



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química

Síntesis Catalítica de Carbo- y Heterociclos a partir de Alquinos. Nuevas Aproximaciones a través de Intermedios de tipo Carbeno de Oro.

Jairo González García

Tesis Doctoral

2017



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Síntesis catalítica de carbo- y heterociclos a partir de alquinos. Nuevas aproximaciones a través de intermedios de tipo carbeno de oro(I).	Inglés: Catalytic Synthesis of Carbo- and Heterocycles from Alkynes. New Approach through Gold Carbene Intermediates.

2.- Autor	
Nombre: JAIRO GONZÁLEZ GARCÍA	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química	
Órgano responsable: QUIMICA ORGANICA E INORGANICA	

RESUMEN (en español)

La presente Memoria se engloba dentro del campo la Catálisis Organometálica con complejos de oro(I). En ella se describen los resultados obtenidos en el estudio de la reactividad de diferentes sistemas insaturados a través de complejos carbeno, propuestos como intermedios de reacción. Esta Memoria se divide en tres capítulos atendiendo a la metodología de acceso a los intermedios carbeno de oro generados y su reactividad.

En el primer capítulo se describe un estudio del mecanismo de cicloisomerización catalítica de 6-(etinil)biciclo[3.1.0]hex-2-enos sustituidos con complejos de oro(I). En dicho estudio se propone la participación de dos especies intermedias, una especie de tipo catión alilo y un complejo carbeno de oro, dependiendo de la sustitución. Además, se ha puesto de manifiesto la desestabilización de la especie catión alilo de oro, respecto al intermedio carbeno, cuando el sistema posee un sustituyente sililo en posición 6. Prueba empírica de ello es que ha sido posible dirigir el curso de la reacción hacia los intermedios de tipo carbeno de oro y su posterior reacción de ciclopropanación intramolecular.

En el segundo capítulo se recoge la síntesis de indanonas a partir de la reacción intermolecular de acilsilanos y alquiltrimetilsilanos, catalizada por complejos de oro(I). De este modo, se describe la formación de un acetiluro de oro y su adición sobre el acilsilano sinérgicamente activado que, a través de la posterior migración [1,2] del grupo sililo, da acceso a carbenos de oro α,β -insaturados. Por último, esta transformación involucra también un proceso de funcionalización C-H.

Finalmente, en el tercer capítulo se pone de manifiesto el empleo de triazapentalenos, sintetizados de forma catalítica a partir de benzotriazoles propargílicos, como una nueva ruta de acceso a α -iminocarbenos de oro(I), cuando se lleva a cabo su reacción en presencia de alquinos. Esta metodología ha permitido la síntesis de 7-pirazolilindoles y *orto*-imidazolilpirazolilbencenos, en procesos que implican dos ciclos catalíticos.



RESUMEN (en Inglés)

This work is included in the field of the Organometallic Chemistry catalized by gold(I) complexes. It describes the results obtained in the study of the reactivity of different unsaturated systems through gold carbene complexes, proposed as intermediates. This work is divided in three chapters depending on the methodology to access to this gold carbene intermediates and their reactivity.

In the first chapter is described a mechanistic study of the gold(I) complexes catalysed cycloisomerization of 6-(ethynyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-enes substituted. In this study the participation of two intermediates is proposed, one gold allylic cation and a gold carbene complex depending of the substitution pattern. Furthermore, it has been demonstrated the lower stability of the gold allylic cation, regarding the carbene intermediate, when a silyl group is introduced in the system at the 6 position. It has been also possible to conduct the course of the reaction to the gold carbene complex intermediates and trapping them with cyclopropanation reactions.

In the second chapter is showed the synthesis of indanones from the intermolecular gold(I) complexes catalysed reaction of acylsilanes and trimethylsilylalkynes. In this way, it is described the synergistic gold acetylide formation-acylsilane activation that conduct to α,β -unsaturated gold carbene complexes through a [1,2]-silyl group migration. Lastly, this transformation involves a C-H functionalization process.

Finally, in the third chapter is showed the use of the catalytic synthesized triazapentalenes from propargyl benzotriazoles, as a new route to access to α -imino gold(I) carbenes when the reaction takes place in the presence of alkynes. This methodology has allowed to synthesized 7-pyrazolyindols and *ortho*-imidazoly/pyrazoly/benzenes in processes that involve two catalytic cycles.

*A mi Familia,
a los que están y
a los que ya no.*

Agradecimientos

Y por fin hemos llegado al final del camino, ¡quién lo iba a decir! Ha sido un camino largo y lleno de obstáculos. Sin embargo, una vez lo has recorrido, echas la vista atrás y descubres que eres una persona totalmente diferente respecto a la que empezó la Tesis Doctoral. Tu forma de ver las cosas, tu forma de pensar, de enfrentarte a los problemas... Todo cambia. Mi mensaje para las generaciones futuras es... disfrutad el momento, todo llega y al final se recuerda con cariño.

Este camino no lo he recorrido solo, mis directores de tesis me han guiado por el enrevesado camino del “interesante” mundo de la Química Orgánica. Es justo, por tanto, agradecerles la ayuda en primer lugar. Al profesor Alfredo Ballesteros a quien, a pesar de que algunas veces no le entiendo cuando me pregunta y/o explica las cosas, siempre se lo toma con paciencia y dispuesto a enseñarnos las buenas praxis del laboratorio con humor. Al profesor (me cuesta llamarlo así) Javier Santamaría, me quedo sin palabras. Has sido un mentor, un compañero de laboratorio y un amigo, siempre reconocí la suerte que tuve contigo. Espero no haberte sacado de tus casillas (en demasiadas ocasiones) con mi zona “hostil” en el laboratorio (no me olvido de ti Loli, cuídamelo que tiene que “machacar” a muchos doctorandos aún y me debe un balón). Bromas aparte, si hay algo que debo agradecer sobremanera a ambos es la libertad que me han dado. Siempre dispuestos a motivarme con las ideas que me fueron surgiendo a lo largo de la tesis bajo la premisa “Hay que tener Fe”. Gracias por no dejarme ser un técnico de laboratorio.

También mencionar al catedrático Jose Manuel, quien además de contagiar su pasión por los misterios de la Química te incita a indagar más aun en las cuestiones

del por qué suceden las cosas. Gracias también por tu apoyo y esas charlas en tu despacho acerca de los progresos y problemas de las reacciones.

Otras personas han contribuido a mi enriquecimiento como químico. Agradecer a Javier Fañanas por el trato amistoso, el material repartido y esas *labletters*, en ocasiones imposibles sin un truco de magia. Rubén quien podría considerarse un compañero más del laboratorio.

Ahora sí, mucha gente ha estado presente y ha contribuido a que este momento haya llegado. Box 2 rules! Eso que quede claro. Mucha gente ha pasado por este box, Giacomo, M^a José (M.J.) mi sufridora compi de inglés, Valentina, las nuevas generaciones (ya veteranos) Mata y Enol, Giorgio, y cómo no... mis Umpa Lumpa Sergio y Dari. A todos vosotros gracias por estar ahí y animar el ambiente del box. Además de conocimientos me llevo recuerdos y experiencias.

En este punto, y echando la vista atrás, creo que el box que más ha cambiado sin duda ha sido el Box 1. Cuando llegue aún estaban Samu y Pablo y el ambiente era tranquilo, pero un año más tarde llegó un elemento revulsivo llamado Alberto, tímido al principio, pero gran compañero de fatigas en la noche Ovetense. Dicho elemento encontró a la horma de su zapato (si Taty, hablo de ti) y en un abrir y cerrar de ojos paso a ser el box en el que te podías encontrar de todo, eso si 100 % locura divertida. Gracias por esos momentos distendidos que amenizaban la estancia en el laboratorio. En ese box también estaba una chica tímida e introvertida llamada Belén que poco a poco se fue transformando en lo que hoy conocemos como Parrondo. Sin duda el cambio fue positivo y estoy seguro de que en breves será el alma de la fiesta. Más adelante, se incorporaron otras nuevas generaciones con las que por falta de tiempo no he coincidido mucho como son Paula y Silvia (ánimo con Mata, en nada caerá rendido a tus pies).

No me olvido de ti Cris, hemos compartido muchas cosas, desde mis problemas de pareja hasta catalizadores de oro. Recuerdo muchas conversaciones, desde esas en las que una sonrisa maléfica significaba que pensábamos la misma maldad, hasta esas en las que buscábamos soluciones imposibles. Seguimos en contacto, Cris.

Merecen especial mención también los integrantes del grupo "Poker Stars"

gracias por financiar esta Tesis y compartir esas noches de risas y piques. Chus quien es capaz de tirarse un farol hasta el final esperando la ansiada carta y te la lía con su pareja de cincos. Alberto quien me ha enseñado que *"keep calm and make a tower"* no es la solución para ganar. Pedro, siempre serio y tenso, quien ha demostrado que As y J no es una buena mano. Manu y Miguel, una pareja como la noche y el día, donde la adrenalina e impulsividad de uno se frenan con la calma y el sosiego del otro. Han sido una parte importante de la tesis. Echaré de menos esas timbas en el futuro.

No podría agradecer a todo el mundo mencionando uno por uno porque esto se extendería demasiado, simplemente mencionar al Box 4, Lara (mi compi de la biblio en este duro camino de escritura), Ali, Tamara, Pili, Raquel Box 4, Patri, Raquel Box 5, Lucia, Raquel Box6, Susana, Hugo. Espero no haberme dejado ninguno.

Por último y no por ello menos importante, agradecer a quien me ha acompañado la mayor parte de este trayecto, Mary Paz. Has tenido que aguantar mis momentos de estrés y de enfado sin motivos, te has privado de muchas cosas por mi escaso tiempo libre y, aun así, aquí sigues animándome. Muchas gracias por estar ahí.

También agradecer a mis amigos Lau, Diego, Román, Pau, Bea y Carlos por los ánimos y esas quedadas que, aunque poco frecuentes por la distancia o escasez de tiempo, se agradecen.

Resumen

La presente Memoria se engloba dentro del campo la Catálisis Organometálica con complejos de oro(I). En ella se describen los resultados obtenidos en el estudio de la reactividad de diferentes sistemas insaturados a través de complejos carbeno, propuestos como intermedios de reacción. Esta Memoria se divide en tres capítulos atendiendo a la metodología de acceso a los intermedios carbeno de oro generados y su reactividad.

En el primer capítulo se describe un estudio del mecanismo de cicloisomerización catalítica de 6-(etnil)biciclo[3.1.0]hex-2-enos sustituidos con complejos de oro(I). En dicho estudio se propone la participación de dos especies intermedias, una especie de tipo catión alilo y un complejo carbeno de oro, dependiendo de la sustitución. Además, se ha puesto de manifiesto la desestabilización de la especie catión alilo de oro, respecto al intermedio carbeno, cuando el sistema posee un sustituyente sililo en posición 6. Prueba empírica de ello es que ha sido posible dirigir el curso de la reacción hacia los intermedios de tipo carbeno de oro y su posterior reacción de ciclopropanación intramolecular.

En el segundo capítulo se recoge la síntesis de indanonas a partir de la reacción intermolecular de acilsilanos y alquíniltrimetilsilanos, catalizada por complejos de oro(I). De este modo, se describe la formación de un acetiluro de oro y su adición sobre el acilsilano sinérgicamente activado que, a través de la posterior migración [1,2] del grupo sililo, da acceso a carbenos de oro α,β -insaturados. Por último, esta transformación involucra también un proceso de funcionalización C-H.

Finalmente, en el tercer capítulo se pone de manifiesto el empleo de triazapentalenos, sintetizados de forma catalítica a partir de benzotriazoles propargílicos, como una nueva ruta de acceso a α -iminocarbenos de oro(I), cuando se lleva a cabo su reacción en presencia de alquinos. Esta metodología ha permitido la síntesis de 7-pirazolilindoles y *orto*-imidazolilpirazolilbencenos, en procesos que implican dos ciclos catalíticos.

Summary

This work is included in the field of the Organometallic Chemistry catalized by gold(I) complexes. It describes the results obtained in the study of the reactivity of different unsaturated systems through gold carbene complexes, proposed as intermediates. This work is divided in three chapters depending on the methodology to access to this gold carbene intermediates and their reactivity.

In the first chapter is described a mechanistic study of the gold(I) complexes catalysed cycloisomerization of 6-(ethynyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-enes substituted. In this study the participation of two intermediates is proposed, one gold allylic cation and a gold carbene complex depending of the substitution pattern. Furthermore, it has been demonstrated the lower stability of the gold allylic cation, regarding the carbene intermediate, when a silyl group is introduced in the system at the 6 position. It has been also possible to conduct the course of the reaction to the gold carbene complex intermediates and trapping them with cyclopropanation reactions.

In the second chapter is showed the synthesis of indanones from the intermolecular gold(I) complexes catalysed reaction of acylsilanes and trimethylsilylalkynes. In this way, it is described the synergistic gold acetylide formation-acylsilane activation that conduct to α,β -unsaturated gold carbene complexes through a [1,2]-silyl group migration. Lastly, this transformation involves a C-H functionalization process.

Finally, in the third chapter is showed the use of the catalytic synthesized triazapentalenes from propargyl benzotriazoles, as a new route to access to α -imino gold(I) carbenes when the reaction takes place in the presence of alkynes. This methodology has allowed to synthesized 7-pyrazolyindols and *ortho*-imidazolypyrazolylbenzenes in processes that involve two catalytic cycles.

Abreviaturas

Bn	bencilo
c	velocidad de la luz
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
eq	equivalente(s)
eV	electrón-voltio
GS	grupo saliente
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
LUMO	orbital molecular vacío de menor energía
m	masa
MsOH	ácido metanosulfónico
NHC	carbeno N-heterocíclico
PMP	<i>para</i> -metoxifenilo
TBS	<i>tert</i> butildimetilsililo
tol	tolilo
Ts	Tosilo (<i>p</i> -toluensulfonilo)
v	velocidad

Índice

Introducción	9
<i>Antecedentes Generales</i>	13
El oro. Propiedades Físicas	15
Efecto del Ligando en las Reacciones Catalizadas por Complejos de Oro	21
Activación Carbofílica con Complejos de Oro	29
Complejos de Tipo Carbeno de Oro. Naturaleza del enlace	41
Métodos de Acceso a Carbenos de Oro	47
<i>Capítulo 1: Ciclisomerización de 6-(etnil)biciclo[3.1.0]hex-2-enos a través de intermedios carbeno de oro policíclicos</i>	75
1.1. Introducción	77
1.2. Antecedentes Bibliográficos	79
1.3. Discusión de Resultados	91
1.4. Conclusiones	103
<i>Capítulo 2: Síntesis de indanonas, a partir de acilsilanos y sililacetilenos, a través de carbenos de oro generados por migración [1,2] de silanos</i>	105
1.1. Introducción	107
1.2. Antecedentes Bibliográficos	109
1.3. Discusión de Resultados	115
1.4. Conclusiones	137
<i>Capítulo 3: Síntesis de 7-pirazolilindoles y orto- imidazolilpirazolilbencenos a través de α-iminocarbenos de oro</i>	139
1.1. Introducción	141
1.2. Antecedentes Bibliográficos	143
1.3. Discusión de Resultados	151
1.4. Conclusiones	177

<i>Conclusiones</i>	179
<i>Procedimientos experimentales</i>	181
Anexo I	231
Anexo II	289
Anexo III	297

INTRODUCCIÓN

La Memoria, que se describe a continuación, se encuadra dentro del área de la Síntesis Orgánica catalizada por metales de transición.

Durante las últimas décadas, el auge de la Química Organometálica ha permitido el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que han extendido enormemente el número de transformaciones catalizadas por metales de transición.

En este contexto, la catálisis con complejos de oro, que ha sufrido un auge exponencial en la última década, ha demostrado ser una herramienta con una gran versatilidad en Síntesis Orgánica. En este sentido, nuestro grupo de investigación ha contribuido durante los últimos años con aportaciones de interés en el campo.

Los resultados que se muestran en esta Memoria se centran en el estudio de transformaciones catalíticas que involucran intermedios de tipo carbeno de oro. Estos sistemas se consideran especies reactivas que, si bien únicamente han podido ser aisladas en un reducido número de casos, se proponen como intermedios de reacción en numerosos procesos catalizados por complejos de oro.

La Memoria se divide en una primera parte de Antecedentes Generales, en la cual se recoge, de forma resumida, qué es el oro, cuáles son sus propiedades físicas y su comportamiento químico, como ácido de Lewis blando, en la activación de diferentes sistemas insaturados. Además, se realiza una revisión bibliográfica de los métodos más comunes de acceso a carbenos de oro, sistemas

que suponen el hilo conductor del trabajo realizado.

A continuación, se muestran los resultados alcanzados, que se han estructurado de la siguiente manera:

Capítulo 1: Cicloisomerización de 6-(etnil)biciclo[3.1.0]hex-2-enos a través de intermedios carbeno de oro policíclicos.

Capítulo 2: Síntesis de indanonas a partir de acilsilanos y sililacetilenos a través de carbenos de oro generados por migración [1,2] de silanos.

Capítulo 3: Síntesis de 7-pirazolilindoles y orto-imidazolilpirazolilbencenos a través de α -iminocarbenos de oro

Finalmente, se dedica un último apartado a la descripción de los procedimientos experimentales de síntesis, así como una serie de anexos que recogen los datos experimentales de los diferentes compuestos obtenidos.

ANTECEDENTES GENERALES

El oro. Propiedades Físicas

El oro, el elemento químico de número atómico $Z = 79$, se encuentra situado en el grupo 11 de la tabla periódica y presenta como configuración electrónica $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^{10} 6s^1$. Pertenece, por tanto, a los metales de transición. Sin embargo, basándose únicamente en su situación en la tabla periódica no es posible explicar sus importantes propiedades y su comportamiento químico particular. En este sentido, su reactividad especial se debe a la influencia de los conocidos efectos relativistas que presenta el átomo de oro.

Para explicar estos efectos, debemos recurrir a la teoría de la relatividad formulada por Albert Einstein.¹ Así, a pesar de que el concepto de “relatividad” referido a la teoría cuántica del electrón se formuló en 1928, no fue hasta los años 70 cuando empezó a considerarse como un factor importante a tener en cuenta cuando se estudiaron los elementos pesados de la tabla periódica.² Dentro de este grupo de metales, el oro juega un papel destacado debido a que los efectos relativistas son notorios en él y permiten explicar su reactividad, así como sus propiedades.³

El concepto fundamental de esta teoría se basa en la ecuación que relaciona la masa con la velocidad, $m = m_0/\sqrt{1-(v/c)^2}$, donde m es la masa corregida, m_0 la

¹ Einstein, A. *Annalen der Physik*(ser. 4) **1905**, 17, 891.

² a) McKelvey, D. R. *J. Chem. Educ.* **1983**, 60, 112. b) Pyykkö, P.; Desclaux, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 276.

³ a) Pitzer, K. S. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 271. b) Pyykkö, P. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 563.

masa sin corregir, v es la velocidad y c la velocidad de la luz.

Los principales fenómenos que se derivan de aplicar esta teoría a los elementos de la tabla periódica son:

1. En situaciones en las que c y v se aproximan, la masa corregida aumenta, viéndose reducido el radio de Bohr ($a_0 \propto 1/m$), lo que se traduce en una contracción de los orbitales s y p . Esto hace que los electrones se aproximen al núcleo incrementándose su potencial de ionización.
2. Los electrones que ocupan los orbitales d y f están más protegidos por los electrones de los orbitales s y p contraídos y experimentan una menor atracción del núcleo.
3. Por último, tiene en cuenta el acoplamiento espín-órbita que se pone de manifiesto en el desdoblamiento de las bandas en el espectro del átomo de hidrógeno.

Los efectos relativistas son más pronunciados en el oro si se compara con otros metales del mismo grupo, como la plata.⁴ Se estima que ese efecto relativista tan pronunciado se podría deber al solapamiento entre los orbitales de la capa de valencia $6s$, que experimentaría una contracción (Figura 1), y $5d$ del átomo de oro.⁵ La contracción del orbital $6s$ da como resultado una fuerte interacción con los ligandos de tipo σ .⁶ Además, esta contracción es responsable del fenómeno conocido como “*aurofilia*” que presenta este metal. Así, el oro tiene tendencia a formar interacciones Au-Au con una estabilización semejante al enlace de hidrógeno. Por otro lado, esta contracción del orbital $6s$ supone que los electrones se encuentran más cerca del núcleo, aumentando por ello la electronegatividad y el potencial de ionización del metal (9.22 eV), respecto a otros metales del grupo como la plata (7.57 eV) o el cobre (7.72 eV).

⁴ a) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412. b) Pyykkö, P. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 4113. c) Pyykkö, P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *13*, 1967.

⁵ Autschbach, J.; Sekierski, S.; Seth, M.; Schwerdtfeger, P.; Schwarz, W. H. E. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23*, 804.

⁶ a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature*, **2007**, *446*, 395. b) Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614. c) Cronje, S.; Djordjevic, B.; Schuster, O.; Schmidbaur, H. *Chem. Phys.* **2005**, *311*, 151.

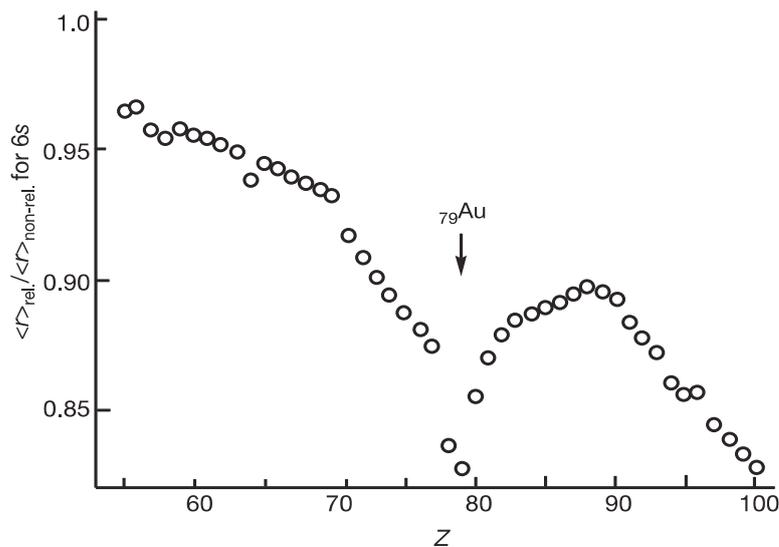
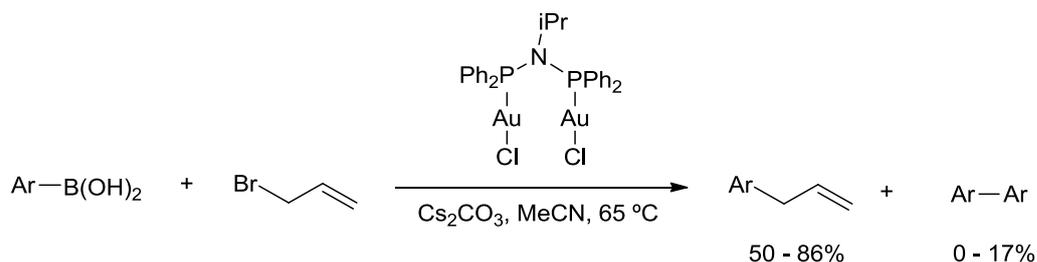


Figura 1. Contracción del orbital 6s.

En relación a sus potenciales de ionización, otra propiedad relevante es la presencia de estados de oxidación +1 y +3. Los complejos de Au(I) son compuestos de tipo d^{10} que forman estructuras con geometría lineal de 14 electrones. Esta linealidad se explica por la elevada estabilización del orbital 6s, comparada con el orbital 6p. Analizando su configuración electrónica se observa que las especies de Au(III) son compuestos d^8 que forman estructuras planocuadradas de 16 electrones.

Por lo que respecta a su nucleofilia, los complejos de oro son menos nucleófilos que otros sistemas aparentemente similares, como los complejos de cobre, dado que los electrones del orbital 6s se encuentran más estabilizados, tal y como se ha explicado anteriormente. En comparación con los complejos de cobre, esa disminución de la nucleofilia de los complejos de oro no solo se debe a la contracción del orbital 6s sino también a la expansión del orbital 5d que causa una mayor retención de los electrones, debido a la disminución de las repulsiones electrón-electrón, a diferencia de lo que ocurre con los electrones 3d del cobre. Esta retención implica además una dificultad enorme en las reacciones con etapas de adición oxidante catalizadas por complejos de oro que, aunque se han descrito algunos ejemplos, no son procesos habituales. En el Esquema 1 se muestra un ejemplo de un acoplamiento de bromuro de alilo con ácidos borónicos catalizado

por un complejo de oro(I).⁷



Esquema 1. Reacción de acoplamiento a través de adición oxidante, catalizada por oro.

Otro hecho que determina en gran medida la reactividad de los complejos de oro es la rebaja en la energía del LUMO (compuesto principalmente por los orbitales 6s y 6p con una contribución aproximada del 50 % de carácter s), que se muestra en la Figura 2. Este hecho convierte a los complejos de oro en ácidos de Lewis blandos, ideales para la activación de sistemas nucleófilos blandos como son los sistemas π C-C, en especial los alquinos.^{3b}

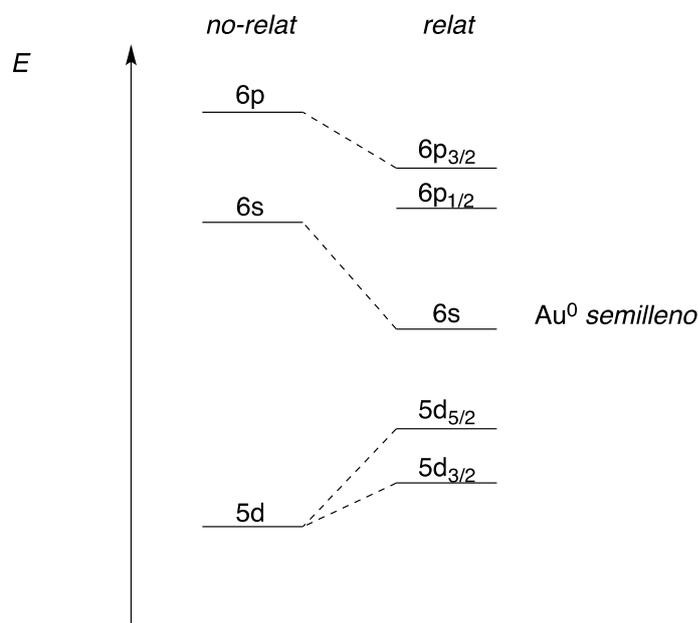


Figura 2. Diagrama de energías de los orbitales atómicos del oro.

⁷ a) Levin, M. D.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6211. b) Winston, M. S.; Wolf, W. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7777. c) Wu, C.-Y.; Horibe, T.; Jacobsen, C. B.; Toste, F. D. *Nature* **2015**, *517*, 449.

De acuerdo a la Figura 2, cabe destacar también que es el “gap” entre la banda del orbital lleno $5d$ (expandido) y el nivel de Fermi del orbital semilleno $6s$ (contraído) el que le confiere el color amarillo característico al oro.

En lo que concierne a la acidez de Lewis de los complejos de oro en la activación de sistemas π , se ha llevado a cabo un estudio teórico comparativo entre la interacción de un complejo de oro catiónico (L_nAu^+) y sus congéneres del grupo 11, como son cobre y plata (L_nCu^+ y L_nAg^+), con sistemas alqueno y alquino.⁸

Según este estudio, la interacción de un complejo metálico catiónico del grupo 11 con un alqueno tiene lugar a través de una contribución σ -dadora y π -aceptora, lo cual produce un elongamiento del enlace C-C disminuyendo la densidad electrónica en el orbital σ enlazante y aumentando la misma en el orbital σ antienlazante. Este efecto es más acusado en los complejos de Au^+ ($\Delta r_{C-C} = 0.075 \text{ \AA}$) que en los complejos de Ag^+ ($\Delta r_{C-C} = 0.035 \text{ \AA}$) y Cu^+ ($\Delta r_{C-C} = 0.047 \text{ \AA}$). De forma diferente, aunque relacionada, la presencia del metal afecta a la geometría del ligando. En el caso del complejo con etileno, tiene lugar una rehibridación de sp^2 a sp^3 de los carbonos olefínicos.

Además, de acuerdo a esos cálculos teóricos, la contribución electrostática al enlace entre el Au^+ y el etileno es mayoritaria con pequeñas contribuciones covalentes (Figura 3).

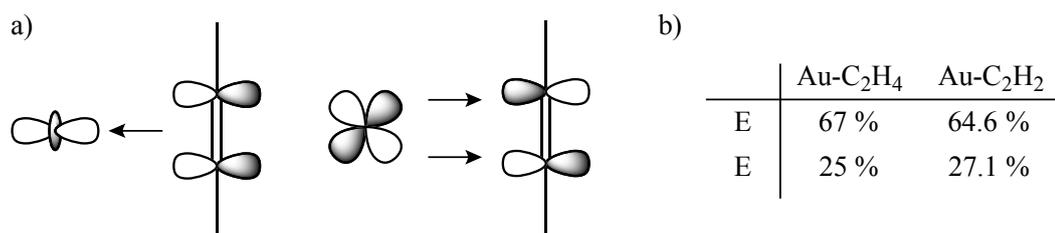


Figura 3. Contribución electrostática al enlace entre el oro y etileno o acetileno.

Llegados a este punto, es conveniente mencionar que los efectos que se

⁸ a) Hartwig, R. H.; Koch, W.; Schröder, D.; Schwarz, H. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253. b) Nechaev, M. S.; Rayón, V. M.; Frenking, G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134.

producen en la coordinación del oro sobre un sistema insaturado no se deben únicamente al metal, sino que el ligando al que está unido el metal tiene una influencia notable en su modo de reacción. Dicha influencia se estudiará en el siguiente apartado de los Antecedentes Generales.

Efecto del Ligando en las Reacciones Catalizadas por Complejos de Oro.

Es conocido que la reactividad de los complejos de metales de transición puede modificarse considerablemente según la naturaleza de los ligandos unidos al centro metálico.⁹ Del mismo modo, en los complejos de oro, un cambio en los ligandos unidos al metal puede alterar significativamente su comportamiento químico.¹⁰ En general, los factores electrónicos y estéricos del ligando son los responsables de la modulación de la reactividad.

En lo que respecta a los factores electrónicos, ligandos electrón-dadores tales como carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) o de tipo fosfina con grupos dadores como $P(p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4)_3$, $P(o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$, etc, se consideran electrónicamente ricos y pueden estabilizar complejos catiónicos donando densidad electrónica a través del metal. Por el contrario, ligandos con sustituyentes electrón-atractores como fosfitos $P(\text{OR})_3$ o fosfinas con sustituyentes aceptores como $P(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ o $P(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3$, son electrónicamente pobres y tienden a retirar densidad electrónica al metal, rebajando su LUMO y facilitando su coordinación a sistemas insaturados.

Por otra parte, los efectos estéricos son el resultado de fuerzas repulsivas, generalmente interacciones no covalentes, entre diferentes partes de la

⁹ *Phosphorous(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*. Edited by Paul C. J. Kamer and Piet W. N. M. van Leeuwen. John Wiley & Sons, Ltd.; U. K. **2012**.

¹⁰ Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351.

molécula.¹¹

Debido a que en la mayor parte de las ocasiones no se puede separar la influencia de ambos factores, se han establecido parámetros como la frecuencia de vibración (ν) y el ángulo de Tolman (θ) para medir la influencia de los factores electrónicos y estéricos respectivamente.

El parámetro ν toma como referencia la frecuencia de vibración en espectroscopía de infrarrojos (IR) de la banda correspondiente al carbonilo del complejo $\text{Ni}(\text{CO})_4$. Midiendo la variación en la frecuencia de vibración en IR, al sustituir un carbonilo del complejo por el ligando correspondiente, se puede cuantificar el carácter dador o atractor del ligando. Sin embargo, en el caso de los complejos de oro con ligandos carbonilo la retrodonación del metal al ligando es muy baja y se observan desplazamientos hacia la zona del azul en el espectro de IR. Por esta razón, existen pocos datos en este sentido acerca de complejos de oro con ligandos carbonilo.¹²

Por otro lado, el ángulo del Tolman (θ), empleado únicamente en el caso de las fosfinas, se define como el ángulo cónico que se forma tomando como referencia el origen del vértice, que sería donde está situado el átomo del metal, a 2.28 Å del átomo de fósforo (independientemente del centro metálico) y es tangente al radio de Van der Waals de los átomos más alejados del sustituyente (Figura 4).

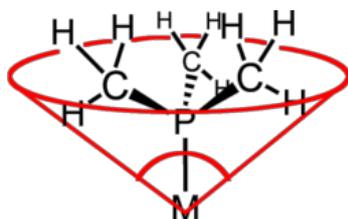


Figura 4. Representación del ángulo de Tolman.

¹¹ Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.

¹² a) Ciancaleoni, G.; Scafuri, N.; Bistoni, G.; Macchioni, A.; Tarantelli, F.; Zuccaccia, D.; Belpassi, L. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 9907. b) Joost, M.; Estévez, L.; Mallet-Ladeira, S.; Miqueu, K.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14512. c) Bistoni, G.; Rampino, S.; Scafuri, N.; Ciancaleoni, G.; Zuccaccia, D.; Belpassi, L.; Tarantelli, F. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1174.

Dado que el ángulo de Tolman solo es aplicable en el caso de las fosfinas y que en los últimos años los ligandos de tipo carbeno *N*-heterocíclico (NHC) han experimentado un notable protagonismo en reacciones catalizadas mediante complejos de oro, Carvallo y Nolan,¹³ describieron un nuevo parámetro para tratar de cuantificar el efecto estérico de los ligandos unidos a un centro metálico. Dicho parámetro se conoce como el *porcentaje de volumen enterrado* o $\%V_{bur}$ ¹⁴ y se define como el porcentaje del volumen total de una esfera ocupado por el ligando unido al centro metálico a una distancia media de 2.00 Å. En función de los sustituyentes de los ligandos aumenta o disminuye dicho porcentaje (Figura 5).

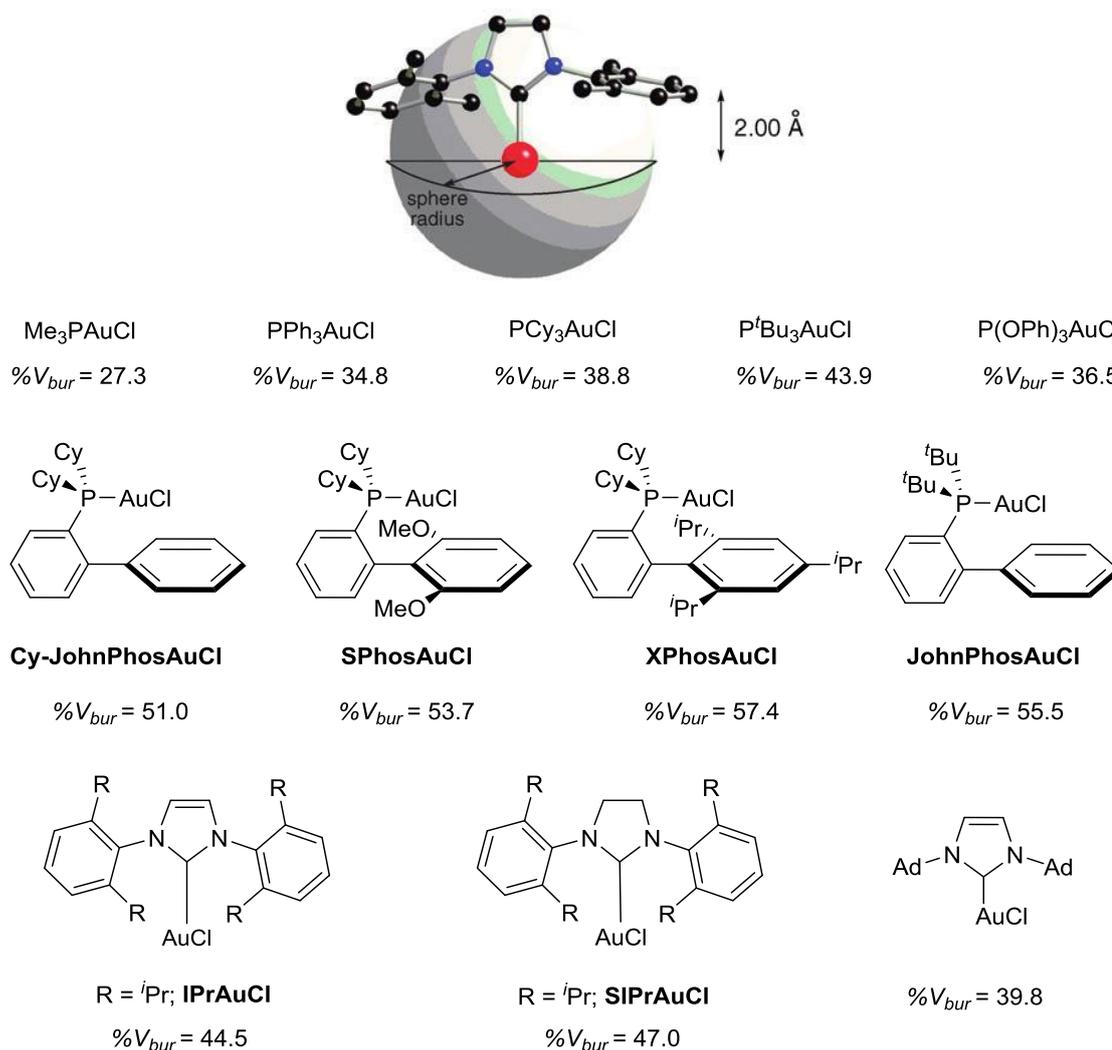
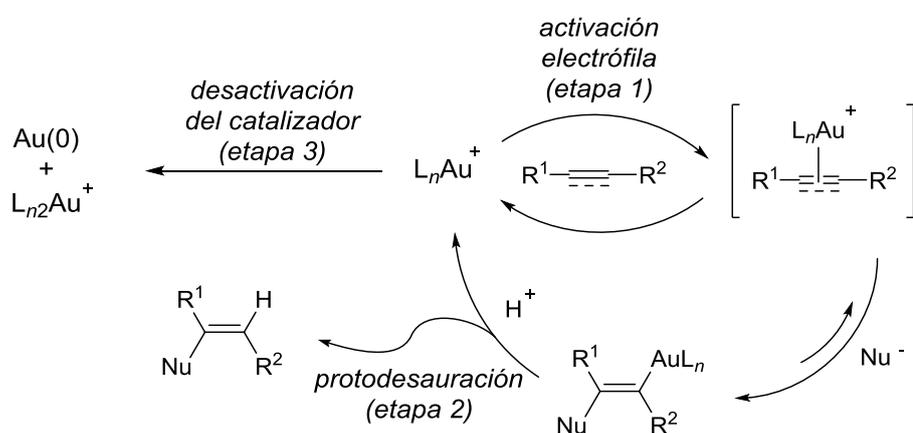


Figura 5. Porcentaje de volumen enterrado calculado para diferentes complejos de Au(I).

¹³ Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4322.

¹⁴ Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841.

En este contexto, el profesor Xu y colaboradores¹⁵ llevaron a cabo un estudio del efecto de los ligandos unidos a complejos de oro, basándose en que la mayor parte de las reacciones catalizadas por estos complejos se pueden dividir en 3 etapas (Esquema 2). En una primera etapa tiene lugar la activación electrófila π del alquino (o alqueno) mediante la coordinación del complejo de oro, dando como resultado un intermedio de tipo *trans*-alquenil oro (o alquil oro en el caso de los alquenos). A continuación, en la segunda etapa, el complejo de oro formado reacciona con un electrófilo (habitualmente un protón) dando lugar al producto final de la reacción. Este paso se conoce como protodesaturación. Finalmente, la última etapa consistiría en el proceso de desactivación que sufre el metal en todas las reacciones catalizadas por oro. Esta etapa, suele involucrar procesos de reducción de la especie catiónica de oro hacia oro(0).



Esquema 2. Etapas de una reacción modelo catalizada por un complejo de oro.

Con este planteamiento, Xu y colaboradores centraron su estudio en el efecto del ligando en las etapas de activación electrófila de un sistema insaturado de tipo alqueno o alquino y su posterior protodesaturación.¹⁵

Así, los autores han estudiado en primer lugar la etapa de activación electrófila de un triazol propargílico con complejos catiónicos de oro(I), que poseen ligandos fosfina con diferente capacidad σ -dadora. En la Figura 6 se muestran los resultados del estudio cinético llevado a cabo, en el que se aprecia

¹⁵ Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697.

cómo la activación del sistema insaturado por el complejo de oro está favorecida en el caso de complejos de oro con ligandos deficitarios en densidad electrónica. Es necesario mencionar que para llevar a cabo el estudio se tuvieron en cuenta resultados previos de otros grupos que mostraron que la activación del sistema insaturado y posterior ataque del nucleófilo es un proceso reversible.¹⁶

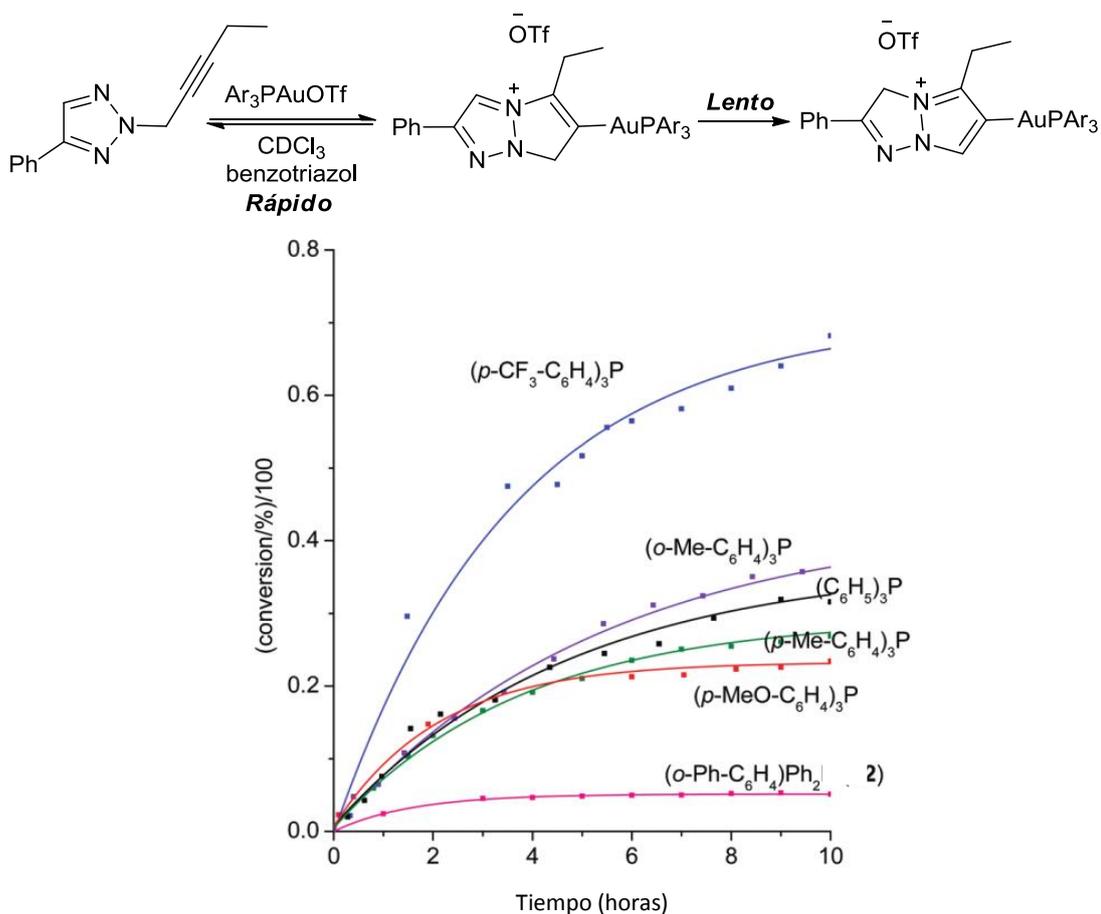


Figura 6. Efecto del ligando en la etapa de activación electrófila.

Por otra parte, se estudió la etapa de protodesauración y los resultados de dicho estudio mostraron que los ligandos con carácter dador tienden a acelerar este proceso mientras que los electrónicamente deficientes lo ralentizan. En la Figura 7 se muestran los estudios cinéticos llevados a cabo para esta reacción mediante el empleo de diferentes ligandos.

¹⁶ a) Lalonde, R. L.; Brenzovich, W. E. Jr.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Kelley, K.; Goddard, W. A. III; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 226. b) De Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 906.

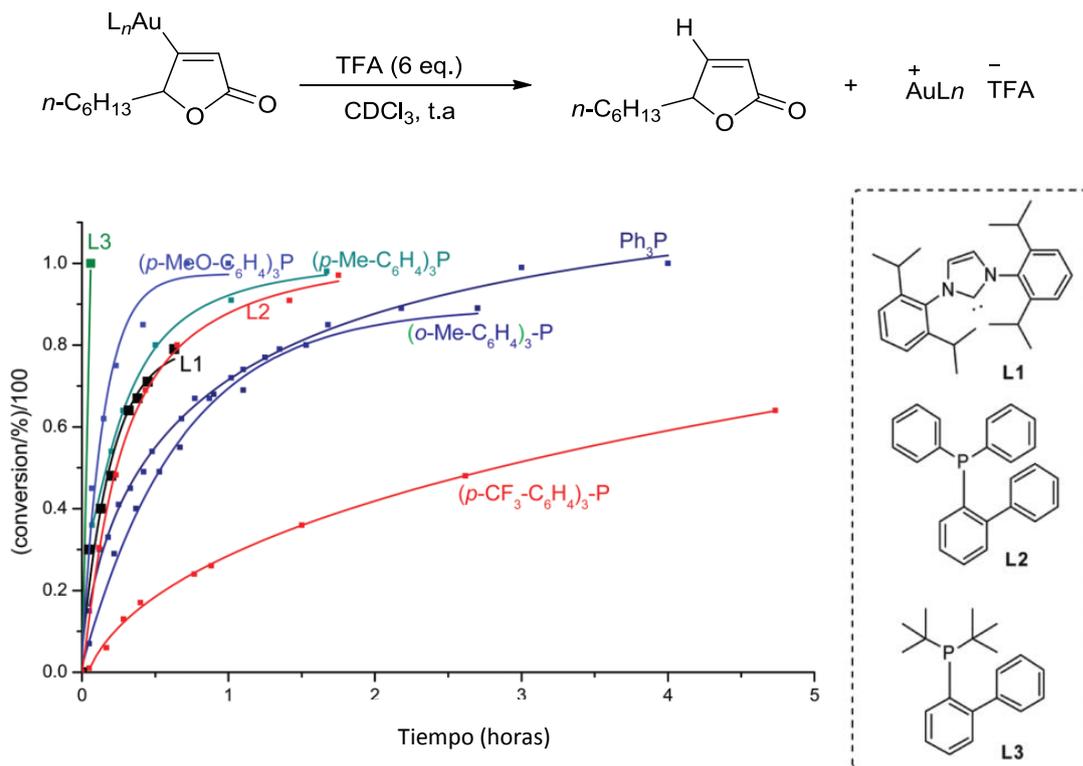


Figura 7. Efecto del ligando en la etapa de protodesaturación.

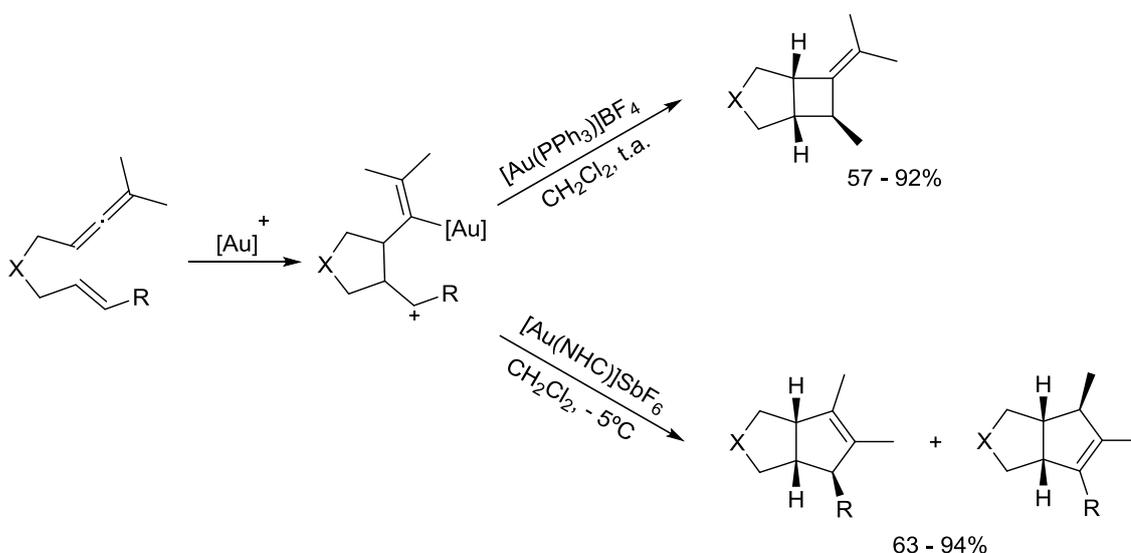
Por último, en la mayoría de las reacciones catalizadas por complejos de oro aparece un proceso de desactivación del catalizador. El complejo catiónico de oro se reduce gradualmente a oro(0) (partículas de oro o espejo de oro en ocasiones) y a la forma dicoordinada AuL_2^+ . Las especies de tipo $L_2Au^+X^-$ carecen de actividad catalítica por coordinación lineal del centro metálico con dos ligandos no lábiles, independientemente de sus características dadoras. Sin embargo, en el caso de los ligandos fosfina de tipo biarilo se ha observado una ralentización en la descomposición.¹⁷ Este efecto, que se atribuyó inicialmente a un efecto del biarilo, parece que no está demostrado, como se ha puesto de manifiesto en un trabajo posterior del grupo del profesor Echavarren.¹⁸ En este estudio se demuestra que la distancia metal-areno es demasiado larga para que exista una interacción estabilizante.

¹⁷ a) Herrero-Gómez, E; Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Benet-Buchholz, J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455. b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178. c) Li, Q.-S.; Wan, C.-Q.; Zou, R.-Y.; Xu, F.-B.; Song, H.-B.; Wan, X.-J.; Zhang, Z.-Z. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1888.

¹⁸ Pérez-Galán, P.; Delpont, N.; Herrero-Gómez, E.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5324.

En resumen, teniendo en cuenta la complejidad de las transformaciones catalizadas por complejos de oro, el diseño racional de los ligandos es aún una tarea complicada. En la actualidad, el proceso de elección del ligando más adecuado para llevar a buen término un proceso catalítico sigue siendo una metodología de tipo ensayo-error del ligando a utilizar, más que un diseño racional del mismo sobre una base teórica.

Un ejemplo ilustrativo de la influencia de la naturaleza de los ligandos en las transformaciones catalizadas por complejos de oro(I) se muestra en el Esquema 3. Así, los grupos de Toste¹⁹ y Fürstner²⁰ mostraron que, tras el tratamiento de un aleno en presencia de un complejo de oro(I) con un ligando de tipo fosfina, se obtiene un biciclo [3.2.0], mientras que si el catalizador posee un ligando de tipo NHC se obtienen los correspondientes biciclos [3.3.0] mostrados en el Esquema 3.



Esquema 3. Síntesis regiodivergente de biciclos, catalizada por complejos de oro(I).

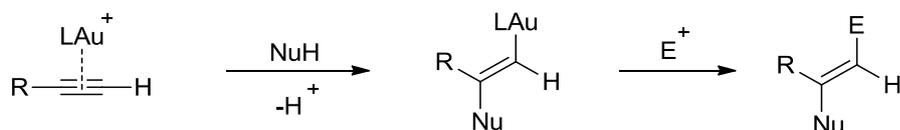
¹⁹ Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402.

²⁰ Alcarazo, M.; Stork, T.; Anoop, A.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542.

Activación carbofílica con complejos de oro.

La activación de enlaces múltiples carbono-carbono (activación carbofílica) es una de las áreas en las que los complejos de oro están jugando un papel más relevante. Por este motivo, y considerando que el trabajo desarrollado para la presente Memoria se centra en este tipo de activaciones, se describen a continuación algunos de los aspectos generales de este tipo de transformaciones.

La coordinación de un complejo catiónico de oro a un sistema insaturado produce un déficit de densidad de carga en su nube π , convirtiéndolo en un sistema electrófilo susceptible de ser atacado por un nucleófilo.²¹ En general, el ataque del nucleófilo al compuesto insaturado activado por el complejo de oro supone la evolución más habitual de este tipo de intermedios y sigue normalmente una regioquímica de tipo Markovnikov (Esquema 4).



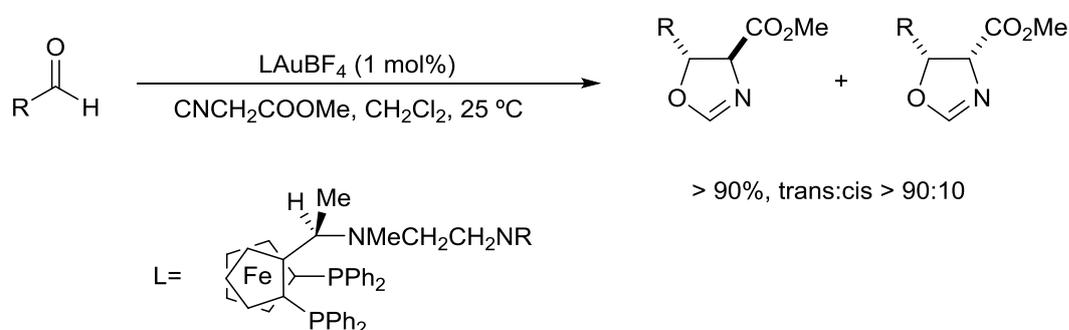
Esquema 4. Adición de un nucleófilo a un alquino activado por un complejo de oro.

Durante mucho tiempo el oro fue considerado como un metal “catalíticamente muerto”, hasta que, en 1986, Ito y Hayashi²² publicaron la

²¹ Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028.

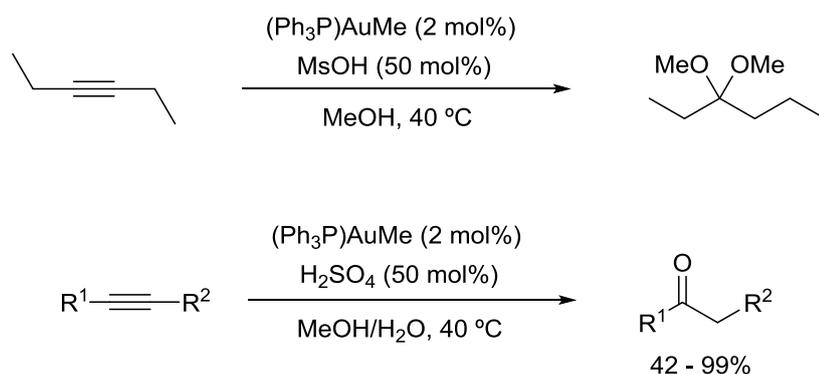
²² Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.

primera reacción de catálisis homogénea con oro. Dicha reacción consistía en un proceso asimétrico de tipo aldol entre un aldehído y un isocianato, empleando como catalizador un complejo de oro(I) con un ligando de tipo ferrocenilfosfina quiral (Esquema 5).



Esquema 5. Catálisis asimétrica de tipo aldol, mediante un complejo de oro.

Sin embargo, no fue hasta más de una década después cuando se describen las primeras activaciones de alquinos con complejos de oro, de la mano de Teles²³ y Tanaka,²⁴ mostrando, con ligandos de tipo fosfina, su potencial catalítico en la activación electrófila de alquinos en presencia de nucleófilos oxigenados (Esquema 6).

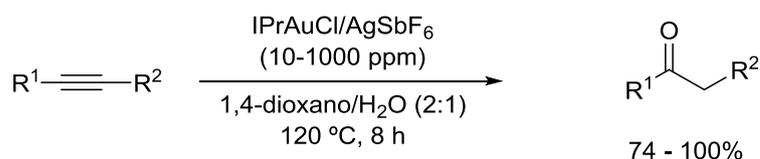


Esquema 6. Acetalización e hidratación de alquinos.

²³ Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

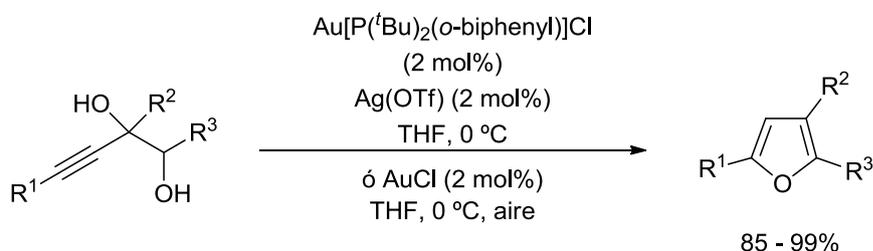
²⁴ Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563.

Un ejemplo ilustrativo de este tipo de transformaciones es el descrito por el profesor Nolan,²⁵ en el cual se muestra la madurez de esta transformación (Esquema 7). Así, en esta publicación se recoge la hidratación de alquinos empleando una muy baja cantidad (ppm) de un complejo de oro(I) como catalizador.



Esquema 7. Hidratación de alquinos con ppm de un catalizador de oro(I).

Este tipo de transformación se ha aplicado también a procesos intramoleculares de formación de enlaces carbono-oxígeno que conducen a los correspondientes heterociclos oxigenados de forma regioselectiva.²⁶ En este contexto, uno de los sustratos más empleados para este tipo de transformaciones son los alquinoles propargílicos.²⁷ En el Esquema 8 se muestra un ejemplo de este tipo de procesos con diferentes catalizadores de oro(I).



Esquema 8. Ciclación intramolecular de alcoholes homopropargílicos.

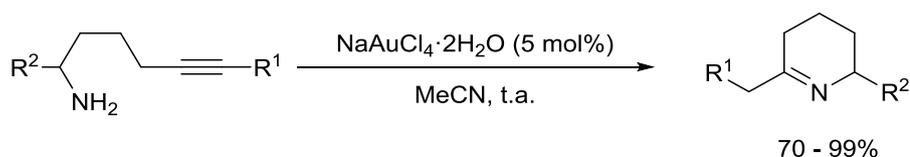
Además de las reacciones de hidroalcoxilación de alquinos catalizadas por

²⁵ Marion, N.; Ramón, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448.

²⁶ a) Barluenga, J.; Fernández, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8121. b) Barluenga, J.; Calleja, J.; Mendoza, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7110. c) Arto, T.; Fañanás, F. J.; Rodríguez, F. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7218.

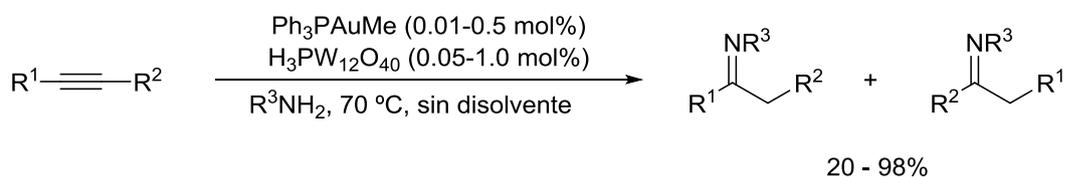
²⁷ a) Aponick, A.; Li, C-Y.; Malinge, J.; Marques, E. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4624. b) Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002.

complejos de oro, se han descrito reacciones de alquinos con nucleófilos nitrogenados catalizadas también por estos complejos. El primer ejemplo de hidroaminación de alquinos fue desarrollado por Utimoto y colaboradores en 1987 y se muestra en el Esquema 9. Los autores describieron la adición intramolecular de una amina primaria a un alquino en la síntesis de esqueletos de 2,3,4,5-tetrahidropiridinas catalizada por un complejo de oro(III).²⁸



Esquema 9. Hidroaminación intramolecular catalizada por un complejo de oro(III).

Posteriormente, las reacciones de hidroaminación de alquinos catalizadas por complejos de oro se han aplicado también a procesos intermoleculares. Así, el grupo del profesor Tanaka describió la hidroaminación de alquinos con aminas primarias, catalizada por un complejo de oro(I), para dar lugar a iminas (Esquema 10).²⁹



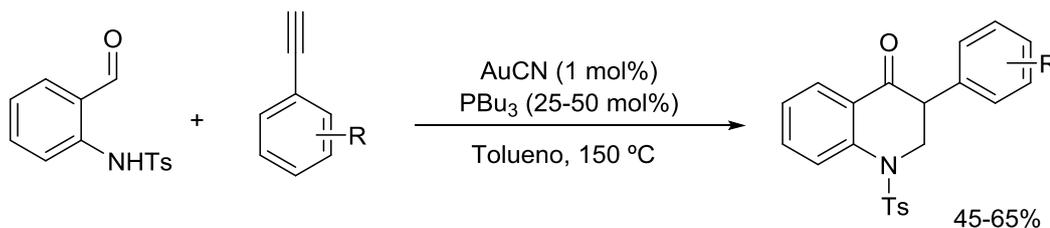
Esquema 10. Hidroaminación intermolecular de alquinos.

El desarrollo de las reacciones de hidroaminación de alquinos, junto con otras transformaciones catalizadas por complejos de oro, ha permitido abordar la síntesis de productos naturales o intermedios de síntesis total. A modo de ejemplo, en el Esquema 11 se muestra la síntesis de un tipo de azaflavanona a partir de un derivado de *orto*-aminobenzaldehído y alquinos terminales.³⁰

²⁸ Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, *25*, 297.

²⁹ Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349.

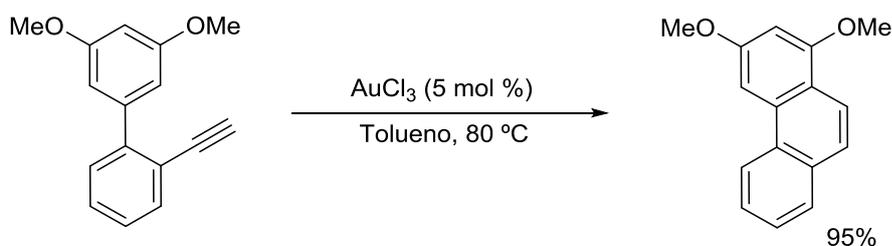
³⁰ Skouta, R.; Li, C.-J. *Synlett* **2007**, *11*, 1759.



Esquema 11. Síntesis de azaflavonas mediante de hidroaminación de alquinos.

En este contexto, otros sistemas carbonados insaturados como arenos o enlaces múltiples carbono-carbono, también pueden adicionarse a alquinos activados por complejos de oro, dando lugar a nuevos enlaces carbono-carbono.

Así, en la hidroarilación de alquinos se produce el ataque del areno sobre el alquino para dar lugar a un intermedio catiónico que, a través de un proceso de protodesauración, conduce al producto final con recuperación de la aromaticidad. Esta transformación se puede considerar como una adición formal del enlace Ar-H al alquino.³¹ A modo de ejemplo, se muestra el desarrollado por Fürstner y colaboradores (Esquema 12). En este trabajo se describe la reacción del alquino terminal que posee un sustituyente biarilo catalizada por AuCl₃. El proceso tiene lugar a 80 °C y conduce a un esqueleto de fenantreno.³²



Esquema 12. Hidroarilación de un alquino catalizada por tricloruro de oro.

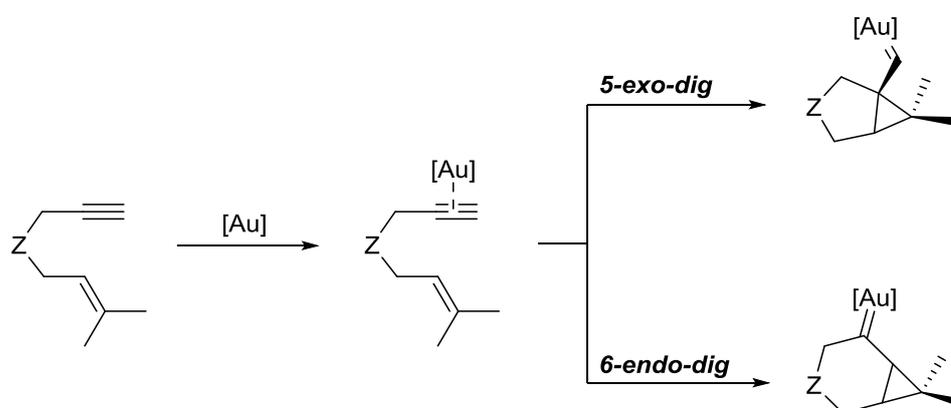
Por otro lado, no sólo las reacciones de hidroarilación de alquinos catalizadas por complejos de oro son las únicas transformaciones capaces de generar enlaces

³¹ Boorman, T. C.; Larrosa, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1910.

³² a) Fürstner, A.; Mamane, V. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264. b) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

carbono-carbono, sino que, tal y como se ha mencionado anteriormente, las reacciones de alquinos que poseen en disposición adecuada un doble enlace C-C son susceptibles de sufrir reagrupamientos del esqueleto. Estas transformaciones conocidas como cicloisomerizaciones de eninos poseen un gran potencial sintético.³³

En primer lugar, cabe destacar que los complejos de oro(I), a diferencia de otros metales de transición, poseen un modo de coordinación lineal no simultáneo con el alquino y el alqueno. Este hecho, y la dificultad que presenta la adición oxidante en este metal de transición, hace que los procesos de cicloisomerización transcurran por caminos diferentes respecto a otros metales de transición utilizados en este tipo de transformaciones, que forman habitualmente metalaciclos.³⁴ En general, las transformaciones más habituales de eninos catalizadas por complejos de oro(I), consisten en cicloisomerizaciones de 1,6-eninos y se inician por coordinación del catalizador al alquino, seguido de una adición del alqueno a este sistema π deficiente, a través de un ataque 5-*exo-dig* o 6-*endo-dig*. Este ataque del alqueno puede dar lugar a la formación de ciclos de cinco (5-*exo-dig*) o de seis eslabones(6-*endo-dig*).³⁵



Esquema 13. Diferentes evoluciones en cicloisomerización de 1,6-eninos.

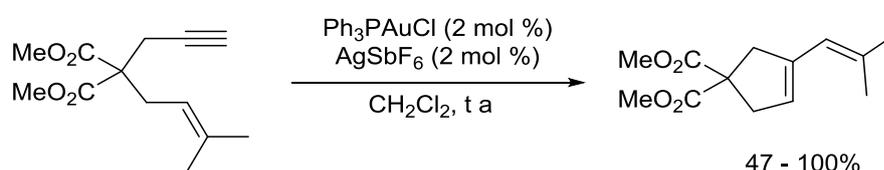
³³ Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326.

³⁴ Algunas revisiones de cicloisomerizaciones de eninos catalizadas por metales de transición: a) Stathakis, C. I.; Gkizis, P. L.; Zografos, A. L. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1093. b) Muratore, M. E.; Homs, A.; Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Asian. J.* **2014**, *9*, 3066. c) Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884. d) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813.

³⁵ Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1026.

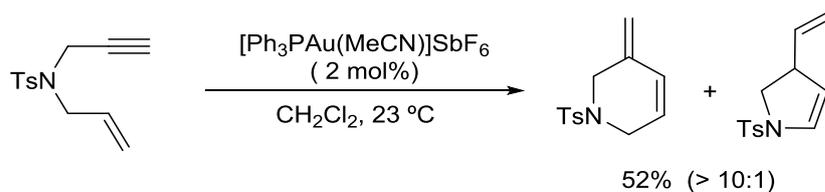
Uno de los autores que más ha contribuido al conocimiento y desarrollo de este tipo de transformaciones es el profesor Echavarren. Él y su grupo han estudiado de forma exhaustiva estos procesos.

Un ejemplo representativo de cicloisomerización de eninos catalizada por complejos de oro, y desarrollado por el profesor Echavarren y colaboradores,³⁶ se muestra en el Esquema 14. En dicho ejemplo se observa como el compuesto de tipo 1,6-enino, en presencia de un complejo de oro(I) en cantidades catalíticas, experimenta un proceso de tipo 5-*exo-dig* generando el aducto final.



Esquema 14. Cicloisomerización 5-*exo-dig* de 1,6-eninos catalizada por oro.

Por otro lado, en el Esquema 15 se describe la reacción de cicloisomerización de un 1,6-enino con un alqueno terminal. Dicha reacción, catalizada por un complejo de oro(I), tiene lugar mayoritariamente a través de un proceso 6-*endo-dig*.³⁷



Esquema 15. Cicloisomerización 6-*endo-dig*.

³⁶ Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402.

³⁷ Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; López, S.; Jiménez-Nuñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677; Corrigendum: *Chem. Eur. J.* **2008**, *No.14*, 5096.

Al igual que los alquinos, los alenos son sustratos insaturados susceptibles de ser activados por complejos catiónicos de oro. En este caso, los complejos de oro catiónicos pueden dar lugar a diferentes tipos de intermedios según el modo de coordinación con el aleno (Figura 8). Dichos complejos se podrían dividir en η^2 -coordinados **I**, cationes σ -alílicos **II**, carbenos zwitteriónicos **III** y alenos “doblados” η^2 -coordinados **IV**. En la Figura 8 se muestran los diferentes modos de coordinación del (*R*)-1,3-dimetilaleno con AuBr₃ y sus energías relativas, en kcal/mol, obtenidas mediante cálculos computacionales.³⁸

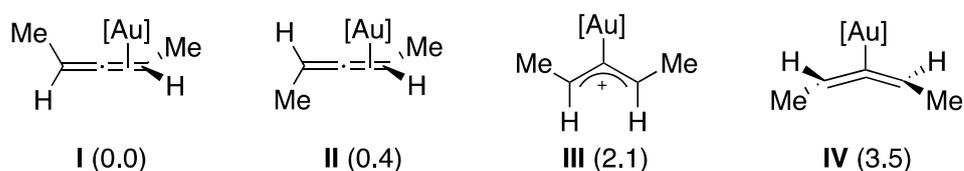


Figura 8. Coordinación del (*R*)-1,3-dimetil aleno con AuBr₃.

El análisis de los diferentes modos de interacción del aleno con el complejo catiónico de oro indica que en las especies **I** y **IV** se mantiene la estereoquímica. Por otro lado, el intermedio tipo **III** sería el responsable de la isomerización del aleno según un estudio teórico reciente llevado a cabo por el grupo del profesor Widenhoefer.³⁹

De forma similar a los alquinos, los alenos activados por complejos catiónicos de oro reaccionan con especies nucleófilas. A continuación se muestran algunos ejemplos representativos de la reacción de alenos con nucleófilos oxigenados, nitrogenados y carbonados catalizadas por complejos de oro, que dan lugar a nuevos enlaces carbono-oxígeno, carbono-nitrógeno y carbono-carbono.

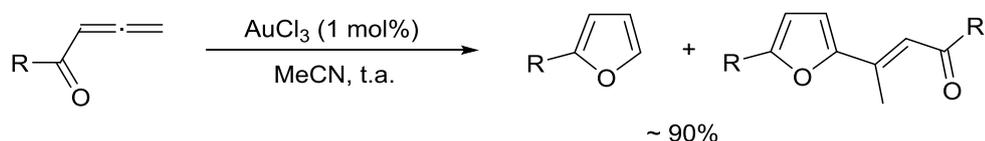
La primera reacción de alenos con nucleófilos oxigenados,⁴⁰ catalizada por un

³⁸ Yang, W.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2941.

³⁹ Li, H.; Harris, R. J.; Nakafuku, K.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2016**, *35*, 2242.

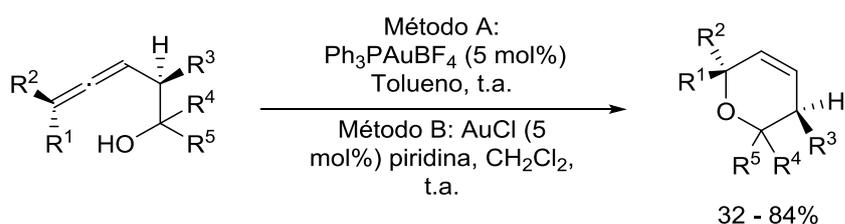
⁴⁰ Para revisiones recientes sobre alcoxilaciones ver: a) Muzart, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5815. b) Teles, J. H. *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, 1st ed. (Eds.: Hashmi, A. S. K.; Toste, F. D.), Wiley-VCH, **2012**, 201. c) Huguet, N.; Echavarren, A. M. *Top. Organomet. Chem.* 1st ed.; Springer; **2011**, *43*, 291.

complejo de oro, fue llevada a cabo en el grupo del profesor Hashmi.⁴¹ Así, cuando se trataron las alenonas que se muestran en el Esquema 16 con 1 mol% de AuCl₃, se obtuvieron los derivados de furano junto con el dímero de dicha alenona. La transformación se justifica por ataque del oxígeno carbonílico a la posición terminal del aleno activado, seguido de un proceso de aromatización-protodesauración. La formación del dímero se puede justificar a través de una hidroarilación formal del aleno. Este tipo de reacciones ya se habían descrito con anterioridad empleando como catalizadores complejos de plata⁴² o paladio.⁴³ Sin embargo, el empleo de un complejo de oro rebaja notablemente los tiempos de reacción y permite que la transformación tenga lugar en condiciones más suaves y con menores cargas de catalizador.



Esquema 16. Cicloisomerización de alenonas catalizada por tricloruro de oro.

Un ejemplo representativo de la formación de compuestos cíclicos de 6 eslabones a partir de alenos, es el descrito por el profesor Krause y colaboradores.⁴⁴ Así, cuando se tratan derivados de pent-3,4-dien-1-ol con un catalizador de oro(I), se obtienen 2*H*-4,5-dihidropiranos con buenos rendimientos (Esquema 17).



Esquema 17. Reacción de hidroalcoxilación de alenos.

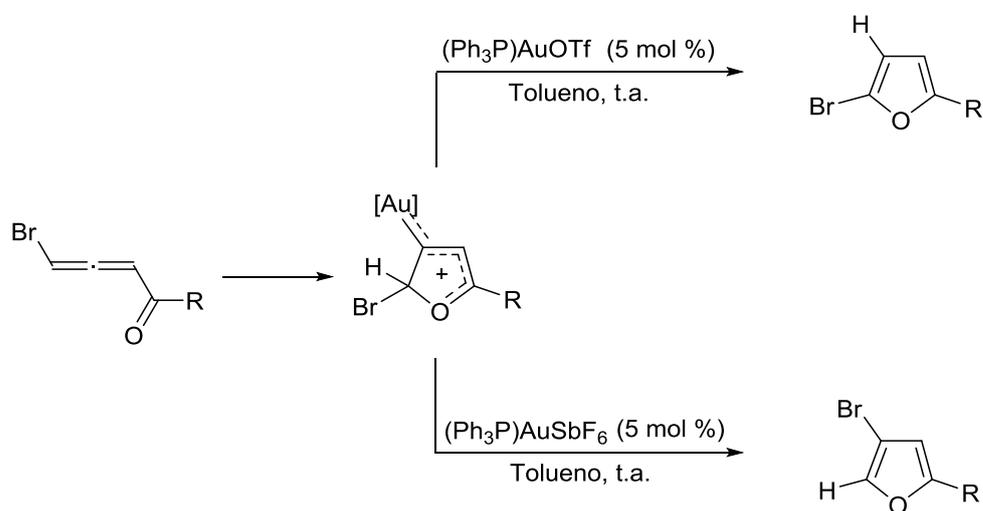
⁴¹ Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285.

⁴² Marshall, J. A.; Robinson, E. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3450.

⁴³ Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1581.

⁴⁴ Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485.

Por otra parte, una transformación interesante de alenos catalizada por complejos de oro, fue llevada a cabo por el profesor Gevorgyan empleando bromoalenonas como material de partida (Esquema 18). Este procedimiento permitió la síntesis regioselectiva de bromofuranos, muy útiles como intermedios sintéticos y de difícil acceso en síntesis orgánica.⁴⁵ En esta transformación, el regioisómero obtenido varía con el contraión del catalizador de oro empleado. Los autores justifican esta diferencia en la reactividad por la capacidad del anión triflato para asistir la migración [1,2] del hidrógeno en el intermedio. Sin embargo, en el caso de emplear aniones menos coordinantes como tetrafluoroborato (BF_4^-) o hexafluorofosfato (SbF_6^-), es el bromo el que migra dando lugar al correspondiente halofurano.



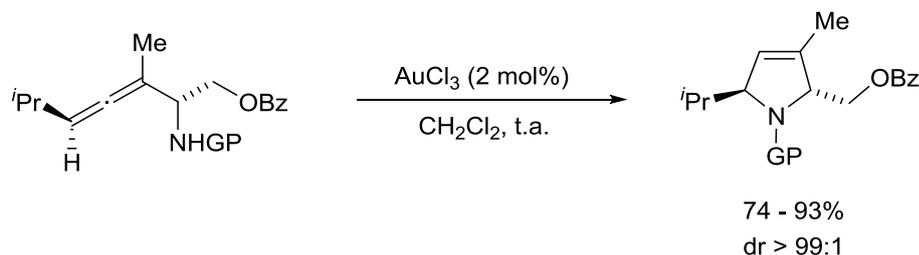
Esquema 18. Cicloisomerización de bromoalenonas catalizada por oro.

De forma similar a la reacción con sistemas oxigenados, los alenos también son sustratos de partida adecuados para dar lugar a procesos de hidroaminación catalizada por complejos de oro. El primer ejemplo de hidroaminación de alenos fue descrito en 2004.⁴⁶ En este trabajo se lleva a cabo una síntesis diastereoselectiva de derivados de 2,5-dihidropirrol a través de un proceso de hidroaminación de un aleno que posee una función NH-protegida, en posición

⁴⁵ a) Sromek, A. W.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500. b) Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6940.

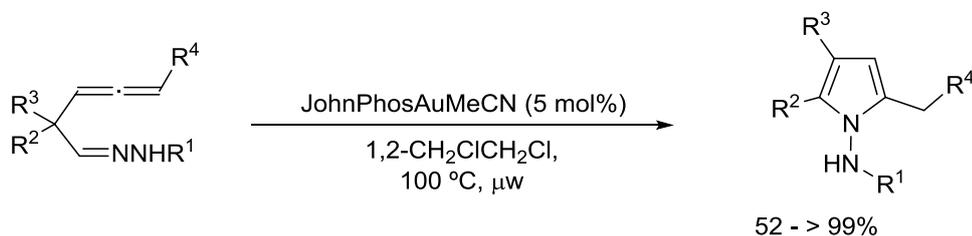
⁴⁶ a) Morita N.; Krause, N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121. b) Morita, N.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4634

adecuada (Esquema 19).



Esquema 19. Hidroaminación de alenos catalizada por tricloruro de oro.

Por otro lado, no solo las aminas son compuestos capaces de dar lugar a reacciones de hidroaminación de alenos en presencia de un catalizador metálico de oro, sino que las hidrazonas también pueden serlo. El profesor Fensterbank y colaboradores⁴⁷ han descrito la ciclación intramolecular de una hidrazona mediante el calentamiento asistido por microondas, con rendimientos que van de moderados a excelentes (Esquema 20).

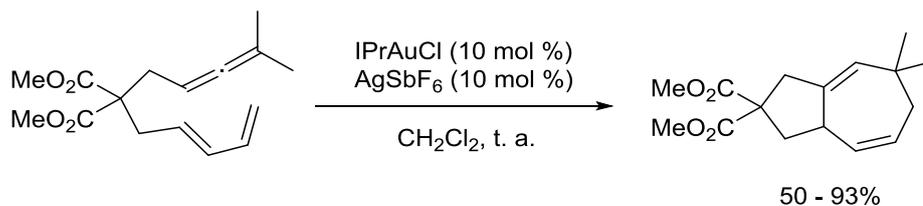


Esquema 20. Síntesis de pirroles funcionalizados catalizada por un complejo de oro.

De manera similar a los alquinos, las reacciones de cicloisomerización de alenos catalizadas por complejos de oro, permiten la formación de nuevos enlaces carbono-carbono. Un ejemplo de este tipo de reacciones es el que se muestra en el Esquema 21. Así, a partir de un alenodieno se obtiene un aducto de cicloadición [4+3] mediante un proceso catalizado por el complejo de IPrAuSbF_6 generado “in situ” con una sal de plata.⁴⁸

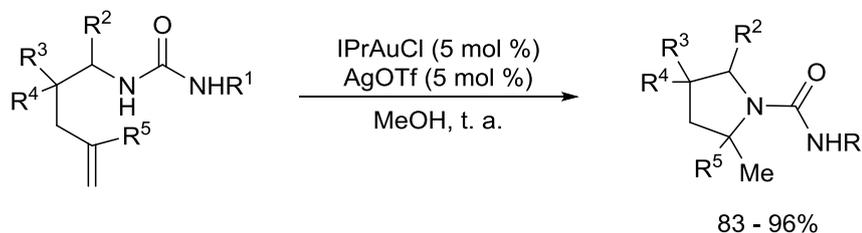
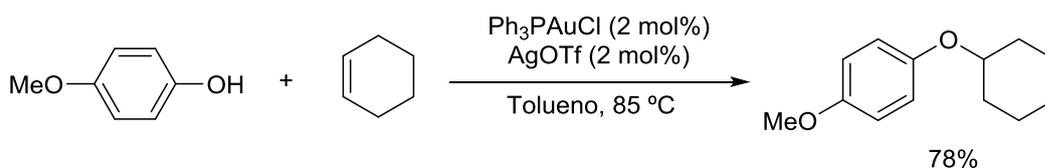
⁴⁷ Benedetti, E.; Lemièrre, G.; Chapellet, L.-L.; Penoni, A.; Palmisano, G.; Malacria, M.; Goddard, J.-P.; Fensterbank, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4396.

⁴⁸ Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur.*



Esquema 21. Cicloadición formal [4+3] de alenodienes.

Finalmente, y aunque menos frecuentes, también se han descrito algunas reacciones de hidroalcoxilación e hidroaminación de olefinas catalizadas por complejos de oro. En el siguiente esquema se recogen dos ejemplos de este tipo de transformaciones. El primero de ellos consiste en la adición de *p*-metoxifenol a ciclohexeno⁴⁹ mientras que en el segundo caso se muestra una hidroaminación intramolecular con un derivado de urea.^{50, 51}



Esquema 22. Hidroalcoxilación e hidroaminación de alquenos.

J. **2009**, *15*, 3336.

⁴⁹ Yang, C.-G; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6966.

⁵⁰ Widenhoefer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555.

⁵¹ Bender, C.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5303.

Complejos de Tipo Carbeno de Oro. Naturaleza del enlace.

Los carbenos^{52,53} son especies neutras, generalmente muy reactivas, de tipo :CR₂. Podría decirse que cada carbeno engloba a su vez dos tipos de intermedios reactivos en función del estado de espín del sistema. Si los espines de los electrones están alineados, entonces el estado de espín es $S = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$ y la multiplicidad, $m_s = 2S + 1 = 3$, dando lugar a lo que se conoce como estado triplete. Por el contrario, si los espines de los electrones no están alineados, el estado de espín sería $S = \frac{1}{2} + (-\frac{1}{2}) = 0$ y la multiplicidad, $m_s = 2S + 1 = 1$, tratándose, por tanto, de un estado singulete.⁵⁴

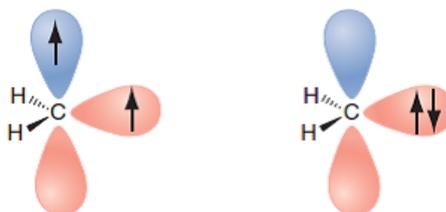


Figura 9. Estructura de los orbitales para los estados triplete y singulete, respectivamente.

⁵² Algunas publicaciones relacionadas: a) Jones, M.; Moss, A. *Carbenes* **1973**, 2 vols., Wiley, New York. b) Kirmse, *Carbene Chemistry* **1971**, 2ª Ed., Academic Press, New York. c) Rees y Gilchrist, *Carbenes, Nitrenes and Arynes* **1969**, Nelson, London. d) Hine, *Divalent Carbon* **1964**, Ronald Press, New York.

⁵³ Algunas revisiones sobre carbenos: a) Moss, R. A.; Jones, M. *React. Intermed.* **1981**, 2, 59. b) Bethell, D. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1969**, 7, 153. c) Allinger, N. L.; Eliel, E. L.; Closs, G. L. *Top. Stereochem.* **1968**, 3, 193. d) Chinoporos, E. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 235.

⁵⁴ Anslyn, E. V.; Dennis, A. D. *Modern Physical Organic Chemistry* **2005**, University Science Books

Por norma general, la regla de Hund predice que el estado triplete tiene una preferencia por la geometría lineal debido al hecho de tener un electrón en cada orbital lo que produce una distorsión estabilizante y, efectivamente, esa norma se cumple para este tipo de carbenos. Otro dato relevante es que estos carbenos en estado triplete suelen presentar un tipo de reactividad muy similar a los radicales. Por otro lado, el estado singulete presenta un comportamiento diferente al contener los dos electrones en un único orbital reminiscente de un sp^2 . Además de ese orbital con dos electrones, presenta un orbital p vacío. En principio el estado triplete es la forma más estable para las especies de tipo carbeno. Sin embargo, ciertos sustituyentes pueden estabilizar la forma singulete mediante donación electrónica del sustituyente al orbital p vacío. En otras palabras, ese orbital p vacío puede ser estabilizado por donación electrónica por parte de un sustituyente del carbeno o bien por retrodonación de un orbital de un metal al carbono carbénico, favoreciendo así el estado singulete. Dicha estabilización produce una distorsión en la geometría y de ahí que geometrías lineales supongan en general, aunque no siempre, carbenos en estado triplete.

Estos carbenos de tipo $:CR_2$, se conocen como *carbenos clásicos*. No obstante, en las reacciones catalizadas por metales de transición es frecuente ver intermedios de tipo carbeno en los que el metal se encuentra unido al carbono carbénico estabilizándolo mediante retrodonación de densidad electrónica metal-carbono. Algunos de estos carbenos metálicos son estables y se pueden aislar sin dificultad, como por ejemplo los carbenos de Fischer, mientras que otros únicamente han sido propuestos como intermedios de reacción.

En el caso de las reacciones catalizadas por complejos de oro, son bastantes las propuestas de intermedios de tipo carbeno de oro,⁵⁵ aunque se carezca de datos estructurales y únicamente se base en patrones de reactividad. A pesar de la falta de información y caracterización en cuanto a intermedios en la catálisis con complejos de oro, sí se considera que dichos carbenos se comportan tanto estructuralmente, como en términos de reactividad, de manera similar a los carbenos en estado singulete. A pesar de su elevada reactividad, se han aislado algunos complejos *carbeno* de oro empleando ligandos voluminosos para

⁵⁵ Algunas revisiones sobre intermedios caracterizados estructuralmente en catálisis con complejos metálicos de oro: a) Harris, R. J.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4533. b) Liu, L.-P.; Hammond, G. B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129. c) Raubenheimer, H. G.; Schmidbaur, H. S. *Afr. J. Sci.* **2011**, *107*, 31. d) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.

estabilizarlos⁵⁶ o heteroátomos directamente unidos o conjugados con el carbono carbénico.⁵⁷

Por lo que respecta a la influencia de los ligandos de la esfera de coordinación del oro, esta se encuentra condicionada por la existencia de una única vacante de coordinación en el orbital de valencia del oro (6s). Teniendo esto en cuenta, el cumplimiento del principio de exclusión de Pauli⁵⁸ implica una situación de 3 centros-4 electrones, lo que supone un entorno σ -hipervalente (Figura 10).

Para analizar la influencia de los ligandos en el enlace metal-carbono, se debe tener en cuenta que hay dos efectos que influyen en la naturaleza de los enlaces L—Au—C.⁵⁹ El primero es el conocido como *efecto trans*, que consiste en que un aumento de la donación σ del ligando al metal produce un elongamiento en el enlace metal—carbono, disminuyendo su orden de enlace. En segundo lugar, está el *efecto de acidez π* . Dicho efecto tiene en consideración la capacidad del ligando de aceptar densidad electrónica del metal por retrodonación. Una mayor acidez π del ligando supone una disminución en el orden de enlace metal—carbono al decrecer la retrodonación del metal al carbono carbénico (Figura 10).

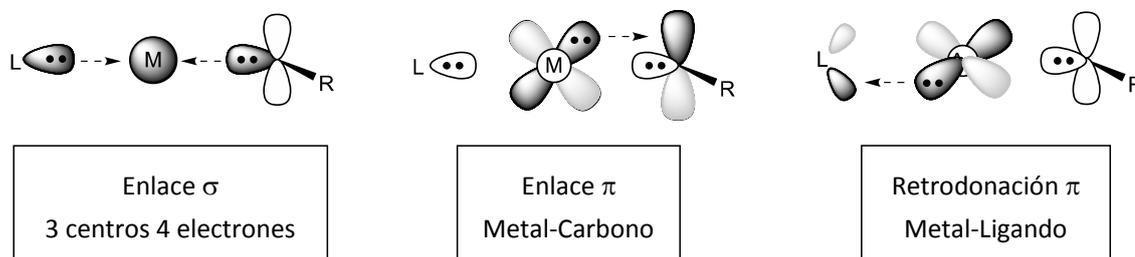


Figura 10. Interacciones ligando-metal-carbono.

⁵⁶ a) Hussong, M. W.; Rominger, F.; Krämer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9372. b) Harris, R. J.; Winderhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9369. c) Joost, M.; Estévez, L.; Mallet-Madeira, S.; Miqueu, K.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14512.

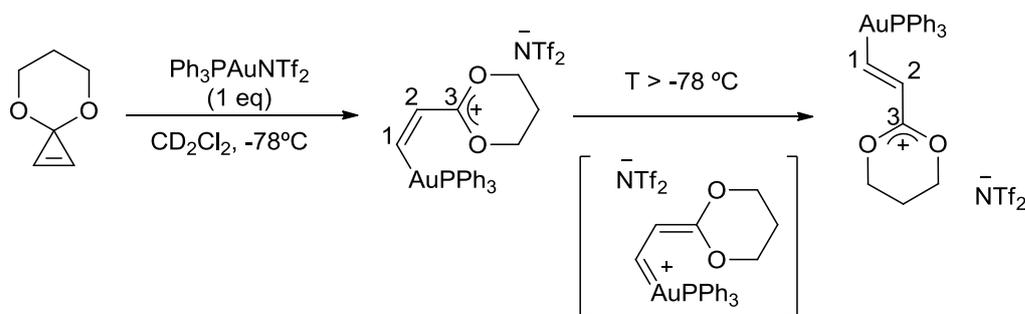
⁵⁷ Algunos ejemplos: a) Seidel, G.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4807. b) Seidel, G.; Gabor, B.; Goddard, R.; Heggen, B.; Thiel, W.; Fürstner, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 879. c) Fañanás-Mastral, M. Aznar, F. *Organometallics* **2009**, *28*, 666. Para más ejemplos consultar el apartado referente al estudio de los carbenos de complejos de oro más adelante.

⁵⁸ Landis, C. R.; Weinhold, F. *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 198.

⁵⁹ Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482.

A la vista de los resultados obtenidos del estudio de estas especies de oro con ligandos estabilizantes, surge el debate acerca de la naturaleza del enlace carbono-oro y su mayor o menor carácter de *carbeno* o de *cación estabilizado por metal*⁶⁰. Algunos autores han tratado de esclarecer esta cuestión en sí, sin embargo, los datos obtenidos muestran que el orden de enlace entre el metal y el carbono carbénico depende fundamentalmente de los sustituyentes de ambos.

En este sentido, en el ejemplo que se muestra en el Esquema 23, Fürstner y colaboradores,⁶¹ basándose en la diferencia de tamaño de los orbitales frontera entre el oro y el carbono, proponen un carácter catiónico para las especies organoáuricas superior a la contribución de tipo carbeno, dada la baja retrodonación electrónica del metal al carbono carbénico.



Esquema 23. Síntesis del carbeno-catión de oro estudiado por Fürstner y colaboradores.

En dicho trabajo se recogen datos de RMN de los compuestos *Z* y *E*, cuya isomerización tiene lugar al dejar subir la temperatura. Los desplazamientos químicos obtenidos para los carbonos C1, C2 y C3 son 214.6, 127.8 y 178.0 ppm, respectivamente para el compuesto *Z* y 212.9, 127.1 y 172.9 ppm para el compuesto *E*. Por otro lado, en el análisis realizado sobre las constantes de acoplamiento mencionadas en el artículo, el enlace C1-C2 muestra un mayor carácter olefínico que el enlace C2-C3. Por último, a pesar de no haber sido posible el cálculo de la barrera de rotación para el enlace C2-C3, se ha estimado que se aproxima a 30 kJ mol⁻¹. Esta energía es similar a la necesaria para la

⁶⁰ Echavarren, A. M. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 431.

⁶¹ Seidel, G.; Mynott, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510.

rotación del enlace C2-C3 en 1,3-butadienos o la rotación del enlace entre el resto fenilo y el carbonilo en el benzaldehído.

Con estos y otros datos,⁶² Fürstner y colaboradores argumentan que este tipo de intermedios tienen más carácter de carbocatión que de carbeno y por lo tanto, el uso del término carbeno empleado en las propuestas mecanísticas debe ser considerado cuidadosamente.

Casi de forma simultánea al trabajo desarrollado por Fürstner y colaboradores, el grupo de Toste llevó a cabo un estudio teórico del enlace oro – carbono analizando tanto la influencia de los ligandos presentes en el metal como de los sustituyentes de los diferentes átomos de carbono.⁵⁹ Con respecto a este último punto, la influencia de los sustituyentes resulta relevante en el análisis de las barreras de rotación, empleando la metodología de cálculo M06, de los enlaces en los cationes que se muestran en la Figura 11.

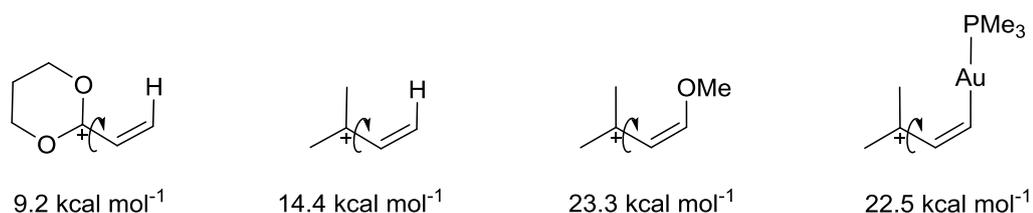


Figura 11. Energías de activación para la rotación de enlaces en cationes estabilizados.

Los resultados obtenidos en los cálculos de las barreras de rotación para los diferentes compuestos concuerdan con los propuestos por Fürstner y colaboradores. Sin embargo, la estabilización de los átomos de oxígeno juega un papel importante y, en ausencia de éstos, la energía se incrementa notablemente. Por último, se puede apreciar que el metal tiene un efecto estabilizante sobre el catión semejante al de un grupo metoxi.

A modo de resumen del estudio realizado, Toste y colaboradores sugieren que la representación de un doble enlace Au=C no se tenga en cuenta como

⁶² Seidel, G.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4807.

indicativo de carbeno sino como la existencia de un enlace σ Au—C y una retrodonación π por parte del metal que puede ser mayor o menor en función tanto del sustrato como del ligando auxiliar del complejo de oro.

Finalmente, Echavarren y colaboradores,⁶³ teniendo en cuenta todos estos estudios y la observación del enlace carbono-oro en otros complejos, llegan a la conclusión de que la reactividad de complejo carbeno de oro se debería considerar más como un rango continuo tomando como extremos la forma catión-metal coordinado y la forma carbeno singulete estabilizado por metal. Dicho rango varía en función de los sustituyentes del carbeno y del ligando unido al metal.

