



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica
Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química

**Activación carbofílica de enlaces múltiples carbono-carbono.
Reacciones de migración de ésteres propargílicos
promovidas por IPy_2BF_4 y de cicloadición intermolecular
catalizadas por complejos de oro(I).**

Tatiana Suárez Rodríguez

Tesis Doctoral

2018



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Activación carbofílica de enlaces múltiples carbono-carbono. Reacciones de migración de ésteres propargílicos promovidas por IPy ₂ BF ₄ y de cicloadición intermolecular catalizadas por complejos de oro(I).	Inglés: Carbophilic activation of unsaturated carbon-carbon bonds. IPy ₂ BF ₄ -promoted propargylic ester rearrangement and gold(I)-catalyzed intermolecular cycloaddition reactions.
2.- Autor	
Nombre: TATIANA SUÁREZ RODRÍGUEZ	DNI/Pasaporte/NIE: -V
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 activación carbofílica de enlaces múltiples Carbono-Carbono. En ella se describen nuevas transformaciones promovidas por tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio(I) (IPy₂BF₄) o catalizadas por complejos de oro(I), que permiten acceder de manera sencilla a estructuras de naturaleza diversa. La Memoria se divide en tres capítulos atendiendo a la especie carbofílica activante y a la naturaleza de la transformación descrita.

En el primer capítulo se recoge un nuevo método de síntesis regioselectiva de α -yodoenonas promovida por el reactivo IPy₂BF₄ a partir de ésteres propargílicos. En esta transformación se propone una activación y yodofuncionalización del sustrato propargílico en ausencia de un metal.

En el segundo capítulo se aborda un estudio de la reactividad de azaheptafulvenos frente a alenamidas, inamidias e inoléteres en presencia de catalizadores de oro(I). El proceso descrito da acceso a derivados de dihidroazaazuleno de forma regioselectiva. La transformación global constituye una cicloadición formal [8+2], que se puede justificar a través de un ataque del azaheptafulveno al intermedio electrófilo generado por activación del aleno/alquino con el complejo de oro.

Finalmente, en el tercer capítulo se pone de manifiesto la reactividad diferencial de arilinoléteres frente a enoléteres en presencia de catalizadores de oro(I). Esta metodología permite la síntesis regio- y diastereoselectiva de derivados de cromeno. Los compuestos finales pueden considerarse como el resultado de una cicloadición formal [4+2] en la que el sistema acetilénico, activado por el complejo de oro(I), es atacado intermolecularmente por el alqueno. El intermedio así formado evolucionaría al sistema cíclico final a través de un proceso de tipo Friedel-Crafts intramolecular.



RESUMEN (en Inglés)

This dissertation presents the results obtained in the IPy₂BF₄ or gold(I) activation of different unsaturated systems that results in the development of new intermolecular promoted or catalytic processes. Based on the nature of the carbophilic species and the transformation presented, this Manuscript is divided in three sections.

The first chapter is focused on the development of new methodologies for the stoichiometric synthesis of α -iodoenones from propargylic esters. The reaction takes place in a regioselective manner and the employment of a metal source is avoided by using the reagent IPy₂BF₄ both as the carbophilic specie and the iodine source.

The second chapter deals with the intermolecular gold(I) catalyzed reaction between azaheptafulvenes and alenamides, ynamides and ynol ethers. This methodology allows the construction of medium size rings by a formal [8+2] cycloaddition reaction in a straightforward strategy to access dihydroazaazulene derivatives. The process could be explained by the nucleophilic attack of the azaheptafulvene to the allene/alkyne-gold(I) electrophilic intermediate.

The last chapter describes the unique reactivity of arylnol ethers in the gold(I) catalyzed intermolecular formal [4+2] reaction with enol ethers for the regio- and diastereoselective synthesis of chromenes. In this transformation, the alkyne-gold(I) complex reacts with the alkene to generate an intermediate that evolves via intramolecular Friedel-Crafts cyclization.

A mi familia. A ti.

Agradecimientos

Son muchas las personas que han contribuido de alguna manera al desarrollo y finalización de este trabajo. En estas líneas quisiera poner de manifiesto mi gratitud por la ayuda que he recibido.

En primer lugar, expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis, el Prof. Dr. Alfredo Ballesteros y el Dr. Ángel Luis Suárez por sus enseñanzas y la ayuda prestada durante estos años y por haber confiado en mí para formar parte de su grupo de investigación. Gracias también al Prof. Dr. José Manuel González.

Quisiera extender mis agradecimientos al resto de profesores, por sus palabras de ánimo y por haber contribuido a mi formación tanto antes como durante el doctorado.

A todos lo compañeros de laboratorio y a aquellos que durante este tiempo os habéis convertido en amigos. Por vuestro apoyo y por haberme enseñado tanto.

Gracias al personal de los servicios de RMN, Análisis de Rayos X y Masas de las Universidades de Oviedo, Vigo y Burgos.

Thanks to Prof. Dr. Cristina Nevado for letting me join her research group in the University of Zürich. It was a very rewarding experience to me.

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

A mi familia y amigos, por su apoyo constante y por su cariño. Una de las partes más satisfactorias de este trabajo ha sido poder compartirlo con vosotros.

Resumen

La presente Memoria se enmarca dentro del campo de la activación carbofílica de enlaces múltiples Carbono-Carbono. En ella se describen nuevas transformaciones promovidas por tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio(I) (IPy₂BF₄) o catalizadas por complejos de oro(I), que permiten acceder de manera sencilla a estructuras de naturaleza diversa. La Memoria se divide en tres capítulos atendiendo a la especie carbofílica activante y a la naturaleza de la transformación descrita.

En el primer capítulo se recoge un nuevo método de síntesis regioselectiva de α -yodoenonas promovida por el reactivo IPy₂BF₄ a partir de ésteres propargílicos. En esta transformación se propone una activación y yodofuncionalización del sustrato propargílico en ausencia de un metal.

En el segundo capítulo se aborda un estudio de la reactividad de azaheptafulvenos frente a alenamidas, inamidas e inoléteres en presencia de catalizadores de oro(I). El proceso descrito da acceso a derivados de dihidroazaazuleno de forma regioselectiva. La transformación global constituye una cicloadición formal [8+2], que se puede justificar a través de un ataque del azaheptafulveno al intermedio electrófilo generado por activación del aleno/alquino con el complejo de oro.

Finalmente, en el tercer capítulo se pone de manifiesto la reactividad diferencial de arilinoléteres frente a enoléteres en presencia de catalizadores de oro(I). Esta metodología permite la síntesis regio- y diastereoselectiva de derivados de cromeno. Los compuestos finales pueden considerarse como el resultado de una cicloadición formal [4+2] en la que el sistema acetilénico, activado por el complejo de oro(I), es atacado intermolecularmente por el alqueno. El intermedio así formado evolucionaría al sistema cíclico final a través de un proceso de tipo Friedel-Crafts intramolecular.

Summary

This dissertation presents the results obtained in the IPy₂BF₄ or gold(I) activation of different unsaturated systems that results in the development of new intermolecular promoted or catalytic processes. Based on the nature of the carbophilic species and the transformation presented, this Manuscript is divided in three sections.

The first chapter is focused on the development of new methodologies for the stoichiometric synthesis of α -iodoenones from propargylic esters. The reaction takes place in a regioselective manner and the employment of a metal source is avoided by using the reagent IPy₂BF₄ both as the carbophilic specie and the iodine source.

The second chapter deals with the intermolecular gold(I) catalyzed reaction between azaheptafulvenes and alenamides, ynamides and ynol ethers. This methodology allows the construction of medium size rings by a formal [8+2] cycloaddition reaction in a straightforward strategy to access dihydroazaazulene derivatives. The process could be explained by the nucleophilic attack of the azaheptafulvene to the allene/alkyne-gold(I) electrophilic intermediate.

The last chapter describes the unique reactivity of arylnol ethers in the gold(I) catalyzed intermolecular formal [4+2] reaction with enol ethers for the regio- and diastereoselective synthesis of chromenes. In this transformation, the alkyne-gold(I) complex reacts with the alkene to generate an intermediate that evolves via intramolecular Friedel-Crafts cyclization.

Abreviaturas

Ac	acetilo
Ar	arilo
BARF, BAr ₄ ^{F-}	{[3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃] ₄ B} ⁻ , tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenilo]borato
Bn	bencilo
Bz	benzoílo
BTM	benzotetramisol
°C	grado centígrado
cat	catalizador
Cy	ciclohexilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5, 4, 0]undec-7-eno
DCD	Dewar-Chat-Duncanson
DFT	Density Functional Theory (teoría del funcional de la densidad)
DMAD	acetileno dicarboxilato de dimetilo
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
E/ E ⁺	electrófilo
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
equiv	equivalente (s)
EWG	electron withdrawing group (grupo electrón atractor)
Et	etilo
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
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NHC	carbeno <i>N</i> -heterocíclico
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Nu	nucleófilo
PCC	clorocromato de piridinio
PDC	dicromato de piridinio
Ph	fenilo
Pic	picolinato
Piv	pivaloato
PMP	4-metoxibenceno
ppm	partes por millón
PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py	piridina
Rdto.	rendimiento
RMN	resonancia magnética nuclear
TA	triazol
t.a.	temperatura del ambiente
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo
TC	carboxilato de 2-tiofeno

TES	trietilsilil
Tf	triflilo
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsilil
TLC	Thin Layer Chromatography (cromatografía de capa fina)
TMS	trimetilsilil
TOF	Turn-over frequency
TON	Turn-over number
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo (tosilo)

Índice

INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES GENERALES	7
A.1. Activación carbofílica de sistemas insaturados.....	9
A.2. Reactividad de ésteres propargílicos	21
A.3. Reactividad de alquinos activados por heteroátomo	37
A.4. Características generales y reactividad de los alenos	47
CAPÍTULO 1: Síntesis de α-yodoenonas por migración en ésteres propargílicos promovida por IPy_2BF_4	55
1.1. Introducción	57
1.2. Antecedentes bibliográficos	59
1.3. Discusión de resultados	67
1.4. Conclusiones.....	79
CAPÍTULO 2: Cicloadición formal [8+2] de arilazaheptafulvenos y sistemas insaturados carbonados activados por heteroátomo catalizada por complejos de oro(I)	81
2.1. Introducción	83
2.2. Antecedentes bibliográficos	85
2.3. Discusión de resultados	97
2.4. Conclusiones	123
CAPÍTULO 3: Cicloadición formal [4+2] entre inoléteres y enoléteres catalizada por complejos de oro(I)	125
3.1. Introducción	127
3.2. Antecedentes bibliográficos	129
3.3. Discusión de resultados	139
3.4. Conclusiones	159
CONCLUSIONES	161
PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES	165
ANEXO I	233
ANEXO II	419

INTRODUCCIÓN

La activación de enlaces múltiples carbono-carbono mediante el empleo de especies carbofílicas facilita un gran número de transformaciones orgánicas relevantes. En este sentido, la activación electrófila de alquinos ha experimentado un auge en los últimos años y ha generado un interés creciente en la activación de otro tipo de sistemas insaturados.

Fundamentalmente, la activación del sistema insaturado en estas transformaciones puede llevarse a cabo de manera catalítica o estequiométrica. Ambas alternativas pueden considerarse como procedimientos complementarios que guardan cierto paralelismo al mismo tiempo que presentan características bien diferenciadas.

Por ejemplo, el empleo de cantidades estequiométricas de la especie activante no solo posibilita la transformación del sustrato de partida sino que, en muchas ocasiones, puede producirse su incorporación en la molécula final. Así, se consigue de manera sencilla aumentar la complejidad de la transformación.

Asimismo, los catalizadores ofrecen posibilidades únicas de reacción. Mediante la estabilización de intermedios y el acceso a nuevos caminos de reacción se han podido preparar un gran número de moléculas de interés sintético. En este sentido, resulta de especial relevancia la catálisis metálica dada la reactividad diferencial que se puede observar en presencia de estas especies.

Así, la presente Memoria se enmarca en el campo de la activación electrófila de enlaces múltiples carbono-carbono promovida o catalizada por especies carbofílicas, concretamente por el reactivo IPy_2BF_4 y por catalizadores de oro(I).

Teniendo en cuenta la experiencia de nuestro grupo de investigación en el estudio de la activación electrófila llevada a cabo con el reactivo IPy_2BF_4 , se valoró su utilidad sintética en nuevas reacciones de yodofuncionalización de ésteres propargílicos.

Asimismo, dado el potencial sintético que ofrece la catálisis homogénea de oro(I), se estudiaron nuevas transformaciones intermoleculares en presencia de este metal.

La Memoria se estructura en una primera parte de Antecedentes Generales en la que se recogen los aspectos más relevantes de la activación carbofílica de sistemas insaturados. Asimismo, en este apartado se describen las características generales de las reacciones promovidas por el reactivo IPy_2BF_4 y de la catálisis homogénea de oro(I). Posteriormente, se realiza una revisión bibliográfica de la reactividad que presentan los sustratos que son objeto de estudio en la presente Memoria: ésteres propargílicos, inamidas e inoléteres y alenamidas.

A continuación, los resultados alcanzados se estructuran en tres partes bien diferenciadas en función de la especie carbofílica empleada y de la transformación descrita:

Capítulo 1: Síntesis de α -yodoenonas por migración en ésteres propargílicos promovida por IPy_2BF_4 .

Capítulo 2: Cicloadición formal [8+2] de arilazaheptafulvenos y sistemas insaturados carbonados activados por heteroátomo catalizada por complejos de oro(I).

Capítulo 3: Estudio de la reactividad de arilnoléteres frente a enoléteres catalizada por complejos de oro(I).

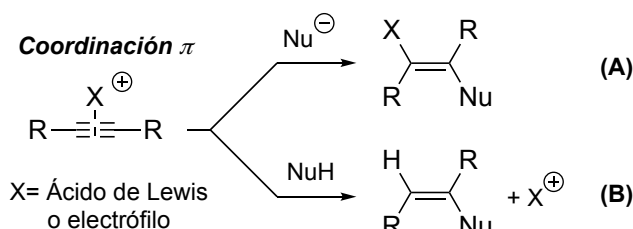
Asimismo, se dedica un apartado a la descripción de los procedimientos experimentales de síntesis y de los datos experimentales de los compuestos obtenidos. Por último, se adjuntan dos anexos donde se recogen los espectros de RMN y los datos cristalográficos de los compuestos descritos.

ANTECEDENTES GENERALES

A.1 Activación carbofílica de sistemas insaturados.

La activación selectiva de sistemas π carbono-carbono por especies carbofílicas, especialmente ácidos de Lewis, es una estrategia eficiente para la construcción de complejidad molecular en condiciones de reacción modulables a través de la elección apropiada de la especie electrófila activante.¹

Concretamente, los alquinos son un grupo funcional privilegiado en este tipo de transformaciones. Su estructura electrónica permite la coordinación eficaz a diversas especies electrófilas (**Esquema A. 1**). Esta activación origina una disminución de la densidad de carga en el alquino y lo hace susceptible de ser atacado por diversos nucleófilos. En consecuencia, la mayor parte de las reacciones de la química general de los alquinos se basan en reacciones de adición de nucleófilos promovidas (**Esquema A. 1, ecuación A**) o catalizadas (**Esquema A. 1, ecuación B**) por especies carbofílicas.



Esquema A. 1. Modelo general de reactividad de alquinos.

El descubrimiento de procesos de hidroborcación, carboaluminación, reacciones promovidas por ácidos próticos, especies metálicas de mercurio, talio o iones halonio supuso un gran avance en las reacciones de adición a alquinos.²

En particular, nuestro grupo de investigación se ha interesado en el estudio de las adiciones a alquinos por reactivos metálicos de mercurio(II),³ talio(III)⁴ y

¹ a) Trost B., Li C. J., In *Modern Alkyne Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2014**; b) Stephen, A.; Hashmi, K. In *Modern Allene Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH: **2008**; c) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136; e) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186.

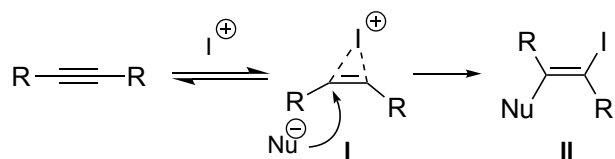
² Schmid, G. H. In *The Carbon-Carbon Triple Bond (1978)*; John Wiley & Sons, Ltd.: **2010**, p 275-341.

³ a) Barluenga J., Aznar F. *Synthesis* **1975**, 704-705; b) Barluenga J., Alonso-Cires L., Asensio G. *Synthesis* **1979**, 962- 964; c) Barluenga, J.; Campos, P. J.; Gonzalez, J. M.; Asensio, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1984**, 2623-2624.

⁴ a) Barluenga J., Aznar F. *Synthesis* **1977**, 195- 196; b) Barluenga J., Ara A., Asensio G. *Synthesis* **1975**, 116-118.

yodonio(I).⁵ Especialmente, el reactivo IPy₂BF₄, también conocido como el reactivo de Barluenga, ha demostrado su eficacia para activar carbófilicamente una gran variedad de sistemas insaturados,⁶ entre ellos triples enlaces carbono-carbono.

En el **Esquema A. 2** se representa el modelo general de adición de nucleófilos a alquinos promovida por especies yodonio(I). Los productos obtenidos se podrían justificar a través de una interacción inicial del sistema insaturado con la especie de yodo catiónica. Esta interacción generaría un ión de tipo vinylodonio cíclico **I** que puede ser atacado por una especie nucleófila y dar lugar a los alquenos funcionalizados **II** con una regioquímica que está de acuerdo con un ataque por control de carga.



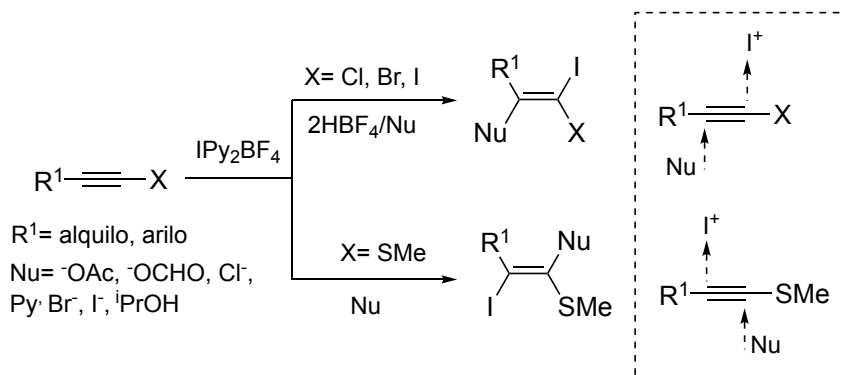
Esquema A. 2. Activación de alquinos por especies yodonio(I).

En este ámbito, nuestro grupo de investigación ha descrito numerosos procesos de yodofuncionalización de alquinos. Así, esta transformación se ha llevado

⁵ El estudio de la reactividad del IPy₂BF₄ ha dado lugar a numerosas Tesis Doctorales en la Universidad de Oviedo: a) González J.M., Tesis Doctoral, Universidad de Oviedo **1988**; b) Barranco M.A. **1989**; c) Llorente I. **1994**; d) García-Martín M.A. **1996**; e) Pérez M. **1998**; f) Álvarez-García L.J. **1999**; g) González-Bobes F. **2003**; h) Álvarez-Pérez M., **2004**; i) Villa H. V. **2005**; j) Arias M. M. **2006**; k) Campos E., **2008**; l) Trincado M., **2005**. Revisiones: m) González J. M., Suárez-Pantiga. S. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 721-739.

⁶ Reacciones de yodofuncionalización de olefinas empleando MeOH como nucleófilo: a) Barluenga, J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 319-320; empleando TMSN₃ como nucleófilo b) Barluenga, J.; Álvarez-Pérez, M.; Fañanás, Francisco J.; González, José M. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 335-337; fluoruro como nucleófilo c) Barluenga, J.; Campos, P. J.; Gonzalez, J. M.; Suarez, J. L.; Asensio, G.; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2234-2237. Para otros procesos de adición a olefinas d) Barluenga, J.; Alvarez-García, L. J.; Romanelli, G. P.; González, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6763-6766; e) Campos, P. J.; Tan, C.-Q.; Rodríguez, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5257-5260; f) Campos, P. J.; Arranz, J.; Rodríguez, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8397-8400. Para reacciones de sustitución en olefinas g) Barluenga, J.; Alvarez-García, L. J.; González, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2153-2156. Reacciones de carbociclación de olefinas: h) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3416-3417. Procesos de yodoarilación de alenos: i) Barluenga, J.; Campos-Gómez, E.; Minatti, A.; Rodríguez, D.; González, J. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8946-8950. Para procesos de diaminación de alquenos: j) Muñoz, K.; Hövelmann, C. H.; Campos-Gómez, E.; Barluenga, J.; González, J. M.; Streuff, J.; Nieger, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 776-788. Para yodaciones de arenos y heteroarenos k) Barluenga, J.; Gonzalez, J. M.; Garcia-Martin, M. A.; Campos, P. J.; Asensio, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1016-1017; l) Barluenga, J.; Gonzalez, J. M.; Garcia-Martin, M. A.; Campos, P. J.; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2058-2060; m) Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Lamas, C.; Barluenga, J.; Pérez, M.; García-Martín, M. A.; González, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5804-5812.

a cabo con nucleófilos como anión acetato, aniones haluro o piridina entre otros.⁷ Además, el mismo tipo de funcionalización se ha descrito para alquinos activados por heteroátomo (tioinoléteres), donde la regioquímica de los productos formados está de acuerdo con el efecto del heteroátomo en la electrónica del proceso (**Esquema A. 3**).⁸



Esquema A. 3. Adición de nucleófilos a alquinos promovida por IPy₂BF₄.

Una aplicación interesante de la activación de alquinos con sales yodonio fue el desarrollo de procesos que conducen a la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.⁹ En este sentido, se ha demostrado que el reactivo IPy₂BF₄ promueve la formación de enlaces carbono-carbono de forma intra- e intermolecular. Un ejemplo representativo se muestra en el **Esquema A. 4**.¹⁰ Así, el tratamiento de 1,4-diildibenceno-but-1-ino con IPy₂BF₄ da lugar al derivado yodado de

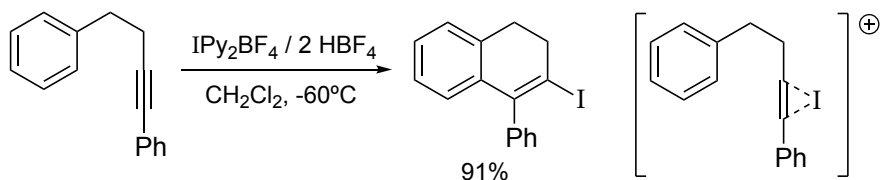
⁷ a) Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3303-3306; b) Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3104-3106.

⁸ a) Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J.; Asensio, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5567-5568; b) Barluenga, J.; Campos, P. J.; López, F.; Llorente, I.; Rodríguez, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7375-7378; c) Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2751-2754; d) Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J. *Synthesis* **1992**, 1992, 270-272.

⁹ a) Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 2008-2010; b) Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 526-530; c) Crone, B.; Kirsch, S. F.; Umland, K.-D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4661-4664 d) Barluenga, J.; Palomas, D.; Rubio, E.; González, J. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2823-2826; e) Appelbe, R.; Casey, M.; Dunne, A.; Pascarella, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7641-7644; f) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3140-3143; g) Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9028-9029. Mediante el empleo de yodo molecular h) Verma, A. K.; Rustagi, V.; Aggarwal, T.; Singh, A. P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7691-7703; i) Yue, D.; Della Cà, N.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1581-1584; j) Yue, D.; Della Cà, N.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3381-3388; k) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432-1434; l) Takeda, Y.; Kajihara, R.; Kobayashi, N.; Noguchi, K.; Saito, A. *Org. Lett.* **2017**.

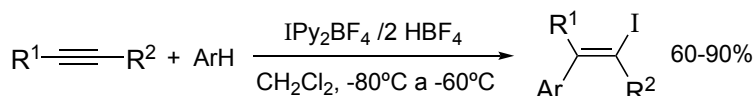
¹⁰ Barluenga, J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 1546-1547.

dihidronaftaleno que se muestra con buenos rendimientos. El proceso se justifica por un ataque intramolecular del areno al alquino activado por el ión yodonio.



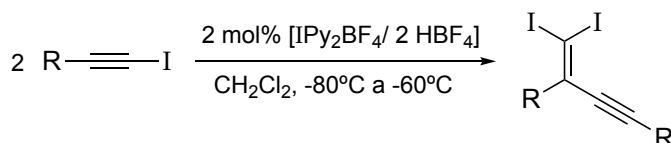
Esquema A. 4. Yodocarbociclación promovida por el reactivo IPy₂BF₄.

Asimismo, se ha descrito la yodoarilación intermolecular de alquinos. Esta transformación tiene lugar de forma regio- y estereoselectiva y se ha extendido a una gran variedad de arenos.¹¹ La estereoquímica de los productos se justifica por una adición *anti* del areno y el átomo de yodo al triple enlace carbono-carbono.



Esquema A. 5. Yodocarbofuncionalización de alquinos.

El reactivo IPy₂BF₄ también ha sido empleado en reacciones de dimerización de alquinos.¹² Un ejemplo representativo es el empleo de este reactivo como catalizador en la dimerización de 1-yodoalquinos (**Esquema A. 6**).¹³ Este proceso representa el primer ejemplo de dimerización cabeza-cola de estos sustratos, no habiéndose descrito para estos alquinos una alternativa con los métodos tradicionales de dimerización basados en complejos de metales de transición.



Esquema A. 6. Dimerización de 1-yodoalquinos catalizada por IPy₂BF₄.

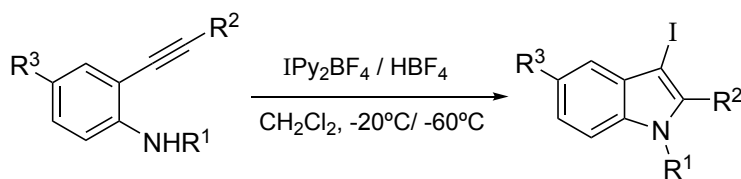
Por otra parte, se han descrito procesos intramoleculares de formación de enlaces carbono-heteroátomo promovidos por IPy₂BF₄. Así, se llevó a cabo la síntesis de 3-yodoindoles a partir de *o*-alquinilanilinas (**Esquema A. 7**).¹⁴

¹¹ Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; González, J. M.; Campos, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4207-4210.

¹² a) Barluenga, J.; Llorente, I.; Alvarez-García, L. J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Díaz, M. R.; García-Granda, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6933-6934; b) Barluenga, J.; Romanelli, G. P.; Alvarez-García, L. J.; Llorente, I.; González, J. M.; García-Rodríguez, E.; García-Granda, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3136-3139.

¹³ Barluenga, J.; González, J. M.; Llorente, I.; Campos, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 893-894.

¹⁴ Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2406-2409.



Esquema A. 7. Yodoaminación intramolecular promovida por IPy_2BF_4 .

Como se ha descrito anteriormente, la reactividad que presentan los alquinos resulta interesante desde muchos aspectos. Por ejemplo, el interés creciente por el desarrollo de transformaciones quimioselectivas que tengan lugar con economía atómica, así como el estudio de nuevos caminos de reacción que permitan acceder a estructuras de valor sintético, ha originado un análisis en mayor profundidad de la química del triple enlace carbono-carbono.¹⁵ En este sentido, paralelamente a los procesos estequiométricos, la catálisis con complejos de metales de transición resultó ser muy adecuada para lograr esos objetivos.

La reactividad que presentan los alquinos frente a complejos metálicos es, en muchas ocasiones, complementaria a las transformaciones promovidas por otros electrófilos.¹⁶ Un ejemplo que ilustra este comportamiento es la reactividad de *o*-alquinilbenzaldehídos cuando se tratan con promotores o catalizadores carbófilicos en presencia de nucleófilos (**Esquema A. 8**). Así, la interacción del alquino con el promotor/catalizador generaría un intermedio común que puede evolucionar de manera diferente según sea la naturaleza del nucleófilo. En el **Esquema A. 8** se muestran tres transformaciones promovidas por IPy_2BF_4 o catalizadas por complejos de metales de transición en los que se pone de manifiesto esta similitud.¹⁷ Así, paralelamente a la formación de derivados de 4-yodo-1*H*-isocromeno,¹⁸ 1-naftilacetona¹⁹ y 1-yodonaftalenos²⁰ descritos por nuestro grupo de investigación, se han descrito procesos catalizados para acceder a estructuras similares. Mediante el

¹⁵ a) Lei, J.; Su, L.; Zeng, K.; Chen, T.; Qiu, R.; Zhou, Y.; Au, C.-T.; Yin, S.-F. *Chem. Eng. Sci.* **2017**, *171*, 404-425.

¹⁶ a) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075-5087; b) Hummel, S.; Kirsch, S. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 847-859.

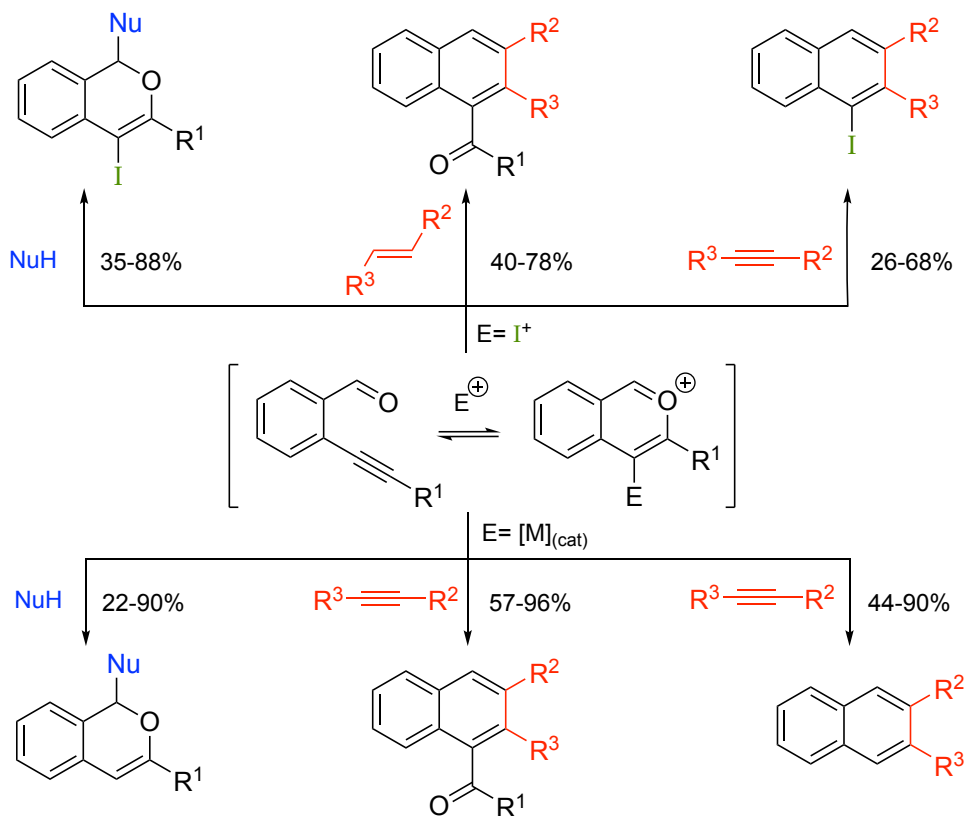
¹⁷ a) Ref. 5m; González J. M., Suárez.-Pantiga, S. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 721-739; b) Asao, N. *Synlett* **2006**, *2006*, 1645-1656.

¹⁸ Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9028-9029.

¹⁹ Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4121-4123.

²⁰ Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Merino, I.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5790-5805.

uso de catalizadores metálicos de Pd(II)²¹, Au(I)²², Cu(I)²³, In(III)²⁴ o Ag(I),²⁵ diversos grupos de investigación llevaron a cabo la síntesis de derivados de 1H-isocromeno. El grupo de Yamamoto describió la síntesis regioselectiva de 1-naftilacetonas mediante el empleo de un catalizador de oro(III)²⁶ así como la obtención de derivados de naftaleno en presencia de cantidades catalíticas de Cu(II).²⁷



Esquema A. 8. Activación carbofílica de *o*-alquinilbenzaldehídos.

Como se puede observar en los ejemplos señalados anteriormente, la catálisis metálica es una herramienta eficaz para la activación de triples enlaces carbono-

²¹ Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764-765.

²² a) Malhotra, D.; Liu, L.-P.; Mashuta, M. S.; Hammond, G. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4043-4050; b) Yao, X.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1953-1955.

²³ Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5139-5142.

²⁴ Obika, S.; Kono, H.; Yasui, Y.; Yanada, R.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4462-4468.

²⁵ Dell'Acqua, M.; Castano, B.; Cecchini, C.; Pedrazzini, T.; Pirovano, V.; Rossi, E.; Caselli, A.; Abbiati, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3494-3505.

²⁶ Asao, N.; Takahashi, K.; Lee, S.; Kasahara, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650-12651.

²⁷ Asao, N.; Nogami, T.; Lee, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10921-10925.

carbono debido a la capacidad de éstos para coordinarse a centros metálicos.²⁸ Además, en muchas ocasiones esta activación se lleva a cabo quimioselectivamente en presencia de grupos funcionales como alquenos, carbonilos, etc.²⁹ En la **Figura A. 1** se representa el modelo de enlace Dewar-Chatt-Duncanson (DCD)³⁰ que permite explicar la interacción de un alquino con un complejo metálico. En este modelo se tienen en cuenta dos contribuciones fundamentales en el plano del enlace. Un solapamiento entre un orbital π del ligando y un orbital d vacío del metal de geometría adecuada forma el enlace σ . La segunda interacción se origina mediante una retrodonación de densidad electrónica desde un orbital d lleno del metal a un orbital π^* antienlazante vacío del alquino.



Figura A. 1. Modelo DCD para el enlace metal-alquino.

Normalmente, la donación σ predomina sobre la retrodonación π produciendo una inducción de carga positiva en el alquino. Por ello, los alquinos se consideran como buenos ligandos σ -dadores de densidad electrónica.³¹ Por coordinación del ligando al centro metálico y a causa del desplazamiento neto de densidad electrónica, la estructura electrónica del metal y del ligando cambian. En el caso de los alquinos, la distancia del triple enlace carbono-carbono varía en función del grado de retrodonación por parte del metal según predice el modelo de DCD (**Figura A. 2**). Estos dos modelos de enlace se entienden como formas límite, siendo la situación real un punto intermedio.³²



Figura A. 2. Retrodonación en complejos metal-alquino.

²⁸ a) Omae, I. *Appl. Organometal. Chem.* **2008**, *22*, 149-166.

²⁹ a) Swamy, K. C. K.; Reddy, A. S.; Sandeep, K.; Kalyani, A. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 419-429.

³⁰ a) Dewar, M. J. S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71; b) Chatt, J.; Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939-2947.

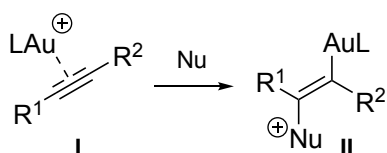
³¹ Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 256-272.

³² Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449.

Catálisis homogénea de oro(I).

Las sales y los complejos de oro son catalizadores metálicos muy eficientes para llevar a cabo la activación electrófila de alquinos en condiciones homogéneas.³³ La reactividad más marcada en la catálisis con complejos de oro se debe a la capacidad de este metal para activar sistemas π carbono-carbono mediante una coordinación inicial con el sustrato.

La química de coordinación en metales de transición pesados se atribuye a los efectos relativistas³⁴ que concretamente alcanzan un máximo en el oro. A estos efectos se deben propiedades del oro como su marcado carácter de ácido de Lewis en comparación con otros metales del mismo grupo. Así, el modelo aceptado de activación de un alquino por un complejo de oro se muestra en el **Esquema A. 9**. Tras la activación del enlace múltiple carbono-carbono por el complejo metálico (I), la adición regioselectiva de un nucleófilo da lugar a la formación del correspondiente intermedio *trans*-alquenil-oro **II**³⁵ que posteriormente puede evolucionar dependiendo del patrón de sustitución del alquino y del nucleófilo por diferentes caminos de reacción.³⁶



Esquema A. 9. Activación de alquinos en presencia de catalizadores de oro.

La formación del complejo alquino-oro **I** constituye la etapa inicial en las reacciones catalizadas por especies de oro. Algunos de estos complejos han sido caracterizados por RMN y experimentos de rayos X ³⁷ y se han estudiado en

³³ a) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072; b) Shahzad, S. A.; Sajid, M. A.; Khan, Z. A.; Canseco-Gonzalez, D. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 735-755.

³⁴ a) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3573-3578; b) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412-4456; c) Schwarz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4442-4454; d) D. J. Gorin, F. D. T. *Nature* **2007**, *446*, 395-403; e) Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614-635.

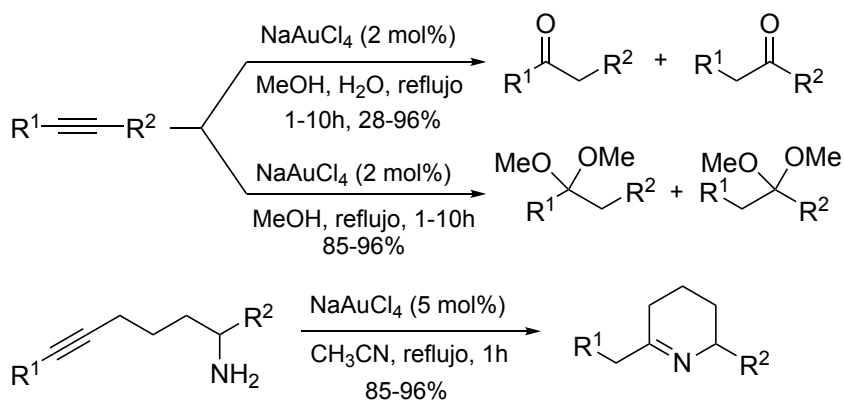
³⁵ a) Akana, J. A.; Bhattacharyya, K. X.; Müller, P.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7736-7737; b) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449.

³⁶ a) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208-3221; b) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211; c) Echavarren, A. M.; Nevado, C. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 431-436; d) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 16-28; e) Fensterbank, L.; Malacria, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953-965.

³⁷ a) Lavallo, V.; Frey, G. D.; Kousar, S.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 13569-13573; b) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 2779-2782; c) Flügg, S.; Anoop, A.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8558-

disolución³⁸ o mediante cálculos teóricos.³⁹ En general, de estos estudios se encuentra que estructuralmente el oro(I) tiende a formar complejos lineares dicoordinados, aunque en ocasiones se han observado grados de coordinación mayor.⁴⁰

Los primeros ejemplos de adiciones de nucleófilos a alquinos catalizadas por sales de oro⁴¹ fueron descritas por Fukuda y Utimoto.⁴² En estas transformaciones se describe la adición de nucleófilos como agua, alcoholes y aminas a alquinos catalizada por NaAuCl₄ (**Esquema A. 10**).



Esquema A. 10. Adición de alcoholes, agua y aminas a alquinos catalizada por oro.

Posteriormente, Teles y colaboradores describieron que las adiciones de alcoholes a alquinos también se podían llevar a cabo con catalizadores de oro(I) con ligandos del tipo arsina, fosfina o fosfito.⁴³ La importancia de este trabajo reside en los números de TON y TOF aportados por los autores, que ponen de manifiesto el potencial de los complejos organometálicos de oro(I) para ser competitivos en términos de velocidad de reacción y ciclos catalíticos.

Las sales más sencillas de oro tales como NaAuCl₄, AuCl₃ o AuCl son lo suficientemente reactivas para catalizar adiciones nucleófilas a alquinos, como se ha puesto de manifiesto anteriormente. Sin embargo, las sales de oro(III) se reducen

8565; d) Hooper, T. N.; Green, M.; Russell, C. A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2313-2315; e) Brown, T. J.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2011**, 30, 6003-6009.

³⁸ a) Brown, T. J.; Widenhoefer, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1216-1220; b) Ciancaleoni, G.; Belpassi, L.; Tarantelli, F.; Zuccaccia, D.; Macchioni, A. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 4122-4131.

³⁹ a) Jašíková, L.; Roithová, J. *Organometallics* **2013**, 32, 7025-7033; b) Jašíková, L.; Roithová, J. *Organometallics* **2012**, 31, 1935-1942.

⁴⁰ Gimeno, M. C.; Laguna, A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 511-522.

⁴¹ Para los primeros ejemplos en catálisis homogénea de oro: Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405-6406.

⁴² a) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729-3731; b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis* **1991**, 1991, 975-978.

⁴³ Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415-1418.

fácilmente a especies inactivas de oro(0) y el AuCl tiende a desproporcionar en el medio de reacción en oro(0) y oro(III) mediante una reacción auto-redox. Por ello, entre todos los sistemas catalíticos disponibles, aquellos en los que el metal está estabilizado por un ligando auxiliar son los más utilizados ([LAuX] donde L es el ligando auxiliar y X el anión). En el caso de los complejos ligando-oro(I) catiónicos, los ligandos comúnmente más empleados son los de tipo carbeno *N*-heterocíclicos o tipo fosfina y especies relacionadas mostrados en la **Figura A. 3**.⁴⁴

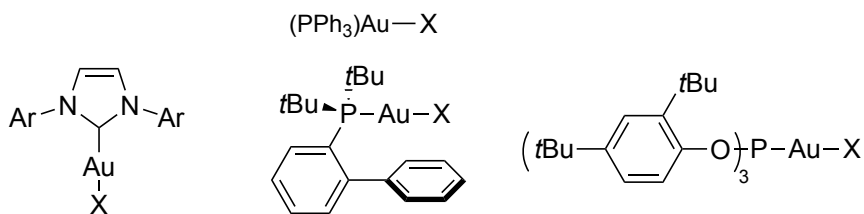


Figura A. 3. Complejos LAuX más comunes.

El uso de carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs) como ligandos auxiliares permite la obtención de complejos de oro estables en los que el par libre del ligando NHC actúa como σ -dador de densidad electrónica (**Figura A. 4**). Adicionalmente, un orbital p vacío en el carbono carbénico del ligando actúa como π -aceptor. Este orbital acepta a su vez densidad electrónica de los pares de electrones libres de los átomos de nitrógeno, por lo que la retrodonación del orbital lleno del metal es débil.⁴⁵

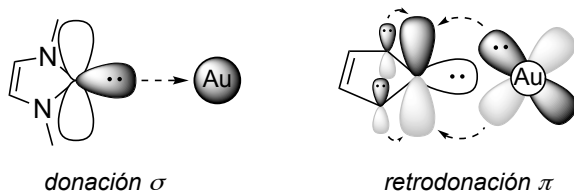


Figura A. 4. Orbitales de enlace entre un ligando NHC y el oro(I).

En el caso de las fosfinas, el par de electrones libre del átomo de fósforo del ligando PR₃ dona densidad electrónica a un orbital d vacío del metal mediante una interacción del tipo σ . Por otro lado, un orbital d lleno del metal retrodona densidad electrónica a un orbital σ^* del ligando mediante una interacción π . El solapamiento entre el orbital σ^* vacío del ligando y el orbital d lleno del metal depende de la

⁴⁴ a) Pérez-Galán, P.; Delpont, N.; Herrero-Gómez, E.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5324-5332; b) Partyka, D. V.; Robilotto, T. J.; Zeller, M.; Hunter, A. D.; Gray, T. G. *Organometallics* **2008**, *27*, 28-32; c) Hashmi, A. S. K.; Hengst, T.; Lothschütz, C.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1315-1337; d) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 4579-4583; e) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151-5169.

⁴⁵ a) Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard Iii, W. A.; Toste, F. D. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 482; b) Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776-1782.

electronegatividad de los restos R unidos al fósforo y es más efectivo con sustituyentes electrón atractores en el átomo de fósforo.⁴⁶

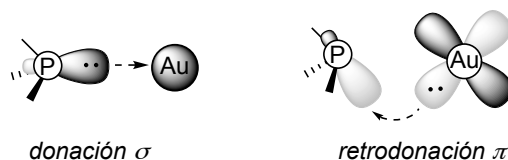


Figura A. 5. Orbitales de enlace entre un ligando tipo fosfina y el oro(I).

En este campo, se han descrito numerosos catalizadores de oro(I) con ligandos de tipo NHC, fosfina o fosfito eficientes en la activación de enlaces múltiples carbono-carbono. En este sentido, también se han preparado complejos de oro(III), pero su uso en catálisis es más limitado debido a que en ocasiones aumentan la generación de subproductos de reacción y a su tendencia a reducirse a oro(0). Los complejos de oro(III) que contienen ligandos bidentados de tipo picolinato son una excepción y promueven eficientemente la activación de enlaces múltiples carbono-carbono.⁴⁷

En general, los complejos de oro(I) presentan mayores posibilidades para modular su reactividad. Así, una selección apropiada del ligando permite ajustar tanto sus propiedades electrónicas como estéricas⁴⁸ y, por tanto, modular la transformación. Los efectos del ligando son apreciables en numerosas transformaciones.⁴⁹ Un ejemplo representativo de este efecto se muestra en la síntesis de indenos a partir de acetatos propargílicos catalizada por complejos oro(I) (**Esquema A. 11**).⁵⁰ En este artículo se describe cómo el cambio de un ligando trifenilfosfina en el complejo de oro(I) por diferentes ligandos del tipo NHC permite dirigir la reacción hacia la formación de un único indeno con excelente rendimiento, desde una mezcla próxima a 1:1 cuando se emplea el ligando fosfina en el oro(I).

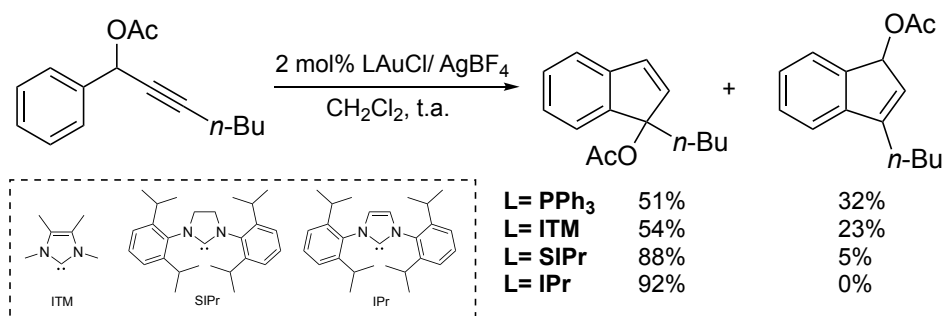
⁴⁶ Crabtree, R. H., *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 5th ed.; Wiley-Blackwell: Oxford, 2009.

⁴⁷ a) Hashmi, A. S. K.; Jan, P. W.; Matthias, R.; Elzen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545-6547; b) Wang, S.; Zhang, L. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14274-14275; c) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244-9245.

⁴⁸ Para racionalizar el efecto estérico asociado a un complejo metálico se emplea el término porcentaje de volumen enterrado (%V_{bur}): 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.

⁴⁹ a) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378; b) Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697-5705.

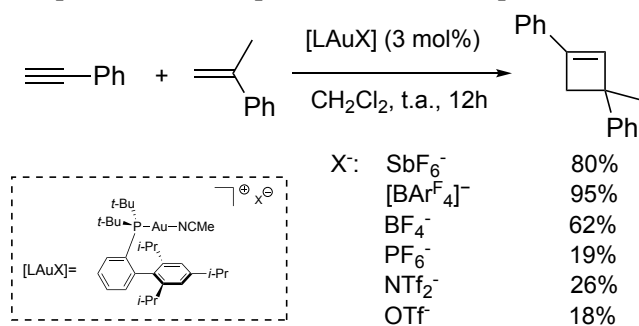
⁵⁰ Marion, N.; Díez-González, S.; de Frémont, P.; Noble, A. R.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3647-3650.



Esquema A. 11. Hidroarilación intramolecular catalizada por oro(I).

La actividad catalítica de los complejos de oro(I) no sólo está condicionada por el ligando auxiliar sino también por la interacción del anión con el catión LAu⁺. Los complejos [LAuX] existen como especies neutras estables cuando X es un anión coordinante (haluros, carboxilatos, sulfonatos y triflimidatos). Cuando se trata de complejos en los que X es un halógeno, es necesario el empleo de sales de plata⁵¹ con aniones menos coordinantes como SbF₆⁻, PF₆⁻, BF₄⁻ entre otros, para que se produzca un intercambio aniónico y se genere en el medio una especie de oro(I) activa en el proceso catalítico.

El efecto del anión se ha descrito en numerosas reacciones catalizadas por complejos de oro(I).⁵² Un ejemplo ilustrativo es la reacción de cicloadición [2+2] de fenilacetileno y 2-metilestireno catalizada por el complejo [tBuXPhosAu(NCMe)]X (**Esquema A. 12**). En esta transformación, los autores encontraron que el rendimiento del derivado de ciclobuteno dependía del anión empleado en el complejo de oro(I), siendo mayor con aquellos aniones que tienen menor capacidad coordinante.⁵³



Esquema A. 12. Efecto del anión

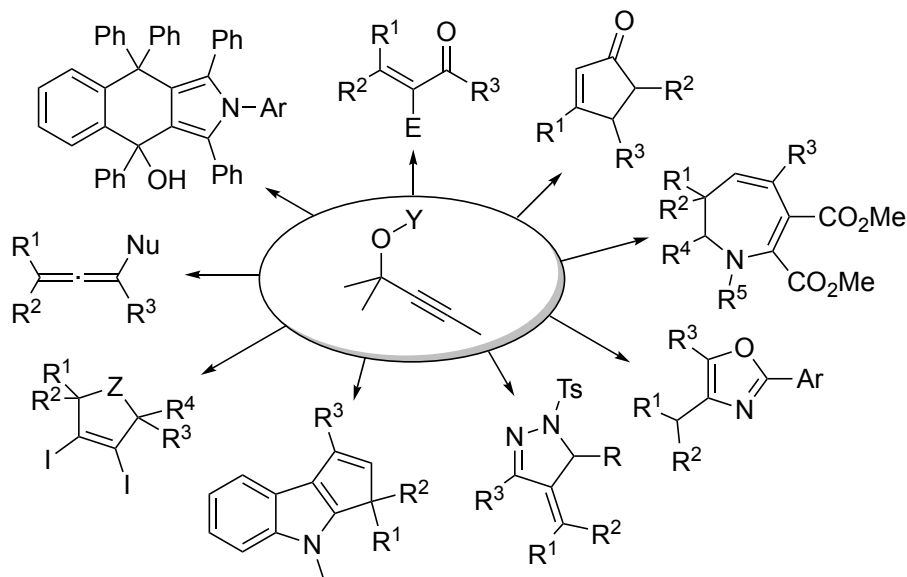
⁵¹ "Efecto de la plata": Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thummanapelli, S. K.; Akhmedov, N. G.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J. L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012-9019.

⁵² a) Zhdanko, A.; Maier, M. E. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2770-2775; b) Jia, M.; Bandini, M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638-1652; c) Lu, Z.; Han, J.; Okoromoba, O. E.; Shimizu, N.; Amii, H.; Tormena, C. F.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5848-5851.

⁵³ Homs, A.; Obradors, C.; Lebœuf, D.; Echavarren, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 221-228.

A.2 Reactividad de ésteres propargílicos.

Los ésteres derivados de alcoholes propargílicos son sustratos que ofrecen un potencial sintético muy elevado.⁵⁴ Esta versatilidad ha llevado a menudo a considerarlos como estructuras privilegiadas, además de ser fácilmente accesibles a partir de alquinos terminales y aldehídos o cetonas. Cuando se tratan con ácidos de Lewis carbofílicos, se puede acceder a esqueletos complejos de naturaleza diversa, como queda resumido en el **Esquema A. 13**.⁵⁵



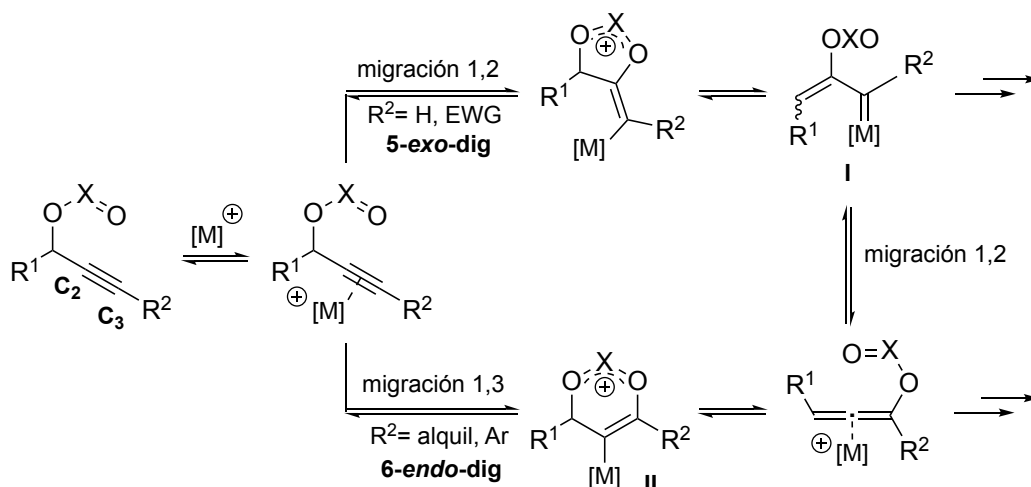
Esquema A. 13. Diversidad estructural a partir de ésteres propargílicos.

Las vías de evolución que explican esta diversidad estructural tras la activación carbofílica de los ésteres propargílicos se pueden acotar en dos modos generales de reacción, que se muestran en el **Esquema A. 14**. Las propuestas mecanísticas que justifican estas vías de reacción se encuentran avaladas, en algunos casos, por la caracterización de algún intermedio de reacción y por cálculos teóricos de las transformaciones. En general, se acepta que la especie carbofílica se coordina al triple enlace C-C, lo activa y promueve un ataque intramolecular del oxígeno

⁵⁴ a) Shu, X.-Z.; Shu, D.; Schienebeck, C. M.; Tang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7698-7711; b) Marion, N.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750-2752; c) Franckevičius, V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3586-3595; d) Kumar, R. K.; Bi, X. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 853-868; e) Zhang, L.; Fang, G.; Kumar, R. K.; Bi, X. *Synthesis* **2015**, *47*, 2317-2346; f) Tejedor, D.; Mendez-Abt, G.; Cotos, L.; Garcia-Tellado, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 458-471; g) Mauleon, P.; Toste, F. D. In *Modern Gold Catalyzed Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2012**, p 75-134; h) Bauer, E. B. *Synthesis* **2012**, *44*, 1131-1151; i) Kazem Shiroodi, R.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4991-5001.

⁵⁵ Zhu, Y.; Sun, L.; Lu, P.; Wang, Y. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1911-1925.

carbonílico del éster al alquino.⁵⁶ El ataque a uno u otro carbono del triple enlace conlleva la formación de intermedios cíclicos de 5 eslabones (ataque 5-*exo-dig*) o de 6 miembros (ataque 6-*endo-dig*).



Esquema A. 14. Reactividad general de ésteres propargílicos.

Estas dos posibles rutas competitivas son procesos en equilibrio, probablemente operativos en la mayor parte de casos estudiados.⁵⁷ Sin embargo, las evidencias experimentales señalan que la electrofilia de los carbonos C₂ y C₃ del triple enlace carbono-carbono es el factor más importante para que un camino de reacción predomine sobre el otro.

Para el caso concreto del estudio de la reactividad de ésteres propargílicos con catalizadores metálicos de oro(I), Soriano y Marco-Contelles llevaron a cabo estudios teóricos que les permitieron identificar el patrón de sustitución que gobierna la formación de las especies intermedias carbeno **I** o vinil-oro **II**.⁵⁸ Así, en estos estudios se sugiere que:

- La sustitución en la posición acetilénica C₃ tiene un efecto importante en las propiedades electrónicas del alquino influyendo en la electrofilia del carbono en esa posición y determinando la velocidad de la migración aciloxi 1,3.
- Debido a las repulsiones estéricas entre el sustituyente en posición C₃ y el átomo de oro, la distancia metal- C₃ aumenta dando lugar a un enlace metal-C₂ más corto. Como resultado la electrofilia en el C₃ aumenta.

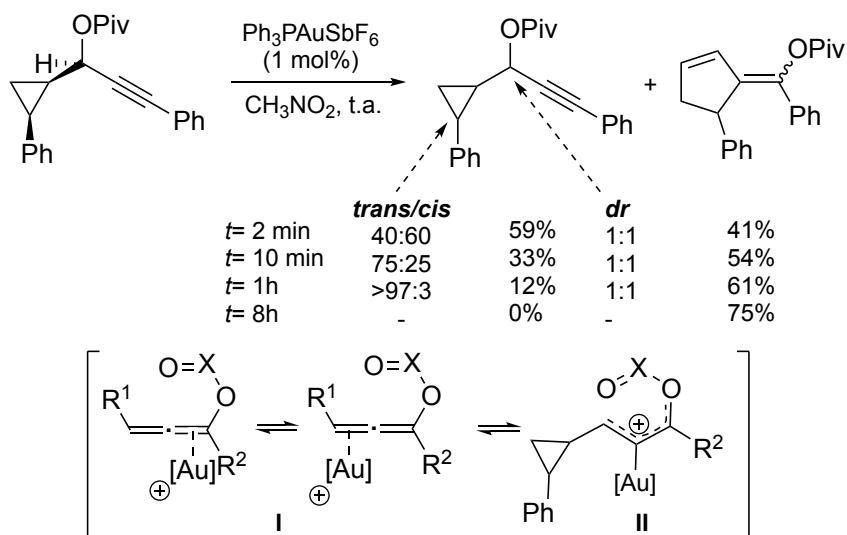
⁵⁶ Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 579-586.

⁵⁷ Existen precedentes en los que se observan los productos resultantes de los dos posibles caminos de reacción: a) Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8505-8513; b) Moreau, X.; Goddard, J.-P.; Bernard, M.; Lemièrre, G.; López-Romero, J. M.; Mainetti, E.; Marion, N.; Mouriès, V.; Thorimbert, S.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 43-48.

⁵⁸ Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6771-6779.

Las primeras evidencias sobre la reversibilidad del proceso se pusieron de manifiesto en los estudios mecanísticos sobre el reagrupamiento Saucy-Marbet de acetatos propargílicos catalizado por plata.⁵⁹ En 2008, Cavallo y colaboradores sugirieron que para el caso de la catálisis de oro, los complejos éster propargílico-oro iniciales están en equilibrio con los carbenos de oro y con los complejos oro-aleno según cálculos DFT, siendo numerosos factores los responsables de la energía de los intermedios y del tipo de productos formados.⁶⁰

En 2009 el grupo de Toste obtuvo evidencias experimentales de la reversibilidad de la migración 1,3 mediante el uso de un material de partida con estereoquímica definida (**Esquema A. 15**).⁶¹



Esquema A. 15. Estudios mecanísticos del reagrupamiento [3,3].

En este trabajo se describe que a medida que progresa la reacción tiene lugar una erosión gradual de la pureza enantiomérica del material de partida tanto en la posición propargílica como en el ciclopropilo. Los autores proponen que esta erosión tiene lugar mediante dos sucesos diferentes:

- En primer lugar, la estereoquímica relativa en la posición propargílica se pierde totalmente tras 2 minutos de reacción, sugiriendo que tiene lugar un reagrupamiento muy rápido y reversible del grupo pivaloilo. Existen precedentes en la bibliografía de reacciones de estereoisomerización de

⁵⁹ Schlossarczyk, H.; Sieber, W.; Hesse, M.; Hansen, H.-J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 875-944.

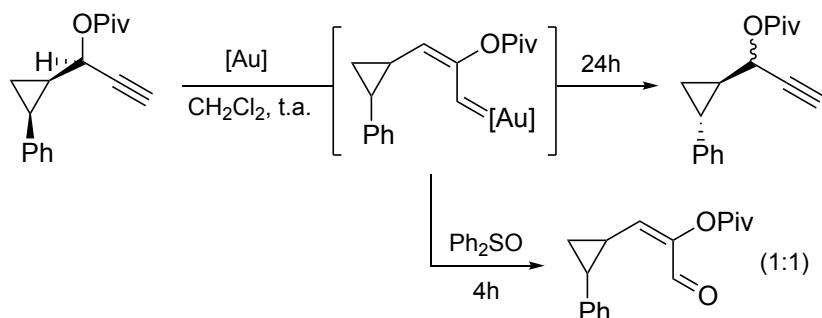
⁶⁰ Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P.; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718-721.

⁶¹ Mauleón, P.; Krinsky, J. L.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4513-4520.

alenos catalizadas por oro(I),⁶² por tanto, la obtención de la mezcla puede ser atribuída a una migración 1,3 reversible (**Esquema A. 15, I**).

- En segundo lugar, una isomerización de *cis* a *trans* lenta del grupo ciclopropilo⁶³ tiene lugar en 1h de reacción, dando lugar al isómero *trans* (como mezcla 1:1 de diastereoisómeros del éster propargílico). Este resultado puede racionalizarse proponiendo un intermedio carbocatiónico **II** responsable de la formación de la mezcla *cis/trans* en el resto ciclopropilo.

Utilizando la misma aproximación, estos autores obtuvieron evidencias de la reversibilidad la migración 1,2 (**Esquema A. 16**). Cuando se emplea un éster propargílico terminal, tiene lugar la pérdida de la información quiral del material de partida hasta la obtención de una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. La formación de un intermedio carbeno de oro en el proceso se confirmó mediante su captura con Ph₂SO.⁶⁴ Posteriormente, el grupo de Nolan aportó nuevas evidencias experimentales sobre la reversibilidad de estos reagrupamientos.⁶⁵



Esquema A. 16. Estudios sobre la reversibilidad la migración 1,2.

El estudio de las migraciones aciloxi de ésteres propargílicos sufrió una evolución importante tras el desarrollo de procesos catalizados por metales de transición, siendo la mayor parte de los metales π -ácidos⁶⁶ adecuados para llevar a cabo estas transformaciones.

⁶² a) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978-15979; b) Gandon, V.; Lemière, G.; Hours, A.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7534-7538.

⁶³ Para ejemplos donde se pone de manifiesto la idoneidad del empleo de fenilciclopropanos para identificar mecanismos catiónicos: a) Newcomb, M.; Chestney, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9753-9754; b) Newcomb, M.; Toy, P. H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 449-455.

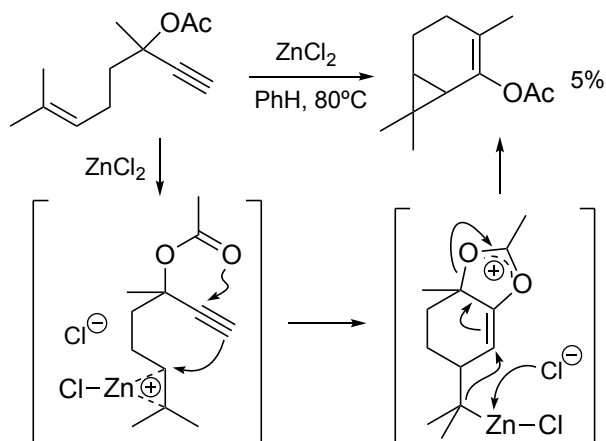
⁶⁴ Witham, C. A.; Mauleón, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838-5839.

⁶⁵ Marion, N.; Lemière, G.; Correa, A.; Costabile, C.; Ramón, R. S.; Moreau, X.; de Frémont, P.; Dahmane, R.; Hours, A.; Lesage, D.; Tabet, J.-C.; Goddard, J.-P.; Gandon, V.; Cavallo, L.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3243-3260.

⁶⁶ a) Ref.54a: Shu, X.-Z.; Shu, D.; Schienebeck, C. M.; Tang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7698-771; b) Ref. 54i :Kazem Shiroodi, R.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4991-5001.

Migración 1,2

En 1976 Ohloff y colaboradores describieron el primer ejemplo de migración 1,2 de acetatos propargílicos.⁶⁷ En este trabajo pudieron aislarse pequeñas cantidades de 2-acetoxi-2-careno en presencia de un catalizador de Zn(II), cuya formación se justificó a partir de un proceso de migración 1,2 del grupo acetato en el sustrato de partida (**Esquema A. 17**).⁶⁸



Esquema A. 17. Primer ejemplo de migración 1,2 de ésteres propargílicos.

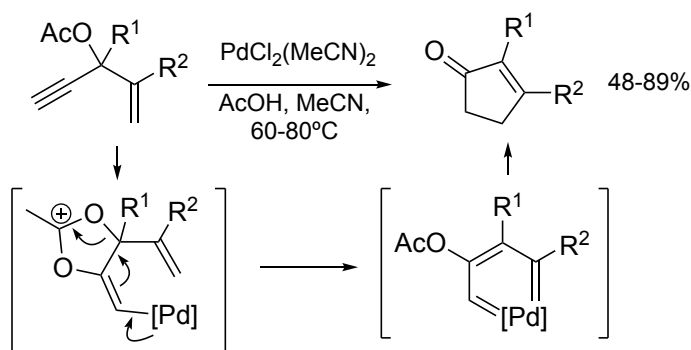
Uno de los ejemplos más representativos de este tipo de migración es la reacción de ciclación intramolecular de alil propargil alcoholes *O*-acetilados catalizada por Pd(II), también conocida como reagrupamiento de Rautenstrauch.⁶⁹ Entre los caminos de reacción posibles, se propuso la migración 1,2 del éster para dar lugar a la formación de un carbeno metálico como intermedio clave de la reacción, que sería atrapado intramolecularmente por la olefina (**Esquema A. 18**).⁷⁰

⁶⁷ Strickler, H.; Davis, J. B.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1328-1332.

⁶⁸ Posteriormente este proceso fue optimizado en presencia de cantidades catalíticas de AuCl₃: Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006-3019.

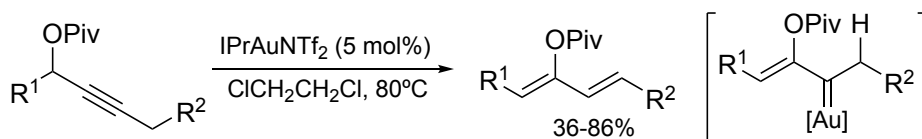
⁶⁹ Rautenstrauch, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 950-952.

⁷⁰ Para procesos similares catalizador por Ru: a) Ref.57a: Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505-8513; b) Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2019-2022; c) Miki, K.; Fujita, M.; Uemura, S.; Ohe, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1741-1743; d) Vovard-Le Bray, C.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1439-1442. Por Pt: e) Ji, K.-G.; Shu, X.-Z.; Chen, J.; Zhao, S.-C.; Zheng, Z.-J.; Lu, L.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3919-3922; f) Zheng, H.; Zheng, J.; Yu, B.; Chen, Q.; Wang, X.; He, Y.; Yang, Z.; She, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1788-1789. Por Pd: g) Kataoka, H.; Watanabe, K.; Goto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4181-4184; h) Bartels, A.; Mahrwald, R.; Müller, K. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 483-485; i) Caruana, P. A.; Frontier, A. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10646-10656.



Esquema A. 18. Reagrupamiento de Rautenstrauch.

Posteriormente a estos trabajos, se han estudiado procesos similares catalizados por otros complejos metálicos.⁷¹ En este campo, es destacable el gran número de ejemplos descritos en presencia de catalizadores de oro(I).⁷² Al igual que se señaló anteriormente, en estas transformaciones se ha postulado la formación de intermedios de tipo carbeno de oro. Un ejemplo ilustrativo es la transformación de pivalatos propargílicos en 1,3-dienos catalizada por complejos de oro(I), **Esquema A. 19**.⁷³ Los autores señalan que la presencia de un H en posición α al carbeno de oro propuesto permite la obtención de los productos finales tras un proceso de migración 1,2 de hidrógeno.



Esquema A. 19. Síntesis de (1Z, 3E)-2-Pivaloxi-1,3-dienos catalizada por oro(I).

La existencia de un intermedio de tipo carbeno de oro(I) en estas transformaciones también se ha puesto de manifiesto de forma indirecta por los

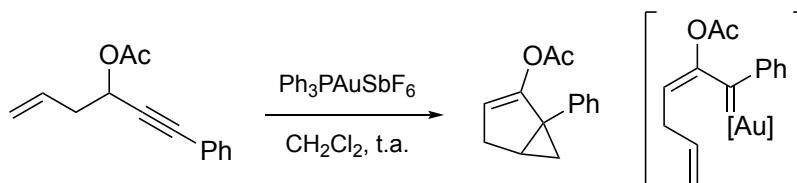
⁷¹ a) Ref. 70; b) Nakanishi, Y.; Miki, K.; Ohe, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12138-12148; c) Shibata, Y.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7896-7898; d) Huang, G.; Xie, K.; Lee, D.; Xia, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3850-3853; e) Wang, L.; Cai, S.; Xing, X.; Gao, Y.; Wang, T.; Wang, D. *Z. Org. Lett.* **2013**, *15*, 2362-2365.

⁷² Algunos ejemplos seleccionados: a) Shi, X.; Gorin, D. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802-5803; b) Faza, O. N.; López, C. S.; Álvarez, R.; de Lera, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2434-2437; c) Kato, K.; Kobayashi, T.; Fujinami, T.; Motodate, S.; Kusakabe, T.; Mochida, T.; Akita, H. *Synlett* **2008**, *2008*, 1081-1085; d) Oh, C. H.; Karmakar, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 370-374; e) Kato, K.; Teraguchi, R.; Kusakabe, T.; Motodate, S.; Yamamura, S.; Mochida, T.; Akita, H. *Synlett* **2007**, *2007*, 0063-0066.

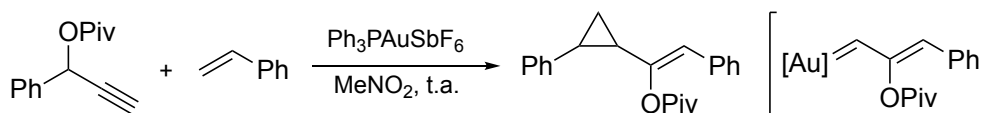
⁷³ Li, G.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3740-3741.

grupos de Fürstner⁷⁴ y Toste,⁷⁵ entre otros, a través de procesos de ciclopropanación de olefinas tanto de forma intra- como intermolecular (**Esquema A. 20**).

Fürstner (2004)



Toste (2005)



Esquema A. 20. Reacciones de ciclopropanación de ésteres propargílicos.

El potencial de este tipo de procesos, en los que tras una migración 1,2 del resto aciloxi se propone la formación de un intermedio del tipo carbeno de oro, puede verse reflejado en la variedad estructural obtenida cuando este intermedio se genera en presencia de nucleófilos carbonados,⁷⁶ nitrogenados,⁷⁷ oxigenados⁷⁸ y sulfurados,⁷⁹ entre otros (**Esquema A. 21**).

⁷⁴ a) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2546-2547; b) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654-8655.

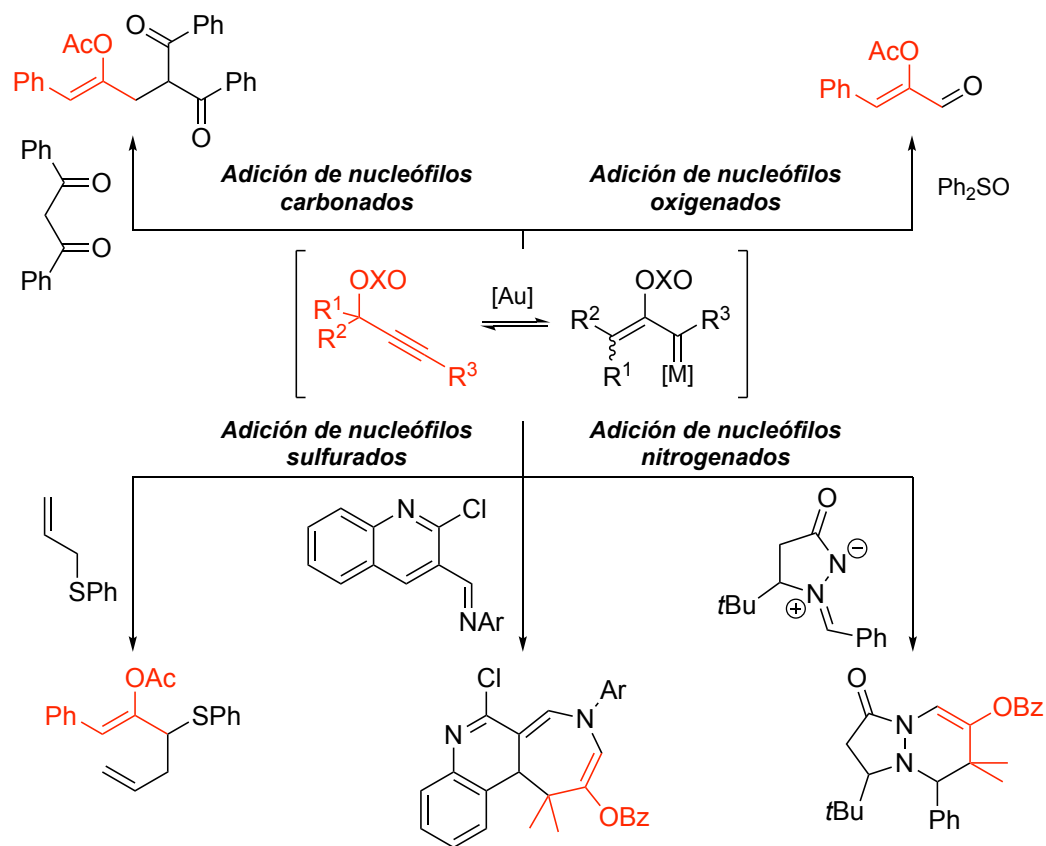
⁷⁵ Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002-18003.

⁷⁶ a) Amijs, C. H. M.; López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4021-4024; b) Gung, B. W.; Bailey, L. N.; Wonsler, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2251-2253.

⁷⁷ a) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244-9245; b) Shapiro, N. D.; Shi, Y.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11654-11655.

⁷⁸ a) Witham, C. A.; Mauleón, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838-5839; b) Uemura, M.; Watson, I. D. G.; Katsukawa, M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3464-3465; c) Blanc, A.; Alix, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 1644-1647.

⁷⁹ a) Davies, P. W. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1537-1544; b) Davies, P. W.; Albrecht, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 238-240.



Esquema A. 21. Adición de diversos nucleófilos a ésteres propargílicos.

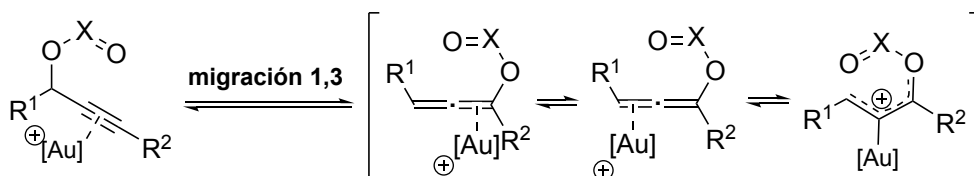
Migración 1,3

La migración 1,3 de ésteres propargílicos es un proceso conocido.⁸⁰ Sin embargo, al igual que ocurre con la reacción de migración 1,2, su potencial sintético no se exploró en profundidad hasta el desarrollo de la catálisis homogénea por especies metálicas. En este sentido, es de especial importancia la química de los complejos de oro(I).⁸¹ En este tipo de transformación, los productos esperados tras la migración 1,3 son los correspondientes ésteres alénicos, que pueden ser activados en

⁸⁰ a) Landor, P. D.; Landor, S. R. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1015-1019; b) Saucy, G.; Marbet, R.; Lindlar, H.; Isler, O. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1945-1955; c) Ref.67: Strickler, H.; Davis, J. B.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1328-1332. ; d) Benn, W. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3113-3118; e) Cookson, R. C.; Cramp, M. C.; Parsons, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 197-198; f) Oelberg, D. G.; Schiavelli, M. D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1804-1806.

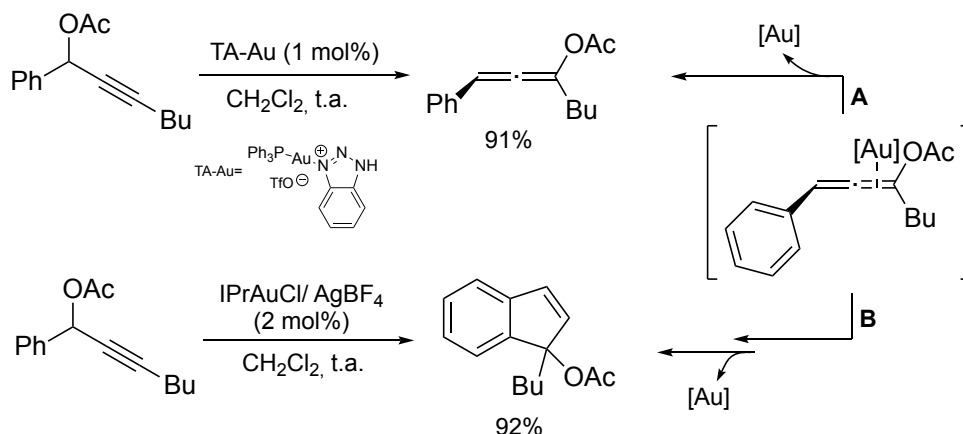
⁸¹ Ejemplos seleccionados: a) Cariou, K.; Mainetti, E.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9745-9755; b) Barluenga, J.; Riesgo, L.; Vicente, R.; López, L. A.; Tomás, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7772-7773; c) Zhang, G.; Catalano, V. J.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358-11359; d) Shu, X.-Z.; Ji, K.-G.; Zhao, S.-C.; Zheng, Z.-J.; Chen, J.; Lu, L.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10556-10559; e) Cho, E. J.; Lee, D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2719-2723; f) Lu, L.; Liu, X.-Y.; Shu, X.-Z.; Yang, K.; Ji, K.-G.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 474-477.

el medio de reacción por la misma especie carbofílica que promueve la migración 1,3 inicial y evolucionar hacia otros derivados (**Esquema A. 22**).



Esquema A. 22. Coordinación aleno-complejo de oro.

En el **Esquema A. 23** se muestran dos ejemplos de esta migración en los que a partir del mismo acetato propargílico de partida se puede llegar a productos de reacción diferentes en función del catalizador de oro(I) utilizado. En la **ruta A**, los autores proponen que el acetato propargílico de partida se transforma en el correspondiente aleno con buenos rendimientos si el catalizador utilizado es el complejo oro-triazol (TA-Au).⁸² Sin embargo, en la **ruta B** el producto obtenido en la reacción en presencia del complejo IPrAuCl/AgNTf₂ es el acetato derivado de 1*H*-indeno-1-ilo. Los autores justifican esta transformación a través de la activación del aleno generado en el medio de reacción por el complejo de oro y posterior hidroarilación intramolecular para dar lugar a la formación de los derivados de indeno finales.⁸³



Esquema A. 23. Reactividad modulable en la migración 1,3.

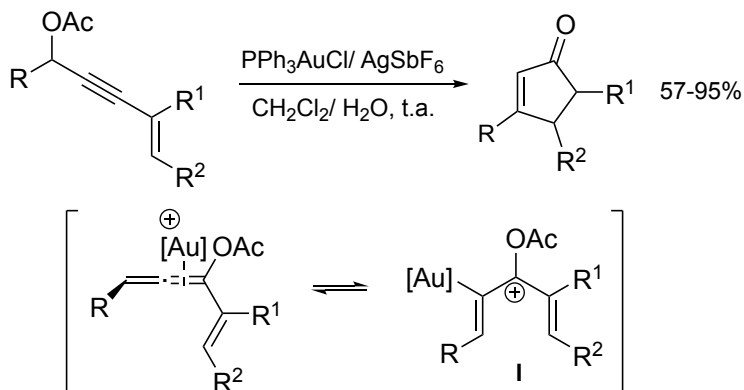
Asimismo, dependiendo de la sustitución del éster se han descrito numerosas transformaciones que dan acceso a estructuras de naturaleza diversa. En este sentido, la presencia de un sustituyente enino en el éster de partida permite obtener ciclopentenonas cuando se utiliza un catalizador de oro(I) (**Esquema A. 24**).⁸⁴ Los

⁸² Dawei Wang, Y. Z., Rong Cai and Xiaodong Shi *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1014- 1020.

⁸³ Ref. 50: Marion, N.; Díez-González, S.; de Frémont, P.; Noble, A. R.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3647-3650.

⁸⁴ Zhang, L.; Wang, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442-1443.

autores justifican la transformación a través de la formación de un intermedio aleno que es activado por el catalizador de oro(I) para dar lugar a una ciclación del tipo Nazarov.

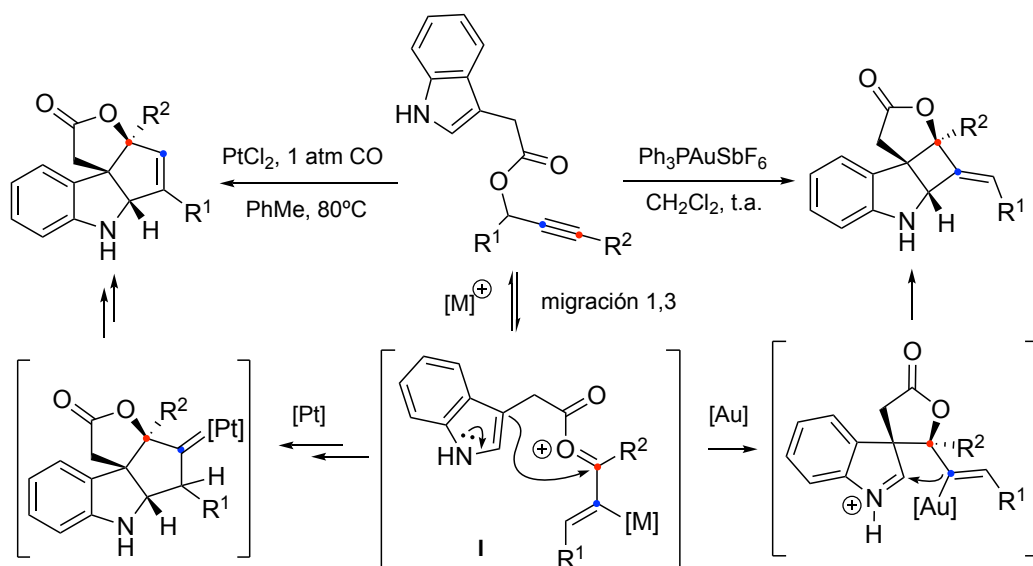


Esquema A. 24. Obtención de ciclopentenonas a través de una migración 1,3 aciloxi.

Un ejemplo ilustrativo del potencial sintético de este tipo de migración en ésteres propargílicos que presenten los sustituyentes adecuados se muestra en el **Esquema A. 25**. Así, Zhang y colaboradores describieron que el tratamiento de acetatos propargílicos derivados del ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético con un complejo de oro(I)⁸⁵ o Pt(II)⁸⁶ conducía a derivados tetracíclicos de indolina. En estas transformaciones, el catalizador dirige la evolución intermedio oxocarbenio **I** hacia los productos finales.

⁸⁵ Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804-16805.

⁸⁶ Ref. 81c: Zhang, G.; Catalano, V. J.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358-11359.



Esquema A. 25. Obtención de derivados de ciclobutano y ciclopenteno.

Asimismo, la presencia de triples enlaces carbono-carbono,⁸⁷ restos arilo,⁸⁸ grupos alquilo sustituidos⁸⁹ o heteroátomos⁹⁰ en disposición adecuada también ha dado lugar a la obtención de estructuras de interés sintético tras la migración 1,3 aciloxi inicial.

Como se ha puesto de manifiesto anteriormente, la capacidad de los sustratos propargílicos para formar estructuras del tipo alenol a través de una migración 1,3 promovida por ácido, ha permitido la elaboración de complejidad molecular a partir de sustratos de partida accesibles. Por este motivo, muchos grupos de investigación han utilizado los sustratos propargílicos como equivalentes sintéticos de aniones α -acilvinílicos (**Esquema A. 26**).⁹¹

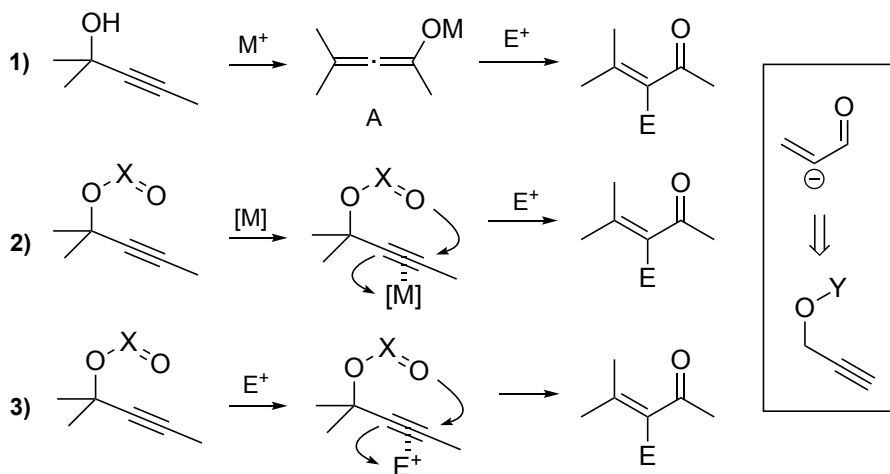
⁸⁷ a) Zhao, J.; Hughes, C. O.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7436-7437; b) Oh, C. H.; Kim, A.; Park, W.; Park, D. I.; Kim, N. *Synlett* **2006**, *2006*, 2781-2784; c) Oh, C. H.; Kim, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1719-1721; d) Luo, T.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8250-8253; e) Luo, T.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5667-5674; f) Gung, B. W.; Craft, D. T.; Bailey, L. N.; Kirschbaum, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 639-644; g) Oh, C. H.; Kim, A. *Synlett* **2008**, *2008*, 777-781.

⁸⁸ a) Ref. 50: Marion, N.; Díez-González, S.; de Frémont, P.; Noble, A. R.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3647-3650; b) Marion, N.; Carlqvist, P.; Gealageas, R.; de Frémont, P.; Maseras, F.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6437-6451.

⁸⁹ a) Wang, S.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4585-4587; b) Dudnik, A. S.; Schwier, T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1465-1468; c) Dudnik, A. S.; Schwier, T.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1859-1870.

⁹⁰ a) Buzas, A.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1957-1959; b) Yeom, H.-S.; Yoon, S.-J.; Shin, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4817-4820; c) Brabander, J. K. D.; Liu, B.; Qian, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2533-2536; d) Huang, J.; Huang, X.; Liu, B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2697-2699.

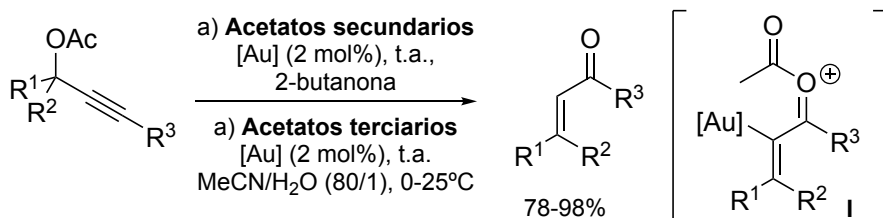
⁹¹ Para el empleo de alcoholes propargílicos como precursores de aniones α -acilvinílicos: a) Engel, D. A.; Dudley, G. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4027-4029; b) Pennell, M. N.; Unthank, M. G.; Turner, P.; Sheppard, T. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1479-1482; c) Pennell, M. N.; Turner, P. G.; Sheppard, T. D.



Esquema A. 26. Migración 1,3 de sustratos propargílicos promovida por ácido.

Concretamente, se ha descrito la activación de ésteres propargílicos, de manera catalítica o estequiométrica, para la obtención de enonas funcionalizadas. Estos sustratos serán objeto de estudio en el Capítulo 1 de la presente Memoria.⁹²

En el año 2007 el grupo de Zhang describió la formación de enonas basándose en la activación catalítica de acetatos propargílicos por el complejo $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2$ (**Esquema A. 27**).⁹³ En esta transformación, los autores explican la obtención de los derivados finales a partir de una hidrólisis/protodesmetalación del intermedio vinil-oro **I**.



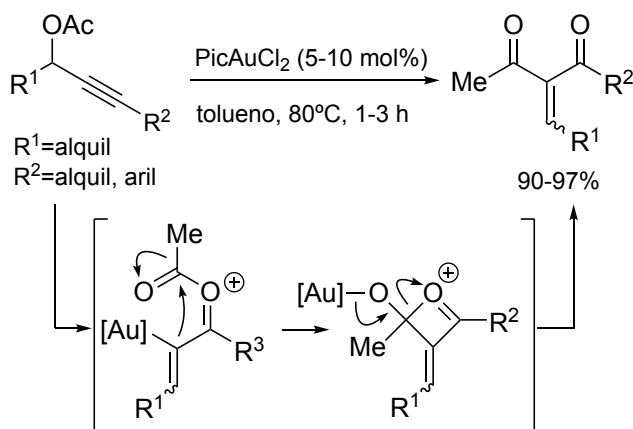
Esquema A. 27. Formación de cetonas α,β -insaturadas catalizada por oro(I).

Chem. Eur. J. **2012**, *18*, 4748-4758; d) Zheng, H.; Lejkowski, M.; Hall, D. G. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1305-1310; e) Reynolds, T. E.; Binkley, M. S.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5227-5230; f) Brekan, J. A.; Reynolds, T. E.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1472-1473; g) Trost, B. M.; Luan, X.; Miller, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12824-12833; h) Kalek, M.; Himo, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10250-10266; i) Egi, M.; Yamaguchi, Y.; Fujiwara, N.; Akai, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867-1870; j) Collins, B. S. L.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5799-5802.

⁹² a) Zhang, D.-H.; Yao, L.-F.; Wei, Y.; Shi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2583-2587; b) Ji, Y.-L.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C.; Gu, Y.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 7948-7954; c) Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5062-5063; d) Yu, Y.; Yang, W.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7586-7589; e) Zhang, G.; Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3112-3115.

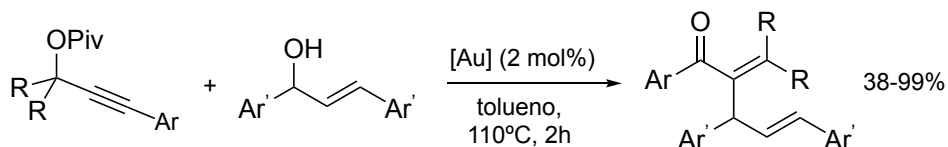
⁹³ a) Yu, M.; Li, G.; Wang, S.; Zhang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 871-875.

El mismo grupo de investigación señaló que, en ausencia de una fuente de protones, el intermedio alquenil-oro puede evolucionar dando lugar a la formación de compuestos dicarbonílicos a través de un ataque del enlace vinil-oro al carbonilo del acetato (**Esquema A. 28**).⁹⁴



Esquema A. 28. Formación de dicetonas a partir de acetatos propargílicos.

Otro ejemplo representativo de esta metodología es la obtención de enonas sustituidas en posición α por grupos alilo a partir de carboxilatos propargílicos y alcoholes alílicos en presencia del catalizador [JohnPhosAu(CH₃CN)SbF₆] (**Esquema A. 29**).⁹⁵



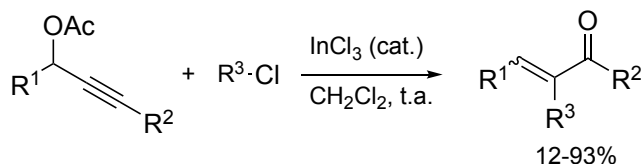
Esquema A. 29. Alilación catalítica de enonas en presencia de complejos de oro(I).

Por otro lado, se ha demostrado recientemente que el empleo de carbocationes o de iones oxocarbenio como especie carbofílica permite acceder a enonas funcionalizadas en posición α evitando el uso de un metal. Un ejemplo ilustrativo es el reagrupamiento alquilativo catalizado por InCl₃ de acetatos propargílicos en presencia de cloruros de alquilo (**Esquema A. 30**).⁹⁶ Los autores proponen la formación de un carbocatión en el medio de reacción por interacción del catalizador con el cloruro de alquilo, capaz de activar al éster propargílico y promover la migración 1,3 y de incorporarse en la molécula final.

⁹⁴ Wang, S.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8414-8415.

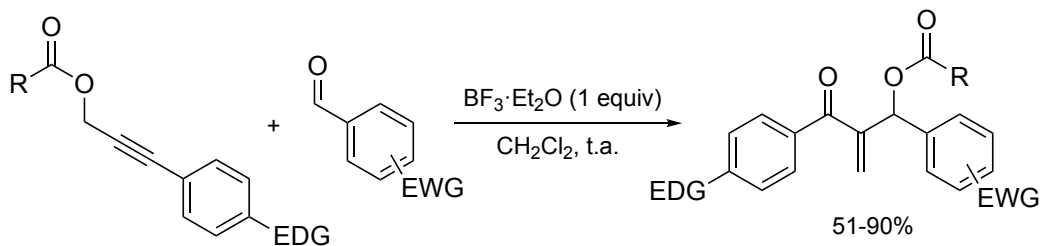
⁹⁵ Manoni, E.; Daka, M.; Mastandrea, M. M.; Nisi, A. D.; Monari, M.; Bandini, M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1404-1409.

⁹⁶ Onishi, Y.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1176-1179.



Esquema A. 30. Reagrupamiento alquilativo de acetatos propargílicos.

También se ha descrito la formación de iones oxocarbenio en presencia de cantidades estequiométricas de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como estrategia para la obtención de aductos de tipo Morita-Baylis-Hillman (**Esquema A. 31**).⁹⁷



Esquema A. 31. Activación de ésteres propargílicos por iones oxocarbenio.

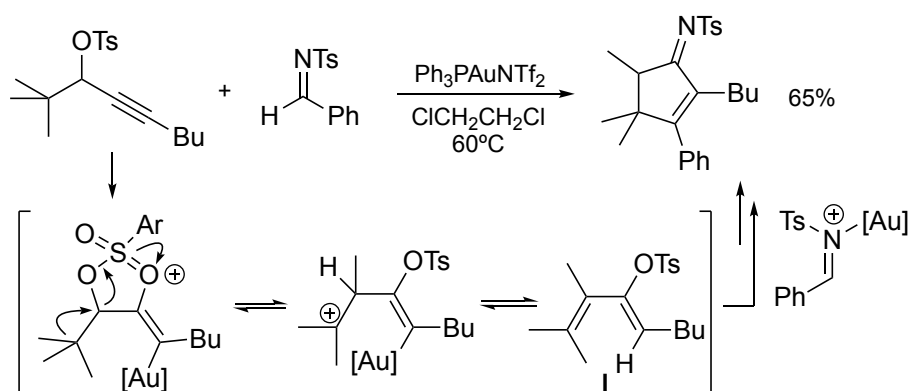
Tosilatos propargílicos.

Un grupo particular de ésteres propargílicos son los derivados tosilados, que se estudiarán en el Capítulo 1 de la presente Memoria. A pesar de que dichos sustratos son potencialmente susceptibles de sufrir las mismas transformaciones que sus análogos carboxilados, existen pocos ejemplos en la bibliografía en los que se explore su reactividad frente a ciertas especies carbófilicas.

Concretamente, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado la reactividad de tosilatos propargílicos frente a catalizadores de oro en presencia de *N*-tosilaldiminas (**Esquema A. 32**).⁹⁸ En esta transformación, el empleo del correspondiente tosilato propargílico permite la obtención de derivados de ciclopent-2-enimina a través de una migración inicial 1,2 del éster. Una migración posterior de un grupo metilo en posición contigua seguida de una protodesmetalación del enlace carbono-oro, da lugar a la formación del dieno 1,3 **I**. El ataque nucleófilo del dieno a la imina activada por el complejo de oro explica la formación de los productos finales tras diversos pasos de reacción.

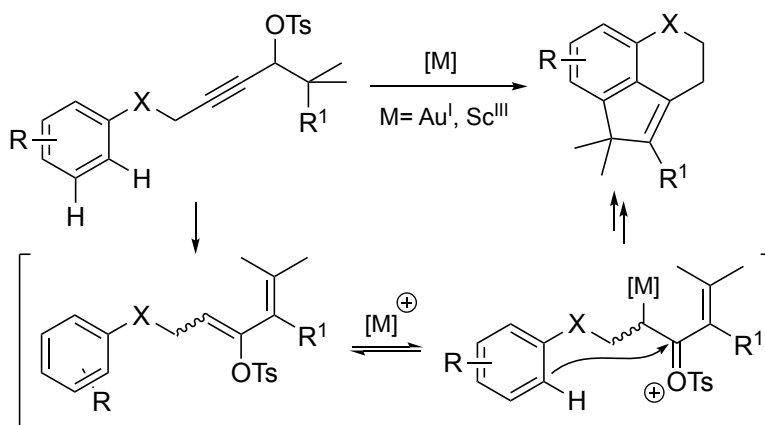
⁹⁷ a) Čikotienė, I. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2260-2263; b) Karpaviciene, I.; Cikotiene, I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 224-227; c) Trujillo, C.; Sánchez-Sanz, G.; Karpavičienė, I.; Jahn, U.; Čikotienė, I.; Rulišek, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10360-10370.

⁹⁸ Suárez-Pantiga, S.; Rubio, E.; Alvarez-Rúa, C.; González, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 13-16.



Esquema A. 32. Síntesis de ciclopent-2-eniminas a partir de tosilatos propargílicos.

De forma análoga, se ha descrito una ciclación de tosilatos propargílicos seguido de un proceso de funcionalización CH de arenos.⁹⁹ Aunque varios complejos de oro(I) catalizan la reacción, en general la especie $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ lleva a cabo el proceso de manera más eficiente (**Esquema A. 33**). Esta transformación también se justifica a través de una migración 1,2 inicial del grupo éster y formación de un dieno 1,3.



Esquema A. 33. Ciclación intramolecular de tosilatos propargílicos.

⁹⁹ Suárez-Pantiga, S.; Palomas, D.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7857-7861.

A.3 Reactividad de alquinos activados por heteroátomo.

Como se señaló anteriormente, los alquinos representan uno de los grupos funcionales más importantes y versátiles en síntesis orgánica. En particular, los alquinos activados por heteroátomo son especialmente útiles en la construcción de complejidad molecular y en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas. Debido a la polarización del enlace en estas moléculas, son más reactivas que los alquinos carbonados y conducen, en muchas ocasiones, a transformaciones altamente selectivas.

Concretamente, un tipo particular de alquinos sustituidos con nitrógeno (inamidias)¹⁰⁰ y con oxígeno (inoléteres)¹⁰¹ han generado un interés creciente debido a la buena relación reactividad/estabilidad que muestran en las reacciones químicas en las que participan. La deslocalización del par libre de electrones del heteroátomo en el triple enlace carbono-carbono explica la formación de la estructura límite **I** de ceteniminio ($X=N$)¹⁰² o cetenio ($X=O$)¹⁰³, a partir de la cual se justifican muchas de las transformaciones en las que participan estos sustratos (**Figura A. 6**).

¹⁰⁰ Para revisiones: a) Zifcsak, C. A.; Mulder, J. A.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Wei, L.-L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7575-7606; b) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840-2859; c) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064-5106; d) Cook, A. M.; Wolf, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2377-2392; e) Gwilherm, E.; Nicolas, B.; Guillaume, C.; Alexis, C.; Charles, S. D.; Wafa, G.; Céline, G.; Jérémy, H.; Nicolas, H.; Kévin, J.; Ganesan, K.; Anouar, L.; Morgan, L.; Agnès, M.-M.; Benoît, M.; Bastien, M.; Antoine, N.; Cédric, T.; Sébastien, T.; Jianjun, W.; Maxence, Z.; Chunyang, Z. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 574-585; f) Wang, X.-N.; Yeom, H.-S.; Fang, L.-C.; He, S.; Ma, Z.-X.; Kedrowski, B. L.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560-578.

¹⁰¹ Para revisiones: a) Minehan, T. G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1168-1181; b) Gray, V. J.; Wilden, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9695-9711; c) Verrier, C.; Carret, S.; Poisson, J.-F. *CHIMIA* **2016**, *70*, 93-96.

¹⁰² a) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2224-2239; b) Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2870-2872; c) Evano, G.; Lecomte, M.; Thilmany, P.; Theunissen, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 3183-3214. Para ejemplos recientes de reactividad de ceteniminas: d) Robert, H. D.; Kevin, C. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2297-2304.

¹⁰³ Morgan, L.; Gwilherm, E. *Lett. Org. Chem.* **2017**, *14*, 539-542.

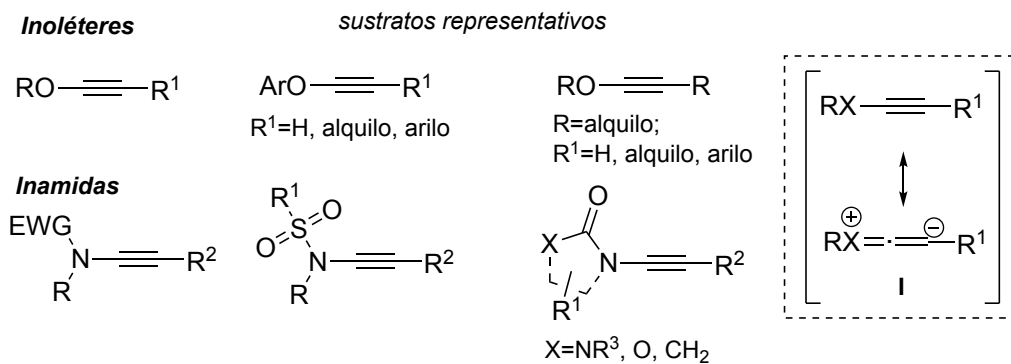


Figura A. 6. Inoléteres e inamidas representativos.

Dentro de estos alquinos activados por heteroátomo, las inamidas son los compuestos que han sido más estudiados. La polarización en su estructura debido al carácter de inamina¹⁰⁴ disminuye por la presencia de un grupo electrón atractor que permite la deslocalización del par de electrones libre del átomo de nitrógeno, aumentando su estabilidad. Esta característica, junto con el establecimiento de métodos adecuados para su preparación,¹⁰⁵ permitieron un desarrollo exponencial en la química de las inamidas.

A pesar de que los inoléteres presentan posibilidades de reacción que pueden compararse y complementarse a las de las inamidas, éstos han sido mucho menos estudiados debido a su baja estabilidad (**Figura A. 7**).¹⁰⁶ Sin embargo, transformaciones recientes en las que participan estos sustratos han puesto de manifiesto su potencial sintético y el interés en su estudio.¹⁰⁷

¹⁰⁴ Ficini, J. *Tetrahedron* **1976**, 32, 1449-1486.

¹⁰⁵ a) Betou, M.; Sallustrau, A.; Toupet, L.; Trolez, Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4627-4630; b) Mansfield, S. J.; Campbell, C. D.; Jones, M. W.; Anderson, E. A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3316-3319; c) Evano, G.; Jouvin, K.; Coste, A. *Synthesis* **2013**, 45, 17-26.

¹⁰⁶ Debido a su inestabilidad térmica, los inoléteres tienden a reagruparse en cetenas a través de un reagrupamiento sigmatrópico retro-eno: a) Daalen, J. J. v.; Kraak, A.; Arens, J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-bas* **1961**, 80, 810-818; b) Sosa, J. R.; Tudjarian, A. A.; Minehan, T. G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5091-5094; c) Tudjarian, A. A.; Minehan, T. G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3576-3581.

¹⁰⁷ a) Davies, P. W.; Cremonesi, A.; Martin, N. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 379-381; b) Alford, J. S.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10266-10269; c) Yamasaki, R.; Terashima, N.; Sotome, I.; Komagawa, S.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 480-483; d) Jouvin, K.; Bayle, A.; Legrand, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1652-1655; e) Minami, Y.; Hiyama, T. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 67-77; f) Wender, P. A.; Ebner, C.; Fennell, B. D.; Inagaki, F.; Schröder, B. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5810-5813.

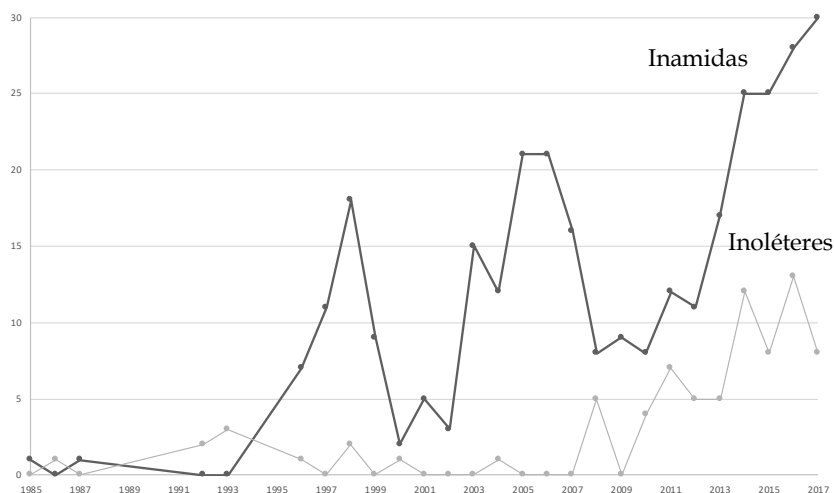


Figura A. 7. Número de publicaciones por año en la química de inamidadas e inoléteres.

Debido a la naturaleza electrónicamente rica del triple enlace carbono-carbono, estos compuestos pueden ser activados fácilmente por una especie carbofílica. Como se representa en la **Figura A. 8**, los valores de nucleofilia calculados para distintas inamidadas modelo son del orden de 10^3 - 10^5 veces mayor que la de un alquino como el fenilacetileno.¹⁰⁸

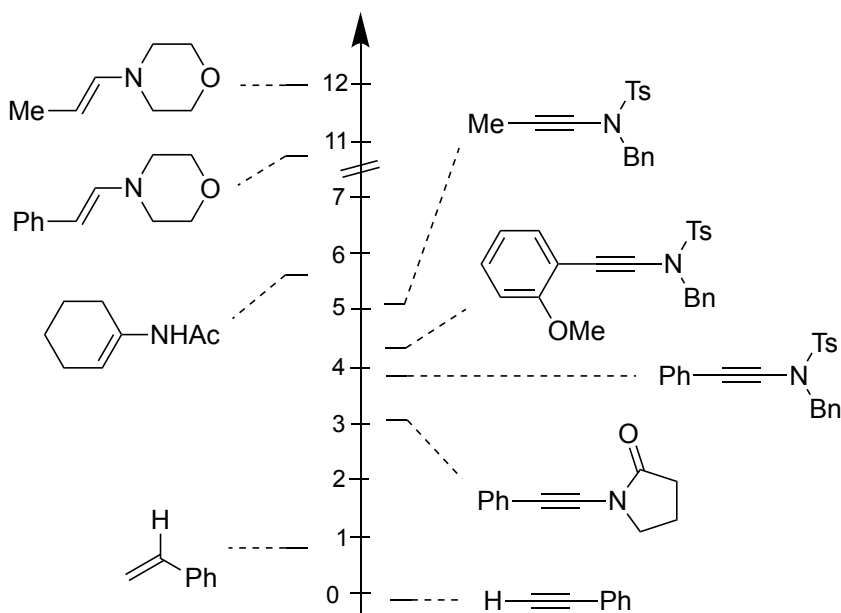
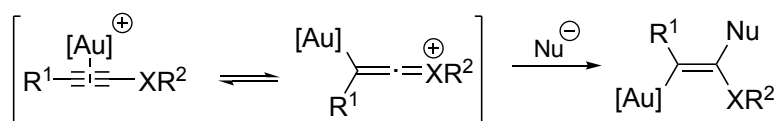


Figura A. 8. Parámetros de nucleofilia N de inamidadas y especies relacionadas.

Al igual que ocurre para otros tipos de alquino, los complejos de oro electrófilos son muy adecuados para activar a este tipo de sustratos (**Esquema A.**

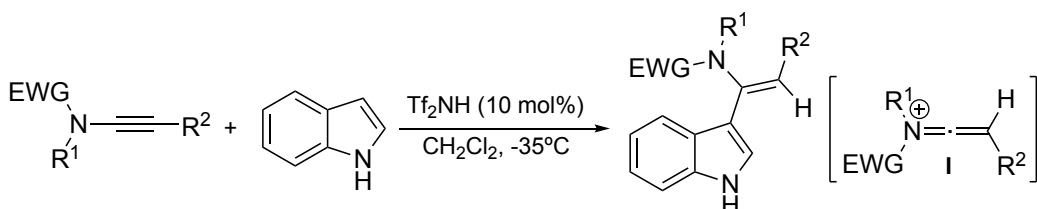
¹⁰⁸ Laub, H. A.; Evano, G.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4968-4971.

34).¹⁰⁹ Así, se propone una interacción inicial entre la especie de oro activa y el alquino sustituido con heteroátomo de tal manera que el complejo oro-alquino es susceptible de sufrir un ataque nucleófilo posterior.



Esquema A. 34. Activación electrófila de alquinos sustituidos con heteroátomo.

La reactividad general que presentan los alquinos activados con heteroátomo (N, O) es muy variada. Así, se han descrito procesos de adición de nucleófilos de naturaleza diversa.¹¹⁰ Un ejemplo ilustrativo es la reacción de hidroarilación de inamidas en presencia de cantidades catalíticas de Tf₂NH.¹¹¹ En esta transformación, la regio- y estereoselectividad se explica a través de la formación de un intermedio del tipo ceteniminio **I**.



Esquema A. 35. Reacción de hidroarilación intermolecular de inamidas.

Asimismo, se han descrito ejemplos de adición de nucleófilos oxigenados de forma regioselectiva a la posición α . Un ejemplo representativo es la reacción de ciclación oxidativa de arilalquiléteres para dar lugar a la formación de benzofuranonas (**Esquema A. 36**).¹¹² Este proceso se justifica a través de la formación de un intermedio **I** por interacción entre el inoléter y el catalizador, el cual sufre un ataque nucleófilo regioselectivo del óxido de piridina. Una posterior ciclación de tipo Friedel-Crafts genera los productos finales de reacción. Aunque el proceso tiene lugar

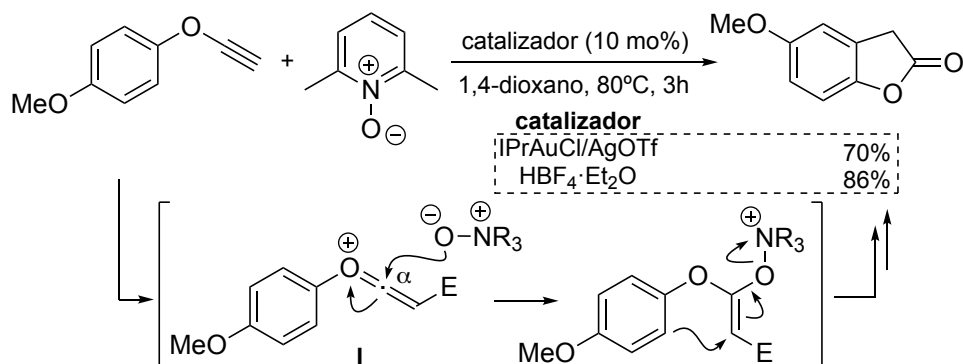
¹⁰⁹ a) Pan, F.; Shu, C.; Ye, L.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9456-9465; b) Reddy, R. J.; Ball-Jones, M. P.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13310-13313.

¹¹⁰ a) Ruan, P.-P.; Li, H.-H.; Liu, X.; Zhang, T.; Zuo, S.-X.; Zhu, C.; Ye, L.-W. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9119-9125; b) Zeng, Z.; Jin, H.; Song, X.; Wang, Q.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4304-4307; c) Shu, C.; Shen, C.-H.; Wang, Y.-H.; Li, L.; Li, T.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4630-4633; d) Giri, S. S.; Lin, L.-H.; Jadhav, P. D.; Liu, R.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 590-596; e) Ref. 107a: Davies, P. W.; Cremonesi, A.; Martin, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 379-381; f) Couty, S.; Meyer, C.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6726-6730; g) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Bats, J. W.; Frey, W.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6672-6678.

¹¹¹ Zhang, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3917-3927.

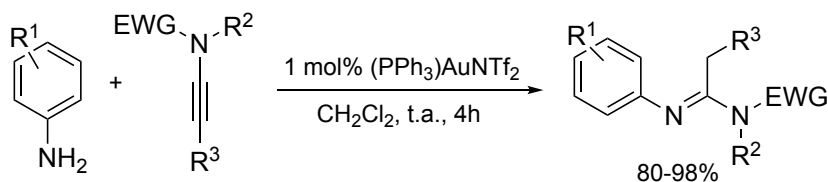
¹¹² Graf, K.; Rühl, C. L.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12727-12731.

con rendimientos buenos para el sistema IPrAuCl/ AgOTf, los mejores resultados se obtienen cuando se emplea $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizador.



Esquema A. 36. Ciclación oxidativa de inoléteres.

De forma similar, la activación de inamidas con complejos de oro(I) permite la adición de nucleófilos nitrogenados (**Esquema A. 37**). Así, Skrydstруп y colaboradores describieron la adición de anilinas a inamidas para dar lugar a los correspondientes derivados de amidina con buenos rendimientos.¹¹³



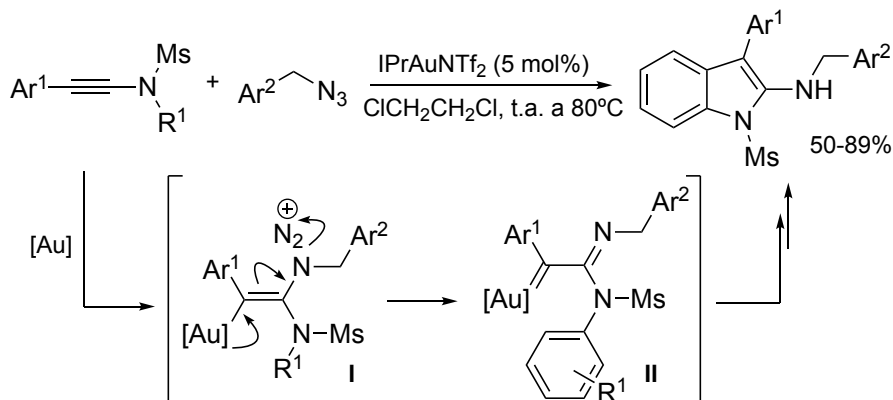
Esquema A. 37. Adición regioselectiva de anilinas a inamidas.

Si se utilizan como nucleófilos especies que poseen en su estructura un buen grupo saliente, se puede aumentar la complejidad de estas transformaciones. Un ejemplo interesante es la reacción de adición de arilazidas e inamidas catalizada por complejos de oro(I) que se describe en el **Esquema A. 38**.¹¹⁴ Los autores señalan que tras la adición regioselectiva de la azida a la inamida activada por el complejo de oro (intermedio I), la pérdida de nitrógeno promueve la formación de un intermedio del tipo α -iminocarbeno¹¹⁵ de oro (intermedio II). La evolución de este intermedio mediante un proceso del tipo Friedel-Crafts da lugar a los productos finales.

¹¹³ Kramer, S.; Doolewerdt, K.; Lindhardt, A. T.; Rottländer, M.; Skrydstруп, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4208-4211.

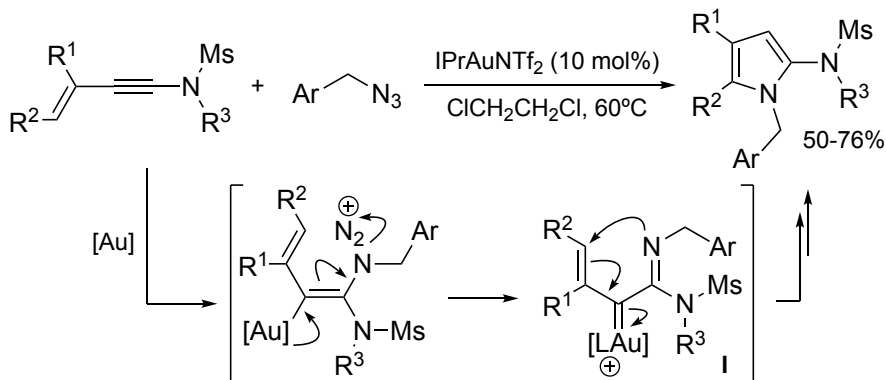
¹¹⁴ Shu, C.; Wang, Y.-H.; Zhou, B.; Li, X.-L.; Ping, Y.-F.; Lu, X.; Ye, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9567-9570.

¹¹⁵ Para revisiones: a) Davies, P. W.; Garzón, M. *Asian J Org. Chem.* **2015**, *4*, 694-708; b) Huple, D. B.; Ghorpade, S.; Liu, R.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1348-1367. Para otros ejemplos de formación de α -iminocarbenos: c) González, J.; Santamaría, J.; Suárez-Sobrino, Á. L.; Ballesteros, A. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1398-1403; d) Chen, M.; Sun, N.; Chen, H.; Liu, Y. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6324-6327.



Esquema A. 38. Generación de α -iminocarbenos de oro.

Un ejemplo similar fue descrito por Ye y colaboradores.¹¹⁶ En este caso se llevó a cabo la reacción de aminación intermolecular entre arilazidas e inamidas para dar lugar a la formación de 2-aminopirroles funcionalizados catalizada por el complejo IPrAuNTf₂ (**Esquema A. 39**). En esta transformación, los autores proponen la formación del intermedio α -iminocarbeno de oro **I** que tras una ciclación del tipo Nazarov evoluciona en los productos finales.



Esquema A. 39. Obtención de 2-aminopirroles.

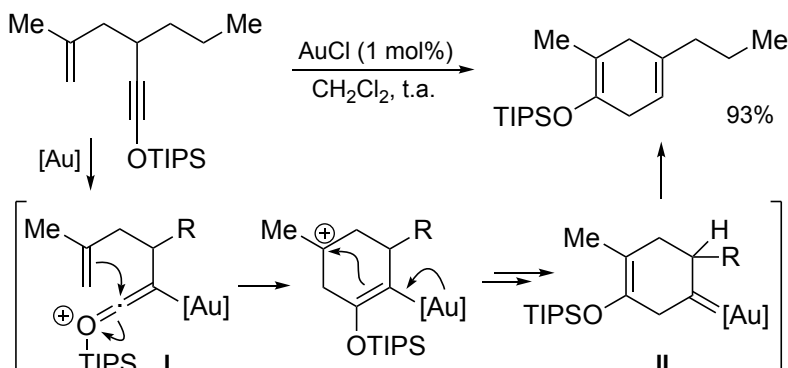
Por otro lado, este tipo de sustratos también se han utilizado en procesos de cicloisomerización intramolecular.¹¹⁷ Un ejemplo ilustrativo es la transformación de siloxieninos en ciclohexadienos representada en el **Esquema A. 40**.¹¹⁸ Para explicar la obtención de los productos finales los autores proponen la formación de un intermedio de tipo cetenio (**I**) que tras sufrir un ataque nucleófilo intramolecular del alqueno evoluciona hacia la formación de un carbeno de oro (**II**). Tras una migración

¹¹⁶ Shu, C.; Wang, Y.-H.; Shen, C.-H.; Ruan, P.-P.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3254-3257.

¹¹⁷ Cheng, X.; Zhu, L.; Lin, M.; Chen, J.; Huang, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3745-3748.

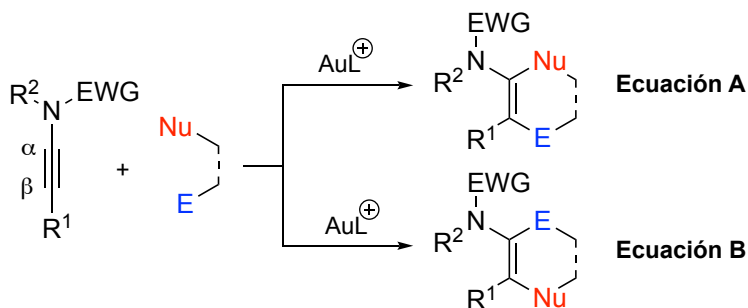
¹¹⁸ Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11806-11807.

1,2 de hidrógeno y posterior eliminación del complejo de oro, se obtienen los derivados de ciclohexeno.



Esquema A. 40. Cicloisomerización de siloxieninos.

Dentro de la reactividad que presentan los alquinos activados por heteroátomo, las reacciones de cicloadición formal constituyen uno de los apartados más representativos de su potencial sintético. Así, en presencia de una especie carbofílica de oro se proponen dos modelos generales de reactividad (**Esquema A. 41**). Normalmente, la regioselectividad observada corresponde a la descrita en la ecuación **A**,¹¹⁹ que se justifica mediante un ataque nucleófilo al carbono α de la inamida. Sin embargo, se han descrito algunos casos particulares en los que la adición del nucleófilo tiene lugar sobre el carbono β de la inamida (ecuación **B**).¹²⁰

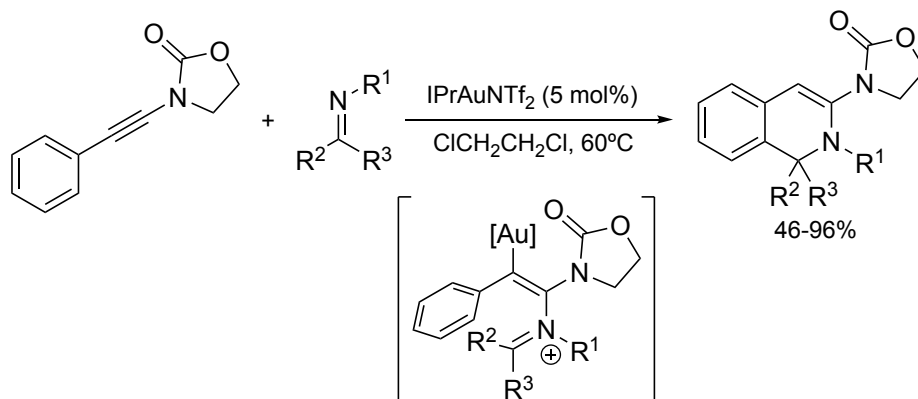


Esquema A. 41. Cicloadición formal entre inamidas y otras especies.

¹¹⁹ Para otros ejemplos de regioselectividad en la posición α : a) Adcock, H. V.; Chatzopoulou, E.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15525-15529; b) Kramer, S.; Odabachian, Y.; Overgaard, J.; Rottländer, M.; Gagosz, F.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5090-5094; c) Davies, P. W.; Cremonesi, A.; Dumitrescu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8931-8935; d) Giri, S. S.; Liu, R.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3311-3318; e) Xu, W.; Wang, G.; Sun, N.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3307-3310.

¹²⁰ Para ejemplos de ciclaciones intramoleculares regioselectivas en posición β : a) Hashmi, A. S. K.; Salathé, R.; Frey, W. *Synlett* **2007**, *2007*, 1763-1766; b) Istrate, F. M.; Buzas, A. K.; Jurberg, I. D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 925-928.

Un ejemplo de este comportamiento es la cicloadición formal [4+2] entre iminas e inamidas para dar lugar a la formación de derivados de 1,2-dihidroisoquinolinas (**Esquema A. 42**).¹²¹ En este proceso se propone la activación de la inamida por la especie activa de oro y el posterior ataque nucleófilo de la imina a la posición α del complejo alquino-oro.

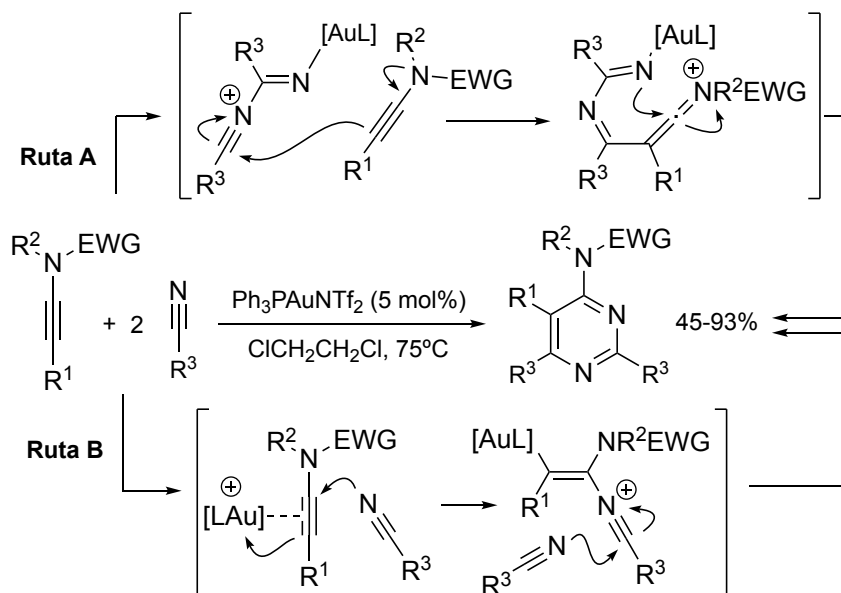


Esquema A. 42. Cicloadición formal [4+2] entre inamidas e iminas.

Asimismo, también se han descrito ejemplos más complejos como la cicloadición [2+2+2] entre inamidas y nitrilos representada en el **Esquema A. 43**.¹²² En esta transformación se proponen dos rutas mecanísticas alternativas. En la **ruta A** se propone la activación electrófila de una molécula de nitrilo y el ataque nucleófilo de otra para la obtención del correspondiente dímero. Un ataque nucleófilo de la inamida al dímero y posterior evolución daría lugar a la obtención de los productos finales. En la **ruta B** se propone la formación de un complejo oro-alquino entre la inamida y la especie de oro activa que tras sufrir inicialmente un ataque regioselectivo en posición α de una molécula de nitrilo, incorpora otra molécula de nitrilo más y evoluciona hacia los derivados de de 4-aminopirimidina finales.

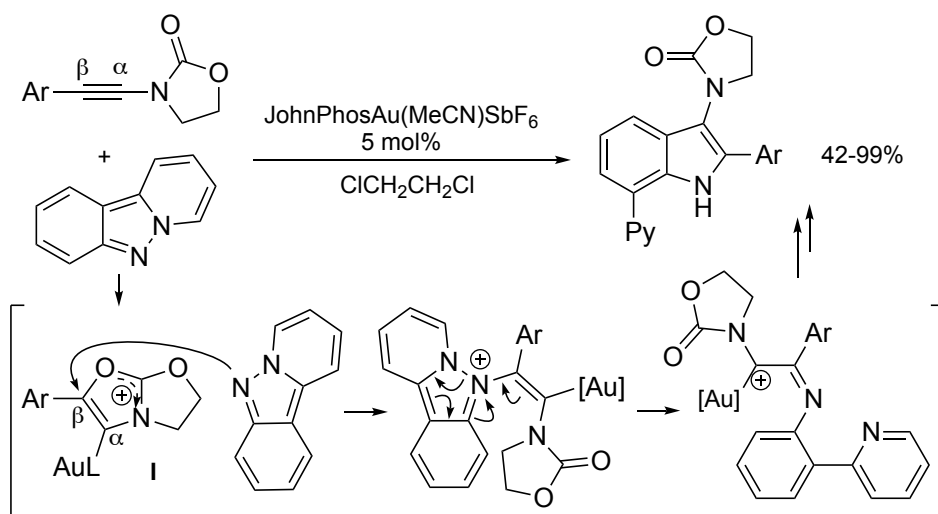
¹²¹ Xin, Z.; Kramer, S.; Overgaard, J.; Skrydstrup, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7926-7930.

¹²² Karad, S. N.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9072-9076.



Esquema A. 43. Ciclación [2+2+2] entre inamidas y nitrilos.

Un proceso en el que se observa distinta regioselectividad por ataque del nucleófilo al carbono β del sistema oro-inamida es la reacción de cicloadición formal [3+2] entre inamidas e indazoles que se describe en el **Esquema A. 44**.¹²³ La formación del complejo intermedio **I**, que pudo ser caracterizado mediante difracción de rayos X, explica la regioselectividad observada en la transformación. Un ataque nucleófilo posterior del indazol sobre este intermedio permite la evolución hacia los productos finales.



Esquema A. 44. Cicloadición formal [3+2] entre inamidas e indazoles

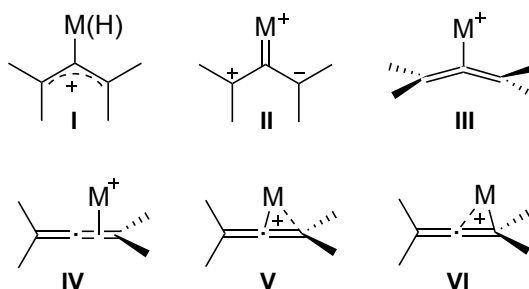
123 Yu, Y.; Chen, G.; Zhu, L.; Liao, Y.; Wu, Y.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8142-8154.

A.4 Características generales y reactividad de alenos.

Las características únicas que presentan los alenos han atraído a la comunidad científica desde su descubrimiento.¹²⁴ Se caracterizan por presentar en su estructura dos orbitales π perpendiculares entre sí, siendo el ejemplo más sencillo de estructura de cumuleno.¹²⁵

La creencia errónea de que estos sistemas son térmicamente inestables y la inexistencia de métodos eficientes para su preparación hasta la década de 1940,¹²⁶ hicieron que hasta entonces fueran considerados como una mera curiosidad química. Sin embargo, su papel en la química orgánica sintética se ha consolidado en los últimos años.¹²⁷

La naturaleza electrónica del aleno puede ser modificada en presencia de especies electrófilas activantes.¹²⁸ En el **Esquema A. 45** se muestra la estructura de los intermedios reactivos propuestos tras la interacción entre un aleno y una especie electrófila. Mientras que el complejo **I** se propone para procesos llevados a cabo por ácidos de Brønsted y de Lewis, los intermedios **II-VI** son característicos de activaciones en las que se emplean ácidos de Lewis como especie electrófila. Como consecuencia de esta interacción, los dobles enlaces de cumuleno son susceptibles de sufrir el ataque de un nucleófilo bien de forma intra- o intermolecular.



Esquema A. 45. Activación de alenos por especies electrófilas.

¹²⁴ Burton, B. S.; von Pechmann, H. *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 145-149.

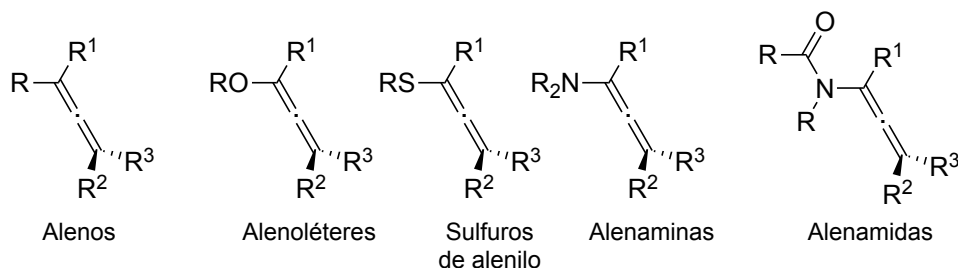
¹²⁵ J.H. Van't Hoff, *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1885**.

¹²⁶ Taylor, D. R. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 317-359.

¹²⁷ a) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829-2872; b) Krause, N.; Hashmi, A. S. K. *Modern Allene Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2004**; Vols. 1, 2; c)

¹²⁸ a) Yang, W.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2941-2955; b) Gandon, V.; Lemièrre, G.; Hours, A.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7534-7538; c) Caneque, T.; Truscott, F. M.; Rodriguez, R.; Maestri, G.; Malacria, M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2916-2926.

Una clase particular de alenos son aquellos que poseen en su estructura un heteroátomo como oxígeno,¹²⁹ azufre¹³⁰ o nitrógeno directamente unido como sustituyente (**Esquema A. 46**).



Esquema A. 46. Alenos y sus derivados con heteroátomo.

Concretamente, los derivados nitrogenados conocidos como alenaminas¹³¹ y alenamidas¹³² que serán objeto de estudio en esta Memoria, han experimentado un interés creciente en los últimos años. La facilidad de las alenaminas para experimentar procesos de hidrólisis y su tendencia a la polimerización e isomerización incluso a bajas temperaturas, ha dado lugar al empleo de derivados más estables. En este sentido, la deslocalización del par libre de electrones del nitrógeno en un grupo electrón atractor, como es el grupo amida, disminuye la capacidad dadora hacia la estructura de aleno. Por ello, las alenamidas suponen una alternativa más estable y con un patrón de reactividad similar al de las alenaminas.

La capacidad del átomo de nitrógeno para ceder densidad electrónica hace que estos compuestos sean electrónicamente más ricos que los alenos simples, siendo más favorable su activación con especies electrófilas. Así, la adición posterior de nucleófilos puede tener lugar en las posiciones α o γ .¹³³ En este sentido, cuando una alenamida se activa con complejos de oro(I) se puede dirigir, en general, el ataque regioselectivo del nucleófilo (**Esquema A. 47**).

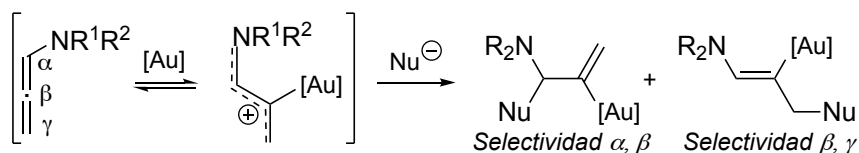
¹²⁹ Zimmer, R.; Reissig, H.-U. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2888-2903.

¹³⁰ Hayashi, Y.; Narasaka, K. *In Advances in Cycloaddition*; Lautens, M., Ed.; JAI Press Ltd.: London, **1997**; pp 41-86.

¹³¹ a) Hubert, A. J.; Viehe, H. G. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 228-230. Para ejemplos de reactividad de alenaminas: adiciones: b) Klop, W.; Klusener, P. A. A.; Brandsma, L. *Recl. J. Royal Neth. Chem. Soc.* **1984**, *103*, 27-29; cicloadiciones [3+2]: c) Brogkini, G.; Zecchi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1991**, 1843-1846; cicloadiciones [2+2]: d) Nijs, R.; Verkruisje, H. D.; Harder, S.; van der Kerk, A. C. H. T. M.; Brandsma, L. *Synth. Commun* **1991**, *21*, 653-656; e) Klop, W.; Brandsma, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 988-989; heterociclaciones [4+2]: f) Klop, W.; Klusener, P. A. A.; Brandsma, L. *Recl. J. Royal Neth. Chem. Soc.* **1984**, *103*, 85-86; g) Barlett, A. J.; Laird, T.; Ollis, W. D. *Base J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1975**, 1315-1320.

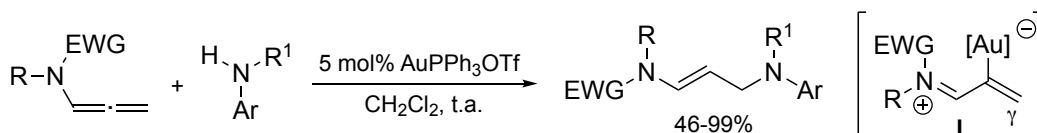
¹³² a) Dickinson, W. B.; Lang, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3035-3040; b) Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.-X.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862-4904; c) Wei, L.-I.; Xiong, H.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 773-782.

¹³³ Ma, S. *Pure Appl. Chem.* **2007**; *79*, 261-263; b) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1679-1688.



Esquema A. 47. Activación electrófila de alenamidas por especies catiónicas de oro.

Algunos ejemplos que ilustran este comportamiento se muestran a continuación. Así, mediante el empleo de distintos catalizadores de oro se han descrito diversos procesos de adición,¹³⁴ ciclación¹³⁵ y cicloadición entre otros. Un ejemplo representativo es la reacción de hidroaminación intermolecular entre alenamidas y aminas aromáticas descrita por Kimber y colaboradores (**Esquema A. 48**). En este proceso se obtienen las correspondientes enamidas con total regio- y estereoselectividad. Los autores justifican este resultado a través de un ataque nucleófilo de la amina a la posición γ del intermedio **I**, generado por la activación del sustrato por el complejo de oro(I).¹³⁶



Esquema A. 48. Hidroaminación intermolecular entre alenamidas y anilinas.

También se han descrito procesos de ciclación intramolecular catalizados por complejos de oro(I) de alenamidas con un sustituyente arilo en posición adecuada. Así, un ejemplo representativo es la reacción de ciclación de tipo imino-Nazarov¹³⁷ de alenamidas 1-aryl sustituidas en presencia del complejo IPrAuSbF_6 (**Esquema A. 49**).¹³⁸ En esta transformación, los autores proponen la formación de un intermedio cargado **I** para explicar la obtención de los productos finales.

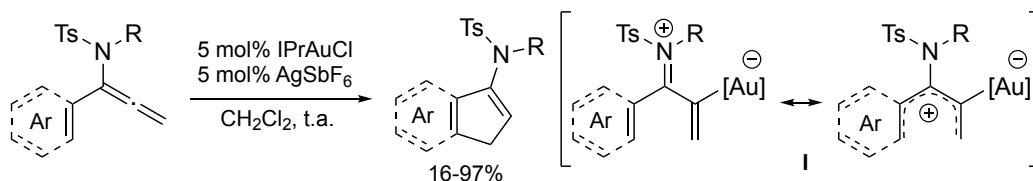
¹³⁴ Para hidroalcoxilaciones: a) Horino, Y.; Takata, Y.; Hashimoto, K.; Kuroda, S.; Kimura, M.; Tamaru, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4105-4107; hidroaminaciones: b) Manzo, A. M.; Perboni, A. D.; Broggin, G.; Rigamonti, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4696-4699; c) Broggin, G.; Borsini, E.; Fasana, A.; Poli, G.; Liron, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3617-3624; hidroarilaciones: d) Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4821-4824; e) Kimber, M. C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1128-1131; f) Singh, S.; Elsegood, M. R. J.; Kimber, M. C. *Synlett* **2012**, *2012*, 565-568.

¹³⁵ a) Hyland, C. J. T.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8658-8660; b) González-Gómez, Á.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 5057-5062.

¹³⁶ Hill, A. W.; Elsegood, M. R. J.; Kimber, M. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5406-5409.

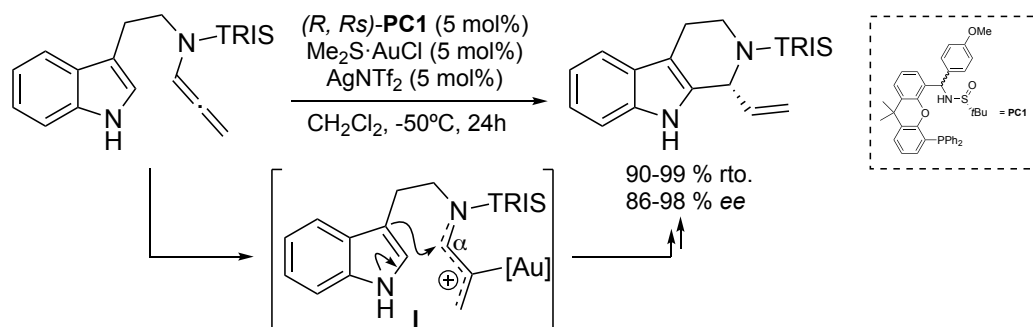
¹³⁷ Reacción de Nazarov: Nazarov, I. N.; Torgov, I. B.; Terekhova, L. N. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1942**, 200.

¹³⁸ Ma, Z.-X.; He, S.; Song, W.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5736-5739.



Esquema A. 49. Ciclación de α-arilalenamidas catalizada por complejos de oro(I).

La utilización de complejos de oro(I) con ligandos quirales ha permitido llevar a cabo el proceso de ciclación intramolecular de manera enantioselectiva. Así, Zhang y colaboradores han descrito recientemente la ciclación intramolecular enantioselectiva de indoles 3-sustituídos con elevados rendimientos (**Esquema A. 50**).¹³⁹ En esta transformación, el empleo de ligandos monofosfina quirales permite la obtención de valores elevados de exceso enantiomérico. También es destacable el ataque nucleófilo intramolecular del anillo de indol a la posición α del complejo alenamida-oro **I**.

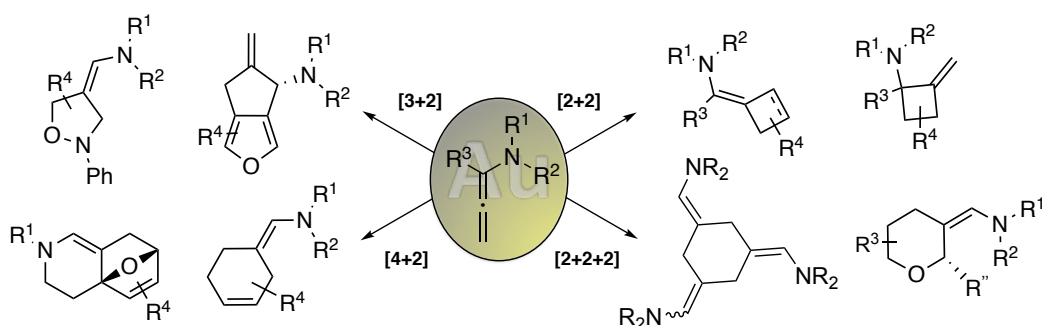


Esquema A. 50. Ciclación asimétrica intramolecular de alenamidas.

Otro apartado importante de la reactividad que presentan las alenamidas son los procesos de cicloadiación catalizados por complejos carbófilicos. En el **Esquema A. 51** se muestran diferentes tipos de cicloadiación descritos para procesos catalizados por complejos de oro(I).¹⁴⁰

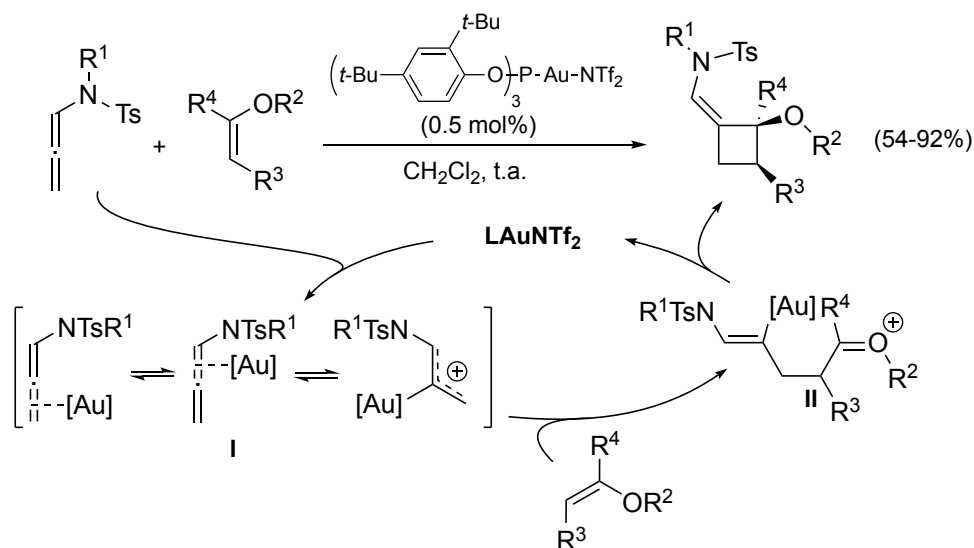
¹³⁹ Wang, Y.; Zhang, P.; Di, X.; Dai, Q.; Zhang, Z.-M.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15905-15909.

¹⁴⁰ Para reacciones de cicloadiación [2+2] a) Wang, Y.; Zhang, P.; Liu, Y.; Xia, F.; Zhang, J. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5564-5570; b) Bernal-Albert, P.; Faustino, H.; Gimeno, A.; Asensio, G.; Mascareñas, J. L.; López, F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6196-6199; c) Jia, M.; Monari, M.; Yang, Q.-Q.; Bandini, M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2320-2323; d) Faustino, H.; Bernal, P.; Castedo, L.; López, F.; Mascareñas, J. L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1658-1664; e) Li, X.-X.; Zhu, L.-L.; Zhou, W.; Chen, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 436-439; para cicloadiaciones [2+2+2] f) Faustino, H.; Varela, I.; Mascareñas, J. L.; Lopez, F. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2903-2908; para cicloadiaciones [3+2] g) Wang, Y.; Zhang, P.; Qian, D.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14849-14852; h) Singh, R. R.; Pawar, S. K.; Huang, M.-J.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11434-11437; para cicloadiaciones [4+2] i) Lohse, A. G.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3430-3433; j) Pirovano, V.; Borri, M.; Abbiati, G.; Rizzato, S.; Rossi, E. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1912-1918; k) Francos, J.; Grande-Carmona, F.; Faustino, H.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Alonso, I.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; López, F.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322-14325; l) Faustino, H.; Lopez, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 633-637.



Esquema A. 51. Diversos procesos de cicloadición de alenamidas.

Un ejemplo representativo es la reacción de cicloadición [2+2] entre alenamidas y enoléteres catalizada por complejos de oro(I) descrita por nuestro grupo de investigación (**Esquema A. 52**).¹⁴¹ A diferencia de otros procesos de ciclación [2+2], éste tiene lugar entre dos entidades de marcada nucleofilia gracias a la activación electrófila selectiva de una de ellas por el catalizador. La formación de los derivados finales se explica a través de una activación inicial de la alenamida por el complejo de oro(I) y un ataque posterior nucleófilo del enoléter para dar lugar a la formación de un intermedio **II**. La ciclación intramolecular posterior de este intermedio origina los productos finales.

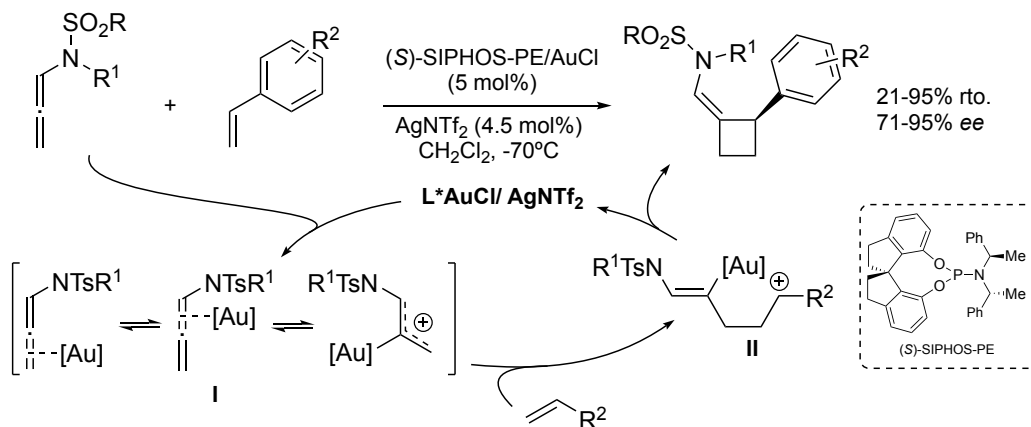


Esquema A. 52. Cicloadición [2+2] entre alenamidas y enoléteres.

Asimismo, esta transformación fue descrita en su versión enantioselectiva empleando estirenos como olefina y en presencia de complejos quirales de oro(I),

¹⁴¹ Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651-1657.

Esquema A. 53.¹⁴² En esta transformación, la inducción de quiralidad tiene lugar en la ciclación intramolecular del intermedio **II**.

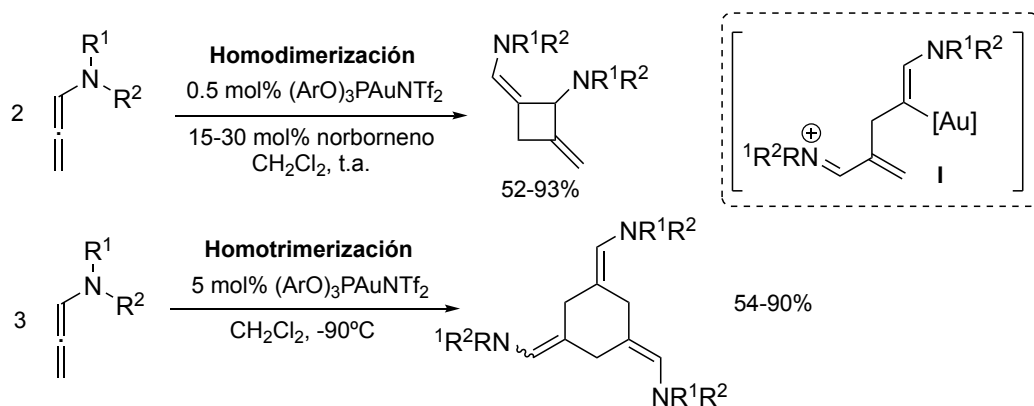


Esquema A. 53. Cicloadición [2+2] intermolecular entre alenamidas y estirenos.

Asimismo, en nuestro grupo de investigación se han descrito reacciones de oligomerización [2+2] y [2+2+2] de alenamidas en presencia de catalizadores de oro(I).¹⁴³ En el **Esquema A. 54** se representan los procesos de homodimerización (reacción superior) y homotrimerización (reacción inferior) de tosilalenamidas catalizadas por el complejo de oro (ArO)₃PAuNTf₂ donde Ar= 2, 4-di-*tert*butil-fenil. La evolución del intermedio común **I** a través de distintos caminos de reacción explica la formación de los productos finales. La barrera energética del intermedio **I** asociada al giro requerido para que se produzca la dimerización se alcanza a temperaturas de reacción más altas (t.a.). Sin embargo, a temperaturas lo suficientemente bajas (-90°C) esta rotación se ve impedida y se favorece la adición de una tercera molécula de alenamida.

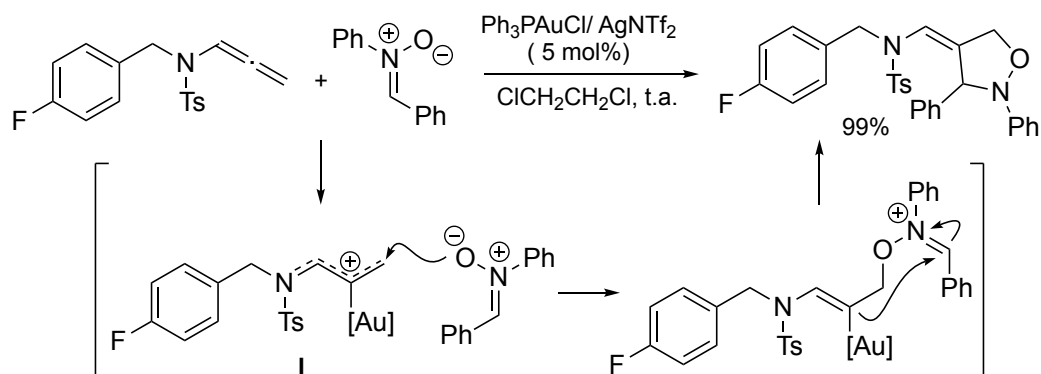
¹⁴² a) Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552-11555.

¹⁴³ Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 265-269.



Esquema A. 54. Reacciones de oligomerización de alenamidas.

Asimismo, también se han descrito ejemplos de cicloadición [3+2] como la reacción entre alenamidas y nitronas representada en el **Esquema A. 55**.¹⁴⁴ En esta transformación se propone una interacción inicial entre la alenamida y la especie activa de oro para dar lugar al intermedio I que evoluciona tras un ataque nucleófilo γ de la nitrona en posición γ .

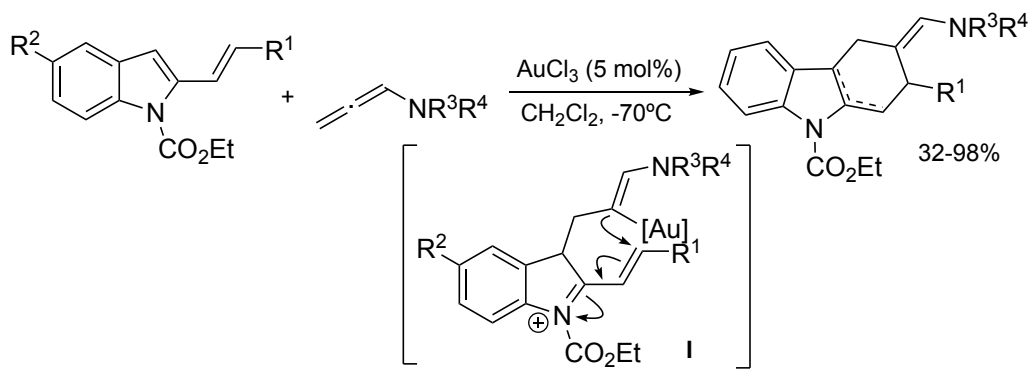


Esquema A. 55. Cicloadición [3+2] entre alenamidas y nitronas.

Otro ejemplo representativo es la reacción de cicloadición [4+2] entre vinilo indoles y alenamidas descrita por nuestro grupo de investigación (**Esquema A. 56**).¹⁴⁵ En esta transformación se propone la formación del intermedio I tras la activación electrófila de la alenamida por la especie catiónica de oro y el posterior ataque nucleófilo del dieno.

¹⁴⁴ Li, G.-H.; Zhou, W.; Li, X.-X.; Bi, Q.-W.; Wang, Z.; Zhao, Z.-G.; Hu, W.-X.; Chen, Z. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4770-4772;

¹⁴⁵ Pirovano, V.; Decataldo, L.; Rossi, E.; Vicente, R. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3594-3596.



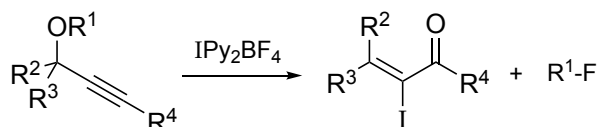
Esquema A. 56. Cicloadición [4+2] entre vinilindoles y alenamidas.

CAPÍTULO 1.

*Síntesis de α -yodoenonas por migración en ésteres propargílicos
promovida por IPy_2BF_4 .*

1.1 Introducción.

En este capítulo se describen los resultados obtenidos en el estudio de la reactividad de ésteres propargílicos en presencia del reactivo IPy_2BF_4 . En esta transformación se obtienen α -yodoenonas de forma regioselectiva. En el proceso tiene lugar una transposición 1,3- del éster tras la activación del triple enlace carbono-carbono por el catión yodonio (**Esquema 1.1**).



Esquema 1.1. Obtención de α -yodoenonas promovida por IPy_2BF_4 .

1.2 Antecedentes bibliográficos.

1.2.1 Métodos de síntesis de α -yodoenonas.

Los compuestos organoyodados son moléculas que presentan en su estructura un enlace C-I. Estos compuestos son intermedios sintéticos de gran importancia en química orgánica, siendo la disociación oxidativa del enlace C-I una de las herramientas más eficaces para la construcción de enlaces C-C.¹⁴⁶

Una clase particular de compuestos organoyodados son las α -yodoenonas. Desde la introducción en el año 1991 de procesos catalizados por Pd basados en α -haloenonas,¹⁴⁷ estos derivados han sido muy relevantes en la síntesis de numerosos compuestos¹⁴⁸ y por ello, los métodos que permiten acceder de manera sencilla a estructuras del tipo α -yodoenona son de gran interés.

En el **Esquema 1.2** se recogen algunas de las aplicaciones sintéticas que ofrecen estos compuestos, como por ejemplo la formación de derivados de isoquinolina,¹⁴⁹ diversos alcaloides¹⁵⁰ y otros productos naturales.¹⁵¹

¹⁴⁶ Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085.

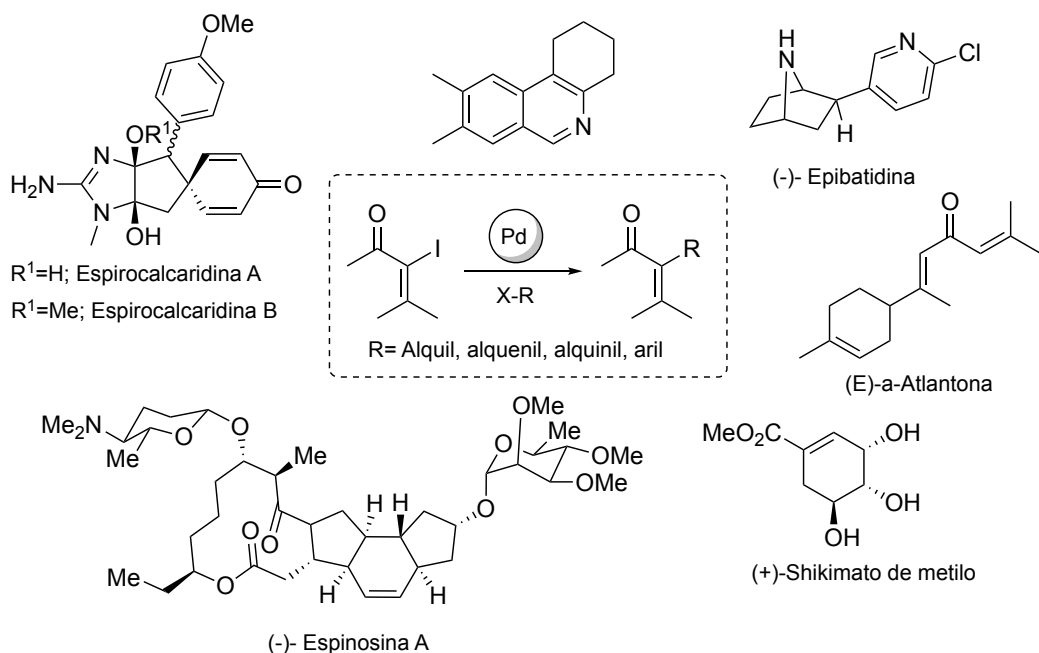
¹⁴⁷ Negishi, E.-i.; Owczarczyk, Z. R.; Swanson, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4453-4456.

¹⁴⁸ a) Negishi, E.-i. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 179-194; b) Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 919-922; c) Boše, F.; Rao Tunoori, A.; Niestroj, A.; Gronwald, O.; Maier, M. E. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9485-9498; d) Ridgway, B. H.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 458-460; e) Arcadi, A.; Cianci, R.; Ferrara, G.; Marinelli, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2378-2383; f) Felpin, F.-X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8575-8578; g) Gueogjian, K.; Singh, F. V.; Pena, J. M.; Amaral, M. F. Z. J.; Stefani, H. A. *Synlett* **2010**, *2010*, 427-432.

¹⁴⁹ Ridgway, B. H.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 458-460.

¹⁵⁰ a) Koswatta, P. B.; Das, J.; Yousufuddin, M.; Lovely, C. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2603-2613; b) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 166-173.

¹⁵¹ a) Bai, Y.; Shen, X.; Li, Y.; Dai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10838-10841; b) Friesen, R. W.; Blouin, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7202-7206.



Esquema 1.2. Aplicaciones sintéticas de α -yodoenonas.

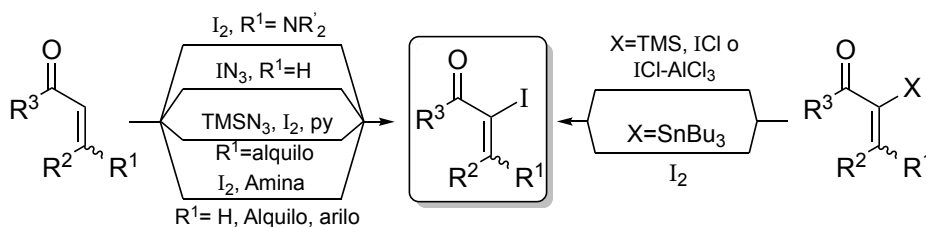
Además, debido al carácter lábil del enlace C-I, los compuestos organoyodados se utilizan como excelentes precursores para generar especies carbonadas altamente reactivas como carbocationes, aniones, radicales y carbenos. Los yoduros de alquilo son conocidos tradicionalmente como sustratos representativos en las reacciones de sustitución y eliminación con nucleófilos y bases y actualmente, los yoduros de arilo, vinilo y alquinilo desempeñan un papel importante en la química moderna.

El empleo generalizado de haluros orgánicos en síntesis se debe también a la existencia de métodos bien establecidos que permiten prepararlos de forma sencilla.¹⁵² Sin embargo, en la preparación de moléculas halogenadas complejas y en procesos que requieren un control elevado de la quimio- regio- y estereoselectividad es necesario el empleo de métodos alternativos.

¹⁵² Sasson, Y. Formation of Carbon-Halogen Bonds (Cl, Br, I). In Halides, Pseudo-Halides and Azides; Patai, P., Rappoport, Z., Eds.; John Wiley and Sons: New York, 1995.

Simultáneamente al estudio de procesos libres de metal para la síntesis de haluros orgánicos,¹⁵³ el empleo de metales de transición surgió como una alternativa complementaria para la síntesis de moléculas con un enlace carbono-halógeno.¹⁵⁴

En concreto, la síntesis de α -yodoenonas ha experimentado una evolución similar. Estos compuestos se obtienen tradicionalmente a partir de la yodofuncionalización de enonas lineales y cíclicas. De esta manera, se puede acceder a α -yodoenonas con diferente patrón de sustitución mediante una reacción de tipo Morita-Baylis-Hillman empleando como fuente de yodo I_2 molecular,¹⁵⁵ azida de yodo,¹⁵⁶ I_2 en presencia de $TMSN_3$ y piridina¹⁵⁷ o I_2 en presencia de una amina como piridina o DMAP (**Esquema 1.3**, izquierda).¹⁵⁸ Por otro lado, también se han empleado cetonas α -silil/estannil- α,β -insaturadas en presencia de ICl o $ICl-AlCl_3$ (**Esquema 1.3**, derecha)¹⁵⁹ para la obtención de estos derivados.



Esquema 1.3. Obtención de α -yodoenonas a partir de enonas.

De manera simultánea, también comenzaron a explorarse métodos de síntesis a partir de alquinoles basados en una reacción tipo Meyer-Schuster (**Esquema 1.4**). Por primera vez en 1981, Piancatelli y colaboradores describieron el uso de alcoholes propargílicos terminales ($R^3=H$) para la obtención de α -yodoenales en presencia de

¹⁵³ a) Brochu, M. P.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108-4109; b) Wei, H.-L.; Piou, T.; Dufour, J.; Neuville, L.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2244-2247; c) Rodriguez, R. A.; Pan, C.-M.; Yabe, Y.; Kawamata, Y.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6908-6911; d) Fuentes, N.; Kong, W.; Fernández-Sánchez, L.; Merino, E.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 964-973; e) Li, Z.; Zhang, C.; Zhu, L.; Liu, C.; Li, C. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 100-104; f) Küpper, F. C.; Feiters, M. C.; Olofsson, B.; Kaiho, T.; Yanagida, S.; Zimmermann, M. B.; Carpenter, L. J.; Luther, G. W.; Lu, Z.; Jonsson, M.; Kloo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11598-11620.

¹⁵⁴ a) Petrone, D. A.; Ye, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8003-8104; b) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657-1712.

¹⁵⁵ Jirkovsky, I. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 55-65.

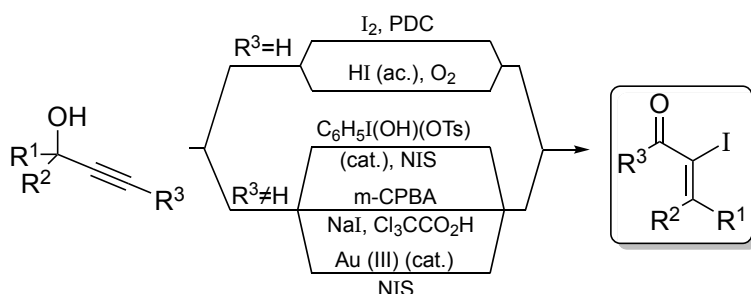
¹⁵⁶ McIntosh, J. M. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 3045-3047.

¹⁵⁷ Sha, C.-K.; Huang, S.-J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6927-6928.

¹⁵⁸ a) Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W.; Wovkulich, P. M.; Uskoković, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 917-918; b) Bovonsombat, P.; Angara, G. J.; Mc Nelis, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6787-6790; c) Djuardi, E.; Bovonsombat, P.; Mc Nelis, E. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2497-2503; d) Krafft, M. E.; Cran, J. W. *Synlett* **2005**, 1263-1266.

¹⁵⁹ a) Alimardanov, A.; Negishi, E.-i. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3839-3842; b) Bellina, F.; Carpita, A.; Ciucci, D.; De Santis, M.; Rossi, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4677-4698.

PDC y I₂ molecular.¹⁶⁰ También se han descrito métodos para la obtención de estos derivados por tratamiento con una disolución acuosa de HI y posterior oxidación con O₂.¹⁶¹ Posteriormente, Angara y Mc Nelis describieron la formación de α-yodoenonas en presencia de cantidades catalíticas del reactivo de Koser¹⁶² a partir de alquinoles secundarios (donde R³≠H) y N-yodosuccinimida como fuente de iones yodonio.¹⁶³ Este procedimiento se aplicó posteriormente a alquinoles cíclicos.¹⁶⁴ Asimismo, también se ha descrito esta transformación mediante la generación *in situ* de HIO a partir de NaI en presencia de un oxidante y un ácido.¹⁶⁵ El ejemplo más reciente en este tipo de metodología fue descrito en 2016 por el grupo de Shi¹⁶⁶ mediante el empleo de un catalizador de triazol oro(III)¹⁶⁷ y de NIS como fuente electrófila de yodo.



Esquema 1.4. Obtención de α-yodoenonas a partir de alquinoles.

Por otro lado, también se han empleado alquinoles como precursores de α-haloenonas y α-haloenales modificando una metodología descrita previamente por Akai¹⁶⁸ en la que se emplean conjuntamente especies de Au y Mo en cantidades catalíticas para promover la migración 1,3 de alcoholes propargílicos (**Esquema 1.5**). Esta transformación se basa en la formación de un éster de molibdeno, que es el sustrato activo en el proceso (intermedio **I**, **Esquema 1.5**). Así, Zhang y colaboradores introdujeron el uso de NXS (X=I, Br) para sustituir el paso de protodesaturación en la

¹⁶⁰ Antonioletti, R.; D'Auria, M.; Piancatelli, G.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1041-1042.

¹⁶¹ Chen, S.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4993-4996.

¹⁶² Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Koser, G. F. *Synlett* **1990**, 1990, 365-383.

¹⁶³ Angara, G. J.; McNelis, E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2099-2100.

¹⁶⁴ Bovonsombat, P.; Mc Nelis, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8205-8208.

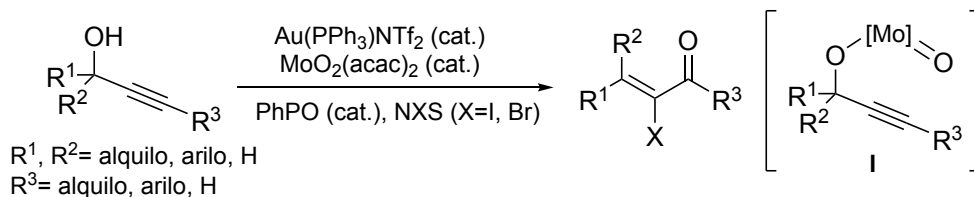
¹⁶⁵ Moran, W. J.; Rodriguez, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8590-8592.

¹⁶⁶ Yang, Y.; Hu, W.; Ye, X.; Wang, D.; Shi, X. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2583-2588.

¹⁶⁷ Wang, D.; Zhang, Y.; Cai, R.; Shi, X. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1014-1020.

¹⁶⁸ Ref. 91i: Egi, M.; Yamaguchi, Y.; Fujiwara, N.; Akai, S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1867-1870.

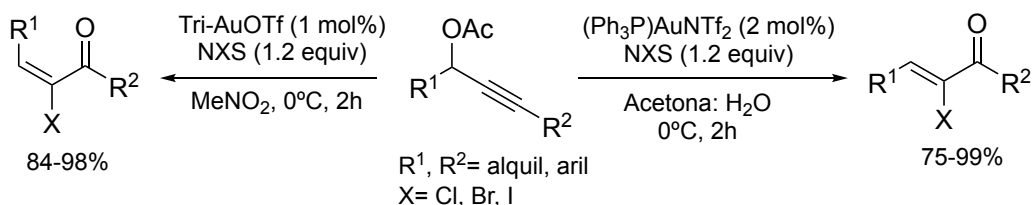
metodología de Akai por una halodesaturación y así obtener aldehídos y cetonas α -yodo/bromo- α,β -insaturados a partir de alquinoles secundarios y terciarios.¹⁶⁹



Esquema 1.5. Obtención de α -haloenonas catalizada por Au/Mo.

Como ya se puso de manifiesto en los antecedentes generales,¹⁷⁰ el empleo de ésteres propargílicos como precursores de aniones acilvinílicos permite la obtención de enonas funcionalizadas en posición α . En este sentido, la estrategia general para la síntesis de α -haloenonas consiste en la utilización de un catalizador para llevar a cabo la migración 1,3 del éster y de una fuente de iones yodonio para incorporar el yodo en la molécula final.

Así, se ha podido acceder a estructuras del tipo α -halo- α,β -enonas en presencia de un catalizador de oro(I) y NXS¹⁷¹ como fuente electrófila (X=Cl, Br, I) (**Esquema 1.6**).¹⁷² Es destacable que mediante la selección apropiada del ligando y del anión del centro metálico, en estas transformaciones es posible obtener enonas con estereoselectividad *Z* (producto termodinámico) o *E* (producto cinético).



Esquema 1.6. Obtención de α -haloenonas a partir de ésteres propargílicos.

En estas transformaciones, se propone que tras la migración 1,3 del resto carbonilo catalizada por el complejo de oro(I) se genera en el medio de reacción el correspondiente aleno **I** (**Esquema 1.7**). El aleno puede reaccionar directamente con la fuente electrófila estequiométrica presente en el medio dando lugar a la formación

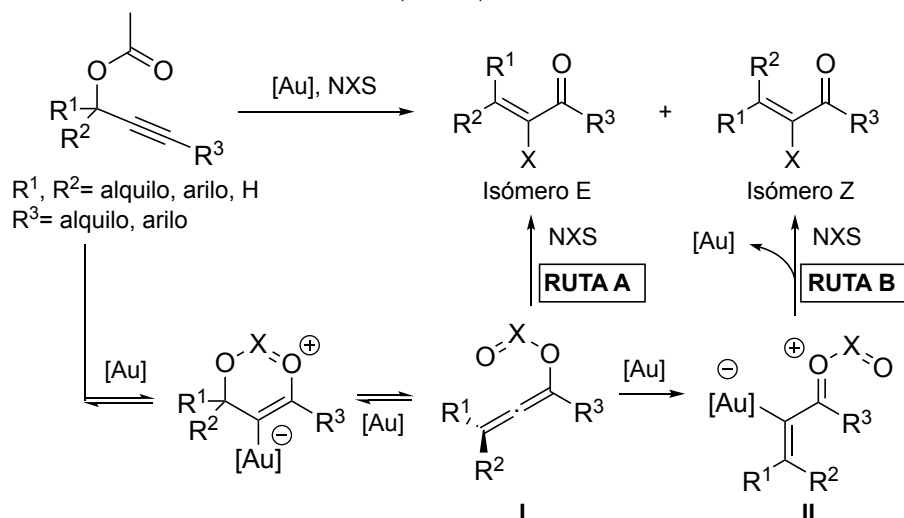
¹⁶⁹ a) Ye, L.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3646-3649; b) Zhang, L.; Ye, L. Synthesis of alpha-halo enones and enals. U.S. Patent 8.269.047 B2, September 18, 2012.

¹⁷⁰ Páginas 31-34.

¹⁷¹ Para ejemplos seleccionados de yodación de enlaces Au-C(sp²) por NIS: a) Wang, T.; Shi, S.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2337-2342; b) Kirsch, S. F.; Binder, J. T.; Crone, B.; Duschek, A.; Haug, T. T.; Liébert, C.; Menz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2310-2313.

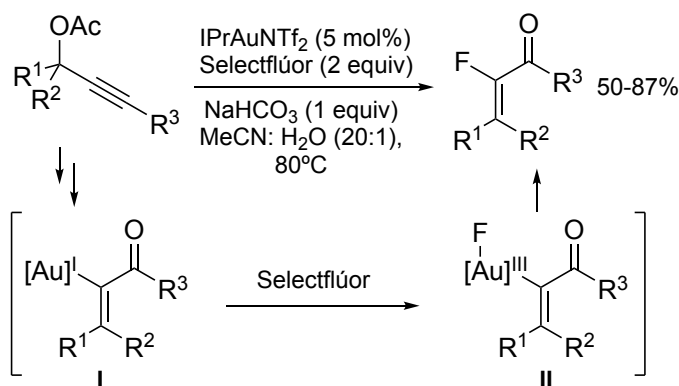
¹⁷² a) Yu, M.; Zhang, G.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2147-2150; b) Yu, M.; Zhang, G.; Zhang, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1846-1855; c) Wang, D.; Ye, X.; Shi, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2088-2091.

del isómero *E* (ruta A). De manera alternativa, una nueva interacción entre el aleno y el catalizador generaría el intermedio vinil-oro **II**, que tras una halodesaturación da lugar a la formación de los derivados *Z* (ruta B).



Esquema 1.7. Migración 1,3 de acetatos propargílicos en presencia de NXS.

Otro ejemplo similar que permite acceder a enonas halofuncionalizadas fue descrito por los grupos de Gouverneur y Nevado mediante el empleo de IPrAuNTf_2 como catalizador y Selectflúor como fuente electrófila de flúor (**Esquema 1.8**).¹⁷³ En esta transformación se propone que tras la migración 1,3 del grupo carbonilo, el intermedio **I** sufre un proceso de oxidación en presencia de Selectflúor. La evolución del intermedio **II** a través de una eliminación reductora da lugar a la obtención de las α -fluoroenonas finales.

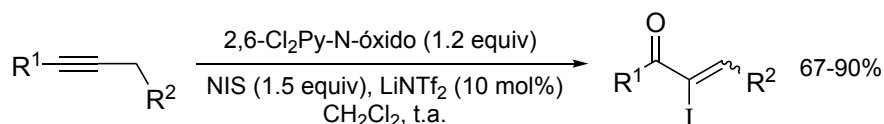


Esquema 1.8. Síntesis de cetonas α -flúor- α,β -insaturadas.

¹⁷³ a) de Haro, T.; Nevado, C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 248-249; b) Hopkinson, M. N.; Giuffredi, G. T.; Gee, A. D.; Gouverneur, V. *Synlett* **2010**, 2010, 2737-2742.

Por otro lado y de manera menos frecuente, las α -yodoenonas se han preparado a partir de la oxidación de alcoholes alílicos yodados empleando PCC como oxidante.¹⁷⁴

También se han descrito métodos basados en una secuencia de yodación/oxidación en un paso de reacción a partir de sustratos con menor grado de funcionalización y oxidación.¹⁷⁵ Siguiendo esta metodología, el grupo de Zhang describió en 2016 la síntesis de α -yodoenonas a partir de alquinos internos en presencia de cantidades estequiométricas de un oxidante y NIS y cantidades catalíticas de un ácido de Lewis (**Esquema 1.9**).¹⁷⁶



Esquema 1.9. Conversión de alquinos internos en α -yodoenonas.

De las metodologías descritas anteriormente, el empleo de ésteres propargílicos fácilmente accesibles es una de las estrategias sintéticas más eficientes en términos de rendimiento, alcance y selectividad de la reacción en la síntesis de α -yodoenonas. La facilidad con la que estos sustratos experimentan una migración 1,3 del grupo carbonilo en presencia de ácidos de Lewis, ha permitido el diseño de metodologías que permiten introducir un yodo en posición α , como ya se señaló anteriormente.

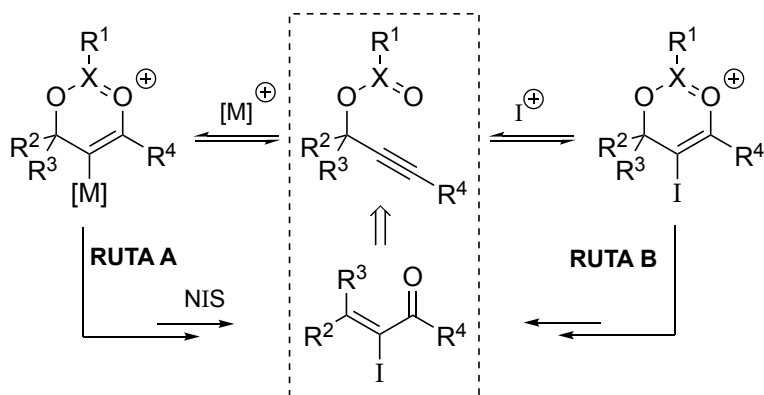
Sin embargo, existen una serie de limitaciones en estos procesos. Los ésteres propargílicos empleados suelen ser derivados de alcoholes secundarios y terciarios, la selectividad del proceso no siempre es elevada y el grupo éster está limitado al empleo de carboxilatos. Pero principalmente, las metodologías descritas en este ámbito implican el uso de un metal y de una fuente de iones halonio para obtener los productos finales.

