



# **UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

FACULTAD DE QUÍMICA

*TRABAJO FIN DE MÁSTER*

## **TRANSFORMACIONES SELECTIVAS DE ÁCIDOS GAMMA-ALQUINOICOS PROMOVIDAS POR PALADIO**

DAVID PÉREZ IGLESIAS

2014

# Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

*Trabajo Fin de Máster*

*Curso 2013-2014*

D. David Pérez Iglesias, Licenciado en Química, ha realizado la Memoria titulada “**TRANSFORMACIONES SELECTIVAS DE ÁCIDOS GAMMA-ALQUINOICOS PROMOVIDAS POR PALADIO**” bajo la dirección de Victorio Cadierno Menéndez, Profesor Titular de Química Inorgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

El director certifica que la citada Memoria ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo su dirección, autorizando su presentación para que sea calificada como **Trabajo Fin de Máster** del **Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible** correspondiente al Curso Académico 2013-2014.

Oviedo, Julio 2014

Fdo.: David Pérez Iglesias

Fdo.: Dr. Victorio Cadierno Menéndez

Fdo.: Dr. Ricardo Llavona Guerra

*Tutor*

*Co-tutor*

---

<b>1.- INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>2.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	9
2.1.- Estudio de la actividad catalítica de compuestos de paladio(II) en la reacción de cicloisomerización del ácido 4-pentinoico.	11
2.2.- Síntesis de $\gamma$ -cetoamidas a partir de ácidos $\gamma$ -alquinoicos y aminas catalizada por PdCl <sub>2</sub> .	15
2.2.1.- Reactividad del ácido 4-pentinoico frente a anilina: Síntesis de la <i>N</i> -fenil-4-oxopentanamida.	15
2.2.2.- Reactividad del ácido 4-pentinoico frente a otras aminas primarias: Generalidad del proceso.	18
2.2.3.- Extensión a otras aminas y ácidos $\gamma$ -alquinoicos.	26
<b>3.- PARTE EXPERIMENTAL</b>	30
3.1.- Condiciones generales de reacción y materiales de partida.	31
3.2.- Técnicas empleadas en la caracterización de los compuestos.	31
3.3.- Procedimiento general para la cicloisomerización del ácido 4-pentinoico en agua empleando los complejos [PdCl <sub>2</sub> (4,4'-R <sub>2</sub> -2,2'-bipy)] ( <b>1a-e</b> ) y PdCl <sub>2</sub> .	32
3.4.- Procedimiento general para la preparación de las $\gamma$ -cetoamidas <b>4a-l</b> y <b>6a-b</b> a partir del ácido 4-pentinoico.	33
3.5.- Síntesis y caracterización de las sales de amonio <b>5a-c</b> .	39
3.6.- Síntesis y caracterización de la $\gamma$ -cetoamida <b>4m</b> .	41
<b>4.- CONCLUSIONES</b>	43
<b>5.- BIBLIOGRAFÍA</b>	46

---

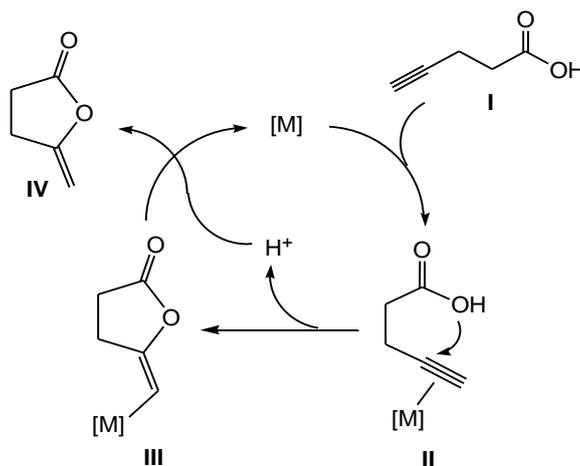
**LISTA DE ABREVIATURAS**

bipy	2,2'-bipiridina
Conv.	conversión
Cy	ciclohexilo
equiv.	equivalente
Et	etilo
HRMS	<i>high-resolution mass spectrometry</i> , espectrometría de masas de alta resolución
EI	ionización electrónica
$m/z$	masa por carga
i.e.	<i>id est</i> , es decir
IR	infrarrojo
$\nu$	número de onda
Me	metilo
Nu	nucleófilo
OTf	triflato (trifluorometanosulfonato)
Ph	fenilo
Py	piridina
Rdto.	rendimiento
RMN	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
Hz	hertzios
$\delta$	desplazamiento químico
$J$	constante de acoplamiento
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
t. a.	temperatura ambiente
<sup>t</sup> Bu	<i>terc</i> -butilo
THF	tetrahidrofurano
TLC	<i>thin layer chromatography</i> , cromatografía en capa fina
vs	versus



## **1.- INTRODUCCIÓN**

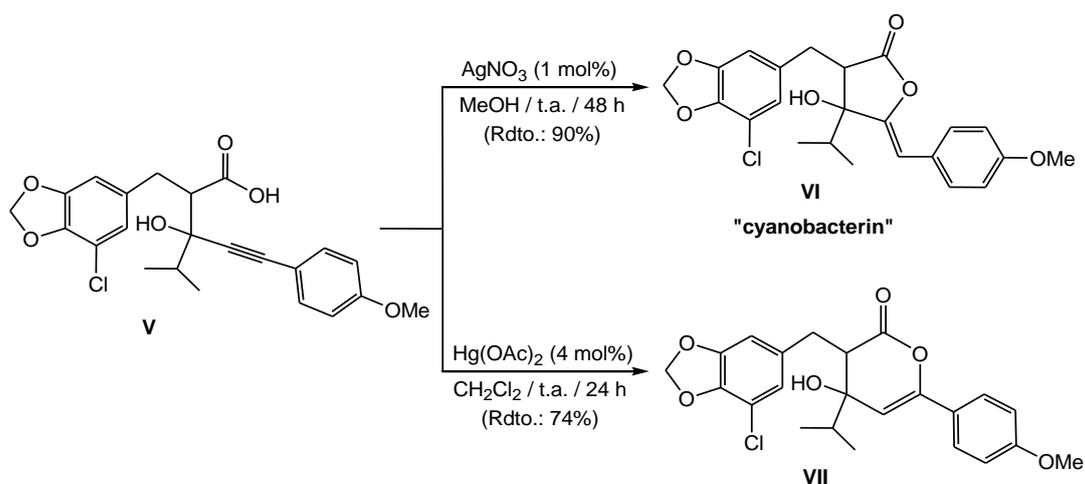
Las reacciones de cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos **I** catalizadas por metales de transición representan a día de hoy una de las rutas sintéticas más atractivas para la generación de  $\gamma$ -alquiliden- $\gamma$ -butirolactonas **IV**, enol-lactonas exocíclicas de cinco miembros, con total economía atómica (Esquema 1).<sup>[1]</sup> Desde un punto de vista mecanístico, el proceso implica la activación inicial del sustrato por coordinación  $\pi$  del triple enlace C $\equiv$ C al centro metálico, generándose así la especie intermedia **II**. Posteriormente, como consecuencia del ataque nucleofílico intramolecular del grupo carboxilato al alquino, el intermedio **II** evoluciona hacia la especie cíclica **III**, cuya protodemetalación final libera la enol-lactona y regenera la especie metálica catalíticamente activa.



**Esquema 1.** Ciclo catalítico comúnmente propuesto en las reacciones de cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos promovidas por metales de transición (se ha tomado como ejemplo representativo la cicloisomerización del ácido 4-pentinoico en la 5-metilen-dihidrofuran-2-ona).

Las  $\gamma$ -butirolactonas, además de ser intermediarios sintéticos de elevado interés, forman parte de la estructura molecular de numerosos compuestos de origen natural con

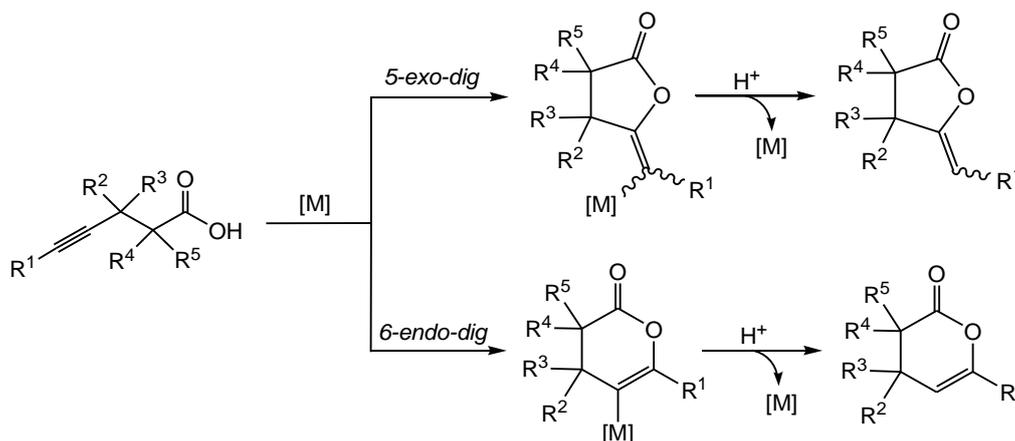
actividad biológica.<sup>[2]</sup> Un ejemplo representativo podemos encontrarlo en el antibiótico “cyanobacterin” **VI**, una  $\gamma$ -alquiliden- $\gamma$ -butirolactona presente en la cianobacteria *Syctonema hofmanni*,<sup>[3]</sup> que puede ser sintetizada en el laboratorio a través de un proceso de cicloisomerización del correspondiente ácido  $\gamma$ -alquinoico **V** catalizado por nitrato de plata (Esquema 2).<sup>[4]</sup>



**Esquema 2.** Síntesis del antibiótico “cyanobacterin” por cicloisomerización de un ácido  $\gamma$ -alquinoico.

En las reacciones de cicloisomerización catalítica de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos debemos de tener en cuenta que, además de las enol-lactonas cíclicas de cinco miembros, productos resultantes según las reglas de Baldwin de la ciclación 5-*exo-dig* de los sustratos,<sup>[5]</sup> pueden generarse también especies isoméricas de seis miembros como resultado de una ciclación de tipo 6-*endo-dig* (Esquema 3).<sup>[1]</sup> En este sentido, la regioselectividad de la reacción viene generalmente gobernada por las condiciones experimentales empleadas, por la naturaleza de los grupos R presentes en la estructura de los ácidos  $\gamma$ -alquinoicos de partida, y por el catalizador metálico utilizado para promover el proceso de ciclación. Como ejemplo representativo de la influencia del

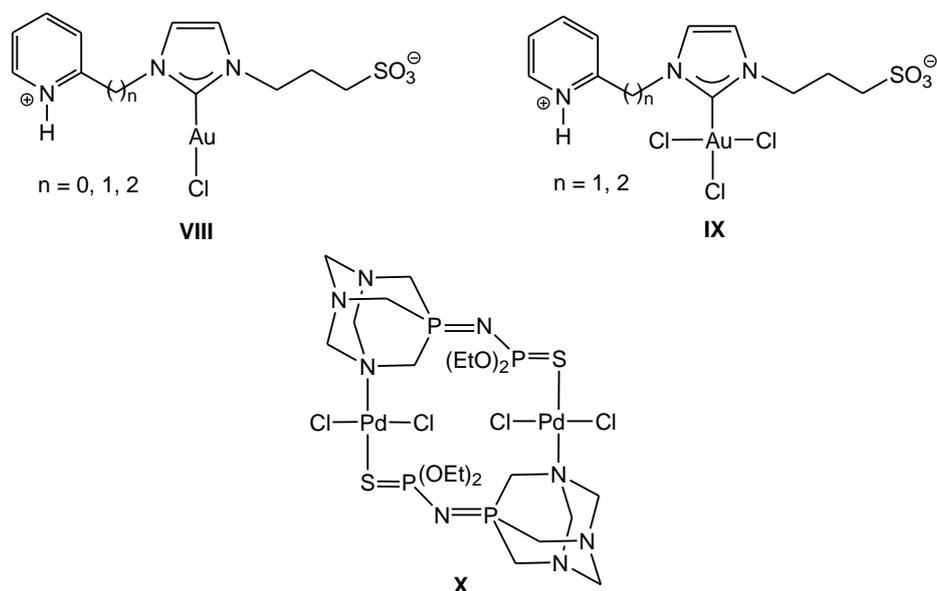
catalizador metálico en la regioselectividad del proceso podemos mencionar de nuevo la síntesis del antibiótico “cyanobacterin” **VI** recogida en el Esquema 2. Así, mientras que la utilización de una sal de plata(I) conduce a la formación del producto de cicloisomerización 5-*exo-dig* deseado, cuando se utiliza una sal de mercurio(II) para promover el proceso se produce la ciclación 6-*endo-dig* del sustrato, generándose la enol-lactona de seis miembros **VII**.<sup>[4]</sup> Conviene reseñar en este punto que, en el caso de alquinos terminales ( $R^1 = H$ ), independientemente del catalizador empleado, la reacción suele ser totalmente selectiva hacia la formación del producto de ciclación 5-*exo-dig*.<sup>[1,6]</sup>



**Esquema 3.** Posibles caminos de reacción en la cicloisomerización catalítica de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos.

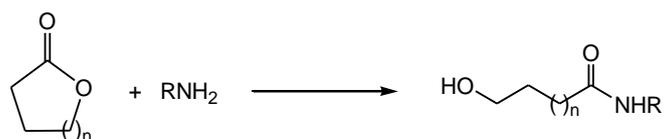
En la bibliografía se ha descrito un amplio abanico de complejos y sales de metales de transición, entre los que se encuentran el Hg,<sup>[4,7]</sup> Ru,<sup>[8]</sup> Rh,<sup>[6,9]</sup> Pd,<sup>[10]</sup> Pt,<sup>[11]</sup> Cu,<sup>[12]</sup> Ag<sup>[4,13]</sup> y Au,<sup>[14]</sup> capaces de promover la cicloisomerización catalítica de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos. En este sentido, el grupo de investigación en el que se ha desarrollado este Trabajo Fin de Master ha descrito recientemente diferentes catalizadores de oro (**VIII** y

**IX** en la Figura 1)<sup>[15]</sup> y paladio (**X** en la Figura 1)<sup>[16]</sup> capaces de promover esta reacción de manera selectiva en agua.



