

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E
INORGÁNICA

TRANSFORMACIONES CATALIZADAS POR
ORO EN ALQUINOS FUNCIONALIZADOS

EVA MARÍA OTERO DIZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER
2013-2014

D. EVA MARÍA OTERO DIZ

Estudiante del Máster titulado “Química y Desarrollo Sostenible”

PRESENTA

La Memoria titulada “**Transformaciones Catalizadas por Oro en Alquinos Funcionalizados**”. El director, D. Enrique Aguilar Huergo, autoriza su presentación para que sea calificada como Trabajo de Fin de Máster.

Oviedo, Julio 2014

Índice

I	Introducción a la activación carbofilica con oro	13
I.1	Introducción.....	13
I.2	Activación de enlaces π C-C. Sistemas “ácidos π ”	13
I.3	Reactividad de sistemas “ácidos π ”.....	16
I.3.1	Adición de nucleófilos sobre alquinos activados por oro.....	19
I.3.1.1	Nucleófilos oxigenados.	19
I.3.1.2	Nucleófilos nitrogenados.....	20
I.3.1.3	Nucleófilos carbonados.	20
I.3.1.3.1	Hidroarilación de alquinos.	20
I.3.1.3.2	Reacciones de expansión de anillo.....	21
I.3.1.3.3	Cicloisomerización de eninos y diinos.....	22
I.3.2	Reacciones de cicloadición catalizadas por oro	23
A	Reacciones de cicloadición de dieninos “push-pull” catalizadas por oro.....	27
A.1	Síntesis de dieninos “push-pull”.....	28
A.2	Reactividad de dieninos “push-pull”.....	29
A.2.1	Reacción de ésteres dienínicos 19 con nitrilos.	30
A.2.2	Reactividad de dieninos “push-pull” con aldiminas.....	30
A.2.3	Reactividad de dieninos “push-pull” con sililiminas.....	30
A.2.4	Reactividad de dieninos “push-pull” con (E)-estirilpirrolidina.....	31
A.2.5	Reactividad de dieninos “push-pull” con aldehídos aromáticos.....	31
A.2.6	Reactividad de los dieninos “push-pull” con inol-éteres.....	31
A.3	Discusión de resultados.	33
A.3.1	Objetivo.	33
A.3.2	Reactividad de dieninos “push-pull” con aldehídos aromáticos.....	34
A.3.3	Reacción de dieninos “push-pull” con inol-éteres.....	40
A.3.4	Reacción de dieninos “push-pull” con sulfiniliminas.....	41
A.3.5	Reacción de dieninos “push-pull” con alcoholes.....	41
B	Reacciones de cicloisomerización de alqunilciclopropanos “push-pull” catalizadas por oro.	45
B.1	Reactividad de alqunilciclopropanos en presencia de catalizadores de oro.	45
B.2	Adición de nucleófilos heteroatómicos al triple enlace.....	46
B.3	Adición de nucleófilos carbonados al triple enlace.	48
B.4	Alqunilciclopropanos “push-pull”. Síntesis y reactividad.....	48
B.4.1	Síntesis de derivados de alqunilciclopropanos “push-pull”.....	48
B.4.2	Reactividad de alqunilciclopropanos “push-pull”.	49

B.4.2.1 Reactividad de los ácidos alquinilciclopropanocarboxílicos “push-pull”.	50
B.4.2.2 Reactividad de alquinilciclopropanocarboxamidas.	52
B.4.2.3 Reactividad de los alquinilciclopropilmetanoles.	52
B.5 Discusión de resultados.	53
B.5.1 Objetivos.	53
B.5.2 Introducción.	53
B.5.3 Reactividad del ácido 2-alquinil-1-metil-2-metoxiciclopropano-carboxílico activado por oro.	53
B.5.3.1 Síntesis del sustrato de partida.	53
B.5.3.2 Descripción de la reacción.	54
B.5.4 Reactividad del alquinilciclopropilmetanol.	61
B.5.4.1 Síntesis del sustrato de partida.	61
B.5.4.2 Descripción de la reacción.	61
Aspectos generales.	65
Condiciones de trabajo.	65
Disolventes.	65
Cromatografía.	66
Técnicas analíticas.	66
Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).	66
Parte A.	67
Sustratos de partida.	67
Reacción del dienino 19 con benzaldehído.	67
Parte B.	68
Sustratos de partida.	68
Preparación del ácido alquinilciclopropanocarboxílico 73.	69
Síntesis del biciclo 76.	70
Síntesis de la oxepinona 78.	70
Preparación del alquinilciclopropilmetanol.	71
Conclusiones.	75
Bibliografía.	79
Anexos.	87

Abreviaturas

ABREVIATURAS

®	marca registrada
Ac	acetato
Bu	butilo
Cat	catalizador
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DDA	deshidro diels alder
DEPT	distorsionless enhancement by polarization transfer
dr	razón diastereomérica
EDG	grupo electrodonor
eq	equivalentes
Et	etilo
EWG	grupo electronatractor
Hex	hexano
IPr	1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazolio
<i>J</i>	constante de acoplamiento
LUMO	lowest unocuped molecular orbital
may	mayoritario
Me	metilo
min	minoritario
pag	página
Ph	fenilo

ppm	partes por millón
Rdto	rendimiento
R_f	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
T	temperatura
t.a.	temperature ambiente
^t Bu	tertbutil
THF	tetrahidrofurano
TLC	thin layer chromatography
TOF	turnover frequency
TON	turnover number
Δ	calor
δ	desplazamiento químico

Introducción

El objetivo de la investigación que se recoge en esta memoria es la generalización de la reacción de sistemas dienínicos “push-pull” frente a compuestos insaturados en presencia de complejos metálicos.

Además también se incluye el estudio de la generalización de la reacción de formación de oxepinonas.

Para una mejor comprensión del trabajo realizado, la memoria se estructura en las siguientes partes:

- Antecedentes históricos.
- Introducción
- Discusión de resultados.
- Parte experimental.
- Conclusiones.
- Bibliografía.

*Antecedentes
históricos*

I Introducción a la activación carbofílica con oro

I.1 Introducción

En las últimas décadas, las reacciones catalizadas por metales de transición, entre ellas las catalizadas por oro,¹ se han convertido en una herramienta esencial para la síntesis química.

Se conoce al oro como el metal más noble, pero hasta hace unos años se le ha considerado como un metal “*catalíticamente muerto*”, debido principalmente a dos motivos:²

- El oro es un metal muy costoso y esto hace que no sea asequible, a pesar de que se usen como catalizadores otros metales preciosos más caros como pueden ser el platino, rodio o iridio.
- Su potencial de reducción (1.48 V) es el más alto de todos los metales, lo que lo hace un metal menos reactivo, pero que permite recuperarlo en su forma original activa.

La baja actividad catalítica del oro también depende del método de preparación del catalizador, así como de la dispersión y el tamaño de la partícula metálica.³

I.2 Activación de enlaces π C-C. Sistemas “ácidos π ”.

En muchas ocasiones, las especies catiónicas de Au (I) son ácidos de Lewis más fuertes que especies derivadas de otros metales del grupo 11. Este hecho puede ser consecuencia de la contracción de los orbitales de valencia $6s$ y $6p$ debido a los efectos relativistas (Figura 1),^{1d} lo que supone una energía del orbital LUMO más baja, una electronegatividad más alta y, por lo tanto, una mayor acidez de Lewis. Además como el Au (I) es un catión grande y difuso, que comparte la carga positiva con su ligando,

estarían favorecidas las interacciones orbitales frente a las interacciones por carga, lo que supondría una mayor facilidad para unirse a un segundo ligando. De esta manera el catión LAu^+ es considerado un ácido de Lewis blando que activa preferentemente a electrófilos blandos, como los sistemas π . Esta quimioselectividad le confiere un potencial extraordinario para generar y estabilizar intermedios de reacción carbocatiónicos a partir de alquinos, alquenos o alenos en presencia de otros grupos funcionales.

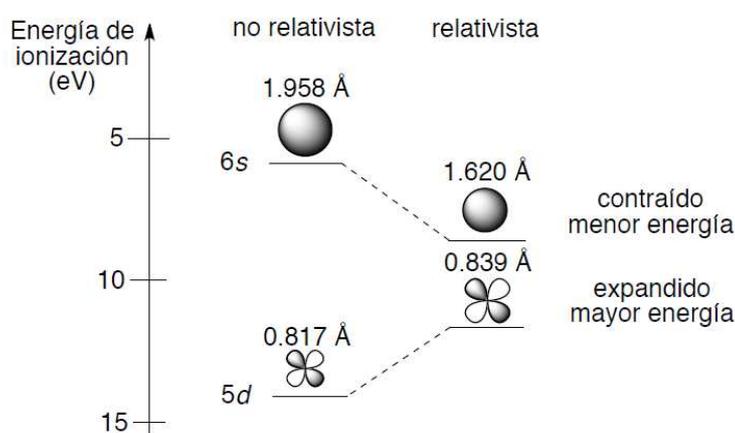


Figura 1. Comparación de los tamaños y las energías calculadas de los orbitales 6s y 5d del oro con y sin la consideración de los efectos relativistas.⁴

Por otra parte la expansión de los orbitales 5d en el oro (Figura 1), debido a los efectos relativistas muy marcados en este metal, hace que haya una menor interacción entre los electrones en estos orbitales 5d difusos, y por lo tanto se requiere una mayor energía para que se desprenda de un electrón. Éste podría ser el motivo por el que el oro es menos proclive a participar en procesos redox como la adición oxidante característica de otros metales de transición.⁵

El enlace entre complejos de metales de transición y alquenos o alquinos se discute dentro del marco del modelo de *Dewar-Chat-Duncanson*.^{6,7} En general, este

modelo asume que tiene lugar una interacción σ , por solapamiento entre el sistema π del ligando y un orbital vacío del metal con la simetría adecuada, y una interacción π , que resulta de la retrodonación de la densidad electrónica desde un orbital d ocupado del metal hacia un orbital π^* del ligando.

Hay cuatro componentes principales que pueden contribuir al enlace de alquinos como ligandos de metales de transición (Figura 2). Los orbitales π del alquino situados en el plano son los responsables de una donación $M \leftarrow L$ σ -simétrica, así como de una retrodonación $M \rightarrow L$ π -simétrica. Por otra parte, los orbitales π -ortogonales, fuera del plano, producen una donación π $M \leftarrow L$ (esta donación cobra importancia en complejos con alquinos como ligandos, ya que éstos pueden actuar como dadores de cuatro electrones) y también una retrodonación $M \rightarrow L$ debido a la presencia de orbitales π^* vacíos del alquino. Esta última interacción tiene una simetría δ , que conduce a un solapamiento débil y, como consecuencia, contribuye poco al enlace.

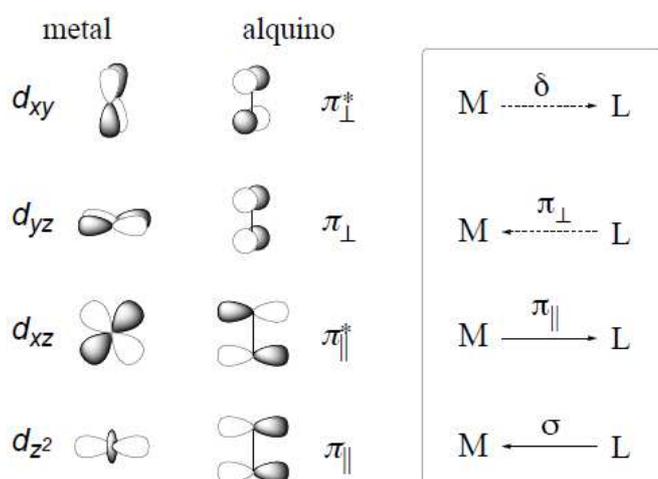


Figura 2. Diagrama de orbitales moleculares en el que se representa la interacción entre un metal de transición y un ligando alquino.

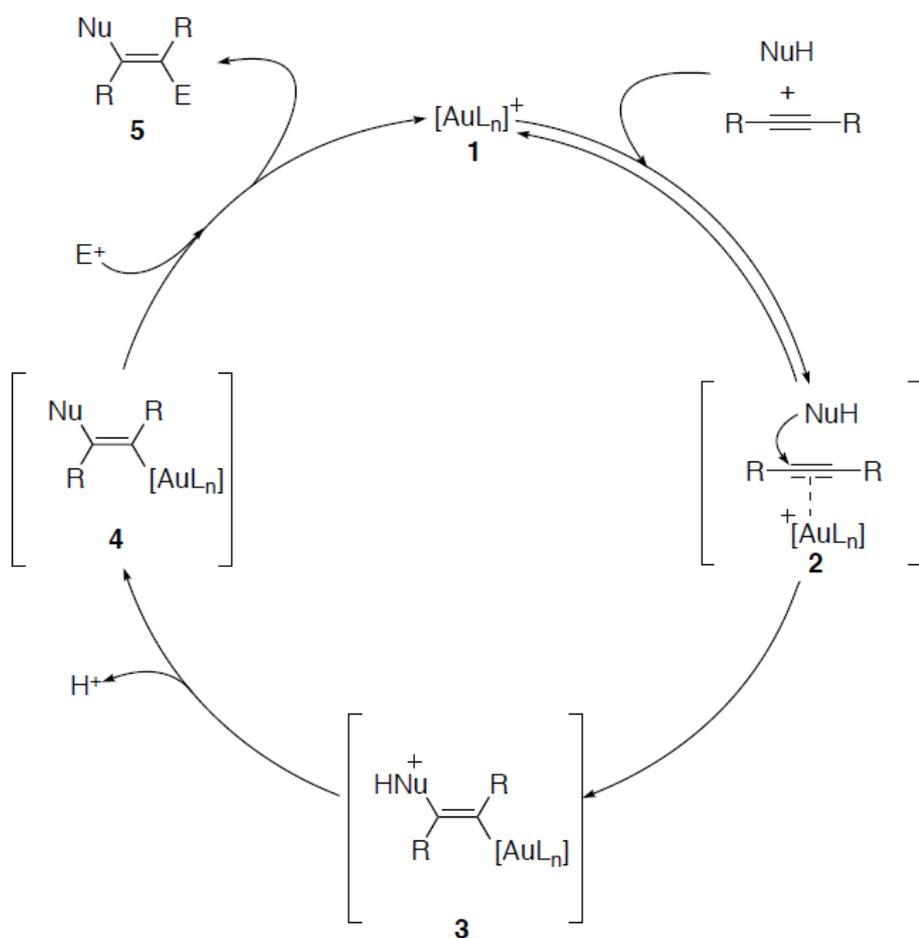
Es apropiado definir como sistema “ácido π ”^{1e} cualquier fragmento metálico unido a un enlace múltiple C-C, al que retira parte de su densidad electrónica. La coordinación induce una carga parcial positiva en el ligando, al igual que lo hacen los ácidos de Lewis en los grupos carbonilos⁸ y por lo tanto, el sistema π adquiere cierto carácter electrófilo.

I.3 Reactividad de sistemas “ácidos π ”.

El modelo de reactividad fundamental para la catálisis con oro es la activación de enlaces múltiples C-C, sobre todo de alquinos (Esquema 1). Una vez activados, estos sistemas son susceptibles de recibir un ataque nucleófilo. Las reacciones en ausencia de catalizador son muy lentas o no ocurren. El uso de catalizadores de oro **1** permite incrementar la velocidad de la reacción ya que son capaces de coordinarse a alquinos para formar un complejo oro-alquino **2**. Este sistema “alquino-ácido π ” puede sufrir la adición de un nucleófilo estereoselectivamente en posición *anti* dando lugar a un intermedio de tipo **3**. Posteriormente la desprotonación y la adición de un electrófilo llevan al producto de reacción **5** y a la recuperación de la especie catalítica de oro inicial **1**.

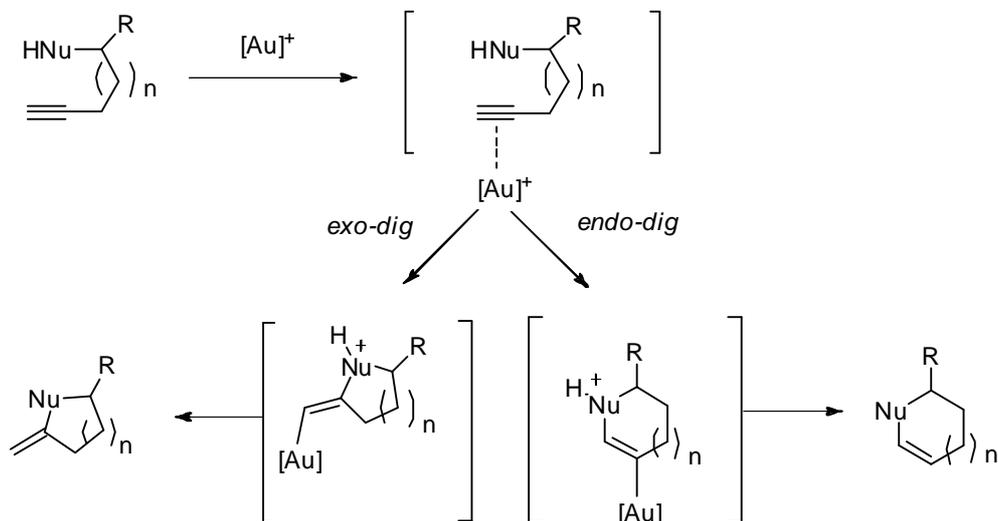
En este tipo de reacciones, catalizadas por complejos de oro, el estado de oxidación del metal no cambia en el transcurso de la reacción.

El fragmento LAu^+ es considerado esencialmente no tóxico; además las ventajas cinéticas de la labilidad del enlace M-C, que se rompe fácilmente bajo las condiciones de reacción, aseguran un número de recambio (TON)⁹ eficiente.



Esquema 1. Mecanismo general de la catálisis con oro.

Cuando este proceso transcurre de forma intramolecular se convierte en una vía muy versátil para la formación de carbo- y heterociclos,¹⁰ que son sustancias de gran interés tanto en la química orgánica como en la química médica (Esquema 2).



Esquema 2. Diferentes modos de reactividad intramolecular de nucleófilos sobre triples enlaces catalizados por $[Au]^+$.

De forma general, la regioquímica de estas reacciones intramoleculares sobre complejos metal-sistema insaturado sigue las reglas de Baldwin,¹¹ que clasifican las ciclaciones según tres criterios:

- El tamaño del ciclo: número de eslabones que posee el nuevo ciclo formado.
- El enlace roto durante el proceso: si en el producto final se encuentra fuera del nuevo ciclo se denomina *exo* y si se encuentra dentro del mismo, el proceso se denomina *endo*.
- La geometría del centro electrófilo: tetraédrica (*tet*), trigonal (*tri*) o diagonal (*dig*).

Por otro lado, el oro es capaz de catalizar procesos tándem, o en cascada, que pueden dotar de una gran complejidad estructural a los productos de las reacciones, convirtiéndose en una herramienta para la síntesis de compuestos policíclicos a partir de sustratos relativamente simples.

I.3.1 Adición de nucleófilos sobre alquinos activados por oro.

Como se ha descrito en el apartado anterior, la capacidad que tiene el oro para actuar como ácido de Lewis blando y carbofilico permite la activación de triples enlaces y facilita la adición de diversos nucleófilos sobre estos sistemas “alquino-ácidos π ”, dando lugar a la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo.

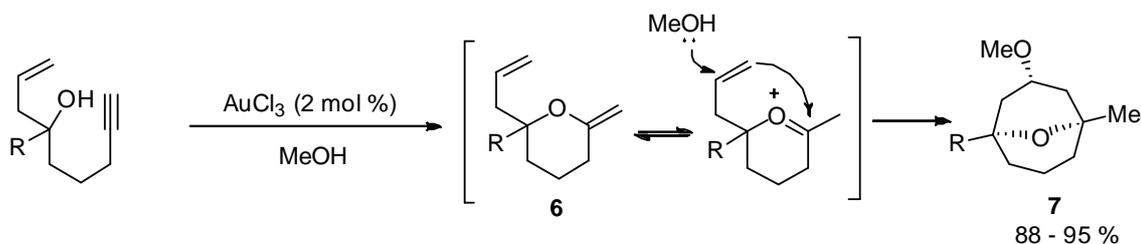
Con el oro se pueden llevar a cabo reacciones sobre otros sistemas insaturados como olefinas o alenos. Las adiciones se pueden clasificar en función del tipo de átomo que actúa como nucleófilo.

I.3.1.1 Nucleófilos oxigenados.

El enlace C-O es, después de los enlaces C-C y C-H, el tipo de enlace más abundante en los sistemas biológicos. Debido a la baja oxofilia del oro, éste puede activar enlaces múltiples C-C en presencia de agua, alcoholes u otras funciones oxigenadas, que pueden actuar como nucleófilos.

También se ha descrito la adición de otros nucleófilos como aldehídos, cetonas o epóxidos sobre alquinos activados para dar lugar a furanos^{12,13,14} y la adición de ácidos carboxílicos,¹⁵ carbonatos,¹⁶ carbamatos,¹⁷ dando lugar a otros tipos de compuestos heterocíclicos con uno o varios heteroátomos.

Además se ha usado el oro en procesos en cascada para la creación de compuestos policíclicos oxigenados. Por ejemplo, se ha llevado a cabo la síntesis de carbociclos de ocho eslabones a través de un proceso en cascada hidroxialcoxilación/ciclación tipo Prins (Esquema 3).¹⁸ Los enoles éter exocíclicos **6**, formados después de una hidroalcoxilación intramolecular, son capaces de isomerizar y recibir un nuevo ataque nucleófilo del doble enlace, inducido por el metanol usado como disolvente, dando lugar a los oxabicciclos **7**.



Esquema 3. Proceso en cascada hidroxialquilación-ciclación de tipo Prins.

1.3.1.2 Nucleófilos nitrogenados.

La hidroaminación, que consiste en la adición de una amina sobre un enlace C-C insaturado, es una de las vías para la formación de compuestos nitrogenados a escala industrial.¹⁹ Además, los heterociclos nitrogenados constituyen un importante grupo de compuestos cuyas estructuras están presentes en productos naturales y en compuestos con actividad biológica.

En este sentido, en los últimos años se han desarrollado numerosas reacciones de hidroaminación aplicadas a la síntesis de indoles,²⁰ usando el oro como catalizador en algunas de esas transformaciones; también se han usado nucleófilos como iminas,²¹ azidas,²² carbamatos²³ o amidas,²⁴ que dan lugar a otros tipos de heterociclos nitrogenados.

1.3.1.3 Nucleófilos carbonados.

La creación de enlaces C-C es el fundamento de la síntesis orgánica. El oro es capaz de catalizar la formación de este tipo de enlaces, en los que el nucleófilo es un átomo de carbono.

