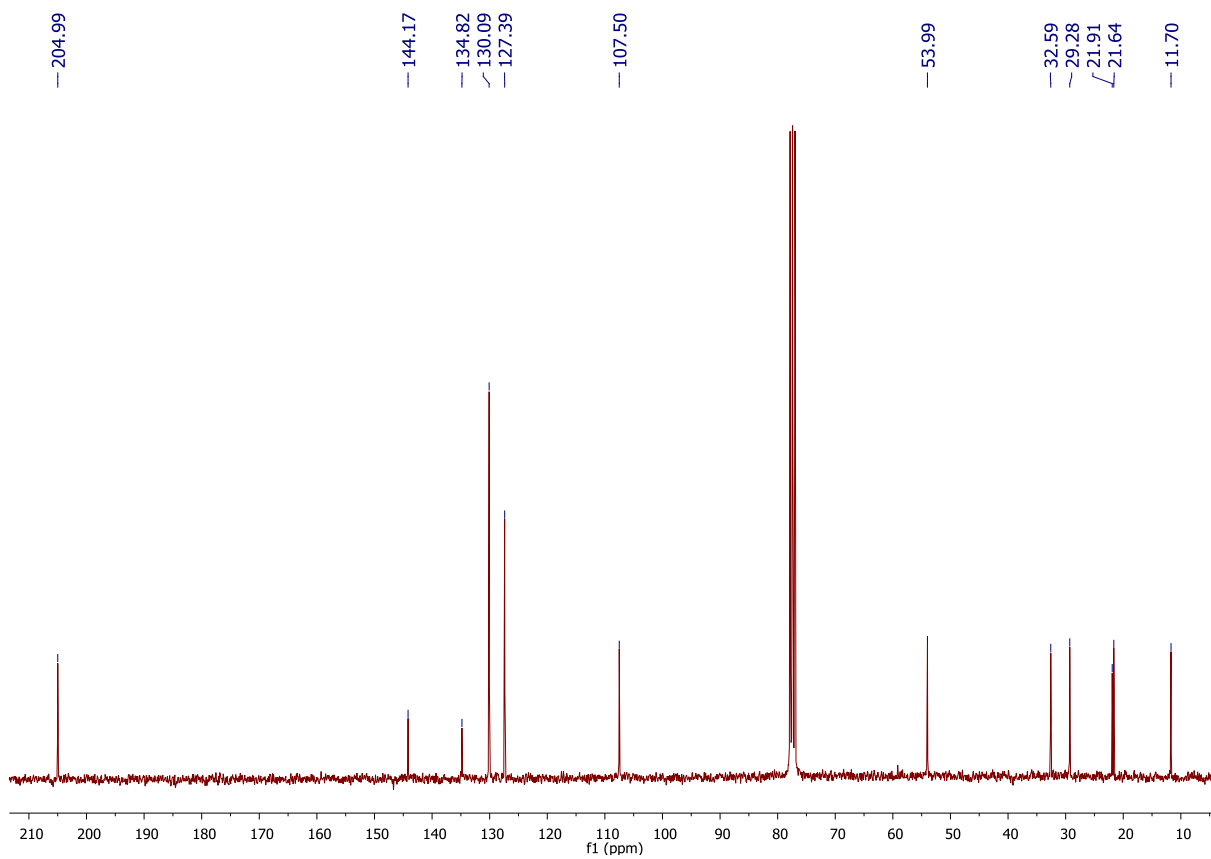
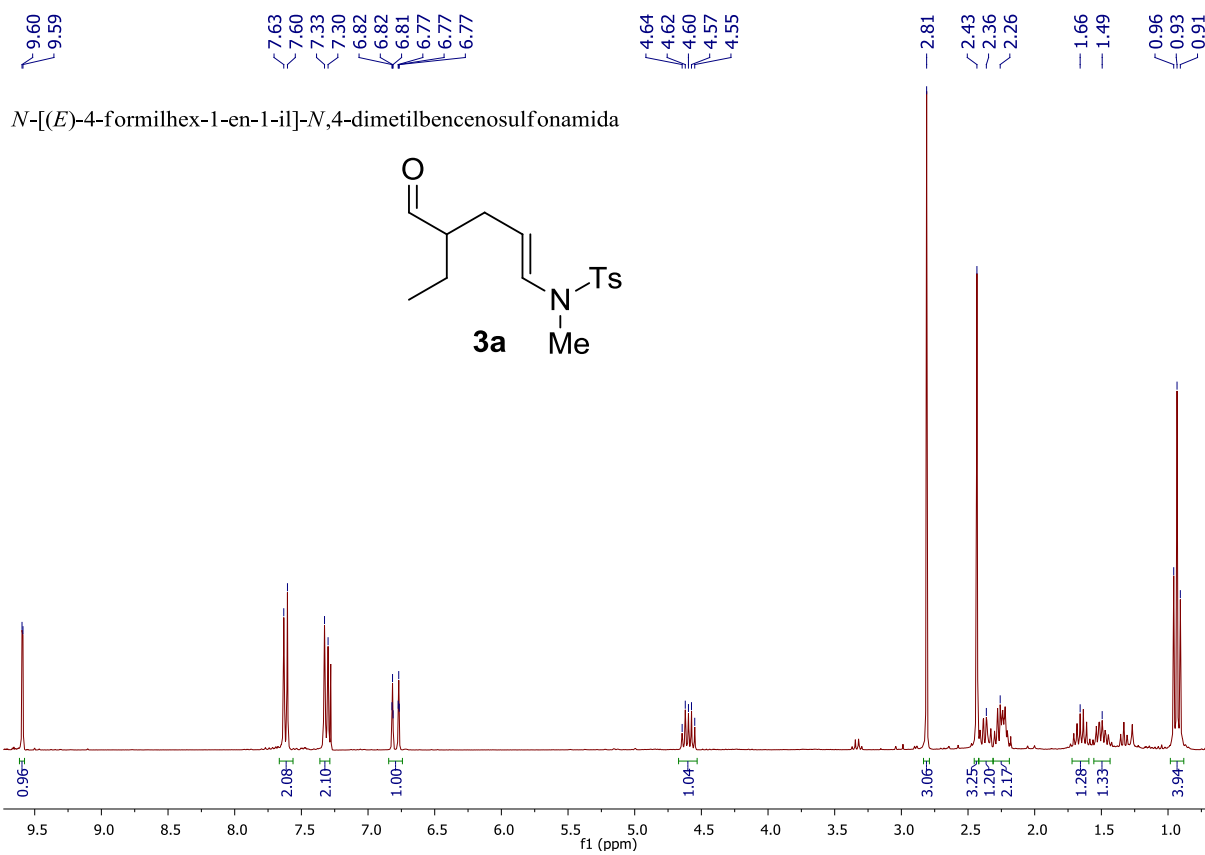


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41 – 7.12 (m, 7H), 6.48 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.67 (dt, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.02 – 2.76 (m, 3H), 2.58 – 2.46 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38 – 2.27 (m, 1H), 1.82 – 1.38 (m, 8H), 1.25 – 1.01 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C), 141.4 (C), 135.9 (C), 129.6 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.1 (2 CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (2 CH), 111.0 (CH), 66.9 (CH₂), 51.7 (CH₂), 49.2 (CH), 34.8 (CH), 33.0 (CH₂), 30.8 (2 CH₂), 26.4 (CH), 25.8 (2 CH₂), 21.5 (CH₃).

