



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química

**Nuevas reacciones intermoleculares enantioselectivas
de alenamidas: catálisis sinérgica, cicloadición [2+2] y
expansión de ciclo**

Alberto Ballesteros Tolosana

Tesis Doctoral

2018

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma Nuevas reacciones intermoleculares enantioselectivas de alenamidas: catálisis sinérgica, cicloadición [2+2] y expansión de ciclo.	Inglés: New intermolecular enantioselective reactions of allenamides: synergistic catalysis, [2+2] cycloaddition and ring expansion.

2.- Autor	
Nombre: ALBERTO BALLESTEROS TOLOSANA	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA	
Órgano responsable: QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA	

RESUMEN (en español)

La presente Memoria se enmarca dentro del campo de la catálisis homogénea y sus implicaciones en síntesis orgánica. Como sustratos se emplean *N*-sulfonilalenamidas y se establecen nuevas transformaciones químicas. Estos compuestos insaturados presentan un sistema π adecuado para coordinarse a metales de transición carbofílicos, permitiendo así el ataque posterior de nucleófilos de diferente naturaleza.

En el primer capítulo se combina de forma sinérgica la activación de alenamidas mediante el uso de complejos de oro(I) con la activación de compuestos carbonílicos a través de aminas secundarias, formando intermedios de tipo enamina. Mediante el uso de aditivos adecuados, se logra la formación catalítica de un nuevo enlace carbono-carbono de forma intermolecular y enantioselectiva entre alenamidas y aldehídos. Esta transformación documenta el primer ejemplo de una reacción intermolecular de esta naturaleza, controlada por la actuación sinérgica de un catalizador de oro(I) y un organocatalizador.

En el segundo capítulo se describe la génesis y el desarrollo de una nueva reacción intermolecular de cicloadición [2+2] de alenamidas con enol éteres trisustituidos. Mediante el empleo de un catalizador de oro(I), se obtienen ciclobutanos con elevada funcionalización. Se debe destacar que esta reacción conduce a la formación consecutiva de un centro terciario y otro de naturaleza cuaternaria, de forma totalmente diastereoselectiva. Empleando catalizadores de oro(I) que contienen ligandos quirales enantipuros se logra llevar a cabo esta transformación de forma enantioselectiva.

En la segunda parte de este capítulo se describe una nueva reacción de expansión de ciclo que se ha aplicado tanto a los ciclobutanos obtenidos en el apartado anterior como a otros sustratos similares descritos en la bibliografía. Como consecuencia de esta nueva transformación se preparan derivados de



ciclopentanona con patrones de sustitución complejos, dando lugar a moléculas con alta funcionalización y con total conservación de la estereoquímica presente en el compuesto inicial.

En resumen, se documentan nuevas transformaciones asimétricas en el ámbito de la catálisis mediante complejos de oro(I) y se define una nueva reacción estereoselectiva de oxidación.

RESUMEN (en Inglés)

This dissertation describes chemical transformations at the frontier of homogeneous catalysis and organic synthesis. *N*-sulfonylallenamides are used as the main starting materials and new transformations for those valuable synthetic building blocks are presented. These unsaturated molecules have a π -system suitable for coordinating carbophilic transition metals, allowing a subsequent attack by an external nucleophile.

In the first chapter, the synergistic activation of allenamides by gold(I) complexes matches the activation of carbonyl compounds with secondary amines allowing a new and selective carbon-carbon bond-forming event. Proper additives have been identified to allow the execution of the enantioselective version of this catalytic intermolecular coupling between aldehydes and allenamides. This transformation represents the first realization of the viability of such a demanding intermolecular asymmetric reaction.

In the second chapter, the basis and the development of a new intermolecular [2+2] cycloaddition of allenamides with enol-ethers is reported. Highly substituted cyclobutane derivatives are prepared using a gold(I) catalyst, enabling the consecutive formation of both a tertiary and a quaternary carbon center, in an entirely diastereoselective manner. The use of a gold(I) catalyst showing as ancillary ligand an enantiopure chiral phosphoramidite renders a convenient entry into the related enantioselective process.

In the second part of this chapter a new ring expansion reaction is disclosed, using as substrates the cyclobutane skeletons prepared before as well as related molecules previously described in the literature. Herein, a new route for the synthesis of complex cyclopentanone scaffolds is reported. Unusual substitution patterns can be easily accessed giving rise to the formation of highly substituted derivatives. Interestingly, preservation of any pre-existing absolute stereochemistry present in the starting material is an additional synthetic merit of this new synthetic process.

Overall, new asymmetric transformations based on the growing potential of gold catalysis are developed and its synthetic potential is explored. Also, a new stereoselective oxidation process is reported.

A mi familia. A ti.

Agradecimientos

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría mostrar mi agradecimiento a mi director de Tesis José Manuel González Díaz, por acogerme en su grupo y, a lo largo de estos años, transmitirme su visión de la investigación y haberme guiado hasta convertirme en químico.

Me gustaría extender mi agradecimiento al resto de profesores del departamento; que siempre me han ayudado cuando lo he necesitado y me han dado ánimos para continuar.

Una de las mejores cosas que me llevo de mi tiempo en el laboratorio es la gente con la que he compartido horas de trabajo, risas y fiestas. Los compañeros y amigos con los que he coincidido a lo largo de estos años han hecho mucho más llevadero el estrés del día a día.

Agradezco también su ayuda a los técnicos de resonancia magnética nuclear y de espectrometría de masas de los servicios científico- técnicos de la Universidad de Oviedo, y a los técnicos de masas de la Universidad de Vigo y de la Universidad de Burgos.

Gracias al profesor Erick M. Carreira por permitirme unirme a su grupo de investigación durante tres meses en el ETH de Zürich. Fue una experiencia muy enriquecedora tanto personal como profesionalmente.

Asimismo, transmito mi agradecimiento al Gobierno del Principado de Asturias por haberme concedido una beca predoctoral para el desarrollo de este trabajo.

Por último, me gustaría agradecer a mi familia y amigos su paciencia y cariño durante todo este tiempo. Vuestro apoyo ha hecho posible la elaboración de esta Tesis, así que una parte también es vuestra.

Abreviaturas

Abreviaturas

Ac	acetilo
Ad	adamantilo
Ar	arilo
(ArO) ₃ PAuNTf ₂	bistriflimidato de [tris(2,4-di- <i>tert</i> -butilfenil)fosfito]oro
Bn	bencilo
BTM	benzotetramisol
°C	grado centígrado
cat	catalizador
Cy	ciclohexilo
E/ E ⁺	electrófilo
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
EI	ionización electrónica
eq, equiv	equivalente (s)
ESI	ionización por electrospray
Et	etilo
EWG	electron withdrawing group (grupo electrón atractor)
h	hora(s)
Hex	hexano
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (orbital molecular ocupado de mayor energía)
HRMS	High resolution mass spectroscopy (espectroscopía de masas de alta resolución)

IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propilo
JohnPhos	2-(di- <i>tert</i> -butilfosfino)difenilo
L	ligando
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (orbital molecular vacío más bajo en energía)
M	metal/ molaridad
Me	metil
MeCN	acetonitrilo
min	minuto(s)
mmol	milimol(es)
mol	mol(es)
Ms	metanosulfonilo (mesilo)
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butilo
NHC	carbeno <i>N</i> -heterocíclico
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Nu	nucleófilo
Ph	fenilo
PMP	4-metoxibenceno
ppm	partes por millón
Py	piridina
Rdto.	rendimiento
RMN	resonancia magnética nuclear

t.a.	temperatura del ambiente
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo
TES	trietilsilil
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsilil
TLC	Thin Layer Chromatography (cromatografía de capa fina)
TMS	trimetilsilil
TOF	Turn-over frequency
TON	Turn-over number
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo (tosilo)

Índice

Índice

ANTECEDENTES GENERALES.....	
A.1. Catálisis.....	
A.2. Catálisis con metales de transición.....	
A.3. Catálisis homogénea con complejos de oro.....	
A.4. Alenamidas: características y reactividad general.....	
A.5. Experiencia del grupo de investigación.....	
OBJETIVOS.....	
CAPÍTULO 1.....	
1.1. Antecedentes generales.....	
1.2. Objetivo específico del capítulo 1.....	
1.3. Discusión de resultados.....	
1.4. Valoración final del capítulo 1.....	
CAPÍTULO 2.....	
2.1. Introducción.....	
2.2. Cicloadiciones [2+2] catalizadas por complejos de oro(I).....	
2.3. Objetivo específico del capítulo 2 primera parte.....	
2.4. Discusión de resultados del capítulo 2 primera parte.....	
2.5. Reacciones de expansión de ciclo y oxidación de enamidas.....	
2.6. Objetivo específico del capítulo 2 segunda parte.....	
2.7. Discusión de resultados del capítulo 2 segunda parte.....	
2.8. Valoración final del capítulo 2.....	
CONCLUSIONES.....	
CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL.....	
3.1. Aspectos generales.....	
3.2. Procedimientos experimentales y relación de datos.....	
ANEXO I.....	
ANEXO II.....	

Antecedentes generales

Antecedentes generales

A.1. Catálisis

Un catalizador se define como “una sustancia que, en pequeña cantidad, incrementa la velocidad de una reacción química y se recupera sin cambios esenciales al final de la reacción”.¹ El catalizador modifica la energía de activación de las reacciones y por tanto su velocidad; pero no modifica su constante de equilibrio. En la práctica hacen posibles reacciones que en su ausencia no tendrían lugar porque su energía de activación es demasiado elevada. También es habitual emplear la catálisis para controlar la regio, estereo o enantioselectividad de un proceso. El papel del catalizador es favorecer el camino de reacción que se desea potenciar reduciendo su energía de activación respecto a posibles transformaciones competitivas no deseadas. En el caso concreto en que los catalizadores se emplean para ralentizar un proceso específico se denominan inhibidores. La reacción no modifica al catalizador y, por tanto, es posible que vuelva a participar de nuevo en otro ciclo catalítico, por lo que idealmente una pequeña cantidad de catalizador es suficiente para transformar un gran número de moléculas. El desarrollo de nuevos y mejores catalizadores permite obtener tanto moléculas con estructuras novedosas como abordar la búsqueda de procedimientos más eficientes y respetuosos con el medio ambiente, al tiempo de intentar reducir los costes de producción.² En la actualidad más del 80% de los procesos químicos a nivel industrial incluyen algún paso en el que se utiliza un catalizador.

Los procesos y sistemas biológicos dan lugar a compuestos enantiopuros a través del concurso de enzimas, catalizadores que la naturaleza ha seleccionado tras millones de años de evolución, que son capaces de catalizar la transformación de un gran número de moléculas de sustrato con una elevada estereoespecificidad. Al respecto, la catálisis asimétrica es un tema central en la química orgánica, de plena vigencia en la actualidad, que concita la actividad de un número significativo de investigadores para desarrollar procedimientos eficaces para obtener compuestos enantiopuros a partir de sustratos de partida aquirales, empleando sólo una

¹ Diccionario de la RAE.

² a) Rothenberg, G. *Catalysis: Concepts and Green Applications*, Wiley-VCH, Weiheim, **2008**; b) Eds.: Barbaro, P.; Bianchini, C. *Catalysis for Sustainable Energy Production*, Wiley-VCH, Weiheim, **2009**; c) Ed.: Andersson, P. G. *Innovative Catalysis in Organic Synthesis: Oxidation, Hydrogenation, and C-X Bond Forming Reactions*, Wiley-VCH, Weiheim, **2012**; d) Eds.: Dunn, P. J.; Hii, K. K.; Krische, M. J.; Williams, M. T. *Sustainable Catalysis: Challenges and Practices for the Pharmaceutical and Fine Chemical Industries*, Wiley-VCH, Weiheim, **2013**.

pequeña cantidad de información quiral contenida en el catalizador.³

A.2. Catálisis con metales de transición

Los elementos de transición, a diferencia de aquellos de los grupos principales, se caracterizan por su disponibilidad de orbitales d con un nivel de energía apropiado para interactuar con gran cantidad de grupos funcionales y moléculas orgánicas. Aprovechando esta capacidad se forman complejos a partir de metales como por ejemplo paladio, hierro, oro o níquel que son útiles para catalizar transformaciones con elevada regio, estereo y enantioselectividad.

Los procesos catalizados por metales de transición se pueden dividir en heterogéneos y homogéneos. En los procesos heterogéneos el catalizador suele estar en estado sólido y los sustratos en fase líquida o gaseosa. Las aplicaciones típicas de este tipo de catálisis se encuentran en las refinerías de petróleo o en las plantas de síntesis a gran escala de productos como amoniaco, ácido sulfúrico o ácido nítrico.⁴ En los procesos de catálisis homogénea los reactivos se encuentran en la misma fase que el catalizador; que suele ser una sal o un complejo de un metal de transición. Algunos ejemplos representativos de procesos industriales de este tipo son la hidroformilación de alquenos para obtener aldehídos, la oligomerización de alquenos para obtener cadenas más largas o la carbonilación de metanol para obtener ácido acético.⁵ En el caso de la catálisis heterogénea la separación del catalizador se logra por medio de operaciones sencillas como la filtración o la centrifugación, mientras que en la catálisis homogénea la separación suele requerir técnicas más complejas como la extracción líquido-líquido, la separación térmica, destilación o cromatografía.

La primera reacción homogénea catalizada por un complejo de un metal de transición fue la hidroformilación de un alqueno para obtener un aldehído en

³ Eds.: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis Vol I, II and III*, Springer, Verlag Berlin Heidelberg, **1999**.

⁴ Libros sobre catálisis heterogénea: a) Eds: Ertl, G.; Knözinger, H.; Schüth, F.; Weitkamp, H. *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weiheim, **2008**; b) Ruckenstein, E.; Wang, H. *Heterogeneous Catalysis: Experimental and theoretical studies*, Wiley-VCH, Weiheim, **2014**; c) Ed: van Santen, R. A. *Modern Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weiheim, **2017**; d) Schmal, M. *Heterogeneous Catalysis and its Industrial Applications*, Springer, Verlag Berlin Heidelberg, **2016**.

⁵ Libros sobre catálisis homogénea: a) Bhaduri, S.; Mukesh, D. *Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Applications*, Wiley-VCH, Weiheim, **2000**; b) Duca, G. *Homogeneous Catalysis with Metal Complexes*, Springer, Verlag Berlin Heidelberg, **2012**; c) Behr, A.; Neubert, P. *Applied Homogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weiheim, **2012**; d) Behr, A.; Vorholt, A. J. *Homogeneous Catalysis with Renewables*, Springer, Verlag Berlin Heidelberg, **2017**.

presencia de un catalizador de cobalto. La patente de esta transformación fue publicada por su autor Otto Roelen en 1938.⁶

Desde entonces la importancia de la catálisis mediante el uso de metales de transición no ha dejado de crecer. Algunas de las contribuciones más importantes en este campo han sido reconocidas con el Premio Nobel, como se muestra en la **Tabla A.1**.

Tabla A.1: Premios Nobel de química por contribuciones relacionadas con la catálisis con metales de transición.

Año	Premiados	Premio Nobel por su trabajo
1963	Karl Ziegler Giulio Natta	en la tecnología de los polímeros de alta masa molecular
1973	Ernst Otto Fischer Geoffrey Wilkinson	en el campo de los complejos organometálicos tipo sándwich
2001	William S. Knowles Ryoji Noyori K. Barry Sharpless	en reacciones de hidrogenación y oxidación con catalizadores quirales
2005	Yves Chauvin Robert H. Grubbs Richard R. Schrock	en metátesis de olefinas para la síntesis orgánica
2010	Richard F. Heck Ei-ichi Negishi Akira Suzuki	en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio

La catálisis mediante complejos de oro(I) es uno de los campos que más ha crecido en las últimas dos décadas dentro de la catálisis homogénea con metales de transición. Su reactividad diferencial, su modulabilidad y estabilidad son algunas de las características que han propiciado su estudio por decenas de grupos de investigación en todo el mundo. En el siguiente apartado se analizarán en mayor profundidad.

⁶ DE Patent DE 849 548 C, 1938.

A.3. Catálisis homogénea con complejos de oro

El oro es un metal que ha fascinado a la humanidad a lo largo de toda la Historia. No se deteriora al ser expuesto a la atmósfera y conserva su brillo durante miles de años. Ha sido la fuente de innumerables artefactos y obras de arte y posee gran valor económico. Durante cientos de años fascinó a los alquimistas, que consideraban que era el metal más perfecto y todos los demás metales eran precursores del oro, ya que la naturaleza siempre tiende a la perfección.

En los años 70 y 80 en una serie de artículos se calculan soluciones aproximadas de la ecuación de Dirac en el caso del oro y otros metales pesados.⁷ La conclusión de dichos cálculos es que para átomos con núcleos pesados la velocidad de los electrones de la capa de valencia es comparable a la velocidad de la luz por lo que hay que tener en cuenta los efectos de la relatividad especial. Este hecho suma su efecto al fenómeno conocido como contracción lantánida.⁸ En el caso del Au, los electrones de los orbitales atómicos 5*p* y 6*s* se mueven a gran velocidad, por lo que tienen una masa mayor y sienten una mayor atracción por parte del núcleo. Esto hace que dichos orbitales se contraigan y estabilicen. Esta contracción hace que apantallen de manera más eficiente al núcleo, por lo que los orbitales 5*d* y 4*f* sienten menos su atracción, se expanden y se desestabilizan. En la **Figura A.1** se ve cómo las energías de enlace calculadas para AgH y AuH son similares si no se tienen en cuenta los efectos relativistas. Pero cuando se tienen en consideración el orbital 6*s* se estabiliza y los orbitales 5*d* se desestabilizan.

⁷ a) Desclaux, J. P.; Pyykkö, P. *Chemical Physics Letters* **1976**, *39*, 300-303; b) Pyykko, P.; Desclaux, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276-281; c) Pyykko, P. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 563-594. Artículos más recientes sobre los efectos relativistas: d) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412-4456; e) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449; f) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395-403.

⁸ La contracción lantánida afecta a los átomos del periodo 6. Aunque tienen ocupada una capa más que los átomos del periodo 5, poseen un tamaño similar o incluso menor. Se debe a que al llenar los orbitales 4*f*, estos electrones apantallan menos al núcleo por lo que en general todos los electrones sienten una carga positiva mayor por parte del núcleo haciendo que los orbitales se contraigan y se acerquen al núcleo.

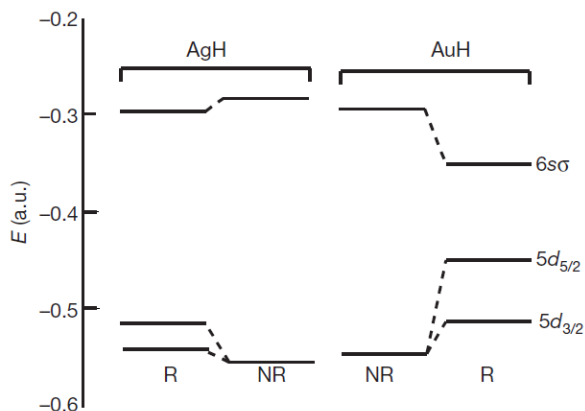


Figura A.1: Comparación de las energías de enlace de AgH y AuH calculadas por el método de Hartree-Fock con (R) y sin (NR) efectos relativistas. (Extraído de ref. 7f)

En la **Figura A.2** se observa que al avanzar por los metales de transición del periodo 6 la diferencia entre el radio al tener o no en consideración los efectos relativistas es cada vez mayor hasta llegar al oro, para el que se alcanza un máximo. Esto explica por qué el oro presenta una reactividad diferente al resto de los metales de transición.

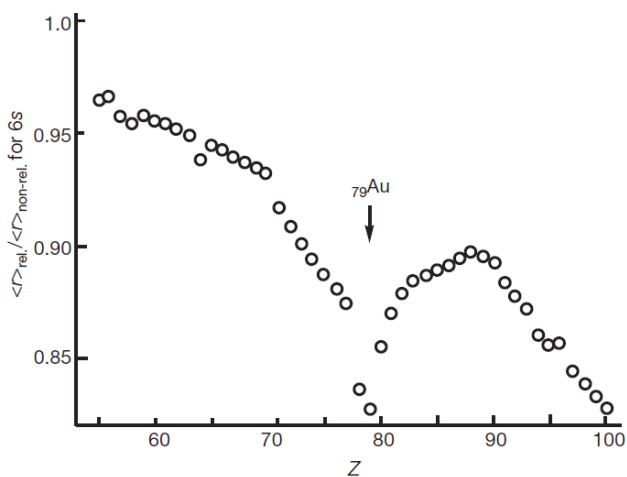


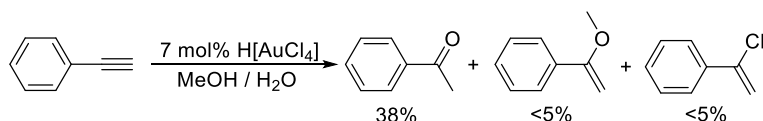
Figura A.2: Relación entre el radio relativista y no relativista en función del número Z

Las consecuencias observables de los efectos relativistas discutidos anteriormente para el átomo de oro son:

- Mayor potencial de ionización y mayor afinidad electrónica.
- Alta electronegatividad (Au = 2.4; Ag = 1.9).
- Enlaces fuertes entre el oro y un ligando.

- Interacciones Au-Au con energía comparable a la de los puentes de hidrógeno.
- Fuerte acidez de Lewis comparada con otros elementos del grupo 11.

El oro se utilizaba en catálisis heterogénea desde principios del siglo XX para llevar a cabo reacciones de hidrogenación de alquenos y alquinos.⁹ Posteriormente, en los años 70 y 80 aumentó el interés en la catálisis heterogénea de oro con trabajos sobre hidrogenación de olefinas,¹⁰ oxidación de monóxido de carbono a baja temperatura¹¹ o hidrocloración de acetileno.¹² Sin embargo, su uso extensivo en catálisis homogénea en la química moderna es relativamente reciente. En 1976 se publicó el primer trabajo que empleaba especies de oro para la activación electrófila de sistemas insaturados.¹³ En este artículo se describe la hidratación de varios alquinos para la obtención de las correspondientes cetonas en presencia de cantidades catalíticas de ácido tetracloroaúrico (**Esquema A.1**). En un primer momento esta reacción se consideró como una reacción de oxidación llevada a cabo por el oro(III) por lo que no se profundizó en su estudio.



Esquema A.1: Activación electrófila de sistemas insaturados con H[AuCl₄]

Los artículos relacionados con la catálisis homogénea con especies de oro son escasos en las siguientes dos décadas. En este sentido, la que se considera la primera reacción catalizada por especies de oro(I) fue descrita en 1986 por Ito, Hayashi y Sawamura.¹⁴ En este trabajo se describe la reacción enantioselectiva de aldehídos con isocianoacetato catalizada por un complejo quiral de ferrocenilfosfina-oro(I). Posteriormente Utimoto y colaboradores describieron la adición nucleófila de alcoholes, aminas y agua sobre alquinos activados por especies de oro(III).¹⁵

⁹ Bone, W. A.; Wheeler, R. V. *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A* **1906**, 206, 1-67.

¹⁰ Bond, G. C. *Gold Bull* **1972**, 5, 11-13.

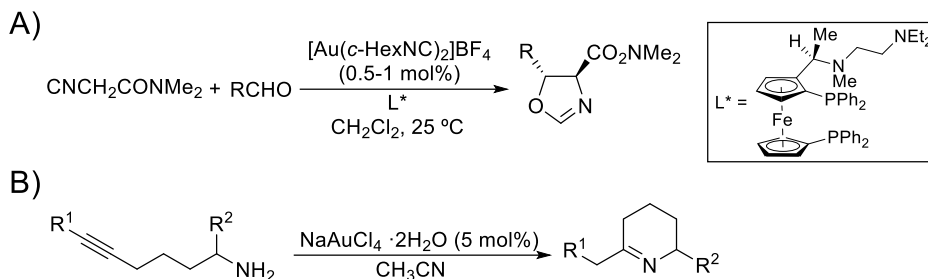
¹¹ Haruta, M.; Kobayashi, T.; Sano, H.; Yamada, N. *Chem. Lett.* **1987**, 16, 405-408.

¹² Hutchings, G. J. *J. Catal.* **1985**, 96, 292-295.

¹³ Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1983-1987.

¹⁴ Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405-6406.

¹⁵ a) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, 25, 297-300; b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729-3731; c) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis* **1991**, 1991, 975-978.

(Esquema A.2)**Esquema A.2:** Primeras reacciones de catálisis homogénea con complejos de oro.

En 1998 Teles y colaboradores atrajeron la atención al campo de la catálisis homogénea con complejos de oro con su estudio de la adición de alcoholes a alquinos,¹⁶ en los que obtienen elevados valores de TON y TOF (10^4 y 5400 h^{-1} respectivamente). En su contribución ponen de manifiesto varios aspectos que harán a los catalizadores de oro tan importantes en las siguientes dos décadas: condiciones suaves de reacción, estabilidad al aire y la humedad y la gran versatilidad de la capacidad de modulación de su reactividad a través del ligando.

Desde entonces se han publicado miles de artículos relacionados con la catálisis mediante el uso de complejos de oro(I) y numerosas revisiones sobre el tema.¹⁷

La reactividad más prominente de los complejos de oro es la activación de sistemas π . El enlace que se establece entre el centro metálico y el sistema insaturado se explica a través del modelo de Dewar-Chat-Duncanson.¹⁸ En el caso de los alquinos hay cuatro contribuciones al enlace formado (**Figura A.3**):

- A) Solapamiento σ entre el orbital d_z^2 del oro con el orbital enlazante π lleno del alquino. Esta es la contribución mayoritaria.

¹⁶ Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.

¹⁷ Revisiones recientes seleccionadas sobre catálisis homogénea de oro: a) Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896-7936; b) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211; c) Jimenez-Nuñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, 333-346; d) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449; e) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378; f) Widenhoefer, R. A. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 5382-5391; g) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232-5241; h) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 16-28; i) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072; j) Zi, W.; Dean Toste, F. *Chem Soc Rev* **2016**, *45*, 4567-4589.

¹⁸ a) Dewar, M. J. S. *Bull. Soc. Chím. Fr.* **1951**, *18*, C71-C73; b) Chatt, J.; Duncanson, L. A. J. *Chem. Soc.* **1953**, 2939-2942.

- B) Retrodonación del orbital lleno d_{xz} del oro al orbital π^* del alquino.
 C) El orbital perpendicular π_{\perp} del alquino dona densidad electrónica al orbital vacío d_{yz} del oro.
 D) El orbital perpendicular π_{\perp}^* del alquino acepta densidad electrónica de los orbitales ocupados del oro. Tiene simetría δ , por lo que el solapamiento es menor y tiene la menor contribución.

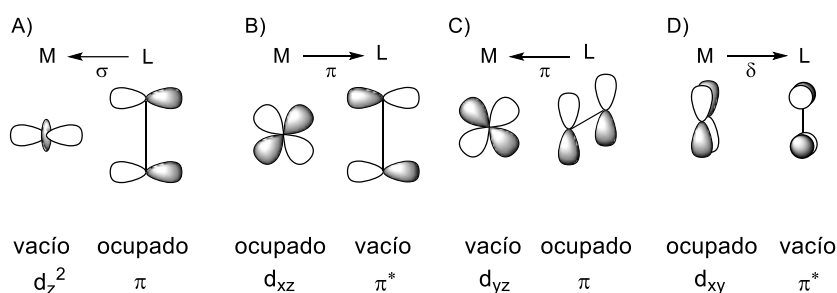
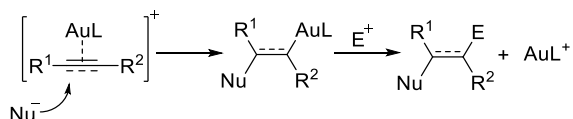


Figura A.3: Contribuciones al enlace oro-alquino, de mayor a menor importancia.

En todas estas contribuciones o bien se retira densidad del orbital π enlazante o bien se cede densidad electrónica al orbital antienlazante π^* . Todo ello contribuye a disminuir el orden de enlace en el alquino y a facilitar así el ataque de nucleófilos presentes en el medio.

El modelo de reactividad más común para los alquinos activados por especies de oro es el que se muestra en el **Esquema A.3**. El oro activa al triple enlace, permitiendo el ataque del nucleófilo para formar el intermedio que se muestra en el esquema. A continuación, un electrófilo puede sustituir al oro quedando este libre para activar otra molécula de alquino. Cuando este electrófilo es un protón este proceso se conoce como protodesmetalación.



Esquema A.3: Reactividad general de los complejos de Au(I) frente a enlaces múltiples.

Otros ácidos de Lewis son capaces de coordinarse a sistemas π y activarlos frente al ataque de electrófilos, por lo que es importante destacar qué características del oro le dotan de un comportamiento diferencial y que tanto interés ha despertado en la catálisis química los últimos 20 años.

Uno de los motivos que ya se ha mencionado anteriormente es que el ligando

unido al oro influye sobre el enlace final al afectar de forma diferencial a cada una de las contribuciones mostradas en la **Figura A.3**. Dicho de otra forma, la reactividad del catalizador es fácilmente modulable a través del ligando. Hay dos características de los ligandos que modulan la actividad del oro: su capacidad σ -donadora/ π -aceptora y su volumen estérico. Los ligandos más utilizados en catálisis de oro(I) son los de tipo fosfina, fosfito y carbeno de Arduengo (NHCs).

Así, los ligandos tipo carbeno de Arduengo (NHCs), que poseen mayor carácter σ -dador y menor capacidad de retrodonación que los ligandos tipo fosfina o fosfito, formarán complejos con una menor electrofilia. Por el contrario, los ligandos tipo fosfito formarán complejos con una mayor electrofilia debido a su mayor capacidad π -aceptora.¹⁹

Para comparar el volumen estérico de las fosfinas y los fosfitos se utiliza el ángulo cónico de Tolman (θ).²⁰ Para ligandos que no tienen una forma aproximadamente cónica, como por ejemplo los ligandos de tipo NHC, se utiliza el porcentaje de volumen enterrado ($\%V_{bur}$).²¹ Los valores obtenidos de $\%V_{bur}$ para fosfinas correlacionan bien con los valores de θ ; permitiéndose así comparar una mayor variedad de ligandos.

Otro de los factores es que, como ya se discutió anteriormente, debido a los efectos relativistas, el oro presenta un potencial redox relativamente elevado; por lo que, en ausencia de oxidantes añadidos, no tenderá a experimentar reacciones de adición oxidante ni eliminación reductora; a diferencia de otros metales de transición como el platino o el paladio. Todo ello posibilita acceder a transformaciones que implican modelos de reactividad que no tienen lugar con otros metales.

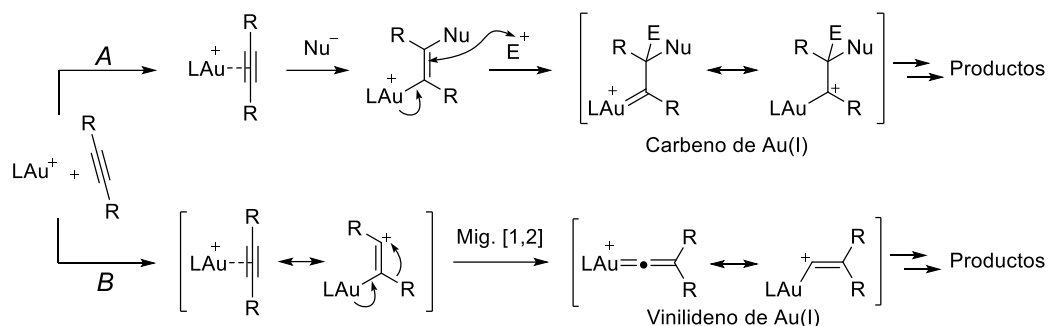
Otro rasgo reseñable y distintivo de su reactividad es la capacidad del oro para estabilizar la carga positiva que se genera en los intermedios de reacción; dando lugar así a mecanismos de reacción más complejos que el mostrado en el esquema anterior. En el **Esquema A.4** se muestran los mecanismos de formación de intermedios tipo carbeno o vinilideno de oro que se han propuesto en diversas reacciones de alquinos bajo condiciones de catálisis homogénea de oro(I), y cuya evolución posterior en el medio de reacción es responsable de la formación de los

¹⁹ Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378.

²⁰ Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348.

²¹ a) Huang, J.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 2370-2375; b) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4322-4326; c) Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841-861.

productos observados.



Esquema A.4: Mecanismo de formación de intermedios de tipo cabeno (A) y vinilideno (B) de oro.

Tras la aparición de las primeras publicaciones en las que se propusieron este tipo de intermedios²² se abrió un debate sobre el carácter de carbocatión estabilizado o carbeno en estas especies.²³ No se discutirá en detalle el contenido de dichos artículos porque se aleja del objetivo de esta Memoria. La conclusión de los citados estudios es que en el carácter de este intermedio influyen tanto el ligando unido al centro metálico como los sustituyentes del carbono unido al metal. Con ligandos más dadores hay un mayor carácter de carbeno y con ligandos menos dadores hay mayor carácter de carbocatión estabilizado.

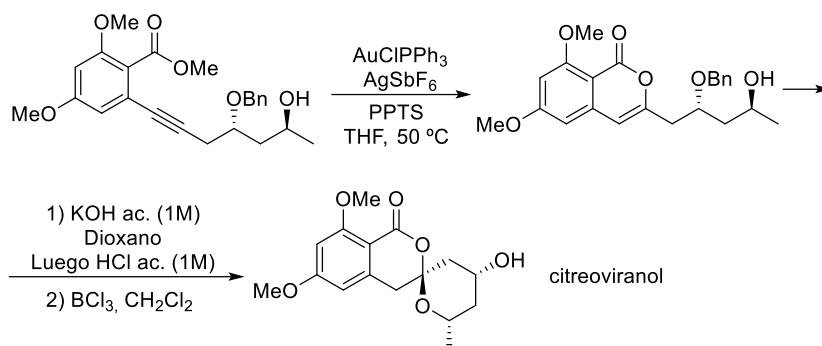
La catálisis mediante complejos de oro(I) se ha convertido en una poderosa herramienta sintética para la preparación de diferentes estructuras de productos naturales.²⁴ Este hecho se sustenta tanto en la variedad de nuevas transformaciones que se han definido basadas en la activación de alquinos utilizando catálisis mediante complejos de oro(I), como en la gran variedad de grupos funcionales que son

²² a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406; b) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654-8655; c) Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858-10859; Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 4556-4575.

²³ a) Fürstner, A.; Morency, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030-5033; b) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754-6756; c) Seidel, G.; Mynott, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510-2513; d) Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard III, W. A.; Toste, F. D. *Nature Chemistry* **2009**, *1*, 482; e) Seidel, G.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4807-4811; f) Nunes dos Santos Comprido, L.; Klein, J. E. M. N.; Knizia, G.; Kästner, J.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10336-10340; g) Wang, Y.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 7332-7339.

²⁴ a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Molecules* **2011**, *16*, 7815; b) Ohno, H.; Chiba, H.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N. *Synlett* **2014**, *25*, 179-192; c) Zhang, Y.; Luo, T.; Yang, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 489-503; d) Quach, R.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3098-3104.

compatibles con la activación selectiva de dicho alquino. A continuación (**Esquema A.5**) se muestra un ejemplo representativo.²⁵



Esquema A.5: Pasos clave en la síntesis del citreoviranol.

A.4. Alenamidas: características y reactividad general

El grupo funcional aleno consiste en tres átomos de carbono con la estructura de 1,2-dieno. Contiene dos orbitales π perpendiculares entre sí y se trata del cumuleno más sencillo. Dicho grupo funcional está presente en el esqueleto de diferentes productos naturales y, por otra parte, su reactividad le convierte en un precursor versátil para la obtención tanto de productos con actividad biológica, como de otras moléculas con interés industrial.²⁶

Como se muestra en la **Figura A.4**, el carbono central del aleno tiene hibridación sp ; y mediante los dos orbitales p sin hibridar se une a los orbitales p de los carbonos de los extremos, que tienen hibridación sp^2 . Como se ve en la figura, los alenos no son planos y los sustituyentes sobre los carbonos situados en los extremos se disponen de forma perpendicular. Si los sustituyentes son diferentes los alenos poseen un eje quiral.

²⁵ Quach, R.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8343-8350.

²⁶ a) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196-1216; b) Yu, S.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074-3112; c) Rivera-Fuentes, P.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2818-2828.

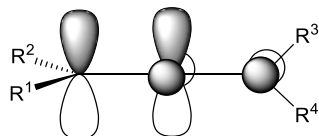


Figura A.4: Orbitales de los carbonos de un aleno.

En 1885 se propone por primera vez la estructura de los alenos,²⁷ y en 1887 se publica la primera síntesis.²⁸ En la actualidad existen numerosos métodos de síntesis a través de reacciones de adición, eliminación, sustitución y reagrupamiento.²⁹

El sistema π de los alenos es adecuado para coordinarse a metales de transición. La coordinación puede ser en uno u otro de los enlaces π formados por el carbono central con cada uno de los carbonos terminales. A continuación, el aleno es susceptible de ser atacado por un nucleófilo adecuado. Controlando diferentes factores estéricos y electrónicos se puede lograr activar selectivamente una u otra posición. Esta capacidad ha dado lugar a una química muy rica.³⁰

Esta Memoria se centra en el estudio de la reactividad de alenamidas. Estos compuestos fueron descritos por primera vez en 1967 por Dickinson.³¹ Un año más tarde Viehe describió las alenaminas.³² Durante años las segundas recibieron más atención debido a su elevada reactividad frente a electrófilos. Son útiles para la preparación de productos naturales nitrogenados; pero son sensibles a hidrólisis y tienen tendencia a polimerizar, incluso a baja temperatura.

Por ello en los años 90 la química de las alenamidas cobró importancia. Pueden utilizarse como equivalentes sintéticos de las alenaminas, pero son más estables y fáciles de manipular.

El átomo de nitrógeno presente en las alenamidas puede ceder su par de electrones al sistema π por lo que se comportan como alenos ricos en densidad electrónica, facilitando su activación por electrófilos. La reacción consecutiva de

²⁷ J.H. Van'Hoff, *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1885**.

²⁸ Burton, B. S.; von Pechmann, H. *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 145-149.

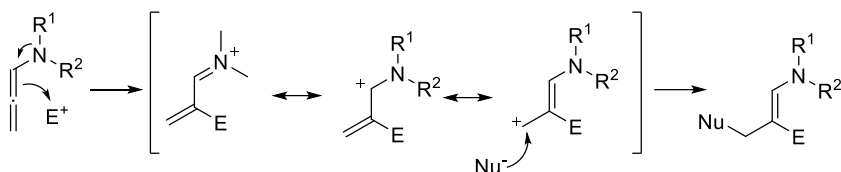
²⁹ a) Krause, N.; Hashmi, A. S. K. *Modern Allene Chemistry* Vol 1, Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; b) Yu, S.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384-5418; c)

³⁰ a) Yu, S.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074-3112; b) Soriano, E.; Fernandez, I. *Chem Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3041-3105.

³¹ Dickinson, W. B.; Lang, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3035-3040.

³² Hubert, A. J.; Viehe, H. G. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 228-230.

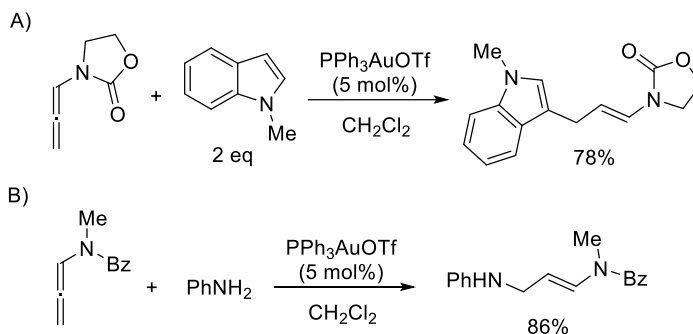
adición de un electrófilo y un nucleófilo se produce con alta regioselectividad. La selectividad más común en este tipo de adiciones se muestra en el **Esquema A.6**.



Esquema A.6: Adición de E^+ y Nu^- a una alenamida.

Las alenamidas pueden participar en reacciones de desprotonación en las posiciones α o γ ; reacciones de adición de gran variedad de compuestos, reacciones tipo aldólica, ciclaciones, reacciones de metátesis, cicloadiciones o reacciones de isomerización.³³

Las alenamidas han sido ampliamente utilizadas para llevar a cabo transformaciones catalizadas por complejos de oro(I). En 2010 Kimber describe la adición a alenamidas de ciclos y heterociclos ricos,³⁴ y de anilinas³⁵ utilizando catalizadores de oro(I), como se muestra en el **Esquema A.7**.



Esquema A.7: Reacción de hidoroarilación (A) e hidroaminación (B) de alenamidas catalizada por oro(I)

En la presente Memoria nos centraremos en las reacciones de hidroalquilación y cicloadición [2+2]; que se discutirán en detalle en los capítulos 1 y 2 respectivamente.

³³ Revisiones de reacciones de alenamidas: a) Wei, L.-I.; Xiong, H.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 773-782; b) Kimber, M. C.; Standen, P. E. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2010**, *13*, 645-657; c) Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.-X.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862-4904.

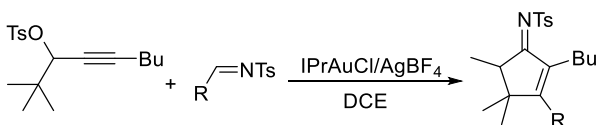
³⁴ Kimber, M. C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1128-1131.

³⁵ Hill, A. W.; Elsegood, M. R. J.; Kimber, M. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5406-5409.

A.5. Experiencia del grupo de investigación

Nuestro grupo de investigación ha contribuido activamente al campo de la catálisis homogénea con complejos de oro(I) durante la última década. Para poner en contexto el contenido de esta Memoria a continuación se muestran algunos ejemplos seleccionados de dichas contribuciones.

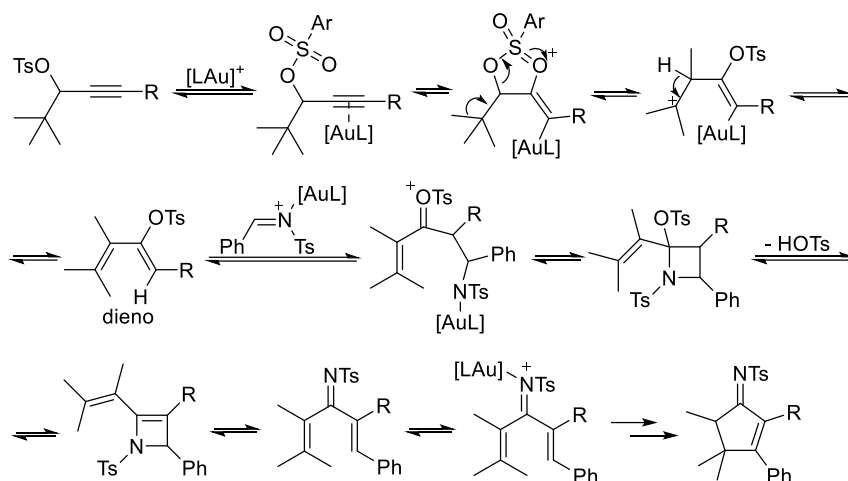
En 2009 se describe la ciclación formal [4+1] de tosilatos propargílicos y N-tosilaldiminas para obtener ciclopent-2-eniminas.³⁶ En el **Esquema A.8** se muestra el esquema general de reacción.



Esquema A.8: Ciclación intermolecular de tosilatos propargílicos con N-tosilaldiminas.

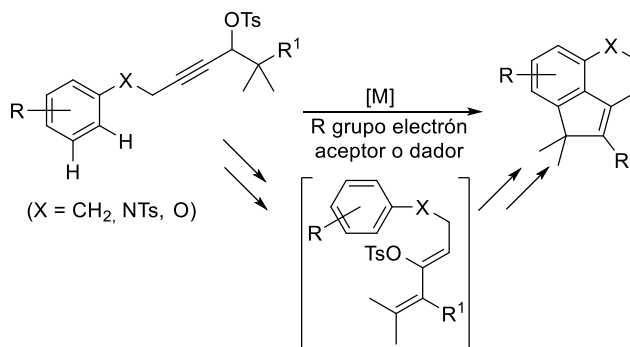
Esta reacción transcurre a través de un mecanismo en dos etapas, como se muestra en el **Esquema A.9**. Inicialmente el catalizador metálico se coordina al alquino y se produce un reagrupamiento 1,2 del tosilo que produce una migración 1,2 del alquilo. Tras un paso de eliminación y protodesmetalación se obtiene un dieno. Este intermedio se adiciona a la imina activada por el catalizador metálico obteniéndose un intermedio de tipo azetidina, que a través de apertura electrocíclica en un proceso formal de metátesis da lugar a un 1,4-pentadieno. El complejo de oro activa este intermedio, y a través de un cierre de tipo Nazarov se obtiene el producto final.

³⁶ Suárez-Pantiga, S.; Rubio, E.; Álvarez-Rúa, C.; González, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 13-16.



Esquema A.9: Mecanismo de la reacción de ciclación intermolecular de tosilatos propargílicos con N-tosilaldiminas

Posteriormente nuestro grupo describe una reacción intramolecular catalizada por escandio(III) que a partir de tosilatos propargílicos logra obtener esqueletos policíclicos complejos a través de una reacción dominó que implica una doble funcionalización C-H.³⁷ La reacción también puede llevarse a cabo con catalizadores de oro(I) pero el rendimiento es menos. (**Esquema A.10**)

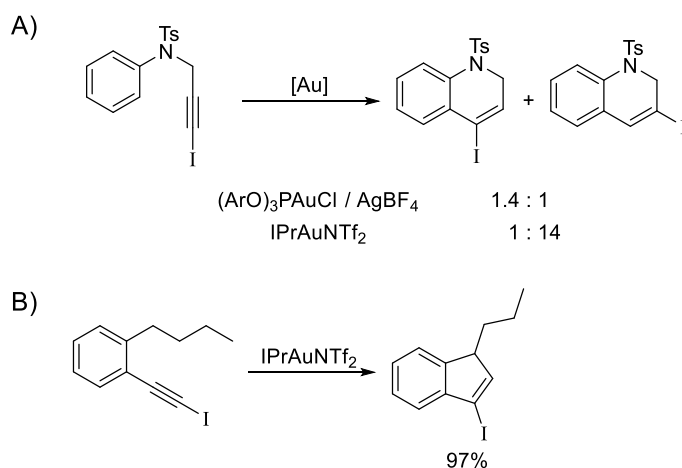


Esquema A.10: Reacción de policlación de ω -aril propargil ésteres.

Nuestro grupo de investigación también ha descrito varias reacciones con yodoalquinos. En dos trabajos se describe la síntesis de 1,2-dihidroquinolinas y 2H-

³⁷ Suárez-Pantiga, S.; Palomas, D.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7857-7861.

crotenos yodados a partir de yodoalquinos.³⁸ Modificando el ligando del catalizador de oro se obtienen selectivamente tanto el producto de hidroarilación cuya estructura muestra el proceso de ciclación directa como el resultante de un proceso de ciclación más complejo con migración adicional 1,2 del átomo de yodo (ejemplo seleccionado en **Esquema A.11** apartado A). Para racionalizar este último tipo de ciclación se propuso la formación de un intermedio de tipo vinilideno de oro, especie elusiva hasta dicho momento. Posteriormente, sobre la base de dicha hipótesis, se planteó la posibilidad de utilizar dicha aproximación para activar enlaces C(sp³)-H. Como compuestos modelo se seleccionaron distintos derivados de 2-yodoalquini-1-alkiloxi arenos. A partir de ellos se describe la obtención de derivados de 1*H*-indeno yodados con migración (1,2) del átomo de yodo.³⁹ El mecanismo de esta reacción de activación CH se investigó experimentalmente, los resultados obtenidos apoyan la participación de un intermedio de tipo vinilideno de oro (ejemplo seleccionado en **Esquema A.11** apartado B)



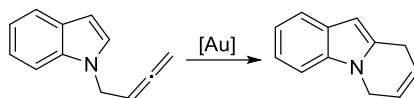
Esquema A.11: Ciclación intramolecular de yodoalquinos.

En el contexto del estudio de las reacciones de hidroarilación se publica en 2010 la reacción de ciclación intramolecular de alenos derivados del indol para

³⁸ a) Morán-Poladura, P.; Suárez-Pantiga, S.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 12-15; b) Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2120-2128.

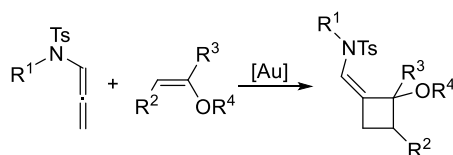
³⁹ Moran-Poladura, P.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3052-3055.

obtener los compuestos representados en el **Esquema A.12**.⁴⁰



Esquema A.12: Ciclación de alenos derivados del indol.

En 2012 se publican dos trabajos que son antecedentes directos de esta Memoria. En el primero se describe la ciclación intermolecular [2+2] de alenamidas con enoléteres catalizada por complejos de oro(I).⁴¹ (**Esquema A.13**).



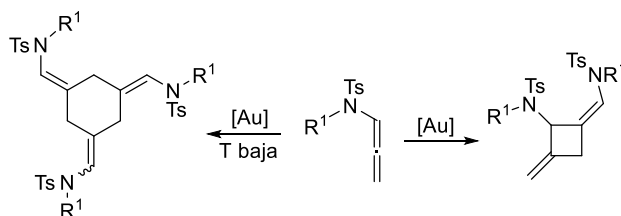
Esquema A.13: Reacción [2+2] de aldehídos con enoléteres.

En este mismo artículo se describe la dimerización de las alenamidas. Cuando la activación electrófila de la alenamida mediante un complejo de oro(I) tiene lugar en ausencia de un nucleófilo adecuado, una segunda molécula de alenamida es capaz de participar en el proceso para dar lugar a la formación del producto de cicloadición [2+2]. En un artículo posterior se racionalizó y describió que el aumento de la concentración de la alenamida y la disminución de la temperatura de reacción permiten llevar a cabo, de forma selectiva, la homotrimerización de las alenamidas. El proceso tiene lugar de forma eficaz y constituye el primer ejemplo de este tipo de transformación de una alenamida.⁴² Ambas reacciones de muestran en el **Esquema A.14**.

⁴⁰ Barluenga, J.; Piedrafita, M.; Ballesteros, A.; Suárez-Sobrino, Á. L.; González, J. M. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 11827-11831.

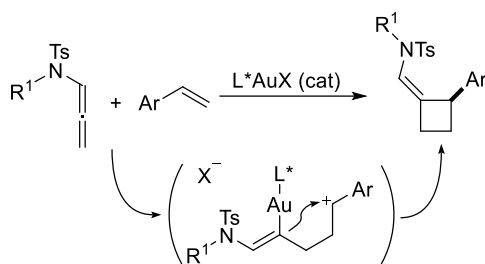
⁴¹ Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651-1657.

⁴² Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Eur. Jour. Org. Chem.* **2016**, 265-269.



Esquema A.14: Reacciones de oligomerización de las alenamidas.

Otro antecedente directo del contenido de la presente Memoria es la cicloadición intermolecular enantioselectiva [2+2] de alenamidas con estirenos. Utilizando complejos de oro(I) con ligandos enantiopuros se obtienen productos con excesos enantioméricos de hasta el 95%.⁴³ (**Esquema A.15**)



Esquema A.15: Cicloadición intermolecular enantioselectiva [2+2]

Esta reacción supuso el primer ejemplo de uso de una alenamida en un proceso intermolecular catalizado por oro(I) que implica la formación enantioselectiva de enlaces C-C. La reacción transcurre a través de un mecanismo por pasos. La presencia del ligando enantiopuro en el catalizador de oro(I) permite controlar la estereoquímica en el paso de cierre del ciclo, tal y como se muestra en el esquema. Esto permite alcanzar excelentes resultados de enantioselectividad.

⁴³ Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552-11555.

Objetivos

Objetivos

Sobre la base de los resultados recogidos en la bibliografía y que se han resumido en los antecedentes, y teniendo en cuenta la experiencia y contribuciones del grupo de investigación en este campo, se plantea el estudio de nuevas transformaciones intermoleculares enantioselectivas empleando alenamidas como sustratos y complejos de oro(I) como catalizadores. En el desarrollo de transformaciones intermoleculares la probabilidad de obtener reacciones laterales no deseadas es mayor. Si a esto añadimos la inducción de quiralidad a través del catalizador, nos encontramos ante un importante reto sintético.

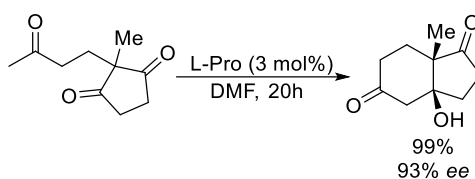
Capítulo 1

Capítulo 1

1.1. Antecedentes bibliográficos

1.1.1. Aminocatálisis

A principio de los años 70, tanto el trabajo de Hajos y Parrish, como el de Eder, Sauer y Wiechert demuestran la capacidad que ciertas moléculas orgánicas de pequeño tamaño tienen para actuar como catalizadores de transformaciones orgánicas al tiempo de posibilitar la consecución de valores de enantioselectividad muy elevados.⁴⁴ (**Esquema 1.1**).



Esquema 1.1: Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Hajos y Parrish interpretaron estos resultados como “un modelo simplificado de un sistema biológico en el que la L-prolina juega el papel de un enzima.” Esta misma analogía fue utilizada años más tarde por Jacobsen en un artículo sobre la L-prolina publicado en la revista *Science* con el título de *The simplest “enzyme”*.⁴⁵

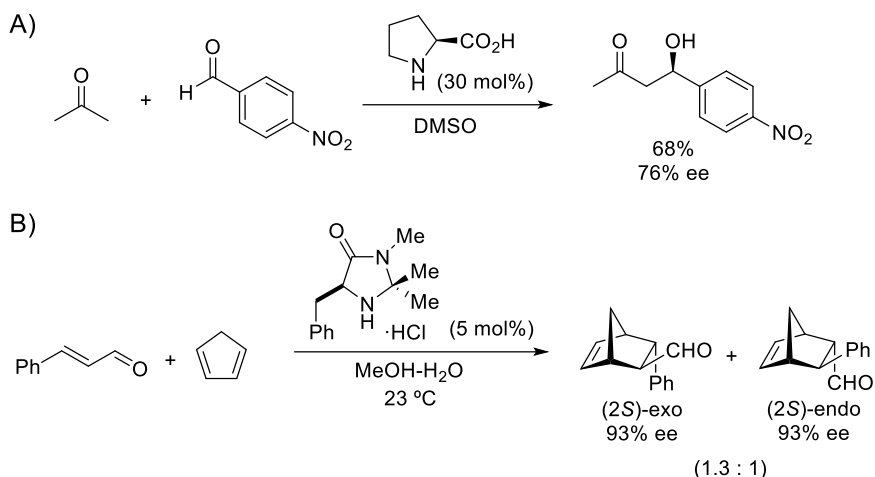
Inicialmente estos trabajos pasaron relativamente desapercibidos. En el año 2000 List, Lerner y Barbas describen la reacción aldólica de acetona con 4-(nitrofenil)-acetaldehído catalizada por L-prolina.⁴⁶ Ese mismo año MacMillan y colaboradores publican una reacción de tipo Diels-Alder catalizada por una imidazolidinona.⁴⁷ En ambas reacciones se obtienen buenos resultados en términos de rendimiento y exceso enantiomérico, como se muestra en el **Esquema 1.2**.

⁴⁴ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621; b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497.

⁴⁵ Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904-1905.