1.3.1.3.1 Hidroarilación de alquinos.

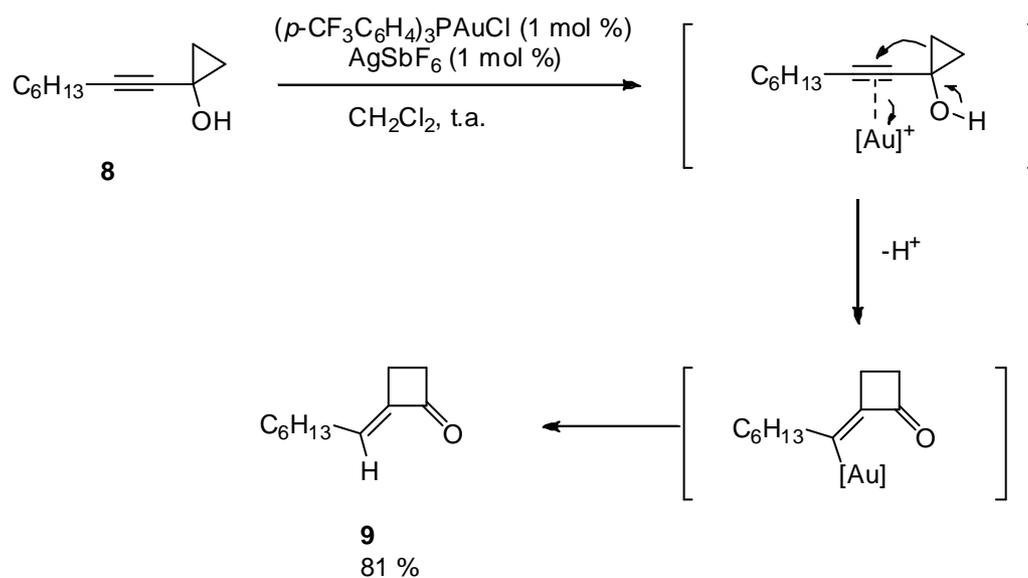
Las reacciones de hidroarilación de alquinos se pueden describir mecanísticamente mediante procesos de tipo Friedel-Crafts. En estas reacciones se crea un enlace C-C entre un anillo aromático (si éste es rico en electrones es más proclive a

actuar como nucleófilo) y un alquino activado por el catalizador de oro. Esta metodología se ha utilizado como alternativa a las reacciones de acoplamiento cruzado.²⁵

I.3.1.3.2 Reacciones de expansión de anillo.

Las reacciones de expansión de anillo son aquellas en las que un anillo tensionado, como un ciclopropano o un ciclobutano, se abre para formar un ciclo de más eslabones, generalmente más estable.

Un ejemplo de este tipo de reactividad ha sido desarrollado por *Toste* y colaboradores.²⁶ En él se describe la adición del anillo del alqunilciclopropanol **8** sobre el carbono más cercano del triple enlace para formar la ciclobutanona **9** (Esquema 4).



Esquema 4. Expansión de anillo catalizada por oro.

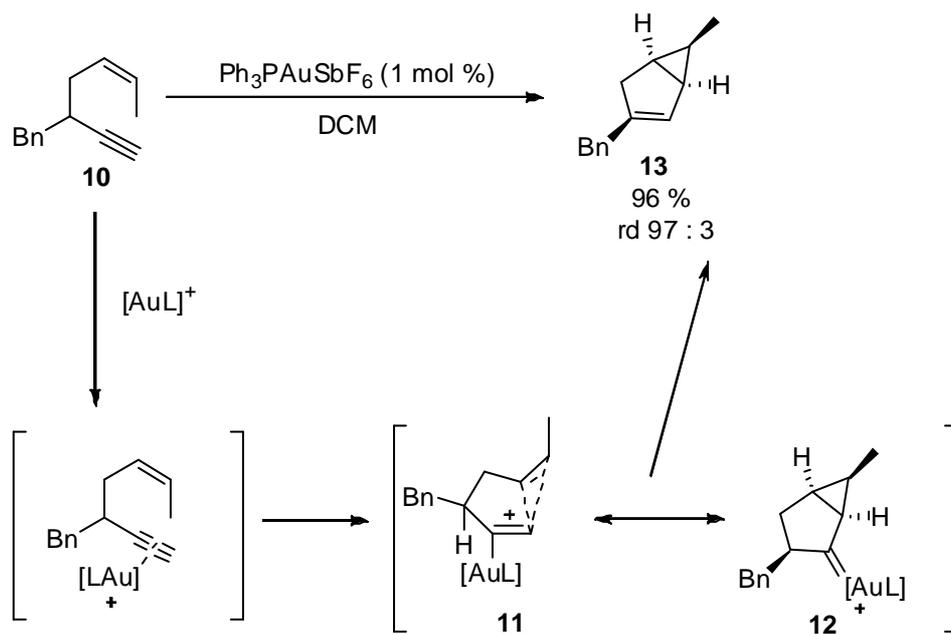
Este tipo de reacciones serán comentadas con más detalle en la parte B de esta memoria.

I.3.1.3.3 Cicloisomerización de eninos y diinos.

Las reacciones con alquinos activados por Au implican la formación de carbocationes y/o carbenoides no clásicos, que pueden provocar reagrupamientos en el esqueleto molecular. En las reacciones catalizadas por oro no se han observado procesos de β -eliminación.

Este comportamiento ha sido utilizado para llevar a cabo cicloisomerizaciones de 1,n-eninos, dando lugar a la formación de diferentes compuestos carbocíclicos.²⁷

Un ejemplo de ciclación de 1,5-eninos se recoge en el esquema 5,²⁸ en el que se describe la preparación del biciclo[3.1.0]hexano **13** a partir del enino **10**. En el mecanismo se propone la presencia de un intermedio con estructuras límites carbocatiónica **11** y carbenoide **12**.

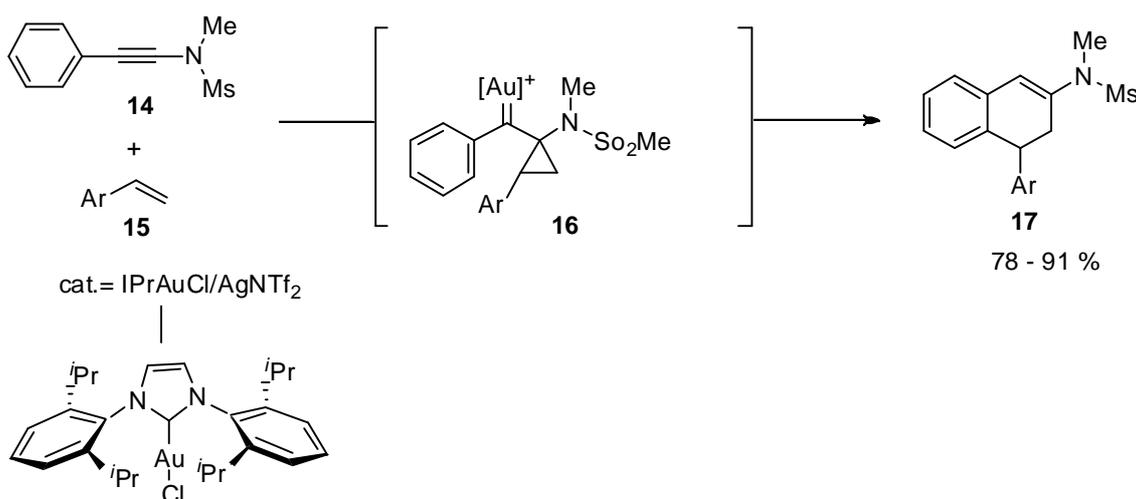


Esquema 5. Cicloisomerización del 1,5-enino **10** catalizada por Au.

I.3.2 Reacciones de cicloadición catalizadas por oro

Las reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición son unas de las herramientas más utilizadas para la creación de carbo- y heterociclos.²⁹ La catálisis con oro ha mostrado gran versatilidad en cicloadiciones [2+1], [2+2], [3+2], [4+2], [4+3] y [6+2].

Particularmente, las cicloadiciones [4+2] sirven como estrategia para acceder a ciclos de seis miembros. En el esquema 6 se muestra una reacción catalizada por oro entre la alquinilsulfamida **14** y una olefina aromática **15**. Los autores proponen que esta transformación transcurre a través de un intermedio de tipo carbeno **16** para dar lugar al dihidronaftaleno **17** (Esquema 6).³⁰



Esquema 6. Cicloadición formal [4+2] catalizada por oro.

Este es un ejemplo de una reacción *deshidro-Diels-Alder* que tiene lugar con rendimientos buenos. Las reacciones *deshidro-Diels-Alder* tienen lugar entre un enino (o diino) y un eninófilo (o diinófilo), de tal manera que los productos formados son cumulenos cíclicos con gran tensión de anillo; estos intermedios experimentan transformaciones posteriores (generalmente migraciones de hidrógeno), para liberar la

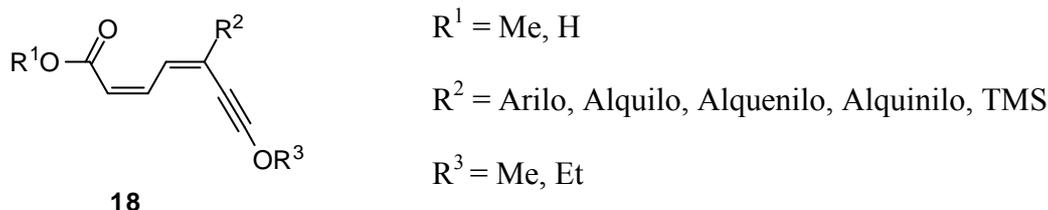
tensión de anillo y aromatizarse. Por otra parte, *Hashmi* y colaboradores han descrito reacciones de cicloadición formal [4+2] intramoleculares entre furanos y alquinos.³¹

Parte A

A Reacciones de cicloadición de dieninos “push-pull” catalizadas por oro.

En esta parte se muestra la reactividad de sistemas dienínicos “push-pull” frente a compuestos insaturados en presencia de complejos metálicos. Se han desarrollado, principalmente, reacciones de cicloadición [4+2], empleando complejos de oro (I) como catalizadores.

Uno de los sistemas empleados en esta investigación es el sistema dienínico **18** de naturaleza “push-pull”, cuya fórmula general se recoge en la figura 3.



19: $R^1 = \text{Me, } R^3 = \text{Me}$

20: $R^1 = \text{H, } R^3 = \text{Me}$

Figura 3. Sistemas dienínicos “push-pull”.

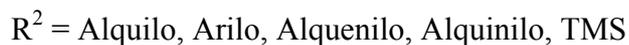
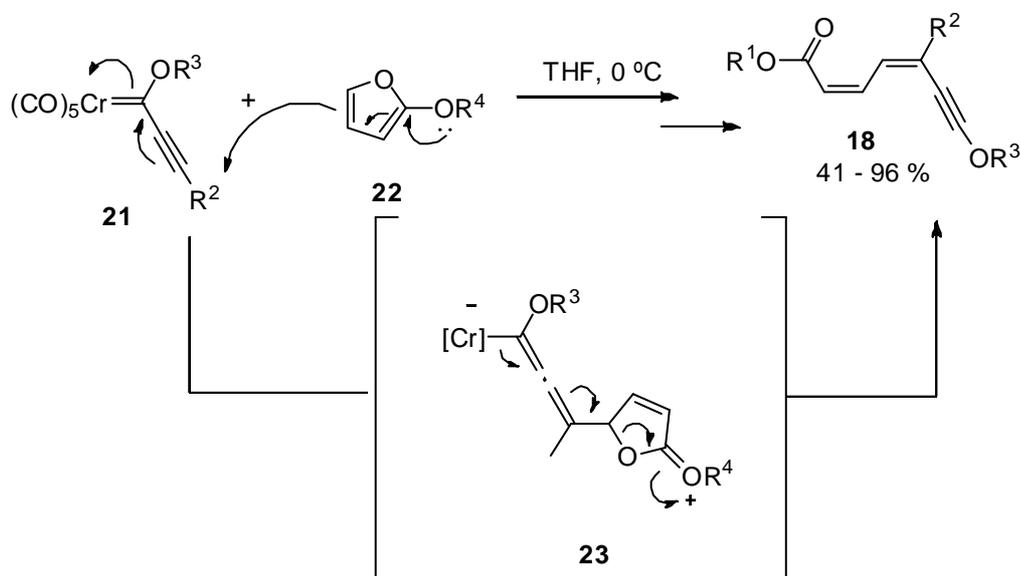
Su carácter “push-pull” es debido a que contiene un grupo dador y otro aceptor de densidad electrónica unidos a través de enlaces múltiples conjugados. Esta característica confiere a estos sistemas una reactividad sin precedentes, como se puede observar tanto con los ácidos **20**, como con los ésteres **19**.

Por su alta reactividad se ha utilizado este tipo de sistemas insaturados como sustratos de partida en diferentes tipos de reacciones.

A.1 Síntesis de dieninos “push-pull”.

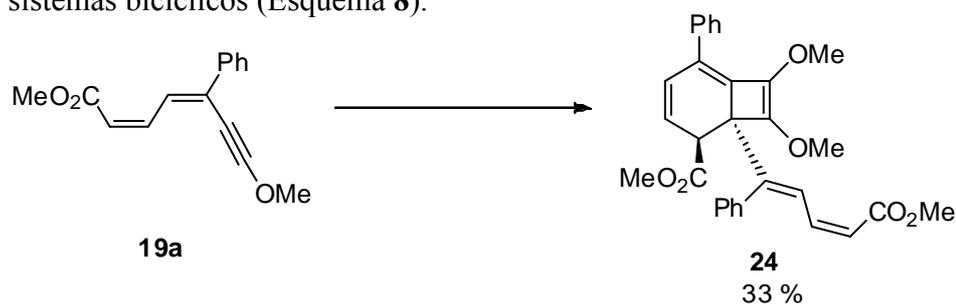
Estos compuestos son fácilmente accesibles a partir de complejos alcoxialquínilcarbeno de Fischer de cromo y 2-oxifuranos.³²

El mecanismo para la reacción comienza con un ataque nucleófilo tipo Michael del 2-oxifurano **22** sobre el triple enlace del alquínilcarbeno **21** de Fischer para dar lugar a un intermedio de tipo alenil metalato **23**, que evoluciona hacia la apertura del anillo de furano y la desmetalación. Se obtiene por tanto de manera selectiva el dienino **18** con configuración Z de los dobles enlaces (Esquema 7).



Esquema 7. Mecanismo de formación de dieninos “push-pull”

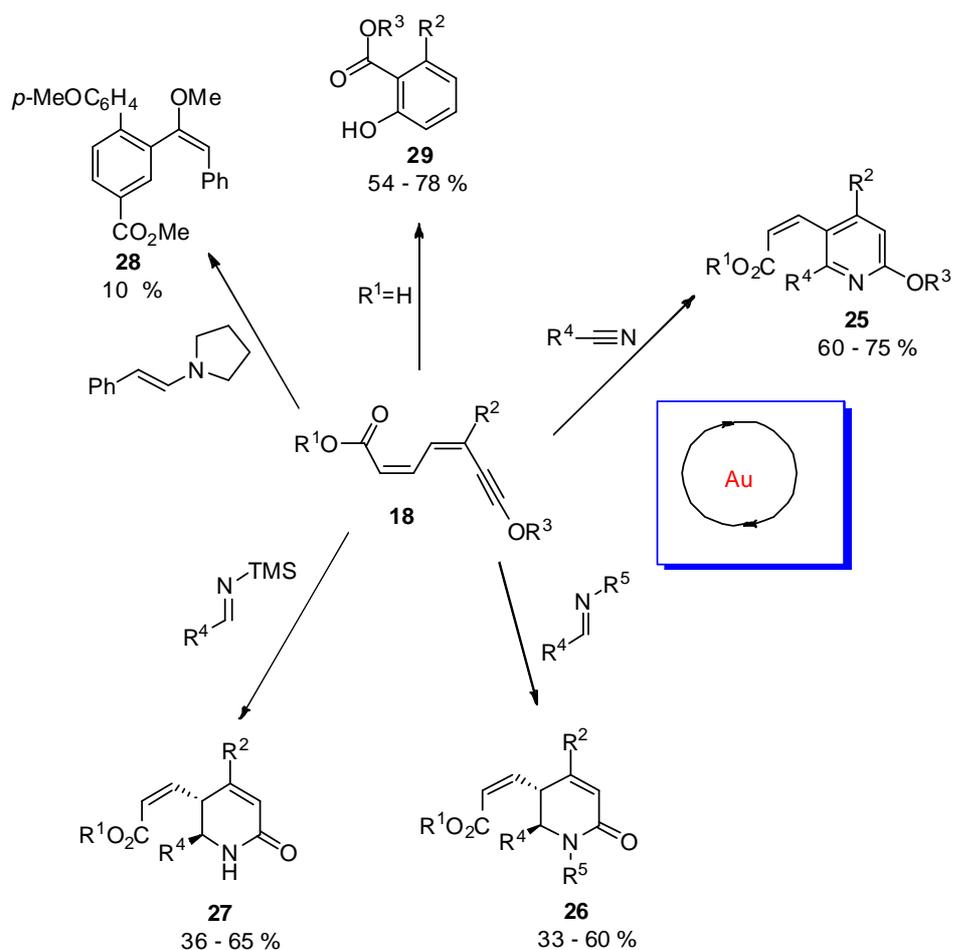
Estos sistemas dienínicos pueden experimentar reacciones de dimerización, para dar sistemas bicíclicos (Esquema 8).³³



Esquema 8. Formación del dímero **24** del sistema dienínico.

A.2 Reactividad de dieninos “push-pull”.

En el esquema 9 se resume la diferente reactividad que presentan los dieninos “push-pull” **18** frente a diversos eninófilos. Los diferentes tipos de reactividad fueron estudiados previamente a la investigación descrita en esta memoria de master.



A.2.1 Reacción de ésteres dienínicos **19** con nitrilos.

Al hacer reaccionar los derivados ésteres “push-pull” **19** con nitrilos, en presencia de Et₃PAuCl (5 mol %) y AgSbF₆ (5 mol %) y utilizando como disolvente DCE a 85 °C, se forman las piridinas **25** de forma regioselectiva a través de un proceso *hetero-deshidro-Diels-Alder* (HDDA) catalítico. Esta reacción supuso el primer ejemplo del uso de oro como catalizador para reacciones DDA.³³

A.2.2 Reactividad de dieninos “push-pull” con aldiminas.

Cuando se utiliza la aldimina como eninófilo frente al sistema dienínico **18**, en las mismas condiciones de reacción que en el caso de los nitrilos, se observa la formación a través de una reacción *hetero-deshidro-Diels-Alder* que transcurre con total regioselectividad, de la dihidropiridona **26** con un rendimiento moderado. En este proceso, se han formado un enlace C-C y un enlace C-N, así como dos nuevos centros estereogénicos. Se comprobó la disposición relativa de los sustituyentes que era *trans*.³⁴

A.2.3 Reactividad de dieninos “push-pull” con sililiminas

Es posible sintetizar dihidropiridonas **27** no sustituidas en el N mediante reacción entre los dieninos y las sililiminas debido a la facilidad que tiene el enlace N-Si para su ruptura. El método requiere de un paso adicional de hidrólisis *in situ* y las mismas condiciones de reacción que en los dos casos anteriores. Las reacciones transcurren de manera completamente regioselectiva y diastereoselectiva.³⁴

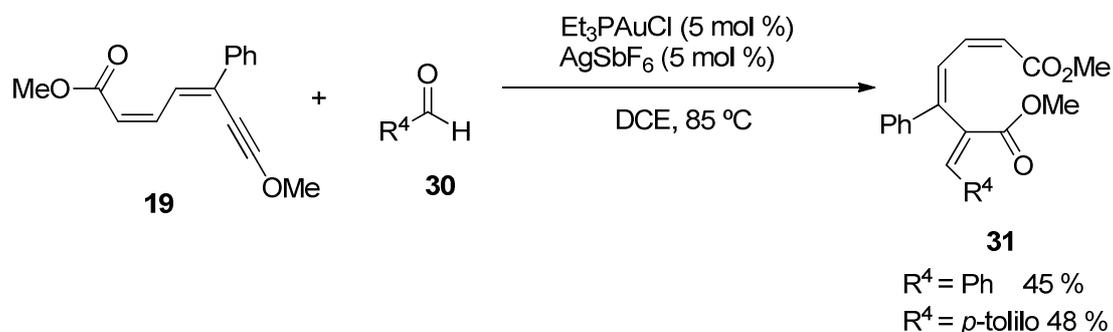
La reacción es general para cualquier tipo de sustituyente R² que se introduzca en el sistema dienínico, pudiendo ser restos aromáticos, alifáticos, alquénlicos e incluso TMS.

A.2.4 Reactividad de dieninos “push-pull” con (E)-estirilpirrolidina.

Dada la facilidad que tienen los dieninos “push-pull” para intervenir en reacciones de cicloadición, se han estudiado reacciones enfrentando el dienino **18** a la (E)-N-estirilpirrolidina en las mismas condiciones de reacción que los ejemplos anteriores, obteniéndose como producto de la reacción el estireno polisustituido **28**.³⁵

A.2.5 Reactividad de dieninos “push-pull” con aldehídos aromáticos.

En el esquema **10**, se muestra la reactividad entre el dienino **19** y el aldehído **30** en presencia de un catalizador de oro.



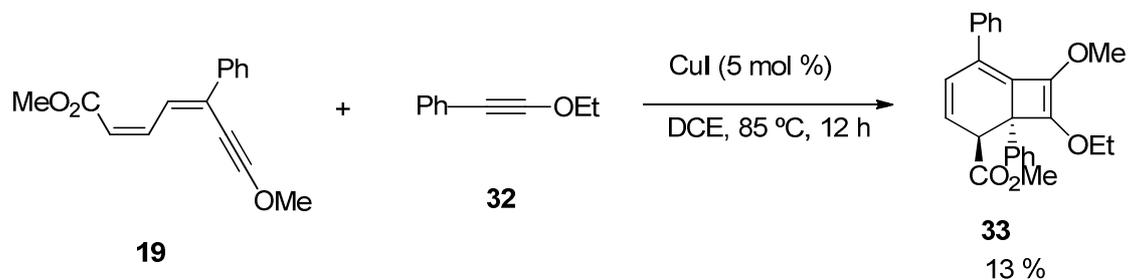
Esquema 10. Reactividad de dieninos “push-pull” con aldehídos aromáticos.

Un análisis detallado de los productos, había mostrado que en este proceso se ha perdido formalmente la componente π del triple enlace y se ha roto el doble enlace C-O del aldehído; por otra parte, se forman dos nuevos enlaces: uno C-C y otro C-O. No fue posible llevar a cabo la formación del producto cíclico deseado.³⁵

A.2.6 Reactividad de los dieninos “push-pull” con inol-éteres.

Al hacer reaccionar los dieninos “push-pull” **19** con inol-éteres **32** en presencia de catalizadores de Cu, se obtuvo un producto bicíclico **33**, aunque con bajo rendimiento.

Formalmente se generan dos nuevos enlaces C-C y un nuevo enlace doble C-C, además se crean dos centros estereogénicos de manera totalmente estereoselectiva. (Esquema 11).³⁵



Esquema 11. Reactividad de dieninos “push-pull” con inol-éteres.

Cabe destacar que este producto muestra gran similitud estructural al producto de dimerización del dienino **24** (Esquema **8**).

Los resultados de los dos últimos apartados requieren una mejora; por ello han sido uno de los objetivos de esta tesis de master.

A.3 Discusión de resultados.

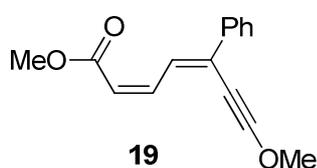
A.3.1 Objetivo.

Como se ha descrito en la introducción de esta memoria, los sistemas dienínicos “push-pull” han mostrado reactividad hacia sistemas insaturados como nitrilos, iminas, sililiminas, (*E*)-*N*-estirilpirrolidina o acetilenos electrónicamente ricos, para dar lugar a productos de reacción cíclicos, en los últimos casos con bajos rendimientos. Sin embargo, en el caso de la reacción aldehídos aromáticos únicamente se obtenían productos de cadena abierta.