Anexo:

Espectros de RMN



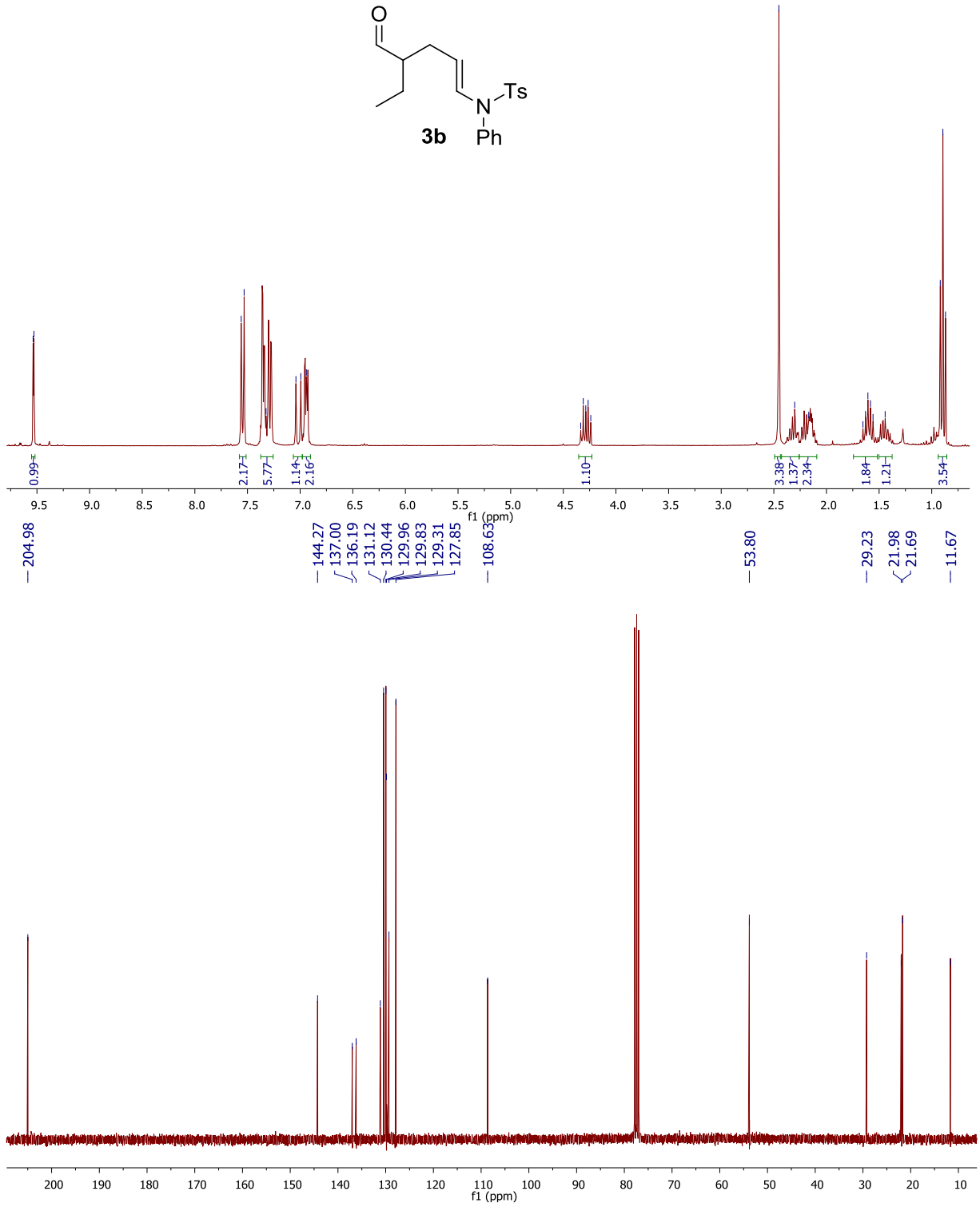
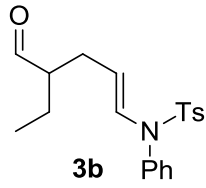
9.54
9.53

7.56
7.53
7.32
7.04
6.99
6.94

4.33
4.31
4.29
4.26
4.24

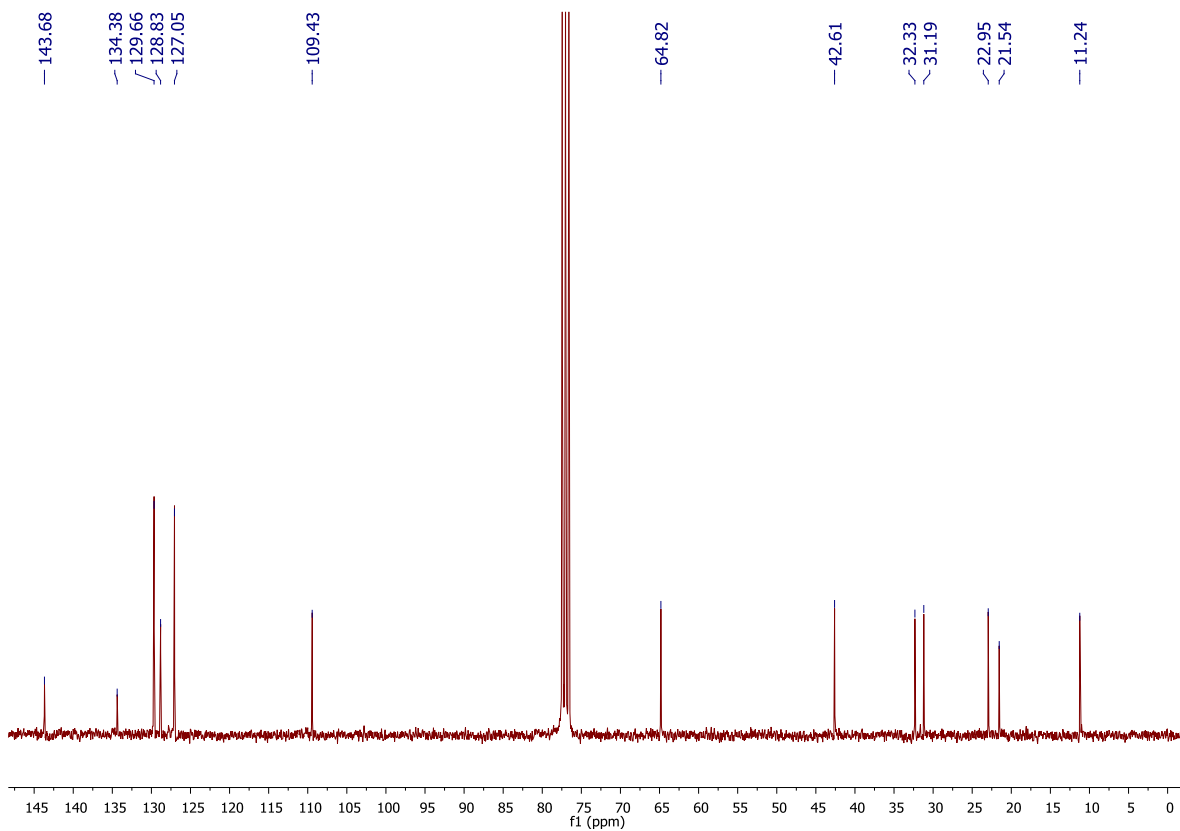
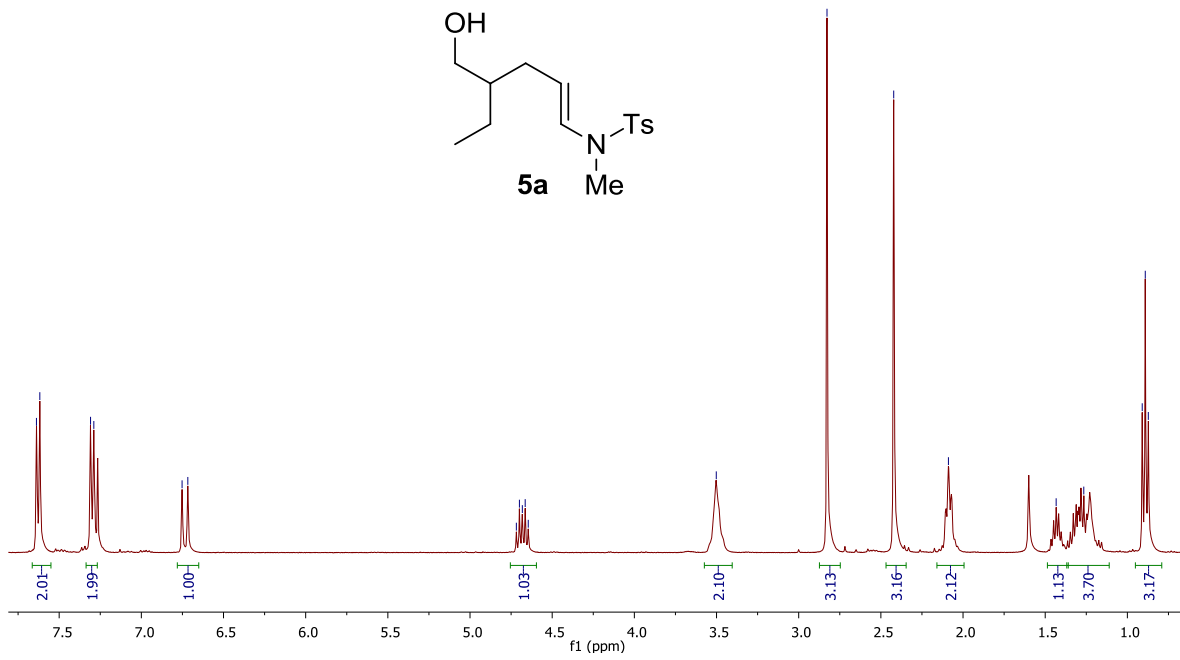
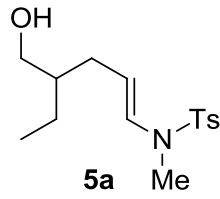
2.45
2.30
2.17
1.63
1.61
1.58
1.56
0.89
0.87

