

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

*Programa de doctorado: Química Organometálica,
Departamento de Química Orgánica e Inorgánica*

**Reacciones de Cicloadición y Cicloisomerización
Catalizadas por Oro en Compuestos “Push-pull”: Síntesis
Regioselectiva de Heterociclos.**

Jesús Manuel Fernández García

2013



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis Reacciones de Cicloadición y Cicloisomerización Catalizadas por Oro en Compuestos "Push-pull": Síntesis Regioselectiva de Heterociclos.	Gold-Catlyzed Cycloaddition and Cycloisomerization Reactions on "Push-pull" Compounds: Regioselective Synthesis of Heterocycles.
---	---

2.- Autor Jesús Manuel Fernández García
Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química
Órgano responsable: Departamento de Química Orgánica e Inorgánica. Universidad de Oviedo.

RESUMEN (en español)

La presente memoria describe los resultados obtenidos en el estudio de la reactividad de sistemas alquínlicos funcionalizados en presencia de complejos de metales de transición, sobre todo especies de oro (I), como catalizadores. Primeramente se discuten, a modo de introducción, los aspectos generales de la activación carbófila por oro y la capacidad de este metal para promover reacciones de cicloadición y cicloisomerización en presencia de nucleófilos. En la parte A se describe la síntesis regio- y diastereoselectiva de 4,5-dihidropiridonas a partir de ésteres 2,4-dien-6-ínicos "push-pull" y aldíminas empleando derivados de Au(I) como catalizadores, en una cicloadición [4+2]. Asimismo, se presentan los resultados obtenidos en las reacciones de los ésteres poliinsaturados con aldehídos, enaminas y alcoxiacetilenos. En la parte B se desarrollan diferentes procesos de cicloisomerización de derivados de alquínliciclopropanos "push-pull" promovidos por catalizadores de oro (I), que conducen a la síntesis de oxepinonas, azepinonas, piranonas o heterobiciclos.

RESUMEN (en Inglés)

The present dissertation describes the results obtained in the study of the reactivity of functionalized alkynyl systems in the presence of transition metal complexes, mainly gold (I) species, as catalysts. First, both the general aspects of carbophilic activation by gold as well as the capacity of this metal to promote cycloisomerization and cycloaddition reactions in the presence of nucleophiles are discussed. In part A, the regio- and diastereoselective synthesis of 4,5-dihydropyridones from 2,4-dien-6-ynic esters and aldimines employing gold (I) species as catalysts, in a [4+2] cycloaddition reaction, is described. Also, the results obtained in the reaction between the polyunsaturated esters with aldehydes, enamines and alkoxyacetylenes are presented. In Part B, different cycloisomerization processes of "push-pull" alkynylcyclopropane derivatives promoted by gold (I) species are developed, and applied to the synthesis of oxepinones, azepinones, pyranones or heterobicycles.

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

A mi familia

Abreviaturas

®	marca registrada
1D	una dimensión
2D	dos dimensiones
Ac	ácido
Ac	acetato
Ar	arilo
B ⁻	base
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metifenol
BINAP	binaftilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bu	butilo
Cat	catalizador
CG-MS	cromatografía de gases-espectrometría de masas
conc	concentrado
COSY	correlated spectroscopy
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DDA	deshidro diels alder
DEPT transfer	distorsionless enhancement by polarization transfer
DFT	density functional theory
DIPA	diisopropilamina
Disolv	disolvente

DM	dimetil
DMF	dimetilformamida
dr	razón diastereomérica
DTBM	ditertbutilmetil
E ⁺	electrófilo
EDG	grupo electrondonor
Eds	editores
ee	exceso enantiomérico
EI	impacto electrónico
eq	equivalentes
ESI	ionización de electrospray
Et	etilo
ET	estado de transición
et al.	y colaboradores
EWG	grupo electronatractor
FAB	fast atom bombardment
FT-IR	infrarrojo de transformada de Fourier
HDDA	Hetero deshidro Diels Alder
Hex	hexano
HMBC	Hetero multiple bond correlation
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia
HRMS	masas de alta resolución
HSQC	Hetero single-quantum correlation
hν	radiación electromagnética

IMes	
IPr	
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
L	ligando
LRMS	masas de baja resolución
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
<i>m-</i>	<i>meta</i>
m/z	relación carga/masa
may	mayoritario
Me	metilo
min	minoritario
min	minuto
Ms	mesitilo
MS	molecular sieves
n.c.	no cuantificado
NMR	nuclear magnetic resonance
nOe	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
Nu ⁻	nucleófilo
<i>o-</i>	<i>orto</i>
<i>p-</i>	<i>para</i>
pag	página
PDDA	foto deshidro Diels-Alder
Ph	fenilo

Piv	pivaloilo
ppm	partes por millon
Pr	propilo
Rdto	rendimiento
R _f	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
SEGPHOS	
T	temperatura
t.a.	temperatura ambiente
TBS	
^t Bu	tertbutil
Tf	triflato
THF	tetrahidrofurano
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimetilsilano
TOF	turnover frequency
Tol	tolilo
TON	turnover number
Ts	tosilo
UV	ultravioleta
V	voltio
vs.	versus
Δ	calor
δ	desplazamiento químico
v	frecuencia

Indice

INTRODUCCIÓN GENERAL.....	1
I. Introducción a la activación carbofílica con oro.....	3
I.1. Introducción.	3
I.2. Activación de enlaces π C–C. Sistemas “ácidos π”.....	5
I.3. Reactividad de sistemas “ácidos π”.....	8
I.3.1. Adición de nucleófilos sobre alquinos activados por oro.	11
I.3.1.1. Nucleófilos oxigenados.....	11
I.3.1.2. Nucleófilos nitrogenados.....	16
I.3.1.3. Nucleófilos carbonados.....	19
I.3.1.3.1. Hidroarilación de alquinos.	19
I.3.1.3.2. Enoles como nucleófilos.....	20
I.3.1.3.3. Reacciones de expansión de anillo.	22
I.3.1.3.4. Cicloisomerización de eninos y diinos.....	23
I.3.2. Reacciones de cicloadición catalizadas por oro.	25
I.3.2.1. Cicloadición [2+1] (ciclopropanación intermolecular).....	26
I.3.2.2. Cicloadición [2+2].....	27
I.3.2.3. Cicloadición [3+2].....	27
I.3.2.4. Cicloadición [4+2].....	28
I.3.2.5. Cicloadición [4+3].....	29
I.3.2.6. Cicloadición [6+2].....	30
I.4. Conclusión.	31
PARTE A.....	33
A. Reacciones de cicloadición de dieninos “push-pull” catalizadas por oro.	35
A.1. Reacciones <i>Deshidro-Diels-Alder</i>.	35
A.1.1. Introducción.....	35
A.1.2. Reacción <i>Deshidro-Diels-Alder</i> térmica, en condiciones ácidas o neutras.	37
A.1.2.1. Arilacetilenos como sistemas de $4e^- \pi$	37
A.1.2.2. Eninos y Diinos como componente de $4e^- \pi$	40
A.1.3. Reacciones <i>Deshidro-Diels-Alder</i> iniciadas fotoquímicamente (PDDA).	42
A.1.4. Reacciones <i>DDA</i> catalizadas por bases.....	44

A.1.5. Reacciones catalizadas por metales de transición.....	45
A.1.5.1. Rodio o Platino.....	45
A.1.5.2. Paladio.....	46
A.1.5.3. Oro.....	47
A.2. Dieninos “push-pull” y su aplicación en síntesis.....	48
A.2.1. Introducción.....	48
A.2.2. Síntesis de dieninos “push-pull”.....	49
A.2.3. Cicloisomerización de ácidos 2,4-dien-6-inoicos para obtener fenoles.....	51
A.2.4. Reacción de ésteres dienínicos 92 con nitrilos.....	54
A.3. Discusión de resultados.....	56
A.3.1. Objetivos.....	56
A.3.2. Reactividad de dieninos “push-pull” con aldehídos aromáticos.....	56
A.3.3. Reactividad de dieninos “push-pull” con aldiminas.....	61
A.3.3.1. Descripción de la reacción.....	61
A.3.3.2. Optimización del proceso.....	66
A.3.3.2.1. Catalizador.....	66
A.3.3.2.2. Disolvente, Temperatura y Estequiometría.....	69
A.3.3.3. Generalización del proceso.....	71
A.3.4. Reactividad de dieninos “push-pull” con sililiminas.....	73
A.3.4.1. Introducción.....	73
A.3.4.2. Generalización.....	74
A.3.5. Mecanismo.....	76
A.3.6. Otros estudios en la reactividad de dieninos con iminas.....	79
A.3.6.1. Reacción con iminas derivadas de cetonas.....	80
A.3.6.2. Estudios con eninos más simples.....	80
A.3.6.3. Estudios mecanísticos.....	81
A.3.6.3.1. Marcaje isotópico en el dienino.....	82
A.3.6.3.2. Hidrólisis con DCl.....	84
A.3.6.3.3. Uso de disolvente deuterado.....	85
A.3.6.3.4. Uso de ácidos de Brønsted como aditivos.....	86
A.3.6.3.5. Conclusiones de los experimentos mecanísticos.....	88
A.3.6.4. Estudios teóricos de la adición de nitrilos e iminas al sistema dienínico “push-pull”.....	90
A.3.6.4.1. Reacción del enino 92a con acetonitrilo catalizada por el complejo [Et ₃ PAu] ⁺	91
A.3.6.4.2. Reacción del dienino 92a con N-metil-p-tolilaldimina 112a catalizada por el complejo [AuPEt ₃] ⁺	96

A.3.7. Reactividad de dieninos “push-pull” con (<i>E</i>)-estirilpirrolidina	
114.....	100
A.3.7.1. Descripción de la reacción.....	100
A.3.7.2. Catalizadores empleados.....	102
A.3.7.3. Mecanismo.....	103
A.3.8. Reactividad de dieninos “push-pull” con acetilenos enriquecidos	
electrónicamente.....	105
A.3.8.1. Descripción de la reacción.....	105
A.3.8.2. Mecanismos.....	110
A.4. Conclusiones.....	112
PARTE B.....	115
B. Reacciones de cicloisomerización de alquínil-ciclopropanos	
“push-pull” catalizadas por oro.....	117
B.1 Ciclopropanos “push-pull”. Síntesis y reactividad.....	117
B.2. Reactividad de Alquínilciclopropanos en presencia de catalizadores	
de oro.....	120
B.2.1. Adición de nucleófilos heteroatómicos al triple enlace.....	122
B.2.2. Adición de nucleófilos carbonados al triple enlace.....	127
B.3. Síntesis y reactividad de alquínilciclopropanos “push-pull”.....	129
B.3.1. Introducción.....	129
B.3.2. Síntesis de derivados de alquínilciclopropanos “push-pull”.....	130
B.3.3. Reactividad de alquínilciclopropanos “push-pull”.....	130
B.3.3.1 Reacciones en medio ácido. Apertura del anillo de ciclopropano.....	130
B.3.3.2. Reactividad frente a complejos alquénilcarbeno de Fischer. Reacción	
de Dötz.....	131
B.3.3.3. Reactividad de ácidos alquínilciclopropanocarboxílicos promovida	
por oro. Estudios previos.....	132
B.4. Discusión de resultados.....	133
B.4.1. Objetivos.....	133
B.4.2 Reactividad de ácidos 2-alquínilciclopropanocarboxílicos activados	
por oro.....	133
B.4.2.1. Síntesis de los sustratos de partida.....	133
B.4.2.2. Descripción de la reacción.....	135
B.4.2.3. Optimización del proceso.....	136
B.4.2.3.1. Sistema catalítico.....	136
B.4.2.3.2. Temperatura, disolvente y concentración.....	139

B.4.2.4. Generalización del proceso.	140
B.4.2.5. Mecanismo.....	142
B.4.3. Reactividad de alqunilciclopropilmetanoles.	148
B.4.3.1 Síntesis de alqunilciclopropilmetanoles.	148
B.4.3.2. Optimización del proceso.....	149
B.4.3.3. Generalización.....	152
B.4.3.4. Mecanismos.....	153
B.4.4. Reactividad de alqunilciclopropanocarboxamidas.....	155
B.4.4.1. Síntesis de alqunilciclopropanocarboxamidas.	155
B.4.4.2. Optimización del proceso.....	156
B.4.4.3. Generalidad del proceso.	157
B.4.4.4. Mecanismo.....	158
B.4.5. Reactividad de la alqunilciclopropilmetanamina 189a.	160
B.4.5.1. Síntesis de alqunilciclopropilmetanamina 189a.	160
B.4.5.2. Descripción de la reacción de la amina 189a en presencia de catalizadores metálicos.....	160
B.4.5.3. Mecanismo.....	161
B.5. Estudios dirigidos a la síntesis de la Klaivanolida.....	162
B.5.1. Esquema retrosintético.....	163
B.5.2. Reacción de ciclopropanación.....	164
B.5.3. Funcionalización del éster de alqunilciclopropano terminal.....	165
B.5.4. Isomerización de los dobles enlaces y acetilación del enol éter.	166
B.6. Conclusiones.....	167
PARTE EXPERIMENTAL.....	171
Aspectos Generales.	173
Condiciones de trabajo.....	173
Disolventes.....	173
Reactivos de partida.....	174
Cromatografía.	174
Técnicas analíticas.	174
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).....	174
Espectrometría de Infrarrojo (IR).....	175
Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS).....	175
Cromatografía de gases y espectrometría de masas de baja resolución (LRMS).....	176
Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)	176

Difractometría de rayos-X.....	176
Puntos de Fusión.	176
PARTE A.....	177
Sección A.3.2.	177
Productos de partida.....	177
Reacción del dienino 89a con aldehídos.....	177
Sección A.3.3.	179
Productos de partida.....	179
Preparación de las iminas 107.....	179
Reacción de dieninos 89 con iminas 107.....	180
Sección A.3.4.	187
Productos de partida.....	187
Preparación del sistema dienínico 89l.....	188
Preparación de las sililiminas 108.....	188
Reacción de dieninos 89 con sililiminas 108.....	190
Reacción de dieninos 89 con sililiminas 108 con etapa de hidrólisis.....	191
Sección A.3.6.	199
Productos de partida.....	199
Preparación de iminas 121 derivadas de cetonas.....	199
Preparación de los catalizadores quirales.....	199
Preparación de los sistemas enínicos 122, 123, 124 y 125.....	200
Preparación del dienino deuterado 89a d ₁	200
Reacción del dienino 89a con las iminas 121 derivadas de cetonas.....	201
Reacción del dienino 89a y la sililimina 108b con catalizadores quirales.....	201
Reacciones de los sistemas enínicos con 122, 123, 124 y 125 con la imina 108a.....	201
Reacción del dienino deuterado 89a d ₁ con la imina 108b.....	202
Reacción del dienino 89a con la sililimina 108b e hidrólisis con DCl.....	203
Reacción del dienino 89a y la sililimina 108b en dicloroetano deuterado.....	203
Reacción del dienino 89a y la imina 107a en presencia de ácidos de Brønsted o bases.....	204
Sección A.3.7.	204
Productos de partida.....	204
Preparación de la enamina 109.....	204

Reacción del dienino 89a con la enamina 109.....	205
Sección A.3.7.	206
Productos de partida.	206
Preparación de 2-feniletotoxiacetileno 110b.	206
Reacción del dienino 89a con acetilenos ricos 110.....	206
Reacción de dimerización del acetileno rico 110a.....	208
PARTE B.	208
Sección B.4.2.	208
Productos de partida.	208
Preparación de los ésteres de alqunilciclopropanos 168.....	209
Preparación de los ácidos de alqunilciclopropanos 169.....	217
Preparación del ácido de alqunilciclopropano 173 (sin sustituyente metoxilo).	226
Reacción de ácidos de alqunilciclopropanos en presencia de catalizadores de oro.....	227
Síntesis de oxepinonas 179.	228
Sección B.4.3.	236
Productos de partida.	236
Preparación de alcoholes de alqunilciclopropanos 171.....	236
Procedimiento general para la síntesis de oxabiciclos 192.....	239
Procedimiento general para la síntesis de piranonas 194.....	242
Sección B.4.4.	244
Productos de partida.	244
Preparación de las amidas de alqunilciclopropanos 170.	244
Reacción de amidas de alqunilciclopropanos 170 en presencia de catalizadores de oro.....	247
Sección B.4.5.	249
Productos de partida.	249
Preparación de la aminas de alqunilciclopropanos 172.....	249
Procedimiento general para la síntesis del azabiciclo 206.....	250
APÉNDICE 1. ESPECTROS DE RMN ¹H y ¹³C.....	253
APÉNDICE 2. TABLAS CON RMN 2D.....	355
APÉNDICE 3. VALORES DE J PARA LOS COMPUESTOS 114 Y 117....	369
APÉNDICE 4. DATOS DE RAYOS-X DEL COMPUESTO 114C.....	373

INTRODUCCIÓN GENERAL.

I. Introducción a la activación carbofílica con oro.

I.1. Introducción.

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

El oro ha sido considerado durante mucho tiempo como un metal catalíticamente inactivo;² sólo recientemente ha sido investigado como catalizador. Esta marginación se ha debido probablemente a dos principales prejuicios: (1) el oro es un metal costoso y esto hace que no sea asequible, a pesar de haber otros metales preciosos usados como catalizadores, como platino, rodio o iridio, más caros que el oro; y (2) con 1.48 V tiene el potencial normal de reducción más alto de todos los metales, lo que *a priori* lo hace menos reactivo, pero también hace posible recuperarlo en su forma original activa.

A pesar de estas presunciones, se han desarrollado muchas reacciones catalizadas por este metal noble en las últimas dos décadas.

¹ Para revisiones recientes de catálisis de oro en síntesis orgánica, ver: [a] A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51. [b] A. Hoffman-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387. [c] A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896. [d] D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395. [e] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410. [f] E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, *43*, 333. [g] A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180. [h] D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. [i] Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. [j] A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266. [k] R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382. [l] A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208. [m] A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657. [n] N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994. [o] F. López, J. L. Mascareñas, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1075. [p] B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4405. [q] L-P Liu, G. B. Hammond, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129. [r] D. Garayalde, C. Nevado, *ACS Catalysis* **2012**, *2*, 1462. [s] M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2256.

² Se ha usado en la literatura la expresión “Catalytically dead”, ver: H. Schmidbaur, *Naturwiss. Rundsch.* **1995**, *48*, 443.

En la figura 1 se pone de manifiesto el impacto que ha tenido la catálisis con oro desde 1970 hasta el año 2011, mostrando el número de publicaciones anuales que se han producido en este campo.

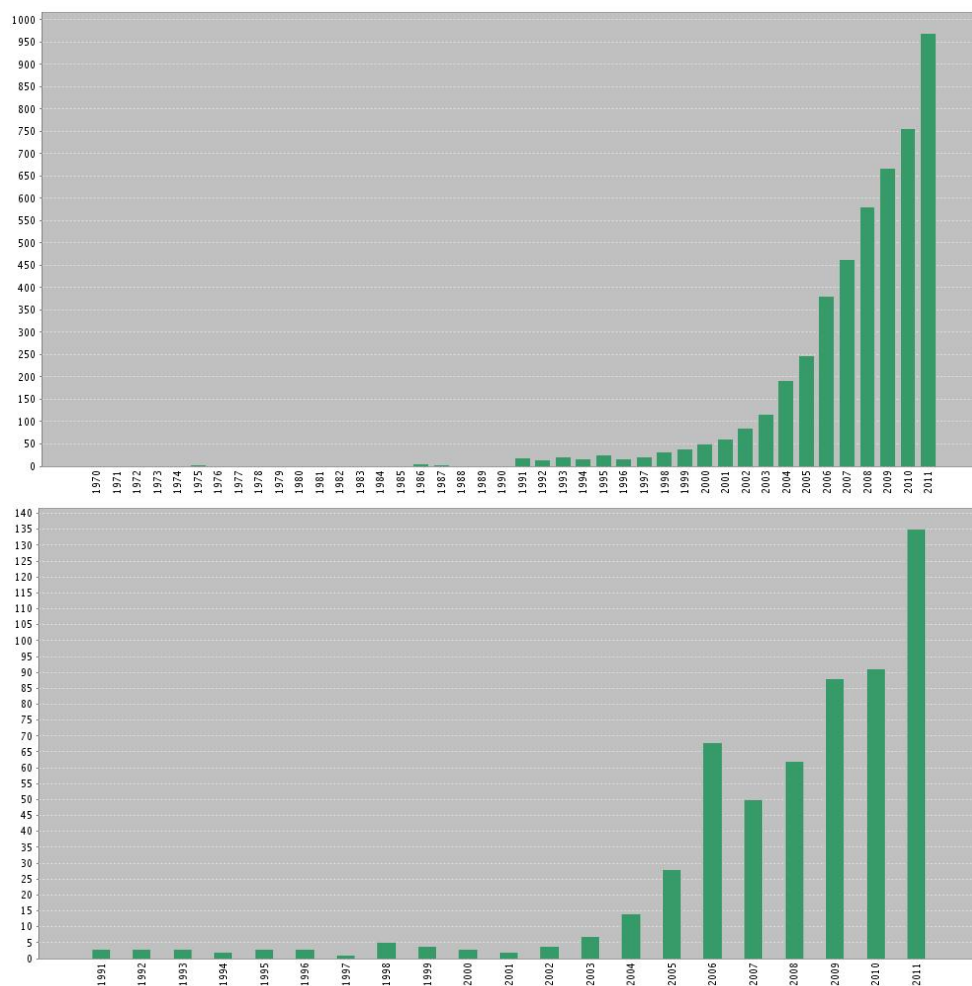


Figura 1. a) Publicaciones de catálisis con oro desde 1970 hasta 2011.
b) Publicaciones de catálisis homogénea con oro desde 1990 hasta 2011.
(Figura obtenida de Web of Knowledge).

Se puede observar un aumento del número de publicaciones casi exponencial a partir de la década de los noventa. En cuanto a las relacionadas

con la catálisis homogénea se detecta el aumento del número de las publicaciones sobre todo a partir del año 2000.

La mayoría de estas reacciones se han basado en la facilidad que tiene el oro para actuar como un ácido de Lewis blando y carbófilico, y en su capacidad para activar enlaces múltiples C–C, especialmente triples enlaces. Un ataque nucleófilo sobre estos sistemas permite la creación de enlaces C–C, C–O, C–N y C–S.

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

Las especies catiónicas de Au (I) son, para muchas transformaciones, ácidos de Lewis más fuertes que las especies derivadas de otros metales del grupo 11. Este hecho podría ser consecuencia de la contracción de los orbitales de valencia $6s$ y $6p$ debido a los efectos relativistas (Figura 2),^{1d} lo que supondría una energía del orbital LUMO más baja, una electronegatividad más alta y por lo tanto una mayor acidez de Lewis. Además como el catión de Au (I) es un catión grande y difuso, que comparte la carga positiva con su ligando, estarían favorecidas las interacciones orbitales frente a las interacciones por carga, lo que supondría una mayor facilidad para unirse a un segundo ligando. De esta manera el catión LAu^+ es considerado un ácido de Lewis blando que activa preferentemente a electrófilos blandos, como los sistemas π . Esta quimioselectividad es especialmente interesante ya que les confiere un potencial extraordinario para generar y estabilizar intermedios de reacción carbocatiónicos a partir de alquinos, alquenos o alenos en presencia de otros grupos funcionales.

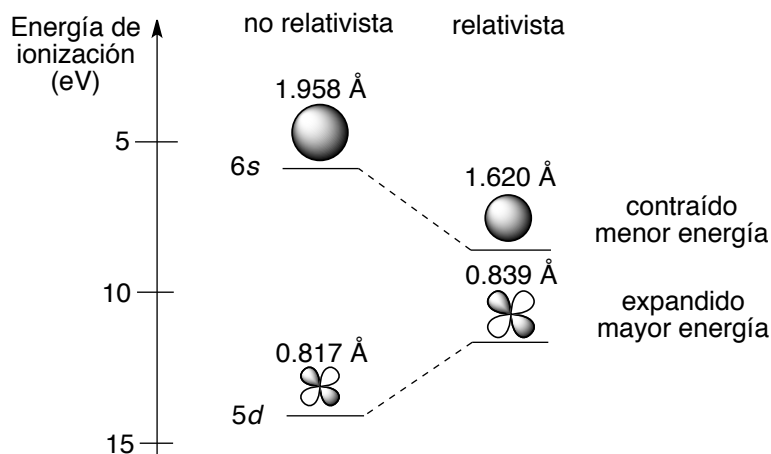


Figura 2. Comparación de los tamaños y de las energías calculadas de los orbitales 6s y 5d del oro con y sin la consideración de los efectos relativistas.³

Por otra parte la expansión de los orbitales 5d en el oro (Figura 2), debido a los efectos relativistas muy marcados en este metal, hace que haya una menor interacción entre los electrones en estos orbitales 5d difusos, y por lo tanto se requiere una mayor energía para que se desprenda de un electrón. Éste podría ser el motivo por el que el oro es menos proclive a participar en procesos redox como la adición oxidante característica de otros metales de transición.⁴

El enlace entre complejos de metales de transición y alquenos o alquinos se discute dentro del marco del modelo de *Dewar-Chatt-Duncanson*.^{5,6} En general, este modelo asume que tiene lugar una interacción σ , por solapamiento entre el sistema π del ligando y un orbital vacío del metal con la simetría adecuada, y una interacción π , que resulta de la retrodonación de la densidad electrónica desde un orbital d ocupado del metal hacia un orbital π^* del ligando.

³ Pitzer, K. S. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 271.

⁴ W. Nakanishi, M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1446.

⁵ M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71.

⁶ J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.

Hay cuatro componentes principales que pueden contribuir al enlace de alquinos como ligandos de metales de transición (figura 3). Los orbitales π del alquino situados en el plano son los responsables de una donación $M \leftarrow L$ σ -simétrica, así como de una retrodonación $M \rightarrow L$ π -simétrica comentadas en el párrafo anterior. Por otra parte, los orbitales π ortogonales, fuera del plano, producen una donación π $M \leftarrow L$ (esta donación cobra importancia en complejos con alquinos como ligandos, ya que éstos pueden actuar como dadores de cuatro electrones) y también una retrodonación $M \rightarrow L$ debido a la presencia de orbitales π^* vacíos del alquino. Esta última interacción tiene una simetría δ , que conduce a un solapamiento débil y como consecuencia contribuye poco al enlace.

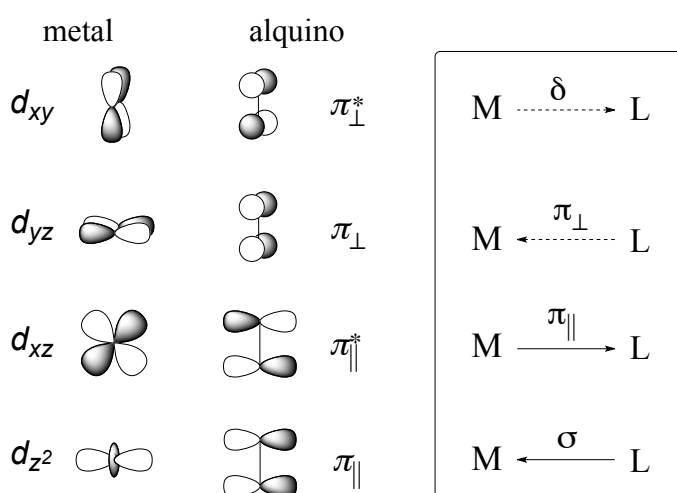


Figura 3. Diagrama de orbitales moleculares en el que se representa la interacción entre un metal de transición y un ligando alquino.

Es apropiado definir como sistema “ácido π ”^{1e} cualquier fragmento metálico unido a un enlace múltiple C–C, al que retira parte de su densidad electrónica. La coordinación induce una carga parcial positiva en el ligando, al

igual que lo hacen los ácidos de *Lewis* en los grupos carbonilos⁷ y por lo tanto, el sistema π adquiere cierto carácter de electrófilo.

I.3. Reactividad de sistemas “ácidos π ”.

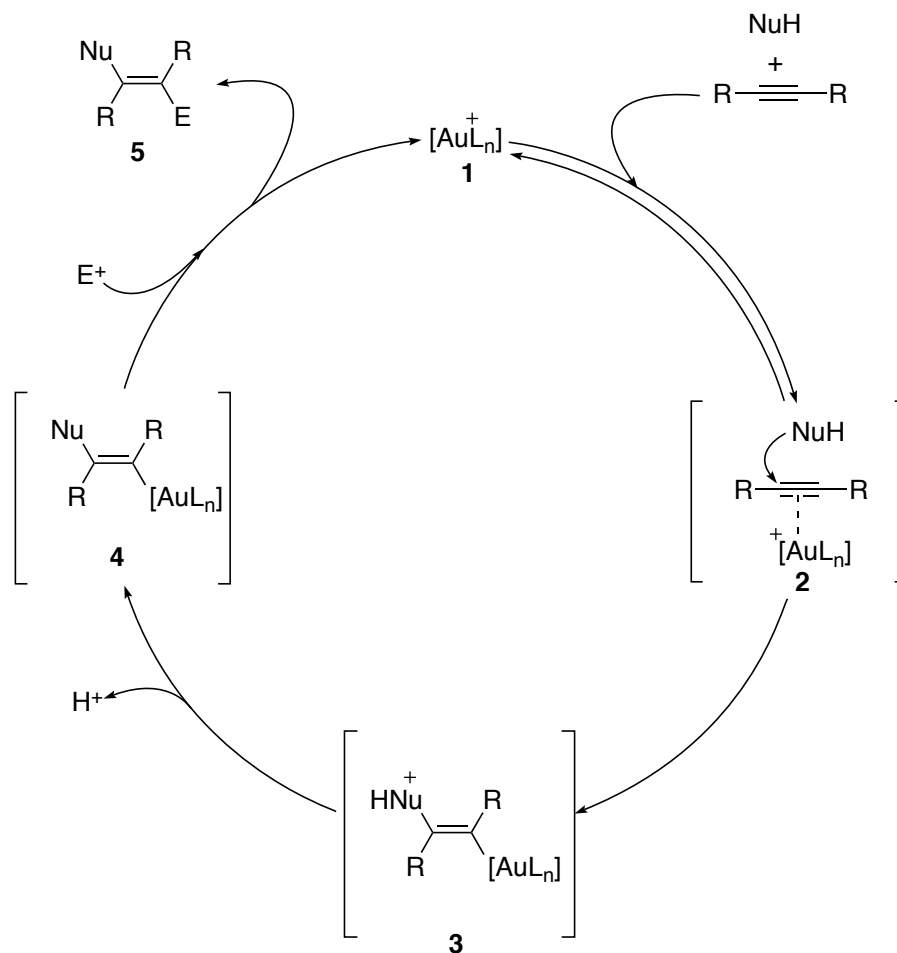
La complejación y activación de enlaces múltiples constituye, en muchas ocasiones, el primer paso para una transformación química catalítica.

El fragmento LAu^+ es considerado esencialmente no tóxico, lo que combinado con su alta afinidad con sistemas π y las ventajas cinéticas de la labilidad del enlace $\text{M}-\text{C}$, que se rompe fácilmente bajo las condiciones de reacción, aseguran un número de recambio eficiente.

El modelo de reactividad fundamental para la catálisis con oro es la activación de enlaces múltiples $\text{C}-\text{C}$, sobre todo de alquinos (Esquema 1). Una vez activados, estos sistemas son susceptibles de recibir un ataque nucleófilo. Sin catalizador la reacción no ocurre o es muy lenta. El uso de catalizadores de oro (o especies catiónicas de oro) **1**, capaces de coordinarse a alquinos para formar un complejo oro-alquino **2**, permite incrementar la velocidad de la reacción. Este sistema “ácido π ” puede sufrir la adición de un nucleófilo que suele ocurrir estereoselectivamente en posición *anti* dando lugar a un intermedios tipo **3**. Los siguientes pasos de desprotonación y adición de un electrófilo llevan al producto de reacción **5** y a la recuperación de la especie catalítica de oro inicial **1**.

Una característica general de estas reacciones, catalizadas por complejos de oro, es que el estado de oxidación del metal no cambia en el transcurso de la reacción.

⁷ S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 256.

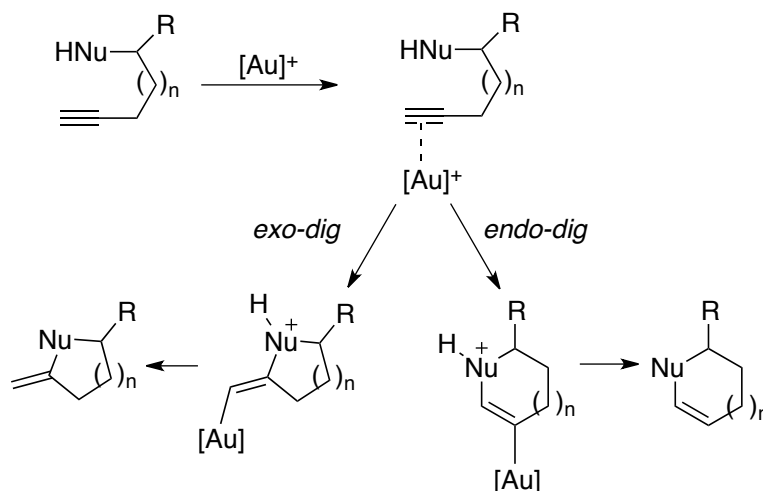


Esquema 1. Mecanismo general de la catálisis con oro.

Cuando este proceso transcurre de forma intramolecular se convierte en una vía muy versátil para la formación de carbo- y heterociclos,⁸ que son

⁸ Para revisiones de síntesis de heterociclos catalizadas por oro, ver: [a] S. F. Kirsch, *Synthesis* **2008**, 3183. [b] N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395. [c] H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847. [d] H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3385. [e] M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6536. [f] A. S. K. Hashmi, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *82*, 657.

sustancias de gran interés tanto en la química orgánica como en la química médica (Esquema 2).



Esquema 2. Diferentes modos de reactividad intramolecular de nucleófilos sobre triples enlaces.

De forma general, la regioquímica de estas reacciones intramoleculares sobre complejos metal-sistema insaturado sigue las reglas de Baldwin,⁹ que clasifican las ciclaciones según tres criterios:

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

Por otro lado, el oro es capaz de catalizar procesos tándem, o en cascada, que pueden dotar de una gran complejidad estructural a los productos

⁹ J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

de las reacciones, convirtiéndose en una herramienta idónea para la síntesis de compuestos policíclicos a partir de sustratos relativamente simples.

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

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

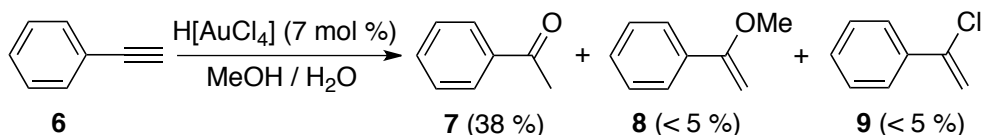
A continuación se muestra una breve revisión de la reactividad de sistemas π activados por complejos de oro; se comentarán principalmente transformaciones que implican la activación de alquinos aunque este metal también es capaz de promover reacciones sobre otros sistemas insaturados como olefinas o alenos. Se ha hecho una clasificación en función del tipo de átomo que actúa como nucleófilo.

I.3.1.1. Nucleófilos oxigenados.

El enlace C–O es, después de los enlaces C–C y C–H, el tipo de enlace más abundante en los sistemas biológicos. La catálisis con oro juega un papel importante en el desarrollo de nuevas metodologías para la formación de enlaces C–O. Debido a la baja oxofilia del oro, éste puede activar enlaces múltiples C–C en presencia de agua, alcoholes u otras sustancias que contengan funciones oxigenadas, que pueden actuar como nucleófilos.

Los primeros experimentos sobre la hidratación de alquinos catalizada por oro fueron realizados por *Thomas et al.* en 1976 (Esquema 3).¹⁰

¹⁰ R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1983.



Esquema 3. Primera hidratación de un alquino catalizada por oro.

Estos autores investigaron la reacción de fenilacetileno **6** con ácido tetracloroáurico en mezclas metanol / agua y observaron la formación mayoritaria de acetofenona **7** (regioselectividad *Markovnikov*), acompañada de pequeñas cantidades de 4-etoxivinilbenzeno **8** y 4-clorovinilbenzeno **9**. Los autores describieron el proceso como una oxidación y el papel catalítico del oro pasó, en aquel momento, desapercibido. Más tarde *Utimoto* y *Fukuda*¹¹ se percataron de este hecho y constataron que se podía llevar a cabo con cantidades inferiores de catalizador.

En 1998 *Teles et al.*¹² encontraron grandes actividades (TON por encima de 10⁵, y TOF por encima de 5400 h⁻¹)¹³ para la adición de alcoholes a alquinos usando como catalizadores complejos de oro (I) que presentan ligandos de tipo fosfina. Este tipo de catalizadores [R₃PAuX] son actualmente los más utilizados en la catálisis homogénea con oro.

En el año 2009 se describió la hidratación del 3-hexino **10** empleando un sistema catalítico compuesto por un complejo de oro (I) con un ligando *N*-heterocíclico y una sal de plata, que condujo a la formación de 3-hexanona **11** (Esquema 4).^{14,15} La elevada actividad del catalizador se manifiesta con un número de conversiones muy elevado (TON = 84.000).

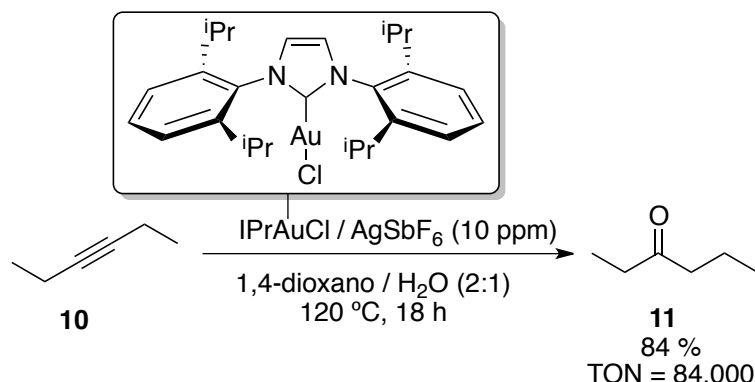
¹¹ [a] Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem* **1991**, *56*, 3729. [b] Y. Fukuda, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2013.

¹² J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

¹³ TON = turnover number: número máximo de moles de sustrato que un mol de catalizador puede convertir antes de volverse inactivo. TOF = turnover frequency: TON por unidad de tiempo.

¹⁴ N. Marion, R. S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448.

¹⁵ Este tipo de ligandos está experimentando un gran auge en el campo de la catálisis durante los últimos años. Para trabajos de complejos NHC–Au, ver: [a] I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 812. [b] H. G. Raubenheimer, S. Cronje, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1998.



Esquema 4. Hidratación de 3-hexino catalizada por oro (I).

Los heterociclos oxigenados tienen especial importancia debido a su presencia en productos naturales biológicamente activos como los azúcares, así como en otros tipos de moléculas relevantes de uso industrial, como las fragancias. Se puede llevar a cabo la síntesis de heterociclos oxigenados por ataque intramolecular de un alcohol o de un grupo carbonilo sobre un triple enlace.

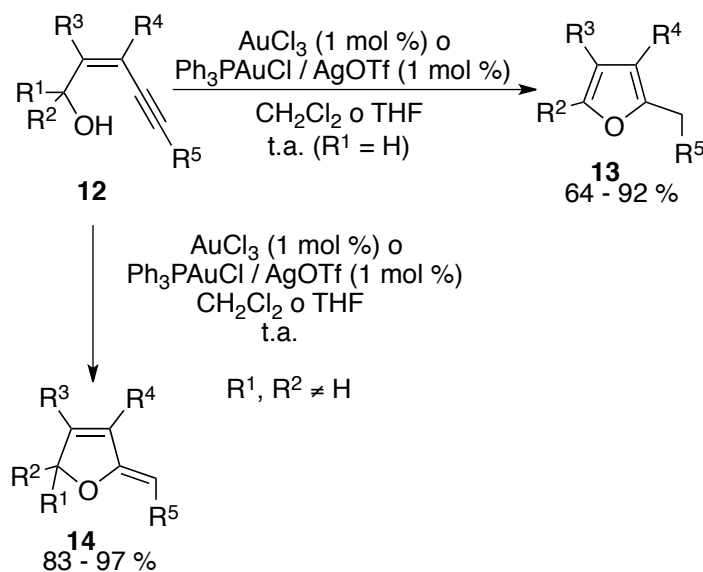
En este sentido, *Hashmi* y colaboradores han descrito la síntesis de furanos **13** por adición de alcoholes a triples enlaces en eninoles **12**¹⁶ y más recientemente, *Liu* y colaboradores han aplicado esta metodología a la síntesis de dihidrofuranos **14**¹⁷ (Esquema 5). También se ha descrito la adición de otros nucleófilos como aldehídos, cetonas o epóxidos sobre alquinos activados

[c] N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1776. [d] S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3612. [e] S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 91. [f] S. Gaillard, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 778. Para trabajos recientes ver: [g] M. Alcarazo, T. Stork, A. Anoop, W. Thiel, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2542. [i] J. Francos, F. Grande-Carmona, H. Faustino, J. Iglesias-Sigüenza, E. Díez, I. Alonso, R. Fernández, J. M. Lassaleta, F. López, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14322. [j] A. S. K. Hashmi, D. Riedel, M. Rudolph, F. Rominger, T. Oeser, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3827.

¹⁶ A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J. H. Choiand, T. M. Frost, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2285.

¹⁷ Y. Liu, F. Song, Z. Song, M. Liu, B. Yan, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5409.

para dar lugar a furanos.^{16,18,19}



Esquema 5. Síntesis de furanos de Hashmi y síntesis de dihidrofuranos de Liu.

Ácidos carboxílicos,²⁰ carbonatos,²¹ carbamatos²² y otros compuestos carbonílicos²³ también pueden actuar como nucleófilos para adicionarse a triples enlaces activados por oro, dando lugar a otros tipos de compuestos heterocíclicos con uno o varios heteroátomos. De forma similar, la adición intramolecular de amidas **15** sobre alquinos, conduce a oxazinas **16** cuando el

¹⁸ A. S. K. Hashmi, P. Sinha, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 432.

¹⁹ T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11164.

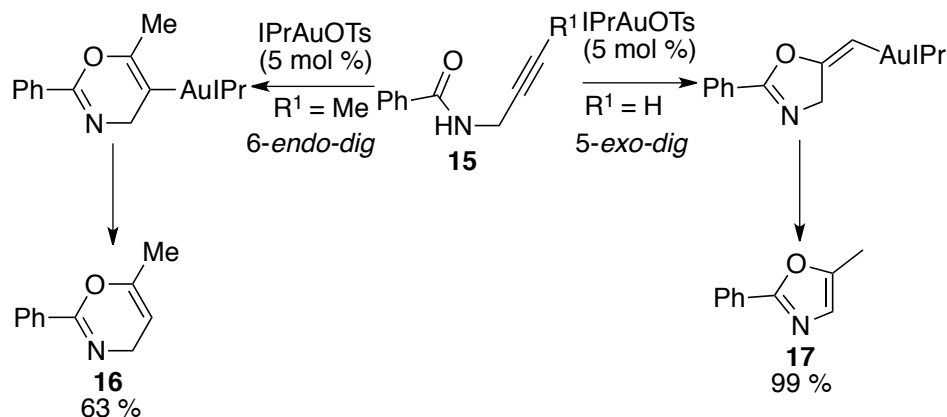
²⁰ [a] E. Genin, P. Y. Toullec, S. Antoniotti, C. Branour, J. P. Genêt, V. Michelet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3112. [b] B. C. Chary, S. Kim *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7928. [c] T. Luo, M. Dai, S.-L. Zheng, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2834.

²¹ [a] S. Shin, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, 26, 1925. [b] J. E. Kang, S. Shin, *Synlett* **2006**, 717. [c] J. E. Kang, S. Shin, *Synlett* **2006**, 717. [d] Y. Chen, M. Chen, Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6493.

²² R. Robles-Machín, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5023. [b] T. Enemoto, A. L. Girard, Y. Yasui, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9158.

²³ Y. Liu, M. Liu, S. Guo, H. Tu, Y. Zhou, H. Gao, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3445. [b] N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Arkivoc* **2007**, 6.

acetileno es interno o a oxazoles **17** con acetilenos terminales (Esquema 6).²⁴ Además, se han utilizado grupos nitro como nucleófilos sobre alquinos activados por AuBr₃.²⁵



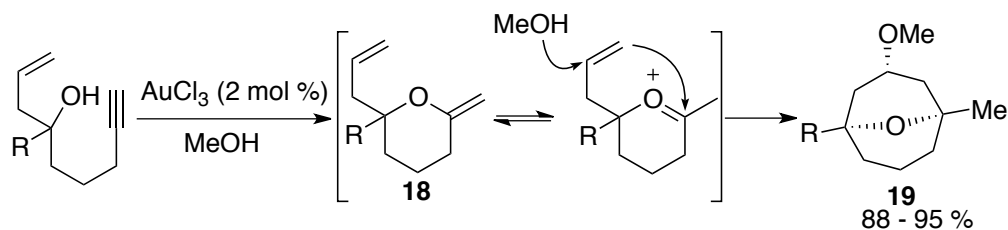
Esquema 6. Síntesis de oxazoles y oxazinas por ataque intramolecular de amidas sobre alquinos.

Por otra parte, se puede acceder a compuestos policíclicos oxigenados usando diferentes estrategias. La presencia de un nucleófilo oxigenado en un anillo 1,2 disustituido con un resto que contiene un triple enlace es una de las más utilizadas. También se ha utilizado el oro como promotor de procesos en cascada para la creación de compuestos policíclicos.⁸ Así por ejemplo se ha llevado a cabo la síntesis de carbociclos de ocho eslabones a través de un proceso en cascada hidroalcoxilación-ciclación tipo *Prins* (Esquema 7).²⁶ El enol éter exocíclico **18**, formado después de una hidroalcoxilación intramolecular, es capaz de isomerizar y recibir un nuevo ataque nucleófilo del doble enlace, inducido por el metanol usado como disolvente, dando lugar al oxabicyclo **19**.

²⁴ A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247. [b] J. P. Weyrauch, A. K. S. Hashmi, A. Schuster, T. Hengst, S. Schetter, A. Littmann, M. Rudolph, M. Hamzic, J. Visus, F. Rominger, W. Frey, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 956.

²⁵ N. Asao, K. Sato, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5675.

²⁶ J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091.



Esquema 7. Proceso en cascada hidroalcoxilación-ciclación tipo *Prins*.

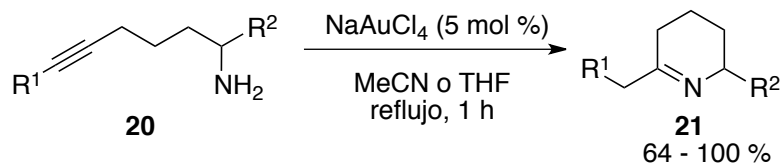
I.3.1.2. Nucleófilos nitrogenados.

La hidroaminación, que consiste en la adición de una amina sobre un enlace C–C insaturado, es una de las vías más importantes para la formación de compuestos nitrogenados a escala industrial.²⁷ Además, los heterociclos nitrogenados constituyen un importante grupo de compuestos cuyas estructuras están presentes en innumerables productos naturales y compuestos con actividad biológica.

La primera hidroaminación de alquinos catalizada por oro fue presentada por *Utimoto y Fukuda* en 1987,²⁸ y supuso la síntesis de 2,3,4,5-tetrahidropiridinas **21** a partir de 5-alquinilaminas **20** empleando como catalizador NaAuCl_4 . En este proceso de hidroaminación intramolecular se propone la formación inicial de un intermedio de tipo enamina, que tautomeriza a la forma termodinámicamente más estable de tipo imina presente en el producto final **21**.

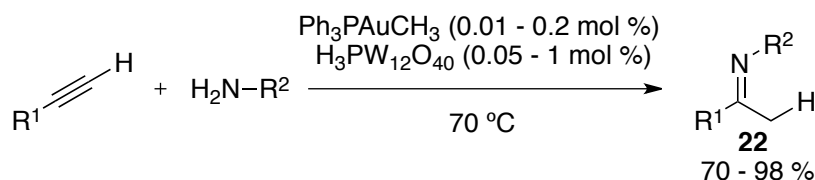
²⁷ A. R. Katritzky, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Springer **1992**, 241.

²⁸ [a] Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, 25, 297. [b] Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 975.



Esquema 8. Síntesis de tetrahidropiridinas. Primera hidroaminación catalizada por Au.

La reacción de hidroaminación intermolecular de alquinos es un proceso menos favorecido cinética y termodinámicamente; por eso su desarrollo es más reciente que su homóloga intramolecular. En el año 2003 *Tanaka et al.* desarrollaron esta reacción usando como catalizador $\text{Ph}_3\text{PAuCH}_3$ y cocatalizadores ácidos para obtener las iminas **22** a partir de acetilenos terminales y aminas primarias (Esquema 9).²⁹



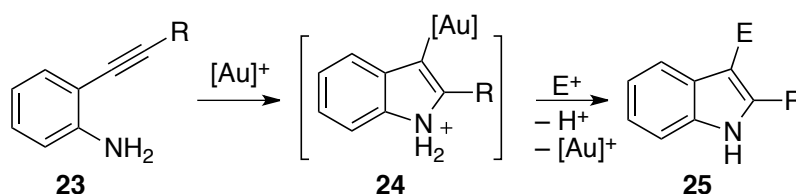
Esquema 9. Hidroaminación intermolecular de alquinos.

Dada la importancia especial que tienen los indoles dentro del ámbito de los heterociclos³⁰ en los últimos años se han investigado numerosas

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

³⁰ Para revisiones generales de indoles, ver: [a] R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, San Diego, **1996**, 175. [b] M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278. [c] S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873. [d] T. Kawasaki, K. Higuchi, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 761. [e] M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73. [f] G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875. [g] J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell, Oxford, **2010**, 373. [h] J. Barluenga, C. Valdés en *Modern Heterocyclic Chemistry Vol. I*, (Eds, J. Álvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga) Wiley, Weinheim, **2011**, 377. [i] R. Vicente, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6469. [j] S. Morteza, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3508. [k] A. V. Carchava, F. S. Melkonyan, M. A. Yurovskaya, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2012**, *48*, 391.

reacciones de hidroaminación aplicadas a la síntesis de heterociclos,³¹ y más concretamente, el oro ha sido empleado como catalizador en algunas de esas transformaciones.³² Dentro de las reacciones de hidroaminación de alquinos también han sido desarrollados procesos en cascada,^{32a,33} en las que 2-alquinilanilinas **23** reaccionan de forma intramolecular, para formar el intermedio **24** que presenta el esqueleto de indol; la reacción posterior con electrófilos presentes en el medio conduce a los indoles 2,3-disustituidos **25** (Esquema 10). Es destacable que en este tipo de reacciones en cascada el catalizador de oro promueve dos procesos de distinta naturaleza, una activación carbofilica y la activación del electrófilo.



Esquema 10. Síntesis de indoles a través de una reacción en cascada.

Además de las aminas otros compuestos nitrogenados tales como iminas,³⁴ azidas,³⁵ carbamatos³⁶ o amidas³⁷ han sido utilizados como

³¹ [a] G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671. [b] N. Sakai, K. Annaka, T. Konakahara, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1527. [c] B. Z. Lu, W. Zhao, H.-X. Wei, M. Dufour, V. Farina, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3271. [d] B. M. Trost, A. McClory, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2074. [e] H. Ohno, Y. Ohta, S. Oishi, N. Fujii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2295.

³² Arcadi, A.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *Synthesis* **2004**, 610.

³³ [a] Alfonsi, M.; Arcadi, A.; Aschi, M.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2265. [b] Y. Zhang, J. P. Donahue, C.-J. Li *Org. Lett.* **2007**, *9*, 627. [c] J. P. Brand, C. Chevalley, J. Waser, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 565.

³⁴[a] H. Kusama, Y. Miyashita, J. Takaya, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 289. [b] I. Nakamura, M. Okamoto, M. Terada, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2453. [c] E. Benedetti, G. Lemièrre, L.-L. Chapellet, A. Penoni, G. Palmisano, M. Malacria, J.-P. Goddard, J.-P. Fensterbank, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4396.

³⁵ D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.

³⁶ S. Ritter, Y. Horino, J. Lex, H. G. Schmalz, *Synlett* **2006**, 3309.

³⁷ F. M. Istrate, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3181. [b] S. Y. Ye, Z.-X. Yu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 804. [c] P. W. Davies, N. J. Martin, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 159.

nucleófilos en reacciones de formación de enlaces C–N catalizadas por oro, permitiendo el acceso a heterociclos nitrogenados.

1.3.1.3. Nucleófilos carbonados.

La creación de enlaces C–C es sin duda la herramienta más poderosa dentro de la síntesis orgánica. El oro es capaz de catalizar diversos procesos de formación de este tipo de enlaces, en los que el nucleófilo es un átomo de carbono.

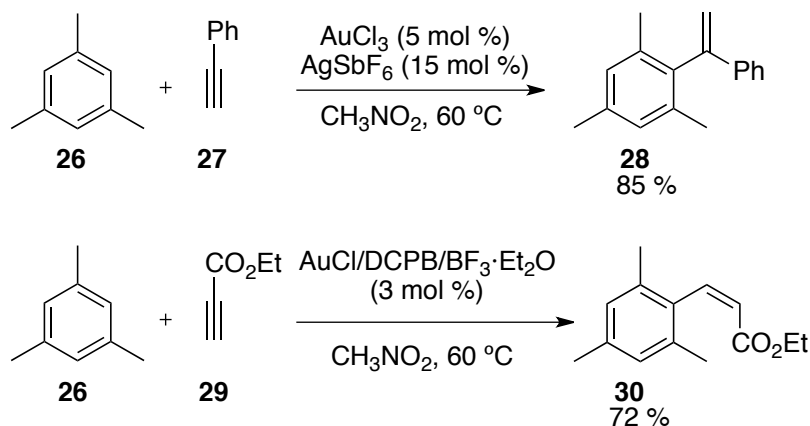
1.3.1.3.1. Hidroarilación de alquinos.

Las reacciones de hidroarilación de alquinos se pueden describir mecanísticamente como procesos de tipo Friedel-Crafts. En estas reacciones se crea un enlace C–C entre un anillo aromático (si este es rico en electrones es más proclive a actuar como nucleófilo) y un alquino activado por el catalizador de oro. Esta metodología ha sido utilizada en la química sintética como una alternativa a las reacciones de acoplamiento cruzado.³⁸

La versión intermolecular de esta reacción ha sido estudiada por *Reetz* y colaboradores (Esquema **11**).³⁹ Las diferencias observadas en la regioselectividad para la adición de mesitileno **26** sobre acetilenos terminales parecen venir determinadas por la naturaleza electrónica de los sustituyentes presentes en el acetileno. Así la reacción de mesitileno con fenilacetileno **27** conduce a α -estireno **28** con regioquímica *Markovnikov* mientras que cuando la adición se realiza sobre propionato de etilo **29** genera un éster α,β -insaturado con regioquímica *anti-Markovnikov* **30**.

³⁸ C. Nevado, A. M. Echavarren, *Synthesis* **2005**, 167.

³⁹ M. T. Reetz, K. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485.



Esquema 11. Reacción de hidroarilación intermolecular catalizada por oro.

Más recientemente la hidroarilación intramolecular ha sido utilizada para la síntesis de diferentes heterociclos benzofusionados como dihidroquinolinas o cromenos,⁴⁰ y también se han utilizado indoles como nucleófilos para formar productos policíclicos.⁴¹

1.3.1.3.2. Enoles como nucleófilos.

La alquilación de enolatos es uno de los métodos de formación de enlaces C–C más empleado en síntesis orgánica.⁴²

Estos nucleófilos también se han utilizado para adiciones a sistemas activados por oro. Así, son conocidas ciclaciones 5-*exo*, 5-*endo* 6-*exo*⁴³ y 6-

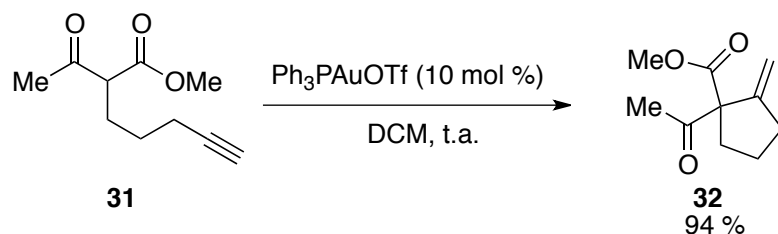
⁴⁰ C. Nevado, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155.

⁴¹ [a] C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105. [b] C. Ferrer, C. H. M. Amijs, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358.

⁴² D. Caine, en *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 3*, (Eds, B. M. Trost, I. Fleming) Pergamon Press, New York, **1993**, 1.

⁴³ [a] J. K. Dankwardt, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5809. [b] M. H. Suhre, M. S. Reif, F. Kirsch, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3925. [c] S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, D. Huang, B. K. Corkey, R. L. LaLonde, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991. [d] X. Linghu, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7671. [e] K. Lee, P. H. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2092. [f] J. T. Binder, B. Crone, T. T. Haug, H. Menz, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1025.

endo-dig.⁴⁴ Como ejemplo, en el año 2004 *Toste et al.* describieron la adición *5-exo-dig* de β -cetoesteres **31** a alquinos situados dentro de la misma molécula, catalizada por Au (I), para formar α -vinilcetonas **32** (Esquema 12).⁴⁵



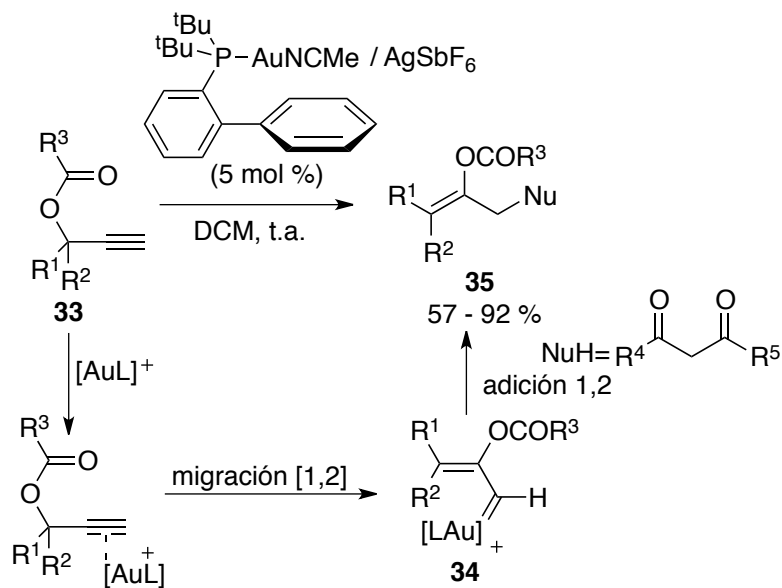
Esquema 12. Síntesis de α -vinilcetonas catalizada por oro.

Asimismo *Echavarren* desarrolló la versión intermolecular de adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos sobre carboxilatos propargílicos **33** mediante la que se accede a carboxilatos enólicos **35** a través de carbenos de oro (I) **34** formados por una migración [1,2] del grupo acilo (Esquema 13).⁴⁶

⁴⁴ F. Barabé, P. Levesque, I. Korobkov, L. Barriault, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5580.

⁴⁵ [a] J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526. Para la correspondiente ciclación *5-endo-dig*, ver: [b] J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350.

⁴⁶ C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4021.



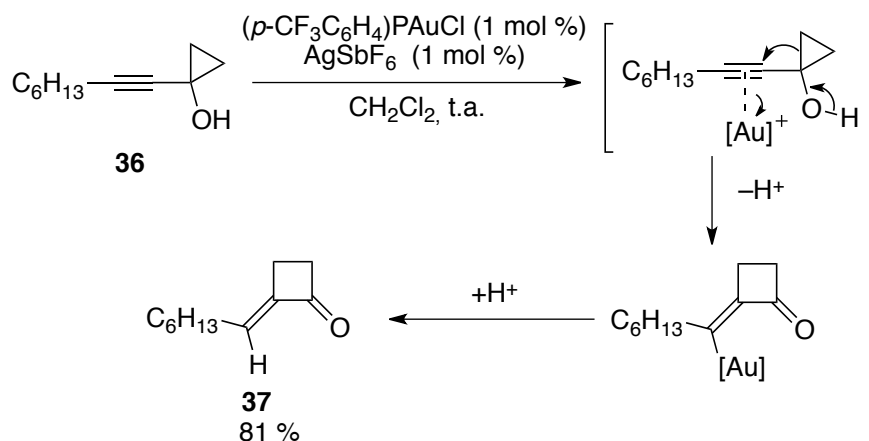
Esquema 13. Reacción de compuestos 1,3-dicarbonilos (NuH) con carboxilatos propargílicos.

1.3.1.3.3. Reacciones de expansión de anillo.

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

Un ejemplo de este tipo de reactividad ha sido desarrollado por *Toste* y colaboradores.⁴⁷ En él se describe la adición del anillo del etinilciclopropanol **36** sobre el carbono más cercano del triple enlace para formar la ciclobutanona **37** (Esquema 14).

⁴⁷ J. P. Markham, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9708.



Esquema 14. Expansión de anillo catalizada por oro.

1.3.1.3.4. Cicloisomerización de eninos y diinos.

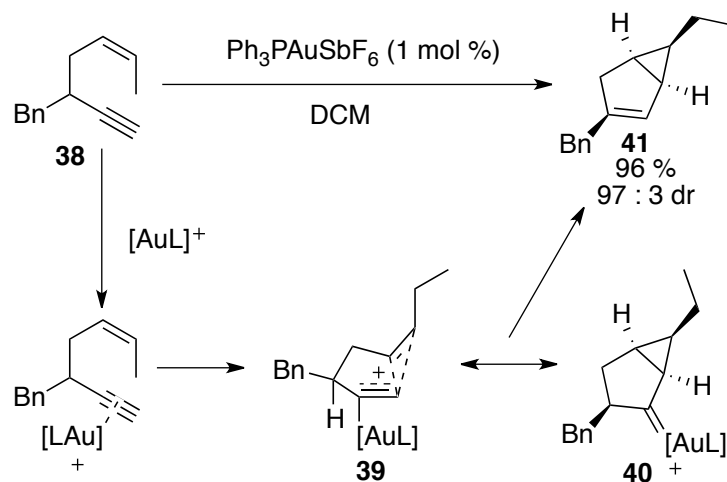
Las reacciones de ciclación catalizadas por oro, en particular las cicloisomerizaciones sistemas poliinsaturados que contienen alquinos, alquenos y alenos, constituyen una vía muy versátil para la construcción de carbo- y heterociclos. A diferencia de las ciclaciones de eninos clásicas, catalizadas por complejos de Pd, Rh, Ru y Ni,⁴⁸ las reacciones con alquinos activados por Au implican la formación de carbocationes y/o carbenoides no clásicos, que pueden provocar reagrupamientos en el esqueleto molecular. Además, no se han observado procesos de β -eliminación en las reacciones catalizadas por oro.

Las reacciones de cicloisomerización de 1,5 y 1,6-eninos catalizadas por oro han sido utilizadas extensamente para la formación de diferentes compuestos carbocíclicos; más recientemente, se han desarrollado cicloisomerizaciones de 1,3; 1,4; 1,7 y 1,9-eninos.⁴⁹

⁴⁸ [a] B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1. [b] B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067. [c] C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813. [d] G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215. [e] V. Michelet, P. Y. Toullec, J. P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

⁴⁹ Para revisiones sobre cicloisomerizaciones de 1,*n*-eninos catalizadas por oro, ver: [a] P. Y. Toullec, V. Michelet, *Topics in Current Chemistry* **2011**, *302*, 31. [b] E. Jiménez-Núñez, A.

Un ejemplo de ciclación de 1,5 eninos se recoge en el esquema 15,⁵⁰ en el que se describe la preparación del biciclo[3.1.0]hexeno 41 a partir del enino 38. En el mecanismo se propone la presencia de intermedios carbocatiónicos 39 y carbenoides 40. Se han realizado ensayos de marcaje isotópico que avalan esta propuesta, así como cálculos DFT.⁵¹



Esquema 15. Cicloisomerización del 1,5-enino 38 catalizada por Au.

En algunas ocasiones los diinos también pueden experimentar reacciones de cicloisomerización,⁵² por ejemplo, cuando uno de los triples

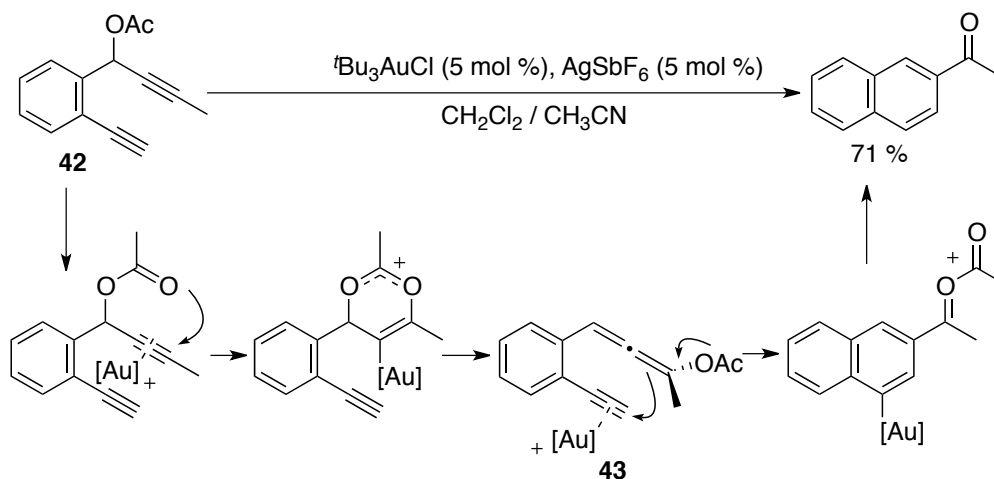
M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. [c] L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271. [d] S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200. [e] C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328.

⁵⁰ M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858.

⁵¹ A. Ariafard, E. Asadollah, M. Ostadebrahim, N. A. Rajabi, B. F. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16882.

⁵² [a] Y. Odabachian, X. F. Le Goff, F. Gagosz, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8966. [b] L. Ye, Y. Wang, D. H. Aue, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31. [c] A. S. K. Hashmi, M. Wietek, I. Braun, P. Nösel, L. Jongbloed, M. Rudolph, F. Rominger, *Adv. Synth. Cat.* **2012**, *354*, 555. [d] A. S. K. Hashmi, I. Braun, P. Nösel, J. Schädlich, M. Wietek, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4456. Con participación de nucleófilo: [e] C. A. Sperger, A. Fiksdahl, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4542. [f] K. Hirano, Y. Inaba, K. Takasu, S. Oishi, Y. Takemoto, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9068. [g] S. Naoe, Y. Suzuki, K. Hirano, Y. Inaba, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4907.

enlaces posee un grupo acetato en posición propargílica como ocurre en el diino **42**. En presencia de un catalizador de oro, puede sufrir una transposición sigmatrópica [3,3] para dar lugar a un intermedio alenil acetato **43**. Este intermedio puede experimentar reacciones de ciclación si el catalizador de oro activa la otra función acetilénica presente en la molécula, como se muestra en el ejemplo del esquema **16**.⁵³



Esquema 16. Proceso en cascada de cicloisomerización de diinos catalizada por oro.

I.3.2. Reacciones de cicloadición catalizadas por oro.

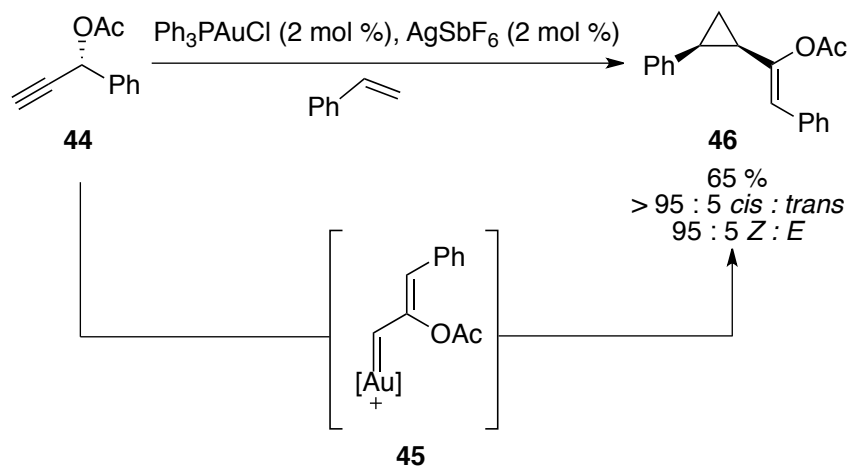
Las reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición son unas de las herramientas más utilizadas para la creación de carbo- y heterociclos.⁵⁴ Entre ellas, las reacciones catalizadas por oro han tenido una gran relevancia; como ejemplo de la versatilidad de este metal se han desarrollado reacciones de cicloadición [2+1], [2+2], [3+2], [4+2], [4+3] y [6+2], algunas de las cuales se comentan a continuación.

⁵³ J. Zhao, C. O. Hughes, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7436.

⁵⁴ [a] M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49. [b] H. W. Fruhauf, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523.

I.3.2.1. Cicloadición [2+1] (ciclopropanación intermolecular).

Las reacciones de cicloadición [2+1] son el método más común de síntesis de ciclopropanos. Existen varios ejemplos de este tipo de reacciones que implican la presencia de catalizadores de oro,⁵⁵ uno de los cuales se muestra en el esquema 17.⁵⁶

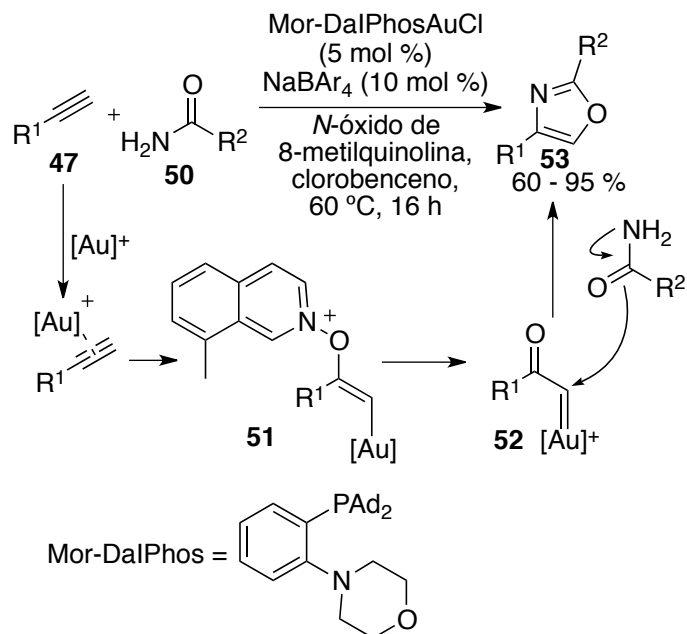


Esquema 17. Ciclopropanación estereoselectiva de olefinas catalizada por oro.

En esta secuencia el acetato propargílico **44** es transformado en el ciclopropano **46** con un excelente control de la estereoselectividad y de la geometría de la olefina. Se propone que el catalizador de oro podría promover una migración [1,2] del grupo acetilo que daría lugar a un intermedio de tipo carbeno de oro **45**, capaz de ciclopropanar estireno presente en el medio de reacción (Esquema 17).

⁵⁵ [a] C. R. Solorio-Alvarado, Y. Wang, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11952. [b] P. Pérez-Galán, E. Herrero-Gómez, D. T. Hog, N. J. A. Martín, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 141. [c] J. F. Briones, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11916.

⁵⁶ M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.



Esquema 19. Cicloadición formal [3+2] catalizada por oro.

Entre otros ejemplos más recientes de cicloadiciones [3+2] catalizadas por oro,⁶¹ se encuentra la síntesis de oxazoles por reacción de alquinos terminales **47** y amidas **50** en presencia de *N*-óxido de 8-metilquinolina. La adición de éste a alquinos terminales **47** daría lugar a un intermedio de tipo vinil oro **51**, que evolucionaría hacia el β-oxocarbene de oro **52**. Este intermedio podría experimentar el ataque de la amida **50** para dar lugar a los oxazoles finales **53** (Esquema 19).⁶²

1.3.2.4. Cicloadición [4+2].

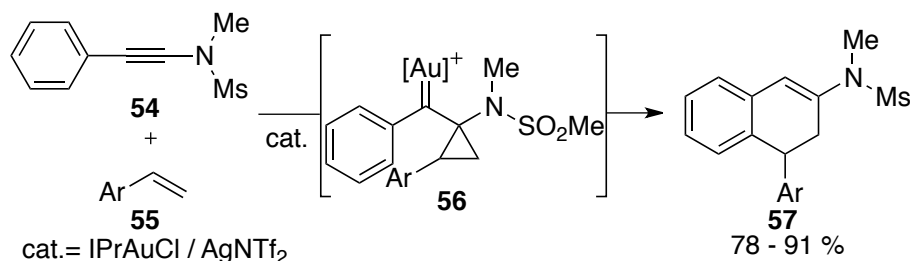
Las reacciones de cicloadición [4+2] son probablemente la estrategia más utilizada para acceder a ciclos de seis miembros. Una reacción de cicloadición [4+2] catalizada por oro se muestra en el esquema **20**. En ella

⁶¹ [a] S. Kramer, T. Skrydstrup, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4681. [b] Y. Xiao, L. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4662.

⁶² Y. Luo, K. Ji, Y. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17412.

intervienen la alquinilsulfamida **54** y olefinas aromáticas **55**. Los autores proponen que esta transformación transcurre a través de un intermedio de tipo carbeno **56** para dar lugar al dihidronaftaleno **57** (Esquema 20).⁶³

Este es un ejemplo de reacción Deshidro-Diels-Alder, que se comentarán de forma más exhaustiva en la primera parte de esta memoria.



Esquema 20. Cicloadición formal [4+2] catalizada por oro.

Por otra parte, *Hashmi* y colaboradores han publicado una serie de artículos en los que describen reacciones de cicloadición formal [4+2] intramoleculares entre furanos, y alquinos.⁶⁴

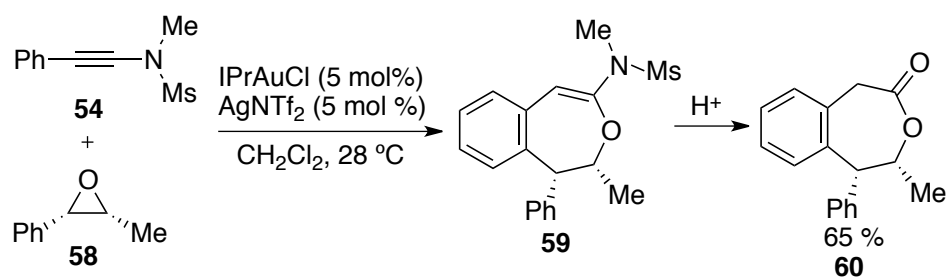
1.3.2.5. Cicloadición [4+3].

Existen pocos ejemplos de cicloadiciones [4+3] catalizadas por oro que involucren alquinos. Un caso relacionado con el ejemplo anterior ha sido descrito por *Liu* y colaboradores.⁶⁵ En este proceso las alquinilsulfamidas **54** activadas por oro reaccionan con el epóxido **58** para generar la benzodihidroxepina **59**, que tras un paso de hidrólisis en medio ácido conducen a la benzotetrahidroxepinona **60** (Esquema 21).

⁶³ R. B. Dateer, B. S. Shaibu, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 113.

⁶⁴ [a] A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3769. [b] A. S. K. Hashmi, L. Grundl, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6231. [c] A. S. K. Hashmi, P. Haufe, C. Schmid, A. R. Nass, W. Frey, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5376. [d] A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, E. Kurpejović, T. M. Frost, B. Miehl, W. Frey, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5806.

⁶⁵ S. N. Karad, S. Bhunia, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8722.

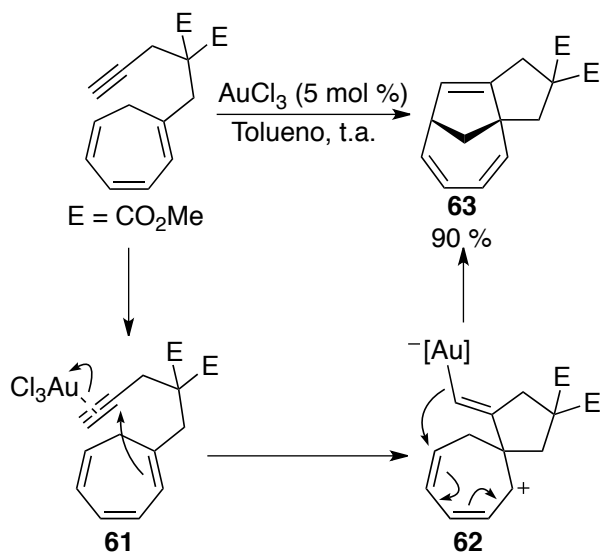


Esquema 21. Cicloadición [4+3] catalizada por oro.

I.3.2.6. Cicloadición [6+2].

Una reacción que permite la formación de sistemas tricíclicos puente es la cicloadición [6+2] catalizada por oro de alquinos anclados a un cicloheptatrieno (Esquema 22).⁶⁶ Según el mecanismo propuesto, el proceso transcurriría a través de una ciclación *exo* por pasos del alqueno sobre el alquino activado por el catalizador de oro **61**. La ciclación de la especie catiónica cicloheptadienilo **62** resultante daría lugar al inusual producto tricíclico con un carbono puente **63**.

⁶⁶ A. Tenaglia, S. Gaillard, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 2454.



Esquema 22. Cicloadición [6+2] catalizada por oro.

I.4. Conclusión.

Desde los primeros experimentos de catálisis homogénea empleando complejos de oro hace dos décadas, se ha demostrado la gran utilidad de este metal en la formación de enlaces C–C y C–heteroátomo, así como en la preparación carbo- y heterociclos. Las nuevas metodologías desarrolladas son muy diferentes mecanísticamente a las catalizadas por otros metales de transición y permiten obtener productos poco accesibles con métodos convencionales. Nuevos procesos catalizados por oro se publican semanalmente; la búsqueda de nueva reactividad o selectividad es la fuerza motora de este campo con gran impacto y utilidad en la síntesis orgánica.

PARTE A.

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

En esta sección se muestra el estudio de la reactividad de sistemas dienínicos “push-pull” frente a compuestos insaturados como iminas, enaminas, aldehídos y acetilenos ricos en presencia de complejos metálicos. Como resultado de esta investigación se han desarrollado, entre otras, reacciones de cicloadición [4+2] tipo *Deshidro-Diels-Alder*¹²⁶ empleando complejos de oro (I) como catalizadores.

Por este motivo esta sección comienza con una descripción de este tipo de procesos; a continuación se muestran los antecedentes desarrollados en nuestro grupo de investigación y una discusión de los resultados obtenidos. Finalmente se extraen las conclusiones resultantes del trabajo realizado.

A.1. Reacciones *Deshidro-Diels-Alder*.

A.1.1. Introducción.

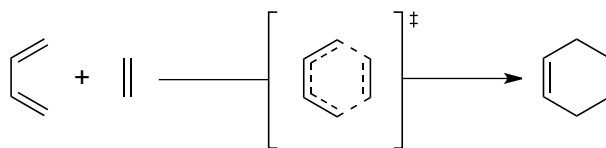
Las cicloadiciones ocupan un lugar muy importante dentro de las reacciones orgánicas y han sido utilizadas en numerosas síntesis durante el último siglo.¹²⁷ Una de las más estudiadas es la cicloadición *Diels-Alder* entre un dieno y un dienófilo, que puede ser un alqueno o un alquino, para obtener derivados del ciclohexeno.¹²⁸ En esta reacción se forman dos enlaces C–C, al mismo tiempo que se pierde la componente π de otros dos enlaces C–C y, por

¹²⁶ P. Wessig, G. Müller, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2051.

¹²⁷ [a] W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1990**. [b] S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2002**. [c] J. J. Tepe, *Current Organic Synthesis* **2010**, *7*, 313.

¹²⁸ [a] J. A. Norton, *Chem. Rev.* **1942**, *31*, 319. [b] J. G. Martin, R. K. Hill, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 537. [c] G. Brieger, J. N. Bennett, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63. [d] H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007. [e] J. D. Winkler, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 167. [f] A. Kumar, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1. [g] K.-i. Takao, R. Munakata, K.-i. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779. [h] S. Reymond, J. Cossy, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359.

lo tanto, la reacción es muy exotérmica. Además, se han usado análogos heteroatómicos que conducen a la síntesis de heterociclos.¹²⁹



Esquema 23. Reacción *Diels-Alder*.

En general, esta transformación sigue las reglas de *Woodward-Hoffmann*¹³⁰ y es un proceso térmicamente permitido en un solo paso, aunque en algunos casos particulares la reacción transcurre en dos pasos mediante intermedios diradicales.¹³¹

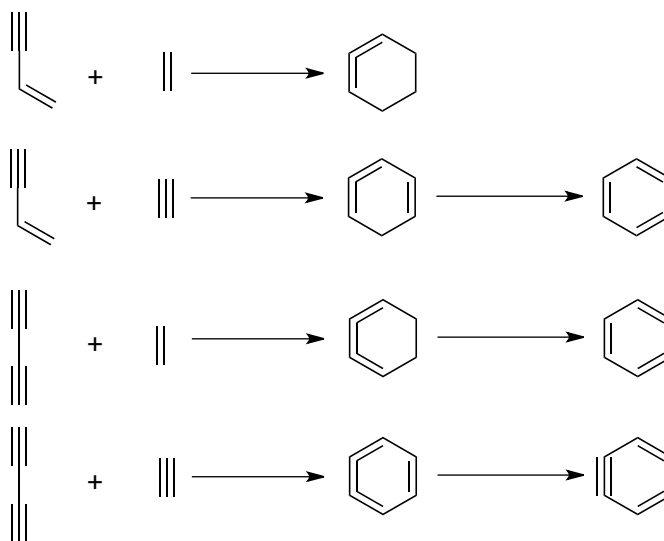
Si alguno de los dobles enlaces del dieno, o ambos, es remplazado por triples enlaces los productos formados son cumulenos cíclicos con una gran tensión de anillo; como consecuencia este primer paso es endotérmico.¹³² Los intermedios cumulénicos experimentan transformaciones posteriores (muchas veces son migraciones de hidrógeno) para liberar esta tensión del anillo. Estas reacciones son las denominadas *Deshidro-Diels-Alder* (DDA) y, a diferencia de las reacciones *Diels-Alder*, ocurren casi siempre en varios pasos. Los diferentes tipos de reacciones DDA atendiendo a los reactivos implicados se recogen en el esquema 24.

¹²⁹ [a] S. B. Needleman, M. C. Chang Kuo, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 405. [b] D. L. Boger, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781. [c] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2839. [d] K. Sapeta, T. P. Lebold, M. A. Kerr, *Synlett* **2011**, *11*, 1495. [e] K. C. Majumdar, A. Taher, R. K. Nandi, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5693.

¹³⁰ R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.

¹³¹ [a] M. Bobrowski, A. Liwo, S. Oldziej, D. Jeziorek, T. Ossowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8112. [b] H. Wakayama, S. J. Sakai, *Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 13575.

¹³² R. Johnson, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1111.



Esquema 24. Diferentes tipos de reacciones *Deshidro-Diels-Alder*.

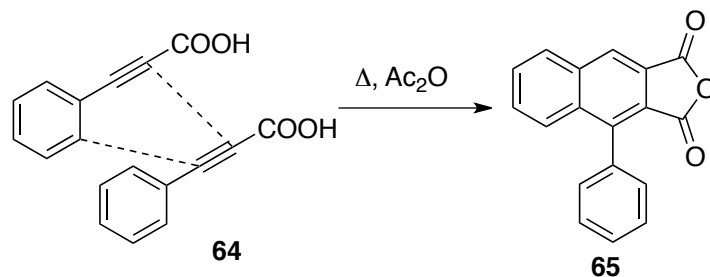
Existen varias formas de iniciar estas reacciones: térmicamente, fotoquímicamente, promovidas por bases o catalizadas por metales. A continuación se describen varios tipos de reacciones DDA, agrupados en función del modo de iniciación.

A.1.2. Reacción Deshidro-Diels-Alder térmica, en condiciones ácidas o neutras.

A.1.2.1. Arilacetilenos como sistemas de $4e^- \pi$.

Hace más de 110 años, *Michael* y *Bucher* describieron la dimerización del ácido fenilpropiónico **64** en presencia de anhídrido acético para obtener el anhídrido **65** (Esquema 25).¹³³ Esta es la primera reacción DDA conocida, aunque lógicamente los autores no la describieron como tal.

¹³³ [a] [A. Michael, J. E. Bucher, *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 2511.](#) [b] [A. Michael, J. E. Bucher, *Am. Chem. J.* **1898**, *20*, 89.](#) [c] [J. E. Bucher, *J. Am. Chem. Soc.* **1908**, *30*, 1244.](#)



Esquema 25. Reacción de dimerización del ácido fenilpropiónico.

Baddar y colaboradores generalizaron este proceso permitiendo el empleo de derivados de ácido y la sustitución en el anillo aromático.¹³⁴ Además, se ha descrito el uso de derivados heterocíclicos,¹³⁵ que dan lugar a los correspondientes compuestos con anillos fusionados.

Asimismo la variante intramolecular, utilizando diferentes funciones orgánicas como ésteres,¹³⁶ amidas^{137,138} o éteres¹³⁹ a modo de conector, conduce también a la formación de diferentes compuestos heterocíclicos. Un ejemplo en el que se han usado amidas como conectores se muestra en el esquema 26.⁷² Así, la ciclación de amidas **66** en condiciones térmicas da lugar a la formación de los intermedios cumulénicos cíclicos tensionados **67**, que evolucionan a través de una reacción de aromatización para generar las lactamas **68** observadas.