Por todo ello, los objetivos de la investigación recogida en esta parte de la memoria son los siguientes:

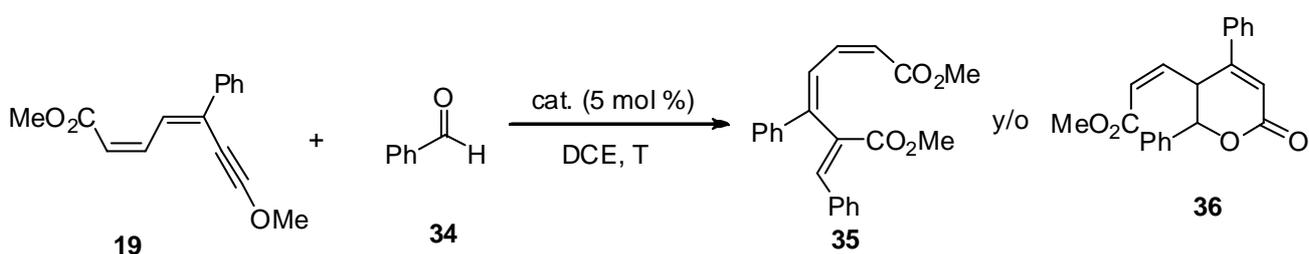
- 1) Optimización de las condiciones de la reacción con aldehídos aromáticos para intentar dirigirla hacia la formación de productos de ciclación, resultantes de reacciones DDA.
- 2) Mejora de las condiciones de reacción con inol-éteres, para obtener rendimientos más elevados.
- 3) Iniciar el estudio de la reacción con sulfiniliminas, para poder obtener dihidropiridonas ópticamente activas.
- 4) Llevar a cabo reacciones intramoleculares con derivados del benzociclobutenol.

Todos los ensayos se llevaron a cabo usando como modelo el sistema dienínico **19** en diferentes condiciones de reacción (sistema catalítico y temperatura).



A.3.2 Reactividad de dieninos “push-pull” con aldehídos aromáticos.

Se ensayaron diversas condiciones de reacción entre el dienino modelo **19** y el aldehído aromático **34**, que se recogen en la tabla **1**. Dependiendo de las condiciones de reacción se obtuvieron mezclas complejas o el producto de cadena abierta **35**, (generalmente con configuración *Z* del doble enlace) y/o un producto de ciclación cuyos datos espectroscópicos concuerdan con la dihidropiranona **36** deseada.



Esquema 12. Reacción del dienino “push-pull” con el aldehído aromático **35**.

Los resultados más relevantes obtenidos se recogen en la Tabla **1**.

Entrada	Cat.	T °C	Rdto. % ^a		rd Z/E
			35	36	
1	IPrAuCl/AgBF ₄	80	33	-	>99/1
2	IPrAuCl/AgBF ₄	50	33	-	>99/1
3	IPrAuCl/AgBF ₄	t.a.	-	42 ^b	-
4	IPrAuCl/AgBF ₄	t.a.	-	14 ^b	-
5	IPrAuCl/AgBF ₄	15	53	-	>99/1
6	IPrAuCl/AgBF ₄	15	-	41 ^b	-
7	IPrAuCl/AgBF ₄	15	77	-	>99/1
8	IPrAuCl/AgBF ₄	0	73	-	>99/1
9	IPrAuCl/AgBF ₄	-20	-	-	-
10	IPrAuCl/AgOTf	15	59	41(21 ^b)	-
11	IPrAuNTf ₂	t.a.	-	-	-
12	AgBF ₄	t.a.	41	-	1.5/1
13	AgBF ₄	15	63	-	>99/1
14	AgBF ₄	15	61	-	>99/1
15	AgBF ₄	0	70	-	1/1
16	AgBF ₄	0	-	-	-
17	AgBF ₄	-20	-	20 ^b	-
18	AgSbF ₆	15	36 ^c	-	>99/1
19	AgOTs	60	-	-	-

20	AgOTs	40	-	-	-
21	AgOTs	t.a.	-	-	-
22	AgOTs+1 eq H ₂ O	t.a.	-	-	-
23	AgOTf	80	-	-	-
24	AgOTf	t.a.	-	-	-
25	AgNTf ₂	t.a.	-	-	-
26	HBF ₄ .Et ₂ O	t.a.	60	-	1.8/1
27	PtCl ₂	t.a.	-	-	
28	PtCl ₄	t.a.	41	-	0.5/1
29	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	t.a.	-	-	-
30	CuI	15	-	-	-
31	Yb(OTf) ₃	t.a.	-	-	-

^aLos rendimientos han sido estimados por RMN usando como referencia hexametilbenceno. ^bRendimiento de producto aislado. ^cLos catalizadores han sido liofilizados previamente.

Tabla 1. Condiciones de la reacción entre el dienino “push-pull” y el aldehído aromático **34**.

Los resultados recogidos en la tabla **1** muestran que no existe reproducibilidad en la reacción (entradas **3-4**, **5-7** y **15-16**). Con los catalizadores de Cu (I) (entradas **29-30**) y de Yb (III) (entrada **31**) ensayados se observa la formación de productos no determinados. Los mejores resultados se obtienen con temperaturas inferiores a temperatura ambiente y mediante el uso de catalizadores de oro y plata. Se analizaron también catalizadores de Pt y un ácido mineral, aunque con resultados insatisfactorios.

La determinación de la estructura del producto **36** ha sido realizada mediante experimentos mono- y bidimensionales de RMN (COSY, HSQC, HMBC, NOESY).

A continuación se describe el espectro de protón del producto **36**.

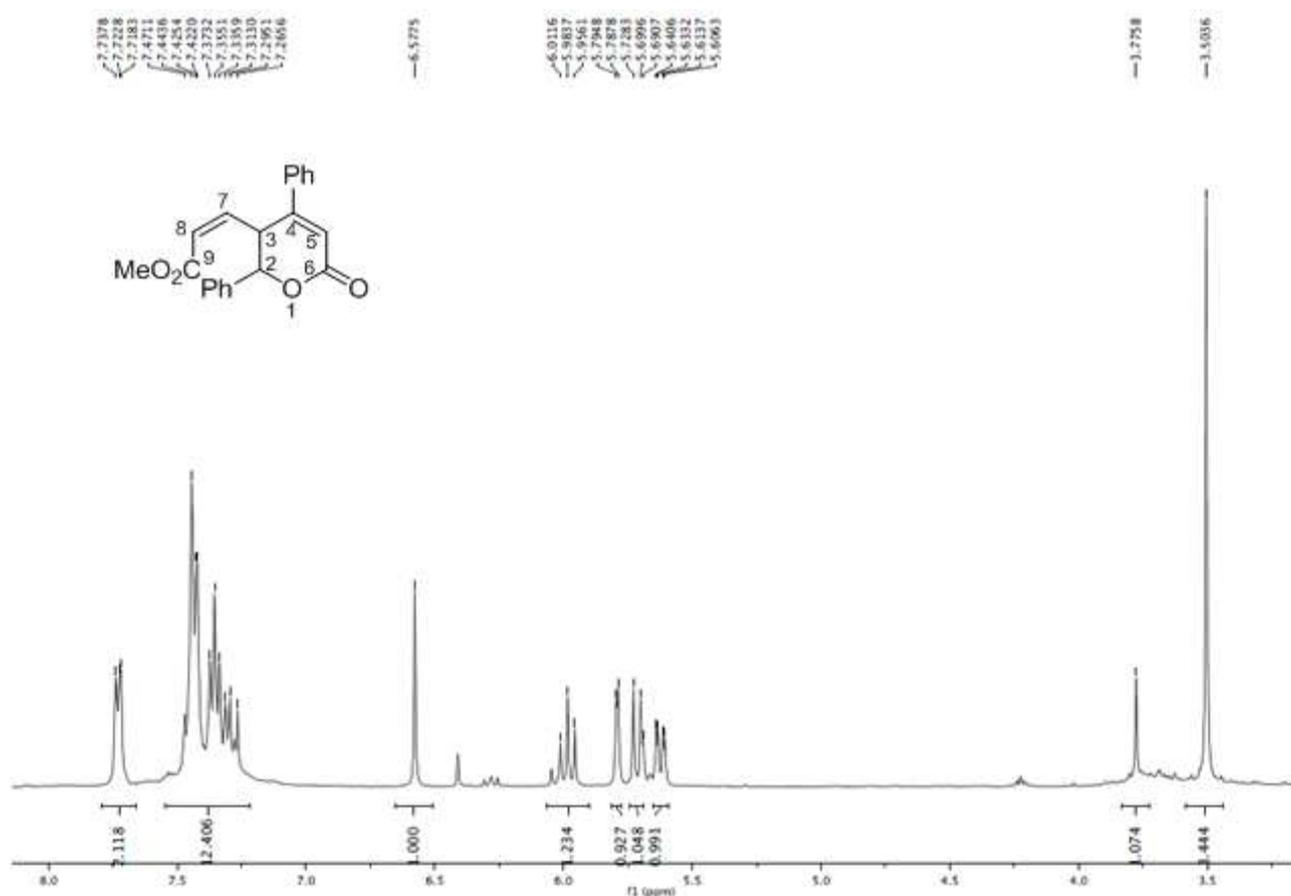


Figura 4. Estructura y espectro de protón del producto 36.

En el espectro de ¹H-RMN (Figura 4) a campos más altos se observa una señal singulete, que se corresponde con el metilo del grupo metoxi $\delta=3.78$ ppm. A mayor desplazamiento químico se encuentra una señal doble doblete que se asigna con el protón del carbono 3 con $\delta= 5.62$ ppm. La señal doblete a $\delta= 5.71$ ppm, se atribuye al protón que se encuentra localizado en alfa con respecto al grupo carbonilo. El doblete que se encuentra a mayor desplazamiento químico $\delta= 5.79$ se corresponde con el protón que se encuentra localizado en el carbono 2. La señal doblete que se observa a $\delta= 5.98$ ppm se atribuye al protón olefínico de la molécula. A mayores desplazamientos $\delta= 6.57$ ppm se encuentra una señal singulete que se corresponde con el protón que se encuentra localizado en alfa con respecto al carbonilo de la posición 6. Por último se observan dos

señales multiplete $\delta = 7.27-7.47$ ppm y $\delta = 7.72-7.74$ que se asignan a los protones aromáticos de la molécula.

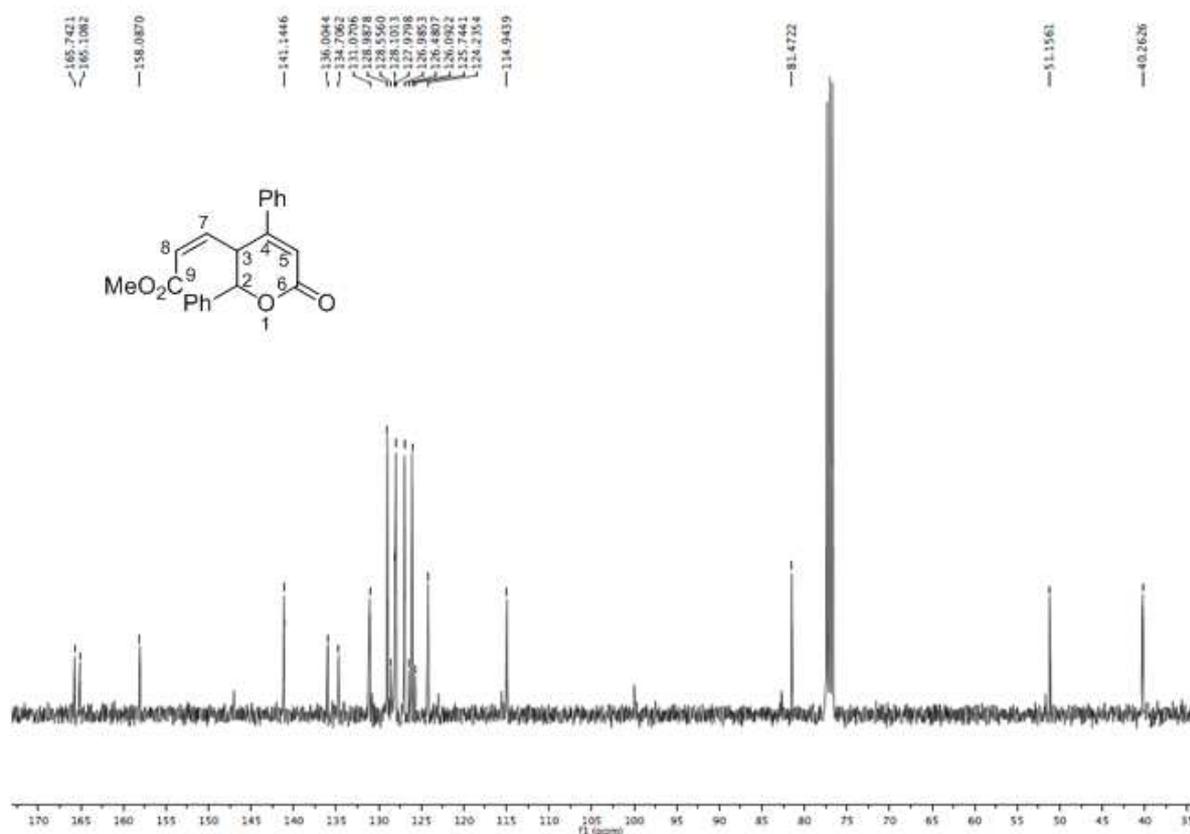


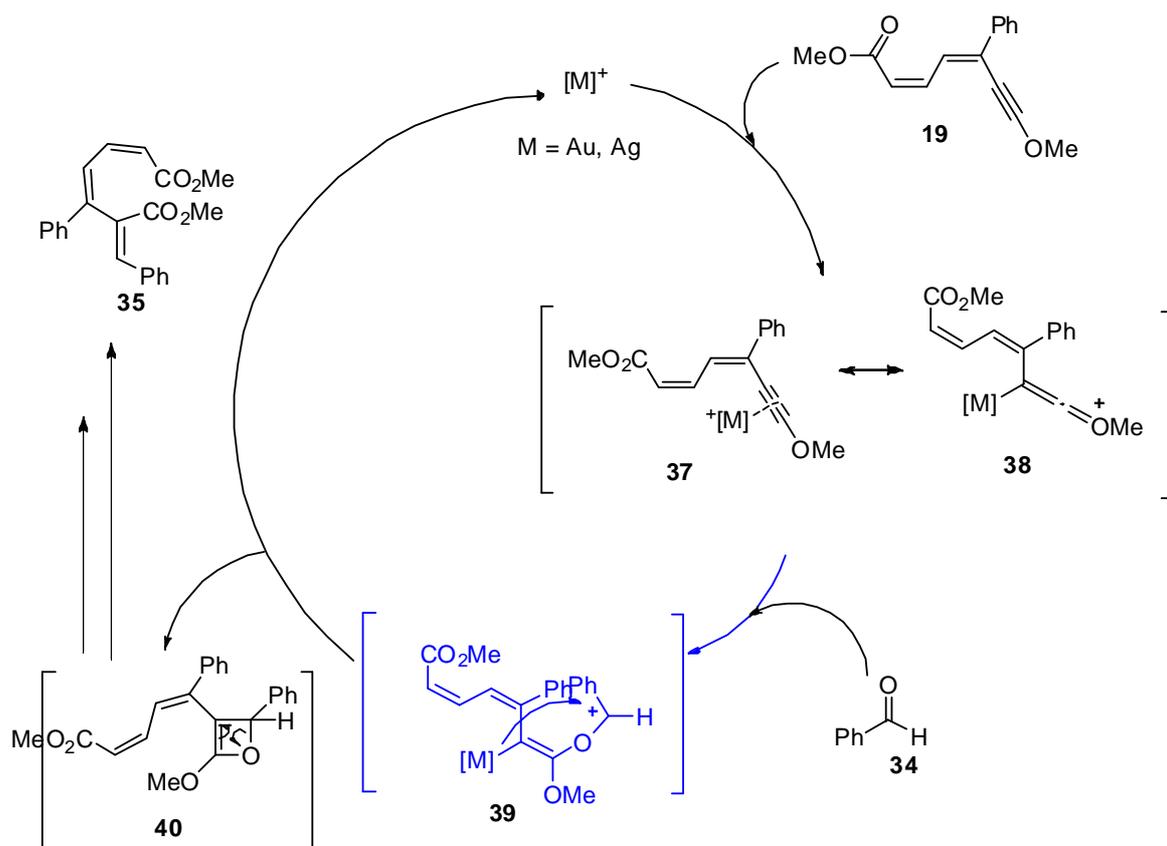
Figura 5. Estructura y espectro de carbono del producto 36.

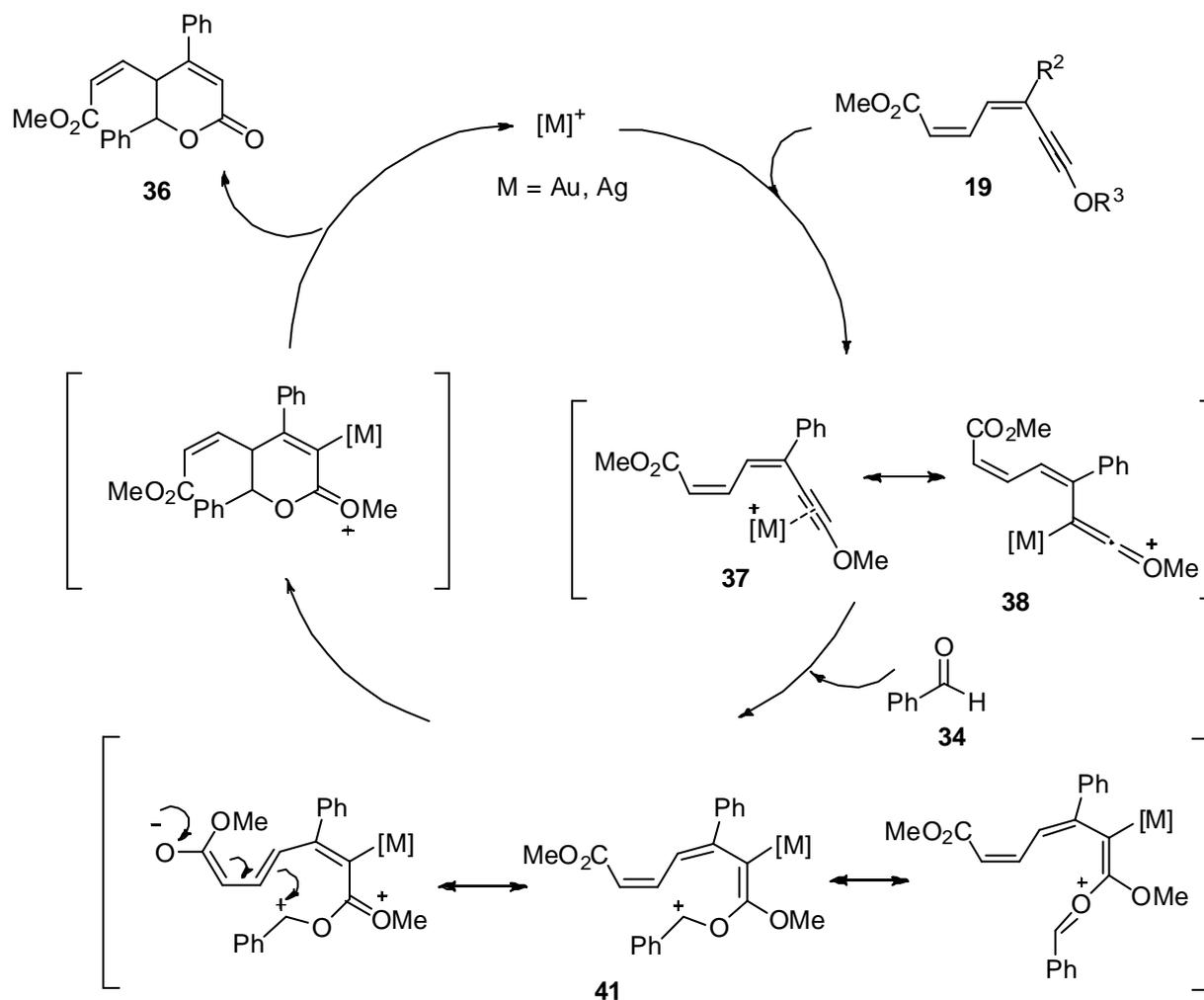
En el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 5) la señal en la zona de campos más altos $\delta = 40.3$ ppm se corresponde con el carbono 3 de la molécula. La señal a $\delta = 51.2$ ppm se asigna al metilo del grupo metoxi. A mayor desplazamiento se observa una señal de CH a $\delta = 81.5$ ppm que se atribuye al carbono 2. La señal que se encuentra a $\delta = 115.0$ ppm se corresponde con el CH del carbono 5. Las señales que se encuentran entre $\delta = 124.2-136.0$ ppm se asignan a los carbonos aromáticos, siendo los carbonos *ipso* los que se encuentran a $\delta = 134.7$ ppm y $\delta = 136.0$ ppm.

La señal a mayor desplazamiento $\delta = 141.1$ ppm se atribuye al C olefínico 7. El carbono cuaternario 4 se corresponde con la señal que se encuentra a $\delta = 158.1$ ppm. Por

último las señales a $\delta = 165.1$ ppm y $\delta = 165.7$ ppm se asignan a los carbonos de los grupos carbonilo.

En el esquema 13 se muestran los mecanismos propuestos para la formación de los productos 32 y 36.





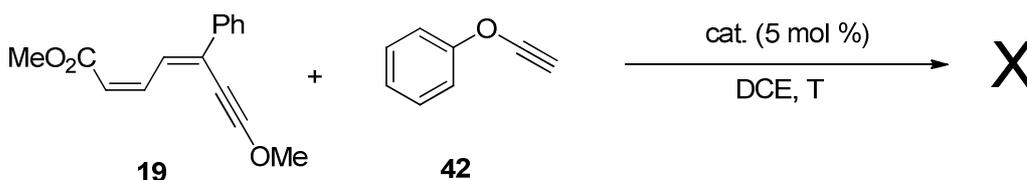
Esquema 13. Mecanismos para la formación de los productos **35** y **36**.

Para la formación del producto de cadena abierta **35**, el mecanismo comenzaría con la activación del triple enlace del sistema “push-pull” **37** por el catalizador de oro o de plata. Posteriormente tendría lugar un ataque nucleófilo del aldehído **34** a la posición activada del triple enlace dando lugar a un intermedio catiónico **39**. La pérdida del fragmento metálico promovería una reacción de ciclación formándose el oxaciclobuteno **41**. Éste evolucionaría a través de una reacción retro [2+2], que va seguida de una isomerización a la forma *s-cis* conduce a los productos finales **35**.

En el caso de la formación del producto cíclico **36** el intermedio **38** formado por la activación del triple enlace del dienino por el metal, recibiría un ataque nucleófilo del aldehído **34** y conduciría a un intermedio poliénico que se puede representar como un conjunto de formas resonantes (**41**). Este intermedio evolucionaría mediante un ataque nucleófilo a través de la posición γ , produciéndose así la reacción de ciclación y dando lugar a un nuevo intermedio heterocíclico, que tras desprotonación y desmetalación da lugar al producto de reacción **36**.

A.3.3 Reacción de dieninos “push-pull” con inol-éteres.

Se hizo reaccionar el sistema dienínico **19** con feniloxiacetileno terminal **42** en diferentes condiciones de reacción (sistema catalítico y temperatura) (Esquema 14).



Esquema 14. Reacción entre el dienino y el inol-éter **42**.