⁴⁶ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

⁴⁷ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.



Esquema 1.2: A) Reacción aldólica catalizada por L-prolina. B) Reacción Diels-Alder asimétrica catalizada por una imidazolidinona.

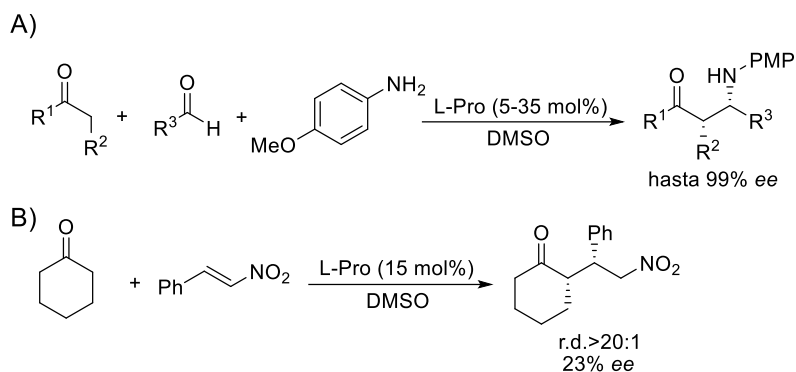
A partir de ese momento el número de artículos relacionados con la aminocatálisis crece exponencialmente hasta convertirse en uno de los pilares contemporáneos de la catálisis asimétrica.⁴⁸

Uno de los compuestos que más importancia ha tenido en el desarrollo de la aminocatálisis asimétrica es la L-prolina. Es un aminoácido natural fácilmente accesible y barato. En las primeras publicaciones se utilizaba para catalizar reacciones aldólicas intra- e intermoleculares de cetonas (ver **Esquema 1.1** y **Esquema 1.2 A**). Rápidamente se extendió su utilidad a reacciones de tipo Mannich⁴⁹ y Michael⁵⁰ como muestran los ejemplos que se recogen en el **Esquema 1.3**.

⁴⁸ Revisiones sobre organocatálisis: a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748; b) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590; c) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; d) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171; e) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632-649; f) Jiang, H.; Albrecht, L.; Jorgensen, K. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287-2300; g) Matos Paz, B.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A. *Chemistry* **2015**, *21*, 1846-1853; h) Vicario, J. L. *Synlett* **2016**, *27*, 1006-1021.

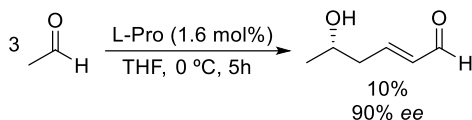
⁴⁹ List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.

⁵⁰ a) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425; b) Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Barbas Iii, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441-4444.



Esquema 1.3: Reacciones de tipo Mannich (A) y Michael (B) catalizadas por L-prolina.

En 2001 Barbas y sus colaboradores utilizan L-prolina como catalizador para preparar 5-hidroxi-(2*E*)-hexenal a partir de acetaldehído (**Esquema 1.4**). Aunque los rendimientos obtenidos son bajos, por primera vez, se demuestra que es posible el uso de aldehídos como nucleófilos en este tipo de reacciones.⁵¹



Esquema 1.4: Reacción aldólica de acetaldehído catalizada por L-Pro.

En los años siguientes la generalidad de este tipo de reacciones aumentó rápidamente con los trabajos de diversos grupos de investigación. En 2002 Barbas describe la adición nucleófila de aldehídos a iminas preformadas.⁵² Ese mismo año Jørgensen y MacMillan muestran la posibilidad de emplear cetonas y aldehídos como aceptores.⁵³ En 2004 MacMillan utiliza α -hidroxialdehídos como nucleófilos.⁵⁴ De forma casi simultánea List y Jørgensen publican la α -aminación de aldehídos catalizada por L-prolina, expandiendo esta metodología más allá de la formación de

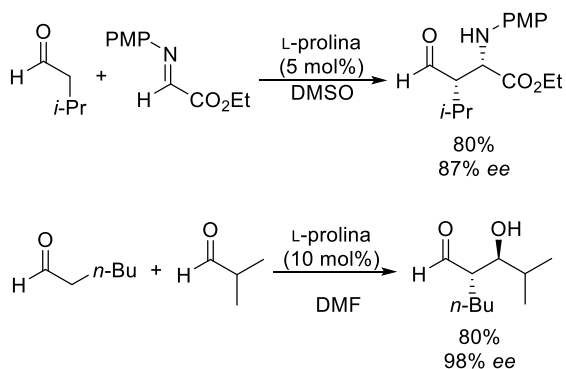
⁵¹ Córdova, A.; Notz, W.; Barbas, C. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *67*, 301-303.

⁵² Córdova, A.; Watanabe, S.-i.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866-1867.

⁵³ a) Bøgevig, A.; Kumaragurubaran, N.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2002**, 620-621; b) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799.

⁵⁴ Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152-2154.

enlaces C-C.⁵⁵ El gran interés de estas reacciones radica en que se obtienen muy buenos resultados de exceso enantiomérico en productos con estructuras que presentan distintos grupos funcionales a partir de catalizadores quirales enantiopuros baratos y fáciles de obtener, como son los aminoácidos naturales. Así, a modo de ejemplo, en el **Esquema 1.5** se detallan algunas reacciones representativas.

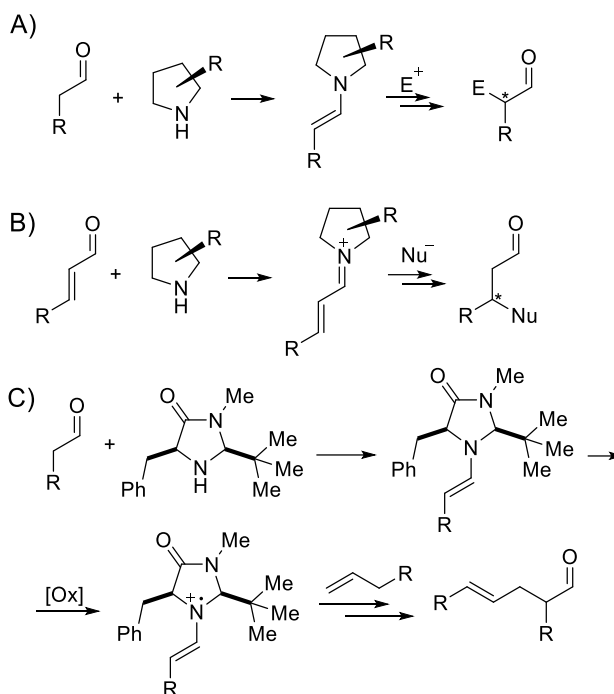


Esquema 1.5: Ejemplos de reacciones de aldehídos catalizadas por L-prolina

Existen tres principales modos de activación en aminocatálisis asimétrica: HOMO, LUMO y SOMO.⁵⁶ En todos ellos se forma un intermedio de reacción por unión covalente reversible de la amina catalítica. En el **Esquema 1.6** se muestra el modelo general de cada tipo de activación:

⁵⁵ a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656-5657; b) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790-1793.

⁵⁶ Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632-649.



Esquema 1.6: A) Activación HOMO; B) activación LUMO; C) activación SOMO.

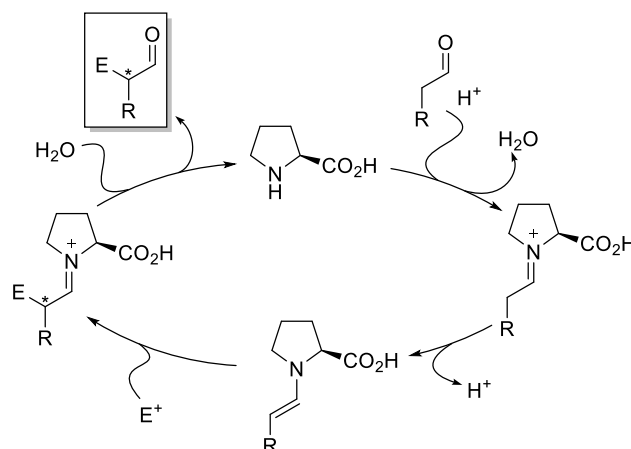
En la activación “HOMO” (**Esquema 1.6 A**) se forma un intermedio de tipo enamina capaz de reaccionar con electrófilos. En la activación “LUMO” (**Esquema 1.6 B**) se forma un intermedio de tipo catión iminio capaz de reaccionar con nucleófilos. En la activación “SOMO” (**Esquema 1.6 C**) se forma un intermedio de tipo catión radical que modifica las propiedades electrónicas de las enaminas y hace que sean capaces de reaccionar con nucleófilos.

Inicialmente el mecanismo de las reacciones de activación nucleófila de aldehídos catalizada por aminas secundarias fue propuesto por Houk y colaboradores basándose en cálculos DFT.⁵⁷ Este mecanismo fue avalado por estudios teóricos y experimentales llevados a cabo por List y Houk.⁵⁸ El conocido como el mecanismo de Houk se muestra en el **Esquema 1.7**. La amina secundaria reacciona con el aldehído para formar un intermedio de tipo ion iminio que por pérdida de un protón da una enamina. A continuación, reacciona con el electrófilo

⁵⁷ Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283.

⁵⁸ a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479; b) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569; c) List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5839-5842.

con asistencia del par de electrones de la amina y finalmente la hidrólisis libera el producto.

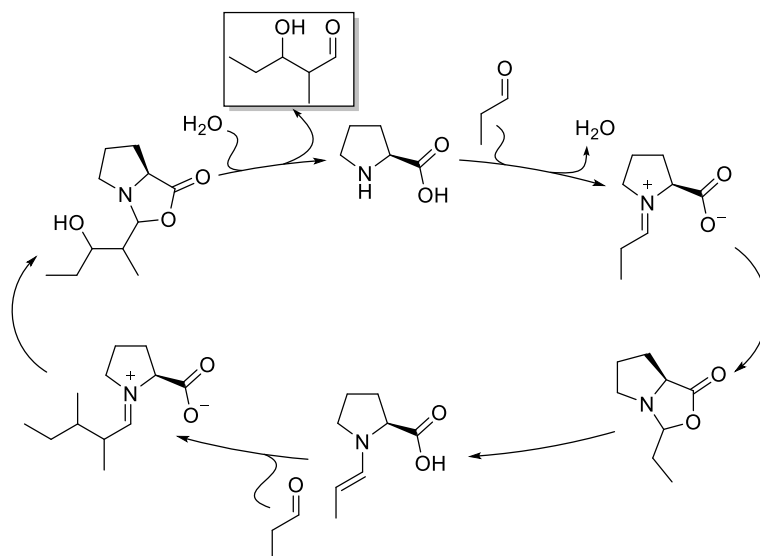


Esquema 1.7: Mecanismo de Houk para la activación de aldehídos por L-prolina.

Estudios posteriores orientados a la detección *in situ* de intermedios de tipo enamina revelaron la presencia de diferentes especies adicionales. Se aislaron intermedios de reacción de tipo oxazolidinona que mostraban actividad catalítica y se definieron como “formas solubles de prolina”.⁵⁹ En el año 2010 Gschwind y colaboradores publican un estudio de RMN en el que caracterizan los intermedios implicados en los equilibrios de formación de la enamina.⁶⁰ Las especies intermedias implicadas más significativas se muestran en el **Esquema 1.8**.

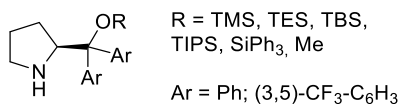
⁵⁹ Iwamura, H.; Wells, D. H.; Mathew, S. P.; Klusmann, M.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16312-16313.

⁶⁰ Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997-5003.



Esquema 1.8: Mecanismo propuesto por Gschwind para la reacción aldólica de aldehídos catalizada por L-Pro.

Una familia de catalizadores que ha sido aplicada de forma extensiva en organocatálisis asimétrica es conocida como la de los catalizadores de tipo Jørgensen- Hayashi. Ambos autores, de forma independiente, describieron la utilidad de dicho tipo de catalizadores en el año 2005.⁶¹ Los componentes de dicha familia de catalizadores muestran como rasgo estructural en común ser O-silil éteres derivados del esqueleto de diaril-prolinol éter y, por tanto, en última instancia provenientes de la L-prolina. En el **Esquema 1.9** se muestran las variantes más utilizadas.



Esquema 1.9: Catalizadores tipo Jørgensen-Hayashi.

En algunos casos también se incorporan modificaciones del esqueleto por sustitución en las posiciones 4 o 5 del anillo de pirrolidina. Estos catalizadores se han utilizado mayoritariamente para llevar a cabo activaciones nucleófilas de compuestos carbonílicos a través de intermedios de tipo enamina, dienamina o trienamina. En ocasiones también se han empleado para activaciones electrófilas a

⁶¹ a) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215; b) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794-797.

través de intermedios de tipo iminio o iminio en posición viníloga.⁶²

1.1.2. Catálisis sinérgica

La posibilidad de combinar diferentes catalizadores metálicos en una misma reacción para lograr nuevas transformaciones es conocida desde hace años. Un ejemplo es el proceso Wacker descrito en 1959, que combina cobre y paladio para transformar etileno en acetaldehído.⁶³

En 2012 MacMillan y colaboradores publican una revisión sobre los procesos que utilizan varios catalizadores.⁶⁴ Definen la catálisis sinérgica como “una estrategia sintética en la que tanto el nucleófilo como el electrófilo son activados simultáneamente por dos catalizadores diferentes y separados para llevar a cabo una sola transformación química”. Este tipo de activación también ha sido denominada “catálisis dual cooperativa” por Córdova y colaboradores.⁶⁵

Cuando la organocatálisis se constituyó como una herramienta sintética se planteó la posibilidad de combinarla con la catálisis metálica.⁶⁶ Un ejemplo de esta metodología es la reacción descrita por Córdova en la que reaccionan aldehídos o cetonas activados por organocatalizadores con complejos catiónicos de tipo π -alil paladio (**Esquema 1.10**).⁶⁷

⁶² a) Donslund, B. S.; Johansen, T. K.; Poulsen, P. H.; Halskov, K. S.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13860-13874; b) Halskov, K. S.; Donslund, B. S.; Paz, B. M.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 974-986; c) Vicario, J. L. *Synlett* **2016**, *27*, 1006-1021; d) Klier, L.; Tur, F.; Poulsen, P. H.; Jorgensen, K. A. *Chem Soc. Rev.* **2017**.

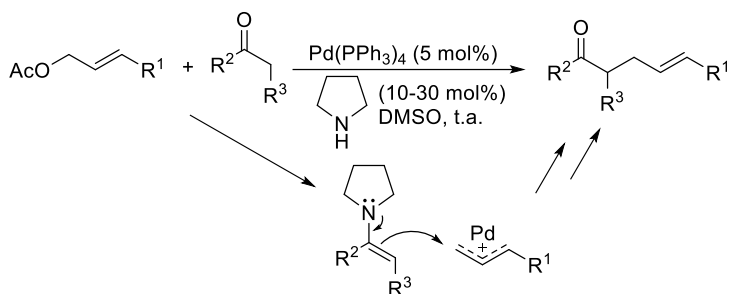
⁶³ a) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176-182, b) Jira, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034-9037.

⁶⁴ Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633-658.

⁶⁵ Afewerki, S.; Cordova, A. *Chem Rev* **2016**, *116*, 13512-13570.

⁶⁶ Zhong, C.; Shi, X. *Eur. Jour. Org. Chem.* **2010**, 2999-3025.

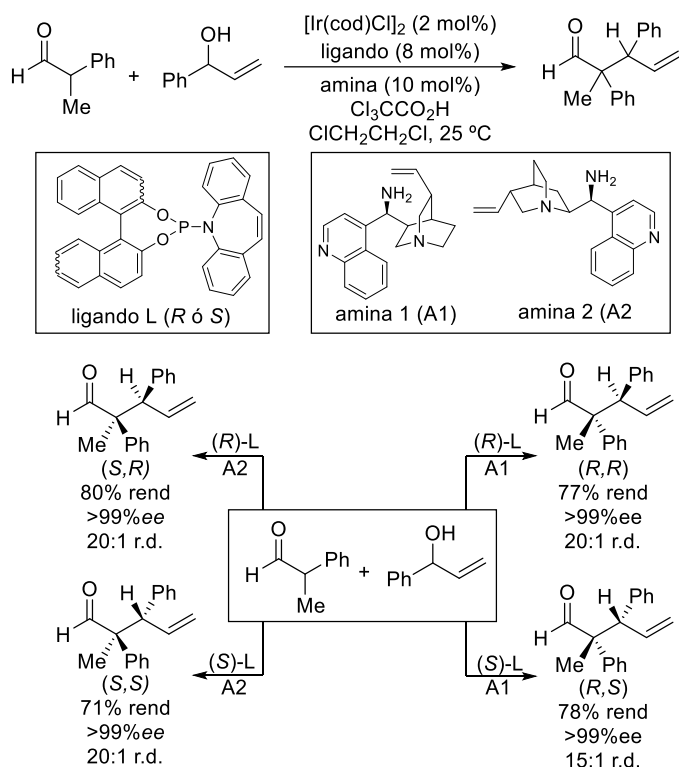
⁶⁷ Ibrahem, I.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952-1956.



Esquema 1.10: Combinación de organocatálisis con metales de transición.

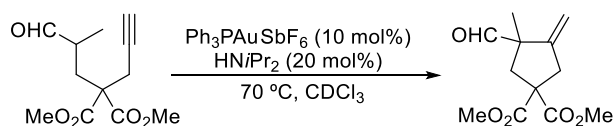
Otro ejemplo elegante que evidencia el potencial que encierra esta estrategia y la utilidad de las metodologías sintéticas basadas en este principio es la alilación estereo- y enantiodivergente en posición α de aldehídos descrita por Carreira y sus colaboradores.⁶⁸ (**Esquema 1.11**). La transformación se basa en el empleo de un organocatalizador y un catalizador de iridio con un ligando quiral enantiopuro. Bajo el control de dicho sistema catalítico el aldehído reacciona con el alcohol alílico para dar lugar a la formación de dos nuevos estereocentros, que se localizan en las posiciones α y β del aldehído empleado como sustrato. Combinando los dos posibles enantiómeros del ligando de iridio, y los dos pseudoenantiómeros de la amina se consigue acceder de forma selectiva a cada uno de los cuatro posibles productos, con excelente control sobre la enantioselectividad en todos los casos.

⁶⁸ Krautwald, S.; Sarlah, D.; Schafroth, M. A.; Carreira, E. M. *Science* **2013**, *340*, 1065-1068.



Esquema 1.11: Catálisis sinérgica enantiodivergente.

Kirsch y sus colaboradores describieron en 2008 la primera combinación de aminocatálisis con catálisis mediante complejos de oro(I). En concreto, llevando a cabo la ciclación 5-*exo-dig* de derivados de hept-6-inal (**Esquema 1.12**).⁶⁹

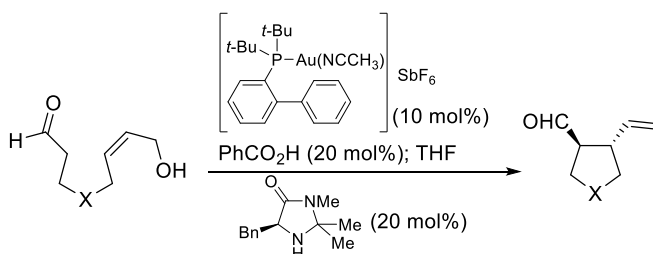


Esquema 1.12: Ciclación 5-*exo-dig* catalizada por oro(I) y aminas primarias.

En relación con el empleo de complejos de oro(I) en procesos de catálisis sinérgica en presencia de organocatalizadores existe otro precedente representativo, y es la reacción descrita por Bandini y sus colaboradores. En este caso, la activación de un aldehído por parte del nitrógeno secundario presente en la imidazolidinona de MacMillan se combina con la de un alcohol alílico mediante el catalizador de oro(I) para llevar a cabo la reacción de alquilación en posición α del

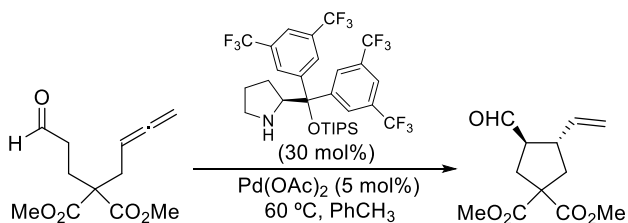
⁶⁹ Binder, J. T.; Crone, B.; Haug, T. T.; Menz, H.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1025-1028.

aldehído.⁷⁰ (**Esquema 1.13**).



Esquema 1.13: Catálisis sinérgica de oro con aminas secundarias.

Cuando se inició la investigación correspondiente al trabajo experimental que se recoge en este capítulo de mi Tesis Doctoral existía un único ejemplo en la literatura de catálisis sinérgica utilizando alenos como sustratos. Dixon y sus colaboradores identificaron condiciones apropiadas para llevar a cabo la alilación intramolecular de un aldehído con un aleno bajo condiciones de catálisis sinérgica, empleando una amina y un catalizador de paladio.⁷¹ (**Esquema 1.14**).



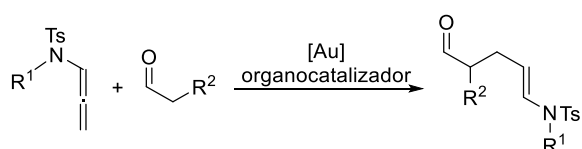
Esquema 1.14: Ejemplo de catálisis sinérgica con alenos.

⁷⁰ Chiarucci, M.; di Lillo, M.; Romaniello, A.; Cozzi, P. G.; Cera, G.; Bandini, M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2859-2863.

⁷¹ Li, M.; Datta, S.; Barber, D. M.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6350-6353.

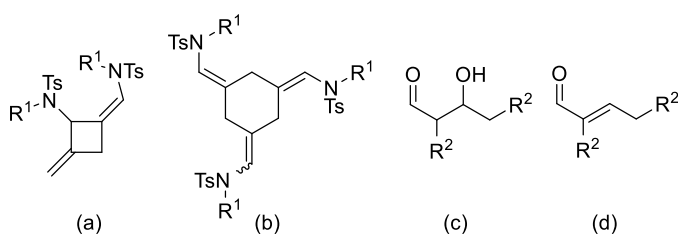
1.2. Objetivo específico del capítulo 1.

Atendiendo la experiencia del grupo de investigación en el campo de la catálisis mediante el uso de complejos de oro(I) utilizando alenamidas como sustratos, se plantea la posibilidad de desarrollar una nueva transformación intermolecular enantioselectiva sin precedente bibliográfico directo. La hipótesis que se formula contempla la posibilidad de llevar a cabo la activación catalítica de la alenamida utilizando un complejo de oro(I) y, de forma simultánea, la activación de un compuesto carbonílico mediante el uso de una amina quiral enantiopura, como se muestra en el **Esquema 1.15**.



Esquema 1.15: Reacción objetivo

Coordinar dos ciclos catalíticos independientes supone un importante reto sintético. Si la velocidad de activación de ambos sustratos no es comparable se producirán reacciones laterales no deseadas. En el **Esquema 1.16** se muestran algunos de sus posibles productos. Las moléculas (a) y (b) corresponden a la dimerización y trimerización de la alenamida, que ya fueron discutidas en el apartado A.5 de la presenta Memoria.⁶³ Los productos (c) y (d) corresponden a la reacción aldólica del aldehído empleado consigo mismo.



Esquema 1.16: Posibles productos de reacción lateral

Otro posible problema que se puede encontrar en el desarrollo de esta metodología es la interacción del catalizador de oro(I) con la amina empleada como

⁶³ Ref. 41: (Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1651-1657); ref. 42: (Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Eur. Jour. Org. Chem.* **2016**, 265-269).

organocatalizador. La especie activa de oro(I) posee un hueco en su esfera de coordinación que idealmente se unirá a la alenamida para activarla. El aminocatalizador empleado posee un par de electrones en el nitrógeno susceptible de coordinarse al metal, ralentizando o incluso deteniendo la activación de la alenamida por parte del catalizador metálico.

Los resultados descritos en el presente capítulo de la Memoria han sido recogidos en una publicación en la revista *Chemical Communications* en el año 2016.⁶⁴

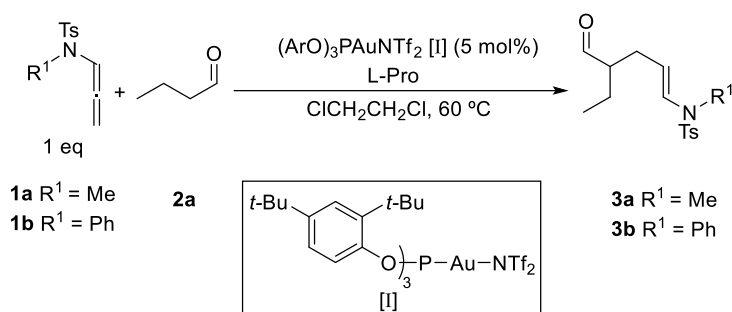
⁶⁴ Ballesteros, A.; Moran-Poladura, P.; Gonzalez, J. M. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 2905-2908.

1.3. Discusión de resultados

1.3.1. Primeros ensayos

Los ensayos iniciales se realizaron utilizando como sustratos las alenamidas **1a** y **1b**. La elección de ambos compuestos para la realización de los ensayos preliminares contempla la distinta actividad demostrada por la alenamida en función de la naturaleza alifática o aromática del sustituyente en otras transformaciones documentadas previamente por el grupo. Como sustrato carbonílico modelo se eligió el butanal. En relación con la elección del catalizador de oro se seleccionó el bistriflimidato de [tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito]oro [(ArO)₃PAuNTf₂]; y como organocatalizador la L-prolina. La elección del catalizador de oro(I) se sustenta en el compromiso entre electrofilia del mismo y el empleo de un anión que evite el concurso adicional de sales de plata para generar las especies activas en el medio de reacción. Por otra parte, inicialmente se seleccionó un organocatalizador simple para evaluar la viabilidad de la transformación objetivo. Los resultados más significativos de estos ensayos preliminares se resumen en la **Tabla 1.1**.

Tabla 1.1: Primeros ensayos.



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

[a] Rendimiento aislado

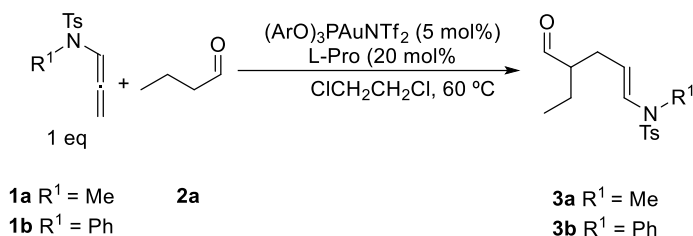
[b] 10 mol% de catalizador de oro

En las entradas 1 y 2 se emplea una cantidad estequiométrica de L-prolina. Se preforma la enamina durante 30 minutos y a continuación se añaden, y por este orden, el catalizador de oro (5 mol%) y la alenamida. La evolución de la reacción se sigue por cromatografía de capa fina (TLC), dándose por finalizada al observar la desaparición de la alenamida. A continuación, la reacción se detiene por adición de un 20 mol% de trifenilfosfina y el producto se aísla mediante cromatografía de columna. En las entradas 3 y 4 se utiliza una cantidad catalítica de L-prolina. Se lleva a cabo una adición lenta de la alenamida a lo largo de 15 minutos para minimizar el impacto de la posible reacción de competencia de dimerización de la alenamida, descrita anteriormente en la introducción de esta Memoria.⁶⁵ Las entradas 3 y 4 muestran que la reacción tiene lugar bajo las condiciones de catálisis sinérgica; dado que el rendimiento del producto en ambos casos es mayor del 20%.

1.3.2. Validación del método de patrón interno

La optimización de las condiciones de reacción se llevó a cabo analizando los crudos de reacción mediante experimentos de resonancia magnética nuclear en presencia de un patrón interno. El objetivo perseguido es combinar una determinación rápida de la conversión de los sustratos con una fácil estimación del rendimiento con el que transcurre la formación del producto de alquilación catalítica del aldehído con la alenamida y, al mismo tiempo, poder evaluar la existencia de otros procesos que pueden transcurrir en competencia. En este sentido, para llevar a cabo el análisis de las reacciones implicadas en el proceso de optimización se seleccionó 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno (PI). Los resultados de los ensayos que se muestran en la **Tabla 1.2** se obtuvieron siguiendo dicho protocolo. En ambos casos, para evaluar la fiabilidad de la aproximación propuesta, se determinó tanto por el método del PI como aislando el producto mediante cromatografía de columna. En dichos experimentos la carga de catalizador metálico empleada es del 5 mol%.

⁶⁵ Ref. 41: (Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651-1657).

Tabla 1.2: Validación del método de PI

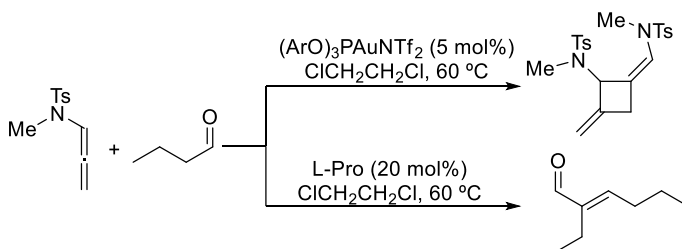
Entrada	Alenamida	Producto	3 PI ^[a] (%)	3 aislado (%)
1	1a	3a	21	21
2	1b	3b	21	19

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

En ambos casos los rendimientos obtenidos mediante el método del PI y los rendimientos aislados son comparables, por lo que se decidió utilizar sistemáticamente este método para la optimización de las condiciones de reacción.

1.3.3. Optimización de las condiciones de reacción

En primer lugar, se realizaron sencillos experimentos de control para confirmar la hipótesis formulada en relación con la operatividad de la catálisis sinérgica. Así, se llevó a cabo la reacción modelo en ausencia de uno y otro catalizador, de forma alternativa, como se muestra en el **Esquema 1.17**.



Esquema 1.17: Blancos de reacción en ausencia de uno y otro catalizador.

En ausencia de L-prolina se obtiene el dímero de la alenamida con un 90% de rendimiento, sin obtener ninguna evidencia para la formación del producto de alilación del aldehído.

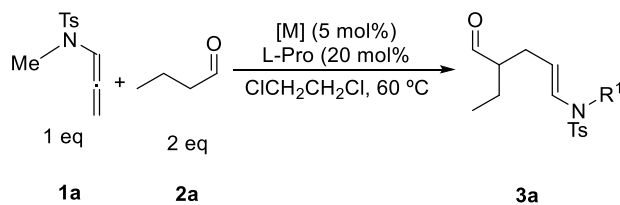
Por otra parte, en ausencia del catalizador de oro se recupera la alenamida de

partida y se observa la formación del producto de reacción aldólica. De nuevo no se observa la formación del producto de acoplamiento cruzado **3**.

Como se ha discutido en los antecedentes, el ligando tiene gran influencia en el resultado de las reacciones catalizadas por complejos de oro(I).⁶⁶ En este sentido, en el estudio de optimización experimental se contempló como tarea inicial analizar la posible influencia que el catalizador metálico puede ejercer sobre la transformación. En la **Tabla 1.3** se muestran los ejemplos más representativos obtenidos al evaluar el papel del catalizador metálico sobre el proceso catalítico de formación del enlace carbono-carbono entre el aldehído y la alenamida.

En relación con el protocolo experimental empleado, señalar que en todos los casos se lleva a cabo una adición lenta de la alenamida, a lo largo de un periodo de 15 minutos, para minimizar el impacto negativo que la dimerización de la alenamida tiene sobre el proceso de acoplamiento cruzado que se persigue. En cuanto a la determinación de los tiempos de reacción que se recogen en la **Tabla 1.3**, el criterio empleado es detener las reacciones cuando se observa el consumo de **1a** o, de forma alternativa, transcurridas 24 horas de reacción.

Tabla 1.3: Optimización del catalizador metálico.

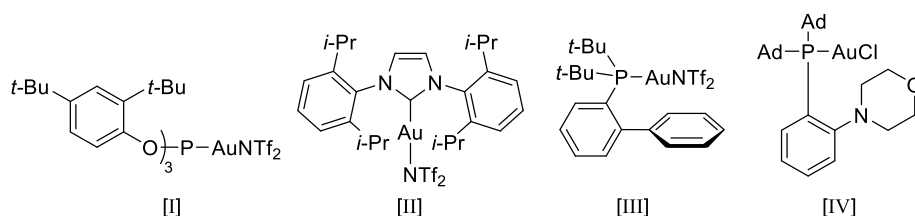


Entrada	Catalizador	Tiempo	3 ^[a] (%)
1	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ [I]	24h	25
2	Ph ₃ PAuNTf ₂	24h	17
3	IPrAuNTf ₂ [II]	5h 30min	24
4	JohnPhosAuNTf ₂ [III]	5h	15
5	AuCl ₃	2h	7
6	PtCl ₄	1h	6

⁶⁶ Ref 17e): (Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378).

7	R ₃ PAuCl [IV]	24h	-
8	AuCl	24h	-
9	Sc(OTf) ₃	24h	-
10	PtCl ₂	24h	-
11	Pd(OAc) ₂	24h	-

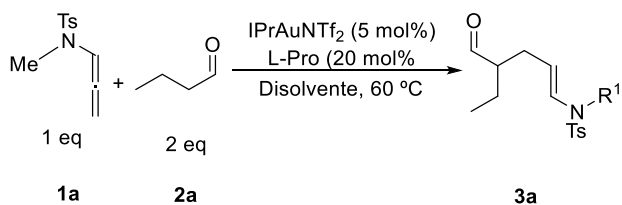
[a] Determinado por patrón interno



De entre los distintos catalizadores carbofilicos ensayados, los basados en oro(I) con diferentes ligandos ofrecen los mejores resultados. Por el contrario, no se observó reacción para el caso de utilizar Pd(II) o Pt(II). El uso de oro(III) y de Pt(IV) origina cantidades muy modestas del producto de alquilación del carbonilo. Teniendo en cuenta el tiempo de reacción y el rendimiento, se selecciona la entrada 3 como el mejor resultado.

A continuación, se procedió a investigar el efecto que el disolvente puede tener sobre la evolución de esta transformación. En la **Tabla 1.4** se recogen los datos obtenidos en relación con la evaluación de la influencia del disolvente sobre el resultado de la reacción modelo.

Tabla 1.4: Optimización del disolvente.



Entrada	Catalizador	Tiempo	3 ^[a] (%)
1	THF	6h 30min	40
2	PhCH ₃	6h	37

3	CH ₃ CN	1h 40min	42
4	CH ₂ Cl ₂	21h	37
5	<i>t</i> -BuOMe	7h 50min	35
6	1,4-dioxano	22h	40
7	AcOEt	21h 30min	38
8	DMF	1h30min	32

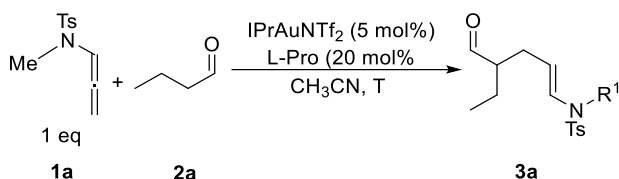
[a] Determinado por patrón interno

El resultado de la entrada 3 es el mejor en cuanto a rendimiento y tiempo de reacción. Este resultado concuerda con los estudios de Gschwind y colaboradores que determinan que en acetonitrilo la población de enamina es mayor respecto a las especies de tipo oxazolidinona mostradas en el **Esquema 1.8** de la sección 1.1.1.⁶⁷ En este mismo artículo se concluye que el tiempo óptimo para alcanzar el equilibrio en la formación de la enamina utilizando L-prolina y un aldehído es de 10 minutos. Atendiendo a dicha observación, a partir de este momento, se decidió realizar la transformación incluyendo este tiempo de formación de la enamina con anterioridad a la adición del resto de los componentes precisos para llevar a cabo la reacción.

Tras el cambio del disolvente se reevalúa el efecto de llevar a cabo la adición lenta de la alenamida **1**. Se observa que el rendimiento de **3** es el mismo al efectuar la adición lenta y al añadir la alenamida de una sola vez. Para simplificar las condiciones experimentales se decide cambiar el procedimiento experimental y no hacer la adición lenta.

Posteriormente, se realizaron diferentes ajustes experimentales para incrementar la eficiencia del proceso. En este sentido, en la **Tabla 1.5** se resumen una serie de experimentos para optimizar la temperatura, la dilución y los equivalentes de aldehído.

⁶⁷ Ref. 60: (Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997-5003.)

Tabla 1.5: Optimización de temperatura, dilución y equivalentes de aldehído

Entrada	2a (eq)	T (°C)	3 ^[a] (%)
1	2	60	40
2	5	60	49
3	10	60	37
4	15	60	35
5	5	t.a.	58
6	5	50	37
7	5	80	5
8	5	-10	28
9 ^[b]	5	t.a.	50
10	10	t.a.	51
11 ^[c]	5	t.a.	7
12 ^[d]	5	t.a.	58

[a] Determinado por patrón interno

[b] 5 veces más diluida

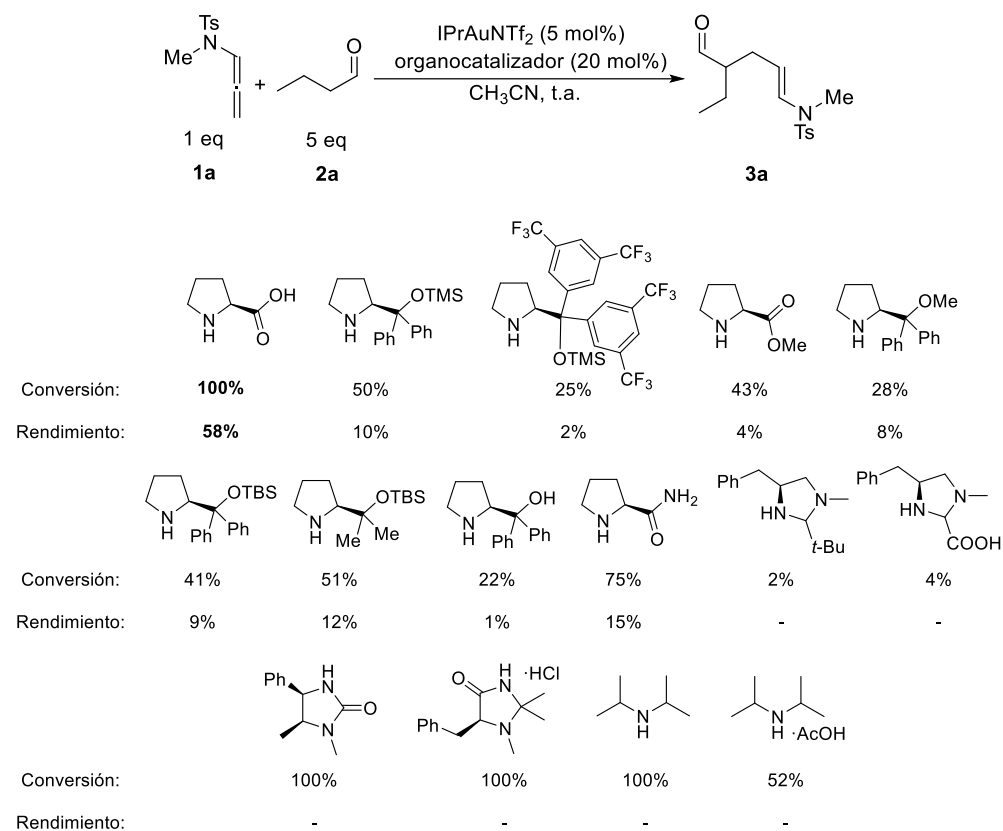
[c] 1% de catalizador de oro

[d] 10% de catalizador de oro

En las entradas 1 a 4 se prueba la influencia de la cantidad de aldehído, variando de dos a quince equivalentes. En la entrada 10 se reevalúa este parámetro a temperatura ambiente. El mejor resultado se obtiene para cinco equivalentes de aldehído. En las entradas 5 a 8 se varia la temperatura de -10 a 80 °C, siendo la temperatura ambiente el mejor resultado. En la entrada 9 se lleva a cabo la reacción con una mayor dilución, sin observarse un efecto positivo. Como se puede observar en las entradas 11 y 12, al emplear un 1 mol% de catalizador el rendimiento cae y al aumentar la cantidad al 10 mol% la mejora del rendimiento es mínima.

Con estos datos las mejores condiciones de reacción identificadas implican el uso de cinco equivalentes de aldehído y realizar la reacción a temperatura ambiente. La cantidad de catalizador de oro se mantiene en 5 mol% y la concentración de la alenamida se ajusta a 0.2 M.

En estas nuevas condiciones se ensayó la reacción con una serie de organocatalizadores cuyas estructuras se muestran en el **Esquema 1.18**. La agitación se prolonga durante 24 horas en el caso en el que no se observe el consumo de la alenamida en un tiempo de reacción inferior. La conversión y el rendimiento se determinaron por patrón interno.



Esquema 1.18: Screening de organocatalizadores.

Las reacciones en muchos casos son muy lentas y no se obtiene en producto deseado. Por ello la evaluación del alcance de la reacción se realizó utilizando L-prolina como organocatalizador.

Una posible explicación de este fenómeno es que el protón de la L-prolina

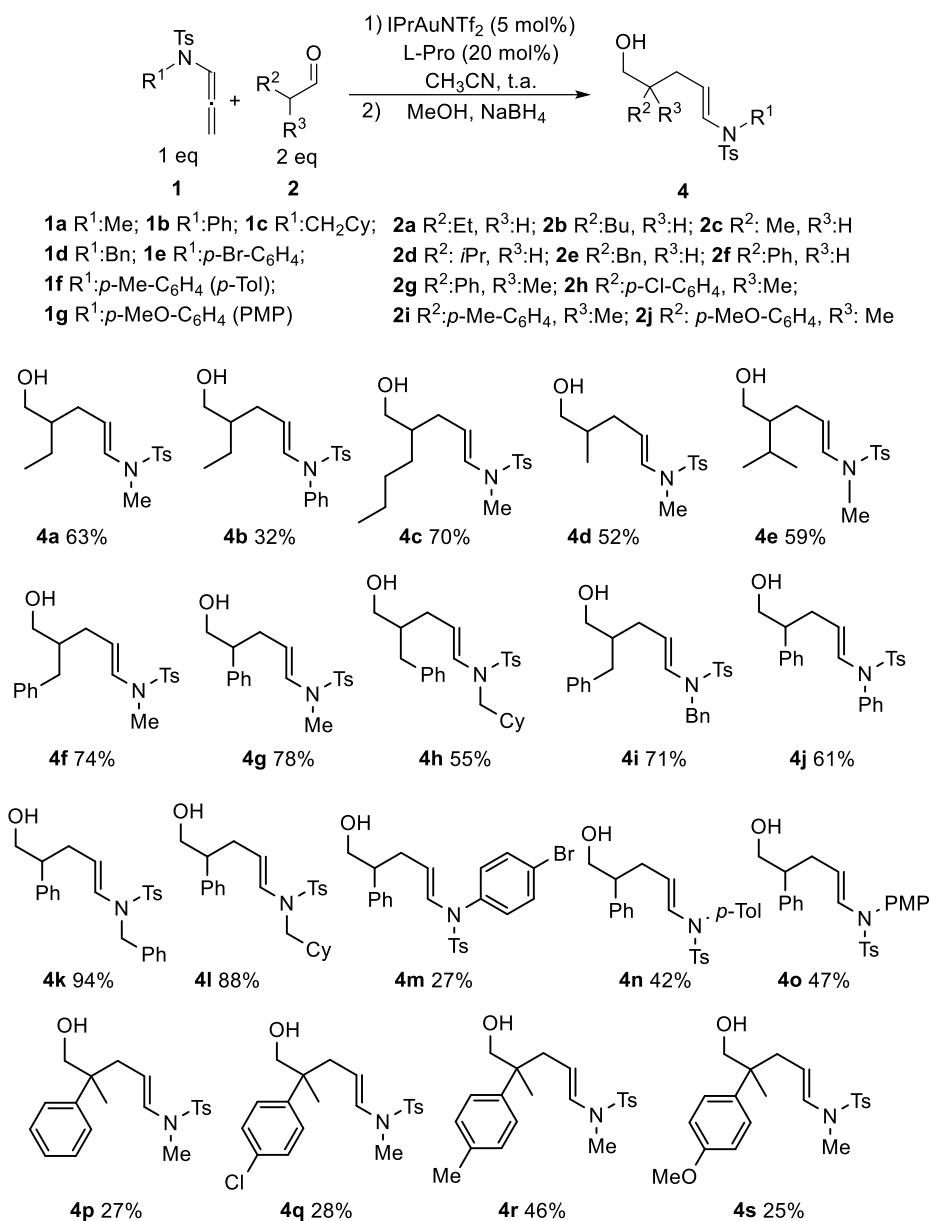
favorece la formación del intermedio de tipo enamina necesario para la reacción catalítica. En una sección posterior se describirá que el empleo de aditivos ácidos permite generalizar la reacción con catalizadores de tipo Jørgensen-Hayashi.

Desafortunadamente, pese a emplear para la reacción L-prolina enantioméricamente pura, el producto obtenido es siempre racémico. Se llevaron a cabo diversos experimentos con diferentes aditivos. Se añadieron moléculas que ayudan a modular la actividad del catalizador de oro(I), como son el norborneno o la 2,4,6-tri-*tert*-butilpirimidina (TTBP). También se intentó controlar la cantidad de agua en el medio añadiendo tamiz molecular (MS 4 Å), Na₂SO₄, CaCl₂ y H₂O. Se comprobó si la presencia de diferentes sales como el bromuro de tetrabutilamonio (TBAB), LiOAc, LiBF₄, LiClO₄ tenían algún efecto positivo al formar un par iónico que aumentara la selectividad. Ninguna de las pruebas llevadas a cabo mejoró los resultados anteriormente descritos.

Por otra parte, en relación con aspectos prácticos de esta nueva estrategia catalítica de formación de enlaces carbono-carbono, se observa que el aislamiento de los productos de reacción es más sencillo si se lleva a cabo una reducción *in situ* del aldehído al correspondiente alcohol agregando MeOH/NaBH₄ al medio de reacción, una vez que la reacción ha terminado. De igual manera, otro dato con interés preparativo es la posibilidad de rebajar de forma significativa la cantidad de aldehído sin que el proceso se resienta. Así, al rebajar los equivalentes de aldehído de cinco a dos no se observa un cambio significativo en el resultado final, estableciendo una alternativa robusta para llevar a cabo el acoplamiento del aleno con dicho carbonilo a través de esta nueva estrategia basada en la noción de catálisis sinérgica.

1.3.4. Catálisis sinérgica para el acoplamiento alenamida/aldehído: alcance de la reacción intermolecular

Sobre esta base, se procedió a investigar el alcance y carácter general que puede presentar esta reacción utilizando L-prolina como organocatalizador. La estructura de los diferentes sustratos, de forma abreviada, y los productos obtenidos y su rendimiento aislado se muestran en el **Esquema 1.19**.



Esquema 1.19: Generalización de la reacción.

Se obtienen rendimientos de producto aislado que se pueden calificar en el intervalo de moderados a buenos utilizando aldehídos alifáticos convencionales (ejemplos **4a** a **4f**). La situación es similar cuando se emplean aldehídos α aril-sustituídos (ejemplos **4g** y **4j** a **4s**). Así mismo, la reacción permite el uso de alenamidas alifáticas con diferentes sustituyentes (**4a**, **4h**, **4i**) y aromáticas (**4b**, **4m**,

4n, 4o). Al utilizar aldehídos α,α -disustituidos se han podido preparar centros cuaternarios (ejemplos **4p** a **4s**).

En todos los casos el producto obtenido es racémico. El mecanismo más aceptado en las reacciones que utilizan L-prolina como organocatalizador atribuyen su excelente inducción asimétrica a un puente de hidrógeno que une el intermedio de tipo enamina con el electrófilo al que está atacando. De esta forma se controla la selectividad facial en la aproximación de los reactivos.⁶⁸ En el caso de la reacción que se describe en esta Memoria, dicho puente de hidrógeno no puede operar de forma eficaz porque la alenamida no posee ningún sustituyente adecuado.

Determinadas reacciones basadas en el concurso de organocatalizadores derivados de L-prolina logran alcanzar buenos valores de inducción asimétrica a través del control de la selectividad facial mediante factores estéricos. En este sentido, utilizando un organocatalizador voluminoso que bloquea de forma eficiente una cara de la enamina se logra que el ataque sea estereoselectivo.⁶⁹

Teniendo esta noción en mente y con intención de aplicar otros catalizadores con mayor demanda estérica que la prolina para acceder a versiones enantioselectivas de esta nueva transformación, fue preciso redefinir el protocolo experimental nuevamente. Es oportuno recordar que en los ensayos iniciales llevados a cabo con este tipo de organocatalizadores la conversión y el rendimiento fueron muy bajos en todos los casos (**Esquema 1.18**).

Sobre esta base se planteó la posibilidad de utilizar ácidos como aditivos, tanto para favorecer la formación del intermedio de tipo enamina, como para evitar que la amina inhiba la actividad del centro metálico. La búsqueda del aditivo más adecuado exigió numerosos experimentos de prueba y ensayo. Se observaron diferentes tendencias en función de la estructura del aldehído empleado. Por ello, con el objetivo de proporcionar una exposición clara y breve de los resultados alcanzados, los aldehídos se agruparon en tres categorías y se llevó a cabo una optimización diferencial de las condiciones para cada uno de ellos. A continuación se resumen los resultados más relevantes para cada grupo.

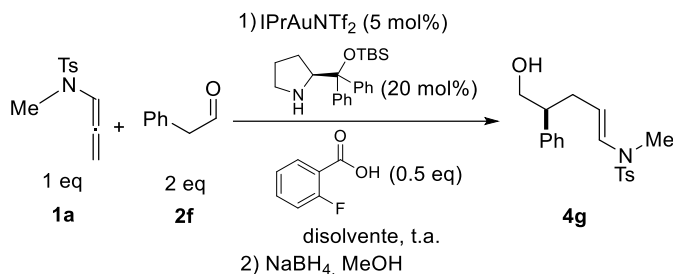
- **Aldehídos α -aril monosustituidos:** La posición α al carbonilo es a su vez una posición bencílica, lo que la hace más reactiva. Los resultados más significativos se

⁶⁸ Ref 48b: (List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590)

⁶⁹ Donslund, B. S.; Johansen, T. K.; Poulsen, P. H.; Halskov, K. S.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13860-13874.

muestran en la **Tabla 1.6**.

Tabla 1.6: Aldehídos α -aril monosustituidos

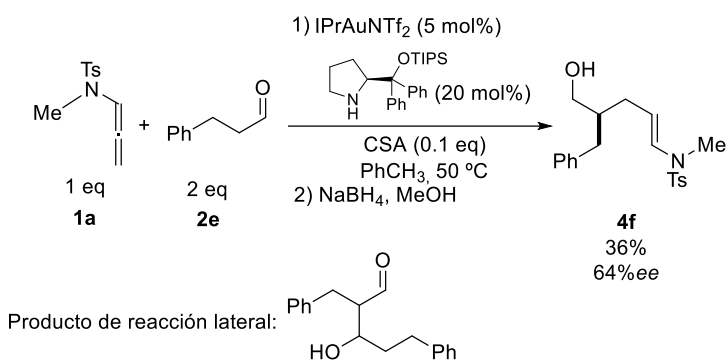


Entrada	Disolvente	Tiempo	4g (%)	ee (%)
1	CH ₃ CN	3h 30min	72	8
2	PhCH ₃	30 min	37	64
3	PhCH ₃	1h	62	56
4	PhCH ₃	2h	63	52

La mayor reactividad de la posición α por ser bencílica tiene varias consecuencias. Por un lado, cabe esperar que el intermedio de tipo enamina se forme más fácilmente, favoreciendo la reacción. Por otro lado, estos aldehídos podrían enolizar fácilmente y atacar a la alenamida a través de un intermedio de tipo enol; dando lugar al mismo producto de reacción, pero racémico. Además, el producto sigue teniendo un protón en la posición α , por lo que podría estar en equilibrio con la enamina o el enol, erosionando así el exceso enantiomérico del producto. En este caso, se identificó que el ácido *o*-fluorobenzoico ofrece la mejor respuesta y se procedió a optimizar el procedimiento experimental. En la entrada 1 se observa que empleando acetonitrilo como disolvente el exceso enantiomérico es muy bajo. En las entradas 2, 3 y 4 se utiliza tolueno como disolvente y se analiza el resultado deteniendo la transformación utilizando diferentes tiempos de reacción. Se comprueba que superados 30 minutos el incremento del tiempo de la reacción disminuye el exceso enantiomérico.

• **Aldehídos α -alquil monosustituidos:** En este caso la formación del intermedio de tipo enamina es más difícil. En la búsqueda de condiciones se encontraron muchos problemas por la reacción lateral aldólica del aldehído consigo

mismo (ver **Esquema 1.20**). Se probaron ácidos con valores de pKa que van de 4 a -0.25. El mejor resultado se obtuvo con ácido canforsulfónico (CSA). En el **Esquema 1.20** se muestra el mejor resultado obtenido con este tipo de aldehídos tras una optimización de las condiciones de reacción. En todos los casos, tanto los rendimientos como los excesos enantioméricos se pueden catalogar de bajos a moderados.

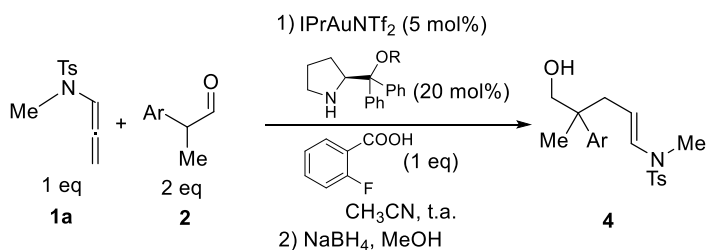


Esquema 1.20: Aldehídos alifáticos

En este tipo de aldehídos sigue existiendo la posibilidad de epimerización del producto final. Los intentos de aumentar el rendimiento y el exceso enantiomérico con este tipo de aldehídos no dieron resultado.

• **Aldehídos α,α -disustituídos:** La mayor ventaja de este tipo de aldehídos frente a los dos anteriores es que el producto final no posee un protón en la posición α al carbonilo en el producto final; por lo que el producto no se puede epimerizar una vez formado. Se llevó a cabo una optimización de las condiciones de reacción, en la **Tabla 1.7** se muestran los ejemplos más relevantes obtenidos con este tipo de aldehídos, para los que de nuevo el ácido *o*-fluorobenzoico ofrece una solución adecuada.

Tabla 1.7: Aldehídos α,α -disustituídos.



Entrada	Ar	R	Tiempo (h)	4 (%)	ee (%)
1	C ₆ H ₅ / 2g	TBS	4	4p 72	76
2	C ₆ H ₅ / 2g	TIPS	3	4p 25	86
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ / 2j	TBS	4	4s 73	68
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ / 2j	TIPS	7	4s 32	80
5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ / 2h	TBS	8	4q 27	24
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ / 2h	TIPS	8	4q 23	60
7	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ / 2i	TBS	2.25	4r 80	60
8	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ / 2i	TIPS	7	4r 35	82

La tendencia que se observa en todos los casos es que con un grupo R menos voluminoso (TBS) en el organocatalizador los rendimientos son elevados pero la estereoselectividad es moderada. El empleo de un grupo R más voluminoso (TIPS) aumenta la estereoselectividad, pero el disminuye el rendimiento.