¹³⁴ [a] F. G. Baddar, *J. Chem. Soc.* **1947**, 224. [b] F. G. Baddar, L. S. El-Assal, *J. Chem. Soc.* **1948**, 1267. [c] F. G. Baddar, L. S. El-Assal, *J. Chem. Soc.* **1951**, 1844. [d] F. G. Baddar, L. S. El-Assal, N. A. Doss, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1027. [e] F. G. Baddar, G. E. M. Moussa, M. T. Omar, *J. Chem. Soc.* **1968**, 110.

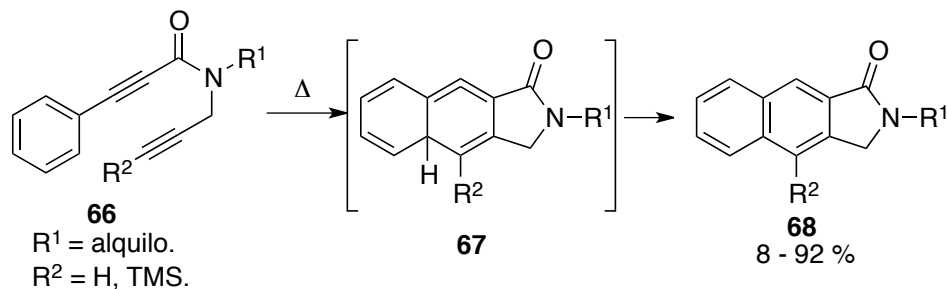
¹³⁵ P. A. Cadby, M. T. W. Hearn, A. D. Ward, *Aust. J. Chem.* **1973**, 26, 557.

¹³⁶ [a] P. T. Anastas, R. Stevenson, *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 1687. [b] R. Stevenson, J. Weber, *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 367.

¹³⁷ [a] L. H. Klemm, T. M. McGuire, K. W. Gopinath, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2571. [b] L. H. Klemm, T. M. McGuire, *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, 9, 1215.

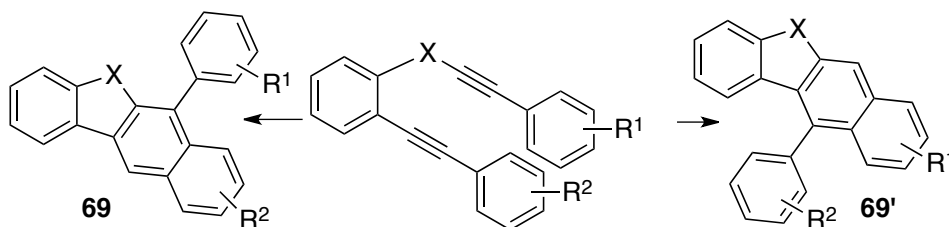
¹³⁸ R. Rodríguez, A. Navarro-Vázquez, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9178.

¹³⁹ T. Shibata, R. Fujiwara, D. Takano, *Synlett* **2005**, 2062.



Esquema 26. Reacción DDA intramolecular empleando amidas como conectores.

Más recientemente Saá ha extendido esta reactividad al empleo de dienos que presentan anillos aromáticos como conectores. De este modo es posible acceder a benzo[*b*]fluorenos **69** y **69'** (Esquema 27).^{140,141,142}



Esquema 27. Síntesis de compuestos policíclicos por reacción DDA empleando anillos aromáticos a modo de conector.

¹⁴⁰ D. Rodríguez, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, *Synthesis* **2004**, 761.

¹⁴¹ [a] M. Schmittel, M. Strittmatter, W. A. Schenk, M. Z. Hagel, *Naturforsch.* **1998**, 53b, 1015. [b] D. Rodríguez, D. Quintas, A. García, C. Saá, D. Domínguez, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4711. [c] D. Rodríguez, A. Navarro, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1497. [d] D. Rodríguez, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7701. [e] T. Kawano, M. Suehiro, I. Ueda, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 58. [f] C. Atienza, C. Mateo, O. de Frutos, A. Echavarren, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 153. [g] D. Rodríguez, A. Navarro-Vázquez, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1938.

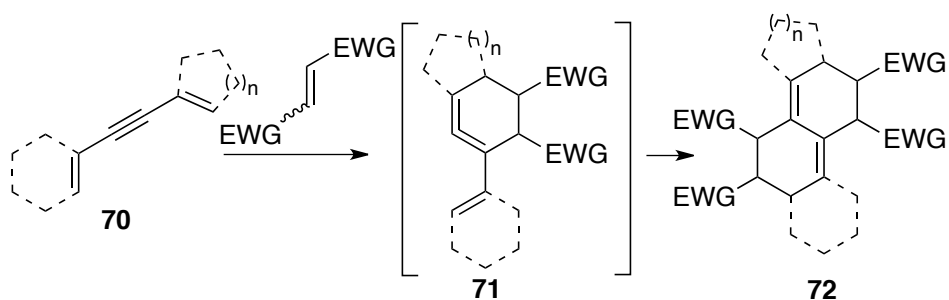
¹⁴² [a] D. Rodríguez, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3119. [b] M. F. Martínez-Espérón, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2213. [c] D. Rodríguez, M. F. Martínez-Espérón, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, *Synlett* **2003**, 1524.

A.1.2.2. Eninos y Diinos como componente de $4e^- \pi$.

El empleo de eninos o diinos como sistemas de $4e^- \pi$ supone que los intermedios cumulenos cíclicos tienen más tiempo de vida, antes de aromatizarse, lo que permite reacciones posteriores que no se observan en el caso de los arilacetilenos.

El primer ejemplo descrito y sin duda la reacción más simple de este tipo de sustratos es la dimerización, catalizada por ácidos, de vinilacetileno para formar estireno, publicada en 1934.¹⁴³

Posteriormente, *Butz* y colaboradores describieron la reacción de varios dieninos **70** con alquenos deficientes electrónicamente.¹⁴⁴ En este proceso, los intermedios cumulénicos **71** no pueden experimentar la aromatización y tiene lugar una cicloadición de *Diels-Alder* con otra molécula de olefina para dar el producto final **72** (Esquema 28).

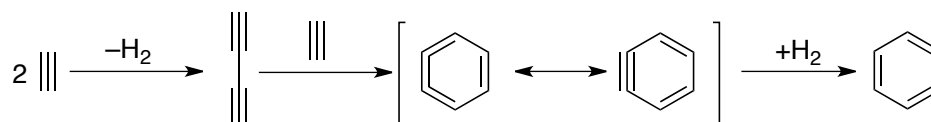


Esquema 28. Reacción de dieninos con alquenos deficientes electrónicamente.

¹⁴³ H. B. Dykstra, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1625.

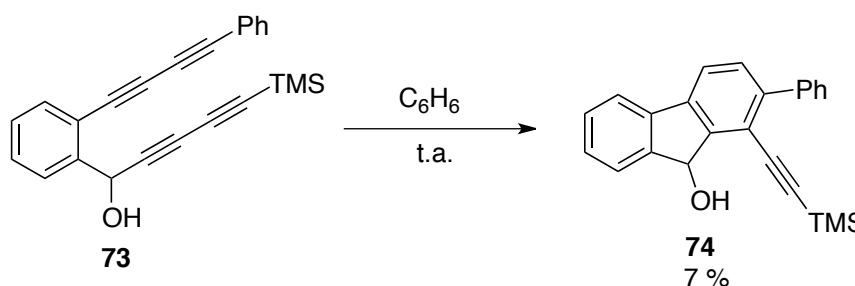
¹⁴⁴ [a] L. W. Butz, A. M. Gaddis, E. W. J. Butz, R. E. Davis, *J. Org. Chem.* **1940**, *5*, 379. [b] L. W. Butz, A. M. Gaddis, E. W. J. Butz, R. E. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 995. [c] L. W. Butz, L. M. Joshel, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3344. [d] L. M. Joshel, L. W. Butz, J. Feldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3348. [e] L. W. Butz, L. M. Joshel, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1311. [f] W. Nudenberg, L. W. Butz, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2059. [g] L. W. Butz, A. M. Gaddis, E. W. J. Butz, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 924.

Por otro lado, las reacciones DDA donde intervienen diinos son muy escasas. En 1866 *Berthelot* describió la trimerización de acetileno.¹⁴⁵ Un siglo después se demostró que esta reacción se iniciaría mediante dimerización oxidante, que iría seguida de una DDA y posterior reducción (Esquema 29).¹⁴⁶



Esquema 29. Trimerización de acetileno vía dimerización oxidante / DDA / reducción.

Un ejemplo más reciente de reacción DDA en el que intervienen diinos como sistemas de $4e^- \pi$ es la ciclación del tetraacetileno **73** para dar el correspondiente derivado de fluoreno **74** aunque en muy bajo rendimiento (Esquema 30).¹⁴⁷



Esquema 30. Síntesis de un derivado del fluoreno por DDA.

¹⁴⁵ [a] A. Berthelot, *Jahresber. Fortschritte Chem.* **1866**, 516. [b] A. Berthelot, *Ann. Chim. Phys.* **1866**, 9, 445. [c] La versión intramolecular de esta reacción se observó bajo pirólisis de nona-1-3-8-triino: [A. Z. Bradley, R. P. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9917.](#)

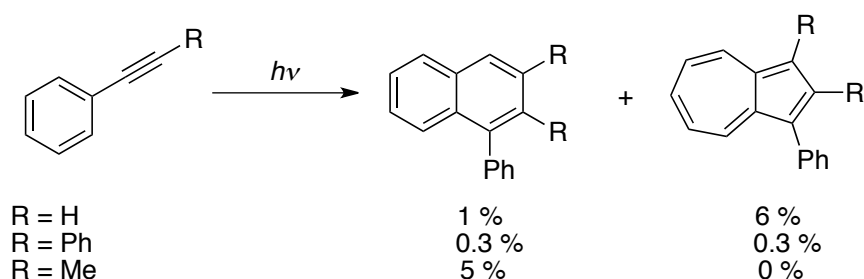
¹⁴⁶ [E. K. Fields, S. Meyerson, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 6, 571.](#)

¹⁴⁷ [a] [K. Miyawaki, R. Suzuki, T. Kawano, I. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3943.](#) [b] [K. Miyawaki, T. Kawano, I. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6923.](#) [c] [I. Ueda, Y. Sakurai, T. Kawano, Y. Wada, M. Futai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 319.](#)

A.1.3. Reacciones Deshidro-Diels-Alder iniciadas fotoquímicamente (PDDA).

La reacción *Deshidro-Diels-Alder* también puede ser iniciada de forma fotoquímica.¹⁴⁸ De hecho hay compuestos que solo evolucionan de esta forma y no mediante una DDA térmica. En esta sección se recogen algunos ejemplos de este tipo de procesos.

La dimerización fotoquímica de fenilacetilenos es conocida desde hace bastante tiempo, pero los naftalenos resultantes de la DDA se obtienen con rendimientos extremadamente bajos y, dependiendo del acetileno de partida, tiene lugar la formación de azulenos como productos secundarios o incluso mayoritarios (Esquema 31).¹⁴⁹



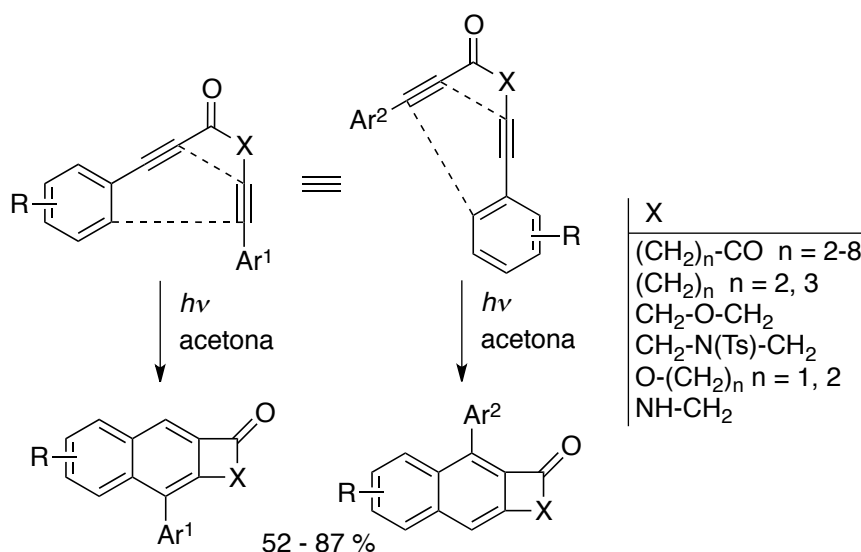
Esquema 31. Dimerización fotoquímica de fenilacetilenos.

Los bajos rendimientos de estas reacciones intermoleculares se pueden explicar por la corta vida que tienen sus estados excitados, que descomponen antes de encontrarse con el otro reactivo. Como cabría esperar esta situación se puede mejorar si la cicloadición tiene lugar de forma intramolecular, es

¹⁴⁸ P. Wessig, A. Matthes, C. Pick, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7599.

¹⁴⁹ [a] H. Polman, A. Mosterd, H. J. T. Bos, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, 92, 845. [b] N. Miyamoto, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 1257. [c] D. Bryce-Smith, J. E. Lodge, *J. Chem. Soc.* **1963**, 695. [d] G. Büchi, C.W. Perry, E. W. Robb, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4106.

decir, si el segundo reactivo esta unido al primero mediante un conector (Esquema 32).¹⁵⁰

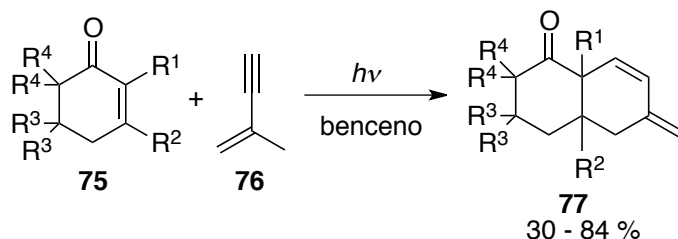


Esquema 32. Reacción PDDA intramolecular.

La reacción PDDA no esta limitada al uso de fenilacetilenos como han puesto de manifiesto *Margaretha* y colaboradores quienes han descrito una PDDA en la que intervienen varias ciclohexenonas **75** y 2-metil-1-buten-3-ino **76** para formar biciclo [4.4.0] **77** (Esquema 33).¹⁵¹

¹⁵⁰ [a] P. Wessig, G. Müller, A. Kühn, R. Herre, H. Blumenthal, S. Troelenberg, *Synthesis* **2005**, 1445. [b] P. Wessig, G. Müller, C. Pick, A. Matthes, *Synthesis* **2007**, 464. [c] P. Wessig, G. Müller, R. Herre, A. Kühn, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2694. [d] P. Wessig, G. Müller, *Chem. Commun.* **2006**, 4524.

¹⁵¹ [a] B. Witte, L. Meyer, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 554. [b] B. Witte, P. Margaretha, *Org. Lett.* **1999**, *2*, 173.

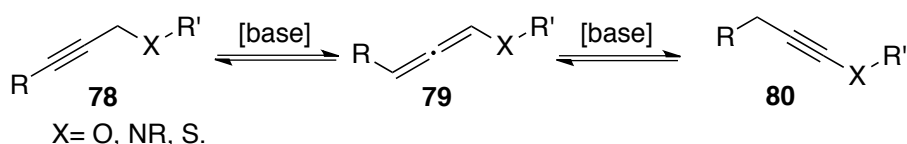


Esquema 33. Reacción DDA entre ciclohexenonas **75** y eninos **76** promovida fotoquímicamente.

A.1.4. Reacciones DDA catalizadas por bases.

En esta sección se comentan reacciones entre eninos o arilacetilenos y otro enlace múltiple contenido en la misma molécula, catalizadas por bases fuertes y que, de alguna forma, se asemejan a una DDA.

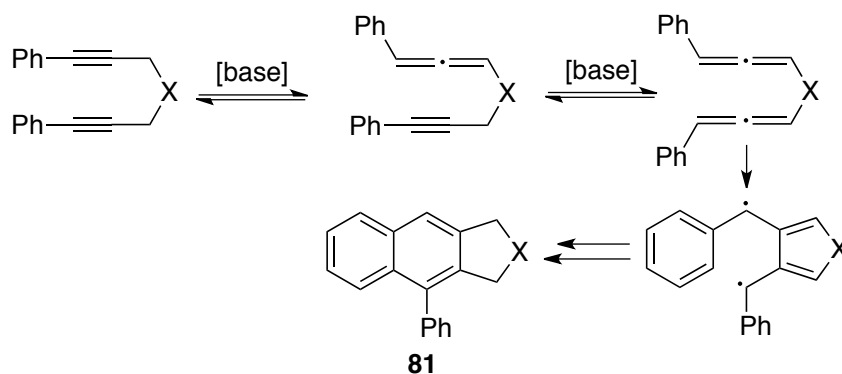
Es conocido que éteres, aminas o tioéteres propargílicos **78** isomerizan a alenos **79** o acetilenos **80** en condiciones fuertemente básicas (Esquema 34).



Esquema 34. Isomerización de acetilenos catalizada por bases.

Basándose en el equilibrio descrito en el esquema **34**, *Garratt* y colaboradores postularon que, cuando hay dos grupos propargílicos en la misma molécula, después del tratamiento con bases se pueden aislar naftalenos trisustituídos **82** cuya formación implicaría una reacción DDA (Esquema 35).¹⁵²

¹⁵² [a] [P. J. Garratt, S. B. Neoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3255.](#) [b] [P. J. Garratt, S. B. Neoh, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2667.](#) [c] [Y. S. P. Cheng, P. J. Garratt, S. B. Neoh, V. M. Rumjamebe, *Isr. J. Chem.* **1985**, *26*, 101.](#)



Esquema 35. Reacción DDA catalizada por bases.

Los autores proponen la formación de un intermedio diradical, una vez establecido un equilibrio entre las formas alénicas y acetilénicas, que experimentaría una secuencia de ciclación, aromatización e isomerización para dar lugar al producto final **81**.

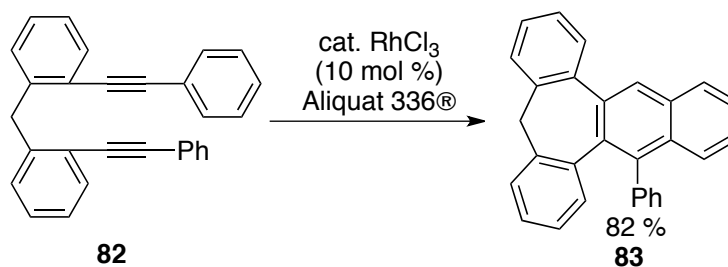
A.1.5. Reacciones catalizadas por metales de transición.

Existen pocos casos de reacciones DDA catalizadas por metales de transición. En este apartado se agrupan atendiendo al metal empleado en la transformación.

A.1.5.1. Rodio o Platino.

El primer ejemplo fue descrito en la década de los 90; como catalizadores se emplearon RhCl_3 o PtCl_4 en presencia de un agente de transferencia de fase. En esta transformación se accede a compuestos policíclicos **83** a partir de arenodiinos **82** (Esquema 36).¹⁵³

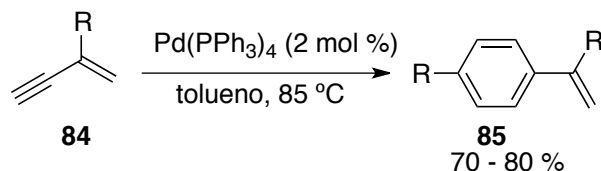
¹⁵³ [a] Y. Badrieh, J. Blum, I. Amer, K. P. C. Vollhardt, *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, 295. [b] W. Baidossi, H. Schumann, J. Blum, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8349. [c] Se observaron pequeñas cantidades de productos resultantes de DDA al tratar 1-fenilpropino o 1-fenilbutino con RhCl_3 /Aliquat 336 como catalizador: I. Amer, J. Blum, K. P. C. Vollhardt, *J. Mol. Catal.* **1990**, *60*, 323.



Esquema 36. Reacción DDA catalizada por Rodio.
(Aliquat 336®= cloruro de metiltriocetilamonio)

A.1.5.2. Paladio.

El primer estudio publicado en el que se utiliza este metal es de 1996, y en él se describe la ciclodimerización regioselectiva de eninos 2-sustituidos **84** a bencenos 1,4-disustituidos **85** (Esquema 37).¹⁵⁴

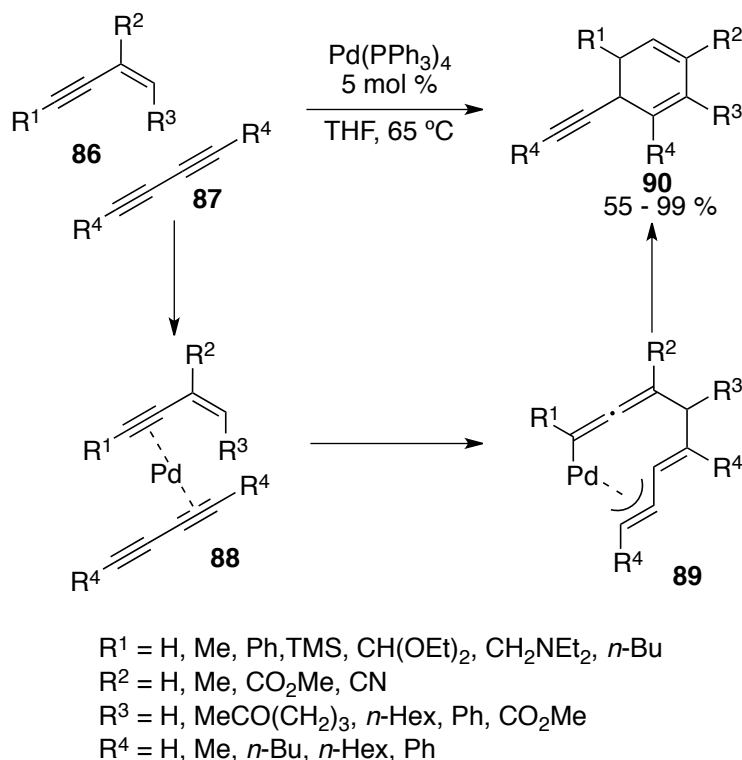


Esquema 37. Dimerización regioselectiva de eninos catalizada por Pd.

Otro ejemplo de reacción DDA catalizada por paladio es la que tiene lugar quimio- y regioselectivamente entre eninos con configuración *Z* **86** y dienos **87**. Así, la presencia de tetrakis [(trifenilfosfina Pd (0))], que podría coordinarse a ambos sistemas formando el complejo **88**. Se propone que la activación provocaría un ataque nucleófilo de la olefina sobre el triple enlace dando lugar a un intermedio de tipo π -alil-paladio **89** que conduce de manera

¹⁵⁴ S. Saito, M. M. Salter, V. Gevorgyan, N. Tsuboya, K. Tando, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3970.

exclusiva a los ciclohexadienos **90**, favoreciendo el acoplamiento cruzado frente a la dimerización de los eninos **86** (Esquema 38).¹⁵⁵



Esquema 38. Mecanismo propuesto para la reacción entre eninos y dienos catalizada por Pd.

A.1.5.3. Oro.

Este es el marco en el que se sitúa la investigación descrita en la primera parte de esta memoria. En el momento de iniciar dicha investigación solo había un ejemplo de *Deshidro-Diels-Alder* catalizada por oro, desarrollado en nuestro grupo de investigación que se describe en el apartado **A.2.4.**

¹⁵⁵ [V. Gevorgyan, A. Takeda, M. Homma, N. Sadayori, U. Radhakrishnan, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6391.](#)

Muy recientemente ha aparecido en la bibliografía un nuevo ejemplo de este tipo de reactividad que ha sido comentado en el esquema 20 de la introducción general de esta memoria entre las reacciones [4+2] catalizadas por oro. Dicho resultado es posterior a la investigación descrita en la parte A de esta memoria.

A.2. Dieninos “push-pull” y su aplicación en síntesis.

A.2.1. Introducción.

En este apartado de los antecedentes generales se presenta a uno de los sustratos de partida empleados en este trabajo: los sistemas dienínicos **91** con naturaleza “push-pull”, cuya fórmula general se representa en la figura 4.

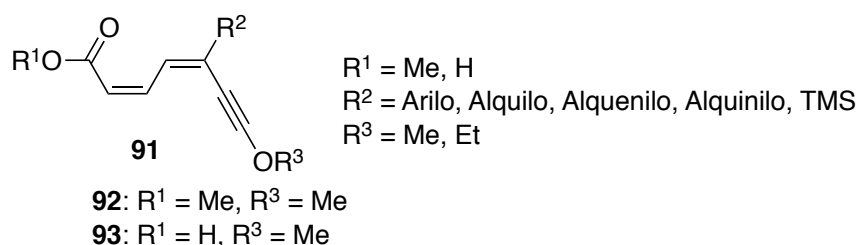


Figura 4. Sistemas dienínicos “push-pull”.

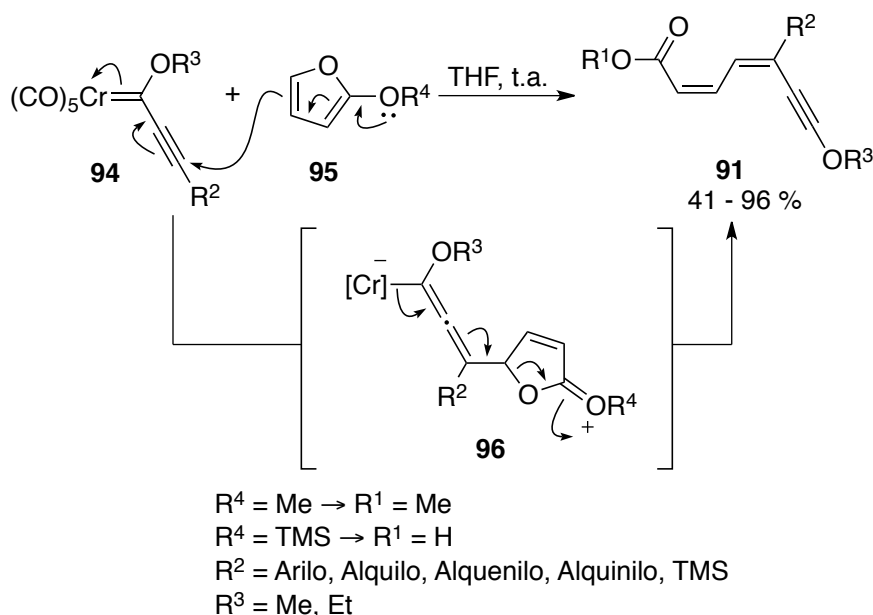
Su carácter “push-pull” se debe a que presenta un grupo dador y otro aceptor de densidad electrónica unidos a través de enlaces múltiples conjugados. Esta característica confiere a estos sistemas una reactividad sin precedentes, como se ha puesto manifiesto en nuestro grupo de investigación tanto con los derivados ácidos **93**, como con los derivados ésteres **92**.

El desarrollo de nuevos procesos con estos sistemas insaturados ha sido una de las temáticas centrales de la investigación llevada a cabo en la realización de la parte A de la presente Tesis Doctoral y se describe en el apartado **A.3**.

A.2.2. Síntesis de dieninos “push-pull”.

Estos compuestos poliinsaturados son fácilmente accesibles a partir de alcoxialquilcarbenos de Fischer de cromo y 2-oxifuranos.¹⁵⁶

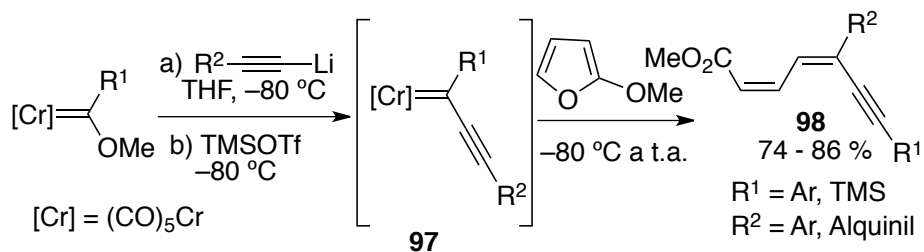
El mecanismo propuesto para esta reacción se inicia por un ataque nucleófilo tipo Michael del 2-oxifurano **95** sobre el triple enlace del alquilcarbeno de Fischer **94** para dar lugar a un intermedio tipo alenil metalato **96**, que evoluciona con la apertura del anillo de furano y la pérdida del metal. Se forma así de manera selectiva el dienino captodativo o “push-pull” **91** con los dobles enlaces con configuración Z (Esquema **39**).



Esquema 39. Mecanismo de formación de dieninos “push-pull”.

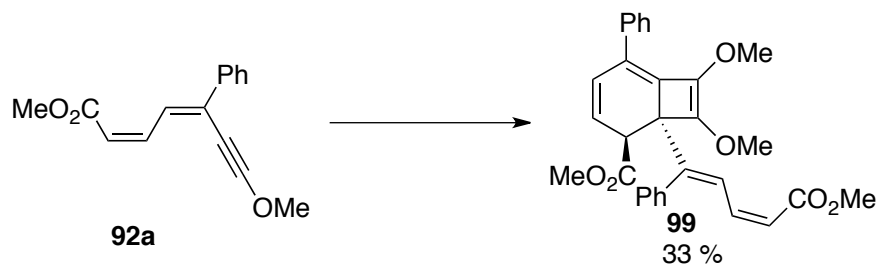
De manera análoga empleando complejos carbeno de Fischer no estabilizados **97** se puede acceder a los dieninos **98** que no tienen carácter “push-pull” (Esquema **40**).¹⁵⁷

¹⁵⁶ [J. Barluenga, P. García-García, D. de Saa, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Bernardo de la Rúa, A. Ballesteros, E. Aguilar, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2610.](#)



Esquema 40. Síntesis de dieninos sin carácter "push-pull".

Algunos de estos sistemas dienínicos son especialmente reactivos y experimentan una reacción de dimerización en la que se forman productos bicíclicos [4.1.0] **99** (Esquema 41).¹⁵⁸ Este proceso aparecerá como una reacción de competencia en la investigación descrita en esta memoria.



Esquema 41. Formación del dímero del sistema dienínico.

¹⁵⁷ Para la síntesis de carbenos no estabilizados, ver: J. Barluenga, R. B. de la Rúa, D. de Saa, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4981.

¹⁵⁸ J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2764.

A.2.3. Cicloisomerización de ácidos 2,4-dien-6-inoicos para obtener fenoles.

Los ácidos derivados de los dieninos “push-pull” **93** reaccionan en presencia de un catalizador de oro para producir fenoles **100** a través de un proceso de cicloisomerización (Esquema 42).¹⁵⁹



Esquema 42. Reacción de cicloisomerización de ácidos 2,4-dien-6-inoicos **93** para obtener fenoles.¹⁶⁰

Esta reacción es novedosa porque el nuevo enlace se forma entre los átomos 2 y 7 del sistema dienínico, mientras que en el resto de cicloaromatizaciones de sistemas enínicos descritas hasta la fecha la creación del nuevo enlace tiene lugar entre los carbonos 1 y 6.¹⁶¹

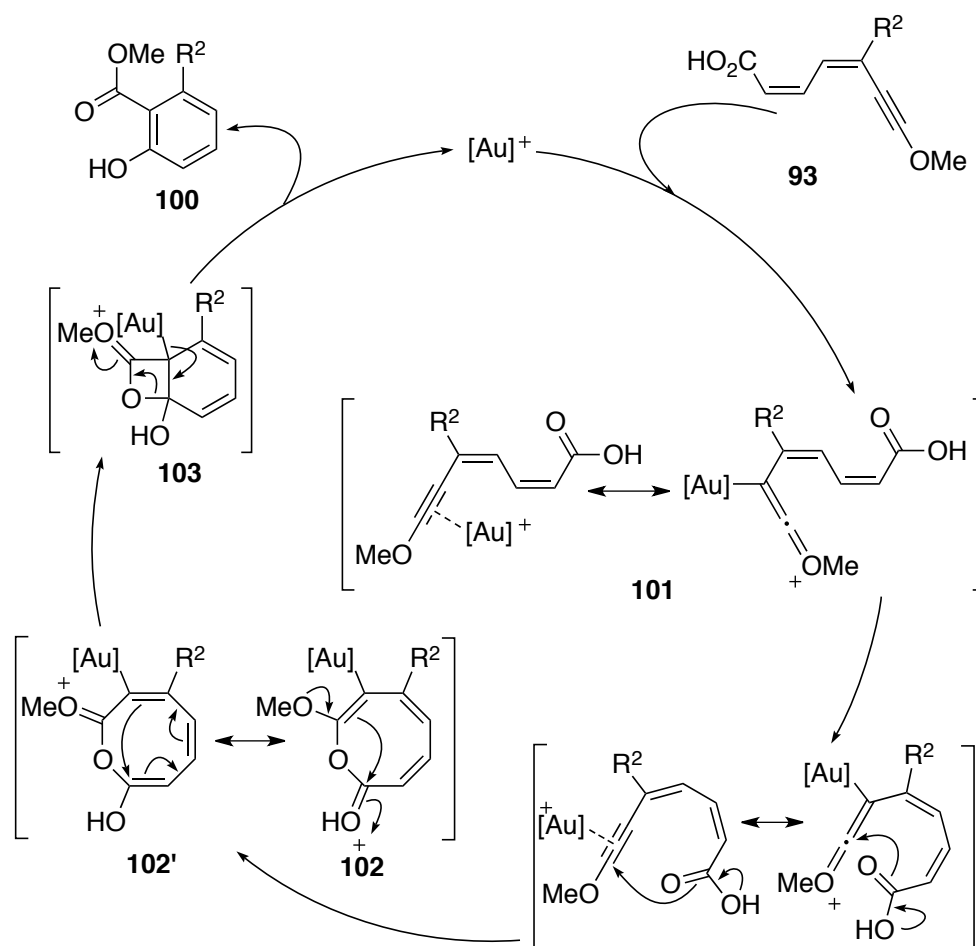
El mecanismo propuesto (Esquema 43) comenzaría con la coordinación del oro al triple enlace del dienino **93** formando un intermedio **101** que estaría estabilizado por la donación de electrones del grupo alcoxilo. A continuación tendría lugar una isomerización de la forma *s-trans* a la *s-cis*, que iría seguida por un ataque nucleófilo del grupo carboxilo sobre el carbono activado del triple enlace para dar lugar a un intermedio ciclooctatriénico **102**.

¹⁵⁹ P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5534.

¹⁶⁰ La notación numérica empleada en este esquema, y en algunos de los siguientes, es una notación arbitraria que toma como base el sistema dienínico; no esta relacionada con la numeración IUPAC para este compuesto.

¹⁶¹ [a] M. Kar, A. Basak, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2861. [b] M. Klein, T. Walenzyk, B. König, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2004**, *69*, 945. [c] K. K. Wang, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 207. [d] J.W. Grissom, G.U. Gunawardena, D. Klingberg, D. Huang, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6453.

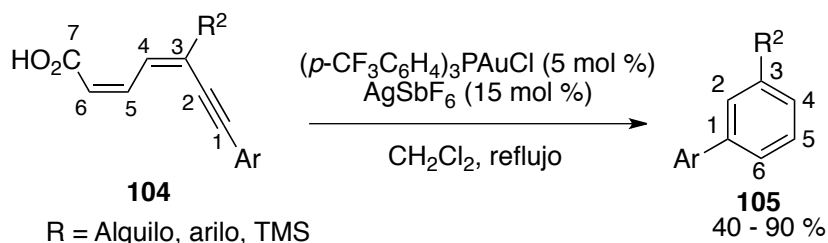
Un posterior ataque nucleófilo promovido por el grupo alcoxilo en la especie resonante **102** o, alternativamente, un cierre electrocíclico a través de la estructura **102'** generaría un nuevo intermedio bicíclico **103**, cuya ulterior apertura y aromatización produciría los fenoles finales **100**.



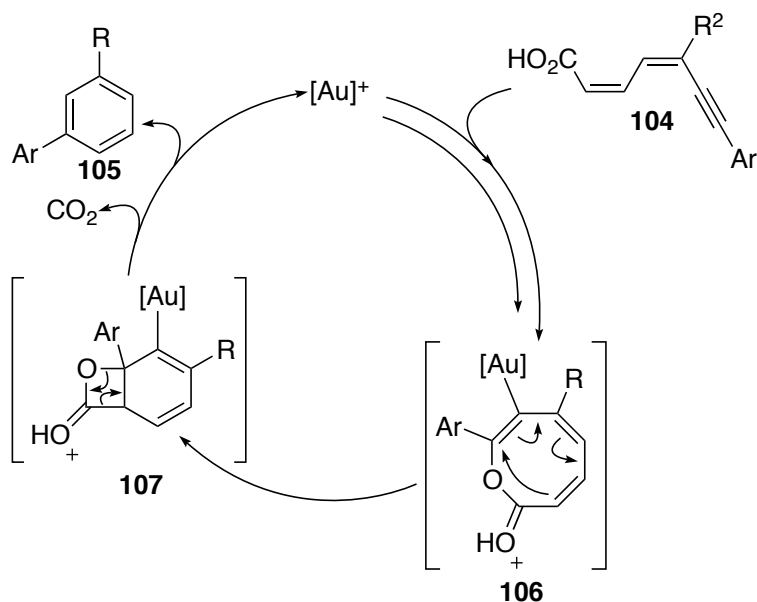
Esquema 43. Mecanismo propuesto para la cicloisomerización de ácidos 2,4-dien-6-inoicos **93** para obtener fenoles.

Sin embargo los derivados ácidos de los dieninos **104**, que en este caso no tienen carácter "push-pull" puesto que el sustituyente unido directamente al triple enlace es un grupo areno, no experimentan este tipo de reacción sino

que dan lugar a sistemas bifenílicos y *m*-terfenílicos **105**. Esta transformación se explica mediante una secuencia ciclación *1,6*-descarboxilación, siendo éste un proceso que requiere condiciones más drásticas: mayor carga de catalizador y mayor temperatura (Esquema **44**).



Esquema 44. Ciclación *1,6*-descarboxilación de ácidos 2,4dien-6-inoicos **104**.



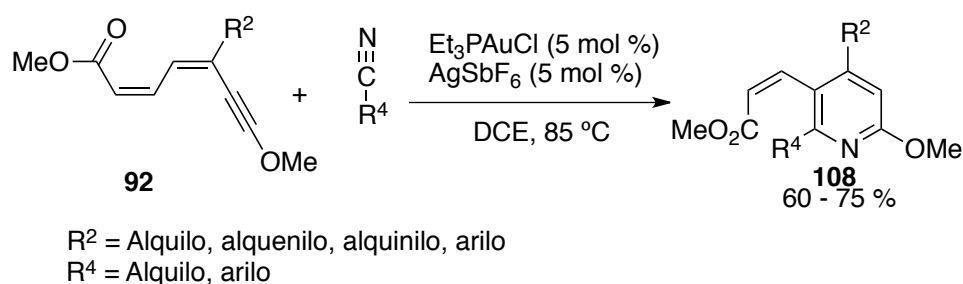
Esquema 45. Mecanismo propuesto para la formación de sistemas *m*-terfenílicos **105**.

El mecanismo que se propone para esta transformación transcurriría de manera análoga al anterior hasta la formación del intermedio octatriénico **106**.

Éste, al carecer de grupo metoxilo unido al triple enlace, solo podría evolucionar para formar **107** a través de una reacción electrocíclica. La pérdida de una molécula de CO₂ y la recuperación del fragmento metálico generarían los bifenilos y terfenilos finales **105** (Esquema 45).

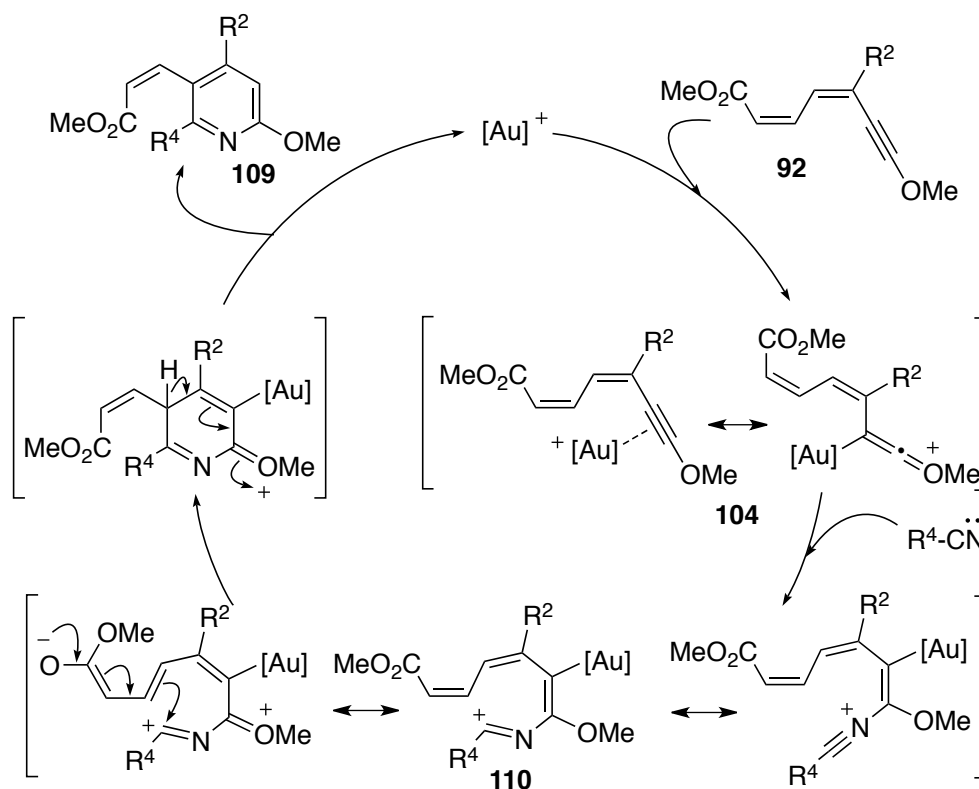
A.2.4. Reacción de ésteres dienínicos **92** con nitrilos.

También se demostrado que estos sistemas polinsaturados son capaces de participar en procesos intermoleculares. Así al enfrentar los derivados ésteres **92** de los sistemas "push-pull" nitrilos, en presencia de un catalizador de oro, se observa la formación de las piridinas **108** a través de un proceso *Hetero-Deshidro-Diels-Alder* (HDDA) (Esquema 46).⁹¹



Esquema 46. Reacción DDA entre ésteres dienínicos **92** y nitrilos.

El mecanismo propuesto para esta reacción comenzaría con la activación del triple enlace del dienino **92** por el catalizador de oro, formando un intermedio **109**, estabilizado por la donación del par de electrones del grupo metoxilo. Este intermedio sufriría un ataque nucleófilo del nitrógeno del nitrilo al carbono activado del triple enlace, dando lugar a un nuevo intermedio **110** que experimentaría el cierre debido a su carácter "push-pull" del dienino. Finalmente la rearomatización y la liberación del fragmento metálico generarían de forma regioselectiva la piridina tetrasustituida observada **109** y se iniciaría un nuevo ciclo catalítico. (Esquema 47).



Esquema 47. Mecanismo propuesto para la reacción DDA entre dieninos y nitrilos.

Esta reacción descrita en nuestro grupo de investigación es el primer caso de una reacción *Hetero-Deshidro-Diels-Alder* (HDDA) catalítica. Además supone el primer ejemplo del uso de oro como catalizador para reacciones DDA, y constituye la base de la investigación que se presenta en esta parte A de la memoria.

A.3. Discusión de resultados.

A.3.1. Objetivos.

En vista del resultado obtenido al hacer reaccionar los sistemas dienínicos "push-pull" **92** con nitrilos en presencia de un catalizador de oro, se planteó como objetivo el desarrollo de nuevos procesos HDDA en los que intervengan otros sistemas insaturados como eninófilos, tales como aldehídos **111**, iminas **112**, sililiminas **113**, (*E*)-estirilpirrolidina **114** o acetilenos ricos **115** (Figura 5). Los resultados obtenidos se muestran en los siguientes apartados.

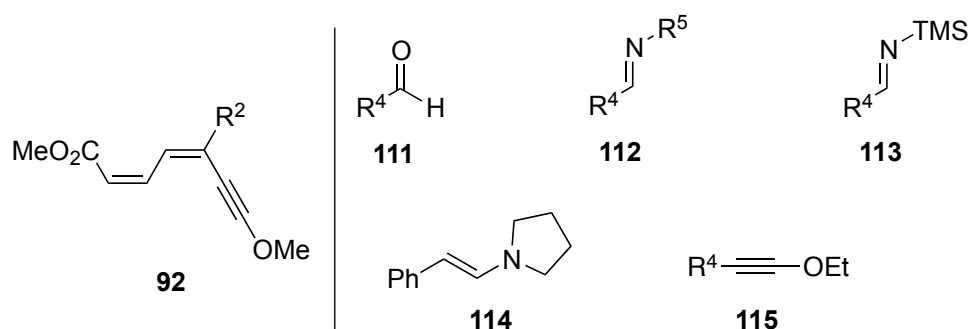
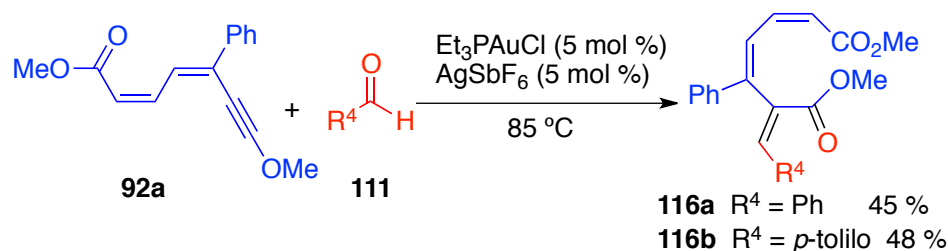


Figura 5. Dienino y eninófilos empleados en esta memoria.

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

En primer lugar se decidió someter al sistema dienínico modelo **92a** con aldehídos aromáticos **111** a las mismas condiciones de reacción (sistema catalítico, estequiometría, temperatura y disolvente) empleadas con los síntesis de piridinas **108**⁹¹ (A.2.4 *pág.* 28), y simultáneamente se realizó el otro experimento utilizando el propio aldehído como disolvente y manteniendo el resto de condiciones inalteradas pero. En ambos casos la reacción evolucionó hacia los productos de adición de cadena abierta **116** (Esquema **48**), que se aislaron como únicos diastereoisómeros y con mejores rendimientos cuando el disolvente empleado fue el propio aldehído.



Esquema 48. Reacción del dienino **92a** con aldehídos aromáticos.

La estructura de los productos **116** ha sido determinada por experimentos de RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC), llevados a cabo con el producto **116b**. Un análisis más detallado de los productos de reacción pone de manifiesto que en este proceso formalmente se ha perdido la componente π del triple enlace y se ha roto el doble enlace del aldehído; por otra parte, se han formado dos nuevos dobles enlaces: uno C–C y otro C–O.

La disposición *Z* de los dobles enlaces ha sido comprobada mediante un experimento NOESY (Figura 6). En este experimento se ha observado que el protón, procedente del aldehído, que tiene un desplazamiento químico $\delta = 8.43$ ppm, experimenta nOe con el protón a $\delta = 7.86$ ppm perteneciente al anillo de fenilo procedente del dienino. Este hecho corrobora la disposición *Z* del nuevo enlace formado.

La estereoquímica del resto de los dobles enlaces también ha sido determinada mediante experimentos NOESY. Así el protón a $\delta = 7.86$ ppm presenta nOe con el protón a $\delta = 8.91$ ppm, éste a su vez con el situado a $\delta = 6.92$ ppm y éste con el de $\delta = 5.66$ ppm. Se puede deducir, por tanto, que en los ésteres triénicos **116** sintetizados todos los dobles enlaces se encuentran en disposición *Z* (Figura 6).

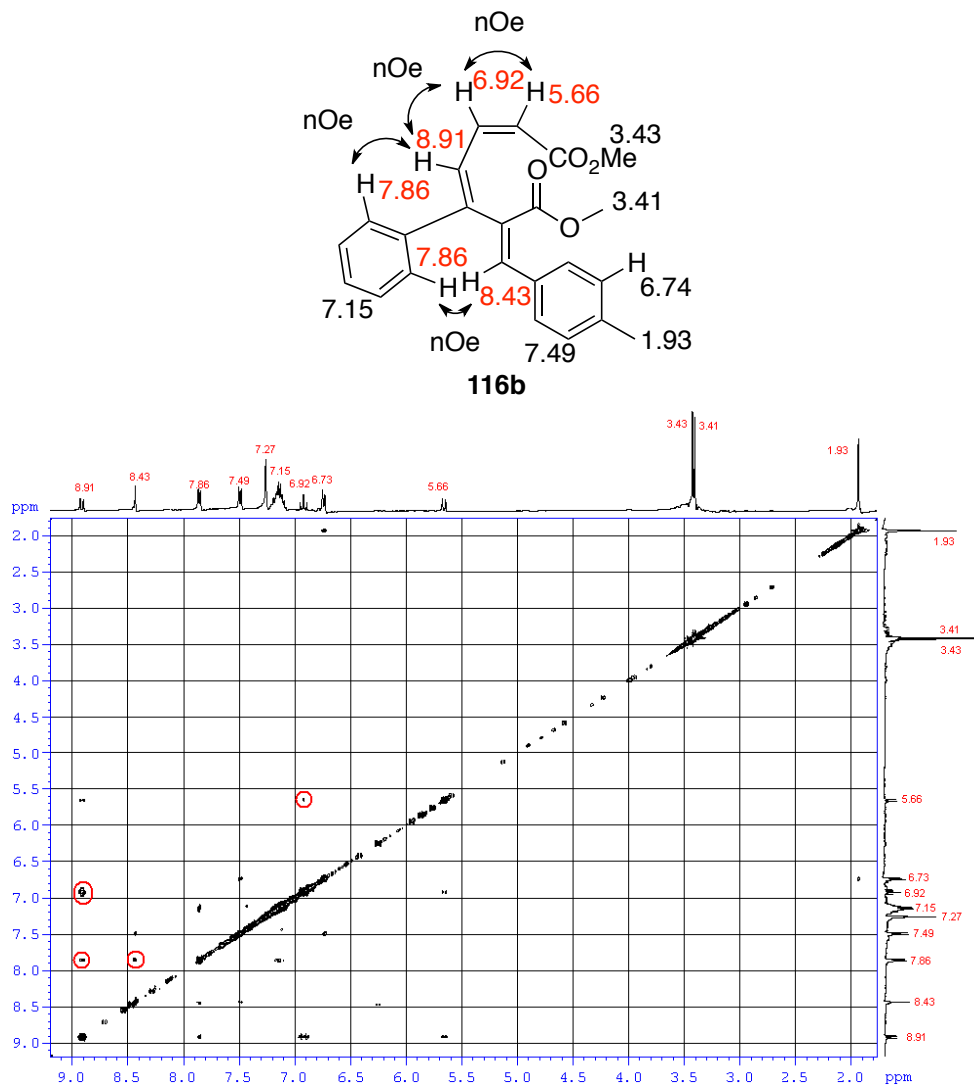
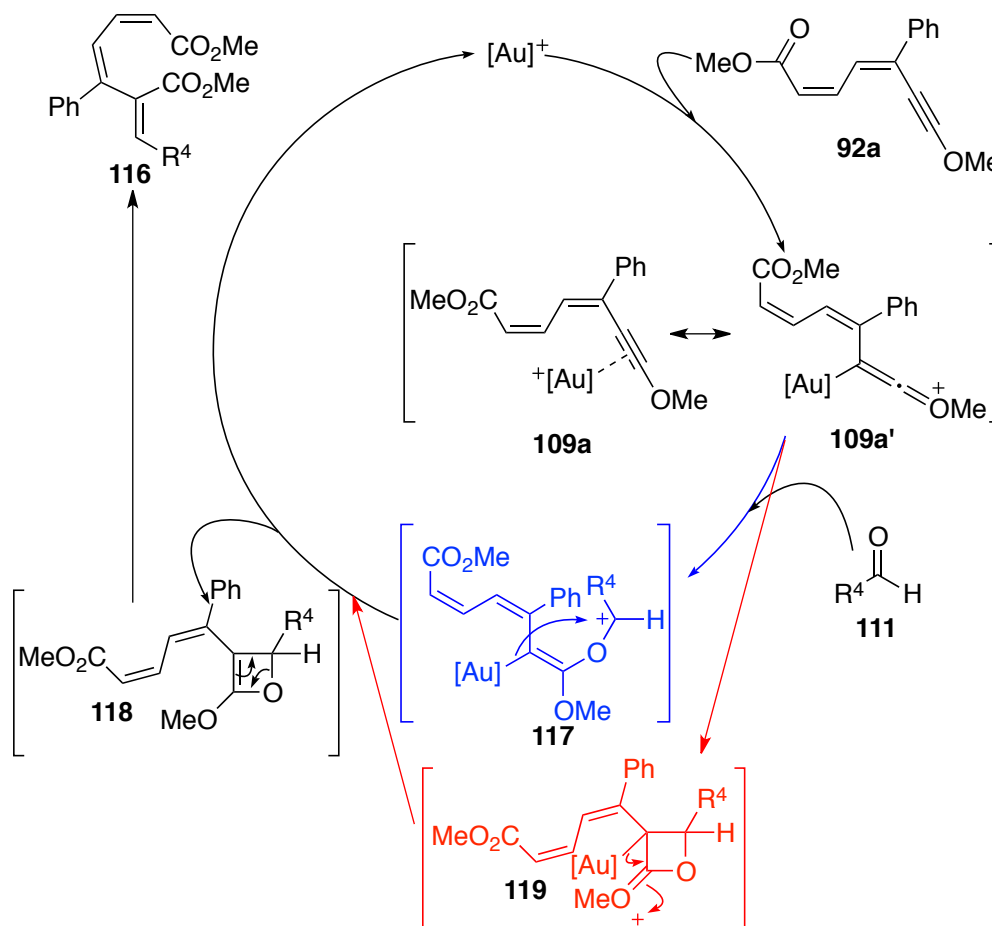


Figura 6. Espectro NOESY del producto **116b**.

Al igual que en la reacción con nitrilos el mecanismo comenzaría con la activación del triple enlace del sistema "push-pull" **92a** por el catalizador de oro. Posteriormente tendría lugar un ataque nucleófilo del aldehído **111** a la posición activada del triple enlace dando lugar a un intermedio catiónico **117**. La pérdida del fragmento metálico promovería una reacción de ciclación formándose un oxaciclobuteno **118**. Éste evolucionaría a través de una

reacción retro [2+2], que tras una isomerización a la forma *s-cis* conduciría a los productos finales **116** (Esquema 49). Un mecanismo alternativo implicaría una reacción [2+2] sobre el intermedio **109a'**, dando lugar a la especie oxaciclobutano **119**, que tras posterior pérdida del fragmento metálico generaría también el producto final.



Esquema 49. Mecanismo propuesto para la reacción del dienino **92a** con aldehídos aromáticos **111**.

La apertura del oxaciclobuteno **118** es probablemente el paso responsable de la estereoquímica *Z* del nuevo doble enlace formado. En este paso el resto R^4 podría colocarse en una disposición *anti* con respecto al resto

voluminoso que proviene del sistema “push-pull”. Cuando se produce la apertura, el doble enlace del oxaciclobuteno **118** solo tiene un carácter parcial y podría perder parte de su rigidez, permitiendo a los restos colocarse en esta disposición y originando así la estereoquímica *Z* (Figura 7).

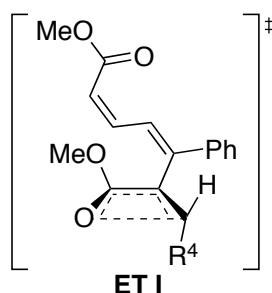
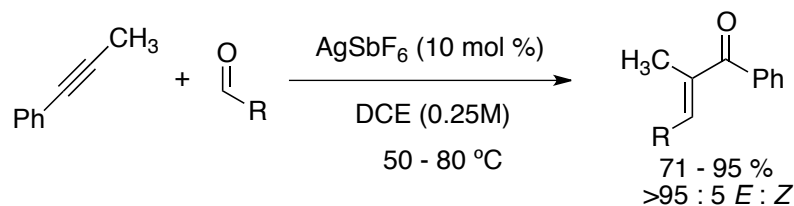


Figura 7. Estado de transición propuesto para la apertura del oxaciclobuteno **118**.

Este tipo de reactividad entre aldehídos y acetilenos ya era conocida en la literatura usando diferentes catalizadores.¹⁶² Por ejemplo, la reacción entre acetilenos y aldehídos, catalizada por AgSbF₆, conduce de forma *diastereo-* y *regio-*selectiva a cetonas α,β -insaturadas con configuración *E* con rendimientos de buenos a excelentes (Esquema **50**).^{35h}

¹⁶² Au (I): [a] L.-P. Liu, D. Malhotra, Z. Jin, R. S. Paton, K. N. Houk, G. B. Hammond *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10690. [b] T. Jin, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3137. Fe (III): [c] T. Xu, Q. Yang, D. Li, J. Dong, Z. Yu, Y. Li, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9264. TFA (no catalítico): [d] C. González-Rodríguez, L. Escalante, J. A. Varela, L. Castedo, C. Saá, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1531. TfOH: [e] T. Jin, Fan Yang, C. Liu, Y. Yamamoto *Chem. Commun.* **2009**, *45*, 3533. Amberlyst 15®: [f] J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, P. Vishnumurthy *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4498. SbF₅: [g] A. Saito, M. Umakoshi, N. Yagyu, Y. Hanzawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1783. AgSbF₆: [h] J. U. Rhee, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2493. YbOTf: [i] M. Curini, F. Epifano, F. Maltese, O. Rosati, *Synlett* **2003**, *4*, 552.



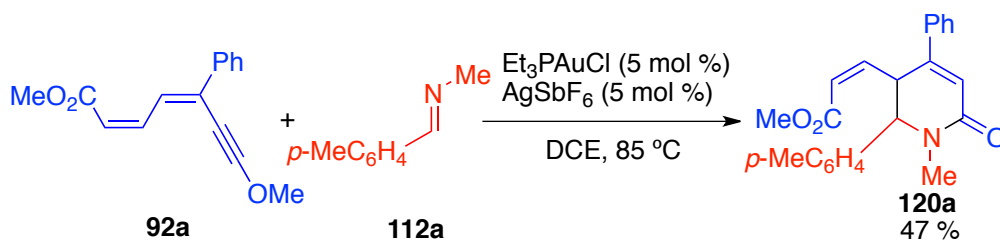
Esquema 50. Reacción entre acetilenos y aldehídos catalizada por plata.

La reacción entre dieninos “push-pull” **92** y aldehídos que es complementaria en cuanto a la configuración del doble enlace formado, pues los productos de reacción tienen configuración *Z*, continúa en desarrollo en nuestro grupo de investigación. Simultáneamente se ha estudiado la reacción entre los sistemas dienínicos **92** con iminas, cuyos resultados se presentan en el siguiente apartado.

A.3.3. Reactividad de dieninos “push-pull” con aldiminas.

A.3.3.1. Descripción de la reacción.

Cuando se utilizó la aldimina **112a** como eninófilo frente al sistema dienínico **92a**, en presencia del mismo sistema catalítico y condiciones de reacción empleadas en la reacción con nitrilos, se observó la formación del producto de reacción *Hetero-Deshidro-Diels-Alder*: la dihidropiridona **120a** con rendimiento moderado (Esquema 51). En este proceso, análogo al que tiene lugar con nitrilos, se han formado dos nuevos enlaces, un enlace C–C y un enlace C–N, así como dos nuevos centros estereogénicos.



Esquema 51. Reacción del dienino **92a** con la aldimina **112a**.

Se ha determinado la estructura del producto obtenido **120a** mediante experimentos mono y bidimensionales de RMN. A continuación se reproduce el espectro de protón.

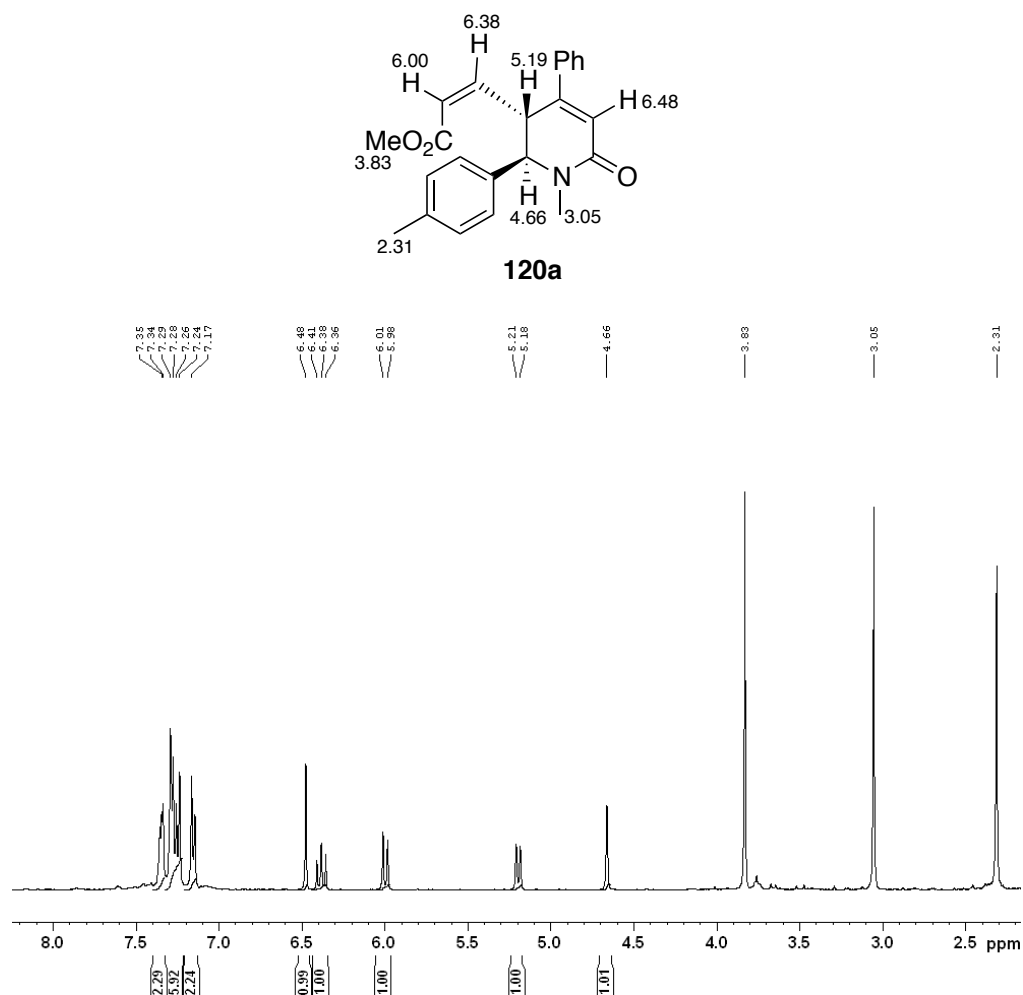


Figura 8. Estructura y espectro de protón 400 MHz. del producto **120a**.

En el espectro ¹H-RMN (Figura 8) se observan tres señales singulete, en la zona de campos más altos, que se corresponden con los tres grupos metilos: $\delta = 2.31$ ppm el del toloilo, $\delta = 3.05$ ppm el unido al nitrógeno y $\delta = 3.83$ ppm del grupo éster, así como la ausencia el grupo metoxilo que estaba unido

al acetileno. A mayor desplazamiento químico tenemos otras dos señales que se asignan a protones alifáticos, un singulete $\delta= 4.66$ ppm y un doblete a $\delta= 5.19$ ppm, que experimenta acoplamiento con el protón a $\delta= 6.38$ ppm; éste último tiene multiplicidad de triplete aparente porque también se acopla con el protón olefínico en posición α al grupo éster ($\delta= 6.00$ ppm, doblete). El protón a $\delta= 6.48$ ppm no tiene protones contiguos y es un singulete. Las señales en la zona de campos más bajos se corresponden con los protones aromáticos de los restos toliilo y fenilo. Por otra parte, cabe destacar el hecho de que los hidrógenos con $\delta= 4.66$ ppm y a $\delta= 5.19$ ppm, que son los que se encuentran en los centros estereogénicos, no se acoplan entre si a pesar de estar situados en posiciones contiguas; esto sólo puede ser debido a que estos hidrógenos formen un ángulo diedro de 90° .

Es preciso comentar que el anillo de dihidropiridona, que contiene tres átomos con hibridación sp^2 , estaría ligeramente plegado y podría adoptar una conformación de tipo pseudo-silla.

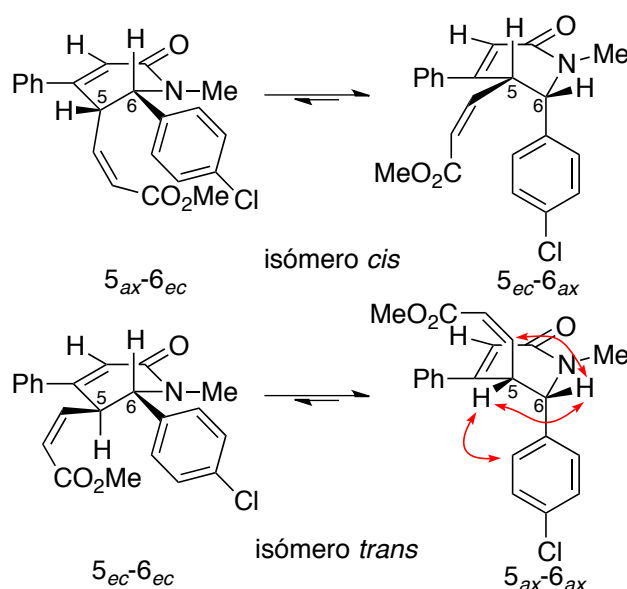


Figura 9. Determinación de la configuración relativa y de la conformación *trans*-Diaxial por estudios nOe de **120b**. Las interacciones nOe relevantes están indicadas con flechas rojas.

Han sido necesarios experimentos de nOe selectivo para la determinación de la configuración relativa de los centros estereogénicos, debido a que, en principio, ambos isómeros (*cis* y *trans*) podrían tener estos protones formando un ángulo de 90°. En la figura 9 se han representado las dos configuraciones de los dos isómeros del compuesto **120b** con el que se han realizado estudios de nOe selectivo. Uno de ellos, el conformero 5_{ec} - 6_{ec} , podría descartarse pues los protones antes citados no se encuentran formando un ángulo de 90°.

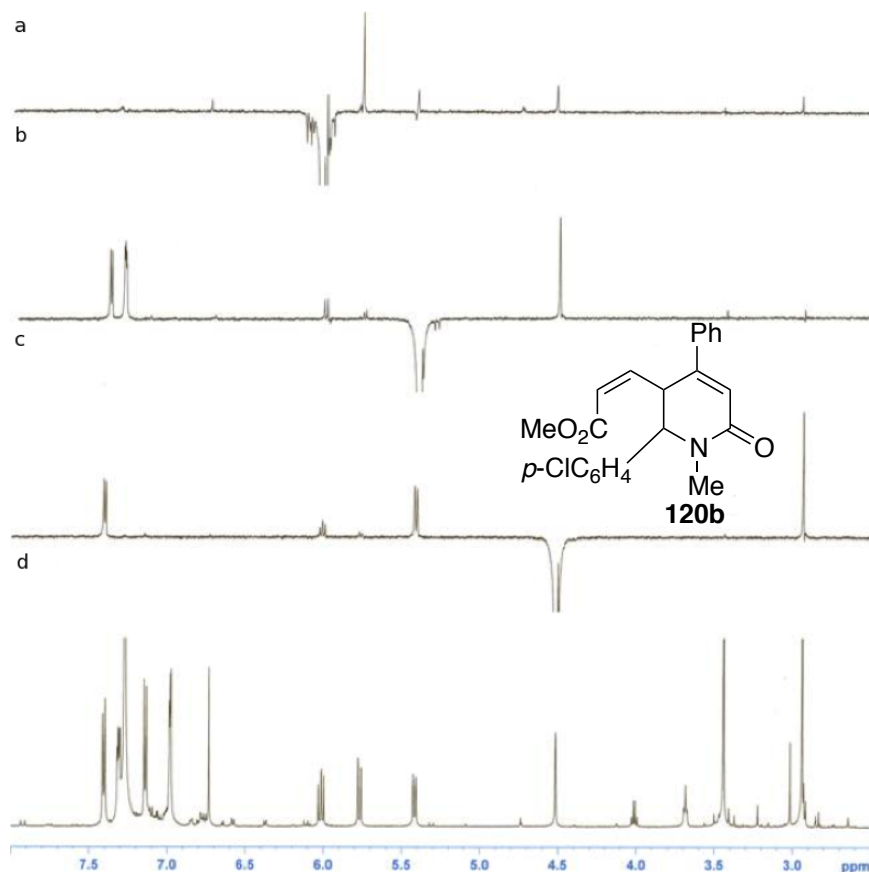


Figura 10. Estudios de nOe selectivo de **120b**.

(Para las asignaciones ^1H ver [pág. 112](#))

Así en los experimentos de nOe selectivo realizados con la dihidropiridona **120b**, (Figura 10), se puede observar que (a) al irradiar el protón $\delta= 6.01$ ppm, en posición β al grupo éster, disminuye notablemente la intensidad en el protón $\delta= 4.51$ ppm de C(6) lo que indica nOe entre ambos átomos; este hecho permite descartar el conformero $5_{ax}-6_{ec}$ (figura 9), por la lejanía que presentan estos dos protones. (b) Un segundo experimento muestra nOe entre el protón $\delta= 5.40$ ppm H(5) y los H *orto* del sustituyente arilo de C(6), lo que permite descartar el conformero $5_{ec}-6_{ax}$. Por otra parte, en el espectro (c) se observan los nOes entre el H con $\delta= 4.51$ ppm de C(6) y el de $\delta= 5.40$ ppm de H(5) que descarta el isómero $5_{ec}-6_{ec}$, también con los H *orto* del sustituyente arilo y, en menor medida con $\delta= 6.01$ ppm. Todos estos experimentos nOe son consistentes con una disposición *trans* $5_{ax}-6_{ax}$ para los sustituyentes en C(5) y C(6) en la piridona **120b**.

Además la constante de acoplamiento $^3J_{H(5)-H(6)}= 0.0$ Hz para **120b** revela que ambos átomos de H se encuentran en disposición ecuatorial mientras que los sustituyentes en C(5) y C(6) adoptan la consecuente orientación *trans*-diaxial (en el apéndice 3 se muestra que para todos los derivados **120** sintetizados esta constante se encuentra entre 0.0 y 1.0 Hz). Como describen *Peters et al*,¹⁶³ este hecho no es sorprendente ya que, en principio, no hay interacciones 1,3-diaxiales en anillos planos.

La disposición relativa de los sustituyentes se ha confirmado inequívocamente mediante experimentos de difracción de rayos-X de monocristal. Éstos se han llevado a cabo con el derivado **120c** que presenta un sustituyente *nitro* en uno de los anillos aromáticos para facilitar su cristalización, la cual se realizó por difusión en mezcla de hexano y diclorometano. En la Figura 11 se observa la disposición relativa *trans* de los sustituyentes en las posiciones 5 y 6 del anillo de 5,6-dihidro-2-piridona.

¹⁶³ [J. Cabrera, T. Hellmuth, R. Peters, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4326.](#)

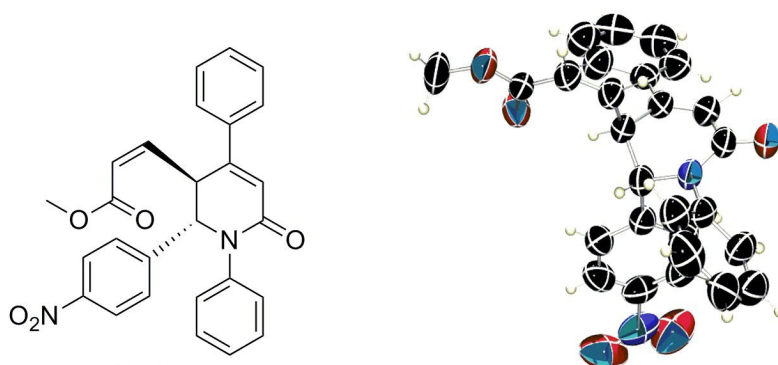


Figura 11. Estructura de rayos-X del compuesto **120c**.

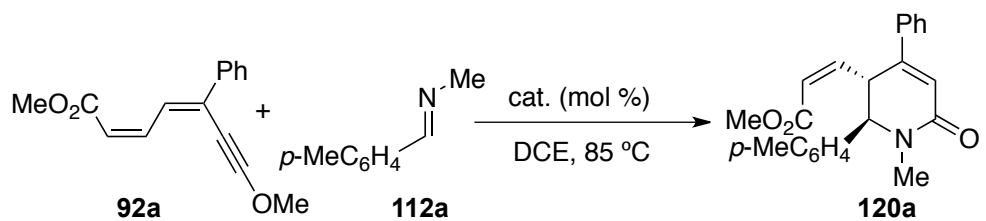
A.3.3.2. Optimización del proceso.

Con el objeto de optimizar las condiciones de reacción, se seleccionó el sistema de referencia compuesto por el dienino **92a** y la (*p*-tolil)metilidenmetanamina **112a**, formada a partir de *p*-tolualdehído y metilamina.

A.3.3.2.1. Catalizador.

En primer lugar se testaron diferentes compuestos derivados de metales de transición como catalizadores (5 mol %), manteniendo el dicloroetano como disolvente y 85 °C como temperatura, por ser las condiciones de temperatura y disolventes óptimas para la reacción análoga HDDA con nitrilos (Tabla 1).

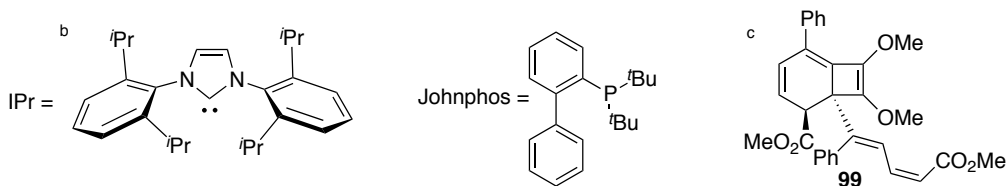
Tabla 1. Estudio del complejo metálico empleado como catalizador.



Entrada	Cat.	Mol %	Rdto. % 120a ^a
1	AuCl ₃	5	39
2	AuCl	5	(20)

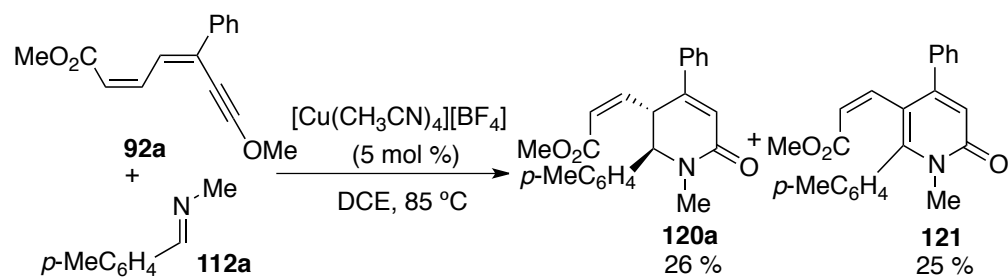
3	AuCIPPh ₃	5	Trazas CG
4	AuCIPEt ₃	5	Trazas CG
5	Au(PPh ₃)NTf ₂	5	(5)
6	JohnphosAuNTf ₂ ^b	5	Trazas CG
7	AuCIPPh ₃	5	Trazas CG
8	IPrAuNTf ₂ ^b	5	Trazas CG
9	AuCl/AgSbF ₆	5	(13)
10	AuCIPPh ₃ /AgSbF ₆	5	(12)
11	AuClIP(<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄) ₃ /AgSbF ₆	5	(14)
12	AuClIP(<i>o</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄) ₃ /AgSbF ₆	5	(12)
13	AuClIP(<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄) ₃ /AgSbF ₆	5	(14)
14	AuCIPEt ₃ /AgSbF ₆	5	43
15	PtCl ₂	5	(10)
16	PtCl ₄	5	(15)
17	PtCl ₂ /AgSbF ₆	5	(23)
18	(COD)PtCl ₂ /AgSbF ₆	5	(11)
19	Pd(PPh ₃) ₄	5	-
20	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	5	-
21	FeCl ₃	5	-
22	[Fe(C ₅ H ₅)CO]I	5	-
23	Ni(PPh ₃)Br ₂	5	22
24	ZnCl ₂	5	(19)
25	AgOTf	5	(19)
26	AgBF ₄	5	39
27	AgSbF ₆	0.5	(12) ^c
28	AgSbF ₆	1	(18) ^c
29	AgSbF ₆	3	(19) ^c
30	AgSbF ₆	5	39
31	AgSbF ₆	10	47

^a Rendimiento del producto aislado; entre paréntesis rendimientos estimados por RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como referencia. ^c Adicionalmente se observa la formación del dímero **99** del dienino como producto secundario en rendimientos sin cuantificar. (Ver sección A.2.2. de los antecedentes generales).



Los resultados recogidos en la tabla 1 muestran que compuestos de Au (I) y Au (III) (entradas 1-14), Pt (II) y Pt (IV) (15-18), Ni (II) (23), Zn (II) (24) y Ag (I) (25-31) son capaces de catalizar la reacción, pero no los compuestos de Pd (0) y Pd (II) (19 y 20), o Fe (II) y Fe (III) (21 y 22) ensayados. Cuando se utilizó AgSbF_6 en cantidades inferiores a 5 mol % (entradas 27, 28 y 29) se observó la disminución del rendimiento de la dihidropiridona **120a** y la formación del producto de dimerización **99** en pequeñas cantidades como producto secundario (ver antecedentes generales sección A.2.2 *pág. 28*); sin embargo, una cantidad superior de ésta mejora el rendimiento (entrada 31). En cuanto a los catalizadores de oro (I), se moduló su reactividad variando el ligando presente en el complejo. Así, se ensayaron fosfinas con sustituyentes dadores (entradas 11 y 12) o atractores (entrada 13), y se obtuvieron menores rendimientos de **120a** que en las condiciones inicialmente probadas (Esquema 51). Los mejores resultados se alcanzaron con el sistema formado por $\text{AuClPEt}_3/\text{AgSbF}_6$, en cantidades de 5 mol % (entrada 14), y con AgSbF_6 (10 mol %) (entrada 31) con rendimientos del 43 y 47 % respectivamente.

La reacción también tuvo lugar con catalizadores de cobre (I); en este caso, se accedió a una mezcla equimolecular de la dihidropiridona **120a** esperada y la piridona **121**, resultante de la aromatización del anillo, con un rendimiento global ligeramente superior (51 %) (Esquema 52).

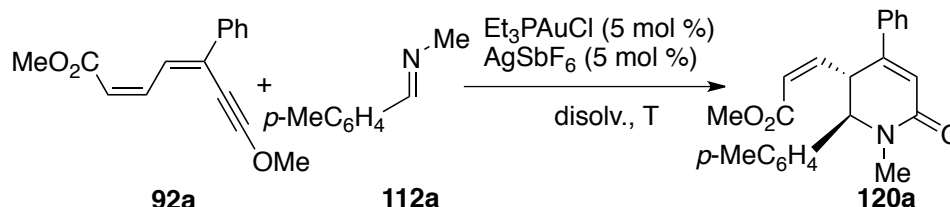


Esquema 52. Reacción entre el dienino **92a** y la aldimina **112a** catalizada por $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4][\text{BF}_4]$

A.3.3.2.2. Disolvente, Temperatura y Estequiometría.

La optimización del disolvente se inició a 85 °C utilizando la combinación Et₃PAuCl / AgSbF₆ (método A). Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Estudio del efecto del disolvente y de la temperatura en la formación de **120a**.



Entrada	div.	T	Rdto. % 120a ^a
1	DCE	85 °C	43
2	THF	85 °C	(15)
3	1,4-dioxano	85 °C	(8)
4	Nitrometano	85 °C	(17)
5	DMF	85 °C	47
6	Tolueno	85 °C	(8)
7	Tolueno	110 °C	(8)
8	MeOH	70 °C	-
9	Hexano	70 °C	(13)
10	DCE	70 °C	20
11	DCE	50 °C	18
12	DCE	110 °C	(20)

^a Rendimientos de producto aislado; los rendimientos que se muestran entre paréntesis se han determinado por RMN, usando AcO^tBu como patrón.

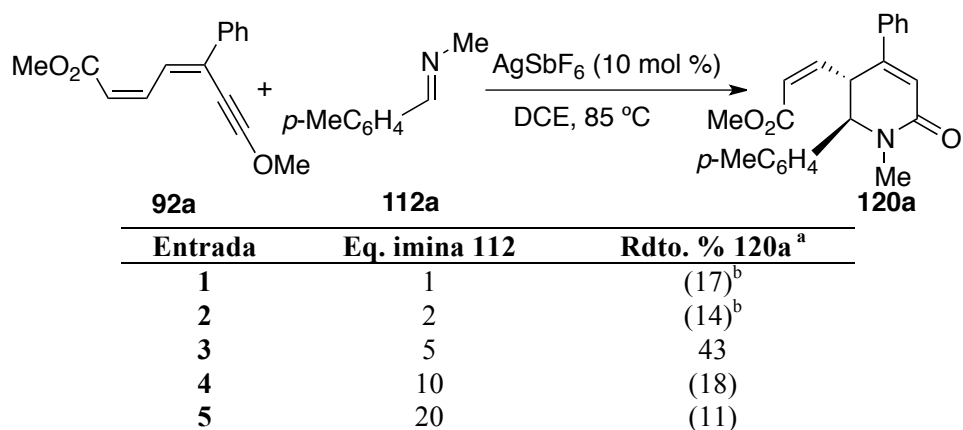
A 85 °C, los mejores resultados se obtuvieron en 1,2-dicloroetano y dimetilformamida (entradas **1** y **5**), mientras que empleando disolventes de tipo éter como THF (entrada **2**) y 1,4-dioxano (entrada **3**) los rendimientos decrecieron considerablemente. También se han probado otros disolventes polares tanto próticos como MeOH (entrada **8**), en el que no se produjo la reacción, (probablemente porque podría competir con la imina como nucleófilo); como no próticos como nitrometano (entrada **4**), con el que no se

obtuvieron mejoras en el rendimiento. Los disolventes no polares como tolueno y hexano tampoco fueron más efectivos (entradas **6**, **7** y **9**).

Por otra parte, se ha observado que los rendimientos empeoran en 1,2-dicloroetano tanto a temperaturas inferiores como superiores a 85 °C (Entradas **10-12**).

También se ha estudiado el efecto que tiene la relación estequiométrica de los reactivos. En este sentido el número óptimo de equivalentes de imina a emplear resultó ser cinco (Tabla **3**, Entrada **3**); con menos equivalentes se observó la formación del dímero del dienino **99** y un descenso del rendimiento de **120a**, mientras que un exceso superior no condujo a ninguna mejora en los rendimientos de la reacción.

Tabla 3. Estudio de la estequiometría de la reacción.



^a Rendimiento de producto aislado; entre paréntesis rendimientos estimados por RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como referencia. ^b Adicionalmente se observa la formación del dímero **99** del dienino **92a** como producto secundario en rendimientos sin cuantificar. (Ver sección **A.2.2.** de los antecedentes generales).

Como conclusión del proceso de optimización las mejores condiciones encontradas son: 5 equivalentes de imina, a 85 °C en DCE ó DMF como disolvente (se eligió DCE por la mayor facilidad a la hora de aislar los productos debido a su punto de ebullición menor) y 5 mol % de Et₃PAuCl y de AgSbF₆ (método A) o 10 mol % de AgSbF₆ (método B).

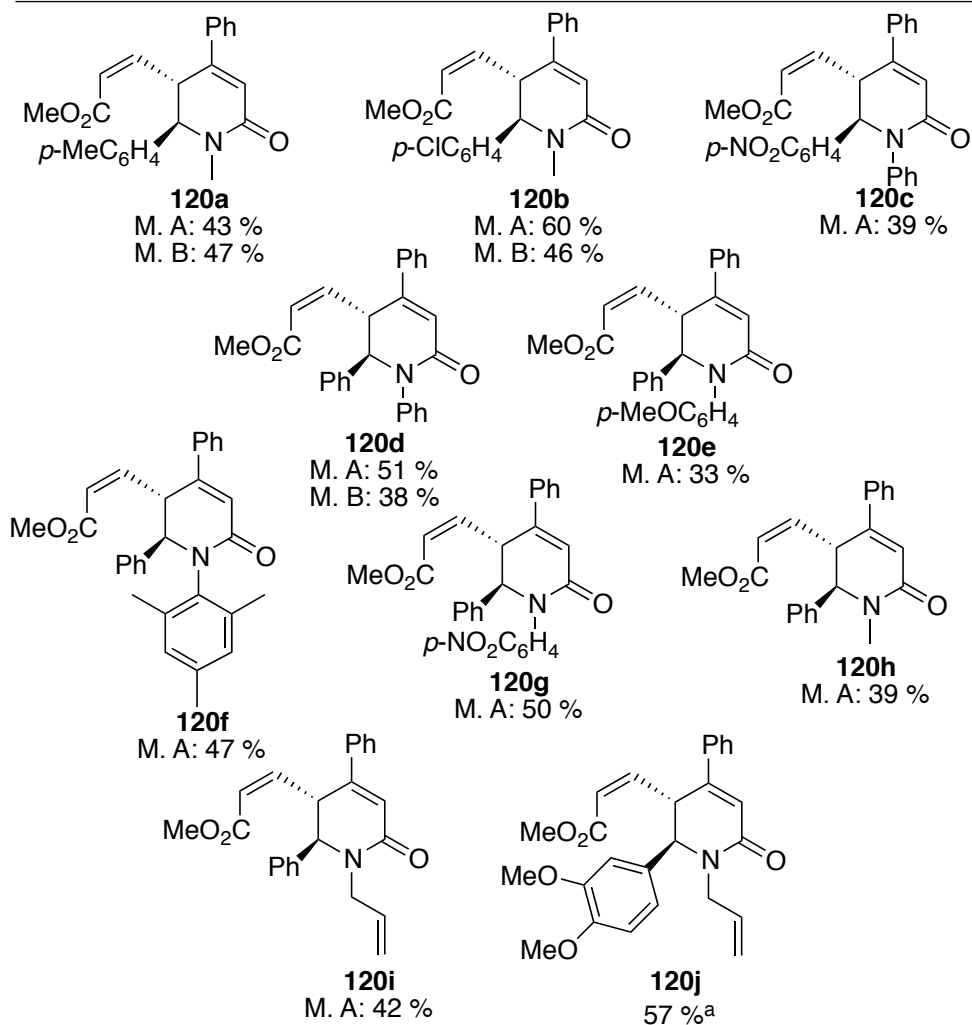
A.3.3.3. Generalización del proceso.