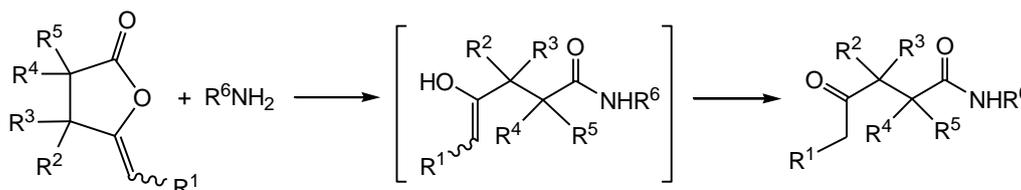
**Figura 1.** Estructura de los catalizadores de oro y paladio **VIII-X**.

Por otro lado, es bien conocido que las lactonas son capaces de reaccionar con aminas primarias para generar los correspondientes amido-alcoholes lineales, *vía* ataque nucleofílico de la amina al carbono carbonílico y consiguiente apertura del heterociclo (Esquema 4).<sup>[17]</sup> Dicho proceso presenta un elevado interés ya que las amidas son intermedios sintéticos muy versátiles en química orgánica,<sup>[18]</sup> y están presentes en multitud de compuestos con propiedades farmacológicas.<sup>[19]</sup>



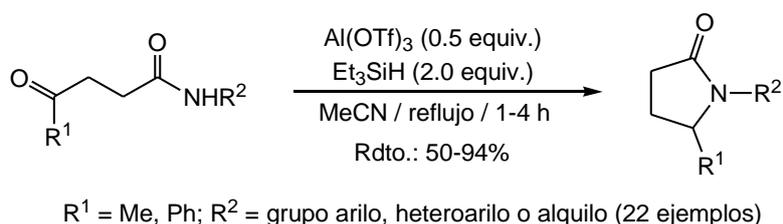
**Esquema 4.** Reacción de aminólisis de lactonas.

Aunque en la bibliografía no se recogen ejemplos específicos, tal y como se muestra en el Esquema 5, las reacciones de aminólisis de las  $\gamma$ -alquiliden- $\gamma$ -butirolactonas conducirían a la formación de las correspondientes  $\gamma$ -cetoamidas por tautomerización de la enol-amida inicialmente generada.



**Esquema 5.** Reacción de aminólisis de  $\gamma$ -alquiliden- $\gamma$ -butirolactonas.

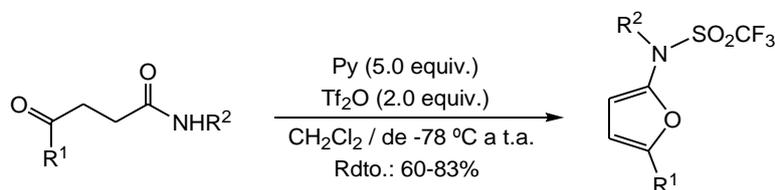
Las  $\gamma$ -cetoamidas son intermedios de gran utilidad en síntesis orgánica. A modo de ejemplo, Wang, Yin y colaboradores han descrito recientemente un método eficiente y muy versátil para la preparación de pirrolidinonas *N*-sustituidas a partir de  $\gamma$ -cetoamidas, a través de un proceso en cascada de ciclación e hidrogenación iónica promovida por el sistema  $\text{Al}(\text{OTf})_3/\text{Et}_3\text{SiH}$  (ver Esquema 6).<sup>[20]</sup>



**Esquema 6.** Síntesis de pirrolidinonas a partir de  $\gamma$ -cetoamidas.

El grupo de Padwa también ha descrito procesos de ciclación de  $\gamma$ -cetoamidas promovidos por una combinación de piridina y anhídrido tríflico. Como se muestra en

el Esquema 7, dichas reacciones conducen a la formación selectiva de  $\alpha$ -trifluorometilsulfonamido furanos con buenos rendimientos.<sup>[21]</sup>

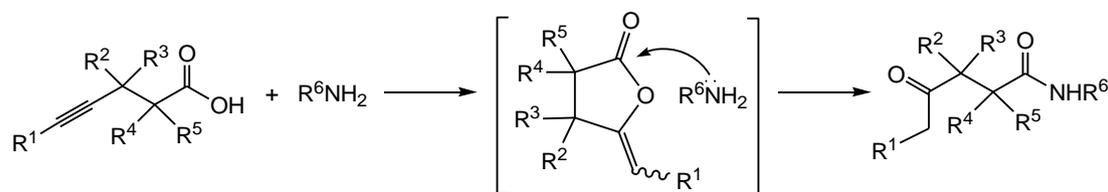


R<sup>1</sup> = grupo arilo o alquilo; R<sup>2</sup> = grupo alquilo (13 ejemplos)

**Esquema 7.** Ciclación de  $\gamma$ -cetoamidas por tratamiento con piridina y Tf<sub>2</sub>O.

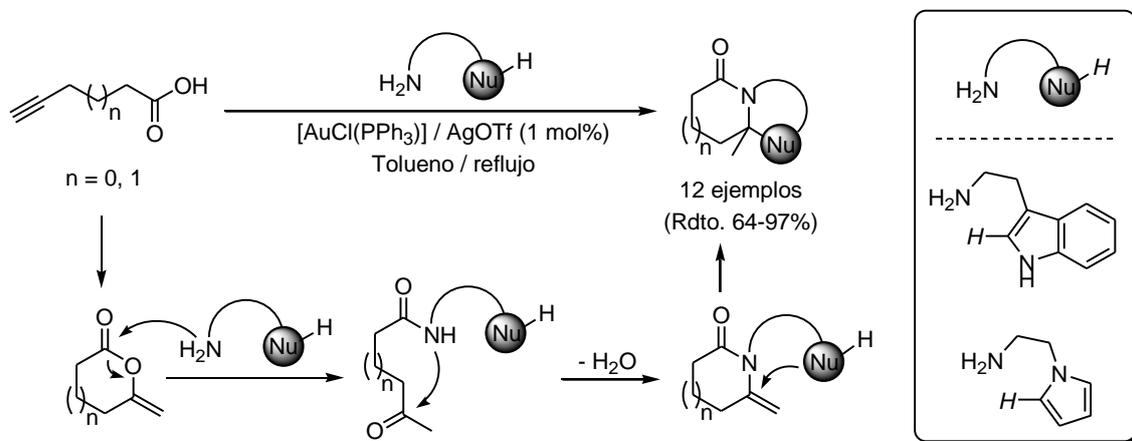
### Objetivos:

Teniendo en cuenta estos precedentes, y continuando con el interés del grupo de investigación en el que se ha desarrollado este trabajo en las transformaciones catalíticas de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos, nos hemos planteado como objetivo el desarrollo de un sistema catalítico capaz de transformar de forma directa ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en  $\gamma$ -cetoamidas, a través de un proceso “tándem” que involucre la cicloisomerización de los primeros, seguida de una reacción *in situ* de aminólisis de las  $\gamma$ -alquiliden- $\gamma$ -butirolactonas resultantes (Esquema 8).



**Esquema 8.** Síntesis de  $\gamma$ -cetoamidas a partir de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos.

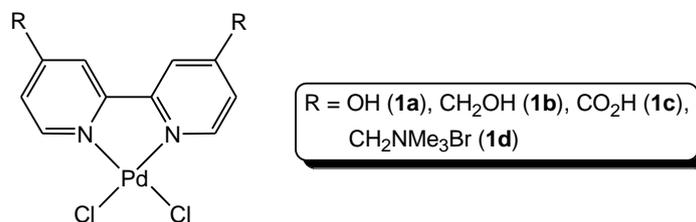
Debemos mencionar en este punto que diferentes grupos de investigación han descrito procesos de ciclación en cascada de ácidos  $\gamma$ - y  $\delta$ -alquinoicos y aminas funcionalizadas catalizados por oro, en los que se produce la cicloisomerización inicial del alquino, seguida de una aminólisis de la lactona resultante, y reacciones adicionales de cicloadición.<sup>[22]</sup> Ejemplos representativos de estos procesos tandem, que permiten acceder a sistemas bicíclicos de estructura elaborada, se muestran en el Esquema 9.



**Esquema 9.** Ciclaciones en cascada de ácidos alquinoicos y aminas funcionalizadas catalizadas por oro(I).

## **2.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

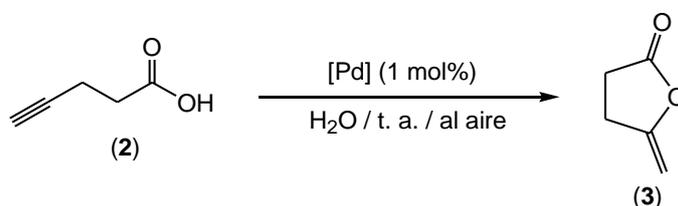
Como se ha comentado en la *Introducción* de la presente *Memoria*, el objetivo que nos marcamos en este trabajo ha sido el desarrollo de un sistema catalítico capaz de formar  $\gamma$ -cetoamidas a partir de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y aminas, a través de un proceso tandem que involucre la cicloisomerización inicial del ácido y posterior aminólisis de la lactona resultante (Esquema 8). Es por ello que, en primer lugar, llevamos a cabo estudios encaminados a la búsqueda de un sistema catalítico sencillo capaz de promover de forma eficiente la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos. Los derivados de paladio se encuentran entre los más estudiados en esta transformación catalítica,<sup>[10]</sup> por lo que decidimos centrarnos en este metal. En particular, evaluamos inicialmente la capacidad de los complejos de paladio(II)  $[\text{PdCl}_2(4,4'\text{-R}_2\text{-2,2'-bipy})]$  (**1a-d**; ver Figura 2), sintetizados y caracterizados previamente por el grupo de investigación en el que se ha desarrollado este trabajo,<sup>[23]</sup> para promover la reacción de cicloisomerización. Los estudios previos llevados a cabo en el grupo habían puesto de manifiesto la capacidad de estos derivados, que contienen ligandos 2,2'-bipiridina (bipy) simétricos funcionalizados con grupos hidrófilos, para promover de manera efectiva la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados en medio acuoso.<sup>[23a]</sup>



**Figura 2.** Estructura de los complejos de paladio(II)  $[\text{PdCl}_2(4,4\text{-R}_2\text{-2,2'-bipy})]$  (**1a-d**).

## 2.1.- Estudio de la actividad catalítica de compuestos de paladio(II) en la reacción de cicloisomerización del ácido 4-pentinoico.

La actividad catalítica de los complejos  $[\text{PdCl}_2(4,4'\text{-R}_2\text{-2,2'}\text{-bipy})]$  (**1a-d**) en la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos fue evaluada empleando, dada su sencillez estructural y disponibilidad comercial, el ácido 4-pentinoico (**2**) como sustrato modelo (Esquema 10).



*Esquema 10. Cicloisomerización del ácido 4-pentinoico (2) en 5-metilen-dihidrofuran-2-ona (3) catalizada por paladio.*

De forma general, las reacciones se llevaron a cabo en tubo sellado, a temperatura ambiente y bajo condiciones aerobias, añadiendo el catalizador correspondiente **1a-d** (0.01 mmol, 1 mol%) sobre una disolución del ácido 4-pentinoico (1 mmol) en 2 mL de agua destilada. El transcurso de las reacciones se controló mediante cromatografía de capa fina (TLC), tomando alícuotas del medio de reacción a intervalos de tiempo regulares (dichas alícuotas fueron extraídas con diclorometano, analizándose por TLC la fase orgánica exclusivamente). Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla 1. Los tiempos de reacción indicados en dicha tabla se corresponden con aquellos en los que deja de observarse el sustrato de partida **2** en las placas de TLC.

**Tabla 1.** Cicloisomerización catalítica del ácido 4-pentinoico (**2**) en agua empleando los complejos [PdCl<sub>2</sub>(4,4'-R<sub>2</sub>-2,2'-bipy)] (**1a-e**) y PdCl<sub>2</sub>.<sup>a</sup>

Entrada	Catalizador	Tiempo <sup>b</sup>	Rendimiento <sup>c</sup>
1	[PdCl <sub>2</sub> {4,4'-(OH) <sub>2</sub> -2,2'-bipy}] ( <b>1a</b> )	4 h	78
2	[PdCl <sub>2</sub> {4,4'-(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> -2,2'-bipy}] ( <b>1b</b> )	24 h	75
3	[PdCl <sub>2</sub> {4,4'-(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> -2,2'-bipy}] ( <b>1c</b> )	24 h	72
4	PdCl <sub>2</sub> {4,4'-(CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub> Br) <sub>2</sub> -2,2'-bipy}] ( <b>1d</b> )	6 h	77
5	[PdCl <sub>2</sub> (bipy)] ( <b>1e</b> )	48 h	71
6	PdCl <sub>2</sub>	1 h	76

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1 mmol de **2**, 0.01 mmol del catalizador de paladio correspondiente, en 2 mL de agua, a temperatura ambiente, y bajo atmósfera aerobia. <sup>b</sup> Tiempo transcurrido hasta la conversión total del ácido 4-pentinoico de partida. <sup>c</sup> Rendimiento de la 5-metilen-dihidrofuran-2-ona (**3**) aislada.