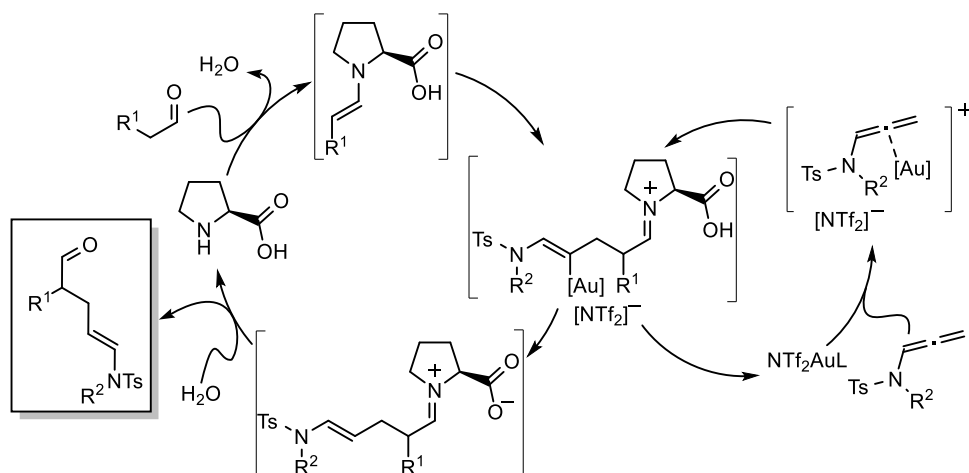
En definitiva, es posible adaptar la reacción para acceder de forma enantioselectiva a los productos, si bien el sistema requiere ajustes específicos en función de la estructura del sustrato.

1.3.5. Propuesta del mecanismo de reacción

Sobre la base de precedentes bibliográficos y atendiendo a los resultados obtenidos en el estudio de esta nueva reacción intermolecular; en este apartado se postula un mecanismo probable de reacción.

Se llevó a cabo una monitorización de la reacción mediante experimentos de resonancia magnética nuclear, pero no se logró identificar especies intermedias.

Así, la propuesta mecanística para esta nueva reacción implica una transformación controlada mediante un diseño que implica una secuencia propia de un proceso de catálisis sinérgica que, de forma gráfica, se resume en el **Esquema 1.21**.



Esquema 1.21: Propuesta mecanística

El organocatalizador activaría al aldehído formando un intermedio de tipo enamina y desprendiendo una molécula de agua. Por otro lado, el catalizador de oro(I) activaría a la alenamida. A continuación, se produciría el ataque de la enamina al aldehído formando el intermedio que se muestra en el esquema. Tras un proceso de protodesmetalación se recuperaría el catalizador metálico y finalmente la hidrólisis de la sal de iminio formada regeneraría el organocatalizador y liberaría el producto final.

1.4. Valoración final del Capítulo 1.

En el Capítulo 1 se han definido condiciones para llevar a cabo una nueva transformación intermolecular basada en los principios de la catálisis sinérgica. Esta es el primer ejemplo de una reacción de este tipo que emplea alenamidas como sustratos. Mediante el empleo de aditivos ácidos y ajustando las condiciones de reacción ha sido posible llevar a cabo esta transformación de forma enantioselectiva.

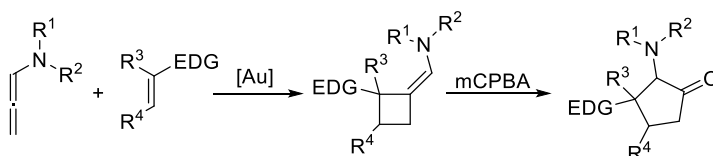
Capítulo 2

Capítulo 2

2.1. Introducción

El Capítulo 2 de la Memoria se divide en dos partes para su exposición. En el primer apartado se describe la reacción de cicloadición [2+2] intermolecular enantioselectiva de alenamidas con enoléteres trisustituídos. La dificultad de esta reacción reside en el control simultáneo de la formación de dos estereocentros contiguos, uno terciario y uno cuaternario, en un único paso de reacción.

En un segundo apartado se describe una nueva reacción de expansión de anillo, que posibilita convertir ciclos de cuatro eslabones (N-alquilidenciclobutanos) en otros de cinco (derivados de α -aminociclopentanona), mediante un sencillo proceso de oxidación quimio-, regio- y estereoselectivo. Como sustratos de la reacción se utilizan tanto los productos resultantes de la transformación definida en el primer apartado como aquellos obtenidos en otras reacciones descritas previamente por el grupo. La nueva reacción que se describe en esta sección da acceso a α -aminociclopentanonas con funcionalización elevada, y con total conservación de la estereoquímica.



Esquema 2.1: Esquema general

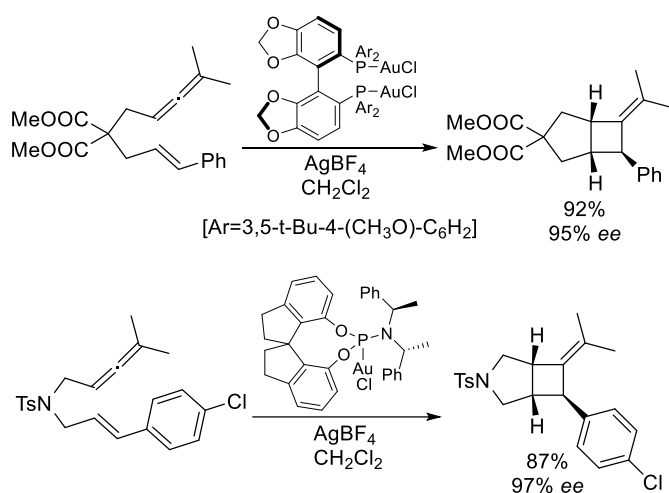
2.2. Cicloadiciones [2+2] catalizadas por complejos de oro(I)

En las reacciones de cicloadición se observa la formación de enlaces sencillos a partir de otros de naturaleza múltiple. En particular, en las reacciones de cicloadición [2+2] participan dos enlaces π dando lugar a la formación de dos nuevos enlaces σ y generando estructuras con esqueleto de ciclobutano. Los complejos de oro(I) se han aplicado de forma extensiva en este tipo de transformaciones.⁷⁰ Este

⁷⁰ Revisiones sobre cicloadiciones catalizadas por complejos de oro(I): a) López, F.; Mascareñas, J. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1075-1094; b) Xu, Y.; Conner, M. L.; Brown, M. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11918-11928; c) Fructos, M. R.; Prieto, A. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 355-369; d) Li, Y.; Li, W.; Zhang, J. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 467-512.

capítulo se centra en las reacciones asimétricas de cicloadición de tipo [2+2] catalizadas por complejos de oro(I).

Las primeras cicloadiciones [2+2] enantioselectivas catalizadas por complejos de oro(I) que se describieron son ejemplos de procesos intramoleculares utilizando alenos como sustratos. El primer ejemplo fue descrito en 2007 por Toste y colaboradores, empleando [(*R*)-DTBM-SEGPHOS] como ligando.⁷¹ En un artículo posterior el mismo grupo pudo ampliar la generalidad de la reacción empleando ligandos de tipo fosoramidito.⁷² (En el **Esquema 2.2** se muestra una selección de ejemplos representativos).



Esquema 2.2: Reacciones [2+2] intramoleculares catalizadas por complejos de oro(I)

En 2010 Fürstner y colaboradores llevan a cabo una transformación intramolecular similar empleando un derivado acíclico del TADDOL como ligando.⁷³ En 2015 Marinetti, Voituriez y colaboradores llevan a cabo esta misma transformación con ligandos de tipo fosfaheliceno.⁷⁴ En ambos casos se obtienen buenos resultados de rendimiento y exceso enantiomérico con sustratos de tipo

⁷¹ Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402-12403.

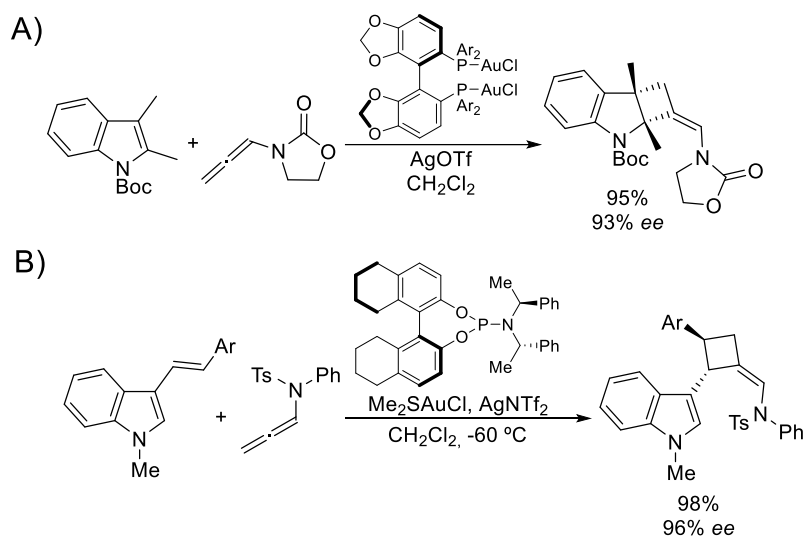
⁷² González, A. Z.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500-5507.

⁷³ a) Teller, H.; Flügge, S.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949-1953; b) Teller, H.; Corbet, M.; Mantilli, L.; Gopakumar, G.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331-15342.

⁷⁴ Aillard, P.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 11989-11993.

aleno similares a los mostrados en el **Esquema 2.2**.

El primer ejemplo de cicloadición [2+2] intermolecular enantioselectiva catalizada por complejos de oro(I) fue descrito en 2012 por nuestro grupo de investigación. Esta reacción ya se discutió en el apartado de antecedentes y está representada en el **Esquema A.15** (página 20) de la presente Memoria.⁷⁵ Posteriormente, en 2015 Bandini y colaboradores describen en dos artículos una reacción similar en la que llevan a cabo una cicloadición [2+2] de indoles empleando como sustratos alenamidas y ariloxialenos.⁷⁶ (**Esquema 2.3 A**). Ese mismo año Zhang, Xia y colaboradores describen la cicloadición [2+2] enantioselectiva de 3-estirindoles con alenamidas.⁷⁷ (**Esquema 2.3 B**)



Esquema 2.3: Cicloadiciones [2+2] intermoleculares catalizadas por complejos de oro(I)

El primer ejemplo de cicloadición [2+2] catalizada por complejos de oro(I) que utiliza alquinos como sustrato fue descrito por Echavarren en 2010.⁷⁸ El primer

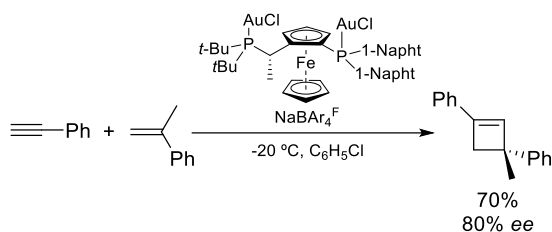
⁷⁵ Ref. 43: (Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552-11555).

⁷⁶ a) Jia, M.; Monari, M.; Yang, Q.-Q.; Bandini, M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2320-2323; b) Ocello, R.; De Nisi, A.; Jia, M.; Yang, Q. Q.; Monari, M.; Giacinto, P.; Bottoni, A.; Miscione, G. P.; Bandini, M. *Chemistry* **2015**, *21*, 18445-18453.

⁷⁷ a) Wang, Y.; Zhang, P.; Liu, Y.; Xia, F.; Zhang, J. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5564-5570; b) Hu, H.; Wang, Y.; Qian, D.; Zhang, Z.-M.; Liu, L.; Zhang, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 759-763.

⁷⁸ López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292-9294.

ejemplo enantioselectivo de esta transformación fue descrito por Lassaletta y colaboradores en 2015.⁷⁹ Posteriormente Echavarren publicó la versión enantioselectiva de su reacción.⁸⁰ En el **Esquema 2.4** se muestra un ejemplo representativo:



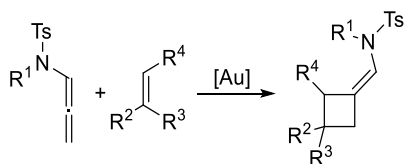
Esquema 2.4: Cicloadición [2+2] de alquinos con alquenos

⁷⁹ Grande-Carmona, F.; Iglesias-Sigüenza, J.; Álvarez, E.; Díez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Organometallics* **2015**, *34*, 5073-5080.

⁸⁰ García-Morales, C.; Ranieri, B.; Escofet, I.; López-Suarez, L.; Obradors, C.; Konovalov, A. I.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13628-13631.

2.3. Objetivo específico: capítulo 2 primera parte

A la vista de los antecedentes anteriormente descritos, se planteó la posibilidad de llevar a cabo una nueva reacción de cicloadición [2+2] intermolecular catalizada por complejos de oro(I) para obtener ciclobutanos con un perfil atractivo de funcionalización, al tiempo de posibilitar la elaboración de centros contiguos cuaternarios y terciarios, explorando la viabilidad de llevar a cabo el proceso de forma enantioselectiva. Ello exige identificar nuevos patrones de sustitución de la función insaturada que reacciona con la alenamida que sean compatibles con la reacción. De esta manera, se podrían generar nuevos derivados de ciclobutano, expandiendo el potencial de la reacción que, en la actualidad, se circunscribe al uso de derivados terminales de estireno. En el **Esquema 2.5** se muestra la ecuación general de la transformación.



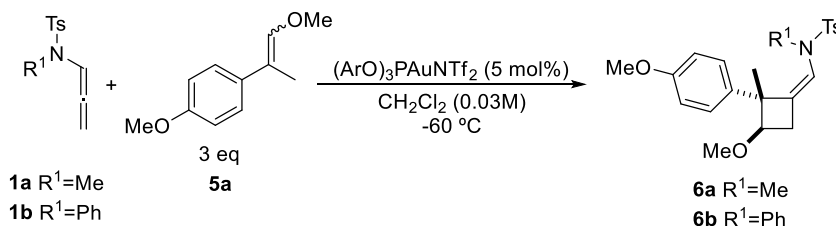
Esquema 2.5: Reacción objetivo

2.4. Discusión de resultados: capítulo 2 primera parte

2.4.1. Primeros ensayos

La experimentación se inició seleccionando 1-metoxi-4-(1-metoxiprop-1-en-2-il)benceno como nuevo sustrato, y tomando como punto de partida las condiciones definidas previamente por el grupo para llevar a cabo cicloadiciones [2+2] enantioselectivas de alenamidas con estirenos.⁸¹ Los primeros ensayos se llevaron a cabo empleando fosfito como ligando del catalizador de oro(I). Los resultados más significativos obtenidos en dicho estudio preliminar se muestran en la **Tabla 2.1**.

Tabla 2.1: Primeros resultados para un nuevo sistema modelo



Entrada	Alenamida	Tiempo	Producto	6 ^[a] (%)
1	1a	2h 30min	3a	98
2	1b	30min	3b	92

[a] Rendimiento aislado

Como sustratos modelo se eligen tanto una alenamida con un sustituyente alifático sobre el nitrógeno como con un sustituyente aromático. El motivo de esta doble elección en la etapa inicial se justifica porque en ocasiones se ha observado una reactividad diferente entre ambas alenamidas, comportamiento que puede deberse tanto a factores estéricos como electrónicos. En este caso el rendimiento obtenido es excelente en los dos ejemplos ensayados. En ambos casos sólo se observa la formación del producto como un único diastereoisómero.

La estructura del isómero obtenido se dilucidó mediante experimentos de resonancia magnética nuclear mono y bidimensionales. En las **Figura 2.1** a **Figura 2.6** se muestran los espectros y las asignaciones de las diferentes señales sobre las que se basó la elucidación estructural de la molécula resultante de esta transformación.

⁸¹ Ref. 43: (Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552-11555).

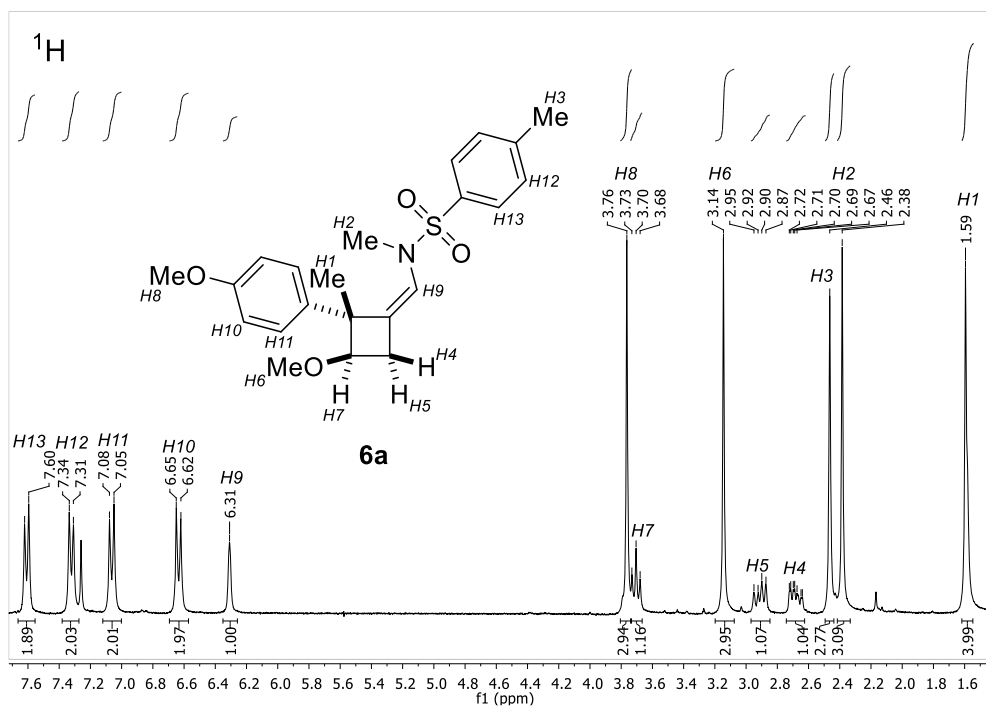


Figura 2.1

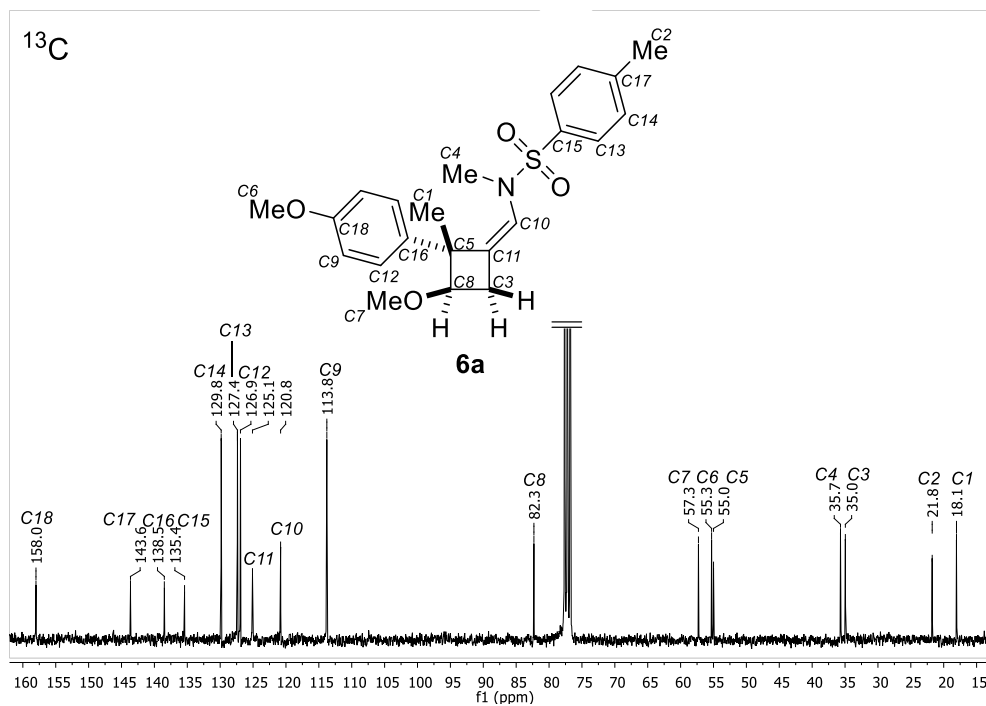


Figura 2.2

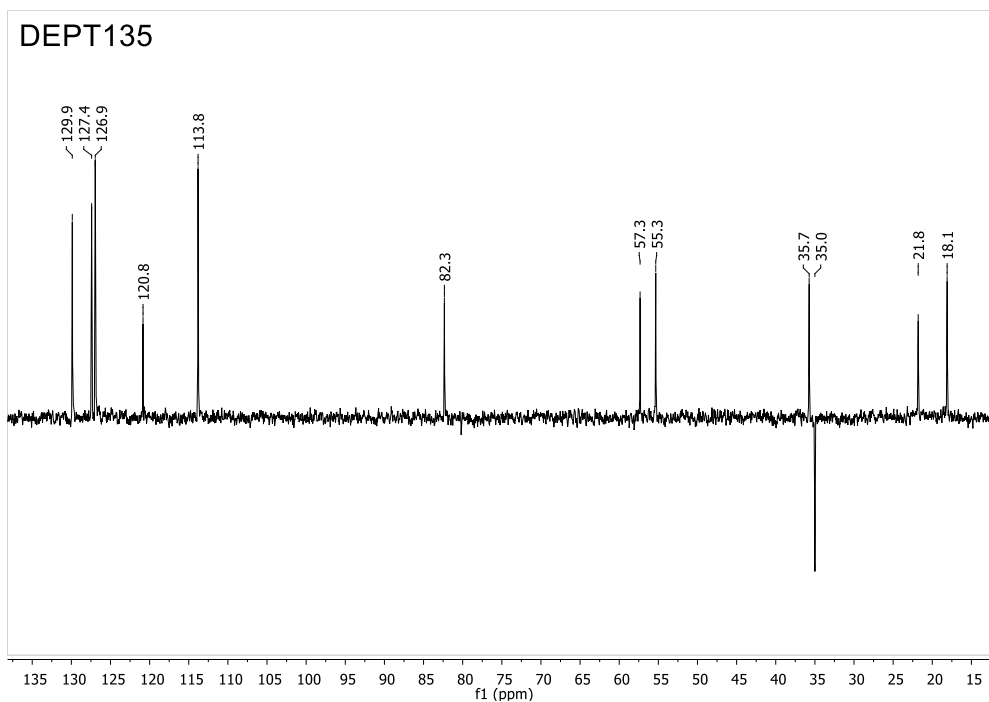


Figura 2.3

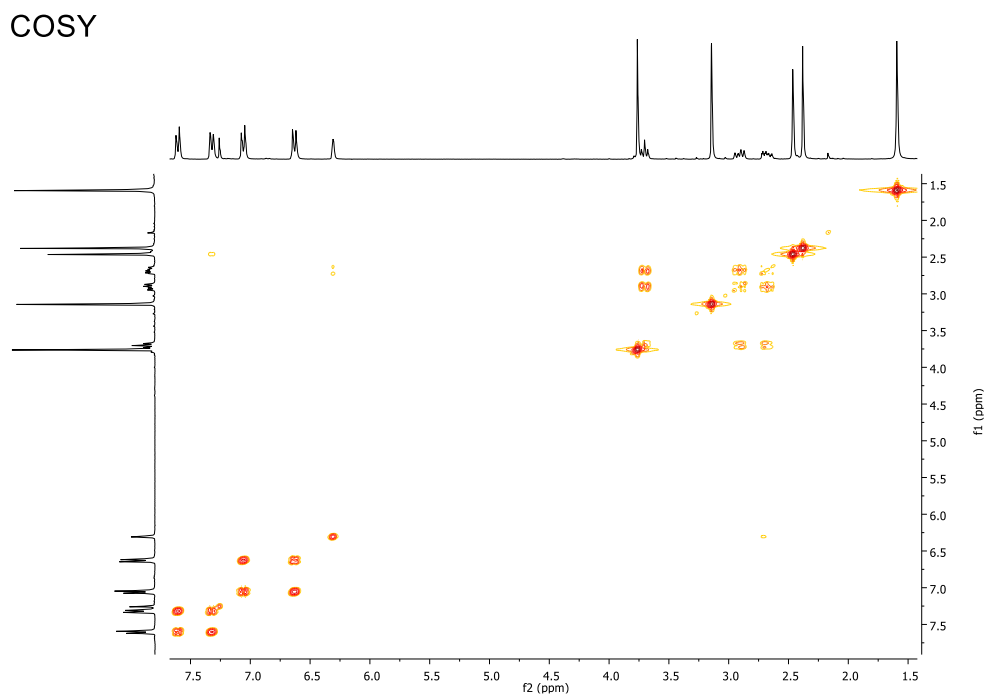


Figura 2.4

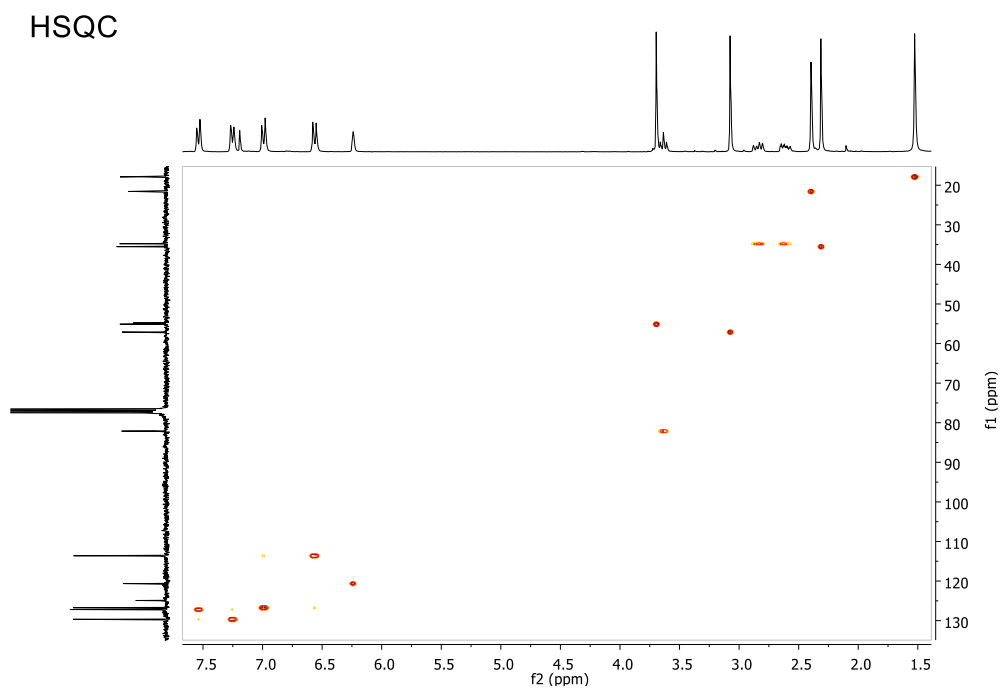


Figura 2.5

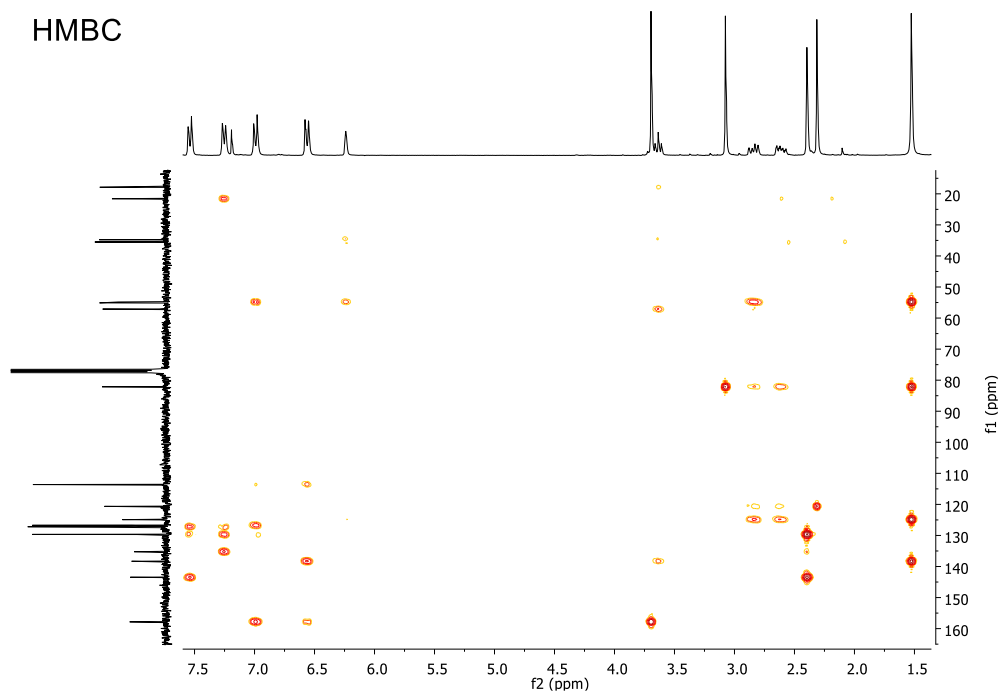


Figura 2.6

Las señales más representativas de cara a la asignación posterior son las de los protones del anillo de ciclobutano, asignadas a *H1*, *H4*, *H5*, *H6* y *H7*.

Para conocer en detalle y establecer la estereoquímica de la molécula se llevaron a cabo experimentos de NOE selectivo monodimensionales. En la **Figura 2.7** se pueden ver los espectros más representativos a la hora de asignar tanto la configuración del doble enlace como la posición relativa de los diferentes sustituyentes del anillo de ciclobutano. En la parte inferior se representan gráficamente las señales que se observan en dichos espectros y que permiten asignar de forma inequívoca la configuración de la molécula.

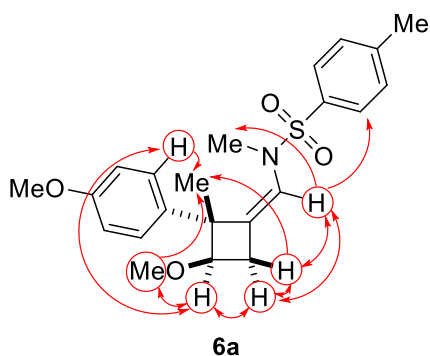
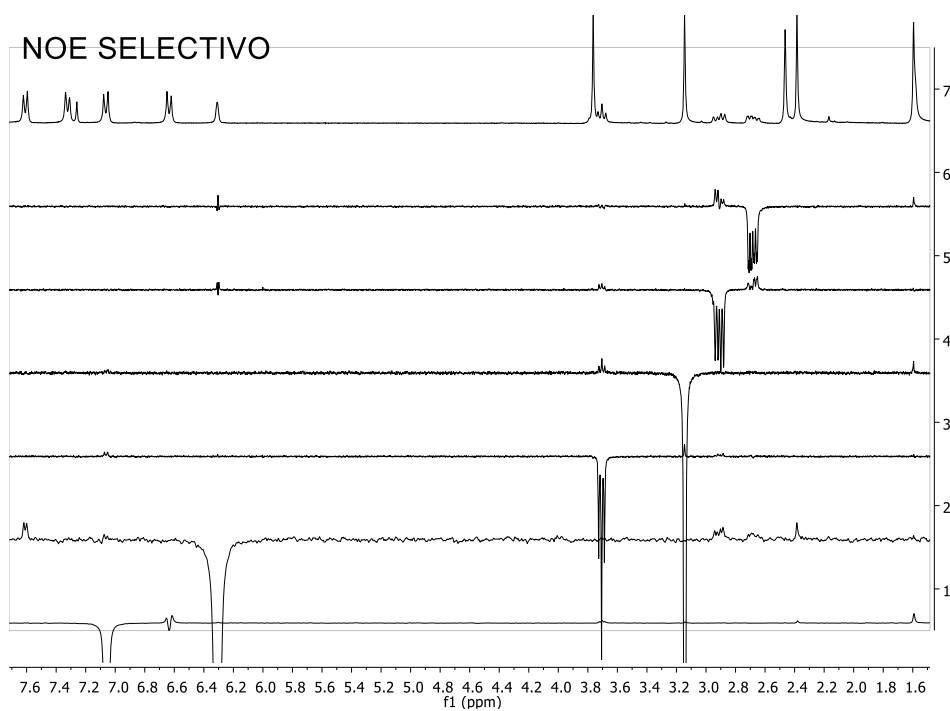
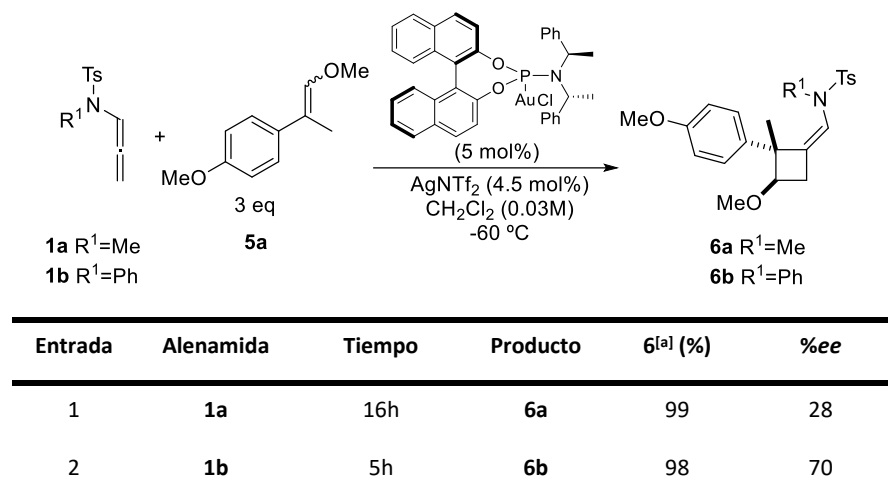


Figura 2.7

A continuación, se llevó a cabo el primer ensayo empleando un catalizador de oro(I) con un ligando quiral enantiopuro en busca de una aproximación enantioselectiva para la construcción de este derivado de ciclobutano, cuya obtención implica la formación de dos nuevos estereocentros en posiciones contiguas, uno terciario y uno cuaternario.

Tabla 2.2: Primeros resultados con catalizadores quirales

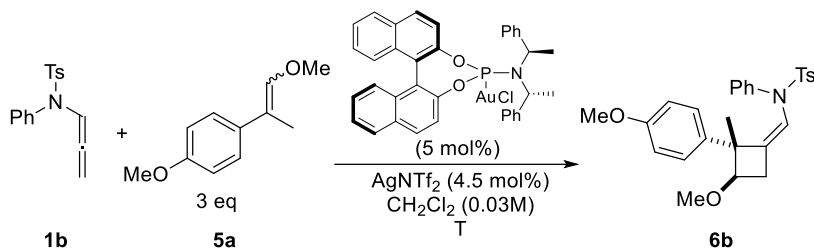


[a] Rendimiento aislado

Así, empleando como catalizador el complejo de oro que contiene como ligando neutro el fosoramidito derivado del (*R*)-(+)-1,1'-Bi(2-naftol) [(*R*)-BINOL] y de (+)-bis[(*R*)-1-phenylethyl]amine (ver esquema en **Tabla 2.2**) se obtienen de nuevo excelentes resultados en relación con el rendimiento de la reacción. Por otra parte, si como sustrato se utiliza la alenamida con sustituyente fenilo el exceso enantiomérico obtenido es mayor. Esto podría deberse a que, al tener un mayor volumen estérico, cuando el catalizador se coordina a la alenamida el ataque por una de las caras es impedido de forma más eficiente, dando lugar a un valor mayor del exceso enantiomérico.

2.4.2. Optimización de las condiciones de reacción

A la vista de los resultados iniciales, se decide llevar a cabo una pequeña optimización de las condiciones de reacción para tratar de aumentar la enantioselectividad de la transformación. En primer lugar, se evaluó la influencia de la temperatura a la que se lleva a cabo el proceso. (**Tabla 2.3**).

Tabla 2.3: Influencia de la temperatura


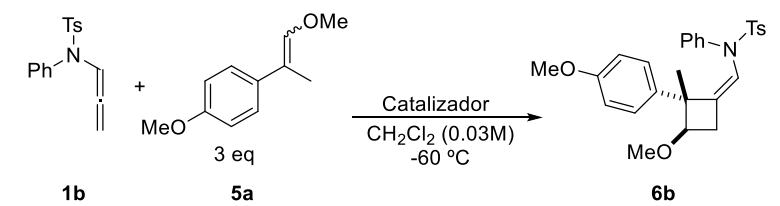
Entrada	T (°C)	Tiempo	6b ^[a] (%)	% <i>ee</i>
1	-60	5h	98	70
2	-80	1 día	93	73
3	--90	3 días	99	76

[a] Rendimiento aislado

En primer lugar, se constató que es posible rebajar la temperatura de la reacción sin que ello implique una disminución del rendimiento químico de la misma. Por otra parte, al disminuir la temperatura, la enantioselectividad aumenta ligeramente pero el tiempo de reacción se incrementa de forma considerable. Sobre esta base, se fijó la temperatura en $-60\text{ }^\circ\text{C}$ para continuar explorando otras variables de la reacción.

A continuación, se decidió probar si el contraión del complejo de oro(I) ejerce alguna influencia sobre la selectividad de la transformación. En paralelo, se analizó si el empleo de una sal de plata para formar el catalizador en el medio de reacción podría tener algún efecto sobre el resultado de la misma y comparar con el proceso alternativo que utiliza sistemas catalíticos preformados. Las pruebas más significativas llevadas a cabo se incluyen en la **Tabla 2.4**. El ligando empleado en todos los ejemplos es el mismo que se ha utilizado para generar los resultados incluidos en la tabla anterior (**Tabla 2.3**). Se abrevia como L para mayor claridad de la exposición de los datos diferenciales.

Tabla 2.4: Influencia del contraíón



Entrada	Catalizador ^[a]	6b ^[b] (%)	%ee
1	LAuCl / AgNTf ₂	98	70
2	LAuCl / AgSbF ₆	99	72
3	LAuCl / AgOTs	27	-
4	LAuCl / AgBF ₄	0	-
5	LAuSbF ₆ · PhCN	82	50
6	LAuNTf ₂	99	64

[a] 5 mol% de precatalizador de oro; 4.5 mol% de la sal de plata cuando proceda

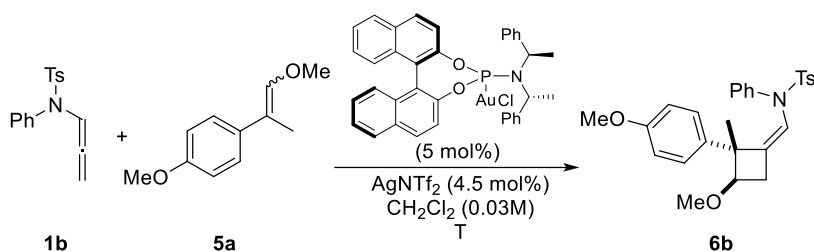
[b] Rendimiento aislado

En relación con el procedimiento experimental, para la obtención de los resultados correspondientes a las estradas 1 a 4 el precatalizador de oro(I) y la sal de plata se mezclan en el medio de reacción para preformar la especie activa. Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente para posteriormente bajar la temperatura y añadir el resto de componentes. Con esta metodología los mejores resultados se obtienen empleando como contraíón el bistriflimidato (entrada 1) y el hexafluoroantimoniato (entradas 2 y 3). En las entradas 6 y 7 el catalizador se preforma y se aísla, evitando así la presencia de sales de plata insolubles en el medio de reacción. En este caso los excesos enantioméricos son algo menores. Esto puede deberse a la inestabilidad de los complejos de oro formados que se degradan en parte en el proceso de aislamiento, por lo que se decidió seguir formando la especie activa *in situ* en el medio de reacción.

En el sistema modelo que se está estudiando se emplean tres equivalentes del enol éter. Éste compuesto se prepara como una mezcla *Z:E* (ver Capítulo 3: Parte experimental). La mezcla empleada contiene una relación *Z:E* de 45:55, por lo que se están añadiendo al medio de reacción 1.65 equivalentes del isómero *E* y 1.35 equivalentes del isómero *Z*. Analizando la mezcla de isómeros que se recupera

después de la reacción se observa que siempre se consume entre 0.77 y 1 equivalente del isómero *E*; y entre 0.15 y 0.4 equivalentes del isómero *Z*. El exceso de consumo del enol éter refleja la formación de una cantidad variable, siempre minoritaria, de un compuesto alternativo al producto de cicloadición objetivo. Estos hechos revelan claramente que el isómero *E* reacciona más rápidamente y que la relación de estereoisómeros *E/Z* final es variable y difiere de la relación de equilibrio inicial. Sobre esta base se podría suponer que la potencial isomerización en el medio de reacción no es, en este escenario, crucial ni aparentemente transcurre de una forma rápida en comparación con el proceso de ciclación. A continuación, y sobre la base de estas observaciones, se llevaron a cabo experimentos para determinar la influencia de la cantidad de enol éter sobre el resultado final de la reacción. (**Tabla 2.5**).

Tabla 2.5: Ensayos variando los equivalentes de enol éter añadidos.



Entrada	5a (equiv.)	Equiv. consumidos (Z/E)	T (°C)	6b ^[a] (%)	% <i>ee</i>
1	1.2 ^[b]	0.5 / 0.66	-60	92	60
2	3 ^[c]	0.41 / 0.77	-60	98	70
3	1.2 ^[b]	0.36 / 0.66	-90	97	67
4	3 ^[c]	0.03 / 1.05	-90	99	76

[a] Rendimiento aislado.

[b] En la mezcla se añaden 0.66 equiv. del isómero *E* y 0.54 equiv. del isómero *Z*.

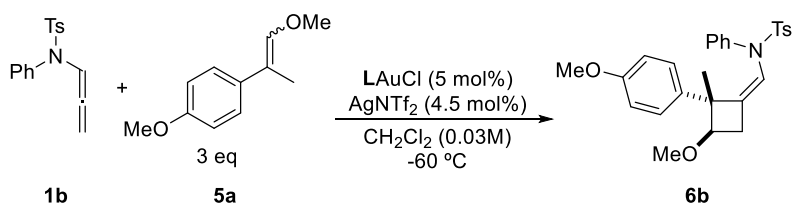
[c] En la mezcla se añaden 1.65 equiv. del isómero *E* y 1.35 equiv. del isómero *Z*.

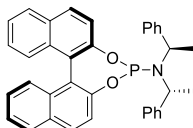
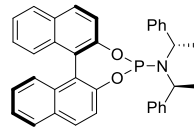
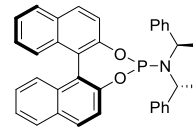
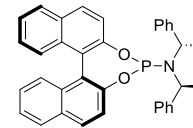
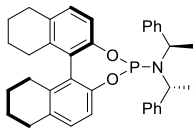
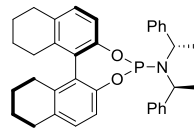
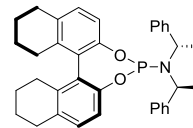
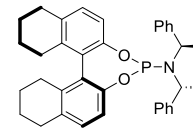
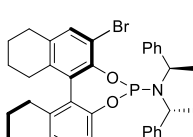
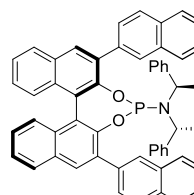
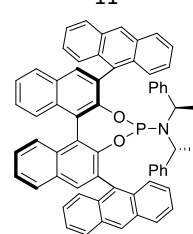
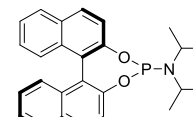
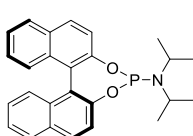
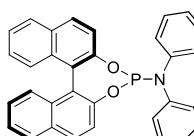
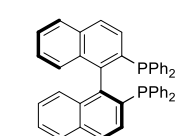
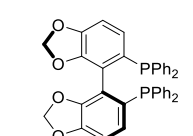
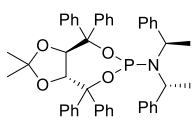
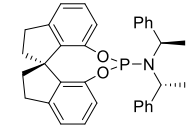
En las entradas 1 y 2 se observa la diferencia al añadir 1.2 o 3 equivalentes del enol éter a -60 °C. Al terminar la reacción descrita en la entrada 1 empleando 1.2 equivalentes de la mezcla de diastereoisómeros de enol éter se observa que se ha consumido completamente el isómero *E* y una gran parte del isómero *Z*. Por otra parte, al emplear 3 equivalentes del enol éter, se observa que se consumen 0.77

equivalentes del isómero *E* y 0.41 equivalentes del isómero *Z*. En las entradas 3 y 4 se lleva a cabo la misma reacción a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$. De nuevo al emplear 1.2 equivalentes se consume por completo el isómero *E* y gran parte del isómero *Z*. Al emplear 3 equivalentes a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ se consume casi exclusivamente el isómero *E*. En todos los casos el rendimiento es muy elevado. En los casos que se emplean 3 equivalentes de enol éter el exceso enantiomérico es ligeramente superior (entradas 2 y 4) pero no se observa una relación directa entre la cantidad consumida de uno y otro isómero con el exceso enantiomérico del producto final. Como caso extremo, en la entrada 4 se consume casi exclusivamente el isómero *E* pero el exceso enantiomérico es similar al de los ejemplos anteriores.

Ante estos resultados se decidió intentar aumentar el exceso enantiomérico con el que se obtiene el producto modificando la naturaleza del ligando quiral enantiopuro empleado en el catalizador metálico. Es habitual en este tipo de reacciones que pequeños cambios en la estructura del ligando tengan gran influencia en el resultado de la reacción ya que la conformación que adopta el centro activo puede variar enormemente. Los ligandos probados se recogen en la **Tabla 2.6**.

Tabla 2.6: Pruebas cambiando ligando del catalizador de oro(I)



Entrada	1	2	3	4
L				
6b ^[a]	(<i>R,R,R</i>)	(<i>R,S,S</i>)	(<i>S,R,R</i>)	(<i>S,S,S</i>)
<i>ee</i>	98%	99%	97%	99%
<i>ee</i>	70% <i>ee</i>	64% <i>ee</i>	- 36% <i>ee</i>	- 58% <i>ee</i>
Entrada	5	6	7	8
L				
6b ^[a]	(<i>R,R,R</i>)	(<i>R,S,S</i>)	(<i>S,S,S</i>)	(<i>S,R,R</i>)
<i>ee</i>	96%	99%	99%	99%
<i>ee</i>	58% <i>ee</i>	65% <i>ee</i>	- 53% <i>ee</i>	- 68% <i>ee</i>
Entrada	9	10	11	12
L				
6b ^[a]	(<i>R,R,R</i>)	(<i>R,R,R</i>)	(<i>R,R,R</i>)	(<i>R</i>)
<i>ee</i>	78%	99%	78%	99%
<i>ee</i>	53% <i>ee</i>	- 65% <i>ee</i>	18% <i>ee</i>	44% <i>ee</i>
Entrada	13	14	15 ^[b]	16 ^[b]
L				
6b ^[a]	(<i>S</i>)	(<i>R</i>)	(<i>S</i>)	(<i>R</i>)
<i>ee</i>	99%	99%	0%	0%
<i>ee</i>	- 45% <i>ee</i>	- 51% <i>ee</i>	-	-
Entrada	17	18		
L				
6b ^[a]	(<i>R,R,R,R</i>)	(<i>S,R,R</i>)		
<i>ee</i>	78%	94%		
<i>ee</i>	- 2% <i>ee</i>	68% <i>ee</i>		

[a] Rendimiento aislado.

[b] Estructura L(AuCl)₂; se emplea 9 mol% de AgNTf₂.

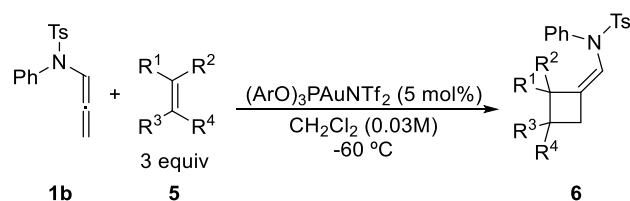
Se han ensayado diferentes familias de ligandos quirales: derivados de 1,1'-Bi(2-naftol) (entradas 1 a 14); (*S*)-BINAP, (*S*)-Segphos, un derivado del TADDOL y (*S*)-SIPHOS-PE (entradas 15 a 18 respectivamente).

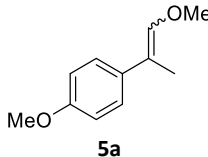
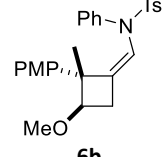
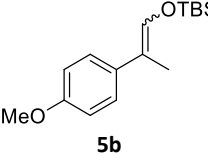
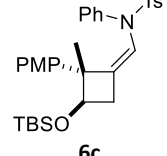
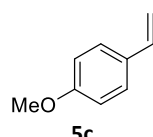
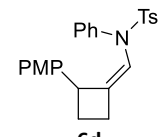
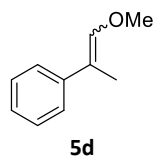
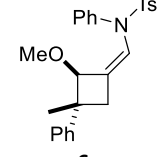
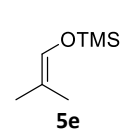
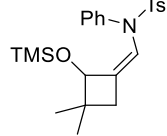
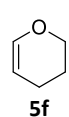
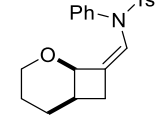
Cuando se emplean ligandos derivados del 1,1'-Bi(2-naftol); en la mayoría de los ejemplos la quiralidad del eje determina el enantiómero del producto que se obtiene mayoritariamente. Curiosamente, en la entrada 14 se obtiene mayoritariamente el enantiómero contrario pese a emplear el derivado con el eje quiral *R*. Esto podría deberse al gran volumen estérico y rigidez del anillo unido al nitrógeno, que delimita una cavidad muy diferente a la de los casos anteriores pese a emplear el mismo enantiómero del binaftol. En la entrada 11 se evalúa la respuesta de un ligando muy voluminoso, ya que en ocasiones ayuda a bloquear por completo una cara aumentando la enantioselectividad, pero en la reacción estudiada no es el caso. En los mejores ejemplos se llega a preparar uno u otro isómero con una relación enantiomérica de 85:15 (entradas 1 y 8).

2.4.3. Exploración de la generalidad de la reacción

A la vista de los resultados obtenidos se llevó a cabo experimentación adicional para explorar la posible generalidad de la reacción con las mejores condiciones encontradas. En primer lugar, se investigó la reactividad de diferentes enol éteres. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 2.7**.

Tabla 2.7: Alcance de la reacción racémica en el enol éter



Entrada	Enol éter	Producto	Rend. Racémico ^[a]
1	 <p>5a</p>	 <p>6b</p>	92
2 ^[b]	 <p>5b</p>	 <p>6c</p>	79
3	 <p>5c</p>	 <p>6d</p>	87
4 ^[c]	 <p>5d</p>	 <p>6e</p>	64
5	 <p>5e</p>	 <p>6f</p>	74
6	 <p>5f</p>	 <p>6g</p>	96

[a] Rendimiento aislado.

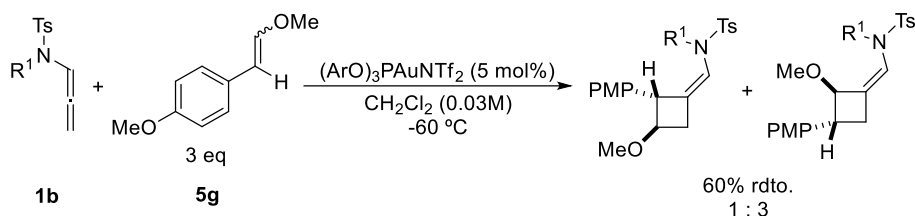
[b] Reacción a temperatura ambiente.

[c] Se obtiene un producto de reacción lateral, ver **Esquema 2.8**.

Cuando el enol éter posee en posición β un grupo aromático con elevada densidad electrónica, como la presente en el anillo del grupo 4-metoxifenilo; éste

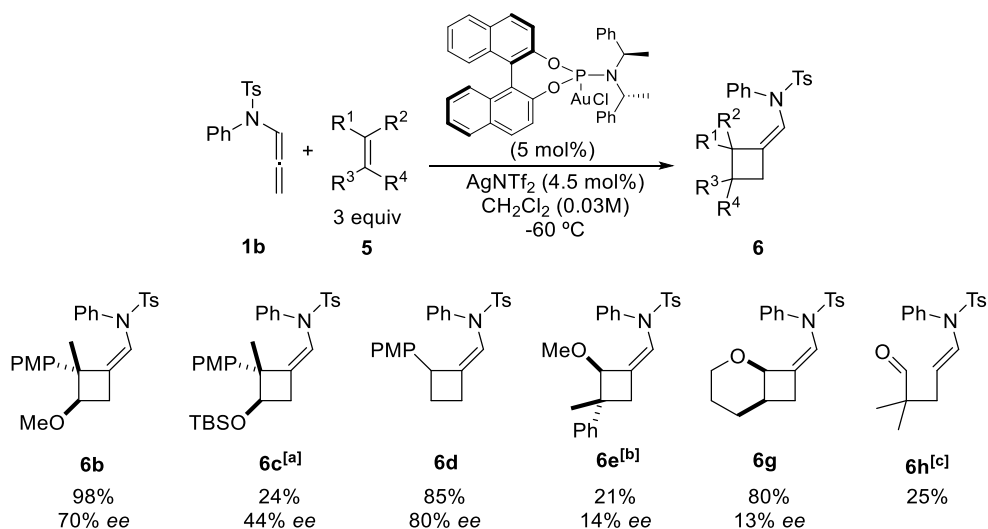
controla la regioselectividad de la reacción, como se muestra en las entradas 1 a 3 (se formulará una propuesta mecanística más adelante). Por el contrario, la regioselectividad se invierte y está controlada por la electrónica del enol éter cuando el anillo aromático que sustituye en la posición β no presenta un sustituyente dador convenientemente localizado, o bien si se emplean enol éteres que carecende dicho tipo de anillo aromático (entradas 4 a 6).

Cabe destacar que en la búsqueda de sustratos y condiciones adecuadas de reacción se alcanzó una situación intermedia a las dos situaciones límite descritas previamente. Así, cuando se emplea 1-metoxi-4-(2-metoxivinil)benceno **5g** como enol éter se obtiene una mezcla inseparable de ambos regioisómeros, como se muestra en el **Esquema 2.6**.



Esquema 2.6: Ejemplo con formación de una mezcla de regioisómeros

A continuación, se lleva a cabo la reacción empleando el catalizador de oro con un ligando enantiopuro de tipo fosforamidito que arroja los mejores resultados en la **Tabla 2.6**. Los resultados se muestran en el **Esquema 2.7**.



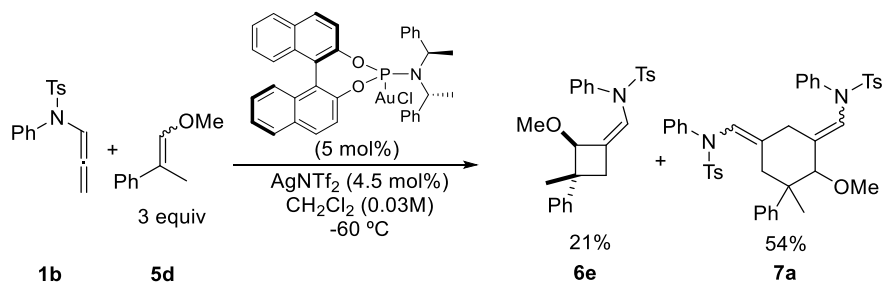
[a] Reacción a temperatura ambiente.