Una vez determinadas las mejores condiciones para la formación de dihidropiridonas **120a** a partir del dienino **92a** y la imina **112a** se comenzó el proceso de generalización, modificando la sustitución en la imina (Esquema **53**).

En todos los casos se obtuvo un único diastereoisómero. Generalmente el método A conduce a mejores rendimientos. Asimismo la reacción es general para todo tipo de iminas aromáticas ($R^4 = Ar$); de este modo se han podido sintetizar dihidropiridonas con sustituyentes aromáticos en el C(6) tanto ricos (**120a** y **120j**), como deficientes en densidad electrónica (**120b** y **120c**) obteniéndose el rendimiento más elevado para la dihidropiridona sustituida con Cl en posición *para* (**120b**). En cuanto al sustituyente situado en el nitrógeno (R^5) se han utilizado restos metilo (**120a**, **120b** y **120h**); alilo (**120i** y **120j**), y arilos que presentan sustituyentes tanto aceptores (**120g**), como dadores (**120e**) de densidad electrónica, observándose mejor rendimiento con el sustituyente aceptor. Cabe destacar que incluso la dihidropiridona *orto*-sustituida **120f** se obtuvo con buen rendimiento. Por otra parte, las dihidropiridonas **120i** y **120j**, que tienen un grupo alilo sobre el átomo de nitrógeno, potencialmente desprotegible, lo que permitiría acceder a dihidropiridonas *N*-no sustituidas.



Método A (M. A): $\text{Et}_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$ (5 mol %)
 Método B (M. B): AgSbF_6 (10 mol %)



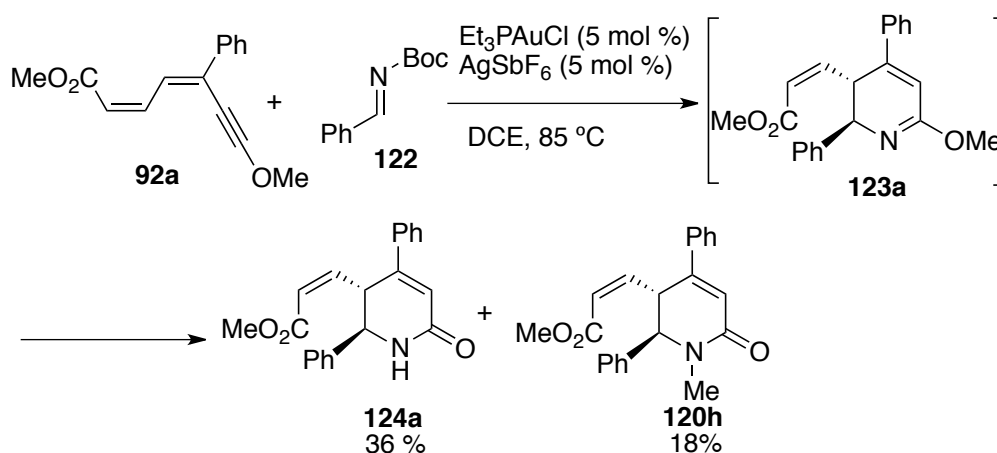
Esquema 53. Generalización del proceso en cuanto a la imina se refiere.

^a Se empleó el método A con una carga de catalizador y sal de plata de 10 mol %.

A.3.4. Reactividad de dieninos “push-pull” con sililiminas.

A.3.4.1. Introducción.

Se pensó que el empleo de iminas con un grupo lábil unido directamente al nitrógeno podría dar lugar a dihidropiridonas *N* no-sustituidas. En un primer intento de acceder a éstas se hizo reaccionar la imina *N*-Boc protegida **122** con el dienino modelo **92a** en las mismas condiciones de reacción del método A y se obtuvieron dos productos en relación 2:1. Uno de ellos, **124a**, es la dihidropiridona resultante después de la hidrólisis del grupo Boc. El otro, **120h**, presenta un metilo unido directamente al N, y es probablemente el resultado de una migración del metilo del grupo metoxilo al átomo de nitrógeno, a través de una tautomería imida-imidato en el intermedio **123a** (Esquema 54).¹⁶⁴

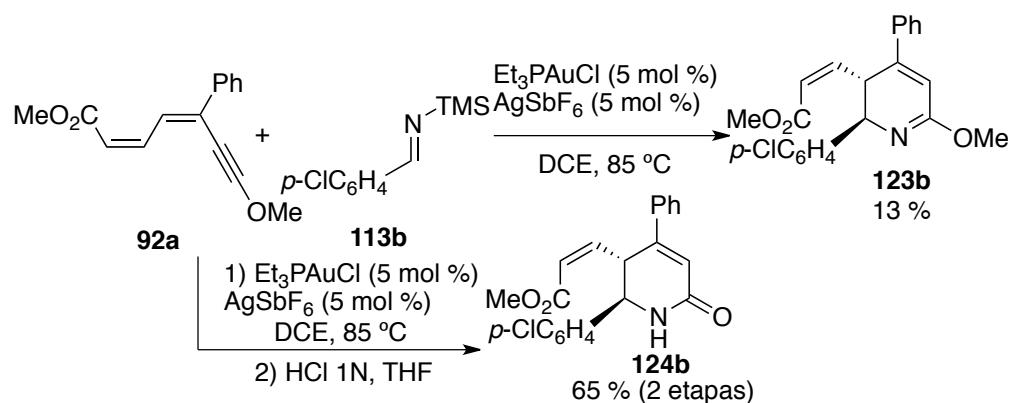


Esquema 54. Reacción utilizando la imina **121** protegida con el grupo Boc.

Por otra parte, la reacción de la sililimina **113b** en presencia del dienino captodativo **92a**, en las condiciones de reacción del método A, da lugar a una reacción *Hetero-Deshidro-Diels-Alder* intermolecular,

¹⁶⁴ H. Li, Y. Wang, W. T. McMillen, A. Chatterjee, J. E. Toth, S. R. Mundla, M. Voss, R. D. Boyer, J. S. Sawyer, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11763.

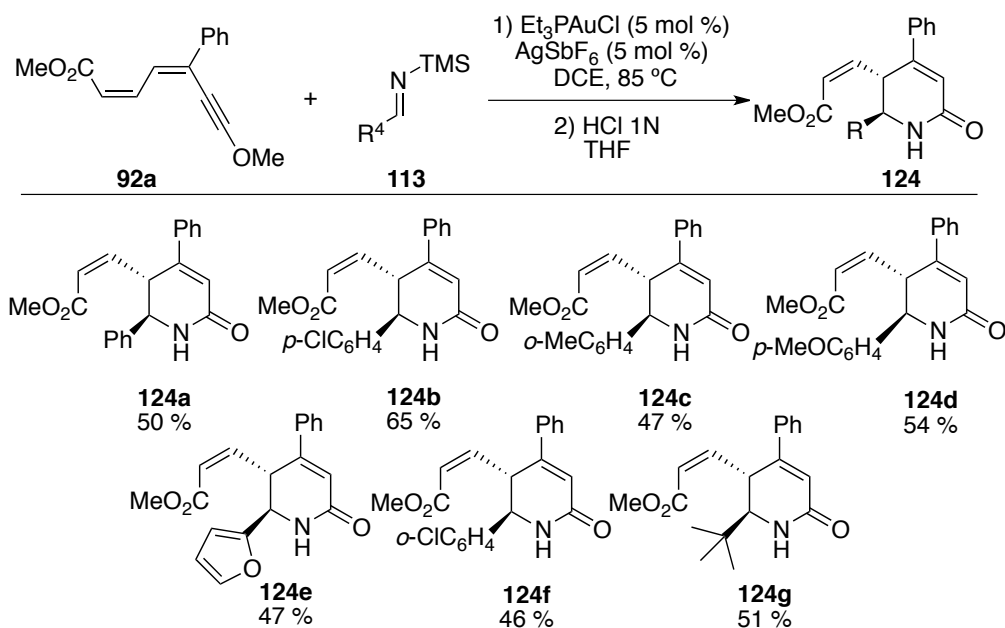
obteniéndose como producto la dihidropiridina **123b** (Esquema 55). Este derivado se obtuvo en bajo rendimiento posiblemente porque su purificación, concretamente su separación del exceso de imina, resultó compleja. Sin embargo, dado que el objetivo era la síntesis de dihidropiridonas *N*-no sustituidas, se optó por hidrolizarlo *in situ*; de esta forma, es posible acceder a la dihidropiridona no sustituida en el nitrógeno **124b** con un 65 % de rendimiento.



Esquema 55. Reacción del dienino **93a** con la sililimina **113b**.

A.3.4.2. Generalización.

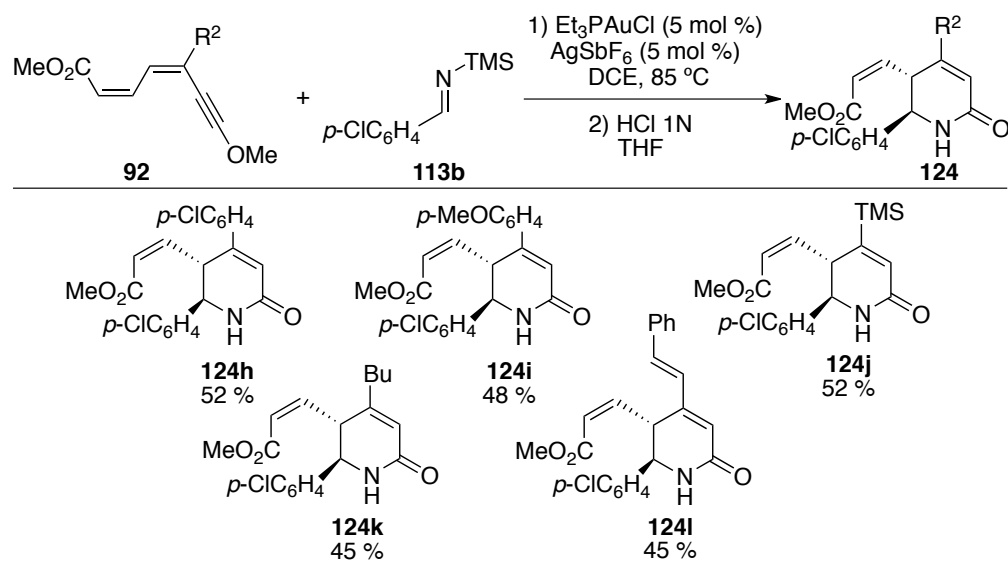
Se ensayaron reacciones con sililiminas **113** conteniendo diferentes restos R⁴ alifáticos y aromáticos, y se obtuvieron los siguientes resultados (Esquema 56).



Esquema 56. Generalidad de la reacción utilizando diferentes sililiminas **113**.

En todos los casos los rendimientos de las dihidropiridonas *N*-no sustituidas obtenidas oscilan entre moderados y buenos. Se puede observar que el más alto, al igual que para aldiminas convencionales, es para aquella dihidropiridona en la que el anillo aromático procedente de la imina está *para*-Cl sustituido (**124b**). Se han obtenido dihidropiridonas que contienen anillos aromáticos con sustituyentes dadores de densidad electrónica (**124d**); y se ha analizado el efecto de la sustitución *orto* (**124c** y **124f**), que en este caso hace disminuir ligeramente los rendimientos. También se han preparado dihidropiridonas que contienen un resto heterocíclico (**124e**) y otro alifático (**124g**). En todos los casos la ciclación tiene lugar de forma completamente regio- y diastereoselectiva.

En este caso también se ha llevado a cabo la generalización variando el resto R^2 que contiene el dienino (Esquema **57**).

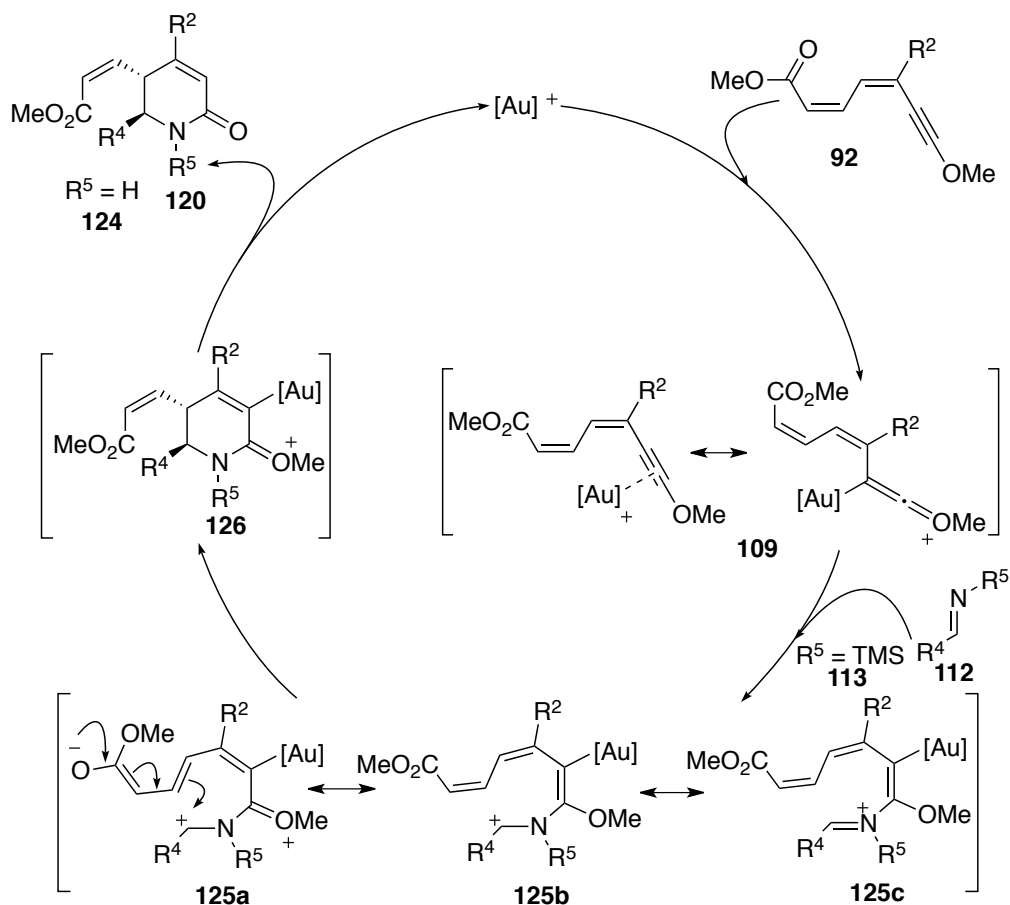


Esquema 57. Generalidad del proceso utilizando diferentes dieninos **93**.

La reacción ha resultado ser general para todos aquellos restos R^2 introducidos en el sistema dienínico. De este modo se puede acceder a dihidropiridonas que en la posición 4 contienen restos aromáticos (**124h**) y (**124i**), alifáticos (**124k**), alquenílicos (**124l**) e incluso TMS (**124j**), susceptible de elaboraciones posteriores. En todos los casos se obtuvieron rendimientos similares a los anteriormente alcanzados (entre el 45 y el 52 %).

A.3.5. Mecanismo.

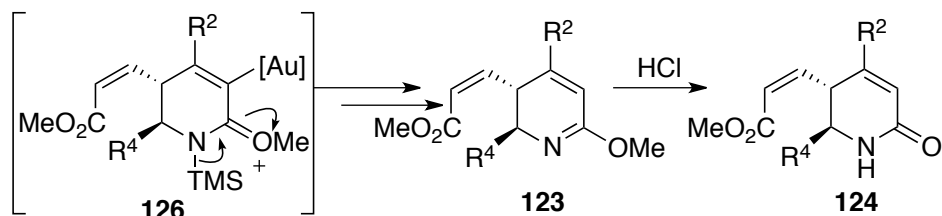
Se propone para esta transformación un mecanismo análogo al postulado en la reacción entre sistemas dienínicos **92** y nitrilos.



Esquema 58. Mecanismo propuesto para la reacción de dieninos con aldiminas

En el caso de la reacción con iminas el intermedio **109** formado por la activación del triple enlace del dienino por el metal, recibiría un ataque nucleófilo de la imina **112** o la sililimina **113** y conduciría a un intermedio triénico que se puede representar como un conjunto de formas resonantes (**125a-c**). Este intermedio evolucionaría mediante un ataque nucleófilo a través de la posición γ al éster sobre el carbono de la imina, produciéndose así la reacción de ciclación y dando lugar a un nuevo intermedio heterocíclico **126**. En el caso en que se utilizan aldiminas **112**, tras etapas de protodesmetalación e hidrólisis se formaría el producto **120** y se regeneraría el catalizador (Esquema 58).

Cuando se utilizan sililiminas **113** como sistemas insaturados, la diferencia principal radica en que el sustituyente R⁵ de la imina es un resto TMS que podría perderse para dar lugar a las dihidropiridinas **123**. Estas dihidropiridinas son relativamente estables; de hecho, se ha aislado el compuesto **123b**. En una etapa posterior de hidrólisis con HCl se generan las NH-dihidropiridonas **124** (Esquema 59).



Esquema 59. Mecanismo propuesto para la pérdida del resto TMS y etapa de hidrólisis para generar las NH-dihidropiridonas **124**.

El paso determinante de la configuración relativa sería la formación del intermedio **126** y la estereoquímica resultante se mantendría hasta el producto final **120** ó **124**. La configuración relativa *trans* podría deberse a la existencia de impedimentos estéricos entre el sustituyente acrilato y el resto R⁴ de la imina en la etapa de ciclación, como puede verse en el estado de transición *cis* **ET IIa**. Así estaría favorecido el estado de transición *trans* **ET IIb** en el que no existen estos impedimentos (Figura 12).

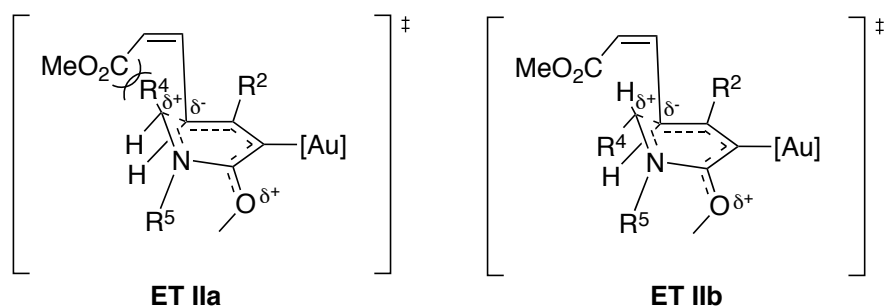
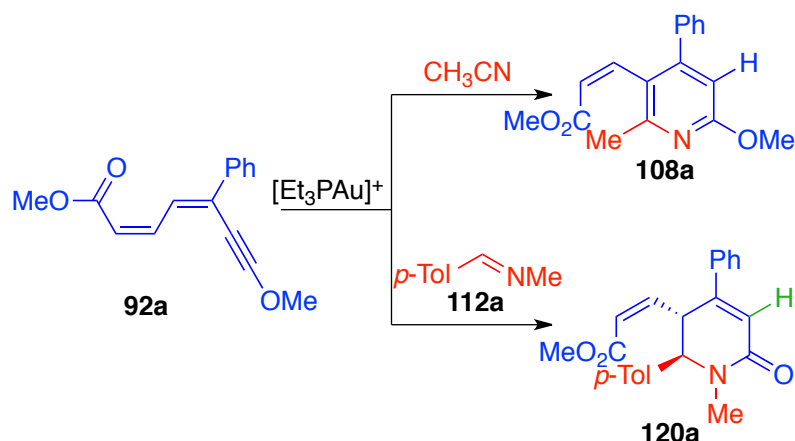


Figura 12. Estados de transición que sugieren la formación del producto *trans*.

En este punto es preciso contrastar los mecanismos propuestos para las reacciones del sistema dienínico **92** con los nitrilos y con las iminas, pues entre ambos existe una sutil pero importante diferencia. Así, mientras que en la reacción con nitrilos se libera un protón en la etapa de aromatización que podría dar lugar a la protodesmetalación (Esquema **47**), en la reacción con iminas sería necesaria una etapa de hidrólisis para que la reacción fuera catalítica. Sobre este aspecto del mecanismo se volverá a insistir más adelante.



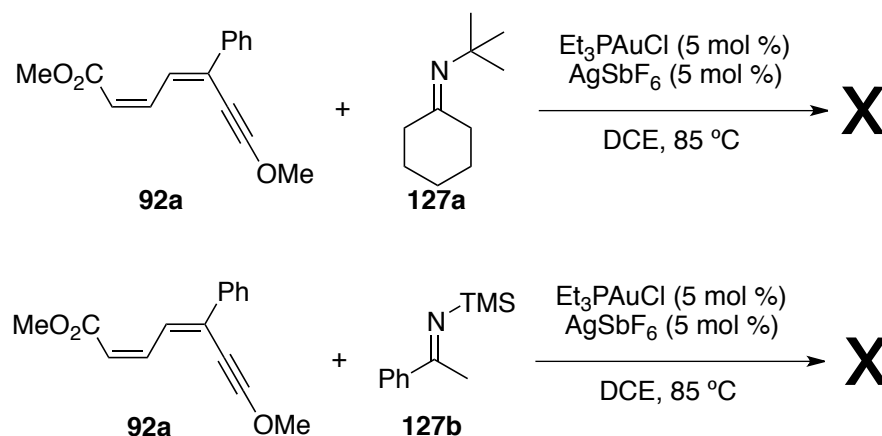
Esquema 60. Esquema general de reactividad del dienino **92a** con acetonitrilo y la imina **112a**.

A.3.6. Otros estudios en la reactividad de dieninos con iminas.

Una vez que se hubo desarrollado el proceso de obtención de dihidropiridonas a través de una reacción HDDA catalizada por oro o plata, entre sistemas dienínicos push-pull **92** y aldiminas, se realizaron estudios adicionales con el doble objetivo de comprender el alcance de la reacción e intentar esclarecer el paso de hidrólisis del mecanismo.

A.3.6.1. Reacción con iminas derivadas de cetonas

En vista de que las iminas derivadas de aldehídos reaccionaban con los dieninos "push-pull" **92** a través de una reacción de cicloadición [4+2] en presencia de catalizadores metálicos, se decidió enfrentarlos a iminas derivadas de cetonas **127** tales como *N*-ciclohexiliden-2-metil-propan-2-amina **127a** y (*E*)-*N*-(1-feniletiliden)-1,1,1-trimetilsililamina **127b** (Esquema 61).



Esquema 61. Reacción del dienino **92a** con cetiminas **127**.

Cuando se utilizaron cetiminas **127**, en las condiciones que resultaron ser las más adecuadas para la reacción con aldiminas, no se obtuvieron productos derivados de un proceso HDDA. En su lugar se observaron mezclas complejas de productos de descomposición del dienino.

A.3.6.2. Estudios con eninos más simples.

De los dos dobles enlaces que posee el dienino "push-pull" aparentemente sólo uno de ellos interviene en la reacción; por este motivo se decidió preparar sistemas enínicos más sencillos para comprobar como se comportaban en las condiciones de reacción (Figura 13).

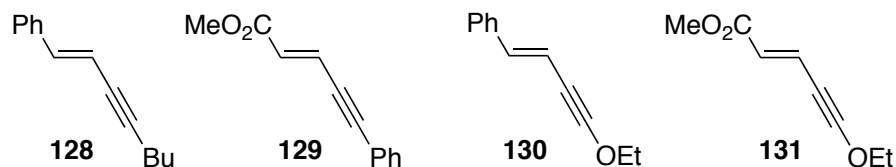


Figura 13. Sistemas enínicos empleados.

Cuando se enfrentaron los eninos recogidos en la figura 13 a la sililimina derivada de benzaldehído **112a** en presencia de Et₃PAuCl / AgSbF₆, no se observó reacción para los eninos **128**, que no posee sustituyentes con efectos electrónico relevantes, y **129** que contiene un sustituyente atractor en el doble enlace. Para los compuestos **130**, que es un enino con un sustituyente dador de densidad electrónica en el triple enlace, y **131** que tiene carácter "push-pull" se observaron trazas de los productos de cicloadición por CG-MS junto con productos de descomposición de los sistemas enínicos.

De estos resultados se pueden extraer dos conclusiones: 1) que es necesaria la presencia de un grupo dador anclado al triple enlace, para que tenga lugar el ataque nucleófilo de la imina sobre el acetileno activado; y 2) que el doble enlace extra que posee el dienino frente a estos sistemas más simples facilita la reacción de alguna forma (posiblemente confiriendo mayor estabilidad al dienino **92**, o a los intermedios de reacción, en comparación con el enino **131**).

A.3.6.3. Estudios mecanísticos.

Como se ha comentado anteriormente en la sección A.3.5. (pág.), la reacción HDDA entre dieninos e iminas podría transcurrir a través de un mecanismo similar al propuesto cuando estos sistemas "push-pull" se enfrentan a nitrilos (Sección A.2.4. pág.).⁹¹ El último paso de este mecanismo es la pérdida del fragmento metálico y la protonación de esa posición, un proceso conocido como protodesmetalación, necesario para que la reacción sea catalítica.

En el caso de la reacción con nitrilos se propone que este proceso ocurriría promovido por la aromatización del sistema, liberando un protón que ocuparía el lugar del oro (Figura 14).

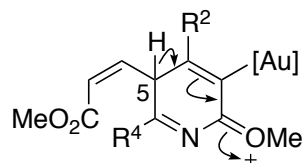
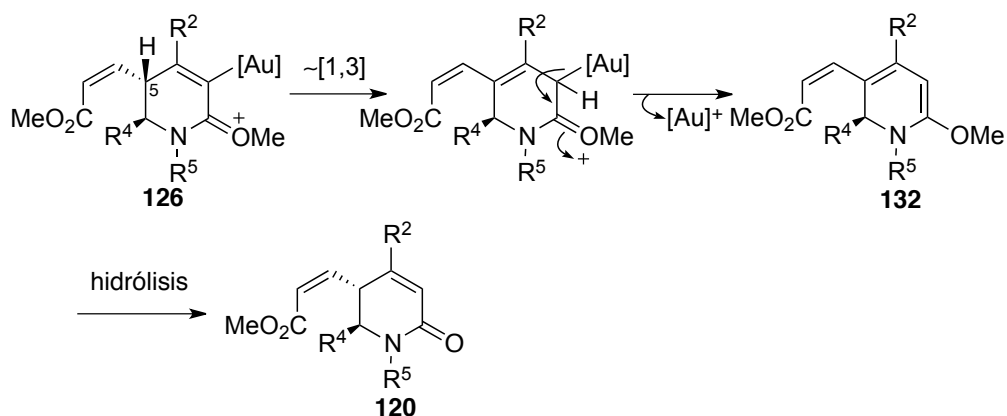


Figura 14. Paso de aromatización en la reacción de síntesis de piridinas.

En el proceso de síntesis de dihidropiridonas descrito en esta memoria en el que intervienen iminas esta etapa de aromatización no tiene lugar y el protón de la posición 5, que contiene el sustituyente acrilato, permanece en la estructura final. Sin embargo, para que la reacción sea catalítica ha de producirse la protodesmetalación. Para intentar esclarecer este paso del mecanismo e intentar mejorar los rendimientos de la reacción, se han llevado a cabo diferentes experimentos de marcaje isotópico y en presencia de distintos aditivos.

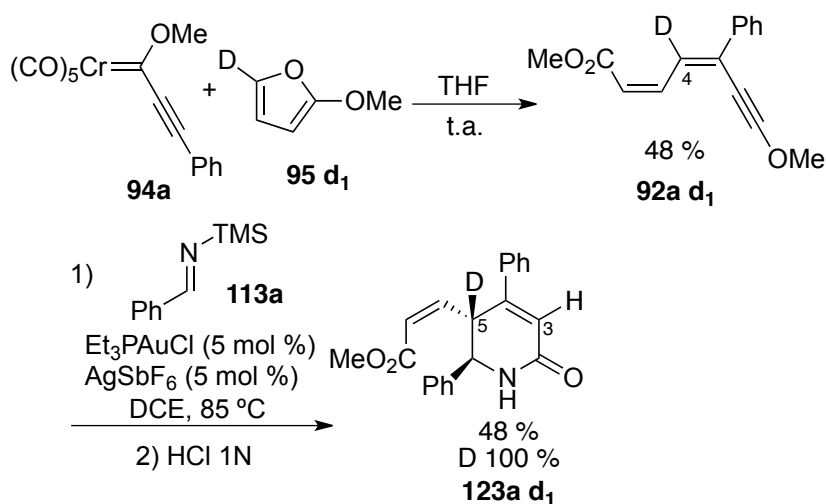
A.3.6.3.1. Marcaje isotópico en el dienino.

El paso de protodesmetalación podría iniciarse por la migración [1,3] del hidrógeno de la posición 5 en el intermedio **126**, en principio prohibida por la simetría orbital, seguida de la pérdida del fragmento metálico para generar el producto **132** que, tras un paso de hidrólisis, conduciría a las dihidropiridonas finales (Esquema **62**). Este mecanismo implicaría además que la hidrólisis sería el paso determinante de la configuración relativa



Esquema 62. Migración [1,3] de hidrógeno y desmetalación.

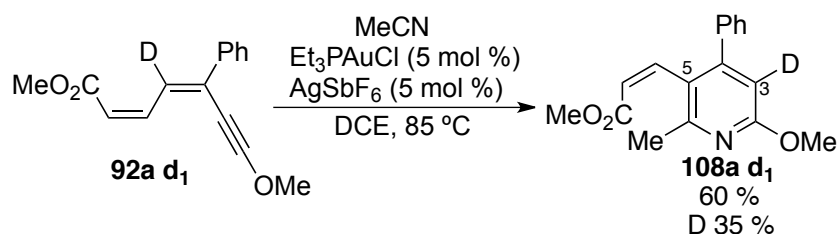
Para comprobar esta hipótesis se decidió preparar el dienino marcado con deuterio en la posición 4, que es aquella implicada en la posible migración. Para ello se llevó a cabo la reacción del alquini-carbeno **94a** con 5-deutero-2-metoxifurano **95 d₁**, que permitió obtener el dienino deuterado **92a d₁** en un 48 % de rendimiento (Esquema 63).



Esquema 63. Síntesis y reacción del dienino marcado con deuterio e iminas.

La reacción de **92a d₁** con la sililimina **113a** en las condiciones habituales (método A), condujo tras la hidrólisis a la formación del producto **123a d₁** con un 100 % de incorporación de deuterio (determinado por RMN) y en un rendimiento similar al del producto sin deutarar. Es de destacar que el deuterio se incorpora única y exclusivamente en la posición 5 de la dihidropiridona, sin rastros de este isótopo en la posición 3. Este hecho parece indicar que la migración [1,3] no tiene lugar y el paso de protodesmetalación debe de ocurrir a través de otro mecanismo.

Sin embargo, cuando se hizo reaccionar el dienino marcado **92a d₁** con acetonitrilo en lugar de sililiminas, se observó a través de RMN cierto grado de incorporación de deuterio (35 %) en la posición 3 de la piridina final **108a d₁** (Esquema 64).

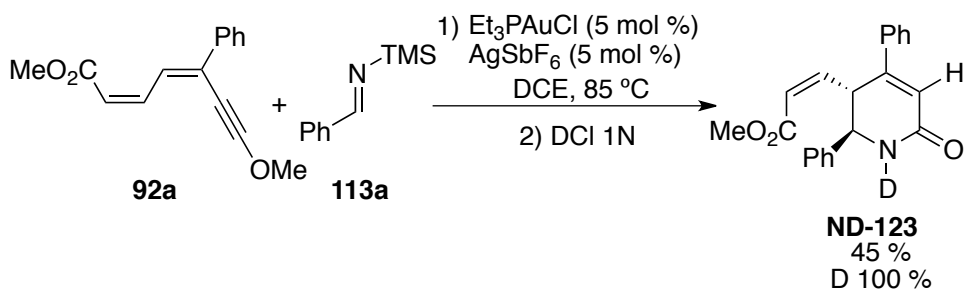


Esquema 64. Reacción del dienino marcado con deuterio y acetonitrilo.

Este resultado constata que en la reacción con nitrilos existe, como se recoge en la propuesta mecanística original, una etapa de aromatización en la que se libera un protón (o deuterio) que luego se incorpora para regenerar la especie catalítica. El hecho de que sólo se observe una incorporación parcial de deuterio de un 35 % pone de manifiesto que no es el único mecanismo a través del cual ocurre la protodesmetalación.

A.3.6.3.2. Hidrólisis con DCl.

También se ha realizado la etapa de hidrólisis con DCl 1N en D₂O para observar si podría existir incorporación de deuterio en este paso (Esquema 65).



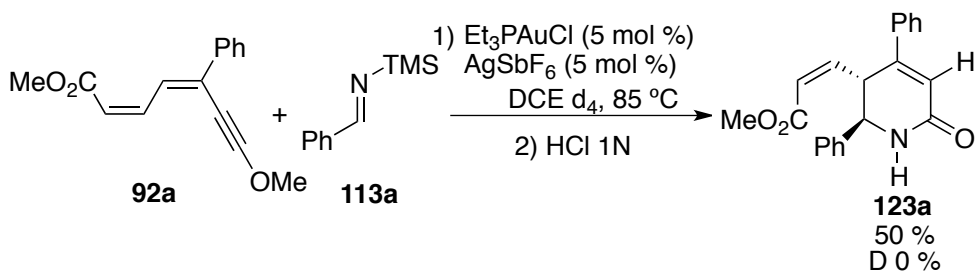
Esquema 65. Hidrólisis con DCl.

Este experimento dio lugar al producto **ND-123a** con un rendimiento similar al obtenido cuando el paso de hidrólisis se realiza con HCl. Utilizando espectroscopía de RMN se ha podido determinar que, como era de esperar en esta hidrólisis, el deuterio se ha incorporado exclusivamente en el átomo de N, lo que impide extraer alguna conclusión adicional acerca del mecanismo.

A.3.6.3.3. *Uso de disolvente deuterado.*

Otra opción, aunque muy poco probable, sería que el átomo de hidrógeno necesario para la protodesmetalación procediera del disolvente de la reacción. Para comprobar o descartar esta suposición se decidió llevar a cabo la reacción utilizando como disolvente DCE deuterado manteniendo el resto de condiciones inalteradas (**Esquema 66**).

Como resultado de este experimento se obtuvo la dihidropiridona **123a** carente de deuterio; por lo tanto se puede afirmar que el disolvente no es la fuente de protones necesaria para la protodesmetalación.

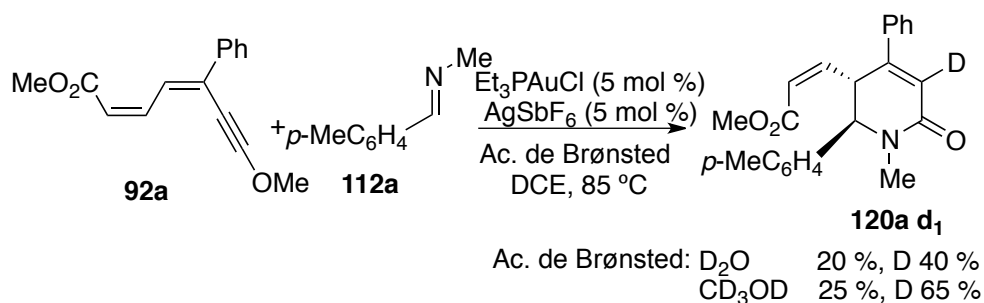


Esquema 66. Reacción en DCE deuterado.

A.3.6.3.4. Uso de ácidos de Brønsted como aditivos.

En vista de que los anteriores experimentos de deuteración no aportaban las claves necesarias para comprender este paso de protodesmetalación, se decidió llevar a cabo la reacción en presencia de ácidos de Brønsted deuterados.

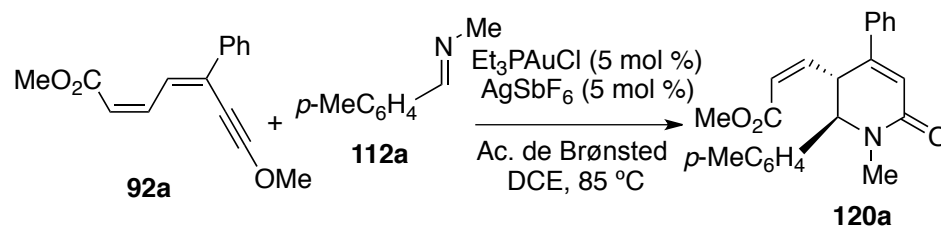
Cuando se realizó la reacción en presencia de 1 equivalente de ácidos de Brønsted como agua y metanol deuterados se observó la incorporación de deuterio en la posición 3 del producto final **120a d₁** (detectado por ¹H RMN), aunque con un descenso significativo del rendimiento de producto aislado (Esquema 67). Esto último puede ser debido a que tanto el agua como el metanol pueden actuar como nucleófilos compitiendo con la imina y dar lugar a productos secundarios.



Esquema 67. Reacción HDDA añadiendo ácidos de Brønsted deuterados.

Por otra parte la incorporación de deuterio en la posición 3 confirma que el protón necesario para la protodesmetalación, y por tanto para que el proceso sea catalítico, podría provenir de una fuente externa.

Se decidió usar otros ácidos de Brønsted menos nucleófilos que pudiesen aportar este protón tratando de incrementar los rendimientos de la reacción. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 4, en la que los ácidos empleados se ordenan atendiendo a un orden decreciente de acidez.

Tabla 4. Ácidos de Brønsted añadidos ordenados por su valor de pK_a en H₂O.

Entrada	Ácido de Brønsted	pK _a H ₂ O ^a	pK _a DMSO ^a	Rdto ^b
1	Na ₂ SO ₄ ·10 H ₂ O 1eq	-	-	0
2	SiO ₂ 1eq	-	-	0
3	HBF ₄ 1eq	-0.4	-	(10)
4	BHT 2eq	12.7	-	21
5	MeOH 2eq	15.5	27.9	27
6	H ₂ O 2eq	15.7	31.2	(17)
7	^t BuOH 1eq	17	29.4	(10)
8	Indeno 2eq	20	20.1	44
9	AcO ^t Bu 2eq	24.5	30.3	36
10	DIPA 1eq	36 ^c	-	(10)
11	Tetrametilciclohexilamina 1eq	37 ^c	-	(19)
12	Tolueno 2eq	41	43	21

^a Datos extraídos de la tabla de pK_a de Evans.¹⁶⁵ ^b Rendimiento de producto aislado; entre paréntesis rendimientos estimados por RMN usando como patrón 1,3,5-trimetoxibenceno. ^c pK_a en THF.

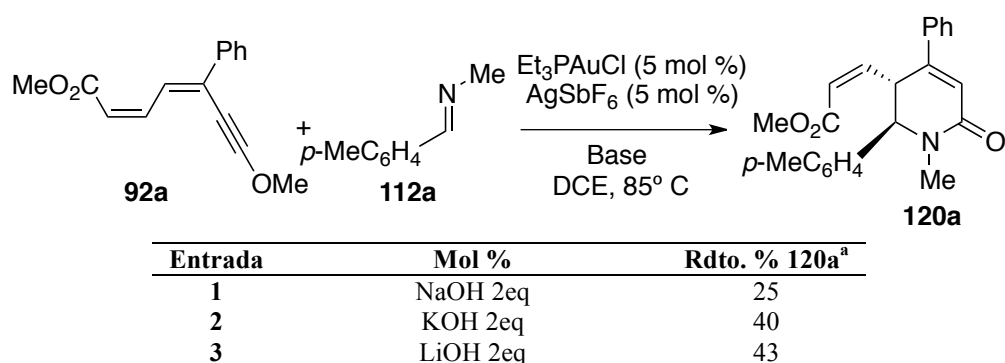
En primer lugar se ensayaron moléculas que poseen agua dentro de su red cristalina con la idea de que esta manera la nucleofilia se viese disminuida frente a la acidez de los hidrógenos, pero la formación de la dihidropiridona no tuvo lugar y se observó la descomposición del dienino (entradas **1** y **2**). También se utilizó un ácido de Brønsted no nucleófilo como HBF₄ (entrada **3**) que condujo a la formación de la dihidropiridona **120a** en bajo rendimiento. Cuando se añadieron alcoholes impedidos como ^tBuOH (entrada **7**) o fenoles como BHT (*tert*-butilhidroxitolueno) (entrada **4**) el proceso también tuvo lugar en bajos rendimientos, incluso menores que cuando se utilizó metanol (entrada **5**). Empleando una sustancia menos ácida como aditivo (AcO^tBu), se

¹⁶⁵ http://evans.harvard.edu/pdf/evans_pka_table.pdf, accedido por última vez el 7 de Diciembre de 2012.

observó una mejora en el rendimiento (entrada **9**). Al añadir indeno al medio se obtuvo el mejor de los rendimientos de la tabla (entrada **8**), equiparable incluso a la reacción en la que no se añaden ácidos de Brønsted. Sin embargo, cuando se añadieron aditivos que tienen valores de pK_a altos los rendimientos volvieron a descender (entradas **10-12**).

Aunque es necesario un protón para que la reacción sea catalítica, la adición de compuestos ácidos en un amplio rango de pK_a no mejora los rendimientos obtenidos en ausencia de los mismos. Por ello, se decidió explorar el empleo de bases como aditivos. Los resultados de estos experimentos se recogen en la tabla **5**.

Tabla 5. Bases adicionadas.



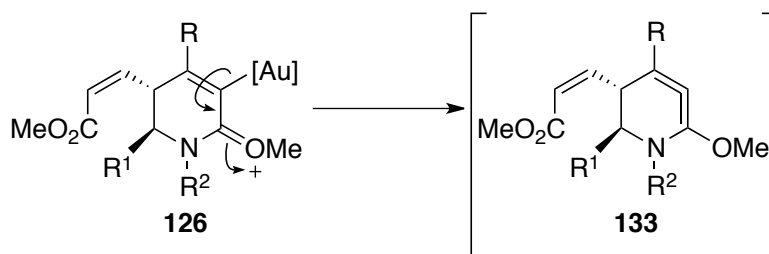
^a Rendimiento de producto aislado.

Los rendimientos alcanzados en los experimentos con bases son generalmente mejores que en el caso de emplear aditivos ácidos y pueden llegar a equipararse con los obtenidos en la reacción sin aditivos, pero en ninguno de los casos se ha conseguido mejorar el rendimiento obtenido en las condiciones óptimas de reacción.

A.3.6.3.5. Conclusiones de los experimentos mecanísticos.

Después de todos estos experimentos realizados para tratar de entender la etapa de protodesmetalación y así intentar incrementar el rendimiento de la reacción, se aventuran tres hipótesis:

- La hipótesis más probable sería aquella en la que el protón necesario para el paso de protodesmetalación y para que la reacción sea catalítica, procediese de agua presente en el medio. Este agua podría proceder de las sales de plata empleadas, que son sustancias altamente higroscópicas, o del disolvente.
- Una alternativa para explicar el paso de protodesmetalación consistiría en que este protón procediera de productos de descomposición del dienino, lo que explicaría también los rendimientos moderados obtenidos para esta transformación. La adición de ácidos no evitaría esta descomposición; más bien parece que la favorece en vista de los rendimientos más bajos obtenidos.
- Una opción mucho menos probable sería que la desmetalación se produjese dando lugar a un intermedio de tipo cumuleno cíclico **133**. Este intermedio podría hidrolizarse durante el "work up" de la reacción, posiblemente en la purificación a través de la cromatografía de columna (Esquema **68**). Sin embargo, esta propuesta parece poco realista pues requeriría que el intermedio **133** fuese estable hasta el momento de su hidrólisis. Aunque estos intermedios han sido propuestos para las reacciones DDA,⁶⁰ no se han encontrado evidencias directas de su existencia: no han sido aislados ni caracterizados.



Esquema **68**. Posible etapa de desmetalación que daría lugar a un cumuleno cíclico.

A.3.6.4. Estudios teóricos de la adición de nitrilos e iminas al sistema dienínico “push-pull”.

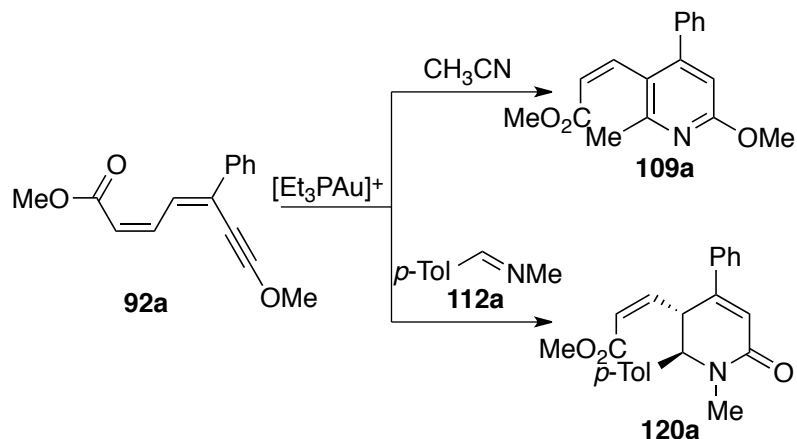
Para tratar de explicar los resultados anteriormente descritos se decidió llevar a cabo un estudio teórico, tanto de la reacción con aldiminas como de la reacción con nitrilos.

El estudio teórico de las reacciones citadas se llevó a cabo mediante el empleo del método del funcional de la densidad electrónica (DFT).¹⁶⁶ Se han empleado el funcional Becke3LYP y la base 6-31G(d), salvo para el oro, con el que se ha utilizado el pseudopotencial LANL2DZ. Los cálculos se llevaron a cabo con el programa *Gaussian09*.¹⁶⁷

Se tomaron como modelos las reacciones del dienino **92a** con acetonitrilo o *N*-metil-*p*-tolilaldimina **112a** (Esquema **69**) respectivamente, catalizadas por el catión [Et₃PAu]⁺, como especie activa del catalizador, para dar lugar a la piridina **109a** o la dihidropiridona **120a**. Los puntos estacionarios localizados en la superficie de energía potencial correspondiente fueron completamente optimizados y caracterizados en cada caso como mínimos o puntos de silla de primer orden (estados de transición) mediante el correspondiente cálculo de frecuencias.

¹⁶⁶ Para una descripción de la metodología teórica empleada, ver: F. Jensen, *Introducción a la Química Computacional*, 2nd Ed., Wiley, **2007**.

¹⁶⁷ M. J. Frisch, *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2010**.



Esquema 69. Esquema general de reactividad del dienino **92a** con acetonitrilo y la imina **112a**.

*A.3.6.4.1. Reacción del enino **92a** con acetonitrilo catalizada por el complejo $[Et_3PAu]^+$.*

La reacción de **92a** con MeCN comienza por la coordinación del complejo de oro al triple enlace formando el intermedio **II** de la Figura 15. Además de la coordinación del complejo de oro al triple enlace, se puede representar una estructura de tipo cumuleno (cetano), con el fragmento de Au enlazado de modo σ a uno de los carbonos del triple enlace. La formación de este intermedio está muy favorecida: $\Delta G = -14.0 \text{ kcal mol}^{-1}$.

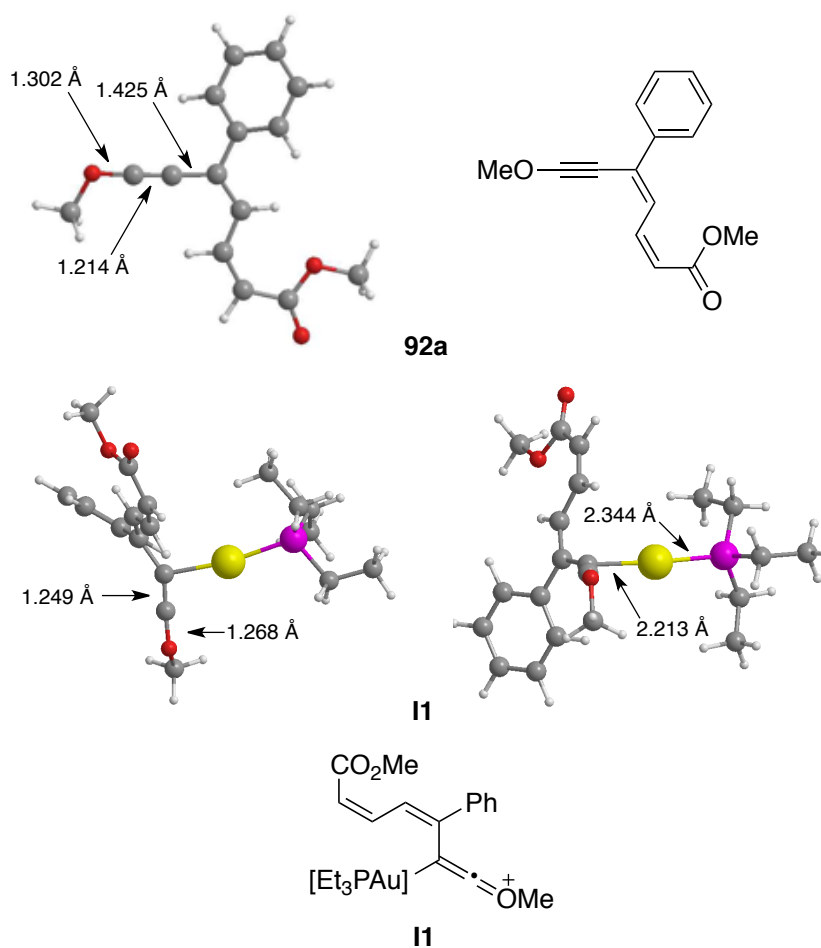
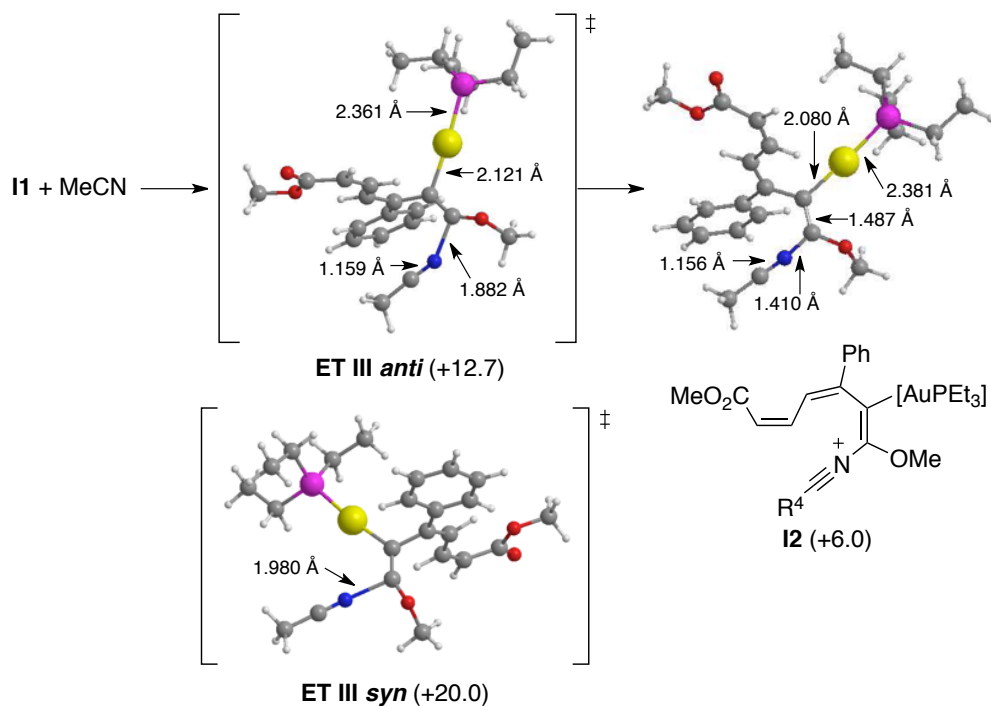


Figura 15. Modelización molecular de **92a** y el intermedio **II**.

Se observa una variación en las distancias de enlace a causa de esta coordinación. Mientras que la distancia C–O disminuye (de 1.302 Å a 1.268 Å) debido a que este enlace adquiere cierto carácter π , la distancia entre los dos átomos de C del triple enlace aumenta (de 1.214 Å a 1.249 Å) por la pérdida de componente π .

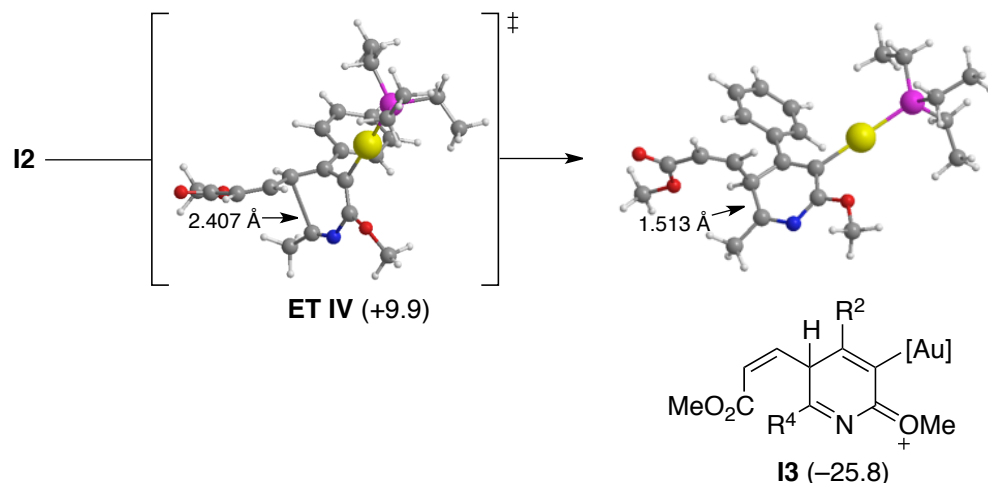
La adición nucleófila de acetonitrilo al intermedio **II** puede tener lugar mediante dos aproximaciones. La primera, a través del estado de transición **ET III-anti** (Esquema 70), en el que el nucleófilo se acerca por el lado

opuesto al fragmento metálico, conduce al intermedio **I2**, en un proceso ligeramente endotérmico ($\Delta G = +6.0$). La segunda que involucra el estado de transición **ET III syn**, con el nitrilo aproximándose por el mismo lado que el átomo de oro, es 7.3 Kcal mol⁻¹ más inestable, por lo que la reacción transcurriría con la aproximación del nitrilo *anti* al complejo de oro.



Esquema 70. Adición nucleófila de acetonitrilo sobre **I1**.

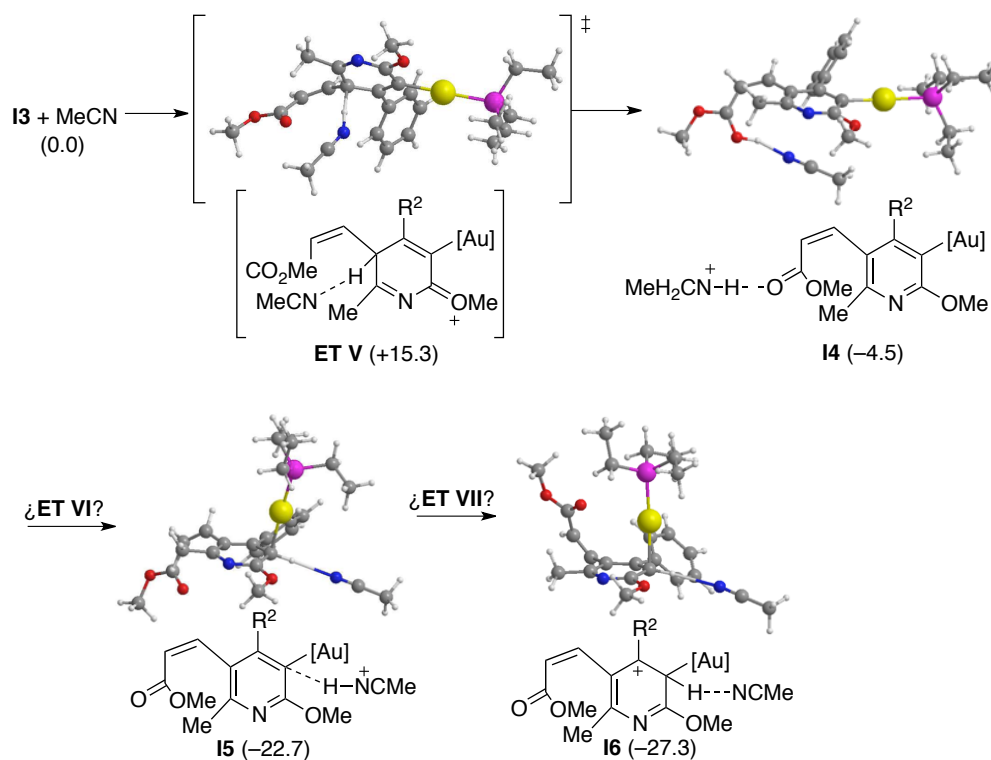
El intermedio **I2** experimenta entonces una ciclación intramolecular a través del estado de transición **ET IV**, en la que el grupo metoxilo actúa como dador y el carbono del nitrilo como aceptor, originándose el intermedio **I3**. Este proceso es fuertemente exotérmico ($\Delta G = -25.8$) (Esquema 71).



Esquema 71. Ciclación del intermedio **I2**.

La aromatización del intermedio **I3** implica formalmente una transposición [1,3] de hidrógeno entre los carbonos α y γ (referidos al átomo de oro), que, presumiblemente estará prohibida de forma concertada por la simetría orbital, e irá seguida de una eliminación del fragmento $[\text{AuPEt}_3]^+$, lo que permitiría el comienzo de un nuevo ciclo catalítico.

Una alternativa plausible a este mecanismo es la participación de una molécula de acetonitrilo como base encargada de la abstracción del protón en la posición γ ("shuttle base"), seguida de la protólisis del enlace C–Au por el ácido conjugado $[\text{Me–CNH}]^+$ resultante de este primer paso. En el Esquema 72 se muestran el estado de transición para la abstracción del hidrógeno en la posición γ y el intermedio formado, **I4** en el que el hidrógeno abstraído está ligado por enlaces de hidrógeno al acetonitrilo y al grupo carbonilo.



Esquema 72. Abstracción del protón en la posición γ y eliminación del fragmento metálico.

La reacción presenta una energía libre de activación de $15.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ y es ligeramente exotérmica, debido probablemente a la formación de una estructura heteroaromática. La evolución del intermedio **I4** implica un proceso de sustitución electrófila aromática sobre la posición 3 del anillo de piridina de **I4**, con formación de un intermedio de adición, **I5**, que finalmente daría lugar a **I6**, por eliminación del fragmento $[\text{AuPEt}_3]^+$, lo que regeneraría al mismo tiempo la especie catalítica.¹⁶⁸

¹⁶⁸ Los estados de transición **ET VI** y **ET VII** están pendientes de localización; la dificultad encontrada para su determinación es debida posiblemente a la gran proximidad energética que presentan con los intermedios de reacción.

Teniendo en cuenta los datos anteriores, es posible generar el perfil de reacción para las secuencias descritas (Figura 16).

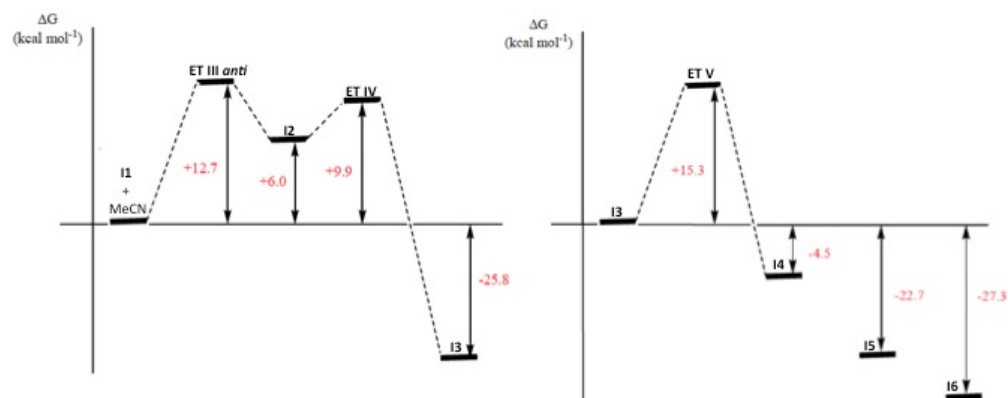


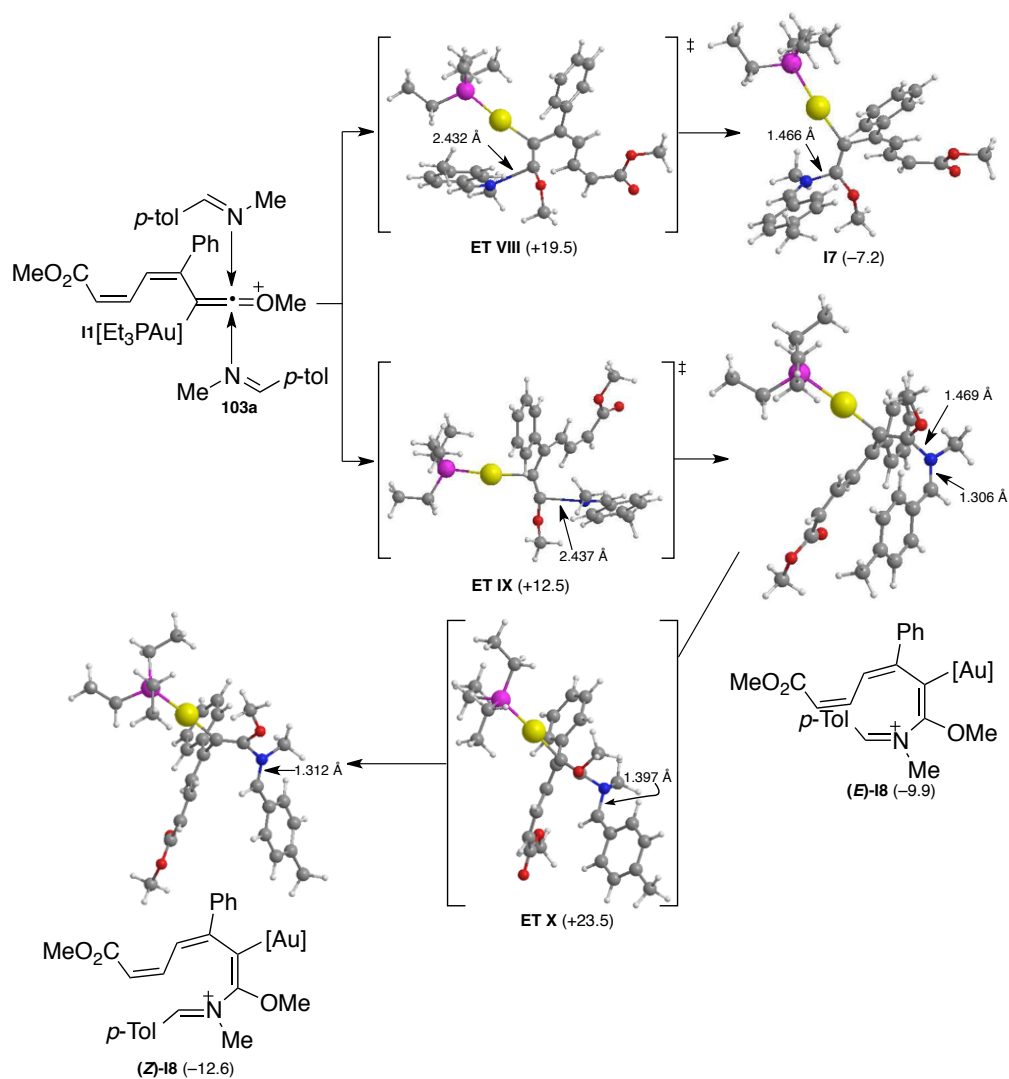
Figura 16. Perfil de la reacción entre el dienino **92a** y acetonitrilo.

Existe una concordancia plena entre el mecanismo establecido teóricamente y el propuesto en la publicación original.⁹¹ La formación del intermedio **I3** es claramente exotérmica y el paso determinante de la velocidad de reacción es la adición del nitrilo al intermedio **I1** a través del estado de transición **ET III**.

A.3.6.4.2. Reacción del dienino **92a** con *N*-metil-*p*-tolilaldimina **112a** catalizada por el complejo $[AuPEt_3]^+$.

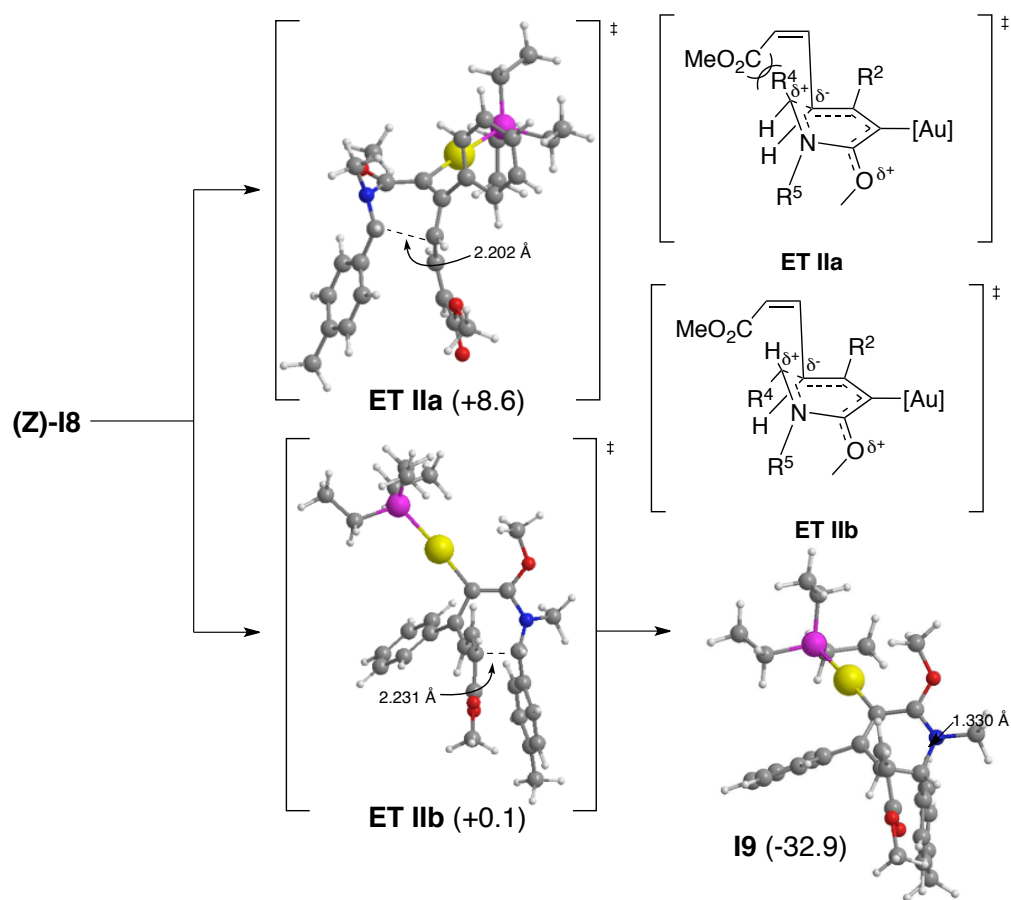
La superficie de energía potencial para la reacción de **92a** con *N*-metil-*p*-tolilaldimina **112a** presenta una elevada analogía con la del proceso descrito en el apartado anterior. Tras la formación del intermedio **I1** tendría lugar la adición nucleófila de la imina **112a** al intermedio catiónico **I1**. Se han estudiado las dos posibles trayectorias de adición del nucleófilo, que pueden conducir a intermedios de diferente estabilidad y con una diferente evolución estereoquímica posterior. En el esquema **73** se muestran los dos estados de transición localizados, **ET VIII** y **ET IX**, así como los intermedios que se originan, **I7** y (*E*)-**I8**. Los cálculos indican que la formación del intermedio (*E*)-**I8**, correspondiente a la adición de la imina por el lado opuesto al átomo de oro, está claramente favorecida tanto cinética ($\Delta G^{ET VIII} = +19.3$ vs.

$\Delta G^{\text{ET VIII}} = +12.5$) como termodinámicamente ($\Delta G = -9.9$ vs. $\Delta G = -7.2$). Por otra parte, el intermedio (**E**)-**I8**, presenta una geometría *E* en el doble enlace C–N y puede experimentar la isomerización al intermedio con geometría *Z*, más estable, (**Z**)-**I8** a través del estado de transición **ET X**. En este estado de transición, la distancia C–N (1.397 Å) se ha incrementado con respecto al intermedio (**E**)-**I8** (1.306 Å), lo que indica un cierto carácter de enlace sencillo.



Esquema 73. Ataque nucleófilo de la imina **103a** e isomerización.

El intermedio **(Z)-I8** puede experimentar entonces una ciclación que conduce a la formación del anillo de seis eslabones presente en el producto final. Se localizaron dos estados de transición para este proceso, **ET IIa** y **ET IIb** (Esquema 74) que ya habían sido propuestos anteriormente (Figura 12), siendo este último el más estable de ambos, y el que conduce al intermedio **I9**, con la misma estereoquímica *trans* que se observa en el producto final **120a**. La mayor estabilidad de **ET IIb** ($\Delta G = +0.1$) respecto a **ET IIa** ($\Delta G = +8.6$), se puede atribuir a la mayor interacción estérica en este último, debida a la disposición *cis* de los grupos aromático y alqueno.



Esquema 74. Ciclación del intermedio **(Z)-I8**.

En el Figura 17 se muestra el perfil de la reacción estudiada. La etapa limitante en esta reacción es la etapa de isomerización del doble enlace de la imina para formar el intermedio (Z)-I8 y que la formación del intermedio I9 esta muy favorecida.

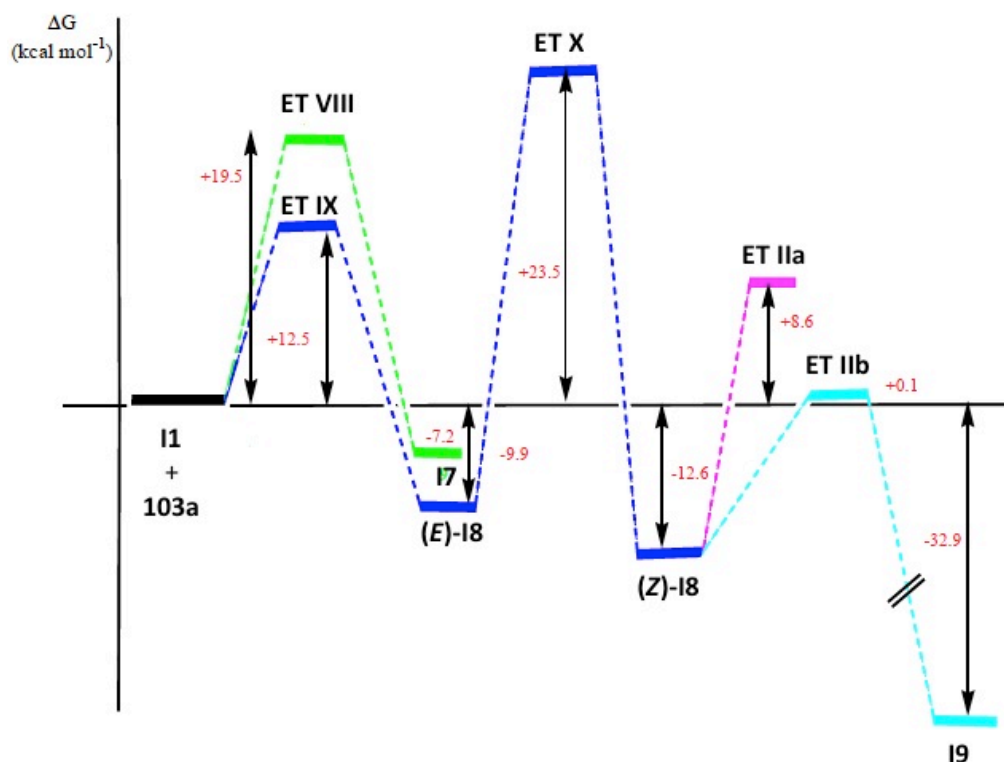


Figura 17. Perfil de la reacción del dienino 92a con la imina 112a.

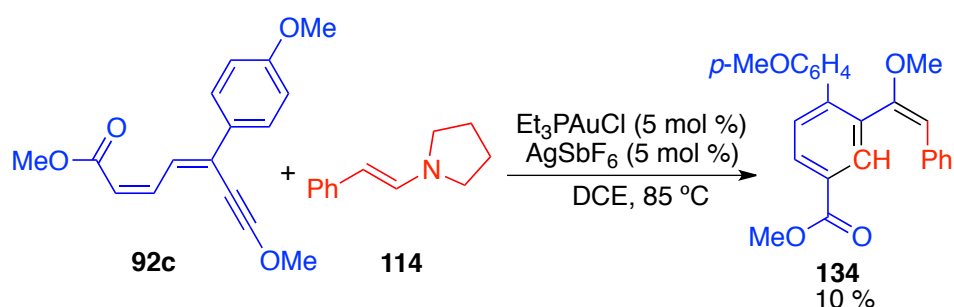
En conclusión los estudios teóricos para la síntesis de dihidropiridonas 120 muestran una gran concordancia con el mecanismo propuesto; actualmente se están completando estos estudios poniendo especial interés en la determinación del paso de protodesmetalación.

A.3.7. Reactividad de dieninos “push-pull” con (*E*)-estirilpirrolidina **114**.

Se ha iniciado el estudio del comportamiento del dienino **92** frente a otros sistemas insaturados. En este apartado se muestran los resultados preliminares al emplear la enamina **114**.

A.3.7.1. Descripción de la reacción.

Dada la facilidad que tienen los dieninos “push-pull” para intervenir en reacciones de cicloadición, se ha enfrentado el sustrato modelo **92c** a la (*E*)-*N*-estirilpirrolidina **114** en presencia de catalizadores metálicos (Esquema **75**).



Esquema **75**. Reacción del dienino **92c** con la enamina **114**.

En las condiciones iniciales, que fueron las mismas que en la generalización de las reacciones con aldiminas (Método A), se obtuvo el estireno polisustituido **134** con un 10 % de rendimiento junto con productos de descomposición del sistema dienínico. La estructura de este compuesto ha sido determinada mediante experimentos de RMN tanto 1D como 2D (COSY, HSQC, HMBC), y se ha utilizado un experimento NOESY para determinar la configuración del nuevo doble enlace formado (Figura **18**).

En el espectro se puede observar un nOe entre el átomo de H olefínico a $\delta = 5.70$ ppm (singlete) y los protones del grupo metoxilo $\delta = 3.69$ ppm (singlete) unido al doble enlace. Esta interacción confirma la configuración *E* del doble enlace formado.

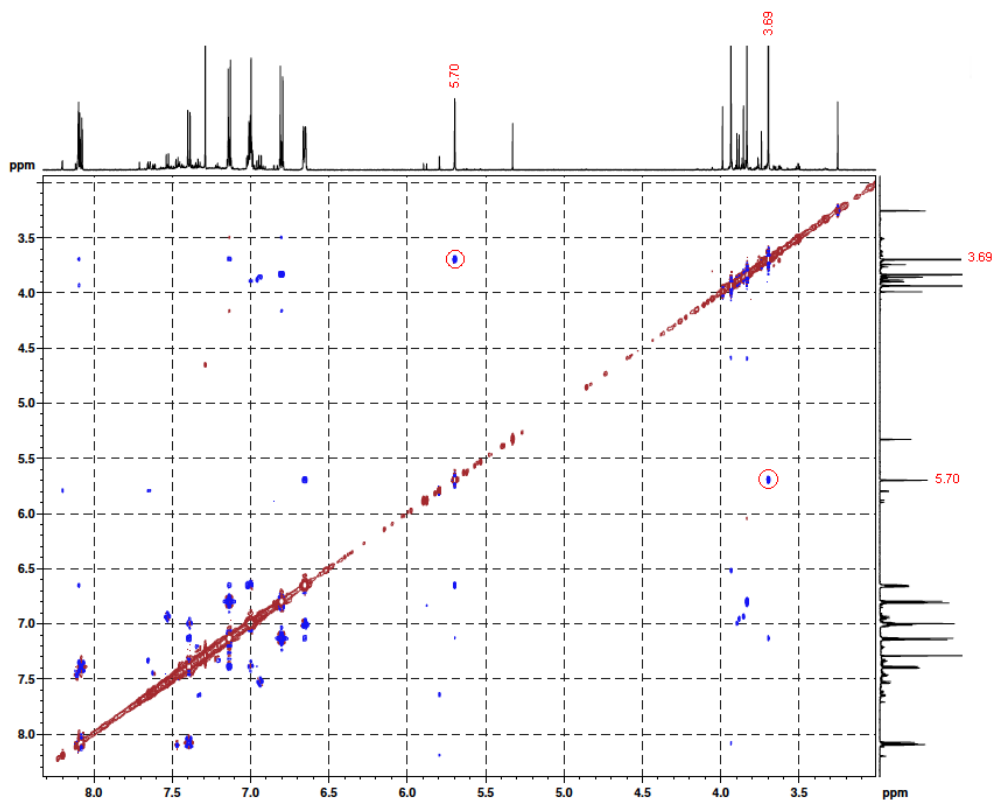
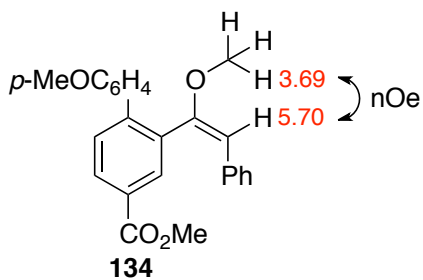


Figura 18. Espectro NOESY del estireno **134**.

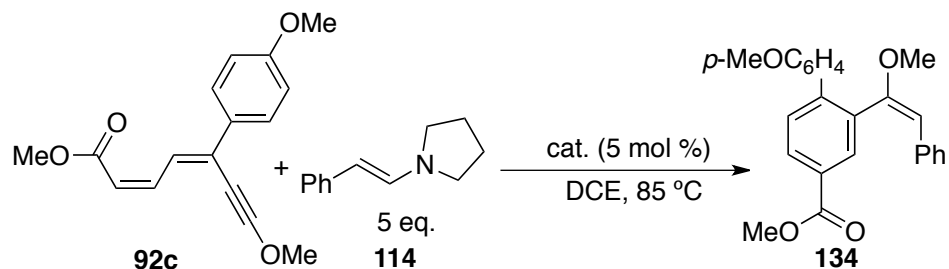
Analizando detalladamente el proceso que ha tenido lugar se puede apreciar una gran reestructuración del esqueleto molecular, en la que se ha perdido el resto nitrogenado de la enamina. Así, formalmente se han roto la componente π del triple enlace del dienino y el doble enlace C-C de la enamina; por otra parte se han formado un nuevo enlace C-C y un enlace

doble C–C que han dado lugar a un anillo de benceno. Además se ha formado otro enlace doble C–C con configuración *E*.

A.3.7.2. Catalizadores empleados.

Hasta el momento de escribir estas líneas únicamente se han analizado el optimización de la reacción los catalizadores indicados en la tabla 6.

Tabla 6. Catalizadores usados en la reacción entre dieninos y enaminas.



Entrada	Cat.	Rdto. ^a % 134
1	AuClPEt ₃ / AgSbF ₆	10
2	-	0
3	AuClPPh ₃	(5)
4	AgSbF ₆	0
5	AuCl ₃	0
6	PtCl ₂ (PPh ₃) ₂	0
7	In(OTf) ₃	0
8	[Pd(CH ₃ CN) ₄][BF ₄]	(12)
9	Cl ₂ Pd(PPh ₃) ₂	28
10	CuCl	15
11	[Cu(CH ₃ CN) ₄][BF ₄]	20

^a Rendimientos de producto aislado; los rendimientos entre paréntesis han sido determinados por RMN usando hexametilbenceno como patrón de referencia.

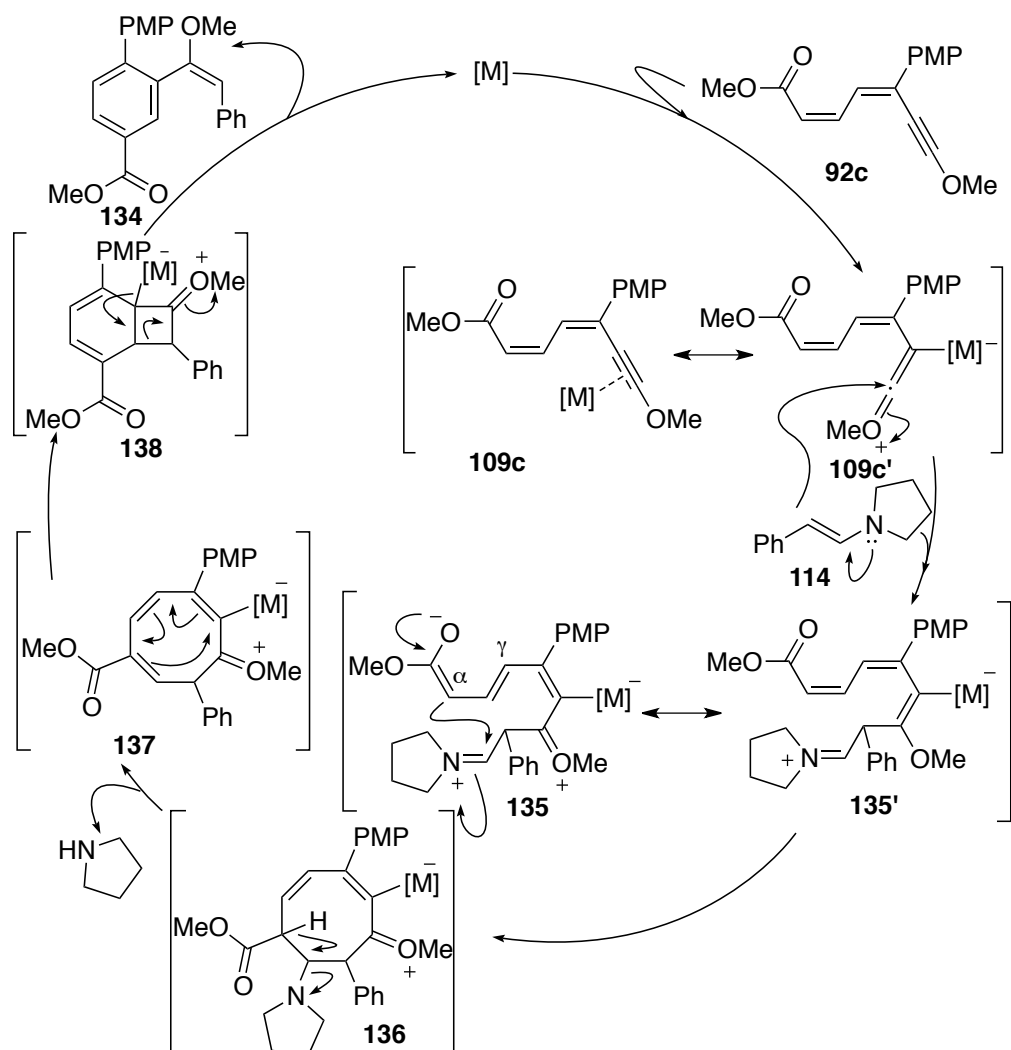
En ausencia de catalizador la reacción no transcurre (entrada 2). De entre los catalizadores probados el Au (I) es capaz de promover el proceso tanto en presencia como en ausencia de un cocatalizador de Ag (I) para extraer el cloruro (entradas 1 y 3). Sin embargo, la reacción no tiene lugar con Ag (I) (entrada 4) o con Au (III) (entrada 5); y lo mismo ocurre con Pt (II) (entrada 6) o el In (III) ensayados (entrada 7). Los mejores resultados se han obtenido

cuando se ha utilizado Cu (I) (entradas **8** y **9**) o Pd (II) (entrada **10** y **11**); particularmente en la reacción llevada a cabo con $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)$ se ha alcanzado un 28 % de rendimiento.

A.3.7.3. Mecanismo.

El mecanismo que se propone para esta transformación se puede ver en el esquema **76**.