Como se muestra de manera resumida en el **Esquema 1.10** la secuencia metal/electrófilo (**ruta A**) puede ser sustituida por un electrófilo que sea capaz simultáneamente de activar carbofílicamente el enlace π para promover la migración 1,3 del éster e incorporarse en la molécula final (**ruta B**).

¹⁷⁴ a) Mayasundari, A.; Peters, U.; Young, D. G. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2633-2636; b) Shimizu, M.; Okimura, H.; Manabe, N.; Hachiya, I. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 28-29.

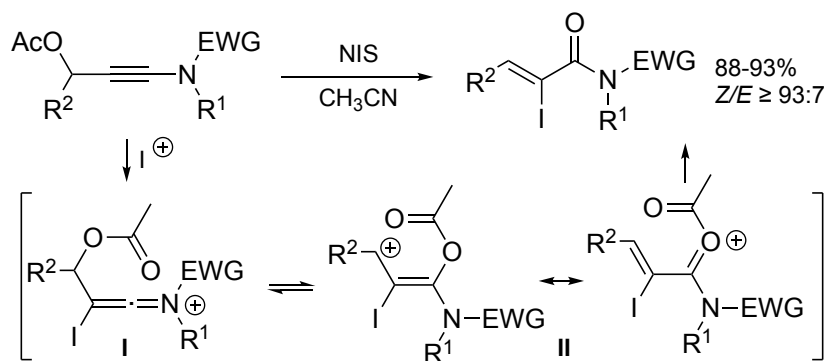
¹⁷⁵ Singha, R.; Dhara, S.; Ray, J. K. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 23989-23992.

¹⁷⁶ Wang, Y.; Genoux, A.; Ghorai, S.; Chen, H.; Todd, R.; Zhang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1417-1420.



Esquema 1.10. Yodofuncionalización de ésteres propargílicos.

Esta alternativa sintética permite acceder a estructuras organoyodadas de manera directa y evitando el empleo de un metal. En este sentido, el grupo de Skrydstrup describió en 2011 el empleo de NIS para la obtención de α -yodo acrilamidas/acrilimidas (Esquema 1.11).¹⁷⁷ En esta transformación es necesario utilizar acetatos propargílicos en los que el triple enlace carbono-carbono está activado por la presencia de un sustituyente nitrogenado. Los autores proponen la formación de los derivados finales a través de un ataque nucleófilo inicial del triple enlace carbono-carbono rico al catión yodonio para formar el intermedio ceteniminio I. La migración posterior del acetato origina la formación de un intermedio catiónico II estabilizado, que permite desplazar el equilibrio hacia el isómero Z final más estable.



Esquema 1.11. Obtención de α -yodo acrilamidas y acrilimidas.

¹⁷⁷ Kramer, S.; Friis, S. D.; Xin, Z.; Odabachian, Y.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1750-1753.

1.3 Discusión de resultados

Como se puso de manifiesto a lo largo de los antecedentes de este capítulo, las α -yodoenonas son compuestos con un elevado interés sintético.¹⁷⁷ Asimismo, se han descrito las metodologías de acceso a este tipo de compuestos mostrando algunas limitaciones relacionadas con la sustitución, la selectividad o bien la necesidad de emplear catalizadores derivados de metales de transición para llevar a cabo su síntesis. Por todo ello y dentro de nuestros estudios de activación de alquinos con sistemas carbofílicos, se decidió explorar una nueva ruta de acceso a α -yodoenonas utilizando como sustratos de partida ésteres propargílicos y el reactivo IPy₂BF₄ (reactivo de Barluenga).

Dado nuestro conocimiento en la reactividad que presenta el IPy₂BF₄ y su capacidad para promover transformaciones sintéticas a partir de una activación carbofílica del sustrato,¹⁷⁸ se decidió explorar su potencial para activar sustratos propargílicos menos reactivos y/o estables que han sido escasamente empleados por estas limitaciones.

Así, este estudio se inició analizando el comportamiento de ésteres propargílicos primarios, menos propensos a sufrir migraciones que sus análogos secundarios o terciarios. Concretamente, se decidió comenzar con tosilatos derivados de alcoholes propargílicos primarios puesto que, a pesar de que los tosilatos propargílicos son apropiados para participar en este tipo de transformaciones, han sido poco utilizados debido probablemente a su baja estabilidad general.¹⁷⁹

Se eligió como sustrato de partida modelo el tosilato de 3-fenilprop-2-in-1-ilo **1a** y el reactivo IPy₂BF₄ como activante del alquino y agente de yodación (**Tabla 1.1**). Para iniciar el estudio se disolvió el derivado **1a** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte de argón y se añadió el reactivo IPy₂BF₄ al medio de reacción. El progreso de la reacción se analizó por cromatografía de capa fina y tras 14h de reacción no se apreció ninguna modificación en el sustrato de partida utilizado (entrada 1). Asimismo, se analizó la transformación utilizando otras fuentes de yodo como yodo molecular y *N*-yodosuccinimida (NIS). Con estos reactivos y el tosilato **1a** no se encontró transformación del sustrato de partida en las condiciones utilizadas para la reacción con el reactivo IPy₂BF₄ (entradas 2 y 3). Estos primeros ensayos muestran la necesidad de utilizar un aditivo que active el reactivo fuente de yodo electrófilo. En este contexto, la activación con ácidos descrita tanto para el IPy₂BF₄

¹⁷⁷ Ref.146-150.

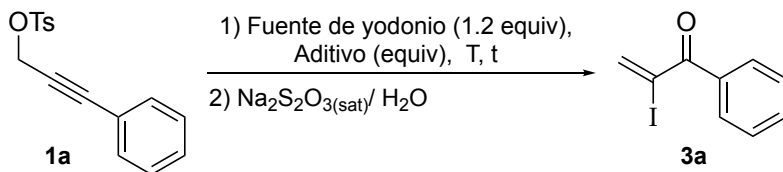
¹⁷⁸ Páginas 9-14.

¹⁷⁹ a) Ref 98: Suárez-Pantiga, S.; Rubio, E.; Alvarez-Rúa, C.; González, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 13-16; b) Ref. 99: Suárez-Pantiga, S.; Palomas, D.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7857-7861.

como para las NIS, fue el siguiente objeto de estudio.¹⁸⁰ Así, cuando se trató una disolución del reactivo **1a** e IPy₂BF₄ en CH₂Cl₂ enfriada a 0°C con 1.2 equivalentes de HBF₄·Et₂O, se observó la conversión total de **1a** en 30 minutos de reacción (entrada 4). Tras la hidrólisis de la mezcla de reacción con H₂O, se extrajo la fase orgánica lavando con una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y se secó con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando gel de sílice, R_f [Hex:AcOEt (20:1)] = 0.34. El derivado 2-yodo-1-fenilprop-2-en-1-ona **3a** se aisló con un 75% de rendimiento y se caracterizó completamente por las técnicas habituales.

Continuando con este estudio, se llevó a cabo la reacción en las mismas condiciones empleando NIS como fuente de iones yodonio (entrada 5). Sin embargo, en esta reacción solamente se transformó un 40% del reactivo de partida y se obtuvo un 35% de la α -yodoenona **3a** (determinado por ¹H-RMN con 4-bromobenzaldehído como patrón interno). Dada la baja conversión en estas condiciones con NIS, se llevó a cabo una reacción aumentando el tiempo hasta 3h y se encontró una conversión del material de partida y rendimiento de **3a** similares (45% conversión, 39% rendimiento, entrada 6).

Tabla 1.1. Reactividad del tosilato **1a** en presencia de diferentes fuentes de yodonio.



Entrada	Fuente de yodonio	Aditivo (equiv)	T	t	Conversión % ^a	Rdto. de 3a %
1	IPy ₂ BF ₄	-	t.a.	14h	0%	0%
2	NIS	-	t.a.	14h	0%	0%
3	I ₂	-	t.a.	14h	0%	0%
4	IPy ₂ BF ₄	HBF ₄ ·Et ₂ O (1.2)	0°C	0.5h	100%	75%
5	NIS	HBF ₄ ·Et ₂ O (1.2)	0°C	0.5h	40%	35% ^a
6	NIS	HBF ₄ ·Et ₂ O (1.2)	0°C	3h	45%	39% ^a

a) Determinado por ¹H-RMN usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno.

Teniendo en cuenta los estudios iniciales y atendiendo al buen rendimiento alcanzado con el reactivo IPy₂BF₄, se profundizó en el estudio de la influencia del ácido y de su estequiometría (**Tabla 1.2**). Así, cuando se llevó a cabo la transformación modificando la cantidad de ácido a 2.4 equivalentes con respecto al

¹⁸⁰ a) Ref. 6c: Barluenga, J.; Campos, P. J.; Gonzalez, J. M.; Suarez, J. L.; Asensio, G.; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2234-2237; b) Ref. 6k: Barluenga, J.; Gonzalez, J. M.; Garcia-Martin, M. A.; Campos, P. J.; Asensio, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1016-1017; c) Ref. 6l: Barluenga, J.; Gonzalez, J. M.; Garcia-Martin, M. A.; Campos, P. J.; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2058-2060.

reactivo de yodación, se observó que la reacción tenía lugar en 30 minutos con un rendimiento del 93% (entrada 2). Además, se estudiaron otros ácidos con la misma estequiometría, pero no condujeron a mejores resultados de rendimiento (entradas 3 y 4).

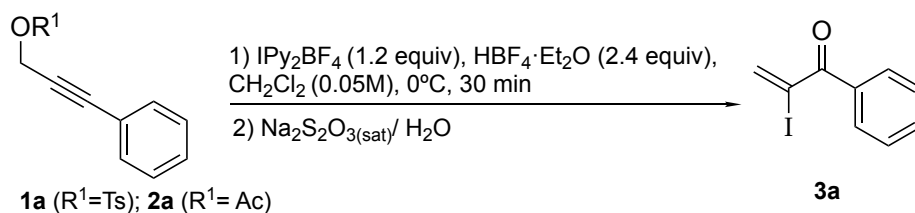
Tabla 1.2. Influencia del aditivo ácido.

Entrada	Aditivo (equiv)	Conversión % ^a	Rdto. de 3a (% ^a) % ^b
1	HBF ₄ ·Et ₂ O (1.2)	100%	(79%) 75%
2	HBF ₄ ·Et ₂ O (2.4)	100%	(95%) 93%
3	HOTf (2.4)	100%	80%
4	BF ₃ ·Et ₂ O (2.4)	100%	72%

- a) Determinado por ¹H-RMN usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno.
 b) Rendimientos aislados.

Una vez optimizados el activante ácido y la fuente de yodonio, se inició un estudio dirigido hacia el análisis de la influencia del grupo éster en el sustrato de partida (**Tabla 1.3**). Así, el empleo del acetato de 3-fenilprop-2-in-1-ilo **2a** en lugar del tosilato **1a** dio lugar a la obtención del derivado **3a** con un 86% de rendimiento (entrada 2). El empleo de ésteres de benzoílo o pivaloílo condujo a un rendimiento de **3a** de 50% y 29% respectivamente en las mismas condiciones de reacción (entradas 3 y 4). Por otro lado, el uso del alquínol 3-fenilprop-2-in-1-ol no dio lugar a la formación de productos de reacción definidos en las condiciones experimentales empleadas con anterioridad (entrada 5).

Tabla 1.3. Influencia del grupo éster.



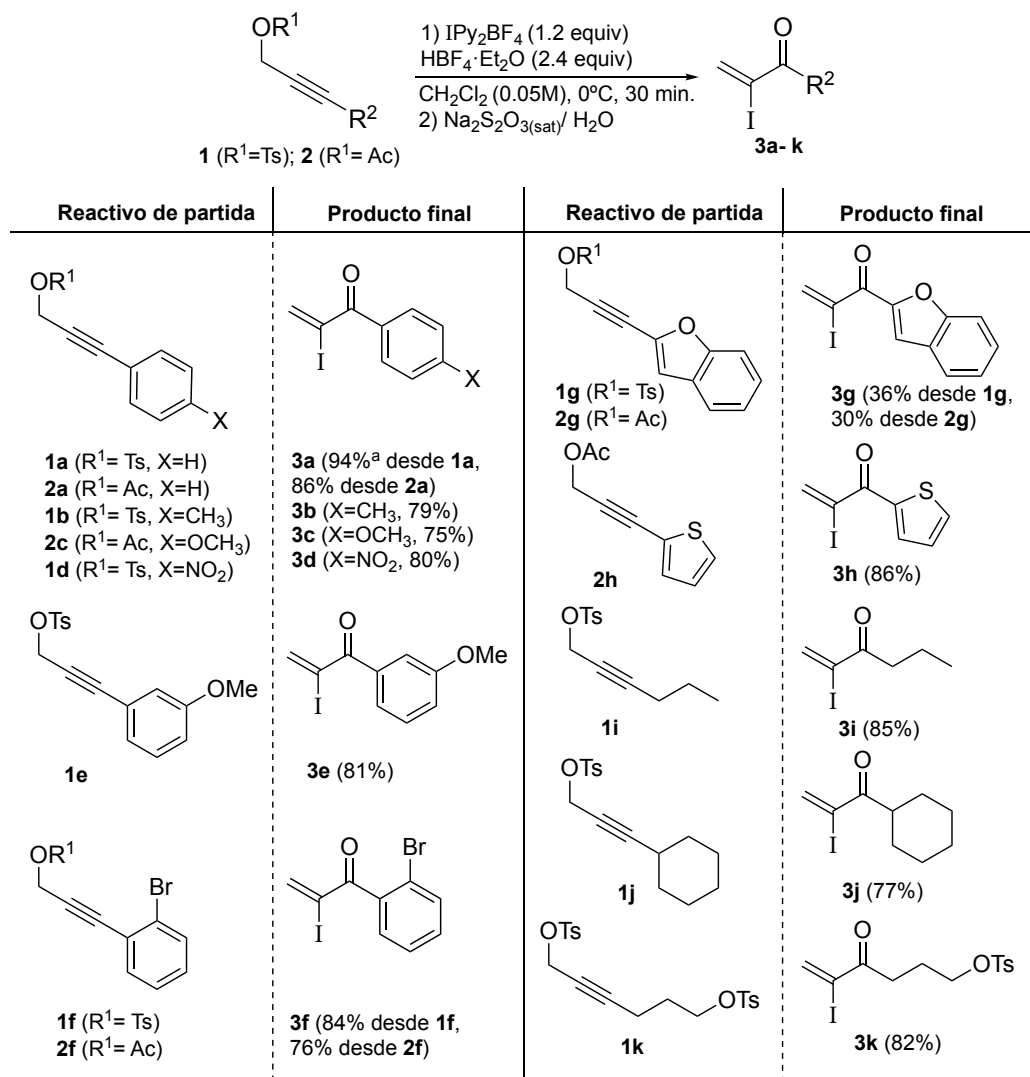
Entrada	R ¹	Conversión % ^a	Rdto. de 3a / ^b (% ^a)
1	Ts	100%	93% (95%)
2	Ac	100%	86%
3	Bz	100%	50%
4	Piv	100%	29%
5	H	10%	0%

- a) Determinado por ¹H- RMN usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno.
 b) Rendimientos aislados.

De los estudios recogidos anteriormente se puede destacar que el reactivo IPy₂BF₄ es la especie que conduce a mejores resultados en la síntesis de la α-yodoenona **3a**. Las condiciones óptimas para esta transformación suponen el uso de CH₂Cl₂ como disolvente a 0°C y el empleo de 2.4 equivalentes de HBF₄·Et₂O como aditivo ácido. Los alcoholes propargílicos tosilados condujeron a los mejores valores de rendimiento en las condiciones de reacción estudiadas. Asimismo, el empleo de acetatos propargílicos permitió alcanzar unos rendimientos de la α-yodoenona **3a** en torno a un 10% inferiores a los obtenidos cuando se utiliza el derivado propargílico tosilado como sustrato de partida.

Una vez establecidas unas condiciones optimizadas para esta transformación, se seleccionaron diversos sustratos derivados de alcoholes propargílicos primarios y se estudió su transformación en las correspondientes α-yodoenonas. Para aquellos casos en los que el derivado tosilado resultó poco estable, se emplearon los correspondientes derivados acetilados por su mayor estabilidad y por los buenos resultados obtenidos anteriormente con estos sustratos.

Así, se comenzó con el estudio de sustratos propargílicos primarios con diferentes sustituyentes alquilo y arilo en posición 3 utilizando las condiciones óptimas encontradas anteriormente para los sustratos **1a** y **2a** (Esquema 1.12).



a) Rendimiento a escala gramo.

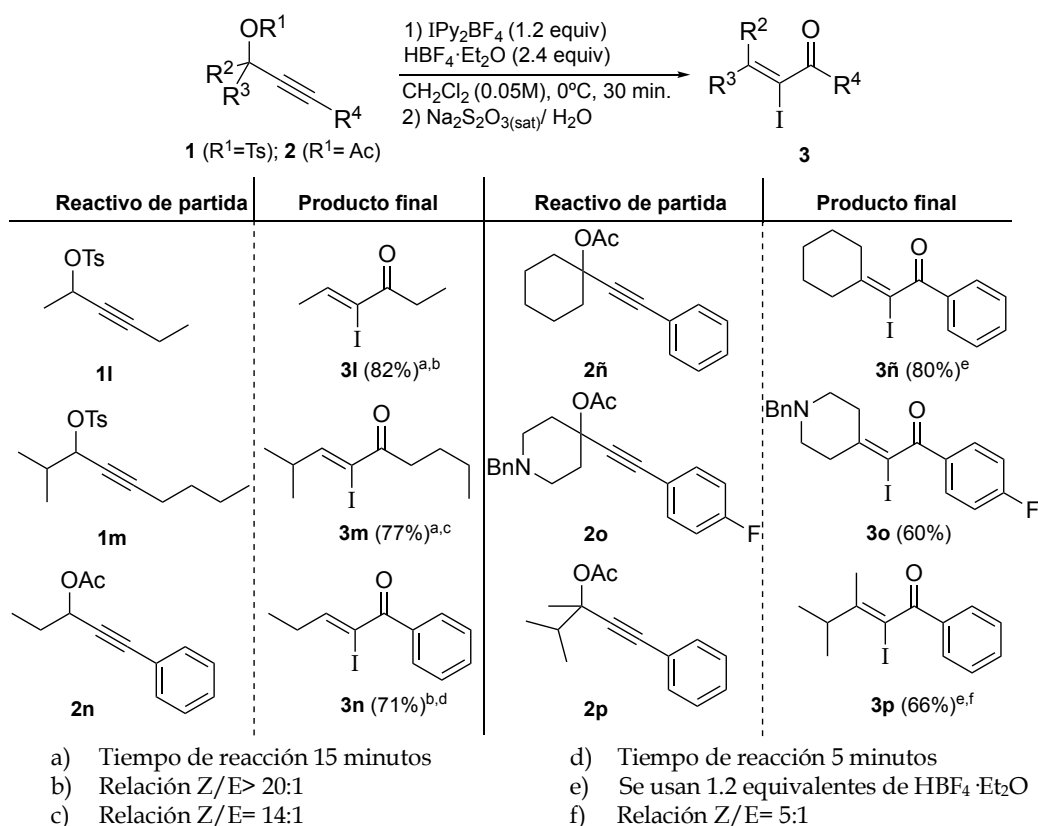
Esquema 1.12. Estudio del alcance de la reacción con ésteres primarios.

La transformación tiene lugar con buenos rendimientos (75-94%) cuando se emplean derivados propargílicos con restos arilo con sustituyentes alquilo, electrón-dadores y electrón-atradores en distintas posiciones del anillo (**3a-f**). Cabe destacar que en los casos ensayados los rendimientos alcanzados con los tosilatos son en torno a un 10% superiores a los logrados con el correspondiente acetato (**3a** a partir de **1a**, **2a**; **3e** a partir de **1e** y **2e**). Asimismo, la reacción tolera la presencia de sustituyentes heterocíclicos (**3g-h**) teniendo lugar con rendimientos de bajos a buenos (36-86%). El bajo rendimiento con el que se obtuvo la yodoenona **3g**, dio lugar a que esta transformación se estudiase con más detalle. Así, se modificaron las condiciones de reacción variando la temperatura, la cantidad de aditivo ácido y el orden de adición de los reactivos de partida tanto para el tosilato **1g** como para el acetato **2g**. Ninguno

de estos cambios condujo a una mejora del rendimiento de **3g** con respecto al señalado anteriormente. En este estudio se observó que los sustratos **1g** y **2g** no son estables en las condiciones de reacción utilizadas. Sin embargo, un cambio del sistema heterocíclico por tiofeno permitió aislar la α -yodoenona correspondiente (**3h**) con un 86% en las condiciones estándar.

Además, la reacción tiene lugar a partir de tosilatos con grupos alquilo en posición 3 con buenos rendimientos de la correspondientes α -yodoenonas (**3i-j**, 77-85%). Por otro lado, la reacción tolera la presencia de grupos funcionales remotos (**3k**) conduciendo a la correspondiente yodoenona con buenos rendimientos (82%). Es importante destacar que la reacción se pudo escalar a escala de 6 mmol y que la yodoenona **3a** se obtuvo sin erosión del rendimiento (1.44g, 94%).

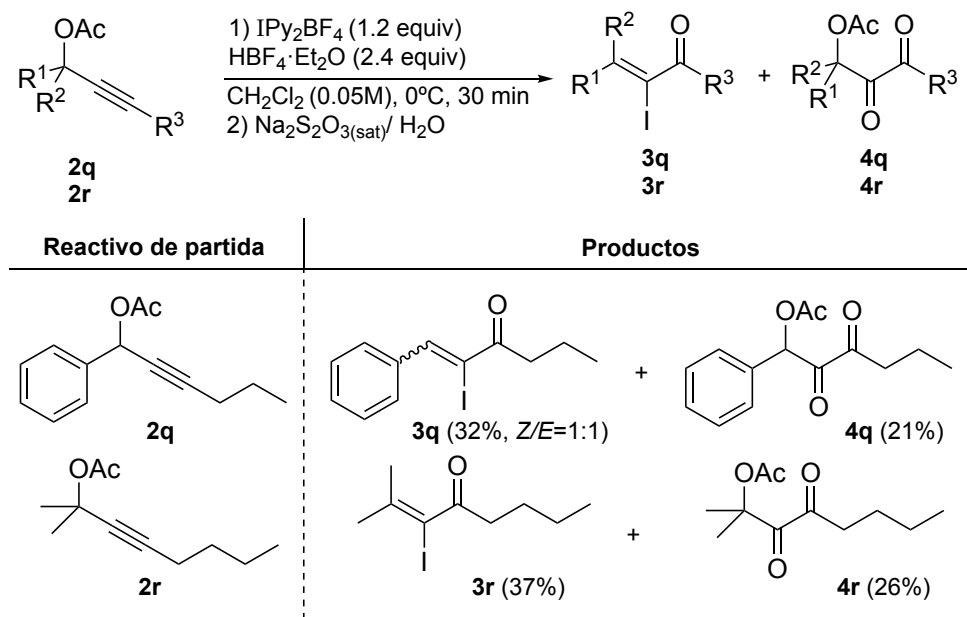
Debido a los buenos resultados obtenidos con los sustratos propargílicos primarios, se decidió estudiar el comportamiento de derivados secundarios y terciarios (**Esquema 1.13**). La versatilidad del reactivo IPy₂BF₄ permitió ajustar las condiciones de reacción a la reactividad de los sustratos empleados. En general se observó una mayor reactividad de estos compuestos, lo que permitió en algunos casos disminuir la cantidad de aditivo ácido y acortar los tiempos de reacción.



Esquema 1.13. Obtención de α -yodoenonas mono- y disustituídas en posición β .

Así, cuando se emplearon derivados propargílicos secundarios donde R² es un resto alquilo, R³= H y R⁴ es un resto alquilo o arilo, se obtuvieron las α-yodoenonas **3l-n** con buenos rendimientos (71-82%) y con excelente selectividad Z en tiempos de reacción de 5 a 15 minutos. Por otro lado, el uso de derivados propargílicos terciarios permitió acceder a las correspondientes α-yodoenonas-β,β-disustituídas con rendimientos buenos (69-80%, **3ñ-p**) y con selectividad Z moderada (**3p**). La mayor reactividad presentada por estos sustratos permitió optimizar las condiciones de reacción disminuyendo la proporción de equivalentes de ácido a 1.2 con respecto a 1.2 equivalentes del reactivo IPy₂BF₄.

En el transcurso de la generalización de la reacción se observó una reactividad particular de los derivados secundarios o terciarios **2q** y **2r** con restos alquilo en posición 3, cuando se sometieron a las condiciones habituales de reacción (**Esquema 1.14**). Así, junto con la formación de las correspondientes yodoenonas **3q** y **3r** se detectó la formación de nuevos productos definidos **4q** o **4r** respectivamente. Siguiendo el procedimiento general de aislamiento, estos productos se purificaron y caracterizaron por las técnicas habituales obteniéndose el derivado **4q** con un 21% de rendimiento y el derivado **4r** con un 26%.

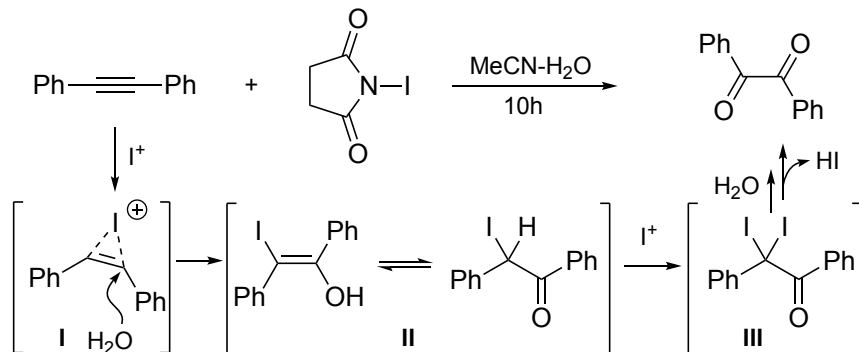


Esquema 1.14. Reactividad de los derivados **2q** y **2r**.

La obtención de α-dicetonas a partir de alquinos disustituídos en presencia de fuentes de yodonio(I), concretamente NIS, tiene precedentes en la bibliografía (**Esquema 1.15**).¹⁸¹ En este trabajo, los autores proponen la activación del alquino por la NIS para generar un intermedio de tipo yodonio I que tras sufrir un ataque

¹⁸¹ Mingyu Niu, H. F., Yuyang Jianga, Yufen Zhao *Synthesis* **2008**, *18*, 2879-2882.

nucleófilo del H₂O presente en el medio de reacción generaría el intermedio **II**. La yodación de este intermedio daría lugar a la formación de la diyodoenona **III** que tras hidrólisis generaría las α -dicetonas finales. Globalmente, son necesarios 2 equivalentes de la fuente de yodonio(I) y 2 equivalentes de H₂O en el medio de reacción para que tenga lugar la transformación.



Esquema 1.15. Obtención de α -dicetonas.

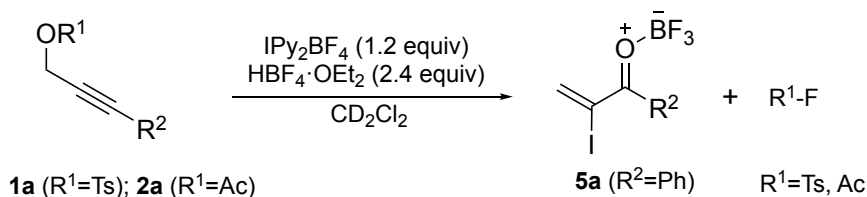
Teniendo en cuenta este trabajo, se decidió estudiar si existía algún paralelismo con nuestra transformación (**Tabla 1.4**). Inicialmente, se emplearon 4.8 equivalentes de HBF₄ (48% en H₂O) para 2.4 equivalentes de IPy₂BF₄, sin observarse un cambio apreciable en la relación entre los productos **3** y **4** a la obtenida previamente (entradas 1 y 2). También se ensayó la reacción con una cantidad de H₂O medida (2.4 equivalentes) sin observarse modificación en la relación de los productos **3** y **4** (entrada 3). Todos estos cambios no condujeron a una mejora en el rendimiento determinado para la dicetona **4**, como cabría esperar si estuviese operando un mecanismo similar al descrito en la bibliografía. Finalmente, se encontró que cuando la reacción tiene lugar a -20°C con 1 equivalente de IPy₂BF₄ y 2 equivalentes de HBF₄·Et₂O se inhibe la formación de las dicetonas **4**, obteniéndose las correspondientes α -yodoenonas **3q** y **3r** con unos rendimientos de 45% y 54% respectivamente (entrada 4).

Tabla 1.4. Modificación de las condiciones de reacción para **3q** y **3r**.

Entrada	IPy ₂ BF ₄ (equiv)	Ácido (equiv)	Aditivo (equiv)	T	Rdto. de 3q/ 4q; 3r/ 4r % ^{a,b,c}
1	1.2	HBF ₄ ·Et ₂ O (2.4)	-	0°C	32/ 21; 37/ 26
2	2.4	HBF ₄ (48% H ₂ O) (4.8)	-	0°C	29/20; 32/28
3	2.4	HBF ₄ ·Et ₂ O (4.8)	H ₂ O (2.4)	0°C	33/19; 35/29
4	1	HBF ₄ ·Et ₂ O (2)	-	-20°C	45/0; 54/0

- a) Mezcla de isómeros Z/E= 1:1.
 b) Determinado por ¹H- RMN usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno.
 c) Para un 100% de conversión del material de partida.

Por otro lado y con el objetivo de comprender el mecanismo por el que transcurre la formación de las α-yodoenonas **3**, se sometieron de manera independiente los derivados **1a** y **2a** a las condiciones habituales de reacción empleando CD₂Cl₂ como disolvente y se analizó el crudo de reacción por ¹H- RMN (Esquema 1.16). De esta manera se detectó la presencia del complejo yodoenona- BF₃ **5a** y de los correspondientes fluoruros de tosilo y acetilo en cada caso (espectros A y B, Figura 1.1).

Esquema 1.16. Reacción en CD₂Cl₂.

El fluoruro de *p*-toluensulfonilo se aisló con un 83% de rendimiento de acuerdo al procedimiento general de reacción y se compararon sus espectros de RMN con aquellos descritos en la bibliografía.¹⁸²

Para confirmar la presencia del intermedio **5a** en el medio de reacción se aisló la α-yodoenona **3a**, se preparó una disolución 0.05M en CD₂Cl₂ y se adicionó 1 equivalente de BF₃·Et₂O. El crudo de reacción se analizó por ¹H-RMN (espectro C, Figura 1.1) y se comparó con los resultados descritos en el espectro A, Figura 1.1, observándose una total correspondencia entre las señales del complejo **5a** así obtenido con el propuesto a partir de los sustratos **1a** y **2a**.

¹⁸² Compuesto disponible comercialmente, número CAS: 455-16-3.

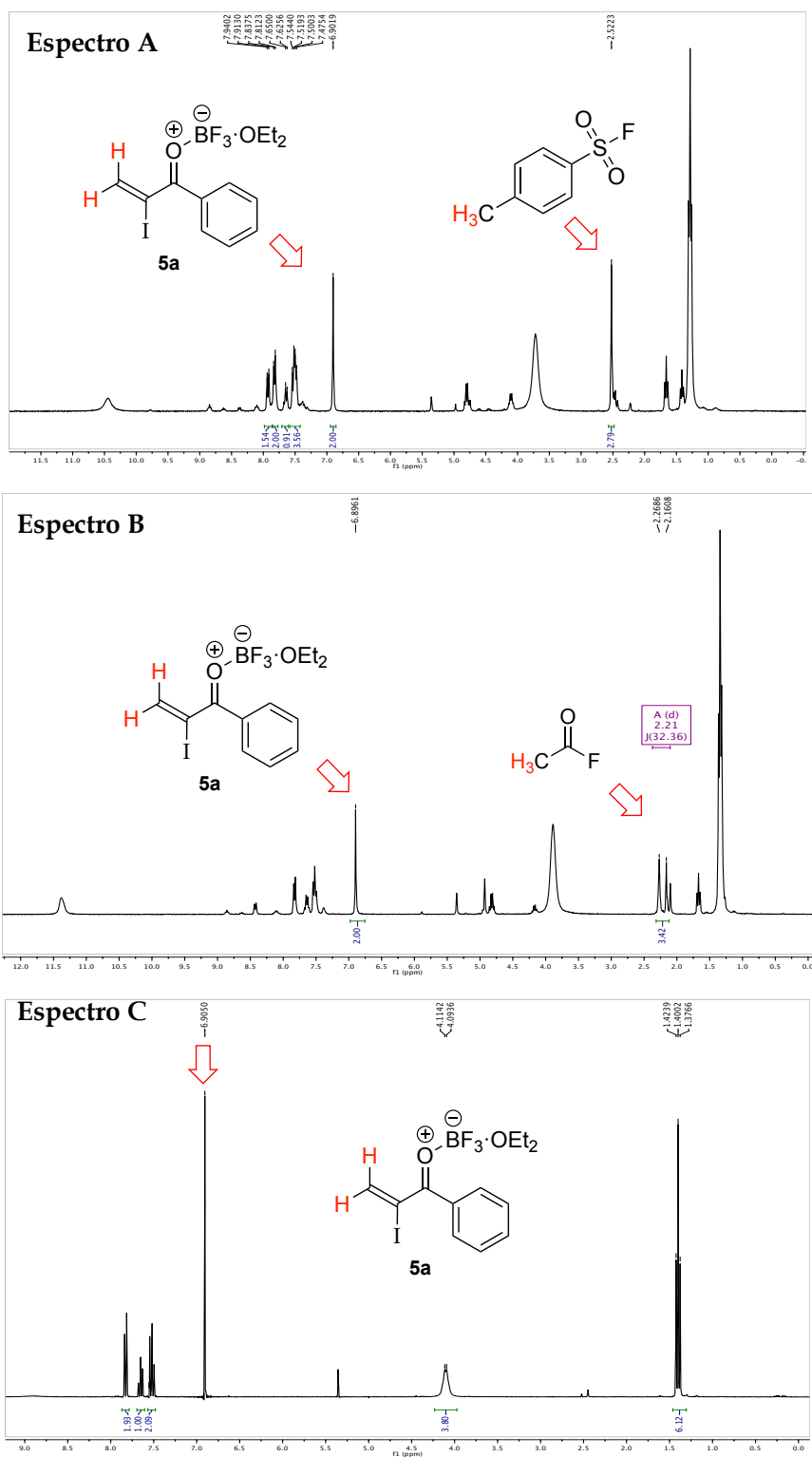
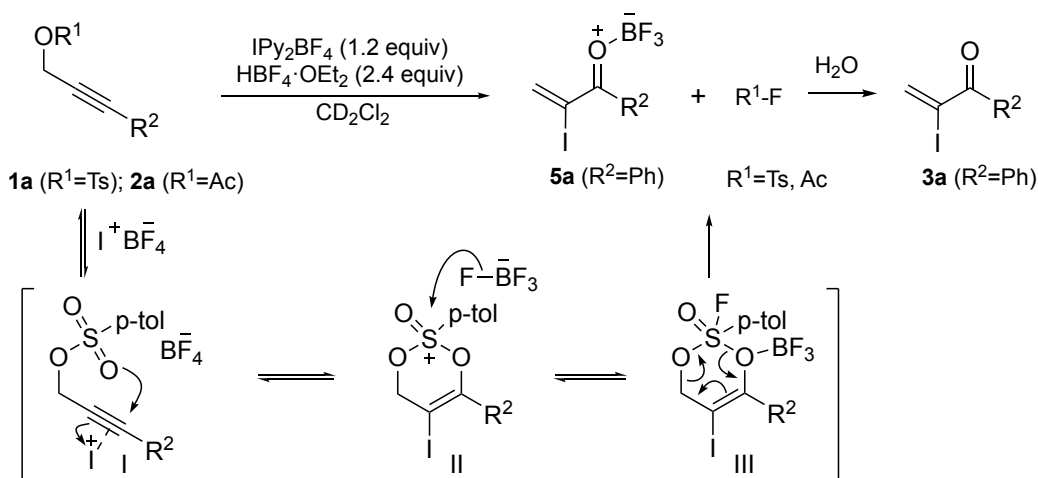


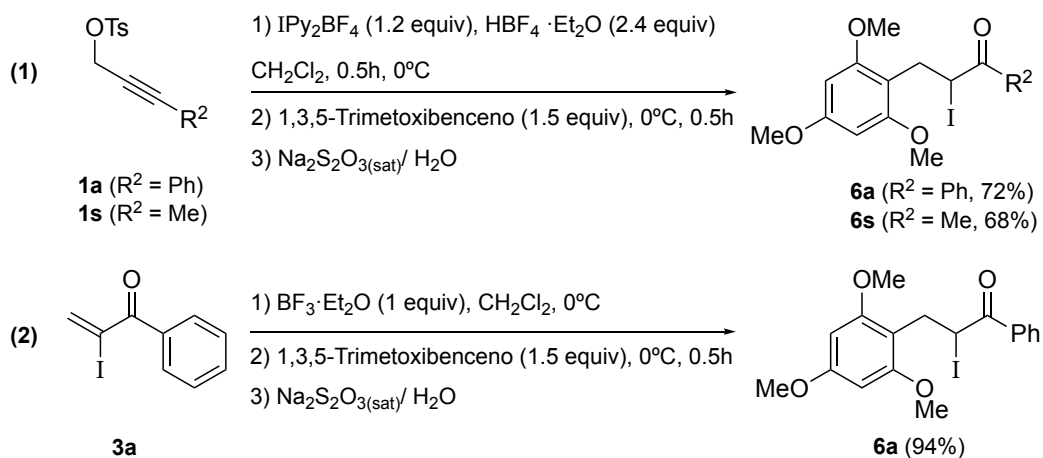
Figura 1.1. Espectros de ^1H -RMN para la monitorización de la reacción en CD_2Cl_2 .

Teniendo en cuenta las evidencias experimentales resumidas anteriormente, un mecanismo posible para la obtención de las α -yodoenonas **3** se representa en el **Esquema 1.17**. Así, se propone que la coordinación inicial de la especie yodonio libre al triple enlace carbono-carbono daría lugar a su activación (**I**) y el posterior ataque nucleófilo intramolecular del grupo carbonilo originaría el intermedio **II**. La adición de un anión fluoruro a **II** y la coordinación posterior de BF_3 generaría el intermedio **III**, que tras una ruptura del enlace C-O y eliminación de $\text{R}^1\text{-F}$ daría lugar a la formación del complejo yodoenona- BF_3 **5**. La hidrólisis de este complejo generaría las α -yodoenonas **3**.



Esquema 1.17. Propuesta mecanística para la obtención de las α -yodoenonas **3**.

Por otra parte y dado que en la reacción se obtiene un complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -cetona α, β -insaturada, se ensayó si era posible la adición de un nucleófilo carbonado en el mismo medio de reacción (**Esquema 1.18**). Así, los complejos **5a** y **5s** pudieron ser atrapados mediante la adición 1,3,5-trimetoxibenceno como nucleófilo y se obtuvieron los productos de adición 1,4 **6a** y **6s** con un 72% y 68% de rendimiento respectivamente (ecuación 1). El derivado **6a** también se preparó a partir de la yodoenona aislada **3a** siguiendo la secuencia sintética que se describe en la ecuación 2, **Esquema 1.18**.

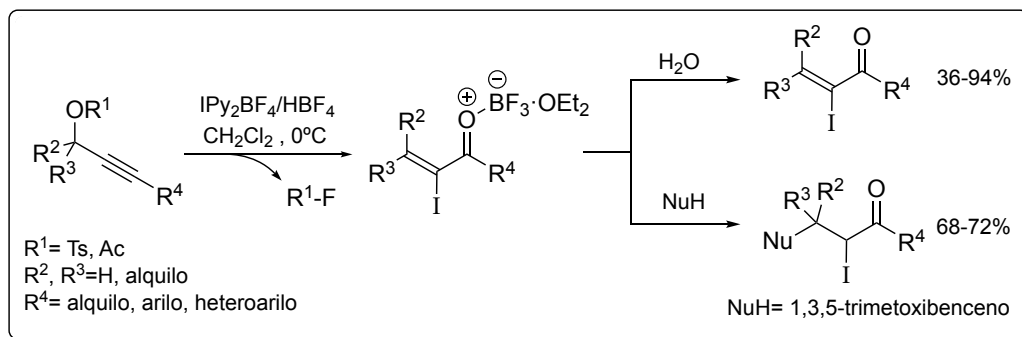


Esquema 1.18. Adición de un nucleófilo en el medio de reacción.

1.4 Conclusiones

En este capítulo se ha descrito la obtención de α -yodonoenas con distintos patrones de sustitución a partir de tosilatos y acetatos propargílicos primarios, secundarios y terciarios mediante un reagrupamiento 1,3 promovido por $\text{IPy}_2\text{BF}_4/\text{HBF}_4$. La reacción implica el uso del reactivo IPy_2BF_4 simultáneamente como activante carbofílico y agente de yodación. Es destacable el empleo de tosilatos propargílicos primarios dada la escasez de ejemplos descritos en la bibliografía en los que estos sustratos estén implicados en este tipo de procesos de migración.

Las condiciones de reacción empleadas son suaves, modulables y evitan el uso de otros reactivos como complejos metálicos. Las α -yodonoenas se obtienen, en general, con buenos rendimientos y con excelente estereoselectividad *Z*. Asimismo, la reacción es escalable a escala de gramo.



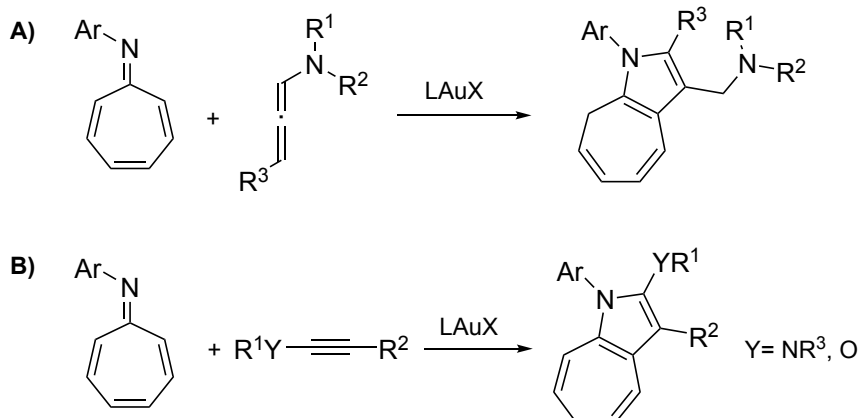
CAPÍTULO 2

Cicloadición formal [8+2] de arilzaheptafulvenos y sistemas insaturados carbonados activados por heteroátomo catalizada por complejos de oro(I).

2.1 Introducción.

En este capítulo se describen los resultados obtenidos en el estudio de la reactividad entre azaheptafulvenos y sistemas insaturados activados por heteroátomo, en presencia de complejos de oro(I).

Así, se describen los resultados alcanzados en la reacción entre arilazaheptafulvenos y alenamidas (**Esquema 2.1, ecuación A**), inamidas e inoléres (**Esquema 2.1, ecuación B**). Este proceso se puede considerar globalmente como una cicloadición formal de alto orden [8+2], que conduce a la formación de derivados de dihidroazaazuleno.



Esquema 2.1. Esquema general.

2.2 Antecedentes bibliográficos.

2.2.1 Características generales y reactividad de heptafulvenos.

Los fulvenos¹⁸³ son sistemas insaturados cíclicos de conjugación cruzada con un número impar de átomos de carbono en el anillo (**Figura 2.1**). En función del número de átomos de carbono que forman el anillo reciben los nombres de triafulvenos (3 átomos), pentafulvenos (5), heptafulvenos (7) y nonafulvenos (9).

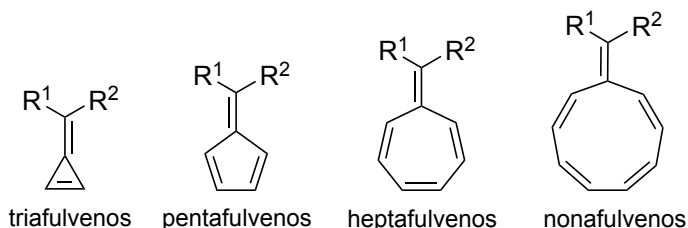


Figura 2.1. Clases de fulvenos.

Concretamente, los heptafulvenos¹⁸⁴ son un tipo de fulvenos con una elevada predisposición a participar en reacciones de cicloadición de alto orden (**Figura 2.2**).¹⁸⁵ Este comportamiento se puede atribuir a la polarización que presentan en su estructura, donde la densidad de carga negativa se sitúa sobre el átomo exocíclico y la deficiencia electrónica en el anillo, hecho favorecido por la aromaticidad del catión tropilio.¹⁸⁶

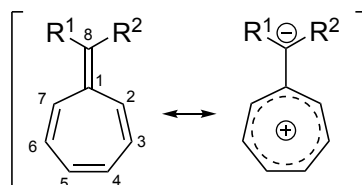


Figura 2.2. Polarización en los sistemas heptafulveno.

Así, la reactividad característica de los sistemas heptafulveno se atribuye a su carácter dipolar y puede justificarse mediante la teoría de orbitales moleculares. En estos compuestos, el orbital HOMO presenta mayor coeficiente de Hückel en la posición exocíclica mientras que el LUMO se centra en los carbonos endocíclicos (**Figura 2.3**).

¹⁸³ Neuenschwander, M. In *Double-Bonded Functional Groups (1989)*; John Wiley & Sons, Inc.: 2010, p 1131-1268.

¹⁸⁴ a) Prinzbach, H.; Herr, H.-J.; Regel, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 131-133.

¹⁸⁵ a) Rigby, J. H. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 579-585; b) Harmata, M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 595-605; c) Ylijoki, K. E. O.; Stryker, J. M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2244-2266.

¹⁸⁶ Hafner, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 165-173.

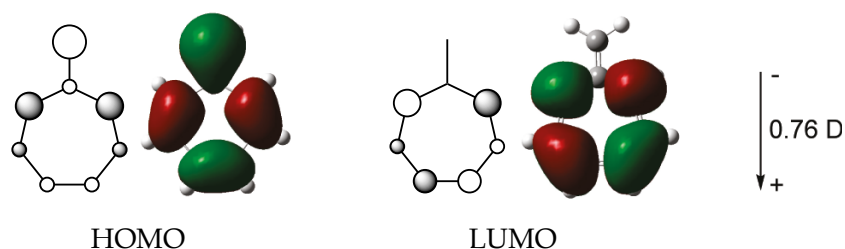
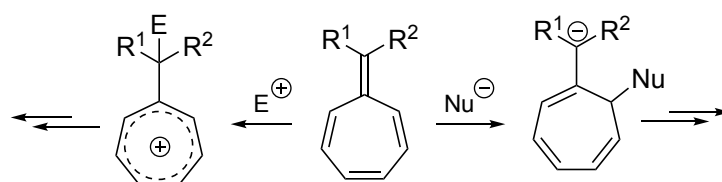


Figura 2.3. Orbitales frontera del sistema heptafulveno.

Por ello, se espera que estos compuestos inicien la reacción con reactivos electrófilos a través de la posición exocíclica¹⁸⁷ y con especies nucleófilas¹⁸⁸ a través de los carbonos endocíclicos (**Esquema 2.2**). A pesar de que los dos modelos de reacción son posibles, la reactividad con especies nucleófilas se encuentra escasamente descrita en la bibliografía.



Esquema 2.2. Reactividad entre heptafulvenos y electrófilos o nucleófilos.

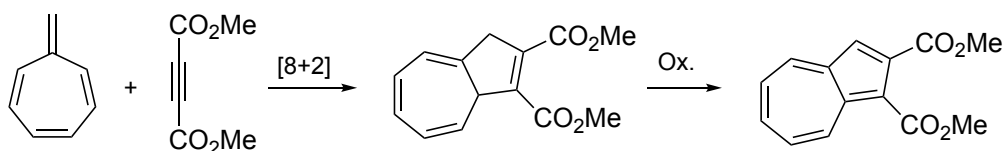
Entre los modos posibles de cicloadición, los heptafulvenos presentan una gran tendencia a comportarse como sistemas de 8 electrones π .¹⁸⁹ El primer ejemplo donde se puso de manifiesto la capacidad de estos sistemas para actuar como sintones 8π fue descrito en 1960 por Doering y Wiley (**Esquema 2.3**).¹⁹⁰ En este trabajo tiene lugar una reacción de cicloadición [8+2] entre el heptafulveno y un sistema insaturado pobre en densidad electrónica como es el DMAD (acetileno dicarboxilato de dimetilo). En esta reacción, los aductos de cicloadición [8+2] se obtienen como mezcla de isómeros. La presencia de un oxidante en el medio de reacción permite su transformación en un mismo producto final, aunque con rendimientos muy bajos.

¹⁸⁷ a) Mizumoto, K.; Kawai, H.; Okada, K.; Oda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 916-917; b) Kuroda, S.; Asao, T.; Funamizu, M.; Kurihara, H.; Kitahara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 251-254; c) LaLancette, E. A.; Benson, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1941-1946.

¹⁸⁸ Komatsu, K.; Fujimori, M.; Okamoto, K. *Tetrahedron* **1977**, 33, 2791-2797.

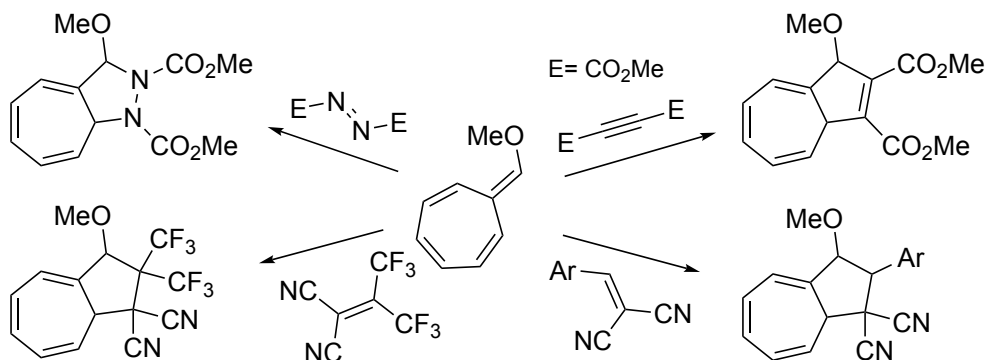
¹⁸⁹ a) Daub, J.; Hirmer, G.; Jakob, L.; Maas, G.; Pickl, W.; Pirzer, E.; Rapp, K. M. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1836-1856; b) Nair, V.; Anilkumar, G. *Synlett* **1998**, 1998, 950-957.

¹⁹⁰ von E. Doering, W.; Wiley, D. W. *Tetrahedron* **1960**, 11, 183-198.



Esquema 2.3. Cicloadición [8+2] entre heptafulveno y DMAD.

La utilidad sintética de los heptafulvenos en este tipo de transformaciones quedó establecida cuando se estudiaron sistemas del tipo 8-alcoxiheptafulveno. Estos compuestos pueden reaccionar con un gran número de sistemas insaturados deficientes en densidad electrónica para dar lugar a los correspondientes aductos [8+2] como mezcla de isómeros, en la mayor parte de los casos (**Esquema 2.4**).¹⁹¹



Esquema 2.4. Reactividad de 8-metoxiheptafulveno.

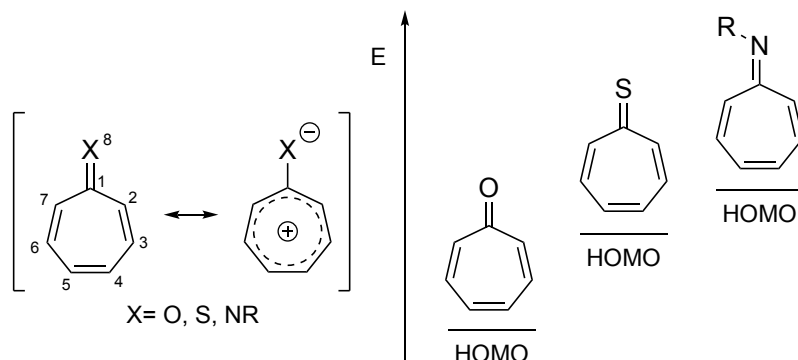
Sin embargo, la gran mayoría de heptafulvenos son compuestos que presentan una baja estabilidad. Por ejemplo, el heptafulveno no sustituido ($R^1, R^2=H$)¹⁹² polimeriza a temperatura ambiente y debe ser manejado en disolución a temperaturas más bajas.

La introducción de un heteroátomo en la posición exocíclica otorga mayor estabilidad a estos compuestos, por lo que los 8-heteroheptafulvenos ofrecen una alternativa más manejable al uso de derivados carbonados (**Esquema 2.5**). En función del heteroátomo exocíclico X, estos compuestos reciben el nombre de tropona

¹⁹¹ a) Daub, J.; Hirmer, G.; Jakob, L.; Maas, G.; Pickl, W.; Pirzer, E.; Rapp, K. M. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1836-1856; b) Hasenhündl, A.; Rapp Knut, M.; Daub, J. *Chem. Lett.* **1979**, *8*, 597-600; c) Bäumlner, A.; Daub, J.; Pickl, W.; Rieger, W. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1857-1867; d) Garcia-Rodriguez, J.; Gonzalez, J.; Santamaria, J.; Suarez-Sobrinio, A. L.; Rodriguez, M. A. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 11353-11361.

¹⁹² Dahlstrand, C.; Yamazaki, K.; Kilså, K.; Ottosson, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8060-8068.

(X=O),¹⁹³ tiotropona (X=S),¹⁹⁴ o azaheptafulvenos (X=N). La presencia del heteroátomo en estos sistemas modifica la energía de los orbitales HOMO de tal manera que mientras que la tropona posee menos carácter nucleófilo, los azaheptafulvenos tienen marcada tendencia nucleófila.



Esquema 2.5. Diferencias de energía en el HOMO de los 8-heteroheptafulvenos.

Al igual que ocurre con sus análogos carbonados, el mayor potencial sintético de los 8-heteroheptafulvenos reside en su capacidad para participar como sistemas de 8 electrones π en reacciones de cicloadición de alto orden.¹⁹⁵ Generalmente, estos compuestos dan lugar a reacciones de cicloadición [8+2] con sistemas insaturados deficientes en densidad electrónica que actúan como componentes 2π .¹⁹⁶

Un ejemplo representativo de esta reactividad es la reacción entre la tropona y cetenas.¹⁹⁷ En este proceso tiene lugar la formación de cicloheptafulranonas a través de un ataque inicial de la tropona a la cetena y formación del intermedio

¹⁹³ a) Ciabattoni, J.; Anderson, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 3377-3381; b) Truce, W. E.; Lin, C.-I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4426-4428; c) Garfunkel, E.; Reingold, I. D. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3725-3725; d) Liu, N.; Song, W.; Schienebeck, C. M.; Zhang, M.; Tang, W. *Tetrahedron* **2014**, 70, 9281-9305.

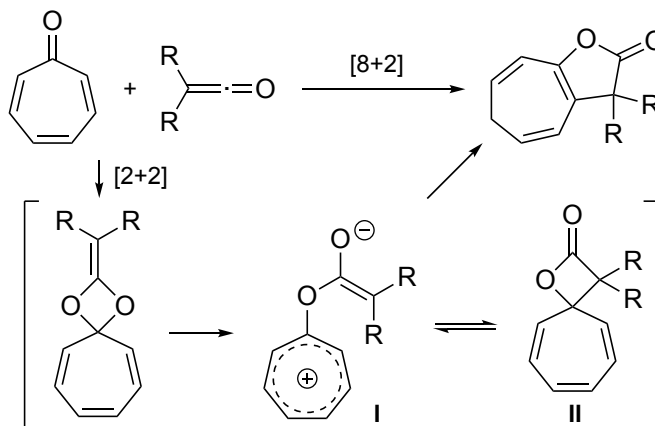
¹⁹⁴ a) Machiguchi, T.; Otani, H.; Ishii, Y.; Hasegawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 203-206; b) Machiguchi, T.; Hasegawa, T.; Ishii, Y.; Yamabe, S.; Minato, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11536-11541; c) Machiguchi, T.; Hasegawa, T.; Otani, H.; Yamabe, S.; Mizuno, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 407-408.

¹⁹⁵ a) Nair V., Gopalakrishnan Abhilasha K. *Synlett* **2008**, 3, 301-312; b) Nair, V.; Abhilash, K. G. In *Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions II*; Hassner, A., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2008, p 173-200.

¹⁹⁶ Ejemplos de cicloadiciones [8+n]: a) Ishizu, T.; Harano, K.; Yasuda, M.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3630-3634; b) Gandolfi, R.; Toma, L. *Tetrahedron* **1980**, 36, 935-941. Para ejemplos con componentes 2π ricos en densidad electrónica: c) Takayasu, T.; Nitta, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 687-692.

¹⁹⁷ a) Ciabattoni, J.; Anderson, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 3377-3381; b) Maas, G.; Regitz, M.; Urgast, K.; Hufnagel, M.; Eckes, H. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 669-682. Para otros ejemplos representativos: c) Paquette, L. A.; Horton, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2289-2292; d) Cantrell, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2540-2541; e) Truce, W. E.; Lin, C.-I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4426-4428; f) Ciabattoni, J.; Cabell, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2693-2696.

zwitteriónico **I**, que tras una ciclación intramolecular origina los productos finales.¹⁹⁸ Los autores proponen un mecanismo por pasos avalado por el aislamiento y la caracterización del intermedio **II**, que cuando se somete independientemente a las condiciones de reacción se transforma en los derivados de cicloheptafuranona finales.

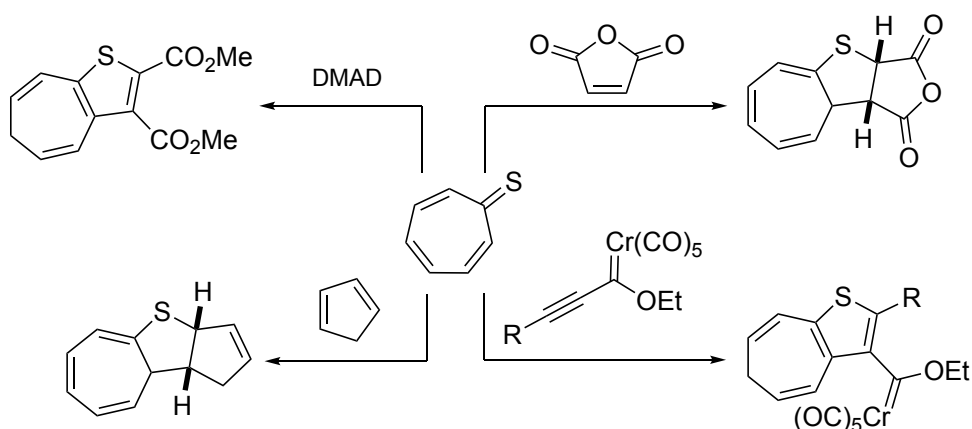


Esquema 2.6. Cicloadición entre tropona y cetenas.

Asimismo, se han descrito ejemplos de cicloadiciones [8+2] entre tiotropona y diferentes sistemas insaturados pobres en densidad electrónica como anhídrido maleico, DMAD, o ciclopentadieno entre otros (**Esquema 2.7**).¹⁹⁹

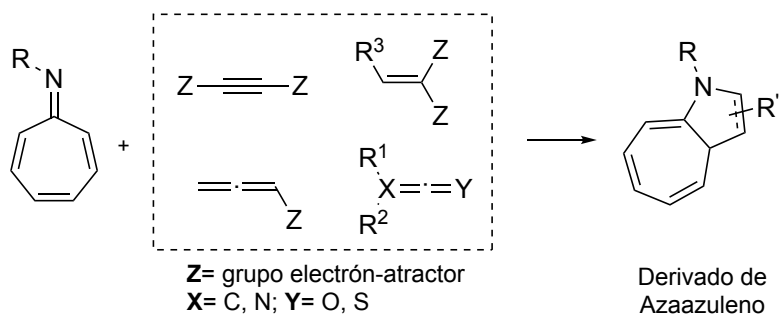
¹⁹⁸ Okamoto, J.; Yamabe, S.; Minato, T.; Hasegawa, T.; Machiguchi, T. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1519-1539.

¹⁹⁹ a) Machiguchi, T.; Hoshino, M.; Ebine, S.; Kitahara, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 196-196; b) Machiguchi, T.; Hasegawa, T.; Otani, H.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1375-1376; c) Machiguchi, T.; Yamabe, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4169-4172; d) Machiguchi, T.; Hasegawa, T.; Ishii, Y.; Yamabe, S.; Minato, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11536-11541; e) Rivero, A. R.; Fernández, I.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6648-6652. Para ejemplos de dimerización de la tiotropona: f) Machiguchi, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1133-1142; g) Machiguchi, T.; Hasegawa, T.; Itoh, S.; Mizuno, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1920-1921.



Esquema 2.7. Reacciones de cicloadición [8+2] con tiotropona.

Dentro de este tipo de reacciones, resulta de especial interés el uso de azaheptafulvenos como sistemas 8π .²⁰⁰ Estos compuestos serán objeto de estudio en el presente Capítulo. Además de ser más nucleófilos que sus análogos con oxígeno o azufre, ofrecen una ruta sencilla para la construcción de derivados de azaazuleno,²⁰¹ estructuras que poseen aplicaciones tanto en química de materiales como en química biológica (Esquema 2.8).²⁰²



Esquema 2.8. Obtención de derivados de azaazuleno a partir de azaheptafulvenos.

Al igual que ocurre en los casos descritos anteriormente, estos compuestos participan habitualmente en reacciones de cicloadición [8+n] donde n suele ser un

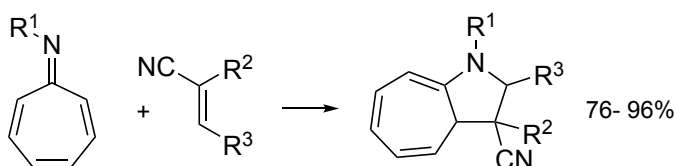
²⁰⁰ a) Truce, W. E.; Shepherd, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6453-6454; b) Yamamoto, K.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 85-90; c) Gamba, A.; Gandolfi, R.; Oberti, R.; Sardone, N. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6331-6348; d) Mauro F., R. G., Mirko Sarzi A. *Heterocycles* **1998**, *47*, 453-468; e) Kiyotani, T. A., Takayuki S. *Heterocycles* **2001**, *54*, 209-215; f) Chen, W.; Bai, Y.-L.; Luo, Y.-C.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 364-367.

²⁰¹ a) Gunji, N. A. a. T. *Heterocycles* **2010**, *82*, 201-248; b) Noritaka Abe, K. O., Hiroyuki F., Akikazu K. *Heterocycles* **2000**, *53*, 323; c) Hiroyuki F., I. K., Kaoru I., Yoshiyuki S., Kentaro N., Noritaka A. *Heterocycles* **2006**, *70*, 207-221; d) Ueno, K. S. a. R. *Heterocycles* **2002**, *57*, 219-222; e) Abe, N.; Odagiri, K.; Otani, M.; Fujinaga, E.; Fujii, H.; Kakehi, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 1339-1346.

²⁰² a) Abe, T. N. a. N. *Heterocycles* **1981**, *15*, 547-582; b) Bricks, J. L.; Stanova, A. V.; Ryabitsky, A. B.; Yashchuk, V. M.; Kachkovsky, A. D. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1033*, 215-226; c) Bricks, J.; Ryabitskii, A.; Kachkovskii, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8773-8784.

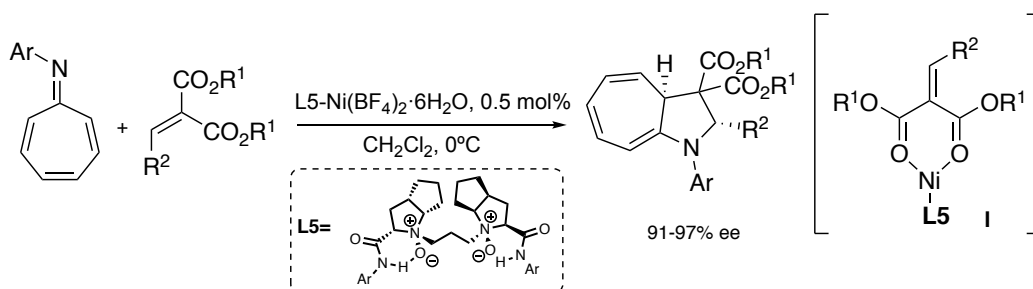
sistema insaturado 2π deficiente en densidad electrónica. Así, se han descrito ejemplos de reacciones entre azaheptafulvenos y alquenos, alquinos y sistemas del tipo cumuleno, entre otros.

Un ejemplo representativo es la reacción entre arilazaheptafulvenos y alquenos con un sustituyente electrón atractor (**Esquema 2.9**).²⁰³ En esta transformación los autores proponen un proceso de cicloadición [8+2] iniciado por el ataque nucleófilo del azaheptafulveno al alqueno, que tras una ciclación intramolecular da lugar a la obtención de derivados de hidroazaazuleno con buenos rendimientos.



Esquema 2.9. Reacción entre azaheptafulvenos y alquenos.

Mediante el empleo de alquenos electrónicamente pobres, también se ha descrito la reacción de cicloadición [8+2] con azaheptafulvenos en presencia de complejos quirales de Ni (**Esquema 2.10**).²⁰⁴ En este ejemplo, se consigue acceder a productos de reacción enantiopuros a través de la formación de un complejo I entre el alqueno y el catalizador de Ni. Además, es importante destacar que bajo estas condiciones experimentales el producto final se obtiene como único regioisómero.



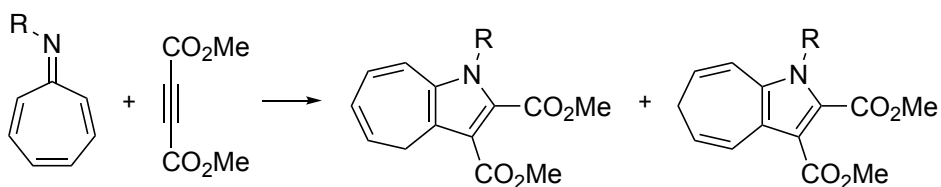
Esquema 2.10. Síntesis de derivados de pirrol enantioméricamente puros.

Asimismo, el empleo de alquinos como sistemas 2π también ha sido estudiado en detalle. Así, cuando se hacen reaccionar azaheptafulvenos y DMAD, se obtienen los correspondientes productos de ciclación [8+2] como mezcla de isómeros (**Esquema 2.11**).²⁰⁵

²⁰³ Nair, V.; Abhilash, K. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8707-8709.

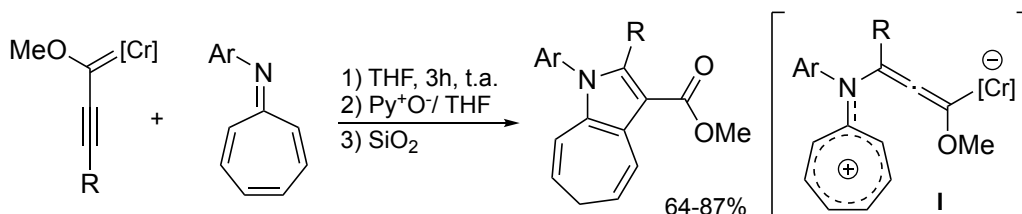
²⁰⁴ a) Xie, M.; Liu, X.; Wu, X.; Cai, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5604-5607.

²⁰⁵ Sanechika, K.-i.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 861-864.



Esquema 2.11. Cicloadición entre azaheptafulvenos y DMAD.

Otro ejemplo representativo es la reactividad de arilazaheptafulvenos en presencia de alquínil-carbenos de Fischer (**Esquema 2.12**).²⁰⁶ Cuando se hacen reaccionar un alquínil carbeno de cromo y 8-azaheptafulvenos tiene lugar un proceso de cicloadición [8+2] para dar lugar a derivados de dihidroazaazuleno con buenos rendimientos. La obtención de estos productos se explica a través de la formación de un intermedio zwitteriónico **I** tras un ataque nucleófilo del N del azaheptafulveno al carbeno electrófilo. Este intermedio puede experimentar un proceso de ciclación tras un ataque intramolecular del alenilmetalato al catión tropilio.

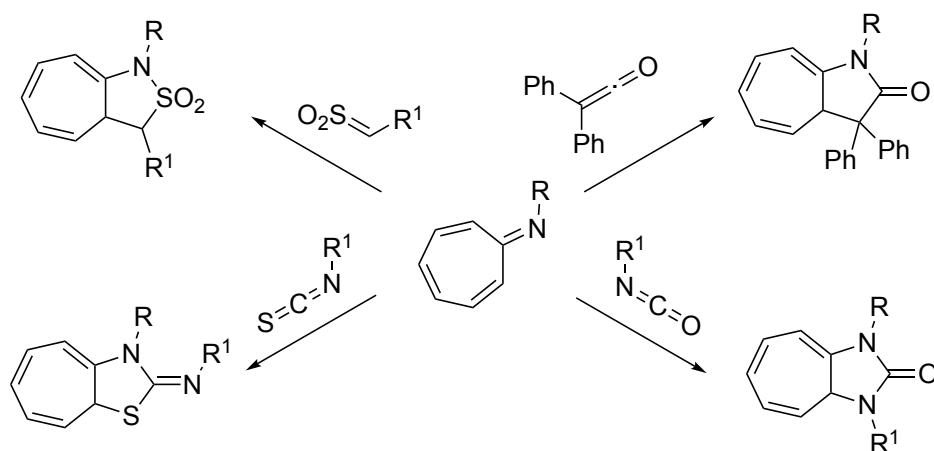


Esquema 2.12. Reactividad entre azaheptafulvenos y carbenos de Fischer.

Por otro lado, también se ha estudiado el comportamiento de sistemas del tipo cumuleno frente a azaheptafulvenos. Existen ejemplos de cicloadiciones [8+2] entre azaheptafulvenos y cetenas, isocianatos, isotiocianatos o sulfenos entre otros (**Esquema 2.13**).²⁰⁷

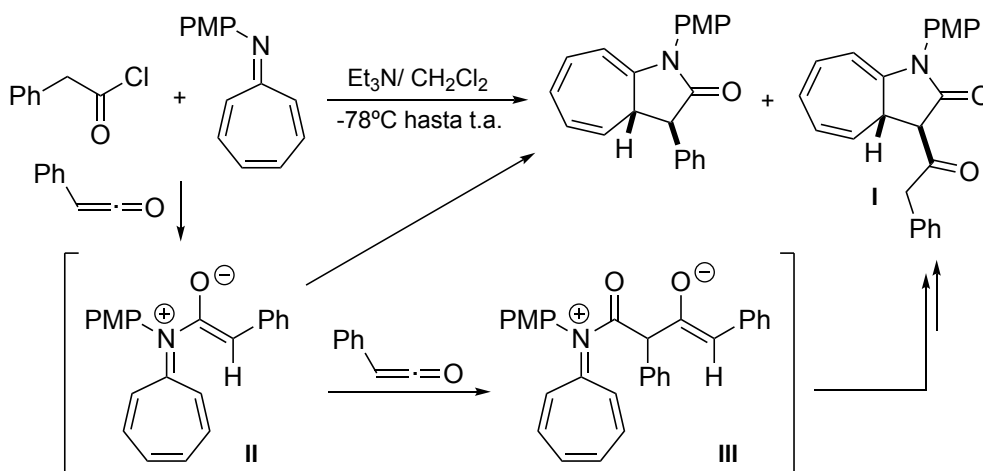
²⁰⁶ a) Barluenga, J.; García-Rodríguez, J.; Suárez-Sobrino, Á. L.; Tomás, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8800-8806; b) Barluenga, J.; García-Rodríguez, J.; Martínez, S.; Suárez-Sobrino, Á. L.; Tomás, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 767-775.

²⁰⁷ a) Yamamoto, K.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 85-90; b) Truce, W. E.; Shepherd, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6453-6454; c) Yamamoto, K.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 91-94.



Esquema 2.13. Cicloadiciones [8+2] con diversos sistemas del tipo cumuleno.

En este ámbito, Sierra y colaboradores llevaron a cabo un estudio de la reacción de cicloadición [8+2] entre azaheptafulvenos y cetenas²⁰⁸ en el que mediante cálculos DFT y caracterización de intermedios aislados se confirma la naturaleza por pasos de esta transformación (**Esquema 2.14**).²⁰⁹ La obtención del producto **I**, totalmente caracterizado, se explica mediante la reacción del intermedio **II** con otro equivalente de cetena y posterior ciclación intramolecular del intermedio **III**.



Esquema 2.14. Reacción por pasos entre azaheptafulvenos y cetenas.

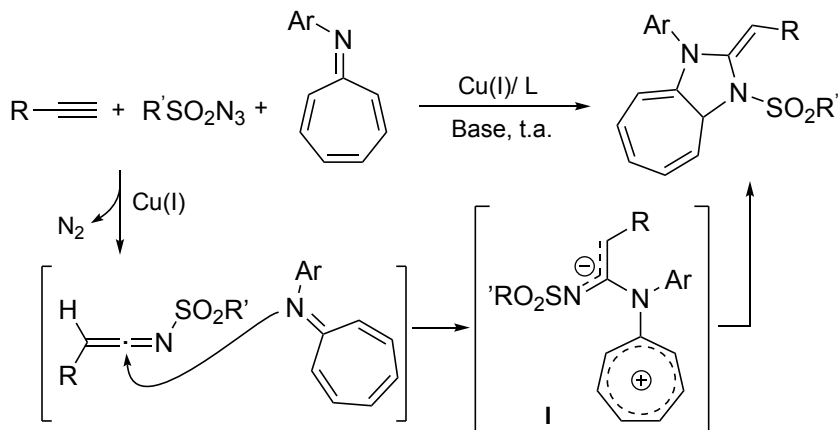
También se han empleado sistemas más complejos para generar *in situ* intermedios del tipo cetoimina (**Esquema 2.15**).²¹⁰ De esta manera, a partir de alquinos, sulfonilazidas y un catalizador de Cu en presencia de arilazaheptafulvenos

²⁰⁸ Yamamoto, K.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1977**, 6, 91-94.

²⁰⁹ Lage, M. L.; Fernández, I.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2892-2895.

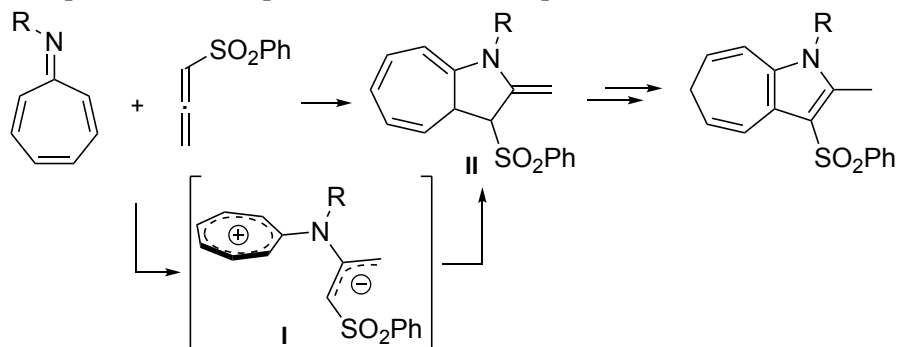
²¹⁰ Liu, T.-L.; Li, Q.-H.; Wei, L.; Xiong, Y.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1854-1859.

tiene lugar una cicloadición global [8+2]. En esta transformación, los autores proponen la formación de un intermedio cetenimida catalizada por cobre, que tras un ataque nucleófilo del azaheptafulveno, origina el intermedio con separación de cargas **I**. Finalmente, una ciclación intramolecular da lugar a la obtención de los derivados finales.



Esquema 2.15. Cicloadición entre azaheptafulvenos y cetenimidas.

Por otro lado, también se han descrito ejemplos en los que se emplean cumulenos carbonados en este tipo de transformaciones. Un ejemplo representativo es el empleo de fenilsulfonilpropadieno, que en presencia de un azaheptafulveno da lugar a los correspondientes aductos [8+2] (**Esquema 2.16**).²¹¹ Tras investigar el efecto del disolvente en esta transformación, los autores proponen la formación de un intermedio con separación de cargas **I** que tras sufrir una ciclación da lugar al derivado **II** que isomeriza espontáneamente en los productos finales.

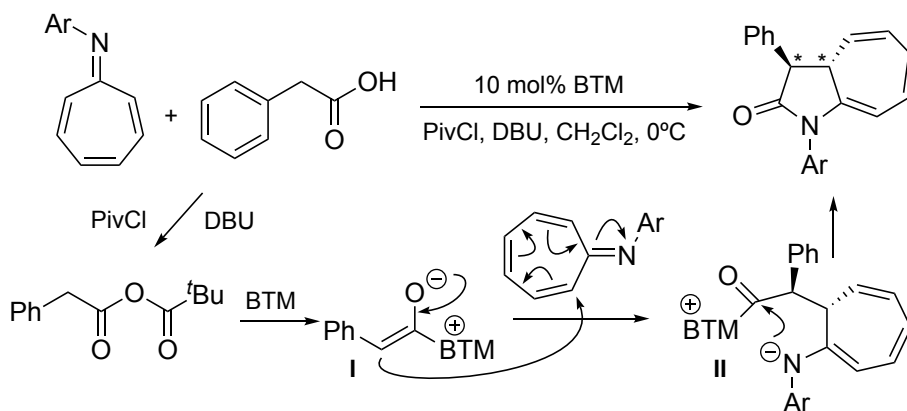


Esquema 2.16. Cicloadición entre azaheptafulvenos y alenos pobres.

Uno de los pocos ejemplos descritos en los que se ha estudiado la reactividad de un azaheptafulveno en presencia de un sistema rico en densidad electrónica es el

²¹¹ Hayakawa, K.; Nishiyama, H.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 512-517.

trabajo descrito por el grupo de Pericàs en 2017 (**Esquema 2.17**).²¹² Además, utilizando una isotiourea inmovilizada y mediante el empleo de técnicas de flujo continuo, se obtienen los derivados de pirrolidinona finales enantioméricamente puros. En esta transformación, se propone un reacción formal de cicloadición [8+2] entre ácido fenilacético y arilazaheptafulvenos. Mediante el empleo de una isotiourea inmovilizada derivada de benzotetramisol (BTM),²¹³ cloruro de pivaloilo y DBU tiene lugar la formación del enolato **I** por reacción con el ácido. Posteriormente, una adición 1,8-conjugada de esta especie al arilazaheptafulveno origina el intermedio **II** que sufre una ciclación intramolecular para dar lugar a los correspondientes aductos [8+2] con alta estereoselectividad (*dr* >20:1 y *ee* hasta 97%).



Esquema 2.17. Reacción de cicloadición [8+2] asimétrica.

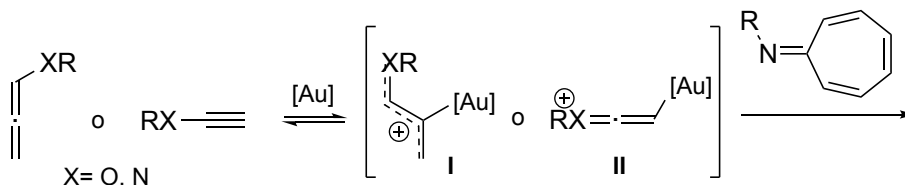
²¹² Wang, S.; Rodríguez-Esrich, C.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15068-15072.

²¹³ a) Wang, S.; Izquierdo, J.; Rodríguez-Esrich, C.; Pericàs, M. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2780-2785;
b) Izquierdo, J.; Pericàs, M. A. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 348-356.

2.3 Discusión de resultados.

Con los ejemplos resumidos anteriormente se ha puesto de manifiesto la idoneidad de los sistemas de tipo azaheptafulveno para participar en reacciones de cicloadición de alto orden. Así, estos compuestos tienden a comportarse como sistemas 8π frente a diferentes compuestos insaturados, normalmente electrónicamente deficientes. Sin embargo, existen pocos ejemplos en los que se haya estudiado el comportamiento de azaheptafulvenos frente a sistemas insaturados ricos en densidad electrónica.

Debido a nuestro interés en la activación carbofílica de sistemas insaturados y al auge experimentado en los últimos años por la catalítisis de oro(I), se decidió estudiar el comportamiento de azaheptafulvenos frente a otros sistemas ricos en densidad electrónica como alquinos y alenos activados por heteroátomo, en presencia de este metal. Como ya se puso de manifiesto en los antecedentes generales, el modelo de coordinación aceptado entre estos sistemas y un catalizador de oro(I) supone la formación de un intermedio electrófilo del tipo I o II (**Esquema 2.18**). En este contexto, la disminución de densidad electrónica en el alquino o el aleno tras la coordinación con el metal permitiría un ataque nucleófilo posterior del azaheptafulveno. Globalmente, tendría lugar una reacción entre el azaheptafulveno y el sistema insaturado rico en densidad electrónica (alquino o aleno).



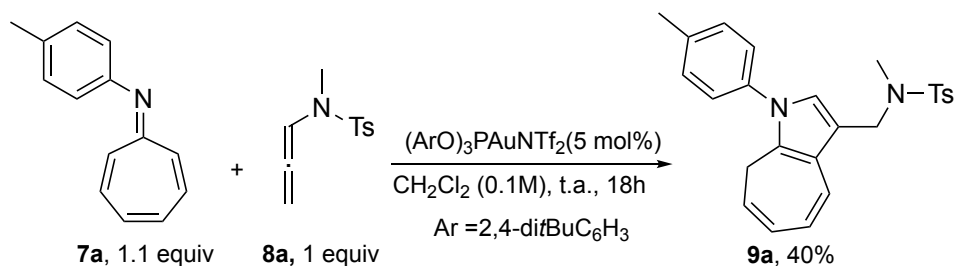
Esquema 2.18. Hipótesis de reacción.

En base a esta hipótesis, en este Capítulo se describen los resultados alcanzados en el estudio de la reactividad entre azaheptafulvenos y alenamidas, inamidias e inoléteres en presencia de catalizadores de oro(I).

2.3.1 Reacción de cicloadición formal [8+2] entre arilazaheptafulvenos y alenamidas catalizada por complejos de oro(I).

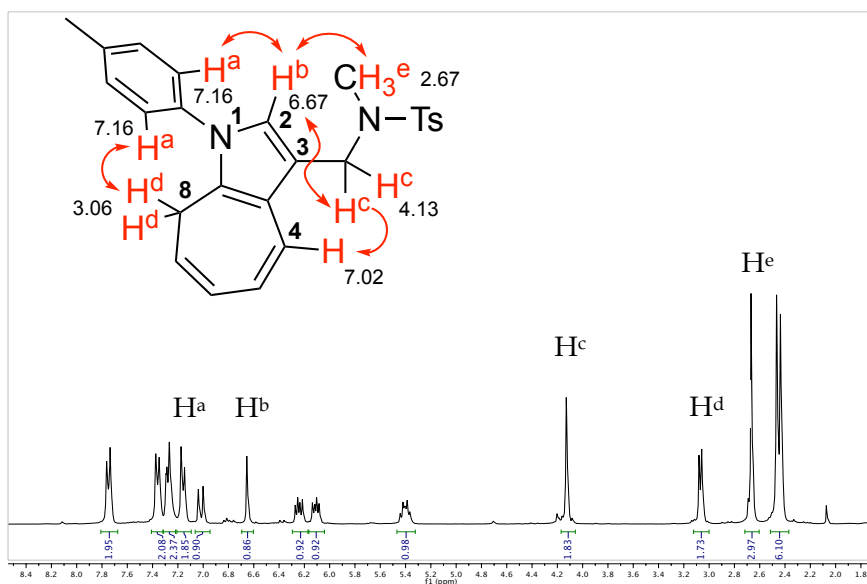
Para comenzar con el estudio, se empleó el arilazaheptafulveno **7a**, la tosilalenamida **8a** y el complejo $(2,4\text{-di}t\text{BuC}_6\text{H}_3\text{O})_3\text{PAuNTf}_2$ (**Esquema 2.19**). Así, cuando se disolvieron los sustratos **7a** y **8a** en CH_2Cl_2 y se agitaron a temperatura ambiente en presencia de un 5 mol% del complejo de oro(I), se observó la desaparición total de la alenamida **8a** de partida a las 18h de reacción (monitorizada por TLC). Transcurrido este tiempo, se añadió a la mezcla de reacción un 10 mol% de PPh_3 para desactivar el catalizador. Se eliminó el disolvente y tras la purificación de

la mezcla obtenida por cromatografía en columna (alúmina neutra) se aisló un compuesto que se identificó como el cicloaducto derivado de 1,8-dihidroazaazuleno **9a** mediante experimentos de RMN y HRMS. El rendimiento obtenido en este ensayo inicial fue del 40%.



Esquema 2.19. Ensayos iniciales de la reacción.

El compuesto **9a** se aisló como único regioisómero. La disposición de los sustituyentes en las posiciones 2 y 3 del anillo de dihidroazaazuleno, así como la posición del CH₂ en el fragmento de cicloheptatrieno se confirmó mediante experimentos de NOE selectivo (**Figura 2.4**). Así, cuando se irradia selectivamente la señal aromática a 7.16 ppm asignada a los hidrógenos H^a en *orto* del anillo de toliolo en posición 1, se observa un efecto NOE con la señal a 6.67 ppm (asignada al H^b en posición 2) y con la señal a 3.06 ppm (asignada a H^d para los hidrógenos del CH₂ del fragmento de cicloheptatrieno). Si se irradia selectivamente la señal a 4.13 ppm asignada a H^c para los hidrógenos del CH₂ del sustituyente en posición 3, se observa un efecto NOE para la señal asignada a H^b y para la señal a 7.02 ppm, que se asignó al hidrógeno en la posición 4 del anillo de dihidroazaazuleno. Asimismo, el efecto NOE observado al irradiar selectivamente las señales asignadas a H^b y H^d está de acuerdo con la regioquímica representada en la **Figura 2.4**.



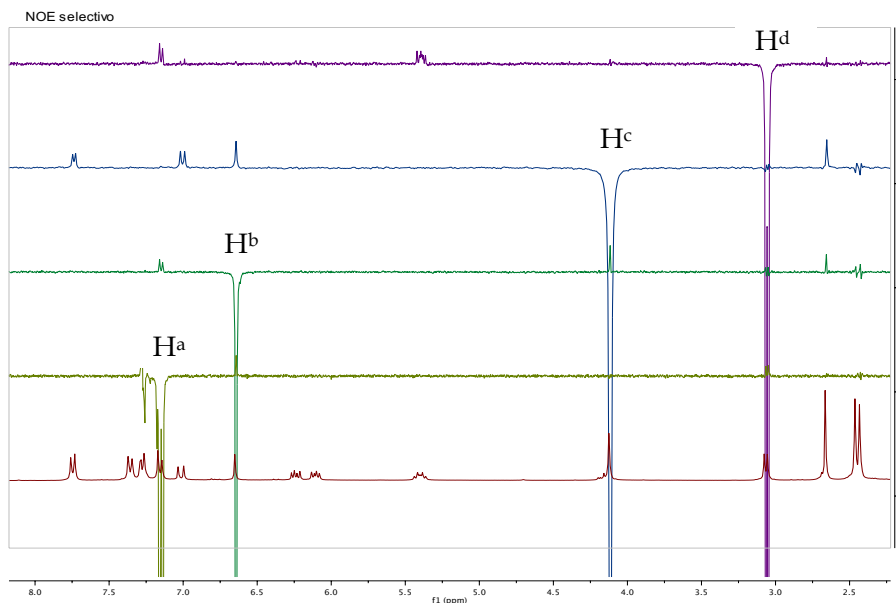


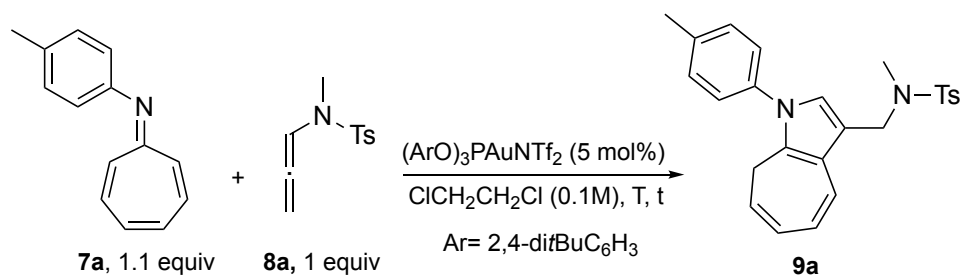
Figura 2.4. Experimentos de NOE selectivo representativos para el derivado **9a**.

Esta transformación constituye el primer ejemplo de cicloadición formal [8+2] entre arilazaheptafulvenos y sustratos ricos en densidad electrónica catalizada por complejos de oro(I). Debido al interés que suscita esta reacción, que además da acceso a derivados de dihidroazaazuleno de forma simple y regioselectiva, se decidió continuar con un estudio más detallado de la misma dirigido hacia una optimización de las condiciones de reacción. Para ello, se evaluaron diferentes variables como la temperatura, el catalizador, el disolvente y la estequiometría de los reactivos de partida.

En primer lugar, se analizó el efecto de la temperatura (**Tabla 2.1**). Con el fin de poder alcanzar temperaturas superiores a la de ebullición del CH_2Cl_2 , se substituyó el disolvente por dicloroetano ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) y se llevó a cabo la reacción en las mismas condiciones descritas anteriormente, no observándose cambios representativos en la conversión o el rendimiento (entrada 1). Posteriormente, se llevaron a cabo las reacciones entre **7a** y **8a** en presencia del complejo de oro ($2,4\text{-di}t\text{BuC}_6\text{H}_3\text{O}$) $_3\text{PAuNTf}_2$ (5 mol%) a 40°C , 60°C y a reflujo (84°C), encontrándose una conversión total de la alenamida **8a** a las 4.5h, 1h y 15 minutos respectivamente (entradas 2-4). El análisis de los crudos de reacción por ^1H -RMN utilizando como patrón interno 4-bromobenzaldehído mostró que los rendimientos eran del 75% a 40°C , 82% a 60°C y descendían al 72% a reflujo.²¹⁴

²¹⁴ a) Kumar, M.; Jasinski, J.; Hammond Gerald, B.; Xu, B. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3113-3119; b) Kumar, M.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3452-3455; c) Bartolomé, C.; Ramiro, Z.; Peñas-Defrutos, M. N.; Espinet, P. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6537-6545.

Tabla 2.1. Influencia de la temperatura.

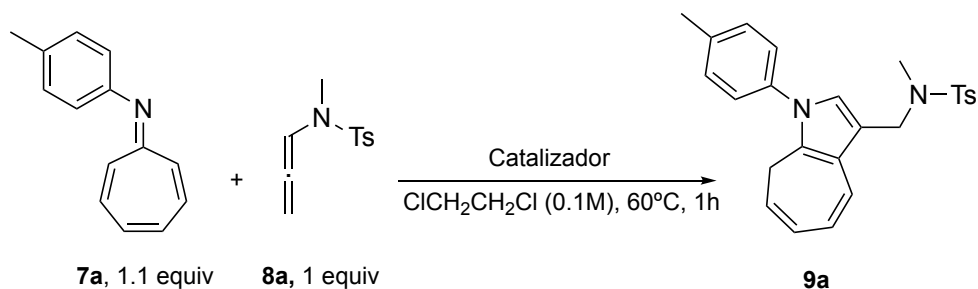


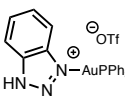
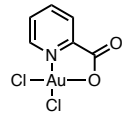
Entrada	T	tiempo	Conversión de 8a/ Rdto. de 9a (%) ^a
1	t.a.	18h	100/42
2	40°C	4.5h	100/ 75
3	60°C	1h	100/ 82
4	84°C	15 min.	100/ 72

a) Determinado por ¹H-RMN usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno.

A continuación, empleando las condiciones de reacción óptimas descritas anteriormente [60°C, ClCH₂CH₂Cl (0.1 M), 1h] se evaluaron diferentes catalizadores en la transformación (**Tabla 2.2**). Se observó que la reacción no tiene lugar en ausencia del mismo y que la modificación de la naturaleza del ligando auxiliar y/o del contraión del oro(I) no condujo a una mejora en el rendimiento de **9a** (entradas 2-5). Asimismo, el empleo de complejos de oro(III) como el picolinato de oro no mejoró los resultados alcanzados previamente (entrada 6). Otras sales de diferentes metales como AgNTf₂, ZnCl₂ o In(OTf)₃ no condujeron a la formación de productos de reacción definidos (entradas 7-9) y la utilización de un ácido de Brønsted como el HBF₄·Et₂O dio lugar a la transformación del azaheptafulveno **7a** de partida en una mezcla compleja (entrada 10).

Tabla 2.2. Influencia del catalizador.



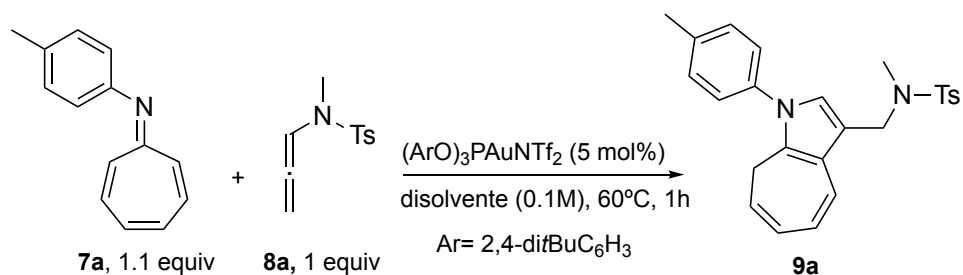
Entrada	Catalizador	Conversión de 8a/ Rdto. de 9a (%) ^a
1	(2,4-di <i>t</i> BuC ₆ H ₃ O) ₃ PAuNTf ₂ (5 mol%)	100/82
2	-	0
3	JohnPhosAuNTf ₂ (5 mol%)	11/ 7
4	IPrAuNTf ₂ (5 mol%)	0
5	 (5 mol%)	51/ 35
6	 (5 mol%)	57/ 40
7	AgNTf ₂ (5 mol%)	0
8	ZnCl ₂ (10 mol%)	0
9	In(OTf) ₃ (10 mol%) ^b	0
10	HBf ₄ ·Et ₂ O (10 mol%) ^b	0

a) Determinado por ¹H-RMN usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno.

b) 100% de conversión del derivado 7a.

Asimismo, se evaluó la influencia del disolvente en la transformación empleando las condiciones más favorables encontradas anteriormente [60°C, 5 mol% (2,4-di*t*BuC₆H₃O)₃PAuNTf₂, 1h]. Se emplearon disolventes polares apróticos como CH₃CN y THF y apolares como tolueno o hexano. Los resultados de este estudio se recogen en la **Tabla 2.3** y como puede observarse, en ninguno de los casos ensayados se encontró una mejora respecto al uso de ClCH₂CH₂Cl en la transformación.

Tabla 2.3. Influencia del disolvente.

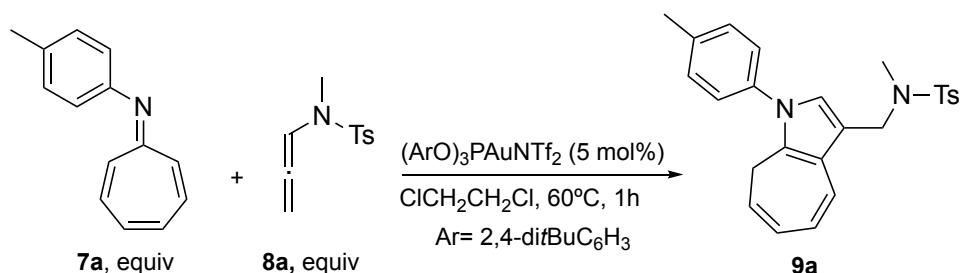


Disolvente	Conversión de 8a/ Rdto. de 9a (%) ^a
ClCH ₂ CH ₂ Cl	100/ 82
Tolueno	60/ 49
CH ₃ CN	65/ 51
THF	60/ 46
Hexano	80/ 36

a) Determinado por ¹H-RMN usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno.

Finalmente se estudió el efecto de la concentración y de la estequiometría entre el azaheptafulveno **7a** y la alenamida **8a** (Tabla 2.4). Así, se observó que empleando un exceso de 0.3 equivalentes del azaheptafulveno **7a** se produjo una pequeña mejora en el rendimiento de **9a** (entrada 2). Un exceso de 0.3 equivalentes de la alenamida **8a** dio lugar a la obtención de un subproducto de reacción como consecuencia de una dimerización cabeza-cola de la alenamida,²¹⁵ disminuyendo el rendimiento del producto **9a** a un 52% (entrada 3). Cuando se aumentó la dilución de la reacción a 0.05M y el tiempo de reacción a 1.5h (para 0.3 equivalentes de exceso del azaheptafulveno **7a**), se obtuvo un rendimiento aislado de **9a** del 95% (entrada 4).

²¹⁵ Ref. 141: Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1651-1657.

Tabla 2.4. Efecto de la concentración y de la estequiometría.

Entrada	[ClCH ₂ CH ₂ Cl]	Relación 7a/ 8a	Rdto. de 9a % ^a (%) ^b
1		1.1/ 1	82
2	0.1M	1.3/ 1	87
3		1/ 1.3	52
4	0.05M ^c	1.3/ 1	96 (95)

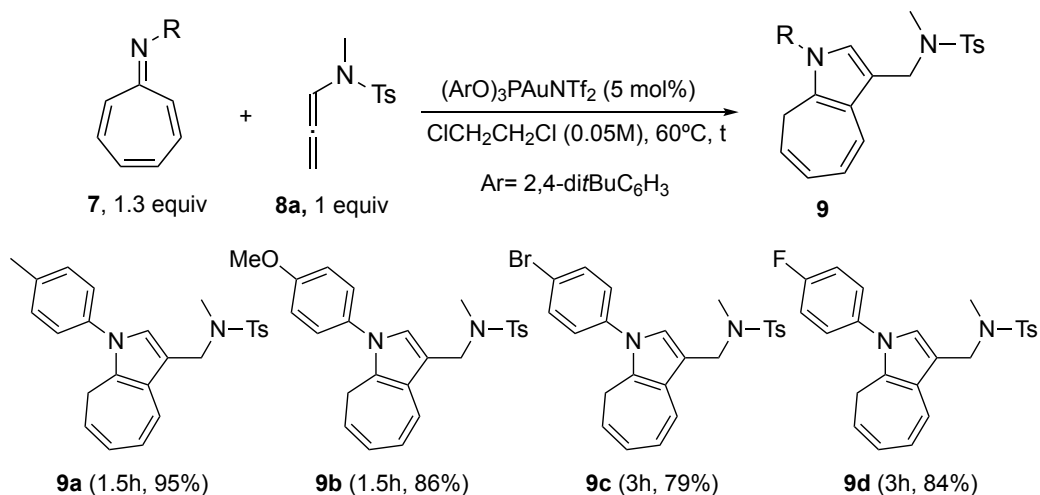
- a) Determinado por ¹H-RMN usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno
 b) Rendimiento aislado
 c) Tiempo de reacción: 1.5 h

De los estudios llevados a cabo anteriormente se pudo concluir que el catalizador que condujo a los mejores resultados fue el complejo (2,4-di-*t*BuC₆H₃O)₃PAuNTf₂ cuando se empleó en ClCH₂CH₂Cl a una dilución de 0.05M y a 60°C para una estequiometría 1:1.3 (alenamida **8a**: azaheptafulveno **7a**).

Para analizar la versatilidad de la reacción se seleccionaron estas condiciones generales de reacción y se optimizó el tiempo en cada caso. Así, el procedimiento habitual consistió en disolver los materiales de partida en ClCH₂CH₂Cl (0.05 M) bajo atmósfera inerte de argón a temperatura ambiente. A continuación se añadió un 5 mol% del catalizador (2,4-di-*t*BuC₆H₃O)₃PAuNTf₂ y se calentó la mezcla de reacción a 60°C, monitorizándose por TLC. Una vez consumida la alenamida de partida **8a**, se añadió a la mezcla un 10 mol% de PPh₃ y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se purificó mediante columna cromatográfica en alúmina neutra debido a la sensibilidad de estos sustratos a condiciones de purificación ácidas como gel de sílice, observándose la rápida isomerización/descomposición de los mismos en estas condiciones.

En primer lugar, se estudió la influencia de la sustitución en el resto arilo del azaheptafulveno (**Esquema 2.20**). Se observó que la reacción tiene lugar con buenos rendimientos (79-95%) cuando se emplean sustituyentes alquilo (**9a**), electrón dadores (**9b**) o halógenos (**9c-d**). En estos casos, se advirtió que los tiempos de reacción fueron mayores cuando se disminuyó la nucleofilia del nitrógeno del azaheptafulveno. Para el derivado **9a** también se llevó a cabo la reacción a mayor escala (1 mmol del reactivo limitante) con respecto a la escala de 0.2 mmol habitual), a mayor concentración (0.1M) y a la misma temperatura. Bajo estas condiciones

experimentales fue posible bajar la carga de catalizador a 2.5 mol%, alcanzándose un rendimiento de **9a** del 96% en 4h de reacción.



Esquema 2.20. Variaciones en la sustitución del azaheptafulveno de partida.

Para el compuesto **9b** se pudo obtener un sólido cristalino por cristalización en una mezcla hexano: CH_2Cl_2 que se analizó por difracción de rayos X (**Figura 2.5**). Este experimento confirmó la regioselectividad observada en el análisis de los experimentos de NOE selectivos descritos anteriormente para el derivado **9a** (**Figura 2.4**).

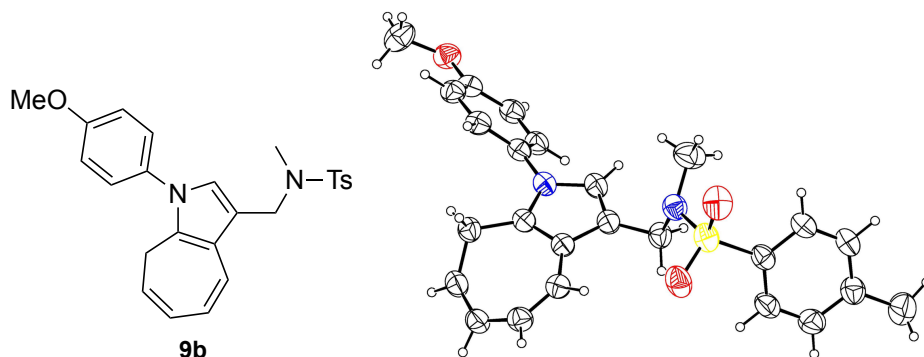
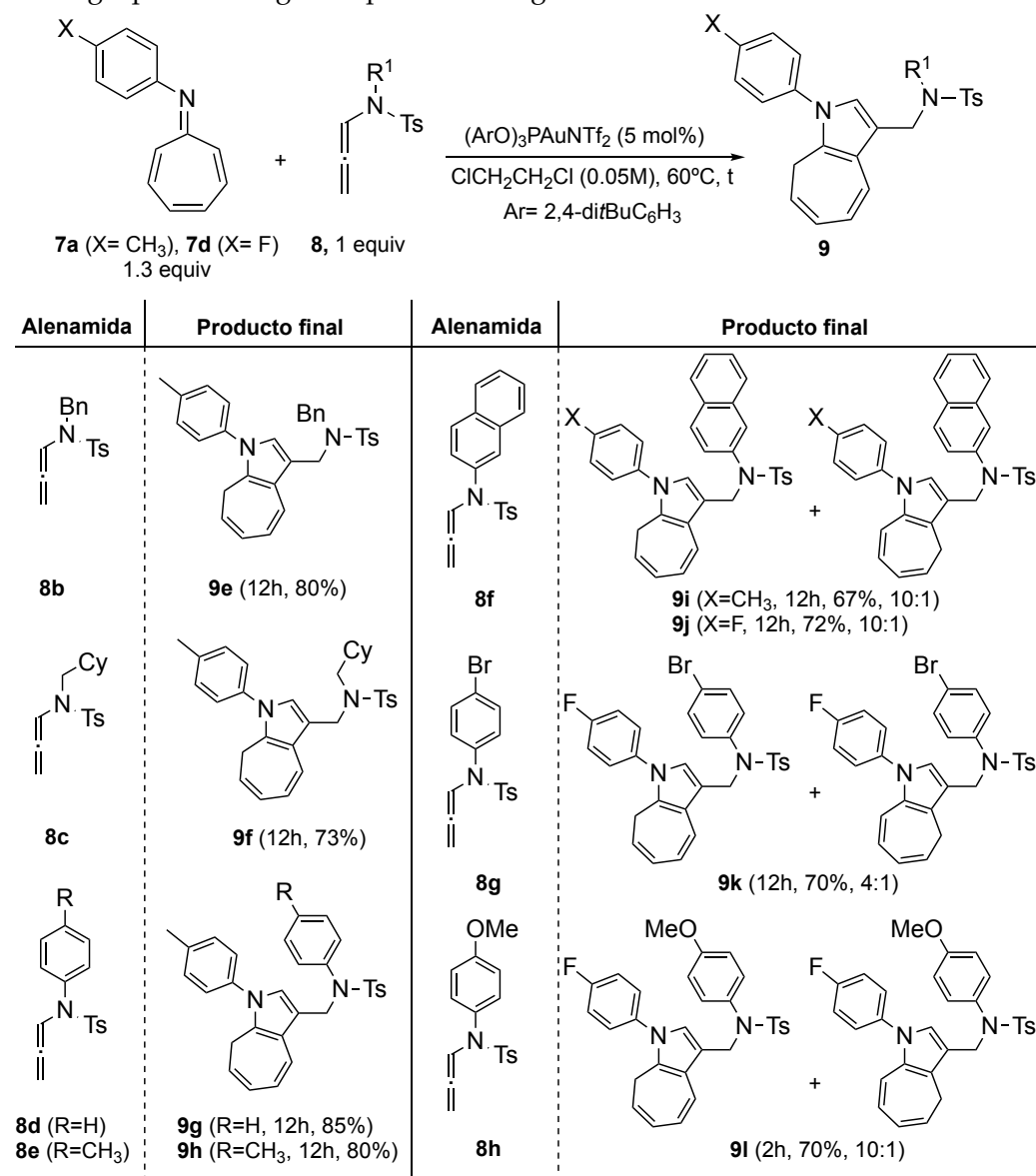


Figura 2.5. Diagrama ORTEP del derivado **9b**.

A continuación, se estudió la reacción modificando la sustitución en la alenamida (**Esquema 2.21**). Así, cuando se llevó a cabo la reacción con alenamidias derivadas de bencilamina (**8b**) y ciclohexilmetilamina (**8c**) fueron necesarias 12h de calefacción para la conclusión de la reacción en presencia del azaheptafulveno **7a**, obteniéndose los productos **9e** y **9f** con buenos rendimientos (73-80%). Cuando se utilizaron tosilalenamidias derivadas de aminas aromáticas y con sustituyentes alquilo o halógeno (**8d-g**), los tiempos fueron nuevamente de 12h en las mismas condiciones de reacción (compuestos **9g-k**). Cuando se empleó una tosilalenamida con un sustituyente dador en el anillo aromático (**8h**), el tiempo de reacción

descendió a 2h (compuesto **9l**). En todos los casos los correspondientes cicloaductos se obtuvieron con buenos rendimientos, tanto para amidas con sustituyentes débilmente atractores (Br) como con sustituyentes dadores (OMe) frente a azaheptafulvenos derivados de *p*-toluidina o 4-fluoroanilina.

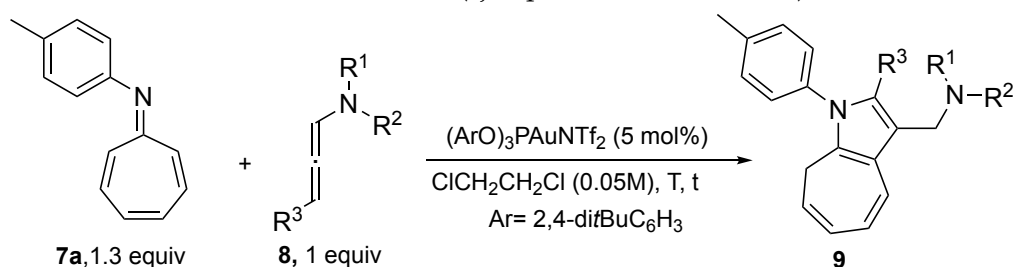
Todos estos resultados parecen indicar que la demanda estérica en la alenamida y su nucleofilia modifican el tiempo de reacción. Cuando se prepararon los cicloaductos **9i-9l** se observó la formación de un regioisómero minoritario en una relación 10:1 para los casos **9i**, **9j** y **9l** y 4:1 para **9k**, determinado por experimentos de NOE selectivos. La formación de este isómero minoritario se explica a través de un reagrupamiento sigmatrópico de hidrógeno en las condiciones de reacción.



Esquema 2.21. Variación en la sustitución de la tosilalenamida.

Por otro lado, se llevó a cabo un estudio de la reacción empleando otro tipo de alenamidas como alenamidas internas, con un resto mesilo y derivadas de pirrolidinona y oxazolidinona (**Esquema 2.22**). Cuando se ensayó la transformación con una alenamida sustituida en el carbono 3 con un resto etilo (**8i**), fue necesario disminuir la temperatura de reacción a 40°C. Bajo estas condiciones, la alenamida de partida se consumió completamente al cabo de 3h de reacción y únicamente pudo aislarse un 38% del correspondiente cicloaducto **9m**. Junto a este compuesto se aisló el producto de isomerización de la alenamida al dieno conjugado con un 40% de rendimiento.

Cuando se llevó a cabo la reacción con una mesilalenamida derivada de anilina (**8j**) se observó una pequeña disminución en el rendimiento del correspondiente cicloaducto **9n** con respecto al sustrato tosilado (compuesto **9n** frente a **9g**: 12h, 60°C, 71% frente a 12h, 60°C, 85%). Finalmente se estudiaron alenamidas derivadas de pirrolidin-3-ona (**8k**) y oxazolidin-2-ona (**8l**). Para el primer caso fue necesario reducir la temperatura a 40°C alcanzándose un 41% de rendimiento del correspondiente cicloaducto **9ñ**. Sin embargo, la transformación con el derivado de oxazolidinona (**8l**) no condujo a una erosión del rendimiento en las condiciones utilizadas habitualmente (ejemplo **9o**, 12h, 60°C, 71%).



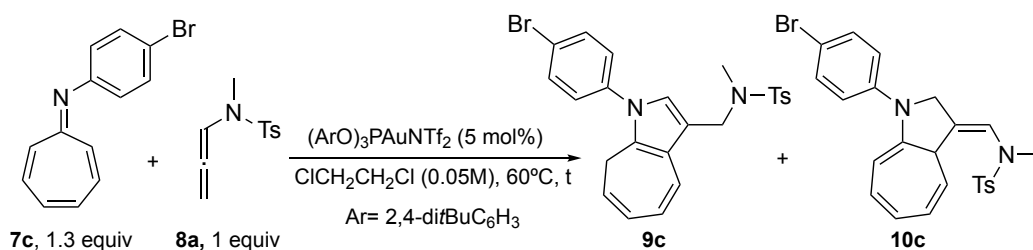
Alenamida	Producto final	Alenamida	Producto final
	 9m (3.5h, 40°C, 38%)		 9ñ (6h, 40°C, 41%)
	 9n (12h, 60°C, 71%)		 9o (12h, 60°C, 72%)

Esquema 2.22. Variación en la sustitución de la alenamida.

Estos resultados muestran que la metodología desarrollada es bastante robusta, sin que la modificación de los sustituyentes de la alenamida o del azaheptafulveno produzca cambios destacables en el rendimiento global de la transformación.

Durante el estudio del alcance de esta transformación se observó un hecho destacable en la reacción que da lugar a la formación del derivado **9c** (Tabla 2.5). En las condiciones generales de reacción, la conversión de la alenamida de partida **8a** es total a los 30 minutos de reacción, sin embargo, no se consiguen unos valores altos de rendimiento para el derivado **9c** hasta las 3h (84%). Cuando se monitorizó la transformación a diferentes tiempos de reacción, se detectó la presencia de un nuevo producto definido **10c** cuyo porcentaje disminuyó a medida que el rendimiento de **9c** aumentó. El compuesto **10c** no pudo aislarse puesto que durante el proceso tuvo lugar su transformación en **9c**.

Tabla 2.5. Reacción entre **7c** y **8a**.

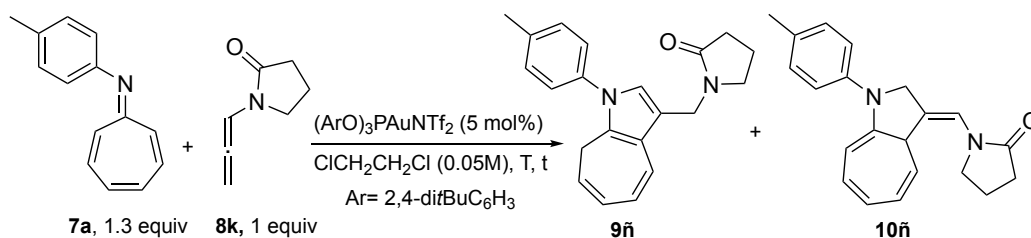


t	Conversión	Rdto. de 9c / 10c % ^a
0.5h		40/ 50
1.5h	100%	75/ 10
3h		84/ 0

a) Determinado por $^1\text{H-RMN}$ usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno.

De manera similar, la reacción entre la alenamida **8k** y el azaheptafulveno **7a** condujo a la formación de un compuesto **10ñ** análogo a **10c** junto al correspondiente cicloaducto **9ñ**. En la Tabla 2.6 se recogen las condiciones ensayadas y los porcentajes de **9ñ**/**10ñ** encontrados cuando se analiza la reacción por $^1\text{H-RMN}$ utilizando un patrón interno. Así, se encontró que a temperatura ambiente el producto mayoritario es **10ñ** (entrada 1). Al elevar la temperatura a 40°C y reducir el tiempo de reacción (de 27h a 3h) se obtiene de forma exclusiva este nuevo compuesto (entrada 2). Un tiempo mayor de reacción a la misma temperatura o tiempo menor a temperatura mayor conducen exclusivamente al cicloaducto **9ñ** (entradas 3 y 4).

Tabla 2.6. Reacción entre 7a y 8k.



Entrada	T	t	Conversión % ^a	Rdto. de 9n/ 10n % ^a
1	t.a.	27h	60	5/ 35
2	40	3h	55	0/ 52
3	40	6h	100	40/ 0
4	60	1h	100	43/0

a) Determinado por ¹H-RMN usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno.

En este caso, el nuevo compuesto **10n** pudo aislarse y caracterizarse completamente mediante experimentos de RMN y HRMS. De los datos espectroscópicos obtenidos son destacables los que aportan los experimentos de NOE selectivo que se muestran en la **Figura 2.6**. Cuando se irradia selectivamente la señal correspondiente 6.10 ppm asignada al H^a para uno de los hidrógenos Csp²-H del fragmento de cicloheptatrieno, se observa un efecto NOE para la señal a 7.19- 7.12 ppm asignada a los hidrógenos en *orto* en el anillo de toliolo en posición 1. Asimismo, cuando se irradia la señal a 4.33 ppm (asignada al H^c para uno de los H del CH₂ en posición 2) se observa un efecto NOE con la señal aromática a 7.19- 7.12 ppm. Por otro lado, al irradiar selectivamente la señal a 5.16- 5.04 ppm (que se asignó al H^b en posición 4) se observa efecto NOE para la señal a 3.13- 3.08 ppm (asignada al H^f en posición 3a) y para la señal a 3.65 ppm (asignada al H^e del CH₂ unido a N del anillo de pirrolidinona). Los efectos NOE observados al irradiar selectivamente otras señales como las asignadas a H^d (3.90- 3.82 ppm), H^e (3.65 ppm) y H^f (3.13- 3.08 ppm) están de acuerdo con la estructura propuesta para el derivado **10n**.

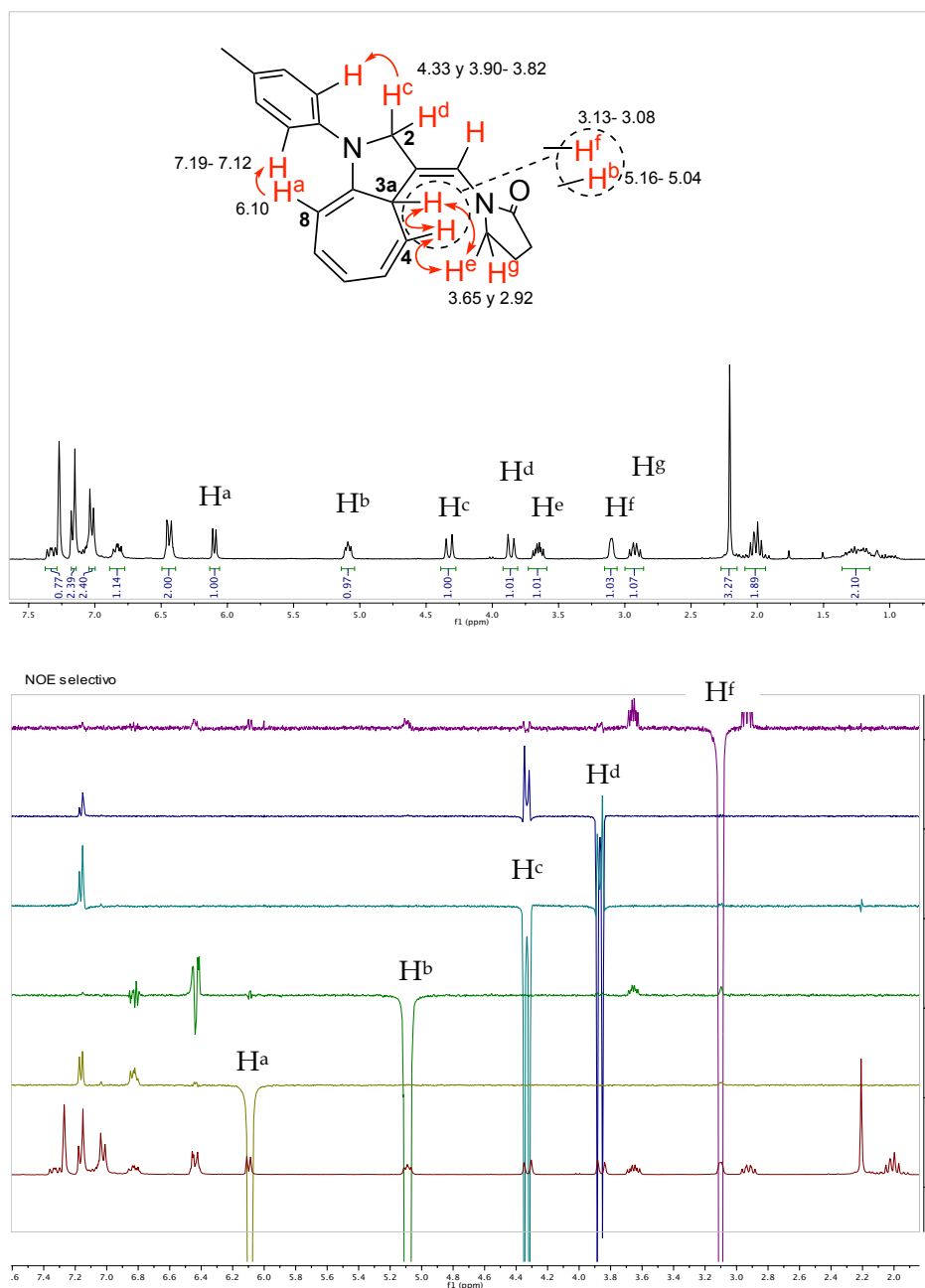
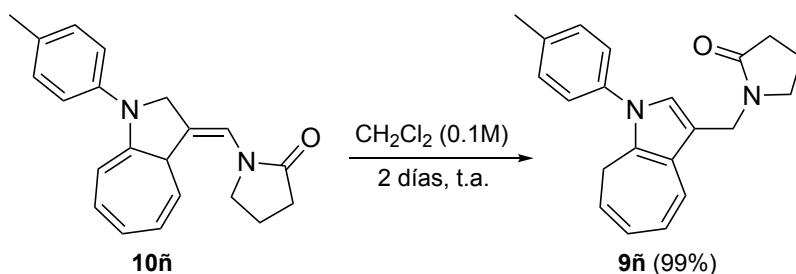


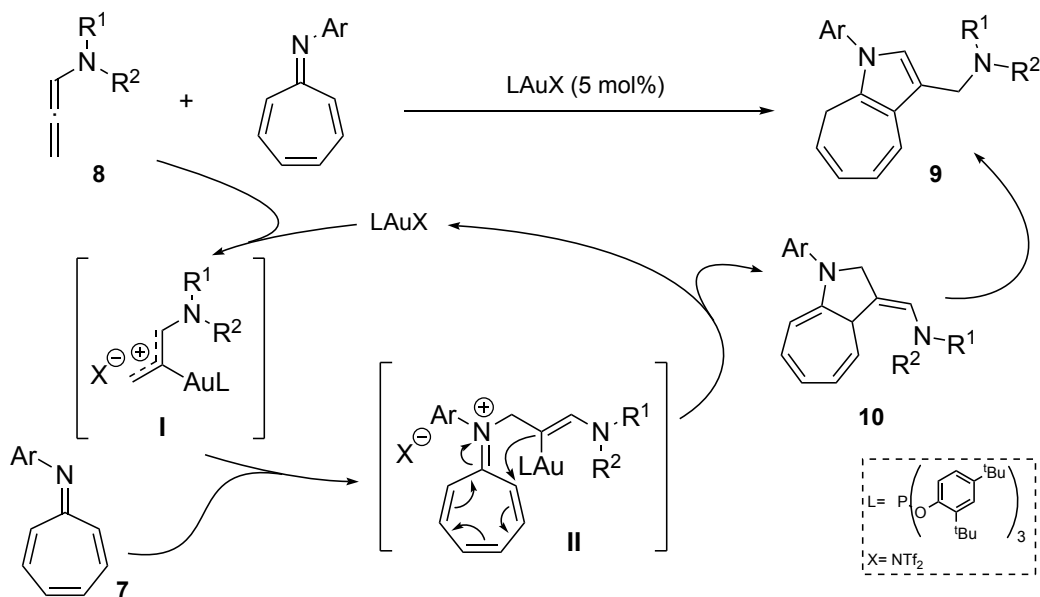
Figura 2.6. Experimentos de NOE selectivos para el compuesto **10n**.

Además, cuando este derivado se disolvió en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente y se dejó agitando durante 2 días en esas condiciones de reacción, se transformó de manera cuantitativa en el derivado **9n** (Esquema 2.23). Asimismo, el compuesto **10n** se isomerizó en estado sólido espontáneamente al derivado más estable **9n**.



Esquema 2.23. Isomerización de **10ñ** en **9ñ**.

Teniendo en cuenta los resultados descritos anteriormente, un mecanismo que justifica los resultados encontrados se recoge en el **Esquema 2.24**. Así, la coordinación inicial de la alenamida al complejo de oro(I) daría lugar a la formación de un intermedio electrófilo **I**. El ataque nucleófilo del azaheptafulveno a **I** conduciría a un nuevo intermedio cargado **II** que tras un proceso de ciclación intramolecular originaría los aductos [8+2] **10**, regenerándose el catalizador en el medio de reacción en esta etapa. La formación de los productos **9** se puede justificar a través de un proceso de aromatización del anillo de pirrol de los derivados **10**.

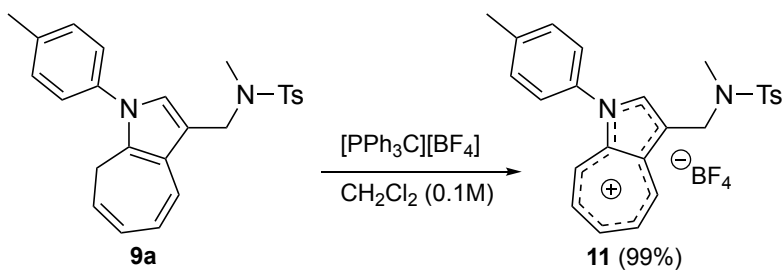


Esquema 2.24. Propuesta mecanística para la obtención de los derivados **9**.

Finalmente, y dado el interés que pueden presentar estructuras aromáticas fusionadas del tipo catión azaazulenio,²¹⁶ se llevó a cabo el tratamiento del

²¹⁶ a) Bricks, J. L.; Stanova, A. V.; Ryabitsky, A. B.; Yashchuk, V. M.; Kachkovsky, A. D. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1033*, 215-226; b) Bricks, J.; Ryabitskii, A.; Kachkovskii, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3439-3449; c) Bricks, J.; Ryabitskii, A.; Kachkovskii, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8773-8784; d) Yamashita, Y.; Suzuki, T.; Kobayashi, Y.; Mukai, T.; Miyashi, T. *Synth. Met.* **1991**, *45*, 213-220.

cicloaducto **9a** con tetrafluoroborato de tritilo como abstractor de hidruro. Esta reacción condujo al derivado **11** de manera cuantitativa (**Esquema 2.25**).

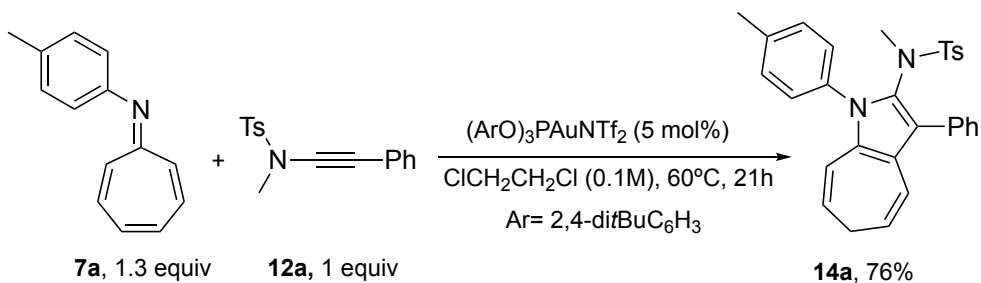


Esquema 2.25. Obtención del derivado de azaazulenio **11**.

En este apartado, se ha puesto de manifiesto la capacidad de los catalizadores de oro(I) para activar alenamidas que en presencia de azaheptafulvenos conducen a derivados de dihidroazaazuleno a través de un proceso de cicloadición formal [8+2]. Además, como ya se indicó en los antecedentes de este capítulo, este tipo de cicloadiciones son escasas para sistemas insaturados ricos en densidad electrónica, por lo que se continuó el estudio de la transformación de azaheptafulvenos con otros sistemas insaturados ricos como inamidas e inoléteres en presencia de complejos de oro(I).

2.3.2 Reacción de cicloadición formal [8+2] entre arilazaheptafulvenos e inamidas o inoléteres catalizada por complejos de oro(I).

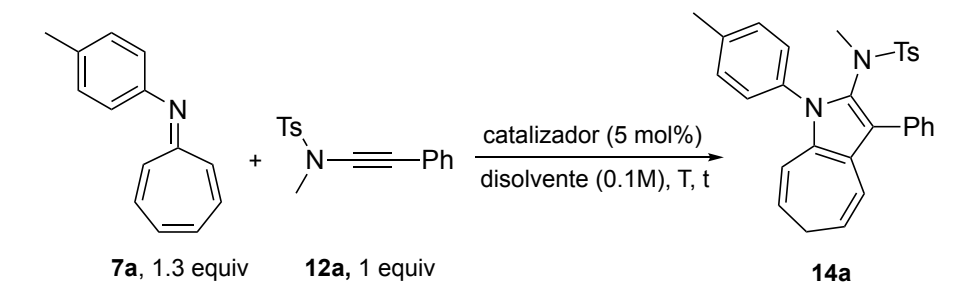
Este estudio se comenzó analizando el comportamiento de la tosilinamida **12a** en las condiciones de reacción establecidas anteriormente para las alenamidas **8** (**Esquema 2.26**). Así, cuando una disolución de la inamida **12a**, azaheptafulveno **7a** y un 5 mol% del catalizador $(2,4\text{-di}t\text{BuC}_6\text{H}_3\text{O})_3\text{PAuNTf}_2$ en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ se calentó a 60°C durante 21h, se aisló un compuesto que se identificó como el cicloaducto derivado de 1,6-dihidroazaazuleno **14a** por los métodos espectroscópicos habituales. Este nuevo producto fue aislado con un 76% de rendimiento en forma de un único regioisómero para un 90% de conversión de la inamida **12a**. Esta transformación supone una nueva cicloadición formal [8+2] del azaheptafulveno con la inamida, conduciendo a nuevos derivados de 2-amido-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol.



Esquema 2.26. Estudios iniciales entre inamidas y azaheptafulvenos.

Tras este primer ensayo en las condiciones que se habían encontrado como óptimas en el apartado precedente, se inició un estudio de las diferentes variables que afectan a la transformación (**Tabla 2.7**). Como ya se ha indicado en el primer ensayo realizado (entrada 1) se requieren 21h de reacción para alcanzar una conversión del 90% en presencia del catalizador $(2,4\text{-di}t\text{BuC}_6\text{H}_3\text{O})_3\text{PAuNTf}_2$. Tiempos más largos de calefacción no conducen a una conversión mayor, observándose una erosión en el rendimiento de **14a**. Este hecho podría ser debido al elevado periodo de calefacción en presencia del catalizador electrófilo. Por ello, se analizó otro sistema catalítico que permitiese llevar a cabo la reacción a temperaturas superiores sin descomposición del mismo, en concreto el complejo JohnPhosAuNTf₂. Al llevar a cabo la reacción en 1,2-dicloroetano de **7a** y **12a** a 60°C en presencia de este complejo y tras 21h de reacción, se obtuvo una mejor relación entre la conversión de **12a** y el rendimiento de **14a** (entrada 2, 56/52% frente a 90/76% cuando se emplea el complejo $(2,4\text{-di}t\text{BuC}_6\text{H}_3\text{O})_3\text{PAuNTf}_2$). Considerando este resultado, se llevó a cabo la transformación a temperaturas superiores (110°C) empleando tolueno como disolvente y se encontró que tras 4.5 h de reacción se había consumido la inamida de partida con un rendimiento del 93% para el derivado **14a** calculado por ¹H-RMN (usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno, entrada 3). Por otro lado, la ausencia de catalizador en estas condiciones experimentales no condujo a la formación del cicloadducto **14a** (entrada 4).

Tabla 2.7. Optimización de la reacción entre azaheptafulvenos e inamidas.



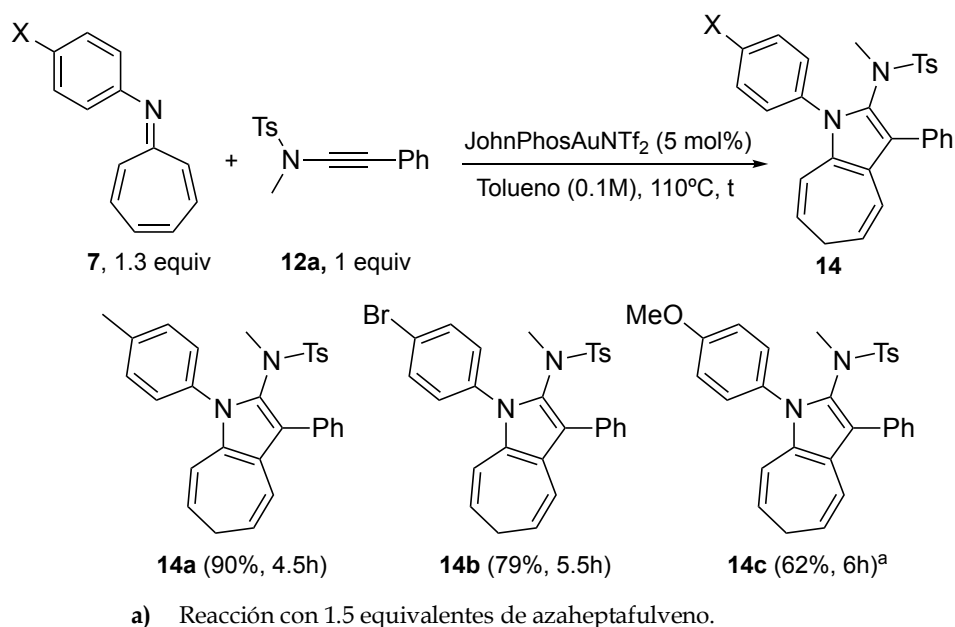
Entrada	Catalizador	Disolvente	T	t	Conversión 12a/ Rdto. 14a % ^a (%) ^b
1	$(\text{ArO})_3\text{PAuNTf}_2$	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	60°C	21h	90/ 79 (76)
2	JohnPhosAuNTf ₂	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	60°C	21h	56/ 52
3	JohnPhosAuNTf ₂	Tolueno	110°C	4.5h	100/ 93 (90)
4	-	Tolueno	110°C	4.5h	-

a) Determinado por ¹H-RMN usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno.

b) Rendimiento aislado.

A continuación, las condiciones experimentales encontradas anteriormente se aplicaron a *N*-arilazaheptafulvenos con distintos sustituyentes en el resto arilo en presencia de la tosilinamida **12a** y del catalizador JohnPhosAuNTf₂ (**Esquema 2.27**). Además del azaheptafulveno derivado de *p*-toluidina ya analizado, la reacción puede llevarse a cabo con rendimientos de moderados a buenos (62-90%) con sustituyentes

tanto atractores (4-Br) como dadores (4-OMe) en el anillo (compuestos **14b** y **14c**). En todos los casos se obtuvo un único regioisómero.



Esquema 2.27. Influencia de la sustitución en el azaheptafulveno.

Asimismo, se estudió la transformación para las tosilinamidas recogidas en la **Figura 2.7**. Con las alenamidas **12b** y **12c** se obtuvieron mezclas complejas sin ningún producto definido como mayoritario. Sin embargo, las inamidas **12d**, **12e** y **12f** condujeron a los cicloaductos **14** correspondientes con el azaheptafulveno **7a**.

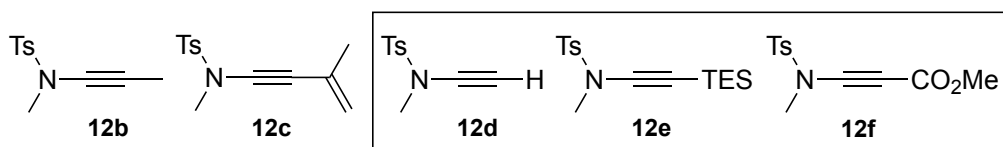
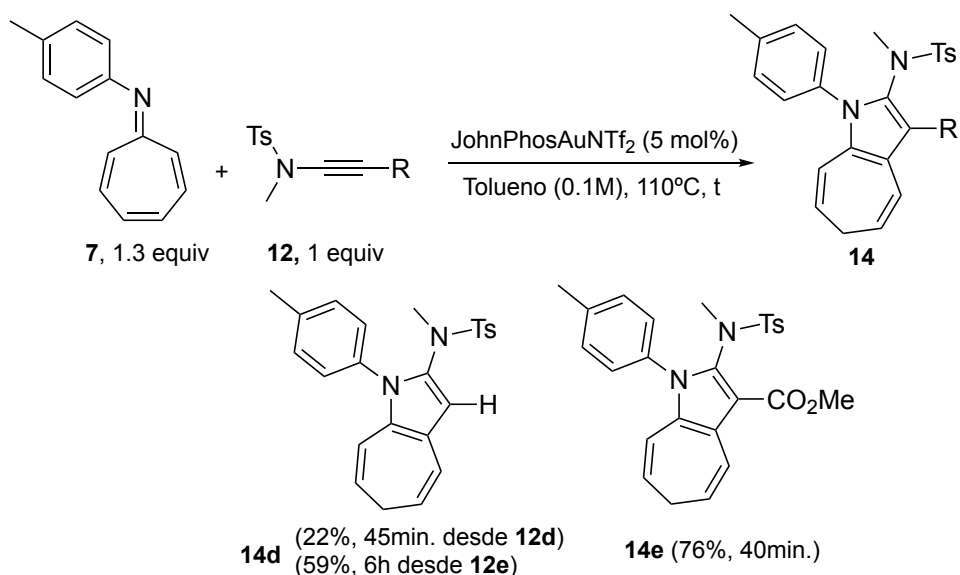


Figura 2.7. Inamidas con diferente sustitución en β .

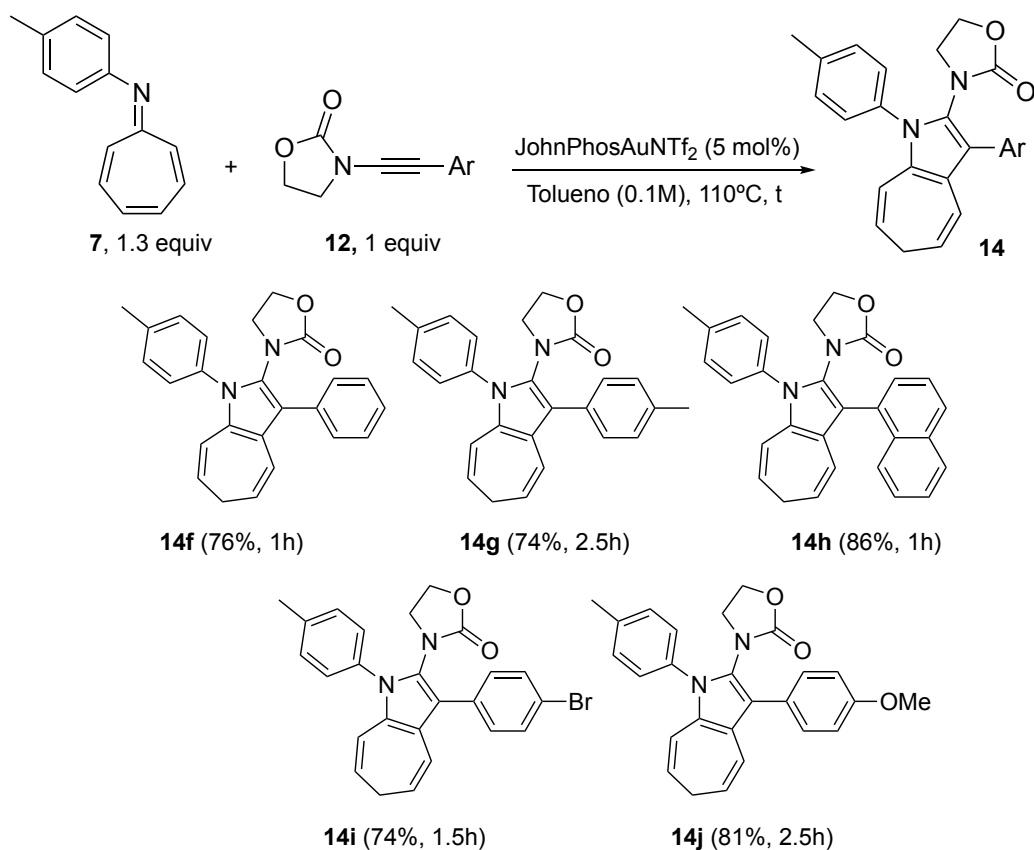
En el **Esquema 2.28**, se recogen los resultados obtenidos cuando se emplearon las tosilinamidas **12d-f** en presencia del azaheptafulveno **7a** y del catalizador JohnPhosAuNTf₂ en las condiciones experimentales descritas con anterioridad [tolueno (0.1M), 110°C]. Así, cuando se utilizó la inamida terminal **12d**, se obtuvo el correspondiente cicloaducto **14d** con rendimientos bajos (22%). Sin embargo, cuando se emplea la inamida sililada **12e** se obtiene el mismo producto de reacción **14d** con mayor rendimiento (59%) tras un proceso de desililación al trabajar la reacción. Finalmente, cuando se sustituye la posición β de la inamida con un grupo electrón atractor como el grupo éster, se obtiene el correspondiente derivado de dihidroazaazuleno **14e** con buenos rendimientos (76%). En este último caso se observó que la transformación se completó tras 40 minutos de reacción.



Esquema 2.28. Modificación de la sustitución en la posición β de la inamida.

Finalmente, se modificó la naturaleza de la amida unida al alquino y se estudió la transformación en presencia del derivado **7a**. En este contexto, las inamidas derivadas de oxazolidinona han sido objeto de estudio en diversas transformaciones catalizadas por complejos de oro.²¹⁷ Así, cuando se sometieron a las condiciones de reacción descritas anteriormente diversas inamidas derivadas de oxazolidinona en presencia del azaheptafulveno **7a** y el catalizador JohnPhosAuNTf₂, se obtuvieron los correspondientes cicloaductos [8+2] con buenos rendimientos (**Esquema 2.29**). La reacción tolera la presencia de grupos arilo en posición β de la inamida tanto con grupos alquilo, halógenos o grupos electrón dadores como OMe (compuestos **14f-j**). En este caso, los tiempos de reacción son más cortos que cuando se emplean las tosilinamidas análogas (1h para el caso **14f** frente a 4h para **14a**).

²¹⁷ a) Ref. 109a: Pan, F.; Shu, C.; Ye, L.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9456-9465; b) Chen, Z.; Huang, J.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9308-9314; c) Ref. 123: Yu, Y.; Chen, G.; Zhu, L.; Liao, Y.; Wu, Y.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8142-8154; d) Davies Paul, W.; Cremonesi, A.; Dumitrescu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8931-8935; e) Ref. 121: Xin, Z.; Kramer, S.; Overgaard, J.; Skrydstrup, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7926-7930.



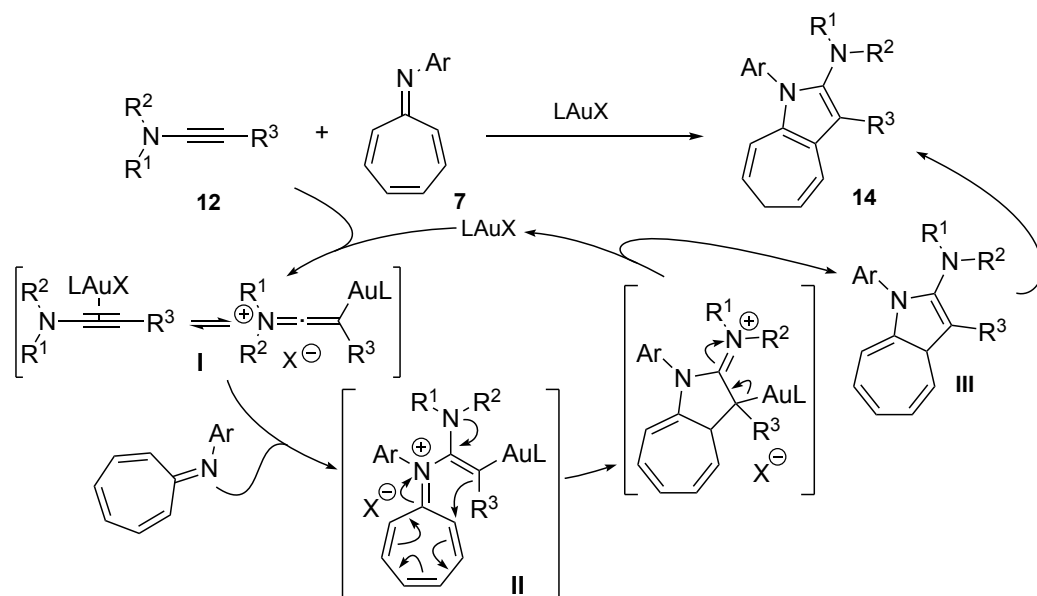
Esquema 2.29. Reactividad de inamidas derivadas de oxazolidinona.

La regioquímica de la transformación cuando se emplearon inamidas derivadas de oxazolidinona fue confirmada mediante experimentos de NOE selectivos, de tal manera que el nitrógeno del azaheptafulveno queda unido al carbono en posición α de la inamida. Esta conectividad también se observó cuando se utilizaron tosulinamidas, como se describió anteriormente.

De acuerdo a los resultados obtenidos y teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos,²¹⁸ un mecanismo razonable para explicar la formación de los derivados **14** se recoge en el **Esquema 2.30**. Se propone una coordinación inicial de la inamida al complejo de oro y la formación de un intermedio electrófilo **I**, que tras sufrir un ataque nucleófilo del nitrógeno del azaheptafulveno evoluciona en un intermedio cargado **II**. Una ciclación intramolecular de este intermedio daría lugar a

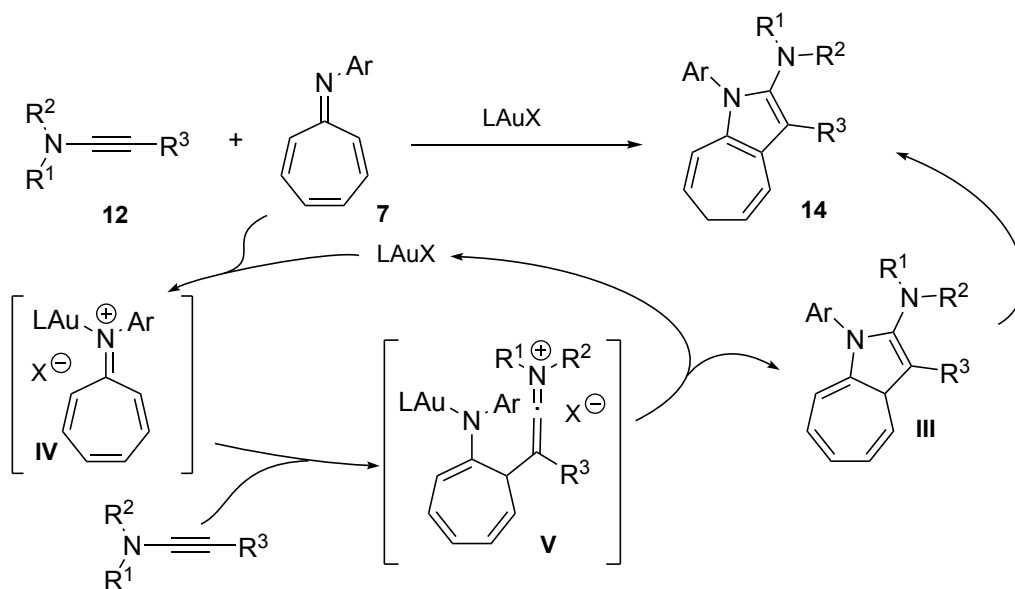
²¹⁸ a) Søren, K.; Yann, O.; Jacob, O.; Mario, R.; Fabien, G.; Troels, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5090-5094; b) Ref. 122: Karad, S. N.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9072-9076; c) Ref.121: Xin, Z.; Kramer, S.; Overgaard, J.; Skrydstrup, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7926-7930; d) Ref.123, 217c: Yu, Y.; Chen, G.; Zhu, L.; Liao, Y.; Wu, Y.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8142-8154.; e) Kramer, S.; Odabachian, Y.; Overgaard, J.; Rottländer, M.; Gagosz, F.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5090-5094.

la formación del cicloaducto **III** que tras una isomerización en las condiciones de reacción daría lugar a la formación de los derivados **14**.



Esquema 2.30. Propuesta mecanística para la síntesis de los derivados **14**.

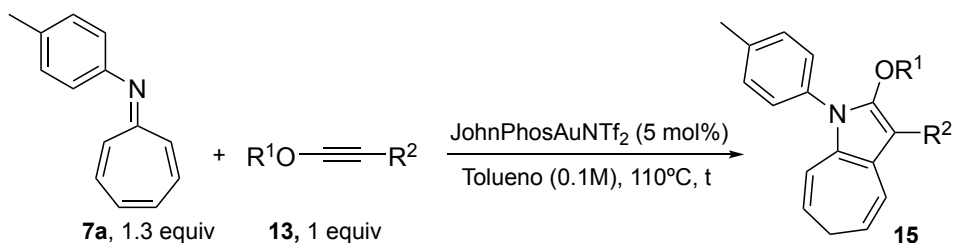
En este contexto, aunque no existen precedentes en la bibliografía, no podría descartarse una ruta alternativa menos probable que implicase la activación del azaheptafulveno por el complejo metálico y un ataque nucleófilo posterior de la inamida (**Esquema 2.31**). A través de esta ruta se obtendría la misma regioquímica para el producto **14**. Por esta vía, el sistema de azaheptafulveno activado **IV** conduciría al intermedio ceteniminio **V** tras el ataque nucleófilo de la inamida a través de su posición β . Este intermedio **V** sufriría un proceso de ciclación intramolecular para dar lugar a los cicloaductos **III** que en el medio de reacción podrían isomerizar espontáneamente en los derivados finales **14**. En este contexto, cuando se estudió la reacción en presencia de otros catalizadores como el ácido $HBF_4 \cdot Et_2O$ o $In(OTf)_3$ se observó la rápida desaparición del azaheptafulveno de partida, indicando el carácter básico del nitrógeno exocíclico. En estos ensayos no se aisló ningún producto de reacción definido, lo que podría indicar una mayor posibilidad de que la reacción transcurra a través de la activación inicial de la inamida.



Esquema 2.31. Propuesta mecanística alternativa.

Debido a la similitud estructural entre las inamidias y los inoléteres y a que estos últimos derivados han sido menos estudiados debido a su menor estabilidad, se decidió analizar su comportamiento en esta transformación.

Este estudio se inició empleando las condiciones establecidas previamente para la reacción entre azaheptafulvenos e inamidias catalizada por el complejo JohnPhosAuNTf₂. Se eligió el azaheptafulveno **7a** y se trató con inoléteres terminales e internos con sustituyentes alcoxi y ariloxi (**Esquema 2.32**). Así, cuando la reacción se llevó a cabo con inoléteres internos (**13a** y **13b**) se obtuvieron los correspondientes derivados de 1,6-dihidroazaazuleno **15a** y **15b** con rendimientos moderados (45-51%). El empleo de inoléteres terminales (**13c** y **13d**) condujo a valores bajos de rendimiento (26-28%) de los correspondientes cicloaductos **15c** y **15d** sin aislarse ningún otro producto de reacción definido.

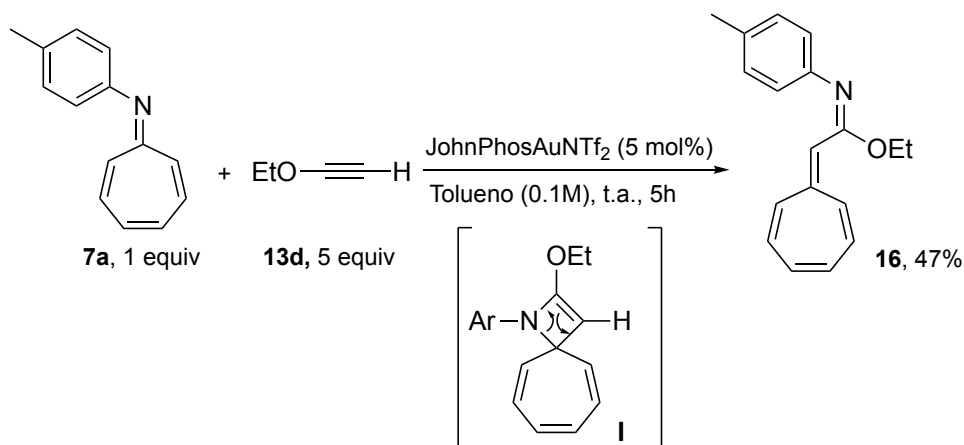


Inoléter	Producto final	Inoléter	Producto final
<p>13a</p>	<p>15a (45%, 3h)</p>	<p>13c</p>	<p>15c (26%, 0.5h)</p>
<p>13b</p>	<p>15b (51%, 0.5h)</p>	<p>13d</p>	<p>15d (28%, 0.5h)^a</p>

a) 5 equivalentes del inoléter **13d** y 1 equivalente de azaheptafulveno **7a**.

Esquema 2.32. Ensayos iniciales entre inoléteres y azaheptafulvenos.

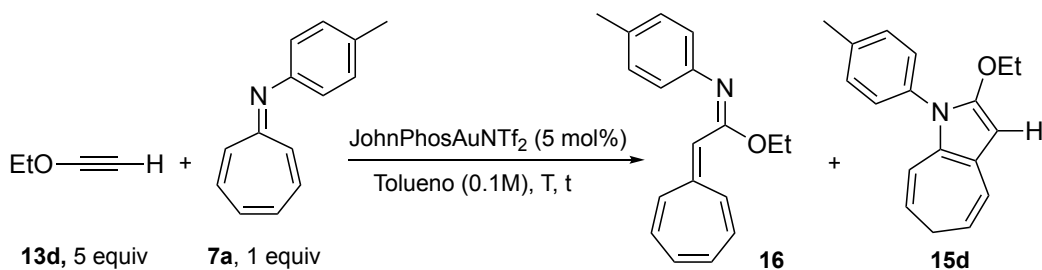
A la vista de los pobres resultados obtenidos en esta transformación, especialmente para inoléteres terminales, se inició un estudio más detallado para estos sistemas. Así, se observó que cuando se llevó a cabo la reacción entre el inoléter **13d** y el azaheptafulveno **7a** en presencia del complejo JohnPhosAuNTf_2 en tolueno y a temperatura ambiente, tuvo lugar la formación de un nuevo producto de reacción tras la desaparición total del reactivo limitante en 5h de reacción (**Esquema 2.33**). Este compuesto fue aislado con un 47% de rendimiento y caracterizado como el heptafulveno **16** por los métodos espectroscópicos habituales. La obtención de este producto podría justificarse a través de la formación de un intermedio **I** tras un proceso de cicloadición [2+2], retro-[2+2] catalizado por el complejo de oro entre el inoléter y el azaheptafulveno. Este comportamiento también fue observado para el inoléter terminal **13c**. Sin embargo, todo intento de aislamiento del correspondiente aducto en este caso condujo a su transformación en productos de reacción no definidos.



Esquema 2.33. Formación del producto **16**.

Durante el estudio del efecto de la temperatura en esta transformación se observó un hecho destacable (**Tabla 2.8**). Cuando se llevó a cabo la transformación a 60°C, en 1h de reacción se obtuvieron valores similares de rendimiento del heptafulveno **16** a los descritos anteriormente (entradas 1 y 2). Sin embargo, cuando se elevó la temperatura a 90°C, se obtuvo una mezcla de **16** y del 1,6-dihidroazaazuleno **15d** (entrada 3). A 110°C únicamente se observó la formación de **15d** con un 28% de rendimiento. Al realizar estos ensayos en ausencia de catalizador no se produjo la transformación de los materiales de partida.

Tabla 2.8. Estudio del efecto de la temperatura en la transformación.

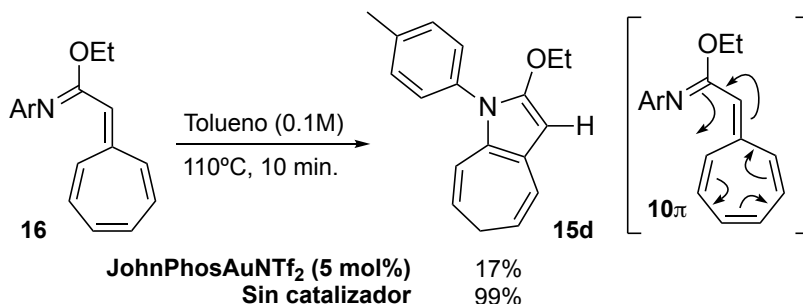


Entrada	T	t	Rdto. 16/ 15d % ^a
1	t.a.	5h	53/0
2	60°C	1h	55/0
3	90°C	5 min.	28/ 12
4	110°C	30 min.	0/ 28

a) Determinado por ¹H-RMN usando 4-bromobenzaldehído como patrón interno.

Con el objetivo de estudiar la naturaleza de la transformación que conduce a la formación del derivado de 2-etoxi-1,6-dihidroazaazuleno **15d**, se aisló el heptafulveno **16** y se sometió a las condiciones descritas anteriormente para la formación exclusiva del derivado **15d** (entrada 4, **Tabla 2.8**, tolueno, 110°C, 5 mol% JohPhosAuNTf₂) (**Esquema 2.34**). Bajo estas condiciones experimentales se observó

la desaparición total del material de partida tras 10 minutos de reacción y la formación de un producto que se identificó como **15d** y que se aisló con un 17% de rendimiento. Por otro lado, cuando se ensayó la reacción empleando estas condiciones experimentales y prescindiendo del catalizador, el derivado **15d** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo en el mismo tiempo de reacción. La formación del derivado **15d** a partir de **16** podría justificarse a través de un proceso de electrociclación de 10 electrones π .²¹⁹

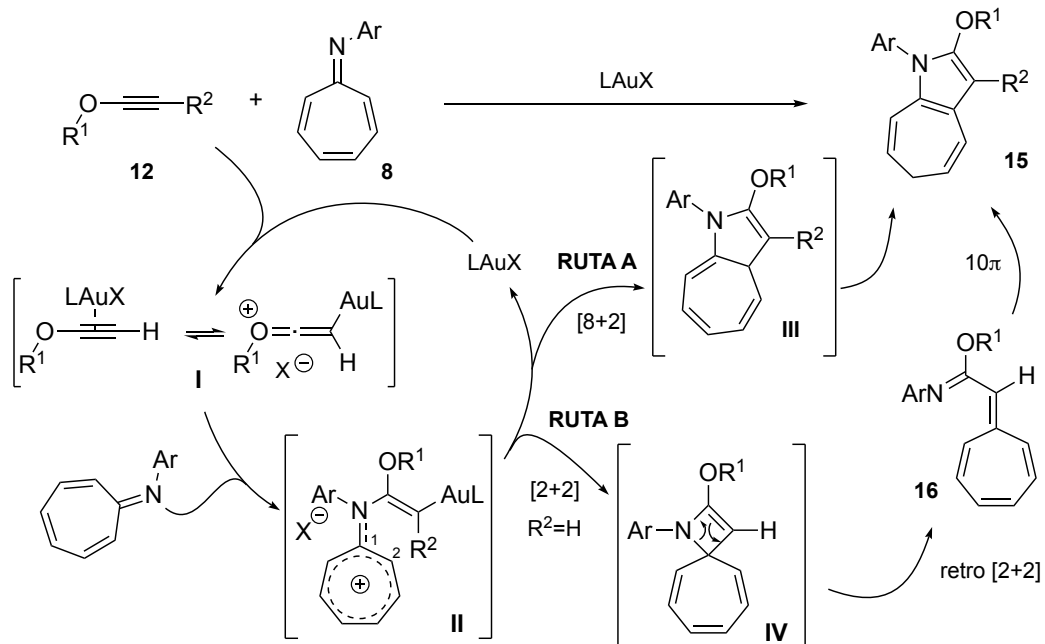


Esquema 2.34. Reactividad del derivado **16a**.

Así, de acuerdo a las evidencias experimentales recogidas anteriormente y a los antecedentes bibliográficos,²²⁰ un mecanismo que justifica la formación de los compuestos **15** se recoge en el **Esquema 2.35**. Una activación inicial del inóleter por el complejo de oro daría lugar a la formación de un intermedio cargado **I**. Posteriormente, el ataque nucleófilo del nitrógeno del azaheptafulveno sobre este intermedio daría lugar a la formación de un nuevo intermedio cargado **II**, que puede evolucionar por dos rutas diferentes (**rutas A y B**). La **ruta A**, supondría una ciclación intramolecular del intermedio **II** a través de la posición 2 del catión tropilio, originando la formación de un aducto [8+2] **III** que tras un proceso de aromatización daría lugar a la formación de los derivados **15**. En la **ruta B**, se propone una ciclación del intermedio **II** a través de la posición 1 del catión tropilio originándose el aducto [2+2] **IV**. Un proceso posterior de apertura [2+2] explica la formación de los productos **16** que se transforman en los derivados de dihidroazaazuleno **15** tras una ciclación térmica de 10 π electrones en las condiciones de reacción. Por otro lado, A pesar de que no existen precedentes en la bibliografía, no podría descartarse un mecanismo que suponga una activación inicial del azaheptafulveno por el complejo de oro(I) y posterior ataque nucleófilo del inóleter, ya que la regioquímica obtenida para los productos **15** sería la misma que la descrita anteriormente.

²¹⁹ Liu, C.-Y.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1367-1370.

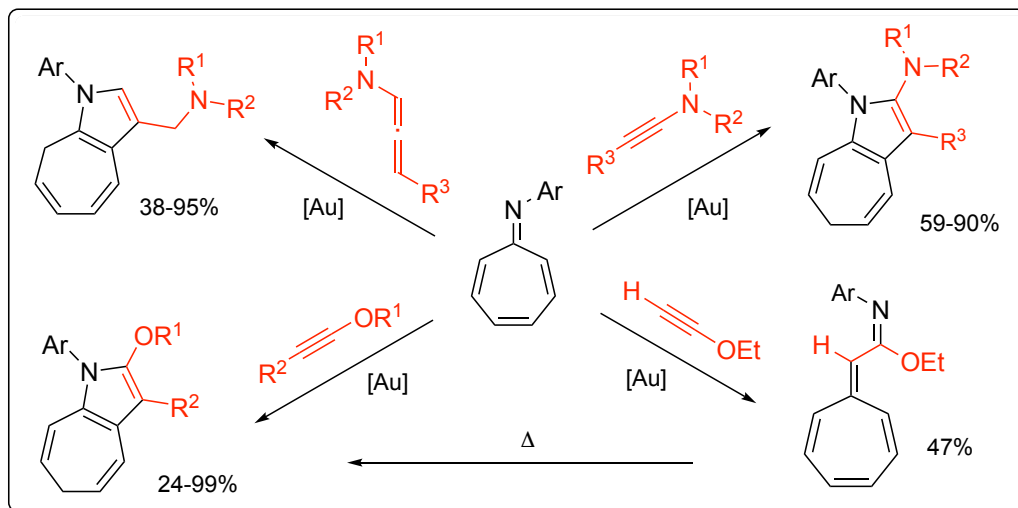
²²⁰ a) Staudinger, H.; Klever, H. W.; Kober, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1910**, 374, 1-39; b) Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Lecea, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1831-1842; c) Shindo, M.; Oya, S.; Sato, Y.; Shishido, K. *Heterocycles* **2000**, *52*, 545-548.



Esquema 2.35. Propuesta mecánica para la formación de los derivados **15**.

2.4 Conclusiones.

En vista de los resultados descritos anteriormente, se puede concluir que se ha puesto a punto un método de síntesis catalítico de derivados de dihidroazaazuleno a partir de azaheptafulvenos y alenamidas, inamidas o inoléteres con buenos rendimientos. Esta transformación constituye el primer ejemplo de cicloadición formal de alto orden [8+2] entre arilazaheptafulvenos y sustratos ricos en densidad electrónica catalizada por complejos de oro(I).

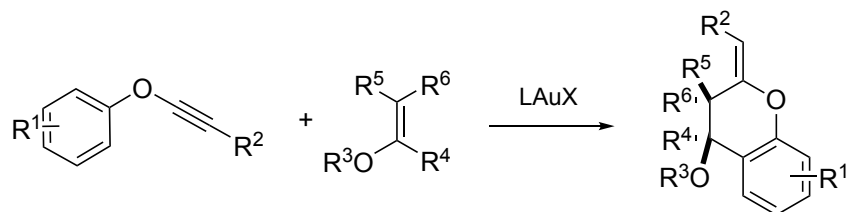


CAPÍTULO 3

Estudio de la reactividad de arilinoléteres frente a enoléteres catalizada por complejos de oro(I).

3.1 Introducción

En este capítulo se describen los resultados obtenidos en el estudio de la reactividad entre arilinoaléteres y enoléteres en presencia de catalizadores de oro(I). El proceso global se puede considerar como una cicloadición formal [4+2]. La reacción conduce a derivados de cromenos fusionados de forma regio- y diastereoselectiva.

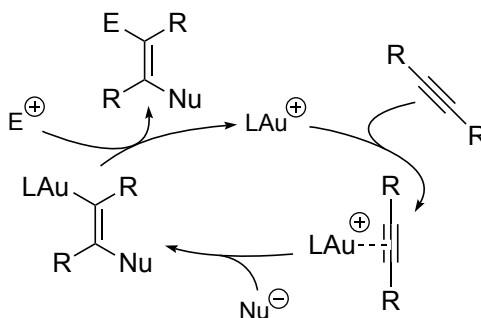


Esquema 3.1. Estudio de la reactividad entre inoléteres y enoléteres.

3.2 Antecedentes bibliográficos

3.2.1 Ciclaciones alquino-alqueno catalizadas por complejos de oro(I).

En los antecedentes generales de la Memoria se puso de manifiesto que las sales y los complejos de oro son especies muy adecuadas para llevar a cabo la activación electrófila de triples enlaces C-C en condiciones de reacción suaves y con gran selectividad.²²¹ El mecanismo aceptado para estas transformaciones implica una activación del sistema insaturado por el catalizador electrófilo seguida de un ataque nucleófilo con estereoquímica *anti*. Posteriormente, un paso final de desmetalación asistida por una especie electrófila (normalmente protodesmetalación) regeneraría el catalizador en el medio de reacción y daría lugar a la formación de los productos finales (**Esquema 3.2**).



Esquema 3.2. Adición a alquinos catalizada por complejos de oro(I).

Teniendo en cuenta el estudio que se describirá en este capítulo de la Memoria, esta introducción se centrará en procesos que implican el ataque de alquenos a alquinos activados por complejos de oro(I).

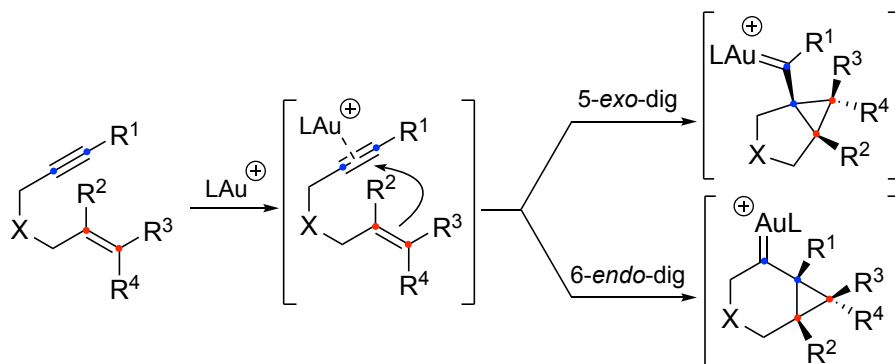
En general, los alquinos tienen menor tendencia que los alquenos a verse involucrados en reacciones con electrófilos. Ello es debido a que el orbital ocupado de mayor energía (HOMO) de los alquinos es comparativamente más bajo en energía que el de los alquenos, como consecuencia de un mejor solapamiento entre orbitales en la formación del segundo enlace π . Sin embargo, el orbital vacío de menor energía (LUMO) de los alquinos es más adecuado frente a la reacción con nucleófilos. Está aceptado que este comportamiento se basa en la perturbación de la geometría del enlace que tiene lugar cuando un nucleófilo se aproxima a la nube π .²²² En el caso de los alquinos, esta distorsión rebaja la energía del LUMO haciéndolo más accesible.

²²¹ Páginas 16-20.

²²² Strozier, R. W.; Caramella, P.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1340-1343.

Por ello, la selectividad de la catálisis de oro para activar preferentemente a alquinos sobre alquenos se debe a una discriminación del nucleófilo y no del centro metálico, puesto que el oro es capaz de coordinarse a ambos sistemas π .

En este sentido, las reacciones de cicloisomerización de 1, *n*-eninos son un ejemplo ilustrativo de la discriminación entre dobles y triples enlaces C-C en la catálisis por especies de oro. Así, la cicloisomerización de 1,6-eninos en presencia de catalizadores de oro se ha descrito como una activación del alquino para dar lugar a un complejo η^2 -metal-alquino, que sufre un ataque nucleófilo intramolecular del alqueno de tipo 5-*exo*-dig o 6-*endo*-dig (**Esquema 3.3**).²²³

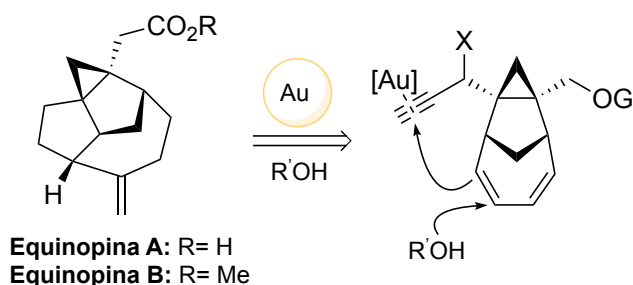


Esquema 3.3. Cicloisomerización de 1,6-dieninos catalizada por especies de oro.

La madurez alcanzada en los procesos de cicloisomerización de eninos catalizados por complejos de oro(I) ha sido aprovechada para la elaboración de nuevas aproximaciones a estructuras policíclicas complejas. En este campo, uno de los autores que ha contribuido en gran medida a su desarrollo es el grupo del Prof. Echavarren. A modo de ejemplo, en el **Esquema 3.4** se representa una síntesis reciente del esqueleto de Equinopina llevada a cabo por este grupo de investigación, donde se muestra el potencial de esta metodología.²²⁴

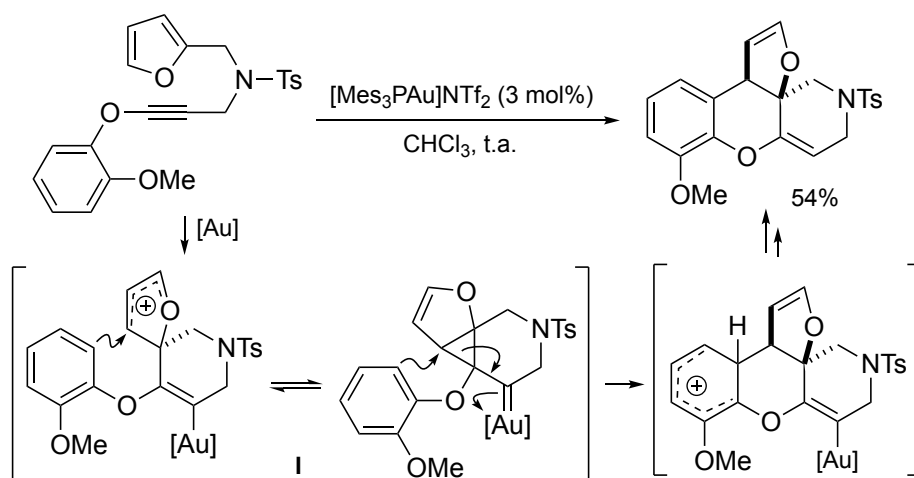
²²³ a) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146-6148; b) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406; c) Ferrer, C.; Raducan, M.; Nevado, C.; Claverie, C. K.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6306-6316; d) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1026-1036. Para revisiones recientes: e) Ref. 33a: Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072; f) Harris, R. J.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4533-4551; g) Echavarren, A. M., Muratore, M. E., López-Carrillo, V., Escribano-Cuesta, A., Huguet, N. and Obradors, C. (2017). Gold-Catalyzed Cyclizations of Alkynes with Alkenes and Arenes. In *Organic Reactions*.

²²⁴ Dorel, R.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8444-8454.



Esquema 3.4. Estrategia para la síntesis de esqueletos de Equinopina.

Asimismo, también se han estudiado procesos de cicloisomerización con eninos en los que el alquino y el alqueno están activados por heteroátomo. Este tipo de transformaciones se justifican a través de una activación del alquino por el complejo de oro y un posterior ataque nucleófilo del alqueno. Un ejemplo representativo es la ciclación intramolecular que sufren ariloxinoléteres con un sustituyente furano en posición adecuada en presencia de catalizadores de oro(I) (**Esquema 3.5**).²²⁵ En este proceso, los autores proponen la formación del intermedio **I** tras una coordinación inicial del complejo de oro al inoléter y posterior ataque nucleófilo del sustituyente furilo. A continuación, este intermedio evolucionaría por ataque del arilo al sistema catiónico y posterior protodesmetalación para dar lugar a los productos finales de la reacción.



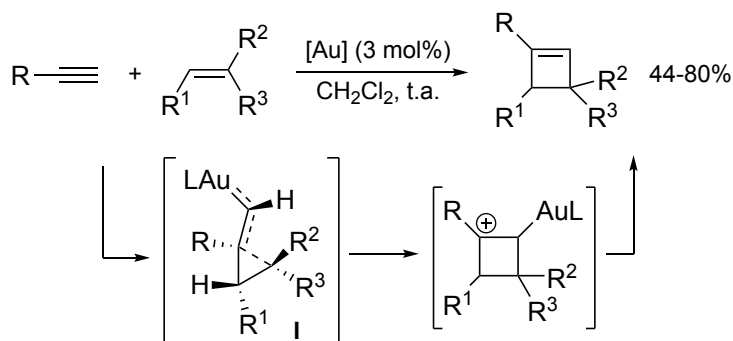
Esquema 3.5. Cicloisomerización de ariloxiinoléteres.

Por otro lado, las reacciones intermoleculares de alquinos y alquenos catalizadas por oro(I) constituyen un desafío en sí mismas, puesto que los productos

²²⁵ Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Huck, J.; Frey, W.; Bats, J. W.; Hamzić, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5848-5852.

de reacción son sustratos potencialmente reactivos en presencia del complejo de oro y pueden competir con el alqueno de partida como nucleófilos en la reacción.²²⁶

Uno de los primeros ejemplos de cicloadición intermolecular [2+2] entre alquenos y alquinos catalizada por complejos de oro(I) fue descrito en 2010 por el grupo del Prof. Echavarren para la obtención de diversos derivados de ciclobuteno (Esquema 3.6).²²⁷ Según describen los autores, la regioquímica de la transformación está de acuerdo con un camino de reacción que transcurre a través de la formación del intermedio **I**, que sufre una expansión de anillo para formar un catión terciario estabilizado. Un proceso final de desmetalación conduce a los derivados de ciclobuteno finales.



Esquema 3.6. Cicloadición formal [2+2] entre alquenos y alquinos.

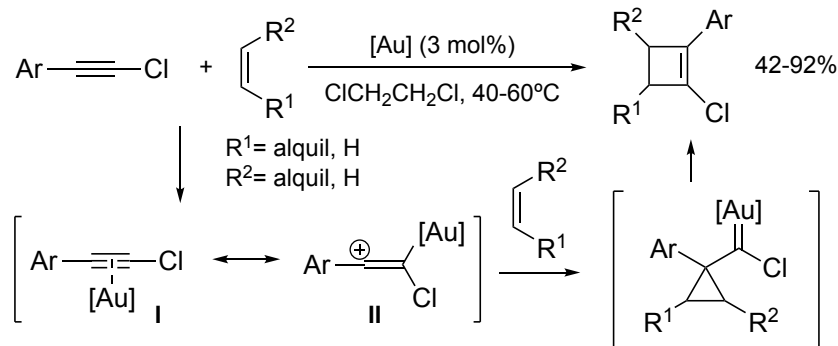
Este tipo de transformaciones también se han estudiado para alquinos con un sustituyente electrón atractor unido al triple enlace. Recientemente, el grupo del Prof. Zhang describió la reacción de cicloadición intermolecular [2+2] entre alquenos y cloroalquinos.²²⁸ En esta transformación, los autores proponen un mecanismo similar al descrito por el grupo del Prof. Echavarren con alquinos no activados por halógeno.²²⁹ Asimismo, señalan que la presencia del cloro aumenta la polarización del complejo oro-alquino **I** y que la contribución de la estructura catiónica **II** es mayor con respecto a la ausencia de halógeno. Este hecho podría explicar la capacidad del complejo oro-cloroalquino para reaccionar con alquenos menos reactivos que en otras condiciones no participan en la reacción de cicloadición [2+2].

²²⁶ Muratore, M. E.; Homs, A.; Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 3066-3082.

²²⁷ López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292-9294.