[b] Se obtiene mayoritariamente un producto de reacción lateral, ver **Esquema 2.8**.

[c] Ver **Esquema 2.9**.

Esquema 2.7: Pruebas quirales.

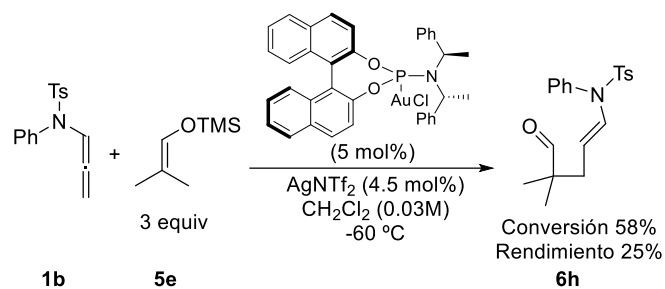
En la reacción quiral llevada a cabo para la obtención del producto **6e** se aisló mayoritariamente un producto de reacción lateral que incorpora 2 moléculas de alenamida y una de enoléter con un rendimiento del 54%. (**Esquema 2.8**).



Esquema 2.8: Reacción lateral desarrollada.

Curiosamente; al llevar a cabo la reacción con el enol éter **5e** empleando fosfito como catalizador se obtuvo el producto **6f** con buen rendimiento (

Tabla 2.7 entrada 5). Sin embargo; al hacer la misma reacción empleando como catalizador el complejo de oro(I) con el ligando quiral enantiopuro se aisló el producto abierto **6h**, como se muestra en el **Esquema 2.9**.

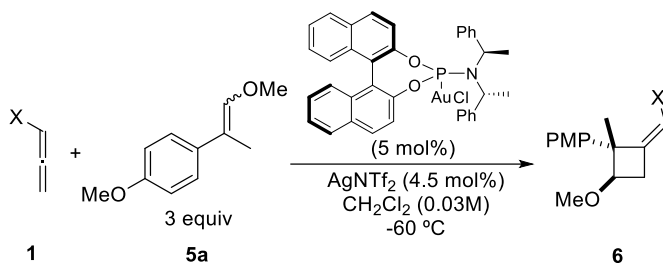


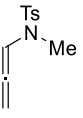
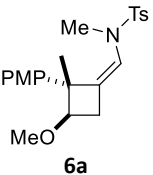
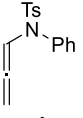
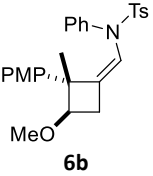
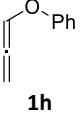
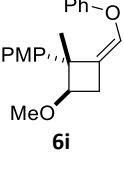
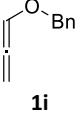
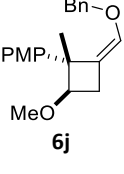
Esquema 2.9: Obtención de producto abierto **6h**

La obtención de este producto parece indicar que la reacción transcurre a través de un mecanismo por pasos. En este caso el cierre del anillo es más lento; por lo que en lugar de formarse el ciclobutano tiene lugar la desprotección del grupo TMS obteniéndose así el producto abierto. En la sección 2.4.4 se propondrá un mecanismo detallado de reacción.

A continuación, se decide cambiar el aleno empleado en la reacción. Los alenos probados y el resultado se muestran en la **Tabla 2.8**.

Tabla 2.8: Ensayos modificando la estructura del aleno.



Entrada	Aleno	Producto	Rend. Racémico ^{[a][b]}	Rend. Quiral ^[a]	% <i>ee</i>
1	 1a	 6a	98	99	28
2	 1b	 6b	92	98	70
3	 1h	 6i	59	27	0
4	 1i	 6j	60	52	0

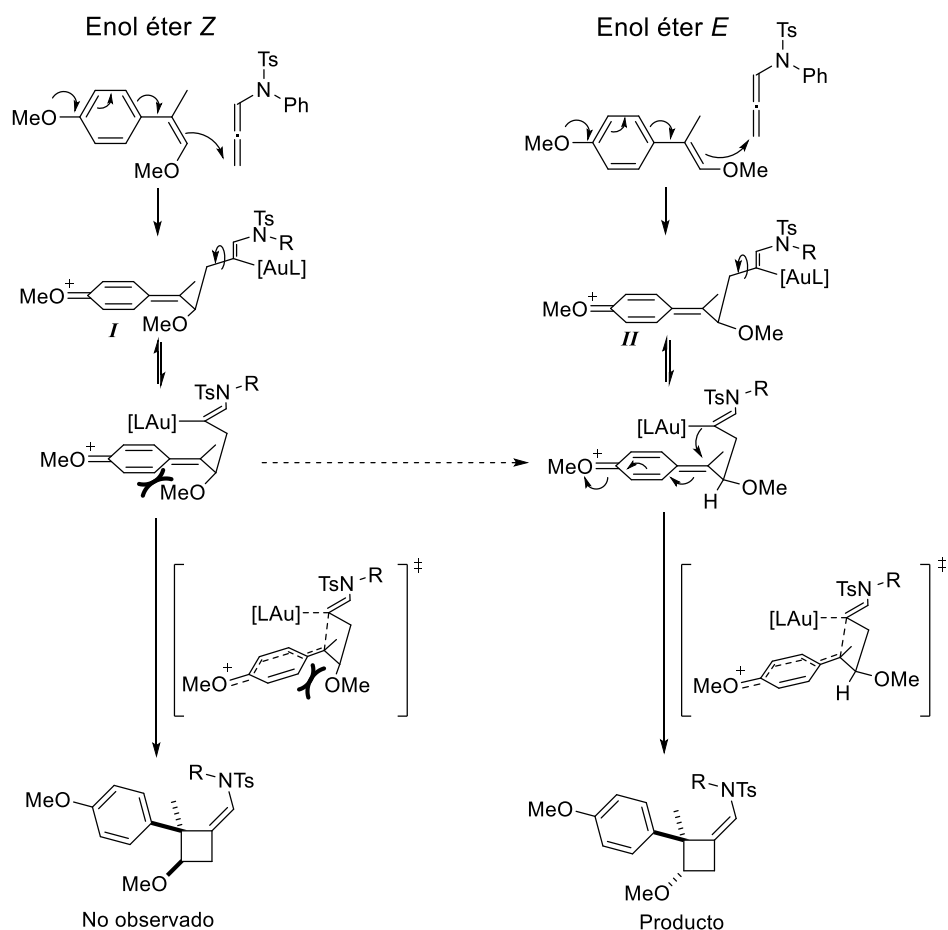
[a] Rendimiento aislado.

[b] En las pruebas racémicas se emplea un 5 mol% de (ArO)₃PAuNTf₂.

Se obtienen mejores resultados de rendimiento empleando alenamidas (entradas 1 y 2). La alenamida de la entrada 1, con un sustituyente más voluminoso, da lugar al producto con mayor enantioselectividad. Empleando alenos oxigenados el rendimiento es moderado y, en las condiciones de reacción utilizadas, el producto obtenido es racémico en todos los casos.

2.4.4. Propuesta mecanística

Teniendo en cuenta los antecedentes desarrollados en la sección 2.2; y ante los resultados obtenidos se elabora la propuesta mecanística representada en el **Esquema 2.10**.

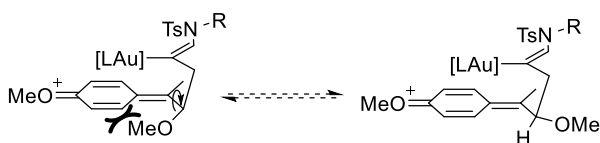


Esquema 2.10: Propuesta mecanística.

Se propone una coordinación inicial del complejo de oro(I) a la alenamida. A continuación, se produciría el ataque nucleófilo del enol éter al electrófilo resultante de la activación de la alenamida por el catalizador de oro(I) que daría lugar a la formación de los intermedios catiónicos que se muestran en el **Esquema 2.10**, dependiendo de la geometría *Z* o *E* del sustrato inicial, *I* y *II* respectivamente. Se propone que, para dichos intermedios, en las condiciones de reacción, es viable la rotación alrededor del enlace C2-C3 de la alenamida inicial. Ello conduciría a conformaciones con una disposición adecuada para dar lugar al cierre de anillo por interacción del potente sistema catiónico con el enlace $C(sp^2)$ -AuL. Se postula que esta etapa podría ser el paso limitante de la velocidad de reacción y, por tanto, la diferencia de energía de activación de uno y otro camino podría justificar la formación preferente del derivado de ciclobutano para el que la orientación relativa

del grupo *p*-metoxifenil y el metóxido es *trans*, como se muestra en el **Esquema 2.10**. Dicha estructura coincide con la estereoquímica presente en el diastereoisómero que se forma, aun cuando el enol éter empleado en la reacción es una mezcla *Z/E*. Anteriormente, en el **Esquema 2.9** del apartado de discusión de resultados, se discutió un ejemplo en el cual este giro no tiene lugar, obteniéndose el producto abierto.

En los ejemplos descritos en la **Tabla 2.5** se observó que, aun cuando se consumen tanto el enol éter *Z* como el *E*, sólo se observa un diastereoisómero del producto final. Por ello, se propone que podría tener lugar un giro que permitiría interconvertir un intermedio en el otro, como se indica con la flecha discontinua en el **Esquema 2.10**. En el ESQUEMA se representa esta posible interconversión.



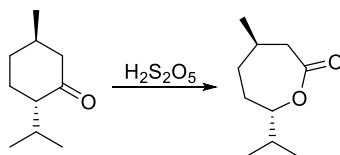
Esquema 2.11: Interconversión entre los intermedios de reacción

Mediante este giro el grupo *p*-metoxifenil y el grupo metóxido adoptarían una disposición *anti*. Este proceso sería relativamente lento y explicaría por qué sólo se obtiene un diastereoisómero del producto final y por qué uno de los isómeros del enol éter reacciona más rápidamente que el otro.

Por otra parte, la estereoquímica absoluta estaría controlada por el ligando quiral enantiopuro del catalizador de oro desde el complejo con la alenamida para el reconocimiento facial del enol éter en el primer paso de reacción, generando uno y otro enantiómero del intermedio clave. La distancia entre las posiciones implicadas (primero se forma el centro terciario) determina la dificultad de esta transformación, en la que se elaboran dos estereocentros contiguos, uno de ellos cuaternario.

2.5. Reacciones de expansión de ciclo y oxidación de enamidas.

Las reacciones de expansión de ciclo son una herramienta útil para aumentar la complejidad molecular y sintetizar así moléculas difícilmente accesibles por otros métodos. Un ejemplo de reacción que ha sido aplicada de forma extensiva para llevar a cabo reacciones de expansión de ciclo es la oxidación de Baeyer-Villiger, descrita por primera vez en 1899.⁸² Inicialmente los autores propusieron el uso de persulfato de sodio y ácido sulfúrico concentrado para generar ácido persulfúrico (conocido como ácido de Caro); y con él lograban la oxidación para obtener las correspondientes lactonas de moléculas orgánicas como mentona, carvomentona o canfor, como se muestra en el **Esquema 2.12**. Más tarde reemplazarían este oxidante por perácidos orgánicos.⁸³



Esquema 2.12: Oxidación de la mentona con ácido persulfúrico

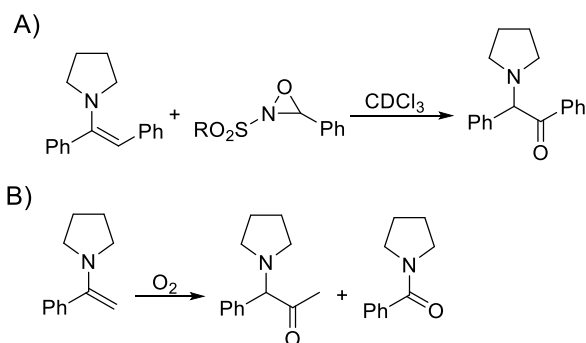
Como se adelantaba al inicio de este capítulo, se pretende desarrollar una expansión de ciclo para obtener una α -aminocetona a partir de una enamida. A finales del siglo pasado aparecen artículos en los que se establecen condiciones para llevar a cabo la oxidación de enaminas y obtener α -aminocetonas empleando como oxidante oxaziridinas⁸⁴ u oxígeno molecular.⁸⁵ (**Esquema 2.13**)

⁸² Baeyer, A.; Villiger, V. *Chem. Ber.* **1899**, 32, 3625-3633.

⁸³ Revisiones sobre la reacción de Baeyer-Villiger: a) Strukul, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1198-1209; b) Renz, M.; Meunier, B. *Eur. Jour. Org. Chem.* **1999**, 1999, 737-750.

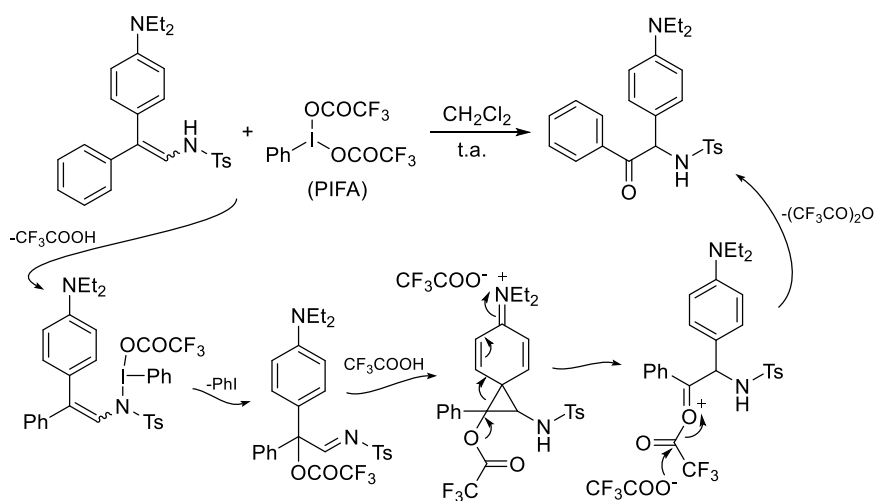
⁸⁴ Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4365-4368.

⁸⁵ Blau, K.; Burgemeister, I.; Grasnich, J.; Voerckel, V. *Journal für Praktische Chemie* **1991**, 333, 455-466.



Esquema 2.13: Reacciones de oxidación de enamidas empleando oxaziridinas (A) y oxígeno molecular (B)

Otro método alternativo para oxidar enamidas emplea [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (PIFA) como oxidante. Anbarasan y sus colaboradores logran oxidar β,β -diarilenaminas para obtener α -aminocetonas con excelente rendimiento. En el transcurso de la reacción tiene lugar una oxidación inicial de la enamida para formar una α -aciloxiimina y a continuación un reagrupamiento semipinacolínico promovido por ácido.⁸⁶ (**Esquema 2.14**)

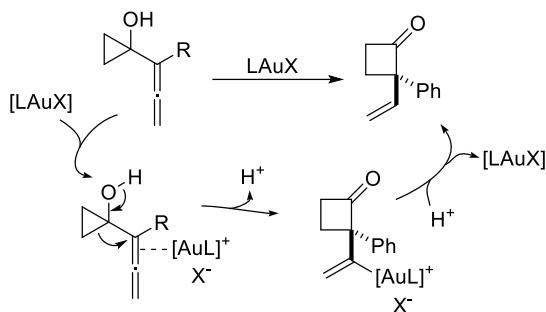


Esquema 2.14: Oxidación y reagrupamiento de enamidas

La síntesis enantioselectiva de compuestos cíclicos presenta un gran interés. Toste describe una reacción de expansión de ciclo de alenos para obtener

⁸⁶ Yadagiri, D.; Anbarasan, P. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 14203-14206.

ciclobutanonas de forma enantioselectiva catalizada por complejos de oro(I).⁸⁷ Los autores describen esta reacción como un reagrupamiento de Wagner-Meerwein asimétrico. (**Esquema 2.15**)



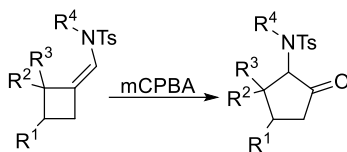
Esquema 2.15: Expansión de ciclo catalizada por complejos de oro(I)

Como se puede observar en los ejemplos anteriores; las reacciones de expansión de ciclo pueden transcurrir por mecanismos muy variados. Permiten obtener productos con estructuras complejas controlando la estereoquímica, en muchos casos difíciles de preparar por otros caminos.

⁸⁷ Kleinbeck, F.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9178-9179.

2.6. Objetivo específico: capítulo 2 segunda parte

La síntesis de productos con una elevada complejidad estructural empleando materiales de partida sencillos es un objetivo central en la síntesis química. Aprovechando los productos obtenidos en la primera parte de este capítulo se decide llevar a cabo una reacción de expansión de ciclo que aumente la complejidad estructural dando acceso a esqueletos de tipo α -amino ciclopentanona conservando el exceso enantiomérico del producto de partida. Para ello se emplea ácido metacloroperbenzoico (mCPBA); un reactivo barato y de uso común tanto en los laboratorios como en la industria química. La ecuación general de la transformación se muestra en el **Esquema 2.16**.

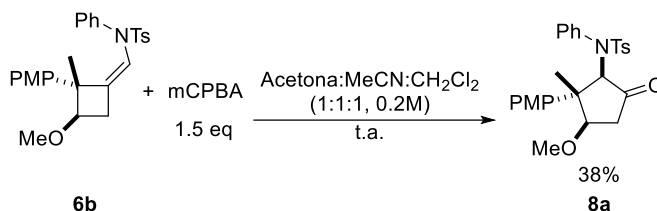


Esquema 2.16: Reacción objetivo

2.7. Discusión de resultados: capítulo 2 segunda parte

2.7.1. Primeros ensayos

La primera prueba se llevó a cabo empleando **6b** como sustrato, el producto de la reacción modelo obtenido en la primera parte del capítulo 2 de la presente Memoria. (**Esquema 2.17**)



Esquema 2.17: Primer ensayo de la reacción de expansión de ciclo

El producto se obtiene como un único diastereoisómero con un 38% de rendimiento. Se caracteriza por espectrometría de masas y experimentos de resonancia magnética nuclear mono y bidimensionales. A continuación, en las **Figura 2.8** a **Figura 2.13** se adjuntan los espectros de protón y carbono con cada uno de los picos asignados; y el resto de espectros mono y bidimensionales que permiten llevar a cabo dicha asignación.

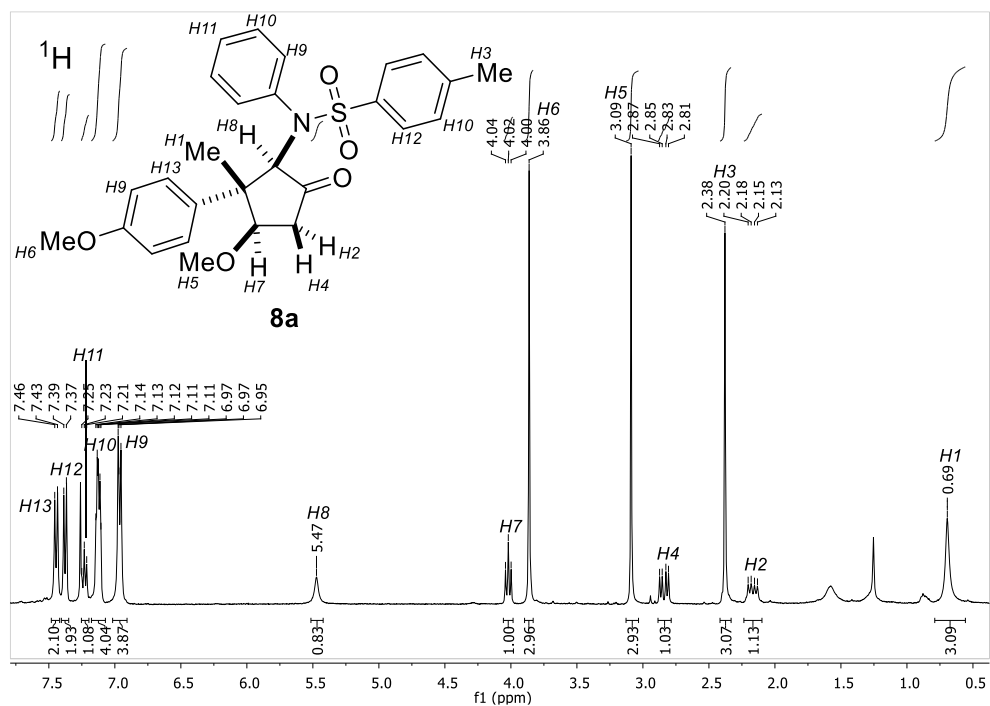


Figura 2.8

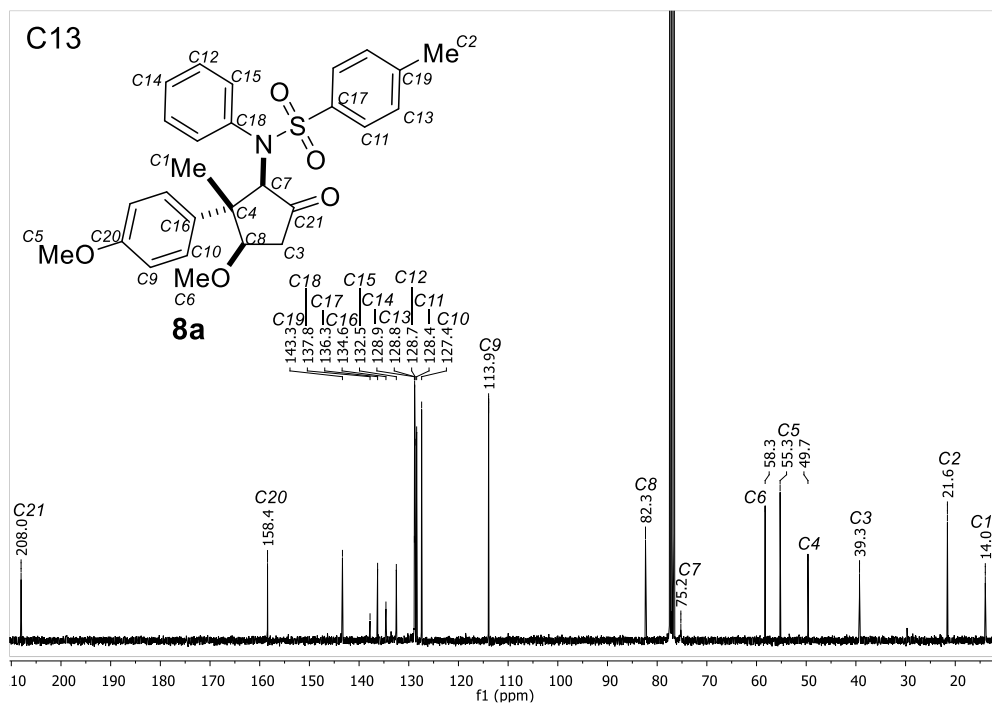


Figura 2.9

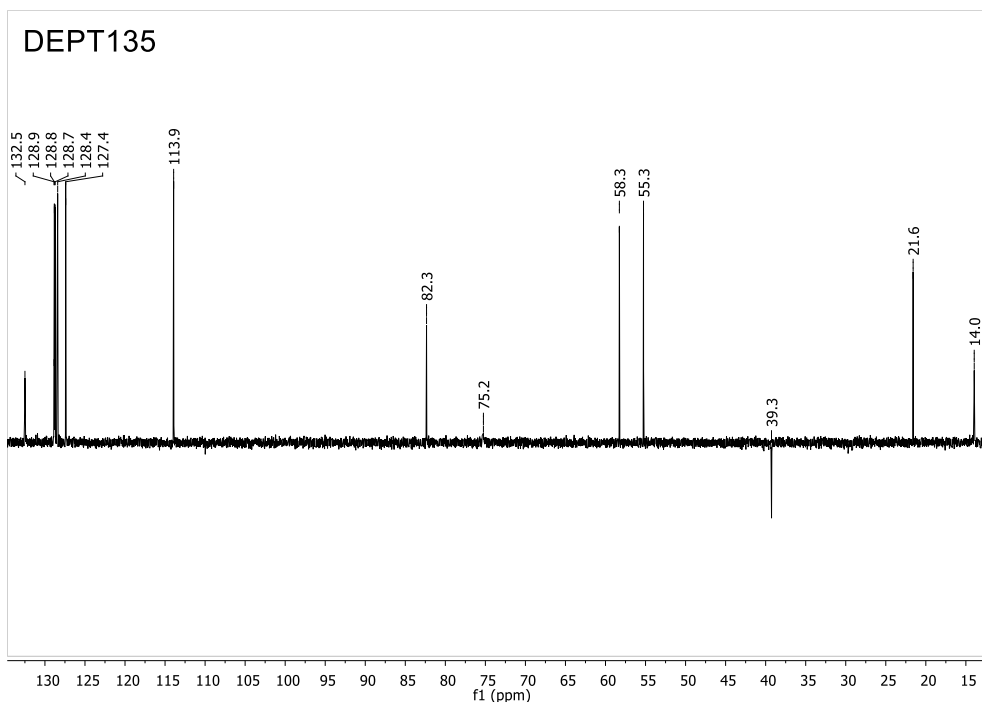


Figura 2.10

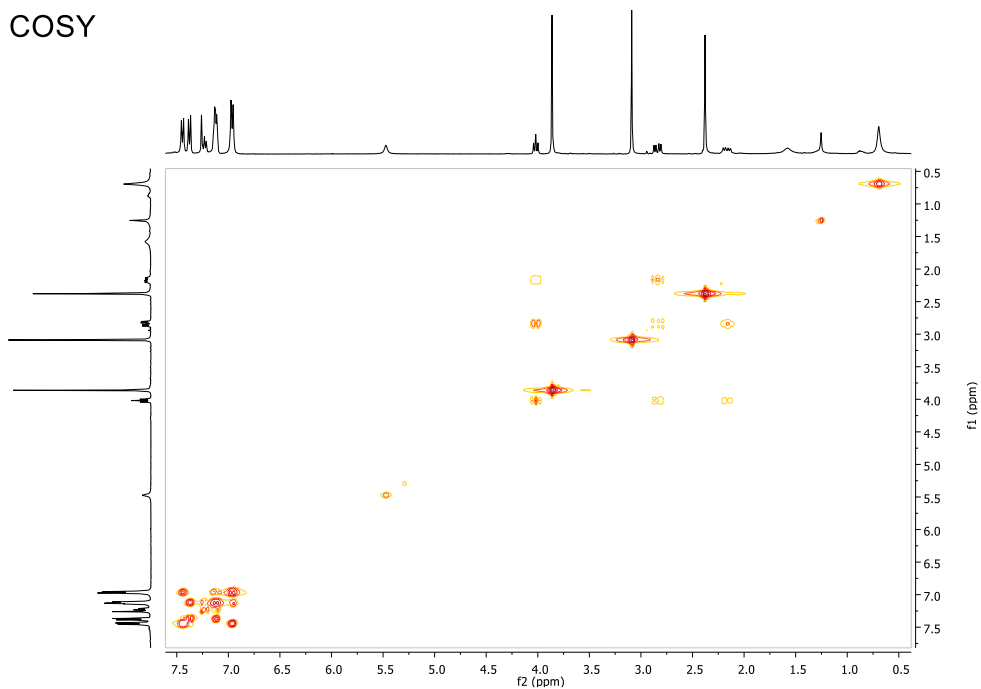


Figura 2.11

HSQC

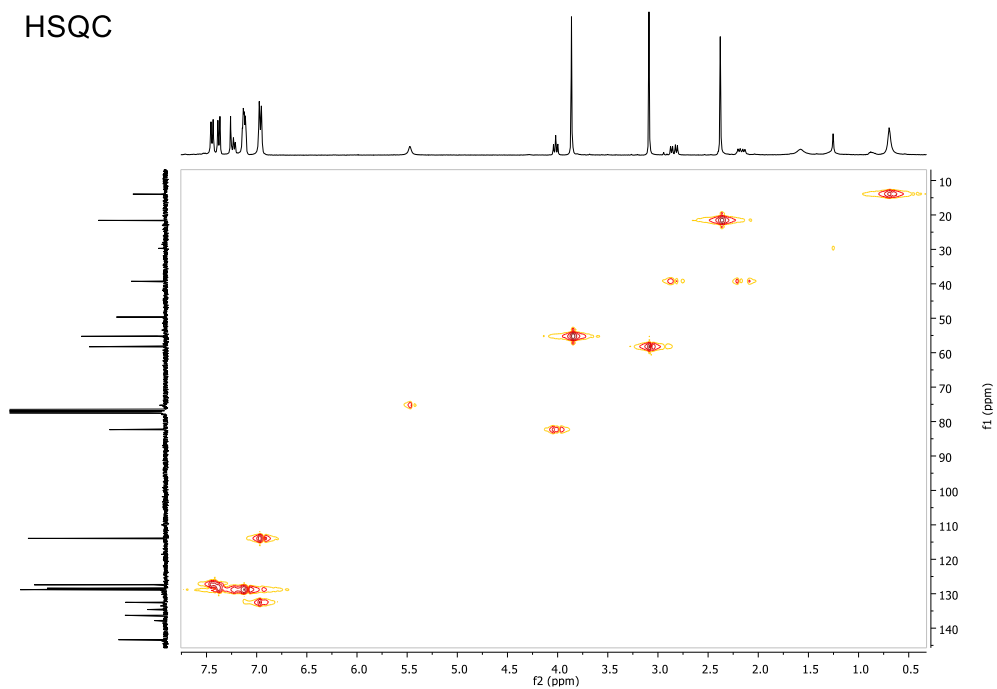


Figura 2.12

HMBC

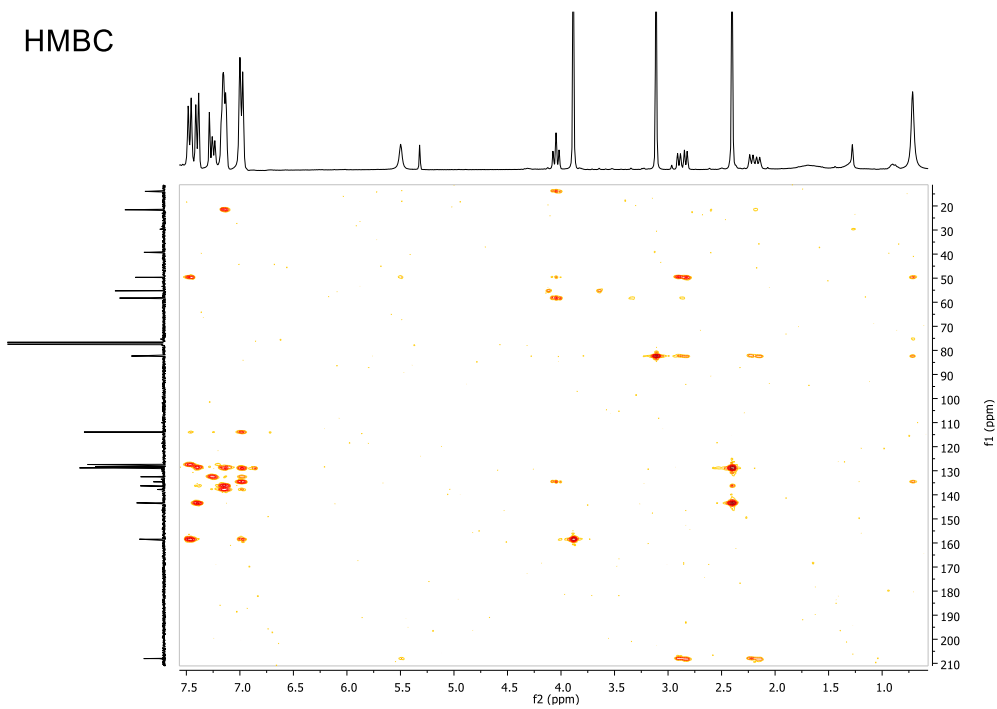


Figura 2.13

Cabe destacar el comportamiento anómalo de la señal de carbono a 75.2 ppm asignada al carbono C7. Esta señal es apenas visible en los espectros de ^{13}C y DEPT135; y es necesario el espectro de HSQC para confirmar su presencia.

Finalmente, se llevaron a cabo experimentos de NOE selectivo monodimensionales para determinar la configuración relativa de los estereocentros presentes en la molécula. En la **Figura 2.14** se adjuntan los espectros y un resumen gráfico de las señales que se observan.

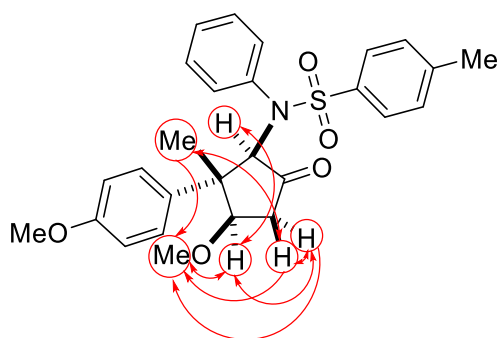
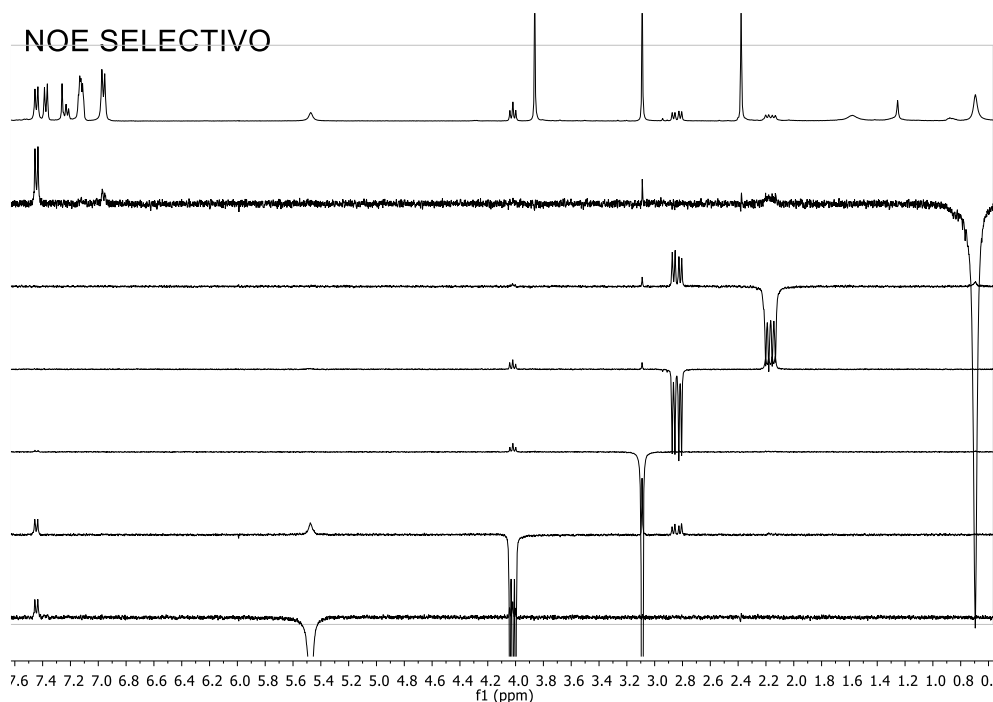
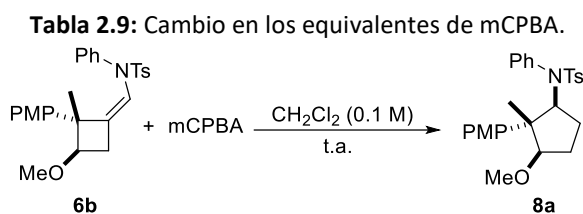


Figura 2.14

2.7.2. Optimización de las condiciones de reacción

Tras establecer la viabilidad de la expansión, y en busca de unas condiciones de reacción que permiten acceder al derivado de ciclopentanona con mayor eficiencia, se procedió a evaluar el efecto de una modificación del disolvente. Así, cambiando la mezcla empleada en la primera prueba por diclorometano se obtiene un incremento notable, hasta alcanzar un 62% de rendimiento. La siguiente variable que se analizó fue evaluar el efecto sobre la reacción del número de equivalentes de mCPBA empleados. (**Tabla 2.9**)

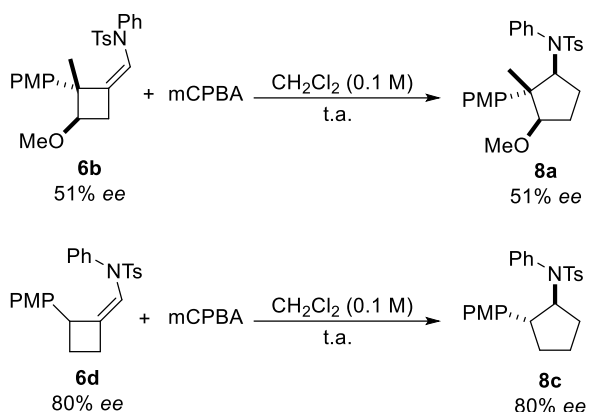


Entrada	mCPBA (equiv.)	8a ^[a] (%)
1	1	56
2	1.5	62
3	5	46

[a] Rendimiento aislado.

El mejor rendimiento se obtiene empleando 1.5 equivalentes de mCPBA.

Un aspecto destacable de esta expansión de anillo va asociado al empleo como sustratos de precursores enantioenriquecidos. Así, cuando se emplea un sustrato de partida enantioselectivamente enriquecido, el exceso enantiomérico se conserva completamente en el producto final, como se muestra en el **Esquema 2.18**.

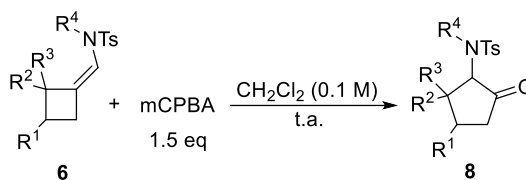


Esquema 2.18: Reacción con sustratos de partida enantioenriquecidos

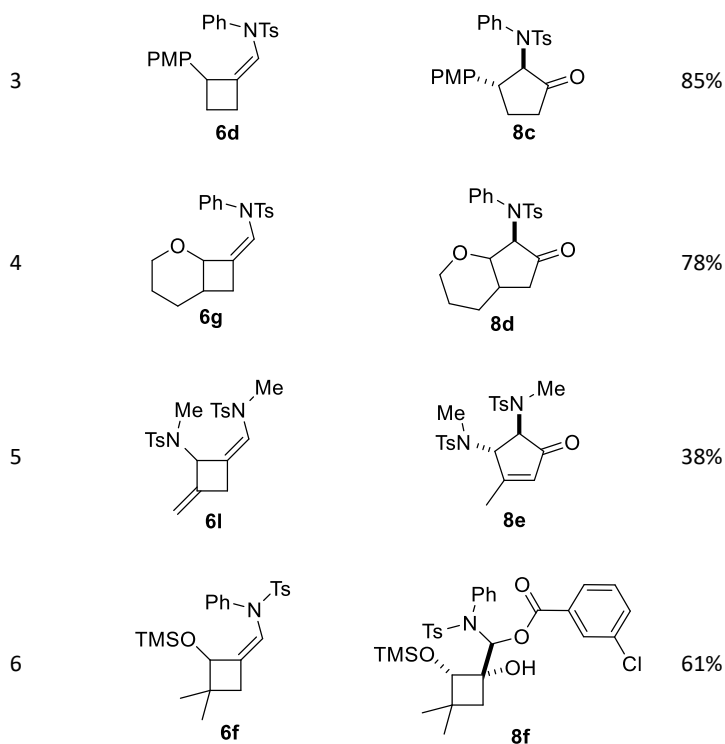
2.7.3. Evaluación inicial del alcance de la reacción

Con las condiciones definidas en el apartado anterior (**Tabla 2.9** entrada 2) se llevó a cabo la transformación con una serie de sustratos de partida diferentes. Los resultados se recogen en la **Tabla 2.10**.

Tabla 2.10: Generalidad de la transformación



Entrada	Sustrato partida	Producto 8 ^[a]	
1	<p>6b</p>	<p>8a</p>	62%
2	<p>6a</p>	<p>8b</p>	55%



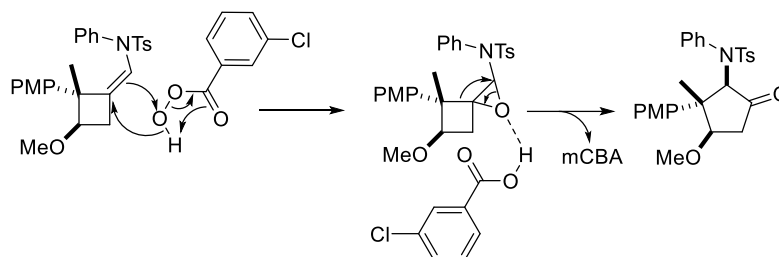
Condiciones de reacción: 1.5 eq mCPBA, CH₂Cl₂ (0.1 M), t.a.
 [a] Rendimiento aislado.

En las entradas 1 a 4 se lleva a cabo la reacción de expansión de ciclo empleando los productos obtenidos en la primera parte de este Capítulo. En la entrada 5 se hace la expansión de ciclo del dímero de la alenamida descrito anteriormente por nuestro grupo de investigación.⁸⁸ Curiosamente; al someter el sustrato **6f** a las condiciones de reacción; en lugar de obtener el producto derivado de la reacción de expansión de ciclo; se incorpora una molécula de mCPBA al producto final.

2.7.4. Propuesta mecanística

Con los antecedentes anteriormente descritos, el mecanismo propuesto para la transformación desarrollada es el que se propone en el **Esquema 2.19**.

⁸⁸ Ref. 41: (Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651-1657).



Esquema 2.19: Propuesta mecanística

En un primer paso el doble enlace carbono-carbono de la enamida forma un epóxido por reacción con el mCPBA, desprendiendo una molécula de ácido metaclorobenzoico. A continuación, el epóxido formado, dado su patrón de sustitución y bajo la influencia del ácido liberado, es lábil y experimenta con facilidad en el medio de reacción un reagrupamiento para formar la α -aminociclopentanona, tal y como se representa en el **Esquema 2.19**. La congestión estérica presente en el sustrato de partida controlaría la aproximación facial del epóxido. Su fácil apertura bajo las condiciones de reacción y el reagrupamiento asociado no afectan a la estereoquímica presente en el centro terciario y cuaternario del ciclobutano, por lo que se obtiene el producto final de la secuencia con retención de la estereoquímica relativa y, cuando es el caso, conservando el exceso enantiomérico presente en el sustrato de partida.

2.8. Valoración final del capítulo 2

En el Capítulo 2 se ha descrito una reacción de cicloadición [2+2] catalizada por complejos de oro(I) que emplea como sustratos alenamidas y enol éteres trisustituidos. Así, se obtienen ciclobutanos de forma diastereoselectiva con la formación de dos nuevos centros, uno terciario y uno cuaternario. Mediante el empleo de complejos de oro(I) con ligandos quirales enantiopuros ha sido posible llevar a cabo esta transformación de forma enantioselectiva.

En la segunda parte se ha descrito una reacción posterior para estos sustratos. Mediante el empleo de mCPBA se logra llevar a cabo la expansión de ciclo para obtener así ciclopentanonas con total retención de la configuración absoluta.

Ambas transformaciones permiten acceder de forma sencilla a esqueletos densamente funcionalizados de forma diastereoselectiva, por lo que presentan gran interés en el campo de la síntesis química.

Conclusiones

Conclusiones

- En el Capítulo 1 se han definido condiciones experimentales para llevar a cabo una nueva transformación basada en los principios de la catálisis sinérgica. En esta reacción se logra la formación de un enlace carbono-carbono de forma intermolecular entre alenamidas y aldehídos combinando un catalizador de oro(I) y L-prolina. Este es el primer ejemplo de una reacción de este tipo que emplea alenamidas como sustratos.
- Mediante el empleo de aditivo ácidos y organocatalizadores derivados de la L-prolina, ha sido posible llevar a cabo la misma transformación de forma enantioselectiva, en algunos casos con elevados valores de exceso enantiomérico.
- En el Capítulo 2 se han definido condiciones experimentales para llevar a cabo la cicloadición [2+2] intermolecular de enol éteres con alenamidas catalizada por complejos de oro(I). En esta reacción se crean dos nuevos centros estereogénicos, uno terciario y uno cuaternario, observándose la formación de un solo diastereoisómero.
- Mediante el empleo de catalizadores de oro(I) con ligandos quirales enantiopuros, se ha llevado a cabo esta transformación de forma enantioselectiva.
- En la segunda parte de Capítulo 2 se ha introducido una nueva reacción de expansión de ciclo que emplea como sustratos los productos de la primera parte. En esta nueva transformación se obtienen ciclopentanonas altamente funcionalizadas de forma completamente diastereoselectiva.

Capítulo 3: Parte experimental

Capítulo 3: Parte experimental

3.1. Aspectos generales

En este capítulo se describen los procedimientos experimentales de las reacciones desarrolladas en la presente Memoria; así como los datos experimentales que permiten caracterizar los sustratos de partida y los productos. Para la descripción de los compuestos se sigue un orden numérico.

En las reacciones llevadas a cabo en atmósfera inerte, se emplea o bien argón (99.999%) o bien nitrógeno (99.99%). El material de vidrio se secó y evacuó previamente a su uso. Para las reacciones a 0 °C se utilizó un baño con una mezcla de agua/hielo. En los procesos que requieren temperaturas inferiores se utiliza un Cryocool (Neslab C-100II). Cuando se requirió calefacción se emplearon baños de aceite mineral sobre placas calefactoras con termómetros de contacto, o bien 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.

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó en placas de aluminio recubiertas de gel de sílice 60 con indicador F254. Se revelaron mediante exposición a luz ultravioleta o a disoluciones colorantes como ácido fosfomolibdico,⁸⁹ permanganato potásico⁹⁰ o *p*-anisaldehído⁹¹ con posterior calentamiento usando una pistola de calor.

Las purificaciones cromatográficas se llevaron a cabo utilizando gel de sílice 60 (230-400 mesh) o alúmina neutra. Los disolventes empleados para cromatografía o extracciones (hexano, acetato de etilo, diclorometano, pentano o éter) fueron adquiridos a distribuidores comerciales con pureza analítica y utilizados sin purificación adicional. Los disolventes utilizados en las reacciones (tolueno, acetone, éter dietílico, dimetilformamida) se secaron a través de un sistema Innovative Technology provisto de dos columnas de 1 m cada una, rellenas de alúmina activada. El resto de los disolventes (diclorometano, dicloroetano, 2,4-dioxano, tetrahidrofurano, metanol) fueron calentados en presencia de sodio o

⁸⁹ Disolución de ácido fosfomolibdico el 5% p/v en etanol.

⁹⁰ Disolución de 3 g de KMnO_4 y 10 g de K_2CO_3 en 300 ml de H_2O .

⁹¹ Disolución de 4 ml de *p*-anisaldehído, 5 ml de ácido sulfúrico y 2 ml de ácido acético en 150 ml de etanol.

hidruro de calcio como desecante y destilados.

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

Los experimentos de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizaron en equipos Bruker AV-300, Bruker DPX-300 y Bruker AV-400. El desplazamiento químico (δ) se expresa en partes por millón (ppm) referidos a la señal residual del CDCl_3 empleado como disolvente en los experimentos de ^1H -RMN (7.26 ppm) y ^{13}C -RMN (77.16 ppm). Las constantes de acoplamiento de los experimentos de ^1H se expresan en Hertzios (Hz). Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: s=singulete, d=doblete, t=triplete, c=cuatriplete, qt=quintuplete, hx=sextuplete, m=multiplete. La multiplicidad de las señales de ^{13}C se ha determinado usando experimentos de tipo DEPT.

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 Finnighan-Matt 95 o micro TOF focus (Bruker Daltonics, Bremen, Alemania) o Vg AutoSpec M para obtener espectros de masas de alta resolución (EMAR).

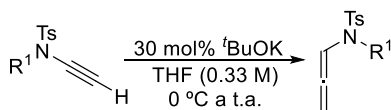
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi-Tottoli a partir de muestras purificadas por cromatografía de columna o por cristalización y no han sido corregidos.

3.2. *Procedimientos experimentales y relación de datos*

3.2.1. *Alenamidas*

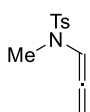
Las N-tosilalenamidas se prepararon mediante una reacción de isomerización de N-tosilpropargilaminas⁹² descrita en la literatura, como se muestra en el **Esquema**

⁹² Preparación de N-tosilpropargilaminas, ver a) Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 2008-2010; b) Ref. 37: (Suarez-Pantiga, S.; Palomas, D.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7857-7861)

3.1.⁹³

Esquema 3.1: Reacción de síntesis de N-tosilalenamidas

A una disolución de la N-tosilpropargilamina (5.0 mmol, 1 equiv.) en 15 ml de THF seco bajo atmósfera de N₂ a 0 °C se añade ^tBuOK (1.5 mmol, 0.3 eq) en porciones. Se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluye con 10 ml de dietil éter y se filtra sobre celita, lavando el residuo con dietil éter. Se eliminan disolventes y se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt o hexano:éter.

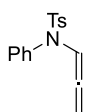
1a) N,4-dimetil-N-(propa-1,2-dien-1-il)benzenosulfonamida

Sólido blanco

Rdto: 88%**HRMS** (EI): calculada para C₁₁H₁₃NO₂S: 223.0667. Encontrada: 223.0650.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 201.5 (C), 143.8 (C), 133.4 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 101.7 (CH), 87.7 (CH₂), 33.2 (CH₃), 21.6 (CH₃).

1b) 4-metil-N-fenil-N-(propa-1,2-dien-1-il)benzenosulfonamida

Sólido blanco.

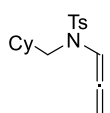
Rdto: 94%**HRMS** (EI): calculada para C₁₆H₁₅NO₂S: 285.0824. Encontrada: 285.0819.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.27 (m, 5H), 7.12 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 5.03 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 201.1 (C), 143.9 (C), 137.2 (C), 135.3 (C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 102.4 (CH), 87.5 (CH₂), 21.6 (CH₃).

⁹³ a) Álvaro, G. G.; Loreto, A.; Amalia, P.; Gema, D.; Javier, P. C. *Eur. Jour. Org. Chem.* **2008**, 2008, 1370-1377; b) Li, X.-X.; Zhu, L.-L.; Zhou, W.; Chen, Z. *Org. Lett.* **2012**, 14, 436-439; c) ref 41: (Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1651-1657); d) ref. 43: (Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11552-11555).

1c) *N*-(ciclohexilmetil)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida



Sólido blanco.

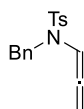
Rdto: 59%

HRMS (EI): calculada para C₁₇H₂₃NO₂S: 305.1450. Encontrada: 305.1453.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.81 – 1.55 (m, 6H), 1.31 – 1.09 (m, 3H), 0.98 – 0.81 (m, 2H)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 202.0 (C), 143.6 (C), 135.4 (C), 129.8 (CH), 127.3 (CH), 100.9 (CH), 87.6 (CH₂), 52.7 (CH₂), 36.2 (CH), 30.7 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 21.7 (CH₃).

1d) *N*-bencil-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida



Sólido blanco.

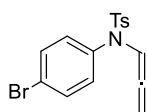
Rdto: 88%

HRMS (EI): calculada para C₁₇H₁₇NO₂S: 299.0980. Encontrada: 299.0980.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 – 7.22 (m, 7H), 6.86 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 202.2 (C), 143.8 (C), 136.2 (C), 135.3 (C), 129.8 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.9 (2 CH), 127.4 (CH), 127.2 (2 CH), 100.1 (CH), 88.1 (CH₂), 50.0 (CH₂), 21.6 (CH₃).

1e) *N*-(4-bromofenil)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida



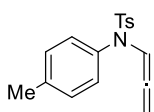
Sólido amarillento.

Rdto: 91%

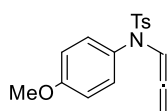
HRMS (EI): calculada para C₁₆H₁₄BrNO₂S: 362.9929. Encontrada: 362.9931.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).

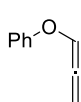
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 202.3 (C), 143.8 (C), 137.9 (C), 135.1 (C), 132.6 (C), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 124.6 (CH), 120.1 (CH), 102.4 (CH), 87.3 (CH₂), 21.3 (CH₃).

1f) 4-metil-N-(propa-1,2-dien-1-il)-N-(p-tolil)bencenosulfonamida

Sólido blanco.

Rdto: 92%**HRMS** (EI): calculada para $C_{17}H_{17}NO_2S$: 299.0980. Encontrada: 299.0969. **1H -RMN** (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). **^{13}C -RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 201.1 (C), 144.2 (C), 138.9 (C), 135.3 (C), 134.6 (C), 129.6 (2 CH), 129.4 (2 CH), 129.2 (2 CH), 127.6 (2 CH), 102.4 (CH), 87.1 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.9 (CH_3).**1g) N-(4-metoxifenil)-4-metil-N-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida**

Sólido amarillo.

Rdto: 74%**HRMS** (EI): calculada para $C_{17}H_{17}NO_3S$: 315.0929. Encontrada: 315.0927. **1H -RMN** (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.56 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.88 – 6.693 (m, 2H), 6.76 - 6.81 (m, 2H), 5.04 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 200.9 (C), 159.5 (C), 143.8 (C), 135.1 (C), 130.7 (C), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 127.7 (CH), 113.8 (CH), 102.7 (CH), 87.5 (CH_2), 55.3 (CH_3), 21.6 (CH_3).**1h) (Propa-1,2-dien-1-iloxi)benceno**Aceite amarillento⁹⁴**Rdto:** 76%**HRMS** (EI): calculada para C_9H_8O : 132.1620. Encontrada: 132.1634. **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 6.85 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H). **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 202.8 (C), 157.5 (C), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 122.7 (CH), 116.7 (CH), 89.5 (CH_2).

⁹⁴ Antes de la columna cromatográfica el gel de sílice se lava con una disolución de 5% de Et_3N en hexano.

1i) {[(Propa-1,2-dien-1-il)oxi]metil}benceno



Aceite amarillento.⁹⁵

Rdto: 72%

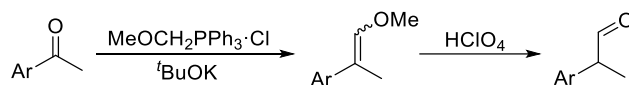
HRMS (EI): calculada para C₁₀H₁₀O: 146.0732. Encontrada: 146.0725.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.48 – 7.40 (m, 5H), 6.95 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 201.2 (C), 137.1 (C), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 121.8 (CH), 91.3 (CH₂), 70.8 (CH₂).

3.2.2. Aldehídos

Los aldehídos **2a** a **2g** fueron adquiridos a casas comerciales y destilados en presencia de MS 4Å antes de su uso. Los aldehídos **2h** a **2j** fueron preparados siguiendo métodos descritos en la literatura, como se resume en el **Esquema 3.2**.⁹⁶



Esquema 3.2: Síntesis de aldehídos

3.2.3. Organocatalizadores

Los organocatalizadores empleados que no derivan de la L-prolina fueron adquiridos a casas comerciales. Los derivados de la L-prolina utilizados en el capítulo 1 fueron sintetizados siguiendo procedimientos descritos en la literatura.⁹⁷

⁹⁵ Antes de la columna cromatográfica el gel de sílice se lava con una disolución de 5% de Et₃N en hexano.

⁹⁶ Xie, J.-H.; Zhou, Z.-T.; Kong, W.-L.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1868-1869.