Como en el resto de reacciones que involucran al sistema dienínico **92**, un ataque nucleófilo, en este caso, de la enamina **114** sobre el intermedio **109c'** inicialmente formado conduciría a un nuevo intermedio de cadena abierta **135** que presenta una forma resonante **135'**. Ahora bien, en el cierre del anillo es donde radica la principal diferencia en comparación con el mecanismo de las reacciones con nitrilos o iminas. Mientras que en estas transformaciones se propone una cicloadición formal [4+2] a través de la posición γ al grupo éster, en el caso de las enaminas este cierre ocurriría a través de la posición α , posiblemente por estar más próximo al centro electrófilo y supondría una cicloadición formal [6+2], que daría lugar a un intermedio ciclooctadiénico **136**. Éste experimentaría una β -eliminación del resto nitrogenado y formaría el ciclooctatrieno **137**, que podría evolucionar a través de una reacción de cierre electrocíclico para formar la especie bicíclica **138**. Tras la pérdida del fragmento metálico y la apertura del anillo de cuatro eslabones se generaría producto final **134**.



Esquema 76. Mecanismo propuesto para la reacción entre el dienino **92c** y la enamina **114**.

Con esta reacción se pone de manifiesto que los dieninos **92** son sistemas muy versátiles. Pueden reaccionar a través de todas las posiciones del sistema dienínico. Así, en este mecanismo se propone una cicloadición [6+2] mientras que anteriormente se han propuesto cicloadiciones [4+2] para iminas y nitrilos y [2+2], con la que se inicia la reacción con aldehídos.

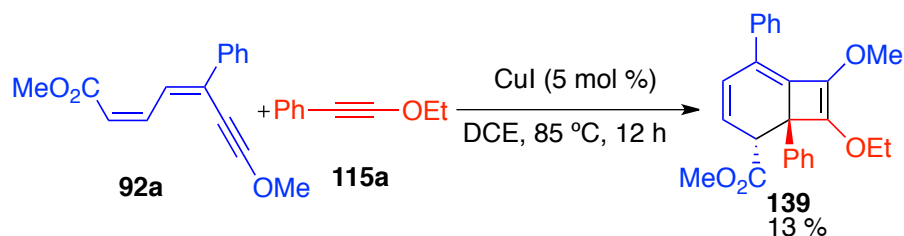
A.3.8. Reactividad de dieninos “push-pull” con acetilenos enriquecidos electrónicamente.

Paralelamente se ha comenzado a desarrollar la reacción en la que intervienen alcoxiacetilenos y el sistema dienínico **92a**.

A.3.8.1. Descripción de la reacción.

En los estudios preliminares se han utilizado diferentes compuestos de metales de transición para catalizar esta reacción como Au₂O₃, Et₃PAuCl, PtCl₂, ZnBr, FeCl₃, Cu(OTf)₂, [Cu(CH₃CN)₄]BF₄ CuI, siendo con este último con el que se han conseguido los mejores resultados hasta la fecha.

El dienino “push-pull” **92a** reacciona con 1-etoxi-2-fenilacetileno **115a** en presencia de catalizadores metálicos para dar lugar al sistema bicíclico **139** (Esquema 77).



Esquema 77. Reacción entre dieninos el “push-pull” **92a** y etoxifenilacetileno **139**.

El carbobiciclo [4.2.0] **139** ha sido caracterizado utilizando técnicas de espectroscopía de RMN mono y bidimensionales. Cabe destacar que este producto muestra una gran similitud estructural al producto de dimerización del dienino **99** (Figura 19).

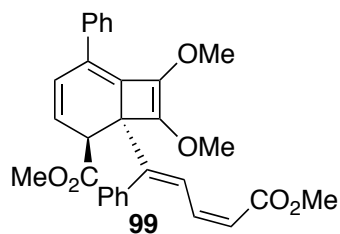


Figura 19. Dímero del dienino.

La configuración relativa de los centros estereogénicos ha sido determinada a través de un experimento NOESY (Figura 20). En el espectro se puede observar que existe nOe entre el protón alifático en posición alílica a $\delta = 3.92$ ppm (doblete) y los protones en posición *orto* del anillo aromático de $\delta = 7.42$ ppm (multiplete) Esta interacción confirma la disposición relativa *trans* de los sustituyentes en los centros estereogénicos.

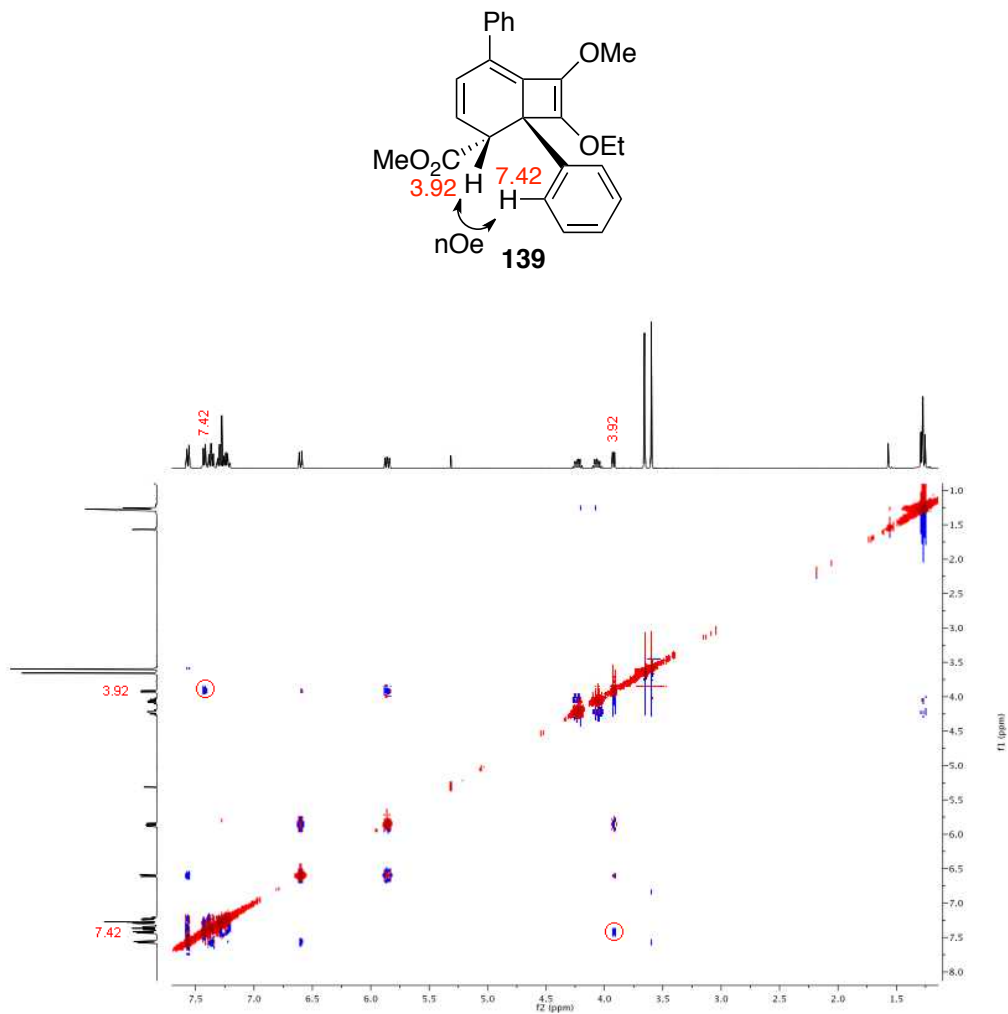
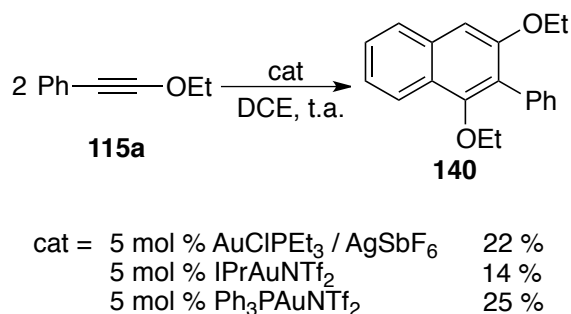


Figura 20. Espectro NOESY del compuesto bicíclico **139**.

Si se analiza la reacción que ha tenido lugar, formalmente se han generado dos nuevos enlaces C–C y nuevo enlace doble C=C; además, se han creado dos nuevos centros estereogénicos de manera totalmente diastereoselectiva.

Durante el proceso de búsqueda de especies catalíticas que puedan promover esta transformación se ha observado un nuevo proceso. Cuando se utilizaron catalizadores catiónicos de oro, tuvo lugar la reacción de

dimerización del 1-etoxi-2-fenilacetileno **115a** para formar regioselectivamente el naftaleno **140** (Esquema 78). Este proceso, conocido para el uso de acetilenos deficientes en densidad electrónica (Esquema 37),⁸⁷ no ha sido descrito para acetilenos ricos. Por ello se han llevado a cabo algunos ensayos empleando solo el alcoxiacetileno **115a**, que se recogen en el esquema 78, El mejor rendimiento observado se obtuvo cuando se empleó $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ como catalizador.



Esquema 78. Reacción de dimerización de 1-etoxi-2-fenilacetileno **115a**.

Este producto de dimerización ha sido caracterizado por técnicas de RMN 1D y 2D. La regioquímica de esta reacción ha sido determinada a través de un experimento NOESY (Figura 21). Se puede observar un nOe entre los protones $\delta = 3.63$ ppm (cuadruplete, 2 H) pertenecientes al grupo etoxilo y el protón $\delta = 8.12$ ppm (doblete) del naftilo. Esta interacción confirma que el compuesto formado es el naftaleno **140** y no su regioisómero **141**.

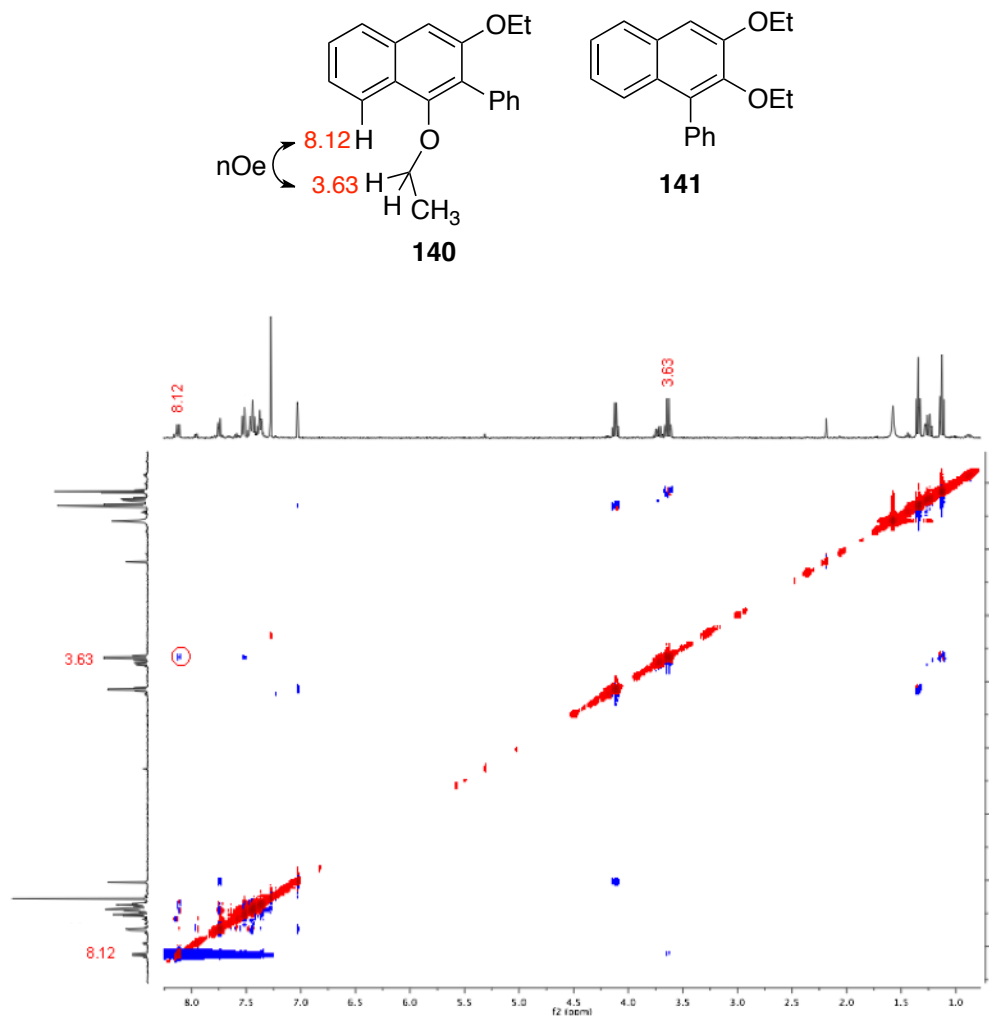
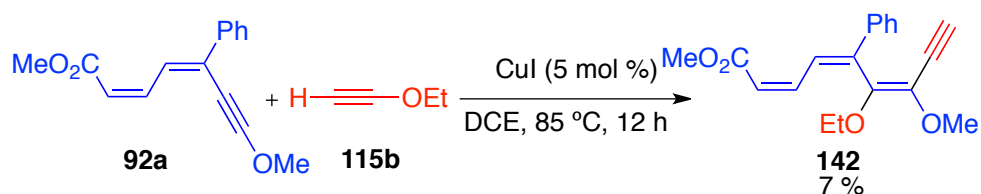


Figura 21. Espectro NOESY del naftaleno **140**.

Este proceso de cicloadición [4+2], en el que se forman dos enlaces C-C, es un nuevo ejemplo de reacción DDA catalizada por metales de transición, en la que se accede a naftalenos **140** de forma regioselectiva.

Por otra parte, esta reactividad aparentemente parece restringida al uso de acetilenos internos ya que se encontró un modo de reactividad distinto cuando se enfrentó el sistema dienínico **92a** con un alcoxiacetileno terminal,

como el etoxiacetileno **115b**. El producto de la reacción resultó ser el trienino acíclico **142** que se aisló con tan solo un 7 % de rendimiento (Esquema 79).

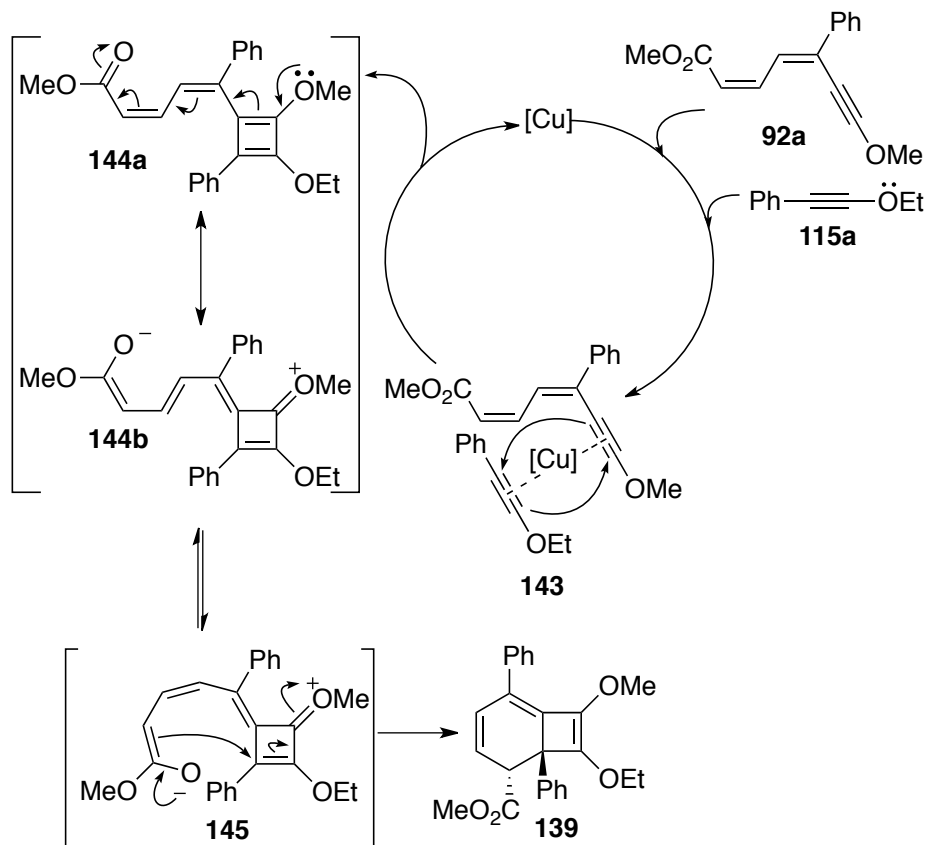


Esquema 79. Reacción con etoxiacetileno **115b**.

La estructura del compuesto **142** ha sido determinada por RMN mono y bidimensional. En esta reacción se ha fragmentado el alcoxiacetileno y se han formado dos nuevos enlaces C–C. También se ha determinado a través de estos experimentos de RMN la configuración de los dobles enlaces que resultó ser *Z* para todos ellos.

A.3.8.2. Mecanismos.

A la hora de buscar un mecanismo para explicar la formación del aducto entre el sistema dienínico **92a** y 1-etoxi-2-fenilacetileno **115a** es preciso resaltar que esta transformación transcurre con regioselectividad contraria a la esperada, teniendo en cuenta las reacciones en las que interviene el dienino **92** y otros sistemas insaturados vistos anteriormente. Por consiguiente, el mecanismo planteado debe ser diferente. El que se propone en esta memoria comenzaría con la activación simultánea de los triples enlaces del dienino **92a** y del alcoxiacetileno **115a**, de forma similar a la activación propuesta en el esquema **38**, que generaría la especie **143**. Dicha coordinación podría facilitar una ciclación [2+2] entre los triples enlaces lo que daría lugar al intermedio **144**. Este intermedio presentaría dos estructuras resonantes **144a**, que es antiaromática y por tanto su contribución al híbrido sería muy pequeña, y **144b**, debidas al carácter "push-pull" del dienino, y podría experimentar una isomerización de la forma *s-trans* a la forma *s-cis* **145**. Un ataque nucleófilo del enolato presente sobre el ciclobuteno ocasionaría el cierre del anillo de seis eslabones y daría lugar al producto final **139** (Esquema **80**).

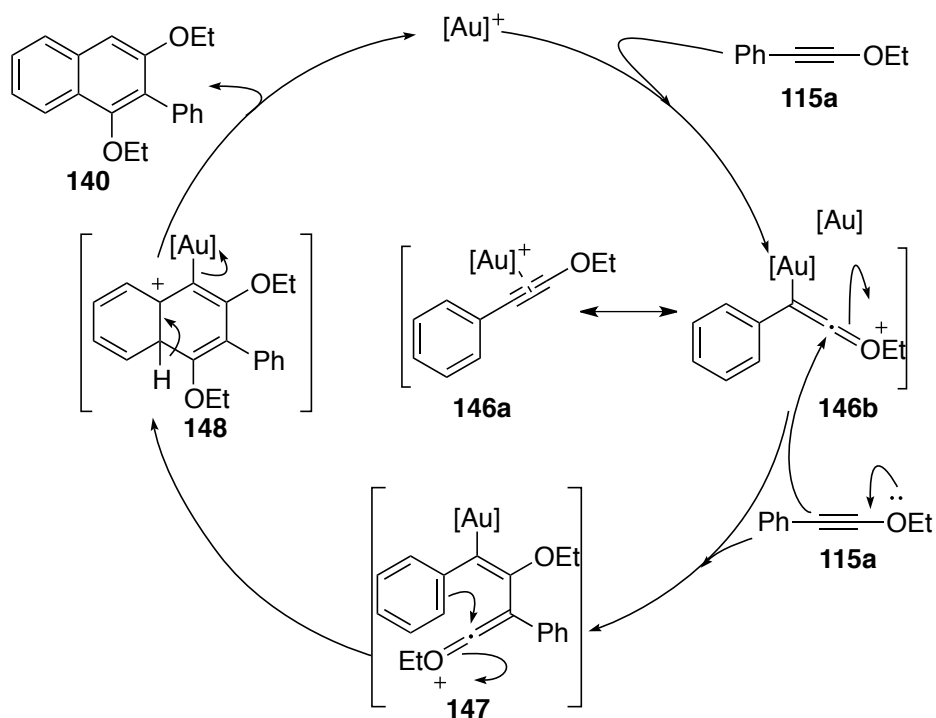


Esquema 80. Mecanismo propuesto para la reacción del dienino **92a** con feniletioxiacetileno.

Esta reacción supone uno de los escasos ejemplos de cicloadiciones [6+2], siendo el primer paso una ciclación [2+2]

Por otro lado el mecanismo propuesto para la reacción de dimerización 1-etoxi-2-fenilacetileno **115a** (Esquema **81**) comenzaría con la activación de éste por el complejo metálico para dar lugar a la especie activada **146a**, que presenta una forma resonante **146b**, la cual sería susceptible de recibir un ataque nucleófilo. Es en este paso donde se determina la regioquímica de la reacción; el ataque nucleófilo asistido por el grupo etoxilo, a través del carbono 2 daría lugar al intermedio **147**, que podría evolucionar a través de una reacción de tipo Friedel-Crafts para dar lugar a la especie catiónica **148**.

Una etapa de aromatización y protodesmetalación regeneraría el catalizador y conduciría al naftaleno final **140**.



Esquema 81. Mecanismo propuesto para la dimerización de 1-etoxi-2-fenilacetileno **115a**.

Este proceso puede ser considerado como una nueva reacción DDA intermolecular catalizada por metales de transición.

A pesar de haberse empleado metales diferentes es difícil racionalizar el hecho de que la dimerización del acetileno **115a** y la reacción de éste con el sistema dienínico **92a** transcurran con regioselectividades distintas.

A.4. Conclusiones.

Se han descrito nuevos procesos de cicloadición en los que intervienen diversos dienófilos frente al éster dienínico "push-pull" **92**. Estas nuevas

reacciones, unidas a las desarrollados anteriormente en nuestro grupo de investigación,^{92,93} ponen de manifiesto la versatilidad que posee este sustrato captodativo para participar en diferentes reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición (Esquema **82**).

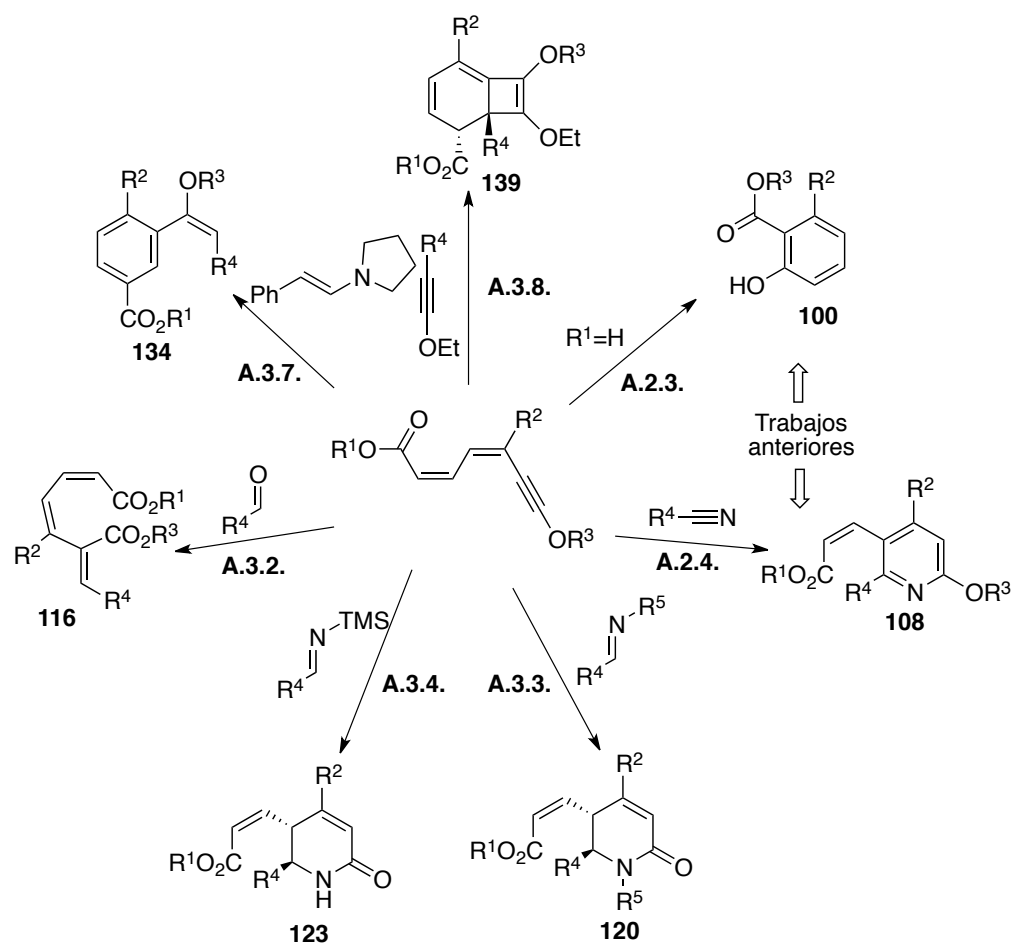
Se ha desarrollado una nueva reacción de síntesis totalmente regio- y diastereoselectiva de dihidropiridonas *N*-sustituidas con rendimientos moderados. Esta transformación transcurre a través de una reacción *Hetero-Deshidro-Diels-Alder* catalizada por metales de transición, principalmente por oro, en la que intervienen dieninos “push-pull” y aldiminas (Sección **A.3.3**). Por otra parte, la reacción con sililiminas genera, tras hidrólisis, 5,6-dihidropiridonas *N*-no sustituidas también de forma regio- y diastereoselectiva con rendimientos moderados (Sección **A.3.4**). Consideradas en su conjunto, las reacciones de dieninos “push-pull” y aldiminas o sililiminas permiten acceder a dihidropiridonas polisustituidas que presentan tres puntos de diversidad (R^2 , R^4 y R^5) de forma totalmente regio y diastereoselectiva

Se han llevado a cabo estudios preliminares usando otros nucleófilos insaturados como aldehídos, enaminas y alcoxiacetilenos, que indican que:

El empleo de aldehídos como eninófilos frente a dieninos “push-pull” da lugar a la formación de sistemas triénicos con rendimientos moderados mediante una secuencia ciclación [2+2] / retro [2+2] (Sección **A.3.2**).

Cuando se utiliza la enamina **114a** se accede a estirenos polisustituidos (Sección **A.3.7**).

El empleo de alcoxiacetilenos internos genera trienos carbocíclicos[4.2.0] en un proceso novedoso de ciclación [6+2] (Sección **A.3.8**).



Esquema 82. Resumen general de la parte A.

PARTE B.

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

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

En esta parte se muestran los resultados obtenidos en el desarrollo de una reactividad en el que están involucradas estas dos premisas, que ha dado lugar a un nuevo proceso en cascada de cicloisomerización de derivados “push-pull” de alqunilciclopropanos catalizado por oro (I).

Antes de comenzar con la descripción de esta transformación, se hace una breve introducción acerca de la síntesis y la reactividad de ciclopropanos “push-pull”, y de alqunilciclopropanos con catalizadores de oro. A continuación se muestra la discusión de los resultados obtenidos durante la investigación desarrollada. Finalmente se extraen las conclusiones resultantes del trabajo realizado.

B.1 Ciclopropanos “push-pull”. Síntesis y reactividad.

Los derivados de ciclopropano son compuestos versátiles en síntesis orgánica debido a la tensión de anillo y a su fácil interacción con electrófilos como protones u olefinas electrófilas.

La presencia simultánea de un sustituyente dador y otro aceptor de densidad electrónica en las posiciones 1 y 2 de un ciclopropano facilita la apertura del anillo debido a que actúan de manera sinérgica. Por ello, los ciclopropanos “push-pull” 1,2 disustituidos **149** se comportan como sintones

de 1,3-dipolos **150** en muchas transformaciones con alto valor sintético (Figura 22).²⁰⁵

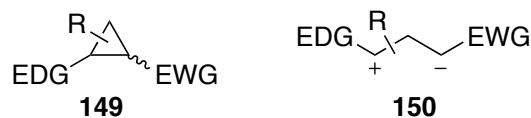


Figura 22. Ciclopropano 1,2 “push-pull” y sintón 1,3-dipolo.

La forma más frecuente de preparar ciclopropanos es la adición de especies carbenoides a alquenos,²⁰⁶ metodología que también es válida para la síntesis de ciclopropanos “push-pull” **149**. Estos derivados pueden ser accesibles por la adición de un carbeno con un sustituyente aceptor a olefinas ricas electrónicamente (a, figura 23); el método complementario combina un carbeno con un sustituyente dador sobre una olefina deficiente electrónicamente (b); una tercera opción implicaría la metilación de una olefina “push-pull” (c). Las reacciones de cicloadición formal [2+1] son complementadas con diferentes métodos como pueden ser la adición sobre ciclopropanos (d) o reacciones de tipo S_N sobre sustratos adecuados (e).

²⁰⁵ [a] H.-U. Reissig, *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 73. [b] H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151. [c] M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321. [d] D. Agrawal, V. K. Yadav, *Chem. Commun.* **2008**, *44*, 6471. [e] F. De Simone, J. Waser, *Synthesis* **2009**, *41*, 3353. [f] C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051. [g] T. P. Lebold, M. A. Kerr, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1797. [h] P. Tang, Y. Qin, *Synthesis* **2012**, *44*, 2969.

²⁰⁶ [a] H. M. L. Davies, S. A. Panaro, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4871. [b] M. M. Díaz-Requejo, T. R. M. Belderrain, C. Nicasio, P. J. Pérez, *Dalton Trans.* **2006**, 5559. [c] A. Caballero, A. Prieto, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1137. [d] M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704. [e] R. Vicente, J. González, L. Riesgo, J. González, L. A. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8063.

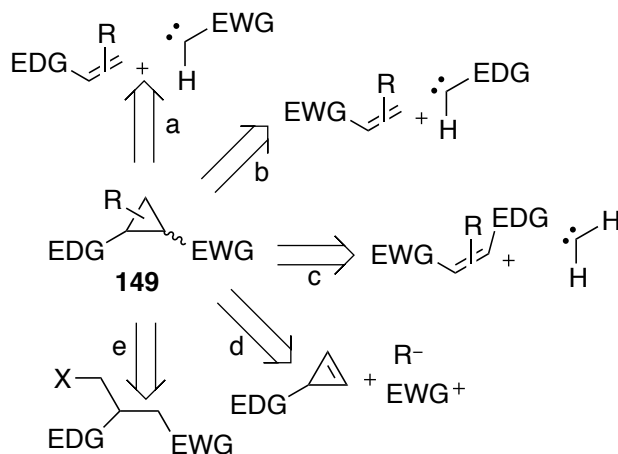


Figura 23. Rutas sintéticas para acceder a ciclopitanos “push-pull”.

A continuación se comenta, de forma muy general, la reactividad que pueden experimentar los ciclopitanos “push-pull” que tienen funciones oxigenadas como sustituyentes dadores. Por otra parte, en la mayoría de los casos el sustituyente aceptor suele ser un grupo carbonilo, y por ello la mayoría de los ciclopitanos “push-pull” suelen ser representados con la estructura general **151** (Figura 24).

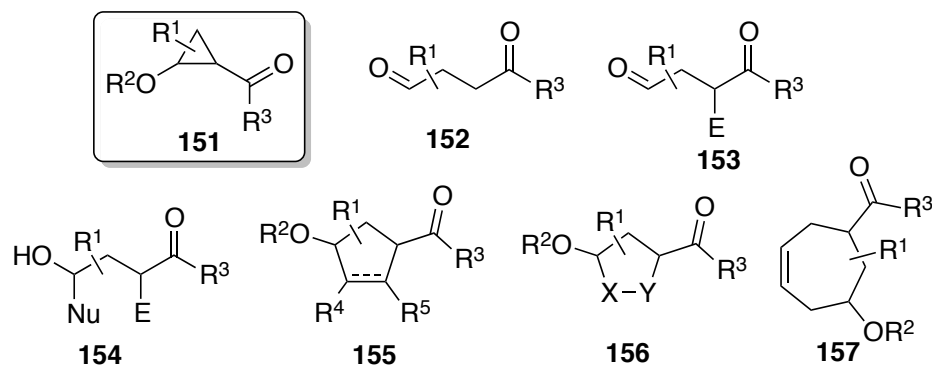


Figura 24. Patrón de reactividad de ciclopitanos “push-pull”.

La apertura más simple y más común del anillo de cicloisopropano da lugar a compuestos 1,4 dicarbonílicos **152**, que son intermedios menos

accesibles que sus análogos 1,3 dicarbonílicos. Las reacciones de apertura con adición de electrófilos generan compuestos 1,4 dicarbonílicos sustituidos en la posición α como **153**,²⁰⁷ mientras que si involucran nucleófilos además de electrófilos se forman las hidroxicetonas **154**.²⁰⁸ La cicloadición formal [3+2] de **151** con enlaces múltiples puede generar carbociclos y heterociclos de cinco eslabones **155** y **156**.²⁰⁹ Más recientemente, se ha descrito una reacción en la que derivados de ciclopropanos “push-pull” participan en una cicloadición [4+3] con sistemas diénicos para generar productos cíclicos de siete eslabones **157**.²¹⁰

B.2. Reactividad de Alquini-ciclopropanos en presencia de catalizadores de oro.

Otro tipo de ciclopropanos versátiles son aquellos que contienen un sustituyente alquini, ya que éste es susceptible de ser activado por un metal como el oro. La reactividad más común de este tipo de sistemas son las reacciones en las que tiene lugar la apertura del anillo.²¹¹

²⁰⁷ [a] J. R. Y. Salaün, *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 4. [b] H.-U. Reissig, H. Holzinger, G. Glomsda, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3139. [c] R. Zimmer, H.-U. Reissig, *Synthesis* **1989**, 908.

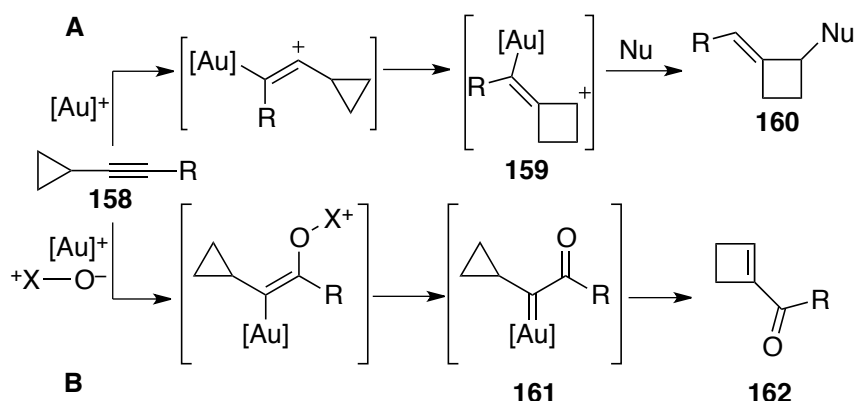
²⁰⁸ [a] S. Shimada, K. Saigo, Y. Hashimoto, Y. Maekawa, T. Yamashita, T. Yamamoto, M. Hasegawa, *Chem. Lett.* **1991**, 1475. [b] Y. Sugita, K. Kawai, H. Hosoya, I. Yokoe, *Heterocycles* **1999**, *51*, 2029. [c] Y. Sugita, C. Kimura, H. Hosoya, S. Yamadoi, I. Yokoe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1095. [d] Y. Sugita, C. Kimura, I. Yokoe, *Heterocycles* **2001**, *55*, 855. [e] Y. Sugita, S. Yamadoi, H. Hosoya, I. Yokoe, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 657.

²⁰⁹ [a] M. L. Graziano, M. R. J. Iesce, *Chem. Res. (S)* **1987**, 362. [b] M. L. Graziano, S. J. Chiosi, *J. Chem. Res. (S)* **1989**, 44. [c] M. L. Graziano, C. J. Cimminiello, *J. Chem. Res. (M)* **1989**, 446. [d] K. Saigo, S. Shimada, M. Hasegawa, *Chem. Lett.* **1990**, 905. [e] M. L. Graziano, M. R. Iesce, F. Cermola, G. J. Cimminiello, *J. Chem. Res. (M)* **1992**, 152. [f] S. Shimada, Y. Hashimoto, K. Saigo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5226. [g] M. L. Graziano, M. R. Iesce, F. J. Cermola, *J. Chem. Res. (M)* **1996**, 622. [h] Y. Sugita, K. Kawai, I. Yokoe, *Heterocycles* **2001**, *55*, 135. [i] M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099. [j] X. Qi, J. M. Ready, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7068.

²¹⁰ O. A. Ivanova, E. M. Budynina, Y. K. Grishin, I. V. Trushkov, P. V. Vertreskii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1107.

²¹¹ [a] D. Garayalde, C. Nevado, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 767. [b] B.-L. Lu, L. Dai, M. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3318.

En el esquema **83** se muestran dos posibles modos para la activación del triple enlace del alqunilciclopropano **158** por catalizadores de oro.



Esquema 83. Modos de activación de alqunilciclopropanos por oro.

En el primero de ellos el catión ciclobutilo **159**, formado por la expansión de anillo, es atrapado por un nucleófilo externo para formar ciclobutanos **160** (Esquema **83**, **A**).²¹² Alqunilciclopropanos con funciones hidroxilo pueden experimentar este tipo de procesos en ausencia de nucleófilos externos para dar lugar a ciclobutanonas (Esquema **14**, Introducción general).⁴⁶ Alternativamente, en presencia de un oxidante externo, éste puede participar para dar lugar al carbeno **161**, que evoluciona para generar ciclobutenonas **162** (Esquema **77**, **B**).²¹³

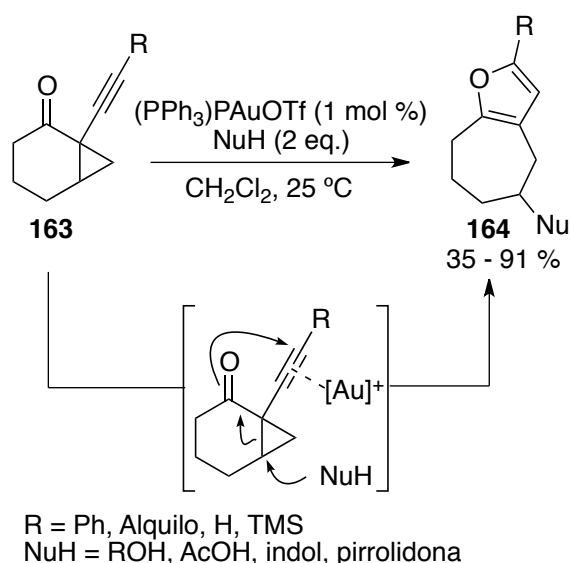
Teniendo en cuenta estos dos modos de activación, las siguientes reacciones de alqunilciclopropanos catalizadas por oro se han estructurado atendiendo a la naturaleza del nucleófilo empleado.

²¹² S. Ye, Z.-X. Yu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 804.

²¹³ C.-W. Li, K. Pati, G.-Y. Lin, S. M. A. Sohel, H.-H. Hung, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9891.

B.2.1. Adición de nucleófilos heteroatómicos al triple enlace.

El ataque intramolecular de nucleófilos heteroatómicos sobre alquinos activados por oro seguido de una expansión de anillo es una vía para la síntesis de diferentes heterociclos. De esta forma se han empleado alquini-ciclopropanos funcionalizados con grupos carbonilo.²¹⁴ Un ejemplo en el que se accede a furanos **164** a partir de alquini-ciclopropanos **163** se muestra en el esquema **84**.^{xxa} Para esta transformación los autores proponen un mecanismo en el que la apertura del anillo, facilitada por la adición de un nucleófilo externo, promovería el ataque 5-*endo-dig* del carbonilo sobre el triple enlace activado.

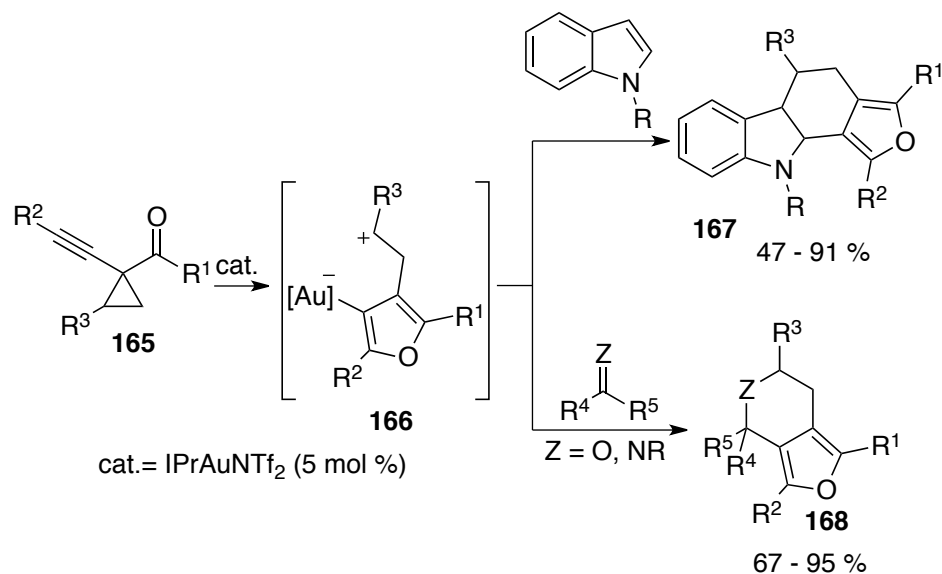


Esquema 84. Formación de furanos catalizada por Au a partir de alquini-ciclopropanos.

Por otro lado, cetonas acíclicas relacionadas **165** pueden experimentar la apertura del anillo promovida por oro, previa a la interacción con la especie

²¹⁴ [a] J. Zhang, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6704. [b] J. Zhang, X. Huang, G. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1814. [c] G. Li, X. Huang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6944.

nucleófila, para generar 1,4 dipolos intermedios **166**. En presencia de un sistema insaturado estos pueden evolucionar a través de cicloadiciones [4+2], dando lugar a sistemas policíclicos **167** cuando se emplean indoles, o furanos bicíclicos **168** si se utilizan iminas o cetonas. (Esquema 85).^{xxb}



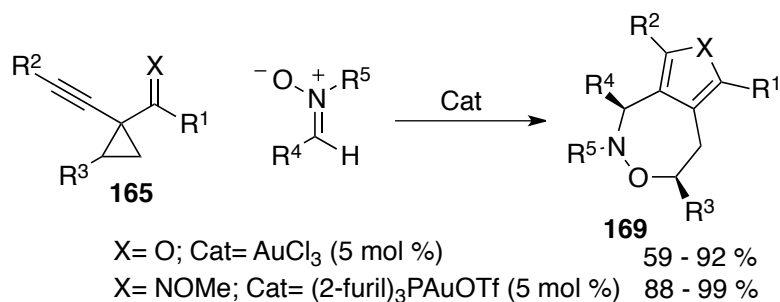
Esquema 85. Proceso en cascada de apertura de anillo / cicloadición [4+2]

De manera análoga, se han descrito otros procesos en cascada apertura de anillo / cicloadición [4+3] empleando nitronas, que conducen a la formación de compuestos heterociclos de siete miembros **169** (Esquema **86**).^{215, 216}

²¹⁵ Y. Bai, J. Fang, J. Ren, Z. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8975.

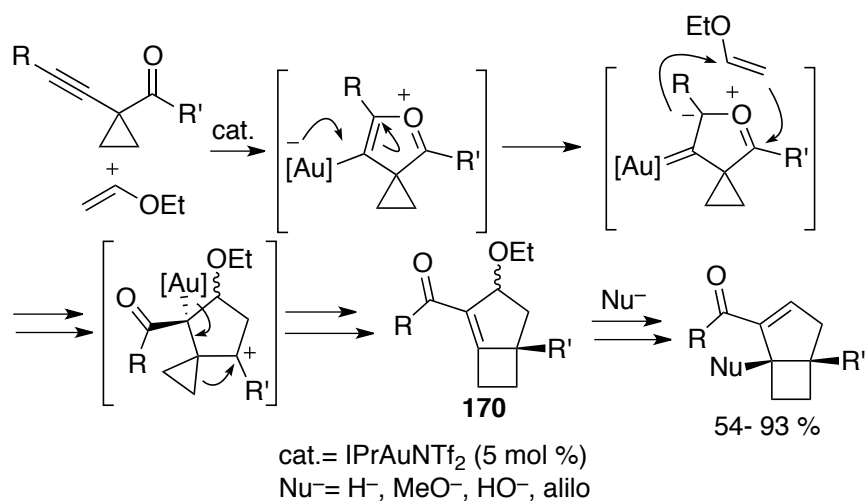
²¹⁶ Y. Zhang, J. Zhang, *Adv. Synth. Cat.* **2012**, *354*, 2556.

B. Reacciones de cicloisomerización de alquini ciclopropanos
 "push-pull" catalizadas por oro.



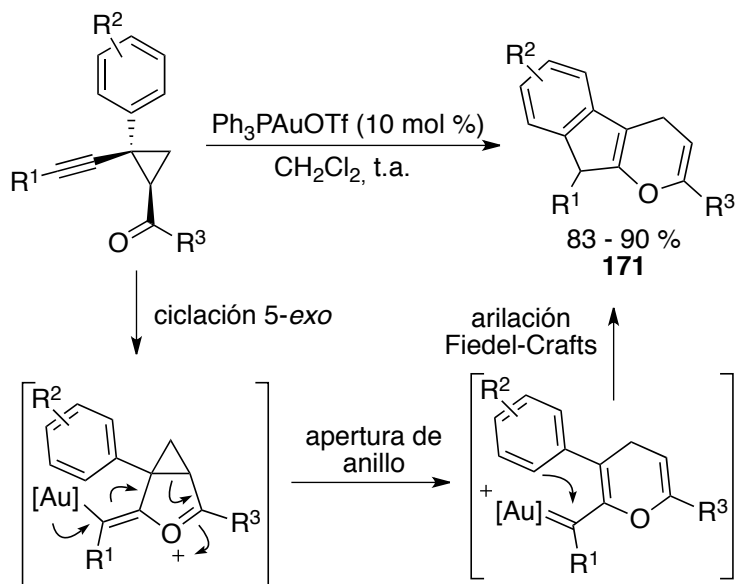
Esquema 86. Proceso en cascada de apertura de anillo / cicloadición [4+3].

Sin embargo cuando se utilizan enol éteres ocurre una secuencia ciclación 1,3 dipolar / expansión de anillo que genera ciclobutanos α,β -insaturados **170**, los cuales pueden evolucionar a través de adiciones 1,4. (Esquema 87).^{xxc}



Esquema 87. Proceso en cascada apertura de anillo / ciclación
 1,3 dipolar / adición 1,4.

También se ha desarrollado un proceso tándem en el que se accede a indenos fusionados a anillos de pirano **171** a través de una secuencia ciclación 5-*exo* / apertura de ciclopropano / arilación de Fiedel-Crafts (Esquema **88**).²¹⁷



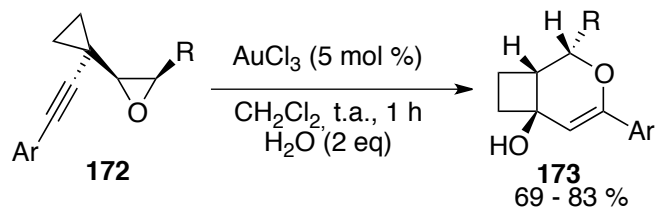
Esquema 88. Síntesis de indenos a través de una secuencia ciclación 5-*exo* / apertura de ciclopropano / arilación de Fiedel-Crafts.

Otros sustratos estudiados son los alqunilciclopropanos **172** que presentan un epóxido como nucleófilo. La transformación de estos compuestos en presencia de AuCl₃ genera piranos **173** a través de una ciclación 6-*endo-dig* promovida por la apertura del ciclopropano en presencia de agua como nucleófilo (Esquema **89**).²¹⁸

²¹⁷ X.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, Y.-J. Jiang, Y.-Q. Zhang, C.-A. Fa, F.-M. Zhang, *Chem. Commun* **2009**, 45, 4726.

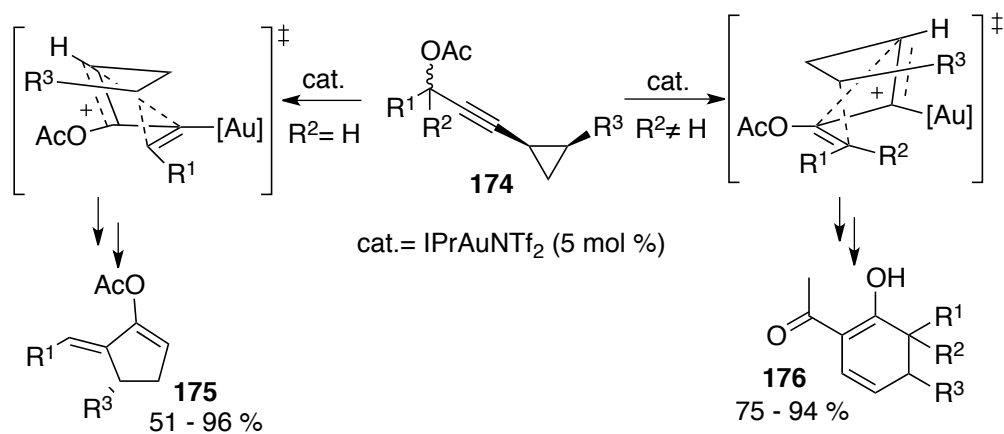
²¹⁸ C.-Y. Yang, M.-S. Lin, H.-H. Liao, R.-S. Liu, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2696.

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



Esquema 89. Formación de productos bicíclicos a partir de alqunilciclopropanos con sustituyentes epóxido.

Por otra parte, se ha descrito la reacción de los carboxilatos propargílicos **174** catalizada por Au (I) que conduce, a través de una secuencia transposición [3,3] sigmatrópica / apertura de ciclopropano / ciclación, a ciclopentenos **175** o ciclohexadienoles **176** en función de la sustitución de la posición propargílica (Esquema **90**).²¹⁹

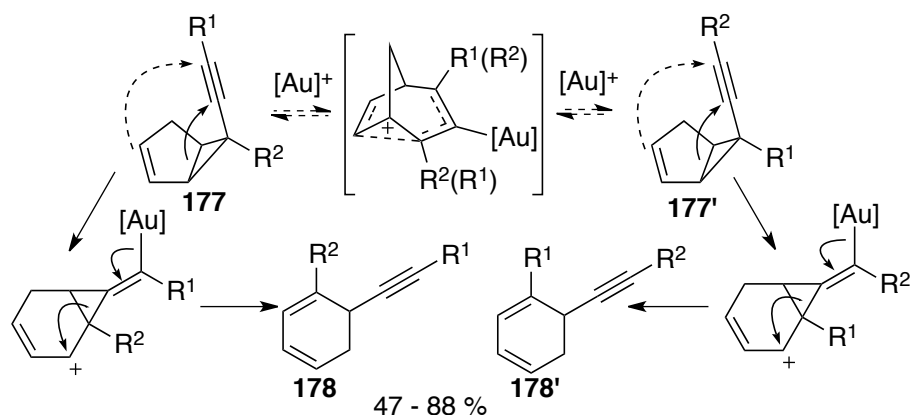


Esquema 90. Formación de ciclopentenonas **175** o ciclohexadienos **176** a partir de carboxilatos propargílicos **174**.

²¹⁹ D. Garayalde, E. Goómez-Bengoa, X. Huang, A. Goeke, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720.

B.2.2. Adición de nucleófilos carbonados al triple enlace.

Cuando se emplean nucleófilos carbonados, sobre alquini ciclopropanos activados por oro, se puede acceder a diferentes carbociclos. En 2011 el profesor *Barluenga* describió la síntesis de ciclohexadienos regioisómeros **178** y **178'** a partir de alquini ciclopropanos **177** y **177'** que se encuentran en equilibrio a través de una ciclación 6-*endo-dig* (Esquema 91).²²⁰



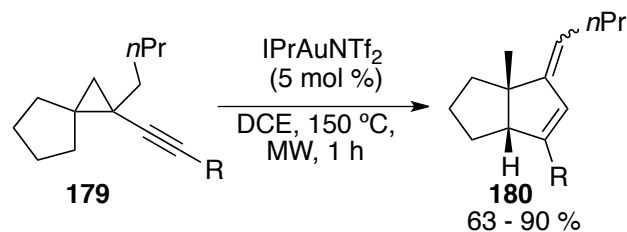
Esquema 91. Formación de ciclohexadienos a partir de alquini ciclopropanos.

Más recientemente, este mismo grupo de investigación ha desarrollado una metodología consistente en la cicloisomerización de los alquini ciclopropanos **179** para generar de forma diastereoselectiva los pentalenos **180** con buenos rendimientos (Esquema 92).²²¹

²²⁰ J. Barluenga, E. Tudela, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2107.

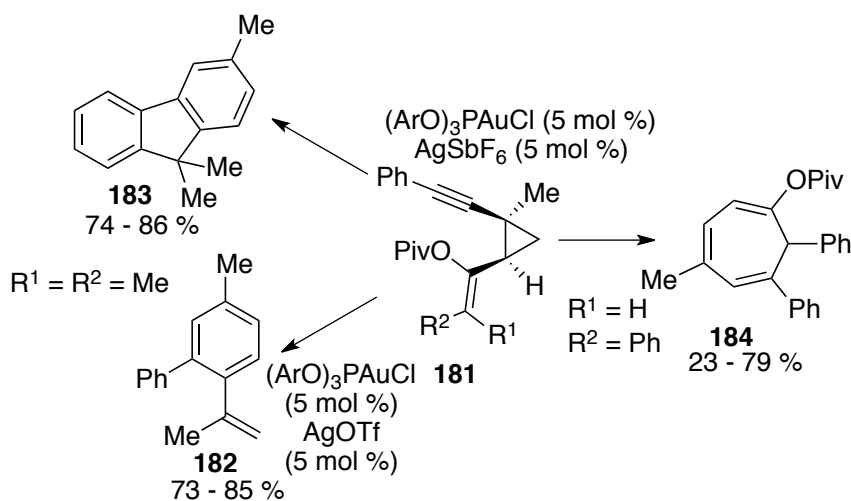
²²¹ J. Barluenga, R. Sigüeiro, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, M. A. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10377.

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



Esquema 92. Formación de pentalenos **180** a partir de alquinilciclopropanos.

Por otra parte, se han estudiado otros procesos en los que intervienen alquinilciclopropanos con un sustituyente alqueno. En el esquema **93** se muestra como el alquinilciclopropano **181** puede experimentar reacciones de ciclación promovidas por oro con cocatalizadores de plata en las que tiene lugar la apertura del anillo de ciclopropano generando estirenos **182**, fluorenos **183** o cicloheptatrienos **184** dependiendo de la sustitución o del cocatalizador de plata utilizado.²²²



Esquema 93. Ejemplo de reactividad de alquinilciclopropanos con sustituyentes alqueno.

²²² [a] D. J. Gorin, I. D. G. Watson, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3736. [b] E. Gross, J. H-C. Liu, F. D. Toste, G. A. Somorjai, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 947.

B.3. Síntesis y reactividad de alqunilciclopropanos "push-pull".

B.3.1. Introducción.

En este apartado se introducen los sistemas empleados como reactivos de partida en el trabajo descrito en la parte B de esta memoria. (Figura 25).

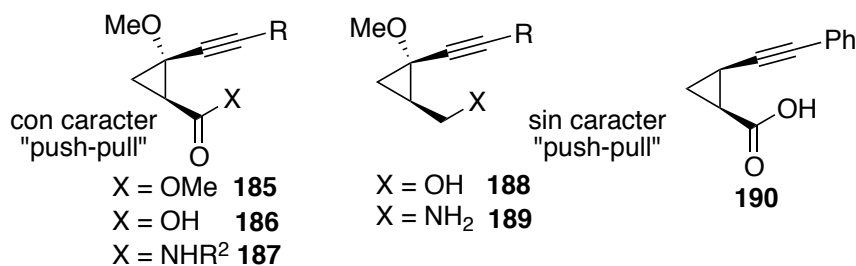


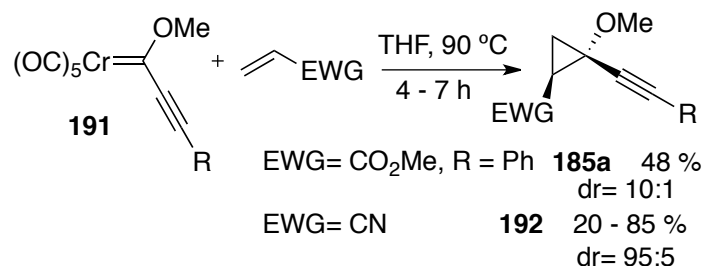
Figura 25. Alqunilciclopropanos usados en la investigación.

Como se puede observar en la figura 25 los ciclopropil ésteres **185**, ácidos **186** y amidas **187** tienen carácter "push-pull" debido a que poseen un grupo metoxilo, rico en densidad electrónica, y otro sustituyente deficiente en densidad electrónica (grupo carbonilo). Aunque no están unidos a través de una cadena conjugada como en el caso de los sistemas dienínicos de la parte A de esta memoria, el carácter "push-pull" es debido a la labilidad del enlace del ciclopropano que permite la deslocalización de la carga, como se ha mostrado en la sección **B.1**.

Por otra parte los derivados **188** y **189** carecen de este carácter "push-pull" ya que no poseen un sustituyente con deficiencia electrónica, al igual que ocurre con el derivado **190** que no tiene sustituyente dador de electrones; esta carencia implica una reactividad diferencial como se mostrará en las secciones **B.4.3** y **B.4.5**.

B.3.2. Síntesis de derivados de alquini-ciclopropanos “push-pull”.

Los alquini-ciclopropanos “push-pull” **185** y **192** son fácilmente accesibles a partir de complejos metoxialquini-carbeno de Fischer de cromo **191** y olefinas deficientes en densidad electrónica (Esquema **94**).²²³



Esquema **94**. Síntesis de alquini-ciclopropanos “push-pull”.

Mediante esta cicloadición formal [2+1], y empleando acrilato de metilo como olefina deficiente en densidad electrónica, se puede acceder al éster de alquini-ciclopropano **185a**; la relación diastereomérica es 10:1, siendo el compuesto mayoritario aquel que tiene una disposición relativa *cis* entre los sustituyentes éster y alquini. Esta transformación también permite la formación de derivados **192** que poseen un grupo ciano como sustituyente electrón-atractor.

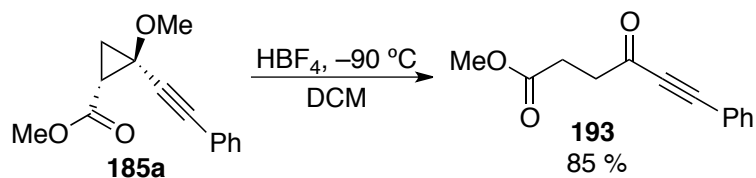
B.3.3. Reactividad de alquini-ciclopropanos “push-pull”.

B.3.3.1 Reacciones en medio ácido. Apertura del anillo de ciclopropano.

El estudio de la reactividad de los ésteres y nitrilos de estos alquini-ciclopropanos había sido iniciada con anterioridad. Así se ha descrito que el éster **185a** experimenta, en condiciones ácidas, una reacción de apertura

²²³ J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, I. Merino, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 303.

para formar el γ -cetoéster **193** (Esquema 95).²²⁴ Esta transformación es característica de los ciclopropanos con carácter “push-pull” como se ha discutido en la introducción de esta parte B (Sección B.1.).



Esquema 95. Reacción de apertura del alquencilclopropano **185a** con HBF₄.

Sin embargo, cuando el ácido empleado es el triflato de trimetilsililo, se obtiene, aunque en rendimiento notablemente inferior, el γ -cetoéster **194**, en el que además de la apertura del anillo de ciclopropano ha tenido lugar la hidratación del triple enlace (Esquema 96).¹⁰⁴



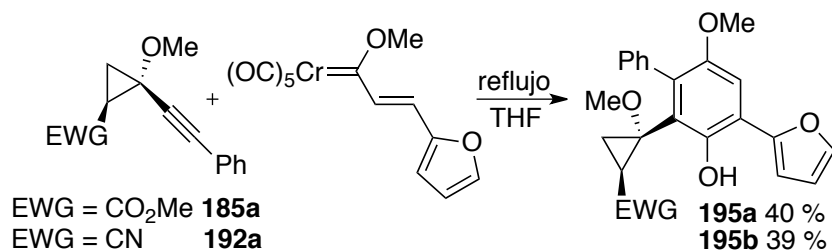
Esquema 96. Reacción de apertura del alquencilclopropano **185a** con TMSOTf.

B.3.3.2. Reactividad frente a complejos alquenilcarbeno de Fischer. Reacción de Dötz.

Los ésteres y nitrilos de alquencilclopropanos reaccionan con alquenilcarbenos de Fischer a través de una benzoanulación de Dötz, típica de complejos aril y alquenilcarbeno de Fischer y alquinos, dando lugar a fenoles plisustituídos **195** que conservan el anillo de ciclopropano (Esquema 97).¹⁰⁴

²²⁴ Patricia García-García, *Tesis Doctoral* Universidad de Oviedo 2006.

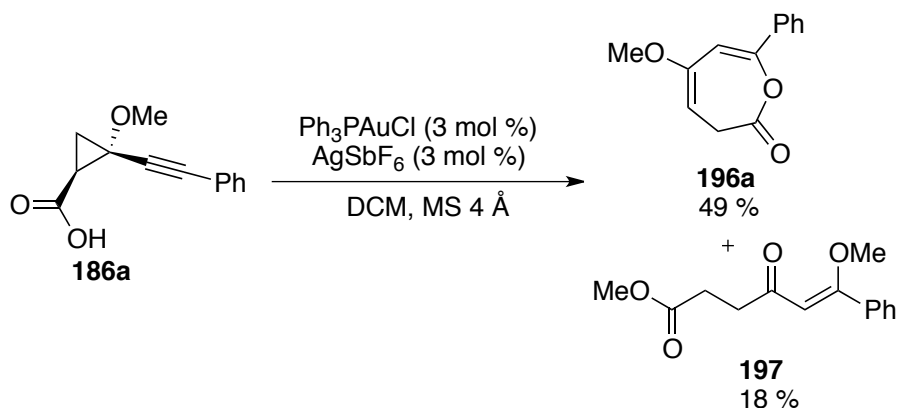
B. Reacciones de cicloisomerización de alquinilciclopropanos
“push-pull” catalizadas por oro.



Esquema 97. Reacción de alquinilciclopropanos con alquenilcarbenos de Fischer.

B.3.3.3. Reactividad de ácidos alquinilciclopropanocarboxílicos promovida por oro. Estudios previos.

La reactividad de los derivados ácidos de alquinilciclopropanos también ha sido objeto de estudio en nuestro grupo de investigación. Así, ensayos preliminares con el sistema **186a** determinaron que en presencia de Ph₃PAuCl (3 mol %) y AgSbF₆ (3 mol %) en diclorometano, a temperatura ambiente y usando tamiz molecular (para evitar la presencia de agua en el medio de reacción), dando lugar a la lactona de siete eslabones **196a** y un compuesto 1,4 dicarbonílico **197** como producto secundario (Esquema 98).¹⁰⁴



Esquema 98. Reacción del ácidos alquinilciclopropanocarboxílico **186a** en presencia de catalizadores de oro.

Esta reacción supone el punto de partida de la investigación descrita en esta parte de la memoria y que se discute en los siguientes apartados.

B.4. Discusión de resultados.

B.4.1. Objetivos.

Teniendo en cuenta este resultado, se propuso como objetivo la optimización de las condiciones de reacción, generalización y alcance de la transformación mayoritaria del esquema anterior, que es un proceso en cascada consistente en un ataque nucleófilo, que conduce a la formación de un enlace C–O y una expansión de anillo, en la que se rompe un enlace C–C, generando las oxepinonas **196**. Esta transformación puede definirse formalmente como una ciclación 7-*endo-dig* (Figura 26).

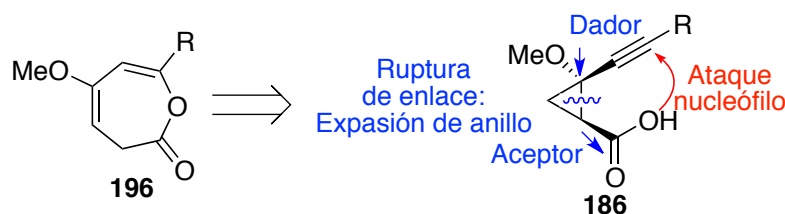


Figura 26. Proceso en cascada para la formación de oxepinonas.

Asimismo, se plantea como objetivo el estudio de la necesidad de la naturaleza “push-pull” del ciclopropano para que tenga lugar el proceso en cascada.

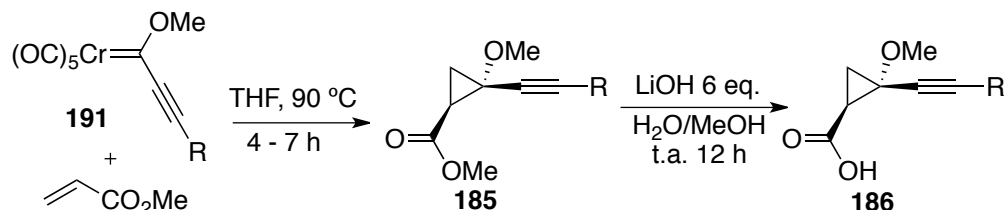
B.4.2 Reactividad de ácidos 2-alqunilciclopropanocarboxílicos activados por oro.

B.4.2.1. Síntesis de los sustratos de partida.

En el desarrollo de esta transformación se han sintetizado diferentes ácidos **186** en una secuencia en dos pasos a partir de los complejos carbeno de Fischer **191**. Así, los ácidos **186** se obtuvieron a partir de los ésteres de

alquinilciclopropanos **185** por hidrólisis empleando LiOH en H₂O/MeOH. A su vez los derivados ésteres se prepararon siguiendo la metodología descrita a partir de alquil carbenos de Fischer **191** y acrilato de metilo.^{xx}

Tabla 7. Síntesis de ésteres y ácidos de alquinilciclopropanos.



Entrada	R	Éster	Rdto. ^a	dr ^b	Ácido	Rdto. ^a
1	Ph	185a	48	5:1	186a	96
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	185b	50	5:1	186b	90
3	<i>p</i> -Me- <i>o</i> -MeOC ₆ H ₃	185c	54	4:1	186c	95
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	185d	42	5:1	186d	98
5	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	185e	56	6.7:1	186e	96
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	185f	48	4:1	186f	94
7	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	185g	57	4.5:1	186g	97
8	2-tiofenil	185h	55	5:1	186h	100
9	(<i>E</i>)-1-metilestiril	185i	44	4:1	186i	100
10	Bu	185j	38	4:1	186j	98
11	ciclopentil	185k	41	5:1	186k	96
12	^t Bu	185l	58	5:1	186l	98
13	(<i>E</i>)-estiril	185m	50	3:1	186m	90
14	TMS	185n	60	10:1	186n^c	96

^a Rendimiento de producto aislado. ^b Relación diastereomérica: el producto mayoritario es el que tiene los sustituyentes alquínulo y éster en disposición *cis*. ^c El resto TMS se pierde en la hidrólisis dando lugar al acetileno terminal (**186n** R= H).

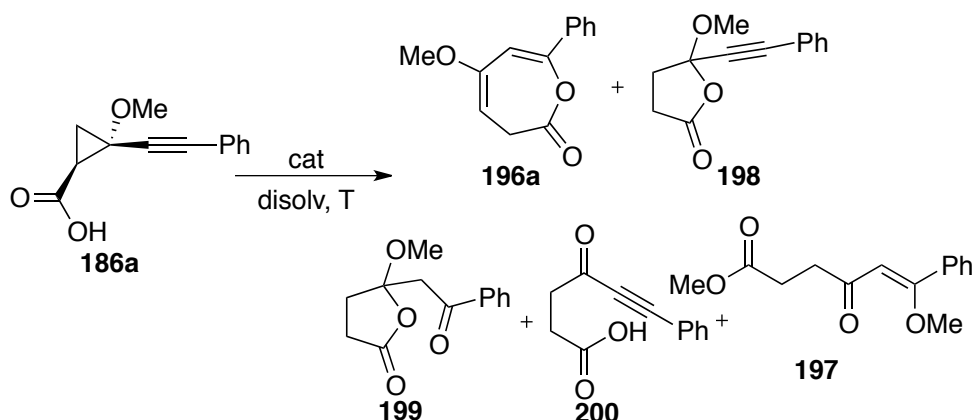
La reacción de ciclopropanación transcurre con rendimientos moderados y relaciones diastereoméricas que van desde 3:1 hasta 10:1, siendo el isómero mayoritario aquel que tiene los sustituyentes alquínulo y éster en posición *cis*. También se han detectado alquenos derivados de la apertura del ciclopropano en rendimientos variables como productos secundarios.

Por otra parte, la reacción de hidrólisis para la síntesis de los derivados ácidos ciclopropanocarboxílicos **186** transcurre con rendimientos excelentes y

con una retención total de la configuración. Si bien los diastereoisómeros formados en ambas transformaciones pueden ser separados por columna cromatográfica, para el desarrollo del proceso en cascada de formación de oxepinonas **196** se ha trabajado con la mezcla de diastereoisómeros, por simplicidad operativa. Como se puede observar en la tabla 7 se han preparado derivados que contienen restos aromáticos (entradas 1-7), heteroaromáticos (entrada 8), alquénlicos (entradas 9 y 13), alifáticos (entradas 10-12) y TMS (entrada 14).

B.4.2.2. Descripción de la reacción.

Cuando se sometió al compuesto **186a** a distintas condiciones de reacción que implicaban catálisis con oro, se observó la aparición de diferentes productos debido a la naturaleza altamente funcionalizada del producto de partida. Dependiendo de las condiciones de reacción se han podido identificar hasta cinco productos diferentes (Esquema 99) frente a los dos que aparecían en los estudios previos (Esquema 86), cuya estructura ha sido determinada por experimentos de RMN mono y bidimensionales.



Esquema 99. Diferentes productos de la reacción de ácidos 2-alqunilciclopropano carboxílicos con catalizadores metálicos.

Además de la oxepinona **196a** antes comentada, se observa la formación de dos lactonas de cinco miembros; el compuesto **198** que podría

entenderse como el resultado de un ataque nucleófilo *5-endo-tet* del grupo carbonilo sobre el anillo de ciclopropano provocando la apertura de éste, y **199** en el que además ha tenido lugar la hidratación del triple enlace. Además se observan otros dos productos de cadena abierta; el ácido 4-oxo-6-fenilhex-5-inoico **200**, análogo a los productos de apertura **193** que se formaban en medio ácido con el derivado éster (pag. XX), y el éster **197** en el que además han tenido lugar la metoxilación del triple enlace y la formación del éster de metilo.

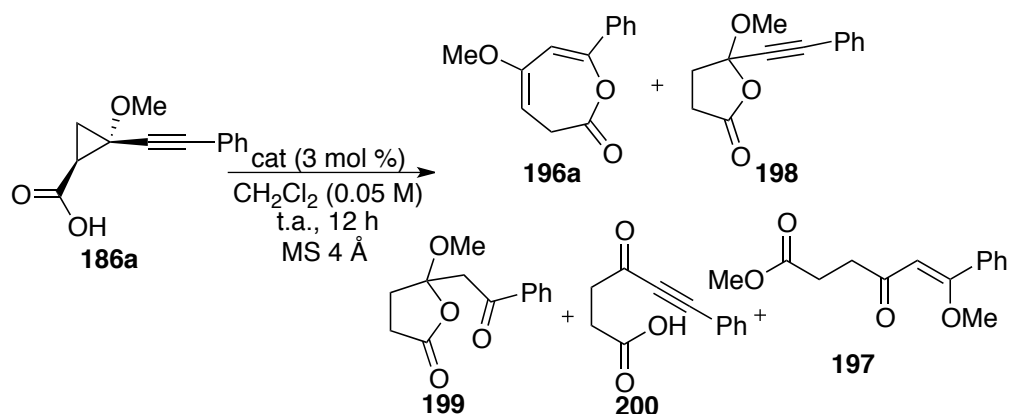
B.4.2.3. Optimización del proceso.

Con el fin de evitar o minimizar los productos secundarios y dirigir la reacción hacia la formación de la oxepinona **196a** se ha llevado a cabo un estudio de las condiciones de reacción: sistema catalítico, temperatura, disolvente y concentración. En este apartado se expondrá la optimización de cada una de estas variables.

B.4.2.3.1. Sistema catalítico.

En primer lugar se testaron como catalizadores compuestos derivados de diferentes metales de transición. Se utilizó como disolvente diclorometano a temperatura ambiente (Tabla **8**).

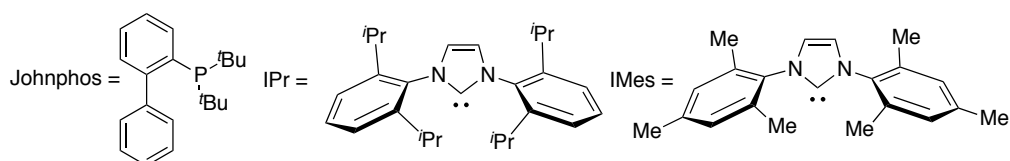
Tabla 8. Optimización del catalizador de la reacción.



Entrada ^a	Cat.	196a	198	199	200	197
1 ^b	$\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$	49				18
2	$\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$	-	54 (55)		7	
3	$\text{Et}_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$	-	45 (49)		23 (26)	
4	AuCl_3	trazas				
5	PtCl_2	trazas				
6	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4][\text{BF}_4]$	trazas				
7	PtCl_4	-				
8	FeCl_3	-				
9	$(\text{Ph}_3\text{P})\text{Ir}(\text{CO})\text{Cl}$	-				
10	$(p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4)_3\text{PAuNTf}_2$	27				
11	JohnphosAuNTf_2	38 (43)		(10)		
12	IPrAuNTf_2	54		n.c.		
13	IMesAuNTf_2	30				
14	IPrAuNTf_2^c	69				n.c.
15	IPrAuCl/AgOTs^c	90				

^a Los rendimientos entre paréntesis han sido estimados por RMN usando como patrón interno hexametilbenceno. n.c. = No cuantificado. ^b Resultado previo (Esquema **98**). ^c

El catalizador de oro y la sal de plata han sido liofilizados antes de llevar a cabo la reacción para evitar la presencia de agua en el medio.



En la entrada **1** se encuentra recogido el resultado que se había obtenido anteriormente usando Ph_3PAuCl y AgSbF_6 como sistema catalítico; en éste se formaba la oxepinona **196a** con un 49 % de rendimiento y el éster **197** como producto secundario.^{xx} Cuando se intentó reproducir este resultado, se observó la formación de la lactona de cinco miembros **198**, junto con el compuesto de cadena abierta **200** como producto secundario (entrada **2**) quedando el triple enlace inalterado; el uso de una fosfina más dadora como ligando tampoco condujo a la oxepinona **196a** (entrada **3**). Otros metales de transición como Au (III), Pt (II) o Cu(I) son capaces de catalizar el proceso pero en muy poca extensión (entradas **4-6**), mientras que Pt (IV), Ir (I) o Fe (III) no activan esta transformación (entradas **7-9**).

Se decidió utilizar otros catalizadores de oro (I) catiónico con triflamida como contraión, que son menos higroscópicos;²²⁵ con ellos se obtuvo la oxepinona **196a** como producto mayoritario. Simultáneamente se llevaron a cabo varias reacciones empleando ligandos con distintas propiedades electrónicas, tales como una fosfina deficiente electrónicamente (entrada **10**), una fosfina rica electrónicamente (entrada **11**) y un ligando NHC (entrada **12**); y se observó una sustancial mejora en el rendimiento a medida que los ligandos eran más dadores de densidad electrónica. Sin embargo, la lactona de cinco miembros con hidratación del triple enlace **199** aparecía como producto secundario. El uso de un ligando NHC menos impedido no condujo a una mejora de los rendimientos (entrada **13**). Se observó que estos aumentaron cuando se liofilizó el catalizador IPrAuNTf_2 para evitar la presencia de agua en el medio (comparar entradas **12** y **14**), aunque se generaba un producto secundario de cadena abierta, el éster **197**. Finalmente cuando el contraión que acompaña al oro es AgOTs se observa un mejor rendimiento (entrada **15**), además de la desaparición del producto secundario **197**.

El mejor resultado de un 90 % de rendimiento se ha observado con el sistema catalítico consistente en IPrAuCl (3 mol %) / AgOTs (3 mol %)

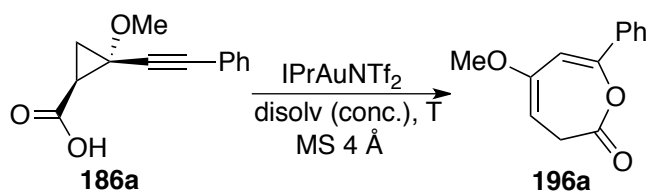
²²⁵ L. Ricard, F. Gasgosz, *Organometallics* **2007**, *26*, 4704. [b] N. Mezailles, L. Ricard, F. Gasgosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.

previamente liofilizados. Este rendimiento está basado en la conversión del material de partida, teniendo en cuenta que el isómero *trans* del ciclopropano de partida **186a** no reacciona y se recupera en la etapa de purificación mediante cromatografía de columna.

B.4.2.3.2. Temperatura, disolvente y concentración.

La optimización de las condiciones de reacción es un proceso dinámico en el que se analizan diferentes parámetros, en ocasiones de forma simultánea. Por ello, los ensayos correspondientes a la optimización de las condiciones de temperatura, disolvente y concentración, que se recogen en la tabla 9, se llevaron a cabo con el catalizador IPrAuNTf₂ liofilizado puesto que era el sistema que mejor promovía la transformación (69 % rdto.) en el momento que se realizaron los mismos.

Tabla 9. Optimización de las condiciones de reacción.



Entrada ^a	Disolv	Conc.	T	Rdto. ^a
1	DCM	0.05 M	t.a.	69
2	DCE	0.05 M	t.a.	67
3	THF	0.05 M	t.a.	Trazas
4	Hexano	0.05 M	t.a.	Trazas
5	MeCN	0.05 M	t.a.	Trazas
6	Tolueno	0.05 M	t.a.	-
7	DMF	0.05 M	t.a.	-
8	DCM	0.025 M	t.a.	21
9	DCM	0.1 M	t.a.	26
10	DCE	0.05 M	0 °C	27
11	DCE	0.05 M	40 °C	42
12	DCE	0.05 M	60 °C	33
13	DCE	0.05 M	80 °C	31

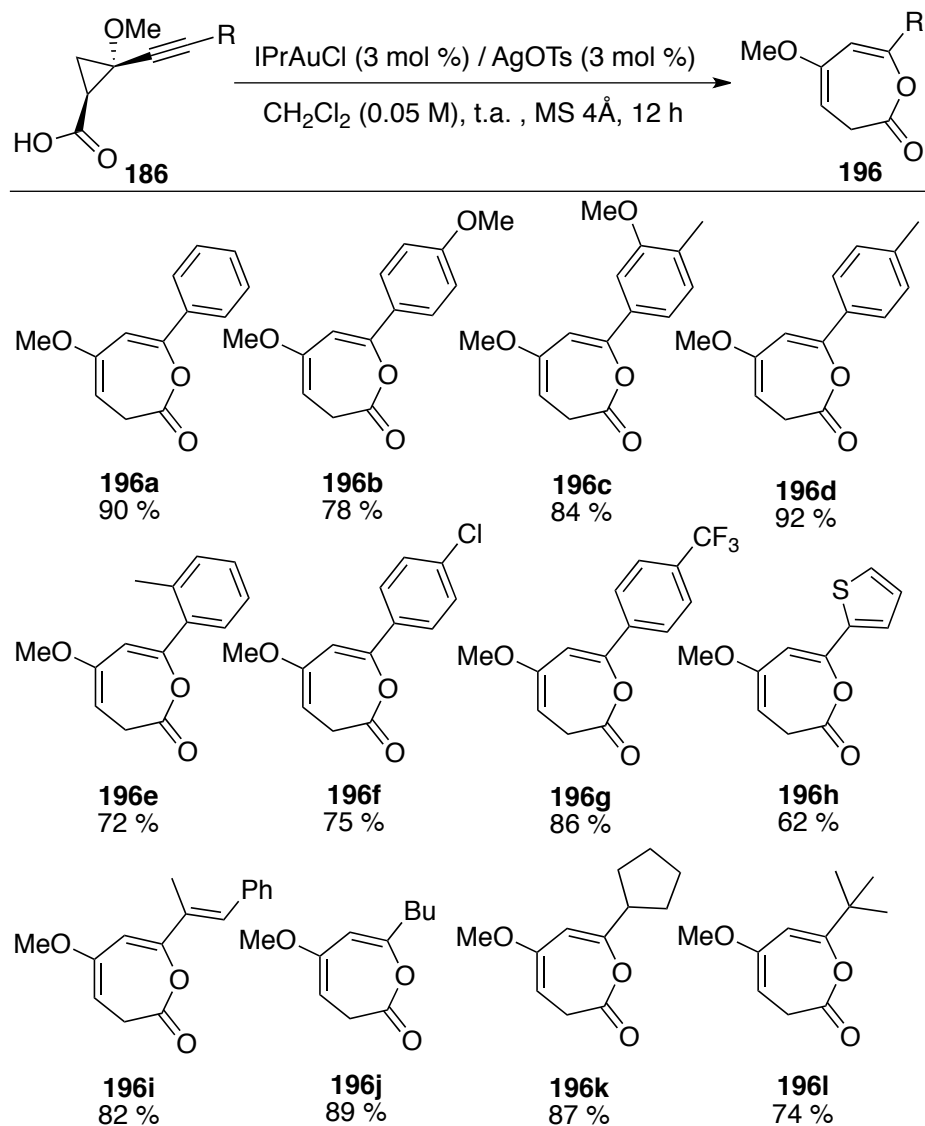
^a Rendimiento de producto aislado

Se observó que la reacción tiene lugar de forma significativa solamente en disolventes clorados como diclorometano o dicloroetano y con rendimientos similares (entradas **1** y **2**); en otros disolventes como THF, hexano o acetonitrilo el proceso ocurre en muy poca extensión (entradas **3-5**). En tolueno o dimetilformamida no se produce esta transformación observándose la formación mezclas complejas de productos (entradas **6** y **7**). Además la concentración de ciclopropano de partida que mejor resultado ha proporcionado ha sido 0.05 M (entrada **2**); una disminución o un aumento de esta concentración hace descender apreciablemente los rendimientos (entradas **8** y **9** vs. **1**). Igualmente, un descenso o un incremento de la temperatura de la reacción (entrada **10** o entradas **11-13** vs. entrada **1**) de la temperatura de la reacción conducen a un menor rendimiento.

Como conclusión de la etapa de optimización se puede extraer que las mejores condiciones para llevar a cabo esta reacción son: IPrAuCl (3 mol %) / AgOTs (3 mol %) como sistema catalítico, en el que ambos componentes han sido previamente liofilizados para evitar productos secundarios de hidratación; el disolvente más adecuado es diclorometano o dicloroetano (se escogió diclorometano por su punto de ebullición más bajo que facilita la etapa de purificación), a temperatura ambiente, durante 12 h, con una concentración molar de 0.05 de producto de partida **186a**. También es necesario añadir tamiz molecular de 4 Å al medio de reacción para evitar la presencia de agua. Con estas condiciones se ha obtenido un 90 % de rendimiento de la lactona de siete miembros **196a** (tabla **8**, entrada **16**).

B.4.2.4. Generalización del proceso.

Una vez determinadas las mejores condiciones para esta transformación se llevó a cabo la generalización variando la sustitución en el triple enlace del sustrato de partida (Esquema **100**).



Esquema 100. Generalización del proceso.

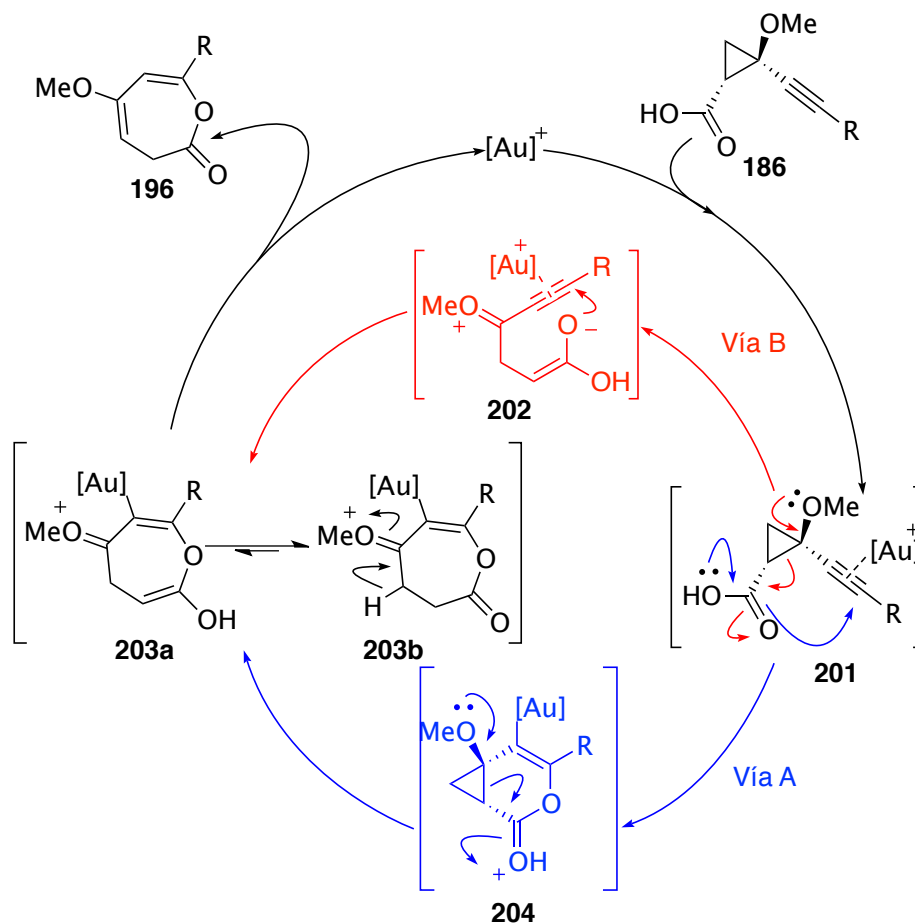
En todos los casos ensayados la reacción en cascada ha tenido lugar con una regioquímica formal 7-endo-dig, y con rendimientos que van de buenos a muy buenos.