²²⁸ Bai, Y.-B.; Luo, Z.; Wang, Y.; Gao, J.-M.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5860-5865.

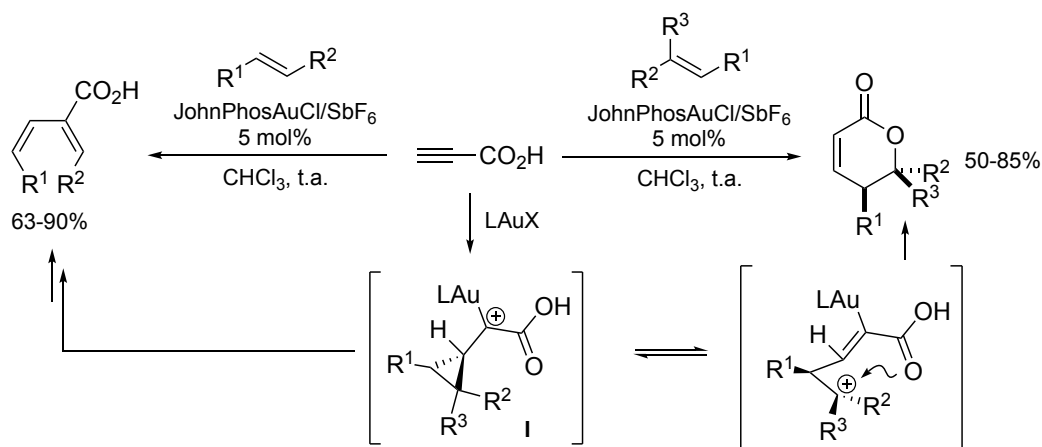
²²⁹ a) Ref. 227: López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292-9294; b) de Orbe, M. E.; Amenós, L.; Kirillova, M. S.; Wang, Y.; López-Carrillo, V.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10302-10311.



Esquema 3.7. Cicloadición entre cloroalquinos y alquenos.

Otro ejemplo ilustrativo en el que se estudia el comportamiento de alquinos deficientes en densidad electrónica en estas transformaciones es la reacción intermolecular entre ácido propiólico y alquenos (**Esquema 3.8**).²³⁰ En este caso, la reacción no da lugar a los correspondientes derivados de ciclobuteno, sino que permite la obtención de 1,3-dienos o lactonas según la naturaleza de los alquenos empleados. De acuerdo con cálculos DFT, tanto la cicloadición [4+2] como la síntesis de 1,3-dienos tiene lugar a través de un intermedio carbeno de oro I. A diferencia de estudios anteriores, en estos sustratos el carbono interno del alquino se transforma en el centro carbénico. Para la obtención de las lactonas los autores proponen que la ciclación del carboxilato puede ser un proceso por pasos a través de un carbocatión homoalílico estabilizado por el oro, sin embargo, la estereoespecificidad de la cicloadición indica que la formación del enlace C-O es más rápida que la rotación C-C en el catión homoalílico. Para la obtención de los 1,3-dienos se propone un proceso formal de metátesis a partir de un reagrupamiento de enlace σ en el intermedio I. La formación de un ciclobuteno que experimente una apertura de anillo se descarta debido a que la estereoquímica observada difiere de la predicha para la apertura.

²³⁰ Yeom, H.-S.; Koo, J.; Park, H.-S.; Wang, Y.; Liang, Y.; Yu, Z.-X.; Shin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 208-211.

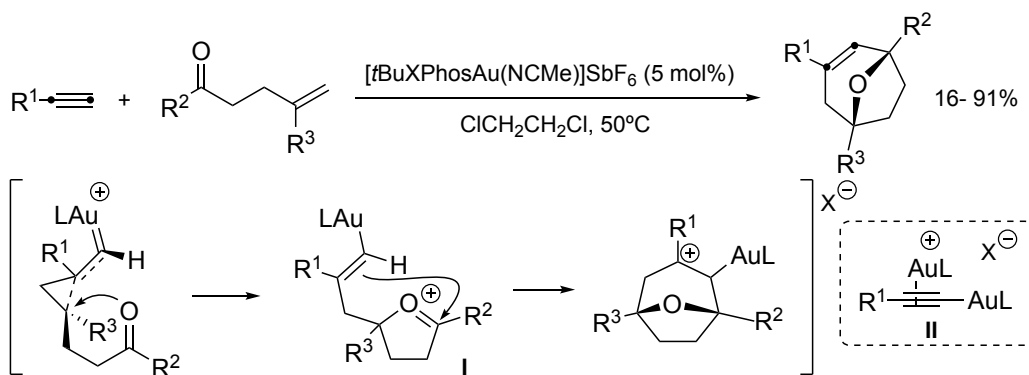


Esquema 3.8. Reacción entre ácido propiónico y alquenos.

Por otro lado, también se han descrito ejemplos de cicloadiciones intermoleculares más complejas en las que la presencia de un sustituyente en el alqueno en posición adecuada permite acceder a nuevas vías de reacción. Un ejemplo ilustrativo es la reacción de cicloadición [2+2+2] en cascada entre alquinos y carbonilos γ,δ -insaturados (**Esquema 3.9**).²³¹ Para explicar la transformación, los autores sugieren la formación inicial de un intermedio de tipo ciclopropilcarbeno de oro, el cual sufre un ataque nucleófilo regioselectivo del resto carbonilo. El catión oxonio así formado (I) puede sufrir una ciclación tipo Prins y tras un paso final de desmetalación originar los derivados oxabíclicos finales. Aunque este mecanismo está respaldado por cálculos DFT, la monitorización de la reacción por RMN de ¹H y ³¹P indicó la presencia de un complejo σ, π -díaurico (propuesto como “resting-state”) que indicaría un mecanismo de reacción más complejo. Este complejo dinuclear inerte²³² captura la mayor parte de la especie de oro(I) activa disminuyendo la velocidad de reacción.

²³¹ Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3547-3551.

²³² Estos complejos han sido propuestos en otras transformaciones: a) Rubial, B.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3337-3343; b) Zhdanko, A.; Ströbele, M.; Maier, M. E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14732-14744; c) Brown, T. J.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 6003-6009; d) Grirrane, A.; Garcia, H.; Corma, A.; Álvarez, E. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1647-1653; e) Hooper, T. N.; Green, M.; Russell, C. A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2313-2315.

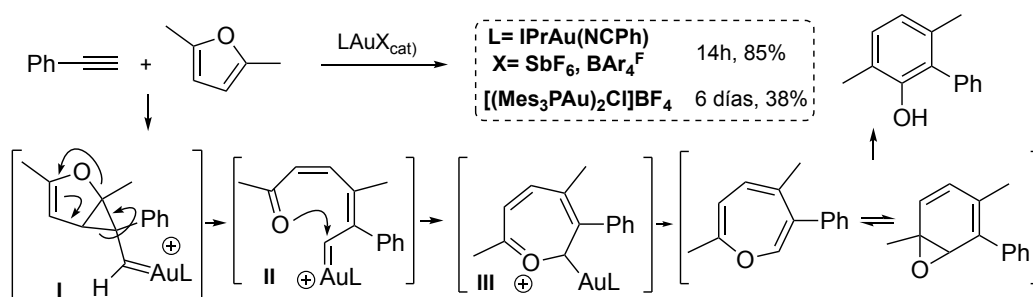


La formación de estos intermedios dinucleares de oro se propone a través de la desprotonación del complejo π -oro-acetileno activo. Por tanto, para desarrollar reacciones intermoleculares eficientes donde se empleen alquinos terminales, el empleo de contraiones voluminosos, poco coordinantes y menos básicos puede tener una influencia beneficiosa ralentizando la formación de los complejos σ , π -diáuricos inactivos.²³³

Este efecto se demostró en la síntesis de fenoles por reacción intermolecular entre furanos y alquinos (**Esquema 3.10**).²³⁴ En esta transformación, el empleo de ligandos NHCs y aniones poco coordinantes como BAr_4^{F-} producen una mejora en la transformación. El mecanismo propuesto para esta reacción supone la formación de un intermedio carbeno de oro **I** entre el alquino activado y el furano, que tras sufrir una apertura de anillo forma un nuevo intermedio carbénico **II** que es atacado por el carbonilo para generar el catión oxonio **III**. Tras la eliminación del fragmento de oro, se obtiene en el medio de reacción una oxepina que está en equilibrio con el correspondiente óxido de areno. La apertura de este epóxido justifica la obtención de los fenoles finales.

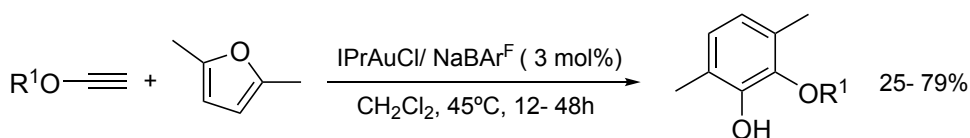
²³³ Homs, A.; Obradors, C.; Lebœuf, D.; Echavarren, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 221-228.

²³⁴ a) Huguët, N.; Lebœuf, D.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6581-6585; b) Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C.; Kurpejović, E.; Frey, W.; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 709-713.



Esquema 3.10. Cicloadición entre furanos y alquinos.

Recientemente, el empleo de alquinos activados por heteroátomo en procesos catalizados por oro ha generado un interés creciente. Además de su elevada reactividad debido a la fuerte polarización del triple enlace C-C, la presencia del heteroátomo permite acceder de manera simple a diversas estructuras de interés. Asimismo, como se muestra en el **Esquema 3.11**, presentan un potencial sintético comparable a sus análogos carbonados.²³⁵

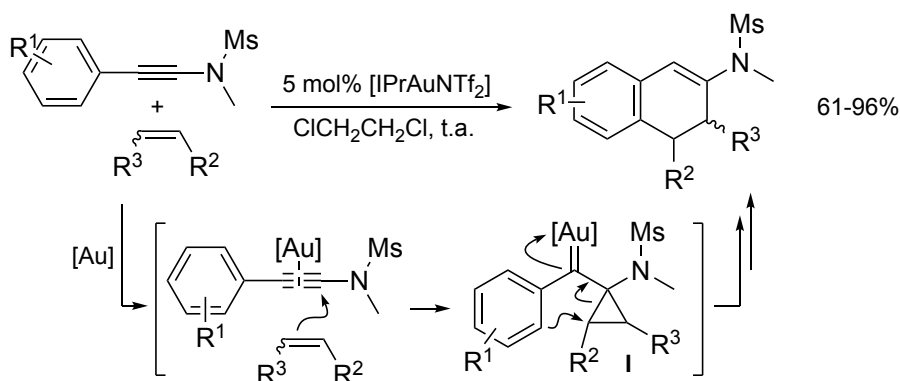


Esquema 3.11. Cicloadición entre furanos e inoléteres.

Estos procesos también se han estudiado para otros alquinos activados por heteroátomo como las inamidas. Un ejemplo ilustrativo es la anulación [4+2] entre inamidas y alquenos (**Esquema 3.12**).²³⁶ La regioselectividad de la reacción se explica mediante un ataque nucleófilo del alqueno al complejo electrófilo oro-inamida. Finalmente y según los autores, la formación de un intermedio tipo α -ciclopropilcarbeno de oro **I** justifica un ataque del arilo al ciclopropano, apertura de éste y protodesmetalación para dar lugar a los derivados finales.

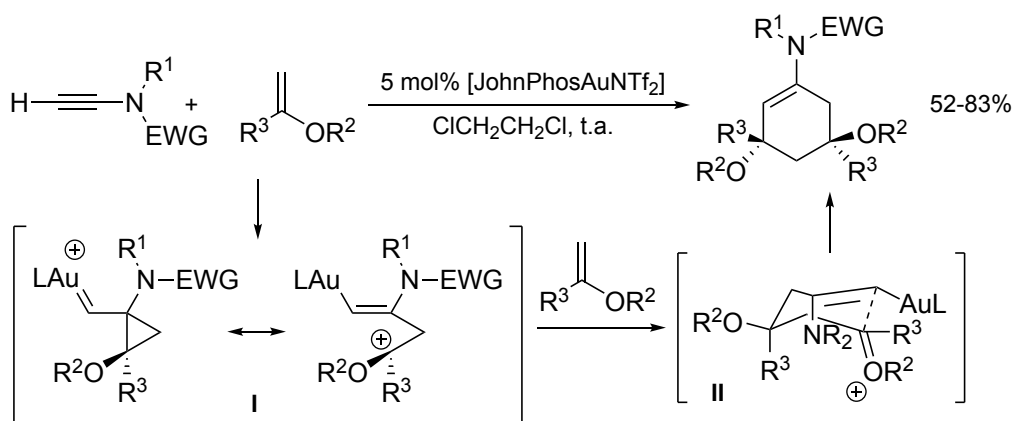
²³⁵ Zeiler, A.; Ziegler, M. J.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1507-1514.

²³⁶ Dateer, R. B.; Shaibu, B. S.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 113-117.



Esquema 3.12. Ciclación intermolecular entre inamidas y alquenos.

Por otro lado, en este mismo artículo Liu y colaboradores describen un proceso intermolecular de tipo [2+2+2] cuando se trata una inamida terminal con un enoléter en presencia de un complejo de oro(I) (**Esquema 3.13**). En esta transformación no se observan los correspondientes cicloaductos [2+2], por lo que el ataque de la segunda molécula de enoléter es más rápido que la expansión de anillo en el intermedio I requerido para la cicloadición [2+2]. Los autores justifican la estereoquímica obtenida a través de la formación de un intermedio oxonio II más favorecido estéricamente, que tras una ciclación intramolecular origina los derivados de ciclohexenamina finales.



Esquema 3.13. Cicloadición [2+2+2] entre inamidas terminales y enoléteres.

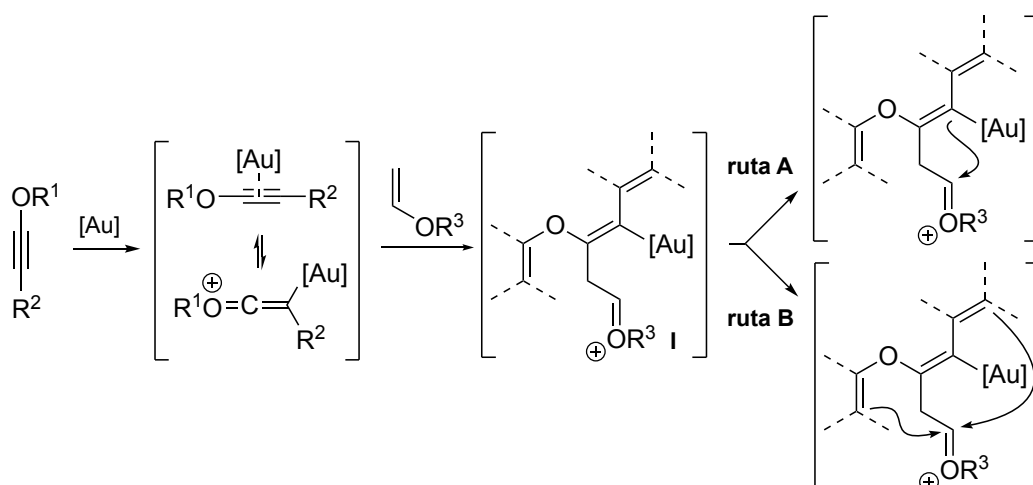
3.3 Discusión de resultados

Debido a nuestro interés en el estudio de la activación carbofílica de alquinos sustituidos con heteroátomo en presencia de catalizadores de oro, se inició un estudio de su comportamiento frente a alquenos.

Como se describió en la discusión de resultados del capítulo 2, donde se estudió la reactividad de alquinos sustituidos con heteroátomo (N,O) frente a azaheptafulvenos catalizada por complejos de oro(I), los inoléteres presentan una reactividad diferencial respecto a sus análogos nitrogenados en estas transformaciones. Este hecho puso de manifiesto el interés en estudiar otras reacciones catalizadas por complejos de oro(I) para estos sustratos. Por este motivo, se decidió comenzar un estudio en el que se sustituyó el sistema conjugado complejo de azaheptafulveno por un alqueno más sencillo.

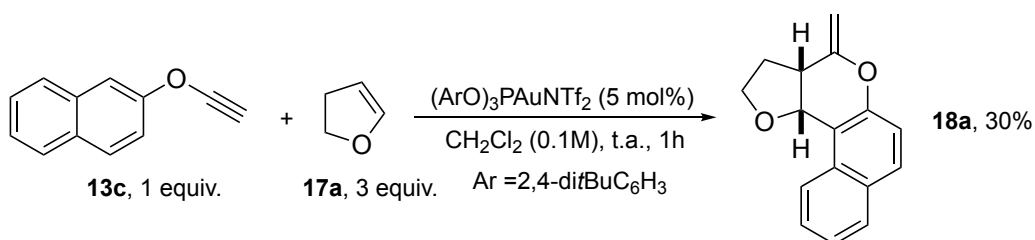
Inicialmente, se analizaron diversos alquenos con sustituyentes alquilo y arilo. Sin embargo, estos primeros ensayos no condujeron a productos de reacción definidos, observándose una rápida desaparición del inoléter de partida. Por ello, y teniendo en cuenta la elevada reactividad de los inoléteres en presencia de catalizadores de oro(I), se decidió emplear alquenos con un sustituyente heteroatómico (enoléteres) como nucleófilos en la reacción. Así, se podría favorecer la formación de intermedios de tipo **I** si el alquino activado por el complejo de oro sufre el ataque del enoléter (**Esquema 3.14**). De acuerdo a esta hipótesis inicial, la presencia de un catión oxonio estabilizaría el intermedio **I**, con respecto al intermedio resultante del ataque de una olefina no sustituida con heteroátomo, que podría evolucionar por diferentes rutas de reacción en función de su sustitución. Así, como queda reflejado en la bibliografía,²⁴⁰ una de las rutas posibles de reacción consistiría en el ataque nucleófilo del carbono unido al oro al catión oxonio para dar lugar al correspondiente cicloadducto [2+2] (**ruta A**). Como ruta alternativa, la presencia de un doble enlace carbono-carbono en posición adecuada en este intermedio podría dar lugar a una nueva vía de evolución tras el ataque intramolecular del doble enlace al catión oxonio (**ruta B**).

²⁴⁰ a) Ref. 227, 229a: López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292-9294;
b) Ref. 228: Bai, Y.-B.; Luo, Z.; Wang, Y.; Gao, J.-M.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5860-5865.



Esquema 3.14. Hipótesis para la reacción entre inoléteres y enoléteres.

Teniendo en cuenta esta hipótesis, se comenzó el estudio seleccionando como inolétero el 2-(etiniloxi)naftaleno **13c** y se exploró su reactividad frente a 2,3-dihidrofurano **17a** en presencia de cantidades catalíticas del complejo de oro(I) (2,4-di*t*BuC₆H₃O)₃PAuNTf₂ (**Esquema 3.15**). Para este ensayo preliminar, se disolvieron los derivados **13c** y **17a** bajo atmósfera inerte de argón en CH₂Cl₂ seco a temperatura ambiente y se adicionó el catalizador. Tras 1h de agitación a esa temperatura, se observó la desaparición completa del inolétero de partida (monitorizado por TLC). A continuación, se adicionó a la disolución un 10 mol% de PPh₃ para desactivar el catalizador. Tras eliminar el disolvente, el análisis del crudo de reacción por ¹H-RMN indicó la formación de un producto definido. La purificación del mismo permitió aislar este nuevo compuesto que fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas habituales y que fue identificado como el derivado de benzofurocromeno **18a**. El rendimiento de la transformación fue del 30%.



Esquema 3.15. Ensayos iniciales entre inoléteres y enoléteres.

Del análisis espectroscópico llevado a cabo para la identificación del compuesto **18a**, son destacables los experimentos de NOE selectivos que permitieron asignar la stereoquímica de la fusión entre los anillos de furano y cromeno (**Figura 3.1**). Así, cuando se irradió selectivamente la señal a 5.46 ppm asignada al hidrógeno H^b del carbono puente C_{11c}, se observó un efecto NOE para la señal a 3.38 ppm asignada al hidrógeno H^e del carbono puente C_{3a}. Asimismo, los efectos NOE

observados al irradiar selectivamente las señales a 8.20 ppm asignada al hidrógeno H^a del anillo de naftaleno, a 4.86 ppm y a 4.59 ppm asignadas a los hidrógenos H^c y H^d del CH₂ olefínico y a 3.38 ppm correspondiente al H^e están de acuerdo con la estructura propuesta para el derivado **18a**.

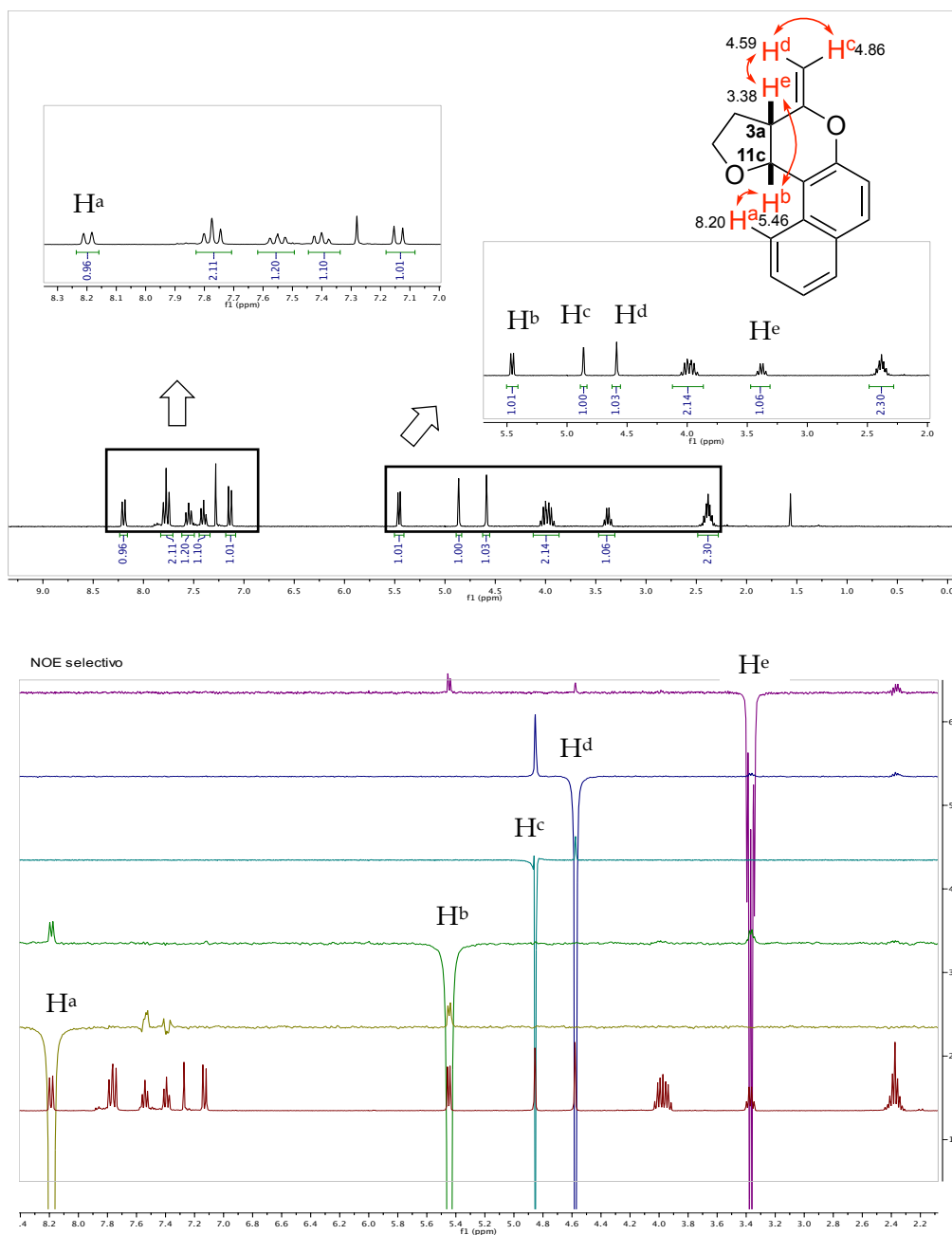
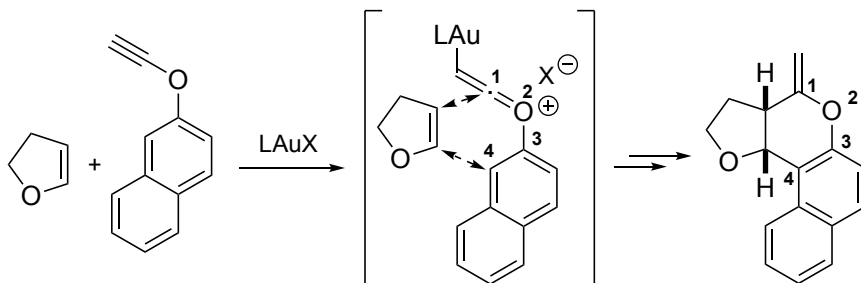


Figura 3.1. Espectro de ¹H-RMN y NOE selectivos para **18a**.

Globalmente, en esta transformación ha tenido lugar una reacción formal de cicloadición [4+2] entre el inoléter y el enoléter catalizada por el complejo de oro(I), como se indica en el **Esquema 3.16**.



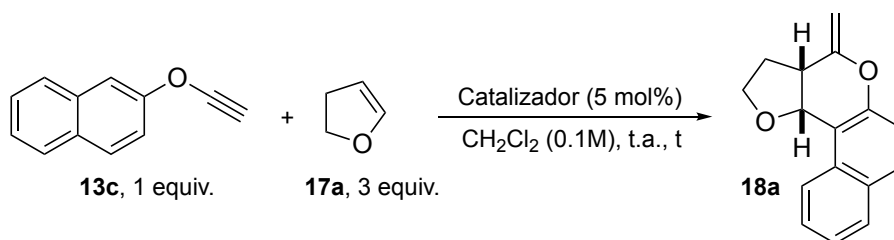
Esquema 3.16. Cicloadición formal [4+2].

El derivado obtenido pertenece a la familia de los cromenos, una clase de heterociclos presente como subestructura en muchos productos naturales y en compuestos con actividad farmacológica.²⁴¹ Por ello, debido al interés que presenta esta nueva transformación, se decidió comenzar un estudio más detallado de la misma evaluando las variables que afectan a la reacción. Con este fin se estudió la influencia del catalizador, de la temperatura, del disolvente y de la estequiometría de la reacción.

En primer lugar, se analizó la influencia del catalizador en la transformación (**Tabla 3.1**). Así, se observó que la reacción no tiene lugar en ausencia del mismo y que el empleo de ácidos próticos como HBF₄·Et₂O, PTSA o HOTf da lugar a la conversión de los materiales de partida en productos de reacción no definidos. Por otro lado, cuando se emplearon como catalizadores AgNTf₂, Zn(OTf)₂ o [RuCl₂(CO)₃]₂ se observó la formación de pequeñas cantidades del derivado **18a** sin alcanzarse los resultados obtenidos previamente con (2,4-di*t*BuC₆H₃O)₃PAuNTf₂.

²⁴¹ a) Pan, W.-B.; Chang, F.-R.; Wei, L.-M.; Wu, Y.-C. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 161-168; b) Krenn, L.; Presser, A.; Pradhan, R.; Bahr, B.; Paper, D. H.; Mayer, K. K.; Kopp, B. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1107-1109; c) Jain, N.; Kanojia, R. M.; Xu, J.; Jian-Zhong, G.; Pacia, E.; Lai, M.-T.; Du, F.; Musto, A.; Allan, G.; Hahn, S.; Sui, Z. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3056-3059; d) Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G. Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939-9953; e) Ackrill, T. D.; Sparkes, H. A.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3884-3887; f) Tezuka, Y.; Gewali, M. B.; Ali, M. S.; Banskota, A. H.; Kadota, S. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 208-213; g) Wu, W.-L.; Domalski, M.; Burnett, D. A.; Josien, H.; Bara, T.; Rajagopalan, M.; Xu, R.; Clader, J.; Greenlee, W. J.; Brunskill, A.; Hyde, L. A.; Del Vecchio, R. A.; Cohen-Williams, M. E.; Song, L.; Lee, J.; Terracina, G.; Zhang, Q.; Nomeir, A.; Parker, E. M.; Zhang, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 892-896; h) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960-4992.

Tabla 3.1. Influencia de la naturaleza del catalizador.



Catalizador	tiempo	Conversión de 13c/ Rdto. de 18a % ^a
(2,4-di <i>t</i> BuC ₆ H ₃ O) ₃ PAuNTf ₂	1h	100/ 34
-	1h	0
HBF ₄ ·Et ₂ O ^{b,c}	7h	56/ 0
PTSA ^b	7h	0
HOTf ^{b,c}	30 min	- ^d / 0
AgNTf ₂ ^c	7h	- ^d / 7
Zn(OTf) ₂ ^{b,c}	6h	- ^d / 20
[RuCl ₂ (CO) ₃] ₂ ^c	7h	100/ 24

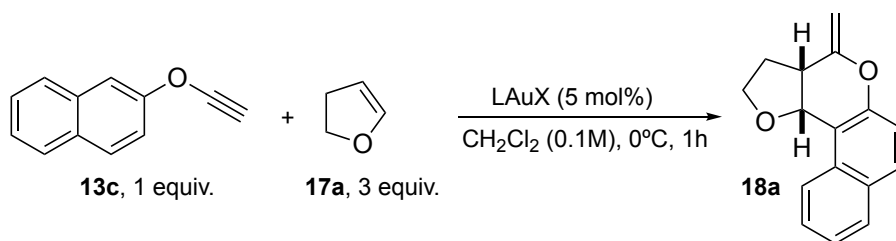
- a) Determinado por ¹H-RMN usando CH₂Br₂ como patrón interno.
 b) 10 mol%.
 c) Conversión total del enoléter **17a**.
 d) No se puede determinar la conversión de **13c** usando como patrón interno CH₂Br₂.

Considerando los mejores resultados obtenidos con el catalizador de oro (2,4-di*t*BuC₆H₃O)₃PAuNTf₂ en las condiciones ensayadas previamente, se decidió evaluar la naturaleza del ligando y del anión unidos al oro(I) en esta transformación (Tabla 3.2). Inicialmente se observó que cuando se utilizó el mismo catalizador bajando la temperatura de la reacción a 0°C, se produjo una mejora en la relación entre la conversión de **13c** y el rendimiento de **18a** (entradas 1 y 2). Por ello, bajo estas condiciones experimentales (0°C, CH₂Cl₂) se comenzó el estudio de otros ligandos unidos al oro. Se encontró que ligandos del tipo fosfina o *N*-heterocíclicos conducían a mejores relaciones conversión/rendimiento con respecto al empleo del ligando fosfito (entradas 3 y 4). Concretamente, el complejo IPrAuNTf₂ dio lugar a un 52% de rendimiento de **18a** determinado por ¹H-RMN utilizando CH₂Br₂ como patrón interno para un 66% conversión en 1h de reacción (entrada 4). Cuando se dejó progresar la reacción bajo estas condiciones experimentales hasta que se consumió el material de partida (1.5h), se alcanzó un 83% de rendimiento del derivado **18a** (entrada 5). Ante los buenos resultados alcanzados con el complejo IPrAuNTf₂, se modificó el anión del complejo de oro y se analizó su influencia. El uso del complejo [IPrAu(CH₃CN)]SbF₆²⁴² como catalizador permitió reducir el tiempo de reacción a 1h

²⁴² a) Ref. 233: Homs, A.; Obradors, C.; Lebœuf, D.; Echavarren, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 221-228; b) Ref. 234a : Huguet, N.; Lebœuf, D.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6581-

y condujo a un 93% de rendimiento del derivado **18a** bajo estas condiciones experimentales (entrada 6). El uso de otros aniones con el ligando NHC en el complejo de oro(I) como BARF (entrada 7) o de otros ligandos con SbF_6 como (2,4-di*t*Bu $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}$) $_3\text{P}$ o JohnPhos no mejoraron el resultado previamente alcanzado (entradas 8 y 9).

Tabla 3.2. Influencia de la naturaleza del complejo de oro(I).



Entrada	Catalizador	Conversión de 13c/ Rdto. de 18a % ^a (%) ^b
1	(ArO) $_3\text{PAuNTf}_2^c$	100/ 32
2	(ArO) $_3\text{PAuNTf}_2$	70/ 24
3	JohnPhosAuNTf $_2$	95/ 72
4	IPrAuNTf $_2$	66/ 52
5	IPrAuNTf $_2^d$	100/ 83 (80)
6	[IPrAu(CH $_3\text{CN}$)]SbF $_6$	100/ 93 (87)
7	[IPrAu(CH $_3\text{CN}$)]BAR $_4^F$	100/ 85
8	[JohnPhosAu(CH $_3\text{CN}$)]SbF $_6$	100/ 80
9	[(ArO) $_3\text{PAu}$ (CH $_3\text{CN}$)]SbF $_6$	100/ 20

- a) Determinado por ^1H -RMN usando usando CH_2Br_2 como patrón interno.
 b) Rendimiento aislado.
 c) Reacción llevada a cabo a t.a.
 d) Tiempo de reacción: 1.5h.

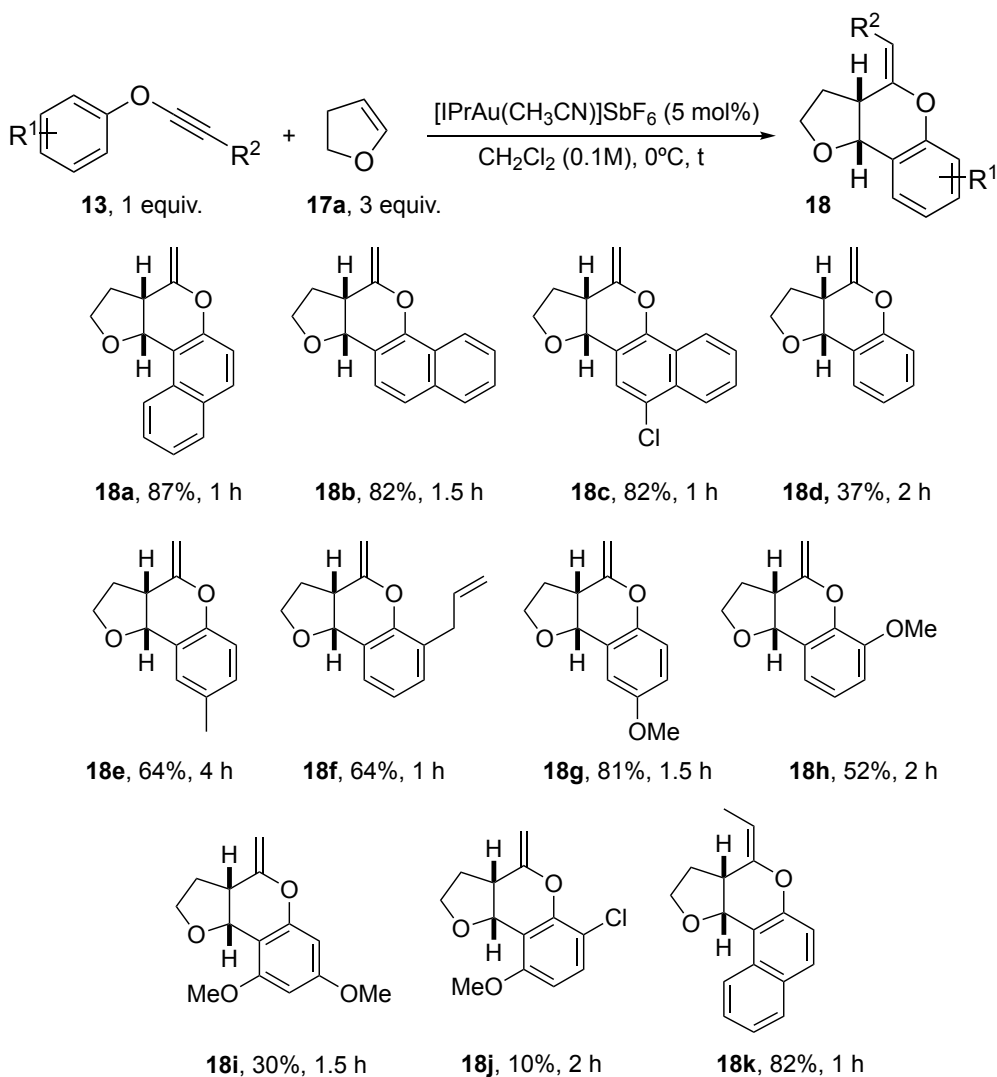
Posteriormente, se estudió la influencia del disolvente en la transformación seleccionando las condiciones experimentales que condujeron a un mayor rendimiento de **18a** en CH_2Cl_2 (5 mol% [IPrAu(CH $_3\text{CN}$)]SbF $_6$, 0°C). Para ello, se llevó a cabo la reacción en tolueno, THF, acetonitrilo y hexano como disolventes. De todos los ensayos, únicamente se alcanzaron rendimientos comparables cuando se utilizó tolueno como disolvente y se prolongó el tiempo de reacción a 3h (82% de **18a**). El resto de disolventes empleados no condujeron a buenas relaciones conversión/rendimiento en las condiciones experimentales empleadas.

Adicionalmente, se llevaron a cabo reacciones con diferente concentración y no se encontró un efecto apreciable. La disminución de la cantidad de enoléter a 2 equivalentes obligó a reducir la temperatura a -20°C y a prolongar el tiempo de reacción durante 7h para alcanzar valores comparables de rendimiento.

6585; c) Ref. 234b: Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C.; Kurpejović, E.; Frey, W.; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 709-713.

Del análisis de todos estos resultados se eligieron como condiciones más adecuadas para llevar a cabo la transformación: 1 equivalente de inoléter frente a 3 equivalentes de enoléter, CH₂Cl₂ como disolvente (0.1M) a una temperatura de 0°C y [IPrAu(CH₃CN)]SbF₆ como catalizador.

El estudio del alcance de la transformación se inició con el empleo de diferentes arilinoéteres **13** y 2,3-dihidrofurano **17a** en las condiciones más favorables indicadas previamente (**Esquema 3.17**). Así, cuando se llevó a cabo la reacción con el inoléter derivado de 1-naftol, en lugar del derivado de 2-naftol ya estudiado, se obtuvo el compuesto **18b** con un rendimiento similar (82%). Cuando se utilizó el alquino derivado del 4-cloro-1-naftol se llegó a un resultado idéntico en el rendimiento del derivado **18c** (82%). Sin embargo, los inoléteres derivados de fenol y fenoles sustituidos dieron lugar a resultados más dispares. Así, con el inoléter derivado de fenol únicamente se alcanza un 37% de **18d** mientras que el derivado de *p*-cresol condujo a un 64% de rendimiento de **18e**. Por otro lado, la presencia de grupos funcionales en el anillo bencénico del inoléter permite obtener derivados de cromeno con mayor riqueza funcional. De esta familia se han preparado los derivados correspondientes de 2-alilfenol (**18f**, 64%), 4-metoxifenol (**18g**, 81%), 3,5-dimetoxifenol (**18i**, 30%) y 2-cloro-5-metoxifenol (**18j**, 10%) obteniéndose con buenos rendimientos excepto para los derivados **18i** y **18j**. Finalmente, cuando se utilizó un inoléter interno se observó la formación del correspondiente derivado **18k** con buen rendimiento (82%). El cicloadducto **18k** se obtiene únicamente con el doble enlace exocíclico con una estereoquímica *E*. Del análisis de estos resultados se puede indicar que se observa, como tendencia general, que el rendimiento de los derivados de cromeno **18** está fuertemente condicionado por la estabilidad del inoléter de partida en las condiciones de reacción, de tal manera que los inoléteres más inestables se transforman rápidamente en las condiciones de reacción en mezclas complejas.



Esquema 3.17. Variaciones en la sustitución del inoléter de partida.

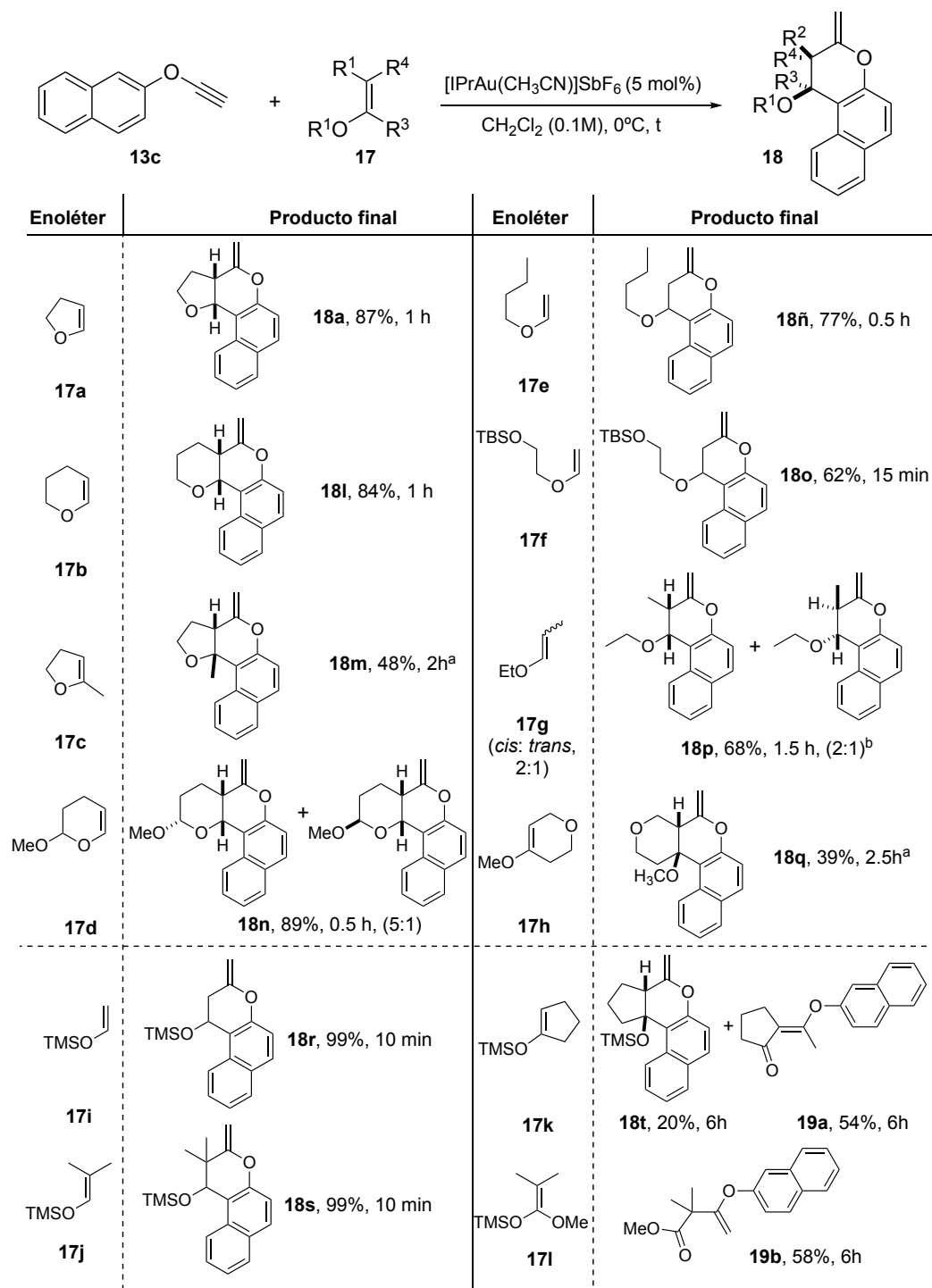
Es importante señalar que todos los compuestos descritos anteriormente se obtuvieron de manera diastereoselectiva. El isómero encontrado presenta una fusión *cis* en el nuevo anillo formado como demuestran los experimentos de NOE llevados a cabo y que se recogen en la parte experimental de la Memoria.

Para el estudio de versatilidad de la reacción respecto al enoléter, se eligió como modelo el inoléter derivado de 2-naftol **13c** y se utilizaron las condiciones de reacción establecidas anteriormente (**Esquema 3.18**). Así, la reacción con 3,4-dihidro-2*H*-pirano dio lugar a buenos rendimientos del derivado **18l** (84%) en el mismo tiempo de reacción que cuando se utilizó 2,3-dihidrofurano. Asimismo, se ensayaron enoléteres cíclicos con distinta sustitución. Cuando se empleó el 5-metil-2,3-dihidrofurano **17c** se observó su rápida transformación en las condiciones de reacción y el correspondiente derivado de cromeno **18m** se aisló con un 48% de rendimiento.

Es destacable que esta reacción también se pudo llevar a cabo con un enoléter que contiene una función acetal cuando se sustituyó el dihidropirano en posición 2 con un grupo metoxi (**17d**). En este caso, la reacción se completó en 30 minutos alcanzando un 89% de rendimiento del derivado **18n** como una mezcla de diastereoisómeros 5:1 a partir del enoléter racémico. Asimismo, la reacción se llevó a cabo con enoléteres acíclicos terminales e internos (**17e-h**). En estos casos se obtienen los derivados de cromeno finales (**18ñ**, **18o** y **18p**) con rendimientos de moderados a buenos (62-77%) y tiempos de reacción entre 15 y 90 minutos. En este contexto, es reseñable que cuando se utilizó 1-etoxipropen-1-eno (**17g**) como mezcla 2:1 Z/E, se mantuvo la estereoquímica inicial y se obtuvieron los compuestos finales también como mezcla 2:1 de diastereoisómeros. Finalmente, el enoléter trisustituído **17h** condujo únicamente a un 39% del cicloadducto **18q** tras 2.5h de reacción y se observó una elevada transformación del enoléter de partida hacia compuestos no definidos.

Además, la reacción es igualmente eficaz cuando se lleva a cabo con sililenoléteres (**Esquema 3.18**). Así, cuando se utilizó el trimetil(viniloxi)silano **17i**, se obtuvo el correspondiente cicloadducto [4+2] **18r** con rendimiento cuantitativo en 10 minutos de reacción. A su vez, cuando se empleó el sililenoléter **17j** derivado de isobutiraldehído, se observó la formación del compuesto **18s** de manera cuantitativa en el mismo tiempo de reacción. Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo con otros sililenoléteres como los derivados de ciclopentanona (**17k**) y de isobutirato de etilo (**17l**), se observó la formación de un nuevo producto. Así, la reacción con **17k** condujo únicamente a un 20% del derivado de cromeno **18t** junto con un 54% de un nuevo producto derivado de ciclopentanona que fue identificado como el compuesto **19a**. La utilización del sililenoléster **17l** dio lugar a la formación exclusiva de un nuevo producto **19b** (58%) de naturaleza acíclica similar al obtenido para el sililenoléter derivado de ciclopentanona. En este caso, no se observó la formación del correspondiente cicloadducto [4+2].²⁴³

²⁴³ Nishimoto, Y.; Kang, K.; Yasuda, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3927-3930.



- a) Degradación del enoléter de partida en las condiciones de reacción.
 b) A partir de una mezcla inicial *Z/E* (2:1) del enoléter de partida.

Esquema 3.18. Influencia del enoléter.

Además, del derivado **18l** se pudo obtener un monocristal que permitió llevar a cabo un análisis de difracción de rayos X (**Figura 3.2**), que confirma la estructura propuesta anteriormente para el derivado **18a** a partir de experimentos de NOE selectivos (**Figura 3.1**).

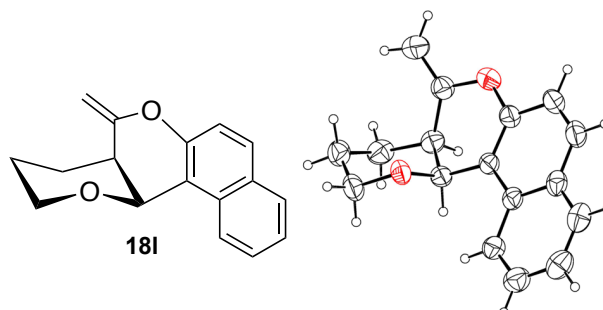
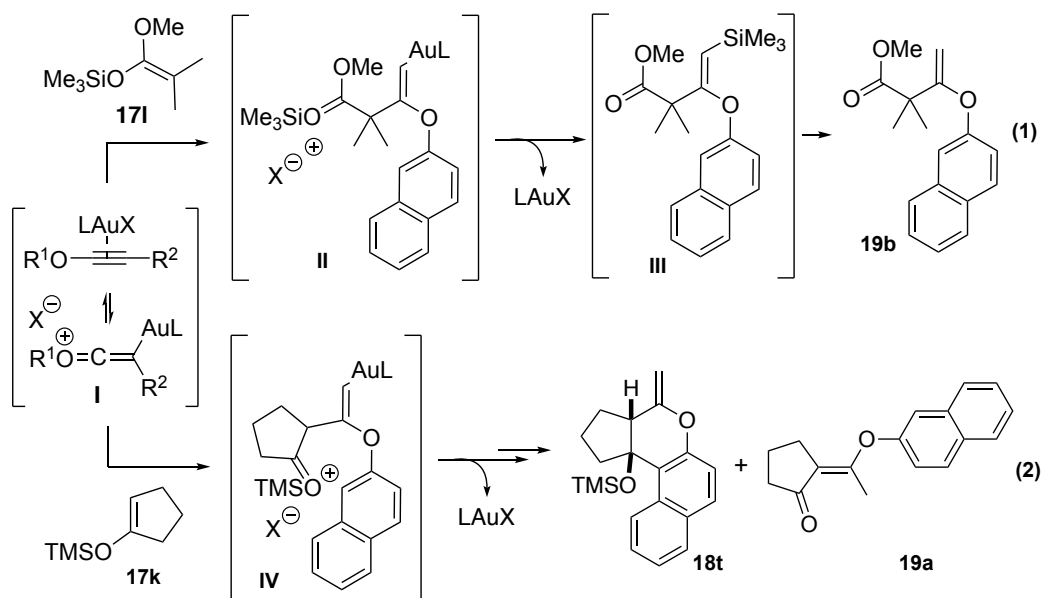


Figura 3.2. Diagrama ORTEP del derivado **18l**.

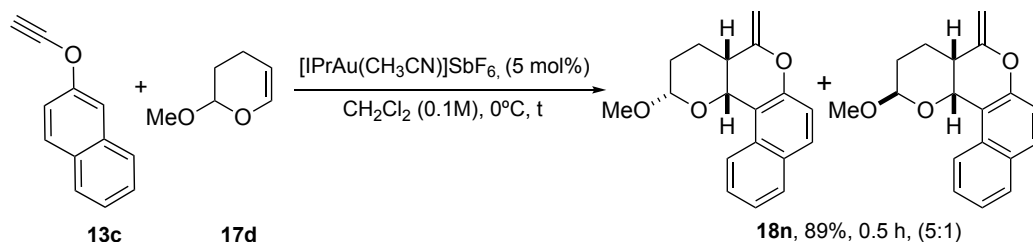
Del análisis de los resultados obtenidos en el estudio del alcance de la reacción, se encontraron evidencias que parecen apoyar una transformación por pasos a través de intermedios del tipo catión oxonio.

Así, en la reacción de **13c** con el sililenoléter derivado del isobutirato de metilo **17l** se obtiene el éster **19b** (**Esquema 3.19**, ecuación 1). Este éster provendría del ataque del enoléter al alquino activado por oro (intermedio **I**). La eliminación del oro(I) unido al carbono en el intermedio **II** estaría promovida por una migración del catión silicio y daría lugar a un intermedio vinilsilano (**III**) que podría sufrir una protodesililación durante el trabajo de la reacción. Este proceso sería más rápido que el ataque del arilo al catión sililoxonio. Por otro lado, la reacción con el sililenoléter derivado de ciclopentanona **17k**, da lugar a una mezcla del derivado de cromeno **18t** y de la cetona **19a** (**Esquema 3.19**, ecuación 2). Este resultado se puede justificar a través de un proceso similar al anterior (intermedio **IV**) junto a una isomerización posterior del doble enlace de la posición conjugada con el carbonilo.



Esquema 3.19. Propuesta mecánica para la obtención de **19a** y **19b**.

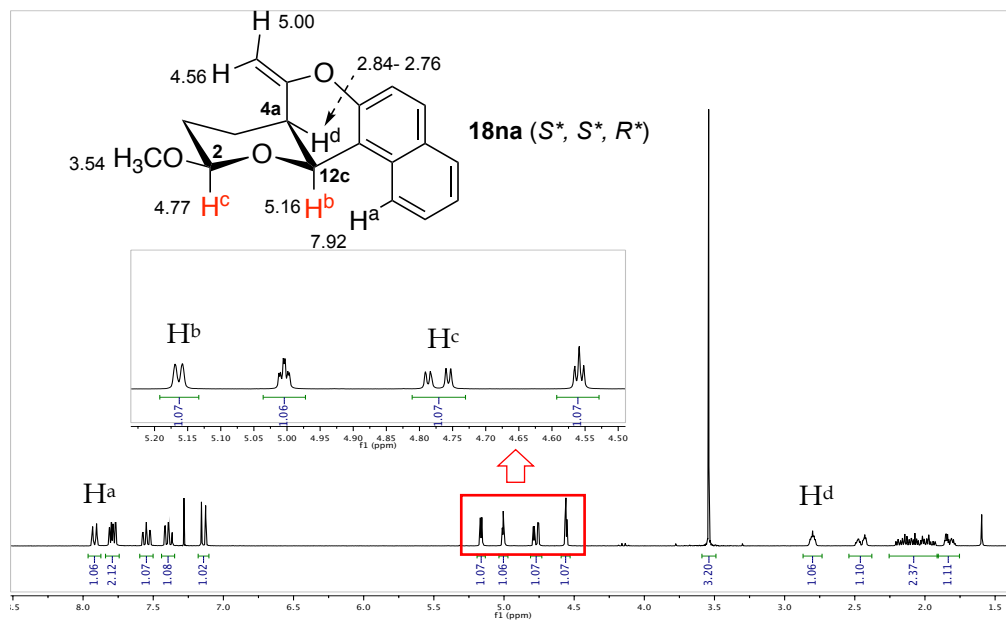
Otro resultado que está de acuerdo con la existencia de un intermedio del tipo catión oxonio fue el obtenido en la reacción del inoléter **13c** con el enoléter **17d** (2-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirano) (Esquema 3.20). En esta transformación, el enoléter se utilizó como mezcla racémica, sin embargo, el compuesto **18n** se aisló como una mezcla de diastereoisómeros 5:1.



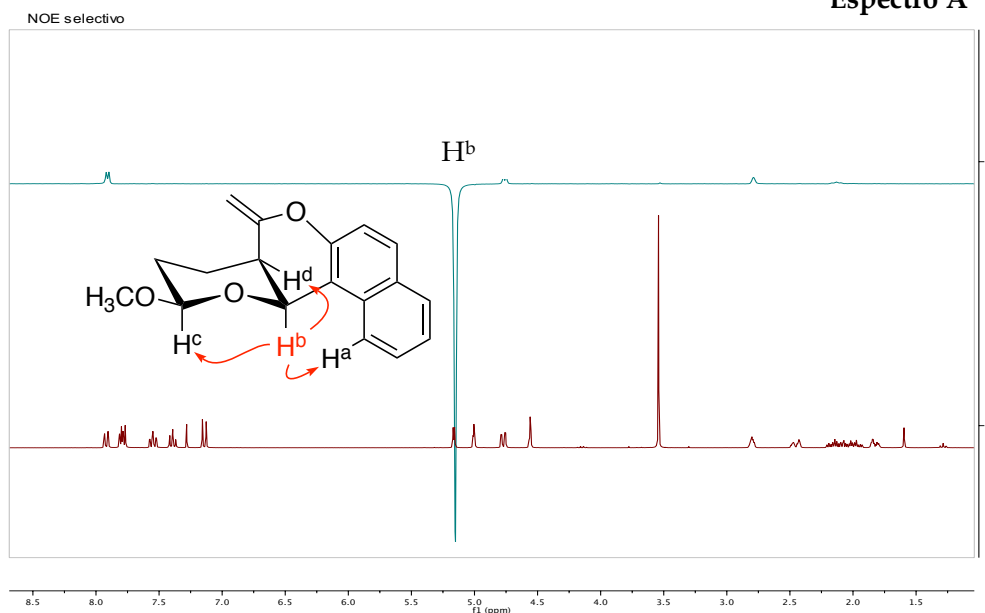
Esquema 3.20. Obtención de **18n**.

La mezcla de diastereoisómeros del cicloadducto **18n** pudo separarse por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano: acetato= 10:1) y cada isómero se caracterizó completamente utilizando las técnicas habituales. De los datos espectroscópicos obtenidos, son de especial interés aquellos aportados por los experimentos de NOE selectivos que permitieron asignar la estereoquímica de los diastereoisómeros, de tal manera que el isómero mayoritario se designó como **18na** y el minoritario como **18nb** (Figura 3.3 y Figura 3.4). Así, cuando se irradia selectivamente para el diastereoisómero mayoritario **18na** la señal a 5.16 ppm, asignada al H^b del carbono puente C_{12c} , se observa un efecto NOE para la señal a 2.84-2.76 ppm asignada al hidrógeno H^d del carbono puente C_{4a} , de lo que se deduce una fusión *cis* en el anillo (Figura 3.3, espectro A). Asimismo, también se observa un

efecto NOE para la señal a 4.77 ppm asignada al H^c del centro estereogénico situado en la posición 2, de tal manera que este hidrógeno se encuentra al mismo lado que los hidrógenos de los carbonos puente de la fusión *cis* del anillo. Por otro lado, el efecto NOE observado al irradiar selectivamente la señal a 4.77 ppm asignada al H^c está de acuerdo con la estructura propuesta para éste isómero (**espectro B**).



Espectro A



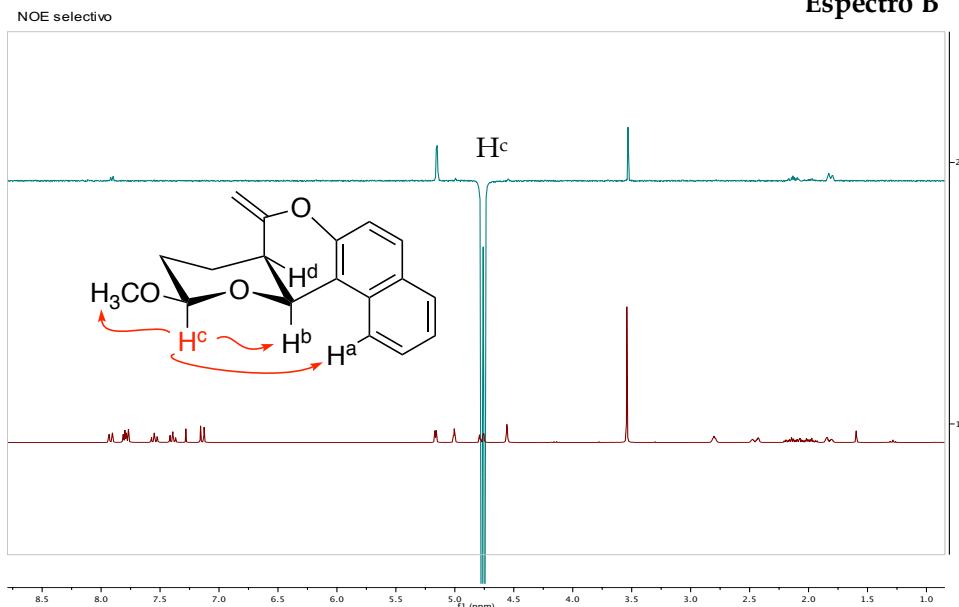
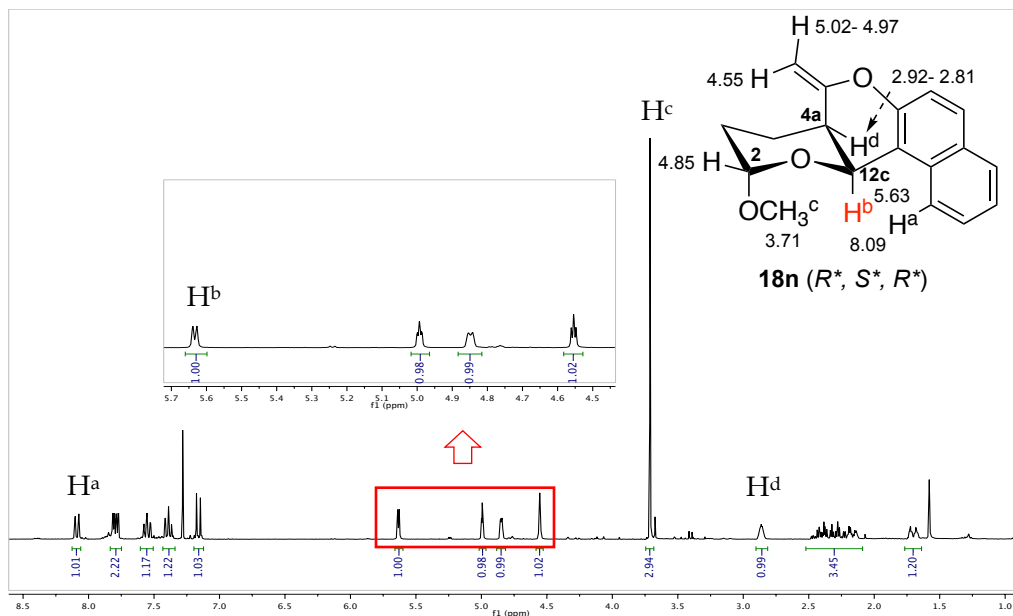


Figura 3.3. Experimentos de NOE selectivo para el isómero mayoritario de **18na**.

Cuando en el diastereoisómero minoritario **18nb** se irradió la señal a 5.63 ppm asignada al H^b del carbono puente 12c, se observó un efecto NOE con los hidrógenos a 2.92-2.81 ppm asignados al H^d del carbono puente 4a, indicando una fusión *cis* en el anillo. Asimismo, se observó un efecto NOE con los hidrógenos asignados al resto metoxi en posición 2 (H^c). Este resultado indica que el resto metoxi del centro estereogénico en posición 2 se encuentra hacia el mismo lado que los hidrógenos de los carbonos puente de la fusión *cis* (Figura 3.4).



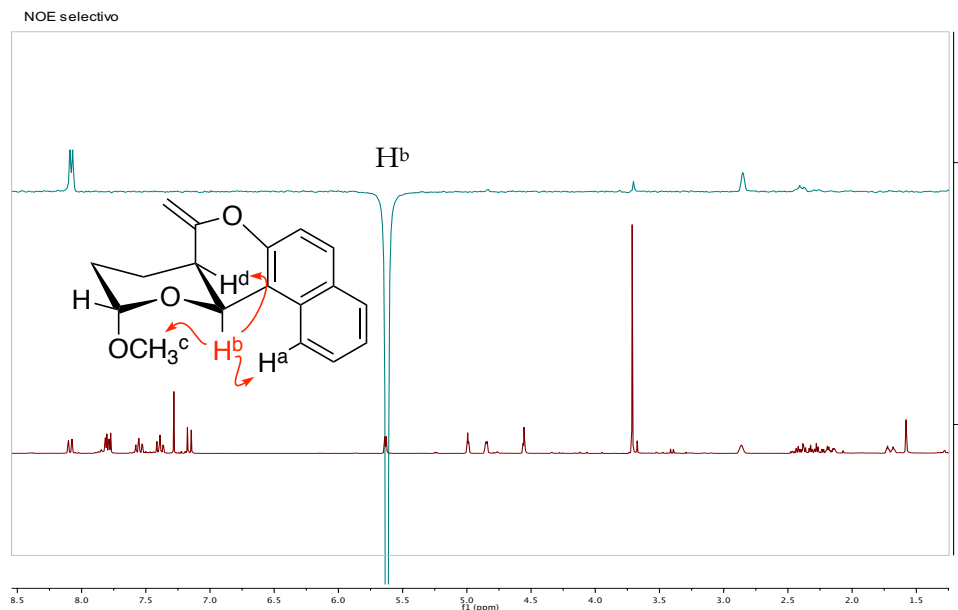
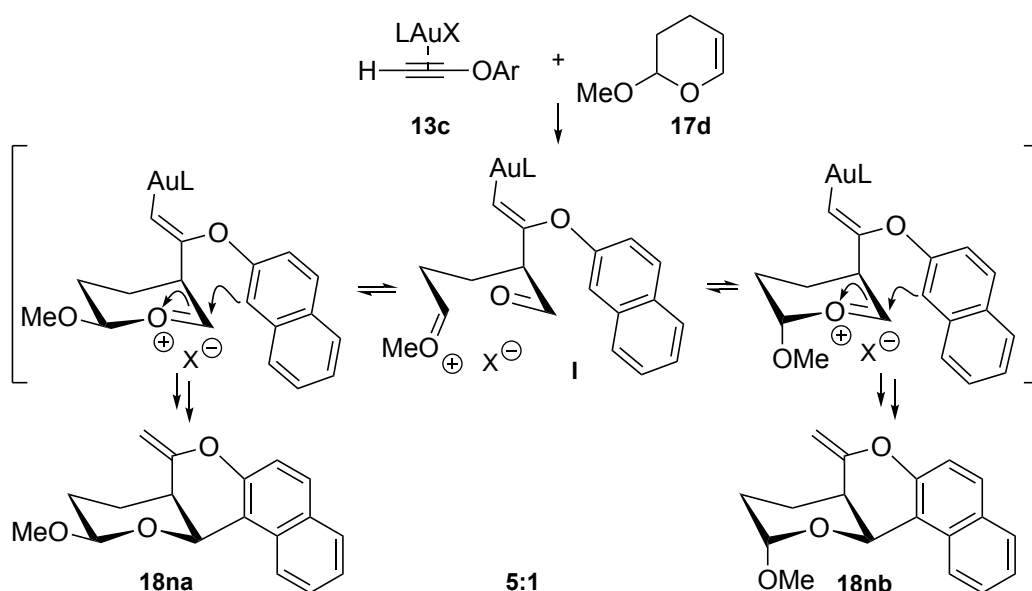


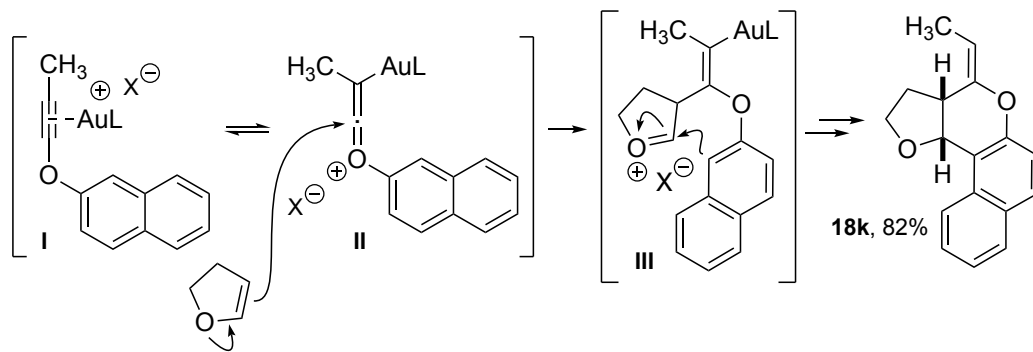
Figura 3.4. Experimentos de NOE selectivo para el isómero minoritario de **18nb**.

La obtención de una mezcla de diastereoisómeros 5:1 a partir de un enoléter de partida racémico (**17d**) podría justificarse a través de un equilibrio rápido entre los intermedios catiónicos **I**, generados tras el ataque nucleófilo del enoléter **17d** al complejo electrófilo oro-alquino (**Esquema 3.21**). La ciclación de estos intermedios tras el ataque del arilo y posterior protodesauración generaría los diastereoisómeros finales **18na** y **18nb**.



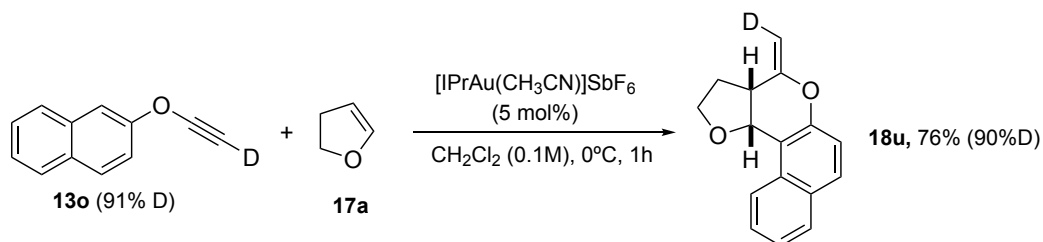
Esquema 3.21. Propuesta mecanística para la formación de **18na** y **18nb**.

En relación con la estereoquímica del doble enlace carbono-carbono exocíclico es destacable la selectividad con la que transcurrió la reacción cuando se empleó un enoléter interno (**Esquema 3.22**). Así, cuando se trató el derivado **13ñ** con el dihidrofurano **17a**, se obtuvo exclusivamente el cicloaducto **18k** con una estereoquímica *E*. Este resultado permite proponer un ataque del enoléter sobre la posición en anti al oro en el intermedio alquino-oro **II**.



Esquema 3.22. Formación del cicloaducto **18k**.

Teniendo en cuenta este resultado, se decidió comprobar si en alquinos terminales se producía igualmente el ataque del enoléter de forma selectiva. Para ello, se preparó el derivado deuterado **13o** en el que se sustituyó el hidrógeno terminal por un deuterio. Cuando este derivado se sometió a las condiciones de reacción habituales con dihidrofurano, se observó la formación del correspondiente cicloaducto **18t** con un 76% de rendimiento y con la misma estereoselectividad que la observada anteriormente (**Esquema 3.23**).



Esquema 3.23. Marcaje isotópico.

En la **Figura 3.5** se muestran los espectros del compuesto final deuterado **18u**. Este compuesto conserva el 99% del deuterio del reactivo de partida.

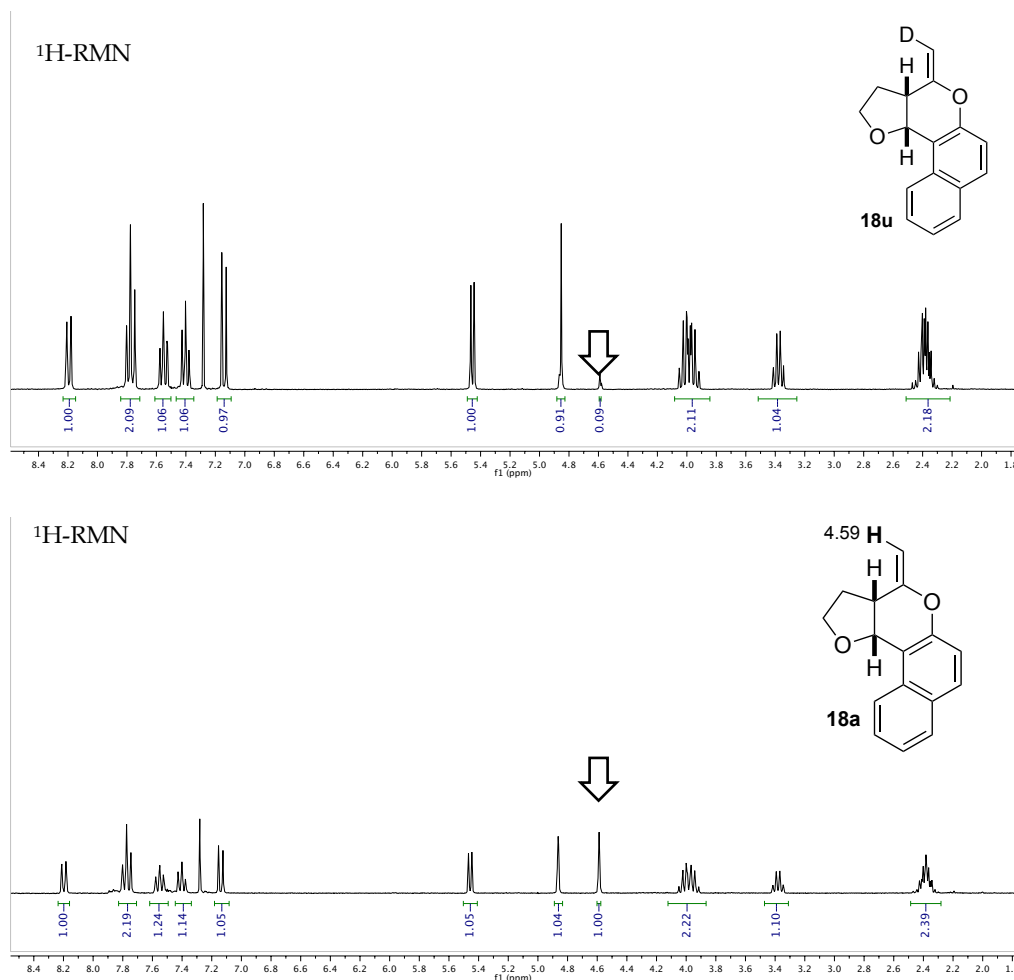
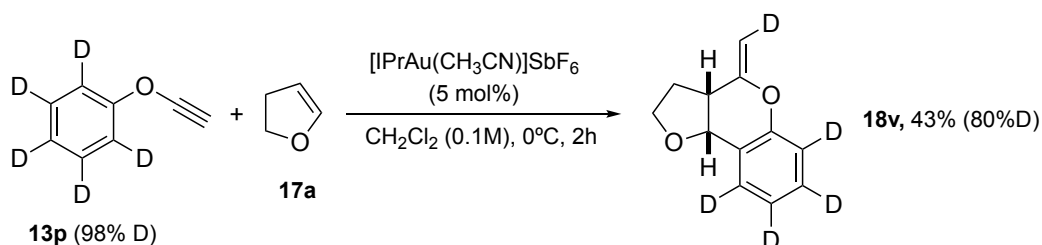


Figura 3.5. Espectros de ^1H -RMN de los derivados **18t** y **18a**.

Asimismo, teniendo en cuenta que en esta transformación tiene lugar la participación del anillo aromático del inóleter de partida para la obtención de los cicloaductos [4+2] seguida de una protodesaturación final que regeneraría el catalizador, se preparó el inóleter deuterado **13p** en el que todos los hidrógenos del anillo aromático fueron sustituidos por deuterio. Cuando se sometió a las condiciones habituales de reacción se observó la formación del correspondiente derivado **18u** (43%) de manera totalmente estereoselectiva. En esta ocasión, el doble enlace exocíclico presenta una estereoquímica *Z*, a diferencia del resultado descrito anteriormente (**Esquema 3.24**).



En el proceso, el derivado **18v** se obtuvo con un 80% de porcentaje de deuterio a partir de un material de partida con un 98% de deuterio, manteniéndose el 82% del marcaje isotópico (**Figura 3.6**).

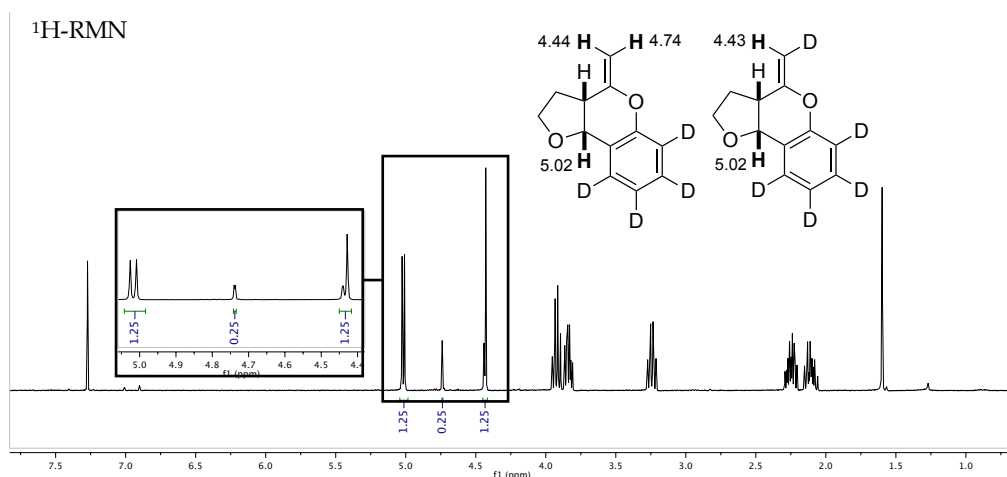


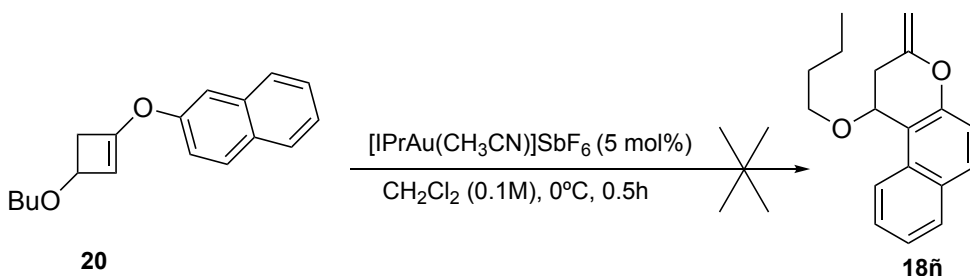
Figura 3.6. Espectro de ^1H -RMN para el derivado **18v**.

Con esta transformación se puede concluir que el proceso de protodesaturación es promovido por el ácido que se genera en la funcionalización del sistema aromático.

Asimismo, para descartar la posible formación de un cicloadducto [2+2] como intermedio de la reacción y que ha sido descrito en la bibliografía para este tipo de transformaciones,²⁴⁴ se sintetizó el derivado **20** y se sometió a las condiciones de reacción (**Esquema 3.25**).²⁴⁵ Al cabo de 30 minutos no se observó conversión del derivado **20** de partida.

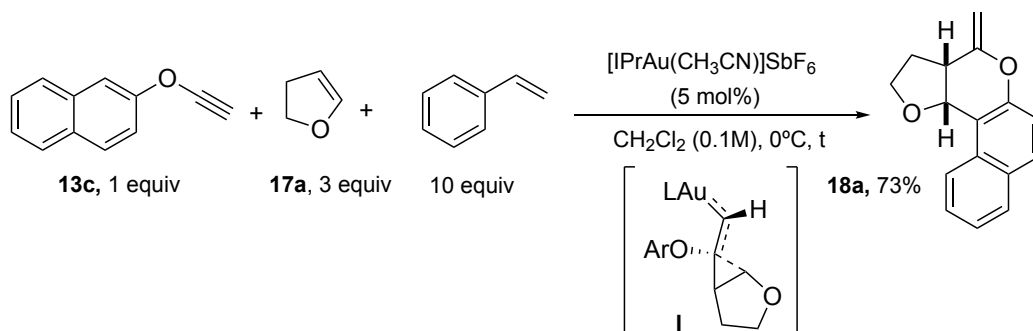
²⁴⁴ a) Ref. 227, 229a, 240: López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292-9294; b) Ref. 228 y 240b: Bai, Y.-B.; Luo, Z.; Wang, Y.; Gao, J.-M.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5860-5865.

²⁴⁵ Ver parte experimental: Síntesis del derivado **20a**.



Esquema 3.25. Estudio de la reactividad del derivado **20**.

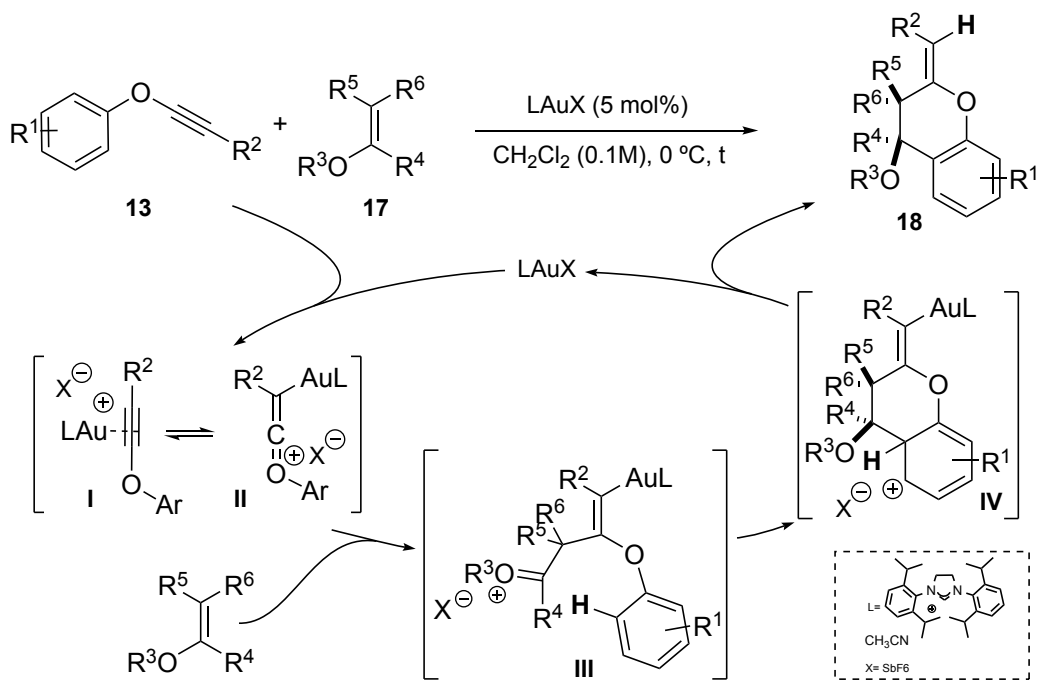
Como se ha indicado en la introducción, en los procesos de cicloadición de alquinos con alquenos se han propuesto intermedios de tipo carbeno de oro como intermedios de reacción, avalados en algunos casos por cálculos teóricos.²⁴⁶ Con el fin de intentar atrapar algún intermedio de este tipo, se llevó a cabo la reacción entre **13c** y **17a** en presencia de 10 equivalentes de estireno (**Esquema 3.26**). Bajo las condiciones experimentales habituales únicamente se aisló el derivado de cromeno **18a** con un 73% de rendimiento. Este resultado es similar al alcanzado en ausencia de estireno (87%).



Esquema 3.26. Empleo de 10 equivalentes de estireno en la reacción.

Teniendo en cuenta las evidencias experimentales descritas anteriormente, un mecanismo razonable que explique la formación de los derivados de cromeno **18** se recoge en el **Esquema 3.27**. El proceso se iniciaría con la coordinación del complejo de oro(I) al alquino (intermedio **I**). Este intermedio estaría en equilibrio con la especie electrófila ceteno **II** que sufriría el ataque del enoléter sobre el carbono central del cumuleno, en anti con respecto al oro(I). El nuevo catión oxonio (intermedio **III**) así generado puede ser atacado por el anillo aromático para formar el nuevo enlace carbono-carbono (intermedio **IV**). La rearomatización por pérdida del protón (o D⁺) genera el ácido que da lugar a la última etapa de protodesaturación y regeneración de la especie catalítica.

²⁴⁶ a) Ref. 229b: de Orbe, M. E.; Amenós, L.; Kirillova, M. S.; Wang, Y.; López-Carrillo, V.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10302-10311; b) Ref. 236: Dateer, R. B.; Shaibu, B. S.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 113-117; c) Ref. 225: Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Huck, J.; Frey, W.; Bats, J. W.; Hamzić, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5848-5852.



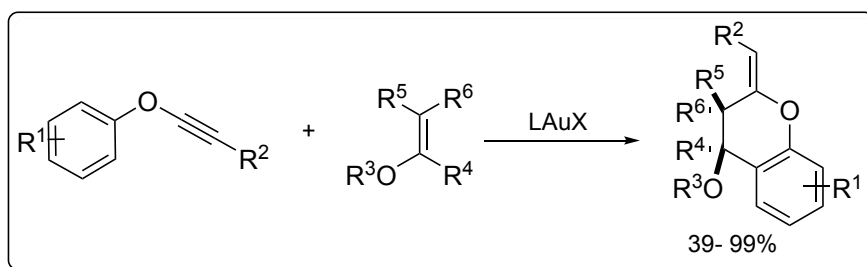
Esquema 3.27. Propuesta mecanística para la obtención de los derivados **18**.

3.4 Conclusiones

En este Capítulo se ha descrito una reacción de cicloadición formal [4+2] intermolecular entre inoléteres y enoléteres catalizada por un complejo de oro(I). En esta transformación tiene lugar la activación selectiva del triple enlace C-C sobre el alqueno.

Esta metodología permite el acceso a estructuras policíclicas del tipo cromeno fusionadas, presentes en muchos productos naturales o con interés farmacológico, con total regio- y estereoselectividad. Es destacable la fusión *cis* en el nuevo anillo formado y la estereoquímica definida del doble enlace exocíclico.

La reacción tolera diferentes sustituyentes en el inoléter y en el enoléter, obteniéndose los correspondientes aductos [4+2] finales con buenos rendimientos en la mayor parte de los casos.



CONCLUSIONES

A lo largo de esta Memoria se ha llevado a cabo un estudio de la reactividad de diferentes sistemas múltiples carbono-carbono en presencia de especies carbofílicas de yodonio(I) o de oro(I).

En el Capítulo 1, se ha descrito una nueva ruta de acceso a α -yodoenonas funcionalizadas a partir de la migración 1,3 de ésteres propargílicos promovida por el reactivo IPy₂BF₄. Este proceso evita el empleo de un metal y permite la obtención de derivados yodofuncionalizados de elevado valor sintético con buenos rendimientos y a partir de materiales de partida fácilmente accesibles. Es destacable la idoneidad de los tosilatos derivados de alcoholes propargílicos primarios para sufrir el reagrupamiento 1,3 en presencia de la fuente de yodo(I), escasamente utilizados en este tipo de transformaciones. Asimismo, el reactivo IPy₂BF₄ resultó efectivo para promover la migración de acetatos propargílicos, más utilizados en este tipo de reacciones debido a su buena relación entre estabilidad y reactividad.

En el Capítulo 2, se han descrito reacciones de cicloadición de alto orden de arilazaheptafulvenos con sistemas insaturados con sustituyentes heteroatómicos en presencia de catalizadores de oro(I). Esta transformación constituye el primer ejemplo en el que se ha estudiado el comportamiento de azaheptafulvenos frente a sustratos ricos en densidad electrónica en presencia de complejos de oro(I). Asimismo, es un método eficiente de síntesis de derivados de dihidroazaazuleno, estructura presente en compuestos que presentan actividad biológica y aplicaciones en química de materiales.

Finalmente, se ha puesto de manifiesto la reactividad diferencial que pueden presentar los inoléteres con respecto a sus análogos carbonados, en la reacción de cicloadición formal [4+2] con enoléteres catalizada por complejos de oro(I). En esta transformación tiene lugar una activación selectiva del triple enlace C-C sobre el alqueno y la formación de estructuras de tipo cromeno, presentes en muchos productos naturales, con total regio- y diastereoselectividad.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

4.1 Aspectos generales.

En este apartado se describen los aspectos experimentales relacionados con las reacciones químicas descritas a lo largo de la Memoria.

Para los sustratos de partida y productos finales se sigue un esquema general en el que se detallan las condiciones de trabajo, reactivos, técnicas analíticas empleadas y datos espectroscópicos relativos a las sustancias descritas. La descripción de los compuestos se realiza en orden numérico.

4.1.1 Consideraciones generales.

Las reacciones descritas en los apartados de discusión de resultados de esta Memoria se realizaron bajo atmósfera inerte de argón (99,999%), o bien en atmósfera de nitrógeno (99,99%). El material de vidrio se secó y se evacuó previamente a su uso. Las mezclas refrigerantes empleadas para las reacciones a baja temperatura a 0°C se prepararon con agua y hielo. Para aquellos procesos que requieren temperaturas inferiores se utilizaron baños de acetona, dietil éter o isopropanol con nitrógeno líquido. En el caso de necesitar mantener constantes estas temperaturas durante periodos de tiempo prolongados se recurrió a un Cryocool (Neslab C-100II). Cuando se requirió calefacción, las reacciones se dispusieron en baños de aceite mineral sobre placas calefactoras con termómetros de contacto; o bien en sistemas RR98030 Carousel Reaction Station de Radleys Discovery Technologies, con 12 reactores equipados con tapón ajustable y sistema de reflujo, controlando la temperatura a través de placas calefactoras dotadas con termómetros de contacto.

Para las purificaciones cromatográficas se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh) y alúmina neutra. La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó en placas de aluminio cubiertas de gel de sílice 60 con indicador F254, que se revelaron mediante exposición de la luz ultravioleta o a disoluciones colorantes como ácido fosfomolibdico²⁴⁷, permanganato²⁴⁸ o *p*-anisaldehído²⁴⁹ con posterior calentamiento. Los disolventes empleados en cromatografía de columna y extracciones se adquirieron comercialmente con grado de pureza analítico y fueron usados sin previa purificación. En cuanto a los disolventes utilizados en las reacciones: tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico y dimetilformamida se secaron a través de un sistema de Innovative Technology provisto de dos columnas de 1m cada una,

²⁴⁷ Revelador de ácido fosfomolibdico al 5% en p/v en etanol.

²⁴⁸ Revelador de una disolución de 3 g de KMnO_4 y 10g de K_2CO_3 en 300mL de H_2O .

²⁴⁹ Revelador de una disolución de 4mL de *p*-anisaldehído, 5mL de ácido sulfúrico, 2 mL de ácido acético y 150 mL de etanol.

rellenas de alúmina activada. El resto de disolventes se secaron y se liberaron de otras posibles impurezas de acuerdo con el procedimiento estándar.²⁵⁰

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

4.1.2 Técnicas instrumentales.

Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se realizaron en los aparatos Bruker AV-300, Bruker DPX-300 y Bruker AV-400 y Nav-400. Los desplazamientos químicos (δ) está expresados en ppm (partes por millón) referidos a la señal residual del disolvente empleado en el caso de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. La multiplicidad de las señales de ^{13}C se ha determinado haciendo uso de experimentos de tipo DEPT. Las constantes de acoplamiento se expresan en Hertzios (Hz). Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: s= singulete, d= doblete, t=triplete, c= cuatriplete, qt= quintuplete, hx= sextuplete, m= múltiplete.²⁵¹

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 corregidas.

4.2 Procedimientos experimentales y relación de datos.

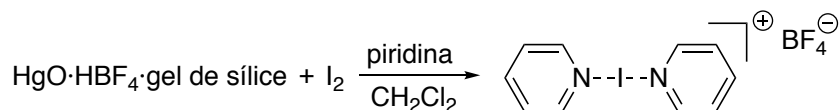
4.2.1 Consideraciones generales del reactivo IPy_2BF_4 .

El tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio(I), más comúnmente conocido como IPy_2BF_4 o reactivo de Barluenga, es un reactivo sólido y estable que actúa como un agente de yodación y como oxidante. Fue descubierto en el año 1984 por el grupo de investigación del Prof. Dr. Barluenga durante el estudio de la reacción de yodación

²⁵⁰ D.D. Perrin, W. L. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, 1988.

²⁵¹ La combinación de estas abreviaturas proporciona el resto de las posibles combinaciones, como doblete de dobletes (dd), doblete de triplete (dt), etc. También se emplean las letras "br" (broad) para indicar señales que son más anchas de lo normal y "ps" (pseudo) cuando las señales no están bien resueltas.

de arenas promovida por el sistema HgO-HBF₄.²⁵² En este trabajo se observó que este sistema, soportado en gel de sílice, reacciona con piridina en presencia de yodo molecular dando lugar a la formación de un sólido blanco estable (**Esquema 4.1**).²⁵³ Actualmente, el IPy₂BF₄ se prepara a escala multigramo y es un producto comercializado por varias compañías.²⁵⁴



Esquema 4.1. Primera síntesis del reactivo IPy₂BF₄.

Este reactivo mantiene sus propiedades fisicoquímicas durante largos periodos de tiempo si es almacenado en las condiciones adecuadas (bajo atmósfera inerte, en ausencia de luz y a baja temperatura). En las transformaciones que promueve, normalmente es necesaria la presencia de un ácido en el medio de reacción que neutralice las moléculas de piridina coordinadas a la especie yodonio(I). La elección habitual suele ser el ácido HBF₄ que además libera en el medio el anión BF₄⁻ poco coordinante. Alternativamente, el HBF₄ puede sustituirse por BF₃·Et₂O o CF₃SO₃H. La selección del ácido, su proporción, el orden de adición y la concentración de los reactivos son algunas de las variables que permiten optimizar de manera eficiente los procesos en los que participa este reactivo.

4.2.2 Síntesis de complejos catalíticos de oro(I).

Los complejos de oro(I) han sido extensamente estudiados en las transformaciones llevadas a cabo por este metal. Como ya se señaló en los Antecedentes Generales, los complejos del tipo LAuCl donde L representa una fosfina, fosfito, fosforamidito o ligando carbeno son los utilizados de manera más frecuente. Normalmente, estos sistemas son empleados como precatalizadores en combinación con un co-catalizador que permite la generación *in situ* de especies más electrófilas.

De manera destacable, existen tres familias de complejos de oro(I) que no requieren del uso de ningún aditivo por ser lo suficientemente reactivas en el medio de reacción (**Figura 4.1**). Estos complejos han sido objeto de estudio durante la presente Memoria.

²⁵² Barluenga, J.; Campos, P. J.; Gonzalez, J. M.; Asensio, G. J. *Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1984**, 2623-2624.

²⁵³ Barluenga, J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, 24, 319-320; b) Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3104-3106.

²⁵⁴ a) *Org. Synth.* **2010**, 87, 288; b) El reactivo IPy₂BF₄ es un producto comercializado por las compañías Aldrich (USA), abr (Alemania), fluorochem(UK), Amadis (China), Biosynth (Suiza) y Galchimia (España) entre otras.

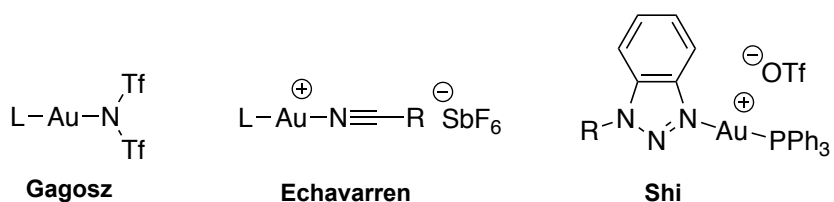
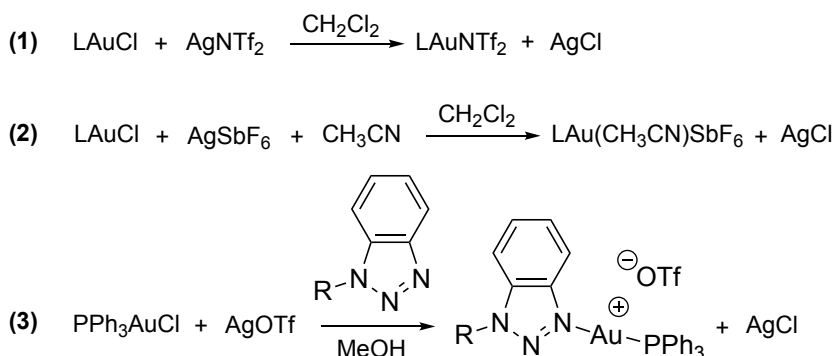


Figura 4.1. Complejos representativos de oro(I).

Los complejos (bis)trifluorometanosulfonimidato de oro(I), hexafluoroantimonato nitrilo de oro(I) y de benzotriazol de oro(I) fueron obtenidos comercialmente o sintetizados de acuerdo a los procedimientos descritos por Gagosz,²⁵⁵ Echavarren²⁵⁶ y Shi²⁵⁷ respectivamente (**Esquema 4.2**).



Esquema 4.2. Procedimiento general de síntesis de complejos de oro(I).

Los correspondientes cloruros de oro(I) y sales de plata fueron adquiridos de formal comercial o bien preparados de acuerdo a los métodos establecidos en la bibliografía.²⁵⁸

²⁵⁵ a) Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136; b) Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704-4707.

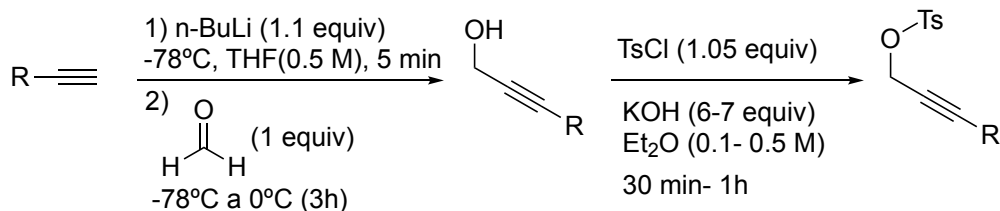
²⁵⁶ a) Cristina, N. O.; Salomé, L.; Muñoz, M. P.; Diego, J. C.; Elena, B.; Cristina, N.; Antonio, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146-6148; b) Elena, H. G.; Cristina, N. O.; Salomé, L.; Jordi, B. B.; Antonio, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455-5459; c) Amijs, C. H. M.; López-Carrillo, V.; Raducan, M.; Pérez-Galán, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721-7730.

²⁵⁷ Duan, H.; Sengupta, S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12100-12102.

²⁵⁸ 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.

4.2.3 Tosilatos propargílicos 1.

Los tosilatos propargílicos **1** se sintetizaron de acuerdo con procedimientos descritos anteriormente en la bibliografía a partir de sus correspondientes alcoholes. En el **Esquema 4.3** se representa el procedimiento general para la síntesis de los tosilatos primarios **1a-1k** y **1s**.



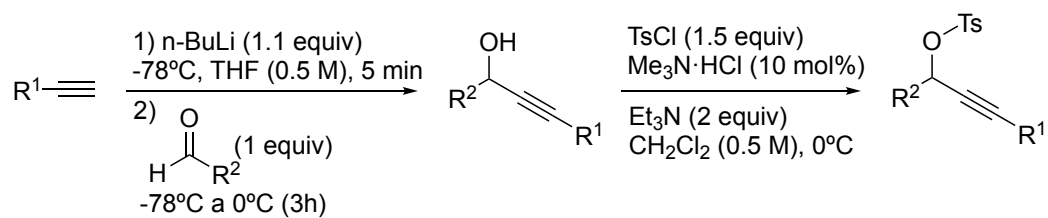
Esquema 4.3. Procedimiento representativo para la síntesis de **1a-1k**, **1s**.

En un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte de Ar se disuelve el alquino (1.2 equiv) en THF (0.5M) anhidro a -78°C . Se adicionan lentamente 1.1 equiv de n-BuLi y se deja reaccionar 5 minutos. A continuación y a esa misma temperatura se añade formaldehído (1 equiv). Se deja evolucionar la reacción de -78°C a 0°C durante 3h. Una vez transcurrido ese tiempo, se adiciona una disolución saturada de NH_4Cl en agua. Se extrae la fase orgánica y se lava sucesivamente con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (2 veces) y $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ (1 vez), secándose con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se concentra a vacío para obtener un crudo de pureza suficiente que se utiliza directamente en el siguiente paso.

En un matraz de una boca se disuelve el alcohol propargílico (1 equiv) y el TsCl (1.05 equiv) en Et_2O (0.1- 0.5M). La mezcla se enfría a -50°C y se adiciona agitando vigorosamente KOH (6-7 equiv) finamente dividido. Se deja que la temperatura de la mezcla alcance 0°C y se continúa con la agitación durante 0.5-1 hora en esas condiciones experimentales. Una vez terminada la reacción (monitorizada por TLC) se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con Et_2O (3 veces). La fase orgánica así obtenida se lava sucesivamente con H_2O y $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ y se seca con Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío para obtener un crudo que se purifica por recristalización o mediante columna cromatográfica.

Los tosilatos secundarios **1l** y **1m** se prepararon siguiendo el procedimiento general elaborado por Tanabe (**Esquema 4.4**).²⁵⁹

²⁵⁹ a) Samuel V. Suárez Pantiga, *Tesis Doctoral*, Universidad de Oviedo, Diciembre 2011; b) Yoshida, Y.; Sakakura, Y.; Aso, N.; Okada, S.; Tanabe, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2183.



Esquema 4.4. Procedimiento representativo para la síntesis de **11** y **1m**.

En un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte de Ar se disuelve el alquino (1.2 equiv)²⁶⁰ en THF (0.5M) anhidro a -78°C . Se adicionan lentamente 1.1 equiv de n-BuLi y se deja reaccionar 5 minutos. A continuación y a esa misma temperatura se añade el correspondiente aldehído (1 equiv). Se deja evolucionar la reacción de -78°C a 0°C durante 3h. Una vez transcurrido ese tiempo, se adiciona una disolución saturada de NH_4Cl en agua. Se extrae la fase orgánica y se lava sucesivamente con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (2 veces) y $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ (1 vez), secándose con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se concentra a vacío para obtener un crudo de pureza suficiente que se utiliza directamente en el siguiente paso.

Se disuelve el alcohol propargílico (1 equiv)²⁶¹ en CH_2Cl_2 (1M) a 0°C y se añade $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (10 mol%) y Et_3N (2 equiv). Transcurridos 5 minutos se adiciona una disolución de TsCl (1.5 equiv) en CH_2Cl_2 (0.6M) preparada previamente. La reacción se monitoriza por TLC y cuando se observa la desaparición del sustrato de partida se añaden 1.5 equivalentes de *N,N*-dimetiletilendiamina para eliminar el exceso de TsCl (este paso sólo es necesario si el TsCl no puede separarse por columna cromatográfica). Posteriormente se añade una disolución saturada de NH_4Cl en agua y se extrae con Et_2O (3 veces). La fase orgánica así obtenida se lava sucesivamente con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ y $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ y se seca con Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío para obtener un crudo que se purifica por columna cromatográfica en sílica previamente desactivada con hexano: $\text{Et}_3\text{N}= 100:5$.

Los datos experimentales y los espectros para los derivados **1a**,²⁶² **1b**,²⁶³ **1g**,²⁶⁴ **1f**,²⁶⁵ **1j**,²⁶⁶ **1k**,²⁶⁷ **1s**²⁶⁸ se encuentran descritos en la bibliografía.

²⁶⁰ A escala de 10-20 mmol.

²⁶¹ A escala de 5-10 mmol.

²⁶² Omar, M. A.; Frey, W.; Conrad, J.; Beifuss, U. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10367.

²⁶³ Yu, Z.; van Veldhoven, J. P. D.; Louvel, J.; 't Hart, I. M. E.; Rook, M. B.; van der Heyden, M. A. G.; Heitman, L. H.; Ijzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5916-5929.

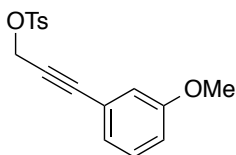
²⁶⁴ Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1757.

²⁶⁵ Zeller M.; Jeanguenat A.; Patent WO 9907674 (A2); 1999.

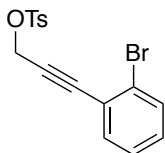
²⁶⁶ Loren J. C., Sharpless K. B. *Synthesis* **2005**, *9*, 1514.

²⁶⁷ Suárez-Pantiga, S.; Rubio, E.; Alvarez-Rúa, C.; González, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 13.

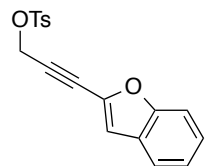
²⁶⁸ Sylvester, K. T.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8772.

1e) 4-metilbencenosulfonato de 3-(3-metoxifenil) prop-2-in-1-ilo

Sólido blanco.

Rdto: 86%**P.f.:** 62- 64 °C.Purificado mediante cristalización en Hexano: CH₂Cl₂ 10:1.**HRMS calcd. para C₁₇H₁₆O₄S:** 316.0769. **HRMS (EI encontrado):** 316.0768.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.88 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.25- 7.17 (m, 1H), 6.93- 6.84 (m, 2H), 6.81- 6.78 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.2 (C), 145.1 (C), 133.4 (C), 129.8 (CH), 129.3(CH), 128.2 (CH), 124.2 (CH), 122.4 (C), 116.8 (CH), 115.5 (CH), 88.9 (C), 80.3 (C), 58.6 (CH₃), 55.3 (CH₂), 21.6 (CH₃).**1f) 4-metilbencenosulfonato de 3-(2-bromofenil) prop-2-in-1-ilo**

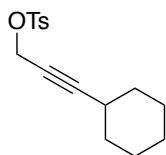
Sólido blanco.

Rdto: 82%**P.f.:** 68- 70 °C.Purificado mediante cristalización en Hexano: CH₂Cl₂ 10:1.**HRMS calcd. para C₁₆H₁₃BrO₃S:** 363.9769. **HRMS (EI encontrado):** 363.9771.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60- 7.54 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30- 7.17 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 145.1 (C), 133.7 (CH), 133.3 (C), 132.4 (CH), 130.3 (CH), 129.8 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (CH), 125.4 (C), 123.7 (C), 87.2 (C), 85.0 (C), 58.4 (CH₂), 21.6 (CH₃).**1g) 4-metilbencenosulfonato de 3-(benzofuran-2-il) prop-2-in-1-ilo**

Sólido blanco.

Rdto: 75%**P.f.:** 59(descomposición).Purificado mediante cristalización en Hexano: CH₂Cl₂ 10:1.**HRMS calcd. para C₁₈H₁₄O₄S:** 326.0613. **HRMS (EI encontrado):** 326.0615.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60- 7.54 (m, 1H), 7.48- 7.33 (m, 4H), 7.31- 7.24 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.9 (C), 145.3 (C), 137.0 (C), 133.0 (C), 129.9 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (C), 126.2 (CH), 123.5 (CH), 121.5 (CH), 113.4 (CH), 111.3 (CH), 86.8 (C), 79.4 (C), 57.9 (CH₂), 21.6 (CH₃).

1j) 4-metilbencenosulfonato de 3-ciclohexilprop-2-in-1-ilo



Aceite incoloro.

Rdto: 91%

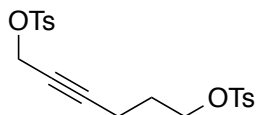
Filtración en Hexano: AcOEt (20:1).

HRMS calcd. para C₉H₇IO: C₁₆H₂₀O₃S: 292.1133. **HRMS (EI) encontrado:** 292.1134.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30- 2.21 (m, 1H), 1.73- 1.44 (m, 5H), 1.35- 1.19 (m, 5H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.8 (C), 133.5 (C), 129.7 (CH), 128.1 (CH), 94.4 (C), 71.7 (C), 58.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 28.9 (CH), 25.7 (CH₂), 24.7 (CH₂), 21.6 (CH₃).

1k) bis(4-metilbencenosulfonato) de hex-2-in-1,6-diilo



Sólido blanco.

Rdto: 74%

P.f.: 64- 66 °C.

Purificado mediante cristalización en Hexano: CH₂Cl₂ 10:1.

HRMS calcd. para C₂₀H₂₂O₆S₂: 422.0858. **HRMS (EI) encontrado:** 422.0860.

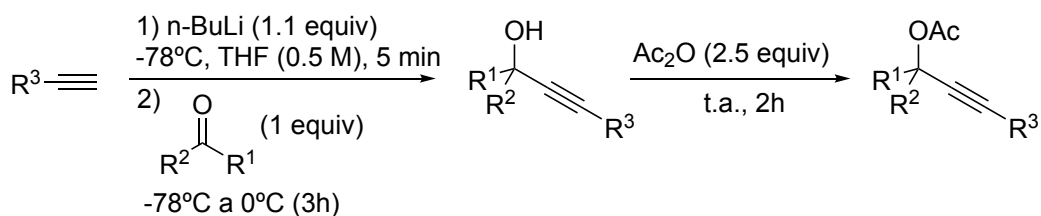
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85- 7.75 (m, 4H), 7.41- 7.33 (m, 4H), 4.62 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.19 (tt, *J* = 6.5, 2.2 Hz, 2H), 1.75 (quint, *J* = 6.5 Hz, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 145.0 (C), 144.9 (C), 133.2 (C), 132.8 (C), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 87.9 (C), 73.1 (C), 68.5 (CH₂), 58.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 21.7 (CH₃), 14.9 (CH₂).

4.2.4 Acetatos propargílicos 2

Los acetatos propargílicos **2** se prepararon a partir de los correspondientes alcoholes de acuerdo a los métodos que se recogen en la bibliografía (**Esquema 4.5**).²⁶⁹

²⁶⁹ Yu, M.; Zhang, G.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2147.

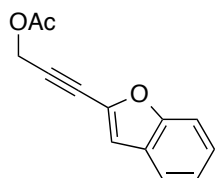


Esquema 4.5. Procedimiento representativo para la síntesis de los acetatos **2**.

En un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte de Ar se disuelve el alquino (1.2 equiv)²⁷⁰ en THF (0.5M) anhidro a -78°C . Se adicionan lentamente 1.1 equiv de n-BuLi y se deja reaccionar 5 minutos. A continuación y a esa misma temperatura se añade el correspondiente aldehído o cetona (1 equiv). Se deja evolucionar la reacción de -78°C a 0°C durante 3h. Una vez transcurrido ese tiempo, se adicionan 2.5 equivalentes de Ac_2O anhidro y se deja que la reacción alcance temperatura ambiente. Se mantiene la agitación durante 2h en esas condiciones experimentales y se añade una disolución acuosa de NaHCO_3 . La mezcla se extrae con Et_2O (3 veces), se combinan las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con H_2O y $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$. Se secan con Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El crudo así obtenido es purificado por columna cromatográfica.

Los datos experimentales y los espectros para los derivados, **2a**,²⁷¹ **2c**,²⁷² **2f**,²⁷³ **2h**,²⁷⁴ **2n**,²⁷⁵ **2ñ**,²⁷⁶ **2r**²⁷⁷ se encuentran descritos en la bibliografía.

2g) acetato de 3-(benzofuran-2-il) prop-2-in-1-ilo



Aceite anaranjado.

Rdto: 83%

R_f [Hexano:AcOEt (10:1)] = 0.32.

HRMS calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$: 214.0629. **HRMS (EI) encontrado:** 214.0632.

²⁷⁰ A escala de 10-20 mmol.

²⁷¹ Imagawa, H.; Asai, Y.; Takano, H.; Hamagaki, H.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 447.

²⁷² Trujillo, C.; Sánchez-Sanz, G.; Karpavičienė, I.; Jahn, U.; Čikotienė, I.; Rulíšek, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10360.

²⁷³ Tanaka, K.; Nishida, G.; Ogino, M.; Hirano, M.; Noguchi, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3119.

²⁷⁴ Onishi, Y.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1176.

²⁷⁵ Ref. 98, 179: Suárez-Pantiga, S.; Rubio, E.; Alvarez-Rúa, C.; González, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 13.

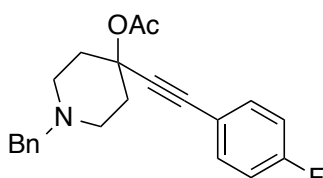
²⁷⁶ Yu, M.; Zhang, G.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2147.

²⁷⁷ Wang, S.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8414.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.62- 7.55 (m, 1H), 7.50- 7.45 (m, 1H), 7.40- 7.33 (m, 1H), 7.31- 7.23 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.2 (C), 154.9 (C), 137.6 (C), 127.3 (C), 125.9 (CH), 123.4 (CH), 121.4 (CH), 112.7 (CH), 111.3 (CH), 89.2 (C), 76.9 (C), 52.4 (CH₂), 20.7 (CH₃).

2o) acetato de 1-benzil-4-((4-fluorofenil)etnil)piperidin-4-ilo



Sólido amarillento.

Rdto: 80%

P.f.: 45- 47 °C

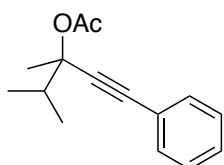
R_f [Hexano: AcOEt (3:1)] = 0.31.

HRMS calcd. para C₂₂H₂₂FNO₂: 351.1635. **HRMS (EI) encontrado:** 351.1636.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.47- 7.39 (m, 2H), 7.38- 7.25 (m, 5H), 7.06- 6.97 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 2 H), 2.76- 2.47 (m, 4H), 2.38- 2.12 (m, 4H), 2.09 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 169.3 (C), 162.6 (d, *J* = 250 Hz, C), 138.2 (C), 133.7 (d, *J* = 8.37 Hz, CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 118.6 (d, *J* = 3.36 Hz, C), 115.5 (d, *J* = 22.19 Hz, CH), 88.0 (C), 85.8 (C), 73.8 (C), 62.7 (CH₂), 49.8 (CH₂), 36.7 (CH₂), 21.9 (CH₃).

2p) acetato de 3,4-dimetil-1-fenilpent-1-in-3-ilo



Aceite amarillo.

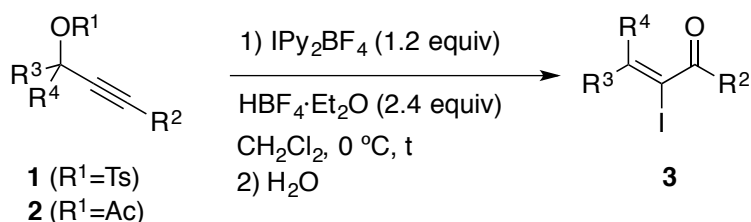
Rdto: 87%

R_f [Hexano:AcOEt (10:1)] = 0.18.

HRMS calcd. para C₁₅H₁₈O₂: 230.1307. **HMRS (EI) encontrado:** 230.1305.

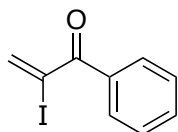
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.47- 7.42 (m, 2H), 7.32- 7.27 (m, 2H), 2.28 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 169.3 (C), 131.8 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 122.8 (C), 88.5 (C), 85.6 (C), 79.4 (C), 37.5 (CH), 23.3 (CH₃), 22.0 (CH₃), 17.6 (CH₃), 17.3 (CH₃).

4.2.5 α -yodoenonas 3.Esquema 4.6. Procedimiento general para la síntesis de las α -yodoenonas 3.

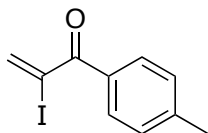
En un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte de Ar se disuelven a 0° C el tosilato **1** o el acetato **2** correspondientes (0,25 mmol, 1 equiv) y el reactivo IPy₂BF₄ (112 mg, 0.3 mmol, 1.2 equiv) en 5mL de CH₂Cl₂ anhidro. A continuación se añade a esa temperatura²⁷⁸ y agitando vigorosamente HBF₄·Et₂O (82 μ L, 0.6 mmol, 2.4 equiv)²⁷⁹ y se mantiene la mezcla de reacción en esas condiciones experimentales durante 30 minutos²⁸⁰. A continuación se añaden 5 mL de H₂O y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de Na₂S₂O₃ (5 mL), se secan con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía flash en sílica.

3a) 2-yodo-1-fenilprop-2-en-1-ona



Aceite amarillo.

R_{dto}: 94% a partir de **1a**; 86% a partir de **2a**.R_f [Hex:AcOEt (20:1)] = 0.34.HRMS (EI) m/z: [M]⁺ calcd. para C₉H₇IO: 257.9543.
encontrado: 257.9542.¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H).¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 191.7 (C), 138.2 (CH₂), 133.8 (C), 133.1 (CH), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 107.9 (C).3b) 2-yodo-1-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona²⁷⁸ Para los derivados **3r** y **3q**, la temperatura de la reacción se disminuyó hasta -20°C.²⁷⁹ La cantidad de HBF₄·Et₂O se ajustó a 1.2 equivalentes para las iodoenonas **3ñ** y **3p**.²⁸⁰ El tiempo de reacción fue de 15 minutos para las iodoenonas **3j** y **3k**, y de 5 minutos para **3n**.



Aceite amarillo.

Rdto: 79% a partir de **1b**.

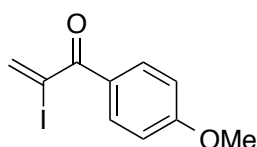
R_f [Hex:AcOEt (20:1)] = 0.32.

HRMS calcd. para C₁₀H₉IO: 271.9696. **HRMS (EI) encontrado:** 271.9698.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 191.5 (C), 144.3 (C), 137.3 (CH₂), 131.1 (C), 130.2 (CH), 129.3 (CH), 107.7 (C), 21.7 (CH₃).

3c) 2-yodo-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona



Aceite amarillo incoloro.

Rdto: 75% a partir de **2c**.

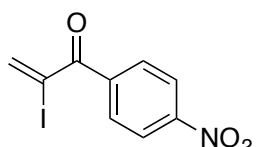
R_f [Hex:AcOEt (5:1)] = 0.32.

HRMS calcd. para C₁₀H₉IO₂: 287.9645. **HRMS (EI) encontrado:** 287.9647.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 190.6 (C), 163.9 (C), 135.8 (CH₂), 132.6 (CH), 126.1 (C), 113.9 (CH), 106.8 (C), 55.6 (CH₃).

3d) 2-yodo-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona



Sólido blanco.

P.f.: 87- 89 °C.

Rdto: 80% a partir de **1d**.

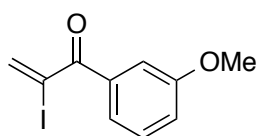
R_f [Hex:AcOEt (10:1)] = 0.12.

HRMS calcd. para C₉H₆INO₃: 302.9397. **HRMS (EI) encontrado:** 302.9392.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 190.5 (C), 150.6 (C), 140.6 (CH₂), 139.6 (C), 131.0 (CH), 124.1 (CH), 107.6 (C).

3e) 2-yodo-1-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona



Aceite Amarillo claro.

Rdto: 81% a partir de **1e**.

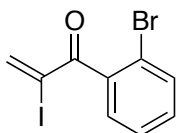
R_f [Hex:AcOEt (10:1)] = 0.25.

HRMS calcd. para C₁₀H₉IO₂: 287.9645. **HRMS (EI) encontrado:** 287.9647.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.41-7.37 (m, 2H), 7.36- 7.33 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 192.0 (C), 160.1 (C), 138.8 (CH₂), 135.4 (C), 129.9 (CH), 123.0 (CH), 120.0 (CH), 114.6 (CH), 108.2 (C), 55.9 (CH₃).

3f) 1-(2-bromofenil)-2-yodoprop-2-en-1-ona



Aceite amarillo.

Rdto: 84% a partir de **1f**; 76% a partir de **2f**.

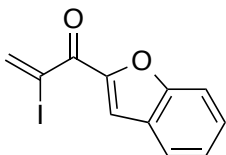
R_f [Hex:AcOEt (20:1)] = 0.25.

HRMS (EI) para C₉H₆BrIO: 335.8659. **HRMS (EI) encontrado:** 335.8647.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.66- 7.61 (m, 1H), 7.44- 7.28 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 2.2Hz, 1H), 6.9 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 191.5 (C), 143.4 (CH₂), 137.9 (C), 133.6 (CH), 132.0 (CH), 129.2 (CH), 127.6 (CH), 119.9 (C), 111.9 (C).

3g) 1-(benzofuran-2-il)-2-yodoprop-2-en-1-ona



Sólido blanco.

P.f.: 82°C (descomposición).

Rdto: 36% a partir de **1g**, 34% a partir de **2g**.

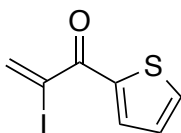
R_f [Hex:AcOEt (5:1)] = 0.25.

HRMS (EI) para C₁₁H₇IO₂: 297.9492. **HRMS (EI) encontrado:** 297.9491.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.78- 7.73 (m, 1H), 7.66- 7.60 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.37- 7.33 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 179.8 (C), 156.3 (C), 148.4 (C), 138.2 (CH₂), 128.9 (CH), 126.7 (C), 124.3 (CH), 123.5 (CH), 117.3 (CH), 112.6 (CH), 106.0 (C).

3h) 2-yodo-1-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona



Aceite anaranjado.

Rdto: 86% a partir de **2h**.

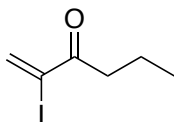
R_f [Hex:AcOEt (10:1)] = 0.28.

HRMS calcd. para C₇H₅IOS: 263.9109. **HRMS (EI) encontrado:** 263.9106.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.78- 7.72 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 184.1 (C), 139.4 (C), 136.4 (CH₂), 136.1 (CH), 135.6 (CH), 128.7 (CH), 105.8 (C).

3i) 2-yodohex-1-en-3-ona



Aceite naranja claro.

Rdto: 85% a partir de **1i**.

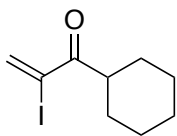
R_f [Hex: CH₂Cl₂ (3:1)] = 0.15.

HRMS calcd. para C₆H₉IO: 223.9734. **HRMS (EI) encontrado:** 223.9736.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.71 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 195.5 (C), 137.7 (CH₂), 113.8 (C), 38.9 (CH₂), 18.6 (CH₂), 14.1 (CH₃).

3j) 1-ciclohexil-2-yodoprop-2-en-1-ona



Aceite naranja.

Rdto: 77% a partir de **1j**.

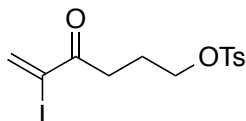
R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.38.

HRMS calcd. para C₉H₁₃IO: 264.0009. **HRMS (EI) encontrado:** 264.0011.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.15 (tt, *J* = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 1.90- 1.77 (m, 4H), 1.76- 1.67 (m, 1H), 1.53- 1.18 (m, 5H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 199.0 (C), 137.1 (CH₂), 113.3 (C), 44.6 (CH), 30.1 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.1 (CH₂).

3k) 4-metilbencenosulfonato de 5-yodo-4-oxohex-5-en-1-ilo



Aceite amarillo.

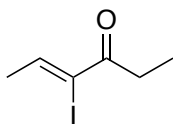
Rdto: 82% a partir de **1k**.

R_f [Hex: AcOEt (5:1)] = 0.12.

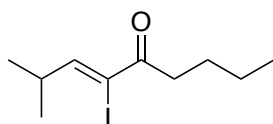
HRMS calcd. para C₉H₁₃IO: 393,9736. **HRMS (EI) encontrado:** 393,9737.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.03 (m, 2H).

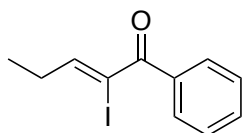
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 193.5 (C), 144.9 (C), 138.1 (CH₂), 132.8 (C), 129.9 (CH), 127.8 (CH), 112.2 (C), 69.3 (CH₂), 31.9 (CH₂), 23.7 (CH₂), 21.7 (CH₃).

3l) (Z)-4-yodohex-4-en-3-ona

Aceite amarillo claro.

Rdto: 82% a partir de **1l**.**Z/E** > 20:1.**R_f** [Hex: AcOEt (10:1)] = 0.43.**HRMS calcd. para C₆H₉IO:** 223.9699. **HRMS (EI) encontrado:** 223.9698.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.14 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.86 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 195.3 (C), 146.8 (CH), 113.7 (C), 31.2 (CH₂), 23.9 (CH₃), 9.1 (CH₃).**3m) (Z)-4-yodo-2-metilnon-3-en-5-ona**

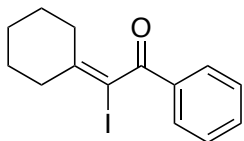
Aceite amarillo claro.

Rdto: 77% a partir de **1m**.**Z/E** = 14:1.**R_f** [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.32.**HRMS calcd. para C₁₀H₁₇IO:** 281.0399. **HRMS (EI) encontrado:** 281.0397.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.92- 2.78 (m, 1H), 2.8 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.6 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (hex, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 195.3 (C), 157.2 (CH), 109.7 (C), 37.6 (CH₂), 37.4 (CH), 27.1 (CH₂), 22.3 (CH₂), 20.8 (CH₃), 13.9 (CH₃).**3n) (Z)-2-yodo-1-fenilpent-2-en-1-ona**

Aceite amarillento.

Rdto: 71% a partir de **2n**.**Z/E** > 20:1.**R_f** [Hex: AcOEt (40:1)] = 0.13.**HRMS calcd. para C₁₁H₁₁IO:** 285.9858. **HRMS (EI) encontrado:** 285.9855.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.75- 7.68 (m, 2H), 7.61- 7.54 (m, 1H), 7.50- 7.43 (m, 2H), 6.64 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 2.48 (quint, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7 Hz, 3H).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 192 (C), 155.6 (CH), 135.8 (C), 132.4 (CH), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 107.9 (C), 31.3 (CH₂), 12.0 (CH₃).

3ñ) 2-ciclohexilideno-2-yodo-1-feniletan-1-ona



Aceite amarillento.

Rdto: 80% a partir de **2ñ**.

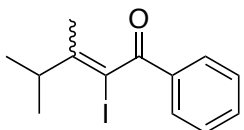
R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.27.

HRMS calcd. para C₁₄H₁₅IO: 326.0165. **HRMS (EI) encontrado:** 326.0168.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.09- 7.93 (m, 2H), 7.69- 7.56 (m, 1H), 7.55- 7.42 (m, 2H), 2.66- 2.49 (m, 2H), 2.32- 2.16 (m, 2H), 1.79- 1.68 (m, 2H), 1.67- 1.54 (m, 2H), 1.51- 1.41 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 193.6 (C), 150.0 (C), 134.4 (C), 134.1 (CH), 130.4 (CH), 129.2 (CH), 88.1 (C), 39.3 (CH₂), 33.7 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.8 (CH₂), 26.2 (CH₂).

3p) 2-yodo-3,4-dimetil-1-fenilpent-2-en-1-ona



Aceite amarillento.

Rdto: 66% a partir de **2o**.

Z/E = 5:1.

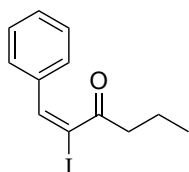
R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.23.

HRMS calcd. para C₁₄H₁₅IO: 314.0168. **HRMS (EI) encontrado:** 314.0171.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) Isómero mayoritario = 8.03- 7.93 (m, 2H), 7.67 -7.56 (m, 1H), 7.55 -7.43 (m, 2H), 2.85- 2.53 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). Isómero minoritario = 8.03- 7.93 (m, 2H), 7.67 -7.56 (m, 1H), 7.55 -7.43 (m, 2H), 3.29 -3.03 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) Isómero mayoritario = 193.2 (C), 151.0 (C), 133.8 (C), 133.7 (CH), 130.0 (CH), 128.7 (CH), 91.1 (C), 33.9 (CH), 20.7 (CH₃), 19.8 (CH₃). Isómero minoritario = 193.0 (C), 149.7 (C), 133.8 (C), 133.7 (CH), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 89.1 (C), 39.2 (CH), 20.9 (CH₃), 14.7 (CH₃).

3q (E) (E)-2-yodo-1-fenilhex-1-en-3-ona



Aceite amarillento.

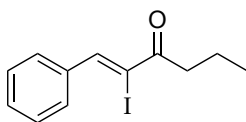
Rdto: 21% de un 45% de una mezcla Z/E = 1:1 a partir de **2q**.

R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.31.

HRMS calcd. para C₁₂H₁₃IO: 300.0011. **HRMS (EI) encontrado:** 300.0010.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.42 (s, 1H), 7.35- 7.29 (m, 3H), 7.22- 7.15 (m, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.67- 1.51 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 203.6 (C), 142.9 (CH), 136.5 (C), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 97.4 (C), 42.4 (CH₂), 17.8 (CH₂), 13.7 (CH₃).

3q (Z) (Z)-2-yodo-1-fenilhex-1-en-3-ona

Aceite amarillento.

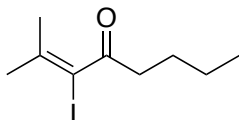
Rdto: 19% de un 45% de una mezcla Z/E = 1:1 a partir de **2q**.

R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.21.

HRMS calcd. para C₁₂H₁₃IO: 300.0011. **HRMS (EI) encontrado:** 300.0010.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.05 (s, 1H), 7.84- 7.77 (m, 2H), 7.51- 7.44 (m, 3H), 2.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.87- 1.72 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 196.1 (C), 146.6 (CH), 135.9 (C), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 107.9 (C), 40.3 (CH₂), 18.7 (CH₂), 13.9 (CH₃).

3r) 3-yodo-2-metiloct-2-en-4-ona

Aceite amarillento.

Rdto: 54% a partir de **2r**.

R_f [Hex: AcOEt (40:1)] = 0.24.

HRMS (EI) calcd. para C₉H₁₅IO: 266.0203. **HRMS (EI) encontrado:** 266.0201.

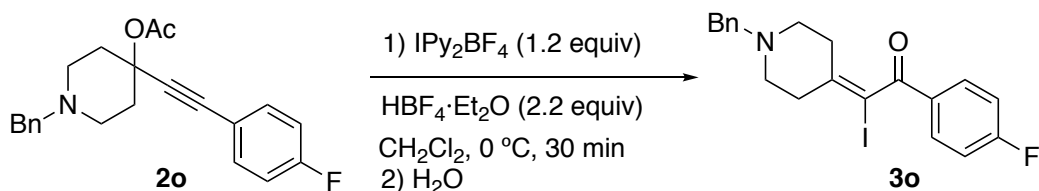
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.69- 1.55 (m, 2H), 1.44- 1.28 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 202.3 (C), 144.3 (C), 95.4 (C), 40.5 (CH₂), 30.3 (CH₃), 26.4 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.9 (CH₃), 13.9 (CH₃).

Preparación a escala gramo de 3a.

En un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte de Ar se disuelven a 0°C el tosilato **1a** (1.7 g, 6 mmol) y el reactivo IPy₂BF₄ (2.7 g, 7.2 mmol, 1.2 equiv) en 120 mL de CH₂Cl₂ anhidro. A continuación se añade a esa temperatura HBF₄·Et₂O (2 mL 14.4 mmol, 2.4 equiv) con agitación vigorosa y se mantiene la reacción en las mismas condiciones experimentales durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se añaden 120 mL de H₂O a la mezcla de reacción y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de Na₂S₂O₃ (120 mL). Se secan con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se concentra a presión reducida. El residuo así obtenido se purifica por columna cromatográfica en sílica (hexano/acetato de etilo 20:1) para obtener la α-yodoenona **3a** con un 94% de rendimiento aislado (1.44g).

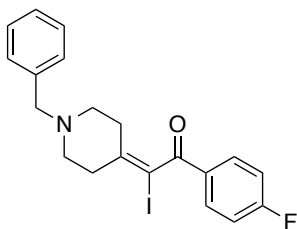
Preparación de la α -yodoenona **3o**.



Esquema 4.7. Procedimiento representativo para la síntesis del derivado **3o**.

El reactivo IPy_2BF_4 (112 mg, 0.3 mmol, 1.2 equiv) se disuelve en 4 mL de CH_2Cl_2 anhidro en un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte de Ar y a 0°C . A continuación se añade a esa temperatura $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (41 μL , 0.3 mmol, 1.2 equiv) con agitación vigorosa seguido de una disolución de **2o** (0.25 mmol, 1 equiv) y $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (34 μL , 0.25 mmol, 1 equiv) en 1 mL de CH_2Cl_2 anhidro. La agitación se mantiene a esa temperatura durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se añaden 5 mL de H_2O a la mezcla de reacción y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL). Se secan con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo así obtenido se purifica mediante columna cromatográfica en sílica (hexano/acetato 3:1) para obtener la yodoenona **3o** con un rendimiento aislado de 60% (65 mg).

3o) 2-(1-bencilpiperidin-4-ilideno)-1-(4-fluorofenil)-2-yodoetan-1-ona



Aceite amarillento.

Rdto: 60%.

R_f [Hex: AcOEt (3:1)] = 0.29.

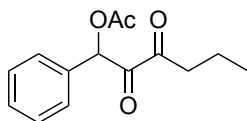
HRMS calcd. para C₂₀H₁₉FINO: 435.0486. **HRMS (EI) encontrado:** 435.0495.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.01-7.81 (m, 2H), 7.37- 7.23 (m, 5H), 7.17-7.11 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.75- 2.65 (m, 2H), 2.64- 2.57 (m, 2H), 2.44- 2.28 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 191.8 (C), 166.6 (C, d, $J = 256.7$ Hz), 147.4 (C), 138.4 (C), 133.1 (CH, d, $J = 9.4$ Hz), 130.7 (C, d, $J = 3$ Hz), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 116.5 (CH, d $J = 22.1$ Hz), 88.9 (CH), 62.7 (CH_2), 54.1 (CH_2), 54.0 (CH_2), 38.6 (CH_2), 33.1 (CH_2).

4.2.6 Datos experimentales para los productos 4.

4q) Acetato de 2,3-dioxo-1-fenilhexilo



Aceite amarillento.

Rdto: 21%.

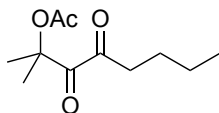
R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.10.

HRMS calcd. para C₁₄H₁₆O₄: 248.1049. **HRMS (EI) encontrado:** 248.1048.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.51- 7.44 (m, 2H), 7.43- 7.36 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 2.75 (dt, *J* = 17.7, 7.3 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 17.7, 7.2 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.62- 1.45 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.4 (C), 191.0 (C), 170.5 (C), 131.4 (C), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 76.1 (CH), 38.4 (CH₂), 20.5 (CH₃), 16.3 (CH₂), 13.4 (CH₃).

4r) Acetato de 2-metil-3,4-dioxooctan-2-ilo



Aceite amarillento.

Rdto: 26%.

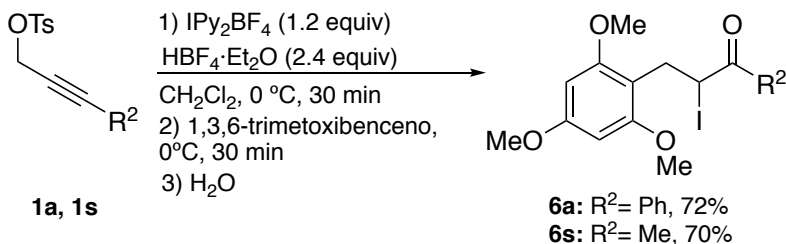
R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.15.

HRMS calcd. para C₁₁H₁₈O₄: 214.1205. **HRMS (EI) encontrado:** 214.1204.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.57- 1.48 (m, 2H), 1.41- 1.25 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 199.9 (C), 198.3 (C), 172.4 (C), 82.6 (C), 36.5 (CH₂), 25.2 (CH₂), 24.7 (CH₃), 22.5 (CH₂), 21.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).

4.2.7 Síntesis de los productos 6.

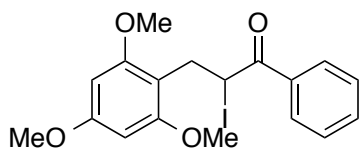


Esquema 4.8. Procedimiento representativo para la síntesis de los productos 6.

El correspondiente tosilato **1** (0.25 mmol) y el reactivo IPy₂BF₄ (112 mg, 0.3 mmol, 1.2 equiv) se disuelven en 5 mL de CH₂Cl₂ anhidro a 0°C en un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte de Ar. A continuación se añade HBF₄·Et₂O (82 μL, 0.6 mmol, 2.4 equiv) a esa temperatura con agitación vigorosa y la mezcla de reacción se mantiene

bajo esas condiciones experimentales durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se añade 1,3,6-trimetoxibenzene (126 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) a 0°C y la mezcla de reacción se mantiene en las mismas condiciones experimentales 30 minutos adicionales. Se añaden 5 mL de H₂O y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de Na₂S₂O₃ (5 mL), después se secan con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se concentra a presión reducida. El crudo así obtenido se purifica por columna cromatográfica en silica previamente desactivada con una mezcla 10:1 de hexano/ Et₃N y se eluye con hexano/ acetato de etilo 10:1.

6a) 2-yodo-1-fenil-3-(2,4,6-trimetoxifenil)propan-1-ona.



Sólido blanco.

P.f.: 110 °C (descomposición).

Rdto: 72%.

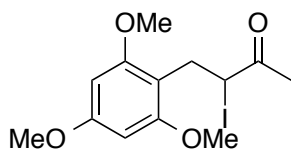
R_f [Hex: AcOEt (10:1)] = 0.30.

HRMS calcd. para C₁₈H₂₀IO₄: 427.0402. **HRMS (ESI) encontrado (M+H):** 427.0401.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.02- 7.94 (m, 2H), 7.6- 7.53 (m, 1H), 7.50- 7.42 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.84 (dd, *J* = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 9H), 3.63 (dd, *J* = 14.5, 8.7 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 14.5, 6.1 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 195.2 (C), 160.2 (C), 159.1 (C), 134.5 (C), 133.1 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 108.1 (C), 90.6 (CH), 55.7 (CH₃), 55.3 (CH₃), 28.4 (CH₂), 26.6 (CH).

6s) 3-yodo-4-(2,4,6-trimetoxifenil)butan-2-ona.



Sólido blanco.

P.f.: 70 °C (descomposición).

Rdto: 72%.

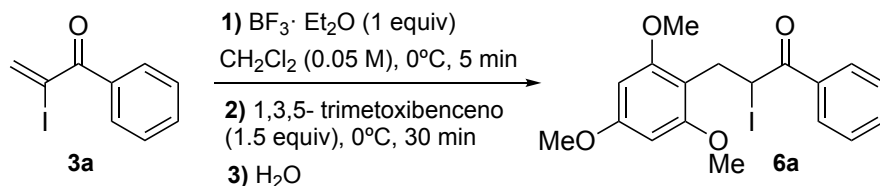
R_f [Hex: AcOEt (10:1)] = 0.25.

HRMS calcd. para C₁₃H₁₈IO₄: 365.0249. **HRMS (ESI) encontrado (M+H):** 365.0248.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.12 (s, 2H), 4.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.8 (s, 9H), 3.35 (dd, *J* = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 203.7 (C), 160.5 (C), 159.0 (C), 107.7 (C), 90.7 (CH), 55.7 (CH₃), 55.4 (CH₃), 33.3 (CH₃), 29.0 (CH₂), 25.4 (CH).

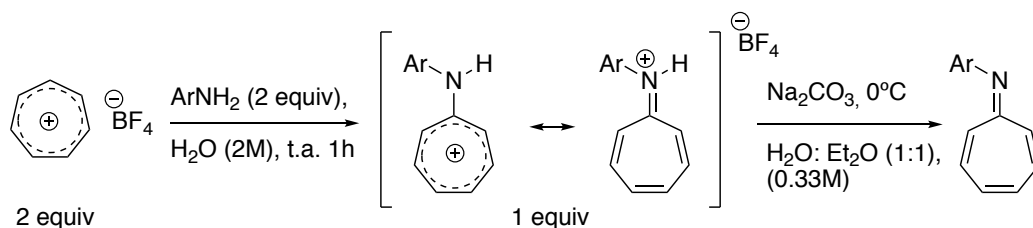
Síntesis de 6a a partir de la α -yodoenona 3a.



La α -yodoenona **3a** (65 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) se disuelve en 5 mL de CH_2Cl_2 en un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte de Ar. A continuación se añade $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (31 μL , 0.25 mmol, 1 equiv) y la mezcla resultante se enfría a 0°C . A esa temperatura se añade 1,3,6-trimetoxibenzene (63 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv) y se mantiene la agitación durante 30 minutos en esas condiciones experimentales. Transcurrido ese tiempo, se añaden 5 mL de H_2O (5 mL) y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo así obtenido se purifica por columna cromatográfica en silica (eluyente hexano/ acetato de etilo 10:1) para la obtención de **7a** con un 94% de rendimiento aislado (100 mg).

4.2.8 Síntesis de *N*-arilazaheptafulvenos **7**.

Los *N*-arilazaheptafulvenos **7** se sintetizaron de acuerdo al método descrito en 1977 por Kanemasa²⁸¹ a partir de la sal tetrafluoroborato de tropilio y la correspondiente amina aromática (**Esquema 4.9**).



Esquema 4.9. Procedimiento representativo para la síntesis derivados **7**.

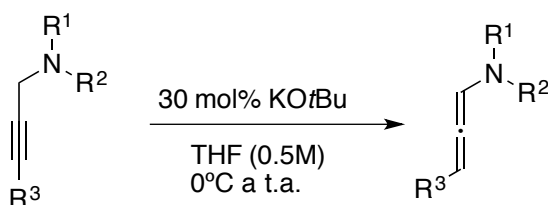
A una suspensión de tetrafluoroborato de tropilio (2 equiv, 0.04 mol, 7.12 g) en 10 mL de H_2O se le añaden en una porción 2 equiv de la anilina correspondiente finamente triturada. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, se baja la temperatura de la reacción a 0°C y se obtiene un precipitado naranja que corresponde a la sal de tetrafluoroborato de 8-aril-8-azaheptafulvenio X. El precipitado se recoge por filtración lavando repetidas veces con Et_2O y se recrystaliza con isopropanol.

²⁸¹ K. Sanechika., S. Kajigaeshi., S. Kanemasa., *Synthesis* 1977, 3, 202.

A continuación, se añaden 10 mL de una disolución acuosa de Na₂CO₃ al 10% con agitación vigorosa sobre una suspensión de tetrafluoroborato de 8-aryl-8-azaheptafulvenio X (1 equiv, 0.01mol) en una mezcla de H₂O (15 mL) y Et₂O (15 mL) a 0°C. En unos minutos, la fase orgánica se vuelve naranja y se separa de la acuosa y se lava esta última con Et₂O (2x 15mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida para dar lugar a un sólido naranja que se purifica por recristalización en pentano o a un aceite naranja. Los datos experimentales obtenidos para los arilazaheptafulvenos 7 se corresponden con los descritos previamente en la bibliografía.²⁸²

4.2.9 Síntesis de las alenamidas 8.

Las alenamidas 8²⁸³ se sintetizaron a partir de las correspondientes *N*-sulfonil o *N*-carbonil propargilaminas²⁸⁴ a través de un proceso de isomerización promovido por base (**Esquema 4.10**).



Esquema 4.10. Procedimiento representativo para la síntesis de las alenamidas 8.

A una disolución de *N*-sulfonil o *N*-carbonil propargilamina (1 equivalente) en THF anhidro (0.5 M) bajo atmósfera inerte de N₂ se le añade KOtBu (30 mol%) en porciones a 0°C. A continuación, se deja agitando la reacción a temperatura ambiente durante al menos 12h, al cabo de las cuales se diluye la mezcla de reacción con Et₂O. Se filtra sobre celita y se lava el residuo sólido con abundante Et₂O. El filtrado se concentra a vacío y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna empleando sílica desactivada previamente.

Los datos experimentales obtenidos para las alenamidas 8 se corresponden con los descritos previamente en la bibliografía.²⁸⁵

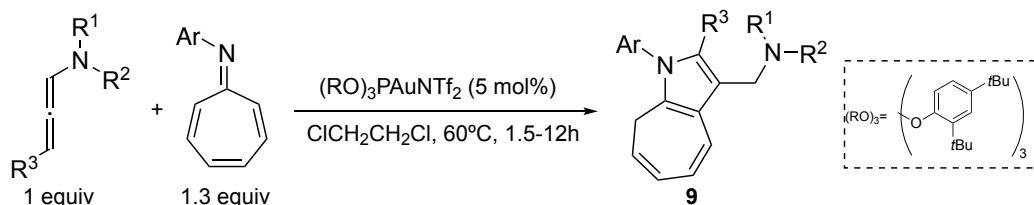
²⁸² Ref. 281: K. Sanechika., S. Kajigaeshi., S. Kanemasa., *Synthesis* **1977**, 3, 202.

²⁸³ Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11552.

²⁸⁴ Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Chem Commun* **2005**, 2008.

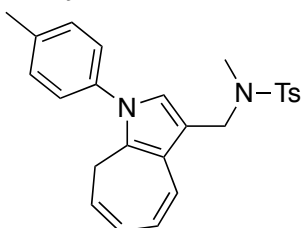
²⁸⁵ *Tesis Doctoral* de Cristina Hernández Díaz, Universidad de Oviedo, **2016**.

4.2.10 Productos de cicloadición [8+2] 9.



Esquema 4.11. Procedimiento general para la síntesis de los derivados 9.

Se prepara bajo atmósfera inerte de Ar una disolución de la alenamida (0.2 mmol, 1 equiv) y el azaheptafulveno (0.26 mmol, 1.3 equiv) en 4 mL de DCE (0.05M) anhidro. A esa disolución se le añaden 11 mg del catalizador (2,4-di*t*BuC₆H₃O)₃PAuNTf₂. Se calienta la mezcla de reacción a 60°C y se monitoriza por TLC. Cuando no se detecta alenamida, se adicionan 5.2 mg de PPh₃ (10 mol%). El exceso de disolvente clorado se elimina a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en alúmina neutra.

9a) *N*,4-dimetil-*N*-[[1-(*p*-tolil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]bencenosulfonamida.

Sólido blanco.

P.f.: 51 (descomposición)

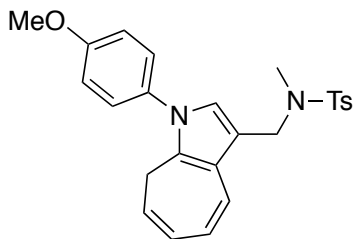
Rdto: 95%

 λ_{\max} : 234 nmR_f [Hex:AcOEt (5:1)] = 0.30.HRMS calcd. para C₂₅H₂₆N₂O₂S: 418.1715. HRMS (EI) encontrado: 418.1714.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.24 (dd, *J* = 11.2, 5.90 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 10.1, 5.51 Hz, 1H), 5.40 (dt, *J* = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.06 (d, *J* = 6.1, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.2 (C), 137.2 (C), 136.5 (C), 134.1 (C), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 127.67 (CH), 126.2 (C), 125.3 (CH), 124.9 (CH), 123.4 (CH), 122.3 (CH), 120.5 (C), 120.2 (CH), 115.1 (C), 45.7 (CH₂), 34.1 (CH₃), 24.8 (CH₂), 21.5 (CH₃), 21.1 (CH₃).

9b) *N*,4-dimetil-*N*-[[1-(4-metoxifenil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]bencenosulfonamida.



Sólido blanco.

P.f.: 144 (descomposición)

Rdto: 86%

λ_{\max} : 233 nm

R_f [Hex: AcOEt (5:1)] = 0.21.

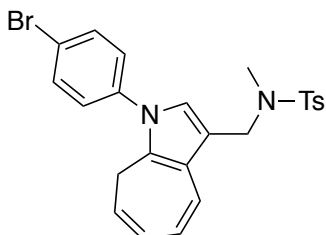
HRMS calcd. para C₂₅H₂₆N₂NaO₃S: 457.1562.

HRMS (ESI) encontrado (M+ Na): 457.1556.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.00- 6.89 (m, 4H), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.37 (dd, *J* = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.35 (dt, *J* = 10.1, 6.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 158.9 (C), 142.5 (C), 135.1 (C), 132.2 (C), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (C), 125.4 (CH), 123.6 (CH), 122.4 (CH), 121.0 (C), 119.9 (CH), 115.7 (C), 114.4 (CH), 54.8 (CH₃), 45.9 (CH₂), 33.9 (CH₃), 24.9 (CH₂), 20.9 (CH₃).

9c) *N*-[[1-(4-bromofenil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida.



Sólido amarillo claro.

P.f.: 65 (descomposición)

Rdto: 79%

λ_{\max} : 229 nm

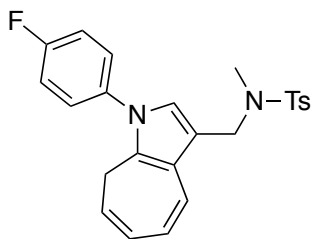
R_f [Hex: AcOEt (10:1)] = 0.23.

HRMS calcd. para C₂₄H₂₄BrN₂O₂S: 482.0742. HRMS (ESI) encontrado (M+H): 483.06652.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.36 (dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.29 (dt, *J* = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 142.6 (C), 138.0 (C), 135.1 (C), 132.3 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 126.8 (CH), 125.8 (C), 125.1 (CH), 124.1 (CH), 121.8 (CH), 121.6 (C), 120.6 (C), 119.9 (CH), 116.5 (C), 45.8 (CH₂), 33.9 (CH₃), 24.8 (CH₂), 20.9 (CH₃).

9d) N-[[1-(4-fluorofenil)-1,8-dihidrociclohepta[b]pirrol-3-il]metil]-N,4-dimetilbencenosulfonamida.



Sólido blanco

P.f.: 149 (descomposición)

Rdto.: 84%

λ_{\max} : 230 nm

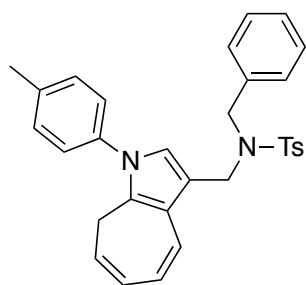
R_f [Hex: AcOEt (5:1)] = 0.18.

HRMS calcd. para $C_{24}H_{23}FN_2NaO_2S$: 445.1362. HRMS (ESI) encontrado (M+Na): 445.1353.

1H -NMR (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 6.44 (s, 1H), 6.37 (dd, J = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.29 (dt, J = 10.3, 6.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.99 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

^{13}C -NMR (75 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 163.5 (C, d, J = 246.7 Hz), 142.5 (C), 135.1 (C, d, J = 3.25 Hz), 135.1 (C), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH, d, J = 8.4 Hz), 126.2 (C), 125.2 (CH), 123.9 (CH), 122.1 (CH), 121.2 (C), 119.8 (CH), 116.2 (C), 115.9 (CH, d, J = 22.8 Hz), 45.8 (CH₂), 33.9 (CH₃), 24.8 (CH₂), 20.9 (CH₃).

9e) N-bencil-4-metil-N-[[1-(*p*-tolil)-1,8-dihidrociclohepta[b]pirrol-3-il]metil]bencenosulfonamida.



Sólido amarillento

P.f.: 55 (descomposición)

Rdto.: 80%

λ_{\max} : 229 nm

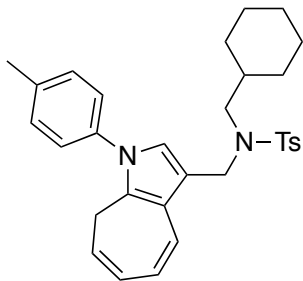
R_f [Hex: CH_2Cl_2 (1:1)] = 0.31.

HRMS calcd. para $C_{31}H_{30}N_2NaO_2S$: 517.1926. HRMS (ESI) encontrado (M+ Na): 517.1920.

1H -NMR (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.21-7.08 (m, 3H), 7.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.99-6.85 (m, 6H), 6.38 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 11.1, 5.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 10.1, 5.59 Hz, 1H), 5.28 (dt, J = 10.3, 6.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

^{13}C -NMR (75 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 142.2 (C), 138.5 (C), 137.5 (C), 136.8 (C), 136.6 (C), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127 (CH), 125.7 (C), 125.3 (CH), 125.3 (CH), 123.3 (CH), 122.5 (CH), 121.3 (C), 119.8 (CH), 115.7 (C), 50.9 (CH₂), 43.1 (CH₂), 24.7 (CH₂), 20.9 (CH₃), 20.6 (CH₃).

9f) *N*-(ciclohexilmetil)-4-metil-*N*-[[1-(*p*-tolil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]bencenosulfonamida.



Sólido blanco

P.f.: 53 (descomposición)

Rdto: 73%

λ_{\max} : 231nm

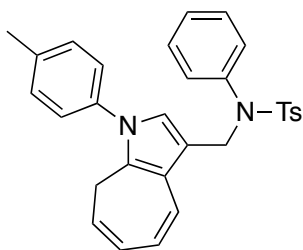
R_f [Hex: CH_2Cl_2 (1:1)] = 0.32.

HRMS calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 500.2497. HRMS (EI) encontrado : 500.2498.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.00- 6.89 (m, 6H), 6.55 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 11.2, 5.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.3 (dt, J = 10.1, 6.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.14 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.88- 1.80 (m, 2H), 1.76- 1.55 (m, 4H), 1.24- 1.10 (m, 3H), 0.99- 0.84 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 142.0 (C), 138.1 (C), 136.9 (C), 136.7 (C), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 126.0 (C), 125.3 (CH), 123.6 (CH), 122.2 (CH), 121.3 (C), 120 (CH), 116.7 (C), 54.6 (CH_2), 44.7 (CH_2), 36.94 (CH), 31.0($2\times\text{CH}_2$), 26.7(CH_2), 26.1($2\times\text{CH}_2$), 24.8(CH_2), 20.9 (CH_3), 20.6 (CH_3).

9g) *N*-fenil-4-metil-*N*-[[1-(*p*-tolil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]bencenosulfonamida.



Sólido amarillento.

P.f.: 55 (descomposición)

Rdto: 85%

λ_{\max} : 231 nm

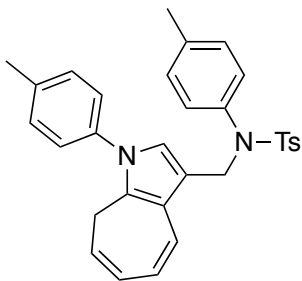
R_f [Hex: CH_2Cl_2 (1:1)] = 0.34.

HRMS calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 481.1949. HRMS (ESI) encontrado ($\text{M} + \text{H}$): 481.18724.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08- 6.89 (m, 3H), 6.92- 6.77 (m, 6H), 6.58 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 11.2, 6 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 10.1, 5.8 Hz, 1H), 5.27 (dt, J = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.04 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 142.5 (C), 139.9 (C), 136.8 (C), 136.8 (C), 136.5 (C), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 126.0 (C), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 123.5 (CH), 122.4 (CH), 121.0 (C), 120.0 (CH), 116.3 (C), 46.6 (CH_2), 24.9 (CH_2), 20.9 (CH_3), 20.5 (CH_3).

9h) **4-metil-N-(*p*-tolil)-N-[[1-(*p*-tolil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]bencenosulfonamida.**



Sólido amarillento.

P.f.: 56 (descomposición)

Rdto: 80%

λ_{\max} : 228 nm

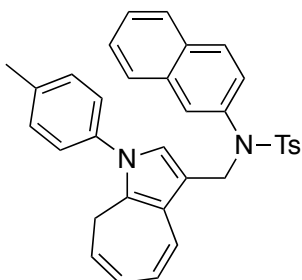
R_f [Hex: CH₂Cl₂ (1:1)] = 0.31.

HRMS calcd. para C₃₁H₃₀N₂NaO₂S: 517.1926. HRMS (ESI) encontrado (M+ Na): 517.1920.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.94- 6.79 (m, 8H), 6.61 (s, 1H), 6.40 (dd, *J* = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.28 (dt, *J* = 10.1, 6.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 142.5 (C), 137.2 (C), 136.8 (C), 136.7 (C), 136.6 (C), 136.5 (C), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.0 (C), 125.6 (CH), 125.4 (CH), 123.5 (CH), 122.4 (CH), 121.0 (C), 120 (CH), 116.4 (C), 46.6 (CH₂), 24.9 (CH₂), 20.9 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃).

9i) **4-metil-N-(naftalen-2-il)-N-[[1-(*p*-tolil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]bencenosulfonamida.**



Sólido amarillento.

P.f.: 58 (descomposición)

Rdto: 67% (10:1)

λ_{\max} : 229 nm

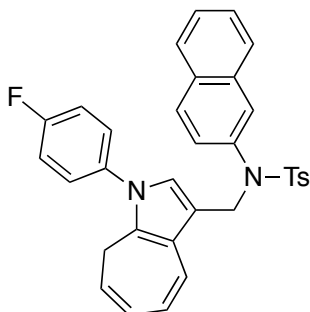
R_f [Hex: CH₂Cl₂ (3:1)] = 0.28.

HRMS calcd. para C₃₄H₃₀N₂O₂S: 530.2028. HRMS (EI) encontrado: 530.2030.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.81- 7.67 (m, 3H), 7.59- 7.44 (m, 4H), 7.41- 7.35 (m, 1H), 7.24- 7.17 (m, 2H), 6.86- 6.68 (m, 6H), 6.60 (s, 1H), 6.39 (dd, *J* = 11.1, 6.1 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 10.1, 6.1 Hz, 1H), 5.25 (dt, *J* = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 142.6 (C), 137.4 (C), 136.7 (C), 136.5 (C), 133.5 (C), 132.6 (C), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (C), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (C), 127.3 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 123.6 (CH), 122.5 (CH), 120.9 (C), 120.0 (CH), 116.3 (C), 46.7 (CH₂), 24.9 (CH₂), 20.9 (CH₃), 20.5 (CH₃).

9j) *N*-[[1-(4-fluorofenil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]-4-metil-*N*-(naftalen-2-il)benzenosulfonamida.



Sólido amarillento.

P.f.: 67 (descomposición)

Rdto: 72% (10:1)

λ_{\max} : 229 nm

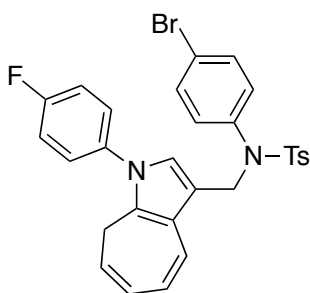
R_f [Hex: AcOEt (10:1)] = 0.33.

HRMS calcd. para $C_{33}H_{27}FN_2NaO_2S$: 557.1675. HRMS (ESI) encontrado ($M^+ Na$): 557.1669.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.82- 7.77 (m, 1H), 7.76- 7.67 (m, 2H), 7.59- 7.45 (m, 4H), 7.42- 7.35 (m, 1H), 7.23- 7.15 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.65- 6.44 (m, 5H), 6.38 (dd, J = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 5.22 (dt, J = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.87 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 161.3 (C, d, J = 246.6 Hz), 142.7 (C), 137.3 (C), 136.6 (C), 135.0 (C), 135.0 (C, d, J = 3.3 Hz), 132.6 (C), 129.4 (C), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 127.1 (CH, d, J = 7.9 Hz), 127.0 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 125.4 (C), 123.8 (CH), 116.6 (C), 115.7 (CH, d, J = 22.2 Hz), 115.9 (CH), 46.6 (CH_2), 24.7 (CH_2), 20.9 (CH_3).

9k) *N*-(4-bromofenil)-*N*-[[1-(4-fluorofenil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]-4-metilbenzenosulfonamida.



Sólido amarillento.

P.f.: 71 (descomposición)

Rdto: 70% (3:1)

λ_{\max} : 229 nm

R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.24.

HRMS calcd. para $C_{29}H_{24}BrFN_2NaO_2S$: 585.0624. HRMS (ESI) encontrado ($M^+ Na$): 585.0618.

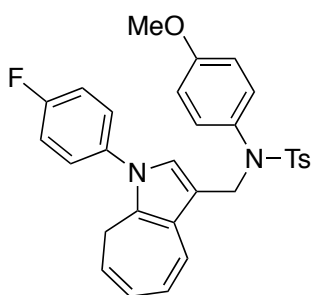
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) Isómero mayoritario= 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67- 6.59 (m, 4H), 6.43- 6.37 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 10.6, 7.3 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.89 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).

δ (ppm) Isómero minoritario= 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12- 7.0 (m, H), 6.93- 6.88 (m, 1H), 6.88- 6.83 (m, 2H), 6.75- 6.54 (m, 2H), 6.48- 6.34 (m, 5H), 6.22- 6.04 (m, 2H), 5.29- 5.15 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.00 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) Isómero mayoritario= 161.5 (C, d, J = 247.7 Hz), 143.6 (C), 138.2 (C), 135.0 (C, d, J = 3.3 Hz), 131.8 (CH), 130.7 (CH), 129.6 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH, d, J = 8.9 Hz), 126.1 (C), 126.0 (C), 124.7 (CH), 124.3 (C), 123.6 (CH), 122.5 (CH), 121.5 (C), 120.1 (CH), 116.2 (CH, d, J = 22.8 Hz), 115.4 (C), 46.4 (CH_2), 24.6 (CH_2), 21.6 (CH_3).

δ (ppm) Isómero minoritario= 162.0 (C, d, J = 240.7 Hz), 135.3 (C), 135.0 (C), 134.1 (C, d, J = 3.3 Hz), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH, d, J = 8.5 Hz), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (C), 126.0 (C), 124.2 (C), 122.8 (CH), 121.9 (CH), 120.3 (C), 119.83, 116.7 (CH, d, J = 22.9 Hz), 116.3 (CH), 115.9 (CH), 115.3 (C), 46.29 (CH_2), 24.33 (CH_2), 21.59 (CH_3).

9l) ***N*-[1-(4-fluorofenil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]-4-metil-*N*-(4-metoxifenil)bencenosulfonamida.**



Sólido amarillento

P.f.: 82 (descomposición)

Rdto: 71%

λ_{max} : 231 nm

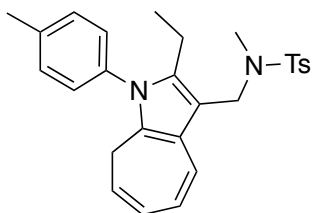
R_f [Hex: AcOEt (10:1)] = 0.30.

HRMS calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{NaO}_3\text{S}$: 537.1624. HRMS (ESI) encontrado ($\text{M} + \text{Na}$): 537.1616.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16- 7.07 (m, 4H), 6.92 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.21 (dd, J = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 5.35 (dt, J = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.96 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 161.5 (C, d, J = 247.3 Hz), 158.8 (C), 143.2 (C), 135.9 (C), 135.1 (C, d, J = 3.3 Hz), 131.7 (C), 130.4 (CH), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH, d, J = 8.2 Hz), 125.7 (C), 125.0 (CH), 123.4 (CH), 122.4 (CH), 120.4 (C), 120.0 (CH), 116.1 (CH, d, J = 22.9 Hz), 115.9 (C), 113.9 (CH), 55.4 (CH_3), 46.8 (CH_2), 24.6 (CH_2), 21.6 (CH_3).

9m) N-[[2-etil-1-(*p*-tolil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]-N,4-dimetilbencenosulfonamida.



Sólido amarillo claro

P.f.: 67 (descomposición)

Rdto: 38%

λ_{\max} : 231 nm

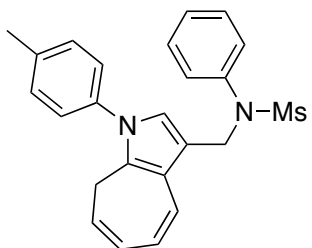
R_f [Hex: CH₂Cl₂ (1:1)] = 0.21.

HRMS calcd. para C₂₇H₃₀N₂NaO₂S: 469.1926. HRMS (ESI) encontrado (M+ Na): 469.1920.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.86- 7.79 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.06- 6.80 (m, 6H), 6.31 (dd, *J* = 11.1, 5.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.32 (dt, *J* = 10.3, 6.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.78- 2.60 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.08- 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ (ppm) 142.5 (C), 137.7 (C), 135.6 (C), 135.3 (C), 134.8 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (C), 125.8 (CH), 125.3 (CH), 123.2 (C), 120.0 (CH), 119.8 (C), 110.5 (C), 44.5 (CH₂), 33.7 (CH₃), 25.16 (CH₂), 20.9 (CH₃), 20.7 (CH₃), 17.9 (CH₂), 15.0 (CH₃).

9n) N-fenil-N-[[1-(*p*-tolil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]metanosulfonamida.



Sólido amarillento

P.f.: 50 (descomposición)

Rdto: 71%

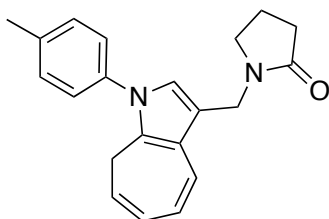
λ_{\max} : 228 nm

R_f [Hex: CH₂Cl₂ (1:2)] = 0.29.

HRMS calcd. para C₂₄H₂₄N₂NaO₂S: 427.1456. HRMS (ESI) encontrado (M+ Na): 427.1448.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.32 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 7.30- 7.29 (m, 1H), 7.11- 6.95 (m, 4H), 6.92- 6.81 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.37 (dd, *J* = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.29 (dt, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 140.2 (C), 136.7 (C), 136.6 (C), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 126.1 (C), 125.4 (CH), 125.4 (CH), 123.5 (CH), 122.5 (CH), 120.7 (C), 120.2 (CH), 116.8 (C), 46.3 (CH₂), 37.3 (CH₃), 24.9 (CH₂), 20.6(CH₃).

9ñ) 1-[[1-(*p*-tolil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]pirrolidin-2-ona.

Sólido amarillo claro

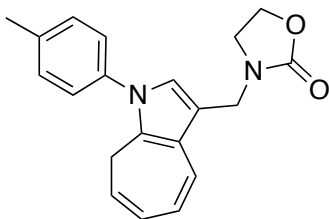
P.f.: 102 (descomposición)

Rdto: 41%

 λ_{\max} : 228 nmR_f [Hex: AcOEt (2:1)] = 0.21.HRMS calcd. para C₂₁H₂₂N₂NaO: 341.1629. HRMS (ESI) encontrado (M+ Na): 341.1624.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.40 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.04- 6.97 (m, 2H), 6.97- 6.88 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.42 (dd, *J* = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.29- 5.25 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.23- 2.04 (m, 5H), 1.37- 1.22 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 173 (C), 136.9 (C), 136.62 (C), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 126.0 (C), 125.8 (CH), 125.4 (CH), 123.4 (CH), 121.9 (CH), 121.0 (C), 120.0 (CH), 117.7 (C), 45.8 (CH₂), 37.4 (CH₂), 30.8 (CH₂), 25.0 (CH₂), 20.6 (CH₃), 17.4 (CH₂).

9o) 3-[[1-(*p*-tolil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil]oxazolidin-2-ona.

Aceite amarillo.

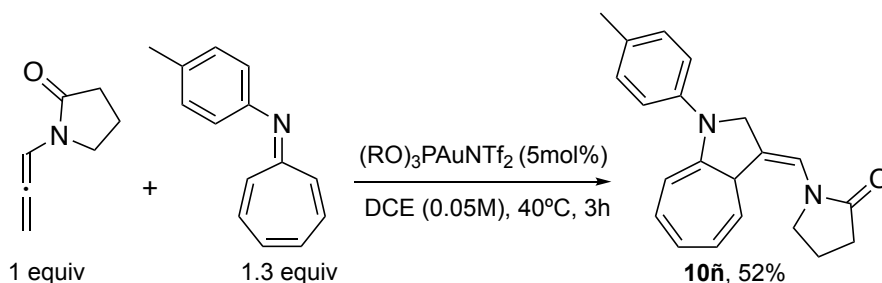
Rdto: 72%

 λ_{\max} : 230 nmR_f [Hex: AcOEt (3:1)] = 0.23.HRMS calcd. para C₂₀H₂₀N₂NaO₂: 343.1422. HRMS (ESI) encontrado (M+ Na): 343.1417.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.23 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.03- 6.90 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 6.37 (dd, *J* = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.33 (dt, *J* = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.45- 3.37 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.78- 2.64 (m, 2H), 2.16 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 157.8 (C), 136.8 (C), 136.7 (C), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 126.2 (C), 125.4 (CH), 125.2 (CH), 123.6 (CH), 122.0 (CH), 120.9 (C), 120.2 (CH), 119.8 (CH), 116.7 (CH), 60.8 (CH₂), 43.4 (CH₂), 39.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 20.6 (CH₃).

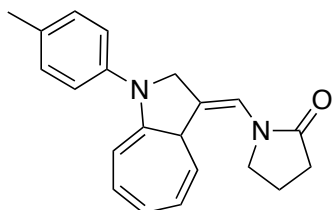
4.2.11 Obtención del derivado 10ñ.



Esquema 4.12. Procedimiento representativo para la síntesis del derivado **10ñ**.

Se prepara bajo atmósfera inerte de argón una disolución de la alenamida (0.2 mmol, 1 equiv) y el azaheptafulveno (0.26 mmol, 1.3 equiv) en 4 mL de DCE (0.05M) anhidro. A esa disolución se le añaden 11 mg del catalizador (2,4-di*t*BuC₆H₃O)₃AuNTf₂. Se calienta la mezcla de reacción a 40°C durante 3h y al cabo de ese tiempo, se adicionan 5.2 mg de PPh₃ (10 mol%). El exceso de disolvente clorado se elimina a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en alúmina neutra inmediatamente después de eliminar el disolvente y usando como eluyente una mezcla de Hexano: Acetato de etilo (5:1). El derivado **10ñ** se obtiene como un sólido blanco- amarillento con un 52% de rendimiento aislado.

10ñ) **(E)-1-[[1-(*p*-tolil)-1,3a-dihidrociclohepta[b]pirrol-3(2H)-ilideno]metil]pirrolidin-2-ona.**



Sólido amarillo claro.

P.f.: 94 (descomposición)

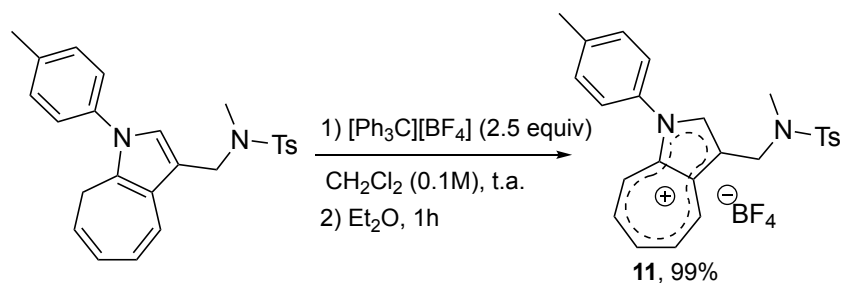
Rdto: 52%

R_f [Hex: AcOEt (5:1)] = 0.33.

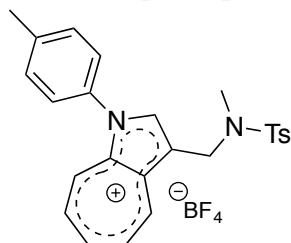
HRMS calcd. para C₂₁H₂₂N₂NaO: 341.1629. HRMS (ESI) encontrado (M+ Na): 341.1624.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.37- 7.29 (m, 1H), 7.19- 7.12 (m, 2H), 7.06- 6.99 (m, 2H), 6.88- 6.77 (m, 1H), 6.49- 6.39 (m, 2H), 6.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.16- 5.04 (m, 1H), 4.33 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.90- 3.82 (m, 1H), 3.65 (td, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 3.13- 3.08 (m, 1H), 2.92 (td, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.09- 1.94 (m, 2H), 1.37- 1.13 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 173.0 (C), 140.4 (C), 140.1 (C), 132.2 (C), 131.7 (CH), 129.6 (CH), 126.6, (CH) 120.3 (CH), 120.01 (CH), 120.0 (CH), 118.9 (CH), 118.1 (C), 95.7 (CH), 57.4 (CH₂), 46.1 (CH), 46.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 20.5 (CH₃), 17.8 (CH₂).

4.2.12 Obtención de la sal de azaazulenio **11**.²⁸⁶Esquema 4.13. Procedimiento representativo para la obtención del derivado **11**.

Se disuelve el derivado **9a** (0.12 mmol, 50 mg, 1 equiv) en 1.2 mL de CH_2Cl_2 anhidro a temperatura ambiente y se adiciona la sal tetrafluoroborato de tritilo. Transcurridos 5 minutos, se elimina el disolvente clorado a vacío y se añaden 2 mL de Et_2O . Se filtra el sólido en suspensión y se lava repetidas veces con Et_2O y finalmente se seca a vacío. Se obtiene de esta manera la sal de azaazulenio **11** como un sólido de color marrón y con rendimiento aislado cuantitativo.

11) Tetrafluoroborato de 3-[[N,4-dimetilfenil)sulfonamido]metil]-1-(p-tolil)ciclohepta [b]pirrol-1-io.


Sólido marrón

P_f: 57 (descomposición)

Rdto: 99%

 λ_{max} : 228 nm
HRMS calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BF}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 504.1667. HRMS (EI) encontrado: 504.1665

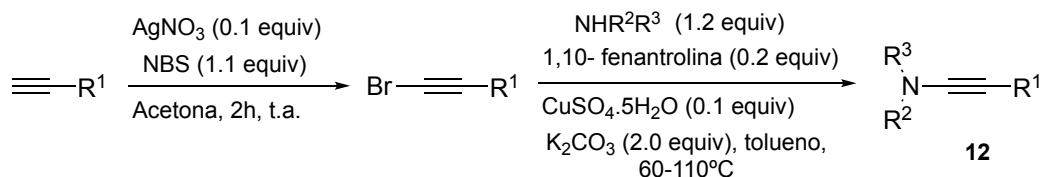
¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.72 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.77- 8.64 (m, 2H), 8.58 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.88- 7.68 (m, 2H), 7.59- 7.36 (m, 6H), 4.78 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 147.7 (CH), 147.2 (C), 144.4 (CH), 144.3 (C), 143.53 (CH), 143.51 (C), 141.5 (CH), 138.11 (CH), 138.10 (CH) 138.06 (C), 134.3 (C), 133.3 (CH), 132.5 (CH), 131.3 (C), 130.2 (C), 127.5 (CH), 126.6 (CH), 121.6 (C), 44.7 (CH₂), 35.3 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.3 (CH₃).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl_3) = -151.79.

4.2.13 Inamidas 12.

Las inamidas **12** fueron sintetizadas siguiendo la metodología descrita en 2004 por Hsung²⁸⁷ y colaboradores en la que se emplea una sal de cobre II para promover la reacción de acoplamiento cruzado entre la amida y el bromoalquino correspondientes (**Esquema 4.14**).



Esquema 4.14. Procedimiento representativo para la síntesis de las inamidas **12**.

Se disuelven 0.1 equivalentes de AgNO_3 y 1.1 equivalentes de NBS en acetona (0.5 M) a temperatura ambiente, se añade el alquino correspondiente y se agita en esas condiciones de reacción durante 2h. Se concentra la mezcla de reacción evaporando la acetona a presión reducida y se añade pentano. Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y se filtra el residuo por celita lavando con pentano. Finalmente, se elimina el disolvente para obtener el correspondiente bromoalquino que se emplea directamente en el siguiente paso de la secuencia sintética.

Se disuelven 0.2 equivalentes de 1,10- fenantrolina, 0.1 equivalentes de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y 2.0 equivalentes de K_2CO_3 en tolueno (0.5M) bajo atmósfera inerte de nitrógeno en un tubo sellado. A continuación, se añade el bromoalquino correspondiente y se calienta la mezcla de reacción hasta la consumición del material de partida. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra el residuo por celita. Se concentra el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice.

Para las inamidas **12a-b,d-k**, los datos experimentales se corresponden con los descritos previamente en la bibliografía.

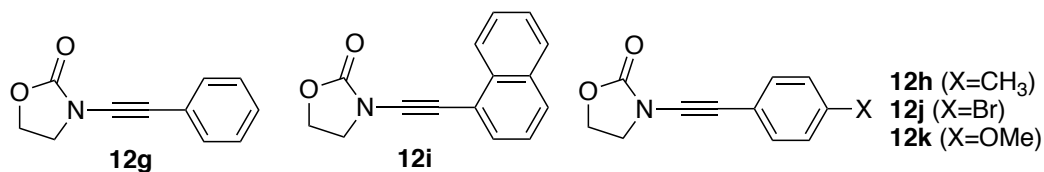
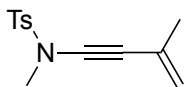


Figura 4.2. Inamidas **12g- k**.

²⁸⁷ Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151-1154.

12c) *N*,4-dimetil-*N*-(3-metilbut-3-en-1-il)bencenosulfonamida.

Líquido amarillo.

Rdto: 78%

R_f [Hex:AcOEt (10:1)] = 0.32.HRMS calcd. para C₁₃H₁₅NO₂S: 249.0823. HRMS (EI) encontrado (M):249.0820.

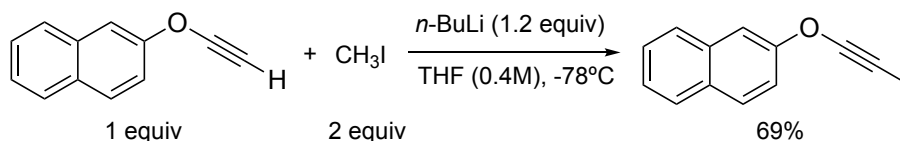
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.18- 5.15 (m, 1H), 5.15- 5.11 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.90- 1.86 (m, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.7 (C), 133.2 (C), 129.7 (CH), 127.8 (CH), 126.0 (C), 119.8 (CH₂), 83.3 (C), 70.5 (C), 39.2 (CH₃), 23.5 (CH₃), 21.6 (CH₃).

4.2.14 Inoléteres 13.

El derivado **13d** se obtuvo de manera comercial.Síntesis del derivado **13a**.

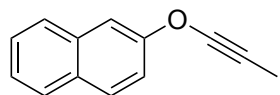
El inoléter **13a** se preparó de acuerdo a la metodología descrita anteriormente en la bibliografía.²⁸⁸

Esquema 4.15. Procedimiento representativo para la síntesis de **13a**.