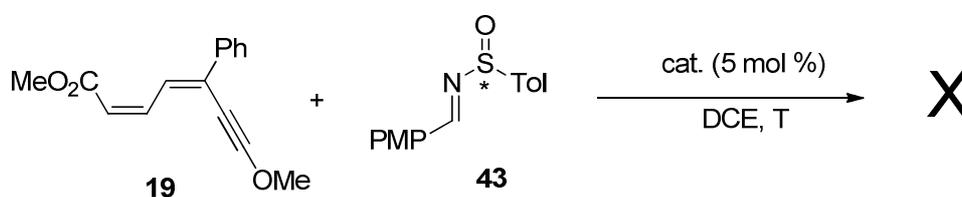
Se probaron diferentes catalizadores de Cu, Au y de Ag, sin obtenerse ningún producto de reacción definido. Los datos se recogen en la tabla 2.

Entrada	Cat.	T °C	Rdto. %
1	CuI	85	-
2	CuI	t.a.	-
3	[Cu(CH ₃ CN) ₄ (BF ₄)]	85	-
4	Cu(CF ₃ SO ₃) ₂	85	-
5	AgBF ₄	85	-
6	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	85	-

Tabla 2. Analizadas condiciones para la reacción entre el dienino y el inol-éter **42**.

A.3.4 Reacción de dieninos “push-pull” con sulfiniliminas.

Por la similitud estructural entre las sulfiniliminas y las aldiminas y sililiminas, se hizo reaccionar el dienino modelo **19** con la sulfinilimina racémica **43** en diferentes condiciones de reacción (sistema catalítico y temperaturas). En los casos ensayados (tabla 3, entradas 1-3) se observó la formación de mezclas complejas en las que se detectó la sulfinilimina de partida, productos de descomposición, *p*-metoxibenzaldehído y nitrilos (Esquema 15).



Esquema 15. Reacción entre el dienino **19** y la sulfinilimina **43**.

Las condiciones de reacción probadas se muestran en la tabla 3.

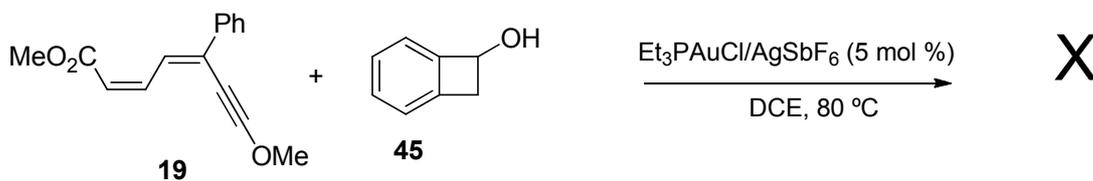
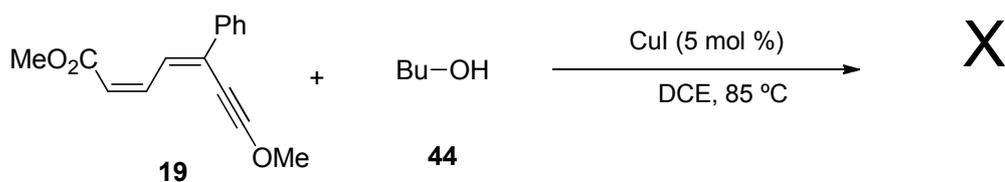
Entrada	cat.	T °C	Rdto. %
1	Et ₃ PAuCl/AgSbF ₆	85	-
2	IPrAuCl/AgSbF ₆	80	-
3	Et ₃ PAuCl/AgSbF ₆	50	-

Tabla 3. Condiciones de reacción entre el dienino modelo y la sulfinilimina **45**.

A.3.5 Reacción de dieninos “push-pull” con alcoholes.

El objetivo principal era llevar a cabo la reacción entre el dienino y el benzociclobutenol **45**, pero debido a que el benzociclobutenol no es comercialmente accesible, se decide analizar la adición con butanol **44**.

Se llevan a cabo tan solo dos reacciones entre el dienino modelo y los alcoholes **44** y **45** de forma simultánea y en condiciones distintas que se recogen en el esquema **16**.



Esquema 16. Reacción del dienino “push-pull” con alcoholes.

En ninguno de los dos casos se observa la formación de ningún producto de reacción definido. Esto posiblemente se debe a que ha tenido lugar la polimerización del dienino.

Parte B

B Reacciones de cicloisomerización de alqunilciclopropanos “push-pull” catalizadas por oro.

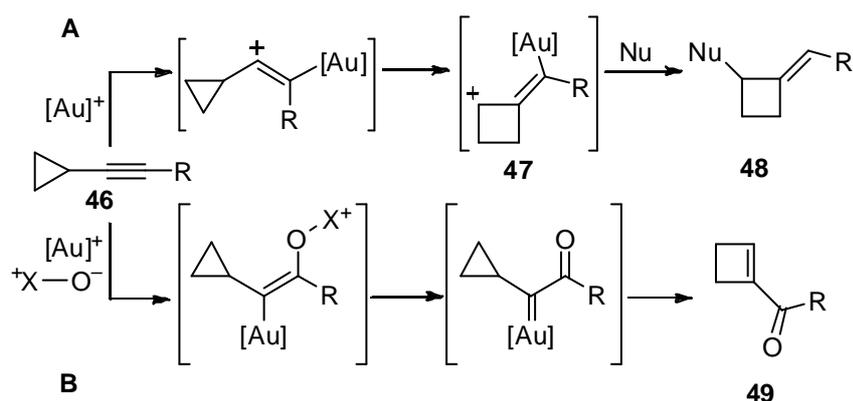
En la introducción general de esta memoria se ha hecho una revisión de la capacidad que tiene el oro para activar triples enlaces haciéndolos susceptibles de recibir un ataque nucleófilo. Cuando se combinan esta activación y la presencia de un ciclopropano puede tener lugar una expansión de anillo en la que se crea un nuevo sistema cíclico, generalmente más estable. Por otro lado los derivados sustituidos de los ciclopropanos que presentan grupos dadores y aceptores de densidad electrónica, denominados ciclopropanos “push-pull”, son sustratos particularmente adecuados para que tenga lugar la apertura del anillo.

A continuación se hace una breve introducción acerca de la reactividad de alqunilciclopropanos en presencia de catalizadores de oro y de la síntesis y reactividad de alqunilciclopropanos “push-pull”.

B.1 Reactividad de alqunilciclopropanos en presencia de catalizadores de oro.

Un tipo de ciclopropanos versátiles son aquellos que contienen un sustituyente alqunilo, ya que éste es susceptible de ser activado por un metal como el oro. La reactividad más común de este tipo de sistemas involucra generalmente la apertura de anillo.^{36,37}

En el esquema **17** se muestran dos posibles modos para la activación del triple enlace del alqunilciclopropano **46** por catalizadores de oro.



Esquema 17. Modos de activación de alqunilciclopropanos por oro.

En el modo **A**, tras la coordinación del oro, se forma el catione ciclobutilo **47** debido a la expansión del anillo de ciclopropano y, a continuación, es atrapado por un nucleofilo externo para formar ciclobutanos **48**.³⁸

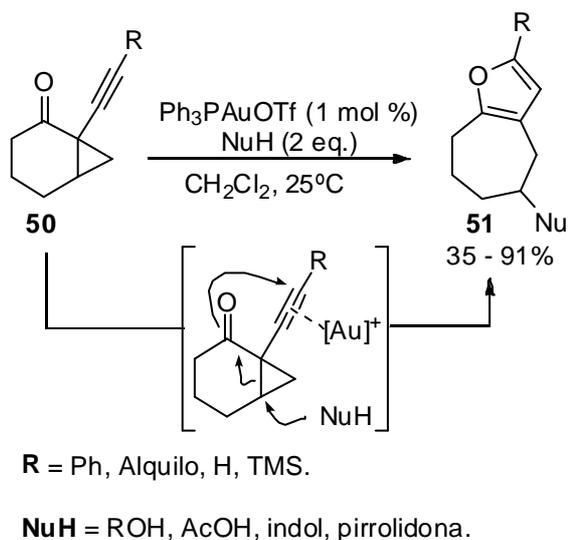
Alternativamente, en el modo **B**, la presencia de un oxidante externo da lugar al complejo carbeno, que evoluciona para generar acilciclobutenos **49**.

Del segundo modo de activación sólo existe una referencia en la bibliografía; el resto de reacciones siguen el modo **A**.³⁹

B.2 Adición de nucleófilos heteroatómicos al triple enlace.

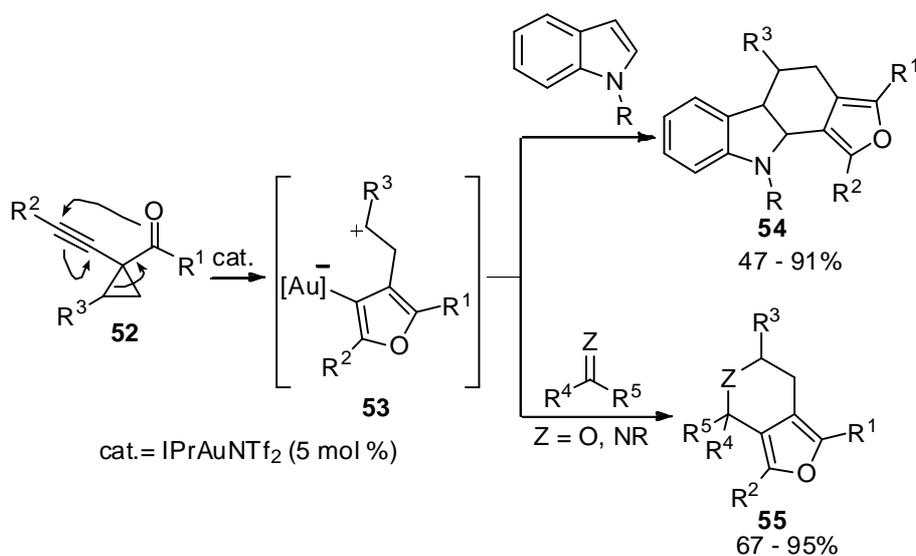
Alqunilciclopropanos funcionalizados con grupos carbonilo han sido empleados como sustrato.³⁹ En la mayor parte de los casos, el triple enlace y el grupo carbonilo se sitúan como sustituyentes 1,1 del anillo de ciclopropano.

Un ejemplo para la síntesis de furanos **51** a partir de alqunilciclopropanos **50** se muestra en el esquema **18**. Los autores proponen como mecanismo la apertura del anillo, favorecida por la adición de un nucleofilo externo, que promueve el ataque *5-endo-dig* del carbonilo sobre el triple enlace activado.



Esquema 18. Formación de furanos catalizada por Au a partir de alquinilciclopropanos.

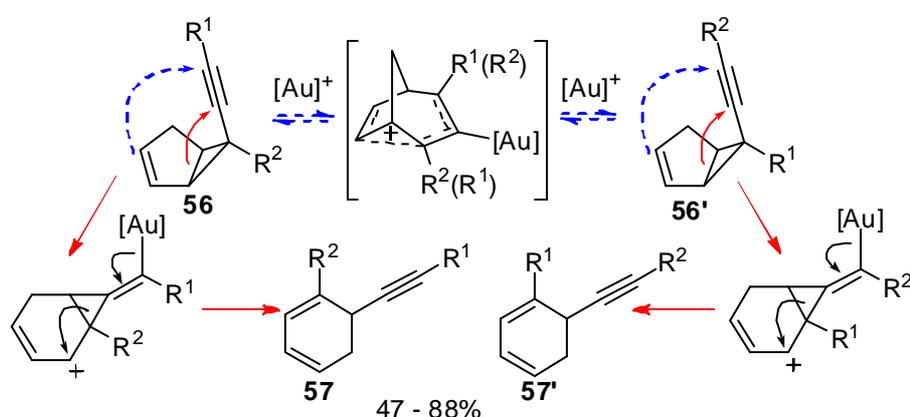
Cuando el grupo carbonilo no forma parte de un ciclo, como puede ser el caso de las cetonas **52**, la apertura del anillo, promovida por oro, puede tener lugar con anterioridad a la interacción con la especie nucleófila externa. En presencia de un sistema insaturado los 1,4-dipolos generados **53** pueden evolucionar a través de procesos de cicloadición [4+2], dando lugar a sistemas policíclicos **54** cuando se emplean indoles, o a furanos bicíclicos **55** si se utilizan iminas o cetonas. (Esquema 19).^{39b}



Esquema 19. Proceso en cascada de apertura de anillo/cicloadición [4+2].

B.3 Adición de nucleófilos carbonados al triple enlace.

El uso de nucleófilos carbonados sobre alqunilciclopropanos activados por oro permite acceder a diferentes tipos de carbociclos. En el esquema 20 se muestra la síntesis de ciclohexadienos regioisómeros **57** y **57'** a partir de alqunilciclopropanos **56** y **56'** que se encuentran en equilibrio a través de una ciclación 6-*endo-dig*, que fue descrita por *Barluenga* en el año 2011.⁴⁰



Esquema 20. Formación de ciclohexadienos **52** y **52'** a partir de alqunilciclopropanos.

Más recientemente, el mismo grupo de investigación ha desarrollado la cicloisomerización de los alqunilciclopropanos para generar de forma diastereoselectiva pentalenos.⁴¹

Por otra parte, se han estudiado otros procesos en los que intervienen 1-alkinilciclopropanos que presentan un sustituyente alqueno en la posición 2 del anillo.⁴²

B.4 Alqunilciclopropanos “push-pull”. Síntesis y reactividad.

B.4.1 Síntesis de derivados de alqunilciclopropanos “push-pull”.

Los ciclopropanos son compuestos útiles en síntesis orgánica debido a la tensión de anillo y a su fácil interacción con electrófilos.

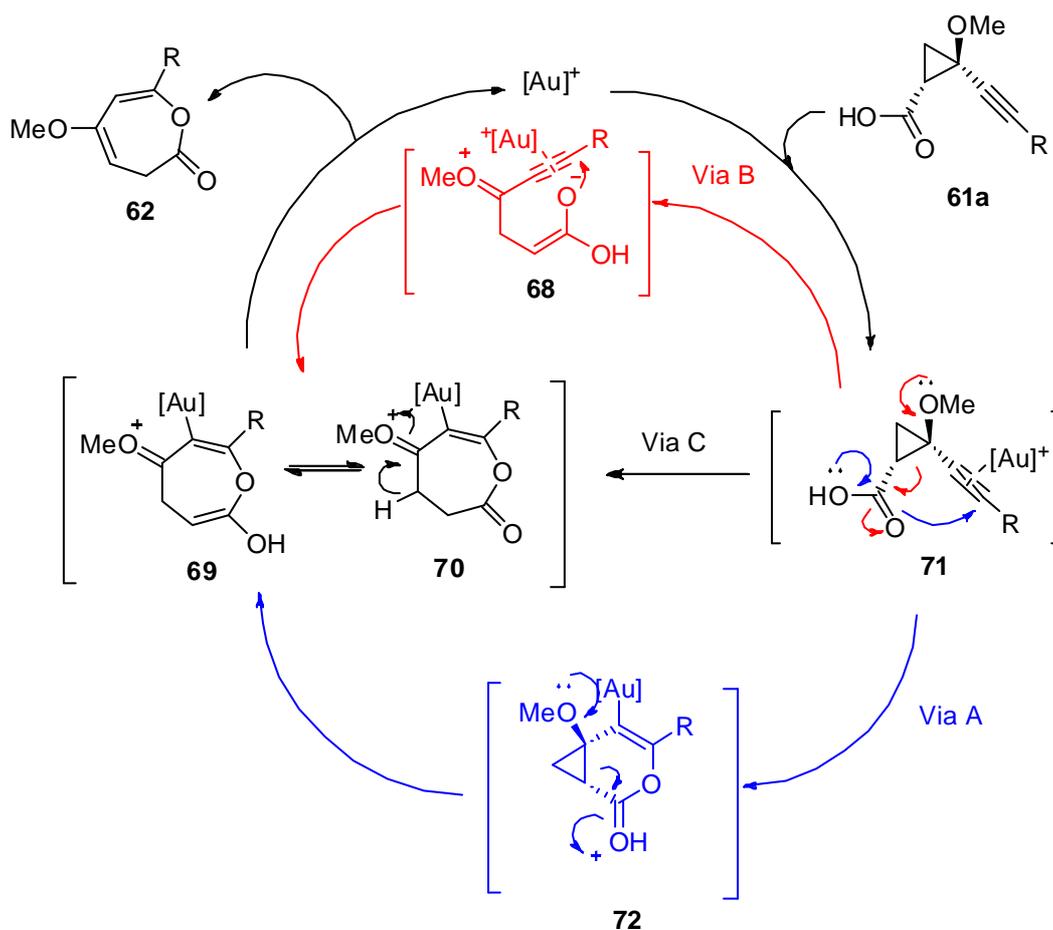
B.4.2.1 Reactividad de los ácidos alquinilciclopropanocarboxílicos “push-pull”.

Al hacer reaccionar el ácido **61a** en presencia de IPrAuCl (3 mol %) y AgOTs (3 mol %), en las condiciones de temperatura y disolvente indicadas en el esquema **22**, se observa la formación de la oxepinona **62**.

La reacción es muy general, dando lugar a oxepinonas que contienen restos aromáticos tanto con sustituyentes dadores, como atractores de densidad electrónica o heteroaromáticos. Aparentemente la naturaleza electrónica del sustituyente no afecta a los rendimientos, obteniéndose los productos con rendimientos altos.

En principio se podrían proponer tres posibles mecanismos. Todos ellos comenzarían con la activación del triple enlace del ciclopropano de partida **61a** por parte del catalizador de oro, que daría lugar al intermedio **71**. A partir de este intermedio es donde la transformación podría proceder a través de tres caminos (Esquema **23**):

- Un ataque nucleófilo tipo *6-endo-dig* del ácido sobre el triple enlace generaría el intermedio bicíclico **72**, que tras la posterior apertura del anillo de ciclopropano conduciría al intermedio **69** (vía A).
- La apertura del anillo de ciclopropano generaría el intermedio de cadena abierta **68** sobre el que tendría lugar el ataque nucleófilo del ácido que generaría intermedio **69** (vía B).
- Un proceso concertado de apertura del ciclopropano y ataque nucleófilo que conduciría directamente al intermedio **69** (vía C).



Esquema 23. Posibles mecanismos para la formación de la lactona.

El intermedio **69** podría experimentar una tautomería enol-cetona hacia la forma más estable **70**, que tras una etapa de desprotonación y pérdida del fragmento metálico daría lugar a la lactona de siete miembros **62**.

Actualmente existen evidencias de que el mecanismo transcurre a través de la Vía A, debido a que en algún caso ha sido posible aislar productos generados por desmetalación/protonación directa del intermedio **72** o productos directamente derivados del intermedio **72**.

B.4.2.2 Reactividad de alquinilciclopropanocarboxamidas.

Ha sido posible sintetizar las azepinonas **63** y la azepindionas **64** de manera regioselectiva (Esquema **22**). La reacción ha resultado ser general para diferentes restos arilo en el sustituyente R del triple enlace como fenilo, *o*-tolilo o *p*-tolilo y restos alifáticos, aunque la naturaleza de este sustituyente afecta a la estabilidad del anillo de siete miembros. El sustituyente unido al nitrógeno puede ser H, Me o un grupo arilo rico en densidad electrónica. Como mecanismo se propuso un proceso en cascada, al igual que en el caso de los ácidos.

Estas azepinonas son menos estables que los anillos de oxepinona **62**, pues se hidrolizan parcial o totalmente a azepindionas al ser purificadas mediante cromatografía en columna.

B.4.2.3 Reactividad de los alquinilciclopropilmetanoles.

Los alcoholes **61c**, que carecen de un grupo atractor de electrones y por tanto, no tienen carácter “push-pull”, no experimentan la apertura del anillo de ciclopropano. Si la reacción se hace a bajas temperaturas (-50 – 0 °C), la reacción conduce a una mezcla de aductos bicíclicos **65** y **66**, con un excelente rendimiento, pero si por lo contrario la reacción se hace a 80 °C, se forman dihidropiranonas **67** (Esquema **22**). El mecanismo propuesto involucra solamente un ataque nucleófilo intramolecular por parte del grupo hidroxilo sobre el triple enlace activado.

B.5 Discusión de resultados.

B.5.1 Objetivos.

El objetivo de esta investigación es la generalización de la reacción de formación de las oxepinonas descritas en la introducción de esta memoria, introduciendo diferentes sustituyentes en el anillo de ciclopropano.

B.5.2 Introducción.

En la Figura 6 se muestran los sistemas empleados como sustratos de partida.

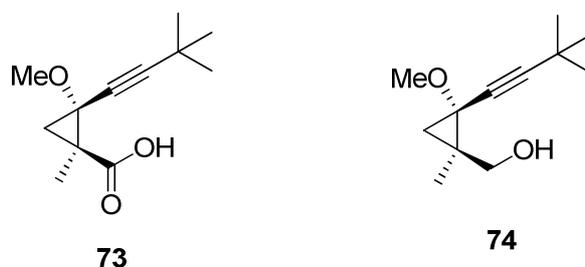


Figura 6. Alquínilciclopropanos usados en la investigación.

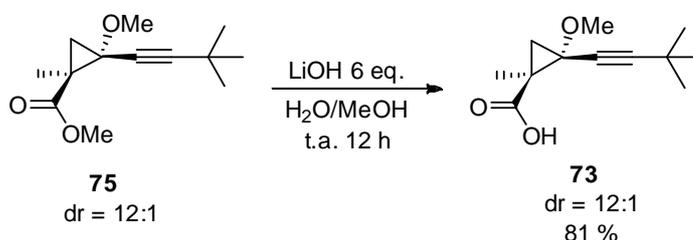
Como se puede observar en la figura 6, el ácido **73** tiene carácter “push-pull” debido a que posee un grupo metoxilo que cede densidad electrónica y el grupo carbonilo que retira densidad electrónica. En el caso del alcohol **74**, al carecer de un grupo carbonilo no tiene carácter “push-pull”.

B.5.3 Reactividad del ácido 2-alquínil-1-metil-2-metoxiciclopropano-carboxílico activado por oro.

B.5.3.1 Síntesis del sustrato de partida.

Para el desarrollo de esta transformación se ha sintetizado el ácido carboxílico **73** a partir del alquínilciclopropanocarboxilato de metilo **75**,⁴⁵ mediante hidrólisis

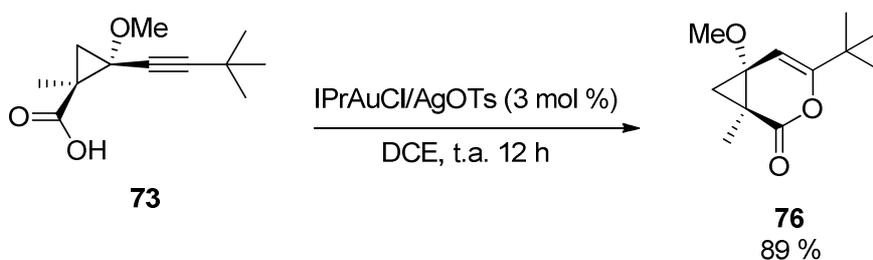
empleando LiOH en H₂O/MeOH; en esta reacción se mantiene la relación diastereomérica obtenida al preparar el éster (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis del ácido alquínilciclopropanocarboxílico **73**.

B.5.3.2 Descripción de la reacción.

Se sometió el ácido sintetizado **73** a las condiciones de cicloisomerización optimizadas que consistieron en el uso del sistema catalítico IPrAuCl (3 mol %)/AgOTs (3 mol %), previamente liofilizados; el disolvente empleado fue 1,2-dicloroetano, y se dejó a temperatura ambiente hasta que se comprobó por TLC (12 h) que el producto de partida ya había sido totalmente consumido (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesis del biciclo **76**.