La reacción ha resultado ser muy general, dando lugar a oxepinonas que contienen restos aromáticos tanto con sustituyentes dadores (**196b-e**) de densidad electrónica, como atractores (**196f, 196g**) o heteroaromáticos (**196h**). Aparentemente la naturaleza electrónica del sustituyente no afecta a los rendimientos. Sin embargo, la presencia de un sustituyente en posición *orto* si supone un descenso del 20 % en el rendimiento (**196e** vs. **196d**), lo que indica la importancia de los efectos estéricos. La reacción también soporta restos alquenilo (**196i**), así como restos alquilo primarios, secundarios o terciarios (**196j-l**).

B.4.2.5. Mecanismo.

En principio se podrían proponer dos posibilidades mecanísticas. Ambos mecanismos comenzarían con la activación del triple enlace del ciclopropano de partida **186** por parte del catalizador de oro que daría lugar al intermedio **201**. A partir de este intermedio es donde la transformación podría proceder a través de dos caminos (Esquema **101**):

- Un ataque nucleófilo del ácido sobre el triple enlace de tipo 6-*endo-dig* generaría el intermedio bicíclico **202**, que tras la posterior apertura del anillo de ciclopropano conduciría al intermedio **203a** (vía A).
- La apertura del anillo de ciclopropano generaría el intermedio de cadena abierta **204** sobre el que tendría lugar el ataque nucleófilo del ácido conduciendo al intermedio **203a** (vía B).



Esquema 101. Posibles mecanismos para la formación de la lactona **196**.

El intermedio **203a** podría experimentar una tautomería enol-cetona hacia la forma más estable **203b**, que tras una etapa de desprotonación y pérdida del fragmento metálico daría lugar a la lactona de siete miembros **196**.

Se han encontrado evidencias que apoyan que, dependiendo del sistema catalítico utilizado, tiene lugar la apertura del ciclopropano como se propone en la vía B (compuestos **198** y **200** entradas **2** y **3**, Tabla 7); es decir, cuando la apertura del ciclopropano tiene lugar con anterioridad al ataque nucleófilo, suele aparecer como una reacción de competencia que conduce a la formación de los productos de cadena abierta.

Sin embargo, como se ha comentado con anterioridad el isómero *trans* de los alqunilciclopropanos de partida **186** no experimenta transformación alguna en las condiciones optimizadas recuperándose al final del proceso. Esto es probablemente debido a que el grupo carboxilo no se encuentra lo suficientemente cerca del triple enlace a causa de la rigidez impuesta por el anillo de ciclopropano e impide que se produzca el ataque nucleófilo. Este hecho parece sugerir que el ataque nucleófilo es anterior a la apertura del anillo de ciclopropano, ya que de producirse primero la apertura, la consiguiente pérdida de la rigidez podría permitir que este isómero también reaccionase. (Figura 27).

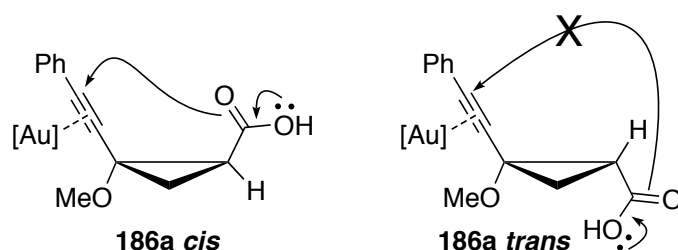
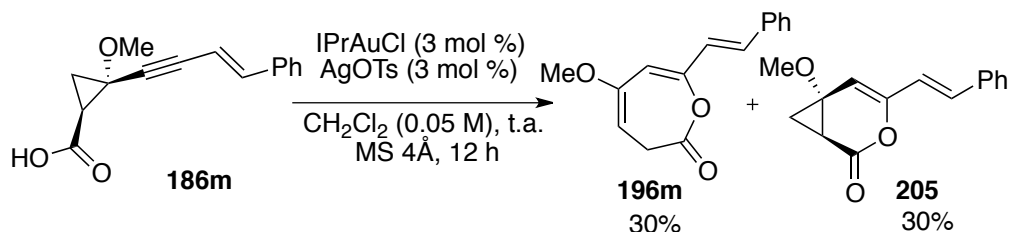


Figura 27. Comparación de la reactividad de los isómeros *cis* y *trans* del compuesto **186a**.

En este mismo sentido, durante la etapa de generalización se han encontrado dos resultados que apoyan la hipótesis de que el mecanismo podría transcurrir a través de la vía A.

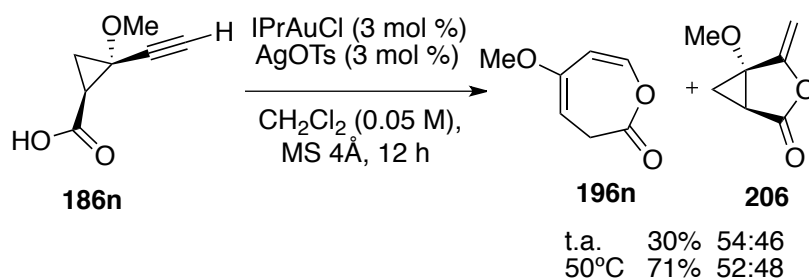
Así, cuando se utilizó el ácido alqunilciclopropanocarboxílico **186m** sustituido con un resto estirilo, se obtuvieron como productos de reacción la lactona de siete miembros **196m** esperada y el producto bicíclico [4.1.0] **205** en una relación 1:1 (Esquema 101).



Esquema 101. Reacción de cicloisomerización del ácido **186m**.

El biciclo [4.1.0] **205**, que no ha experimentado la apertura del anillo de ciclopropano, podría ser el resultado de una etapa de protodesmetalación del intermedio **202** propuesto en el mecanismo. Este hecho apoyaría la hipótesis de que el mecanismo podría transcurrir a través de la vía A en la que el ataque nucleófilo ocurre antes que la apertura.

Por otra parte la reacción del ácido alqunilciclopropanocarboxílico **186n**, que contiene un acetileno terminal, conduce a una mezcla de la oxepinona esperada **196n** y el producto bicíclico **206** (Esquema 102).

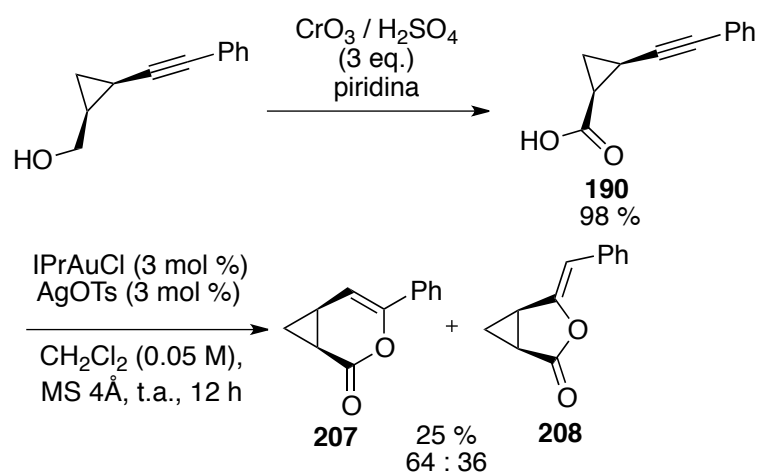


Esquema 102. Reacción con el ácido ciclopropanocarboxílico **186n** terminal.

La lactona **206** presenta en su estructura el anillo de ciclopropano, lo que nuevamente parece indicar que el ataque nucleófilo ocurre previamente a la apertura del anillo (Vía A). Cabe destacar el hecho de que este producto es el resultado de una ciclación de tipo 5-*exo-dig*; probablemente este cambio en la regioquímica de la reacción sea debida a la naturaleza de los acetilenos terminales, que generalmente favorecen el ataque nucleófilo al carbono interno en las reacciones de activación con oro.^{15 Nevado} Cuando se calentó la

reacción a 50 °C con la intención de explorar la selectividad del proceso, se obtuvo un importante aumento en el rendimiento pero la relación entre los productos continuó siendo cercana al 1:1.

Una vez generalizada la síntesis de oxepinonas por cicloisomerización de ácidos alqunilciclopropanocarboxílicos “push-pull”, se decidió analizar el papel que juegan las propiedades electrónicas de los sustituyentes del anillo de ciclopropano. Como se comentó anteriormente la naturaleza “push-pull” de estos sustituyentes podría ser la responsable de la apertura del anillo. Para comprobar esta hipótesis se preparó el alqunilciclopropano **190**, que no posee sustituyentes dadores de densidad electrónica, por oxidación del alcohol correspondiente.²²⁶



Esquema 103. Reacción con ciclopropano no activado **190**.

Cuando se sometió al ciclopropano **190** a las condiciones de reacción optimizadas (Esquema **103**) para sistemas “push-pull”, se obtuvo una mezcla de productos bicíclicos en una relación 64:36 y con un rendimiento global del 25 %. El producto mayoritario **207** es el resultado de una cicloisomerización con una regioquímica 6-*endo-dig*; el producto minoritario **208** tiene la

²²⁶ B. de Carnné-Carnavalet, A. Archambeau, C. Meyer, J. Cossy, B. Folléas, J.-L. Brayer, J.-P. Demoute, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 956.

regioquímica complementaria 5-*exo-dig*. En ninguno de los dos casos se produjo la apertura del ciclopropano, lo que parece indicar que es necesaria la presencia de un sustituyente dador de densidad electrónica para que tenga lugar la ruptura del anillo.

Por otra parte, sorprende, en principio, la aparición del isómero 5-*exo-dig* en ausencia de este grupo dador. Este hecho podría ser consecuencia de una falta de interacción entre el metal y el grupo metoxilo, es decir la presencia del grupo metoxilo podría favorecer un ataque de tipo 6-*endo-dig*, mediante una interacción entre oxígeno y el metal. La ausencia de este grupo no hace posible esta interacción por lo que el ataque 6-*endo-dig* ya no se encontraría tan favorecido, lo que podría explicar la formación, como subproducto, del isómero 5-*exo-dig* (Figura 28).

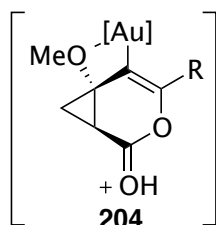
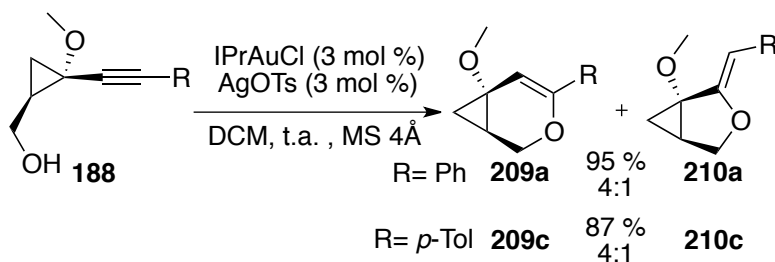


Figura 28. Intermedio favorecido por la coordinación del grupo metoxilo al metal.

Por otra parte los derivados que carecen de un grupo atractor, como los alcoholes **188** tampoco experimentan la apertura del anillo de ciclopropano (Esquema 104).



Esquema 104. Reacción con ciclopropano sin sustituyente atractor.

Al igual que en el caso de los alqunilciclopropanos **190**, la reacción de los derivados **188** conduce a la formación de una mezcla de aductos bicíclicos regioisómeros, resultantes de un ataque nucleófilo del alcohol sobre el triple enlace con un excelente rendimiento combinado. Como productos mayoritarios esta transformación da lugar a los biciclos [4.0.1] **209**, que son el resultado de un ataque con regioquímica *6-endo-dig*; y como productos minoritarios se han generado los enol-éteres *5-exo-dig*, los biciclos[3.0.1] **210**. La estructura de los productos ha sido determinada por experimentos de RMN de 1D y 2D.

Esta reacción ha sido más extensamente desarrollada y se comenta de forma más exhaustiva en el siguiente apartado.

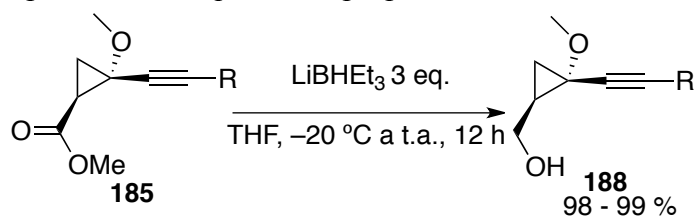
Como conclusión de estos experimentos se extrae que es necesaria la presencia de un sustituyente aceptor de densidad electrónica y otro sustituyente dador en el ciclopropano para que tenga lugar la apertura del anillo y se pueda acceder por tanto a las oxepinonas **196**.

B.4.3. Reactividad de alqunilciclopropilmetanoles.

B.4.3.1 Síntesis de alqunilciclopropilmetanoles.

Los alcoholes **188** han sido sintetizados a partir de los ésteres **185** empleando trietilborohidruro de litio como agente reductor (Tabla **10**).

Tabla 10. Preparación de alquiniilciclopropilmetanoles.



Entrada	R	Alcohol	Rdto. ^a	dr ^b
1	Ph	188a	98	5:1
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	188b	98	5:1
3	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	188c	99	6.7:1
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	188d	98	4:1

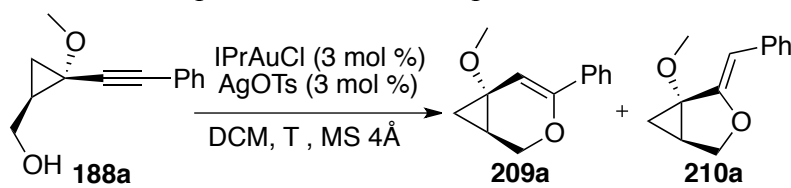
^a Rendimiento de producto aislado. ^b El isómero mayoritario es aquel en el que los sustituyentes alquínico y alcohol se encuentran en posición relativa *cis*.

Esta transformación transcurre con rendimientos prácticamente cuantitativos y con total retención de la estereoquímica del sustrato de partida. De este modo se han preparado alquiniilpropilmetanoles **188** con restos aromáticos en el triple enlace.

B.4.3.2. Optimización del proceso.

Se ha realizado un proceso de optimización de la temperatura para intentar dirigir la reacción de ciclación catalizada por Au (I) hacia uno de los regioisómeros (Tabla 11).

Tabla 11. Proceso de optimización de la temperatura.



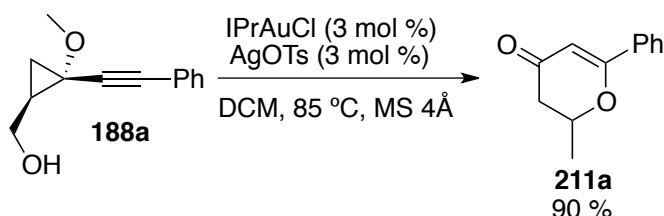
Entrada	T (°C)	209a:210a	Rdto.
1	-50	12:1	62
2	-20	9:1	90
3	0	9:1	95
4	20	4:1	95
5	50	5:1	92
6	85	- ^b	-

^a Rendimiento de producto aislado. ^b Formación de la piranona **211a** (Esquema **105**).

El rendimiento de estos productos ha sido calculado teniendo en cuenta que, al igual que ocurría con los ácidos alquiniilciclopropanocarboxílicos **186**, el diastereoisómero *trans* del ciclopropilmetanol de partida **188** permanece sin reaccionar durante esta transformación, de nuevo probablemente por la lejanía del grupo hidroxilo al triple enlace.

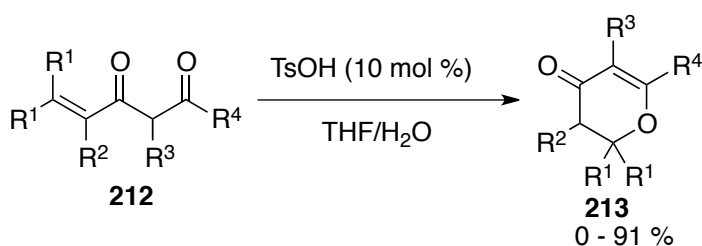
En la tabla **11** se muestran las relaciones de regioisómeros y los rendimientos globales obtenidos al variar la temperatura en esta cicloisomerización. Tomando como base el resultado a t.a. indicado anteriormente (entrada **4**), un aumento de la temperatura da lugar a un pequeño incremento en la regioselectividad de la reacción, y los rendimientos se mantienen estables en torno al 92-95 % (entrada **5**). Por otra parte cuando se disminuye la temperatura de la reacción a 0 °C, el rendimiento se mantiene en el 95 % y la regioselectividad aumenta (entrada **3**). A -20 °C hay un ligero descenso en el rendimiento de la reacción y la regioselectividad no varía (entrada **2**). Al seguir enfriando se observa un aumento en la regioselectividad de la reacción pero el rendimiento desciende drásticamente (entrada **1**). Se ha decidido explorar la generalidad de esta reacción a 0 °C manteniendo un compromiso entre rendimiento y regioselectividad.

Por otra parte cuando el ciclopropilmetanol **188a** se calentó a 85 °C en un tubo sellado en presencia del sistema catalítico (entrada **6**) se obtuvo la piranona **211a** como único producto de reacción y un rendimiento muy elevado (Esquema **105**).



Esquema 105. Reacción del ciclopropilmetanol **188a** para generar la piranona **211a**.

En esta transformación ha ocurrido una gran reestructuración del esqueleto molecular. La estructura de la piranona **211a** ha sido determinada por comparación, ya que estos compuestos son productos conocidos, pues han sido sintetizadas con anterioridad a partir de 4-en-1,4-dionas **212** (Esquema **106**).²²⁷



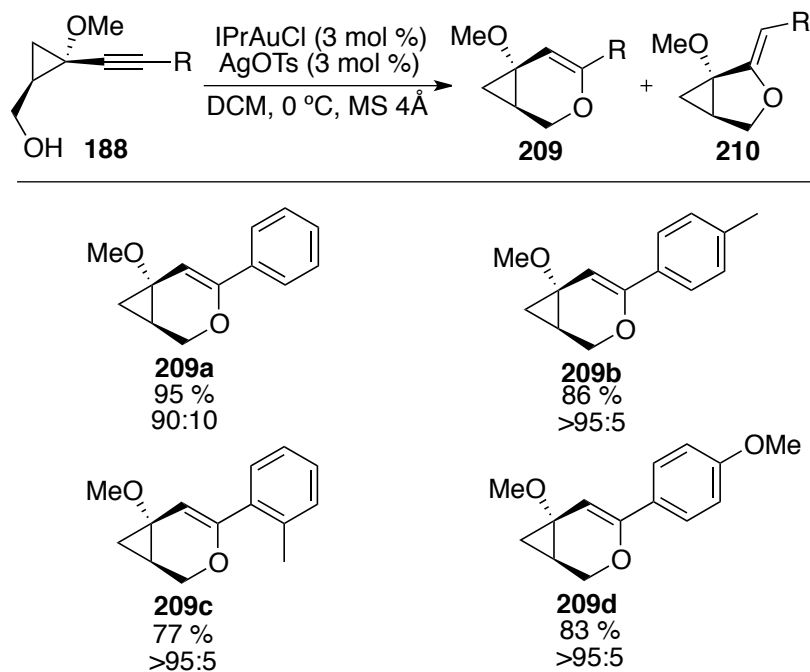
Esquema 106. Síntesis de piranonas **213**.

Este resultado pone de manifiesto que a partir del alquini-ciclopropilmetanol **188a** se puede acceder al biciclo[4.0.1] **209** (producto de control cinético) o a la piranona **211** (control termodinámico) variando la temperatura de la reacción.

²²⁷ F. K. MacDonald, D. J. Burnell, *J. Org. Chem.* **2009**, *18*, 6973.

B.4.3.3. Generalización.

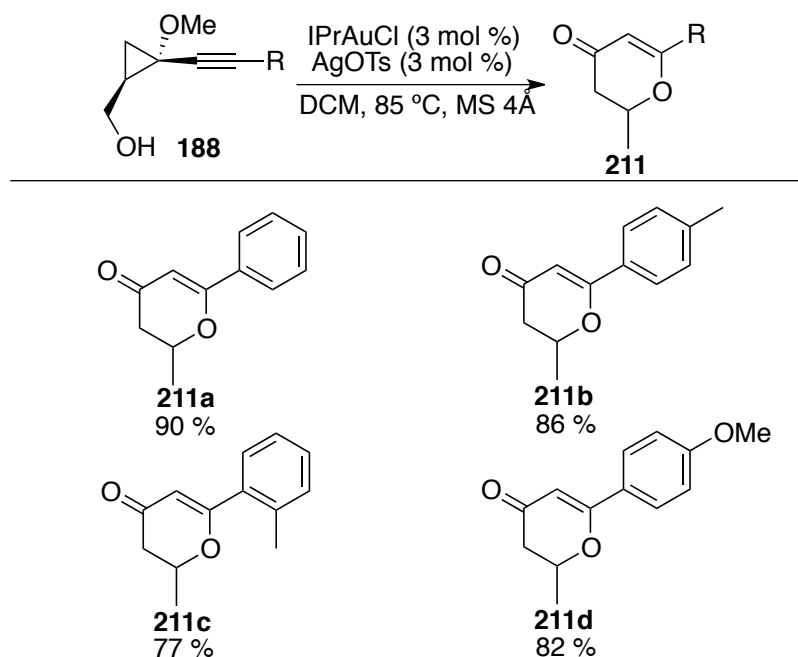
Se ha comenzado a generalizar las transformaciones comentadas en el apartado anterior, para la formación de derivados del biciclo[4.0.1] **209** (esquema **107**). Se han empleado las condiciones mostradas en la tabla **11** (entrada **3**).



Esquema **107**. Generalidad para la formación del biciclo[4.0.1] **209**.

Así, se han preparado los biciclos que contienen un resto toliilo (*para* **209b** y *orto* **209c**) y se ha podido observar un descenso del rendimiento debido al efecto estérico *orto* (biciclo **209c**). También se ha preparado el derivado **209d** que contiene un sustituyente dador de densidad electrónica con un rendimiento comparable al de los dos ejemplos anteriores. Es preciso resaltar el hecho de que con la excepción de **209a**, para el resto de derivados preparados no se ha detectado presencia del isómero 5-*exo* y por lo tanto esta ciclación ocurre de forma completamente regioselectiva.

Simultáneamente se ha comenzado con el proceso de generalización para la reacción de formación de piranonas **211** (Esquema **108**).



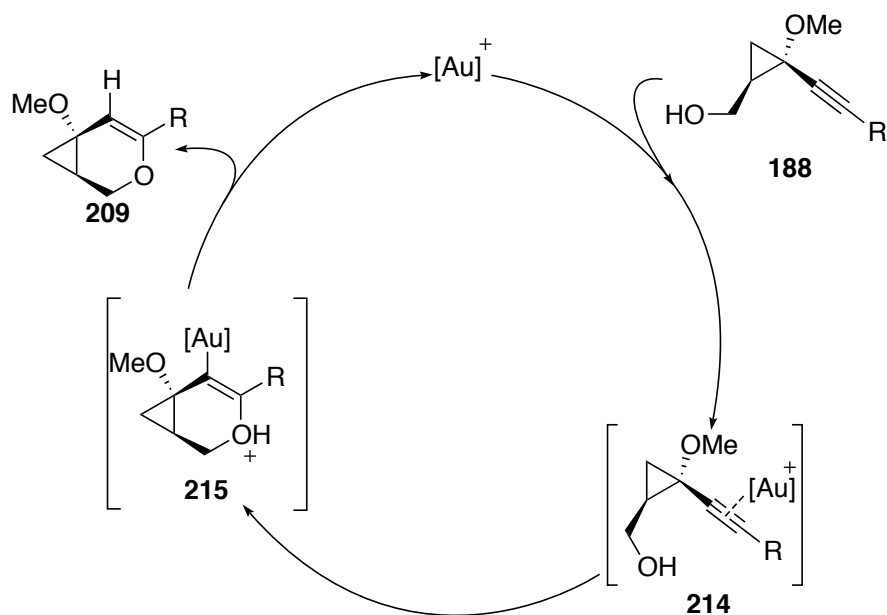
Esquema 98. Generalidad para la formación de oxepinonas **211**.

Hasta la fecha se han testado restos aromáticos como sustituyentes. Para las piranonas con restos toliilo (*para* **211b** y *orto* **211c**) la reacción transcurre con buenos rendimientos; por otra parte la presencia de un sustituyente en posición *orto* del anillo aromático conlleva a un descenso del rendimiento (**211b**). Por último se ha sintetizado un derivado con un sustituyente dador de densidad electrónica (**211d**).

Actualmente en nuestro grupo de investigación continúa la generalización de estas dos transformaciones.

B.4.3.4. Mecanismos.

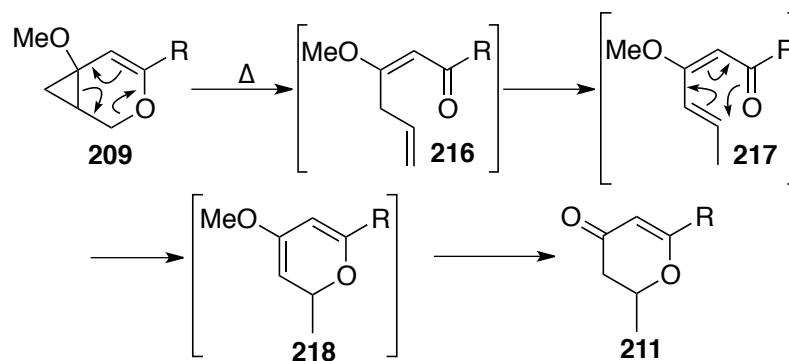
El mecanismo que se propone para la reacción de formación de los biciclos [4.0.1] **209** se muestra en el esquema **109**.



Esquema 109. Mecanismo para la formación de los biciclos **209**.

El mecanismo por el que podría transcurrir comenzaría con la activación del triple enlace por el catalizador de oro que generaría el sistema “ácido- π ” **214**. Este intermedio podría recibir un ataque nucleófilo para dar lugar a una reacción de cicloisomerización al igual que en el caso de los ácidos alqunilciclopropanocarboxílicos **186** vistos en la sección anterior. Pero en este caso el intermedio formado **215** no experimentaría la reacción de apertura del ciclopropano por no poseer un resto aceptor, sino que evolucionaría a través de una reacción de protodesmetalación dando lugar al producto final **209** y la regeneración del complejo metálico.

Por otra parte para explicar la formación de las piranonas **211** a 85 °C, el producto **209** podría experimentar la reacción de apertura del ciclopropano a través de una reacción electrocíclica térmica que daría lugar a la dienona **216**. Ésta, tras una etapa de isomerización, generaría la dienona conjugada **217**, que podría sufrir una reacción de cierre electrocíclico generando el pirano **218**, que se hidrolizaría al producto final **211** (Esquema **110**).



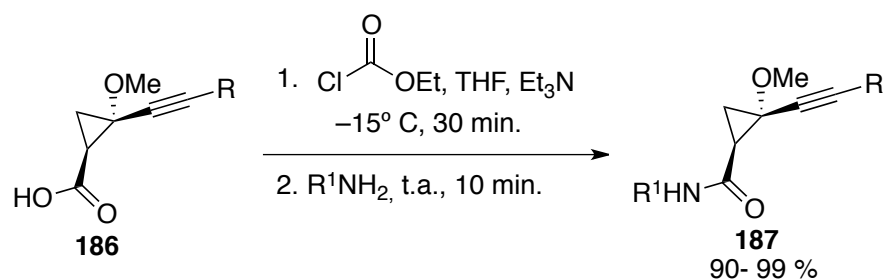
Esquema 110. Mecanismo propuesto para la formación de las oxepinonas 211.

B.4.4. Reactividad de alqunilciclopropanocarboxamidas.

B.4.4.1. Síntesis de alqunilciclopropanocarboxamidas.

Se decidió extender la reactividad de los ácidos alqunilciclopropanocarboxílicos **186** (sección B.4.2.) a otros tipos de derivados; por ello, se prepararon las amidas **187** con el objetivo de llevar a cabo la síntesis de azepinonas en un proceso en cascada de tipo *7-endo-dig*. Estos derivados se prepararon a partir de los ácidos **185** mediante el método del anhídrido mixto por adición sucesiva de cloroformiato de etilo y una amina primaria o amoniaco (Tabla 12).

Tabla 12. Síntesis de amidas de alquiniilciclopropanos.



Entrada	R	R ²	Amida	Rdto. ^a	dr ^b
1	Ph	H	187a	98	5:1
2	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	H	187b	99	6.7:1
3	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	Me	187c	97	6.7:1
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	187d	90	5:1

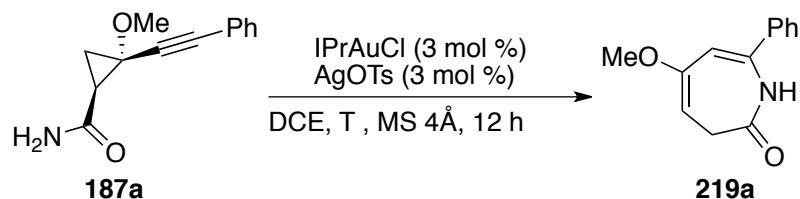
^a Rendimiento de producto aislado. ^b El isómero mayoritario es aquel en el que los sustituyentes alquiniilo y alcohol se encuentran en posición relativa *cis*.

Se han preparado amidas **187** con restos R aromáticos en el triple enlace y con diferente sustitución R² en el nitrógeno (H, **187a** y **187b**; Me **187c**; *p*-MeOC₆H₄, **187d**). Esta transformación transcurre con rendimientos muy elevados y con total retención de la estereoquímica del producto de partida.

B.4.4.2. Optimización del proceso.

Cuando se sometió la amida **187a** a las condiciones de cicloisomerización optimizadas para el caso de los ácidos alquiniilciclopropanocarboxílicos **186**, no hubo reacción (Tabla 13, entrada 1). Por tanto se decidió incrementar la temperatura para comprobar si podía tener lugar un proceso en cascada similar al descrito con los derivados ácidos; además, se ha variado el disolvente de DCM a DCE para poder alcanzar temperaturas más altas (entradas 3-5). El mejor resultado se obtuvo cuando se calentó la mezcla de reacción a 110 °C formándose como único producto la azepinona **219a** con un 85 % de rendimiento (entrada 4).

Tabla 13. Optimización de la temperatura para la reacción de amidas de alquini-ciclopropanos.



Entrada	T (°C)	Rdto. ^a
1	20	- ^b
2	40	(15) ^b
3	85	(20)
4	110	85
5	130	(60)

^a Rendimiento de producto aislado; los rendimientos entre paréntesis han sido calculados por ¹H RMN usando hexametilbenceno como patrón interno.

^b Experimento llevado a cabo empleando DCM como disolvente.

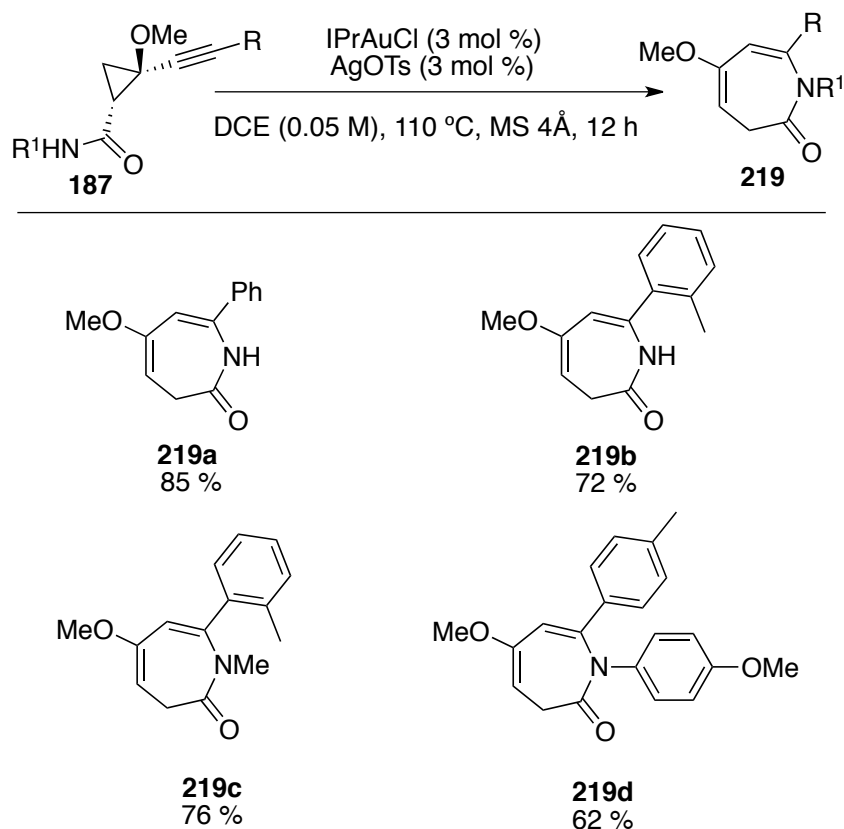
La estructura de la azepinona **219a** ha sido determinada por técnicas de RMN de 1D y 2D, y es el resultado de un nuevo proceso regioselectivo en el que el nitrógeno de la amina actúa como nucleófilo. Nuevamente la presencia del grupo amida (atractor de densidad electrónica) y del MeO (dador de densidad electrónica) permite la apertura del anillo de ciclopropano y que se produzca el proceso en cascada. Considerando la secuencia en su conjunto, esta reacción puede ser considerada como una ciclación formal *7-endo-dig*.

Como se muestra en la tabla **13** se puede ver un incremento de rendimiento al aumentar la temperatura, siendo a 110 °C el mejor rendimiento obtenido (entrada **4**). Al calentar la mezcla a 130 °C los rendimientos vuelven a descender (entrada **5**).

B.4.4.3. Generalidad del proceso.

Se han preparado diferentes derivados de las azepinonas (**219a-d**) y en todos los casos la reacción ha tenido lugar de forma regioselectiva dando lugar al isómero formal *7-endo-dig* (Esquema **111**).

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



Esquema 111. Generalidad de la reacción de formación de azepinonas **219**.

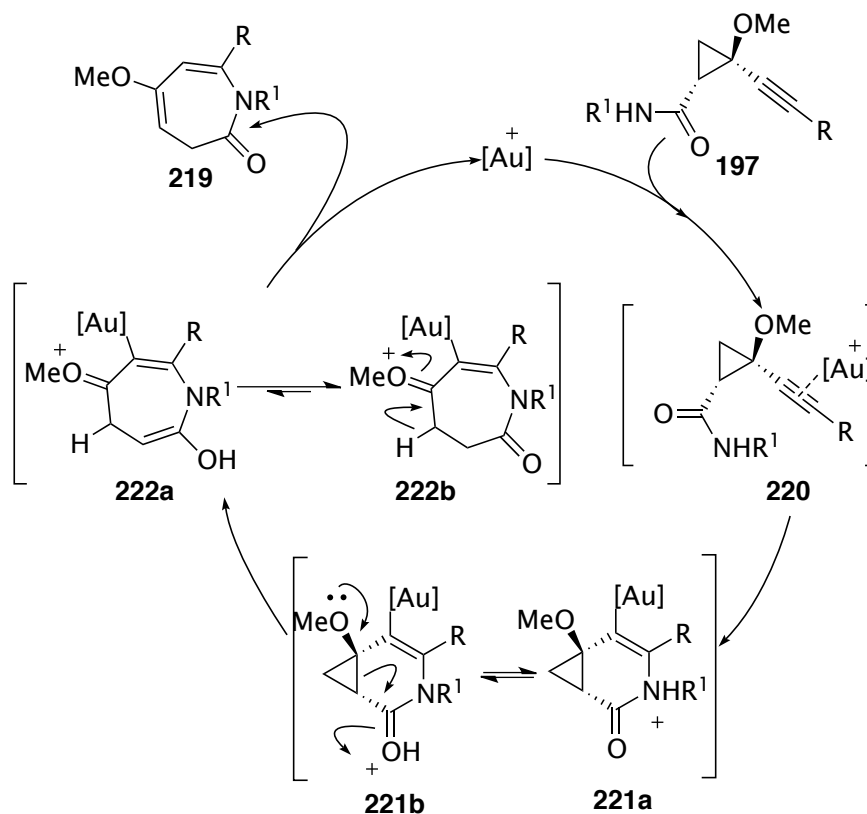
La reacción ha resultado ser general para diferentes restos arilo en el sustituyente R del triple enlace como fenilo (**219a**), *o*-tolilo (**219b** y **219c**) o *p*-tolilo (**219d**). También se ha introducido diversidad en el resto que contiene el nitrógeno desde NH (**219a** y **219b**), Me (**219c**) o un grupo arilo rico en densidad electrónica (**219d**).

El proceso de generalización aún continúa en desarrollo en nuestro grupo de investigación.

B.4.4.4. Mecanismo.

Para esta transformación se plantea un mecanismo similar al propuesto en la reacción de cicloisomerización de los derivados ácidos (Esquema **112**).

Comenzaría con la activación del triple enlace por el catalizador de oro que daría lugar al sistema "ácido- π " **220**. Este sería susceptible de recibir un ataque nucleófilo por parte del nitrógeno que conduciría al intermedio **221a**, que estaría en equilibrio con la forma **221b**, que facilita la apertura del anillo de ciclopropano debido a su carácter "push-pull". Esta apertura generaría el enol **222a** el cual podría experimentar una tautomería hacia la forma ceto **222b**. Finalmente, la pérdida del fragmento metálico formaría la azepinona **219** y regeneraría la especie catalítica de oro.



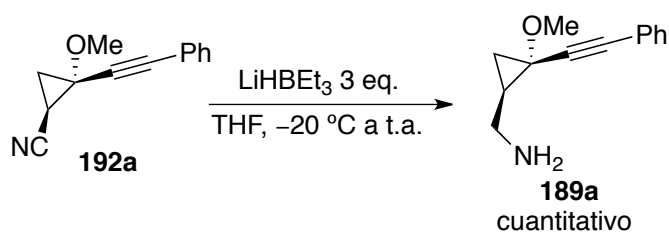
Esquema 112. Mecanismo propuesto para la formación de azepinonas **219**.

B.4.5. Reactividad de la alqunilciclopropilmetanamina **189a**.

B.4.5.1. Síntesis de alqunilciclopropilmetanamina **189a**.

Se decidió preparar la amina **189a** para comprobar si la ausencia del grupo aceptor evitaba la reacción de apertura del ciclopropano, y ver si se podía acceder a productos bicíclicos análogos a los obtenidos cuando se empleaban alqunilciclopropilmetanoles **188**.

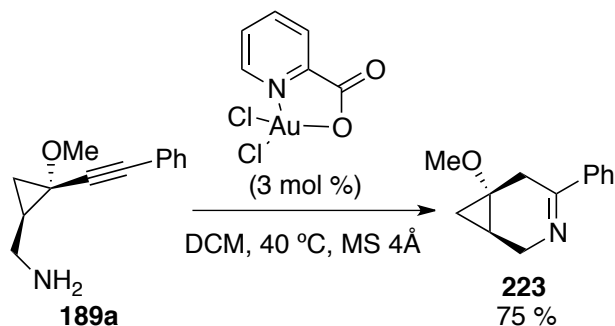
Este derivado ha sido sintetizado a partir del nitrilo **192a** a través de una reacción de reducción empleando como agente reductor trietilborohidruro de litio. Esta transformación transcurre con un rendimiento cuantitativo y con total retención de la estereoquímica (Esquema **113**).



Esquema **113**. Síntesis del derivado amina de alqunilciclopropano.

B.4.5.2. Descripción de la reacción de la amina **189a** en presencia de catalizadores metálicos.

En las condiciones optimizadas para los ácidos alqunilciclopropanocarboxílicos el producto **189a** no experimentaba ningún tipo de transformación, pero cuando se realizó la reacción en presencia de un catalizador de oro (III) se obtuvo el biciclo[4.0.1] **223** de forma totalmente regioselectiva y con buen rendimiento (Esquema **114**).



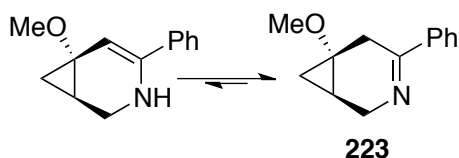
Esquema 114. Reacción de la amina de alqunilciclopropano **189a**.

La estructura de este compuesto ha sido determinada por técnicas de RMN de 1D y 2D.

Este es un resultado preliminar y es el único que se ha realizado hasta la fecha, aunque es un proceso que continúa en desarrollo en nuestro grupo de investigación.

B.4.5.3. Mecanismo.

Se propone un mecanismo similar al de la cicloisomerización de alqunilciclopropilmetanoles **188**, aunque en este caso ha tenido lugar la tautomerización enamina-imina hacia la forma imina del producto final **223** (Esquema **115**).



Esquema 115. Tautomería enamina-imina del producto **223**.

B.5. Estudios dirigidos a la síntesis de la Klaivanolida.

El esqueleto de tipo oxepinona esta presente en productos naturales con actividades biológicas interesantes como por ejemplo las transtaganolidas o las basiliolidas **224-229**, inhibidores de SERCA-ATPasas (Figura 28).²²⁸

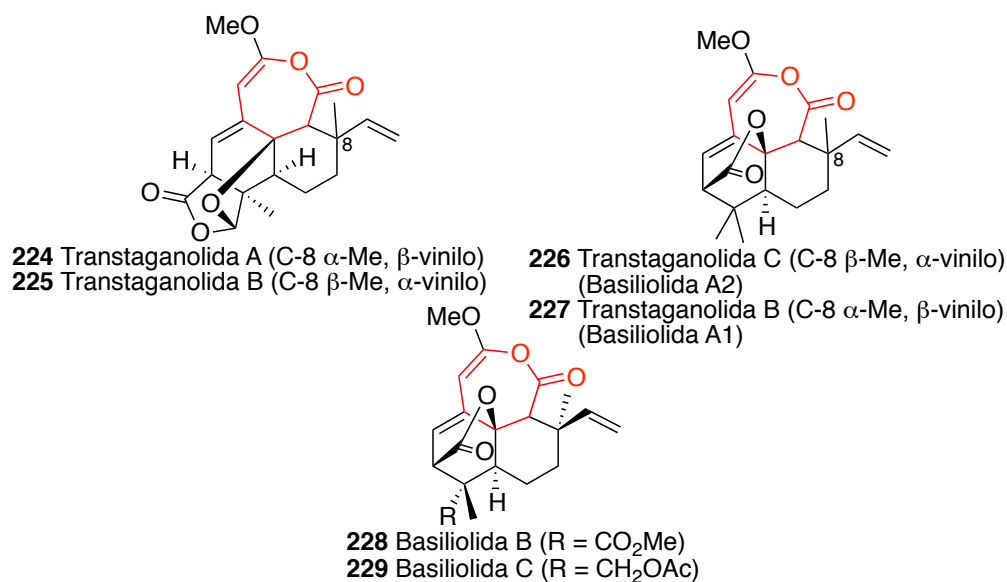


Figura 28. Productos naturales con esqueleto de oxepinona.

Otro producto natural que contiene el esqueleto de oxepinona es la Klaivanolida que tiene actividad antiparasitaria (Figura 29).²²⁹

²²⁸ [a] J. J. Rubal, F. J. Moreno-Dorado, F. M. Guerra, Z. D. Jorge, A. Saouf, M. Akssira, F. Mellouki, R. Romero-Garrido, G. M. Massanet, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2480. [b] A. Saouf, F. M. Guerra, J. J. Rubal, F. J. Moreno-Dorado, M. Akssira, F. Mellouki, M. López, A. J. Pujadas, Z. D. Jorge, G. M. Massanet, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 881. Para la síntesis total de varias basiliolidas ver: [c] H. M. Nelson, K. Murakami, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3688.

²²⁹ [a] B. Akendengue, F. Roblot, P. M. Loiseau, C. Bories, E. Ngou-Milama, A. Laurens, R. Hocquemiller, *Phytochemistry* **2002**, *59*, 885. [b] F. J. Devlin, P. J. Stephens, B. Figadère *Chirality* **2009**, *21*, E48.

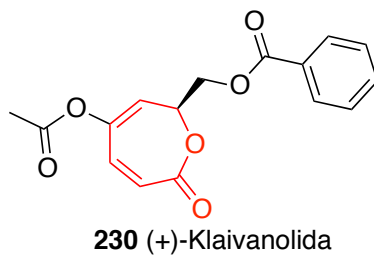
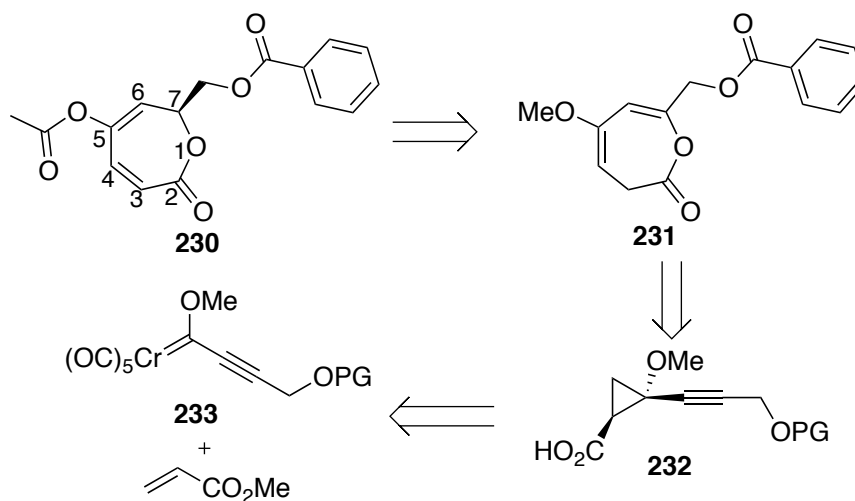


Figura 29. Klaivanolida.

Para la síntesis de este producto natural se podría aplicar la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación y descrita en la parte B de esta memoria.

B.5.1. Esquema retrosintético.

Para llevar a cabo a la síntesis de la Klaivanolida **230** se ha propuesto la estrategia recogida en el esquema **116**.



Esquema 116. Esquema retrosintético para la síntesis de la Klaivanolida **230**.

La gran diferencia entre la Klaivanolida **230** y los compuestos sintetizados a través de la cicloisomerización de ácidos

alqunilciclopropanocarboxílicos **186** radica en la presencia de un grupo acetilo en el producto natural, mientras que en la misma posición la oxepinona **231** tiene un grupo metoxilo. También cabe destacar la posición de los dobles enlaces que en el producto natural se encuentran conjugados con el grupo carbonilo.

El producto **231** podría ser accesible, a través del proceso en cascada descrito en los apartados anteriores de esta memoria, a partir del ácido alqunilciclopropanocarboxílico **232**, que posee un sustituyente hidroximetilo convenientemente protegido.

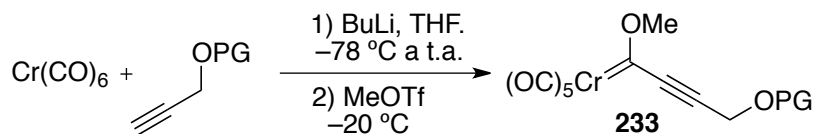
A su vez, el ácido alqunilciclopropanocarboxílico **232** podría sintetizarse a partir del derivado éster resultante de una ciclopropanación del acrilato de metilo con el complejo carbeno de Fischer **233**.

B.5.2. Reacción de ciclopropanación.

La primera etapa de la síntesis de la Klaivanolida **230**, según el esquema retrosintético, es la reacción de ciclopropanación entre el complejo carbeno de Fischer **233** y el acrilato de metilo.

Se han sintetizado complejos carbenos de Fischer **233** con diferentes grupos protectores en el sustituyente hidroximetilo (Tabla 14).

Tabla 14. Complejos carbeno de Fischer preparados.



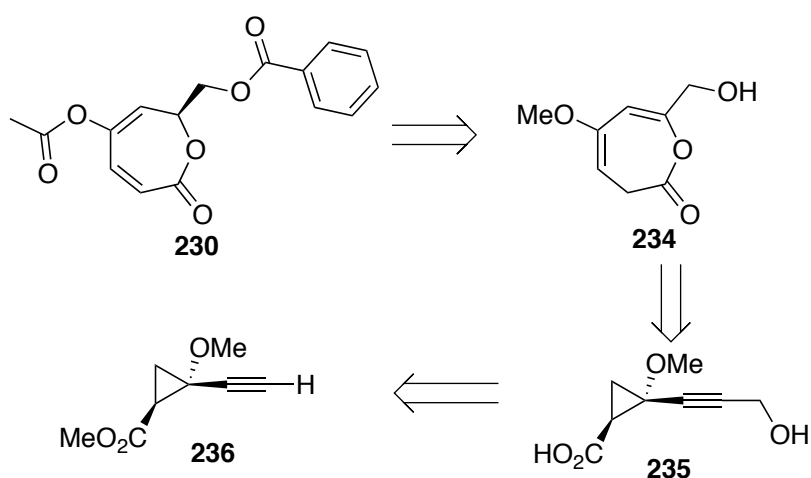
Entrada	Producto	PG	Rdto. ^a
1	233a	TMS	54
2	233b	TBS	46
3	233c	TIPS	32
4	233d	THP	50

^a Rendimiento de producto aislado.

Desafortunadamente cuando se sometió a los carbenos **233** a las condiciones de reacción para la ciclopropanación (Tabla 7), ésta no tuvo lugar obteniéndose mezclas complejas de productos que no han sido identificados.

B.5.3. Funcionalización del éster de alqunilciclopropano terminal.

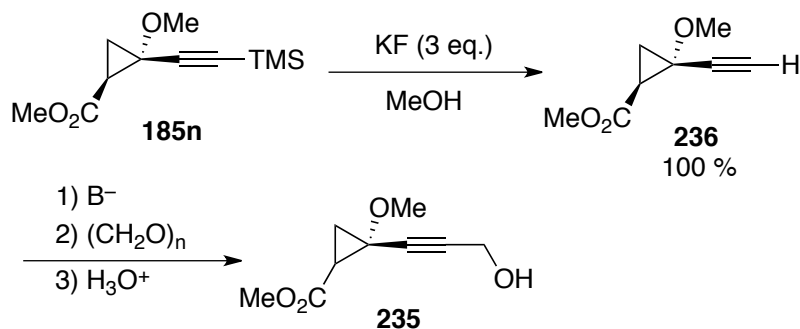
Por este motivo se decidió abordar la síntesis de la Klaivanolida **230** empleando otra vía. La estrategia alternativa consistiría en la preparación del alcohol **235** con el que se llevaría a cabo la cicloisomerización para formar la oxepinona **234**, que podría ser fácilmente convertible en la Klaivanolida **230**. (Esquema 107).



Esquema 117. Esquema retrosintético alternativo.

La formación del alcohol **235** debería llevarse a cabo mediante una secuencia de hidroximetilación en la posición terminal del triple enlace del alqunilciclopropanocarboxilato de metilo **236** (Esquema 118) y posterior saponificación al derivado ácido.

B. Reacciones de cicloisomerización de alquinielciclopropanos
"push-pull" catalizadas por oro.



Esquema 118. Introducción del grupo hidroximetilo en el alquinielciclopropano terminal.

Para ello, se llevaría a cabo un tratamiento básico del éster **236**, preparado a partir del alquinielciclopropanocarboxilato de metilo **185n** por tratamiento con KF , para abstraer el protón del triple enlace terminal ($\text{pK}_a \sim 25$) seguido de la adición de formaldehído sobre el acetileno formado.

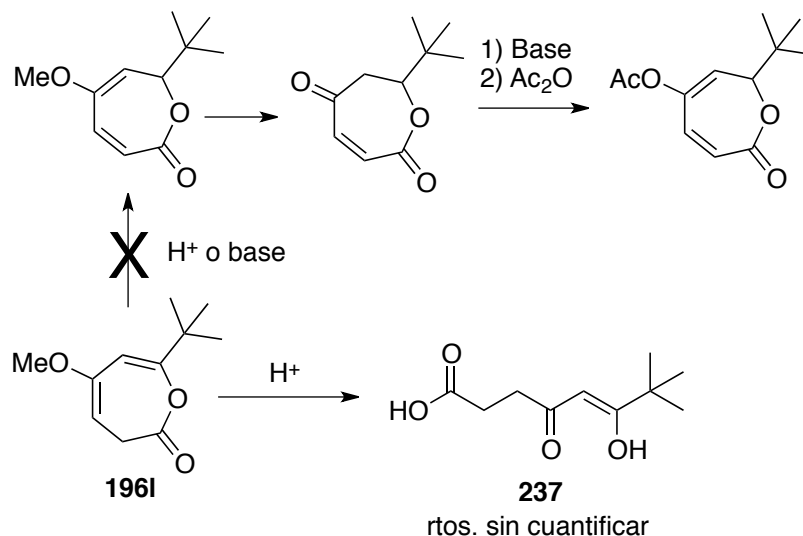
Se han empleado bases no nucleófilas como LDA o NaH ; en ambos casos se ha recuperado el producto de partida. Este hecho puede ser debido a la presencia de otro protón ácido en el producto de partida como es el protón en posición α al grupo éster ($\text{pK}_a \sim 25$).

Actualmente la investigación se encuentra centrada en este proceso de funcionalización del acetileno terminal.

B.5.4. Isomerización de los dobles enlaces y acetilación del enol éter.

También se ha analizado el paso final de la síntesis propuesta que consistiría en la isomerización de los dobles enlaces y la introducción del grupo acetilo.

Para realizar esta isomerización se ha tomando como modelo la oxepinona **196l**, que tiene un sustituyente alifático, al igual que la *Klaivanolida* **230**. Ésta se sometió a tratamiento con diferentes ácidos de Brønsted.



Esquema 119. Hidrólisis en medio ácido de oxepinonas.

Cuando se utilizaron ácidos acuosos como HCl, AcOH, TFA o bases como NaO^tBu, se observó la formación del producto de cadena abierta **237** en donde han tenido lugar la hidrólisis del enol éter y la apertura de la lactona (Esquema **119**). La apertura de la lactona es probablemente debida a que esta función también tiene carácter de enol éster, fácilmente hidrolizable en presencia de agua.

Como conclusión a estos intentos de aproximarse a la síntesis de la Klaivanolida **230** se puede extraer que se han encontrado diferentes dificultades que han hecho que, lo que a priori parecía una síntesis sencilla no se haya completado.

B.6. Conclusiones.

En esta parte de la memoria se ha descrito nuevos procesos de cicloisomerización catalizados por oro de derivados de alquinilciclopropanos (Esquema **120**).

Cuando estos alquilciclopropanos tienen carácter “push-pull” se produce un proceso en cascada consistente en un ataque nucleófilo seguido de una apertura de anillo, que ha dado lugar a la síntesis de anillos de siete eslabones más difícilmente accesibles que los anillos de cinco o seis eslabones debido a su menor estabilidad.

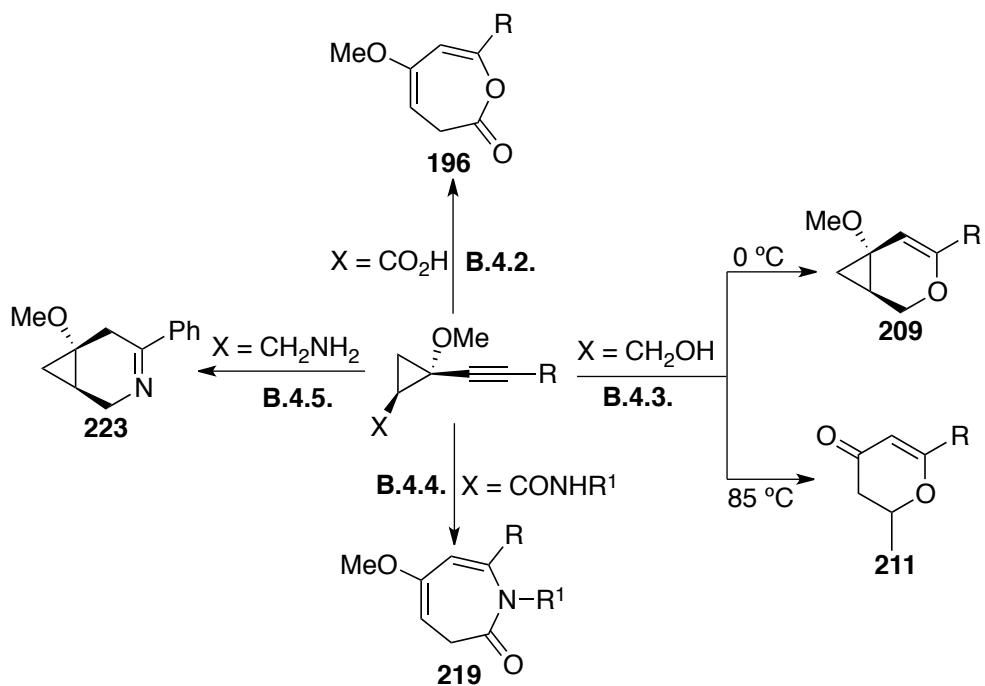
Cuando se han utilizado derivados ácidos **186** o amidas **187** se han sintetizado de manera regioselectiva oxepinonas **196** o azepinonas **219** que son heterociclos presentes en el esqueleto de diversos productos naturales.

Por otra parte los derivados alcoholes **188** o amina **189** de estos alquilciclopropanos que carecen de un sustituyente aceptor de densidad electrónica, no experimentan el proceso en cascada teniendo lugar solo el ataque nucleófilo, de forma regioselectiva en la mayoría de los casos, y dando lugar a biciclos [4.0.1] **209** ó **223** en los que no ha tenido lugar la apertura del ciclopropano.

Los alcoholes **188** también han dado lugar a la síntesis de piranonas **211** a través de un proceso de electrociclación cuando se calentaron en presencia de catalizadores de oro (I), permitiendo ejercer un control termodinámico en la reactividad de estos derivados.

Finalmente se han llevado a cabo estudios iniciales para aplicar esta metodología a la síntesis de un producto natural con efecto antiparasitario, la Klaivanolida **230**.

B. Reacciones de cicloisomerización de alquinielciclopropanos
"push-pull" catalizadas por oro.



Esquema 120. Resumen general de la parte B.

PARTE EXPERIMENTAL.

Aspectos Generales.

Condiciones de trabajo.

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

Para las reacciones a baja temperatura se emplearon mezclas frigoríficas utilizando acetona y hielo o nitrógeno líquido y 2-propanol en función de la temperatura de trabajo requerida. Para las reacciones a baja temperatura durante tiempos prolongados se utilizaron baños refrigerados por una sonda de inmersión de un criogenizador Julabo® F70 con controlador de temperatura.

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

Disolventes.

Todos los disolventes utilizados en reacciones bajo atmósfera inerte fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados previamente a su uso.²³⁰ A continuación se indican los procedimientos empleados para los disolventes más comúnmente utilizados en el trabajo experimental descrito en esta memoria.

Tetrahidrofurano, dietil éter, tolueno y acetonitrilo: se secaron y desoxigenaron empleando un sistema de purificación de disolventes PureSolv® inmediatamente antes de ser utilizados.

²³⁰ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press., 3h Ed., **1998**.

Diclorometano y 1,2-dicloroetano: Se secaron haciéndolos refluir, bajo atmósfera inerte, sobre hidruro de calcio. Posteriormente se destiló y se almacenó bajo atmósfera inerte.

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

Reactivos de partida.

Algunos reactivos comerciales líquidos fueron destilados antes de ser utilizados. El resto de reactivos comerciales fueron adquiridos con el mayor grado de pureza accesible y empleados sin previa purificación.

Cromatografía.

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

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

Técnicas analíticas.

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).

Los espectros de ¹H-RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (300 MHz), Bruker DPX-300 (300 MHz), Bruker AV-400 (400 MHz) y Bruker AV-600 (600 MHz). Los valores de los desplazamientos

químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando la señal residual del disolvente como patrón de referencia interno. Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, sa: singulete ancho, d: doblete, dd: doble doblete, ddd: doble doblete desdoblado, t: triplete, td: triplete desdoblado, ta: triplete aparente c: cuadruplete, p: pentete, sext: sextete, m: multiplete), constantes de acoplamiento (J en Hz) e integración. Los espectros de ^{13}C -RMN se registraron en los espectrómetros Bruker AV-400 (400 MHz) y Bruker AV-300 (300 MHz) con desacoplamiento total de protón, las multiplicidades de los carbonos han sido determinadas por experimentos DEPT y se indican de la siguiente forma: c, CH_3 ; t, CH_2 ; d, CH; s, carbonos cuaternarios. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al desplazamiento químico del disolvente deuterado correspondiente. Los experimentos de RMN bidimensional se registraron en un espectrómetro Bruker AV-400 (400 MHz).

Espectrometría de Infrarrojo (IR).

Los espectros de IR han sido adquiridos en un espectrómetro Varian 1000 FT-IR usando ventanas de NaCl, las muestras han sido medidas usando películas de diclorometano.

Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS).

Se utilizó un espectrómetro Finnigan-Mat 95 para obtener los espectros de masas en la Universidad de Oviedo. También se ha utilizado un espectrómetro VG AutoSpec M en la Universidad de Vigo (CACTI) y en la Universidad de Burgos el espectrómetro Micromass AutoSpec.

Cromatografía de gases y espectrometría de masas de baja resolución (LRMS).

Los espectros de masas de baja resolución han sido obtenidos en un cromatógrafo de gases con detección por espectrometría de masas Shimadzu QP2010 Plus dotado de un inyector automático AOC-20i.

Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)

Para la cromatografía líquida de alta eficacia se utilizaron el cromatógrafo Waters LC Molule 1 Plus con detector V-UV. Se ha empleado la siguiente columna cromatográfica con relleno quiral: Daicel Quiralpak IA.

Difractometría de rayos-X.

La estructura del compuesto **114c** ha sido determinada con un difractómetro de rayos X de monocristal Oxford Diffraction Xcalibur Nova, que dispone de una fuente de rayos X de tipo Nova (microfoco y óptica con radiación de cobre), goniómetro de geometría kappa y detector de área CCD tipo Onyx (165 mm).

Puntos de Fusión.

Los puntos de fusión han sido determinados usando el medidor GallenKamp.

PARTE A.

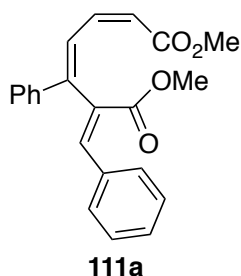
Sección A.3.2.

Productos de partida.

El dienino **89a** ha sido preparado siguiendo la metodología descrita.⁹² Los aldehídos utilizados el benzaldehído **106a** y el *p*-tolualdehído **106b** han sido adquiridos comercialmente y destilados antes de su uso. El catalizador de oro y la sal de plata empleados también han sido adquiridos comercialmente.

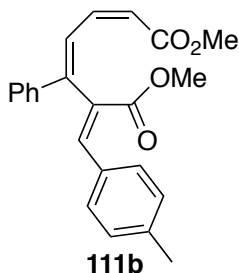
Reacción del dienino **89a** con aldehídos.

En un matraz Schlenk y bajo atmósfera de nitrógeno se introducen el dienino **89a** (0.5 mmol), el aldehído **106** (5 ml), 5 mol % de AuClPEt₃ y 5 mol % de AgSbF₆. Se deja con agitación magnética a 85°C hasta la completa desaparición del producto de partida observado por CG/MS (~12 h). Se evapora el exceso de aldehído bajo presión reducida, y el crudo se purifica por cromatografía de columna usando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente (5:1).



(2Z, 4Z, 6Z)-6-benciliden-5-fenilhepta-2,4-dienoato de dimetilo (111a): Líquido amarillo, Rendimiento: 45 %, R_f 0.23 (Hexano:AcOEt 5:1); IR (puro, cm^{-1}): ν = 2176, 1642 (sb); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.35 (m, 3 H), 7.26 (m, 3 H), 6.75 (t, J = 11.6 Hz, 1 H), 5.64 (d, J = 11.4

Hz, 1 H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).; ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.6 (s), 166.9 (s), 144.4 (s), 142.9 (d), 140.7 (d), 137.9 (s), 133.7 (s), 130.5 (d, 2C), 130.0 (d), 129.0 (d), 128.8 (d, 2C), 128.7 (d, 2C), 127.8 (s), 126.7 (d, 2C), 124.3 (d), 118.6 (d), 52.6 (c), 51.3 (c).; LRMS: (EI): m/z = 348 (M^+ , 5), 316 (12), 288 (34), 257 (96), 229 (100).; HRMS (EI, $[\text{M}+1]^+$): Calculada: 348.1356. Encontrada: 348.1355.



(2Z, 4Z, 6Z)-6-(4-metilfenil)metilen-5-fenilhepta-2,4-dienoato de dimetilo (111b): Líquido amarillo; rendimiento: 48 %, R_f = 0.29 (Hexano:AcOEt 5:1); IR (puro, cm^{-1}): ν = 2361, 1715, 1621; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.91 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (m, 3 H), 6.92 (t, J = 11.4 Hz, 1 H), 5.66 (d, J = 12 Hz, 1 H), 3.43 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).; ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.2 (s), 166.9 (s), 145.1 (s), 142.8 (d), 140.8 (d), 140.1 (s), 138.4 (s), 131.4 (s), 130.6 (d, 2C), 129.5 (d, 2C), 129.0 (d, 2C), 128.9 (d), 127.4 (s), 126.8 (d, 2C), 124.5 (d), 118.8 (d), 51.8 (c), 50.5 (c), 20.9 (c).; LRMS: (EI): m/z = 362 (M^+ , 5), 330 (9), 288 (34), 302 (25), 271 (100), 243 (57), 228 (44); HRMS (EI, $[\text{M}+1]^+$): Calculada: 362.15126. Encontrada: 362.15136.

Sección A.3.3.

Productos de partida.

Los sistemas dienínicos **89** empleados en esta sección han sido preparados siguiendo la metodología descrita.⁹² Las iminas **107** han sido preparadas a partir del aldehído comercial previamente destilado.

Preparación de las iminas 107.

Se añade la correspondiente amina (50 mmol) a una disolución del correspondiente aldehído previamente destilado (50 mmol) en etanol absoluto (20 mL) en un matraz de 100 mL bajo atmosfera de nitrógeno. Se agita la mezcla durante 2 h a t.a. El final de la reacción es verificado por cromatografía de gases. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y la imina **107** resultante es destilada si es necesario. Las iminas **107 a-i** han sido previamente descritas: *N*-Metil-4-metilbencilidenamina (**107a**),^{231, 232} *N*-metil-4-clorobencilidenamina (**107b**),¹¹² *N*-fenil-4-nitrobencilidenamina (**107c**),²³³ *N*-fenilbencilidenamina (**107d**),^{114, 234} *N*-(4-metoxifenil)bencilidenamina (**107e**),²³⁵ *N*-(4-nitrofenil)bencilidenamina (**107f**),²³⁶ *N*-(2,4,6-trimetilfenil)bencilidenamina (**107g**),²³⁷ *N*-metilbencilidenamina (**107h**),¹¹² *N*-(4-metilbenciliden)prop-2-en-1-amina (**107i**).²³⁸

²³¹ L. Paquin, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, *Synthesis* **2006**, 1652.

²³² G. Kaupp; J. Schmeyers, J. Boy, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6899.

²³³ L. C. da Silva-Filho, V. Lacerda Junior, M. Gomes Constantino, G. V. J. da Silva, *Synthesis* **2008**, 2527.

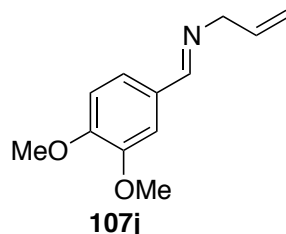
²³⁴ M. Akazome, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3375.

²³⁵] R. L. Danheiser, I. Okamoto, M. D. Lawlor, T. W. Lee, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 160.

²³⁶ C. P. Casey, G. A. Bikzhanova, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2286.

²³⁷ a) R. Dalpozzo, A. De Nino M. Nardi, B. Russo, A. Procopio, *Synthesis* **2006**, 1127. b) L. Forlani, M. Sintoni, P. E. Todesco, *Gazz. Chim. Ital.* **1986**, *116*, 229.

²³⁸ K. Abbaspour Tehrani, T. Nguyen Van, M. Karikomi, M. Rottiers, N. De Kimpe, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7145.



N-(3,4-dimetoxibenciliden)prop-2-en-1-amina (107j): Líquido naranja; rendimiento 84 %, $R_f = 0.2$ (Hexano:AcOEt 5:1); IR (puro, cm^{-1}): ν 1647; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.13 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.09 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.07-5.94 (m, 1 H), 5.22-5.06 (m, 2 H), 4.17 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.4 (d), 151.3 (s), 149.2 (s), 136.0 (d), 129.3 (s), 123.0 (d), 115.8 (t), 110.3 (d), 108.5 (d), 63.2 (t), 55.78 (c), 55.76 (c); LRMS: (EI) m/z (%) = 205 [M^+ , 100], 190 (24), 174 (29).

La imina **116** protegida con el grupo Boc ha sido preparada siguiendo la metodología descrita.²³⁹ En un matraz de dos bocas de 250 mL se añade benzaldehído (40 mmol), carbamato de tert-butilo (20 mmol), ácido fórmico (40 mmol) y bencenosulfonato de sodio (50 mmol) en 60 mL de MeOH / H_2O (1:2). La mezcla de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra el sólido obtenido y se redissuelve en DCM (60 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El nuevo sólido obtenido se disuelve en 200 mL de THF, se añade carbonato potásico (6 equiv) y se deja a reflujo durante 24 h. La suspensión obtenida se filtra sobre celita, se evapora el disolvente a presión reducida y se destila el crudo obtenido dando lugar a la imina **116** con un 80 % de rendimiento.

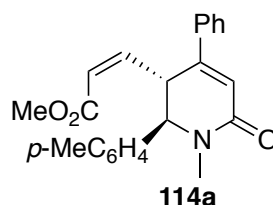
Reacción de dieninos **89** con iminas **107**.

Método A. Se añade AuClPEt_3 (5 mol %, 9 mg) y AgSbF_6 (5 mol %, 9 mg) a una disolución del correspondiente dienino **89** (0.5 mmol) y la imina apropiada **107** (5 equiv, 2.5 mmol) en diclorometano seco (5 mL). La mezcla

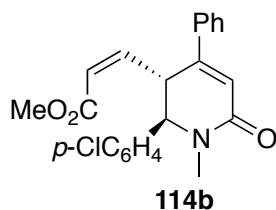
²³⁹L. Huang, W. D. Wulff, William, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 8892.

de reacción se agita a 85 °C hasta la completa desaparición del dienino **89** observada por TLC o CG/MS. El disolvente es evaporado bajo presión reducida y el crudo es purificado por cromatografía de columna en sílica, usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt, dando lugar a la correspondiente dihidropiridona **114**.

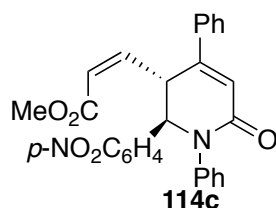
Método B. Se añade AgSbF₆ (10 mol %, 18 mg) a una disolución del correspondiente dienino **89** (0.5 mmol) y de la imina **107** apropiada (5 equiv, 2.5 mmol) en diclorometano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 85 °C hasta la completa desaparición del dienino **89** observada por TLC o CG/MS. El disolvente es evaporado bajo presión reducida y el crudo es purificado por cromatografía de columna en sílica, usando como eluyente mezcla de hexano/AcOEt, dando lugar a la correspondiente dihidropiridona **114**.



(Z)-3-[(2S*,3S*)-2,3-dihidro-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxo-4-fenilpyrid-3-il]propenoato de metilo (114a). Líquido amarillo; rendimiento= 43 % (Método A), 47 % (Método B); R_f = 0.27 (Hexano/AcOEt: 1/1); FT-IR (puro, cm⁻¹): ν = 1717, 1656; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.33 (m, 2 H), 7.31-7.27 (m, 3 H), 7.25 (d, ³J= 8.0 Hz, 2 H), 7.16 (d, ³J= 8.0 Hz, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 6.38 (dd, ³J= 11.2, 10.0 Hz, 1 H), 6.00 (d, ³J= 11.2 Hz, 1 H), 5.19 (d, ³J= 10.0 Hz, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H) 3.05 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.3 (s), 165.2 (s), 150.4 (d), 149.0 (s), 140.4 (s), 137.4 (s), 135.3 (s), 129.6 (d), 129.5 (d, 2 CH), 128.7 (d, 2 CH), 126.2 (d, 2 CH), 126.1 (d, 2 CH), 121.7 (d), 119.8 (d), 67.4 (d), 51.6 (c), 42.9 (d), 34.0 (c), 21.0 (c); LRMS (EI): m/z (%)= 361 (17, [M]⁺), 302 (14), 276 (7), 228 (25), 141 (62), 168 (48), 134 (100), 115 (28); HRMS (ESI): calculada para C₂₃H₂₄NO₃ [M+1]⁺: 362.1751, encontrada: 362.1754.

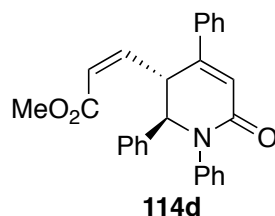


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-6-oxo-4-fenilpirid-3-il]propenoato de metilo (114b). Líquido amarillo; rendimiento= 60 % (Método A), 46 % (Método B); R_f = 0.26 (Hexano/AcOEt: 1/1); IR (puro, cm^{-1}): ν = 1715, 1655; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 7.39 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 h), 7.34-7.28 (m, 2 H), 7.13 (d, J = 8.4, 2 H), 7.00-6.94 (m, 3 H), 6.72 (s, 1 H), 6.01 (dd, 3J = 11.2, 9.7 Hz, 1 H), 5.77 (d, 3J = 11.2 Hz, 1 H), 5.40 (d, 3J = 9.7 Hz, 1 H), 4.51 (s, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 166.2 (s), 164.1 (s), 151.0 (d), 148.2 (s), 137.7 (s), 136.7 (s), 133.6 (s), 129.5 (d), 129.0 (d, 2 CH), 128.7 (d, 2 CH), 127.9 (d, 2 CH), 126.0 (d, 2 CH), 121.3 (d), 120.6 (d), 66.9 (d), 50.9 (c), 43.0 (d), 33.3 (c); LRMS (EI): m/z (%)= 381 (25, $[\text{M}]^+$), 296 (19), 228 (100), 168 (70), 141 (99); HRMS (ESI): calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+1]^+$: 382.1205, encontrada: 382.1221.

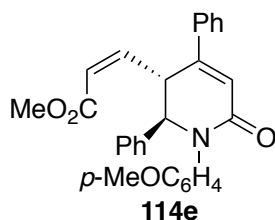


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2-(4-nitrofenil)-2,3-dihidro-1-metil-2-(4-fenil)-6-oxo-4-fenilpirid-3-il]propenoato de metilo (114c). Sólido amarillo; rendimiento= 39 % (Método B); punto de fusión= 184-186 °C; R_f = 0.38 (Hexano/AcOEt: 1/1); FT-IR (film, cm^{-1}): ν = 1712, 1662, 1519, 1348; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.25 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 h), 7.80 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H), 7.41-7.31 (m, 6 H), 7.29-7.22 (m, 4 H), 6.65 (s, 1 H), 6.56 (dd, 3J = 11.2, 9.3 Hz, 1 H), 6.15 (d, 3J = 11.2 Hz, 1 H), 5.34 (d, 3J = 9.3 Hz, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 166.3 (s), 164.0 (s), 149.7 (s), 149.3 (d), 147.6 (s), 147.0 (s), 141.4 (s), 135.7 (s), 130.3 (d), 129.2 (d, 2 CH), 129.0 (d, 2 CH),

127.7 (d, 2 CH), 126.8 (d) 126.1 (d, 2 CH), 125.3 (d, 2 CH), 124.0 (d, 2 CH), 123.1 (d), 120.4 (d), 68.3 (d), 51.9 (c), 43.2 (d). LRMS: (EI) m/z (%)= 454 ($[M]^+$, 16), 437 (5), 369 (3), 228 (100), 141 (56), 55 (89). HRMS: (EI) calculada para $C_{27}H_{22}N_2O_5$ $[M]^+$: 454.1523, encontrada: 454.1527.

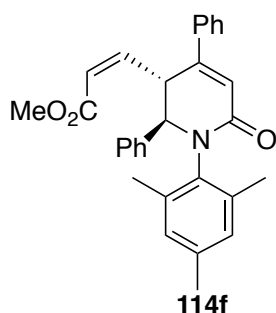


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2,3-dihidro-6-oxo-1,2,4-trifenilpirid-3-il]propenoato de metilo (114d). Sólido verde; rendimiento= 51 % (Método A), 38 % (Método B); punto de fusión= 177-179 °C; R_f = 0.33 (Hexano/AcOEt: 1/1); FT-IR (film, cm^{-1}): ν = 1643; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.56 (d, 3J = 7.5 Hz, 2 H), 7.43-7.25 (m, 12 H), 7.20 (t, 3J = 7.0 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.54 (dd, 3J = 11.2, 9.7 Hz, 1 H), 6.07 (d, 3J = 11.2 Hz, 1 H), 5.39 (d, 3J = 9.7 Hz, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H); ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.2 (s), 164.3 (s), 149.8 (s), 149.6 (d), 142.0 (s), 139.4 (s), 136.3 (s), 129.9 (d), 129.0 (d, 2 CH), 128.8 (d, 2 CH), 128.7 (d, 2 CH), 127.7 (d), 126.6 (d, 2 CH), 126.4 (d), 126.3 (d, 2 CH), 125.4 (d, 2 CH), 122.4 (d), 120.7 (d), 68.6 (d), 51.6 (c), 43.5 (d). LRMS: (EI) m/z (%)= 409 ($[M]^+$, 14), 350 (5), 324 (2), 228 (63), 181 (34), 69 (100); HRMS (EI) calculada para $C_{27}H_{23}NO_3$ $[M]^+$: 409.1673, encontrada: 409.1678.

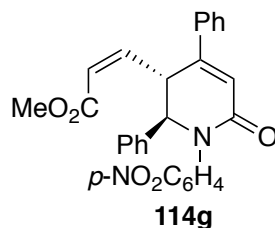


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2,3-dihidro-1-(4-metoxifenil)-6-oxo-2,4-difenilpirid-3-il]propenoato de metilo (114e). Sólido marrón; rendimiento= 33 %; punto de fusión= 67-71 °C; R_f = 0.30 (Hexano/AcOEt: 1/1); FT-IR (film, cm^{-1}):

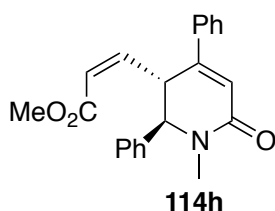
$\nu = 1717, 1652$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.41-7.26 (m, 8 H), 7.19 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.55 (dd, $^3J = 11.2, 9.7$ Hz, 1 H), 6.08 (d, $^3J = 11.3$ Hz, 1 H), 5.34 (d, $^3J = 9.7$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.2$ (s), 164.4 (s), 158.0 (s), 149.8 (d), 149.6 (s), 139.4 (s), 136.3 (s), 134.7 (s), 129.8 (d), 128.8 (d, 2 CH), 128.7 (d, 2 CH), 127.7 (d), 126.9 (d, 2 CH), 126.6 (d, 2 CH), 126.2 (d, 2 CH), 122.3 (d), 120.6 (d), 114.3 (d, 2 CH), 69.0 (d), 55.4 (c), 51.6 (c), 43.5 (d); LRMS: (EI) m/z (%) = 439 ($[\text{M}]^+$, 22), 365 (10), 211 (100), 196 (26); HRMS: (EI) calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$ 439.1784, encontrada: 439.1783.



(Z)-3-[(2S*,3S*)-2,3-dihidro-6-oxo-2,4-difenil-1-(2,4,6-trimetilfenil)pirid-3-il]propenoato de metilo (114f). Sólido amarillo; rendimiento = 47 %; punto de fusión = 56-59 °C; $R_f = 0.39$ (Hexano/AcOEt: 1/1); FT-IR (film, cm^{-1}): $\nu = 1655$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68$ -7.60 (m, 2 H), 7.47-7.40 (m, 3 H), 7.27-7.16 (m, 5 H), 6.94 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.60 (dd, $^3J = 11.3, 9.9$ Hz, 1 H), 6.02 (dd, $^3J = 11.3, 0.9$ Hz, 1 H), 5.45 (d, $^3J = 9.9$ Hz, 1 H), 4.64 (d, $^3J = 0.9$ Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.9$ (s), 162.4 (s), 150.8 (d), 150.7 (s), 140.7 (s), 137.6 (s), 137.5 (s), 136.4 (s), 135.3 (s), 134.7 (s), 130.1 (d), 129.8 (d), 129.6 (d), 129.0 (d, 2 CH), 128.6 (d, 2 CH), 128.4 (d), 127.9 (d, 2 CH), 126.5 (d, 2 CH), 121.9 (d), 120.5 (d), 68.6 (d), 51.6 (c), 41.5 (d), 20.9 (c), 19.6 (c), 18.3 (c); LRMS: (EI) m/z (%) = 451 ($[\text{M}]^+$, 67), 436 (33), 366 (20), 223 (100), 146 (61); HRMS: (EI) calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 451.2147, encontrada: 451.2147.

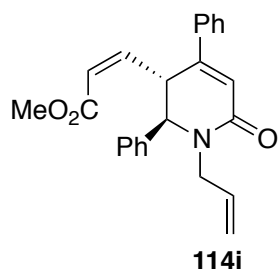


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2,3-dihidro-1-(4-nitrofenil)-6-oxo-2,4-difenilpirid-3-il]propenoato de metilo (114g). Aceite naranja; rendimiento= 50 % (Método A); R_f = 0.54 (Hexano/AcOEt: 1/1); FT-IR (film, cm^{-1}): ν = 1718, 1664, 1519, 1342; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.17 (d, 3J = 9.2 Hz, 2 H), 7.54 (d, 3J = 7.8 Hz, 2 H), 7.49 (d, 3J = 9.2 Hz, 2 H), 7.44-7.38 (m, 4 H), 7.37-7.31 (m, 4 H), 6.60 (s, 1 H), 6.46 (dd, 3J = 11.2, 9.5 Hz, 1 H), 6.07 (d, 3J = 11.2 Hz, 1 H), 5.47 (d, 3J = 9.5 Hz, 1 H), 5.27 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 166.2 (s), 164.3 (s), 151.2 (s), 148.8 (d), 147.7 (s), 144.7 (s), 138.5 (s), 135.7 (s), 130.4 (d), 129.1 (d, 2 CH), 128.9 (d, 2 CH), 128.2 (d), 126.3 (d, 2 CH), 126.2 (d, 2 CH), 124.4 (d, 2 CH), 124.3 (d, 2 CH), 123.0 (d), 120.1 (d), 68.3 (d), 51.8 (c), 43.5 (d). LRMS: (EI) m/z (%)= 454 ($[\text{M}]^+$, 14), 439 (8), 369 (4), 315 (15), 228 (100), 152 (48); HRMS: (EI) calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$: 454.1529, encontrada: 454.1529.

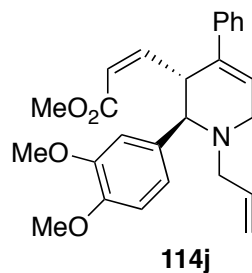


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2,3-dihidro-1-metil-6-oxo-2,4-difenilpirid-3-il]propenoato de metilo (114h). Aceite naranja; rendimiento= 39 % (Método A); R_f = 0.28 (Hexano/AcOEt: 1/1); FT-IR (film, cm^{-1}): ν = 1717, 1655; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.38-7.27 (m, 10 H), 6.47 (s, 1 H), 6.39 (dd, 3J = 11.3, 9.8 Hz, 1 H), 6.01 (dd, 3J = 11.3, 0.9 Hz, 1 H), 5.22 (d, 3J = 9.8 Hz, 1 H), 4.70 (sa, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.06 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 166.3 (s), 165.1 (s), 150.3 (d), 149.0 (s), 138.4 (s), 136.4 (s), 129.7 (d), 128.8

(d, 2 CH), 128.7 (d, 2 CH), 127.7 (d), 126.3 (d, 2 CH), 126.1 (d, 2 CH), 121.8 (d), 119.9 (d), 67.6 (d), 51.6 (c), 42.9 (d), 34.0 (c). LRMS: (EI) m/z (%)= 347 ($[M]^+$, 90), 262 (27), 228 (100), 141 (85); HRMS: (EI) calculada para $C_{22}H_{21}NO_3$ $[M]^+$: 347.1521 $[M]^+$, encontrada: 347.1526.



(Z)-3-[(2S*,3S*)-1-allyl-2,3-dihidro-6-oxo-2,4-difenilpirid-3-il]propanoato de metilo (114i). Aceite marrón; rendimiento= 42 % (Método A); R_f = 0.40 (Hexano/AcOEt: 1/1); FT-IR (film, cm^{-1}): ν = 1716, 1656; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.41-7.32 (m, 8 H), 7.30-7.27 (m, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 6.34 (dd, 3J = 11.3, 9.8 Hz, 1 H), 5.99 (d, 3J = 11.3 Hz, 1 H), 5.82-5.68 (m, 1 H), 5.24 (d, 3J = 9.8 Hz, 1 H), 5.21-5.12 (m, 2 H), 4.95 (dd, 3J = 4.6 Hz, 2J = 15.1 Hz, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.18 (dd, 3J = 8.0 Hz, 2J = 15.1 Hz, 1 H); ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.2 (s), 164.6 (s), 149.9 (d), 149.1 (s), 138.6 (s), 136.4 (s), 133.0 (d), 129.7 (d), 128.73 (d, 2 CH), 128.68 (d, 2 CH), 127.7 (d), 126.5 (d, 2 CH), 126.2 (d, 2 CH), 121.8 (d), 120.0 (d), 118.5 (t), 63.5 (d), 51.6 (c), 47.4 (t), 42.8 (d); LRMS: (EI) m/z (%)= 373 ($[M]^+$, 72), 288 (18), 228 (100), 146 (72); HRMS: (EI) calculad para $C_{24}H_{23}NO_3$ $[M]^+$: 373.1678, encontrada: 373.1667.