A una disolución del inoléter de partida (5 mmol, 0.8 g, 1 equiv) en 13 mL de THF a -78°C se adiciona *n*-BuLi (3.8 mL de una disolución 1.6 M en hexano, 5 mmol, 1.2 equiv). Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente a lo largo de 2h, se baja nuevamente a -78°C y posteriormente se añade CH₃I (0.6 mL, 10 mmol, 2 equiv). Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se mantiene la agitación a esa temperatura 12h. Al cabo de este tiempo, se añade H₂O (10 mL) y se extrae lavando con Et₂O (3x 5 mL). La fracción orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y los disolventes se concentran a vacío. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna empleando una mezcla hexano: acetato (20:1) para dar lugar al producto **13a** con un 69% de rendimiento aislado.

²⁸⁸ Ref. 235: Zeiler, A.; Ziegler, M. J.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1507-1514.

13a) 2-(prop-1-in-1-iloxi) naftaleno.



Sólido blanco.

Rdto: 69%

P.f.: 73-75°C

R_f [Hex:AcOEt (20:1)] = 0.57.

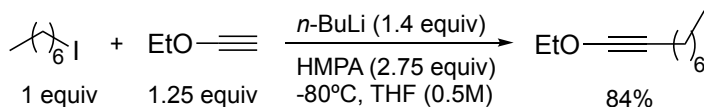
HRMS calcd. para C₁₃H₁₁O: 182.0809. **HRMS (ESI encontrado (M+H):** 183.0808.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.87- 7.79 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 2.32 Hz, 1H), 7.56- 7.41 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.2 (C), 133.9 (C), 130.5 (C), 129.7 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 125.0 (CH), 116.3 (CH), 110.0 (CH), 82.2 (C), 40.6 (C), 1.9 (CH₃).

Síntesis del derivado 13b.

El inóleter **13b** se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito por Kocienski y colaboradores.²⁸⁹



Esquema 4.16. Procedimiento experimental para la síntesis del derivado **13b**.

A una disolución de etoxiacetileno (9.8 mL de una disolución al 50% hexano, 50 mmol, 1.25 equiv) en THF (60 mL) a -80°C se le añade lentamente *n*-BuLi (35 mL de una disolución 1.6 M en hexano, 56 mmol, 1.4 equiv). Al cabo de 1h se añade a esta temperatura HMPA (19.2 mL, 110 mmol, 2.75 equiv) y a los 15 minutos una disolución de 1-yodoheptano (6.6mL, 40 mmol, 1 equiv) en 20 mL de THF. Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se mantiene la agitación a esa temperatura durante 12h. Al cabo de este tiempo, se añade H₂O (30 mL) y se extrae lavando con Et₂O (3x 10 mL). La fracción orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y los disolventes se concentran a vacío. El crudo de reacción se destila y el derivado **13b** se obtiene como un líquido incoloro (p.e. 48-52°C/ 0.2 mmHg) con un 84% de rendimiento. Los datos experimentales obtenidos para este derivado coinciden con los descritos en la bibliografía.²⁹⁰

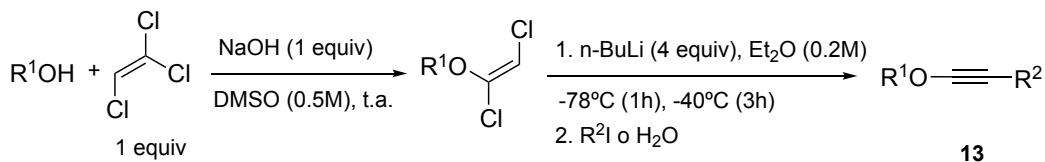
Procedimiento general para la síntesis de los inoléteres 13c-l.

Los inoléteres **13c-l** se obtuvieron a partir de los correspondientes 1,2-dicloroenol éteres mediante un proceso de β -eliminación syn de acuerdo al

²⁸⁹ Pons, J.-M.; Kocienski, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1833-1836.

²⁹⁰ McCarney, C. C.; Ward, R. S.; Roberts, D. W. *Tetrahedron* **1976**, 32, 1189-1192.

procedimiento descrito inicialmente por Normant²⁹¹ y estudiado posteriormente por Poisson y colaboradores.²⁹²



Esquema 4.17. Procedimiento general para la síntesis de los inoléteres **13c-l**.

En un matraz de una boca se disuelve el correspondiente alcohol en DMSO a temperatura ambiente y se añade 1 equivalente de NaOH finamente triturada. Se agita durante 2h bajo esas mismas condiciones de reacción. A continuación, se añade 1 equivalente de tricloroetileno y se deja agitando 12h a temperatura ambiente. Se añade H₂O y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca con Na₂SO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica empleando gel de sílice para obtener los correspondientes 1,2-dicloroenol éteres.

En un Schlenk y bajo atmósfera inerte de Ar se disuelve el correspondiente 1,2-dicloroenol éter en Et₂O a -78°C. A esa temperatura se añaden 4 equivalentes de *n*-BuLi y se mantiene la agitación bajo esas condiciones de reacción durante 1h. A continuación, se sube la temperatura a -40°C y se agita durante 3h. Una vez se consume el material de partida, determinado por espectrometría de masas (GC-MS), se añade H₂O a esa temperatura y se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente. La fase acuosa se extrae con Et₂O, se combinan las fases orgánicas y se lavan con salmuera. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante destilación o recristalización.

Los datos experimentales obtenidos para los 1,2-dicloroenoléteres precursores de los inoléteres **13c-d**, **13f-k** coinciden con aquellos descritos en la bibliografía. Asimismo, los datos experimentales obtenidos para los inoléteres **13c-d**, **h-i**, **13k** coinciden con los descritos previamente en la bibliografía.²⁹³

²⁹¹ J. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1876.

²⁹² Darses, B.; Milet, A.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4445-4447.

²⁹³ a) Graf, K.; Rühl, C. L.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12727-12731; b) Ortega, N.; Beiring, B.; Urban, S.; Glorius, F. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5185-5192.

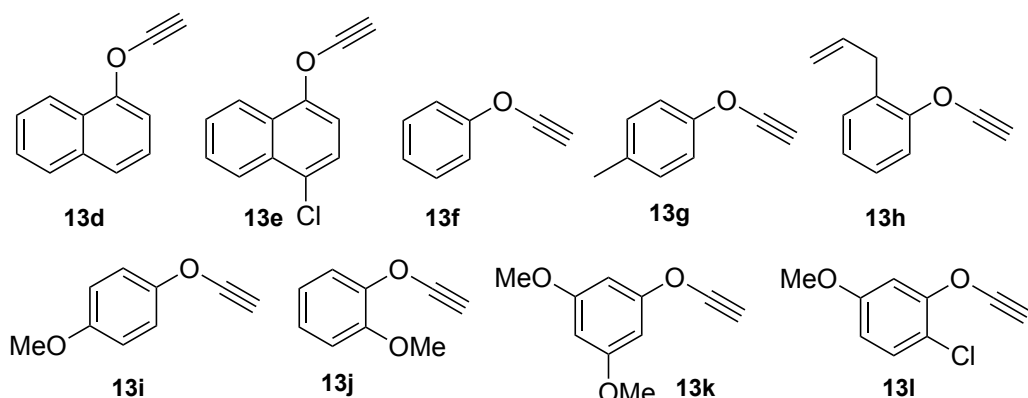
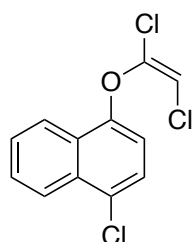


Figura 4.3. Inoléteres 13d-1.

(E)-1-cloro-4-[(1,2-diclorovinil)oxi]naftaleno



Sólido blanco.

Rdto: 82%

P.f.: 37- 39°C

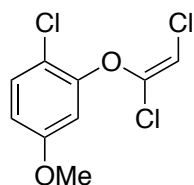
R_f [Hex:AcOEt (5:1)] = 0.61.

HRMS calcd. para C₁₂H₈Cl₃O: 272.9641. **HRMS (ESI) encontrado (M+H):** 272.9644.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.34- 8.26 (m, 2H), 7.64- 7.62 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 148.5 (C), 140.0 (C), 131.7 (C), 128.0 (CH), 127.6 (C), 127.1 (CH), 126.5 (C), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 122.0 (CH), 110.4 (CH), 104.5 (CH).

(E)-1-cloro-2-[(1,2-diclorovinil)oxi]-4-metoxibenceno



Líquido incoloro.

Rdto: 87%

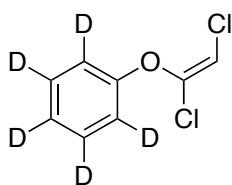
R_f [Hex:AcOEt (40:1)] = 0.42.

HRMS calcd. para C₉H₈Cl₃O₂: 252.9589. **HRMS (ESI) encontrado (M+H):** 252.9584.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 157.0 (C), 143.3 (C), 140.4 (C), 125.7 (C), 119.9 (CH), 115.7 (CH), 113.4 (CH), 101.6 (CH), 55.9 (CH₃).

(E)-1-[(1,2-diclorovinil)oxi]benceno-2,3,4,5,6-*d*₅ (98 % deuterio)



Líquido incoloro.

Rdto: 95%

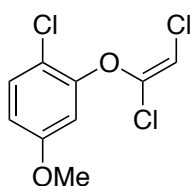
R_f [Hex:AcOEt (80:1)] = 0.31.

HRMS calcd. para C₈H₂D₅Cl₂O: 194.0188. **HRMS (ESI) encontrado (M+H):** 194.0187.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.98 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 153.8 (C), 140.0 (C), 129.3 (t, *J* = 24.0 Hz, CD), 124.0 (t, *J* = 24.9 Hz, CD), 116.7 (t, *J* = 24.5 Hz, CD), 103.72 (CH).

(*E*)-1-cloro-2-[(1,2-diclorovinil)oxi]-4-metoxibenceno



Líquido incoloro.

Rdto: 87%

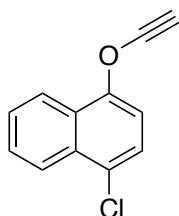
R_f [Hex:AcOEt (40:1)] = 0.42.

HRMS calcd. para C₉H₈Cl₃O₂: 252.9589. **HRMS (ESI) encontrado (M+H):** 252.9584.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 157.0 (C), 143.3 (C), 140.4 (C), 125.7 (C), 119.9 (CH), 115.7 (CH), 113.4 (CH), 101.6 (CH), 55.9 (CH₃).

13e) 1-cloro-4-(etiniloxi)naftaleno



Sólido blanco.

Rdto: 94%

P.f.: 54 (descomposición)

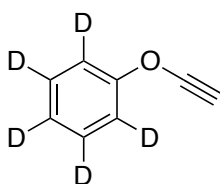
R_f [Hexano] = 0.58.

HRMS calcd. para C₁₂H₈ClO: 203.0264. **HRMS (ESI) encontrado (M+H):** 203.0259.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.30- 8.23 (m, 1H), 8.21- 8.14 (m, 1H), 7.73- 7.59 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 2.29 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.3 (C), 131.3 (C), 128.1 (CH), 127.6 (C), 127.2 (CH), 125.2 (CH), 124.6 (C), 124.6 (CH), 121.2 (CH), 108.6 (CH), 84.0 (C), 35.1 (CH).

13f-*d*₅) 1-(etiniloxi)benceno-2,3,4,5,6-*d*₅ (98 % deuterio).



Aceite amarillo.

Rdto: 68%

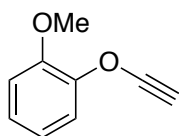
R_f [Pentano] = 0.82.

HRMS calcd. para C₈HD₅NaO: 146.0630. **HRMS (ESI) encontrado (M+Na):** 146.0627.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.11 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 155.4 (C), 129.2 (t, J = 24.6 Hz, C), 124.1 (t, J = 24.1 Hz, C), 114.6 (t, J = 24.6 Hz, C), 84.5 (C), 33.4 (CH).

13j) 1-(etniloxi)-2-metoxibenceno.



Aceite amarillo.

Rdto: 78%

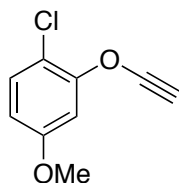
R_f [Hex: AcOEt (10:1)]: 0.70.

HRMS calcd. para $\text{C}_8\text{HD}_5\text{NaO}$: 146.0630. **HRMS (ESI) encontrado (M+Na):** 146.0625.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.56 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.05- 6.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.09 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 148.1 (C), 144.8 (C), 125.2 (CH), 120.8 (CH), 115.0 (CH), 112.6 (CH), 84.6 (C), 56.1 (CH_3), 33.3 (CH).

13l) 1-cloro-2-(etniloxi)-4-metoxibenceno



Aceite amarillo.

Rdto: 78%

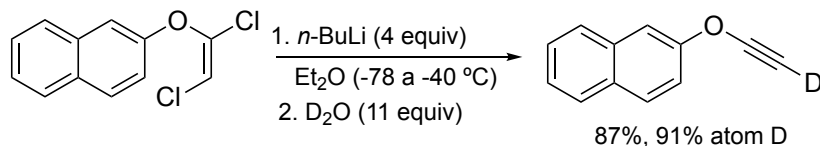
R_f [Hex:AcOEt (80:1)]: 0.53.

HRMS calcd. para $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClO}_2$: 182.0135. **HRMS (EI) encontrado:** 182.0136.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.11 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 156.6 (C), 145.2 (C), 122.2 (C), 116.0 (CH), 115.8 (CH), 113.2 (CH), 84.5 (C), 55.9 (CH_3), 33.3 (CH).

Síntesis del derivado 13c-d₁.

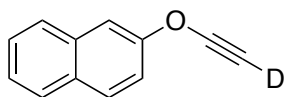


Esquema 4.18. Procedimiento representativo para la síntesis de 13c-d₁.

Se disuelve el 1,2-dicloroenol éter (1.2g, 5 mmol, 1 equiv) en Et_2O (25 mL) a -78°C y se adiciona $n\text{-BuLi}$ (12.5 mL, 20 mmol, 4 equiv) lentamente. Se agita la mezcla de reacción a esa temperatura durante 30 minutos y a continuación se deja subir hasta -40°C durante 3h. Transcurrido ese tiempo, se añade D_2O a la mezcla de reacción (1 mL, 55 mmol, 11 equiv). Se extrae lavando con Et_2O (2x 5 mL), se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentran los disolventes a vacío. El crudo de reacción se purifica por

columna utilizando una mezcla hexano: acetato (20:1) para obtener el producto **13c-d₁** con un 87% de rendimiento aislado.

13c-d₁) 2-((etinin-*d*)oxi)naftaleno (91 % deuterio)



Sólido blanco.

Rdto: 87%

P.f.: 44°C (descomposición)

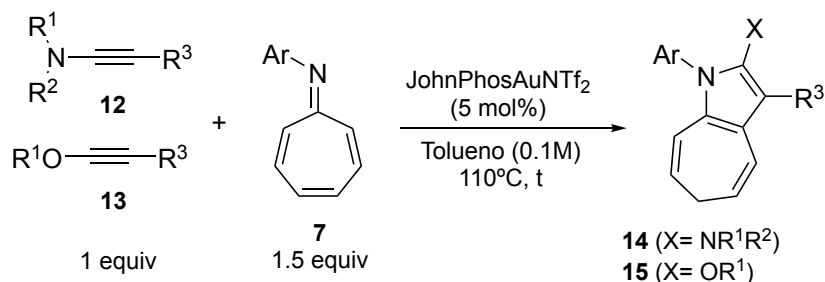
R_f [Hex:AcOEt (20:1)] = 0.22.

HRMS calcd. para C₁₂H₈DO: 170.0716. **HRMS (ESI) encontrado (M+H):** 170.0712.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.90- 7.82 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58- 7.44 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 153.3 (C), 133.8 (C), 130.8 (C), 130.0 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 125.4 (CH), 116.0 (CH), 110.5 (CH), 84.1 (t, *J* = 9.1 Hz, C), 34.0 (t, *J* = 20.5 Hz, C).

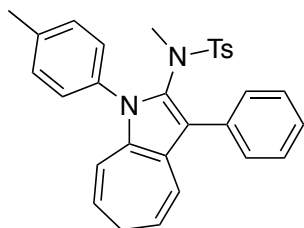
4.2.15 Productos de cicloadición 14 y 15.



Esquema 4.19. Procedimiento general para la obtención de los productos **14** y **15**.

Bajo atmósfera inerte de Ar se prepara una disolución de la inamida **12** o inoléter **13** (0.2 mmol, 1 equiv) y el azaheptafulveno (0.3 mmol, 1.5 equiv) en 2 mL de tolueno (0.1M) anhidro. A esa disolución se le añaden 8 mg del catalizador JohnPhosAuNTf₂ (5 mol%). Se calienta la mezcla de reacción a 110°C y se monitoriza por TLC. Cuando no se detecta inamida de partida, se adicionan 5 mg de PPh₃ (10 mol%). El disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice.

14a) N-[3-fenil-1-(*p*-tolil)-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida.



Sólido amarillo claro.

P.f.: 84°C (descomposición)

Rdto: 90%

R_f [Hex:AcOEt (20:1)] = 0.33.

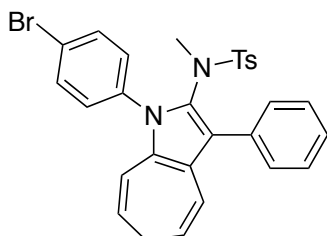
HRMS calcd. para C₃₀H₂₈N₂NaO₂S: 503.1769.

HRMS (ESI) encontrado (M+Na): 503.1764.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.75- 7.16 (m, 9H), 7.16- 7.02 (m, 2H), 6.95- 6.80 (m, 2H), 6.46 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.47- 5.27 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.07- 2.92 (m, 1H), 2.84- 2.68 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142.6 (C), 138.5 (C), 136.3 (C), 134.3 (C), 133.8 (C), 132.3 (C), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (C), 126.3 (CH), 123.3 (CH), 121.9 (C), 121.1 (C), 119.6 (CH), 119.3 (CH), 116.3 (CH), 40.4 (CH₃), 27.1 (CH₂), 21.4 (CH₃), 21.3 (CH₃).

14b) N-[1-(4-bromofenil)-3-fenil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il]-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida.



Sólido blanco.

P.f.: 142°C (descomposición)

Rdto: 79%

R_f [Hex:AcOEt (10:1)] = 0.32.

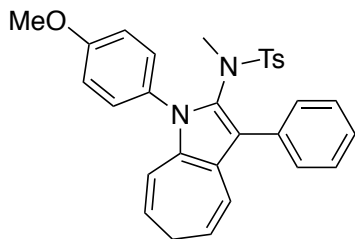
HRMS calcd. para C₂₉H₂₆BrN₂O₂S: 545.0898. **HRMS**

(ESI) encontrado (M+H): 545.0739.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.69- 7.59 (m, 2H), 7.40- 7.19 (m, 7H), 7.15- 7.07 (m, 2H), 6.97- 6.87 (m, 2H), 6.45 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.51- 5.29 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.80- 2.70 (m, 1H), 2.50- 2.37 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142.9 (C), 136.1 (C), 136.0 (C), 133.5 (C), 132.4 (CH), 132.0 (C), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (C), 126.5 (CH), 123.1 (CH), 122.5 (C), 122.4 (C), 121.6 (C), 120.1 (CH), 118.9 (CH), 116.8 (CH), 40.5 (CH₃), 27.1 (CH₂), 21.4 (CH₃).

14c) N-[3-fenil-1-(4-metoxifenil)-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il]-N,4-dimetilbencenosulfonamida.



Sólido blanco.

P.f.: 140°C (descomposición)

Rdto: 62%

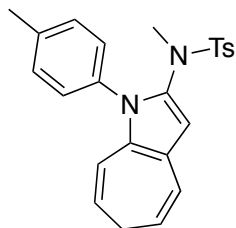
R_f [Hex:AcOEt (5:1)] = 0.34.

HRMS calcd. para C₃₀H₂₉N₂O₃S: 497.1899. HRMS (ESI) encontrado (M+H): 497.1893.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.26- 7.19 (m, 7H), 7.13- 7.07 (m, 2H), 7.06- 6.99 (m, 2H), 6.91- 6.84 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 9.6, 0.9 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 9.8, 0.9 Hz, 1H), 5.48- 5.26 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.82- 2.68 (m, 1H), 2.49- 2.36 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.6 (C), 142.7 (C), 136.4 (C), 133.8 (C), 132.5 (C), 129.8 (CH), 129.5 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 126.3 (CH), 123.3 (CH), 121.7 (C), 120.9 (C), 119.6 (CH), 119.2 (CH), 116.3 (CH), 114.3 (CH), 55.5 (CH₃), 40.3 (CH₃), 27.2 (CH₂), 21.4 (CH₃).

14d) N,4-dimetil-N-[1-(p-tolil)-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il]bencenosulfonamida.



Sólido blanco.

P.f.: 95 °C (descomposición)

Rdto: 22% a partir de **12d**; 59% a partir de **12e**.

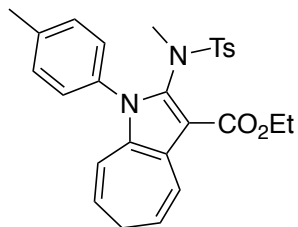
R_f [Hex:AcOEt (5:1)] = 0.52.

HRMS calcd. para C₂₄H₂₄N₂NaO₂S: 427.1456. HRMS (ESI) encontrado (M+ Na): 427.1451.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.66- 7.60 (m, 2H), 7.33- 7.29 (m, 2H), 7.29- 7.25 (m, 4H), 6.51 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.38- 5.27 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.51 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.7 (C), 137.9 (C), 134.7 (C), 134.0 (C), 132.0 (C), 130.4 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 124.0 (CH), 122.7 (C), 119.7 (CH), 118.5 (CH), 116.5 (CH), 104.4 (CH), 40.2 (CH₃), 27.0 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.2 (CH₃).

14e) 2-[(N,4-dimetilfenil)sulfonamido]-1-(p-tolil)-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-3-carboxilato de etilo.



Sólido blanco.

P.f.: 118°C (descomposición)

Rdto: 76%

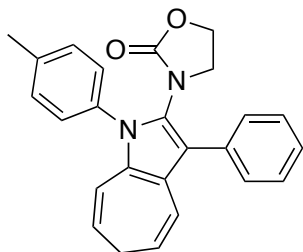
R_f [Hex:AcOEt (5:1)] = 0.31.

HRMS calcd. para C₂₇H₂₈N₂O₄S: 476.1770. **HRMS (EI encontrado (M):** 476.1767.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.57- 7.48 (m, 2H), 7.35- 7.19 (m, 6H), 7.05 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.53- 5.39 (m, 2H), 4.12- 3.96 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.78- 2.63 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40- 2.23 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 163.7 (C), 143.2 (C), 138.7 (C), 136.6 (C), 133.5 (C), 132.5 (C), 132.2 (C), 129.7 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 127.9 (CH), 123.5 (C), 123.4 (CH), 121.2 (CH), 118.8 (CH), 117.6 (CH), 109.5 (C), 59.7 (CH₂), 39.5 (CH₃), 26.9 (CH₂), 21.5 (CH₃), 21.3 (CH₃), 14.1 (CH₃).

14f) 3-[3-fenil-1-(p-tolil)-1,6-dihidrociclohepta[b]pirrol-2-il]oxazolidin-2-ona.



Sólido blanco.

P.f.: 105 °C (descomposición)

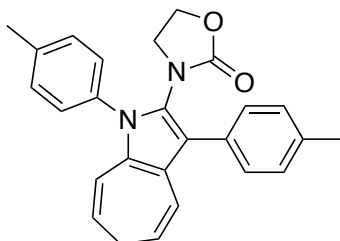
Rdto: 76%

R_f [Hex:AcOEt (3:1)] = 0.35.

HRMS calcd. para C₂₅H₂₂N₂O₂: 382.1681. **HRMS (EI encontrado:** 382.1685.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.57- 7.51 (m, 2H), 7.49- 7.41 (m, 2H), 7.41- 7.29 (m, 5H), 6.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.49- 5.30 (m, 2H), 4.26- 4.01 (m, 2H), 3.45- 3.18 (m, 2H), 3.07- 2.89 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35- 2.19 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.9 (C), 138.3 (C), 133.7 (C), 133.2 (C), 132.3 (C), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 123.4 (CH), 122.6 (C), 121.9 (C), 120.8 (C), 119.5 (CH), 119.4 (CH), 116.4 (CH), 62.6 (CH₂), 46.8 (CH₂), 27.2 (CH₂), 21.2 (CH₃).

14g) 3-(1,3-di-*p*-tolil-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il)oxazolidin-2-ona.

Sólido blanco.

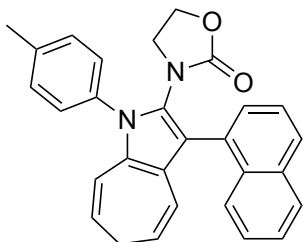
P.f.: 105 °C (descomposición)

Rdto: 74%

R_f [Hex:AcOEt (3:1)] = 0.24.HRMS calcd. para C₂₆H₂₄N₂O₂: 396.1838. HRMS (EI) encontrado: 396.1838.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.47- 7.40 (m, 2H), 7.39- 7.22 (m, 6H), 6.53 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.49- 5.32 (m, 2H), 4.26- 3.98 (m, 2H), 3.49- 3.18 (m, 2H), 3.05- 2.86 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34- 2.18 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.9 (C), 138.2 (C), 136.4 (C), 133.7 (C), 132.2 (C), 130.2 (C), 130.1 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 127.1 (CH), 123.5 (CH), 122.1 (C), 121.8 (C), 120.8 (C), 119.5 (CH), 119.2 (CH), 116.2 (CH), 62.6 (CH₂), 46.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.2 (CH₃).

14h) 3-[3-(naftalen-1-il)-1-(*p*-tolil)-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il]oxazolidin-2-ona.

Sólido blanco.

P.f.: 108 °C (descomposición)

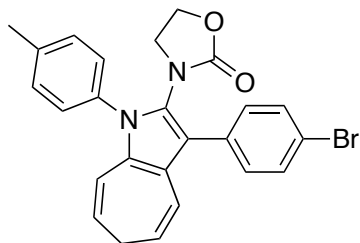
Rdto: 86%

R_f [Hex:AcOEt (3:1)] = 0.26.HRMS calcd. para C₂₉H₂₄N₂O₂: 432.1838. HRMS (EI) encontrado (M): 432.1836.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.98- 7.84 (m, 3H), 7.79- 7.63 (m, 1H), 7.62- 7.38 (m, 5H), 7.37- 7.30 (m, 2H), 6.27 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.50- 5.36 (m, 1H), 5.30- 5.15 (m, 1H), 3.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.36- 3.03 (m, 2H), 2.94- 2.66 (m, 1H), 2.58- 2.35 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.5 (C), 138.4 (C), 134.0 (C), 134.0 (C), 132.8 (C), 131.8 (C), 130.9 (CH), 130.2 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 126.7 (CH), 126.0 (C), 125.8 (CH), 125.6 (C), 124.0 (CH), 123.7 (CH), 120.4 (C), 119.6 (CH), 119.1 (CH), 116.5 (CH), 62.4 (CH₂), 47.4 (CH₂), 27.4 (CH₃), 21.4 (CH₂).

14i) 3-[3-(4-bromofenil)-1-(*p*-tolil)-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il]oxazolidin-2-ona.



Sólido blanco.

P.f.: 112 °C (descomposición)

Rdto: 74%

R_f [Hex:AcOEt (5:1)] = 0.26.

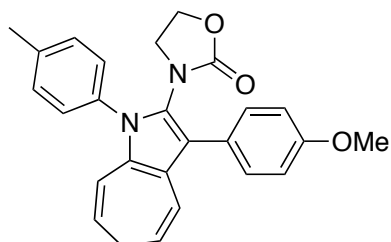
HRMS calcd. para C₂₅H₂₁BrN₂O₂: 460.0786.

HRMS (EI) encontrado: 460.0789.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.60- 7.53 (m, 2H), 7.45- 7.38 (m, 2H), 7.38- 7.29 (m, 4H), 6.48 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.51- 5.32 (m, 2H), 4.29- 3.97 (m, 2H), 3.44- 3.15 (m, 2H), 3.07- 2.87 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33- 2.14 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.9 (C), 138.5 (C), 133.5 (C), 132.4 (C), 132.2 (C), 131.7 (CH), 130.8 (CH), 130.2 (CH), 127.0 (CH), 123.0 (CH), 121.9 (C), 121.8 (C), 120.9 (C), 119.8 (C), 119.7 (CH), 119.4 (CH), 116.9 (CH), 62.7 (CH₂), 46.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 21.2 (CH₃).

14j) 3-[3-(4-metoxifenil)-1-(*p*-tolil)-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-2-il]oxazolidin-2-ona.



Sólido blanco.

P.f.: 118 °C (descomposición)

Rdto: 81%

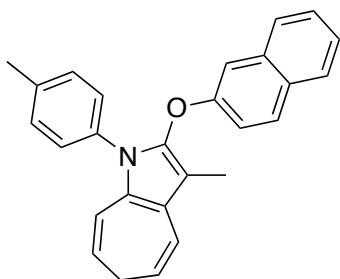
R_f [Hex:AcOEt (3:1)] = 0.25.

HRMS calcd. para C₂₆H₂₄N₂O₃: 412.1787.

HRMS (EI) encontrado: 412.1792.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.50- 7.42 (m, 2H), 7.41- 7.25 (m, 4H), 7.05- 6.94 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.49- 5.31 (m, 2H), 4.28- 3.98 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.47- 3.16 (m, 2H), 3.05- 2.85 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36- 2.17 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.0 (C), 158.5 (C), 138.2 (C), 133.8 (C), 132.1 (C), 130.3 (CH), 130.1 (C), 127.0 (CH), 125.6 (C), 123.5 (CH), 122.1 (C), 121.6 (C), 120.6 (CH), 119.5 (CH), 119.2 (CH), 116.2 (CH), 114.0 (CH), 62.6 (CH₂), 55.3 (CH₃), 46.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 21.2 (CH₃).

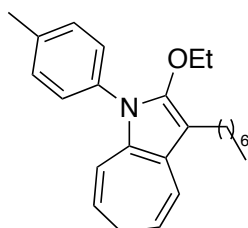
15a) 3-metil-2-(naftalen-2-iloxi)-1-(*p*-tolil)-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol

Aceite amarillo.

Rdto: 45%**R_f** [Hex:AcOEt (80:1)] = 0.22.**HRMS calcd. para** C₂₇H₂₃NNaO: 400.1677. **HRMS (ESI) encontrado (M+ Na):** 400.1673.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.82- 7.66 (m, 3H), 7.44- 7.33 (m, 2H), 7.20- 7.08 (m, 6H), 6.68 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.49- 5.38 (m, 1H), 5.37- 5.25 (m, 1H), 2.59 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.7 (C), 138.3 (C), 137.4 (C), 134.6 (C), 133.9 (C), 130.1 (C), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (C), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 124.6 (CH), 123.1 (C), 122.7 (CH), 119.9 (CH), 117.7 (CH), 116.1 (CH), 116.0 (CH), 110.1 (CH), 103.1 (C), 27.9 (CH₂), 21.4 (CH₃), 8.3 (CH₃).

15b) 2-etoxi-3-heptil-1-(*p*-tolil)-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol

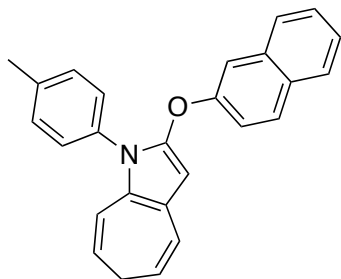
Aceite amarillo.

Rdto: 51%**R_f** [Hex:AcOEt (80:1)] = 0.17.**HRMS calcd. para** C₂₅H₃₃NO: 363.2562. **HRMS (EI) encontrado (M):** 363.2558.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28- 7.24 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.32 (dt, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dt, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 3.73 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.59- 2.42 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.69- 1.59 (m, 2H), 1.47- 1.24 (m, 8H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.5 (C), 137.0 (C), 134.6 (C), 129.8 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (C), 123.0 (CH), 122.3 (C), 119.9 (CH), 114.9 (CH), 114.8 (CH), 106.4 (C), 71.1 (CH₂), 32.3 (CH₂), 31.3 (CH₂), 30.3 (CH₂), 29.6 (CH₂), 27.8 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.1 (CH₂), 21.5 (CH₃), 15.8 (CH₃), 14.5 (CH₃).

15c) 2-(naftalen-2-iloxi)-1-(*p*-tolil)-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol



Aceite amarillo.

Rdto: 26%

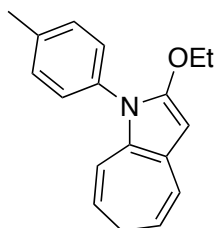
R_f [Hex: AcOEt (5:1)] = 0.62.

HRMS calcd. para C₂₆H₂₁NO: 363.1623. HRMS (EI) encontrado (M): 363.1622.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.84- 7.69 (m, 3H), 7.51- 7.37 (m, 3H), 7.30- 7.16 (m, 5H), 6.65 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.43- 5.23 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.6 (C), 142.9 (C), 137.3 (C), 134.1 (C), 133.3 (C), 130.1 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (C), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 124.6 (CH), 124.1 (CH), 122.8 (C), 119.4 (CH), 118.4 (CH), 115.8 (CH), 115.5 (CH), 112.0 (CH), 92.8 (CH), 27.3 (CH₂), 21.1 (CH₃).

15d) 2-etoxi-1-(*p*-tolil)-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol.



Aceite amarillo.

Rdto: 99%

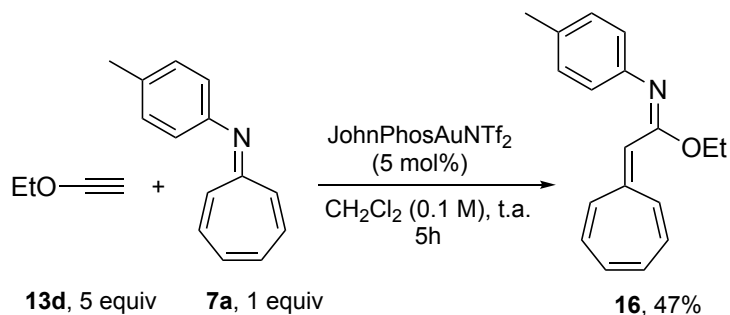
R_f [Hex: CH₂Cl₂ (3:1)] = 0.23.

HRMS calcd. para C₁₈H₁₉NO: 265.1467. HRMS (EI) encontrado (M): 265.1465.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28- 7.22 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.30 (dt, *J* = 9.4, 6.7 Hz, 1H), 5.16 (dt, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

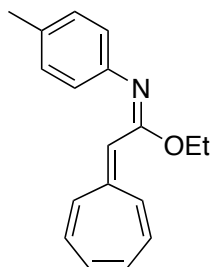
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 148.0 (C), 136.7 (C), 133.7 (C), 129.4 (CH), 127.0 (CH), 126.2 (C), 124.0 (CH), 123.0 (C), 119.4 (CH), 114.7 (CH), 113.3 (CH), 84.3 (CH), 66.5 (CH₂), 27.4 (CH₂), 21.2 (CH₃), 14.7 (CH₃).

4.2.16 Síntesis del derivado 16.



Esquema 4.20. Procedimiento representativo para la síntesis de 16.

A una disolución de los derivados **13d** (196 μL , 1 mmol, 5 equiv) y **7a** (39 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (2 mL) anhidro, bajo atmósfera inerte de argón y a temperatura ambiente se añade el catalizador JohnPhosAuNTf_2 (7.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) y se agita a esta temperatura durante 5h. Transcurrido ese tiempo, se añade PPh_3 (5.2 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) a la mezcla de reacción y se eliminan el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en alúmina neutra empleando como eluyente una mezcla hexano: CH_2Cl_2 3:1 para obtener el derivado **16** con un 47% de rendimiento aislado.

16) (*E*)-2-(ciclohepta-2,4,6-trien-1-iliden)-*N*-(*p*-tolil) acetimidato de etilo

Aceite naranja.

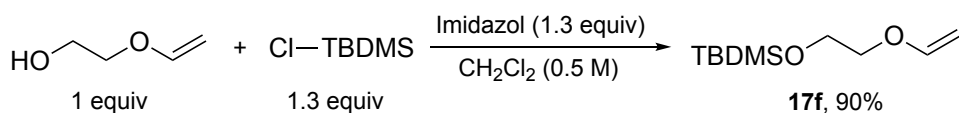
Rdto: 47%**R_f** [Hex:AcOEt (10:1)] = 0.61.**HRMS calcd. para** $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$: 266.1545. **HRMS (ESI) encontrado (M+ H):** 266.1537.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.22 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.12- 7.05 (m, 2H), 6.76- 6.67 (m, 2H), 6.08- 5.92 (m, 4H), 5.87- 5.75 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 159.1 (C), 146.2 (C), 146.0 (C), 139.6 (CH), 134.1 (CH), 132.3 (CH), 132.2 (CH), 131.9 (C), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 121.7 (CH), 110.9 (CH), 61.3 (CH_2), 20.9 (CH_3), 14.4 (CH_3).

4.2.17 Productos 17.

Los derivados **17a-e** y **17g-k** se obtuvieron de forma comercial. El enoléter **17f** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **Esquema 4.21**.



Esquema 4.21. Procedimiento representativo para la síntesis de **17f**.

Se disuelve el 2-viniloxi-1-etanol²⁹⁴ (0.9 mL, 10 mmol, 1 equiv) en 20 mL de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente y posteriormente se añade el imidazol (0.9 g, 13 mmol, 1.3 equiv) y el CITBDMS (1.96g, 13 mmol, 1.3 equiv). Se deja agitando a esa temperatura durante 12h. Al cabo de ese tiempo, se añade H₂O (10 mL) a la mezcla de reacción y se extrae lavando con CH₂Cl₂ (2x 10 mL). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía por columna en gel de sílice empleando como eluyente una mezcla hexano: acetato (40:1) para obtener el producto **17f** con un 90% de rendimiento aislado.

17f) (tert-butil)(dimetil)[2-(viniloxi)etoxi]silano

Aceite incoloro.

Rdto: 90%

R_f [Hex: AcOEt (40:1)]: 0.42.

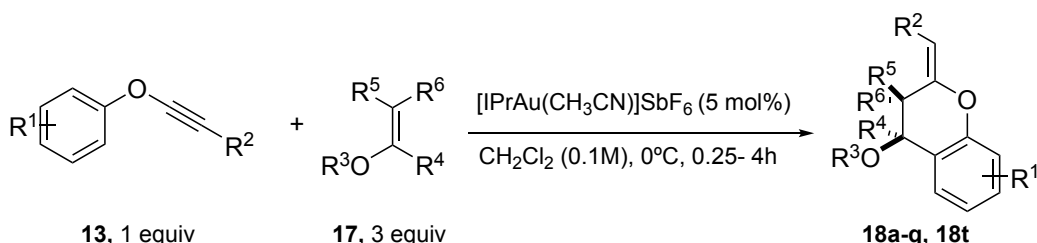
HRMS calcd. para C₁₀H₂₂O₂Si: 202.1389. **HRMS (ESI encontrado (M):** 202.1388.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.50 (dd, *J* = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 14.3, 2.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 3.89- 3.84 (m, 2H), 3.80- 3.74 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.0 (CH), 86.5 (CH₂), 69.6 (CH₂), 61.9 (CH₂), 25.9 (CH₃), 18.4 (C), -5.3 (CH₃).

4.2.18 Productos 18.

Procedimiento experimental para la síntesis de los derivados 18a-q, 18t.

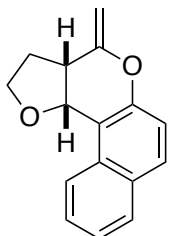


Esquema 4.22. Procedimiento general para la síntesis de los productos **18a-q, 18t**.

²⁹⁴ Disponible comercialmente.

Se disuelven el correspondiente inoléter **13** (0.2 mmol, 1 equiv) y enoléter **17** (0.6 mmol, 3 equiv) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C y bajo atmósfera inerte de argón. A continuación se añade el catalizador $[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{SbF}_6$ (8.6 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) a la mezcla de reacción y se deja agitando hasta la consumición del reactivo limitante. Transcurrido este tiempo, se añade PPh_3 (5.2 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice.

18a) (3aR*,11cS*)- 4-metileno-2,3,3a,11c-tetrahidro-4H-benzo[f]furo[3,2-c]cromeno.



Sólido blanco.

Rdto: 87%

P.f.: 60- 62 $^\circ\text{C}$

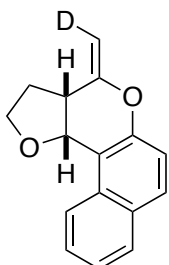
R_f [Hex: AcOEt (10:1)]= 0.42.

HRMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NaO}_2$: 261.0891. **HRMS (ESI) encontrado (M+Na):** 261.0886.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82- 7.71 (m, 2H), 7.59- 7.50 (m, 1H), 7.44- 7.36 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.86 (br.s, 1H), 4.59 (br.s, 1H), 4.09- 3.87 (m, 2H), 3.38 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.48- 2.29 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 155.7 (C), 151.0 (C), 133.4 (C), 130.9 (CH), 130.2 (C), 128.6 (CH), 127.3 (CH), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 118.0 (CH), 113.1 (C), 93.5 (CH₂), 72.8 (CH), 66.5 (CH₂), 40.6 (CH), 31.4. (CH₂).

18a-d₁) (3aS*,11cR*,E)-4-(metileno-d)-2,3,3a,11c-tetrahidro-4H-benzo[f]furo[3,2-c]cromeno (90 % de deuterio).



Sólido blanco.

P.f.: 63-64 $^\circ\text{C}$

Rdto: 67%

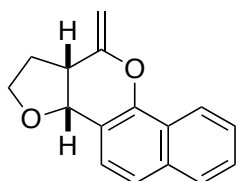
R_f [Hex: AcOEt (10:1)]= 0.41.

HRMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{DO}_2$: 240.1135. **HRMS (ESI) encontrado (M+ H):** 240.1129.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.23- 8.17 (m, 1H), 7.81- 7.74 (m, 2H), 7.55 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.07- 3.89 (m, 2H), 3.43- 3.33 (m, 1H), 2.48- 2.29 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 155.3 (C), 150.6 (C), 133.0 (C), 130.5 (CH), 129.8 (C), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 124.0 (CH), 123.90 (CH), 117.6 (CH), 112.7 (C), 92.9 (t, J = 24.3 Hz, CH), 72.4 (CH), 66.2 (CH₂), 40.2 (CH), 31.0 (CH₂).

18b) (3aR*,11aS*)-11-metileno-1,2,3a,11a-tetrahidro-11H-benzo[h]furo[3,2-c]cromeno.



Sólido blanco.

P.f.: 65-68 °C

Rdto: 82%

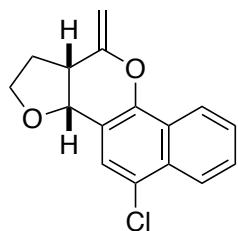
R_f [Hex: AcOEt (5:1)] = 0.51.

HRMS calcd. para C₁₆H₁₅O₂: 239.1072. HRMS (ESI) encontrado (M+ H): 239.1067.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.36- 8.27 (m, 1H), 7.85- 7.77 (m, 1H), 7.58- 7.46 (m, 4H), 5.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 1.3, 0.6 Hz, 1H), 4.02- 3.90 (m, 1H), 3.88- 3.78 (m, 1H), 3.37 (td, J = 8.7, 7.0 Hz, 1H), 2.39- 2.09 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.1 (C), 147.1 (C), 134.3 (C), 127.5 (CH), 126.6 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 123.7 (C), 122.0 (CH), 121.5 (CH), 115.1 (C), 93.8 (CH₂), 74.0 (CH), 66.2 (CH₂), 40.8 (CH), 30.9 (CH₂).

18c) (3aR*,11aS*)-5-cloro-11-metileno-1,2,3a,11a-tetrahidro-11H-benzo[h]furo[3,2-c]cromeno.



Sólido blanco.

P.f.: 94-96°C

Rdto: 82%

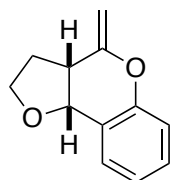
R_f [Hex: AcOEt (5:1)] = 0.52.

HRMS calcd. para C₁₆H₁₄ClO₂: 273.0682. HRMS (ESI) encontrado (M+ H): 273.0678.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.38- 8.30 (m, 1H), 8.26- 8.17 (m, 1H), 7.72- 7.53 (m, 3H), 5.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.04- 3.91 (m, 1H), 3.90- 3.78 (m, 1H), 3.45- 3.29 (m, 1H), 2.40- 2.23 (m, 1H), 2.21- 2.05 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.7 (C), 146.1 (C), 131.2 (C), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 125.4 (CH), 124.9 (C), 124.7 (C), 124.4 (CH), 122.4 (CH), 115.7 (C), 94.4 (CH₂), 73.5 (CH), 66.4 (CH₂), 40.8 (CH), 30.8 (CH₂).

18d) (3aS*,9bR*)-4-metileno-2,3,3a,9b-tetrahidro-4H-furo[3,2-c]cromeno.



Aceite incoloro.

Rdto: 37%

R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.23.

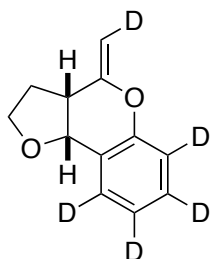
HRMS calcd. para C₁₂H₁₃O₂: 189.0916. HRMS (ESI) encontrado (M+ H): 189.0910.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.41 (br.d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27- 7.20 (m, 1H), 7.02 (br.td, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.91 (br.d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 6.8 Hz,

1H), 4.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.45 (br.s, 1H), 3.99- 3.79 (m, 2H), 3.31- 3.18 (m, 1H), 2.34- 2.04 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 154.9 (C), 152.1 (C), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 122.1 (CH), 121.3 (C), 115.9 (CH), 93.2 (CH_2), 73.6 (CH), 66.2 (CH_2), 40.8 (CH), 30.8 (CH_2).

18d-d₅) (3aS*,9bR*,Z)-4-(metileno-d)-2,3,3a,9b-tetrahidro-4H-furo[3,2-c]cromeno-6,7,8,9-d₄.



Aceite incoloro.

Rdto: 43%

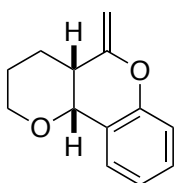
R_f [Hex: AcOEt (20:1)]: 0.34.

HRMS calcd. para C₁₂H₇D₅O₂: 193.1151. **HRMS (EI) encontrado:** 193.1155.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.40 (br.s, 1H), 3.96- 3.88 (m, 1H), 3.88- 3.79 (m, 1H), 3.30- 3.18 (m, 1H), 2.32- 2.19 (m, 1H), 2.17- 2.04 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 154.8 (C), 152.0 (C), 128.9 (t, $J = 24.8$ Hz, C), 128.4 (t, $J = 25.1$ Hz, C), 122.2 (t, $J = 24.6$ Hz, C), 121.5 (C), 115.5 (t, $J = 24.7$ Hz, C), 92.9 (t, $J = 24.5$ Hz, CH), 73.5 (CH), 66.1 (CH_2), 40.8 (CH), 30.8 (CH_2).

(4aS*,10bR*)-5-metileno-3,4,4a,10b-tetrahidro-2H,5H-pirano[3,2-c]cromeno.



Aceite incoloro.

Rdto: 33%

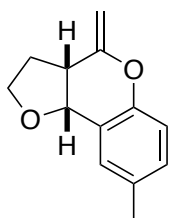
R_f [Hex: AcOEt (5:1)]: 0.61.

HRMS calcd. para C₁₃H₁₅O₂: 203.1072. **HRMS (ESI) encontrado (M+ H):** 203.1067.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.35 (br.d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26- 7.22 (m, 1H), 7.01 (br.t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.93 (br.d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.81- 4.73 (m, 2H), 4.40 (br.s, 1H), 3.88- 3.76 (m, 1H), 3.75- 3.65 (m, 1H), 2.90- 2.80 (m, 1H), 2.09- 1.74 (m, 3H), 1.69- 1.59 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 157.3 (C), 153.0 (C), 130.1 (CH), 129.0 (CH), 122.0 (CH), 121.4 (C), 116.4 (CH), 92.4 (CH_2), 71.5 (CH), 65.3 (CH_2), 36.7 (CH), 24.9 (CH_2), 23.5 (CH_2).

18e) (3aS*,9bR*)-8-metil-4-metileno-2,3,3a,9b-tetrahidro-4H-furo[3,2-c]cromeno.



Aceite incoloro.

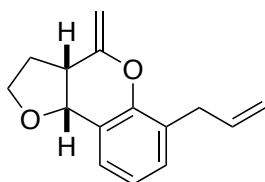
Rdto: 64%

R_f [Hex: AcOEt (10:1)]= 0.21.

HRMS calcd. para C₁₃H₁₅O₂: 203.1072. HRMS (ESI) encontrado (M+ H): 203.1053.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.23- 7.18 (m, 1H), 7.04 (br.dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.42 (br.s, 1H), 4.00- 3.90 (m, 2H), 3.30- 3.17 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29- 2.09 (m, 2H).
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.1 (C), 149.9 (C), 131.4 (C), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 120.8 (C), 115.6 (CH), 92.8 (CH₂), 73.6 (CH), 66.2 (CH₂), 40.9 (CH), 30.9 (CH₂), 20.6 (CH₃).

18f) (3aS*,9bR*)-6-alil-4-metileno-2,3,3a,9b-tetrahidro-4H-furo[3,2-c]cromeno.



Aceite incoloro.

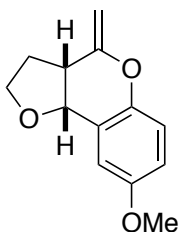
Rdto: 64%

R_f [Hex: AcOEt (20:1)]= 0.20.

HRMS calcd. para C₁₅H₁₆O₂: 228.1150. HRMS (EI) encontrado: 228.1139.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.29 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.03 (ddt, J = 16.8, 10.1, 6.6 Hz, 1H), 5.15- 5.05 (m, 2H), 5.02 (br.d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.47- 4.46 (m, 1H), 3.98- 3.81 (m, 2H), 3.49- 3.41 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.33- 2.03 (m, 2H).
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.0 (C), 149.9 (C), 136.6 (CH), 129.8 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 121.6 (CH), 121.0 (C), 115.6 (CH₂), 93.2 (CH₂), 74.0 (CH), 66.1 (CH₂), 40.6 (CH), 34.1 (CH₂), 30.8 (CH₂).

18g) (3aS*,9bR*)-4-metileno-8-metoxi-2,3,3a,9b-tetrahidro-4H-furo[3,2-c]cromeno.



Sólido blanco.

P.f.: 75-76 °C

Rdto: 81%

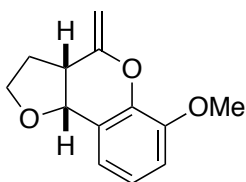
R_f [Hex: AcOEt (5:1)]= 0.32.

HRMS calcd. para C₁₃H₁₅O₃: 219.1021. HRMS (ESI) encontrado (M+ H): 219.1016.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.97- 6.89 (m, 1H), 6.87- 6.76 (m, 2H), 5.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.70 (br.s, 1H), 4.41 (br.s, 1H), 4.00- 3.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.30- 3.15 (m, 1H), 2.33- 2.00 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 155.1 (C), 154.6 (C), 146.1 (C), 121.8 (C), 116.8 (CH), 116.3 (CH), 112.3 (CH), 92.7 (CH_2), 73.7 (CH), 66.2 (CH_2), 55.7 (CH_3), 40.9 (CH), 30.9 (CH_2).

18h) (3aS*,9bR*)-4-metilen-6-metoxi-2,3,3a,9b-tetrahidro-4H-furo[3,2-c]cromeno.



Sólido blanco.

P.f.: 83-86 °C

Rdto: 52%

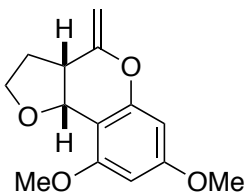
R_f [Hex: AcOEt (5:1)] = 0.31.

HRMS calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$: 219.1021. HRMS (ESI) encontrado ($\text{M}^+ \text{H}$): 219.1016.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.02 (m, 1H), 7.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.03 (dt, $J = 6.9, 0.6$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 1.5, 0.5$ Hz, 1H), 3.98- 3.78 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.32- 2.05 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 154.5 (C), 147.1 (C), 141.7 (C), 122.1 (C), 121.6 (CH), 120.6 (CH), 111.3 (CH), 94.1 (CH_2), 73.6 (CH), 66.2 (CH_2), 56.1 (CH_3), 40.7 (CH), 30.7 (CH_2).

18i) (3aS*,9bR*)-4-metileno-7,9-dimetoxi-2,3,3a,9b-tetrahidro-4H-furo[3,2-c]cromeno.



Aceite incoloro.

Rdto: 30%

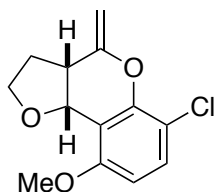
R_f [Hex: AcOEt (3:1)] = 0.26.

HRMS calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$: 249.1127. HRMS (ESI) encontrado ($\text{M}^+ \text{H}$): 249.1121.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.14 (br.s, 2H), 4.98 (br.d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.81 (br.s, 1H), 4.53 (br.s, 1H), 4.04- 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.16- 3.05 (m, 1H), 2.37- 2.26 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 162.0 (C), 160.4 (C), 156.0 (C), 154.9 (C), 102.4 (C), 93.1 (CH), 93.0 (CH), 93.0 (CH_2), 70.7 (CH), 66.1 (CH_2), 56.3 (CH_3), 55.8 (CH_3), 39.4 (CH), 30.9 (CH_2).

18j) (3aS*,9bR*)-6-cloro-4-metileno-9-metoxi-2,3,3a,9b-tetrahidro-4H-furo[3,2-c]cromeno.



Aceite incoloro.

Rdto: 10%

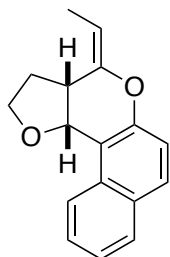
R_f [Hex: AcOEt (5:1)]= 0.42.

HRMS calcd. para C₁₃H₁₃ClO₃: 252.0553. **HRMS (EI) encontrado:** 252.0554.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.93 (m, 1H), 6.82- 6.80 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.70 (br.s, 1H), 4.40 (br.s, 1H), 3.99- 3.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.30- 3.16 (m, 1H), 2.34- 2.00 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 161.3 (C), 155.4 (C), 146.5 (C), 122.2 (C), 117.2 (CH), 116.7 (C), 112.7 (CH), 93.1 (CH₂), 74.1 (CH), 66.6 (CH₂), 56.1 (CH₃), 41.3 (CH), 31.3 (CH₂).

18k) (3aS*,11cR*,E)-4-etilideno-2,3,3a,11c-tetrahidro-4H-benzo[*f*]furo[3,2-c]cromeno.



Sólido blanco.

P.f.: 81-83 °C

Rdto: 82%

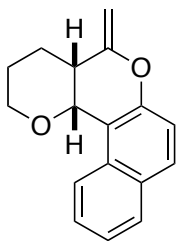
R_f [Hex: AcOEt (20:1)]= 0.32.

HRMS calcd. para C₁₇H₁₇O₂: 253.1229. **HRMS (ESI) encontrado (M+ H):** 253.1223.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.29- 8.22 (m, 1H), 7.81- 7.77 (m, 1H), 7.72 (br.d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.00- 3.90 (m, 1H), 3.89- 3.82 (m, 1H), 3.81- 3.71 (m, 1H), 2.38- 2.13 (m, 2H), 1.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151.2 (C), 148.5 (C), 132.8 (C), 130.1 (CH), 129.9 (C), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 124.5 (CH), 123.8 (CH), 117.7 (CH), 113.7 (C), 104.2 (CH), 72.3 (CH), 67.0 (CH₂), 37.1 (CH), 31.2 (CH₂), 10.8 (CH₃).

18l) (4aR*,12cS*)-5-metileno-3,4,4a,12c-tetrahidro-2H,5H-benzo[f]pirano[3,2-c]cromeno.



Sólido blanco.

Rdto: 84%

P.f.: 104-106 °C

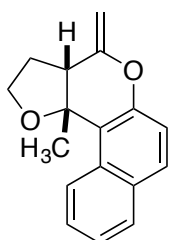
R_f [Hex: AcOEt (5:1)]: 0.54.

HRMS calcd. para C₁₇H₁₇O₂: 253.1229. **HRMS (ESI) encontrado (M+H):** 253.1223.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.97 (br.d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80- 7.73 (m, 2H), 7.57- 7.50 (m, 1H), 7.40- 7.33 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.98 (br.s, 1H), 4.56 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.20- 4.13 (m, 1H), 3.92- 3.83 (m, 1H), 2.89 (br.s, 1H), 2.46- 2.37 (m, 1H), 2.26- 2.02 (m, 2H), 1.55- 1.49 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.2 (C), 150.6 (C), 132.4 (C), 130.8 (CH), 129.5 (C), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 123.8 (CH), 122.2 (CH), 117.8 (CH), 113.2 (C), 92.1 (CH₂), 69.3 (CH), 69.3 (CH₂), 34.6 (CH), 24.1 (CH₂), 21.3 (CH₂).

18m) (3aR*,11cR*)-11c-metil-4-metileno-2,3,3a,11c-tetrahidro-4H-benzo[f]furo[3,2-c]cromeno.



Aceite incoloro.

Rdto: 48%

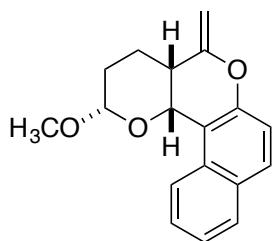
R_f [Hex: AcOEt (5:1)]: 0.62.

HRMS calcd. para C₁₇H₁₇O₂: 253.1228. **HRMS (ESI) encontrado (M+H):** 253.1223.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.70 (br.d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (br.d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (br.d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (br.t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (br.t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.77 (br.s, 1H), 4.44 (br.s, 1H), 4.02- 3.89 (m, 1H), 3.61- 3.48 (m, 1H), 2.96- 2.83 (m, 1H), 2.35- 2.19 (m, 1H), 2.18- 2.00 (m, 1H), 1.83 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.2 (C), 149.6 (C), 132.1 (C), 130.9 (C), 130.5 (CH), 129.0 (CH), 126.6 (CH), 125.9 (CH), 124.1 (CH), 118.0 (CH), 116.8 (C), 93.6 (CH₂), 80.5 (C), 65.6 (CH₂), 49.9 (CH), 31.2 (CH₂), 26.8 (CH₃).

18na) (2S*,4aS*,12cR*)-5-metileno-2-metoxi-3,4,4a,12c-tetrahidro-2H,5H-benzof[pirano[3,2-c]cromeno



Aceite incoloro.

Rdto: 73% de 89% de una mezcla 5:1 de (2S*,4aS*,12cR*): (2R*,4aS*,12cR*).

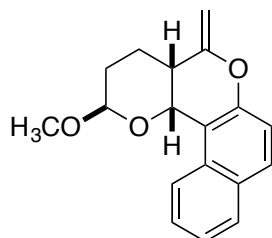
R_f [Hex: AcOEt (10:1)] = 0.30.

HRMS calcd. para C₁₈H₁₉O₃: 283.1334. **HRMS (ESI) encontrado (M+H):** 283.1328.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.92 (br.d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82- 7.76 (m, 2H), 7.59- 7.51 (m, 1H), 7.43- 7.35 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.00 (td, *J* = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.84- 2.76 (m, 1H), 2.50- 2.40 (m, 1H), 2.22- 1.90 (m, 2H), 1.87- 1.78 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.3 (C), 151.0 (C), 132.4 (C), 130.9 (CH), 129.5 (C), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 123.8 (CH), 121.8 (CH), 117.9 (CH), 112.3 (C), 104.5 (CH), 92.7 (CH₂), 67.7 (CH), 56.2 (CH₃), 33.4 (CH), 26.7 (CH₂), 23.2 (CH₂).

18nb) (2R*,4aS*,12cR*)-5-metileno-2-metoxi-3,4,4a,12c-tetrahidro-2H,5H-benzof[piran[3,2-c]cromeno



Aceite incoloro.

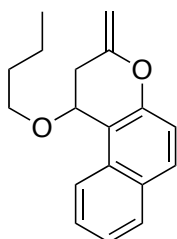
Rdto: 12% de 89% de una mezcla 5:1 de 2S*,4aS*,12cR*): (2R*,4aS*,12cR*).

R_f [Hex: AcOEt (10:1)] = 0.26.

HRMS calcd. para C₁₈H₁₉O₃: 283.1334. **HRMS (ESI) encontrado (M+H):** 283.1329.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.09 (br.d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.83- 7.74 (m, 2H), 7.60- 7.51 (m, 1H), 7.43- 7.34 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.63 (br.d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.02- 4.97 (m, 1H), 4.85 (br.d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.92- 2.81 (m, 1H), 2.50- 2.10 (m, 3H), 1.76- 1.64 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.7 (C), 151.1 (C), 132.2 (C), 130.8 (CH), 129.6 (C), 128.6 (CH), 127.0 (CH), 123.8 (CH), 121.7 (CH), 117.9 (CH), 113.1 (C), 100.0 (CH), 91.5 (CH₂), 60.0 (CH), 56.2 (CH₃), 33.6 (CH), 24.7 (CH₂), 18.9 (CH₂).

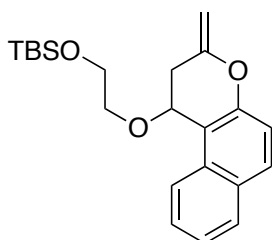
18ñ) 1-butoxi-3-metileno-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromeno

Aceite incoloro.

Rdto: 77%**R_f** [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.32.**HRMS** calcd. para $C_{18}H_{21}O_2$: 269.1542. **HRMS (ESI)** encontrado (**M+H**): 269.1526.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.97 (br.d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83- 7.72 (m, 2H), 7.55 (br.t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (br.t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.82 (br.s, 1H), 4.37 (br.s, 1H), 3.79- 3.68 (m, 1H), 3.66- 3.54 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.9, 2.4 Hz, 1H), 2.70- 2.57 (m 1H), 1.69- 1.54 (m, 2H), 1.48- 1.32 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 152.7 (C), 151.5 (C), 133.0 (C), 131.0 (CH), 129.9 (C), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 124.2 (CH), 122.6 (CH), 118.5 (CH), 114.1 (C), 93.4 (CH₂), 68.0 (CH₂), 67.6 (CH), 32.5 (CH₂), 31.5 (CH₂), 19.8 (CH₂), 14.2 (CH₃).

18o) (tert-butil)(dimetil){2-[(3-metileno-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-1-il)oxi]etoxi} silano.

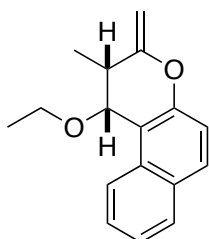
Aceite incoloro.

Rdto: 62%**R_f** [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.32.**HRMS** calcd. para $C_{22}H_{30}NaO_3Si$: 393.1862. **HRMS (ESI)** encontrado (**M+Na**): 393.1856.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.09 (br.d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84- 7.76 (m, 2H), 7.56 (br.t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (br.t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.83 (br.s, 1H), 4.39 (br.s, 1H), 3.89- 3.60 (m, 4H), 3.14 (br.d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.66 (br.d, J = 15.0 Hz, 1H), 0.9 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 152.3 (C), 151.2 (C), 132.6 (C), 130.7 (CH), 129.5 (C), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 123.8 (CH), 122.5 (CH), 118.1 (CH), 113.6 (C), 93.0 (CH₂), 69.1 (CH₂), 67.4 (CH), 63.1 (CH₂), 31.3 (CH₂), 26.0 (CH₃), 18.4 (C), -5.3 (CH₃).

18pa) (1R*, 2S*)-1-etoxi-2-metil-3-metileno-2,3-dihidro-1H-benzo[*f*]cromeno.



Aceite incoloro.

Rdto: 43% (de 68% de una mezcla **18pa** : **18pb** = 2:1).

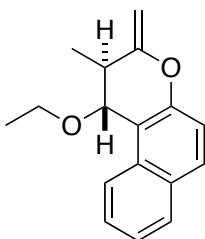
R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.34.

HRMS calcd. para C₁₇H₁₈NaO₂: 277.1204. **HRMS (ESI) encontrado (M+Na):** 277.1199.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.10 (br.d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85- 7.73 (m, 2H), 7.59- 7.51 (m, 1H), 7.44- 7.35 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.06 (br.d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.83- 4.79 (m, 1H), 4.49- 4.44 (m, 1H), 3.61 (dq, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 3.46 (dq, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 2.88- 2.79 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). δ (ppm)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.2 (C), 151.0 (C), 132.5 (C), 130.5 (CH), 129.3 (C), 128.5 (CH), 126.9 (CH), 123.7 (CH), 122.2 (CH), 118.1 (CH), 114.5 (C), 89.9 (CH₂), 70.6 (CH), 63.9 (CH₂), 36.0 (CH), 15.6 (CH₃), 13.6 (CH₃).

18pb (1R*,2R*)-1-etoxi-2-metil-3-metileno-2,3-dihidro-1H-benzo[*f*]cromeno.



Aceite incoloro.

Rdto: 22% (de 68% de una mezcla **18pa** : **18pb** = 2:1).

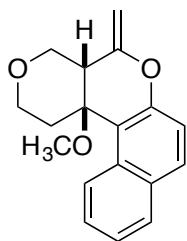
R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.28.

HRMS calcd. para C₁₇H₁₈NaO₂: 277.1204. **HRMS (ESI) encontrado (M+Na):** 277.1199.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.98 (br.d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85- 7.75 (m, 2H), 7.59- 7.52 (m, 1H), 7.44- 7.36 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.83 (br.d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.78 (br.s, 1H), 4.40 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.79 (dq, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 3.65 (dq, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 3.14 (qd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.9 (C), 150.4 (C), 133.3 (C), 130.6 (CH), 129.7 (C), 128.6 (CH), 127.0 (CH), 123.7 (CH), 122.1 (CH), 117.9 (CH), 111.9 (C), 92.4 (CH₂), 73.1 (CH), 63.3 (CH₂), 35.3 (CH), 17.6 (CH₃), 15.8 (CH₃).

18q) (4aR*,12cS*)-5-metileno-12c-metoxi-1,4a,5,12c-tetrahidro-2H,4H-benzo[f]pirano[3,4-c]cromeno.



Aceite incoloro.

Rdto: 39%

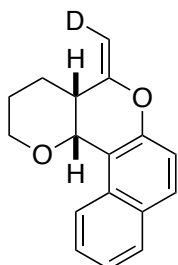
R_f [Hex: AcOEt (5:1)] = 0.52.

HRMS calcd. para C₁₈H₁₈O₃: 282.1256. **HRMS (ESI)** encontrado (M+Na): 305.114815.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.69 (br.d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (br.d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (br.d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.53- 7.44 (m, 1H), 7.42- 7.33 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.26- 4.05 (m, 3H), 3.89- 3.76 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.03 (br.s, 1H), 2.42- 2.27 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.0 (C), 152.3 (C), 132.0 (C), 131.1 (CH), 130.5 (C), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 125.2 (CH), 124.1 (CH), 118.6 (CH), 116.3 (C), 94.2 (CH₂), 75.2 (C), 64.6 (CH₂), 63.2 (CH₂), 50.4 (CH₃), 37.1 (CH), 36.0 (CH₂).

(4aS*,12cR*,E)-5-(metileno-*d*)-3,4,4a,12c-tetrahidro-2H,5H-benzo[f]pirano[3,2-c]cromeno.



Sólido blanco.

P.f.: 111-112 °C

Rdto: 72%

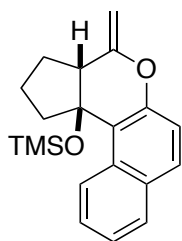
R_f [Hex: AcOEt (10:1)] = 0.44.

HRMS calcd. para C₁₇H₁₆DO₂: 254.1291. **HRMS (ESI)** encontrado (M+ H): 254.1286.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.98 (br.d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82- 7.72 (m, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.05 (br.d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.99- 4.97 (m, 1H), 4.23- 4.11 (m, 1H), 3.96- 3.81 (m, 1H), 2.95- 2.84 (m, 1H), 2.49- 2.36 (m, 1H), 2.29- 2.01 (m, 2H), 1.57- 1.48 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.6 (C), 151.0 (C), 132.8 (C), 131.2 (CH), 129.9 (C), 128.8 (CH), 127.6 (CH), 124.2 (CH), 122.6 (CH), 118.2 (CH), 113.6 (C), 92.2 (t, *J* = 24.5 Hz, CH), 69.8 (CH₂), 69.7 (CH), 34.9 (CH), 24.5 (CH₂), 21.7 (CH₂).

18t) (trimetil)[[(3a*R,11cS*)-4-metileno-2,3,3a,4-tetrahidrobenzo[f]ciclopenta[c]cromen-11c(1H)-il]oxi] silano.



Aceite incoloro.

Rdto: 20%

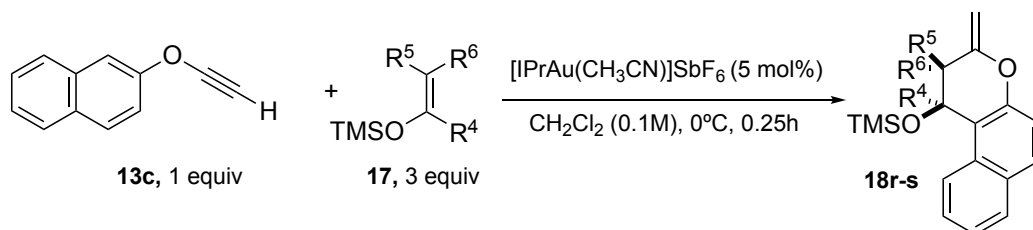
R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 1

HRMS calcd. para C₂₀H₂₄O₂Si: 324.1546. **HRMS (EI)** encontrado: 324.1548.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.41 (br.d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (br.d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (br.d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.54- 7.44 (m, 1H), 7.37 (br.t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.80 (br.s, 1H), 4.46 (br.s, 1H), 3.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.65- 2.50 (m, 1H), 2.51- 2.38 (m, 1H), 2.24- 2.04 (m, 1H), 1.98- 1.74 (m, 3H), 0.16 (s, 9H).

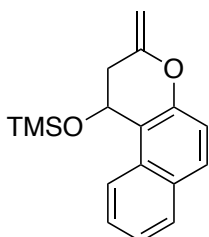
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.3 (C), 149.5 (C), 132.0 (C), 130.5 (C), 129.9 (CH), 128.5 (CH), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 123.6 (CH), 119.2 (C), 117.9 (CH), 92.5 (CH₂), 81.2 (C), 51.5 (CH), 43.4 (CH₂), 30.3 (CH₂), 22.3 (CH₂), 1.7 (CH₃).

Procedimiento experimental para la síntesis de los derivados 18r-s.



Esquema 4.23. Procedimiento representativo para la síntesis de 18r-s.

Se disuelven el inoléter **13c** (34 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) y el correspondiente enoléter **17** (0.6 mmol, 3 equiv) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0°C y bajo atmósfera inerte de argón. A continuación se añade el catalizador [IPrAu(CH₃CN)]SbF₆ (8.6 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) a la mezcla de reacción y se deja agitando 15 minutos a esa temperatura. Transcurrido este tiempo, se añade PPh₃ (5.2 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) y se elimina el disolvente a presión reducida. Se añade pentano al crudo de reacción y se filtra bajo atmósfera inerte. Se elimina el pentano del filtrado a presión reducida y se obtiene el correspondiente producto **18r-s** con rendimiento cuantitativo.

18r) (trimetil)[(3-metileno-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-1-il) oxi]silano

Aceite amarillo.

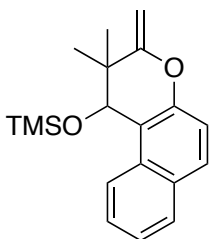
Rdto: 99%

Purificado por filtración en pentano.

HRMS calcd. para C₁₇H₂₀NaO₂Si: 301.1130. **HRMS (ESI) encontrado (M+Na):** 307.1125.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 8.11 (br.d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68- 7.61 (m, 1H), 7.59- 7.46 (m, 2H), 7.34- 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.40 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.04 (br.s, 1H), 4.36 (br.dd, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 14.6, 2.7 Hz, 1H), 2.42 (ddt, *J* = 14.6, 3.4, 2.1 Hz, 1H), 0.16 (s, 9H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 152.6 (C), 150.9 (C), 132.3 (C), 130.5 (CH), 129.8 (C), 128.7 (CH), 126.7 (CH), 123.7 (CH), 122.3 (CH), 118.3 (CH), 116.0 (C), 92.9 (CH₂), 61.2 (CH), 35.6 (CH₂), 0.9 (CH₃).

18s) [(2,2-dimetil-3-metileno-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-1-il)oxi](trimetil)silano.

Aceite amarillo.

Rdto: 99%

Purificado por filtración en pentano.

HRMS calcd. para C₁₉H₂₄O₂Si: 312.1546. **HRMS (EI) encontrado:** 312.1547.

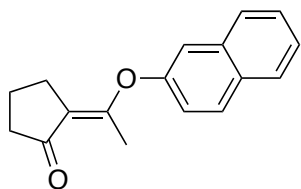
¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 8.10 (br.d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (br.d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (br.d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.50- 7.42 (m, 1H), 7.32- 7.27 (m, 1H), 7.22 (br.d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.05 (br.s, 1H), 5.03 (br.s, 1H), 4.59 (br.s, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.02 (s, 9H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 161.8 (C), 150.7 (C), 133.1 (C), 131.0 (CH), 130.2 (C), 129.2 (CH), 127.1 (CH), 124.1 (CH), 122.7 (CH), 118.2 (CH), 115.8 (C), 91.1 (CH₂), 71.6 (CH), 38.9 (C), 25.2 (CH₃), 23.6(CH₃), 1.5 (CH₃).

4.2.19 Derivados 19.

Los derivados **19** se sintetizaron de acuerdo al procedimiento experimental descrito para los compuestos **18a-q, 18t-v** (4.2.18. Productos 18).

19a) (E)-2-[1-(naftalen-2-iloxi)etilideno]ciclopentan-1-ona



Aceite incoloro.

Rdto: 54%

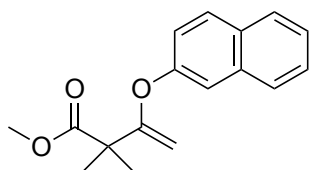
R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.23.

HRMS calcd. para C₁₇H₁₆O₂: 252.1150. HRMS (EI) encontrado: 252.1156.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.88- 7.82 (m, 2H), 7.81- 7.75 (m, 1H), 7.56- 7.42 (m, 2H), 7.33 (br.d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 2.82- 2.72 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 2.0 Hz, 3H), 1.92 (p, J = 7.5 Hz, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 207.8 (C), 160.6 (C), 151.8 (C), 134.0 (C), 130.6 (C), 129.9 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 125.2 (CH), 120.2 (CH), 119.5 (C), 115.5 (CH), 40.7 (CH₂), 27.5 (CH₂), 19.5 (CH₂), 15.8 (CH₃).

19b) 2,2-dimetil-3-(naftalen-2-iloxi)but-3-enoato de metilo



Sólido blanco.

P.f.: 64-65 °C

Rdto: 58%

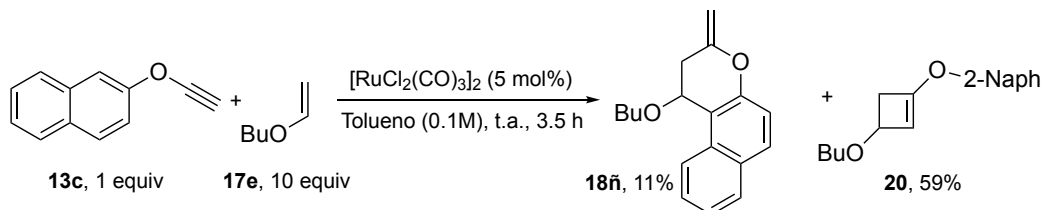
R_f [Hex: AcOEt (20:1)] = 0.41.

HRMS calcd. para C₁₇H₁₈O₃: 270.1255. HRMS (EI) encontrado: 270.1253.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.89- 7.75 (m, 3H), 7.53- 7.40 (m, 3H), 7.27- 7.21 (m, 1H), 4.41 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 176.1 (C), 167.0 (C), 153.3 (C), 134.6 (C), 131.2 (C), 130.0 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 125.5 (CH), 121.7 (CH), 117.9 (CH), 87.7 (CH₂), 52.7 (CH₃), 47.9 (C), 24.5 (CH₃).

4.2.20 Procedimiento experimental para la síntesis del derivado 20.

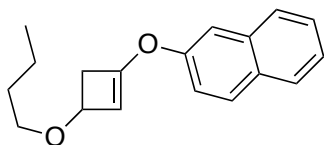


Esquema 4.24. Obtención del derivado 20.

Se disuelven el inoléter **13c** (17 mg, 0.1 mmol, 1 equiv) y el enoléter **17e** (129μL, 1 mmol, 10 equiv) en tolueno (1 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte de argón. A continuación se añade el catalizador [RuCl₂(CO)₃]₂ (3 mg, 0.005 mmol, 5 mol%) a la mezcla de reacción y se deja agitando durante 3.5h a esa

temperatura. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice empleando como eluyente una mezcla hexano: acetato (20:1) para obtener un 11% de rendimiento aislado del derivado **18ñ** ($R_f = 0.32$) y un 59% del derivado **20** ($R_f = 0.30$).

20) 2-((3-butoxiciclobut-1-en-1-il)oxi)naftaleno.



Aceite incoloro.

Rdto: 59%

R_f [Hex: AcOEt (20:1)]: 0.30.

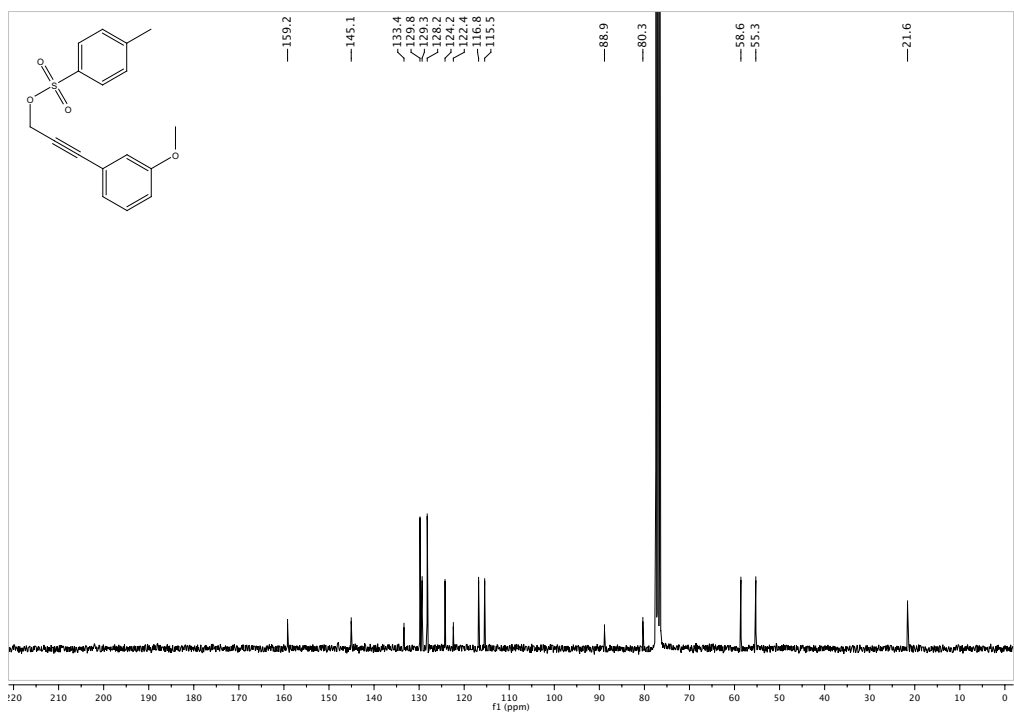
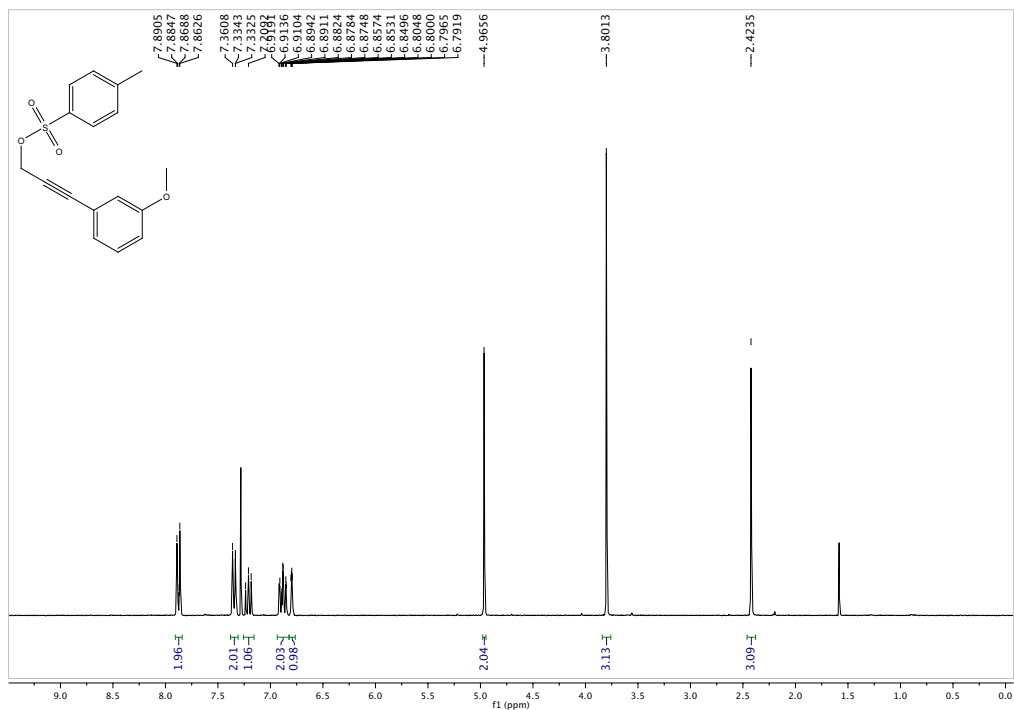
HRMS calcd. para $C_{18}H_{21}O_2$: 268.1542. **HRMS (ESI) encontrado ($M+H$):** 269.1536.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.88- 7.82 (m, 2H), 7.82- 7.77 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.55- 7.43 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.93 (br.s, 1H), 4.32 (dt, $J = 3.5, 0.8$ Hz, 1H), 3.48 (td, $J = 6.7, 1.9$ Hz, 1H), 3.03 (ddd, $J = 12.8, 3.5, 0.6$ Hz, 1H), 2.67 (dt, $J = 12.8, 0.9$ Hz, 1H), 1.69- 1.54 (m, 2H), 1.50- 1.35 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

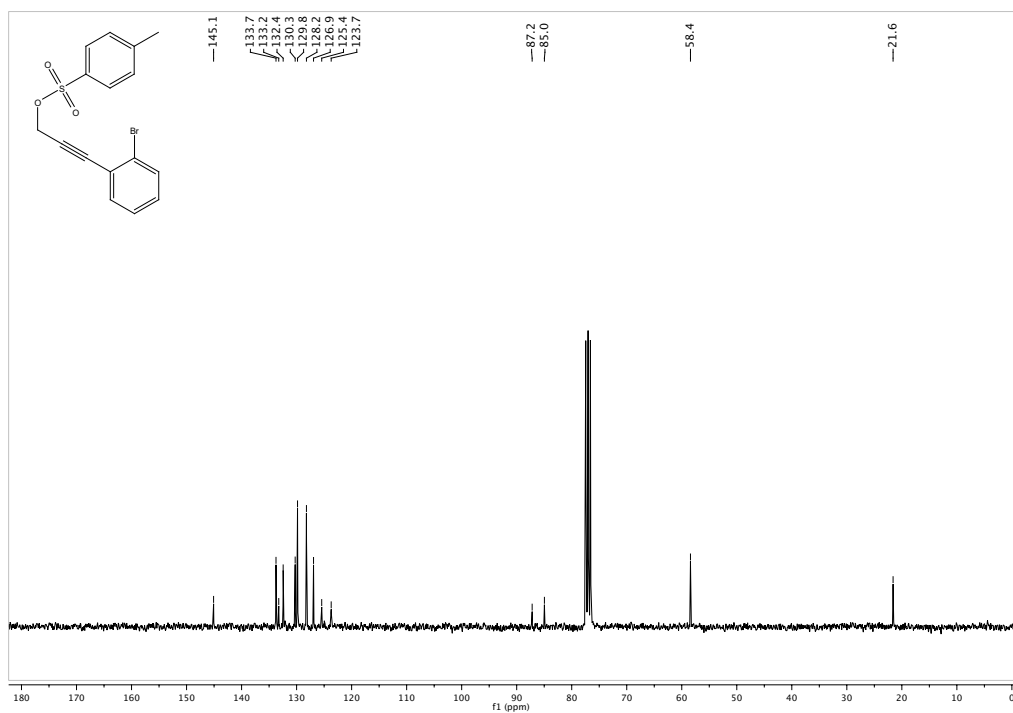
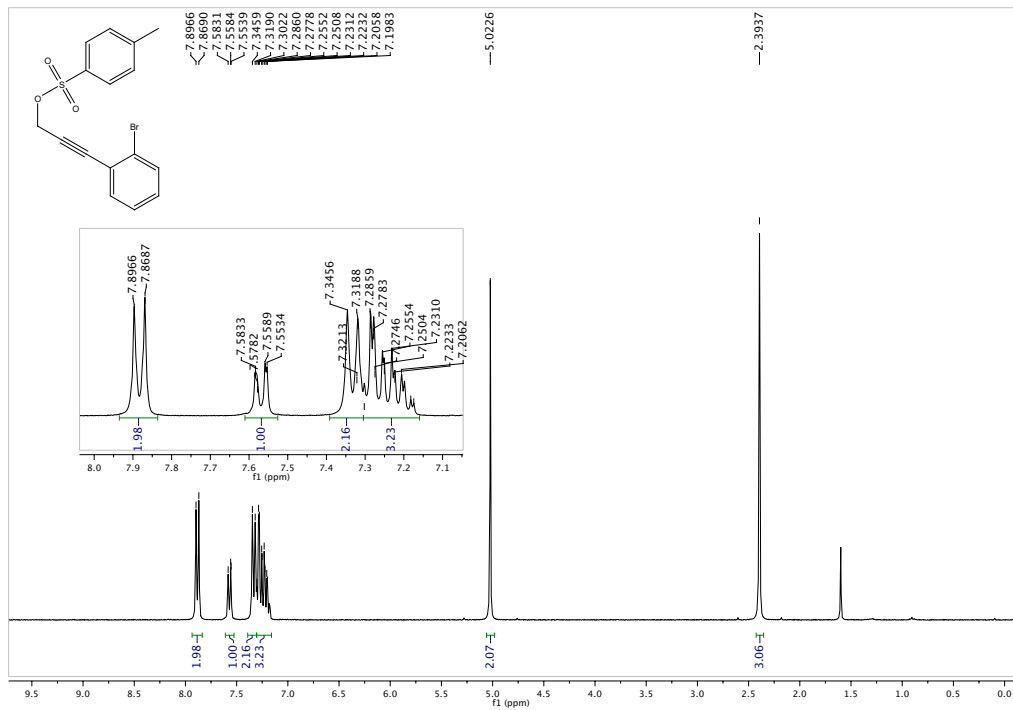
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 153.9 (C), 152.6 (C), 134.4 (C), 131.2 (C), 130.1 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 125.7 (CH), 120.4 (CH), 116.2 (CH), 103.65 (CH), 69.8 (CH), 68.8 (CH_2), 40.5 (CH_2), 32.4 (CH_2), 19.8 (CH_2), 14.3 (CH_3).

ANEXO I
Espectros de resonancia magnética nuclear

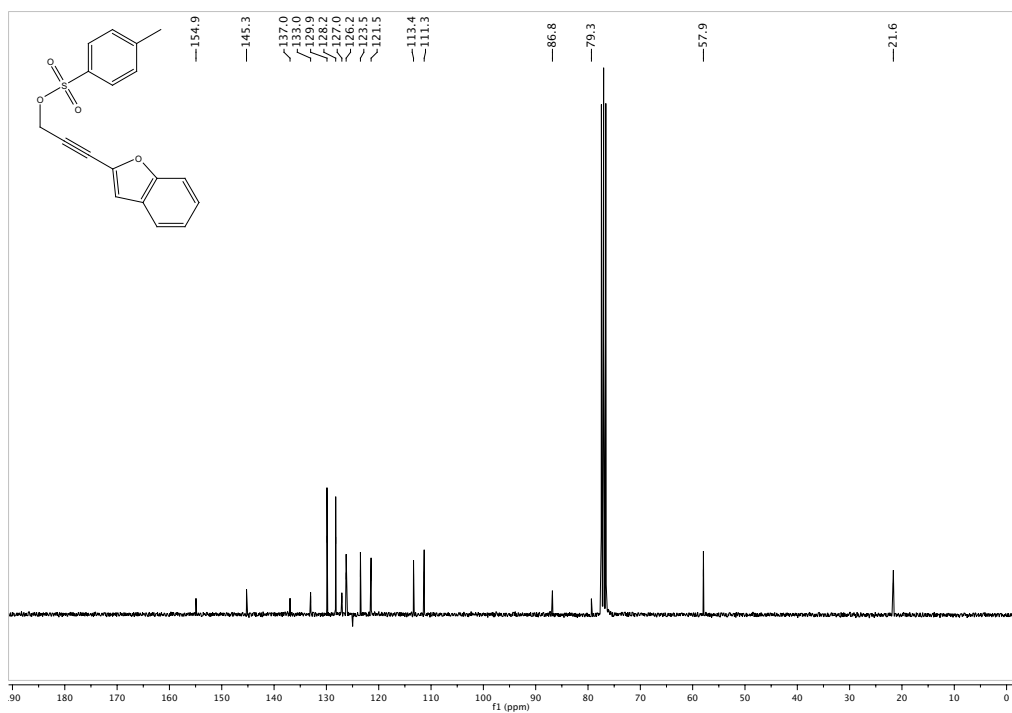
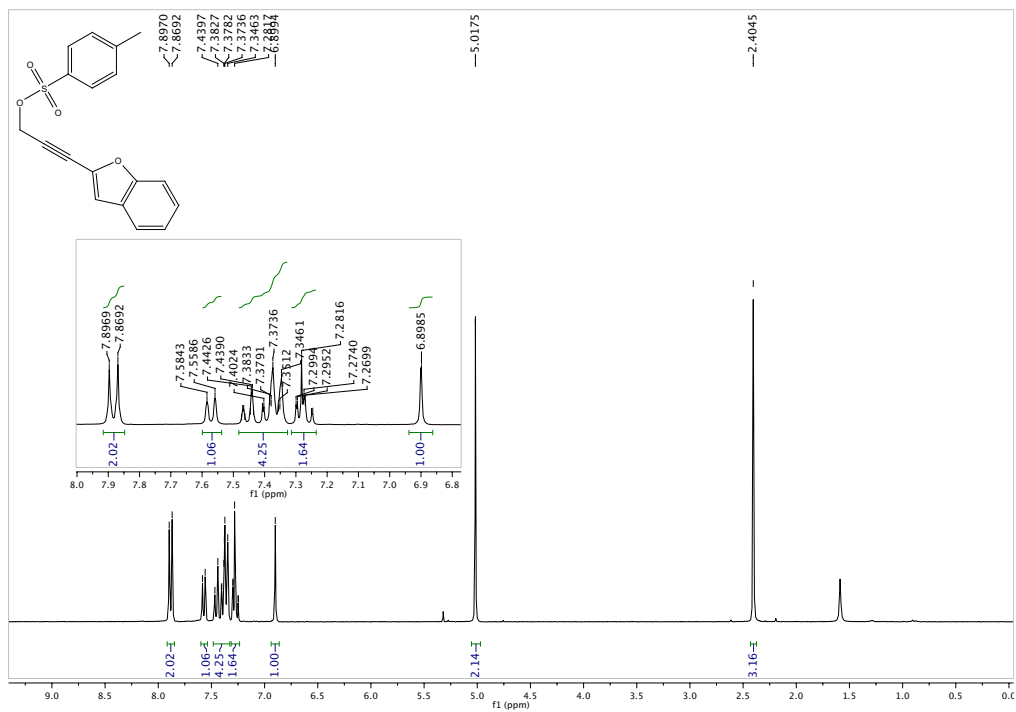
1e)



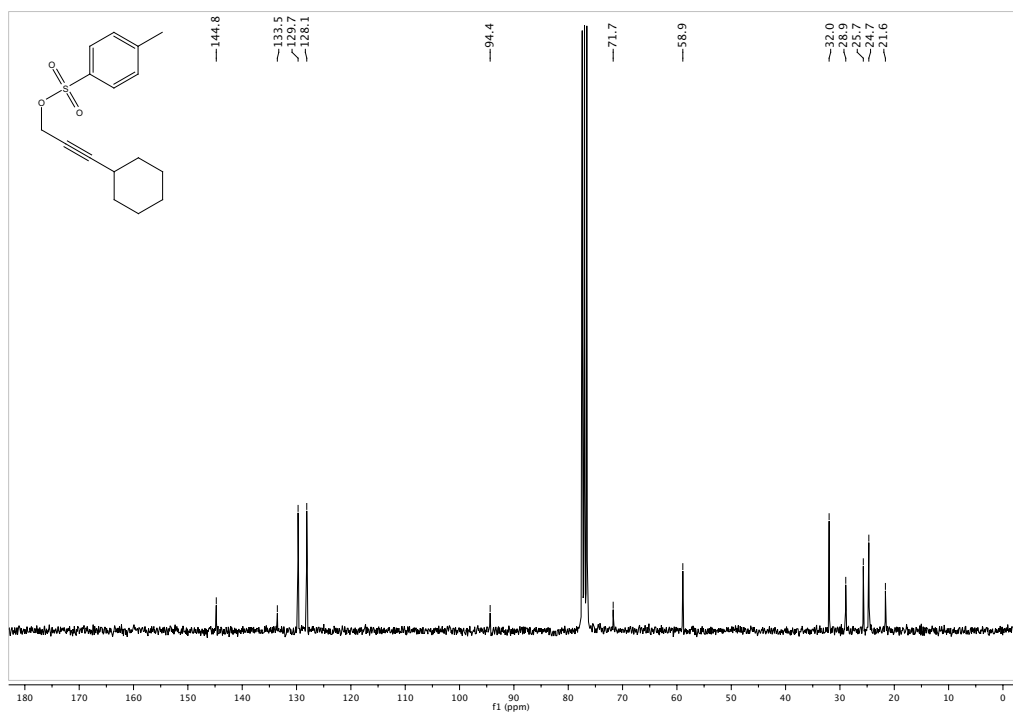
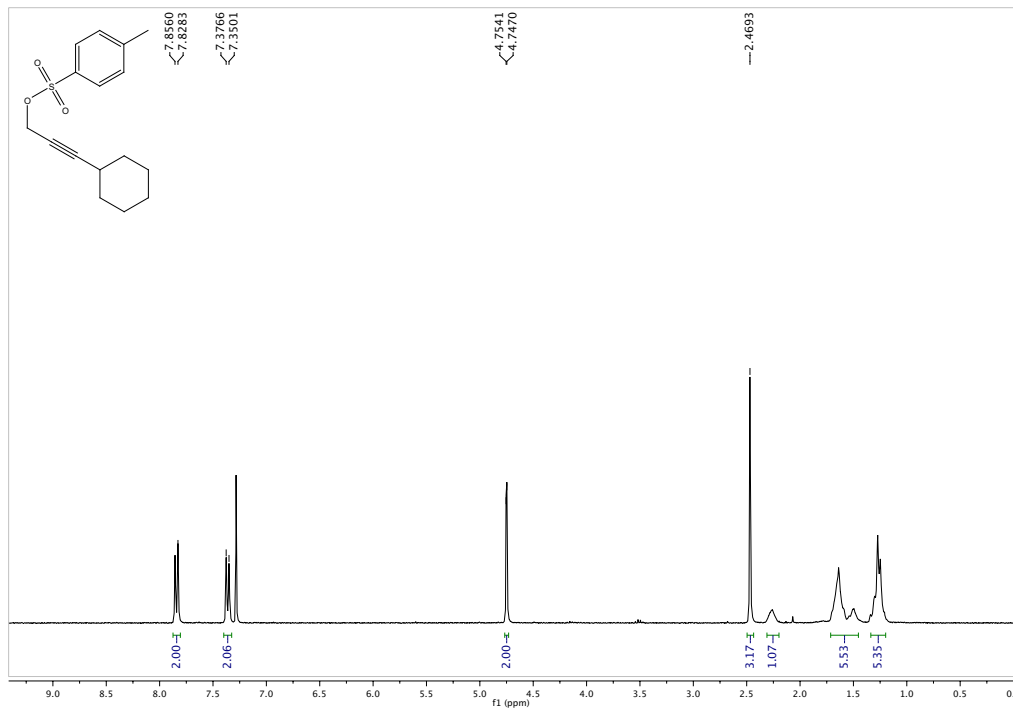
1f)



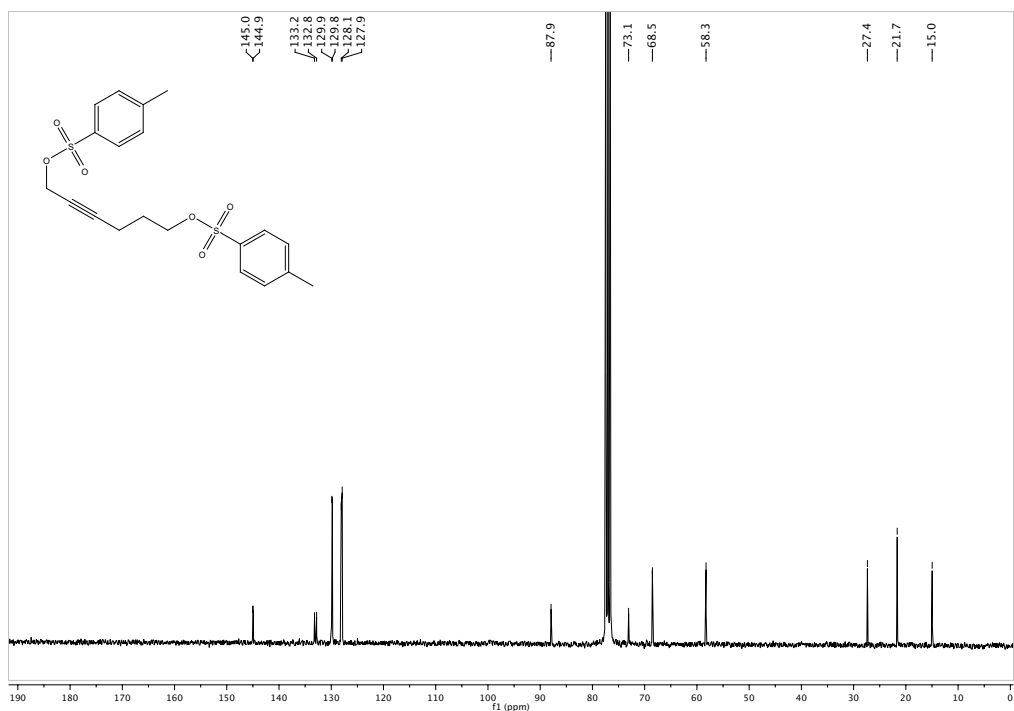
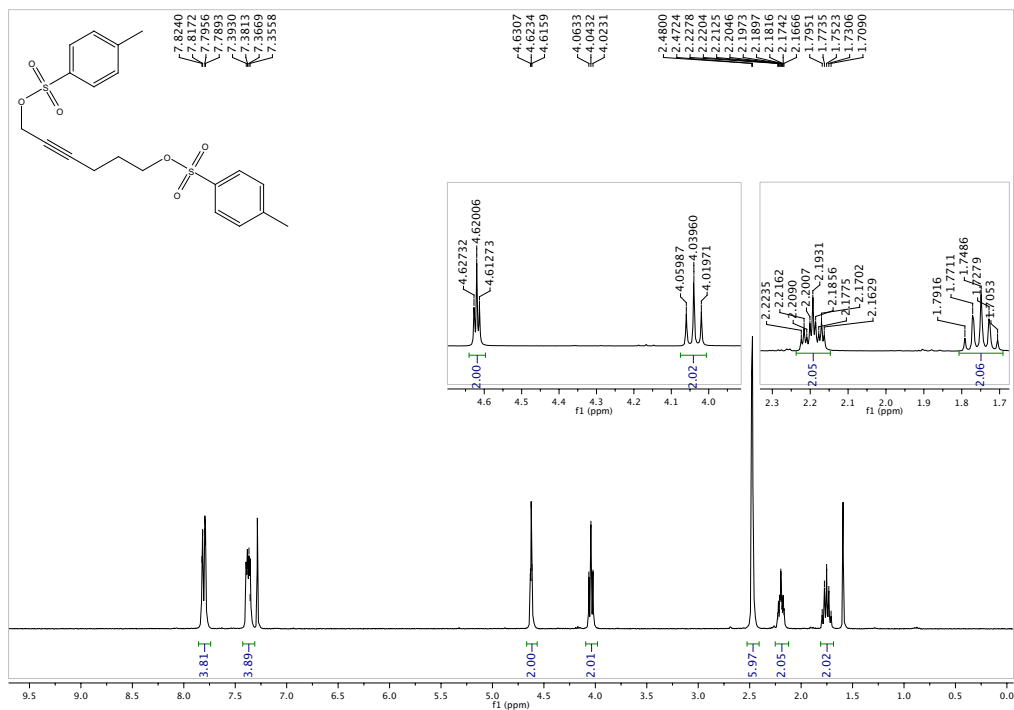
1g)



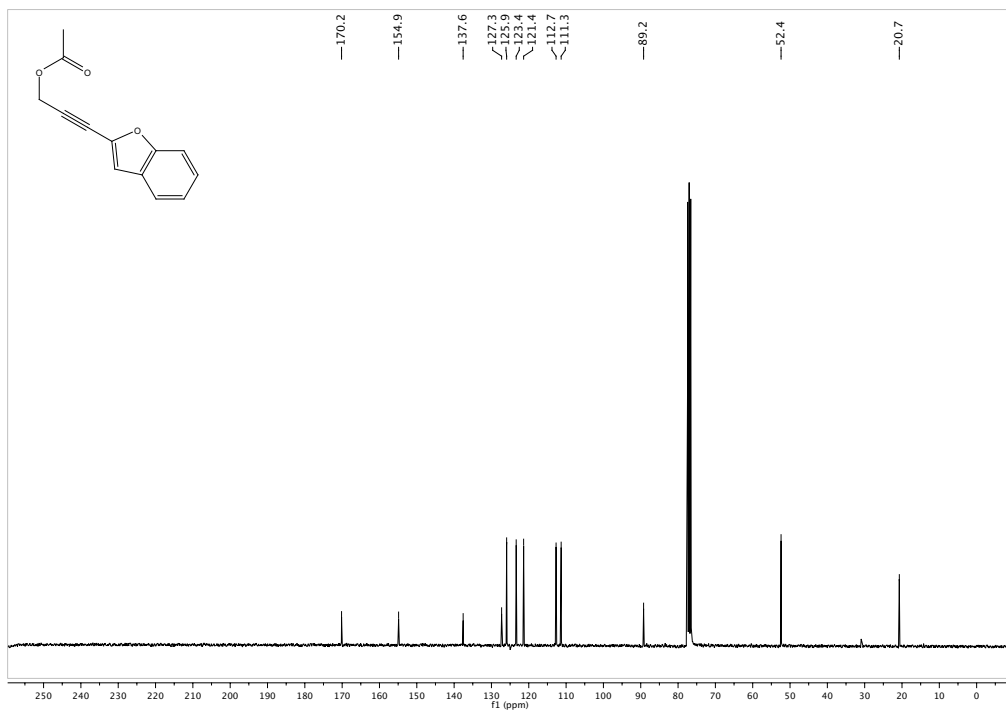
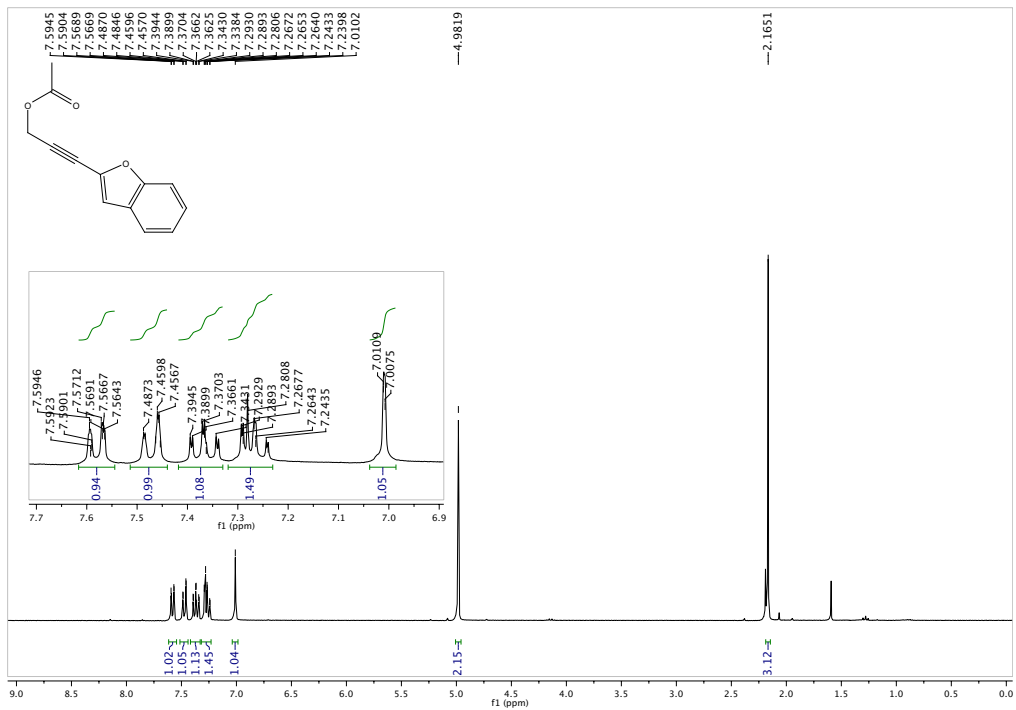
1j)



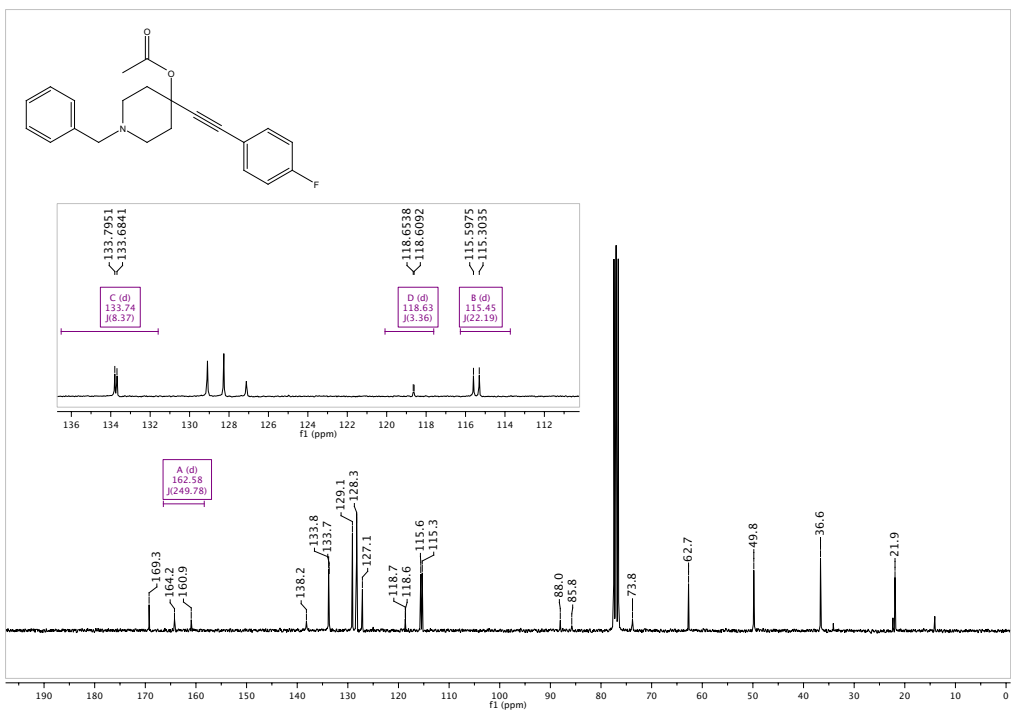
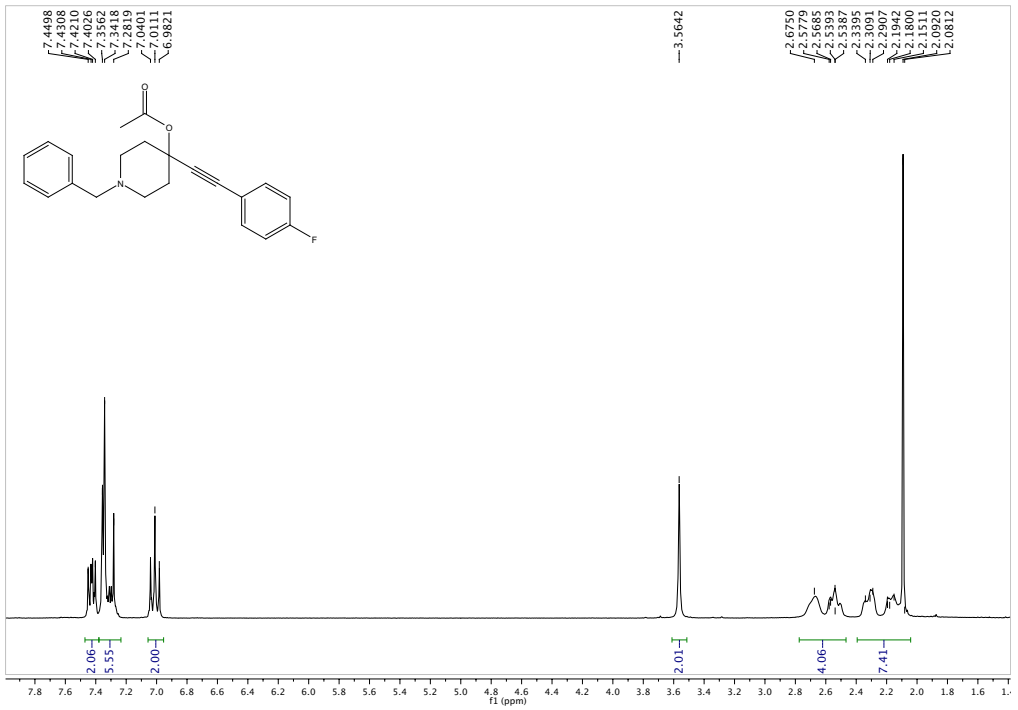
1k)



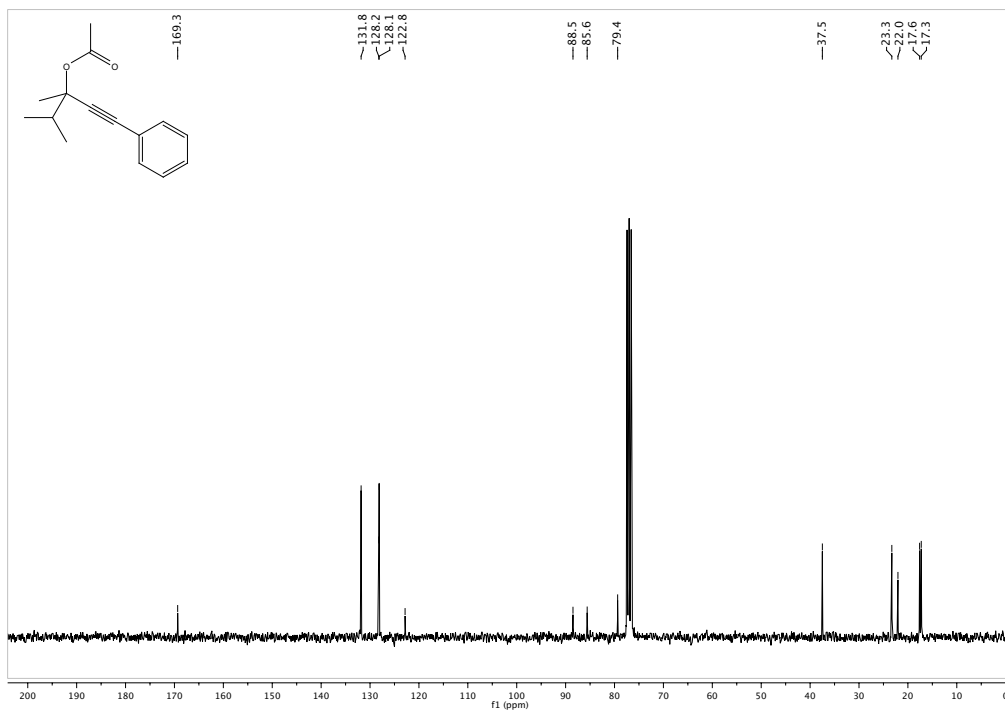
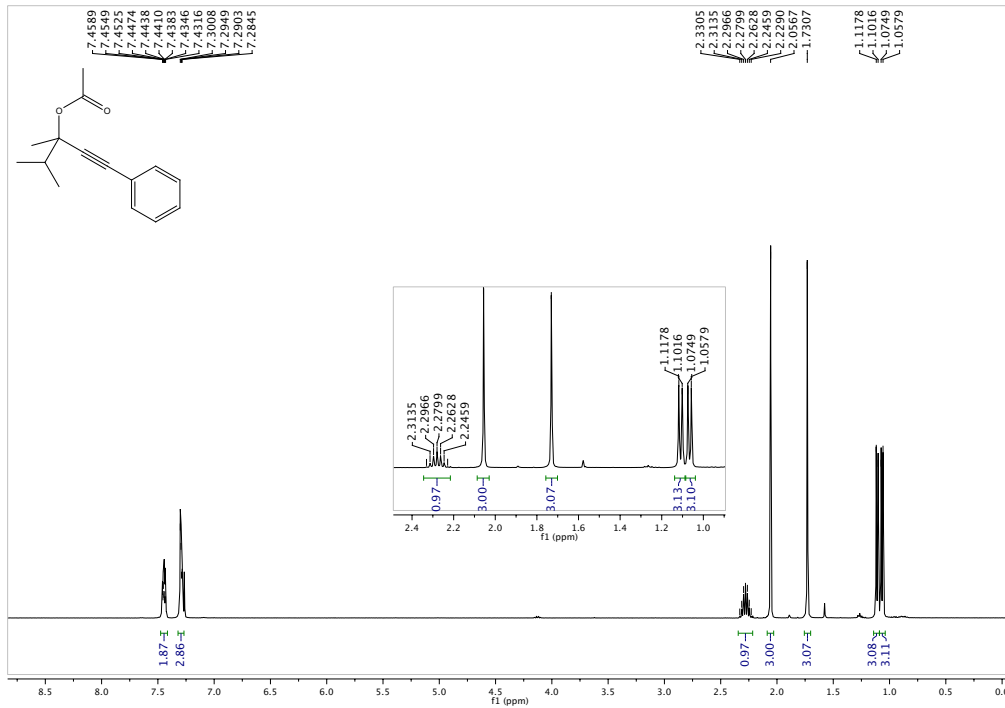
2g)



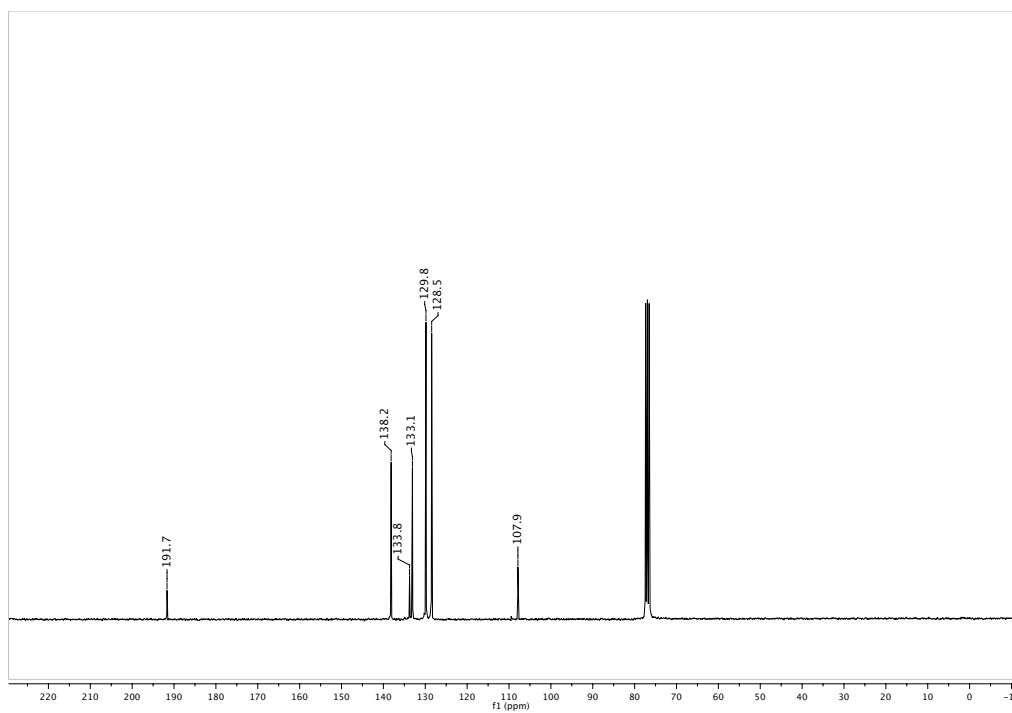
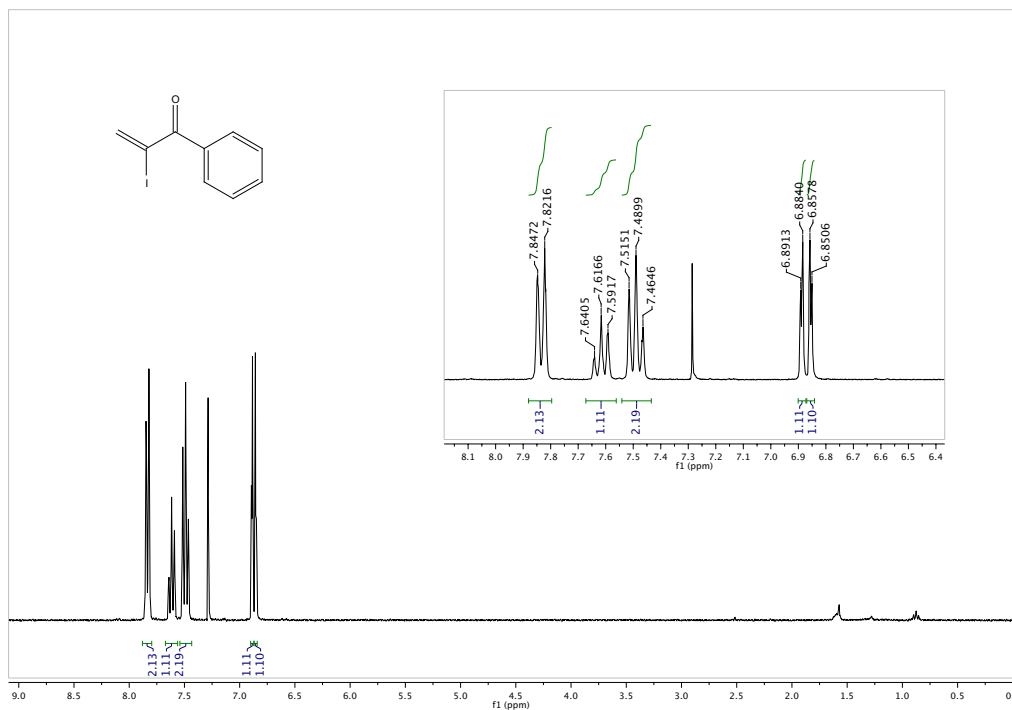
2o)



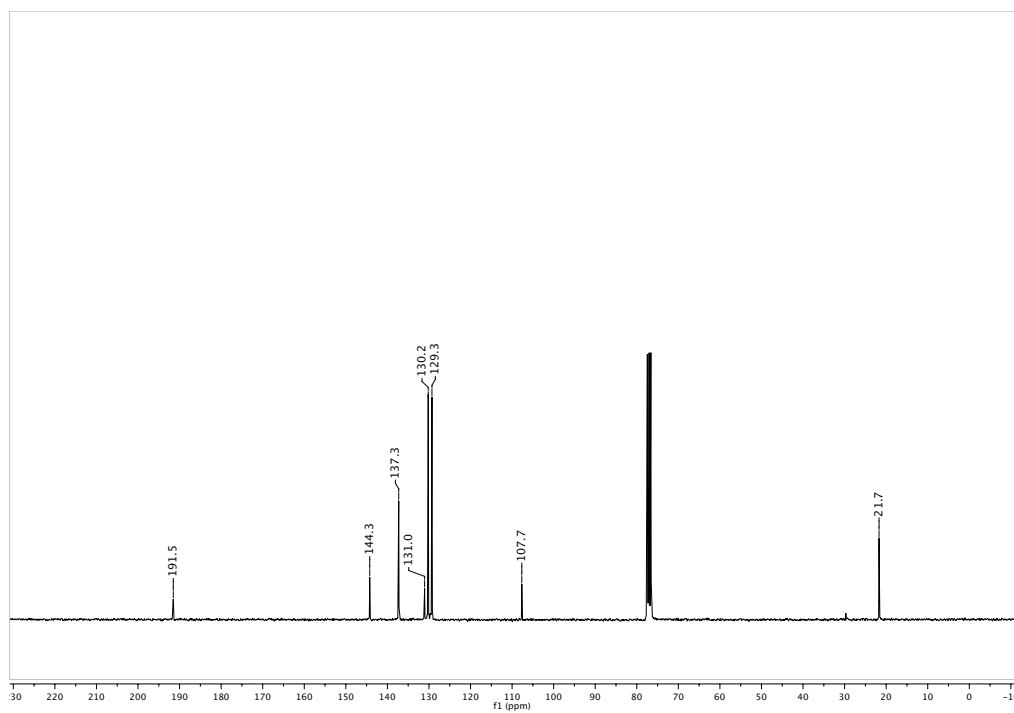
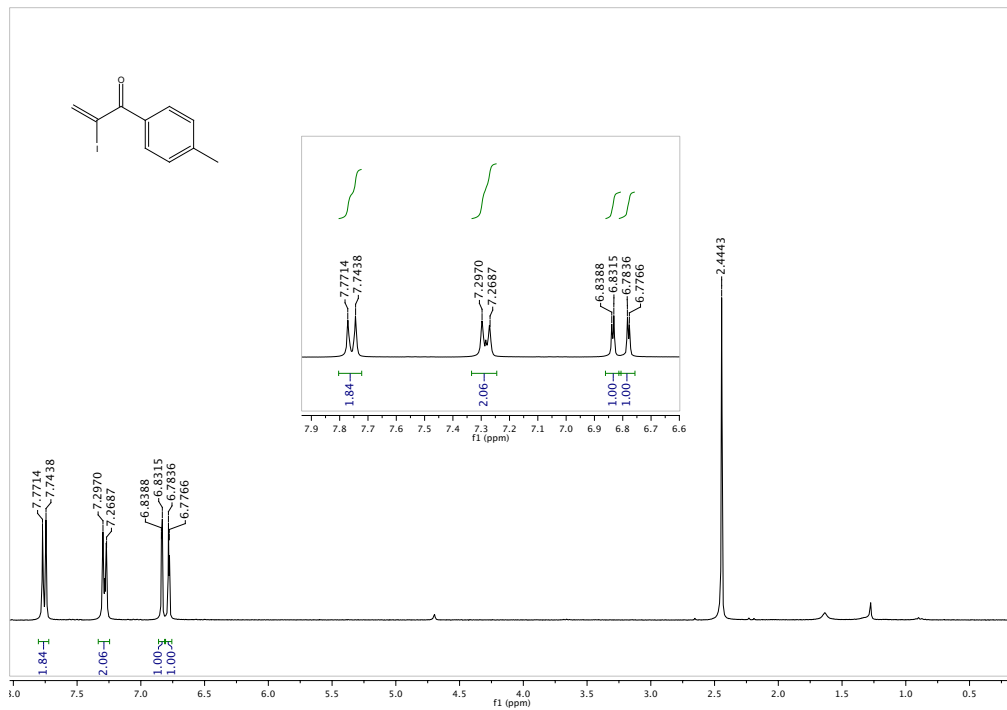
2p)



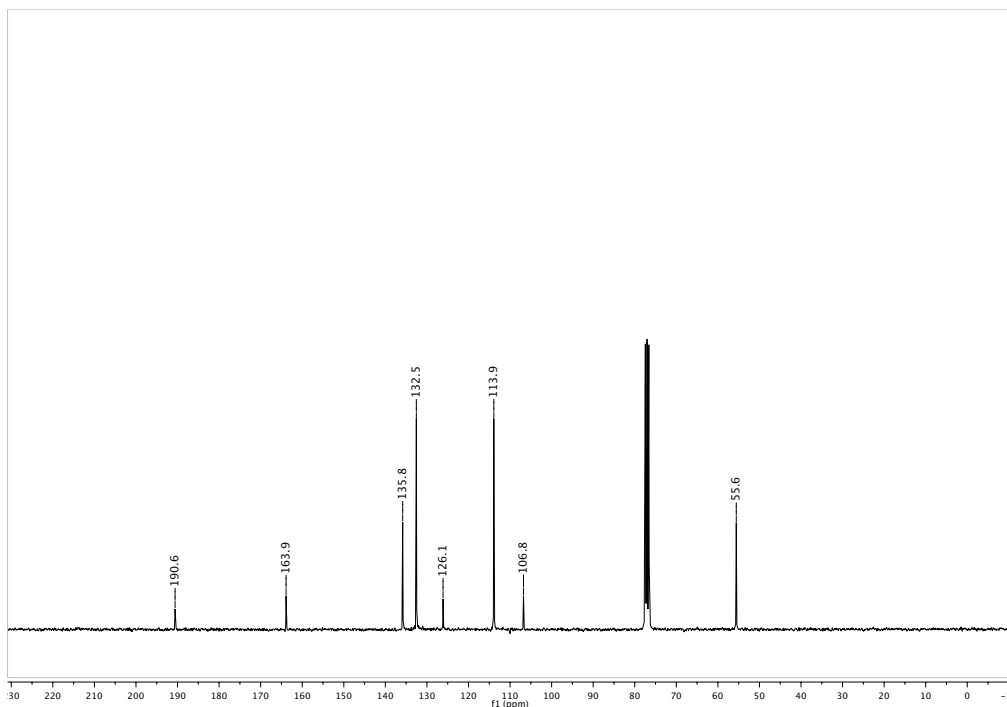
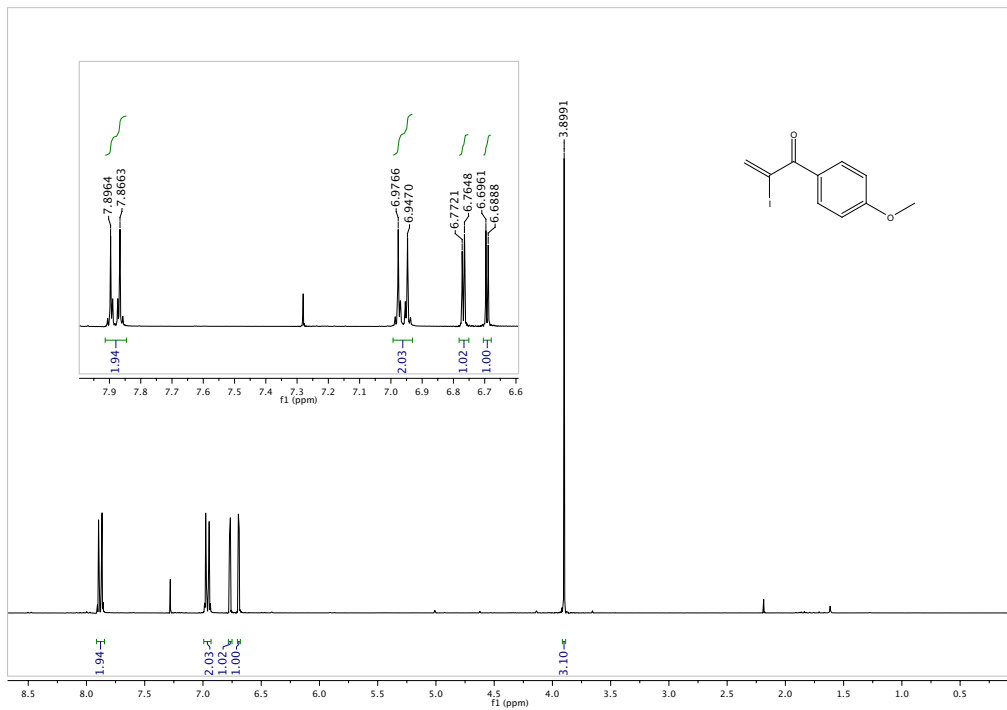
3a)



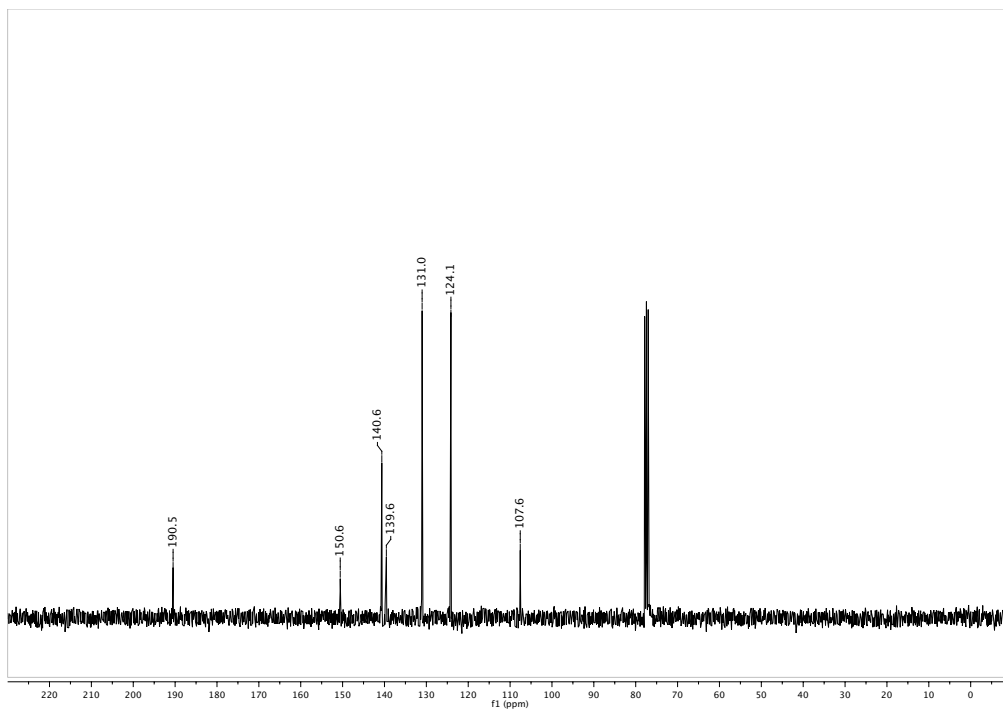
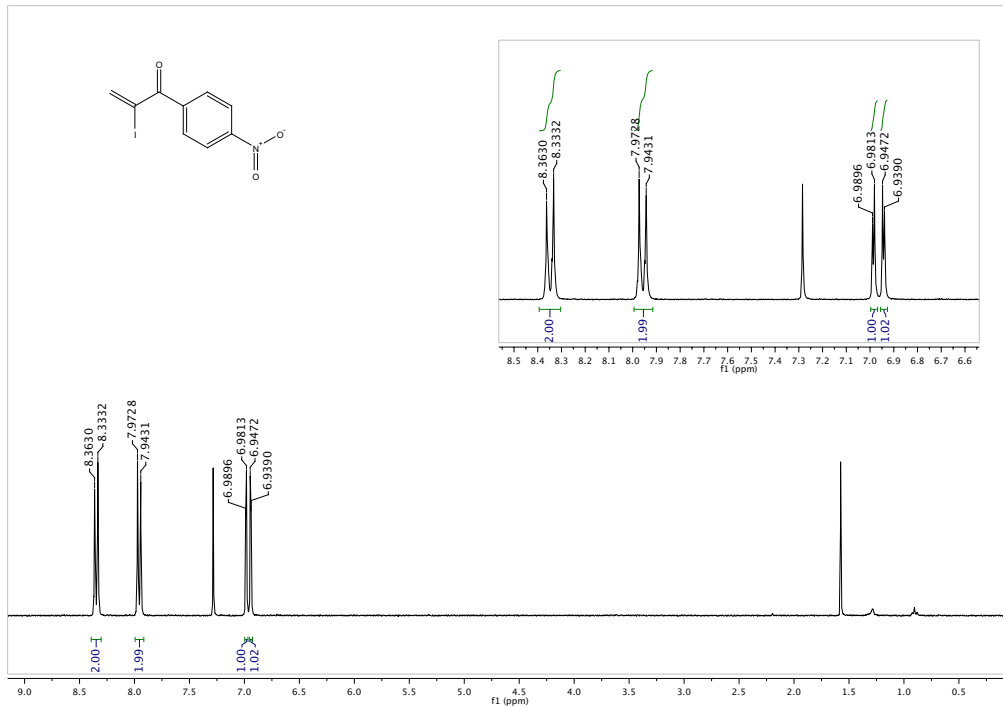
3b)



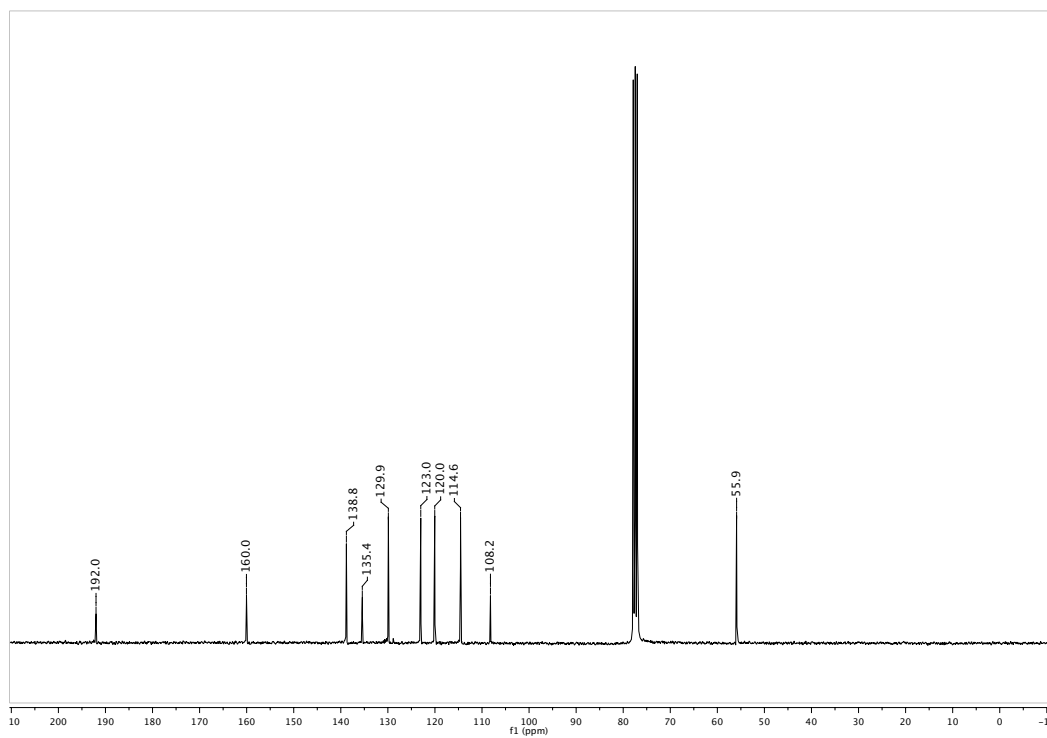
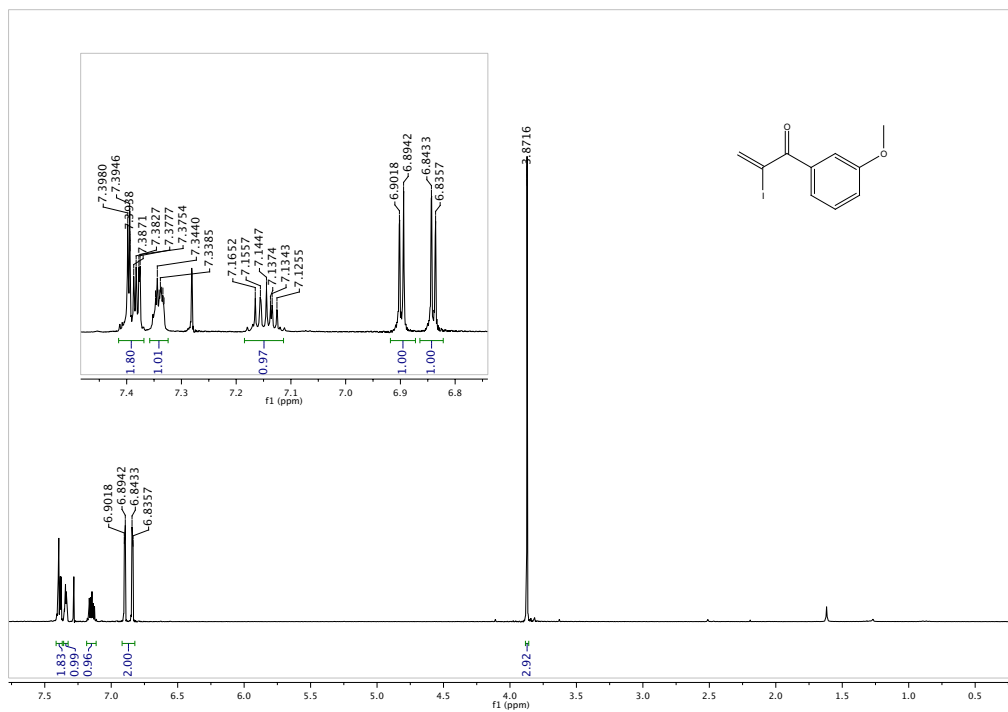
3c)



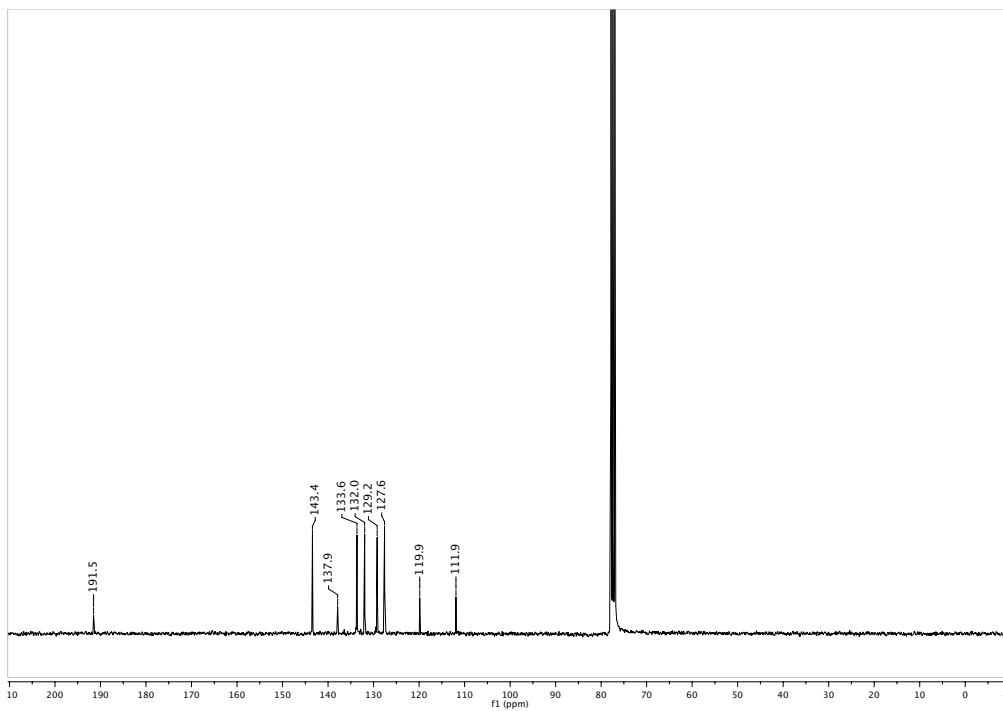
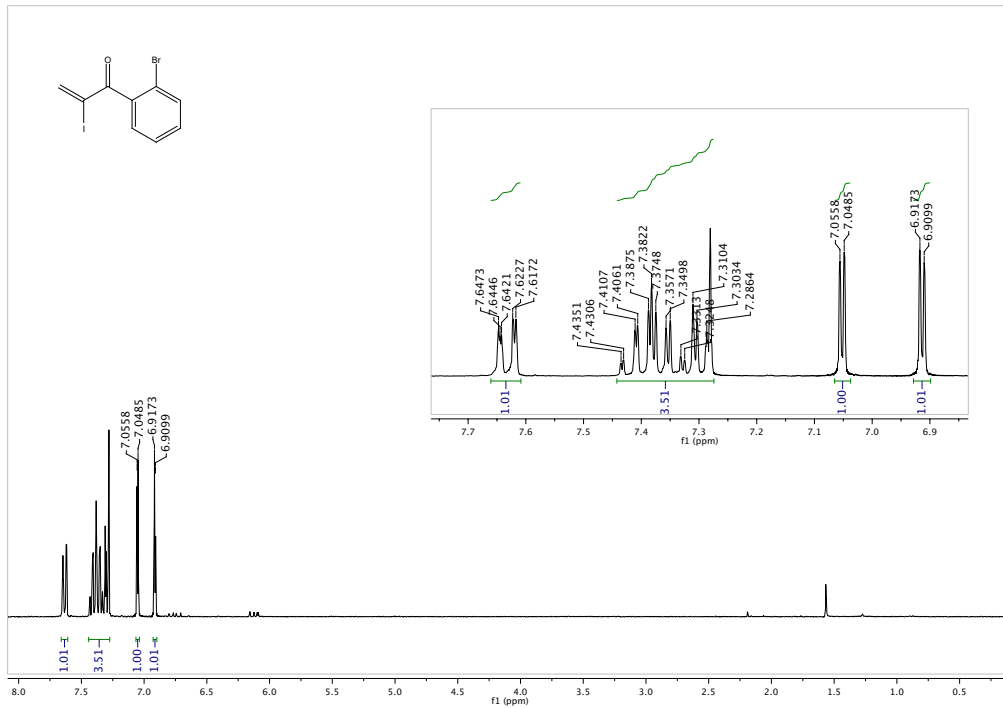
3d)



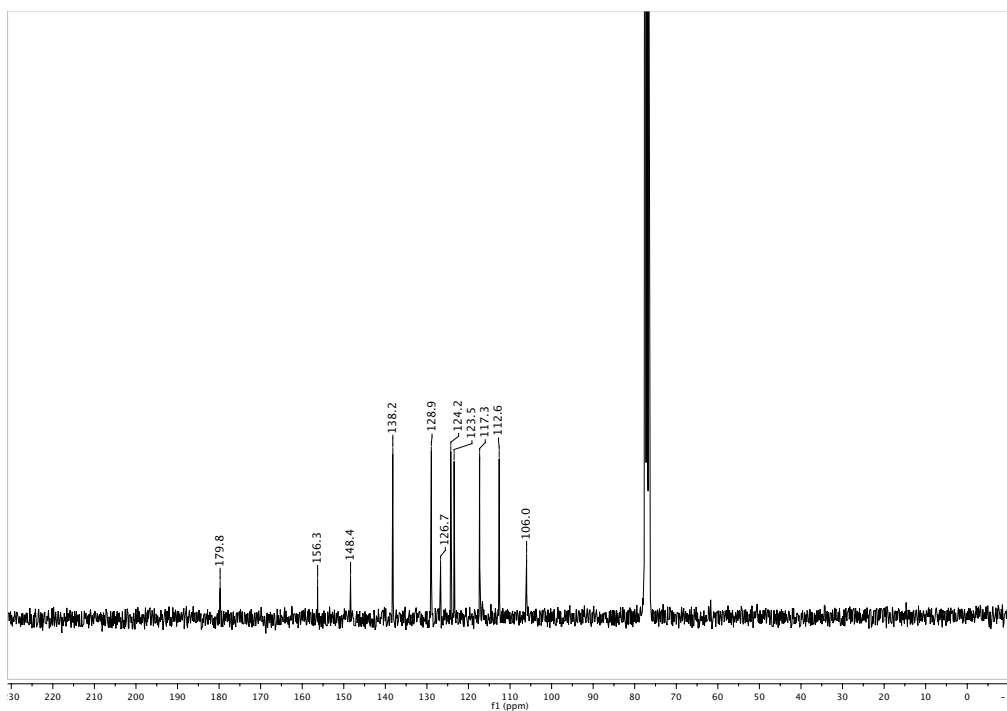
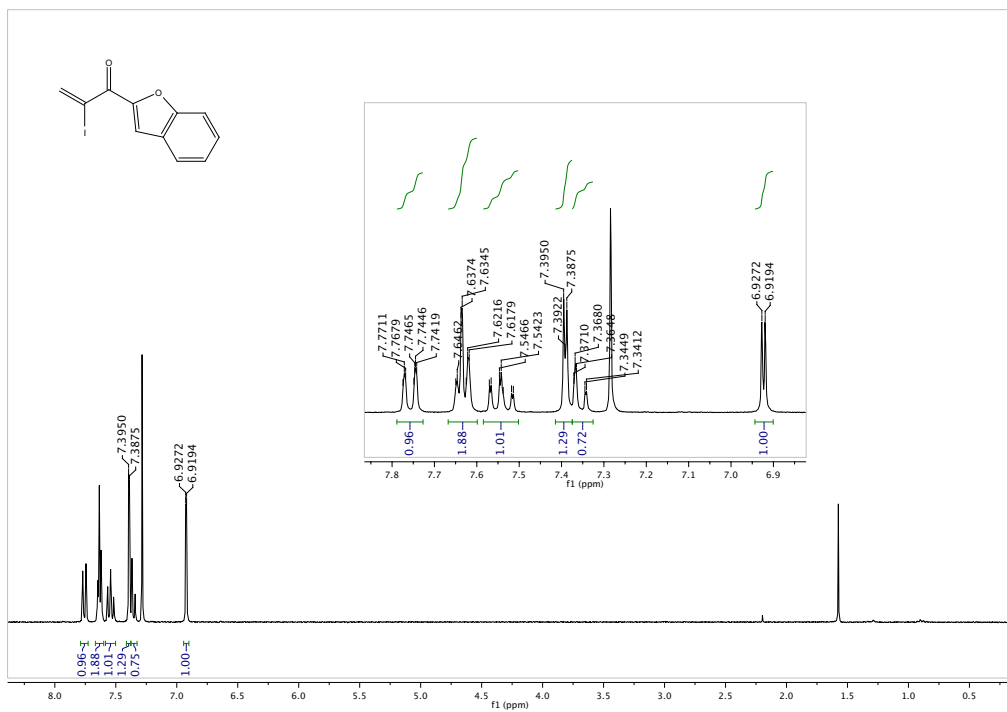
3e)



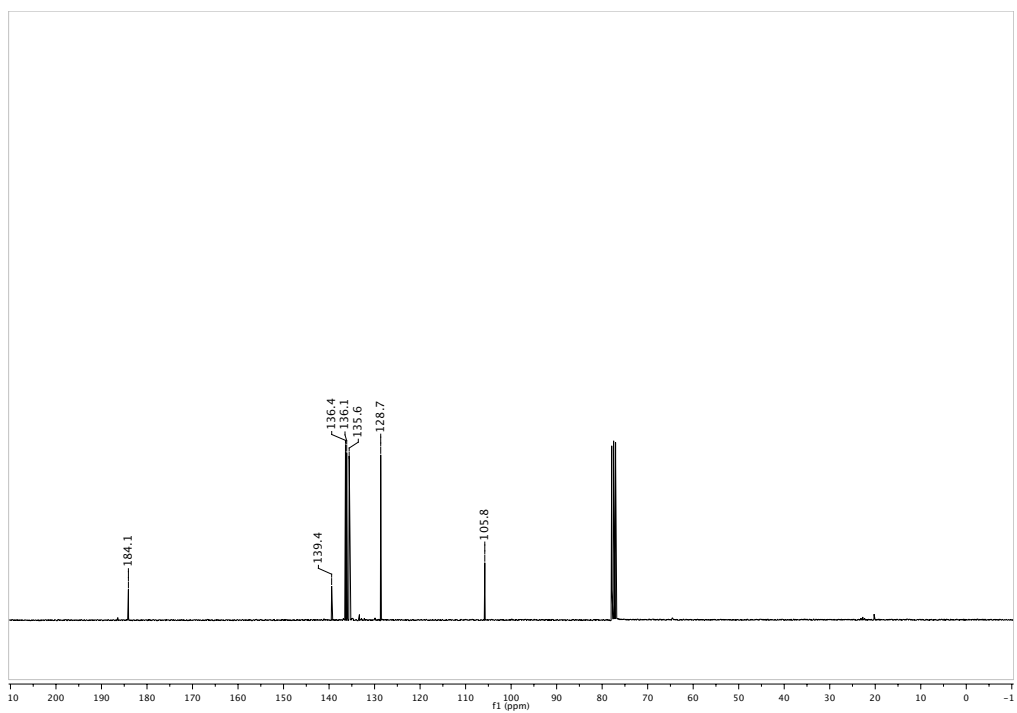
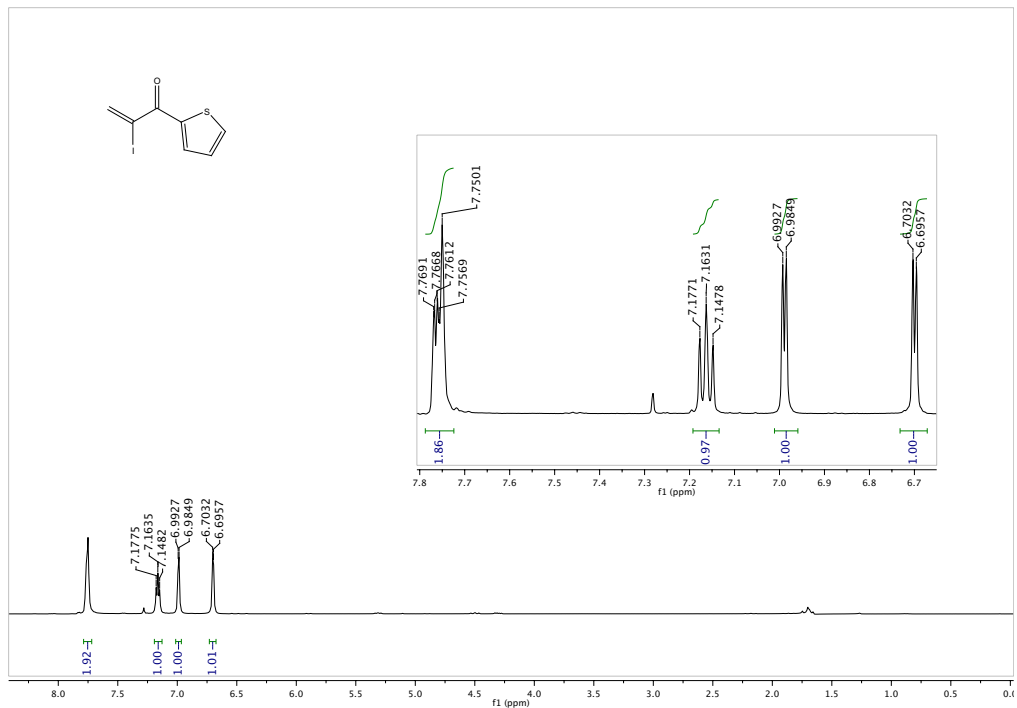
3f)



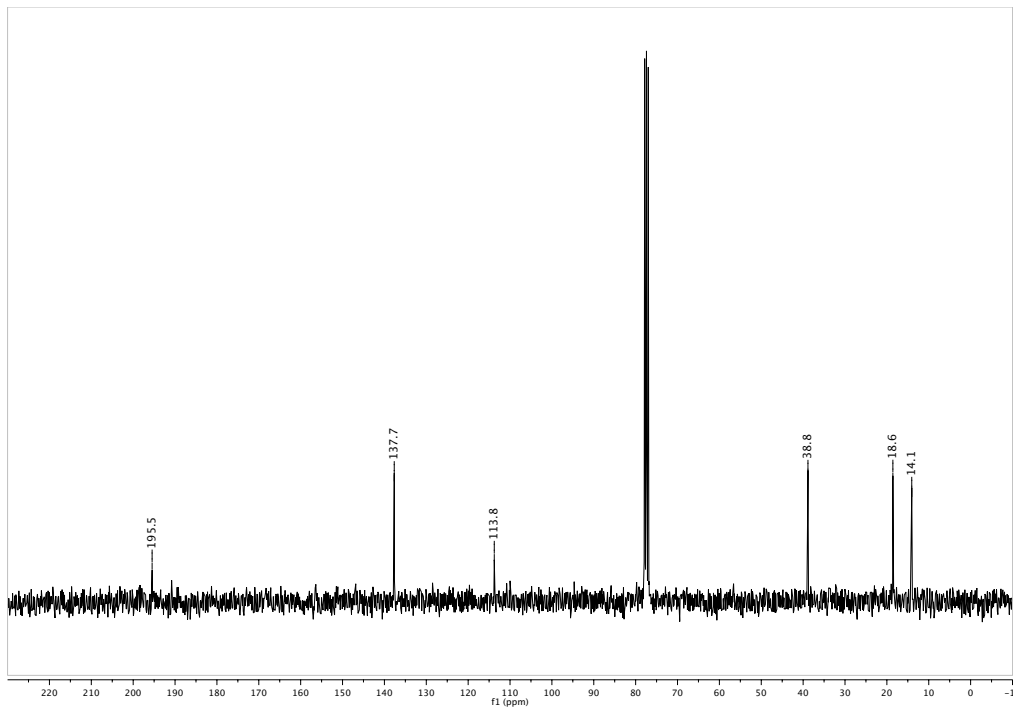
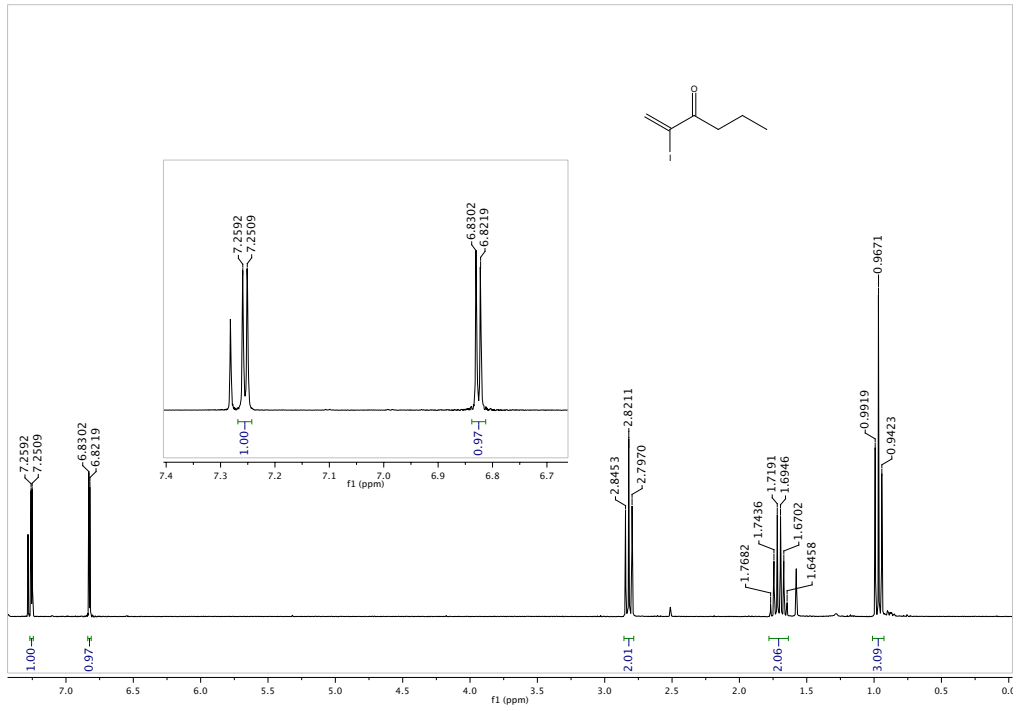
3g)



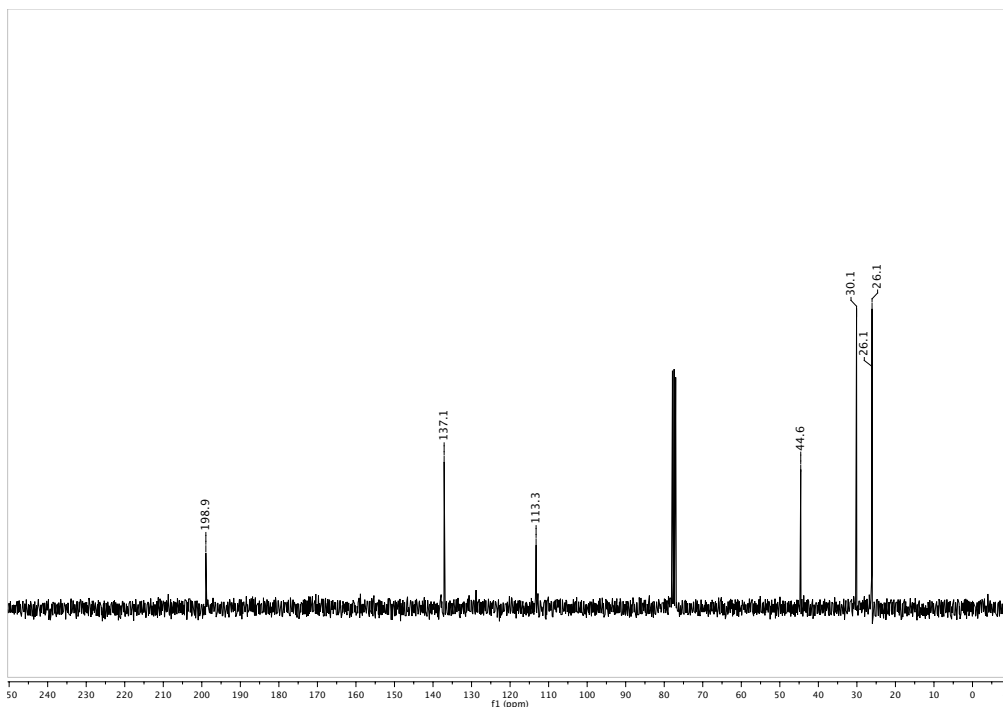
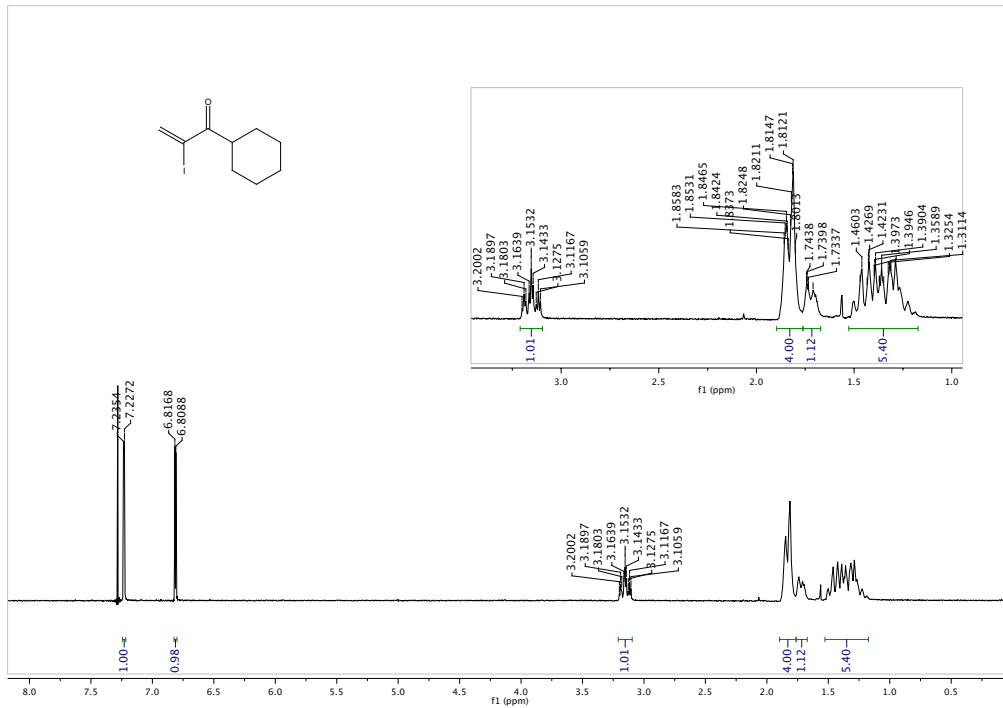
3h)



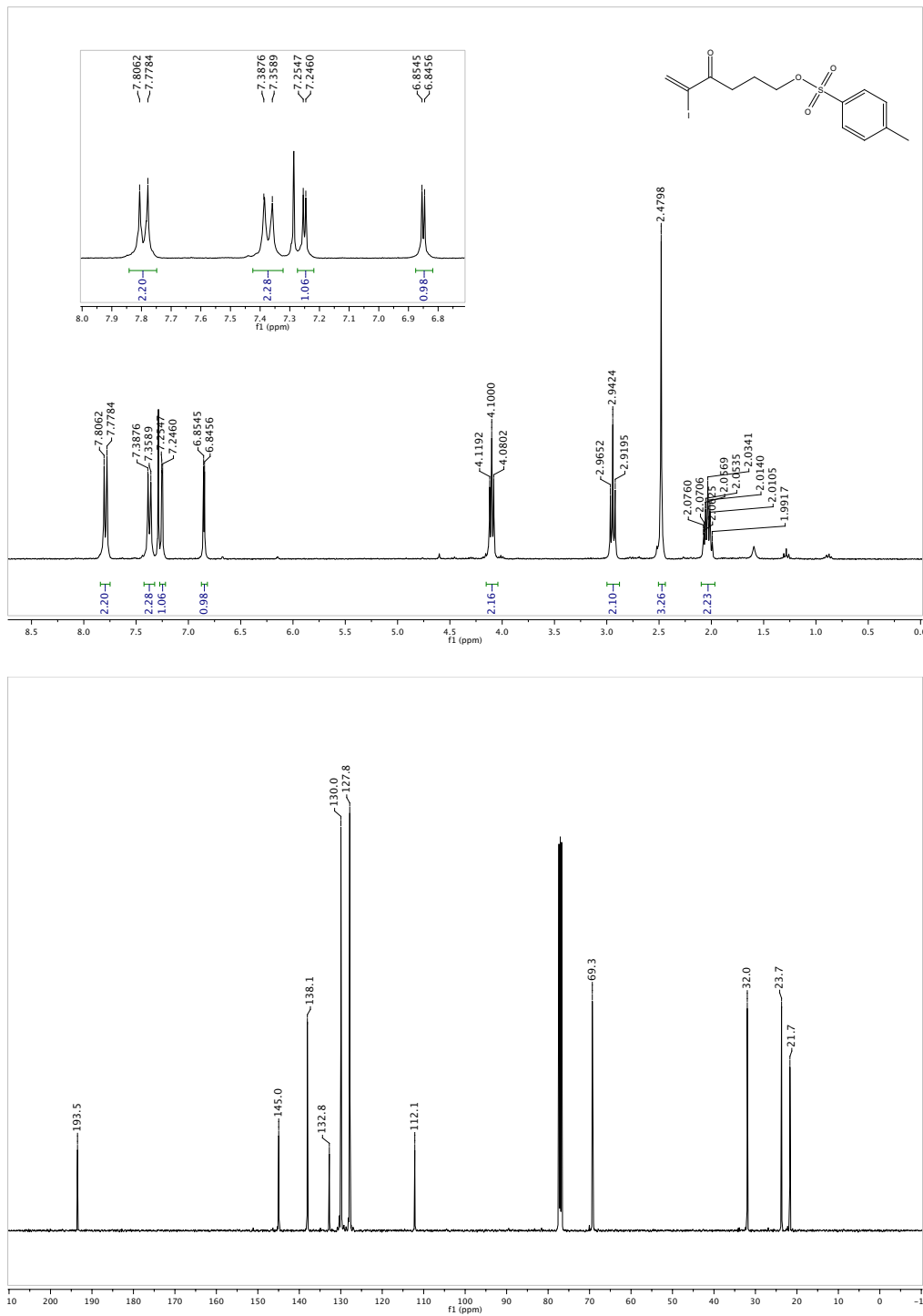
3i)



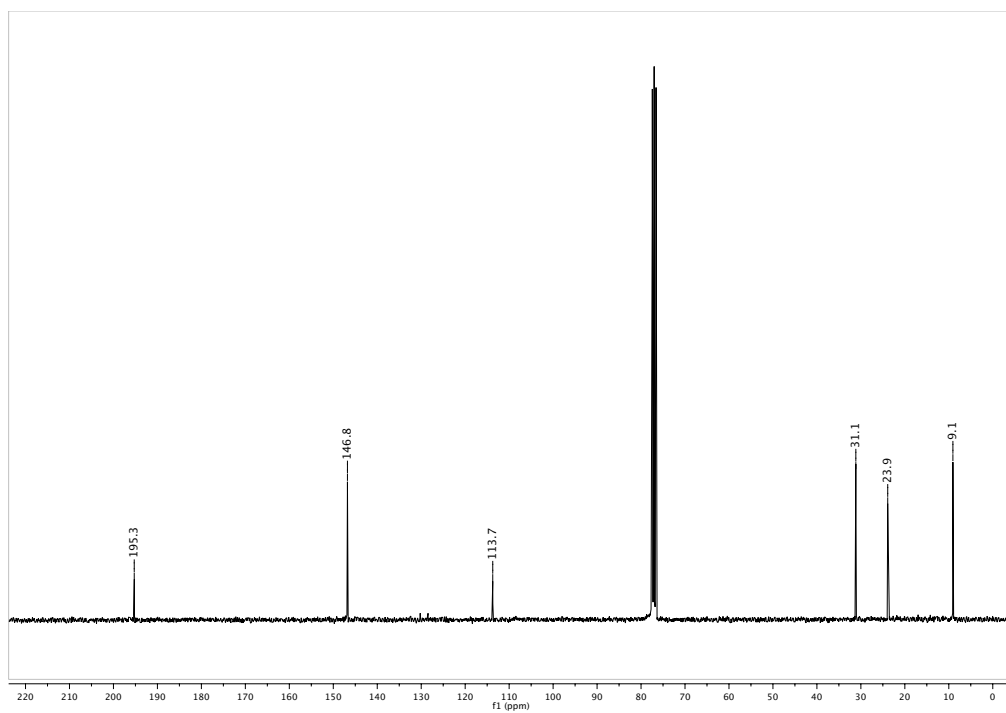
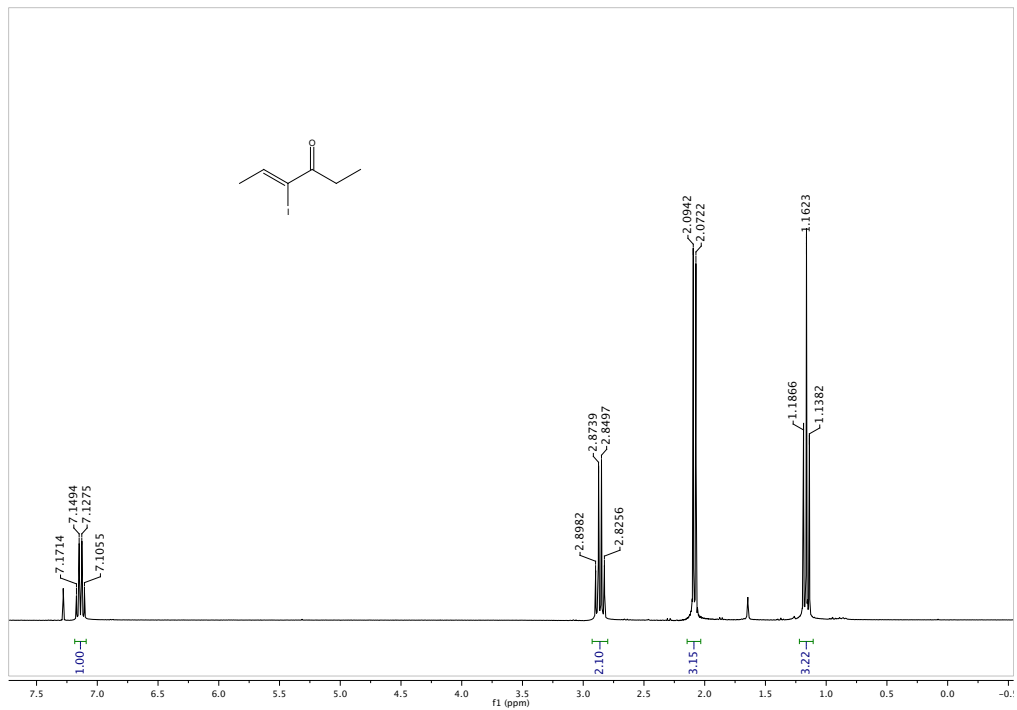
3j)



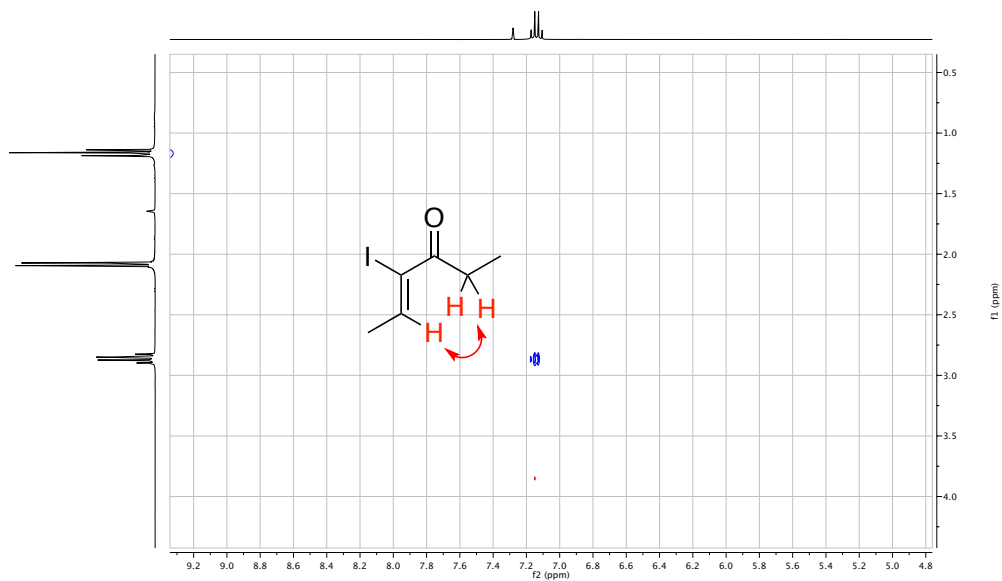
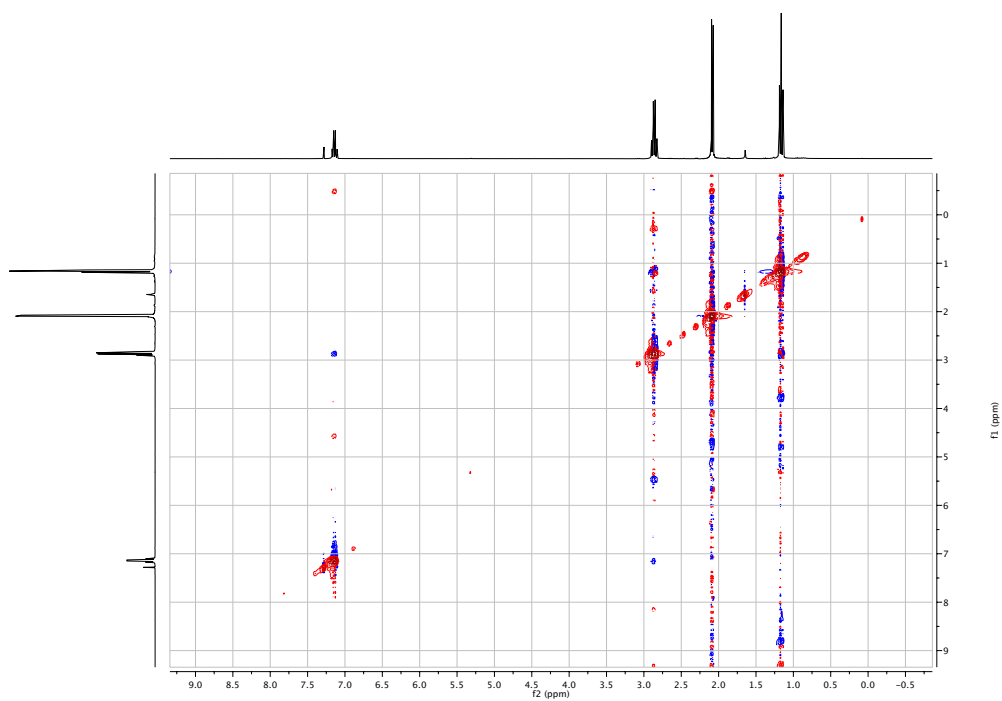
3k)