Una vez finalizada y trabajada la reacción se aisló un producto bicíclico **76** con un 89 % de rendimiento, cuya estructura se pudo determinar mediante experimentos de RMN. Se observó que el diastereoisómero minoritario, que tiene el grupo carboxilo y el alquino en disposición relativa *trans* no reacciona.

A continuación se describen los espectros de protón y de carbono del producto bicíclico **76**.

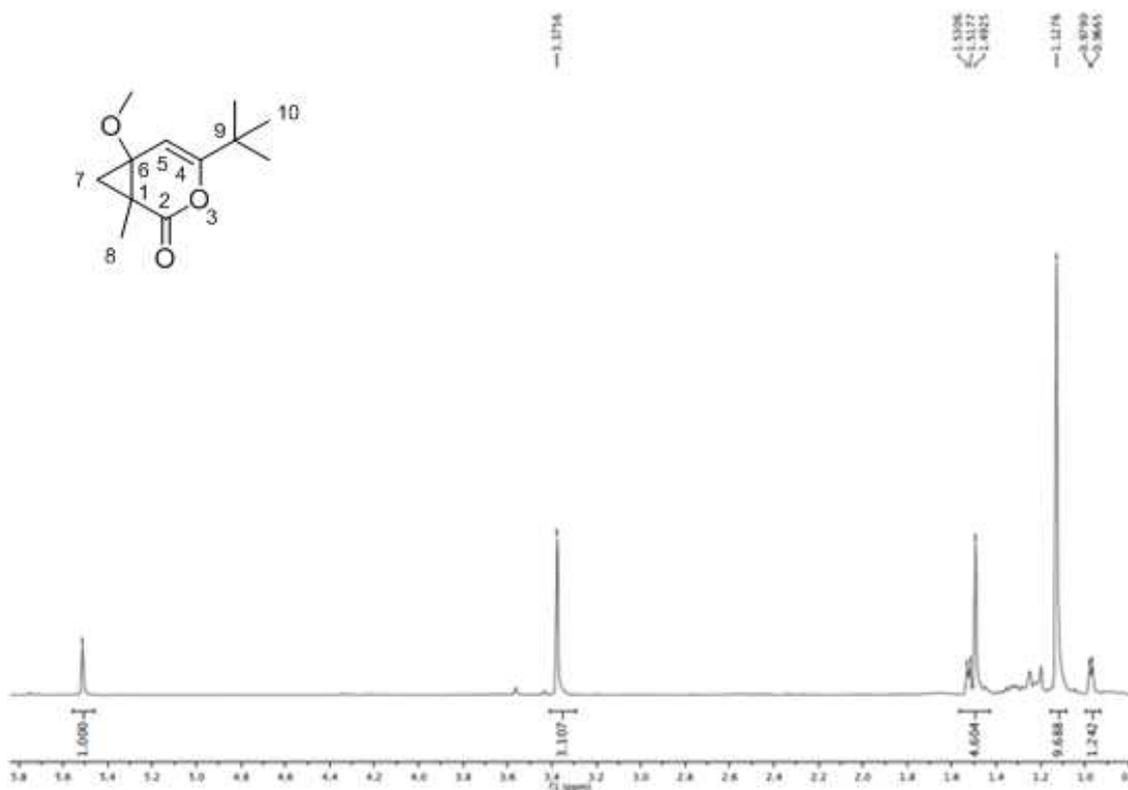


Figura 7. Estructura y espectro de protón (400 MHz) del producto **76**.

En el espectro de ¹H-RMN (Figura 7) comenzando a campos altos, se observan dos señales dobletes, que se asignan a los protones en posición 7 del anillo de ciclopropano $\delta=0.97$ y $\delta=1.52$ ppm. A $\delta=1.13$ ppm se encuentra un señal singulete que se corresponde a los metilos del grupo *tert*-butilo.

La señal singulete a $\delta=1.49$ ppm se asigna al metilo unido al ciclopropano y la otra señal singulete que se encuentra a $\delta= 3.38$ ppm se corresponde con el metilo del grupo metoxi. Finalmente, el singulete que se encuentra a mayor desplazamiento químico $\delta=5.51$ ppm se atribuye al protón olefínico 5 de la molécula.

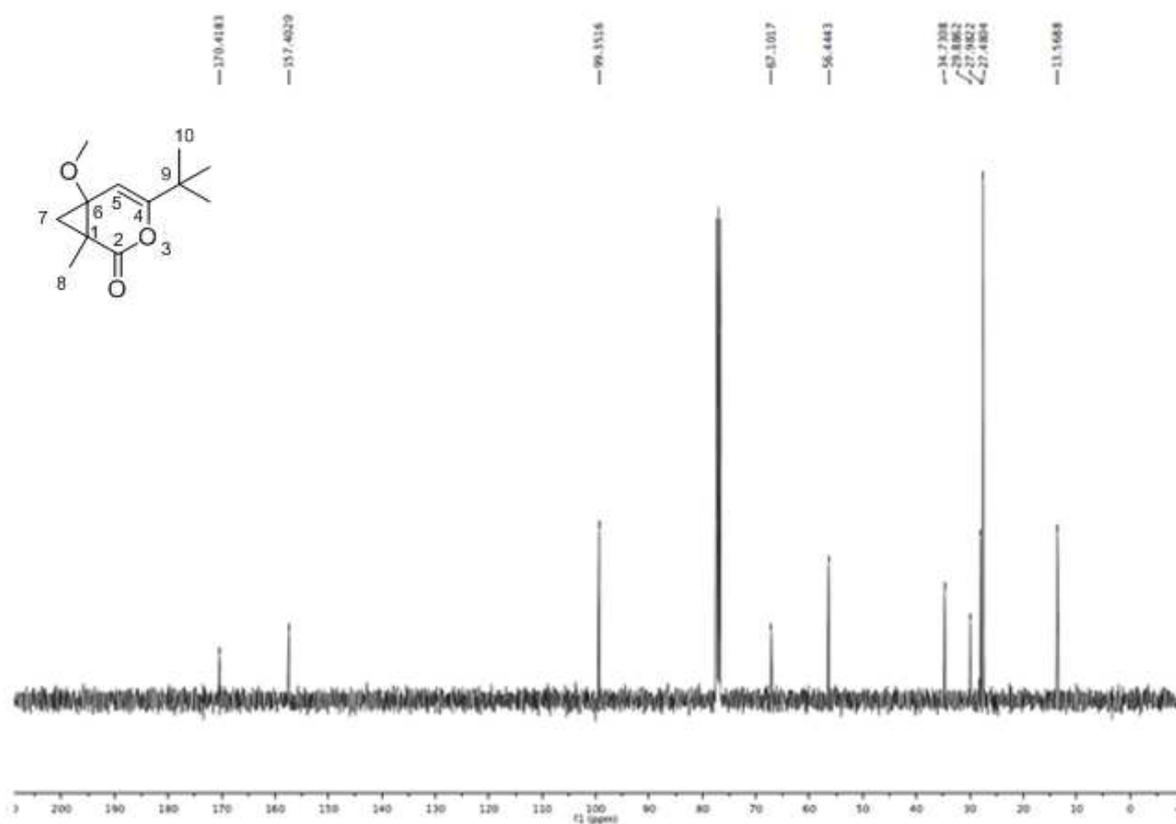
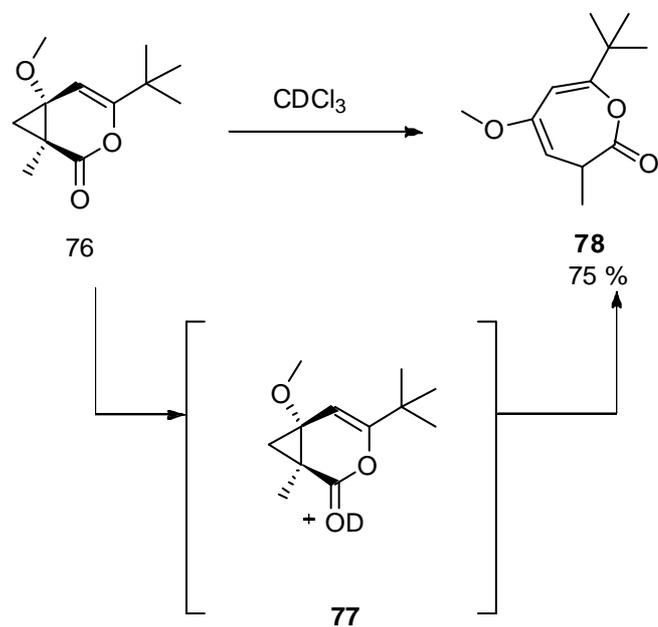


Figura 8. Estructura y espectro de carbono del producto **76**.

En el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 8) la señal en la zona de campos más altos $\delta=13.6$ ppm corresponde al grupo metilo. La señal a $\delta=27.5$ ppm se atribuye al *tert*-butilo. A mayor desplazamiento se observa una señal de CH_2 a $\delta=28.0$ ppm que se corresponde con el carbono 7. La señal que se encuentra a $\delta=56.4$ se asigna con el metilo del grupo metoxi. Las señales que se encuentran a $\delta=29.9$ ppm y $\delta=34.7$ ppm se atribuyen a los carbonos cuaternarios 1 y 9. El carbono 5 se corresponde con la señal que se encuentra a $\delta=99.4$ ppm. A $\delta=157.40$ ppm se encuentra la señal que se atribuye al carbono 4 de la molécula. La señal a mayor desplazamiento $\delta=170.4$ se asigna al carbono del grupo carbonilo.

Este biciclo experimenta una transformación en el tubo de resonancia que pudo ser monitorizada (Figura 9), debido a la acidez del cloroformo deuterado. Esta acidez

aumenta el carácter aceptor del grupo carbonilo, generando un intermedio de tipo carbocatiónico **77** y por tanto favorece la formación del producto final **78** (Esquema **26**).



Esquema 26. Productos observados en la cicloisomerización del ácido alquínilciclopropanocarboxílico

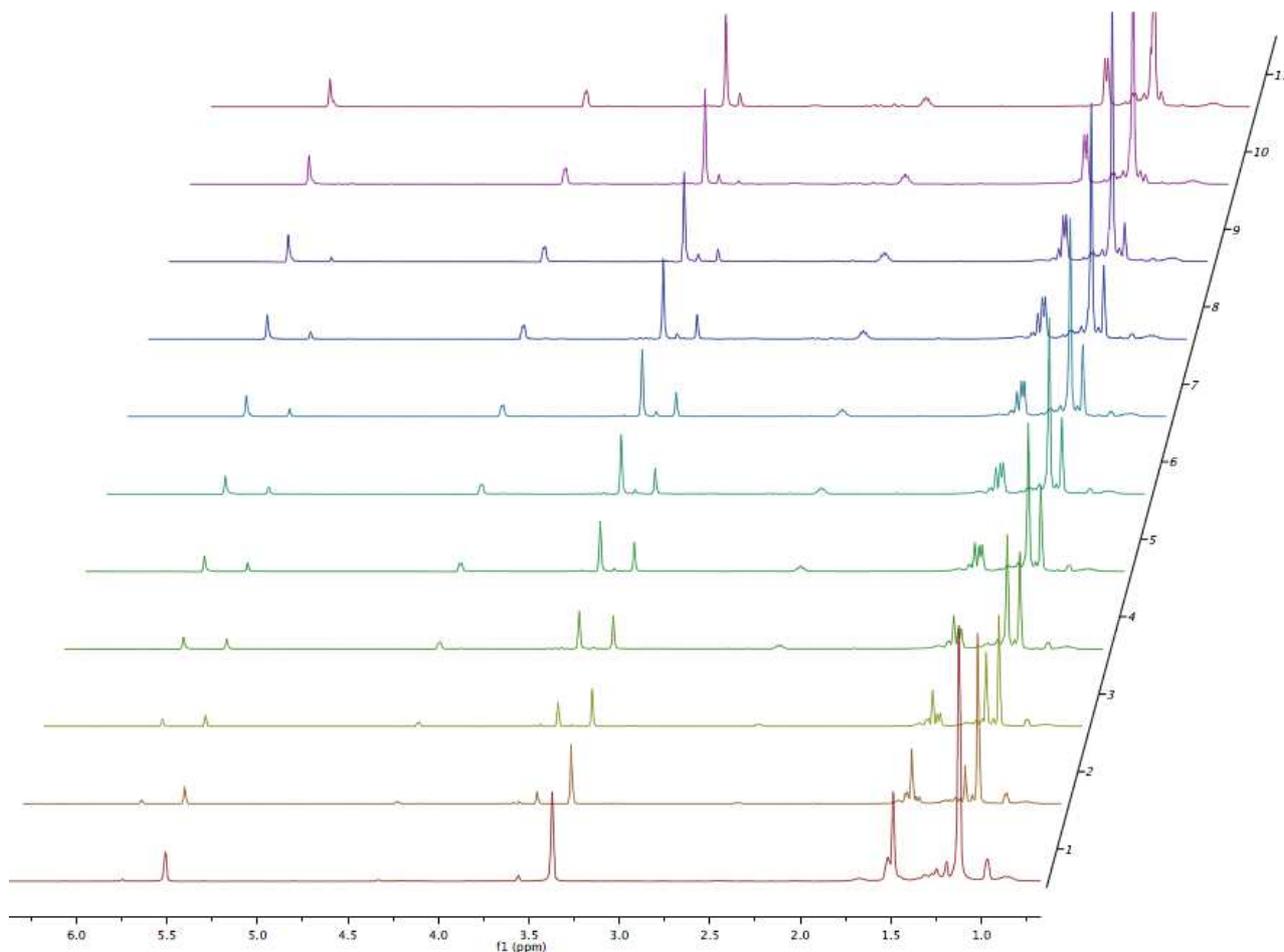


Figura 9. Monitorización de la formación de la oxepinona.

La transformación que experimenta el producto bicíclico **76** se evidencia mediante la desaparición de las señales que se encuentran a $\delta=3.4$ ppm y $\delta=5.5$ ppm; de la misma manera se observa la aparición de las señales características de la oxepinona final **78** a $\delta=3.57$ ppm y $\delta=5.77$ ppm. Además se observa la aparición de una señal a $\delta=3.50$ ppm que se corresponde con un producto de reacción no definido.

Una vez completada la transformación, se pudo purificar la oxepinona **78** mediante cromatografía en columna, obteniéndose un 75 % de rendimiento; su estructura se confirmó mediante experimentos de RMN de protón y de carbono.

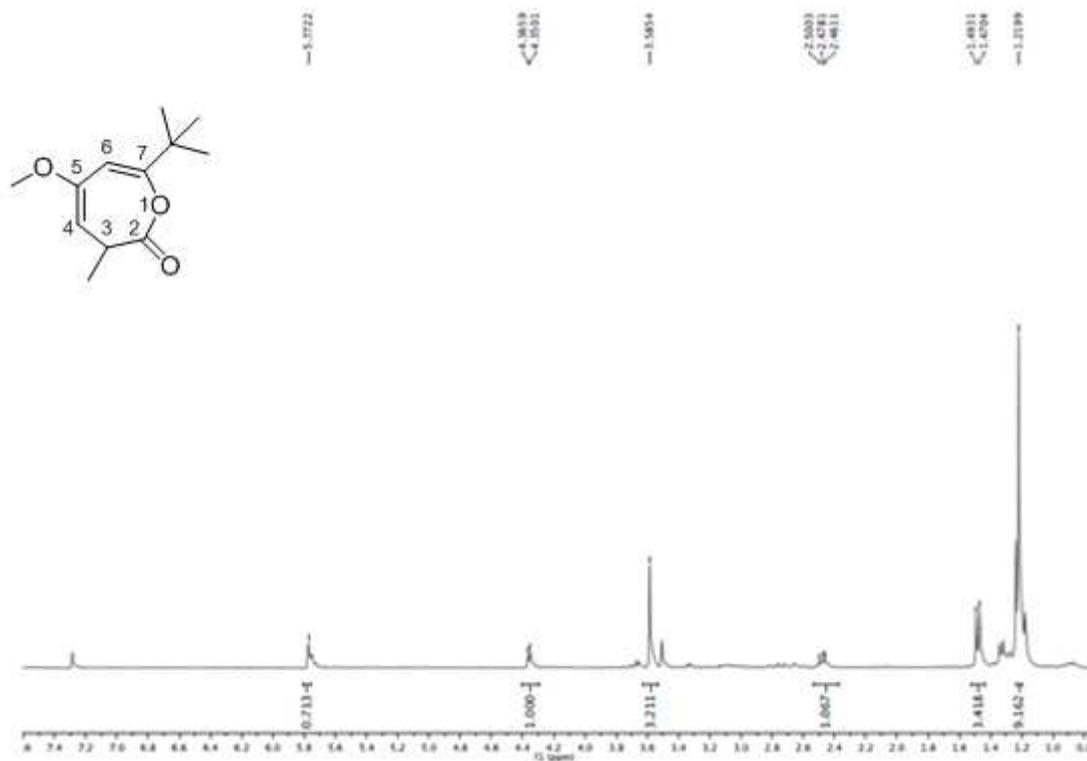


Figura 10. Estructura y espectro de protón (400 MHz) de la oxepinona **78**.

En el espectro de ¹H-RMN (Figura 10) se observa una señal singulete a $\delta=1.22$ ppm que se corresponde con los metilos del grupo *tert*-butilo. A mayor desplazamiento se observa un señal doblete ($\delta=1.48$ ppm) que se corresponde con los protones del metilo. A desplazamientos mayores ($\delta=2.45-2.51$ ppm) se observa una señal multiplete correspondiente al protón del C3 que se encuentra en posición alfa con respecto al grupo carbonilo. La señal singulete a $\delta=3.59$ ppm se asigna al metilo del grupo metoxi. A continuación se observa una señal doblete a $\delta=4.36$ ppm que se atribuye con el protón olefinico que se encuentra en beta con respecto al grupo carbonilo. El singulete más desapantallado $\delta=5.78$ ppm, se asigna al protón en alfa al grupo *tert*-butilo.

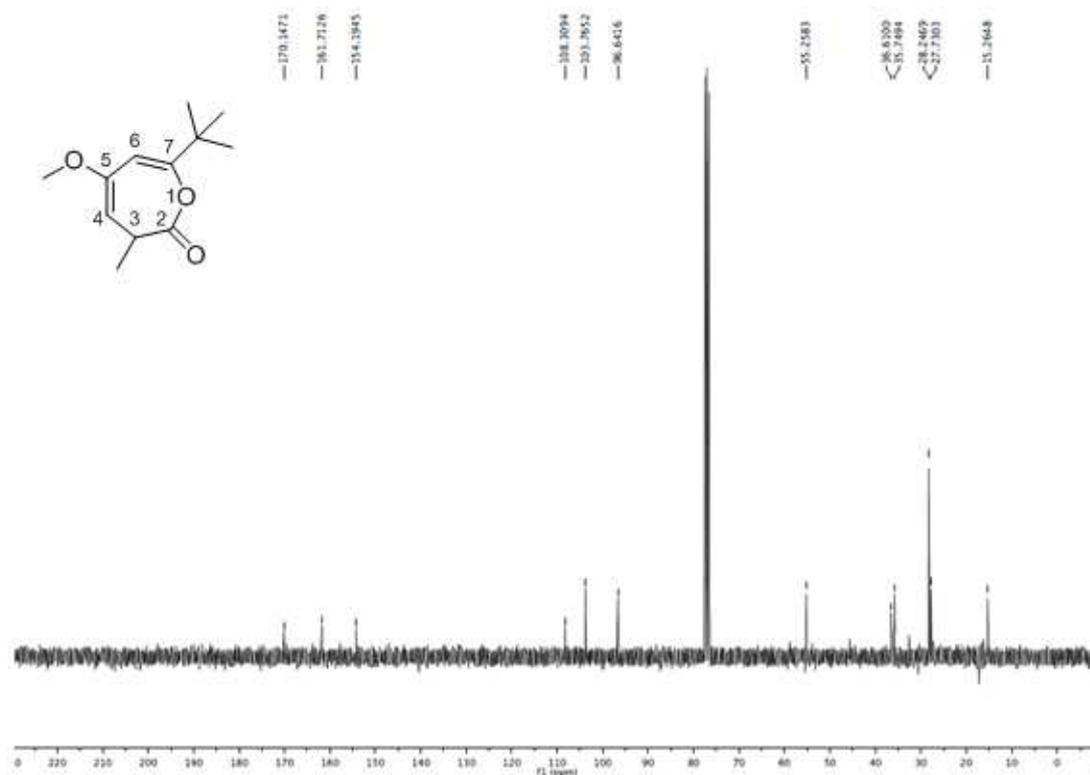


Figura 11. Estructura y espectro de carbono de la oxepinona **78**.

En el espectro de ¹³C-RMN (Figura 11), en la zona de campos altos a $\delta=15.3$ ppm se observa una señal correspondiente al grupo metilo unido al C3. A $\delta=28.2$ ppm se encuentra la señal correspondiente a los metilos del grupo *tert*-butilo. La señal a $\delta=35.7$ ppm se corresponde con el CH que se encuentra en alfa con respecto al grupo carbonilo. El metilo del grupo metoxi se encuentra a mayor desplazamiento ($\delta=55.3$ ppm). El CH que se encuentra en alfa con respecto al grupo *tert*-butilo se encuentra a $\delta=96.6$ ppm. A $\delta=103.8$ ppm se encuentra la señal correspondiente al CH que se encuentra en beta con respecto al grupo carbonilo. Las señales que se encuentran mas desapantalladas ($\delta=154.2$ ppm, $\delta=161.7$ ppm y $\delta=170.1$ ppm) se asignan respectivamente al carbono olefinico unido al grupo *tert*-butilo, al carbono unido al metoxi y, por último, al carbono del grupo carbonilo del éster. Las señales que se

encuentran a $\delta=27.7$ ppm y $\delta=108.3$ ppm no se corresponden a señales de la oxepinona y podrían ser debidas al nuevo compuesto, no identificado, que se forma.

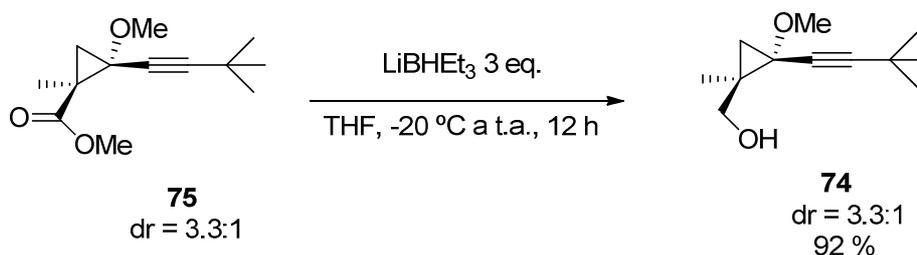
Los resultados descritos en este apartado son relevantes porque:

- 1) Confirman que la reacción transcurre a través de la vía A, explicada en la introducción de la parte B de esta memoria (Esquema 23, pag 51 es decir, que la adición nucleofílica al triple enlace activado es anterior a la apertura del anillo de ciclopropano.
- 2) El catalizador de Au juega un papel importante como ácido- π en dicha adición nucleofílica. Asimismo, actúa como ácido- σ facilitando la reacción de apertura del ciclopropano. Esta última activación es realizada por el CDCl_3 en el tubo de resonancia para dar el compuesto 78.

B.5.4 Reactividad del alquinielciclopropilmetanol.

B.5.4.1 Síntesis del sustrato de partida.