Como puede observarse en la tabla, los complejos [PdCl<sub>2</sub>(4,4'-R<sub>2</sub>-2,2'-bipy)] (R = OH (**1a**), CH<sub>2</sub>OH (**1b**), CO<sub>2</sub>H (**1c**), CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub>Br (**1d**)) resultaron ser activos en el proceso de cicloisomerización, conduciendo en todos los casos a la formación selectiva de la 5-metilen-dihidrofuran-2-ona (**3**) deseada (entradas 1-4). Ésta pudo ser aislada, tras extracción de la fase acuosa con éter dietílico, con rendimientos de en torno al 75%. En particular, los mejores resultados se obtuvieron al emplear el complejo [PdCl<sub>2</sub>(4,4'-(OH)<sub>2</sub>-2,2'-bipy)] (**1a**), funcionalizado con grupos hidróxido, que fue capaz de consumir por completo el ácido 4-pentinoico tras 4 horas de reacción (entrada 1). A modo comparativo, también estudiamos el comportamiento del complejo no funcionalizado [PdCl<sub>2</sub>(bipy)] (**1e**). Bajo las mismas condiciones de reacción, este derivado también fue capaz de promover la cicloisomerización del alquino **2** en la enol-

lactona **3** (entrada 5). No obstante, su actividad fue inferior a la mostrada por los complejos **1a-d**, debido posiblemente a su nula solubilidad en agua.

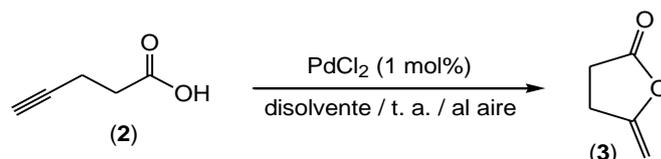
Por otro lado, también llevamos a cabo la reacción empleando directamente cloruro de paladio(II) (1 mol%) como catalizador. Como se recoge en la entrada 6 de la tabla, el PdCl<sub>2</sub> fue capaz de transformar por completo el ácido 4-pentinoico en la enol-lactona **3** tras sólo 1 hora de agitación a temperatura ambiente. Debemos mencionar en este punto que, a pesar del gran número de sistemas catalíticos basados en paladio descritos hasta la fecha en la bibliografía,<sup>[10]</sup> sorprendentemente, no existen precedentes sobre la utilización de PdCl<sub>2</sub> (sin combinar con ligandos) en esta transformación catalítica.

En base a los resultados recogidos en la Tabla 1, seleccionamos el cloruro de paladio(II) como el catalizador más apropiado para continuar con nuestros estudios, descartando la opción de los complejos de tipo Pd-bipy.

Una vez seleccionado el catalizador, y con el objetivo de encontrar unas condiciones de reacción óptimas, llevamos a cabo un pequeño estudio sobre la influencia que ejerce el disolvente en el proceso. En este sentido, tal y como se recoge en la Tabla 2, observamos que al sustituir el agua por disolventes orgánicos tales como el metanol, el tetrahidrofurano, el diclorometano, la acetona o el glicerol la reacción se ralentiza considerablemente. La polaridad del disolvente parece jugar un papel clave en la reacción, lo que puede explicarse si tenemos en cuenta que cuanto más polar es el disolvente más ionizado se encontrará el ácido y, por tanto, más favorecida estará la adición del anión carboxilato al triple enlace C≡C (ver Esquema 1). En relación con esto, nos gustaría mencionar que la mayoría de catalizadores de paladio activos en la

cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en disolventes orgánicos suelen requerir la presencia de una base para operar de manera eficiente.<sup>[10]</sup>

**Tabla 2.** Cicloisomerización del ácido 4-pentinoico (**2**) en diferentes disolventes empleando PdCl<sub>2</sub> como catalizador.<sup>a</sup>

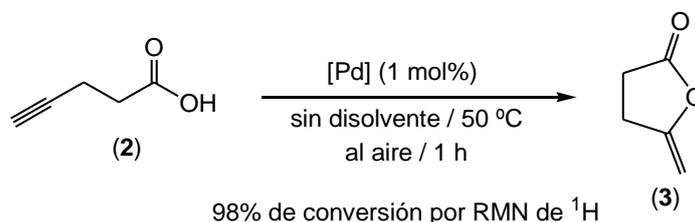


Entrada	Disolvente	Polaridad relativa <sup>b</sup>	Tiempo <sup>c</sup>
1	H <sub>2</sub> O	1.000	1 h
2	Glicerol	0.812	15 h
3	MeOH	0.762	9 h
4	Acetona	0.355	66 h
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.309	22 h
6	THF	0.207	72 h <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1 mmol de **2**, 0.01 mmol de PdCl<sub>2</sub>, en 2 mL de agua, a temperatura ambiente, y bajo atmósfera aerobia. <sup>b</sup> Datos tomados de la referencia [24]. <sup>c</sup> Tiempo transcurrido hasta la conversión total del ácido 4-pentinoico de partida (determinado por TLC). <sup>d</sup> Reacción incompleta por TLC.

Durante este estudio inicial también se ensayó la reacción en ausencia de disolvente (*neat conditions*). Para ello fue necesario aumentar la temperatura de trabajo hasta los 50 °C (baño de aceite) para mantener el ácido 4-pentinoico fundido y facilitar así la reacción (Esquema 11). El resultado obtenido en estas condiciones fue muy similar al encontrado cuando se empleó agua como disolvente, transformándose de forma prácticamente cuantitativa el ácido 4-pentinoico **2** en la enol-lactona **3** tras tan

sólo 1 hora de reacción (conversión determinada mediante Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$ ).

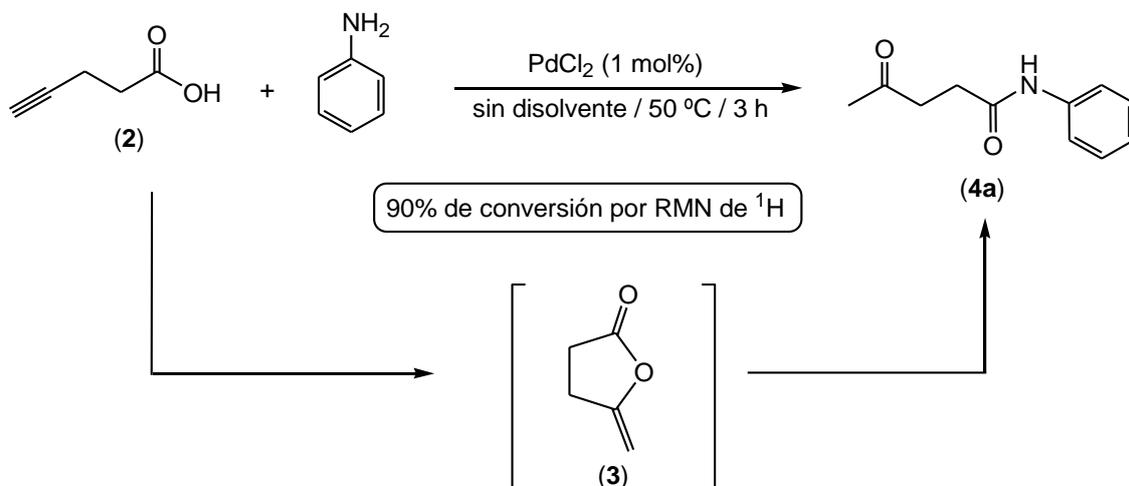


**Esquema 11.** Cicloisomerización del ácido 4-pentinoico (2) en 5-metilen-dihidrofuran-2-ona (3) catalizada por  $\text{PdCl}_2$  en ausencia de disolvente.

## 2.2.- Síntesis de $\gamma$ -cetoamidas a partir de ácidos $\gamma$ -alquinoicos y aminas catalizada por $\text{PdCl}_2$ .

### 2.2.1.- Reactividad del ácido 4-pentinoico frente a anilina: Síntesis de la *N*-fenil-4-oxopentanamida.

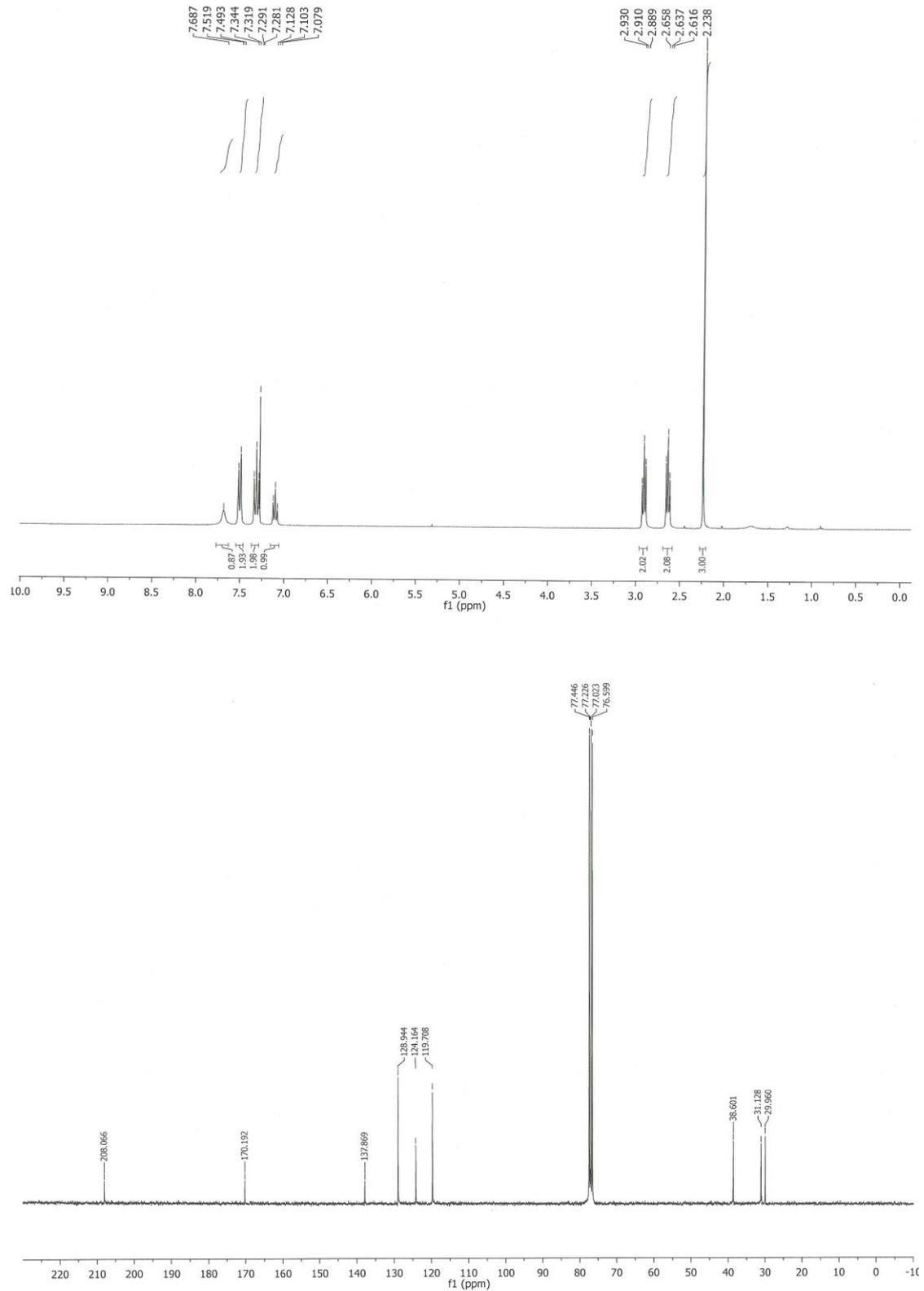
Una vez confirmada la capacidad del cloruro de paladio(II) para promover la cicloisomerización del ácido 4-pentinoico de forma eficiente y selectiva, exploramos el comportamiento de este catalizador en la síntesis de  $\gamma$ -cetoamidas. Para ello tomamos como reacción modelo la formación de la *N*-fenil-4-oxopentanamida (**4a**) por acoplamiento del ácido 4-pentinoico (2) con anilina (Esquema 12). Dado que el  $\text{PdCl}_2$  es capaz de cicloisomerizar 2 en 3 a 50 °C sin necesidad de emplear disolvente, optamos por llevar a cabo la reacción en estas condiciones. De esta forma, el seguimiento de la reacción pudo llevarse a cabo mediante RMN de  $^1\text{H}$ , tomando directamente alícuotas del medio de reacción y disolviéndolas en  $\text{CDCl}_3$  (método más preciso que la cromatografía de capa fina).



**Esquema 12.** Formación de la *N*-fenil-4-oxopentanamida (**4a**) a partir del ácido 4-pentinoico (**2**) y anilina.

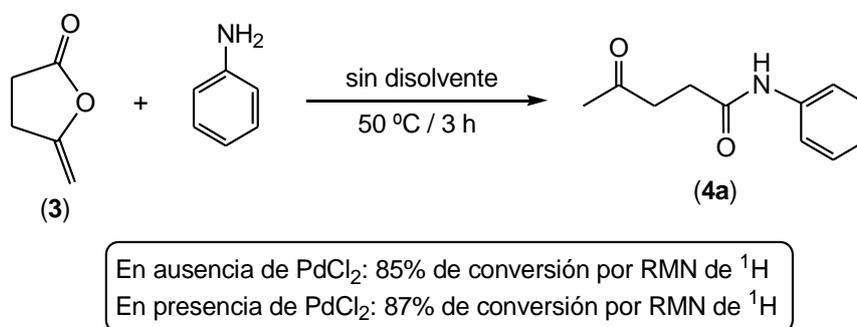
Como se muestra en el Esquema 12, llevando a cabo la reacción empleando cantidades estequiométricas del alquino **2** y anilina (2 mmol de cada uno), una carga de catalizador del 1 mol%, a 50 °C y bajo atmósfera inerte (argón seco), se alcanzó una conversión máxima del 90% en la  $\gamma$ -cetoamida **4a** deseada tras 3 horas de reacción (75% de conversión tras 1 h). En un ensayo paralelo llevado a cabo bajo atmósfera aerobia se obtuvo una conversión ligeramente inferior (86%).