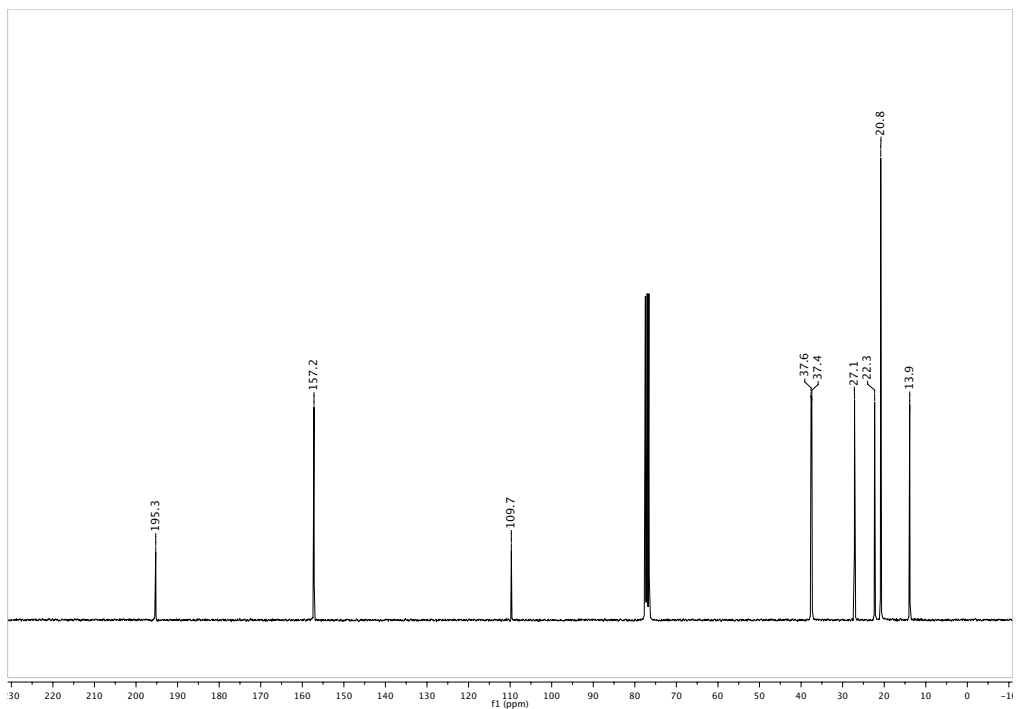
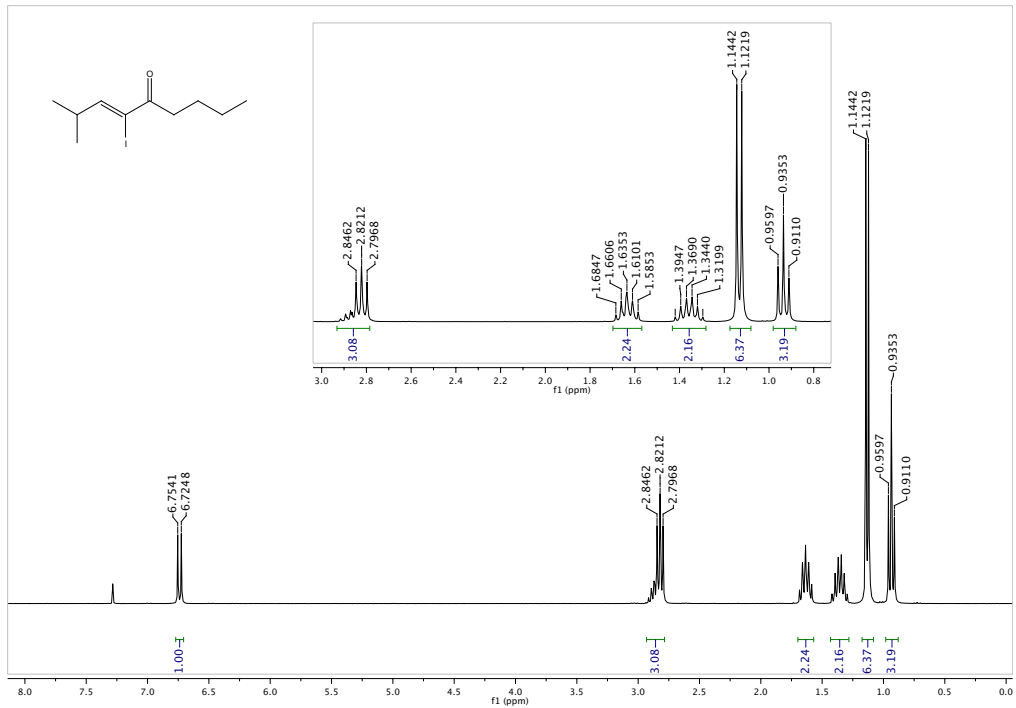
31)



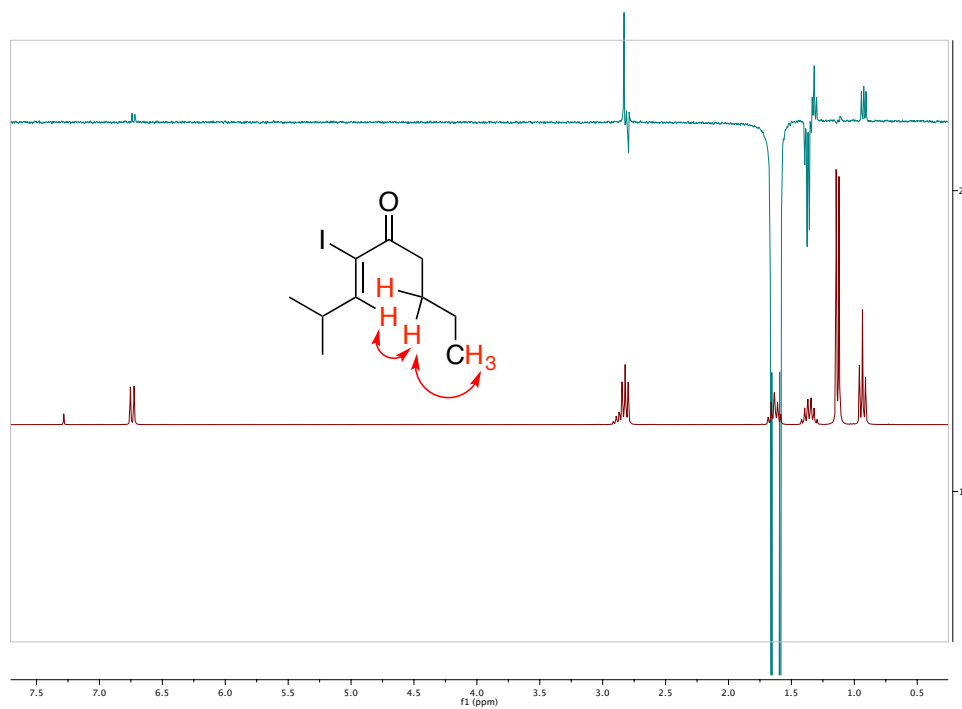
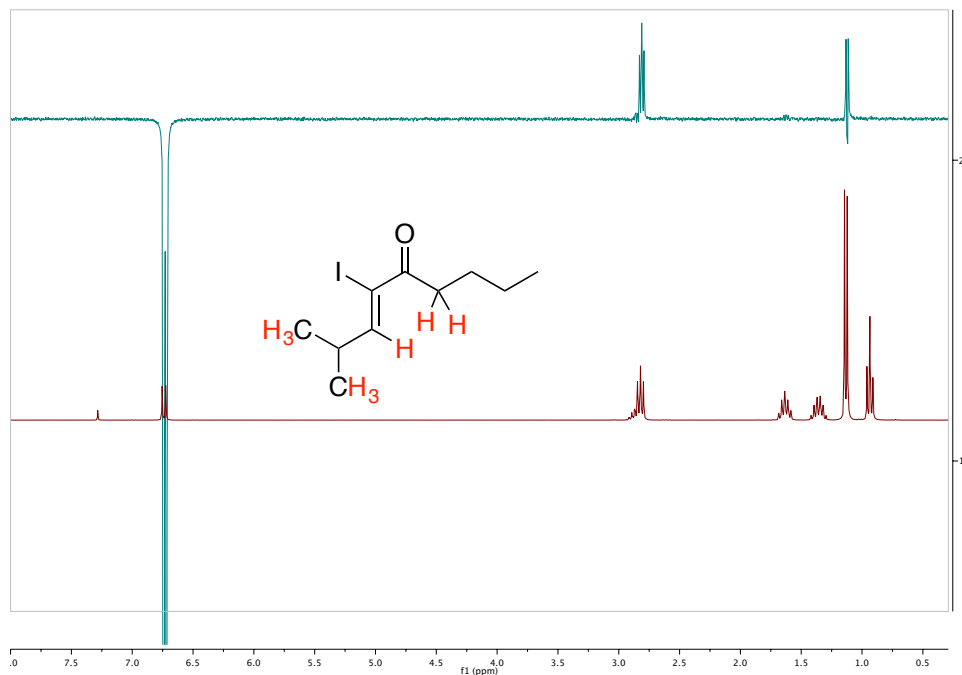
NOESY



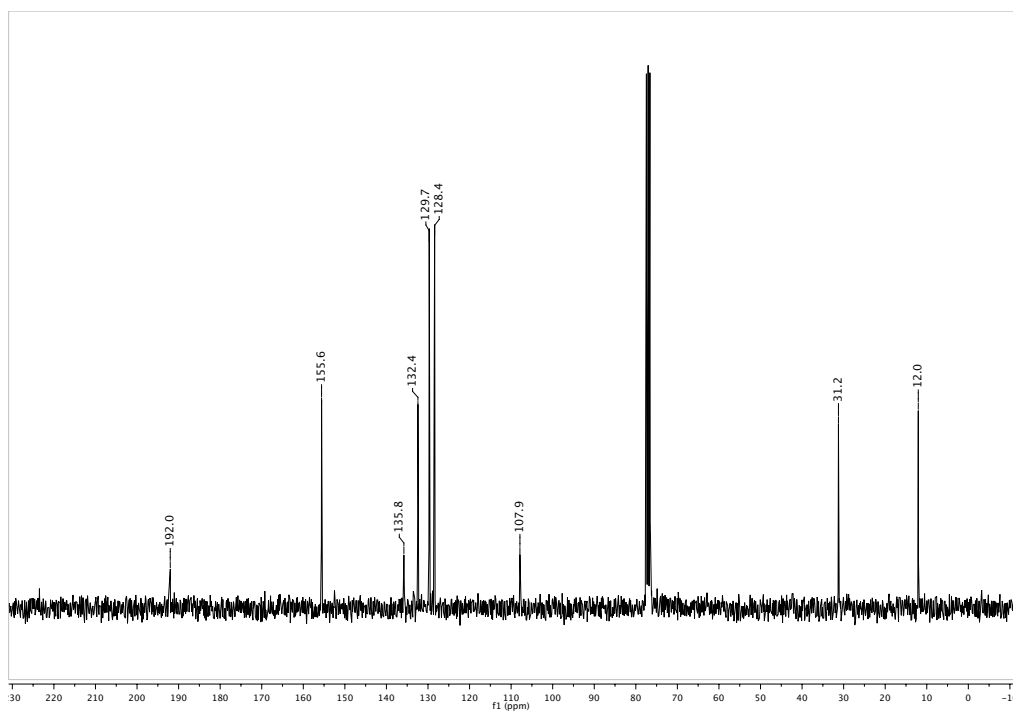
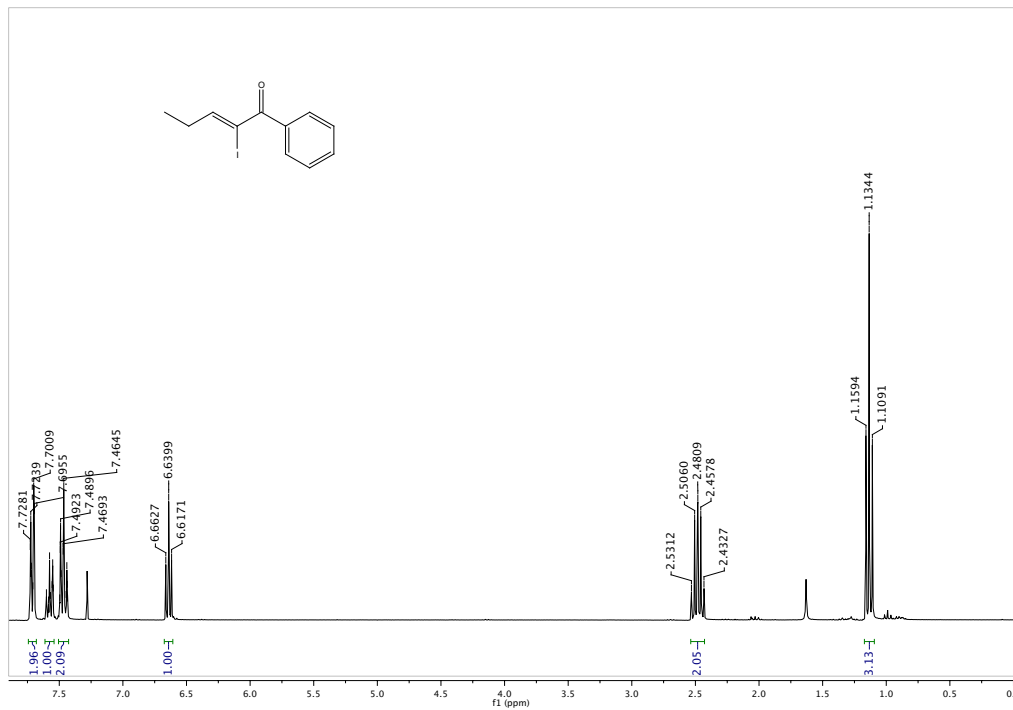
3m)



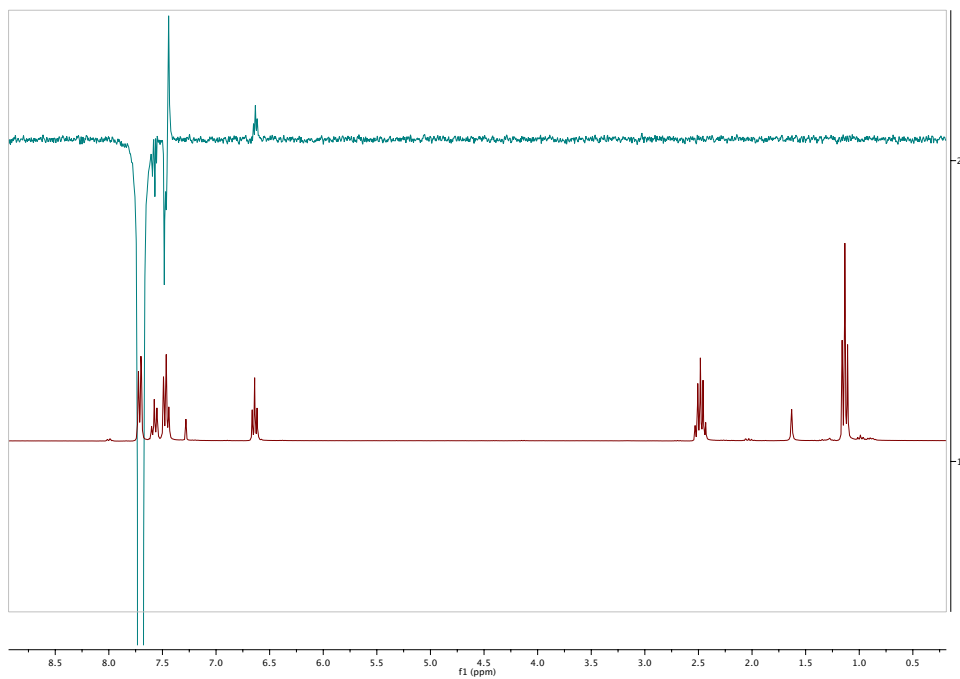
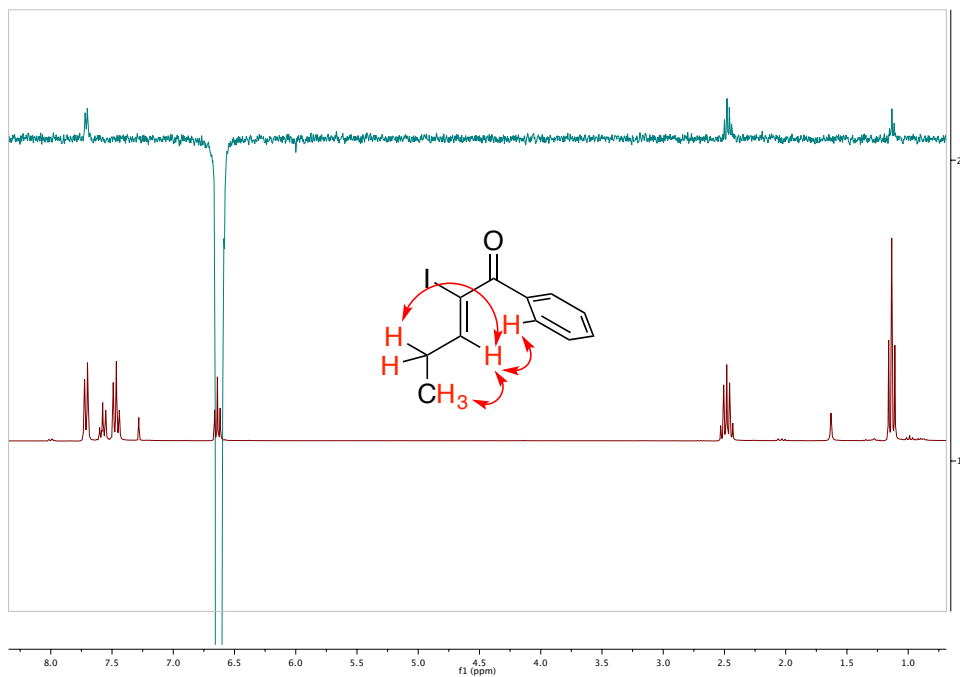
NOE



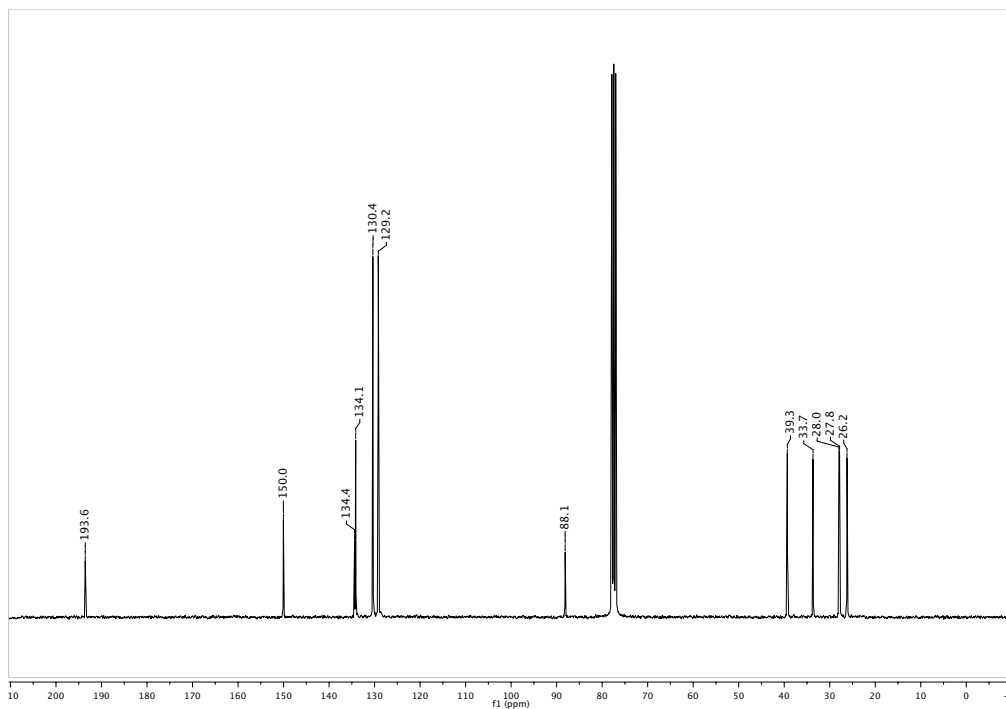
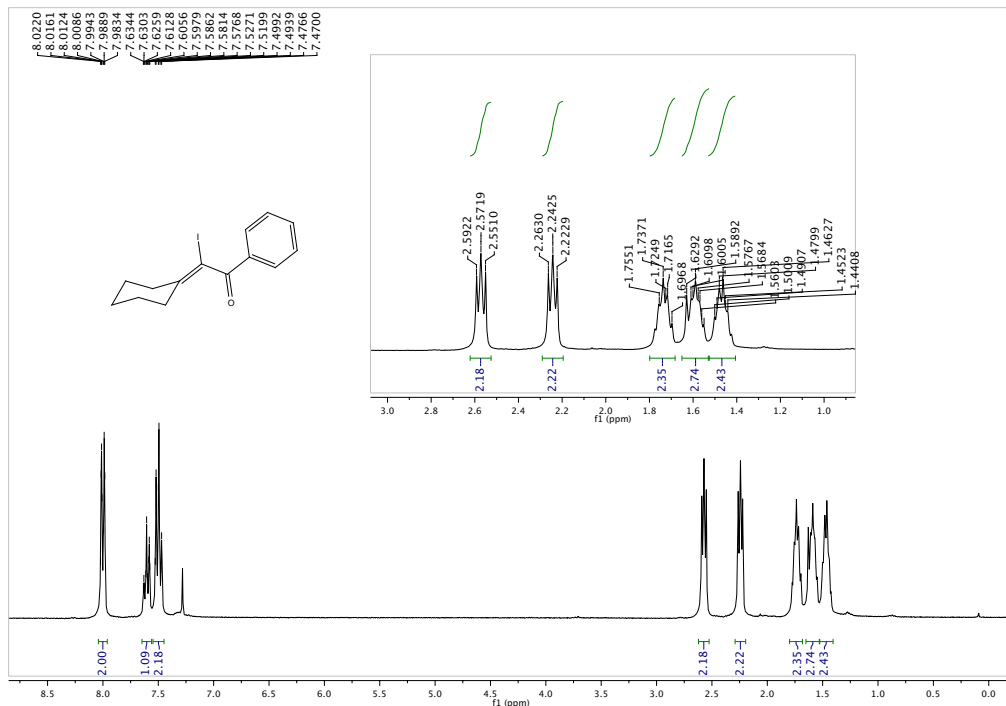
3n)



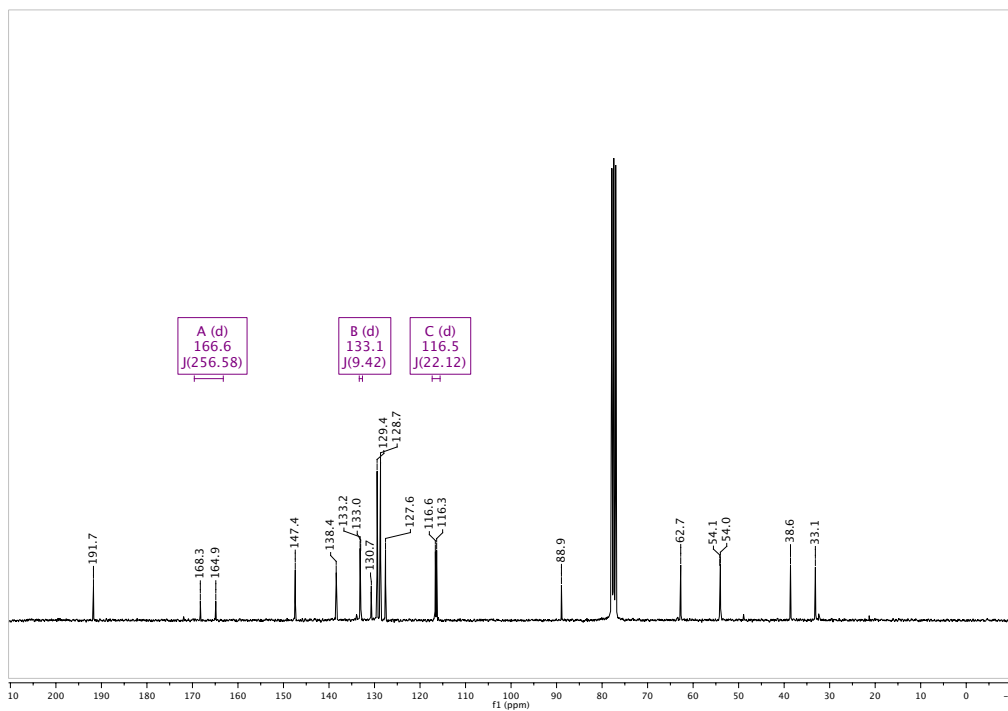
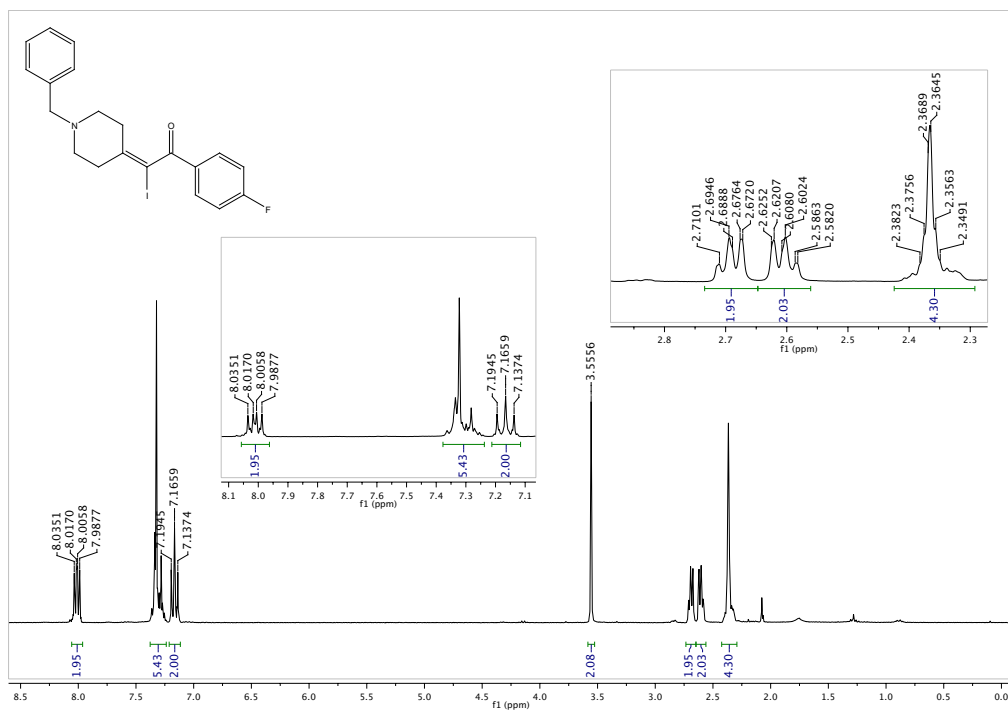
NOE



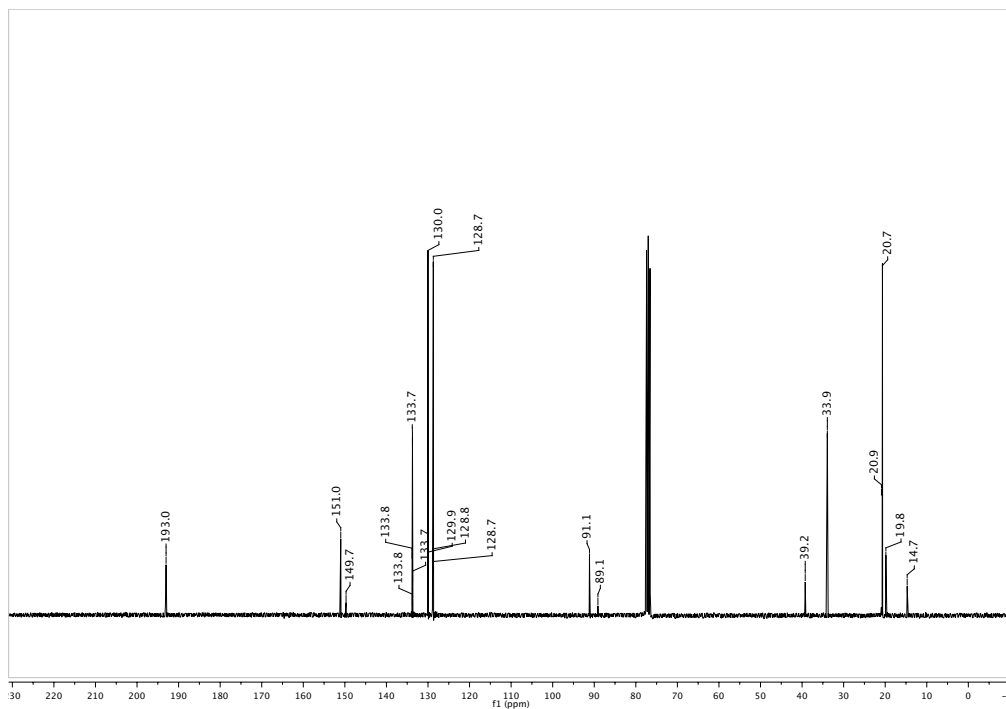
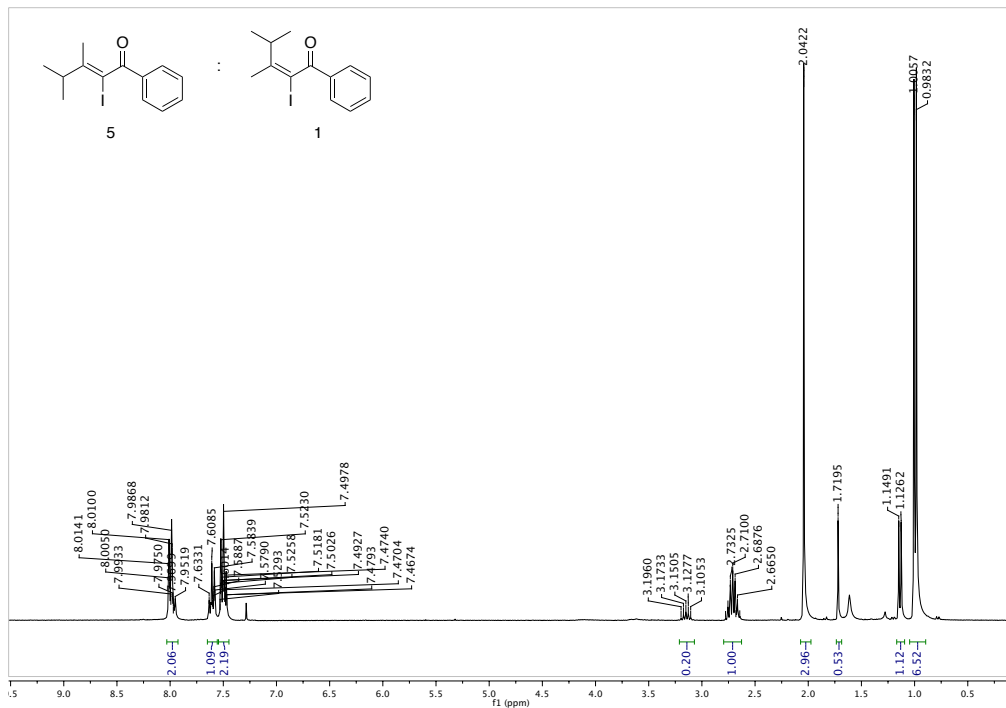
3ñ)

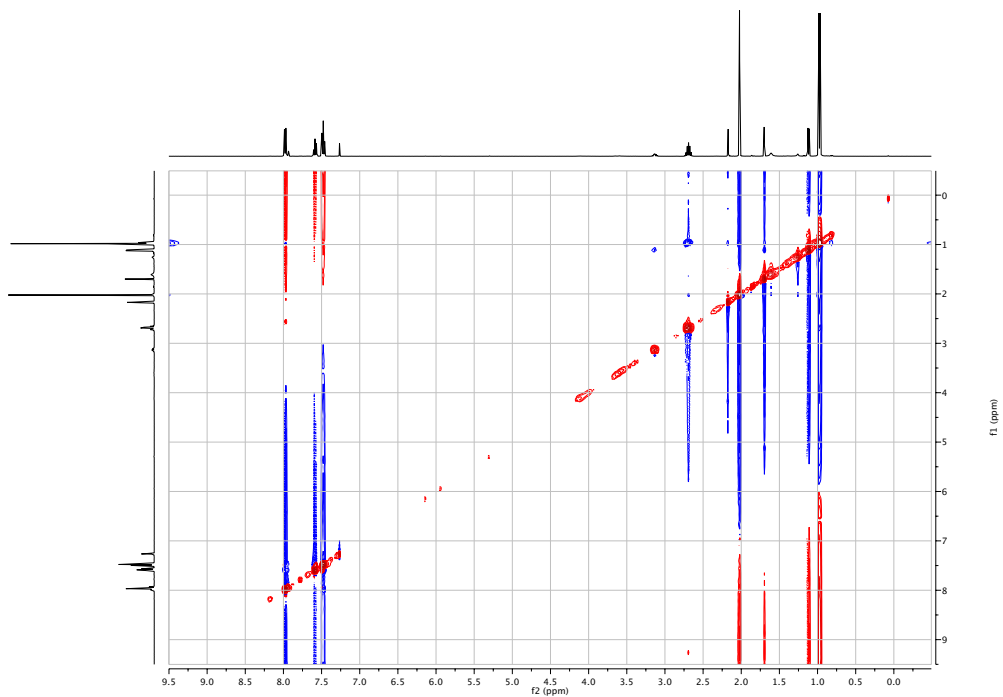


3o)

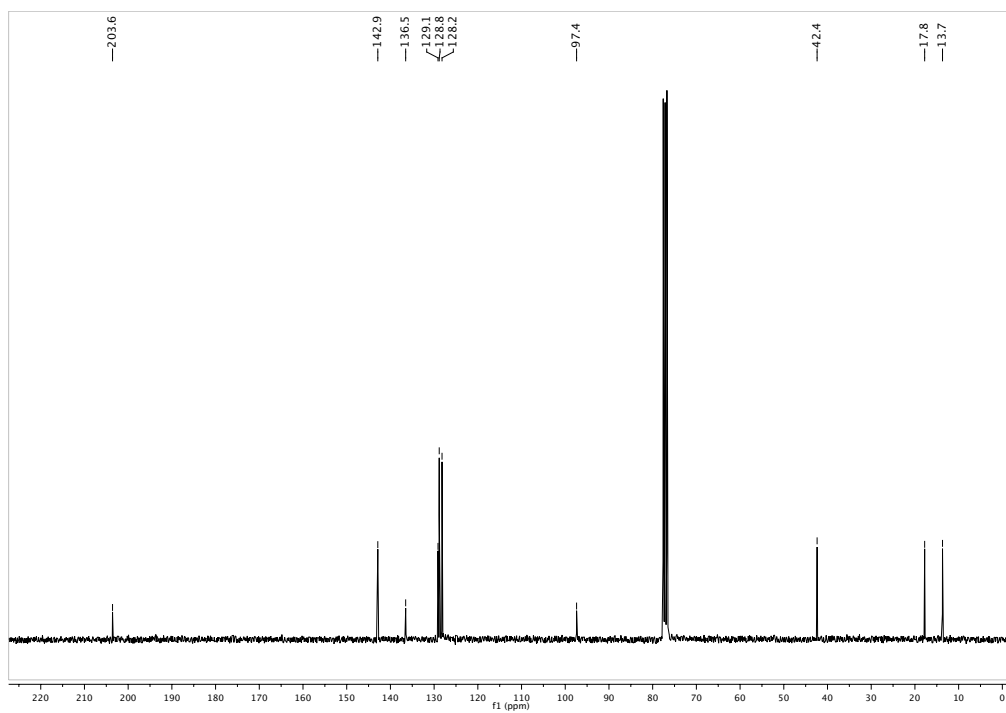
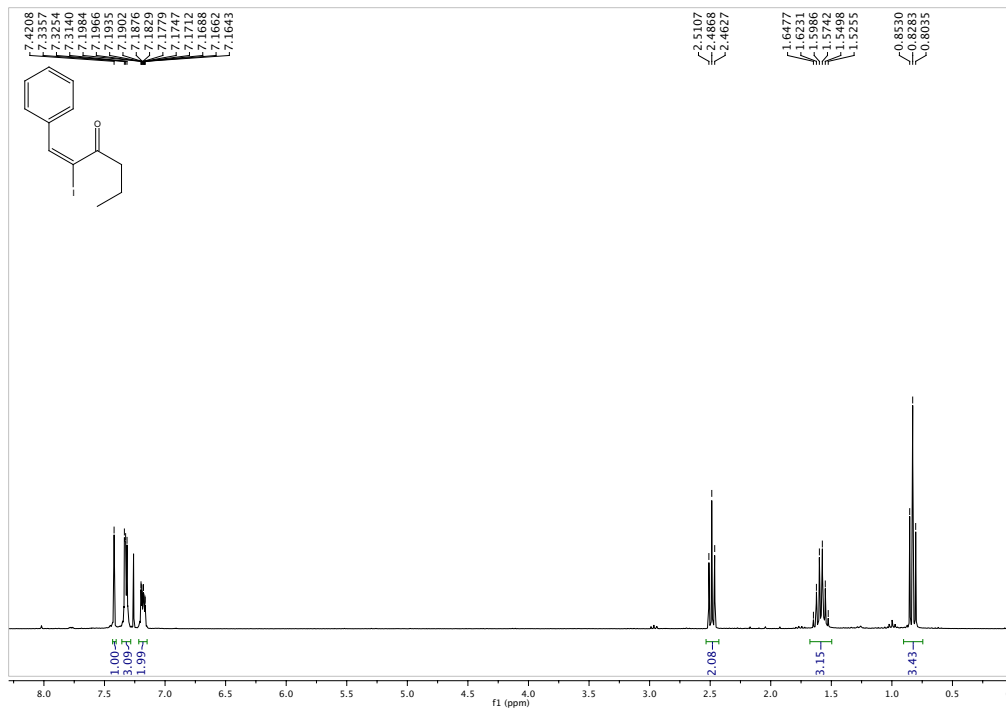


3p)

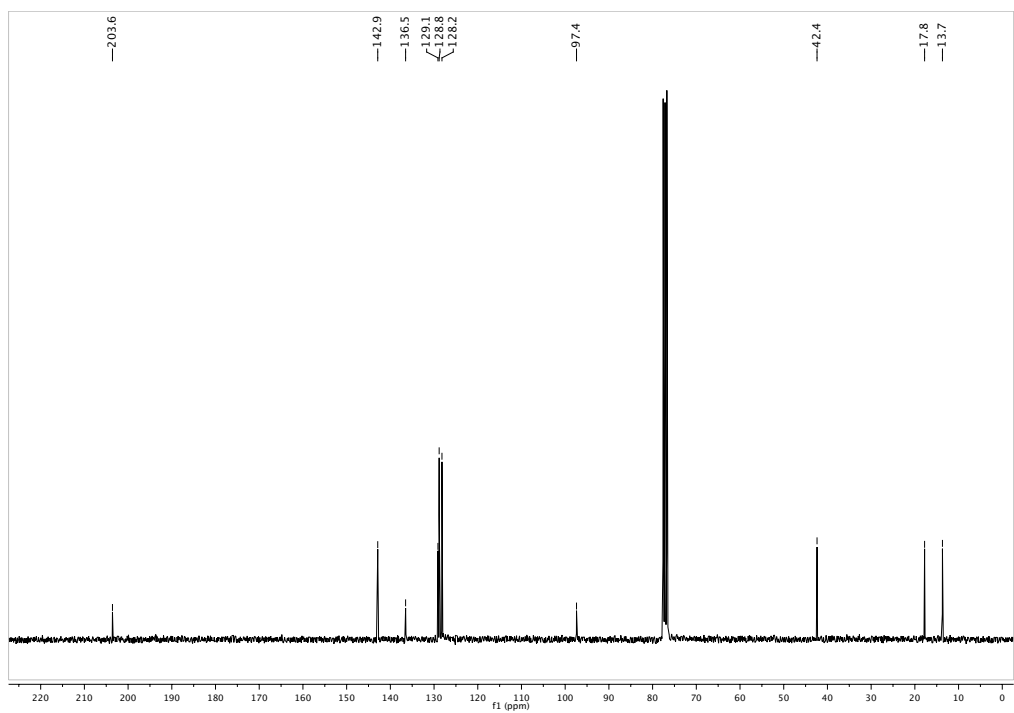
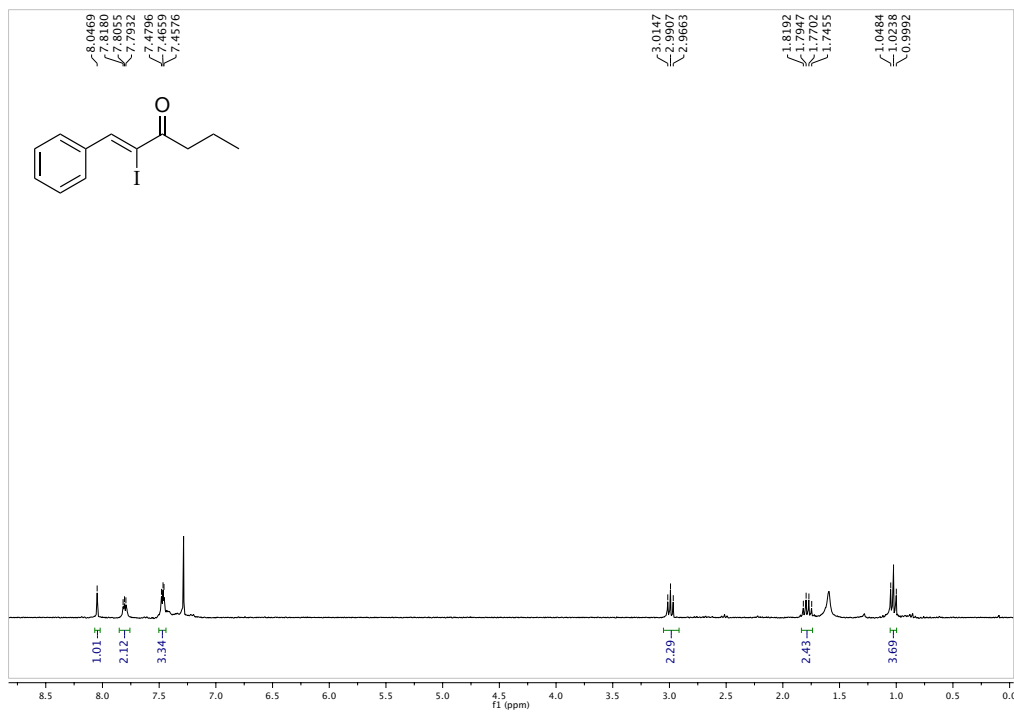




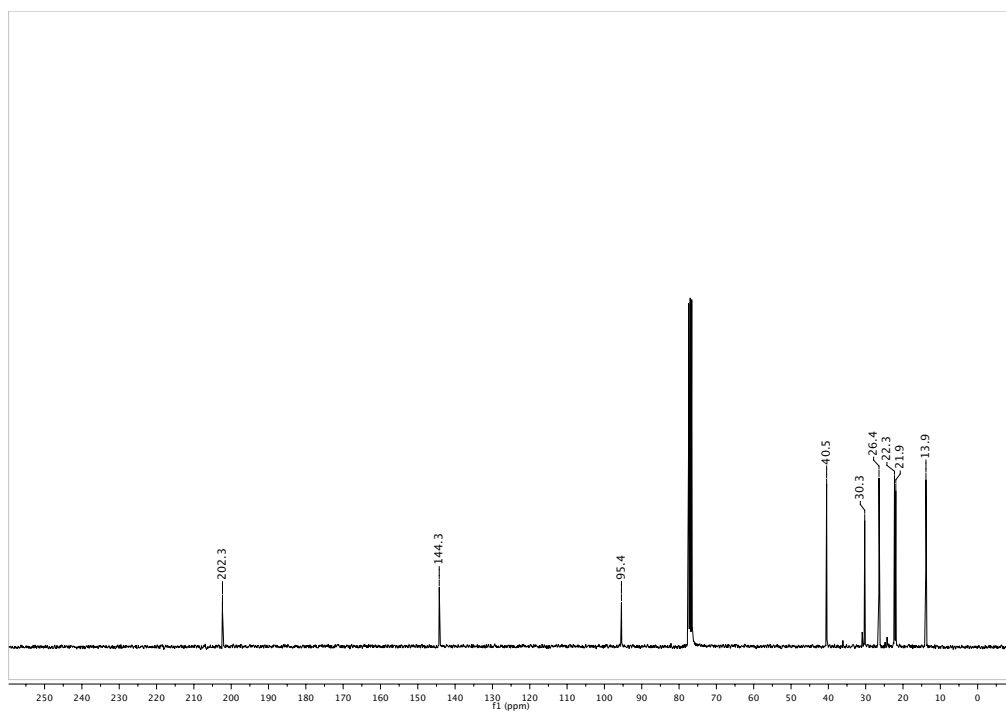
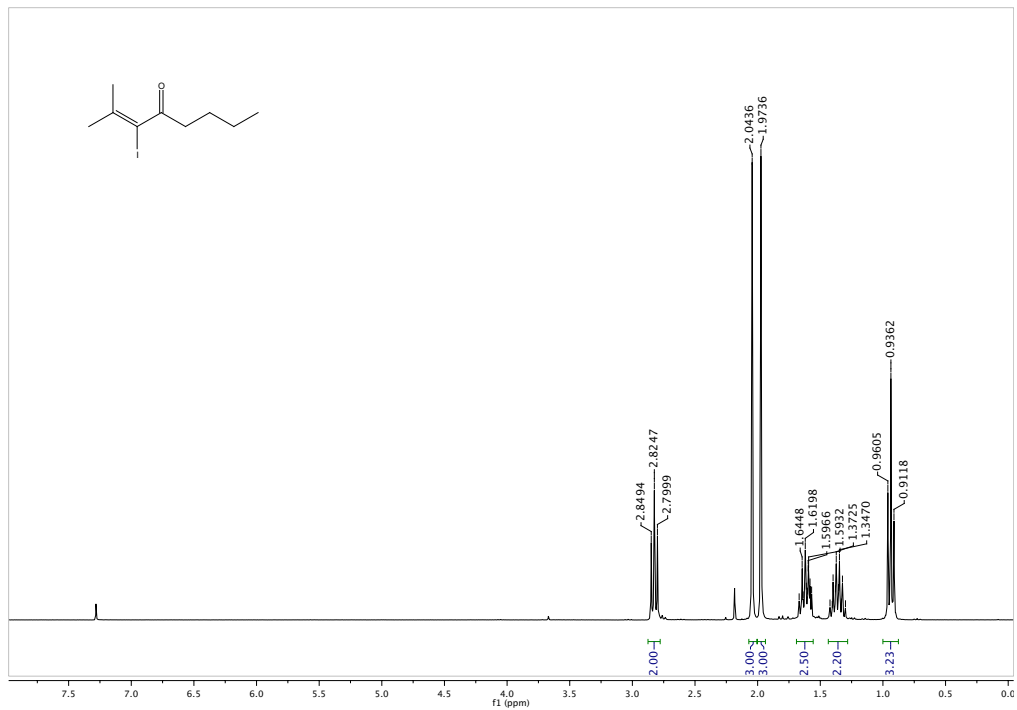
3q(E)



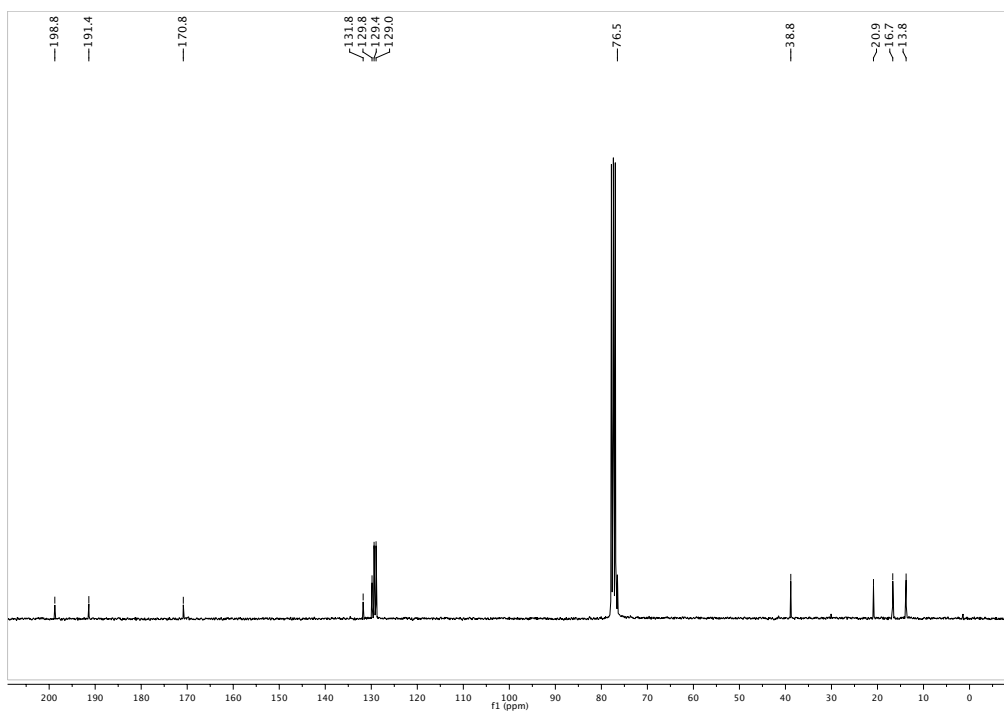
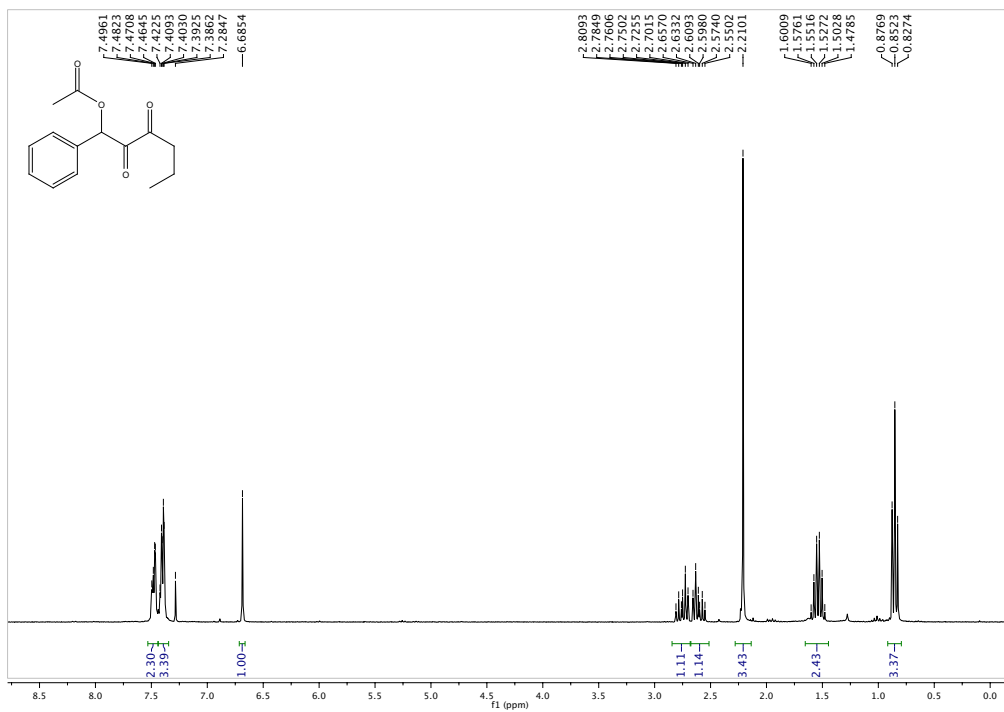
3q(Z)



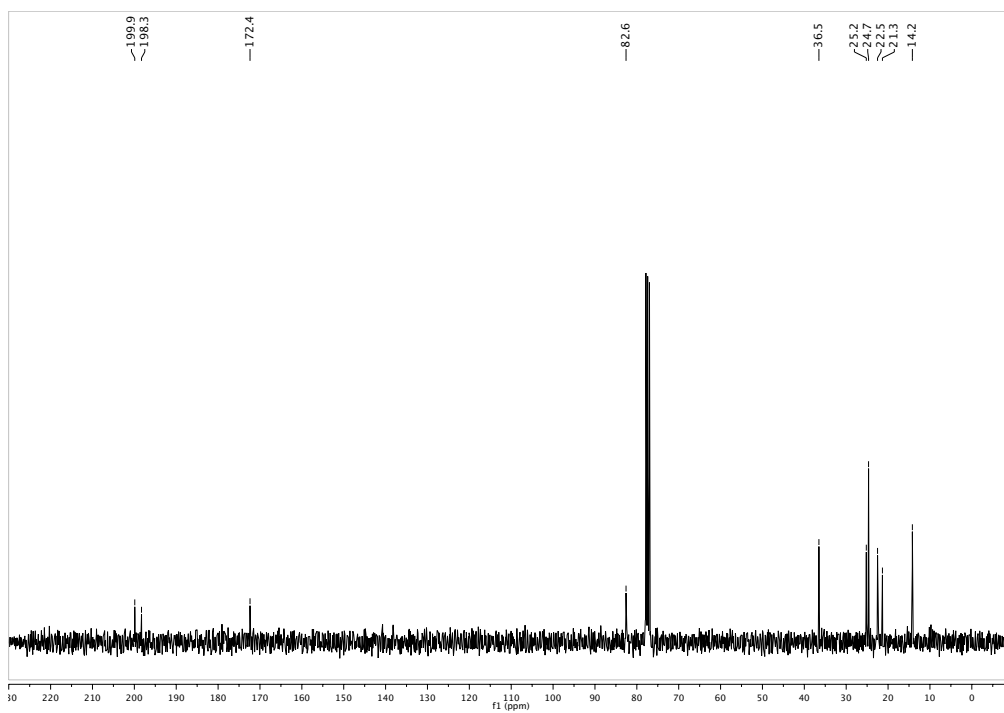
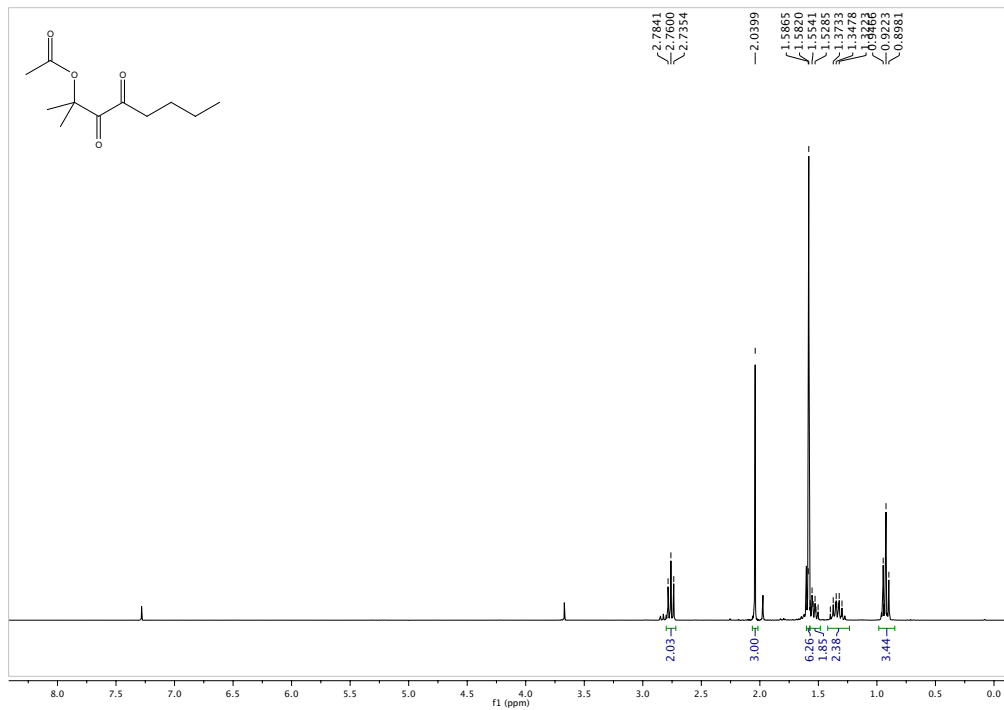
3r)



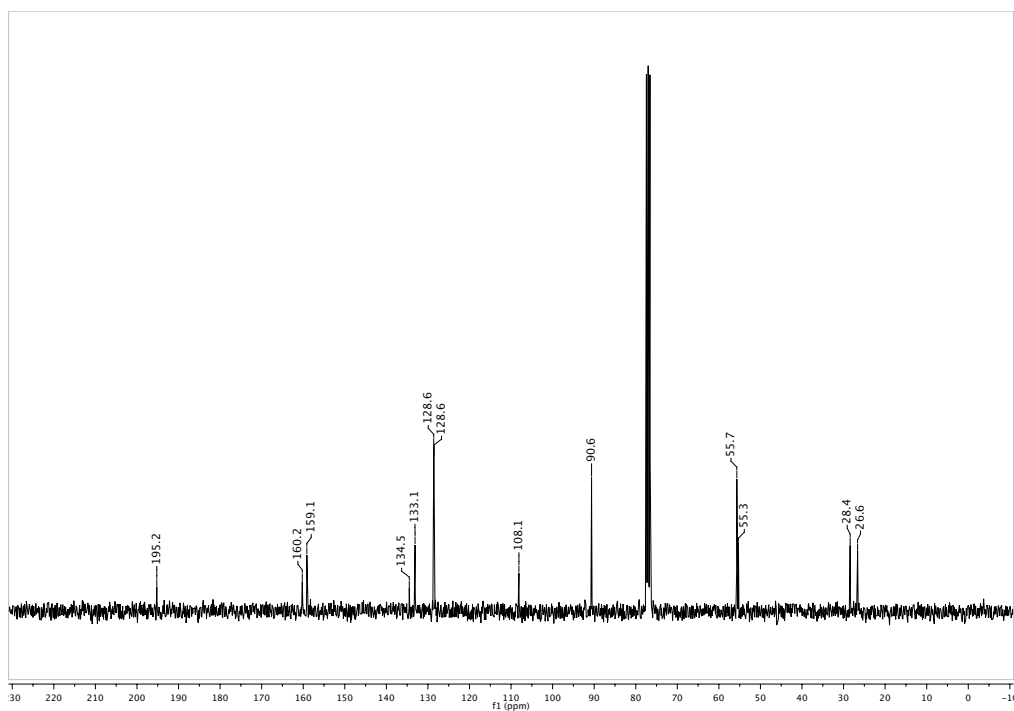
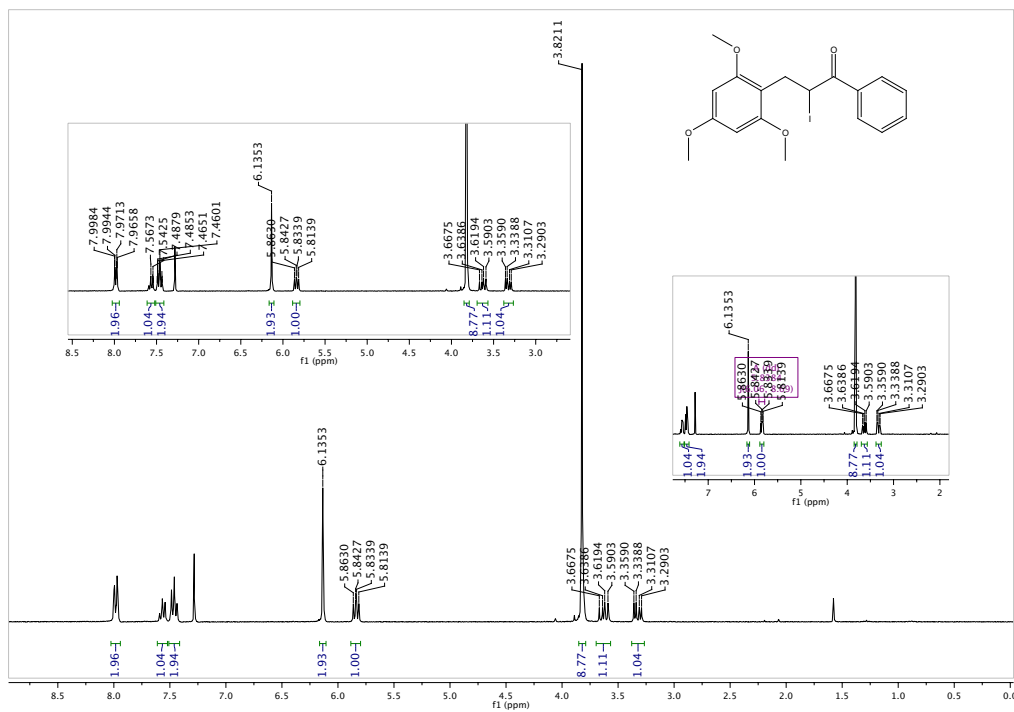
4q)



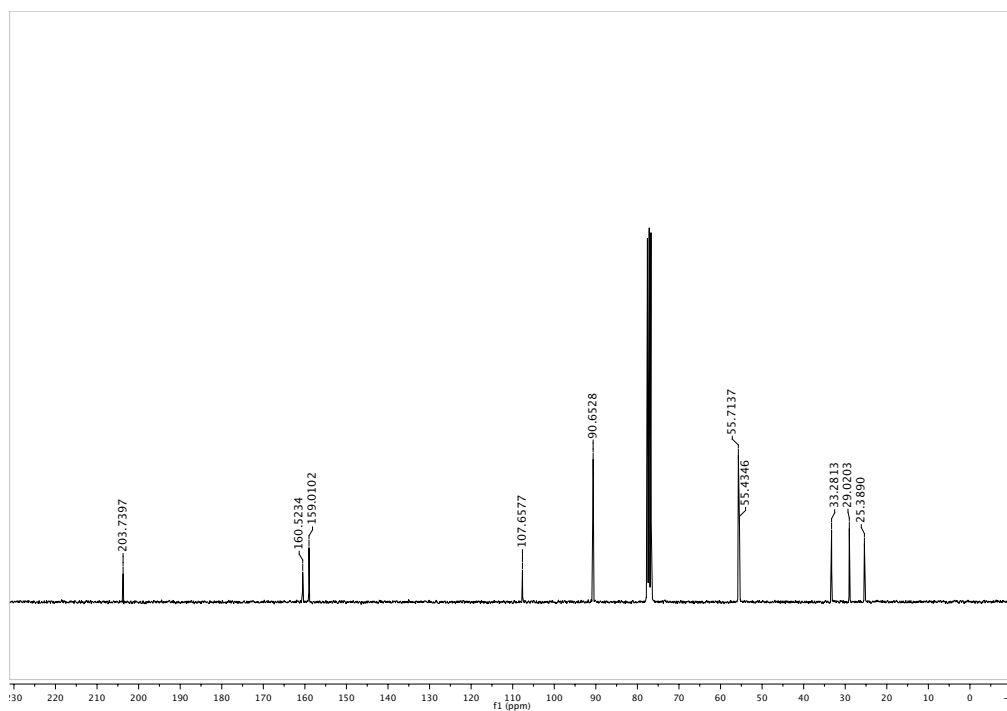
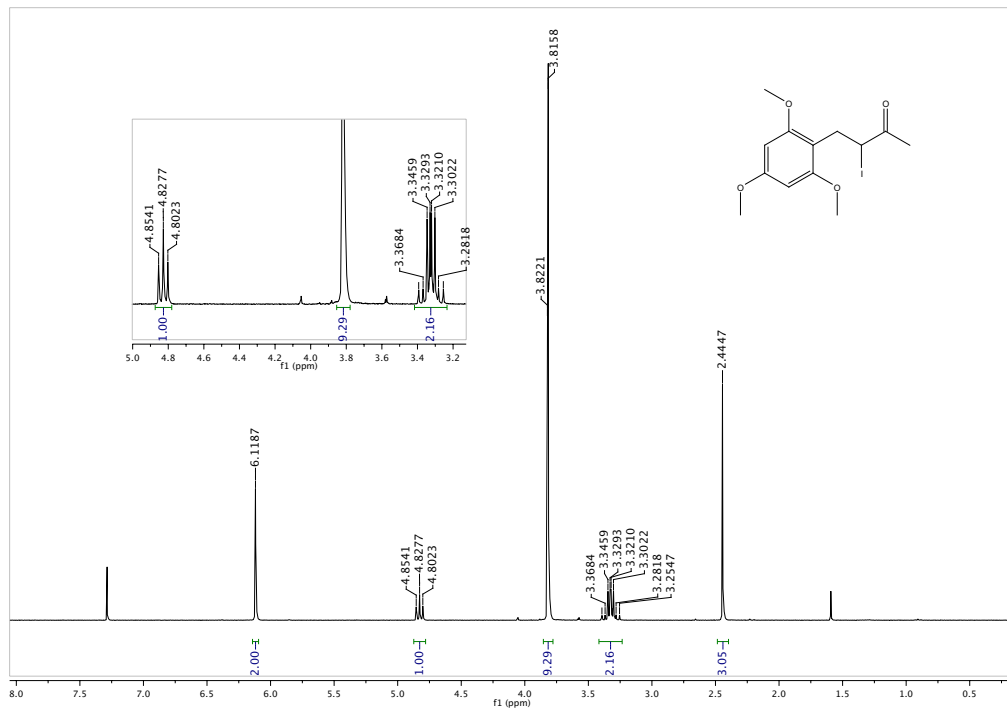
4r)



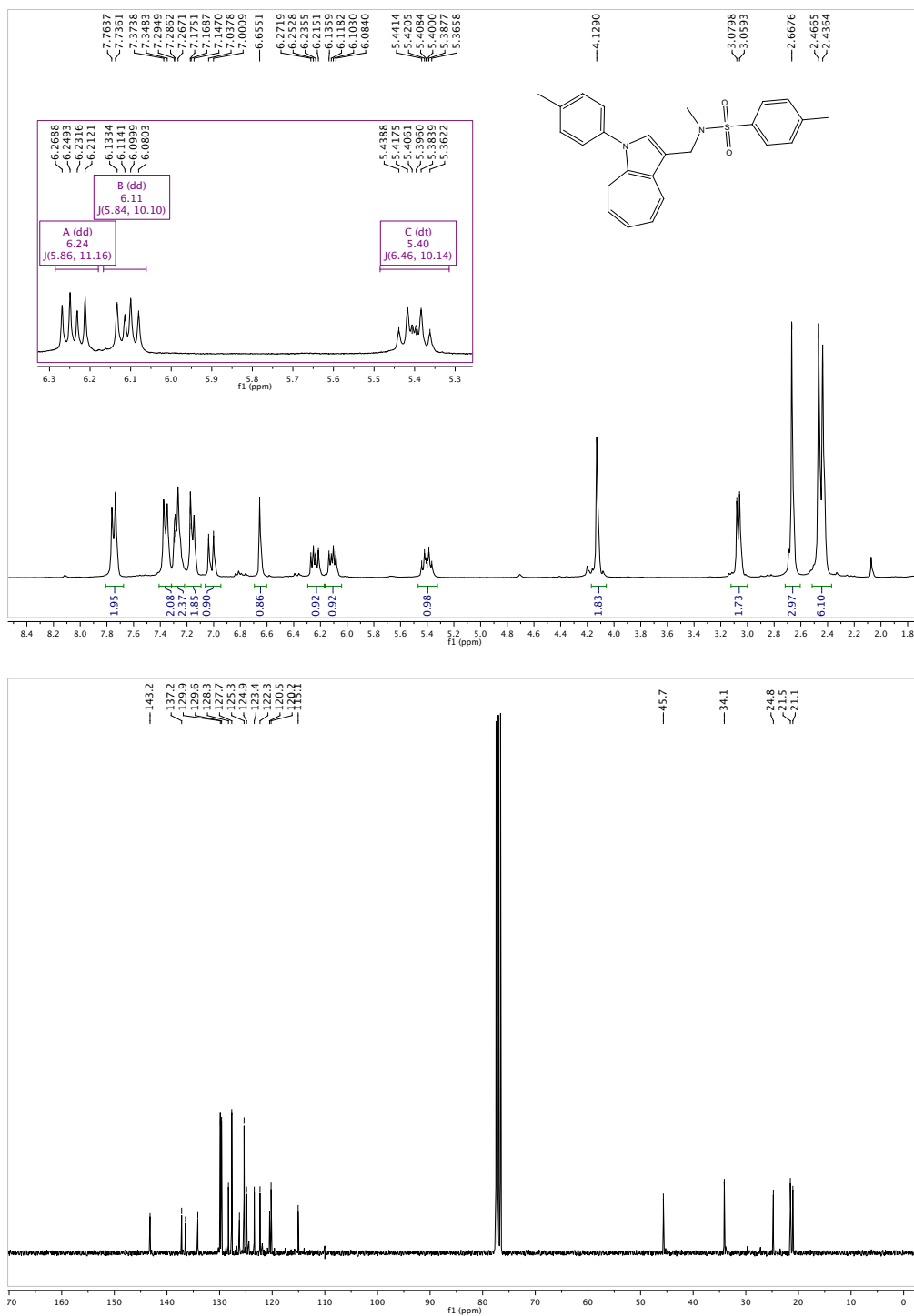
6a)

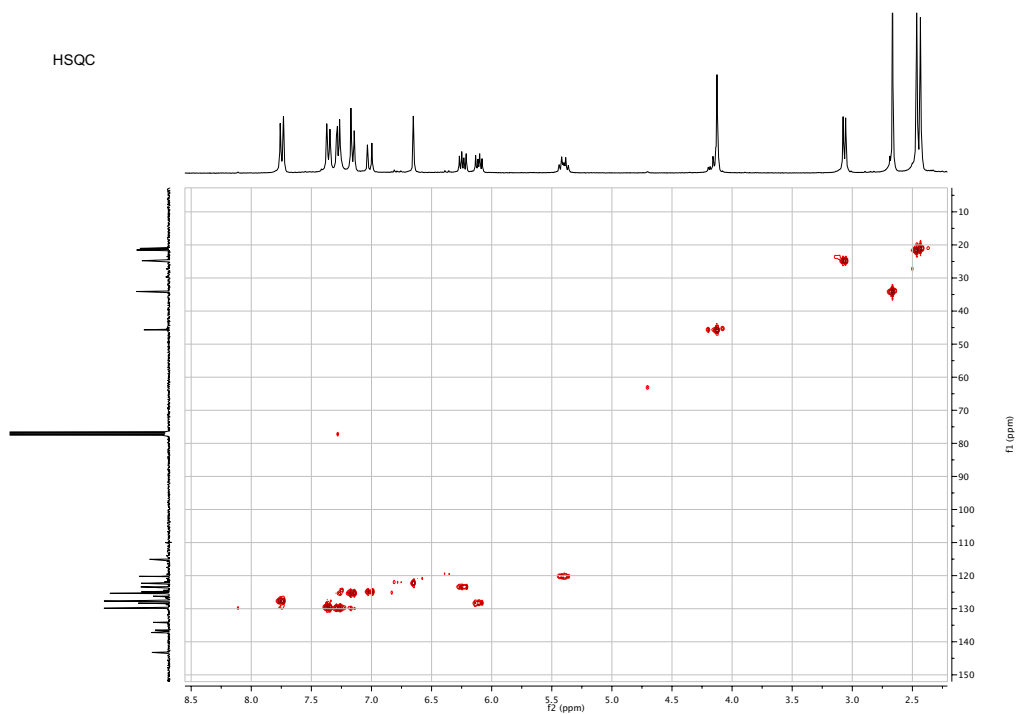
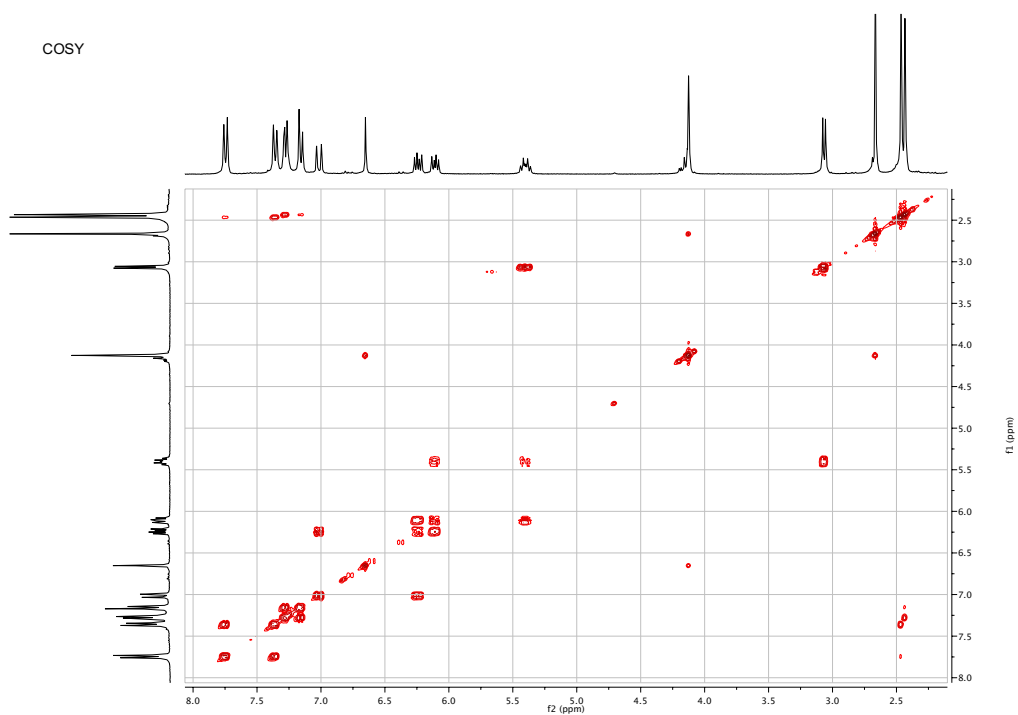


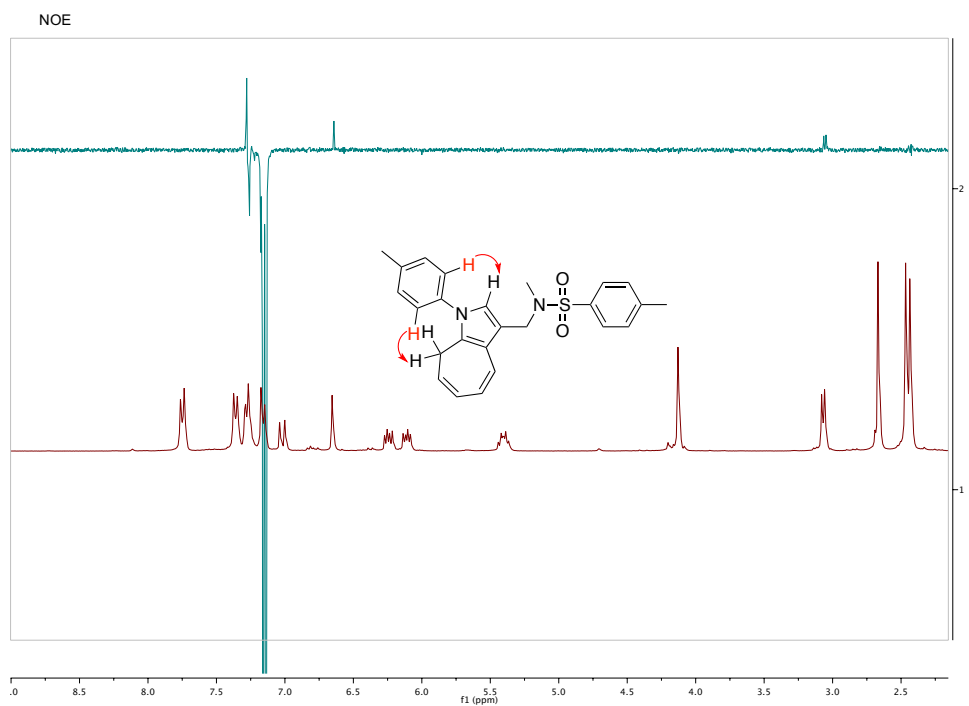
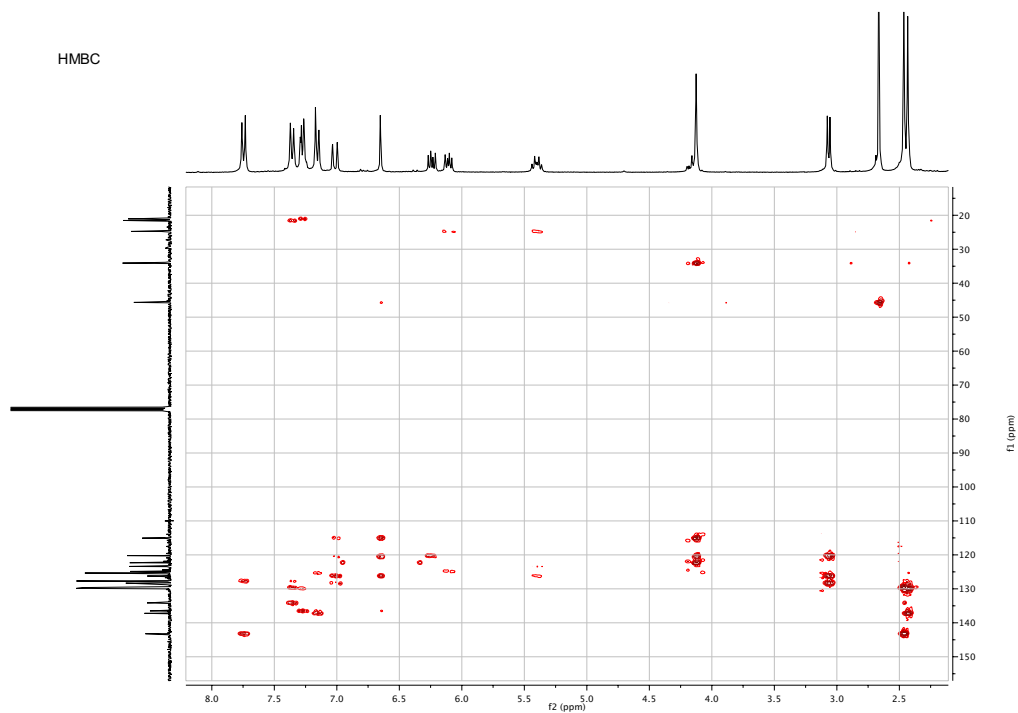
6s)

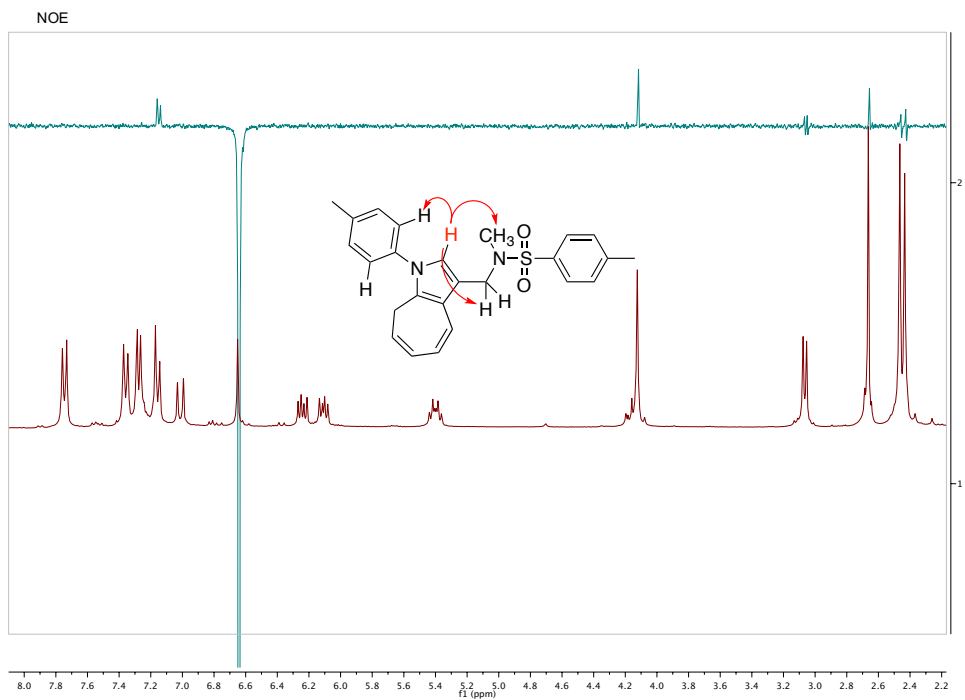
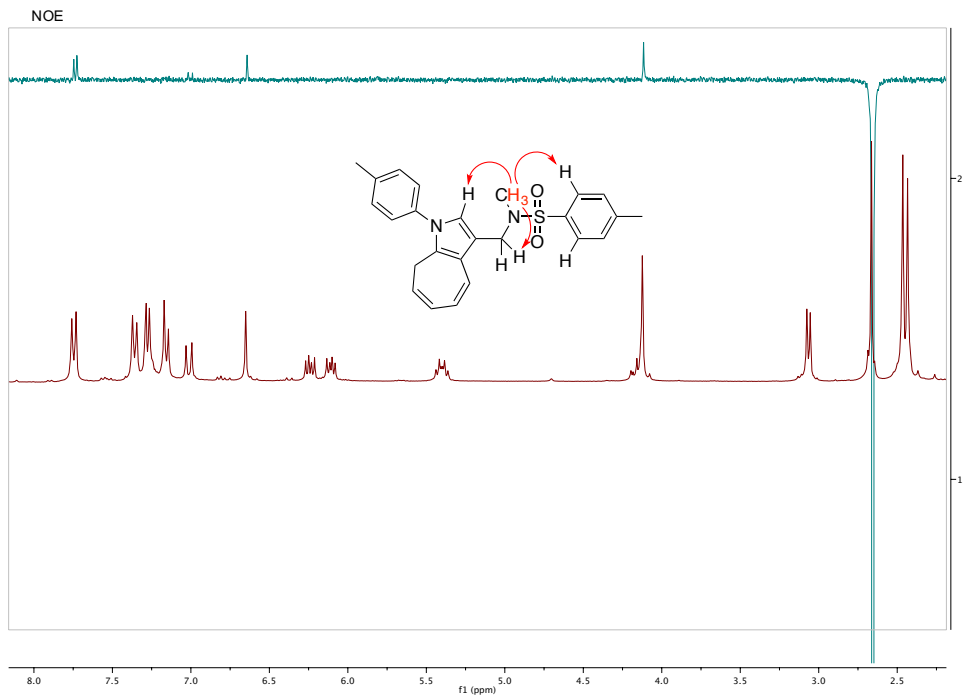


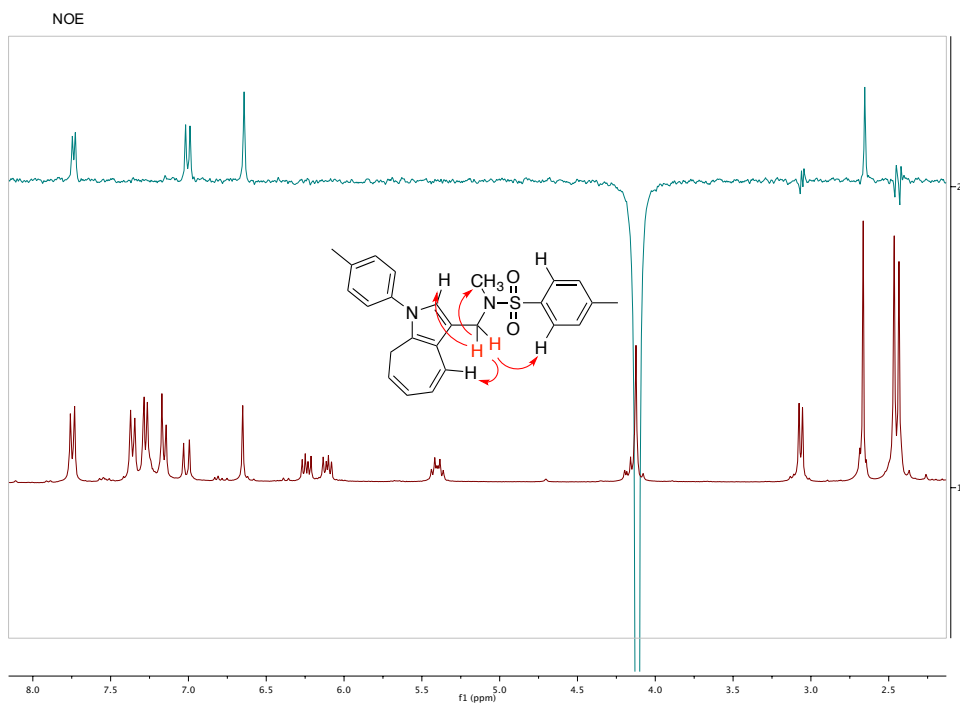
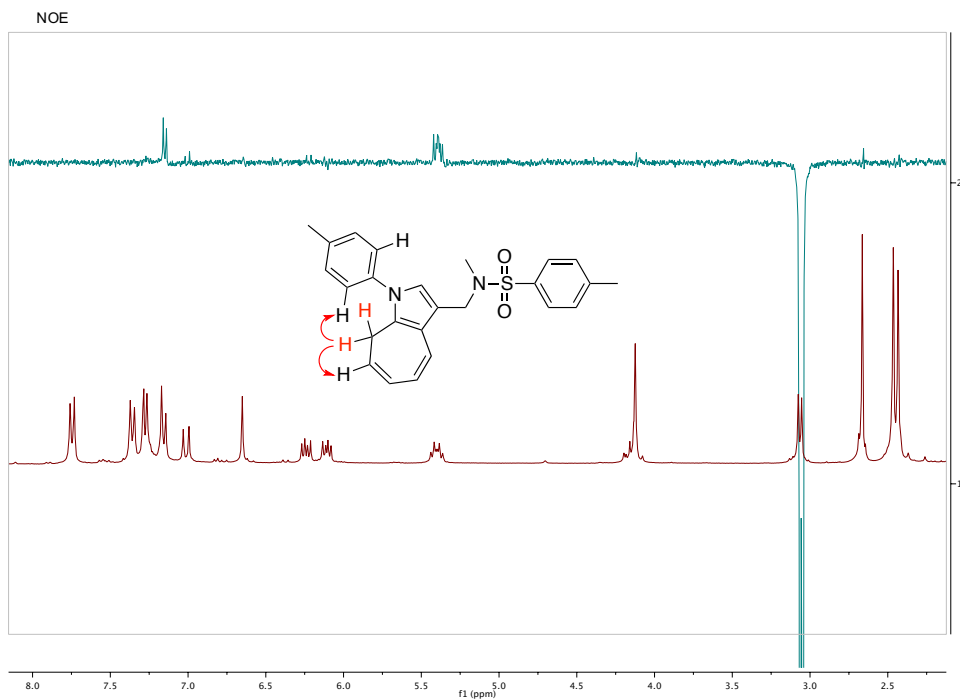
9a)



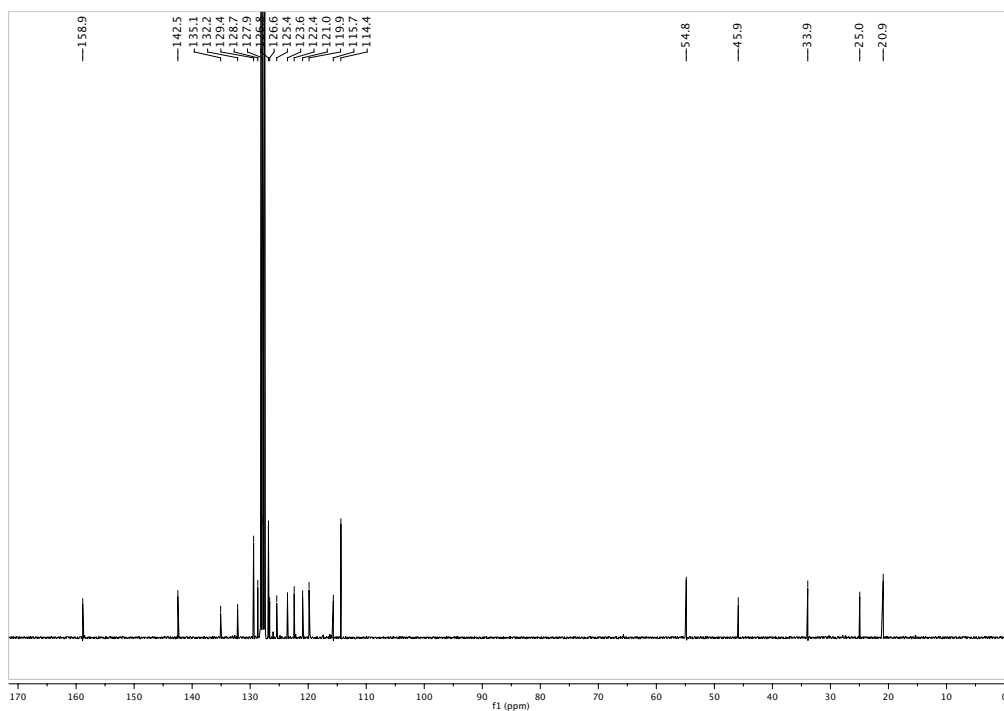
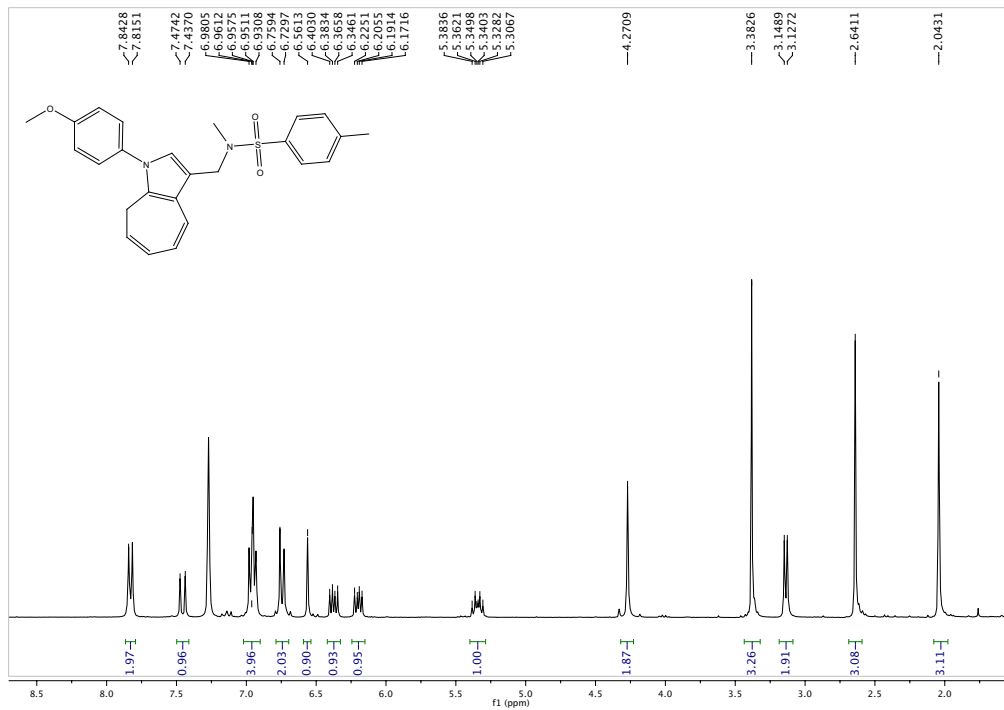




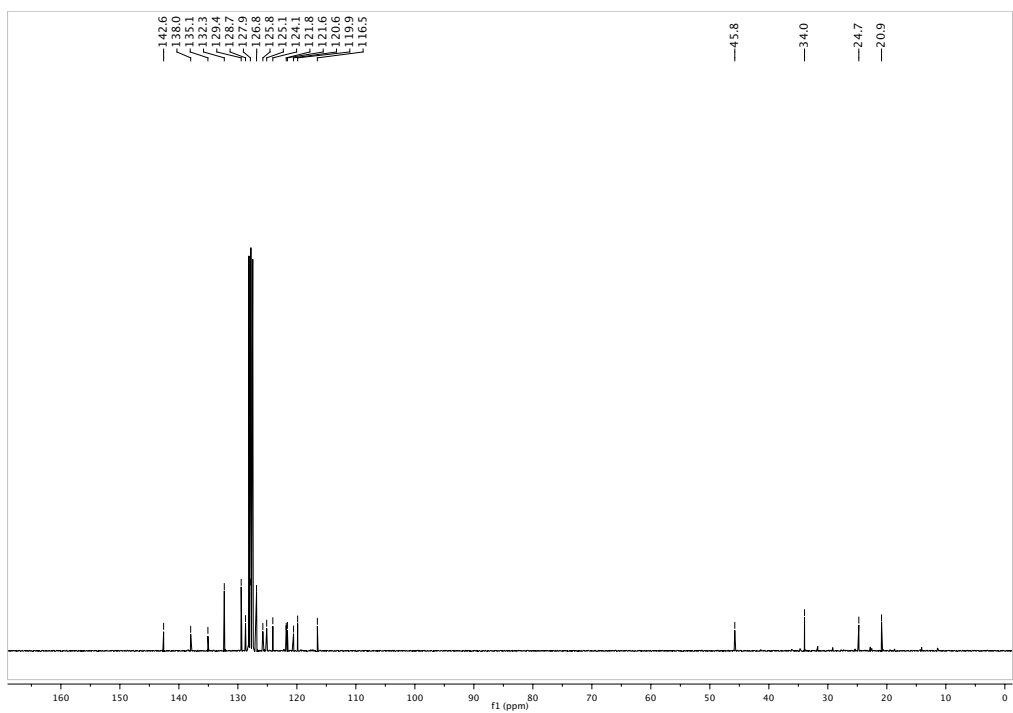
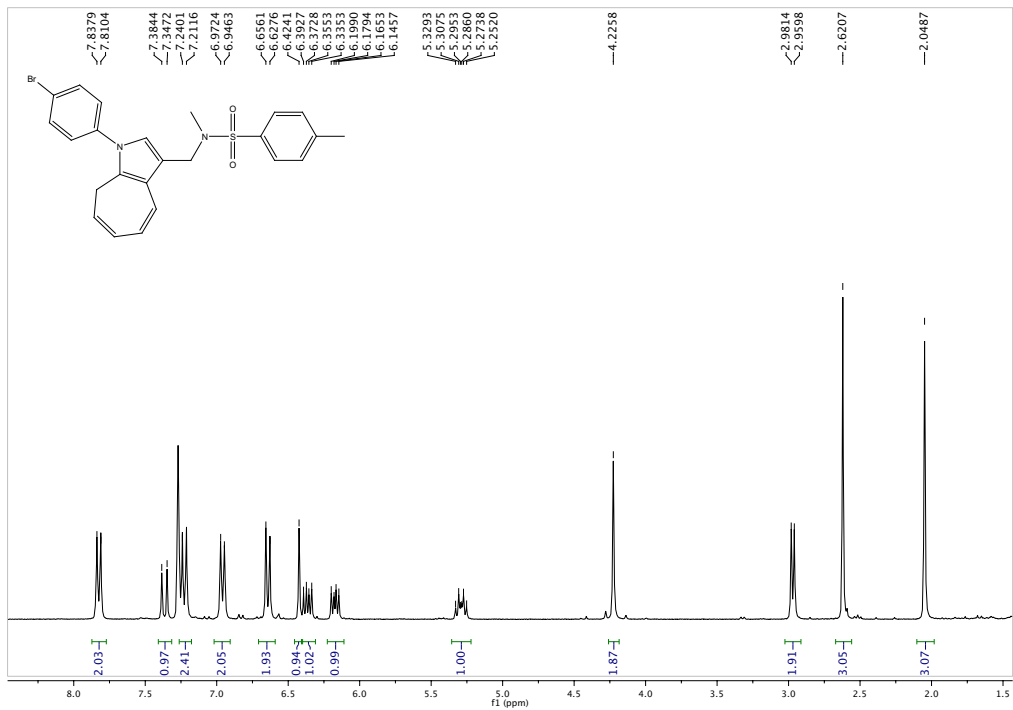




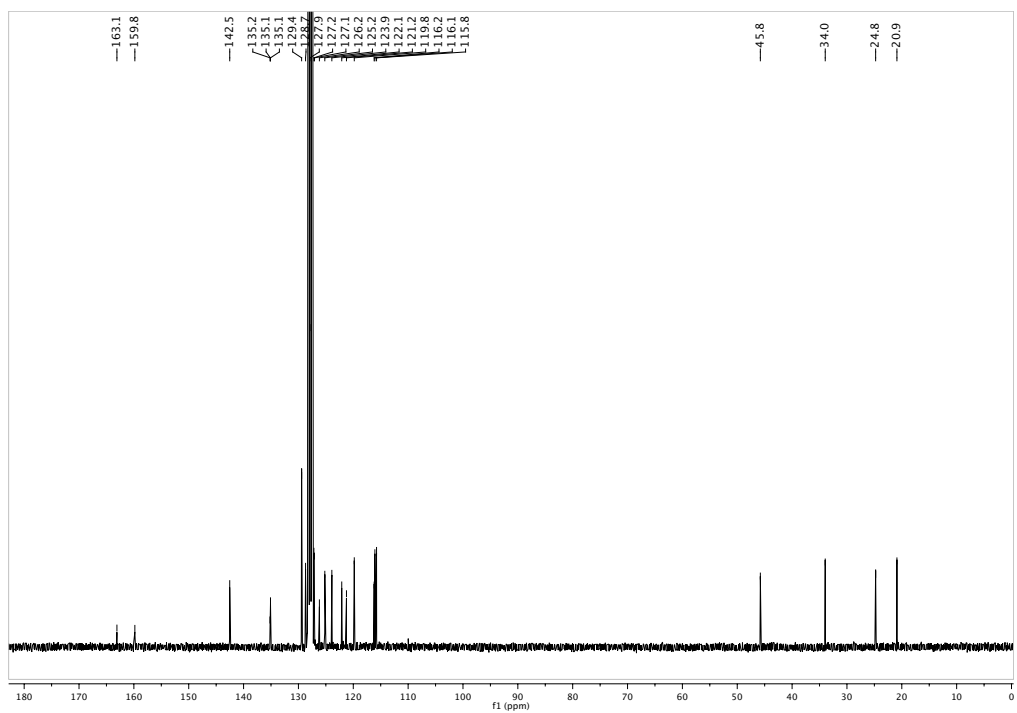
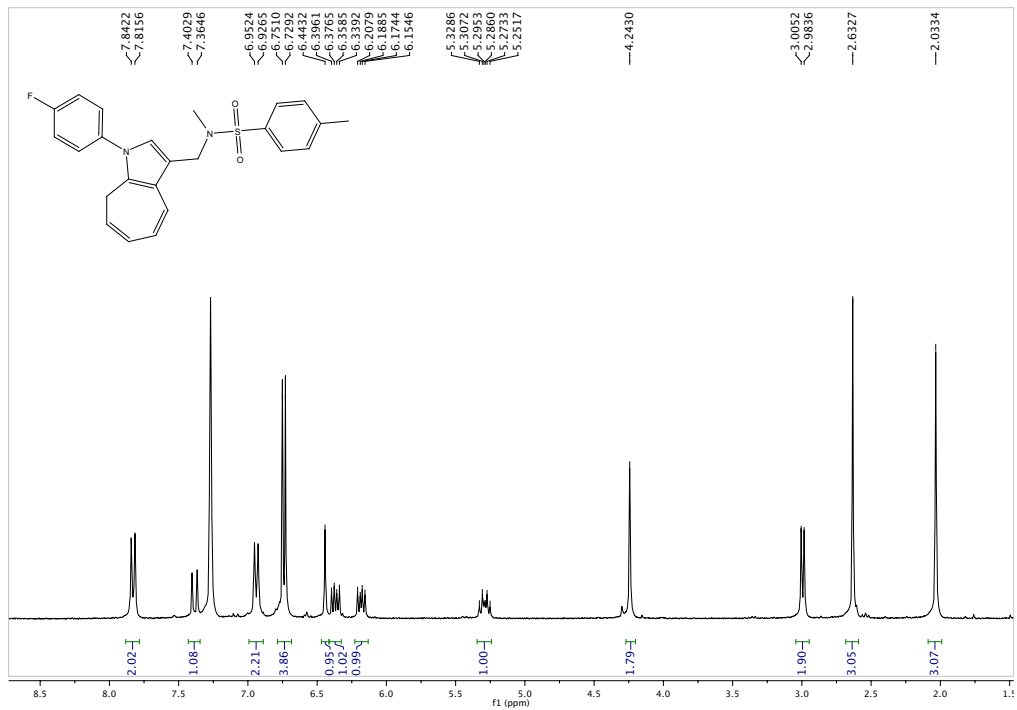
9b)



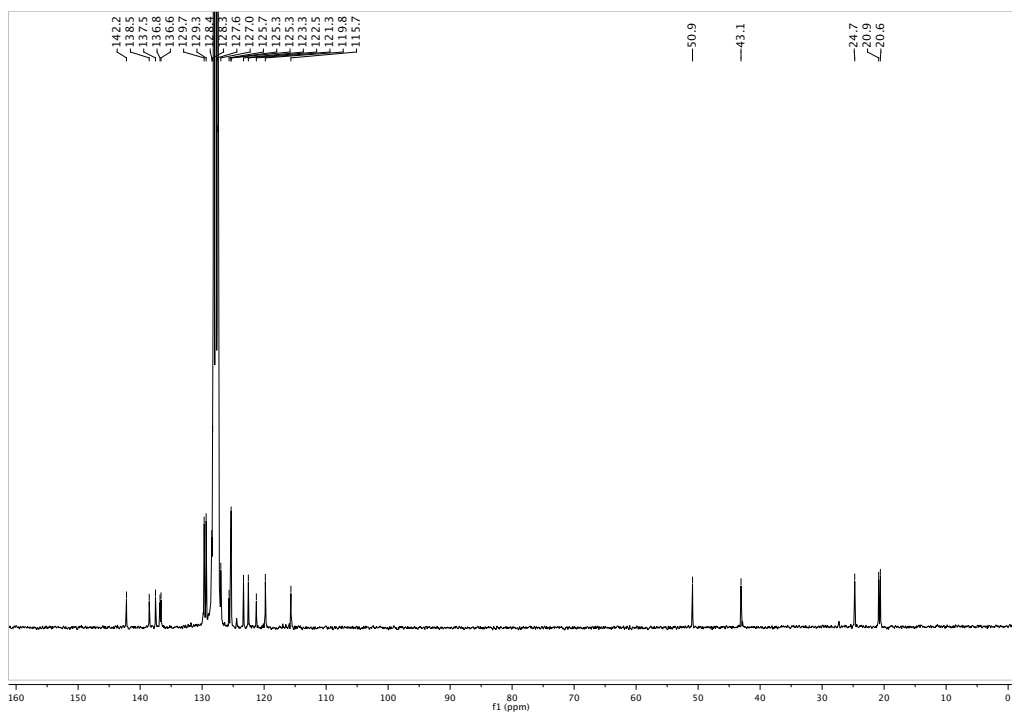
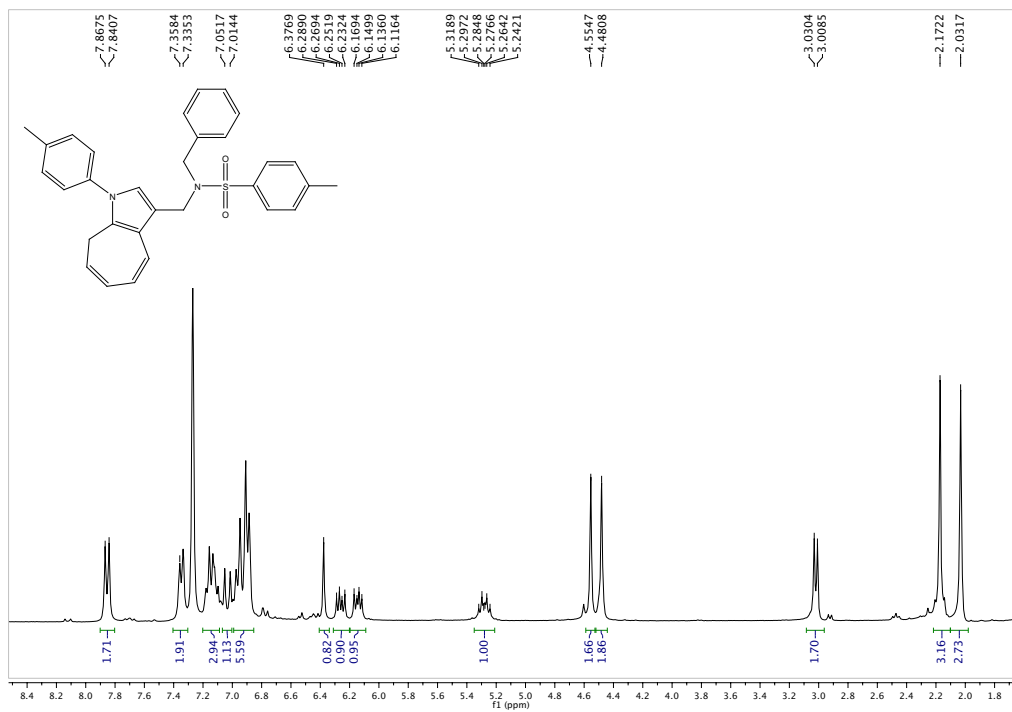
9c)



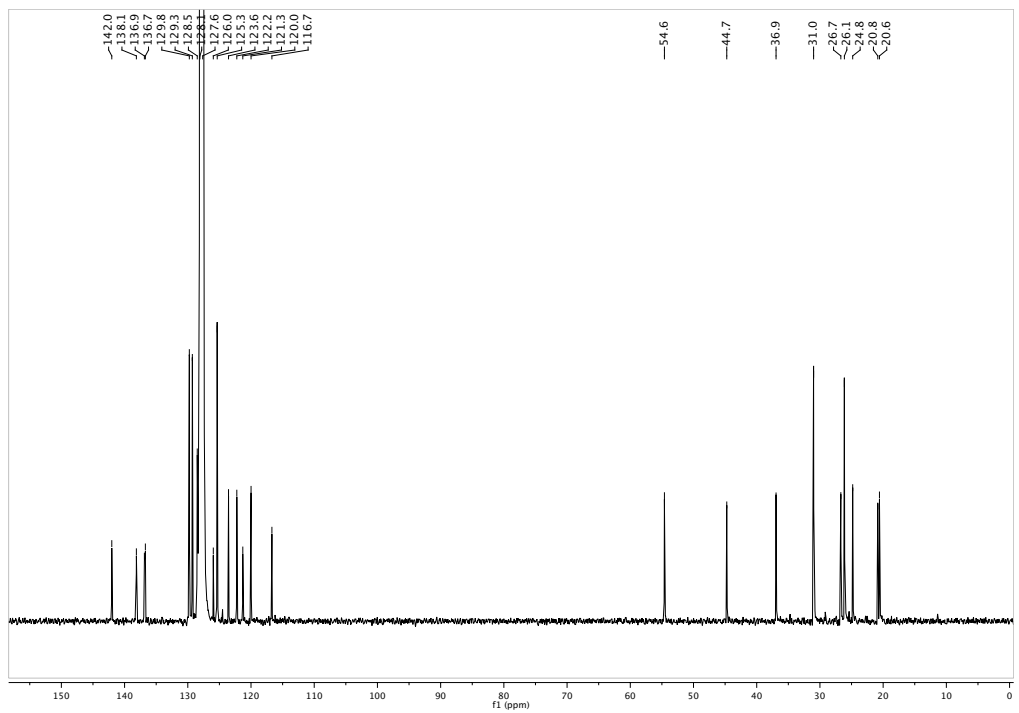
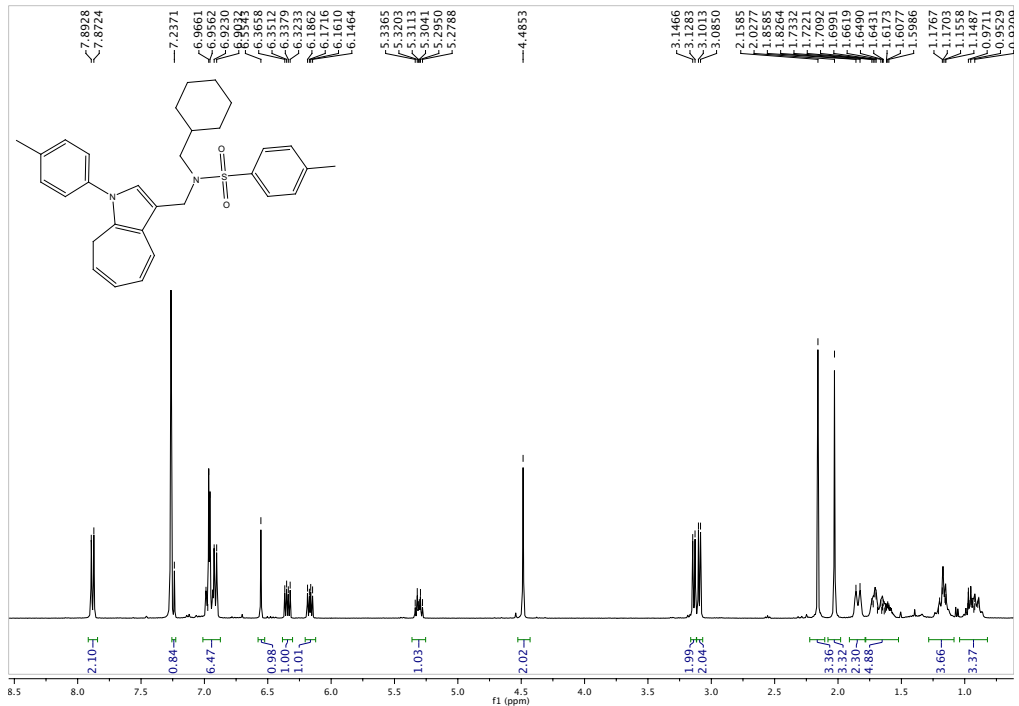
9d)



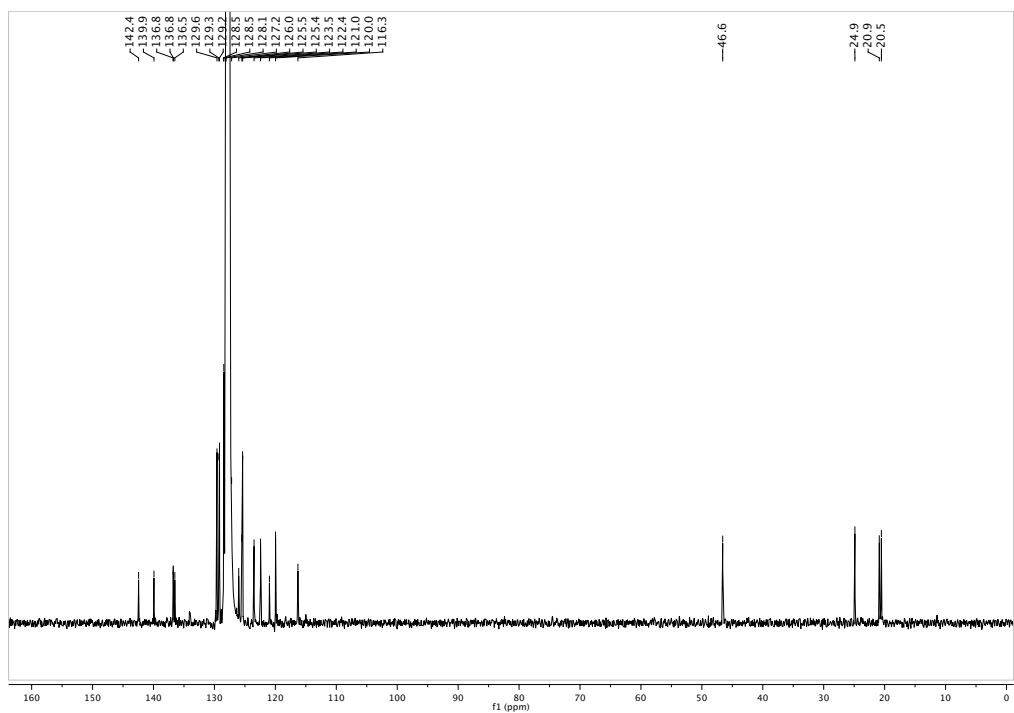
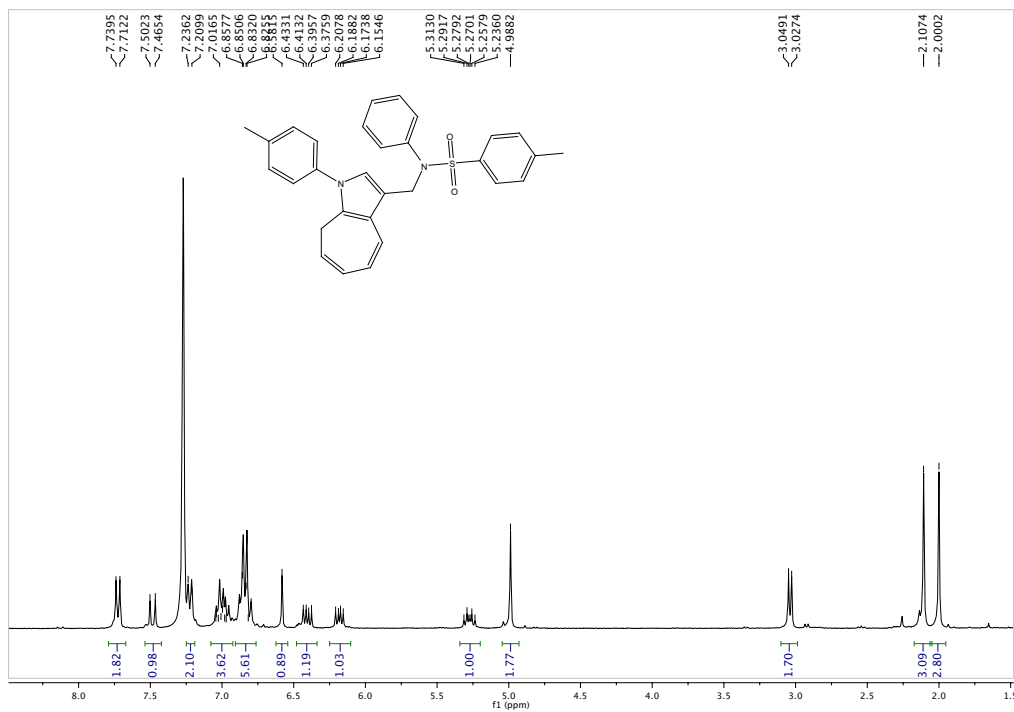
9e)



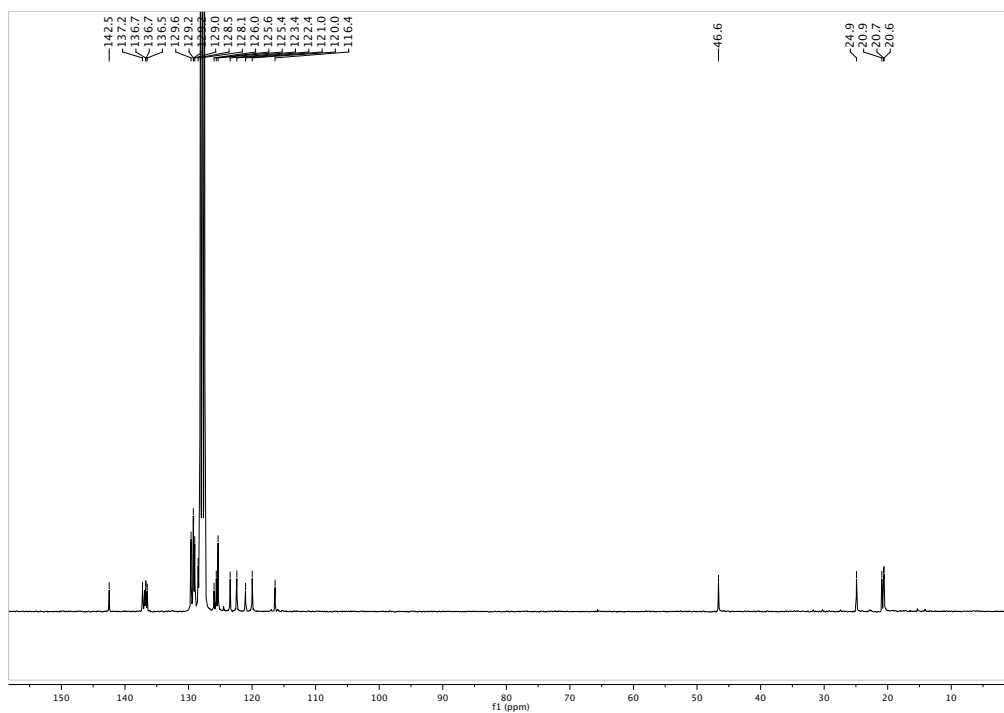
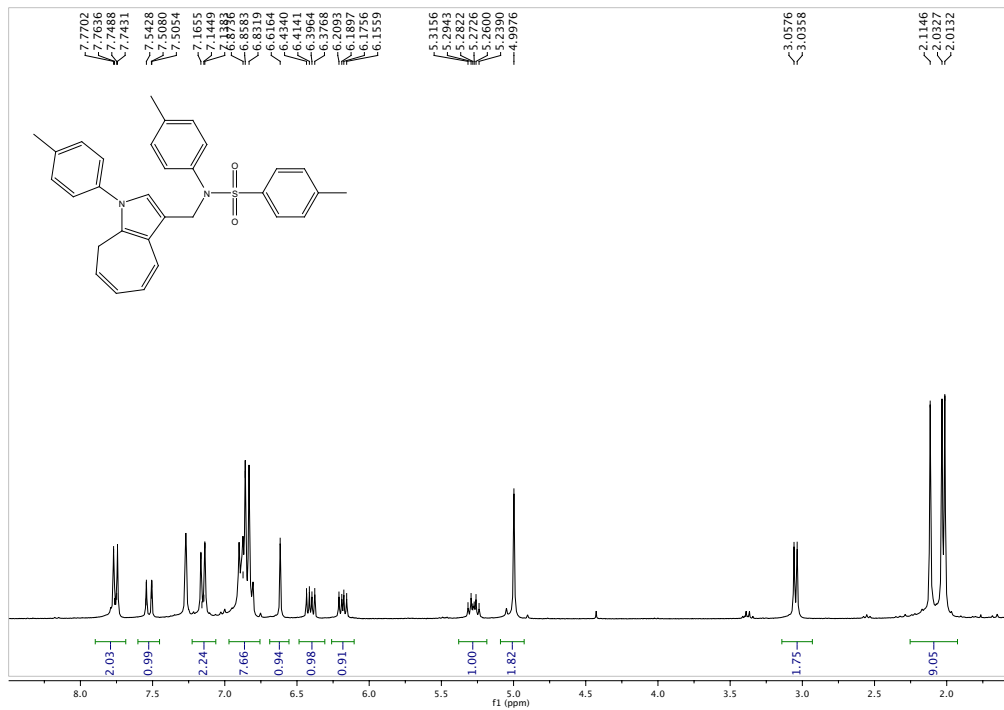
9f)



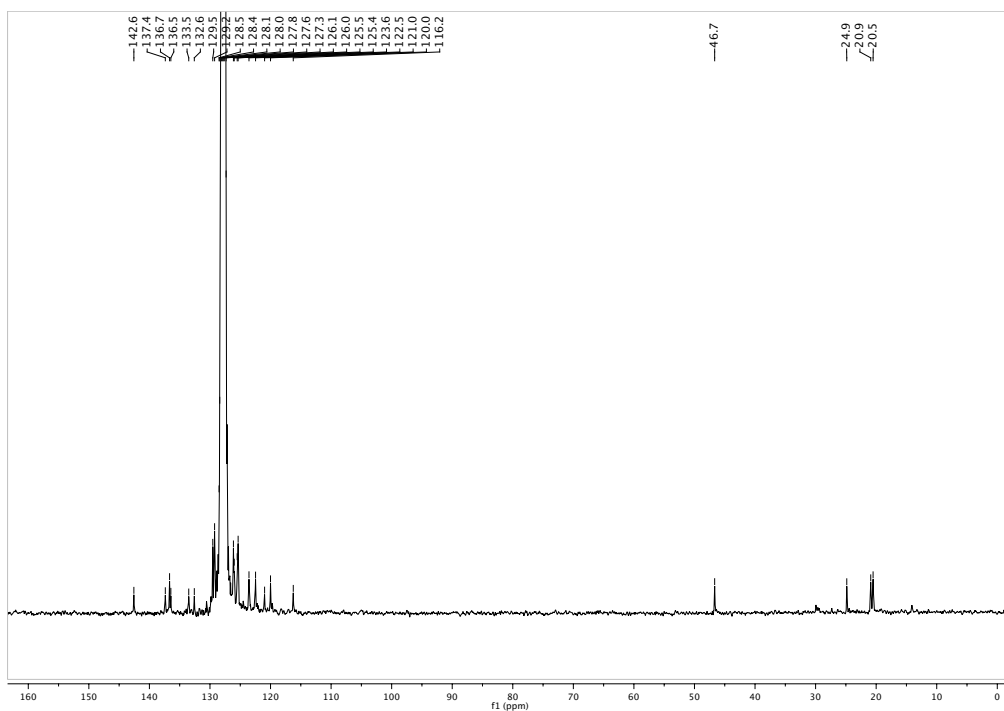
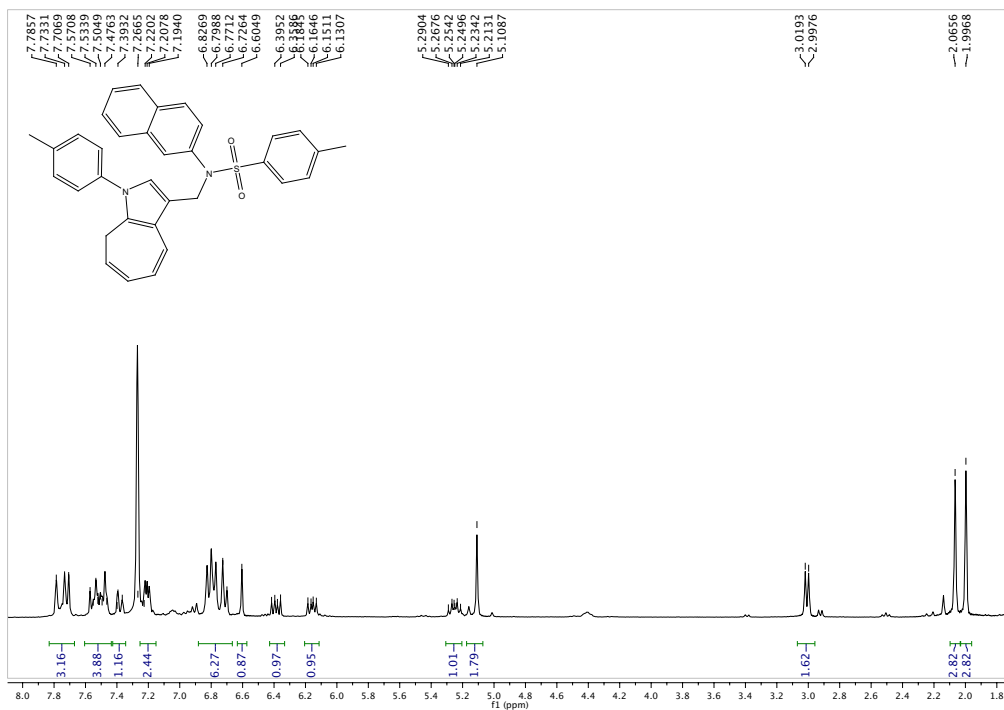
9g)



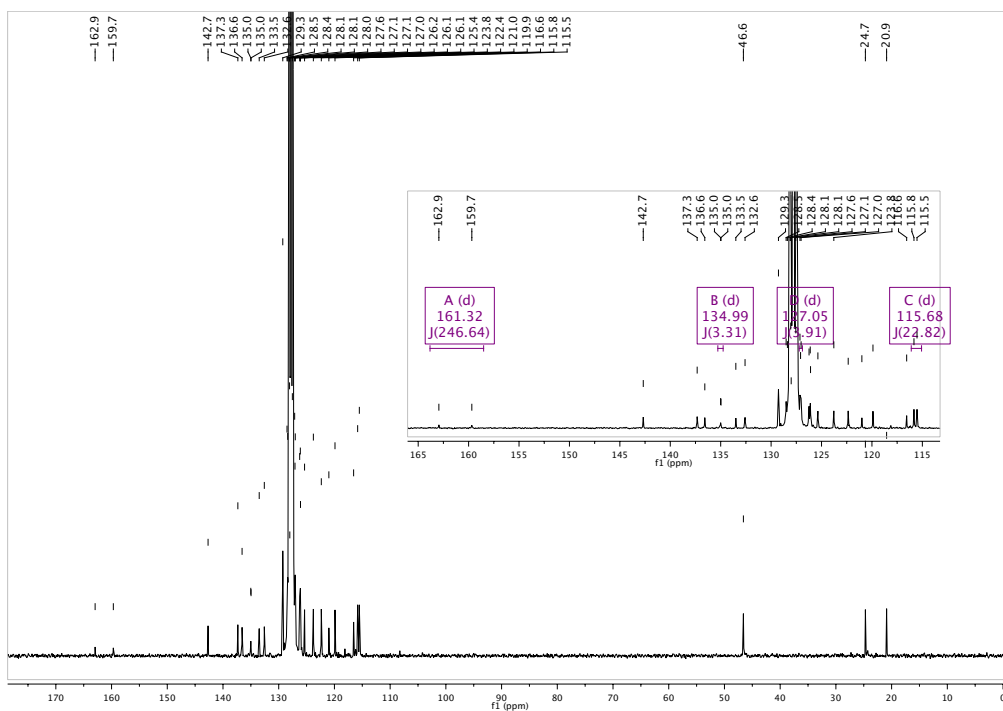
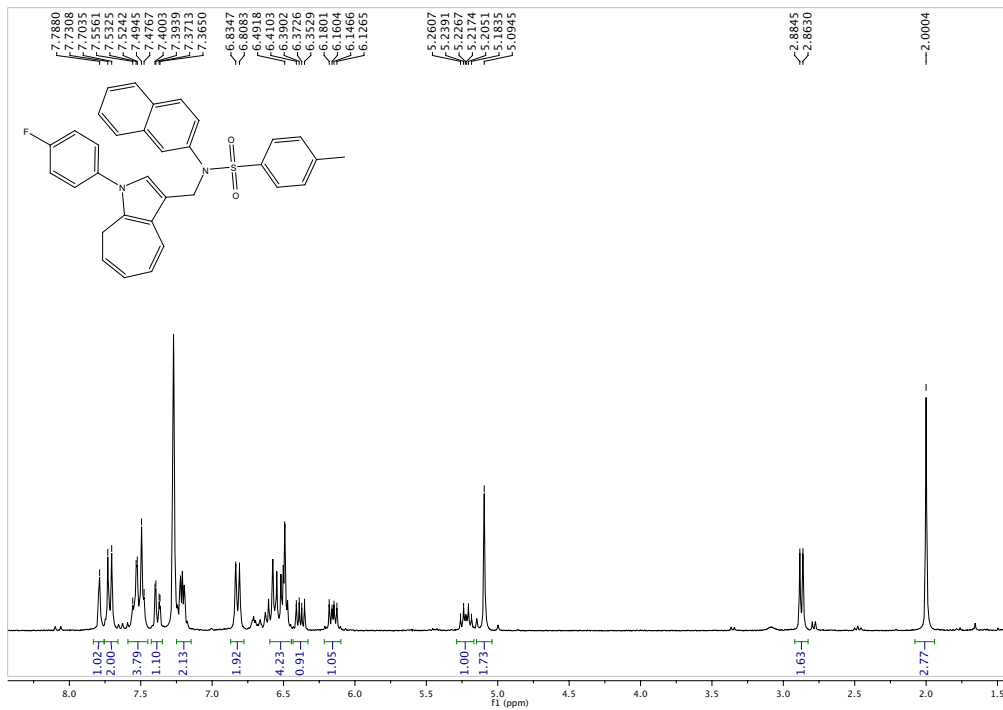
9h)



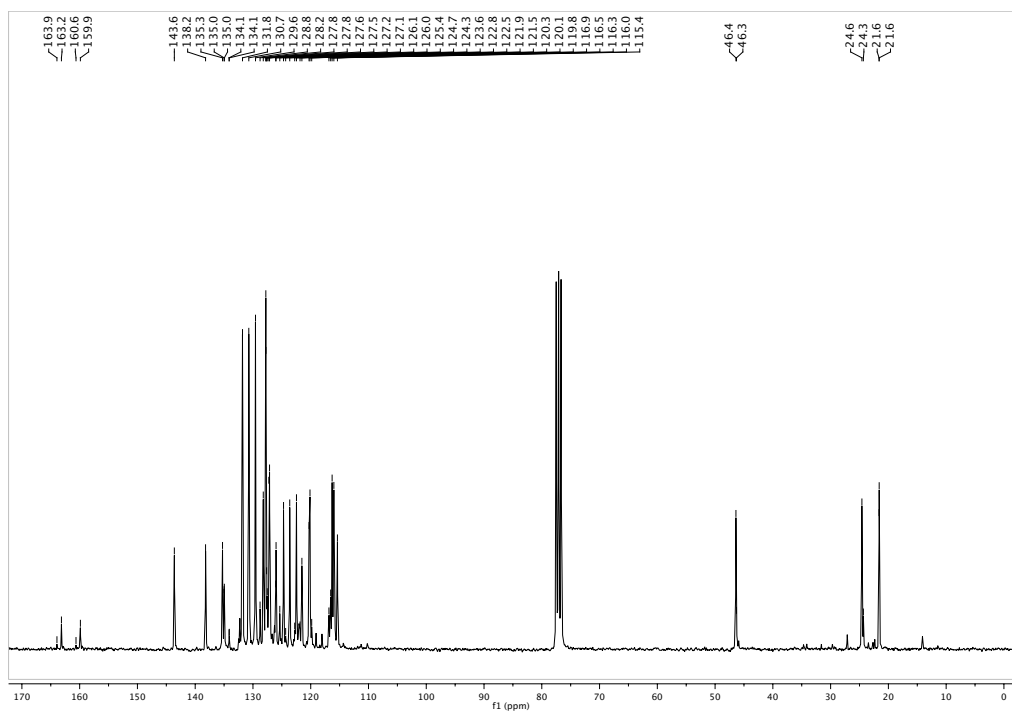
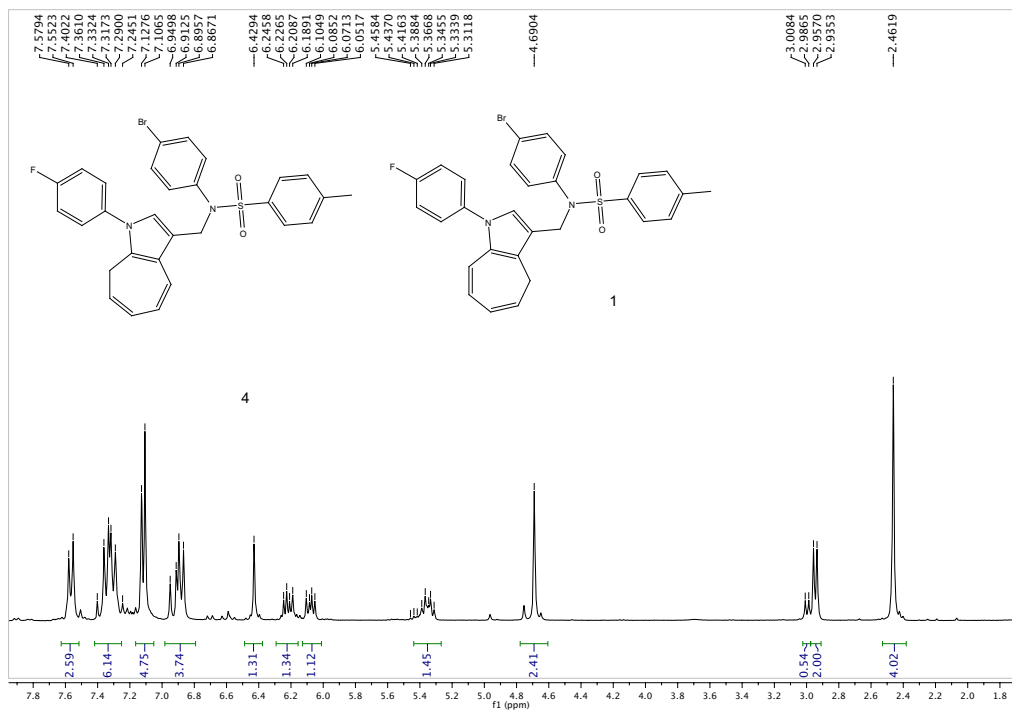
9i)

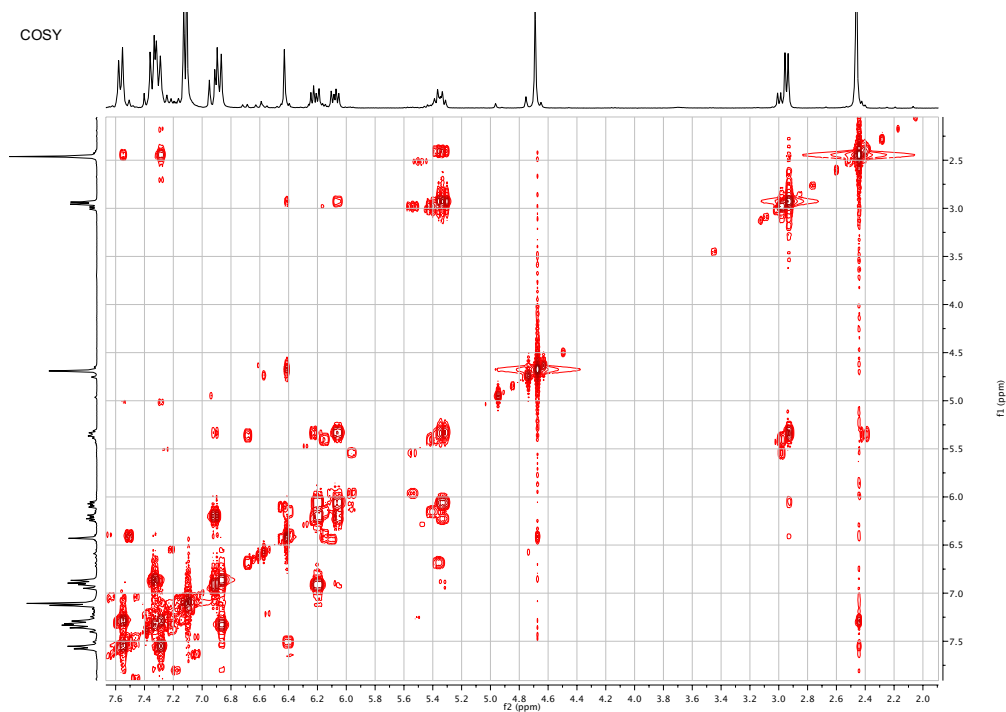
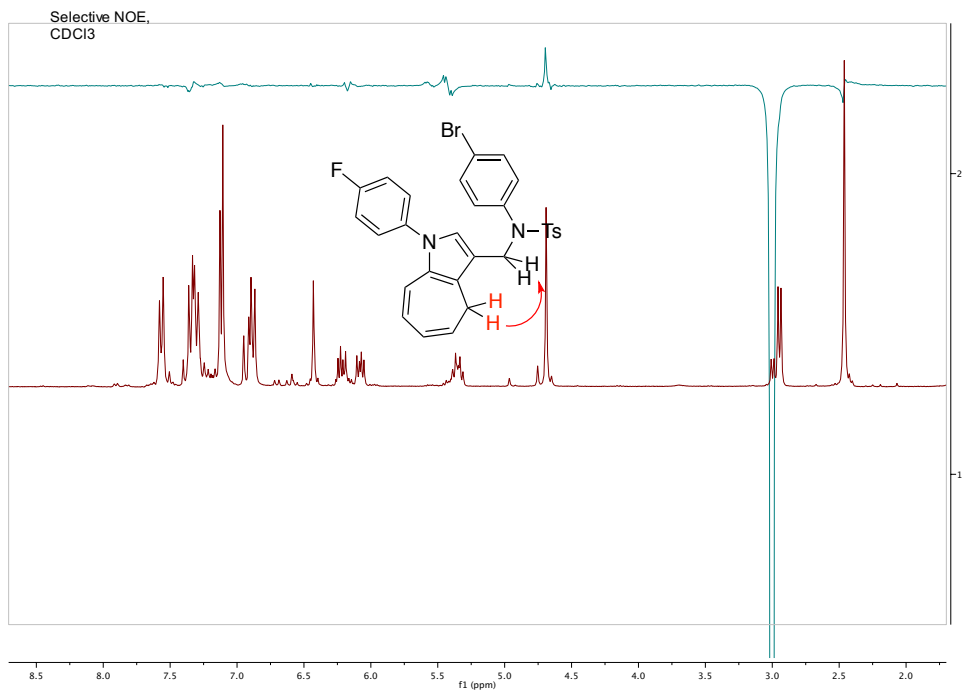


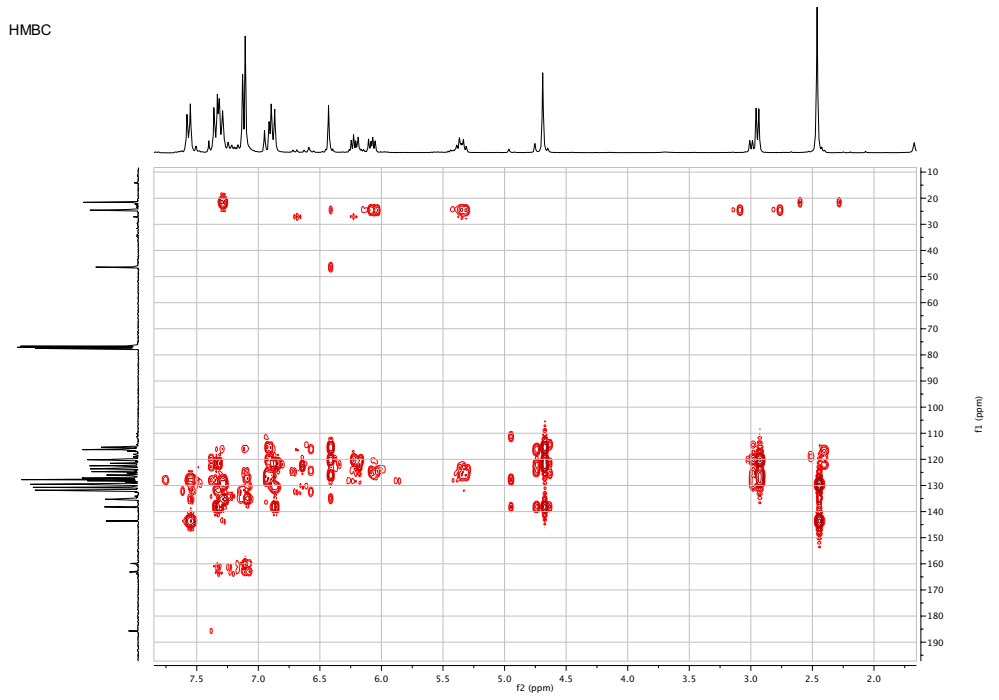
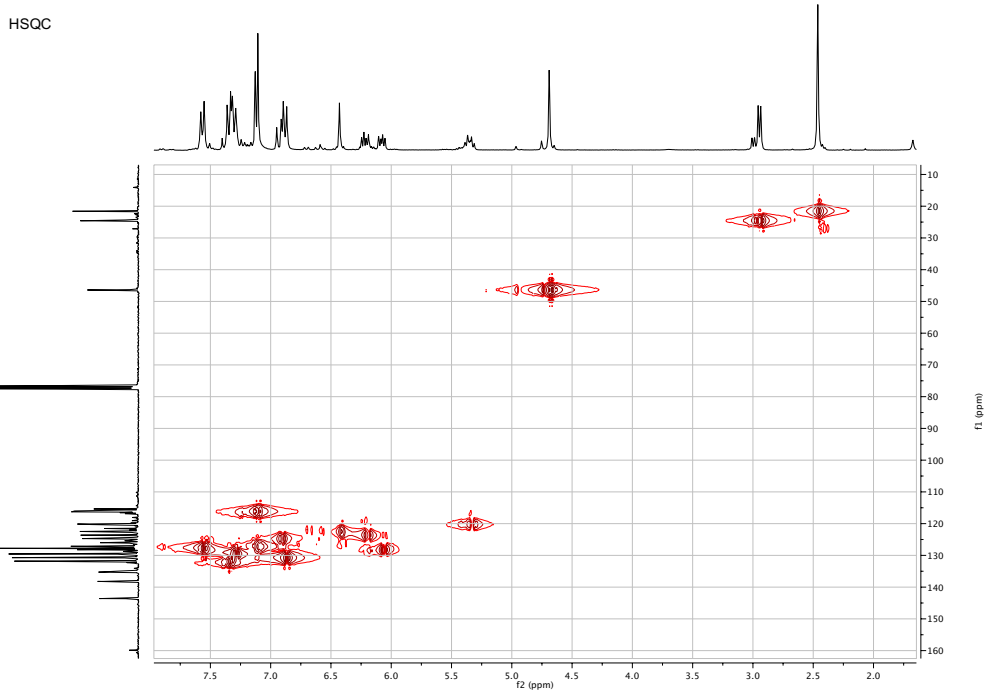
9j)



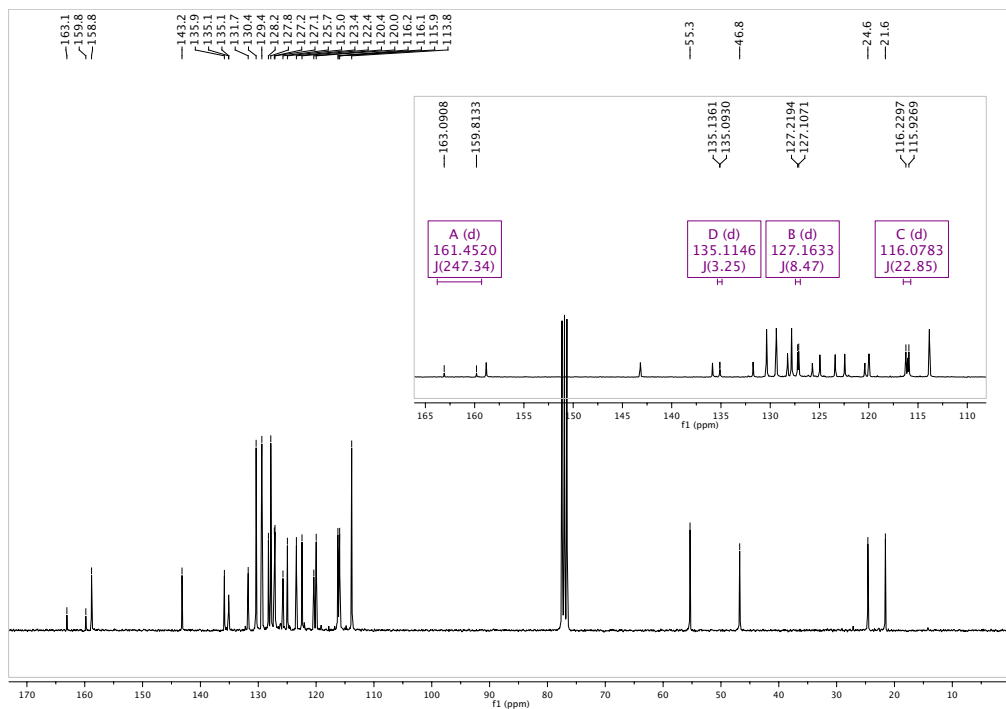
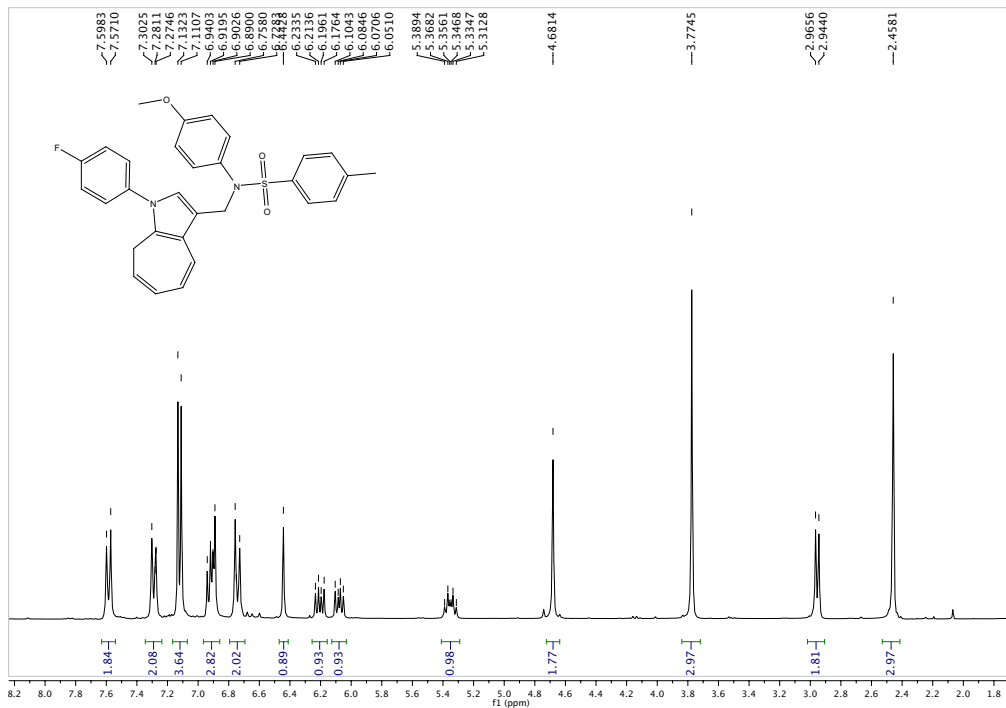
9k)



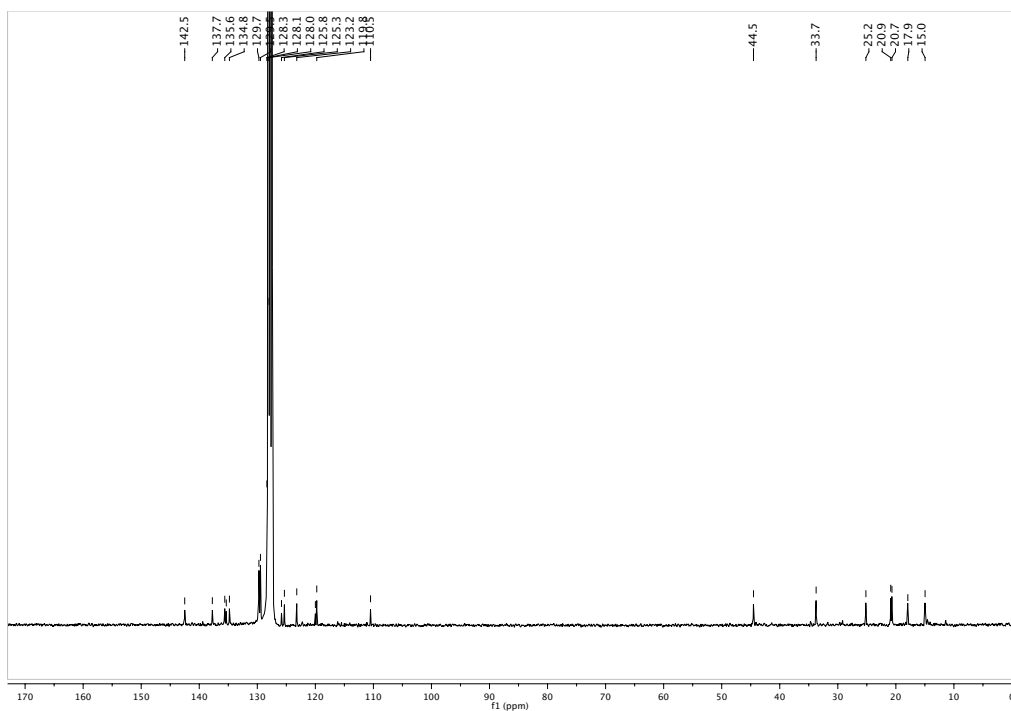
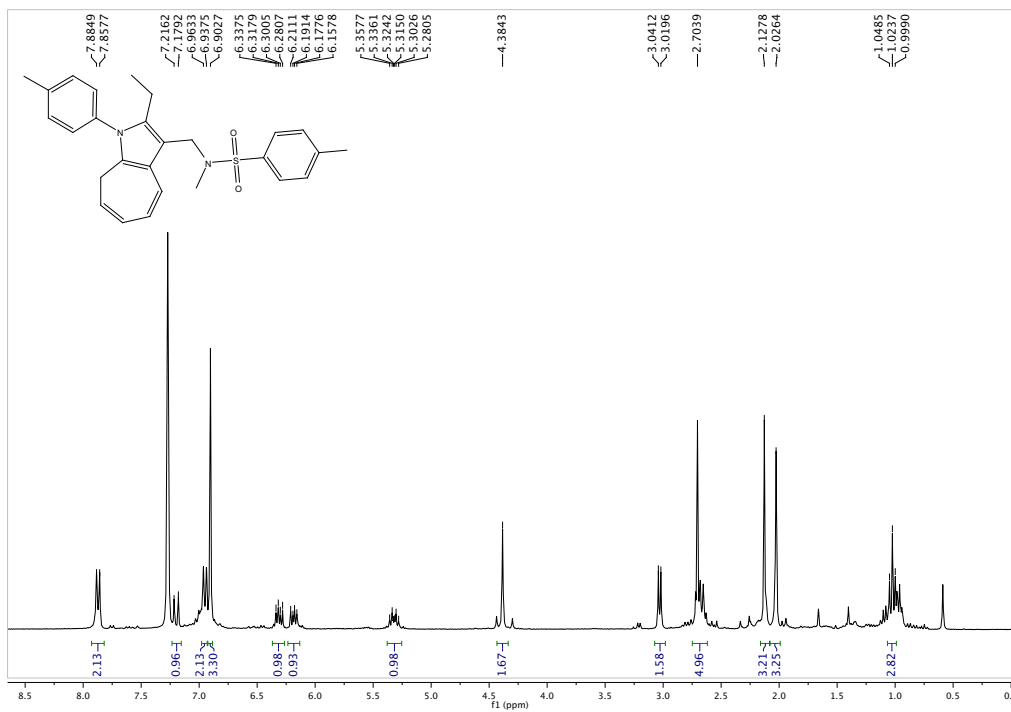




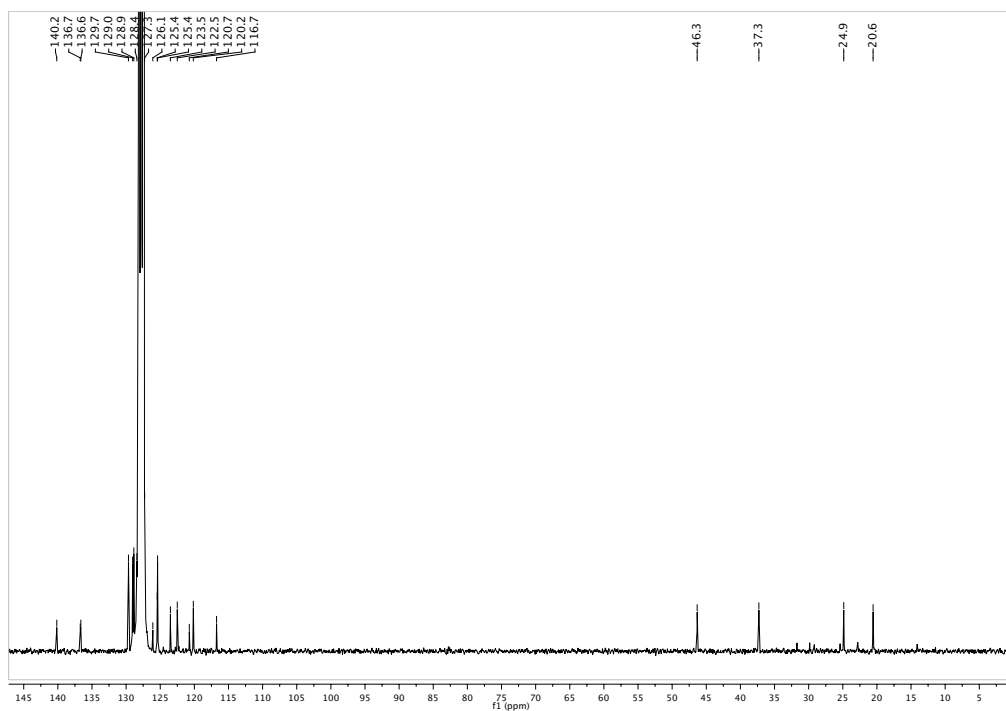
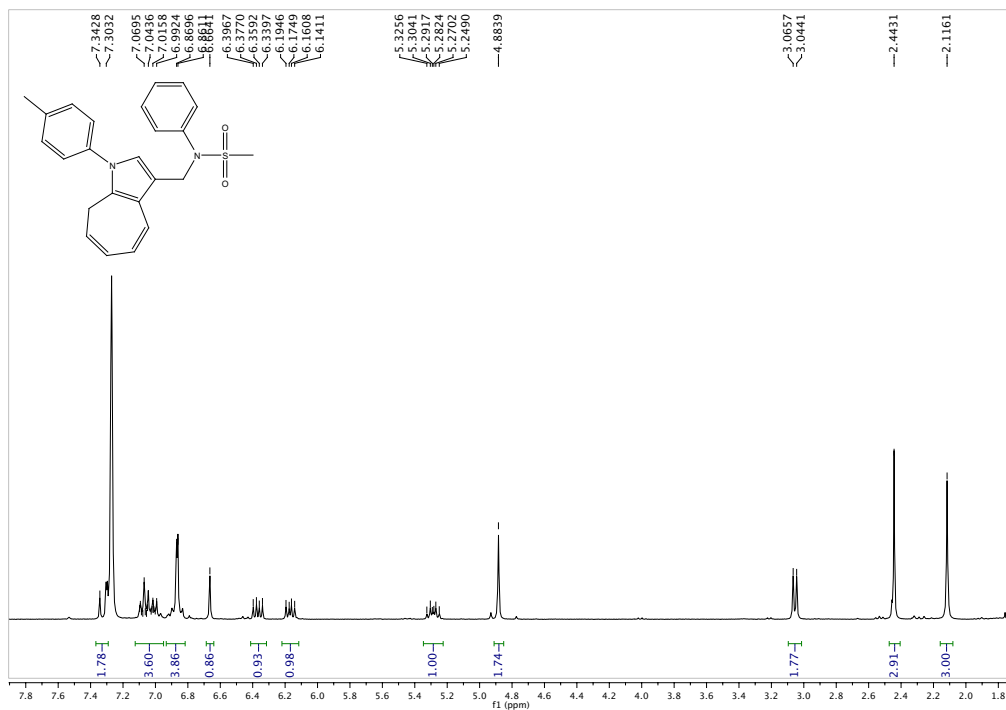
9)



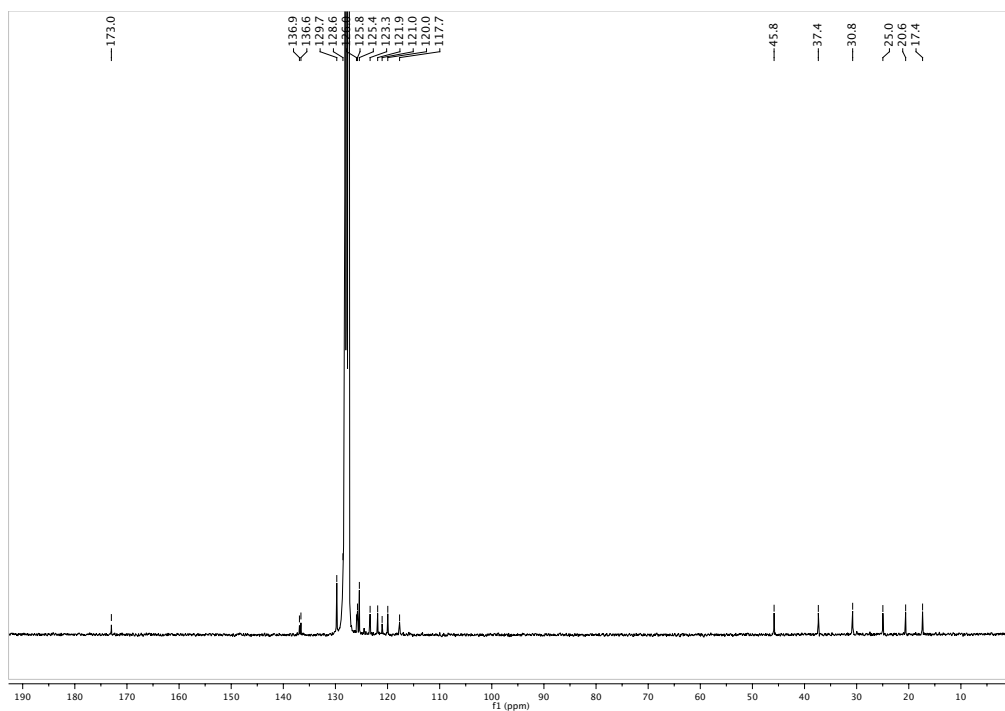
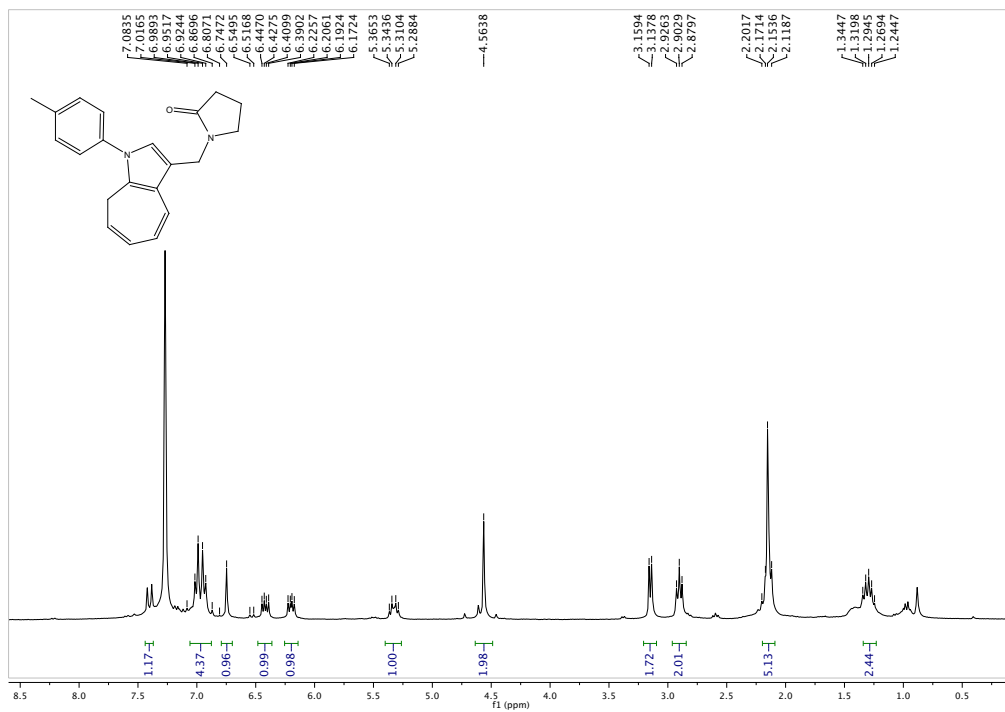
9m)



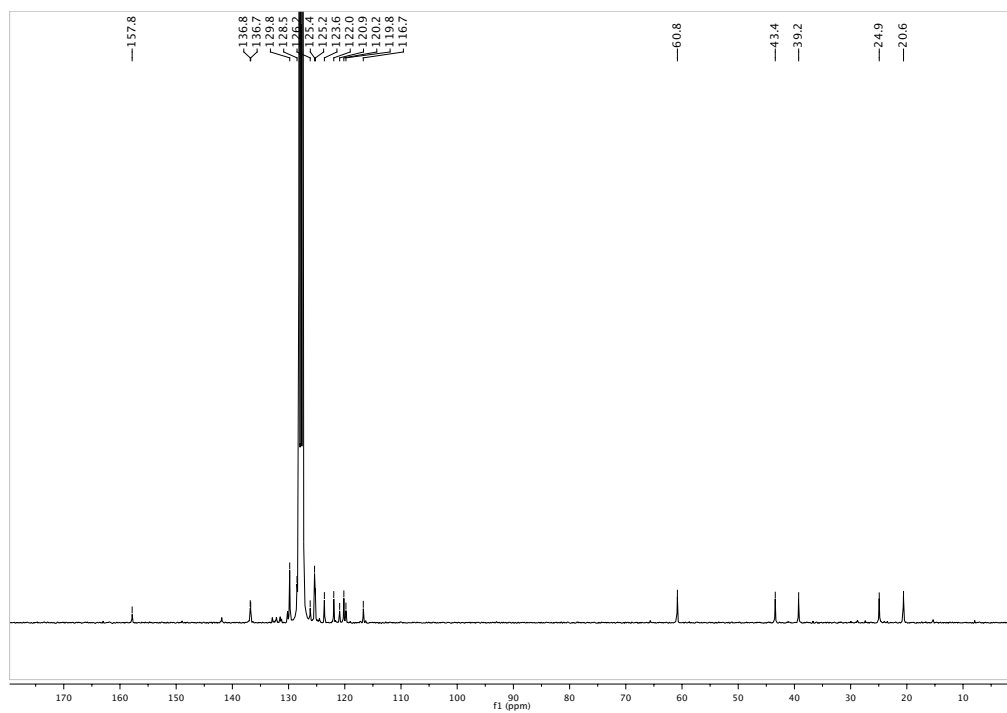
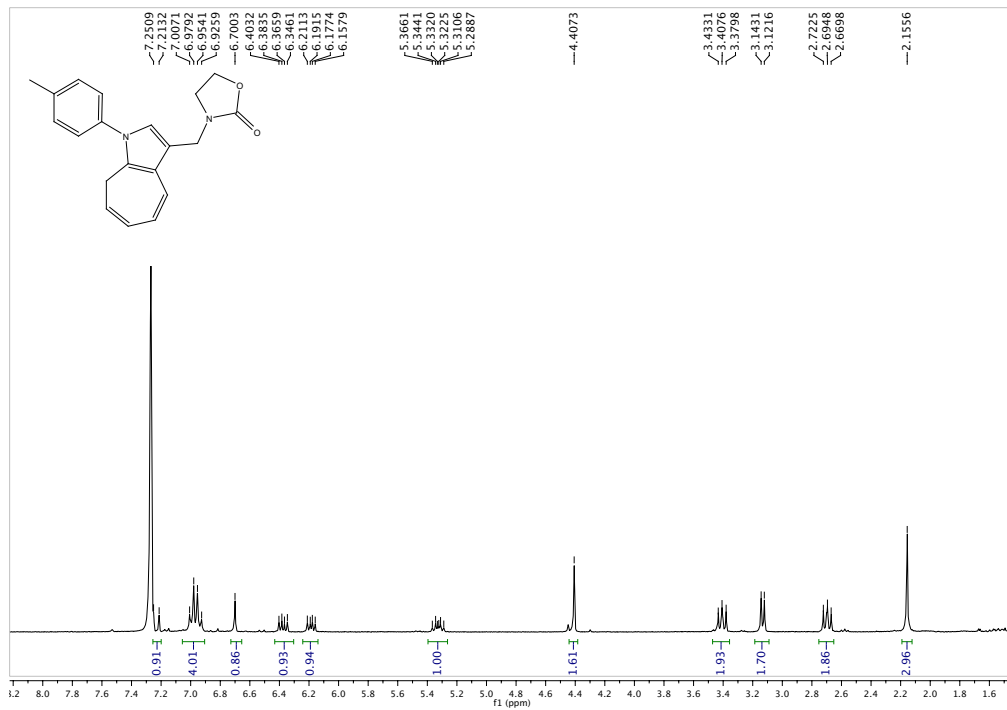
9n)



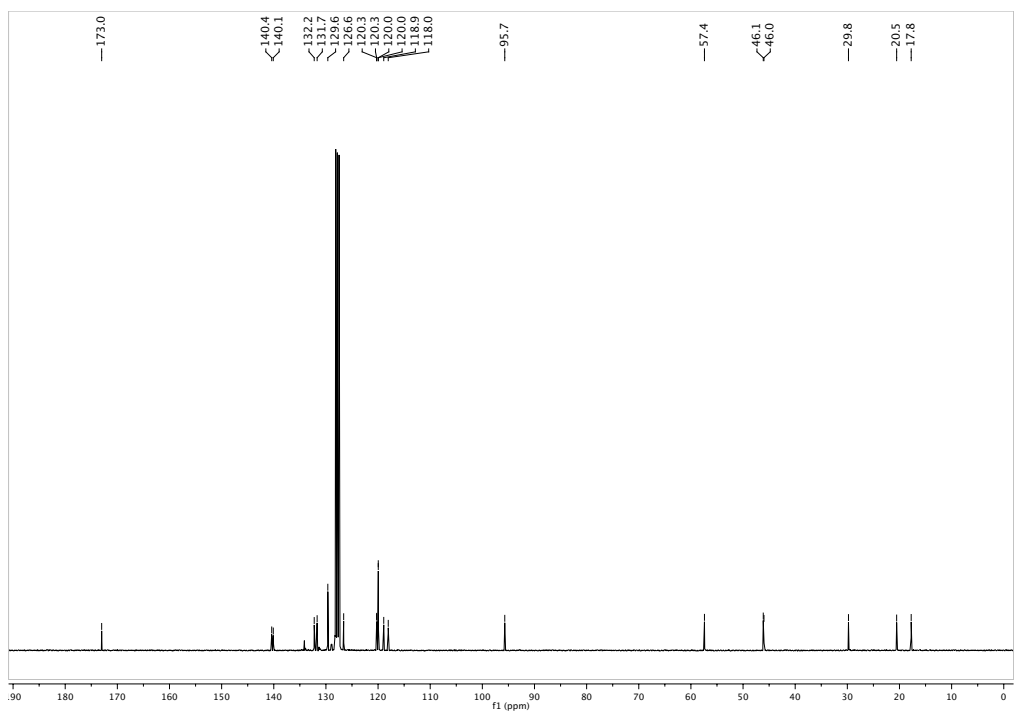
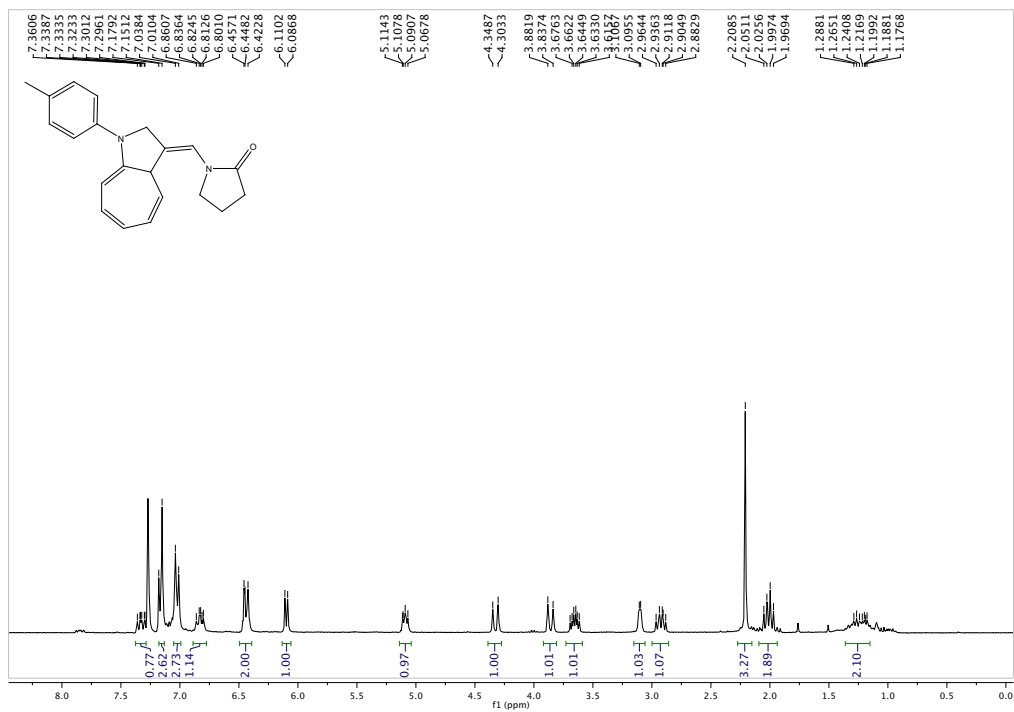
9ñ)



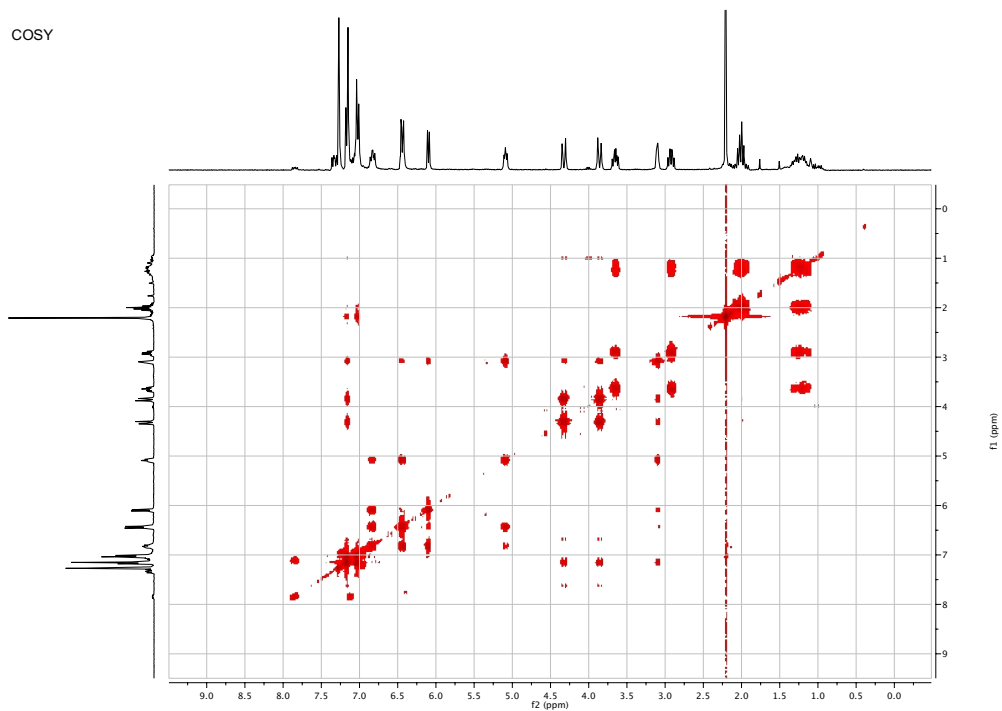
9o)



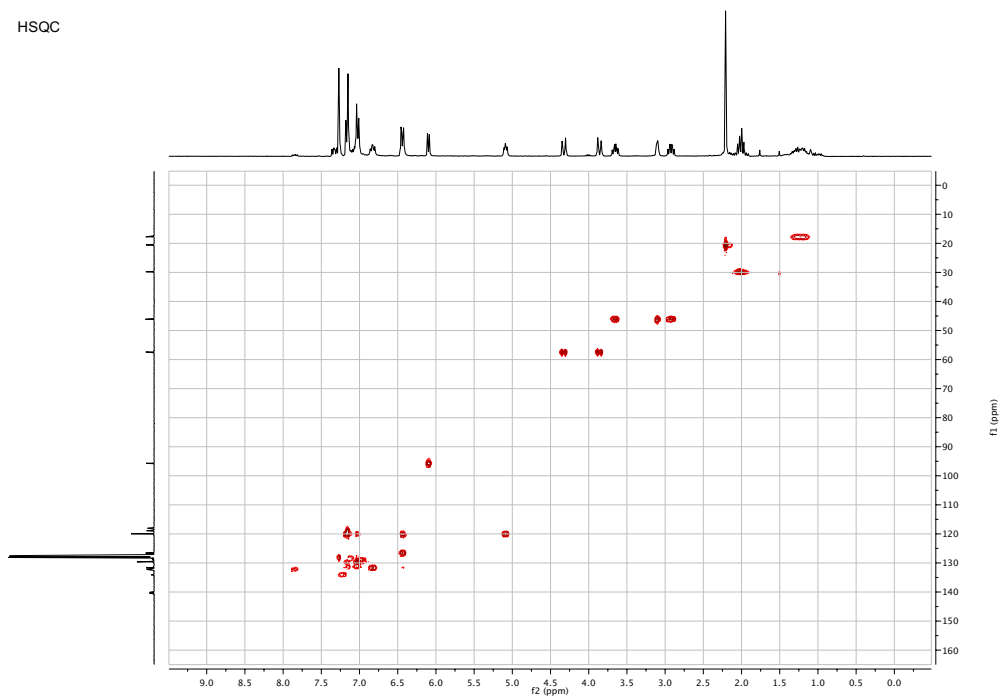
10ñ)

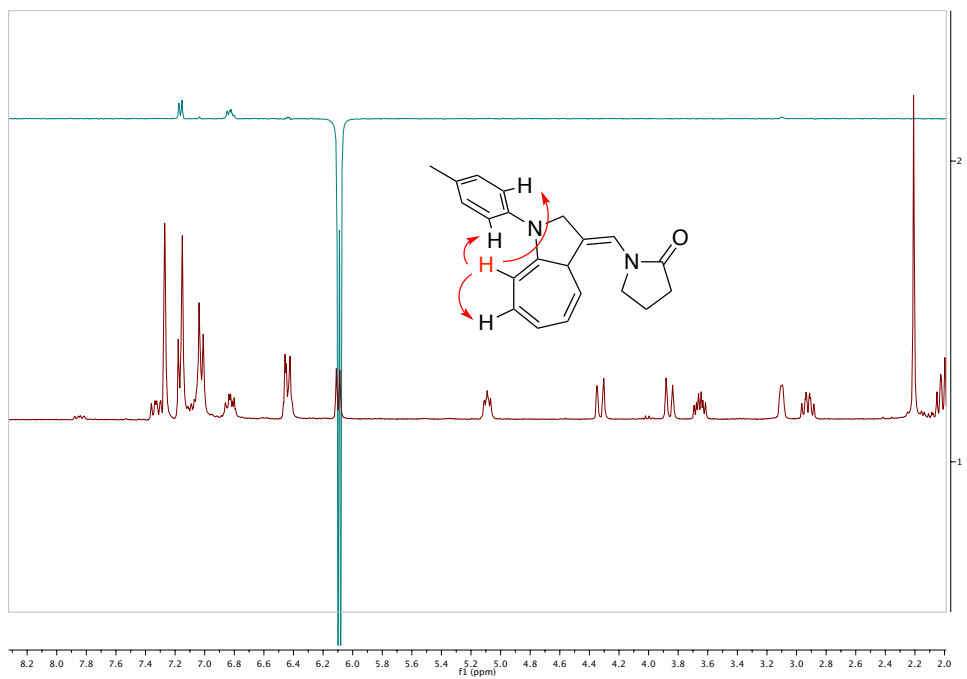
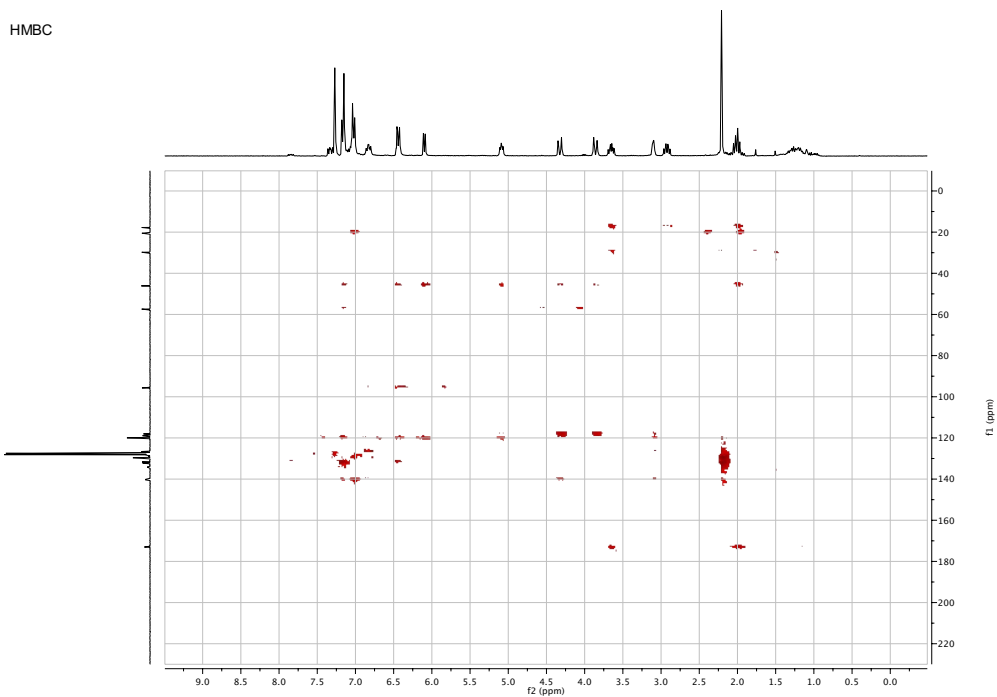