⁹⁷ a) Bernotas, R. C.; Cube, R. V. *Synthetic Communications* **1990**, *20*, 1209-1212; b) Halland, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331-8338; c) Davies, H. M. L.; Venkataramani, C.; Hansen, T.; Hopper, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6462-6468; d) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215; e) Cédric, R.; Peter, H.; Jörg-Martin, N.; Ronald, K.; Hans-Günther, S. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 12037-12044; f) Kempainen, E. K.; Sahoo, G.; Valkonen, A.; Pihko, P. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1086-1089; g) Martínez, J. I.; Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2240-2247; h) Fan, X.; Sayalero, S.; Pericàs, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2971-2976.

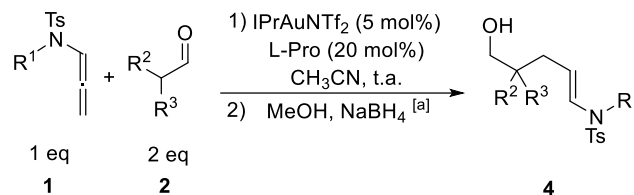
3.2.4. Catalizadores de oro(I)

Los complejos de oro(I) han sido estudiados de forma extensiva debido a la gran cantidad de transformaciones catalizadas por este metal que se encuentran descritas en la literatura. A lo largo de la Memoria se han empleado complejos de tipo LAuX, donde L representa un ligando de tipo fosfina, fosfito, forforamidito o NHC; y donde X es un contraión como puede ser Cl⁻, NTF₂⁻, SbF₆⁻ o BF₄⁻. En los casos en los que el complejo con los contraiones NTF₂⁻, SbF₆⁻ o BF₄⁻ es lo suficiente estable, estos se sintetizan y aíslan siguiendo procedimientos descritos en la literatura.⁹⁸ Cuando no es posible, se añade a la reacción las especies LAuCl y AgX; para así obtener *in situ* la especie activa por precipitación de la sal AgCl, insoluble en diclorometano.

3.2.5. Productos de la reacción de catálisis sinérgica.

En las primeras reacciones de catálisis sinérgica descritas en el Capítulo 1 se aisló el aldehído producto de la reacción (productos **3a** y **3b**). Sin embargo, tal y como se indica en la Memoria, se comprobó experimentalmente que la reducción *in situ* del producto de reacción empleando MeOH/NaBH₄ facilitaba el aislamiento del producto de reacción y evitaba una posible isomerización del producto de reacción. Se han definido dos protocolos de reacción diferentes, tal y como se muestra en los **Esquema 3.3 y 3.4**. En cada producto se señala qué método se ha seguido, así como posibles variaciones del mismo.

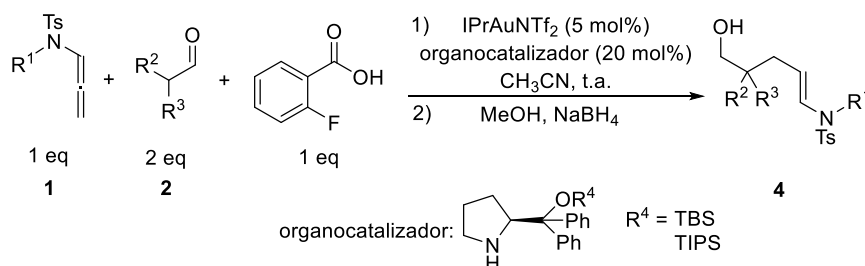
⁹⁸ Para la obtención de AgNTf₂: a) Vij, A.; Zheng, Y. Y.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. n. M. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3281-3288. Para la síntesis de IPrAuCl: b) Visbal, R.; Laguna, A.; Gimeno, M. C. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5642-5644; c) Collado, A.; Gomez-Suarez, A.; Martin, A. R.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5541-5543. Para la síntesis de JohnPhosAuCl: d) Hashmi, A. S. K.; Braun, I.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Organometallics* **2012**, *31*, 644-661; e) Mauleón, P.; Zeldin, R. M.; González, A. Z.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348-6349. Para la síntesis de (2,4-ditBuC₆H₃O)₃PAuCl: f) Mauleón, P.; Zeldin, R. M.; González, A. Z.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348-6349. Para la síntesis de TADDOL: g) Teller, H.; Flügge, S.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949-1953; h) Teller, H.; Corbet, M.; Mantilli, L.; Gopakumar, G.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331-15342. Para la síntesis de fosforamiditos: h) Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 940-947; i) Alonso, I.; Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020-13030; j) Teichert, J. F.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486-2528; k) Michon, C.; Medina, F.; Abadie, M.-A.; Agbossou-Niedercorn, F. *Organometallics* **2013**, *32*, 5589-5600; l) Zhuang, Y.; He, Y.; Zhou, Z.; Xia, W.; Cheng, C.; Wang, M.; Chen, B.; Zhou, Z.; Pang, J.; Qiu, L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6968-6975; m) Carreira, E. M. *Org. Synth.* **2015**, *92*, 1-12.

Método A:


[a] Este paso se omite en los casos en los que se aísla el aldehído (3)

Esquema 3.3: Reacción de catálisis sinérgica, método A

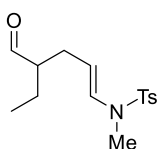
Se suspende la L-prolina (0.04 mmol, 20 mol%) en 1 ml de acetonitrilo. A continuación, se añade el aldehído **2** (0.4 mmol, 2 eq) y se agita durante 10 minutos. Seguidamente se añaden el IPrAuNTf₂ (0.01 mmol, 5 mol%) y la alenamida **1** (0.2 mmol, 1 equiv). La reacción se monitoriza por TLC y GCMS. Cuando se observa el consumo total de la alenamida la reacción se detiene añadiendo PPh₃ (0.02 mmol, 10 mol%). En los casos en que procede, seguidamente se añade MeOH (0.5 ml) y NaBH₄ (0.4 mmol, 2 equiv). Se agita durante 20 minutos. Se eliminan disolventes y el producto se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de (4 Hex: 2 CH₂Cl₂ : 1 AcOEt).

Método B:

Esquema 3.4: Reacción de catálisis sinérgica, método B

Se disuelve el organocatalizador (0.04 mmol, 20 mol%) en 1 ml de acetonitrilo. A continuación, se añaden por este orden ácido 2-fluorobenzoico (0.2 mmol, 1 equiv), IPrAuNTf₂ (0.01 mmol, 5 mol%), alenamida (0.2 mmol, 1 equiv) y aldehído (0.4 mmol, 2 equiv). Se monitoriza por TLC o GCMS. Cuando se consume la alenamida se añade PPh₃ (0.02 mmol, 10 mol%). Para la reducción *in situ* del aldehído resultante se añaden MeOH (0.5 ml) y NaBH₄ (0.4 mmol, 2 equiv) y se agita durante 20 minutos. Se eliminan disolventes y el producto se purifica por cromatografía de columna en

gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de (4 Hex: 2 CH₂Cl₂ : 1 AcOEt).

3a) (E)-N-(4-formilhex-1-en-1-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida



Método A, con 5 equivalentes de aldehído y sin reducción posterior.

Tiempo de reacción: 2h 20min.

Aceite incoloro.

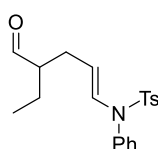
Rdto: 58%

HRMS (EI): calculada para C₁₅H₂₁NO₃S: 295.1242. Encontrada: 295.1197.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (dt, J = 14.2, 1.1 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 – 2.16 (m, 3H), 1.76 – 1.40 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 205.0 (CH), 144.2 (C), 134.8 (C), 130.1 (CH), 130.1 (CH), 127.4 (CH), 107.5 (CH), 54.0 (CH), 32.6 (CH₃), 29.3 (CH₂), 21.9 (CH₃), 21.6 (CH₂), 11.7 (CH₃).

3b) N-[(E)-4-formilhex-1-en-1-il]-4-metil-N-fenilbencenosulfonamida



Método A, con 5 equivalentes de aldehído y sin reducción posterior.

Tiempo de reacción: 2h 20min.

Aceite incoloro.

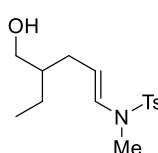
Rdto: 32%

HRMS (EI): calculada para C₂₀H₂₃NO₃S: 357.1399. Encontrada: 357.1373.

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

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

4a) (E)-N-(4-(hidroximetil)hex-1-en-1-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida



Método A, con 5 equivalentes de aldehído.

Tiempo de reacción: 2h 45min.

Aceite incoloro.

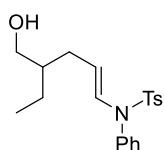
Rdto: 63%

HRMS (ESI): calculada para $C_{15}H_{24}NO_3S$: 298.1471. Encontrada: 298.1474

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.68 (dt, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (ddd, J = 7.3, 5.4, 2.2 Hz, 2H), 1.47 – 1.38 (m, 1H), 1.36 – 1.13 (m, 3H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 143.7 (C), 134.4 (C), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 127.1 (CH), 109.4 (CH), 64.8 (CH_2), 42.6 (CH), 32.3 (CH_3), 31.2 (CH_2), 22.9 (CH_2), 21.5 (CH_3), 11.2 (CH_3).

4b) (*E*)-*N*-(4-(hidroximetil)hex-1-en-1-il)-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida



Método A

Tiempo de reacción: 2h 45min.

Aceite incoloro.

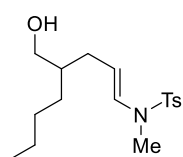
Rdto: 32%

HRMS (ESI): calculada para $C_{20}H_{26}NO_3S$: 360.1628. Encontrada: 360.1634.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 – 7.24 (m, 5H), 7.04 – 6.93 (m, 3H), 4.40 (dt, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.04 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.63 (bs, 1H), 1.47 – 1.14 (m, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 143.8 (C), 137.0 (C), 135.9 (C), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 127.5 (CH), 110.8 (CH), 64.9 (CH_2), 42.5 (CH), 31.0 (CH_2), 23.1 (CH_2), 21.6 (CH_3), 11.2 (CH_3).

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



Método A, con 5 equivalentes de aldehído.

Tiempo de reacción: 4h 35min.

Aceite incoloro.

Rdto: 70%

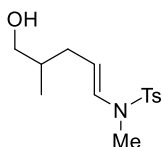
HRMS (ESI): calculada para $C_{17}H_{28}NO_3S$: 326.1784. Encontrada: 326.1780

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 14.1, 1.3 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.12 – 2.10 (m, 2H), 1.60 – 1.42 (m, 1H), 1.55 – 1.04 (m, 7H), 1.00 – 0.79 (m, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 143.7 (C), 134.4 (C), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 127.0 (CH), 109.5 (CH), 65.2 (CH_2), 41.0 (CH), 32.3 (CH_3), 31.6 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.1

(CH₂), 23.0 (CH₂), 21.5 (CH₃), 14.1 (CH₃).

4d) (E)-N-(5-hidroxi-4-metilpent-1-en-1-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida



Método A.

Tiempo de reacción: 4h

Aceite incoloro.

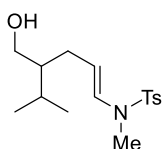
Rdto: 52%.

HRMS (ESI): calculada para C₁₄H₂₂NO₃S: 284.1315. Encontrada: 284.1320.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.67 (dt, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (dt, J = 14.1, 6.8 Hz, 1H), 1.90 (dt, J = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.8 (C), 134.6 (C), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 127.2 (CH), 109.5 (CH), 67.7 (CH₂), 36.5 (CH), 33.9 (CH₂), 32.5 (CH₃), 21.7 (CH₃), 16.3 (CH₃).

4e) (E)-N-(4-(hidroximetil)-5-metilhex-1-en-1-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida



Método A, con 5 equivalentes de aldehído.

Tiempo de reacción: 4h

Aceite incoloro

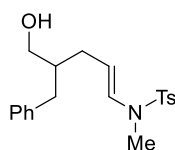
Rdto: 59%

HRMS (ESI): calculada para C₁₆H₂₆NO₃S: 312.1628. Encontrada: 312.1619

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.62 (dt, J = 8.3, 1.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (dt, J = 14.0, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 3.55 (qd, J = 10.6, 5.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.20 – 1.97 (m, 2H), 1.80 – 1.67 (m, 1H), 1.39 – 1.24 (m, 1H), 1.04 (bs, 1H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.7 (C), 134.3 (C), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 127.0 (CH), 110.5 (CH), 63.3 (CH₂), 47.2 (CH), 32.3 (CH₃), 28.9 (CH₂), 27.7 (CH), 21.6 (CH₃), 19.7 (CH₃), 19.6 (CH₃).

4f) (E)-N-(4-bencil-5-hidroxipent-1-en-1-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida



Método A. Tiempo de reacción: 1h 10min. **Rdto:** 74%

Método B.⁹⁹ Tiempo de reacción: 19h. **Rdto:** 36%. **ee:** 64%

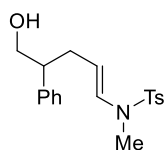
Aceite incoloro.

HRMS (ESI): calculada para C₂₀H₂₆NO₃S: 360.1628. Encontrada: 360.1628

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.74 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.67 (dt, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.67 – 2.47 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.20 – 2.00 (m, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.7 (C), 140.4 (C), 134.4 (C), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 126.0 (CH), 109.3 (CH), 64.5 (CH₂), 43.2 (CH), 37.2 (CH₂), 32.3 (CH₃), 31.5 (CH₂), 21.5 (CH₃).

4g) (E)-N-(5-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida



Método A.¹⁰⁰ Tiempo de reacción: 3h. **Rdto:** 78%

Método B.¹⁰¹ Tiempo de reacción: 3h 30min. **Rdto:** 72%. **ee:** 8%

Método B.¹⁰² Tiempo de reacción: 30min. **Rdto:** 37%. **ee:** 64%

Método B.⁸¹ Tiempo de reacción: 1h. **Rdto:** 62%. **ee:** 56%

Método B.⁸¹ Tiempo de reacción: 1h 30min. **Rdto:** 63%. **ee:** 52%

Aceite incoloro.

HRMS (ESI): calculada para C₁₉H₂₄NO₃S: 346.1471. Encontrada: 346.1474

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 – 7.20 (m, 5H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.72 (dt, J = 14.1, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.54 – 2.43 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 1.30 (bs, 1H)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.6 (C), 141.5 (C), 134.4 (C), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 108.6 (CH), 66.8 (CH₂), 49.1 (CH), 32.7 (CH₂), 32.2 (CH₃), 21.5 (CH₃).

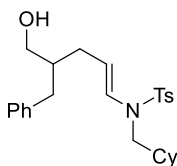
⁹⁹ R⁴=TIPS. Aditivo: CSA (0.1 eq). Disolvente: PhCH₃. T: 50 °C.

¹⁰⁰ Se omiten los 10 minutos de agitación del aldehído con el organocatalizador antes de añadir el resto de componentes.

¹⁰¹ R⁴=TBS. 0.5 eq de ácido *o*-fluorobenzoico.

¹⁰² R⁴=TBS. 0.5 eq de ácido *o*-fluorobenzoico. Disolvente: PhCH₃

4h) (E)-N-(4-bencil-5-hidroxi-pent-1-en-1-il)-N-(ciclohexilmetil)-4-metilbenceno sulfonamida



Método A.

Tiempo de reacción: 5h 20min

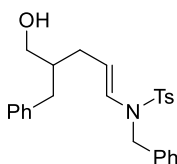
Aceite incoloro.

Rdto: 55%

HRMS (ESI): calculada para $C_{26}H_{36}NO_3S$: 442.2410. Encontrada: 442.2413.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 – 7.16 (m, 5H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 6.48 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.81 (dt, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.57 (h, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 – 2.01 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 6H), 1.29 – 1.10 (m, 4H), 1.01 – 0.84 (m, 2H).
 ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 143.4 (C), 140.4 (C), 135.9 (C), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 126.0 (CH), 111.7 (CH), 64.5 (CH_2), 51.9 (CH_2), 43.2 (CH), 37.2 (CH_2), 35.1 (CH), 31.8 (CH_2), 30.8 (CH_2), 26.4 (CH_2), 25.9 (CH_2), 21.5 (CH_3).

4i) (E)-N-bencil-N-(4-bencil-5-hidroxi-pent-1-en-1-il)-4-metilbencenosulfonamida



Método A.

Tiempo de reacción: 5h 20min.

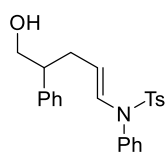
Aceite incoloro.

Rdto: 71%

HRMS (ESI): calculada para $C_{26}H_{30}NO_3S$: 436.1941. Encontrada: 436.1944.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 – 7.14 (m, 10H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 6.63 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.66 (dt, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.26 (p, J = 5.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (ddd, J = 13.6, 6.8, 6.3 Hz, 2H), 1.99 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.75 – 1.53 (m, 2H), 1.08 (bs, 1H).
 ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 143.8 (C), 140.3 (C), 135.9 (C), 135.6 (C), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 125.9 (CH), 111.8 (CH), 64.3 (CH_2), 49.5 (CH_2), 43.0 (CH), 36.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 21.6 (CH_3).

4j) (E)-N-(5-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-4-metil-N-fenilbencenosulfonamida



Método A.¹⁰³

Tiempo de reacción: 6h

Aceite incoloro

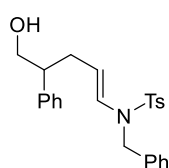
Rdto: 61%

HRMS (ESI): calculada para C₂₄H₂₆NO₃S: 408.1628. Encontrada: 436.1636.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.18 (m, 8H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.92 – 6.78 (m, 3H), 4.27 (dt, J = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 2.71 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 1.27 (bs, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.8 (C), 141.8 (C), 136.9 (C), 136.0 (C), 130.4 (CH), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 110.1 (CH), 66.7 (CH₂), 49.0 (CH), 32.9 (CH₂), 21.7 (CH₃).

4k) (E)-N-bencil-N-(5-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-4-metilbencenosulfonamida



Método A.⁸²

Tiempo de reacción: 4h

Aceite incoloro

Rdto: 94%

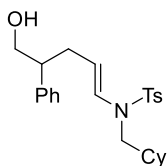
HRMS (ESI): calculada para C₂₅H₂₈NO₃S: 422.1784. Encontrada: 422.1787.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 – 7.15 (m, 10H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 6.62 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.73 – 2.60 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 – 2.20 (m, 2H), 1.19 (bs, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.6 (C), 141.3 (C), 135.9 (C), 135.5 (C), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 110.5 (CH), 66.4 (CH₂), 49.3 (CH₂), 48.8 (CH), 33.2 (CH₂), 21.6 (CH₃).

¹⁰³ Se omiten los 10 minutos de agitación del aldehído con el organocatalizador antes de añadir el resto de componentes.

4l) (*E*)-*N*-(ciclohexilmetil)-*N*-(5-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-4-metilbenceno sulfonamida



Método A, con 5 equivalentes de aldehído.¹⁰⁴

Tiempo de reacción: 8h

Aceite incoloro

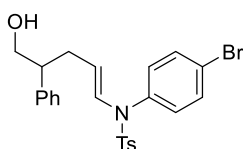
Rdto: 88%

HRMS (ESI): calculada para C₂₅H₃₄NO₃S: 428.2254. Encontrada: 428.2255.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.13 (m, 7H), 6.46 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.64 (dt, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.97 – 2.76 (m, 3H), 2.48 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (dt, J = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 1.80 – 1.57 (m, 5H), 1.24 (m, 2H), 1.22 – 1.04 (m, 3H), 0.94 – 0.74 (m, 2H).

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

4m) (*E*)-*N*-(4-bromofenil)-*N*-(5-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-4-metilbenceno sulfonamida



Método A.⁸³

Tiempo de reacción: 6h.

Aceite incoloro

Rdto: 27%

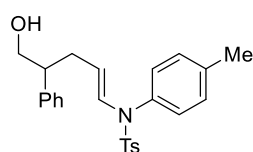
HRMS (ESI): calculada para C₂₄H₂₅BrNO₃S: 486.0733. Encontrada: 486.0732.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.42 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 4H), 7.36 – 7.21 (m, 5H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 6.84 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (dt, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.74 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.26 (dt, J = 15.4, 8.0 Hz, 1H), 1.27 (bs, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.9 (C), 141.5 (C), 135.9 (C), 135.4 (C), 132.6 (CH), 131.6 (CH), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 122.9 (C), 110.5 (CH), 66.6 (CH₂), 48.8 (CH), 32.6 (CH₂), 21.6 (CH₃).

¹⁰⁴ Se omiten los 10 minutos de agitación del aldehído con el organocatalizador antes de añadir el resto de componentes.

4n) (E)-N-(5-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-4-metil-N-(p-tolil)bencenosulfonamida



Método A.¹⁰⁵

Tiempo de reacción: 7h 30min.

Aceite incoloro

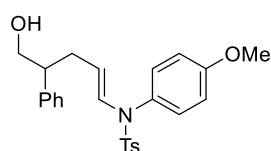
Rdto: 42%.

HRMS (ESI): calculada para $C_{25}H_{28}NO_3S$: 422.1784. Encontrada: 422.1786.

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 – 7.18 (m, 5H), 7.15 – 7.04 (m, 4H), 6.86 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.27 (dt, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 – 2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 1.26 (bs, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 143.7 (C), 141.9 (C), 139.0 (C), 136.1 (C), 134.1 (C), 130.5 (CH), 130.1 (CH), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 109.7 (CH), 66.7 (CH_2), 49.0 (CH), 33.0 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.3 (CH_3).

4o) (E)-N-(5-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-N-(4-metoxifenil)-4-metilbencenosulfonamida



Método A.⁸⁴

Tiempo de reacción: 7h 30min.

Aceite incoloro.

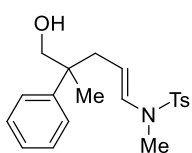
Rdto: 47%

HRMS (ESI): calculada para $C_{25}H_{28}NO_4S$: 438.1734. Encontrada: 438.1735.

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 – 7.16 (m, 5H), 7.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.66 (m, 4H), 4.26 (dt, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 2.71 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 1.24 (bs, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 159.7 (C), 143.7 (C), 141.8 (C), 136.0 (C), 131.3 (CH), 130.6 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (C), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 114.7 (CH), 109.4 (CH), 66.7 (CH_2), 55.6 (CH_3), 49.1 (CH), 32.9 (CH_2), 21.8 (CH_3).

¹⁰⁵ Se omiten los 10 minutos de agitación del aldehído con el organocatalizador antes de añadir el resto de componentes.

4p) (E)-N-(5-hidroxi-4-metil-4-fenilpent-1-en-1-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida

Método A. Tiempo de reacción: 23h. **Rdto:** 47%.

Método B, R⁴ = TBS. Tiempo de reacción: 4h. **Rdto:** 72%. **ee:** 76%

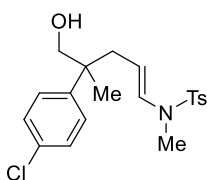
Método B, R⁴ = TIPS. Tiempo de reacción: 3h. **Rdto:** 25%. **ee:** 86%

Aceite incoloro

HRMS (ESI): calculada para C₂₀H₂₆NO₃S: 360.1628. Encontrada: 360.1635

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 – 7.11 (m, 7H), 6.64 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.36 (dt, J = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (dd, J = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 1.53 (bs, 1H), 1.20 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.3 (C), 143.6 (C), 134.4 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 106.6 (CH), 71.6 (CH₂), 43.6 (C), 39.1 (CH₂), 32.2 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.5 (CH₃).

4q) (E)-N-(4-(4-clorofenil)-5-hidroxi-4-metilpent-1-en-1-il)-N,4-dimetilbenceno sulfonamida

Método A. Tiempo de reacción: 8h. **Rdto:** 28%.

Método B, R⁴ = TBS. Tiempo de reacción: 3h. **Rdto:** 27%. **ee:** 24%

Método B, R⁴ = TIPS. Tiempo de reacción: 3h. **Rdto:** 23%. **ee:** 60%

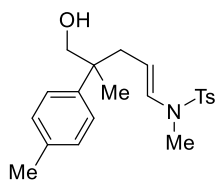
Aceite incoloro

HRMS (ESI): calculada para C₂₀H₂₅ClNO₃S: 394.1238. Encontrada: 394.1240.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 – 7.18 (m, 6H), 6.71 (dt, J = 14.0, 0.9 Hz, 1H), 4.40 (dt, J = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (ddd, J = 13.9, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 14.0, 7.9, 1.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.9 (C), 143.1 (C), 134.6 (C), 132.3 (C), 130.2 (CH), 129.8 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 106.1 (CH), 71.6 (CH₂), 43.6 (C), 39.2 (CH₂), 32.3 (CH₃), 21.8 (CH₃), 21.7 (CH₃).

4r) (E)-N-(5-hidroxi-4-metil-4-(p-tolil)pent-1-en-1-il)-N,4-dimetilbenceno sulfonamida



Método A. Tiempo de reacción: 23h. **Rdto:** 46%.

Método B, R⁴ = TBS. Tiempo de reacción: 3h. **Rdto:** 80%. **ee:** 60%

Método B, R⁴ = TIPS. Tiempo de reacción: 7h. **Rdto:** 35%. **ee:** 82%

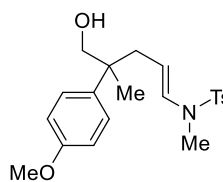
Aceite incoloro

HRMS (ESI): Calculada para C₂₁H₂₈NO₃S: 374.1784. Encontrada: 374.1791.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.45 (dt, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (dd, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 – 2.26 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (bs, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.6 (C), 141.2 (C), 135.8 (C), 134.4 (C), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 106.8 (CH), 71.7 (CH₂), 43.3 (C), 39.1 (CH₂), 32.2 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.6 (CH₃), 20.9 (CH₃).

4s) (E)-N-(5-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-4-metilpent-1-en-1-il)-N,4-dimetilbenceno sulfonamida



Método A. Tiempo de reacción: 30h. **Rdto:** 25%.

Método B, R⁴ = TBS. Tiempo de reacción: 4h. **Rdto:** 73%. **ee:** 68%

Método B, R⁴ = TIPS. Tiempo de reacción: 7h. **Rdto:** 32%. **ee:** 80%

Aceite incoloro

HRMS (ESI): calculada para C₂₁H₂₈NO₄S: 390.1734. Encontrada: 390.1735.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 – 7.13 (m, 4H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.43 (dt, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 9.6, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (dd, J = 13.7, 8.1 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H).

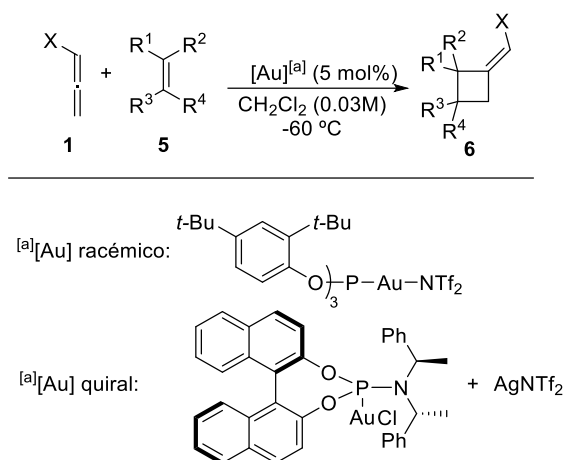
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 157.9 (C), 143.6 (C), 136.1 (C), 134.4 (C), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 113.8 (CH), 106.7 (CH), 71.8 (CH₂), 55.2 (CH₃), 43.0 (C), 39.2 (CH₂), 32.2 (CH₃), 21.8 (CH₃), 21.5 (CH₃).

3.2.6. Síntesis de enol-éteres

Los enol éteres **5c**, **5e** y **5f** se compraron en casas comerciales y empleados sin purificación adicional. Los enol éteres **5a** y **5d** se prepararon siguiendo procedimientos descritos en la literatura.¹⁰⁶ El enol éter **5b** se preparó a partir del aldehído **2j**, descrito en la sección 3.2.2, empleando métodos descritos en la literatura.¹⁰⁷

3.2.7. Productos de la cicloadición [2+2]

La reacción de cicloadición [2+2] se llevó a cabo siguiendo la receta que se describe en el **Esquema 3.5**.



Esquema 3.5: Esquema general de la reacción de cicloadición [2+2]

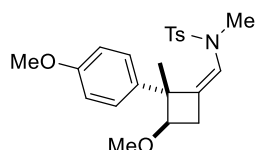
En las reacciones racémicas se disuelve el catalizador de oro (0.01 mmol, 5 mol%) en 5 ml de CH_2Cl_2 . En las reacciones quirales se disuelven el catalizador de oro (0.01 mmol, 5 mol%) y la AgNTf_2 (0.009 mmol, 4.5 mol%) en 5 ml de CH_2Cl_2 y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. En ambos casos a continuación se enfría a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ y se añaden de forma consecutiva el aleno (0.2 mmol, 1 eq) y el enol éter (0.6 mmol, 3 eq) arrastrando con 1.6 ml de CH_2Cl_2 . La reacción se monitoriza por TLC. Cuando se observa el consumo total de la alenamida la reacción se detiene añadiendo PPh_3 (0.02 mmol, 10 mol%). Se eliminan disolventes y el producto se

¹⁰⁶ Ref. 96 (Xie, J.-H.; Zhou, Z.-T.; Kong, W.-L.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1868-1869).

¹⁰⁷ Pi, R.; Friedl, T.; Schleyer, P. v. R.; Klusener, P.; Brandsma, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4299-4303.

purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de (5 Hex: 1 AcOEt) o (10Hex: 1 AcOEt).

6a) *N*-{[*Z*]-[(2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-(4-metoxifenil)-2-metilciclobutilideno]metil}-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida



Tiempo de reacción: 2h 30min

Sólido blanco

Racémico: **Rdto:** 98%

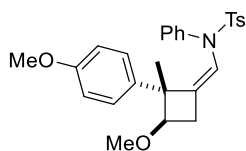
Quiral: **Rdto:** 99%. **ee:** 28%

HRMS (ESI): calculada para $C_{22}H_{28}NO_4S$: 402.1734 . Encontrada: 402.1731.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.54 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 2H), 6.56 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.84 (dd, $J = 14.7, 7.9$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 14.8, 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 2.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 157.8 (C), 143.5 (C), 138.3 (C), 135.2 (C), 129.7 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 124.9 (C), 120.6 (CH), 113.6 (CH), 82.1 (CH), 57.1 (CH₃), 55.1 (CH₃), 54.8 (C), 35.5 (CH₃), 34.8 (CH₂), 21.6 (CH₃), 17.9 (CH₃).

6b) *N*-{[*Z*]-[(2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-(4-metoxifenil)-2-metilciclobutilideno]metil}-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida



Tiempo de reacción: 3h.

Sólido blanco.

Racémico: **Rdto:** 92%

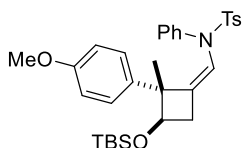
Quiral: **Rdto:** 98%. **ee:** 70%

HRMS (ESI): calculada para $C_{27}H_{29}NNaO_4S$: 486.1709. Encontrada: 486.1713.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.07 – 6.94 (m, 4H), 6.85 – 6.76 (m, 2H), 6.44 – 6.41 (m, 1H), 6.38 – 6.30 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (ddd, $J = 15.0, 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 2.59 (ddd, $J = 15.0, 7.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.1 (C), 143.8 (C), 141.0 (C), 136.7 (C), 134.9 (C), 131.6 (C), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 121.8 (CH), 113.5 (CH), 82.1 (CH), 57.3 (CH₃), 55.4 (CH₃), 55.3 (C), 34.7 (CH₂), 21.7 (CH₃), 14.1 (CH₃).

6c) *N*-{(*Z*)-[(*2R,3R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-metoxifenil)-2-metilciclobutilideno]metil}-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida



Tiempo de reacción: 4h

Sólido blanco.

Racémico: **Rdto:** 79%.

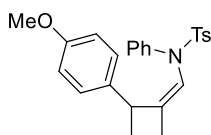
Quiral: **Rdto:** 24%. **ee:** 44%

HRMS (ESI): calculada para $C_{32}H_{41}NNaO_4Si$: 586.2418 . Encontrada: 586.2416.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 4H), 6.80 – 6.74 (m, 2H), 6.40 (dd, $J = 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.39 – 6.34 (m, 2H), 3.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.90 (ddd, $J = 15.0, 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 2.58 (ddd, $J = 14.8, 7.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.76 (s, 9H), 0.64 (s, 3H), -0.23 (s, 3H), -0.25 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 158.0 (C), 143.8 (C), 141.2 (C), 136.6 (C), 135.1 (C), 133.1 (C), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 121.5 (CH), 113.3 (CH), 74.5, 56.3 (C), 55.5 (CH₃), 37.9 (CH₂), 25.9 (CH₃), 21.8 (CH₃), 18.2 (C), 14.7 (CH₃), -4.5 (CH₃), -4.9 (CH₃).

6d) (*Z*)-*N*-[(2-(4-metoxifenil)ciclobutilideno)metil]-4-metil-*N*-fenilbenceno sulfonamida



Sólido blanco.

Tiempo de reacción: 30 min.

Racémico: **Rdto:** 87:

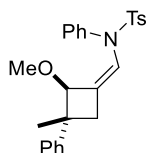
Quiral: **Rdto:** 85%. **ee:** 80%

HRMS (ESI): calculada para $C_{25}H_{25}NO_3S$: 419.1555 . Encontrada: 419.1552.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12 – 6.97 (m, 3H), 6.81 – 6.74 (m, 2H), 6.72 – 6.65 (m, 2H), 6.61 – 6.54 (m, 2H), 6.43 (q, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (ddt, $J = 9.8, 6.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.80 – 2.58 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (dtd, $J = 10.9, 9.2, 5.8$ Hz, 1H), 1.78 (ddt, $J = 11.2, 9.8, 7.3$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 158.0 (C), 143.7 (C), 139.0 (C), 135.5 (C), 135.3 (C), 133.4 (C), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 120.1 (CH), 113.5 (CH), 55.4 (CH₃), 46.8 (CH), 28.5 (CH₂), 26.5 (CH₂), 21.7 (CH₃).

6e) *N*-{(Z)-[(2*R*,3*R*)-2-metoxi-3-metil-3-fenilciclobutilideno]metil}-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida



Aceite incoloro.

Tiempo de reacción: 2h.

Racémico: **Rdto:** 64%

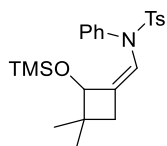
Quiral: **Rdto:** 21%. **ee:** 14%

HRMS (ESI): calculada para $C_{26}H_{27}NNaO_3S$: 456.1604. Encontrada: 456.1605.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 – 7.21 (m, 8H), 7.22 – 7.12 (m, 4H), 6.64 (q, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.65 (dd, $J = 14.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 15.1, 3.0, 1.8$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 149.1 (C), 143.8 (C), 139.2 (C), 135.7 (C), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 124.5 (CH), 123.7 (CH), 85.0 (CH), 58.2 (CH_3), 47.2 (C), 37.6 (CH_2), 23.2 (CH_3), 21.8 (C).

6f) (Z)-*N*-{[3,3-dimetil-2-((trimetilsilil)oxi)ciclobutilideno]metil}-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida



Sólido blanco

Tiempo de reacción: 4h

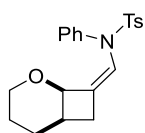
Rdto: 74%

HRMS (ESI): calculada para $C_{23}H_{31}NNaO_3Si$: 452.1692. Encontrada: 452.1687.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.31 – 7.15 (m, 7H), 6.13 (q, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (ddd, $J = 14.7, 2.7, 1.7$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 14.9, 2.3$ Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), -0.01 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 143.5 (C), 141.2 (C), 138.4 (C), 136.3 (C), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 120.9 (CH), 77.4 (CH), 39.2 (C), 36.9 (CH_2), 27.4 (CH_3), 21.8 (CH_3), 21.7 (CH_3), 0.4 (CH_3).

6g) *N*-{(*Z*)-[(1*R*,6*R*)-2-oxabicyclo[4.2.0]octan-8-ilideno]metil}-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida



Aceite incoloro.¹⁰⁸

Tiempo de reacción: 1h

Racémico: **Rdto:** 96%

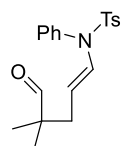
Quiral: **Rdto:** 80%. **ee:** 13%

HRMS (ESI): calculada para $C_{21}H_{23}NNaO_3S$: 392.1296. Encontrada: 392.1291.

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 5H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 6.55 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.72 (dt, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.41 (ddd, $J = 11.6, 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.21 (ddd, $J = 10.8, 4.7, 3.1$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (ddd, $J = 13.3, 7.2, 2.1$ Hz, 1H), 2.17 – 2.02 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 2H), 1.32 – 1.18 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 143.9 (C), 139.2 (C), 135.4 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (C), 122.1 (CH), 72.3 (CH), 63.1 (CH_2), 30.7 (CH_2), 30.3 (CH), 26.0 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.7 (CH_3).

6h) (*E*)-*N*-(4,4-dimetil-5-oxopent-1-en-1-il)-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida



Aceite incoloro.

Tiempo de reacción: 8h

Rdto: 25%

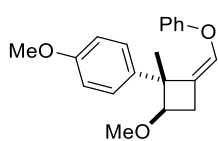
HRMS (ESI): calculada para $C_{20}H_{23}NNaO_3S$: 380.1296. Encontrada: 380.1289.

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.36 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 5H), 6.98 (dt, $J = 14.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 4.22 (dt, $J = 13.9, 7.9$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 2H), 0.93 (s, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 205.9 (CH), 144.1 (C), 136.7 (C), 135.8 (C), 131.7 (CH), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 127.6 (CH), 106.5 (CH), 46.4 (C), 37.7, (CH_2) 21.8 (CH_3), 21.2 (CH_3).

¹⁰⁸ La cromatografía de columna se lleva a cabo en alúmina neutra.

6i) 1-metoxi-4-[(1*R*,2*R*,*Z*)-2-metoxi-1-metil-4-(fenoximetileno)ciclobutil]benceno



Aceite incoloro.

Tiempo de reacción: 30 min

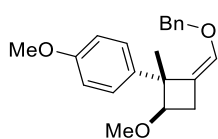
Rdto: 59%

HRMS (ESI): calculada para C₂₀H₂₂NaO₃: 333.1467. Encontrada: 333.1461.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.94 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 15.6, 5.8, 2.5 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 157.9 (C), 157.7 (C), 138.8 (C), 135.4 (CH), 129.6 (CH), 127.3 (CH), 123.9 (C), 122.4 (CH), 116.3 (CH), 113.7 (CH), 82.1 (CH), 57.3 (CH₃), 55.4 (CH₃), 55.2 (C), 31.0 (CH₂), 19.6 (CH₃).

6j) 1-[(1*R*,4*R*,*Z*)-2-[(benciloxi)metileno]-4-metoxi-1-metilciclobutil]-4-metoxi benceno



Aceite incoloro.

Tiempo de reacción: 30 min

Rdto: 60%

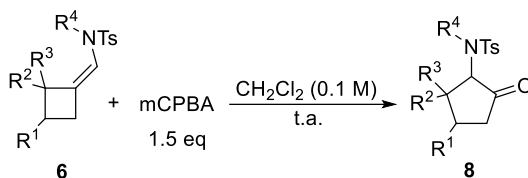
HRMS (ESI): calculada para C₂₁H₂₄NaO₃: 347.1623. Encontrada: 347.1619.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.45 – 7.27 (m, 6H), 7.19 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 6.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 157.7 (C), 139.4 (CH), 139.2 (C), 137.7 (C), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 117.5 (C), 113.4 (CH), 82.0 (CH), 73.6 (CH₂), 57.0 (CH₃), 55.2 (CH₃), 54.5 (C), 30.8 (CH₂), 18.9 (CH₃).

3.2.8. Productos de la reacción de expansión de ciclo

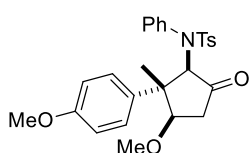
La reacción de expansión de ciclo descrita en la segunda parte del capítulo 2 se llevó a cabo como se describe en el **Esquema 3.6**.



Esquema 3.6: Reacción de expansión de ciclo

Se disuelve el compuesto **6** (0.1 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (1 ml). Se añade mCPBA (0.15 mmol, 1.5 equiv) y la reacción se monitoriza por TLC. Cuando el sustrato de partida se consume se añaden a la reacción 2 ml de una disolución al 5% en peso de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en agua, se agita durante 15 minutos y se extrae 2 veces con CH_2Cl_2 . Se eliminan disolventes y el producto se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de (5 Hex: 1 AcOEt) o (10Hex: 1 AcOEt).

8a) *N*-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-(4-metoxifenil)-2-metil-5-oxociclopentil]-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida



Sólido blanco.

Tiempo de reacción: 4h

Rdto: 62%

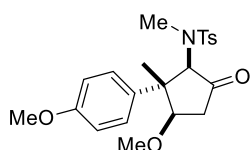
HRMS (ESI): calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NNaO}_5\text{S}$: 502.1659.

Encontrada: 502.1659.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.96 (m, 4H), 5.47 (s, 1H), 4.02 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.84 (dd, $J = 19.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (dd, $J = 19.0, 9.1$ Hz, 1H), 0.69 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 208.0 (C), 158.4 (C), 143.3 (C), 137.8 (C), 136.3 (C), 134.6 (C), 132.5 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 113.9 (CH), 82.3 (CH), 75.3 (CH), 58.3 (CH_3), 55.3 (CH_3), 49.7 (C), 39.3 (CH_2), 21.6 (CH_3), 14.0 (CH_3).

8b) *N*-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-(4-metoxifenil)-2-metil-5-oxociclopentil]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida



Sólido blanco.

Tiempo de reacción: 2h

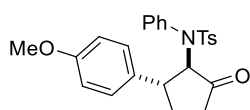
Rdto: 55%

HRMS (ESI): calculada para $C_{22}H_{27}NNaO_5S$: 440.1508.
Encontrada: 440.1506.

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.79 (dd, J = 19.2, 7.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (dd, J = 19.1, 8.1 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 208.5 (C), 158.6 (C), 143.4 (C), 135.8 (C), 135.7 (C), 129.5 (CH), 127.8 (CH), 114.0 (CH), 81.1 (CH), 74.0 (CH), 58.2 (CH₃), 55.4 (CH₃), 51.1 (C), 40.2 (CH₂), 33.8 (CH₃), 21.7 (CH₃), 16.5 (CH₃).

8c) *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(4-metoxifenil)-5-oxociclopentil]-4-metil-*N*-fenilbenceno sulfonamide



Sólido blanco.

Tiempo de reacción: 1h 30min

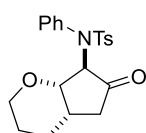
Rdto: 85%

HRMS (ESI): calculada para $C_{25}H_{26}NO_4S$: 436.1577. Encontrada: 436.1577.

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 – 7.17 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.01 – 6.91 (m, 4H), 5.00 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (td, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 2.61 – 2.45 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.35 – 2.11 (m, 2H), 2.03 – 1.85 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 213.1 (C), 159.0 (C), 143.3 (C), 137.2 (C), 132.1 (C), 132.0 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 114.5 (CH), 73.5 (CH), 55.5 (CH₃), 45.4 (CH), 36.0 (CH₂), 28.4 (CH₂), 21.7 (CH₃).

8d) 4-metil-*N*-((4*aS*,7*R*,7*aS*)-6-oxooctahidrociclopenta[*b*]piran-7-il)-*N*-fenilbencenosulfonamida



Sólido blanco.¹⁰⁹

Tiempo de reacción: 20 min

Rdto: 78%

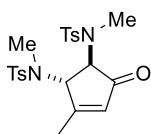
¹⁰⁹ La cromatografía de columna se lleva a cabo en alúmina neutra.

HRMS (ESI): calculada para $C_{21}H_{24}NO_4S$: 386.1426. Encontrada: 386.1426.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = (me falta este espectro)

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = (me falta este espectro)

8e) *N,N'*-[(1*R*,2*S*)-3-metil-5-oxociclopent-3-eno-1,2-diil]bis(*N*,4-dimetilbencene sulfonamida)



Sólido blanco.

Tiempo de reacción: 45 min

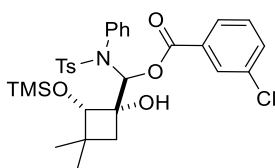
Rdto: 38%

HRMS (ESI): calculada para $C_{22}H_{27}N_2O_5S$: 463.1361. Encontrada: 463.1358.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.09 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 197.0 (C), 173.1 (C), 144.0 (C), 143.6 (C), 136.1 (C), 135.8 (C), 131.6 (CH), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 64.2 (CH), 61.8 (CH), 30.8 (CH_3), 28.7 (CH_3), 21.6 (CH_3), 16.9 (CH_3).

8f) (*S*)-{(1*R*,2*S*)-1-hidroxi-3,3-dimetil-2-[(trimetilsilil)oxi]ciclobutil}[(4-metil-*N*-fenilfenil)sulfonamido]metil 3-clorobenzoato



Sólido blanco.

Tiempo de reacción: 2h 30min

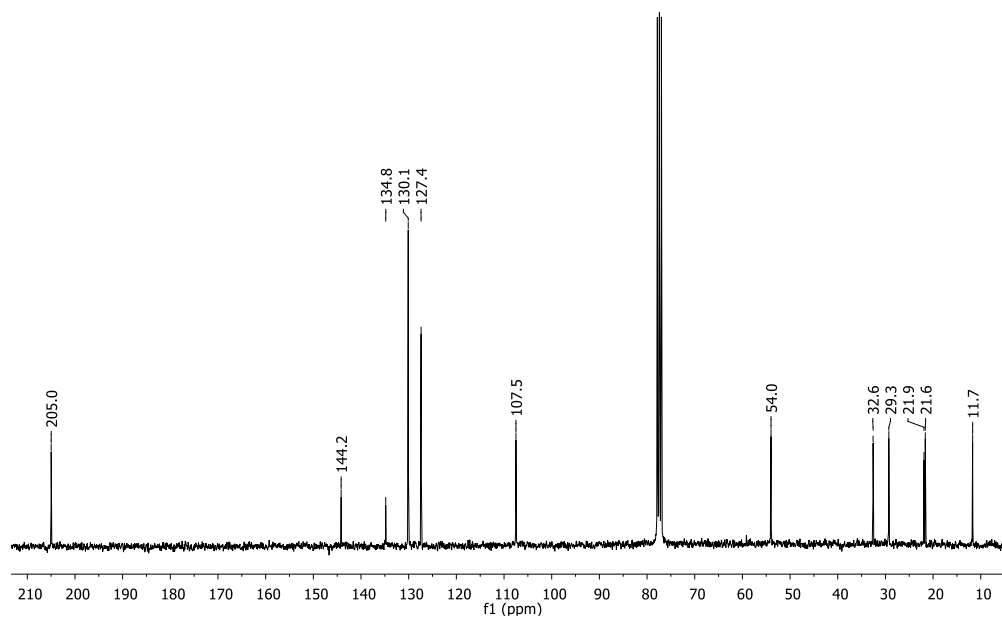
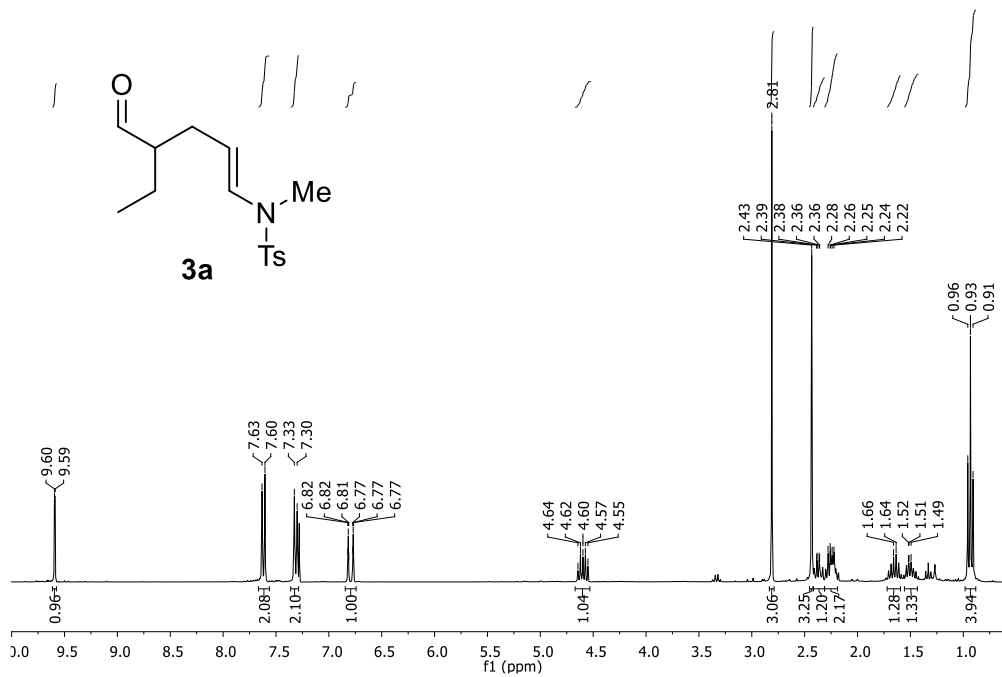
Rdto: 61%

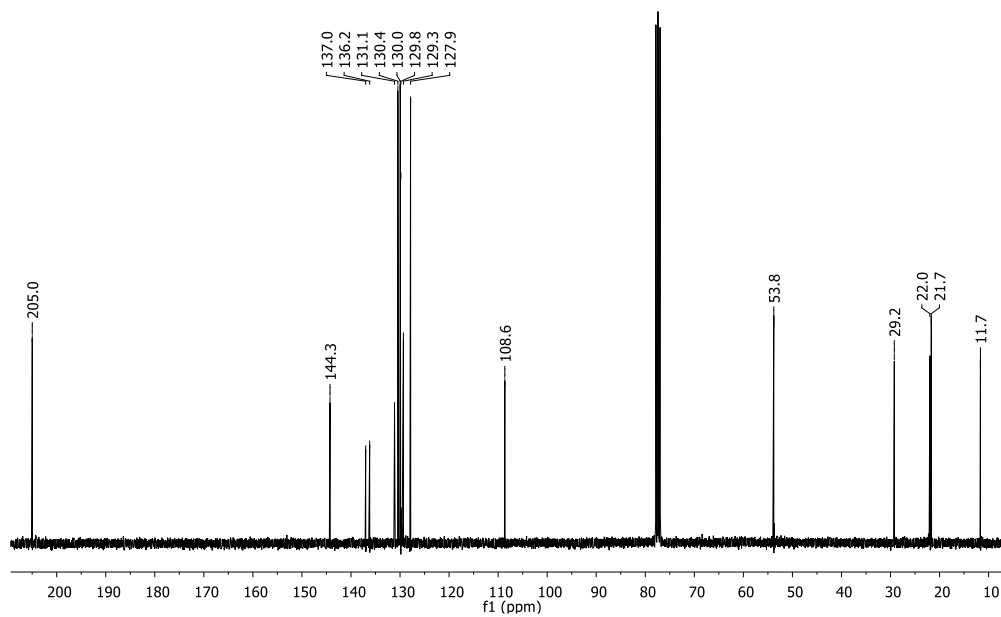
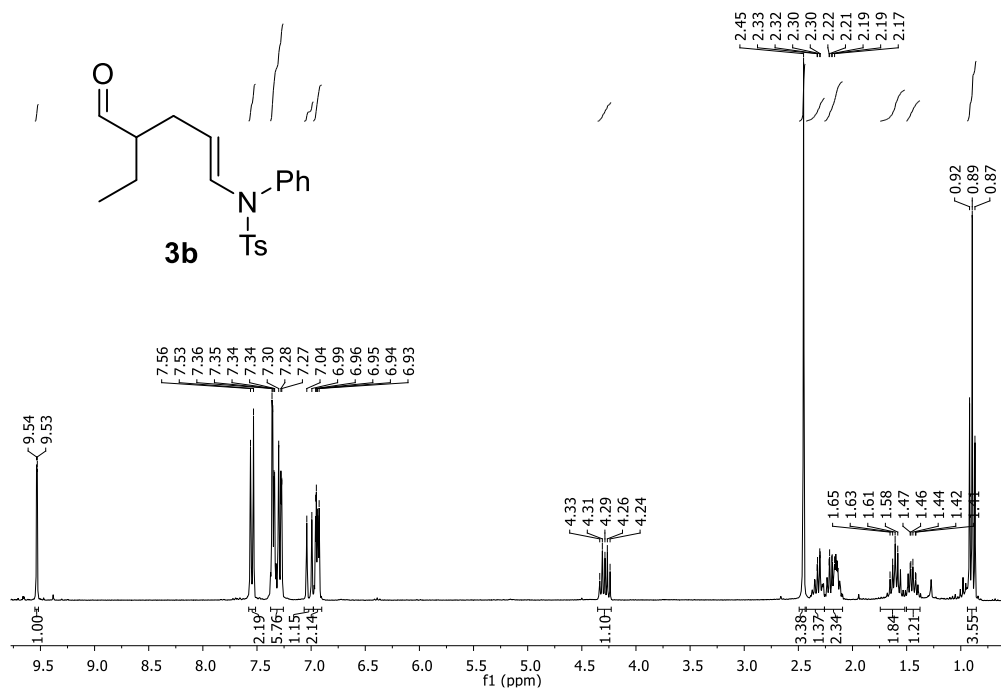
HRMS (ESI): calculada para $C_{30}H_{37}ClNO_6SSi$: 602.1799. Encontrada: 602.1794.