La *N*-fenil-4-oxopentanamida (**4a**) pudo ser aislada como un sólido blanco con un rendimiento del 86% tras un proceso de lavado del crudo de reacción con hexano, y posterior eliminación del PdCl<sub>2</sub> por tratamiento con carbón activado en diclorometano. La identidad de **4a** fue confirmada por comparación de sus datos espectroscópicos (en la Figura 3 se muestran los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} obtenidos para este derivado) con los descritos previamente en la bibliografía.<sup>[25]</sup>



**Figura 3.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (arriba) y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (abajo) de la  $\gamma$ -cetoamida **4a** (registrados en  $\text{CDCl}_3$  a 300 y 75.4 MHz, respectivamente).

Por otro lado, con el objetivo de determinar si el PdCl<sub>2</sub> participa o no en la segunda etapa de la reacción, *i.e.* la aminólisis de la 5-metilen-dihidrofuran-2-ona intermedia **3**, estudiamos la reactividad de esta lactona frente a la anilina en presencia y ausencia de PdCl<sub>2</sub> (Esquema 13). Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que el metal no juega ningún papel en esta etapa, observándose en ambas reacciones conversiones en la *N*-fenil-4-oxopentanamida (**4a**) muy similares mediante Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H.



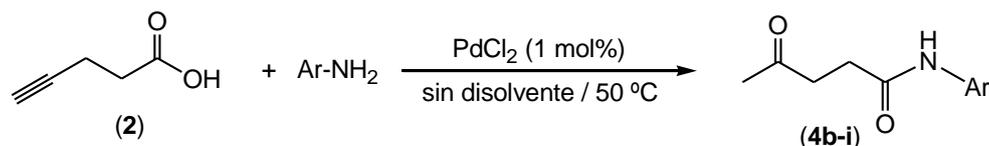
**Esquema 13.** Formación de la *N*-fenil-4-oxopentanamida (**4a**) a partir de la 5-metilen-dihidrofuran-2-ona (**3**) y anilina.

### 2.2.2.- Reactividad del ácido 4-pentinoico frente a otras aminas primarias:

#### Generalidad del proceso.

Una vez confirmada la viabilidad del proceso tandem cicloisomerización/aminólisis para la generación de  $\gamma$ -cetoamidas, llevamos a cabo un estudio de la generalidad de la reacción enfrentando el ácido 4-pentinoico a una familia variada de aminas primarias. De forma general, las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte, a 50 °C, sin disolvente, empleando cantidades estequiométricas de los reactivos y 1 mol% de PdCl<sub>2</sub>.

**Tabla 3.** Síntesis catalítica de  $\gamma$ -cetoamidas a partir del ácido 4-pentinoico y aminas primarias aromáticas promovida por PdCl<sub>2</sub>.<sup>a</sup>



Entrada	Amina	Tiempo	Conv. <sup>b</sup>	Rdto. <sup>c</sup>	Producto
1		3 h	85%	82%	<b>4b</b>
2		3 h	90%	65%	<b>4c</b>
3		3 h	83%	81%	<b>4d</b>
4		3 h	87%	60%	<b>4e</b>
5		3 h	75%	70%	<b>4f</b>
6		3 h	90%	70%	<b>4g</b>
7		3 h	95%	72%	<b>4h</b>
8		15 h	45%	28%	<b>4i</b>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2 mmol de **2**, 2 mmol de amina, 0.02 mmol de PdCl<sub>2</sub>, a 50 °C, y bajo atmósfera de argón seco. <sup>b</sup> Conversión determinada mediante RMN de <sup>1</sup>H <sup>c</sup> Rendimiento del producto aislado.

En la Tabla 3 se recogen los resultados obtenidos al emplear diferentes anilinas. En lo referente a las *para*-sustituidas (entradas 1-6), éstas condujeron a las  $\gamma$ -cetoamidas correspondientes **4b-g** con buenas conversiones ( $\geq 75\%$ ) tras 3 horas de reacción, pudiendo aislarse dichos productos con rendimientos superiores al 60%. Aunque en los ejemplos recogidos en las entradas 1-6 no se observaron diferencias de reactividad significativas en función de la naturaleza electrónica del sustituyente presente en el anillo aromático, debemos mencionar que cuando se emplearon anilinas sustituidas en *para* con grupos fuertemente desactivantes, tales como la *p*-nitroanilina o la *p*-aminobenzamida, la reacción de aminólisis no tuvo lugar incluso tras periodos más largos de calentamiento.

Al igual que con las anilinas *para*-sustituidas, también obtuvimos un buen resultado al emplear la 3-acetilnilina (entrada 7), lo que nos permitió obtener la *N*-(3-acetilfenil)-4-oxopentanamida (**4h**), producto hasta la fecha desconocido, con buen rendimiento (72%).

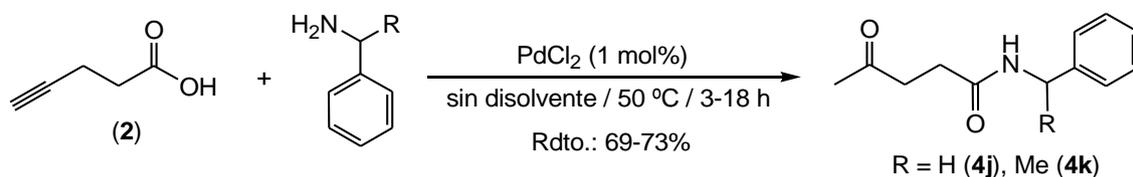
En comparación con las anilinas *meta*- y *para*-sustituidas, las *orto*-sustituidas condujeron a resultados negativos. A modo de ejemplo, cuando se empleó la 2-cloroanilina la conversión máxima alcanzada en la reacción fue de tan sólo el 45% tras 15 horas de calentamiento, aislándose la correspondiente  $\gamma$ -cetoamida **4i** con bajo rendimiento (entrada 8). El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de esta reacción puso además de manifiesto la formación de otras especies no identificadas. La menor reactividad de las anilinas *orto*-sustituidas podría racionalizarse atendiendo a los impedimentos estéricos asociados a las mismas. La cercanía entre el sustituyente y el grupo amino podría desfavorecer el ataque nucleofílico de la unidad  $\text{NH}_2$  al grupo carbonilo de la enol-lactona intermedia **3**, impidiendo así la formación de la  $\gamma$ -cetoamida buscada. Debemos de tener en cuenta también que los ácidos conjugados de las anilinas

*orto*-sustituidas presentan, por lo general, valores de  $pK_a$  inferiores a sus análogos *meta*- y *para*-sustituidos.<sup>[26]</sup> La menor basicidad de las anilinas *orto*-sustituidas, asociada a los impedimentos estéricos de las mismas, hace que sean menos nucleófilas y, por lo tanto, menos reactivas.

La identidad de  $\gamma$ -cetoamidas **4b-i** fue confirmada mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ . En particular, sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  muestran en todos los casos la presencia de una señal singlete ancha a 7.50-7.93 ppm, característica de la función NH. Por su parte, el grupo metilo del fragmento 4-oxopentanamida resuena en RMN de  $^1\text{H}$  como un singlete a 2.23-2.26 ppm, mientras que las unidades metilénicas lo hacen como dos tripletes ( $^3J_{\text{HH}} = 6.0\text{-}6.3$  Hz) en el intervalo 2.62-2.94 ppm. En los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  las señales más características son las asociadas a los grupos carbonilo, que resuenan como singletes a *ca.* 170 (función amida) y 208 (función cetona) ppm. Las unidades metilo y metileno también resuenan como singletes a campos mucho más altos ( $\delta_{\text{C}} = 29.9\text{-}38.6$  ppm).

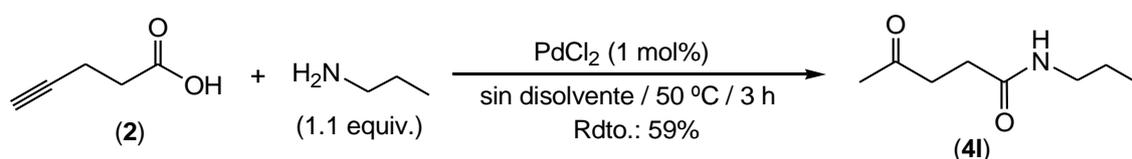
Como se muestra en el Esquema 14, el proceso de acoplamiento también es operativo cuando se utilizan aminas primarias bencílicas. De esta forma, empleando las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente, pudimos preparar con buenos rendimientos las  $\gamma$ -cetoamidas **4j** y **4k** por acoplamiento del ácido 4-pentinoico con la propia bencilamina (R = H) y con la 1-feniletilamina (R = Me), respectivamente, si bien en el caso de **4k** el tiempo de reacción requerido para alcanzar una conversión alta fue de 18 h. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  obtenidos para estos derivados corroboraron la estructura propuesta de los mismos, mostrando el patrón típico de la unidad 4-oxopentanamida discutido anteriormente. No obstante, nos gustaría reseñar que en estos derivados la señal de la unidad NH aparece en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$

a campos ligeramente más altos ( $\delta_H = 6.07-6.13$  ppm) en comparación con los observados para las *N*-aril-4-oxopentanamidas **4a-i** ( $\delta_H = 7.50-7.93$  ppm).



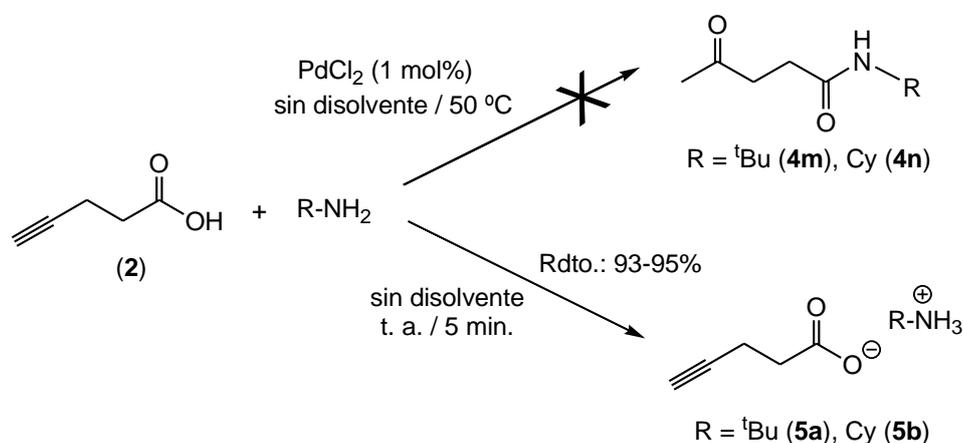
**Esquema 14.** Síntesis de las  $\gamma$ -cetoamidas **4j-k** derivadas de bencilaminas.

Por último, estudiamos también el comportamiento del ácido 4-pentónico frente a diferentes aminas primarias alifáticas. En este sentido, a partir de la *n*-propilamina pudimos sintetizar la *N*-propil-4-oxopentanamida (**4l**) con un rendimiento del 59% tras 3 horas de reacción (conversión del 75% por RMN de  $^1\text{H}$ ). Dada la alta volatilidad de la *n*-propilamina (punto de ebullición de 48 °C), la reacción fue llevada a cabo en este caso en presencia de un ligero exceso de dicha amina (Esquema 15). Como era de esperar debido a la mayor densidad electrónica que aporta el grupo propilo, la señal de la unidad NH de **4l** aparece en su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  más apantallada ( $\delta_H = 5.84$  ppm) en relación con los derivados *N*-aril y *N*-bencil sustituidos **4a-i** y **4j-k**, respectivamente.



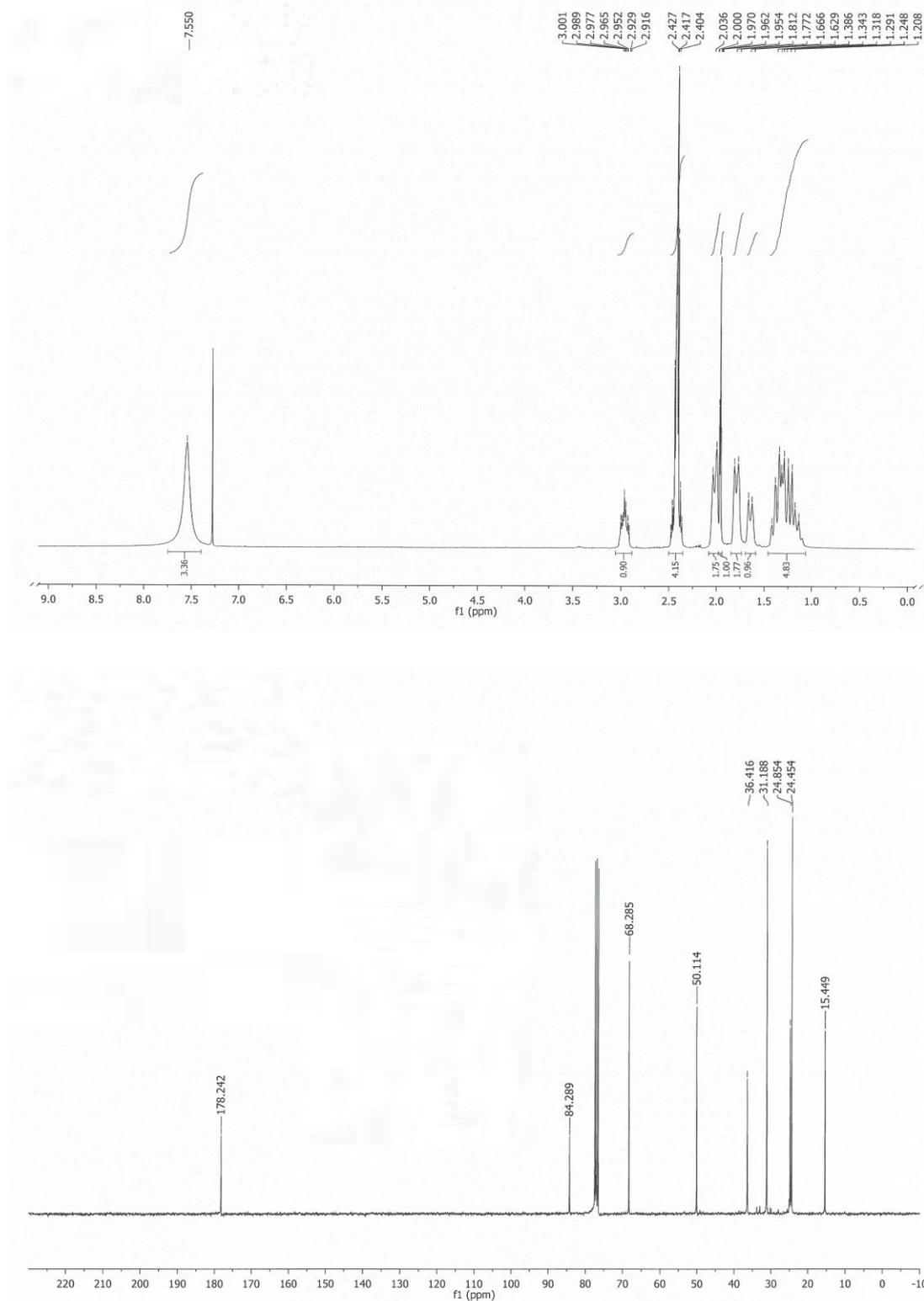
**Esquema 15.** Síntesis de la  $\gamma$ -cetoamida alifática **4l**.