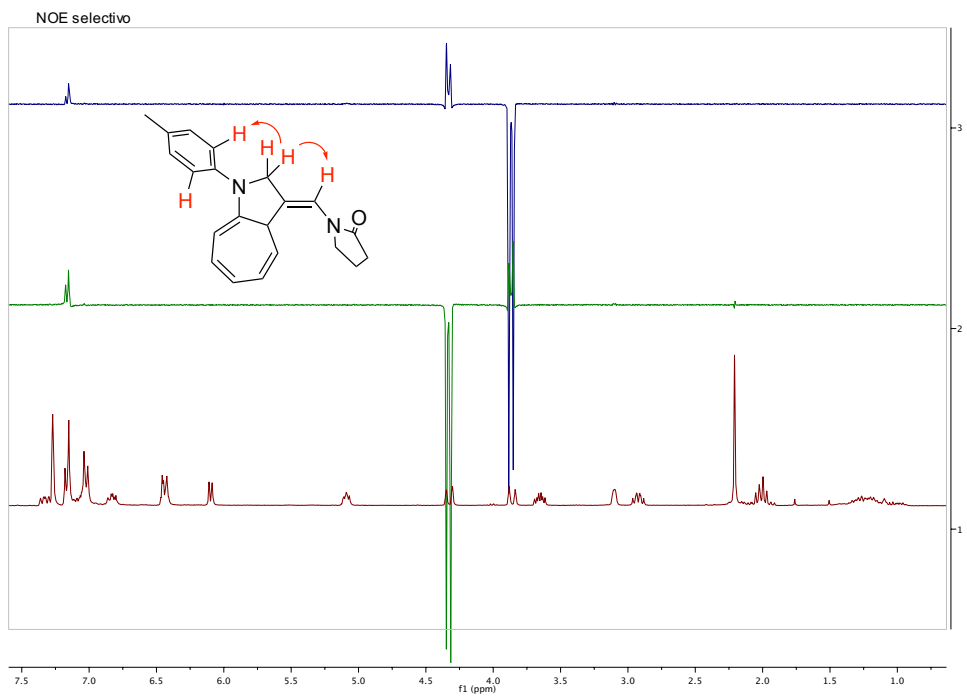
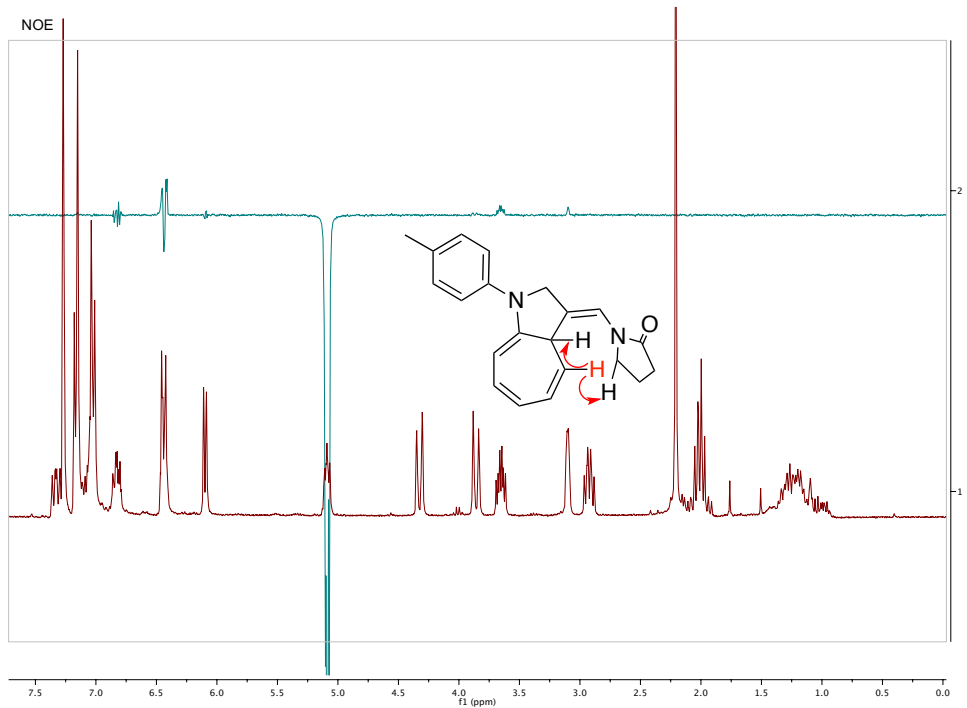
COSY

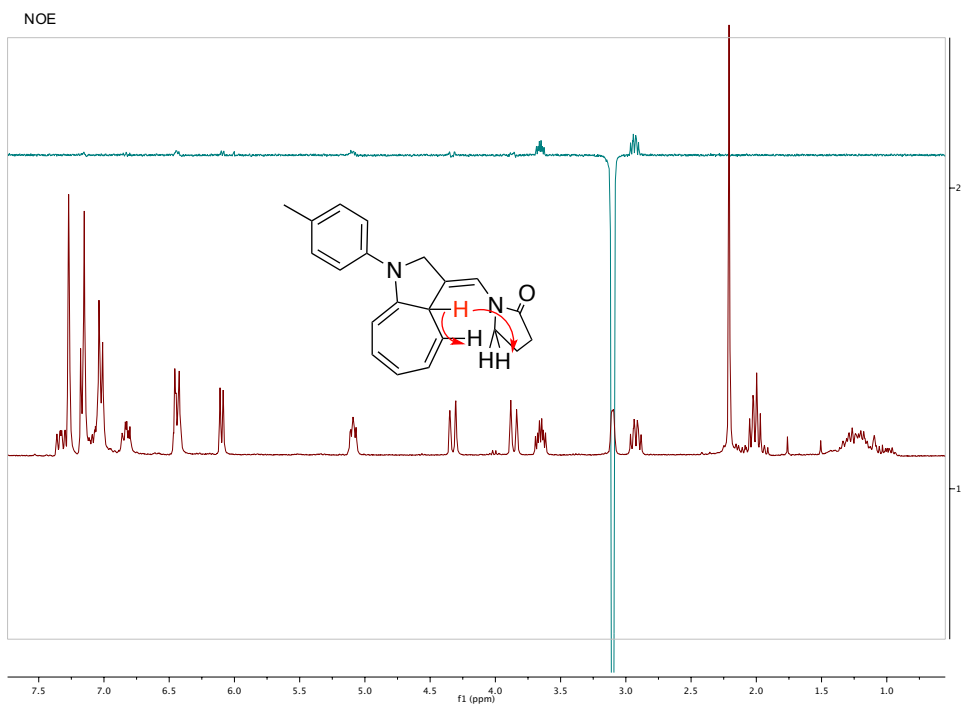
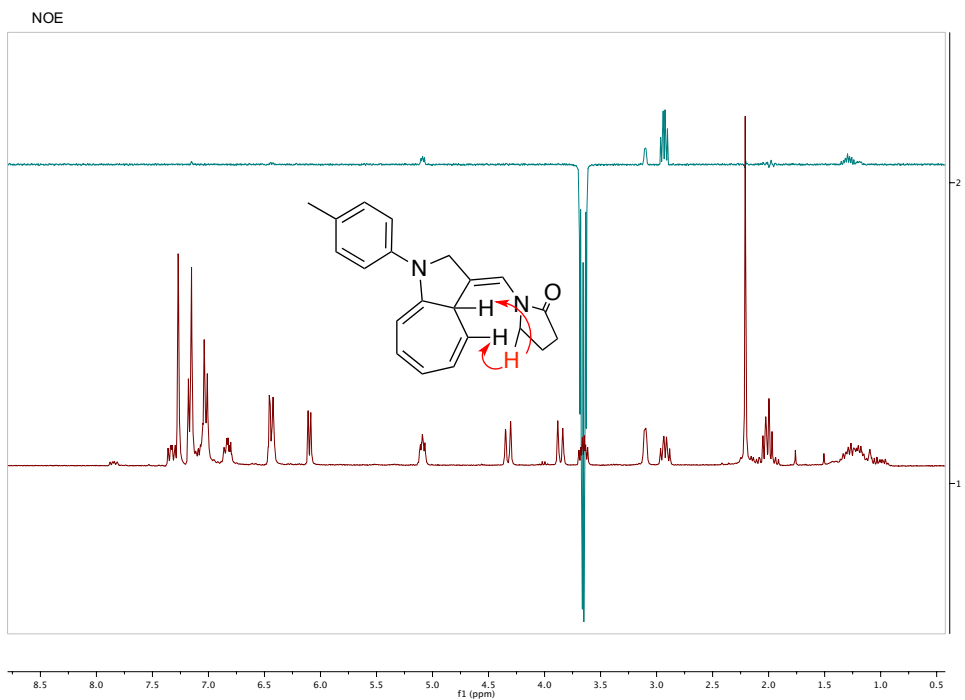


HSQC

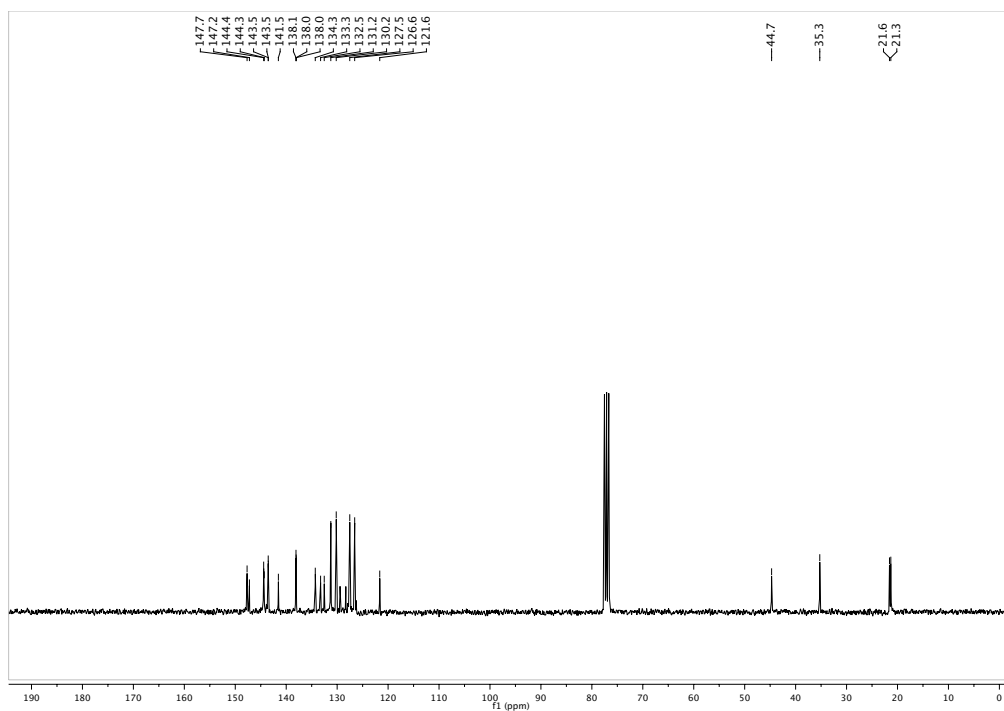
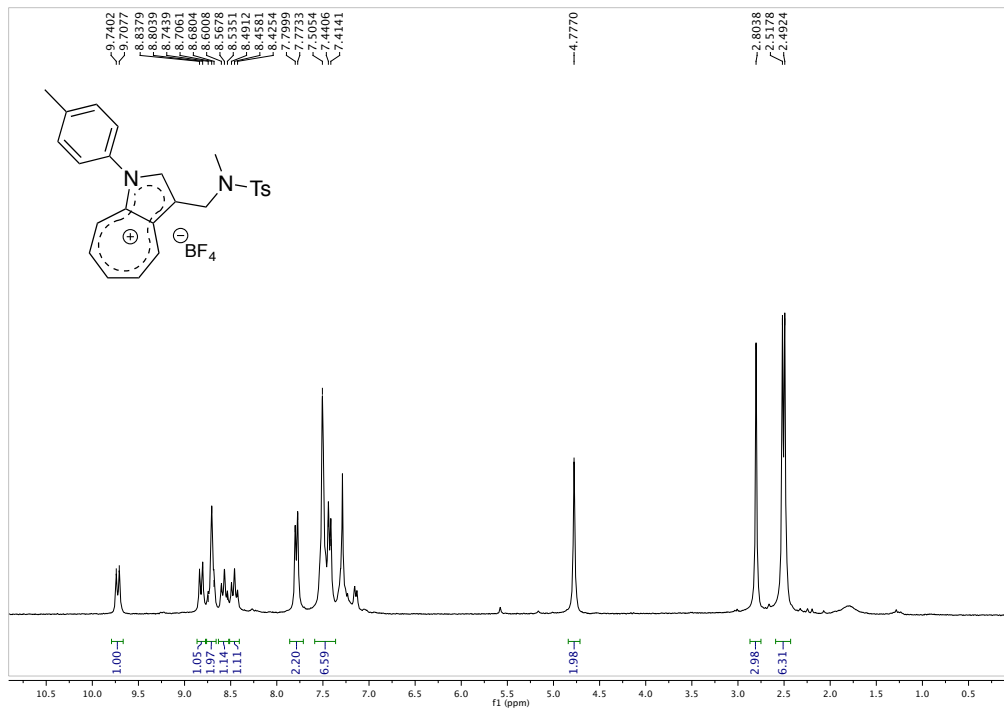


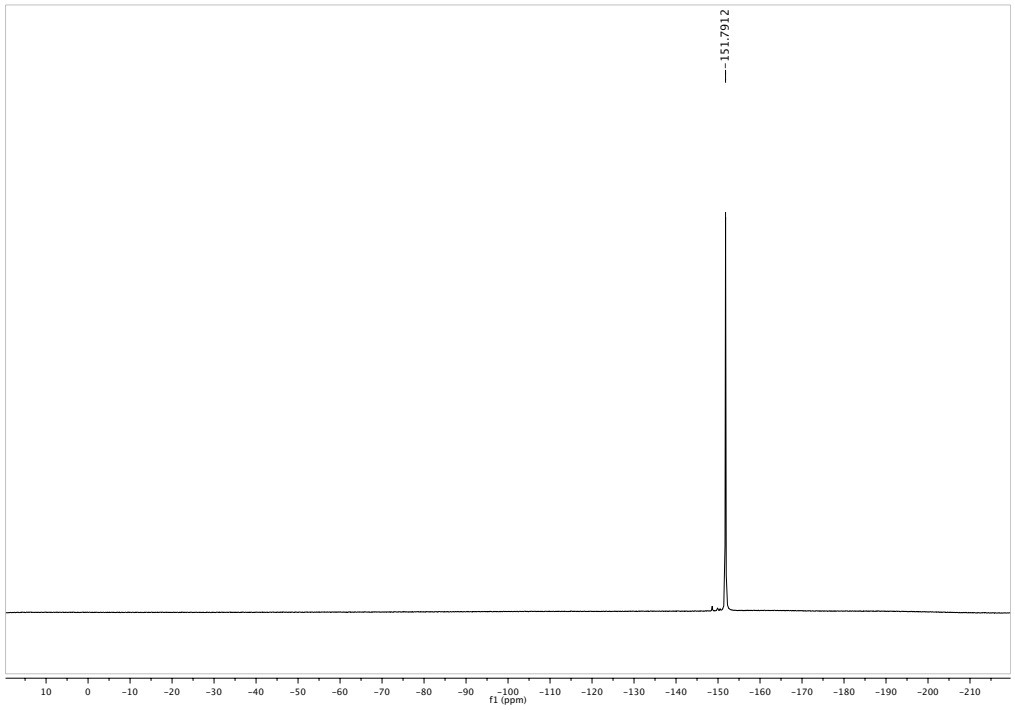




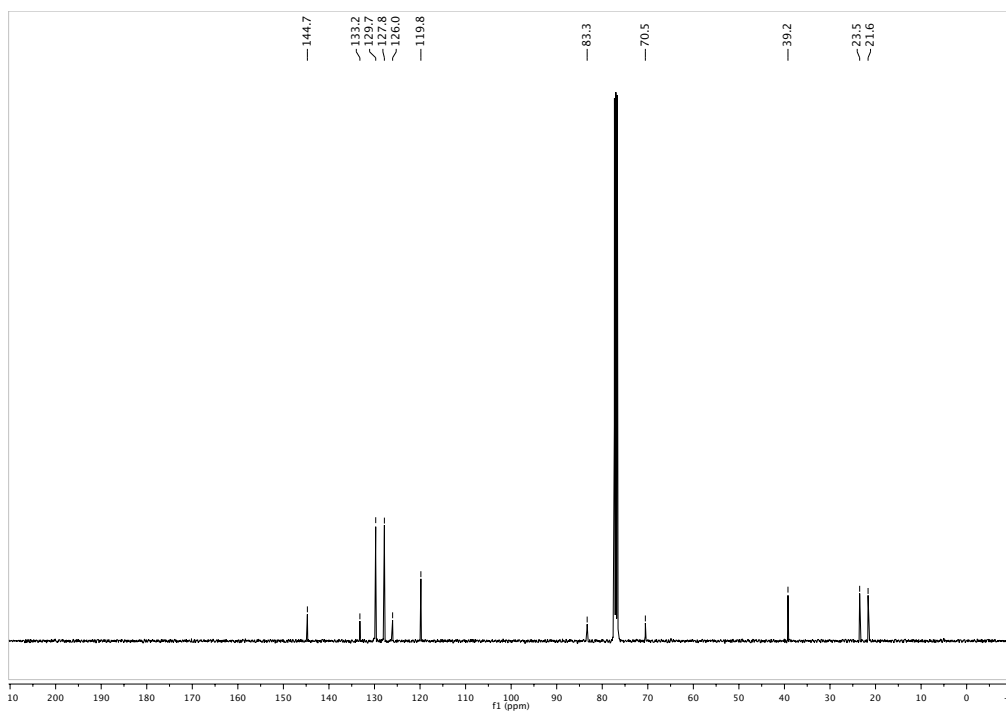
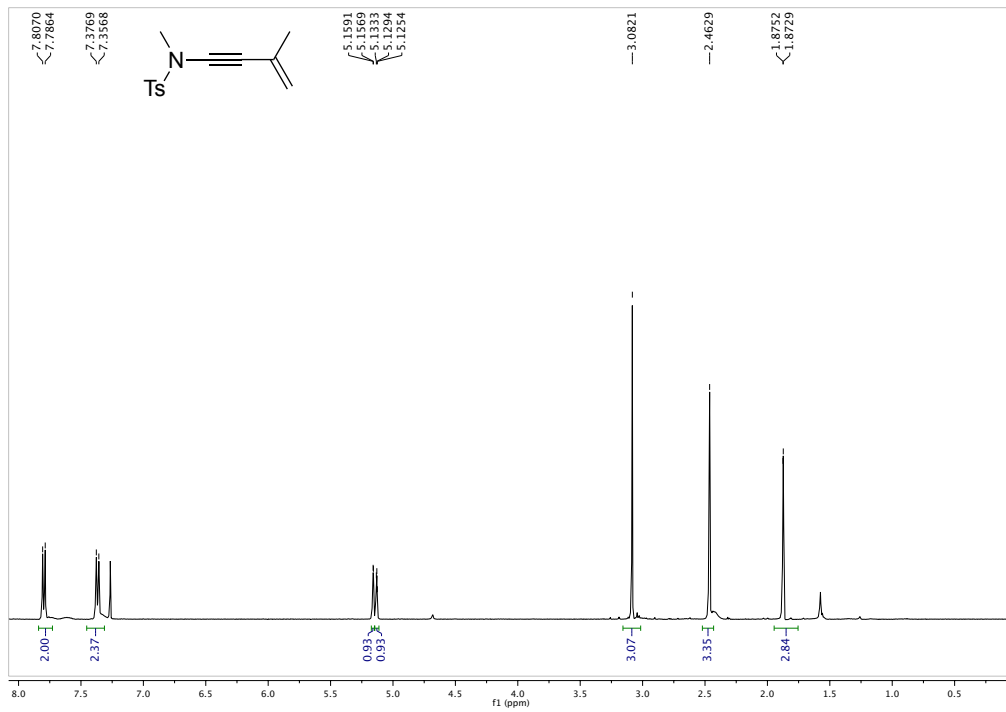


11)

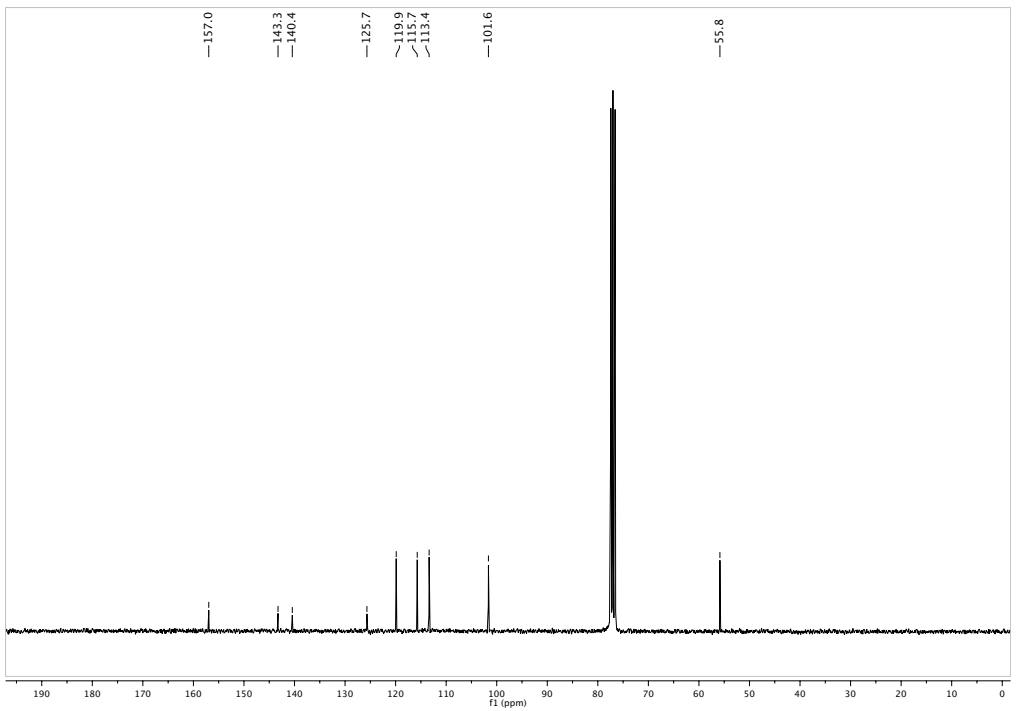
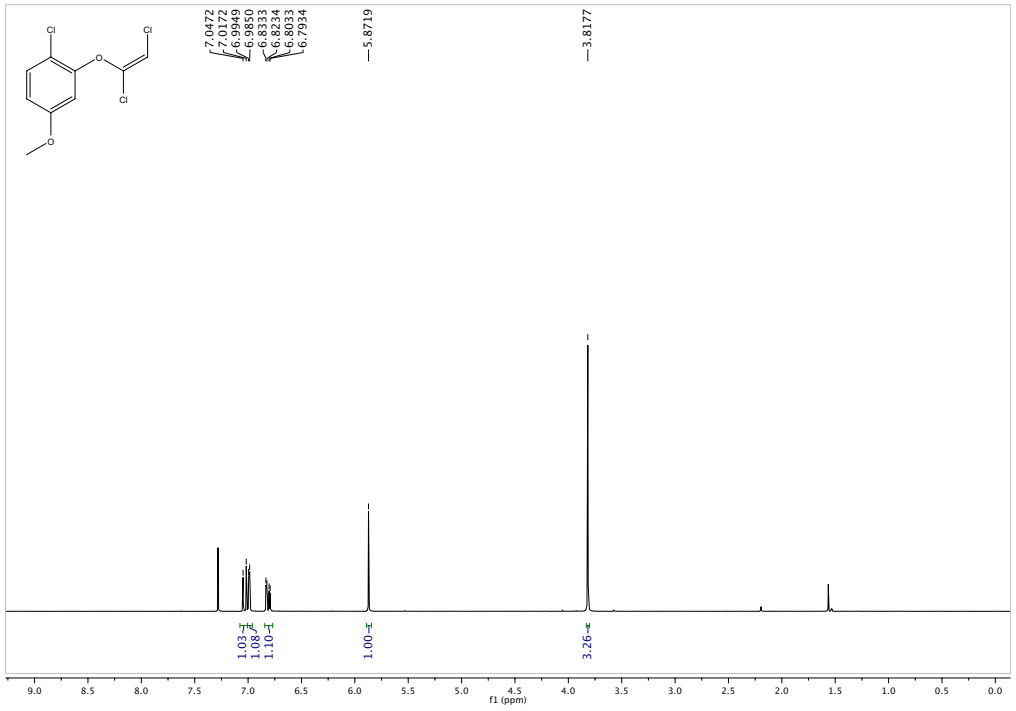




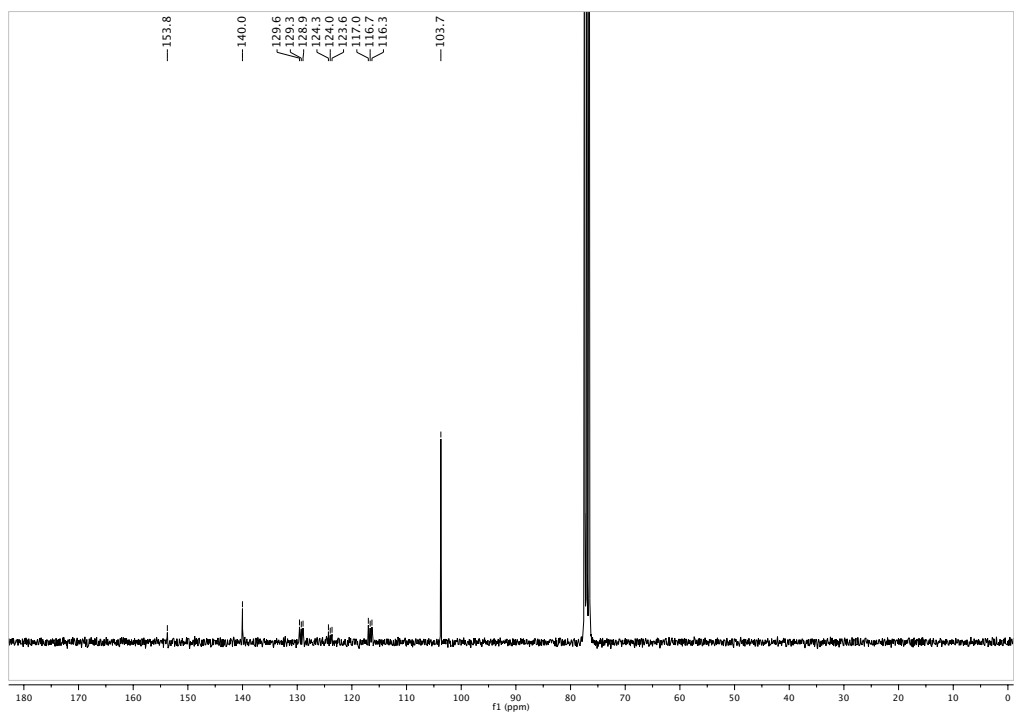
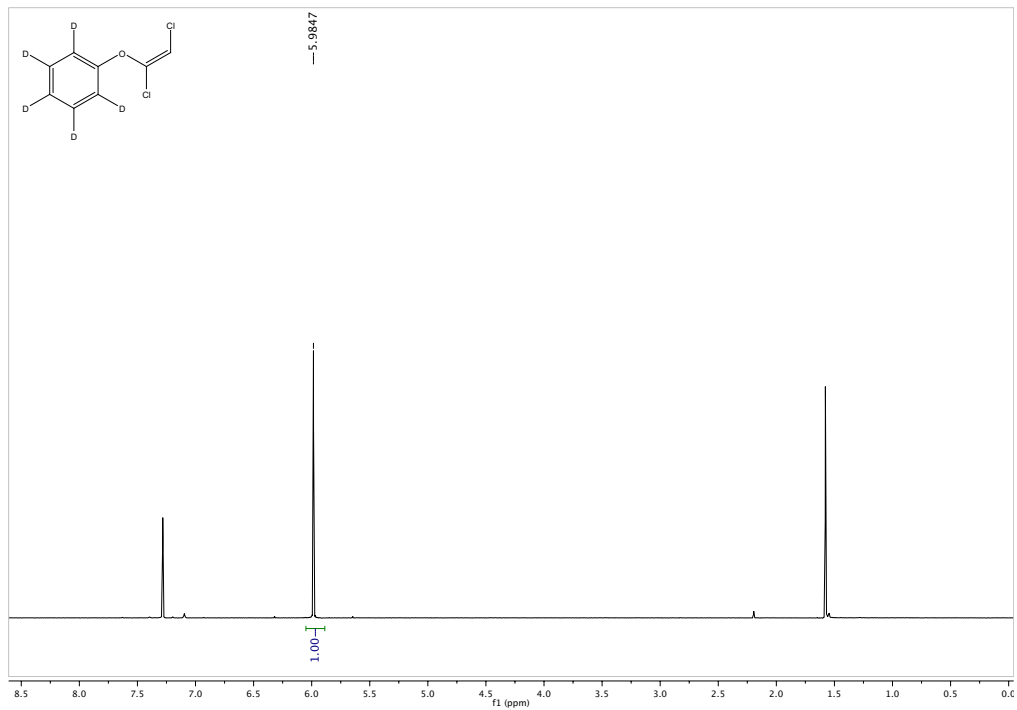
12c)



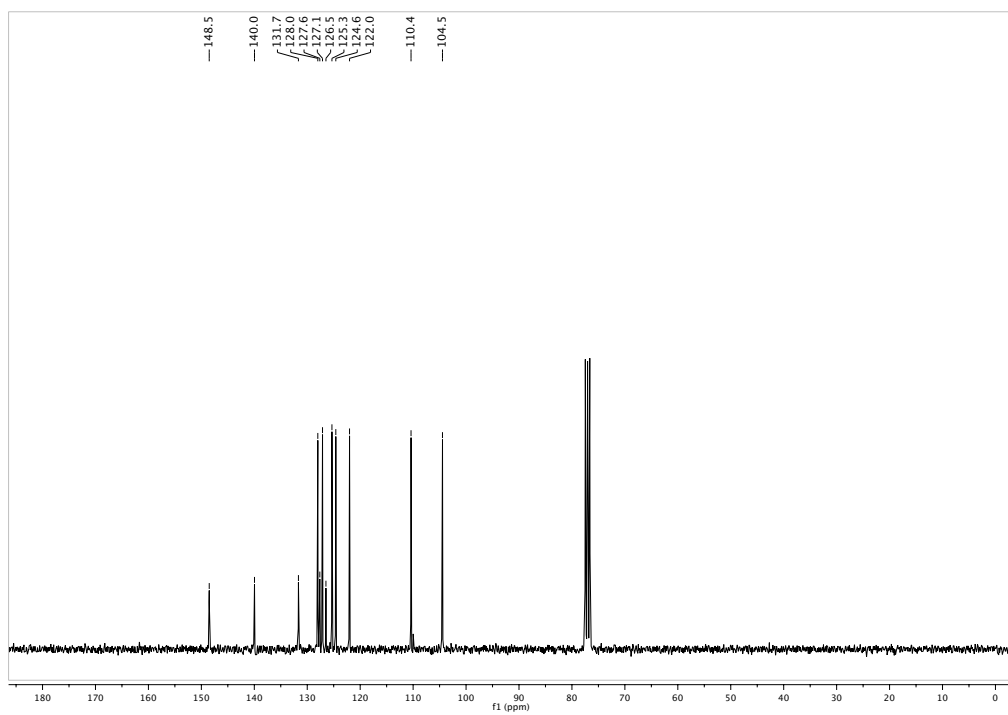
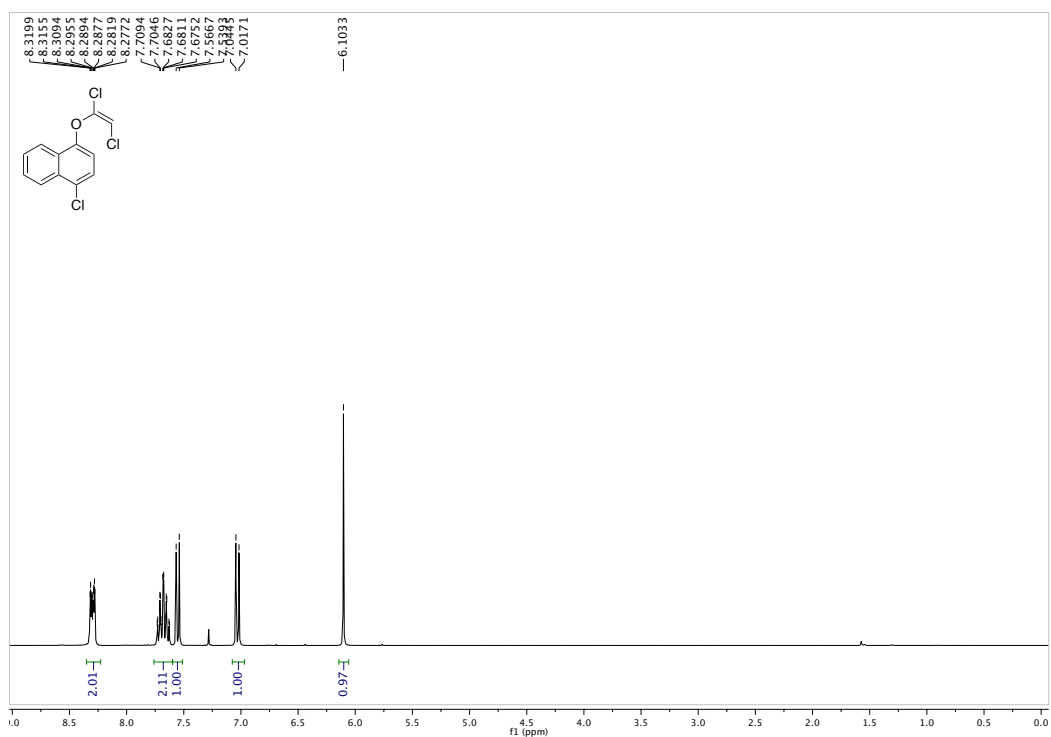
(E)-1-cloro-2-((1,2-diclorovinil)oxi)-4-metoxibenceno



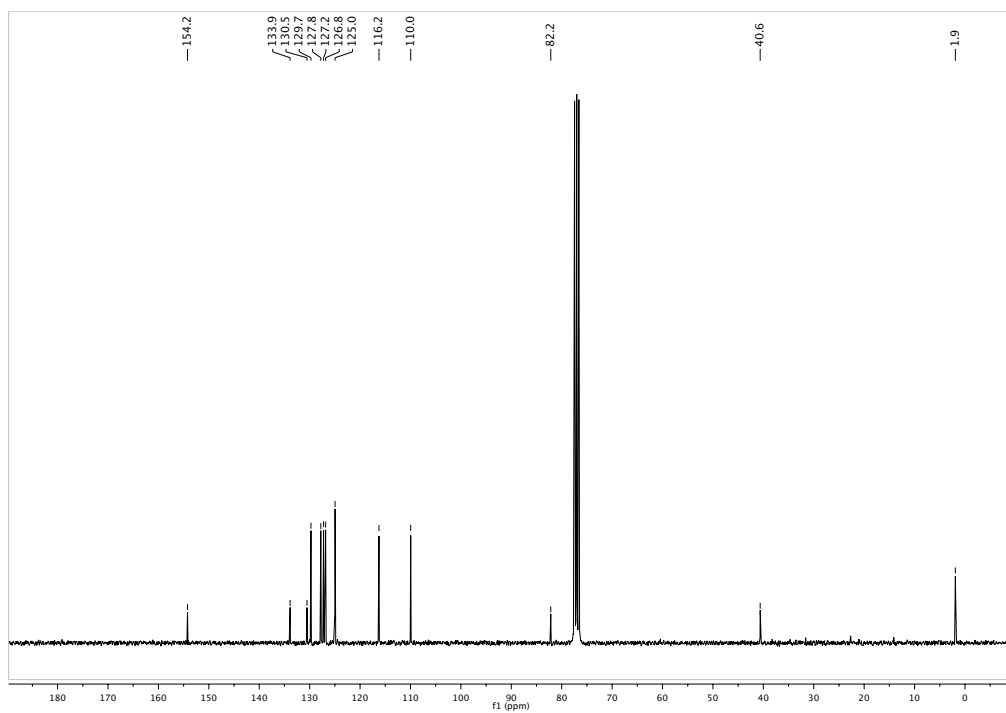
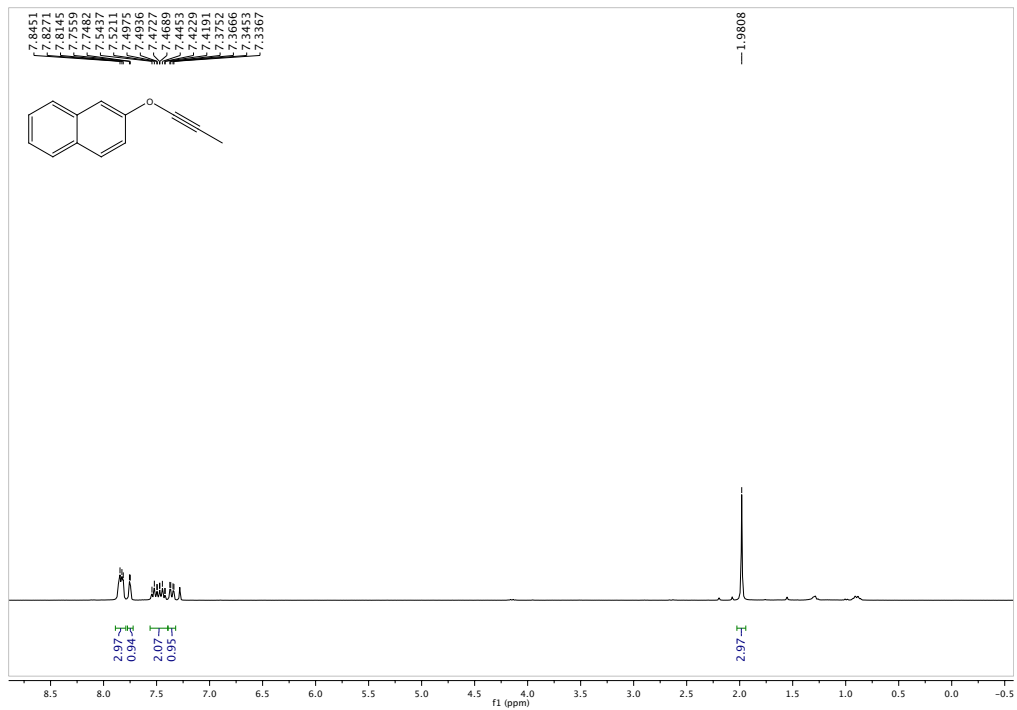
(E)-1-((1,2-diclorovinil)oxi)benzeno-2,3,4,5,6-*d*₅ (98 atom % D)



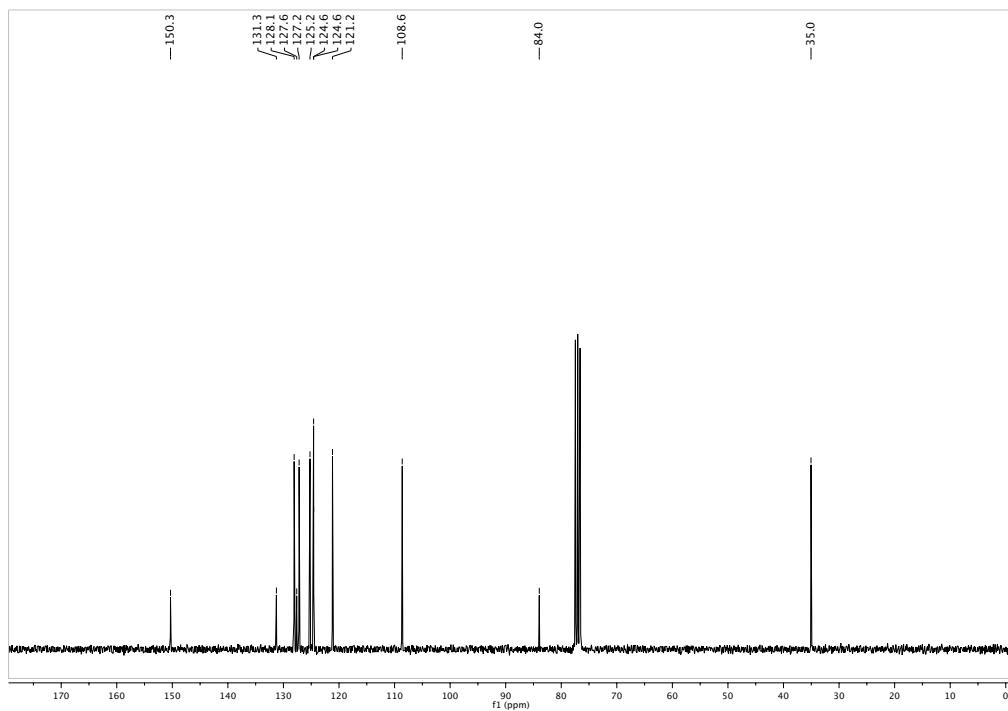
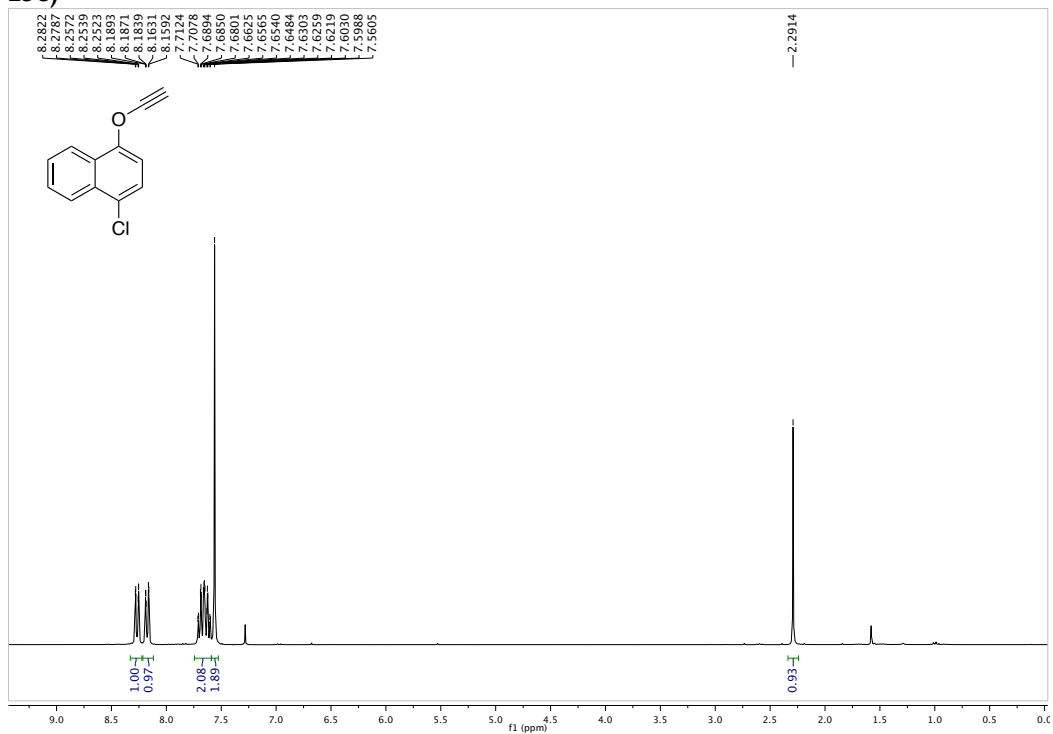
(E)-1-cloro-4-((1,2-diclorovinil)oxi)naftaleno



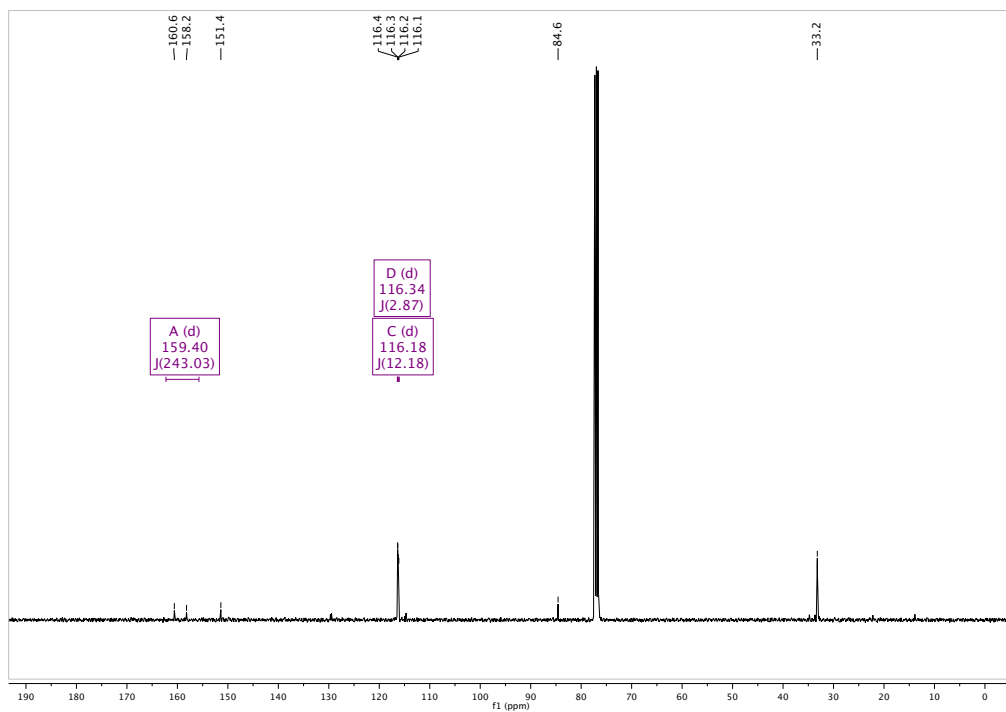
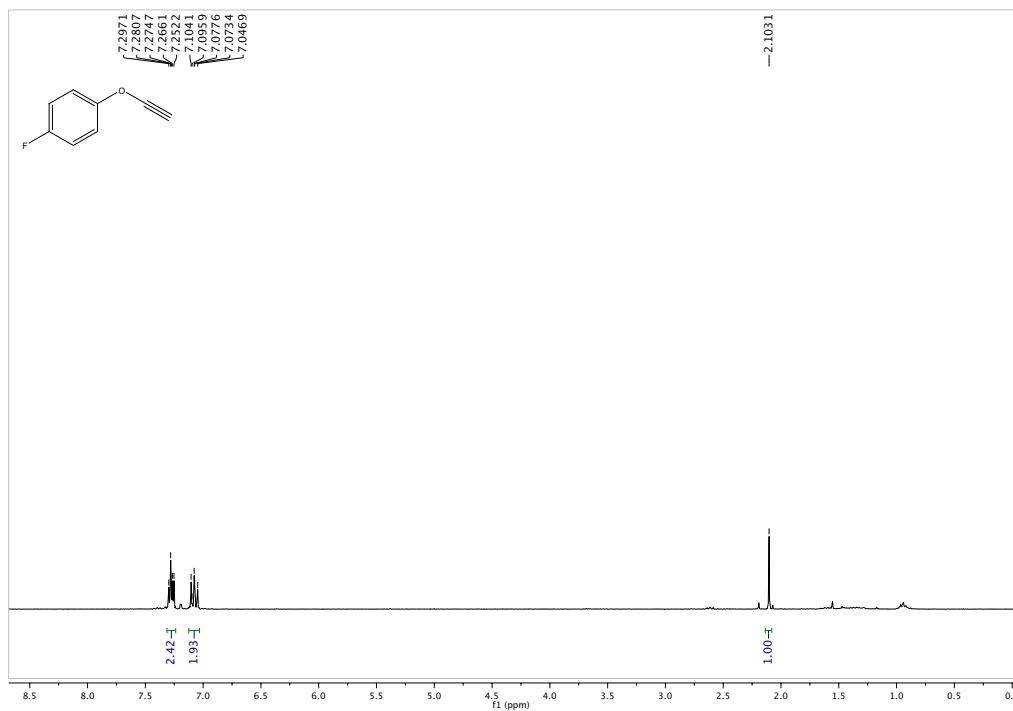
13a)



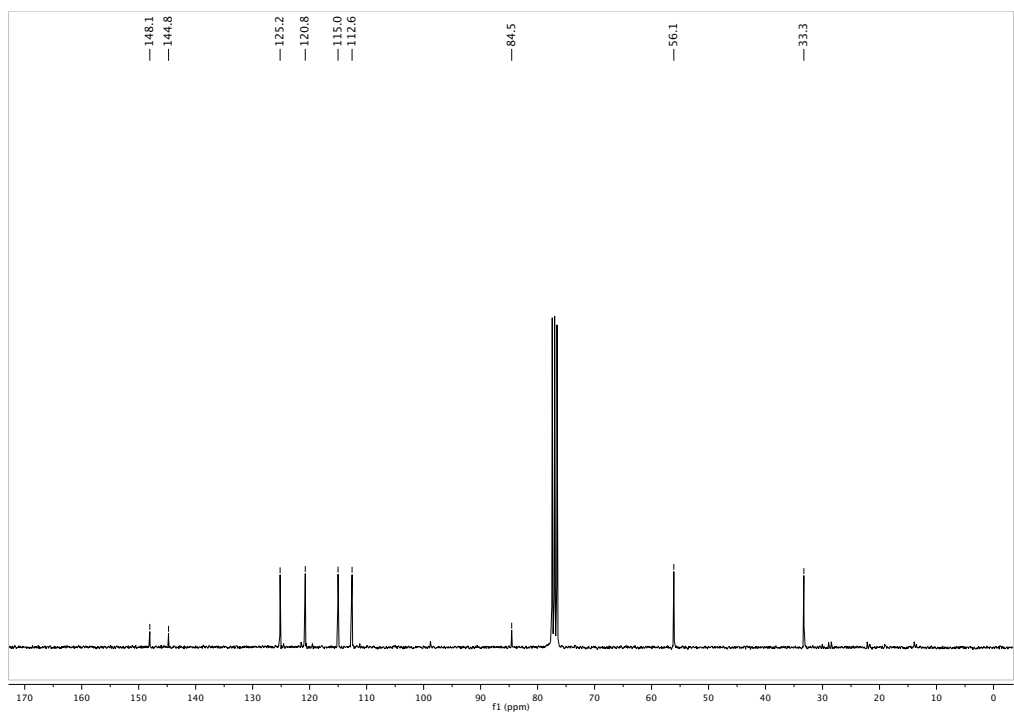
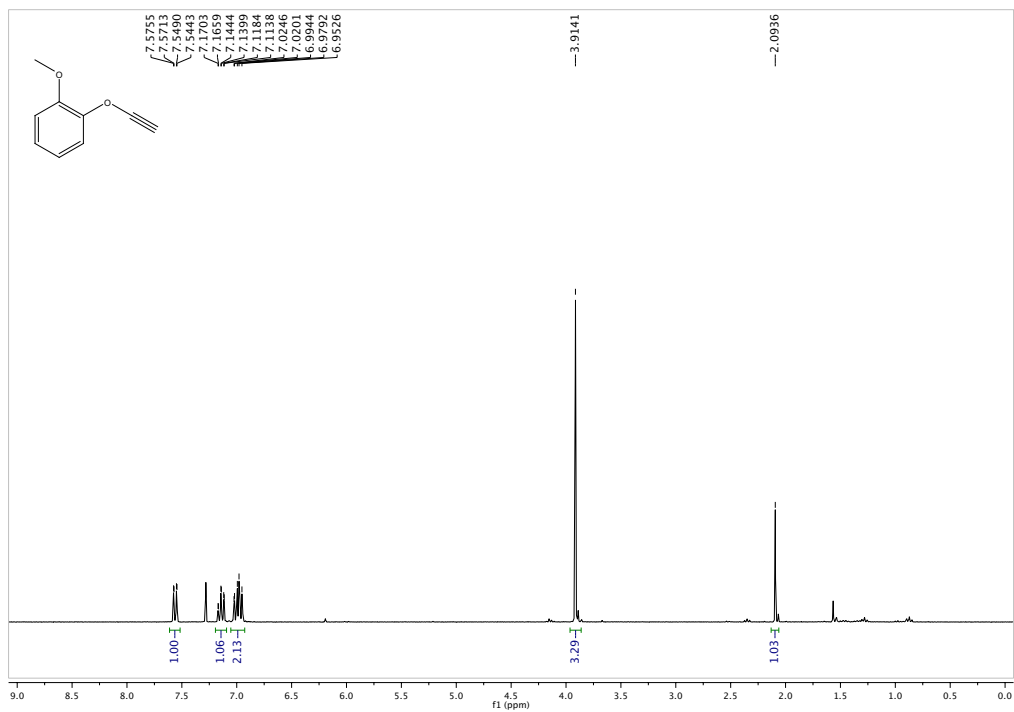
13e)



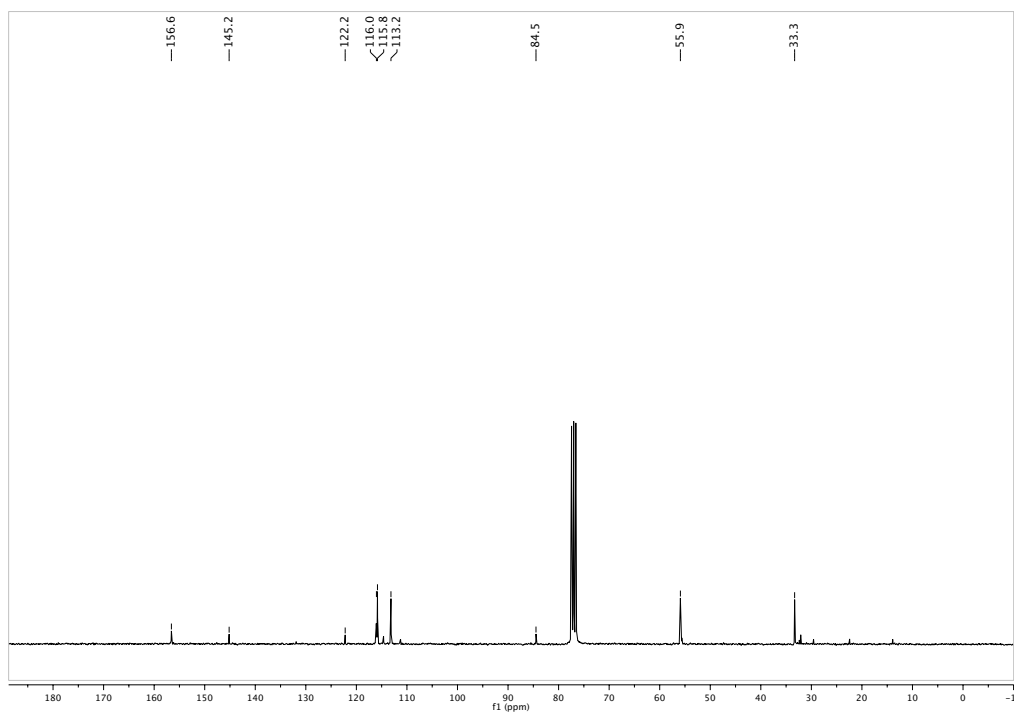
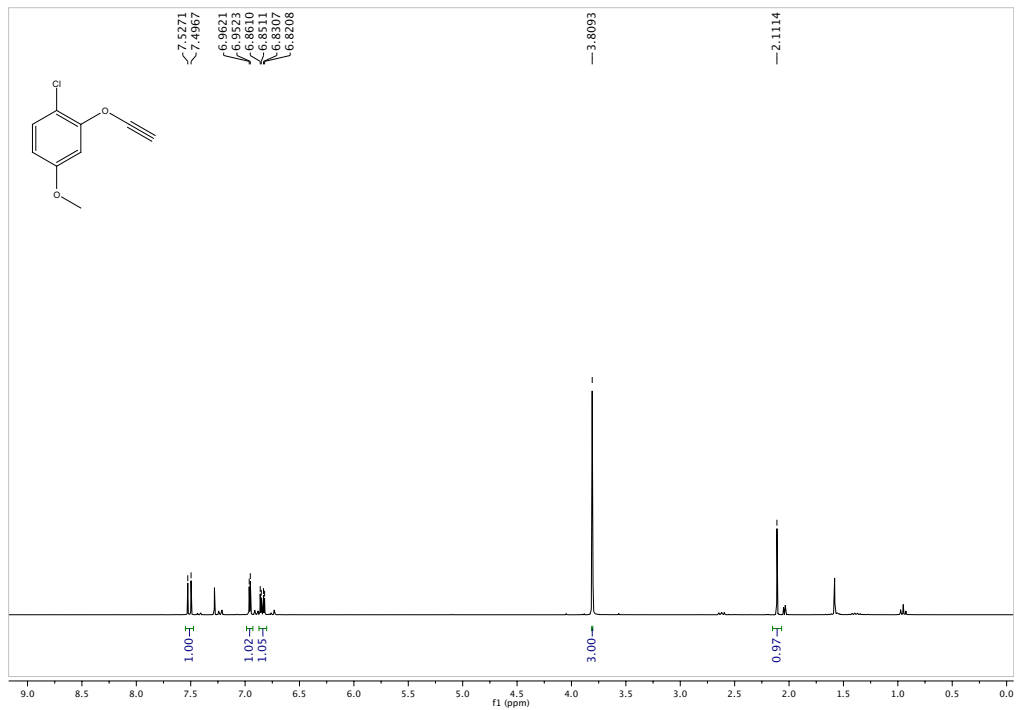
Anexo I: Espectros de resonancia magnética nuclear



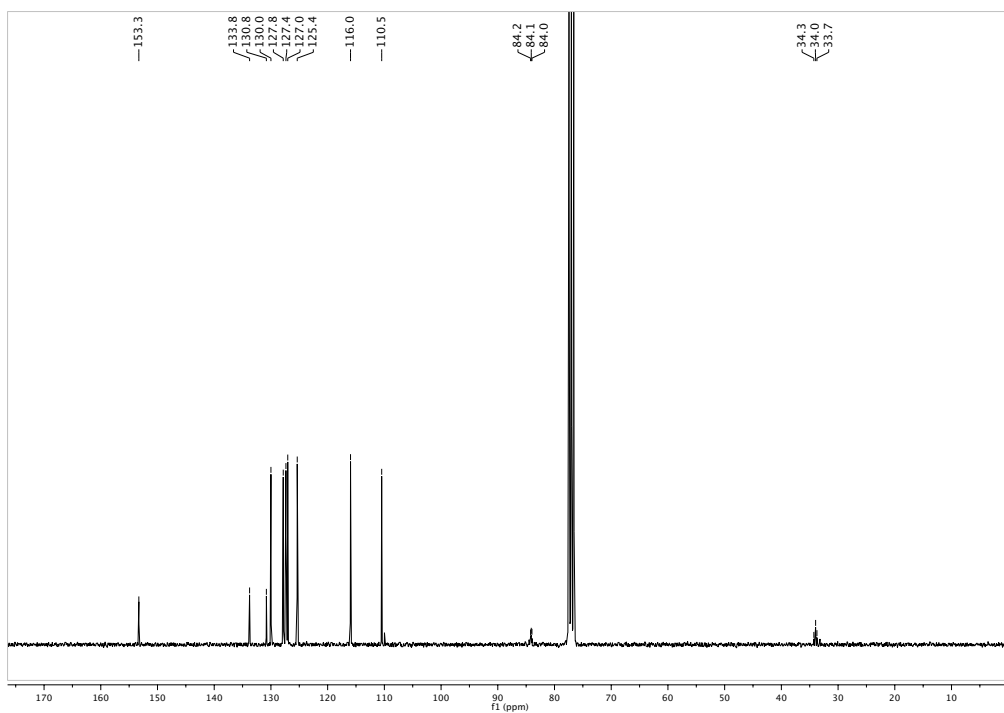
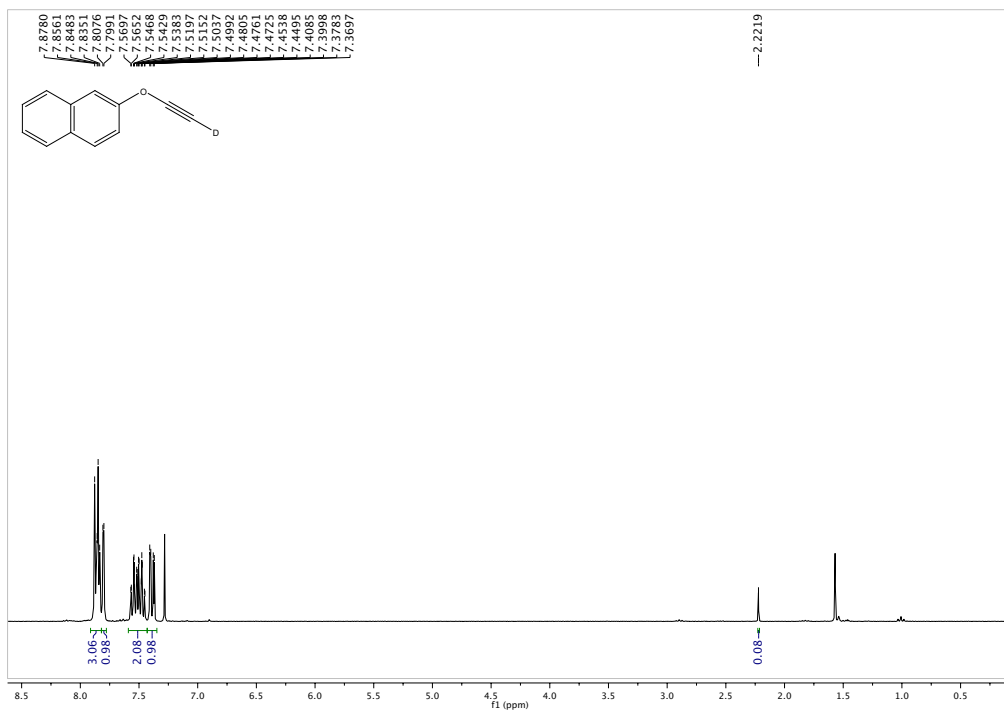
13j)



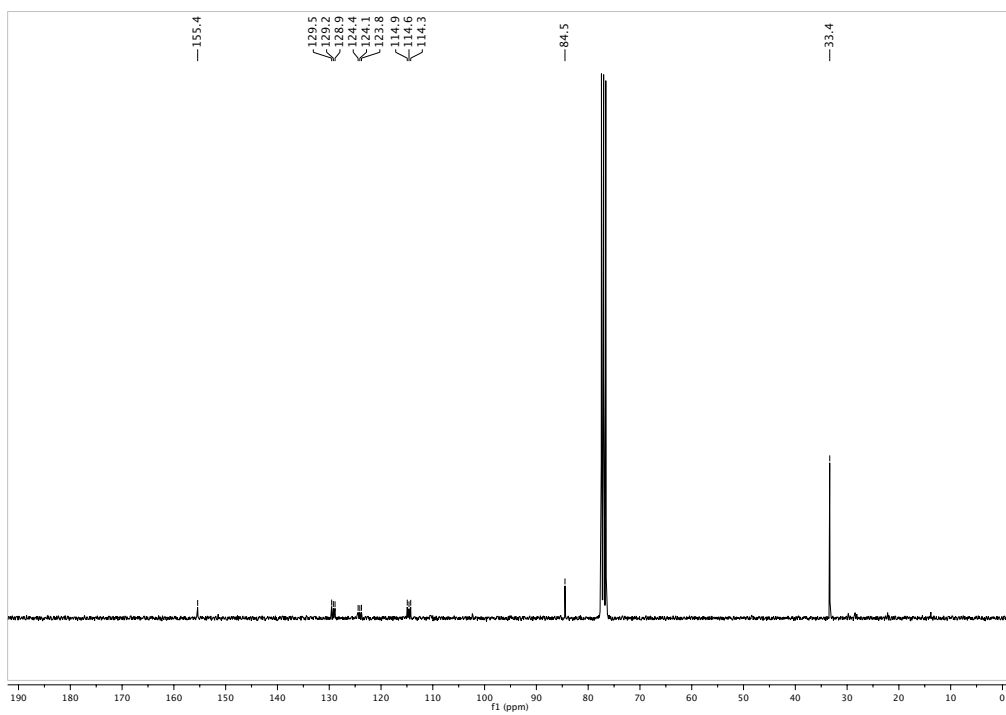
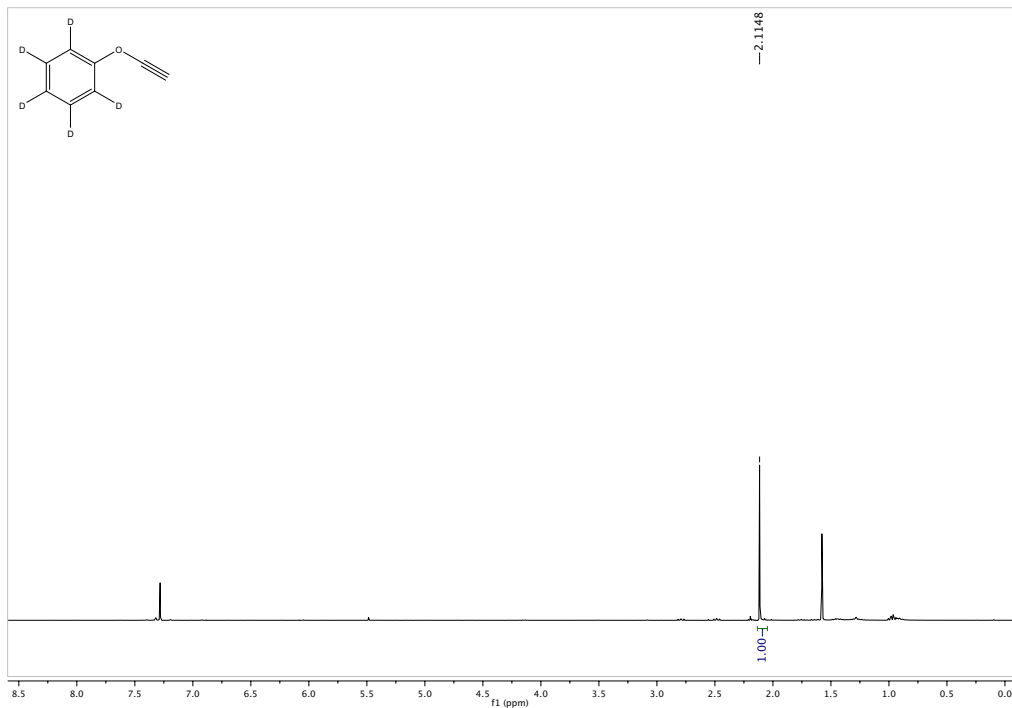
131)



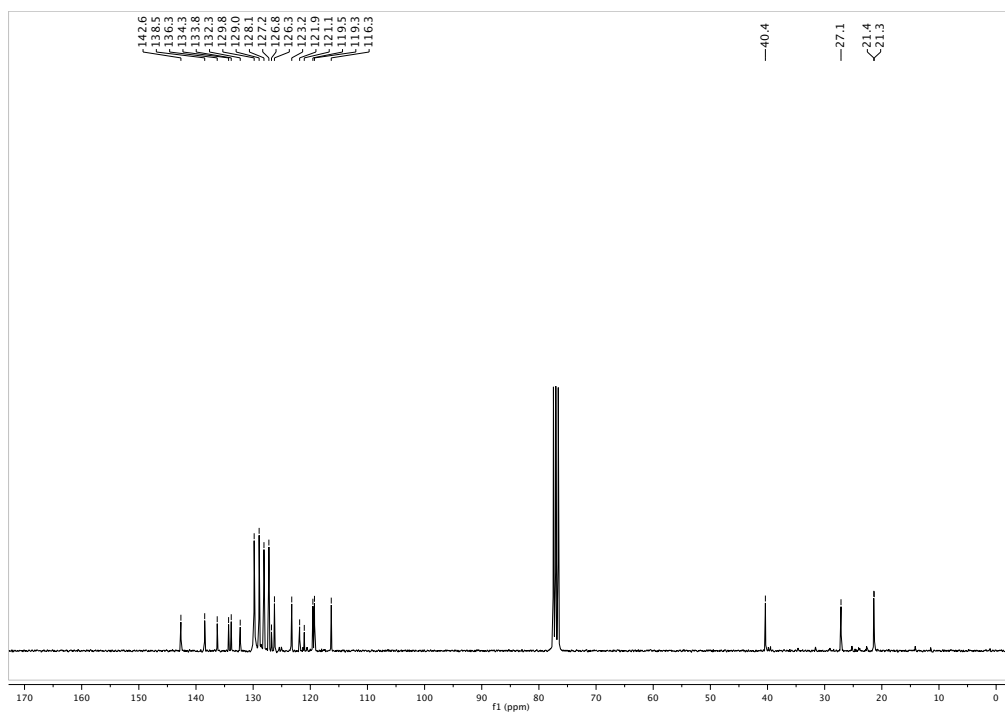
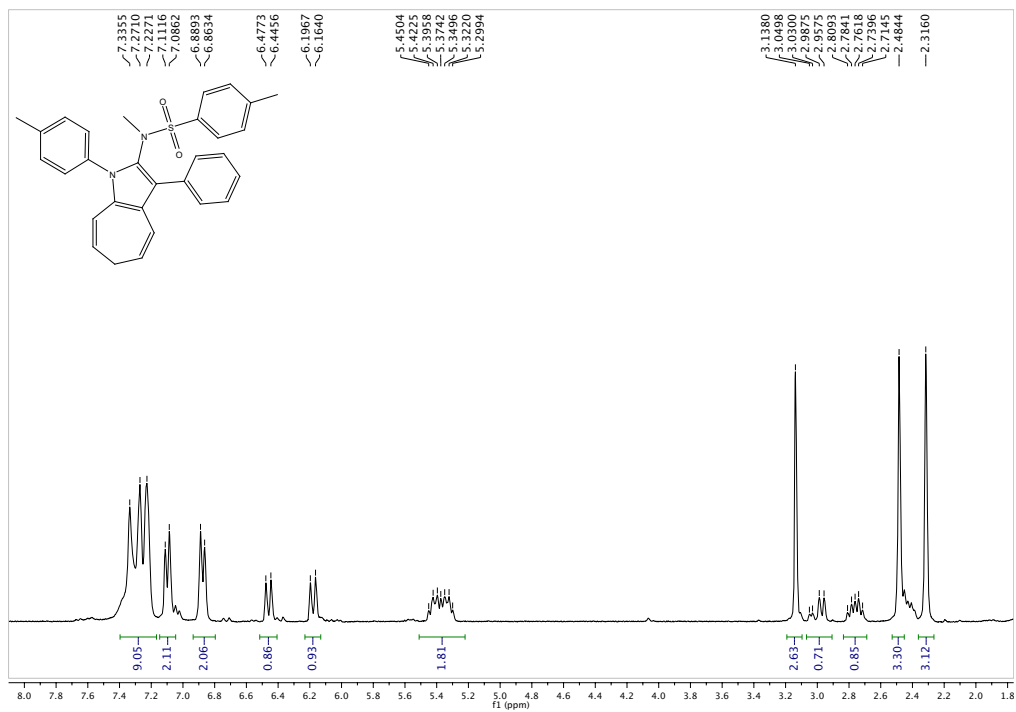
13c-d₁)

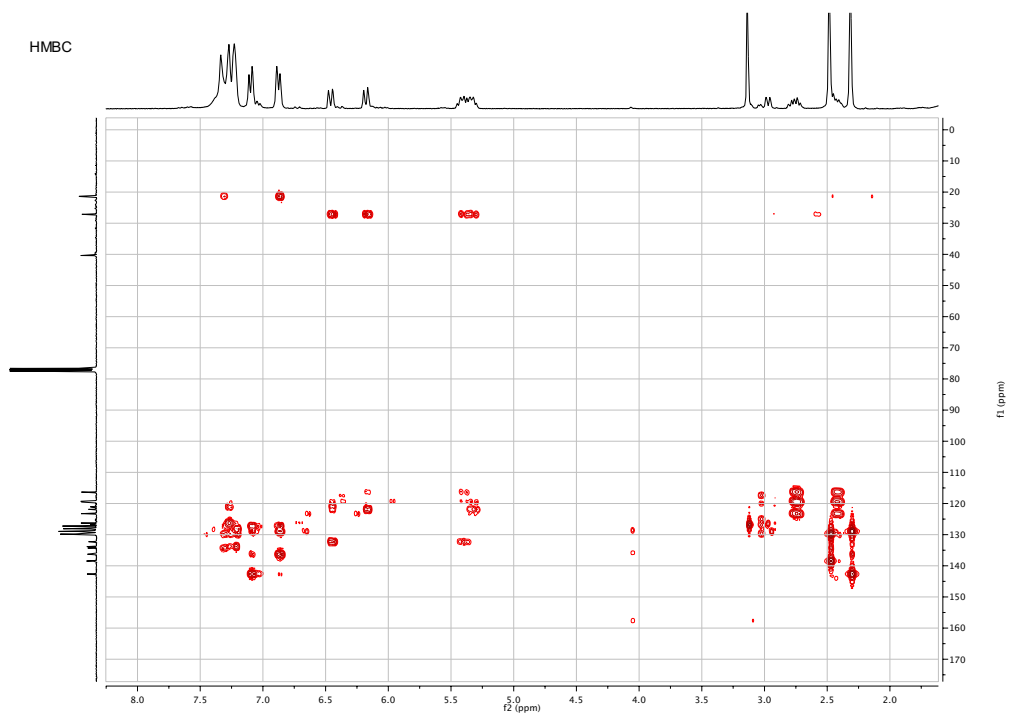
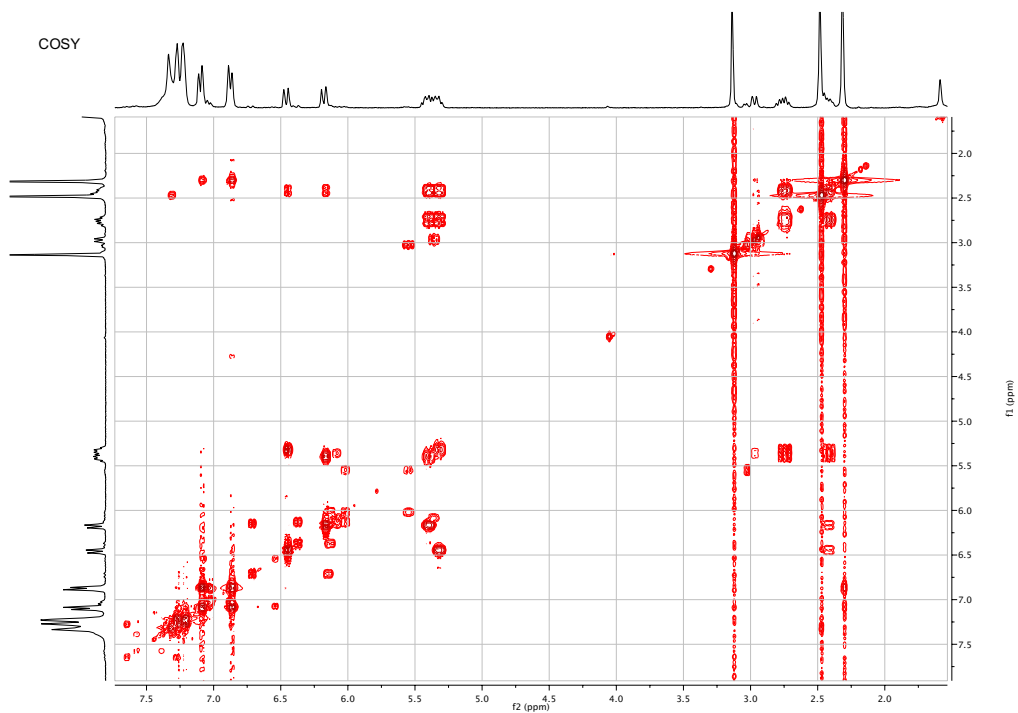


13f-d₂)

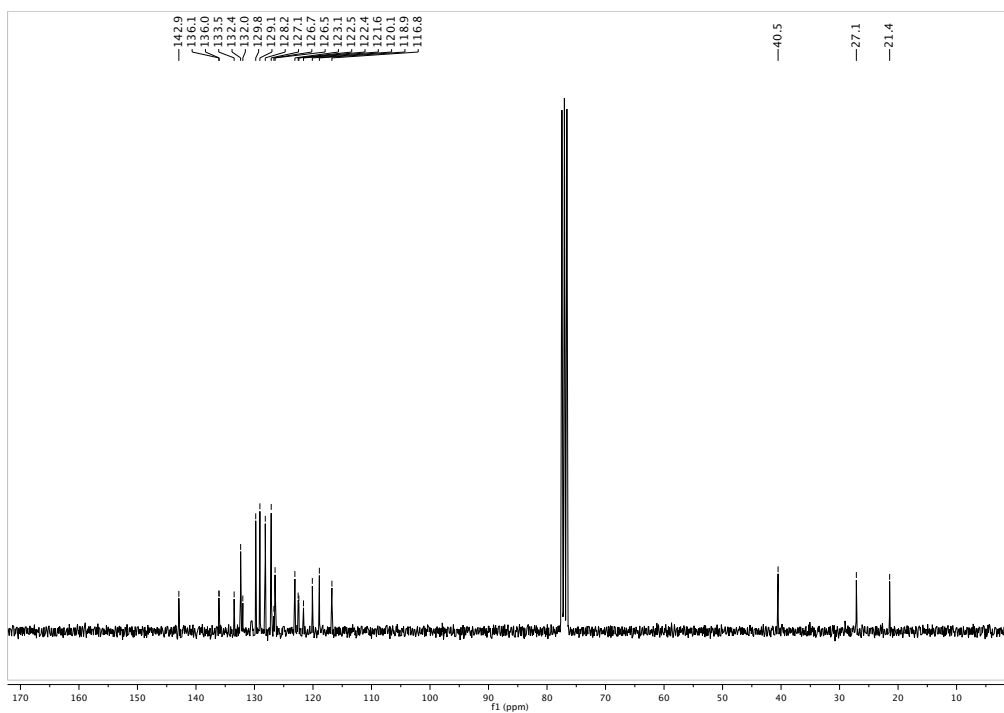
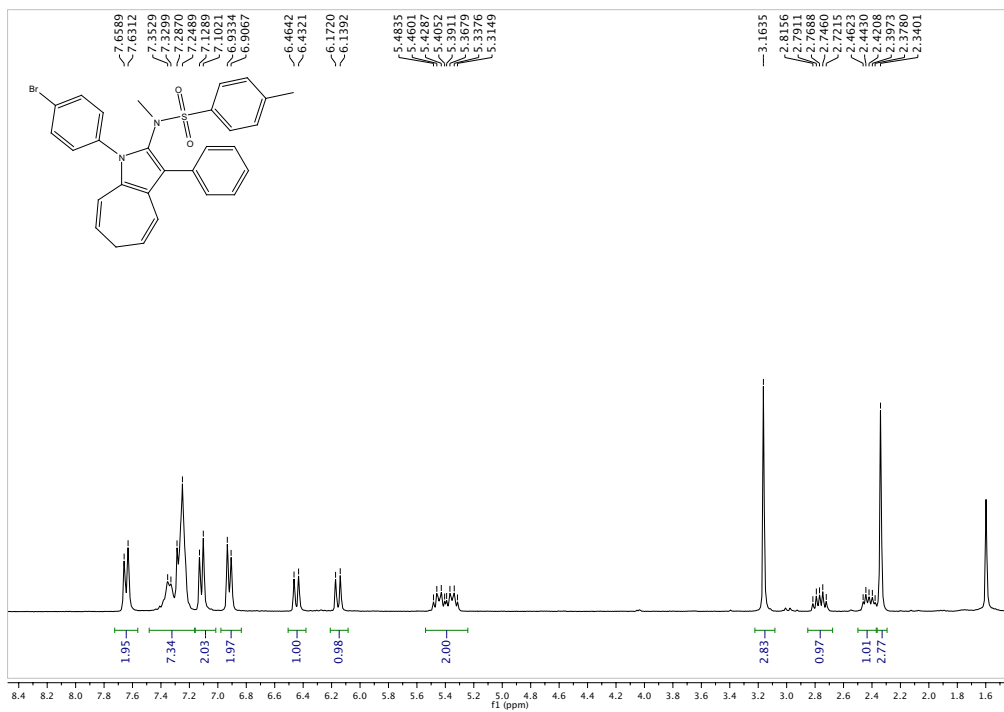


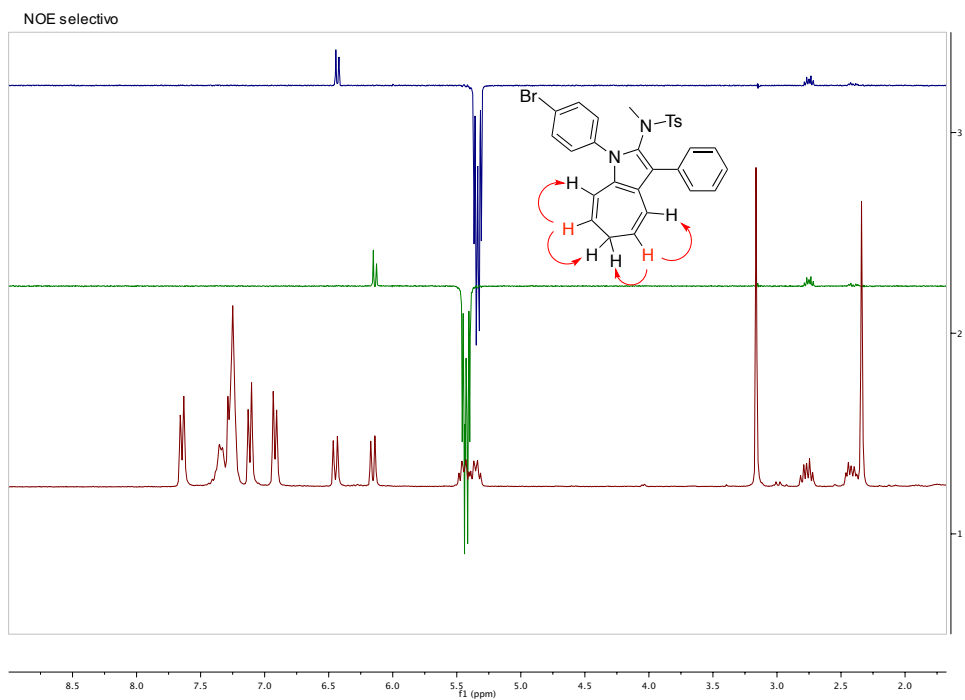
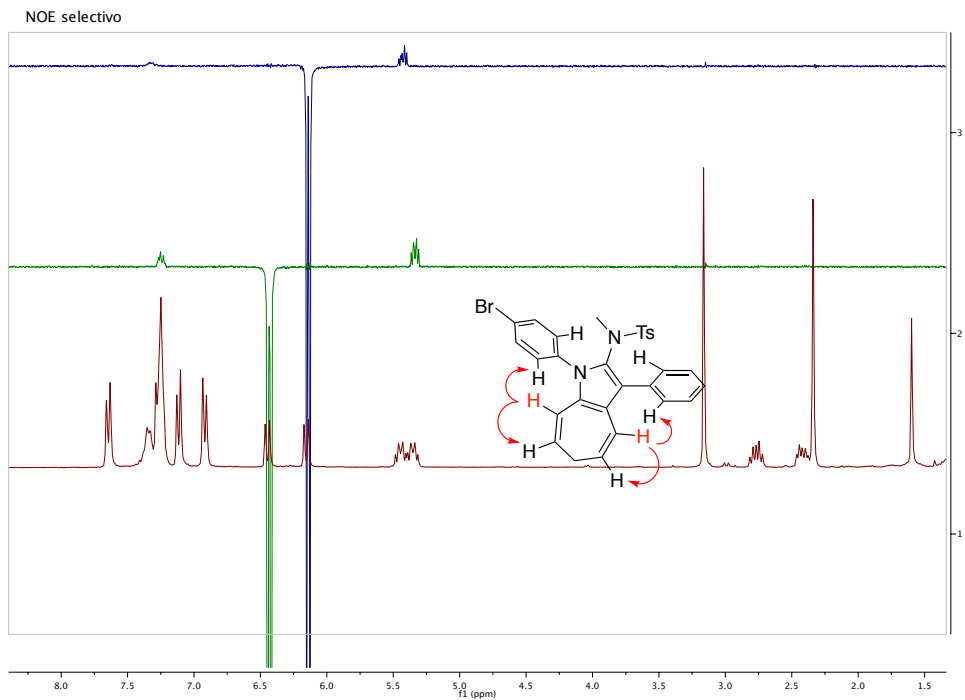
14a)

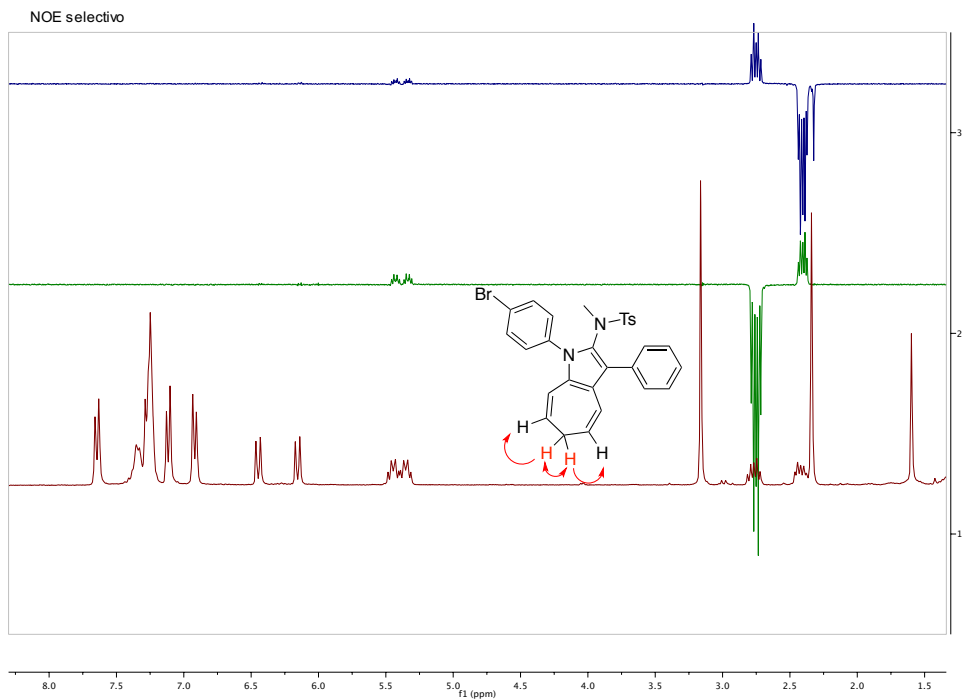




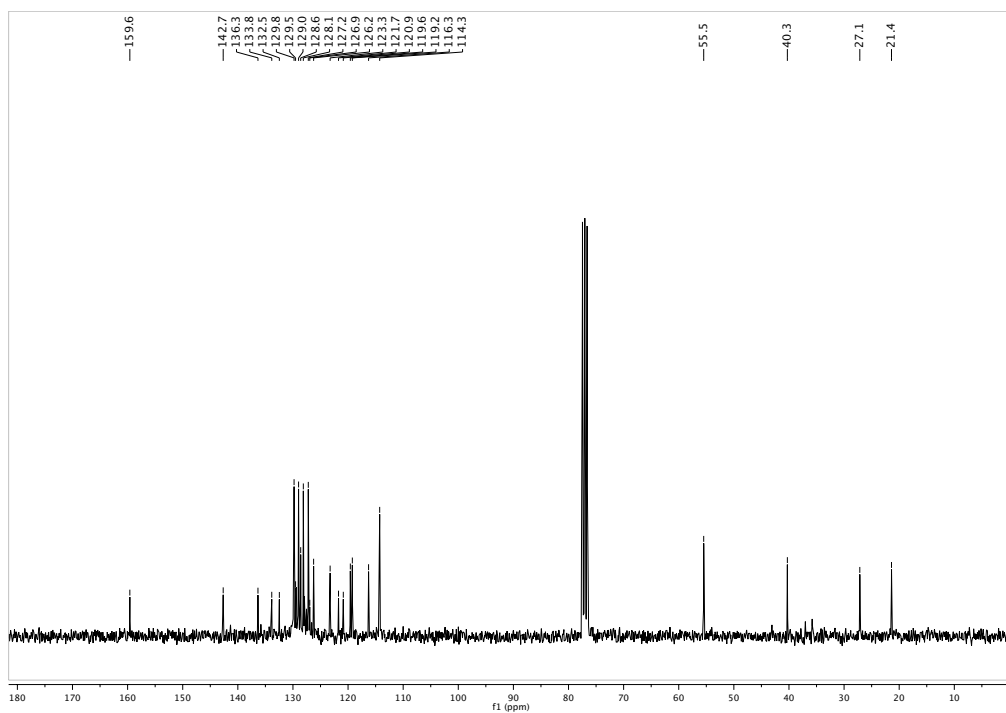
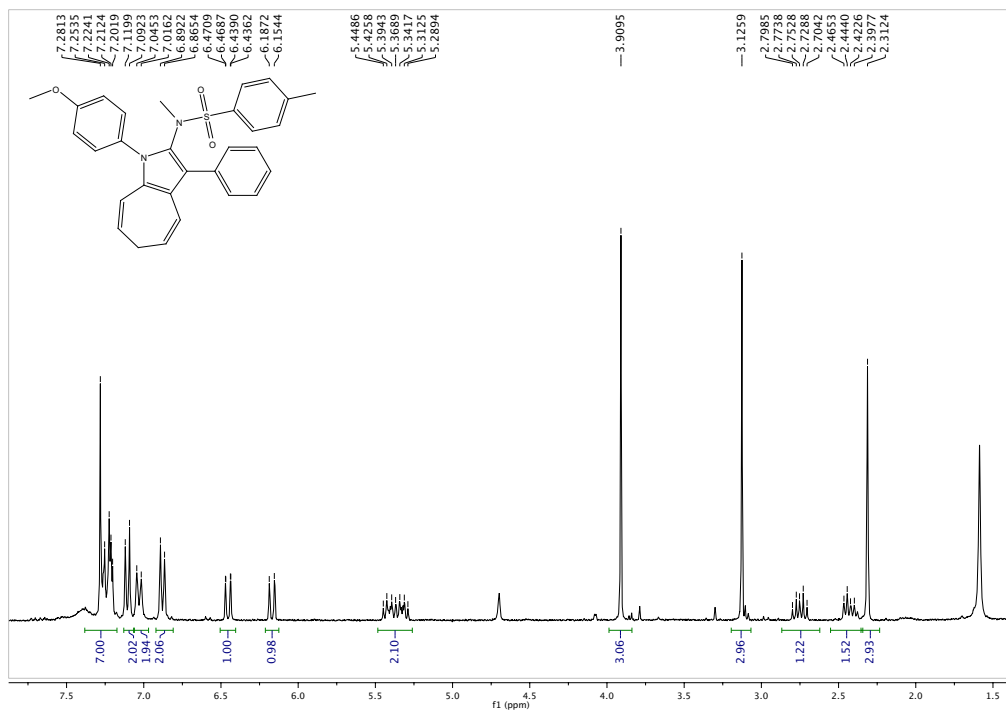
14b)



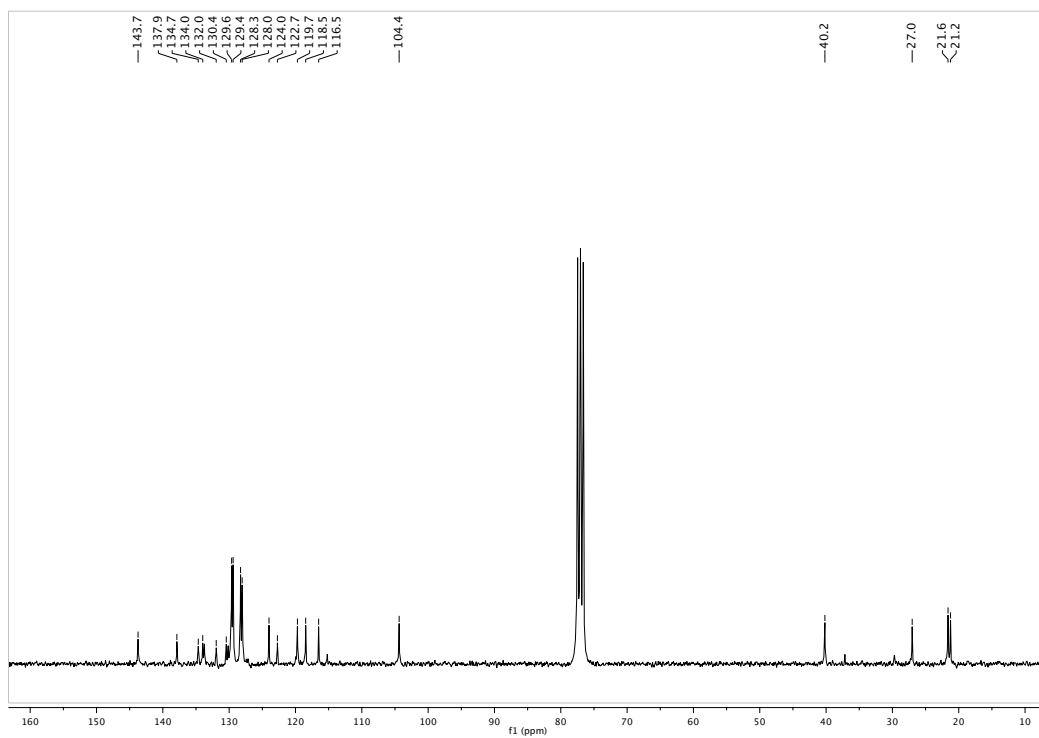
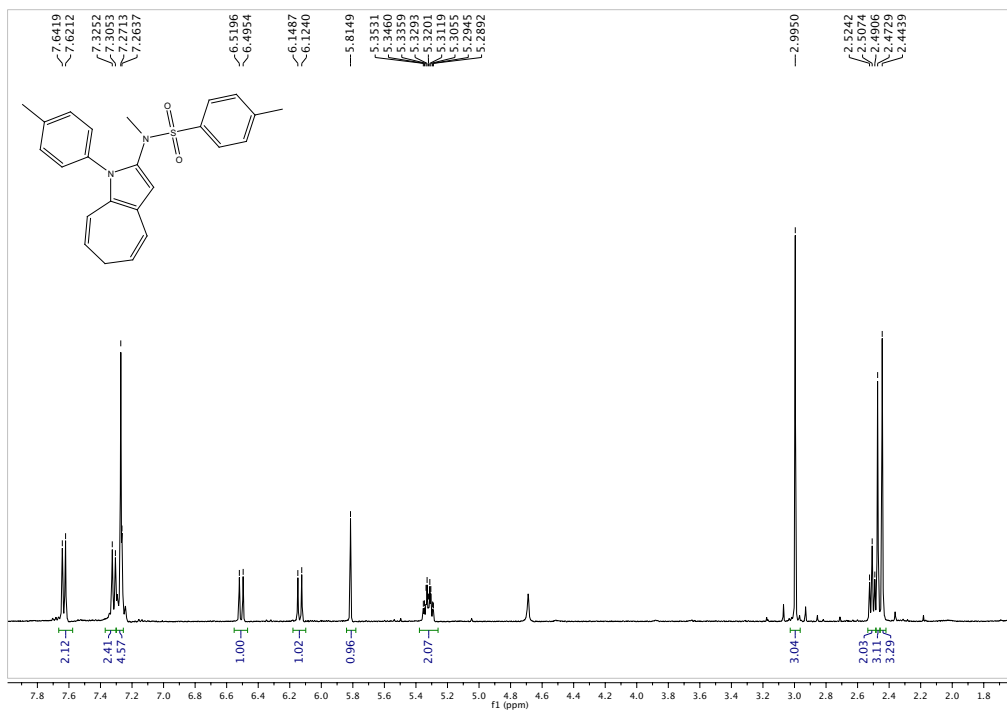


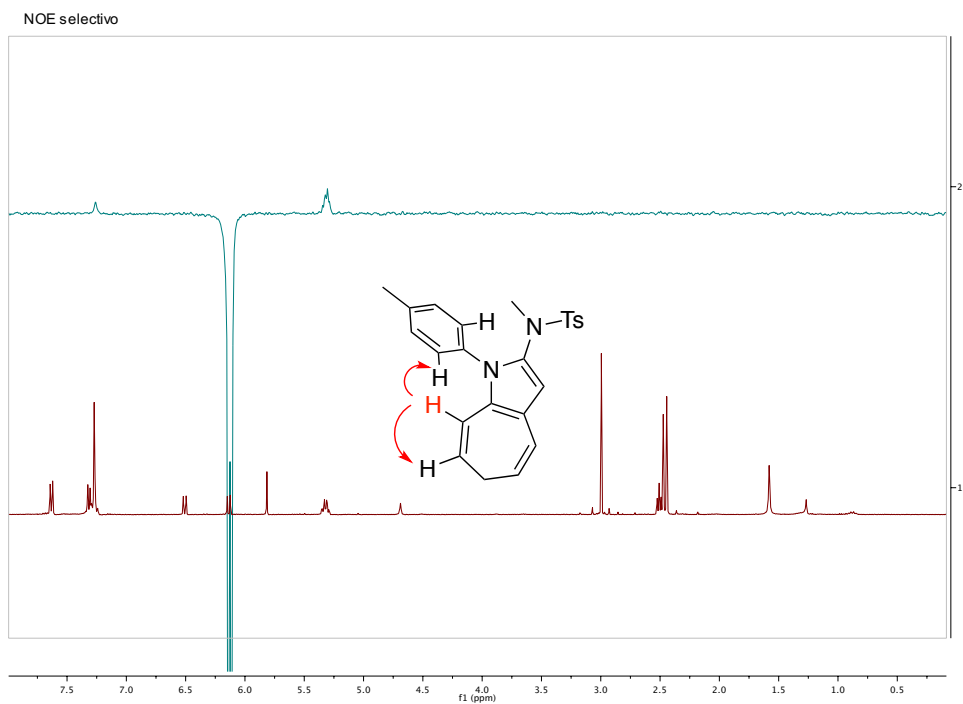
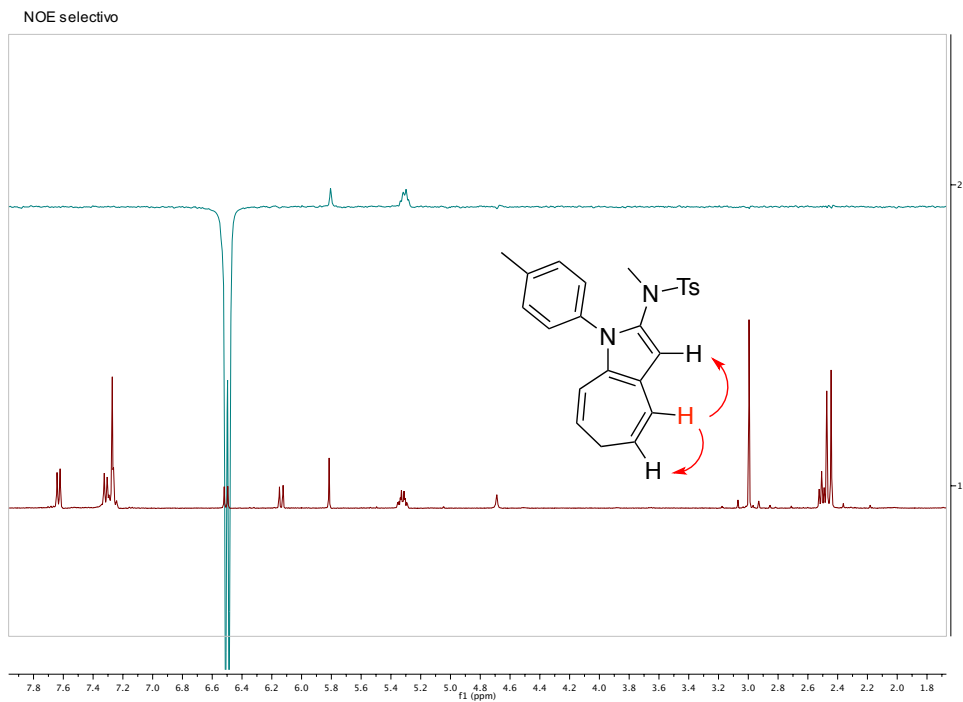


14c)

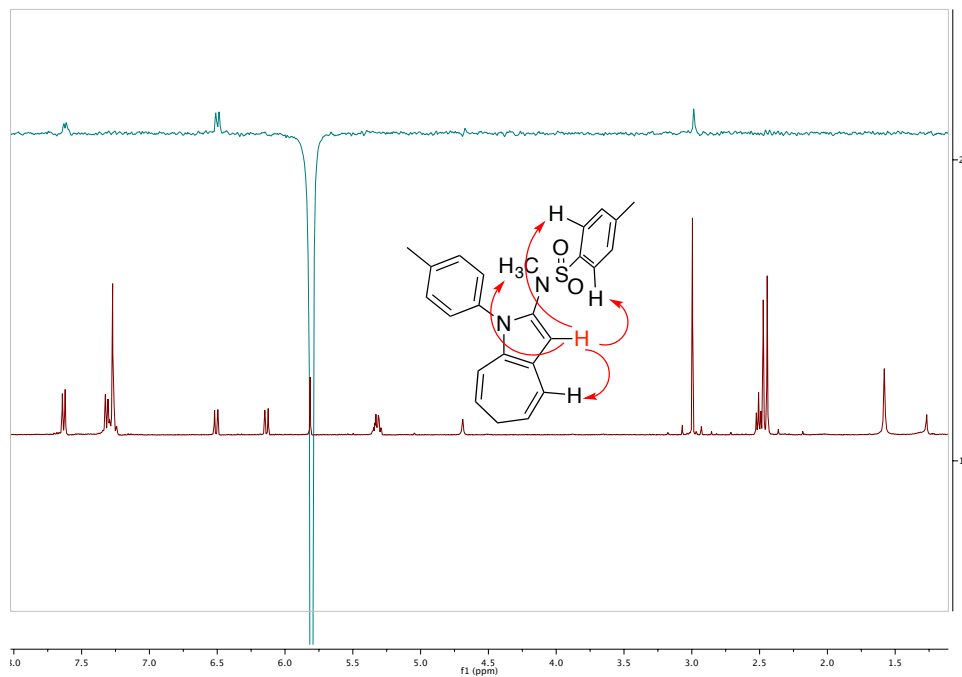


14d)

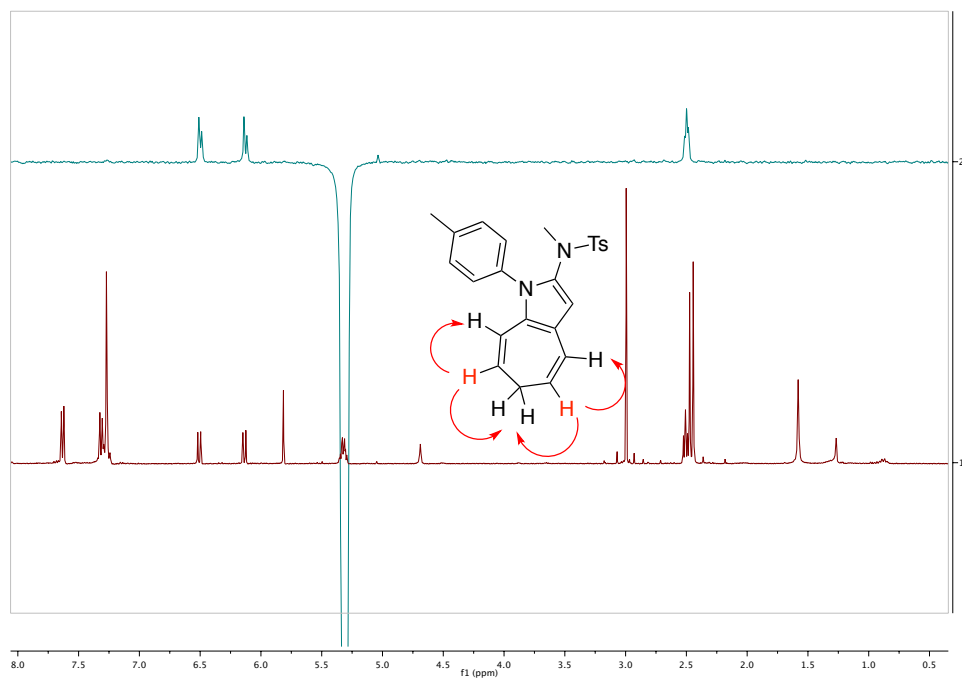




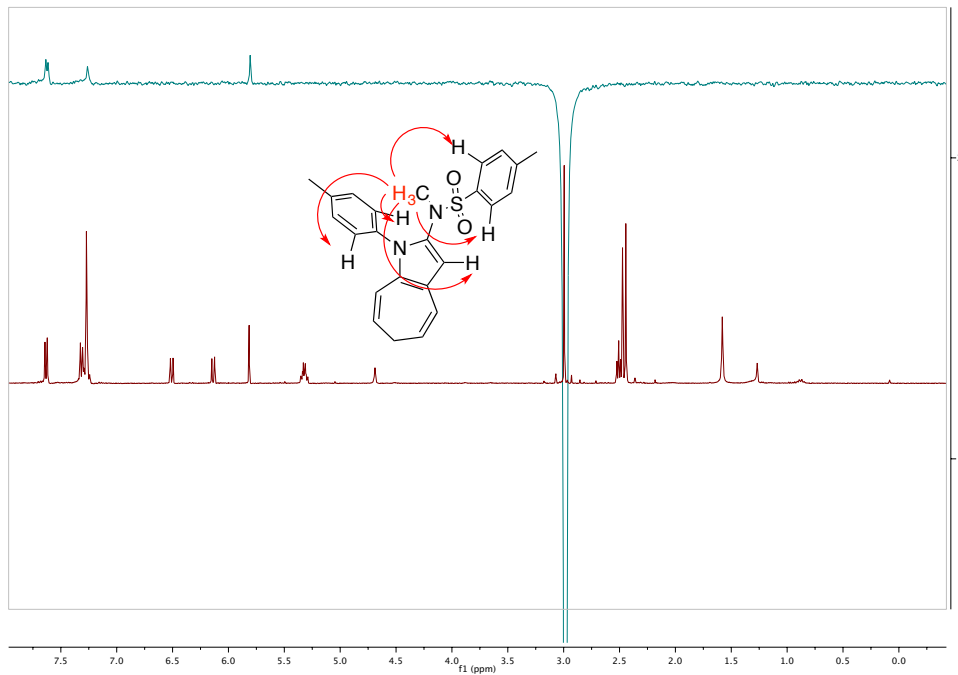
NOE selectivo



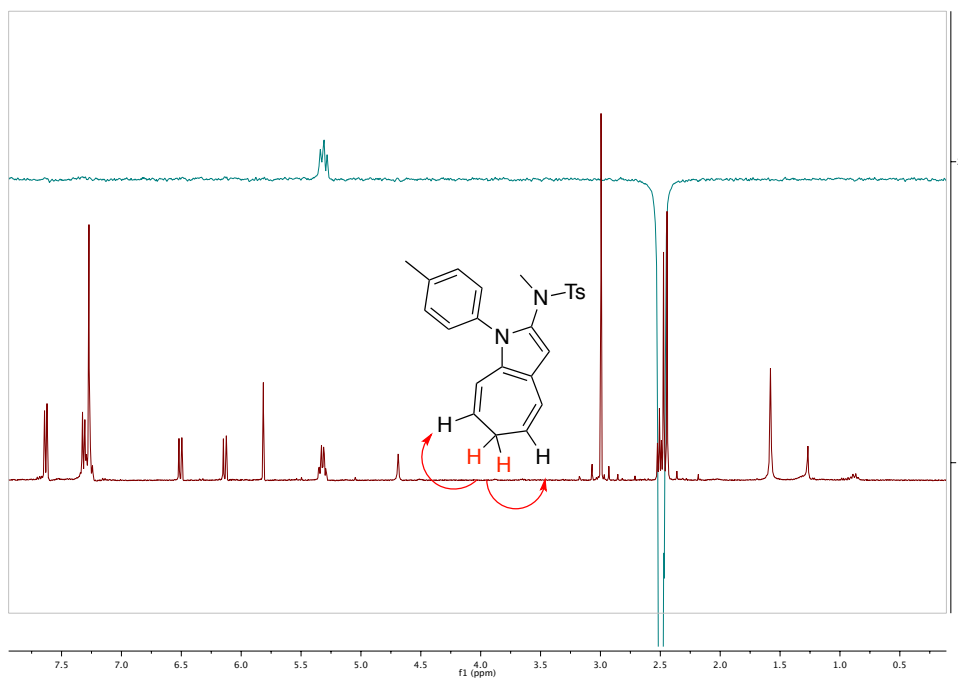
NOE selectivo



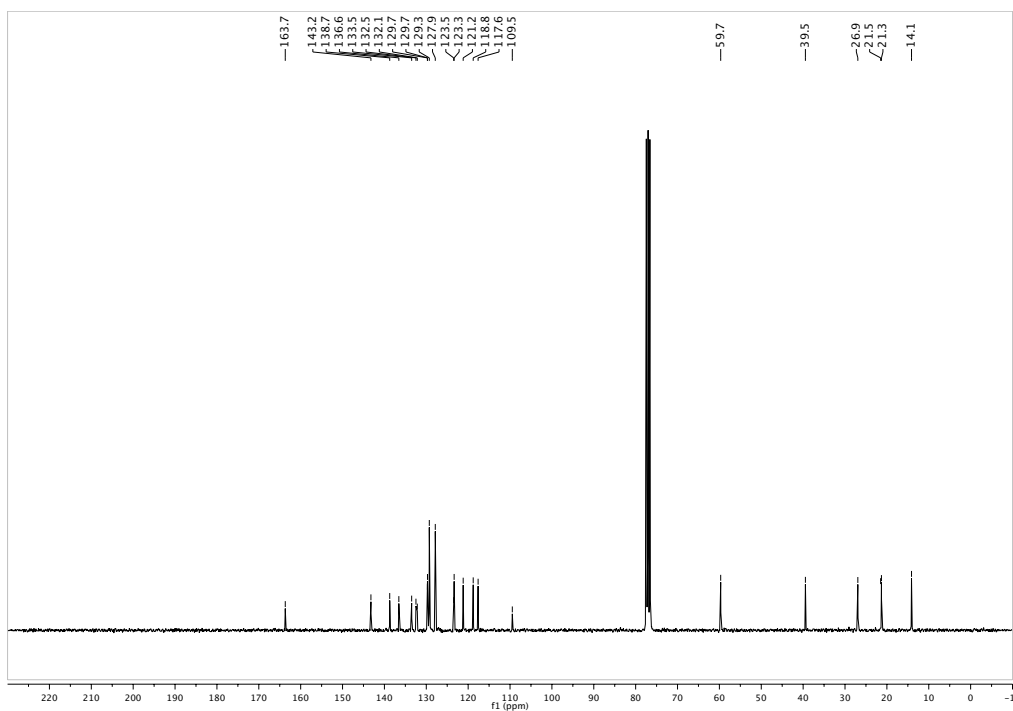
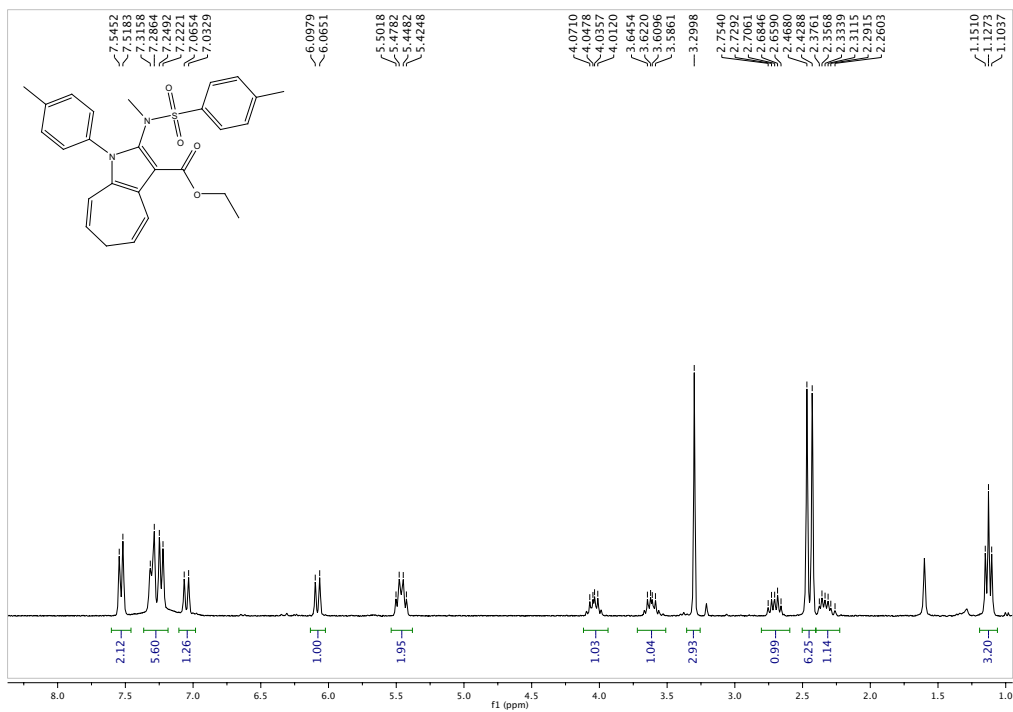
NOE selectivo



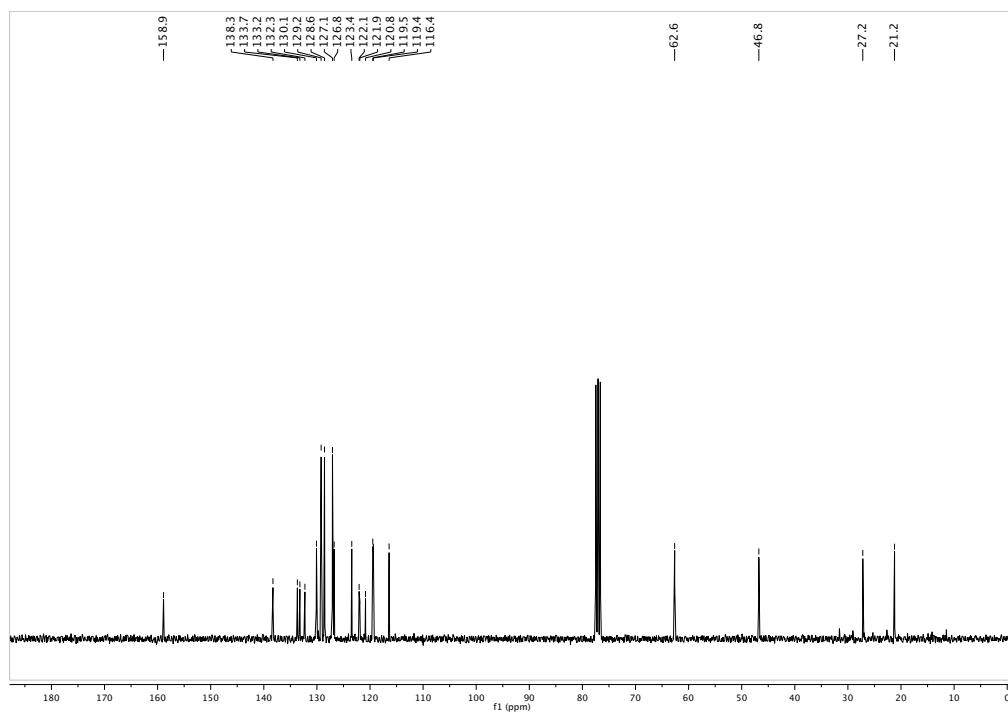
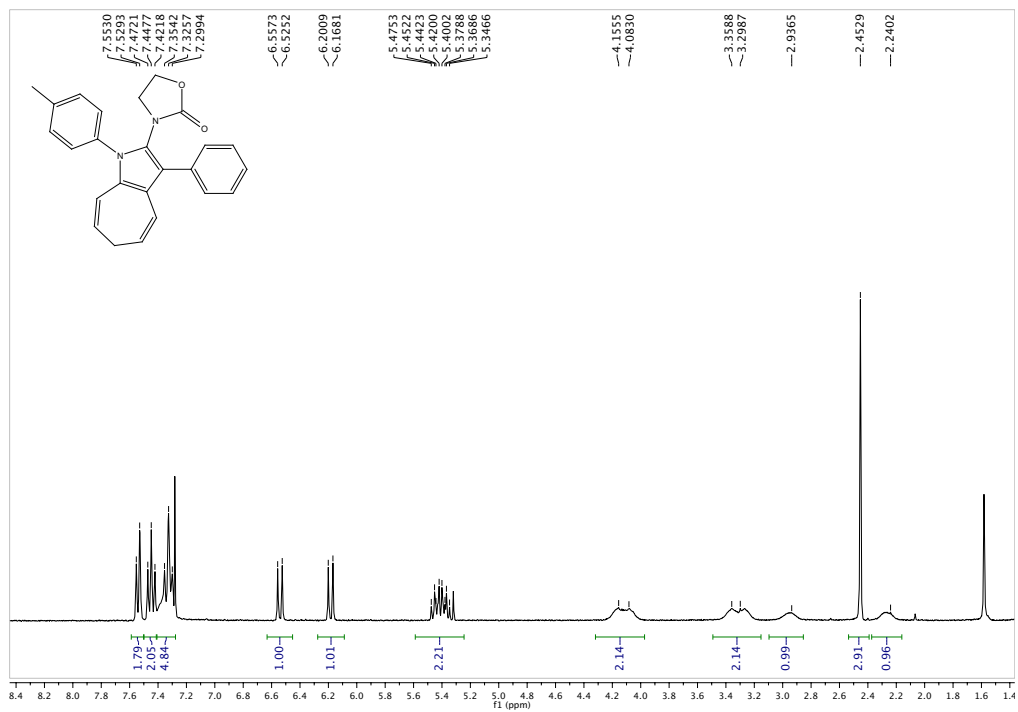
NOE selectivo



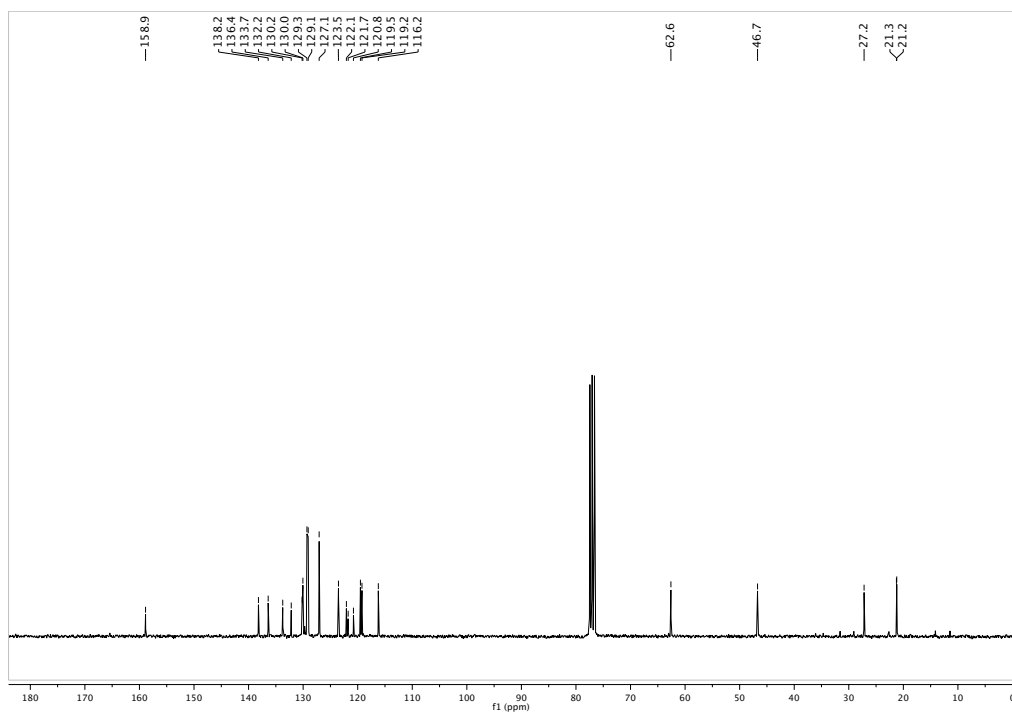
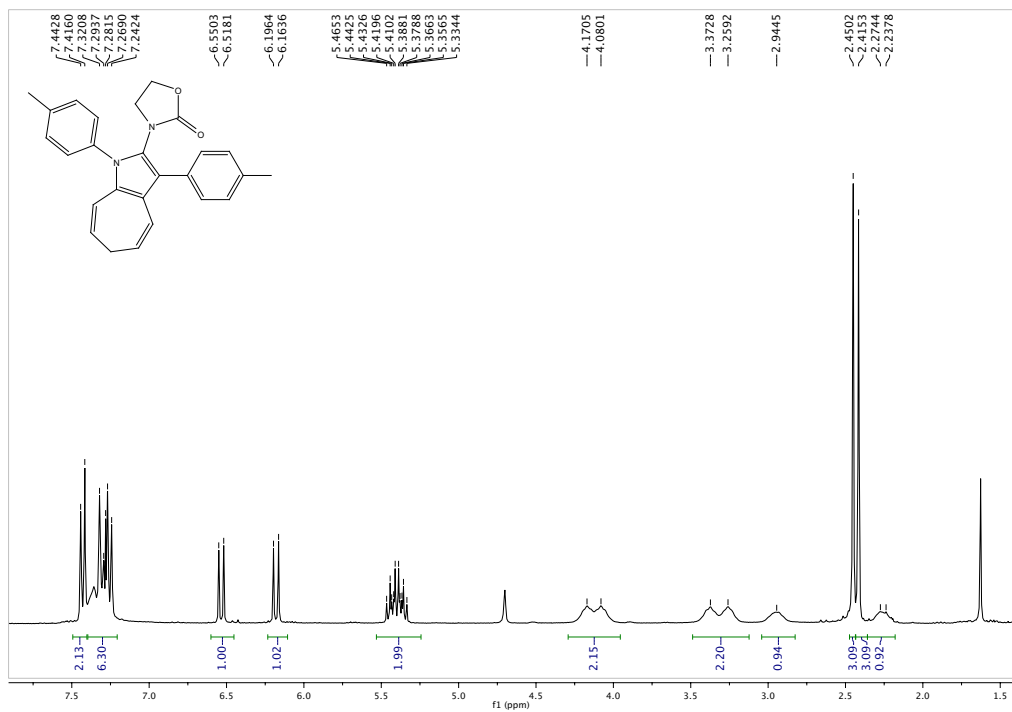
14e)

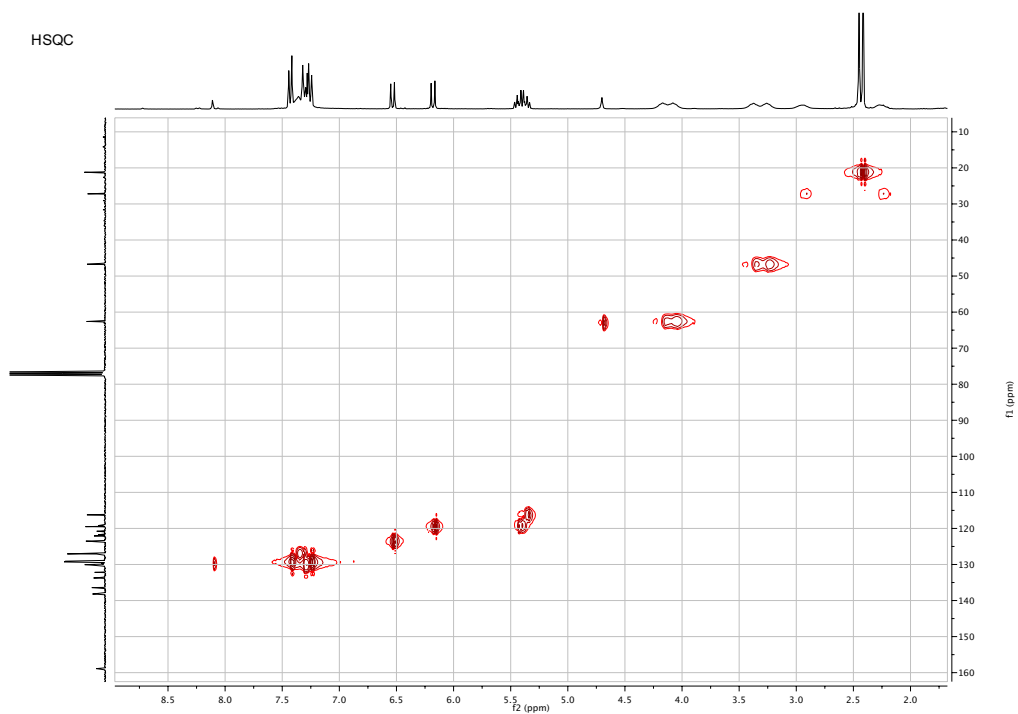
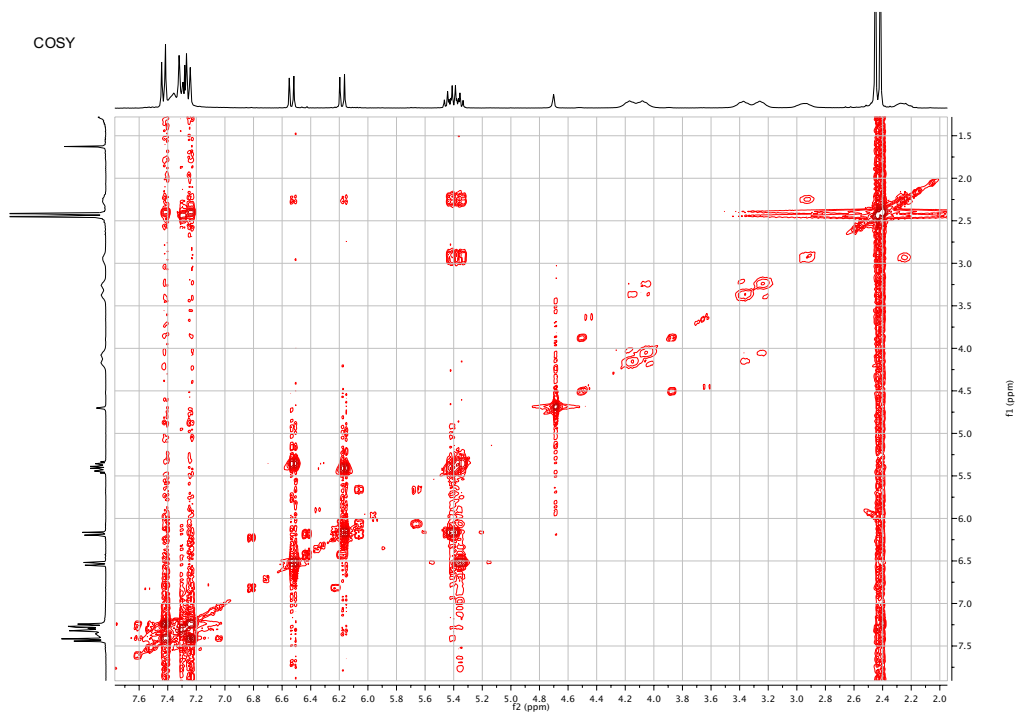


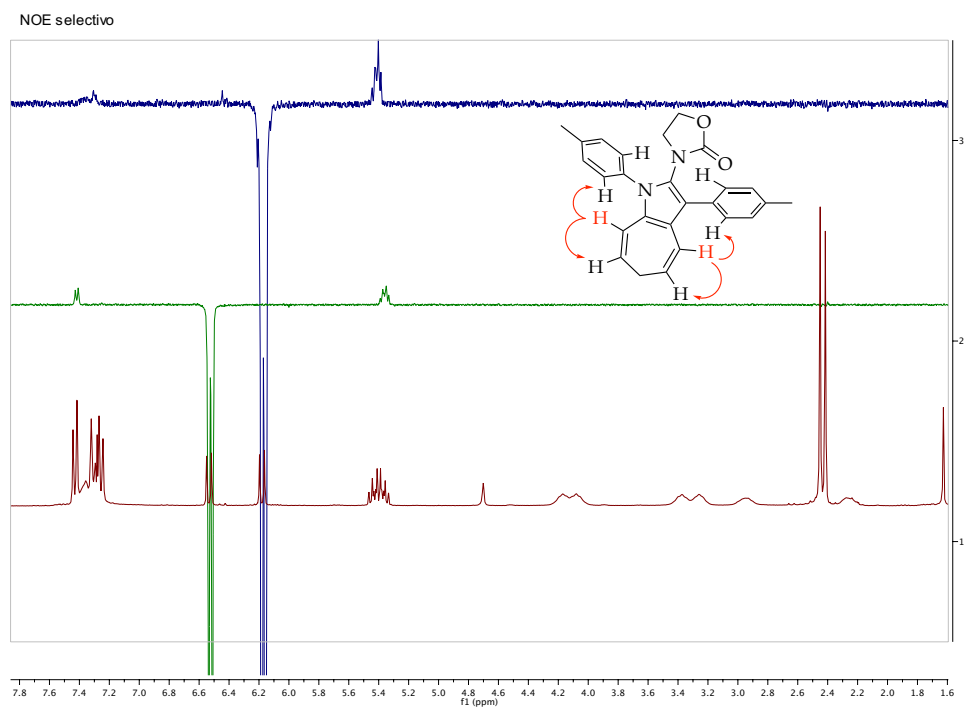
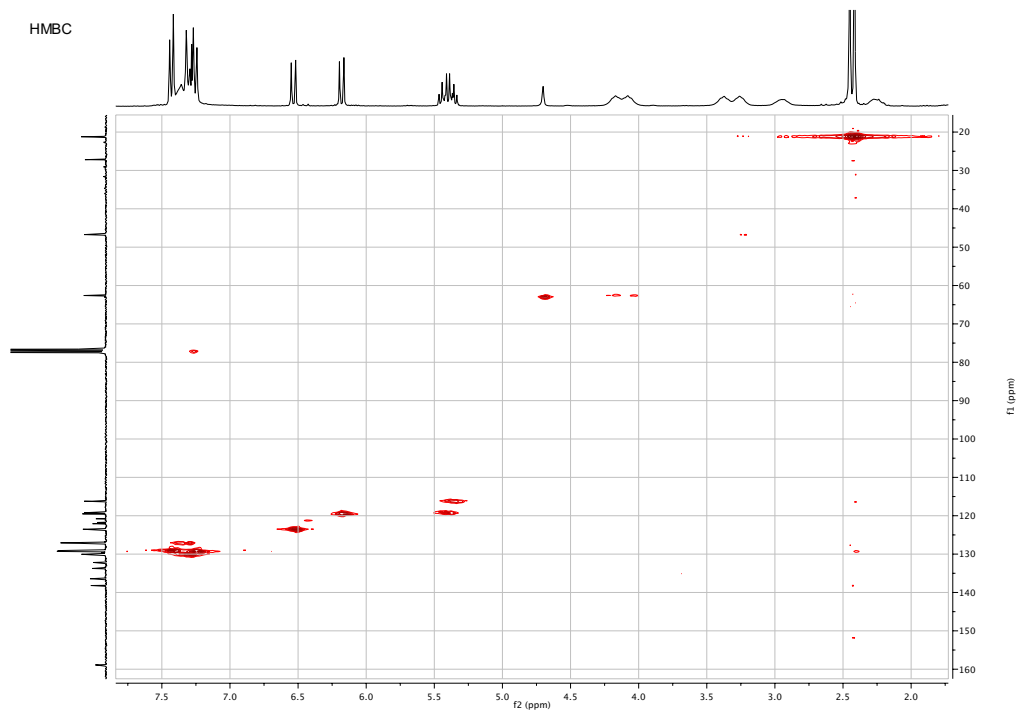
14f)



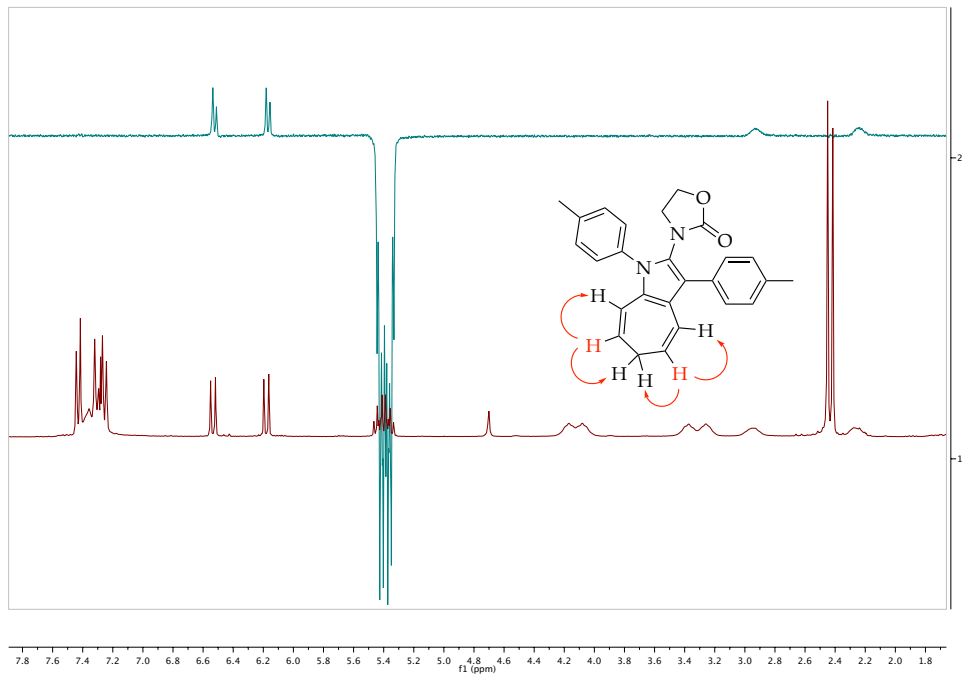
14g)



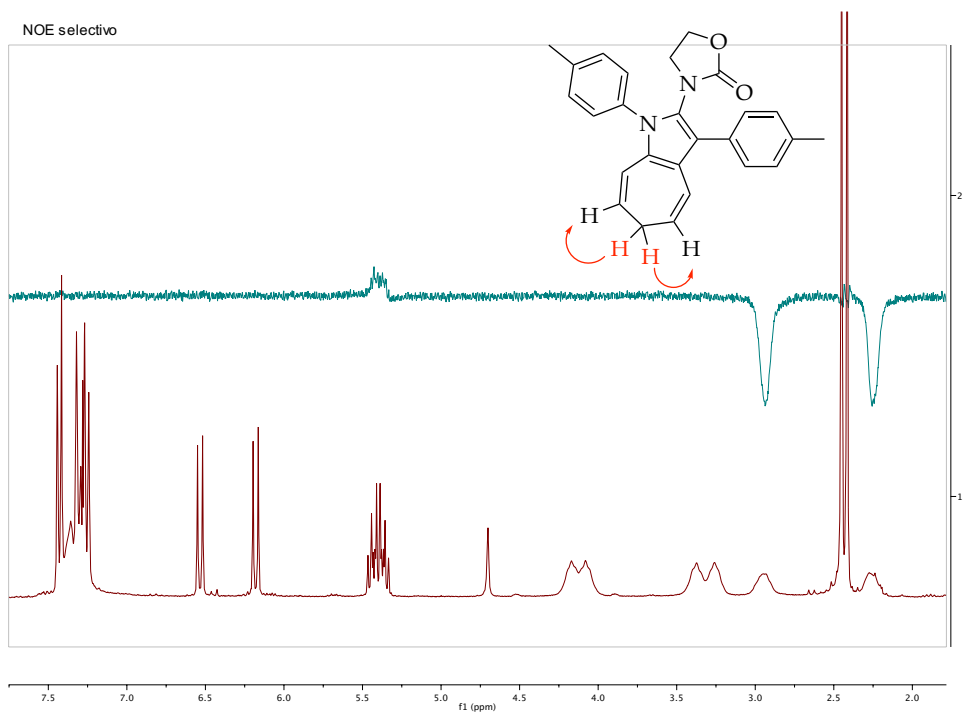


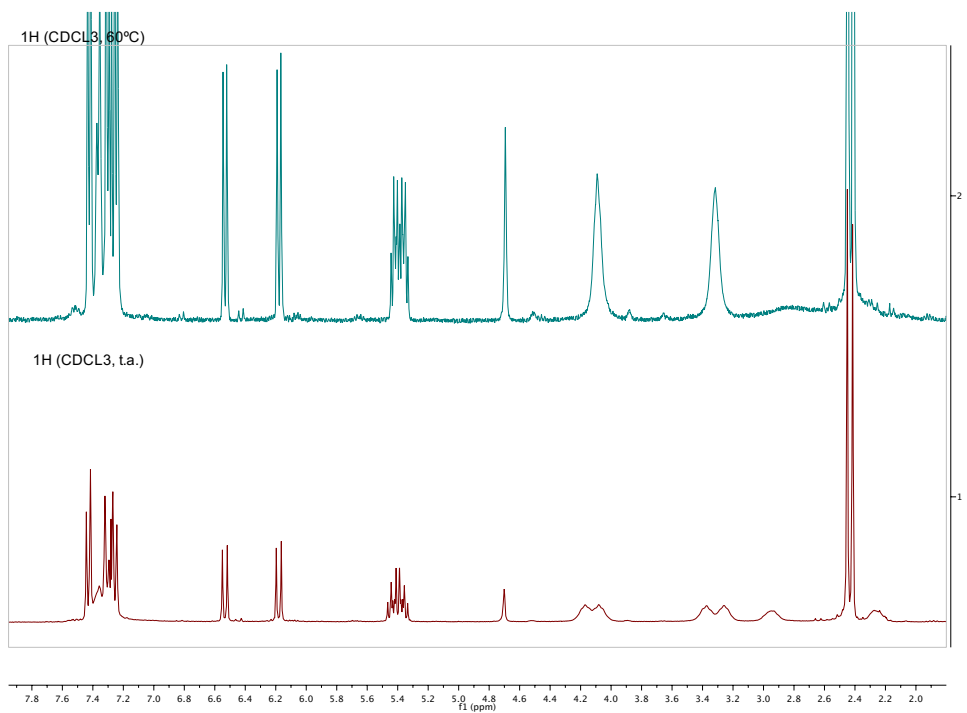


NOE selectivo

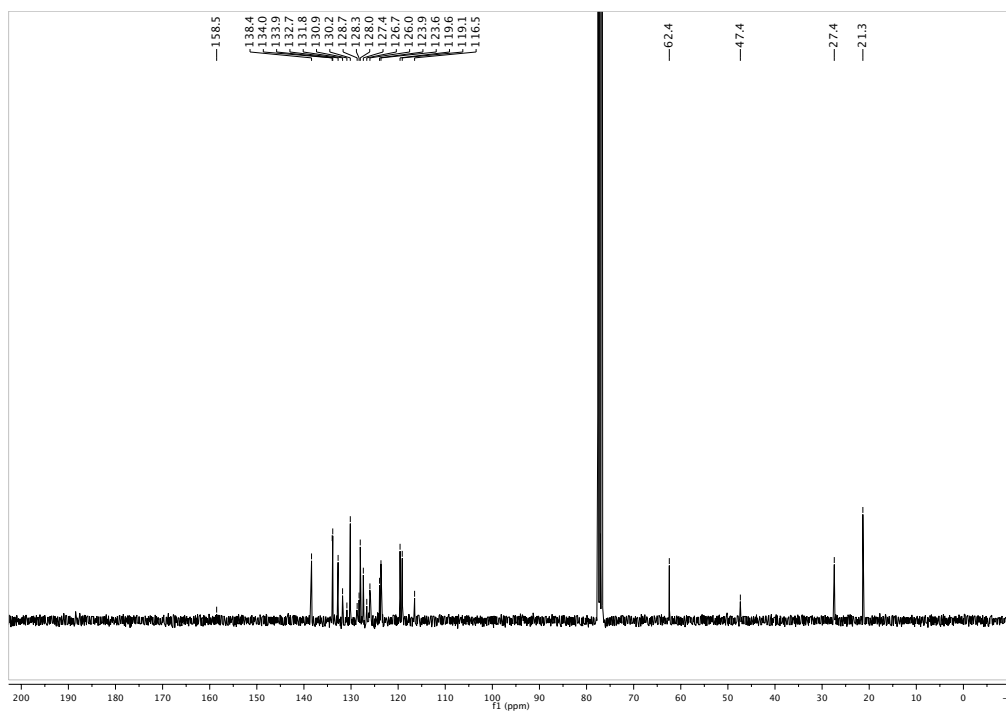
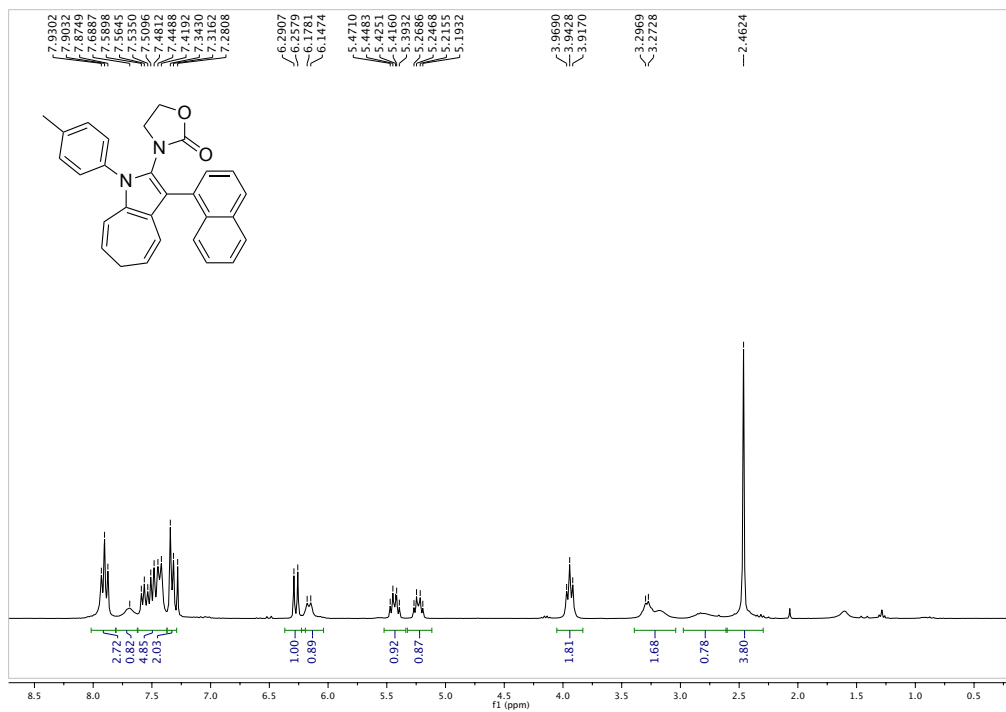


NOE selectivo

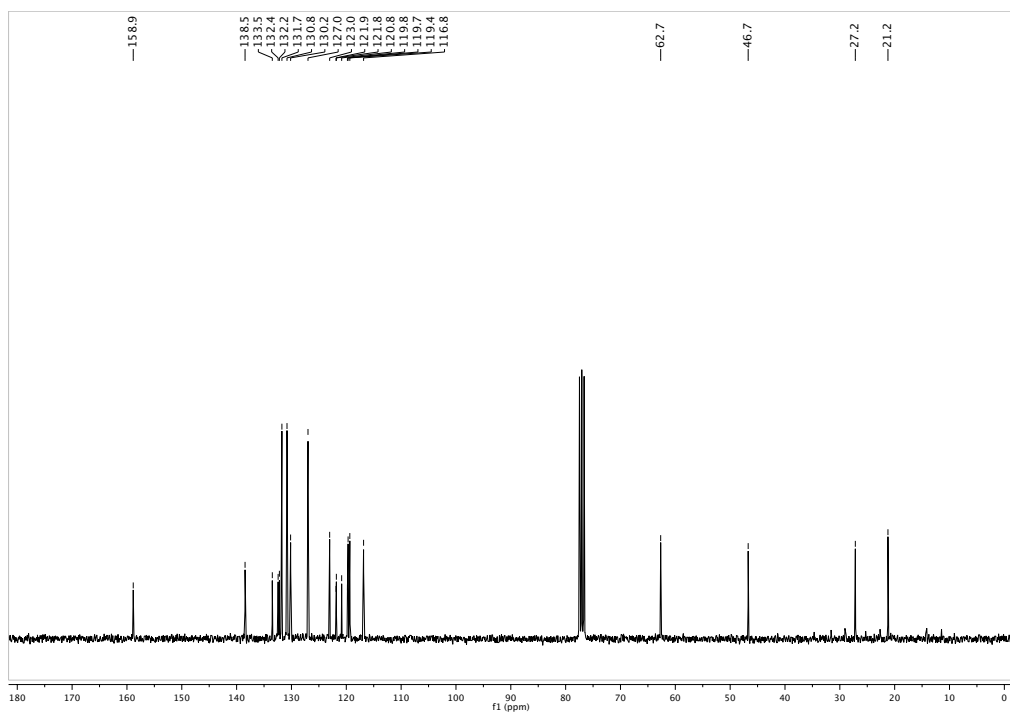
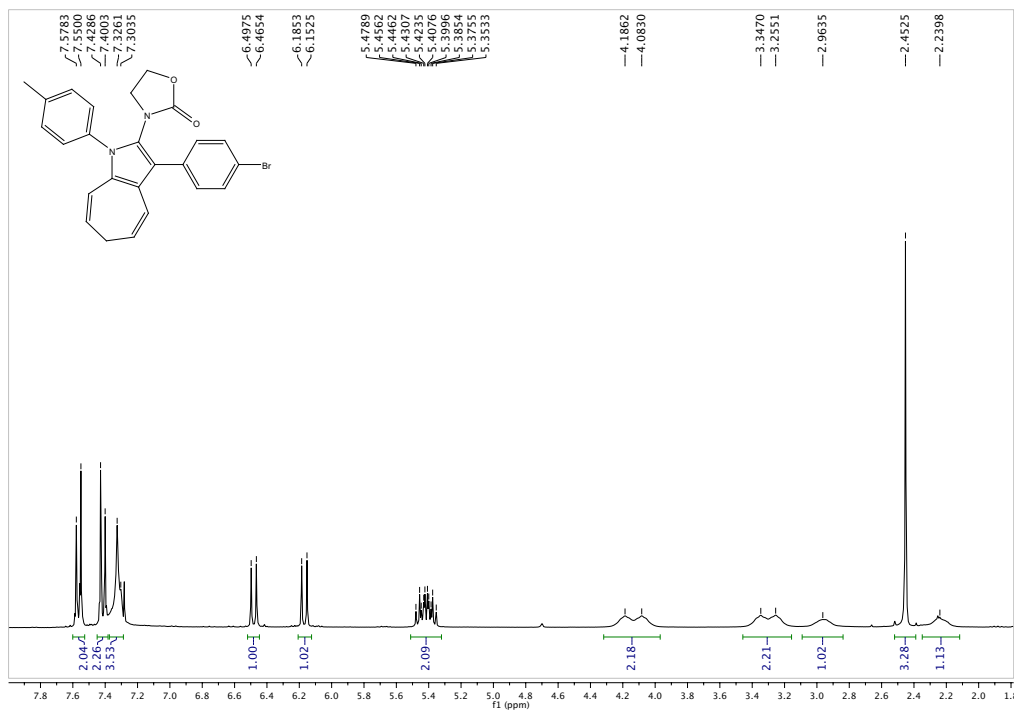


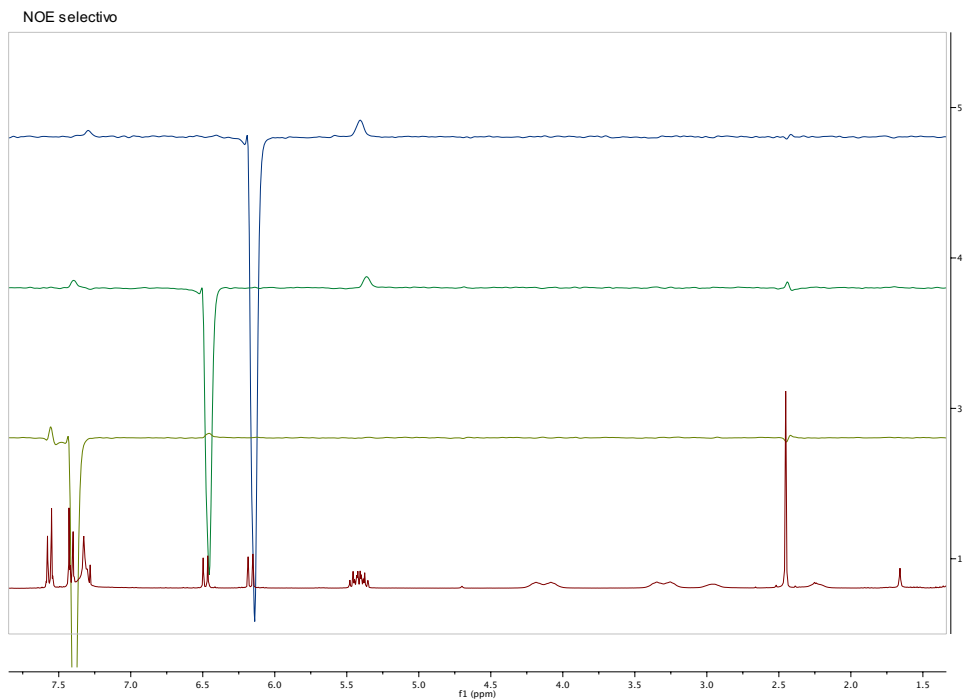


14h)

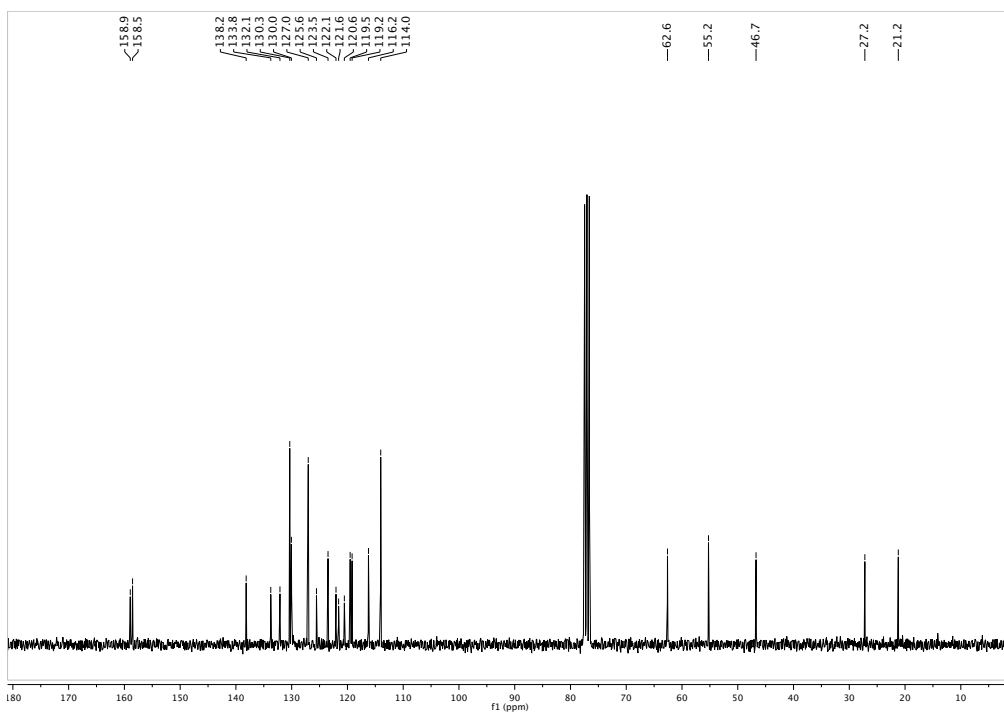
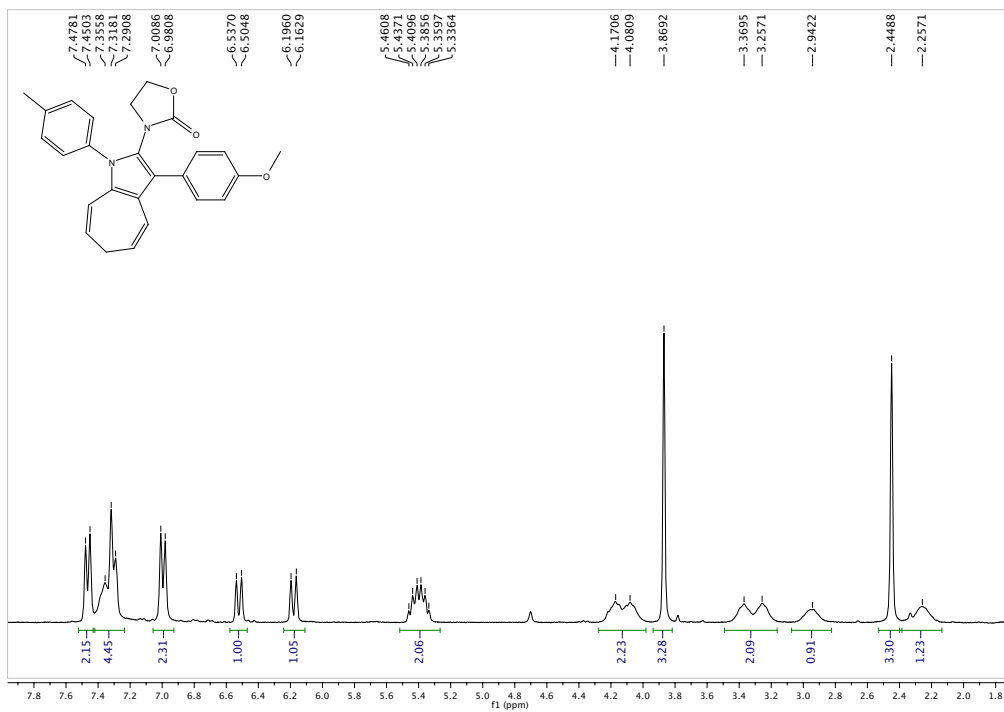


14i)

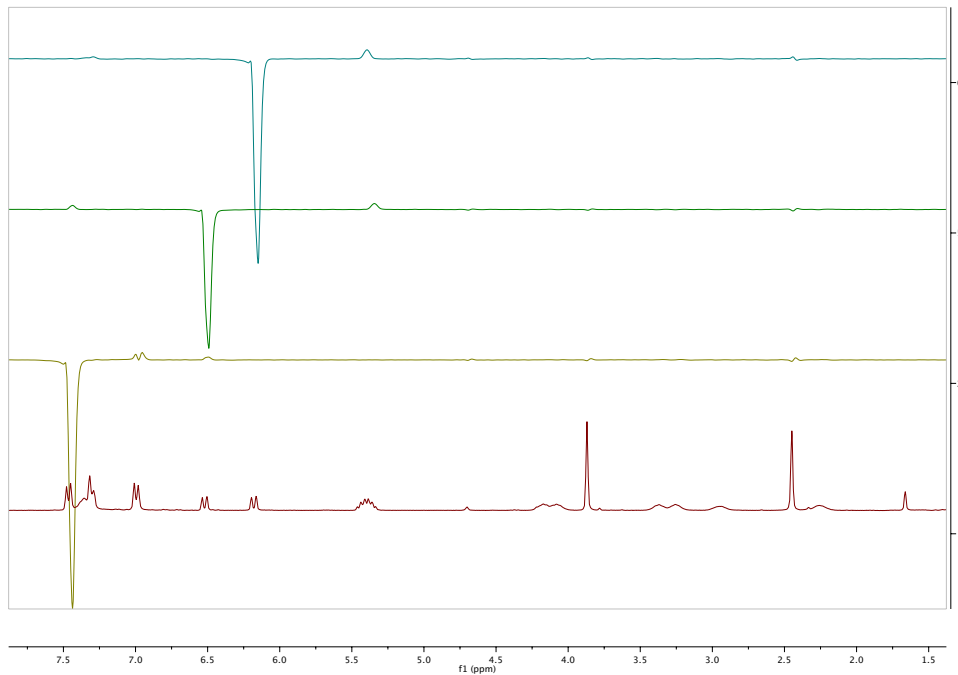




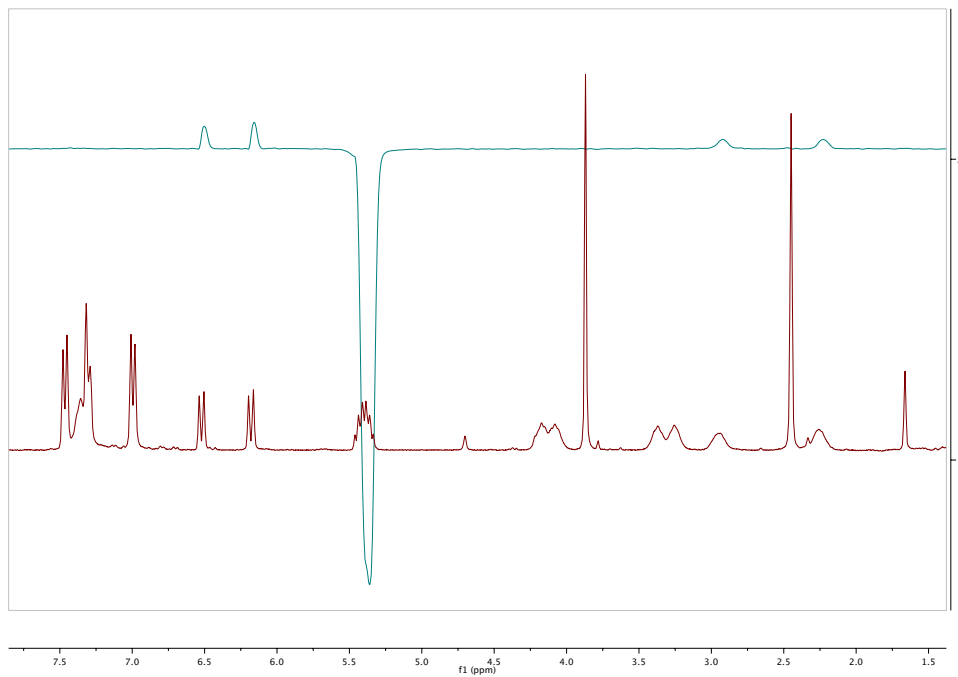
14j)



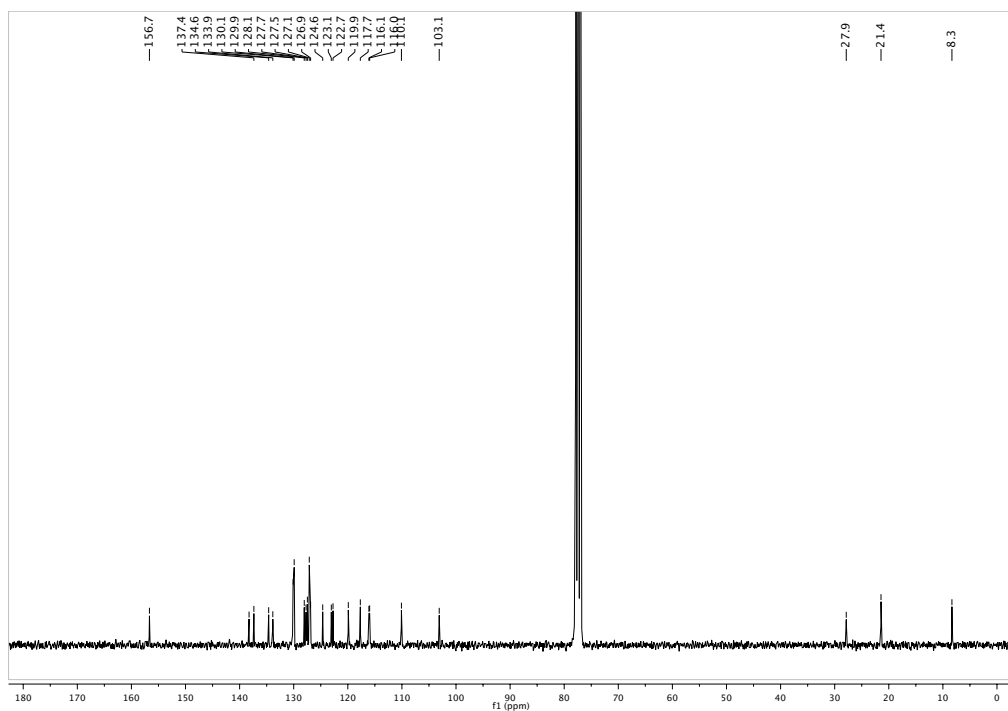
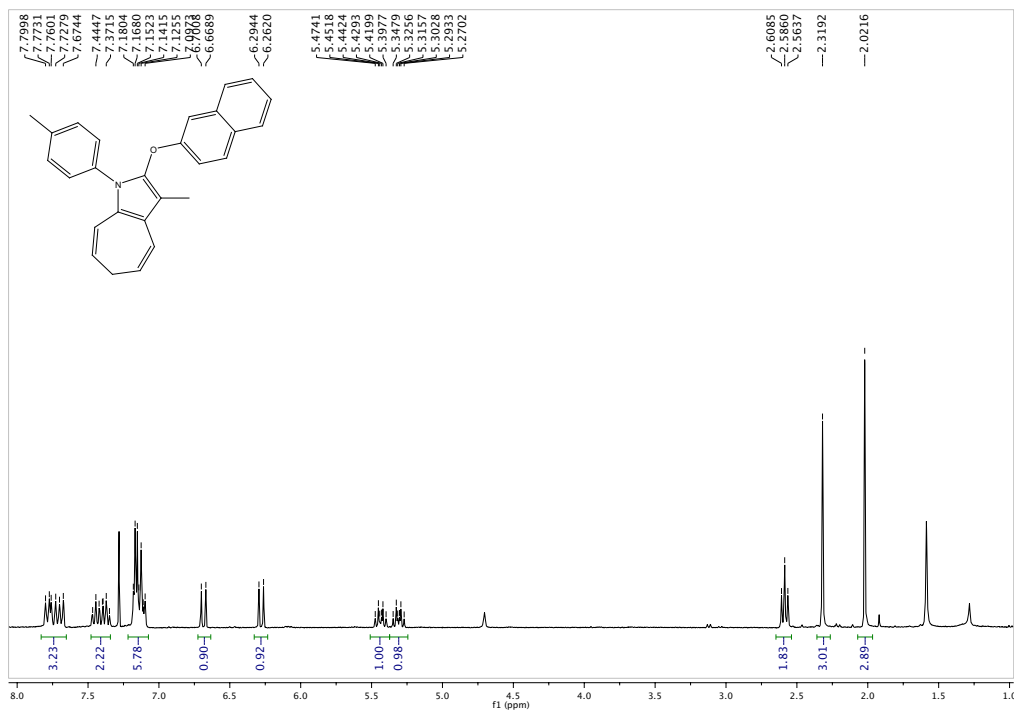
NOE selectivo



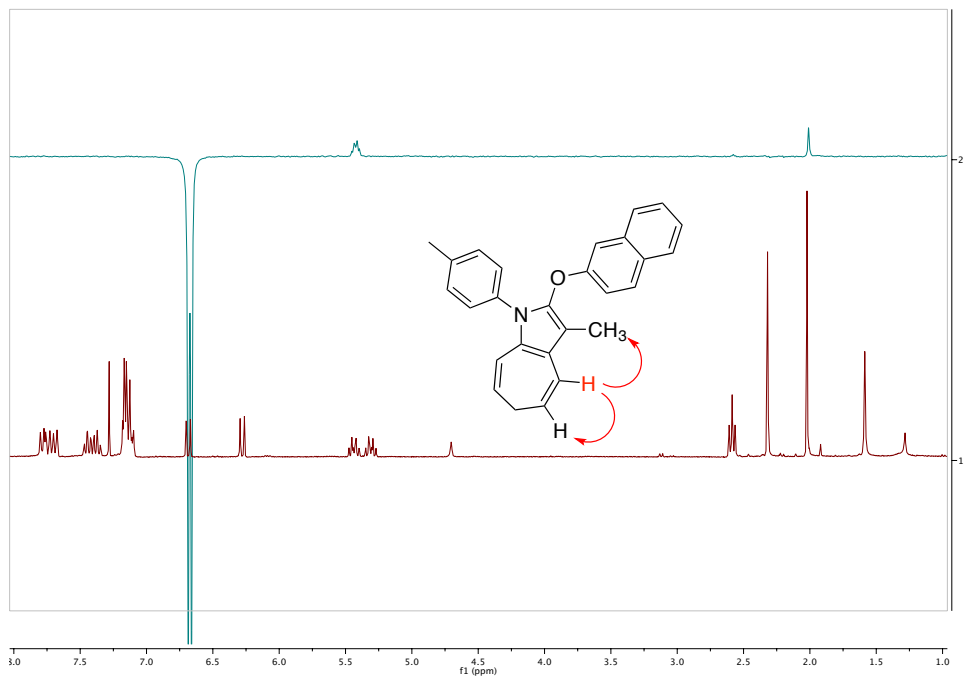
NOE selectivo



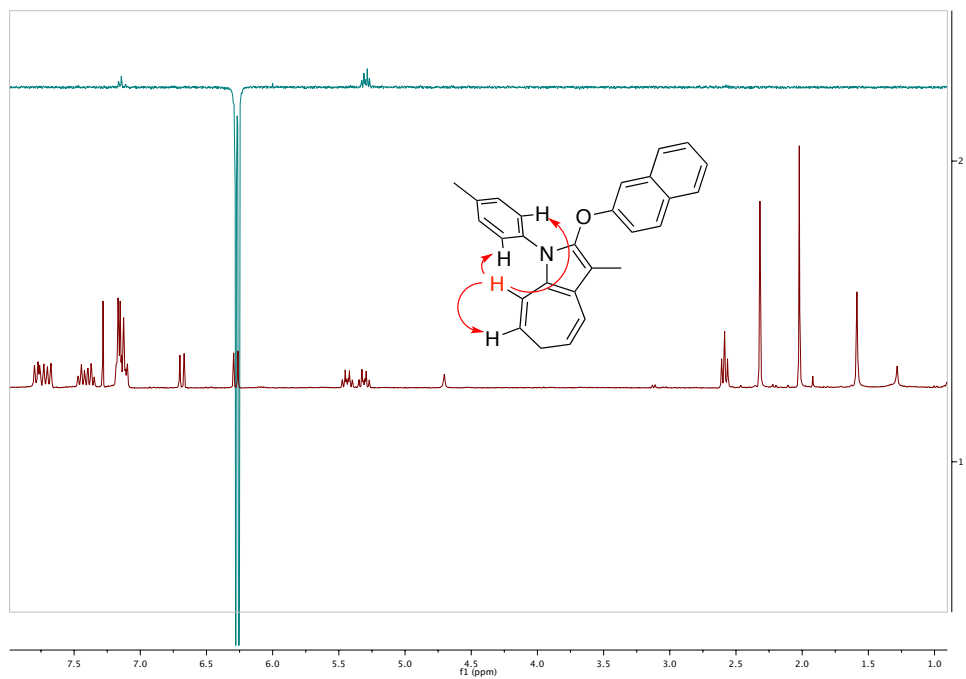
15a)



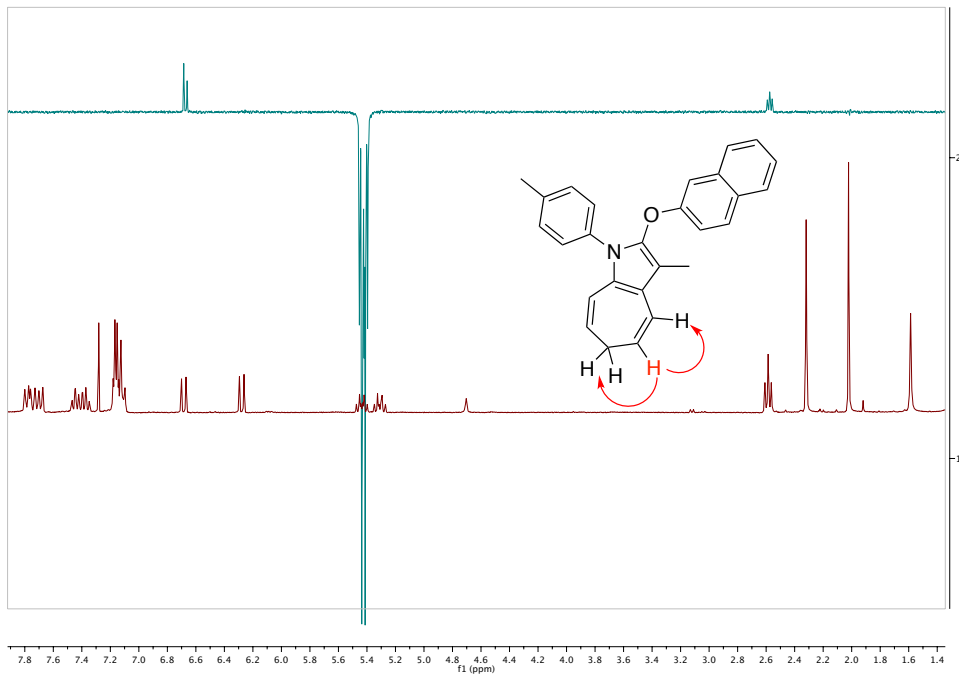
NOE selectivo



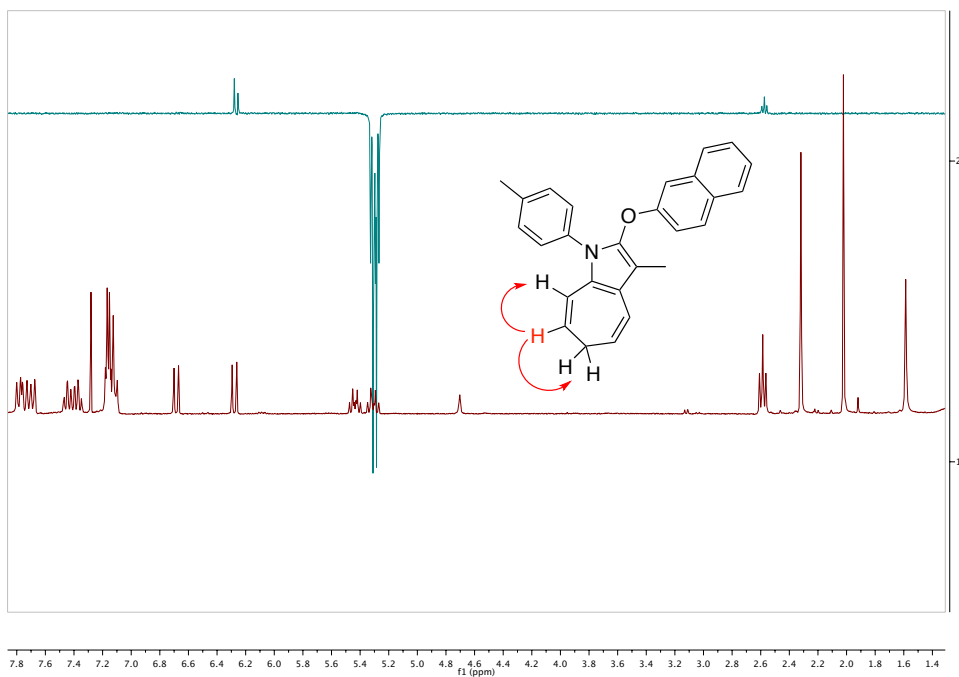
NOE selectivo



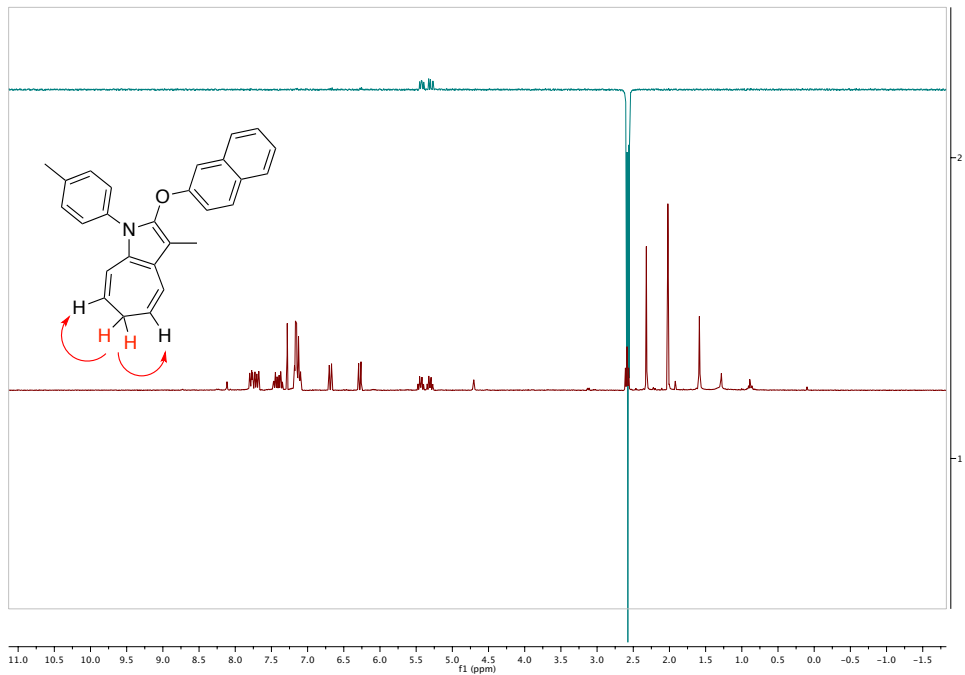
NOE selectivo



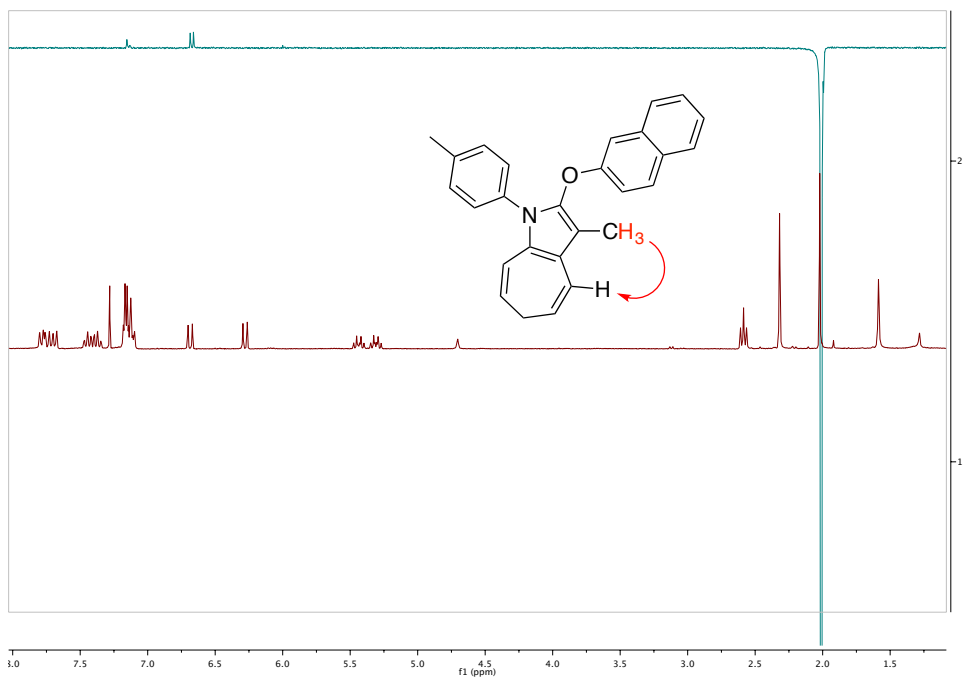
NOE selectivo



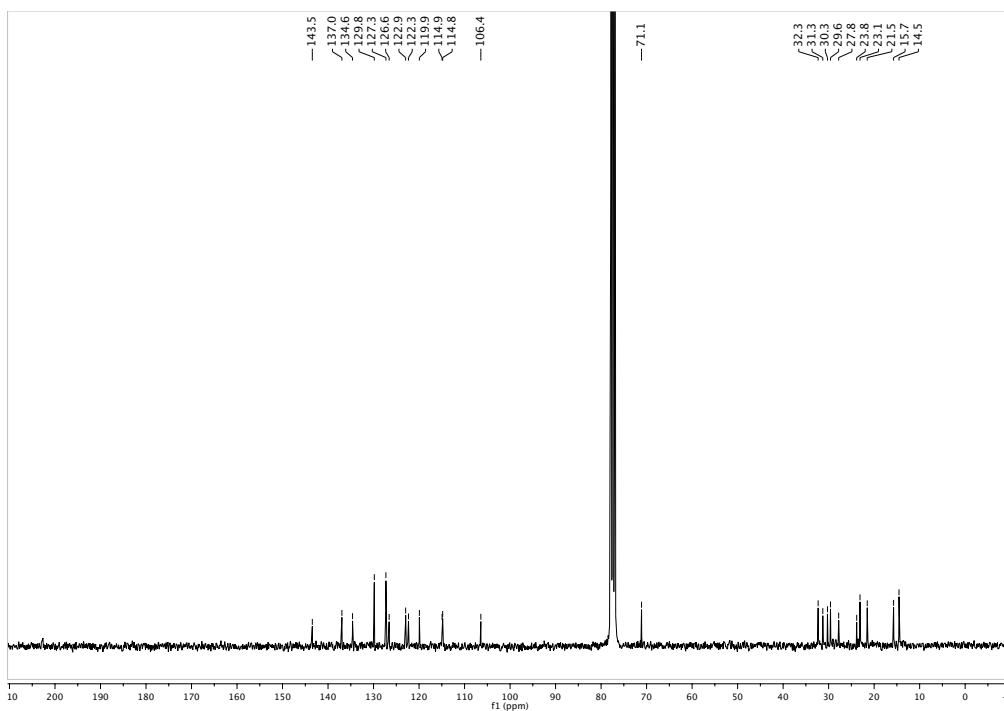
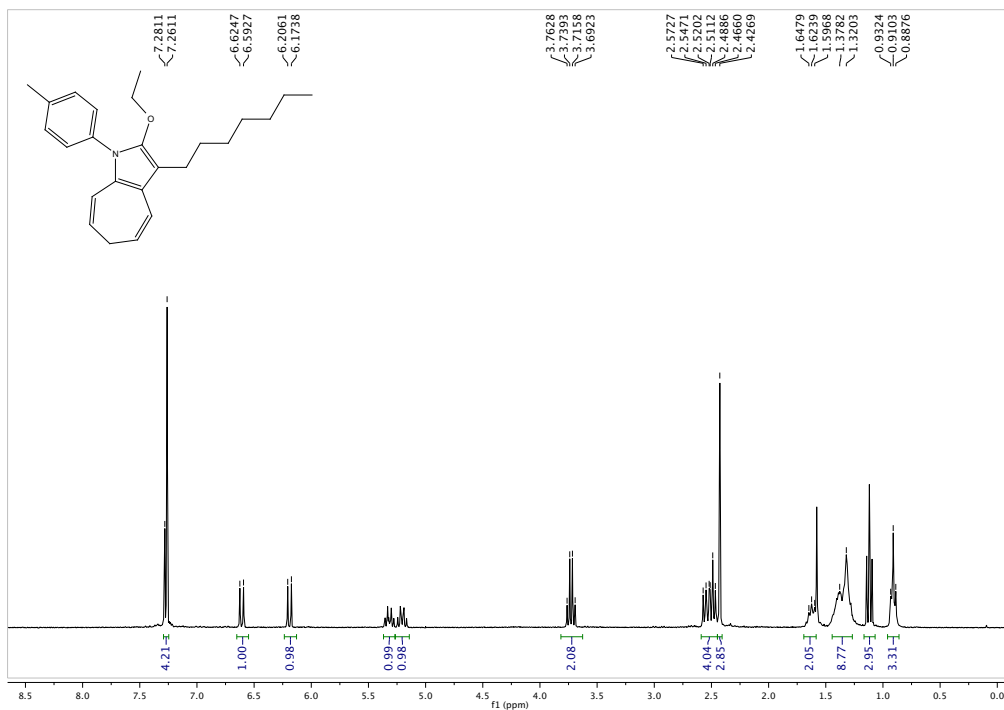
NOE selectivo