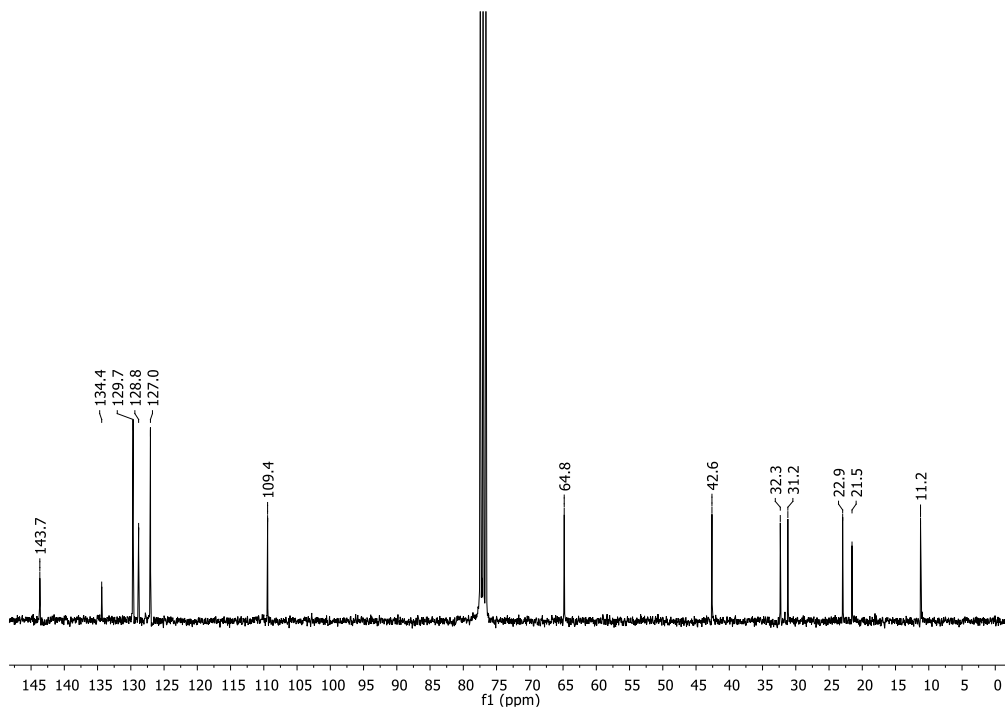
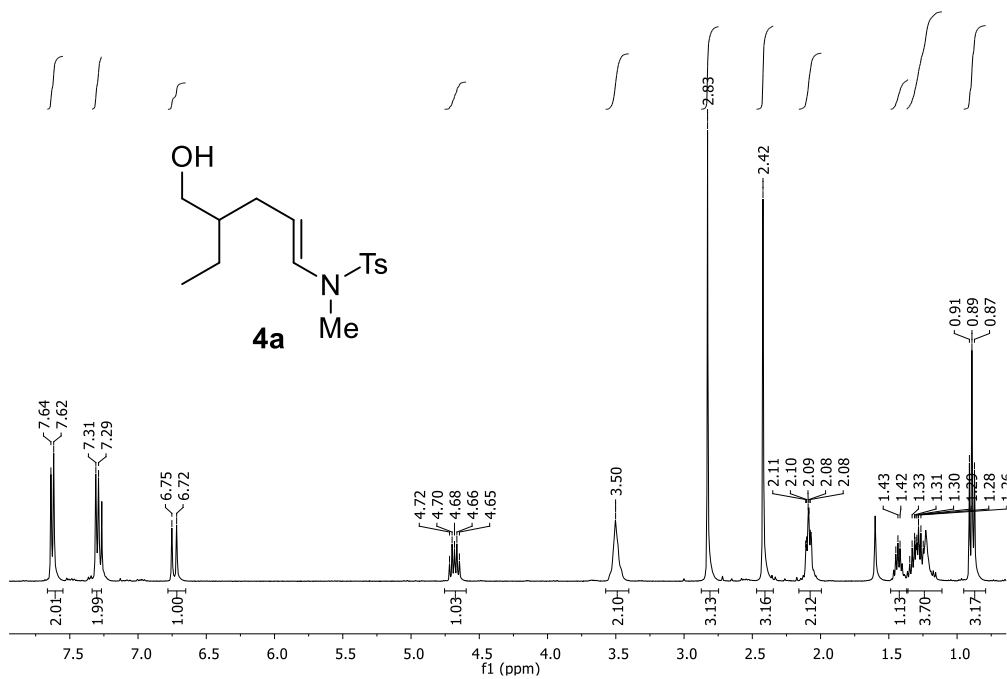
1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.60 (ddd, $J = 8.0, 2.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.48 – 7.32 (m, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.82 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.19 (s, 9H).

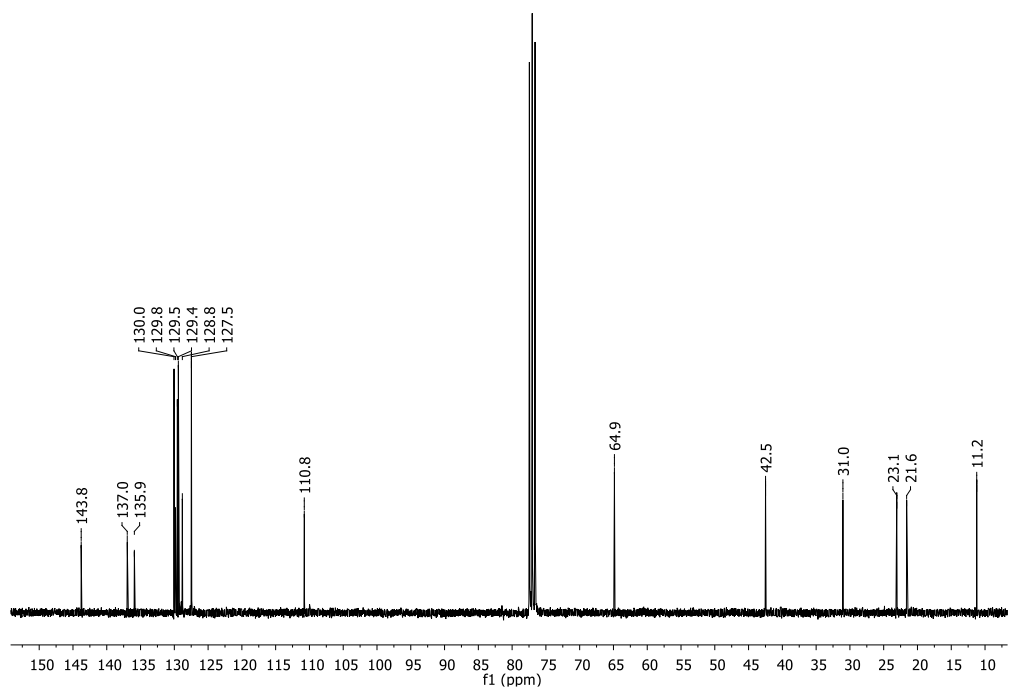
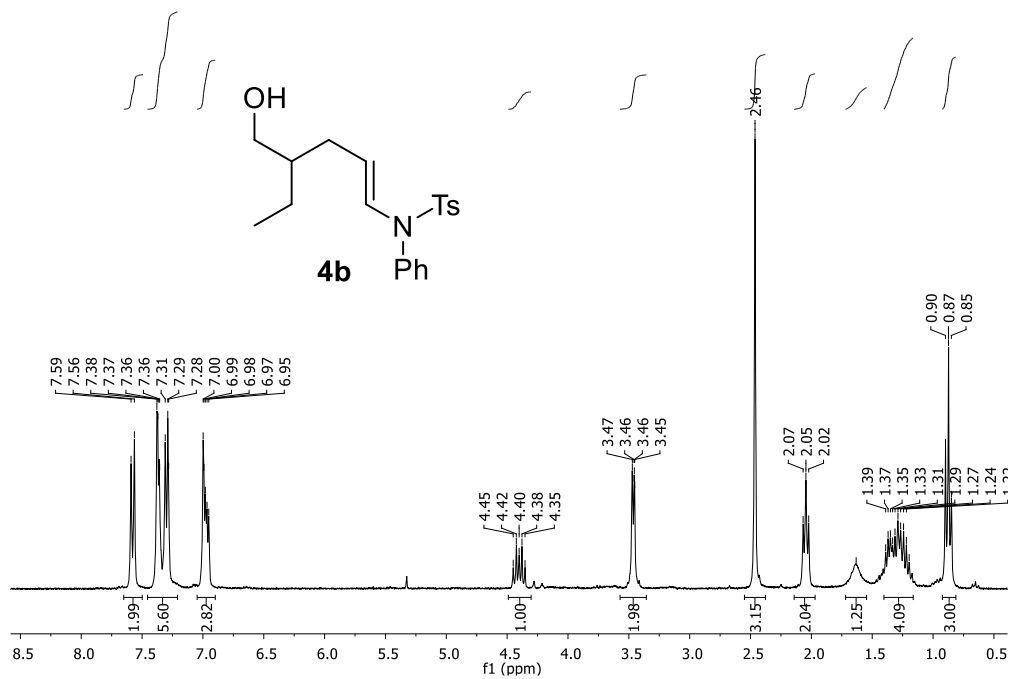
^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 163.9 (C), 143.6 (C), 136.6 (C), 135.8 (C), 134.9 (C), 133.6 (CH), 132.7 (CH), 131.4 (C), 130.1 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 82.5 (CH), 73.7 (CH), 73.4 (C), 38.4 (CH_2), 38.1 (C), 28.8 (CH_3), 22.8 (CH_3), 21.5 (CH_3), 0.2 (CH_3).

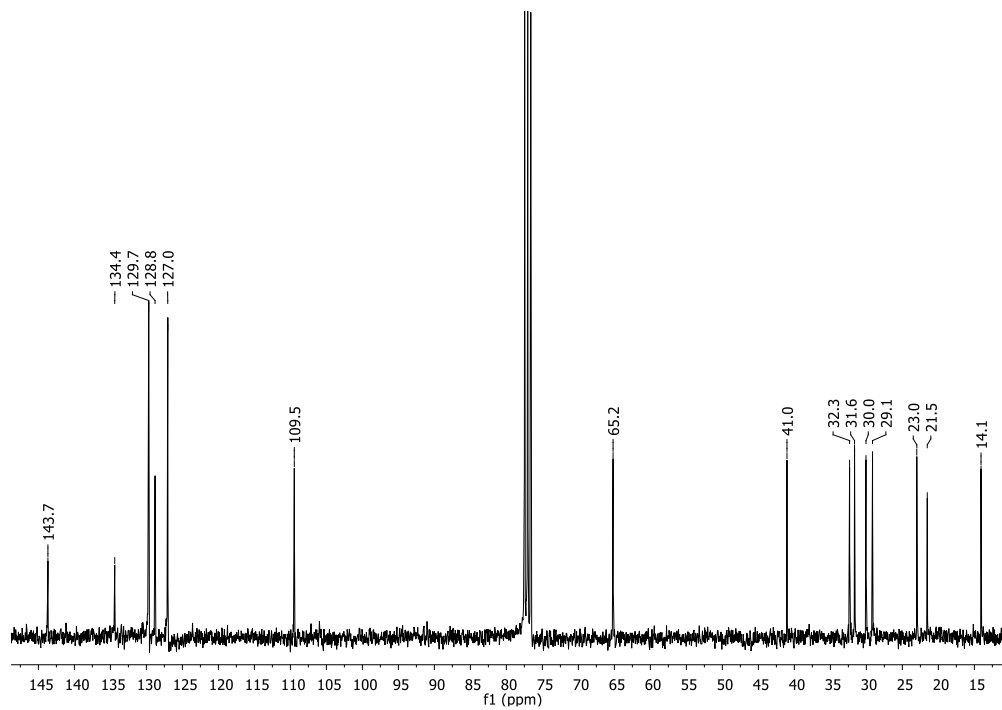
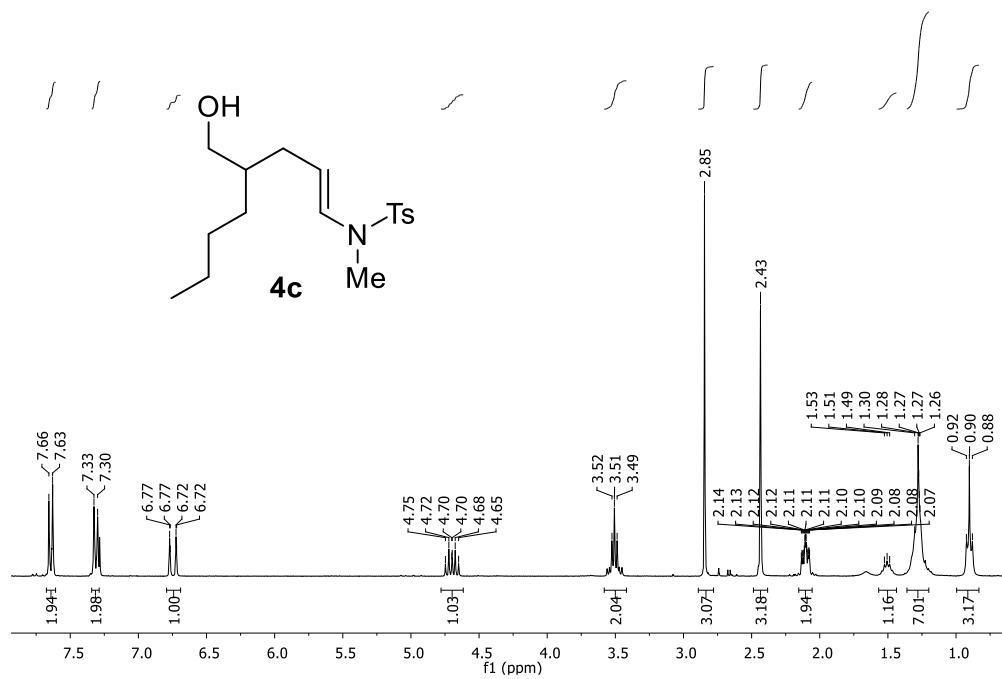
Anexo I

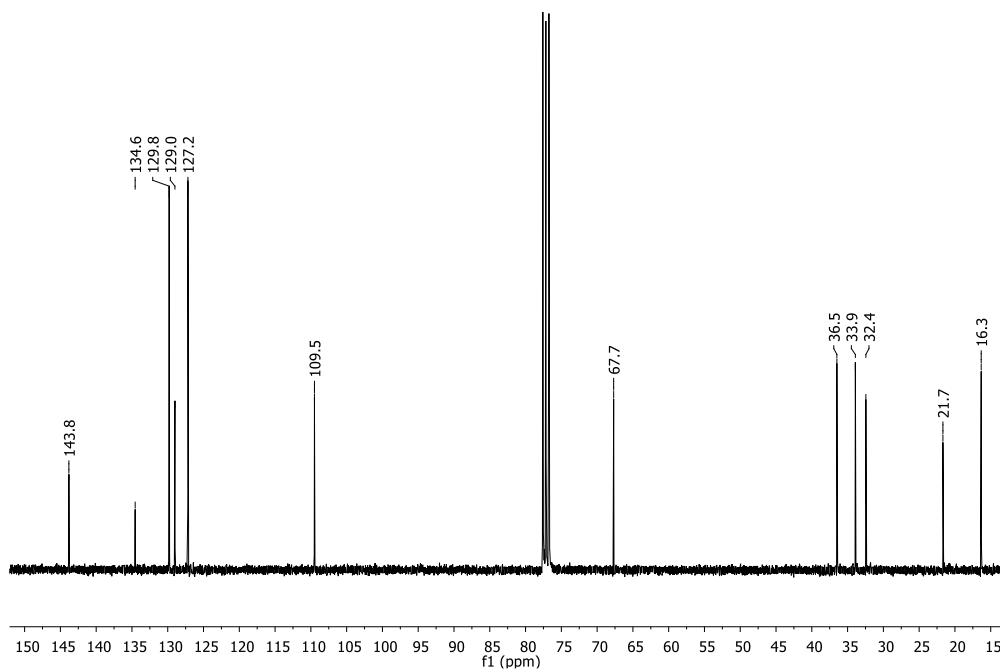
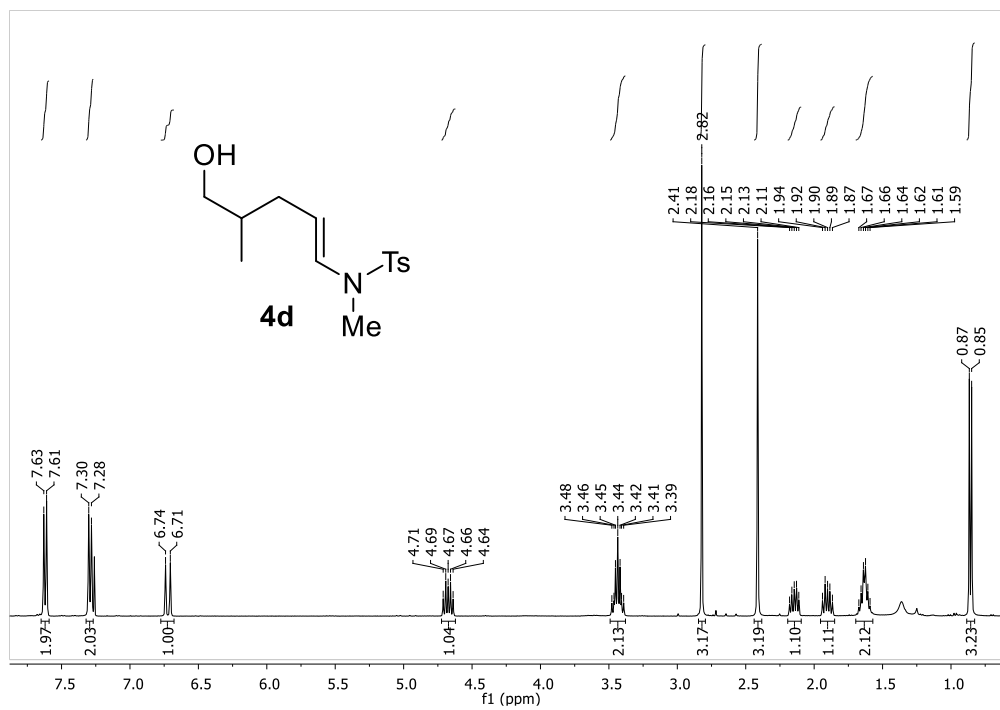


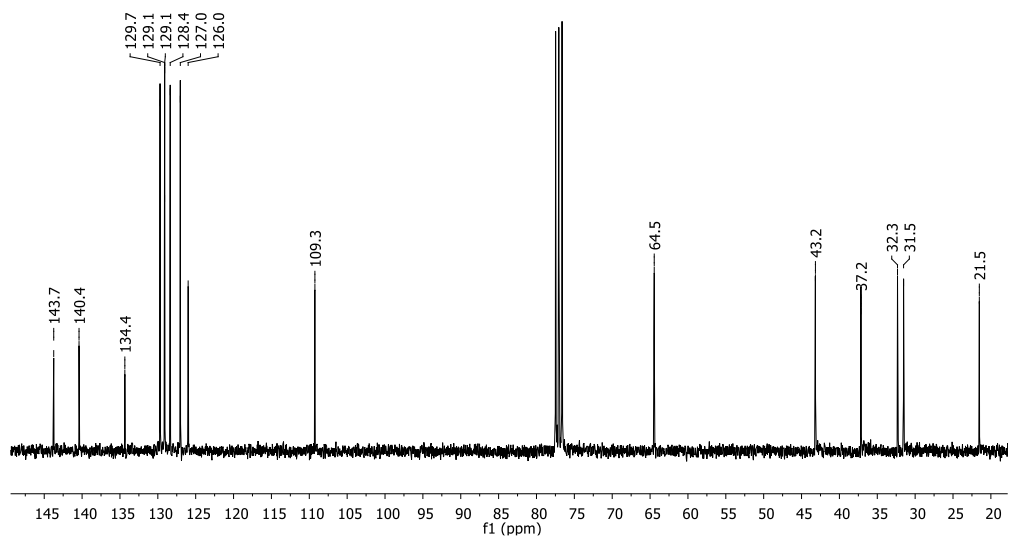
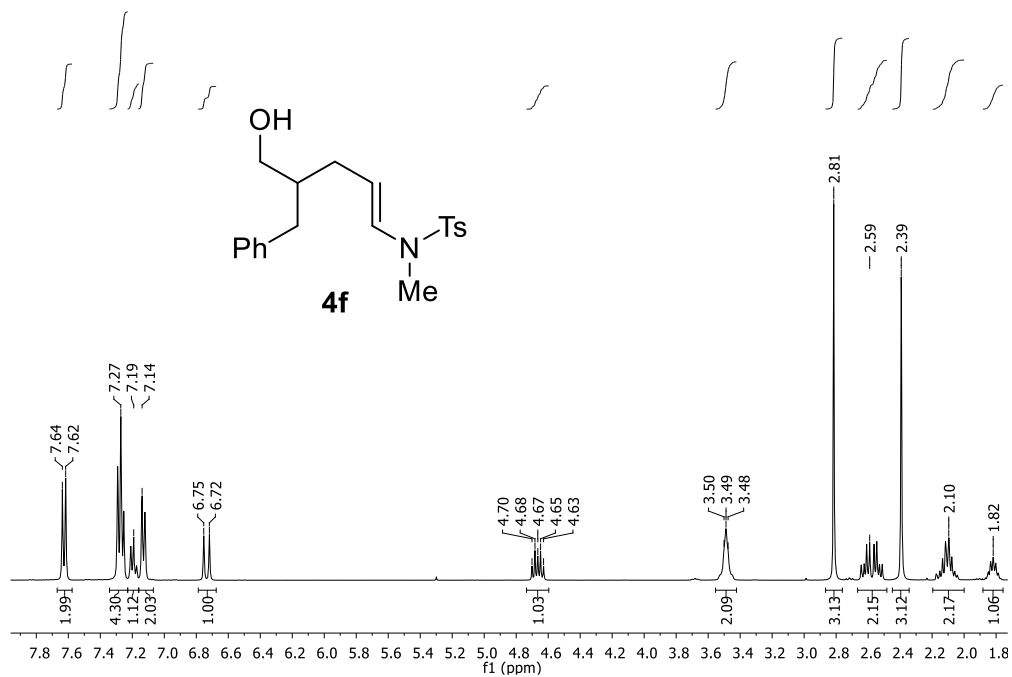


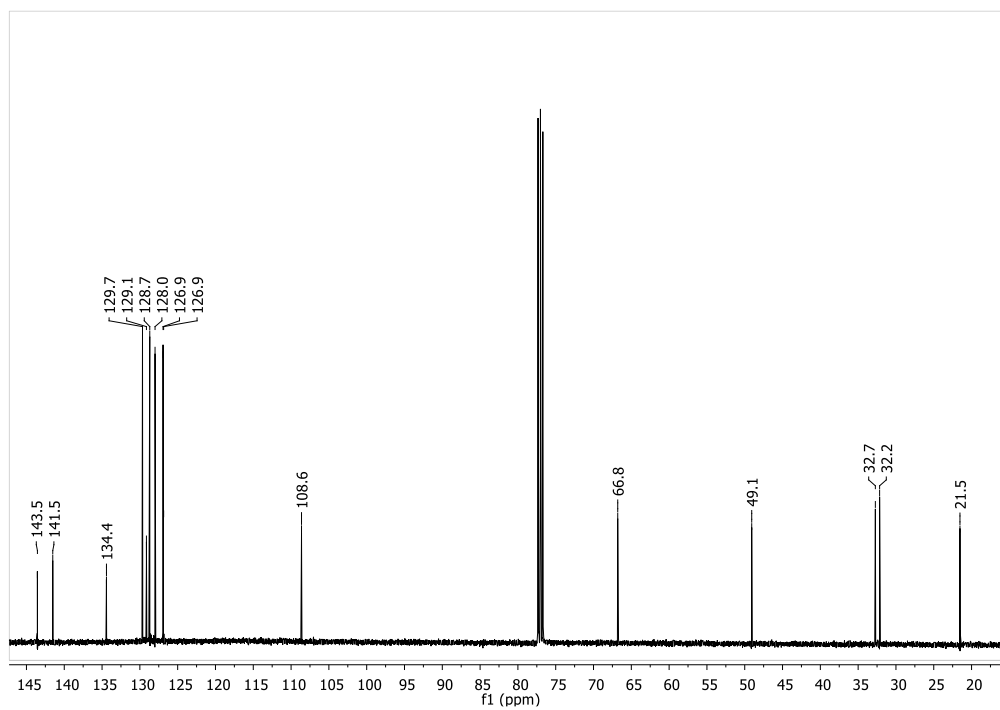
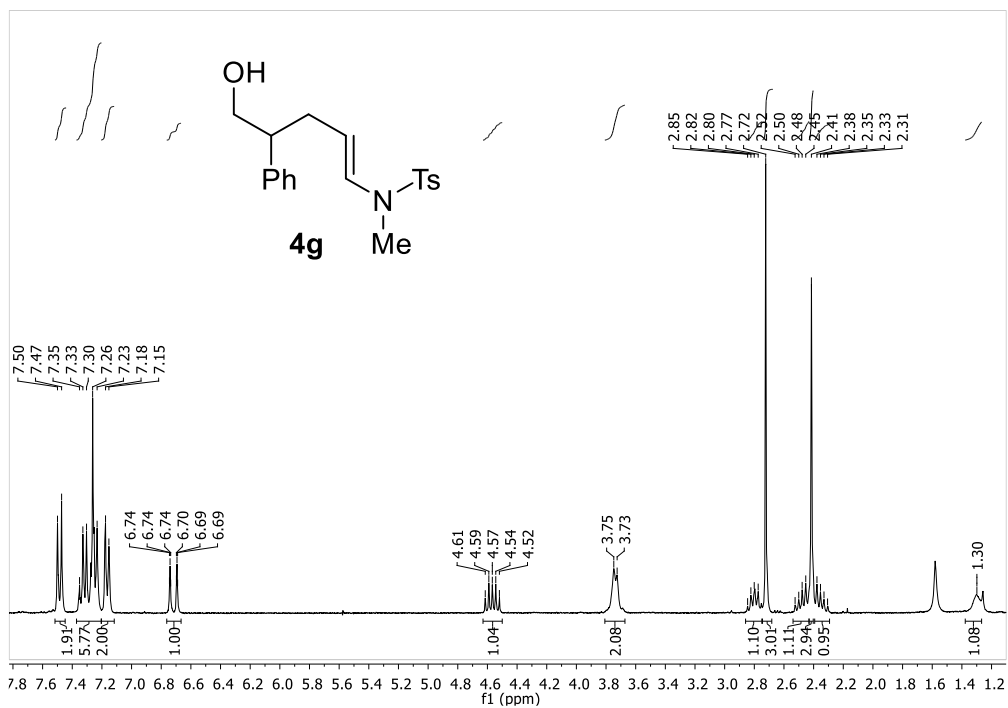


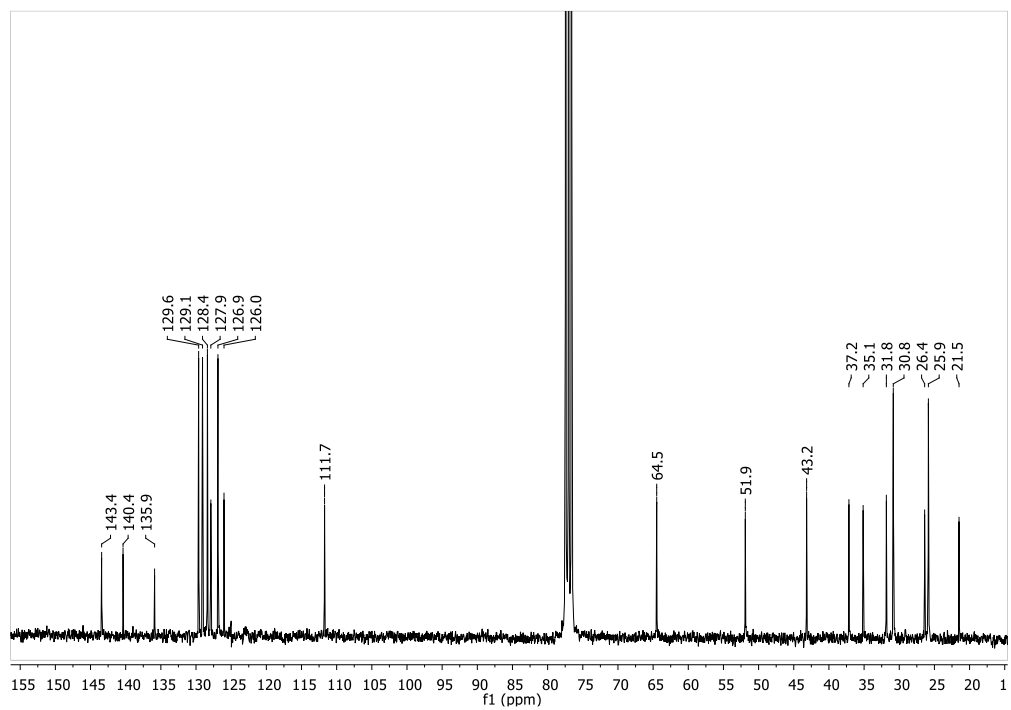
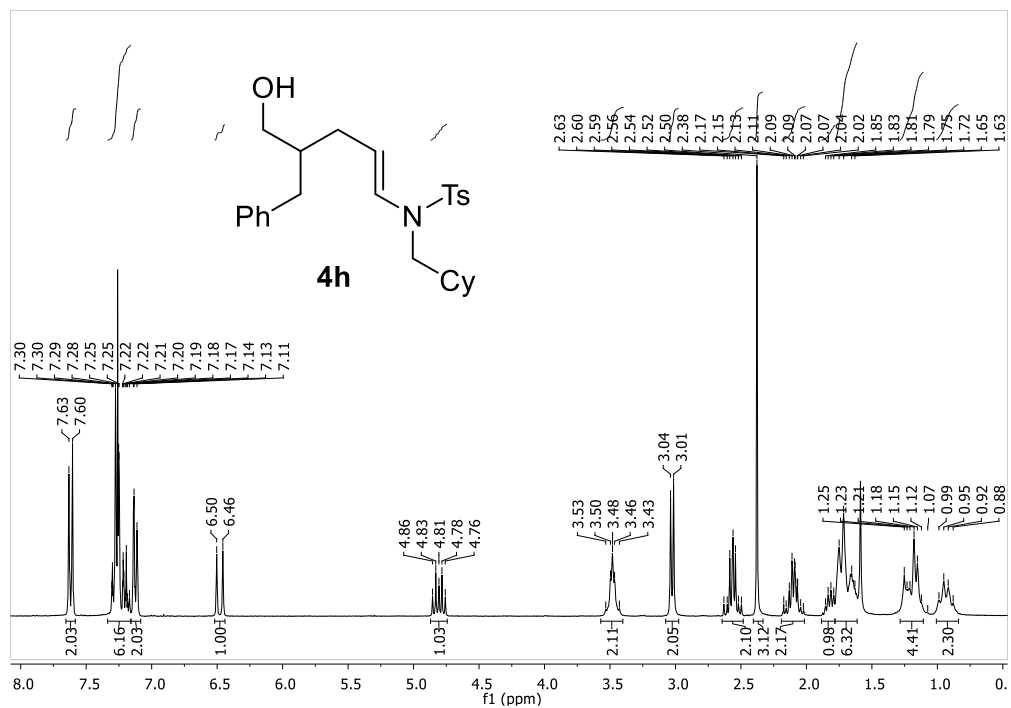


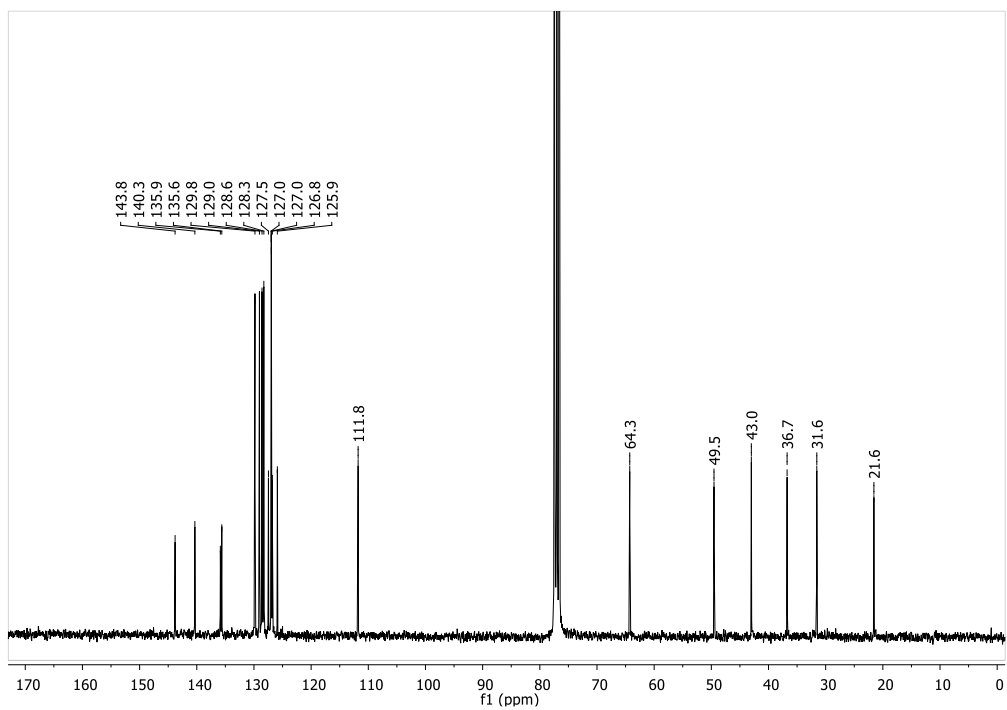
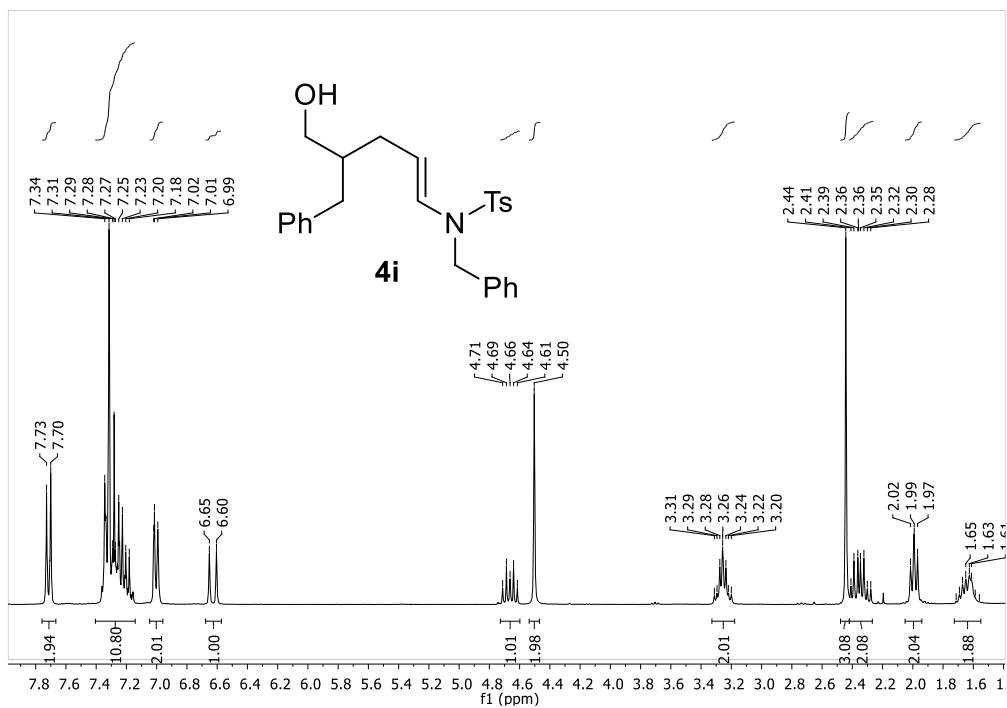


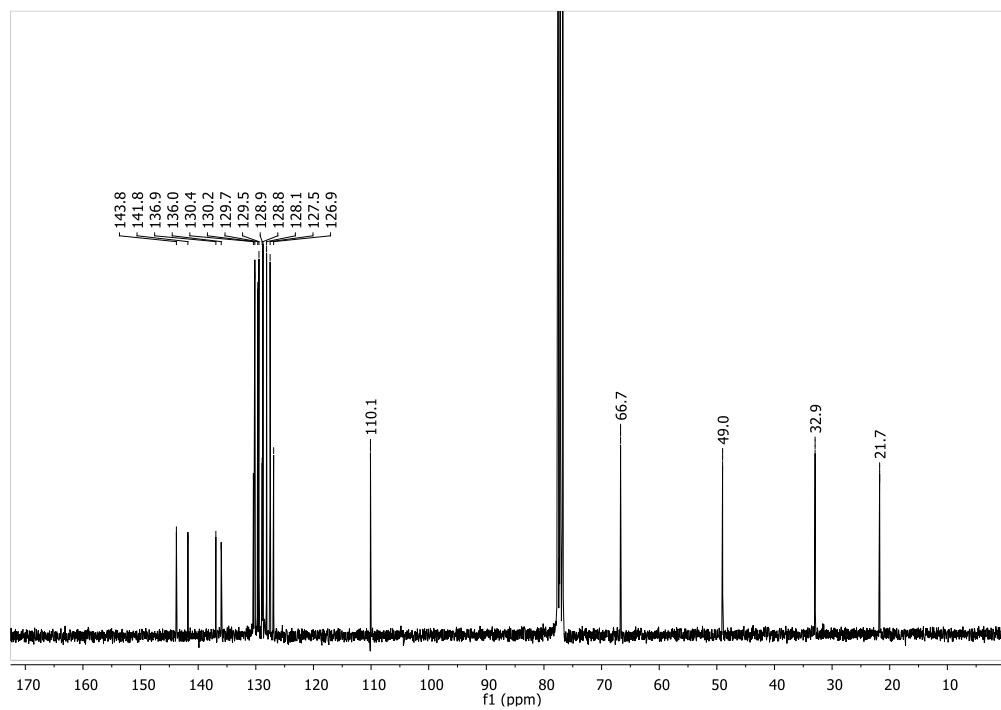
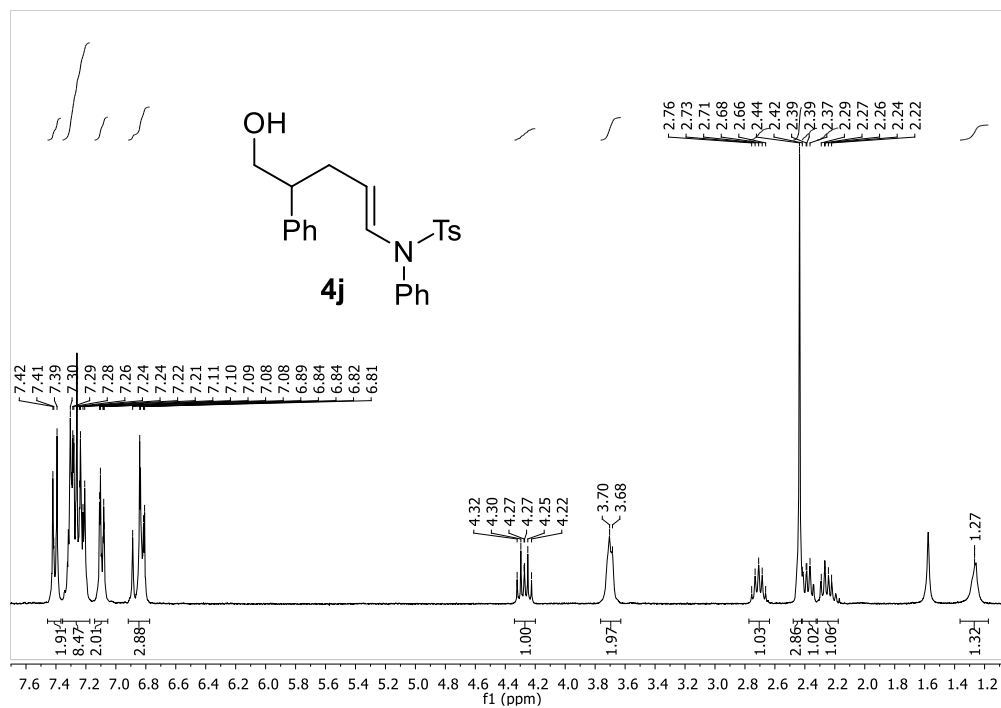


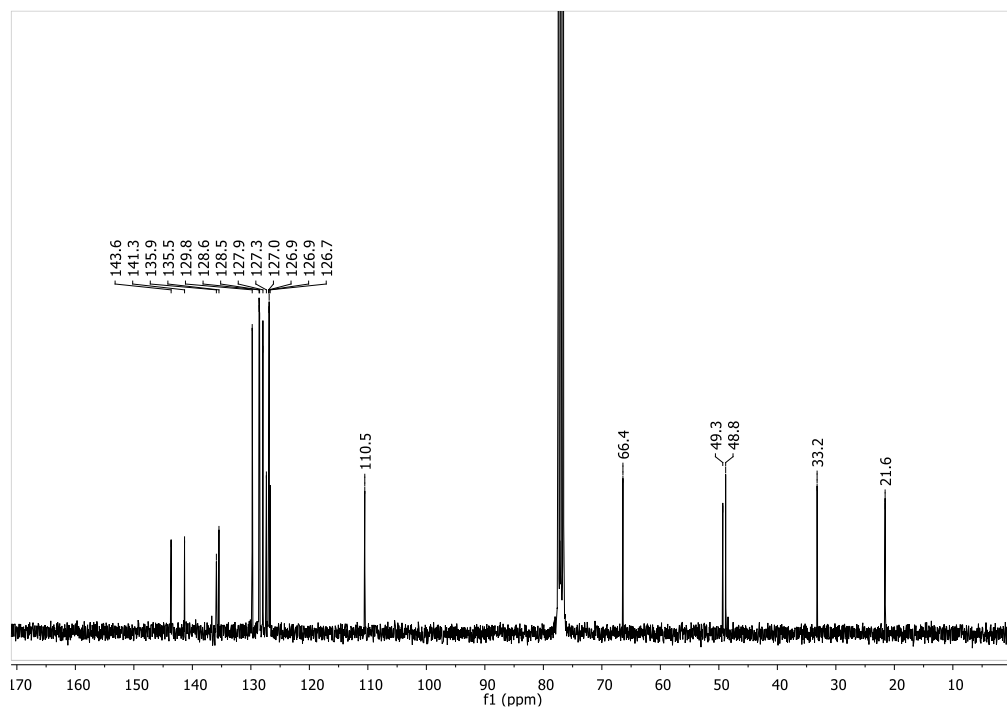
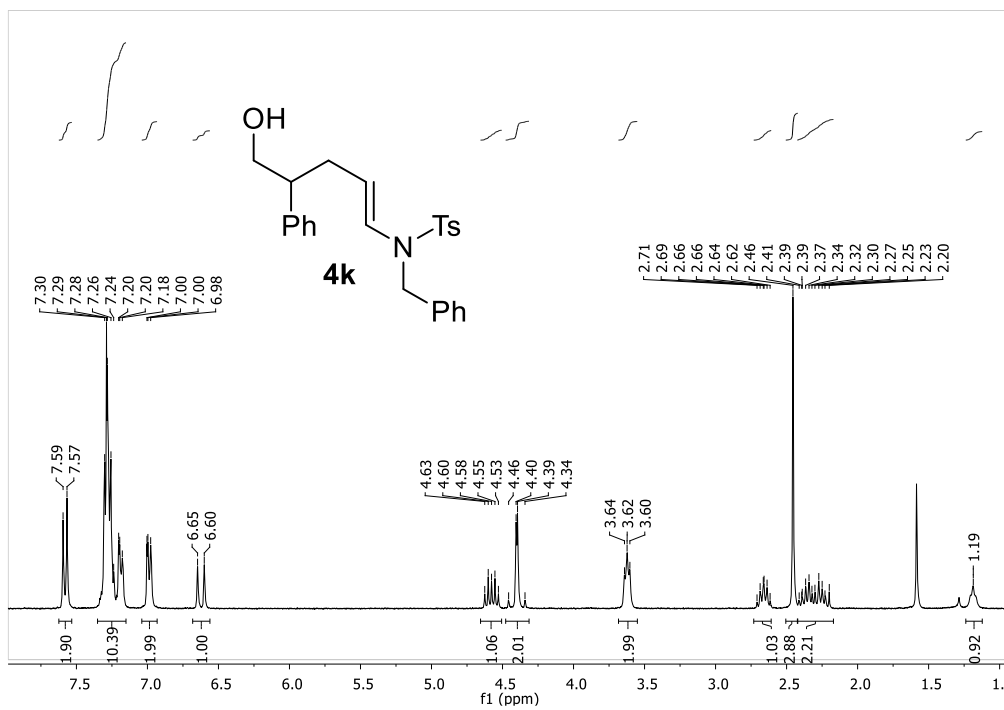


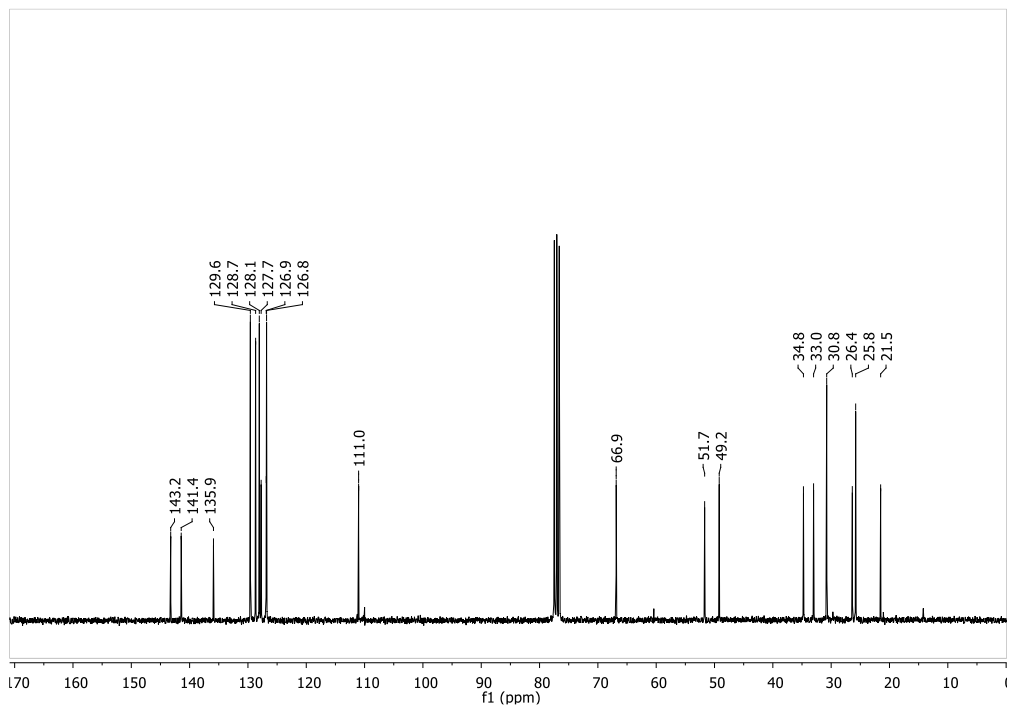
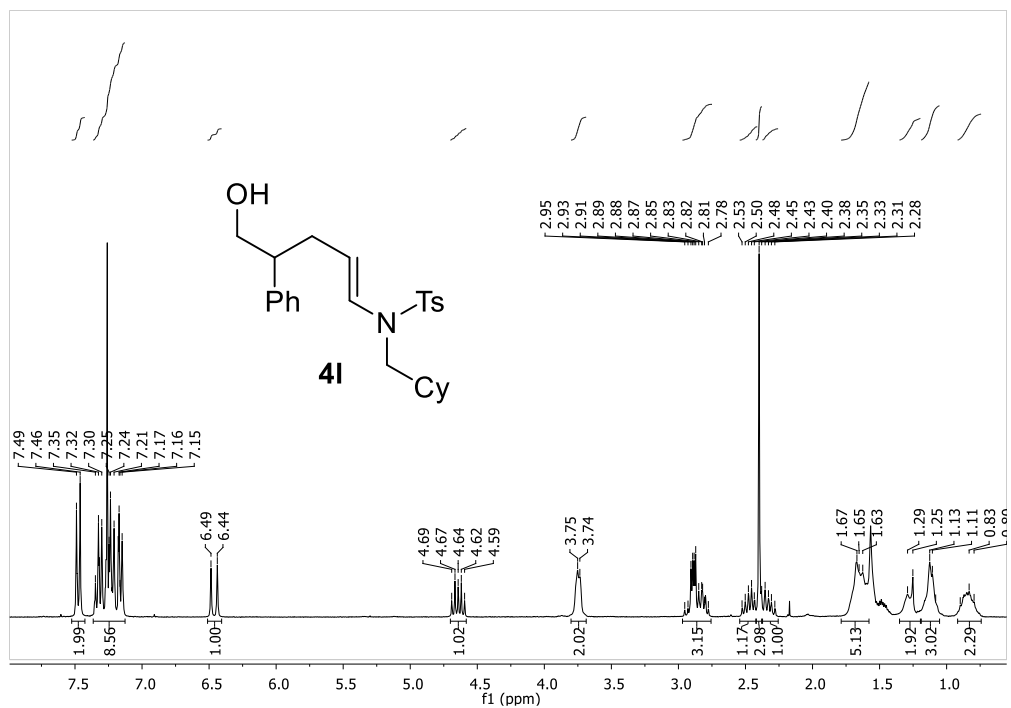


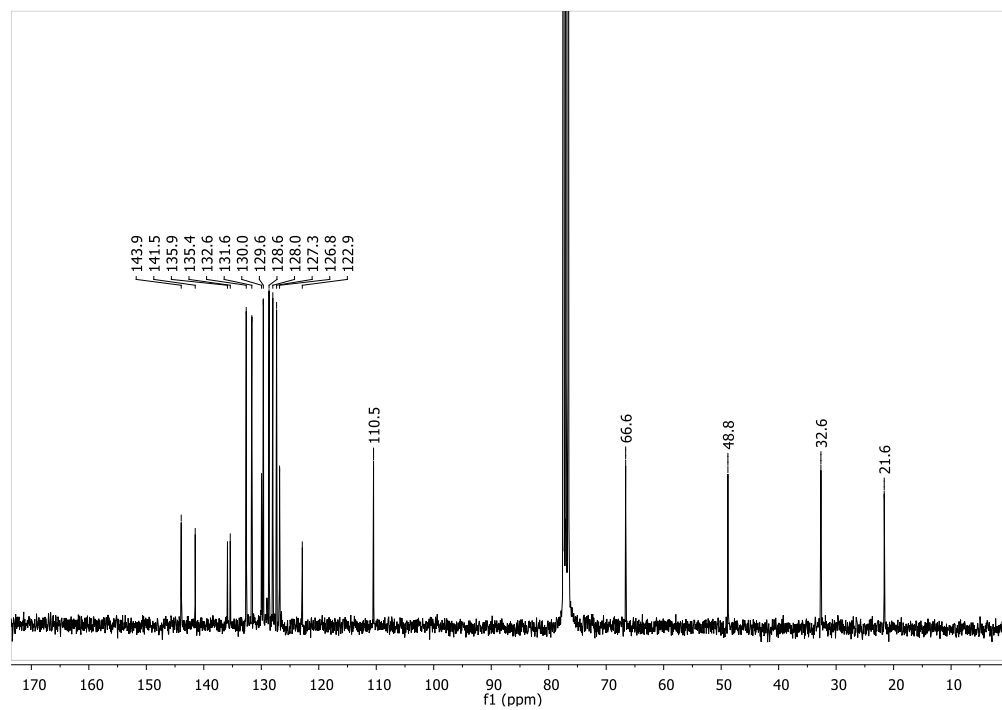
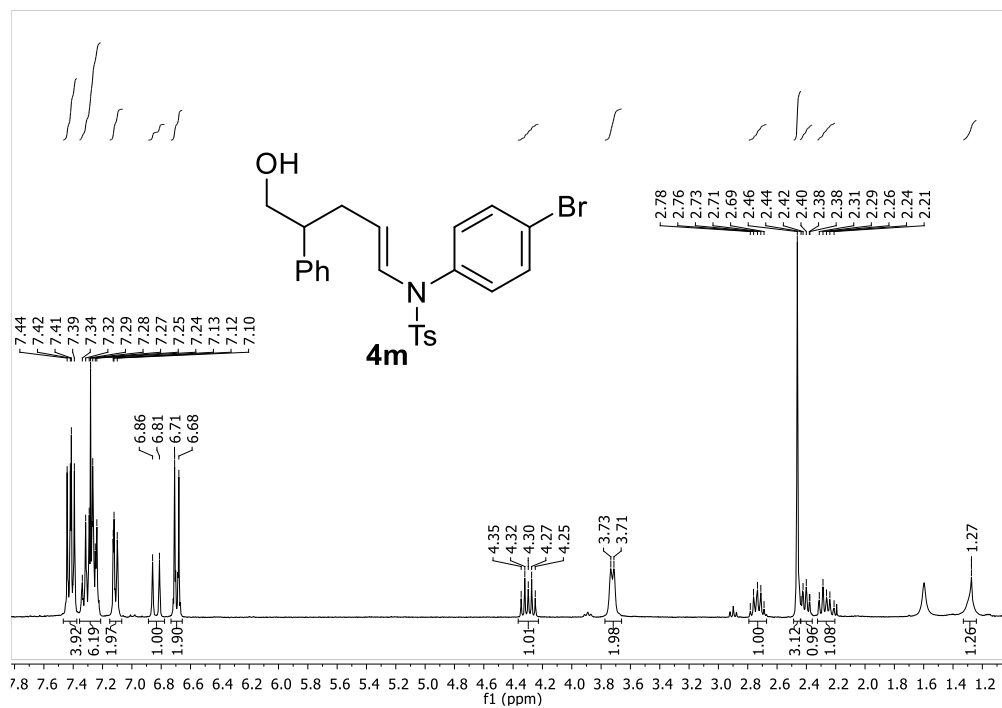


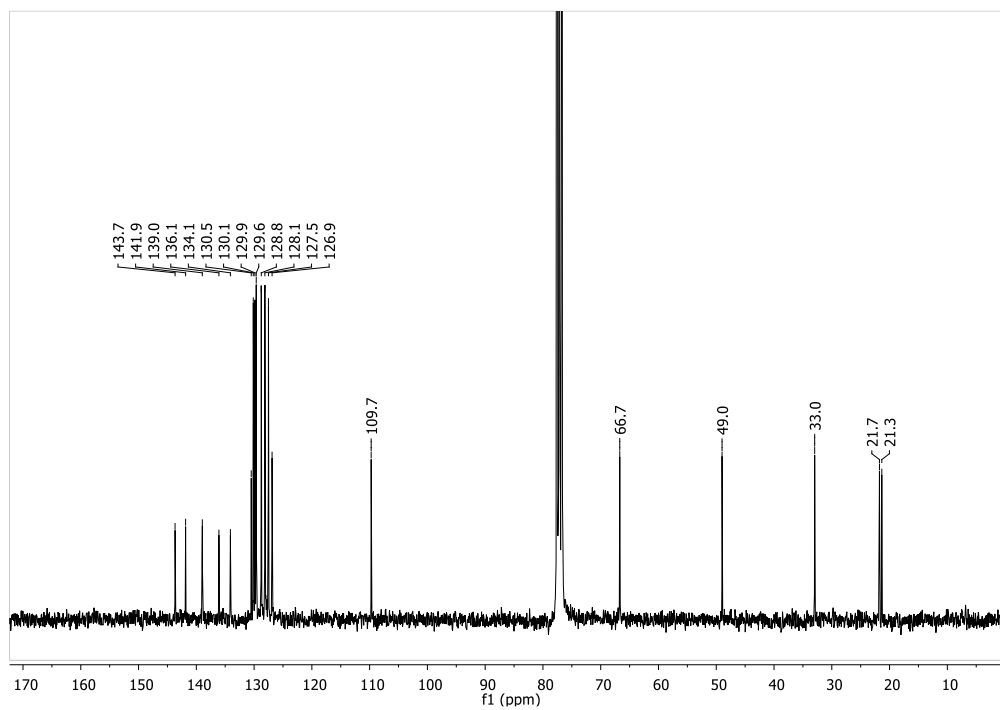
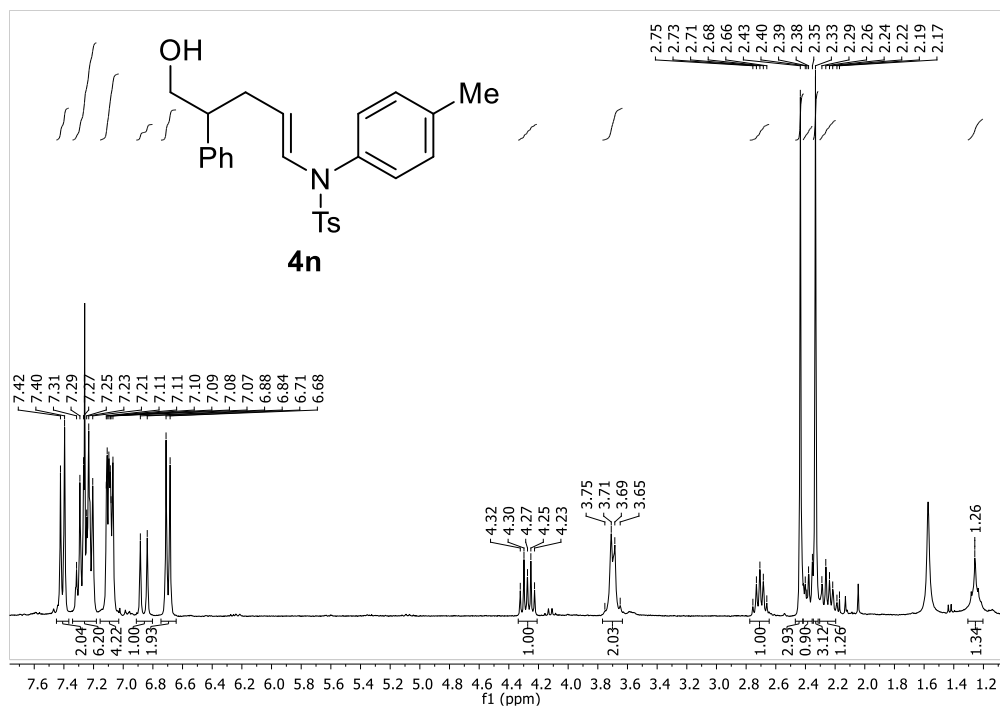