Sin embargo, cuando en las mismas condiciones de reacción empleamos como sustratos la *tert*-butilamina y la ciclohexilamina fuimos incapaces de generar las  $\gamma$ -cetoamidas **4m-n** deseadas (ver Esquema 16), ya que nada más adicionar dichas aminas al medio de reacción observamos la formación instantánea de un sólido que no funde a 50 °C, que no evoluciona en presencia del PdCl<sub>2</sub>. Dicho sólido pudo ser identificado como la correspondiente sal de amonio **5a-b**, resultado de una reacción ácido-base entre los dos reactivos.



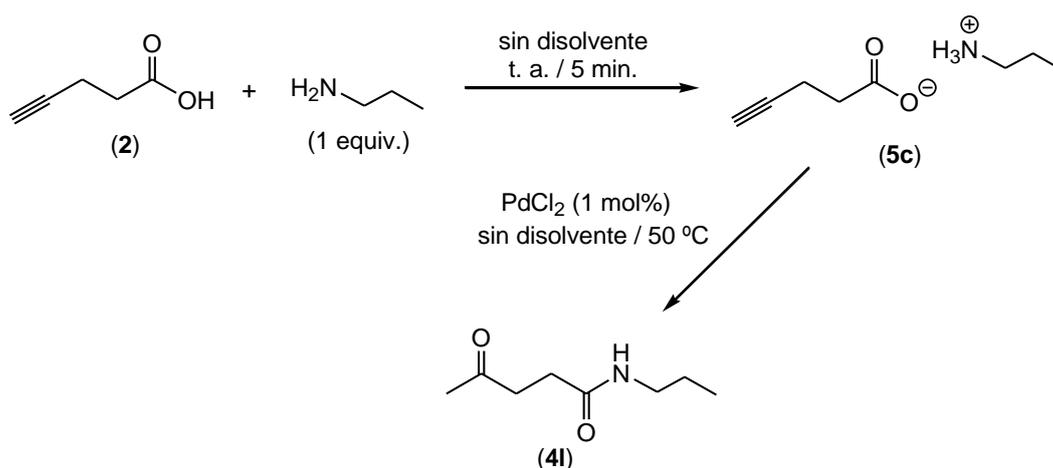
**Esquema 16.** Reactividad del ácido 4-pentinoico frente a *tert*-butil- y ciclohexilamina.

Los datos analíticos y espectroscópicos (IR y RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}) obtenidos para **5a-b** avalan la estructura propuesta (ver detalles en la *Parte Experimental*). A modo de ejemplo, en la Figura 4 se muestran los espectros de RMN de la sal de amonio **5b**. En ellos pueden apreciarse claramente las señales características de las unidades 4-pentinoato y ciclohexilamonio. Para la primera, los átomos de carbono del grupo alquino resuenan como singuletes a  $\delta_{\text{C}} = 68.3$  ( $\equiv\text{CH}$ ) y 84.3 ( $\equiv\text{C}$ ) ppm, mientras que el protón lo hace como un triplete ( $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Hz) a  $\delta_{\text{H}} = 1.96$  ppm. Para el catión ciclohexilamonio, la unidad NH<sub>3</sub> resuena como un singulete ancho a  $\delta_{\text{H}} = 7.55$  ppm.



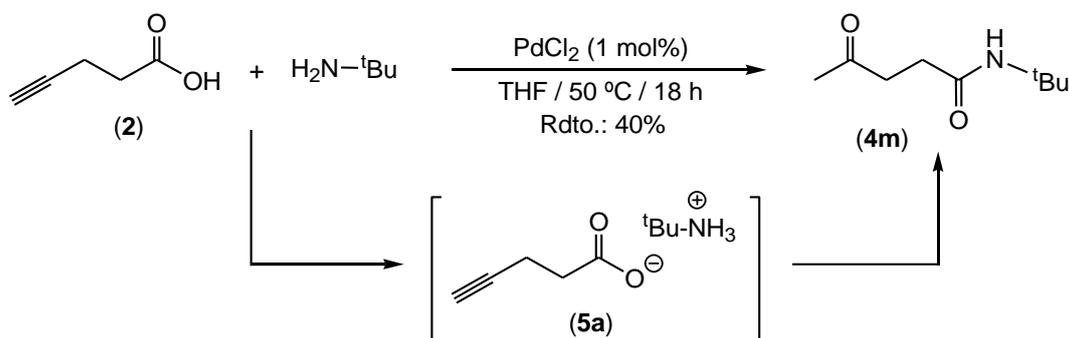
**Figura 4.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (arriba) y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (abajo) de sal de amonio **5b** (registrados en  $\text{CDCl}_3$  a 300 y 75.4 MHz, respectivamente).

La diferente reactividad observada con la *terc*-butil- y ciclohexilamina vs las arilaminas puede explicarse fácilmente si tenemos en cuenta que las primeras son mucho más básicas que las segundas ( $pK_a$  de los ácidos conjugados = 10.45-10.64 vs 3-6).<sup>[26,27]</sup> Sin embargo, atendiendo a los valores de  $pK_a$ , al enfrentar el ácido 4-pentinoico con la *n*-propilamina ( $pK_a$  de  ${}^n\text{PrNH}_3^+ = 10.53$ )<sup>[27]</sup> debería de formarse también la correspondiente sal de amonio. Este hecho pudo ser confirmado al adicionar 1 equivalente de *n*-propilamina sobre el ácido 4-pentinoico a temperatura ambiente, reacción que condujo a la formación instantánea y cuantitativa del 4-pentinoato de *n*-propilamonio (**5c**) (Esquema 17). Al igual que ocurría con **5a-b**, los espectros de RMN de  ${}^1\text{H}$  y  ${}^{13}\text{C}\{{}^1\text{H}\}$  obtenidos para **5c** mostraron la presencia de las señales características de los iones 4-pentinoato y *n*-propilamonio (ver *Parte Experimental*). En particular, la unidad  $\text{NH}_3$  del catión *n*-propilamonio aparece en el espectro de RMN  ${}^1\text{H}$  como un singlete ancho a 8.20 ppm.



**Esquema 17.** Síntesis y ciclación de la sal de amonio **5c**.

A diferencia de **5a-b**, la sal de amonio **5c** es un aceite y cuando se le añade PdCl<sub>2</sub> (1 mol%), y se calienta la mezcla a 50 °C (ver Esquema 17), **5c** se transforma en la  $\gamma$ -cetoamida **4l** (hecho confirmado mediante RMN de <sup>1</sup>H). La ausencia de reactividad de las sales **5a-b** frente al PdCl<sub>2</sub> parece, por tanto, venir motivada por la naturaleza sólida de las mismas. Esta hipótesis pudo ser confirmada al llevar a cabo la reacción del ácido 4-pentinoico con la *tert*-butilamina en tetrahidrofurano, disolvente en el que la sal **5a** es totalmente soluble. En estas condiciones, tras 18 horas de calentamiento a 50 °C pudimos obtener la  $\gamma$ -cetoamida **4m** con un rendimiento moderado (Esquema 18). Los datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} confirmaron la estructura propuesta para **4m** (ver detalles en la *Parte Experimental*).

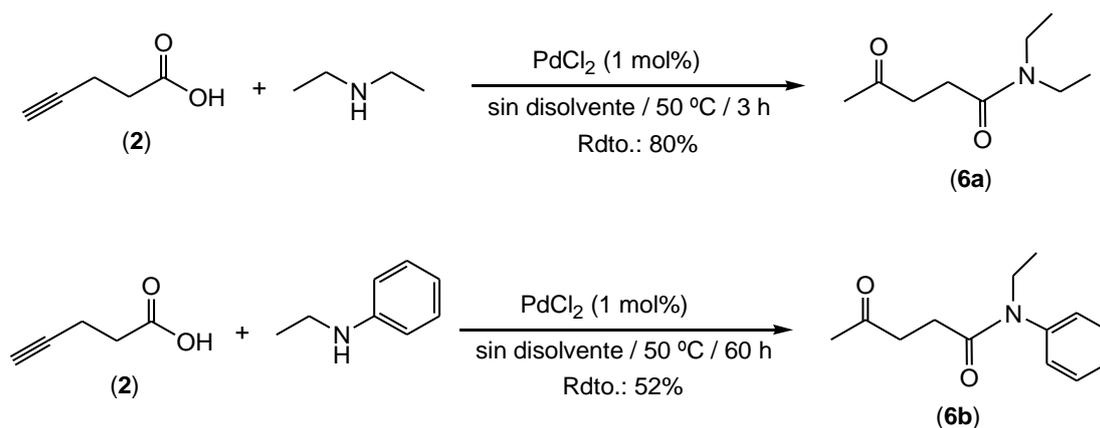


**Esquema 18.** Síntesis de la  $\gamma$ -cetoamida alifática **4m** empleando THF como disolvente.

### 2.2.3.- Extensión a otras aminas y ácidos $\gamma$ -alquinoicos.

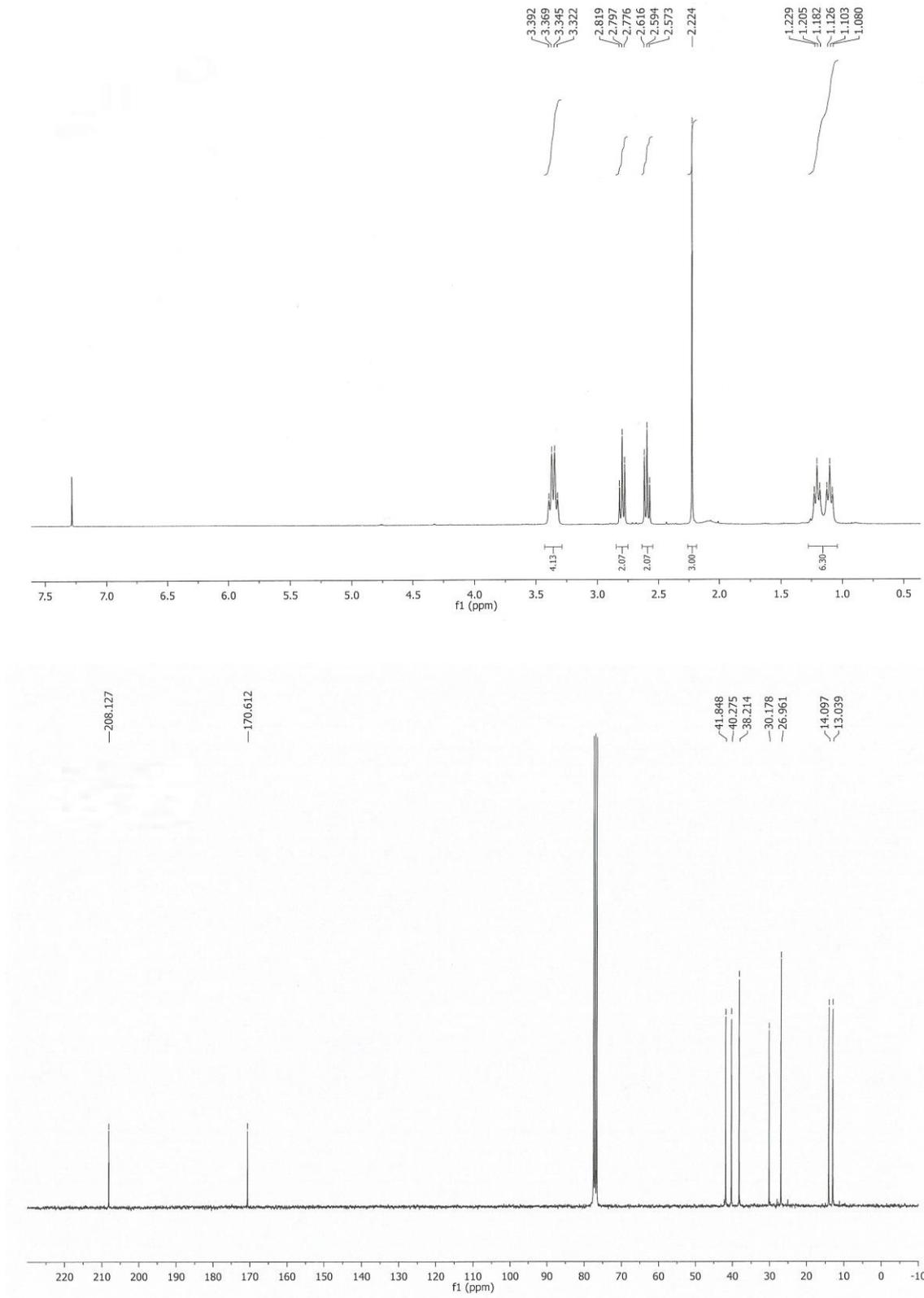
Por último, también llevamos a cabo otros estudios preliminares acerca de la generalidad de este proceso tandem de cicloisomerización/aminólisis. En particular, pudimos confirmar que la reacción no está limitada al uso de aminas primarias. En efecto, empleando las mismas condiciones de reacción también pueden prepararse  $\gamma$ -cetoamidas a partir de aminas secundarias. Así, como se recoge en el Esquema 19, a

partir del ácido 4-pentinoico y la dietilamina obtuvimos con buen rendimiento (80% a producto aislado) la *N,N*-dietil-4-oxopentanamida (**6a**) tras 3 horas de reacción. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  obtenidos para este derivado se muestran en la Figura 5. Igualmente, el tratamiento de **2** con un equivalente de la etilfenilamina en presencia de 1 mol% de  $\text{PdCl}_2$  también condujo a la formación de la *N*-etil-*N*-fenil-4-oxopentanamida (**6b**) deseada. No obstante, dado el menor carácter nucleófilo de la etilfenilamina (más voluminosa y menos básica que la dietilamina), en este último caso se requirió de un tiempo de reacción mucho más largo y el rendimiento con el que se aisló **6b** fue tan sólo moderado.