⁶³ Wang, Y.; Muratore, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7332.

Métodos de Acceso a Carbenos de Oro

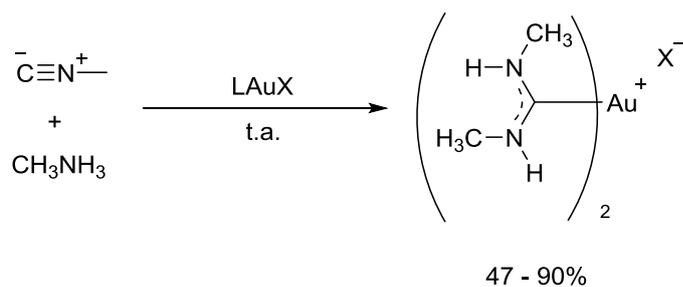
En los Antecedentes Generales de esta Memoria se han ido recogiendo algunas de las transformaciones descritas en la bibliografía relacionadas con la catálisis con complejos de oro. En un buen número de ellas, se han propuesto especies de tipo carbeno metálico como el intermedio clave de dicha transformación. Además, en los diferentes capítulos de esta Memoria se describirán procesos en los que se proponen intermedios de tipo carbeno de oro. Por este motivo, en este apartado de los Antecedentes Generales, se muestran los métodos más comunes que han permitido aislar y caracterizar estos complejos carbeno de oro, así como aquellas transformaciones que se justifican a través de estos intermedios, a pesar de no haber sido posible su aislamiento.

Uno de los primeros trabajos en los cuales se propone un intermedio de tipo carbeno de oro implica la reacción de aminas con isocianuros, catalizada por un complejo de oro(III) como es el ácido tetracloroáurico (Esquema 24).⁶⁴ Posteriormente, Balch y Parks⁶⁵ atraparon y caracterizaron el complejo carbeno de oro que se había propuesto para este tipo de reacciones entre aminas e isocianuros.⁶⁶

⁶⁴ Saegusa, T.; Ito, Y.; Kobayashi, S.; Hirota, K. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1969**, *42*, 3310.

⁶⁵ Parks, J. E.; Balch, A. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *57*, C103.

⁶⁶ Parks, J. E.; Balch, A. L. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *71*, 453.



Esquema 24. Síntesis de carbenos de oro a partir de isocianuros y aminas.

Sin embargo, estas transformaciones originan complejos carbeno estabilizados por heteroátomo con estructura similar a los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) utilizados habitualmente como ligandos de metales de transición. Compuestos de este tipo, los NHC, no son el objeto central del trabajo descrito en la presente Memoria sino que únicamente se emplean, en ocasiones, como compuestos de partida.

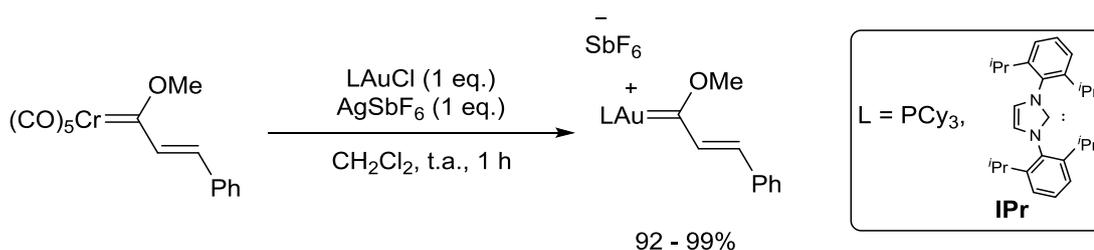
Esta Memoria se centra en el desarrollo de transformaciones en las que se proponen carbenos metálicos de oro como intermedios de reacción. Por este motivo, se hará una breve descripción de los métodos más comunes de acceso a dichos sistemas.

a) Transmetalaciones.

Uno de los métodos más comunes de acceso a carbenos de oro implica un proceso de transmetalación a partir de un carbeno de Fischer. La estabilidad y facilidad de síntesis de los carbenos de Fischer los convierte en precursores adecuados para procesos de transmetalación con otros metales de transición.⁶⁷

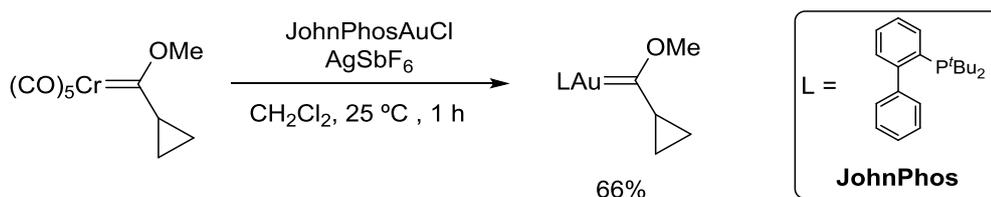
⁶⁷ Algunos ejemplos de transmetalación de complejos carbeno de Fischer con otros metales de transición: a) López-Alberca, M. P.; Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Gómez-Gallego, M.; Casarrubios, L.; Sierra, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3293. b) Barluenga, J.; Vicente, R.; López, L. A.; Tomás, M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6335. c) Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Vicente, R.; López, L. A.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 11222. d) Barluenga, J.; Vicente, R.; López, L. A.; Tomás, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5642. e) Barluenga, J.; Vicente, R.; López, L. A.; Tomás, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11327. e) Barluenga, J.; Vicente, R.; Barrio, P.; López, L. A.; Tomás, M.; Borge, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14354. f) del Amo, J. C, Mancheño, M. J.; Gómez-Gallego,

Un ejemplo de esta metodología fue desarrollado por el profesor Aznar⁶⁸ a partir de un carbeno de cromo α,β -insaturado tipo Fischer y un complejo de oro con un ligando *N*-heterocíclico (NHC) o triciclohexilfosfina (Esquema 25). Estos complejos son estables al aire a temperatura ambiente y han sido caracterizados mediante experimentos de RMN y difracción de Rayos X, cuando se usa un ligando de tipo NHC. Sin embargo, la utilización de otras fosfinas como trifenil- o trietilfosfina no permitió aislar los correspondientes carbenos de oro.



Esquema 25. Preparación de un alquenilcarbeno de oro mediante transmetalación.

Esta misma aproximación ha permitido aislar y caracterizar el primer complejo carbeno de oro alquilsustituido a partir de un carbeno de Fischer. Dicho complejo posee un ciclopropilo como sustituyente en el carbono carbénico (Esquema 26).⁶⁹ Con los datos obtenidos, los autores concluyen que la estabilización producida por el metal sobre el carbeno es superior a la de un metilo o un fenilo y similar al efecto estabilizante del ciclopropilo.



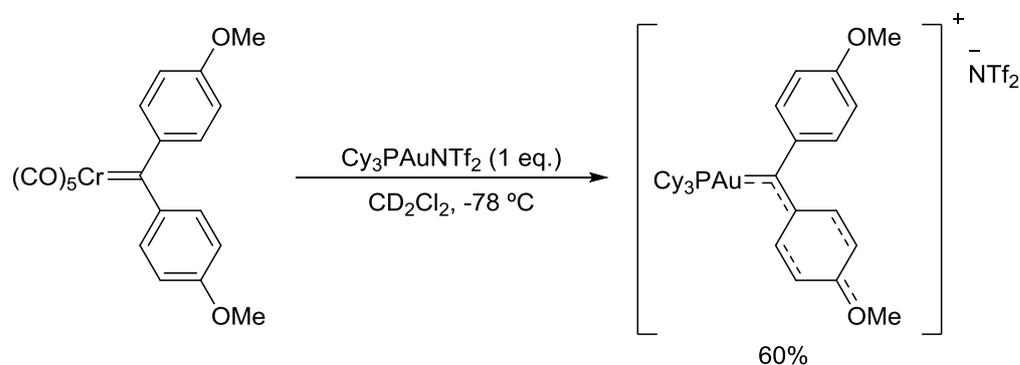
Esquema 26. Preparación de un ciclopropilcarbeno de oro.

M.; Sierra, M. A. *Organometallics* **2004**, *23*, 5021. g) Barluenga, J.; López, L. A.; Löber, O.; Tomás, M.; García-Granda, S.; Álvarez-Rúa, C.; Borge, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3392.

⁶⁸ Fañanás-Mastral, M.; Aznar, F. *Organometallics* **2009**, *28*, 666.

⁶⁹ Brooner, R. E. M.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2420.

La utilización de carbenos de Fischer diarilsustituídos ha permitido el aislamiento de complejos carbeno de oro no estabilizados por heteroátomos directamente unidos al carbono carbénico, como el descrito en el grupo del profesor Fürstner (Esquema 27).⁷⁰ Sin embargo, los autores aprovechan el mayor efecto estabilizante que se produce sobre el carbono carbénico deficiente en densidad electrónica por la existencia de dos grupos 4-metoxifenil como sustituyentes. Este efecto se corrobora con el análisis de los datos aportados por experimentos de difracción de Rayos X del complejo obtenido, que muestra una distancia de enlace del carbono carbénico y el C-ipso de uno de los arilos de 1,42 Å mientras que la distancia con el otro arilo es de 1,45 Å.



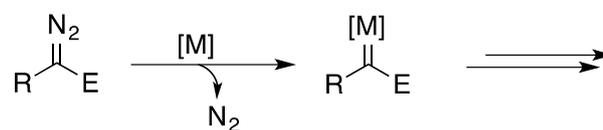
Esquema 27. Síntesis de un carbeno de oro estabilizado por conjugación.

Puesto que todas las reacciones de transmetalación descritas en este apartado consisten únicamente en procesos estequiométricos, es necesario mencionar en este punto que en la parte de Discusión de Resultados de los diferentes capítulos de esta Memoria se abordarán procesos catalíticos en transformaciones sintéticas que involucran intermedios reactivos de tipo carbeno de oro. Por este motivo, a continuación, se hará una breve recopilación de los métodos más comunes de acceso a carbenos metálicos de oro empleados en transformaciones catalíticas.

b) A partir de diazocompuestos.

⁷⁰ Seidel, G.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4807.

Los diazocompuestos son comúnmente empleados como sustratos para la formación de carbenos de metales de transición, mediante la extrusión de nitrógeno molecular.⁷¹ Así, se han descrito numerosos ejemplos con diferentes metales de transición tales como rodio⁷² y cobre,⁷³ entre otros (Esquema 28).



Esquema 28. Descomposición de diazocompuestos catalizada por metales de transición.

Entre los diferentes complejos de metales de transición utilizados en transformaciones catalíticas de diazocompuestos, se encuentran los complejos carbénicos de oro(I). Los carbenos de oro así generados presentan tres modos generales de reacción: reacciones de cicloadición, inserción en enlaces X-H y reacciones de acoplamiento. A continuación, se hará una breve recopilación de diferentes reacciones de descomposición de diazocompuestos catalizadas por complejos de oro, en cada uno de estos procesos.

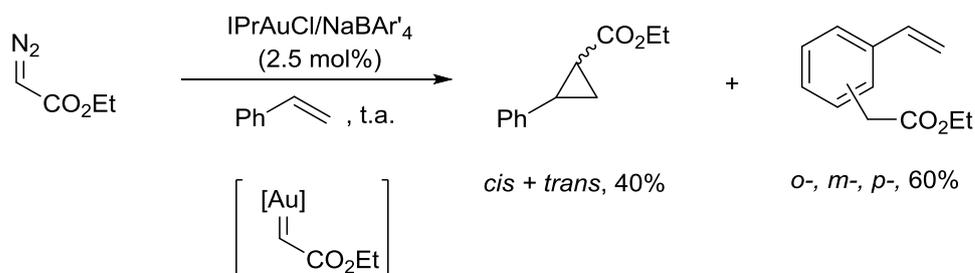
Una de las transformaciones más representativas de la química de los diazocompuestos es la reacción de ciclopropanación catalizada por complejos de metales de transición. El primer ejemplo de ciclopropanación catalizada por

⁷¹ Algunas revisiones sobre descomposición de diazocompuestos catalizada por metales de transición: a) Liu, L.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 506. b) Gillingham, D.; Fei, N. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918. c) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704. d) Sun, X. L.; Tang, Y. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 937. e) Davies H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861. f) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.

⁷² Algunas revisiones sobre la descomposición de diazocompuestos catalizada por complejos rodio a través de la formación de carbenos de rodio: a) Hodgson, D. M.; Pierard, F. Y. T. M.; Stupple, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 50. b) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617/618*, 47. c) Timmons, D. J.; Doyle, M. P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617/618*, 98. d) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911.

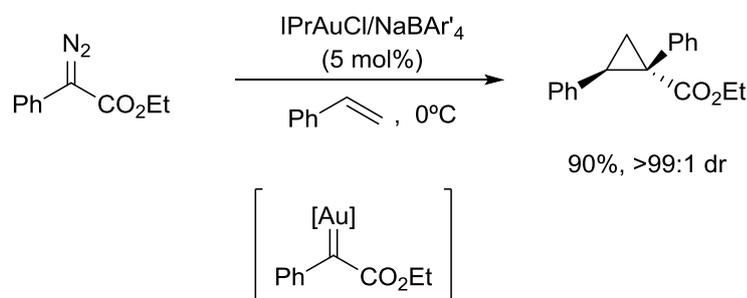
⁷³ a) Flynn, C. J.; Elcoate, C. J.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1184. b) Xu, Z.; Zhu, S.; Sun, X.; Tang, Y.; Dai, L. *Chem. Commun.* **2007**, 1960. c) Maier, T. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594

complejos de oro(I), empleando diazocompuestos como precursores de carbenos, fue el descrito por el profesor Pérez.⁷⁴ Así, el tratamiento del diazoacetato de etilo con el complejo de oro IPrAuAr₄, en presencia de estireno, conduce al correspondiente ciclopropano y a una mezcla de productos de inserción C-H del areno en el carbono carbénico (Esquema 29).



Esquema 29. Ciclopropanación de estireno con diazoacetato de etilo catalizada por oro.

Sin embargo, la descomposición de diazoésteres sustituidos con el mismo complejo de oro, en presencia de estireno, da únicamente lugar a los correspondientes ciclopropanos con elevada diastereoselectividad (Esquema 30).⁷⁵



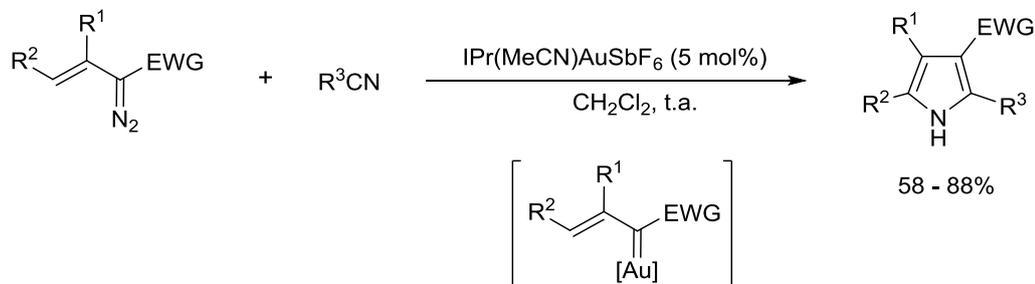
Esquema 30. Ciclopropanación de estireno mediante arildiazoacetatos catalizada por oro.

La utilización de vinildiazoacetatos como material de partida ha permitido

⁷⁴ Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284.

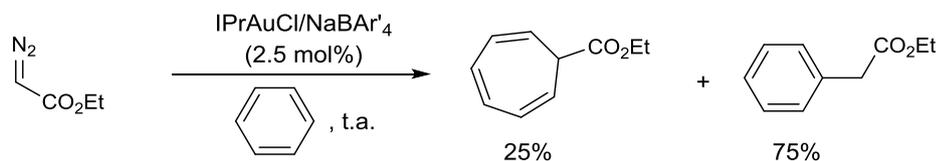
⁷⁵ Prieto, A.; Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Pérez-Galán, P.; Delpont, N.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1790.

acceder a carbenos metálicos α,β -insaturados. Así, por ejemplo, cuando se utilizan complejos de oro, para su descomposición en presencia de nitrilos, se obtienen derivados de pirrol altamente sustituidos de forma regioselectiva (Esquema 31).⁷⁶



Esquema 31. Formación de pirroles a partir de vinil diazocompuestos y nitrilos.

Como ya se ha apuntado anteriormente, los carbenos de oro generados a partir de diazocompuestos pueden dar lugar a procesos de inserción en enlaces X-H (X=O, N, C). Uno de los primeros ejemplos ha sido el descrito por el grupo del profesor Pérez en el cual el diazoacetato de etilo se descompone con un complejo de oro(I) en presencia de benceno, para dar lugar a una mezcla del producto de inserción y el aducto de ciclopropanación, seguido de una reacción de Buchner con apertura del ciclopropano (Esquema 32).⁷⁸



Esquema 32. Inserción C-H de diazoacetatos catalizada por oro.

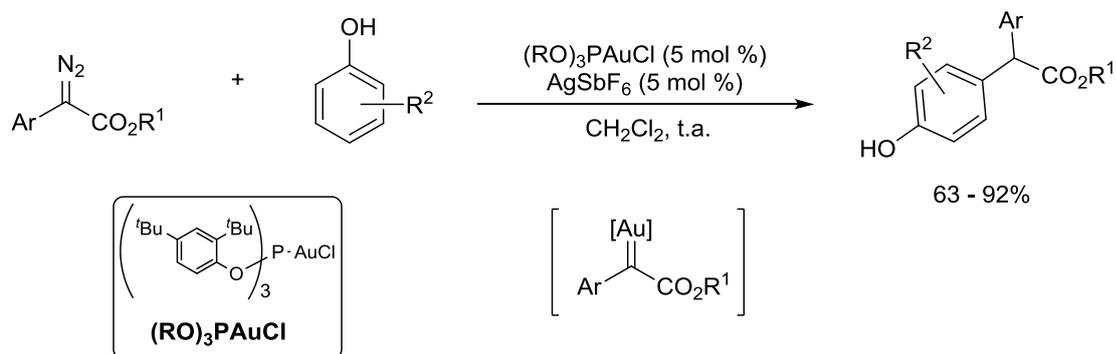
Posteriormente, Zhang y Liu⁷⁷ describieron la primera la funcionalización C-H de arilos de forma regio- y quimio- selectiva a través de un proceso de inserción C-H empleando arildiazoacetatos como precursores de carbenos de oro⁷⁸

⁷⁶ a) Lonzi, G.; López, L. A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1948. b) Barluenga, J.; Lonzi, G.; Tomás, M.; López, L. A. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 1573.

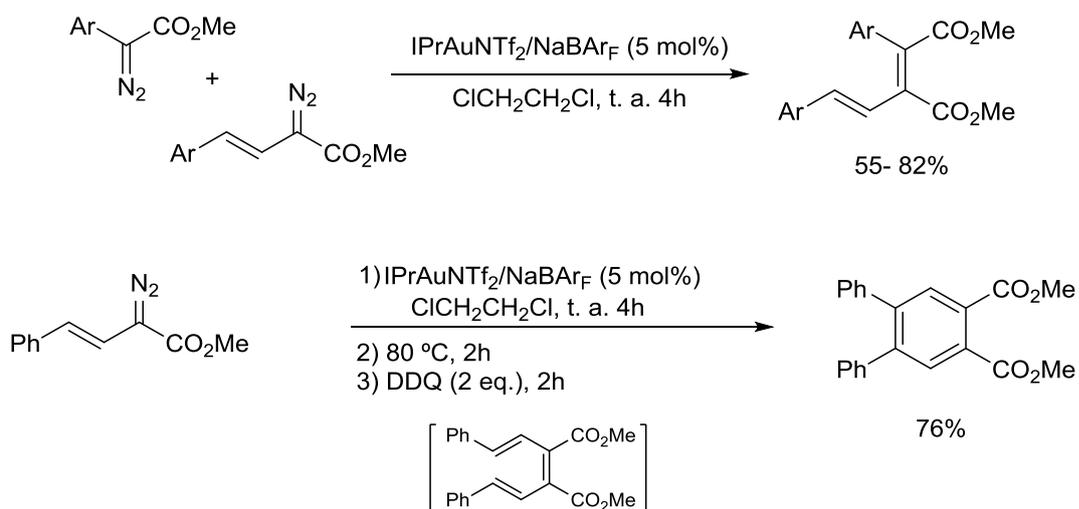
⁷⁷ Yu, Z.; Ma, B.; Chen, M.; Wu, H.-H.; Liu, L.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6904.

⁷⁸ Para un ejemplo reciente, ver: López, E.; Borge, J.; López, L. A. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 3091.

(Esquema 33).

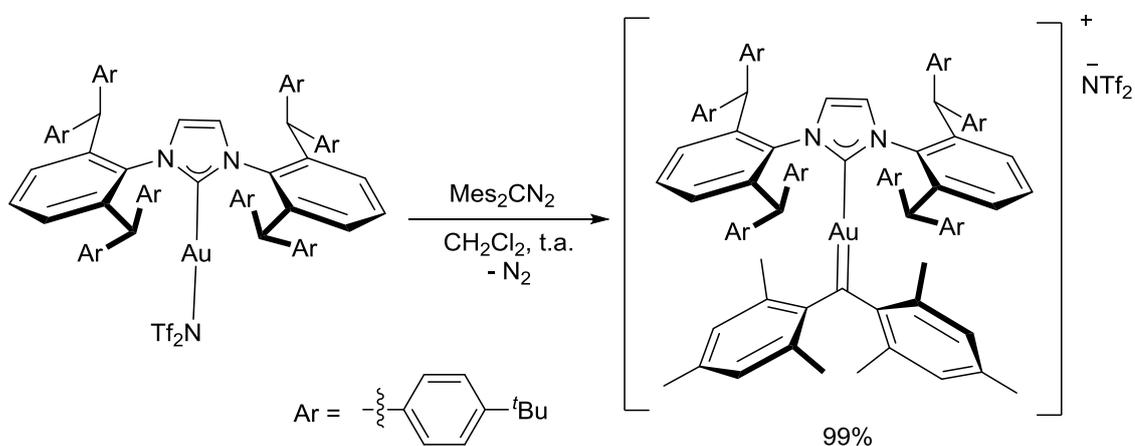
**Esquema 33.** Funcionalización C—H regio y quimioselectiva de arilos.

Finalmente, en relación con la transformación que implica el acoplamiento de dos diazocompuestos catalizada por complejos de oro, en el Esquema 34 se muestran dos tipos de acoplamiento descritos por el profesor Sun y colaboradores.⁷⁹ El primero de ellos se trata de un acoplamiento de un arildiazoacetato con un vinildiazoacetato. En el segundo ejemplo, se muestra el homoacoplamiento de un vinildiazoéster que sufre un proceso de cierre electrocíclico. La aromatización posterior con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) generó el derivado de benceno de forma regioselectiva.

**Esquema 34.** Hetero- y homoacoplamiento de diazocompuestos catalizados por oro.

⁷⁹ a) Xu, G.; Zhu, C.; Gu, W.; Li, J.; Sun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 883. b) Zhang, D.; Xu, G.; Ding, D.; Zhu, C.; Li, J.; Sun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11070.

En el contexto de la descomposición de diazocompuestos con complejos de oro, es destacable el interés que presenta el uso de complejos que poseen ligandos muy voluminosos, ya que éstos han permitido aislar y caracterizar diaril carbenos de oro sin sustituyentes dadores de densidad electrónica en el arilo. Así, Straub y colaboradores⁸⁰ describieron, por primera vez, la síntesis y el aislamiento de un complejo carbeno de oro no estabilizado por heteroátomo, por reacción de bis-mesitildiazometano con la sal de oro(I) en CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente (Esquema 35). El ligando auxiliar del complejo de oro es de tipo NHC y esta familia de ligandos había sido descrita previamente por Berthon-Gélloz y Markó.⁸¹ Con el propósito de aportar nuevos datos al conocimiento del enlace carbono carbénico-oro, Straub y colaboradores llevaron a cabo estudios de UV-Visible y difracción de Rayos X. De dichos estudios concluyen que existe una estructura más en la cual el orden del enlace carbono carbénico-oro es cero. Este resultado se justifica teniendo en cuenta la interacción antienlazante de la capa de orbitales $5d^{10}$ con el par de electrones no enlazados sp^2 del ligando NHC que rebajaría el orden de enlace σ siendo la causa de la inestabilidad cinética y termodinámica del carbeno de oro. Esta inclusión de una tercera estructura resonante de orden de enlace cero resuelve la paradoja de los resultados de orden de enlace menor de uno basándose en estructuras de resonancia de órdenes de enlace mayores de uno.

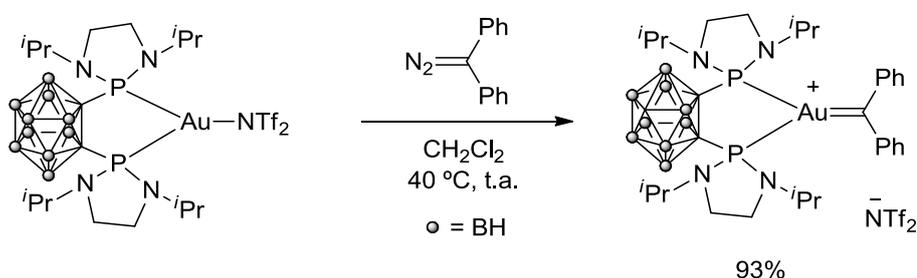


Esquema 35. Primer carbeno de oro no estabilizado por heteroátomo.

⁸⁰ Hussong, M. W.; Rominger, F.; Krämer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9372.

⁸¹ Berthon-Gélloz, G.; Siegler, M. A.; Spek, A. L.; Tinant, B.; Reek, J. N. H.; Markó, I. E. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1444.

Siguiendo la misma aproximación, Bourissou y colaboradores⁸² prepararon un complejo carbeno de oro(I) con un ligando quelato para estabilizar el complejo de oro (Esquema 36). El ligando *o*-carborano difosfina posee unas propiedades electrónicas que permiten aumentar la retrodonación del metal al carbono carbénico. A diferencia de otros complejos carbeno de oro aislados, en este caso el carbeno carbénico se estabiliza fundamentalmente por la coordinación con el metal, no siendo necesaria la presencia de sustituyentes dadores de densidad electrónica en el carbono. Los estudios teóricos realizados muestran que el fragmento metal-ligando aumenta el nivel energético del orbital d_{xz} ocupado del oro.



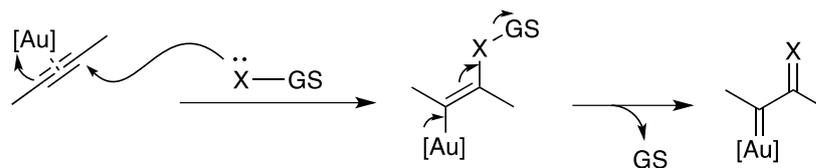
Esquema 36. Síntesis del carbeno de oro con ligando *o*-carborano.

A pesar de que a partir de los diazocompuestos se puede acceder de forma sencilla a complejos carbeno de oro, la inestabilidad de estos compuestos de partida, así como su potencial explosividad, hacen que sean reactivos con los que extremar las precauciones y su uso real se limita a aquellos que se encuentran estabilizados.

c) A partir de alquinos y un sistema nucleófilo-grupo saliente.

Otra ruta muy atractiva, y que permite la preparación alternativa de complejos carbeno de oro funcionalizados, es la reacción de alquinos con nucleófilos que poseen un potencial grupo saliente en su estructura. En el Esquema 37 se muestra, de forma general, dicha metodología.

⁸² Joost, M.; Estévez, L.; Mallet-Ladeira, S.; Miqueu, K.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14512.



Esquema 37. Formación de un carbeno de oro a partir de un alquino y un sistema nucleófilo-grupo saliente.

En este contexto, se han descrito sistemas oxigenados que permiten dar lugar a α -oxocarbenos de oro usando como nucleófilo oxigenado óxidos de amina,⁸³ nitronas⁸⁴ o sulfóxidos.⁸⁵

Los primeros ejemplos de este tipo de reacciones, en los que se aplica esta ruta de acceso a α -oxocarbenos de oro(I), son los publicados por Zhang⁸⁶ y Toste⁸⁷ (casi simultáneamente). En dichos trabajos se recoge por primera vez el acceso a α -oxocarbenos de oro mediante la transferencia del átomo de oxígeno de un sulfóxido al alquino, de manera regioselectiva (Esquema 38). El proceso termina con un ataque del areno al carbeno de oro y posterior aromatización.

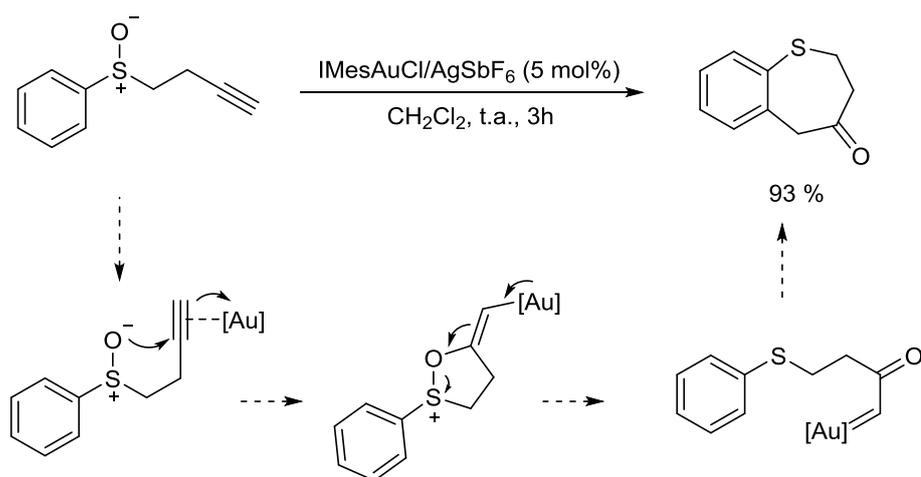
⁸³ a) He, W.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8482. b) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550. c) Ye, L., Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258. d) Cui, L.; Peng, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8394. e) Cui, L.; Zhang, G.; Peng, Y.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1225.

⁸⁴ a) Yeom, H.; Lee, Y.; Jeong, J.; So, E.; Hwang, S.; Lee, J.; Lee, S.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1611. b) Yeom, H. S.; Lee, Y.; Lee, J. E.; Shin, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4744. c) Yeom, H. S.; Lee, J. E.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7040.

⁸⁵ a) Cuenca, A. B.; Montserrat, S.; Hossain, K. M.; Mancha, G.; Lledós, A.; Medio-Simón, M.; Ujaque, G.; Asensio, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4906. b) Li, G.; Zhang, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5156. c) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4160.

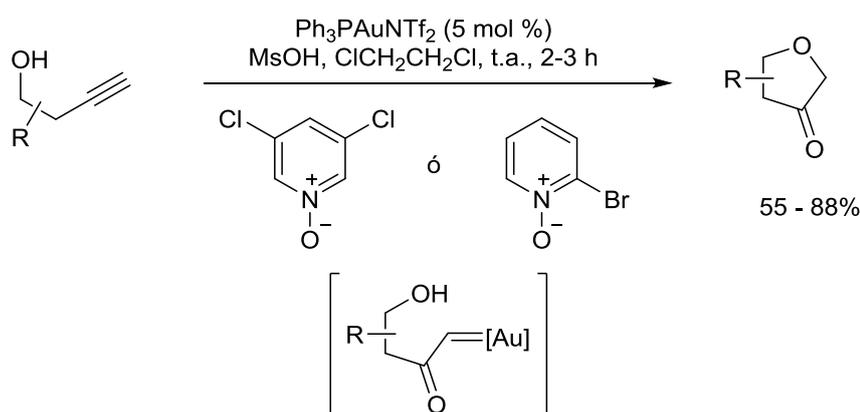
⁸⁶ Li, G.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5156.

⁸⁷ Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4160.



Esquema 38. Formación de un α -oxocarbeno de oro a través de la transferencia de un átomo de oxígeno.

Posteriormente, este tipo de transformaciones se extendió a la versión intermolecular utilizando óxidos de amina como nucleófilos (Esquema 39).⁸⁸ En este primer ejemplo se llevó a cabo la transformación de alcoholes homopropargílicos en 3-oxotetrahidrofuranos. El proceso se justifica por la formación de un α -oxocarbeno de oro que sufre el ataque nucleófilo de la función alcohol.

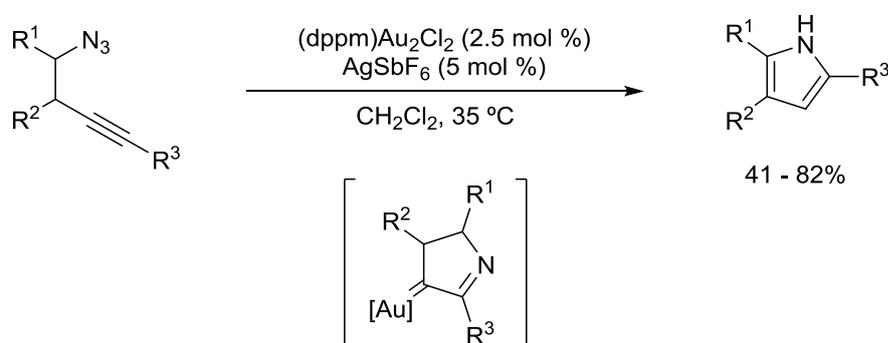


Esquema 39. Ciclación de alcoholes homopropargílicos a través de α -oxocarbenos de oro.

⁸⁸ Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258.

La versatilidad de esta transformación ha permitido su utilización en múltiples reacciones en las que el intermedio clave es un α -oxocarbeno de oro.⁸⁹

Con una aproximación similar, pero con un átomo de nitrógeno como nucleófilo, se han podido preparar diferentes estructuras con participación de intermedios de tipo α -iminocarbeno de oro.⁹⁰ En este contexto las azidas sustituidas con un resto alquino fueron los primeros sustratos utilizados. Así, Toste y colaboradores describieron la síntesis de derivados de pirrol a partir de homopropargilazidas catalizada por complejos de oro (Esquema 40).⁹¹



Esquema 40. Reacción de tipo Schmidt catalizada por un complejo de oro.

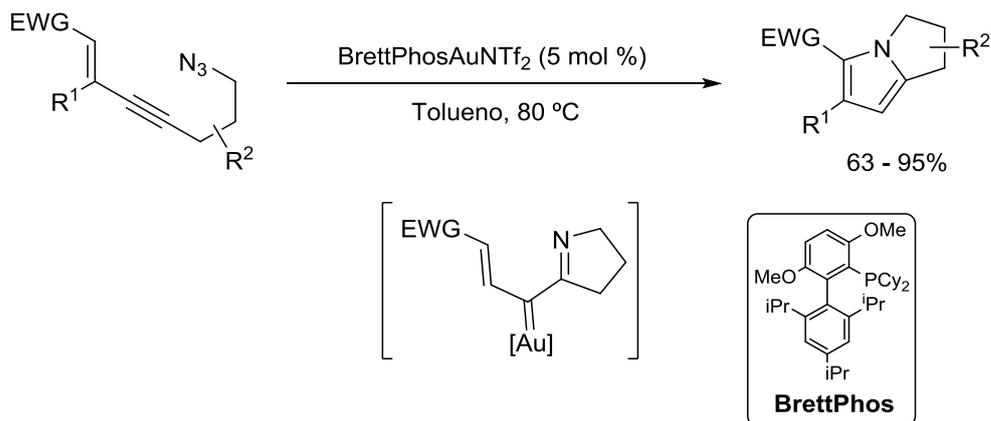
Posteriormente, Zhang y colaboradores llevaron a cabo una ciclación 5-*exo-dig*, favorecida respecto a la 6-*endo-dig*, por la presencia de un grupo atractor que logra dirigir la ciclación del intermedio catiónico. En este caso, el α -iminocarbeno de oro es atrapado de manera intramolecular, generando una dihidropirrolizina (Esquema 41).⁹²

⁸⁹ a) Zhang, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877. b) Yeom, H.-S.; Shin, S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966.

⁹⁰ Davies, P. W.; Garzón, M. *Asian. J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 694.

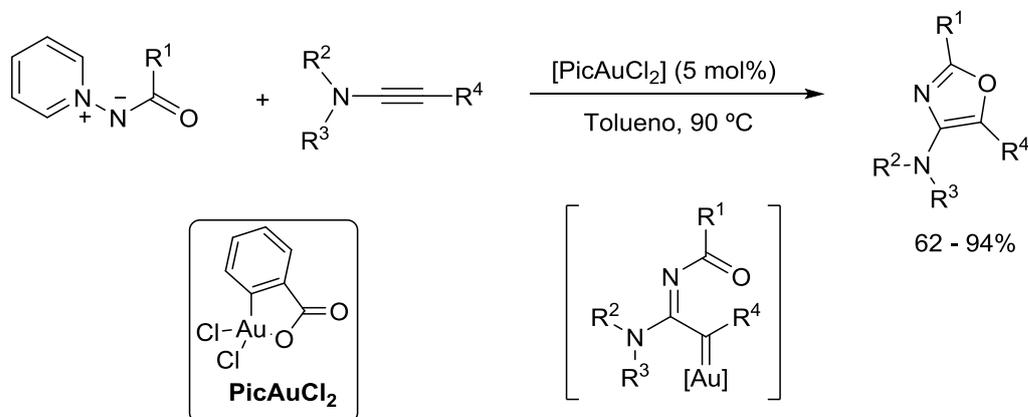
⁹¹ Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.

⁹² Yan, Z.-Y.; Xiao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8624.



Esquema 41. Síntesis de dihidropirrolizinas mediante la formación de un α -iminocarbeno de oro.

Un ejemplo intermolecular de este tipo de transformaciones en las que participa un α -iminocarbeno de oro es el descrito por Davies y colaboradores. En este trabajo, que se muestra en el Esquema 42, se recoge la síntesis intermolecular de derivados de oxazol a partir de derivados de *N*-piridinio-*N*-amidinas e inamidas en presencia de un complejo de oro(III) como catalizador.⁹³



Esquema 42. Cicloadición entre un dipolo nitrogenado y una inamida.

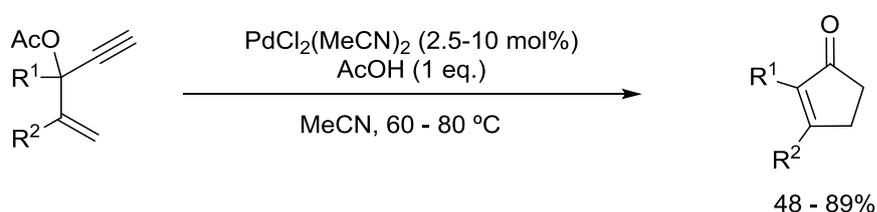
Esta metodología sintética, basada en la participación de α -iminocarbenos de oro, será abordada con mayor detalle en los antecedentes del Capítulo 3, ya que

⁹³ a) Davies, P. W.; Cremonesi, A.; Dumitrescu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8931. b) Gillie, A. D.; Reddy, R. J.; Davies, P. W. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 226.

los resultados que se muestran en dicho capítulo guardan una relación directa con este procedimiento.

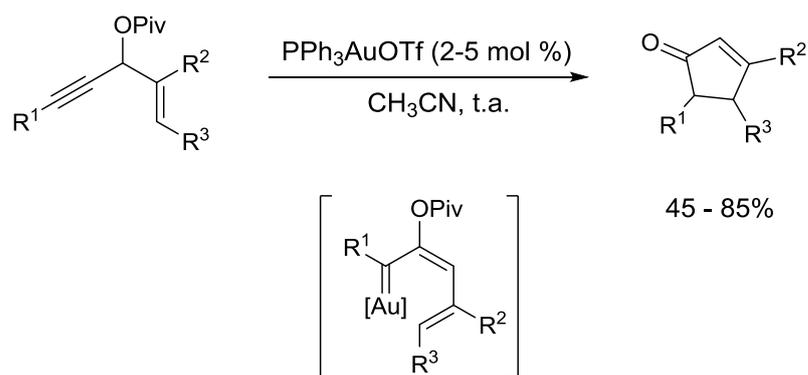
d) Migraciones [1,2] de un grupo aciloxi en carboxilatos propargílicos.

La migración [1,2] de un sustituyente acilo fue propuesta por primera vez en 1984 por Rautenstrauch en la síntesis de ciclopentenonas a partir de acetatos de pent-1-en-4-inos catalizada por un complejo de paladio(II) (Esquema 43).⁹⁴



Esquema 43. Reacción de Rauntenstrauch catalizada por un complejo de paladio(II).

En este contexto, Toste y colaboradores⁹⁵ describen la ciclación intramolecular de derivados de pivaloato catalizada por un complejo de oro(I) (Esquema 44). Este proceso tiene lugar a través de una reacción de Rautenstrauch. Dicha transformación se justifica con la participación de un intermedio de tipo carbeno de oro α,β -insaturado.



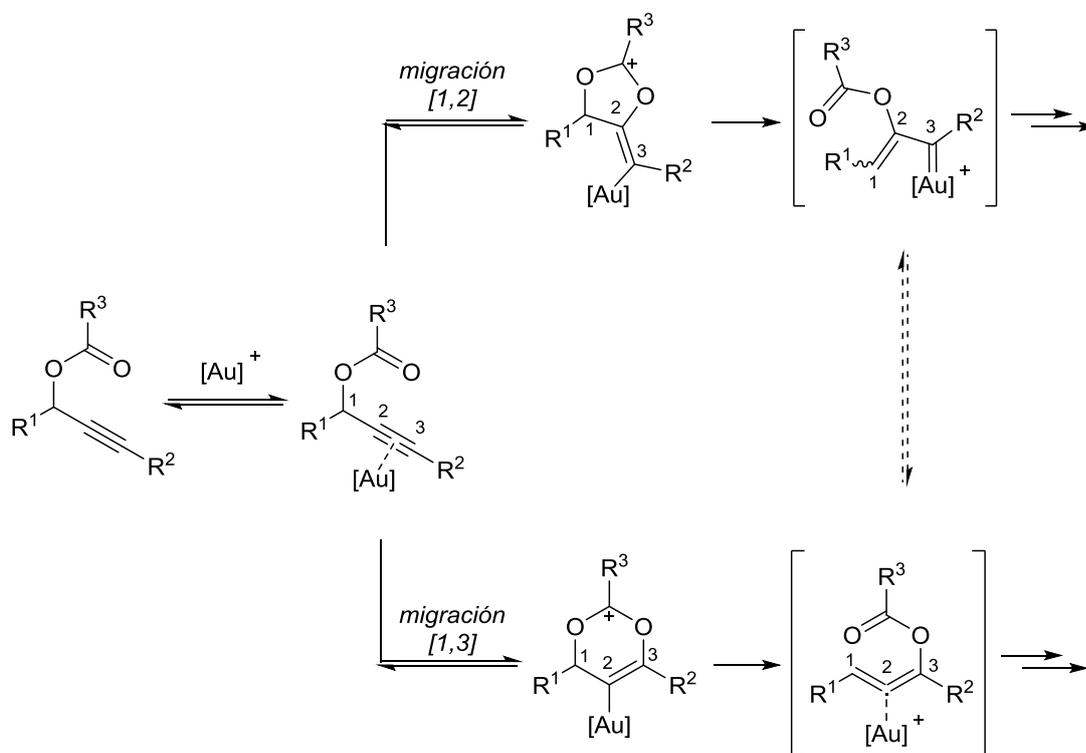
Esquema 44. Reagrupamiento de Rautenstrauch catalizado por oro.

El comportamiento de los ésteres propargílicos con catalizadores de oro ha

⁹⁴ Rautenstrauch, V. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*, 950.

⁹⁵ Shi, X. D.; Gorin, D. J.; Toste, F. D. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802.

sido ampliamente estudiado y se han encontrado dos vías de evolución. La migración [1,2] del grupo aciloxi que implica un reagrupamiento [2,3] del éster, o bien una migración [1,3] de dicho grupo, seguida de un reagrupamiento [3,3] del carboxilato (Esquema 45).⁹⁶



Esquema 45. Carboxilatos propargílicos activados por un catalizador catiónico de oro.

Los estudios mecanísticos, apoyados por cálculos teóricos, explican por qué en ocasiones tiene lugar el reagrupamiento [2,3] y en otras el reagrupamiento [3,3].⁹⁷ Las conclusiones de los autores acerca de las posibles razones por las que sigue una ruta u otra se reducen fundamentalmente a dos:

- La sustitución en la posición acetilénica C3 tiene una influencia notable en las propiedades electrónicas. La coordinación produce un aumento de la electrofilia de la posición acetilénica C3 y se favorece la migración [1,3] del grupo aciloxi (reagrupamiento [3,3]).

⁹⁶ Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett*, **2010**, 692.

⁹⁷ a) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6771. b) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1026.

- Por otro lado, los factores estéricos también tienen una contribución notable. Un sustituyente voluminoso en la posición acetilénica C3 aumenta la distancia C3—Au y disminuye la distancia C2—Au en la coordinación del complejo metálico al alquino. Ello se traduce en una polarización en la activación del alquino, aumentando la electrofilia en la posición del C3.

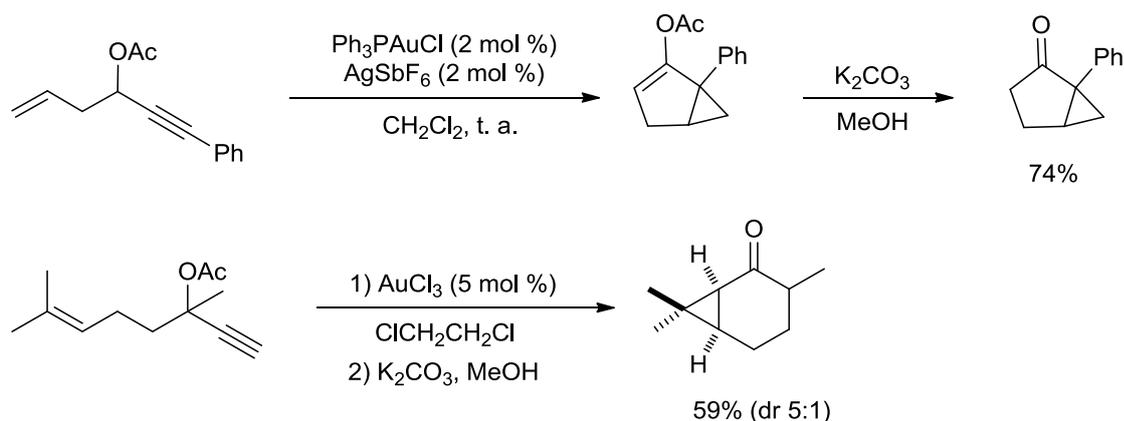
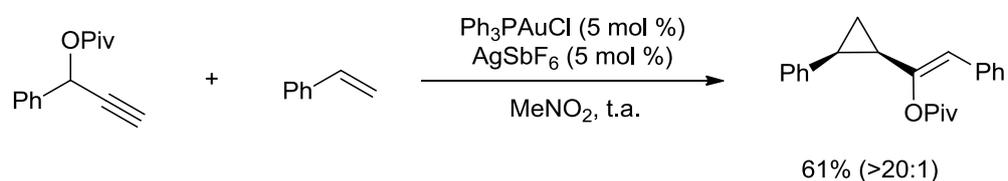
Además, Cavallo y colaboradores han realizado cálculos teóricos en los que se muestra que ambos procesos de migración, tanto [1,2] como [1,3], son procesos reversibles.⁹⁸ Así, los intermedios carbeno de oro (resultado del reagrupamiento [2,3]) y el aleno con el oro coordinado (resultado del reagrupamiento [3,3]) estarían en equilibrio (Esquema 45).

Esta vía de acceso a carbenos de oro a través de reagrupamientos [2,3] ha sido muy estudiada. Por ejemplo, a través de ella se han descrito reacciones de ciclopropanación intramolecular como las desarrolladas por Fürstner y colaboradores⁹⁹ o ciclopropanaciones intermoleculares diastereoselectivas llevadas a cabo en el grupo del profesor Toste.¹⁰⁰ Ambos resultados se muestran en el Esquema 46.

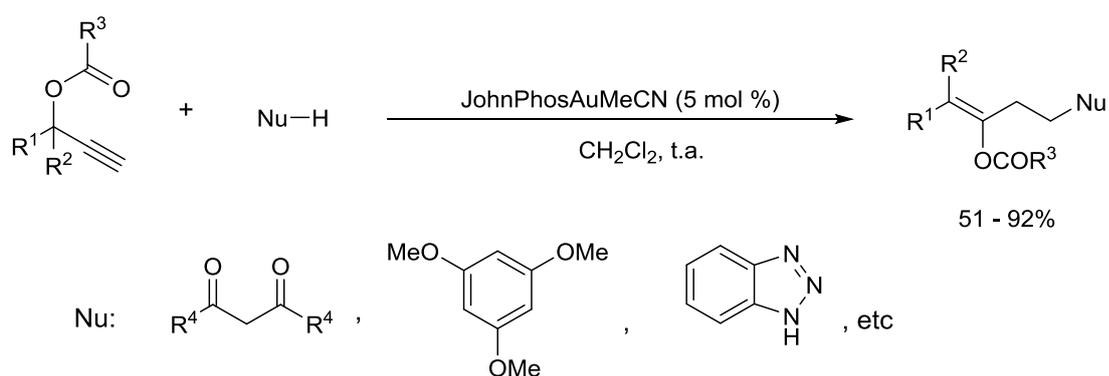
⁹⁸ Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P.; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718.

⁹⁹ a) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654. b) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2546.

¹⁰⁰ Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.

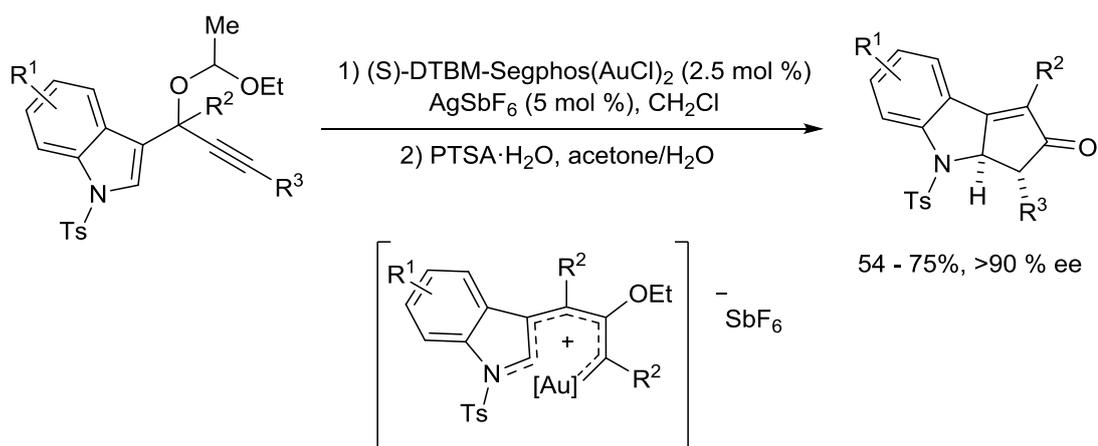
Fürstner (2004)**Toste (2005)****Esquema 46.** Ciclopropanaciones a través carbenos de oro formados por reagrupamientos.

Conocida la naturaleza electrófila de los carbenos de oro como intermedios de reacción, Echavarren y colaboradores¹⁰¹ han descrito la reacción de acetatos propargílicos con diferentes nucleófilos, tal y como se muestra en el Esquema 47. Los productos obtenidos en esta transformación se justifican por el ataque de los nucleófilos al carbeno de oro, generado por migración [1,2] del éster.

**Esquema 47.** Ataque nucleófilo a intermedios de tipo carbeno de oro.

¹⁰¹ Amijs, C. H. M.; López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4021.

Un proceso similar con acetatos propargílicos, que pone de manifiesto el potencial de esta reacción en síntesis estereoselectiva, se muestra en el Esquema 48. El derivado indólico, conduce a esqueletos de ciclopenta[*b*]indoles con excelentes excesos enantioméricos, empleando un complejo de oro con un ligando quiral. La transformación se justifica a través de una migración [1,2] del fragmento etílico y un cierre final de tipo Nazarov con creación de los estereocentros.¹⁰²



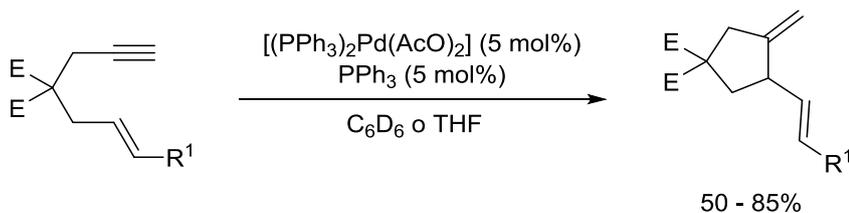
Esquema 48. Reacción enantioselectiva de tipo Nazarov catalizada por oro.

e) Cicloisomerización de eninos

La cicloisomerización de 1,6-eninos se considera uno de los métodos más comunes de formación de enlaces C—C, empleando un complejo metálico electrófilo como catalizador. De hecho, el primer ejemplo de activación electrófila de eninos data de los años 80 y se trata de una reacción de tipo Alder-eno catalizada por paladio (Esquema 49).¹⁰³

¹⁰² Zi, W.; Wu, H.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3225.

¹⁰³ Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781.



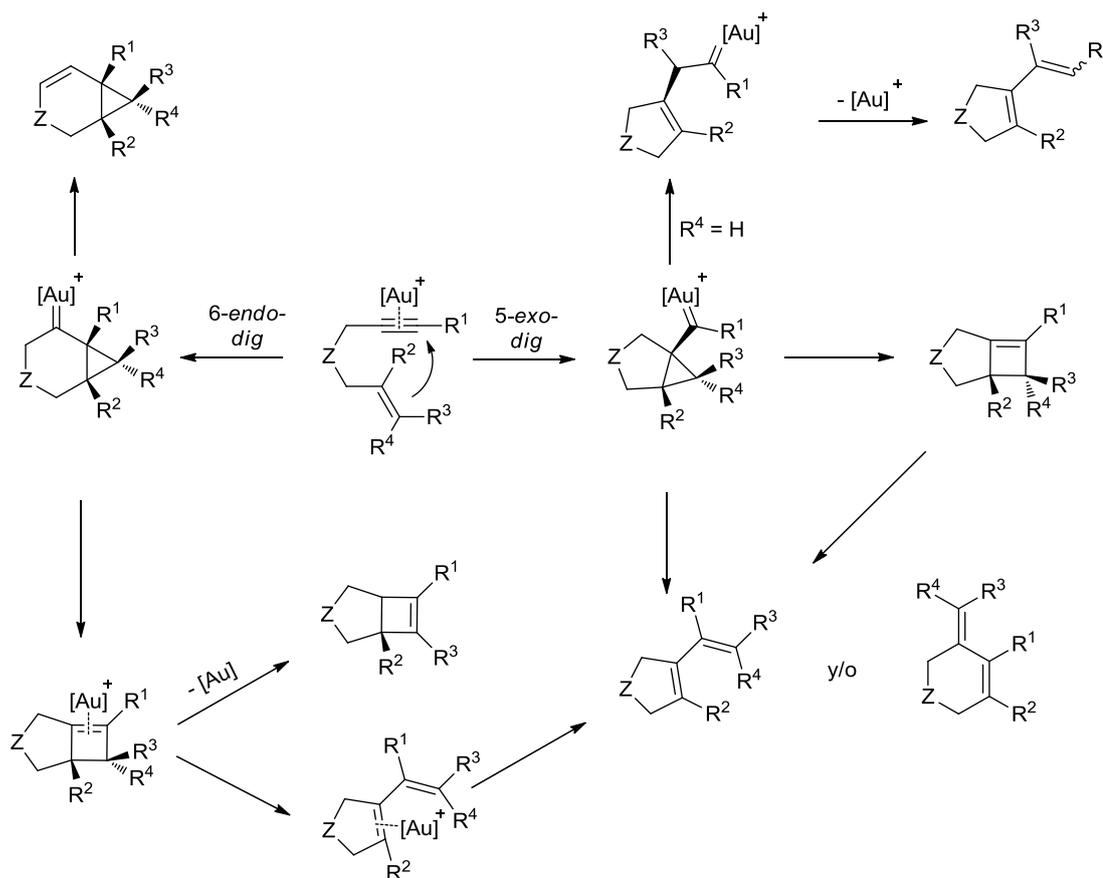
Esquema 49. Cicloisomerización de 1,6-eninos catalizada por un complejo de paladio.

Este tipo de transformaciones han sido descritas también empleando un complejo de oro como catalizador.¹⁰⁴ El mecanismo de la cicloisomerización de 1,6-eninos catalizada por un complejo de oro ha sido extensamente estudiado mediante cálculos DFT. Los estudios computacionales sugieren que el complejo activa, en primer lugar, al alquino mediante una coordinación de tipo η^2 convirtiéndolo en un electrófilo que es atacado por el alqueno (Esquema 50). Esta transformación puede transcurrir a través de un ataque 5-*exo-dig* o bien 6-*endo-dig*, dando lugar a dos intermedios de tipo ciclopropilcarbeno de oro diferentes. Estudios teóricos llevados a cabo en el grupo del profesor Echavarren,¹⁰⁵ muestran que para alquinos terminales la ciclación de tipo 5-*exo-dig* es cinéticamente favorable mientras que en el caso de alquinos internos, el acceso a los ciclos de 6 miembros es, en este caso, el más favorable cinéticamente. Por otro lado, eninos con grupos electrón-dadores en la posición terminal del alqueno favorecen la formación de 1,3-dienos al igual que en el caso de poseer un sustituyente de tipo alquilo en dicha posición. Finalmente, estos carbenos podrían evolucionar a través de diferentes vías para generar los productos que se muestran en el Esquema 50.¹⁰⁶

¹⁰⁴ Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028.

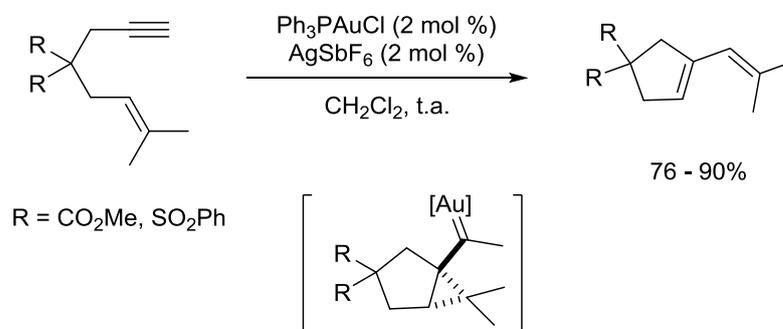
¹⁰⁵ a) Jiménez- Núñez, E.; Claverie, C. K.; Bour, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7892. b) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677.

¹⁰⁶ a) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146. b) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402. c) Escribano-Cuesta, A.; Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Sekine, M.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6105. d) Ferrer, C.; Raducan, M.; Nevado, C.; Claverie, C. K.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *63*, 6306.



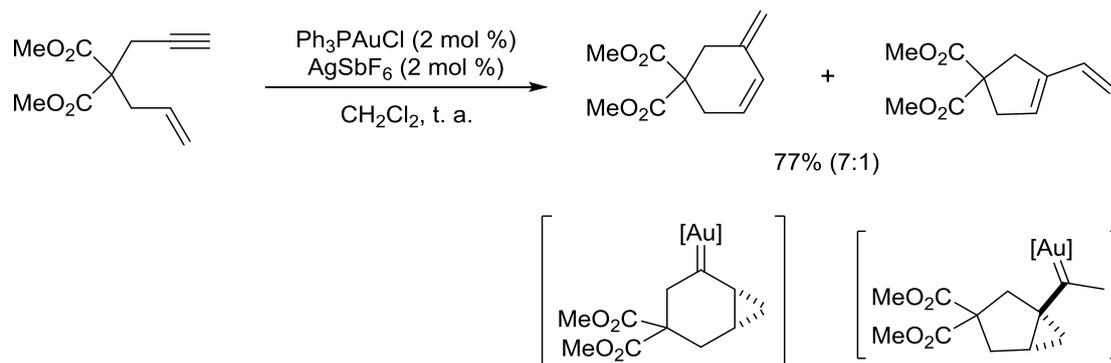
Esquema 50. Mecanismo de reacción de 1,6-eninos catalizada por un complejo de oro.

El profesor Echavarren ha sido uno de los autores que más ha contribuido al desarrollo de este campo con catalizadores de oro(I). Un ejemplo de este tipo de reacciones se muestra en el Esquema 51, en el cual se describe la formación de derivados de ciclopenteno a través de la cicloisomerización de 1,6-eninos, en presencia de un catalizador de oro(I).^{110a}



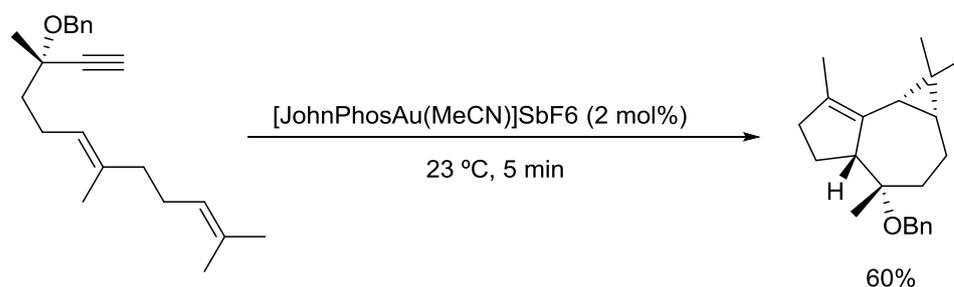
Esquema 51. Cicloisomerización de 1,6-eninos catalizada por un complejo de oro.

Sin embargo, un cambio en la sustitución de la olefina permite dirigir el proceso hacia la obtención de un ciclohexeno como producto mayoritario de la cicloisomerización de 1,6-eninos catalizada por oro (Esquema 52). Los dos posibles productos de esta transformación se justifican a través de la formación de dos especies intermedias de tipo carbeno de oro resultado de una ciclación 6-*endo-dig* para el ciclohexeno y 5-*exo-dig* para el ciclopenteno.^{106b}



Esquema 52. Cicloisomerización de 1,6-eninos a través de intermedios carbeno de oro.

El conocimiento de la evolución de los diferentes eninos y sus diferentes variables ha permitido desarrollar metodologías aplicables a la síntesis de productos naturales. En el esquema siguiente, se muestra un ejemplo que pone de manifiesto la madurez de esta metodología. Se trata de la síntesis del sesquiterpeno epiglobulol, publicada por el grupo del profesor Echavarren.¹⁰⁷



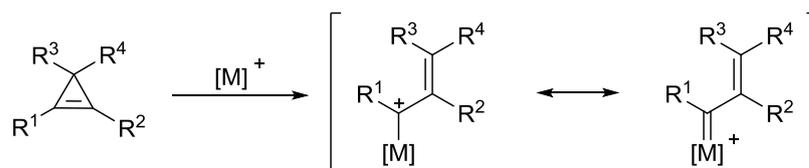
Esquema 53. Cicloisomerización catalítica de un 1,6-enino en una síntesis total.

¹⁰⁷ a) Carreras, J.; Livendahl, M.; McGonigal, P. R.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4896. Para ver algunas revisiones: b) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902. c) Fensterbank, L.; Malacria, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953.

Además de los 1,6-eninos, los 1,5-eninos también son sustratos que han permitido, a través de procesos similares, el acceso a intermedios de tipo carbeno de oro. Sin embargo, una descripción más detallada de ese tipo de reacciones se ha creído oportuno realizarla en los antecedentes del Capítulo 1 de esta Memoria, ya que los resultados que se muestran en dicho Capítulo se encuentran íntimamente relacionados con dicha metodología.

f) Apertura de ciclopropanos.

Los ciclopropanos son sistemas carbonados tensionados que se han utilizado como vía de acceso a carbenos (o cationes) cuando se tratan con metales de transición electrófilos (Esquema 54).¹⁰⁸

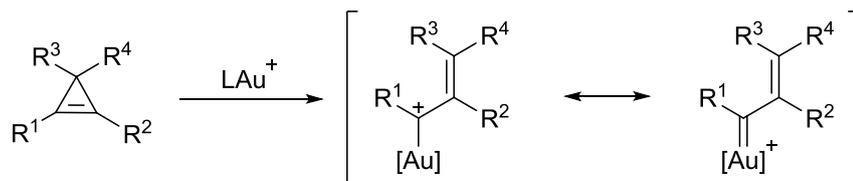


Esquema 54. Apertura de un ciclopropano catalizada por un metal de transición.

Sin embargo, no fue hasta 2008 cuando comenzaron a aparecer en la bibliografía los primeros artículos de ciclopropanos en el campo de la catálisis con oro. La capacidad de un complejo de oro para actuar como ácido de Lewis y activar selectivamente sistemas π , lo convierte en un candidato muy adecuado para la apertura de ciclopropanos, como ya se ha observado con otros metales de transición. De este modo, cuando un ciclopropano es activado por un complejo de oro se produce la apertura de anillo dando lugar a una especie de tipo vinilcarbeno de oro, o catión alilo estabilizado por oro, tal y como se muestra en el Esquema 55.¹⁰⁹

¹⁰⁸ Algunas revisiones sobre la apertura de ciclopropanos en presencia de un metal de transición: a) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117. b) Zhu, Z.-B.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5534.

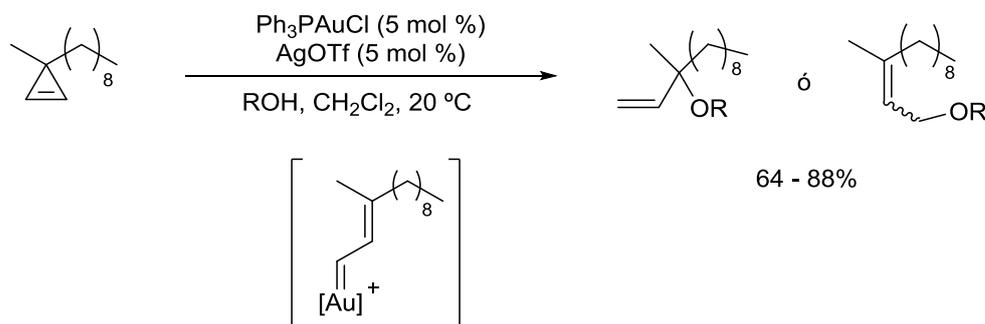
¹⁰⁹ a) Hadfield, M. S.; Bauer, J. T.; Glen, P. E.; Lee, A. –L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4090. b) Li, C.; Zeng, Y.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2956. c) Li, C.; Zeng, Y.; Zhang, H.; Feng, J.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6413.



Esquema 55. Apertura de un ciclopropeno catalizada por un complejo de oro.

Estas especies organometálicas de oro evolucionan de forma similar a los intermedios de tipo carbeno de oro obtenidos siguiendo otras metodologías. En este sentido, se han descrito ataques nucleófilos de alcoholes, hidroarilaciones o acoplamientos cruzados con alquenos.¹¹⁰

Uno de los primeros ejemplos fue el descrito por el profesor Lee,¹¹¹ en el cual se emplea una serie de alcoholes para atrapar el intermedio de tipo carbeno-catión de oro que resulta de la apertura del ciclopropeno (Esquema 56).

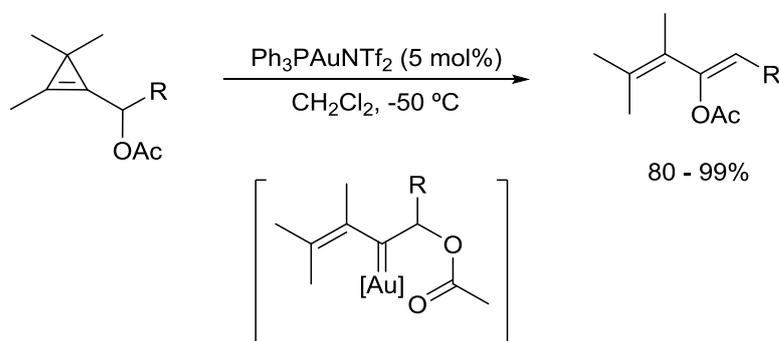


Esquema 56. Adición nucleófila de alcoholes a carbenos, vía apertura de ciclopropenos.

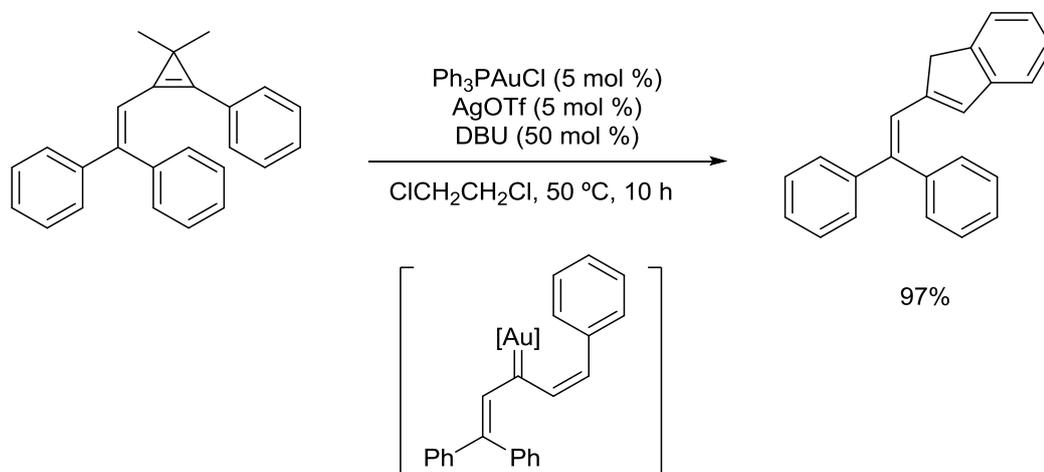
En el siguiente esquema se muestra una reacción que implica la migración catalítica intramolecular de acetato tras la correspondiente apertura del ciclopropeno. Esta transformación se justifica mediante la formación del correspondiente intermedio de tipo carbeno de oro, que sufre un ataque

¹¹⁰ Para una revisión sobre el tema ver: Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 717.

¹¹¹ Bauer, J. T.; Hadfield, M. S.; Lee, A.-L. *Chem. Commun.* **2008**, 6405.

intramolecular.¹¹²**Esquema 57.** Apertura catalítica de un ciclopropeno y posterior migración de acetilo.

En este mismo contexto de la apertura de ciclopropenos empleando un catalizador de oro, es interesante el ejemplo descrito por el profesor Shi y colaboradores (Esquema 58). En dicho trabajo se describe una evolución del intermedio vinilcarbeno de oro a través de una reacción de tipo Friedel-Crafts intramolecular.¹¹³

**Esquema 58.** Síntesis de un indeno catalizada por un complejo de oro.

Si bien, la apertura catalítica de ciclopropenos supone una metodología

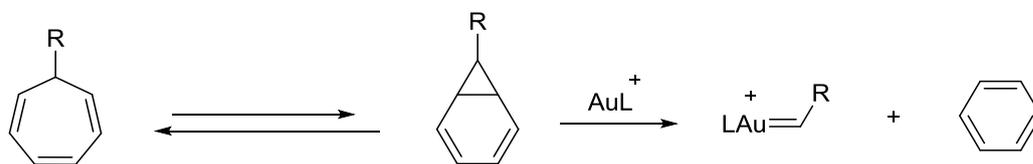
¹¹² Seraya, E.; Slack, E.; Ariafard, A.; Yates, B. F.; Hyland, C. J. T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4768.

¹¹³ Zhu, Z. B.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10219.

interesante, la baja estabilidad de estos sistemas y las dificultades para su preparación limitan su uso en síntesis.

g) Reagrupamiento Retro-Buchner de cicloheptatrienos.

Recientemente, se ha descrito una nueva aproximación para el acceso a carbenos de oro como intermedios de reacción. Dicho procedimiento, que se muestra esquemáticamente en el Esquema 59, está basado en una reacción de retro-Buchner, catalizada por oro, a partir de sustratos de tipo cicloheptatrieno.¹¹⁴

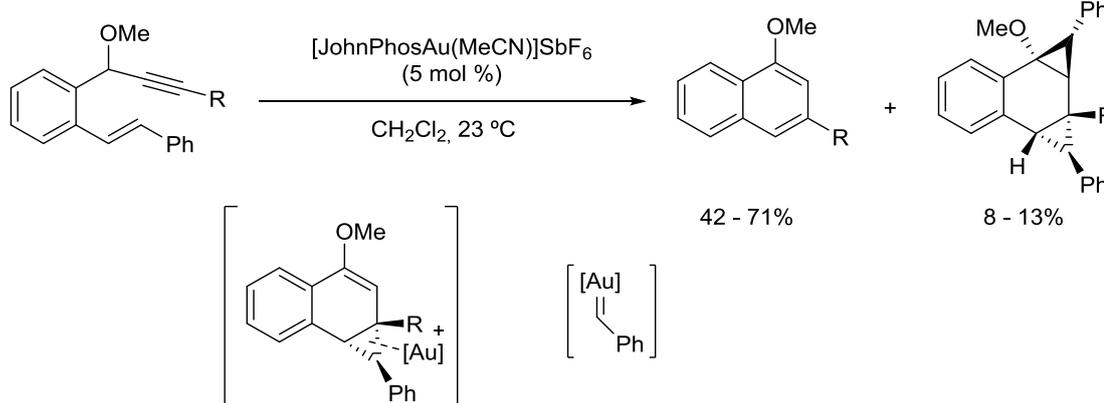


Esquema 59. Acceso a intermedios carbeno de oro a través de una reacción retro-Buchner

El primer ejemplo relacionado con este tipo de reagrupamientos, fue descrito en 2010. En dicho trabajo, se emplea como sustrato un 1,6-enino y se obtiene un producto de ciclación 6-*endo-dig* o bien un bisciclopropano.¹¹⁵ La formación del bisciclopropano se podría explicar a través de la formación de un carbeno de oro derivado de una reacción de retro-ciclopropanación sobre el intermedio que se muestra (Esquema 60).

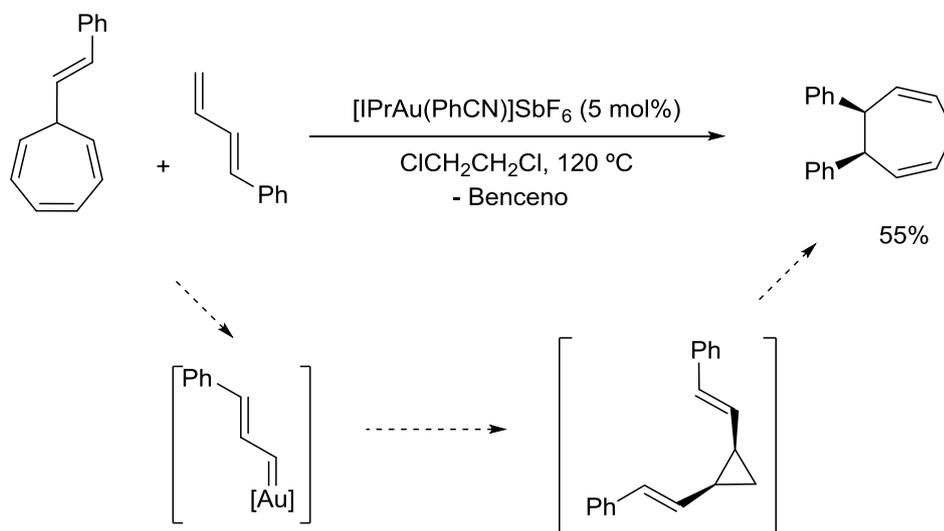
¹¹⁴ a) Wang, Y.; McGonigal, P. R.; Herlé, B.; Besora, M.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 801. b) Leboeuf, D.; Gaydou, M.; Wang, Y.; Echavarren, A. M. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 759. c) Wang, Y.; Muratore, M. E.; Rong, Z.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14022.

¹¹⁵ Solorio-Alvarado, C. R.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11881.



Esquema 60. Retro-ciclopropanación-ciclopropanación catalizada por oro.

En un trabajo posterior, el mismo grupo describe un proceso más general que permite acceder a complejos carbeno de oro de manera intermolecular.¹¹⁶ En el siguiente esquema se muestra un ejemplo en el que se genera un carbeno α,β -insaturado que reacciona de forma selectiva con un dieno conjugado, para dar lugar al correspondiente ciclopropano. En las condiciones de reacción el divinilciclopropano sufre un reagrupamiento de tipo Cope para dar el producto final.

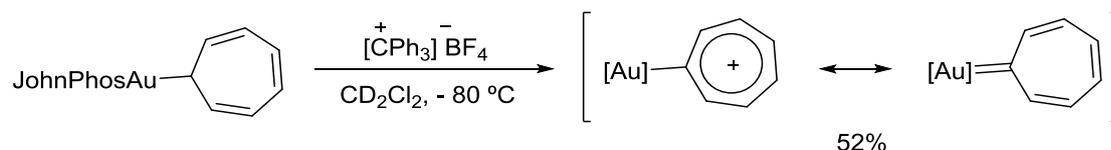


Esquema 61. Ciclopropanación intermolecular mediante un carbeno de oro generado a partir de una reacción retro-Buchner.

¹¹⁶ Solorio-Alvarado, C. R.; Wang, Y.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11952.

h) Abstracción de hidruro.

Finalmente cuando se trata un complejo de oro con un abstractor de hidruros es posible obtener un carbeno de oro y su estructura canónica, tal y como se muestra en el Esquema 62. Para este caso en concreto, el carbeno de oro presenta una gran estabilidad ya que puede considerarse como un catión tropilio. Por lo que respecta a este complejo, se trata, junto con los carbenos descritos por Straub (Esquema 35) y Bourissou (Esquema 36), obtenidos a partir de diazocompuestos, de los únicos ejemplos existentes en la bibliografía de carbenos de oro no estabilizados por heteroátomo que han sido aislados y caracterizados. Los estudios de resonancia magnética nuclear para este compuesto son consistentes con la forma catiónica y el desplazamiento químico del carbono *ipso*, así como su acoplamiento con el átomo de fósforo, están en consonancia con los observados en los complejos de metales de transición del grupo 8 con un catión de tipo ciclopentadienilo como ligando.¹¹⁷



Esquema 62. Preparación de un complejo carbeno de oro no estabilizado por heteroátomo con un cicloheptatrienilo como ligando.

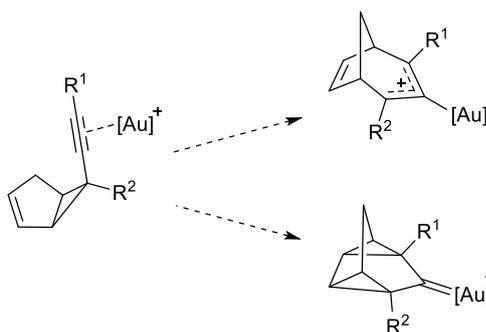
¹¹⁷ Harris, R. J.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9369.

CAPÍTULO 1

***Cicloisomerización de 6-(etnil)biciclo[3.1.0]hex-2-enos
a través de intermedios carbeno de oro policíclicos***

1. Introducción

En este capítulo se describe el estudio mecanístico del reagrupamiento de 6-(etnil)biciclo[3.1.0]hex-2-enos sustituidos, con catalizadores de oro(I).¹ Estos sistemas, en presencia de un catalizador de oro, pueden dar lugar a dos especies intermedias correspondientes a la forma organoáurica catiónica y a la forma carbeno de oro (Esquema 1.1). Como hecho destacable, se ha podido desviar la reacción hacia la participación de la especie carbeno.



Esquema 1.1. Cicloisomerización de un 1,5-enino, de tipo alquinilciclopropano, catalizada por un complejo de oro(I).

Desde el punto de vista del ciclopropano, se trata de un compuesto que posee un alqueno y un alquino con una estereoquímica relativa *cis*-1,2 y con una relación entre ellos de tipo 1,5-enino. Por ello, en los antecedentes de este

¹ Barluenga, J.; Tudela, E.; Vicente, R.; Ballesteros, A.; Tomás, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2107.

capítulo, se realiza un breve resumen de procesos de reagrupamiento, catalizados por complejos carbofílicos, tanto de 1,5-eninos como de sistemas relacionados con alquilciclopropanos.

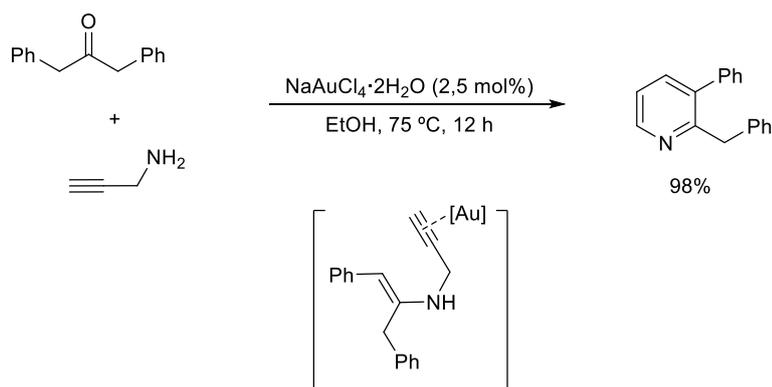
1. Antecedentes Bibliográficos

Los alquini-ciclopropanos que se estudian en este capítulo son sistemas insaturados de tipo 1,5-enino que sufren un profundo reagrupamiento estructural en presencia de un complejo de oro. En este contexto, indicar que los compuestos 1,5-eninos no han sido tan estudiados como sus análogos los derivados de 1,6-eninos.²

El primer trabajo en el que se describe una cicloisomerización de 1,5-eninos fue publicado en 2003 y aparece reflejado en el Esquema 1.2. En él se muestra una síntesis regioselectiva de piridinas a partir de carbonilos y aminas propargílicas, catalizada por una sal de oro ($\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).³ Los autores justifican la formación de la piridina a través de una ciclación *6-endo-dig*, tras la formación inicial de la amina, que tautomeriza hacia la forma enamínica intermedia. El alquino es activado por el catalizador carbófilico y posteriormente sufre el ataque de la olefina, que actuaría como nucleófilo.

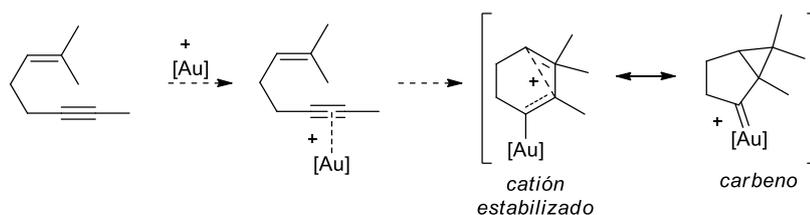
² Algunas revisiones de reacciones de 1,5- y 1,6-eninos: a) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028. b) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208. c) Gorin, D. J.; Shery, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. d) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268. e) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. f) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271.

³ Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bianchi, G.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F.; Rossi, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6959.



Esquema 1.2. Formación de piridinas catalizada por un complejo de oro(III).

A diferencia de los 1,6-eninos, los 1,5-eninos reaccionan también, en presencia de catalizadores carbofílicos, a través de una ciclación *5-endo-dig* y muestran una alta dependencia tanto del ligando utilizado en el complejo metálico como de la sustitución del enino (Esquema 1.3).⁴

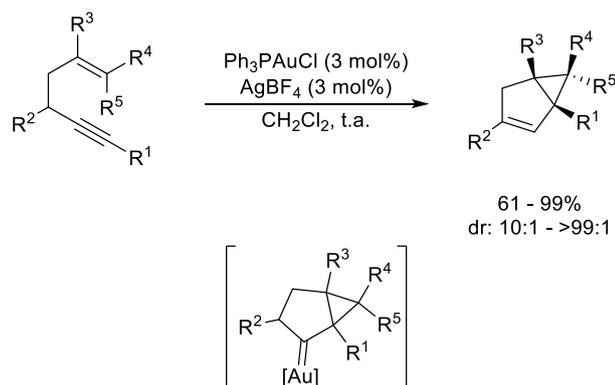


Esquema 1.3. Reactividad general de 1,5-eninos en presencia de un catalizador de oro.

Uno de los grupos pioneros de estos estudios de cicloisomerización de 1,5-eninos es el del profesor Toste. En 2004 describieron la cicloisomerización de 1,5-eninos que poseen olefinas simples, con el complejo de oro $\text{Ph}_3\text{PAuPF}_6$, para dar lugar a biciclo[3.1.0]hexenos con buenos rendimientos. En este caso, los autores proponen la formación de un carbeno intermedio que evoluciona a través de una

⁴ a) López-Carrillo, V.; Huguet, N.; Mosquera, A.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10972. b) Toullec, P. Y.; Blarre, T.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2888. c) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271. d) Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4129. e) Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962. f) Dankwardt, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5809.

migración [1,2] de hidrógeno para liberar la especie catalítica y dar lugar al producto insaturado final (Esquema 1.4).⁵ De forma simultánea los grupos de Fürstner y Malacria describen la cicloisomerización de derivados de hex-5-en-1-in-3-ol catalizados bien por PtCl₂ o por un complejo de oro(I) (Ph₃PAuSbF₆), respectivamente. Fürstner y colaboradores⁶ describen el proceso para los alcoholes mientras que en el grupo del profesor Malacria⁷ lo llevaron a cabo con derivados de tipo éster. En ambos casos se obtienen esqueletos de biciclo[3.1.0]hexeno funcionalizados.



Esquema 1.4. Cicloisomerización de 1,5-eninos.

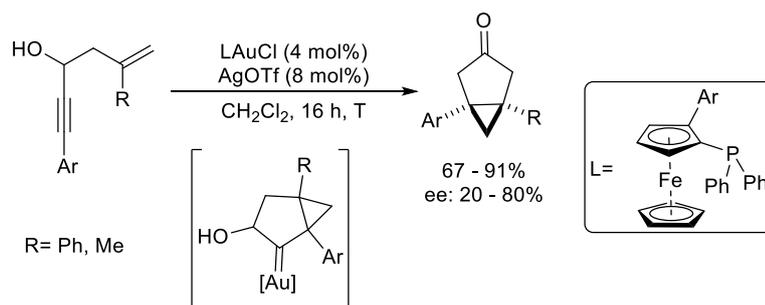
Recientemente se ha descrito un trabajo en el cual se lleva a cabo una versión enantioselectiva de la reacción de cicloisomerización de 1,5-eninos.⁸ Para ello se utilizan 1,5-eninos que poseen un alcohol en la posición propargílica. En este caso se ha utilizado un ligando derivado del ferrocenilo en el complejo de oro(I), empleado como catalizador, y los resultados se muestran en el Esquema 1.5.

⁵ Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858.

⁶ Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654.

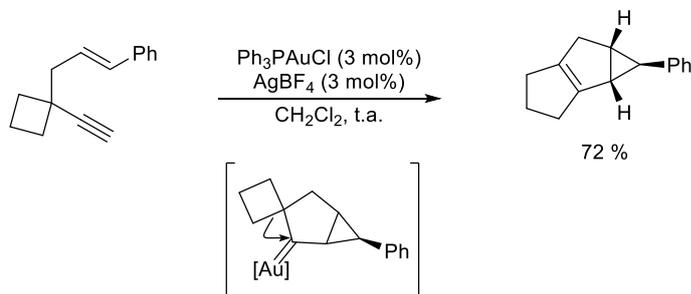
⁷ Harrak, Y.; Blaszykowski, C.; Bernard, M.; Cariou, K.; Mainetti, E.; Mouriès, V.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8656.

⁸ Wu, Z.; Retailleau, P.; Gandon, V.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 70.



Esquema 1.5. Cicloisomerización de 1,5-eninos enantioselectiva catalizada por oro.

Además de las migraciones [1,2] de hidrógeno, en el intermedio carbeno propuesto como clave de estas transformaciones también se han descrito migraciones de grupos alquilo. Así, Toste y colaboradores describen la isomerización de 1-alil-1-alkinilciclobutanos con tetrafluoroborato de trifenilfosfinaoro(I), para dar lugar a sistemas tricíclicos fusionados. El producto final se justifica por la formación de un ciclopropano y posterior evolución del intermedio carbénico a través de una migración [1,2] de alquilo (Esquema 1.6). Los autores describen que, cuando la reacción se lleva a cabo con ciclopentanos, los rendimientos son ligeramente inferiores (66%), en las mismas condiciones de reacción.⁵

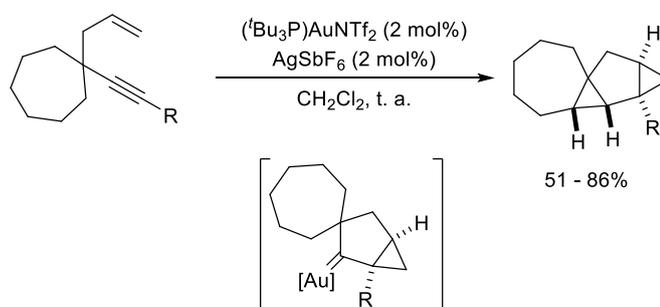


Esquema 1.6. Expansión de un ciclobutano en presencia de un complejo carbeno de oro(I).

Posteriormente, el mismo grupo de investigación publicó una evolución distinta para el mismo tipo de sistemas, partiendo de un cicloheptano.⁹ Así,

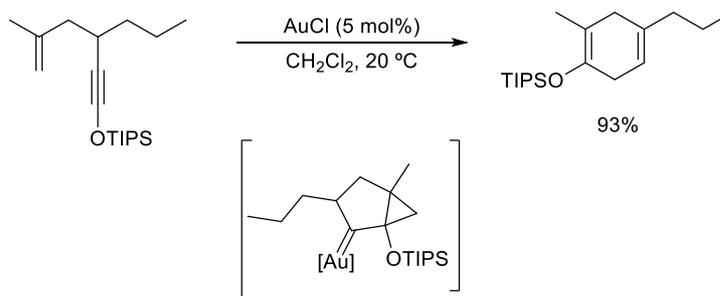
⁹ Horino, Y.; Yamamoto, T.; Ueda, K.; Kuroda, S.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2809.

cuando estos eninos se tratan con hexafluoroantimoniato de *tritert*-butilfosfinaoro(I) como catalizador, se obtienen sistemas tetracíclicos condensados. En este caso, el intermedio clave de la reacción, un carbeno de oro, evoluciona a través de una inserción C-H geoméricamente favorecida por el sistema espiránico intermedio. La menor tensión del anillo justificaría esta evolución frente a la migración (Esquema 1.7).



Esquema 1.7. Inserción Csp^3 -H en el complejo carbeno de oro(I).

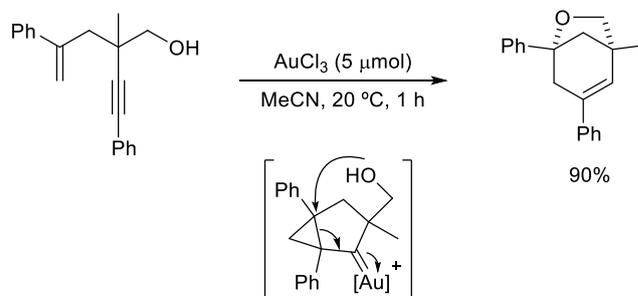
Además de los productos de tipo biciclo[3.1.0]hexano, las reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos catalizadas por complejos de metales de transición pueden generar estructuras de ciclohexadieno. En este contexto, se ha descrito la síntesis de diversos ciclohexadienos empleando eninos en presencia de catalizadores de oro(I) y platino(II)¹⁰ (Esquema 1.8). El proceso se justifica a través de reagrupamientos desde un intermedio carbeno de oro bicíclico.



Esquema 1.8. Cicloisomerización de 1,5-eninos catalizada por AuCl.

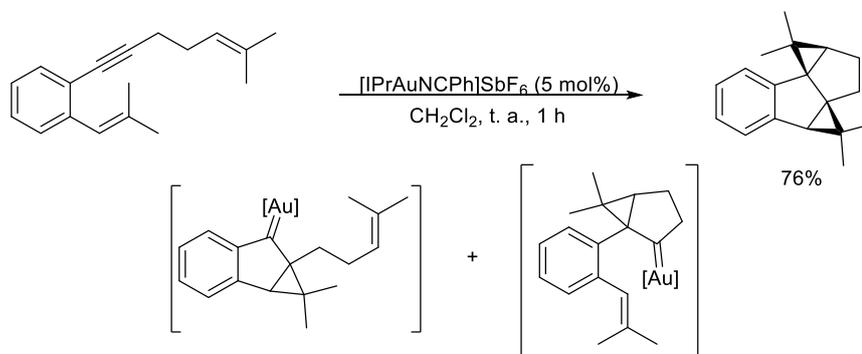
¹⁰ Sun, J.; Conley, M. P.; Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9705.

Alternativamente, los mismos autores comunicaron que el tratamiento de 2-alquínil-4-penten-1-oles con tricloruro de oro conduce a éteres bicíclicos [3.2.1] con buenos rendimientos (Esquema 1.9). El reagrupamiento del intermedio carbénico ocurriría a través de un ataque de la función alcohol al ciclopropano, con apertura de este, que involucraría a la función carbeno, para dar lugar al esqueleto final.¹¹



Esquema 1.9. Formación de éteres bicíclicos a partir de 1,5 eninos.

Más recientemente, Echavarren y colaboradores han publicado un análisis detallado de procesos de cicloisomerización de 1,5-eninos con complejos de oro. En él, se describe un estudio teórico del proceso de cicloisomerización y evolución del intermedio carbénico, en función de los sustituyentes del sistema. Además, describen varias ciclopropanaciones intramoleculares del intermedio carbénico generado, para dar lugar a sistemas policíclicos fusionados (Esquema 1.10).^{4a,12}

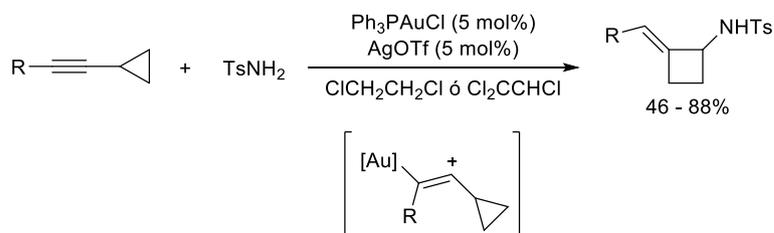


Esquema 1.10. Ciclopropanación intramolecular de 1,5-eninos catalizada por oro(I).

¹¹ Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962.

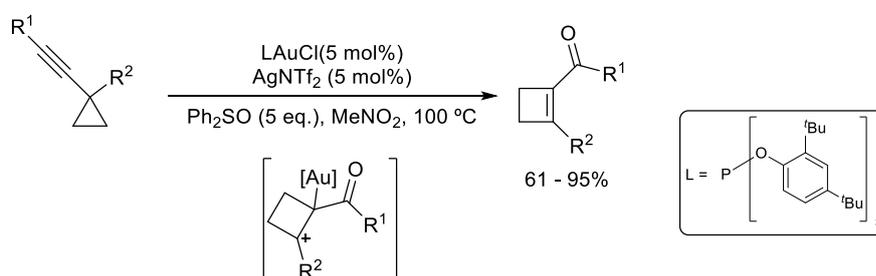
¹² Carreras, J.; Kirillova, M. S.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7121.

Por otro lado, como se ha indicado en la introducción de este capítulo, los alquini ciclopropanos también pueden dar lugar a reagrupamientos estructurales profundos en presencia de catalizadores carbofilicos. En este contexto, se ha puesto de manifiesto que cuando un alquini ciclopropano se trata con un catalizador de oro(I), en presencia de tosilamina, se obtienen derivados de metilenciclobutano (Esquema 1.11).¹³



Esquema 1.11. Expansión del anillo de un alquini ciclopropano catalizada por oro(I).