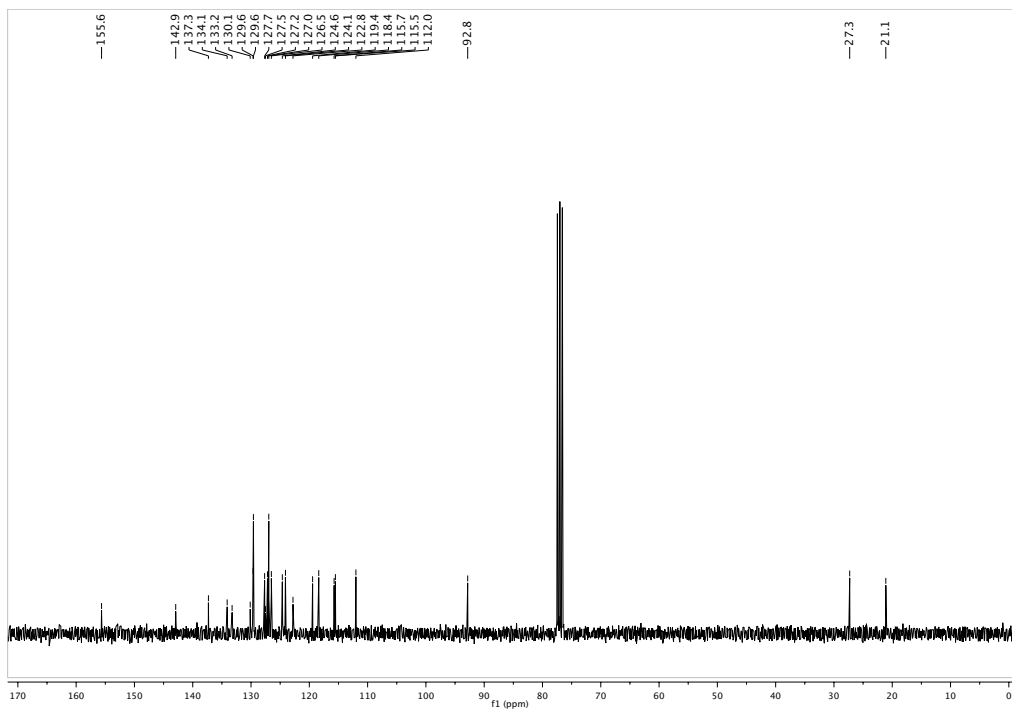
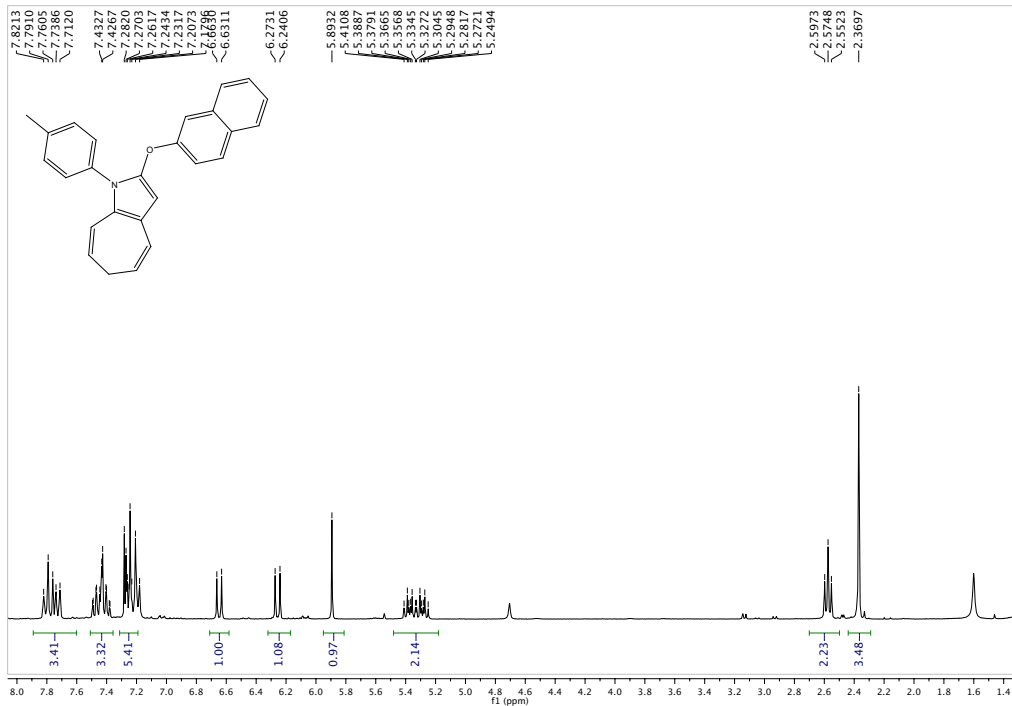
NOE selectivo



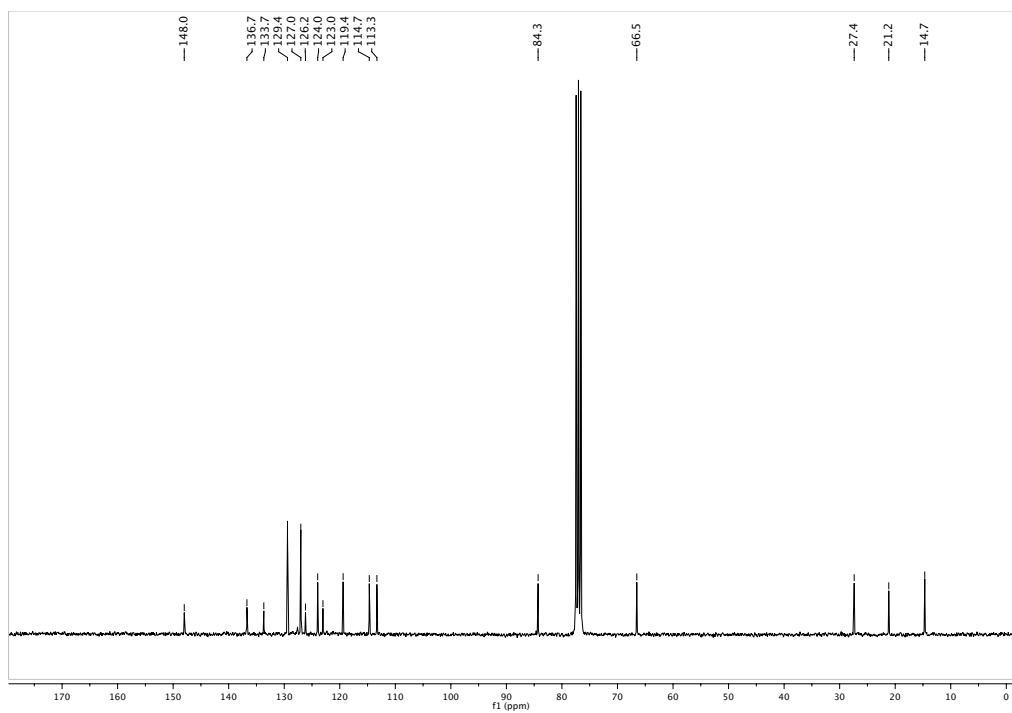
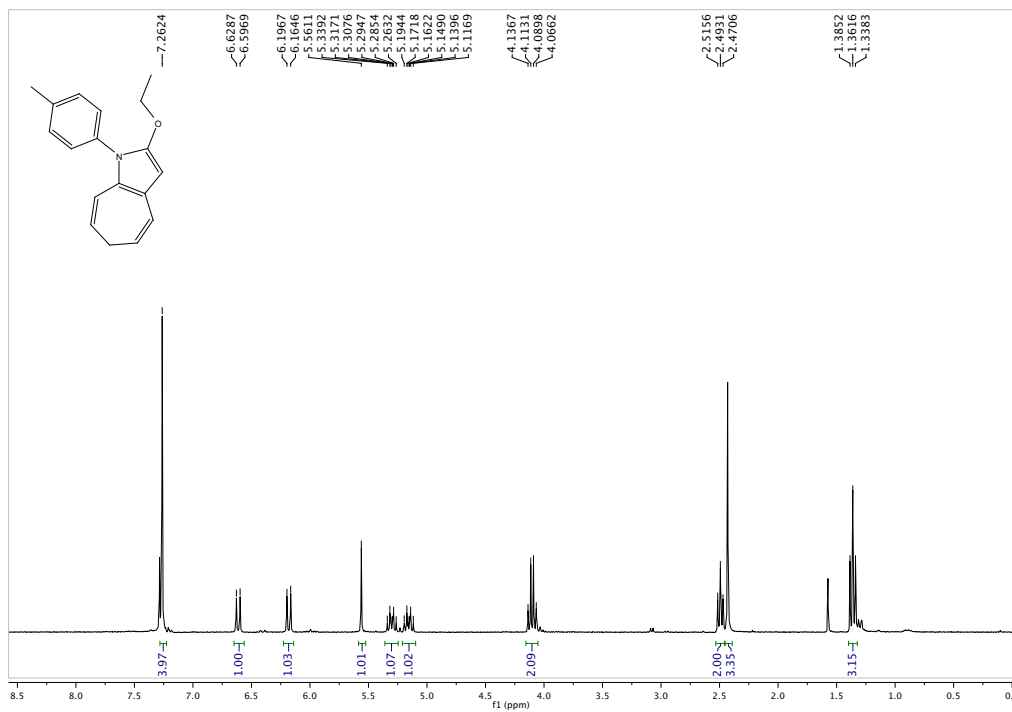
15b)



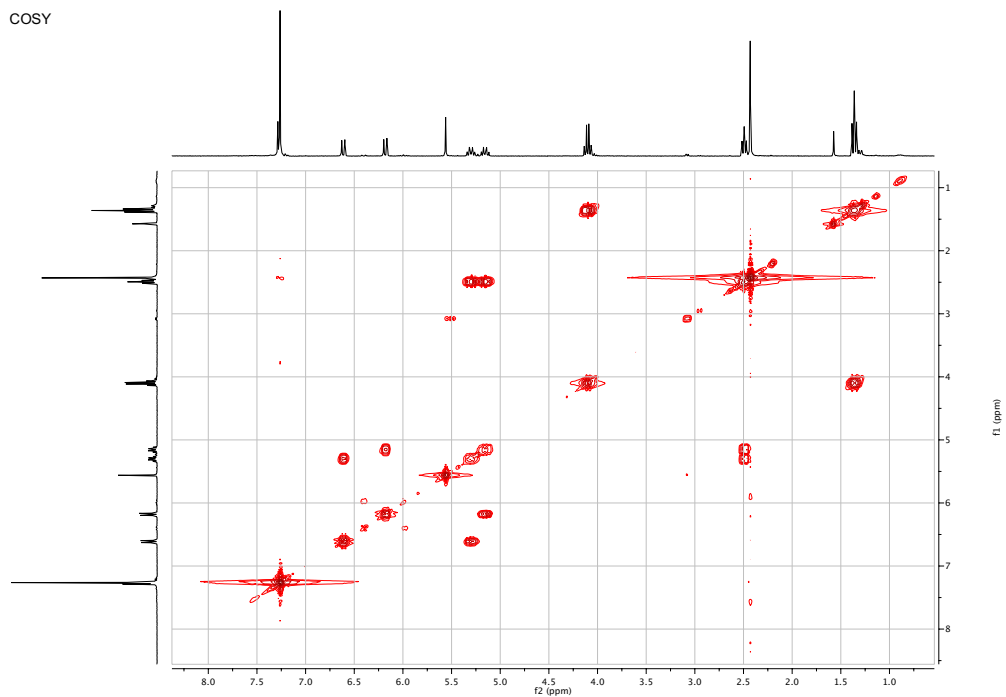
15c)



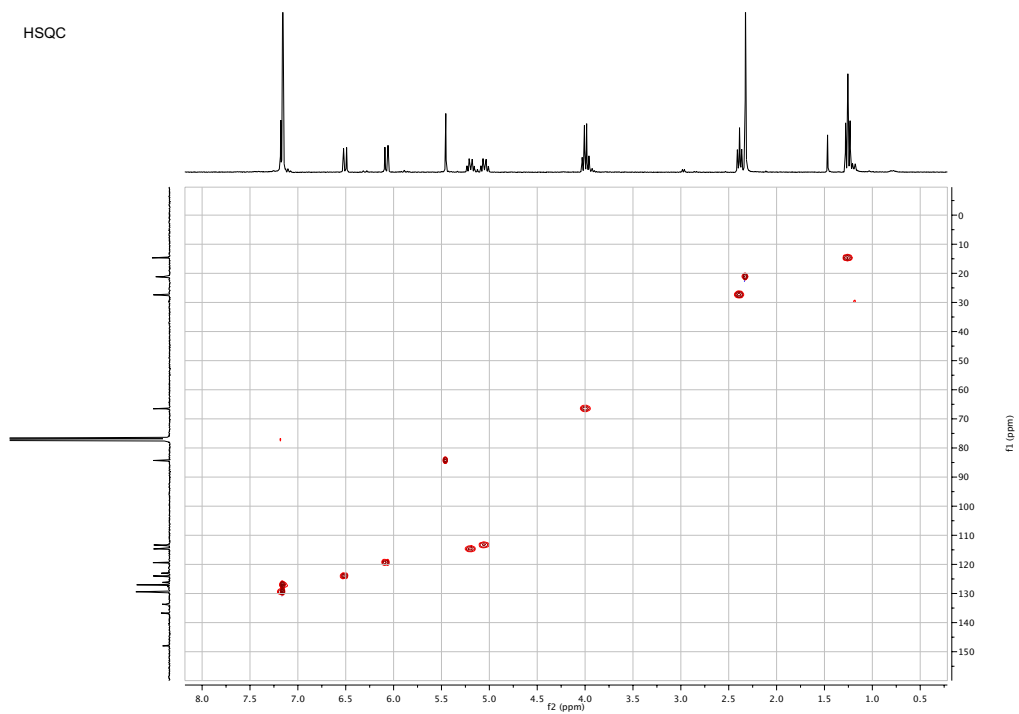
15d)

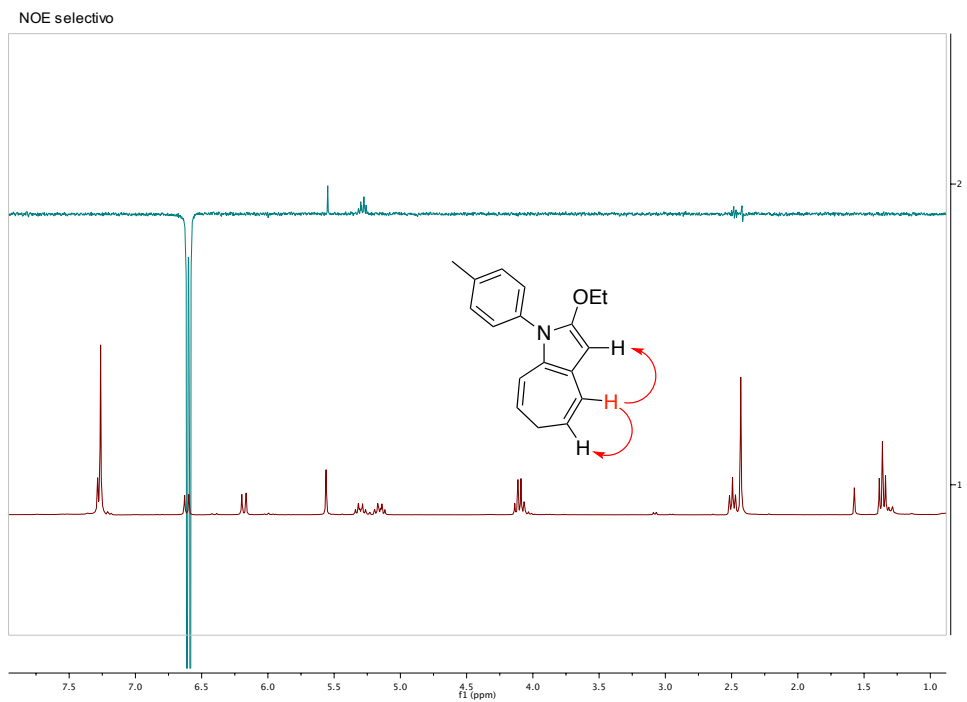
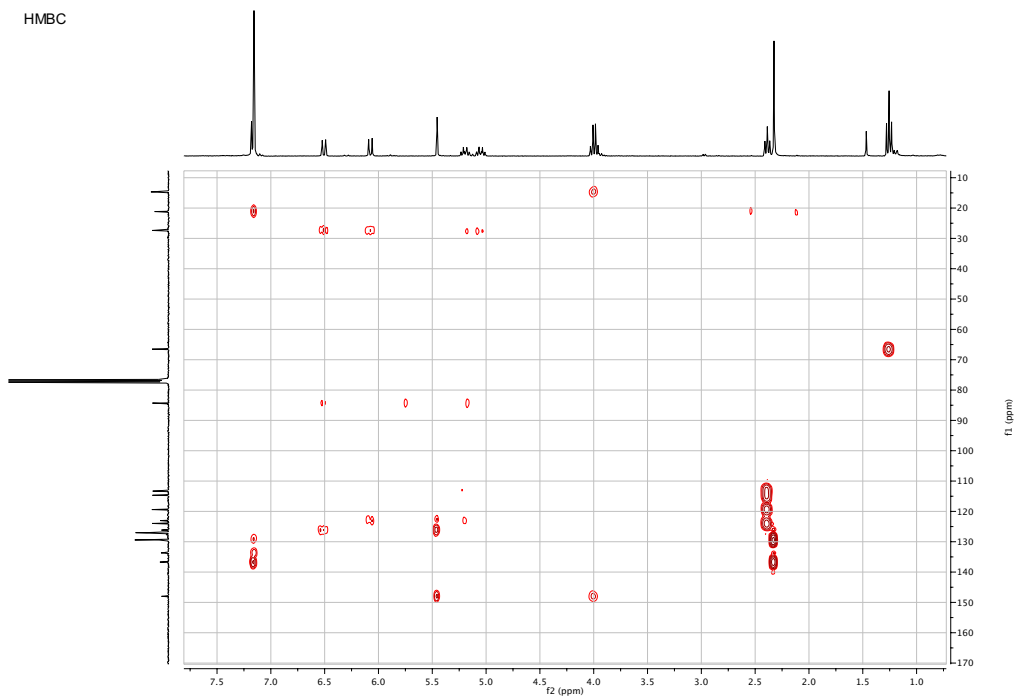


COSY

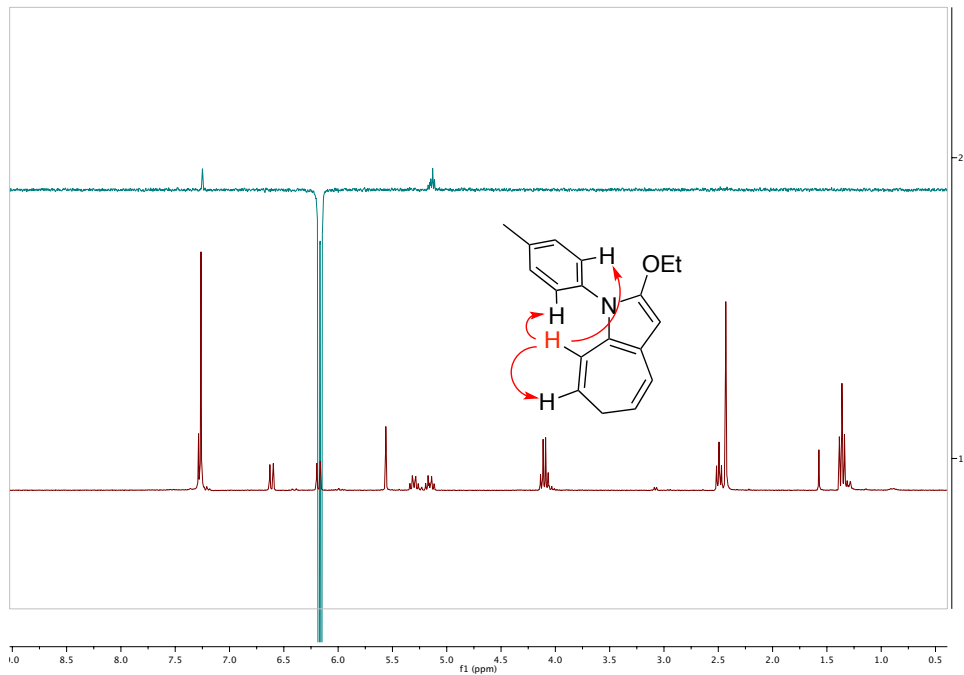


HSQC

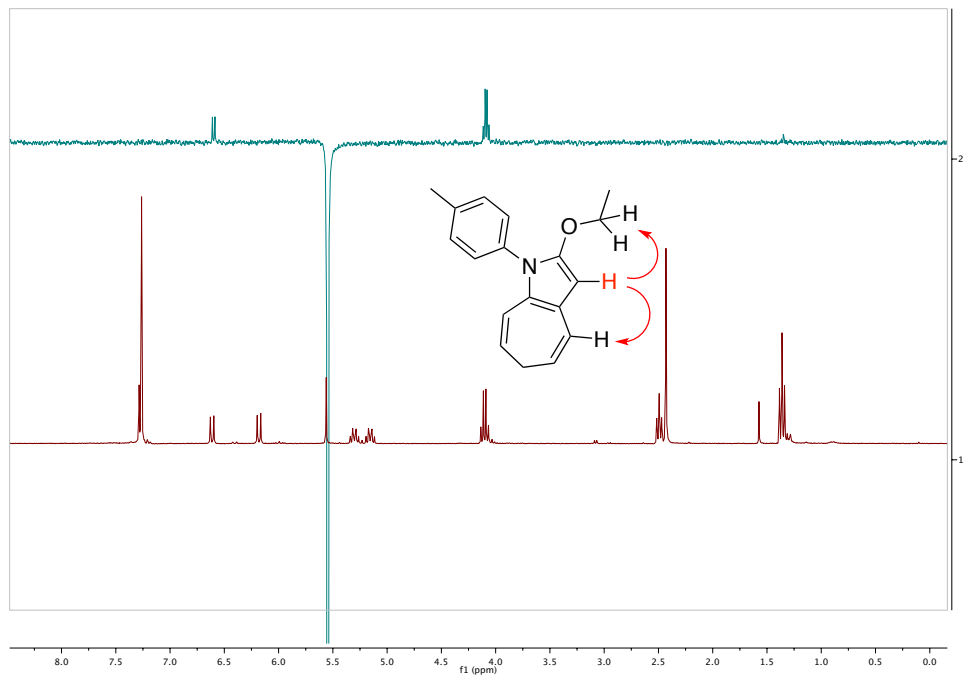




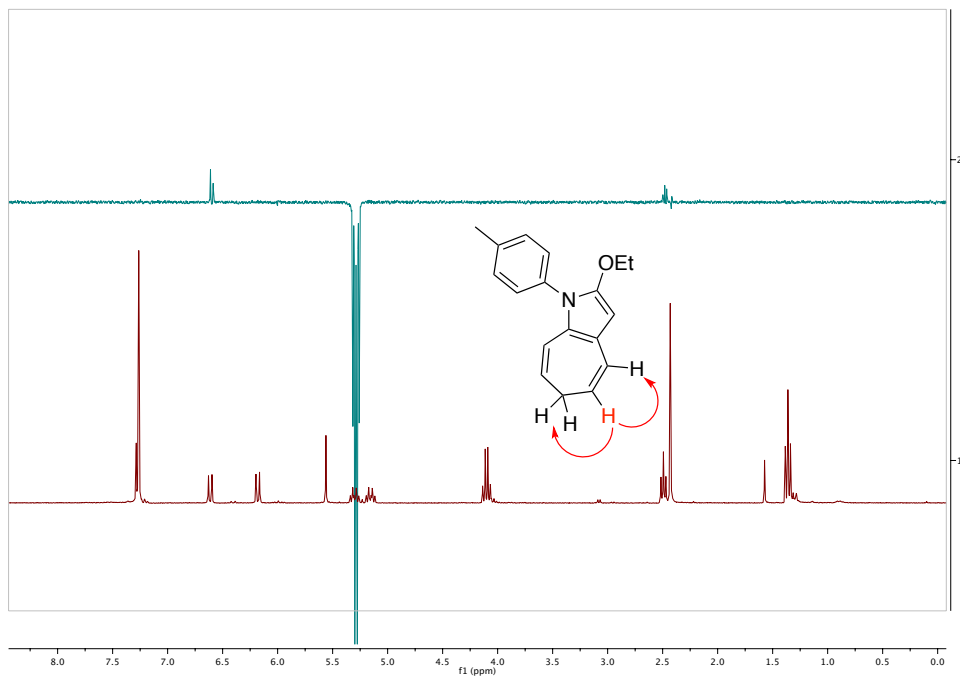
NOE selectivo



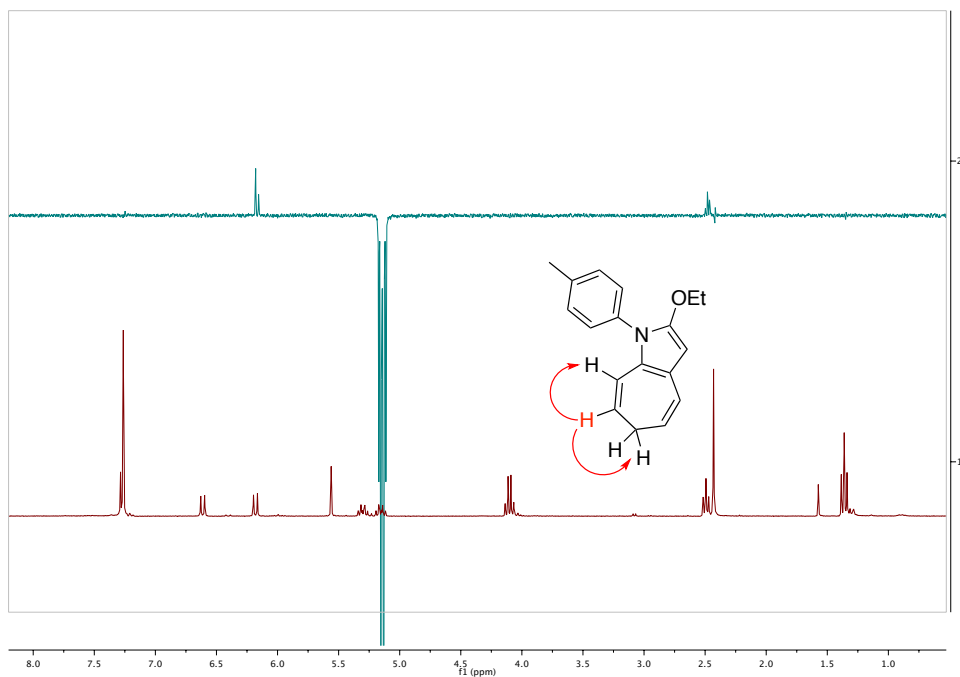
NOE selectivo



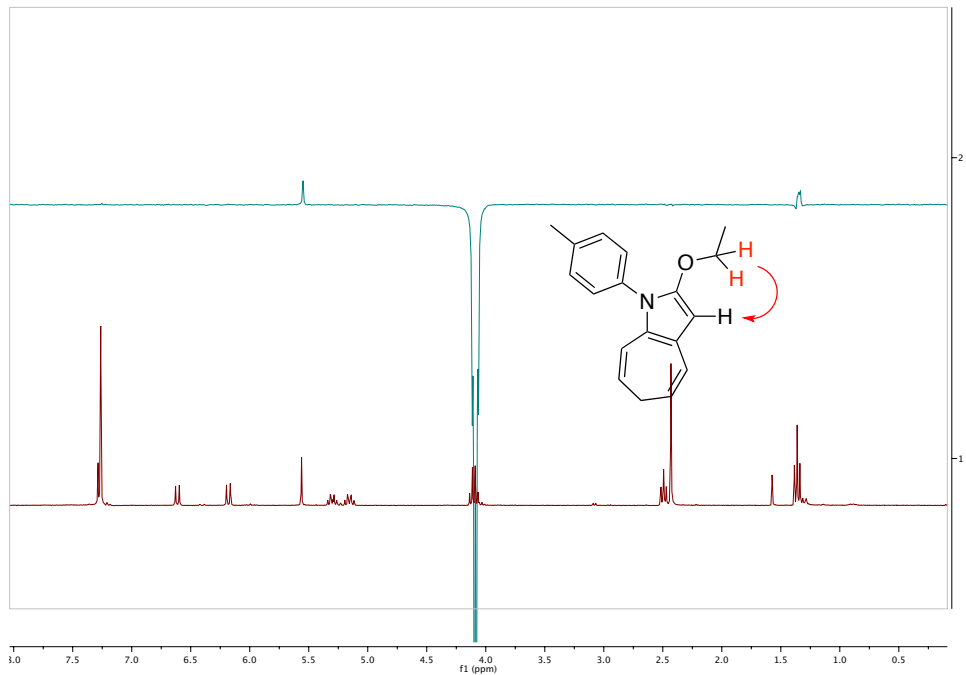
NOE selectivo



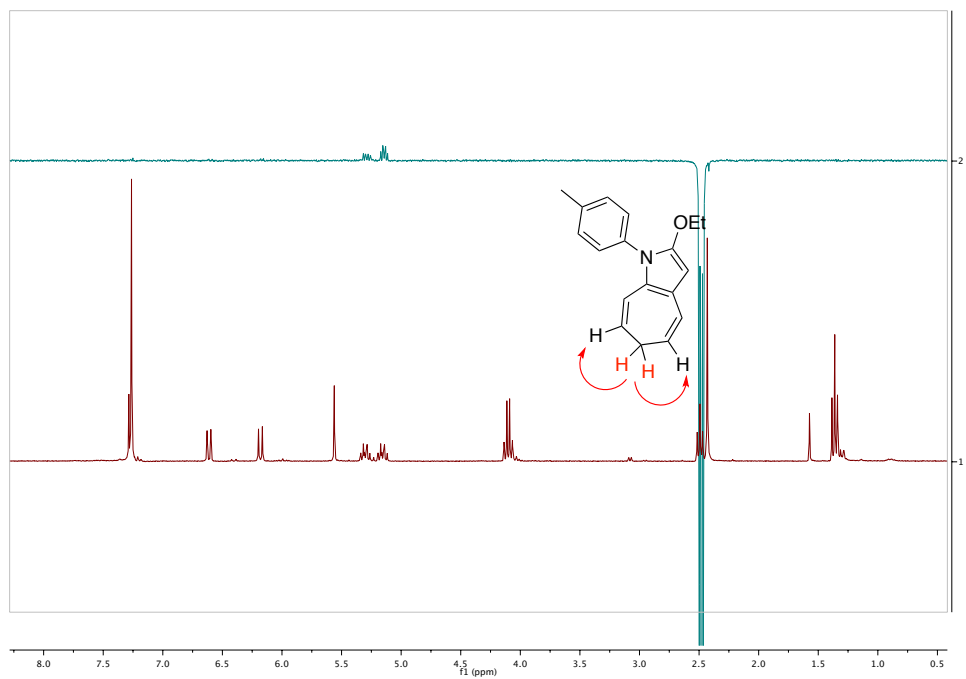
NOE selectivo



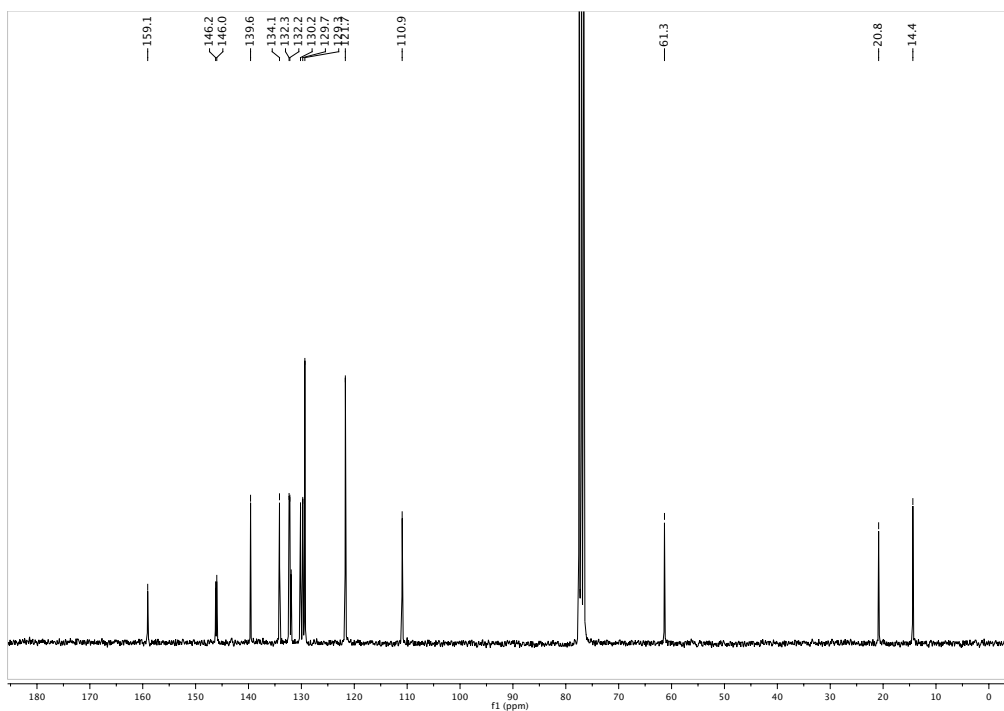
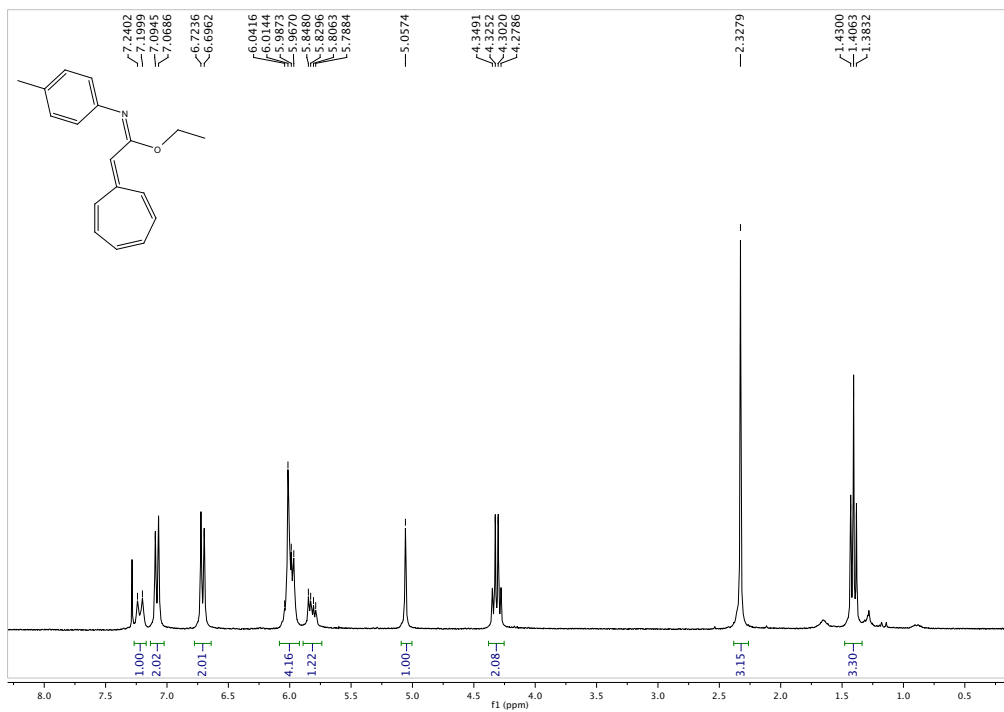
NOE selectivo

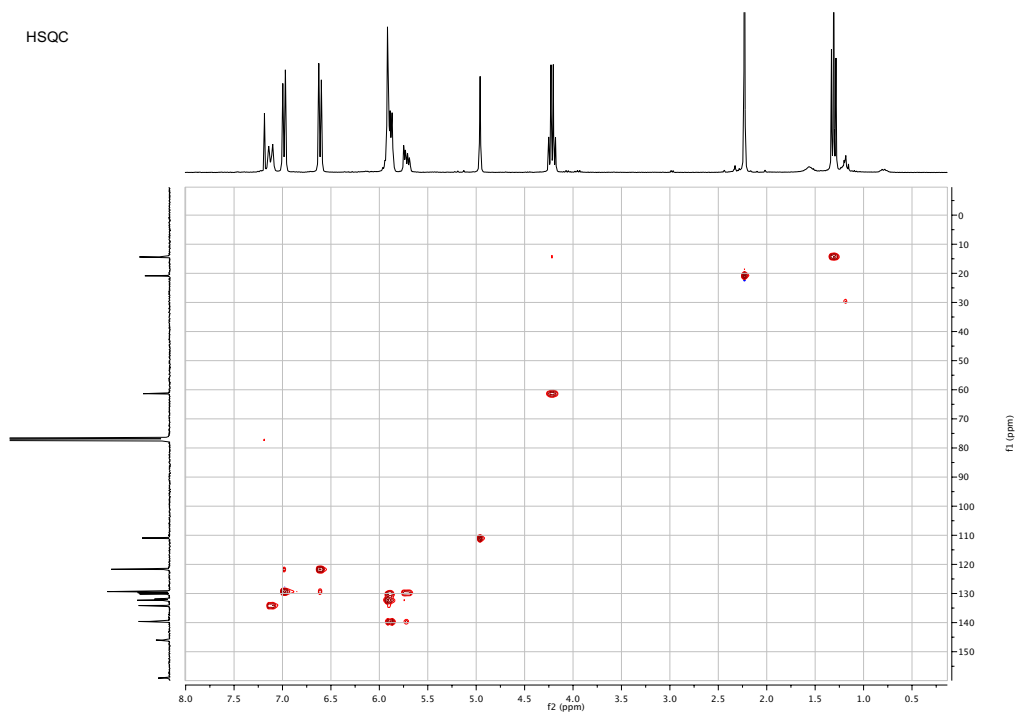
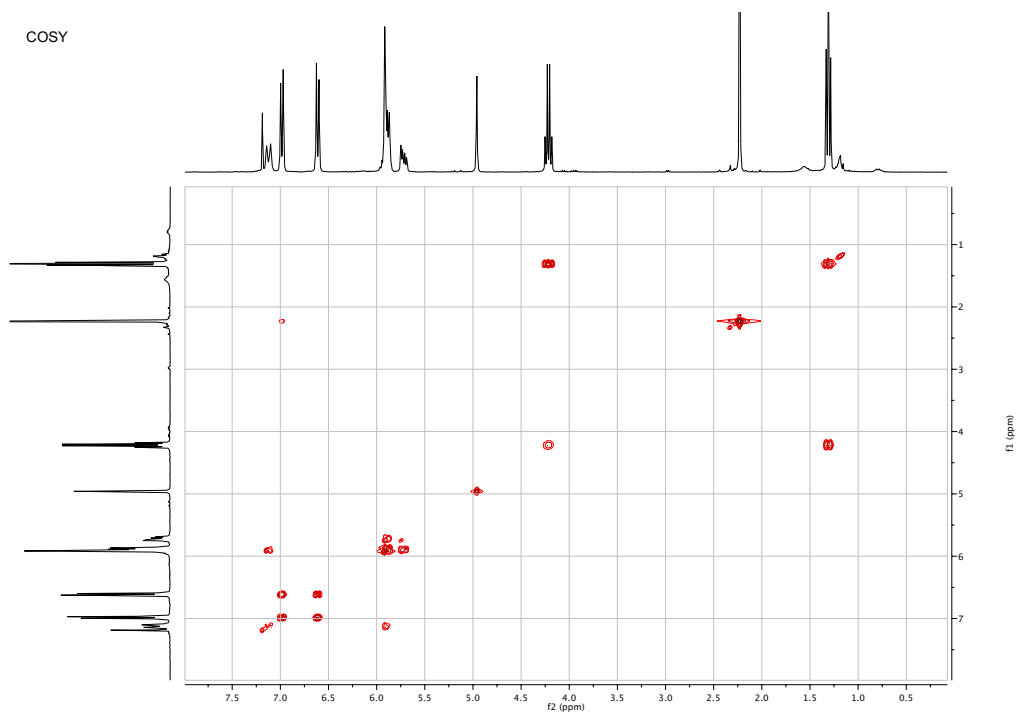


NOE selectivo

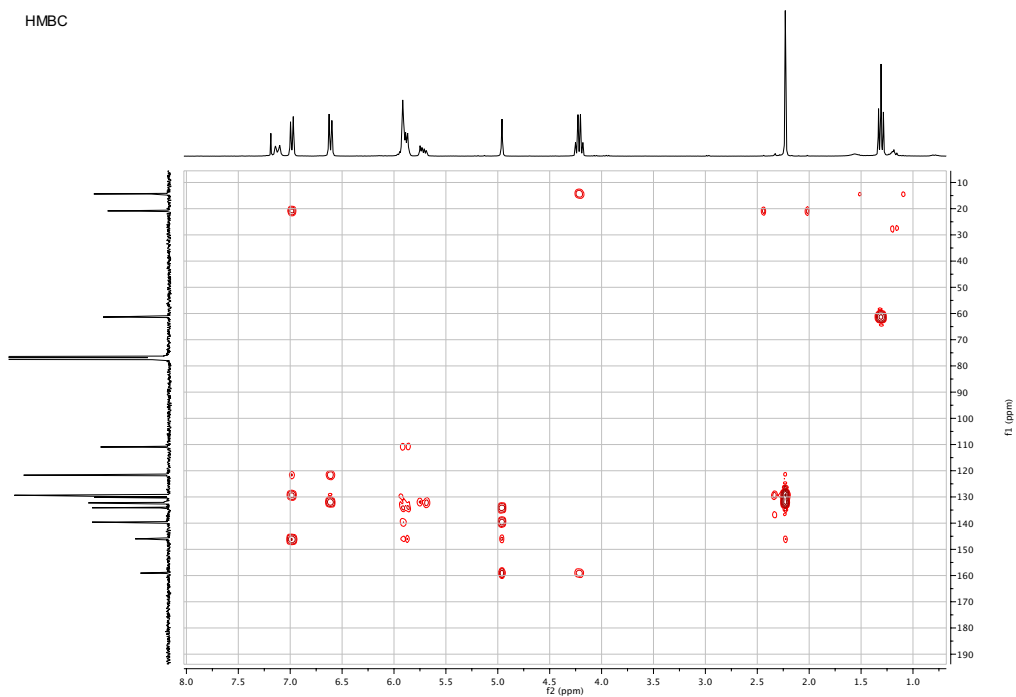


16)

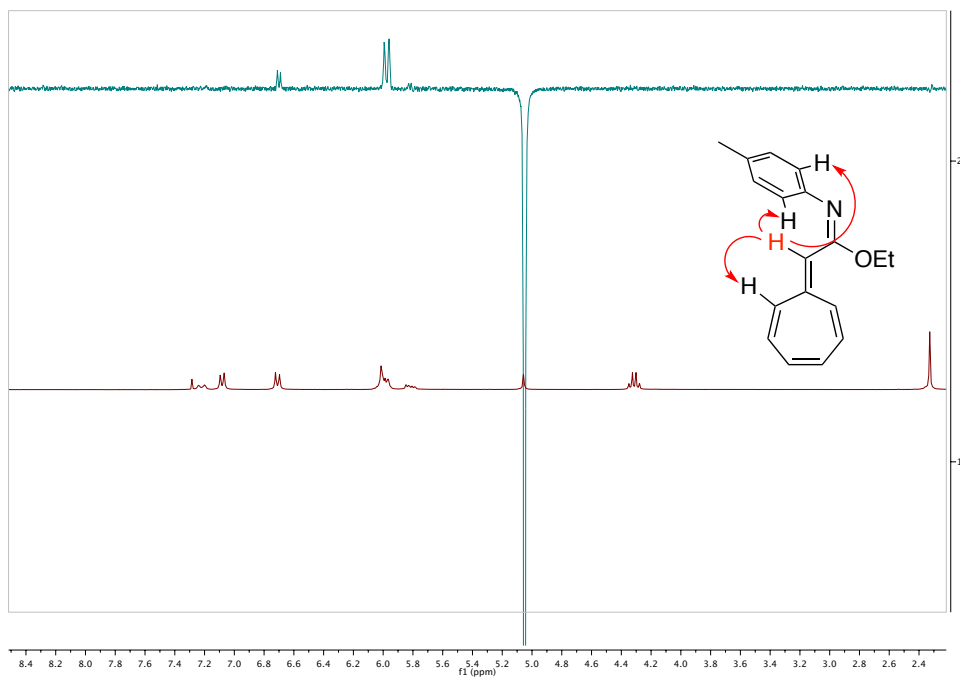




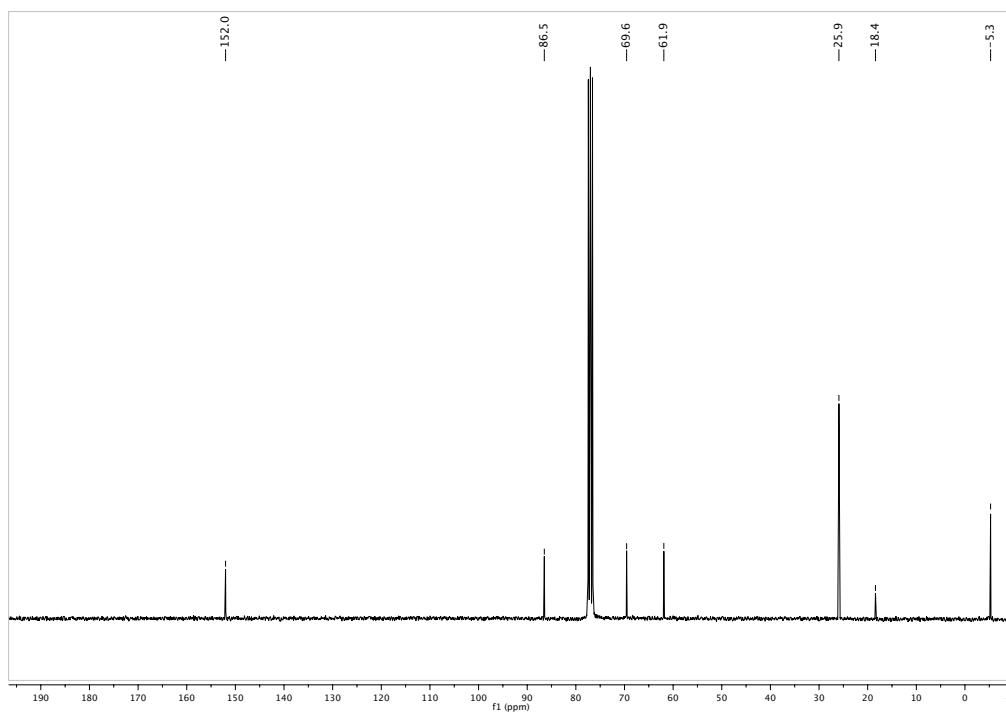
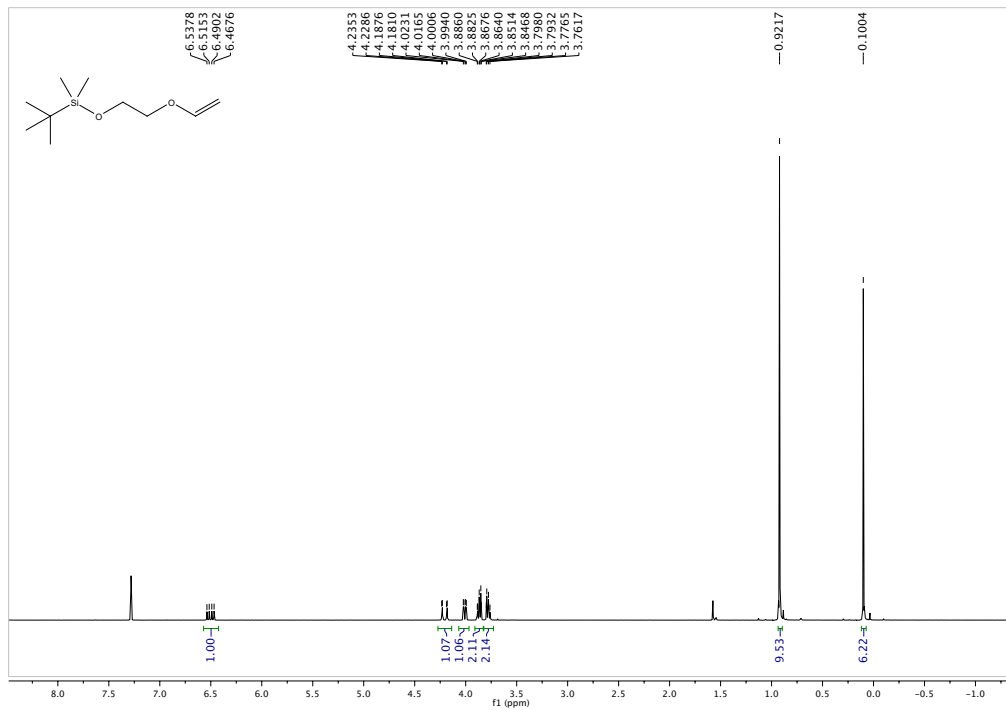
HMBC



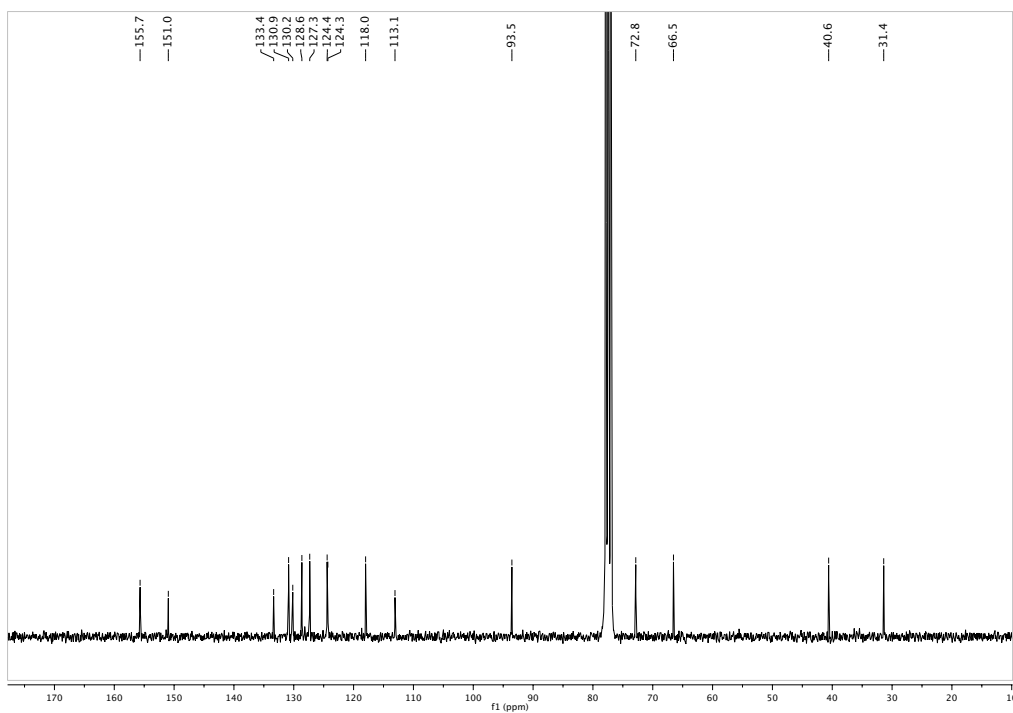
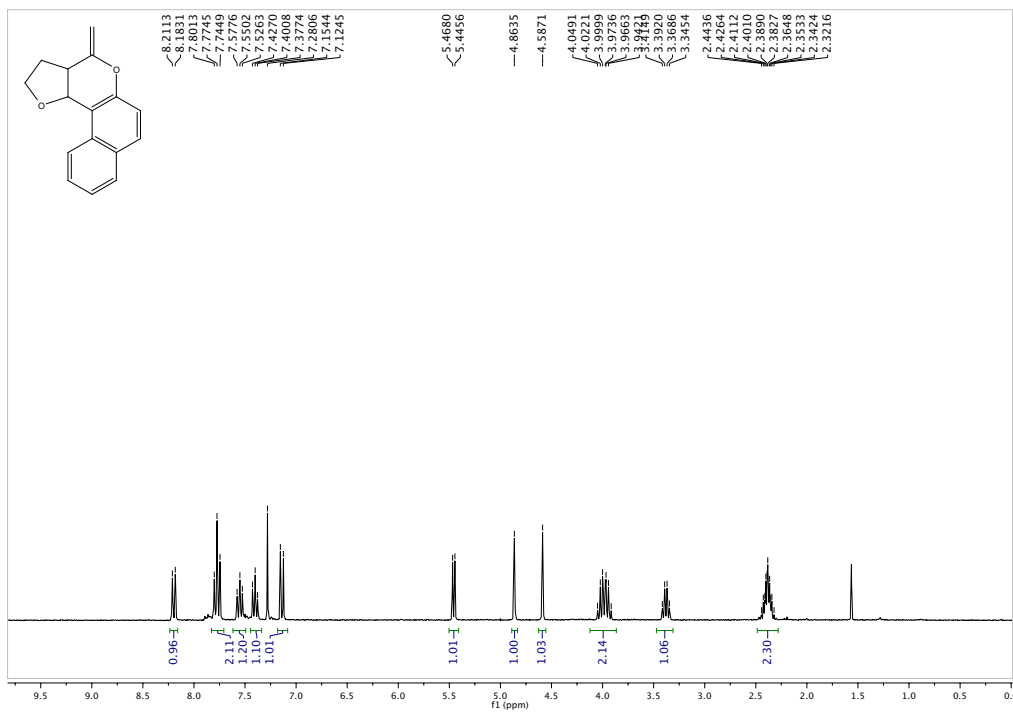
NOE selectivo

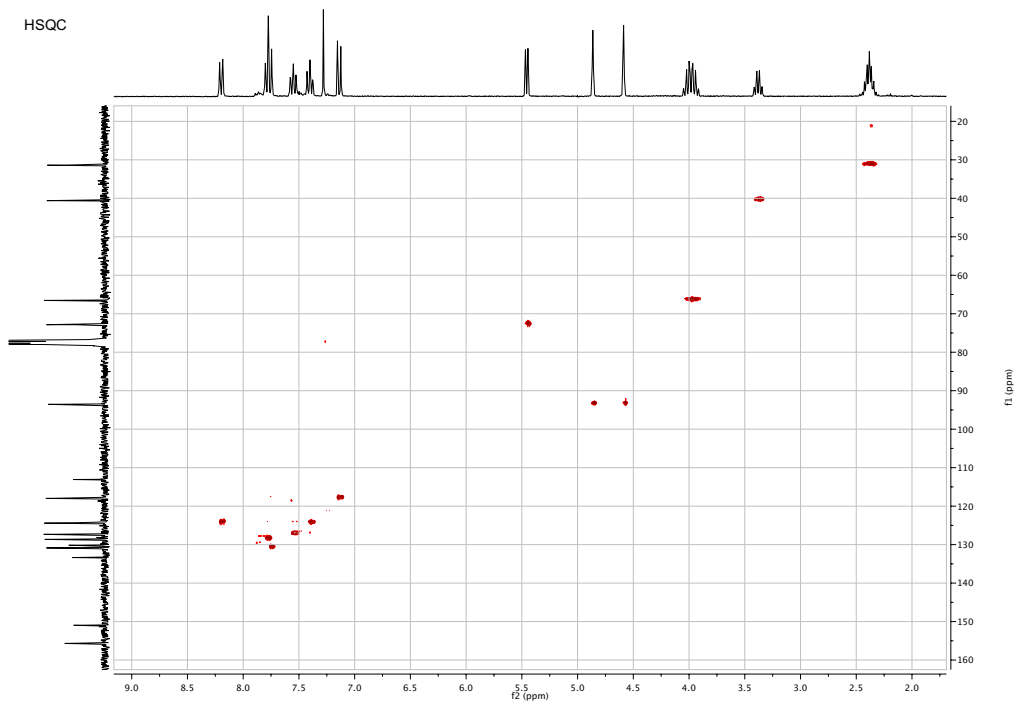
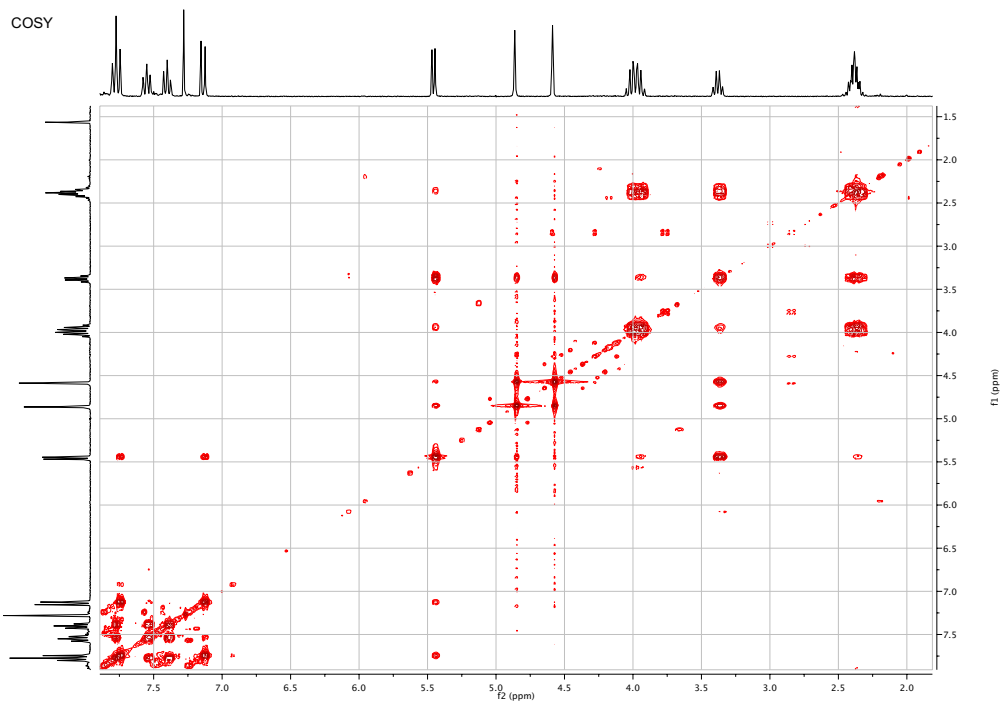


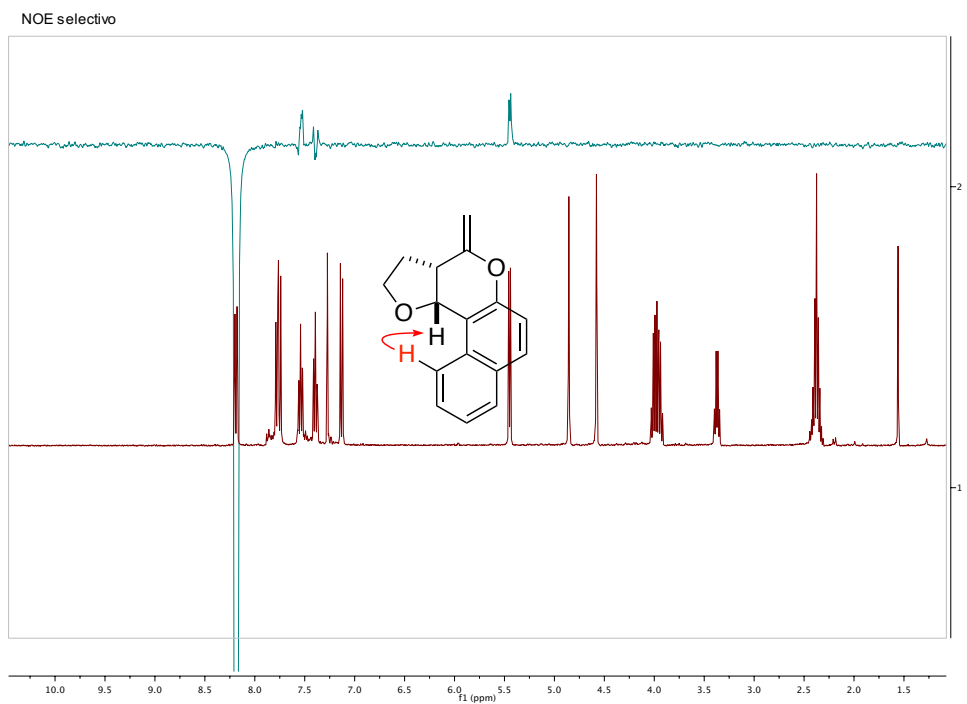
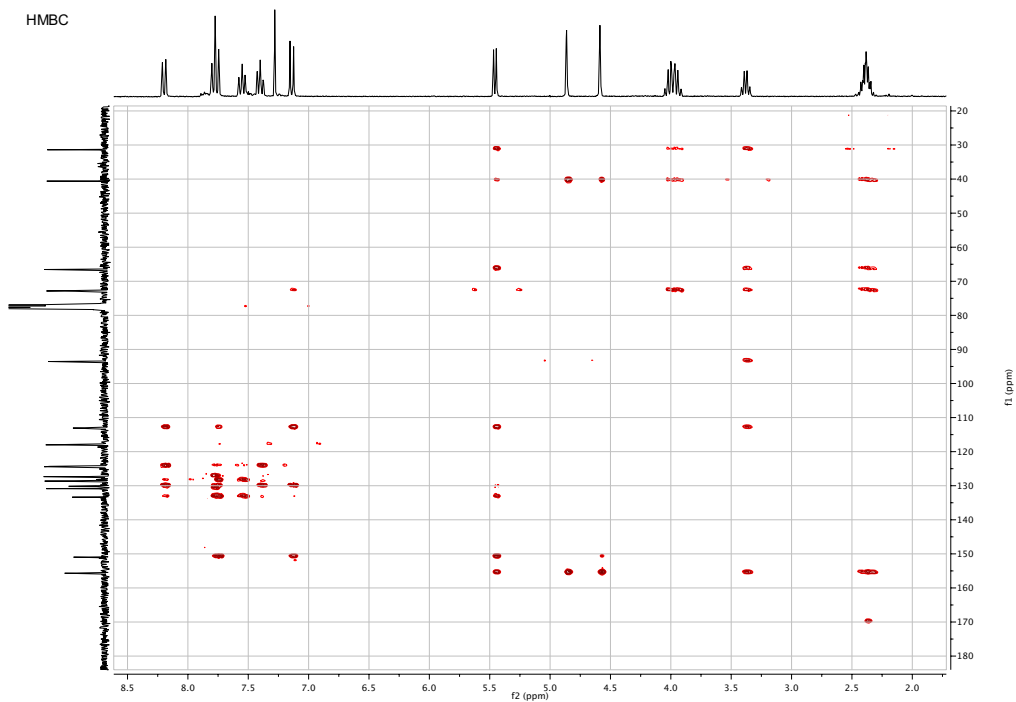
17f)



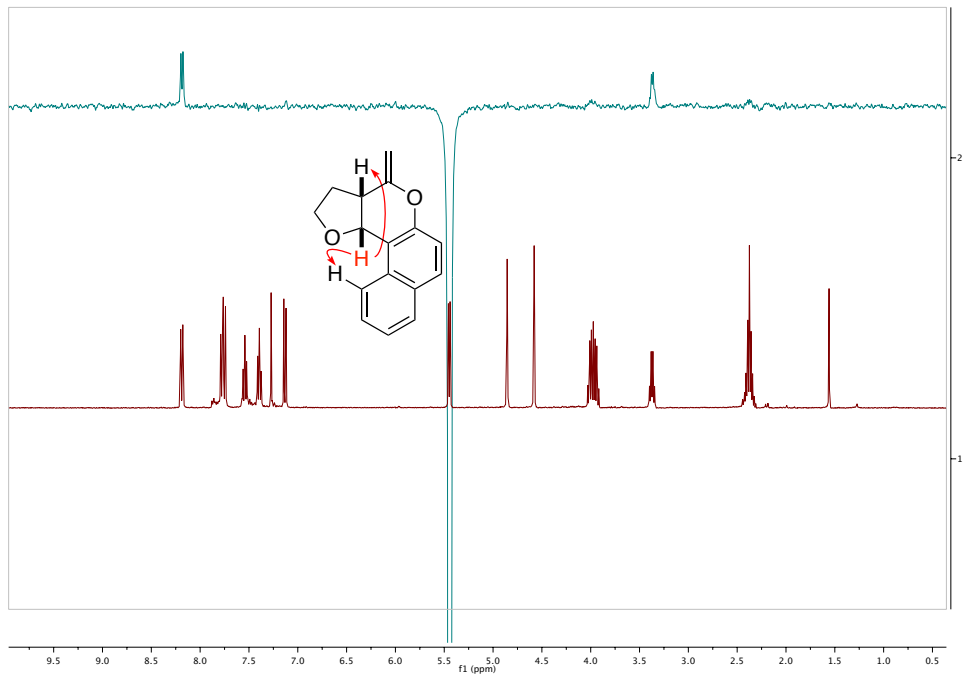
18a)



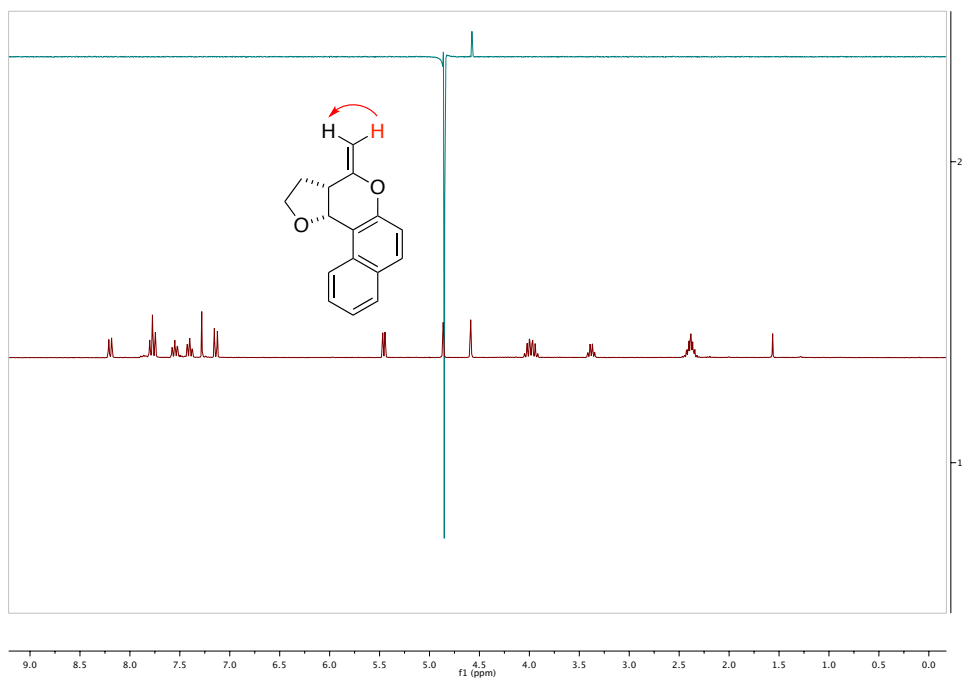


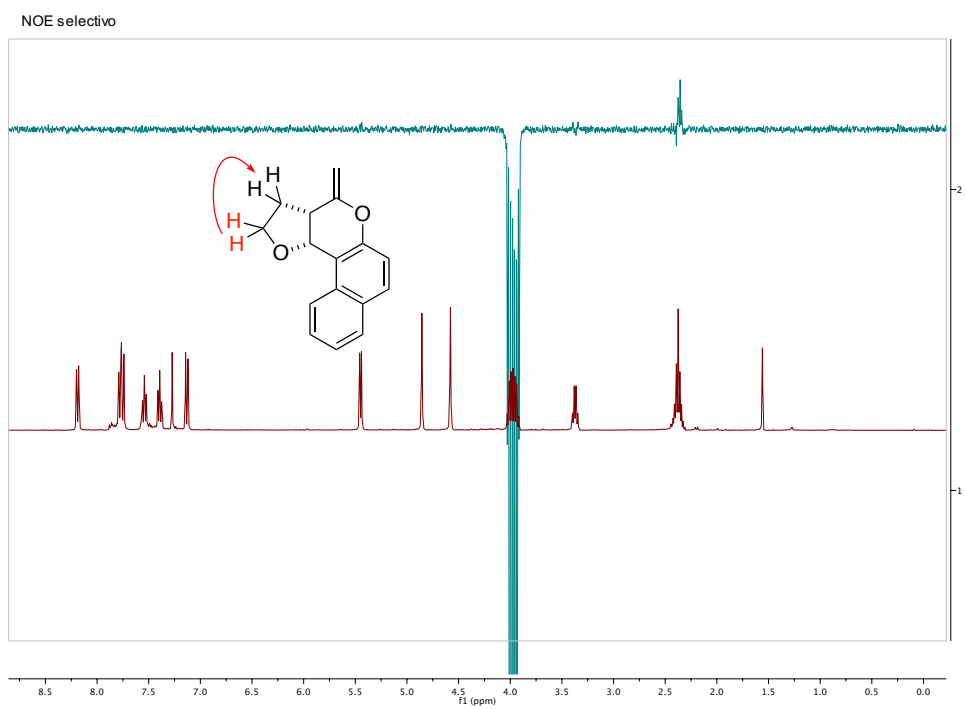
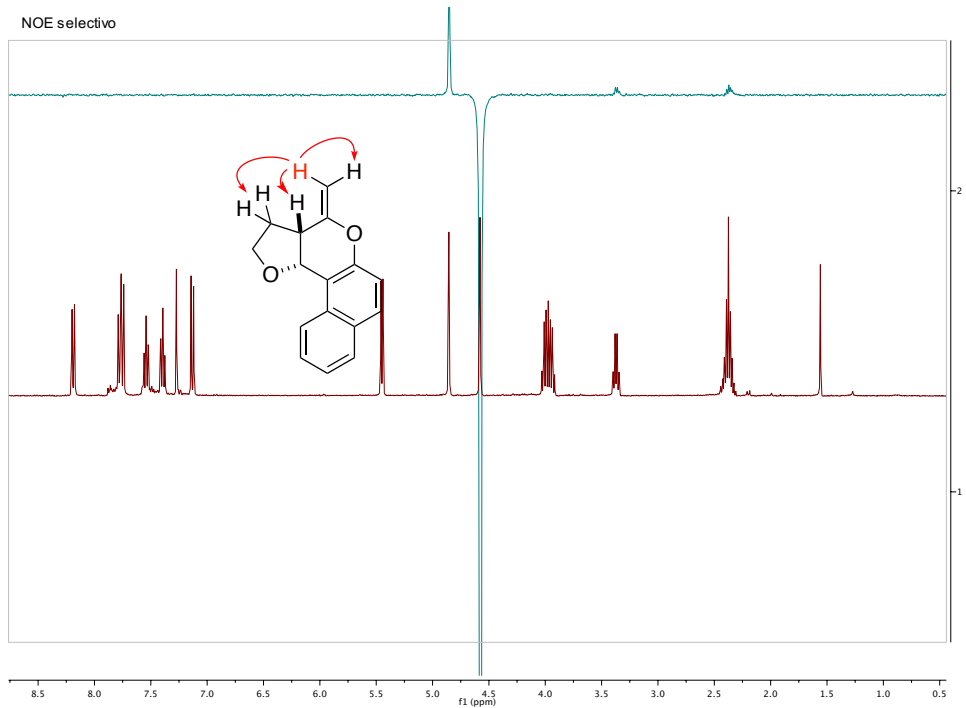


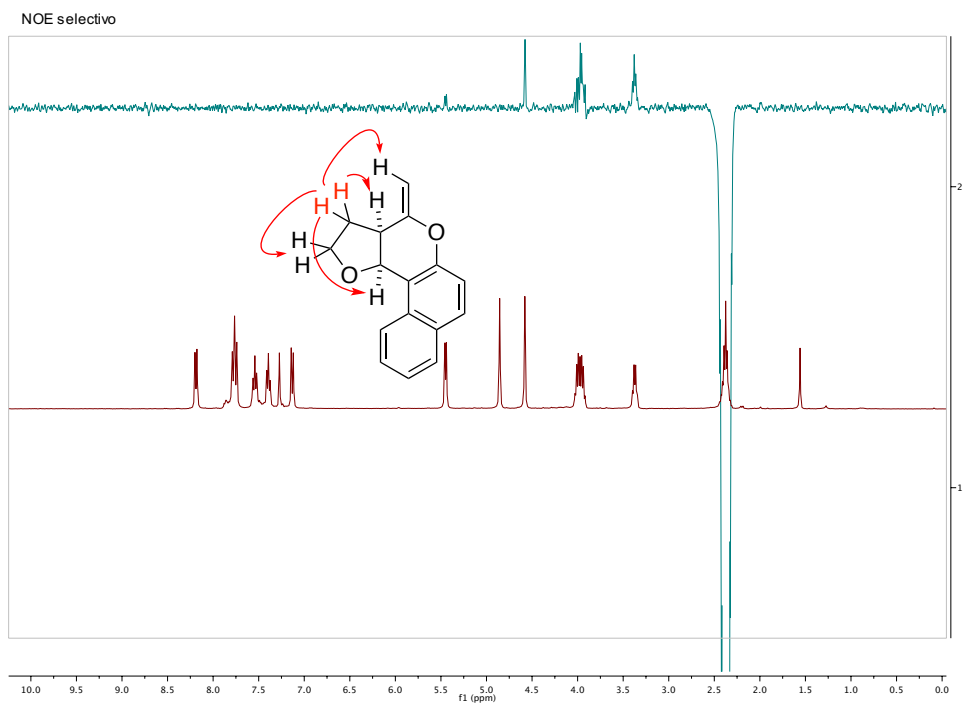
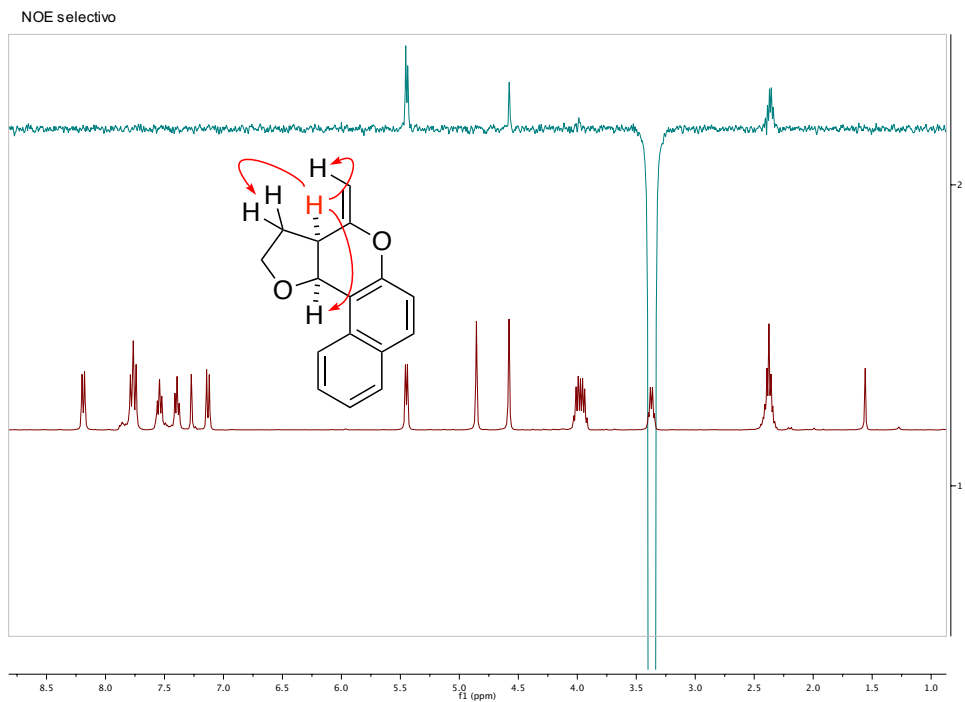
NOE selectivo



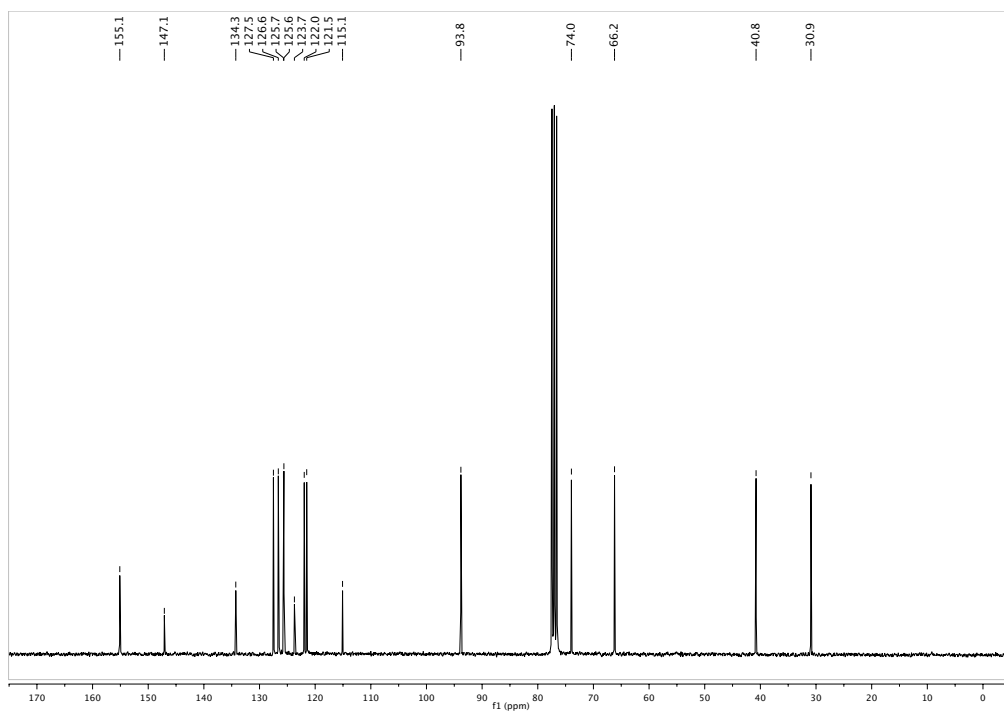
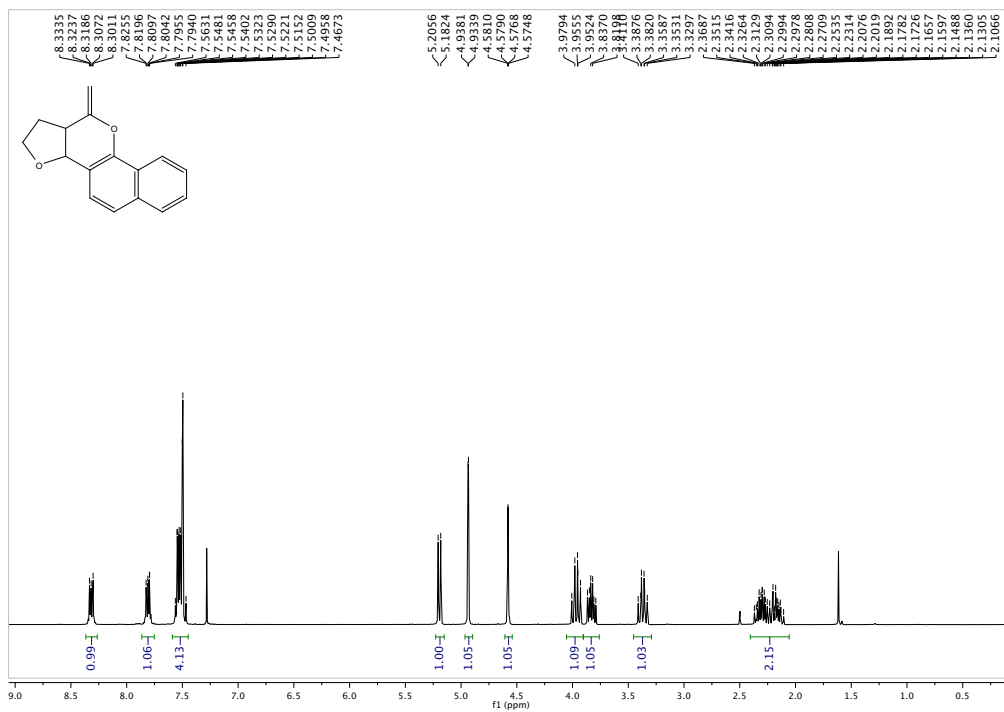
NOE selectivo

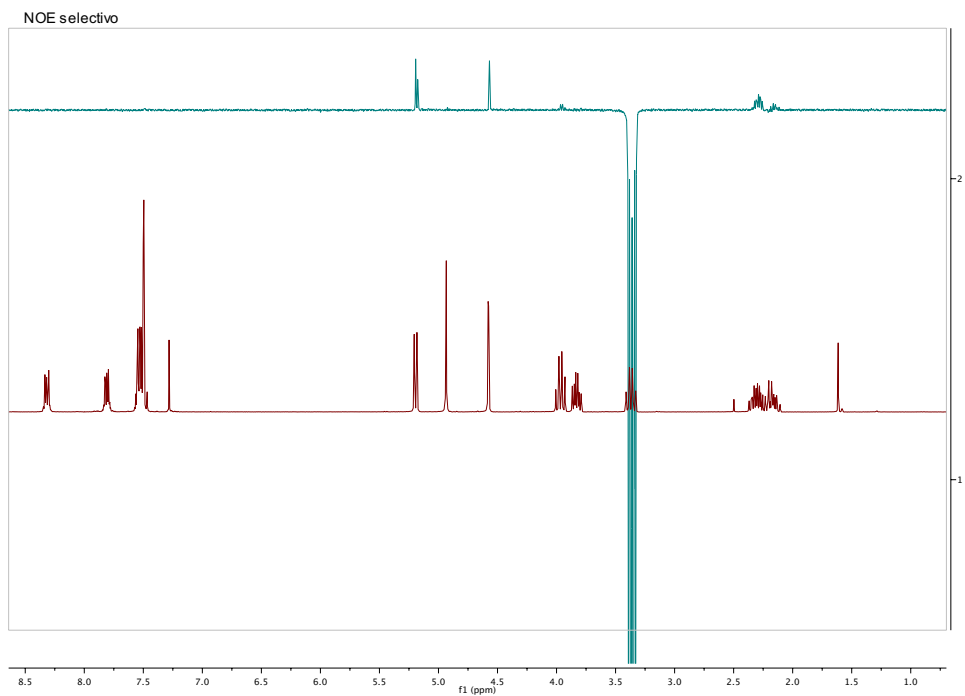
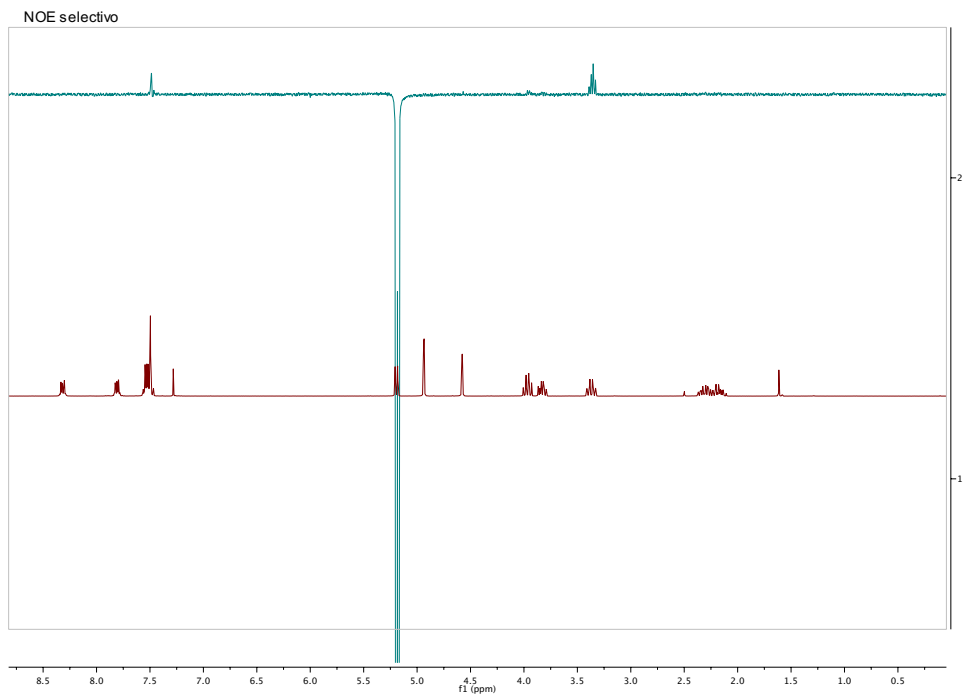




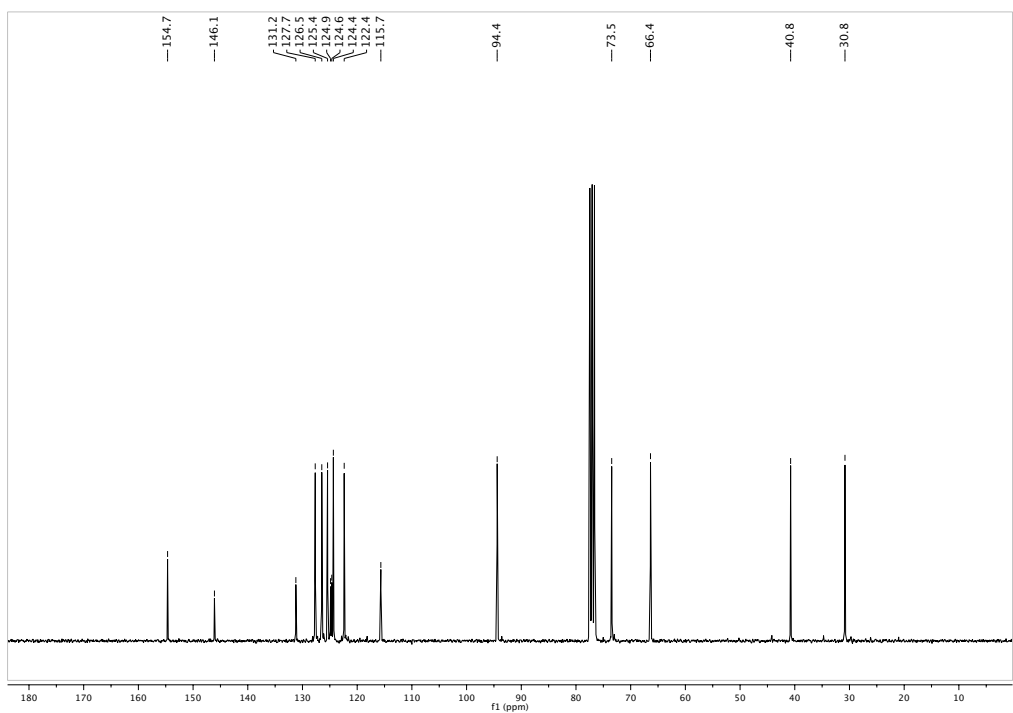
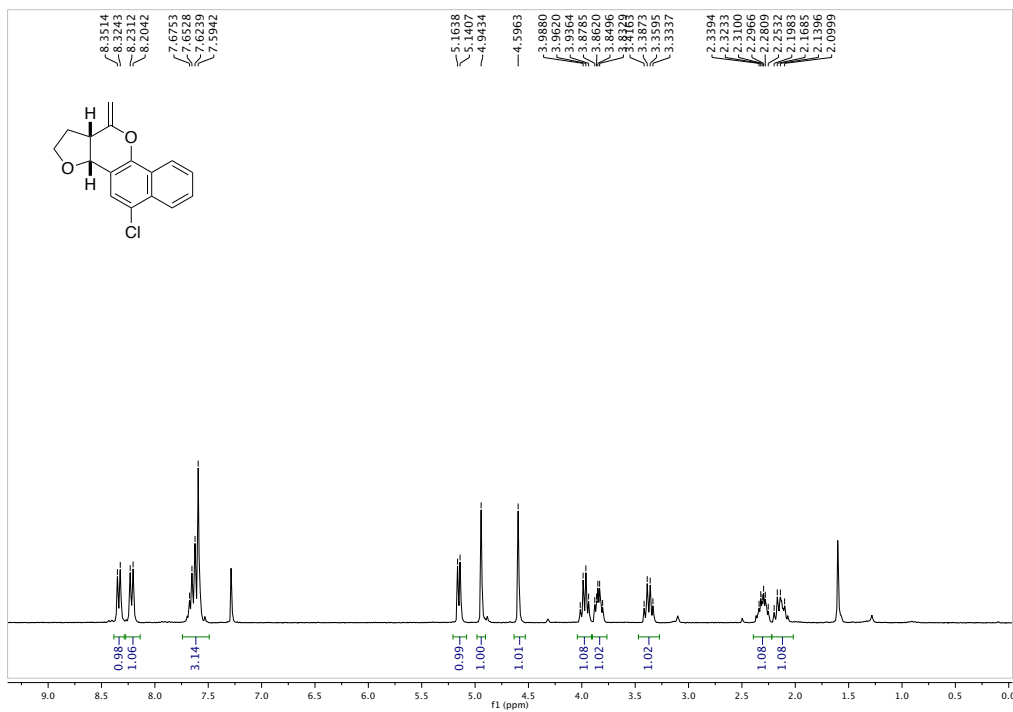


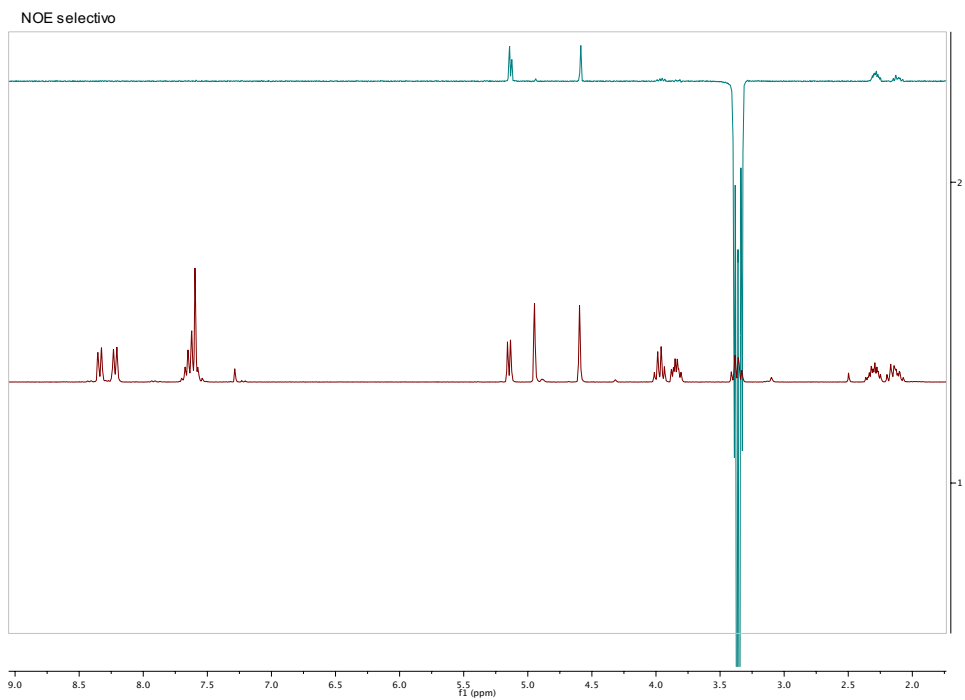
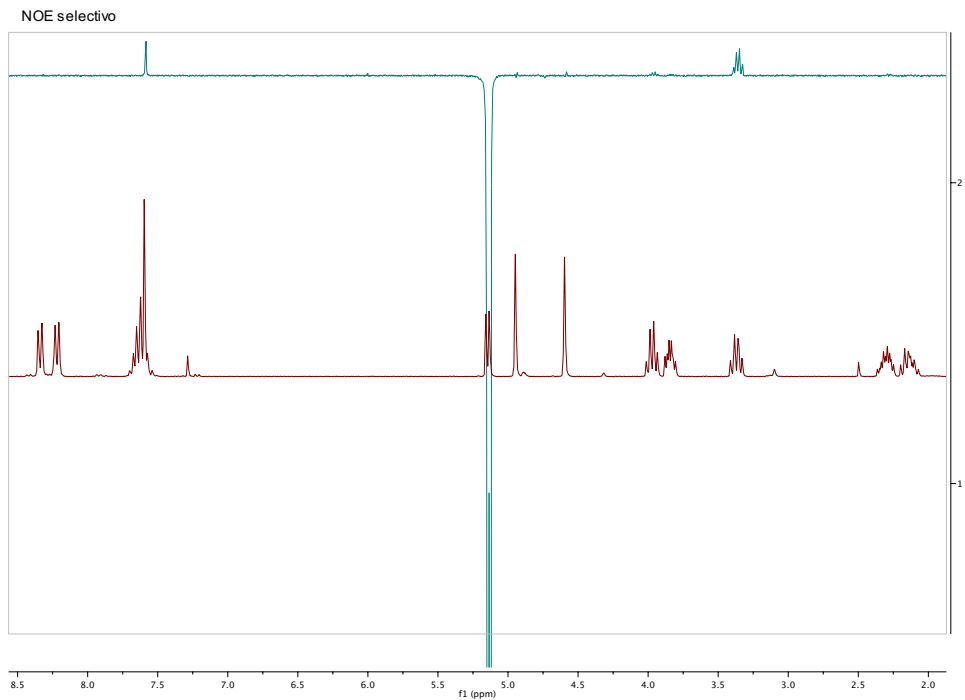
18b)



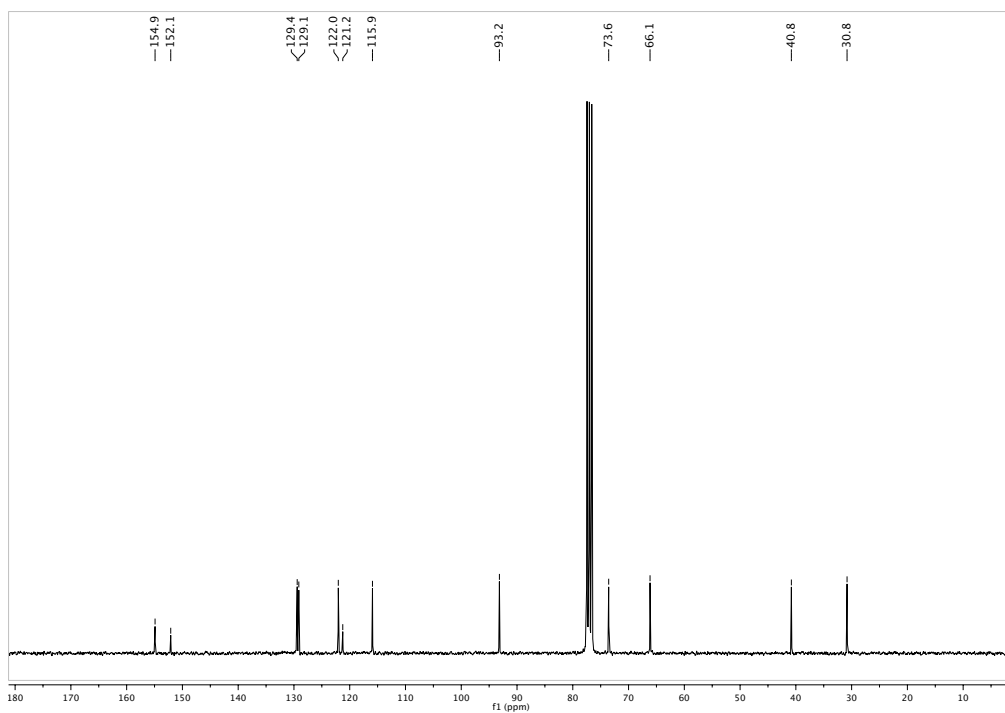
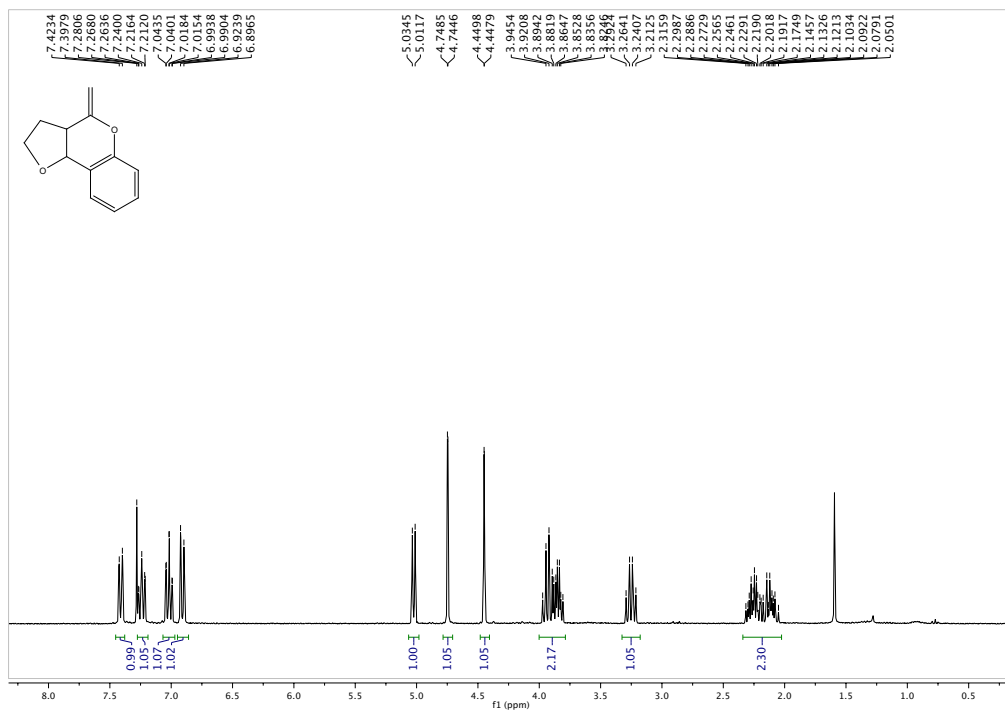


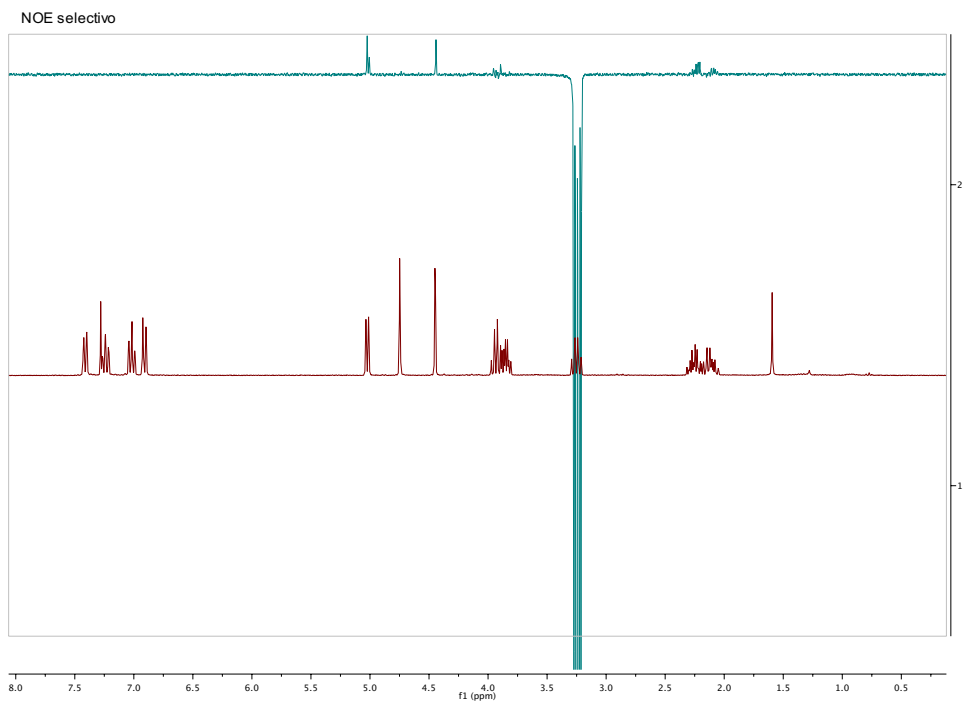
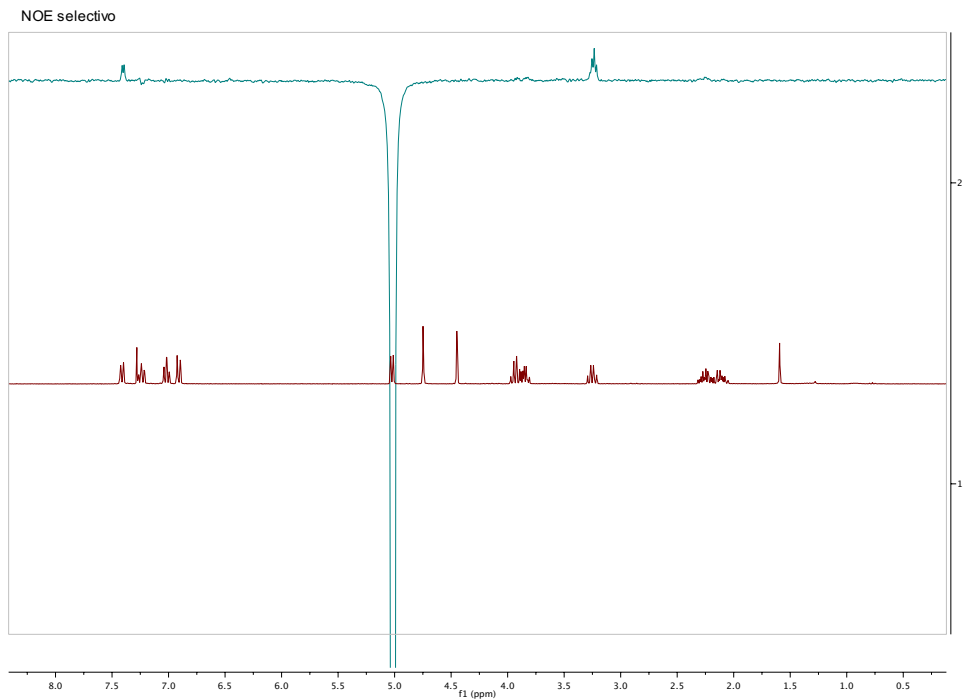
18c)



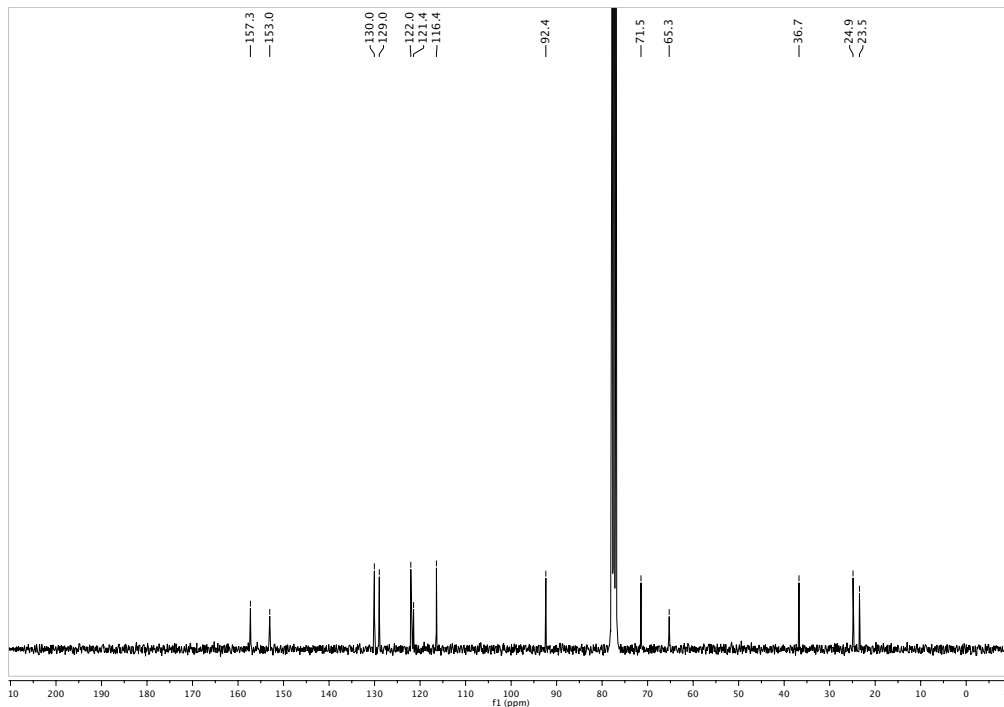
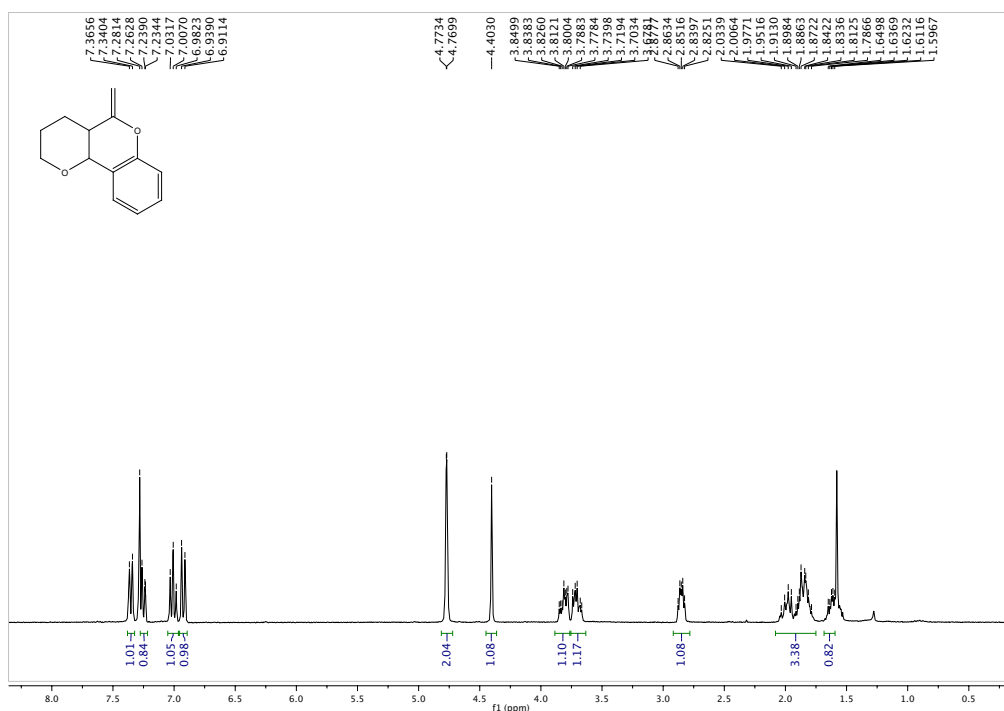


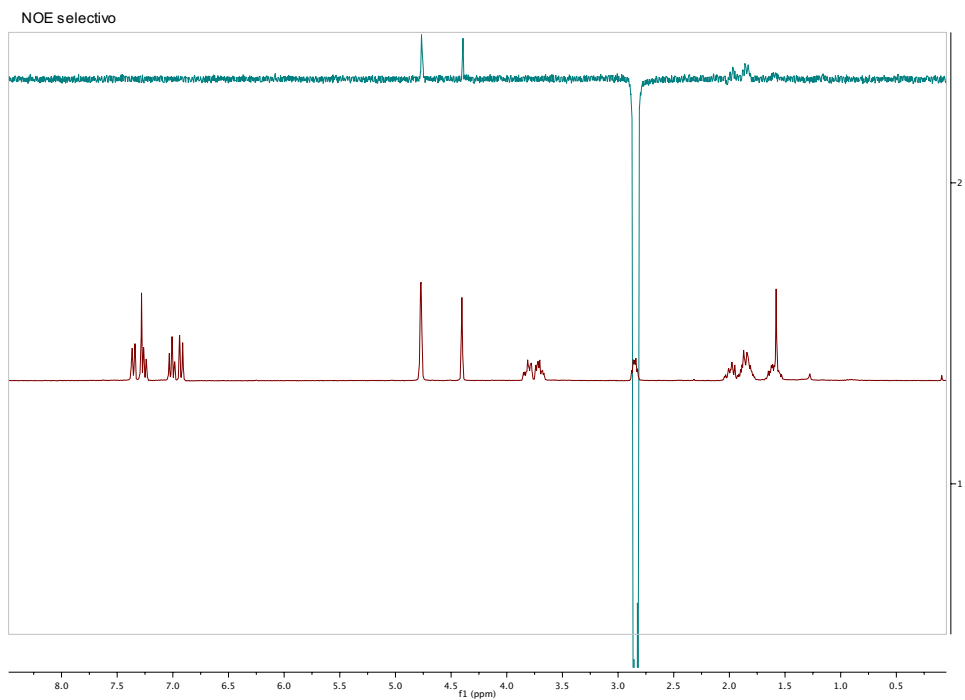
18d)



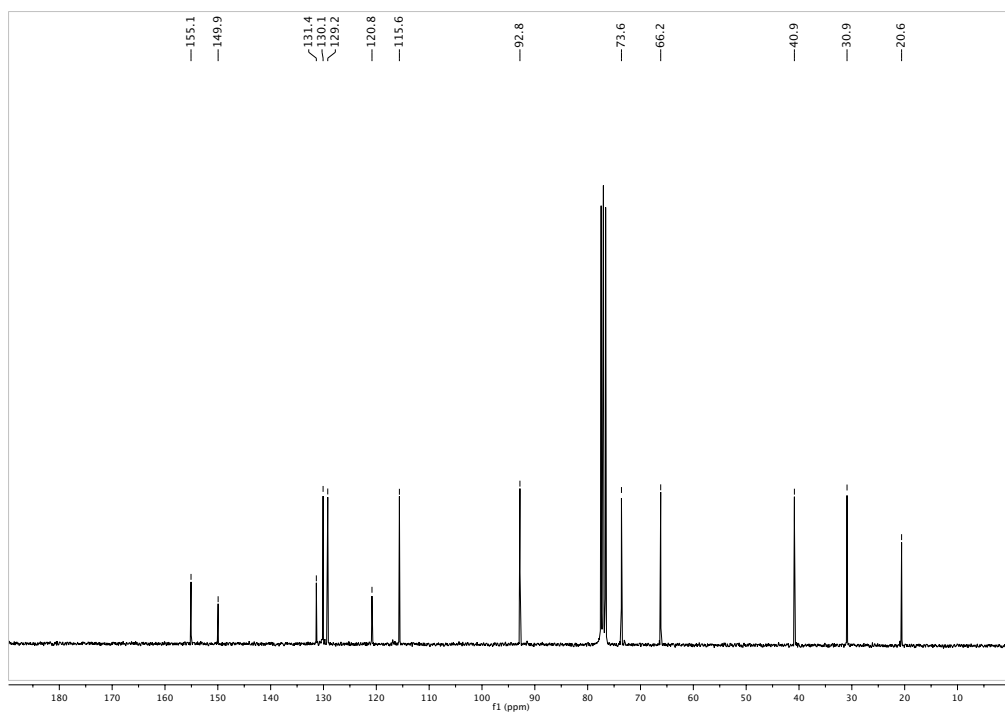
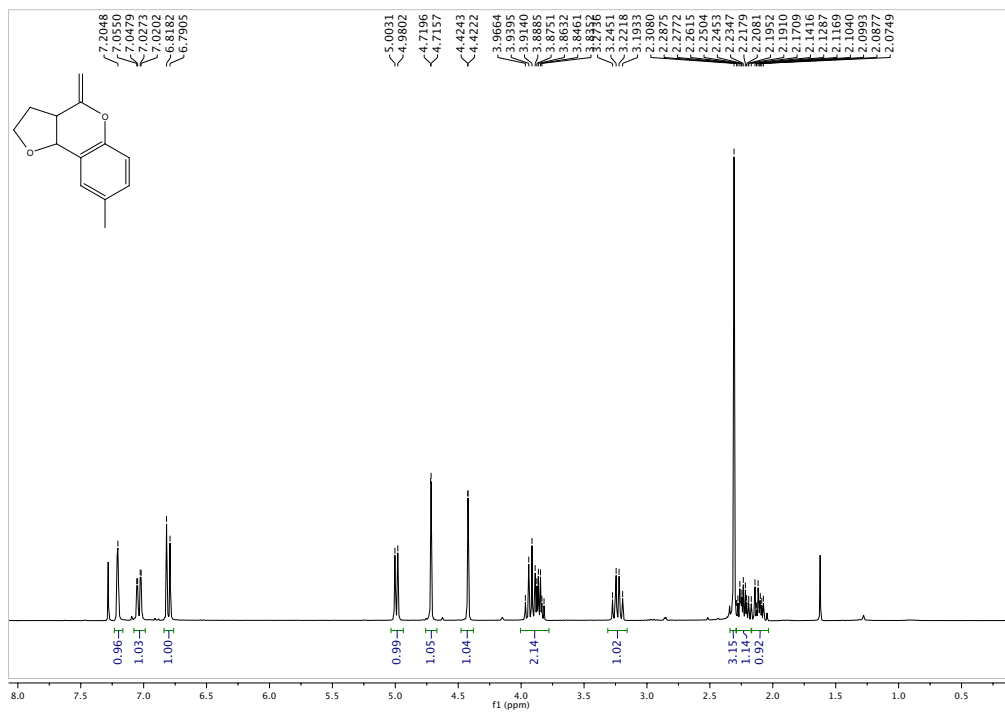


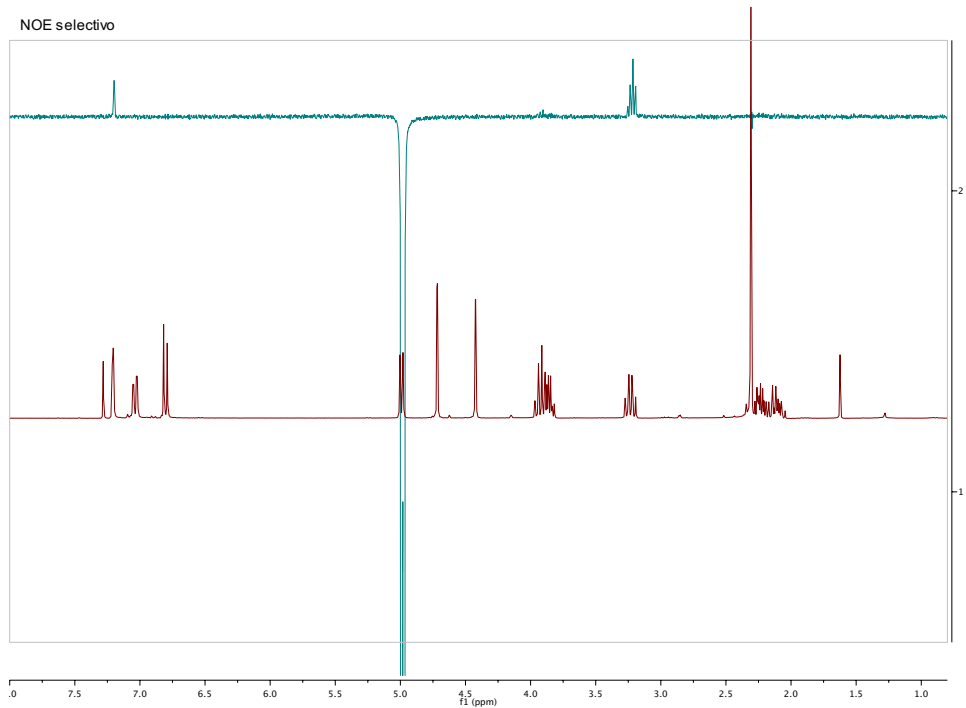
(4aS*,10bR*)-5-metilen-3,4,4a,10b-tetrahidro-2H,5H-pirano[3,2-c]cromeno

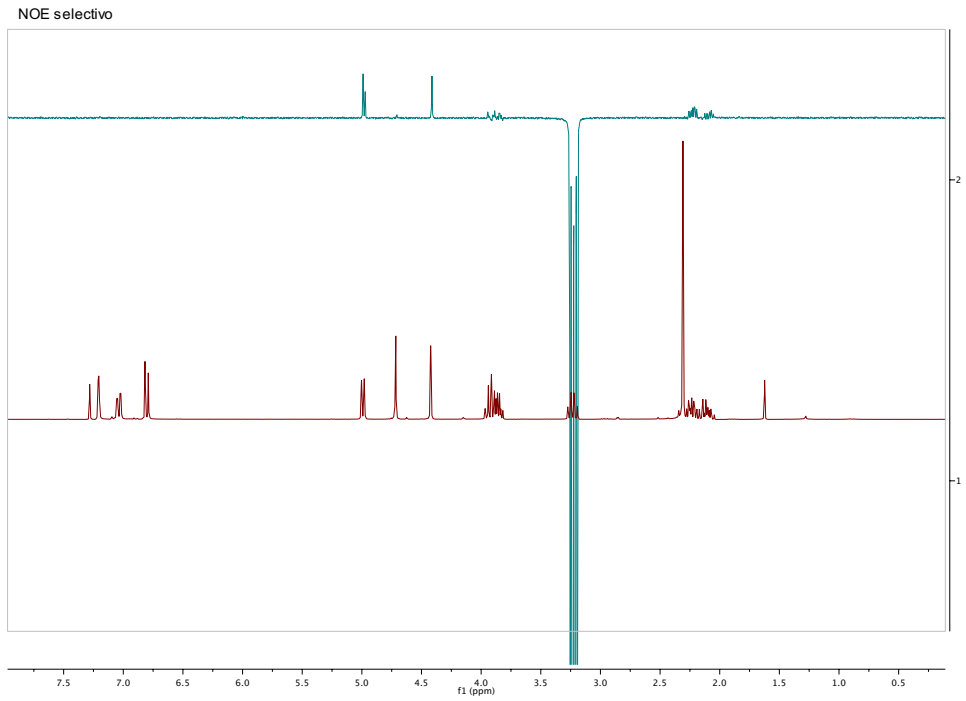




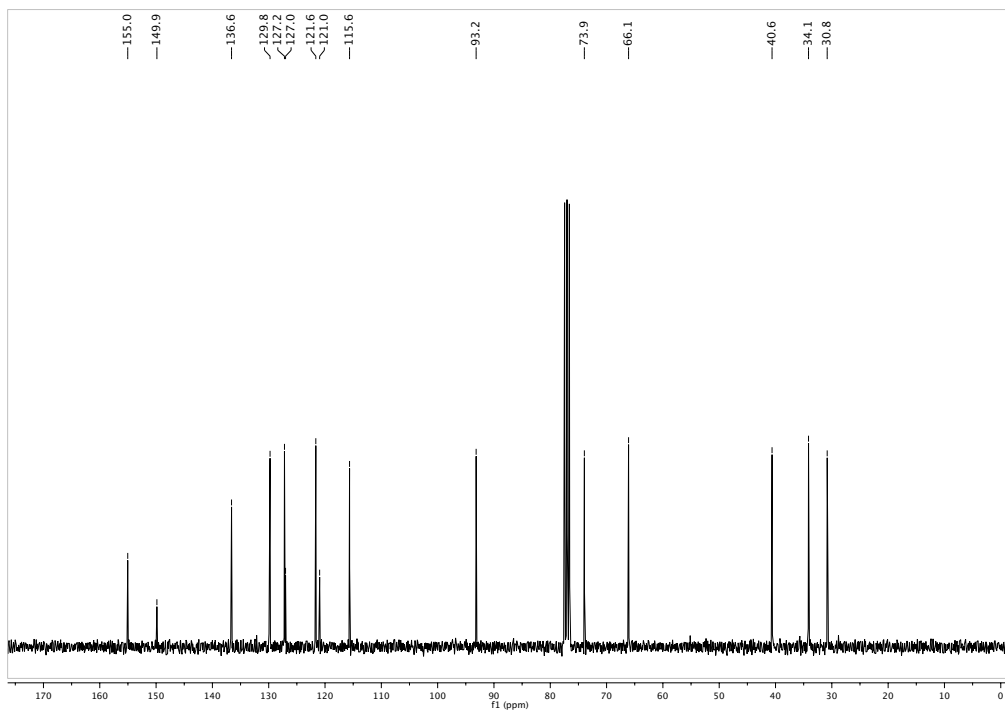
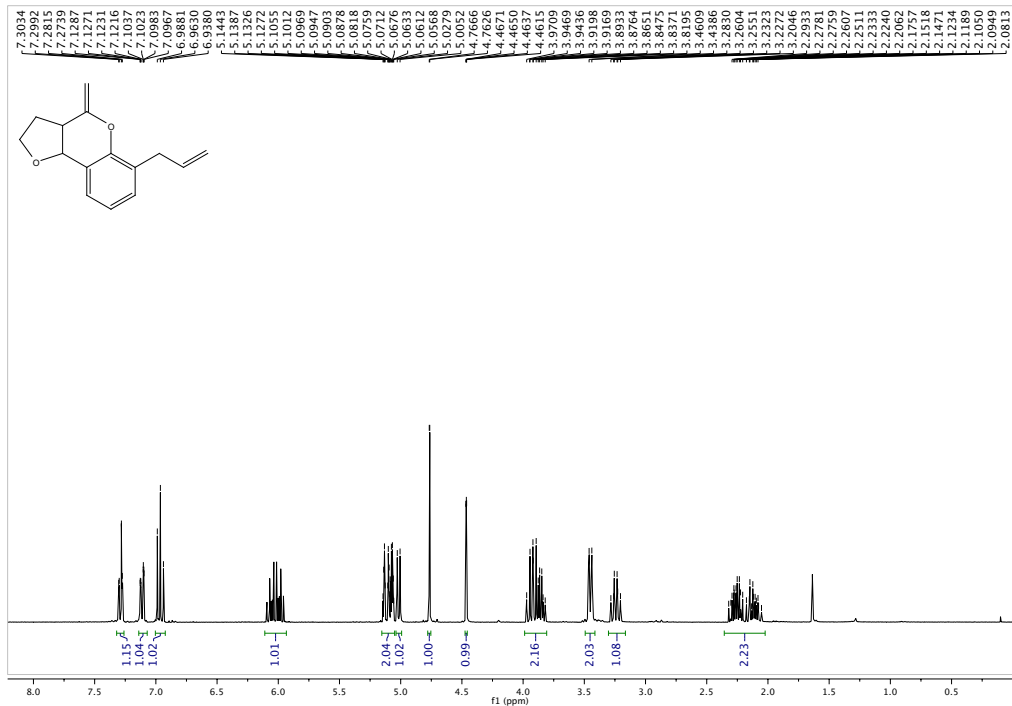
18e)

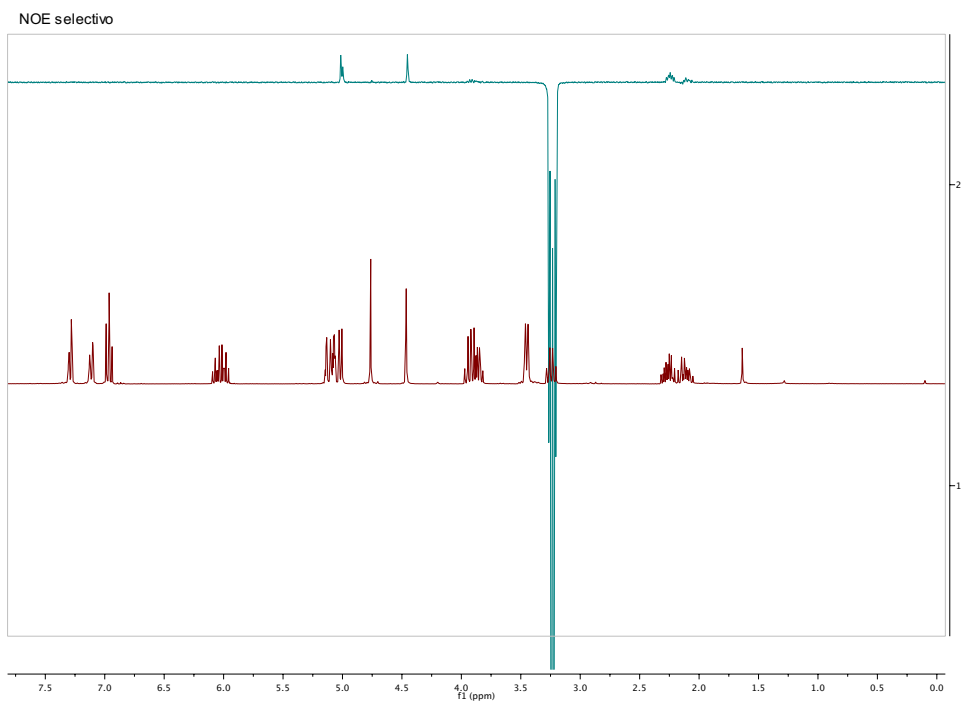
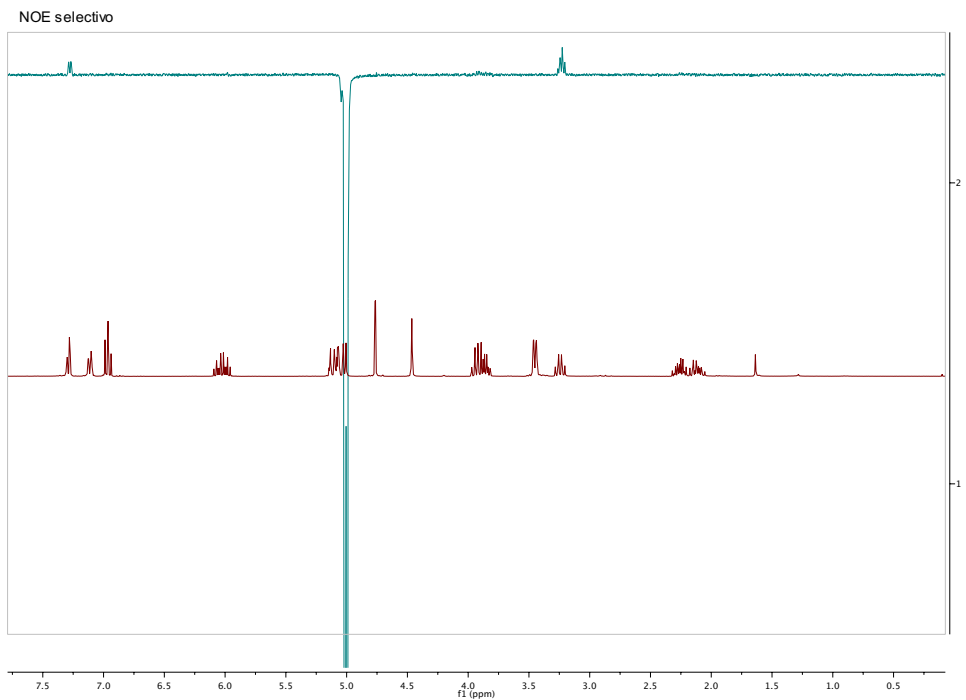




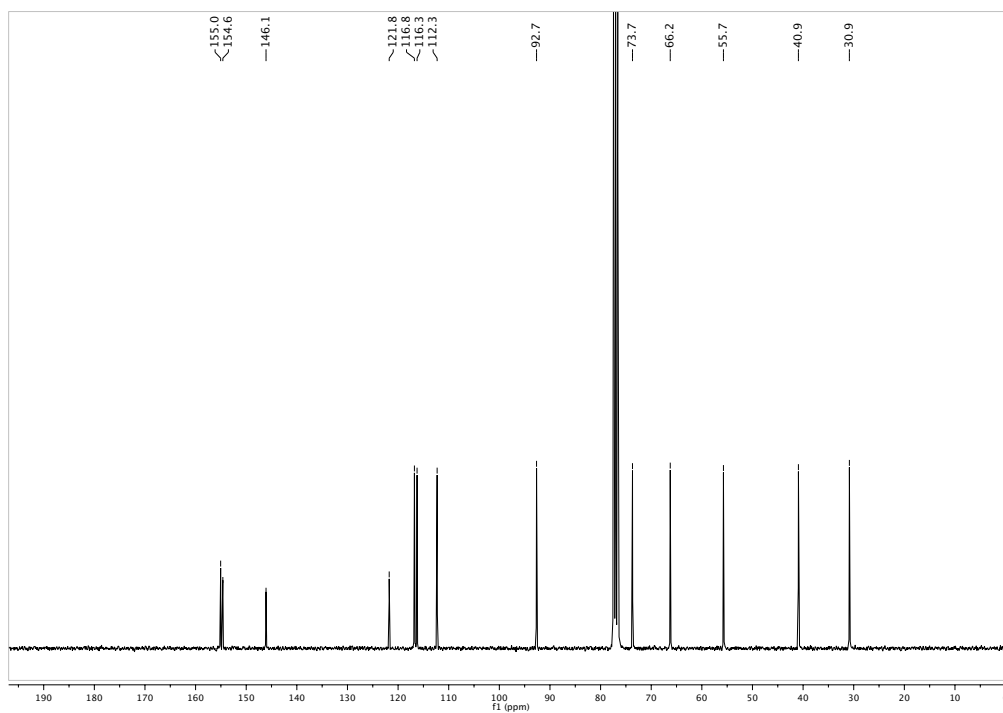
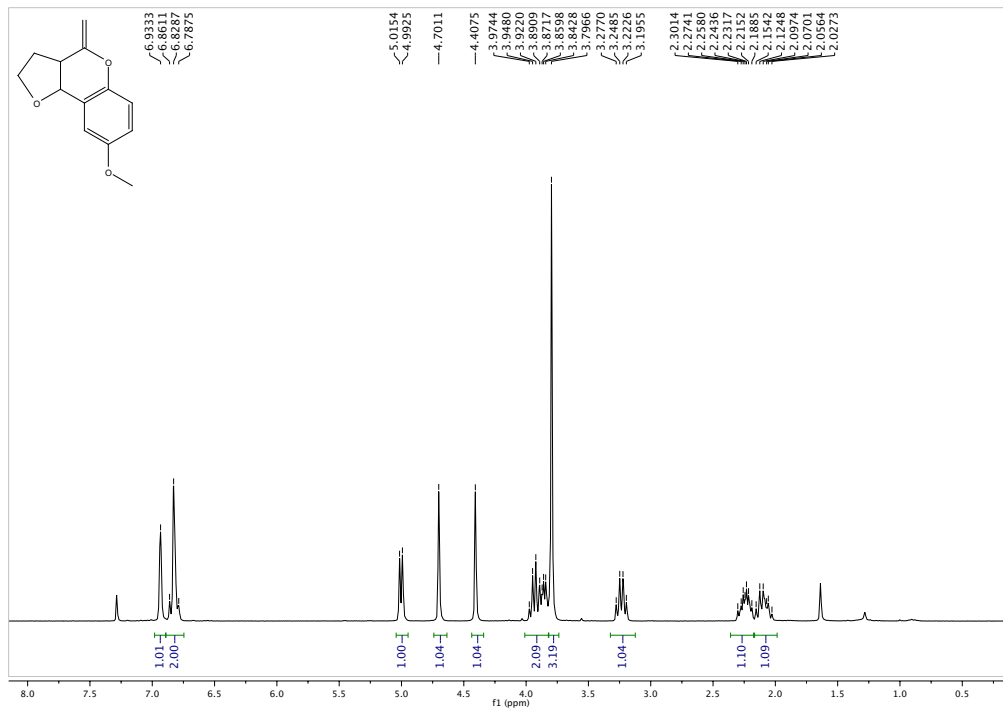


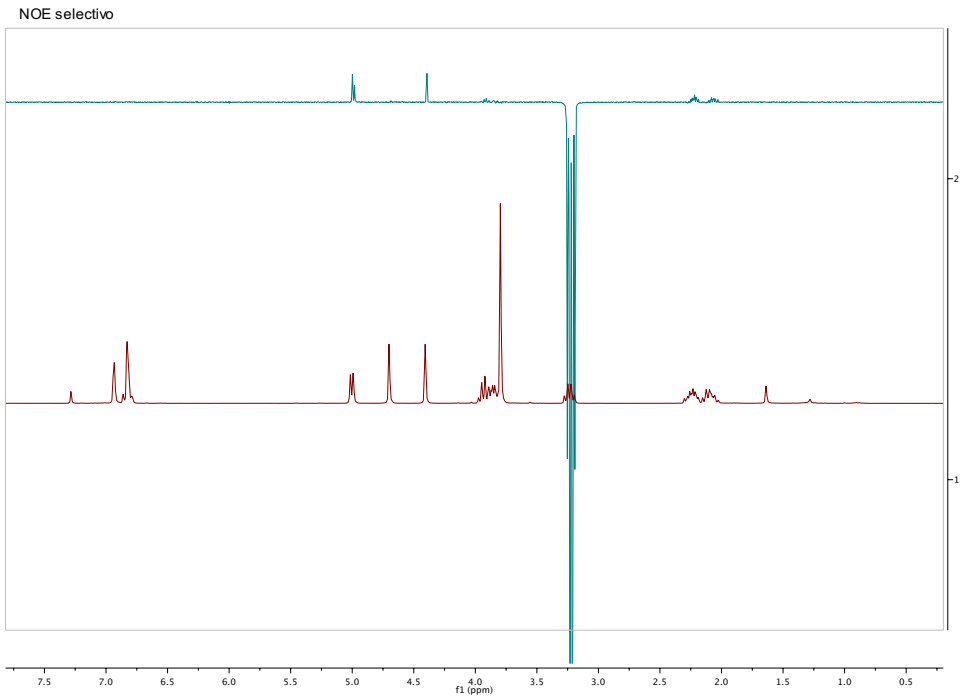
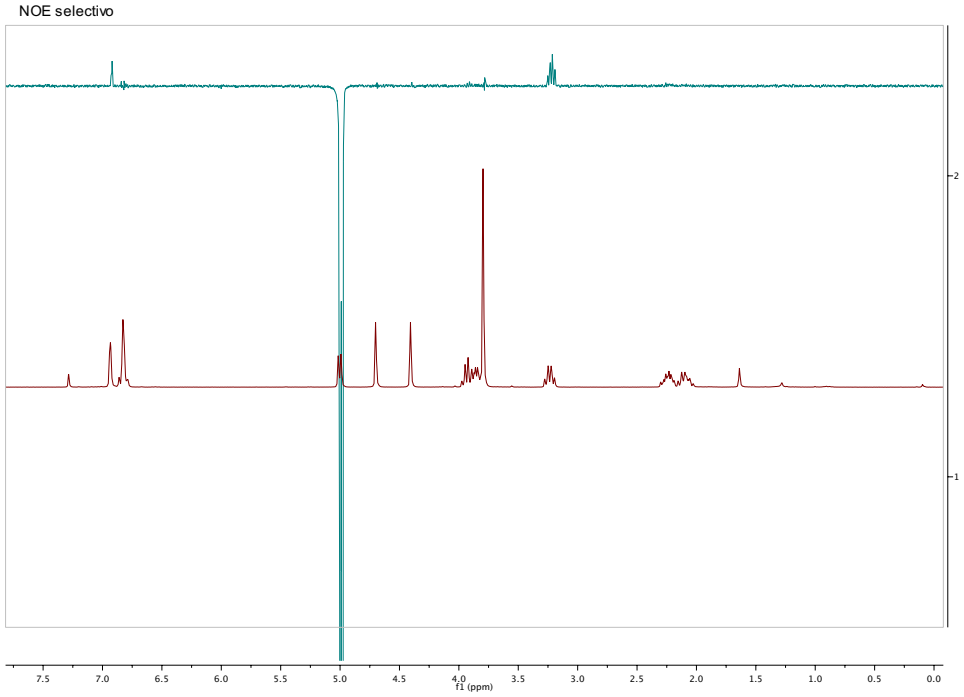
18f)



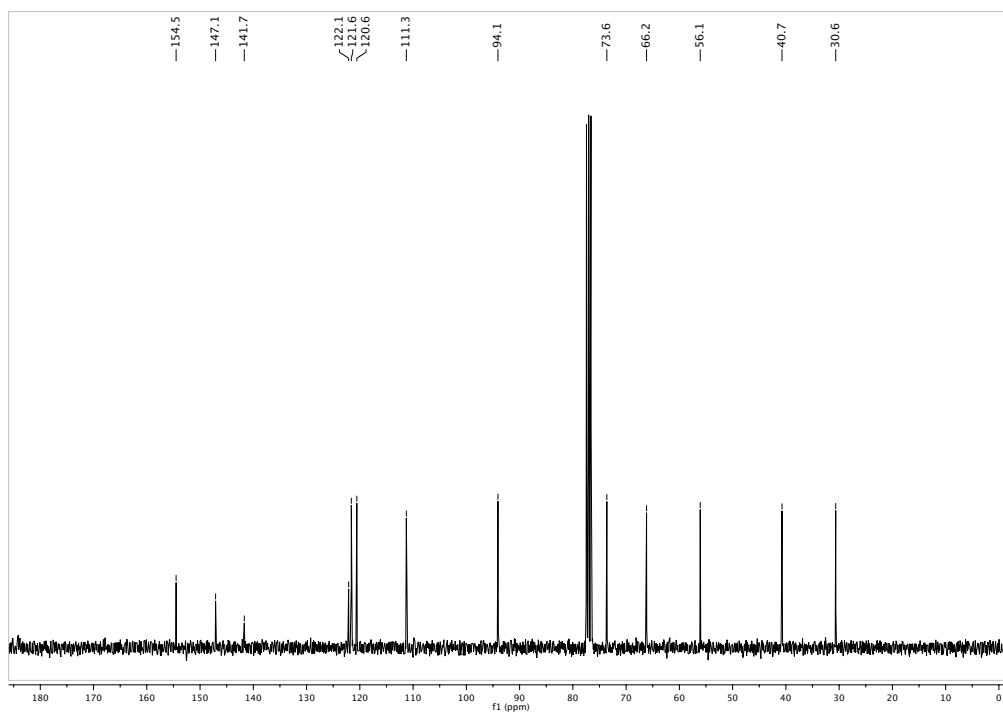
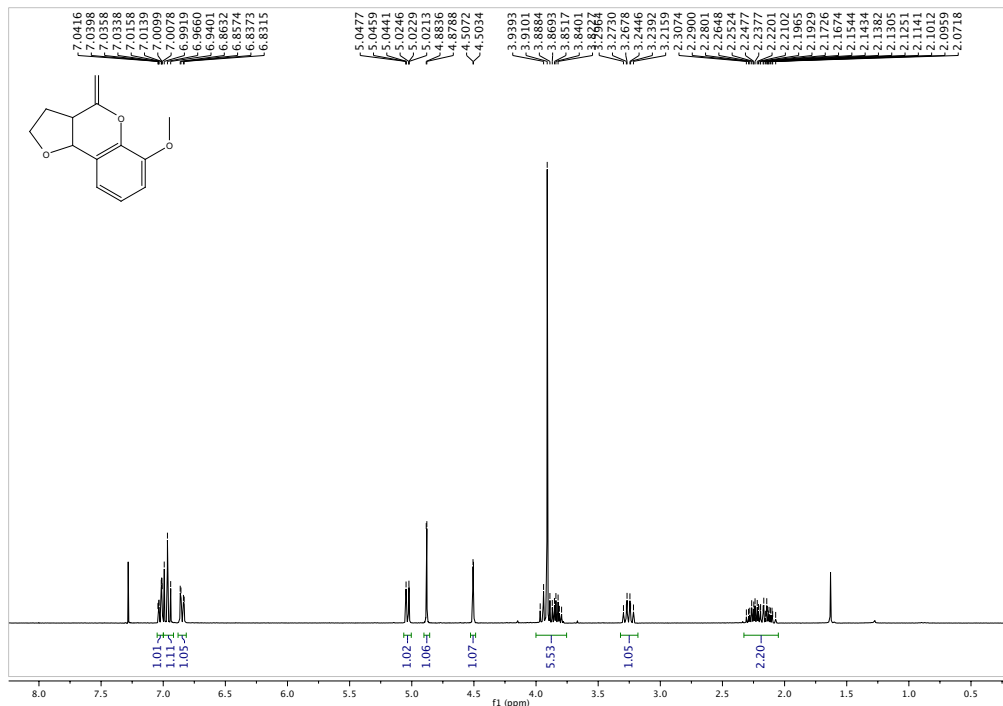


18g)

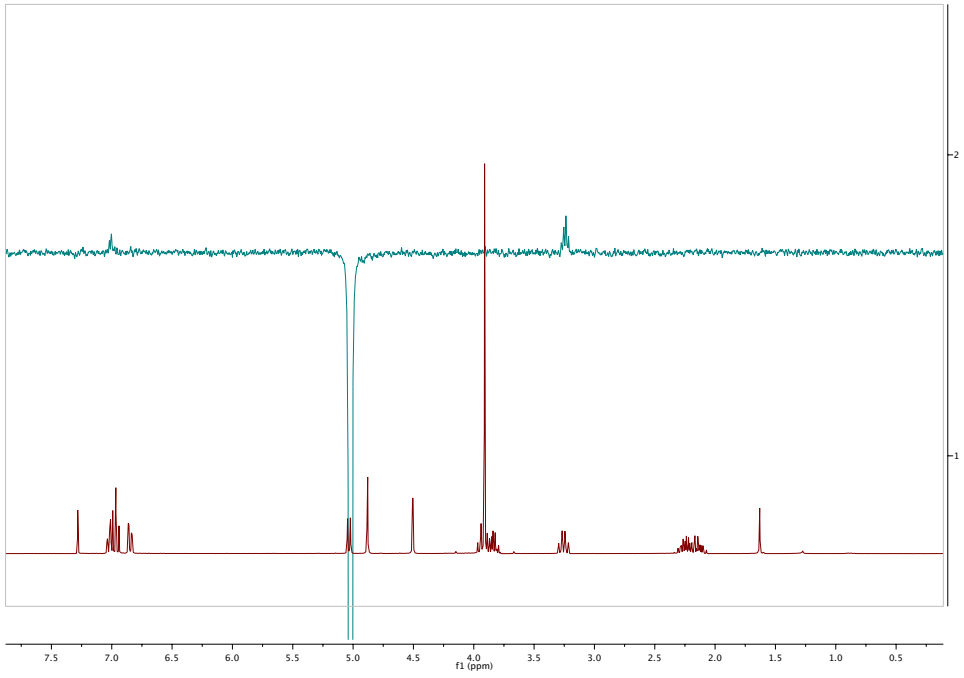




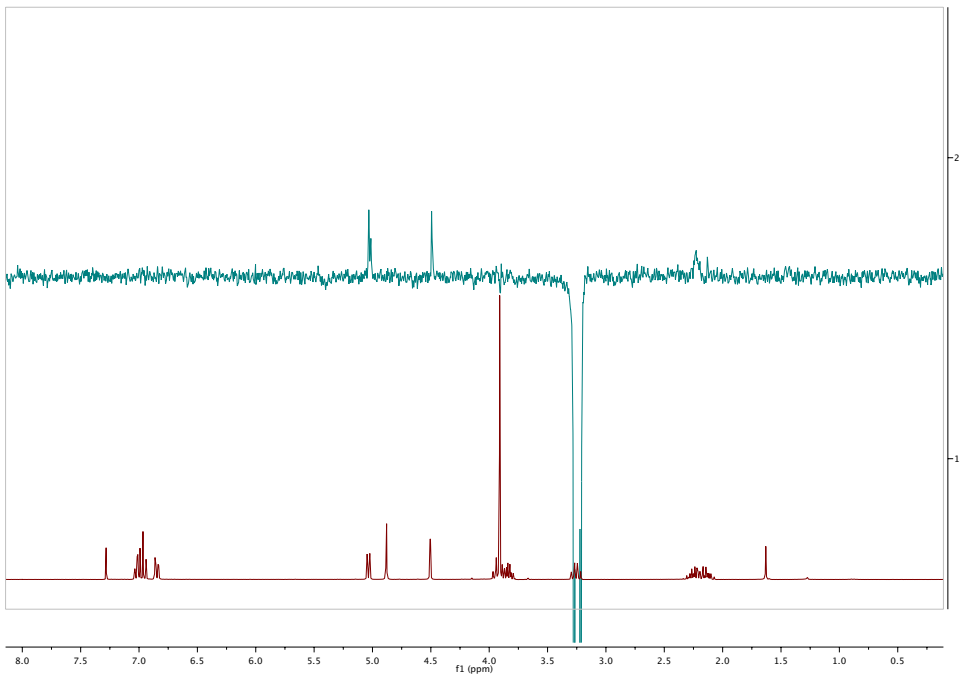
18h)



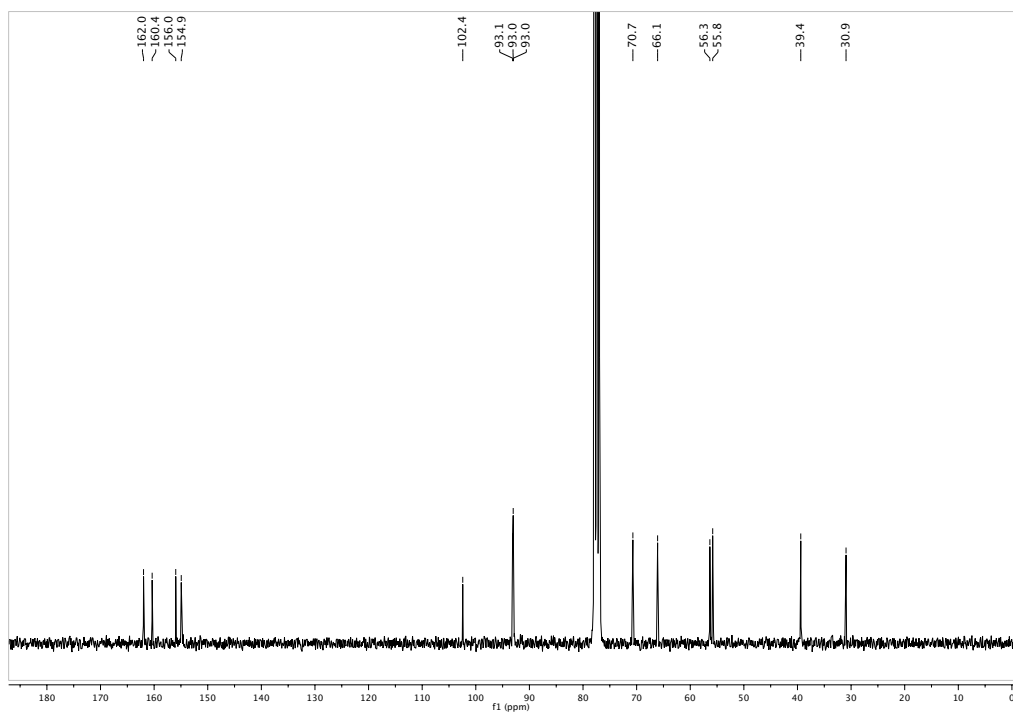
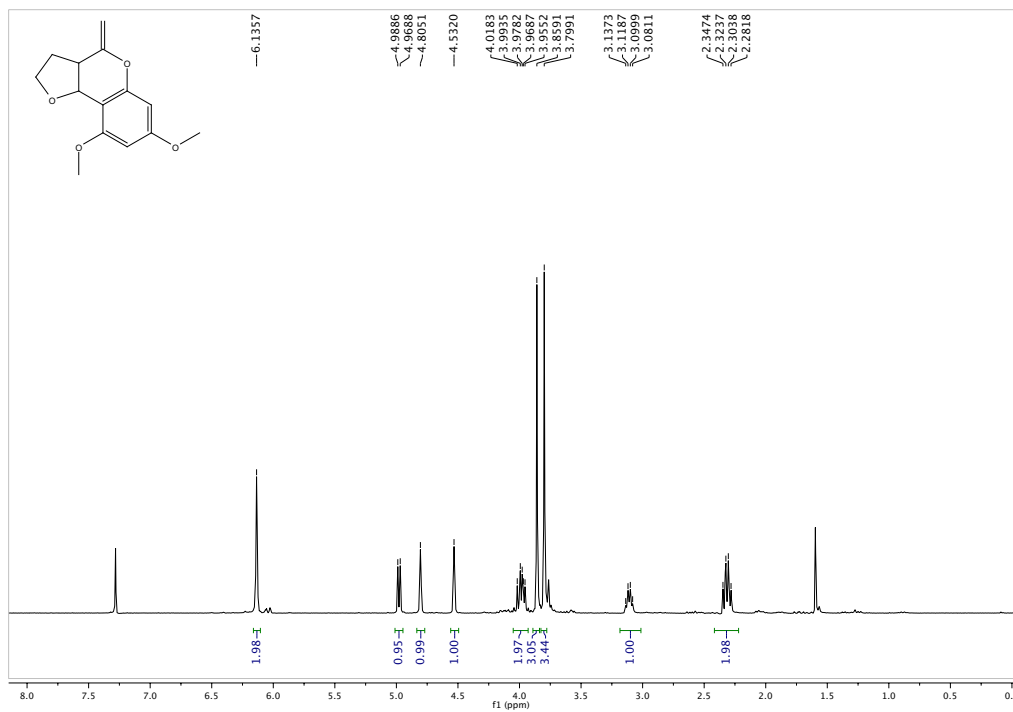
NOE selectivo



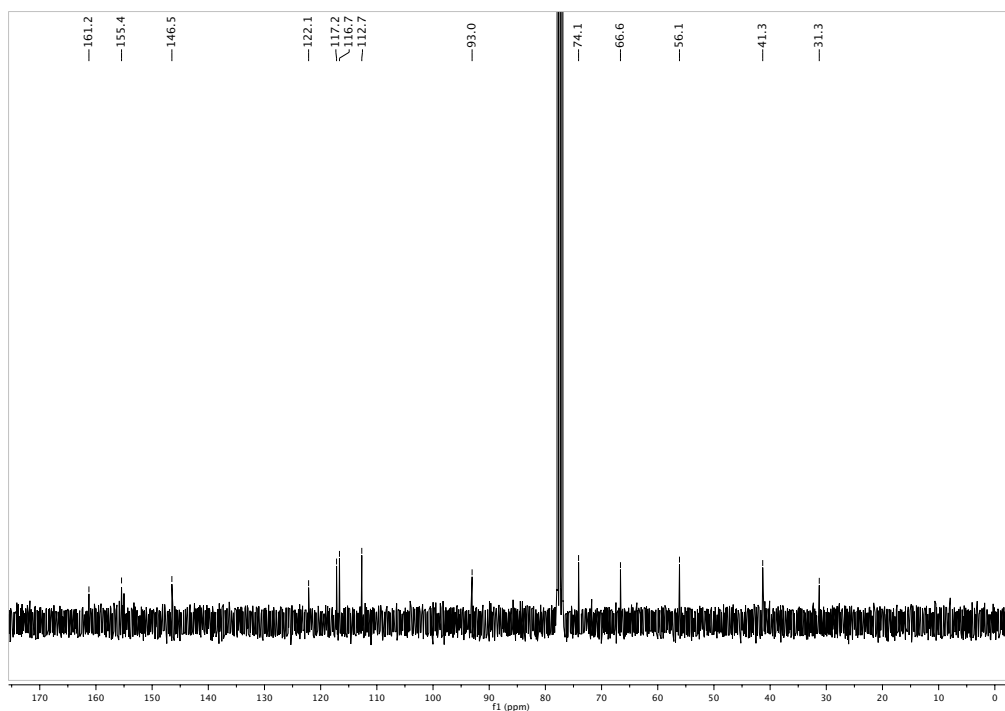
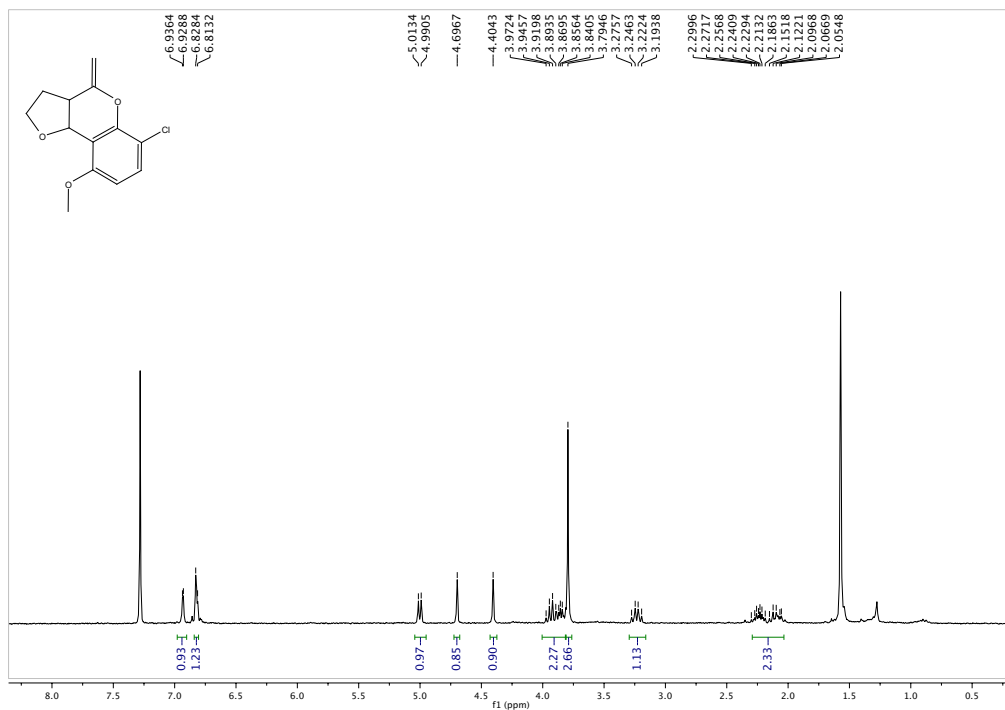
NOE selectivo



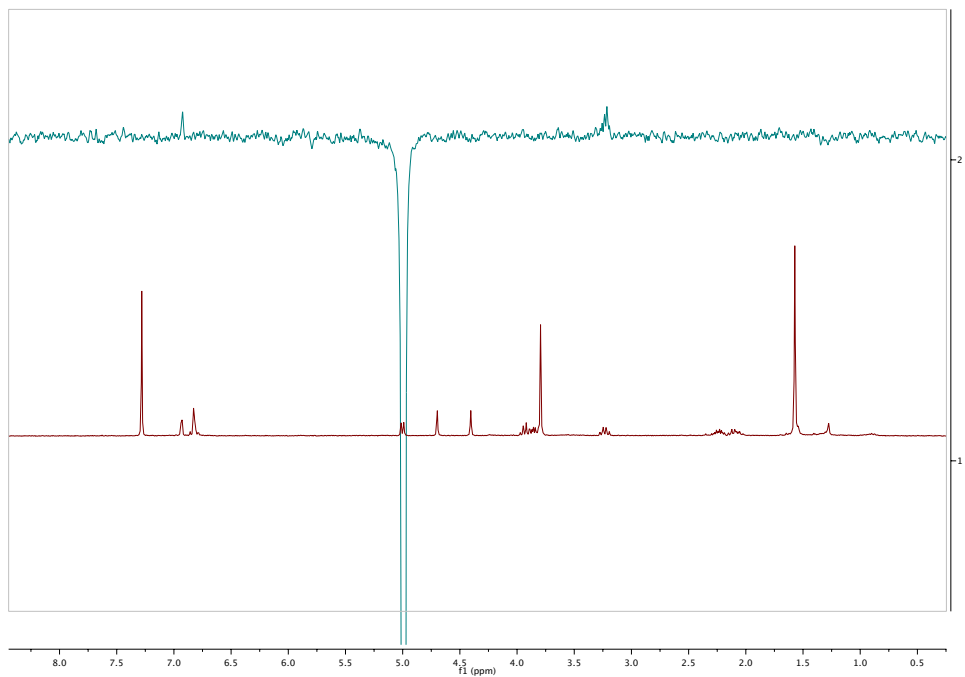
18i)



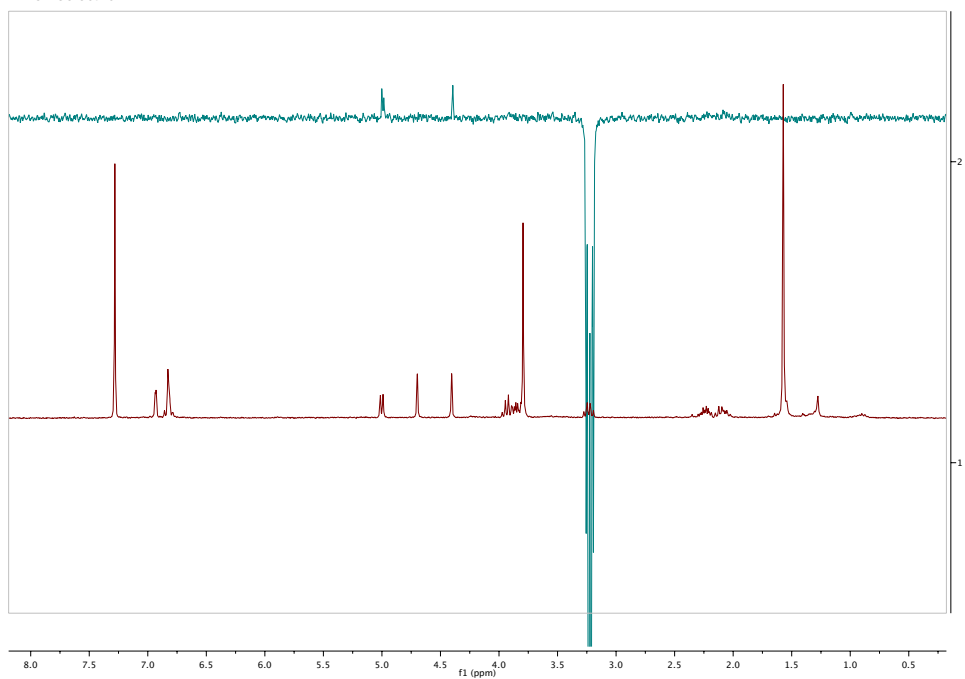
18j)



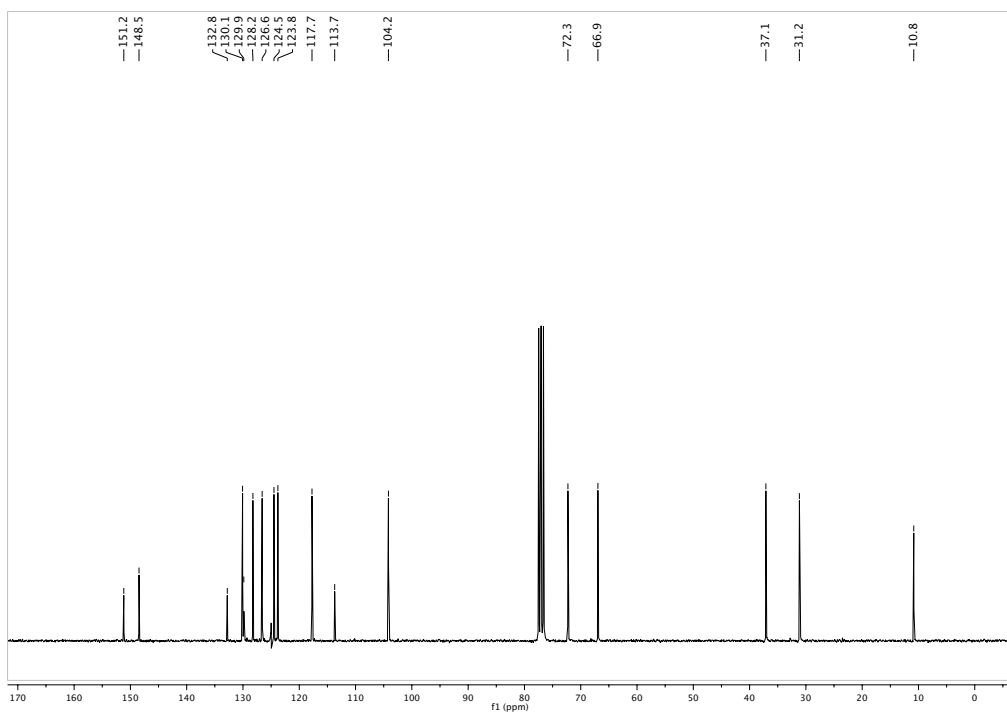
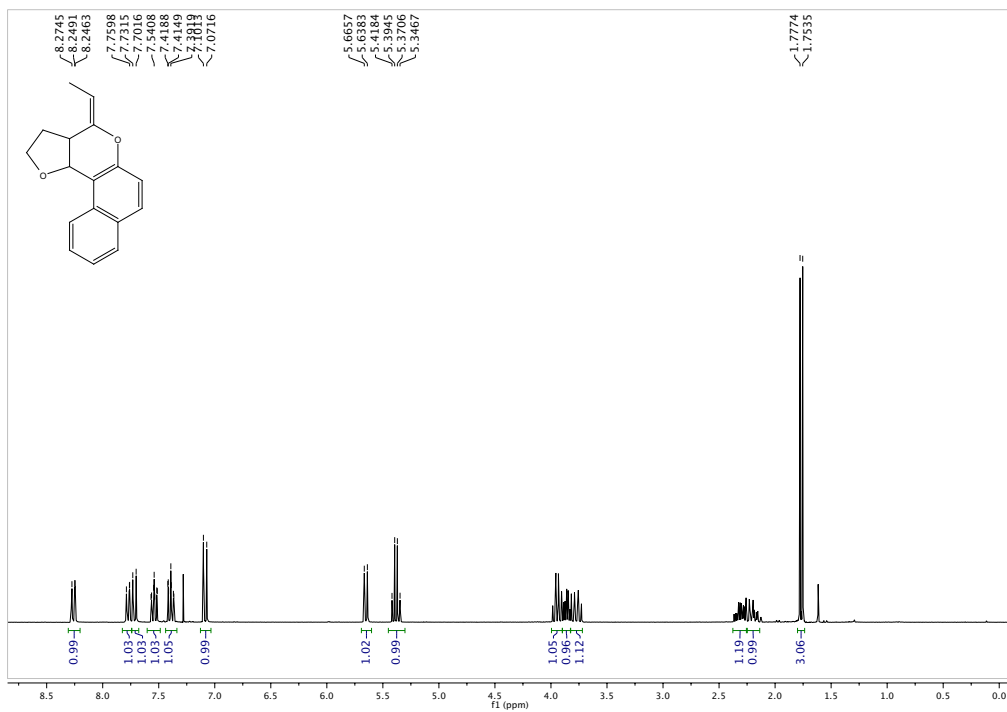
NOE selectivo

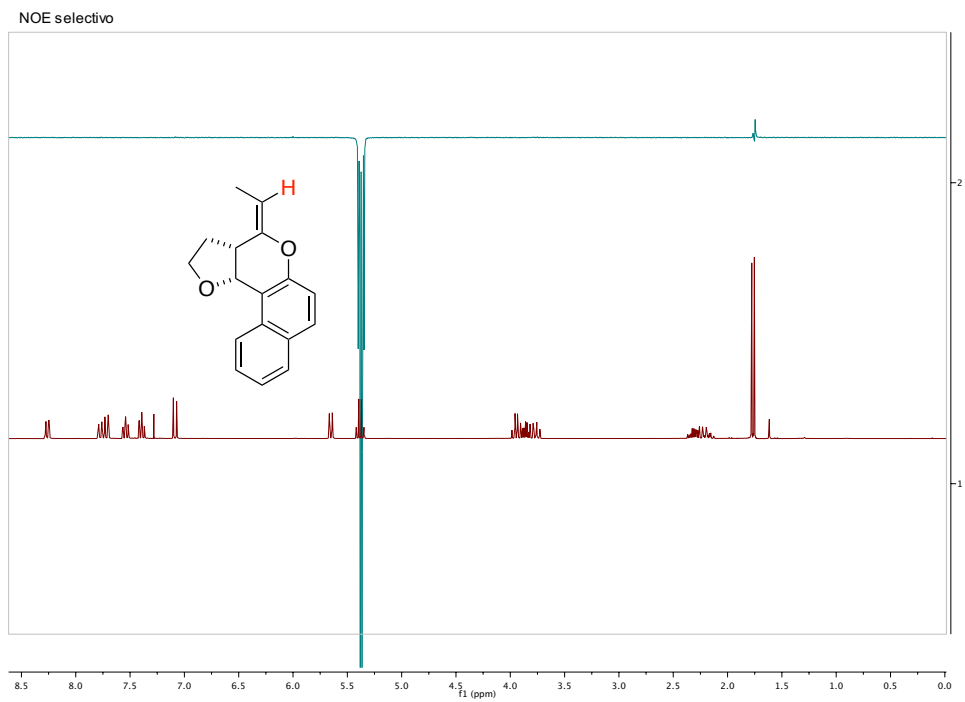
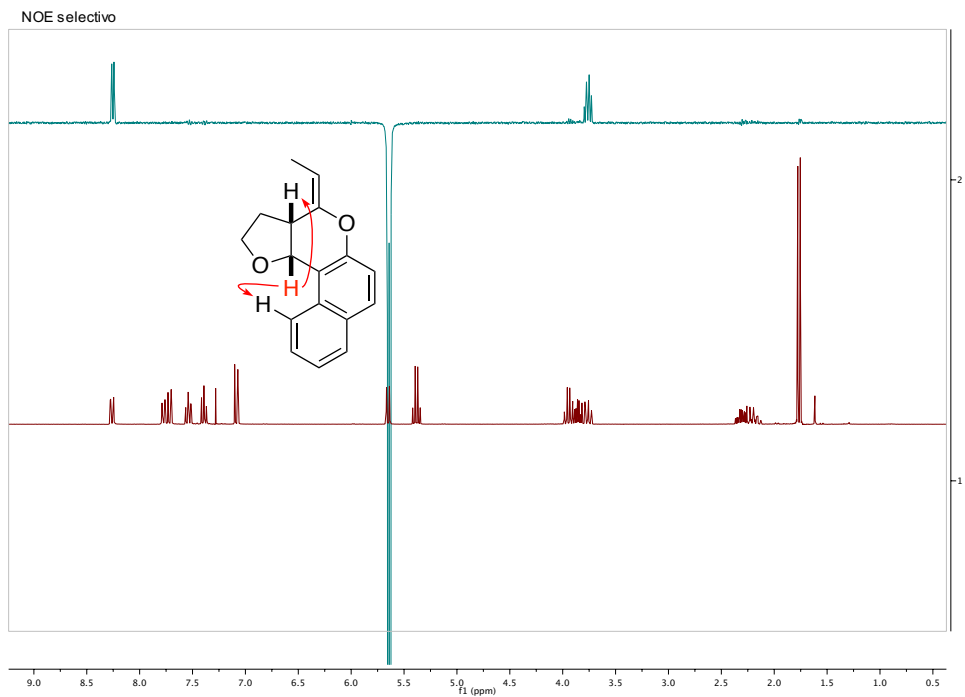


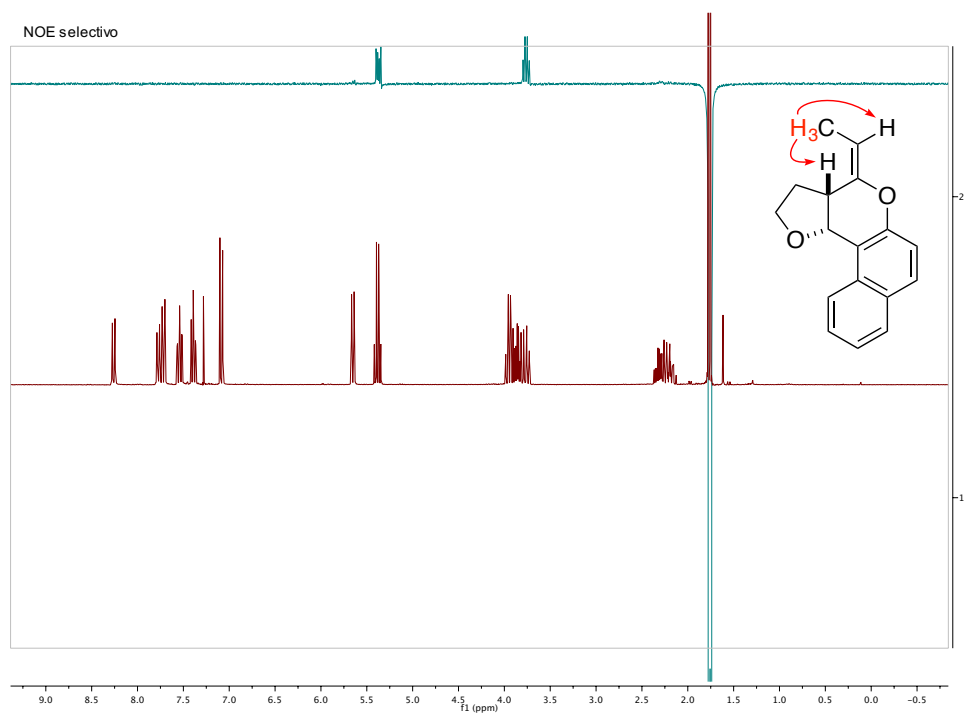
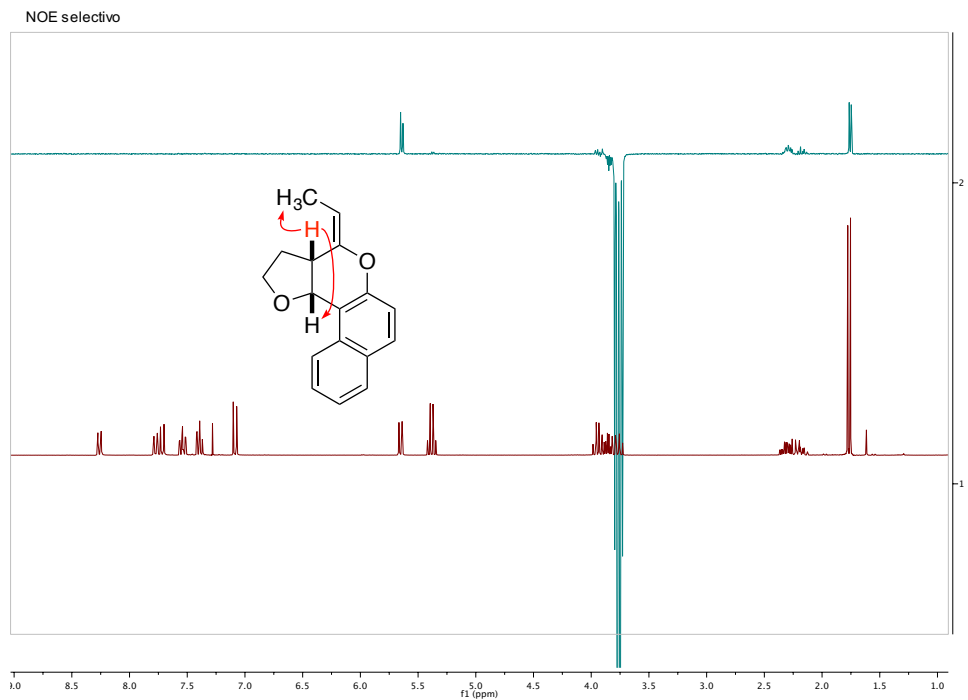
NOE selectivo