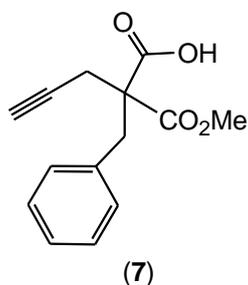
**Esquema 19.** Síntesis de la  $\gamma$ -cetoamidas terciarias **6a-b**.

Estos resultados, junto con los discutidos en los apartados anteriores, confirman claramente la alta generalidad del proceso con respecto a la naturaleza de la amina. Por el contrario, la generalidad con respecto al ácido  $\gamma$ -alquinoico no ha podido ser hasta la fecha determinada.



**Figura 6.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (arriba) y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (abajo) de la  $\gamma$ -cetoamida **6a** (registrados en  $\text{CDCl}_3$  a 300 y 75.4 MHz, respectivamente).

En este sentido, un ensayo llevado a cabo con el monometil éster del ácido 2-bencil-2-(2-propinil)-malónico (**7**; ver Figura 7) y la anilina condujo a la formación de mezclas de productos que no pudieron ser separados, debido posiblemente a procesos competitivos de amidación de la función éster presente en el sustrato de partida **7**. En la actualidad se están preparando otros ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en el laboratorio que no presenten en su estructura dicha función éster, para poder determinar con exactitud si el proceso tandem aquí desarrollado está restringido, o no, al ácido 4-pentinoico.



**Figura 7.** Estructura del ácido  $\gamma$ -alquinoico **7**.

### **3.- PARTE EXPERIMENTAL**

### 3.1.- Condiciones generales de reacción y materiales de partida.

Salvo que se indique lo contrario, las reacciones catalíticas descritas en esta *Memoria*, y la purificación de los productos orgánicos resultantes, se han realizado al aire empleando tubos sellados con cierre de teflón. La preparación de los complejos  $[\text{PdCl}_2(4,4'\text{-R}_2\text{-2,2'}\text{-bipy})]$  (**1a-e**) se ha llevado a cabo bajo atmósfera de argón seco, empleando líneas de vacío y técnicas de Schlenk convencionales.

Los disolventes orgánicos empleados han sido destilados bajo atmósfera de argón utilizando agentes deshidratantes apropiados, o bien secados y desoxigenados mediante el sistema Pure-Solv 400 de Scharlab.

Todos los reactivos han sido adquiridos de fuentes comerciales, a excepción de los complejos  $[\text{PdCl}_2(4,4'\text{-R}_2\text{-2,2'}\text{-bipy})]$  ( $\text{R} = \text{OH}$  (**1a**),<sup>[23]</sup>  $\text{CH}_2\text{OH}$  (**1b**),<sup>[23]</sup>  $\text{CO}_2\text{H}$  (**1c**),<sup>[23]</sup>  $\text{CH}_2\text{NMe}_3\text{Br}$  (**1d**),<sup>[23]</sup>  $\text{H}$  (**1e**)<sup>[28]</sup>) y el monometil éster del ácido 2-bencil-2-(2-propinil)-malónico (**7**),<sup>[14d]</sup> que fueron preparados siguiendo los métodos descritos en la bibliografía. Antes de su utilización en las reacciones catalíticas, todas las aminas empleadas fueron purificadas por destilación o recristalización.

### 3.2.- Técnicas empleadas en la caracterización de los compuestos.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han realizado a 25 °C con un espectrómetro “BRUKER AV300”, operando a 300.1 MHz ( $^1\text{H}$ ) ó 75.47 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), y utilizando la señal del disolvente como ajuste interno. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales aparece entre paréntesis de acuerdo con la secuencia detallada a continuación: s = singulete, sa =

singulete ancho, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuatriplete, y m = multiplete. También se han realizado experimentos DEPT con algunas de las  $\gamma$ -cetoamidas sintetizadas.

Los espectros de infrarrojo (IR) se han registrado en un espectrómetro Perkin-Elmer 1720-XFT, recogiendo la zona del espectro comprendida entre 4000 y 400  $\text{cm}^{-1}$ . La intensidad de las bandas de absorción viene indicada entre paréntesis por las siguientes abreviaturas: mf = muy fuerte, f = fuerte, m = media, d = débil. Dependiendo del producto, los espectros se han realizado sobre el compuesto suspendido en Nujol, o en pastillas de KBr.

Las medidas de análisis elemental C, H, N han sido proporcionadas por el Servicio Analítico del Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ-CSIC, Sevilla), y llevadas a cabo en un microanalizador Leco-CHNS.

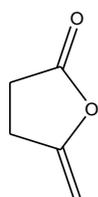
Las medidas de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) han sido realizadas en el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla, utilizando un aparato AutoSpec-Q y empleando la técnica de ionización electrónica (EI).

### **3.3.- Procedimiento general para la cicloisomerización del ácido 4-pentinoico en agua empleando los complejos $[\text{PdCl}_2(4,4'\text{-R}_2\text{-2,2'-bipy})]$ (1a-e) y $\text{PdCl}_2$ .**

En un tubo sellado se introducen, al aire, el ácido 4-pentinoico (**2**) (0.098 g, 1 mmol), el derivado de paladio(II) correspondiente (0.01 mmol) y 2 mL de agua. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante el tiempo indicado (véase la

Tabla 1), monitorizando el transcurso de la reacción tomando alícuotas del medio de reacción que, tras extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fueron analizadas por cromatografía de capa fina (TLC). Una vez consumido el ácido 4-pentinoico de partida, el crudo de la reacción se extrae con éter dietílico (3 x 10 mL), tras lo cual las fases orgánicas se combinan. La disolución resultante se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y, tras filtración sobre celita, se evapora a sequedad. La identidad de la 5-metilen-dihidrofuran-2-ona (**3**) resultante (aceite incoloro) se confirmó mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ .

**5-Metilen-dihidrofuran-2-ona (3):**<sup>[11b]</sup>  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.60-2.75 (m,



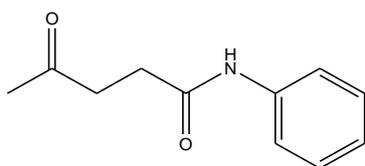
2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.81-2.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.31 (m, 1H, =CH), 4.74 (m, 1H, =CH) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.1 (s,  $\text{CH}_2$ ), 28.0 (s,  $\text{CH}_2$ ), 88.8 (s, = $\text{CH}_2$ ), 155.6 (s, =C), 174.9 (s, C=O) ppm.

### 3.4.- Procedimiento general para la preparación de las $\gamma$ -cetoamidas **4a-1** y **6a-b** a partir del ácido 4-pentinoico.

En un tubo sellado se introducen, bajo atmósfera de argón, el ácido 4-pentinoico (**2**) (0.196 g, 2 mmol), la amina correspondiente (2 mmol; 2.2 mmol en el caso de la *n*-propilamina) y cloruro de paladio(II) (3.5 mg, 0.02 mmol). La mezcla resultante se agita en baño de aceite a 50 °C durante el tiempo indicado (véanse los Esquemas 12, 14, 15 y 19, y la Tabla 3), tras lo cual se deja que alcance la temperatura ambiente. El sólido o aceite resultante se lava con hexano (15 mL) para eliminar los productos de partida que no hayan reaccionado, y posteriormente se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y se trata con carbón activado durante 10 minutos para eliminar el  $\text{PdCl}_2$ . La suspensión resultante se

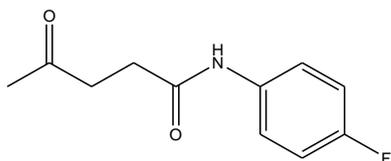
filtra sobre celita, y sobre el filtrado se adicionan 25 mL de hexano, lo que conduce a la precipitación de la  $\gamma$ -cetoamida deseada que se lava con hexano (5 mL) y se seca a vacío. Para el caso particular del compuesto **4I** se ha empleado un procedimiento diferente. Así, transcurridas las 15 horas de reacción, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílica empleando una mezcla hexano/EtOAc (1:1 v/v) como eluyente. La identidad de las  $\gamma$ -cetoamidas generadas fue en todos los casos confirmada mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ .

**N-Fenil-4-oxopentanamida (4a):**<sup>[25]</sup> Sólido blanco. Rendimiento: 0.325 g (85%).  $^1\text{H}$ -



RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.64 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.91 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.10 (t, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, Ph), 7.32 (dd, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  and 7.5 Hz, Ph), 7.51 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, Ph), 7.69 (sa, 1H, NH) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29.9 (s,  $\text{CH}_3$ ), 31.1 (s,  $\text{CH}_2$ ), 38.6 (s,  $\text{CH}_2$ ), 119.7 (s, CH de Ph), 124.2 (s, CH de Ph), 128.9 (s, CH de Ph), 137.9 (s, C de Ph), 170.2 (s, N-C=O), 208.1 (s, C=O) ppm.

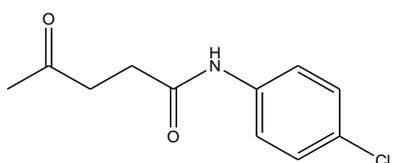
**N-(4-Fluorofenil)-4-oxopentanamida (4b):**<sup>[20]</sup> Sólido blanco. Rendimiento: 0.342 g



(82%).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.62 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.91 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.96-7.07 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7.41-7.51 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7.65 (sa, 1H, NH) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29.9 (s,  $\text{CH}_3$ ), 30.9 (s,  $\text{CH}_2$ ), 38.6 (s,  $\text{CH}_2$ ), 115.5 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 22.5$  Hz,  $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 121.5 (d,  $^3J_{\text{CF}}$

= 7.8 Hz, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 133.4 (s, *i*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 159.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 242.9 Hz, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 170.2 (s, N-C=O), 208.2 (s, C=O) ppm. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-RMN (282.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -118.3 (s) ppm.

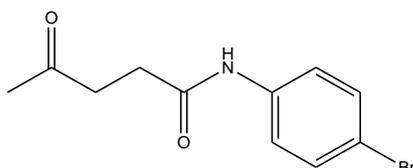
**N-(4-Clorofenil)-4-oxopentanamida (4c):**<sup>[20]</sup> Sólido blanco. Rendimiento: 0.293 g



(65%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.62 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.91 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.27 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl),

7.46 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7.75 (sa, 1H, NH) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 29.9 (s, CH<sub>3</sub>), 31.1 (s, CH<sub>2</sub>), 38.6 (s, CH<sub>2</sub>), 120.9 (s, CH de C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 128.9 (s, CH de C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 129.0 (s, C de C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 136.5 (s, C de C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 170.2 (s, N-C=O), 208.2 (s, C=O) ppm.

**N-(4-Bromofenil)-4-oxopentanamida (4d):**<sup>[20]</sup> Sólido blanco. Rendimiento: 0.437 g

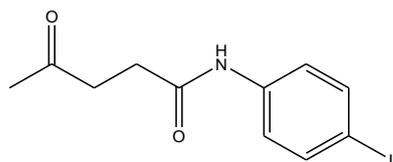


(81%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.62 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.91 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.41 (sa, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br),

7.69 (sa, 1H, NH) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 29.9 (s, CH<sub>3</sub>), 31.2 (s, CH<sub>2</sub>), 38.6 (s, CH<sub>2</sub>), 116.7 (s, C de C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 121.2 (s, CH de C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 131.9 (s, CH de C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 136.9 (s, C de C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 170.2 (s, N-C=O), 208.2 (s, C=O) ppm.

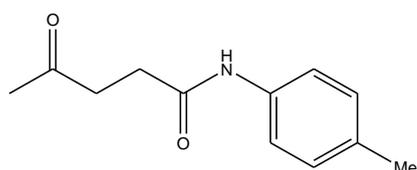
**N-(4-Yodofenil)-4-oxopentanamida (4e):**<sup>[29]</sup> Sólido blanco. Rendimiento: 0.380 g

(60%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.62 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.91 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.29 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I), 7.61 (d, 2H,



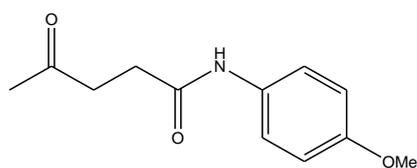
$^3J_{\text{HH}} = 8.7 \text{ Hz, C}_6\text{H}_4\text{I}$ ), 7.70 (sa, 1H, NH) ppm.  
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.9$  (s,  $\text{CH}_3$ ),  
 31.2 (s,  $\text{CH}_2$ ), 38.5 (s,  $\text{CH}_2$ ), 87.2 (s, C de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{I}$ ),  
 121.5 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{I}$ ), 137.7 (s, C de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{I}$ ), 131.9 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{I}$ ), 170.2 (s, N-C=O), 208.2 (s, C=O) ppm.