N-[(*E*)-4-formilhex-1-en-1-il]-4-metil-N-fenilbencenosulfonamida





N-[(*E*)-4-(hidroximetil)hex-1-en-1-il]-*N*,4-dimetilbenzenosulfonamida



7.66
7.63
7.33
7.30
6.77
6.77
6.72
6.72

4.75
4.72
4.70
4.70
4.68
4.65

3.52
3.51
3.49

2.85

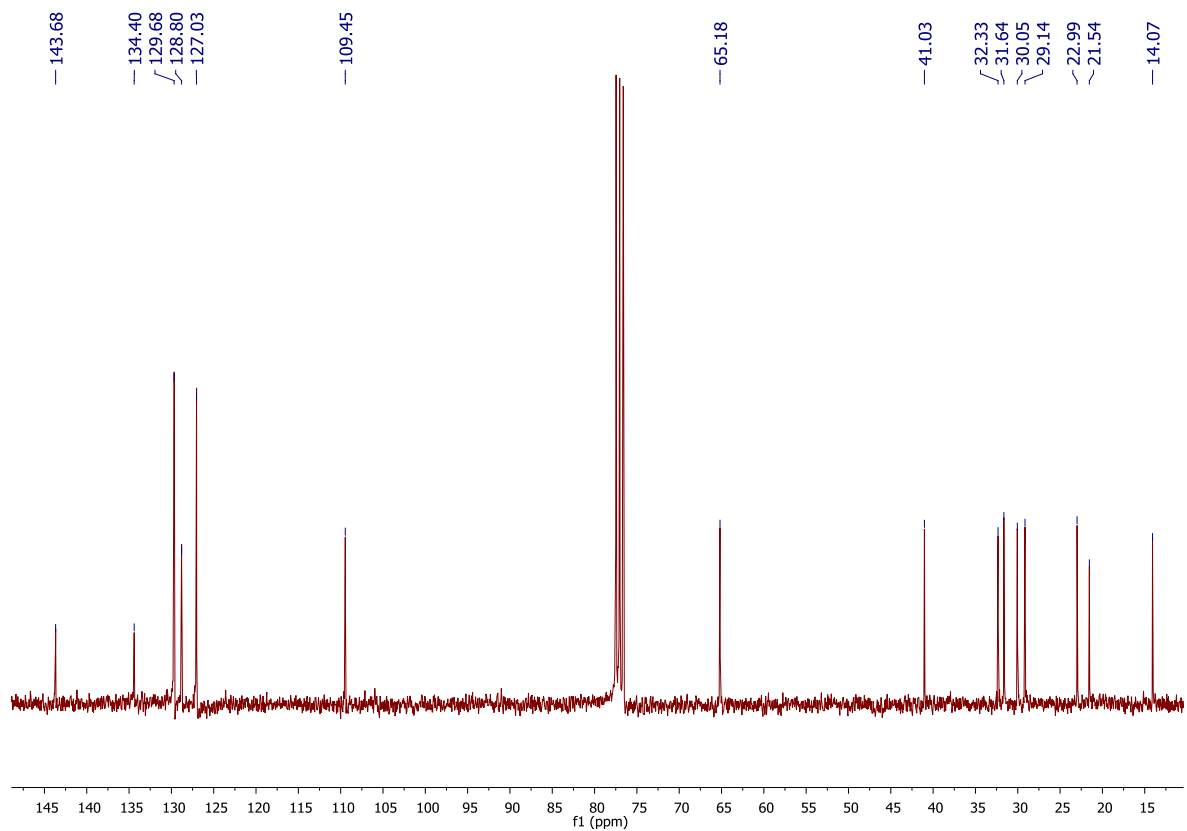
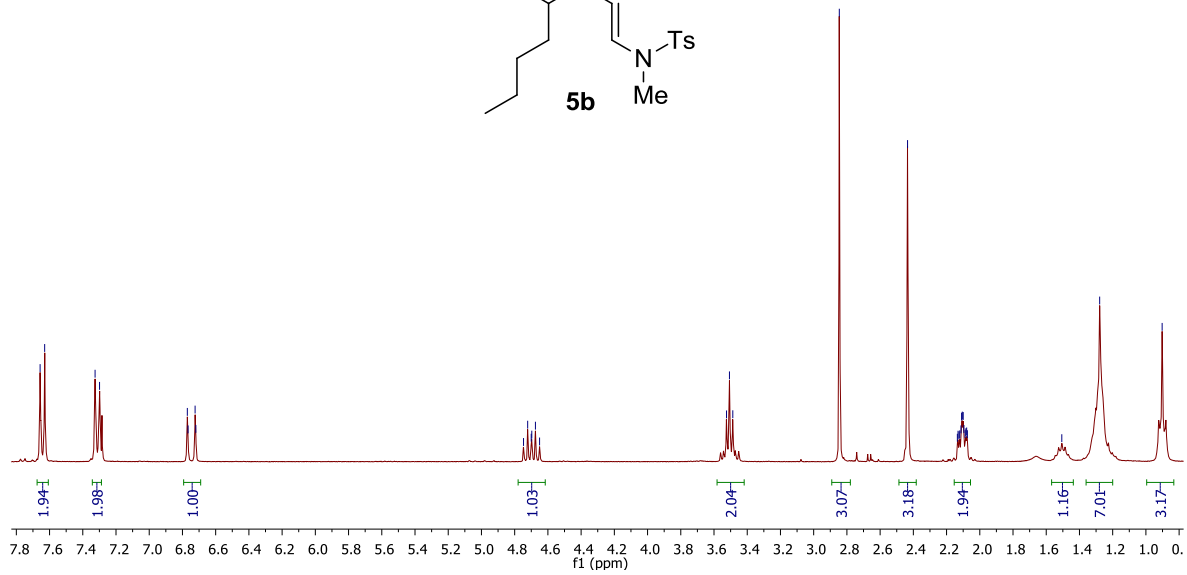
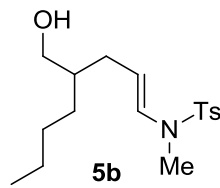
2.43

2.11
2.11
2.11
2.10
2.10
2.08

1.28

0.90

N-[(*E*)-4-(hidroximetil)oct-1-en-1-il]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida



7.66
7.63
7.33
7.30
6.78
6.77
6.73
6.72

4.77
4.74
4.72
4.72
4.70
4.67

3.63
3.61
3.60
3.58
3.56
3.54
3.52
3.50

2.85

2.44

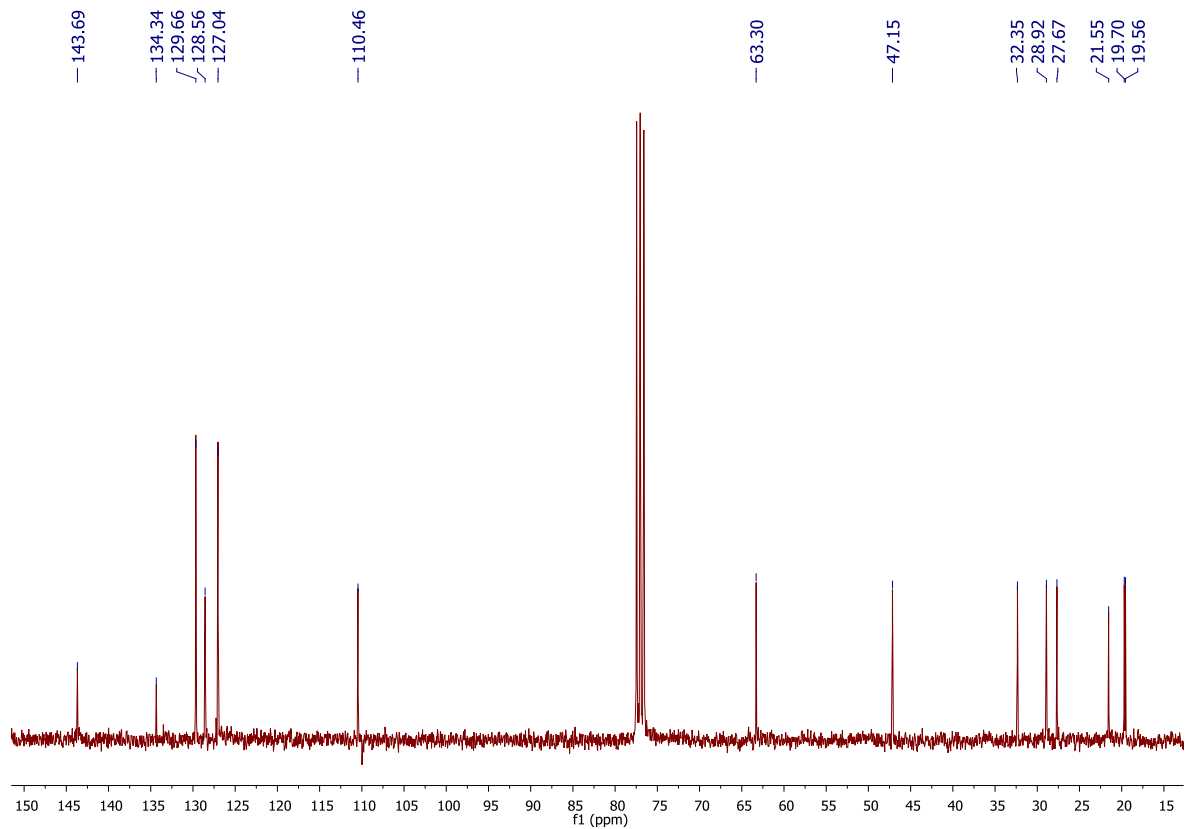
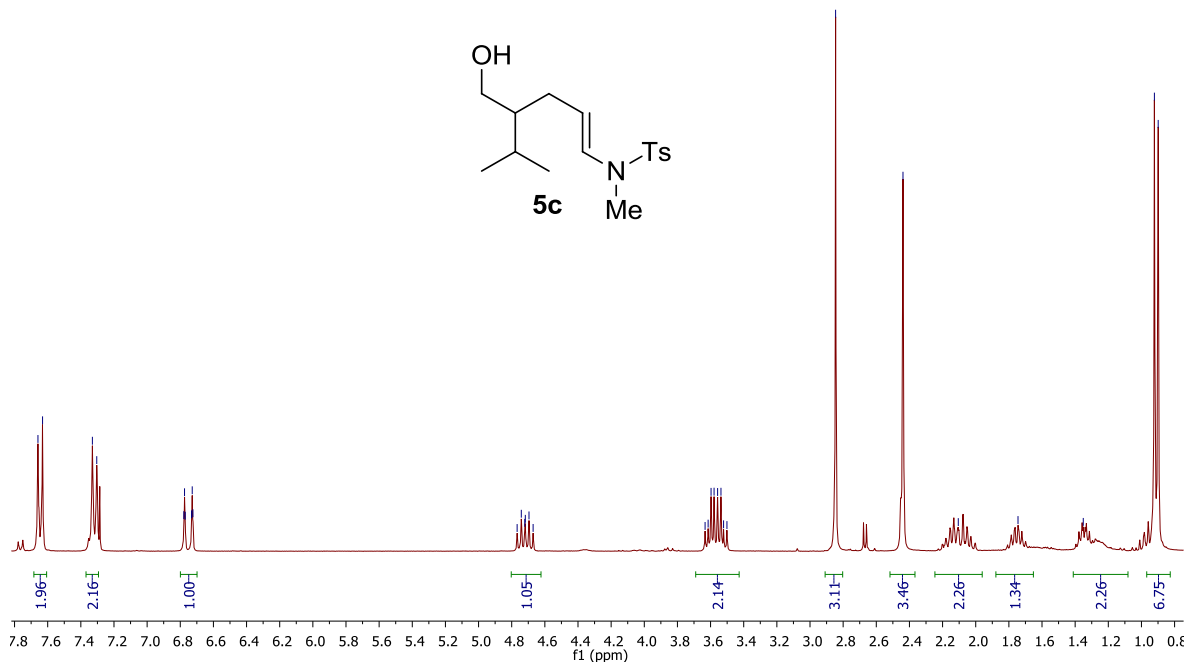
2.11

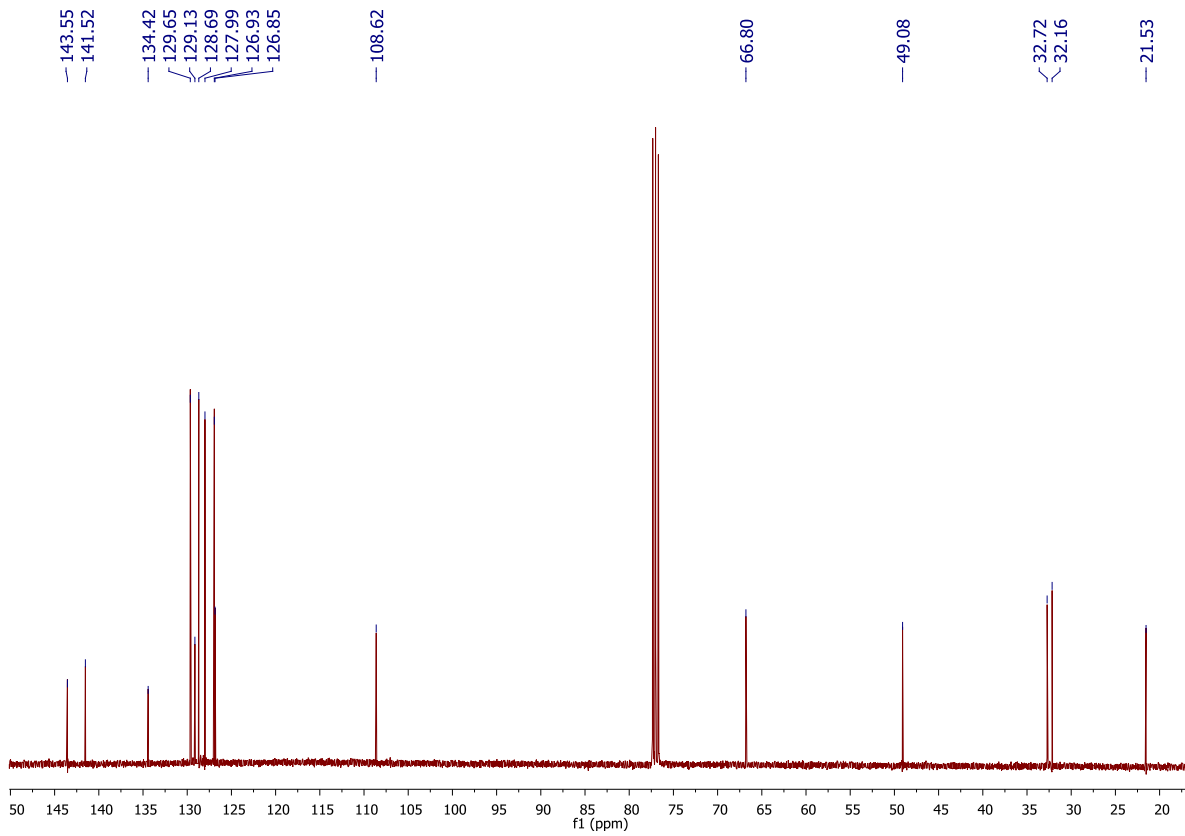
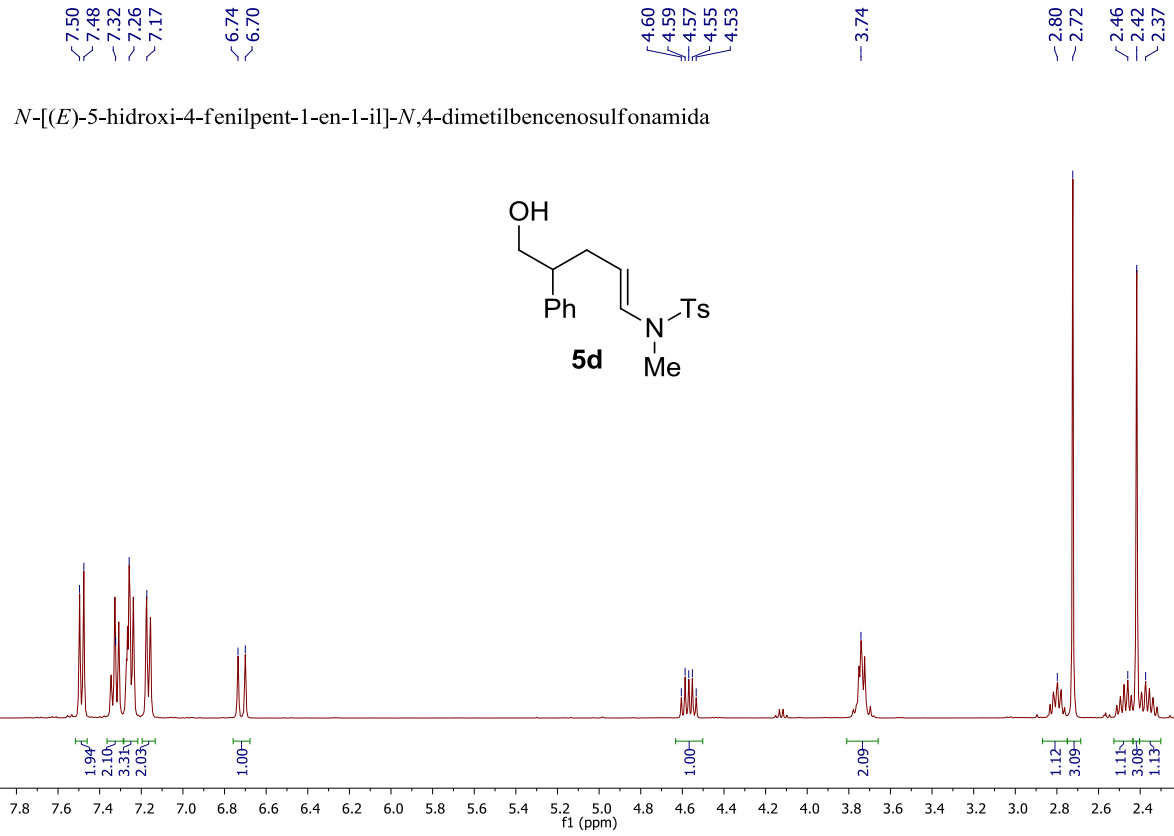
1.74