En un estudio posterior, se describe la formación de ciclobutenos a través de un proceso oxidativo del alquino que promueve la expansión de anillo de un alquini ciclopropano. Esta transformación ocurre cuando se utiliza difenilsulfóxido como oxidante y un complejo de oro(I) como catalizador.¹⁴

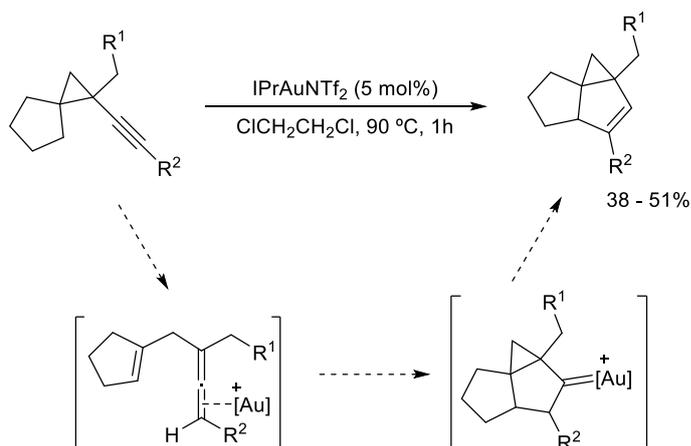


Esquema 1.12. Expansión oxidante de un alquini ciclopropano.

¹³ Ye, S.; Yu, Z.-X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 804.

¹⁴ Li, C.-W.; Pati, K.; Lin, G.-Y.; Sohel, S. M. A.; Hung, H.-H.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9891. Para otras reacciones de apertura de ciclopropanos en presencia de catalizadores metálicos: a) Li, G.; Huang, X.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6944. b) Zhang, J.; Huang, X.; Li, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1814. c) Zhang, J.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6704. d) Markham, J. P.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9708.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación, se llevó a cabo un estudio de la cicloisomerización de alquiniilciclopropanos espiránicos, catalizada por complejos de oro(I), para la obtención de sistemas tricíclicos.¹⁵ Los resultados, que se muestran en el Esquema 1.13, se explican por la activación del alquino con el complejo catiónico de oro que induciría la apertura del ciclopropano seguido de una transferencia de hidruro, para dar lugar a un intermedio de tipo alenoalqueno. Este, a través de una ciclación [3+2] daría lugar a un carbeno de oro que, por migración de hidrogeno, generaría el producto final.

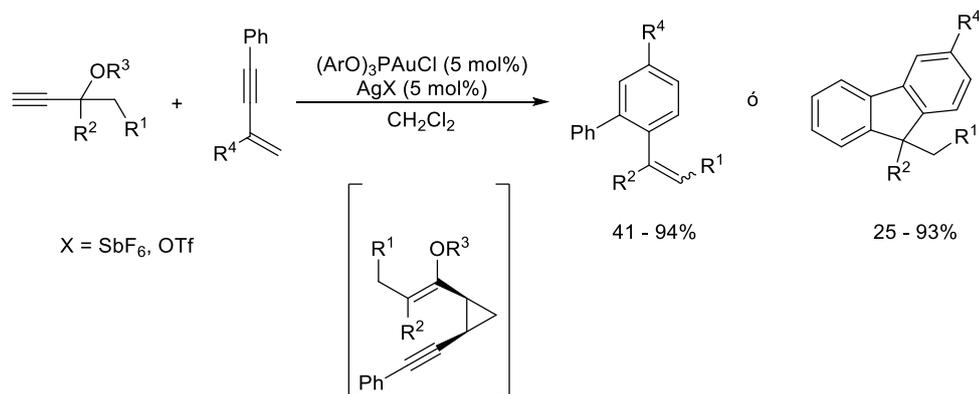


Esquema 1.13. Funcionalización C-H en alquiniilciclopropanos.

Un antecedente directamente relacionado con el trabajo que se describe en este capítulo de la Memoria, es el descrito por el profesor Toste y colaboradores y se muestra en el esquema siguiente. Los autores publican una síntesis de estirenos y fluorenos a partir de eninos conjugados y ésteres propargílicos.¹⁶ En dicho trabajo se justifica la transformación a través de un *cis*-1-alquiniil-2-vinilciclopropano generado “in situ” (Esquema 1.14).

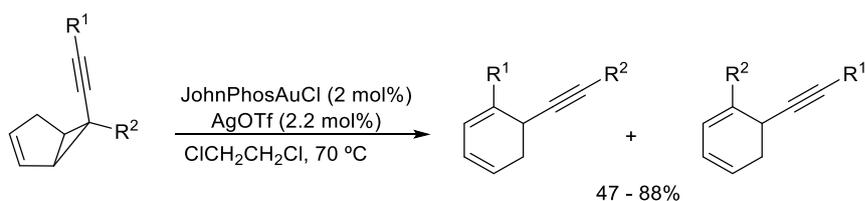
¹⁵ Barluenga, J.; Sigüeiro, R.; Vicente, R.; Ballesteros, A.; Tomás, M.; Rodríguez, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10377.

¹⁶ Gorin, D. J.; Watson, E. D. G.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3736. Para ver estudios mecanísticos en este tipo de reacciones: a) Garayalde, D.; Gómez-Bengoa, E.; Huang, X.; Goeke, A.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720. b) Mauleón, P.; Krinsky, J. L.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4513.



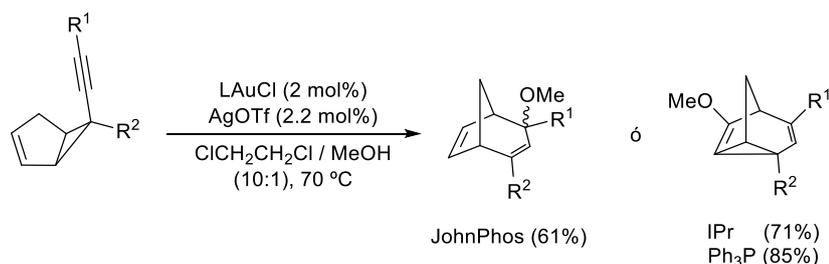
Esquema 1.14. Síntesis catalítica de fluorenos y estirenos a partir de eninos y alquinos.

En este contexto, en nuestro grupo de investigación se había llevado a cabo un estudio del reagrupamiento de 6-(etnil)biciclo[3.1.0]hex-2-enos con catalizadores de oro(I). Estos sistemas, en condiciones suaves de reacción, condujeron a 6-alquinil-1,3-ciclohexadienos, a través de un profundo reagrupamiento estructural (Esquema 1.15).¹



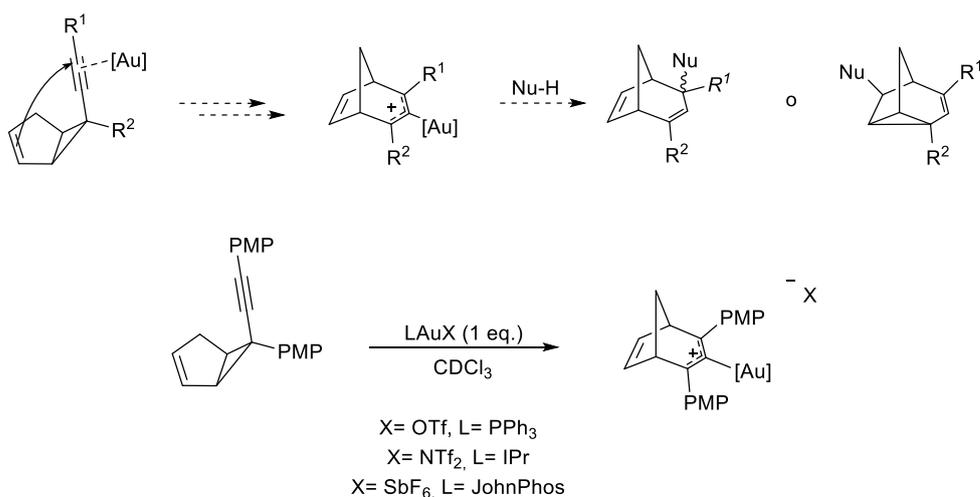
Esquema 1.15. Cicloisomerización de 1,6-eninos catalizada por un complejo de oro(I).

En este mismo trabajo se describen también diferentes ensayos, realizados con alcoholes, dirigidos hacia la interceptación de posibles intermedios de reacción. Así, el uso de metanol como nucleófilo indica que podría existir una especie organoáurica catiónica, que participaría en el mecanismo de esta transformación. Además, la posición de ataque nucleófilo del metanol al catión de tipo alilo propuesto depende del volumen del ligando unido al oro empleado, tal y como se indica en el Esquema 1.16.



Esquema 1.16. Reacción de alquencilciclopropanos con metanol catalizada por oro(I).

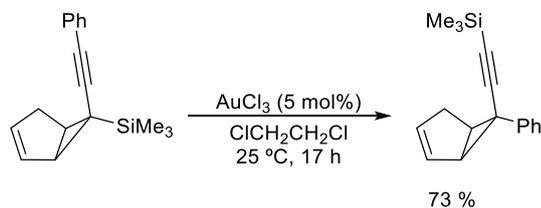
Estos resultados se pueden explicar mediante la existencia de un intermedio de naturaleza catiónica, que se obtendría por un ataque *6-endo-dig* del alqueno al alquino coordinado al complejo catiónico de oro(I) y apertura del anillo de ciclopropano (Esquema 1.17). Dicho complejo catiónico intermedio, que ha podido ser aislado y caracterizado por resonancia magnética nuclear, podría ser atacado por el nucleófilo en la posición alílica cuando se emplean alcoholes o ligandos menos voluminosos, o bien en la posición activada de forma remota cuando el alcohol o el ligando del complejo de oro presentan un mayor tamaño.¹⁷



Esquema 1.17. Intermedio catiónico en la cicloisomerización de un alquencilciclopropano.

¹⁷ Tudela, E.; González, J.; Vicente, R.; Santamaría, J.; Rodríguez, M. A.; Ballesteros, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12097.

Por otra parte, también se encontró que, cuando se trataban los derivados que poseen un sustituyente trimetilsililo en posición 6 del sistema bicíclico, con tricloruro de oro, se obtenía un nuevo alquinielciclopropano con el resto sililo en el alquino, con rendimientos del 73% (Esquema 1.18).¹



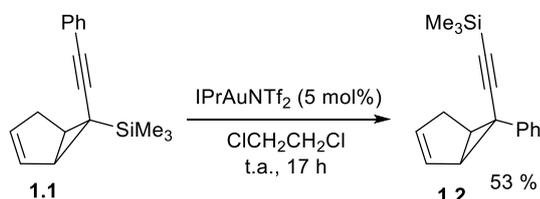
Esquema 1.18. Isomerización de alquinielciclopropanos catalizada por oro(III).

Dado el interés que presentaba esta transformación, por no ajustarse a lo observado anteriormente, se decidió continuar con el estudio del mecanismo que justifica la formación de estos productos.

3. Discusión de resultados

Sobre la base de los antecedentes en el reagrupamiento de biciclo[3.1.0]hexenos, se continuó con un estudio dirigido hacia la interconversión de los sistemas que poseen un sustituyente sililo en el ciclopropano. En este ámbito, se decidió utilizar los complejos catiónicos de oro(I) que promovían el reagrupamiento a ciclohexadienos, mostrado anteriormente, y de esta manera analizar si ambos procesos podían estar relacionados mecanísticamente.

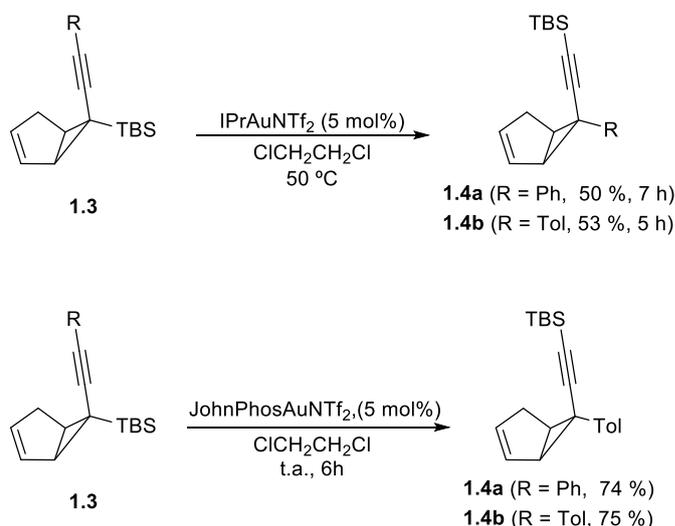
Así, cuando se trató el ciclopropano bicíclico **1.1** con el complejo de oro IPrAuNTf₂, se obtuvo el compuesto regioisómero **1.2** con un rendimiento del 53% (Esquema 1.19). Este resultado, similar al logrado con AuCl₃, muestra la viabilidad del proceso con catalizadores de oro(I).



Esquema 1.19. Isomerización del alquínilciclopropano **1.1** catalizada por oro(I).

Adicionalmente, se estudió la transformación con un sustituyente sililado con mayor demanda estérica como el *tert*-butildimetilsililo (TBS), lo que, por otra parte, podría dar una mayor estabilidad al producto de la reacción. Esta transformación se analizó con dos ligandos de diferente naturaleza en el complejo de oro, como son IPr y JohnPhos (Esquema 1.20). Los resultados mostraron que

los catalizadores de oro con ambos ligandos promueven la reacción, en 1,2-dicloroetano como disolvente. Sin embargo, con el complejo de IPrAuNTf₂ es necesario llevar a cabo la reacción a 50 °C durante 5-7 horas para alcanzar rendimientos moderados del producto final, mientras que con el complejo que posee el ligando JohnPhos se logran resultados superiores, en tiempos similares y a temperatura ambiente.



Esquema 1.20. Isomerización de alquencilicopropanos catalizada por oro(I).

La obtención de los ciclopropanos regioisómeros **1.4**, con resultados similares independientemente de la naturaleza del sustituyente sililo y del catalizador utilizado, parece indicar que en esa transformación no se ha fragmentado el enlace C-Si original.

Por lo tanto, se ha encontrado un comportamiento diferente en la evolución de los derivados de biciclo[3.1.0]hexeno, en presencia de catalizadores carbofílicos, dependiendo de que uno de los sustituyentes fuese arilo o sililo. Llegado a este punto, se decidió realizar un estudio teórico del mecanismo de ambas transformaciones comenzando por la reacción del alquencilicopropano que posee dos sustituyentes arilo, ya que para estos compuestos se había caracterizado por resonancia magnética nuclear el intermedio clave de la transformación, el catión alilo de oro, y se había demostrado su participación en el proceso catalítico.¹⁷

Este estudio se realizó utilizando 6-fenil-6(feniletinil)biciclo[3.1.0]hex-2-eno **1.5** como sustrato de partida modelo y $[\text{AuPH}_3]$ como complejo catiónico de oro. La base de cálculo elegida fue B3PW91-D3/cc-pVDZ-PP//B3PW91/cc-pVDZ-PP y los resultados se muestran en la Figura 1.1. Finalmente, para estos cálculos se ha tomado como valor de referencia (0.0 kcal/mol) el alquino **1.5**- $[\text{Au}]$, con el complejo de oro coordinado. Se ha observado previamente que hay una estabilización de 9.9 kcal/mol al pasar del alquinilciclopropano **1.5** al ciclohexadieno **1.6**.

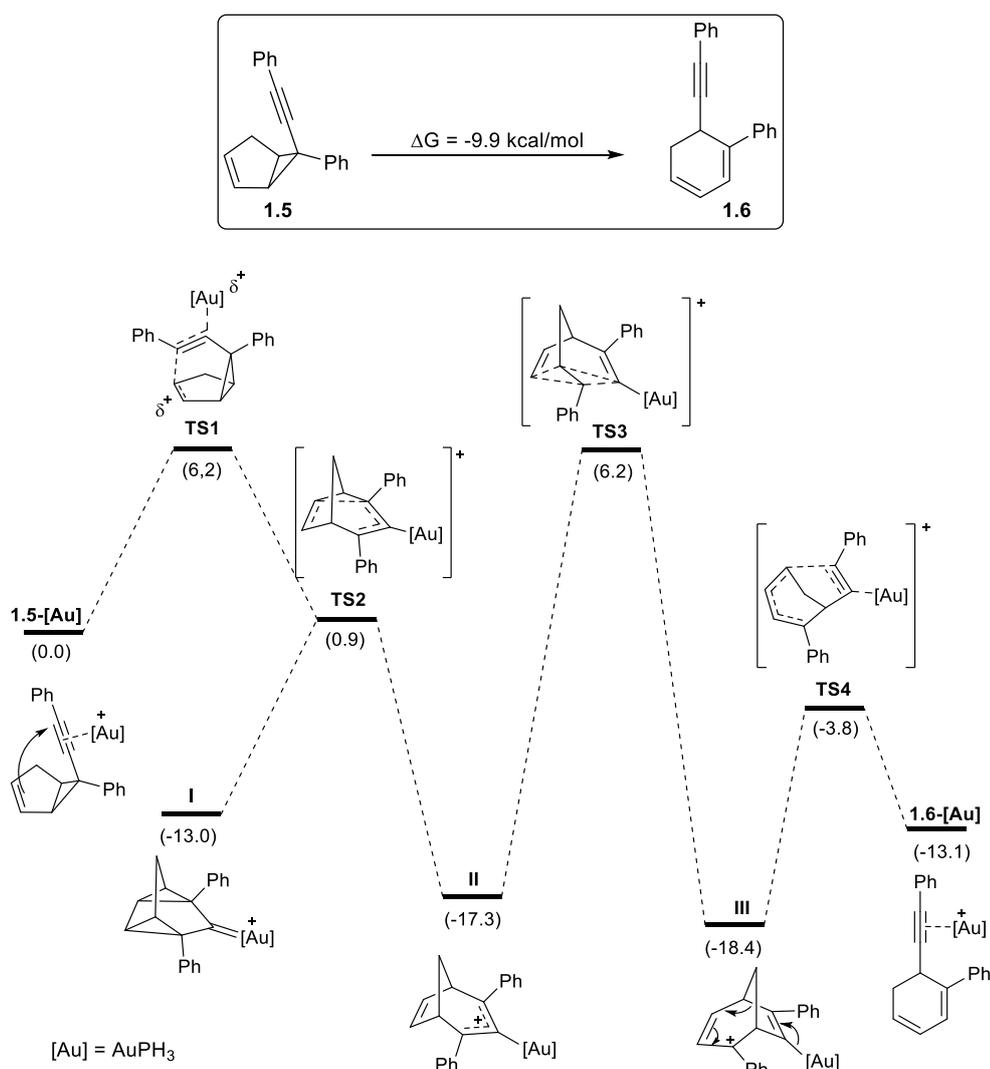
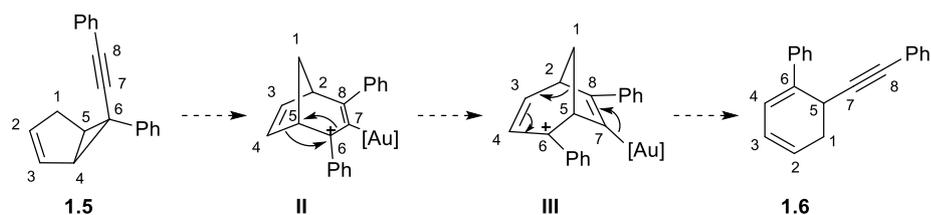


Figura 1.1. Estudio computacional para la formación del ciclohexadieno **1.6**. Los números entre paréntesis expresan valores de ΔG en kcal/mol.

Así, los cálculos mostraron que el alquino coordinado al complejo de oro **1.5-[Au]** interacciona con el alqueno por el carbono unido al fenilo (ataque *6-endo*). El estado de transición en el que se está transfiriendo densidad de carga del alqueno al metal coordinado, **TS1**, se encuentra 6.2 kcal/mol por encima del estado inicial. Desde este máximo relativo de energía se encuentra un nuevo estado de transición, **TS2**, desde el que aparece una bifurcación¹⁸ hacia dos mínimos en energía, intermedios **I** y **II**. El intermedio **I** presenta una estructura de tipo carbeno de oro, resultante de una ciclopropanación formal con el doble enlace carbono-carbono del sistema bicíclico, y se encuentra a -13.0 kcal/mol. Sin embargo, el intermedio **II** aparece 17.3 kcal/mol por debajo del nivel de referencia, siendo 4.3 kcal/mol más estable que el intermedio carbénico **I**. El intermedio **II** posee una naturaleza catiónica y proviene del ataque *6-endo-dig* con apertura del ciclopropano. Este catión alilo intermedio **II** fue caracterizado por resonancia magnética nuclear y se demostró su participación en el ciclo catalítico, ya que se puede utilizar como catalizador del proceso.¹⁷ Desde este intermedio **II**, la evolución hasta los derivados de ciclohexadieno **1.6**, tiene lugar a través de un reagrupamiento a otro catión alilo (intermedio **III**), 1.1 kcal/mol más estable que el anterior. Este reagrupamiento tiene lugar a través de un estado de transición que es el máximo de energía del proceso, **TS3**. La existencia de este máximo de energía puede justificar que no se hayan detectado otros intermedios de esta transformación, en el proceso experimental en el laboratorio. Desde el intermedio **III**, la eliminación del complejo catiónico de oro promueve el reagrupamiento al ciclohexadieno 6-alquil sustituido. El complejo alquilino con el catalizador de oro coordinado **1.6-[Au]** aparece a 13.1 kcal/mol por debajo del valor de referencia y justifica la facilidad con la que ocurre la transformación.

En el siguiente esquema se muestra de forma resumida el reagrupamiento que ha sufrido el alquilciclopropano **1.5** hasta transformarse en el ciclohexadieno **1.6**.

¹⁸ a) Palmeiro, R.; Frutos, L. M.; Castaño, O. *Int. J. Quantum Chem.* **2002**, *86*, 422. b) Castaño, O.; Frutos, L.-M.; Palmeiro, R.; Notario, R.; Andrés, J.-L.; Gomperts, R.; Blancafort, L.; Rob, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2095. Ejemplos de bifurcaciones en transformaciones catalizadas por complejos de oro: c) Hansmann, M. M.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2593. d) Ye, L.; Wang, Y.; Aue, D. H.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31.



Esquema 1.21. Resumen del reagrupamiento del alqunilciclopropano **1.5**.

Teniendo en cuenta los cálculos realizados, así como la clara diferencia observada en los resultados experimentales cuando se llevaba a cabo la reacción con los sistemas bicíclicos 6-alqunil-6-trialquilsilil sustituidos **1.1** y **1.3** descritos anteriormente (Esquemas 1.19 y 1.20), se pensó que este reagrupamiento que involucra a alqunilciclopropanos isómeros podría estar regido por el intermedio de tipo carbeno I, en lugar de por el intermedio de tipo catión alilo II, conocida la desestabilización que produce un sustituyente sililo sobre cationes en posición α .¹⁹ Con el fin de apoyar esta hipótesis se realizó un estudio computacional de la reacción para el sistema [6-(feniletinil)biciclo[3.1.0]hex-2-en-6-il]silano **1.7**. Al igual que en el caso anterior en el que se empleaban dos arilos como sustituyentes en el alqunilciclopropano, la base de cálculo usada para este estudio fue B3PW91-D3/cc-pVDZ-PP//B3PW91/cc-pVDZ-PP y se realizó tomando como modelo el complejo catiónico de oro $[\text{AuPH}_3]^+$. Por razones de simplicidad, los cálculos se realizaron utilizando SiH_3 como sustituyente sililo modelo. Nuevamente se observó una relación energética favorable, en este caso de 2.6 kcal/mol en favor del alqunilciclopropano final como el compuesto más estable (Figura 1.2). Por lo que respecta al estudio mecanístico, se tomó como referencia energética (0.0 kcal/mol) el alqunilciclopropano con el complejo de oro coordinado **1.7-[Au]**.

¹⁹ a) Apeloig, Y.; Arad, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5285. b) Wierschke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1496.

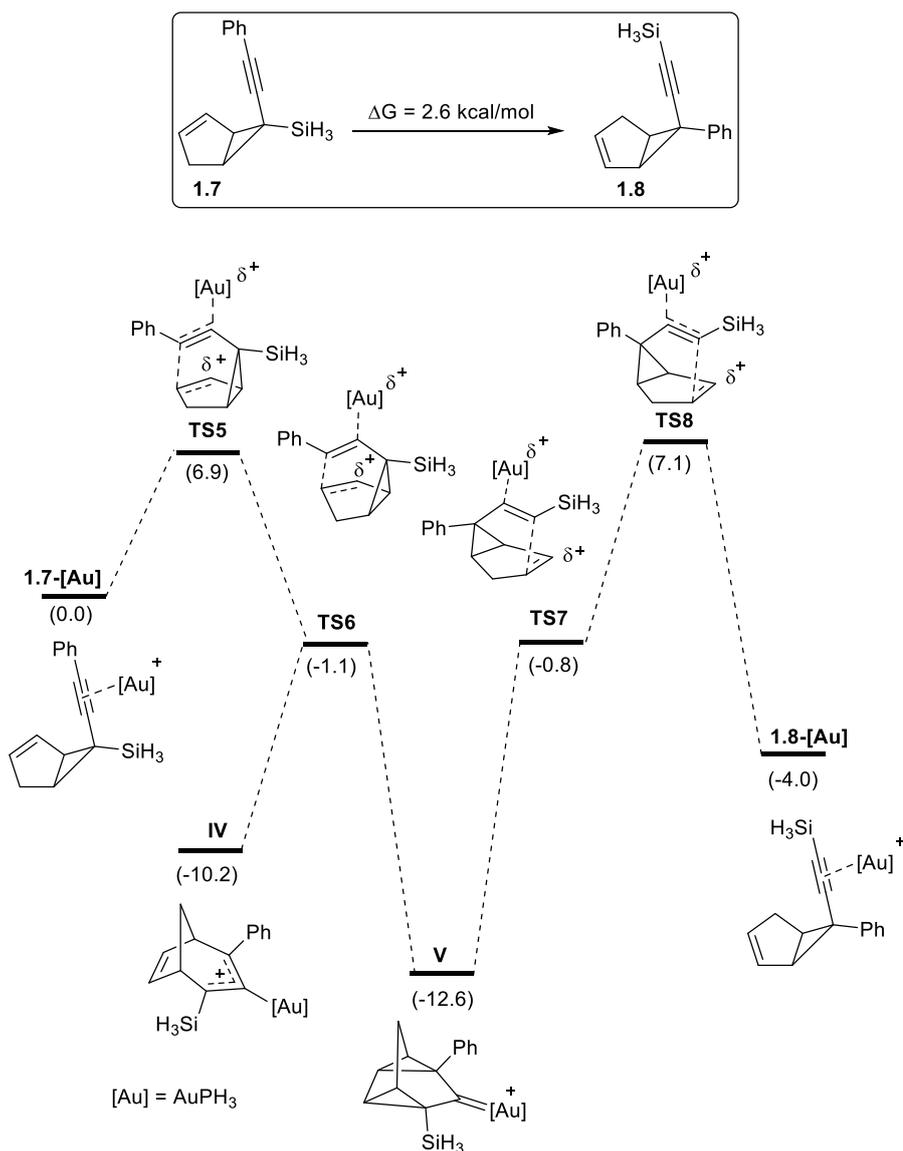


Figura 1.2. Estudio computacional para la isomerización del 1-alkinil-1-sililciclopropano **1.7**. Los números entre paréntesis expresan valores de ΔG en kcal/mol.

Como se puede apreciar en la Figura 1.2 el mecanismo comienza de forma similar a la reacción anteriormente descrita. Así, el sistema bicíclico 6-alkinil-6-silil sustituido **1.7** es activado por la coordinación del complejo de oro al alquino. Ese complejo **1.7-[Au]** sería atacado intramolecularmente por el doble enlace a través del estado de transición **TS5**, lo que en este caso supone una barrera

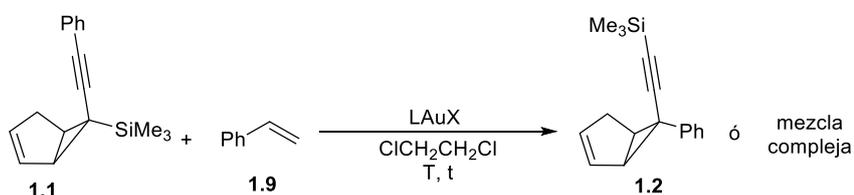
energética de 6.9 kcal/mol. Este estado de transición **TS5** conduce nuevamente a otro estado de transición **TS6** que, de forma similar al caso anterior, se bifurca hacia los intermedios **V**, de estructura carbeno de oro y **IV**, catión alilo. A diferencia de los resultados que se mostraron cuando se emplean dos sustituyentes arilo en el alquilciclopropano (Figura 1.1), en este caso la especie carbénica **V** es 2.4 kcal/mol más estable que la forma catiónica **IV**. Este hecho puede deberse al efecto α -desestabilizante que ejerce el grupo sililo sobre cationes en esa posición.¹⁹ Por lo tanto, en este caso la forma carbénica **V** se encuentra en el mínimo de energía para este proceso, lo que estaría en concordancia con una evolución diferente de la reacción. Este intermedio **V** sufriría una evolución que podría considerarse inversa a las transformaciones que involucran su formación, es decir, apertura del ciclopropano y formación del alquino, a través ante un estado de transición máximo en energía, **TS8**. Finalmente, este estado de transición **TS8** daría lugar al isómero correspondiente **1.8-[Au]** que es 4 kcal/mol más estable que el alquilciclopropano coordinado al oro **1.7-[Au]**.

Por lo tanto, la comparación de los estudios computacionales, llevados a cabo sobre los dos procesos reactivos, parece poner el foco de la reactividad diferencial en la estabilidad relativa entre las especies intermedias de tipo catión (**II**, **IV**) y carbeno de oro (**I**, **V**). Así, la incorporación de un grupo sililo provoca un cambio en la naturaleza de la especie más estable, en este caso el complejo carbeno de oro (**V**).

En este punto, se inició un estudio experimental que pudiese corroborar esta hipótesis. Para este estudio se utilizó el trimetil[6-(feniletinil)biciclo[3.1.0]hex-2-en-6-il]silano **1.1**, como sustrato de partida y se trató con complejos de oro(I) en presencia de estireno, que ha mostrado ser eficaz en reacciones en las que se generan estos intermedios de tipo carbeno para dar lugar a los correspondientes ciclopropanos.²⁰ Así, se llevaron a cabo reacciones con los catalizadores de oro(I) más habituales, en presencia de estireno (5 equivalentes) y en diferentes condiciones de temperatura y tiempos de reacción (Esquema 1.22). En ninguno de

²⁰ López, S.; Herrero-Gómez, E.; Pérez-Galán, P.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029.

los ensayos realizados se encontró el correspondiente ciclopropano y únicamente se aislaba el biciclo **1.2** con los sustituyentes sililo y fenilo intercambiados o bien una mezcla compleja en la que no se observaba ningún producto definido.



Esquema 1.22. Intento de captura intermolecular del carbeno de oro(I).

Dado que el proceso intermolecular de captura del intermedio carbeno de oro no tenía lugar, se decidió preparar sistemas bicíclicos con un sustituyente olefínico en disposición adecuada de llevar a cabo una ciclopropanación intramolecular del supuesto intermedio de naturaleza carbénica. Se prepararon con esta finalidad los compuestos de partida que se muestran en la figura siguiente. Para ello, se utilizó metodología descrita en la bibliografía.²¹

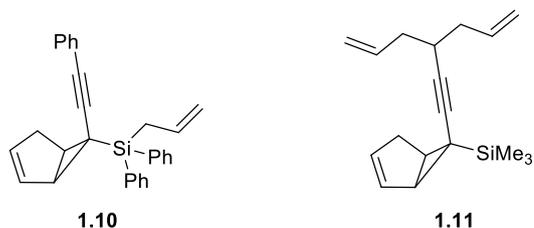
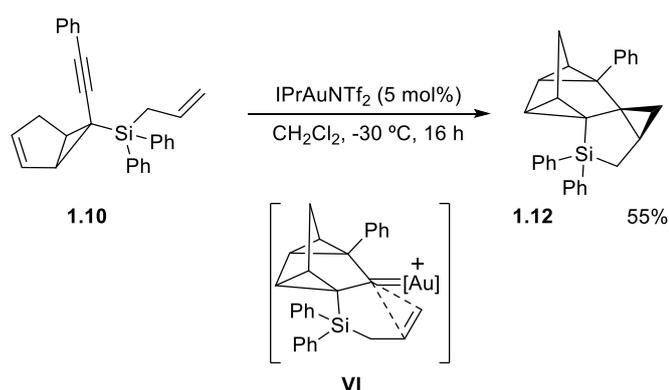


Figura 1.3. Alquinilciclopropanos empleados para la ciclopropanación intramolecular.

En primer lugar, se analizó la reacción del compuesto **1.10**, en el que se ha incorporado un grupo alilo al silano, con el catalizador de oro IPrAuNTf₂. La reacción se inició a baja temperatura con el fin de evitar que en el caso de que se formase un intermedio de naturaleza carbénica, este evolucionase como en los ensayos previos. Así, una disolución del compuesto **1.10** en diclorometano se

²¹ Barluenga, J.; Tudela, E.; Vicente, R.; Ballesteros, A.; Tomás, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2349.

enfrió a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le adicionó el catalizador y se dejó subir la temperatura lentamente. Al alcanzar $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, se observó que aparecía un nuevo compuesto en el análisis del avance de la reacción. Por ello se mantuvo la mezcla de reacción a esa temperatura hasta la desaparición total del material de partida. Una vez finalizada la transformación, se purificó el crudo de la reacción por cromatografía de columna y se analizó el producto aislado por las técnicas habituales. De este análisis se dedujo que la estructura del producto obtenido **1.12**, como único diastereoisómero, correspondía a la ciclopropanación del doble enlace por parte de un intermedio de tipo carbeno de oro **VI** (Esquema 1.23).



Esquema 1.23. Ciclopropanación intramolecular a partir del alquinilciclopropano **1.10**.

La estructura del compuesto **1.12** se confirmó de forma inequívoca mediante un experimento de difracción de Rayos X sobre un monocristal obtenido a partir de una disolución del mismo en una mezcla de diclorometano y pentano (Figura 1.4). La configuración relativa de los centros estereogénicos creados coincide con la esperada para procesos de este tipo.^{4a}

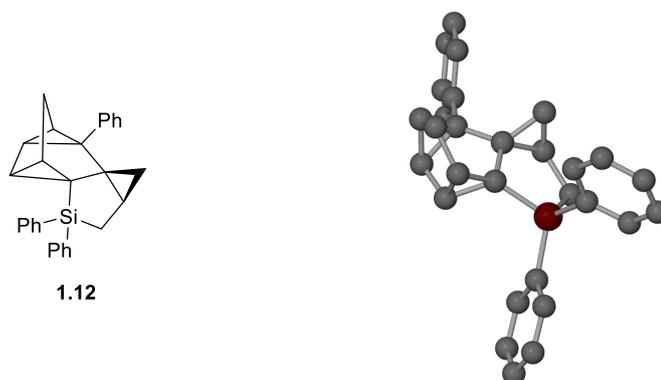
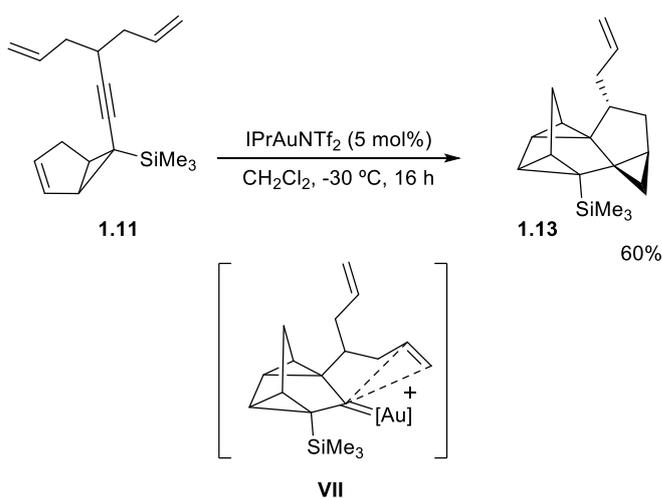


Figura 1.4. Estructura molecular del policiclo **1.12**.

Como complemento a los resultados que se acaban de exponer, se ha empleado también el alquinilciclopropano **1.11** como material de partida. Dicho compuesto posee un sustituyente homoalílico en el alquino, en disposición adecuada para llevar a cabo una reacción de ciclopropanación intramolecular. Así, cuando se disolvió el alquinilciclopropano **1.11**, en diclorometano a baja temperatura y en presencia de IPrAuNTf₂ como catalizador, se obtuvo, tras 16 horas de reacción, el compuesto policíclico **1.13** (Esquema 1.24). Tras la eliminación de disolventes y aislamiento mediante cromatografía de columna, se aisló el compuesto **1.13** con un 60% de rendimiento, mostrando la misma estereoselectividad que en el caso anterior. Esta fue confirmada mediante experimentos bidimensionales de tipo NOESY. Además, en el análisis del crudo de reacción se aprecian señales que podrían corresponder a otros diastereoisómeros de forma muy minoritaria. Este resultado complementa al mostrado en el Esquema 1.23 ya que supone una reacción de ciclopropanación intramolecular por parte del intermedio carbénico **VII**, que, en este caso, posee un sustituyente homoalilo sobre el carbono en α contrario al del carbeno **VI**.



Esquema 1.24. Ciclopropanación intramolecular a partir del alquinilciclopropano **1.11**.

Los resultados obtenidos ponen, por tanto, de manifiesto que la introducción de un grupo sililo sobre su estructura permite desviar el curso de la reacción de cicloisomerización de los alquinilciclopropanos catalizada por un complejo de oro. Al desestabilizarse la especie catión alilo de oro, intermedio clave de la reacción

de competencia, se consigue dirigir su evolución a través de un intermedio de tipo carbeno de oro, que ha sido atrapado de manera indirecta mediante reacciones de ciclopropanación intramolecular.

1.4. Conclusiones

Se ha llevado a cabo un estudio teórico del mecanismo de la cicloisomerización de 6-(etnil)biciclo[3.1.0]hex-2-enos sustituidos que muestra una bifurcación energética, en el ataque del doble enlace al alquino activado por el complejo de oro, hacia dos intermedios: un catión alilo y un carbeno de oro.

La naturaleza de la sustitución en la posición 6 del biciclo supone un elemento clave en la estabilidad de estos intermedios. El intercambio de un grupo fenilo por un grupo sililo en esa posición provoca una disminución en la estabilidad de la especie catión alilo, lo que provoca una inversión en la estabilidad relativa de ambos intermedios.

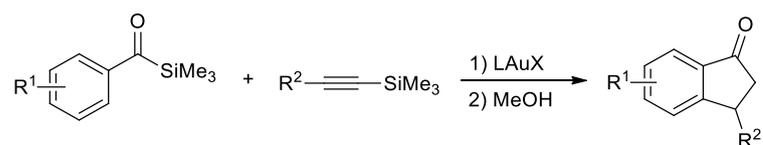
Se ha podido dirigir el curso de la reacción hacia la participación del intermedio carbeno, lo que se ha puesto de manifiesto mediante su intercepción a través de dos reacciones complementarias de ciclopropanación intramolecular.

CAPÍTULO 2

***Síntesis de indanonas, a partir de acilsilanos y sililacetilenos,
a través de carbenos de oro
generados por migración [1,2] de silanos***

1. Introducción

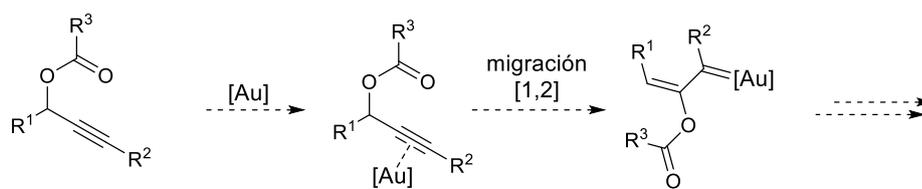
En este capítulo se describen los resultados alcanzados en la reacción de acilsilanos aromáticos con alquinos sililados, en presencia de complejos catiónicos de oro(I) como catalizadores. En él se recoge el estudio de esta transformación que permite la síntesis de derivados de indanona. El proceso transcurre, de acuerdo con los estudios mecanísticos realizados, a través de un intermedio de tipo carbeno o carbocatión estabilizado por el complejo de oro(I) (Esquema 2.1).



Esquema 2.1. Reacción de acilsilanos aromáticos con alquínisilanos catalizada por un complejo de oro(I).

2. Antecedentes bibliográficos

En este capítulo se aborda una transformación que se justifica a través de intermedios de tipo carbeno de oro obtenidos a través de una migración [1,2] de un grupo sililo. En este contexto, se conocen algunas migraciones [1,2] que generan intermedios de tipo carbeno de oro como es el ya mencionado, en los Antecedentes Generales, reagrupamiento de Rautenstrauch de ésteres propargílicos catalizado por complejos de oro (Esquema 2.2).

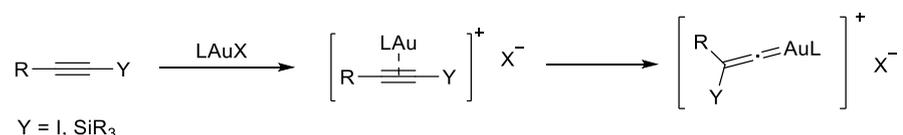


Esquema 2.2. Reagrupamiento de Raupatenstrauch catalizado por un complejo de oro.

Este reagrupamiento ha sido muy estudiado y se han descrito un buen número de reacciones, tanto intra- como intermoleculares, con complejos de oro(I) como las que ya se han mostrado en los Antecedentes Generales de esta Memoria.¹ Sin embargo, puesto que esta metodología ya ha sido comentada con anterioridad, nos centraremos en otros reagrupamientos catalizados por oro que implican migraciones [1,2].

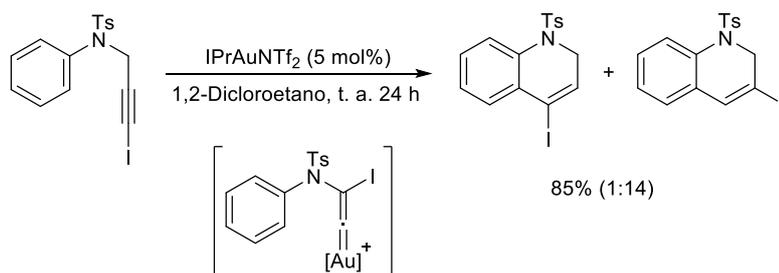
¹ a) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1026. b) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6771. c) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654. d) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2546. e) Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.

Recientemente, varios autores han descrito transformaciones de yodoalquinos y alquinsilanos promovidas por catalizadores electrófilos de oro.² En estas reacciones, los resultados obtenidos se justifican a través de un proceso de migración [1,2] del heteroátomo unido al alquino, tras la activación del sistema insaturado por el complejo electrófilo de oro, dando lugar a intermedios de tipo vinilideno de oro, tal y como se muestra en el Esquema 2.3.



Esquema 2.3. Formación de vinilidenos de oro por migración [1,2] de un sustituyente.

Por esta vía se ha descrito la hidroarilación intramolecular de yodoalquinos con migración [1,2] de yodo (Esquema 2.4). Este proceso se cataliza mediante un complejo de oro(I) que posee un ligando NHC. Cuando esta misma reacción se llevó a cabo empleando un ligando de tipo fosfito se obtuvo una proporción casi equimolecular de los compuestos correspondientes a la hidroarilación formal sin migración y con migración del átomo de yodo.³

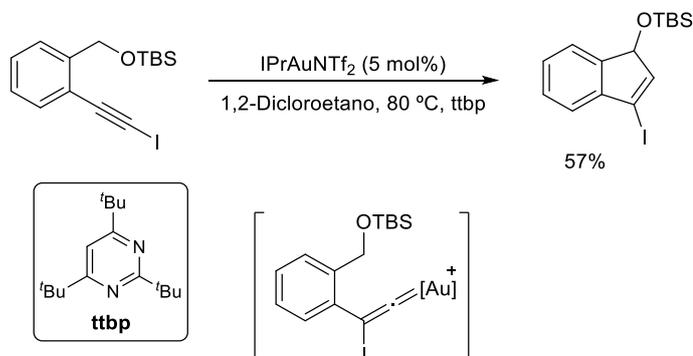


Esquema 2.4. Hidroarilación catalizada por un complejo de oro(I).

² a) Nunes dos Santos Comprido, L.; Klein, J. E. M. N.; Knizia, G.; Käster, J.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2892. b) Wang, Y.; Maxence, Z.; Gong, L.-Z.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7516. c) Bucher, J.; Stöber, T.; Rudolph, M.; Rominger, M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1666. d) Bucher, J.; Wurm, T.; Nalivela, K. S.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3854. e) Xia, Y.; Dudnite, A. S.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5538.

³ a) Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3052. b) Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2120. c) Morán-Poladura, P.; Suárez-Pantiga, S.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 12.

Sobre la base del proceso de migración del halógeno para generar el vinilideno, los mismos autores describen la inserción de un enlace carbono sp^3 -hidrógeno en el vinilideno propuesto como intermedio de esta transformación (Esquema 2.5).^{3a}

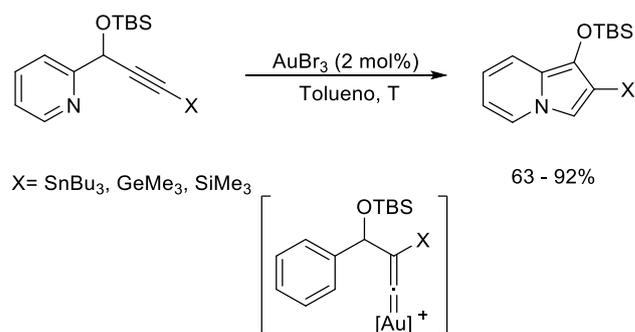


Esquema 2.5. Activación C-H con participación de un vinilideno de oro como intermedio.

Así mismo, se ha propuesto la isomerización alquino-vinilideno metálico para alquinos sustituidos con silicio, germanio y estaño en procesos catalizados con AuBr_3 .^{4,5} De este modo se han preparado diferentes indolizinas y derivados de pirrol fusionados con diferentes heterociclos, con buenos rendimientos. En el esquema siguiente se muestra la síntesis del esqueleto de indolizina siguiendo esta estrategia.⁴

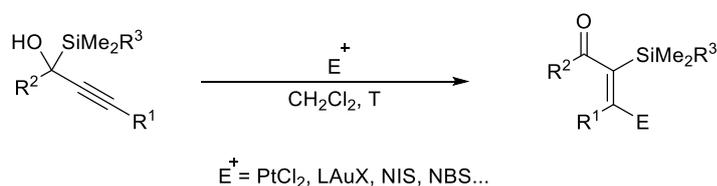
⁴ Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050.

⁵ Algunas publicaciones acerca de la isomerización alquino-vinilideno catalizada por otros metales de transición: a) Shirakawa, E.; Morita, R.; Tsuchimoto, T.; Kawakami, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13614. b) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556. c) Katayama, H.; Wada, C.; Taniguchi, K.; Ozawa, F. *Organometallics* **2002**, *21*, 3285. d) Miura, T.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 518.



Esquema 2.6. Migraciones [1,2] de silicio, germanio o estaño catalizadas por oro(I).

Por otra parte, cuando se tratan los alcoholes propargílicos, que poseen un sustituyente trialquilsililo en dicha posición, con electrófilos carbofílicos se obtienen productos de reacción que se justifican por una migración [1,2] del resto sililo. Así, se ha descrito la síntesis de enonas α,β -insaturadas que poseen un sustituyente sililo en α y un halógeno en β cuando se utilizan *N*-yodosuccinimida (NIS) o *N*-bromosuccinimida (NBS) como fuente de halógeno electrófilo (Esquema 2.7).⁶ Además, si en lugar de halógeno, se lleva a cabo la reacción de los mismos sustratos con diferentes catalizadores carbofílicos como complejos de platino u oro, se obtienen las correspondientes enonas α -sililadas.⁷



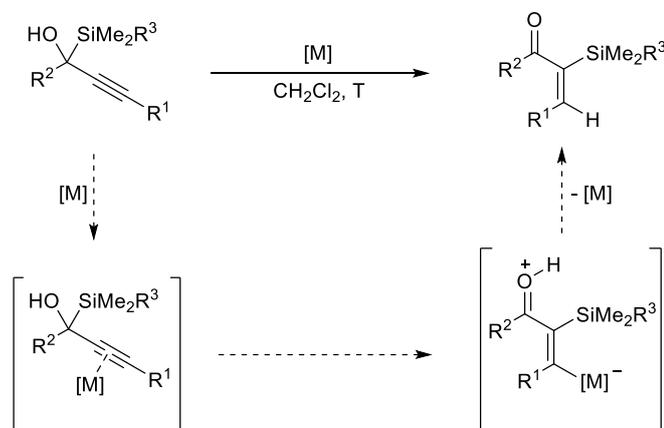
Esquema 2.7. Migración [1,2] de silicio en alcoholes propargílicos.

Según se muestra en el Esquema 2.8, los autores proponen que la activación del alquino por el electrófilo induce la migración del sustituyente trialquilsililo asistido por el oxígeno del alcohol propargílico. Cuando el electrófilo es un complejo de oro(I) o platino(II) la capacidad retrodonadora del metal justifica la

⁶ Barczak, N. T.; Rooke, D. A.; Menard, Z. A.; Ferreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7579.

⁷ Rooke, D. A.; Ferreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11926.

propuesta de un carbeno metálico α,β -insaturado como intermedio clave de la transformación.



Esquema 2.8. Formación de un carbeno metálico por migración [1,2] de silicio.

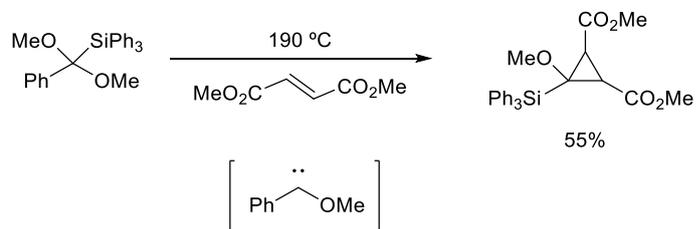
Por otra parte, una de las áreas de interés dentro de nuestro grupo de investigación es la preparación de carbenos metálicos de forma catalítica. En este sentido, en trabajos precedentes del grupo se han puesto de manifiesto diferentes rutas de acceso a este tipo de intermedios, que implican el uso de eninonas o diazocompuestos, con complejos de metales de transición como el rodio, el zinc o el oro.⁸

En las transformaciones previas llevadas a cabo en nuestro grupo se requieren materiales de partida específicos o bien precursores de carbeno como los diazocompuestos. En este contexto se inició una exploración de nuevas rutas de acceso a carbenos metálicos catalíticos a partir de sustratos sencillos como los éteres bencilicos.

En este sentido, el profesor Brook y colaboradores describieron la termólisis de α -alcoxilquilonosilanos, un proceso capaz de generar especies de tipo

⁸ a) González, M. J.; López, L. A.; Vicente, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5780. b) González, J.; López, L. A.; Vicente, R. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8536. c) López, E.; Lonzi, G.; López, L. A. *Organometallics* **2014**, *33*, 5924. d) González, M. J.; López, E.; Vicente, R. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5379.

carbeno tal y como se muestra en el Esquema 2.9.⁹ Sin embargo, la descomposición de estos sistemas de tipo α -alcoxilalquil- o arilmonosilano requiere temperaturas elevadas lo que dificulta el control de la reactividad de los intermedios generados haciendo así poco viable su aplicación en síntesis.



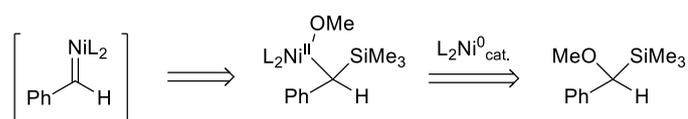
Esquema 2.9. Descomposición térmica de un α -dialcoxiarilsilano.

⁹ Brook, A. G.; Dillon, P. J. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 4347.

3. Discusión de resultados

Teniendo en cuenta las drásticas condiciones de reacción descritas en los antecedentes para el potencial acceso a carbenos metálicos por descomposición de alcoxibencilsilanos, se pensó en la posibilidad de emplear un metal de transición que podría rebajar la energía necesaria para la formación de estas especies de tipo carbeno. Los complejos metálicos así formados, aunque reactivos, podrían ser más estables que en forma de carbeno libre y, por lo tanto, más útiles sintéticamente.

La primera aproximación que se abordó, con el objetivo de generar especies de tipo carbeno, fue el empleo de complejos de níquel(0) por su conocida capacidad de insertarse en enlaces C-O de éteres bencílicos a través de un proceso de adición oxidante.¹⁰ El esquema retrosintético de esta hipótesis es el que se muestra a continuación, en el Esquema 2.10.

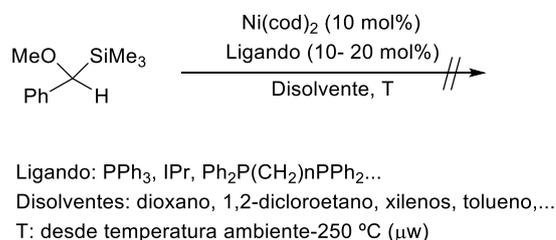


Esquema 2.10. Ruta de aproximación a carbenos de níquel a partir de α -sililéteres.

Los ensayos se iniciaron utilizando un bencil metil éter sililado como material

¹⁰ Algunas revisiones sobre reacciones catalizadas por complejos de níquel: a) Rosen, B. M.; Quasdorf, K. W.; Wilson, D. A.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Garg, N. K.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346. b) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.

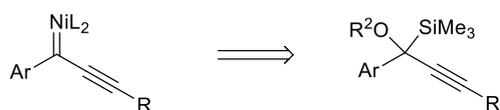
de partida y bisciclooctadienilníquel(0) como complejo metálico precursor de la especie catalítica, utilizando diferentes ligandos como fosfinas o ligandos de tipo NHC. Como reactivo para atrapar las posibles especies de tipo carbeno metálico generadas se emplearon olefinas como estireno, ciclohexeno o norborneno (Esquema 2.11).



Esquema 2.11. Ensayos con complejos de níquel.

A pesar de las múltiples variaciones realizadas, en la mayoría de las reacciones llevadas a cabo se recuperaba el material de partida o bien se obtenían productos de descomposición, no observándose en ningún momento la presencia de productos definidos de interés.

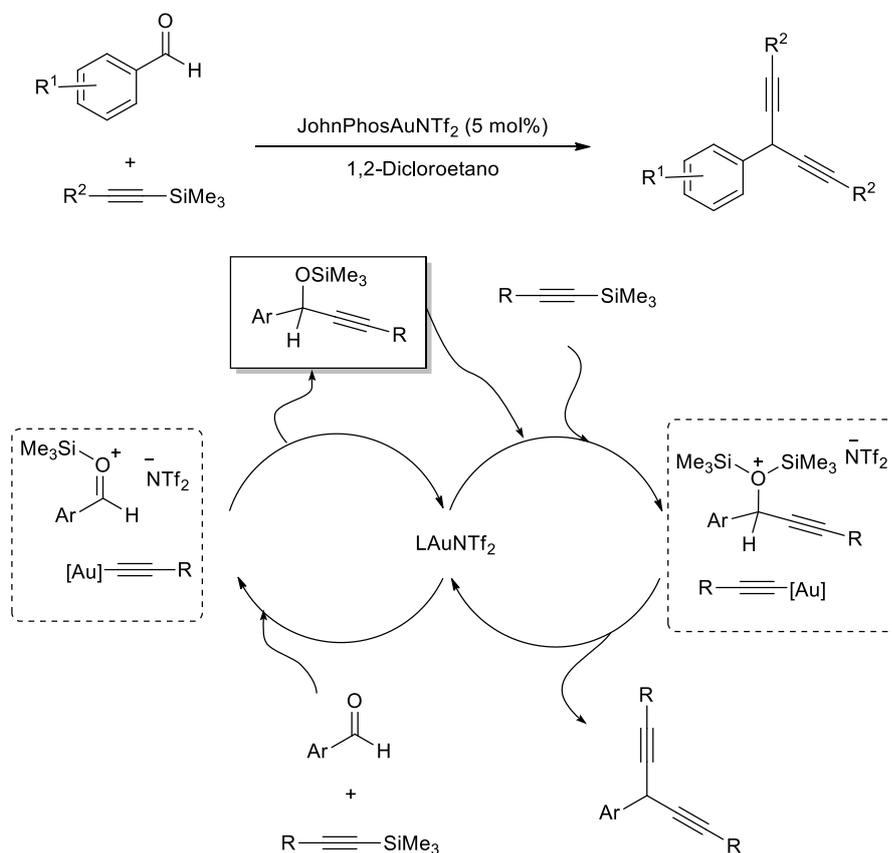
Con la finalidad de aumentar la estabilidad y versatilidad del posible carbeno se inició un estudio dirigido hacia la preparación de sistemas α,β -insaturados. Este trabajo se inició abordando la síntesis del material de partida que se muestra en el Esquema 2.12. Esta familia de derivados propargílicos sililados no se encuentra descrita en la bibliografía y las diferentes aproximaciones que se ensayaron no permitieron aislar el material deseado.



Esquema 2.12. Retrosíntesis de la formación de un complejo carbeno de níquel.

Teniendo en cuenta las dificultades encontradas para la síntesis de los compuestos de partida, se inició el estudio de una nueva aproximación a estos compuestos propargílicos sobre la base de resultados obtenidos previamente en

nuestro grupo de investigación. Así, en el Esquema 2.13 se muestra la reacción de bis-alquiniación de aldehídos catalizada por complejos de oro(I).^{11,12} Los estudios llevado a cabo dirigidos hacia la elucidación del mecanismo de esta reacción mostraron que la misma tenía lugar mediante la activación del carbonilo por coordinación del trimetilsililo y el ataque nucleófilo del acetiluro de oro generado, siendo el trimetilsililpropargiléter uno de los intermedios propuestos.



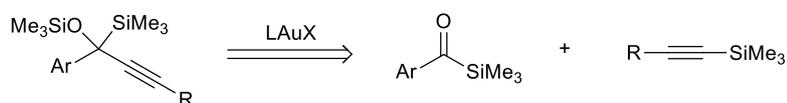
Esquema 2.13. Bis-alquiniación de aldehídos catalizada por un complejo de oro(I).

Sobre esta base, la nueva hipótesis retrosintética, que se muestra en el

¹¹ a) Rubial, B.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3337. b) Belén Rubial (Tesis Doctoral en curso)

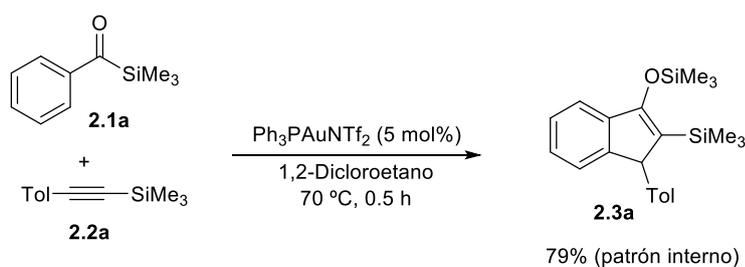
¹² Reacción de bis-alquiniación de aldehídos cocatalizada por un complejo de oro(I) y de renio(I): Kuninobu, Y.; Ishii, E.; Takai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3296.

Esquema 2.14, nos podría permitir acceder a los derivados de α -trimetilsililpropargiléteres sería la reacción de acilsilanos¹³ con trialquilsililalquinos catalizada por complejos de oro(I).



Esquema 2.14. Esquema retrosintético del α -trimetilsililpropargiléter.

Así, cuando se trató el benzoiltrimetilsilano **2.1a** con trimetil(*p*-toliletinil)silano **2.2a** en presencia de un catalizador de oro(I), en este caso $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$, se obtuvo un compuesto definido que, tras los correspondientes análisis espectroscópicos, se identificó, no como el trimetilsililpropargilo esperado, sino como el derivado de indeno **2.3a** que se muestra en el esquema siguiente, como producto de una cicloadición formal {3+2}.

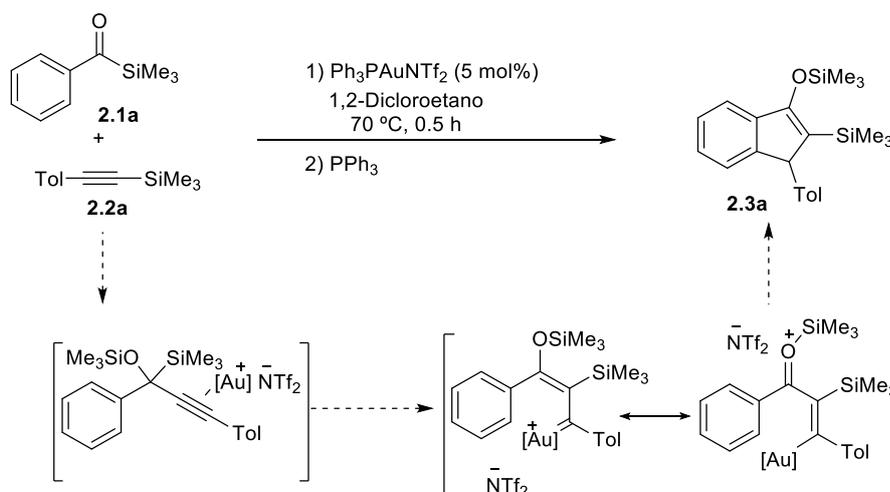


Esquema 2.15. Reacción catalítica de un acilsilano con un alquinsilano.

Este primer resultado parecía indicar que el trimetilsililalquino **2.2a** se había adicionado al acilsilano **2.1a** y formado el correspondiente intermedio (Esquema 2.16). Este compuesto no sería estable en el medio de reacción por la presencia del catalizador de oro que podría activar el alquino e inducir el reagrupamiento al carbeno intermedio. El ataque intramolecular del arilo al intermedio carbeno justificaría el resultado obtenido. Por otra parte, estos resultados parecían apuntar al catalizador de oro como el responsable de las sucesivas

¹³ Zhang, H. J.; Priebbenow, D. L.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8540.

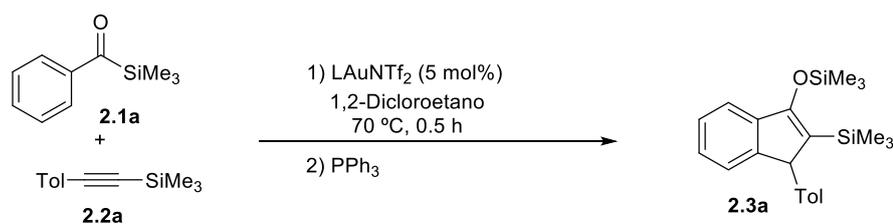
transformaciones.



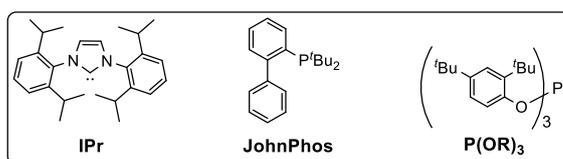
Esquema 2.16. Hipótesis para la migración [1,2] de silicio y generación de un carbeno-cación de oro.

El interés que presentaba la transformación nos llevó a iniciar el estudio detallado de la misma. Este se abordó analizando en primer lugar la influencia de los ligandos en el complejo de oro(I) empleado como catalizador (Esquema 2.17). Se eligió bistriflimidato (NTf_2^-) como contraión para evitar el uso de sales de plata que pudiesen interferir en la transformación.¹⁴ Así, se tomaron como condiciones estándar para este estudio las siguientes: 1,2-dicloroetano como disolvente, una temperatura de 70°C y 30 minutos de reacción. Transcurrido ese tiempo, se adiciona un 20 mol% de trifenilfosfina para inactivar el catalizador y evitar posibles transformaciones posteriores facilitadas por el complejo de oro(I), presente en el medio de reacción. Como sustratos modelo se utilizaron los mostrados en el Esquema 2.18 y se usó una estequiometría 5:1 del alquino frente al acilsilano. En este estudio se utilizaron ligandos representativos en catálisis de oro y que cubren efectos, tanto electrónicos como estéricos, diferenciados. El rendimiento se ha determinado por RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

¹⁴ Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.



Ligando	Rendimiento(%)	Conversión(%)
PPh₃	79	100
IPr	41	90
JohnPhos	7	30
P(OAr)₃	93	100

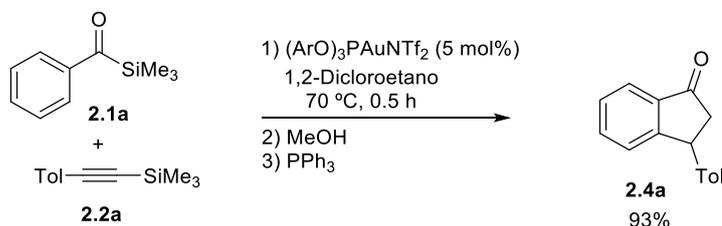


Esquema 2.17. Optimización de la elección del ligando del complejo de oro.

En el Esquema 2.17 se recogen los resultados obtenidos en el estudio del efecto de los ligandos del complejo de oro utilizado como catalizador. Como se puede observar, todos ellos promueven la transformación. Con trifenilfosfina y tris(2,6-ditertbutilfenil)fosfito como ligandos en el complejo de oro se obtienen conversiones completas, siendo el último con el que se obtienen los mejores rendimientos del derivado de indeno. Por otro lado, con el ligando de tipo NHC, aunque presenta una conversión elevada (90%), el rendimiento obtenido es únicamente del 41%. Finalmente, el uso de JohnPhos produjo un rendimiento muy bajo (7%) y baja conversión (30%). El empleo de únicamente bistriflimidato de trimetilsililo (10 mol%) como catalizador no dio lugar a la reacción. Tras estos resultados, se seleccionó el complejo de oro (ArO)₃PAuNTf₂ como el catalizador más adecuado para estudiar el alcance de la transformación.

La baja estabilidad del silenoléter resultante de la transformación dificultaba su purificación por las técnicas cromatográficas habituales. Por ello, se

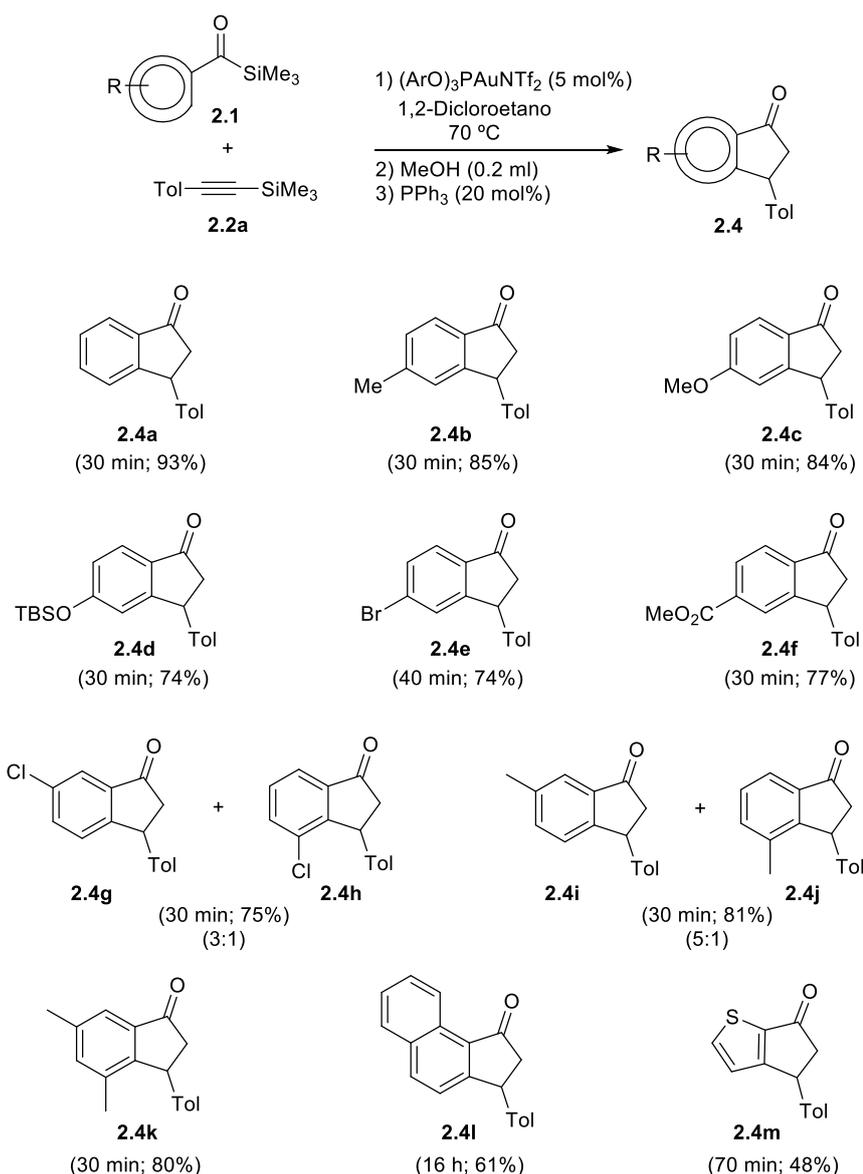
procedió a adicionar metanol en el medio de reacción, previo al tratamiento con trifenilfosfina, con el fin de transformarlo en una especie más estable. Mediante este procedimiento fue posible el aislamiento y purificación de la indanona desililada **2.4a**, con excelente rendimiento (Esquema 2.18).



Esquema 2.18. Síntesis de la indanona **2.4a** catalizada por un complejo de oro(I).

Una vez evaluados los tipos de ligandos más generales y, dado el interés que presentaba la transformación que suponía la adición del alquínilsilano al acilsilano aromático seguida del cierre del intermedio, se inició un estudio del alcance de la transformación. Para ello, se prepararon tanto acilsilanos como alquínilsilanos con propiedades electrónicas y/o estéricas diferentes. Se utilizó como catalizador el complejo $(\text{ArO})_3\text{PAuNTf}_2$, que había conducido a los mejores resultados de conversión y rendimiento en los ensayos preliminares, así como las mismas condiciones en las que se realizó dicho estudio. Por otra parte, se optimizó el tiempo de reacción para cada caso. El trabajo experimental de la reacción se llevó a cabo del modo indicado para la preparación de la indanona **2.4a**, es decir, adicionando MeOH, seguido de un 20 mol% de PPh_3 . Los crudos de reacción resultantes de la evaporación del disolvente se purificaron por cromatografía de columna.

En primer lugar, se analizó la influencia de los sustituyentes en el acilsilano de partida **2.1** y empleando el *p*-toliltrimetilsililetino **2.2a** como alquino de referencia. Los resultados de este estudio se recogen en el Esquema 2.19.

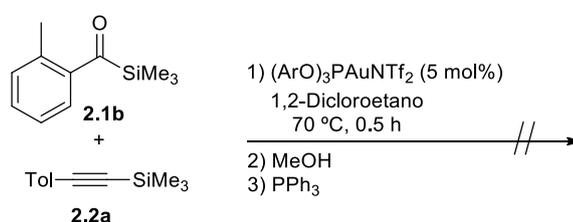


Esquema 2.19. Estudio de la influencia de los sustituyentes en el fenilo del acilsilano.

Como se puede observar en el Esquema 2.19, la reacción tiene lugar tanto con sustituyentes dadores (indanonas **2.4b-d** y **2.4i-k**) como atractores de densidad electrónica sobre el anillo aromático (**2.4e-h**). Los tiempos de reacción son similares independientemente de la naturaleza del sustituyente y los rendimientos son buenos en todos los casos. Por otra parte, la utilización de

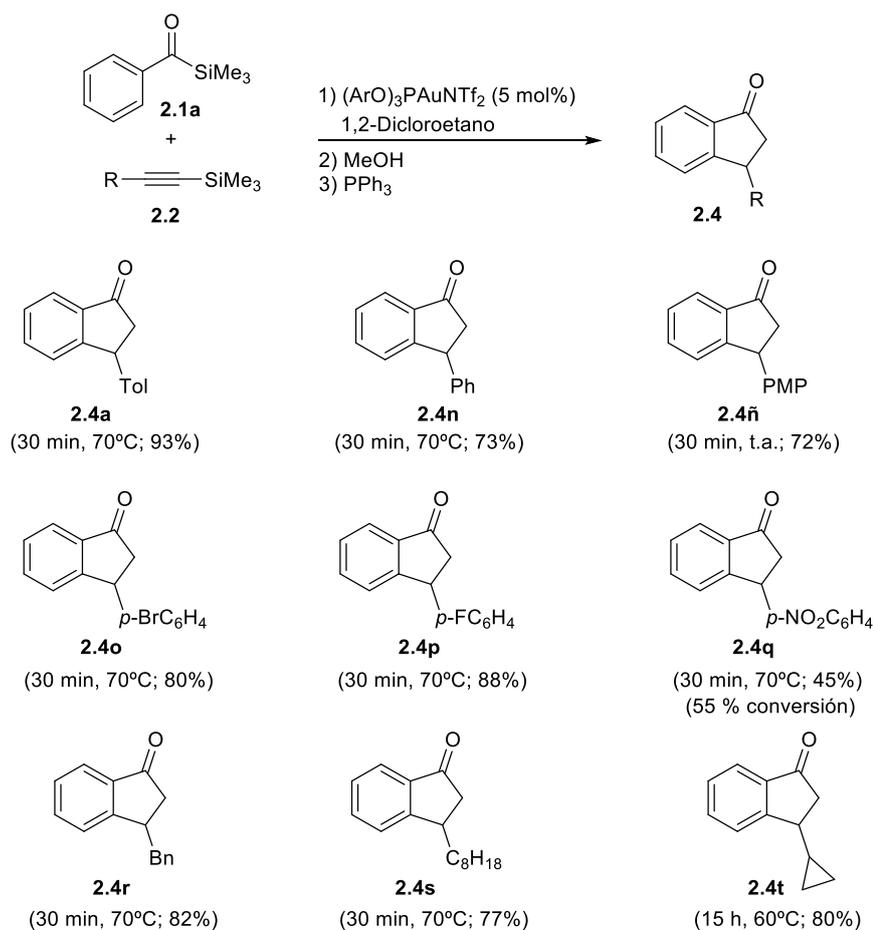
acilsilanos con sustituyentes en la posición meta del anillo aromático, dio lugar a las correspondientes indanonas **2.4g-l** con elevados rendimientos y buena regioselectividad, siendo el producto mayoritario el resultante de la ciclación en *para*- con respecto al sustituyente (indanonas **2.4g** y **2.4l**). Finalmente, la transformación también tiene lugar con acilsilanos derivados de naftaleno y tiofeno, dando lugar a indanonas tricíclicas **2.4l** o heterocíclicas **2.4m**, respectivamente. Para la formación de estos sistemas son necesarios tiempos de reacción más largos, siendo los rendimientos inferiores.

La formación de la indanona no ocurre, sin embargo, con acilsilanos sustituidos en la posición orto del anillo aromático **2.1b** (Esquema 2.20). Variaciones en la naturaleza de los ligandos, la temperatura y los tiempos de reacción no condujo a los productos de reacción esperados. En todos los casos se recuperó el acilsilano **2.1b** inalterado, muy probablemente debido a dificultades estéricas en la aproximación del acetiluro de oro.



Esquema 2.20. Reacción de un benzoilsilano sustituido en orto.

Una vez estudiada la versatilidad de la reacción en cuanto a la sustitución en el anillo aromático del silano **2.1**, se decidió analizar la influencia que ejerce la presencia de diferentes sustituyentes en el trimetilsililalquino **2.2**. Como base para el estudio, se llevó a cabo la reacción del fenilderivado del acilsilano **2.1a** con diferentes alquinos, utilizando el mismo catalizador de oro y 1,2-dicloroetano como disolvente. Por lo que respecta a la temperatura de la reacción, esta sufrió variaciones en algunos casos para alcanzar rendimientos aceptables. Los resultados obtenidos del estudio se recogen en el Esquema 2.21.

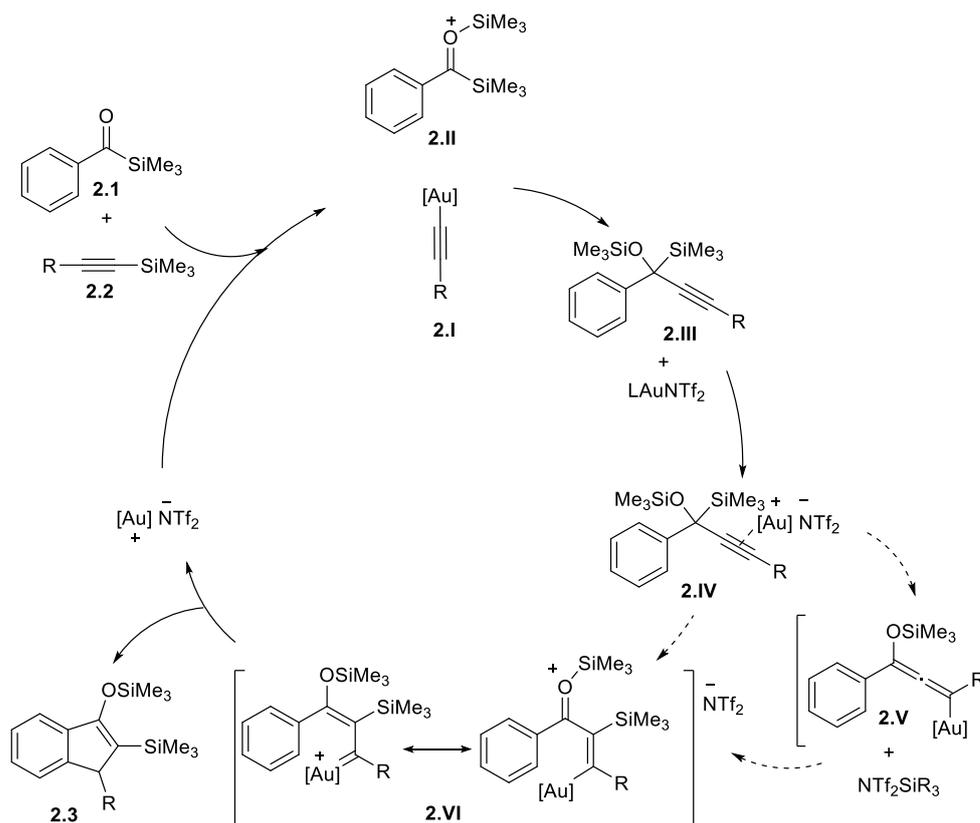


Esquema 2.21. Estudio de la influencia de los sustituyentes en el trimetilsililalquino.

Según se desprende del Esquema 2.21 la reacción tolera la presencia de anillos aromáticos con sustituyentes dadores como un grupo metilo (indanona **2.4a**) o un grupo metoxi (**2.4ñ**). En este último caso, la indanona **2.4ñ** se obtiene, para un mismo tiempo de reacción, con mejor rendimiento a temperatura ambiente que a mayor temperatura, debido a la existencia de procesos de descomposición que conducen a mezclas complejas, sin productos definidos. Este hecho puede atribuirse a la mayor actividad del alquino frente a sistemas electrófilos. Así mismo, la transformación también es eficaz cuando el sustituyente arilo posee sustituyentes aceptores de densidad electrónica (indanonas **2.4o-q**). El empleo de un sustituyente *p*-nitrofenil en el alquino permitió aislar la indanona **2.4q** con un rendimiento moderado. Sin embargo, este rendimiento del 45% se

alcanza con baja conversión del acilsilano (55%), lo que implica un rendimiento similar al resto de casos estudiados con una conversión total. Tiempos más prolongados de reacción condujeron a la pérdida del producto final. Finalmente, se ha podido llevar a cabo este proceso con algunos sustituyentes alifáticos representativos en el alquino tales como bencilo (indanona **2.4r**), *n*-octilo (**2.4s**) o ciclopropilo (**2.4t**), sin pérdida de eficacia en la transformación.

Una vez analizado el alcance de la reacción y la influencia de los diferentes sustituyentes tanto en el acilsilano como en el alquino, se llevó a cabo un estudio del mecanismo de esta transformación (Esquema 2.22). De acuerdo con los antecedentes existentes en la bibliografía^{6,7,12,13} y la hipótesis inicial, la reacción podría comenzar con la coordinación del complejo de oro al sistema π del alquini(trimetil)silano. El proceso de desililación-formación del acetiluro de oro **2.I** podría ser asistido por el contraíón del complejo de oro o bien por el acilsilano, dando lugar al acetiluro de oro y al acilsilano activado de forma sinérgica **2.II**. Una vez el acilsilano está activado, se produciría la adición nucleófila del acetiluro de oro para dar lugar al intermedio **2.III**, que nuevamente sería activado por el catalizador, conduciendo al intermedio **2.IV**. Dicho intermedio podría evolucionar a través de una migración [1,2] de silicio (asistida por el oxígeno) para generar un intermedio de tipo carbeno de oro **2.VI**. Esta migración podría tener lugar mediante un proceso interno o bien asistido por el contraíón del complejo de oro a través de la formación de una especie de tipo alenilmetalato **2.V**. Finalmente, tras un proceso de funcionalización C—H, se formaría el derivado de indeno **2.3**. La solvólisis final con metanol daría lugar a la indanona aislada **2.4**.



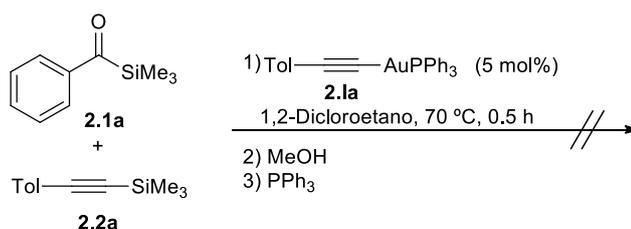
Esquema 2.22. Hipótesis mecánica para la síntesis de los derivados de indeno **2.3**.

Con el fin de apoyar esta hipótesis mecánica, se realizaron diferentes ensayos que permitieron tanto detectar la participación de algunas de las especies implicadas en la transformación, como proponer una explicación razonable para la migración del resto trimetilsililo.

Estos estudios se iniciaron mediante el análisis, en primer lugar, de la participación del acetiluro de oro **2.I** en el proceso de ataque nucleófilo al acilsilano activado **2.II**. Para ello se preparó el acetiluro de oro **2.Ia** por reacción del alquino con el complejo LAuCl correspondiente, en presencia de trietilamina, de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura.¹⁵ Sin embargo,

¹⁵ Lang, H.; Köcher, S.; Back, S.; Rheinwald, G.; van Koten, G. *Organometallics* **2001**, *20*, 1968.

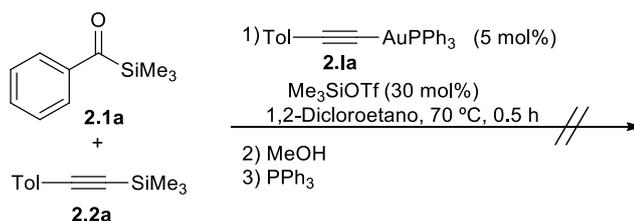
cuando se abordó la síntesis dicho acetiluro de oro, empleando $(\text{ArO})_3\text{PAuCl}$ como complejo, no se obtuvo un resultado satisfactorio. Alternativamente, se empleó el Ph_3PAuCl como complejo de oro en la síntesis del correspondiente acetiluro metálico por haber mostrado también buenos resultados durante el estudio de la influencia del ligando unido al oro en el proceso reactivo (Esquema 2.17). Cuando este acetiluro se adicionó a una disolución de acilsilano **2.1a** y el alquino sililado **2.2a**, en las condiciones generales de reacción, se observó que la transformación no tenía lugar (Esquema 2.23).



Esquema 2.23. Utilización de un acetiluro de oro como catalizador.

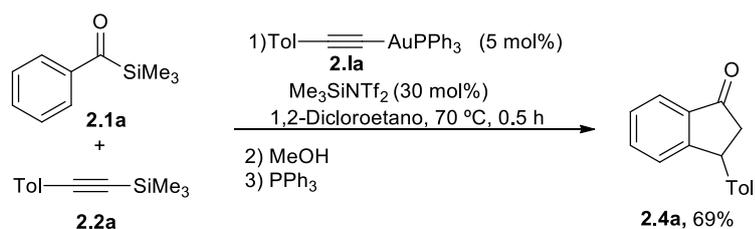
Este hecho indica que el acetiluro de oro **2.1a** no es capaz de reaccionar directamente con el acilsilano **2.1a**, lo que parece indicar la participación de especies de silicio que activen, de forma sinérgica, el acilsilano aumentando su electrofilia, para formar el intermedio **2.II**.

Para corroborar esta hipótesis, la necesidad de una especie activa de silicio capaz de formar el intermedio **2.II**, se llevó a cabo la reacción en idénticas condiciones a las del Esquema 2.23 pero en presencia de un 30 mol% de triflato de trimetilsililo como aditivo. Tras el trabajo experimental de la reacción se observó nuevamente la recuperación del acilsilano de partida **2.1a** inalterado (Esquema 2.24).



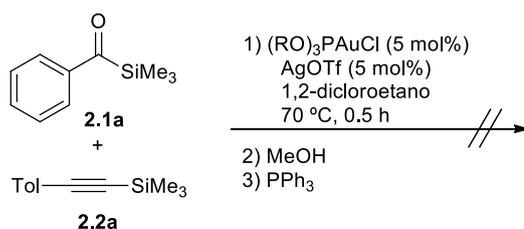
Esquema 2.24. Acetiluro de oro como catalizador y TMSOTf como agente sililante.

Dado que el contraión del complejo de oro utilizado en la síntesis de las indanonas **2.4** es el anión bistriflimidato $[\text{NTf}_2]^-$, se decidió sustituir el ácido de Lewis por bistriflimidato de trimetilsililo obteniéndose, bajo las mismas condiciones de reacción, la correspondiente indanona **2.4a** con un 69% de rendimiento (Esquema 2.25). Este resultado está de acuerdo con la mayor acidez de Lewis del bistriflimidato de trimetilsililo frente al correspondiente triflato¹⁶ ya descrita en la literatura, y pone de manifiesto la participación del acilsilano activado **2.II** como intermedio de la reacción.



Esquema 2.25. Participación del TMSNTf_2 como agente sililante.

Finalmente, con el fin de dar un paso más y certificar la participación del contraión bistriflimidato presente en el complejo de oro, en las condiciones generales de reacción, se llevó a cabo la reacción de dicho complejo con triflato como contraión. Para ello, tras la preparación "in situ" del mismo, se adicionó el acilsilano **2.1a** y el alquino **2.2a** y se calentó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Tras el trabajo experimental de la misma, se aisló el acilsilano de partida **2.1a** inalterado (Esquema 2.26).

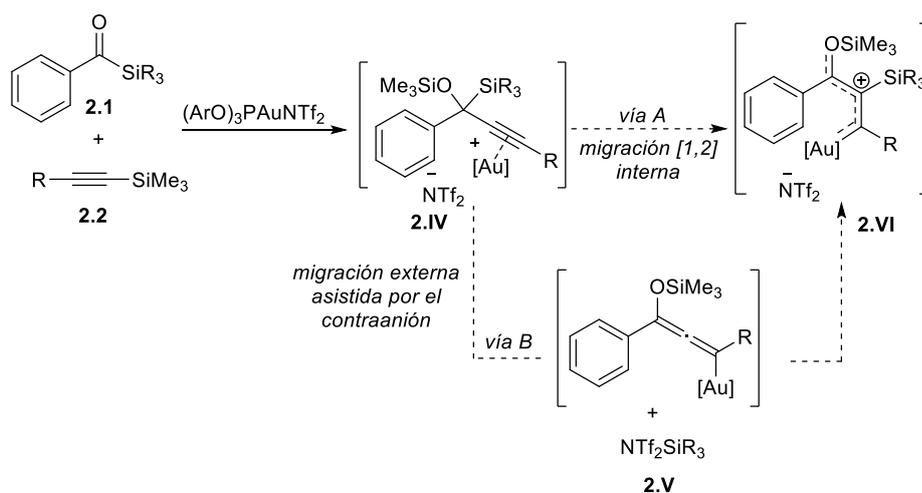


Esquema 2.26. Reacción de un acilsilano con un trimetilsililalquino en presencia de un catalizador de oro(I) con triflato como contraión.

¹⁶ Hasegawa, A.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5731.

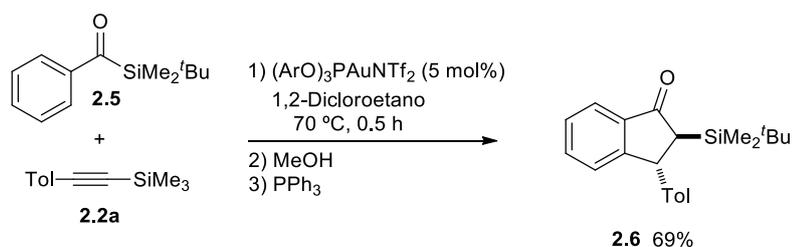
De estos primeros ensayos puede concluirse que es necesario el concurso del anión bistriflimidato y que el acetiluro de oro **2.I** participa en la reacción mediante un ataque nucleófilo sobre el complejo activado **2.II**, para generar el intermedio **2.III** (Esquema 2.22).

A continuación, se dirigieron los esfuerzos hacia la búsqueda de evidencias que permitieran establecer si la migración del resto trialquilsililo tiene lugar de forma intramolecular (*vía A*) o bien está asistida, de forma intermolecular (*vía B*), por el contraión (Esquema 2.27)



Esquema 2.27. Posibles caminos para la migración [1,2] del silano.

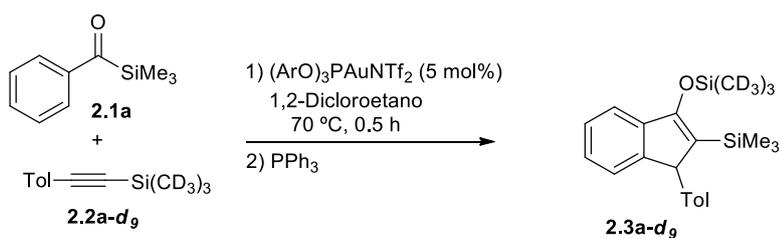
Con el propósito de elucidar cuál es silicio que migra, cómo lo hace y analizar si habría intercambio con el resto sililo que proviene del alquino, se sintetizó el acilsilano **2.5** que contenía un sustituyente tertbutildimetilsililo. Con este acilsilano **2.5** y el alquino de referencia **2.2a** se llevó a cabo la reacción en las condiciones habituales de esta transformación (Esquema 2.28). Como resultado, se aisló la indanona **2.6** que contenía el sustituyente tertbutildimetilsililo en posición α al carbonilo como único producto de acoplamiento, no detectándose tampoco la correspondiente indanona desililada. Por otra parte, la indanona **2.6** se obtuvo como único diastereoisómero, determinándose la disposición relativa de los dos centros estereogénicos creados mediante experimentos de diferencia de NOE.



Esquema 2.28. Migración de un grupo tertbutildimetilsililo catalizada por oro.

Este ensayo muestra evidencias del origen del silano objeto de la migración, así como de la ausencia de intercambio de restos sililo entre el alquino y el acilsilano. Por otra parte, aporta indicios que apuntan hacia una migración intramolecular del resto trialquilsililo presente en el acilsilano de partida **2.1**.

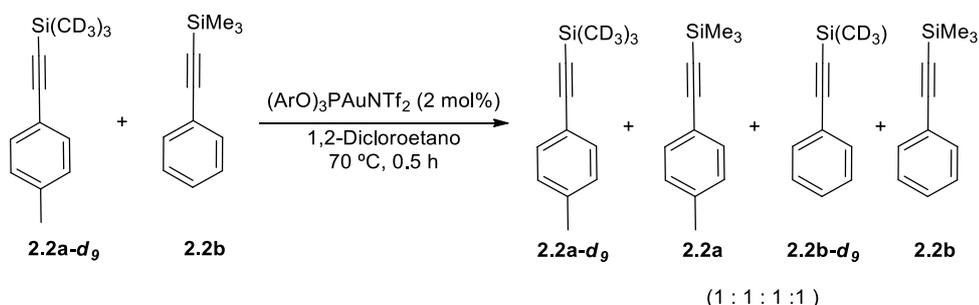
Adicionalmente, y teniendo en cuenta que el ensayo se ha realizado con un acilsilano que presenta un sustituyente sililo muy diferente al utilizado en el resto de las reacciones, se llevó a cabo la misma transformación con el acilsilano **2.1a** y el alquino con un sustituyente trimetilsililo completamente deuterado ($\text{Si}(\text{CD}_3)_3$) **2.2a-d₉** (Esquema 2.29). De este modo, el tratamiento del acilsilano **2.1a** con el alquino **2.2a-d₉**, en presencia del catalizador de oro, y en las condiciones de reacción optimizadas, condujo, tras filtración a través de celita y eliminación de los volátiles a presión reducida, a un producto que se identificó por resonancia magnética nuclear como el indeno **2.3a-d₉**. La obtención exclusiva de este compuesto avala la hipótesis inicial y muestra que el sustituyente sililo del alquino activa el carbonilo tras su salida del mismo promovida por el catalizador de oro.



Esquema 2.29. Reacción con un trimetilsililalquino marcado isotópicamente.

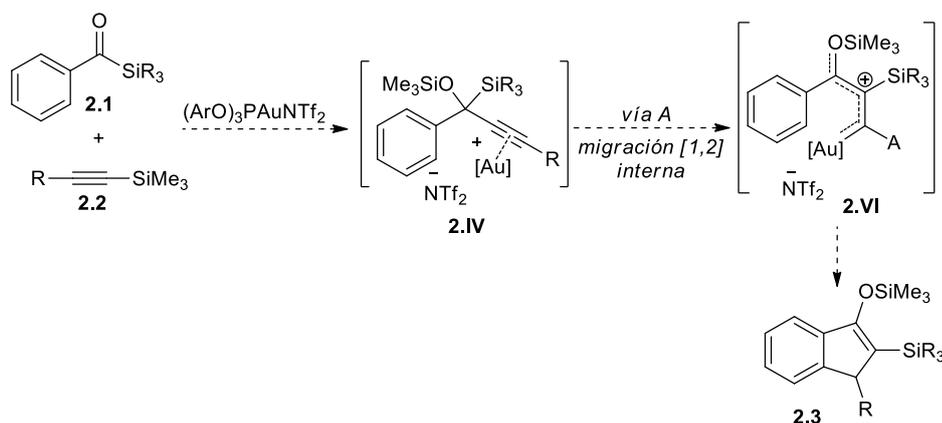
Una vez determinada la procedencia del grupo que migra y con la finalidad

de descartar una posible migración intermolecular a través de un aleno intermedio **2.V**, se llevó a cabo un experimento de cruce utilizando dos alquinos sililados, estando uno de ellos deuterado en el resto sililo. Así, el tratamiento de una mezcla de los alquinos **2.2a-d₉** y **2.2b**, en 1,2-dicloroetano a 70 °C durante 30 minutos, con el correspondiente catalizador de oro, condujo a la formación de cuatro alquínilsilanos **2.2a-d₉**, **2.2a**, **2.2b-d₉** y **2.2b**, de forma prácticamente equimolecular (Esquema 2.30).