**N-(4-Metilfenil)-4-oxopentanamida (4f):**<sup>[20]</sup> Sólido blanco. Rendimiento: 0.287 g (70%).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.23$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (s,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 2.62 (t,



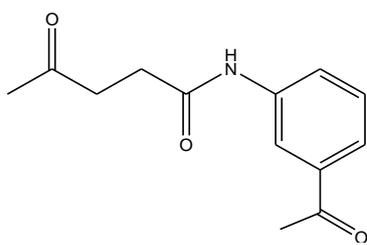
2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3 \text{ Hz, CH}_2$ ), 2.89 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3 \text{ Hz, CH}_2$ ), 7.11 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1 \text{ Hz, C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 7.32 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1 \text{ Hz, C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 7.71 (sa, 1H, NH) ppm.  
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.8$  (s,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 29.9 (s,  $\text{CH}_3$ ), 31.0 (s,  $\text{CH}_2$ ), 38.9 (s,  $\text{CH}_2$ ), 119.8 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 129.4 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 133.7 (s, C de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 135.3 (s, C de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 170.1 (s, N-C=O), 208.1 (s, C=O) ppm.

**N-(4-Metoxifenil)-4-oxopentanamida (4g):**<sup>[20]</sup> Sólido blanco. Rendimiento: 0.309 g



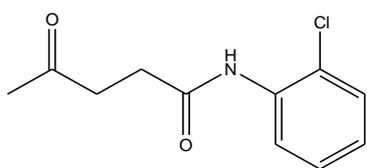
(70%).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.23$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.62 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3 \text{ Hz, CH}_2$ ), 2.90 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3 \text{ Hz, CH}_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.86 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0 \text{ Hz, C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 7.40 (d, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0 \text{ Hz, C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 7.50 (sa, 1H, NH) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.9$  (s,  $\text{CH}_3$ ), 30.9 (s,  $\text{CH}_2$ ), 38.6 (s,  $\text{CH}_2$ ), 55.5 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 114.7 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 121.6 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 131.0 (s, C de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 156.3 (s, C de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 170.0 (s, N-C=O), 208.1 (s, C=O) ppm.

**N-(3-Acetilfenil)-4-oxopentanamida (4h):** Sólido blanco. Rendimiento: 0.335 g



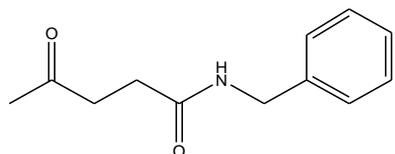
(72%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.26$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.62 (s, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ), 2.68 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.94 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.42 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  and 7.8 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ), 7.69 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ), 7.85 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ), 7.95 (sa, 1H, NH), 8.05 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.7$  (s,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ), 29.9 (s,  $\text{CH}_3$ ), 31.0 (s,  $\text{CH}_2$ ), 38.4 (s,  $\text{CH}_2$ ), 119.1 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ), 123.9 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ), 124.3 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ), 129.2 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ), 137.6 (s, C de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ), 138.6 (s, C de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ), 170.6 (s, N-C=O), 198.1 (s,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COMe}$ ), 208.2 (s, C=O) ppm. IR (KBr):  $\nu = 1674$  (f, CO), 1693 (f, CO), 1716 (m, CO), 3350 (f, NH)  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Elem. (%): C, 67.12; H, 6.27; N, 6.32 (calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ : C, 66.94; H, 6.48; N, 6.00).

**N-(2-Clorofenil)-4-oxopentanamida (4i):**<sup>[30]</sup> Aceite anaranjado. Rendimiento: 0.126 g



(28%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.24$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.71 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.90 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.04 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 7.23-7.38 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 7.93 (sa, 1H, NH), 8.31 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.9$  (s,  $\text{CH}_3$ ), 31.2 (s,  $\text{CH}_2$ ), 38.4 (s,  $\text{CH}_2$ ), 121.7 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 122.7 (s, C de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 124.6 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 127.6 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 129.0 (s, CH de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 134.6 (s, C de  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 170.3 (s, N-C=O), 208.4 (s, C=O) ppm.

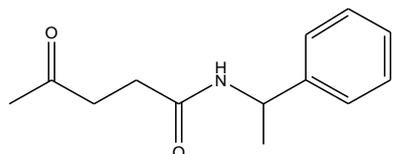
**N-Bencil-4-oxopentanamida (4j):**<sup>[31]</sup> Sólido blanco. Rendimiento: 0.283 g (69%). <sup>1</sup>H-



RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.83 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.42 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, NCH<sub>2</sub>), 6.13 (sa, 1H, NH), 7.30 (m, 5H, Ph) ppm.

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 29.8 (s, CH<sub>3</sub>), 29.9 (s, CH<sub>2</sub>), 38.5 (s, CH<sub>2</sub>), 43.6 (s, NCH<sub>2</sub>), 127.4 (s, CH de Ph), 127.7 (s, CH de Ph), 128.7 (s, CH de Ph), 138.2 (s, C de Ph), 171.7 (s, N-C=O), 207.8 (s, C=O) ppm.

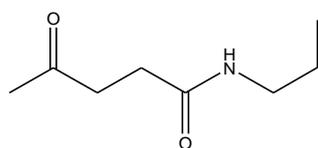
**N-(1-Feniletil)-4-oxopentanamida (4k):**<sup>[32]</sup> Sólido pardo. Rendimiento: 0.320 g



(73%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.48 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, NCHPhMe), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.40-2.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.76-2.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.09 (c, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>

= 6.9 Hz, NCH), 6.07 (sa, 1H, NH), 7.30 (m, 5H, Ph) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.9 (s, NCHPhMe), 29.8 (s, CH<sub>3</sub>), 29.9 (s, CH<sub>2</sub>), 38.5 (s, CH<sub>2</sub>), 48.8 (s, NCH), 126.1 (s, CH de Ph), 127.2 (s, CH de Ph), 128.6 (s, CH de Ph), 143.3 (s, C de Ph), 170.2 (s, N-C=O), 208.1 (s, C=O) ppm.

**N-Propil-4-oxopentanamida (4l):** Aceite marrón. Rendimiento: 0.185 g (59%). <sup>1</sup>H-

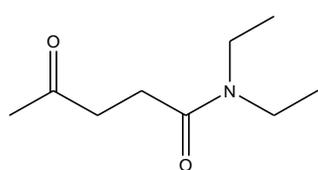


RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.92 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 1.52 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.43 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.82 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.19 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.84 (sa, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.3 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 22.7 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 29.0 (s, CH<sub>2</sub>), 29.9 (s, CH<sub>3</sub>), 38.7 (s, CH<sub>2</sub>), 41.3 (s, NCH<sub>2</sub>), 170.1 (s, N-C=O), 208.0 (s, C=O) ppm. IR (Nujol):  $\nu$  = 1663 (f, CO), 1718

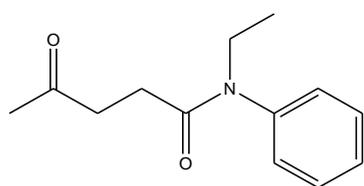
(m, CO), 3312 (f, NH)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI):  $m/z = 157.11025$ , calculada para  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ : 157.11028).

***N,N*-Diethyl-4-oxopentanamida (6a):**<sup>[33]</sup> Aceite marrón. Rendimiento: 0.274 g (80%).



$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.10$  (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{Me}$ ), 1.20 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{Me}$ ), 2.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.59 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.79 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.19 (c, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.0$  (s,  $\text{NCH}_2\text{Me}$ ), 14.1 (s,  $\text{NCH}_2\text{Me}$ ), 27.0 (s,  $\text{CH}_2$ ), 30.2 (s,  $\text{CH}_3$ ), 38.2 (s,  $\text{CH}_2$ ), 40.2 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 41.5 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 170.6 (s,  $\text{N-C=O}$ ), 208.1 (s,  $\text{C=O}$ ) ppm.

***N*-Etil-*N*-fenil-4-oxopentanamida (6b):** Aceite marrón. Rendimiento: 0.228 g (52%).



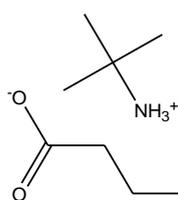
$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.11$  (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{Me}$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.26 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.71 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.74 (c, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 7.22-7.47 (m, 5H, Ph) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.0$  (s,  $\text{NCH}_2\text{Me}$ ), 28.7 (s,  $\text{CH}_2$ ), 30.0 (s,  $\text{CH}_3$ ), 38.4 (s,  $\text{CH}_2$ ), 44.1 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 127.9 (s, CH de Ph), 128.5 (s, CH de Ph), 129.7 (s, CH de Ph), 142.1 (s, C de Ph), 171.1 (s,  $\text{N-C=O}$ ), 207.7 (s,  $\text{C=O}$ ) ppm. IR (Nujol):  $\nu = 1653$  (f, CO), 1720 (m, CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.5.- Síntesis y caracterización de las sales de amonio 5a-c.

En un tubo sellado, al aire, se introducen el ácido 4-pentinoico (**2**) (0.196 g, 2 mmol) y la amina correspondiente (2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente

durante 5 minutos, y el sólido o aceite formado se lava con hexano (2 x 10 mL) y se seca a vacío.

**4-Pentinoato de *tert*-butilamonio (5a):** Sólido blanco. Rendimiento: 0.318 g (93%).



$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.37$  (s, 9H,  $\text{CMe}_3$ ), 1.96 (t, 1H,

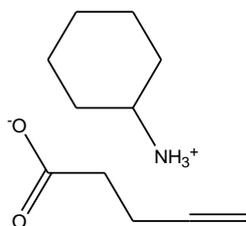
$^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.48 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 7.90 (sa, 3H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.9$  (s,  $\text{CH}_2$ ), 27.8 (s,

$\text{CMe}_3$ ), 35.2 (s,  $\text{CH}_2$ ), 51.5 (s,  $\text{CMe}_3$ ), 68.6 (s,  $\equiv\text{CH}$ ), 83.6 (s,  $\equiv\text{C}$ ), 177.4 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

IR (KBr):  $\nu = 1546$  (mf,  $\text{CO}_2^-$ ), 1647 (f,  $\text{CO}_2^-$ ), 2176 (md,  $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 3020 (mf y ancha, N-H), 3470 (d,  $\equiv\text{C-H}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Elem. (%): C, 63.34; H, 10.20; N, 8.41 (calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ : C, 63.13; H, 10.01; N, 8.18).

**4-Pentinoato de ciclohexilamonio (5b):** Sólido blanco. Rendimiento: 0.374 g (95%).



$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.21$ -1.38 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ ), 1.63-

2.03 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ ), 1.96 (t, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.42 (m,

4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.00 (m, 1H, CH), 7.55 (sa, 3H, NH) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-}$

RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.4$  (s,  $\text{CH}_2$ ), 24.5 (s,  $\text{CH}_2$ ), 24.8 (s,

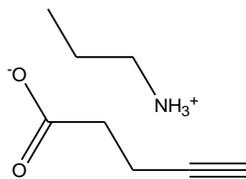
$\text{CH}_2$ ), 31.2 (s,  $\text{CH}_2$ ), 36.4 (s,  $\text{CH}_2$ ), 50.1 (s, CH), 68.3 (s,  $\equiv\text{CH}$ ), 84.3 (s,  $\equiv\text{C}$ ), 178.2 (s,

$\text{C}=\text{O}$ ) ppm. IR (KBr):  $\nu = 1492$  (mf,  $\text{CO}_2^-$ ), 1600 (f,  $\text{CO}_2^-$ ), 2163 (md,  $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 3018 (mf y

ancha, N-H), 3482 (d,  $\equiv\text{C-H}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Elem. (%): C, 67.12; H, 9.63; N, 7.39

(calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ : C, 66.97; H, 9.71; N, 7.10).

**4-Pentinoato de *n*-propilamonio (5c):** Aceite incoloro. Rendimiento: 0.301 g (96%).

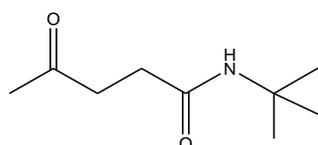


$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.98$  (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.71 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.98 (t, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.43 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 (t, 3H, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 8.2 (sa, 3H, NH) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.1$  (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 15.3 (s,  $\text{CH}_2$ ), 21.3 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 35.8 (s,  $\text{CH}_2$ ), 41.2 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 68.4 (s,  $\equiv\text{CH}$ ), 84.0 (s,  $\equiv\text{C}$ ), 178.2 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ) ppm. IR (Nujol):  $\nu = 1563$  (mf,  $\text{CO}_2^-$ ), 1636 (f,  $\text{CO}_2^-$ ), 2117 (d,  $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 2968 (mf y ancha, N-H), 3391 (d,  $\equiv\text{C-H}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.6.- Síntesis y caracterización de la $\gamma$ -cetoamida **4m**.

En un tubo sellado se introducen, bajo atmósfera de argón, el ácido 4-pentinoico (**2**) (0.098 g, 1 mmol), la *terc*-butilamina (105  $\mu\text{L}$ , 1 mmol), el cloruro de paladio(II) (1.75 mg, 0.01 mmol) y 2 mL de tetrahidrofurano. La disolución resultante se agita en baño de aceite a 50 °C durante 18 h, tras lo cual se deja que alcance la temperatura ambiente, evaporando posteriormente el disolvente a vacío. El aceite resultante se lava con hexano (10 mL) para eliminar los productos de partida que no hayan reaccionado, y posteriormente se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y se trata con carbón activado durante 10 minutos para eliminar el  $\text{PdCl}_2$ . La suspensión resultante se filtra sobre celita, y sobre el filtrado se adicionan 25 mL de hexano, lo que conduce a la precipitación de la  $\gamma$ -cetoamida **4m** que se lava con hexano (5 mL) y se seca a vacío.