1.35

0.92
0.90

N-[(*E*)-4-(hidroximetil)-5-metilhex-1-en-1-il]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida





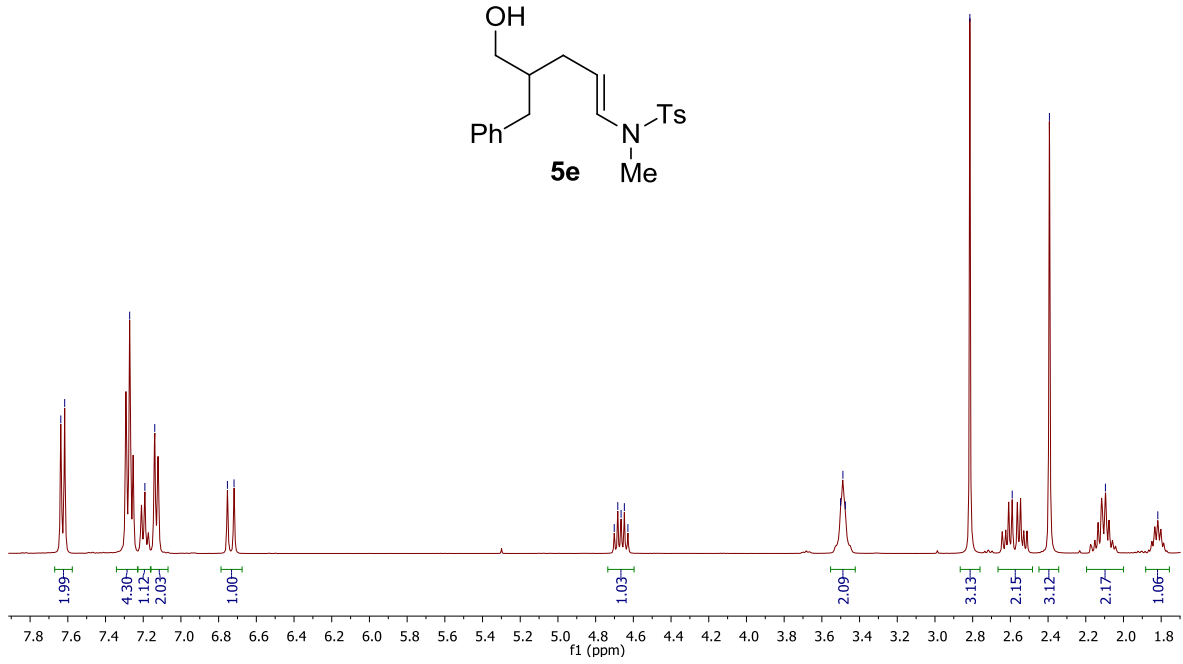
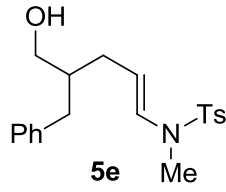
7.64
7.62
7.27
7.19
7.14
6.75
6.72

4.70
4.68
4.67
4.65
4.63

3.50
3.49
3.48

2.81
2.59
2.39
2.10
1.82

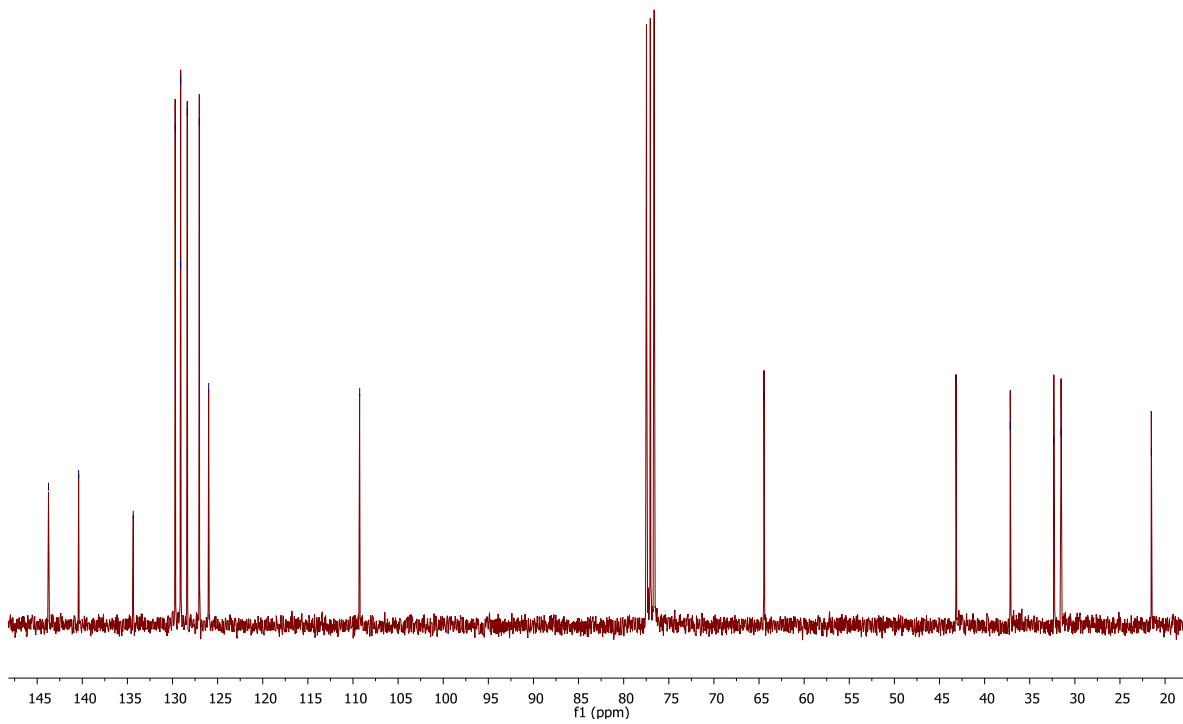
N-[(*E*)-4-bencil-5-hidroxipent-1-en-1-il]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida

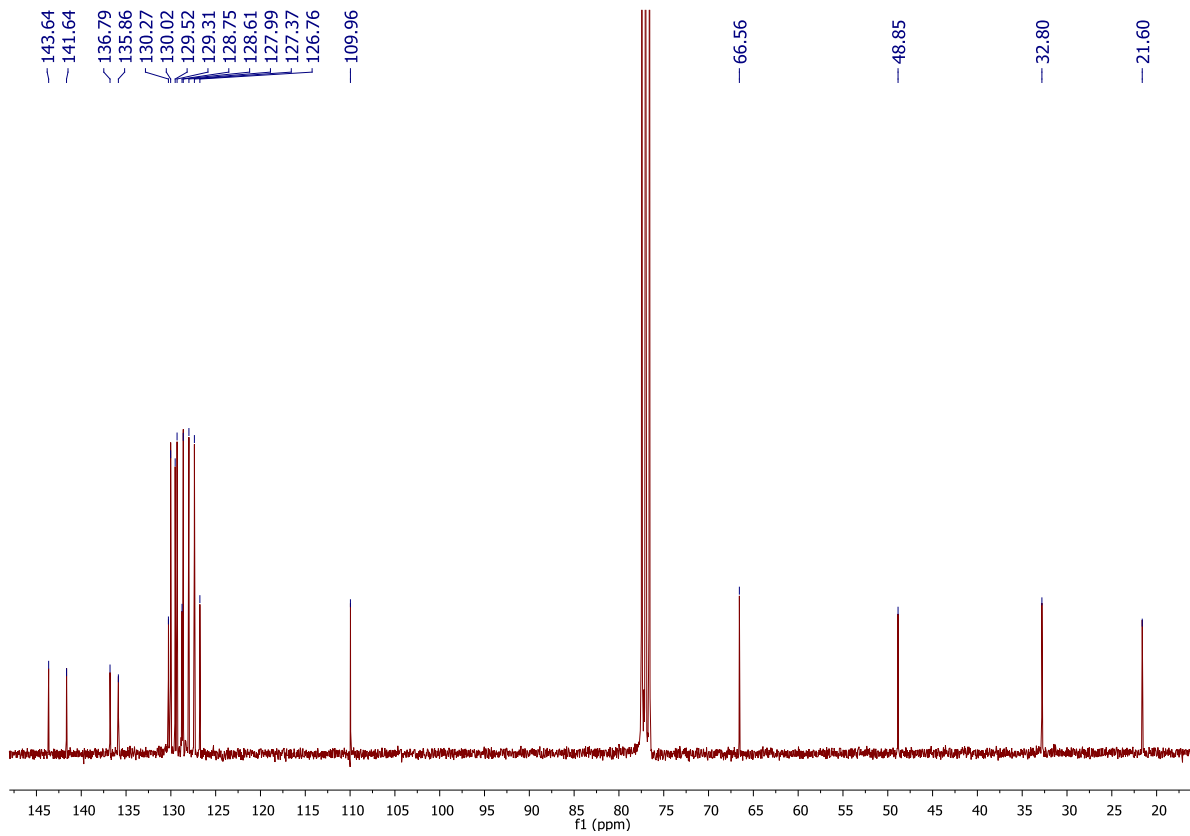
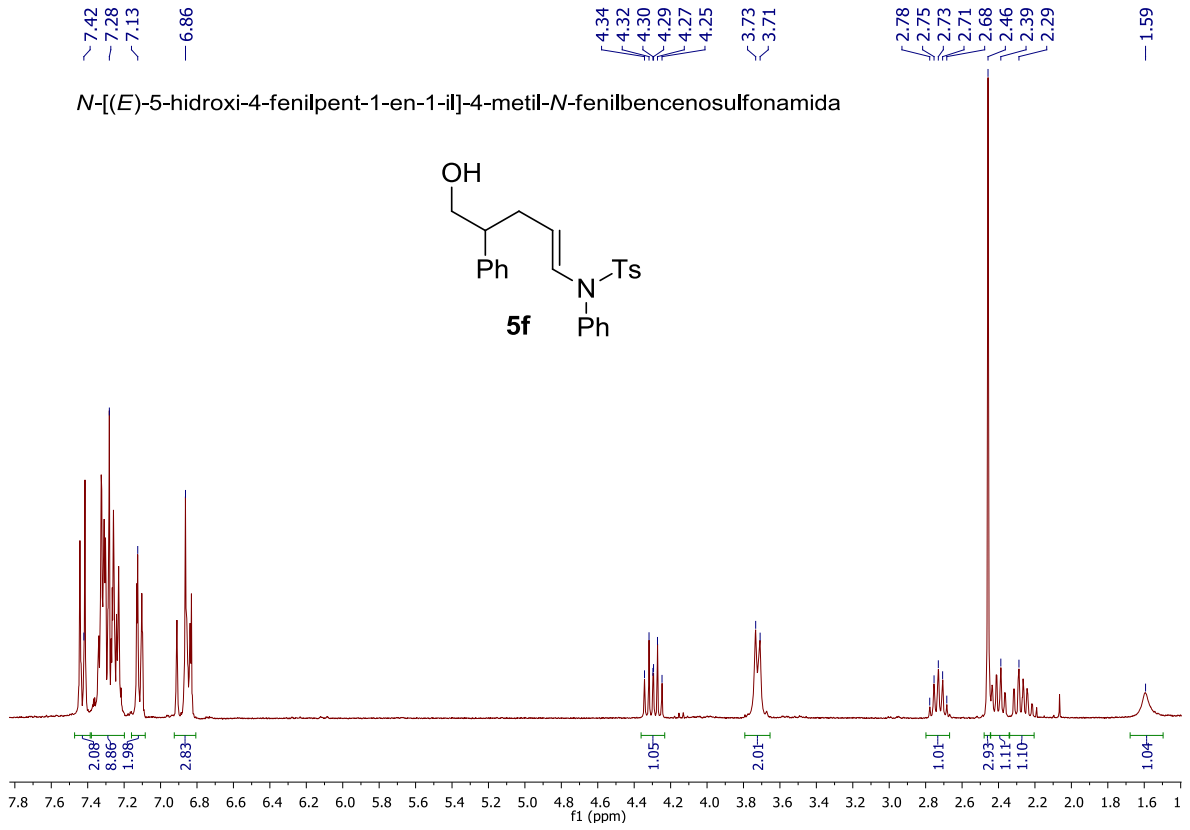