(Z)-3-[(2S*,3S*)-1-alil-2,3-dihidro-2-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-4-fenilpirid-3-il]propenoato de metilo (114j). Aceite naranja; rendimiento= 46% [reacción llevada a cabo con AuCl(PEt₃) (10 mol%) y AgSbF₆ (10 mol%)]; R_f = 0.27 (Hexano/AcOEt: 1/1); FT-IR (film, cm⁻¹): ν = 1710, 1653; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.27 (m, 5 H), 7.03 (d, ⁴J= 1.7 Hz, 1 H), 6.85-6.76 (m, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 6.31 (dd, ³J= 11.2, 9.9 Hz, 1 H), 5.98 (d, J= 11.2 Hz, 1 H), 5.84-5.69 (m, 1 H), 5.25-5.13 (m, 3 H), 4.92 (dd, ³J= 4.6 Hz, ²J= 15.0 Hz, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.20 (dd, ³J= 7.9 Hz, ²J= 15.0 Hz, 1 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.2 (s), 164.5 (s), 150.1 (d), 149.3 (s), 149.2 (s), 148.5 (s), 136.5 (s), 133.0 (d), 131.2 (s), 129.7 (d), 128.7 (d, 2 CH), 126.1 (d, 2 CH), 121.8 (d), 119.8 (d), 118.5 (d), 118.3 (t), 111.1 (d), 109.9 (d), 63.6 (d), 55.90 (c), 55.85 (c), 51.5 (c), 47.3 (t), 43.1 (d). LRMS: (EI) m/z (%)= 433 ([M]⁺, 11), 206 (100), 168 (28), 141 (33); HRMS (ESI): calculad para C₂₆H₂₈NO₅ [M+1]⁺ 434.1962, encontrada: 434.1971.

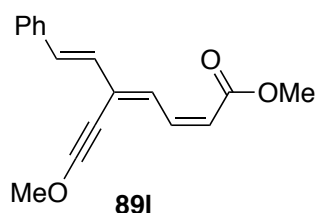
Sección A.3.4.

Productos de partida.

Los sistemas dienínicos **89** empleados en esta sección han sido preparados siguiendo la metodología descrita.⁹² Las sililiminas **108** han sido preparadas a partir del aldehído comercial previamente destilado.

Preparación del sistema dienínico 89l.

A una disolución de (1-metoxi-5-fenil-2-pentien-4-enilid)pentacarbo-nilcromato (1 mmol, 362.3 mg) en THF seco (10 mL) se le añade 2-metoxifurano (2 equiv). La mezcla se agita a t.a. hasta la completa desaparición del complejo carbeno observada por TLC (~12 h). El disolvente es removido bajo presión reducida, se redisuelve el crudo en hexano /AcOEt 20:1 (50 mL) y se deja desmetalando en presencia de luz. Se filtra el sólido y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía de columna usando hexano como eluyente.



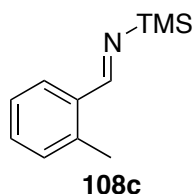
(2Z,4Z,6E)-5-(2-metoxietinil)-7-fenilhepta-2,4,6-trienoato de metilo 89f. Líquido Amarillo; rendimiento 60 %. R_f = 0.45 (Hexano/AcOEt 5:1); IR (puro, cm^{-1}): 2252, 1707; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.31-7.23 (m, 2 H), 7.13 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 5.76 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1 (s), 141.9 (d), 136.7 (s), 134.6 (d), 131.7 (s), 131.0 (d), 129.9 (d), 128.7 (d, 2 CH), 128.3 (d), 127.1 (d, 2 CH), 117.0 (d), 110.2 (s), 66.6 (c), 51.2 (c), 33.9 (s). LRMS: 268 [M^+ , 35], 235 (36), 178 (100), 165 (31), 115 (30).

Preparación de las sililiminas 108.

Las sililiminas **108** han sido sintetizadas utilizando el procedimiento empleado por Schaus.²⁴⁰ Se adiciona BuLi (1.6 M in hexano, 55 mmol) gota a gota sobre HMDS (50 mmol) en un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno a 0°C. La sal de litio formada se disuelve en THF (15 mL) y se agita durante 15

²⁴⁰ S. Lou, P. N. Moquist, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15398.

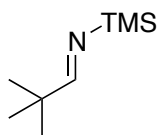
min. El correspondiente aldehído previamente destilado (50 mmol) se adiciona gota a gota a 0°C y se agita la mezcla de reacción durante 30 min a t.a.; el final de la reacción es verificado por CG-MS. Los disolventes son evaporados bajo presión reducida (manteniendo la mezcla de reacción bajo atmosfera inerte), se adiciona dietil éter seco (25 mL). La suspensión resultante es filtrada bajo atmosfera inerte; el disolvente es evaporado bajo presión reducida. El crudo es destilado a vacío. Todas las sililiminas **108** han sido descritas previamente: *N*-(benciliden)-*N*-(1,1,1-trimetilsilil)amina (**108a**)^{241, 242} *N*-(4-clorobenciliden)-*N*-(1,1,1-trimetilsill)amina (**108b**),¹²² *N*-(4-metoxibenciliden)-*N*-(1,1,1-trimetilsilil)amina (**108d**),¹²³ *N*-(2-furilmetiliden)-*N*-(1,1,1-trimetilsilil)amina (**108e**),¹²³ *N*-(2-clorobenciliden)-*N*-(1,1,1-trimetilsill)amina (**108f**).¹²²



***N*-(*o*-metilbenciliden)-*N*-(1,1,1-trimetilsilil)amina (108c).** Líquido amarillo; rendimiento= 79 %. ¹H RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈): 9.26 (s, 1 H), 8.03-8.00 (m, 1 H), 7.10-7.07 (m, 2 H), 6.94-6.92 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 0.27 (s, 9 H); ¹³C NMR (100 MHz, tolueno-*d*₈) δ 166.6 (d), 138.3 (s), 136.5 (s), 130.9 (d), 130.4 (d), 128.4 (d), 125.9 (d), 18.8 (c), -1.4 (c, 3 CH₃); LRMS: (EI) *m/z* (%)= 191 [M⁺, 55], 176 (92), 149 (31), 118 (55), 73 (100).

²⁴¹ J. Vidal, S. Damestoy, L. Guy, J.-C. Hannachi, A. Aubry, A. Collet, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1691.

²⁴² P. V. Ramachandran, T. E. Burghardt, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4387.

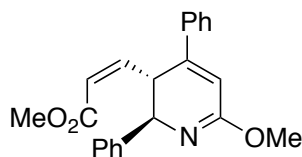


108g

***N*-(2,2-dimetilpropiliden)-*N*-(1,1,1-trimetilsilil)amina (108g).** Esta imina ha sido previamente preparada^{117,243} pero no han sido descritos sus datos espectroscópicos. Imina no aislada; rendimiento estimado: 51 %. Datos obtenidos de una mezcla enriquecida (contiene THF). Aceite blanco; ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8.25 (s, 1 H), 1.01 (s, 9 H), 0.13 (s, 9 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 180.9 (d), 39.0 (s), 26.0 (c, 3 CH₃), -1.3 (c, 3 CH₃).

Reacción de dieninos **89** con sililiminas **108**.

Se adiciona AuClPEt₃ (5 mol %, 9 mg) y AgSbF₆ (5 mol %, 9 mg) a una disolución del dienino **89a** (0.5 mmol) y la sililimina **108a** (o **b**) (5 equiv, 2.5 mmol) en dicloroetano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 85°C durante la noche. Se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se purifica el crudo por cromatografía de columna usando gel de sílice como soporte y mezclas de hexano/AcOEt 5:1 como eluyente. Se obtiene la dihidropiridinas **117a,b**.

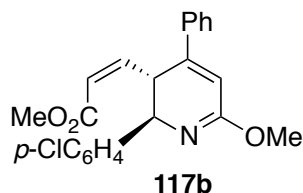


117a

(*Z*)-3-[(2*S,3*S**)-2,3-dihidro-6-metoxi-2,4-difenilpiridin-3-il]propenoato de metilo (117a).** Aceite amarillo; rendimiento= 29 %; *R*_f= 0.20 (Hexano/AcOEt: 5/1); FT-IR (puro, cm⁻¹): ν= 1718, 1654; ¹H-RMN (400

²⁴³ a) M. Panunzio, P. Zarantonello, *Org. Proc. Res. Develop.* **1998**, 2, 49. b) B. M. Trost, C. Jonasson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2063.

MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.24 (m, 10 H), 6.33 (s, 1 H), 6.25 (dd, 3J = 11.3, 10.2 Hz, 1 H), 5.92 (d, 3J = 11.3 Hz, 1 H), 5.18 (d, 3J = 10.2 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.4 (s), 162.6 (d), 151.2 (d), 149.6 (s), 140.9 (s), 137.0 (s), 129.5 (d), 128.6 (d, 2 CH), 128,2 (d, 2 CH), 126.9 (d), 126.8 (d, 2 CH), 126.0 (d, 2 CH), 120.9 (d), 113.3 (d), 64.0 (d), 53.0 (c), 51.4 (c), 41.3 (d); LRMS: (EI) m/z (%)= 347 ([M]⁺, 78), 332 (100), 288 (59), 272 (54), 132 (75).

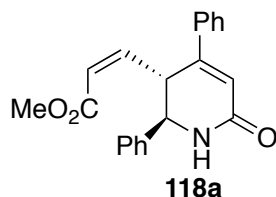


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-6-metoxi-4-fenilpiperidin-3-il]propenoato de metilo (117b). Aceite amarillo; R_f = 0.14 (Hexano/AcOEt: 5/1); FT-IR (film, cm⁻¹): ν = 1716, 1659; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.38 (m, 2 H), 7.34-7.30 (m, 5 H), 7.28-7.24 (m, 2 H), 6.32 (s, 1 H), 6.25 (dd, 3J = 11.2, 10.4 Hz, 1 H), 5.92 (d, 3J = 11.2 Hz, 1 H), 5.18 (d, 3J = 10.4 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.4 (s), 162.7 (d), 151.2 (d), 149.4 (s), 139.7 (s), 136.8 (s), 132.6 (s), 129.6 (d), 128.7 (d, 2 CH), 128,3 (d, 4 CH), 125.9 (d, 2 CH), 121.1 (d), 113.3 (d), 63.6 (d), 52.9 (c), 51.4 (c), 41.3 (d); LRMS: (EI) m/z (%)= 381 ([M]⁺, 86), 366 (100), 322 (81), 320 (77), 306 (61), 166 (79); HRMS: (EI) calculada para C₂₂H₂₀ClNO₃ [M]⁺: 381.1126, encontrada: 381.1116.

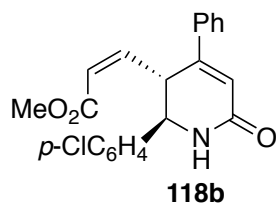
Reacción de dieninos **89** con sililiminias **108** con etapa de hidrólisis.

Se adiciona AuClPEt₃ (5 mol%, 9 mg) y AgSbF₆ (5 mol%, 9 mg) a una disolución del correspondiente dienino **89** (0.5 mmol) y de la sililimina apropiada **108** (5 equiv, 2.5 mmol) en diclorometano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 85°C hasta que se observa la desaparición del dienino **89** por TLC o GC/MS. Se elimina el disolvente bajo presión reducida. El

crudo de reacción se disuelve en THF (3 mL); se añade HCl 1N (3 mL), y la mezcla se agita durante 2 h (el final del paso de hidrólisis es verificado por CG-MS). Se extrae el crudo de reacción con AcOEt (3 x 10 mL). Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de reacción es purificado por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de diferentes mezclas de hexano/AcOEt y hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1. Se aíslan las correspondientes NH-dihidropiridonas **118**.

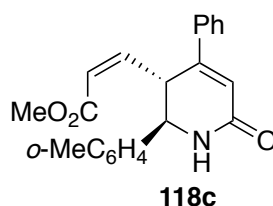


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2,3-dihidro-6-oxo-2,4-difenilpirid-3-il]propenoato de metilo (118a). Líquido naranja; rendimiento= 50 %; R_f = 0.17 (Hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1); FT-IR (puro, cm⁻¹): ν = 3357, 1716, 1665; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, ³J= 7.6 Hz, 2 H), 7.38-7.22 (m, 8 H), 6.60 (sa, 1 H), 6.42-6.33 (dd + s, ³J= 11.3, 9.8 Hz, 2 H), 5.98 (d, ³J= 11.3 Hz, 1 H), 5.33 (d, ³J= 9.8 Hz, 1 H), 4.81 (sa, 1 H), 3.79 (s, 3 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.6 (s), 166.3 (s), 151.5 (s), 149.4 (d), 140.5 (s), 136.6 (s), 129.8 (d), 128.7 (d, 2 CH), 128.6 (d, 2CH), 127.7 (d), 126.3 (d, 2CH), 126.2 (d, 2 CH), 121.9 (d), 119.4 (d), 59.8 (d), 51.5 (c), 42.5 (d); LRMS: (EI) m/z (%)= 333 ([M]⁺, 17), 248 (15), 228 (32), 87 (100); HRMS: (EI) calculada para C₂₁H₁₉NO₃ [M]⁺: 333.1365, encontrada: 333.1360.

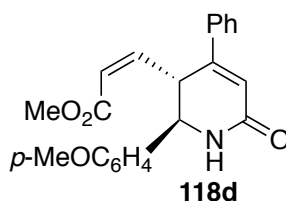


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-6-oxo-4-fenilpirid-3-il]propenoato de metilo (118b). Líquido naranja; rendimiento= 65 %; R_f =

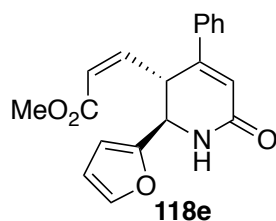
0.22 (Hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1); FT-IR (puro, cm⁻¹): ν= 3389, 1714, 1666; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.44 (d, ³J= 8.4 Hz, 2 H), 7.35-7.25 (m, 7 H), 6.96 (sa, 1 H), 6.41-6.32 (dd + s, ³J= 11.3, 9.7 Hz, 2 H), 6.00 (d, ³J= 11.3 Hz, 1 H), 5.27 (d, ³J= 9.7 Hz, 1 H), 4.80 (sa, 1 H), 3.79 (s, 3 H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 166.7 (s), 166.4 (s), 151.6 (s), 149.5 (d), 139.3 (s), 136.5 (s), 133.6 (s), 130.1 (d), 128.9 (d, 4 CH) 127,7 (d, 2 CH), 126.3 (d, 2 CH), 122.2 (d), 119.3 (d), 59.2 (d), 51.7 (c), 42.4 (d); LRMS: (EI) *m/z* (%)= 367 ([M]⁺, 30), 282 (23), 228 (56), 168 (50), 141 (100), 115 (65); HRMS: (EI) calculada para C₂₁H₁₈ClNO₃ [M]⁺: 367.0975, encontrada: 367.0963.



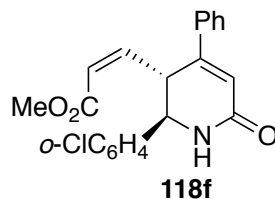
(Z)-3-[(2S*,3S*)-2,3-dihidro-2-(2-metilfenil)-6-oxo-4-fenilpirid-3-il]propenoato de metilo (118c). Sólido amarillo; rendimiento= 47 %; punto de fusión= 150-152 °C; *R_f*= 0.22 (Hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1); FT-IR (puro, cm⁻¹): ν= 3379, 1719, 1670; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.44-7.34 (m, 2 H), 7.32-7.25 (m, 4 H), 7.22-7.09 (m, 3 H), 6.63 (sa, 1 H), 6.40-6.29 (dd + s, ³J= 11.4, 10.8 Hz, 2 H), 5.86 (d, ³J= 11.4 Hz, 1 H), 5.32 (d, ³J= 10.8 Hz, 1 H), 4.92-4.85 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ= 166.5 (s), 166.1 (s), 151.1 (s), 146.3 (d), 137.8 (s), 136.7 (s), 134.9 (s), 131.1 (d), 129.7 (d), 128.5 (d, 2 CH), 127.8 (d), 126.8 (d, 2 CH), 126.6 (d), 126.2 (d), 121.0 (d), 119.9 (d), 55.7 (d), 51.4 (c), 40.5 (d), 19.1 (c); LRMS (EI): *m/z* (%)= 347 ([M]⁺, 57), 262 (14), 228 (48), 141 (100), 115 (60); HRMS (EI): calculada para C₂₂H₂₁NO₃ [M]⁺: 347.1521, encontrada: 347.1536.



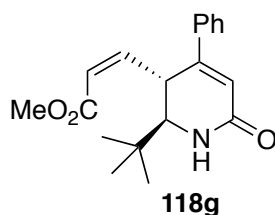
(Z)-3-[(2*S,3*S**)-2,3-dihidro-2-(4-metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpirid-3-il]propenoato de metilo (118d).** Líquido naranja; rendimiento= 54 %; R_f = 0.17 (Hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1); FT-IR (puro, cm⁻¹): ν = 3362, 1716, 1668; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.26 (m, 7 H), 6.87 (d, ³ J = 8.4 Hz, 2 H), 6.80 (sa, 1 H), 6.42-6.32 (dd + s, ³ J = 11.3, 9.8 Hz, 2 H), 5.97 (d, ³ J = 11.3 Hz, 1 H), 5.30 (d, ³ J = 9.8 Hz, 1 H), 4.78 (sa, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.7 (s), 166.3 (s), 159.0 (s), 151.6 (s), 149.5 (d), 136.7 (s), 132.6 (d), 129.8 (d), 128.7 (d, 2 CH), 127.3 (d, 2 CH), 126.3 (d, 2 CH), 121.8 (d), 119.3 (d), 114.0 (d, 2 CH), 59.2 (d), 55.2 (c), 51.5 (c), 42.6 (d). LRMS: (EI) m/z (%)= 363 ([M]⁺, 85), 278 (48), 228 (56), 141 (100), 136 (90); HRMS: (EI) calculada para C₂₂H₂₁NO₄ [M]⁺ 363.1471, encontrada: 363.1468.



(Z)-3-[(2*S,3*S**)-2-furil-2,3-dihidro-6-oxo-4-fenilpirid-3-il]propenoato de metilo (118e).** Sólido amarillo; rendimiento= 47 %; punto de fusión= 59-61 °C; R_f = 0.20 (Hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1); FT-IR (puro, cm⁻¹): ν = 3345, 1717, 1667; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51-7.45 (m, 2 H), 7.37-7.31 (m, 4 H), 7.20 (sa, 1 H), 6.37-6.29 (m, 2 H), 6.27-6.21 (m, 2 H), 5.96 (d, ³ J = 11.3 Hz, 1 H), 5.49 (d, ³ J = 9.8 Hz, 1 H), 4.80 (d, ³ J = 3.8 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.5 (s), 166.1 (s), 153.5 (s), 151.8 (s), 147.7 (d), 142.5 (d), 136.5 (s), 129.9 (d), 128.8 (d, 2 CH), 126.5 (d, 2 CH), 122.4 (d), 119.1 (d), 110.3 (d), 106.8 (d), 54.4 (d), 51.6 (c), 38.8 (d). LRMS: (EI) m/z (%)= 323 ([M]⁺, 44), 308 (41), 238 (80), 168 (67), 141 (100), 115 (47), 83 (42); HRMS: (EI) calculada para C₁₉H₁₇NO₄ [M]⁺: 323.1158, encontrada: 323.1158.

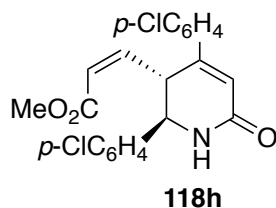


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-6-oxo-4-fenilpirid-3-il]propenoato de metilo (118f). Sólido amarillo; rendimiento= 46 %; punto de fusión= 73-75 °C; R_f = 0.25 (Hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1); FT-IR (puro, cm⁻¹): ν = 3215, 1721, 1671; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49-7.44 (m, 2 H), 7.42-7.38 (m, 2 H), 7.35-7.31 (m, 4 H), 7.23-7.19 (m, 1 H), 6.75 (sa, 1 H), 6.43-6.31 (dd + s, ³J= 11.4, 10.5 Hz, 2 H), 5.90 (d, ³J= 11.4 Hz, 1 H), 5.44 (d, ³J= 10.5 Hz, 1 H), 5.10 (sa, 1 H), 3.67 (s, 3 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.3 (s), 165.8 (s), 151.4 (s), 145.6 (d), 137.4 (s), 136.4 (s), 132.5 (s), 130.1 (d), 129.9 (d), 129.2 (d), 128.6 (2 CH, d), 128.2 (d), 127.1 (d), 126.8 (2 CH, d), 121.5 (d), 119.8 (d), 55.9 (d), 51.4 (c), 39.6 (d). LRMS: (EI) m/z (%)= 367 ([M]⁺, 40), 282 (36), 228 (93), 168 (60), 141 (100); HRMS: (EI) calculada para C₂₁H₁₈ClNO₃ [M]⁺: 367.0975, encontrada: 367.0973.

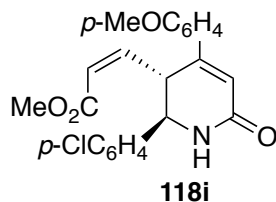


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2-tert-butyl-2,3-dihidro-6-oxo-4-fenilpirid-3-il]propenoato de metilo (118g). Aceite amarillo; rendimiento= 51 %; R_f = 0.22 (Hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1); FT-IR (puro, cm⁻¹): ν = 3414, 1720, 1669; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.59-7.56 (m, 2 H), 7.40-7.37 (m, 3 H), 6.46 (sa, 1 H), 6.32-6.26 (dd + s, ³J= 11.3, 10.5 Hz, 2 H), 5.79 (d, ³J= 11.3 Hz, 1 H), 5.37 (d, ³J= 10.5 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.15 (d, ³J= 4.6 Hz, 1 H), 1.01 (s, 9 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.0 (s), 165.8 (s), 151.9 (s), 149.4 (d), 136.5 (s), 129.8 (d), 128.8 (d, 2 CH), 126.5 (d, 2 CH), 119.8 (d), 119.0 (d), 65.3 (d), 51.4 (c), 37.1 (s), 34.2 (d), 26.7 (c, 3 CH₃). LRMS: (EI)

m/z (%)= 256 ($[M-{}^t\text{Bu}]^+$, 98), 224 (100), 182 (15), 141 (12); HRMS: (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[M-{}^t\text{Bu}]^+$: 256,0974, encontrada: 256.0968.

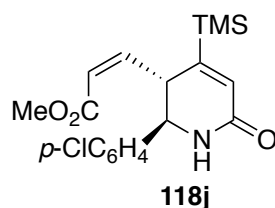


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2,4-di(4-clorofenil)-2,3-dihidro-6-oxopirid-3-il]propenoato de metilo (118h). Sólido amarillo; rendimiento= 52 %; punto de fusión= 118-120 °C; R_f = 0.22 (Hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1); FT-IR (puro, cm^{-1}): ν = 3419, 1714, 1667; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, ³J= 8.5 Hz, 2 H), 7.32 (d, ³J= 8.5 Hz, 2 H), 7.28 (s, 4 H), 6.85 (sa, 1 H), 6.37-6.31 (dd + s, ³J= 11.3, 9.7 Hz, 2 H), 6.01 (d, ³J= 11.3 Hz, 1 H), 5.27 (d, ³J= 9.7 Hz, 1 H), 4.79 (d, ³J= 2.3 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.5 (s), 166.2 (s), 150.3 (s), 148.8 (d), 138.9 (s), 136.2 (s), 134.8 (s), 133.6 (s), 129.0 (d, 2 CH), 128.8 (d, 2 CH), 127.6 (d, 4 CH), 122.3 (d), 119.6 (d), 59.0 (d), 51.7 (c), 42.1 (d). LRMS: (EI) m/z (%)= 401 ($[M]^+$, 36), 316 (40), 262 (100), 218 (58), 175 (77), 139 (57); HRMS (EI): calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[M]^+$: 401.0585, encontrada: 401.0583.

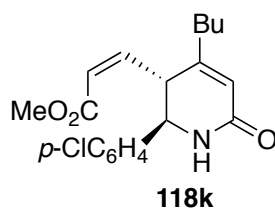


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-4-(4-metoxifenil)-6-oxopirid-3-il]propenoato de metilo (118i). Sólido amarillo; rendimiento= 48 %; punto de fusión: 198-201 °C; R_f = 0.17 (Hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1); FT-IR (puro, cm^{-1}): ν = 3406, 1715, 1667; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 (d, ³J= 8.5 Hz, 2 H), 7.34 (d, ³J= 8.8 Hz, 2 H), 7.31 (d, ³J= 8.5 Hz, 2 H), 6.83 (d, ³J= 8.8 Hz, 2 H), 6.37 (dd, ³J= 11.2, 9.7 Hz, 1 H), 6.33 (d, ³J= 1.6 Hz, 1 H),

6.26 (sa, 1 H), 6.01 (d, $^3J= 11.2$ Hz, 1 H), 5.27 (d, $^3J= 9.7$ Hz, 1 H), 4.78 (d, $^3J= 2.9$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta= 166.9$ (s), 166.3 (s), 161.3 (s), 151.0 (s), 149.9 (d), 139.3 (s), 133.4 (s), 128.7 (d, 2 CH), 128.5 (s), 127.7 (d, 3 CH), 127.6 (d, 2 CH), 121.9 (d), 114.2 (d, 2 CH), 59.0 (d), 55.3 (c), 51.6 (c), 42.0 (d). LRMS (EI): m/z (%)= 397 ($[\text{M}]^+$, 35), 312 (32), 258 (100), 199 (60), 171 (74); HRMS: (EI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 397.1081, encontrada: 397.1077.

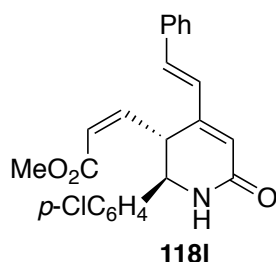


(Z)-3-[(2S*,3S*)-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-6-oxo-4-trimetilsilipirid-3-il]propenoato de metilo (118j). Aceite naranja; rendimiento= 52 %; $R_f= 0.40$ (Hexano/AcOEt/ Et_3N : 2/1/1); FT-IR (puro, cm^{-1}): $\nu= 3398$, 1719, 1665; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta= 7.29$ (s, 4 H), 7.07 (sa, 1 H), 6.21 (dd + s, $^3J= 11.3$, 9.9 Hz, 2 H), 5.97 (d, $^3J= 11.3$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $^3J= 9.9$ Hz, 1 H), 4.66 (d, $^3J= 2.6$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), -0.11 (s, 9 H); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta= 166.7$ (s), 165.0 (s), 157.7 (s), 150.2 (d), 139.3 (s), 133.6 (s), 131.7 (d), 128.9 (d, 2 CH), 127.9 (d, 2 CH), 121.8 (d), 59.3 (d), 52.0 (c), 42.3 (d), -2.6 (c, 3 CH_3). LRMS (EI): m/z (%)= 363 ($[\text{M}]^+$, 20), 278 (3), 224 (81), 209 (76), 151 (82), 138 (63), 73 (100); HRMS: (EI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 363.1057, encontrada: 363.1059.



(Z)-3-[(2S*,3S*)-4-n-butil-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-6-oxopirid-3-il]propenoato de metilo (118k). Aceite amarillo; rendimiento= 45 %; $R_f=$

0.30 (Hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1); FT-IR (puro, cm⁻¹): ν = 3410, 1719, 1677; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (sa, 4 H), 6.49 (sa, 1 H), 6.26 (dd, ³J= 11.3, 9.9 Hz, 1 H), 5.99 (d, ³J= 11.3 Hz, 1 H), 5.80 (s, 1 H), 4.63-4.57 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 1.96 (t, ³J= 7.8, 2 H), 1.34-1.23 (m, 2 H), 1.16-0.98 (m, 2 H), 0.72 (t, ³J= 7.2 Hz, 3 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.4 (s), 166.2 (s), 156.0 (s), 147.7 (d), 139.1 (s), 133.5 (s), 128.6 (d, 2 CH), 127.6 (d, 2 CH), 122.0 (d), 119.6 (d), 58.4 (d), 51.5 (c), 43.6 (d), 35.0 (t), 28.3 (t), 21.8 (t), 13.6 (c); LRMS (EI): *m/z* (%)= 347 ([M]⁺, 22), 262 (25), 208 (83), 149 (90), 122 (100); HRMS (EI) calculada para C₁₉H₂₂ClNO₃ [M]⁺: 347.1288, encontrada: 347.1288.



(Z)-3-{(2*S,3*S**)-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-4-(4-metoxifenil)-6-oxo-4-[(*E*)-2-feniletén-1-il]pirid-3-il}propenoato de metilo (118I).** Líquido amarillo; rendimiento= 45 %; *R_f*= 0.17 (Hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1); FT-IR (film, cm⁻¹): ν = 3398, 1716, 1663; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (d, ³J= 7.7 Hz, 4 H), 7.34-7.26 (m, 5 H), 6.84 (d, ³J= 16.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J*= 16.2 Hz, 1 H), 6.47 (sa, 1 H), 6.37 (dd, ³J= 11.2, 10.1 Hz, 1 H), 6.06 (d+s, ³J= 11.2, 2 H), 5.17 (d, ³J= 10.1 Hz, 1 H), 4.73 (d, ³J= 4.2 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.55 (s), 166.53 (s), 149.5 (d), 149.3 (s), 139.2 (s), 135.7 (s), 135.4 (d), 133.5 (s), 129.1 (d), 128.81 (d, 2 CH), 128.75 (d, 2 CH), 127.5 (d, 2 CH), 127.3 (d, 2 CH), 127.0 (d), 121.6 (d), 121.3 (d), 58.9 (d), 51.7 (c), 39.9 (d); LRMS (EI): *m/z* (%)= 393 ([M]⁺, 64), 334 (50), 308 (22), 254 (63), 194 (95), 139 (94), 86 (100); HRMS (EI) calculada para C₂₃H₂₀ClNO₃ [M]⁺: 393.1132, encontrada: 393,1139.

Sección A.3.6.

Productos de partida.

Preparación de iminas 121 derivadas de cetonas.

La imina **121a** se ha preparado siguiendo el siguiente procedimiento: Se añade *tert*-butilamina (50 mmol) a una disolución de ciclohexilcetona (50 mmol) en etanol absoluto (20 mL) en un matraz de 100 mL bajo atmosfera de nitrógeno. Se agita la mezcla durante 2 h a t.a. El final de la reacción es verificado por cromatografía de gases. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se obtiene la imina **121a** con un 98 % de rendimiento.²⁴⁴

La imina **121b** ha sido preparada siguiendo el procedimiento descrito por Dueber.²⁴⁵ Se disuelve benzonitrilo (10 mmol) en dietil éter (30 mL) en un matraz de dos bocas de 50 mL bajo atmosfera inerte. Con un embudo de adicción añade MeLi (10 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se permite que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente y se deja agitando durante 2 h. Se añade TMSCl a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agita durante 5 h. Se lava la fase orgánica con agua (2 x 25 mL) y se obtiene la sililimina **121b** con un 65 % de rendimiento.

Preparación de los catalizadores quirales.

Los catalizadores de oro quirales se han preparado a partir de $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$. En un vial con rosca se disuelve el $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ (1 equiv.) en DCM, y se enfría en un baño de hielo. Una disolución de la fosfina quiral (0.5 equiv.) en DCM se añade gota a gota la disolución resultante se deja agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción se concentra a vacío y se obtiene el catalizador quiral.

²⁴⁴ J. Barluenga, A. Jiménez-Aquino, F. Aznar, C. Valdés, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4031.

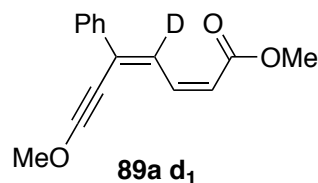
²⁴⁵ H. Ahlbrecht, D. E. Dueber, *Synthesis* **1982**, *4*, 273.

Preparación de los sistemas enínicos 122, 123, 124 y 125.

Estos sistemas enínicos han sido preparados a través de una reacción de Sonogashira. A una disolución de $(\text{Ph}_3)_4\text{Pd}$ (0.5 mmol %) en DIPA seca (35 mL) se añade por este orden, el iodoalqueno correspondiente (8.5 mmol), el acetileno correspondiente (11.15 mmol) y CuI (1.2 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando protegida de la luz y en atmósfera inerte durante 20 h. Se comprueba el final de la reacción por TLC y se añade hexano (20 mL). La suspensión resultante se filtra sobre celita. Se lava la disolución con NH_4Cl saturado y se extrae la fase acuosa con hexano (3x25 mL) y se seca sobre Na_2SO_4 . Se eliminan los disolventes a presión reducida y se purifica el crudo por cromatografía de columna, usando mezclas de hexano/AcOEt como eluyente.

Preparación del dienino deuterado 89a d₁.

A una disolución del alquínido carbeno de Fischer **91a** (1 mmol, 336 mg) en THF seco (10 mL) se le añade 2-metoxifurano deuterado (2 equiv). La mezcla se agita a t.a. hasta la completa desaparición del complejo carbeno observada por TLC (~12 h). El disolvente es removido bajo presión reducida, se redissuelve el crudo en hexano/AcOEt 20:1 (50 mL) y se deja desmetalando en presencia de luz. Se filtra el sólido y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía de columna usando mezclas de hexano/AcOEt (10:1 y 5:1).



(2Z,4Z)-4-deutero-5-fenil-7-fenilhepta-2,4-dien-6-inoato de metilo 89f. Líquido Amarillo; rendimiento 60 %. R_f = 0.48 (Hexano/AcOEt 5:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.79 (d, J = 11.3, 1 H), 7.41 – 7.31 (m, 5 H), 5.82 (d, J = 11.3, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =

167.1 (s), 142.4 (d), 138.2 (s), 132.1 (s), 128.9 (d), 128.4 (d, 2 CH), 126.9 (d, 2 CH), 117.4 (d), 110.6 (s), 66.5 (c), 51.2 (c), 36.6 (s).

Reacción del dienino **89a con las iminas **121** derivadas de cetonas.**

Se añade AuCIPET₃ (5 mol%, 9 mg) y AgSbF₆ (5 mol%, 9 mg) a una disolución del dienino **89a** (0.5 mmol) y la imina apropiada **121** (5 equiv, 2.5 mmol) en diclorometano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 85 °C hasta la completa desaparición del dienino **89** observada por TLC o CG/MS. El crudo de reacción se analiza por ¹H RMN y no se detecta formación de productos en ningún caso.

Reacción del dienino **89a y la sililimina **108b** con catalizadores quirales.**

En tubos de carrusel secados en la estufa a 120 °C y después de hacerles vacío, se introducen bajo atmósfera de nitrógeno 0.5 mmol del dienino **89a** (5 mL de una disolución 0.1 M en 1,2-dicloroetano). Posteriormente, se añaden 5 equivalentes (2.5 mmol) de la sililimina **108b** y 2.5 mol % de catalizador quiral y 5 mol % de AgSbF₆. Se deja con agitación magnética durante una noche a 85 °C y se evapora el disolvente a presión reducida. Se disuelve el crudo de reacción en 3 mL de THF y se añaden 3 mL de HCl 1N y se deja agitando durante 2 h. a temperatura ambiente, se comprueba el final de la hidrólisis por CG-MS. Los productos se purifican por cromatografía de columna usando mezclas de hexano, acetato de etilo y trietilamina como eluyente (5:1:1), se evaporan los disolventes a presión reducida y se secan en la línea de vacío. Se obtiene la dihidropiridona **118a** sin ee (comprobado por HPLC).

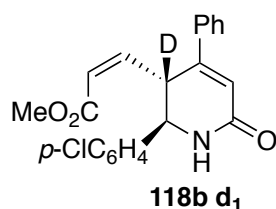
Reacciones de los sistemas enínicos con **122, **123**, **124** y **125** con la imina **108a**.**

Se adiciona AuCIPET₃ (5 mol%, 9 mg) y AgSbF₆ (5 mol%, 9 mg) a una disolución del correspondiente sistema enínico (0.5 mmol) y de la sililimina

108a (5 equiv, 2.5 mmol) en diclorometano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 85°C hasta que se observa la desaparición del sistema enínico por GC/MS. El crudo de reacción se analiza por ¹H RMN y no se detecta formación de productos en ningún caso.

Reacción del dienino deuterado **89a d₁** con la imina **108b**.

Se adiciona AuClPEt₃ (5 mol%, 9 mg) y AgSbF₆ (5 mol%, 9 mg) a una disolución del correspondiente dienino **89a d₁** (0.5 mmol) y de la sililimina **108b d₁** (5 equiv, 2.5 mmol) en diclorometano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 85°C hasta que se observa la desaparición del dienino **89a** por TLC o GC/MS. Se elimina el disolvente bajo presión reducida. El crudo de reacción se disuelve en THF (3 mL); se añade HCl 1N (3 mL), y la mezcla se agita durante 2 h (el final del paso de hidrólisis es verificado por CG-MS). Se extrae el crudo de reacción con AcOEt (3 x 10 mL). Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de reacción es purificado por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de diferentes mezclas de hexano/AcOEt y hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1. Se aísla la correspondiente ND-dihidropiridona **118b d₁**.



(Z)-3-[(2S*,3S*)-2-(4-clorofenil)-3-deutero-2,3-dihidro-6-oxo-4-fenilpirid-3-il]propenoato de metilo (118b**)**. Líquido naranja; rendimiento= 55 %; *R_f*= 0.22 (Hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.44 (d, *J*= 8.5, 1 H), 7.36 – 7.26 (m, 7 H), 7.07 (sa, 1 H), 6.37 (d, *J*= 11.3, 1 H), 6.37 (d, *J*= 1.8, 1 H), 6.00 (d, *J*= 11.3, 1H), 4.81 (d, *J*= 4.5, 1 H), 3.80 (s, 3 H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ= 166.7 (s), 166.3 (s), 151.4 (s), 149.4 (d),

139.2 (s), 136.4 (s), 133.5 (s), 130.0 (d), 128.8 (d, 4 CH), 127.6 (d, 2 CH), 126.2 (d, 2 CH), 122.1 (d), 119.2 (d), 59.0 (d), 51.6 (c), 46.1 (s).

Reacción del dienino **89a con la sililimina **108b** e hidrólisis con DCl.**

Se adiciona AuClPEt₃ (5 mol%, 9 mg) y AgSbF₆ (5 mol%, 9 mg) a una disolución del correspondiente dienino **89a** (0.5 mmol) y de la sililimina **108b** (5 equiv, 2.5 mmol) en diclorometano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 85°C hasta que se observa la desaparición del dienino **89a** por TLC o GC/MS. Se elimina el disolvente bajo presión reducida. El crudo de reacción se disuelve en THF (3 mL); se añade DCl 1N (3 mL), y la mezcla se agita durante 2 h (el final del paso de hidrólisis es verificado por CG-MS). Se extrae el crudo de reacción con AcOEt (3 x 10 mL). Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de reacción es purificado por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de diferentes mezclas de hexano/AcOEt y hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1. Se aísla la correspondiente ND-dihidropiridona **ND-118b**.

Reacción del dienino **89a y la sililimina **108b** en dicloroetano deuterado.**

Se adiciona AuClPEt₃ (5 mol%, 9 mg) y AgSbF₆ (5 mol%, 9 mg) a una disolución del correspondiente dienino **89a** (0.5 mmol) y de la sililimina **108a** (5 equiv, 2.5 mmol) en dicloroetano deuterado seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 85°C hasta que se observa la desaparición del dienino **89b** por TLC o GC/MS. Se elimina el disolvente bajo presión reducida. El crudo de reacción se disuelve en THF (3 mL); se añade HCl 1N (3 mL), y la mezcla se agita durante 2 h (el final del paso de hidrólisis es verificado por CG-MS). Se extrae el crudo de reacción con AcOEt (3 x 10 mL). Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo de reacción es purificado por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de diferentes mezclas de

hexano/AcOEt y hexano/AcOEt/Et₃N: 2/1/1. Se aísla la correspondiente NH-dihidropiridona **118b**.

Reacción del dienino 89a y la imina 107a en presencia de ácidos de Brønsted o bases.

Se añade AuClPEt₃ (5 mol%, 9 mg) y AgSbF₆ (5 mol%, 9 mg) a una disolución del correspondiente dienino **89a** (0.5 mmol), la imina **107a** (5 equiv, 2.5 mmol) y el ácido o la base de Brønsted en diclorometano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 85 °C hasta la completa desaparición del dienino **89a** observada por TLC o CG/MS. El disolvente es evaporado bajo presión reducida y el crudo es purificado por cromatografía de columna en sílica, usando como eluyente mezcla de hexano/AcOEt, dando lugar a la correspondiente dihidropiridona **114a**.

Sección A.3.7.

Productos de partida.

Los sistemas dienínicos **89** empleados en esta sección han sido preparados siguiendo la metodología descrita.⁹² Las enamina **109** ha sido preparada a partir de benzaldehído y pirrolidina comerciales, el aldehído ha sido previamente destilado.

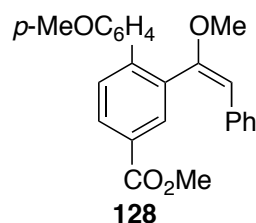
Preparación de la enamina 109.

En un matraz con llave de 100 mL bajo atmósfera de nitrógeno se añade benzaldehído (1 equiv, 10 mmol) y pirrolidina (1.2 equiv, 12mmol.) disueltos en diclorometano (40 mL) en presencia de tamiz molecular 4Å. La mezcla de reacción se agita durante 1 h y se comprueba la desaparición del benzaldehído por TLC. Se evapora los disolventes a presión reducida y el

crudo de reacción se destila si es necesario. Se obtiene la enamina **109** con un rendimiento del 97 %.²⁴⁶

Reacción del dienino **89a** con la enamina **109**.

Se añade el catalizador metálico (5 mol%) a una disolución del correspondiente dienino **89a** (0.5 mmol) y la enamina **109** (5 equiv, 2.5 mmol) en diclorometano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 85 °C hasta la completa desaparición del dienino **89a** observada por TLC o CG/MS. El disolvente es evaporado bajo presión reducida y el crudo es purificado por cromatografía de columna en sílica, usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt, dando lugar al estireno polisustituido **128** con diferentes rendimientos según el catalizador empleado (tabla 5).



(E)-4'-metoxi-2-(1-metoxi-2-fenilenilvinil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (128). Líquido amarillo; rendimiento= 28 %; R_f = 0.25 (Hexano/AcOEt: 20/1); $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.08 (m, 2 h), 7.38 (d, 3J = 8.8 Hz, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.00 (m, 3 H), 6.79 (d, 3J = 8.8 Hz 2 H), 6.65 (m, 2 H), 5.69 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 166.7 (s), 159.1 (s), 156.2 (s), 145.9 (s), 136.0 (s), 135.2 (s), 132.5 (s), 132.2 (d), 130.3 (d), 130.0 (d), 129.4 (d, 2 CH), 128.8 (s), 128.0 (d, 2 CH), 127.8 (d, 2 CH), 125.1 (d), 113.3 (d, 2 CH), 103.5 (d), 55.4 (c), 55.2 (c), 52.1 (c).

²⁴⁶ G. Bélanger, M. Doré, F. Ménard, V. Darsigny, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7481.

Sección A.3.7.

Productos de partida.

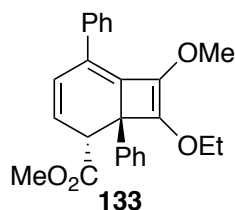
Para esta transformación el sistema dienínico fue sintetizado siguiendo la metodología descrita.⁹² El 2-feniletoxiacetileno **110a** ha sido preparado a través de una reacción de Sonogashira a partir del etoxiacetileno **110b** que ha sido adquirido comercialmente.

Preparación de 2-feniletoxiacetileno 110b.

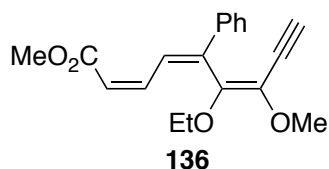
A una disolución de $(\text{Ph}_3)_4\text{Pd}$ (0.5 mmol %) en DIPA seca (35 mL) se añade por este orden, iodobenceno (8.5 mmol), el etoxiacetileno **110b** (11.15 mmol) y CuI (1.2 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando protegida de la luz y en atmósfera inerte durante 20 h. Se comprueba el final de la reacción por TLC y se añade hexano (20 mL). La suspensión resultante se filtra sobre celita. Se lava la disolución con NH_4Cl saturado y se extrae la fase acuosa con hexano (3x25 mL) y se seca sobre Na_2SO_4 . Se eliminan los disolventes a presión reducida y se purifica el crudo por cromatografía de columna, usando mezclas de hexano/AcOEt como eluyente. Se obtiene el 2-feniletoxiacetileno **110a** con un 32 % de rendimiento.

Reacción del dienino 89a con acetilenos ricos 110.

Se añade CuI (5 mol%) a una disolución en diclorometano seco (2.5 mL) del dienino **89a** (0.5 mmol) y el acetileno apropiado **110** en disolución en diclorometano seco (2.5 mL). La mezcla de reacción se agita a 85 °C hasta la completa desaparición del dienino **89a** observada por TLC o CG/MS. El disolvente es evaporado bajo presión reducida y el crudo es purificado por cromatografía de columna en sílica, usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt. Se obtienen los productos **133** ó **136** según el acetileno empleado.



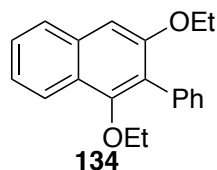
(1S*,2R*)-8-etoxi-7-metoxi-1,5-difenilbicyclo[4.2.0]octa-3,5,7-trieno-2-carboxilato de metilo (133). Líquido amarillo; rendimiento= 13 %; R_f = 0.5 (Hexano/AcOEt: 5/1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (m, 2 h), 7.46 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.29 (m, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 6.60 (d, 3J = 8.8 Hz, 1 H), 5.85 (dd, 3J = 8.8, 6.8 Hz, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.06 (m, 1 H) 3.95 (d, 3J = 6.8 Hz 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 1.27 (t, 3J = 7.2, 3 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.1 (s), 150.5 (s), 141.2 (s), 138.1 (s), 133.2 (s), 130.0 (s), 129.7 (d), 128.3 (d, 2 CH), 128.1, (d, 2 CH), 120.1 (d) 126.6 (d, 2 CH), 126.4 (d, 2 CH), 126.2 (d), 121.8 (d), 116.2 (s), 67.1 (t), 60.2 (c), 51.8 (c), 49.9 (s), 46.6 (d), 15.1 (c).



(2Z,4Z,6Z)-6-etoxi-7-metoxi-5-fenilnona-2,4,6-trien-8-inoato de metilo (135). Líquido amarillo; rendimiento= 7 %; R_f = 0.32 (Hexano/AcOEt: 1/1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.15 (d, 3J = 11.6 Hz, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.37 (m, 3H), 7.01 (t, 3J = 11.6 Hz, 1 H), 5.83 (d, 3J = 11.6 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.67 (c, 3J = 7.0 Hz, 2 H), 3.59 (s, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 1.17 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 166.8 (s), 147.3 (s), 141.1 (d), 140.8 (s), 137.9 (s), 129.1 (s), 128.8 (d), 128.6 (d, 2 CH), 127.2 (d, 2 CH), 126.8 (d) 118.7 (d), 86.0 (d), 75.7 (s), 65.4 (t), 57.6 (c), 51.3 (c), 15.5 (c).

Reacción de dimerización del acetileno rico **110a**.

Se añade $\text{PPh}_3\text{PAuNTf}_2$ (5 mol%) a una disolución en diclorometano seco (5 mL) del dienino **110a** (1 mmol). La mezcla de reacción se agita a 85 °C hasta la completa desaparición del acetileno **110a** observada por TLC o CG/MS. El disolvente es evaporado bajo presión reducida y el crudo es purificado por cromatografía de columna en sílica, usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt. Se obtienen el naftaleno polisustituido **134**.



1,3-diethoxy-2-fenilnaftaleno (134). Líquido amarillo; rendimiento= 25 %; R_f = 0.52 (Hexano/AcOEt: 1/1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.55 – 7.51 (m, 2 H), 7.51 – 7.45 (m, 3 H), 7.40 – 7.35 (m, 3 H), 7.03 (s, 1 H), 4.12 (c, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.64 (c, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.2 (s), 153.5 (s), 134.4 (s), 131.1 (d, 2 CH), 128.2 (s), 127.5 (d, 2 CH), 126.8 (d), 126.7 (d), 126.5 (d), 124.4 (s), 124.4 (s), 123.5 (d), 122.7 (d), 102.7 (d), 69.5 (t), 64.0 (t), 15.6 (c), 14.5 (c).

PARTE B.

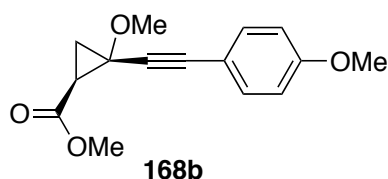
Sección B.4.2.

Productos de partida.

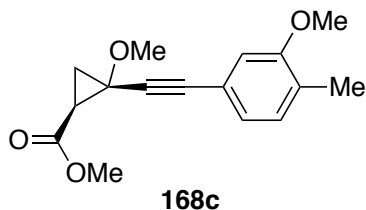
Los ácidos de alquilciclopropanos **169** fueron preparados a partir de los esteres **168** a través de una reacción de saponificación con LiOH. Los esteres **168** se sintetizaron siguiendo la metodología descrita.¹⁰³

Preparación de los ésteres de alqunilciclopropanos 168.

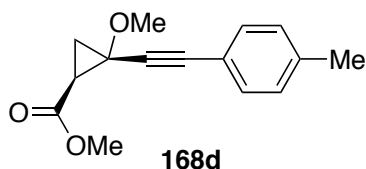
En un tubo sellado y bajo atmosfera de nitrógeno se añade el acrilato de metilo (15 equiv) sobre una disolución del correspondiente carbeno **174**. (1 equiv, 5 mmol) en THF seco (100 mL). Se agita la mezcla de reacción a 90° C hasta que se observa por TLC la complete desaparición del complejo carbeno de partida **174**. (~12 h). Se evapora el disolvente bajo presión reducida y el crudo es purificado por cromatográfica de columna usando mezclas de hexano/AcOEt como eluyente; se isla el correspondiente éster de alqunilciclopropano **168**.



(1S*, 2S*)- 2-metoxi-2-((4-metoxifenil)etnil)ciclopropanocarboxilato de metilo (168b). Líquido amarillo pálido; rendimiento= 50 % de mezcla de diastereoisómeros 5:1; R_f = 0.50 (Hexano/AcOEt, 5/1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.38 (d, J = 9.2, 2 H, min), 7.37 (d, J = 8.9, 2 H, may), 6.85 (d, J = 6.7, 2 H, min), 6.83 (d, J = 8.9, 2 H, may), 3.81 (s, 3 H, min), 3.81 (s, 3 H, may), 3.76 (s, 3 H, min), 3.74 (s, 1 H, may), 3.49 (s, 3 H, may), 3.44 (s, 3 H, min), 2.23 (dd, J = 8.8, 7.4, 1 H, min), 2.18 (dd, J = 9.4, 7.4, 1 H, may), 1.93 (dd, J = 7.4, 5.8, 1 H, min), 1.78 (dd, J = 7.4, 5.7, 1 H, may), 1.61 (dd, J = 9.4, 5.7, 1 H, may), 1.52 (dd, J = 8.9, 5.8, 1 H, min); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.1 (s, 1 C, may), 169.3 (s, 1 C, min), 160.3 (s, 1 C, min), 160.2 (s, 1 C, may), 133.7 (d, 2 C, min), 133.7 (d, 2 C, may), 114.4 (d, 2 C, min), 114.3 (d, 2 C, may), 86.6 (s, 1 C, may), 85.5 (s, 1 C, min), 84.3 (s, 1 C, min), 82.4 (s, 1 C, may), 59.8 (s, 1 C, may), 58.7 (s, 1 C, min), 56.6 (c, 1 C, min), 56.3 (c, 1 C, may), 55.7 (c, 2 C, min + may), 52.6 (c, 1 C, min), 52.4 (c, 1 C, may), 30.2 (d, 1 C, min), 30.0 (d, 1 C, may), 22.5 (t, 1 C, may), 21.8 (t, 1 C, min); LRMS: (EI) m/z (%)= 260 ($[\text{M}]^+$, 4), 231 (36), 201 (100), 171 (66), 159 (86); HRMS: (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 260.1049, encontrada: 260.1050.

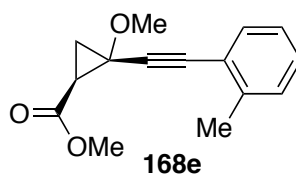


(1S*,2S*)-2-metoxi-2-((3-metoxi-4-metilfenil)etnil)ciclopropano-carboxilato de metilo (168c). Líquido amarillo pálido; rendimiento= 54 % de mezcla de diastereoisómeros 4:1; R_f = 0.42 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.07 – 6.99 (m, 2 H, min + may), 6.96 – 6.90 (m, 2 H, min + may), 6.86 (m, 2 H, min + may), 3.80 (s, 3 H, min), 3.79 (s, 3 H, may), 3.73 (s, 3 H, min), 3.71 (s, 3 H, may), 3.48 (s, 3 H, may), 3.43 (s, 3 H, min), 2.26 – 2.12 (m, 8 H, min+ may), 1.92 (dd, J = 7.3, 5.9, 1 H, min), 1.77 (dd, J = 7.4, 5.8, 1 H, may), 1.60 (dd, J = 9.4, 5.7, 1 H, may), 1.51 (dd, J = 8.9, 5.8, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (s, 1 C, may), 168.7 (s, 1 C, min), 157.4 (s, 1 C, min), 157.3 (s, 1 C, may), 130.5 (d, 1 C, min), 130.4 (d, 1 C, may), 128.1 (s, 1 C, min), 127.8 (s, 1 C, may), 124.1 (d, 1 C, may), 124.0 (d, 1 C, min), 120.6 (s, 1 C, may), 120.3 (s, 1 C, min), 112.9 (d, 1 C, may), 112.7 (d, 1 C, min), 86.6 (s, 1 C, may), 85.5 (s, 1 C, min), 84.3 (s, 1 C, min), 82.5 (s, 1 C, may), 59.3 (s, 1 C, may), 58.2 (s, 1 C, min), 56.2 (c, 1 C min), 55.9 (c, 1 C, may), 55.7 (c, 1 C, min), 55.2 (c, 1 C, may), 52.1 (c, 1 C, min), 51.9 (c, 1 C, may), 29.8 (d, 1 C, min), 29.6 (d, 1 C, may), 22.1 (t, 1 C, may), 21.2 (t, 1 C, min), 16.2 (c, 1 C, min), 16.2 (c, 1 C, may); LRMS: (EI) m/z (%)= 274 ($[\text{M}]^+$, 5), 245 (16), 215 (100), 185 (43), 173 (50); HRMS: (EI) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 274.1205, encontrada: 274.1208.



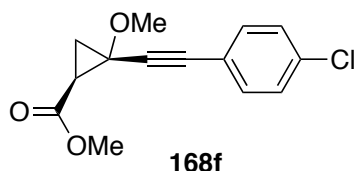
(1S*, 2S*)- 2-metoxi-2-((4-metilfenil) etnil)ciclopropanocarboxilato de metilo (168d). Líquido naranja; rendimiento= 42 % de mezcla de diastereoisómeros 5:1; R_f = 0.30 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz,

CDCl₃) δ = 7.39 (d, J = 8.1, 2 H, min), 7.33 (d, J = 8.1, 2 H, may), 7.15 (d, J = 8.6, 2 H, min), 7.11 (d, J = 7.9, 2 H, may), 3.76 (s, 3 H, min), 3.73 (s, 3 H, may), 3.49 (s, 3 H, may), 3.44 (s, 3 H, min), 2.36 (s, 3 H, min), 2.34 (s, 3 H, may), 2.24 (dd, J = 8.9, 7.4, 1 H, min), 2.18 (dd, J = 9.4, 7.4, 1 H, may), 1.94 (dd, J = 7.4, 5.8, 1 H, min), 1.79 (dd, J = 7.4, 5.8, 1 H, may), 1.61 (dd, J = 9.4, 5.7, 1 H, may), 1.52 (dd, J = 8.9, 5.8, 1 H, min); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.7 (s, 1 C, may), 168.9 (s, 1 C, min), 138.8 (s, 1 C, min), 138.6 (s, 1 C, may), 131.7 (d, 2 C, may), 131.6 (d, 2 C, min), 129.1 (d, 2 C, min), 129.0 (d, 2 C, may), 119.3 (s, 1 C, may), 119.0 (s, 1 C, min), 86.4 (s, 1 C, may), 85.8 (s, 1 C, min), 84.1 (s, 1 C, min), 82.7 (s, 1 C, may), 59.3 (c, 1 C, may), 58.2 (c, 1 C, min), 56.2 (c, 1 C, min), 56.0 (c, 1 C, may), 52.0 (s, 1 C, may), 51.9 (s, 1 C, min), 29.8 (d, 1 C, min), 29.7 (d, 1 C, may), 22.2 (t, 1 C, min), 22.1 (t, 1 C, may), 21.5 (c, 1 C, min), 21.5 (c, 1 C, may); LRMS: (EI) m/z (%)= 244 ([M]⁺, 4), 229 (10), 215 (12), 185 (100), 155 (32), 143 (94); HRMS: (EI) calculada para C₁₅H₁₆O₃ [M]⁺: 244.1099, encontrada: 244.1104.

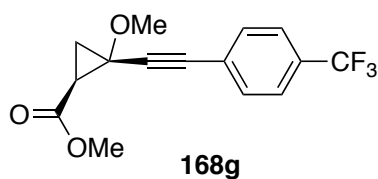


(1S*, 2S*)-Metil 2-metoxi-2-((2-metilfenil)etnil)ciclopropanocarboxilato de metilo (168e). Líquido amarillo pálido; rendimiento= 56 % de mezcla de diastereoisómeros 6.7:1; R_f = 0.34 (Hexano/AcOEt, 5/1) ¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 7.46 (d, J = 7.6, 1 H, min), 7.41 (d, J = 7.6, 1 H, min), 7.25 – 7.08 (m, 6 H, min + may), 3.71 (s, 3 H, may), 3.68 (s, 3 H, min), 3.51 (s, 3 H, may), 3.46 (s, 3H, min), 2.47 (s, 3 H, min), 2.42 (s, 3 H, may), 2.25 (dd, J = 8.9, 7.5, 2 H, min), 2.20 (dd, J = 9.4, 7.4, 2 H, may), 1.97 (dd, J = 7.4, 5.8, 2 H, min), 1.80 (dd, J = 7.4, 5.8, 2 H, may), 1.63 (dd, J = 9.4, 5.7, 2 H, may), 1.53 (dd, J = 8.9, 5.8, 2 H, min); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 169.6 (s, may), 168.7 (s, min), 142.08 (s, min), 140.2 (s, may), 132.1 (d, may), 132.0 (d, min), 129.6 (d, min), 129.4 (d, may), 128.7 (d, min), 128.5 (d, may),

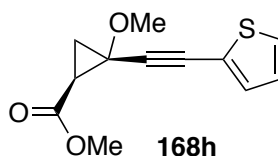
125.7(d, min), 125.5 (d, may), 122.2 (s, may), 121.9 (s, min), 90.5 (s, min), 87.4 (s, may), 85.2 (s, may), 82.9 (s, min), 59.4 (s may), 58.3 (s, min), 55.9 (c, may), 55.8 (c, min), 52.0 (c, may), 51.9 (c, min), 29.9 (d, min), 29.7 (d, may), 22.7 (t, min), 22.2 (t, may), 20.8 (c, min), 20.6 (c, may); LRMS: (EI) m/z (%)= 244 ($[M]^+$, 15), 213 (17), 185 (72), 143 (100), 115 (13); HRMS: (EI) calculada para $C_{15}H_{16}O_3$ $[M]^+$: 244.1099, encontrada: 244.1098.



(1S*, 2S*)-Metil 2-metoxi-2-((4-clorofenil)etnil)ciclopropano-carboxilato de metilo (168f). Líquido amarillo pálido; rendimiento= 48 % de mezcla de diastereoisómeros 4:1; R_f = 0.35 (Hexano/AcOEt, 5/1); 1H NMR (401 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.35 (d, J = 8.7, 2 H, may + 2 H min), 7.26 (d, J = 8.6, 2 H, may + 2 H min), 3.75 (s, 3 H, min), 3.72 (s, 3 H, may), 3.47 (s, 3 H, may), 3.42 (s, 3 H, min), 2.23 (dd, J = 8.9, 7.6, 1 H, min), 2.18 (dd, J = 9.5, 7.4, 1 H, may), 1.93 (dd, J = 7.4, 6.0, 1 H, min), 1.77 (dd, J = 7.3, 5.9, 1 H, may), 1.62 (dd, J = 9.4, 5.8, 1 H, may), 1.51 (dd, J = 8.9, 5.9, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 169.4 (s, may), 168.4 (s, min), 134.7 (s, min), 134.4 (s, may), 133.0 (d, 2 C, min), 132.9 (d, 2 C, may), 128.6 (d, 2 C, min), 128.5 (d, 2 C, may), 120.9 (s, may), 120.6 (s, min), 87.6 (s, min), 85.1 (s, may), 84.7 (s, may), 82.8 (s, min), 59.1 (s, may), 58.0 (s, min), 56.2 (c, min), 55.9 (c, may), 52.1 (c, min), 51.9 (c, may), 29.8 (d, min), 29.5 (d, may), 22.1 (t, may), 21.12 (t, min); HRMS: (ES) calculada para $C_{14}H_{14}ClO_3$ $[M+1]^+$: 265.0626, encontrada: 265.0622.

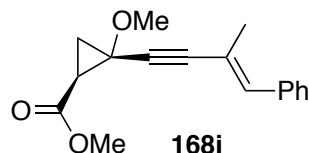


(1*S, 2*S**)-Metil 2-metoxi-2-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)ciclopropanocarboxilato de metilo (168g).** Líquido amarillo; rendimiento= 57 % de mezcla de diastereoisómeros 4.5:1; R_f = 0.40 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.60 – 7.51 (m, 10 H, min + may), 3.77 (s, 3 H, min), 3.74 (s, 3 H, may), 3.50 (s, 3 H, may), 3.45 (s, 3 H, min), 2.26 (dd, J = 8.9, 7.6, 1 H, min), 2.22 (dd, J = 9.4, 7.5, 1 H, may), 1.97 (dd, J = 7.4, 6.0, 1 H, min), 1.80 (dd, J = 7.4, 5.8, 1 H, may), 1.65 (dd, J = 9.5, 5.8, 1 H, may), 1.54 (dd, J = 8.9, 5.9, 1 H, min); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.5 (s, may), 132.0 (s, may), 131.9 (d, 2 CH, may), 126.2 (s, may), 125.2 (d, 2 CH, may), 86.3 (s, may), 84.9 (s, may), 59.1 (s, may) 56.1 (c, may), 52.1 (c, may), 29.7 (t, may), 22.3 (d, may); LRMS: (EI) m/z (%)= 298 ($[\text{M}]^+$, 4), 283 (11), 239 (100), 209 (26), 197 (78); HRMS: (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{F}_3$ $[\text{M}]^+$: 298.0817, encontrada: 298.0820.

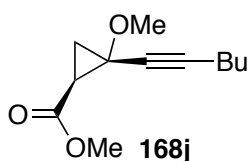


(1*S, 2*S**)-Metil 2metoxi-2-(tiofen-2-iletinil)ciclopropanocarboxilato de metilo (168h).** Líquido amarillo; rendimiento= 55 % de mezcla de diastereoisómeros 5:1; R_f = 0.28 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.32 – 7.19 (m, 2 H, min + may), 7.00 – 6.93 (m, 4 H, min + may), 3.72 (s, 3 H, may), 3.70 (s, 3 H, min), 3.46 (s, 3 H, may), 3.41 (s, 3 H, min), 2.24 (dd, J = 8.9, 7.5, 1 H, min), 2.18 (dd, J = 9.4, 7.5, 1 H, may), 1.93 (dd, J = 7.5, 5.8, 1 H, min), 1.78 (dd, J = 7.1, 5.5, 1 H, may), 1.61 (dd, J = 9.4, 5.8, 1 H, may), 1.51 (dd, J = 8.9, 5.9, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 169.5, (s, may), 168.6 (s, min), 132.9 (d, min), 132.6 (d, may), 127.7 (d, min), 127.5 (d, may), 127.2 (d, min), 126.9 (d, may), 122.3 (s, may), 121.0 (s, min), 87.5 (s, may), 86.9 (s, min), 85.5 (s, min), 79.5 (s, may), 59.3 (s, may), 58.5 (s, min), 56.1 (c, may), 55.9 (c, min), 52.2 (c, min), 52.0 (c, may), 29.9 (d, min),

29.8 (d, may), 22.2 (t, may), 21.3 (t, min); LRMS: (EI) m/z (%)= 236 ($[M]^+$, 5), 207 (16), 177 (94), 135 (100); HRMS: (EI) calculada para $C_{12}H_{12}O_3S$ $[M]^+$: 236.0507, encontrada: 236.0496.

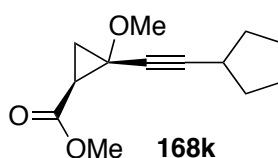


(1S*,2S*)-Metil 2-metoxi-2-((E)-3-metil-4-fenilbut-3-en-1-in-1-il)ciclopropanocarboxilato de metilo (168i). Líquido amarillo; rendimiento= 44 % de mezcla de diastereoisómeros 4:1; R_f = 0.30 (Hexano/AcOEt, 5/1); 1H NMR (401 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 – 7.23 (m, 10 H, min + may), 6.94 (s, 1 H, min), 6.85 (s, 1 H, may), 3.76 (s, 3 H, min), 3.76 (s, 3 H, may), 3.49 (s, 3 H, may), 3.44 (s, 3 H, min), 2.21 (dd, J = 8.9, 7.4, 1 H, min), 2.18 (dd, J = 9.4, 7.4, 1 H, may), 2.13 (d, J = 1.5, 3 H, min), 2.07 (d, J = 1.6, 3 H, may), 1.93 (dd, J = 7.4, 5.8, 1 H, min), 1.76 (dd, J = 7.4, 5.8, 1 H, may), 1.61 (dd, J = 9.4, 5.7, 1 H, may), 1.50 (dd, J = 8.9, 5.8, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 169.7 (s, may), 168.8 (s, min), 137.3 (d, min), 136.8 (s, min), 136.6 (s, may), 136.4 (d, may), 129.0 (d, 2 C, min), 129.0 (d, 2 C, may), 128.3 (d, 2 C, min), 128.3 (d, 2 C may), 127.4 (d, min), 127.3 (d, may), 119.0 (s, may), 118.8 (s, min), 90.0 (s, may), 87.7 (s, min), 85.4 (s, min), 83.3 (s, may), 82.4 (s, may), 59.3 (s, may), 58.3 (s, min), 56.2 (c, min), 55.9 (c, may), 52.2 (c, min), 52.0 (c, may), 30.0 (d, min), 29.7 (d, may), 22.2 (t, may), 21.4 (t min), 19.1 (c, may), 18.9 (c, min); LRMS: (EI) m/z (%)= 454 ($[M]^+$, 15), 270 (4), 223 (17), 211 (65), 179 (71), 165 (75), 115 (100); HRMS: (EI) Calculada Para $C_{17}H_{18}O_3$ $[M]^+$: 270.1256, encontrada: 270.1262.

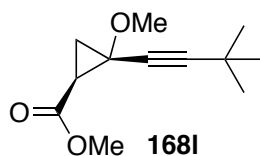


(1S*,2S*)-Metil 2-(hex-1-in-1-il)-2-metoxiciclopropanocarboxilato de metilo (168j). Líquido amarillo; rendimiento= 38 % de mezcla de

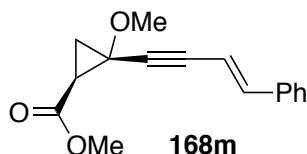
diastereoisómeros 4:1 ; $R_f = 0.38$ (Hexano/AcOEt, 5/1); $^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.66$ (s, 3 H, may), 3.55 (s, 3 H, min), 3.36 (s, 3 H, may), 3.30 (s, 3 H, min), 2.33 (t, $J = 7.0$, 2 H, min), 2.19 (t, $J = 6.8$, 2 H, may), 2.00 (dd, $J = 9.3$, 7.4, 1 H, may), 1.60 – 1.54 (m, 2 H, min + may), 1.47 – 1.33 (m, 10 H, min + may), 0.91 – 0.83 (m, 6 H, min+ may); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.4$ (s, min), 169.7 (s, may), 87.12 (s, may), 84.79 (s, min), 74.0 (s, may), 73.5 (s, min), 59.1 (s, may), 58.1 (s, min), 55.8 (c, min), 55.5 (c, may), 52.0 (c, min), 51.8 (c, may), 30.6 (t, may) 30.4 (t, min), 29.4 (d, min), 29.1 (d, may), 21.9 (t, min), 21.7 (t, min), 21.6 (t, may), 21.09 (t, min), 18.8 (t, min), 18.4 (t, may), 13.8 (c, min), 13.5 (c, may).



(1S*,2S*)-Metil 2-(ciclopentiletinil)-2-metoxiciclopropanocarboxilato de metilo (168k). Líquido amarillo pálido; rendimiento= 41 % de mezcla de diastereoisómeros 5:1; $R_f = 0.43$ (Hexano/AcOEt, 5/1); $^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.61$ (s, 3 H, may), 3.50 (s, 3 H, min), 3.30 (s, 3 H), may, 3.25 (s, 3 H, min), 2.75 – 2.67 (m, 1 H, min), 2.62 – 2.52 (m, 1 H, may), 1.98 – 1.92 (m, 2 H, min + may), 1.80 (m, 4 H, min + may), 1.63 (m, 4 H, min + may), 1.55 – 1.43 (m, 10 H, min + may), 1.38 (dd, $J = 9.1$, 5.7, 1 H, may), 1.27 (dd, $J = 8.4$, 6.0, 1 H, min); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.3$ (s, min), 169.6 (s, may), 91.3 (s, may), 89.0 (s, min), 73.5 (s, may), 73.0 (s, min), 59.0 (s, may), 58.0 (s, min), 55.7 (c, min), 55.4 (c, may), 51.9 (c, min), 51.6 (c, may), 33.7 (t, may), 33.7 (t, may), 33.6 (t, min), 33.4 (t, min), 30.4 (d, min), 30.0 (d, may), 29.4 (d, min), 29.2 (d, may), 24.9 (t, 2 C, min), 24.8 (t, 2 C, may), 21.6 (t, may), 21.1 (t, min). LRMS: (EI) m/z (%)= 238 ($[\text{M}+16]^+$, 3), 163 (56), 137 (55), 91 (100); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}+16]^+$: 238.1205, encontrada: 238.1210.

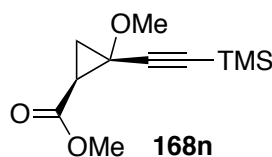


(1S*,2S*)-Metil 2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2-metoxiciclopropano-carboxilato de metilo (168l). Líquido incoloro; rendimiento= 58 % de mezcla de diastereoisómeros 5:1; R_f = 0.34 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 3.70 (s, 3 H, min), 3.67 (s, 3 H, may), 3.36 (s, 3 H, may), 3.31 (s, 3 H, min), 2.01 (dd, J = 9.4, 7.4, 1 H, may + 1 H, min), 1.77 (dd, J = 7.2, 5.8, 1 H, min), 1.60 (dd, J = 7.3, 5.8, 1 H, may), 1.44 (dd, J = 9.4, 5.7, 1 H, may), 1.33 (dd, J = 8.3, 5.1, 1 H, min), 1.26 (s, 9 H, min), 1.18 (s, 9 H, may); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 169.5 (s, may), 168.9 (s, min), 95.1 (s, may), 92.9 (s, min), 72.6 (s, may), 72.1 (s, min), 58.8 (s, may), 57.9 (s, min), 55.6 (c, min), 55.3 (c, may), 51.9 (c, min), 51.6 (c, may), 30.7 (c, 3 C, may), 30.6 (c, 3 C, min), 29.4 (d, min), 29.3 (d, may), 27.5 (c, min), 27.4 (c, may), 21.5 (t, may), 21.2 (t, min); LRMS: (EI) m/z (%)= 210 ($[\text{M}]^+$, 5), 196 (16), 195 (100), 151 (70), 135 (56), 119 (38), 91 (58); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 210.1256, encontrada: 210.1249.



(1S*,2S*)-Metil 2-metoxi-2-((E)-4-fenilbut-3-en-1-in-1-il)ciclopropanocarboxilato de metilo (168m). Líquido amarillo; rendimiento= 50 % de mezcla de diastereoisómeros 3:1; R_f = 0.33 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.43 – 7.25 (m, 10 H, min + may), 7.04 (d, J = 16.3, 1 H, min), 6.97 (d, J = 16.3, 1 H, may), 6.20 (d, J = 16.3, 1 H, may), 6.17 (d, J = 16.3, 1 H, min), 3.75 (s, 6 H, min + may), 3.47 (s, 3 H, may), 3.42 (s, 3H, min + may), 2.23 – 2.14 (m, 2 H, min + may), 1.93 (dd, J = 7.2, 6.0, 1 H, min), 1.75 (dd, J = 7.3, 5.8, 1 H, may), 1.61 (dd, J = 9.4, 5.7, 1 H, may), 1.49 (dd, J = 8.8, 5.9, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 169.7 (s, may), 168.7 (s,

min), 142.3 (d, min), 142.0 (d, may), 136.1 (s, may), 135.9 (s, min), 129.0 (d, min), 128.9 (d, 2 C, min), 128.8 (d, may), 128.7 (d, 2 C, may), 126.5 (d, 2 C may), 126.3 (d, 2 C min), 107.3 (d, may), 107.0 (d, min), 88.7 (s, min), 85.6 (s, may), 85.6 (s, may), 83.3 (s, min), 59.5 (s, may), 58.3 (s, min), 56.3 (c, min), 56.0 (c, may), 52.2 (c, min), 52.1 (c, may), 30.0 (d, min), 29.7 (d, may), 22.3 (t, may), 21.4 (t, min); LRMS: (EI) m/z (%)= 256 ($[M]^+$, 3), 209 (16), 197 (71), 181 (38), 165 (100), 153 (89), 127 (74); HRMS: (EI) Calculada para $C_{16}H_{16}O_3$ $[M]^+$: 256.1099, encontrada: 256.1101.

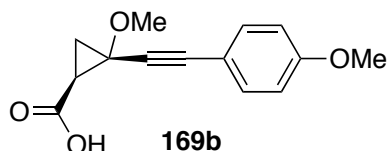


(1S*,2S*)-Metil 2-metoxi-2-((trimetilsilil)etnil)ciclopropanocarboxilato de metilo (168n). Líquido incoloro; rendimiento= 60 % de mezcla de diastereoisómeros 10:1; R_f = 0.52 (Hexano/AcOEt, 5/1); 1H NMR (401 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.69 (s, 3H, min), 3.66 (s, 3 H, may), 3.37 (s, 3 H, may), 3.32 (s, 3 H, min), 2.09 (dd, J = 8.8, 7.5, 1 H, min), 2.03 (dd, J = 9.3, 7.6, 1 H, may), 1.79 (dd, J = 7.2, 6.0, 1 H, min), 1.65 (dd, J = 7.3, 6.0, 1 H, may), 1.45 (dd, J = 9.4, 5.8, 1 H, may), 1.38 (dd, J = 8.9, 5.8, 1 H, min), 0.18 (s, 9 H, min), 0.13 (s, 9 H, may); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 172.1 (s, min), 169.3 (s, may), 99.7 (s, min), 99.3 (s, may), 96.9 (s, min), 91.5 (s, may), 59.0 (s, may), 56.0 (s, min), 55.7 (c, may), 55.5 (c, min), 52.1 (c, min), 51.8 (c, may), 33.5 (d, min), 29.8 (d, may), 21.8 (t, may), 21.1 (t, min), -0.27 (c, 3 C, may), -0.37 (c, 3 C, min); HRMS: (ESI) Calculada para $C_{11}H_{19}O_3Si$ $[M+1]^+$: 227.1102, encontrada: 227.1098.

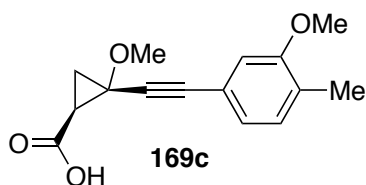
Preparación de los ácidos de alquinilciclopropanos 169.

Se añade LiOH (6 equiv) a una disolución del correspondiente éster de alquinilciclopropano **168** (1.5 mmol) en una mezcla MeOH/ H_2O 1:1 (50 mL) en un matraz 250 mL. Se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que se

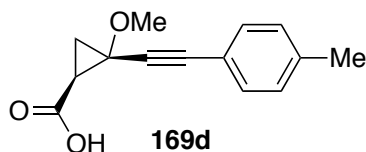
observa la desaparición del éster de partida **168** (12 h). Se extrae la disolución con éter 2 x 25 ml, la fase acuosa resultante se neutraliza con HCl 1N y luego se extrae empleando éter 3 x 25 ml. En la mayoría de los casos no se ha necesitado una purificación posterior, en los casos en los que se ha necesitado se purifica el crudo por cromatografía de columna empleando mezclas (hexano/AcOEt/ácido fórmico 3:1:0.1). Se obtienen los ácidos de alquinilciclopropanos **169**.



Ácido (1S*,2S*)-2-metoxi-2-((4-metoxifenil)etnil)ciclopropanocarboxílico (169b). Líquido amarillo; rendimiento= 90 % de mezcla de diastereoisómeros 5:1; R_f = 0.20 (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 10.43 (sa, 2 H, min + may), 7.38 (d, J = 8.9, 2 H, min), 7.35 (d, J = 8.8, 2 H, may), 6.84 (d, J = 8.9, 2 H, min), 6.80 (d, J = 8.8, 2 H, may), 3.81 (s, 3 H, min), 3.78 (s, 3 H, may), 3.50 (s, 3 H, may), 3.46 (s, 3 H, min), 2.22 (dd, J = 8.6, 7.7, 1 H, min), 2.17 (dd, J = 9.1, 7.6, 1 H, may), 1.95 (dd, J = 7.2, 6.0, 1 H, min), 1.79 (dd, J = 7.1, 6.0, 1 H, may), 1.68 (dd, J = 9.3, 5.8, 1 H, may), 1.59 (dd, J = 8.8, 5.9, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 175.5 (s, min), 174.6 (s, may), 160.0 (s, min), 159.8 (s, may), 133.4 (d, 2 C, min), 133.3 (d, 2 C, may), 114.3 (s, may), 114.1 (s, min), 114.0 (d, 2 C min), 113.9 (d, 2 C, may), 86.7 (s, may), 84.7 (s, min), 84.3 (s, min), 81.4 (s, may), 60.2 (s, may), 59.3 (s, min), 56.3 (c, min), 56.0 (c, may), 55.3 (c, min), 55.2 (c, may), 29.7 (d, min), 29.5 (d, may), 22.7 (t, may), 22.2 (t, min); LRMS: (EI) m/z (%)= 246 ($[\text{M}]^+$, 15), 201 (69), 173 (25), 159 (100), 144 (26); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 256.0892, encontrada: 256.0895.

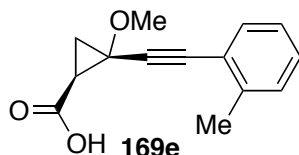


Ácido (1S*,2S*)-2-metoxi-2-((3-metoxi-4-metilfenil)etnil)ciclopropanocarboxílico (169c). Líquido amarillo; rendimiento= 95 % de mezcla de diastereoisómeros 4:1; $R_f= 0.25$ (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) $\delta= 11.12$ (sa, 2 H, min + may), 7.08 (d, $J= 7.7$, 1 H, min), 7.03 (d, $J= 7.6$, 1 H, may), 6.98 (d, $J= 8.1$, 1 H, min), 6.95 (d, $J= 7.7$, 1 H, may), 6.90 (s, 1 H, min), 6.85 (s, 1 H, may), 3.84 (s, 3 H, min), 3.81 (s, 3 H, may), 3.52 (s, 3 H, may), 3.47 (s, 3 H, min), 2.26 – 2.15 (m, 8 H, min + may), 1.96 (m, 1 H, min), 1.85 – 1.79 (m, 1 H, may), 1.70 (dd, $J= 9.3, 5.8$, 1 H, may), 1.61 (dd, $J= 8.7, 5.9$, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta= 175.9$ (s, may), 174.8 (s, min), 157.4 (s, min), 157.3 (s, may), 130.6 (d, min), 130.4 (d, may), 128.3 (s, min), 127.9 (s, may), 124.2 (d, min), 124.0 (d, may), 120.4 (s, may), 120.1 (s, min), 113.0 (d, min), 112.9 (d, may), 87.1 (s, may), 85.1 (s, min), 84.7 (s, min), 81.9 (s, may), 60.2 (s, may), 59.2 (s, min), 56.4 (c, min), 56.1 (c, may), 55.3 (c, min), 55.2 (c, may), 29.6 (d, may), 28.1 (d, min), 22.8 (t, may), 22.1 (t, min), 16.3 (c, min), 16.2 (c, may); LRMS: (EI) m/z (%) = 260 ($[\text{M}]^+$, 5), 215 (30), 173 (100), 158 (18); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 260.1049, encontrada: 260.1056.

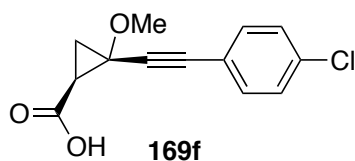


Ácido (1S*, 2S*)-2-metoxi-2-(*p*-toliletinil)ciclopropanocarboxílico (169d). Líquido amarillo; rendimiento= 98 % de mezcla de diastereoisómeros 5:1; $R_f= 0.22$ (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) $\delta= 11.17$ (sa, 2 H, min + may), 7.41 (d, $J= 7.8$, 2 H, min), 7.33 (d, $J= 7.9$, 2 H, may), 7.14 (d, $J= 7.8$, 2 H, min), 7.09 (d, $J= 7.8$, 2 H, may), 3.53 (s, 3 H, may), 3.48 (s, 3 H, min), 2.37 (s, 3 H, min), 2.34 (s, 3 H, may), 2.28 – 2.23 (m, 1 H, min), 2.23 – 2.17 (m, 1 H, may), 1.99 (m, 1 H, min), 1.82 (m, 1 H, may), 1.71 (dd, $J= 9.1, 5.8$, 1 H, may), 1.61 (dd, $J= 8.3, 6.1$, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta= 175.7$ (s, may), 174.8 (s, min), 139.0 (s, min), 138.6 (s, may), 131.8 (d, 2 C, min), 131.7 (d, 2 C, may), 129.2 (d, 2 C, min), 129.0 (d, 2 C, may), 119.2 (s, may), 118.9 (s, min), 86.9 (s, may), 85.4 (s,

min), 84.5 (s, min), 82.2 (s, may), 60.2 (s, may), 59.3 (s, min), 56.4 (c, min), 56.1 (c, may), 29.7 (d, min), 29.6 (d, may), 22.8 (t, may), 22.2 (t, min), 21.5 (c, min), 21.5 (c, may); LRMS: (EI) m/z (%)= 230 ($[M]^+$, 2), 216 (10), 143 (100), 115 (24); HRMS: (EI) Calculada para $C_{14}H_{14}O_4$ $[M]^+$: 230.0943, encontrada: 230.0940.

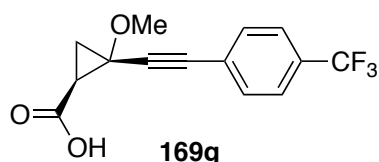


Ácido (1S*, 2S*)-2-metoxi-2-(*o*-toliletinil)ciclopropanocarboxílico (169e). Líquido amarillo; rendimiento= 96 % de mezcla de diastereoisómeros 6.7:1; R_f = 0.24 (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); 1H NMR (401 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.52 (sa, 2 H, min + may), 7.42 (dd, J = 7.6, 1.0, 1 H, may + 1 H, min), 7.29 – 7.10 (m, 6 H, min + may), 3.56 (s, 3 H, may), 3.51 (s, 3 H, min), 2.46 (s, 3 H, min), 2.41 (s, 3 H, may), 2.27 (dd, J = 8.5, 7.1, 1 H, min), 2.23 (dd, J = 9.3, 7.5, 1 H, may), 2.02 (dd, J = 7.3, 6.0, 1 H, may), 1.85 (dd, J = 7.4, 5.8, 1 H, may), 1.73 (dd, J = 9.3, 5.8, 1 H, may), 1.63 (dd, J = 8.8, 5.9, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 175.8 (s, may), 174.8 (s, min), 140.4 (s, min), 140.3 (s, may), 132.1 (d, may) 132.1 (d, min), 129.5 (d, min), 129.4(d, may), 128.8 (d, min), 128.5 (d, may), 125.7 (d, min), 125.5 (d, may), 122.1 (s, may), 121.8 (s, min), 90.1 (s, min), 86.7 (s, may), 85.8 (s, may), 83.3 (s, min), 60.3 (s, may), 59.4 (s, min), 56.4 (c, min), 56.1 (c, may), 29.9 (d, min), 29.7 (d, may), 22.9 (t, may), 22.4 (t, min), 20.7 (c, min), 20.6 (c, may); LRMS: (EI) m/z (%)= 230 ($[M]^+$, 5), 185 (37), 143 (100), 115 (98); HRMS: (EI) Calculada para $C_{14}H_{14}O_3$ $[M]^+$: 230.0943, encontrada: 230.0944.