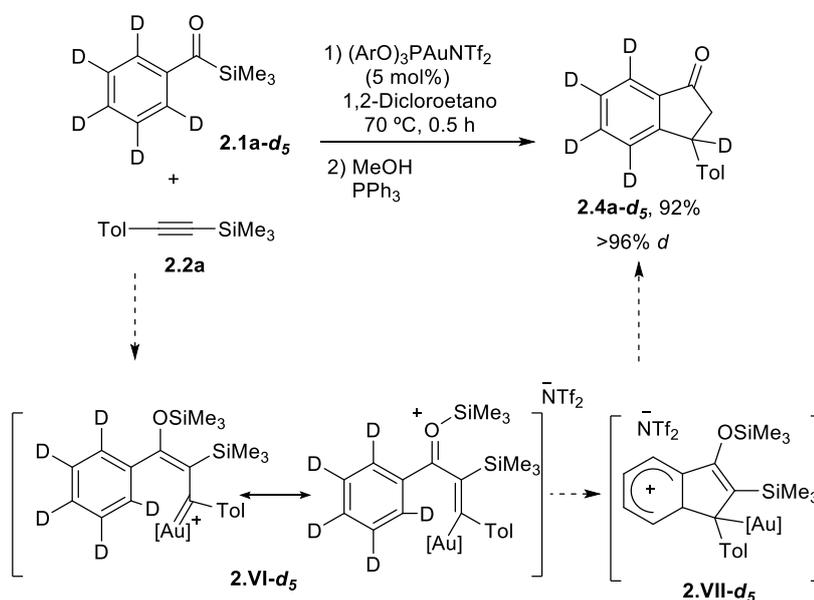
Esquema 2.30. Experimento de cruce entre alquinos sililados.

Por lo tanto, el experimento de cruce realizado pone de manifiesto que, en presencia de un catalizador de oro, tiene lugar el intercambio de los sustituyentes trialquilsililo entre diferentes alquinos. Este hecho, unido a la obtención de un único indeno **2.3a-d₉** en la reacción que se muestra en el Esquema 2.29, indica la no presencia en dicha reacción de especies de tipo **2.2a**, lo que descartaría la participación de la especie $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$ y, por lo tanto, apoya la hipótesis de una migración [1,2] intramolecular del resto trimetilsililo en la misma (Esquema 2.31).



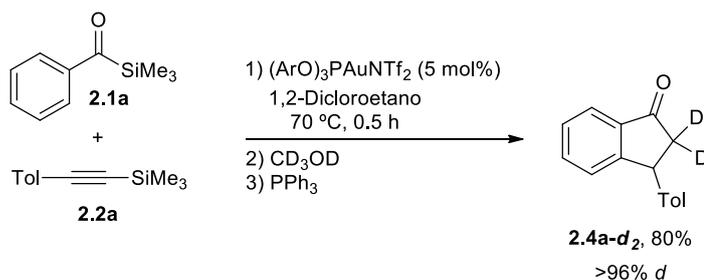
Esquema 2.31. Esquema de la migración intramolecular del resto sililo.

Para el análisis de la última etapa, es decir, la funcionalización C-H del anillo aromático, se preparó un acilsilano **2.1a-d₅**, totalmente deuterado en el anillo aromático. Así, el tratamiento de este acilsilano **2.1a-d₅** con el alquino **2.2a**, en las condiciones habituales de reacción, condujo, tras la correspondiente purificación, a la indanona **2.4a-d₅** con un 92% de rendimiento (Esquema 2.32). El análisis espectroscópico de esta indanona mostró que la posición 3 de la misma se encontraba completamente deuterada. La existencia exclusiva de deuterio en esta posición es indicativa de su procedencia, en forma de D⁺, de la recuperación de la aromaticidad del anillo tras el ataque del sistema aromático al carbeno de oro **2.VI-d₅** y posterior protodesauración.



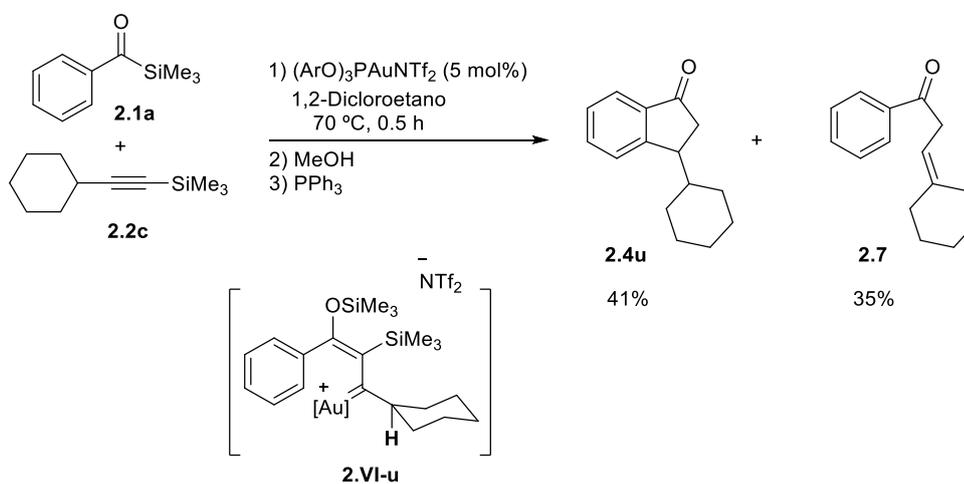
Esquema 2.32. Experimento con marcaje isotópico en el anillo aromático.

Por otra parte, se comprobó también que en la solvólisis con metanol del silileno éter para dar lugar a la correspondiente cetona, los hidrógenos que se incorporan al producto final provienen de dicho metanol. Para confirmarlo, se empleó metanol deuterado como agente de solvólisis y con ello se obtuvo la indanona **2.4a-d₂** completamente deuterada en la posición 2 (Esquema 2.33).



Esquema 2.33. Reacción con metanol deuterado.

Finalmente, para completar el estudio mecanístico, se obtuvieron evidencias del intermedio de tipo carbeno-catión **2.VI**. Así, cuando se llevó a cabo la reacción del acilsilano **2.1a** con ciclohexiltrimetilsilietino **2.2c** en las condiciones estándar de reacción, se observó la formación de un nuevo producto **2.7**, además de la correspondiente indanona **2.4u** (Esquema 2.34).



Esquema 2.34. Ejemplo de migración [1,2] de H.

La formación de este nuevo compuesto olefínico **2.7** se puede justificar por la migración [1,2] del hidrógeno adyacente del sistema alifático secundario en el carbeno propuesto como intermedio de reacción.¹⁷ Este proceso competiría con el

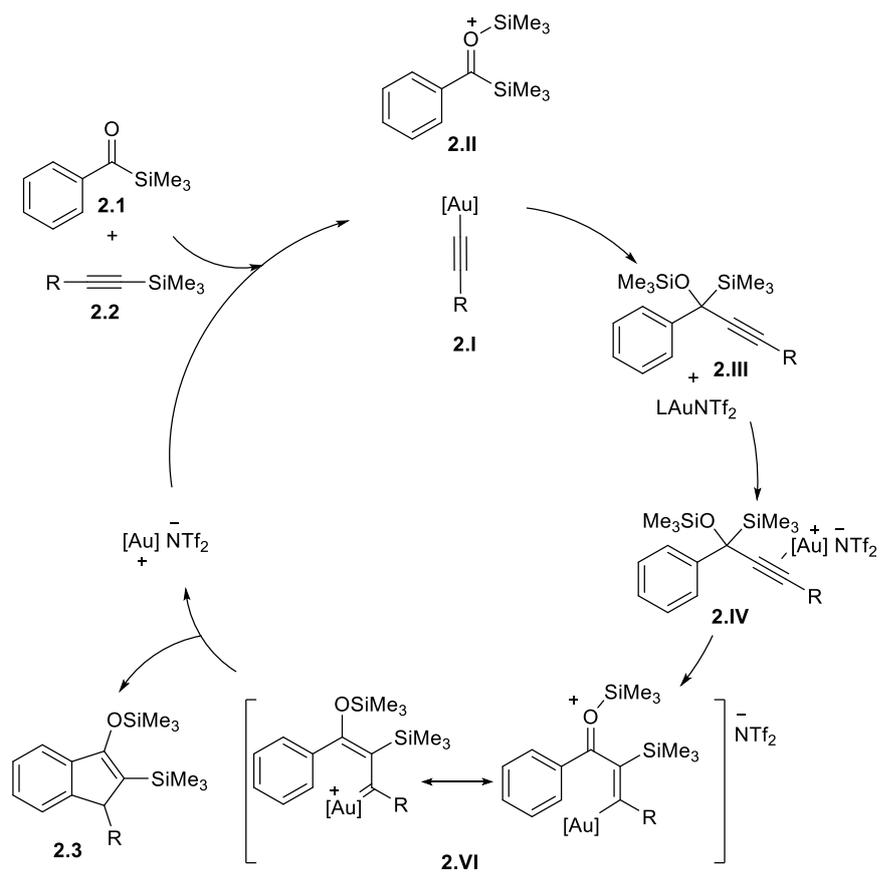
¹⁷ a) Cross, R. J. *In The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*; Hartley, F. R., Patai, S., Eds.; Wiley: New York, **1985**; Vol. 2, Capítulo 8.8. b) Bullock, R. M. *In Transition Metal Hydrides*; Dedieu, A., Ed.; VCH: New York, **1992**; p 263.

ataque del sistema aromático al intermedio de tipo carbeno o catión estabilizado por el complejo de oro. La aparición simultánea de ambos compuestos, indanona **2.4u** y olefina **2.7**, supone un apoyo importante a la propuesta mecanística que implica la participación del intermedio carbeno **2.VI**.

A modo de resumen de los estudios mecanísticos realizados sobre la reacción objeto de análisis, se puede concluir que:

- El acetiluro de oro es una especie que participa en el proceso reactivo y requiere de una activación previa del acilsilano para adicionarse al mismo. Dicha activación solo es posible en presencia de bistriflimidato de trimetilsililo como agente sililante.
- La migración [1,2] de silicio que genera el intermedio carbeno de oro, tiene lugar a través de una transposición intramolecular, como se ha demostrado con las transformaciones con marcaje isotópico y los experimentos de cruce llevados a cabo con diferentes grupos sililo.
- La inclusión de metanol deuterado en el medio de reacción muestra que la transformación del sililenol éter en la correspondiente indanona es debido al tratamiento con metanol y los protones provienen del mismo. Por otra parte, el empleo de un acilsilano deuterado permitió poner de manifiesto el destino del átomo hidrógeno en la funcionalización C-H de la posición *orto* del acilsilano.
- Finalmente, la eliminación [1,2] de hidrógeno mostrada en el Esquema 2.34 apoya la existencia de un carbeno de oro como intermedio para esta transformación.

Sobre la base de los resultados obtenidos durante el estudio de la propuesta mecanística, en el Esquema 2.35 se muestra un mecanismo razonable que explicaría la reacción de acilsilanos **2.1** con alquínilsilanos **2.2**, catalizada por oro(I), para dar lugar a derivados de indeno **2.3** e indanonas **2.4**, con elevados rendimientos.



Esquema 2.35. Propuesta mecanística final para la reacción del acilsilano con un alquínilsilano catalizada por un complejo de oro(I).

2.4. Conclusiones

Se ha puesto a punto un método sencillo y eficaz de síntesis de indanonas partir de acilsilanos y trimetilsililalquinos, mediante una reacción catalizada por un complejo de oro(I).

La reacción implica la adición de un acetiluro de oro sobre un acilsilano, tras la activación sinérgica de ambas especies.

Como intermedio de la reacción se propone la participación de un complejo carbeno de oro α,β -insaturado, obtenido a través de una migración 1,2 del sustituyente sililo del acilsilano. Experimentos de cruce llevados a cabo con alquilsilanos deuterados han permitido establecer la naturaleza intramolecular de la migración del grupo sililo.

El proceso concluye con una funcionalización C-H sobre el carbono en posición *orto*- del anillo del acilsilano, por parte del intermedio carbeno.

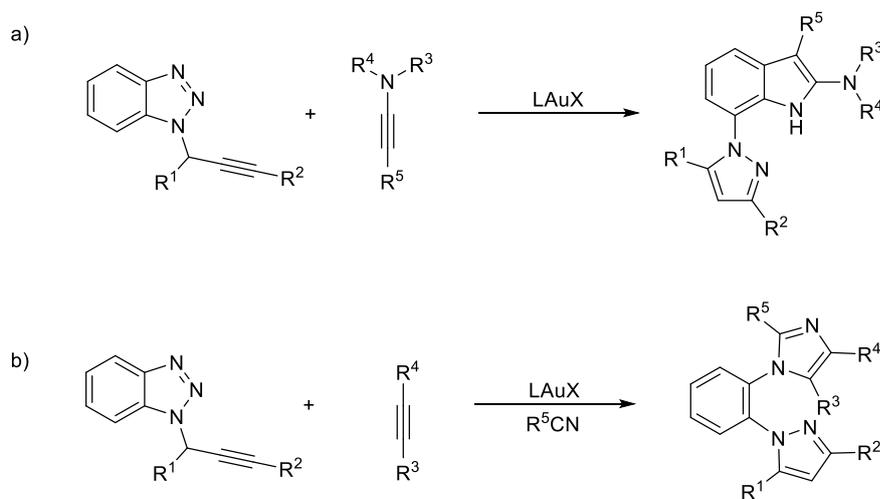
El procedimiento global supone una nueva metodología de acceso a carbenos de oro α,β -insaturados de forma intermolecular, e implica dos activaciones consecutivas, σ y π , de un alquino.

CAPÍTULO 3

***Síntesis de 7-pirazolilindoles y orto-imidazolipirazolilbencenos
a través de α -iminocarbenos de oro***

1. Introducción

En este capítulo se recogen los resultados alcanzados en la reacción de benzotriazoles propargílicos con alquinos, catalizada por un complejo de oro(I). Así, el Capítulo se dividirá en dos apartados. En el primer apartado se mostrarán los resultados de la reacción de benzotriazoles propargílicos con inamidas catalizada por complejos de oro(I) para dar lugar a indoles, mientras que en el segundo, se recoge la síntesis de 2-imidazolil-1-pirazolilbencenos, a partir de los mencionados benzotriazoles, con alquinos y nitrilos en presencia de un catalizador de oro(I) (Esquema 3.1).

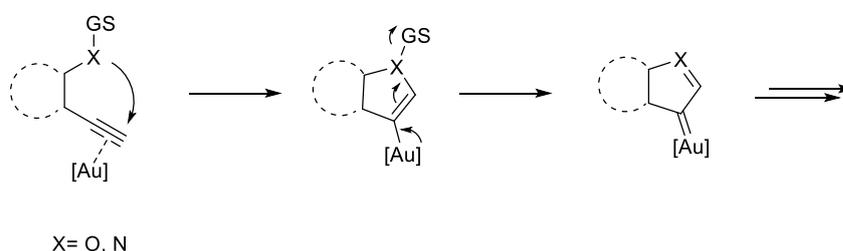


Esquema 3.1. Esquema general de la reacción de benzotriazoles propargílicos con alquinos catalizada por un complejo de oro(I).

Atendiendo a la estructura de los productos finales y los antecedentes existentes en la bibliografía, estas transformaciones pueden justificarse a través de intermedios de tipo α -iminocarbeno de oro, similares estructuralmente a los intermedios de tipo α -oxocarbeno de oro, mucho más estudiados, y que se han resumido en los Antecedentes Generales de esta Memoria.

2. Antecedentes bibliográficos

A lo largo de esta Memoria se han estudiado transformaciones que se justifican a través de intermedios de tipo carbeno de oro, bien sea mediante el empleo de eninos (Capítulo 1) o migración de grupos sililo (Capítulo 2). Por otra parte, dentro de los procesos que dan acceso a carbenos de oro, ya mencionados en los Antecedentes Generales, es posible acceder a intermedios de tipo carbeno a través de un ataque a un alquino, activado por un complejo de oro, con un sistema nucleófilo-grupo saliente.¹ Para esta aproximación, se ha descrito la utilización de nucleófilos capaces de adicionarse a alquinos activados que, mediante retrodonación del metal y expulsión del grupo saliente, dan lugar a intermedios de tipo carbeno metálico de oro (Esquema 3.2).



Esquema 3.2. Formación de carbenos de oro a través un sistema nucleófilo-grupo saliente.

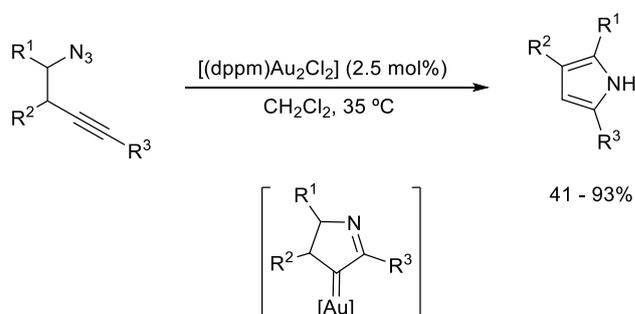
Esta estrategia se ha explotado ampliamente en procesos sintéticos que transcurren a través de α -oxocarbenos de oro² y que han dado lugar a

¹ Ver el apartado de métodos de acceso a carbenos de oro en los Antecedentes Generales.

² a) Zhang, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877. b) Yeom, H.-S.; Shin, S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966.

transformaciones de interés como las descritas en los Antecedentes Generales de esta Memoria. Sin embargo, en este contexto, los análogos nitrogenados de este tipo de intermedios carbeno, los α -iminocarbeno de oro, han sido menos estudiados y explotados sintéticamente.³ El acceso a este tipo de intermedios se ha descrito mediante procedimientos que implican la participación de alquinos y sistemas de tipo nucleófilo nitrogenado-grupo saliente.

El primer ejemplo de este tipo fue descrito por Toste y colaboradores utilizando azidas como agentes de transferencia del nitreno. Así, cuando una azida homopropargílica se trata con el complejo de oro, según se muestra en el siguiente esquema, se obtienen derivados de pirrol de forma regioselectiva.⁴ La formación de estos pirroles se justifica a través de un intermedio de tipo α -iminocarbeno de oro (Esquema 3.3).



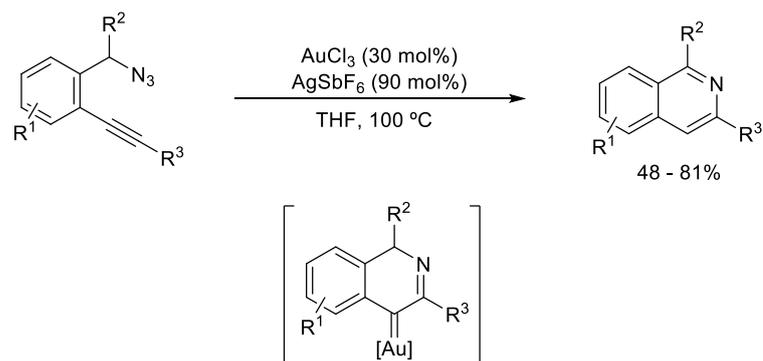
Esquema 3.3. Reacción intramolecular de una azida homopropargílica.

Esta estrategia fue posteriormente aplicada por el profesor Yamamoto para la síntesis de esqueletos de isoquinolinas a partir de *orto*-alquinilbencenos con una azida en posición bencílica. El catalizador que resultó más eficaz en esta transformación fue el sistema AuCl₃/AgSbF₆ (Esquema 3.4).⁵

³ Davies, P. W.; Garzón, M. *Asian, J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 694.

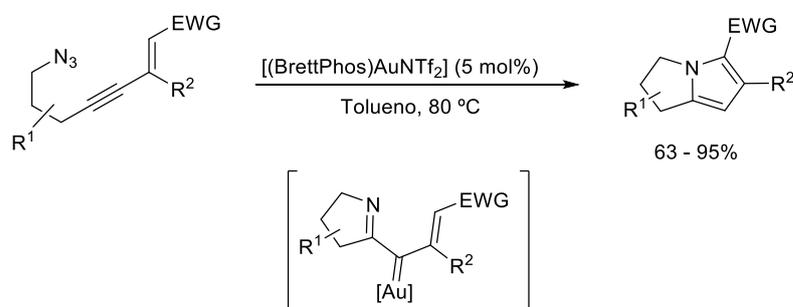
⁴ Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.

⁵ Huo, Z.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3651.



Esquema 3.4. Síntesis de isoquinolinas sustituidas catalizada por un complejo de oro(III).

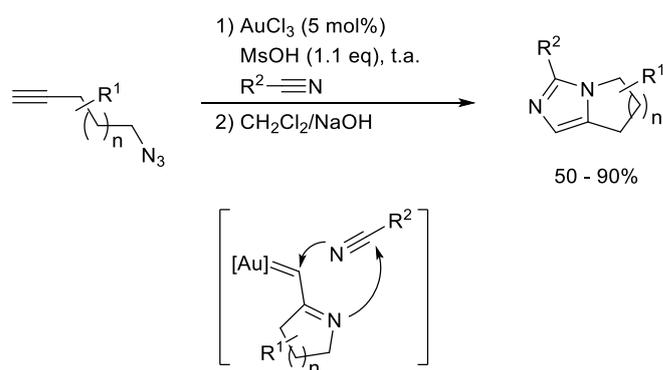
El profesor Zhang ha sido uno de los autores que más ha contribuido al desarrollo de procesos que transcurren a través de intermedios de tipo α -iminocarbeno de oro. Así, su grupo de investigación ha descrito, entre otras, transformaciones en las que el α -iminocarbeno participa en reacciones de ciclación intramolecular. En el Esquema 3.5 se muestra la preparación de esqueletos de 2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina a partir de una azida, en un proceso que implica dos ciclaciones. En primer lugar, el ataque de la azida al alquino activado por el complejo de oro(I) generaría el α -iminocarbeno. Dicho intermedio evolucionaría a través de una nueva ciclación tipo Nazarov para dar lugar al producto final.⁶



Esquema 3.5. Reacción de una azida con un enino catalizada por un complejo de oro(I).

⁶ Yan, Z.-Y.; Xiao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8624.

En este contexto, se han descrito también reacciones en las que el intermedio de tipo α -iminocarbeno de oro(I) es interceptado intermolecularmente. Así, cuando la reacción de un alquino terminal, que posee una función azida en una posición remota, se lleva a cabo catalizada por un complejo de oro, el nitrilo presente en el medio como disolvente, es capaz de reaccionar con el intermedio carbénico. Un ejemplo de esta transformación se muestra en el Esquema 3.6.⁷ En este caso, los autores muestran la necesidad del empleo de un equivalente de ácido metanosulfónico para evitar una inhibición del proceso catalítico debido a la capacidad del imidazol de coordinar al catalizador. De este modo, se genera en un primer paso un compuesto de naturaleza salina que no interfiere en el proceso global.



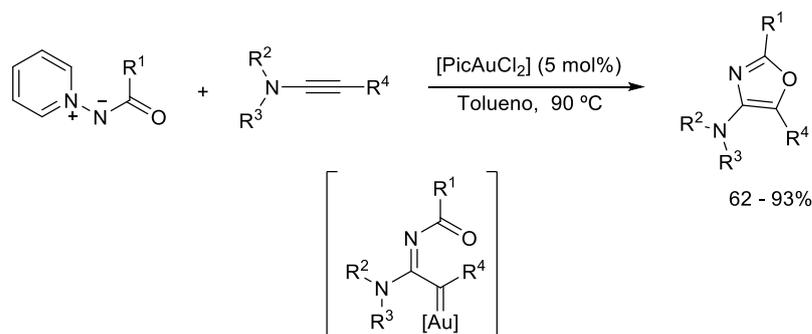
Esquema 3.6. Formación de imidazoles bicíclicos a través de un α -iminocarbeno de oro.

Además de las azidas usadas como nucleófilos, que poseen un grupo saliente neutro tras la reacción con el alquino activado por oro, se han usado compuestos dipolares con un átomo de nitrógeno nucleófilo y un grupo saliente neutro. En este grupo de compuestos dipolares se encuentran las aminidas (acilnitrenos). En este contexto, en el Esquema 3.7 se muestra la reacción de aminidas derivadas de piridina con inamida,⁸ en presencia de un catalizador de oro(III), obteniéndose oxazoles sustituidos con buenos rendimientos.^{9,10}

⁷ Xiao, Y.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4662.

⁸ Revisiones sobre la reactividad de inamidas: a) Wang, X.-N.; Yeom, H.-S.; Fang, L.-C.; He, S.; Ma, Z.-X.; Kedrowski, B. L.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560; b) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064; c) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840.

⁹ a) Gillie, A. D.; Reddy, R. J.; Davies, P. W. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 226. b) Davies, P. W.;



Esquema 3.7. Reacción entre una amidina y una inamida catalizada por oro(III).

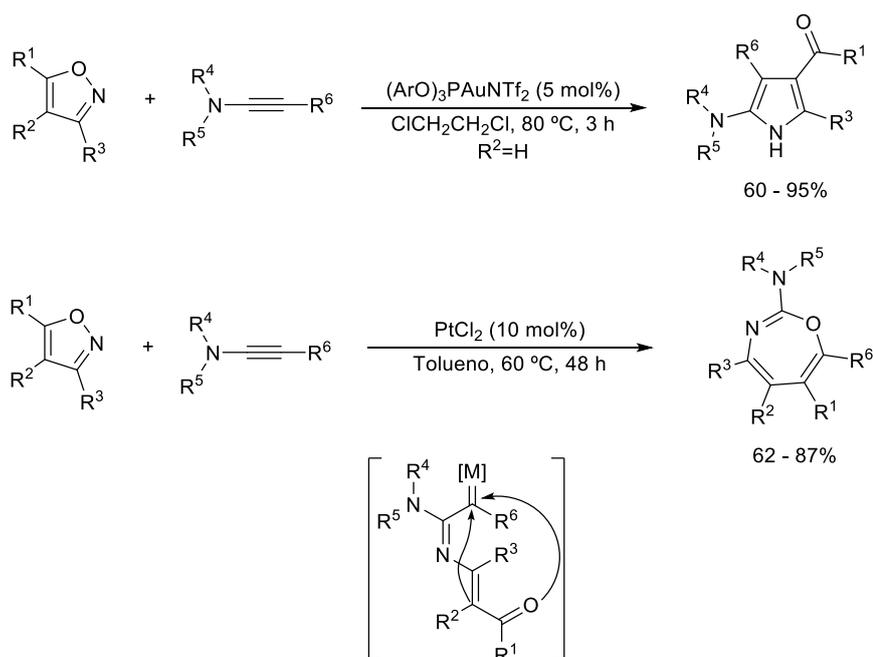
Otra estrategia intermolecular descrita para la síntesis de intermedios de tipo α -iminocarbeno de oro, en este caso con una mayor economía atómica, es el uso de sistemas heterocíclicos que poseen un átomo de nitrógeno nucleófilo y un enlace con otro heteroátomo que puede fragmentarse con facilidad. En este contexto, los isoxazoles han resultado muy útiles en este tipo de transformaciones.

Así, Ye y colaboradores, siguiendo esta metodología, han descrito varias aplicaciones que conducen a la síntesis de compuestos heterocíclicos de 5, 6 y 7 eslabones, cuando se tratan isoxazoles con inaminas o inoléteres, en reacciones catalizadas por complejos carbofílicos.¹¹ En el Esquema 3.8 se muestra la síntesis de 2-aminopirroles y 1,3-oxazepinas. La utilización de un catalizador de oro(I) o platino(II) permite dirigir el proceso de ciclación final del intermedio carbénico hacia el pirrol o la 1,3-oxazepina, respectivamente.

Cremonesi, A.; Dumitrescu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8931.

¹⁰ a) Li, C.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1738. b) Chatzopoulou, E.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8617.

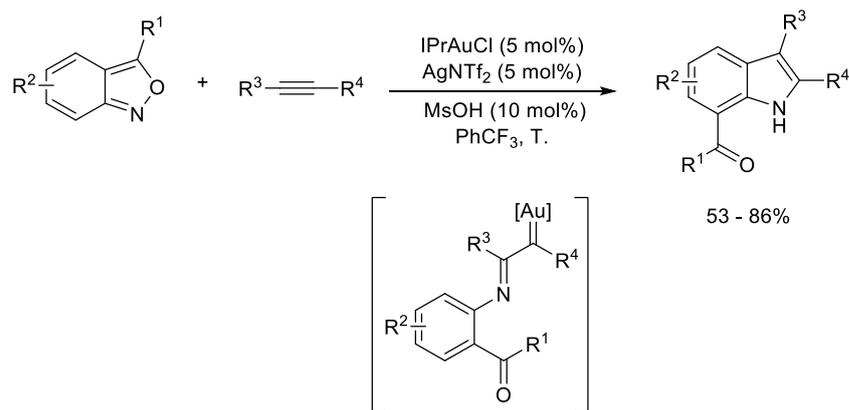
¹¹ a) Shen, W.-B.; Xiao, X.-Y.; Sun, Q.; Zhou, B.; Zhu, X.-Q.; Yan, J.-Z.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 605. b) Xiao, X.-Y.; Zhou, A.-H.; Shu, C.; Pan, F.; Li, T.; Ye, L.-W. *Chem. Asian. J.* **2015**, *10*, 1854. c) Zhou, A.-H.; He, Q.; Shu, C.; Yu, Y.-F.; Liu, S.; Zhao, T.; Zhang, W.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1265.



Esquema 3.8. Reacción de un oxazol con una inamida catalizada por un complejo de oro(I).

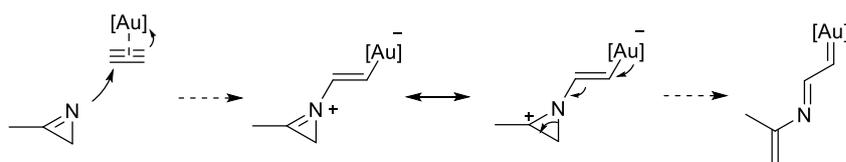
En otro ejemplo similar, Hashmi y colaboradores han descrito una síntesis de indoles 7-acil sustituidos utilizando antranilos e inamidas como materiales de partida.¹² Este proceso, catalizado por complejos de oro(I), se justifica por ataque del derivado heterocíclico al alquino activado para generar un intermedio de tipo α -iminocarbénico de oro, que evoluciona por ataque del anillo aromático al carbono carbénico para formar los correspondientes indoles (Esquema 3.9). Es destacable que el proceso es compatible con inamidas terminales y alquinos terminales o diaril sustituidos.

¹² a) Zheng, Z.; Jin, H.; Xie, J.; Tian, B.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1020. b) Jin, H.; Huang, L.; Xie, J.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 794.



Esquema 3.9. Síntesis catalítica de 7-acilindoles.

Por otro lado, y siguiendo una estrategia similar, las azirinas son compuestos nitrogenados que pueden actuar como nucleófilos sobre alquinos activados por complejos carbófilos de oro. En el complejo resultante de la activación del alquino, la retrodonación del metal puede inducir la apertura del anillo de tres eslabones y generar un α -iminocarbeno metálico (Esquema 3.10).

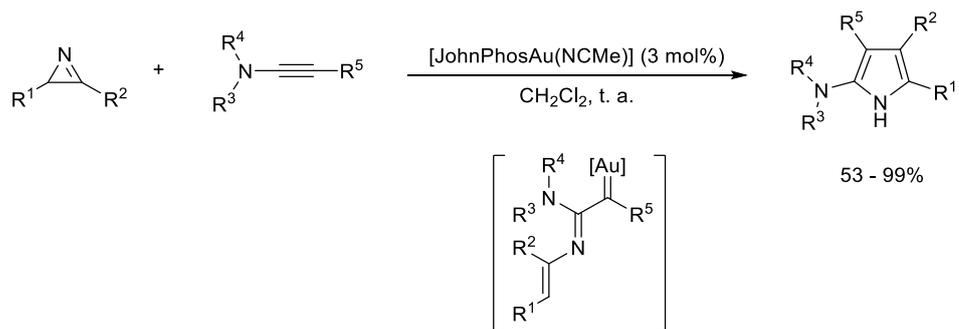


Esquema 3.10. Formación de α -iminocarbenos de oro a partir de azirinas y alquinos.

Con esta aproximación Gagosz y colaboradores han descrito una síntesis de piridinas funcionalizadas a través de una reacción de cicloisomerización intramolecular de 2-propargil-2*H*-azirinas.¹³ Así mismo, este proceso se ha podido extender a la versión intermolecular utilizando inamidas como componente acetilénico. Por esta vía se han preparado derivados de 2-aminopirroles de forma regioselectiva, en un proceso catalizado por JohnPhosAuNCMe (Esquema 3.11).¹⁴

¹³ Pletcher, A.; Henrion, G.; Faudot dit Bel, P.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4959.

¹⁴ Zhu, L.; Yu, Y.; Mao, A.; Huang, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 30.

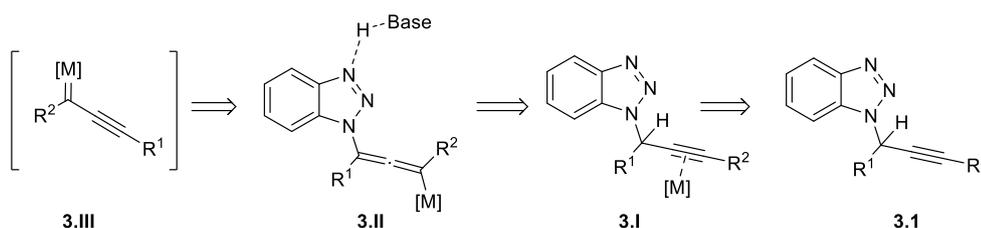


Esquema 3.11. Reacción de azirinas con inamidas catalizada por oro(I).

3. Discusión de Resultados

Continuando con la exploración de rutas de acceso a intermedios carbeno por vía catalítica, nos planteamos la posibilidad de utilizar derivados de benzotriazol como precursores de los mismos. Los derivados de benzotriazol presentan una química muy rica y son materiales de partida de un amplio número de derivados heterocíclicos relevantes.¹⁵

La hipótesis inicial se esquematiza a continuación. En ella se utilizan benzotriazoles propargílicos como material de partida.¹⁶



Esquema 3.12. Hipótesis para la obtención de un alquínilcarbeno de metales de transición.

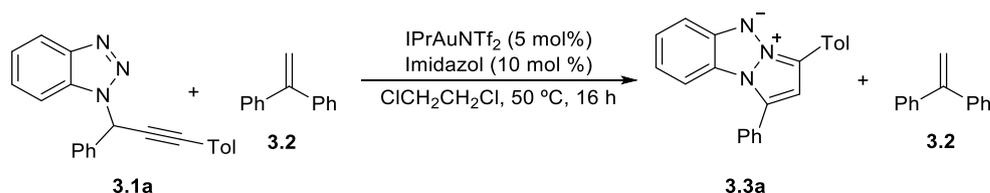
Así, cuando el benzotriazol propargílico **3.1** se trata con un complejo metálico carbofílico, este se coordinaría al alquino. Esta coordinación aumentaría la acidez del hidrógeno propargílico, que ya se ve acentuada por encontrarse en un carbono unido al benzotriazol. La presencia de una base no coordinante podría favorecer la

¹⁵ a) Katrizky, A. R.; Rachwal, S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1564. b) Katrizky, A. R.; Rachwal, S. *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 7063.

¹⁶ Yan, W.; Wang, Q.; Chen, Y.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3308.

formación del intermedio alénico **3.II**. Posteriormente, este intermedio **3.II** podría evolucionar hacia la especie carbeno **3.III** por eliminación de benzotriazol, ya que el benzotriazol es un buen grupo saliente. Además, esta unidad de benzotriazol podría incluso asistir como base en futuras desprotonaciones y de esta manera solo sería necesario utilizar cantidades catalíticas de base.

De acuerdo con esta hipótesis, se llevó a cabo el calentamiento del 1-propargil-1*H*-benzotriazol **3.1a** con imidazol como base (10 mol%) y difeniletileno como olefina, para atrapar el potencial carbeno metálico mediante una reacción de ciclopropanación (Esquema 3.13). El análisis del avance de la reacción se llevó a cabo por cromatografía en capa fina y cuando se observó la desaparición del derivado de benzotriazol **3.1a**, se procedió a eliminar el disolvente. En el crudo de la reacción no se encontró ningún derivado que procediese de un posible carbeno de oro. Sin embargo, se aisló y caracterizó un producto definido que se identificó como el derivado de triazapentaleno **3.3a**.



Esquema 3.13. Intento de ciclopropanación de difeniletileno catalizada por oro.

La estructura del compuesto **3.3a** se determinó de forma inequívoca mediante el análisis de difracción de Rayos X de un monocristal del mismo obtenido a partir de una disolución formada por una mezcla de diclorometano y pentano (Figura 3.1).

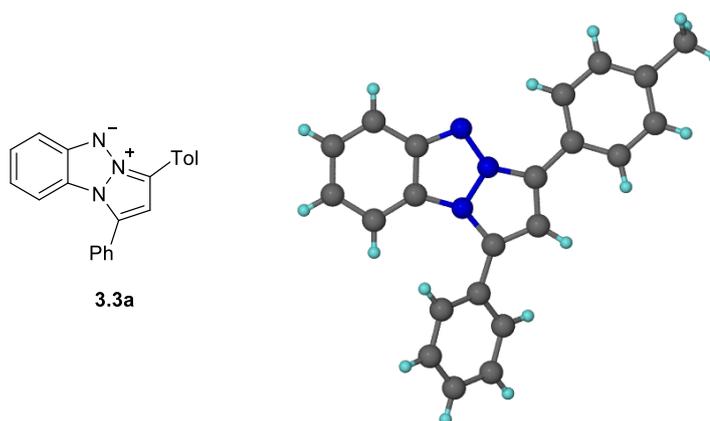


Figura 3.1. Estructura molecular del triazapentaleno **3.3a**.

La utilización de otras bases como carbonatos de potasio, sodio o cesio y bases orgánicas como piridina o 2,4,6-*triter*-butil-1,3-pirimidina, entre otras, no condujo a la formación del complejo carbeno deseado.

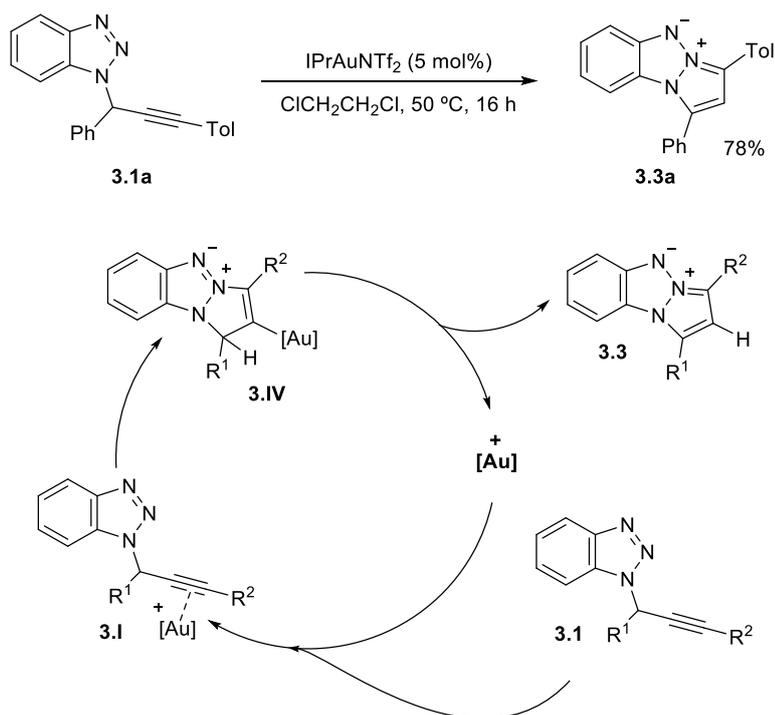
Cuando se llevó a cabo la reacción del derivado propargílico del benzotriazol **3.1a** en 1,2-dicloroetano, en ausencia de olefina y base, y en presencia del complejo de oro(I) utilizado como catalizador se obtuvo el triazapentaleno **3.3a** con un 78% de rendimiento (Esquema 3.14).

Por otro lado, la formación del derivado de triazapentaleno aislado se puede explicar por el ataque nucleofílico intramolecular del átomo de nitrógeno, en posición dos del benzotriazol **3.1a**, sobre el alquino activado por el complejo de oro(I). Tras la ciclación 5-*endo-dig*, el intermedio de tipo vinil-oro **3.IV** sufriría sucesivas aromatización y protodesaturación que generarían el compuesto dipolar obtenido. Este tipo de compuestos dipolares derivados de triazapentalenos son conocidos en la bibliografía, aunque su obtención no es tan directa y requiere secuencias de síntesis multipaso.^{17,18,19}

¹⁷ Katritzky, A. R.; Hür, D.; Kirichenko, K.; Ji, Y.; Steel, P. J. *Arkivoc* **2004**, (ii), 109.

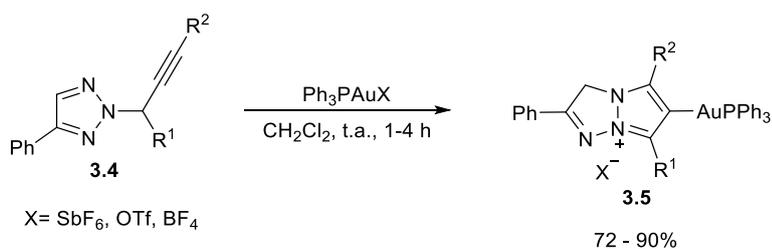
¹⁸ Algunos ejemplos de síntesis de triazapentalenos: a) Hall, J. H.; Stephanie, J. G.; Nordstrom, D. K. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2951. b) Carboni, R. A.; Kauer J. C.; Hatchard, W. R.; Harden, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2626. c) Kauer, J. C.; Carboni, R. A. *Ibid.* **1967**, *89*, 2633. d) Linch, B. M.; Hung, Y. Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, *2*, 218. e) Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4393. f) Solomons, T. W. G.; Voigt, C. F. *Ibid.* **1965**, *87*, 5256.

¹⁹ Kim, T.; Kim, K.; Park, Y. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 493.



Esquema 3.14. Propuesta mecánica para la síntesis de los triazapentalenos **3.3**.

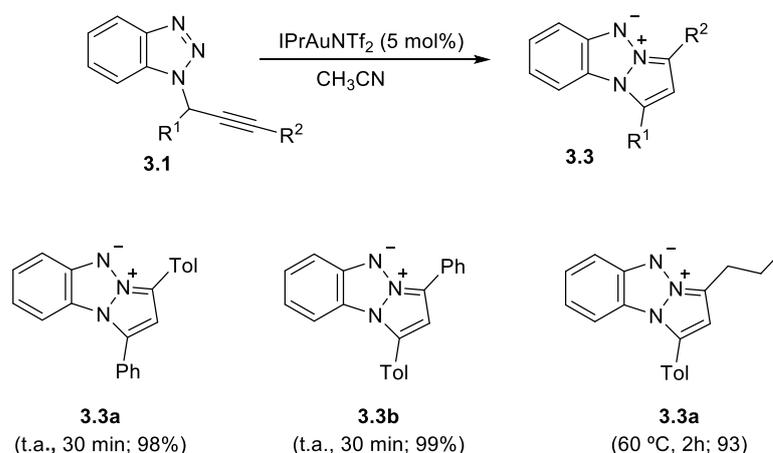
Un proceso de ciclación similar se había descrito en la bibliografía para la transformación de 2-propargiltriazoles **3.4** con un catalizador de oro, como un método para preparar compuestos organoáuricos **3.5** (Esquema 3.15). Sin embargo, en dicho trabajo se hace referencia a la descomposición de los materiales de partida cuando el fragmento carbonado no está unido al átomo de nitrógeno central del triazol.²⁰



Esquema 3.15. Síntesis de especies organoáuricas a partir de triazoles propargílicos.

²⁰ Chen, Y.; Wang, D.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6147.

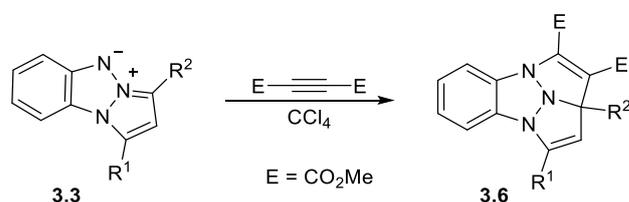
Teniendo en cuenta la sencillez de la síntesis de los benzotriazoles propargílicos sustituidos en la posición 1²¹ y la accesibilidad a los sistemas dipolares generados, en comparación con los procedimientos descritos en la bibliografía, se inició un estudio de la síntesis de los triazapentalenos **3.3** por ciclación promovida por catalizadores de oro. Este estudio se dirigió inicialmente hacia la búsqueda de un disolvente de reacción que permitiese llevar a cabo una purificación sencilla del triazapentaleno, debido a las dificultades encontradas en los ensayos preliminares. En disolventes apolares como tolueno, halogenados como diclorometano y polares apróticos como DMF, los resultados fueron semejantes a los encontrados en la ciclación llevada a cabo en 1,2-dicloroetano. Sin embargo, cuando se ensayó el acetonitrilo como disolvente, se encontró que el triazapentaleno final **3.3** precipitaba en el medio de reacción, la conversión del material de partida era completa y el rendimiento obtenido tras filtración y lavado era prácticamente cuantitativo. En el Esquema 3.16 se recogen los triazapentalenos aislados por este procedimiento. Es necesario comentar que, si bien el método general de síntesis de los triazapentalenos **3.3** se ha llevado a cabo utilizando un 5 mol% del catalizador, la alta eficacia de esta transformación ha permitido llevar a cabo la reacción a escala de 1 gramo y con una carga de catalizador de únicamente el 1%.



Esquema 3.16. Síntesis catalítica de compuestos dipolares de tipo triazapentaleno **3.3**.

²¹ Yan, W.; Wang, Q.; Chen, Y.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3308.

La utilidad de estos triazapentalenos en reacciones de cicloadición dipolar [3+2] ya se había puesto de manifiesto en su reacción con acetilenos en la década de los años 80 (Esquema 3.17).²²



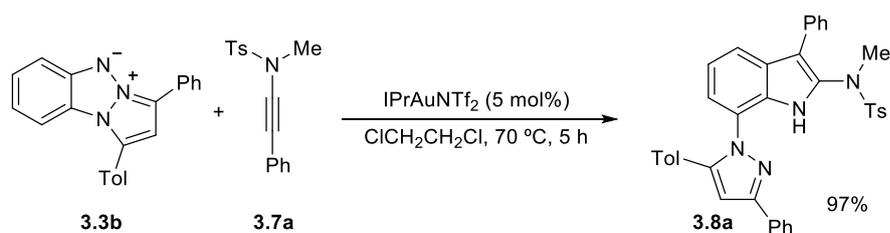
Esquema 3.17. Cicloadición de DMAD con un triazapentaleno.

En esta transformación se muestra la capacidad del sistema dipolar de triazapentaleno para atacar a un alquino deficiente en densidad electrónica. Además, en los antecedentes bibliográficos incluidos en este capítulo se muestran diferentes modos de reacción de alquinos activados por complejos de oro con compuestos con átomos de nitrógeno nucleófilos, que poseen un grupo saliente en su estructura. Con estas dos premisas, se inició un estudio de la reactividad de los triazapentalenos sintetizados frente a alquinos en procesos catalizados por complejos de oro(I).

A) Síntesis de indoles a partir de benzotriazoles e inamidas, catalizada por un complejo de oro(I).

El estudio se inició analizando la reactividad del triazapentaleno **3.3** frente a inamidas activadas por complejos de oro(I). Así, cuando se calentó el triazapentaleno **3.3b** con la inamida **3.7a**, en 1,2-dicloroetano a 70 °C, durante 5 h y en presencia del complejo de oro IPrAuNTf₂ (5 mol%) se aisló, tras evaporación del disolvente y purificación por columna cromatográfica, un sólido que fue identificado por las técnicas habituales, como el derivado 7-pirazolilindol **3.8a** (Esquema 3.18).

²² Albini, A.; Bettinetti, G.; Minoli, G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2670.



Esquema 3.18. Formación de indoles a partir de inamidas y triazapentalenos catalizada por un complejo de oro.

Como confirmación de la estructura obtenida se realizó un experimento de difracción de Rayos X a partir de un monocristal obtenido a partir de una disolución del mismo en una mezcla de diclorometano y pentano (Figura 3.2).

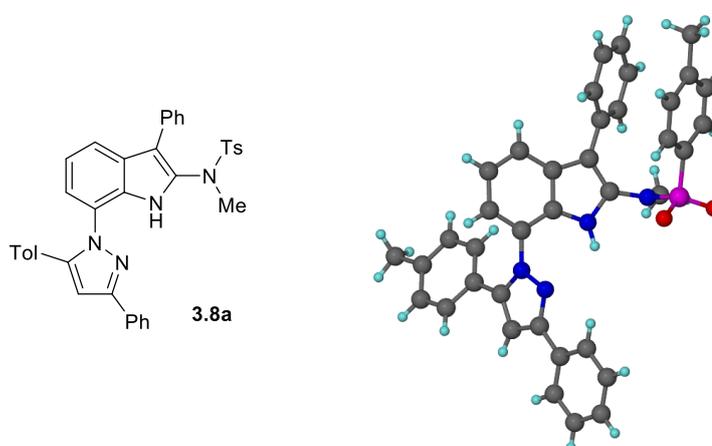
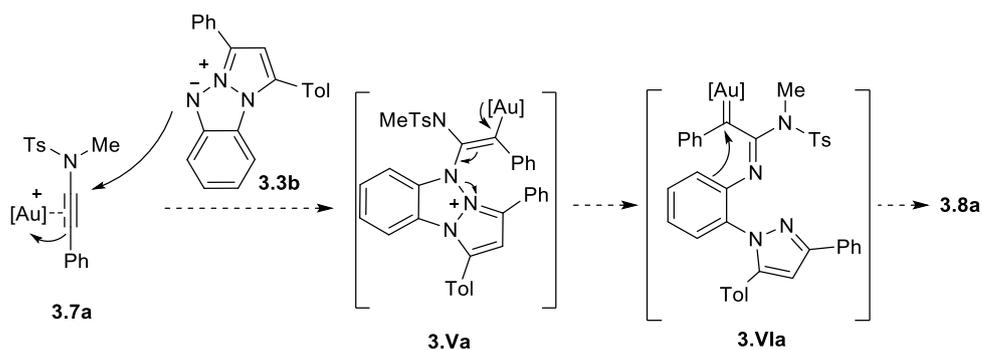


Figura 3.2. Estructura molecular del 7-pirazolilindol **3.8a**.

La estructura del indol obtenido indicaba que el sistema dipolar **3.3** había reaccionado con la inamida **3.7** activada por oro. En el Esquema 3.19 se describe una hipótesis mecanística que explicaría la formación del compuesto **3.8a**. El aducto **3Va** podría evolucionar por fragmentación del enlace N-N con salida de pirazol y formación de un intermedio de tipo α -iminocarbénico de oro **3.VIa**. Este intermedio carbénico sería atrapado de forma intramolecular por el anillo aromático para producir el compuesto final.

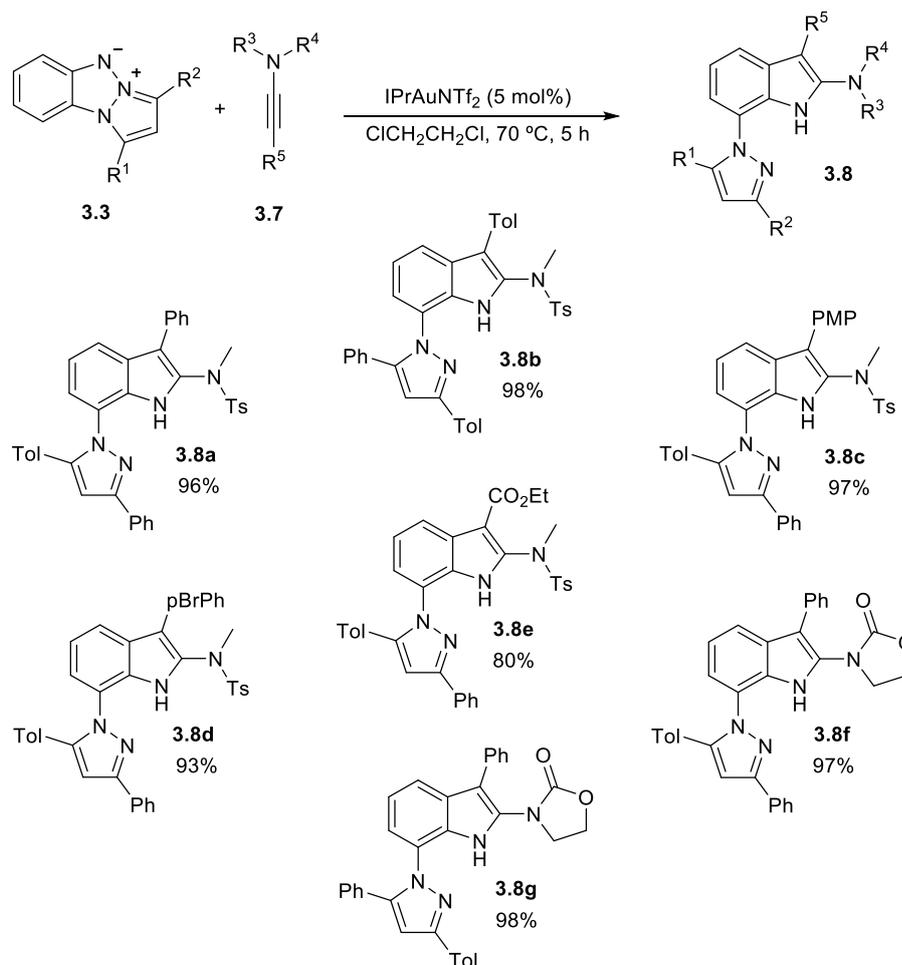


Esquema 3.19. Propuesta mecanística para la obtención del indol **3.8a**.

Dado el interés, farmacológico y sintético, que posee la preparación tanto de indoles²³ como de pirazoles,²⁴ el excelente rendimiento obtenido y la sencillez de su síntesis, se inició un estudio del alcance de la reacción. Para ello se ensayó la reacción empleando derivados del triazapentaleno **3.3** e inamidas **3.7**, con diferentes sustituyentes, como materiales de partida. Se seleccionó el complejo de oro IPrAuNTf₂ como catalizador para este análisis y 1,2-dicloroetano como disolvente. Las reacciones se calentaron a 70 °C durante 5 h como condiciones generales. Los resultados de este análisis se recogen en el Esquema 3.20, donde se muestran los 7-pirazolilindoles **3.8**, obtenidos de forma prácticamente cuantitativa.

²³ a) Zhu, W.; Wu, Y.; Wang, S.; Li, W.; Li, X.; Chen, J.; Wang, Z.-S.; Tian, H. *Adv. Func. Matter.* **2011**, *21*, 756. b) Landwehr, J.; George, S.; Karg, E. M.; Poeckel, D.; Steinhilber, D.; Troschuetz, R.; Werz, O. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4327. c) Ye, Q.; Li, Y.-H.; Song, Y.-M.; Huang, X.-F.; Xiong, R.-G.; Xue, Z. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3618. d) Saxton, J. E. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 559. e) Sundberj, R. J. *The Chemistry of Indols*, Academic Press, New York, **1970**.

²⁴ a) Yet, L. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Vol 4. (Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.), Elsevier, Amsterdam **2008**, 1. b) Elguero, J. Silva, A. M. S.; Tomé, A. C. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, (Eds.: Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J.), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 635.



Esquema 3.20. Estudio del alcance de la reacción.

Como se deduce del Esquema **3.20**, la reacción ocurre con rendimientos cuantitativos en prácticamente todos los casos y no parece verse influenciada por la naturaleza de los sustituyentes en el arilo del alquino. Así, se obtienen idénticos resultados cuando se ha utilizado fenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo o 4-bromofenilo, es decir, sustituyentes tanto dadores como aceptores de densidad electrónica. Del mismo modo, es posible la preparación de un indol 1-amino-2-etoxicarbonil sustituido **3.8e** con buenos rendimientos. Por otra parte, además de la utilización de inamidas derivadas de tosilamidas, esta transformación también tiene lugar con excelentes rendimientos cuando se utilizan inamidas derivadas de oxazolidinonas (indoles **3.8f,g**).

Con el objetivo de descartar cualquier tipo de variación en la reactividad de las inamidas derivadas de oxazolidinona, la estructura del derivado de indol **3.8f** se confirmó mediante la técnica de difracción de Rayos X, a partir de un monocristal obtenido por el método anteriormente descrito (Figura 3.3).

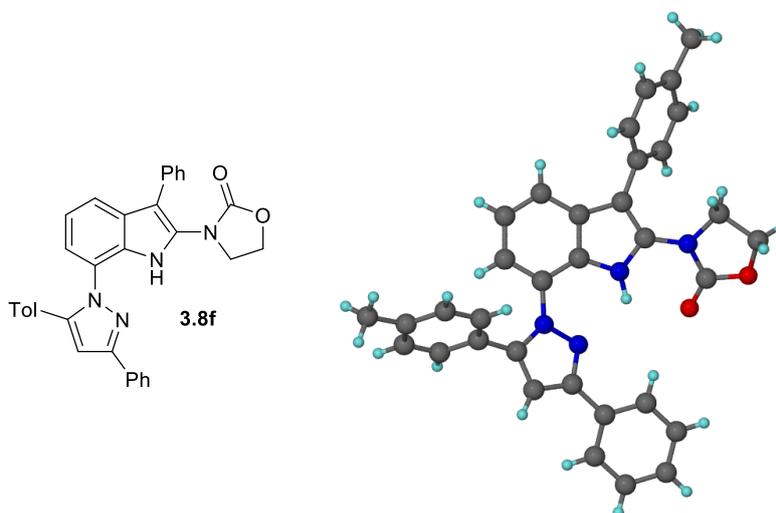
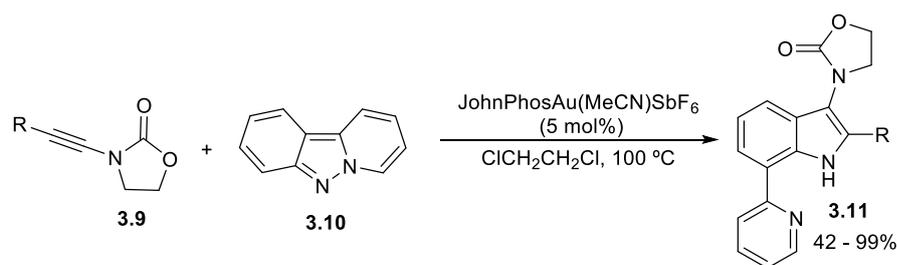


Figura 3.3. Estructura molecular del pirazolilindol **3.8f**.

Es reseñable que los pirazolilindoles **3.8f,g**, obtenidos a partir de inamidas derivadas de oxazolidinona, presentan la misma regioquímica que los compuestos obtenidos a partir de inamidas derivadas de tosilamidas, a diferencia de los resultados recientemente publicados por Huang y colaboradores.²⁵ En este trabajo se describe la reacción de inamidas derivadas de oxazolidinona con pirido[1,2,*b*]indazoles **3.10**, catalizada por JohnPhosAu(MeCN)SbF₆, obteniéndose derivados de 7-piridilindoles **3.11** con la regioquímica contraria a la observada para los compuestos **3.8** (Esquema 3.21).

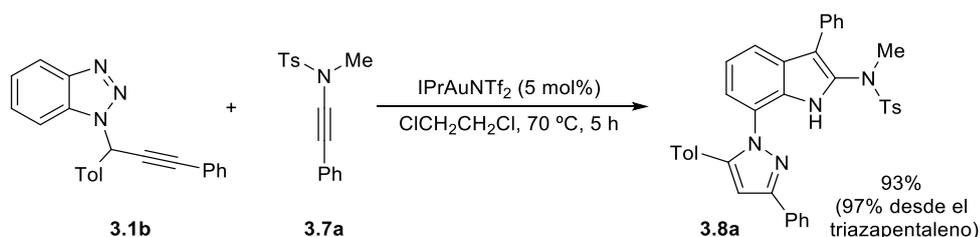
²⁵ Yu, Y.; Chen, G.; Zhu, L.; Liao, Y.; Wu, Y.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8142.



Esquema 3.21. Síntesis de 7-piridilindoles **3.11** catalizada por oro.

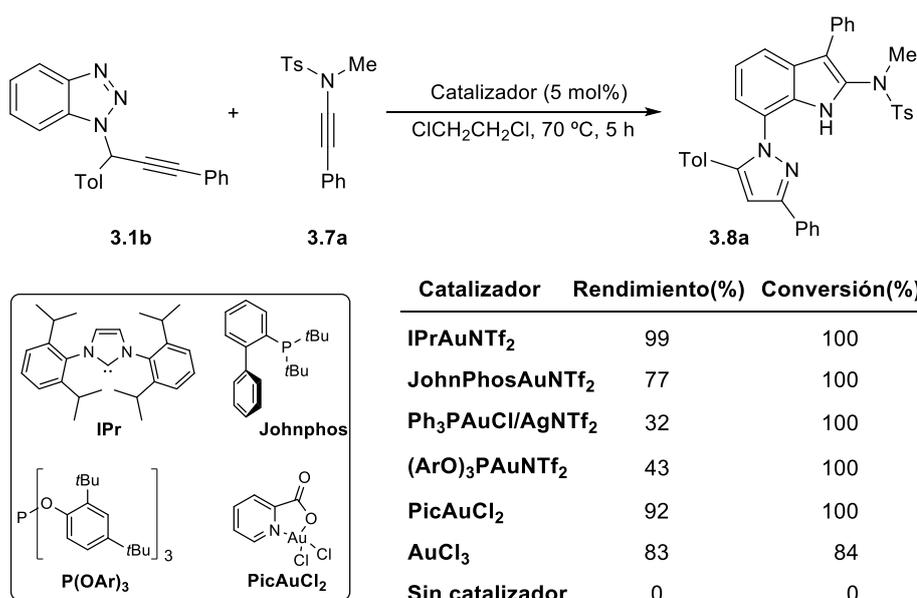
Los autores justifican este resultado por la formación de un complejo intermedio previo tras un ataque intramolecular del oxígeno de la oxazolidinona sobre el alquino activado por el oro. Posteriormente, dicho complejo de oro es atacado por el nucleófilo, por la posición β de la inamida.

Una vez puesto de manifiesto el alcance de la reacción como un método sencillo y con altos rendimientos para la obtención de compuestos heterocíclicos de interés como los 7-pirazolilindoles **3.8** y, teniendo en cuenta que para la formación del triazapentaleno **3.3** se requiere también el empleo de un catalizador de oro(I), se analizó la posibilidad de unificar ambos pasos en un proceso “one pot”. Para ello, se llevó a cabo la reacción del 1-propargil-1*H*-benzotriazol **3.1b** con un equivalente de la inamida **3.7a** en presencia del catalizador de oro(I) IPrAuNTf₂. La reacción se realizó en 1,2-dicloroetano, a 70 °C durante 5 horas. Tras la evaporación del disolvente y purificación del crudo de la reacción, se aisló el correspondiente derivado de indol **3.8a** con un rendimiento semejante al obtenido desde el triazapentaleno **3.3** (Esquema 3.22).



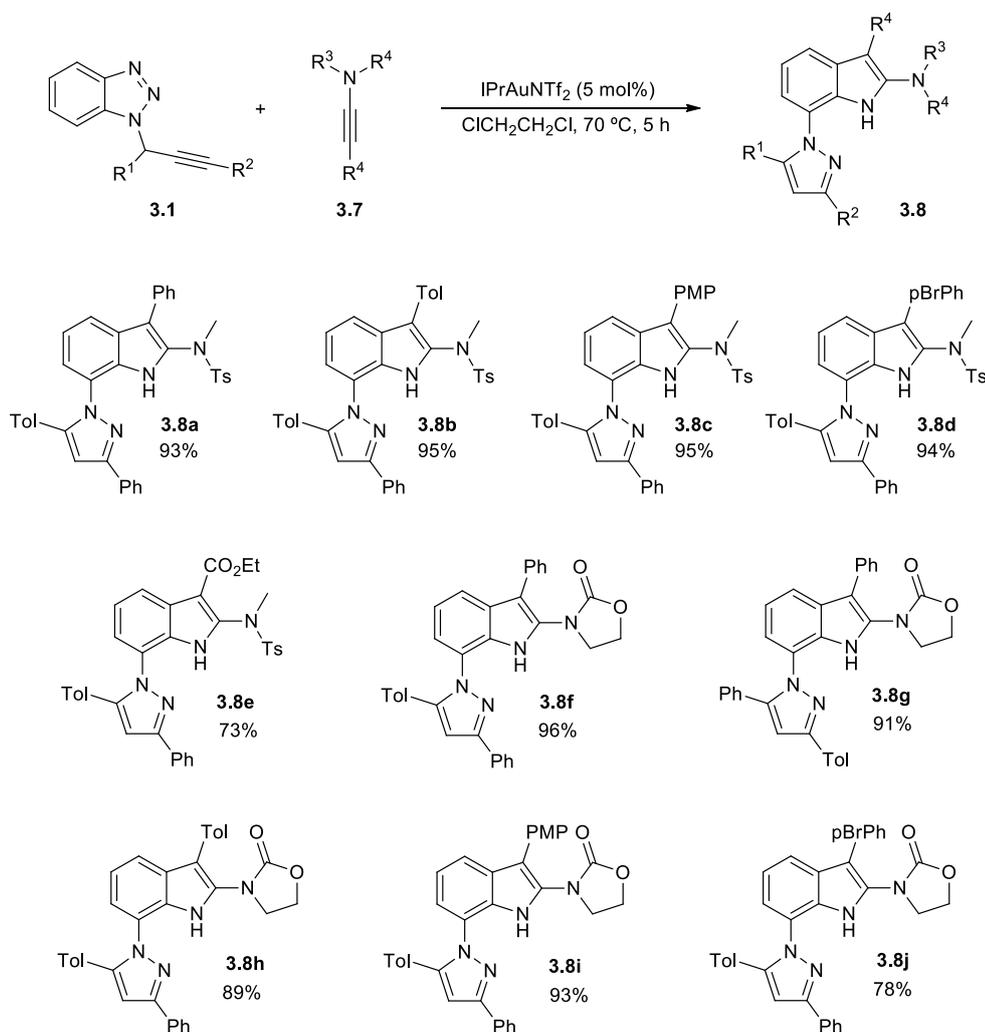
Esquema 3.22. Síntesis del 7-pirazolilindol **3.8a** a partir del benzotriazol propargílico **3.1b**.

Teniendo en cuenta estos resultados preliminares y el interés de la transformación, ya que mostraba la viabilidad de la ejecución de ambos ciclos catalíticos sin interferencias y con gran eficacia, se llevó a cabo un estudio de la reacción con diferentes ligandos en el complejo de oro, para analizar su influencia en el proceso. Este estudio se realizó empleando el benzotriazol **3.1b** y la inamida **3.7a** como sustratos modelo y en las condiciones habituales de reacción, es decir, a 70 °C y utilizando 1,2-dicloroetano como disolvente. (Esquema 3.23). Los rendimientos se estimaron por resonancia magnética nuclear, utilizando dibromometano como patrón interno.



Esquema 3.23. Análisis de la influencia del catalizador.

Como se puede comprobar en la tabla, son varios los catalizadores capaces de realizar la transformación adecuadamente. Sin embargo, el IPrAuNTf₂, que era el catalizador inicialmente elegido, se mostró como ser el más eficaz. Tras este resultado, una vez establecidas las condiciones óptimas, se procedió a analizar la influencia de los diferentes sustituyentes en el benzotriazol **3.1** y la inamida **3.7**. Así, mediante la utilización de las condiciones estándar: 1,2-dicloroetano como disolvente, IPrAuNTf₂ como el catalizador de oro y 5 horas de reacción a 70 °C, se obtuvieron los resultados que se muestran en el Esquema 3.24.

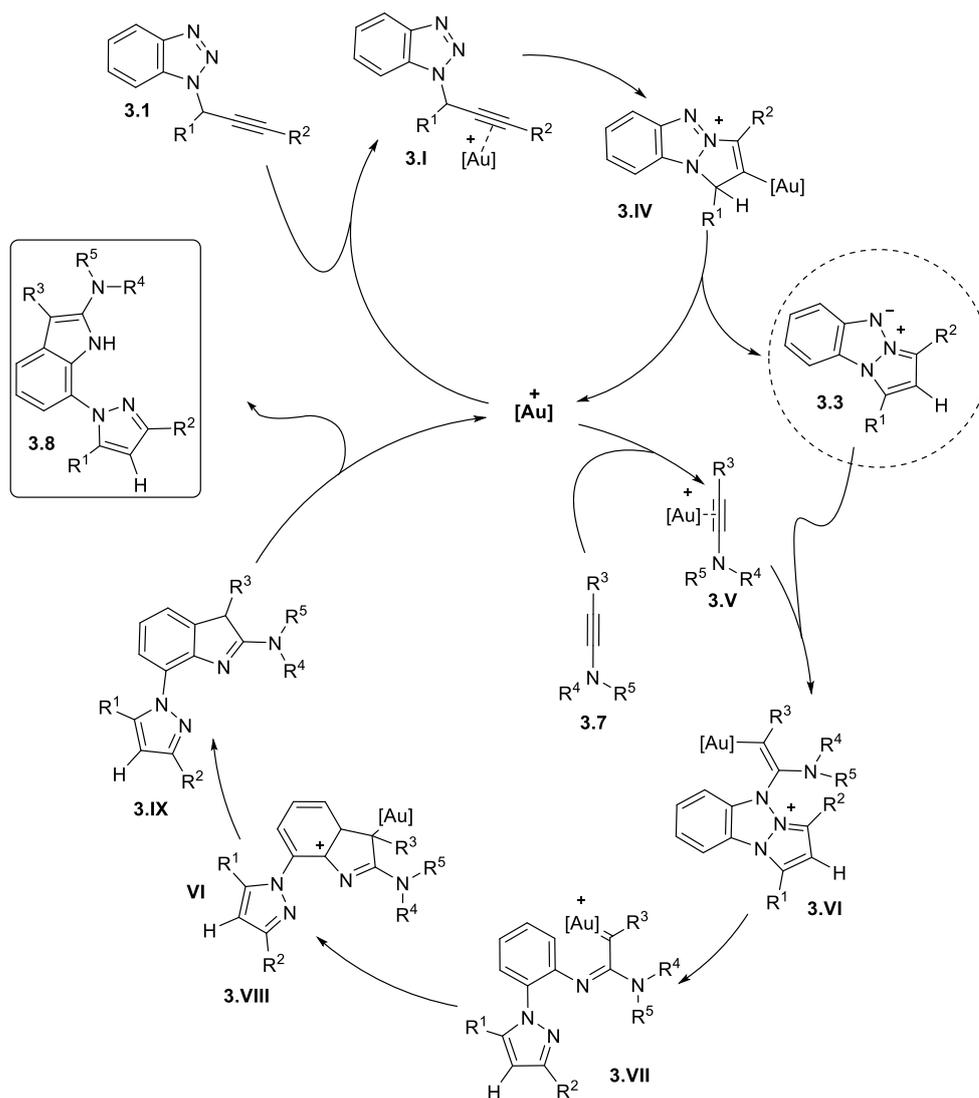


Esquema 3.24. Estudio del alcance de la transformación.

Como se puede observar en el Esquema 3.24, los rendimientos obtenidos van de buenos a excelentes y no hay variaciones importantes en los resultados alcanzados con respecto a los obtenidos cuando el proceso se lleva a cabo desde el triazapentaleno **3.3**. Así, se pueden utilizar tanto inamidas derivadas de tosilamidas como de oxazolidinonas y los sustituyentes arilo del alquino admiten tanto grupos dadores de densidad electrónica (**3.8b-c**, **3.8h-i**) como aceptores (compuestos **3.8d,j**). Del mismo modo, el 3-etoxicarbonil-7-pirazolilindol **3.8e** es accesible con buenos rendimientos, a partir de la correspondiente inamida derivada del propiolato de etilo. Lamentablemente, la utilización de inamidas

alquilsustituidas no condujo a resultados positivos.

Tras el estudio del alcance de la reacción de síntesis de 7-pirazolilindoles **3.8** catalizada por oro, desde los correspondientes benzotriazoles **3.1**, el siguiente paso consistió en la realización de una propuesta mecanística razonable que justifique dicha transformación global. En el Esquema 3.25, se muestra dicha propuesta, que implica la combinación de dos ciclos catalíticos.



Esquema 3.25. Propuesta mecanística para la transformación global catalizada por oro(I).

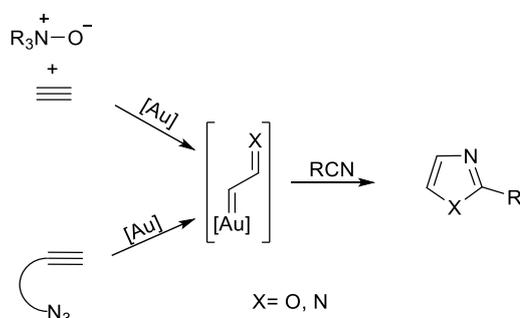
Este proceso “one pot” involucra el complejo de oro(I) IPrAuNTf_2 en ambas transformaciones. En este sentido, el benzotriazol propargílico **3.1** es activado por el complejo de oro y sufre una ciclación 5-*endo-dig* por ataque nucleófilo del átomo de nitrógeno central del benzotriazol al alquino, dando lugar al triazapentaleno **3.3**, tras un proceso de protodesaturación. A continuación, ese compuesto dipolar nitrogenado entraría en un segundo ciclo catalítico atacando como nucleófilo al alquino de la inamida **3.7**, previamente activado por el complejo de oro **3.V**. Tras una ruptura del enlace nitrógeno—nitrógeno, asistida por la retrodonación del metal al fragmento carbonado, se obtendría el intermedio de tipo α -iminocarbeno de oro **3.VII**. Finalmente, la sustitución electrófila aromática en el anillo aromático originaría el 7-pirazolilindol **3.8** correspondiente, tras un proceso de rearomatización-protodesaturación.

De todos los resultados descritos, se puede concluir que se ha puesto a punto un método sencillo y con rendimientos prácticamente cuantitativos de síntesis de 7-pirazolilindoles, compuestos que poseen dos heterociclos de interés en la misma molécula. La reacción implica la presencia de dos ciclos catalíticos consecutivos y la participación de un intermedio de tipo α -iminocarbeno de oro.

B) Síntesis de *orto*-imidazolilpirazolilbencenos a partir de benzotriazoles propargílicos, alquinos y nitrilos, catalizada por un complejo de oro.

Los resultados descritos en el apartado anterior muestran la capacidad del sistema dipolar de tipo triazapentaleno **3.3** de generar intermedios carbénicos que evolucionen intramolecularmente con el anillo de benceno. A la vista de estos resultados, nos planteamos la posibilidad de explorar un proceso que implique la generación de un intermedio α -iminocarbeno que evolucione de forma intermolecular con un tercer componente. En este ámbito de trabajo, es necesario

mencionar que en la bibliografía se ha descrito la síntesis catalítica de oxazoles²⁶ a partir de alquinos, óxidos de amina y nitrilos; además de la preparación de imidazoles⁶ fusionados a partir de ω -azidoalquinos y nitrilos. En ambos casos los resultados se justifican por reacción del nitrilo con el α -oxocarbeno o α -iminocarbeno de oro, respectivamente (Esquema 3.26).



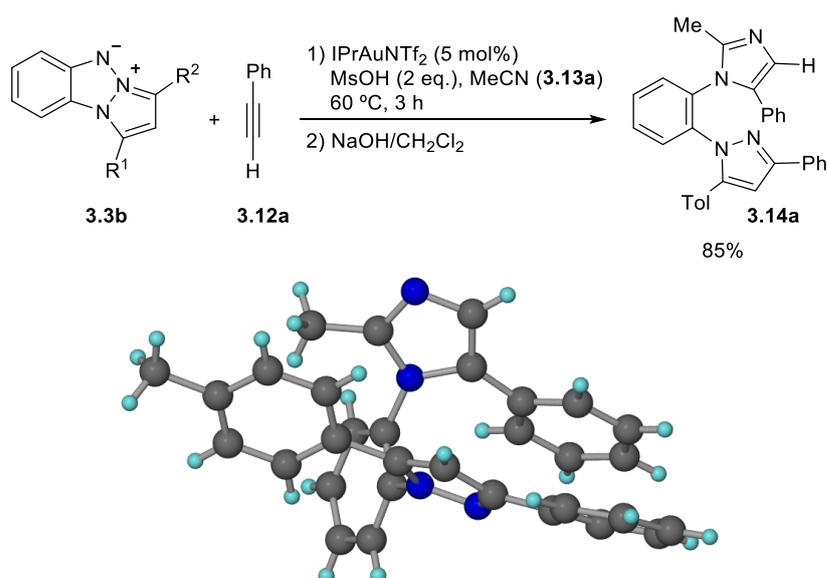
Esquema 3.26. Formación de oxazoles e imidazoles catalizada por un complejo de oro.

Así, sobre la base de estos antecedentes y de los resultados obtenidos en la síntesis de indoles, se inició un estudio que nos permitiera analizar la posibilidad de una reacción intermolecular del intermedio de tipo α -iminocarbeno de oro con nitrilos.

Esta exploración se inició utilizando el triazapentaleno dipolar **3.3b** como nucleófilo y fenilacetileno como alquino. Se eligió el complejo de oro IPrAuNTf₂ como catalizador, ya que había proporcionado excelentes resultados en el estudio previo, y acetonitrilo como disolvente. Así, cuando se calentó esta mezcla durante 6 horas, no se encontró transformación del triazapentaleno de partida **3.3b**. Este hecho está de acuerdo con las observaciones de Zhang y colaboradores⁶ en la síntesis de imidazoles a partir de azidas homopropargílicas catalizadas por complejos de oro(I). Los autores indican la necesidad de la utilización de ácido metanosulfónico para descoordinar el catalizador del imidazol obtenido, debido a su basicidad.

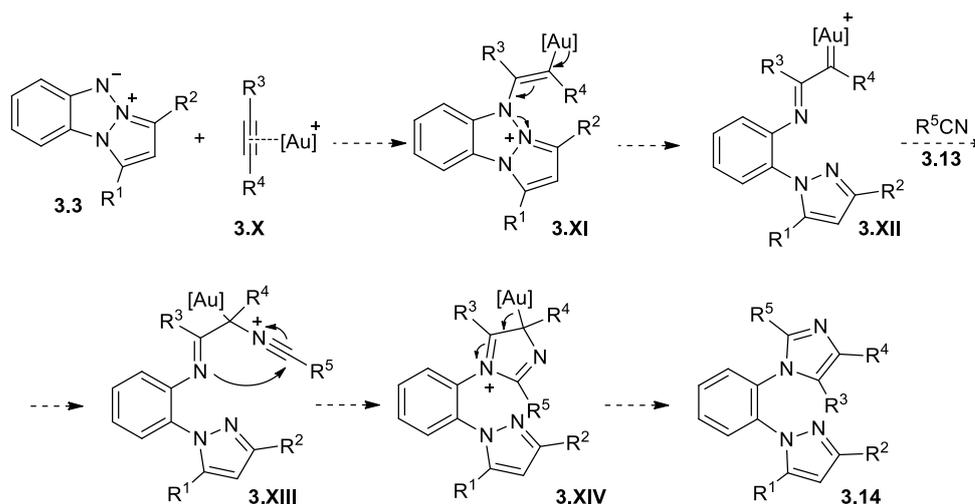
²⁶ He, W.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8482.

Por todo ello, se calentó la mezcla del triazapentaleno **3.3b**, fenilacetileno **3.12a** y el catalizador de oro durante 3 h, en acetonitrilo y en presencia de dos equivalentes de ácido metanosulfónico. Tras la eliminación del disolvente, el lavado del sólido de naturaleza salina y su neutralización con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 3M y posterior extracción, se identificó el sólido como un derivado de *orto*-imidazolilpirazolilbenceno **3.14a** (Esquema 3.27). La estructura de este compuesto se identificó por difracción de Rayos X de un monocristal obtenido a partir de una disolución en una mezcla de pentano y diclorometano.



Esquema 3.27. Formación del *orto*-imidazolilpirazolilbenceno **3.14a** catalizada por un oro.

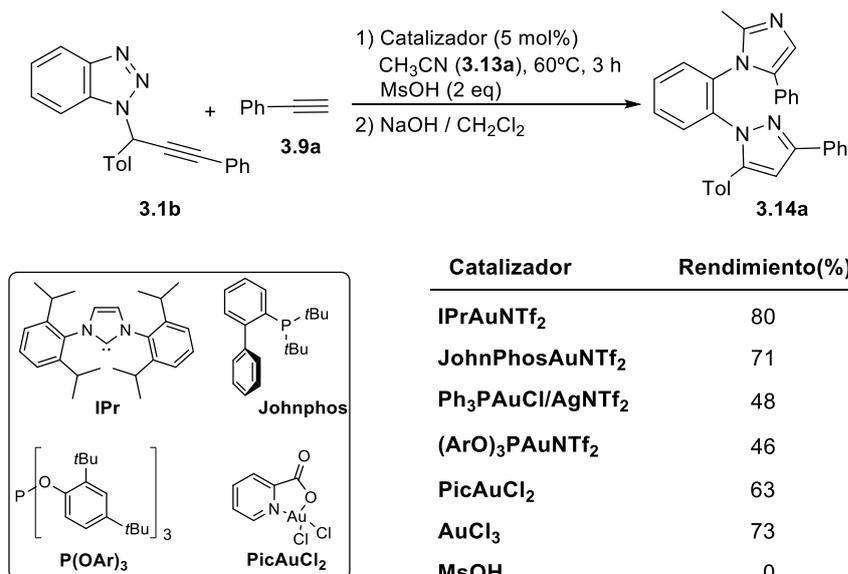
La formación del anillo de imidazol y la ausencia del indol correspondiente a un ataque intramolecular, indica que el intermedio de tipo α -iminocarbeno de oro **3.XII** ha reaccionado intermolecularmente con acetonitrilo a través del ataque del átomo de nitrógeno del nitrilo a la posición carbénica. El siguiente esquema muestra una posible explicación que justificaría la transformación.



Esquema 3.28. Propuesta mecánica para esta transformación.

El resultado que aquí se describe presenta una gran relevancia ya que, junto con el trabajo publicado de forma prácticamente simultánea por el profesor Hashmi y colaboradores,^{12b} se trata del primer ejemplo de formación de un α -iminocarbeno de oro por ataque intermolecular a un alquino no activado. Por lo tanto, no requiere la utilización de inamidas o inoléteres, sino que funciona con alquinos simples.

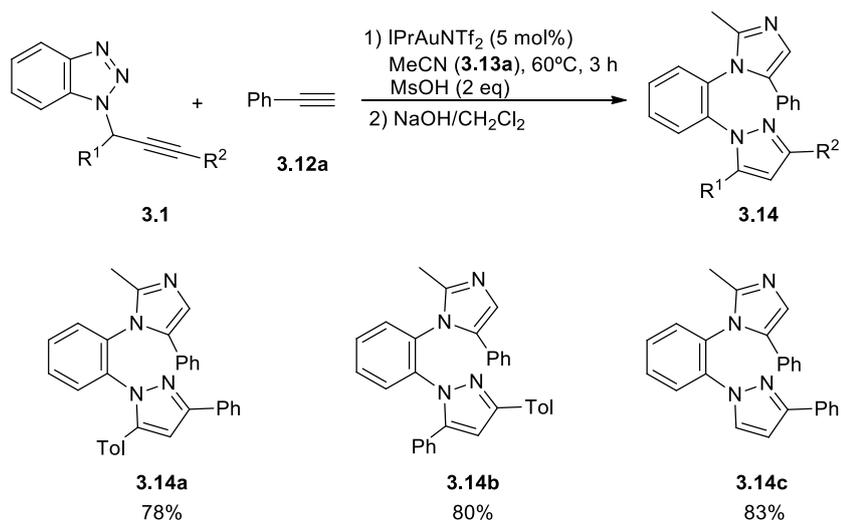
Una vez obtenidos estos resultados, que avalan la reacción del intermedio de tipo α -iminocarbeno de oro con el nitrilo usado como disolvente, se inició un estudio de la viabilidad de la transformación desde el benzotriazol propargílico **3.1**, ya que el catalizador de oro(I) utilizado es capaz de promover ambas transformaciones por separado. Este trabajo se abordó mediante el análisis previo de la capacidad de los catalizadores de oro más habituales para llevar a cabo la reacción multicomponente. Así, se eligieron como condiciones generales para el estudio, el derivado de benzotriazol **3.1a**, fenilacetileno **3.12a**, acetonitrilo **3.13a** como disolvente, dos equivalentes de ácido metanosulfónico y el correspondiente catalizador de oro(I). Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C y durante 30 minutos. Los rendimientos se estimaron por resonancia magnética nuclear utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno, tras la neutralización de la sal. Los resultados se muestran en el Esquema 3.29.



Esquema 3.29. Estudio de la influencia del catalizador.

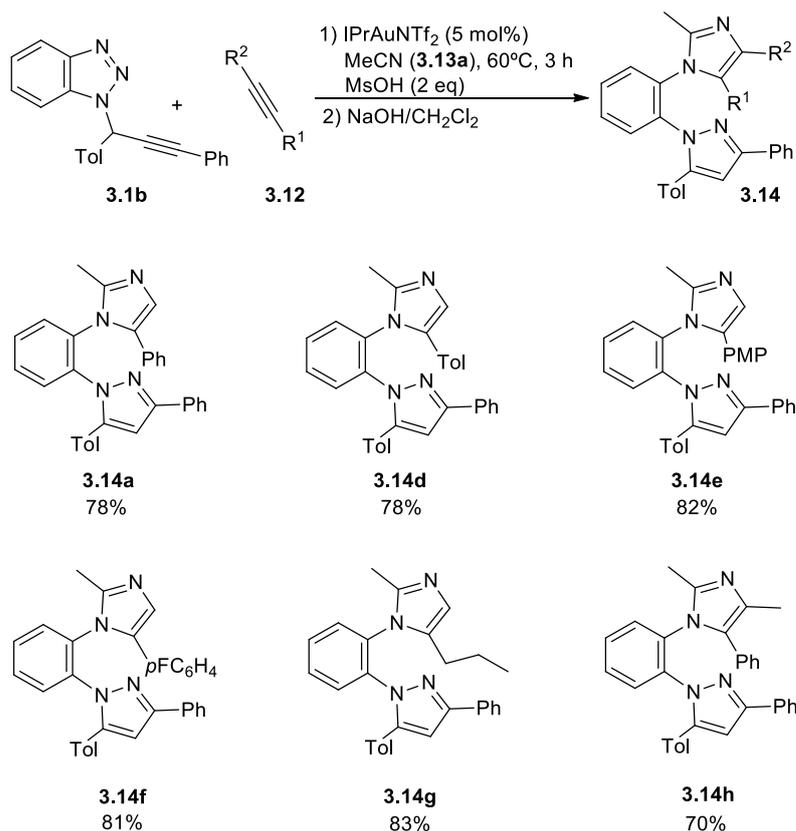
De este estudio se puede concluir, en primer lugar, que sin el catalizador de oro no se produce la transformación y que todos los complejos de oro ensayados promueven la reacción, tanto complejos de oro(I) como de oro(III). De todos ellos, el complejo IPrAuNTf₂ es el que permite alcanzar un rendimiento más elevado. Además, se analizó la posibilidad de reducir el volumen de nitrilo, usando otro disolvente como el 1,2-dicloroetano con cantidades discretas de acetonitrilo. El empleo de 3 y 10 equivalentes de nitrilo produjo una caída del rendimiento desde el 80% hasta el 49% y 58%, respectivamente cuando se usó IPrAuNTf₂ como catalizador del proceso.

Así, una vez realizado el estudio de la influencia del ligando unido al metal, se procedió a analizar la versatilidad de la reacción. Para ello, se llevaron a cabo, en primer lugar, reacciones con diferentes benzotriazoles propargílicos **3.1**. De este modo fue posible la obtención de compuestos con sustituyentes pirazolilo regioisómeros **3.14a-b**, así como con el pirazol no sustituido en la posición 5, **3.14c**. En estas transformaciones se utilizaron las condiciones optimizadas y se obtuvieron los compuestos **3.14a-c** con rendimientos similares (Esquema 3.30).



Esquema 3.30. Variaciones en los sustituyentes del benzotriazol propargílico de partida.

Teniendo en cuenta la baja influencia de la sustitución en el derivado de benzotriazol de partida **3.1**, el siguiente paso consistió en el estudio de la naturaleza del alquino utilizado en la reacción. Para ello se empleó el benzotriazol propargílico **3.1b** y alquinos tanto terminales como un alquino interno 2-alkil-1-aryl sustituido. Todas las reacciones se llevaron a cabo en las condiciones estándar habituales, es decir, mediante calentamiento a 60 °C durante 3 h, utilizando acetonitrilo como disolvente, en presencia de 2 equivalentes de ácido metanosulfónico en el medio de reacción y empleando IPrAuNTf₂ como catalizador. Los resultados de este estudio se recogen en el Esquema 3.31, donde se muestra la viabilidad del proceso.



Esquema 3.31. Imidazoles **3.14** obtenidos a partir de diferentes alquinos.

De estos resultados se puede destacar que se ha podido llevar a cabo la reacción con alquinos terminales arilsustituídos tanto con sustituyentes dadores (**3.14d-e**) como atractores de densidad electrónica (**3.14f**), sin variaciones significativas en el rendimiento de la reacción. Además, la transformación tiene lugar con la misma eficacia cuando se utiliza un alquino terminal alquilsustituído (**3.14g**).

Cabe destacar el compuesto **3.14h**, el cual se ha preparado a partir 1-fenilpropino, y supone la formación del imidazol de manera totalmente regioselectiva y con buen rendimiento.²⁷ La regioselectividad de la reacción de

²⁷ En el caso del trabajo desarrollado por el profesor Hashmi (referencia 12b de este capítulo) tiene lugar un proceso de eliminación de hidrógeno cuando se emplean sistemas de este tipo.

formación de este producto se determinó mediante un experimento de difracción de Rayos X tal y como se muestra en la Figura 3.4. De su estructura, se deduce que el ataque nucleófilo del átomo de nitrógeno del triazapentaleno **3.3a** tiene lugar sobre el carbono unido directamente al fenilo.

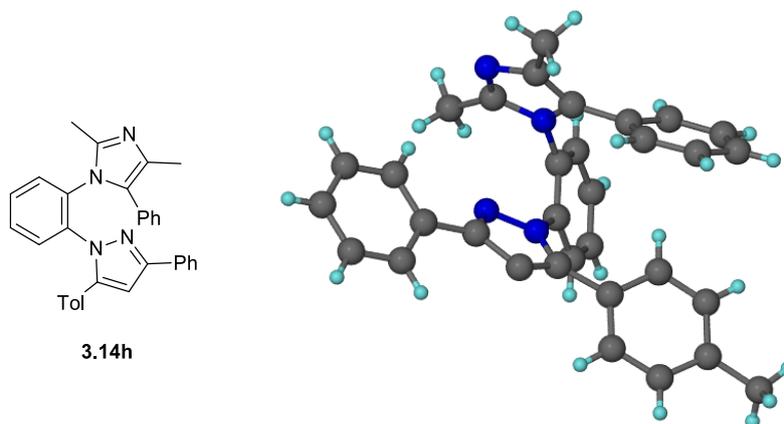
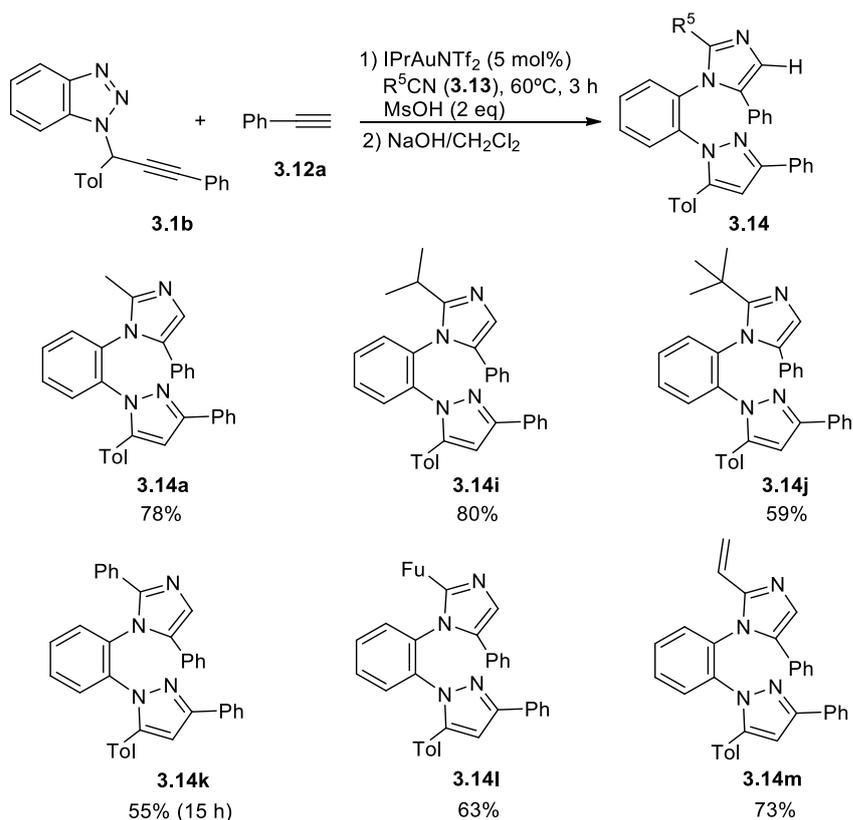


Figura 3.4. Estructura molecular del *o*-pirazolilimidazolilbenceno **3.14h**.

Finalmente, se estudió la compatibilidad de la transformación con otros nitrilos. Para ello, se eligieron nitrilos tanto aromáticos como alifáticos, así como acrilonitrilo. Las reacciones se llevaron a cabo en las condiciones establecidas previamente con el derivado de benzotriazol **3.1b** y fenilacetileno **3.12a**. Los productos preparados y los rendimientos obtenidos se recogen en el Esquema 3.32.