**N-Propil-4-oxopentanamida (4m):**<sup>[34]</sup> Sólido marrón. Rendimiento: 0.068 g (40%).



$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.34$  (s, 9H,  $\text{CMe}_3$ ), 2.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.36 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.78 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$

= 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.50 (sa, 1H, NH) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.7 (s, CMe<sub>3</sub>), 29.9 (s, CH<sub>3</sub>), 30.7 (s, CH<sub>2</sub>), 38.6 (s, CH<sub>2</sub>), 51.2 (s, CMe<sub>3</sub>), 171.1 (s, N-C=O), 207.9 (s, C=O) ppm.

## **4.- CONCLUSIONES**

---

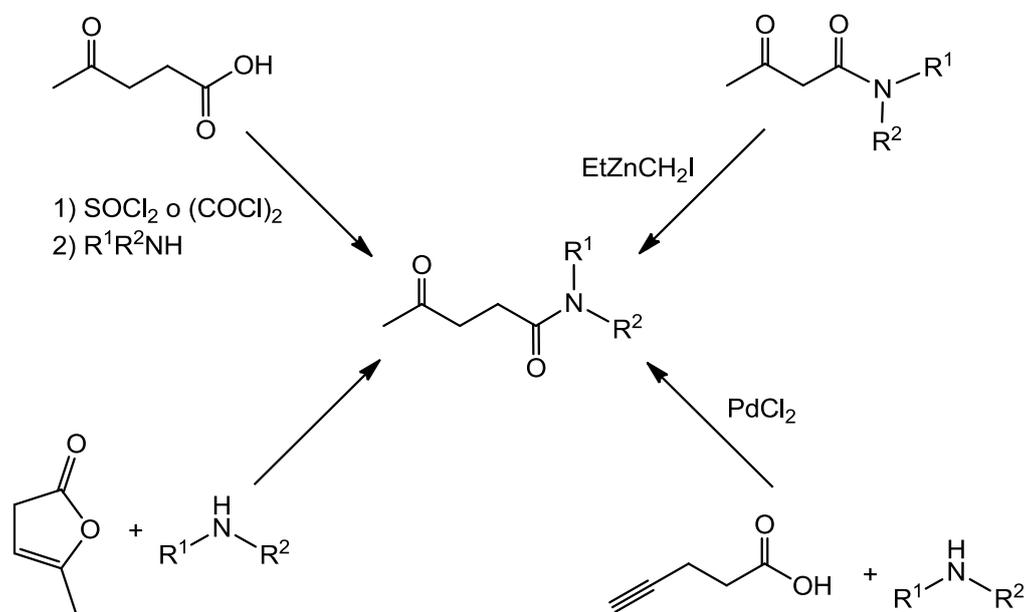
De los resultados descritos en la presente *Memoria* pueden extraerse las siguientes conclusiones:

(i) Los complejos de paladio(II) con ligandos de tipo 2,2'-bipiridina hidrófilos [PdCl<sub>2</sub>(4,4'-R<sub>2</sub>-2,2'-bipy)] (R = OH (**1a**), CH<sub>2</sub>OH (**1b**), CO<sub>2</sub>H (**1c**), CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub>Br (**1d**)) han mostrado ser catalizadores activos en la reacción de cicloisomerización del ácido 4-pentinoico en la 5-metilen-dihidrofuran-2-ona en agua, si bien su efectividad es inferior a la mostrada por el cloruro de paladio(II). Empleando PdCl<sub>2</sub>, la reacción de cicloisomerización puede llevarse a cabo de manera eficiente incluso en ausencia de disolvente.

(ii) Empleando también el cloruro de paladio(II) como catalizador hemos desarrollado un nuevo método de síntesis de  $\gamma$ -cetoamidas a partir del ácido 4-pentinoico y aminas primarias y secundarias. El proceso implica la cicloisomerización inicial del ácido y posterior aminólisis de la 5-metilen-dihidrofuran-2-ona resultante. Las reacciones transcurren, por lo general, con buenos rendimientos, a 50 °C y en ausencia de disolvente.

Llegados a este punto nos gustaría mencionar que existen diferentes rutas sintéticas descritas en la bibliografía para la síntesis de  $\gamma$ -cetoamidas de fórmula general MeC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, siendo las más generales aquellas en las que se emplean como precursores el ácido levulínico,<sup>[29]</sup>  $\beta$ -cetoamidas<sup>[25]</sup> y la  $\alpha$ -angélica lactona<sup>[20,21,31]</sup> (ver Esquema 20). En nuestro trabajo hemos demostrado, por primera

vez, que el ácido 4-pentinoico es también un precursor adecuado para acceder de manera rápida y simple a este tipo de compuestos.



**Esquema 20.** Métodos de síntesis de  $\gamma$ -cetoamidas  $\text{MeC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ .

## **5.- BIBLIOGRAFÍA**

- 
- [1] Para artículos de revisión donde se discuten las adiciones inter- e intramoleculares de ácidos carboxílicos a alquinos catalizadas por metales de transición, ver: (a) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079; (b) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127; (c) Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368; (d) Patil, N. T.; Kavthe, R. D.; Shinde, V. S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8079.
- [2] Ver, por ejemplo: (a) Negishi, E.-I.; Kotora, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707; (b) Seitz, M.; Reiser, O. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 285; (c) E. Takano, *Curr. Opin. Microbiol.* **2006**, *9*, 287; (d) Gil, S.; Parra, M.; Rodríguez, P.; Segura, J. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, *6*, 345; (e) Kitson, R. R. A.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426.
- [3] Mason, C. P.; Edwards, K. R.; Carlson, R. E.; Pignatello, J.; Gleason, F. K.; Wood, J. M. *Science* **1982**, *215*, 400.
- [4] Jong, T.-T.; Williard, P. G.; Porwoll, J. P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 735.
- [5] Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [6] Para un estudio reciente sobre la influencia que ejerce el sustituyente R<sup>1</sup> de la función alquino en la regioselectividad del proceso, véase: Man, B. Y.-W.; Knuhtsen, A.; Page, M. J.; Messerle, B. A. *Polyhedron* **2013**, *61*, 248.
- [7] Ver, por ejemplo: (a) Amos, R. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 560; (b) Yamamoto, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 649; (c) Yamamoto, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 582; (d) Sofia, M. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2331.
- [8] Ver, por ejemplo: Jiménez-Tenorio, M.; Puerta, M. C.; Valerga, P.; Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Massanet, G. M. *Chem. Commun.* **2001**, 2324.

- [9] Ver, por ejemplo: (a) Chan, D. M. T.; Marder, T. B.; Milstein, D.; Taylor, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6385; (b) Elgafi, S.; Field, L. D.; Messerle, B. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 97; (c) Man, B. Y.-W.; Bhadbhade, M.; Messerle, B. A. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1730.
- [10] Ver, por ejemplo: (a) Lambert, C.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5323; (b) Yanagihara, N.; Lambert, C.; Iritani, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2753; (c) Bouyssi, D.; Gore, J.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2811; (d) Wakabayashi, T.; Ishii, Y.; Ishikawa, K.; Hidai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2123; (e) Wang, Z.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2254; (f) Rossi, R.; Bellina, F.; Mannina, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3017; (g) Zhou, L.; Jiang, H.-F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8449; (h) Neațu, F.; Proțeșescu, L.; Florea, M.; Pârvulescu, V. I.; Teodorescu, C. M.; Apostol, N.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2145; (i) Ogata, K.; Sasano, D.; Yokoi, T.; Isozaki, K.; Seike, H.; Takaya, H.; Nakamura, M. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 498; (j) Maeno, Z.; Mitsudome, T.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. *Heterocycles* **2012**, *86*, 947; (k) Sridharan, V.; Fan, L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5936; (l) Nebra, N.; Monot, J.; Shaw, R.; Martin-Vaca, B.; Bourissou, D. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2930; (m) Nagendiran, A.; Verho, O.; Haller, C.; Johnston, E. V.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1399.
- [11] Ver, por ejemplo: (a) Alemán, J.; del Solar, V.; Cubo, L.; Quiroga, A. G.; Navarro-Ranninger, C. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1231; (b) Alemán, J.; del Solar, V.; Navarro-Ranninger, C. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 454; (c) Alemán, J.; del Solar, V.; Martín-Santos, C.; Cubo, L.; Navarro-Ranninger, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7287.

- [12] Ver, por ejemplo: (a) Mindt, T. L.; Schibli, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10247; (b) Sun, C.; Fang, Y.; Li, S.; Zhang, Y.; Zhao, Q.; Zhu, S.; Li, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4084; (c) Rambabu, D.; Bhavani, S.; Nalivela, K. S.; Mukherjee, S.; Rao, M. V. B.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2151.
- [13] Ver, por ejemplo: (a) Rammah, M. M.; Othman, M.; Ciamala, K.; Strohmann, C.; Rammah, M. B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3505; (b) Yoshikawa, T.; Shindo, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5378.
- [14] Ver, por ejemplo: (a) Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112; (b) Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273; (c) Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *ARKIVOC* **2007**, *5*, 67; (d) Toullec, P. Y.; Genin, E.; Antoniotti, S.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Synlett* **2008**, 707; (e) Neațu, F.; Li, Z.; Richards, R.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Dumbuya, K.; Gottfried, J. M.; Steinrück, H.-P.; Pârvulescu, V. I.; Michelet, V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9412; (f) Neațu, F.; Pârvulescu, V. I.; Michelet, V.; Genêt, J.-P.; Goguet, A.; Hardacre, C. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 102; (g) Harkat, H.; Dembele, A. Y.; Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1871; (h) Neațu, F.; Toullec, P. Y.; Michelet, V.; Pârvulescu, V. I. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 2387.
- [15] (a) Tomás-Mendivil, E.; Toullec, P. Y.; Díez, J.; Conejero, S.; Michelet, V.; Cadierno, V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2520; (b) Tomás-Mendivil, E.; Toullec, P. Y.; Borge, J.; Conejero, S.; Michelet, V.; Cadierno, V. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 3086.
- [16] García-Álvarez, J.; Díez, J.; Vidal, C. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3190.
- [17] Ver, por ejemplo: (a) Musser, J. H.; von Voightlander, P. F.; Szmuszkovicz, J. *Heterocycles* **1986**, *24*, 155; (b) Bigg, D. C. H.; Lesimple, P. *Synthesis* **1991**,

- 277; (c) Blay, G.; Caedona, L.; García, B.; García, C. L.; Pedro, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 931; (d) Robins, M. J.; Sarker, S.; Xie, M.; Zhang, W.; Peterson, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3921; (e) Liu, W.; Xu, D. D.; Repič, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2439; (f) Lalli, C.; Trabocchi, A.; Menchi, G.; Guarna, A. *Synlett* **2008**, 189; (g) Foley, M. A.; Jamison, T. F. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1177; (h) Bertucci, M. A.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2055; (i) Suess, B.; Brockhoff, A.; Meyerhof, W.; Hofmann, T. *Eur. Food Res. Technol.* **2013**, *237*, 57.
- [18] Ver, por ejemplo: (a) *The Chemistry of Amides*; Zabicky, J., Ed.; Wiley: New York, **1970**; (b) *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science*; Greenberg, A., Breneman, C. M., Liebman, J. F., Eds.; Wiley: New York, **2000**; (c) Allen, C. L.; Williams, J. M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3405; (d) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, *480*, 471.
- [19] Ver, por ejemplo: (a) Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 253; (b) Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337; (c) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer Jr., J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.
- [20] Qi, J.; Sun, C.; Tian, Y.; Wang, X.; Li, G.; Xiao, Q.; Yin, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 190.
- [21] (a) Rashatasakhon, P.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 189; (b) Padwa, A.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 5139.

- [22] (a) Yang, T.; Campbell, L.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12070;  
(b) Feng, E.; Zhuo, Y.; Zhang, D.; Zhang, L.; Sun, H.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3274; Ji, X.; Zhuo, Y.; Wang, J.; Zhao, L.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4312.
- [23] (a) Tomás-Mendívil, E.; Díez, J.; Cadierno, V. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1605; (b) Tomás-Mendívil, E.; Díez, J.; Cadierno, V. *Polyhedron* **2013**, *59*, 69.
- [24] Los valores de polaridad relativa han sido tomados de las tablas recogidas en la página web <https://sites.google.com/site/miller00828/in/solvent-polarity-table> y están basados en los datos recogidos en el libro de C. Reichardt *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry (3<sup>rd</sup> Ed.)*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.
- [25] Hilgenkamp, R.; Zercher, C. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8793.
- [26] Los valores de pKa de los ácidos conjugados de diferentes anilinas pueden consultarse en: [http://research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa\\_compilation.pdf](http://research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa_compilation.pdf).
- [27] Los valores de pKa de los ácidos conjugados de la *n*-propil-, *terc*-butil- y ciclohexilamina han sido tomados de: Hall Jr., H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5441.
- [28] Wehman, P.; Dol, G. C.; Moorman, E. R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Fraanje J.; Goubitz, K. *Organometallics* **1994**, *13*, 4856.
- [29] Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Quan, M. L.; Han, Q.; Galembo Jr., R. A.; Amparo, E.; Wells, B.; Ellis, C.; He, M. Y.; Alexander, R. S.; Rossi, K. A.; Smallwood, A.; Wong, P. C.; Luetzgen, J. M.; Rendina, A. R.; Knabb, R. M.; Mersinger, L.; Kettner, C.; Bai, S.; He, K.; Wexler, R. R.; Lam, P. Y. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4141.
- [30] Chiron, R.; Graff, Y. *Spectrochim. Acta A: Mol. Biol. Spectrosc.* **1976**, *32*, 1303.

- [31] (a) Lukes, R.; Koblicova, Z.; Blaha, K. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1963**, *28*, 2182; (b) Chiron, R.; Graff, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 575.
- [32] Huang, P.-Q.; Lan, H.-Q.; Chen, M.-D.; Zhang, H.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, *20*, 790.
- [33] Kondo, J.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 825.
- [34] Jensen, C. M.; Lindsay, K. B.; Taaning, R. H.; Karaffa, J.; Hansen, A. M.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6544.