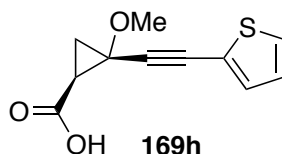
Ácido (1S*, 2S*)-2-((4-clorofenil)etinil)-2-metoxiciclopropanocarboxílico (169f). Líquido amarillo; rendimiento= 94 % de mezcla de

diastereoisómeros 4:1; $R_f = 0.27$ (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.46$ (sa, 2 H, min + may), 7.37 (d, $J = 8.3$, 2 H, min), 7.32 (d, $J = 8.3$, 2 H, may), 7.28 (d, $J = 8.3$, 2 H, min), 7.24 (d, $J = 8.4$, 2 H, may), 3.50 (s, 3 H, may), 3.46 (s, 3 H, min), 2.28 – 2.20 (m, 1 H, min), 2.23 – 2.17 (m, 1 H, may), 2.01 – 1.94 (m, 1 H, min), 1.86 – 1.79 (m, 1 H, may), 1.71 (dd, $J = 9.2, 5.9$, 1 H, may), 1.60 (dd, $J = 8.7, 6.1$, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.6$ (s, may), 174.5 (s, min), 134.9 (s, min), 134.6 (s, may), 133.1 /d, 2 C, min), 132.9 (d, 2 C, may), 128.7 (d, 2 C, min), 128.6 (d, 2 C, may), 120.7 (s, may), 120.4 (s, min), 87.0 (s, min), 85.6 (s, may), 84.0 (s, may), 83.2 (s, min), 60.1 (s, may), 59.0 (s, min), 56.5 (c, min), 56.2 (c, may), 29.7 (d, min), 29.6 (d, may), 22.8 (d, may), 22.1 (d, min); LRMS: (EI) m/z (%) = 250 ($[\text{M}]^+$, 1), 236 (4), 205 (23), 165 (30), 162 (100); HRMS: (ES) Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ $[\text{M}]^+$: 250.0397, encontrada: 250.0406.

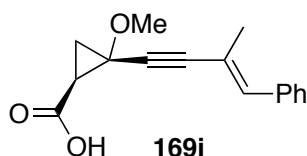


Ácido (1S*, 2S*)-2-metoxi-2-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)ciclopropanocarboxílico (169g). Líquido amarillo; rendimiento = 97 % de mezcla de diastereoisómeros 4.5:1; $R_f = 0.21$ (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.53$ (sa, 2 H, min + may), 7.61 – 7.53 (m, 4 H, min), 7.51 (d, $J = 8.2$, 2 H, may), 7.47 (d, $J = 8.2$, 2 H, may), 3.50 (s, 3 H, may), 3.46 (s, 3 H, min), 2.27 – 2.17 (m, 2 H, min + may), 2.00 – 1.96 (m, 1 H, min), 1.86 – 1.80 (m, 1 H, may), 1.71 (dd, $J = 9.2, 6.0$, 1 H, may), 1.60 (dd, $J = 8.6, 6.1$, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.0$ (s, may), 173.8 (s, min), 132.0 (d, 4 C, min), 131.8 (d, 4 C, may), 130.1 (c, $^1J_{\text{C-F}} = 32.7$ Hz, may) 126.0 (s, may), 125.8 (s, min), 125.3 (dq, $^2J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz, min), 125.1 (dq, $^2J_{\text{C-F}} = 3.6$, may), 88.6 (s, min), 85.8 (s, may), 85.3 (s, may), 82.9 (s, min), 59.9 (s, may), 58.8 (s, min), 56.4 (c, min), 56.2 (c, may), 29.7 (d, min), 29.6 (d, may), 22.7 (t, may), 21.9 (t, min); LRMS: (EI) m/z (%) = 284 ($[\text{M}]^+$, 3), 239

(83), 197; HRMS: (EI) Calculada para $C_{14}H_{11}O_3F_3$ $[M]^+$: 284.0660, encontrada: 284.0664.

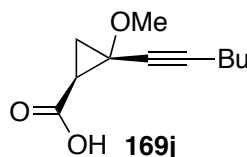


Ácido (1S*, 2S*)-2-metoxi-2-(tiofen-2-iletinil)ciclopropanocarboxílico (169h). Líquido amarillo; rendimiento= 100 % de mezcla de diastereoisómeros 5:1; R_f = 0.17 (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); 1H NMR (401 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.83 (sa, 2 H, min + may), 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1, 1 H, min), 7.24 (dd, J = 5.1, 1.1, 1 H, may + 1 H min), 7.20 (dd, J = 3.6, 1.1, 1 H, may), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.7, 1 H, min), 6.95 (dd, J = 5.1, 3.6, 1 H, may), 3.49 (s, 3 H, may), 3.46 (s, 3 H, min), 2.24 (dd, J = 8.8, 7.5, 1 H, min), 2.19 (dd, J = 9.3, 7.4, 1 H, may), 1.96 (dd, J = 7.3, 6.0, 1 H, min), 1.80 (dd, J = 7.4, 5.9, 1 H, may), 1.70 (dd, J = 9.3, 5.8, 1 H, may), 1.60 (dd, J = 8.9, 6.0, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 175.0 (s, may), 133.0 (d, min), 132.7 (d, may), 127.9 (d, min), 127.6 (d, may), 127.0 (d, min), 126.9 (d, may), 122.3 (s, min), 122.2 (s, may), 86.9 (s, may), 80.0 (s, may), 60.1 (s, may), 59.4 (s, min), 56.5 (c, min), 56.2 (c, may), 29.6 (d, min), 29.6 (d, may), 22.9 (t, may), 22.2 (t, min); HRMS: (ESI) Calculada para $C_{11}H_{11}O_3S$ $[M+1]^+$: 223.0423, encontrada: 223.0434.

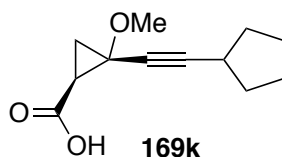


Ácido (1S*, 2S*)-2-metoxi-2-((E)-3-metil-4-fenilbut-3-en-1-in-1-il)ciclopropanocarboxílico (169i). Líquido amarillo; rendimiento= 100 % de mezcla de diastereoisómeros 4:1; R_f = 0.30 (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); 1H NMR (401 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.60 (sa, 1 H, min + may), 7.40 –

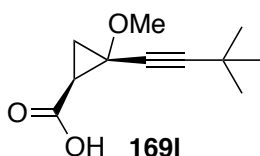
7.23 (m, 10 H, min + may), 6.87 (s, 1 H, min), 6.84 (s, 1 H, may), 3.49 (s, 3 H, may), 3.47 (s, 3 H, min), 2.18 (dd, $J=9.1, 7.5$, 1 H, may + 1 H min), 2.08 (s, 3 H, min), 2.05 (s, 3 H, may), 1.96 - 1.93 (m, 1 H, min), 1.81 - 1.76 (m, 1 H, may), 1.68 (dd, $J=9.3, 5.8$, 1 H, may), 1.58 (dd, $J=8.8, 5.9$, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta=175.5$ (s, may), 174.5 (s, min), 137.0 (d, min), 136.6 (d, may), 129.0 (d, 2 C, min), 129.0 (d, 2 C, may), 128.4 (s, min) 128.4 (s, may), 128.3 (d, 2 C, may), 128.2 (d, 2 C, min), 127.5 (d, min), 127.3 (d, may), 118.9 (s, may), 118.7 (s, min), 90.5 (s, may), 88.1 (s, min), 85.0 (s, min), 81.9 (s, may), 60.2 (s, may), 59.3 (s, min), 56.3 (c, min), 56.0 (c, may), 29.7 (d, may), 25.6 (d, min), 22.8 (t, may), 22.2 (t, min), 19.1 (c, min), 19.0 (c, may), LRMS: (EI) m/z (%)= 256 ($[\text{M}]^+$, 3), 224 (12), 181 (20), 169 (43), 141 (76), 115 (100); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 256.1099, encontrada: 256.1093.



Ácido (1S*,2S*)-2-(hex-1-in-1-il)-2-metoxiciclopropanocarboxílico (169j). Líquido amarillo; rendimiento= 98 % de mezcla de diastereoisómeros 4:1 ; $R_f=0.28$ (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) $\delta=11.36$ (sa, 2 H, min + may), 3.39 (s, 3 H, may), 3.38 (s, 3 H, min), 2.36 (t, $J=7.1$, 2 H, min), 2.22 (t, $J=6.8$, 2 H, may), 2.10 - 1.97 (m, 1 H, may), 1.89 - 1.76 (m, 1 H, min), 1.66 - 1.58 (m, 2 H, min + may), 1.53 (dd, $J=9.1, 6.0$, 1 H, may + 1 H min), 1.49 - 1.32 (m, 8H, min + may), 0.98 - 0.79 (m, 6 H, min + may); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta=175.9$ (s, may), 174.9 (s, min), 87.7 (s, may), 85.3 (s, min), 80.3 (s, min), 73.5 (s, may), 60.0 (s, may), 59.1 (s, min), 56.0 (c, min), 55.6 (c, may), 30.5 (d, may), 29.6 (t, min), 29.3 (d, min), 29.1 (t, may), 22.3 (t, may), 22.0 (t, min), 21.9 (t, min), 21.8 (t, may), 18.4 (t, may), 18.3 (t, min), 13.5 (c, may), 13.4 (c, min); HRMS: (ESI) Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M}+1]^+$: 197.1199, encontrada: 197.1167.

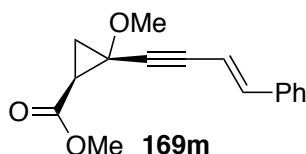


Ácido (1S*,2S*)-2-(ciclopentiletinil)-2-metoxiciclopropanocarboxílico (169k). Líquido amarillo pálido; rendimiento= 96 %; R_f = 0.23 (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.06 (sa, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 2.66 (p, J = 7.2, 1 H), 2.04 (dd, J = 9.2, 7.3, 1 H), 1.94 – 1.83 (m, 4 H), 1.73 - 1.69 (m, 4 H), 1.64 (dd, J = 7.3, 5.8, 1 H), 1.66 – 1.51 (m, 4 H), 1.55 (dd, J = 9.2, 5.7, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 175.9 (s), 92.0 (s), 73.0 (s), 60.0 (s), 55.7 (c), 33.7 (t), 33.7 (t), 30.1 (d), 29.2 (d), 24.9 (t), 22.4 (t); LRMS: (EI) m/z (%)= 224 ($[\text{M}+16]^+$, 4), 183 (19), 125 (100), 115 (46), 97 (82); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M}+16]^+$: 224.1049, encontrada: 224.1051.

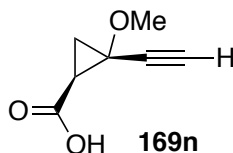


Ácido (1S*,2S*)-2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2-metoxiciclopropanocarboxílico (169l). Líquido incoloro; rendimiento= 98 % de mezcla de diastereoisómeros 5:1; R_f = 0.34 (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 10.8 (sa, 2 H, min + may), 3.34 (s, 3 H, may), 3.32 (s, 3 H, min), 1.98 (dd, J = 9.2, 7.4, 1 H, may + 1 H, min), 1.77 (dd, J = 7.2, 5.9, 1 H, min), 1.57 (dd, J = 7.2, 5.9, 1 H, may), 1.48 (dd, J = 9.3, 5.7, 1 H, may), 1.36 (dd, J = 8.7, 5.8, 1 H, min), 1.17 (s, 9 H, min), 1.15 (s, 9 H, may); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 175.5 (s, may), 174.6 (s, min), 95.6 (s, may), 93.3 (s, min), 75.5 (s, may), 72.0 (s, may), 59.8 (s, may), 58.9 (s, min), 55.8 (c, min), 55.4 (c, may), 30.7 (c, 3 C, min), 30.7 (c, 3 C, may), 29.3 (d, min), 29.2 (d, may), 27.4 (s, may), 27.3 (s, min), 22.2 (t, may), 22.0 (t, min); LRMS: (EI) m/z (%)= 196 ($[\text{M}]^+$, 2), 181 (100), 151 (88), 109 (88), 93 (87), 79 (97),

77 (84); HRMS: (EI) Calculada para $C_{11}H_{16}O_3$ $[M]^+$: 196.1099, encontrada: 196.1093.



Ácido (1S*,2S*)-2-metoxi-2-((E)-4-fenilbut-3-en-1-in-1-il)ciclopropanocarboxílico (169m). Líquido amarillo; rendimiento= 90 % de mezcla de diastereoisómeros 3:1; R_f = 0.23 (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); 1H NMR (401 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.95 (sa, 2 H, min + may), 7.43 – 7.24 (m, 10 H, min + may), 6.99 (d, J = 16.3, 1 H, min), 6.98 (d, J = 16.3, 1 H, may), 6.31 (d, J = 16.3, 1 H, min), 6.18 (d, J = 16.3, 1 H, may), 3.49 (s, 3 H, may), 3.47 (s, 3 H, min), 2.24 – 2.20 (m, 1 H, min), 2.21 – 2.17 (m, 1 H, may), 1.99 – 1.95 (m, 1 H, min), 1.81 – 1.78 (m, 1 H, may), 1.69 (dd, J = 9.2, 5.9, 1 H, may), 1.57 (dd, J = 8.8, 6.0, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 175.7 (s, may), 174.7 (min), 142.6 (d, min), 142.3 (d, may), 136.1 (s, may), 135.9 (s, min), 128.8 (d, 2 C, min), 128.7 (d, 2 C, may), 126.4 (d, 2 C, may), 126.3 (d, 2 C, min), 107.1 (d, may), 106.8 (d, min), 88.2 (s, min), 86.1 (s, may), 85.0 (s, may), 83.7 (s, min), 60.3 (s, may), 59.3 (s, min), 56.4 (c, min), 56.1 (c, may), 29.8 (d, min), 29.7 (d, may), 22.9 (t, may), 22.2 (t, min); LRMS: (EI) m/z (%)= 243 ($[M]^+$, 2), 197 (45), 165 (85), 153 (85), 127 (100); HRMS: (EI) Calculada para $C_{15}H_{14}O_3$ $[M]^+$: 242.0943, encontrada: 242.0945.

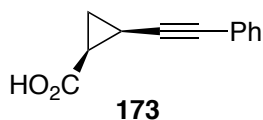


Ácido (1S*,2S*)-2-etinil-2-metoxiciclopropanocarboxílico (169n). Líquido incoloro; rendimiento= 96 % de mezcla de diastereoisómeros 10:1; R_f = 0.32 (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); 1H NMR (401 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.66 (sa, 2 H, min + may), 3.42 (s, 3 H, may), 3.41 (s, 3 H, min), 2.56 (s, 1 H, may), 2.50 (s, 1 H, min), 2.12 (dd, J = 9.3, 7.5, 1 H, min), 2.08 (dd, J = 9.3,

7.5, 1 H, may), 1.85 (dd, $J= 7.3, 6.1$, 1 H, min), 1.68 (dd, $J= 7.3, 6.0$, 1 H, may), 1.59 (dd, $J= 9.4, 5.9$, 1 H, may), 1.49 (dd, $J= 8.8, 6.0$, 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta= 175.3$ (s, may), 174.3 (s, min), 75.2 (d, may), 74.5 (d, min), 59.4 (s, min), 56.6 (s, may), 56.0 (d, $^2J_{\text{C-H}}= 3.3$, may), 55.3 (d, min), 29.1 (d, min), 29.0 (d, may), 22.3 (t, may), 21.6 (t, min)); LRMS: (EI) m/z (%)= 140 ($[\text{M}]^+$, 8), 125 (36), 115 (100), 95 (63), 83 (83); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 140.0473, encontrada: 140.0479.

Preparación del ácido de alquinilciclopropano 173 (sin sustituyente metoxilo).

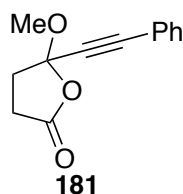
Este derivado ha sido preparado a partir del alcohol^{xx} por oxidación con reactivo de Jones. A una disolución del alcohol (1 mmol) en acetona (25 mL) se le añade gota a gota el reactivo de Jones (CrO_3 , H_2SO_4 , H_2O) a 0 °C hasta que se mantenga el color anaranjado. La disolución se trata con isopropanol hasta que pierda el color naranja. Después se añaden 50 ml de agua. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación y se extrae con diclorometano (2x20 ml). La fase orgánica se pone de nuevo en un embudo de decantación y se extrae con NaOH al 2% (2x20 ml). Las fases acuosas se reúnen y se acidifican con HCl concentrado, generándose una turbidez. El crudo se extrae con diclorometano (2x15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y se obtiene el ácido **173** sin necesidad de un proceso de purificación.



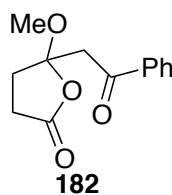
Ácido (1S*, 2r*)-2-(feniletinil)ciclopropanocarboxílico (173). Líquido amarillo; rendimiento= 98 %; $R_f= 0.22$ (Hexano/AcOEt/HCOOH, 5/1/0.01); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) $\delta= 7.39 - 7.36$ (m, 2 H), 7.27 - 7.23 (m, 3 H), 2.16 - 2.03 (m, 1 H), 1.57 (td, $J= 6.5, 4.8$, 1 H), 1.38 (td, $J= 8.3, 4.8$, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta= 176.7$ (s), 17. 2 (s), 132.2 (d, 2 CH), 128.6 (d, 2 CH), 128.3 (d), 86.9 (s), 80.6 (s), 21.7 (d), 15.9 (t), 11.5 (d).

Reacción de ácidos de alquinilciclopropanos en presencia de catalizadores de oro.

Durante el desarrollo del proceso de optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de oxepinonas **179** a partir de derivados ácidos de alquinilciclopropanos **169** han aparecido diferentes productos secundarios (ver esquema **89**).

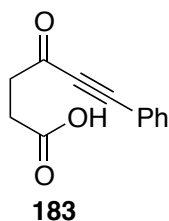


5-metoxi-5-(feniletinil)dihidrofurano-2(3H)-ona (181). Líquido amarillo; rendimiento= 54 %; R_f = 0.55 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.50-7.48 (m, 2 H), 7.39-7.33 (m, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 2.79 – 2.53 (m, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 175.1 (s), 131.9 (d, 2 CH), 129.5 (d), 128.5 (d, 2 CH), 120.9 (s), 102.9 (s), 87.5 (s), 82.8 (s), 53.2 (c), 36.5 (t), 28.0 (t).

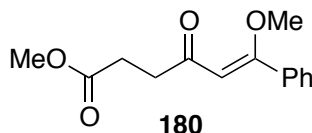


Dihidro-5-benzoilmetil-5-metoxifuran-2(3H)-ona (166). Aceite amarillo; rendimiento= 10 %; R_f = 0.26 (Hexano/AcOEt, 3/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.00– 7.95 (m, 2 H), 7.67 – 7.60 (m, 1 H), 7.56 – 7.48 (m, 2 H), 3.73 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 3.61 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 2.89 – 2.65 (m, 2 H), 2.63 – 2.43 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 195.2 (s), 175.9 (s), 136.8 (s), 133.7 (d) 128.8 (d, 2 CH), 128.1 (d, 2 CH), 108.7 (s), 50.2 (c), 31.5 (t), 28.8 (t); LRMS: (EI) m/z (%)= 234 ($[\text{M}]^+$, 5), 202 (23), 115

(81), 105 (100), 77 (97); HRMS: (EI) Calculada para $C_{13}H_{14}O_3$ $[M]^+$: 234.0892, encontrada: 234.0895.



Ácido 4-oxo-6-fenilhex-5-inoico (183). Líquido amarillo; rendimiento= 23 %; R_f = 0.05 (Hexano/AcOEt, 5/1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.63 – 7.54 (m, 2 H), 7.43 m, 3 H), 3.04 (t, J = 6.6, 2 H), 2.78 (t, J = 6.6, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 185.1 (s), 177.6 (s), 133.1 (d, 2 C), 130. (d), 128.7 (d, 2 C), 119.7 (s), 91.7 (s), 87. (s)2, 39.7 (t), 27.8 (t).

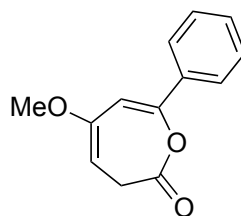


(Z)-6-metoxi-4-oxo-6-fenilhex-5-enoato de metilo (180). Aceite amarillo; rendimiento= 18 %; R_f = 0.10 (Hexano/AcOEt, 20/1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.92 – 7.90 (m, 2 H), 7.52 – 7.43 (m, 3 H), 6.17 (s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.20 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 189.9 (s), 175.7 (s), 173.2 (s), 140.2 (s) 131.9 (d), 128.4 (d, 2 CH), 127.7 (d, 2 CH), 96.3 (d), 55.8 (c), 51.7 (c), 31.2 (t), 28.7 (t); LRMS: (EI) m/z (%)= 248 ($[M]^+$, 1), 217 (4), 189 (9), 174 (100), 105 (83), 77 (26); HRMS: (EI) Calculada para $C_{14}H_{16}O_4$ $[M]^+$: 248.1043, encontrada: 248.1044.

Síntesis de oxepinonas 179.

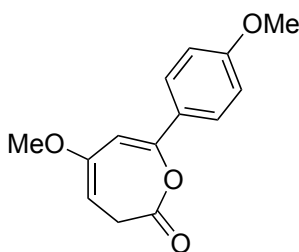
Se introduce una disolución de $IPrAuCl$ (3 mol%) y $AgOTs$ (3 mol %) en CH_2Cl_2 (5 ml) en un tubo de carrusel bajo atmosfera de argón y protegida de la luz, la mezcla es agitada durante 30 min, después se añade una

disolución del ácido de alquinilciclopropano **169** (0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se deja agitando a temperatura ambiente hasta que se observa el final de la reacción por TLC (12 h). La oxepinona final **179** se purifica por cromatografía de columna empleando una mezcla de hexano/AcOEt (5:1) como eluyente.



179a

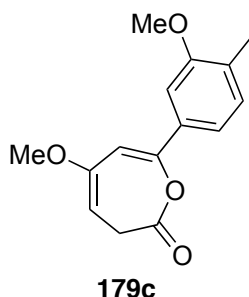
5-metoxi-7-feniloxepin-2(3H)-ona (179a). Líquido amarillo; rendimiento= 90 %; R_f= 0.65 (Hexano/AcOEt, 5/1); FT-IR (film, cm⁻¹): ν= 1760, 1643; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.70-7.65 (m, 2 H), 7.41-7.37 (m, 3 H), 6.42 (s, 1 H), 4.85 (t, *J*= 6.8 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.00 (d, *J*= 6.8 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ= 166.9 (s), 155.8 (s), 150.3 (s), 133.5 (s), 129.5 (d), 128.5 (d, 2 CH), 125.4 (d, 2 CH), 106.2(d), 89.7 (d), 55.5 (c), 32.0 (t). LRMS: (EI) *m/z* (%)= 216 ([M]⁺, 10), 187 (14), 147 (22), 111(17), 105 (100), 77 (97); HRMS: (EI) Calculada para C₁₃H₁₂O₃ [M]⁺: 216.0781, encontrada: 216.0780.



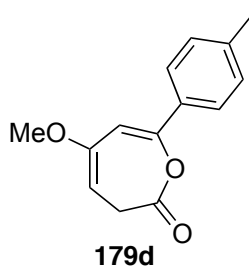
179b

5-metoxi-7-(4-metoxifenil)oxepin-2(3H)-ona (179b). Líquido amarillo pálido; rendimiento= 78 %; R_f= 0.33 (Hexano/AcOEt, 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.61 (d, *J*= 8.8 Hz, 2 H), 6.90 (d, *J*= 8.8 Hz, 2 H), 6.30

(s, 1 H), 4.81 (t, $J=7.0$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 2.99 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta=167.1$ (s), 160.8 (s), 156.1 (s), 150.5 (s), 127.0 (d, 2 CH), 126.1 (s), 114.0 (d, 2 CH), 104.6 (d), 89.2 (d), 55.5 (c), 55.4 (c), 32.2 (t); LRMS: (EI) m/z (%)= 246 ($[\text{M}]^+$, 11), 218 (9), 135 (100), 92 (9); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 246.0892, encontrada: 246.0894.

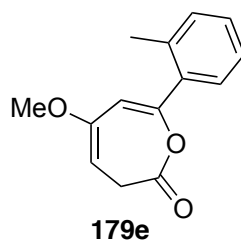


5-metoxi-7-(3-metoxi-4-metilfenil)oxepin-2(3H)-ona (179c). Líquido amarillo pálido; rendimiento= 84 %; $R_f=0.27$ (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta=7.27-7.11$ (m, 3 H), 6.39 (s, 1 H), 4.84 (t, $J=7.0$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.00 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta=167.1$ (s), 157.8 (s), 156.1 (s), 150.8 (s), 132.5 (s), 130.7 (d), 128.8 (s), 117.7 (d), 106.9 (d), 105.6 (d), 89.6 (d), 55.6 (c), 55.4 (c), 32.2 (t), 16.1 (c); LRMS: (EI) m/z (%)= 278 ($[\text{M}+18]^+$, 10), 246 (7), 204 (15), 191 (15), 149 (100); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ $[\text{M}+18]^+$: 278.1154, encontrada: 278.1151.

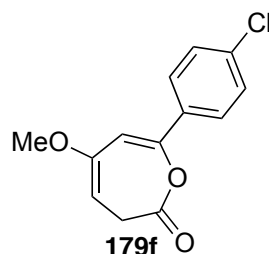


5-metoxi-7-(p-tolil)oxepin-2(3H)-ona (179d). Líquido incoloro; rendimiento= 92 %; $R_f=0.35$ (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ = 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 4.83 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.99 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.37 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 167.1 (s), 156.1 (s), 150.7 (s), 139.8 (s), 130.8 (s), 129.4 (d, 2 CH), 125.5 (d, 2 CH), 105.5 (d), 89.6 (d), 55.5 (c), 32.1 (t), 21.2 (c); LRMS: (ESI) m/z (%)= 249 ([M+19]⁺, 50), 235 (100), 217 (8), 201 (3); HRMS: (EI) Calculada para C₁₂H₁₇O₄ [M+19]⁺: 249.1121, encontrada: 249.1128.

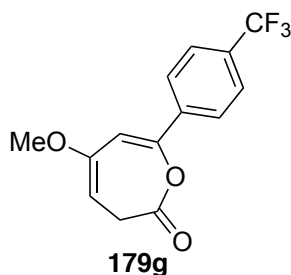


5-metoxi-7-(*o*-tolil)oxepin-2(3H)-ona (179e). Líquido incoloro; rendimiento= 76 %; R_f= 0.35 (Hexano/AcOEt, 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.34 – 7.19 (m, 3 H), 6.01 (s, 1 H), 4.84 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.08 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 166.9 (s), 155.7 (s), 152.9 (s), 136.2 (s), 134.8 (s), 130.8 (d), 129.5 (d), 129.4 (d), 125.9 (d), 110.3 (d), 89.5 (d), 55.5 (c), 32.3 (t), 20.6 (c); LRMS: (EI) m/z (%)= 230 ([M]⁺, 8), 161 (84), 119 (100), 115 (18), 91 (40); HRMS: (EI) Calculada para C₁₄H₁₄O₃ [M]⁺: 230.0943, encontrada: 230.0948.



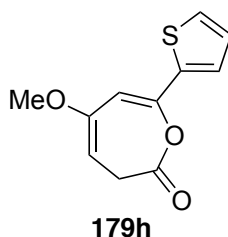
7-(4-clorofenil)-5-metoxioxepin-2(3H)-ona (179f). Líquido incoloro; rendimiento= 75 %; R_f= 0.38 (Hexano/AcOEt, 5/1); ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ = 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 4.86 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.00 (d, J = 7.0 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 166.7 (s), 155.8 (s), 149.5 (s), 135.7 (s), 132.1 (s), 128.9 (d, 2 CH), 126.8 (d, 2 CH), 106.6 (d), 90.1 (d), 55.6 (c), 32.1 (t); LRMS: (EI) m/z (%)= 269 ([M+19]⁺, 69), 255 (35), 233 (100), 203 (51); HRMS: (EI) Calculada para C₁₃H₁₄ClO₄ [M+19]⁺: 269.0575, encontrada: 269.0567.

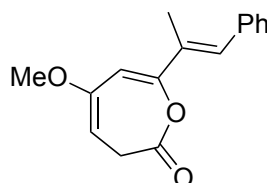


5-metoxi-7-[4-(trifluorometil)fenil]oxepin-2(3H)-ona (179g).

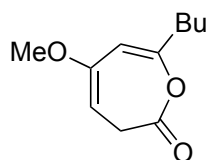
Líquido incoloro; rendimiento= 86 %; R_f= 0.39 (Hexano/AcOEt, 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 4.90 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.02 (d, J = 6.9 Hz, 2 H); para este compuesto, la abreviación (c) con respecto a la multiplicidad de carbono se refiere al acoplamiento de F-C y no habrá abreviatura si no hay acoplamiento F-C, el número de átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono determinado se indica como C, CH, CH₂ o CH₃: ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 166.5 (C), 155.7 (C), 149.0 (C), 137.0 (C), 131.3 (c, ² J_{C-F} = 32.7 Hz, C), 125.8 (2 CH), 125.7 (c, ³ J_{C-F} = 3.6 Hz, 2 CH), 123.8 (c, ¹ J_{C-F} = 272.1 Hz, C), 108.1 (CH), 90.6 (CH), 55.6 (CH₃), 32.1 (CH₂); LRMS: (EI) m/z (%)= 303 ([M+19]⁺, 15), 289 (25), 255 (23), 234 (18), 233 (100), 203 (56); HRMS: (EI) Calculada para C₁₄H₁₄F₃O₄ [M+19]⁺: 303.0839, encontrada: 303.0835.



5-metoxi-7-(tiofen-2-il)oxepin-2(3H)-ona (179h). Líquido incoloro; rendimiento= 62 %; R_f = 0.43 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38 (dd, J = 3.7 and 1.1 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 5.1 and 1.1 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 5.1 and 3.7 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 4.82 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.03 (d, J = 7.0 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.6 (s), 155.8 (s), 146.3 (s), 137.6 (s), 127.9 (d), 127.0 (d), 126.0 (d), 105.0 (d), 89.6 (d), 55.6 (c), 32.1 (t).

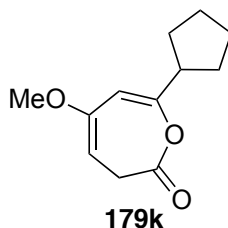
**179i**

(E)-5-metoxi-7-(1-fenilprop-1-en-2-il)oxepin-2(3H)-ona (179i). Líquido incoloro; rendimiento= 82 %; R_f = 0.50 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38 –7.26 (m, 6 H), 6.09 (s, 1 H), 4.84 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.97 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.07 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 167.6 (s), 156.0 (s), 152.3 (s), 136.9 (s), 130.3 (d), 129.5 (d, 2 CH), 129.3 (s), 128.2 (d, 2 CH), 127.3 (d), 107.2 (d), 90.2 (d), 55.5 (c), 32.0 (t), 14.7 (c); LRMS: (EI) m/z (%)= 256 ($[\text{M}]^+$, 4), 187 (17), 159 (29), 145 (49), 117 (56), 115 (100); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 256.1099, encontrada: 256.1096.

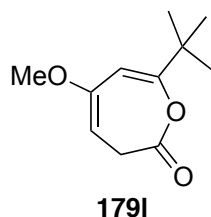
**179j**

7-butil-5-metoxioxepin-2(3H)-ona (179j). Líquido incoloro; rendimiento= 89 %; R_f = 0.55 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.64 (s, 1 H), 4.68 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 2.88 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.55 (p, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.36 (sext, J = 7.2

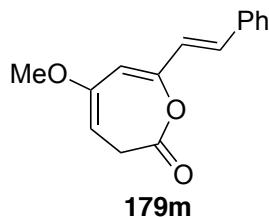
Hz, 2 H), 0.92 (t, $J= 7.2$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta= 167.5$ (s), 156.0 (s), 155.4 (s), 106.7 (d), 88.8 (d), 55.7 (c), 35.2 (t), 32.3 (t), 29.7 (t), 22.4 (t), 14.1 (c).



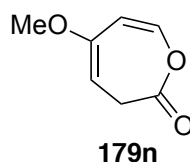
7-cyclopentil-5-metoxioxepin-2(3H)-ona (179k). Líquido incoloro; rendimiento= 87 %; $R_f= 0.50$ (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta= 5.69$ (s, 1 H), 4.68 (t, $J= 6.9$ Hz, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 2.86 (d, $J= 6.9$ Hz, 2 H), 2.71 (p, $J= 8.2$ Hz, 1 H); 1.91 – 1.88 (m, 2 H), 1.74 – 1.70 (m, 2 H), 1.65 – 1.60 (m, 4 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta= 167.3$ (s), 157.9 (s), 155.6 (s), 105.0 (d), 88.4 (d), 55.3 (c), 45.0 (d), 32.0 (t), 31.2 (t, 2 CH_2), 25.4 (t, 2 CH_2); LRMS: (EI) m/z (%)= 208 ($[\text{M}]^+$, 2), 167 (100), 163 (61), 121 (70), 91 (86), 79 (65), 77 (56); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 208.1099, encontrada: 208.1099.



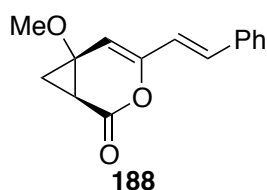
7-(tert-butil)-5-metoxioxepin-2(3H)-ona (179l). Líquido incoloro; rendimiento= 74 %; $R_f= 0.53$ (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta= 5.74$ (s, 1 H), 4.70 (t, $J= 6.9$ Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 2.83 (d, $J= 6.9$ Hz, 2 H), 1.20 (s, 9 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta= 167.7$ (s), 162.5 (s), 155.6 (s), 103.7 (d), 88.7 (d), 55.3 (c), 36.7 (s), 31.8 (t), 28.2 (c, 3 CH_3); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M}+19]^+$: 215.1278, encontrada: 215.1282.1



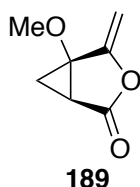
(E)-5-metoxi-7-estiriloxepin-2(3H)-ona (179m). Líquido incoloro; rendimiento= 30 %; R_f = 0.80 (Hexano/AcOEt, 1/1); Los datos son sacados de una muestra enriquecida de **179m** (contiene un 9.6 % of **173**). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.49 – 7.27 (m, 5 H), 7.14 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 4.83 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.01 (d, J = 7.0 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 167.4 (s), 156.4 (s), 150.2 (s), 136.2 (s), 132.7 (d), 129.2 (d, 2 CH), 129.1 (d), 127.5 (d, 2 CH), 122.4 (d), 110.4 (d), 90.5 (d), 55.9 (c), 32.5 (t); LRMS: (EI) m/z (%)= 242 ($[\text{M}]^+$, 3), 173 (60), 131 (100), 103 (62); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 242.0943, encontrada: 242.0943.



(E)-5-metoxioxepin-2(3H)-ona (179n). Líquido incoloro; rendimiento= 30 %; R_f = 0.53 (Hexano/AcOEt, 5/1); Los datos son sacados de una muestra de **179n** y **174** (54:46). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.79 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.77 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.92 (d, J = 7.0 Hz, 2 H).



(1S*,6R*)-6-metoxi-4-((E)-estiril)-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona (188). Líquido amarillo pálido; rendimiento= 30 %; R_f = 0.74 (Hexano/AcOEt, 1/1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.44 – 7.27 (m, 5 H), 7.08 (d, J = 15.9, 1 H), 6.42 (d, J = 15.9, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.36 (ddd, J = 11.2, 5.4, 1.4, 1 H), 2.01 (dd, J = 11.2, 5.4, 1 H), 1.17 (t, J = 5.4, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 166.9 (s), 147.1 (s), 135.9 (s), 131.0 (d), 128.76 (d, 2 CH), 128.5 (d), 126.9 (d, 2 CH), 119.4 (d), 106.1 (d), 64.6 (s), 56.7 (c), 24.9 (t), 23.2 (d); LRMS: (EI) m/z (%)= 260 ($[\text{M}+18]^+$, 1), 245 (10), 242 ($[\text{M}]^+$, 1), 134 (22), 131 (100), 103 (61); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 242.0943, encontrada: 242.0954.



(1S*,5S*)-5-metoxi-4-metilen-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (189). Líquido incoloro; rendimiento= 30 %; R_f = 0.53 (Hexano/AcOEt, 5/1); Los datos son sacados de una muestra de **179n** y **189** (54:46). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 4.89 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 2.48 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.85 (dd, J = 10.0, 5.5 Hz, 1 H), 1.44 (dd, J = 5.5, 3.5 Hz, 1 H).

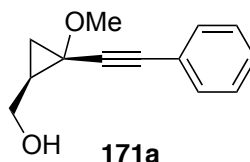
Sección B.4.3.

Productos de partida.

Preparación de alcoholes de alquinilciclopropanos 171.

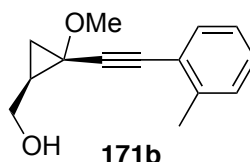
Los alcoholes **171** fueron preparados por reducción de los ésteres **168**. Se disuelve el éster **168** (1 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de 50 mL

bajo atmosfera inerte. Se añade LiBEt_3H (2 equiv) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla de reacción se agita hasta la total desaparición del éster **168** (~12 h). Se añade NaOH 1M (25 ml) y se elimina el THF bajo presión reducida. Se extrae el producto con dietil éter (2 x 25 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se obtiene el alcohol **171** sin necesidad de pasos de purificación posteriores.



((1R*,2S*)-2-metoxi-2-(feniletinil)ciclopropil)metanol (171a).

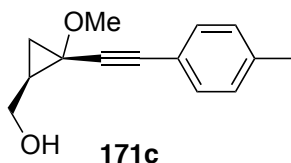
Líquido incoloro; rendimiento= 98 % de mezcla de diastereoisómeros 5:1; $R_f=0.10$ (Hexano/AcOEt, 5/1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta= 7.48 - 7.44$ (m, 2 H, min + may), $7.37 - 7.31$ (m, 3 H, min + may), $4.04 - 3.95$ (m, 1 H, min), $3.93 - 3.84$ (m, 1 H, may), $3.73 - 3.64$ (m, 1 H, min), 3.58 (dd, $J= 11.9, 9.0$, 1 H, may), 3.53 (s, 3 H, min), 3.48 (s, 3 H, may), 1.93 (sa, 1 H, min), 1.83 (sa, 1 H, may), $1.79 - 1.65$ (m, 2 H, min + may), 1.36 (dd, $J= 10.0, 5.6$, 1 H, may), 1.21 (dd, $J= 9.6, 5.6$, 1 H, min), 1.02 (dd, $J= 7.1, 5.6$, 1 H, min), 0.97 (dd, $J= 7.0, 5.7$, 1 H, may); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta= 131.7$ (d, 2 C, may), 131.7 (d, 2 C, min), 128.8 (d, min), 128.5 (d, may), 128.4 (d, 2 C, may), 128.3 (d, 2 C, min), 122.7 (s, min), 122.4 (s, may), 88.3 (s, min), 85.9 (s, may), 85.7 (s, may), 83.8 (s, min), 63.4 (d, may), 62.6 (s, min), 61.3 (s, may), 57.1 (c, min), 56.1 (t, min), 55.7 (c, may), 29.9 (d, min), 29.0 (d, min), 20.3 (t, may), 18.7 (t, min).



((1R*,2S*)-2-metoxi-2-(o-toliletinil)ciclopropil)metanol (171b).

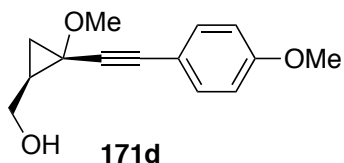
Líquido incoloro; rendimiento= 99 % de mezcla de diastereoisómeros 6.7:1; $R_f= 0.09$ (Hexano/AcOEt, 5/1); $^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) $\delta= 7.43 - 7.37$

(m, 2 H, min + may), 7.23 – 7.18 (m, 4 H, min + may), 7.16 – 7.11 (m, 2 H, min + may), 4.00 – 3.92 (m, 1 H, min), 3.89 – 3.80 (m, 1 H, may), 3.65 – 3.57 (m, 2 H, min + may), 3.53 (s, 3 H, min), 3.48 (s, 3 H, may), 2.44 (s, 6 H, min + may), 1.76 – 1.62 (m, 2 H, min + may), 1.36 (dd, $J= 9.5, 5.6$, 1 H, may), 1.20 (dd, $J= 9.5, 5.6$, 1 H, min), 0.98 – 0.90 (m, 2 H, min + may); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta= 140.5$ (s, may), 132.4 (d, may), 129.8 (d, may), 128.7 (d, may), 125.9 (d, may), 123.1 (s, may), 90.4 (s, may), 84.8 (s, may), 64.1 (t, may), 57.9 (s, may), 56.0 (c, may), 28.2 (d, may), 21.1 (t, may), 20.8 (c, may).



((1R*,2S*)-2-metoxi-2-(*p*-toliletinil)ciclopropil)metanol (171c).

Líquido incoloro; rendimiento= 98 % de mezcla de diastereoisómeros 5:1; $R_f= 0.09$ (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) $\delta= 7.33$ (d, $J= 8.0$, 2 H, may + 2 H min), 7.12 (d, $J= 7.9$, 2 H, may + 2 H min), 3.95 (dd, $J= 11.6, 5.0$, 1 H, min), 3.83 (dd, $J= 11.9, 5.8$, 1 H, may), 3.65 (dd, $J= 11.6, 8.4$, 1 H, min), 3.57 (dd, $J= 11.9, 8.9$, 1 H, may), 3.50 (s, 3 H, min), 3.45 (s, 3 H, may), 2.35 (s, 4H, min + may), 2.06 (sa, 2 H, min + may), 1.72 – 1.65 (m, 2 H, min + may), 1.32 (dd, $J= 10.0, 5.6$, 1 H, may), 1.17 (dd, $J= 9.6, 5.6$, 1 H, min), 0.99 – 0.89 (m, 2 H, min + may); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta= 138.7$ (s, may), 138.4 (s, min), 131.7 (d, 2 C, may), 131.6 (d, 2 C, min), 129.1 (d, 2 C, may), 129.0 (d, 2 C, min), 119.6 (s, min), 119.3 (s, may), 87.5 (s, min), 85.8 (s, may), 85.1 (s, may), 83.9 (s, min), 63.4 (t, may), 61.3 (t, min), 57.1 (s, may), 56.2 (s, min), 56.0 (c, min), 55.7 (c, may), 29.8 (d, min), 28.9 (d, may), 21.5 (t, 2 C, min + may), 20.3 (c, may), 18.7 (c, min); LRMS: (EI) m/z (%)= 216 ($[\text{M}]^+$, 1), 185 (100), 169 (29), 155 (68), 143 (94), 129 (47); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 216.1150, encontrada: 216.1154.

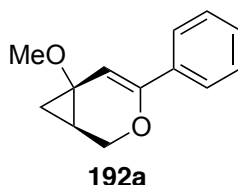


((1R*,2S*)-2-metoxi-2-(4-metoxifeniletinil)ciclopropil)metanol

(171d). Líquido incoloro; rendimiento= 98 % de mezcla de diastereoisómeros 4:1; R_f = 0.09 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 (d, J = 8.6, 4 H, min + may), 6.83 (d, J = 8.6, 4 H, min + may), 3.79 (s, 6 H, min + may), 3.48 (s, 2 H, min) 3.44 (s, 3H, may), 2.41 (sa, min + may, 1.72 – 1.61 (m, 2 H, min + may), 1.30 (dd, J = 9.9, 5.6, 2 H, min + may), 0.92 – 0.87 (m, 2 H, min + may); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.8 (s, may), 133.3 (d, 2 CH, may), 133.1 (s, may), 114.5 (d, 2 CH, may), 114.0 (d, may), 85.6 (s, may), 84.4 (s, may), 63.4 (t, may), 57.2 (s, may), 55.6 (c, may), 55.3 (c, may), 28.9 (d, may), 20.2 (t, may).

Procedimiento general para la síntesis de oxabicyclos 192.

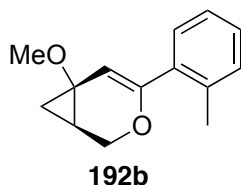
Se disuelve IPrAuCl (3 mol%) y AgOTs (3 mol %) en CH_2Cl_2 (5 ml) en un tubo de carrusel bajo atmosfera de argón y protegido de la luz, la mezcla se agita durante 30 min, después se añade una disolución del alcohol **171** (0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se agita a 0 °C hasta que se observa la desaparición del alcohol **171** por TLC. El oxabicyclo **192** se purifica por columna cromatográfica usando como eluyente una mezcla de hexano / AcOEt (5:1).



((1R*,6S*)-6-metoxi-4-fenil-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-eno (192a).

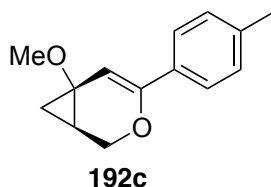
Líquido incoloro; rendimiento= 95 %; R_f = 0.56 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.57 (d, J = 7.2, 2 H), 7.47 – 7.21 (m, 3 H), 6.09 (s, 1 H), 4.28 (dd, J = 10.3, 0.9, 1 H), 3.99 (dd, J = 10.3, 1.8, 1 H), 3.41 (s, 3

H), 1.79 (dd, $J= 8.7, 7.4$, 1 H), 1.33 (dd, $J= 9.9, 5.1$, 1 H), 1.10 (t, $J= 5.7$, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta= 149.4$ (s), 135.0 (s), 128.2 (d, 2 C), 128.1 (d), 124.3 (d, 2 C), 103.0 (d), 63.9 (t), 57.6 (s), 55.5 (c), 24.8 (t), 19.7 (d); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+1]^+$: 203.1067, encontrada: 203.1070.



(1R*,6S*)-6-metoxi-4-(*o*-tolil)-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-eno (192b).

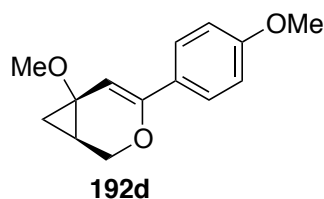
Líquido incoloro; rendimiento= 86 %; $R_f= 0.61$ (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) $\delta= 7.31 - 7.28$ (m, 1 H), 7.24 - 7.21 (m, 1 H), 7.19 - 7.16 (m, 2 H), 5.66 (s, 1 H), 4.21 (dd, $J= 10.4, 1.3$, 1 H), 4.02 (dd, $J= 10.1, 1.9$, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 1.80 - 1.74 (m, 1 H), 1.34 (dd, $J= 9.9, 5.1$, 1 H), 1.10 (t, $J= 5.6$, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta= 151.7$ (s), 136.4 (s), 136.1 (s), 130.4 (d), 128.8 (d), 128.4 (d), 125.5 (d), 106.1 (d), 63.5 (t), 57.1 (s), 55.4 (c), 24.3 (t), 20.4 (d), 19.8 (c).



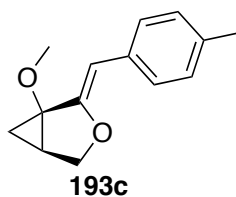
(1R*,6S*)-6-metoxi-4-(*p*-tolil)-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-eno (192c).

Líquido incoloro; rendimiento= 77 %; $R_f= 0.61$ (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) $\delta= 7.44$ (d, $J= 8.2$, 2 H), 7.13 (d, $J= 8.0$, 2 H), 6.01 (s, 1 H), 4.26 (dd, $J= 10.4, 1.3$, 1 H), 3.97 (dd, $J= 10.4, 2.1$, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.82 - 1.73 (m, 1 H), 1.30 (dd, $J= 9.9, 5.1$, 1 H), 1.07 (t, $J= 5.7$, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta= 149.6$ (s), 137.9 (s), 132.2 (s), 128.9 (d, 2 C), 124.2 (d, 2 C), 102.0 (d), 63.9 (t), 57.5 (s), 55.4 (c), 24.6 (t), 21.3 (d), 19.6 (c); LRMS: (EI) m/z (%)= 216 ($[\text{M}]^+$, 14), 143 (10), 132 (10),

120 (16), 119 (100), 91 (29); HRMS: (EI) Calculada para C₁₄H₁₆O₂ [M]⁺: 216.1150, encontrada: 216.1147.



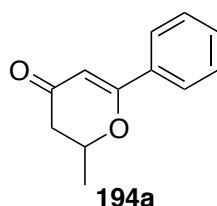
(1R*,6S*)-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-eno (192d). Líquido incoloro; rendimiento= 83 %; R_f= 0.58 (Hexano/AcOEt, 5/1); ¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ= 7.48 (d, *J*= 8.9, 2 H), 6.86 (d, *J*= 8.9, 2 H), 5.92 (s, 1 H), 4.24 (dd, *J*= 10.4, 1.4, 1 H), 3.98 (dd, *J*= 10.4, 2.2, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 1.75 (m, 1H), 1.29 (dd, *J*= 9.9, 5.1, 1 H), 1.05 (m, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ= 159.6 (s), 149.4 (s), 131.0 (s), 127.8 (s), 125.6 (d, 2 CH), 114.0 (s), 113.6 (d, 2 CH), 101.0 (d), 64.0 (t), 57.5 (s), 55.4 (c), 55.3 (c), 24.4 (t), 19.63 (d).



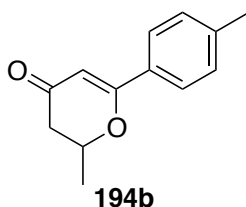
(1S,5R,Z)-1-metoxi-2-(4-metilbenzilideno)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano (193c). Líquido incoloro; rendimiento= 17 %; R_f= 0.61 (Hexano/AcOEt, 5/1); ¹H NMR (601 MHz, CDCl₃) δ= 7.48 (d, *J*= 8.1 Hz, 2 H), 7.12 (d, *J*=8.1, 2 H), 5.48 (s, 1 H), 4.41 (dd, *J*= 8.8, 4.3 Hz, 1 H), 4.07 (d, *J*= 8.8 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.09 (ddd, *J*= 9.3, 5.4, 4.3 Hz, 1 H), 1.60 (dd, *J*= 9.3, 5.4 Hz, 1 H), 0.97 (t, *J*= 5.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ= 152.6 (s), 134.7 (s), 133.3 (s), 128.9 (d, 2 CH), 127.3 (2 CH), 97.2 (d), 72.5 (t), 70.9 (s), 56.8 (c), 21.4 (d), 21.2 (c), 20.9 (t).

Procedimiento general para la síntesis de piranonas 194.

Se disuelve IPrAuCl (3 mol%) y AgOTs (3 mol %) en CH₂Cl₂ (5 ml) en un tubo de carrusel bajo atmosfera de argón y protegido de la luz, la mezcla se agita durante 30 min, después se añade una disolución del alcohol **171** (0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se agita a 85 °C hasta que se observa la desaparición del alcohol **171** por TLC. La piranona **194** se purifica por columna cromatográfica usando como eluyente una mezcla de hexano / AcOEt (5:1).

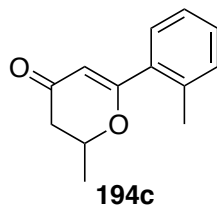


2-metil-6-fenil-2H-piran-4(3H)-ona (194a). Líquido incoloro; rendimiento= 90 %; R_f= 0.40 (Hexano/AcOEt, 5/1); ¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ= 7.79 – 7.70 (m, 2 H), 7.50 – 7.40 (m, 3 H), 6.01 (s, 1 H), 4.77 – 4.62 (m, 1 H), 2.61 – 2.44 (m, 2 H), 1.58 (d, *J*= 6.3, 3 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ= 193.5 (s), 170.4 (s), 132.8 (s), 131.6 (d), 128.7 (d, 2 CH), 126.5 (d, 2 CH), 101.9 (d), 76.0 (t), 42.9 (d), 20.5 (c); LRMS: (EI) *m/z* (%)= 188 ([M]⁺, 43), 147 (15), 105 (100), 77 (22); HRMS: (EI) Calculada para C₁₂H₁₂O₂ [M]⁺: 188.0837, encontrada: 188.0835.

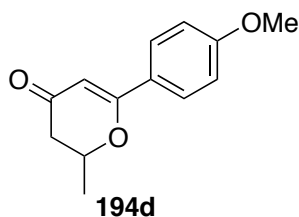


2-metil-6-(p-tolil)-2H-piran-4(3H)-ona (194b). Líquido incoloro; rendimiento= 86 %; R_f= 0.43 (Hexano/AcOEt, 5/1); ¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ= 7.64 (d, *J*= 8.1, 2 H), 7.23 (d, *J*= 8.1, 2 H), 5.98 (s, 1 H), 4.74 – 4.64 (m, 1 H), 2.61 – 2.45 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.58 (d, *J*= 6.3, 3 H); ¹³C

NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 193.5 (s), 170.6 (s), 142.2 (s), 130.0 (s), 129.4 (d, 2 CH), 126.5 (d, 2 CH), 101.4 (d), 75.9 (t), 43.0 (d), 21.5 (c), 20.5 (c); LRMS: (EI) m/z (%)= 202 ([M]⁺, 21), 160 (9), 120 (6), 119 (100), 91 (11); HRMS: (EI) Calculada para C₁₃H₁₄O₂ [M]⁺: 202.0994, encontrada: 202.0997.



2-metil-6-(*o*-tolil)-2H-piran-4(3H)-ona (194c). Líquido incoloro; rendimiento= 77 %; R_f= 0.43 (Hexano/AcOEt, 5/1); ¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 7.41 – 7.31 (m, 2 H), 7.26 – 7.19 (m, 2 H), 5.62 (s, 1 H), 4.80 – 4.66 (m, 1 H), 2.64 – 2.47 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.55 (dd, J = 6.4, 0.8, 3 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 193.2 (s), 173.8 (s), 136.7 (s), 133.8 (s), 131.1 (d), 130.5 (d), 128.8 (d), 125.9 (d), 106.2 (d), 76.1 (t), 42.9 (d), 20.5 (c), 20.5 (c).



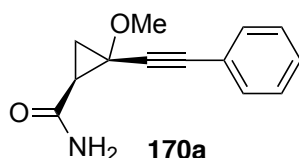
2-metil-6-(4-metoxifenil)-2H-piran-4(3H)-ona (194d). Líquido incoloro; rendimiento= 83 %; R_f= 0.49 (Hexano/AcOEt, 5/1); ¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 7.70 (d, J = 8.9, 2 H), 6.92 (d, J = 8.9, 2 H), 5.93 (s, 1 H), 4.72 – 4.62 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.58 – 2.43 (m, 2 H), 1.56 (d, J = 6.3, 3 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 193.3 (s), 170.3 (s), 162.5 (s), 128.3 (d, 2 CH), 125.0 (s), 114.0 (d, 2 CH), 100.6 (d), 75.8 (t), 55.43 (c), 42.9 (d), 20.5 (c).

Sección B.4.4.

Productos de partida.

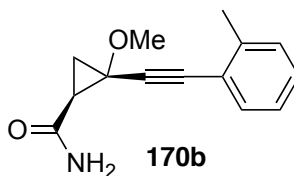
Preparación de las amidas de alqunilciclopropanos 170.

Una disolución del ácido de alqunilciclopropano **169** (1 mmol) en THF (15mL) se enfría a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona-hielo. Se añade Et_3N (1 equiv) y cloroformiato de etilo (1 equiv) dando lugar a un precipitado. Después de 1 h se añade la correspondiente amina, se continua agitando durante 15 min a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, después se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente. Se quita el disolvente a presión reducida, se añade acetato de etilo (25 mL) y luego 15 mL de una disolución de bicarbonato sódico al 5 %. Se extrae y la capa orgánica se lava con 15 mL de agua, con 15 mL de ácido clorhídrico 1 N y finalmente con otros 15 mL de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y después de evaporar el disolvente a presión reducida se obtiene la amida **170**.

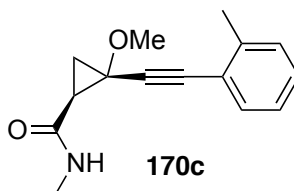


(1S*, 2S*)-2-metoxi-2-(feniletinil)ciclopropanocarboxamida (170a).

Líquido incoloro; rendimiento= 98 % de mezcla de diastereoisómeros 5:1; R_f = 0.05 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.43 – 7.39 (m, 4 H, min + may), 7.31 – 7.24 (m, 6 H, min + may), 6.29 (sa, 4 H, min + may), 3.48 (s, 3 H, min), 3.45 (s, 3 H, may), 2.13 – 2.07 (m, 2 H, min + may), 1.73 – 1.64 (m, 2 H, min + may), 1.53 – 1.46 (m, 2 H, min + may); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.1 (s, min), 170.7 (s, may), 131.9 (d, 2 C, may), 131.8 (d, 2 C, min), 128.7 (d, min), 128.5 (d, 2 C, min), 128.3 (d, may), 128.3 (d, 2 C, may), 122.3 (s, may), 122.0 (s, min), 86.7 (s, may), 86.4 (s, min), 84.2 (s, min), 83.8 (s, may), 58.6 (s, may), 57.7 (s, min), 56.3 (c, min), 55.8 (c, may), 31.1 (t, min), 31.0 (t, may), 21.6 (d, min), 21.0 (d, may).

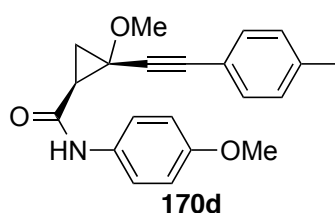


(1S*, 2S*)-2-metoxi-2-(*o*-toliletinil)ciclopropanocarboxamida (170b). Líquido incoloro; rendimiento= 99 % de mezcla de diastereoisómeros 6.7:1 %; R_f = 0.06 (Hexano/AcOEt, 5/1); $^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.41 – 7.37 (m, 2 H, min + may), 7.24 – 7.07 (m, 6 H, min + may), 6.21 (sa, 2 H, min + may), 6.07 (s, 2 H, min + may), 3.53 (s, 3 H, min), 3.48 (s, 3 H, may), 2.41 (s, 6 H, min + may), 2.11 (dd, J = 9.5, 7.4, 1 H, may + 1 H, min), 1.70 (dd, J = 7.2, 5.9, 1 H, may + 1 H min), 1.53 (dd, J = 9.6, 5.7, 1 H, may + 1 H min); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.3 (s, min), 170.6 (s, may), 140.4 (s, may), 140.3 (s, min), 132.2 (d, may), 132.0 (d, min), 129.5 (d, min), 129.4 (d, may), 128.7 (d, min), 128.5 (d, may), 125.6 (d, min), 125.5 (d, may), 122.1 (s, may), 121.8 (s, min), 90.2 (s, min), 87.5 (s, may), 85.7 (s, may), 83.2 (s, min), 58.8 (s, may), 57.8 (s, min), 56.3 (c, min), 55.8 (c, may), 31.3 (t, min), 31.1 (t, may), 22.0 (d, min), 21.1 (d, may), 20.7 (c, may), 20.6 (c, min); LRMS: (EI) m/z (%)= 229 ($[\text{M}]^+$, 8), 185 (43), 167 (34), 143 (41), 115 (100); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 229.1103, encontrada: 229.1107.



(1S*, 2S*)-2-metoxi-*N*-metil-2-(*o*-toliletinil)ciclopropanocarboxamida (170c). Líquido incoloro; rendimiento= 97 % de mezcla de diastereoisómeros 6.7:1 %; R_f = 0.21 (Hexano/AcOEt, 5/1); $^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.40 – 7.36 (m, 2 H, min + may), 7.23 – 7.07 (m, 6 H, min + may), 6.25 (sa, 1 H, min), 6.11 (sa, 1 H, may), 3.51 (s, 3 H, min), 3.48 (s, 3 H, may), 2.82 (d, J = 4.8, 3 H, may + 3 H min), 2.41 (s, 6 H, min + may), 2.08

(dd, $J= 9.7, 7.4$, 1 H, may + 1 H min), 1.72 (dd, $J= 7.3, 5.8$, 1 H, may + 1 H min), 1.49 (dd, $J= 9.7, 5.6$, 1 H, may + 1 H min); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta= 168.9$ (s, min), 168.4 (s, may), 140.3 (s, may), 140.2 (s, min), 132.1 (s, may), 131.9 (d, min), 129.5 (d, min), 129.4 (d, may), 128.6 (d, min), 128.4 (d, may), 125.6 (d, min), 125.4 (d, may), 122.3 (s, may), 121.9 (s, min), 90.6 (s, min), 87.9 (s, may), 85.5 (s, may), 82.9 (s, min), 58.4 (s, may), 57.4 (s, min) 56.3 (c, min), 55.7 (c, may), 31.7 (t, min), 31.5 (t, may), 26.6 (c, min), 26.5 (c, may), 21.3 (s, min), 20.7 (d, may), 20.7 (c, min), 20.6 (c, may); LRMS: (EI) m/z (%)= 243 ($[\text{M}]^+$, 19), 227 (5), 185 (99), 115 (100), 112 (57); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 243.1259, encontrada: 243.1257.

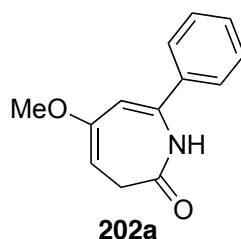


(1S*, 2S*)-2-metoxi-N-(4-metoxifenil)-2-(p-toliletinil)ciclopropano-carboxamida (170d). Líquido incoloro; rendimiento= 90% de mezcla de diastereoisómeros 5:1; $R_f= 0.18$ (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) $\delta= 7.85$ (sa, 1 H, min), 7.57 (sa, 1 H, may), 7.42 (d, $J= 8.7$, 2 H, min), 7.40 (d, $J= 8.8$, 2 H, may), 7.34 (d, $J= 8.1$, 2 H, min), 7.30 (d, $J= 7.9$, 2 H, may), 7.14 (d, $J= 7.9$, 2 H, min), 7.08 (d, $J= 7.9$, 2 H, may), 6.85 (d, $J= 9.1$, 2 H, min), 6.82 (d, $J= 8.9$, 2 H, may), 3.79 (s, 3 H, min), 3.77 (s, 3 H, may), 3.56 (s, 3 H, min), 3.51 (s, 3 H, may), 2.36 (s, 3 H, min), 2.33 (s, 3 H, may), 2.20 (dd, $J= 9.2, 7.6$, 1 H, may + 1 H, min), 1.81 – 1.76 (m, 2 H, min + may), 1.60 (dd, $J= 9.4, 5.8$, 1 H, may + 1 H, min); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta= 166.3$ (s, min), 166.2 (s, may), 156.3 (s, min), 156.2 (s, may), 138.9 (s, min), 138.6 (s, may), 131.8 (d, 2 C, may), 131.7 (d, 2 C, min), 131.3 (s, may), 131.2 (s, min), 129.2 (d, 2 C, min), 129.0 (d, 2 C, may), 121.9 (d, 2 C, may), 121.8 (d, 2 C, min), 119.2 (s, may), 119.0 (s, min), 114.2 (d, 2 C min), 114.0 (d, 2 C, may), 87.2 (s, may), 85.8 (s, min), 84.4 (s, min), 83.1 (s, may), 58.8 (s, may), 57.8 (s, min), 56.4 (c, min), 55.8 (c, may), 55.5 (c, min), 55.4 (c, may), 32.2 (t,

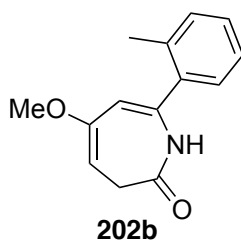
2 C, min + may), 21.5 (d, min), 21.5 (d, may), 21.3(c, min), 20.9 (c, may); LRMS: (EI) m/z (%)= 235 ($[M]^+$, 34), 302 (51), 185 (100), 143 (52), 115 (39); HRMS: (EI) Calculada para $C_{21}H_{21}NO_3$ $[M]^+$: 235.1521, encontrada: 235.1527.

Reacción de amidas de alquinilciclopropanos **170** en presencia de catalizadores de oro.

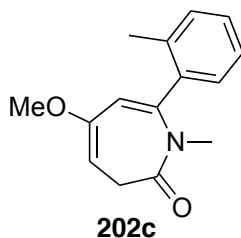
Se introduce una disolución de IPrAuCl (3 mol%) y AgOTs (3 mol %) en CH_2Cl_2 (5 ml) en un tubo sellado bajo atmosfera de argón y protegida de la luz, la mezcla es agitada durante 30 min, después se añade una disolución de 1 amida de alquinilciclopropano **170** (0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se deja agitando a 110 °C hasta que se observa el final de la reacción por TLC (12 h). La azepinona final **202** se purifica por cromatografía de columna empleando una mezcla de hexano/AcOEt (5:1) como eluyente.



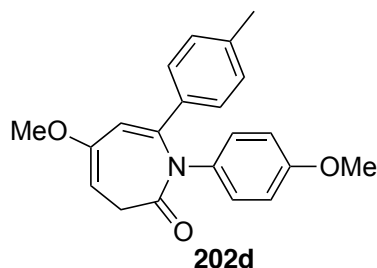
5-metoxi-7-fenil-1H-azepin-2(3H)-ona (202a). Líquido incoloro; rendimiento= 85 %; R_f = 0.25 (Hexano/AcOEt, 5/1); 1H NMR (401 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.56 – 7.53 (m, 2 H), 7.44 – 7.38 (m, 3 H), 7.26 (bs, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 4.76 (t, J = 7.1, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.91 (d, J = 7.1, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 170.3 (s), 156.1 (s), 138.9 (s), 137.0 (s), 129.6 (d), 129.0 (d, 2 C), 126.6 (d, 2 C), 109.8 (d), 90.8 (d), 55.6 (c), 32.9 (t); LRMS: (EI) m/z (%)= 215 ($[M]^+$, 100), 201 (81), 186 (82), 146 (94), 104 (90); HRMS: (EI) $C_{13}H_{13}NO_2$ $[M]^+$: 215.0946, encontrada: 215.0948.



5-metoxi-7-(*o*-tolil)-1H-azepin-2(3H)-ona (202b). Líquido incoloro; rendimiento= 72 %; R_f = 0.27 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 – 7.19 (m, 4 H), 7.02 (bs, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 4.73 (t, J = 7.0, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.93 (d, J = 7.1, 2 H), 2.35 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.0 (s), 156.1 (s), 139.3 (s), 137.3 (s), 135.9 (s), 130.7 (d), 129.5 (d), 129.3 (d), 126.2 (d), 111.8 (d), 89.8 (d), 55.6 (c), 33.2 (t), 19.9 (c); LRMS: (EI) m/z (%)= 229 ($[\text{M}]^+$, 100), 215 (60), 200 (58), 160 (44), 130 (85); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 229.1103, encontrada: 229.1103.



5-metoxi-1-metil-7-(*o*-tolil)-1H-azepin-2(3H)-ona (202c). Líquido incoloro; rendimiento= 76 %; R_f = 0.36 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.41 – 7.17 (m, 4 H), 5.90 (s, 1 H), 4.83 (t, J = 7.0, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.01 (bs, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 169.6 (s), 161.8 (s), 155.3 (s), 137.4 (s), 135.5 (s), 130.(d), 129.7 (d), 128.9 (d), 126.5 (d), 115.4 (d), 92.5 (d), 55.5 (c), 34.0 (c), 33.3 (d), 19.5 (c).



5-metoxi-1-(4-metoxifenil)-7-(*p*-tolil)-1*H*-azepin-2(3*H*)-ona (202d).

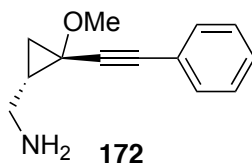
Líquido incoloro; rendimiento= 62 %; R_f = 0.38 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.22 (d, J = 8.0, 2 H), 7.06 (d, J = 8.9, 2 H), 6.99 (d, J = 7.8, 2 H), 6.70 (d, J = 8.9, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 4.93 (t, J = 6.8, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.12 (bs, 2 H), 2.24 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 169.1 (s), 157.7 (s), 155.6 (s), 144.3 (s), 138.1 (s), 134.9 (s), 132.9 (s), 129.0 (d, 2 C), 128.8 (d, 2 C), 127.7 (d, 2 C), 116.1 (d), 113.6 (d, 2 C), 93.7 (d), 55.6 (c), 55.2 (c), 34.3 (t), 21.1 (c); LRMS: (EI) m/z (%)= 335 ($[\text{M}]^+$, 63), 320 (15), 306 (100), 292 (14), 224 (32); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 335.1521, encontrada: 335.1525.

Sección B.4.5.

Productos de partida.

Preparación de la amina de alquinilciclopropanos 172.

Las amina **172** fue preparadas por reducción del nitrilo **154a**. Se disuelve el nitrilo **154a** (1 mmol) en THF (20 mL) en un matraz de 50 mL bajo atmosfera inerte. Se añade LiBEt_3H (2 equiv) a -20 °C y la mezcla de reacción se agita hasta la total desaparición del nitrilo **154a** (~12 h). Se añade NaOH 1M (25 ml) y se elimina el THF bajo presión reducida. Se añade HCl 1N hasta pH ácido y se extrae con dietil éter (2 x 25 ml). La fase acuosa se neutraliza con NaOH 1N y se extra con dietil éter (2 x 25 mL), se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se filtra. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se obtiene la amina **172** sin necesidad de pasos de purificación posteriores.

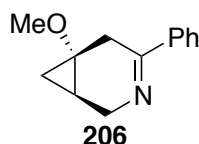


((1*S,2*S**)-2-metoxi-2-(feniletinil)ciclopropil)metanamina (172).**

Líquido incoloro; rendimiento= 98 % de mezcla de diastereoisómeros 7:1; R_f = 0.15 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.43 – 7.40 (m, 4 H, min + may), 7.30 – 7.28 (m, 6 H, min + may), 3.47 (s, 3 H, may), 3.44 (s, 3 H, min), 2.97 – 2.90 (m, 2 H, min + may), 2.83 – 2.76 (m, 2 H, min + may), 1.82 (sa, 4 H, min + may), 1.59 – 1.48 (m, 2 H, min + may), 1.14 (dd, J = 9.3, 5.4, 2 H, min + may), 0.85 – 0.80 (m, 2 H, min + may); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 131.7 (d, 2 CH, may), 128.3 (d, 2 CH, may), 128.2 (d, may), 122.8 (s, may), 89.0 (s, may), 83.4 (s, may), 56.0 (c, may), 55.9 (s, may), 41.0 (t, may), 31.4 (d, may), 19.6 (t, may).

Procedimiento general para la síntesis del azabicyclo 206.

Se disuelve IPrAuCl (3 mol%) y AgOTs (3 mol %) en CH_2Cl_2 (5 ml) en un tubo de carrusel bajo atmosfera de argón y protegido de la luz, la mezcla se agita durante 30 min, después se añade una disolución de la amina **172** (0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se agita a 40 °C hasta que se observa la desaparición de la amina **172** por TLC. El azabicyclo **206** se purifica por columna cromatográfica usando como eluyente una mezcla de hexano / AcOEt (5:1). En esta reacción hay que tener en cuenta que el isómero que reacciona es el minoritario.

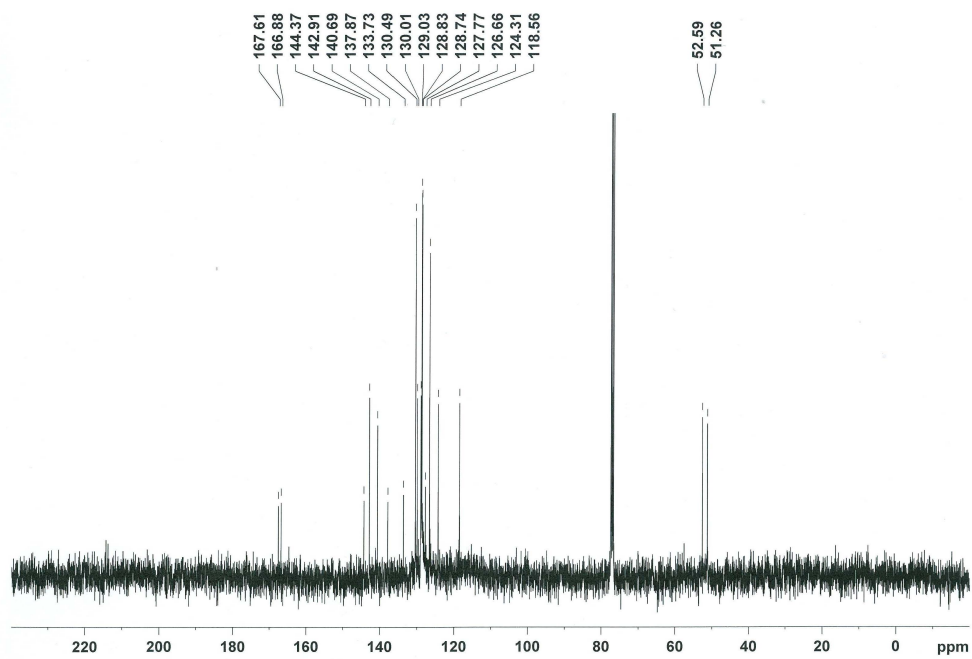
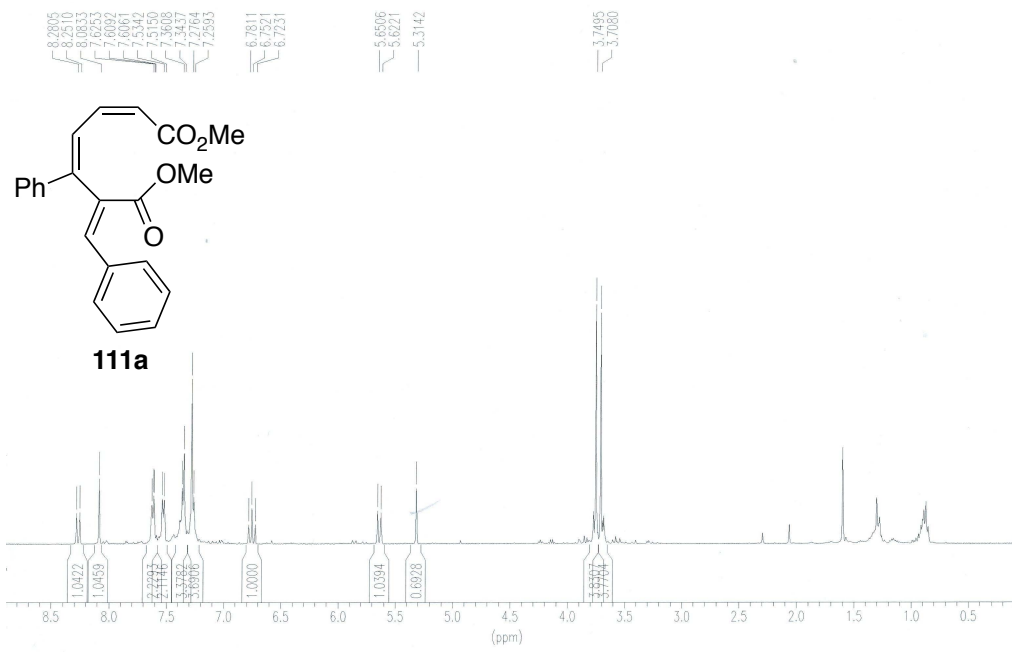


(1*R,6*R**)-6-meoxi-4-fenil-3-azabicyclo[4.1.0]hept-3-eno (206).**

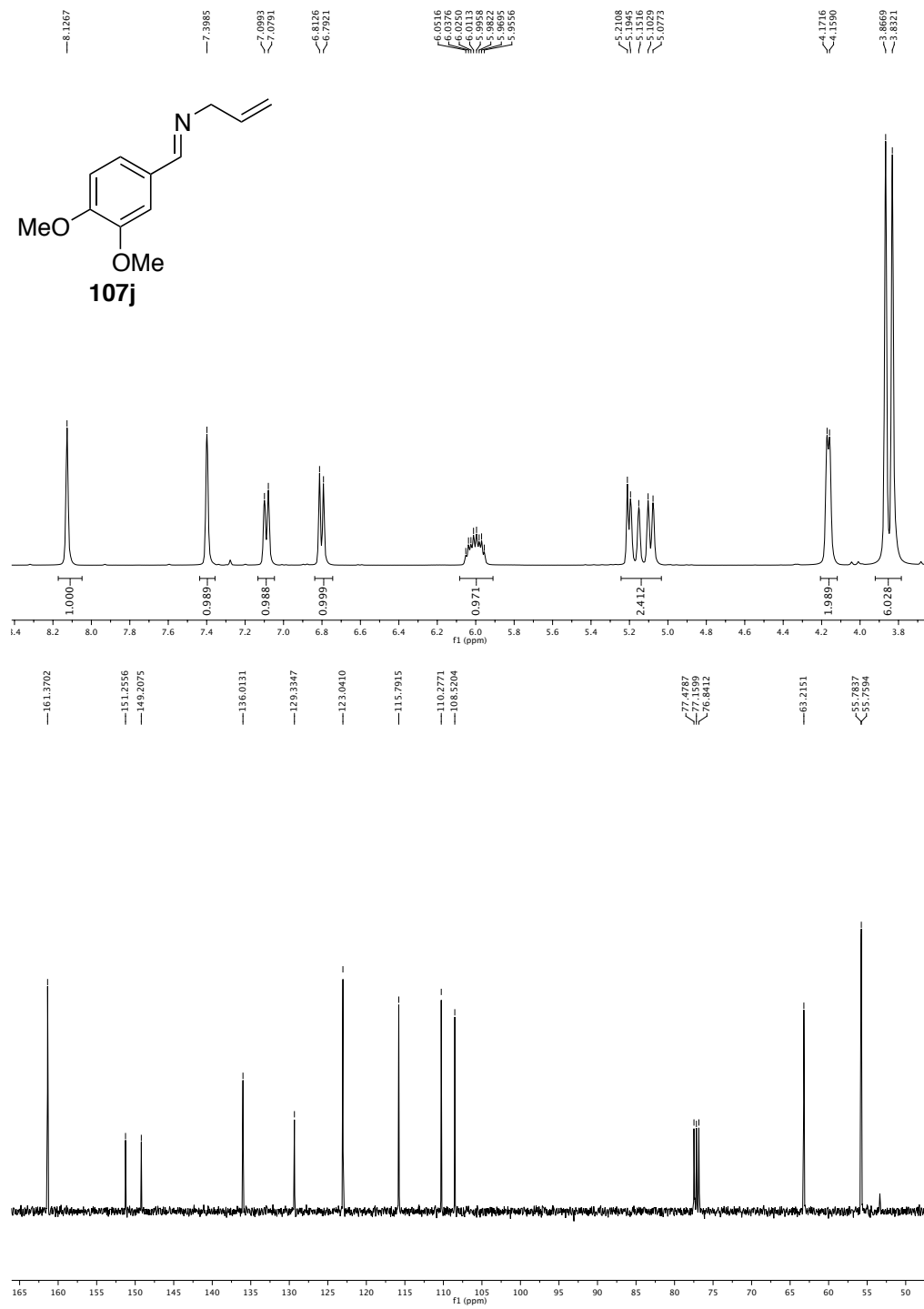
Líquido incoloro; rendimiento= 75 %; R_f = 0.52 (Hexano/AcOEt, 5/1); ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.77 – 7.74 (m, 2 H), 7.41 – 7.39 (m, 3 H), 4.25

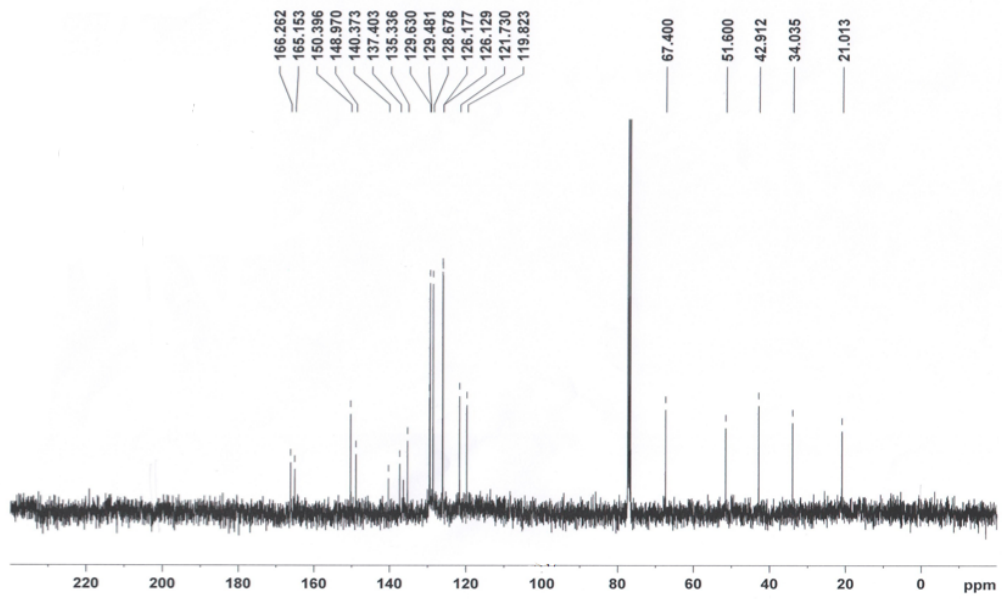
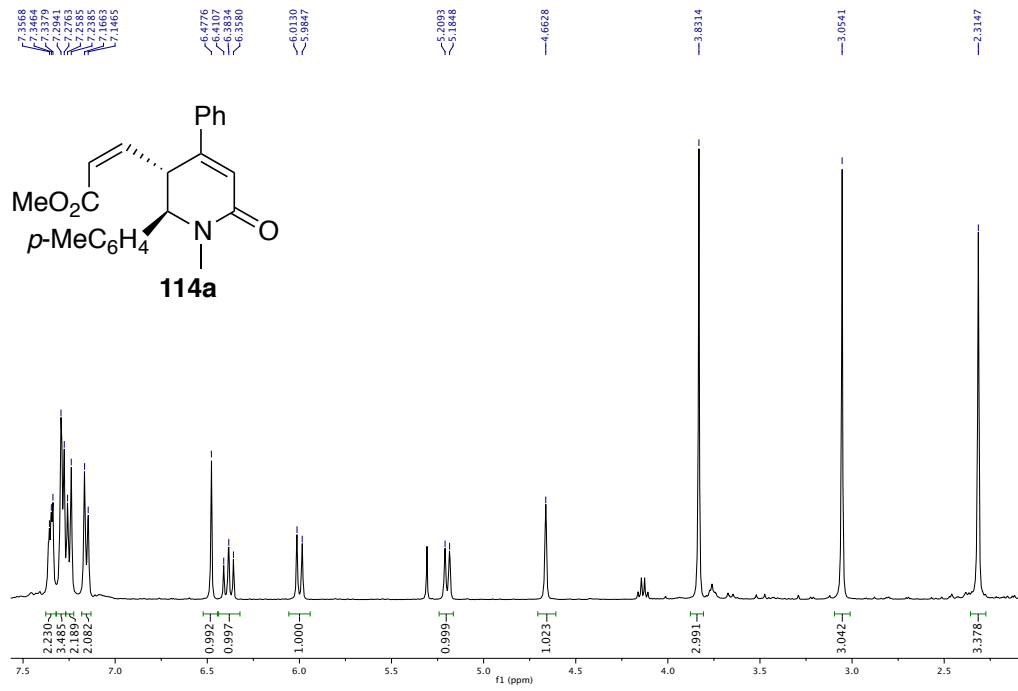
(d, $J= 18.0$, 1 H), 4.05 (d, $J= 18.0$, 1 H), 3.50 (d, $J= 16.8$, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.81 (d, $J= 16.8$, 1 H), 1.52 – 1.44 (m, 1 H), 0.92 (ddd, $J= 10.3, 5.5, 2.1$, 1 H), 0.48 (t, $J= 5.5$, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta=$ 164.4 (s), 139.8 (s), 129.8 (d), 128.3 (d, 2 CH), 126.1 (d, 2 CH), 59.6 (s), 54.1 (c), 50.1 (t), 29.5 (t), 17.1 (d), 13.1 (t); LRMS: (EI) m/z (%)= 202 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 186 (33), 170 (11), 150 (3), 122 (4); HRMS: (EI) Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+1]^+$: 202.1226, encontrada: 202.1219.

APÉNDICE 1. ESPECTROS DE RMN ^1H y ^{13}C .