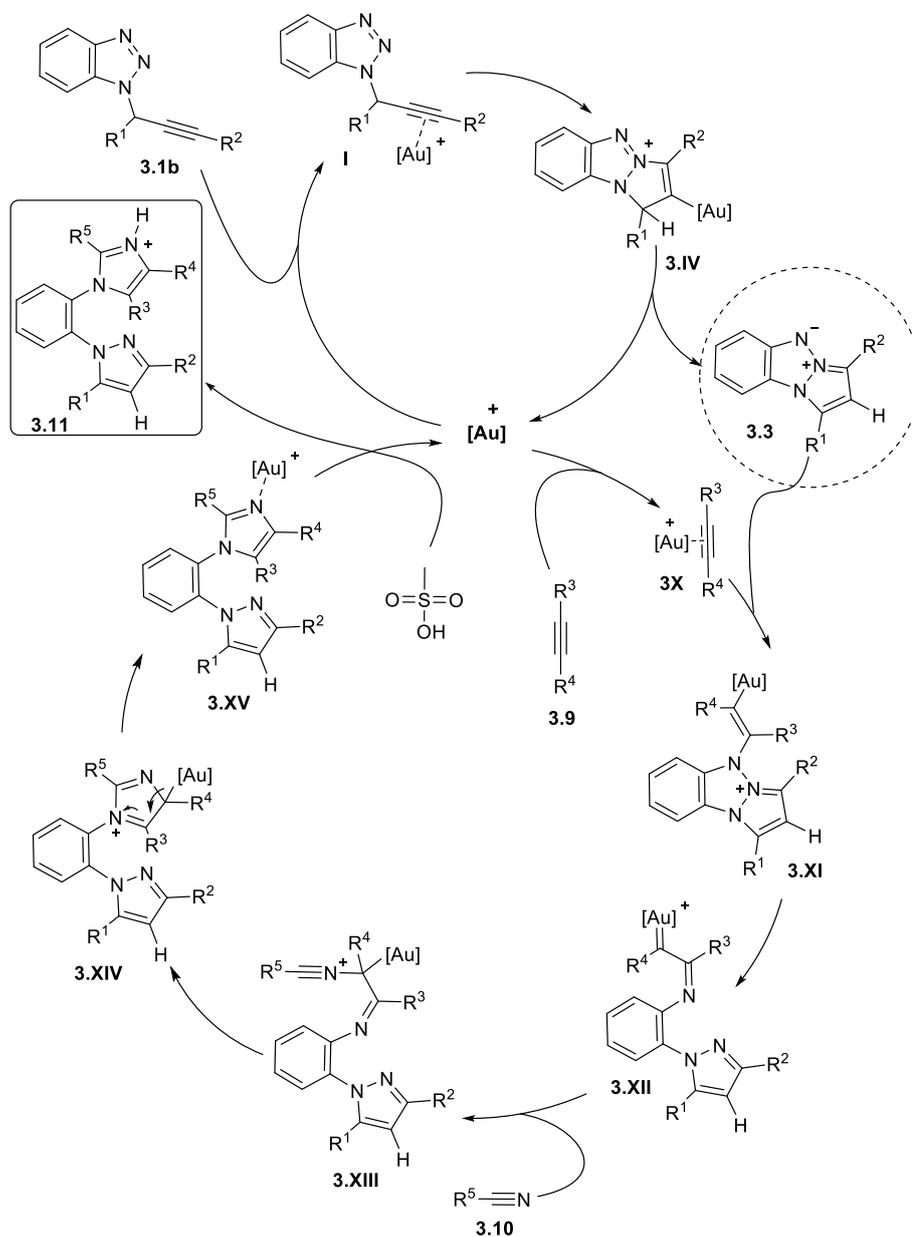
Esquema 3.32. Influencia de la naturaleza del nitrilo en la síntesis de los imidazoles **3.14**.

Los resultados obtenidos de este estudio muestran que con el uso de isobutironitrilo como disolvente el imidazol **3.14i** se obtiene sin un descenso en el rendimiento de la transformación. Incluso cuando se utilizó un nitrilo con mayor demanda estérica como el pivalonitrilo se alcanzó un rendimiento aceptable (**3.14j**, 59%). Por otra parte, nitrilos aromáticos como el benzonitrilo y el 2-furilnitrilo dan lugar a los 2-imidazolil-1-pirazolilbencenos **3.14k-l** con rendimientos moderados 55% y 63%, respectivamente. Además, la reacción es igualmente compatible con un nitrilo α,β -insaturado como el acrilonitrilo (compuesto **3.14m**, 73%).

Todos estos resultados muestran que la metodología desarrollada es bastante robusta ya que pueden modificarse los sustituyentes de los 3 componentes de la misma sin grandes pérdidas en el rendimiento global de la

transformación. Se trata de rendimientos elevados ya que implican la participación de tres componentes y dos ciclos catalíticos.

Teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos y los resultados obtenidos en este estudio, un mecanismo razonable que justifica la transformación se muestra en el Esquema 3.33.



Esquema 3.33. Propuesta mecanística para la síntesis de imidazoles (I).

La reacción se iniciaría con la formación del derivado dipolar de triazapentaleno **3.3** por activación del alquino con el catalizador de oro (intermedio **3.I**), que sufre una ciclación 5-*endo-dig* por ataque del átomo de nitrógeno de la posición 2 del benzotriazol (intermedio **3.IV**). Un proceso de protodesaturación-aromatización justificaría la formación del triazapentaleno **3.3**. Este entraría en el segundo ciclo catalítico adicionándose al alquino activado por el complejo de oro (intermedio **3.X**) y dando lugar al intermedio **3.XI**. La fragmentación del enlace N-N, facilitada por la retrodonación del oro y la salida del heterociclo aromático de pirazol, favorecería la formación del α -iminocarbeno (intermedio **3.XII**). Posteriormente, el ataque del nitrilo **3.13**, utilizado como disolvente, al carbono carbénico altamente electrófilo, generaría el intermedio **3.XIII**, que evolucionaría a través de un cierre para formar el anillo de imidazol y posterior eliminación del catalizador de oro. Finalmente, el ácido metanosulfónico liberaría el catalizador de su coordinación con el producto de la reacción **3.14**, de acuerdo con los resultados experimentales que muestran que en ausencia de este la transformación no tiene lugar.

Por lo tanto, se ha puesto a punto una síntesis multicomponente, catalizada por un complejo de oro(I), de *o*-imidazolilpirazolilbencenos a partir de benzotriazoles propargílicos, alquinos y nitrilos, actuando estos últimos también como disolvente. Esta transformación se justifica con la participación de un intermedio de tipo α -iminocarbeno, formado a partir del ataque del triazapentaleno **3.3** al alquino activado por el complejo de oro, que reacciona de forma intermolecular con el nitrilo.

3.4. Conclusiones

Se ha descrito por primera vez el uso de triazapentalenos como sustratos capaces de generar α -iminocarbenos de oro por reacción con inamidas y alquinos. Los triazapentalenos se obtienen de forma prácticamente cuantitativa a través de una ciclación intramolecular de benzotriazoles propargílicos catalizada por oro

Se ha puesto a punto la síntesis de 7-pirazolilindoles y *orto*-imidazolilpirazolilbencenos, con excelentes rendimientos, gran versatilidad en cuanto a los patrones de sustitución y total economía atómica.

En ambos casos la síntesis se ha podido llevar a cabo directamente desde los correspondientes propargilbenzotriazoles, precursores de los triazapentalenos, sin que se haya observado un descenso relevante en los rendimientos, en un proceso que implica dos ciclos catalíticos.

La síntesis de los *o*-imidazolilpirazolilbencenos supone el primer ejemplo, junto con el trabajo publicado de forma simultánea por Hashmi, de formación de α -iminocarbenos de oro por ataque nucleófilo intermolecular a un alquino no polarizado por heteroátomos. Este procedimiento implica la participación de tres componentes: un benzotriazol, un alquino y un nitrilo.

CONCLUSIONES

Se ha llevado a cabo un estudio teórico del mecanismo de la cicloisomerización de 6-(etnil)biciclo[3.1.0]hex-2-enos sustituidos. En este estudio se ha puesto de manifiesto un intercambio en la estabilidad relativa entre las especies catión alilo y carbeno de oro intermedias, al introducir un grupo sililo como sustituyente en la posición 6 del biciclo. Este hecho ha permitido dirigir el curso de la reacción, hacia la participación del intermedio carbeno. Finalmente, se ha atrapado el intermedio carbeno de oro mediante reacciones de ciclopropanación intramolecular.

Se ha puesto de manifiesto la posibilidad de generar carbenos de oro, de forma intermolecular, a partir de acilsilanos y trimetilsililalquinos. Siguiendo esta metodología, se han sintetizado indanonas funcionalizadas con altos rendimientos. El estudio detallado del mecanismo implica una reacción de adición de un acetiluro de oro sobre el acilsilano activado de forma sinérgica. Finalmente, se postula la participación de un complejo carbeno de oro intermedio, obtenido mediante una migración intramolecular [1,2] de un grupo sililo.

Se ha descrito por primera vez el uso de triazapentalenos como sustratos capaces de generar α -iminocarbenos de oro. Así, en su reacción con inamidas ha sido posible la síntesis de 7-pirazolilindoles de forma prácticamente cuantitativa y en un proceso con total economía atómica. Además, este procedimiento se ha podido llevar a cabo directamente desde los correspondientes propargilbenzotriazoles, precursores de los triazapentalenos, sin una disminución relevante en los rendimientos.

La misma metodología ha permitido llevar a cabo el primer ejemplo, de forma simultánea a un trabajo aparecido en la bibliografía, de formación de α -iminocarbenos de oro por ataque intermolecular a un alquino no polarizado por heteroátomos. Este procedimiento se ha aplicado con eficacia a la síntesis catalítica de *orto*-imidazolilpirazolilbencenos, tanto desde los triazapentalenos como desde los propargilbenzotriazoles. La reacción supone la captura intermolecular del intermedio de tipo α -iminocarbeno en un proceso que implica tres componentes: benzotriazol, alquino y nitrilo.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Aspectos generales

En este apartado se detallan los aspectos experimentales relacionados con las transformaciones que se describen en la Memoria. En primer lugar, se comentan las consideraciones generales de las condiciones de trabajo, reactivos y técnicas analíticas empleadas en la caracterización de los diferentes compuestos. Posteriormente, se detallan los procedimientos de síntesis de los materiales de partida, así como los métodos experimentales para la obtención de los productos finales. De igual modo, se añade en esta sección los datos espectroscópicos relativos a estos compuestos.

Consideraciones generales

Las reacciones descritas en los apartados de discusión de resultados de esta Tesis, se realizaron bajo atmosfera inerte de argón (99,99%) o bien en atmosfera de nitrógeno (99,99%). El material de vidrio se secó y se evacuó previamente a su uso. Para aquellas transformaciones que tuvieron lugar a temperaturas inferiores a 0 °C se utilizó un baño con acetona enfriado con nitrógeno líquido. En los casos en los que se necesitó mantener temperaturas bajas durante un tiempo prolongado se empleó un Cryocool (Neslab C-100II). Cuando se requirió calefacción, las reacciones se dispusieron en baños de aceite mineral sobre placas calefactoras con termómetros de contacto, o bien en sistemas RR98030 Carousel Reaction Station de Radleys Discovery Technologies, con 12 reactores equipados con tapón ajustable y sistema de reflujo, controlando la temperatura a través de placas calefactoras dotadas con termómetros de contacto.

Para las purificaciones cromatográficas se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh) y gel de sílice desactivado.¹ La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó en placas de aluminio cubiertas de gel de sílice 60 con indicador F254, que se

¹ El gel de sílice fue desactivado por el siguiente procedimiento: se añaden 125 g de sílica gel a una disolución de KHSO_4 (4% en agua) a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido ese tiempo se filtra y se seca durante 48 horas a 120 °C.

revelaron mediante exposición de luz ultravioleta o con disoluciones colorantes de ácido fosfomolibdico, permanganato de potasio o vainillina con posterior calentamiento. Los disolventes empleados en cromatografía de columna y extracciones se adquirieron comercialmente con grado de pureza analítica y fueron usados sin previa purificación. En cuanto a los disolventes utilizados en las reacciones se han secado por destilación sobre hidruro de calcio o sodio metálico o bien mediante un sistema de Innovative Technology provisto de dos columnas de 1 m cada una de ellas rellena de alúmina activada. Otros reactivos fueron purificados siguiendo procedimientos estándar.²

Técnicas instrumentales

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

Los espectros de masas se determinaron en los servicios científico-técnicos de la Universidad de Oviedo, Vigo (CACTI) y Burgos utilizando un espectrómetro Hewlett-Packard 5880 A para los espectros de masas de baja resolución (EMBR) y los espectrómetros Finnigan-Matt 95, o micro TOF focus (Bruker Daltonics, Bremen Alemania) o Vg AutoSpec M para obtener espectros de masas de alta resolución (EMAR).

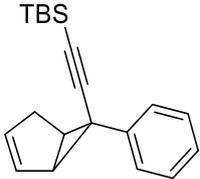
Los puntos de fusión, a partir de muestras purificadas por cromatografía de columna, se determinaron en un aparato Büchi-Tottoli y no han sido corregidos.

² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, 1988.

Procedimiento experimental para la isomerización de los 1-alquini-1-sililciclopropanos 1.3.

Sobre una disolución, preparada en atmósfera inerte a temperatura ambiente, de 0,2 mmol del alquini-1-ciclopropano correspondiente **1.3** en 2 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 0,01 mmol (5 mol%) del catalizador de oro utilizado en cada caso. La mezcla de reacción se agita a 50 °C o temperatura ambiente, dependiendo de la naturaleza del catalizador y durante el periodo que aparece recogido en la Memoria (Esquema 1.20; Capítulo 1). Transcurrido dicho periodo, se eliminan los disolventes a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizando hexano como eluyente. De este modo se obtienen los correspondientes 1-sililalquini-1-ciclopropanos **1.4**.

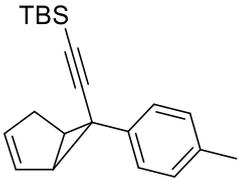
Tert-butildimetil((6-fenilbicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-il)etini)lilano (1.4a).

	<p>Rto. = 74% (<i>Johnphos</i>); 50% (<i>IPr</i>)</p> <p>Sólido amarillo claro, p.f.: 65-67 °C</p> <p>Rf = 0.16 (Hexano)</p> <p>Masa: Calculada para C₂₀H₂₇Si [M+1]: 309.2033; experimental: 309.2028</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.44 – 7.15 (m, 5H), 5.96 – 5.73 (m, 2H), 2.89 – 2.73 (m, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 2H), 2.26 (dd, *J*(H,H) = 8.8 y 3.8 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 141.8 (C), 133.8 (CH), 129.0 (CH), 128.2 (2 x CH), 125.8 (CH), 125.2 (2 x CH), 103.8 (C), 86.3 (C), 44.7 (CH), 35.5 (CH₂), 35.3 (CH), 28.5 (C), 26.2 (3 x CH₃), 16.5 (C), -4.2 (2 x CH₃).

Tert-butildimetil((6-(*p*-tolil)biciclo[3.1.0]hex-2-en-6-il)etnil)silano (1.4b).

	<p>Rto. = 75% (<i>Johnphos</i>); 53% (<i>IPr</i>)</p> <p>Sólido amarillo claro, p.f.: 77-79 °C</p> <p>Rf = 0.16 (Hexano)</p> <p>Masa: Calculada para C₂₁H₂₉Si [M+1]: 295.0157; experimental: 295.0159.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

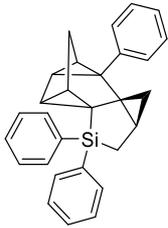
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.29 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H), 5.91 – 5.74 (m, 2H), 2.81 (ddt, *J*(H,H) = 18.4, 6.7 y 1.9 Hz, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 2.53 (dt, *J*(H,H) = 6.0 y 2.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 138.8 (C), 135.3 (C), 133.6 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (2 x CH), 125.2 (2 x CH), 104.1 (C), 85.9 (C), 44.3 (CH), 35.4 (CH₂), 34.9 (CH), 28.2 (C), 26.2 (3 x CH₃), 20.9 (CH₃), 16.5 (C), -4.18 (2 x CH₃).

Procedimiento experimental para la síntesis de los policiclos 1.12 y 1.13.

Tras la preparación, a -30 °C y en atmósfera inerte, de una disolución formada por 0,2 mmol de los correspondientes 1-alquini-1-tert-butildimetilsililciclopropanos **1.10**, **1.11**, y 2 ml de diclorometano, se añaden 8.7 mg (0,01 mmol; 5 mol%) del catalizador de oro IPrNTf₂. Transcurridas 16 horas a dicha temperatura, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna, obteniéndose los policiclos **1.12,1.13** con los rendimientos que se mencionan a continuación

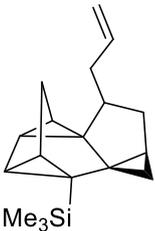
(3a1R*,3bS*,4aR*,4a1R*)-3,3,4b-trifenildecahidrociclopropa[c]dicropropa[1,6:3,4]pentaleno[1,2-b]silol (1.12).

	<p>Rto. = 55%</p> <p>Sólido blanco</p> <p>Rf = 0.40 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para $C_{29}H_{26}Si$ [M+1]: 403.1876; experimental: 403.1879.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): δ = 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.52 – 7.35 (m, 7H), 7.32 – 7.15 (m, 5H), 2.28 (d, $J(H,H)$ = 12.2 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 6.4 y 3.8 Hz, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 2H), 1.92 (ddd, $J(H,H)$ = 6.6, 5.0 y 1.8 Hz, 1H), 1.88 (dd, $J(H,H)$ = 5.3 y 3.8 Hz, 1H), 1.73 (ddd, $J(H,H)$ = 15.2, 6.4 y 0.7 Hz, 1H), 1.41 (d, $J(H,H)$ = 15.3 Hz, 1H), 0.96 – 0.81 (m, 2H), 0.52 (dt, $J(H,H)$ = 10.0 y 3.0 Hz, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 140.3 (C), 136.3 (C), 135.2 (C), 135.2 (2 x CH), 135.1 (2 x CH), 130.8 (2 x CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 127.9 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 126.5 (CH), 46.5 (C), 39.8 (C), 31.7 (CH), 30.8 (CH), 30.2 (C), 30.0 (CH), 29.1 (CH), 26.4 (CH_2), 16.2 (CH), 15.5 (CH_2), 10.5 (CH_2).

((1*aS,1*a1R**,1*cS**,2*aS**,4*a1R**,4*bR**)-4-alildecahidrociclopropa[2,3]ciclopenta[1,2-*a*]dicropropa[*cd,gh*]pentalen-1*b-il*)trimetilsilano (1.13).**

	<p>Rto. = 60%</p> <p>Aceite incoloro</p> <p>Rf = 0.33 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₈H₂₆Si [M+1]: 271.882; experimental: 271.1890.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

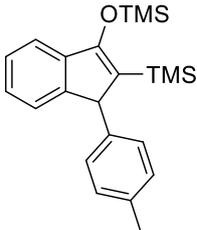
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 5.75 – 5.54 (m, 1H), 5.02 – 4.77 (m, 2H), 1.99 – 1.54 (m, 9H), 1.50 (dd, *J*(H,H) = 6.3 y 3.5 Hz, 2H), 1.15 (dt, *J*(H,H) = 8.2 y 4.2 Hz, 1H), 0.67 (dd, *J*(H,H) = 8.1 y 4.9 Hz, 1H), 0.51 – 0.40 (m, 1H), -0.12 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 137.8 (CH), 114.8 (CH₂), 48.8 (C), 36.6 (C), 36.4 (CH₂), 36.2 (CH₂), 36.1 (CH), 30.3 (CH), 28.6 (CH), 28.2 (CH), 26.1 (CH₂), 25.7 (C), 24.1 (CH), 17.8 (CH), 9.5 (CH₂), -1.8 (3 x CH₃).

Procedimiento experimental para la síntesis de los indenos **2.3** e indanonas **2.4** a partir de acilsilanos **2.1** y trialquilsililacetilenos **2.2**.

Sobre una disolución preparada con 1 mmol de trialquilsililacetileno **2.2** en 0.4 ml de 1,2-dicloroetano, bajo atmósfera de argón, se añaden 0.2 mmol del correspondiente acilsilano³ **2.1**, **2.5** y 11.2 mg (5% mol) del catalizador de oro (ArO)₃PAuNTf₂. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 70 °C (excepto para las indanonas **2.4e** (70 °C; 40 min), **2.4l** (70 °C; 16 h), **2.4m** (70 °C; 70 min) **2.4ñ** (t.a.; 30 min) y **2.4t** (60 °C; 15 h). A continuación, se añaden 100 µl de metanol y se deja 5 minutos agitando. Posteriormente, se añaden 11 mg de trifenilfosfina (20 mol%) y se eliminan los disolventes a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna a través gel de sílice, aislándose de este modo las correspondientes indanonas **2.4** y **2.6**. En el caso del indeno **2.3**, tras el proceso reactivo se eliminan el disolvente sin adicionar ni metanol, ni trifenilfosfina.

1-(*p*-Tolil)-2-trimetilsilil-3-trimetilsililoxi-1*H*-indeno (**2.3a**)

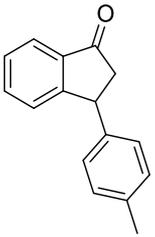
	<p>Rto. = 95% (Determinado por RMN mediante patrón interno)</p>
------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.42 – 6.95 (m, 8H), 4.54 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 0.48 (s, 9H), 0.12 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.6 (C), 151.4 (C), 141.1 (C), 137.8 (C), 136.0 (C), 129.1 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 125.6 (C), 123.7 (CH), 118.4 (CH), 55.6 (CH), 21.1 (CH₃), 1.3 (3 x CH₃), -0.2 (3 x CH₃).

³ Los acilsilanos han sido sintetizados siguiendo los procedimientos descritos en la literatura: a) Patrocínio, A. F.; Moran, P. J. S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 220. B) Yamamoto, K.; Hayashi, A.; Suzuki, S.; Tsuji, J. *Organometallics* **1987**, *6*, 974. C) Degl'Innocenti, A.; Walton, D. R. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3927.

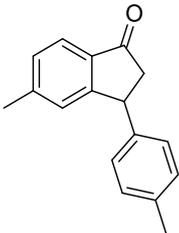
3-(*p*-Tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4a)

	<p>Rto. = 93%</p> <p>Sólido amarillo claro, p.f.: 81-83 °C</p> <p>Rf = 0.32 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₆H₁₄O [M]: 222.1045; experimental: 222.1044.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.83 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (td, *J*(H,H) = 7.5 and 1.3 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*(H,H) = 7.4 y 1.1 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 4.57 (dd, *J*(H,H) = 8.0 y 3.8 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J*(H,H) = 19.2 y 8.0 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J*(H,H) = 19.2 y 3.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 206.2 (C), 158.2 (C), 140.7 (C), 136.7 (C), 136.6 (C), 135.1 (CH), 129.6 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.5 (2 x CH), 126.8 (CH), 123.4 (CH), 46.9 (CH₂), 44.1 (CH), 21.0 (CH₃).

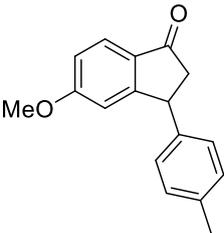
5-Metil-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4b)

	<p>Rto. = 85%</p> <p>Sólido naranja, p.f.: 108-110 °C</p> <p>Rf = 0.38 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₇H₁₆O [M]: 236.1201; experimental: 236. 1203.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.72 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 3H), 4.50 (dd, *J*(H,H) = 8.0 y 3.8 Hz, 1H), 2.71 (d, *J*(H,H) = 3.8 Hz, 1H), 2.65 (d, *J*(H,H) = 3.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 206.1 (C), 159.1 (C), 146.7 (C), 141.2 (C), 136.9 (C), 134.9 (C), 130.0 (2 x CH), 129.5 (CH), 127.9 (2 x CH), 127.4 (CH), 123.6 (CH), 47.5 (CH₂), 44.4 (CH), 22.5 (CH₃), 21.4 (CH₃).

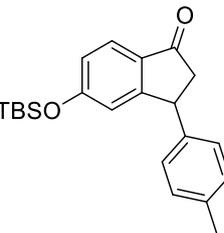
5-Metoxi-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4c)

	<p>Rto. = 83%</p> <p>Sólido naranja, p.f.: 85-87 °C</p> <p>Rf = 0.24 (Hexano/Acetato de etilo, 5:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₇H₁₆O₂ [M]: 252.1150; experimental: 252. 1151.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.75 (d, *J*(H,H) = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 6.94 (dd, *J*(H,H) = 8.5 y 2.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*(H,H) = 2.1 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J*(H,H) = 8.0 y 3.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (dd, *J*(H,H) = 19.0 y 8.0 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J*(H,H) = 19.0 y 3.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 204.7 (C), 166.0 (C), 161.6 (C), 141.1 (C), 137.0 (C), 130.6 (C), 130.0 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 125.5 (CH), 116.4 (CH), 110.1 (CH), 56.1 (CH₃), 47.6 (CH₂), 44.5 (CH), 21.4 (CH₃).

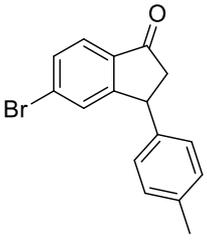
5-Tert-butildimetilsililoxi-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4d)

	<p>Rto. = 74%</p> <p>Aceite amarillo</p> <p>Rf = 0.35 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₂₂H₂₈O₂Si [M]: 352.1859; experimental: 352. 1858.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.72 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J*(H,H) = 8.1, 2H), 6.88 (ddd, *J*(H,H) = 8.4 and 2.1, 0.5 Hz, 1H), 6.75 – 6.59 (m, 1H), 4.48 (dd, *J*(H,H) = 8.0 and 3.8 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J*(H,H) = 19.0 and 8.1 Hz, 1H), 2.63 (dt, *J*(H,H) = 16.3 and 8.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.19 (s, 3H) .

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 204.4 (C), 162.2 (C), 160.8 (C), 140.7 (C), 136.5 (C), 130.7 (C), 129.5 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 125.0 (CH), 120.7 (CH), 117.3 (CH), 47.2 (CH₂), 43.9 (CH), 25.6 (3 x CH₃), 21.0 (CH₃), 18.2 (C), -4.3 (CH₃), -4.4 (CH₃).

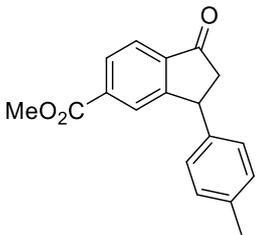
5-Bromo-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4e)

	<p>Rto. = 74%</p> <p>Sólido amarillo claro, p.f.: 128-130 °C</p> <p>Rf = 0.29 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₆H₁₃BrO [M]: 300.0150; experimental: 300.0154.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.67 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*(H,H) = 8.2 y 1.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.16 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 4.53 (dd, *J*(H,H) = 8.0 y 3.9 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J*(H,H) = 19.3 y 8.1 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J*(H,H) = 19.3 y 4.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 204.8 (C), 159.7 (C), 139.8 (C), 137.0 (C), 135.5 (C), 131.5 (CH), 130.4 (C), 130.1 (s), 129.7 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 124.6 (s), 46.8 (CH₂), 43.9 (CH), 21.1 (CH₃).

1-Oxo-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-carboxilato de metilo (2.4f)

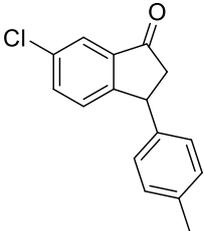
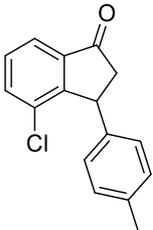
	<p>Rto. = 77%</p> <p>Aceite amarillo</p> <p>Rf = 0.15 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₇H₁₆O [M]: 280.1099; experimental: 280.1097.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 8.15 – 8.02 (m, 1H), 7.96 (d, *J*(H,H) = 0.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 4.60 (dd, *J*(H,H) = 8.0 y 3.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (dd, *J*(H,H) = 19.4 y 8.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J*(H,H) = 19.4 y 3.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 205.5 (C), 166.2 (C), 157.9 (C), 140.0 (C), 139.7 (C), 136.9 (C), 136.0 (C), 129.7 (2 x CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (2 x CH), 123.3 (CH), 52.5 (CH₃), 47.2 (CH₂), 44.0 (CH), 21.0 (CH₃).

6-Cloro-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4g)

4-Cloro-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4h)

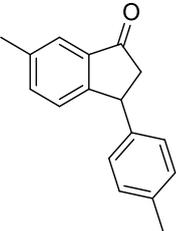
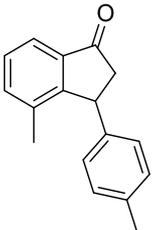
	<p>Rto. = 75% (3:1 Mezcla de isómeros)</p> <p>Sólido amarillo claro.</p>
	<p>Rf = 0.31 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p>

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS) (Isómero mayoritario): δ = 7.77 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J(\text{H,H})$ = 7.7 y 0.8 Hz, 1H), 7.43 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H), 4.68 (dt, $J(\text{H,H})$ = 8.3 y 2.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, $J(\text{H,H})$ = 19.4 y 8.3 Hz, 1H), 2.67 (dd, $J(\text{H,H})$ = 19.4 y 2.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) (Isómero mayoritario): δ = 205.3 (C), 154.8 (C), 139.3 (C), 139.1 (C), 136.4 (C), 135.5 (CH), 133.5 (C), 129.7 (CH), 129.4 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 121.9 (CH), 47.5(CH₂), 43.3 (CH), 21.1 (CH₃).

6-Metil-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4i)

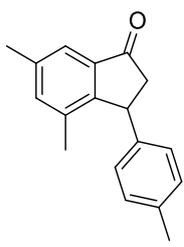
4-Metil-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4j)

	<p>Rto. = 81% (5:1 Mezcla de isómeros).</p> <p>Sólido amarillo claro.</p>
	<p>Rf = 0.31 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1).</p> <p>Masa: Calculada para C₁₇H₁₆O [M]: 236.1201; experimental: 236. 1208.</p>

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS) (Isómero mayoritario): δ = 7.73 – 7.60 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 6.91 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J*(H,H) = 6.0 y 3.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J*(H,H) = 19.3 y 8.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J*(H,H) = 19.3 y 2.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) (Isómero mayoritario): δ = 207.3 (C), 156.2 (C), 141.0 (C), 137.5 (C), 137.2 (C), 136.8 (CH), 136.6 (C), 129.9 (2 x CH), 128.7 (CH), 127.6 (2 x CH), 121.3 (CH), 48.1(CH₂), 43.9 (CH), 21.4 (CH₃), 18.8 (CH₃).

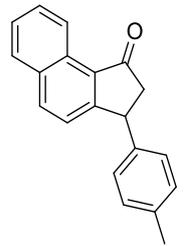
4,6-Dimetil-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4k)

	<p>Rto. = 79%</p> <p>Sólido amarillo claro, p.f.: 79-81 °C</p> <p>Rf = 0.31 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₈H₁₈O [M]: 250.1358; experimental: 300.1359.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.50 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 4.52 (dd, *J*(H,H) = 8.0 y 2.3 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J*(H,H) = 19.2 y 8.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J*(H,H) = 19.2 y 2.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 206.9 (C), 153.3 (C), 140.9 (C), 138.3 (C), 137.7 (CH), 137.4 (C), 136.4 (C) 136.2 (C), 129.5 (2 x CH), 127.2 (2 x CH), 120.9 (CH), 48.1 (CH₂), 43.2 (CH), 21.0 (2 x CH₃), 18.3 (CH₃).

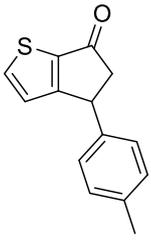
3-(*p*-Tolil)-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-1-ona (2.4l)

	<p>Rto. = 61%</p> <p>Aceite amarillo.</p> <p>Rf = 0.40 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₂₀H₁₆O [M]: 272.1201; experimental: 272.1202.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 9.25 (d, *J*(H,H) = 8.4, 1H), 8.02 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J*(H,H) = 8.4, 7.0 y 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J*(H,H) = 8.2, 7.0 y 1.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 4.63 (dd, *J*(H,H) = 7.7 y 3.3 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J*(H,H) = 19.0 y 7.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J*(H,H) = 19.0 y 3.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 206.7 (C), 160.9 (C), 140.4 (C), 136.7 (C), 136.2 (CH), 132.8 (C), 130.7 (C), 129.6 (2 x CH), 129.1 (CH), 129.0 (C), 128.1 (CH), 127.6 (2 x CH), 126.9 (CH), 124.3 (CH), 123.8 (CH), 47.6 (CH₂), 44.1 (CH), 21.1 (CH₃).

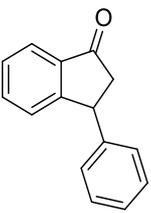
4-(*p*-Tolil)-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6(5*H*)-ona (2.4m)

	<p>Rto. = 45%</p> <p>Sólido naranja, p.f.: 124-126 °C</p> <p>Rf = 0.23 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₄H₁₂OS [M]: 228.0609; experimental: 228.0612.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.90 (d, *J*(H,H) = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 6.91 (d, *J*(H,H) = 4.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J*(H,H) = 7.1 y 2.7 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J*(H,H) = 18.6 y 7.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J*(H,H) = 18.6 y 2.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 196.3 (C), 171.4 (C), 141.1 (C), 140.8 (CH), 139.3 (C), 136.8 (C), 129.6 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 124.0 (CH), 51.6 (CH₂), 42.2 (CH), 21.0 (CH₃).

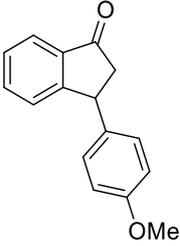
3-Fenil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4n)

	<p>Rto. = 73%</p> <p>Sólido amarillo claro, p.f.: 76-78 °C</p> <p>Rf = 0.28 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₅H₁₂O [M]: 208.0888; experimental: 208.0887.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.84 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.44 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 4H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 4.60 (dd, *J*(H,H) = 8.0 y 3.8 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J*(H,H) = 19.2 y 8.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J*(H,H) = 19.2 y 3.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 206.1 (C), 157.9 (C), 143.7 (C), 136.7 (C), 135.1 (CH), 128.9 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.6 (2 x CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 123.4 (CH), 46.9 (CH₂), 44.5 (CH).

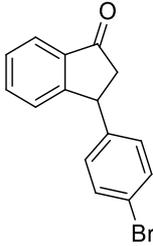
3-(4-Metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4ñ)

	<p>Rto. = 72%</p> <p>Sólido amarillo claro, p.f.: 71-73 °C</p> <p>Rf = 0.3 (Hexano/Acetato de etilo, 5:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₆H₁₄O [M]: 238.0994; experimental: 238.0991</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.82 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*(H,H) = 6.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*(H,H) = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*(H,H) = 8.5 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J* = 7.8 y 3.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (dd, *J* = 19.2 y 8.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 19.2, 3.8 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 206.5 (C), 159.0 (C), 158.6 (C), 137.1 (C), 136.1 (C), 135.4 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 123.7 (CH), 114.7 (2 x CH), 55.7 (CH₃), 47.4 (CH₂), 44.1 (CH).

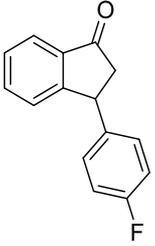
3-(4-Bromofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4o)

	<p>Rto. = 80%</p> <p>Sólido amarillo claro, p.f.: 59-61 °C</p> <p>Rf = 0.21 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₅H₁₁BrO [M]: 285.9993; encontrada: 285.9991.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.83 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (td, *J*(H,H) = 7.5 y 1.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.45 (d, *J*(H,H) = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 7.9 y 1.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (dd, *J* = 8.1 y 3.8 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 19.2 y 8.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 19.2 y 3.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 205.8 (C), 157.6 (C), 143.1 (C), 137.1 (C), 135.6 (CH), 132.4 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 123.9 (CH), 121.3 (C), 47.1 (CH₂), 44.3 (CH).

3-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4p)

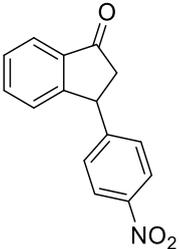
	<p>Rto. = 87%</p> <p>Sólido amarillo claro, p.f.: 119-121 °C</p> <p>Rf = 0.23 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₅H₁₁FO [M]: : 226.0794; experimental: 226.0791.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.83 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (td, *J*(H,H) = 7.5 y 1.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 1H), 7.19 – 6.93 (m, 4H), 4.59 (dd, *J*(H,H) = 8.0 y 3.9 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J*(H,H) = 19.2 y 8.1 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J*(H,H) = 19.2 y 3.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 205.7 (C), 161.8 (d, *J*(H,H) = 243.7 Hz, CF), 157.65 (C), 139.4 (C), 136.7 (C), 135.2 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 123.5 (CH), 115.9 (CH), 115.6 (CH), 46.9 (CH₂), 43.7 (CH).

¹⁹F RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 115.7.

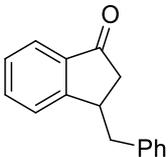
3-(4-Nitrofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4q)

	<p>Rto. = 79% (55% conversión)</p> <p>Aceite amarillo.</p> <p>Rf = 0.25 (Hexano/Acetato de etilo, 3:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₅H₁₁NO₃ [M]: 253.0739; experimental: 253.0741.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 8.25 – 8.15 (m, 2H), 7.86 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (td, *J*(H,H) = 7.6 y 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 4.74 (dd, *J*(H,H) = 8.2 y 3.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J*(H,H) = 19.2 y 8.2 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J*(H,H) = 19.2 y 3.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 205.0 (C), 156.6 (C), 151.6 (C), 147.4 (C), 137.2 (C), 135.9 (CH), 129.0 (2 x CH), 127.1 (CH), 124.7 (2 x CH), 124.3 (CH), 46.7 (CH₂), 44.5 (CH).

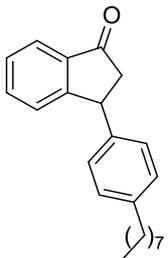
3-Bencil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4r)

	<p>Rto. = 83%</p> <p>Aceite amarillo.</p> <p>Rf = 0.22 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para $C_{16}H_{14}O$ [M]: 222.1045; experimental: 222.1047.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): δ = 7.77 (d, $J(H,H)$ = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, $J(H,H)$ = 7.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.13 (m, 7H), 3.74 (m, 1H), 3.20 (dd, $J(H,H)$ = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 2.70 – 2.90 (m, 2H), 2.47 (dd, $J(H,H)$ = 19.2 y 3.1 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 206.45 (C), 158.34 (C), 139.71 (C), 137.32 (C), 134.98 (CH), 129.44 (2 x CH), 128.99 (2 x CH), 128.20 (CH), 127.00 (CH), 126.31 (CH), 124.06 (CH), 43.19 (CH_2), 42.72 (CH_2), 40.06 (CH).

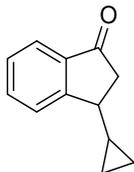
3-Octil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4s)

	<p>Rto. = 77%</p> <p>Aceite incoloro</p> <p>Rf = 0.25 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para $C_{15}H_{11}NO_3$ [M]: 244.1827; experimental: 244.1828.</p>
------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS): δ = 7.75 (d, $J(H,H)$ = 7.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 1H), 7.52 (d, $J(H,H)$ = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, $J(H,H)$ = 7.4 Hz, 1H), 3.36 (td, $J(H,H)$ = 8.1 y 3.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, $J(H,H)$ = 19.1 y 7.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, $J(H,H)$ = 19.1 y 3.3 Hz, 1H), 2.02 – 1.85 (m, 1H), 1.56 – 1.14 (m, 13H), 0.89 (t, $J(H,H)$ = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 206.6 (C), 159.04 (C), 136.74 (C), 134.59 (CH), 127.41 (CH), 125.60 (CH), 123.49 (CH), 43.13 (s), 38.27 (CH), 36.15 (CH_2), 31.85 (CH_2), 29.7(CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 27.59 (CH_2), 22.66 (CH_2), 14.11 (CH_3).

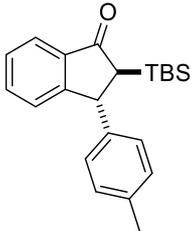
3-Ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4t)

	<p>Rto. = 80%</p> <p>Aceite incoloro.</p> <p>Rf = 0.45 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₂H₁₂O [M]: 172. 0888; experimental: 172. 0889.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.82 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.57 (m, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 2.92 (dd, $J(\text{H,H})$ = 18.9 y 7.6 Hz, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 1H), 2.53 (dd, $J(\text{H,H})$ = 18.9 y 3.4 Hz, 1H), 1.00 – 0.84 (m, 1H), 0.78 – 0.65 (m, 1H), 0.63 – 0.47 (m, 2H), 0.33 (ddd, $J(\text{H,H})$ = 6.5, 5.0 y 2.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 206.3 (C), 158.3 (C), 136.8 (C), 134.6 (CH), 127.8 (CH), 126.0 (CH), 123.4 (CH), 43.5 (CH₂), 43.0 (CH), 17.0 (CH), 4.6 (CH₂), 2.8 (CH₂).

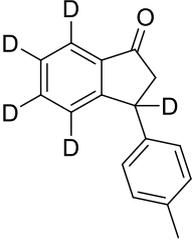
2-(Tert-butildimetilsilil)-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.6)

	<p>Rto. = 69%</p> <p>Aceite incoloro</p> <p>Rf = 0.45 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₂₂H₂₈OSi [M]: 336.1909; experimental: 336.1904.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 7.79 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (td, $J(\text{H,H})$ = 7.4 and 1.2 Hz, 1H), 7.39 (t, $J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H), 6.97 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H), 4.58 (d, $J(\text{H,H})$ = 1.7 Hz, 1H), 2.70 (d, $J(\text{H,H})$ = 1.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 208.2 (C), 157.7 (C), 142.0 (C), 137.8 (C), 136.7 (C), 134.8 (CH), 129.9 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.6 (2 x CH), 126.6 (CH), 123.5 (CH), 52.5 (CH), 48.5 (CH), 27.4 (3 x CH₃), 21.1 (CH₃), 18.6 (C), -6.0 (s, 3H), - 6.1 (s, 3H).

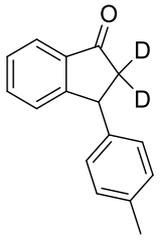
3,4,5,6,7-Pentadeutero-3-(*p*-Tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4a-d₅)

	<p>Rto. = 92%</p> <p>Sólido amarillo claro.</p> <p>Rf = 0.32 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₆H₉D₅O [M]: 227.1358; experimental: 227.1360.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.15 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 3.23 (d, *J*(H,H) = 19.2 Hz, 1H), 2.69 (d, *J*(H,H) = 19.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 206.1 (C), 158.0 (C), 140.6 (C), 136.6 (C), 136.5 (C), 134.5 (CD), 129.5 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.4 (2 x CH), 126.9 (CD), 126.4 (CD), 122.9 (CD), 46.8 (CH₂), 43.6 (CD), 21.0 (CH₃).

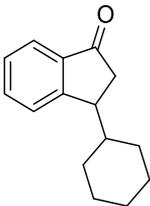
2,2-Dideutero-3-(*p*-Tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4a-d₂)

	<p>Rto. = 80%</p> <p>Sólido amarillo claro.</p> <p>Rf = 0.32 (Hexano/Acetato de etilo, 10:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₆H₁₂D₂O [M]: 224.1170; experimental: 224.1171.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.81 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (t, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 206.2 (C), 158.2 (C), 140.7 (C), 136.7 (C), 136.6 (C), 135.1 (CH), 129.6 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.5 (2 x CH), 126.8 (CH), 123.4 (CH), 46.9 (CD₂), 44.1 (CH), 21.0 (CH₃).

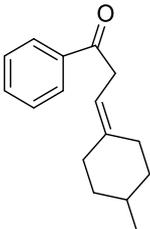
3-Ciclohexil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4u)

	<p>Rto. = 41%</p> <p>Aceite incoloro.</p> <p>Rf = 0.21 (Hexano/Acetato de etilo, 20:1).</p> <p>Masa: Calculada para C₁₆H₁₃BrO [M]: 214.1358; experimental: 214.1358.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.74 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.51 (dd, $J(\text{H,H})$ = 7.7 and 0.9 Hz, 1H), 7.38 (t, $J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 1H), 3.40 (dt, $J(\text{H,H})$ = 7.4 and 3.6 Hz, 1H), 2.70 (dd, $J(\text{H,H})$ = 19.2, 7.7 Hz, 1H), 2.53 (dd, $J(\text{H,H})$ = 19.2 and 3.1 Hz, 1H), 1.94 – 1.58 (m, 5H), 1.41 – 0.82 (m, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 206.8 (C), 157.6 (C), 137.4 (C), 134.4 (CH), 127.4 (CH), 126.0 (CH), 123.4 (CH), 43.8 (CH), 42.0 (CH), 39.6 (CH₂), 31.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.4 (CH₂), 26.2 (CH₂).

3-Ciclohexiliden-1-fenilpropan-1-ona (2.7)

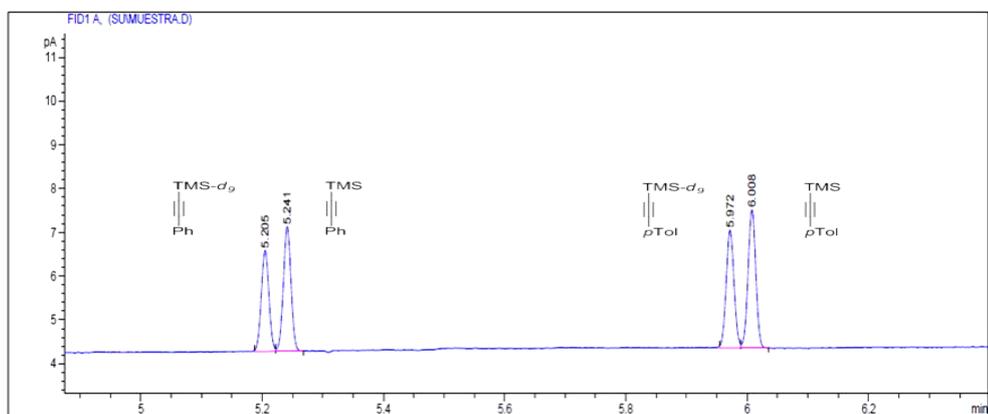
	<p>Rto. = 35%</p> <p>Aceite incoloro</p> <p>Rf = 0.24 (Hexano/Acetato de etilo, 20:1)</p> <p>Masa: Calculada para C₁₅H₁₈O [M]: 214.1358; experimental: 214.1354.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 8.09 – 7.91 (m, 2H), 7.64 – 7.42 (m, 3H), 5.49 – 5.33 (m, 1H), 3.73 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.9 Hz, 2H), 2.28 – 2.10 (m, 4H), 1.65 – 1.48 (m, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 198.8 (C), 143.4 (C), 136.8 (C), 132.9 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 112.83 (CH), 37.66 (CH₂), 37.09 (CH₂), 29.16 (CH₂), 28.41 (CH₂), 27.52 (CH₂), 26.72 (CH₂).

Experimento de cruce entre el alquino **2.2b** y el alquino deuterado **2.2a-d₉**.

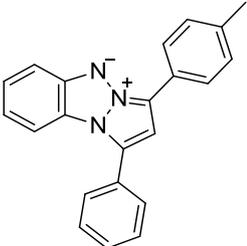
Sobre una disolución de 0.1 mmol de alquino **2.2a-d₉** y 0.1 mmol del alquino **2.2b** en 1 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 2.2 mg (2 mol%) del complejo de oro (ArO)₃PAuNTf₂. La mezcla de reacción se agita a 70 °C durante 30 minutos. A continuación, se añaden 5.5 mg de trifenilfosfina (20 mol%) hasta que se disuelva completamente. Posteriormente, se eliminan los disolventes a presión reducida y el residuo se analiza mediante cromatografía de gases, con un patrón interno para identificar los compuestos. Se obtuvo la mezcla de los cuatro alquinos **2.2a-d₉**, **2.2a**, **2.2b-d₉** y **2.2b** en cantidades prácticamente equimoleculares.



Procedimiento experimental para la síntesis de los triazapentalenos 3.3.

A una disolución de 0.2 mmol del 1-propargil-1*H*-benzotriazol **3.1** en 1,5 ml de acetonitrilo, se añaden 8.7 mg (0.01 mmol; 5 mol%) de IPrAuNTf₂. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente (2 horas a 60 °C para el compuesto **3.3c**). Una vez transcurrido ese tiempo de reacción, el precipitado amarillo que aparece se filtra y se lava con acetonitrilo, obteniéndose, tras el correspondiente secado a vacío, los triazapentalenos **3.3** puros. Para el compuesto **3.3c** se eliminan disolventes a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel (hexano/acetato de etilo; 5:1).

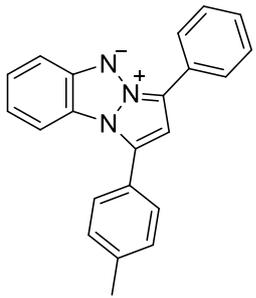
4-Fenil-6-(4-tolil)-2,3-benzo-1,3a,6a-triazapentaleno (3.3a)

	<p>Rto. = 97%</p> <p>Sólido amarillo. p.f.: 156 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.72 (Hexano/Acetato de etilo, (5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₂₂H₁₇N₃ [M+1]: 323.1417; experimental: 323.1418.</p>
------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 8.24 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.57 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.08 (bs, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 147.7 (C), 137.0 (C), 129.6 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 129.0 (C), 128.5 (CH), 127.5 (2 x CH), 126.1 (CH), 125.6 (C), 124.7 (2 x CH), 122.5 (C), 119.6 (C), 118.5 (C), 116.2 (CH), 113.3 (CH), 110.8 (CH), 105.4 (CH), 21.4 (CH₃).

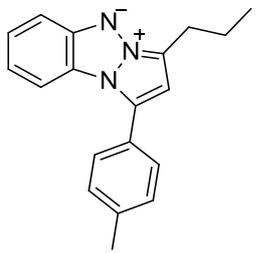
6-Fenil-4-(4-tolil)-2,3-benzo-1,3a,6a-triazapentaleno (3.3b)

	<p>Rto. = 99%</p> <p>Sólido amarillo. p.f.: 148 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.72 (Hexano/Acetato de etilo, (5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₂₂H₁₇N₃ [M+1]: 323.1417; experimental: 323.1419.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 8.35 (dd, *J*(H,H) = 8.5 y 1.1 Hz, 2H), 7.72 – 7.61 (m, 4H), 7.56 (t, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 2H), 7.45 – 7.30 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.91 (ddd, *J*(H,H) = 8.1, 7.2 y 0.9 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 147.6 (C), 138.7 (C), 129.8 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.5 (C), 127.5 (2 x CH), 127.0 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (C), 124.7 (2 x CH), 122.8 (C), 119.6 (C), 118.1 (C), 116.3 (CH), 113.3 (CH), 110.9 (CH), 105.4 (CH), 21.5 (CH₃).

6-Propil-4-(4-tolil)-2,3-benzo-1,3a,6a-triazapentaleno (3.3c)

	<p>Rto. = 93%</p> <p>Aceite amarillo.</p> <p>Rf = 0.61 (Hexano/Acetato de etilo, (5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₂₂H₁₇N₃ [M+1]: 289.1517; experimental: 289.1573.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 7.65 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 6.79 (t, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.03 (t, *J*(H,H) = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.92 (q, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 2H), 1.11 (t, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 3H).

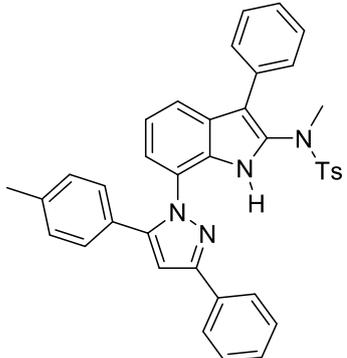
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 147.9 (C), 138.1 (C), 129.7 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 126.3 (C), 126.0 (CH), 121.8 (C), 120.2 (C), 119.1 (C), 114.7 (CH), 112.4 (CH), 111.0 (CH), 106.7 (CH), 27.2 (CH₂), 21.4 (CH₃), 20.4 (CH₂), 13.9 (CH₃).

Procedimiento experimental de síntesis de los 7-pirazolilindoles 3.8:

Método A. (Desde el triazapentaleno **3.3**): A una disolución de 0.2 mmol del triazapentaleno **3.3** en 1.5 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden se añade 1 mmol de la correspondiente inamida **3.7** y 8.7 mg (0.01 mmol; 5 mol%) del catalizador de oro (IPrAuNTf₂). Se agita la mezcla de reacción durante 5 horas a 70 °C. Una vez transcurrido ese tiempo, se eliminan los disolventes a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice

Metodo B. (Desde el 1-propargil-1*H*-benzotriazol **3.1**): Se sigue exactamente el mismo procedimiento experimental que se acaba de describir para la síntesis de los correspondiente indoles a partir de los triazapentalenos **3.3**.

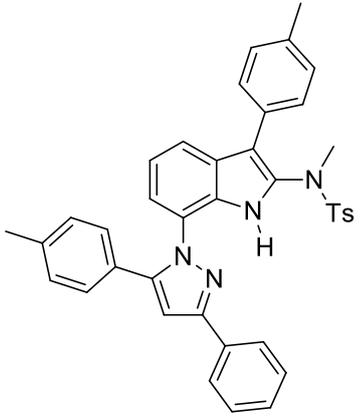
***N*,4-Dimetil-*N*-(3-fenil-7-(3-fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-indol-2-il)benzenosulfonamida (**3.8a**).**

	<p>Rto. = 97%(Desde dipolo); 93%(Desde benzotriazol)</p> <p>Sólido amarillo. p.f.: 221-223 °C</p> <p>Rf = 0.64 (Hexano/Diclorometano/Acetato de etilo, (20:10:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₈H₃₃N₄O₂S [M+1]: 609.2319; experimental: 609.2310.</p>
------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 9.81 (s, 1H), 8.04 (d, *J*(H,H) =7.5 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.35-7.15 (m, 9H), 7.02-6.80 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 152.3 (C), 145.1 (C), 144.3 (C), 138.6 (C), 134.6 (C), 133.0 (C), 132.8 (C), 131.5 (C), 129.9 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 128.9 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.7 (C), 127.6 (2 x CH), 127.2 (C), 126.9 (CH), 125.9 (2 x CH), 124.2 (C), 119.6 (CH), 118.4 (CH), 118.0 (CH), 112.1 (C), 105.4 (CH), 38.5 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.4 (CH₃).

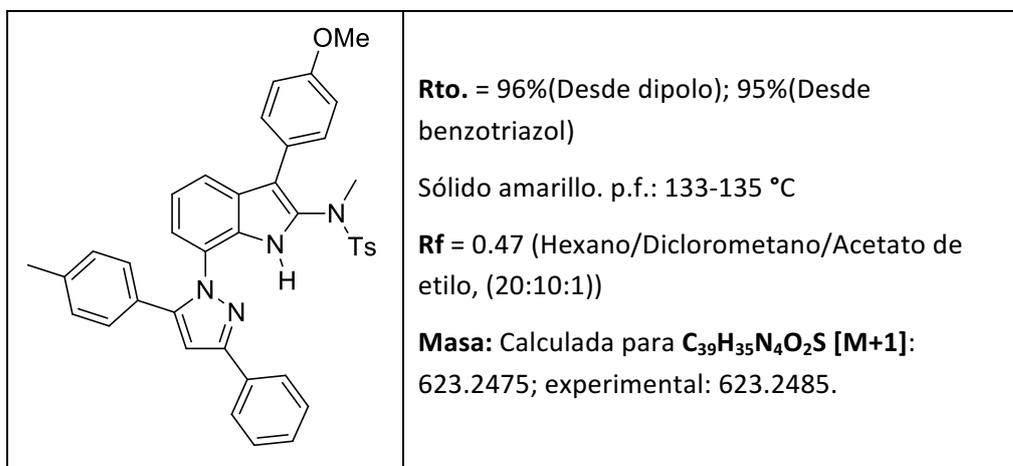
***N*,4-Dimetil-*N*-(7-(3-fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(*p*-tolil)-1*H*-indol-2-il)benzenosulfonamida (3.8b)**

	<p>Rto. = 98%(Desde dipolo); 95%(Desde benzotriazol)</p> <p>Sólido amarillo. p.f.: 114-116 °C</p> <p>Rf = 0.36 (Hexano/Diclorometano/Acetato de etilo, (20:10:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₉H₃₅N₄O₂S [M+1]: 623.2475; experimental: 623.2485.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 9.78 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.66 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H), 7.55-7.37 (m, 4H), 7.35 -7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 7.07 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.85 (dd, *J*(H,H) = 7.7 y 1.1 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 152.3 (C), 145.0 (C), 144.2 (C), 138.9 (C), 136.5 (C), 134.6 (C), 132.8 (C), 131.3 (C), 130.0 (C), 129.8 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.8 (C), 128.7 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.7 (C), 127.6 (2 x CH), 127.2 (C), 125.9 (2 x CH), 124.2 (C), 119.4 (CH), 118.4 (CH), 117.9 (CH), 111.9 (C), 105.3 (CH), 38.4 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.4 (CH₃), 21.2 (CH₃).

N,4-Dimetil-N-(7-(3-fenil-5-(p-tolil)-1H-pirazol-1-il)-3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)benzenosulfonamida (3.8c).



1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): δ 9.75 (s, 1H), 8.04 (d, $J(H,H) = 7.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J(H,H) = 8.2$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J(H,H) = 7.4$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J(H,H) = 7.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.26-7.16 (m, 4H), 7.00-6.75 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 158.6 (C), 152.2 (C), 145.02 (C), 144.2 (C), 138.6 (C), 134.7 (C), 132.8 (C), 131.2 (C), 130.5 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 129.1 (C), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.7 (C), 127.6 (2 x CH), 127.2 (C), 125.9 (2 x CH), 125.3 (C), 124.2 (C), 119.4 (CH), 118.4 (CH), 117.9 (CH), 113.7 (2 x CH), 111.8 (C), 105.3 (CH), 55.3 (CH₃), 38.4 (CH₃), 21.5 (CH₃), 21.4 (CH₃).

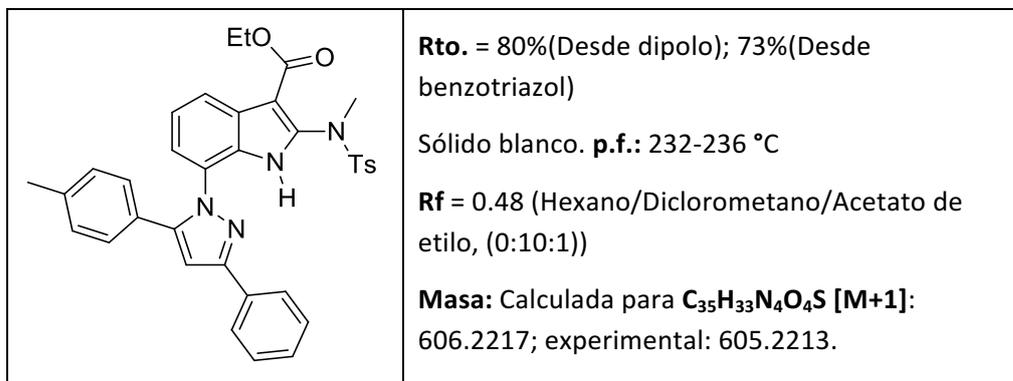
***N*,4-Dimethyl-*N*-(3-(4-bromofenil)-7-(3-fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-indol-2-il)benzenosulfonamida (3.8d).**

	<p>Rto. = 93%(Desde dipolo); 94%(Desde benzotriazol)</p> <p>Sólido amarillo. p.f.: 157-159 °C</p> <p>Rf = 0.40 (Hexano/Diclorometano/Acetato de etilo, (20:10:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₈H₃₂BrN₄O₂S [M+1]: 687.1424; experimental: 687.1409.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 9.81 (s, 1H), 8.01 (dd, *J*(H,H) = 5.2 y 3.3 Hz, 2H), 7.64 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H), 7.55-7.35 (m, 6H), 7.30 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 4H), 7.00-6.80 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 152.3 (C), 145.1 (C), 144.4 (C), 138.7 (C), 134.6 (C), 132.7 (C), 132.0 (C), 131.6 (C), 131.5 (2 x CH), 130.8 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.4 (C), 128.3 (CH), 127.6 (C), 127.5 (2 x CH), 127.2 (C), 125.8 (2 x CH), 124.3 (C), 120.9 (C), 119.8 (CH), 118.1 (CH), 118.0 (CH), 111.1 (C), 105.4 (CH), 38.6 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.4 (CH₃).

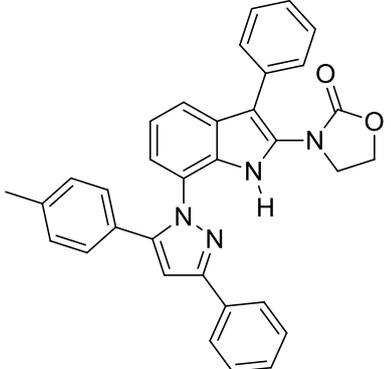
4-(2-((N,4-Dimetilfenil)sulfonamido)-7-(3-fenil-5-(p-tolil)-1H-pirazol-1-il)-1H-indol-3-il)benzoato de metilo (3.8e).



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 10.34 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 3H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 7.04 (t, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (dd, *J*(H,H) = 7.8 y 0.9 Hz, 1H), 4.09 (q, *J*(H,H) = 7.1 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.25 (t, *J*(H,H) = 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 163.1 (C), 152.6 (C), 145.2 (C), 143.9 (C), 139.6 (C), 138.8 (C), 135.3 (C), 132.5 (C), 129.5 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.0 (C), 127.6 (2 x CH), 127.5 (C), 126.2 (C), 125.9 (2 x CH), 124.5 (C), 121.4 (CH), 120.6 (CH), 118.3 (CH), 105.8 (CH), 102.0 (C) 59.8 (CH₂), 39.1 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.4 (CH₃), 14.3 (CH₃).

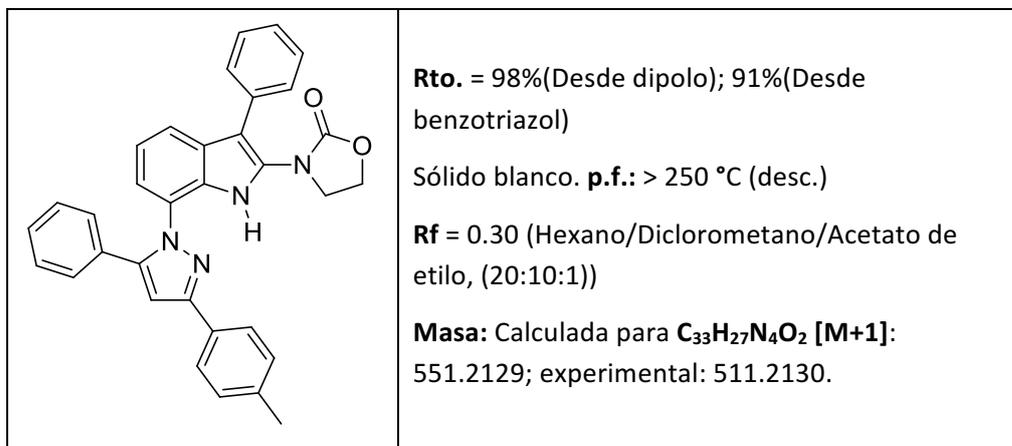
3-(3-Fenil-7-(3-fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-indol-2-il)oxazolidin-2-ona (3.8f).

	<p>Rto. = 97%(Desde dipolo); 96%(Desde benzotriazol)</p> <p>Sólido blanco. p.f.: 183-185 °C</p> <p>Rf = 0.18 (Hexano/Diclorometano/Acetato de etilo, (20:10:1))</p> <p>Masa: Calculada para $C_{33}H_{27}N_4O_2$ [M+1]: 511.2129; experimental: 511.2131.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2 , 25 °C, TMS): δ 11.05 (s, 1H), 8.11-8.04 (m, 2H), 7.60-7.27 (m, 10H), 7.30 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.97-6.86 (m, 2H), 6.82-6.69 (m, 1H), 4.40 (dd, $J(H,H)$ = 8.8 y 7.3 Hz, 2H), 3.72 (dd, $J(H,H)$ = 8.8 y 7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_2Cl_2 , 25 °C): δ 156.4 (C), 152.1 (C), 145.1 (C), 138.7 (C), 133.4 (C), 133.0 (C), 130.8 (2 x CH), 130.6 (C), 129.9 (C), 129.2 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.7 (C), 127.2 (CH), 126.0 (C), 125.8 (2 x CH), 124.1 (C), 119.4 (CH), 117.2 (CH), 116.7 (CH), 105.4 (CH), 104.8 (C), 63.1 (CH₂), 45.8 (CH₂), 21.1 (CH₃).

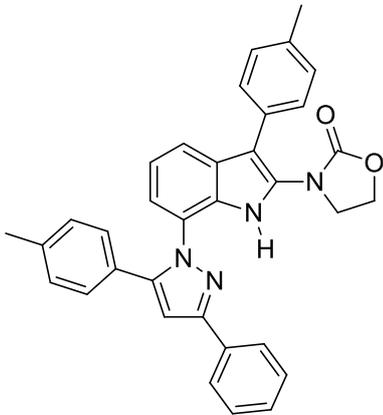
3-(3-(Fenil)-7-(5-fenil-3-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-indol-2-il)oxazolidin-2-ona (3.8g).



¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂, 25 °C, TMS): δ 11.12 (s, 1H), 7.96 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 7.60 -7.25 (m, 13H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.72 (d, *J*(H,H) = 7.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J*(H,H) = 8.3 y 7.7 Hz, 2H), 3.69 (dd, *J*(H,H) = 8.3 y 7.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂, 25 °C): δ 156.4 (C), 152.2 (C), 144.9 (C), 138.2 (C), 133.4 (C), 130.8 (C), 130.7 (2 x CH), 130.4 (C), 130.0 (C), 129.9 (C), 129.4 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.5 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 127.1 (CH), 126.1 (C), 125.7 (2 x CH), 124.0 (C), 119.4 (CH), 117.2 (CH), 116.7 (CH), 105.4 (CH), 104.9 (C), 63.12 (CH₂), 45.78 (CH₂), 21.04 (CH₃).

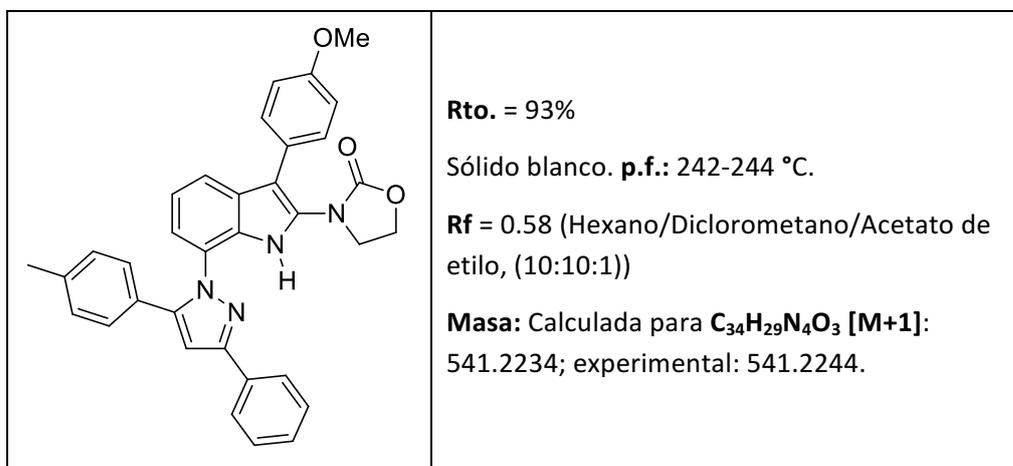
3-(7-((3-Fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(*p*-tolil)-1*H*-indol-2-il)oxazolidin-2-ona (3.8h).

	<p>Rto. = 89%</p> <p>Sólido blanco. p.f.: > 250 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.41 (Hexano/Diclorometano/Acetato de etilo, (20:10:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₃H₂₇N₄O₂ [M+1]: 525.2285; experimental: 525.2283.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂, 25 °C, TMS): δ 10.94 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 5H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.89 (t, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J*(H,H) = 7.8 y 1.0 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂, 25 °C): δ 156.4 (C), 152.1 (C), 145.0 (C), 138.7 (C), 137.0 (C), 133.0 (C), 130.6 (2 x CH), 130.4 (C), 130.0 (C), 129.9 (C), 129.2 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.7 (4 x CH), 128.1 (CH), 127.8 (C), 126.0 (C), 125.7 (2 x CH), 124.0 (C), 119.3 (CH), 117.2 (CH), 116.6 (CH), 105.3 (CH), 104.7 (C), 63.1 (CH₂), 45.8 (CH₂), 21.4 (CH₃), 21.3 (CH₃).

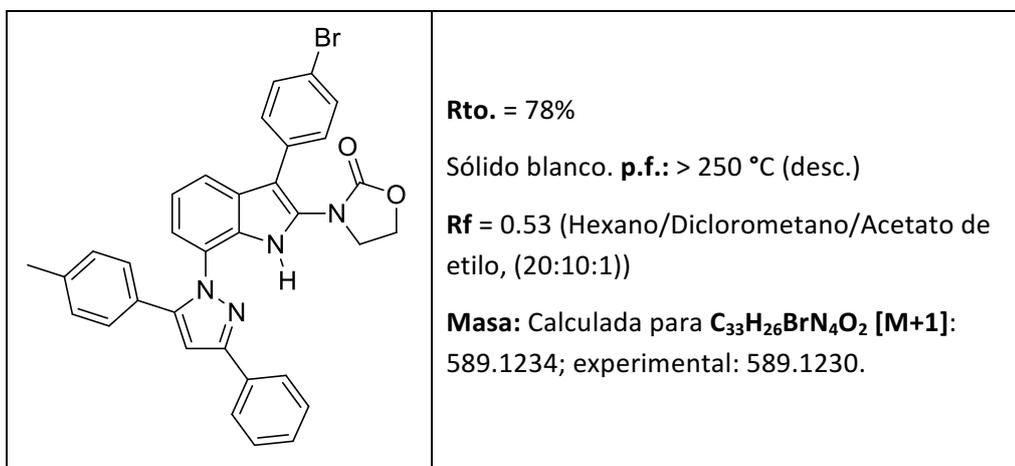
3-(7-((3-Fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-indol-2-il)oxazolidin-2-ona (3.8i).



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 10.95 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.55-7.25 (m, 8H), 7.18 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.89 (t, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*(H,H) = 7.7 y 0.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J*(H,H) = 8.7 y 7.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (dd, *J*(H,H) = 8.8 y 7.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 158.9 (C), 156.4 (C), 152.4 (C), 145.0 (C), 138.8 (C), 133.0 (C), 131.8 (2 x CH), 130.2 (C), 130.0 (C), 129.3 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.10 (CH), 127.8 (C), 126.1 (C), 126.0 (2 x CH), 125.5 (C), 124.1 (C), 119.4 (CH), 117.3 (CH), 117.0 (CH), 113.9 (2 x CH), 105.4 (CH), 104.7 (C), 63.0 (CH₂), 55.3 (CH₂), 45.8 (CH₂), 21.4 (CH₃).

3-((3-Bromofenil)-7-(3-fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-indol-2-il)oxazolidin-2-ona (3.8j).



¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂, 25 °C, TMS): δ 11.04 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.56-7.38 (m, 5H), 7.37- 7.26 (m, 3H), 7.22 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (t, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (dd, *J*(H,H) = 7.8 y 0.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J*(H,H) = 8.8 y 7.3 Hz, 2H), 3.74 (dd, *J*(H,H) = 8.8 y 7.3 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

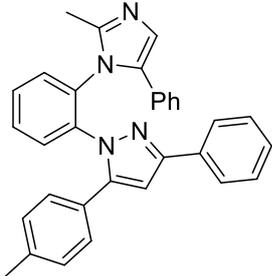
¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂, 25 °C): δ 156.3 (C), 152.1 (C), 145.1 (C), 138.8 (C), 132.9 (C), 132.5 (C), 132.4 (2 x CH), 131.5 (2 x CH), 130.6 (C), 129.6 (C), 129.2 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.7 (C), 126.0 (C), 125.8 (2 x CH), 124.1 (C), 121.1 (C), 119.6 (CH), 116.8 (CH), 116.7 (CH), 105.4 (CH), 103.5 (C), 63.1 (CH₂), 45.9 (CH₂), 21.0 (CH₃).

Procedimiento experimental de síntesis de los o-imidazolil-1-pirazolilbencenos 3.11.

Método A. (Desde el triazapentaleno **3.3**): A una disolución de 0.2 mmol del triazapentaleno **3.3** en 1.5 ml del correspondiente nitrilo **3.13**, se añaden 1 mmol del alquino **3.12**, 0.4 mmol de ácido metanosulfónico y 8.7 mg (0.01 mmol; 5 mol%) del catalizador de oro (IPrAuNTf₂). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 60 °C. Tras este periodo de tiempo, se eliminan los disolventes y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se filtra a través de una pequeña cantidad de gel de sílice desactivado, usando acetato de etilo para lavar el compuesto y metanol para recuperarlo del gel de sílice. A continuación, se eliminan los disolventes a presión reducida y el residuo se disuelve en 5 ml de diclorometano y se añaden 2 ml de una disolución 3 M de hidróxido de sodio para neutralizar el compuesto protonado. Tras 15 minutos, la mezcla se extrae con diclorometano (2 x 10 ml) y se lava con agua (2 x 10 ml). Por último, el residuo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco acuoso (28-30%); (100:5:1) para obtener los *orto*-imidazolil-1-pirazolilbencenos **3.14** puros.

Método B. (Desde el 1-propargil-1*H*-benzotriazol **3.1**): Sobre a una disolución formada por 0.2 mmol del 1-propargil-1*H*-benzotriazol **3.1** en 1.5 ml del correspondiente nitrilo **3.13**, se añaden 0.01 mmol (5 mol%) del catalizador de oro (IPrAuNTf₂). y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade un 1 mmol del alquino **3.12** y 0.4 mmol de ácido metanosulfónico y se calienta la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 horas (15 horas para el compuesto **3.14k**). Posteriormente, se eliminan los disolventes y se opera siguiendo la metodología descrita para el Método A.

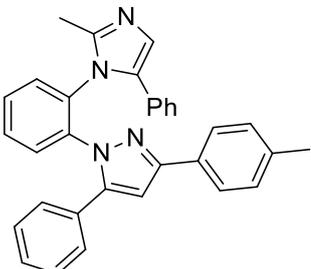
1-(2-(5-Fenil-2-Metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14a).

	<p>Rto. = 78%</p> <p>Sólido amarillo claro. p.f.: >250 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.54 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₂H₂₇N₄ [M+1]: 467.2230; experimental: 467.2223.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.70 – 7.60 (m, 3H), 7.52 (td, *J*(H,H) = 7.7 y 1.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.27 (m, 4H), 7.17 – 7.01 (m, 4H), 6.98 – 6.87 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 6.38 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): 152.3 (C), 148.2 (C), 144.9 (C), 138.1 (C), 136.7 (C), 133.7 (C), 132.9 (C), 132.4 (C), 130.6 (CH), 130.0 (C), 129.2 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.5 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.1 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.1 (CH), 126.7 (C), 126.4 (CH), 126.0 (2 x CH), 104.5 (CH), 21.2 (CH₃), 14.1 (CH₃).

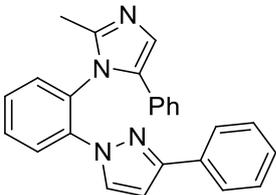
1-(2-(5-Fenil-2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5-fenil-3-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14b).

	<p>Rto. = 80%</p> <p>Sólido amarillo claro. p.f.: 237 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.54 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₂H₂₇N₄ [M+1]: 467.2230; experimental: 467.2238.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 7.62 (dd, *J*(H,H) = 7.9 Hz y 1.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 3H), 7.35 (td, *J*(H,H) = 8.0 Hz y 1.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 3H), 5.15-7.05 (m, 6H), 6.92-6.89 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.50 (d, *J*(H,H) = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 152.4 (C), 148.1 (C), 144.7 (C), 137.72 (C), 136.7 (C), 133.6 (C), 132.5 (C), 130.6 (CH), 130.0 (C), 130.0 (C), 129.7 (C), 129.2 (2 x CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.2 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (2 x CH), 104.6 (CH), 21.4 (CH₃), 14.1 (CH₃).

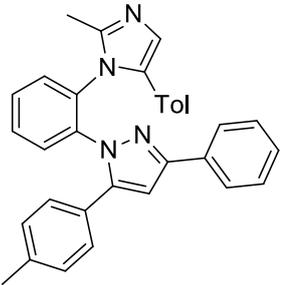
1-(2-(5-Fenil-2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-1H-pirazol (3.14c).

	<p>Rto. = 83%</p> <p>Aceite amarillo claro.</p> <p>Rf = 0.45 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₂₅H₂₁N₄ [M+1]: 377.1761; experimental: 377.1763.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 7.89 (d, *J*(H,H) = 1.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 2H), 7.59 (td, *J*(H,H) = 7.5 y 1.6 Hz, 1H), 7.47-7.32 (m, 5H), 7.18 – 7.14 (m, 4H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 6.85 (d, *J*(H,H) = 2.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*(H,H) = 2.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 153.2 (C), 146.7 (C), 137.4 (C), 133.6 (C), 132.7 (C), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 123.0 (CH), 129.4 (C), 128.9 (C), 128.6 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 x CH), 127.0 (CH), 126.0 (2 x CH), 125.4 (CH), 105.5 (CH), 13.9 (CH₃).

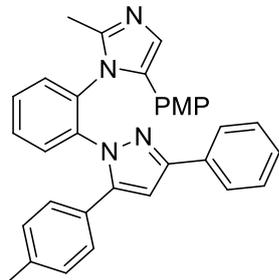
1-(2-(5-(4-Tolil)-2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14d).

	<p>Rto. = 78%</p> <p>Sólido amarillo claro. p.f.: 237 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.54 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₃H₂₉N₄ [M+1]: 481.2387; experimental: 481.2404.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.67 – 7.58 (m, 3H), 7.52 (td, $J(H,H)$ = 7.7 y 1.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 4H), 7.14 (d, $J(H,H)$ = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, $J(H,H)$ = 7.9 Hz, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 3H), 6.77 (d, $J(H,H)$ = 8.2 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.41 (d, $J(H,H)$ = 8.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 152.3 (C), 147.7 (C), 144.9 (C), 138.1 (C), 137.0 (C), 136.7 (C), 133.7 (C), 132.9 (C), 132.3 (C), 130.5 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.0 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.7 (2 x CH), 126.9 (CH), 127.6 (CH), 125.9 (2 x CH), 125.5 (CH), 104.3 (CH), 21.2 (CH₃), 21.1 (CH₃), 13.9 (CH₃).

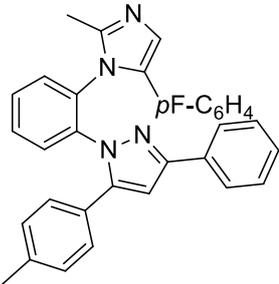
1-(2-(2-Metil-5-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14e).

	<p>Rto. = 82%</p> <p>Sólido amarillo claro. p.f.: 84-86 °C.</p> <p>Rf = 0.52 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₃H₂₉N₄O [M+1]: 497.2336; experimental: 497.2336.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.59 (dd, *J*(H,H) = 7.9 y 1.5 Hz, 1H), 7.52 (td, *J*(H,H) = 7.6 y 1.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 4H), 7.17 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 6.63 – 6.51 (m, 3H), 6.45 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 158.9 (C), 152.2 (C), 147.4 (C), 144.8 (C), 138.1 (C), 136.8 (C), 133.4 (C), 133.0 (C), 132.3 (C), 130.6 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.0 (2 x CH), 127.9 (CH), 126.6 (C), 125.9 (2 x CH), 125.3 (CH), 122.4 (C), 113.8 (2 x CH), 104.3 (CH), 55.0 (CH₃), 21.2 (CH₃), 14.0 (CH₃).

**1-(2-(5-(4-Fluorofenil)-2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol
(3.14f)**

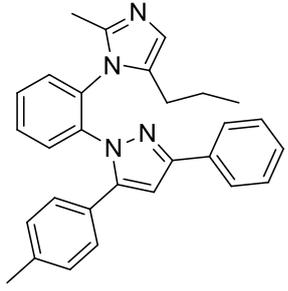
	<p>Rto. = 81%</p> <p>Sólido amarillo claro. p.f.: 234 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.54 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₂H₂₆FN₄ [M+1]: 485.2136; experimental: 485.2129.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.63 (dd, $J(H,H)$ = 8.3 y 1.3 Hz, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.28 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (d, $J(H,H)$ = 7.9 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (dd, $J(H,H)$ = 8.8 y 5.4 Hz, 2H), 6.73 (t, $J(H,H)$ = 8.7 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.48 (d, $J(H,H)$ = 8.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 162.1 (d, $J(C,F)$ = 247.1 Hz, CF), 152.3 (C), 147.8 (C), 144.9 (C), 138.4 (C), 136.8 (C), 132.7 (C), 132.6 (C), 132.1 (C), 130.4 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.8 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (2 x CH), 126.5 (C), 126.1 (CH), 126.0 (d, $J(C,F)$ = 3.3 Hz, C), 125,8 (2 x CH), 115.4 (d, $J(C,F)$ = 21.6 Hz, 2 x CH), 104.4 (CH), 21.2 (CH₃), 13.9 (CH₃).

¹⁹F RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 114.8.

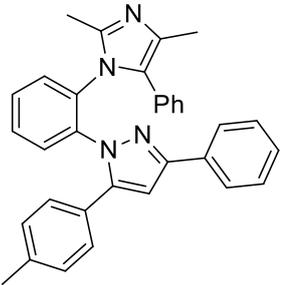
1-(2-(2-Metil-5-propil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14g).

	<p>Rto. = 83%</p> <p>Sólido amarillo claro. p.f.: 212 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.50 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₂₉H₂₉N₄ [M+1]: 433.2387; experimental: 433.2384.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 7.85 – 7.75 (m, 3H), 7.61 (td, *J*(H,H) = 7.7 y 1.4 Hz, 1H), 7.53 (td, *J*(H,H) = 7.6 y 1.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.20 (dd, *J*(H,H) = 10.0 y 5.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07 – 1.87 (m, 1H), 1.79 – 1.63 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.49 – 1.14 (m, 2H), 0.74 (t, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 152.4 (C), 145.6 (C), 145.1 (C), 138.5 (C), 137.5 (C), 133.5 (C), 132.8 (2 x C), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 129.31 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 126.8 (C), 125.8 (2 x CH), 123.8 (CH), 104.8 (CH), 26.2 (CH₂), 21.2 (CH₃), 21.1 (CH₂), 13.8 (CH₃), 13.2 (CH₃).

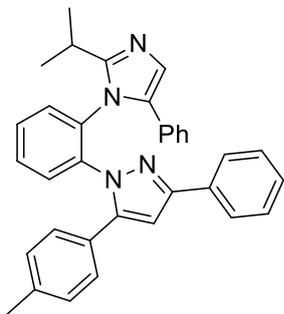
1-(2-(2,4-Dimetil-5-fenil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14h).

	<p>Rto. = 70%</p> <p>Sólido amarillo claro. p.f.: 224 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.50 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₃H₂₉N₄ [M+1]: 481.2387; experimental: 481.2378.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (dd, *J*(H,H) = 7.8 y 1.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 3H), 7.38 – (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 3H), 6.99 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.30 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 152.2 (C), 146.1 (C), 144.9 (C), 138.0 (C), 136.4 (C), 133.8 (C), 133.0 (C), 132.5 (C), 130.8 (CH), 130.3 (C), 129.1 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.8 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.6 (C), 128.2 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 126.0 (2 x CH), 104.4 (CH), 21.2 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.1 (CH₃).

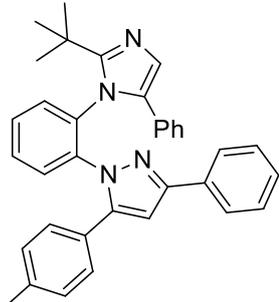
1-(2-(5-Fenil-2-metiletil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14i).

	<p>Rto. = 80%</p> <p>Sólido amarillo claro. p.f.: 225 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.62 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₄H₃₁N₄ [M+1]: 495.2593; experimental: 425.2545.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.71 (dd, $J(\text{H,H})$ = 8.1 y 1.1 Hz, 3H), 7.50 – 7.29 (m, 4H), 7.21 (td, $J(\text{H,H})$ = 7.9 y 1.5 Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.9 Hz, 2H), 6.82 (dd, $J(\text{H,H})$ = 8.1 y 1.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.23 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H), 3.07 – 2.79 (sp, $J(\text{H,H})$ = 6.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.9 Hz, 3H), 1.41 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.8 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 156.5 (C), 152.5 (C), 150.0 (C), 138.0 (C), 136.3 (C), 133.3 (C), 133.1 (C), 131.8 (C), 131.1 (CH), 130.4 (C), 128.8 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.3 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 126.5 (2 x CH), 126.4 (2 x CH), 105.0 (CH), 26.9 (CH), 23.3 (CH₃), 21.4 (CH₃), 21.2 (CH₃).

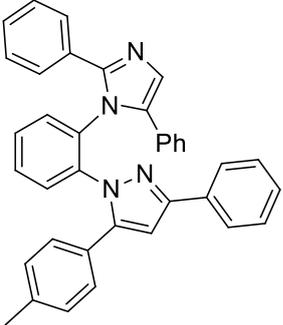
1-(2-(5-Fenil-2-dimetiletil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14j).

	<p>Rto. = 59%</p> <p>Sólido amarillo claro. p.f.: >250 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.71 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₅H₃₃N₄ [M+1]: 509.2700; experimental: 509.2694.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.93 (t, *J*(H,H) = 11.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.53 – 7.30 (m, 4H), 7.21 – 7.03 (m, 4H), 6.93 (s, 3H), 6.84 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 2H), 6.69 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.99 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 157.7 (C), 152.1 (C), 145.1 (C), 137.8 (C), 136.1 (C), 135.0 (C), 133.4 (C), 133.2 (C), 132.3 (CH), 130.4 (C), 128.9 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.3 (2 x CH), 127.1 (C), 126.6 (CH), 126.3 (2 x CH), 125.7 (CH), 104.9 (CH), 35.0 (C), 30.6 (3 x CH₃), 21.2 (CH₃).

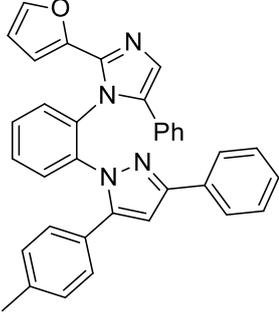
1-(2-(2,5-Difenil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14k).

	<p>Rto. = 55%</p> <p>Sólido amarillo claro. p.f.: 248 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.79 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₇H₂₉N₄ [M+1]: 529.2387; experimental: 529.2378.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.64 (d, $J(H,H)$ = 7.0 Hz, 2H), 7.59 – 7.05 (m, 17H), 6.90 (d, $J(H,H)$ = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (dd, $J(H,H)$ = 8.0 y 1.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.20 (d, $J(H,H)$ = 8.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 152.2 (C), 148.7 (C), 145.0 (C), 138.1 (C), 136.5 (C), 135.3 (C), 132.8 (C), 131.8 (C), 131.4 (CH), 131.3 (C), 130.2 (C), 129.2 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.0 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (C), 125.9 (2 x CH), 104.7 (CH), 21.2 (CH₃).

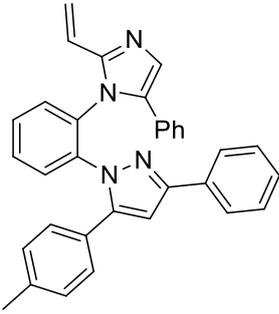
1-(2-(5-Fenil-2-(2-furil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14I)

	<p>Rto. = 63%</p> <p>Sólido amarillo claro. p.f.: 226 °C (desc.)</p> <p>Rf = 0.67 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₅H₂₇N₄O [M+1]: 519.2179; experimental: 519.2177.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 7.77 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*(H,H) = 7.2 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J*(H,H) = 11.1 y 4.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.23 (m, 5H), 7.22 – 7.08 (m, 4H), 7.02 (dd, *J*(H,H) = 14.3 y 7.4 Hz, 3H), 6.85 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.37 – 6.27 (m, 3H), 6.14 (d, *J*(H,H) = 3.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 152.3 (C), 145.6 (C), 145.1 (C), 142.3 (CH), 142.1 (C), 138.1 (C), 136.8 (C), 134.8 (C), 132.8 (C), 131.8 (CH), 131.8 (C), 129.6 (CH), 129.3 (C), 128.8 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (C), 125.9 (2 x CH), 111.0 (CH), 109.3 (CH), 104.5 (CH), 21.2 (CH₃).

**1-(2-(2-Ethenil-5-fenil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol
(3.14m).**

	<p>Rto. = 73%</p> <p>Sólido amarillo claro. p.f.: 95°C (desc.)</p> <p>Rf = 0.71 (Diclorometano/Metanol/NH_{3(aq)}, (100:5:1))</p> <p>Masa: Calculada para C₃₅H₃₃N₄ [M+1]: 479.2230; experimental: 479.2239.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

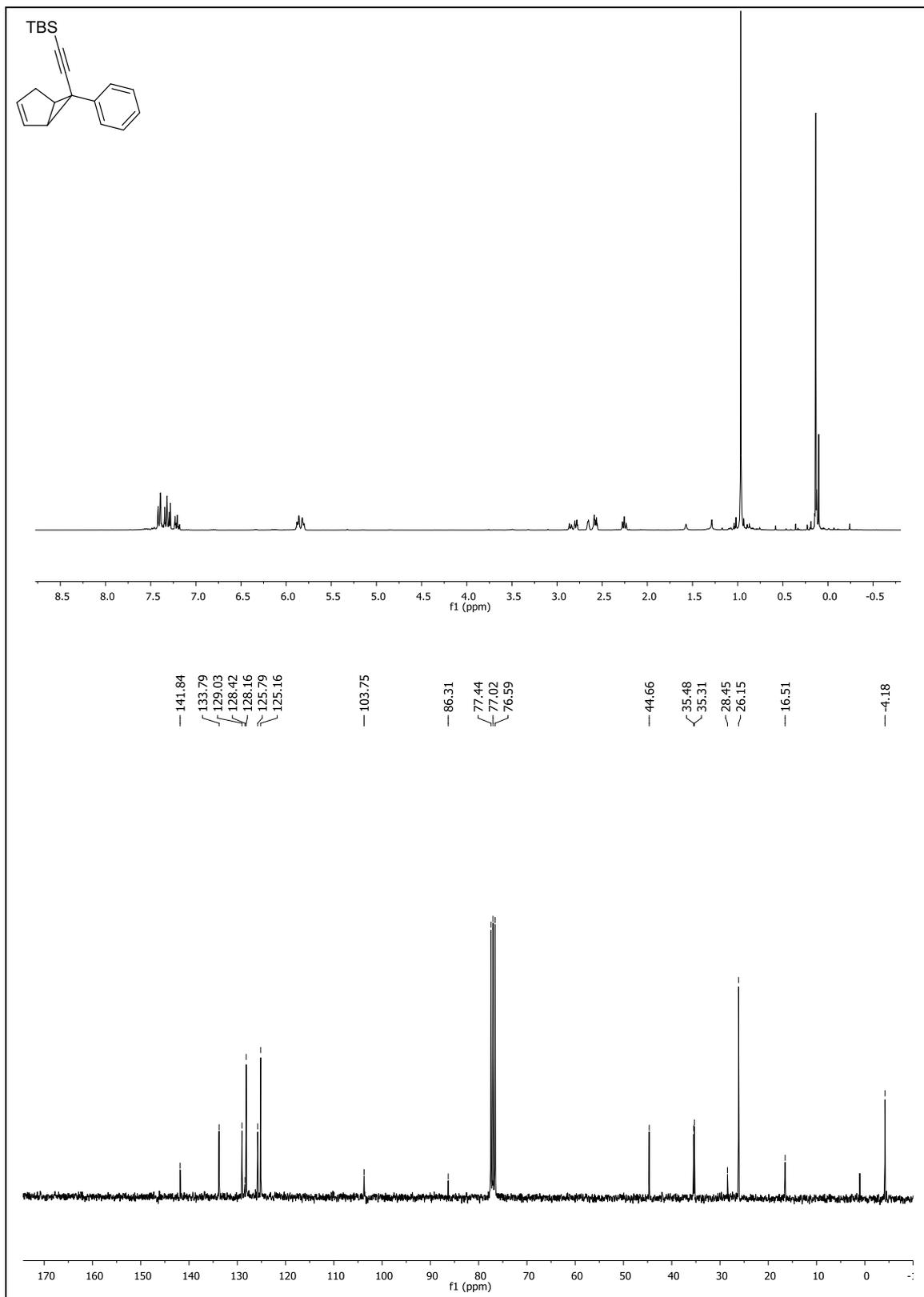
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.53 (td, *J*(H,H) = 7.6 y 1.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.25 (m, 4H), 7.24 – 7.01 (m, 6H), 6.99 – 6.74 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.28 – 6.10 (m, 1H), 5.24 (dd, *J* = 9.6 y 3.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 152.4 (C), 147.7 (C), 145.0 (C), 138.3 (C), 136.9 (C), 134.2 (C), 132.8 (C), 131.3 (C), 130.9 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (C), 129.0 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 126.6 (CH), 127.5 (CH), 126.6 (C), 125.9 (2 x CH), 123.5 (CH), 117.6 (CH₂), 104.3 (CH), 21.1 (CH₃).