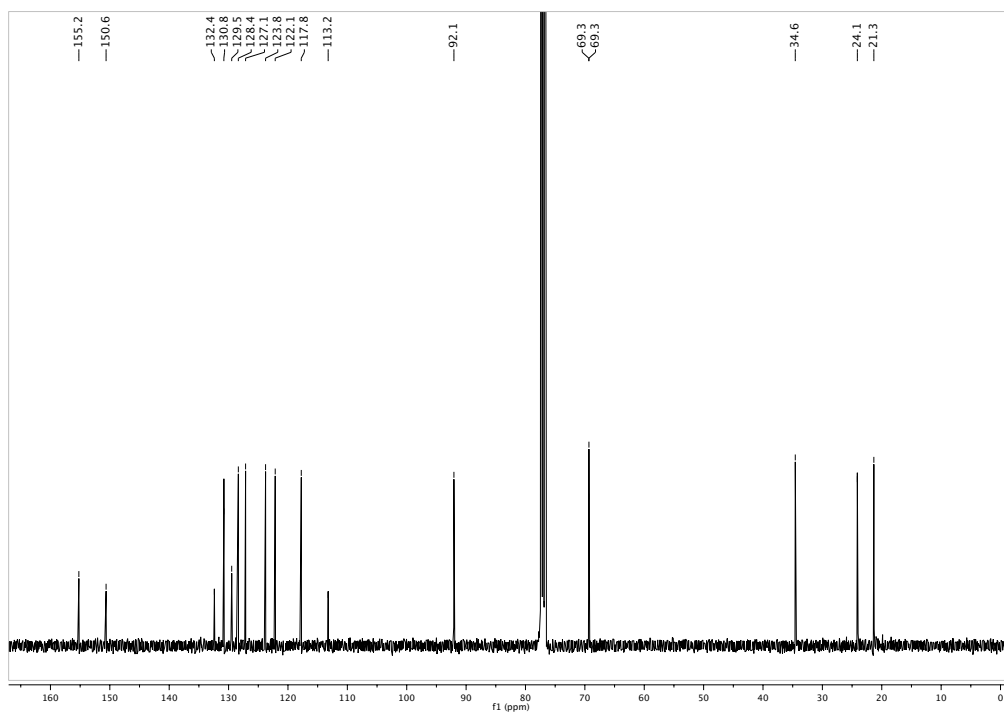
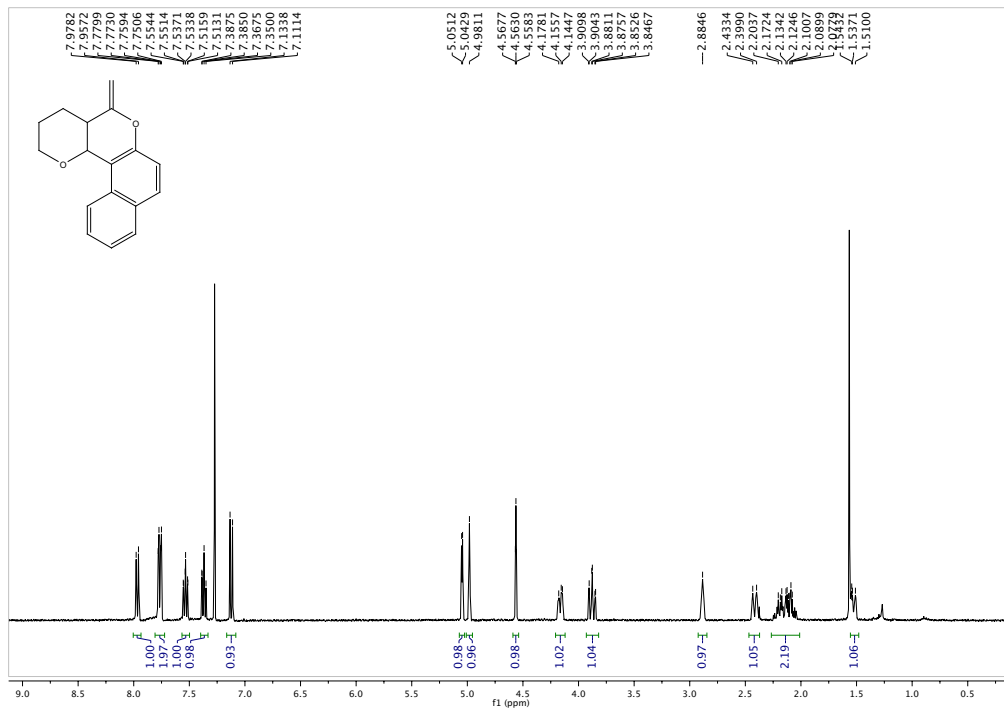
18k)

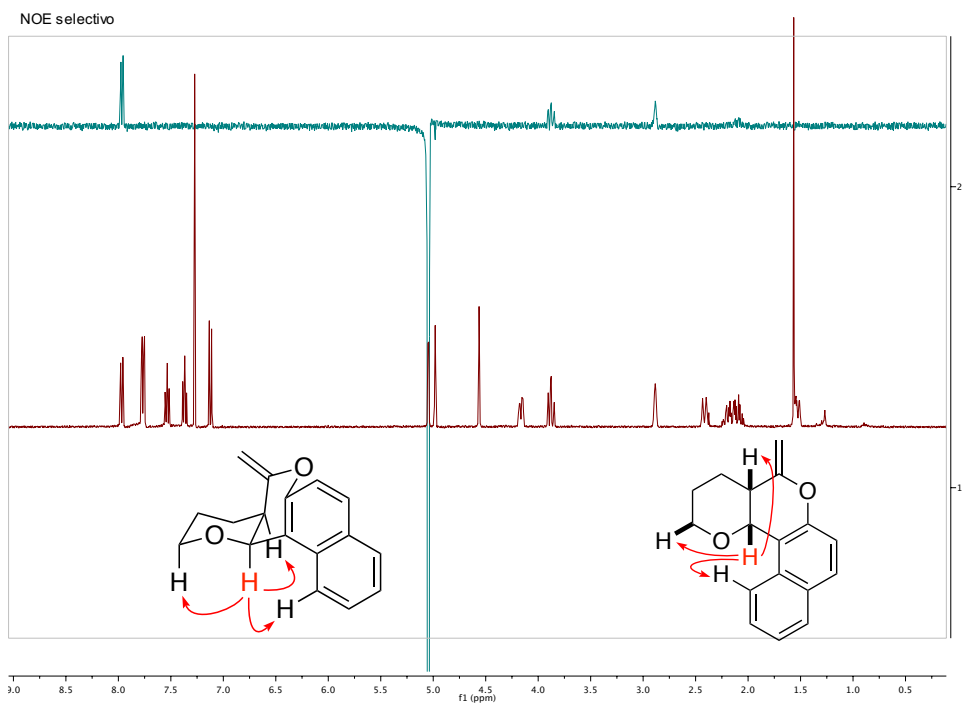
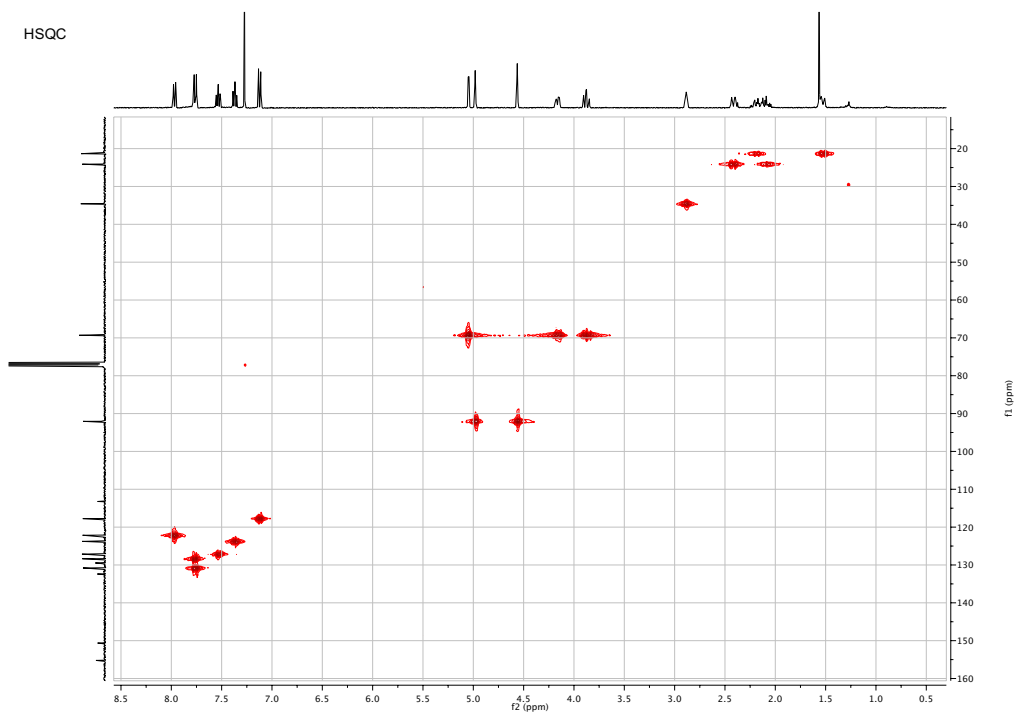


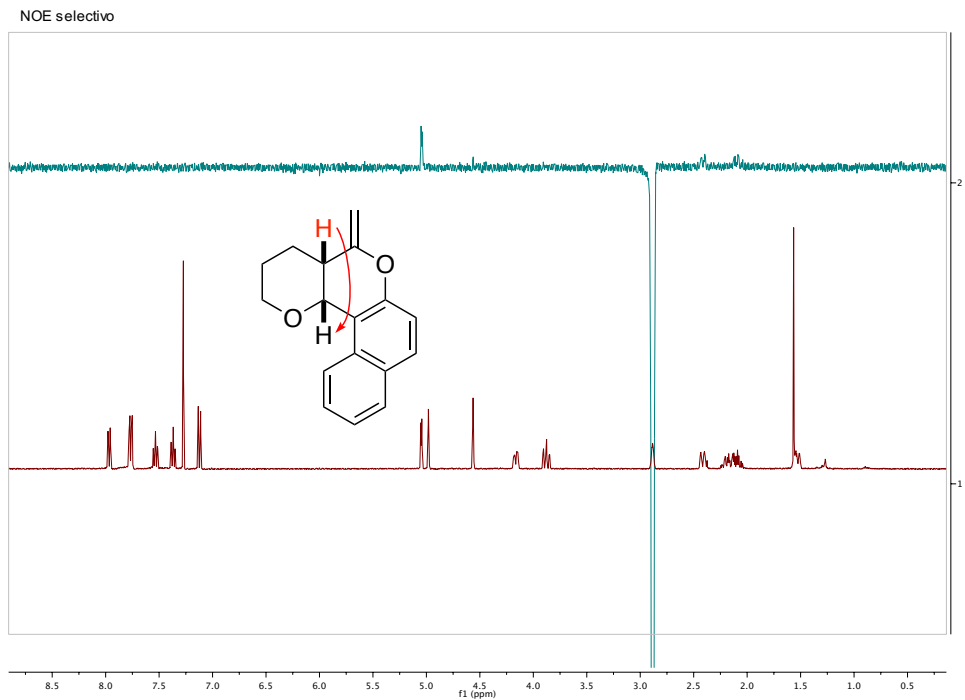




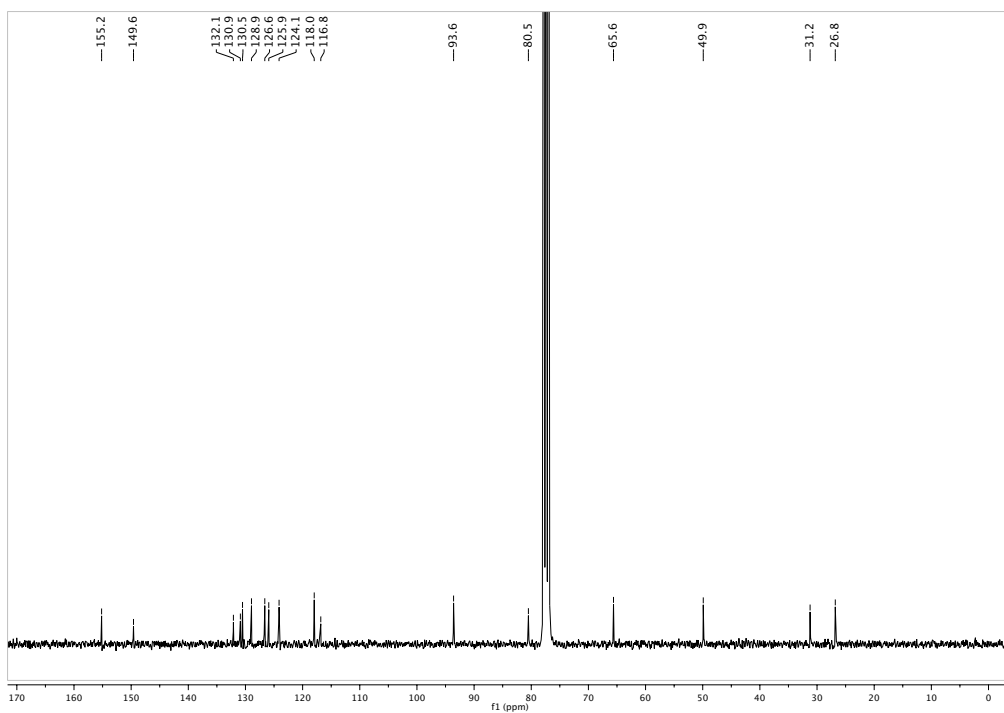
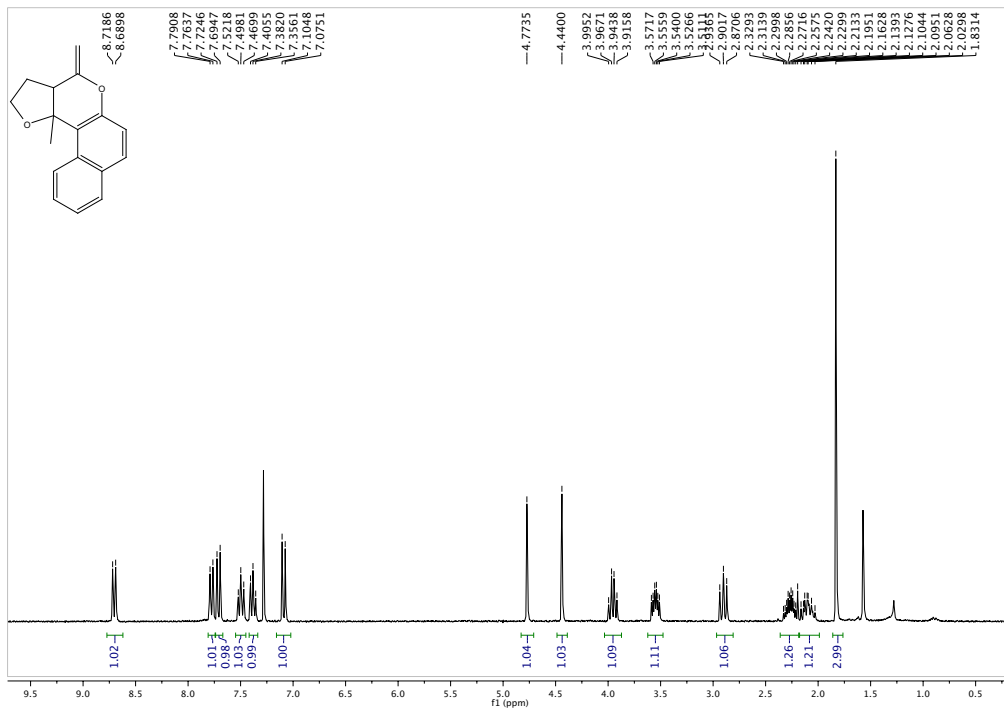
181)



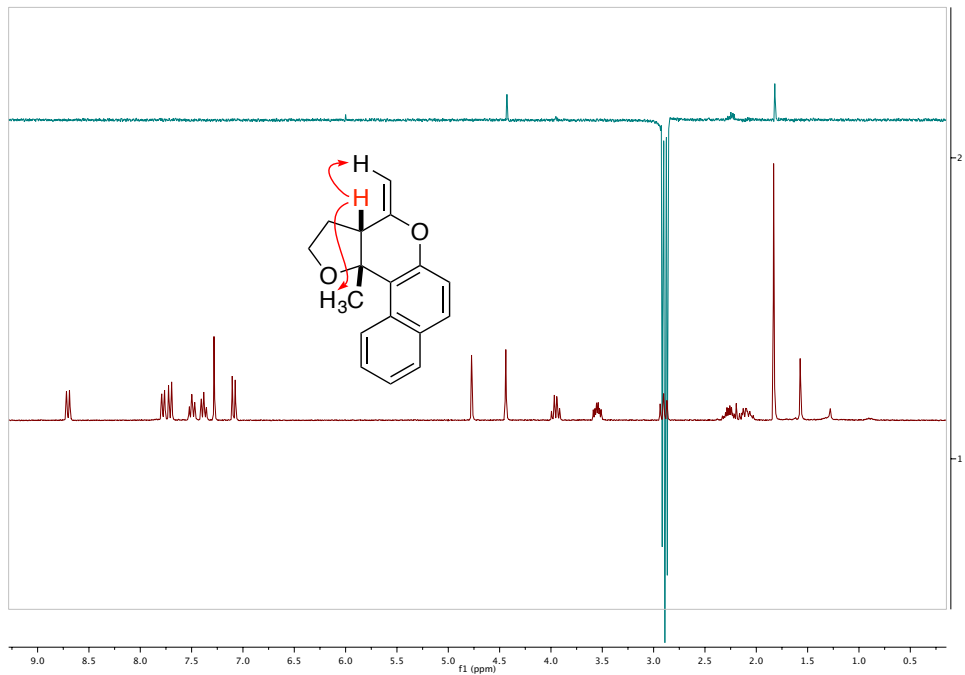




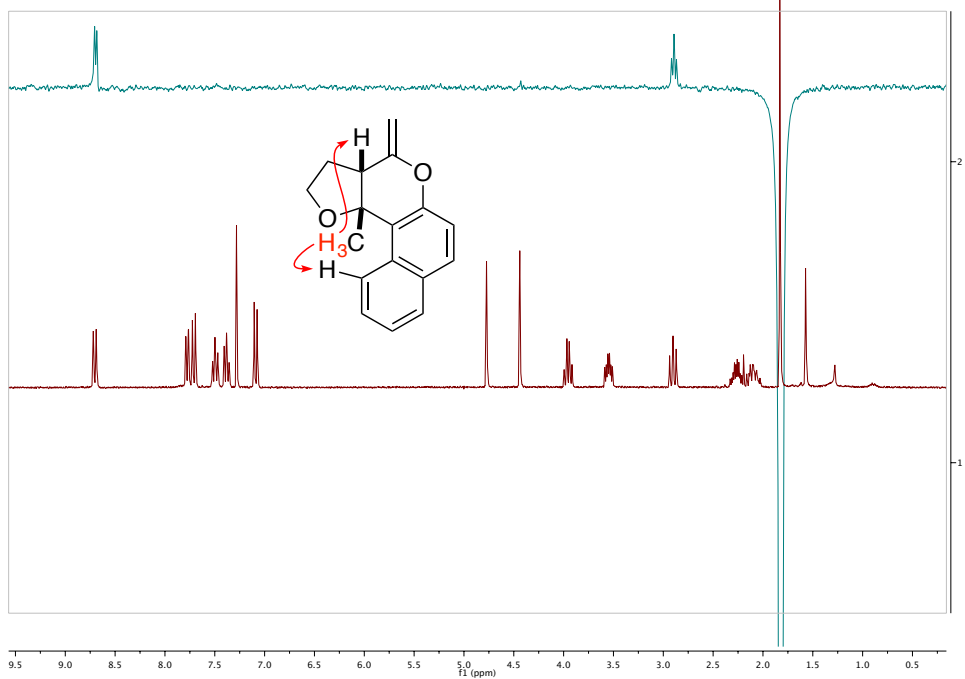
18m)



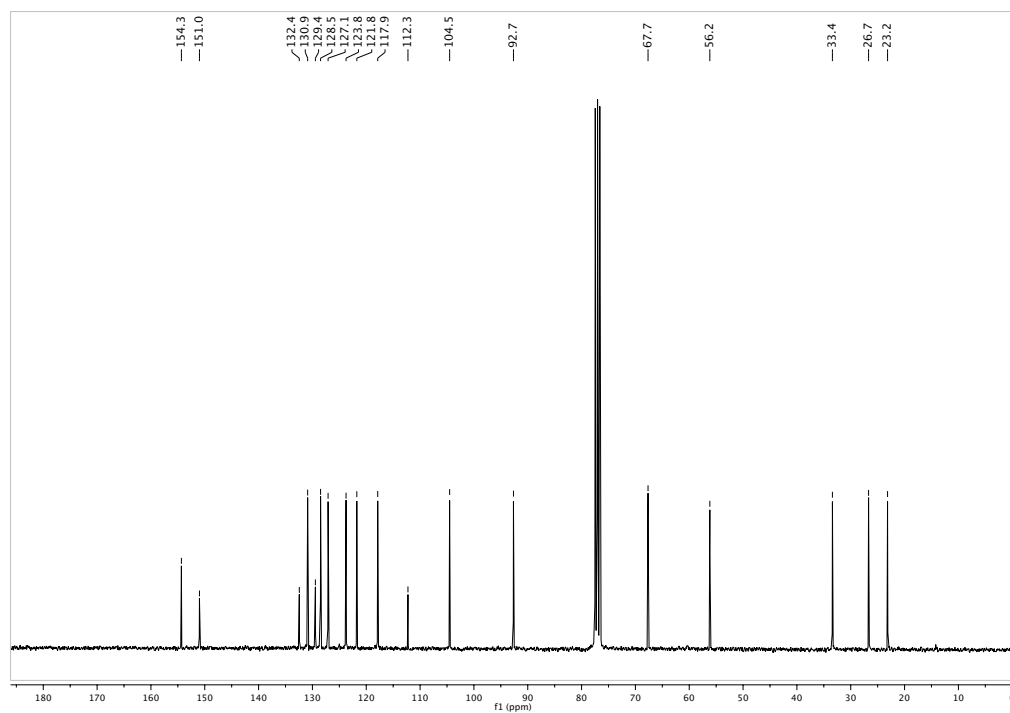
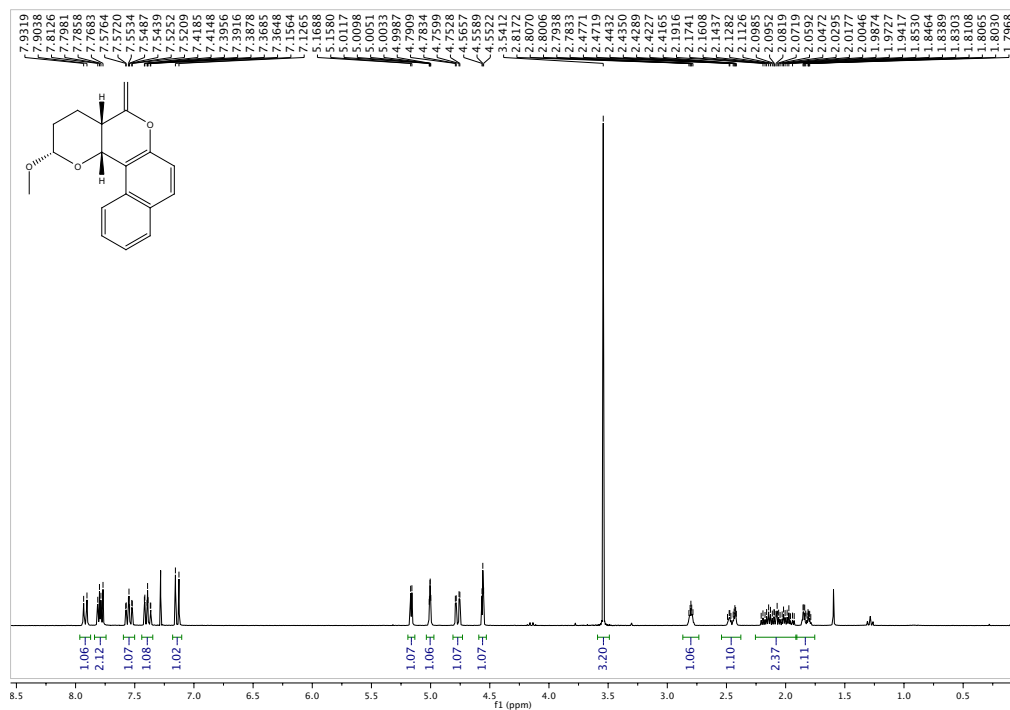
NOE selectivo

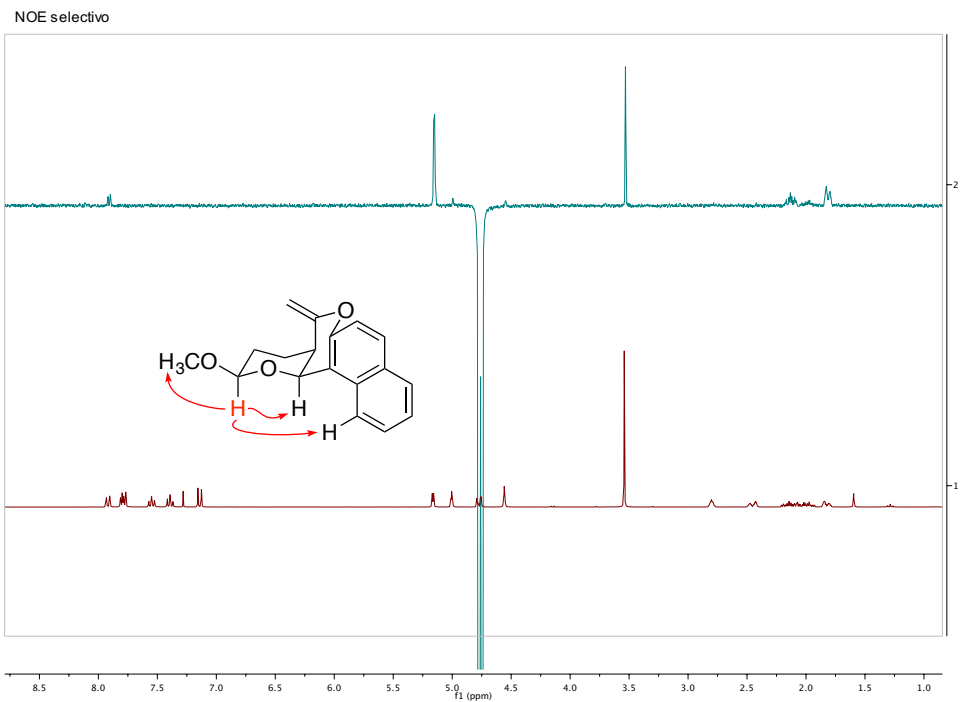
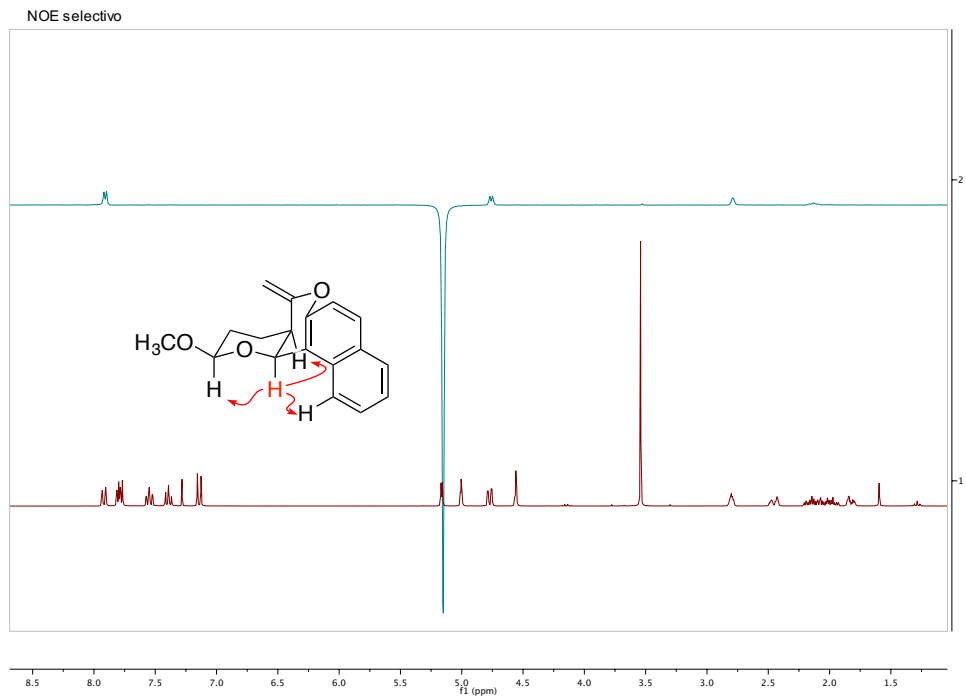


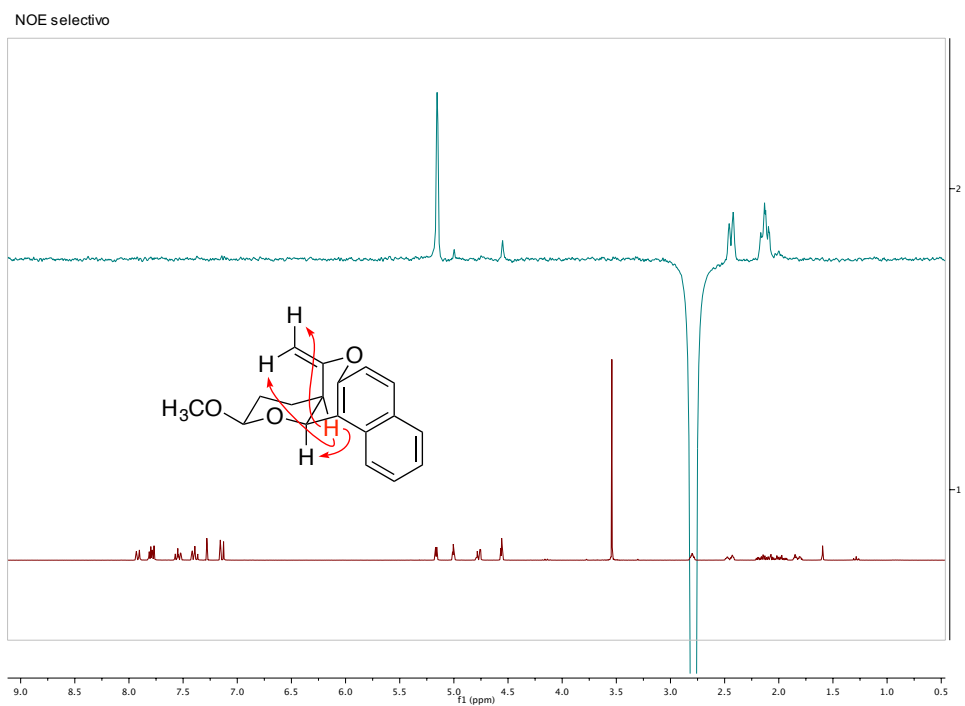
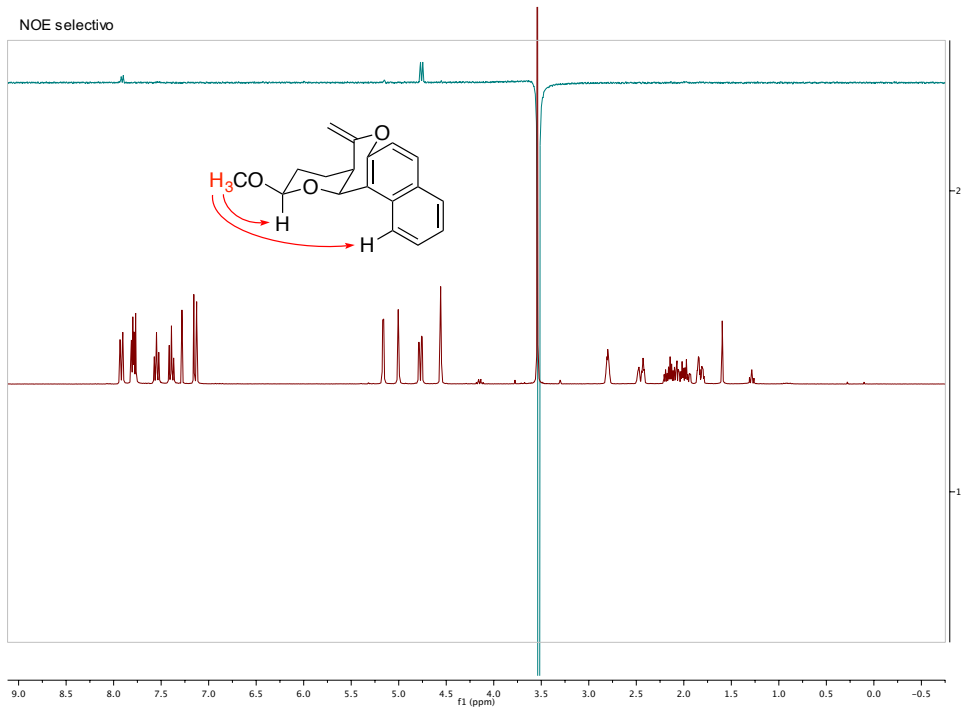
NOE selectivo

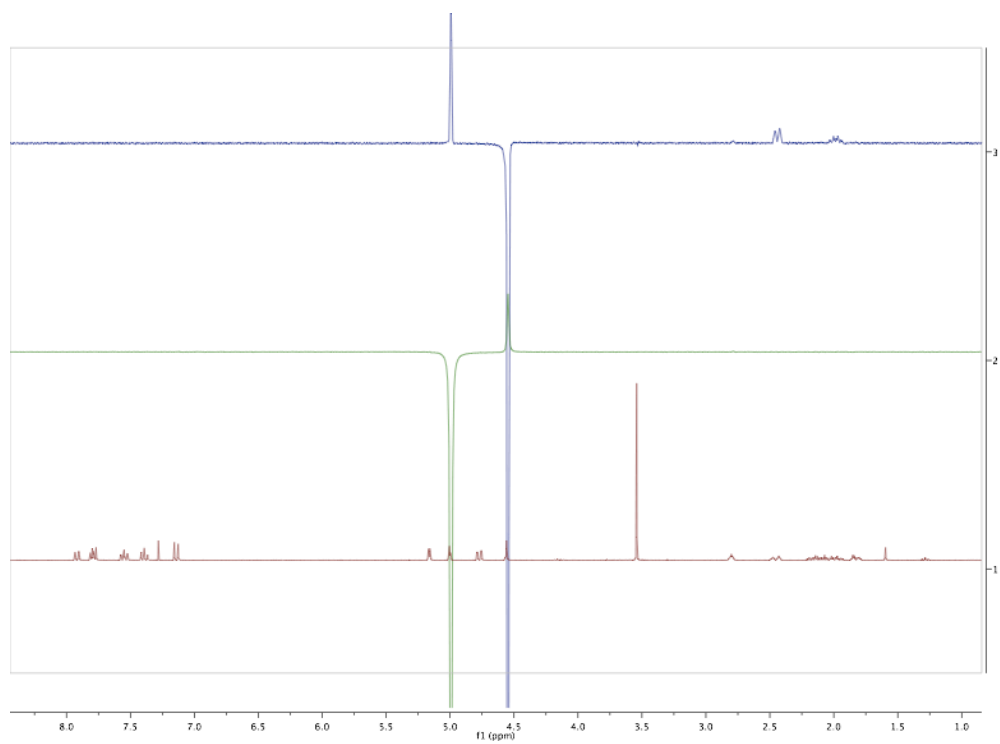


18n (S*S*R*)

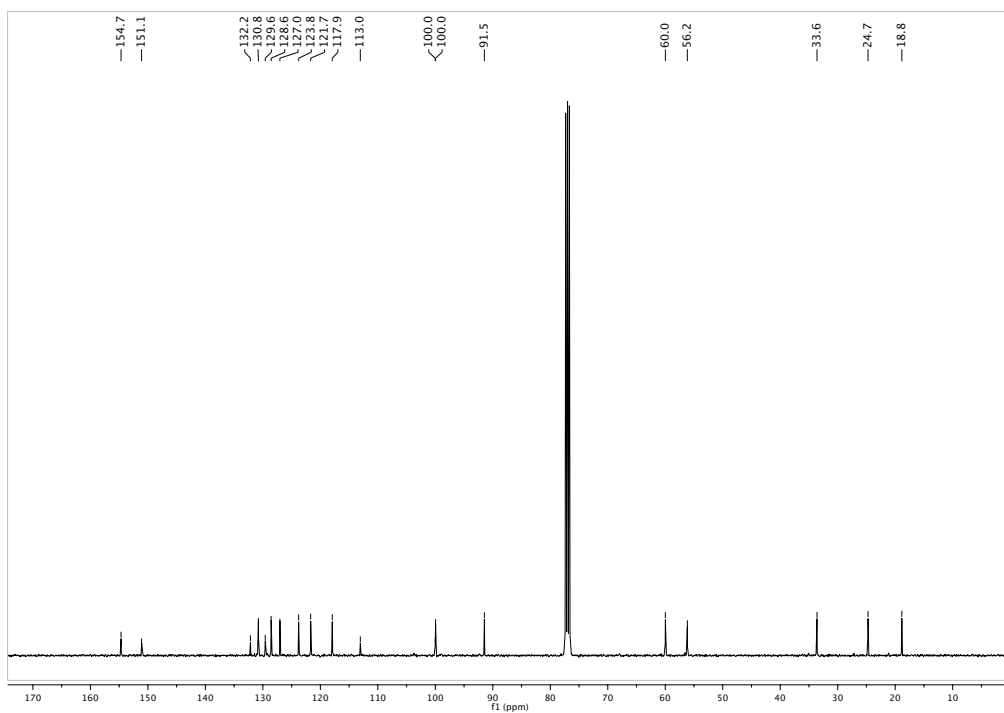
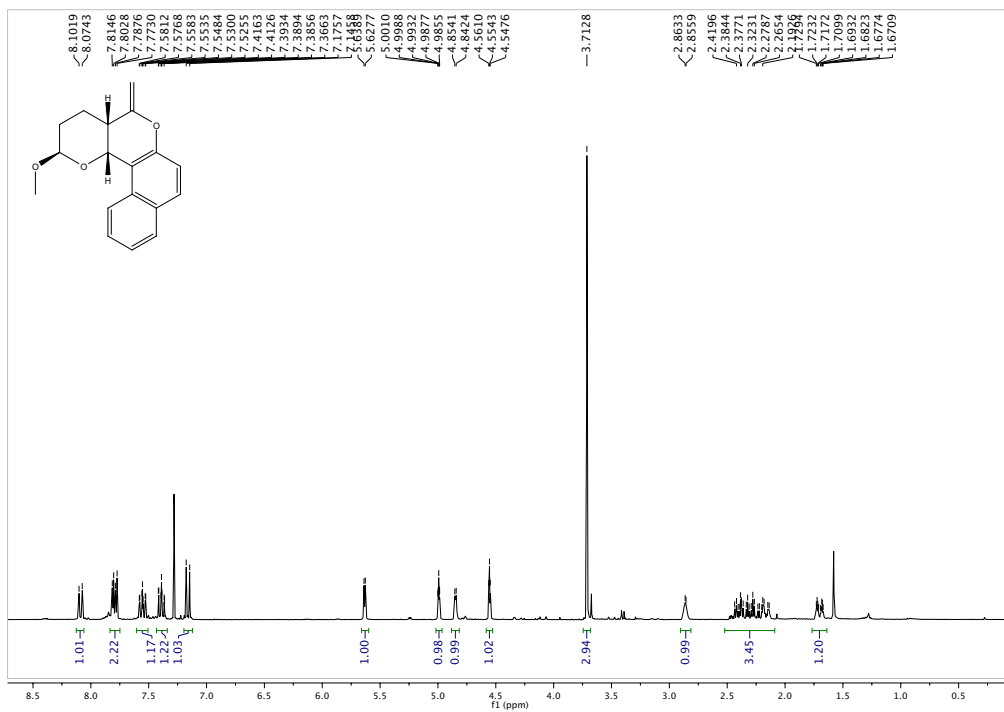


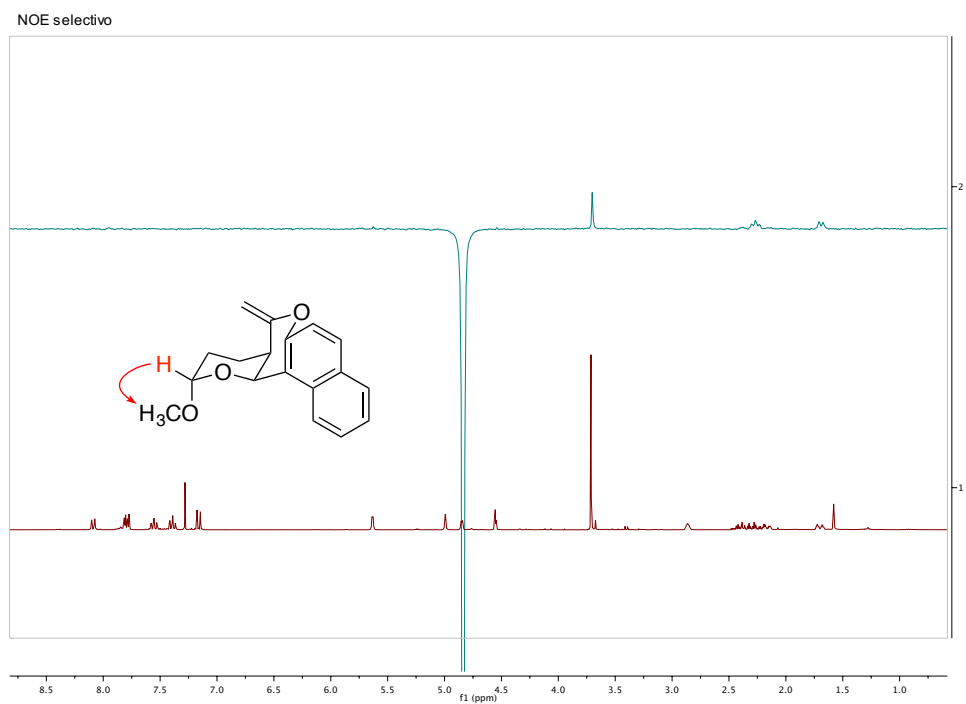
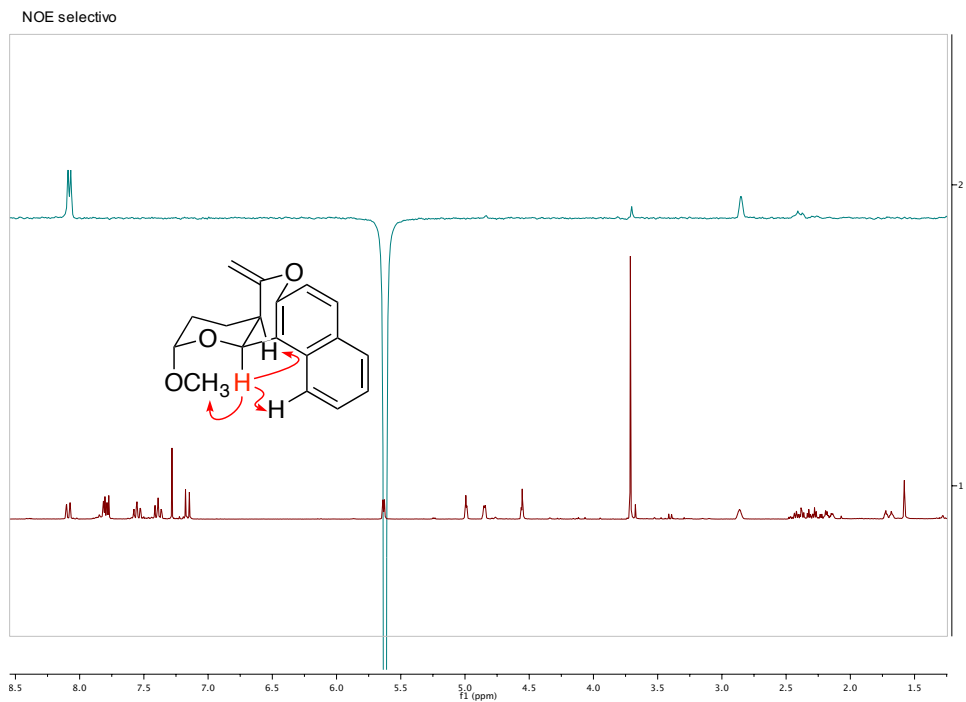


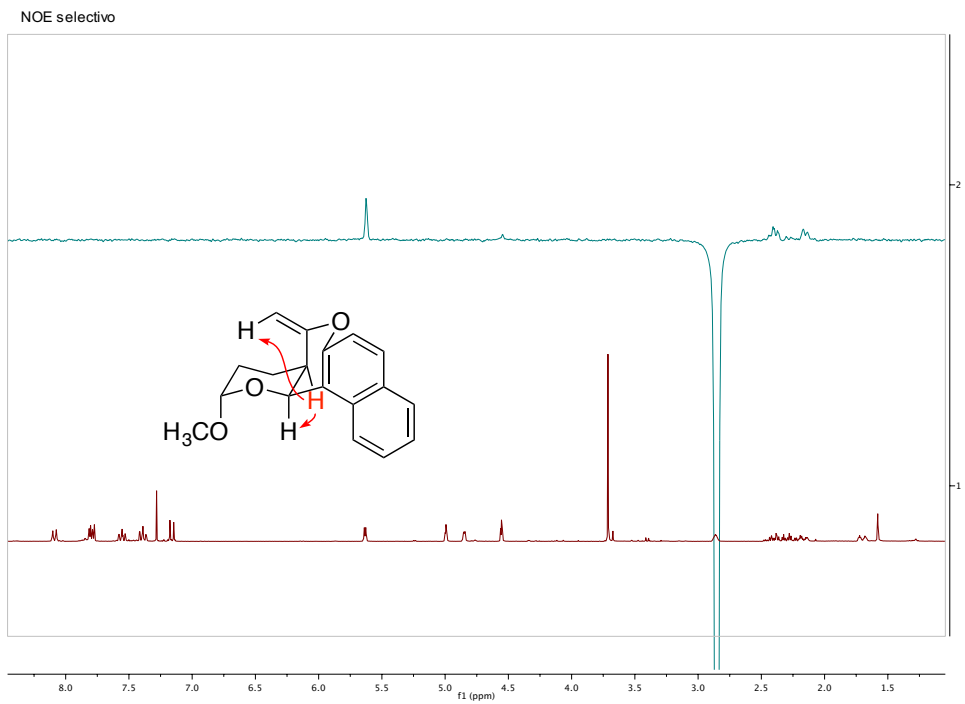




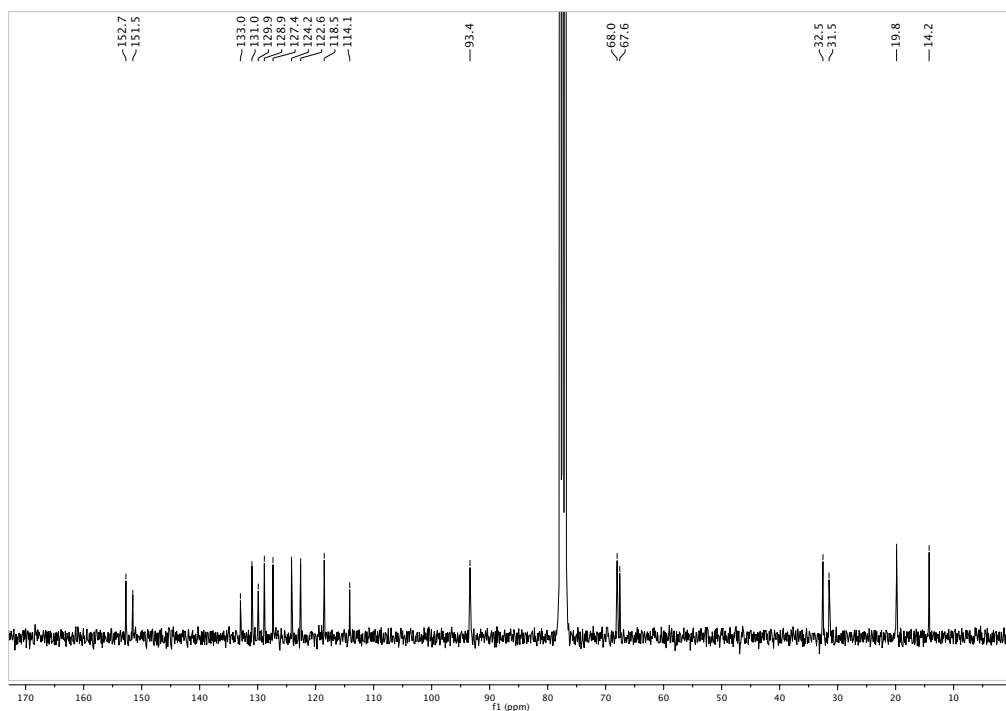
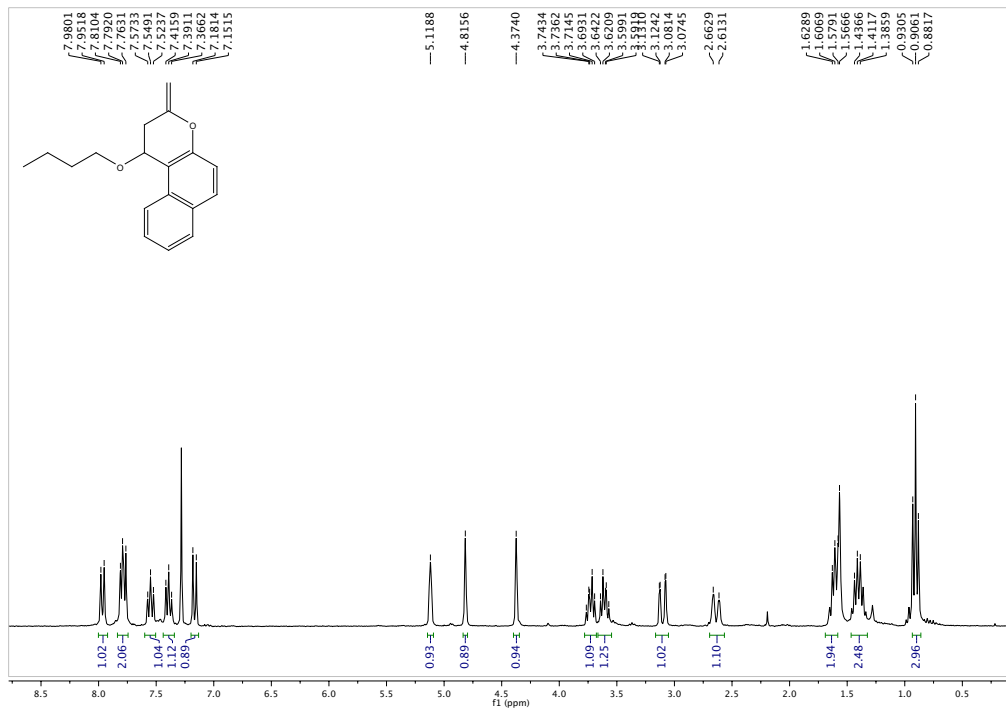
18n (*R***S***R**)



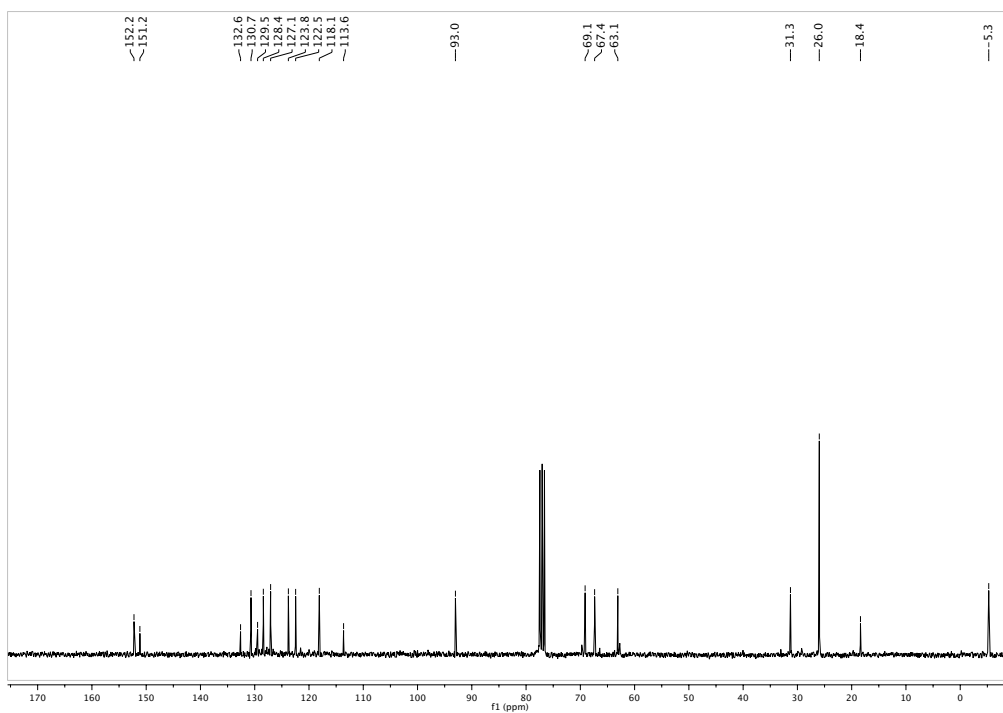
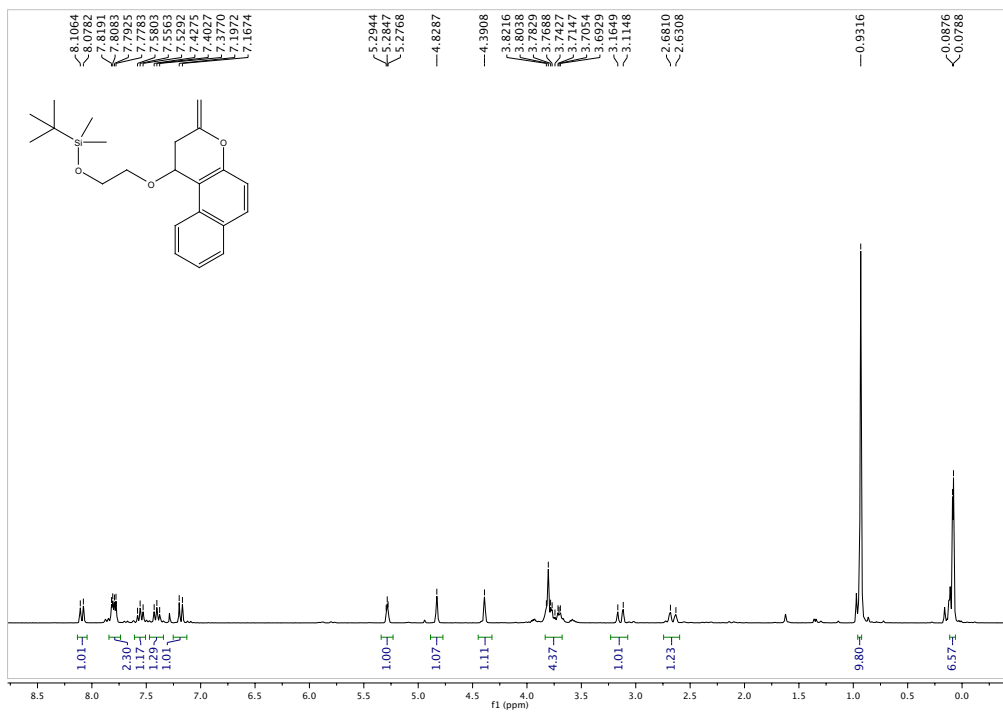




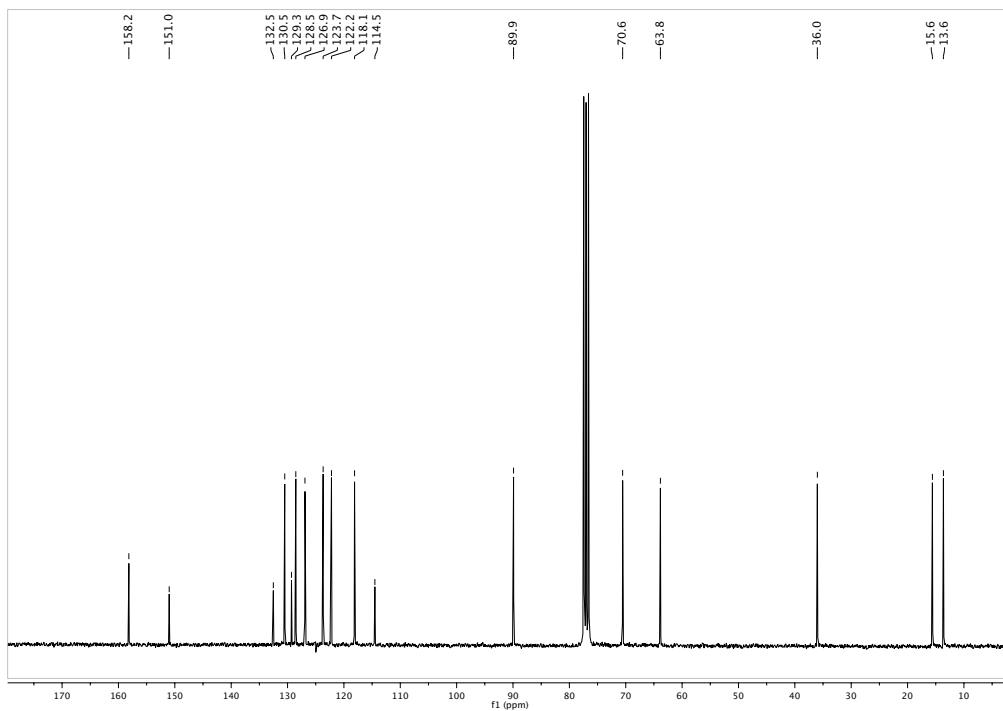
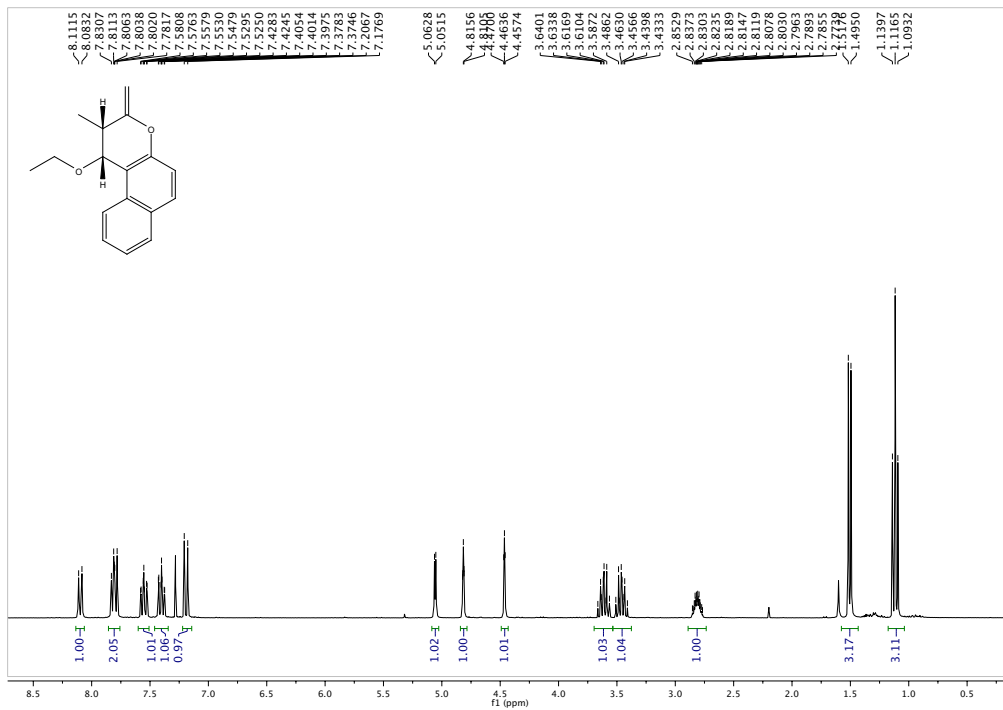
18ñ)

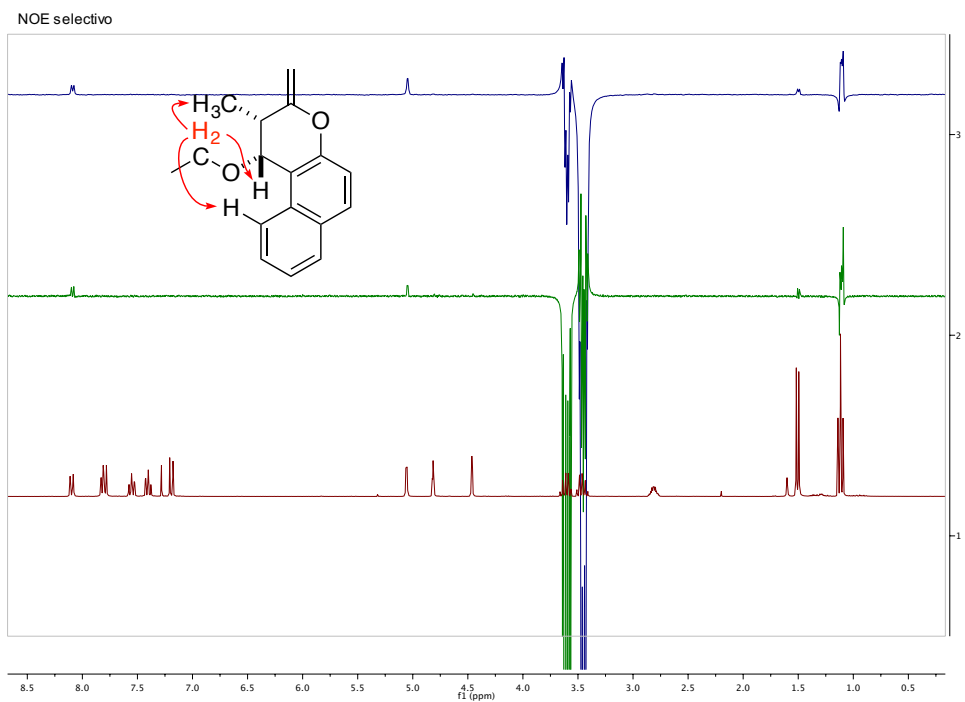
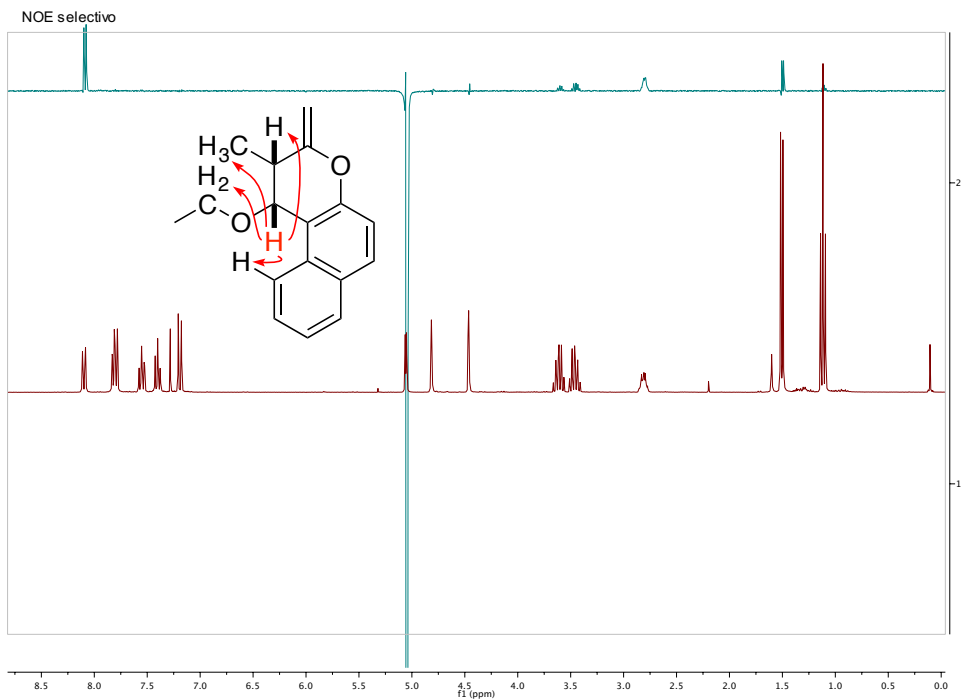


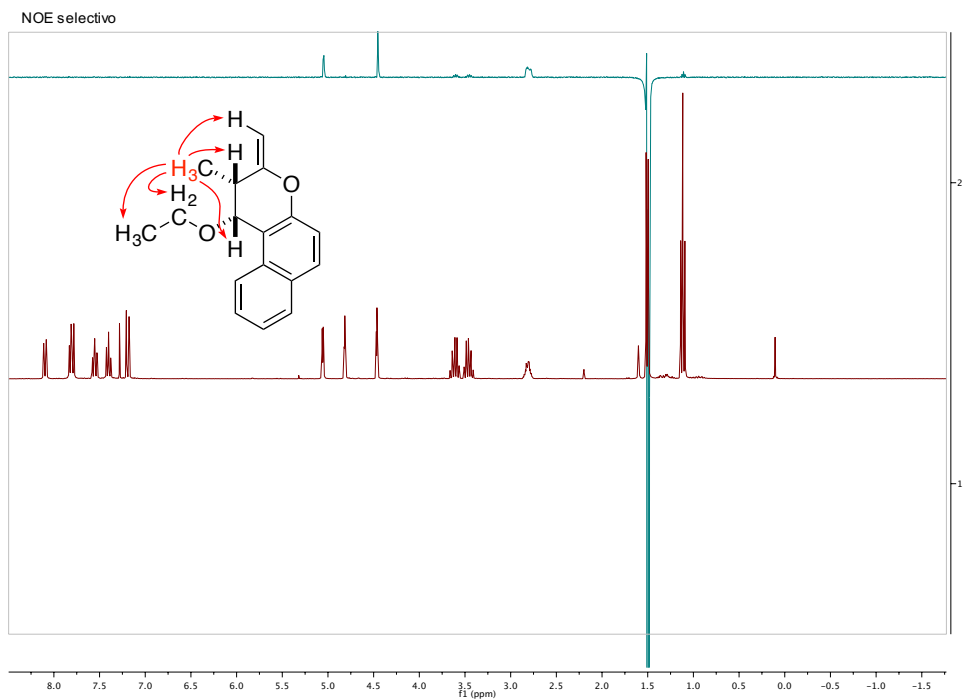
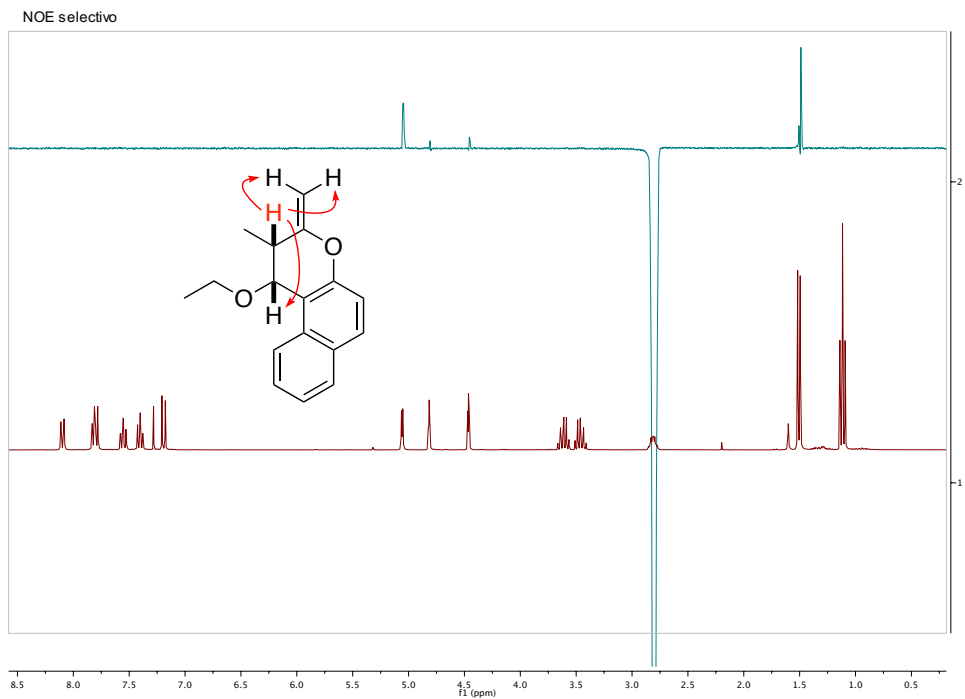
18o)



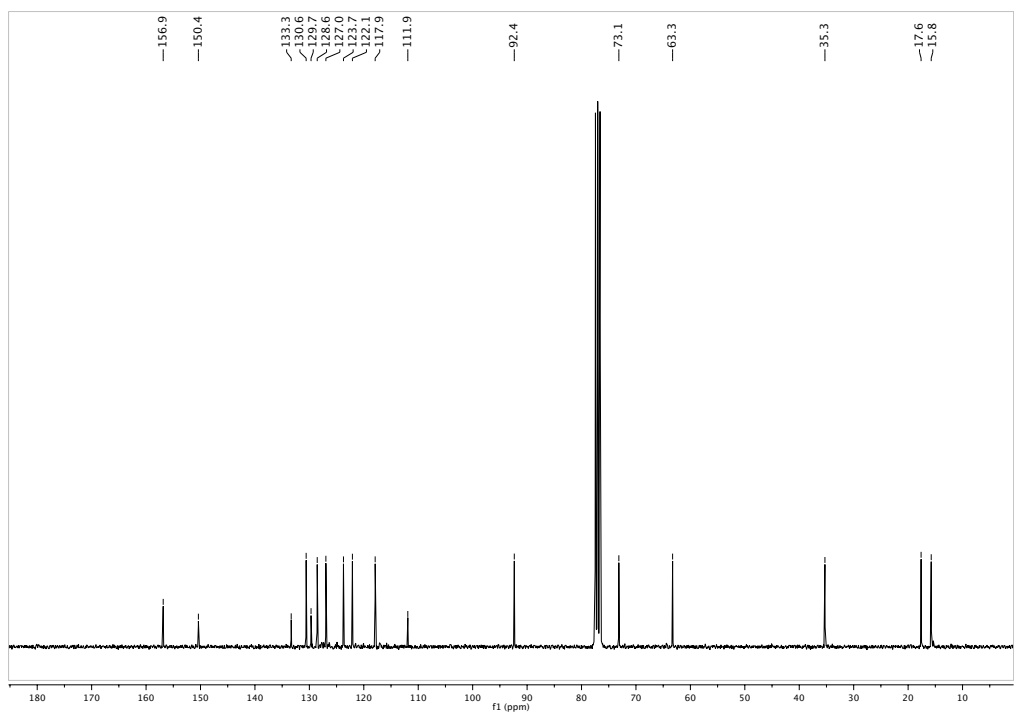
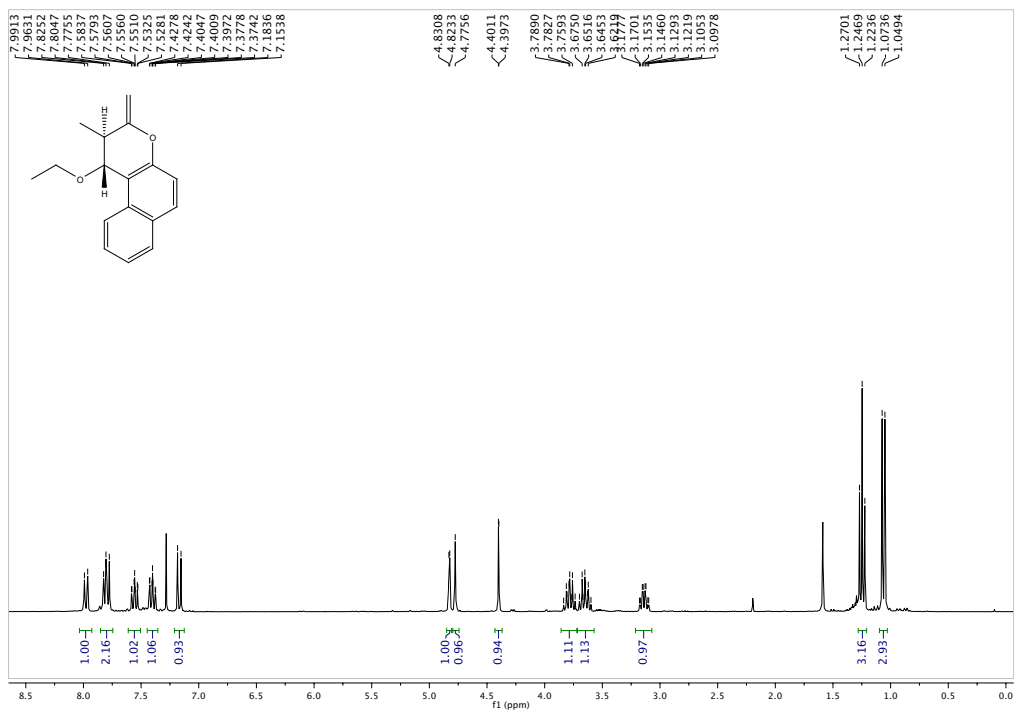
18p (S*R*)

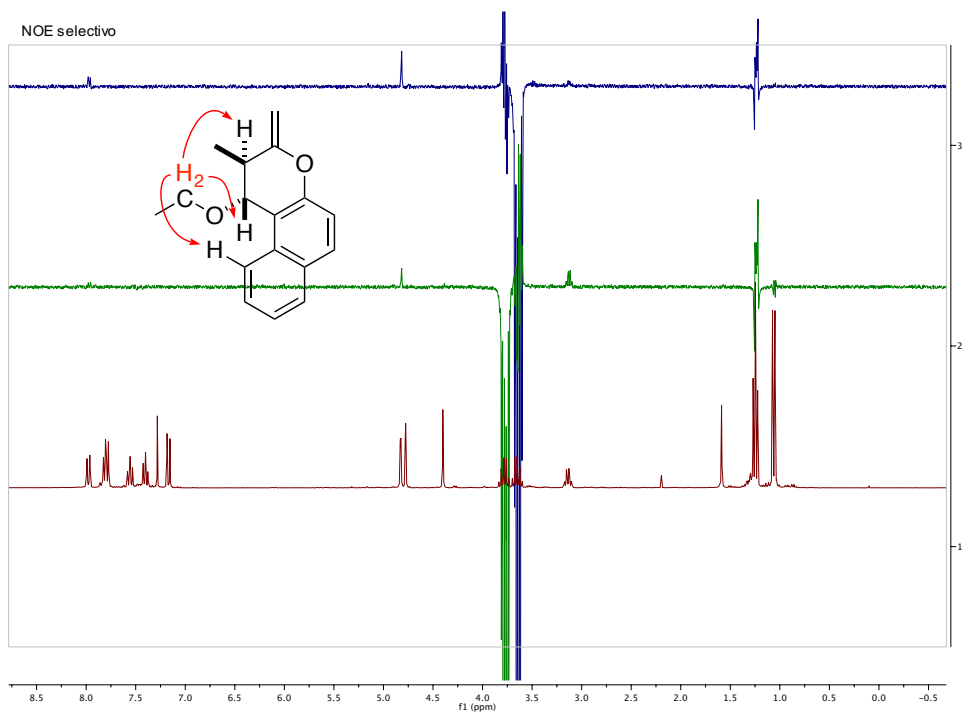
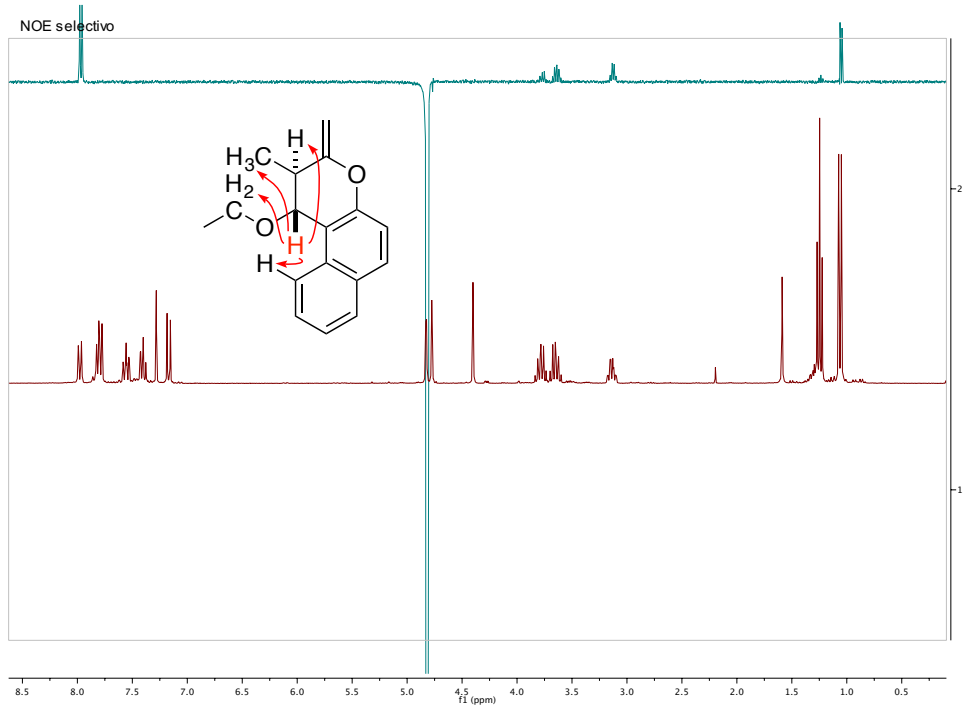


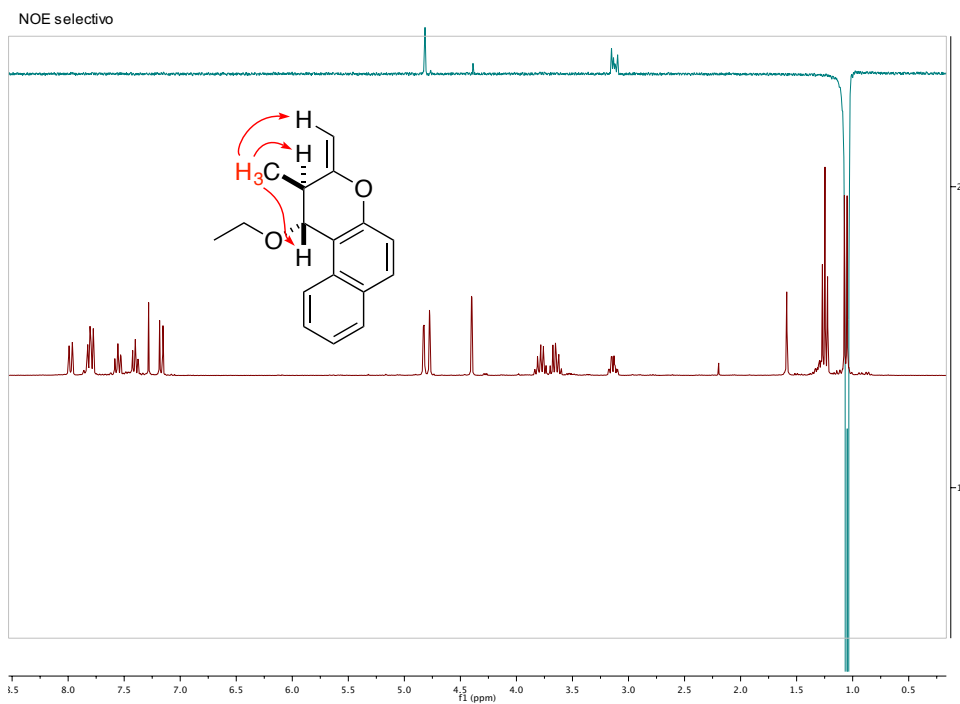
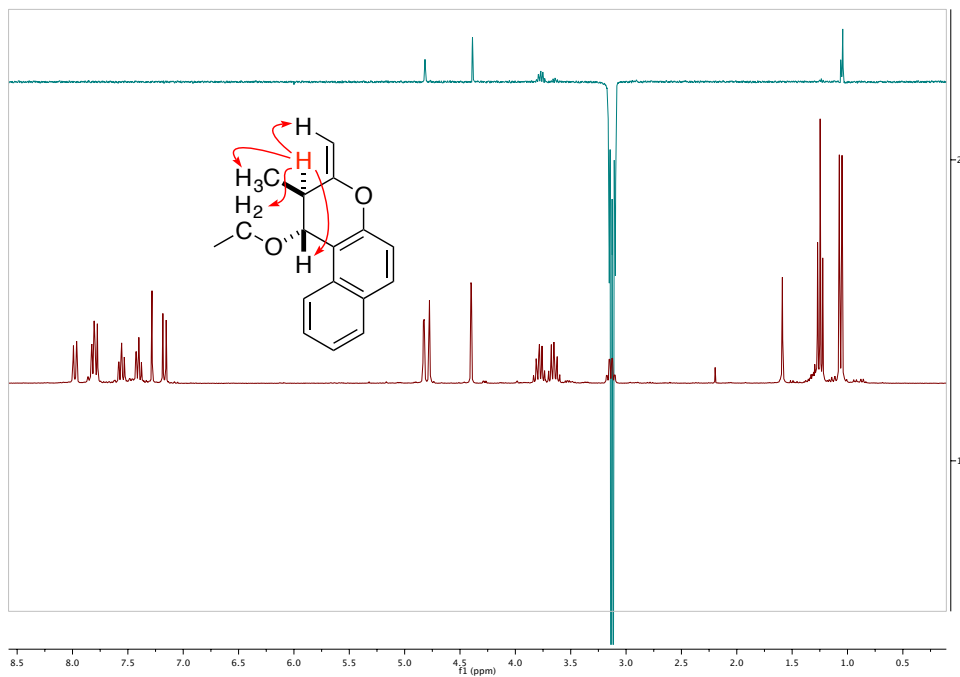




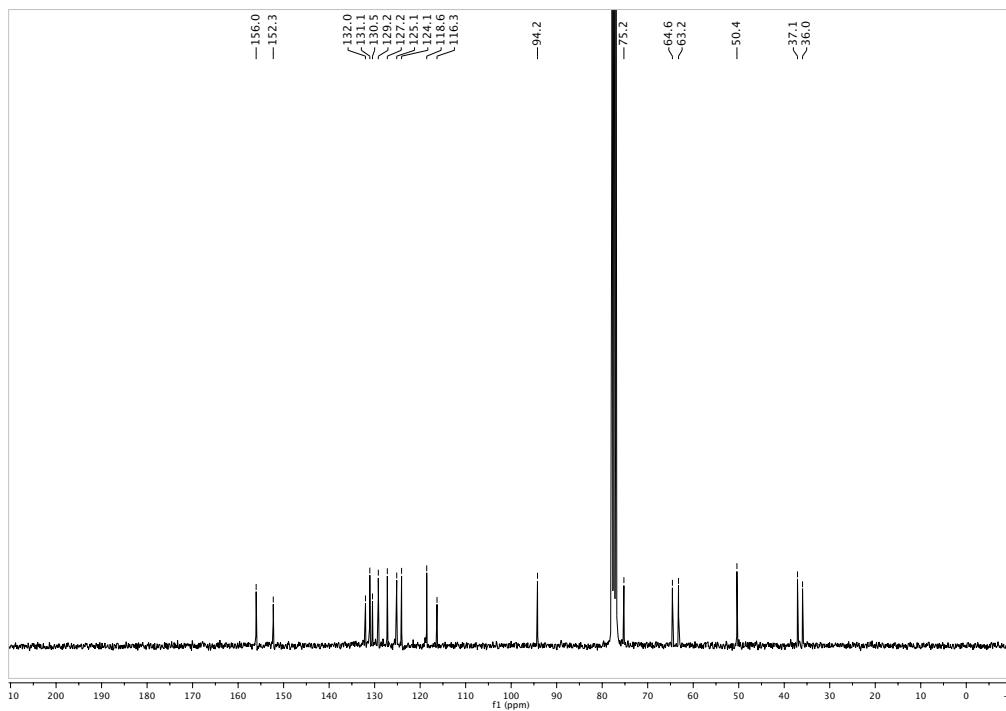
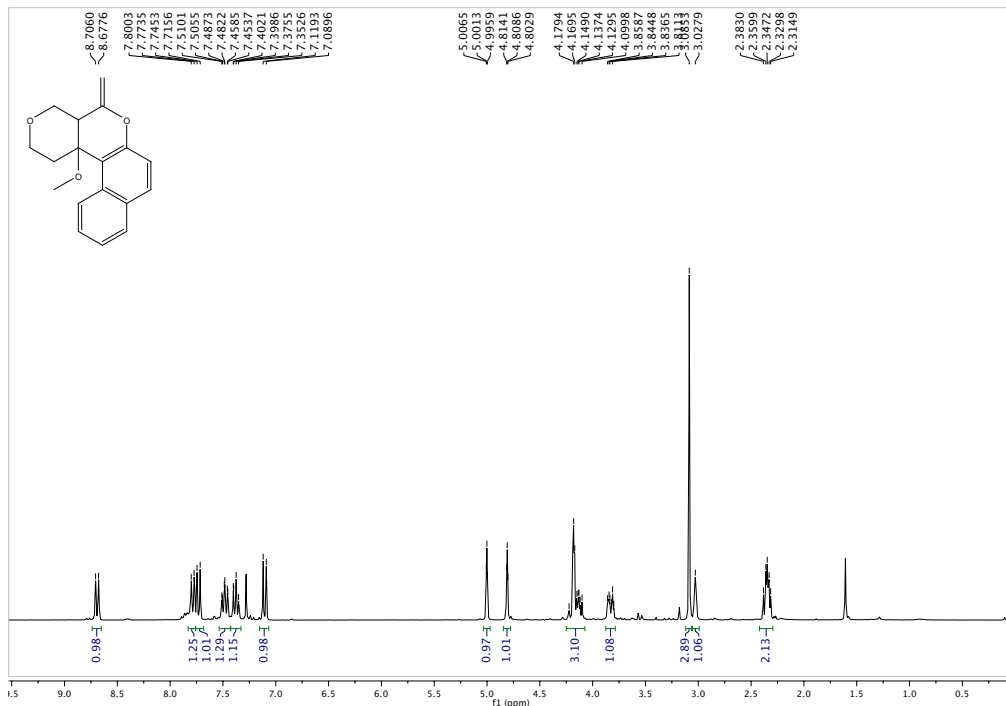
18p (R*R*)

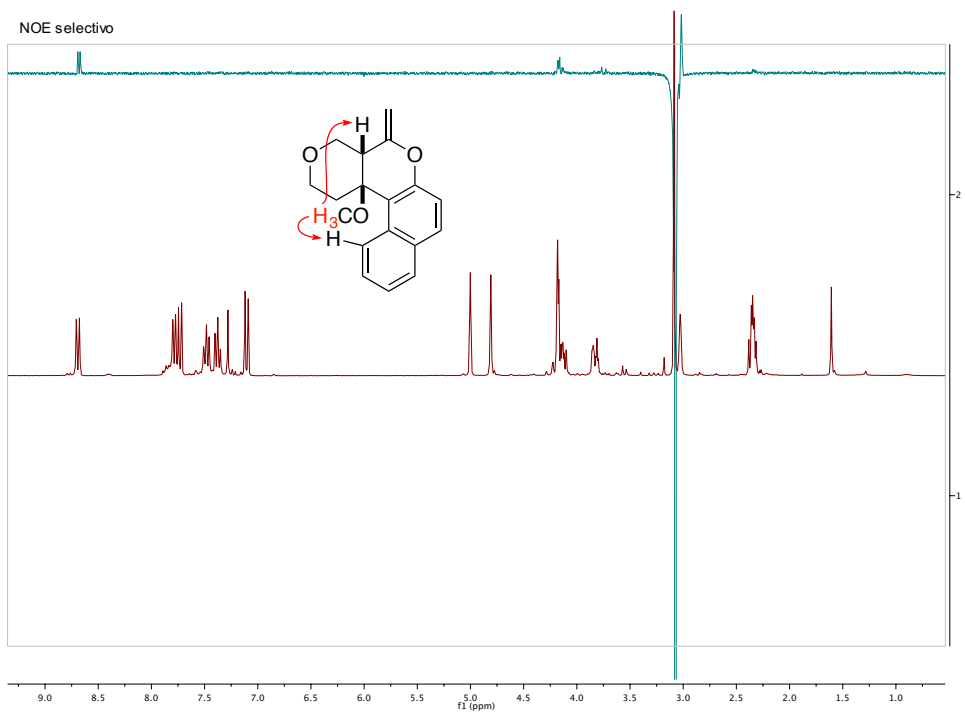
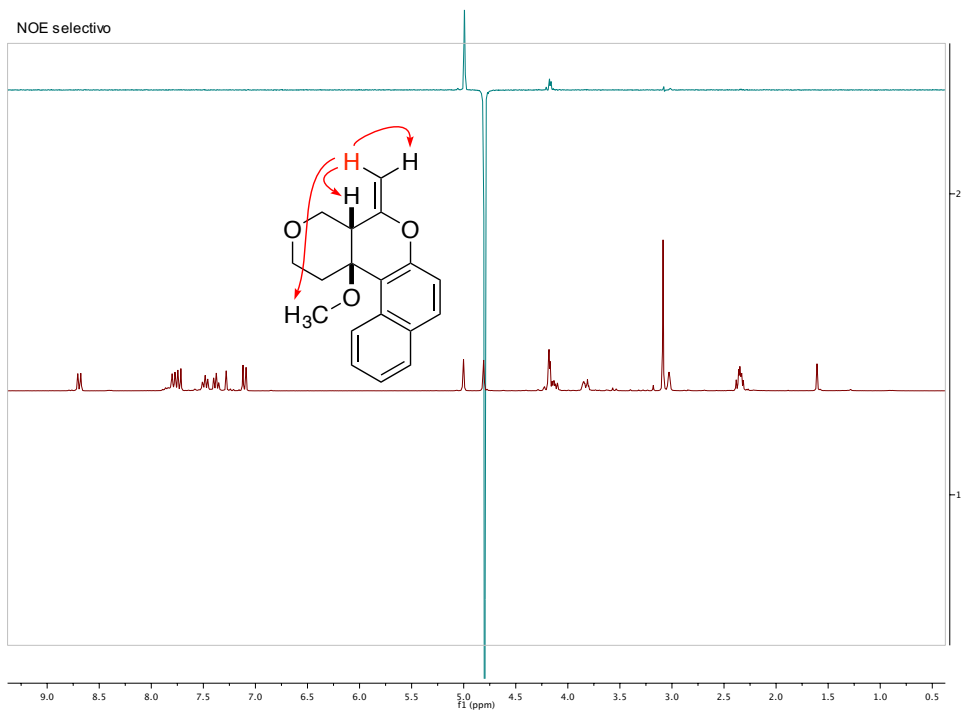




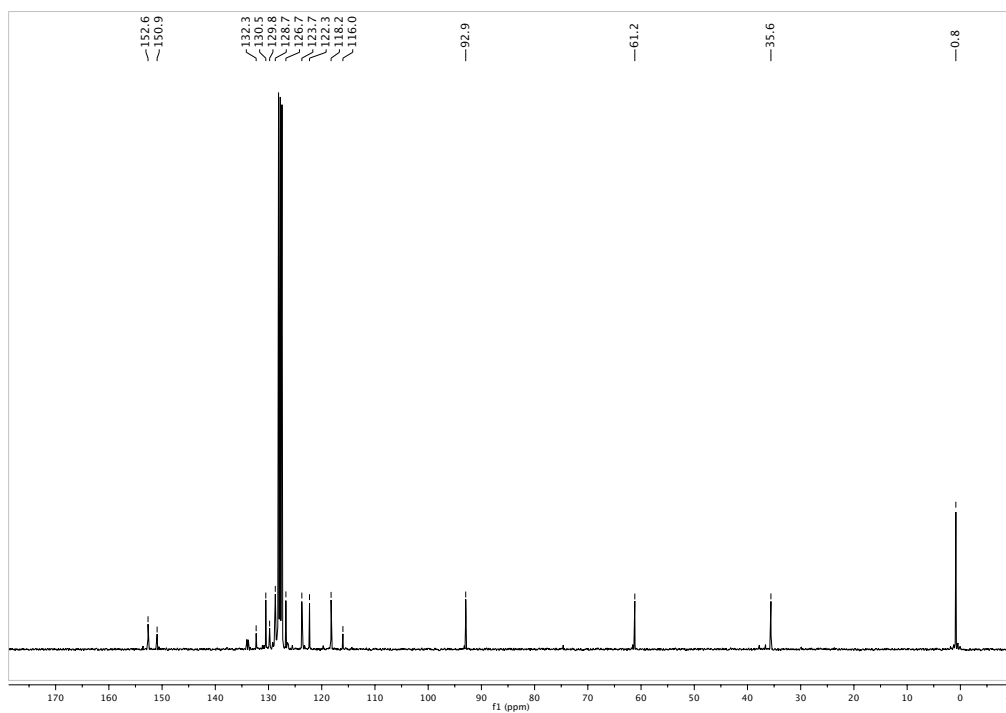
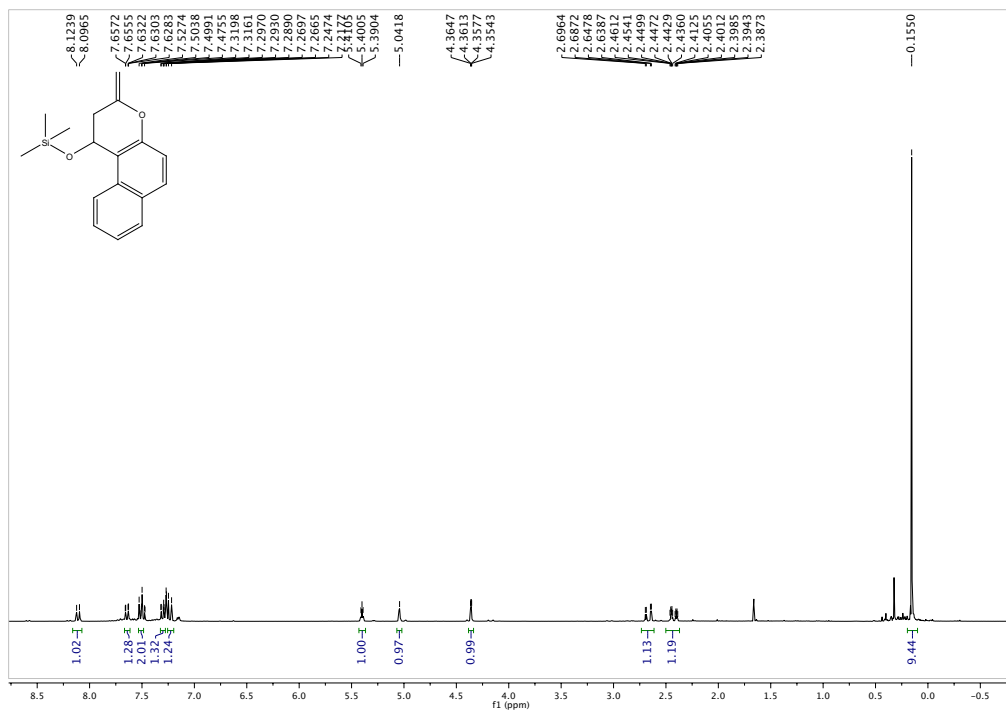


18q)

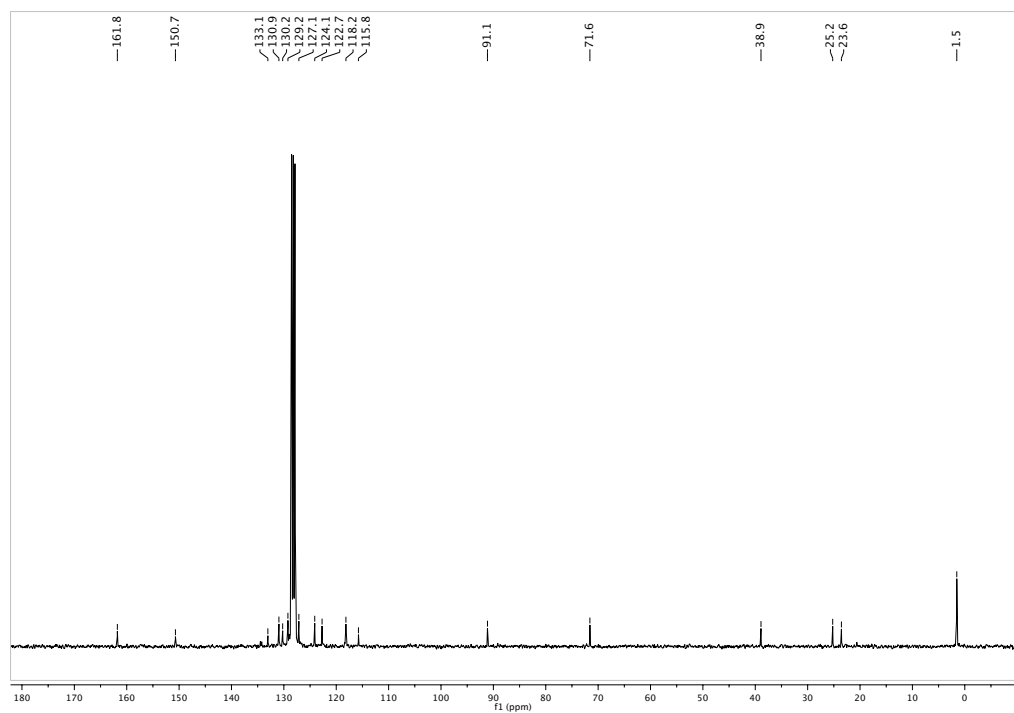
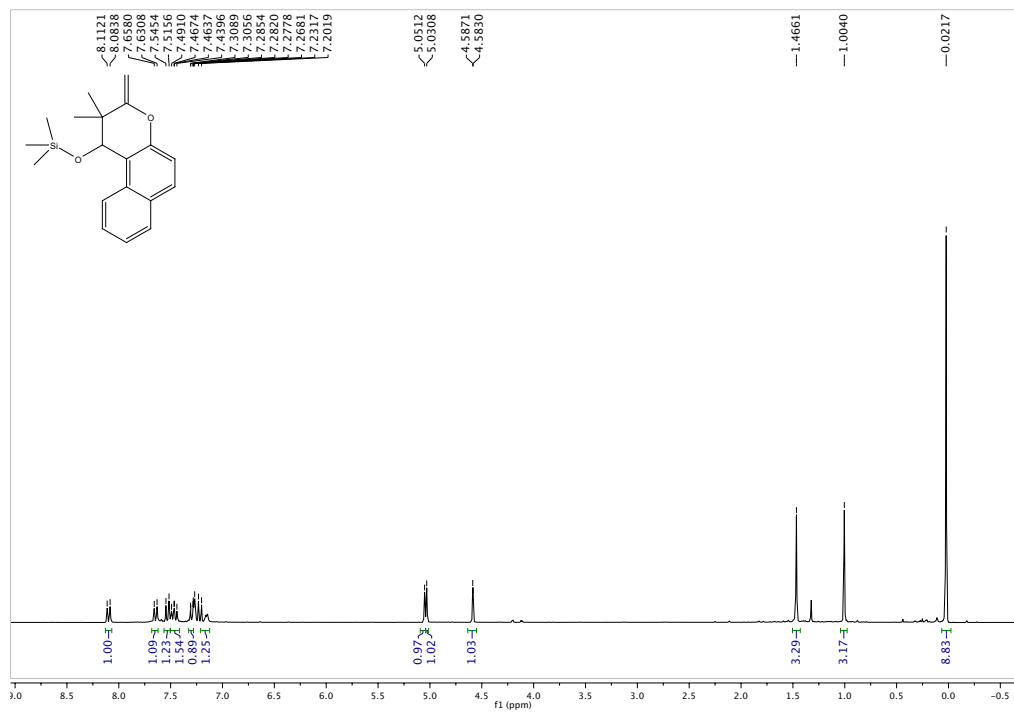




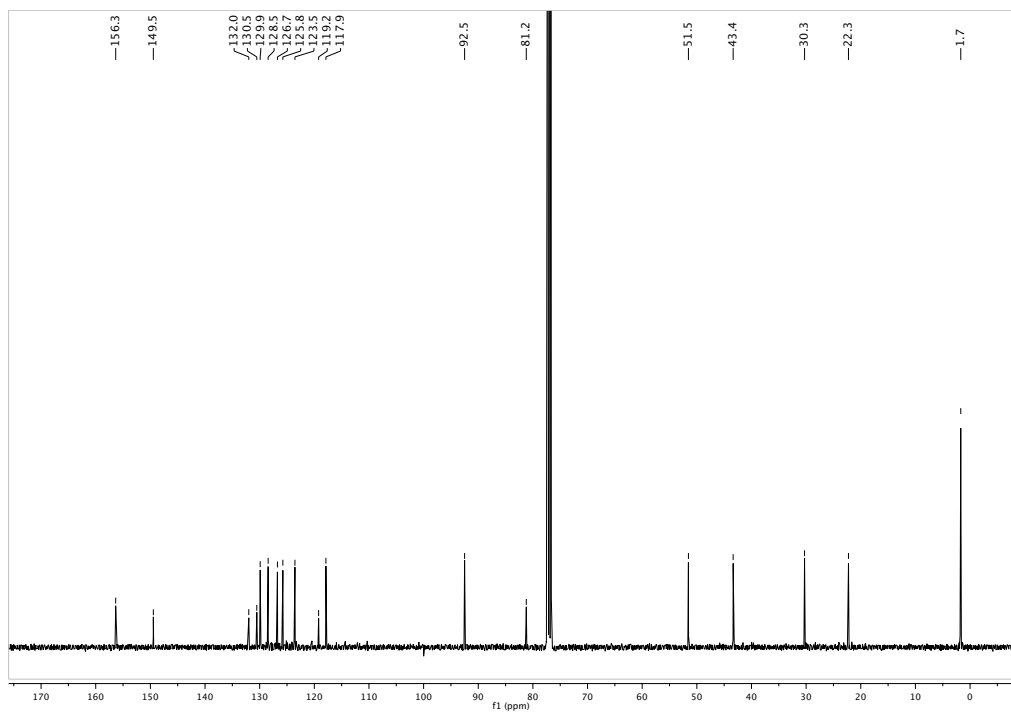
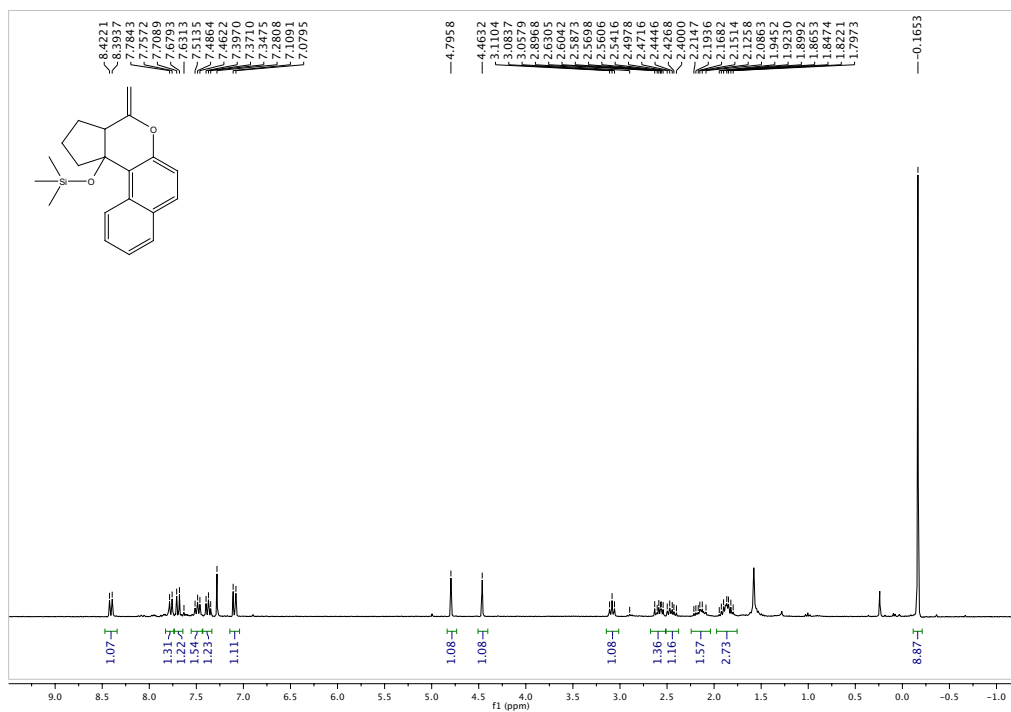
18r)

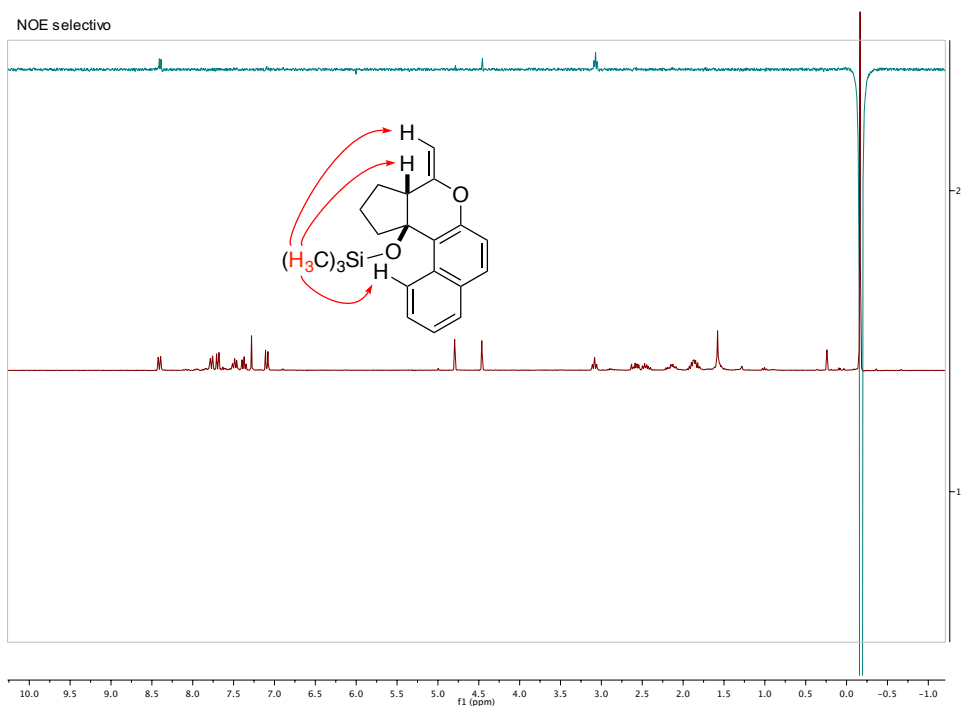
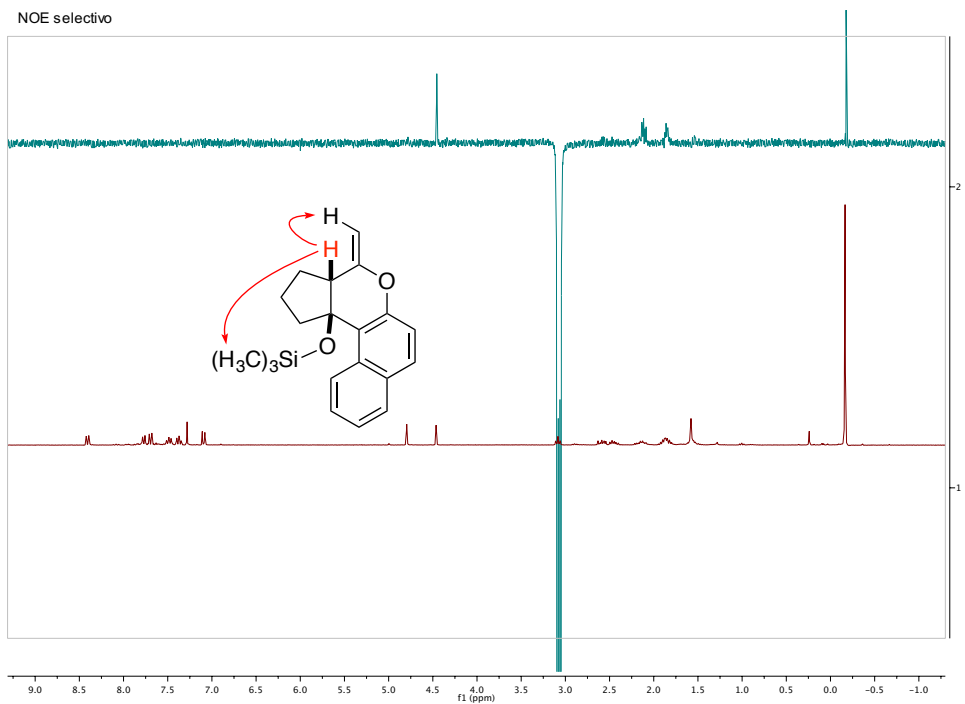


18s)

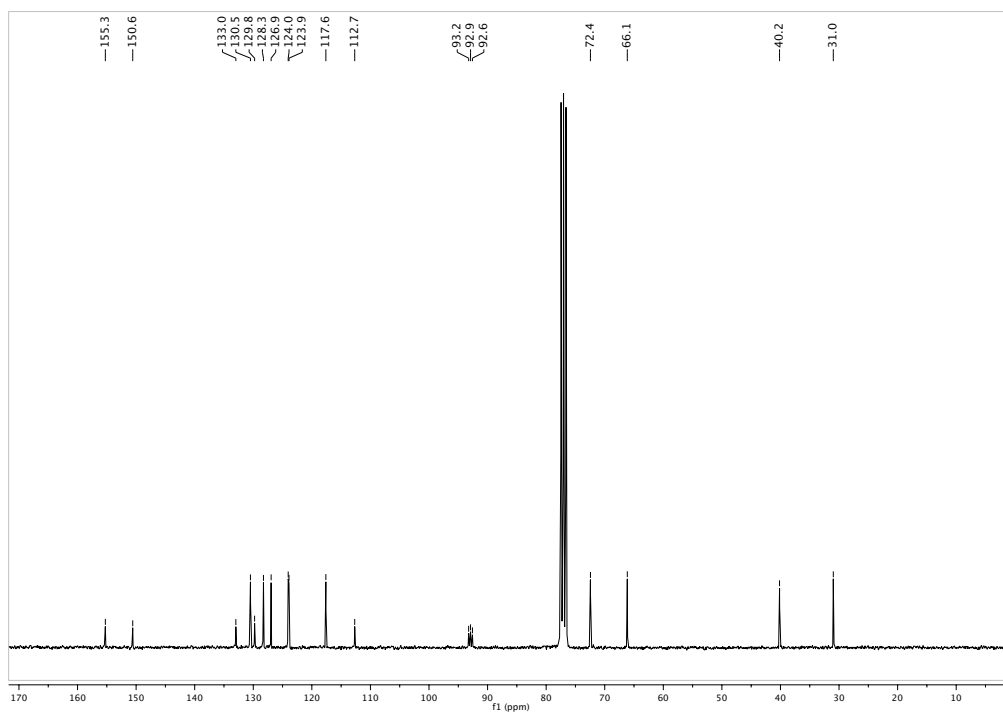
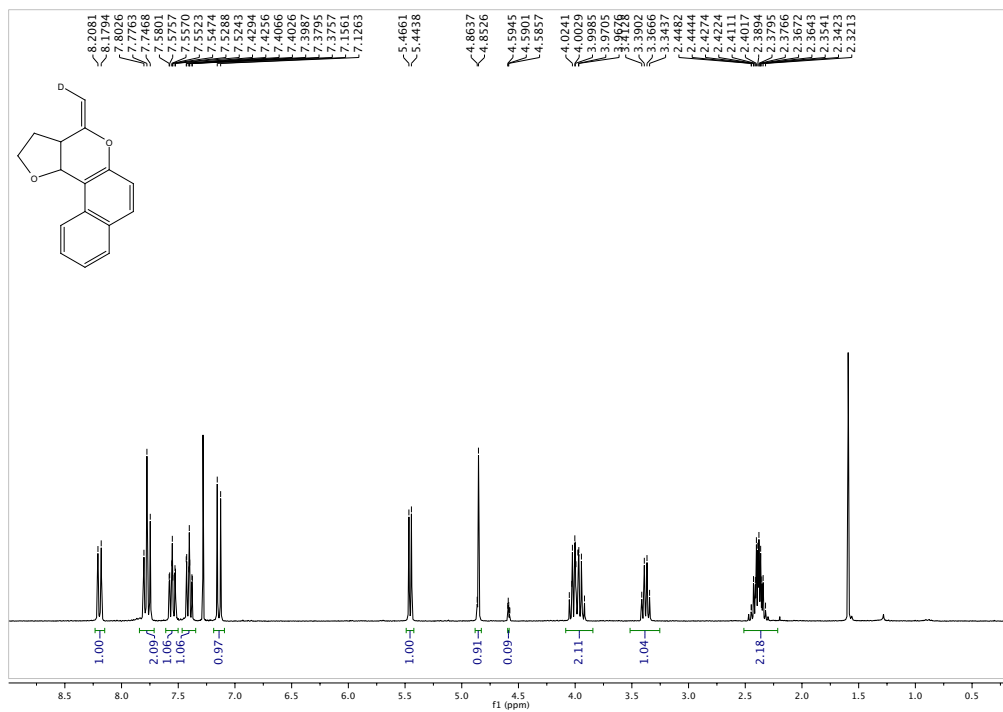


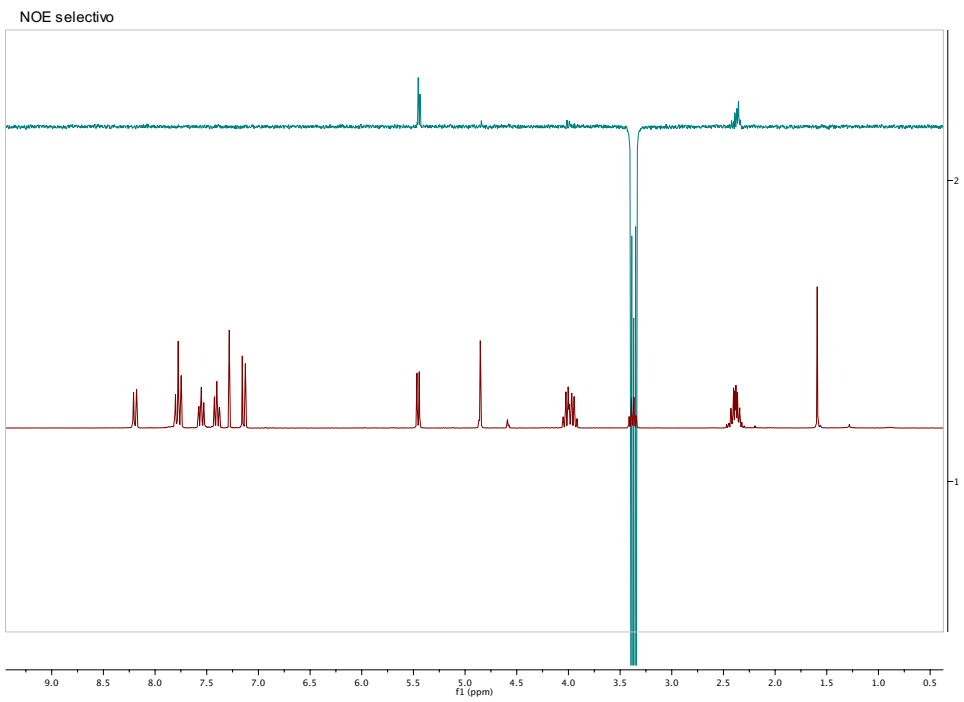
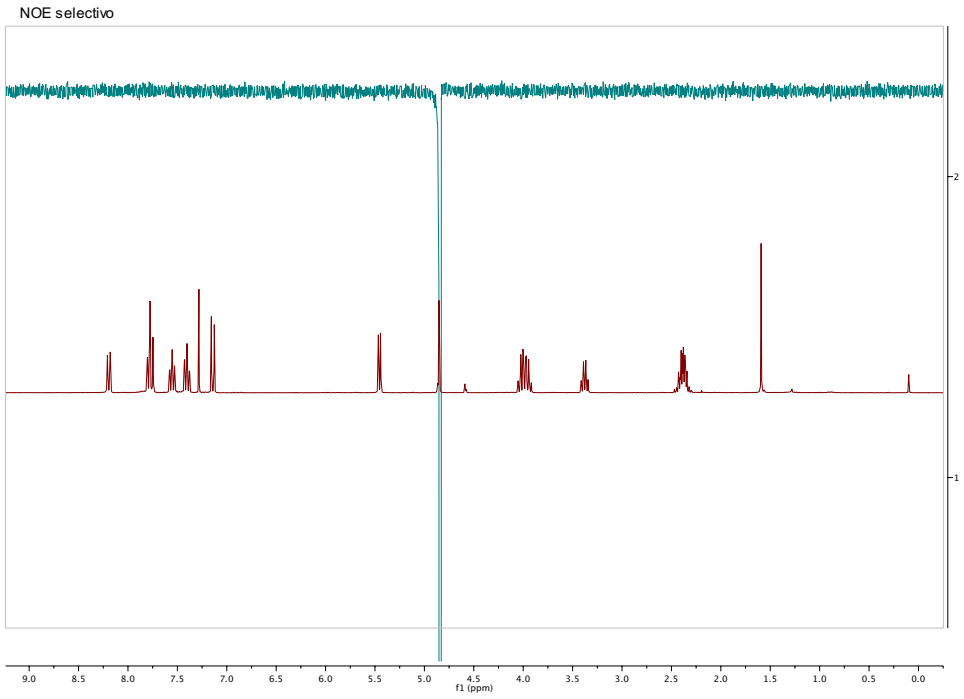
18t)



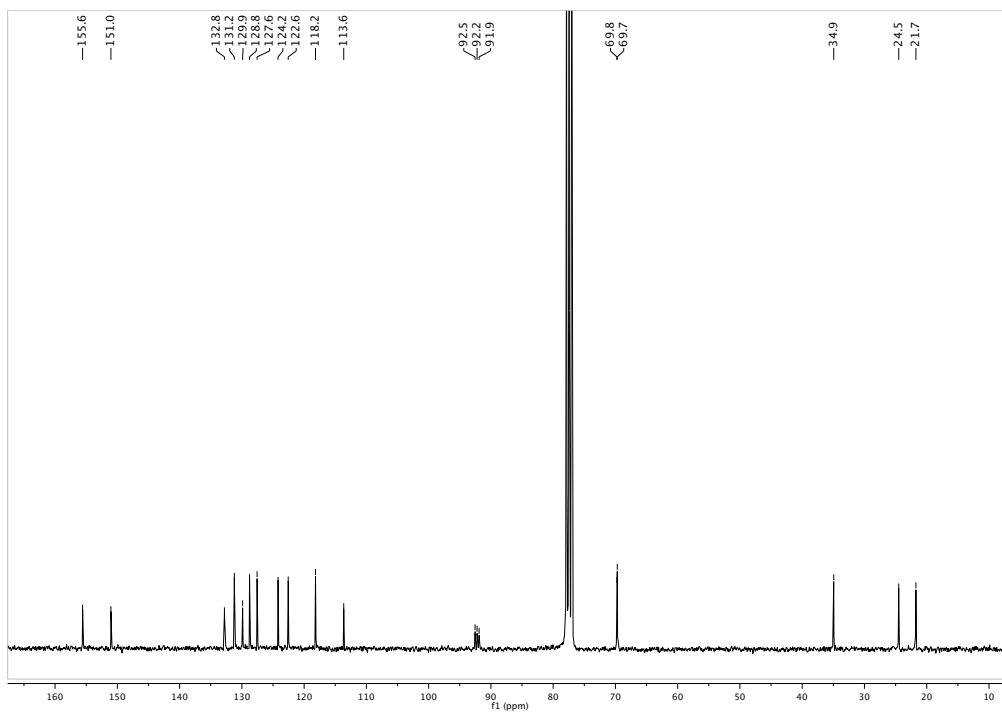
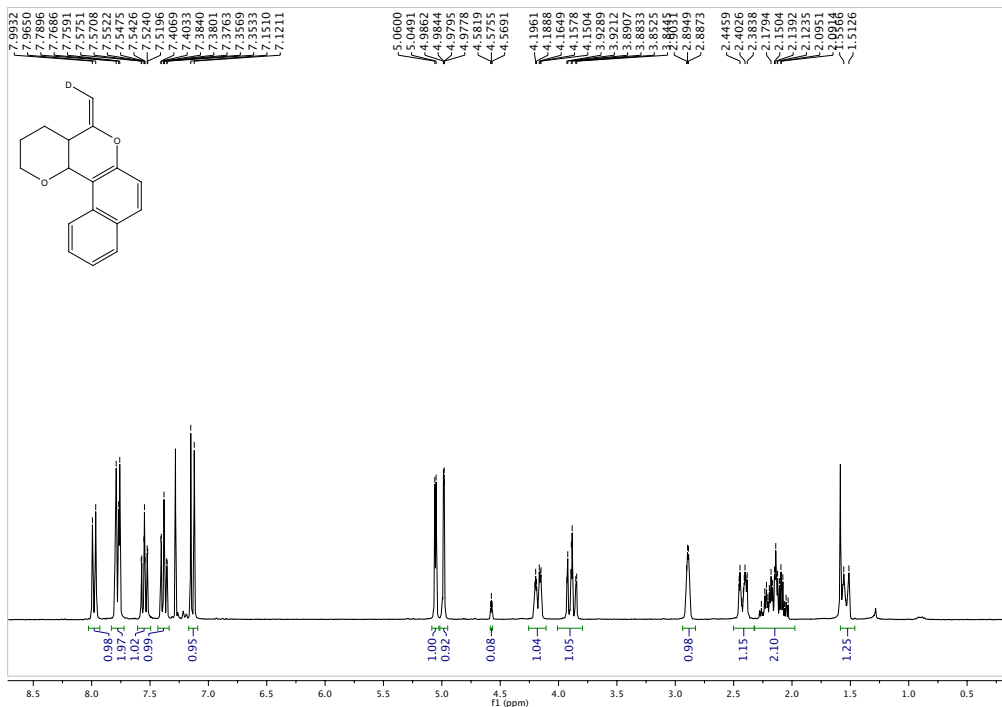


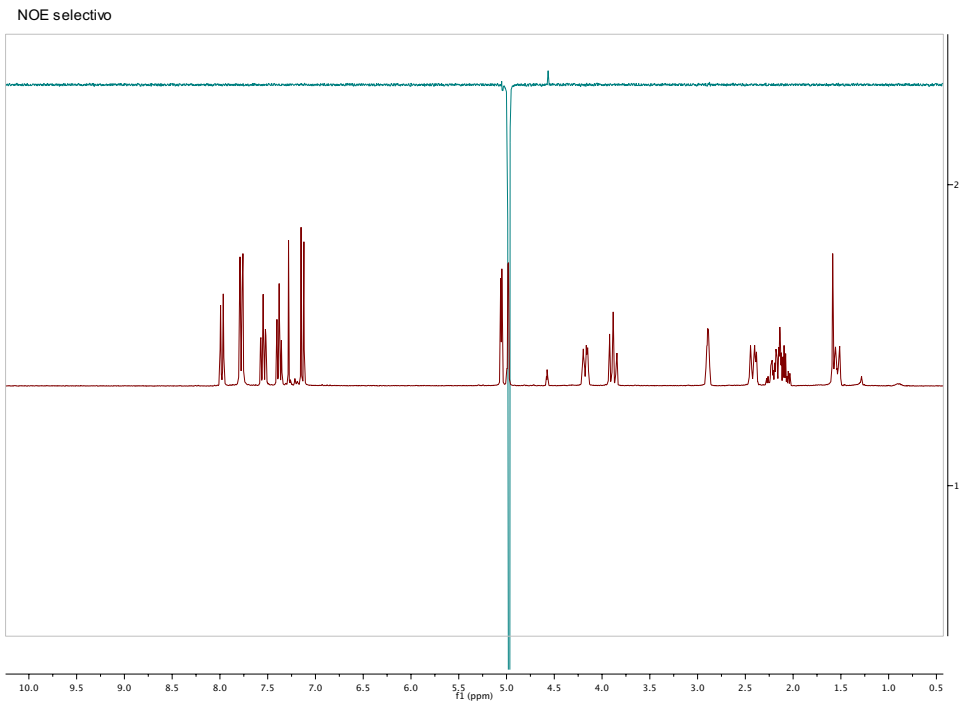
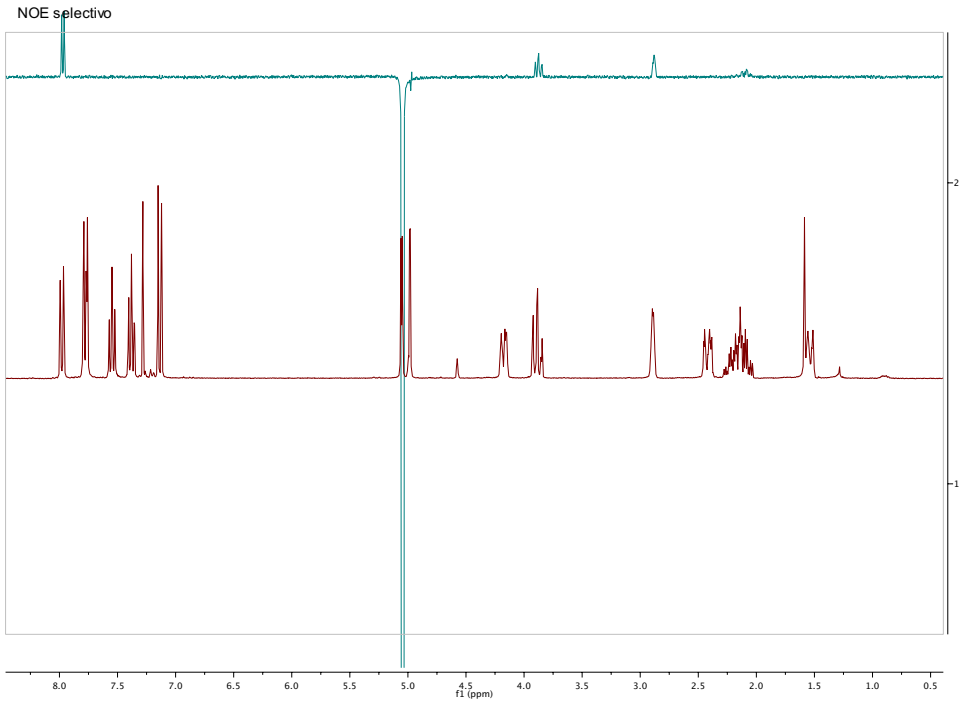
18u)

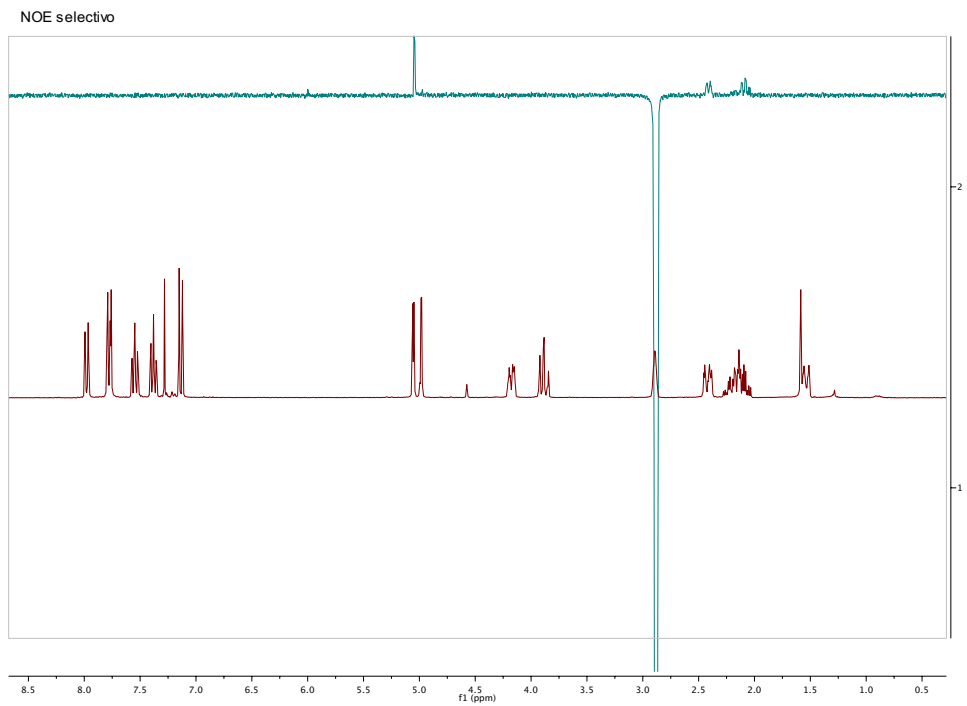




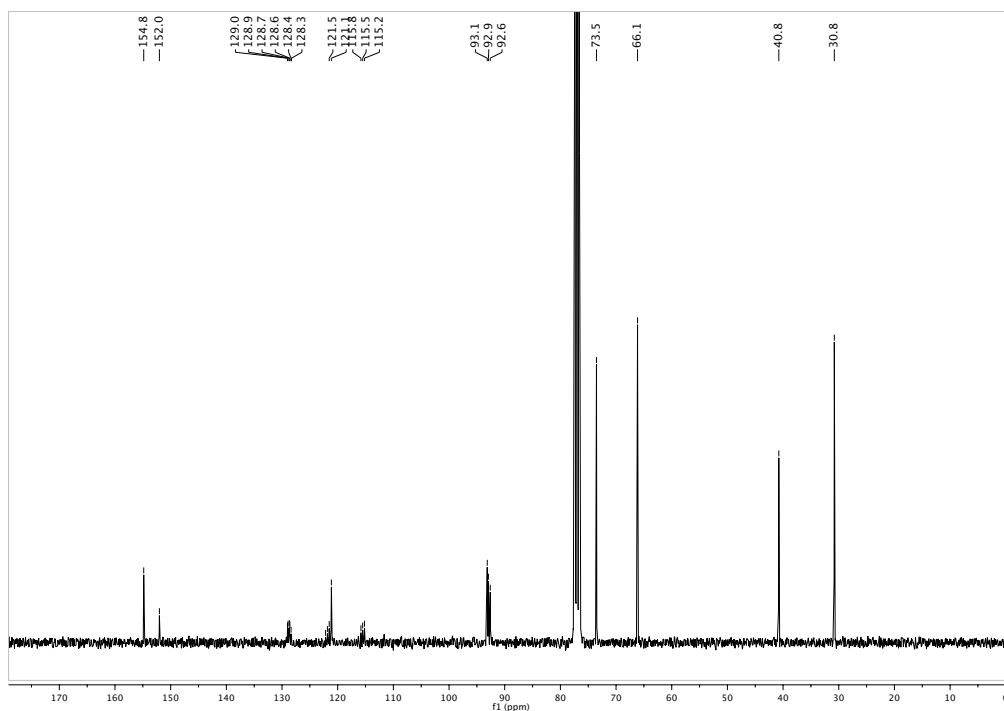
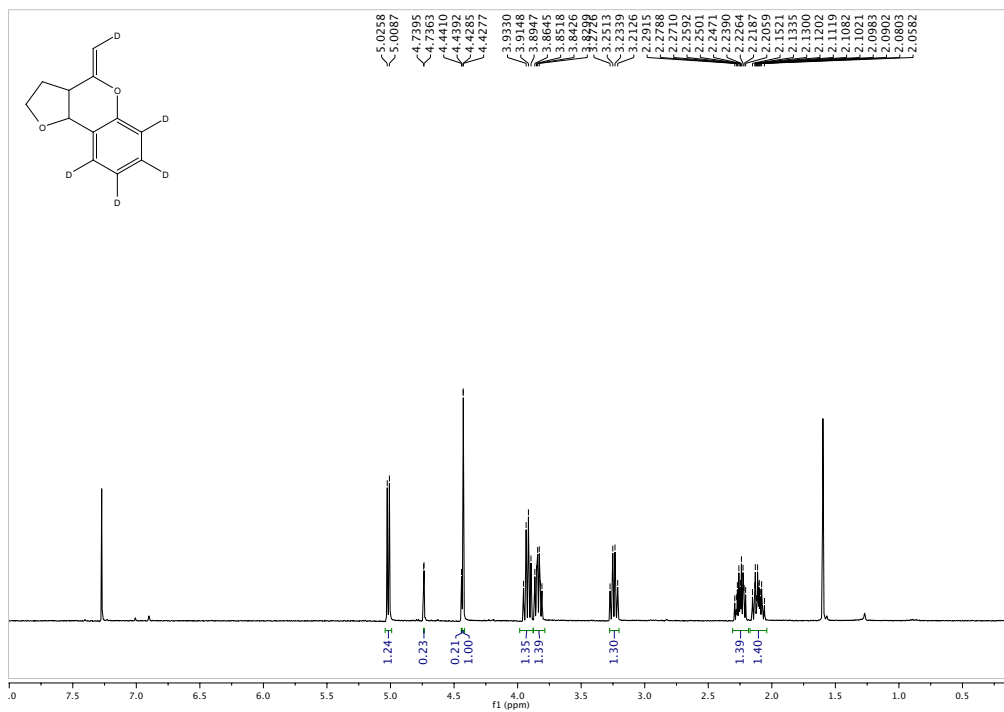
(4aS*,12cR*,E)-5-(metilen-d)-3,4,4a,12c-tetrahidro-2H,5H-benzo[f]pirano[3,2-c]cromeno

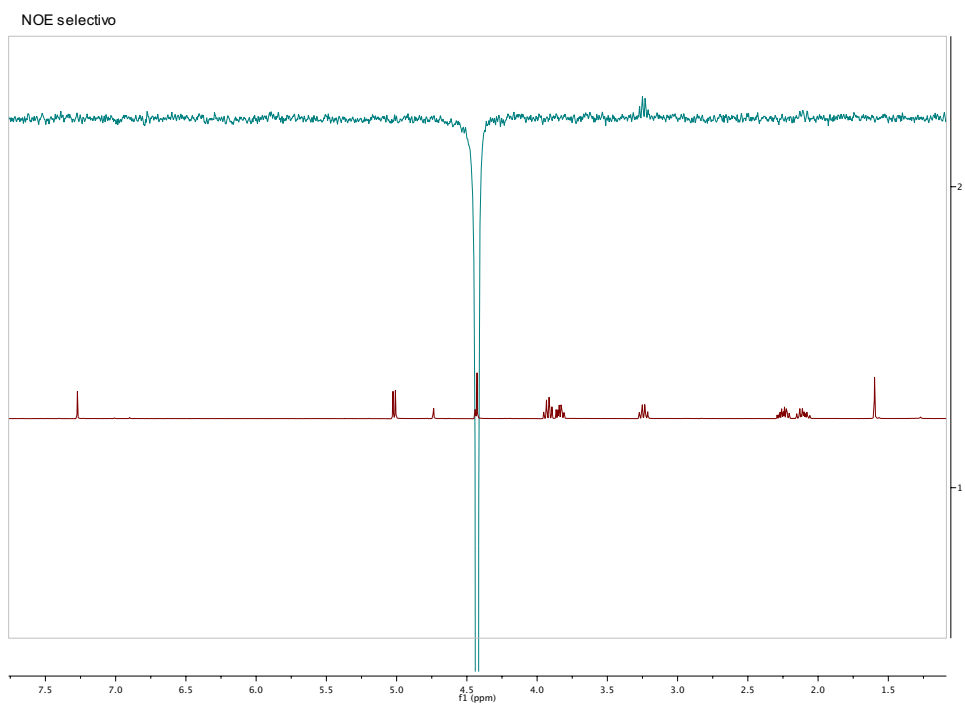
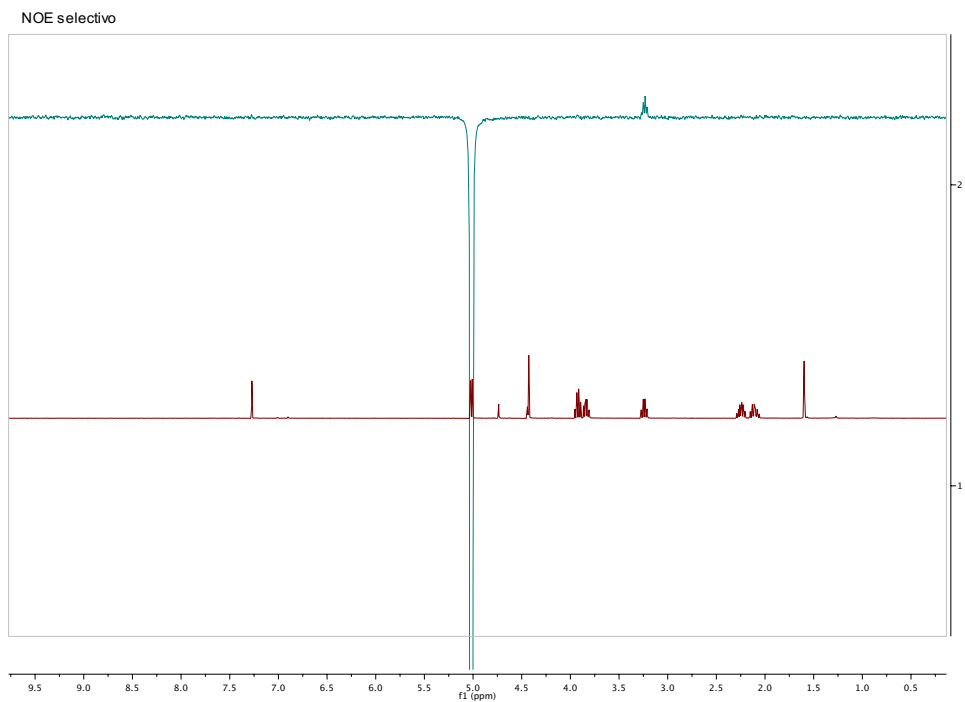


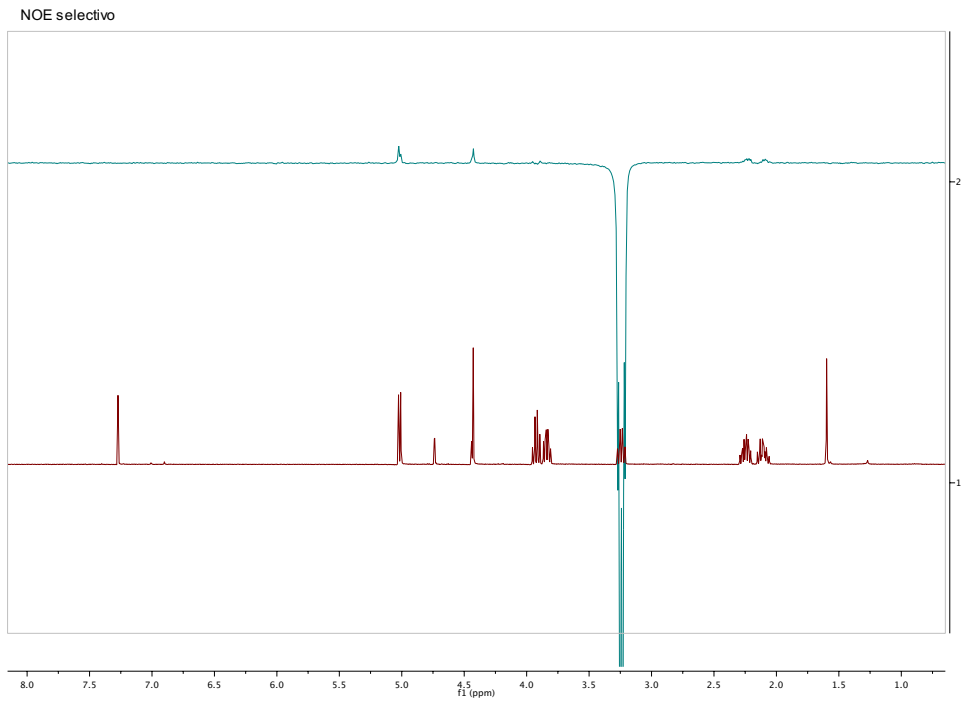




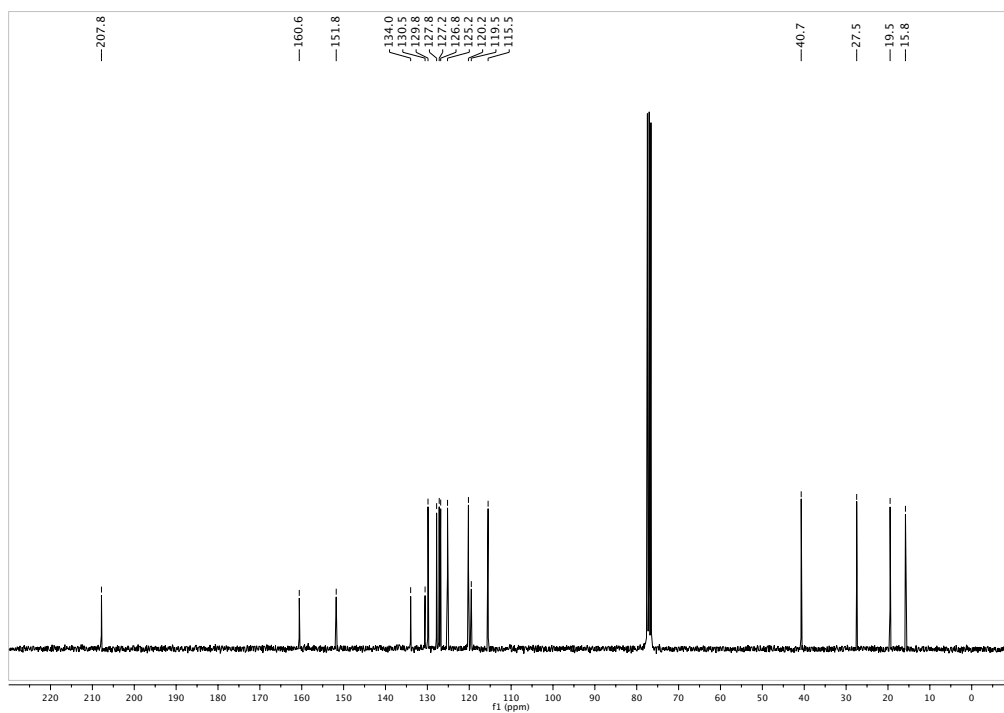
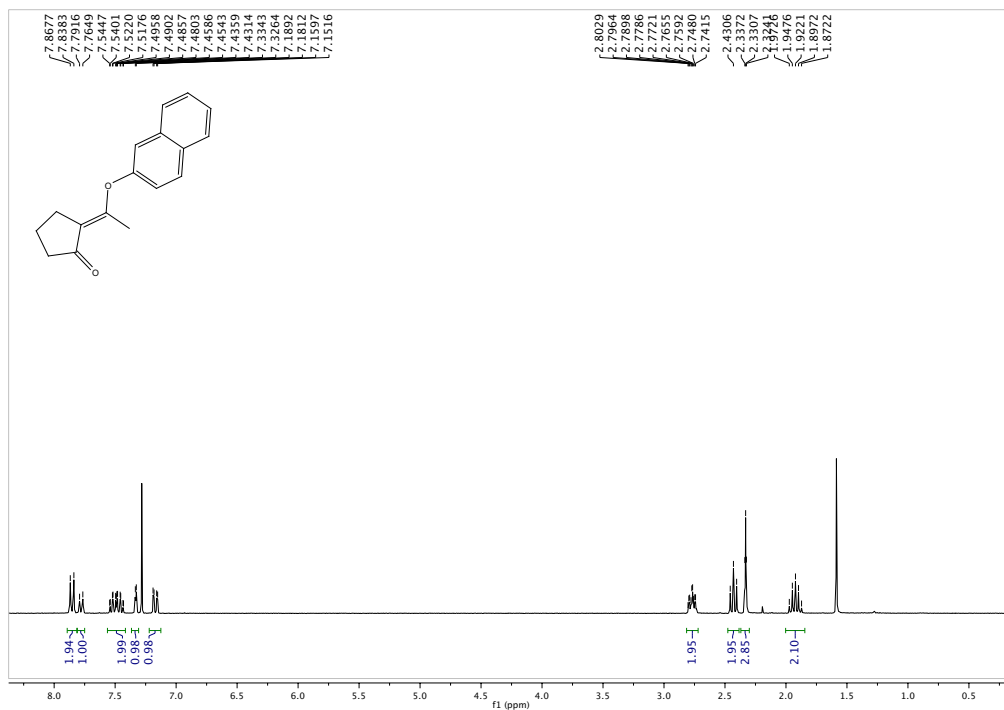
18v)

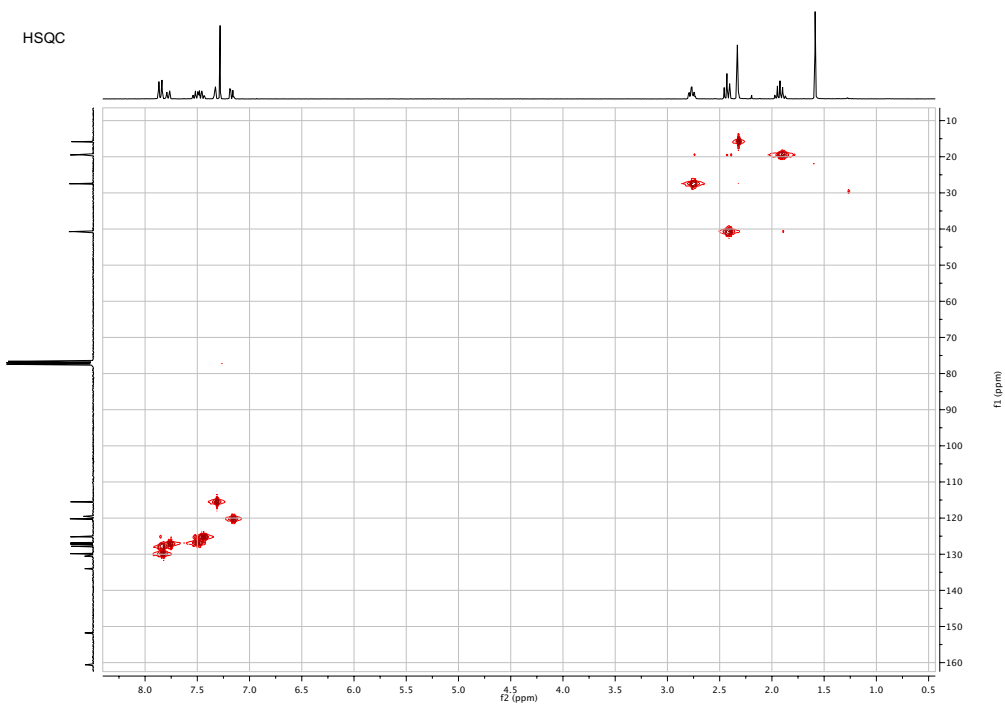
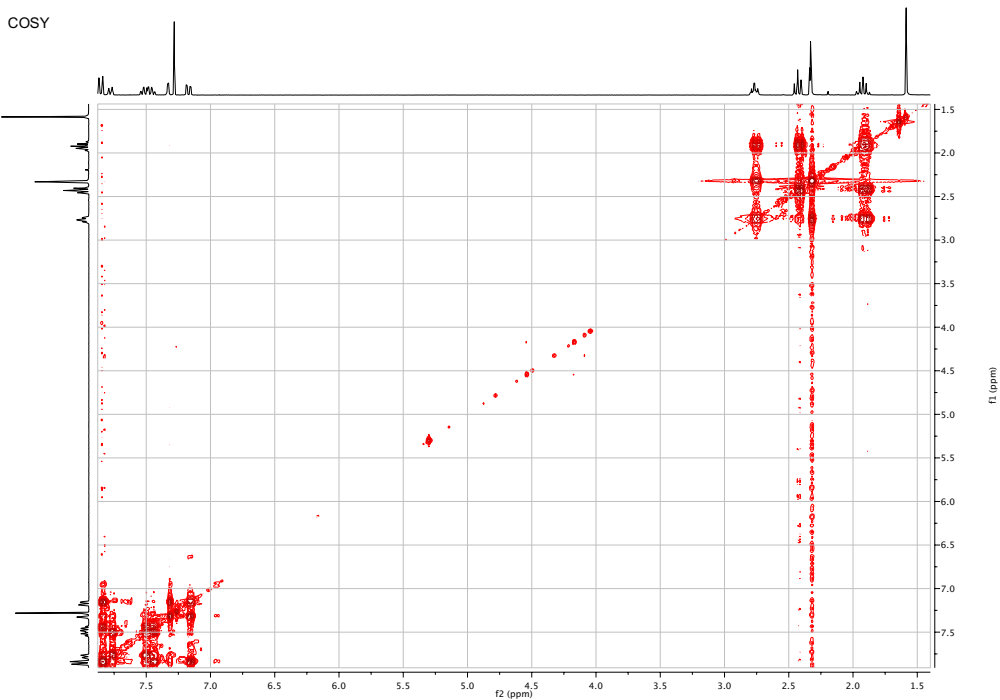


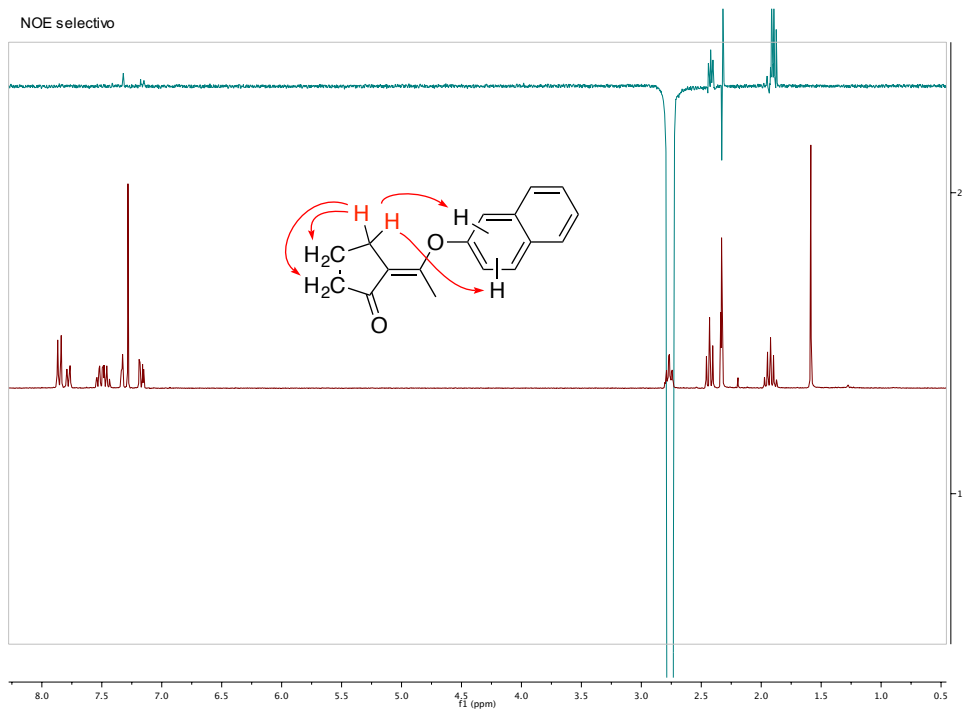
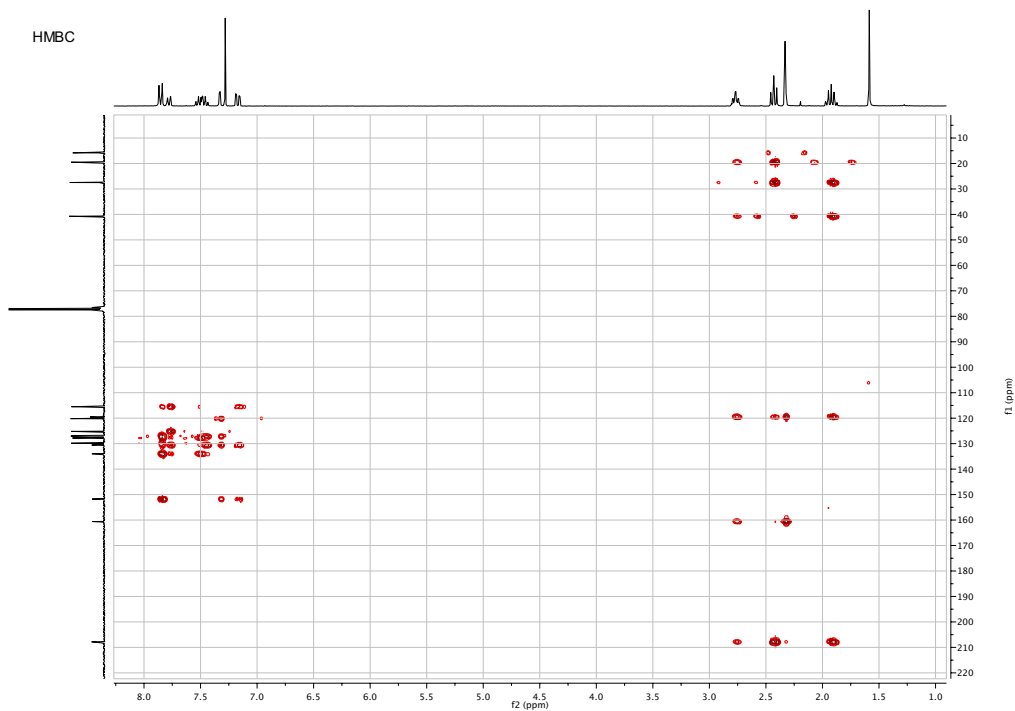


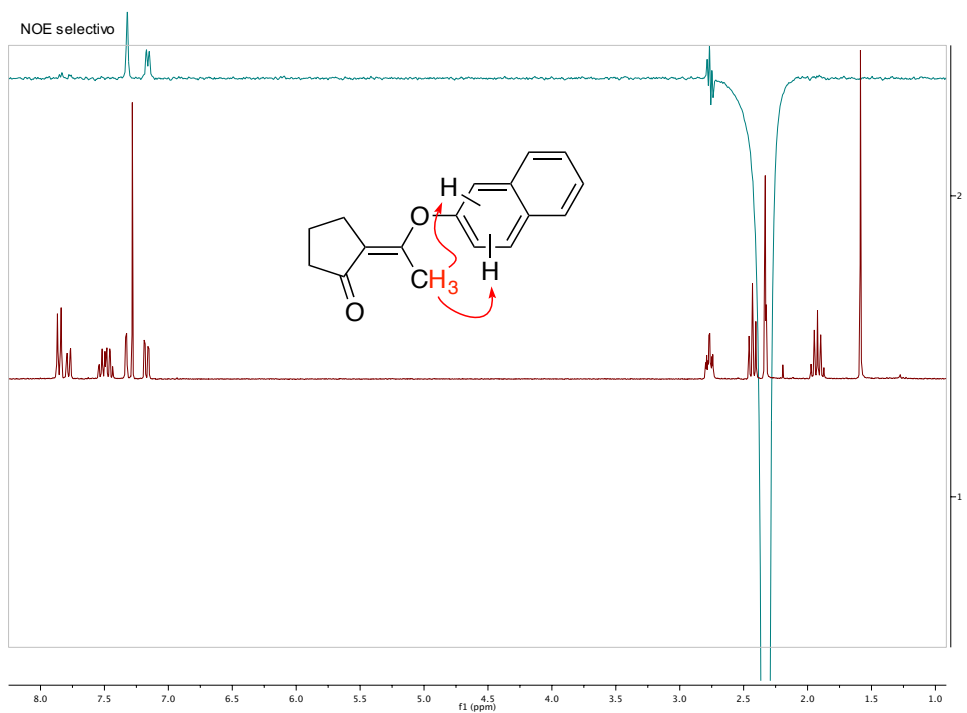


19a)

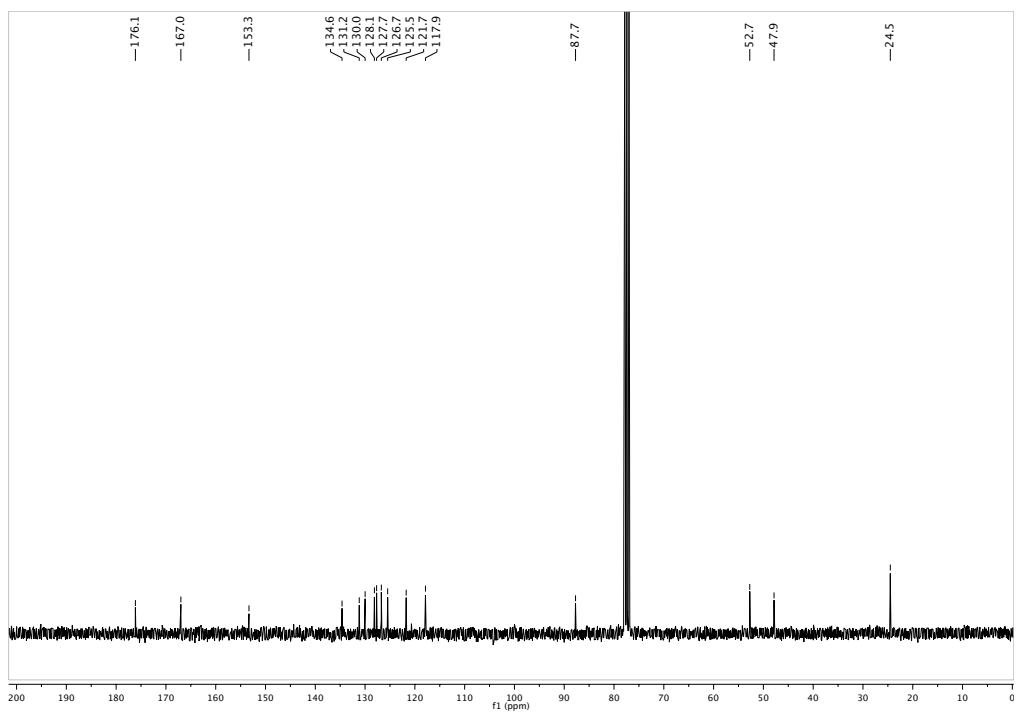
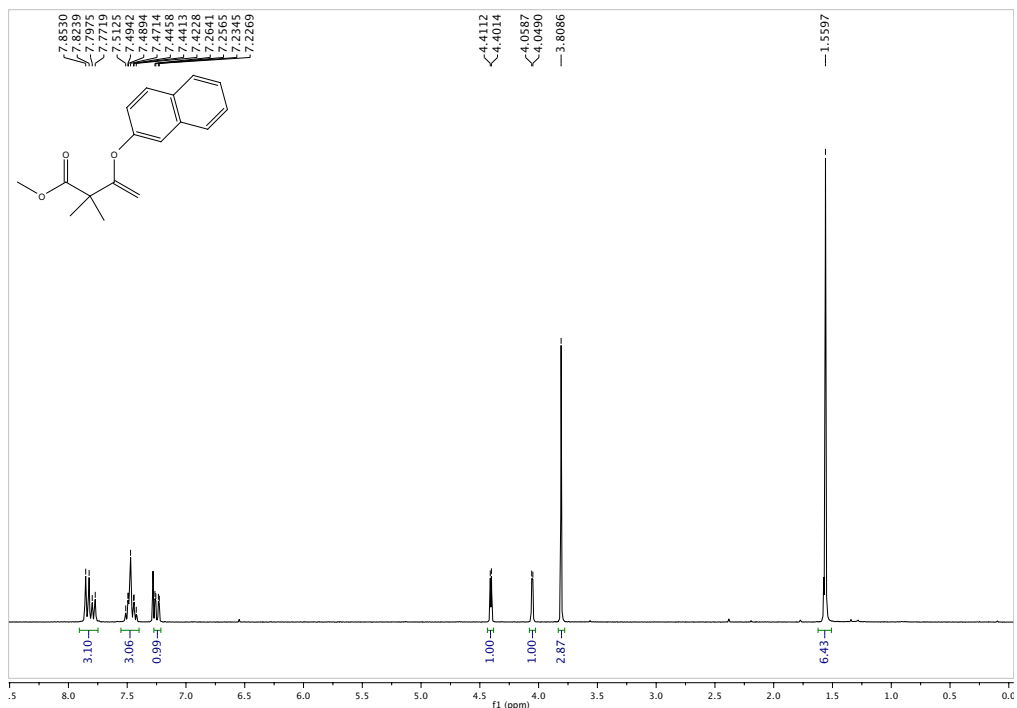




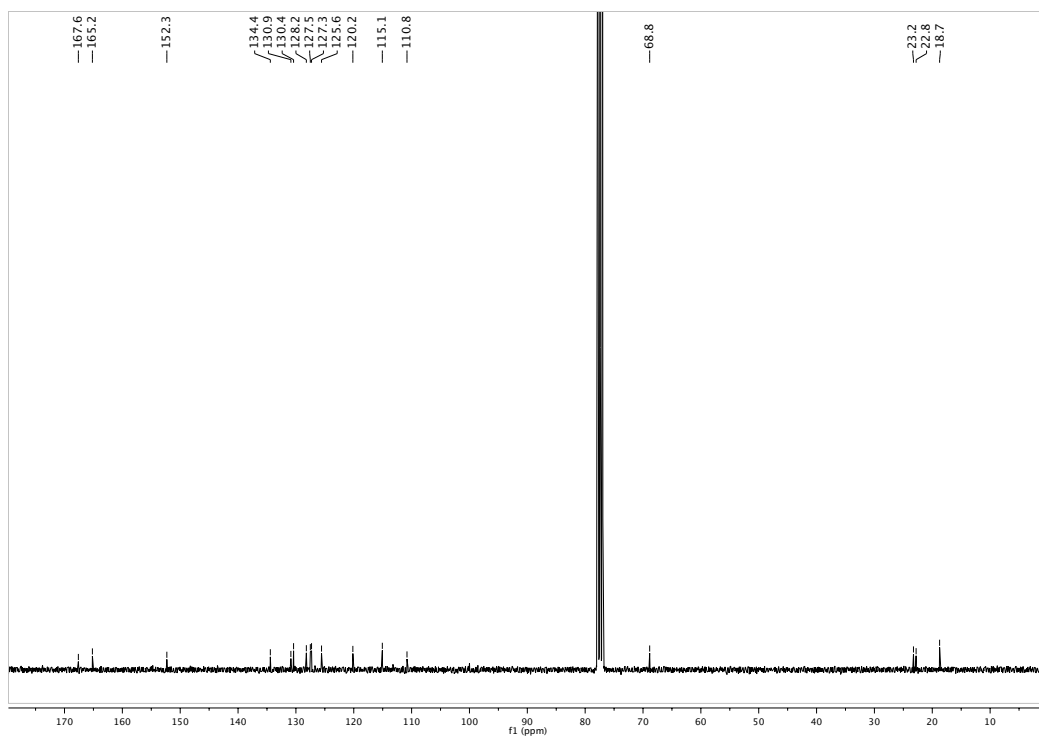
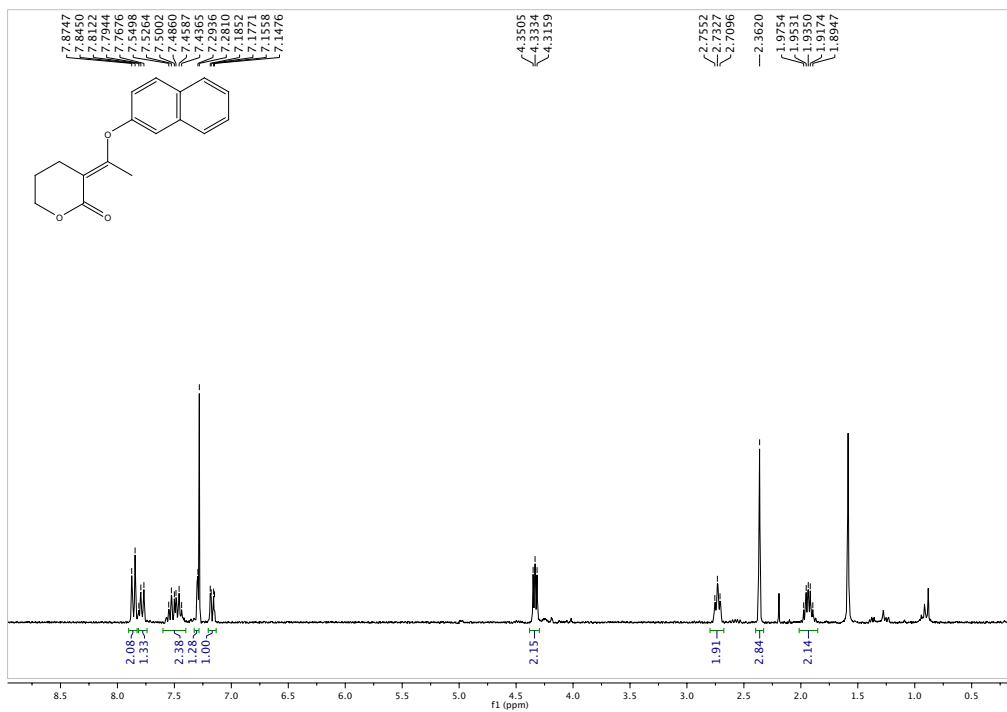




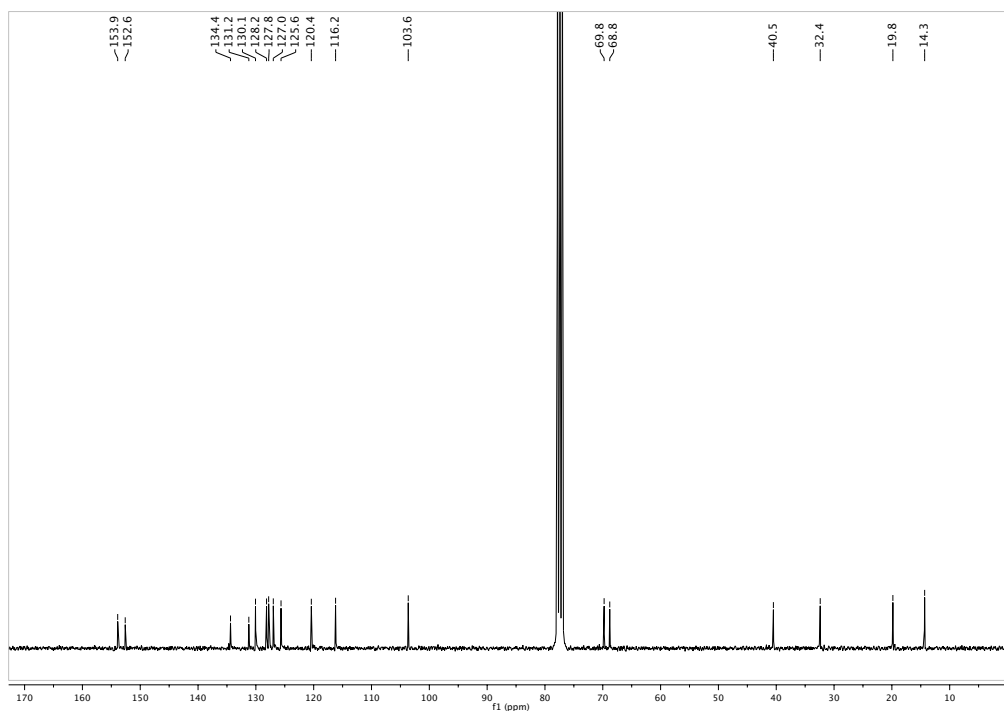
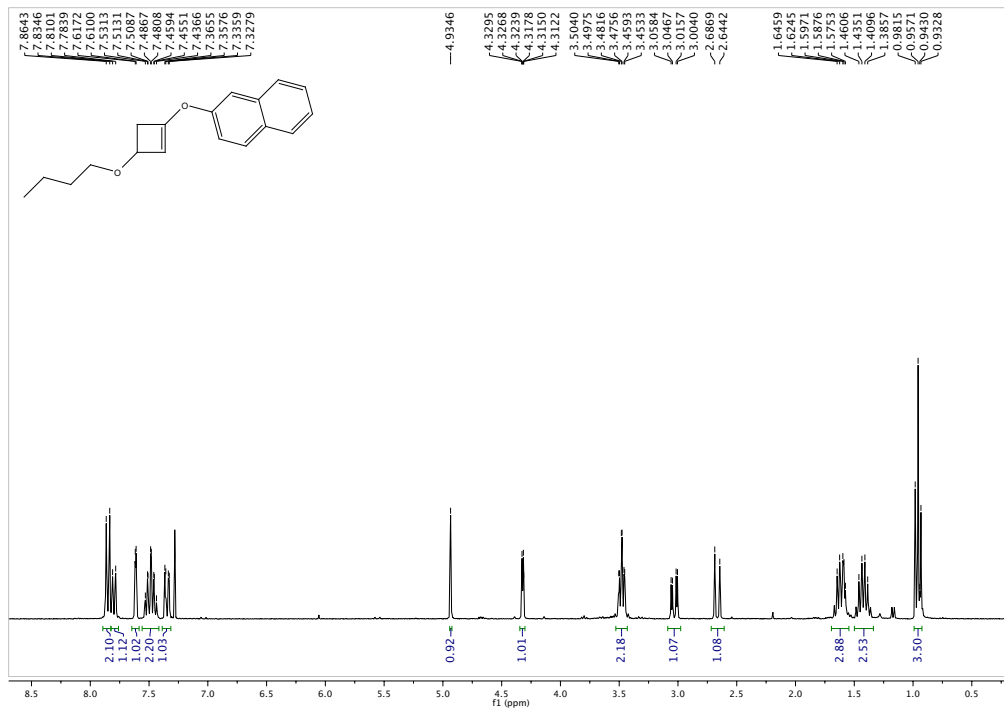
19b)



19c)

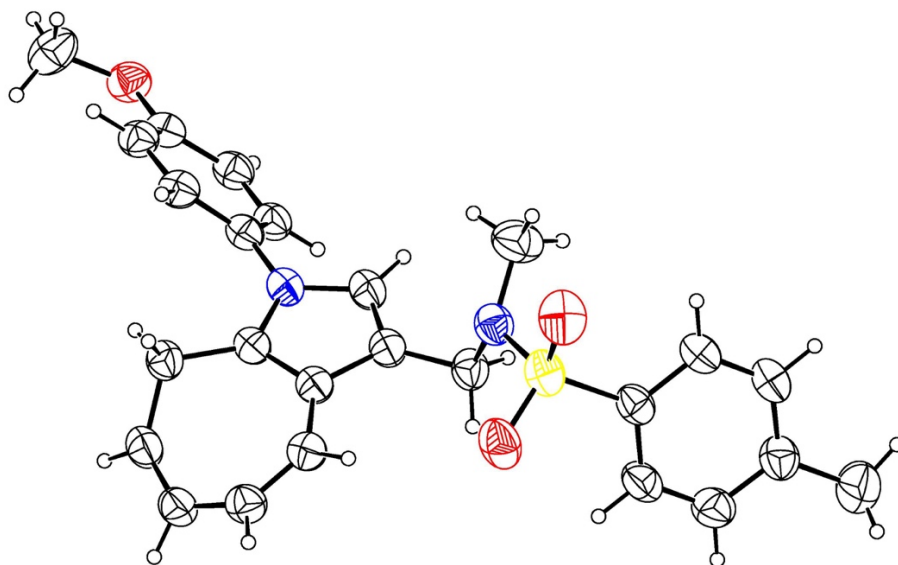


20)



ANEXO II
Datos cristalográficos

9b) *N*,4-dimetil-*N*-{[1-(4-metoxifenil)-1,8-dihidrociclohepta[*b*]pirrol-3-il]metil}bencenosulfonamida.

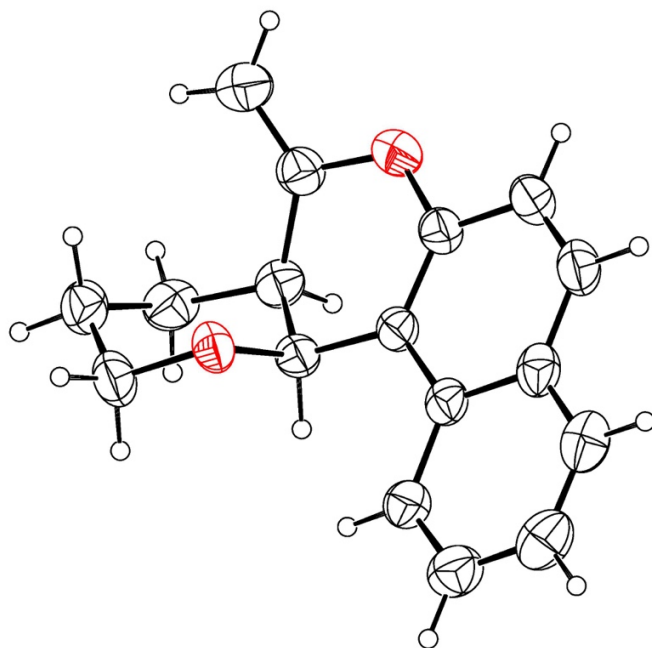


Fórmula molecular: C₂₅H₂₆N₂O₃S; **peso molecular:** 434.54; T= 26(2) K; λ= 1.5418 Å

Sistema cristalino: monoclinico; **grupo espacial:** P 21/c.

Dimensiones de la celda unidad: a = 9.60430(10) Å, α = 90 deg; b = 25.07450(20) Å, β = 100.1150(10) deg; c = 9.45990(10) Å; γ = 90 deg; **volumen**= 2242.75(4) Å³; **Z**= 4, ρ = 1.287 Mg/m³; μ = 1.515 mm⁻¹; **F(000)** = 920; tamaño del cristal: 0.5 x 0.09 x 0.06 mm; **θ range for data collection:** 3.525 to 69.647 deg; **index ranges:** -11 ≤ h ≤ 11, -29 ≤ k ≤ 30, -11 ≤ l ≤ 11; **reflections collected / unique**= 20398 / 4196 [R(int) = 0.0490]; **completeness to θ** = 70.000 (98.6 %); **absorption correction:** semi-empirical from equivalents; **max. and min. transmission:** 1.00000 and 0.69885; **refinement method:** full-matrix least-squares on F²; **Data/restraints/parameters:** 4196 / 0 / 281; **Goodness-of-fit on F²:** 1.048; **Final R indices [I > 2σ (I)]:** R₁ = 0.0405, wR₂ = 0.1126; **R indices (all data):** R₁ = 0.0454, wR₂ = 0.1199; **Largest diff. peak and hole** 0.145 and -0.312 e Å⁻³.

181) (4aR*,12cS*)-5-metileno-3,4,4a,12c-tetrahidro-2H,5H-benzo[f]pirano[3,2-c]cromeno.



Fórmula molecular: $C_7H_{16}N_2O_2$; **peso molecular:** 252.30; $T = 287.0(2)$ K; $\lambda = 1.5418$ Å

Sistema cristalino: ortorómbico; **grupo espacial:** P 21 21 21.

Dimensiones de la celda unidad: $a = 8.59280(10)$ Å, $\alpha = 90$ deg; $b = 9.56120(10)$ Å, $\beta = 90$ deg; $c = 16.2090(3)$ Å; $\gamma = 90$ deg; **volumen** = $1331.69(3)$ Å³; $Z = 4$, $\rho = 1.258$ Mg/m³; $\mu = 0.645$ mm⁻¹; **F(000)** = 536; tamaño del cristal: 0.4 x 0.19 x 0.1 mm; **θ range for data collection:** 4.6248 to 69.6828 deg; **index ranges:** $-9 \leq h \leq 10$, $-11 \leq k \leq 9$, $-17 \leq l \leq 19$; **reflections collected / unique** = 7699 / 2435 [$R(\text{int}) = 0.0263$]; **completeness to θ** = 67.4579 (99.72 %); **absorption correction:** semi-empirical from equivalents; **max. and min. transmission:** 1.00000 and 0.69443; **refinement method:** full-matrix least-squares on F^2 ; **Data / restraints / parameters:** 2435 / 0 / 172; **Goodness-of-fit on F^2 :** 1.085; **Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]:** $R_1 = 0.0369$, $wR_2 = 0.0899$; **R indices (all data):** $R_1 = 0.0391$, $wR_2 = 0.0929$; **absolute structure parameter** = $0.12(10)$; **Largest diff. peak and hole:** 0.148 and -0.176 e Å⁻³.