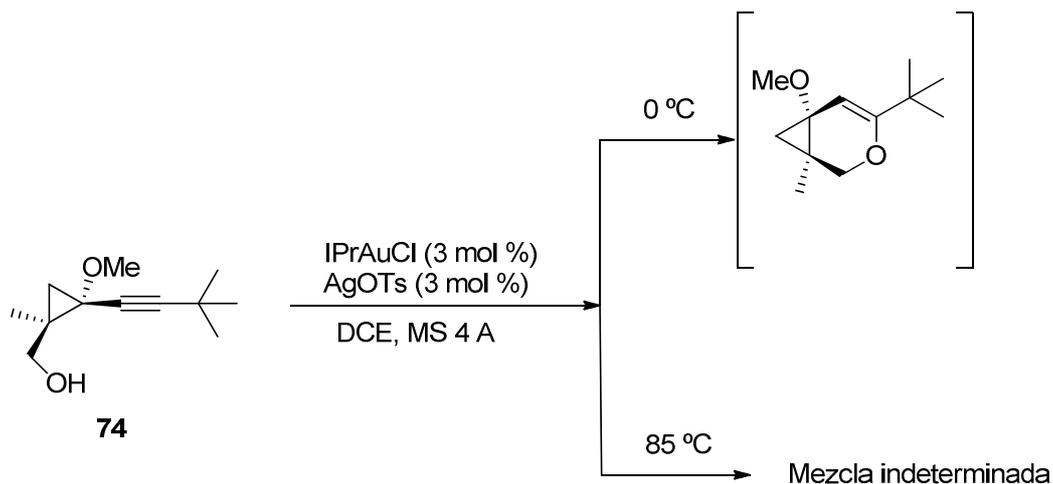
El alcohol 74 ha sido sintetizado a partir del éster 75 empleando trietilborohidruro de litio como agente reductor (Esquema 27). Esta transformación transcurre con total retención de la estereoquímica del sustrato de partida.



Esquema 27. Síntesis del alquinielciclopropanometanol.

B.5.4.2 Descripción de la reacción.

Se sometió el alcohol 74 a las condiciones de reacción que se indican en el esquema 28.



Esquema 28. Reactividad del alcohol **74** modificando la temperatura.

En primer lugar se llevó a cabo la reacción a 0 °C con el sistema catalítico indicado en el esquema **28**. Se observó la formación del bicyclo [4.1.0] esperado; sin embargo, no pudo ser aislado pues descompuso al ser purificado por cromatografía en columna.

Empleando el mismo sistema catalítico y disolvente, se llevó a cabo la reacción a 85 °C obteniéndose una mezcla compleja de productos, que aún no ha sido definida.

Parte experimental

Aspectos generales.

Condiciones de trabajo.

Todas las operaciones que implicaron la manipulación de reactivos organometálicos u otros sistemas sensibles a la humedad o al oxígeno, se realizaron en atmósfera inerte de argón o de nitrógeno (99.999%), aplicando técnicas de Schlenk. El material de vidrio fue secado y evacuado previamente a su uso.

Para las reacciones a baja temperatura se emplearon mezclas frigoríficas de acetona y nitrógeno líquido o hielo en función de la temperatura requerida. Para las reacciones a baja temperatura durante tiempos prolongados se utilizaron baños refrigerados por una sonda de inmersión de un criogenizador Julabo® F70 con controlador de temperatura.

Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de silicona o tubos de carrusel Radleys® empleando una placa calefactora dotada de termómetro de contacto.

Disolventes.

Todos los disolventes utilizados en reacciones bajo atmósfera inerte fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados previamente a su uso.

El tetrahidrofurano se secó y desoxigenó empleando un sistema de purificación de disolventes PureSolv® inmediatamente antes de ser utilizado.

Diclorometano y 1,2-dicloroetano se secaron haciéndolos refluir bajo atmósfera inerte sobre hidruro de calcio. Posteriormente se destilaron bajo atmósfera inerte, justo antes de ser utilizados.

Los disolventes para realizar cromatografía de columna y TLC, como hexano y acetato de etilo, han sido adquiridos con un grado extrapuro y utilizados sin ningún proceso de purificación.

Cromatografía.

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60, (230-240 mesh, Merck, Scharlau) como fase estacionaria.

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 con indicador F₂₅₄ sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición a la luz UV ($\lambda = 254$ nm), yodo, o empleando disoluciones colorantes como una disolución acuosa de K₂CO₃ y KMnO₄ o una disolución de vanillina en etanol con unas gotas de H₂SO₄ y posterior calefacción.

Técnicas analíticas.

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

Los espectros de ¹H-RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-400 (400 MHz) y AV-300 (300 MHz), este último equipado con un intercambiador automático de muestras. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando la señal residual del disolvente como patrón de referencia interno. Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, d: doblete, dd: doble doblete, t: triplete, m: multiplete), constantes de acoplamiento (J en Hz) e integración. Los espectros de ¹³C-RMN se registraron en el espectrómetro Bruker AV-400 (400 MHz) con desacoplamiento total de protón; las multiplicidades de los carbonos han sido

determinadas por experimentos DEPT y se indican de la siguiente forma: c, CH₃; t, CH₂; d, CH; s, carbonos cuaternarios. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al desplazamiento químico del disolvente deuterado correspondiente. Los experimentos de RMN bidimensional se registraron en un espectrómetro Bruker AV-400 (400 MHz).

Parte A.

Sustratos de partida.

El dienino **19** ha sido preparado siguiendo la metodología descrita.³² El feniloxiacetileno **42** y el benzaldehído **34** han sido adquiridos comercialmente, éste último ha sido destilado antes de su uso. La sulfinilimina fue proporcionada por la profesora B. Cid (*Universidad Autónoma de Madrid*). El benzociclobutenol **45** fue preparado por C. Herrera Arozamena en el marco de su Trabajo Fin de Grado, siguiendo los procedimientos descritos.⁴²

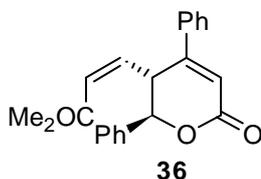
Los catalizadores de oro y las sales de plata empleados también han sido adquiridos comercialmente.

El resto de reactivos son comerciales y se han utilizado sin purificación previa.

Reacción del dienino 19 con benzaldehído.

En un matraz Schlenk y bajo atmósfera de nitrógeno se introducen el dienino **19** (0.2 mmol, 0.05 g), el benzaldehído **34** (5 equiv, 1.0 mmol, 2 mL), IPrAuCl (5 mol %, 9 mg) y AgBF₄ (5 mol %, 9 mg). Se deja con agitación magnética a temperatura ambiente (~12 h) y se comprueba por TLC que la reacción ha concluido. El disolvente es evaporado bajo presión reducida y el crudo de reacción es purificado por cromatografía

de columna usando como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo (10:1). Se obtiene **36** con el rendimiento indicado (0.027 g, 42 %).



(Z)-metil-3-[(2R*,3R*)-2,4-difenil-6-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-3-il]propenoato de metilo (36). Sólido blanco; rendimiento= 42 %, R_f = 0.16 (Hexano/AcOEt 10/1)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.50 (s, 3H), 5.62 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J =2.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.27-7.47 (m, 8H), 7.72-7.74 (m, 2H)

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 40.3 (CH), 51.2 (CH_3), 81.5 (CH), 115.0 (CH), 124.2 (CH), 126.1 (CH), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 131.1 (CH), 134.7 (C), 136.0 (C), 141.4 (CH), 158.1 (C), 165.7 (C)

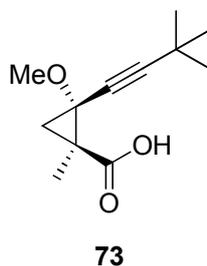
Parte B.

Sustratos de partida.

El ácido alquilciclopropanocarboxilato de etilo **75** se sintetizó utilizando la metodología descrita.⁴¹

Preparación del ácido alquinilciclopropanocarboxílico **73**.

Se añade LiOH·H₂O (6 equiv, 378 mg) a una disolución del correspondiente alquinilciclopropanocarboxilato de etilo **75** (1.5 mmol, 75 mg) en una mezcla MeOH/H₂O 1:1 (50 mL) en un matraz 250 mL. Se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que se observa la desaparición del éster de partida **75** (12 h). Se extrae la disolución con éter 2 x 25 ml; la fase acuosa resultante se neutraliza con HCl 2N y luego se extrae empleando éter 3 x 25 ml. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan los disolventes a presión reducida. El residuo crudo obtenido (0.057 g, 81%) no requiere purificación posterior. Por ¹H-RMN, se observa que se mantiene la relación diastereomérica que presentaba el éster de partida **75** (12:1). (0.057 g, 81%).



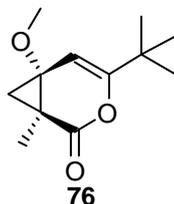
Ácido (1S,2R)-2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-1-metil 2-metoxiciclopropanocarboxílico (73). Líquido incoloro; rendimiento= 81%

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 1.08 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.81 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), no se observa el H del grupo COOH

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ= 13.6 (CH₃), 26.8 (3 CH₃), 27.5 (C), 30.8 (CH₂), 33.8 (C), 55.6 (CH₃), 61.5 (C), 77.3 (C), 95.1 (C), 178.1 (C)

Síntesis del biciclo 76.

Se introduce una suspensión de IPrAuCl (3 mol %, 9 mg) y AgOTs (3 mol %, 9 mg), ambos liofilizados, en CH₂Cl₂ (5 ml) en un tubo de carrusel bajo atmósfera de argón y protegida de la luz; la mezcla es agitada durante 30 min. A continuación se añade una disolución del ácido alquilciclopropanocarboxílico **73** (0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se deja agitando a temperatura ambiente hasta que se observa el final de la reacción por TLC (12 h). Se obtiene el biciclo **76** sin necesidad de purificación posterior. (0.058 g, 83%)



(1S, 6R)-4-(*tert*-butil)-6-metoxi-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona (**76**).

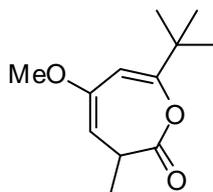
Líquido incoloro; rendimiento: 89 %, $R_f = 0.70$ (Hexano/AcOEt, 5/1)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.97$ (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.49 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 5.51 (s, 1H)

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.6$ (CH₃), 27.5 (3 CH₃), 28.0 (CH₂), 29.9 (C), 34.7 (C), 56.4 (CH₃), 67.1 (C), 99.4 (CH), 157.4 (C), 170.4 (C)

Síntesis de la oxepinona **78**.

Se introduce el biciclo **76** en un tubo de resonancia con CDCl₃ y se observa que lentamente se va transformando en la oxepinona **78**. Cuando se comprueba la desaparición del reactivo de partida, se evapora el disolvente y el residuo crudo se purifica por cromatografía en columna utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo. Se aísla la oxepinona **78** en un 75 %.



78

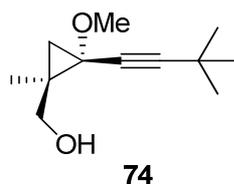
(±)-7-(*tert*-butil)-3-metil-5-metoxioxepin-2(3*H*)-ona (78). Líquido incoloro;
rendimiento: 75 %, $R_f = 0.56$ (Hexano/AcOEt, 5/1)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (s, 9H), 1.48 (d, $J = 9.1$ Hz, 3 H), 2.45-2.51 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H)

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.3$ (CH_3), 28.0 (3 CH_3), 35.7 (CH), 55.3 (CH_3), 96.6 (CH), 103.8 (CH), 108.3 (C), 154.2 (C), 161.7 (C), 170.1 (C)

Preparación del alquilciclopropilmetanol .

Se disuelve el éster **75** (0.5 mmol) en THF (5 mL) en un matraz de 50 mL bajo atmósfera inerte. Se añade LiBEt_3H 1.5 M en THF (3 equiv, 0.665 ml) a -20 °C y la mezcla de reacción se agita hasta la total desaparición del éster **75** (~12 h). Se añade NaOH 1M (12.5 ml) y se elimina el THF bajo presión reducida. Se extrae el producto con dietil éter (2 x 25 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se obtiene el alcohol **74**, que se utiliza sin necesidad de purificación posterior. Se mantiene la relación diastereomérica obtenida al sintetizar el éster (3.3:1).



[(1*R,2*R**)-2-3,3-dimetilbut-1-in-1-il-1-metil-2-metoxiciclopropil]metanol**

(74) Líquido incoloro; rendimiento: 92 %; $R_f = 0.08$ (Hexano/AcOEt, 5/1)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.62$ (d, $J=5.4$, 1 H, min), 0.79 (d, $J=5.5$, 1 H, may) 0.86 (d, $J=5.5$, 1 H, may), 1.01 (d, $J=5.4$, 1 H, min), 1.23 (s, 9 H, min), 1.23 (s, 9 H, may), 1.28 (s, 6 H, min + may), 1.75 (sa, 2 H, min + may), 3.37 (s, 3 H, may), 3.38 (s, 3 H, min), 3.43 (d, $J=11.8$, 1 H, may), 3.59 (d, $J=11.4$, 1 H, min), 3.67 (d, $J=11.8$, 1 H, may), 3.78 (d, $J=11.4$, 1 H, min),

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.2$ (CH₃, may), 18.5 (CH₃, min), 24.5 (CH₂, min), 25.4 (CH₂, may), 27.6 (C, may), 30.3 (C, min), 31.3 (3CH₃, may), 31.1 (3CH₃, min), 31.5 (C, may + min), 55.4 (CH₃, min), 55.6 (CH₃, may), 59.2 (C, may), 61.4 (C, min), 66.2 (CH₂, min), 68.8 (CH₂, may), 75.3 (C, min), 75.9 (C, may), 94.2 (C, may), 94.9 (C, min)

Conclusiones

Conclusiones

- Ha sido posible llevar a cabo la síntesis de la piranona **36**, mediante una reacción entre el dienino modelo **19** y el benzaldehído **34**, bajo diferentes condiciones de reacción.
- La formación de la piranona a partir de la reacción del aldehído modelo con el benzaldehído no ha sido reproducible.
- Se pudo confirmar que la reacción de formación de oxepinonas transcurre a través de la vía A (Esquema **23**).
- El Au juega un papel muy importante como ácido- π en la formación de la oxepinona deseada.

Bibliografia

Bibliografía

- (1) Para revisiones recientes de catálisis de oro en síntesis orgánica, ver: (a) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2256. (b) D. Garayalde, C. Nevado, *ACS Catalysis* **2012**, *2*, 1462. (c) L.-P. Liu, G. B. Hammond, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129. (d) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4405. (e) F. López, J. L. Mascañeras, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1075. (f) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994. (g) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657. (h) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, **38**, 3208. (i) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382. (j) A. Arca, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266. (k) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239 (l) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3251 (m) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180. (n) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, *43*, 333. (o) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *43*, 3410. (p) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395. (q) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896. (r) A. Hoffman-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387. (s) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51.
- (2) Se ha usado en la literatura la expresión “Catalytically dead”, ver: H. Schmidbaur, *Naturwiss. Rundsch.* **1995**, *48*, 443.
- (3) Tesis Doctoral, Irene Domínguez Pérez (*Universidad Politécnica de Valencia*, **2007**).
- (4) Pitzer, K. S., *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 271.
- (5) W. Nakanishi, M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1446.
- (6) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71.
- (7) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.

- (8) S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 256.
- (9) TON = turnover number: número máximo de moles de sustrato que un mol de catalizador puede convertir antes de volverse inactivo. TOF = turnover frequency: TON por unidad de tiempo.
- (10) Para revisiones de síntesis de heterociclos catalizadas por oro, ver: [a] S. F. Kirsch, *Synthesis*, **2008**, 3183. [b] N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395. [c] H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847. [d] H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3385. [e] M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6536. [f] A. S. K. Hashmi, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *82*, 657.
- (11) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- (12) A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J. H. Choiand, T. M. Frost, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285.
- (13) A. S. K. Hashmi, P. Sinha, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432.
- (14) T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164.
- (15) (a) E. Genin, P. Y. Toullec, S. Antoniotti, C. Branour, J. P. Genêt, V. Michelet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112. (b) B. C. Chary, S. Kim, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7928. (c) T. Luo, M. Dai, S.-L. Zheng, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2834.
- (16) (a) S. Shin, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1925. (b) J. E. Kang, S. Shin, *Synlett* **2006**, 717. (c) J. E. Kang, S. Shin, *Synlett* **2006**, 717. (d) Y. Chen, M. Chen, Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6493.
- (17) (a) R. Robles-Machín, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023. (b) T. Enemoto, A. L. Girard, Y. Yasui, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9158.
- (18) J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091.

- (19) A. R. Katritzky, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Springer **1992**, 241.
- (20) Para revisiones generales de indoles, ver: (a) R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, San Diego, **1996**, 175. (b) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278. (c) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873. (d) T. Kawasaki, K. Higuchi, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 761. (e) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73. (f) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875. (g) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell, Oxford, **2010**, 373. (h) J. Barluenga, C. Valdés en *Modern Heterocyclic Chemistry Vol.1*, (Eds, J. Álvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga) Wiley, Weinheim, **2011**, 377. (i) R. Vicente, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6469. (j) S. Morteza, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3508. (k) A. V. Carchava, F. S. Melkonyan, M. A. Yurovskaya, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 391.
- (21) (a) H. Kusama, Y. Miyashita, J. Takaya, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 289. (b) I. Nakamura, M. Okamoto, M. Terada, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2453. (c) E. Benedetti, G. Lemièrre, L.-L. Chapellet, A. Penoni, G. Palmisano, M. Malacria, J.-P. Goddard, J.-P. Fensterbank, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4396.
- (22) D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.
- (23) S. Ritter, Y. Horino, J. Lex, H. G. Schmalz, *Synlett* **2006**, 3309.
- (24) (a) F. M. Istrate, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3181. (b) S. Y. Ye, Z.-X. Yu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 804. (c) P. W. Davies, N. J. Martin, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 159.
- (25) C. Nevado, A. M. Echavarren, *Synthesis.*, **2005**, 167.
- (26) J. P. Markham, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9708.
- (27) Para revisiones sobre cicloisomerizaciones de 1,n-eninos catalizadas por oro, ver: (a) C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328. (b) S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200. (c) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.*

2006, 348, 2271. (d) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326. (e) P. Y. Toullec, V. Michelet, *Top. Curr. Chem.* **2011**, 302, 31.

(28) M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10858.

(29) (a) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49. (b) H. W. Fruhauf, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 523.

(30) R. B. Dateer, B. S. Shaibu, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 113.

(31) (a) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3769. (b) A. S. K. Hashmi, L. Grundl, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6231. (c) A. S. K. Hashmi, P. Haufe, C. Schmid, A. R. Nass, W. Frey, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5376. (d) A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, E. Kurpejović, T. M. Frost, B. Miehlich, W. Frey, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5806.

(32) J. Barluenga, P. García-García, D. de Saa, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Bernardo de la Rúa, A. Ballesteros, E. Aguilar, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2610.

(33) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2764.

(34) J. M. Fernández-García, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5172-5175.

(35) Tesis Doctoral, Jesús Manuel Fernández García (*Universidad de Oviedo*, **2013**).

(36) (a) D. Garayalde, C. Nevado, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 767. (b) B.-L. Lu, L. Dai, M. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3318.

(37) D. J. Mack, J. T. Njardarson, *ACS Catal.*, **2013**, 3, 272.

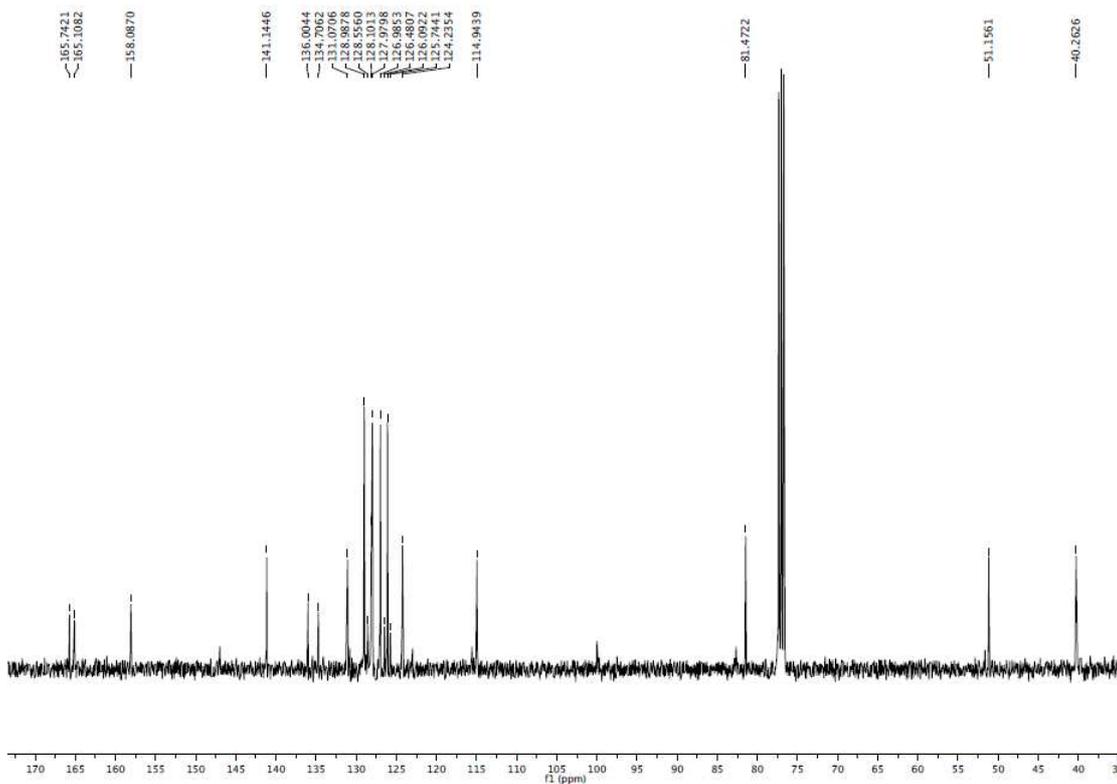
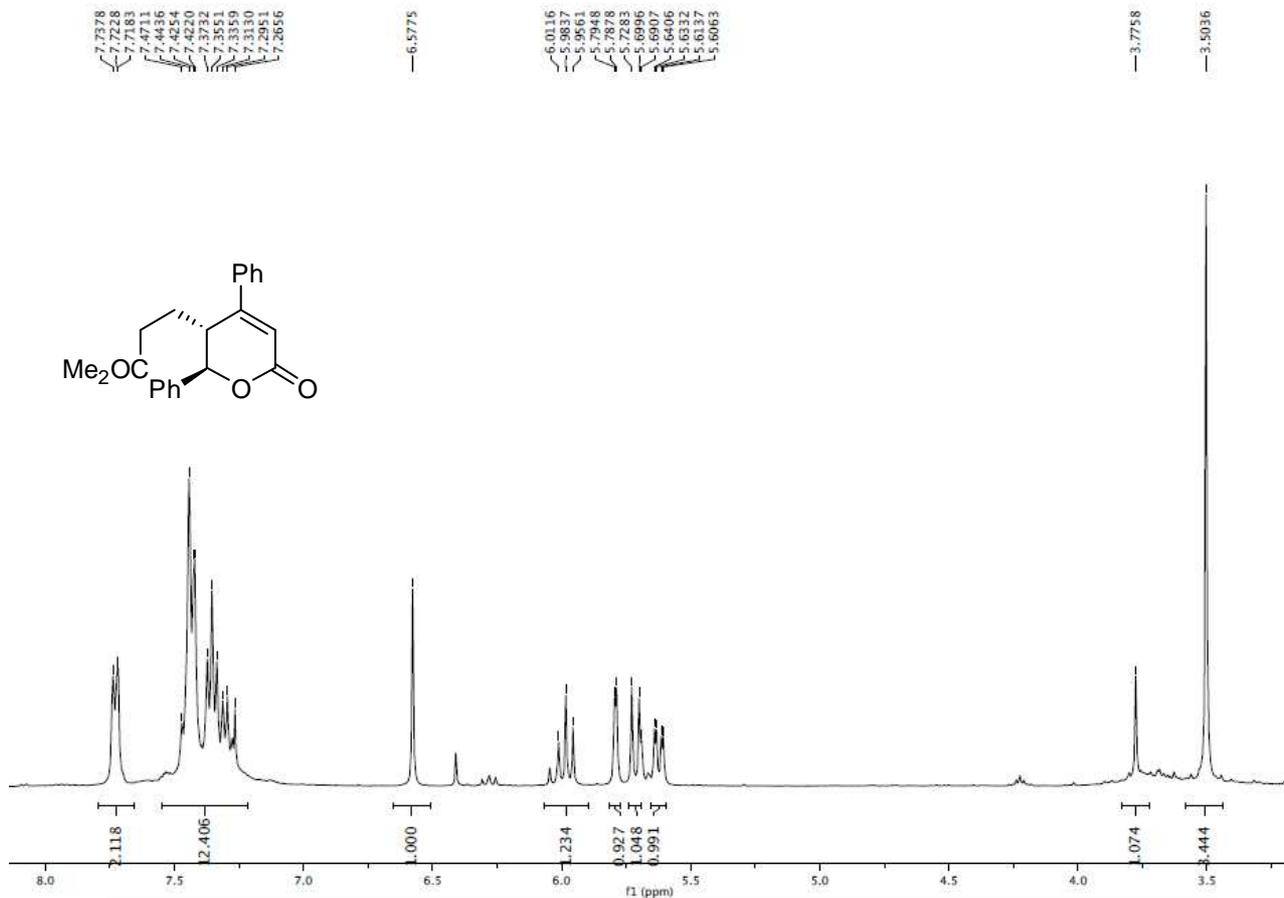
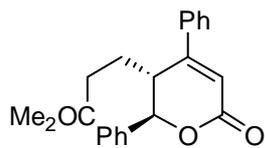
(38) S. Ye, Z.-X. Yu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 804.