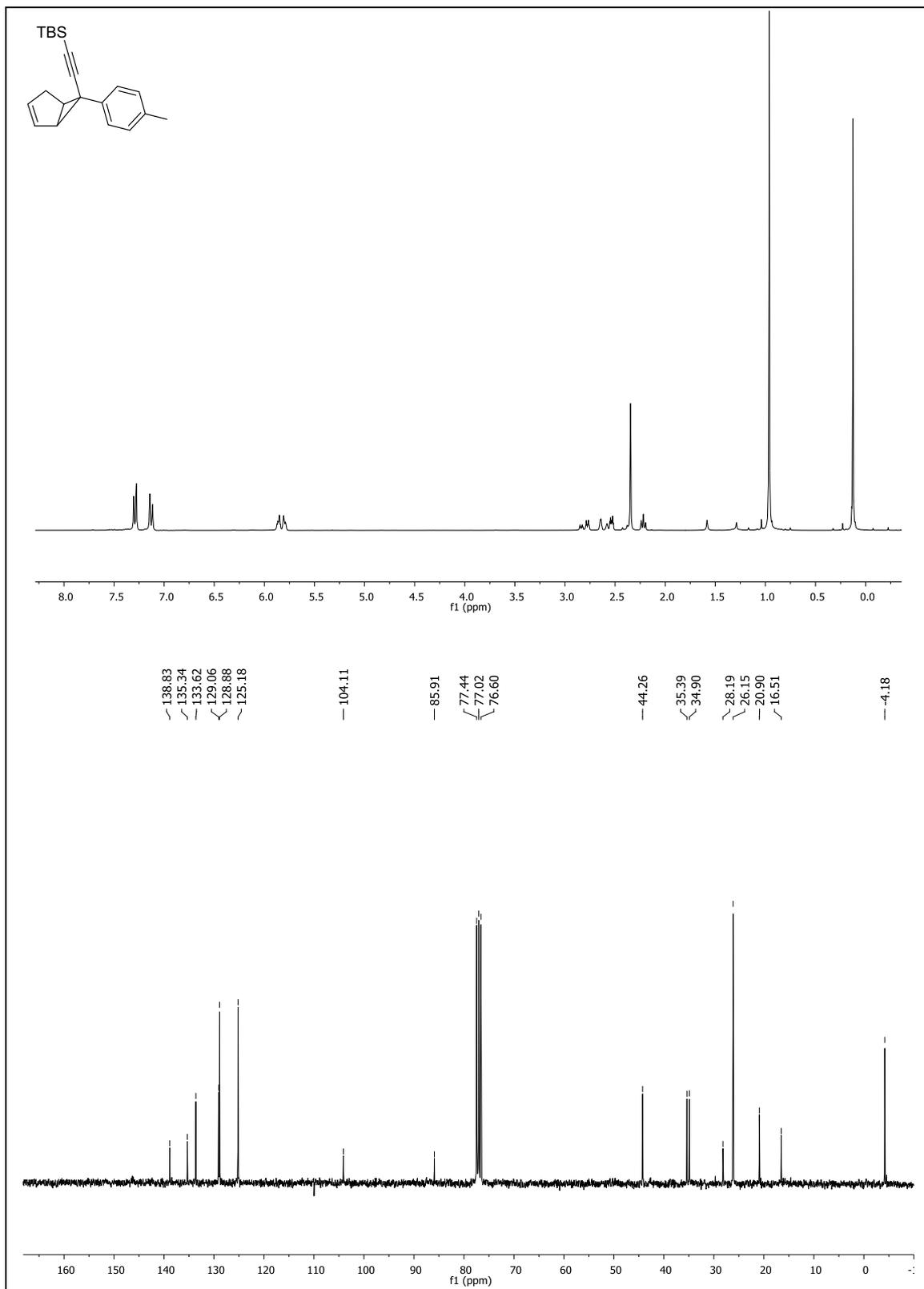
ANEXO I

Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

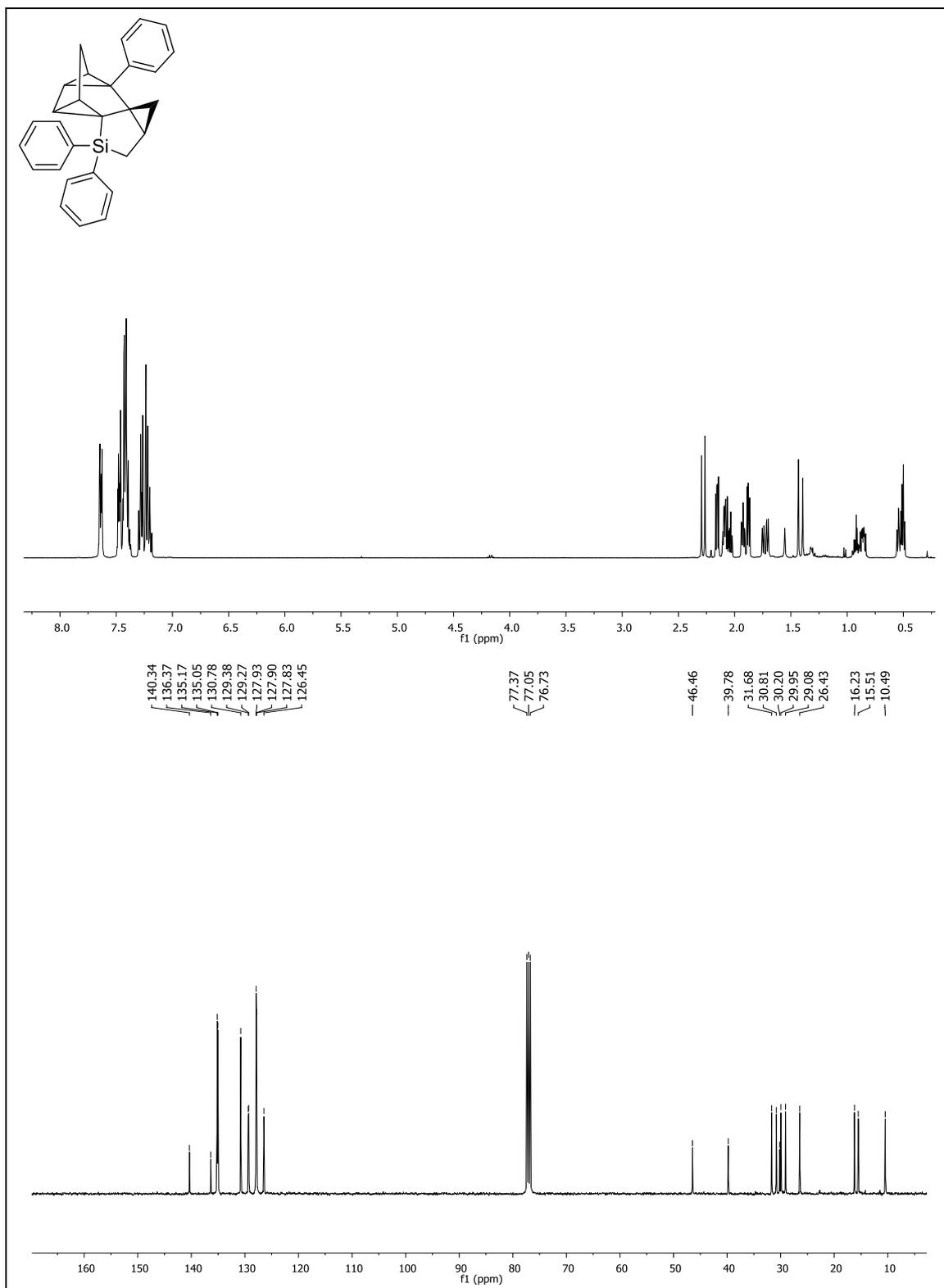
Tert-butildimetil((6-fenilbiciclo[3.1.0]hex-2-en-6-il)etinin)silano (1.4a)



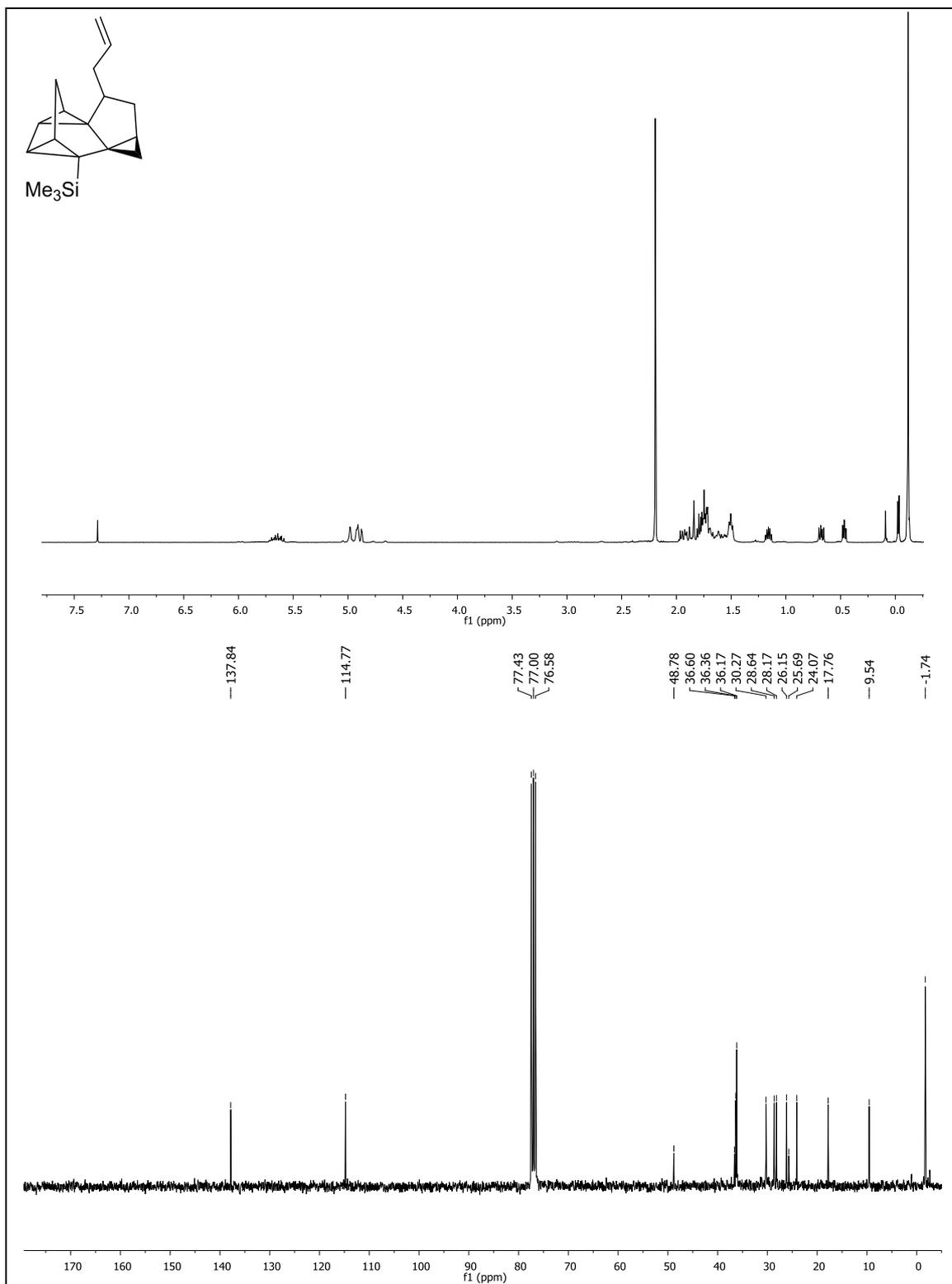
Tert-butildimetil((6-(p-tolil)bicilo[3.1.0]hex-2-en-6-il)etnil)silano (1.4b)



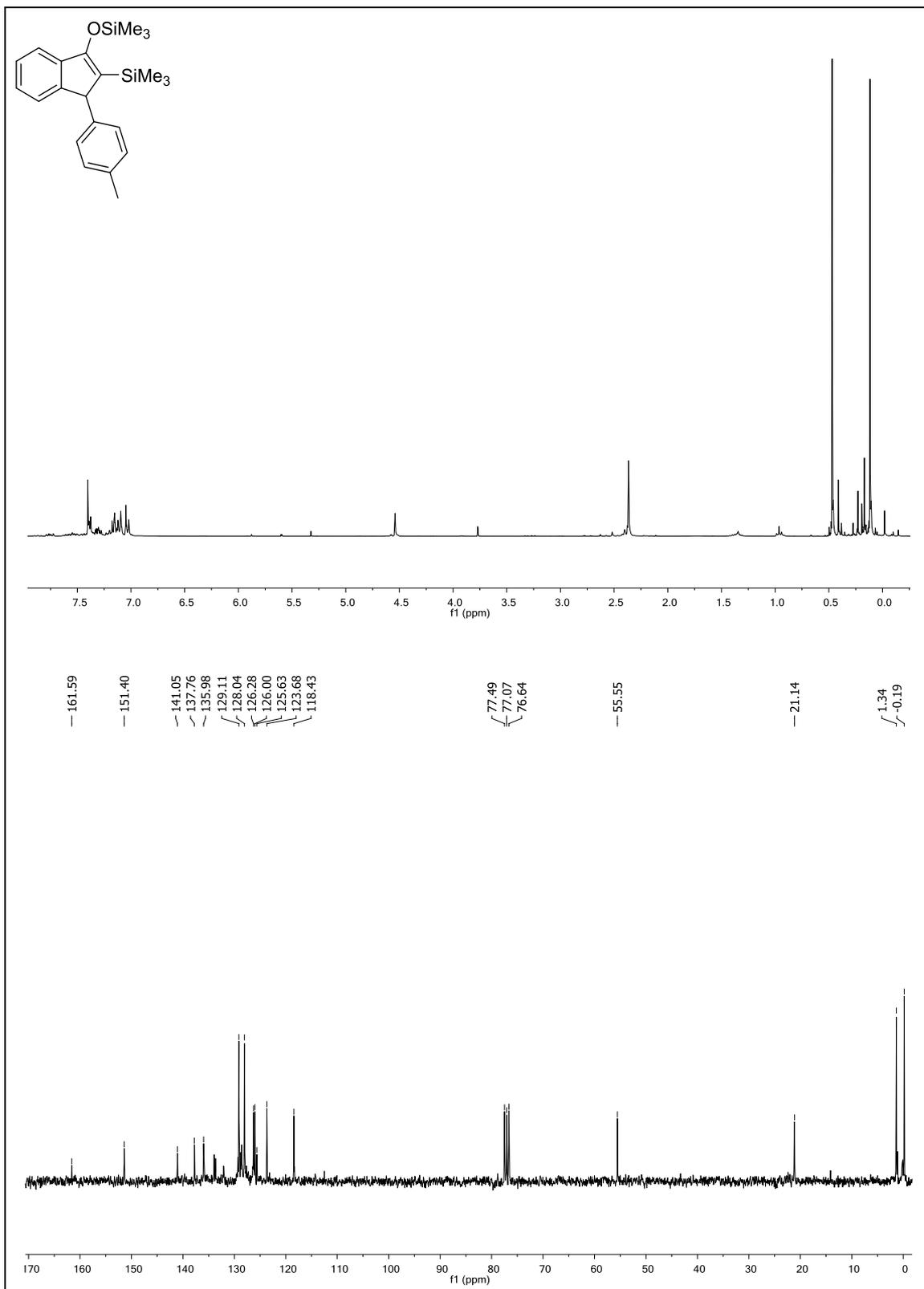
(3a1R*,3bS*,4aR*,4a1R*)-3,3,4b-trifenildecahidrociclopropa[c]diciclopropa[1,6:3,4]pentalen[1,2-b]silol (1.12)



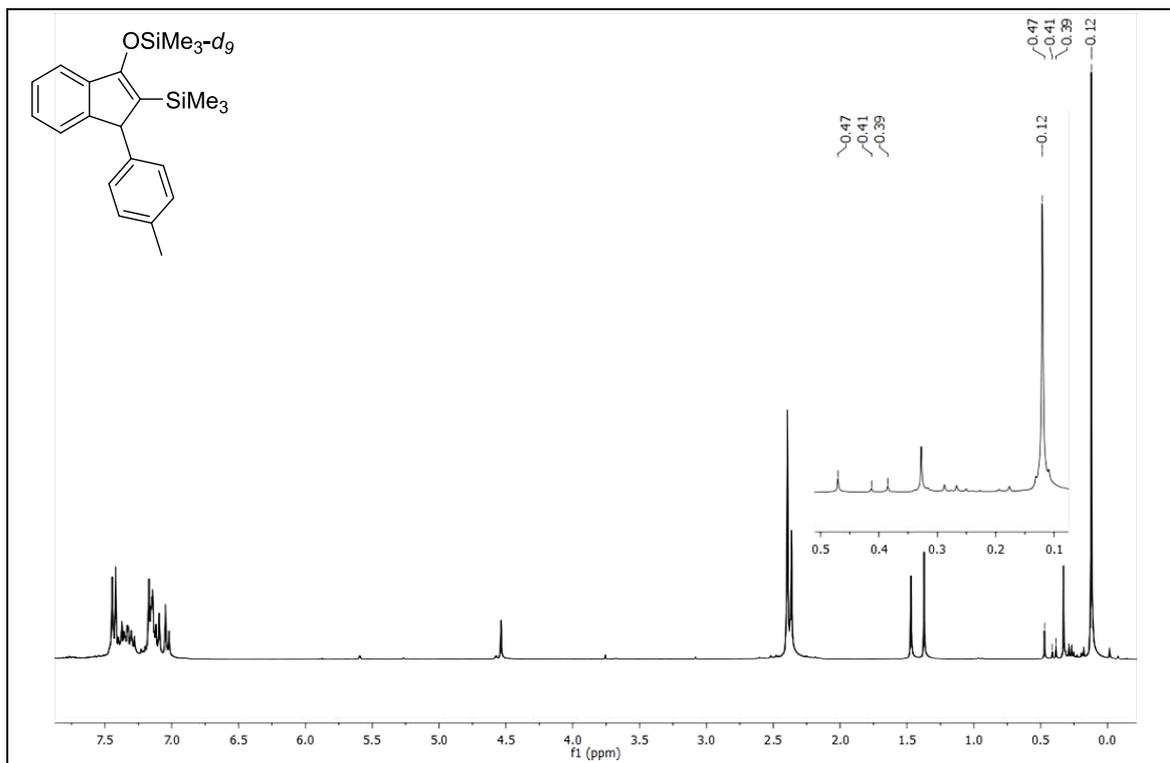
((1*aS,1*a1R**,1*cS**,2*aS**,4*a1R**,4*bR**)-4-
alildecahidrociclopropa[2,3]ciclopenta[1,2-*a*]diciclopropa[*cd,gh*]pentalen-1*b*-
il)trimetilsilane (1.13)**



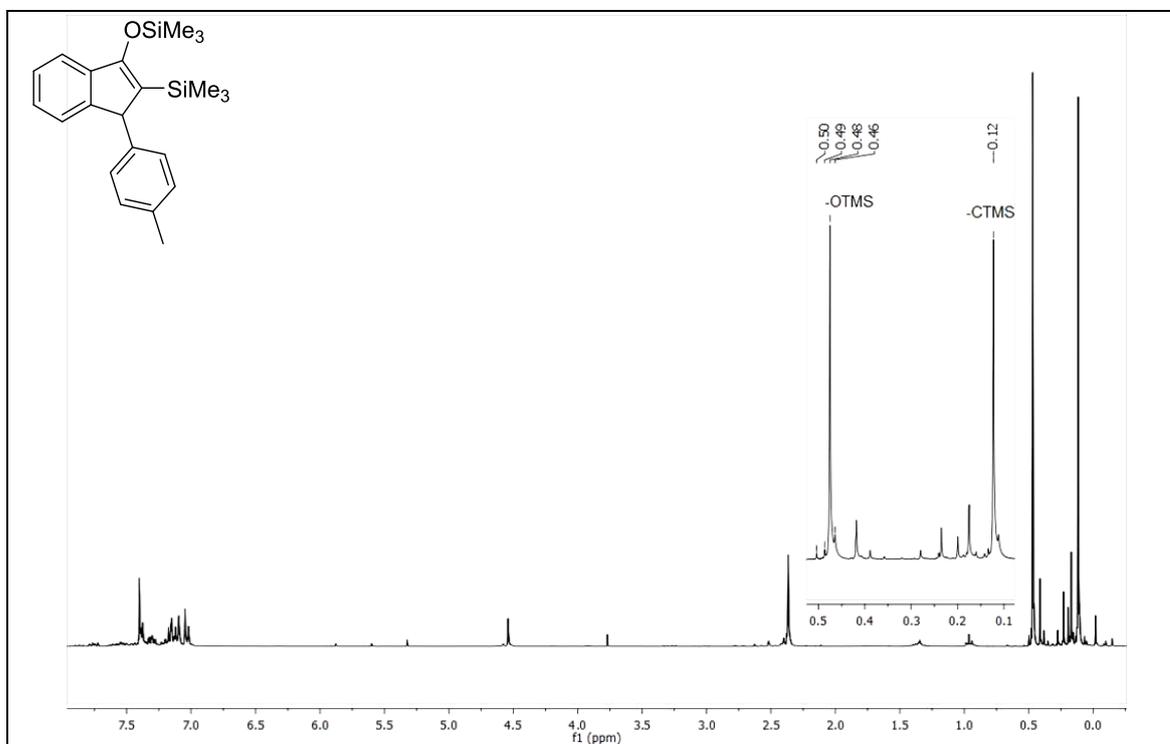
1-(*p*-Tolil)-2-trimetilsilil-3-trimetilsililoxi-1*H*-indeno (2.3a)



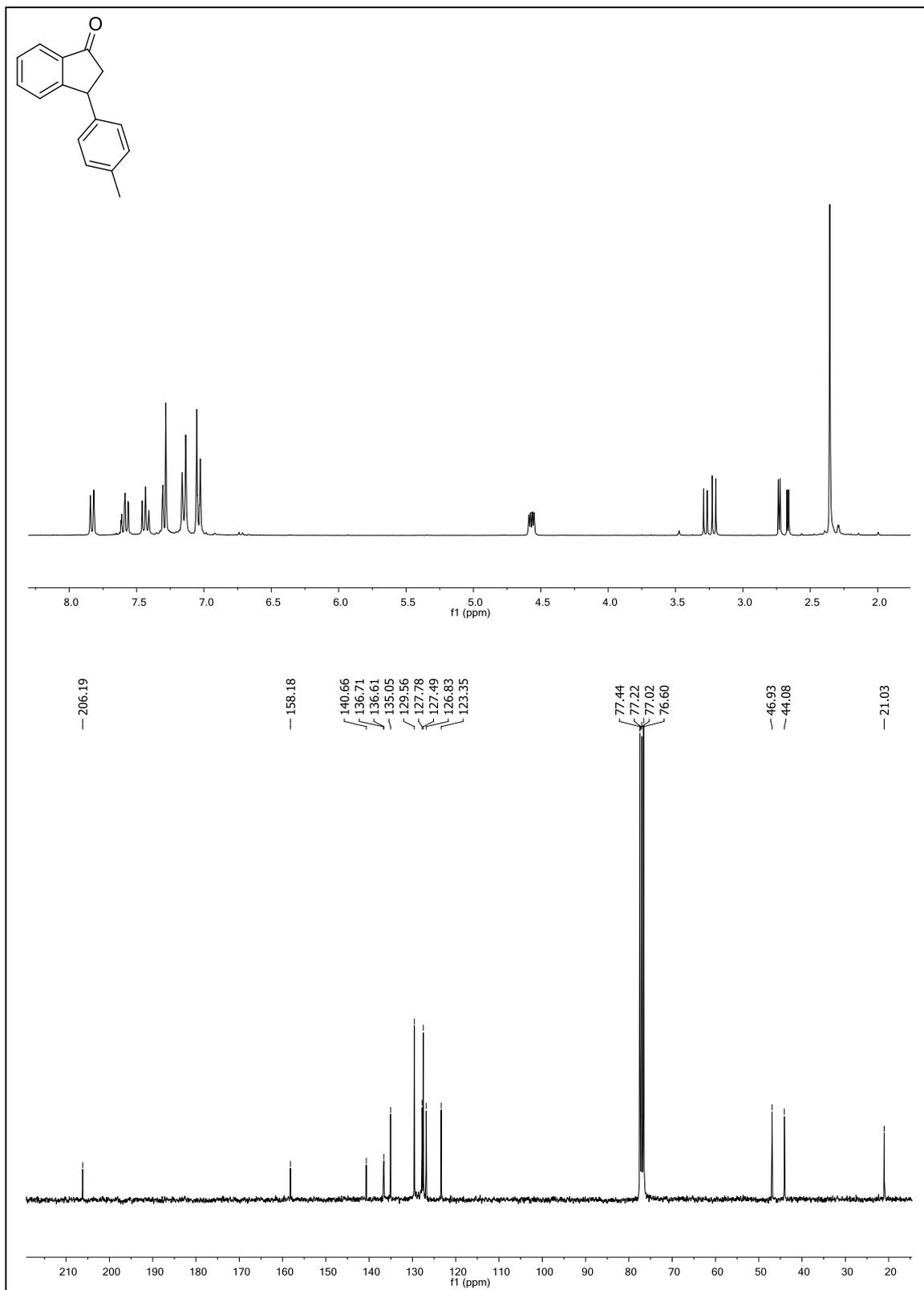
1-(*p*-Tolil)-2-trimetilsilil-3-tris(metil- d_3)sililoxi-1*H*-indeno (2.3a- d_9)



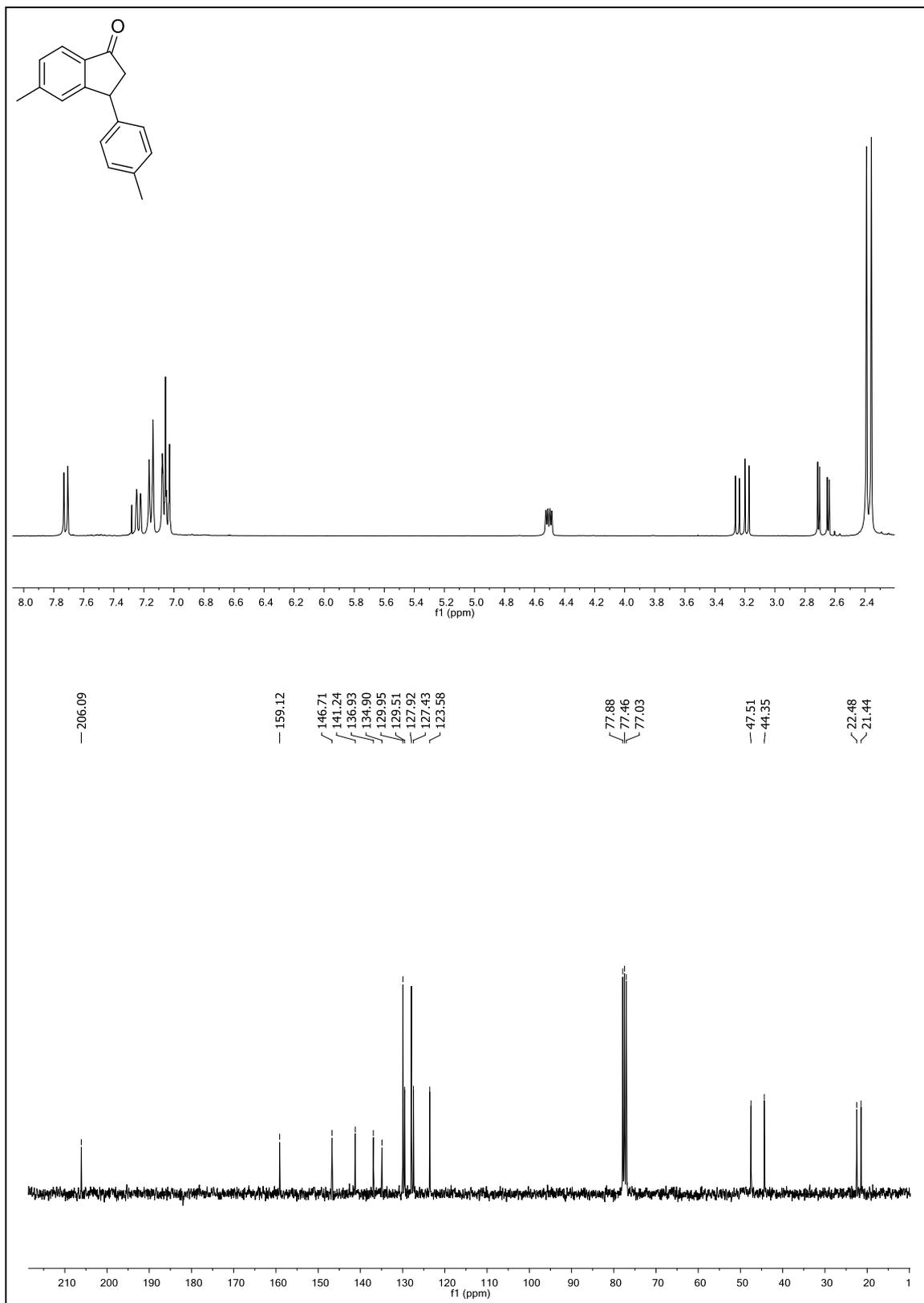
1-(*p*-Tolil)-2-trimetilsilil-3-trimetilsililoxi-1*H*-indeno (2.3a)



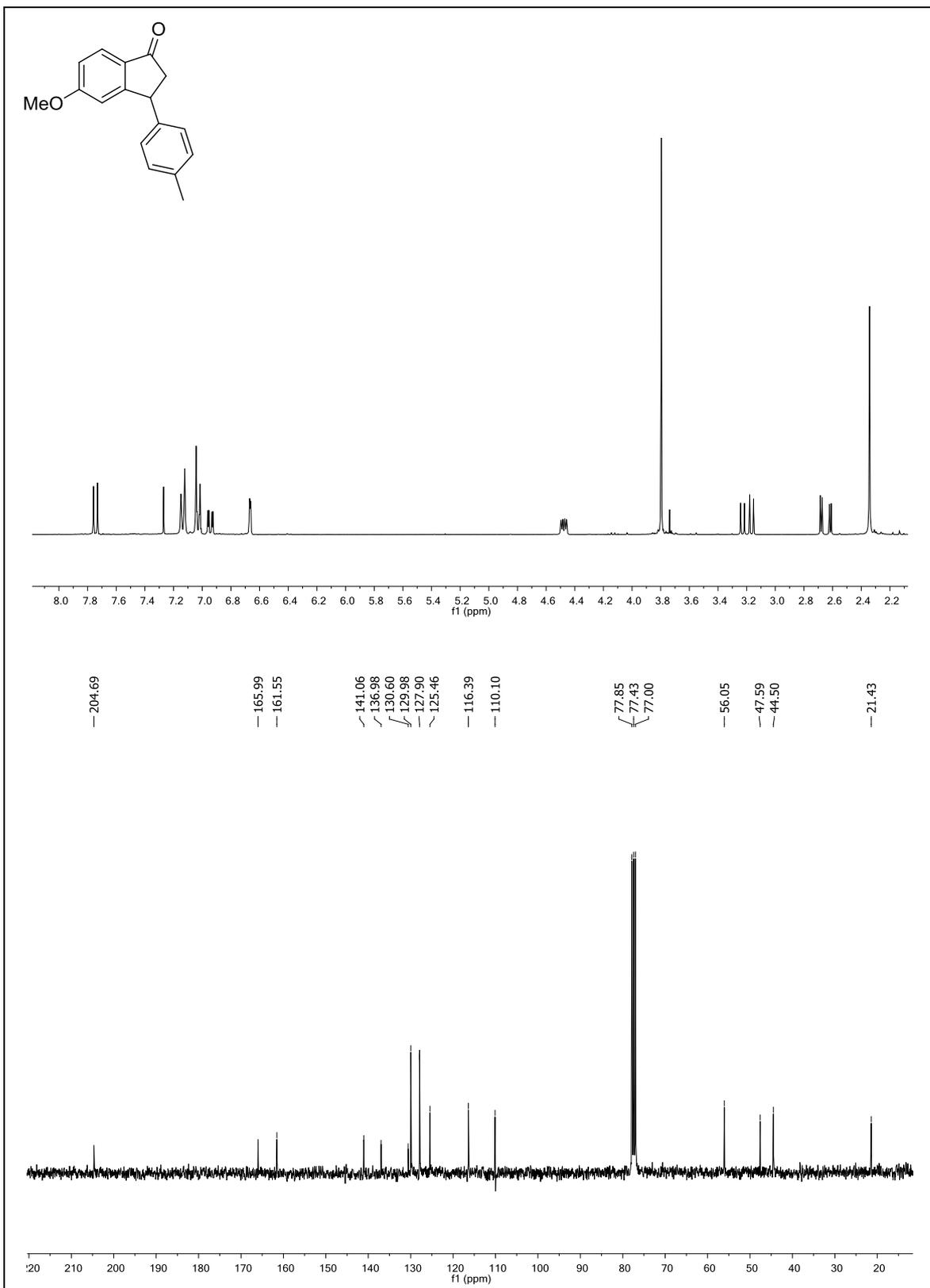
3-(*p*-Tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4a)



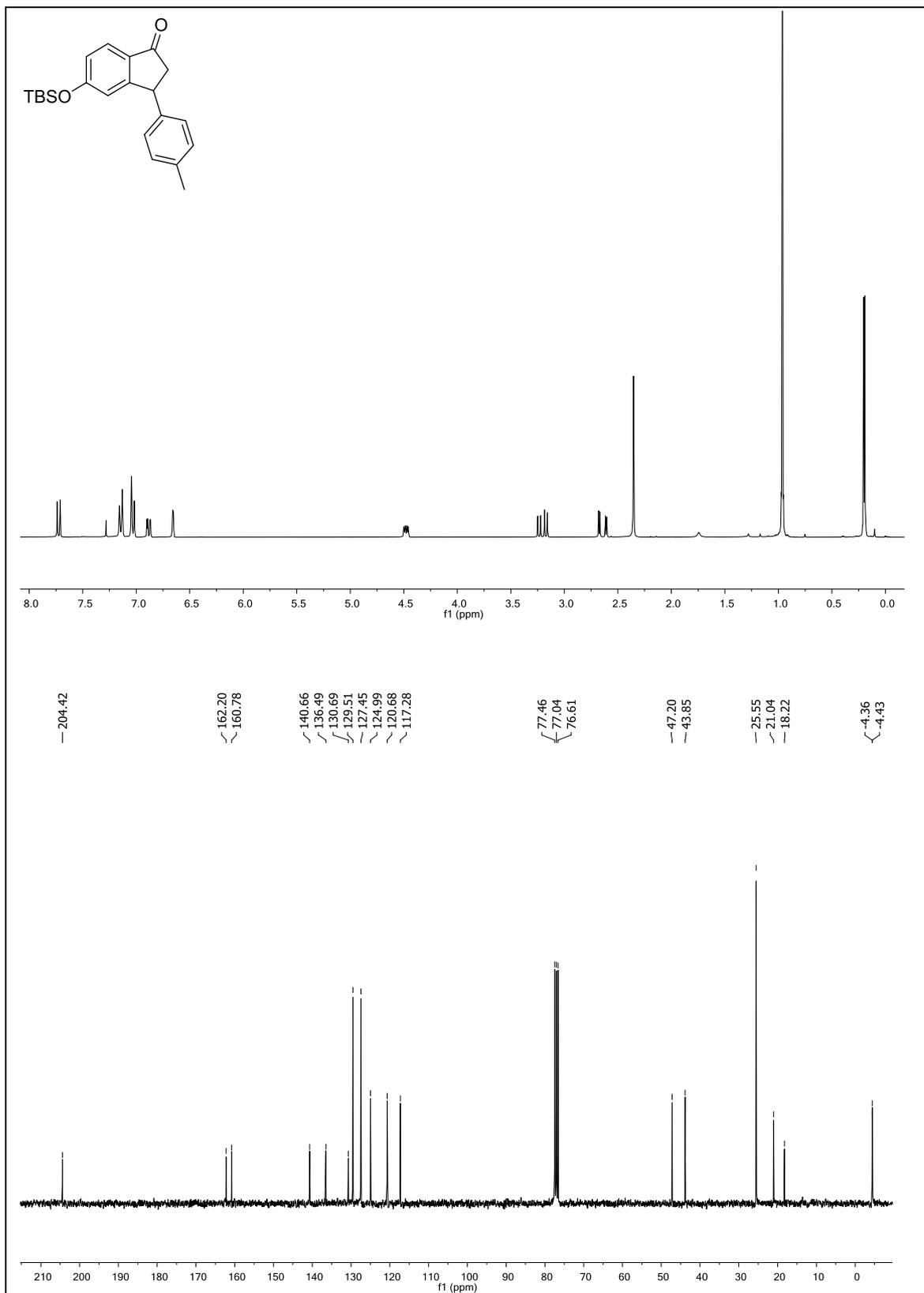
5-Metil-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4b)



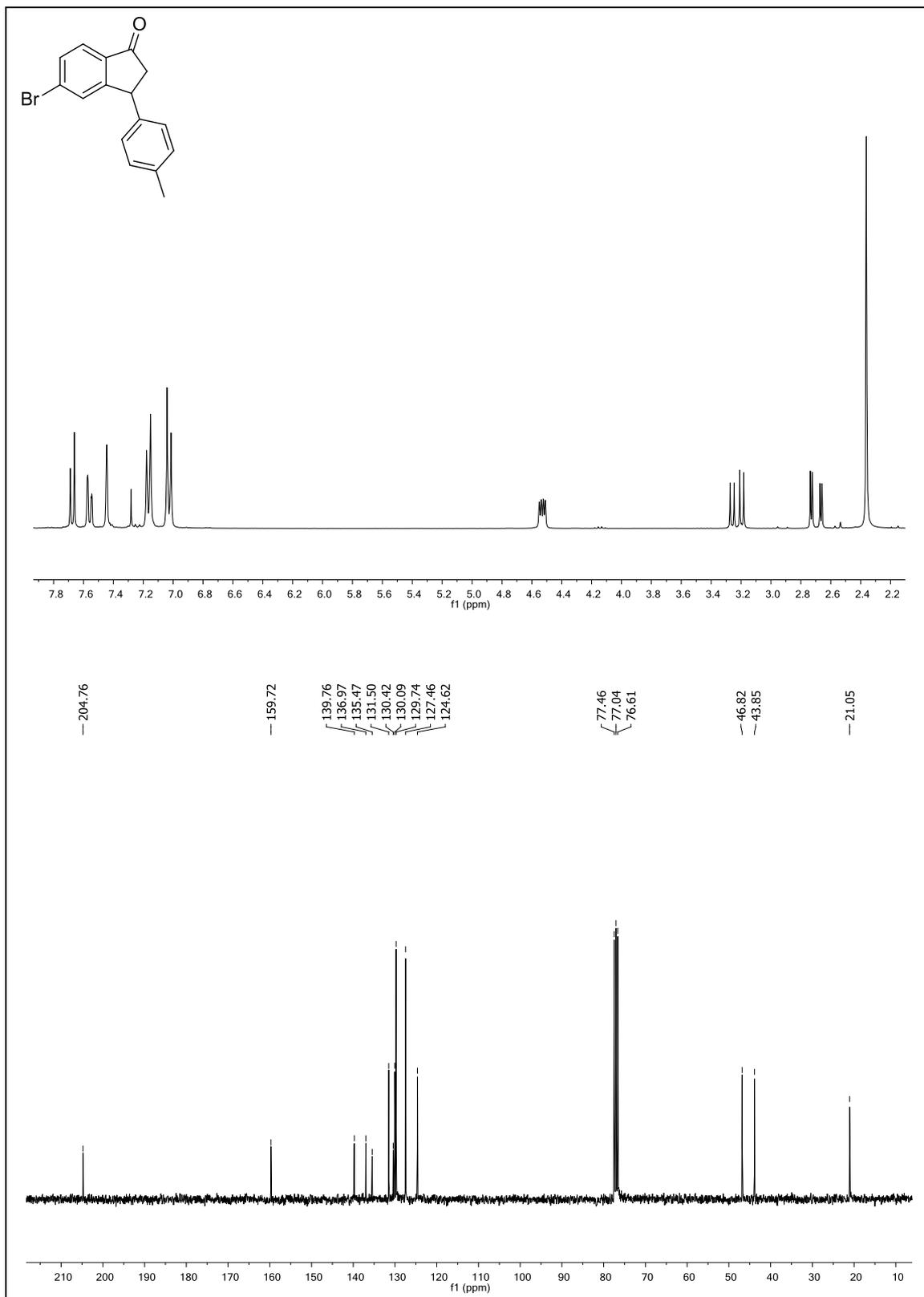
5-Metoxi-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4c)



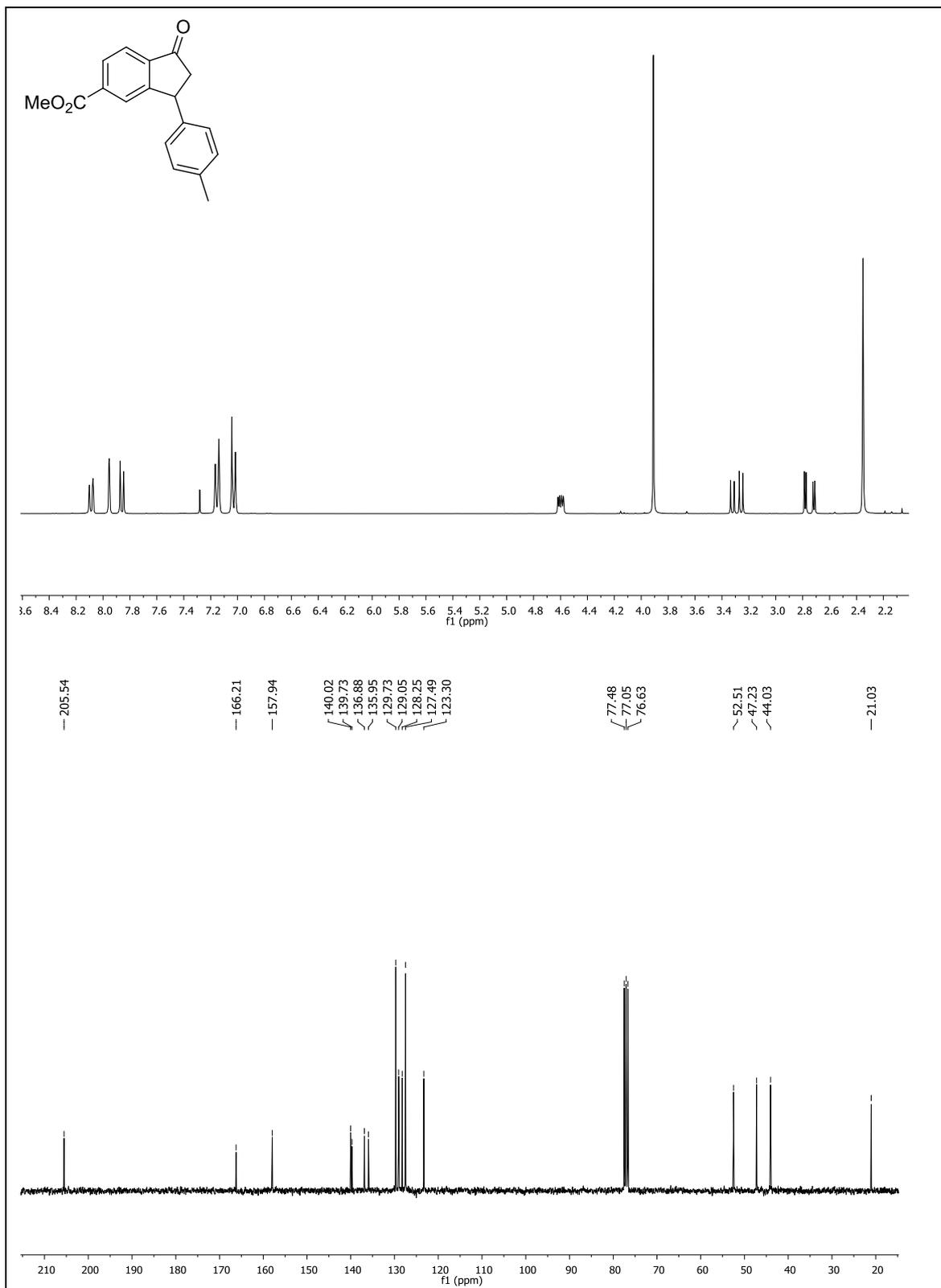
5-Tert-butildimetilsililoxi-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-one (2.4d)



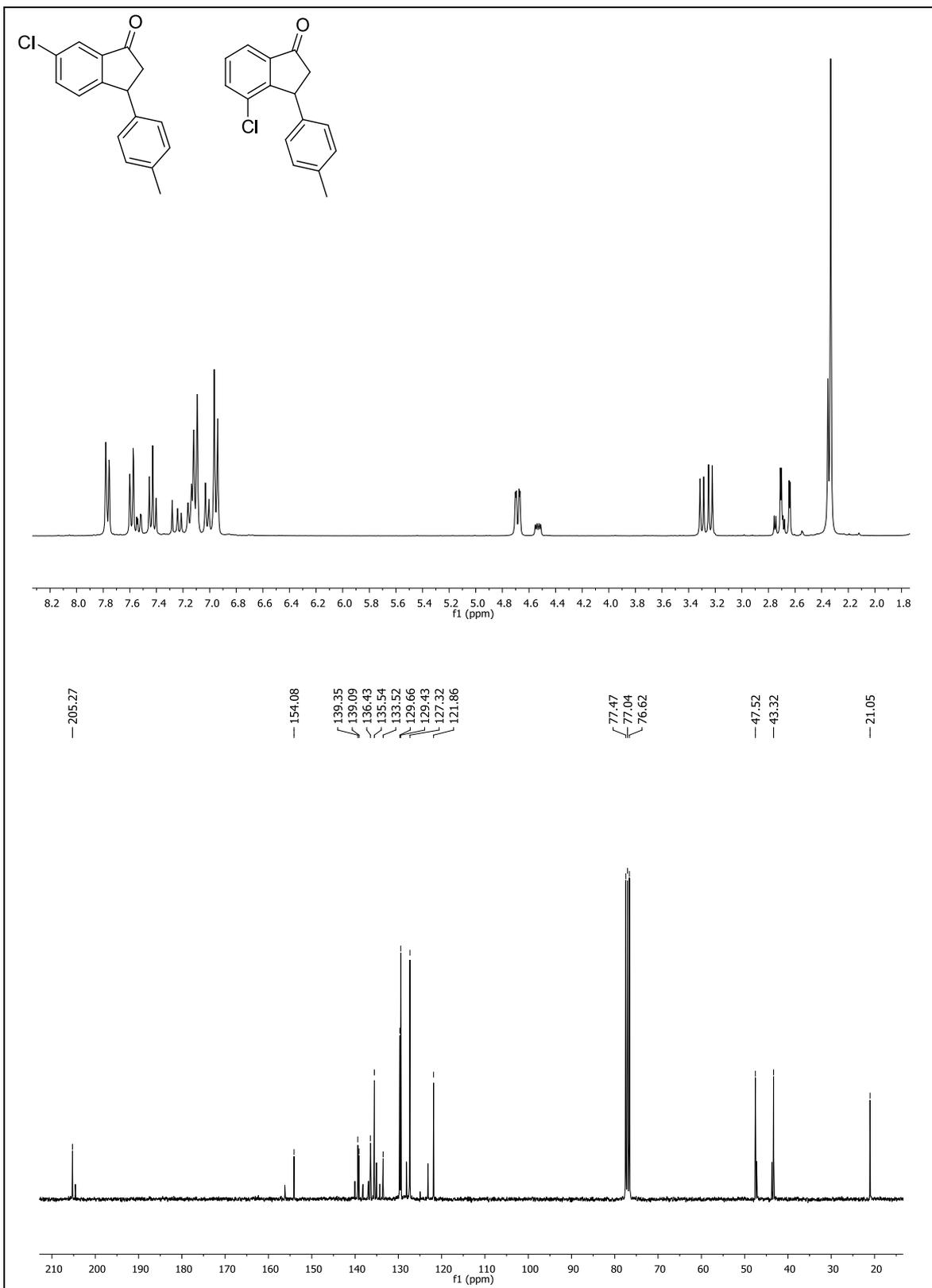
5-Bromo-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4e)



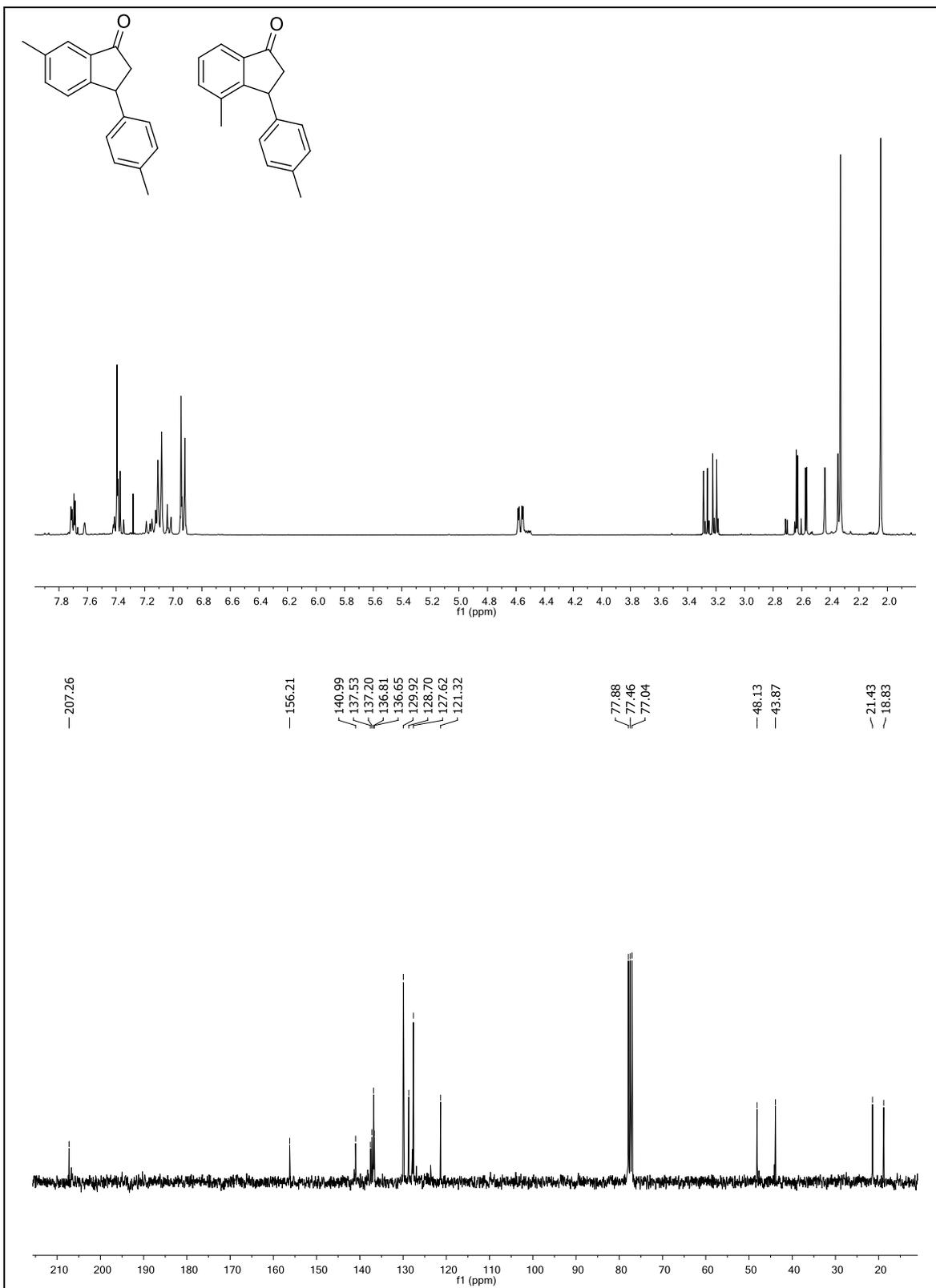
1-Oxo-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-carboxilato de metilo (2.4f)



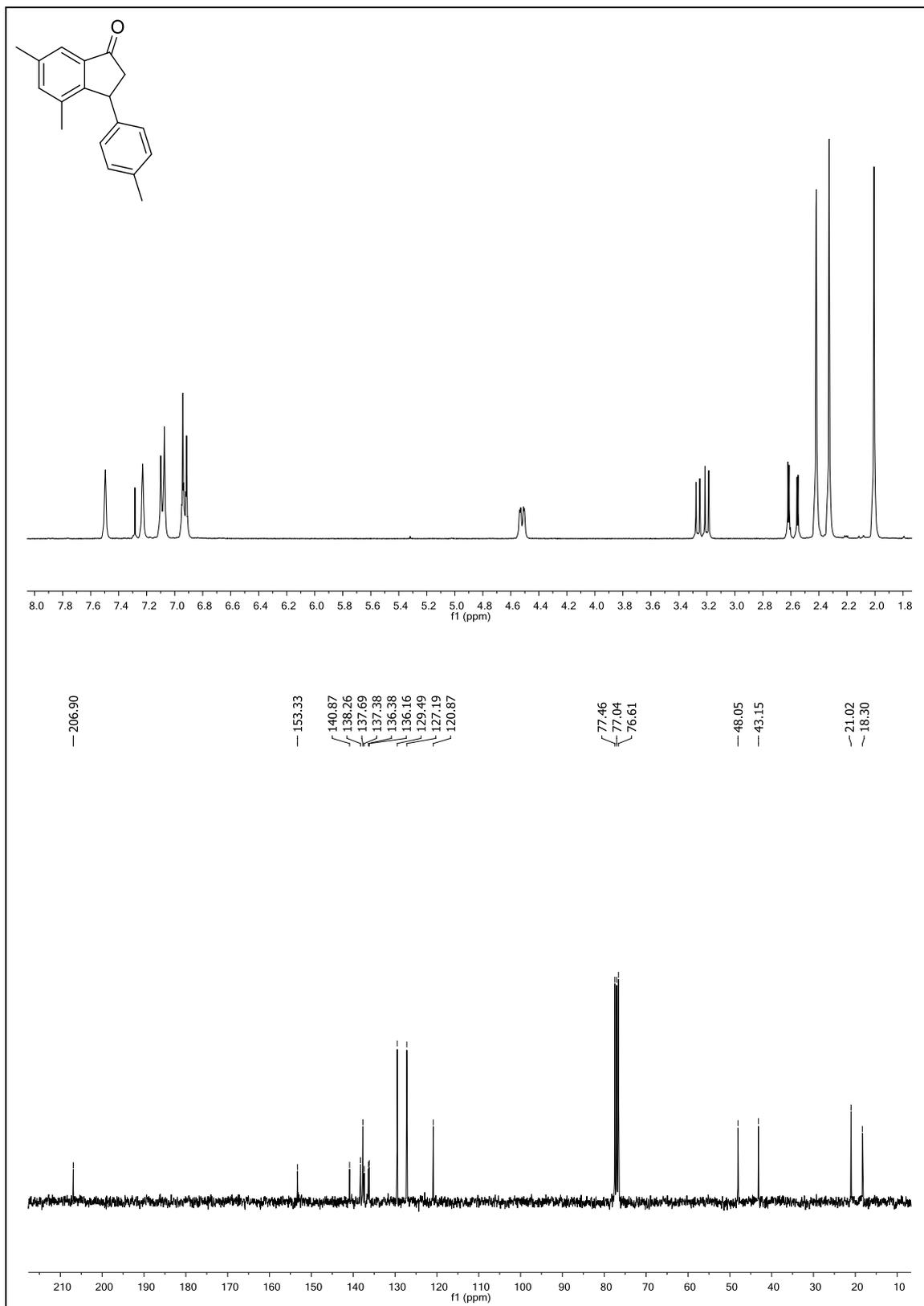
6-Cloro-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4g y 2.4h)



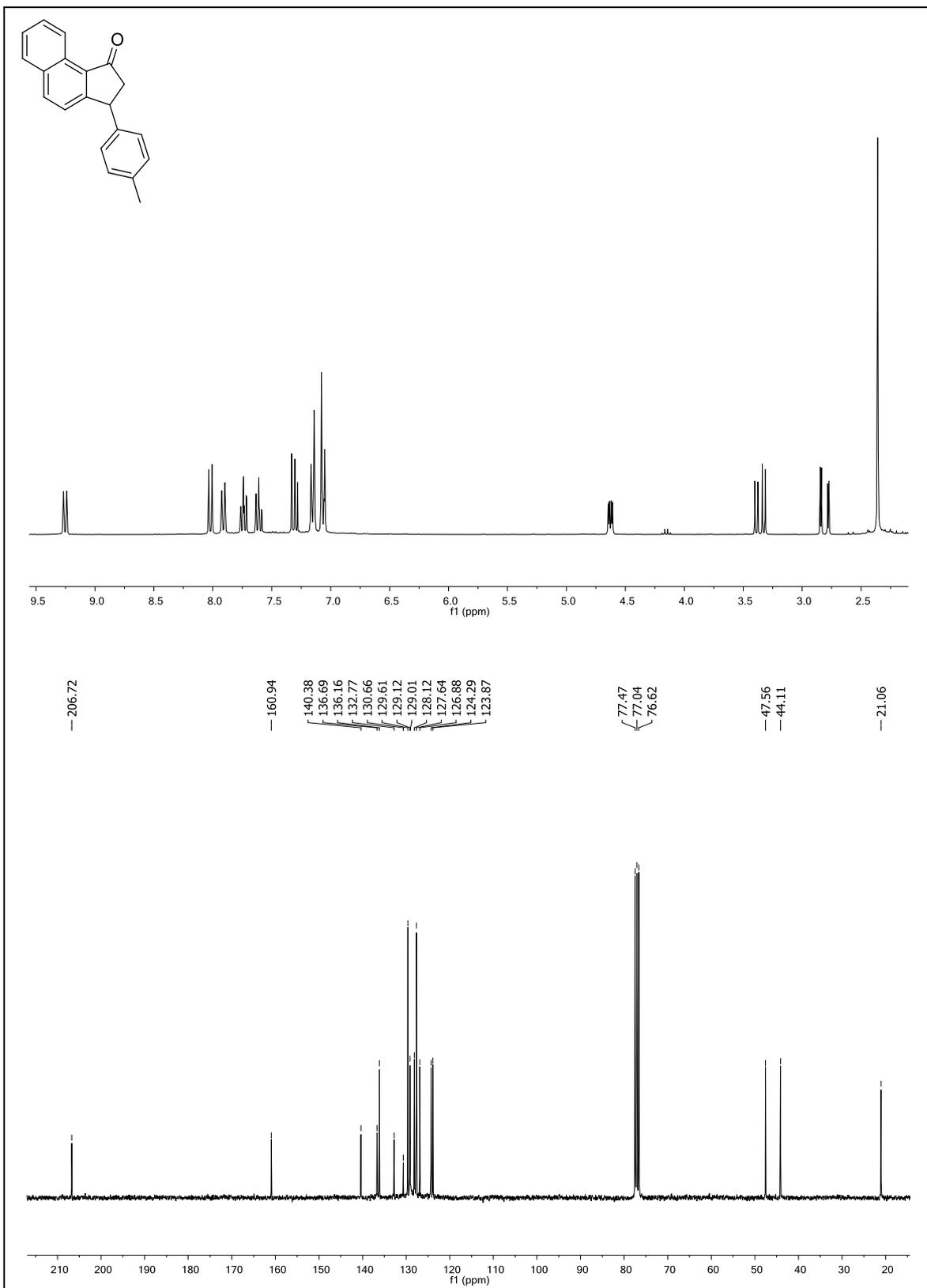
6-Metil-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4i y 2.4j)



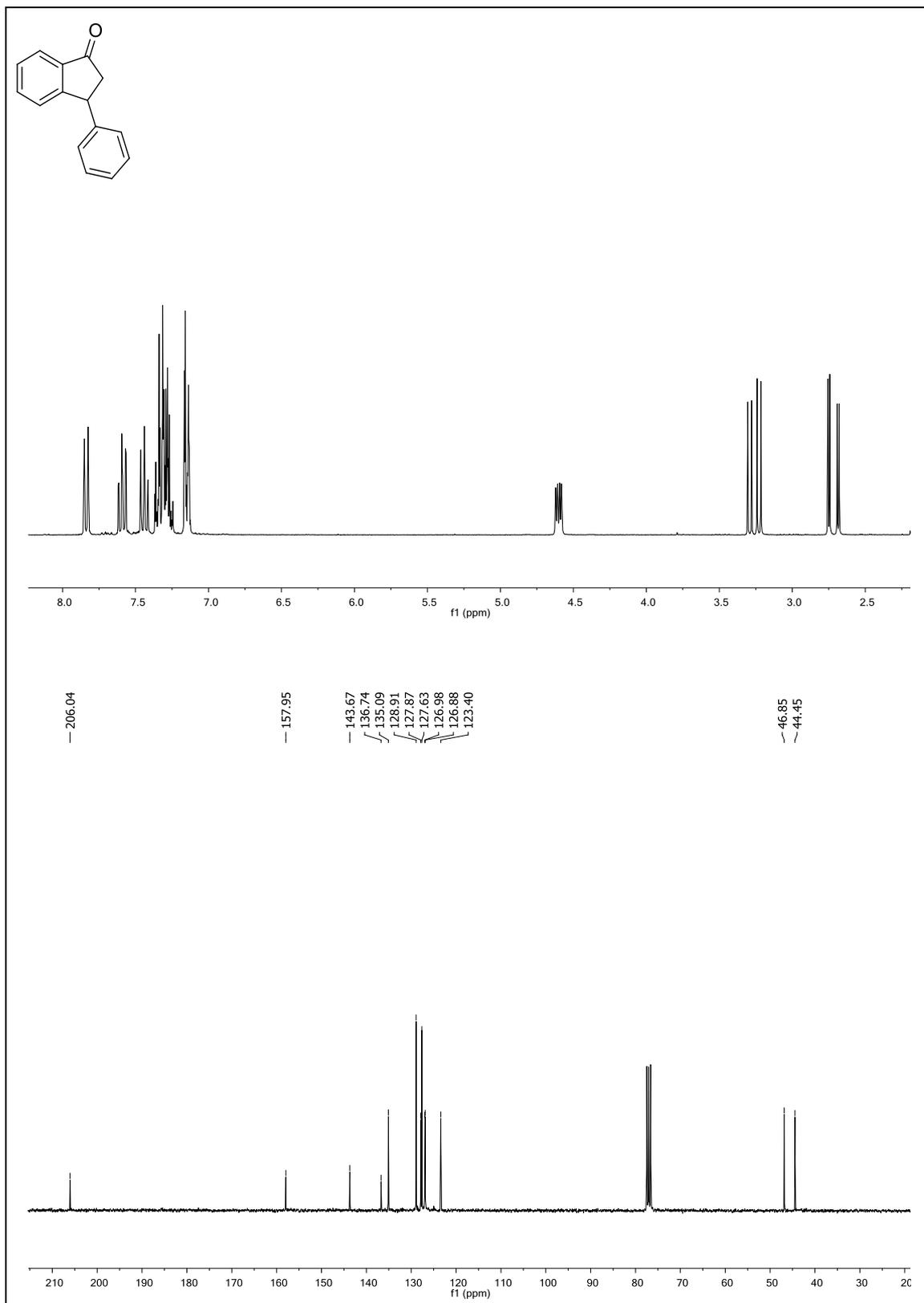
4,6-Dimetil-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4k)



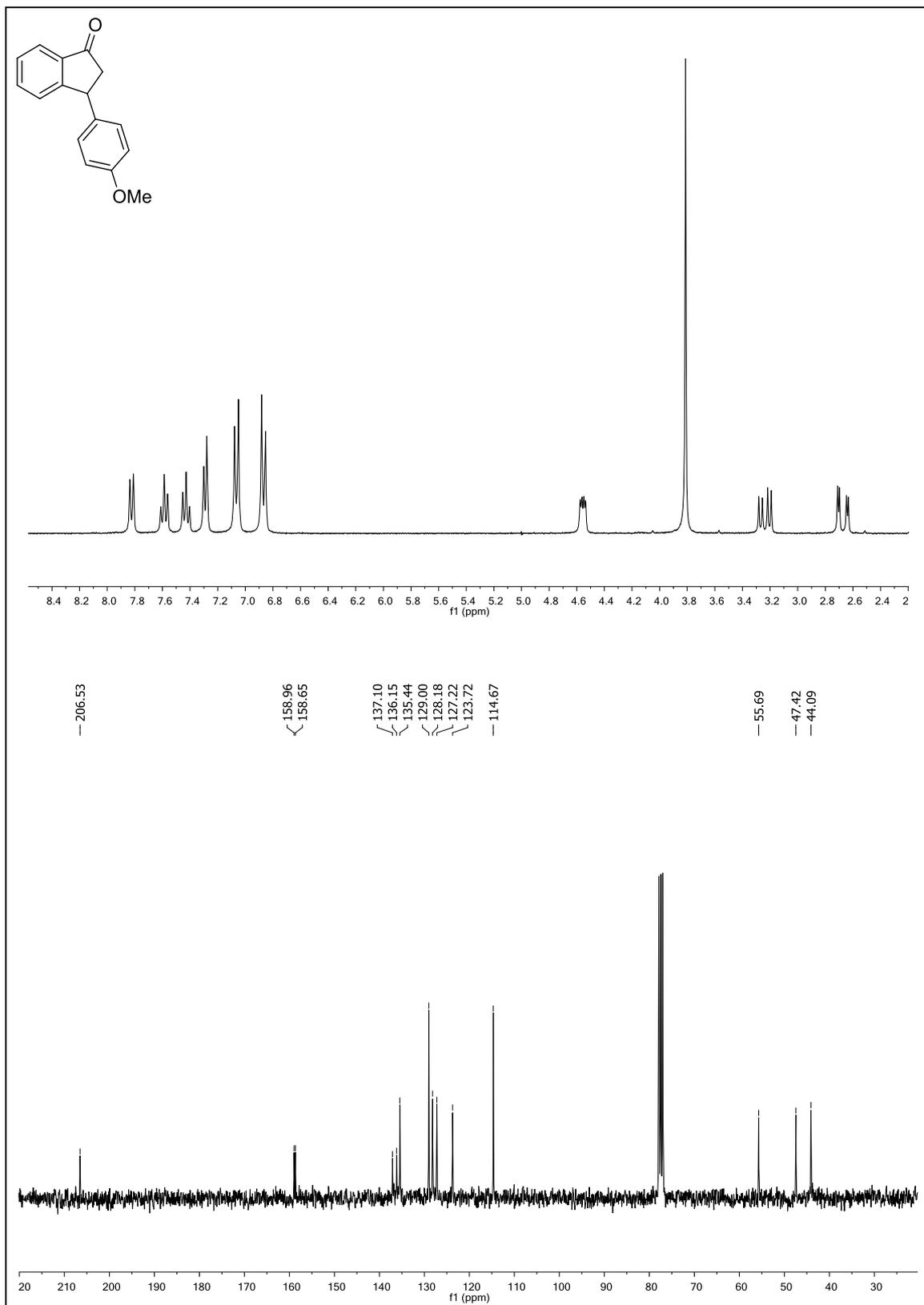
3-(*p*-Tolil)-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-1-ona (2.4I)



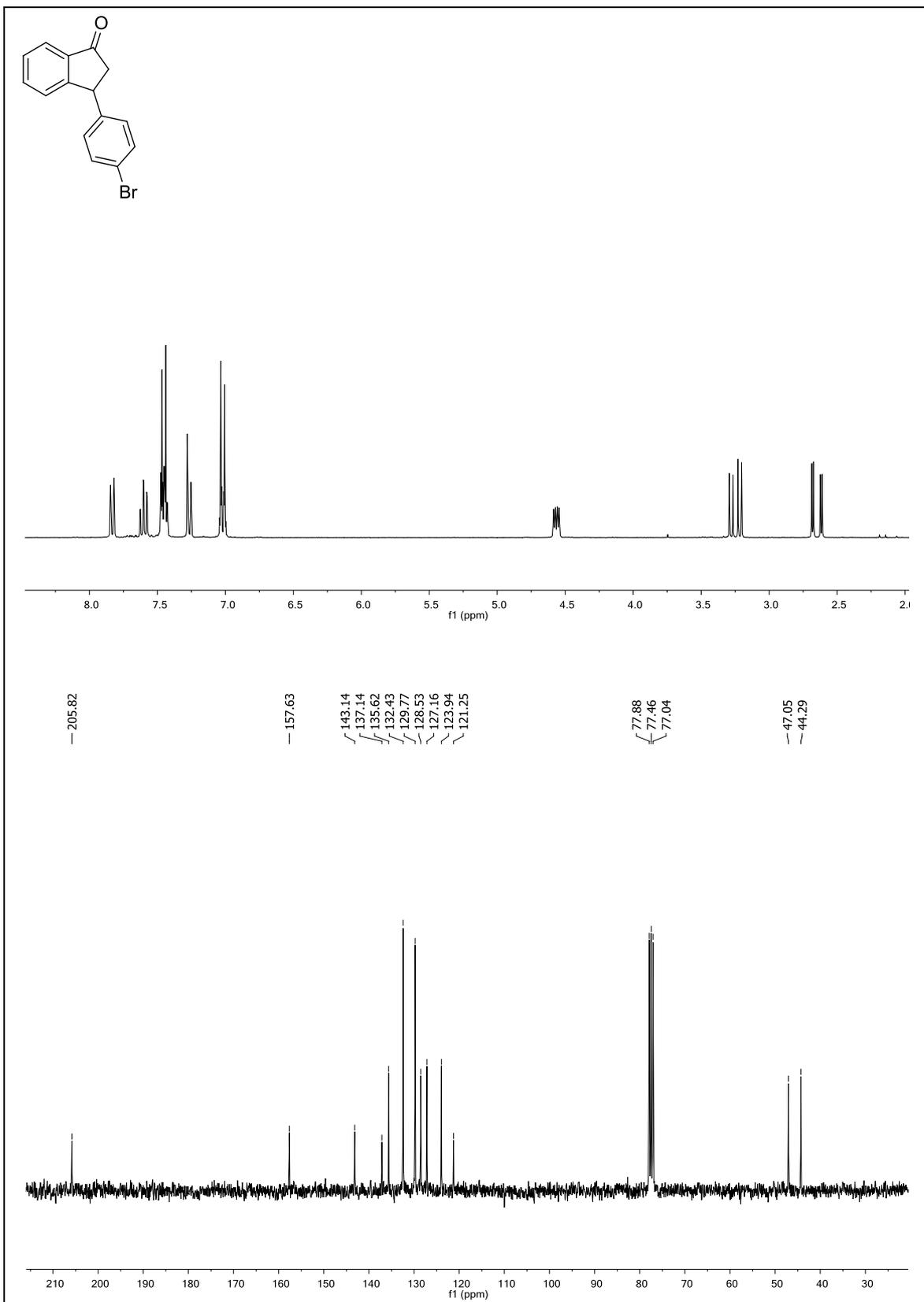
3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4n)



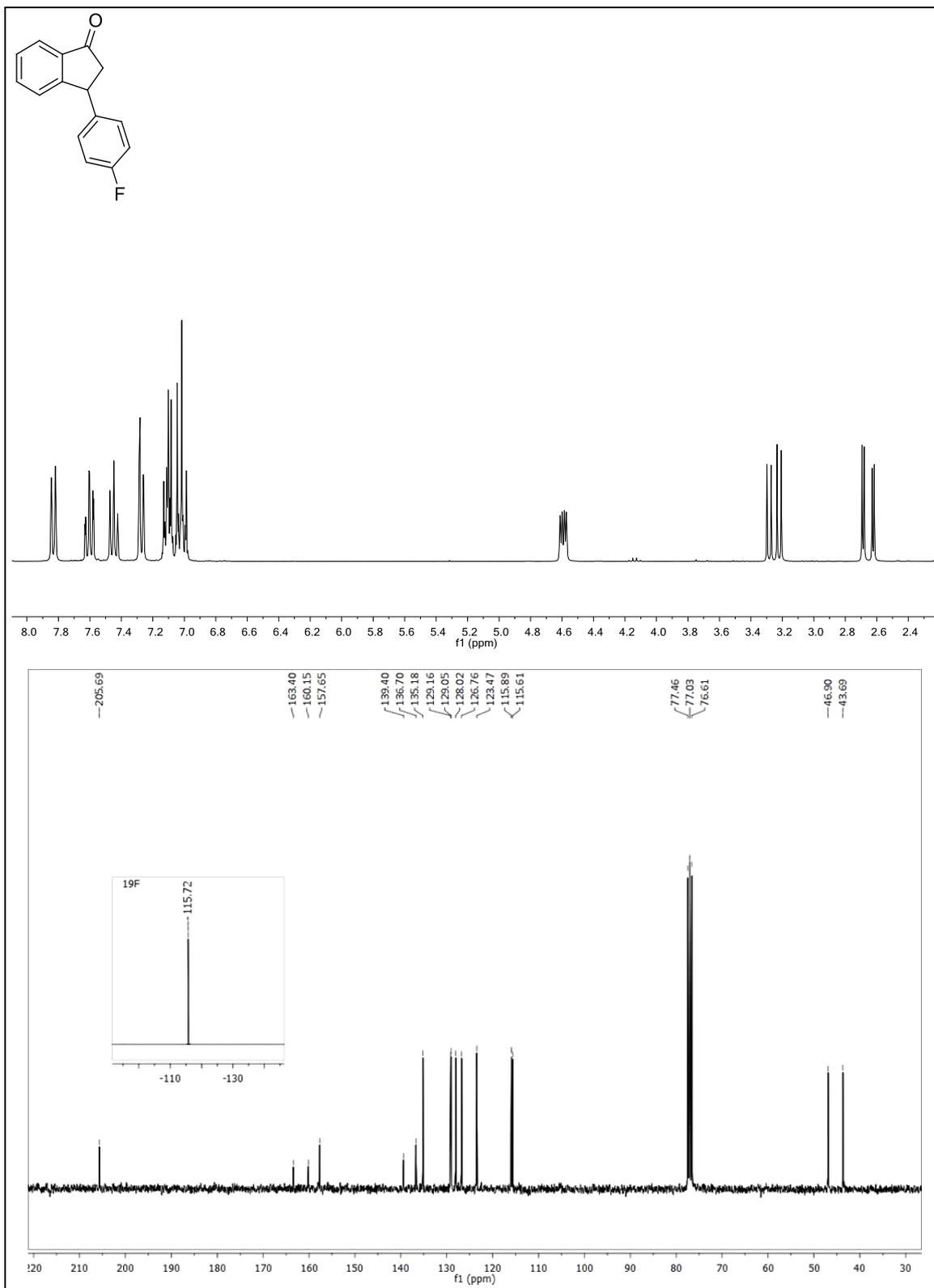
3-(4-Metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4ñ)



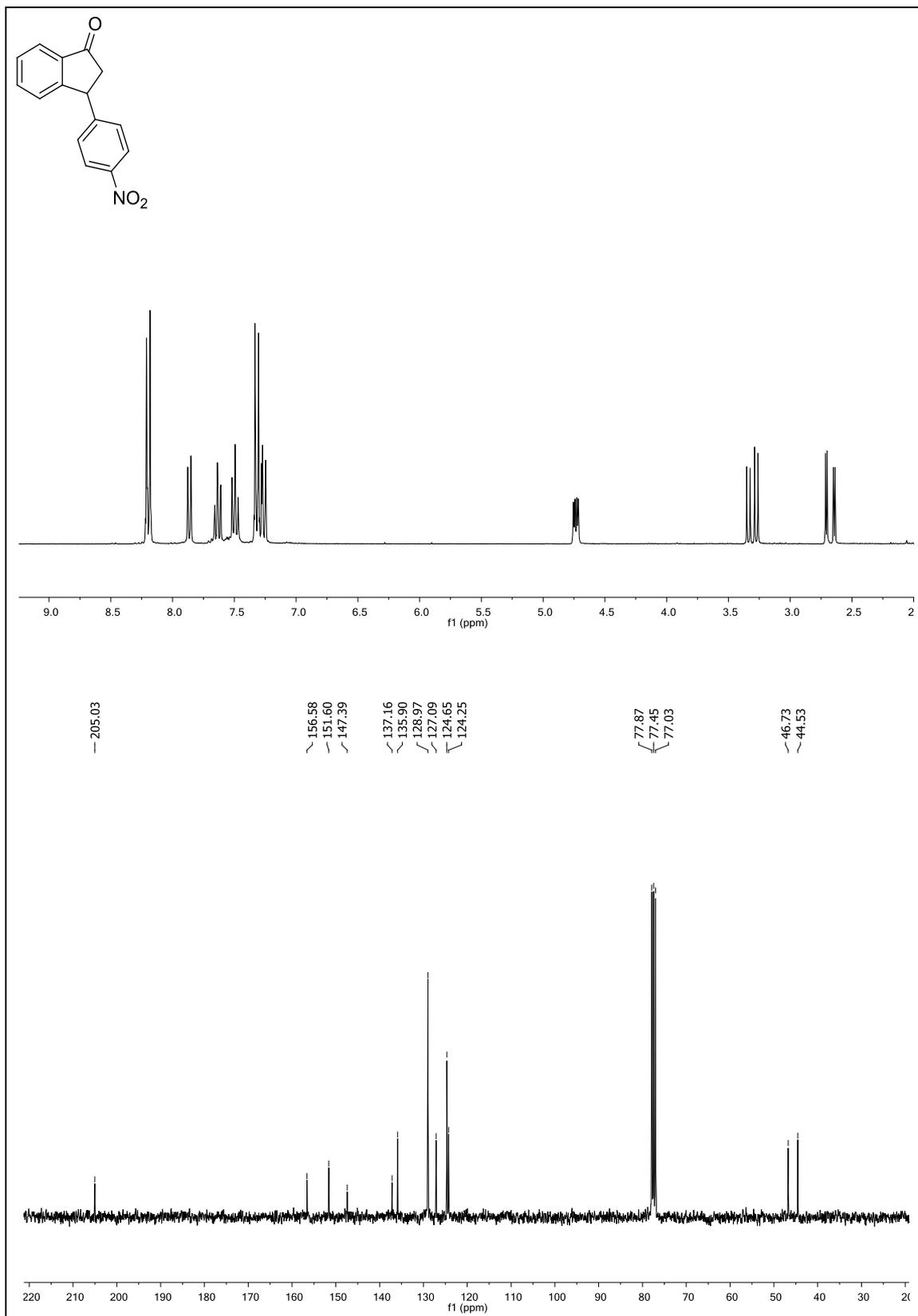
3-(4-Bromofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4o)



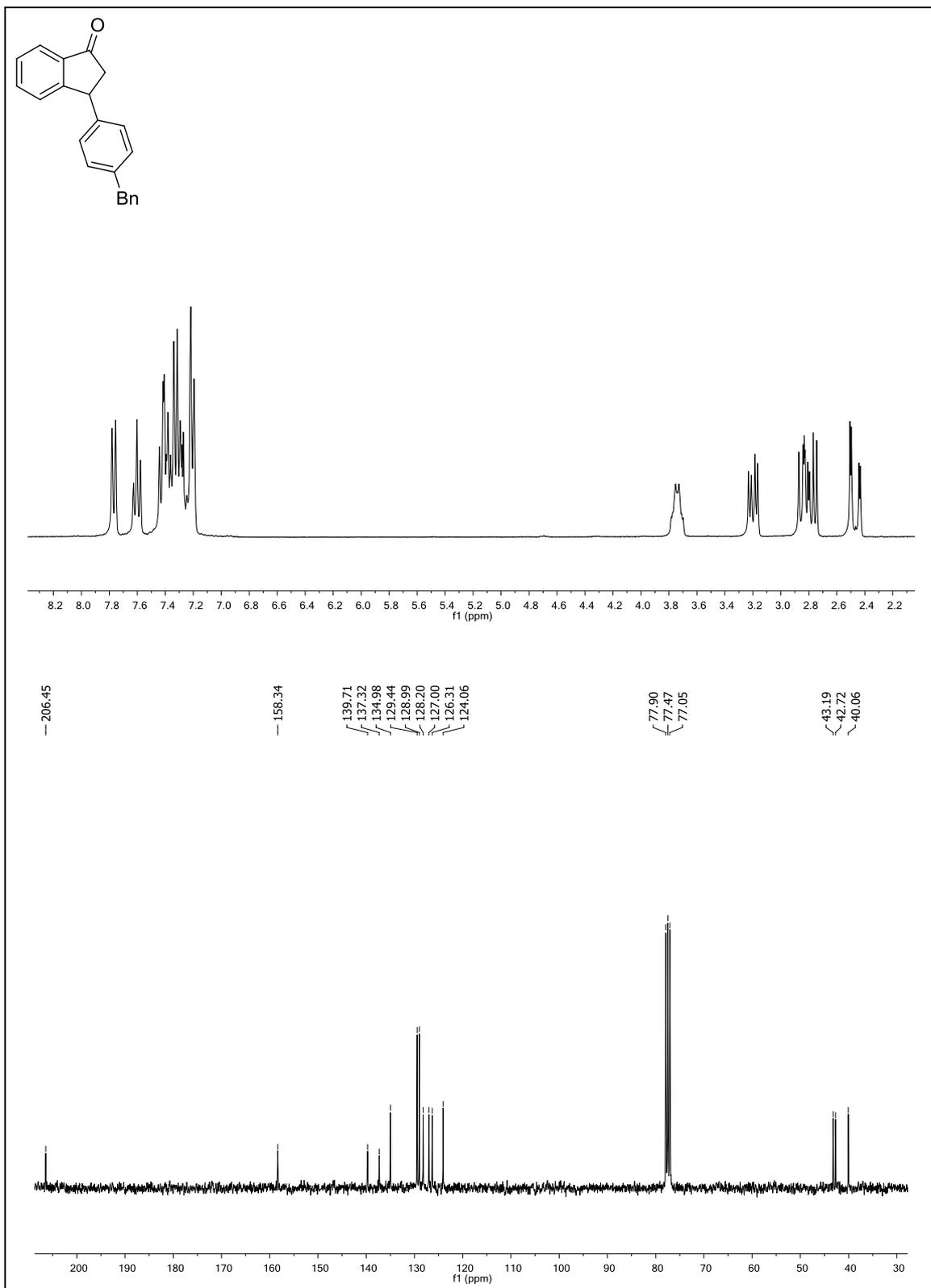
3-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4p)



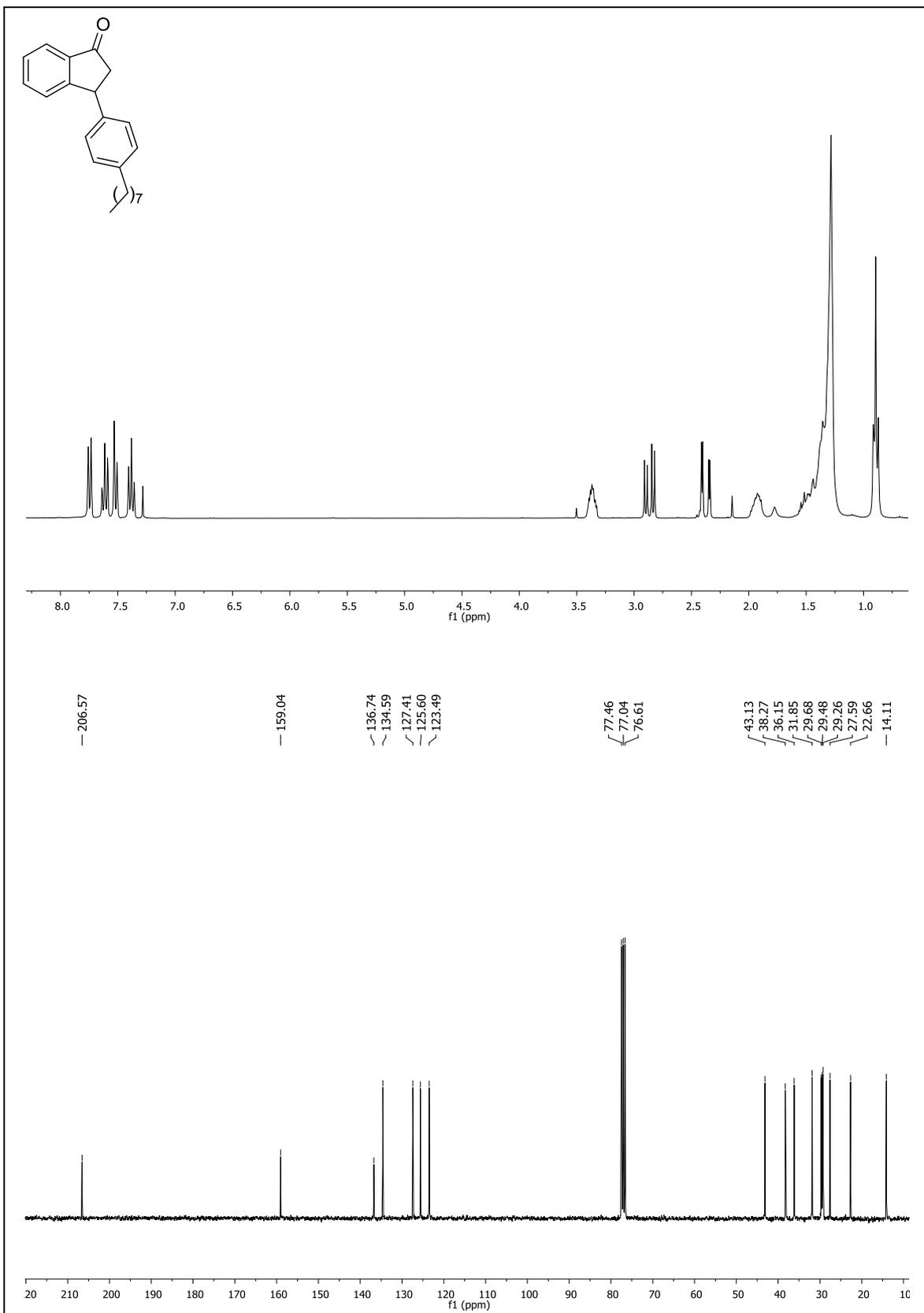
3-(4-Nitrofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4q)



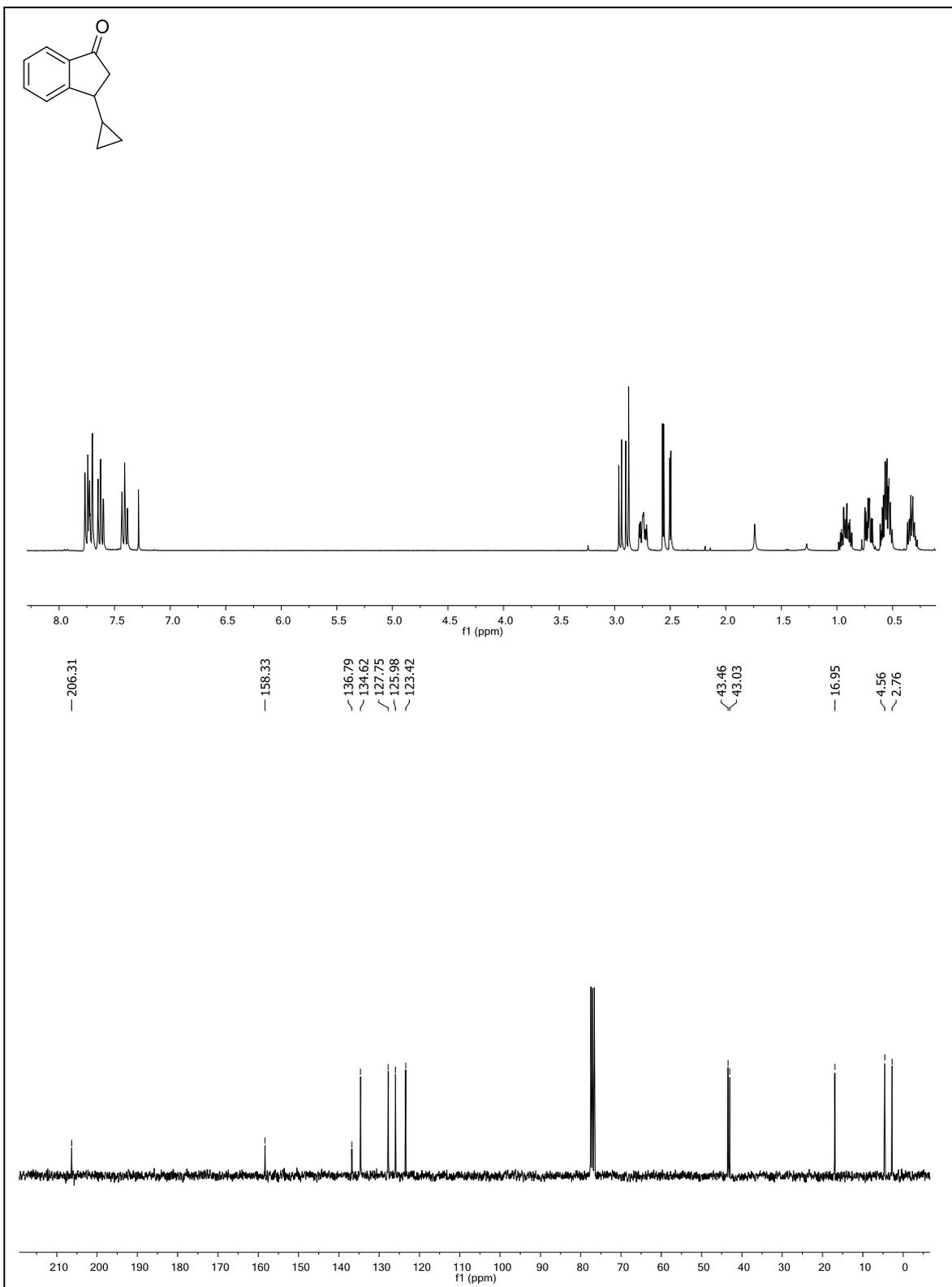
3-Bencil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4r)



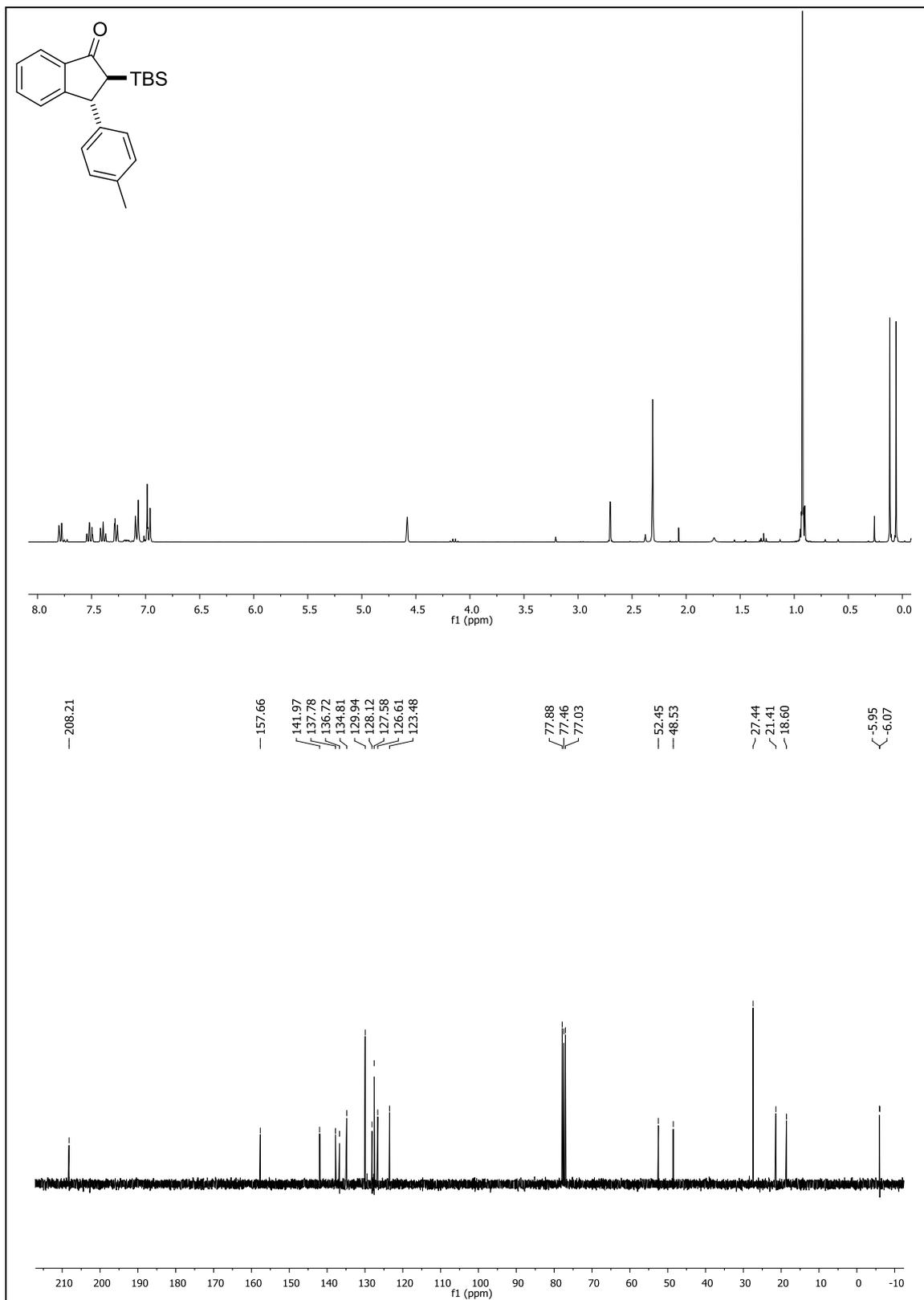
3-Octil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4s)



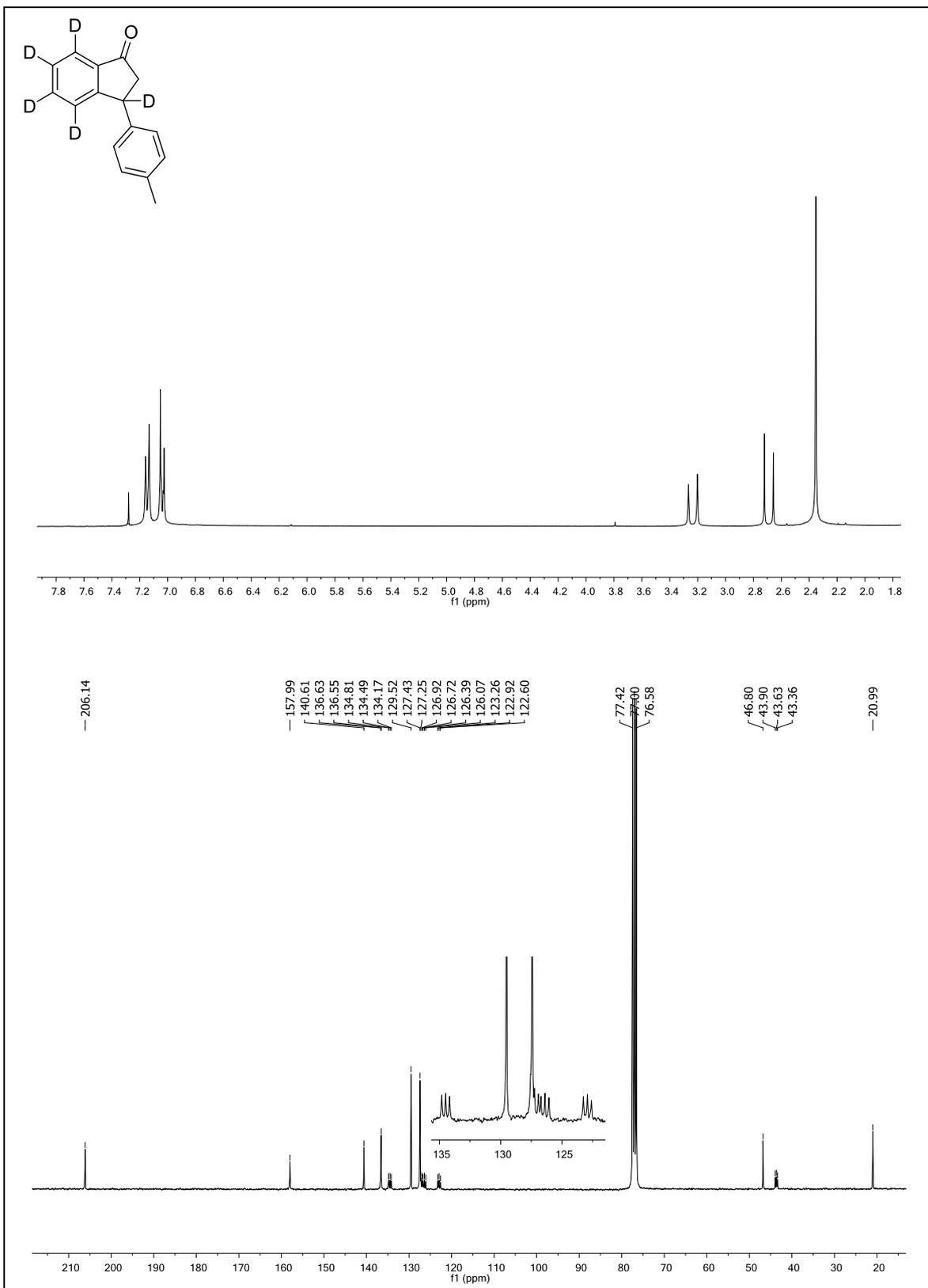
3-Ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4t)