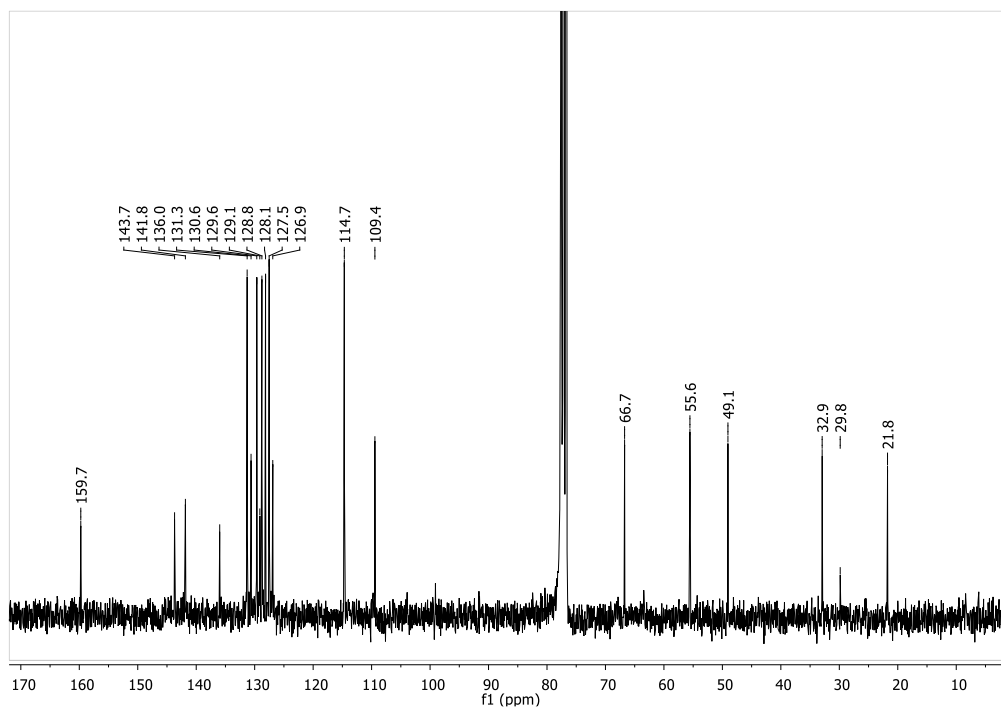
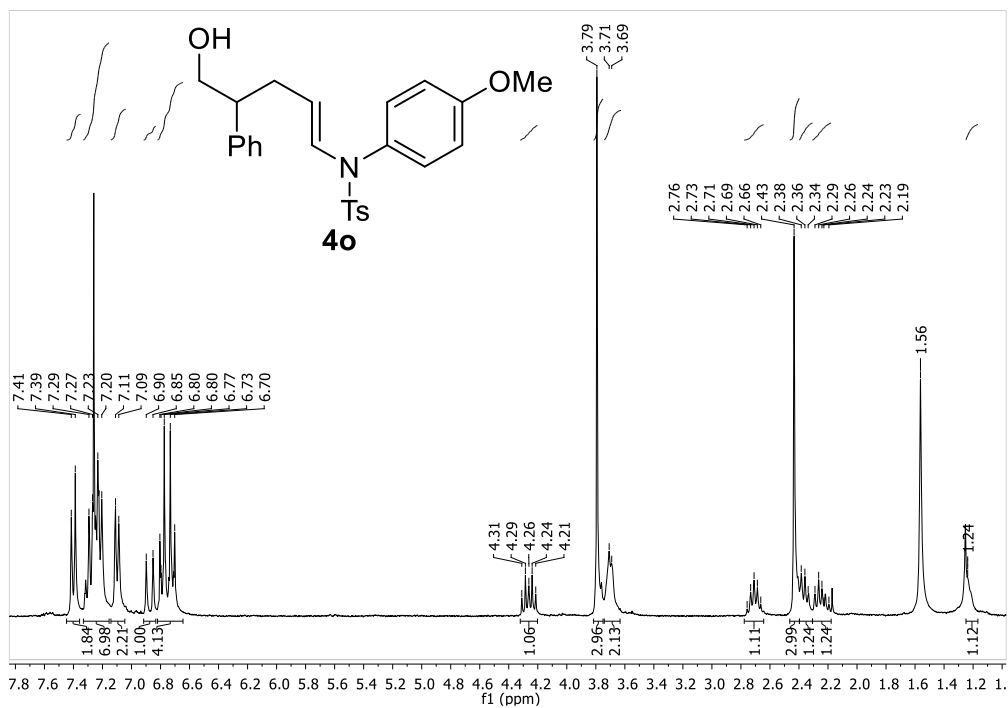


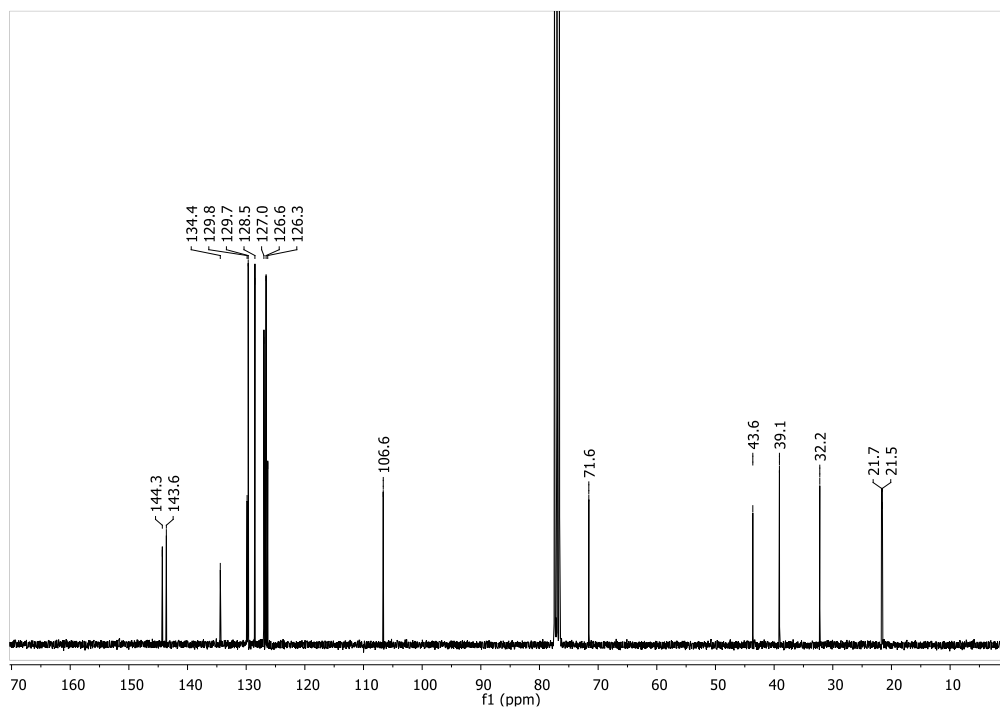
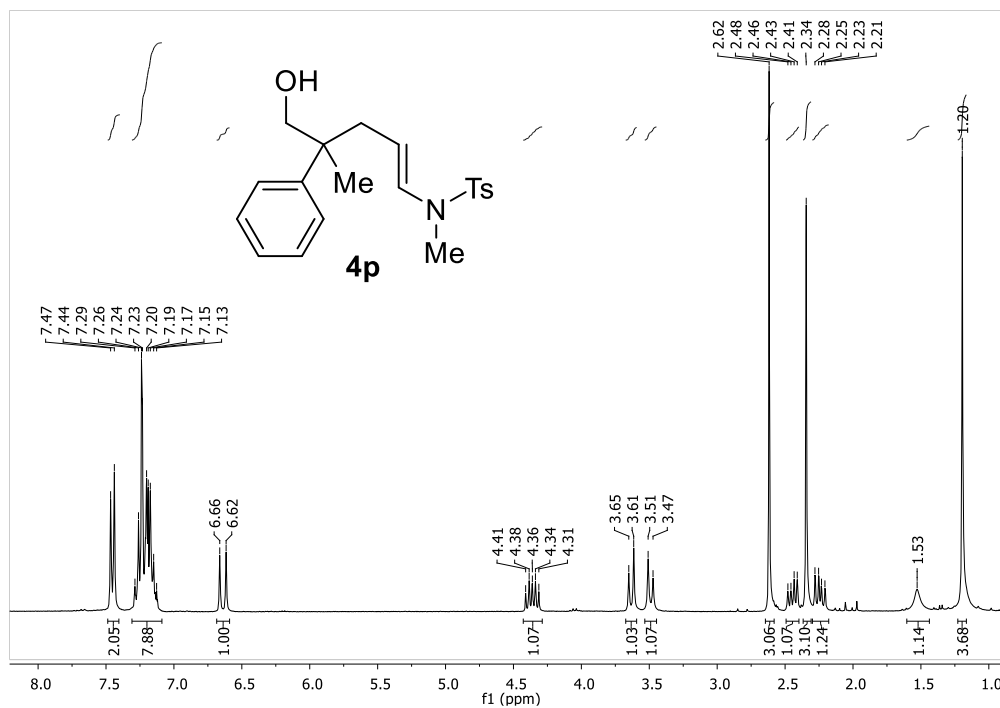


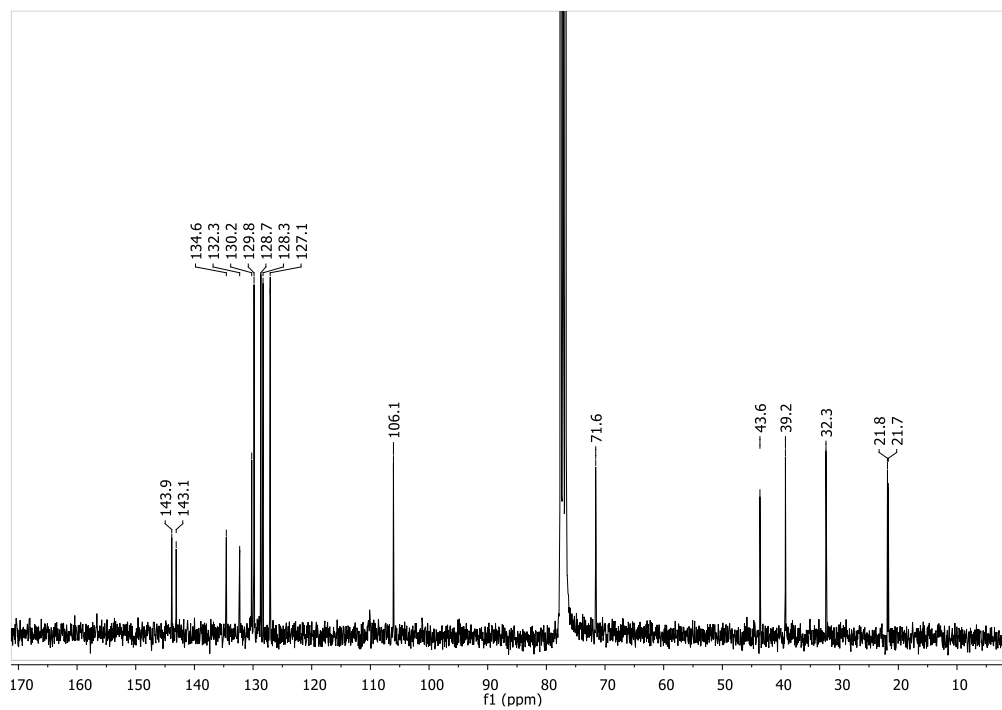
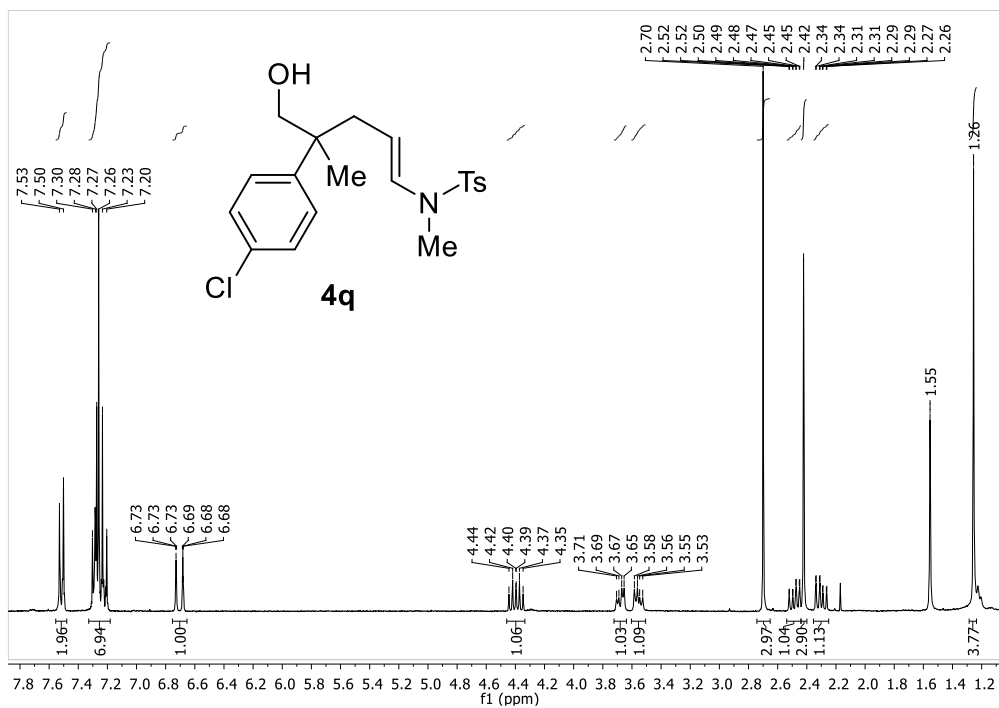


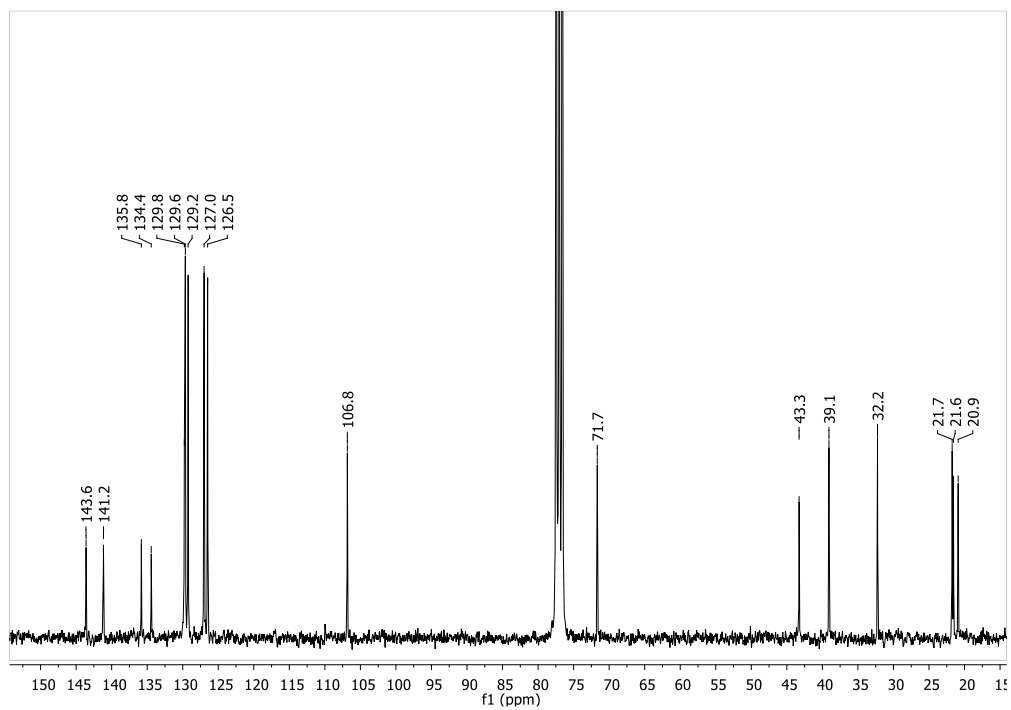
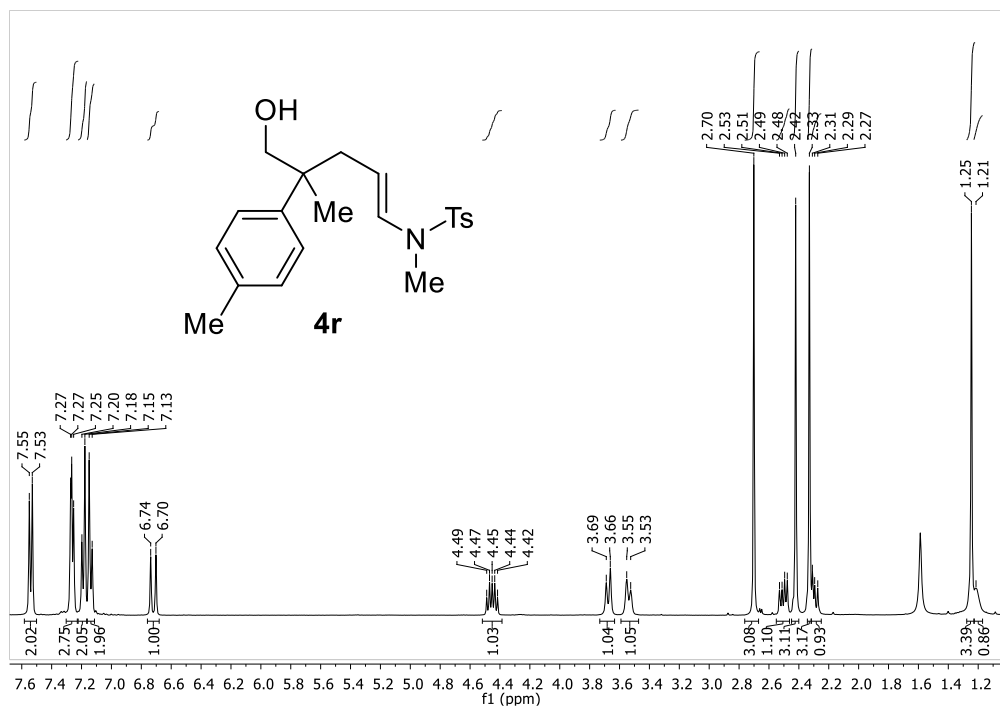


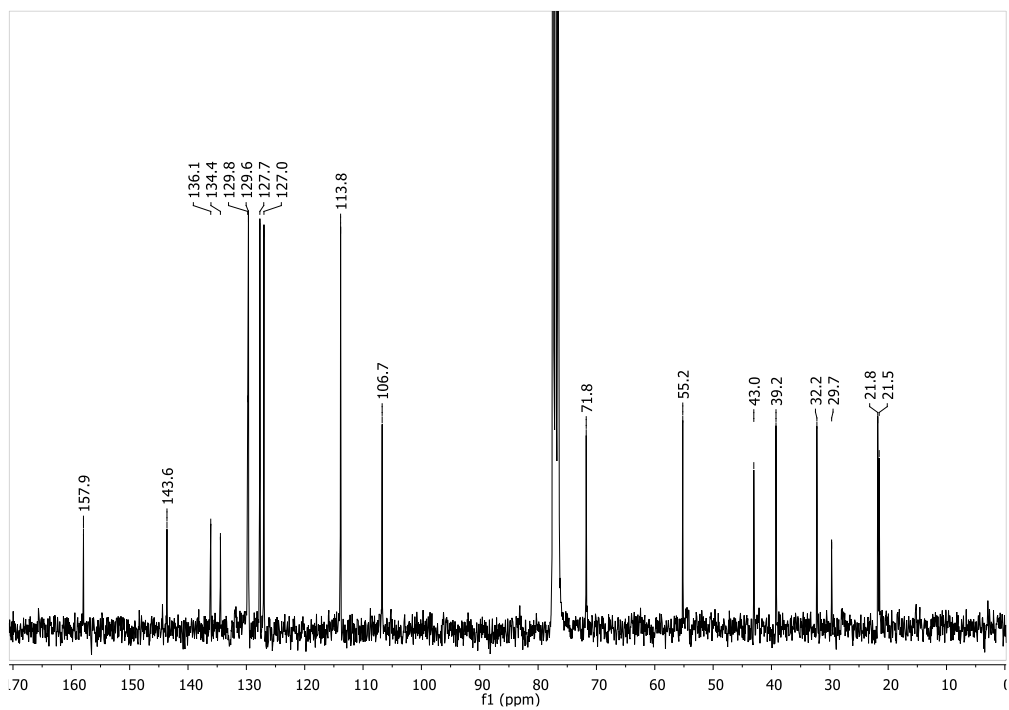
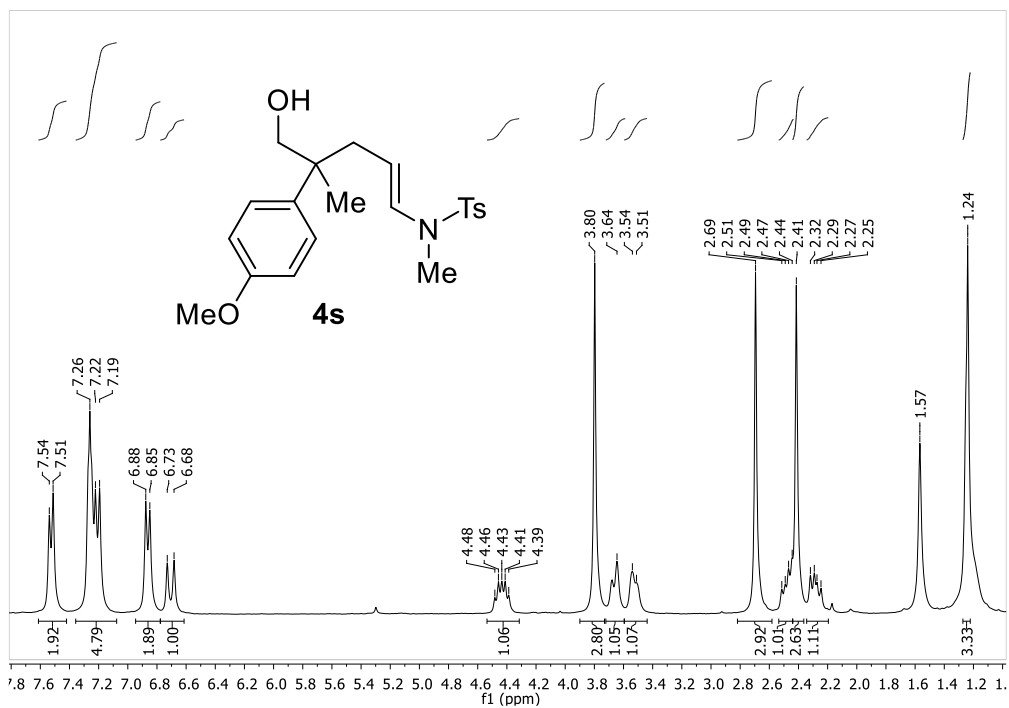


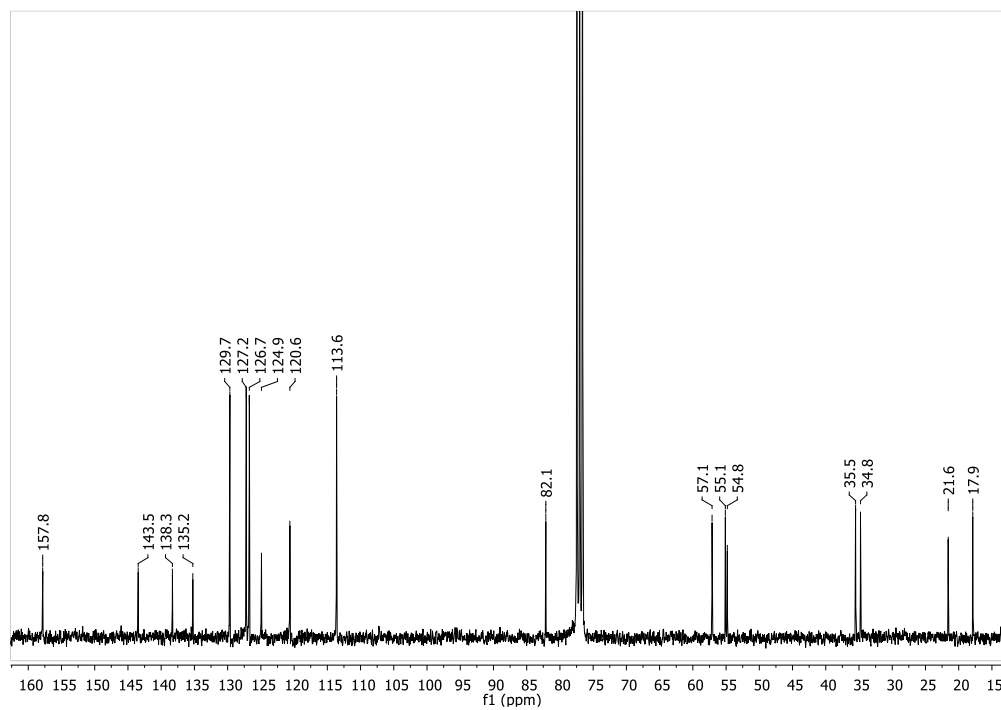
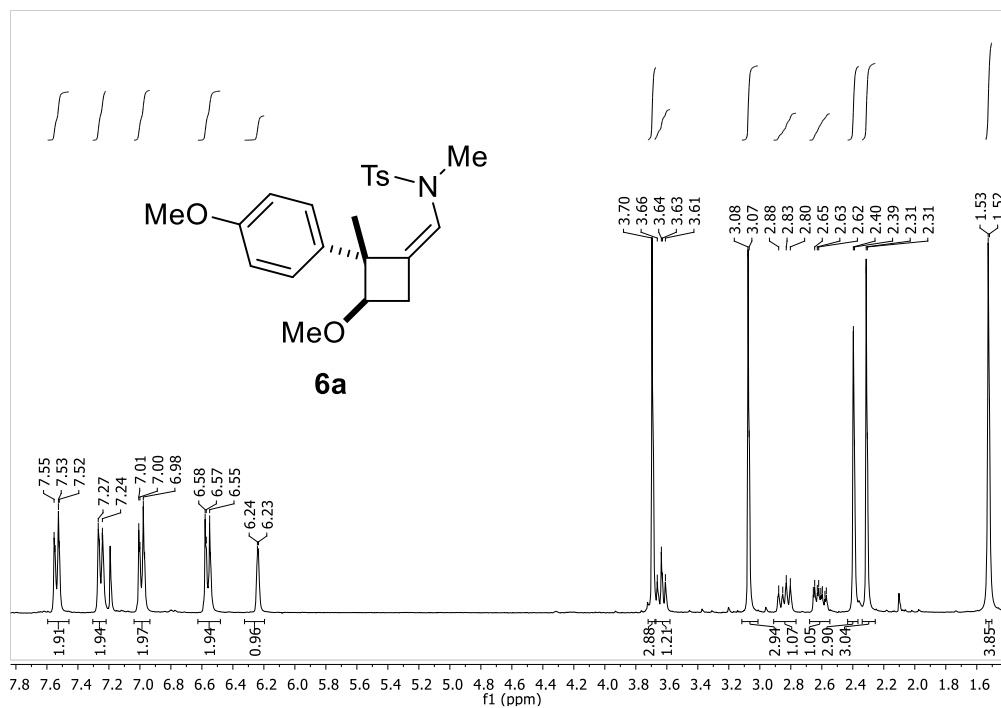


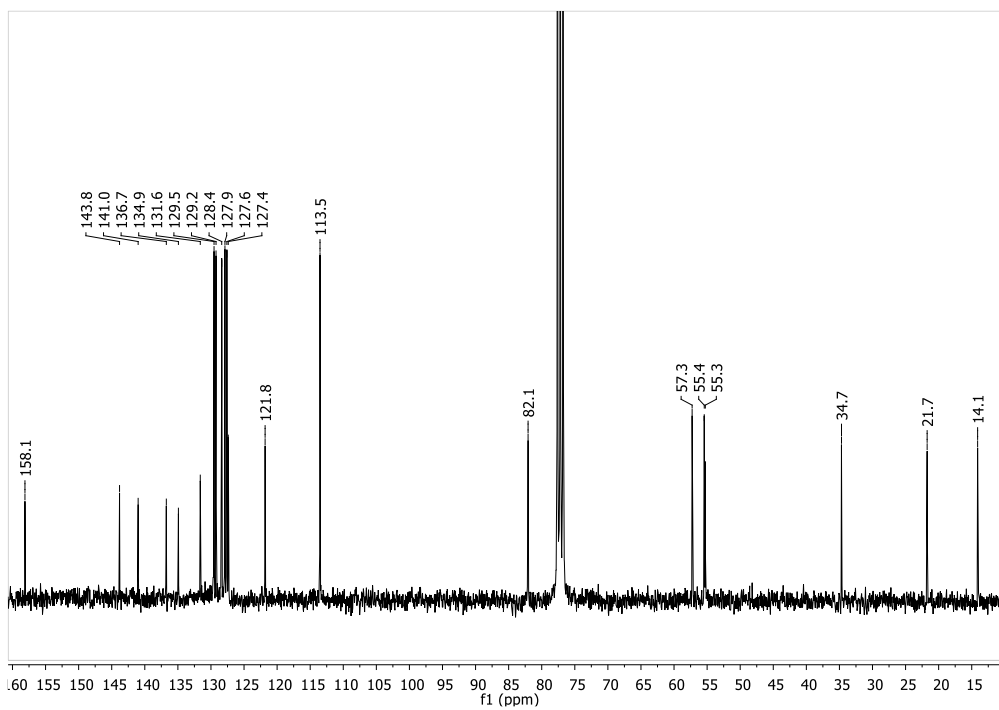
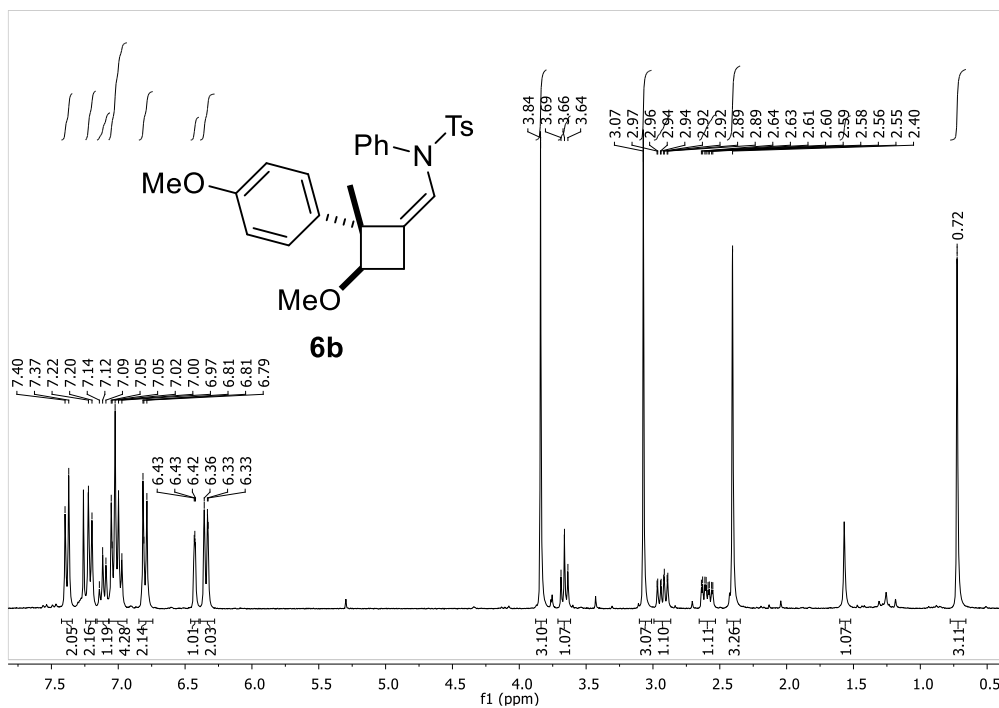


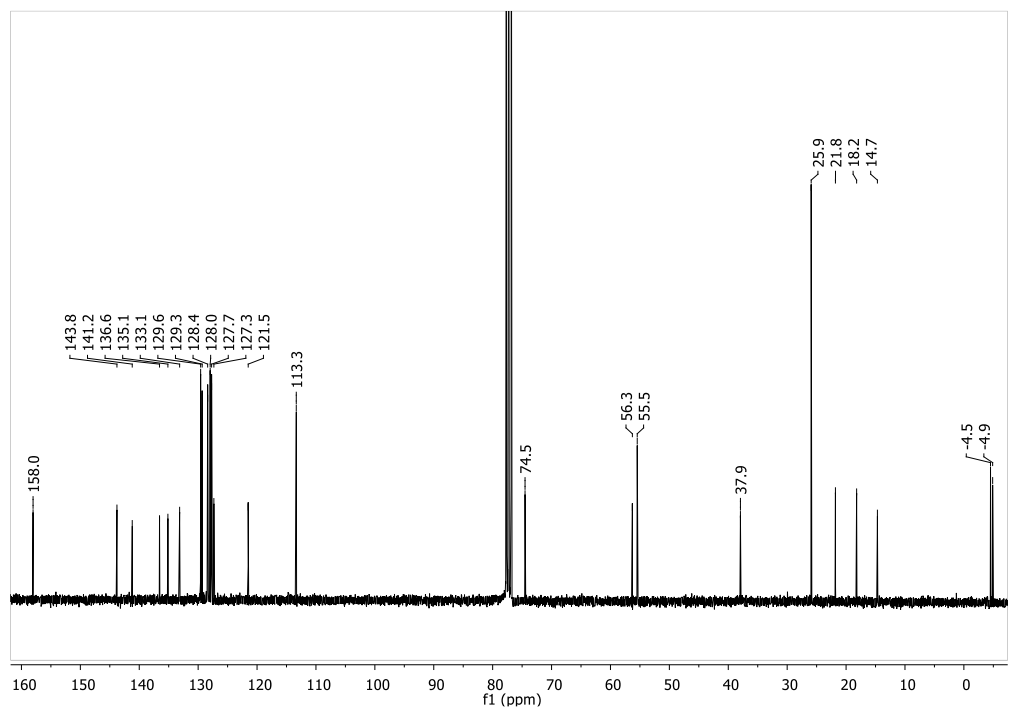
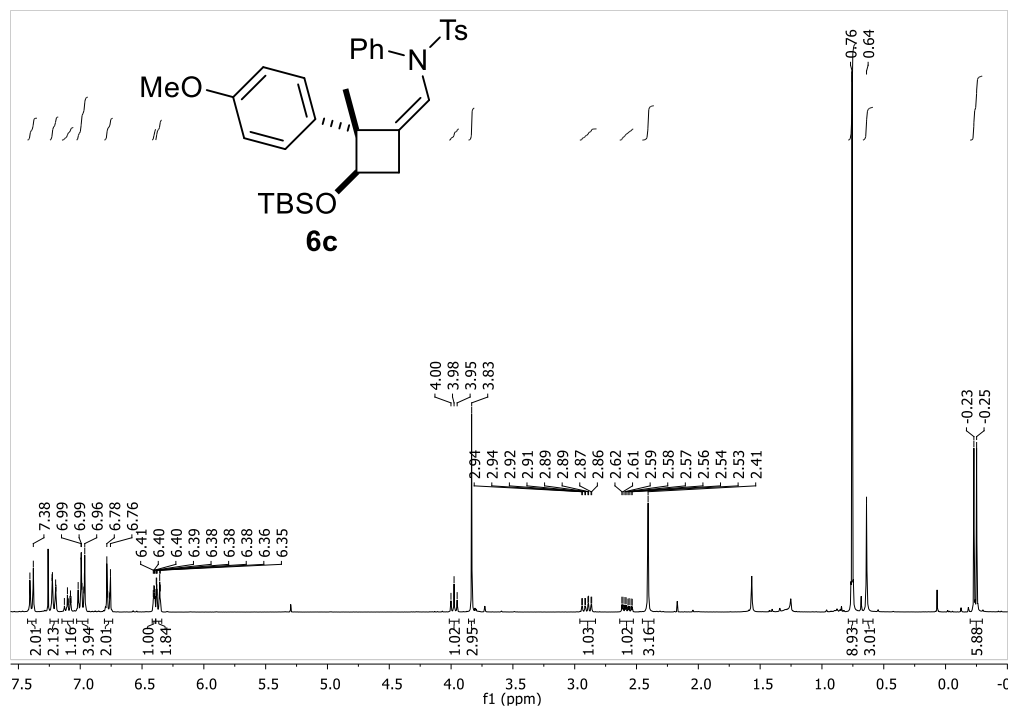


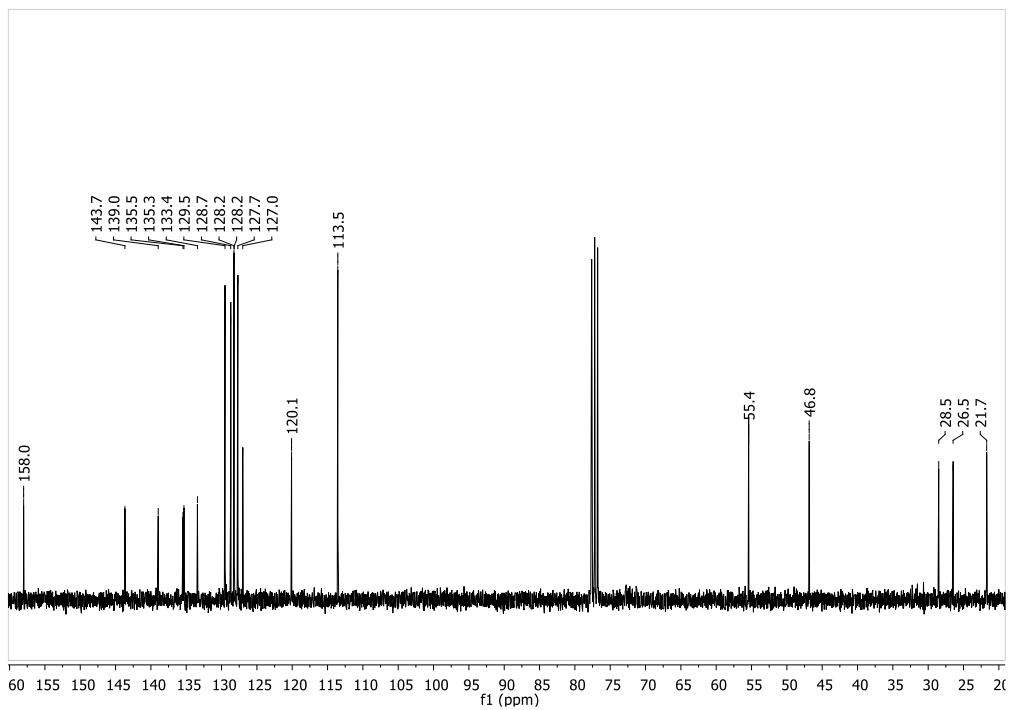
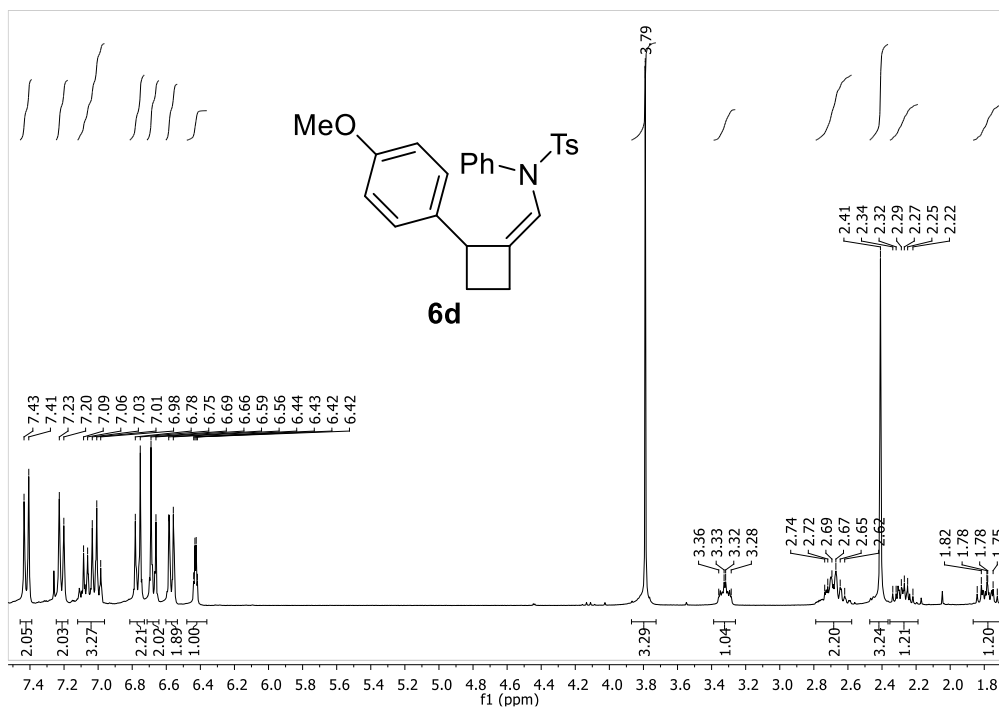


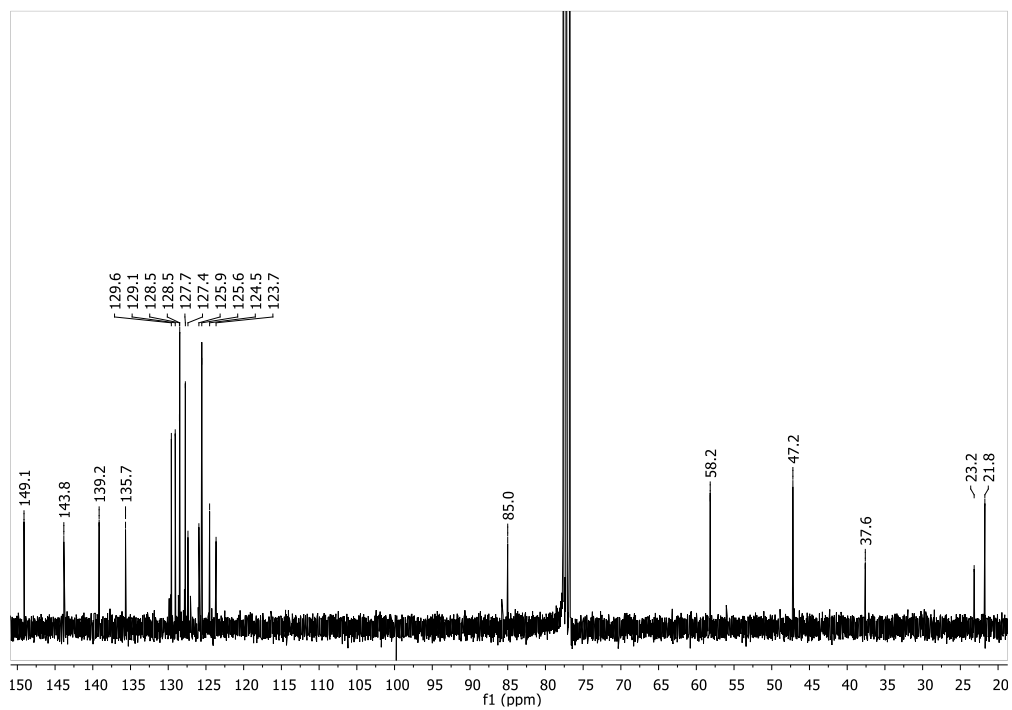
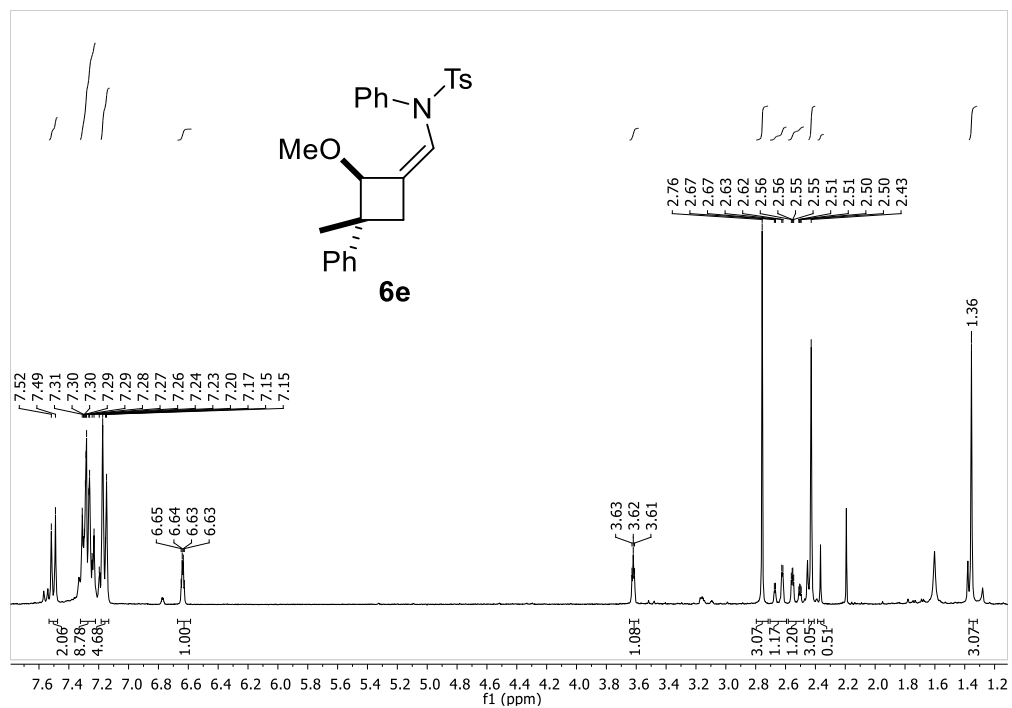


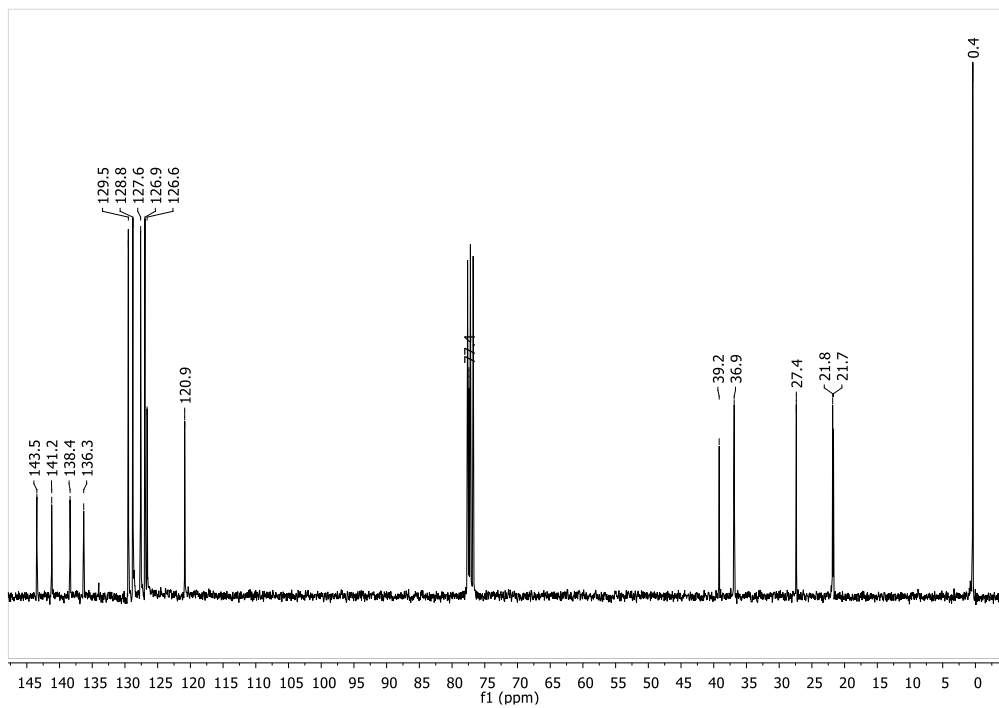
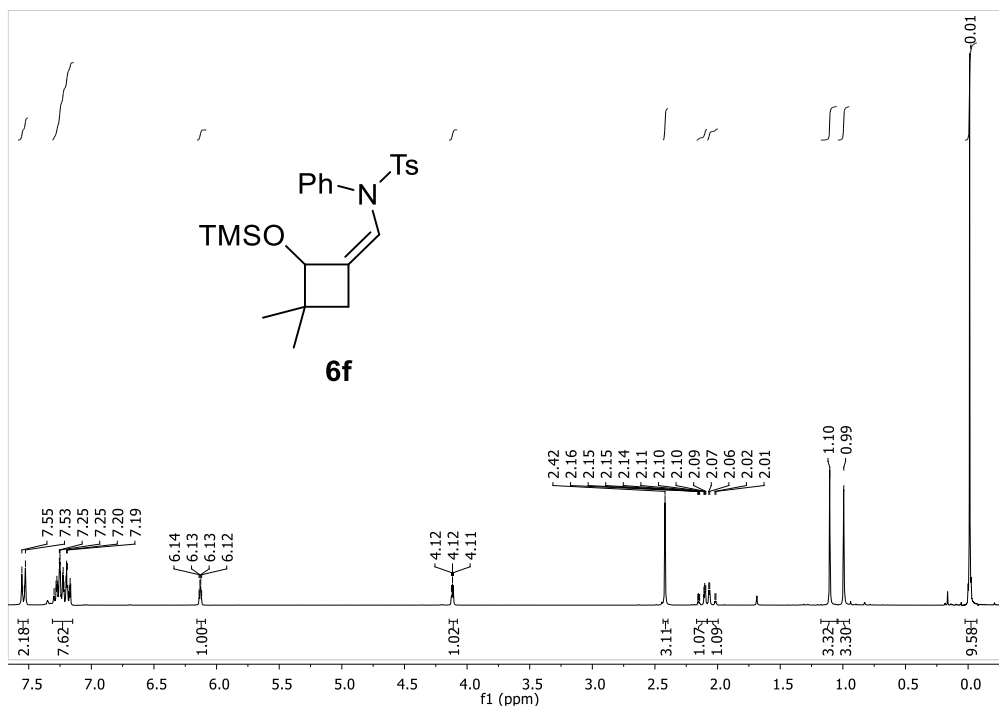


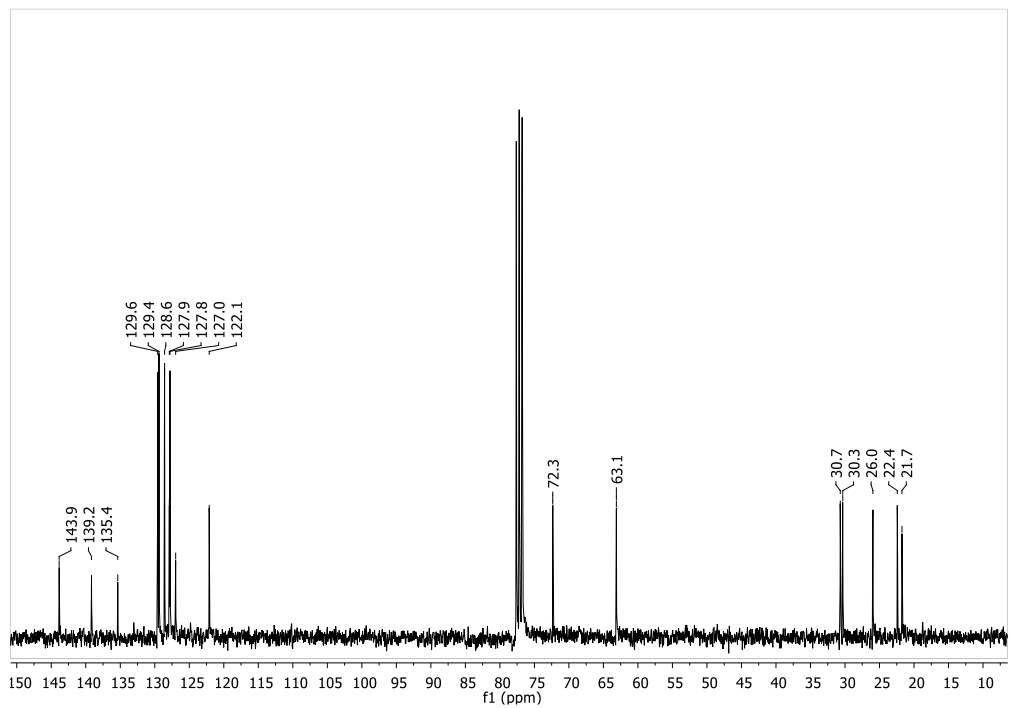
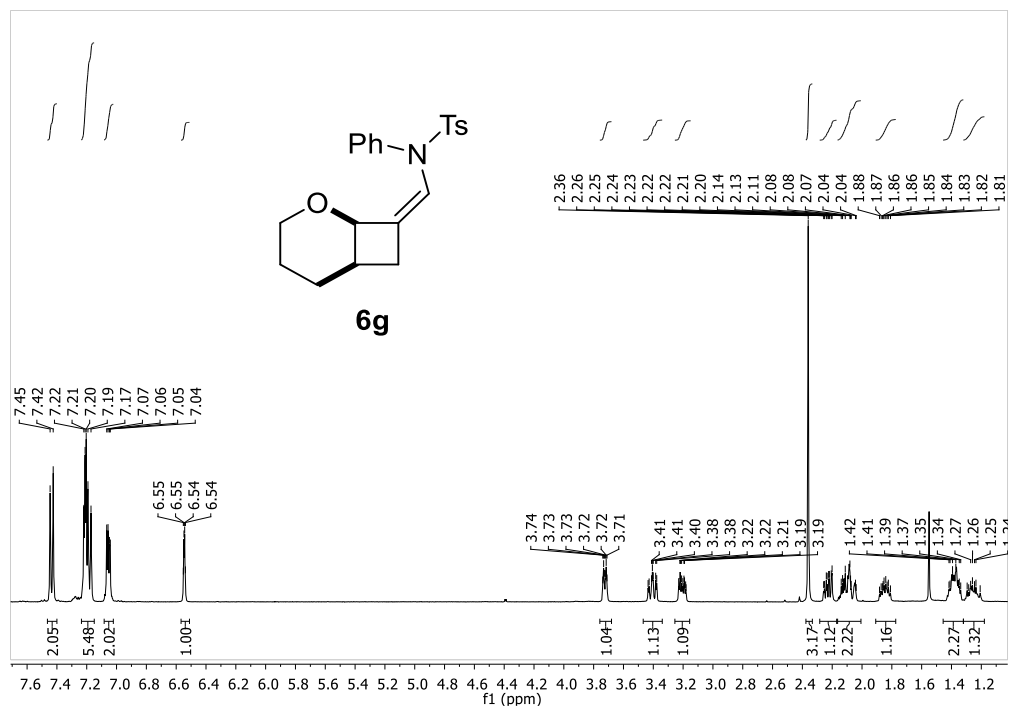