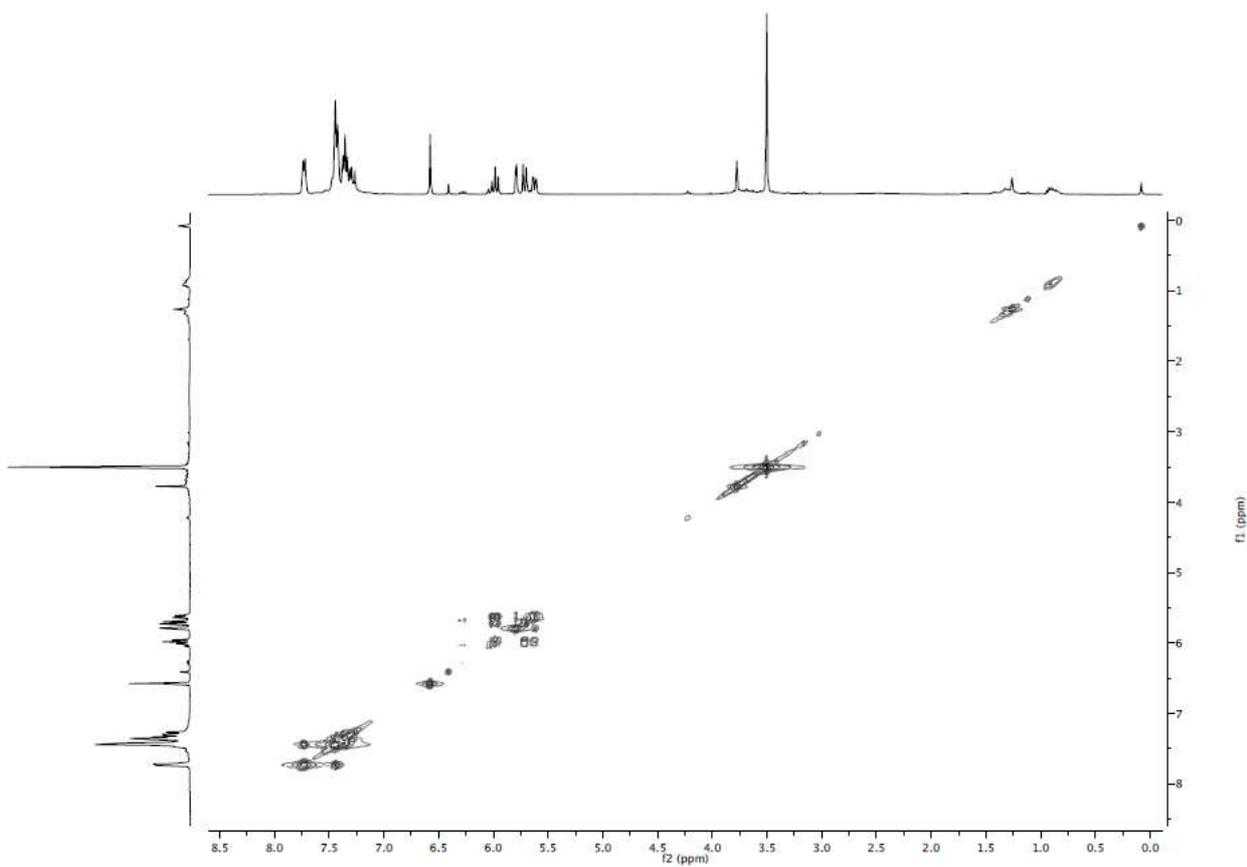
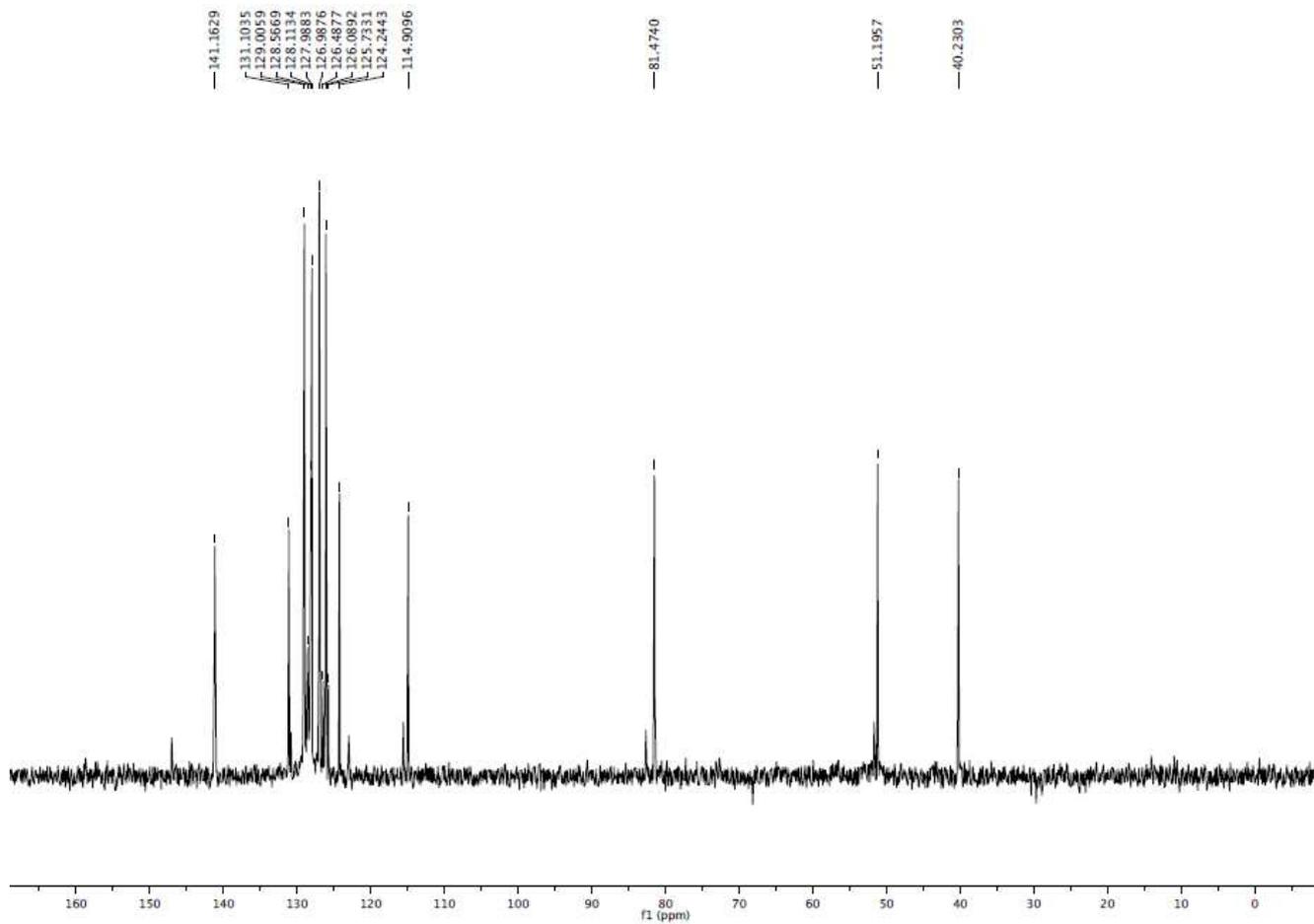
(39) C.-W. Li, K. Pati, G.-Y. Lin, S. M. A. Sohel, H.-H. Hung, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9891.

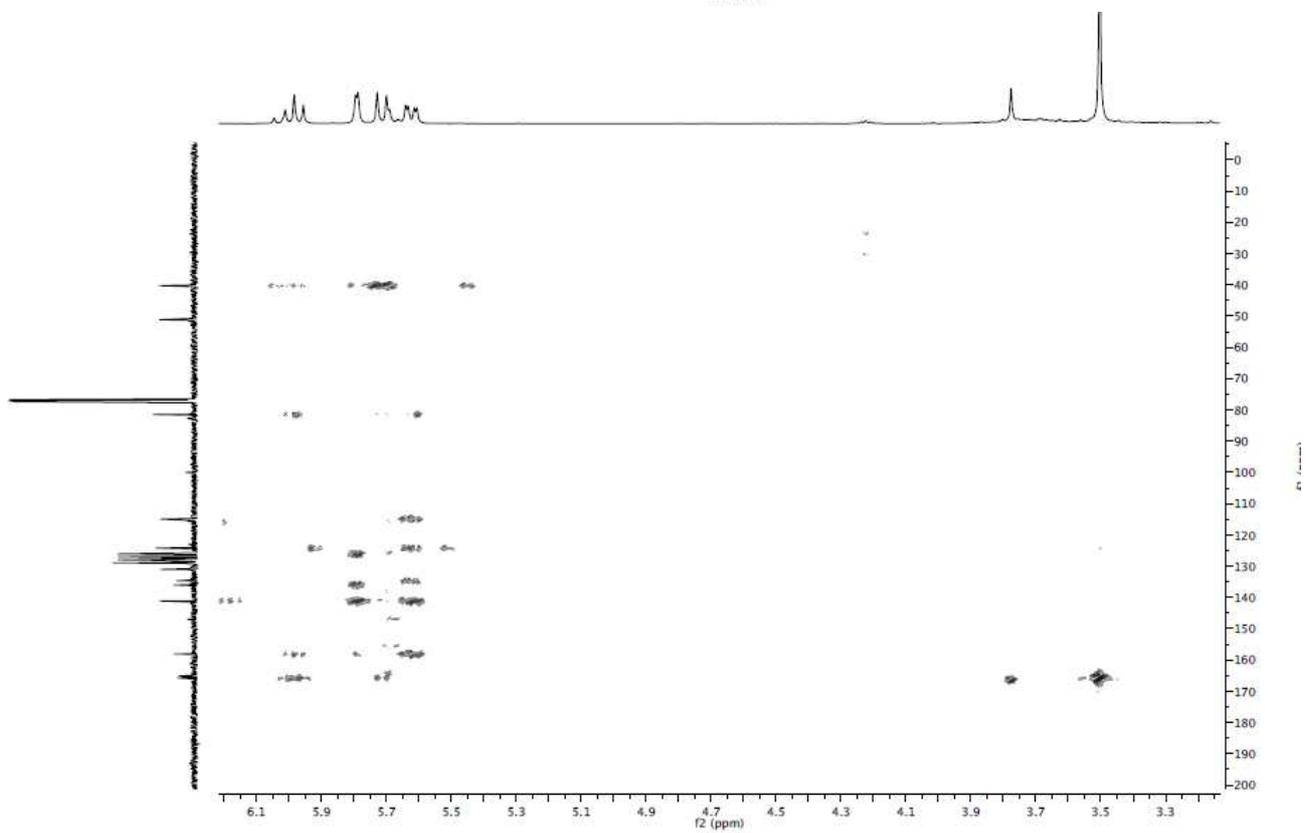
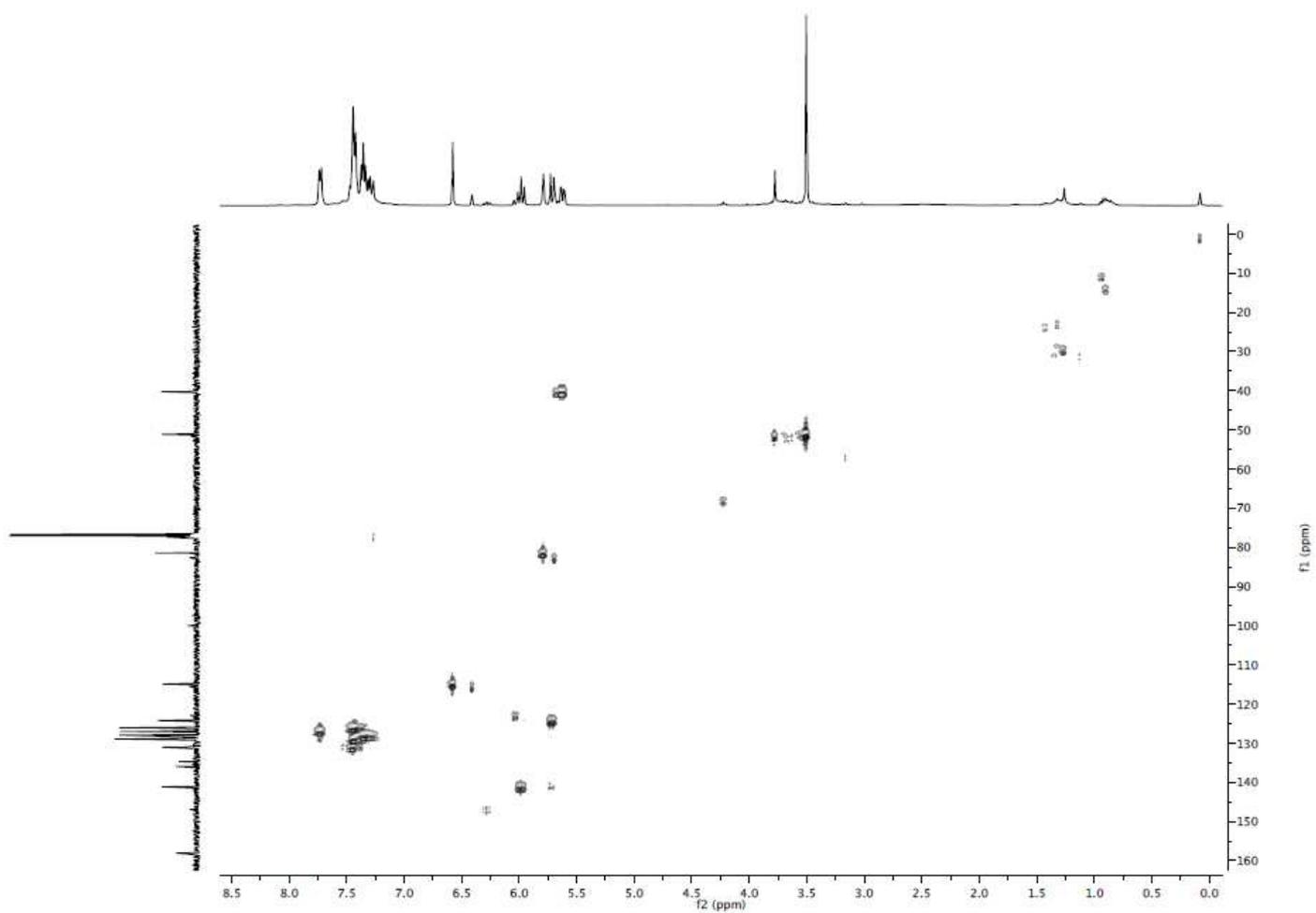
- (40) J. Barluenga, E. Tudela, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2107.
- (41) J. Barluenga, R. Sigüeiro, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, M. A. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10377.
- (42) (a) D. J. Gorin, I. D. G. Watson, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3736.
(b) E. Gross, J. H.-C. Liu, F. D. Toste, G. A. Somorjai, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 947.
- (43) (a) J. Zhang, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6704. (b) J. Zhang, X. Huang, G. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1814. (c) G. Li, X. Huang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6944.
- (44) Trabajo Fin de Master, Laura Fernández García (*Universidad de Oviedo*, **2013**).
- (45) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, I. Merino, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 303.
- (46) Trabajo Fin de Grado, Clara Herrera Arozamena, (*Universidad de Oviedo*, **2013**).

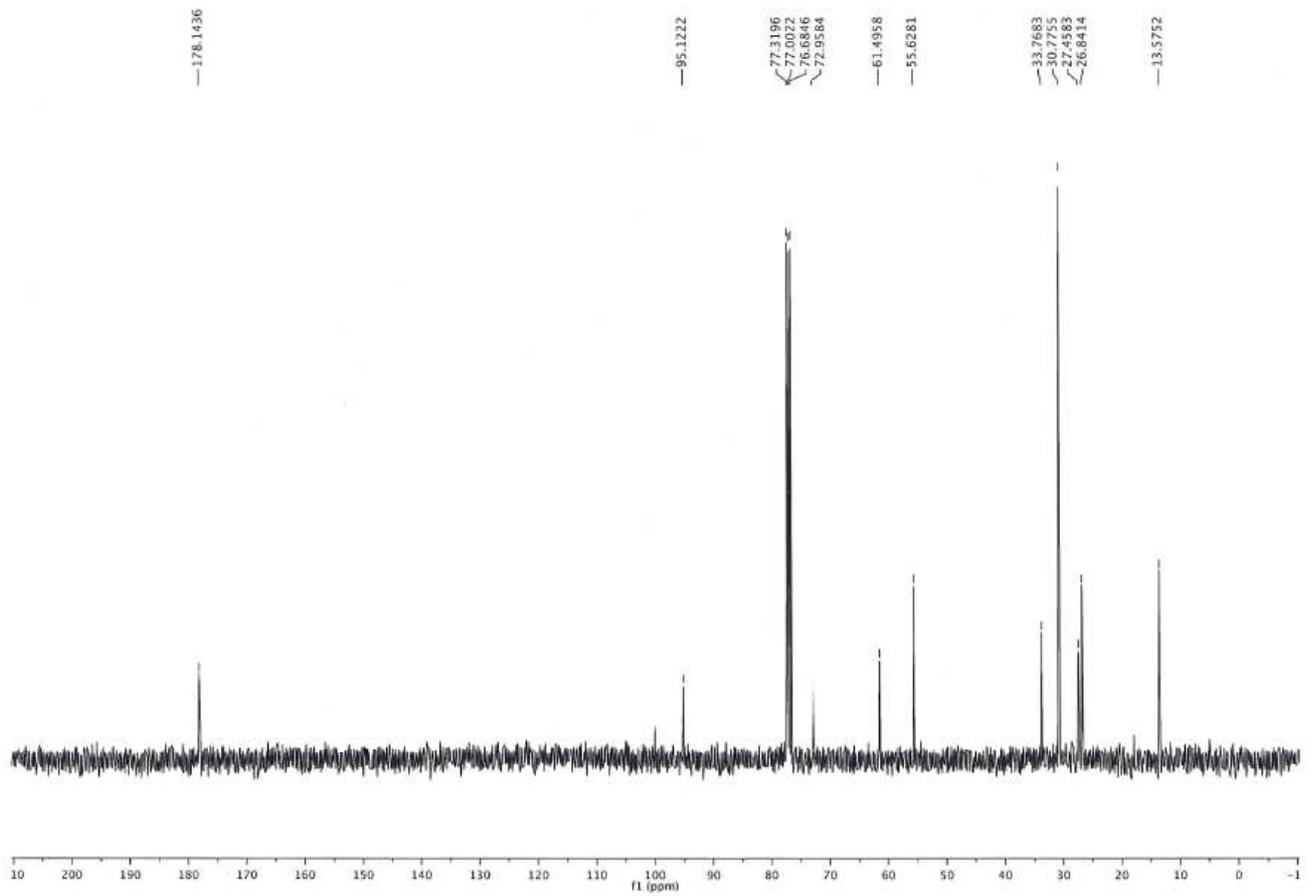
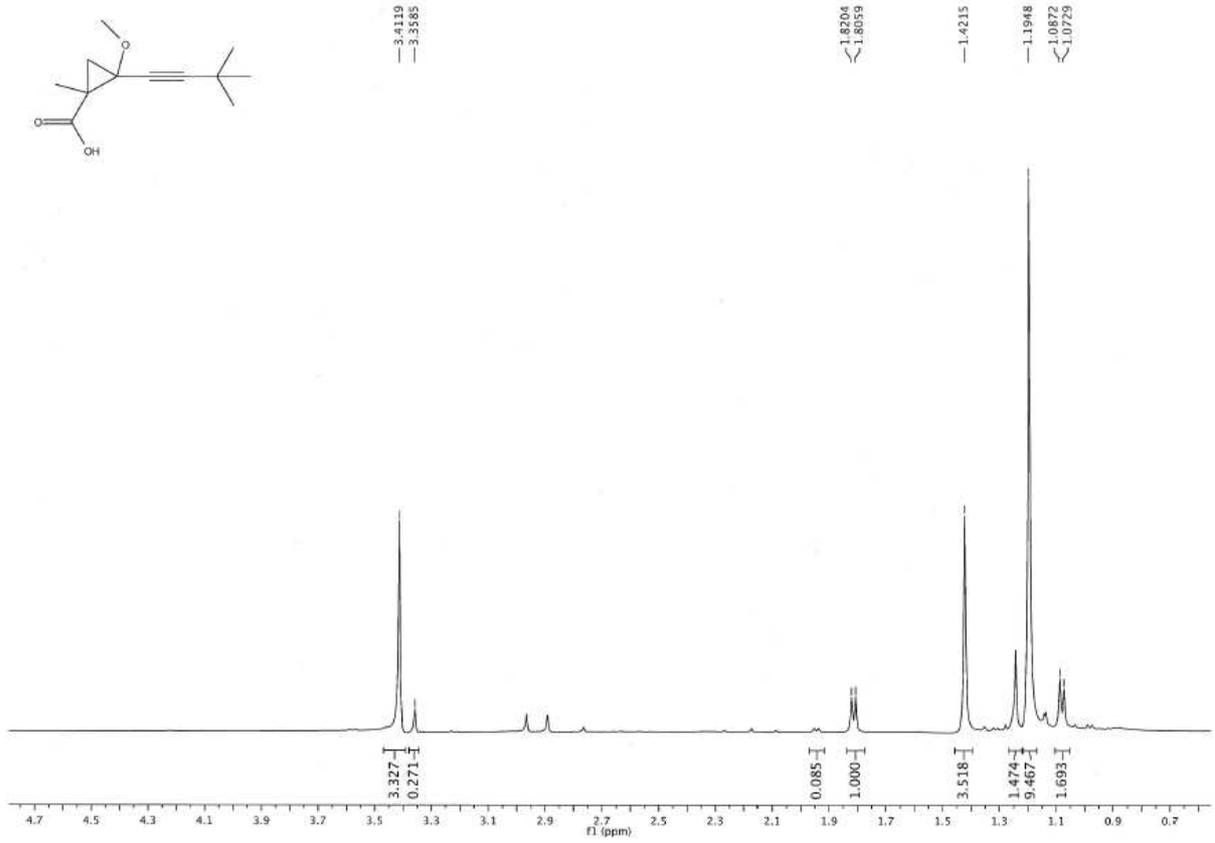
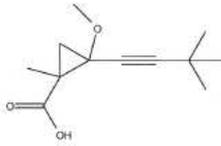
Anexos