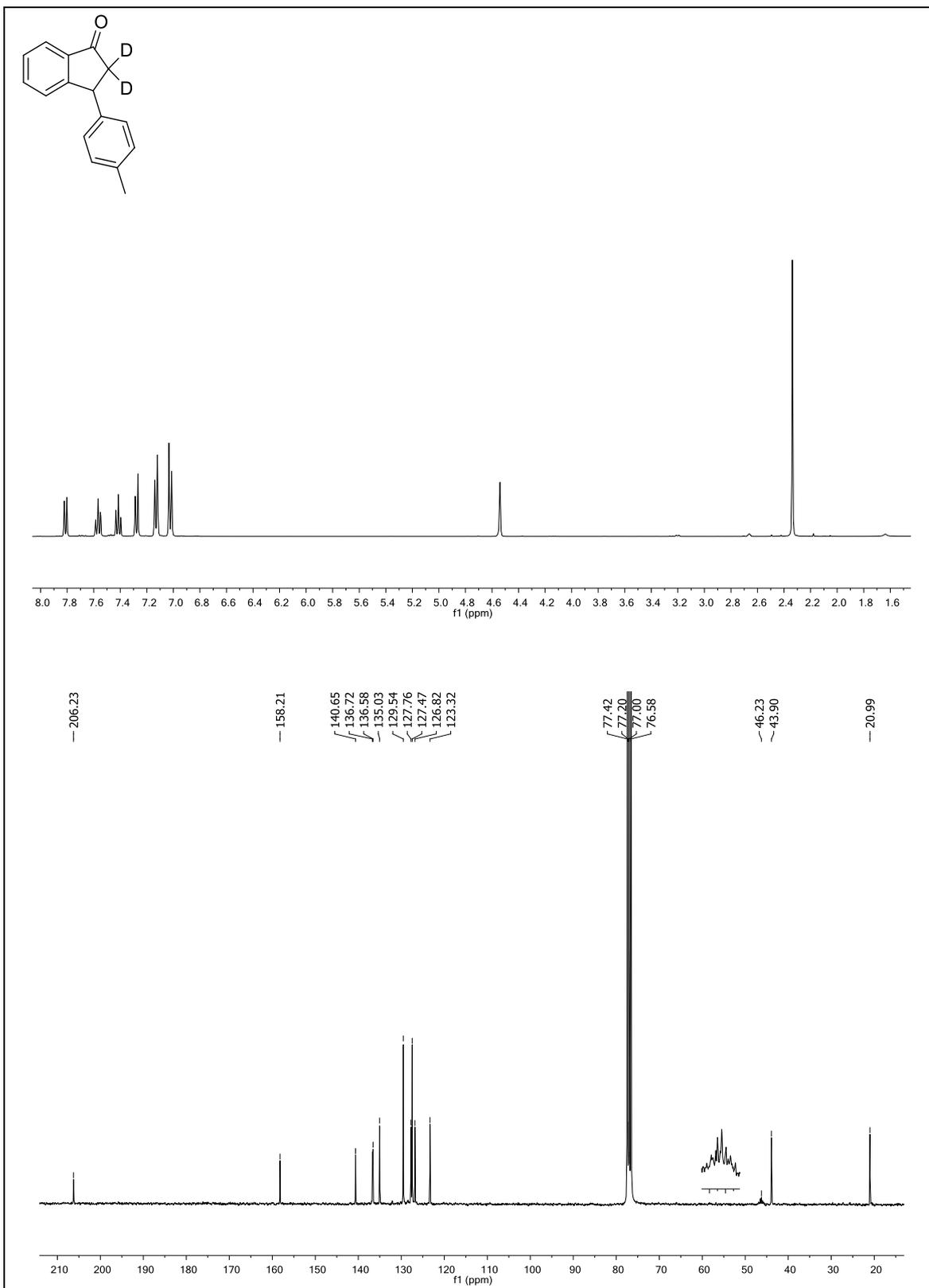
2-(*tert*-Butildimetilsilil)-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.6)



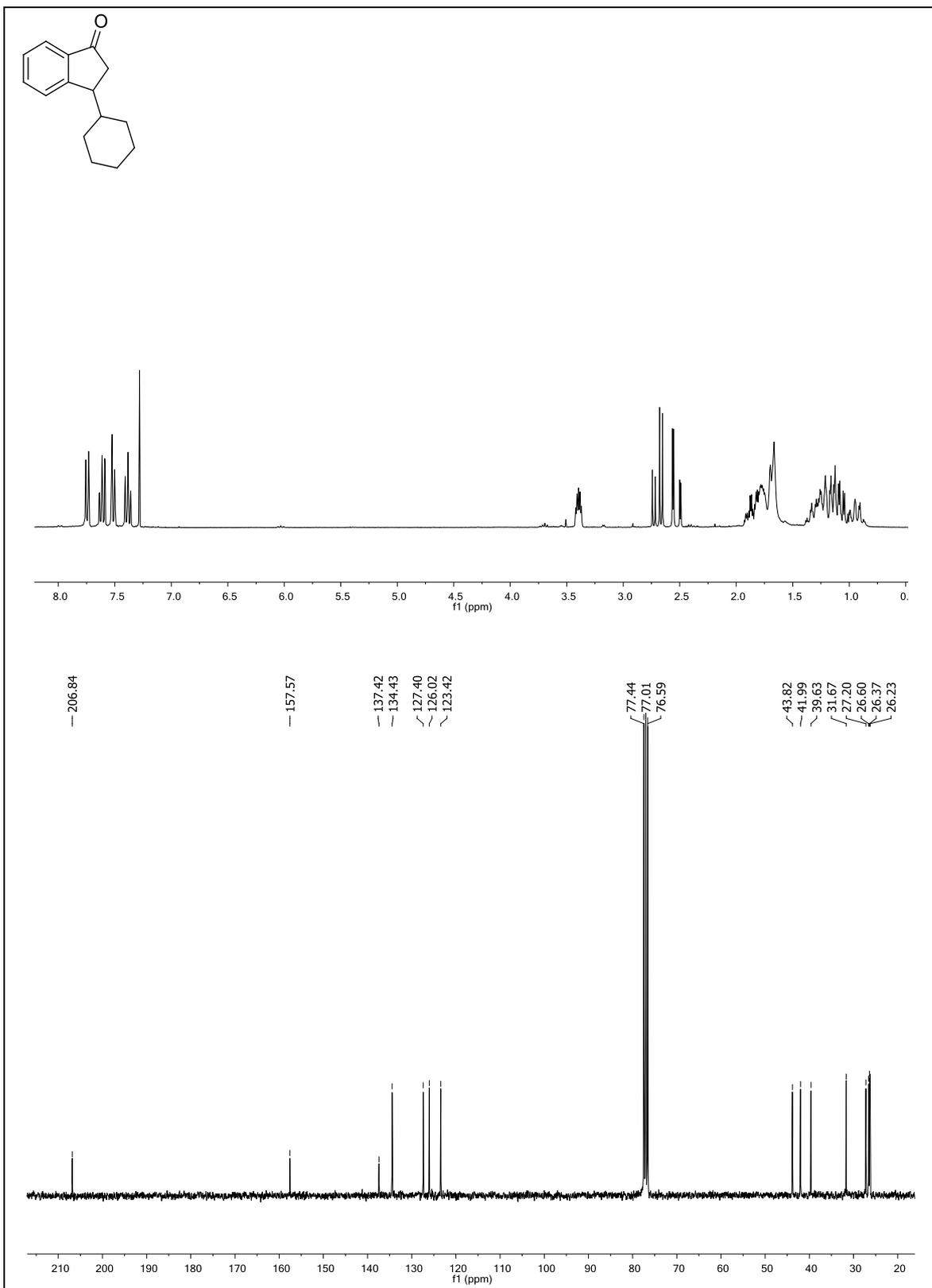
3,4,5,6,7-Pentadeutero-3-(*p*-Tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4a-*d*₅)



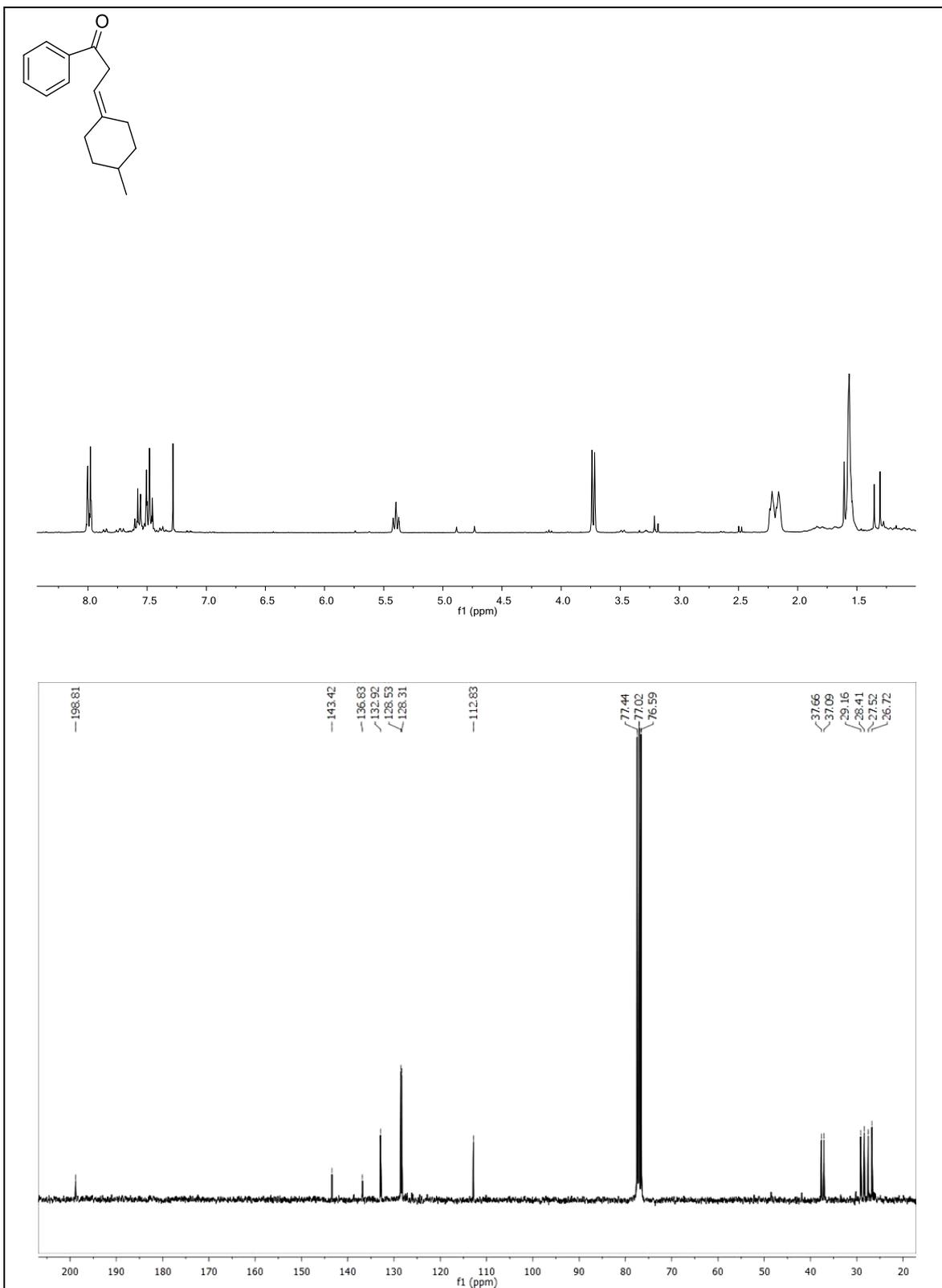
2,2-Dideutero-3-(*p*-Tolil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2.4a-d₂)



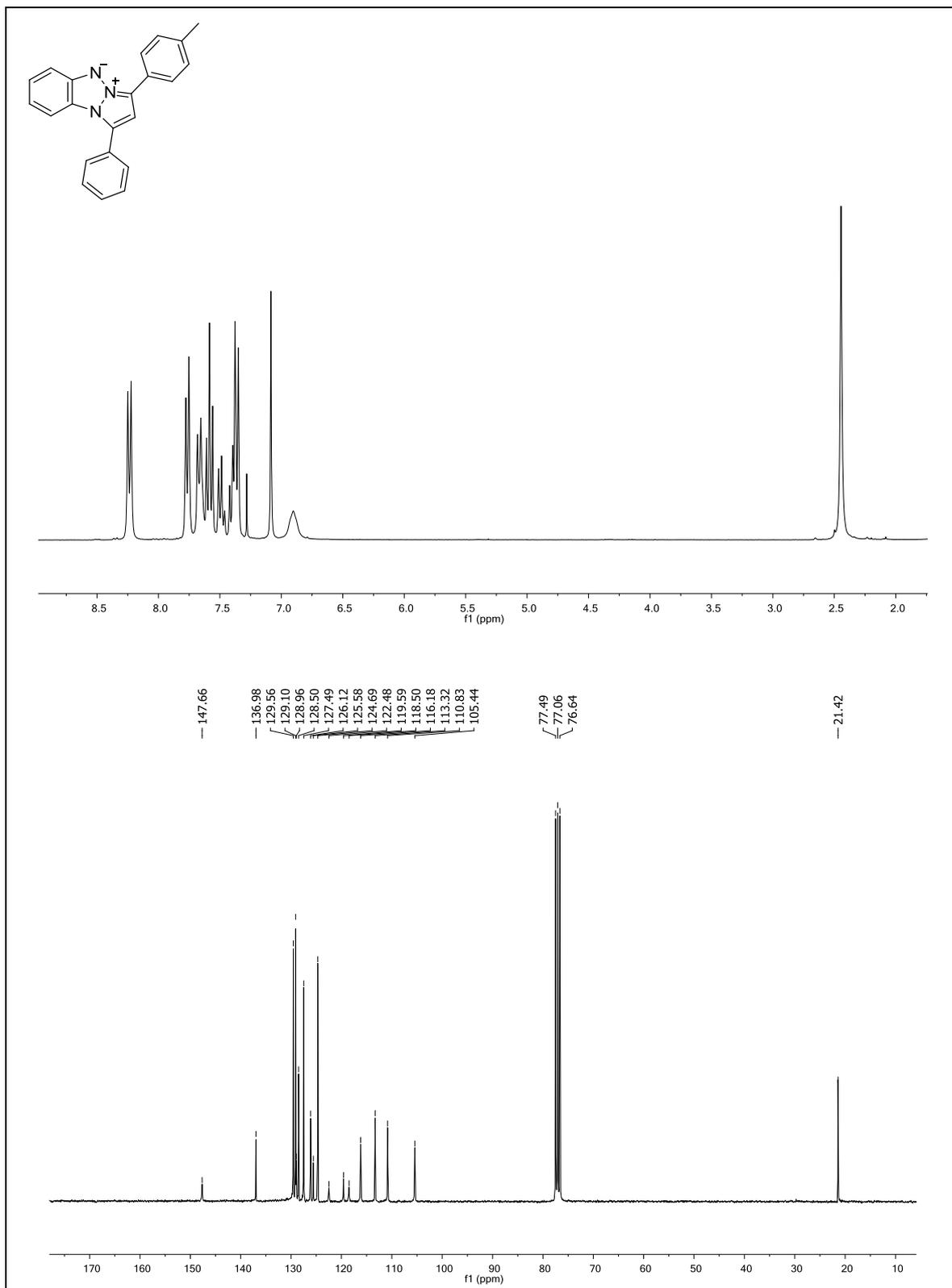
3-Ciclohexil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2.4u)



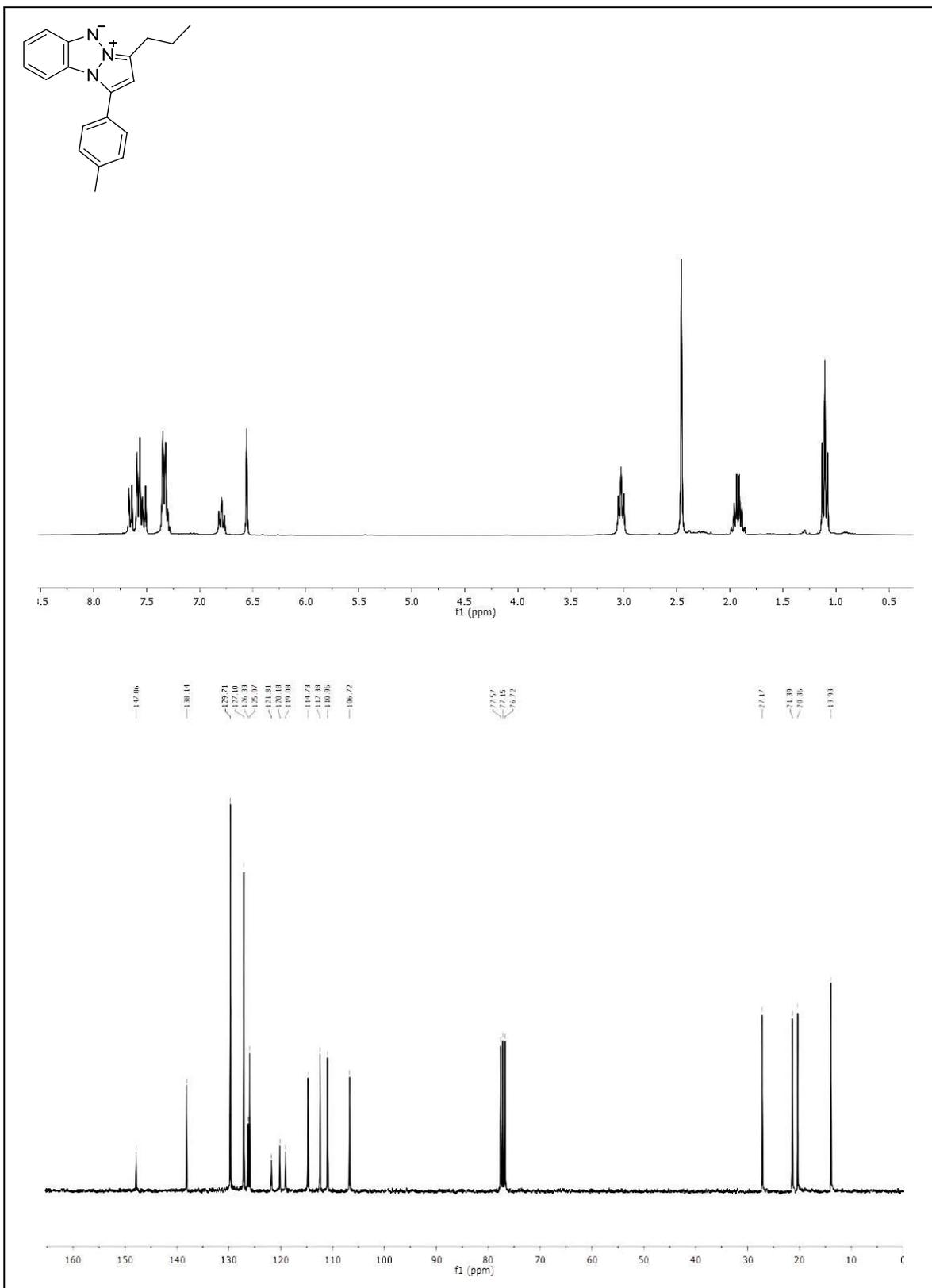
3-Ciclohexiliden-1-fenilpropan-1-ona (2.7)



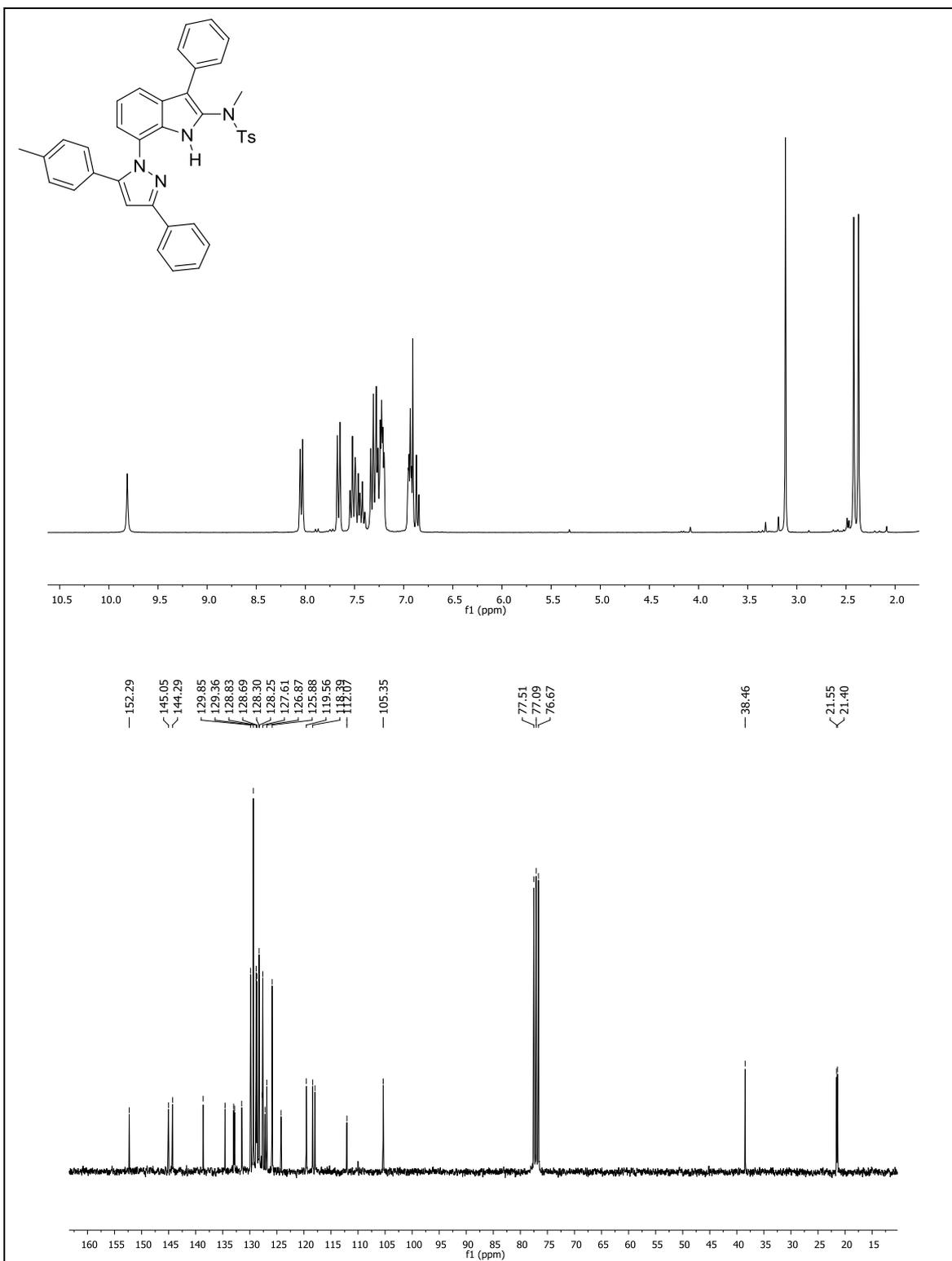
4-Fenil-6-(4-tolil)-2,3-benzo-1,3a,6a-triazapentaleno (3.3a)



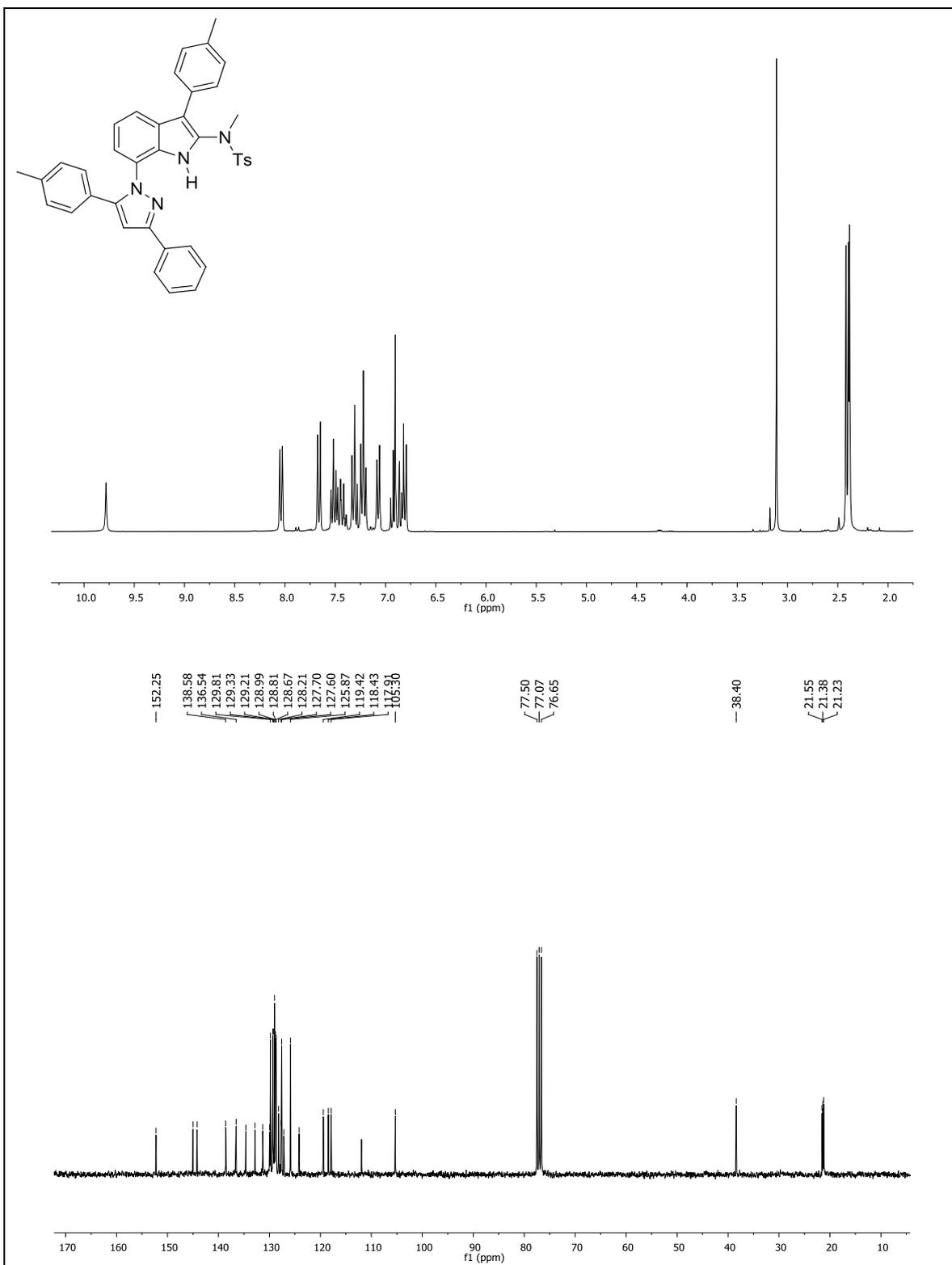
6-Propil-4-(4-tolil)-2,3-benzo-1,3a,6a-triazapentaleno(3.3c)



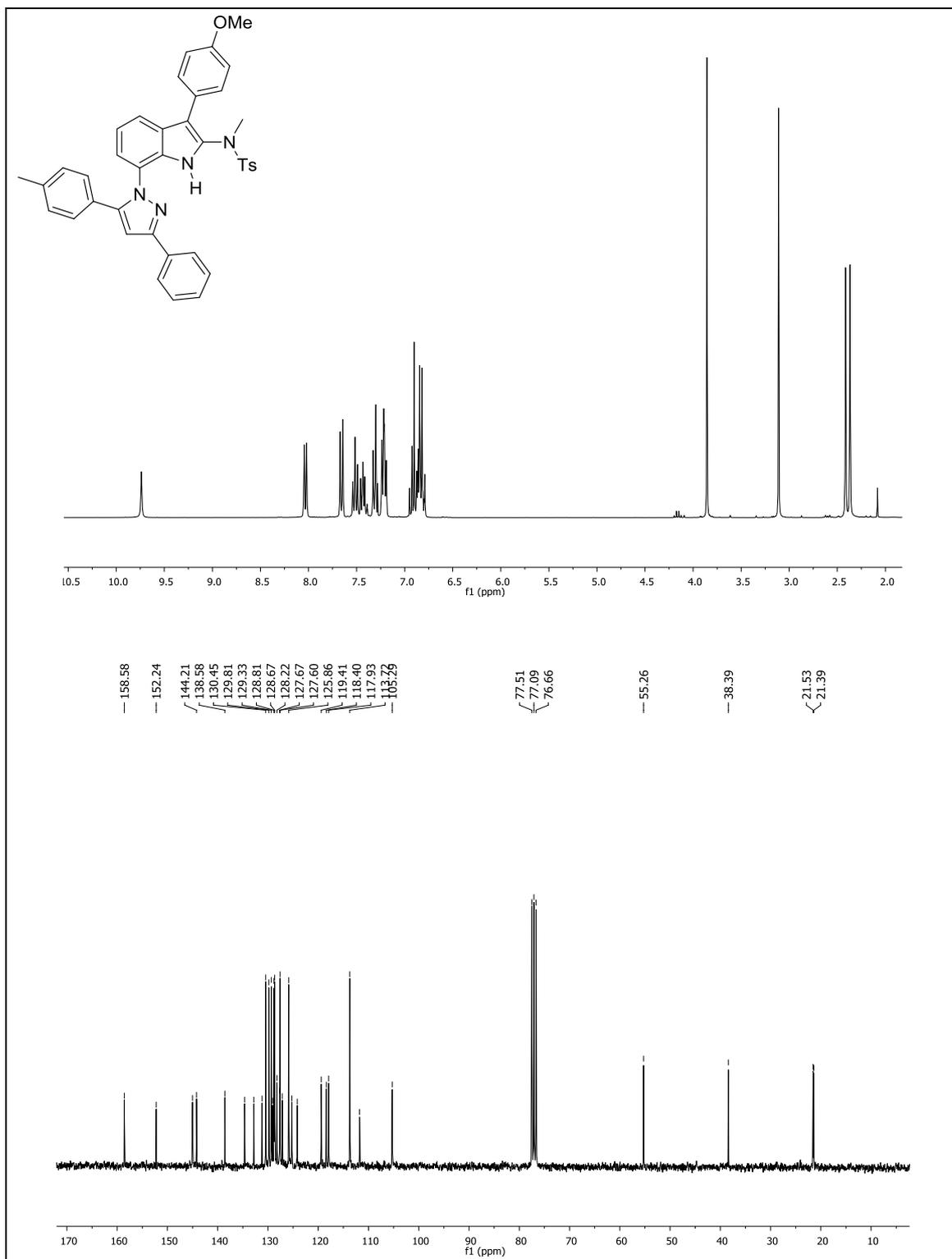
***N*,4-Dimetil-*N*-(3-fenil-7-(3-fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-indol-2-il)benzenosulfonamida (3.8a)**



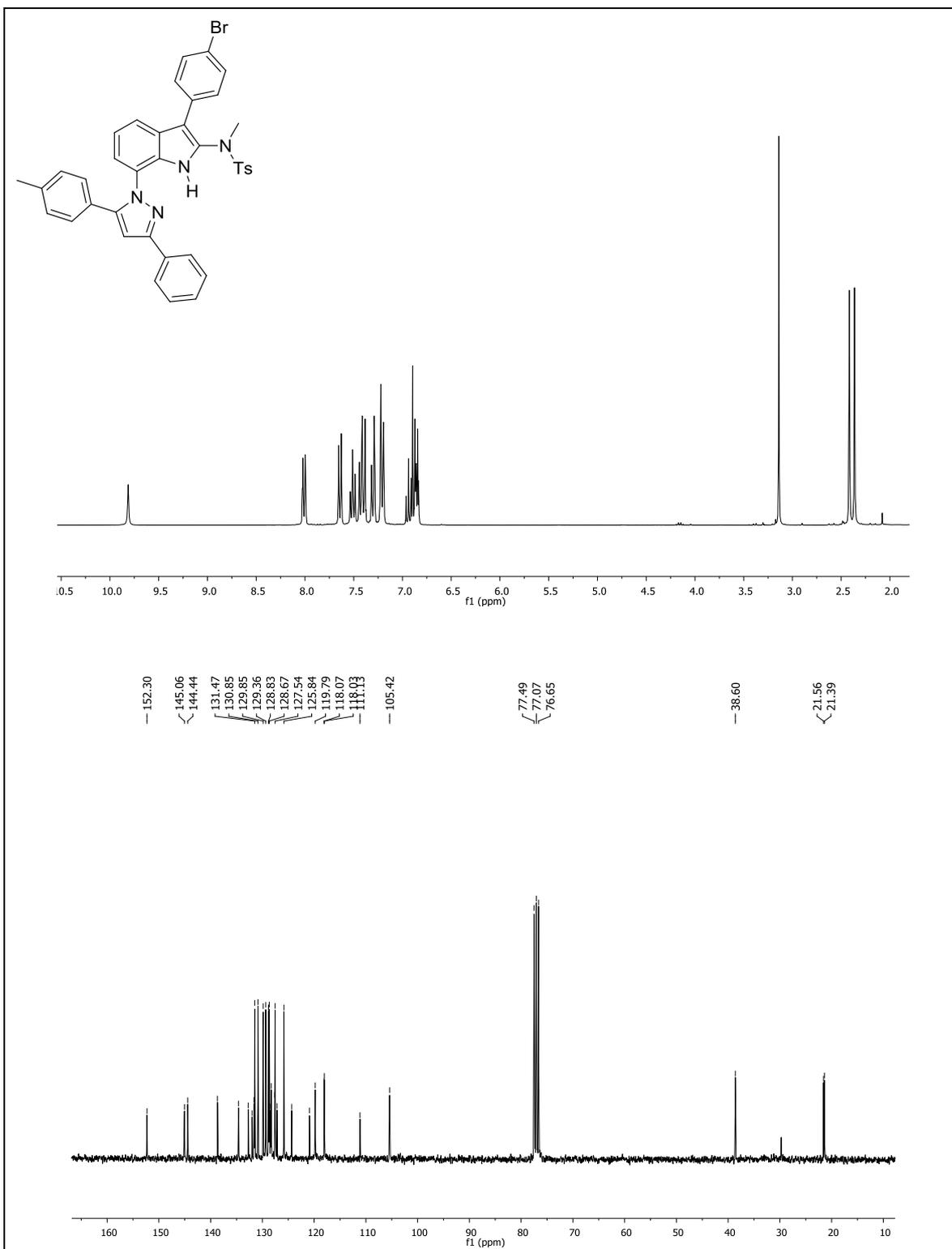
***N*,4-Dimetil-*N*-(7-(3-fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(*p*-tolil)-1*H*-indol-2-il)benzenosulfonamida (3.8b)**



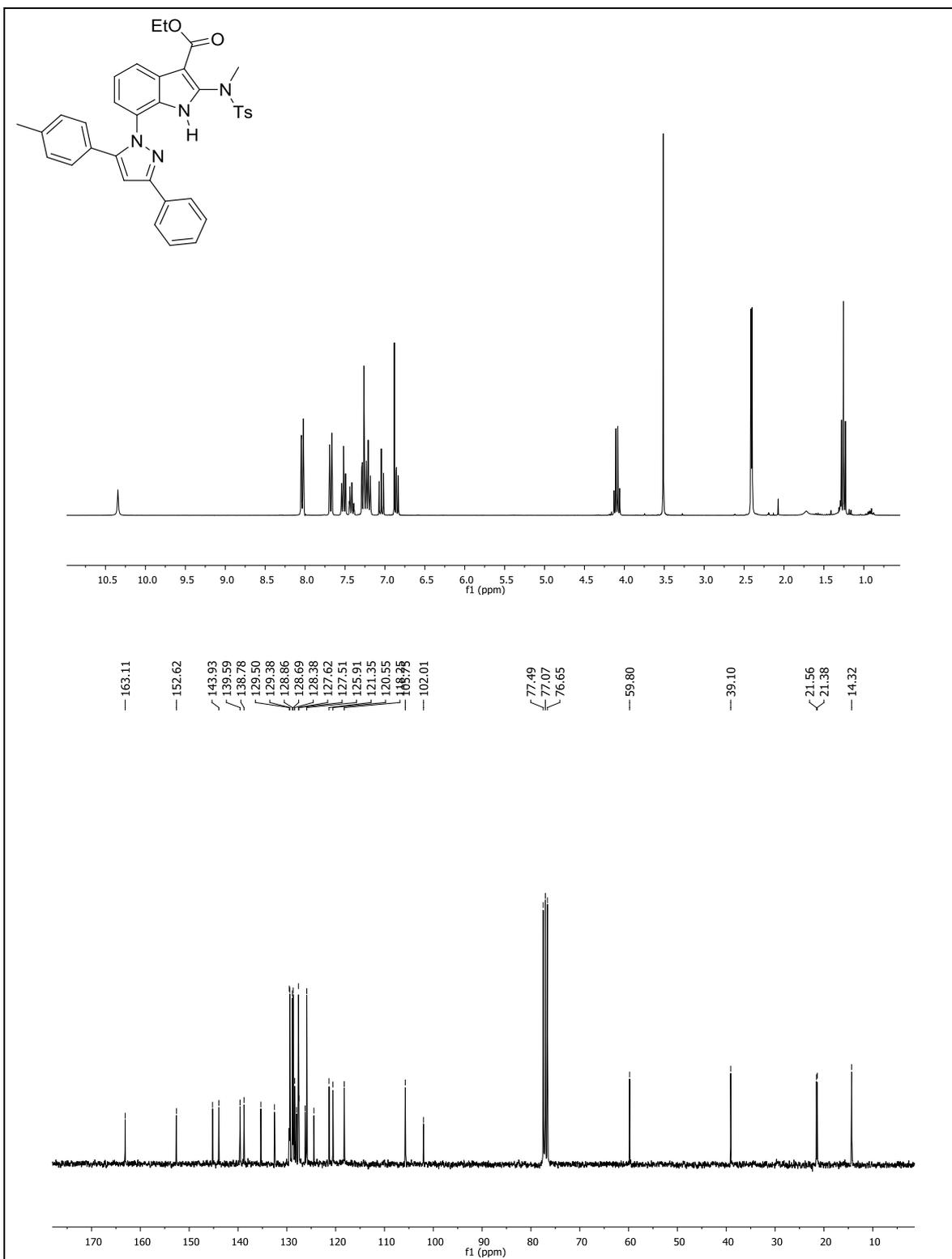
***N*,4-Dimetil-*N*-(7-(3-fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-indol-2-il)benzenosulfonamida (3.8c)**



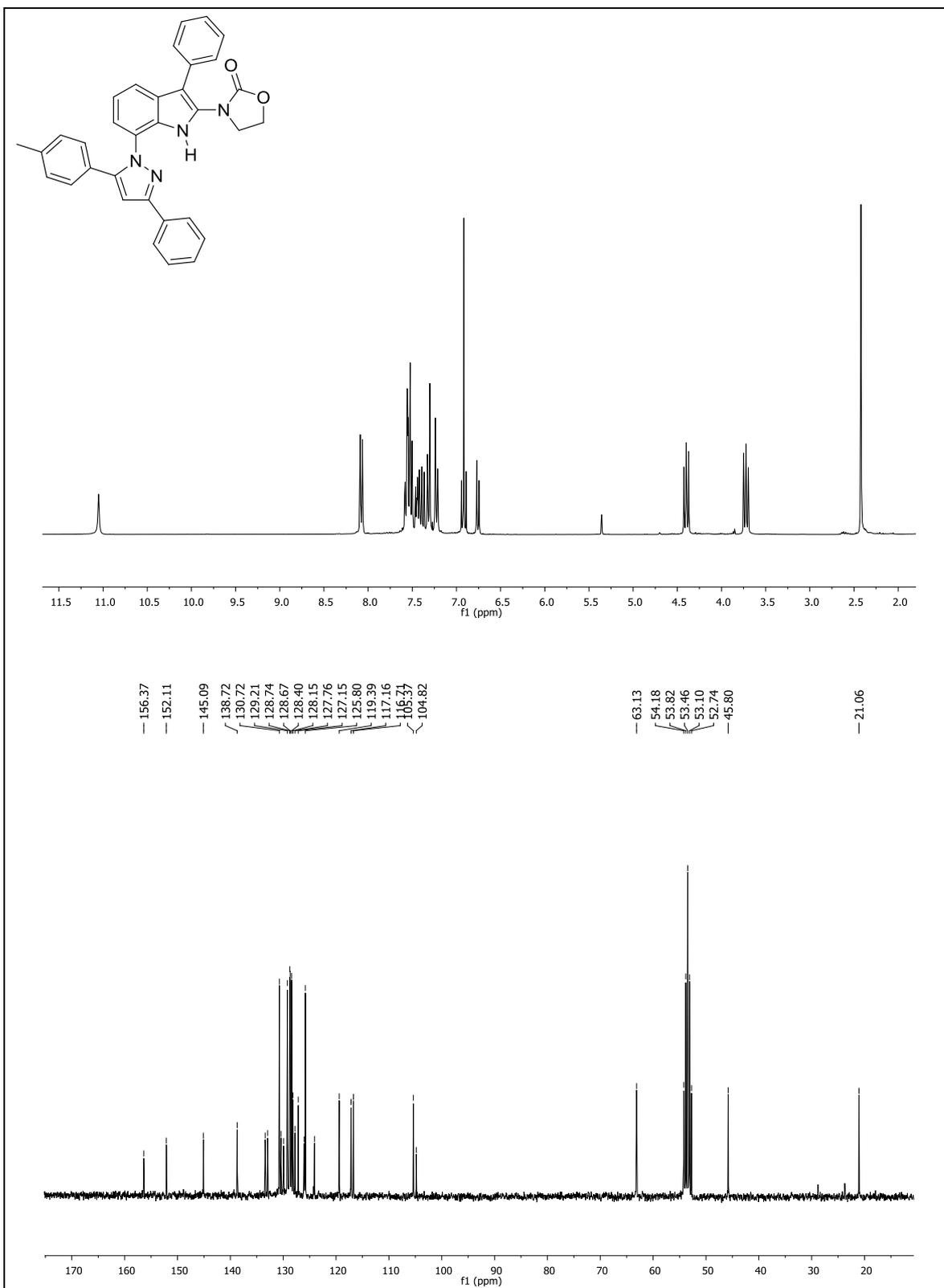
***N*,4-Dimethyl-*N*-(3-(4-bromofenil)-7-(3-fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-indol-2-il)benzenosulfonamida (3.8d)**



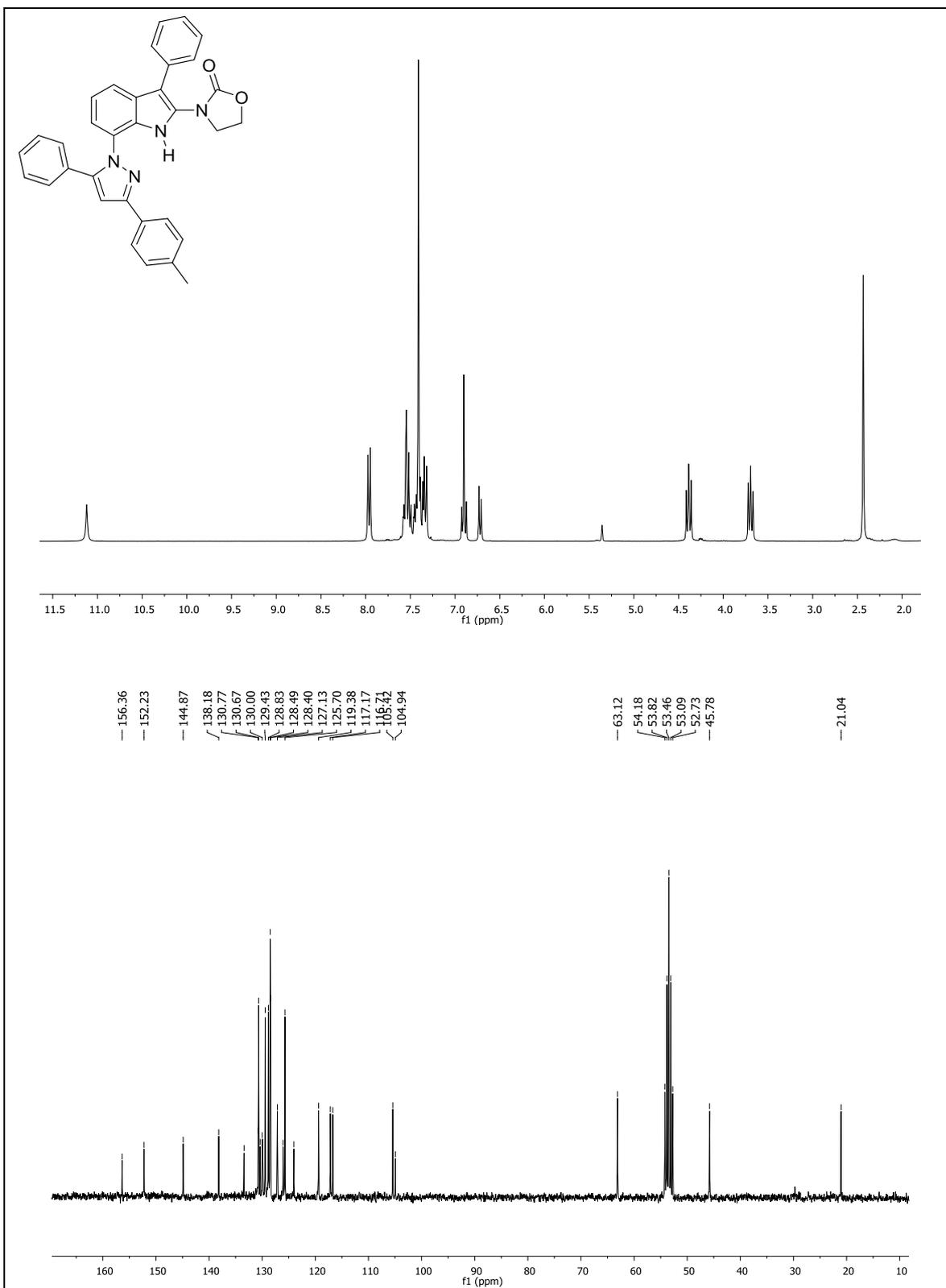
4-(2-((N,4-Dimetilfenil)sulfonamido)-7-(3-fenil-5-(p-tolil)-1H-pirazol-1-il)-1H-indol-3-il)benzoato de metilo (3.8e)



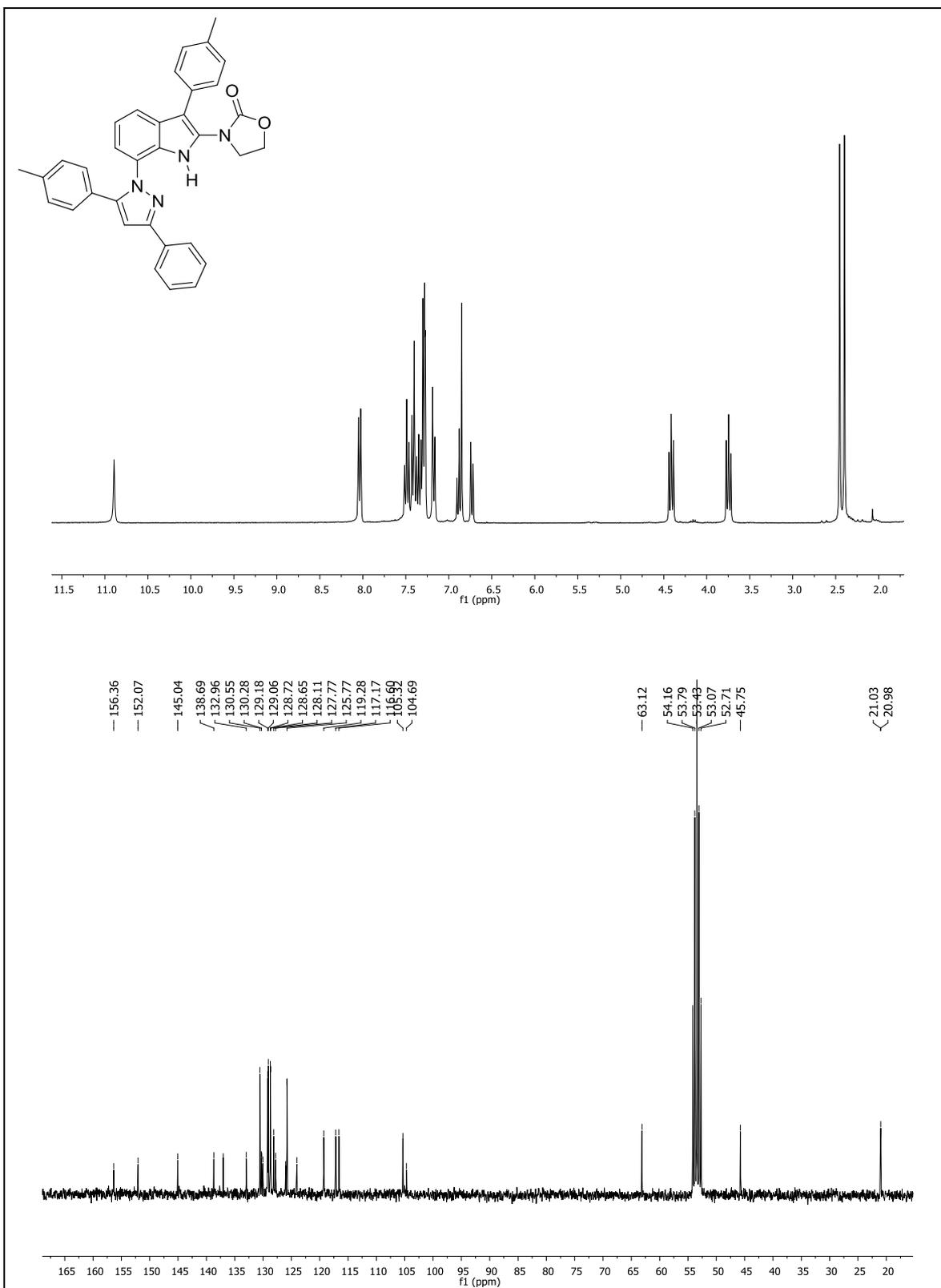
3-(3-Fenil-7-(3-fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-indol-2-il)oxazolidin-2-ona
(3.8f)



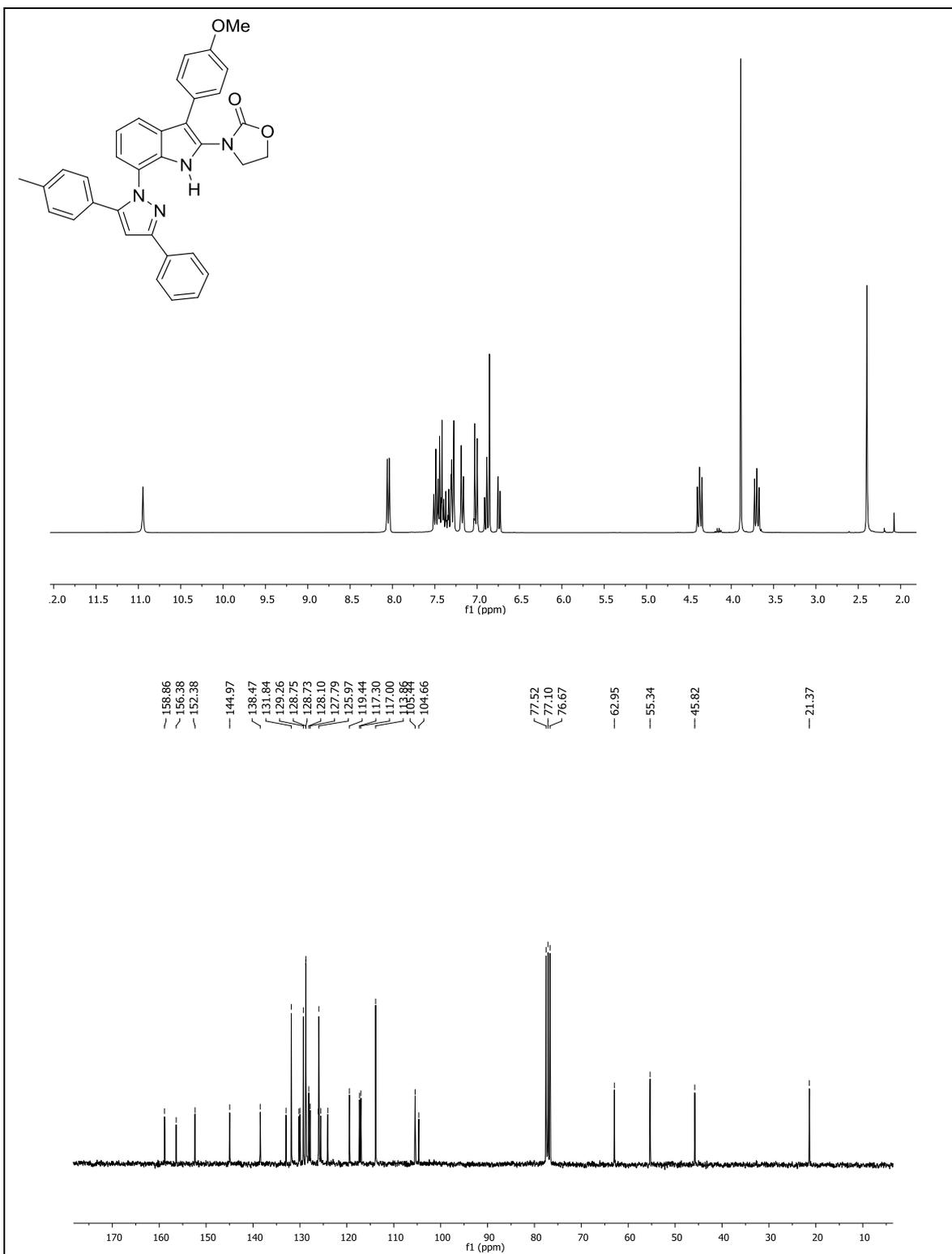
3-(3-(Fenil)-7-(5-fenil-3-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-indol-2-il)oxazolidin-2-ona
(3.8g)



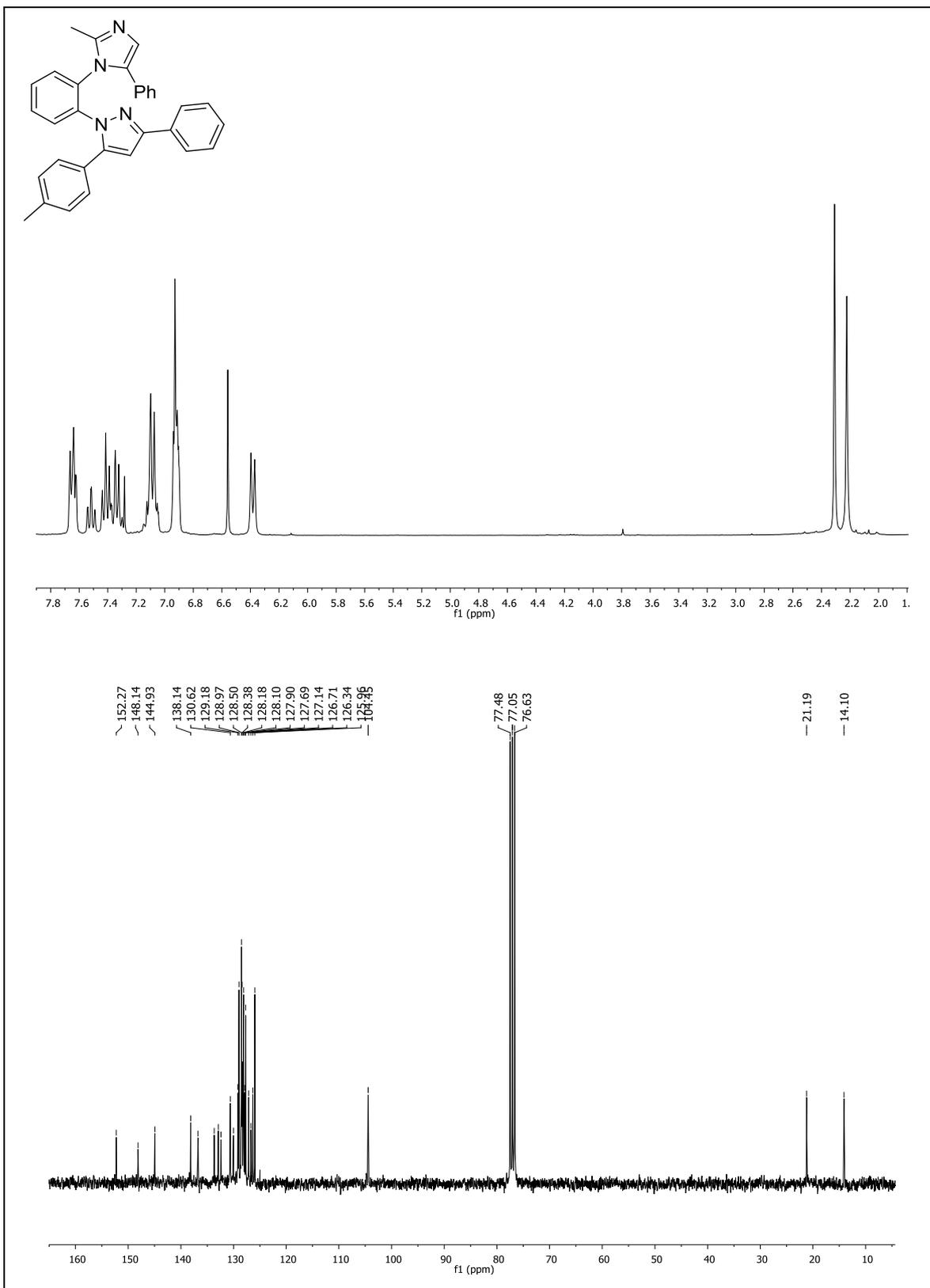
**3-(7-((3-Fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(*p*-tolil)-1*H*-indol-2-il)oxazolidin-2-ona
(3.8h)**



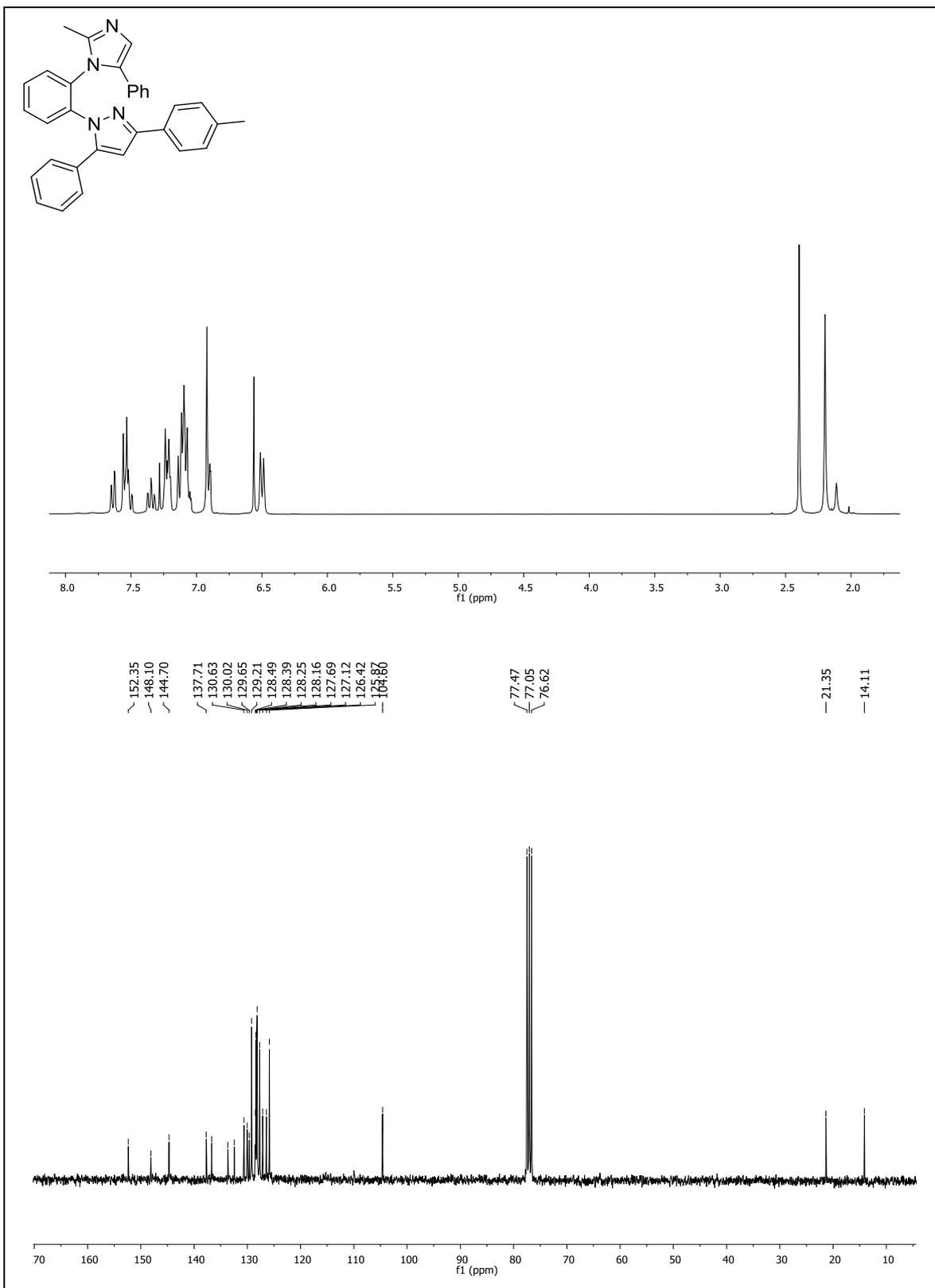
3-(7-((3-Fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-indol-2-il)oxazolidin-2-ona (3.8i)



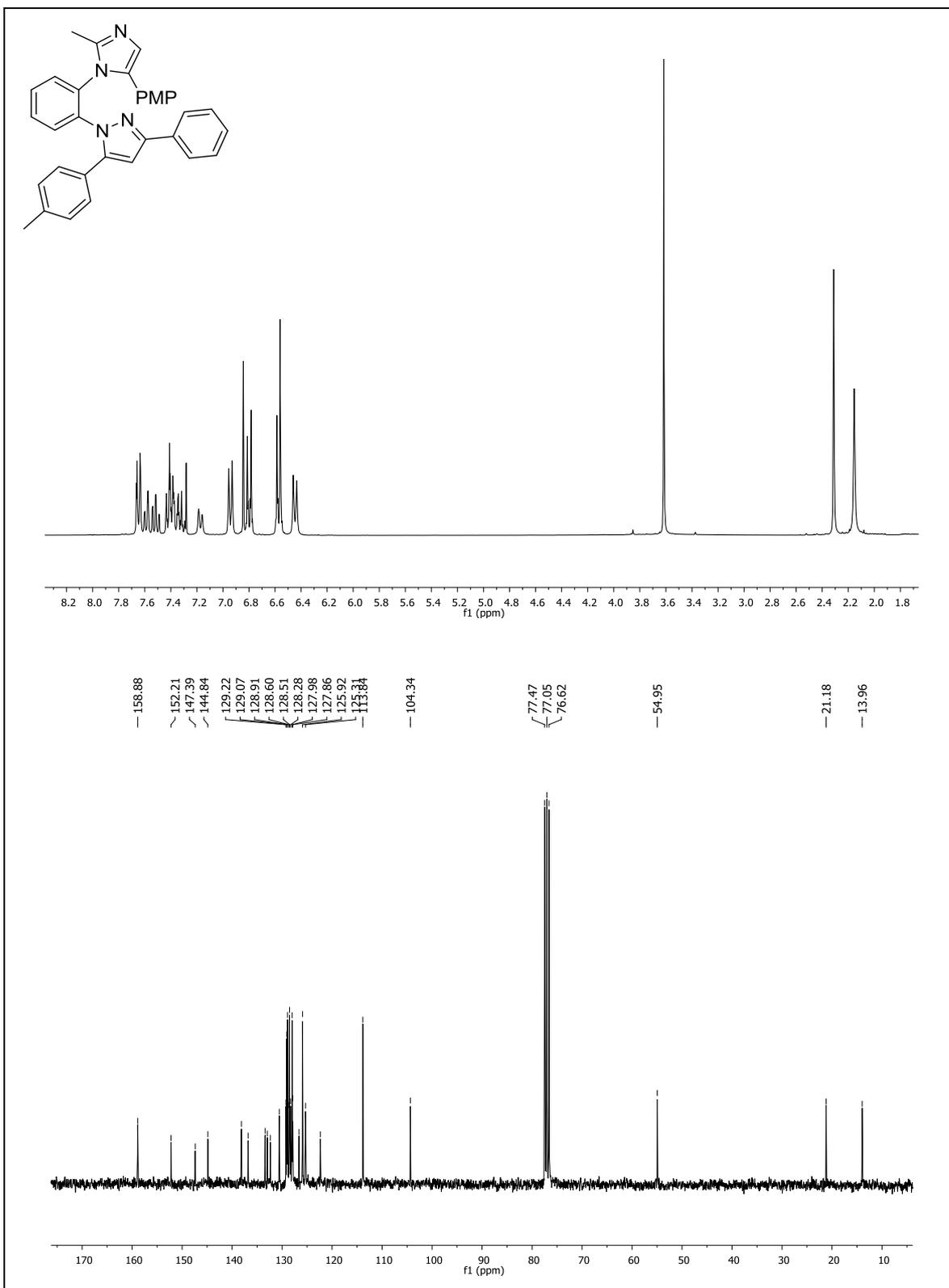
1-(2-(5-Fenil-2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14a)



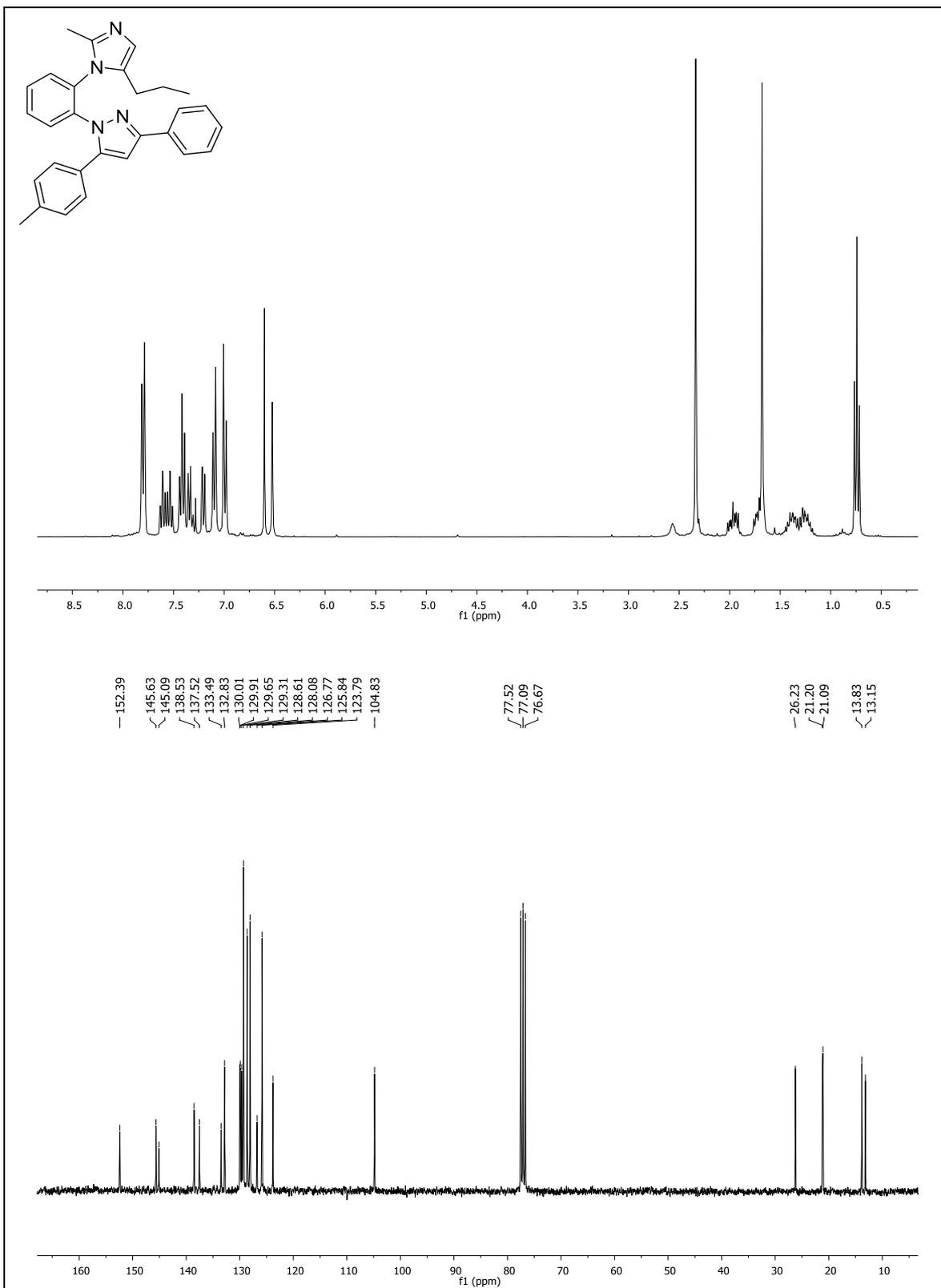
1-(2-(5-Fenil-2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5-fenil-3-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14b)



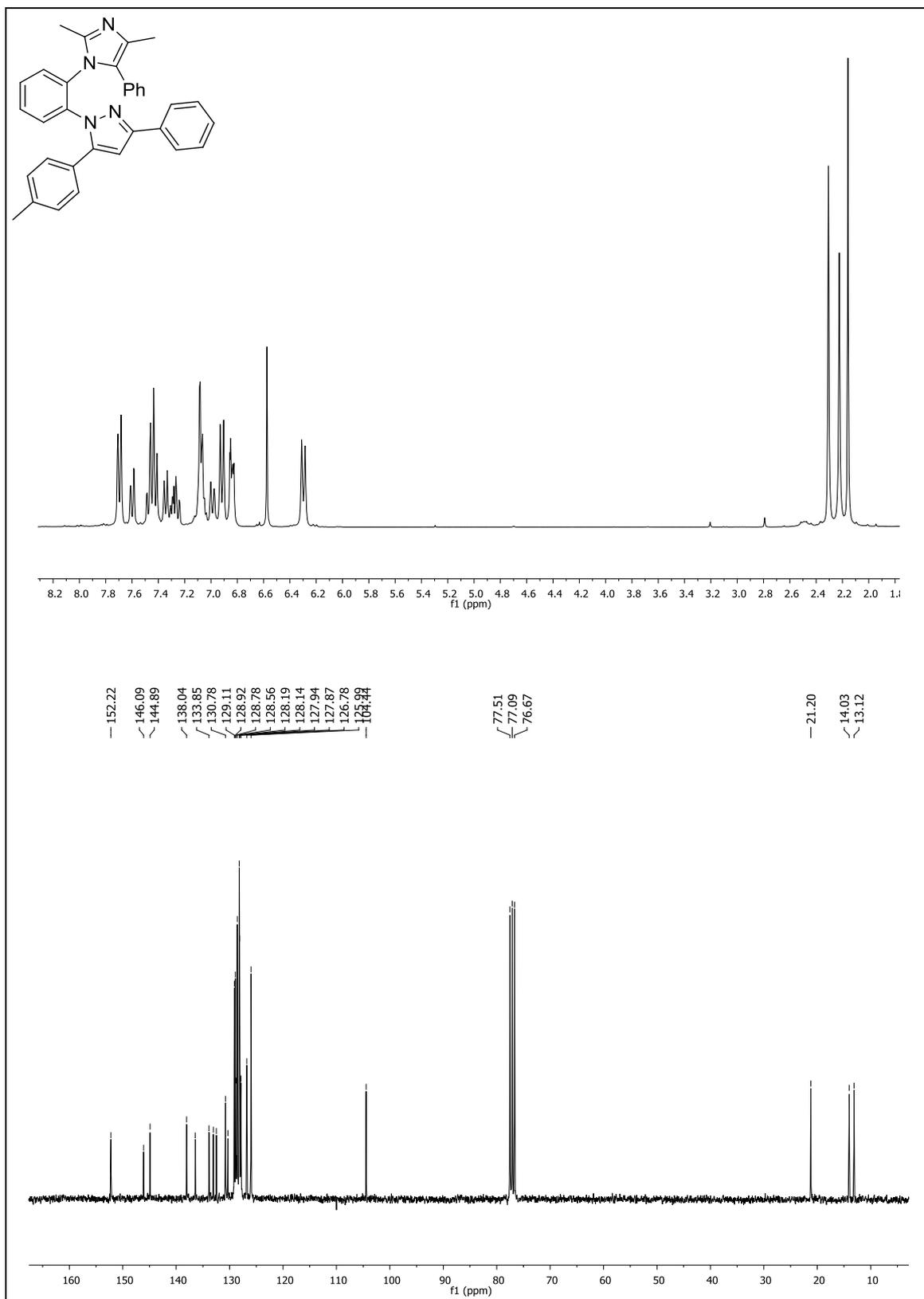
1-(2-(2-Metil-5-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14e)



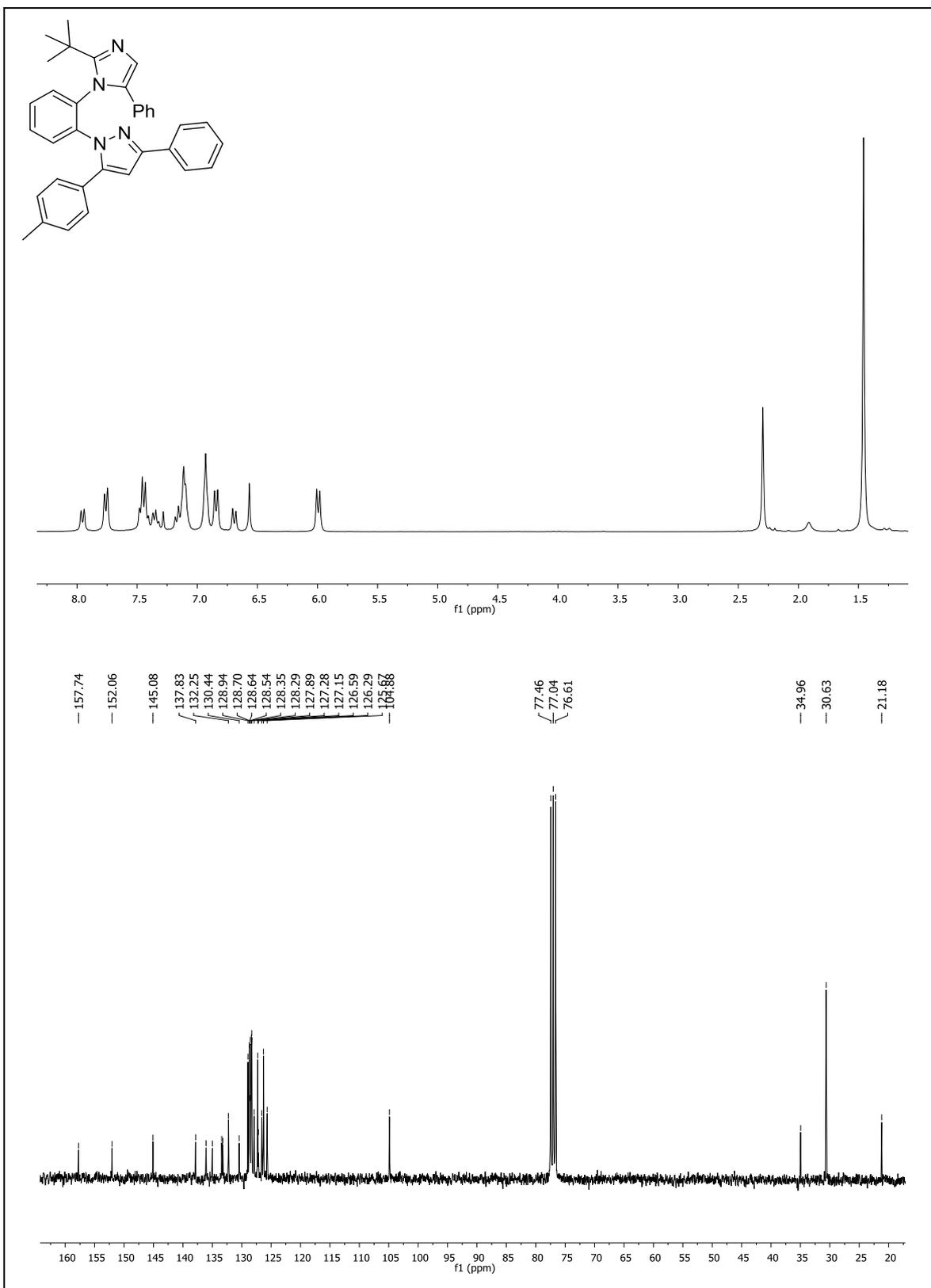
1-(2-(2-Metil-5-propil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14g)



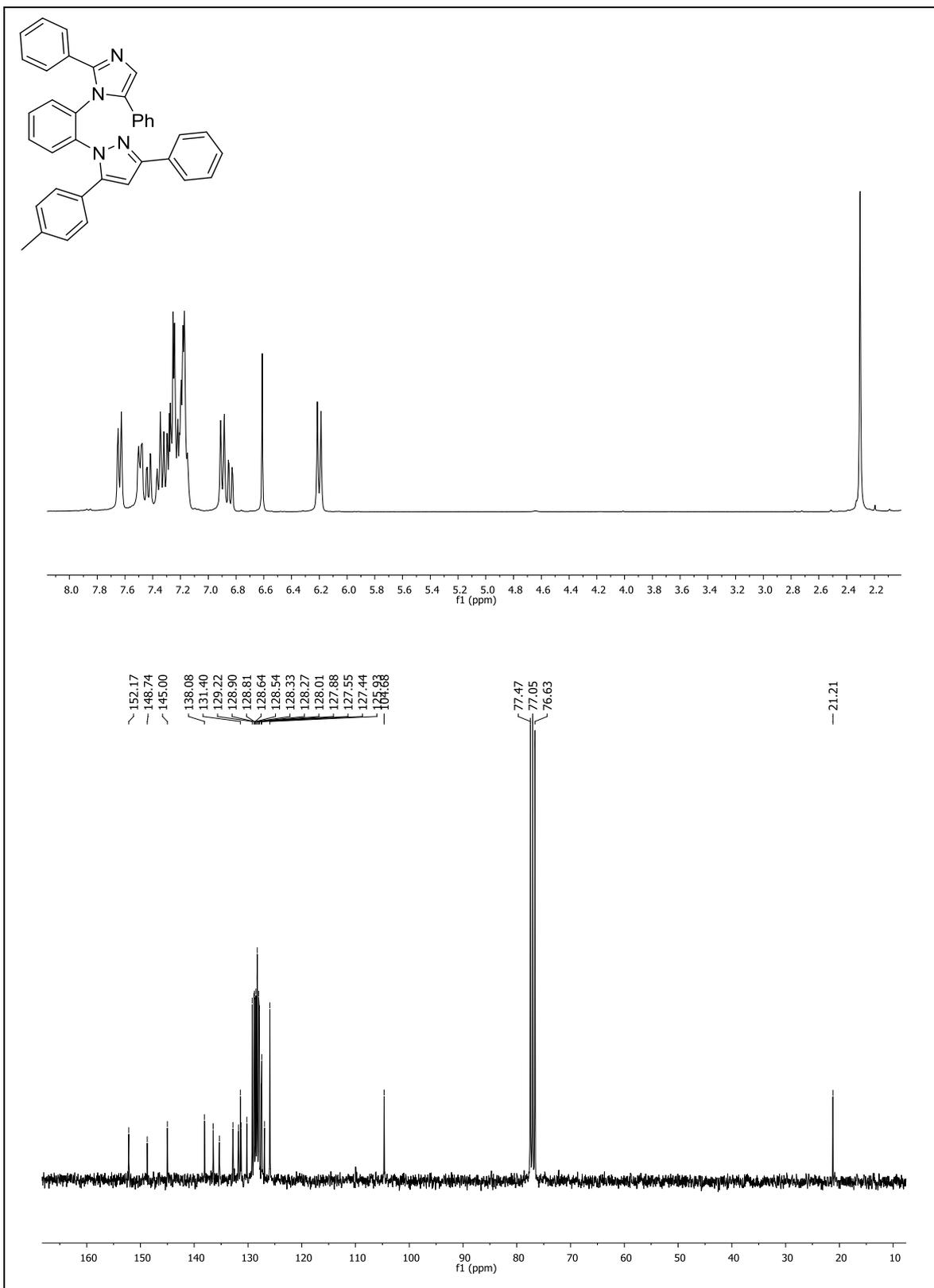
**1-(2-(2,4-Dimetil-5-fenil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol
(3.14h)**



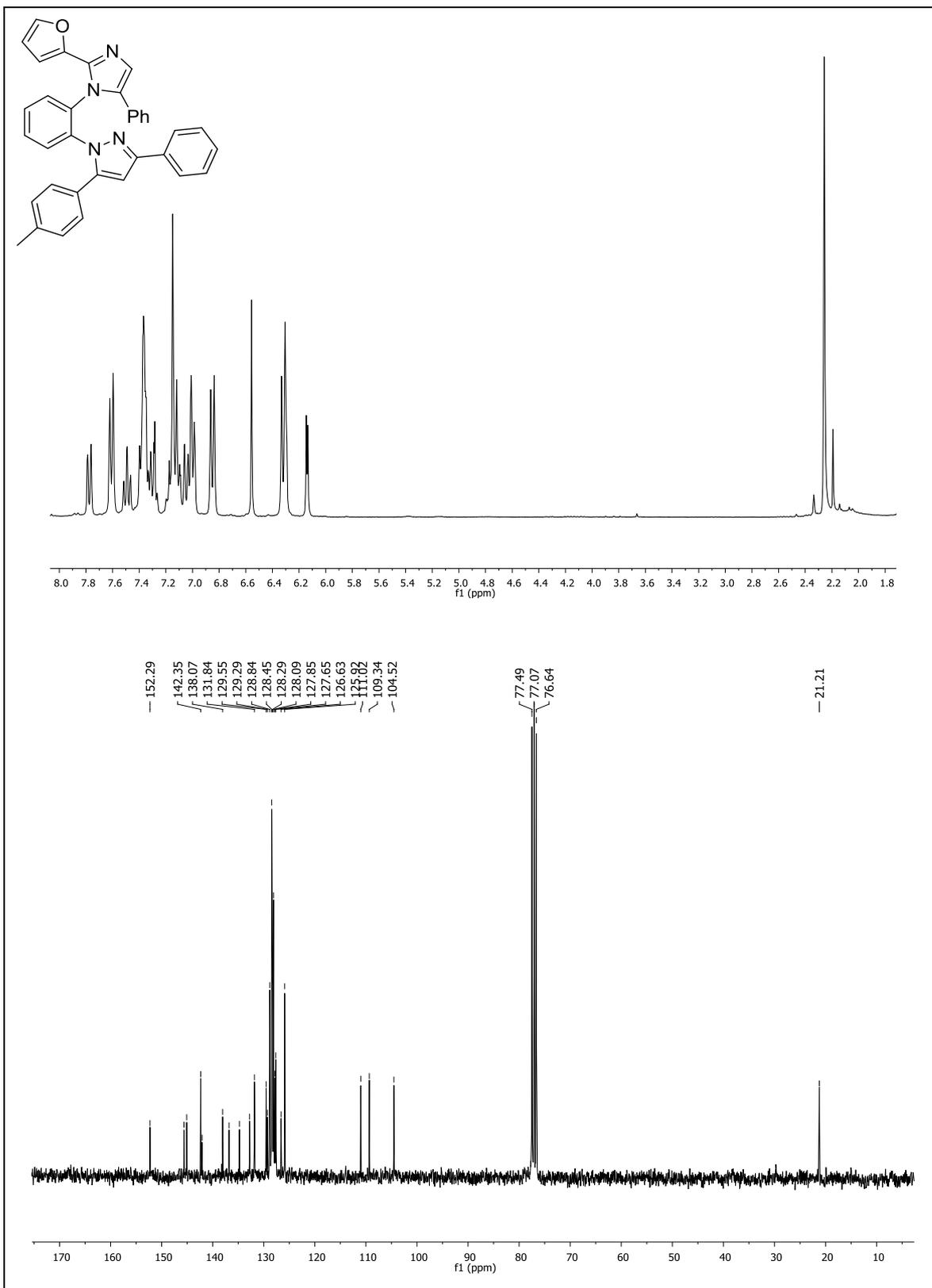
1-(2-(5-Fenil-2-dimetiletil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14j)



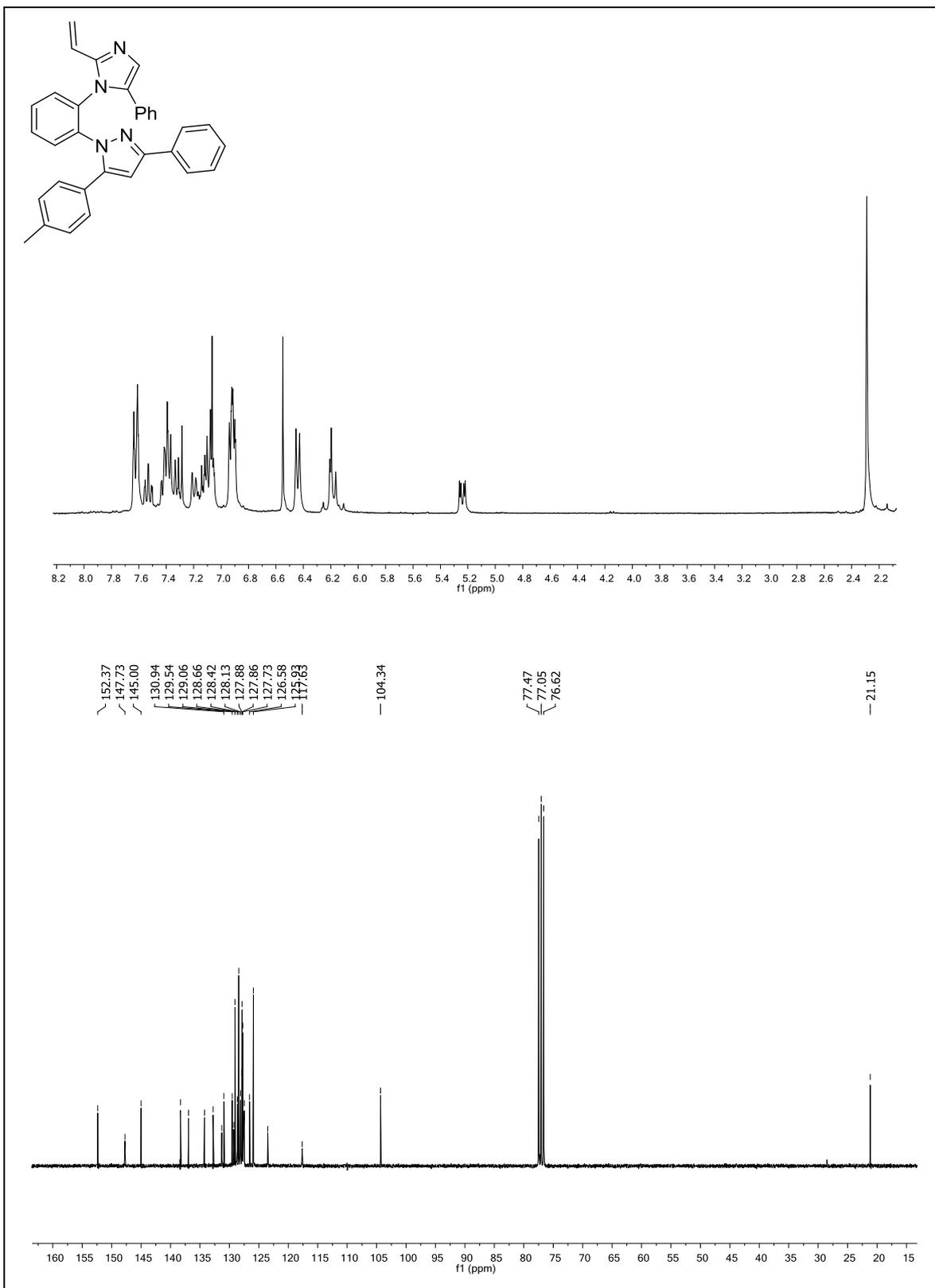
1-(2-(2,5-Difenil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14k)



1-(2-(5-Fenil-2-(2-furil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14I)



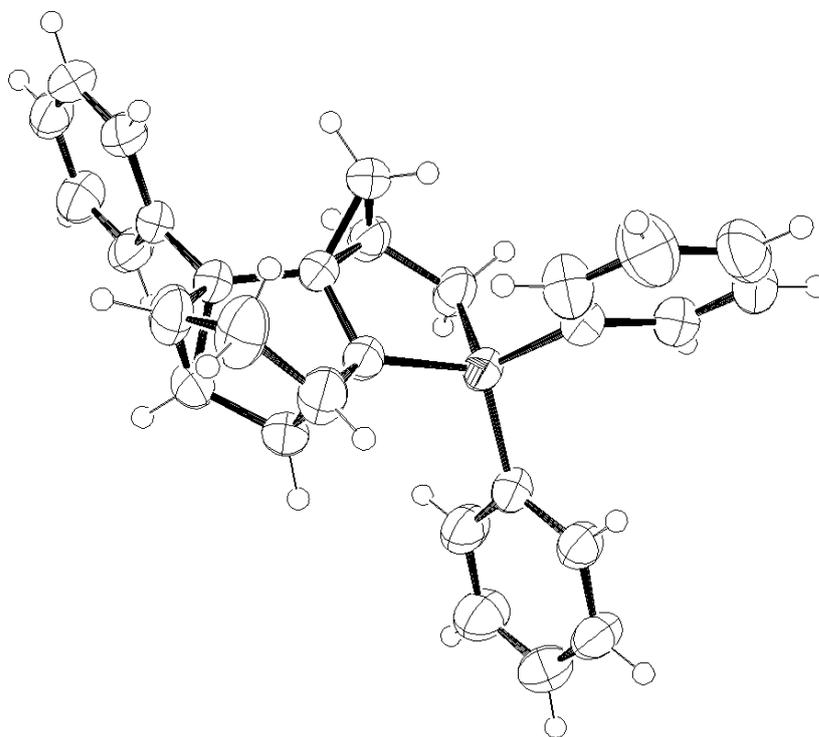
1-(2-(2-Ethenil-5-fenil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14m)



ANEXO II

Datos Cristalográficos

(3*a*1*R,3*b*5*,4*a**R**,4*a*1*R**)-3,3,4*b*-trifenildecahidrociclopropa[*c*]diciclopropa[1,6:3,4]pentaleno[1,2-*b*]silol (1.12).**



Fórmula molecular: C₂₉ H₂₆Si; **Peso molecular**= 402.59, **T** = 293 (2) K, **λ** = 1.5418 Å.

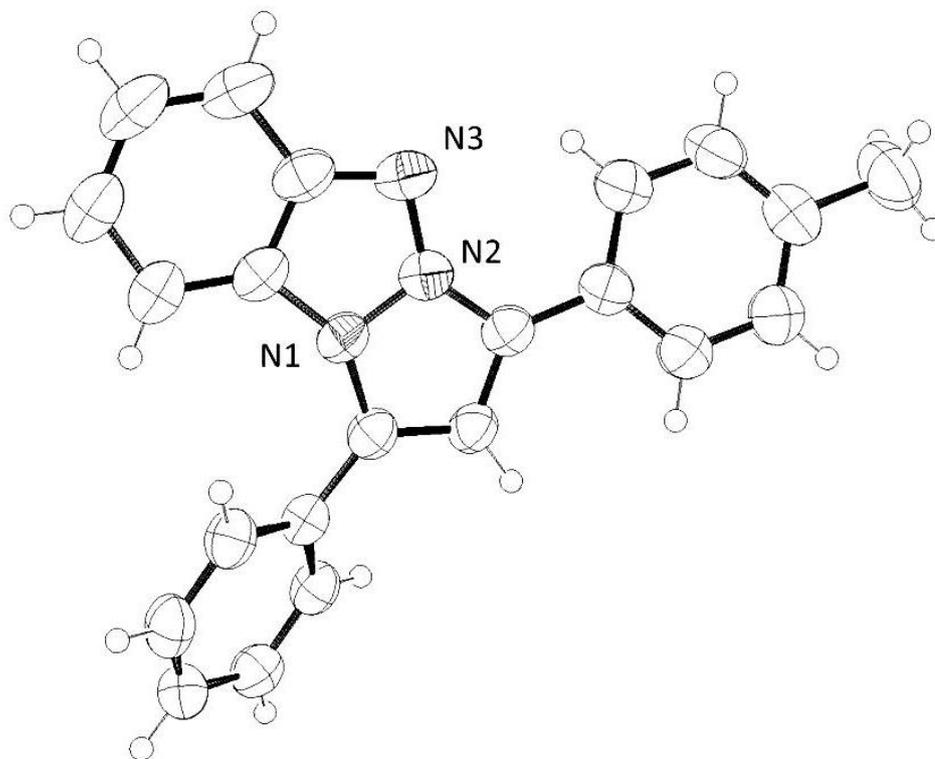
Sistema cristalino: Monoclínico; **Grupo espacial:** P21/n

Dimensiones de la celda unidad: *a* = 12.0592(15) Å, *b* = 7.6580(3) Å; *c* = 24.1296(11) Å, **β** = 92.997(5) °; **Volumen** = 2225.3(3) Å³; **Z** = 4; **ρ_{calcd}** = 1.202 Mg m⁻³; **μ** = 1.006 mm⁻¹; **F(000)** = 856; **Tamaño del cristal:** 0.6 x 0.12 x 0.08 mm,

θ Range for data collection: 3.669 to 69.287 deg °; **Index ranges:** 14 ≤ *h* ≤ 14, -9 ≤ *k* ≤ 6, -22 ≤ *l* ≤ 29; **Reflections collected/unique** = 9872 / 4097 [R(int) = 0.0497]

Completeness to 2θ = 68.3056 (99.2%); **Absorption correction:** semiempirical from equivalents; **Max and min. transmission:** 1.00000 and 0.72450; **Refinement method:** full matrix least-squares on F²; **Data/restraints/parameters** = 4097 / 0 / 271; **Goodness-of-fit on F²** = 1.029; **Final R indices** [*I* > 2σ(*I*)]: R₁ = 0.0514, wR₂ = 0.1362; **R indices (all data):** R₁ = 0.0568, wR₂ = 0.1458; **Largest difference peak and hole** = 0.187 and -0.372 eÅ⁻³.

4-Fenil-6-(4-tolil)-2,3-benzo-1,3a,6a-triazapentaleno (3.3a)



Fórmula molecular: $C_{22}H_{17}N_3$; **Peso molecular** = 323.39, $T = 293 (2) \text{ K}$, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

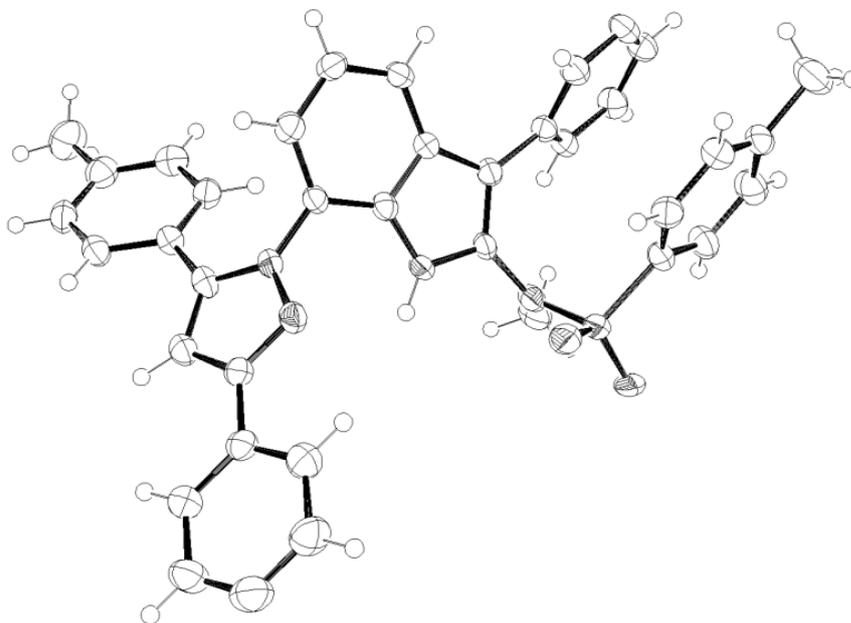
Sistema cristalino: monoclinico; **Grupo espacial:** $C2/c$.