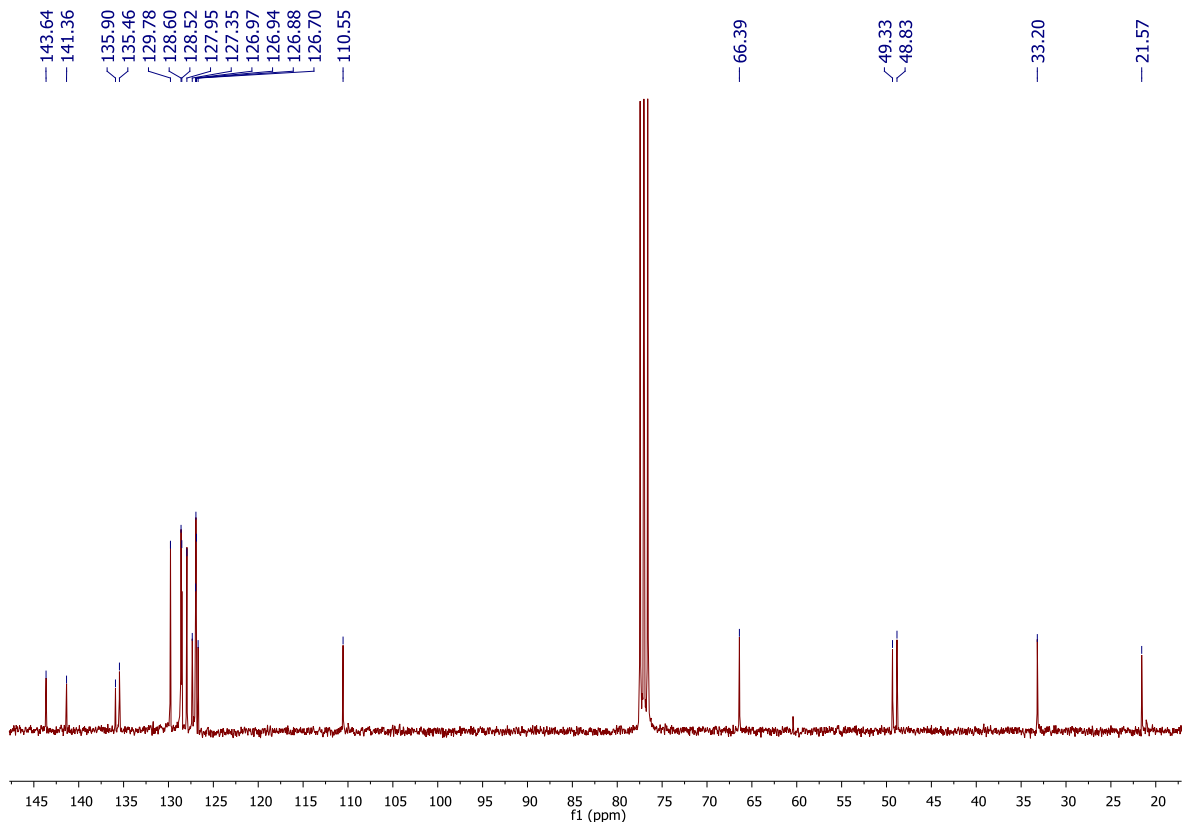
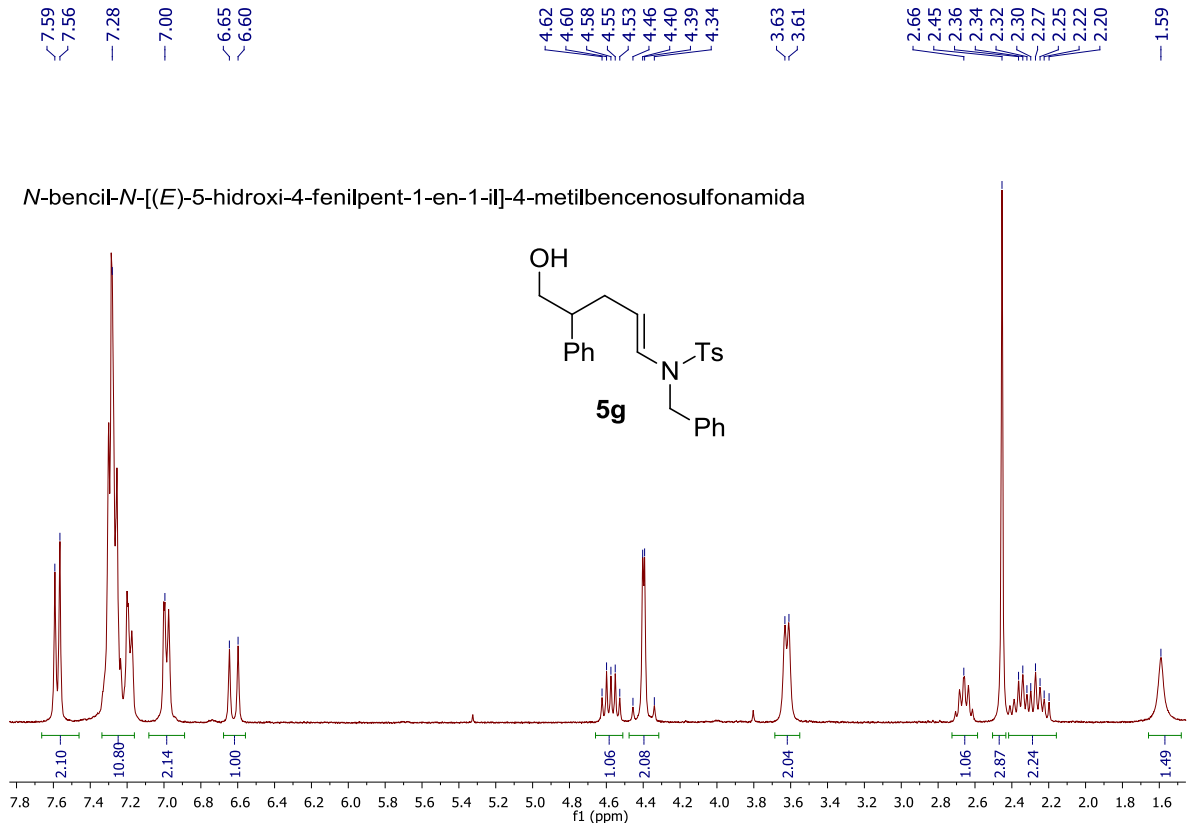
143.75
140.40
134.35
129.70
129.11
129.10
128.36
127.03
126.00
109.26

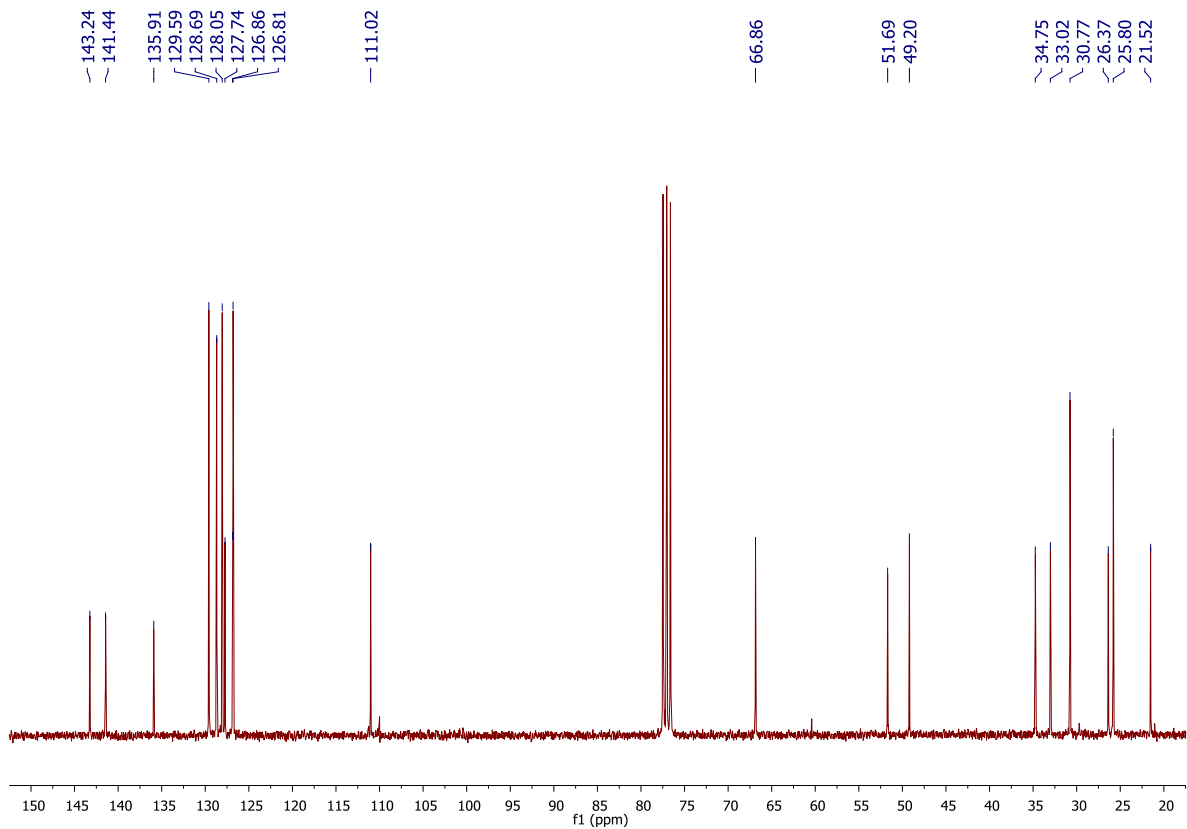
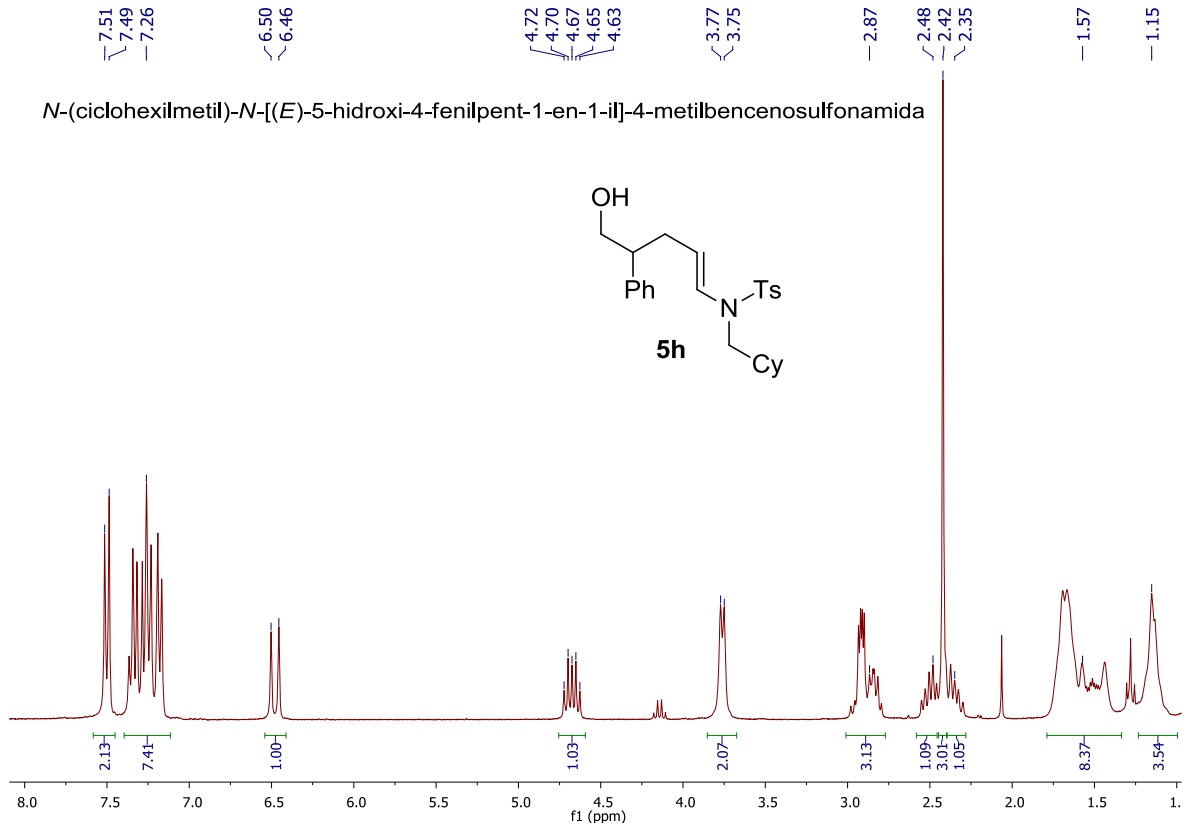
64.45