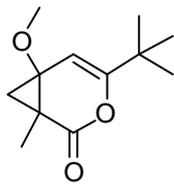
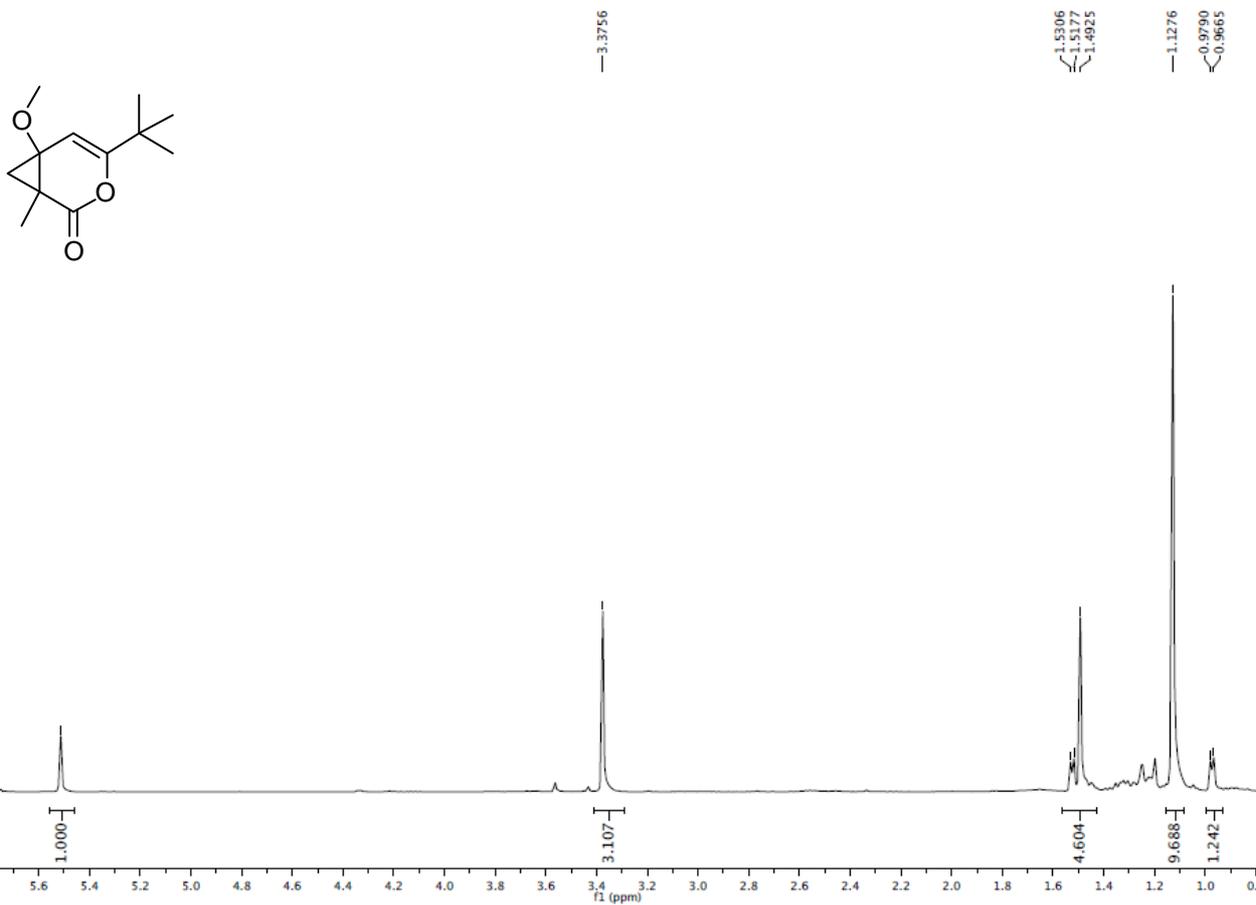
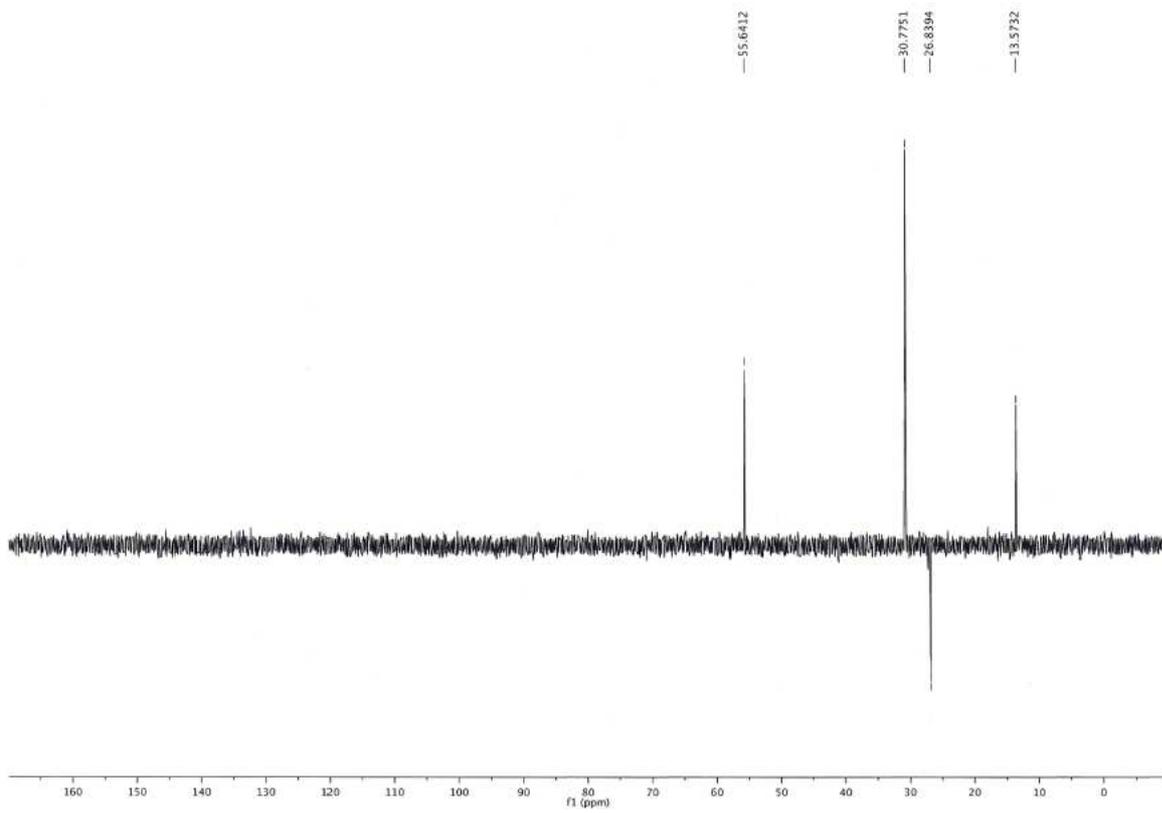
Anexos

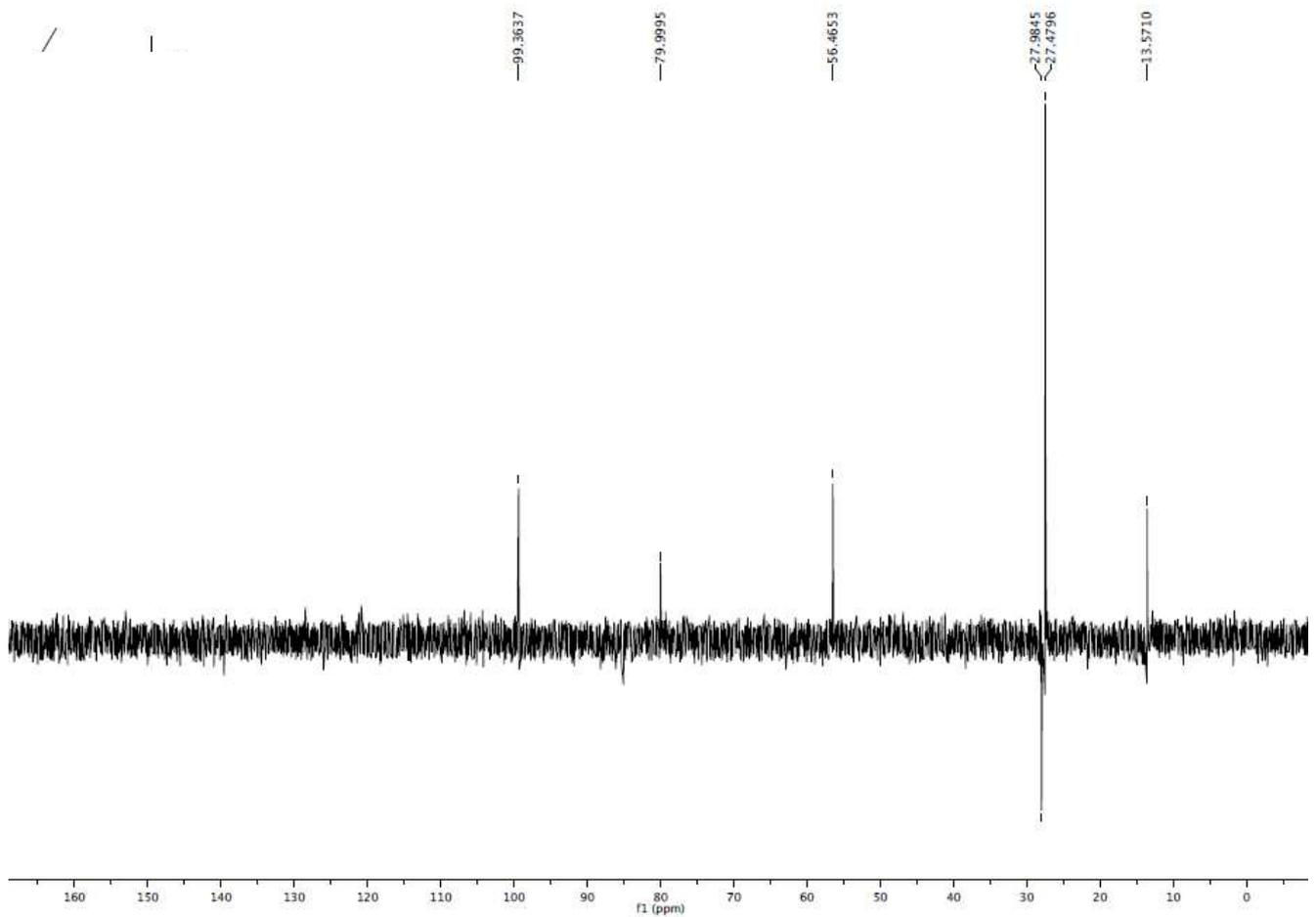
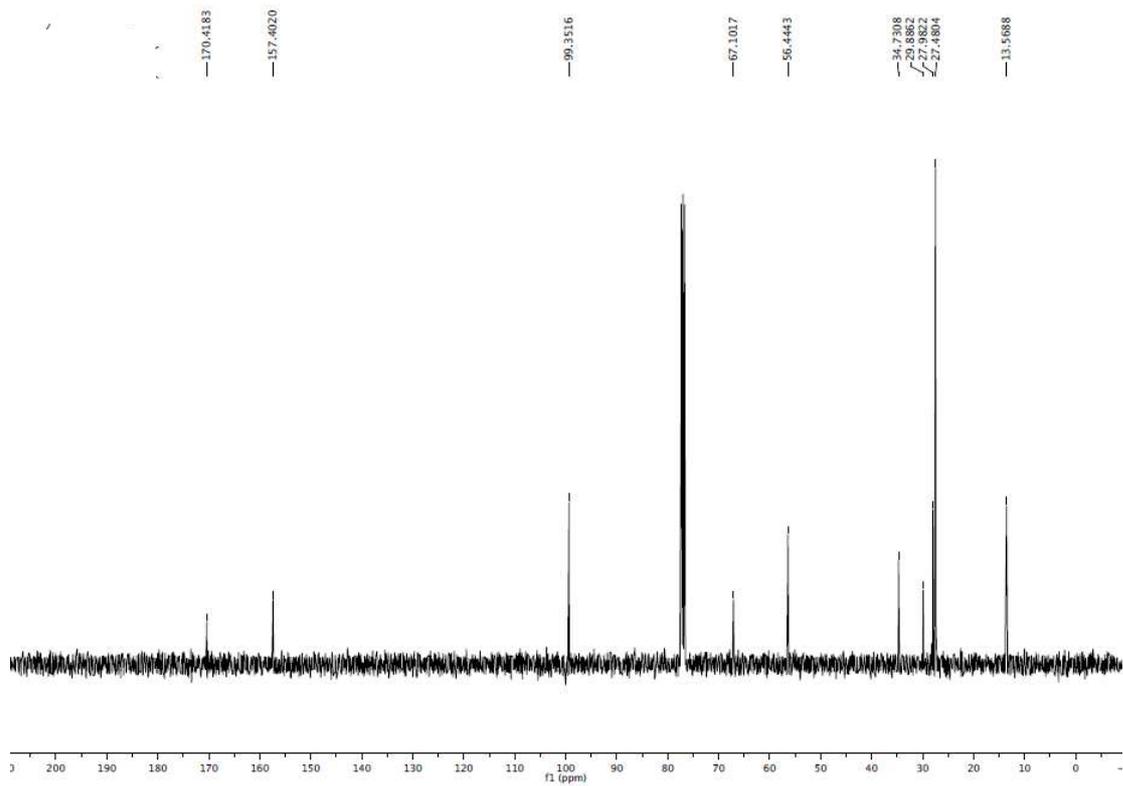


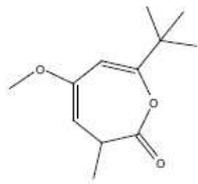




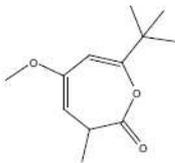
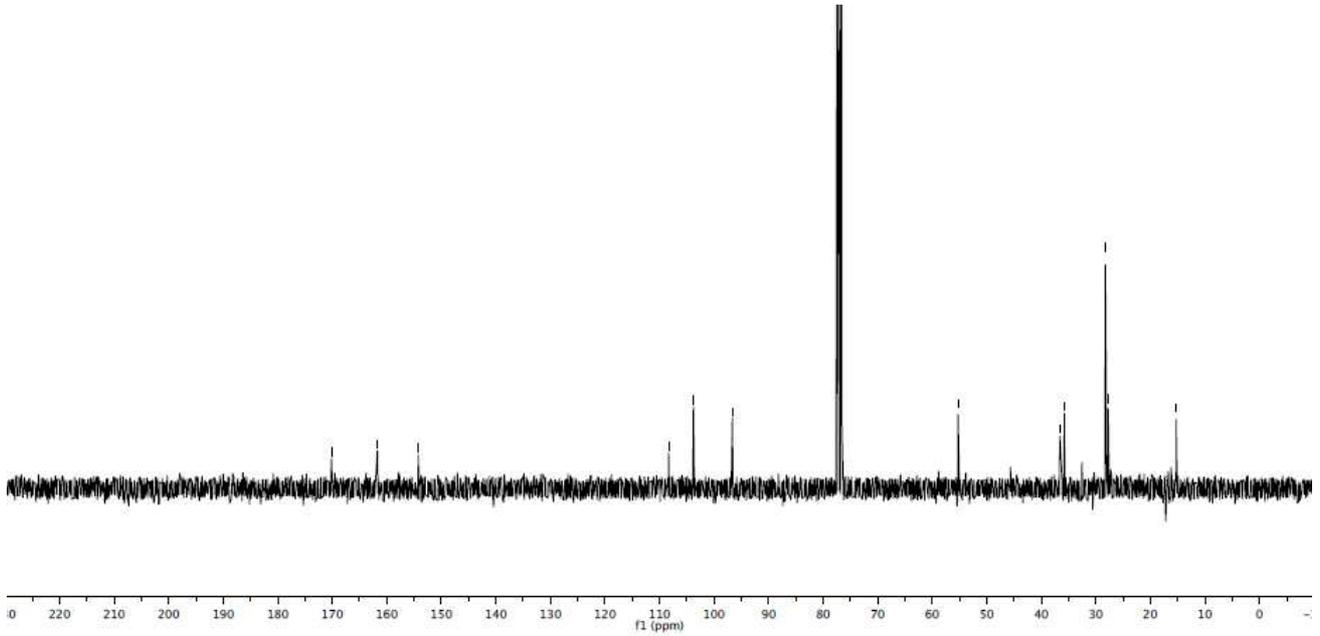




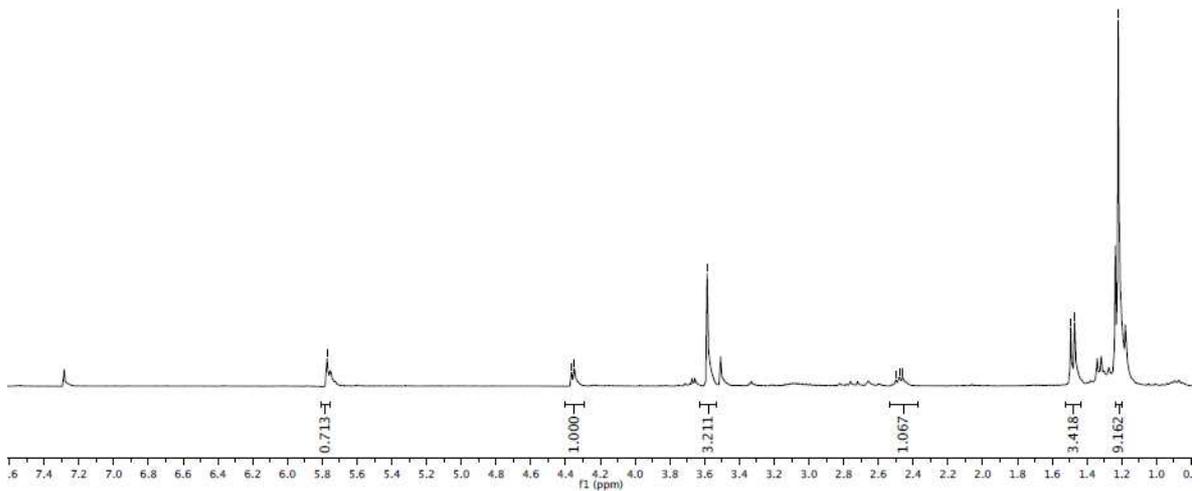


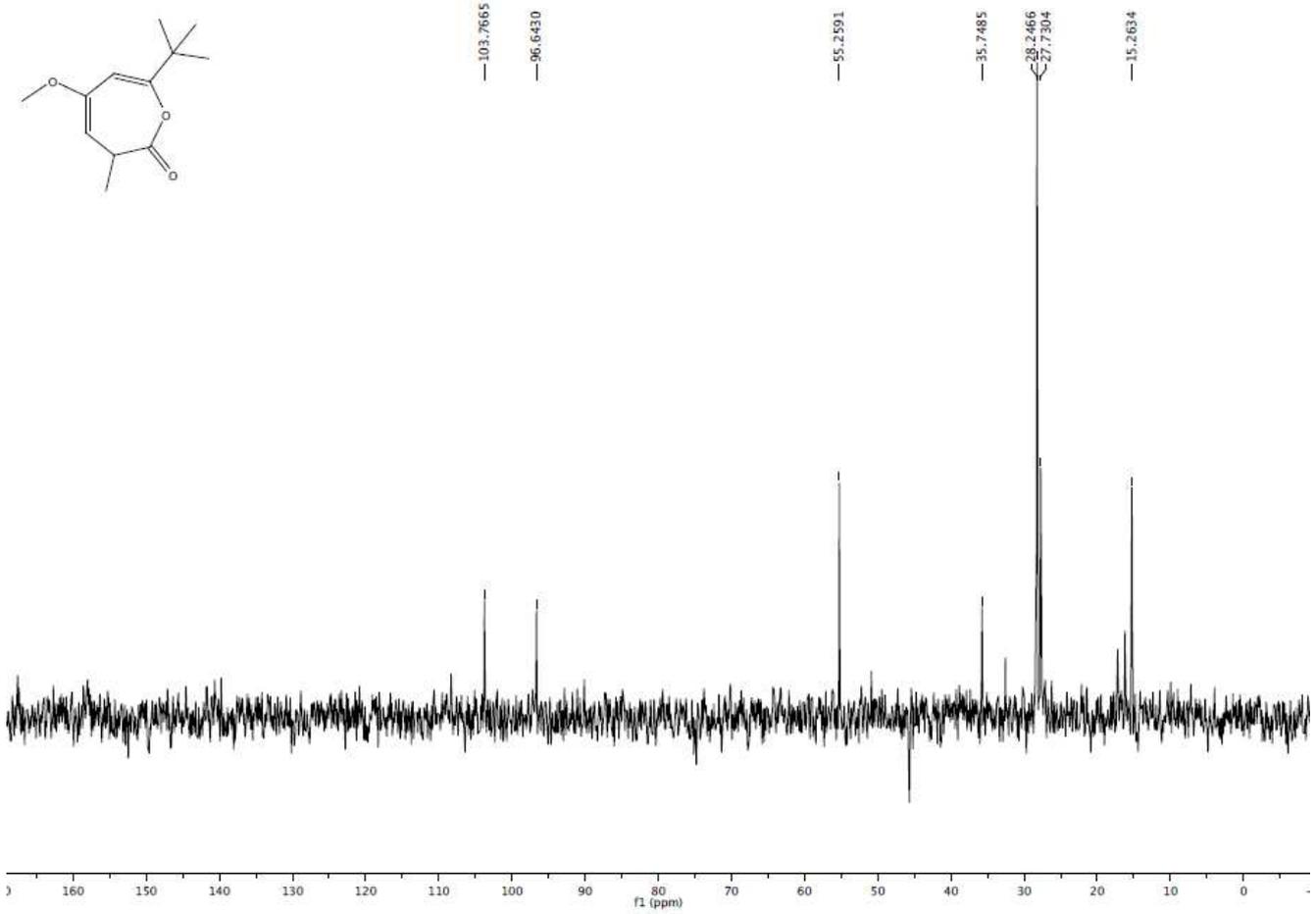
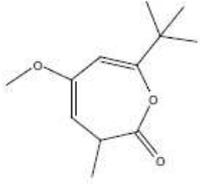


- 170.1471
- 161.7126
- 154.1945
- 108.3094
- 103.7652
- 96.6416
- 55.2583
- 36.6100
- 35.7494
- 28.2469
- 27.7303
- 15.2648



- 5.7722
- 4.3659
- 4.3501
- 3.5854
- 2.5003
- 2.4781
- 2.4611
- 1.4931
- 1.4704
- 1.2199





3.7948
3.7802
3.6600
3.6017
3.5730
3.4456
3.4162
3.3772
3.3701
1.7479
1.2775
1.2337
1.2291
1.0163
1.0028
0.8699
0.8663
0.7979
0.7827
0.6272
0.6137