Dimensiones de la celda unidad: $a = 70.1974 (17)$, $b = 9.7390 (2)$, $c = 19.6053 (4) \text{ \AA}$, $\beta = 90.8060 (2)^\circ$; **Volumen** = $13401.7 (2) \text{ \AA}^3$ $Z = 32$; $\rho_{\text{calcd}} = 1.282 \text{ Mg m}^{-3}$; $\mu = 0.599 \text{ mm}^{-1}$; $F(000) = 5440$

Tamaño del cristal: $0.6 \times 0.40 \times 0.11 \text{ mm}$,

θ Range for data collection: 3.669 to $69.287 \text{ deg }^\circ$; **Index ranges:** $-85 \leq h \leq 84$, $-9 \leq k \leq 11$, $-22 \leq l \leq 23$; **Reflections collected/unique** = $57261/12403$ [$R_{\text{int}} = 0.0384$]; **Completeness to 2θ** = $66.968 (99.7\%)$; **Absorption correction:** semiempirical from equivalents; **Max and min. transmission:** 1.00000 and 0.73400 ; **Refinement method:** full matrix least-squares on F^2 ; **Data/restraints/parameters** = $12403/0/983$; **Goodness-of-fit on F^2** = 1.050 ; **Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]:** $R_1 = 0.0619$, $wR_2 = 0.2069$; **R indices (all data):** $R_1 = 0.0873$, $wR_2 = 0.2430$; **Largest difference peak and hole** = 0.227 and -0.222 e\AA^{-3} .

***N*,4-Dimetil-*N*-(3-fenil-7-(3-fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-indol-2-il)benzenosulfonamida (3.8a).**



Fórmula molecular: $C_{38}H_{32}N_4O_2S$; **Peso molecular=** 608.73, $T = 155(7)$ K, $\lambda = 1.5418$ Å

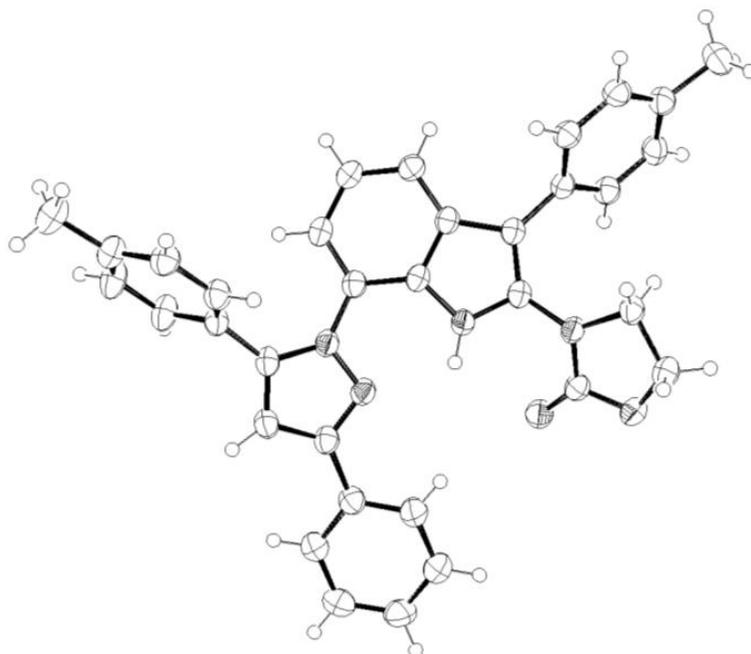
Sistema cristalino: Triclínico; **Grupo espacial:** $P-1$

Dimensiones de la celda unidad: $a = 10.542(5)$, $b = 12.762(5)$, $c = 14.070(12)$ Å, $\alpha = 112.61$ ° $\beta = 90.53$ ° $\gamma = 103.53$ °; **Volumen** = 1688.6 Å³; **Z** = 2; $\rho_{\text{calcd}} = 1.197$ Mg m⁻³; $\mu = 1.150$ mm⁻¹; **F(000)** = 640

Tamaño del cristal: 0.60 x 0.04 x 0.04 mm.

θ Range data collection: 3.424-69.683; **Index ranges:** $-10 \leq h \leq 12$, $-15 \leq k \leq 13$, $-17 \leq l \leq 16$; **Reflections collected/unique** = 14117/6243 [$R_{\text{int}} = 0.0393$]; **Completeness to $2\theta = 70.000$** (97.5%); **Absorption correction:** semiempirical from equivalents; **Max and min. transmission:** 1.00000 and 0.62511; **Refinement method:** full matrix least-squares on F^2 ; **Data/restraints/parameters:** 6243/0/410; **Goodness-of-fit on $F^2 = 1.060$** ; **Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]:** $R_1 = 0.0875$, $wR_2 = 0.2448$; **R indices (all data):** $R_1 = 0.0965$, $wR_2 = 0.2531$; **Largest difference peak and hole** = 0.824 and -0.549 eÅ⁻³.

3-(7-((3-Fenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(*p*-tolil)-1*H*-indol-2-il)oxazolidin-2-ona (3.8f).



Fórmula molecular: $C_{34}H_{28}N_4O_2$; **Peso molecular=** 524.60, $T = 152 (4) \text{ K}$, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$

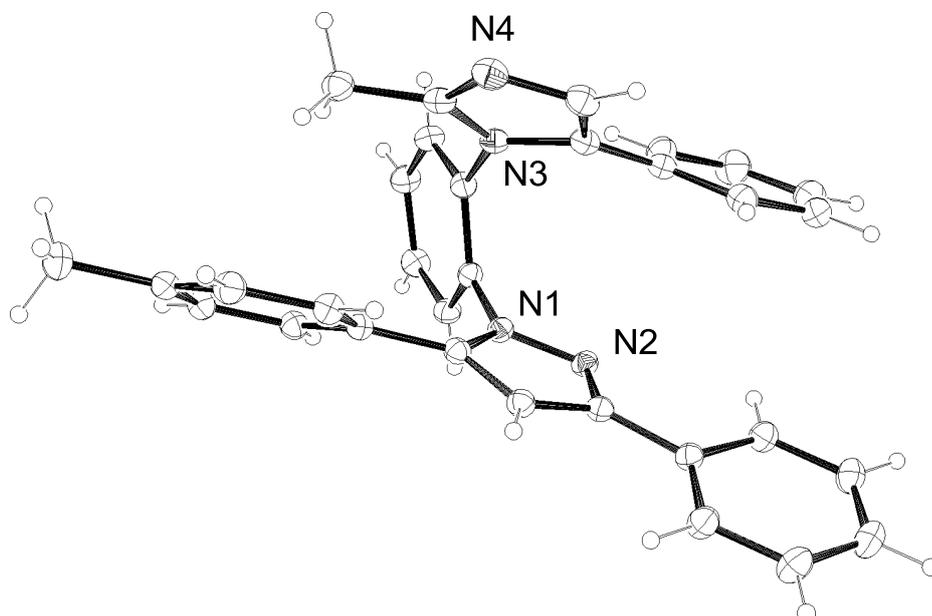
Sistema cristalino: monoclinico; **Grupo espacial:** $P2_1/c$

Dimensiones de la celda unidad: $a = 10.840 (11)$, $b = 21.051$, $c = 11.663 \text{ \AA}$, $\alpha = 90$
 $\beta = 90.21 (8)$ $\gamma = 90$; **Volumen** = $2661.4 (1) \text{ \AA}^3$; **Z** = 4; $\rho_{\text{calcd}} = 1.309 \text{ Mgm}^{-3}$; $\mu = 0.658$
 mm^{-1} ; **F(000)** = 1104

Tamaño del cristal: 0.14 x 0.12 x 0.12 mm.

θ Range data collection: $4.078\text{--}69.710^\circ$; **Index ranges:** $-12 \leq h \leq 13$, $-25 \leq k \leq 20$,
 $-14 \leq l \leq 13$; **Reflections collected/unique** = 29243/4981 [$R_{\text{int}} = 0.0749$];

Completeness to $2\theta = 70.000$ (99.6%); Absorption correction: semiempirical from
equivalents; **Max and min. transmission:** 1.00000 and 0.69746; **Refinement
method:** full matrix least-squares on F^2 ; **Data/restraints/parameters** =
4981/0/367; **Goodness-of-fit on $F^2 = 1.053$; Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]:** $R_1 = 0.0574$,
 $wR_2 = 0.1258$; **R indices (all data):** $R_1 = 0.0574$, $wR_2 = 0.1258$; **Largest difference
peak and hole** = 0.160 and -0.251 e\AA^{-3} .

1-(2-(5-Fenil-2-Metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14a).

Fórmula molecular: $C_{32}H_{26}N_4$; **Peso molecular:** 466.57, $T = 153 (4) \text{ K}$, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

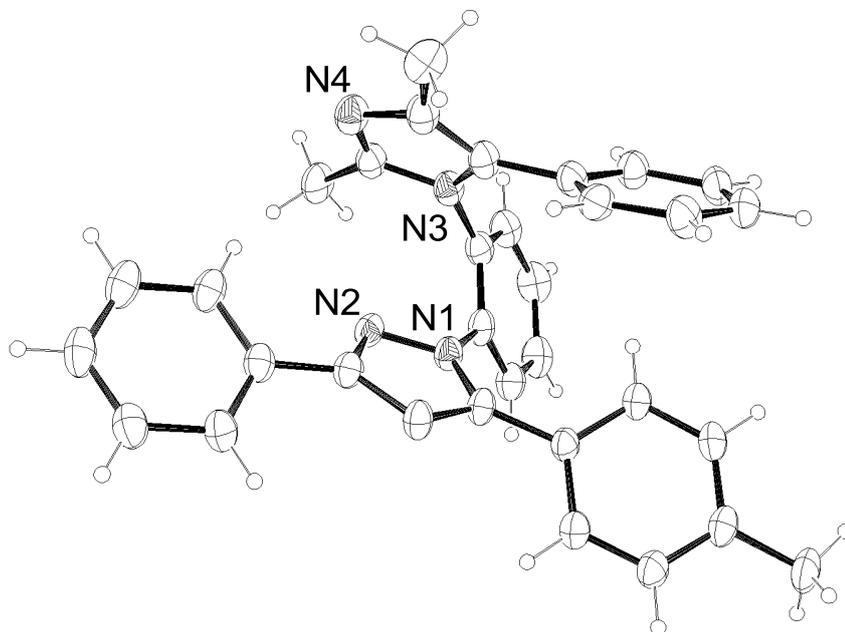
Sistema cristalino: monoclinico; **Grupo espacial:** $P2_1/c$

Dimensiones de la celda unidad: $a = 11.0311 (5)$, $b = 8.7909 (5)$, $c = 25.1481 (12)$ \AA , $\beta = 92.153 (4)^\circ$; **Volumen** = $2437.0 (2) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $\rho_{\text{calcd}} = 1.272 \text{ Mgm}^{-3}$; $\mu = 0.589 \text{ mm}^{-1}$; $F(000) = 984$

Tamaño del cristal: 0.15 x 0.10 x 0.10 mm.

θ Range data collection: $3.5173\text{--}69.5833^\circ$; **Index ranges:** $-10 \leq h \leq 13$, $-10 \leq k \leq 9$, $-30 \leq l \leq 23$; **Reflections collected/unique** = 12235/4517 [$R_{\text{int}} = 0.0214$]; **Completeness to 2θ** = 67.7921 (99.68%); **Absorption correction:** semiempirical from equivalents; **Max and min. transmission:** 1.00000 and 0.82704; **Refinement method:** full matrix least-squares on F^2 ; **Data/restraints/parameters:** 4517/0/325; **Goodness-of-fit on F^2** = 1.104; **Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]:** $R_1 = 0.0446$, $wR_2 = 0.1336$; **R indices (all data):** $R_1 = 0.0482$, $wR_2 = 0.1382$; **Largest difference peak and hole** = 0.396 and -0.369 e\AA^{-3} .

1-(2-(2,4-Dimetil-5-fenil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (3.14h).



Fórmula molecular: $C_{33}H_{28}N_4$; **Peso molecular=** 479.58, $T = 155$ (8) K, $\lambda = 1.54178$ Å

Sistema cristalino: triclinico; **Grupo espacial:** $P-1$

Dimensiones de la celda unidad: $a = 10.1235$ (11), $b = 10.6799$ (4), $c = 14.2249$ (11) Å, $\alpha = 84.592$ (5) $\beta = 69.612$ (8) $\gamma = 85.353^\circ$; **Volumen** = 1433.3 (2) Å³; **Z** = 2; $\rho_{\text{calcd}} = 1.111$ Mgm⁻³; $\mu = 0.513$ mm⁻¹; **F(000)** = 506

Tamaño del cristal: 0.20 x 0.18 x 0.06 mm.

θ Range data collection: 3.323-69.688°; **Index ranges:** $-11 \leq h \leq 11$, $-12 \leq k \leq 10$, $-16 \leq l \leq 17$; **Reflections collected/unique** = 9811/4956 [$R_{\text{int}} = 0.0449$]; **Completeness to 2θ** = 67.293 (95.0%); **Absortion correction:** semiempirical from equivalents; **Max and min. transmission:** 1.00000 and 0.61176; **Refinement method:** full matrix least-squares on F^2 ; **Data/restraints/parameters** = 4956/0/334; **Goodness-of-fit on F^2** = 1.190; **Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]:** $R_1 = 0.0862$, $wR_2 = 0.2642$; **R indices (all data):** $R_1 = 0.1140$, $wR_2 = 0.3121$; **Largest difference peak and hole** = 0.594 and -0.361 eÅ⁻³.

ANEXO III

Estudios Computacionales

Cálculos computacionales.

Todos los cálculos se llevaron a cabo mediante la utilización de los programas Gaussian 03 y Gaussian 09.¹ La geometría molecular se optimizó para todos los compuestos sin ninguna restricción de la simetría molecular, mediante la utilización del potencial de Becke (B3),² con el gradiente de Perdew-Wang (PW91)³ corregido, B3PW91. Este método se ha utilizado para describir roturas de enlace de forma mucho más precisa que los modelos DFT.⁴ De acuerdo con las bases atómicas, el cc-pVDZ-PP para el oro⁵ y pVDZ para el resto de elementos⁶ resultó ser una buena elección.⁷ Las estructuras optimizadas se calcularon mediante cálculos de frecuencias. Con el objetivo de poner de manifiesto la relevancia de los estados de transición se calculó también la coordenada de reacción intrínseca (IRC), conectando los puntos críticos para confirmar las conexiones entre los estados de transición y los mínimos de energía. Finalmente, se realizaron cálculos en las estructuras optimizadas mediante dispersión de Grimme con la función original D3.⁸

Los números entre paréntesis se refieren a energías relativas al nivel B3PW91-D3/cc-pVDZ-PP//B3PW91/cc-pVDZ-PP, e incluyen correcciones térmicas sobre la energía libre de Gibbs (T = 298K); [Au] = AuPH₃.

¹ a) Gaussian 03, Revision C.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**. b) Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

² Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

³ Perdew, J. P.; Burke, K.; Wang Y., *Phys. Rev. B* **1996**, *54*, 16533.

⁴ F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*; Wiley, New York, **1999**, p.283.

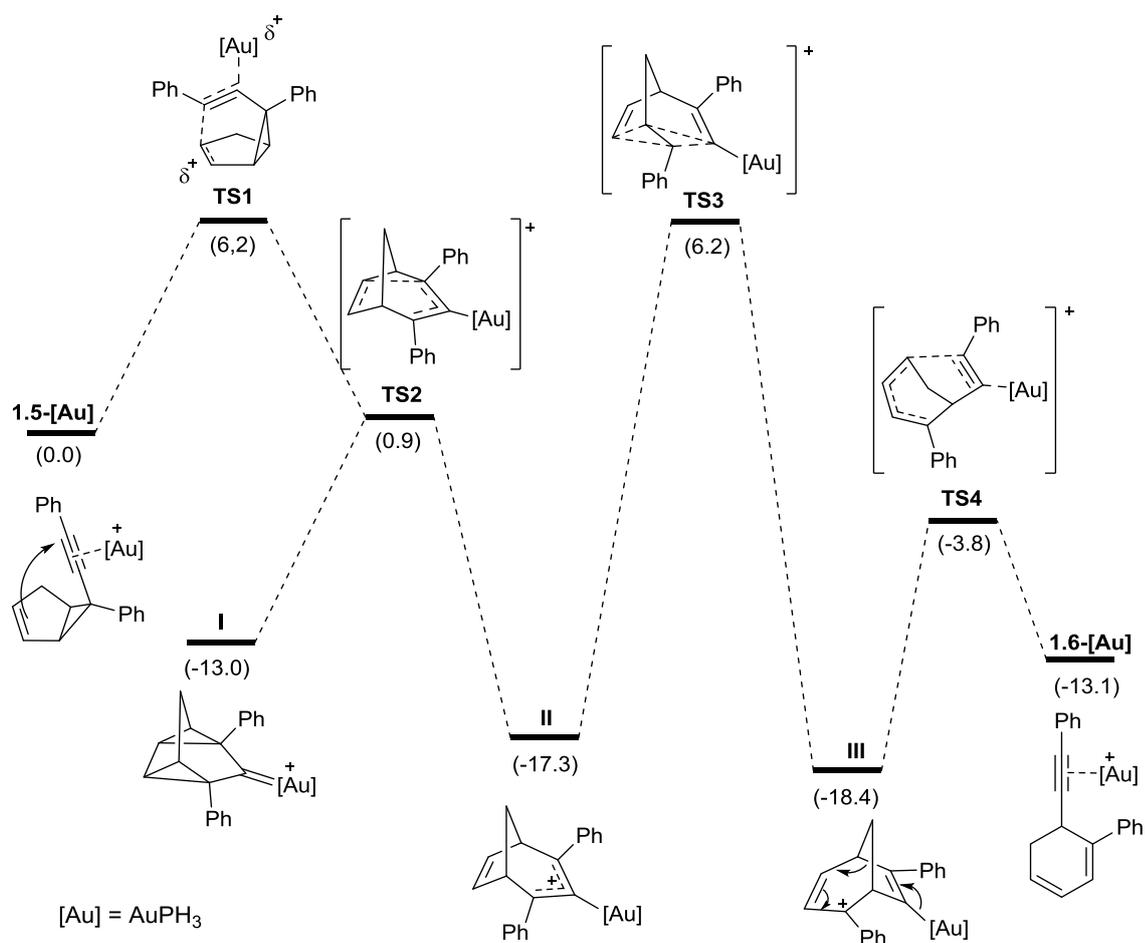
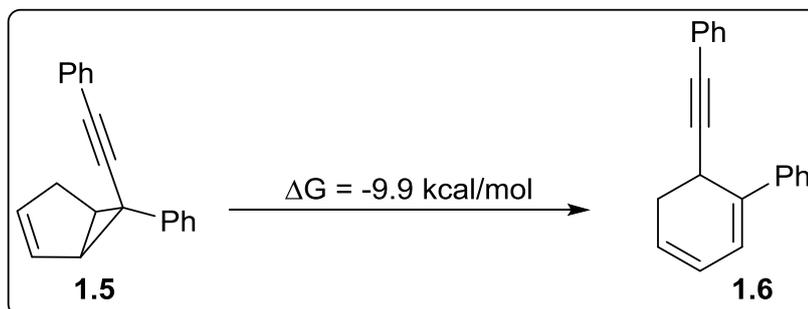
⁵ a) Peterson, K.A.; Puzzarini, C. *Theor. Chem. Acc.* **2005**, *114*, 283. b) Figgen, D.; Rauhut, G.; Dolg, M.; Stoll, H. *Chem. Phys.* **2005**, *311*, 227.

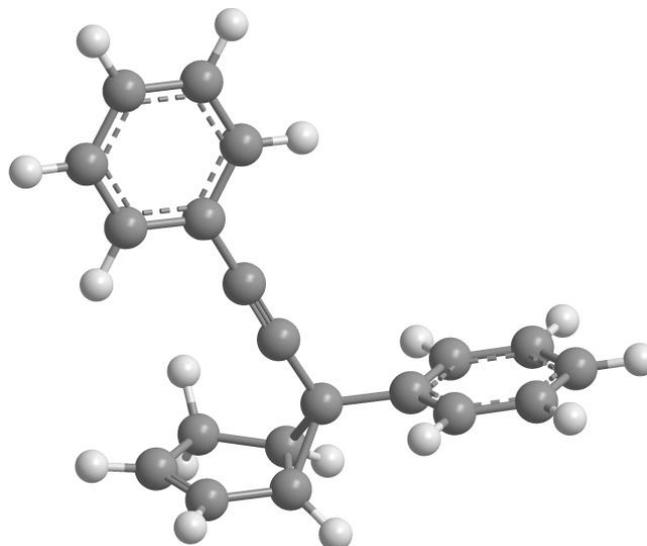
⁶ Woon, D. E.; Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358.

⁷ Este nivel de teoría ha resultado ser útil en la elucidación de mecanismos de reacciones catalizadas por cationes de oro: a) Fedorov, A.; Batiste, L.; Bach, A.; Birney, D. M.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12162. b) Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Litters, S.; Rominger, F.; Pernpointner, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5661. c) Barluenga, J.; Sigüeiro, R.; Vicente, R.; Ballesteros, A.; Tomás, M.; Rodríguez M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10377.

⁸ Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.

Datos computacionales para la formación de los ciclohexadienos 1.6

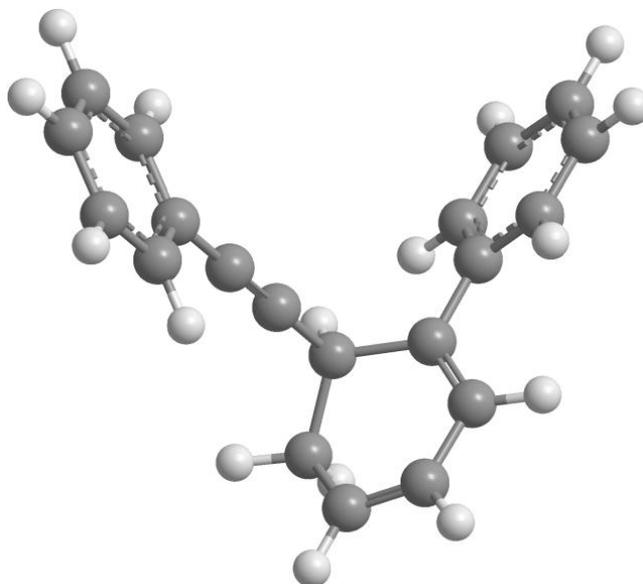


Coordenadas Cartesianas**Alquinilciclopropano 1.5**

C,O,-2.8887838173,1.7413351455,-0.8339731595
C,O,-3.2277194388,0.4379358841,-0.1527200542
C,O,-2.428662464,0.4898471639,1.1426760645
C,O,-1.7077576666,1.8172412665,1.1785088782
C,O,-2.0708361491,2.500318698,-0.0907543689
C,O,-0.9025526313,0.502930635,1.0649000418
C,O,-0.2458066192,0.1600948309,-0.1704053544
C,O,-0.1465979731,0.0611263595,2.2958338603
C,O,-0.4308322861,-1.1603761945,2.917146941
C,O,0.2953654102,-1.5763689076,4.0338996231
C,O,1.3194059358,-0.7762218966,4.5418601707
C,O,0.3320509806,-0.161756442,-1.1952457304
C,O,1.6153548038,0.4401938324,3.9238416518
C,O,0.888482627,0.8535156498,2.8077944922
C,O,1.0089575558,-0.5296554445,-2.3969323338
C,O,1.9636033623,-1.5649845123,-2.3945201541

C,0,2.6210431652,-1.9204297982,-3.5693587674
C,0,2.3403872365,-1.2552638478,-4.7649359009
C,0,1.3952619814,-0.227101442,-4.7776693737
C,0,0.7343490222,0.1361834073,-3.6072493826
H,0,-3.2499173415,1.9983588631,-1.832160088
H,0,-2.9534313941,-0.4302482743,-0.7778434869
H,0,-4.3099592733,0.3535819613,0.0502938685
H,0,-2.8544347405,0.0657073031,2.0535442188
H,0,-1.5705732876,2.3803391013,2.1045181132
H,0,-1.6799633555,3.4786430902,-0.3758897156
H,0,-1.2268816381,-1.7937539382,2.5184050483
H,0,0.0600456755,-2.531873633,4.5087205373
H,0,1.8868399357,-1.1001070272,5.4173354489
H,0,2.4177660342,1.0713260998,4.313101353
H,0,1.125345155,1.8030595939,2.3216212383
H,0,2.1808766386,-2.0837716789,-1.459196179
H,0,3.3596184158,-2.7251946381,-3.551482964
H,0,2.857615485,-1.5370540984,-5.6847299144
H,0,1.1713362201,0.2984140094,-5.708926437
H,0,-0.0025607426,0.9411869403,-3.6134939024

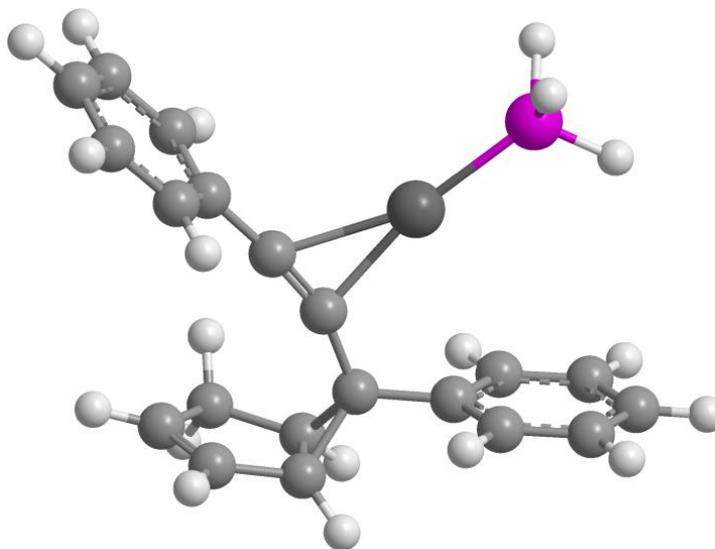
G: -771.203878 u.a.

Ciclohexadieno 1.6

C,0,-0.7052249009,1.7164257385,0.9072344791
C,0,-0.7711643682,1.6742292151,2.259071099
C,0,0.683171469,1.7236789113,0.2586420444
C,0,1.7209491872,2.436291047,1.1483266287
C,0,1.6177402822,2.0212593721,2.5864115152
C,0,0.4214549741,1.6764842091,3.0957969487
H,0,-1.7471813116,1.6422847409,2.7505536758
H,0,0.6341411117,2.2690319714,-0.6974113923
H,0,2.7298604102,2.2554544848,0.7487428338
H,0,1.5460816229,3.5286404822,1.0816539239
H,0,2.5093178116,2.0582166636,3.2175790103
H,0,0.3161483875,1.4254303927,4.1542523598
C,0,-1.9050244707,1.664214548,0.0481958241
C,0,-3.0186774545,0.8843144831,0.412382613
C,0,-1.9831234743,2.3973100143,-1.1493324788
C,0,-4.1658973383,0.8545773189,-0.3765008119

H,0,-2.966670813,0.2705677402,1.3139279349
C,0,-3.131325387,2.368727927,-1.9388967551
H,0,-1.1444140429,3.0245450367,-1.459195207
C,0,-4.2298312707,1.5983597019,-1.5564125428
H,0,-5.0122890929,0.2331234263,-0.0746303829
H,0,-3.1682087904,2.9570560036,-2.8587197215
H,0,-5.127789249,1.5714047122,-2.1775934733
C,0,1.0734098258,0.3432354469,-0.0556073077
C,0,1.3992878337,-0.8006421887,-0.3187379102
C,0,1.7826321937,-2.1440993864,-0.6184607481
C,0,2.3059757901,-2.9787203899,0.3873197109
C,0,1.6461444149,-2.6564368827,-1.9225728552
C,0,2.6823867339,-4.2865498552,0.0927596032
H,0,2.4116457899,-2.5856822559,1.3999952909
C,0,2.0238749848,-3.9658336415,-2.2086211929
H,0,1.2393217169,-2.0137257383,-2.7052486676
C,0,2.5435547692,-4.7854066636,-1.204315286
H,0,3.0872269613,-4.9228575688,0.8830850709
H,0,1.9116086406,-4.3501111603,-3.2250333185
H,0,2.8393180832,-5.8118924831,-1.4320534011

G: -771.219700 u.a.

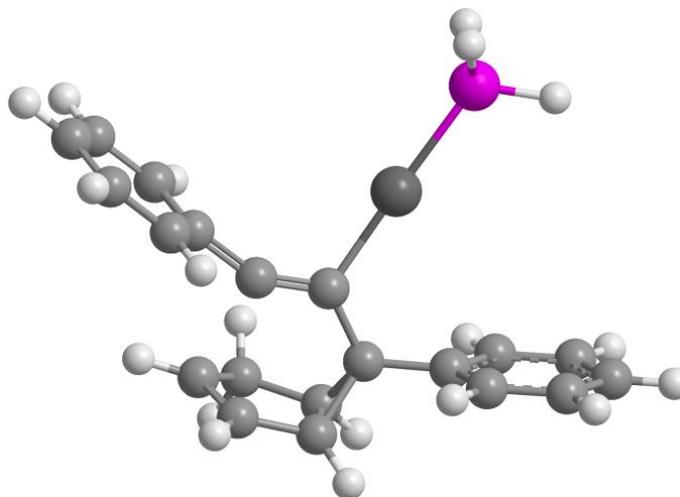
Intermedio 1.5c-[Au]

Au,0,-0.2480736595,0.1555334799,1.2025779633
P,0,-0.5776387622,-0.0425148205,3.4712541852
H,0,0.1264863465,0.8545278657,4.3143918246
H,0,-0.2091834927,-1.2971186644,4.019128147
H,0,-1.904423324,0.0998570012,3.951425202
C,0,-0.2239108287,1.1120444109,-0.899759892
C,0,0.1969401423,-0.0682729371,-0.9159045781
C,0,0.7436036764,-1.3244019076,-1.4026534221
C,0,0.4316394044,-1.7470436245,-2.859024228
C,0,1.8193957936,-1.2857955042,-2.4925405993
C,0,2.0827392568,0.0076789209,-3.2502167787
C,0,0.7871567694,0.2710137632,-3.9758740006
C,0,-0.1087057258,-0.7071060154,-3.7751120431
H,0,0.1778095941,-2.8015123423,-2.9871713112
H,0,2.6301551892,-2.0033734376,-2.3578281326
H,0,2.3733209303,0.8431709391,-2.5891021849
H,0,2.9181924256,-0.126029512,-3.958655602

H,0,0.6194704416,1.1629201232,-4.5826074828
H,0,-1.1083538905,-0.756483887,-4.209085523
C,0,-0.7120991256,2.452662549,-1.0228536001
C,0,0.1428126582,3.5472894998,-0.7842391058
C,0,-2.045936417,2.6759190509,-1.4188870313
C,0,-0.3335629175,4.8434222192,-0.9485160633
H,0,1.1754056986,3.3692244203,-0.47894979
C,0,-2.5090677649,3.9771522886,-1.5806305184
H,0,-2.7017935729,1.8239301674,-1.6043354942
C,0,-1.6563026157,5.0592218108,-1.3454181092
H,0,0.3296193223,5.6914933942,-0.769062131
H,0,-3.5402479114,4.1502912248,-1.8935309457
H,0,-2.0248975405,6.0789884671,-1.4737008024
C,0,0.8410320647,-2.4149974558,-0.3616273002
C,0,2.0173253049,-2.5923080069,0.3798934619
C,0,-0.2602702451,-3.2425051691,-0.0991074255
C,0,2.0921658744,-3.5803830146,1.3632480395
H,0,2.8852453977,-1.9593632724,0.1785227262
C,0,-0.1853759091,-4.2294890799,0.8848014093
H,0,-1.1786734817,-3.120385198,-0.6790441315
C,0,0.9912436397,-4.4007527645,1.6174059884
H,0,3.0193607989,-3.7183518935,1.9238081342
H,0,-1.0449890766,-4.8774733016,1.0694140452
H,0,1.0549584641,-5.1838288993,2.3760063519

G: -1249.982908 u.a.

Estado de transición TS1

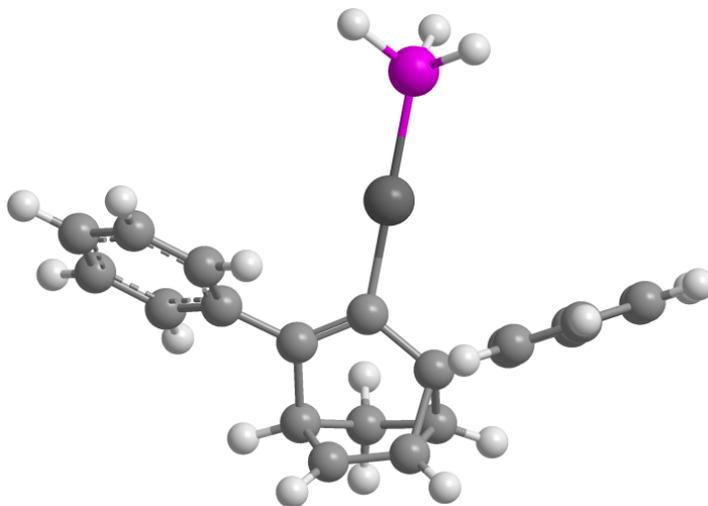


Au,0,0.0669975297,0.0132155714,1.3450908679
P,0,0.053000119,0.0399222511,3.6535044313
H,0,1.2810497635,-0.2047439737,4.3219486178
H,0,-0.7894033848,-0.9025096052,4.2981411005
H,0,-0.3568148561,1.2395208813,4.2919401879
C,0,0.6308983901,0.9636821007,-1.2875398752
C,0,0.0362146649,-0.0487958599,-0.7272556525
C,0,-0.6154675913,-1.1847828036,-1.438093396
C,0,-1.0148879374,-0.8854322165,-2.9027670005
C,0,0.1477370812,-1.8236220881,-2.5828076299
C,0,1.4140499622,-1.1362479326,-3.0597700256
C,0,0.9601916325,0.2671603958,-3.3666567289
C,0,-0.4060573127,0.3391155877,-3.4317414875
H,0,-2.0010638121,-1.2203338912,-3.2245512668
H,0,0.0429785838,-2.9017392584,-2.7101172527
H,0,2.2436524745,-1.1853596128,-2.3381160796
H,0,1.772849901,-1.6045383985,-3.9928916281
H,0,1.635360045,1.0497247664,-3.7140618584

H,0,-0.974811979,1.1910724978,-3.8084204188
C,0,1.3511799601,2.2054784869,-1.2247348021
C,0,2.7493483456,2.2153597051,-1.0382337646
C,0,0.6602776872,3.4276746555,-1.35006972
C,0,3.4341515056,3.4235250852,-0.9679594138
H,0,3.2850095494,1.2692240807,-0.9406423821
C,0,1.353840749,4.6312686314,-1.2775757742
H,0,-0.4213629847,3.4191369094,-1.4963563613
C,0,2.7388740827,4.6305117688,-1.0898891979
H,0,4.5152627109,3.4275555585,-0.8170149705
H,0,0.8141965892,5.575716406,-1.3685930931
H,0,3.2808479901,5.5770965636,-1.0382266266
C,0,-1.5543624613,-2.0582581511,-0.6499878349
C,0,-1.1139848806,-3.2700703188,-0.1033349935
C,0,-2.8762404286,-1.6513619689,-0.4247877276
C,0,-1.9794866587,-4.0620859618,0.6530307349
H,0,-0.0856698237,-3.5998330483,-0.2718485621
C,0,-3.7417660312,-2.4428262751,0.3301504883
H,0,-3.2326941478,-0.7090909034,-0.8488665606
C,0,-3.2950942214,-3.6505253347,0.8702773534
H,0,-1.6260658245,-5.0089343578,1.0669134158
H,0,-4.7723042859,-2.1190030694,0.490731264
H,0,-3.9753223652,-4.274430483,1.4537661282

G: -1249.973000 u.a.(220i)

Estado de transición TS2

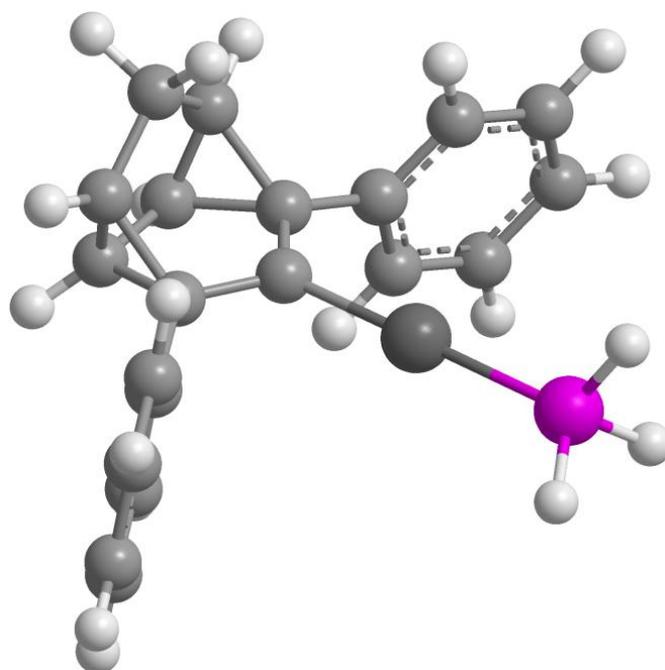


Au,0,0.0891602738,-0.1644536022,1.2511716613
P,0,0.0494278065,-0.3841559558,3.5633688937
H,0,0.940462175,-1.3219973111,4.1486535409
H,0,-1.1729683496,-0.7854171325,4.1632186526
H,0,0.3491316684,0.7670526416,4.3380013279
C,0,0.9595598638,0.8776819717,-1.4347851047
C,0,0.133880559,0.0193378681,-0.7831152094
C,0,-0.6473292901,-0.9636865831,-1.6352788609
C,0,-0.8757414681,-0.4777375471,-3.0925896764
C,0,0.1302216456,-1.641792559,-2.7180429254
C,0,1.5169334848,-1.096980799,-2.9789867143
C,0,1.3013499047,0.4158255653,-2.917297232
C,0,-0.0472654683,0.6464287236,-3.3841571951
H,0,-1.8626947702,-0.6226567634,-3.5276744926
H,0,-0.1215691887,-2.6667910647,-2.9974229731
H,0,2.2596933033,-1.4569899696,-2.2529453579
H,0,1.8515003533,-1.3799875632,-3.9885522397
H,0,2.0839003596,1.0565792046,-3.3309226494

H,0,-0.3850793921,1.5647181453,-3.8708511014
C,0,1.6427296433,2.0728827035,-0.9075762929
C,0,2.995275599,2.3319734825,-1.1875222787
C,0,0.9369606318,2.9809127026,-0.0971218912
C,0,3.6280387849,3.4545650405,-0.6581725082
H,0,3.5737615987,1.6386206463,-1.8029712581
C,0,1.5715118708,4.1046838086,0.427705702
H,0,-0.1230318483,2.8077822288,0.1001758163
C,0,2.918384271,4.3449984631,0.149527449
H,0,4.682581465,3.6340465417,-0.8763877107
H,0,1.0069321402,4.8047094505,1.047140517
H,0,3.4133173486,5.2293654785,0.5556310181
C,0,-1.8201861137,-1.6817298995,-1.0307184734
C,0,-1.7247633305,-3.0310584538,-0.6698525219
C,0,-3.0150277513,-0.9906652743,-0.7845451266
C,0,-2.8089448291,-3.6808198402,-0.0763971187
H,0,-0.7963578862,-3.5800392447,-0.8441296667
C,0,-4.097187127,-1.6408540087,-0.1954202482
H,0,-3.0993577467,0.0635634408,-1.0604476993
C,0,-3.9963928429,-2.9887410234,0.1594024103
H,0,-2.7245623388,-4.7347067493,0.196628618
H,0,-5.0260573994,-1.0954635139,-0.0162564531
H,0,-4.846728447,-3.4995606623,0.615680362

G: -1249.984269 u.a.(156i)

Intermedio I

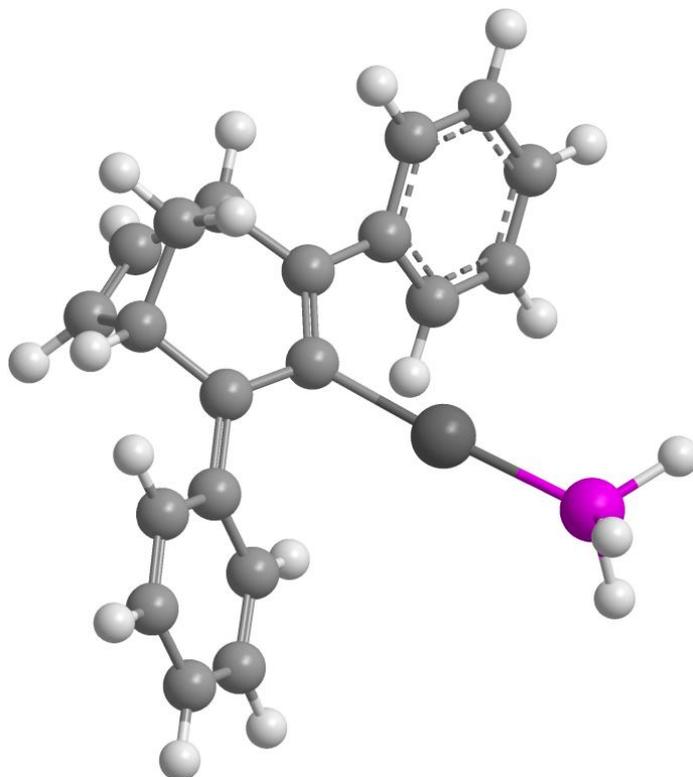


Au,0,0.1823125434,0.032513461,1.2450643305
 P,0,0.1989291534,0.0342712309,3.5849924626
 H,0,1.4686458869,0.0437941548,4.2190066448
 H,0,-0.4134427312,-1.0656399603,4.2397825711
 H,0,-0.4320581114,1.1218397512,4.2426351581
 C,0,-0.1100988803,1.1959948706,-1.5835779159
 C,0,0.1616380572,0.0313634383,-0.7758065791
 C,0,0.3346072465,-1.1485625466,-1.5884740411
 C,0,-0.1029798613,-0.7931271829,-3.0269056734
 C,0,1.3527293535,-0.9394724935,-2.7993937481
 C,0,2.0381081124,0.3916888906,-2.9035472914
 C,0,0.9130953728,1.3791467309,-2.7944925497
 C,0,-0.3882234569,0.7110284609,-3.0237276858
 H,0,-0.6901931833,-1.5040340126,-3.6088987792
 H,0,1.880078664,-1.8624718996,-3.0461102969

H,0,2.8604935758,0.5461280585,-2.1904535884
H,0,2.4619431393,0.474201296,-3.9205983324
H,0,1.0657990267,2.432137664,-3.0369595189
H,0,-1.1952435884,1.1599685681,-3.6034647415
C,0,-0.7091095373,2.4401195554,-1.0038698236
C,0,0.0978762803,3.4723673473,-0.5083131903
C,0,-2.1024149745,2.5637061971,-0.9240384314
C,0,-0.479295737,4.6107801686,0.0548954654
H,0,1.1861906917,3.3878339703,-0.5653352433
C,0,-2.6788862426,3.7036280889,-0.3624347751
H,0,-2.7413498933,1.7645337551,-1.30802097
C,0,-1.8685248936,4.7288368319,0.1271221479
H,0,0.1589180942,5.4123805913,0.4324377898
H,0,-3.7659984167,3.7919561325,-0.3106351333
H,0,-2.3198105064,5.6235021596,0.5608453334
C,0,0.2323721659,-2.5279802344,-1.0145311366
C,0,1.3617664058,-3.1978561218,-0.5266617397
C,0,-1.0200069212,-3.1507291993,-0.932478558
C,0,1.240960353,-4.470953825,0.0309859432
H,0,2.3443518505,-2.7225507626,-0.5851916661
C,0,-1.1396285152,-4.4249409277,-0.3764302648
H,0,-1.907564736,-2.6372542433,-1.3105648528
C,0,-0.0096361429,-5.0870573058,0.1053736097
H,0,2.1287166482,-4.9868960793,0.4026040759
H,0,-2.1197478944,-4.9032787173,-0.3229596704
H,0,-0.1024458524,-6.0866667673,0.5347495978

G: -1249.003598 u.a.

Intermedio II

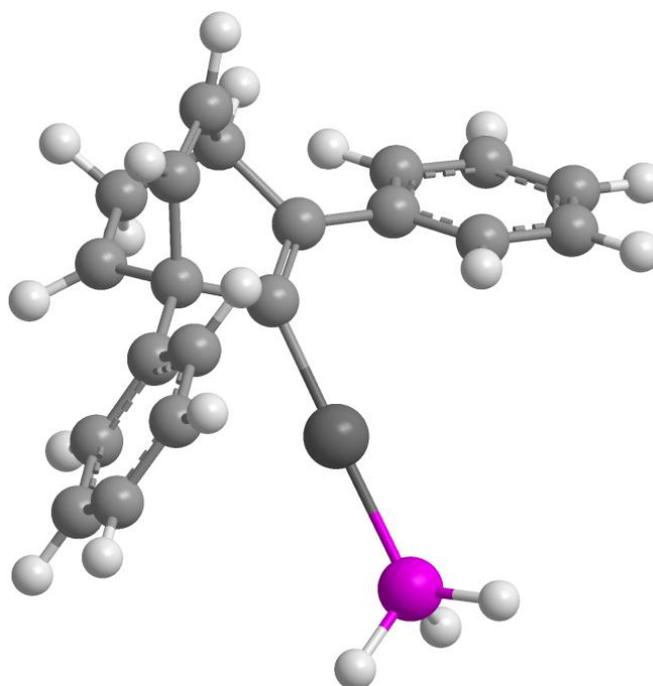


Au,0,0.1125352103,0.1001624082,1.3137778525
P,0,0.3037227919,0.2849934562,3.6199966012
H,0,1.60361239,0.1615597904,4.1785264285
H,0,-0.3980776619,-0.6577745595,4.4171118243
H,0,-0.1157987162,1.4914950549,4.2418802577
C,0,1.046844887,0.3542676773,-1.5821543415
C,0,0.0671200172,-0.2120616891,-0.7291449172
C,0,-0.7971079131,-1.1744083308,-1.3080841222
C,0,-0.9581371566,-0.5549077332,-3.6943170252
C,0,-0.5414271234,-1.6706430816,-2.7120189732
C,0,0.9733628762,-1.7045989564,-2.9564073794
C,0,1.2410253295,-0.1935425139,-2.9767142323
C,0,0.0591463552,0.2881054027,-3.845419983

H,0,-1.9513425392,-0.4971450252,-4.13942232
H,0,-1.0666702055,-2.612780709,-2.9082998828
H,0,1.5326752628,-2.2394225296,-2.1745526935
H,0,1.1959062974,-2.148759517,-3.9362879416
H,0,2.2102785998,0.1028052286,-3.3947600337
H,0,0.095000192,1.1986777184,-4.4433195571
C,0,1.8451846024,1.5091023171,-1.19008318
C,0,3.1927129199,1.6369904708,-1.5972544592
C,0,1.2750490802,2.5516381047,-0.4222810161
C,0,3.9485598159,2.7386951856,-1.2146381244
H,0,3.6704843061,0.8407463998,-2.1701777537
C,0,2.0233371532,3.6724939139,-0.0821818288
H,0,0.2190293435,2.4996609409,-0.1533881779
C,0,3.3648770532,3.7630820916,-0.4641019376
H,0,4.9978790462,2.8038657056,-1.5077131665
H,0,1.5572854842,4.4864996916,0.4763163234
H,0,3.9547481509,4.6386182539,-0.1849134964
C,0,-1.9844895128,-1.6666987907,-0.6206977269
C,0,-2.408037186,-3.0075116626,-0.7652200716
C,0,-2.7655128401,-0.7994791946,0.1789375269
C,0,-3.5385014925,-3.4704061522,-0.1025159125
H,0,-1.8163223475,-3.7090170822,-1.3553656727
C,0,-3.9207704653,-1.2573944243,0.8015578745
H,0,-2.488973477,0.2533808669,0.2506437473
C,0,-4.302764989,-2.5959914806,0.6751074441
H,0,-3.8307250031,-4.517761989,-0.1966642507
H,0,-4.5341950083,-0.5658438057,1.3822501399
H,0,-5.2037460722,-2.9569234452,1.1755311738

G: -1250.010416 u.a.

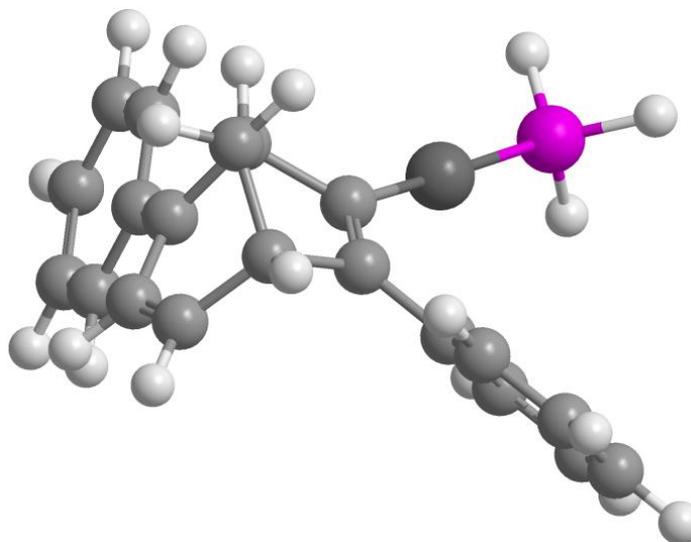
Estado de transición TS3



Au,0,0.110338869,-0.0301534092,1.2342535799
P,0,0.1553568302,-0.0171724365,3.5517042633
H,0,1.4006917542,0.2340532708,4.1859620213
H,0,-0.2370465192,-1.2031776238,4.2264152439
H,0,-0.6615700096,0.9325103939,4.220595161
C,0,0.8075309535,0.8262348865,-1.6114055522
C,0,0.0938895278,-0.0130712076,-0.8106856368
C,0,-0.6607842036,-1.1395431709,-1.5826747751
C,0,-1.2311415031,-0.6066997912,-2.9046000082
C,0,0.4019811974,-1.8721187122,-2.2649940898
C,0,1.4401720005,-1.1285272305,-3.0014941307
C,0,0.9681840423,0.3297755088,-3.0593045275
C,0,-0.444414849,0.2664136668,-3.5679356505
H,0,-2.2093688415,-0.9559613058,-3.2352086914

H,0,0.4409122251,-2.9679601749,-2.2285710335
H,0,2.4120862343,-1.2497164008,-2.4880116029
H,0,1.5743443871,-1.5672860127,-4.0053958209
H,0,1.6161161644,0.9747606939,-3.6594841609
H,0,-0.7774815955,0.8617665348,-4.4195880282
C,0,1.4153255714,2.1069035834,-1.2186138012
C,0,2.6747057941,2.4929212225,-1.7126064223
C,0,0.744898162,2.9760377349,-0.3372635814
C,0,3.2578816484,3.6936649585,-1.3146907022
H,0,3.2245110227,1.8383259134,-2.392952434
C,0,1.3245416134,4.1817975963,0.0485887346
H,0,-0.2528675432,2.7098606319,0.0172162203
C,0,2.5843524651,4.5426708774,-0.4347765294
H,0,4.2430819569,3.9692800981,-1.6958439554
H,0,0.7842150929,4.8518977925,0.7204639404
H,0,3.0367212205,5.4897303742,-0.1339568956
C,0,-1.6342773992,-1.955594189,-0.7610532949
C,0,-1.2257787762,-3.1131825813,-0.0872104991
C,0,-2.9591412604,-1.5237409374,-0.6210310384
C,0,-2.1294122602,-3.8387190107,0.6902829531
H,0,-0.1902131772,-3.4579583044,-0.1525042441
C,0,-3.8618039515,-2.2464799857,0.1585049125
H,0,-3.2931314166,-0.6101567797,-1.1186176782
C,0,-3.4512644121,-3.4095790637,0.8113896784
H,0,-1.7974874773,-4.745188077,1.2005900859
H,0,-4.8928232563,-1.8997227477,0.2526554566
H,0,-4.1604794883,-3.9803373323,1.4140834229

G: -1249.973085 u.a.(279i)

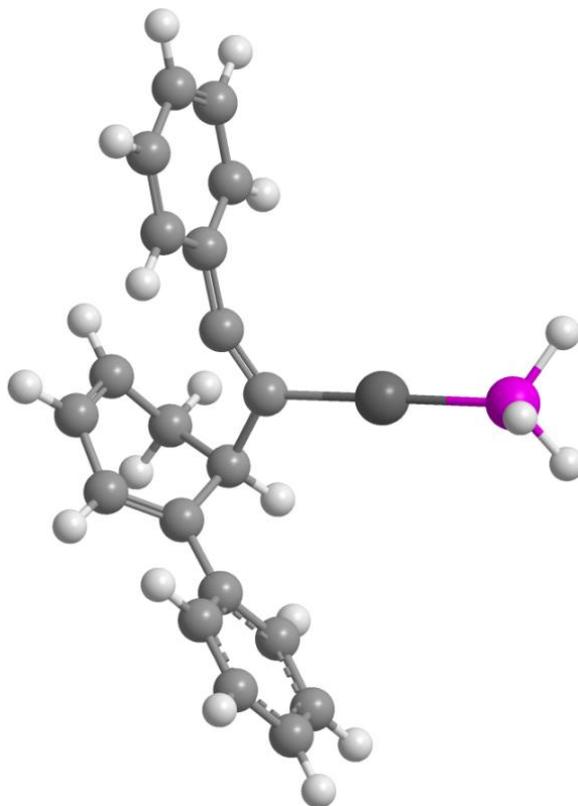
Intermedio III

Au,0,0.6138498438,-0.0079952521,1.3136693756
P,0,0.7509785886,0.1564928735,3.6289051336
H,0,1.8372316397,0.90344648,4.1572783627
H,0,0.8898671895,-1.041647465,4.3789172133
H,0,-0.3260798898,0.7600278484,4.3318718142
C,0,0.7197249284,0.8214561586,-1.6681284762
C,0,0.6071488188,-0.138987956,-0.7150724133
C,0,-0.9241926102,-1.6056827748,-1.6928798729
C,0,-1.4699372339,-0.9359747332,-2.8416720732
C,0,0.5438872506,-1.5156328596,-1.480109078
C,0,1.2969403894,-1.2036821074,-2.7722619784
C,0,0.7020597739,0.1858822341,-3.0872582168
C,0,-0.696265872,-0.0648391901,-3.5463320324
H,0,-2.5038880496,-1.114182604,-3.1349273302
H,0,0.958114352,-2.3484936549,-0.9056313459
H,0,2.3731832606,-1.1252938487,-2.568217532
H,0,1.1328957233,-1.9436585555,-3.5704005524

H,0,1.2635812755,0.767540274,-3.8268194275
H,0,-1.096808985,0.4442029351,-4.4268301683
C,0,0.8561443635,2.2711798839,-1.4946299621
C,0,1.6231733111,3.0475485153,-2.3847505508
C,0,0.2110527767,2.9294522041,-0.4274021529
C,0,1.7602311439,4.4207731327,-2.2009323666
H,0,2.1512450323,2.5723838449,-3.2135935734
C,0,0.3396464867,4.3042398361,-0.2535858928
H,0,-0.4309530486,2.3525845036,0.2415698777
C,0,1.1192106817,5.0556695322,-1.1355289124
H,0,2.3728074666,4.9996901885,-2.8948505694
H,0,-0.1847435843,4.7968401854,0.5680058412
H,0,1.2191912472,6.1342325139,-0.9988917465
C,0,-1.7844719614,-2.2924789234,-0.7532925139
C,0,-1.2605485154,-3.2288362657,0.172050953
C,0,-3.1822184652,-2.0535947328,-0.7400177105
C,0,-2.0968409742,-3.9084668499,1.0469934431
H,0,-0.1944216735,-3.4522047799,0.1842752046
C,0,-4.0111971552,-2.7220214918,0.1477329466
H,0,-3.6170115107,-1.3153343376,-1.4139671394
C,0,-3.4722303116,-3.6575072003,1.0380641727
H,0,-1.6792621499,-4.6443626219,1.7361915899
H,0,-5.0832510503,-2.5185585678,0.149716296
H,0,-4.1284146893,-4.1939589943,1.72692164

G: -1249.012253 u.a.

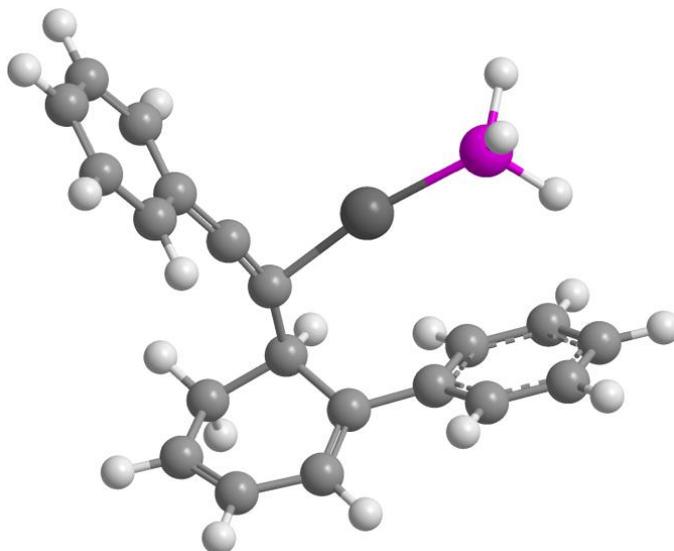
Estado de transición TS4



Au,0,0.06660002,0.5245208606,1.4801793424
P,0,0.191935133,0.4170681233,3.7858908979
H,0,1.4558430225,0.6698525948,4.3799483444
H,0,-0.1417661733,-0.8176182525,4.40186324
H,0,-0.6266817312,1.3072663894,4.5293230336
C,0,-1.1950027065,0.6976348418,-1.1307998146
C,0,-0.0299001332,0.6205094078,-0.5738616398
C,0,1.487873036,-0.8606945206,-1.8564248657
C,0,0.6790702254,-1.3811039502,-2.8385589791
C,0,1.2398514911,0.5784770588,-1.4744942289
C,0,0.8734156747,1.4117563952,-2.70098449
C,0,-0.3700980291,0.7857904477,-3.2572245508

C,0,-0.3555126087,-0.5860911579,-3.4146257448
H,0,0.7699116697,-2.4263890816,-3.1383938413
H,0,2.0901180676,1.0053179522,-0.9329968346
H,0,0.7190329042,2.462239963,-2.4217186476
H,0,1.6830694498,1.3729054111,-3.4537120704
H,0,-1.113610863,1.3862913403,-3.7856144824
H,0,-1.1478322356,-1.0803327685,-3.983678479
C,0,-2.6103583118,0.8697970121,-1.1895272583
C,0,-3.464639725,-0.2393117494,-1.3688483368
C,0,-3.1670724476,2.1609458149,-1.0610182186
C,0,-4.8415498325,-0.0582486576,-1.4022024729
H,0,-3.033758659,-1.2367957244,-1.4715961257
C,0,-4.5466284599,2.3309170427,-1.100888206
H,0,-2.5052281656,3.0179558065,-0.9245649254
C,0,-5.3838249368,1.2250014042,-1.2719847426
H,0,-5.4999333857,-0.9192388312,-1.5316124029
H,0,-4.9737022696,3.3301073462,-0.997461362
H,0,-6.4665463884,1.3628041987,-1.3049896757
C,0,2.4492873921,-1.6715275452,-1.1041069627
C,0,2.2545542442,-3.0600588477,-0.9427710999
C,0,3.6040252737,-1.0941994946,-0.5371353764
C,0,3.1802509067,-3.8362614395,-0.255187117
H,0,1.3505688088,-3.5292736045,-1.334750941
C,0,4.5352530868,-1.8761672109,0.1413729057
H,0,3.8069904335,-0.0299021989,-0.6678291958
C,0,4.3270643423,-3.2485525121,0.2858500822
H,0,3.0051733135,-4.9070943036,-0.1345576404
H,0,5.4346987003,-1.4122043445,0.5508172498
H,0,5.0568740326,-3.8607357659,0.819523632

G: -1249.989001 u.a. (236i)

Intermedio 1.6-[Au]

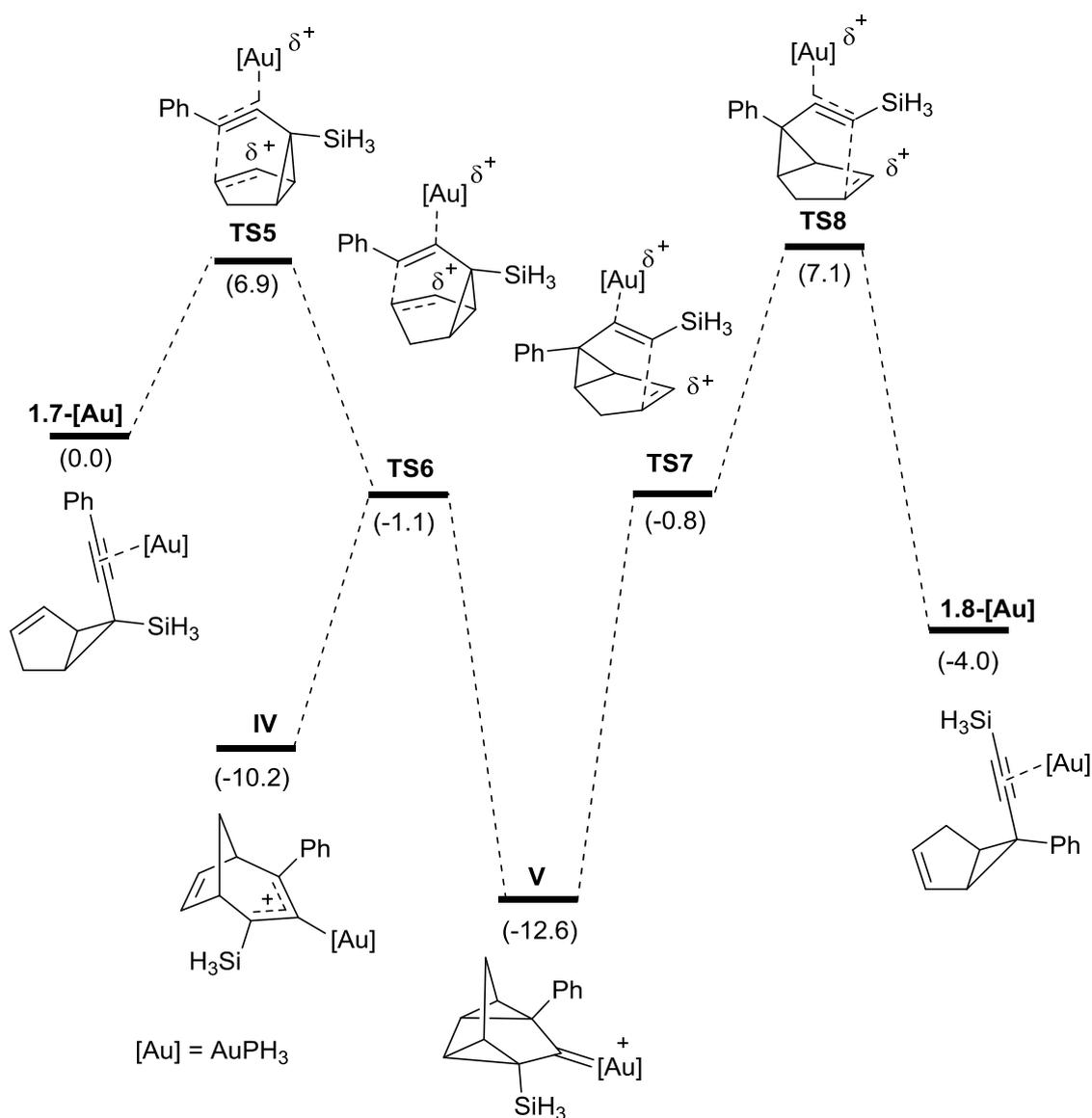
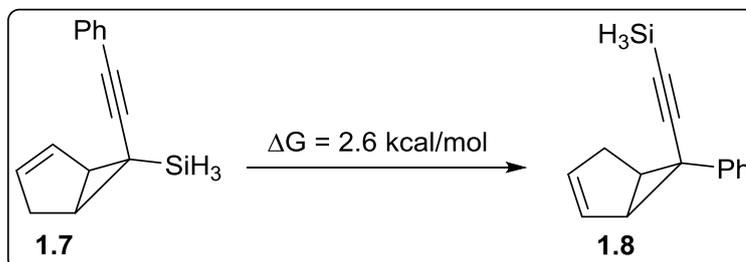
Au,0,0.3596479486,0.0985922379,0.9526275206
P,0,-0.0331040861,0.0571459788,3.2224458583
H,0,1.0762854312,-0.1456521421,4.0821628741
H,0,-0.9152848877,-0.97859324,3.6255699196
H,0,-0.6364647654,1.2010546892,3.8040728396
C,0,1.0772567513,0.9117908282,-1.1260900527
C,0,0.540495724,-0.2178715605,-1.1713437471
C,0,-1.4765793328,-1.5983921927,-1.4183781365
C,0,-2.4077756404,-1.1233319544,-2.2807777559
C,0,-0.0068740905,-1.4555288223,-1.8094444863
C,0,0.2012690197,-1.4421423846,-3.3359924455
C,0,-0.8187429277,-0.6137696895,-4.0543486966
C,0,-2.0601495234,-0.498679345,-3.5481489387
H,0,-3.4670727701,-1.2018983807,-2.0238257164
H,0,0.5729140955,-2.2949680412,-1.3992913459
H,0,1.2277440163,-1.1270157757,-3.5741045229
H,0,0.1116209197,-2.4887560091,-3.6858655609

H,0,-0.5584248047,-0.1717906148,-5.0187951092
H,0,-2.8394534407,0.0380676966,-4.0932615918
C,0,1.6970918117,2.1960915843,-1.2069734354
C,0,3.0926570154,2.3204904813,-1.0526773035
C,0,0.9124787732,3.3348825097,-1.4804012229
C,0,3.6894246772,3.5699138715,-1.1773076916
H,0,3.6942657479,1.4343712474,-0.8434628214
C,0,1.5231794712,4.5777902713,-1.6027737952
H,0,-0.1664345598,3.2283003017,-1.6038784972
C,0,2.9077343864,4.6962018409,-1.4507201293
H,0,4.7703860803,3.6681748608,-1.0635513767
H,0,0.9185675366,5.4598684827,-1.8206613957
H,0,3.3823743827,5.6747233883,-1.548204614
C,0,-1.8035655887,-2.1212619484,-0.0768515768
C,0,-1.0167500702,-3.114342493,0.5432487663
C,0,-2.9248976629,-1.6400645579,0.6326222599
C,0,-1.3508880317,-3.6218422887,1.7993739584
H,0,-0.1579394273,-3.5403721159,0.0204304536
C,0,-3.2596849788,-2.1495517037,1.8847738
H,0,-3.5366812693,-0.8486837845,0.1951816265
C,0,-2.4756669133,-3.1458637202,2.475714584
H,0,-0.7397600729,-4.4126146094,2.2400691967
H,0,-4.1427047007,-1.7685400595,2.4030022787
H,0,-2.7496413762,-3.558764724,3.4491276318

G: -1250.003769 u.a.

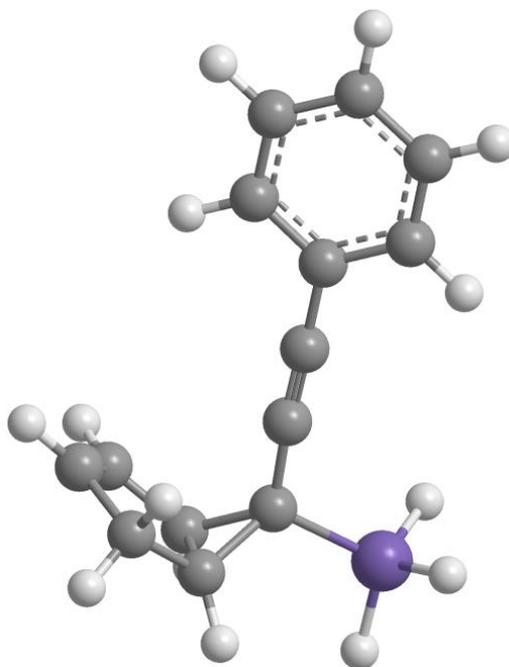
Datos computacionales para la isomerización del 1-alquiniil-1-sililciclopropano

1.7



Coordenadas Cartesianas

1-Alquinil-1-sililciclopropano 1.7

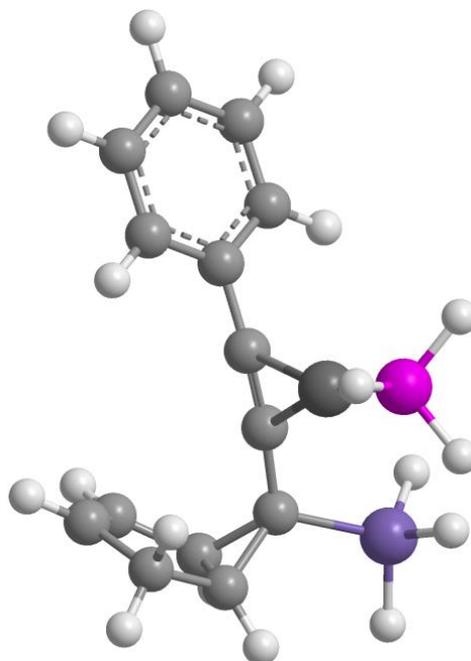


29

C	1	-1.064580	1.777470	0.047061
C	2	-0.505278	0.456842	0.013992
C	3	-0.097291	-0.694055	0.010835
C	4	0.924629	2.691680	-1.319010
C	5	1.813880	2.549800	-0.325883
C	6	1.177210	2.716130	1.031930
C	7	-0.297980	2.927480	0.714816
C	8	-0.443308	2.928830	-0.784911
H	9	1.141930	2.605290	-2.384900
H	10	2.870120	2.305700	-0.458114
H	11	1.345430	1.832690	1.672840
H	12	1.592790	3.584510	1.572920

H	13	-0.878813	3.611230	1.338070
H	14	-1.135860	3.592660	-1.309140
C	15	0.401797	-2.031510	-0.006517
C	16	-0.331832	-3.081290	0.579086
C	17	1.639550	-2.325190	-0.611201
C	18	0.160854	-4.383470	0.558383
H	19	-1.291610	-2.860500	1.049530
C	20	2.125330	-3.629890	-0.626234
H	21	2.210540	-1.515090	-1.068130
C	22	1.389760	-4.663940	-0.042847
H	23	-0.420122	-5.187270	1.016410
H	24	3.087030	-3.842070	-1.099100
H	25	1.773360	-5.686470	-0.057131
Si	26	-2.949460	1.770140	0.243013
H	27	-3.336580	1.114300	1.532700
H	28	-3.434230	3.191210	0.251167
H	29	-3.587960	1.038520	-0.896334

Intermedio 1.7-[Au]

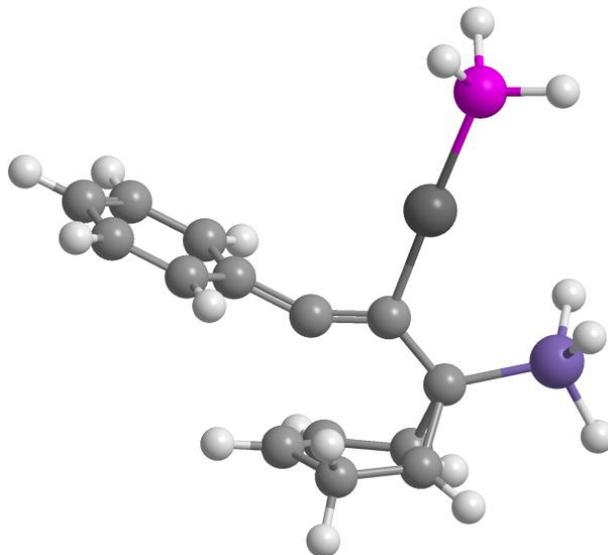


34

Au	1	-0.691880	-0.947721	0.430411
P	2	-1.861780	-2.648220	1.454920
H	3	-3.273790	-2.518100	1.450610
H	4	-1.600830	-2.881880	2.829130
H	5	-1.693570	-3.944870	0.906079
C	6	-1.068250	2.029200	-0.722446
C	7	-0.095842	0.986190	-0.544404
C	8	0.915276	0.247746	-0.550975
C	9	0.708719	3.743250	0.086472
C	10	0.656623	3.366730	1.372550
C	11	-0.711116	2.862830	1.758060
C	12	-1.499900	2.917300	0.455280
C	13	-0.596866	3.511710	-0.587456
H	14	1.578310	4.155710	-0.426459

H 15	1.492930	3.403610	2.073250
H 16	-0.677732	1.851720	2.203590
H 17	-1.180620	3.513680	2.515610
H 18	-2.561340	3.171020	0.492439
H 19	-0.952019	4.192490	-1.365010
C 20	2.187250	-0.401161	-0.729347
C 21	3.118670	-0.442197	0.325510
C 22	2.508890	-0.972785	-1.975330
C 23	4.359000	-1.039910	0.126965
H 24	2.866750	0.007348	1.287420
C 25	3.753310	-1.567190	-2.159480
H 26	1.784470	-0.937396	-2.790610
C 27	4.677140	-1.602600	-1.111930
H 28	5.084360	-1.064390	0.942159
H 29	4.005410	-2.003410	-3.127700
H 30	5.652440	-2.069560	-1.262690
Si 31	-2.377940	1.656370	-2.061150
H 32	-3.189920	0.475114	-1.625180
H 33	-3.244630	2.867290	-2.181360
H 34	-1.691390	1.351040	-3.352170

Estado de Transición TS5

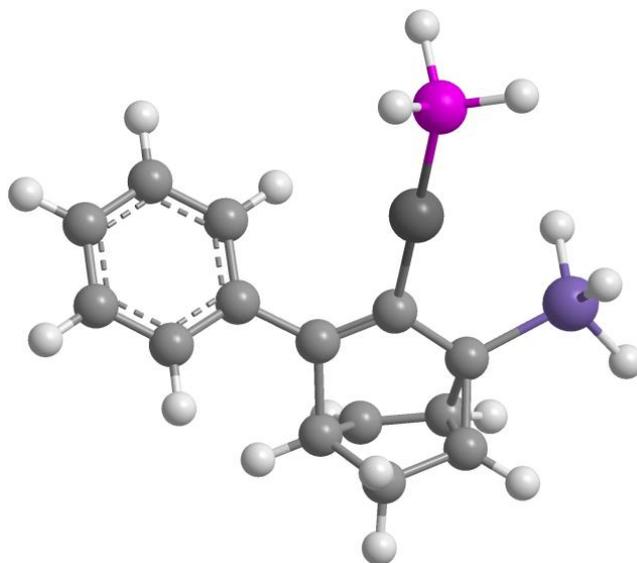


34

Au	1	-0.972638	-1.081420	0.159897
P	2	-1.882110	-3.184690	0.480293
H	3	-3.281790	-3.244810	0.704159
H	4	-1.403810	-3.948740	1.576540
H	5	-1.740550	-4.120030	-0.577618
C	6	-1.107610	2.002790	-0.286848
C	7	-0.214831	0.827520	-0.149762
C	8	1.084330	0.810541	-0.180372
C	9	1.002880	3.146830	-1.052330
C	10	1.564670	2.975360	0.183485
C	11	0.559679	3.240350	1.274030
C	12	-0.771259	3.238520	0.541507
C	13	-0.456397	3.251700	-0.947444
H	14	1.549310	3.181640	-1.996300
H	15	2.635380	2.882550	0.368095
H	16	0.607296	2.522800	2.107450

H 17	0.753768	4.239830	1.700880
H 18	-1.597170	3.823820	0.950737
H 19	-1.037220	3.791810	-1.696760
C 20	2.359630	0.152950	-0.169815
C 21	3.016990	-0.124878	1.047380
C 22	2.965660	-0.220696	-1.387130
C 23	4.246330	-0.773945	1.041700
H 24	2.548480	0.164593	1.989890
C 25	4.195740	-0.869809	-1.382030
H 26	2.457610	-0.001472	-2.327970
C 27	4.836740	-1.144680	-0.170707
H 28	4.749430	-0.993920	1.985100
H 29	4.659450	-1.162780	-2.325730
H 30	5.804380	-1.650760	-0.170858
Si 31	-2.937350	1.696650	-0.704326
H 32	-3.027690	0.834130	-1.923300
H 33	-3.615240	1.024560	0.448582
H 34	-3.564180	3.031270	-0.958549

Estado de Transición TS6

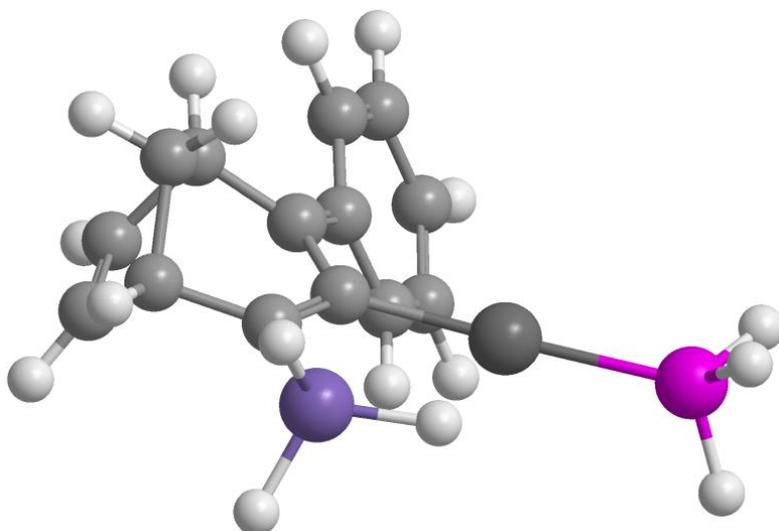


34

Au	1	0.893299	-1.016640	-0.115485
P	2	1.722150	-3.174340	-0.382222
H	3	3.104340	-3.315460	-0.672426
H	4	1.158750	-3.966310	-1.416990
H	5	1.598300	-4.063450	0.717608
C	6	1.102470	2.037890	0.157550
C	7	0.149944	0.878746	0.097698
C	8	-1.173760	1.151580	-0.003596
C	9	-0.917148	3.295530	0.739905
C	10	-1.429960	2.648420	-0.456637
C	11	-0.449514	3.040450	-1.570710
C	12	0.871633	3.126190	-0.832597
C	13	0.490188	3.389590	0.690720
H	14	-1.535470	3.620600	1.580450
H	15	-2.493620	2.799290	-0.660660
H	16	-0.422832	2.317270	-2.398040

H 17	-0.721824	4.026480	-1.976080
H 18	1.706110	3.689250	-1.259120
H 19	1.076050	3.990670	1.384930
C 20	-2.323230	0.242124	0.134841
C 21	-3.414870	0.290282	-0.749030
C 22	-2.341870	-0.703603	1.177080
C 23	-4.482350	-0.593794	-0.608139
H 24	-3.424760	1.006390	-1.574330
C 25	-3.412370	-1.583770	1.317320
H 26	-1.518010	-0.723330	1.893730
C 27	-4.485130	-1.532670	0.425136
H 28	-5.316760	-0.550137	-1.310780
H 29	-3.416460	-2.304530	2.137650
H 30	-5.327250	-2.218000	0.539588
Si 31	2.867010	1.744890	0.839418
H 32	2.760960	1.093600	2.178000
H 33	3.618530	0.885254	-0.123643
H 34	3.508830	3.092110	0.947739

Intermedio V

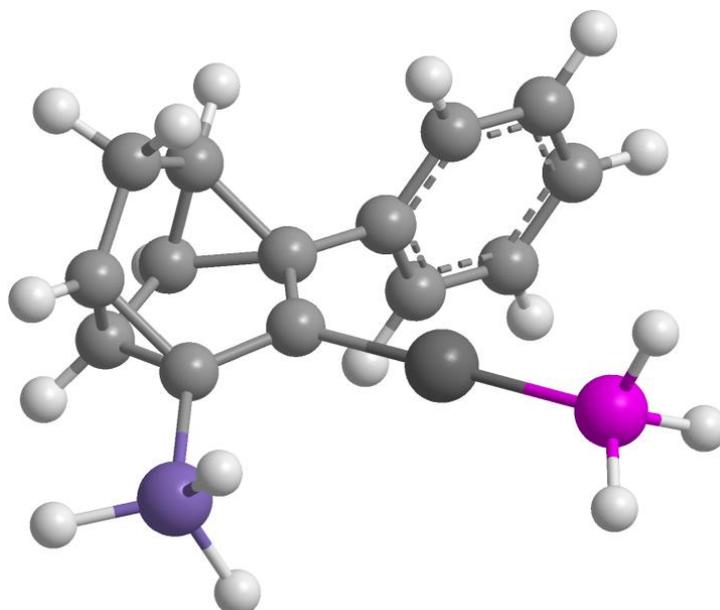


34

Au	1	0.311417	0.422677	1.326040
P	2	0.175510	0.562793	3.640910
H	3	1.396610	0.655230	4.359360
H	4	-0.443607	-0.512349	4.331290
H	5	-0.529924	1.661450	4.199400
C	6	1.363570	1.083950	-1.444040
C	7	0.510323	0.265533	-0.726593
C	8	-0.133266	-0.812425	-1.429680
C	9	-0.426437	-0.310664	-3.625740
C	10	0.439804	-1.245550	-2.752010
C	11	1.834010	-0.673951	-3.003450
C	12	1.501900	0.846655	-2.941880
C	13	0.197675	0.867561	-3.726460
H	14	-1.410950	-0.586947	-4.003130
H	15	0.315870	-2.311340	-2.971640
H	16	2.582530	-0.992163	-2.263990
H	17	2.180680	-0.948543	-4.009570

H	18	2.270100	1.494860	-3.385090
H	19	-0.143152	1.737670	-4.288970
C	20	-1.362130	-1.445780	-0.972580
C	21	-1.626190	-2.807150	-1.241610
C	22	-2.342110	-0.689518	-0.287645
C	23	-2.810510	-3.396560	-0.814042
H	24	-0.882633	-3.422150	-1.750160
C	25	-3.541190	-1.271910	0.097918
H	26	-2.166790	0.372111	-0.104676
C	27	-3.772820	-2.629670	-0.152534
H	28	-2.988600	-4.456650	-1.002020
H	29	-4.304180	-0.669704	0.594485
H	30	-4.710270	-3.090090	0.166723
Si	31	2.457160	2.441330	-0.682630
H	32	2.386820	2.401430	0.808775
H	33	3.855790	2.217680	-1.167110
H	34	1.961070	3.754250	-1.205370

Intermedio VI

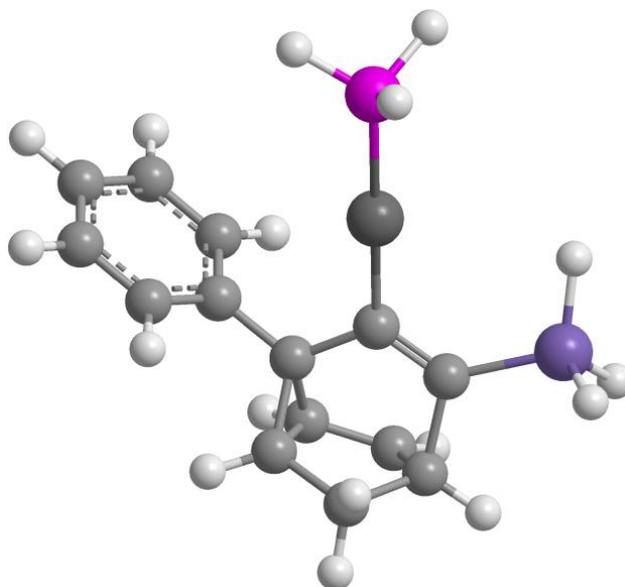


34

Au	1	0.010630	0.510009	1.229350
P	2	0.062094	0.493555	3.573530
H	3	1.342000	0.482719	4.186340
H	4	-0.554653	-0.605818	4.224970
H	5	-0.546853	1.582740	4.248790
C	6	-0.312684	1.683340	-1.608150
C	7	-0.045329	0.522451	-0.792394
C	8	0.121962	-0.663072	-1.592640
C	9	-0.260430	-0.306472	-3.048380
C	10	1.185820	-0.443880	-2.769320
C	11	1.867840	0.890054	-2.860700
C	12	0.737578	1.877540	-2.803590
C	13	-0.550279	1.194000	-3.056950
H	14	-0.825244	-1.019520	-3.649450
H	15	1.728040	-1.365840	-2.985960

H 16	2.666050	1.057580	-2.123620
H 17	2.325020	0.963769	-3.864200
H 18	0.906593	2.922440	-3.072230
H 19	-1.348400	1.628260	-3.660780
C 20	0.010416	-2.043760	-1.024350
C 21	1.128310	-2.711360	-0.507089
C 22	-1.241830	-2.670640	-0.979733
C 23	0.996318	-3.986550	0.043314
H 24	2.111080	-2.233530	-0.538144
C 25	-1.372120	-3.946970	-0.431063
H 26	-2.120410	-2.159470	-1.381140
C 27	-0.253891	-4.606770	0.080500
H 28	1.875190	-4.500920	0.437523
H 29	-2.351630	-4.428850	-0.406653
H 30	-0.355514	-5.608010	0.504002
Si 31	-1.066770	3.274330	-0.884549
H 32	-0.101089	3.877000	0.084408
H 33	-1.301650	4.200290	-2.035100
H 34	-2.355010	2.945050	-0.203462

Estado de Transición TS7

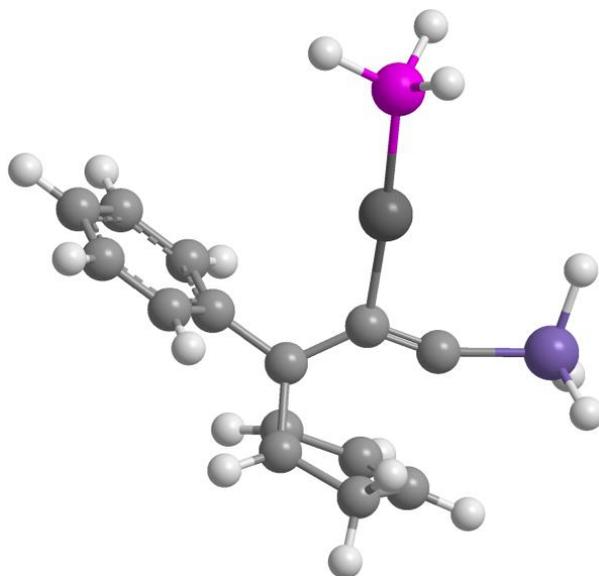


34

Au	1	-0.044580	0.486691	1.233260
P	2	-0.054303	0.319878	3.554230
H	3	0.933244	1.044570	4.271750
H	4	0.115070	-0.973756	4.112870
H	5	-1.227700	0.743622	4.231250
C	6	-0.174098	1.792330	-1.474330
C	7	-0.048855	0.622949	-0.807048
C	8	0.255246	-0.618077	-1.624000
C	9	-0.230552	-0.501953	-3.094400
C	10	1.291610	-0.436376	-2.692570
C	11	1.740640	0.982047	-2.967910
C	12	0.425332	1.761270	-2.966220
C	13	-0.586223	0.844234	-3.420400
H	14	-0.728471	-1.366690	-3.529320
H	15	1.946560	-1.274900	-2.936990
H	16	2.465410	1.354780	-2.230260
H	17	2.200190	1.045480	-3.966210

H	18	0.431912	2.768840	-3.393190
H	19	-1.512980	1.137960	-3.919770
C	20	0.096040	-1.977270	-1.005960
C	21	1.216620	-2.707810	-0.592117
C	22	-1.183710	-2.511900	-0.800465
C	23	1.060830	-3.955870	0.013709
H	24	2.219670	-2.299240	-0.736442
C	25	-1.337900	-3.759100	-0.198381
H	26	-2.065440	-1.949440	-1.118150
C	27	-0.215070	-4.484370	0.208841
H	28	1.942000	-4.519050	0.327769
H	29	-2.338550	-4.170510	-0.051008
H	30	-0.336444	-5.464560	0.674371
Si	31	-0.771167	3.475850	-0.844312
H	32	-1.422520	3.308620	0.487426
H	33	0.396151	4.408350	-0.762465
H	34	-1.744860	3.996680	-1.855090

Estado de Transición TS8

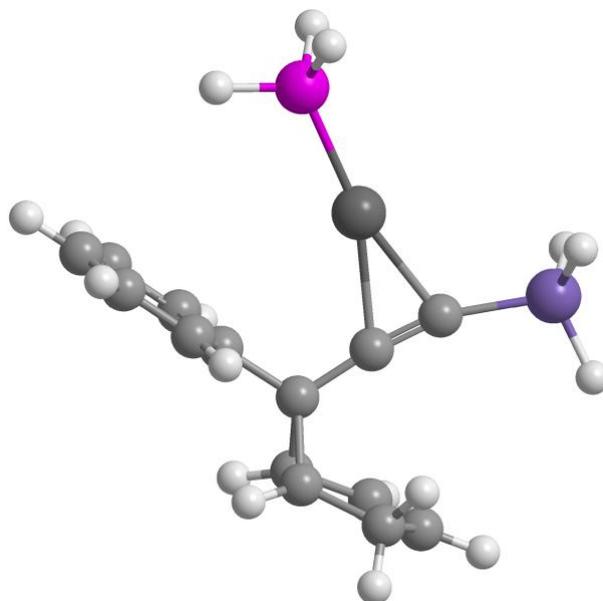


34

Au	1	-0.073418	0.475317	1.280580
P	2	-0.111952	0.253062	3.579730
H	3	0.813795	1.023910	4.329280
H	4	0.144031	-1.047760	4.083790
H	5	-1.327270	0.567772	4.240740
C	6	-0.255514	1.788830	-1.110970
C	7	-0.040625	0.557285	-0.799562
C	8	0.236208	-0.621213	-1.645670
C	9	-0.239885	-0.464035	-3.118680
C	10	1.242300	-0.417766	-2.767680
C	11	1.721610	0.994672	-3.060810
C	12	0.449795	1.751830	-3.348060
C	13	-0.605885	0.901556	-3.508910
H	14	-0.738415	-1.333850	-3.547570
H	15	1.896500	-1.260750	-2.993650
H	16	2.321900	1.435160	-2.249490

H 17	2.355910	0.998213	-3.964060
H 18	0.434254	2.814790	-3.598780
H 19	-1.596870	1.183980	-3.868640
C 20	0.113039	-1.988200	-1.029740
C 21	1.247090	-2.688900	-0.602093
C 22	-1.153150	-2.559020	-0.841273
C 23	1.118000	-3.940730	0.002369
H 24	2.240540	-2.255260	-0.741577
C 25	-1.281930	-3.809370	-0.237268
H 26	-2.044960	-2.022590	-1.175930
C 27	-0.145859	-4.502830	0.185626
H 28	2.010270	-4.481540	0.324800
H 29	-2.272990	-4.248210	-0.103991
H 30	-0.245908	-5.485690	0.650717
Si 31	-0.627386	3.614140	-0.889507
H 32	-0.992515	3.809550	0.544551
H 33	0.595975	4.387740	-1.250310
H 34	-1.762790	3.958000	-1.792480

Intermedio 1.8-[Au]

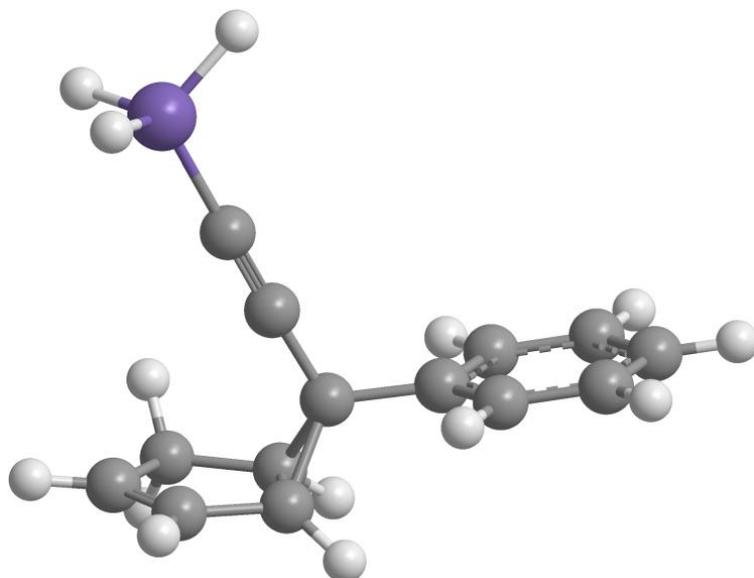


34

Au	1	0.367272	-1.277310	0.004655
P	2	-0.770434	-3.277310	0.043063
H	3	-0.558287	-4.162640	-1.043760
H	4	-2.182910	-3.153850	0.049840
H	5	-0.544953	-4.126700	1.155570
C	6	1.875740	0.311079	-0.039188
C	7	0.807896	0.966613	-0.018557
C	8	-0.323385	1.859850	0.000213
C	9	-0.177447	3.209460	0.745438
C	10	-0.231841	3.190770	-0.758673
C	11	1.114780	3.679630	-1.272110
C	12	1.924890	3.878640	-0.015670
C	13	1.205850	3.639260	1.091290
H	14	-1.032910	3.490550	1.363450
H	15	-1.144610	3.465120	-1.289980

H 16	1.590740	2.977070	-1.978260
H 17	0.990879	4.628330	-1.822000
H 18	2.973960	4.179970	-0.030206
H 19	1.561410	3.732250	2.118250
C 20	-1.656790	1.150320	0.036005
C 21	-2.317350	0.814864	-1.154810
C 22	-2.230140	0.785918	1.263220
C 23	-3.534520	0.132536	-1.117950
H 24	-1.881880	1.100230	-2.115580
C 25	-3.448050	0.104715	1.298070
H 26	-1.726790	1.051030	2.196310
C 27	-4.102350	-0.222531	0.107990
H 28	-4.049130	-0.108074	-2.050750
H 29	-3.895670	-0.156046	2.259580
H 30	-5.064650	-0.738423	0.136408
Si 31	3.693370	-0.164740	-0.055291
H 32	3.897920	-1.143850	-1.159760
H 33	4.444000	1.101600	-0.288457
H 34	4.014080	-0.769972	1.268010

Alquililiciclopropano 1.8



29

C	-2.186353	1.665966	-1.938397
C	-2.503237	0.232215	-1.590148
C	-2.002292	0.090094	-0.158739
C	-1.470554	1.436480	0.271602
C	-1.639223	2.325920	-0.908052
C	-0.506307	0.240128	0.117413
C	0.423753	0.198693	-0.980954
C	0.028838	-0.380205	1.386429
C	-0.171248	-1.738616	1.658689
C	0.355736	-2.316651	2.813861
C	1.093393	-1.542658	3.710810
C	1.229976	0.123636	-1.899064
C	1.303900	-0.188868	3.443609
C	0.776763	0.386854	2.287768
H	-2.355815	2.084173	-2.932819
H	-2.006365	-0.472877	-2.279725

H	-3.586476	0.027111	-1.653236
H	-2.549591	-0.541053	0.543372
H	-1.597723	1.814780	1.288442
H	-1.314947	3.367800	-0.922210
H	-0.742000	-2.349079	0.954796
H	0.190029	-3.377923	3.013531
H	1.504615	-1.994004	4.616582
H	1.883165	0.423070	4.139014
H	0.948562	1.445146	2.076923
Si	2.445432	0.027180	-3.264254
H	2.921025	1.398660	-3.632228
H	3.620290	-0.798397	-2.840840
H	1.817513	-0.603963	-4.468748