43.17
37.16
32.32
31.52
21.52









Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. (a) Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896-7936; (b) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395-403; (c) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449; (d) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211; (e) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075-5087; (f) Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Current Organic Chemistry* **2010**, *14*, 1245-1253; (g) Toullec, P.; Michelet, V., Cycloisomerization of 1,n-Enynes Via Carbophilic Activation. In *Computational Mechanisms of Au and Pt Catalyzed Reactions*, Soriano, E.; Marco-Contelles, J., Eds. Springer Berlin Heidelberg: 2011; Vol. 302, pp 31-80.
2. (a) Irikura, K. K.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8733-8740; (b) Heinemann, C.; Hertwig, R. H.; Wesendrup, R.; Koch, W.; Schwarz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 495-500.
3. (a) Fürstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264-6267; (b) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 4556-4575.
4. Nösel, P.; Lauterbach, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem.-Eur. J.* **2013**, 10.1002/chem.201300507, n/a-n/a.
5. Suárez-Pantiga, S.; Rubio, E.; Alvarez-Rúa, C.; González, J. M. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 13-16.
6. Pellissier, H. *Chem. Rev.* **2012**, *113*, 442-524.
7. Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829-2872.
8. Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196-1216.
9. (a) Malacria, M.; Fensterbank, L.; Gandon, V., Activation of Allenes by Gold Complexes: A Theoretical Standpoint. In *Computational Mechanisms of Au and*

- Pt Catalyzed Reactions*, Soriano, E.; Marco-Contelles, J., Eds. Springer Berlin Heidelberg: 2011; Vol. 302, pp 157-182; (b) Montserrat, S.; Ujaque, G.; López, F.; Mascareñas, J.; Lledós, A., Gold-Catalyzed Cycloadditions Involving Allenes: Mechanistic Insights from Theoretical Studies. In *Computational Mechanisms of Au and Pt Catalyzed Reactions*, Soriano, E.; Marco-Contelles, J., Eds. Springer Berlin Heidelberg: 2011; Vol. 302, pp 225-248.
10. (a) Winter, C.; Krause, N., Gold-Catalyzed Addition Reactions to Allenes. In *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2012, 10.1002/9783527646869.ch16pp 363-389; (b) Krause, N.; Hashmi, A. S. K., *Modern Allene Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2004.
11. Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.-X.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2013**, 10.1021/cr400015d.
12. Dickinson, W. B.; Lang, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 3035-3040.
13. Hubert, A. J.; Viehe, H. G. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 0, 228-230.
14. Wei, L.-l.; Xiong, H.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 773-782.
15. Padwa, A.; Caruso, T.; Nahm, S.; Rodriguez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2865-2871.
16. Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zifcsak, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 459-466.
17. Xiong, H.; Tracey, M. R.; Grebe, T.; Mulder, J. A.; Hsung, R. P. *Org. Synth.* **2005**, 81, 147-156.
18. Standen, P. E.; Kimber, M. C. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2010**, 13, 645-657.
19. (a) Zbieg, J. R.; McInturff, E. L.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2514-2516; (b) Persson, A. K. Å.; Johnston, E. V.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3814-

- 3817; (c) Singh, S.; Elsegood, M. R. J.; Kimber, M. C. *Synlett* **2012**, 2012, 565-568; (d) Oishi, S.; Hatano, K.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11639-11640; (e) Kimber, M. C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1128-1131.
20. (a) Gericke, R.; Lues, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1871-1874; (b) Persson, A. K. Å.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4624-4627; (c) Ma, Z.-X.; He, S.; Song, W.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5736-5739; (d) Mukherjee, R.; Basak, A. *Synlett* **2012**, 23, 877-880.
21. (a) Lu, T.; Hayashi, R.; Hsung, R. P.; DeKorver, K. A.; Lohse, A. G.; Song, Z.; Tang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3331-3337; (b) Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1651-1657; (c) Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11552-11555; (d) Gupta, A. K.; Park, D. I.; Oh, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4171-4174; (e) Barluenga, J.; Vicente, R.; López, L. A.; Tomás, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7050-7054; (f) Wei, L.-L.; Hsung, R. P.; Xiong, H.; Mulder, J. A.; Nkansah, N. T. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2145-2148; (g) Hashimoto, K.; Horino, Y.; Kuroda, S. *Heterocycles* **2010**, 80, 187-198; (h) Antoline, J. E.; Hsung, R. P. *Synlett* **2008**, 2008, 739-744.
22. (a) Hill, A. W.; Elsegood, M. R. J.; Kimber, M. C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5406-5409; (b) Suárez-Pantiga, S.; González, J. M. *Pure Appl. Chem.* **2013**, 85, 721-739; (c) Faustino, H.; Alonso, I.; Mascareñas, J. L.; López, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 10.1002/anie.201302713.
23. (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621; (b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496-497.

24. (a) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819-824; (b) Marigo, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001-2011; (c) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171.
25. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
26. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
27. List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.
28. (a) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386-7387; (b) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573-575; (c) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267.
29. Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.
30. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.
31. (a) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425; (b) Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441-4444.
32. Córdova, A.; Notz, W.; Barbas, C. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *67*, 301-303.
33. Córdova, A.; Watanabe, S.-i.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866-1867.
34. Bøgevig, A.; Kumaragurubaran, N.; Anker Jørgensen, K. *Chem. Commun.* **2002**, 620-621.
35. Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799.
36. Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152-2154.
37. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656-5657.

38. Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790-1793.
39. Vogt, H.; Vanderheiden, S.; Brase, S. *Chem. Commun.* **2003**, 2448-2449.
40. (a) Shoji, M.; Hayashi, Y., Enantioselective Organocatalysis: A Powerful Tool for the Synthesis of Bioactive Molecules. In *Modern Tools for the Synthesis of Complex Bioactive Molecules*, John Wiley & Sons, Inc.: 2012, 10.1002/9781118342886.ch6pp 189-212; (b) Meninno, S.; Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3821-3832; (c) Jurberg, I. D.; Chatterjee, I.; Tannert, R.; Melchiorre, P. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4869-4883.
41. Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632-649.
42. (a) Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinér, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973-12980; (b) Jia, Z.-J.; Jiang, H.; Li, J.-L.; Gschwend, B.; Li, Q.-Z.; Yin, X.; Grouleff, J.; Chen, Y.-C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053-5061; (c) Jiang, H.; Cruz, D. C.; Li, Y.; Lauridsen, V. H.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5200-5207.
43. Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470.
44. (a) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. *C. Science* **2007**, *316*, 582-585; (b) Jang, H.-Y.; Hong, J.-B.; MacMillan, D. W. *C. J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004-7005.
45. Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283.
46. (a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479; (b) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569; (c) List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5839-5842.

47. Iwamura, H.; Wells, D. H.; Mathew, S. P.; Klusmann, M.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16312-16313.
48. Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997-5003.
49. (a) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176-182; (b) Jira, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034-9037.
50. Zhong, C.; Shi, X. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, *2010*, 2999-3025.
51. Ibrahim, I.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952-1956.
52. Barber, D. M.; Sanganee, H. J.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5290-5293.
53. Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365-2379.
54. Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *Chemical Science* **2012**, *3*, 633-658.
55. Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5703-5705.
56. Li, M.; Datta, S.; Barber, D. M.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6350-6353.
57. Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378.