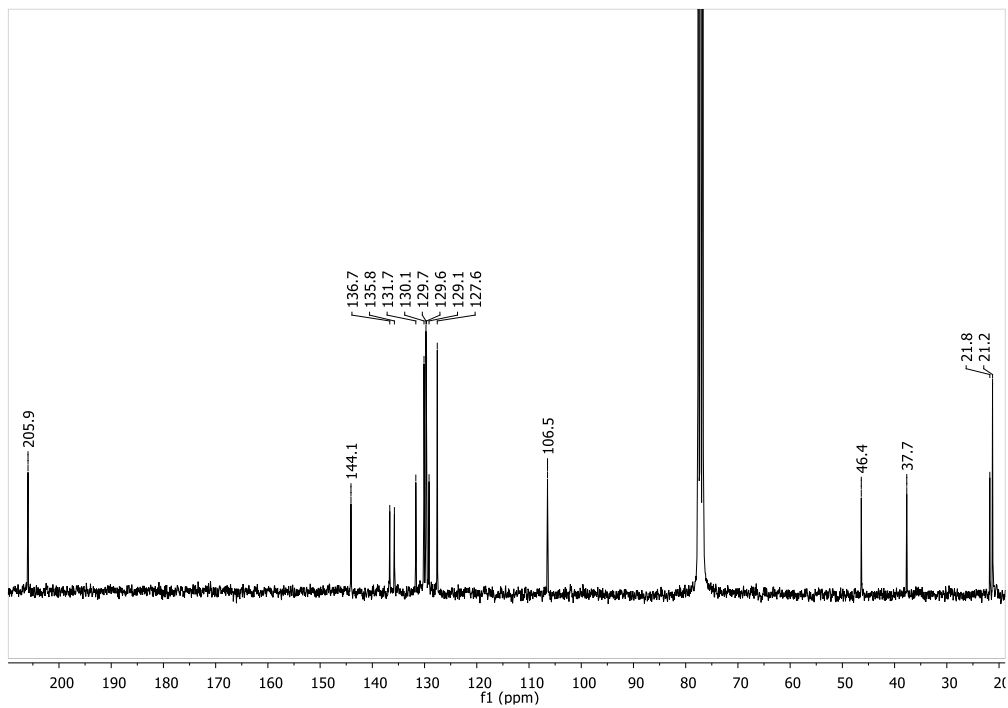
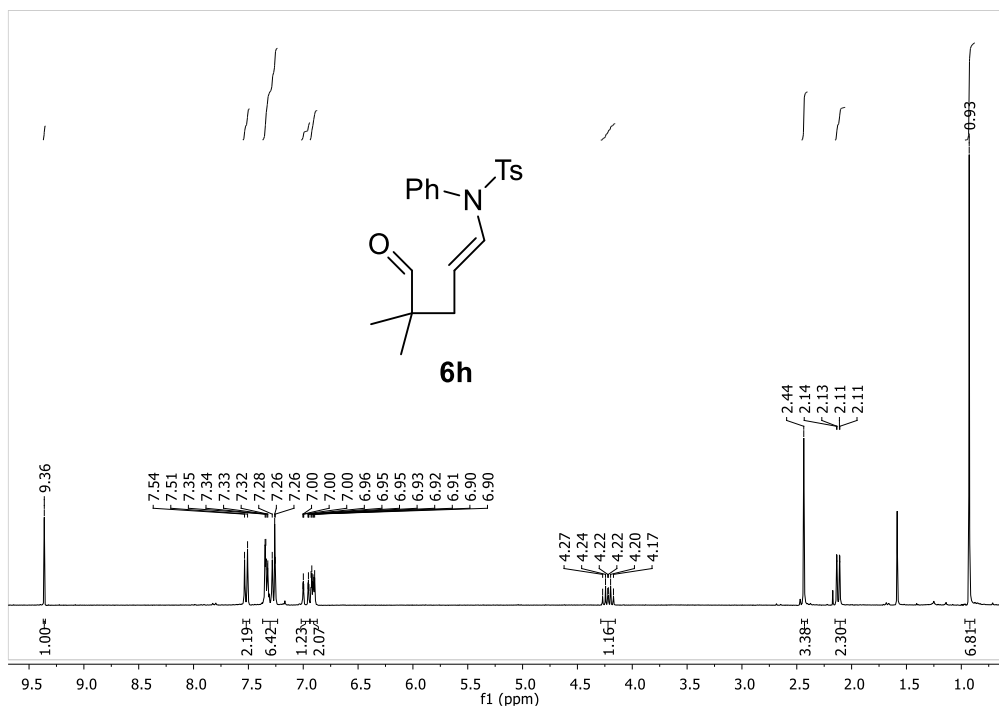


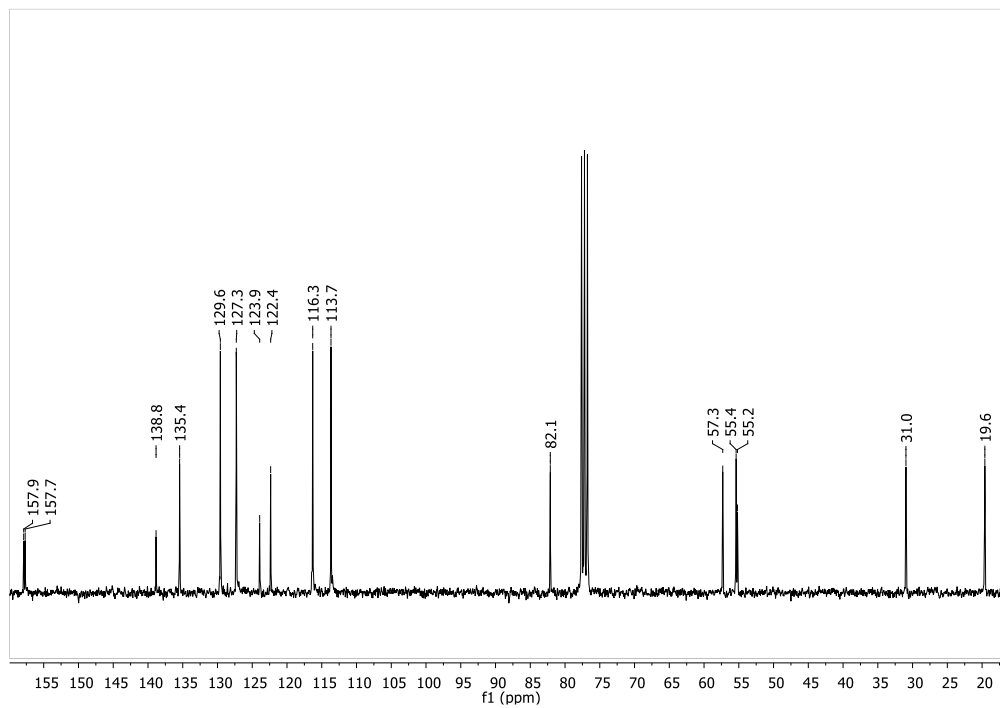
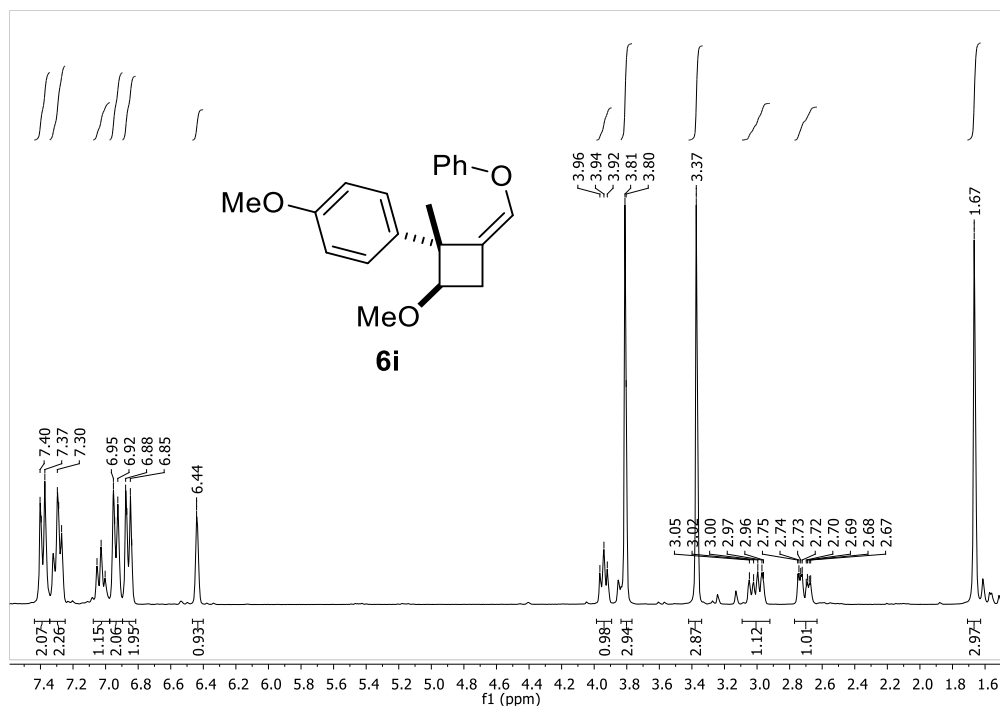


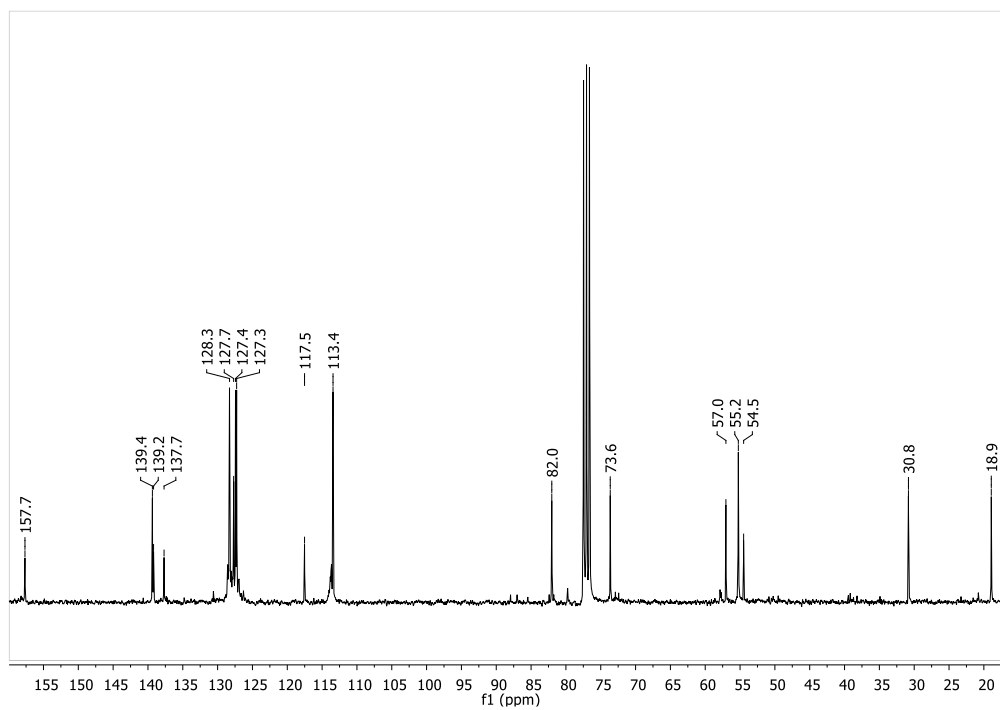
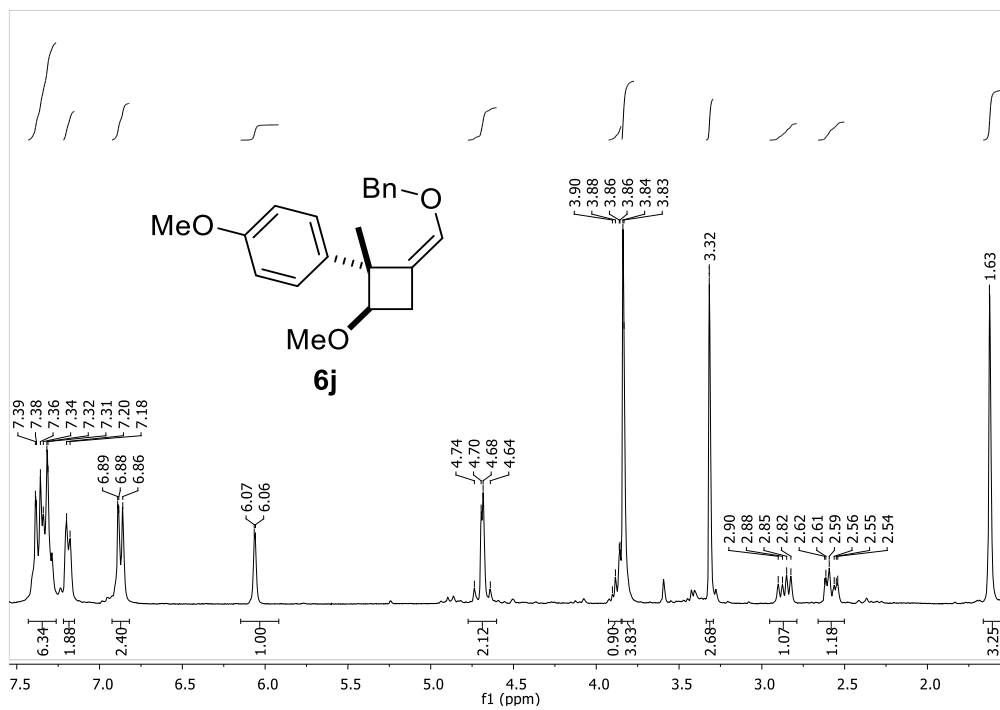


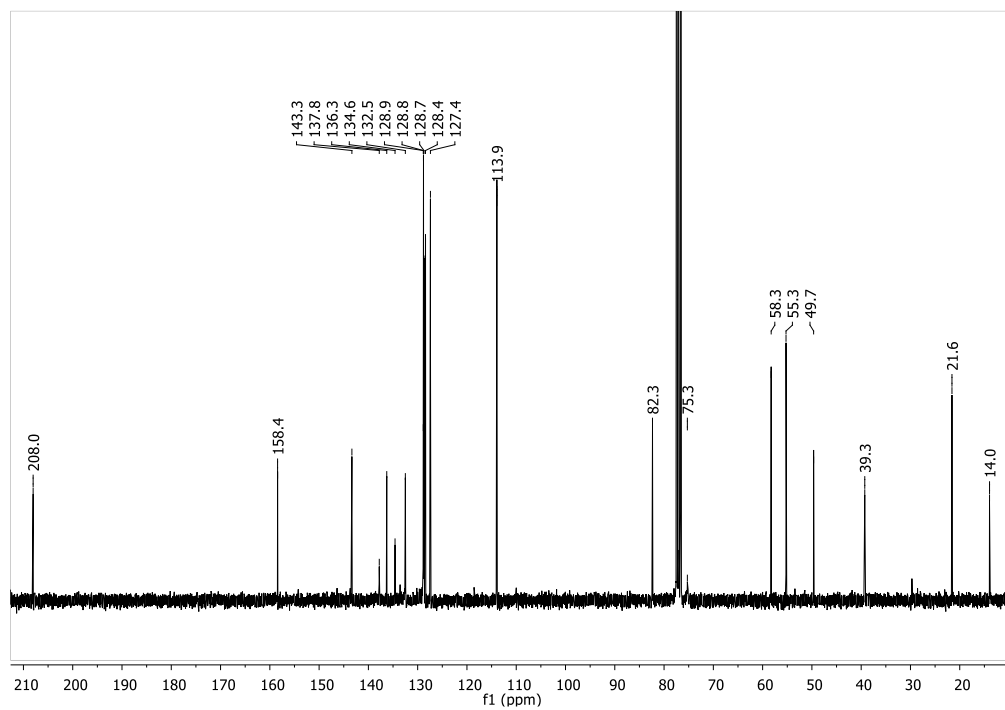
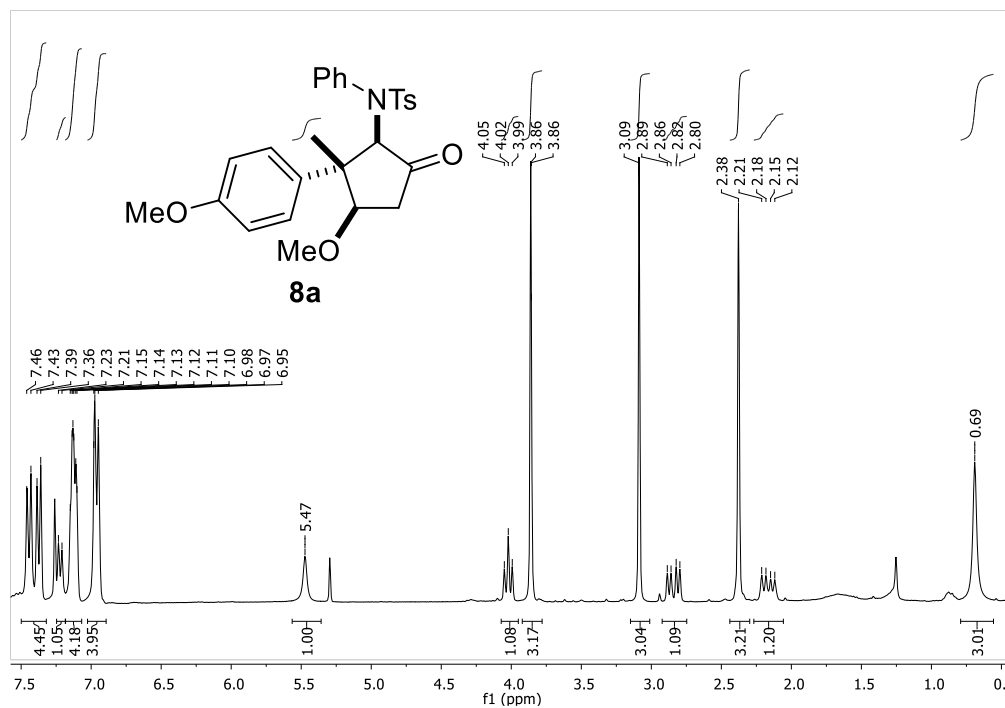


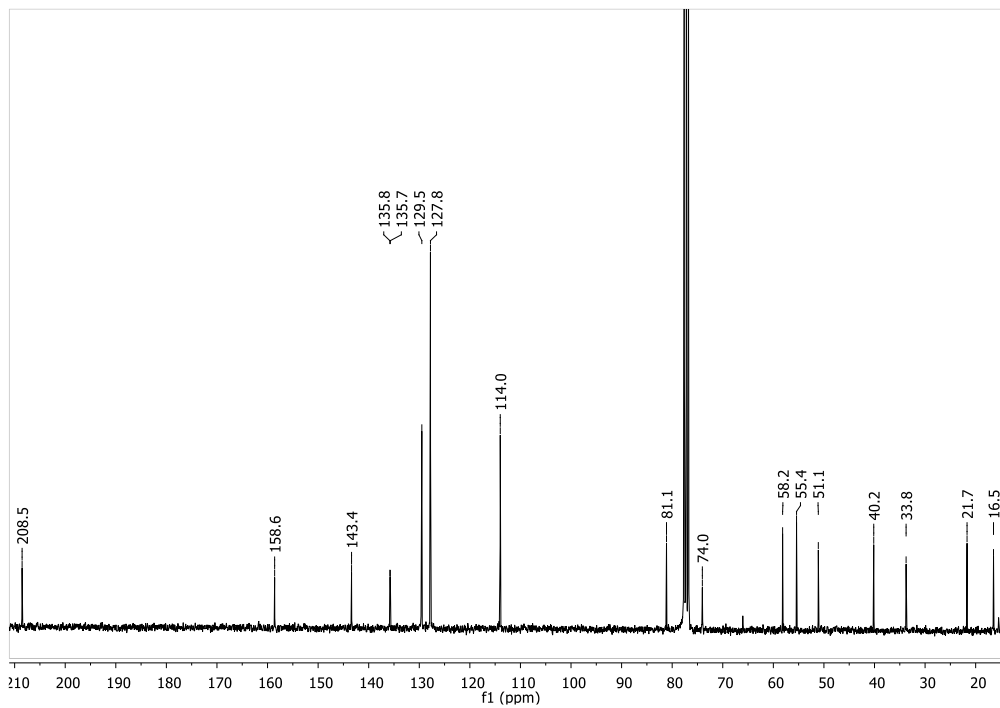
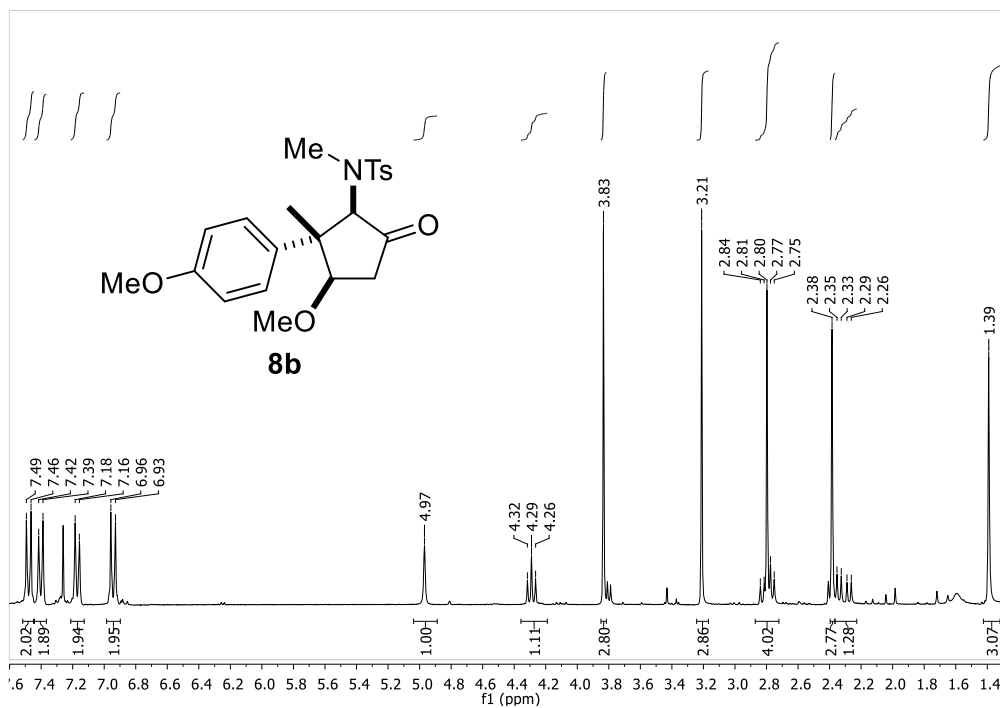


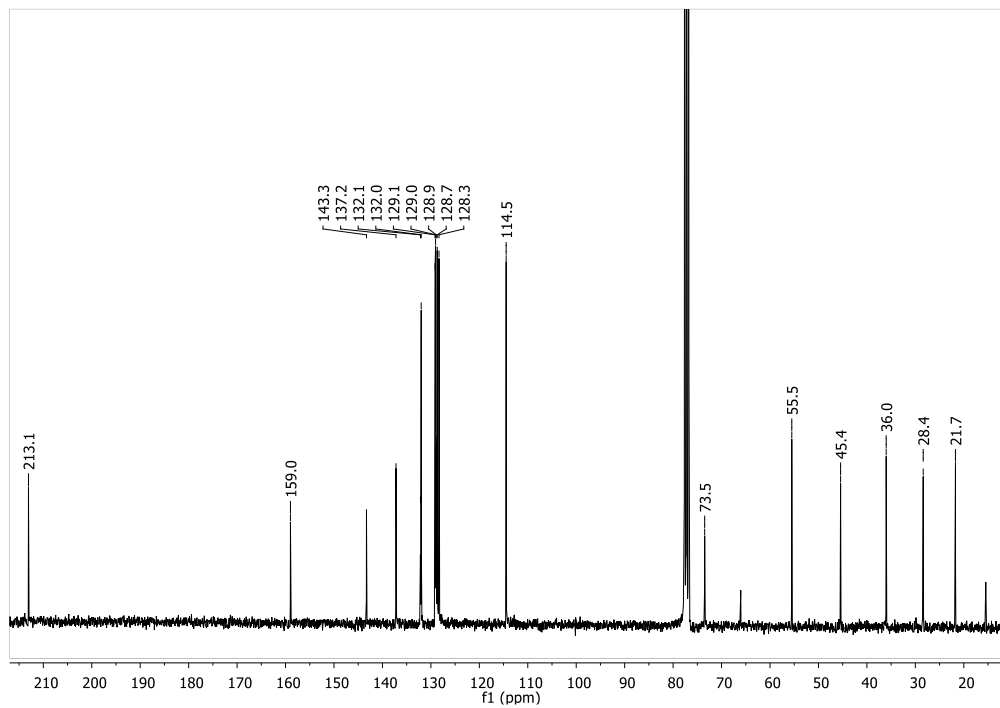
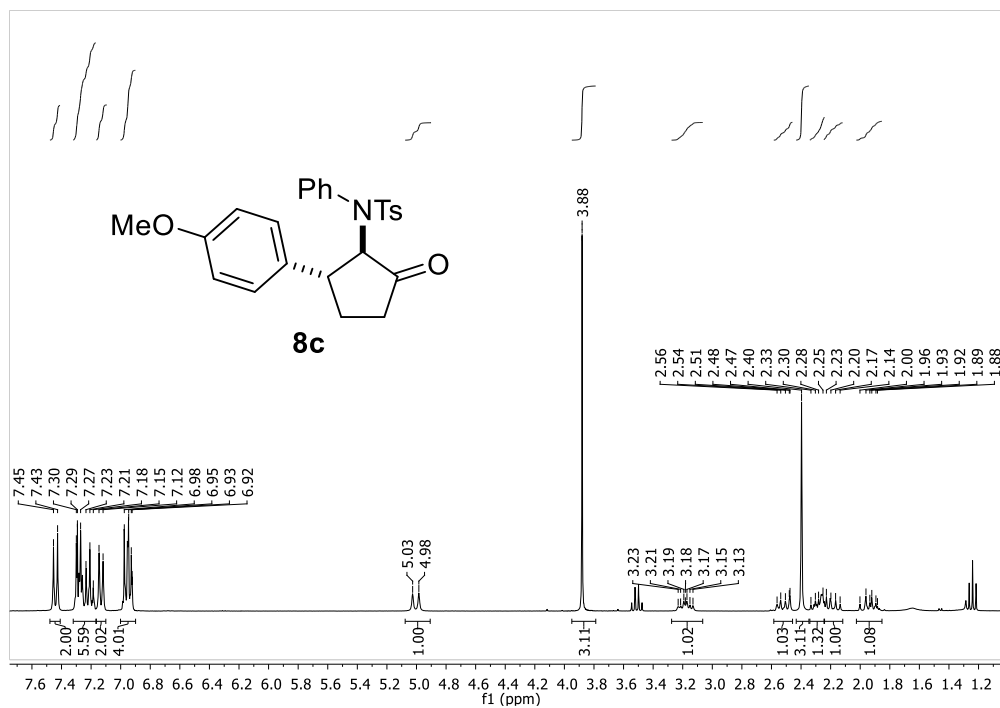


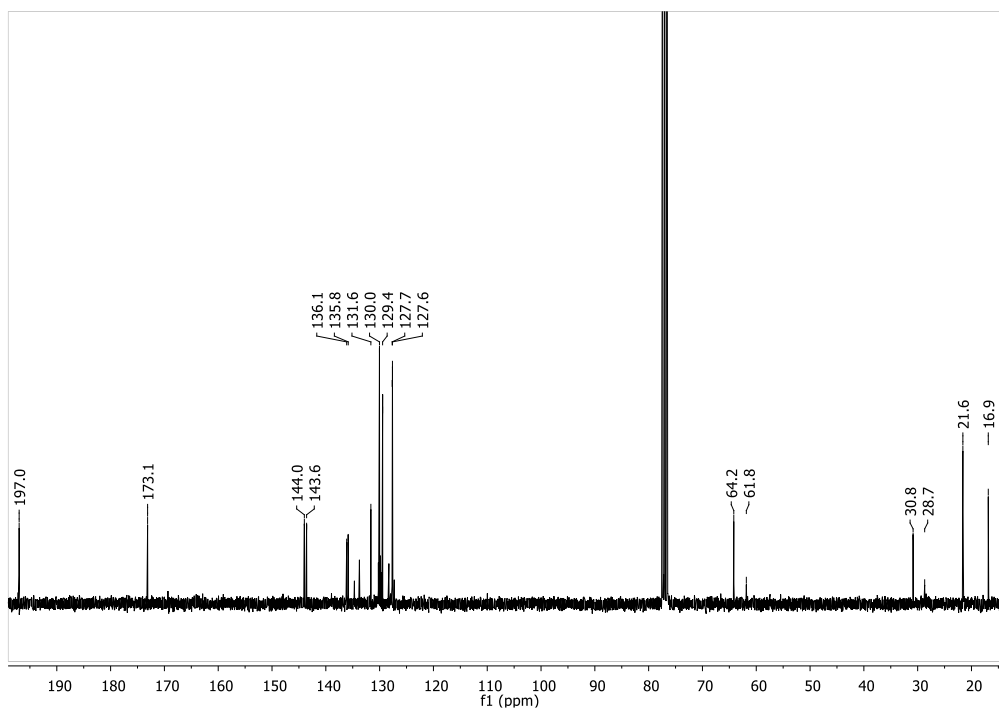
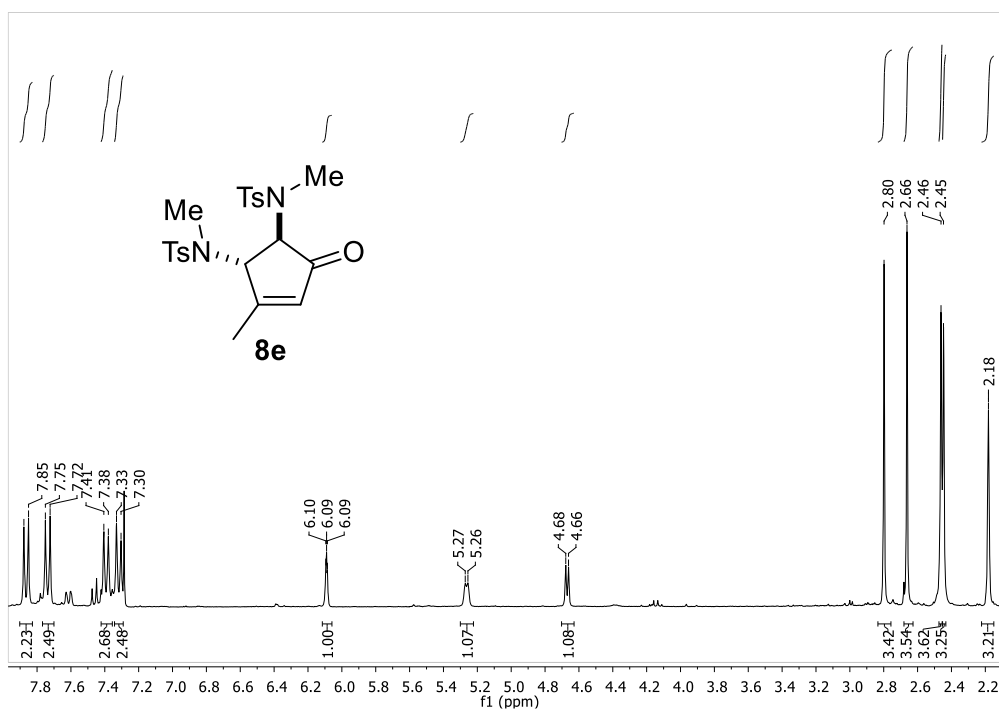


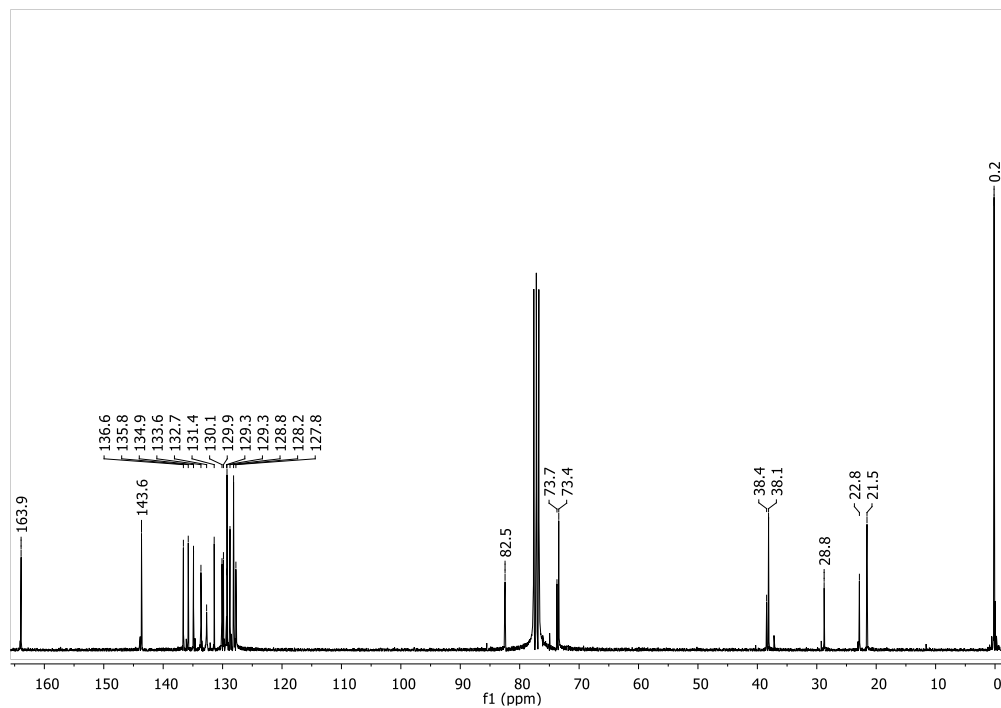
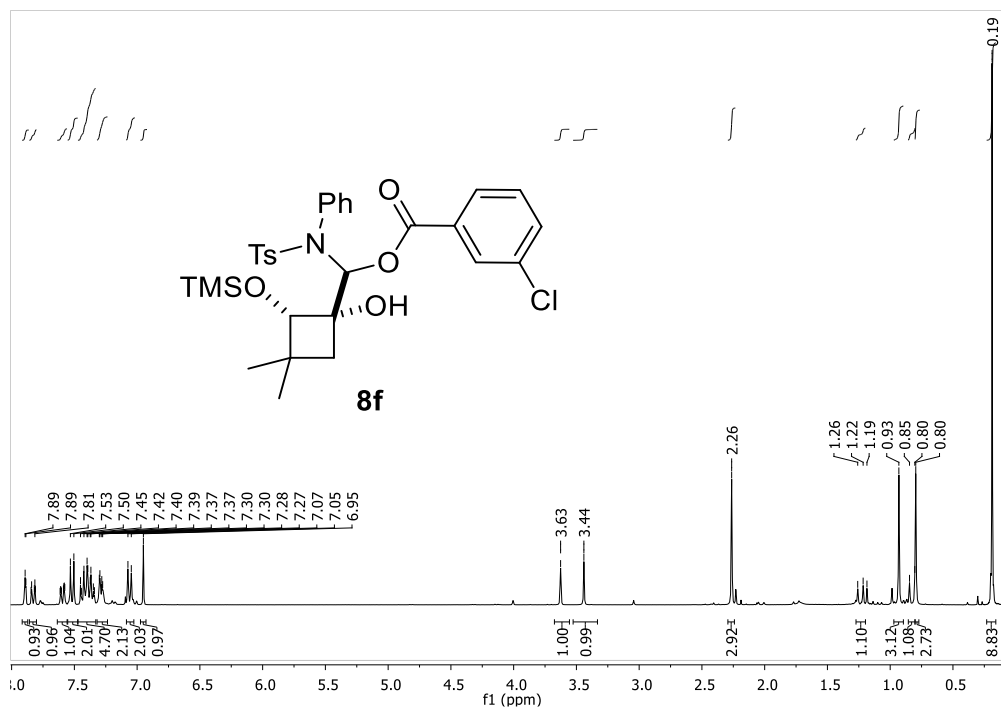




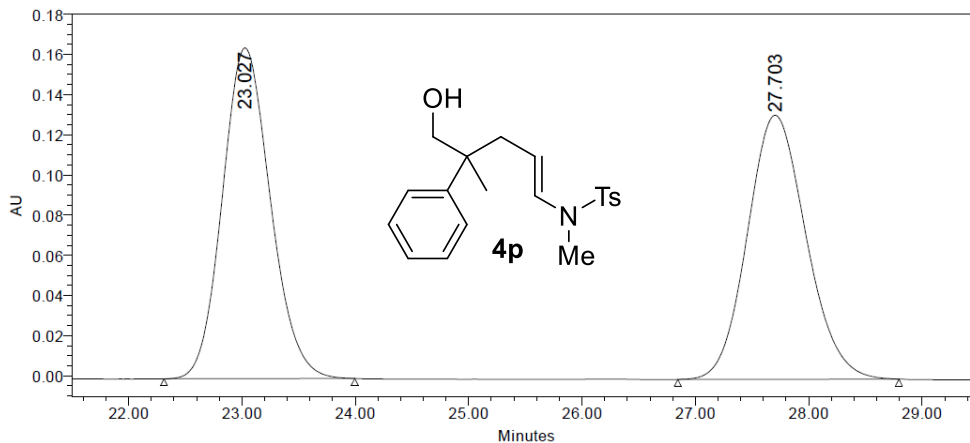




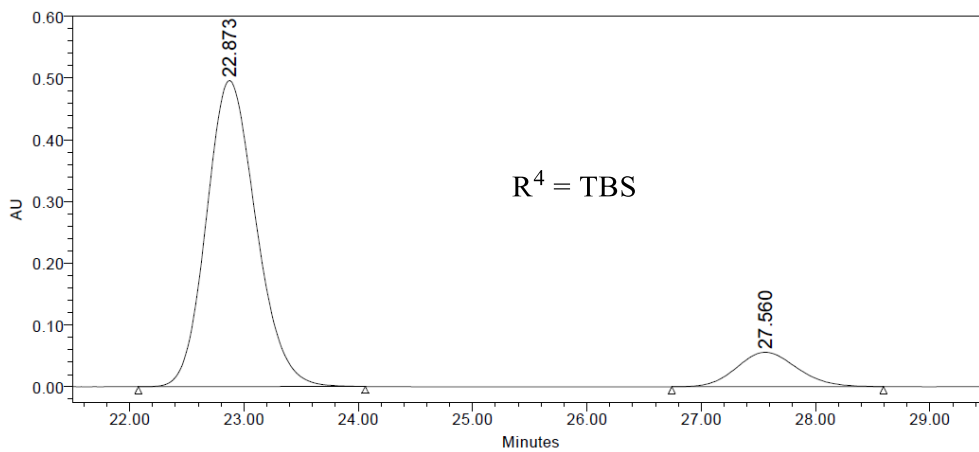




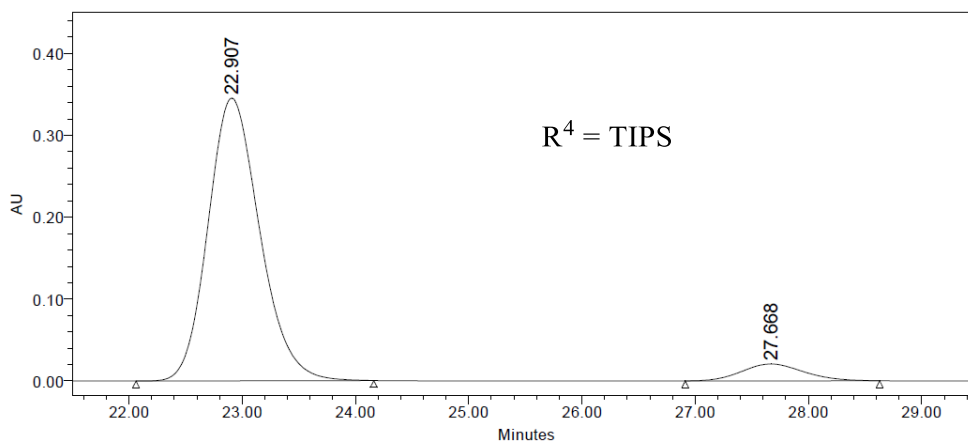
Anexo II

4p) (E)-N-(5-hidroxi-4-metil-4-fenilpent-1-en-1-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamidaCHIRALPAK ADH. Hexano : IPrOH 80:20, flujo 0.6 ml/min (λ 250.8 nm)**Peak Results**

	RT	Area	Height	% Area
1	23.027	4853493	164781	50.65
2	27.703	4729833	131515	49.35

**Peak Results**

	RT	Area	Height	% Area
1	22.873	14958071	495830	87.93
2	27.560	2052768	55754	12.07

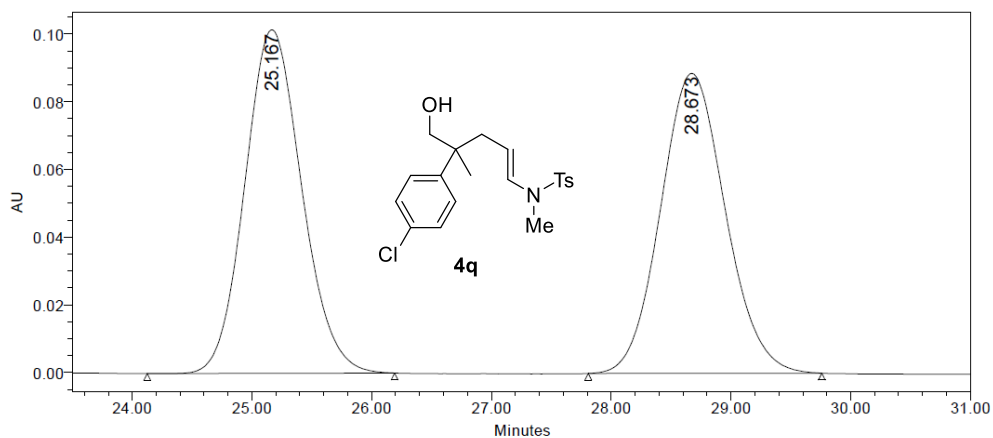


Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	22.907	10964947	345520	93.30
2	27.668	787076	20608	6.70

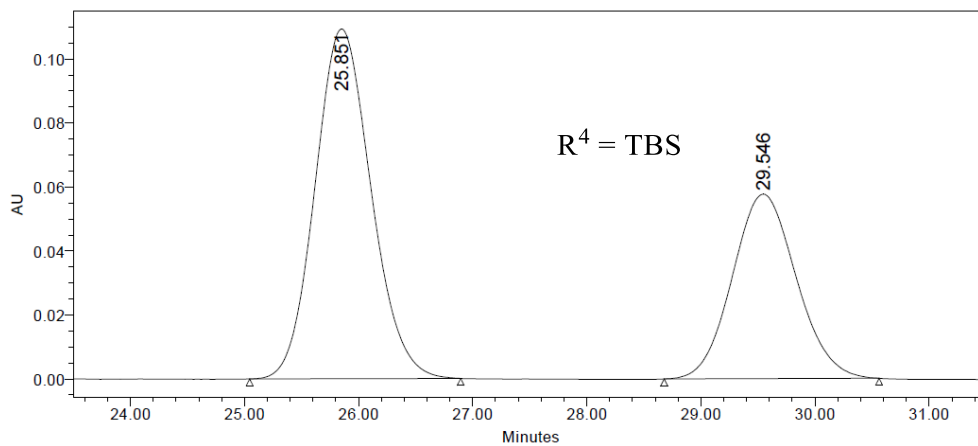
4q) (E)-N-(4-(4-clorofenil)-5-hidroxi-4-metilpent-1-en-1-il)-N,4-dimetilbenceno sulfonamida

CHIRALPAK ADH. Hexane : iPrOH 80:20, flujo 0.6 ml/min (λ 252.0 nm)



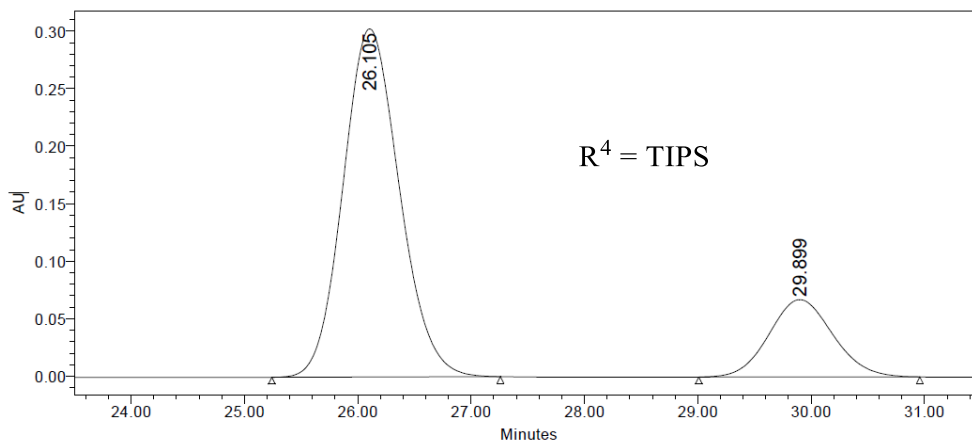
Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	25.167	3348849	101552	50.17
2	28.673	3325823	88616	49.83



Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	25.851	3728469	109405	62.38
2	29.546	2248549	57698	37.62

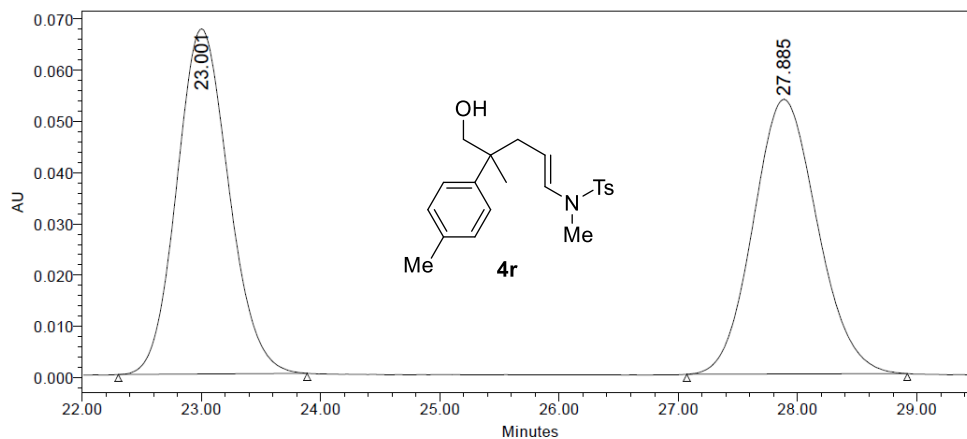


Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	26.105	10466781	302747	79.90
2	29.899	2632929	67190	20.10

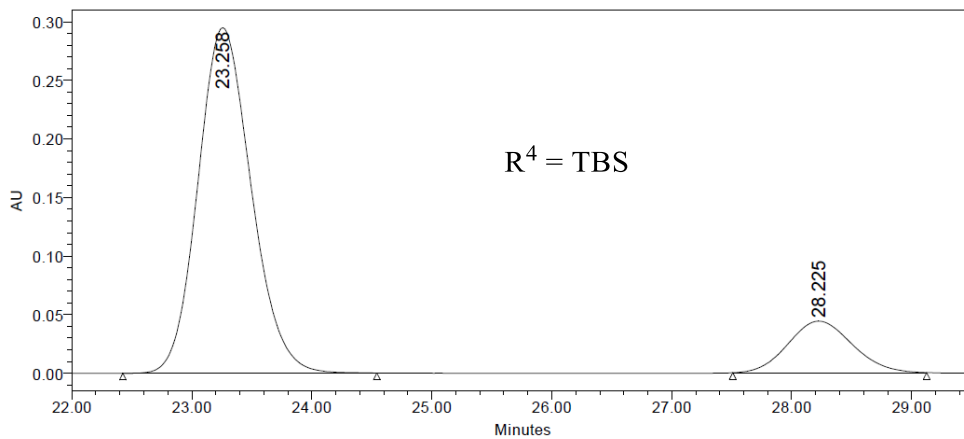
4r) (E)-N-(5-hidroxi-4-metil-4-(p-tolil)pent-1-en-1-il)-N,4-dimetilbenceno sulfonamida

CHIRALPAK ADH. Hexano : IPrOH 80:20, flujo 0.6 ml/min (λ 252.0 nm)



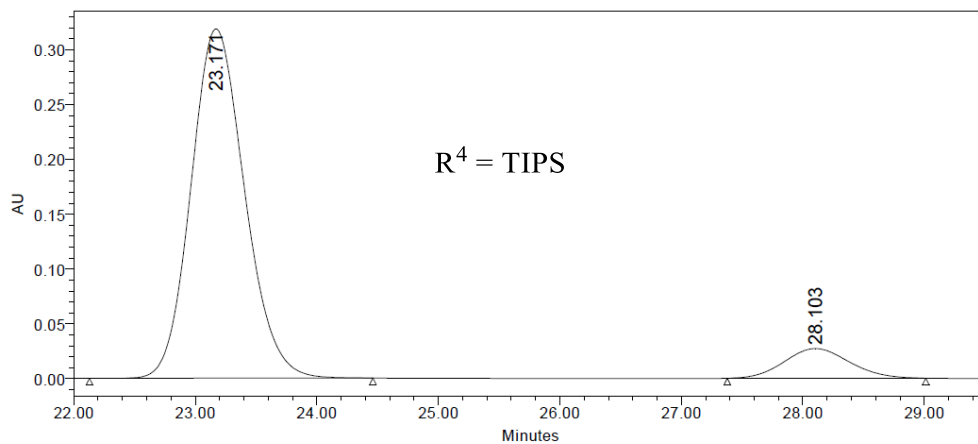
Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	23.001	2040503	67388	50.44
2	27.885	2004541	53583	49.56



Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	23.258	9082866	294750	84.76
2	28.225	1632896	43965	15.24

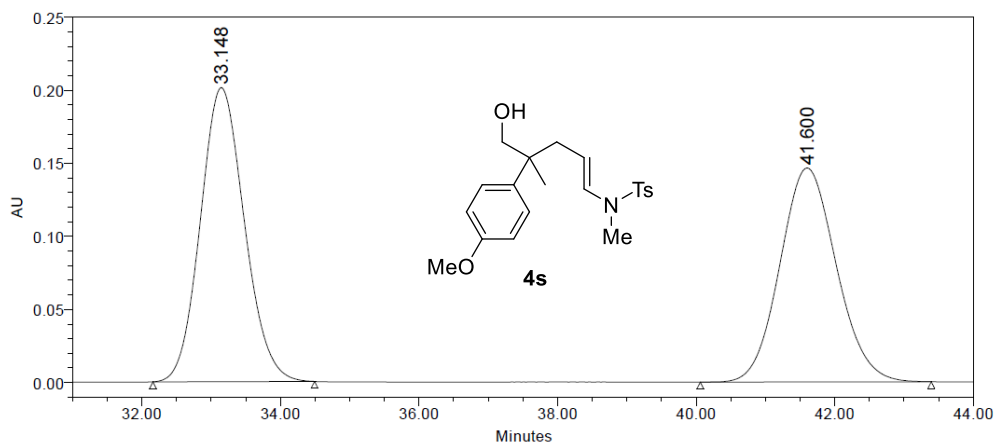


Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	23.171	9750357	318652	90.66
2	28.103	1004526	27054	9.34

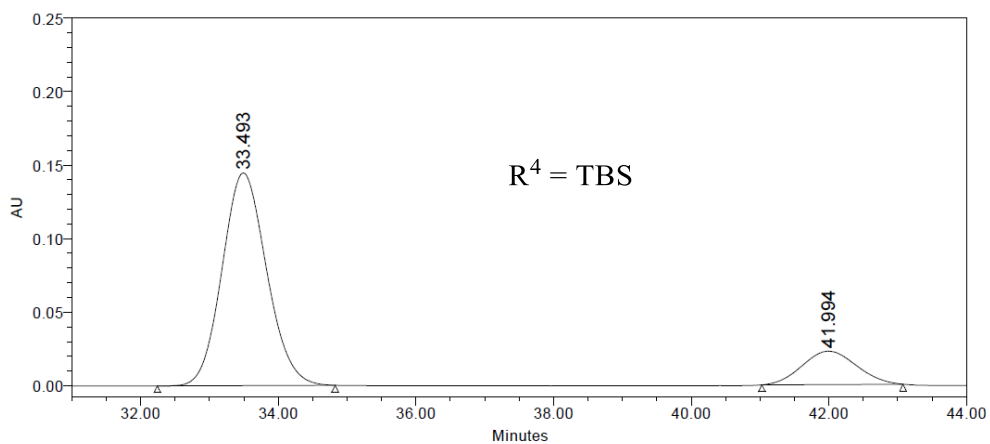
4s) (E)-N-(5-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-4-metilpent-1-en-1-il)-N,4-dimetilbenceno sulfonamida

CHIRALPAK ADH. Hexano : IPrOH 80:20, flujo 0.6 ml/min ($\lambda_{254.4 \text{ nm}}$)



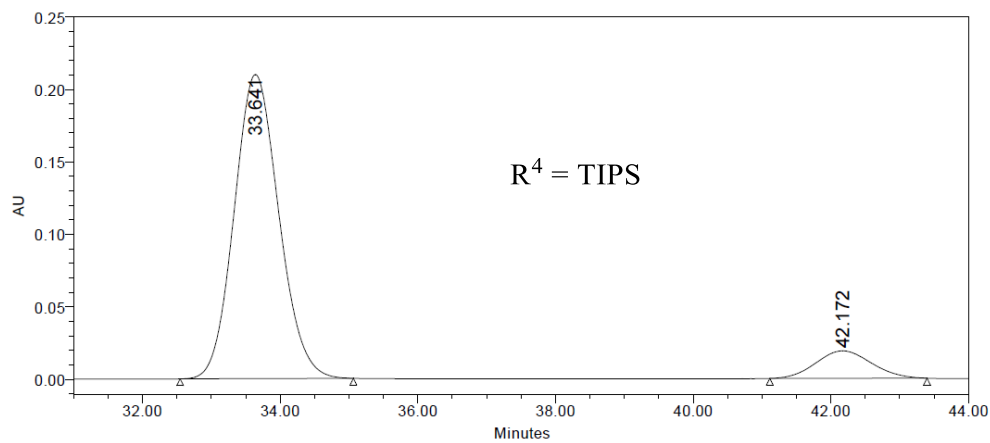
Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	33.148	8887738	201301	51.77
2	41.600	8278581	146495	48.23



Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	33.493	6495179	144691	83.93
2	41.994	1243578	22693	16.07



Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	33.641	9466719	209910	89.90
2	42.172	1063149	18986	10.10