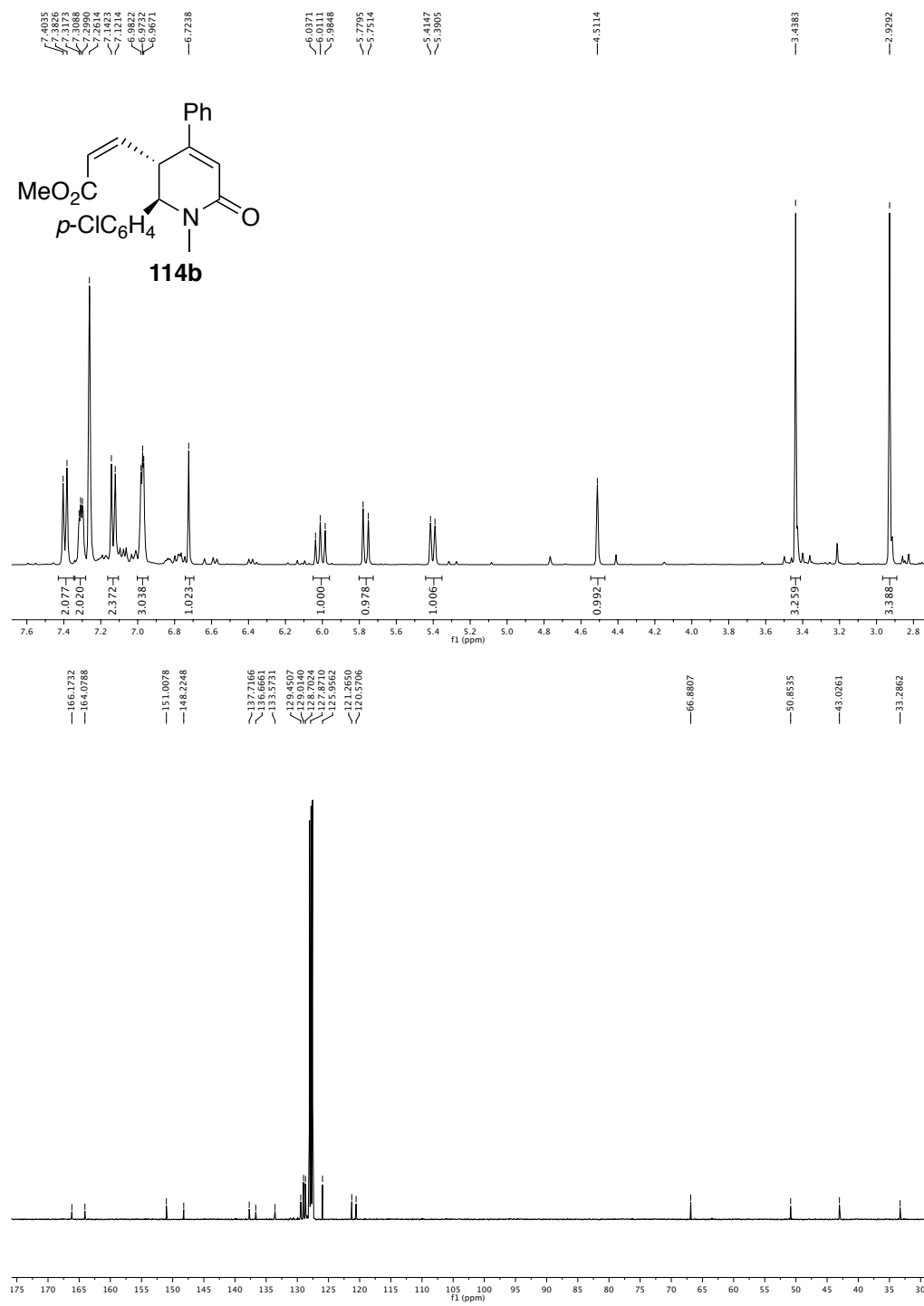


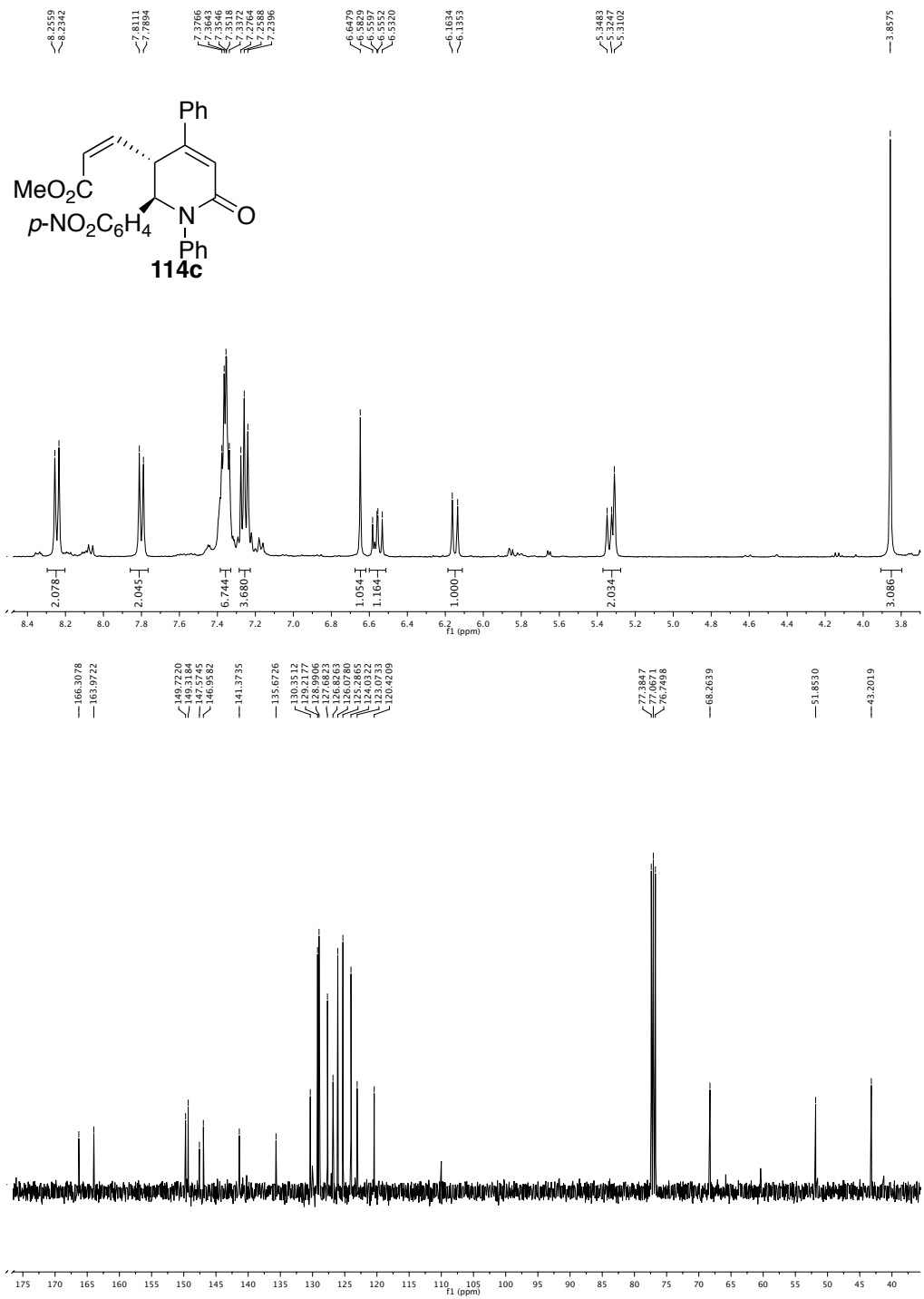
Apêndice I.



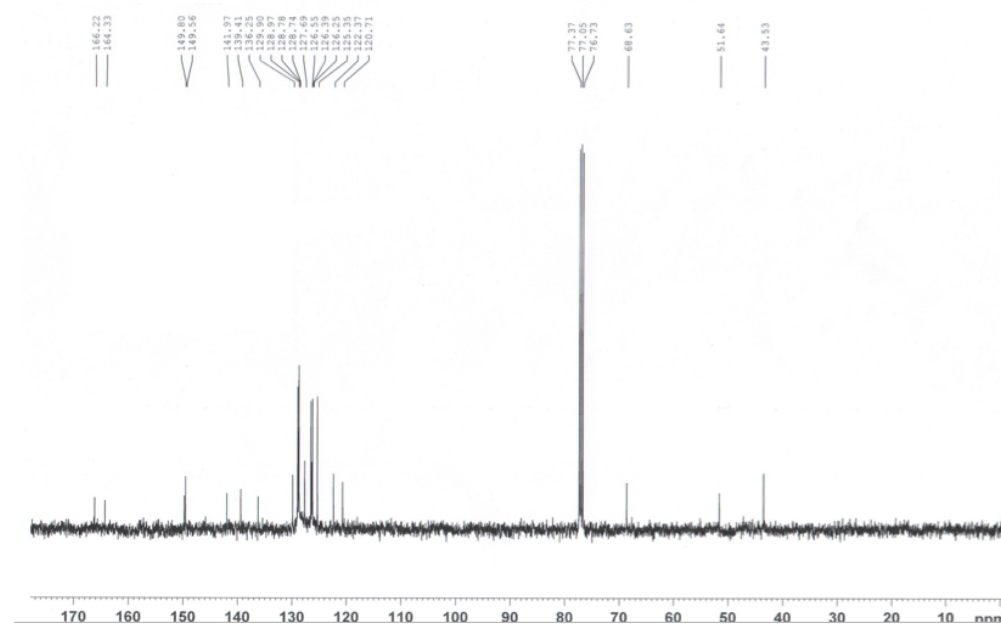
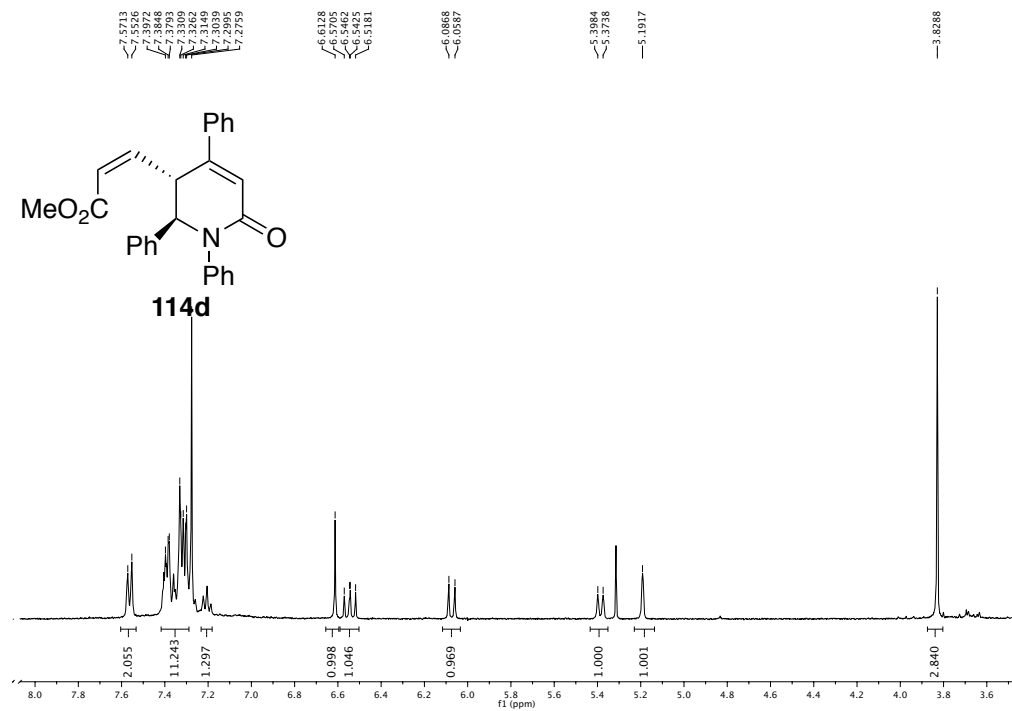


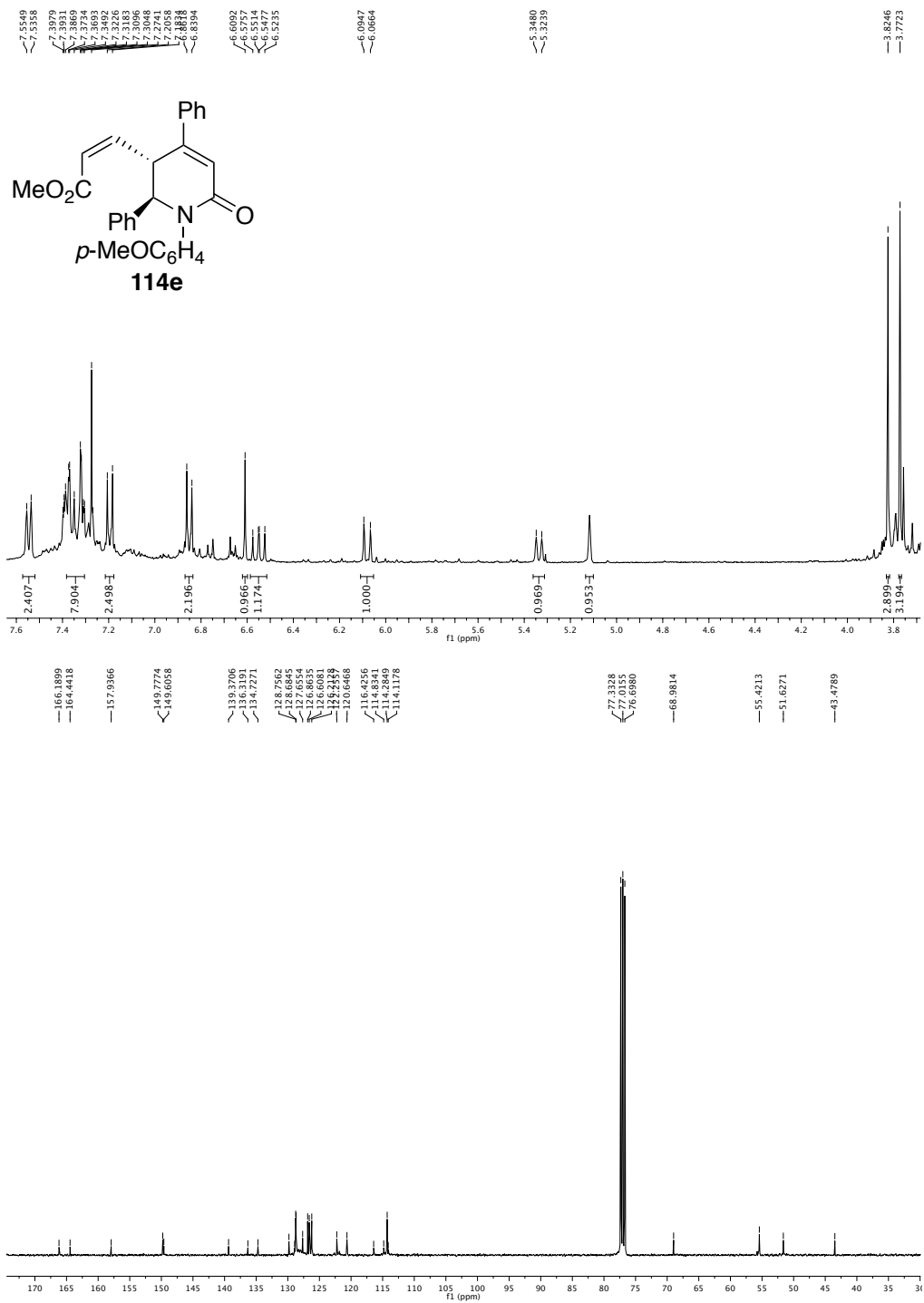
Apêndice I.



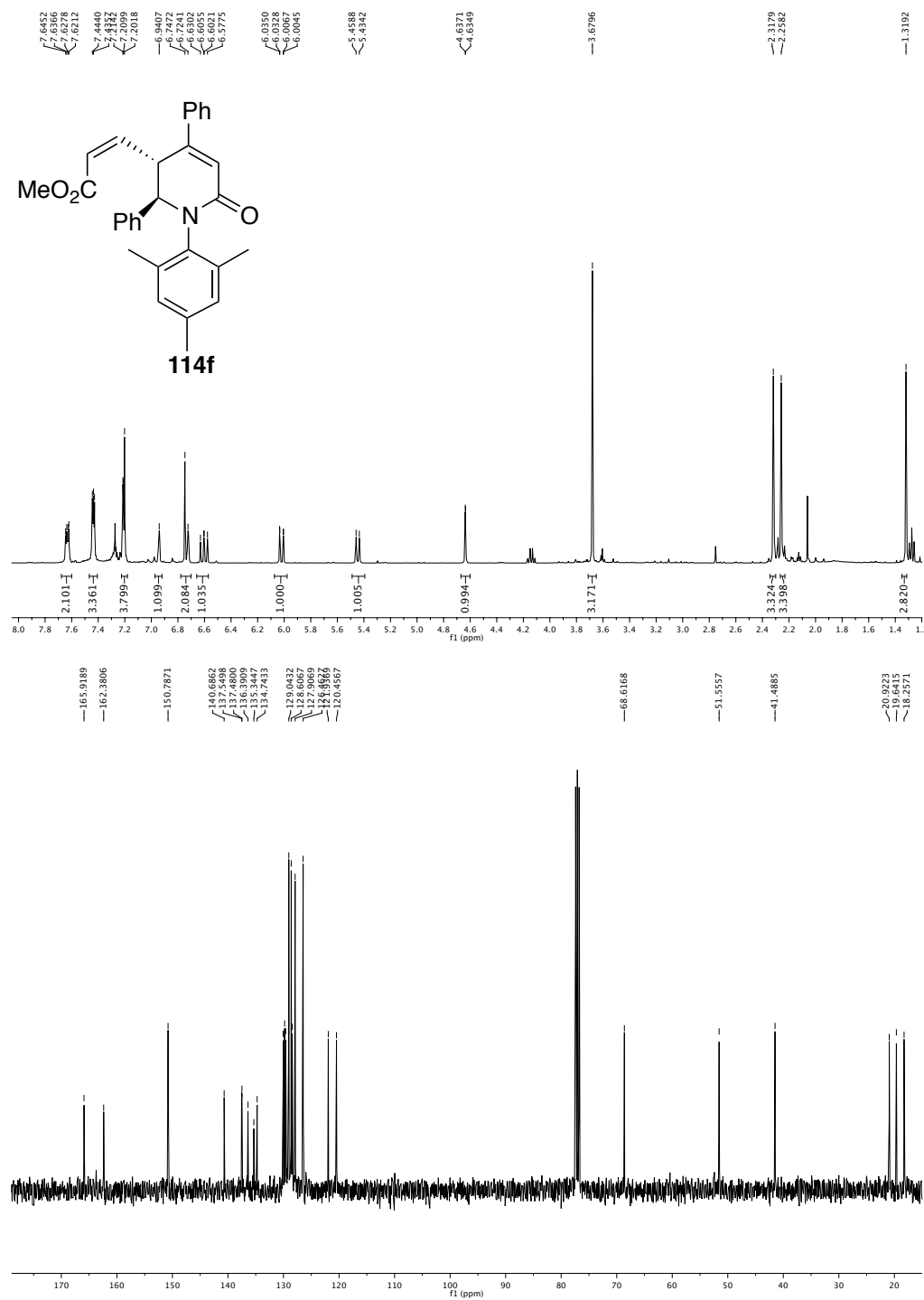


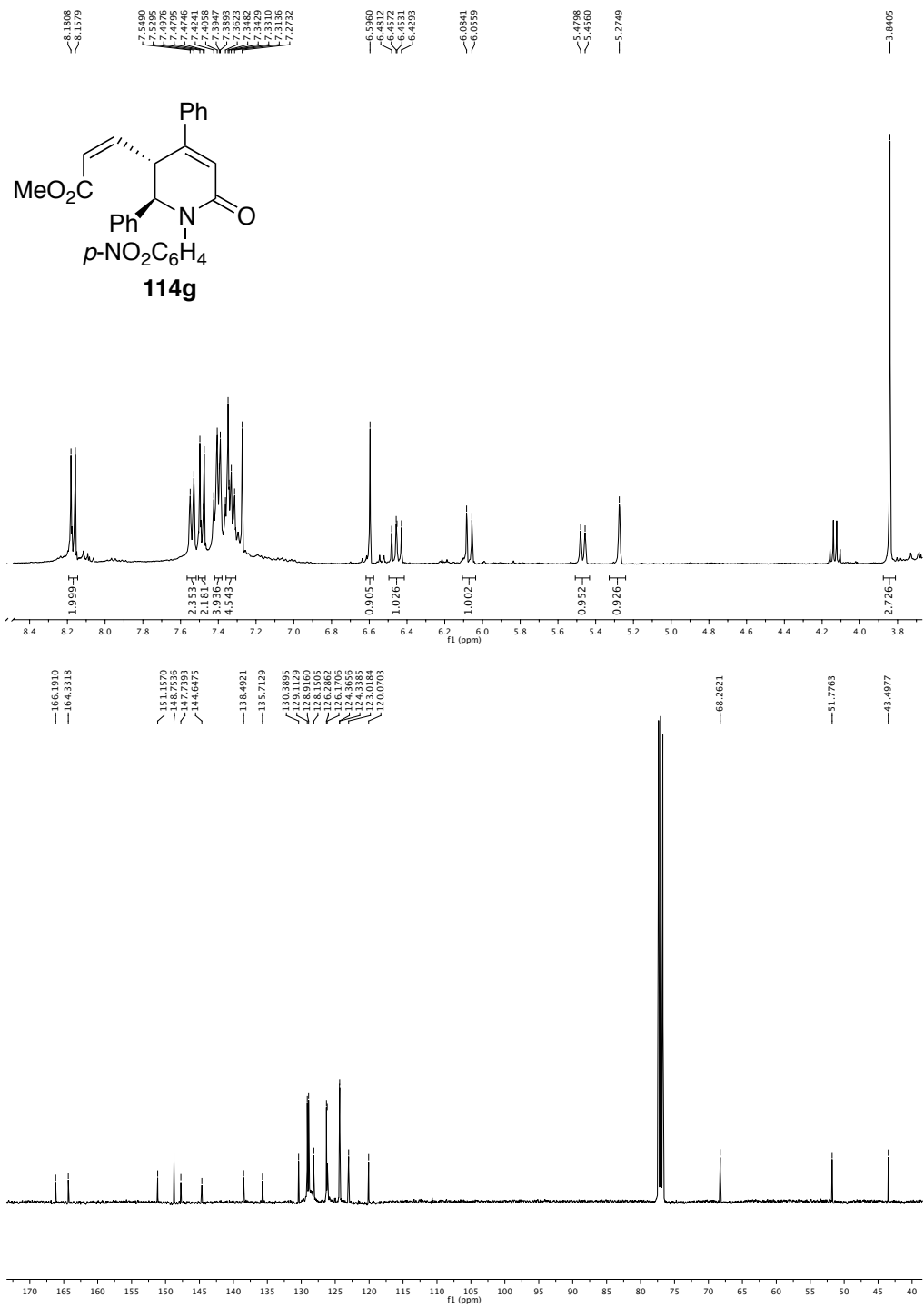
Apéndice I.



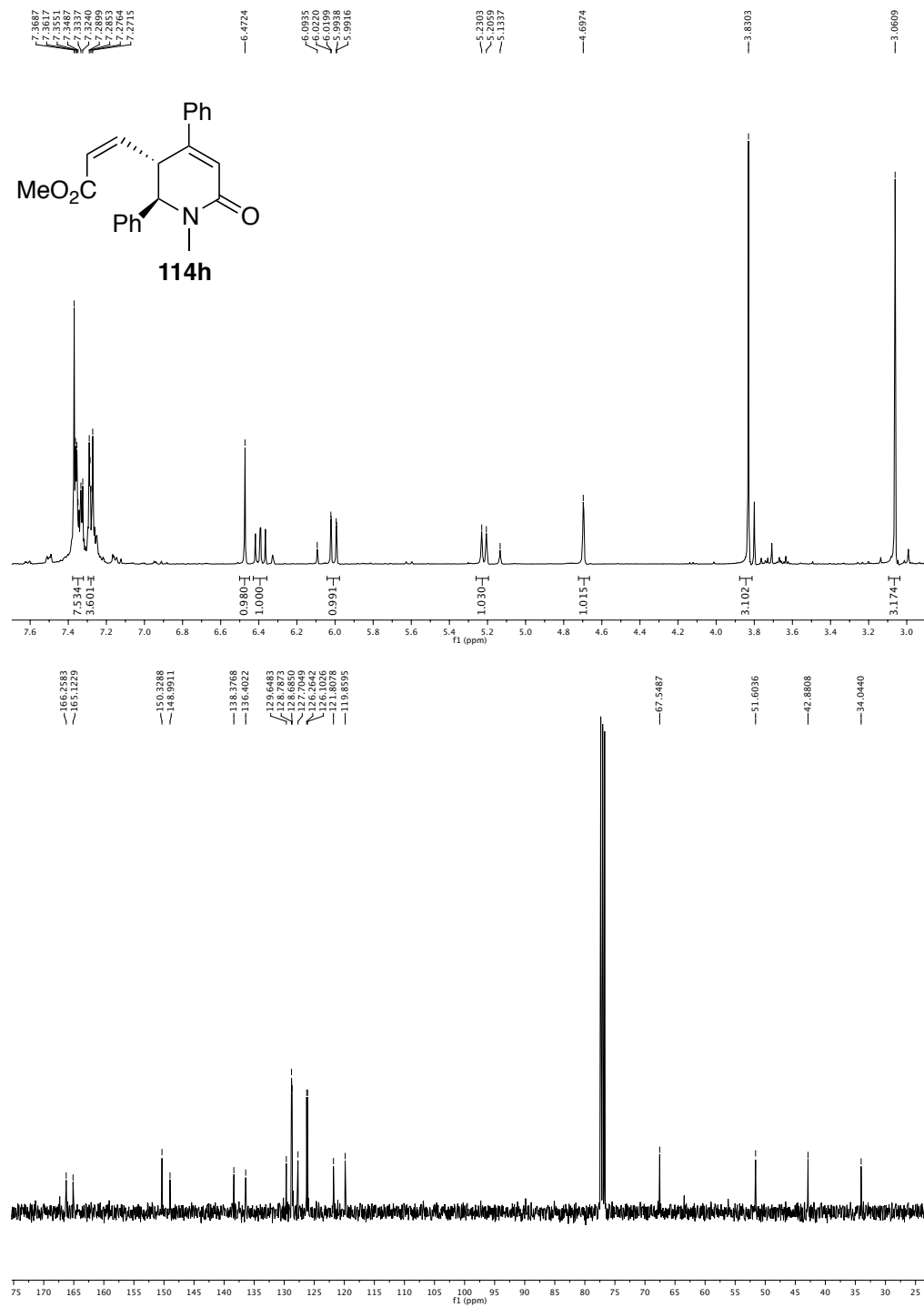


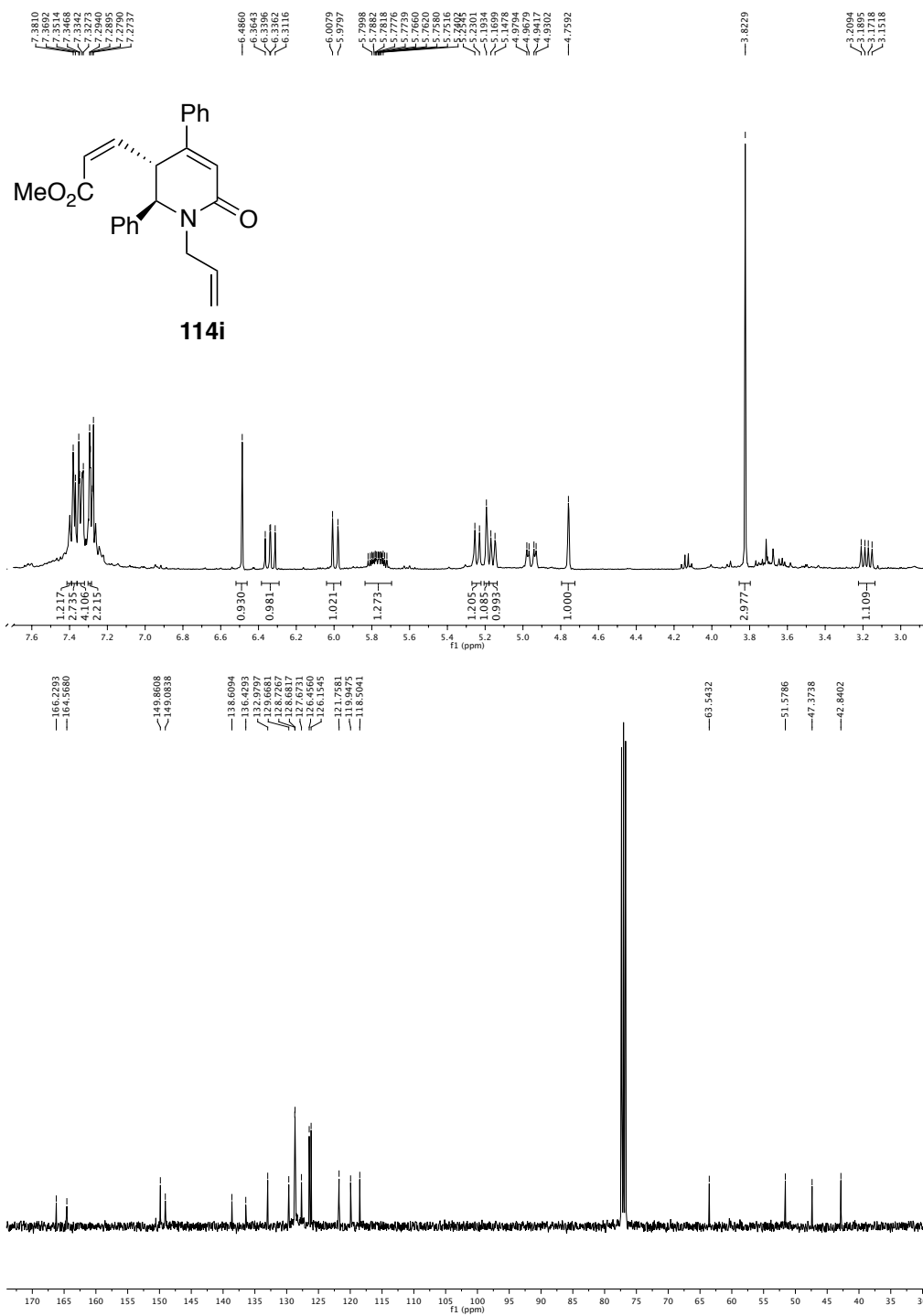
Apêndice I.



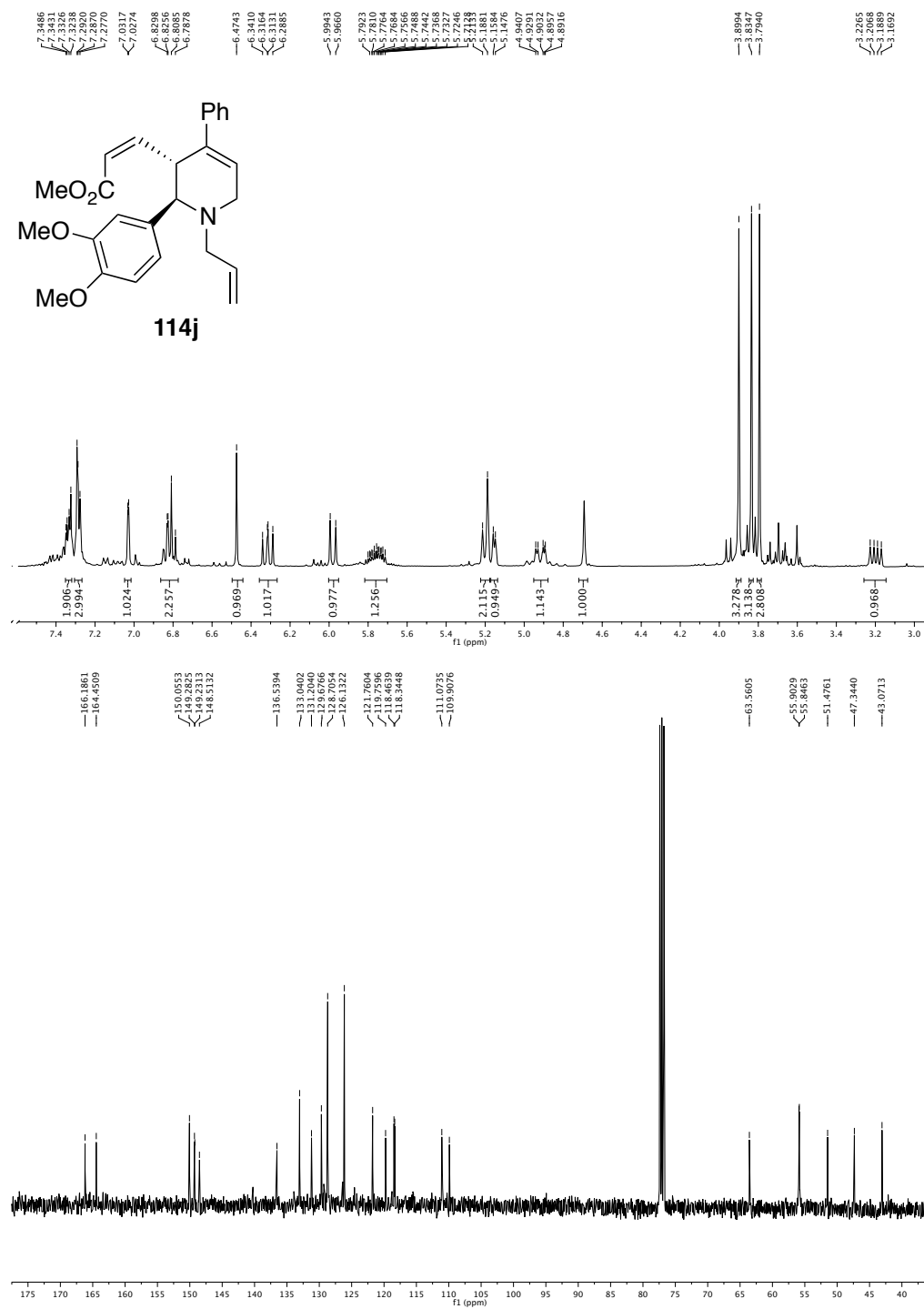


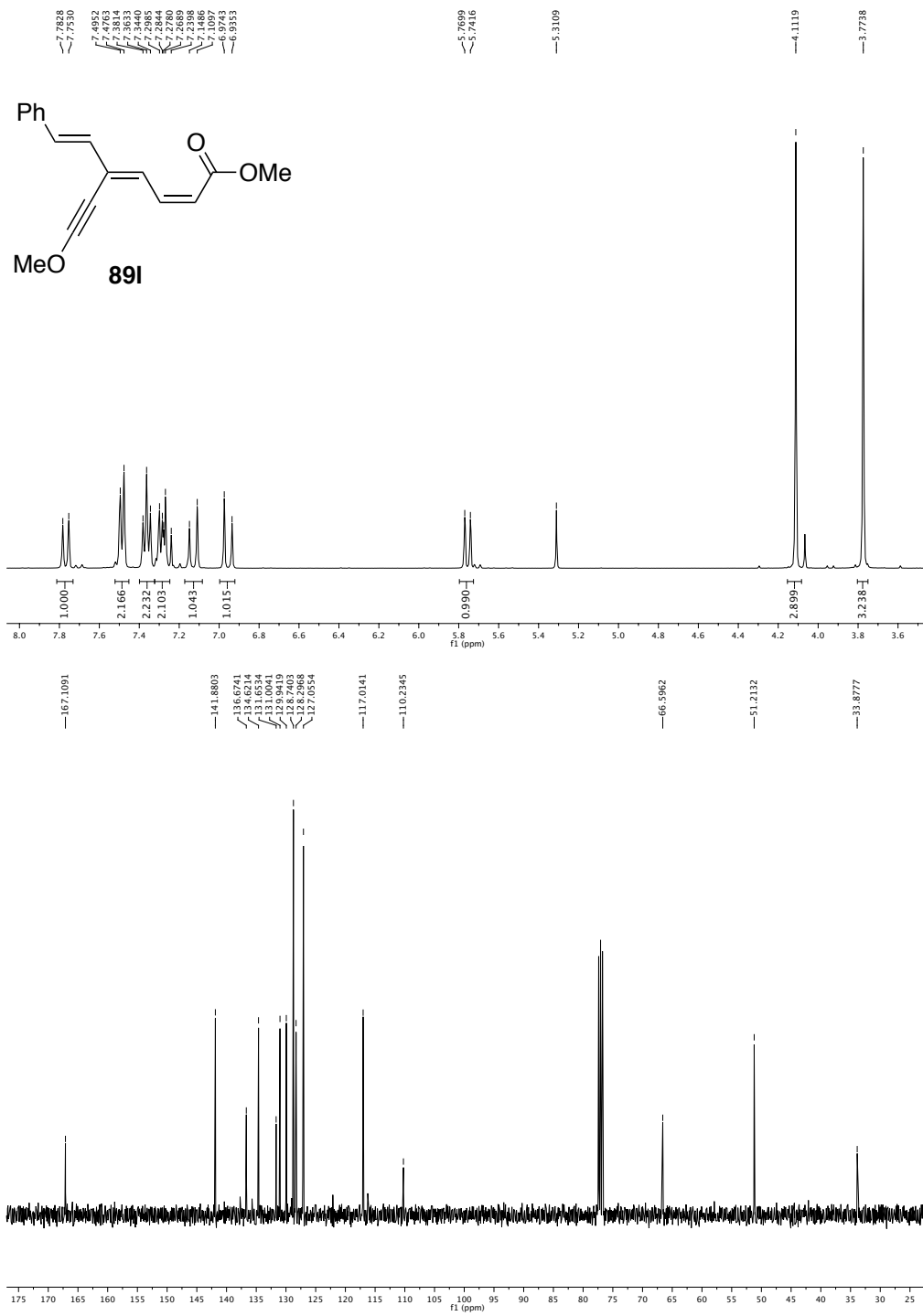
Apêndice I.



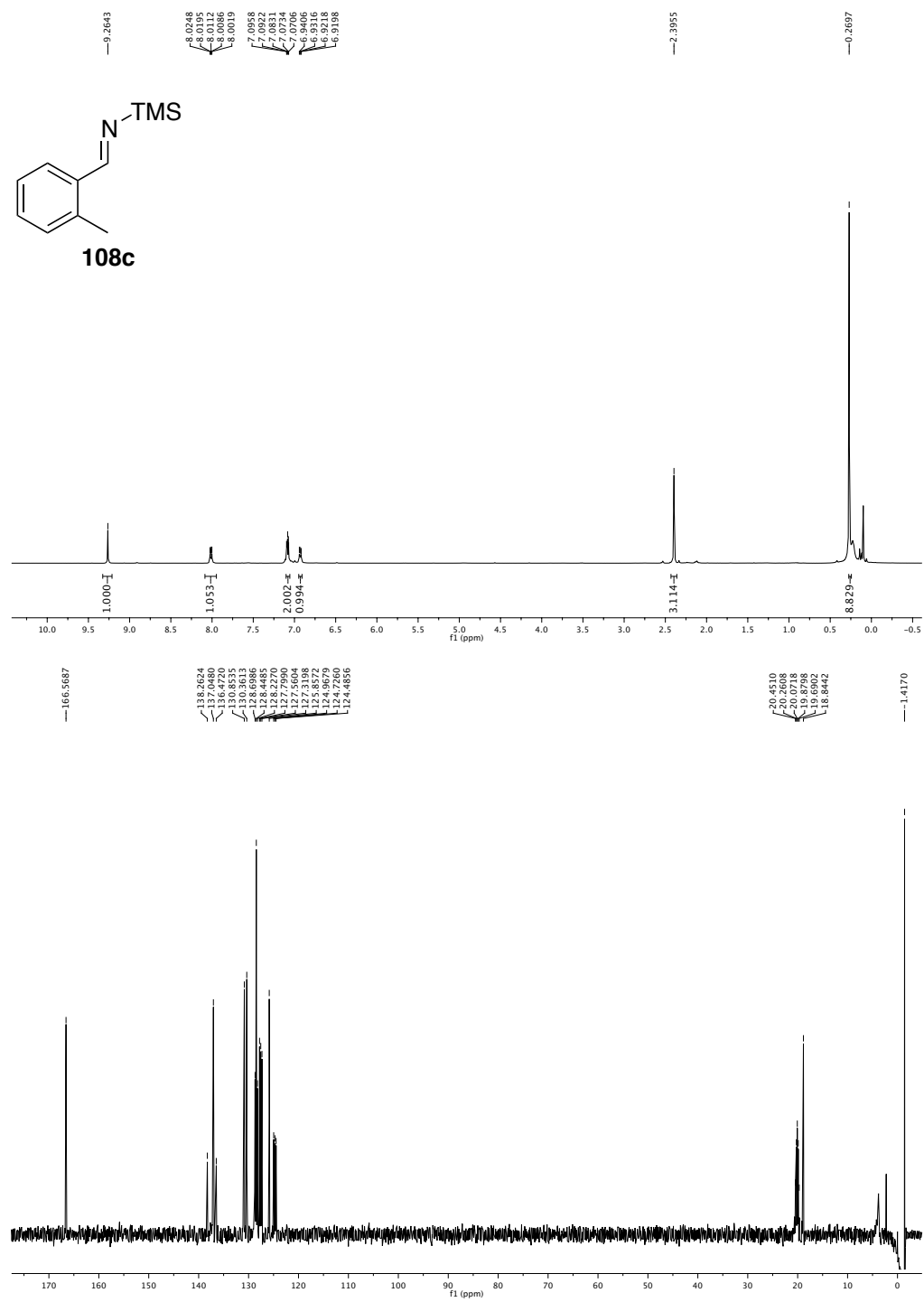


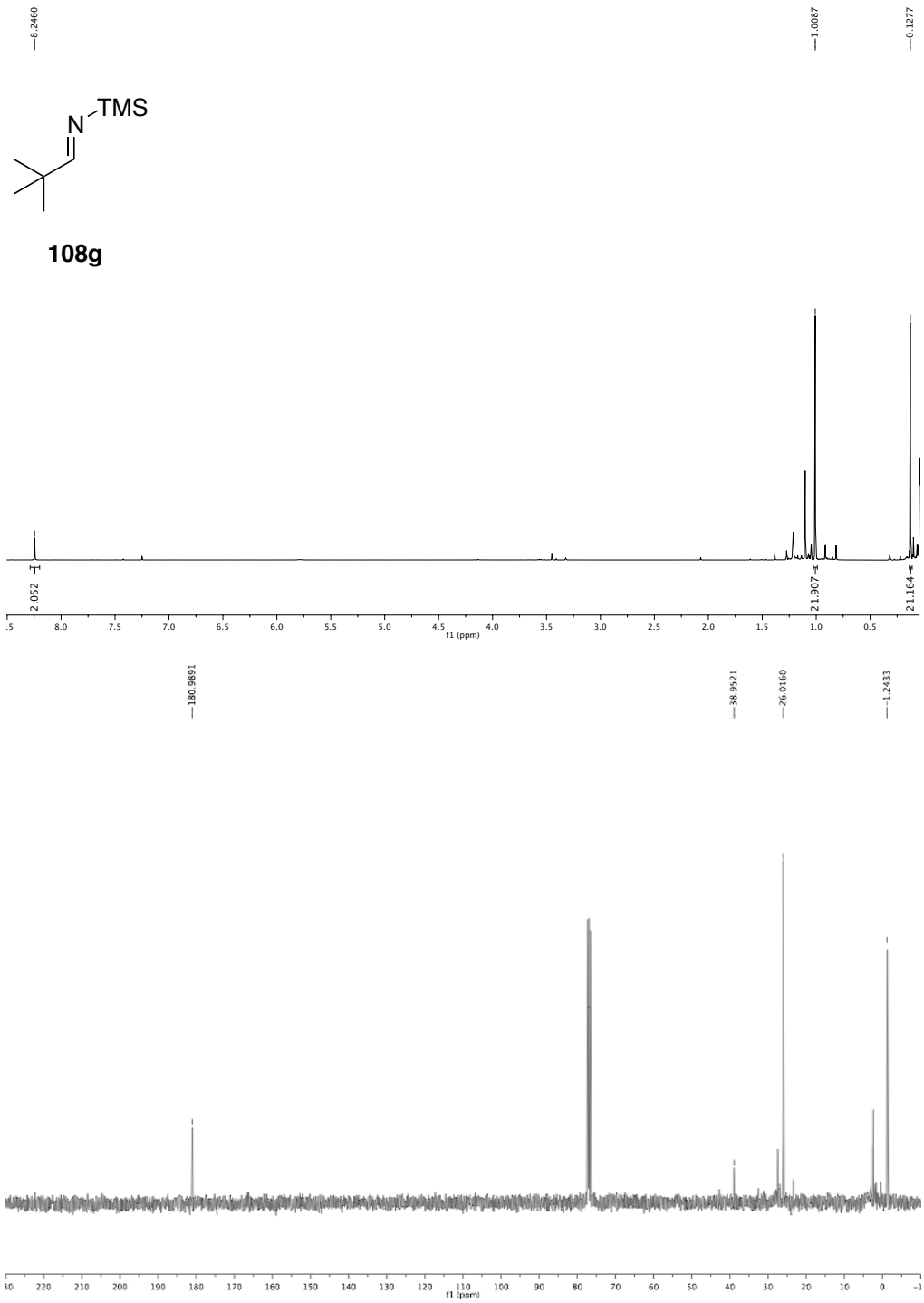
Apêndice I.



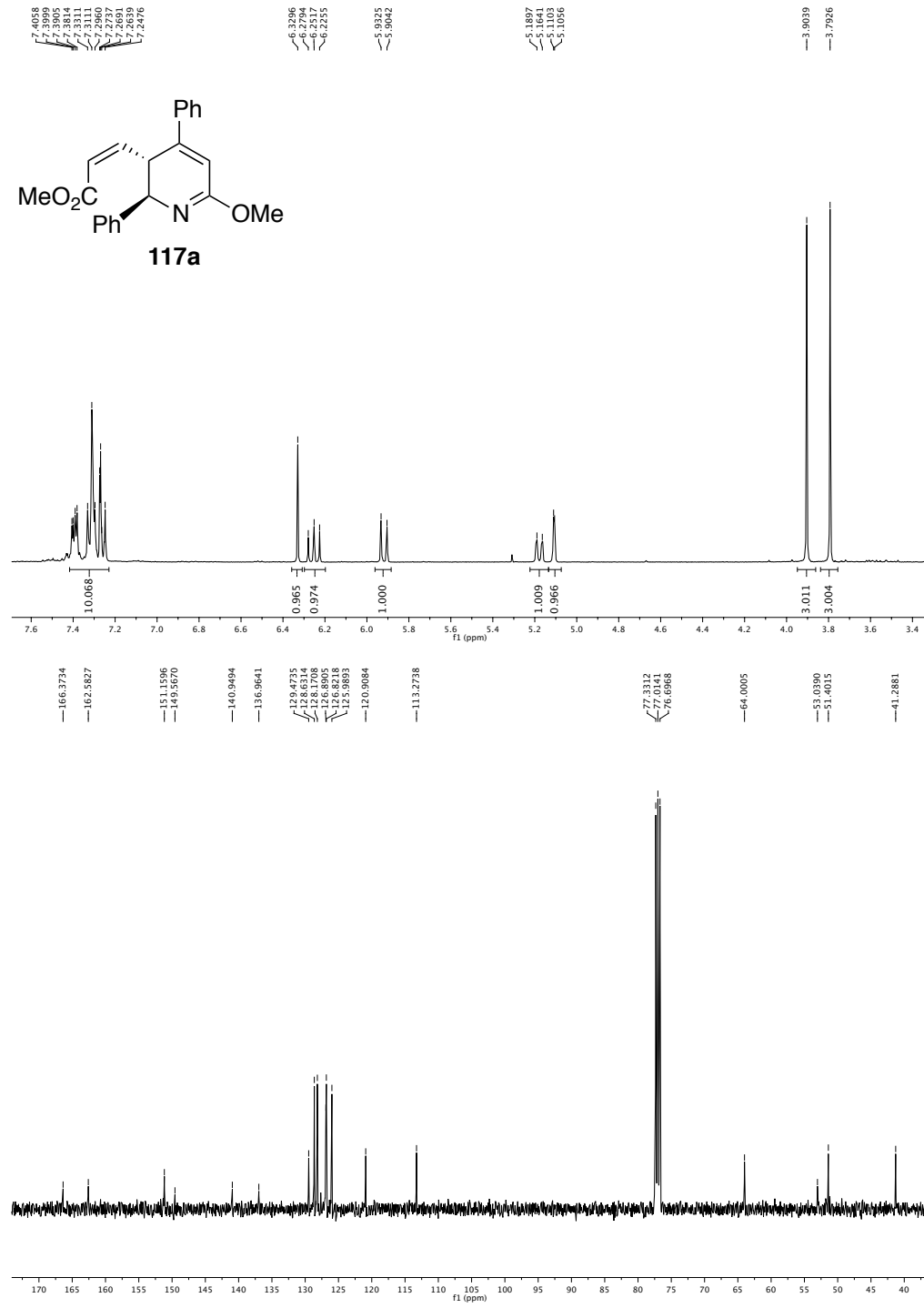


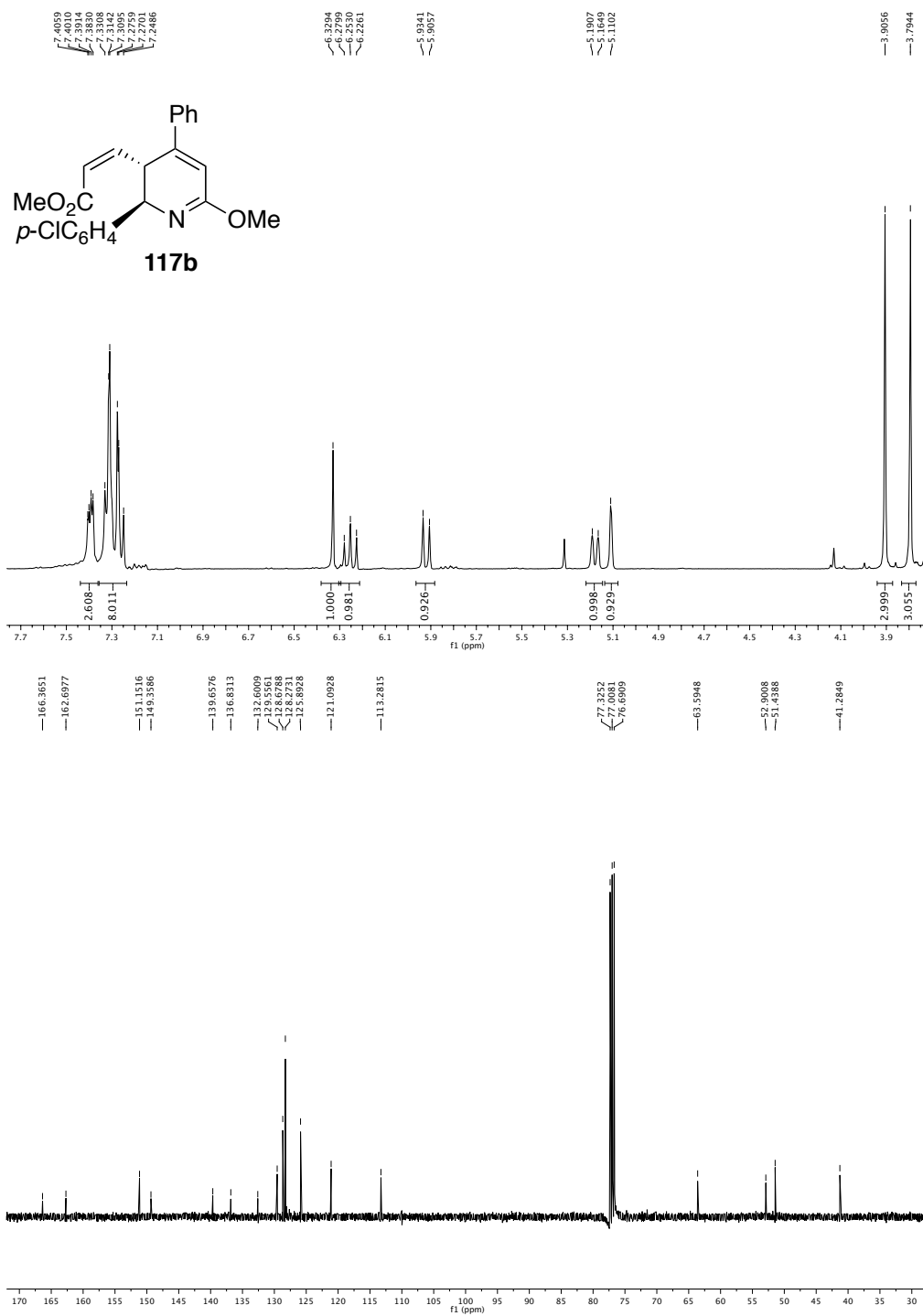
Apêndice I.



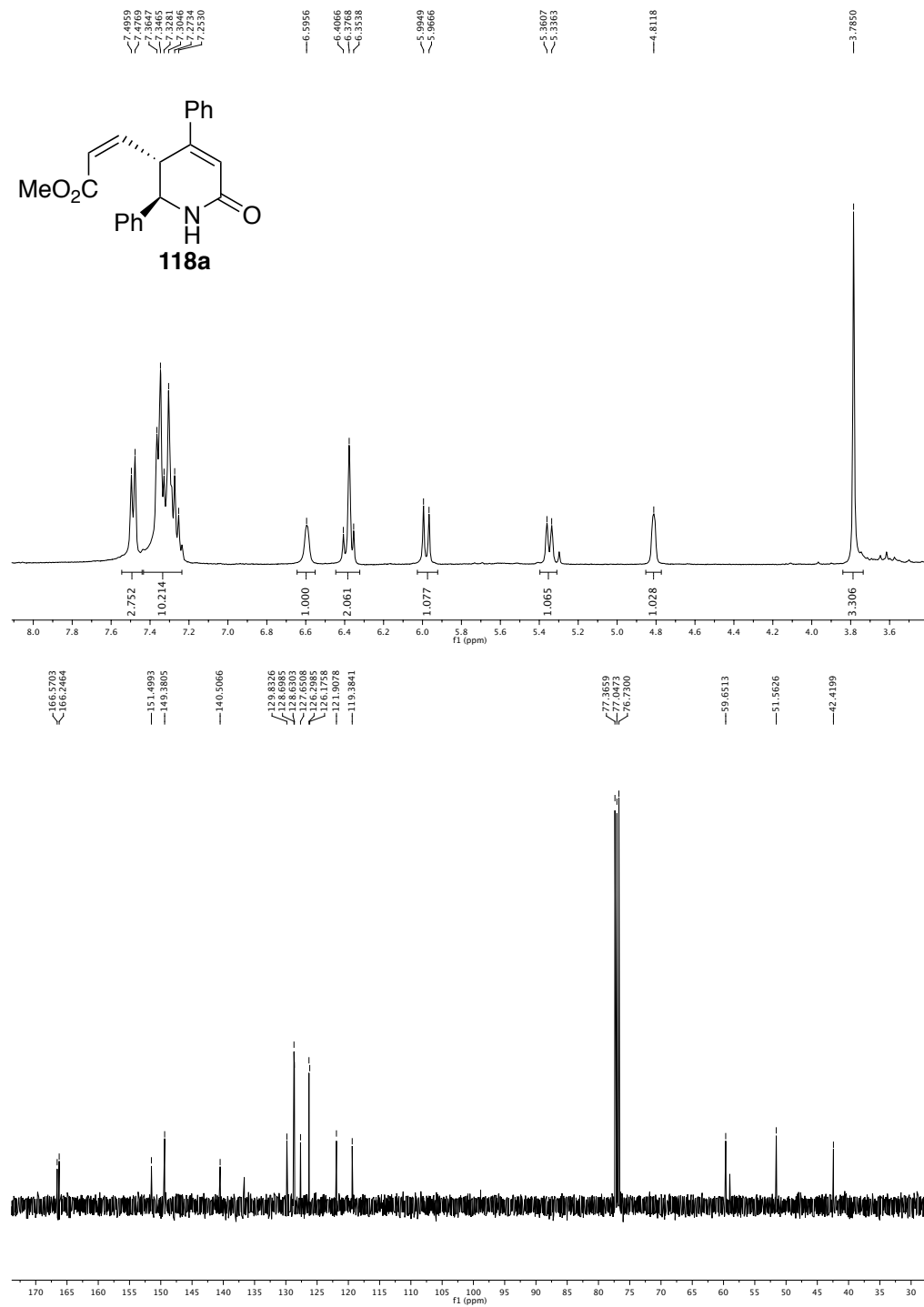


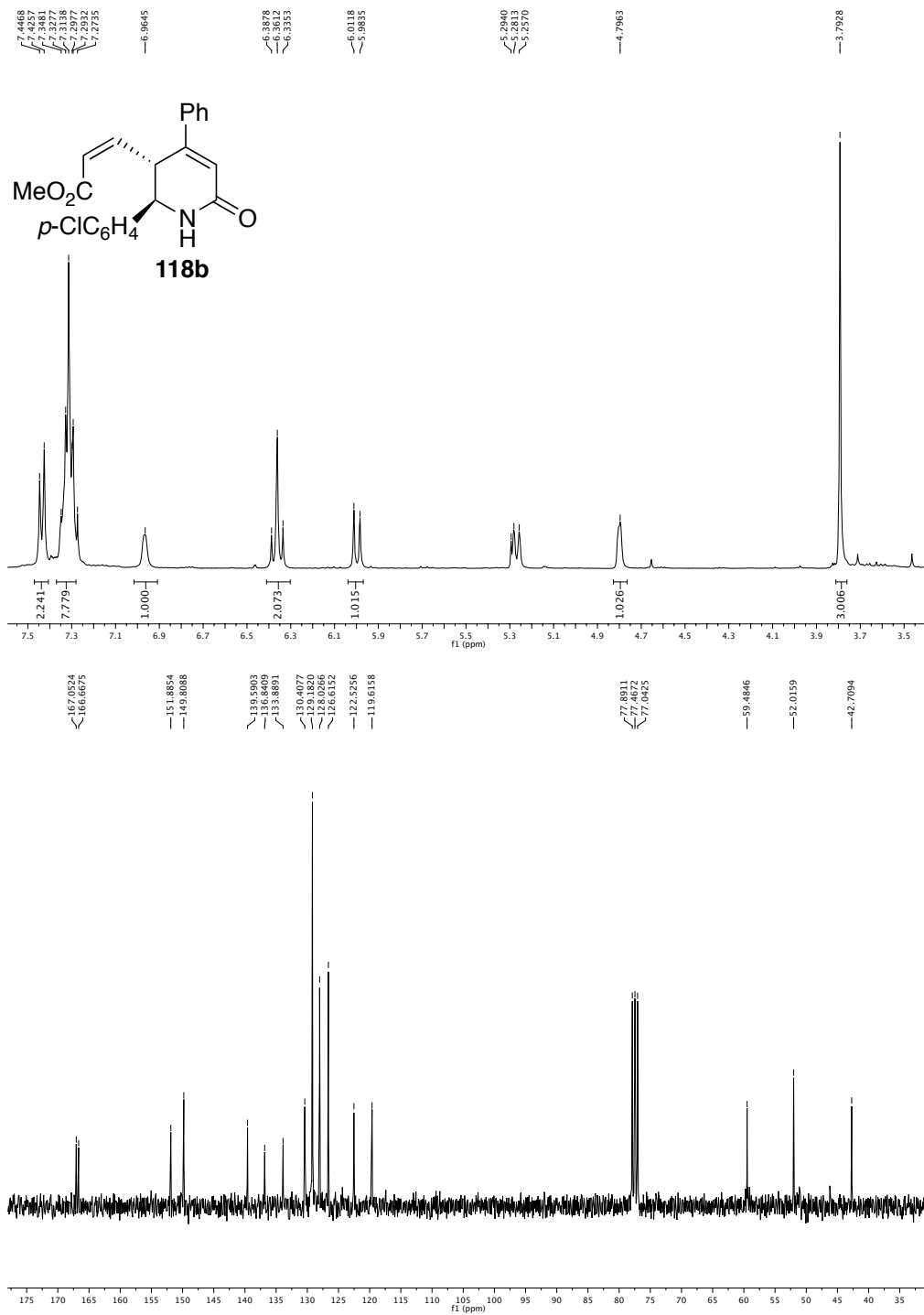
Apêndice I.



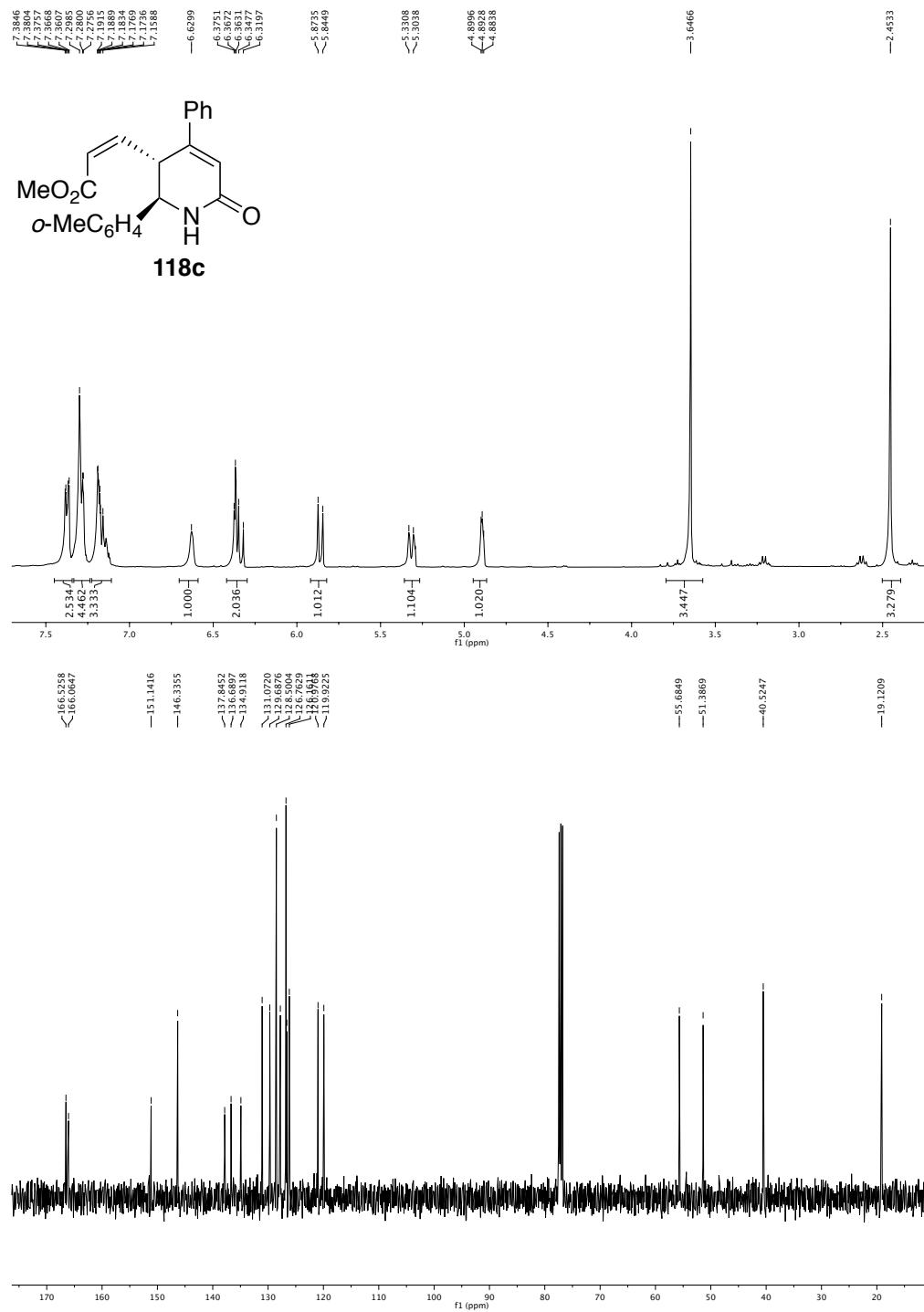


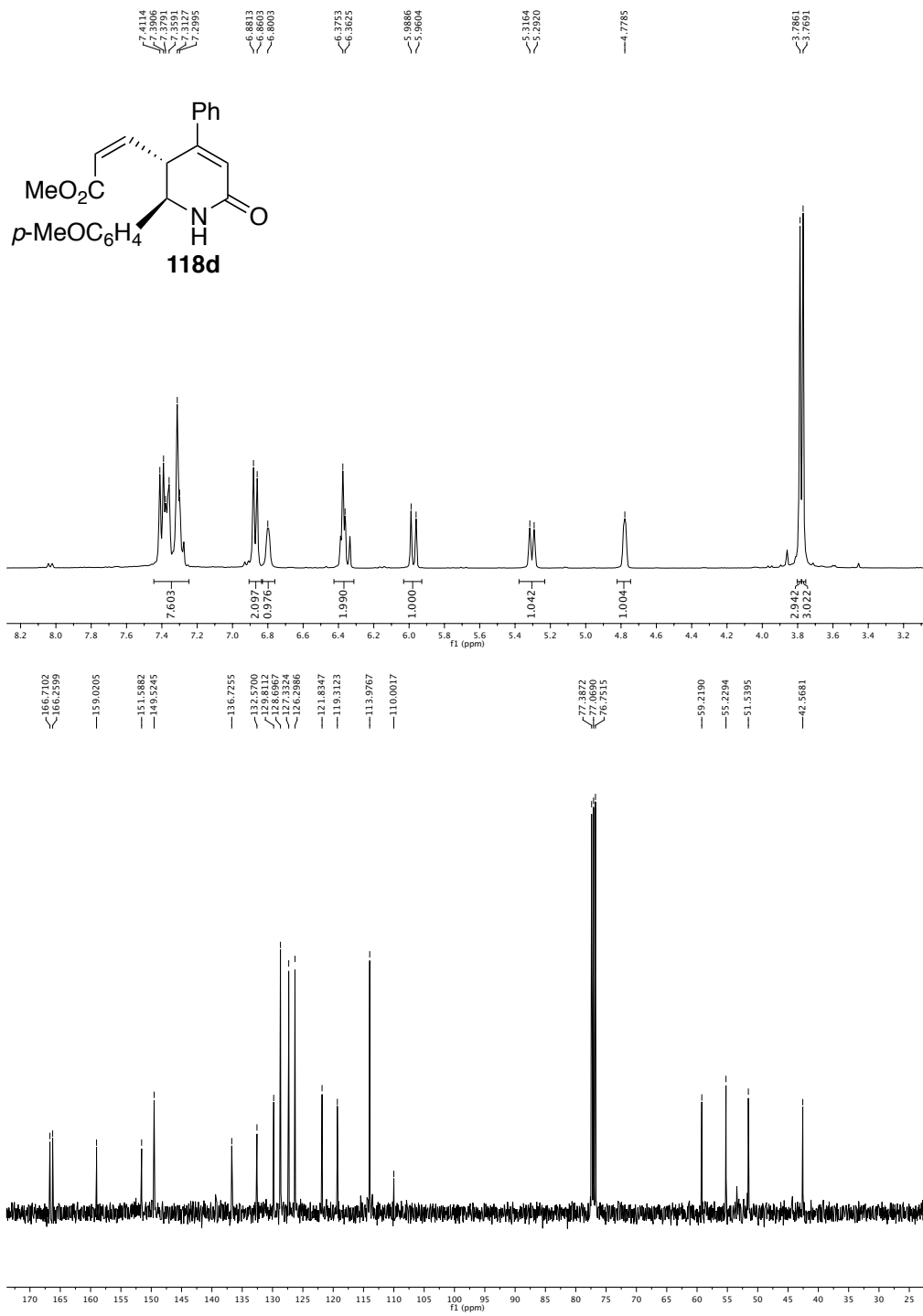
Apêndice I.



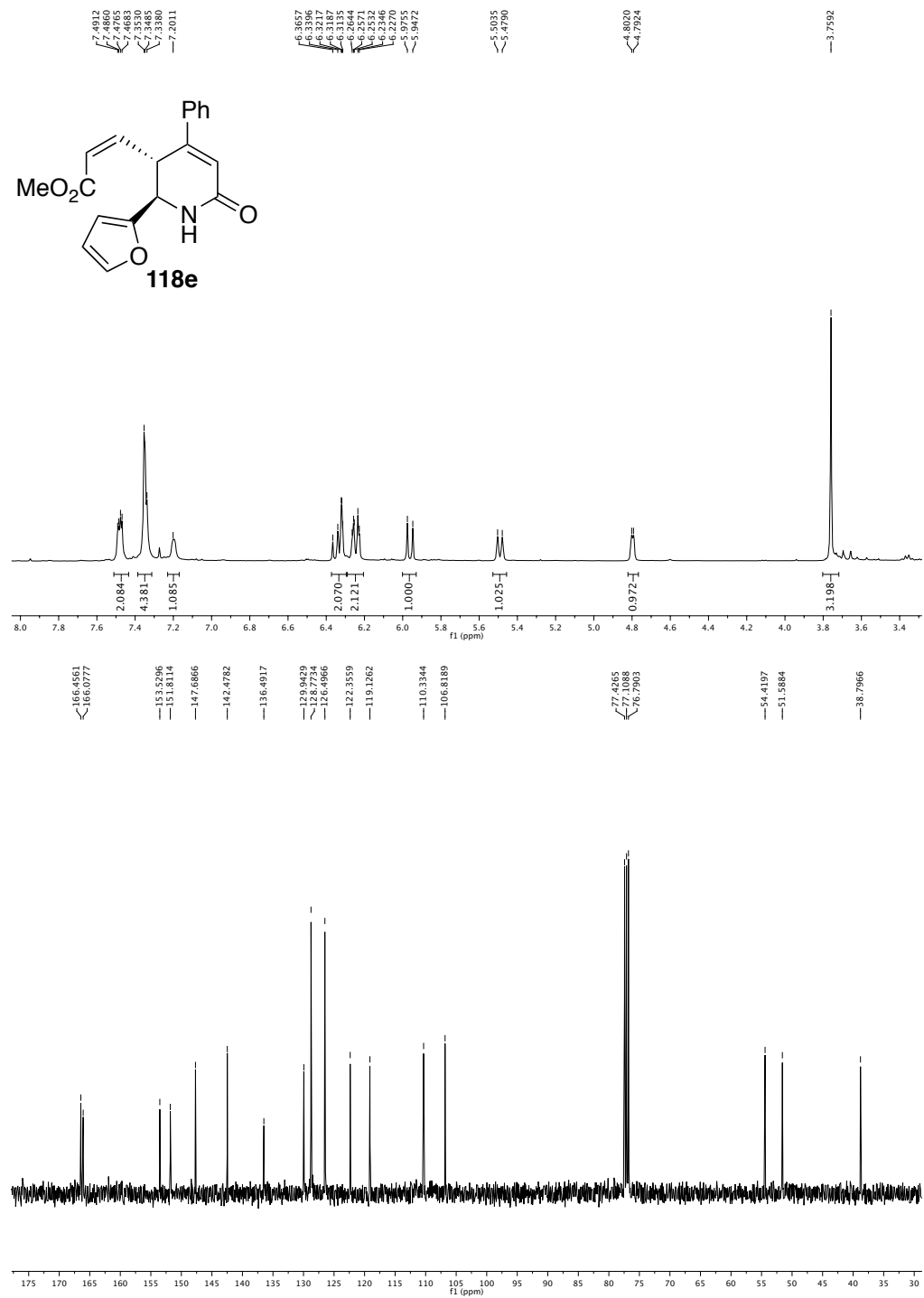


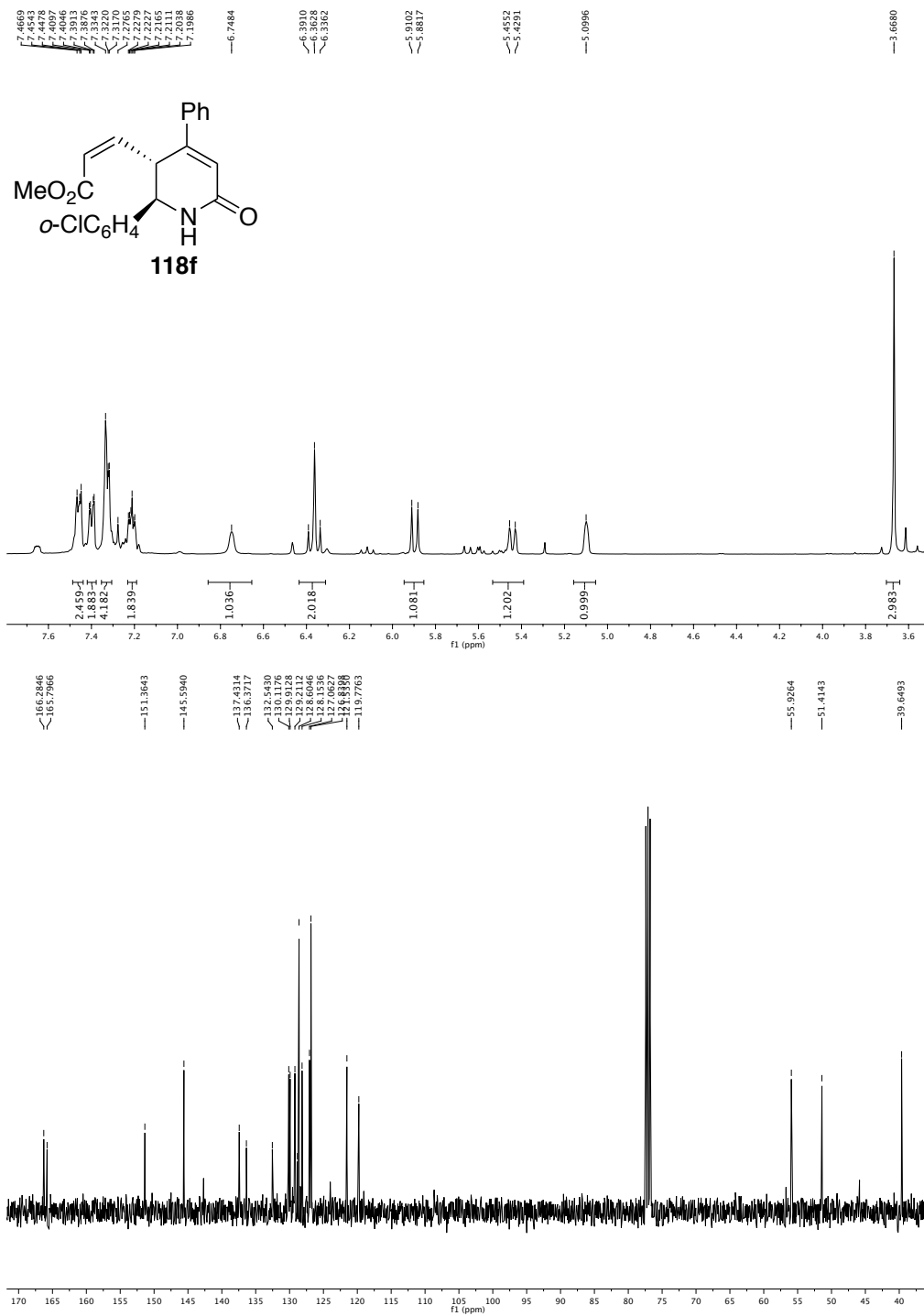
Apêndice I.



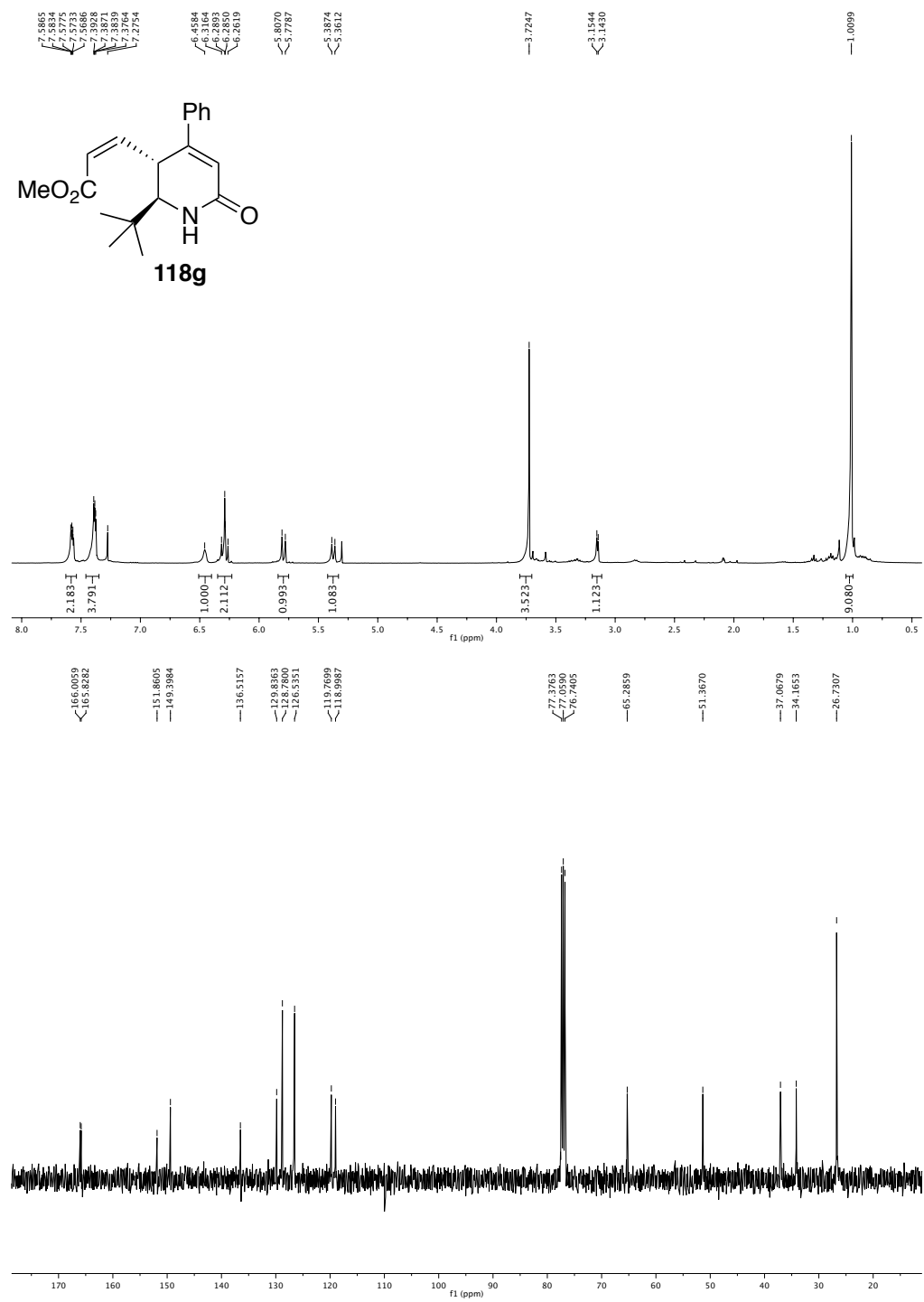


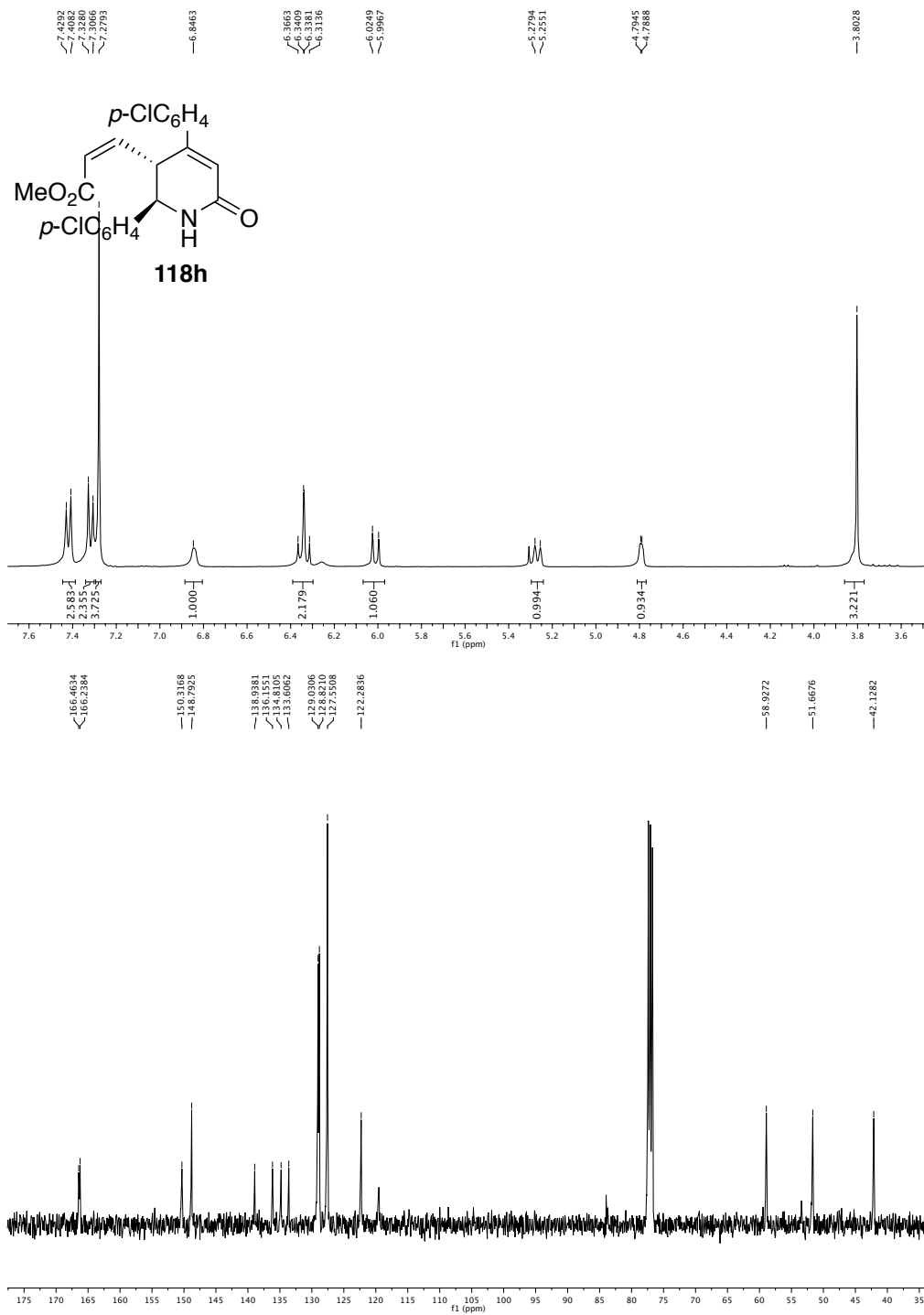
Apêndice I.



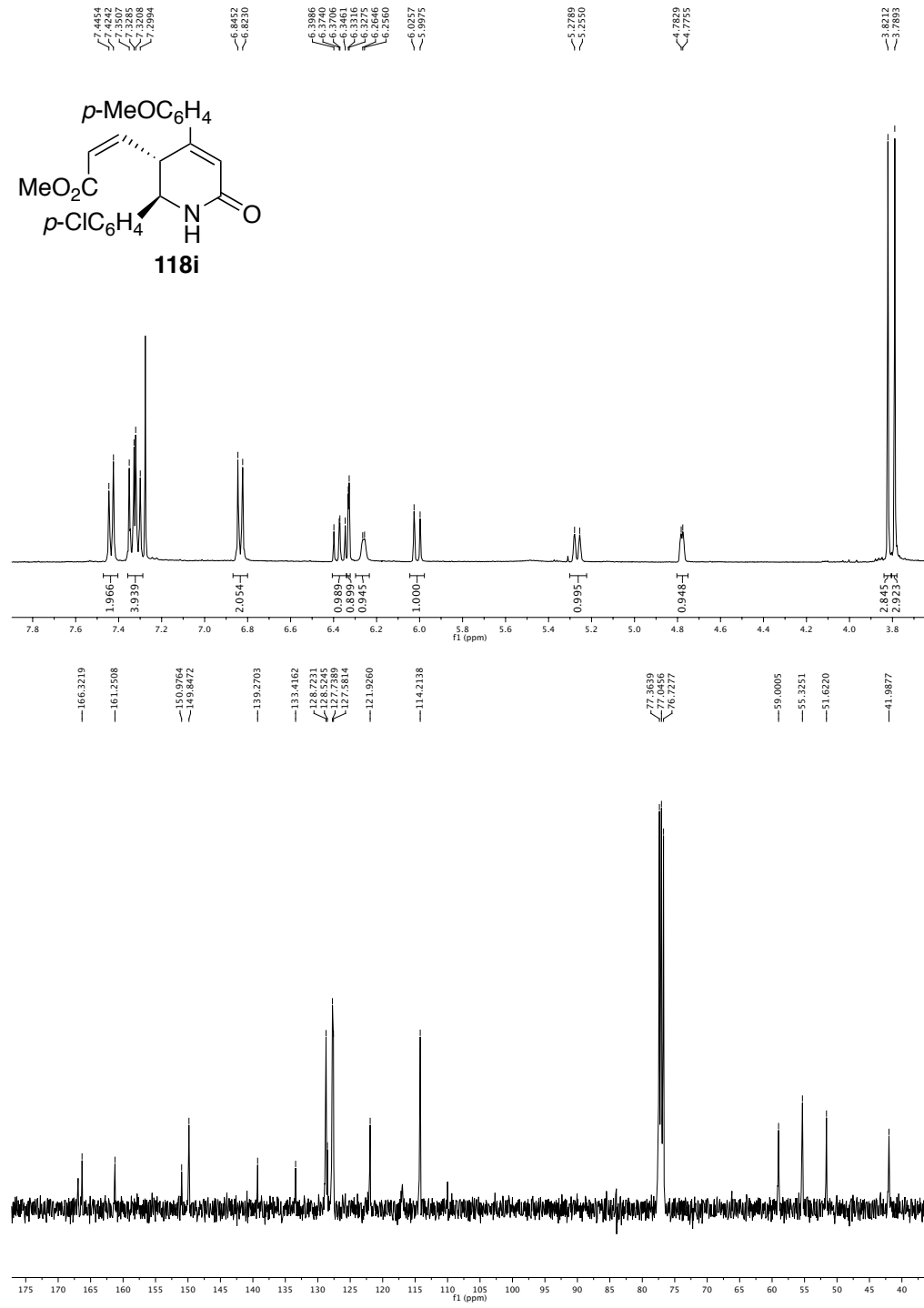


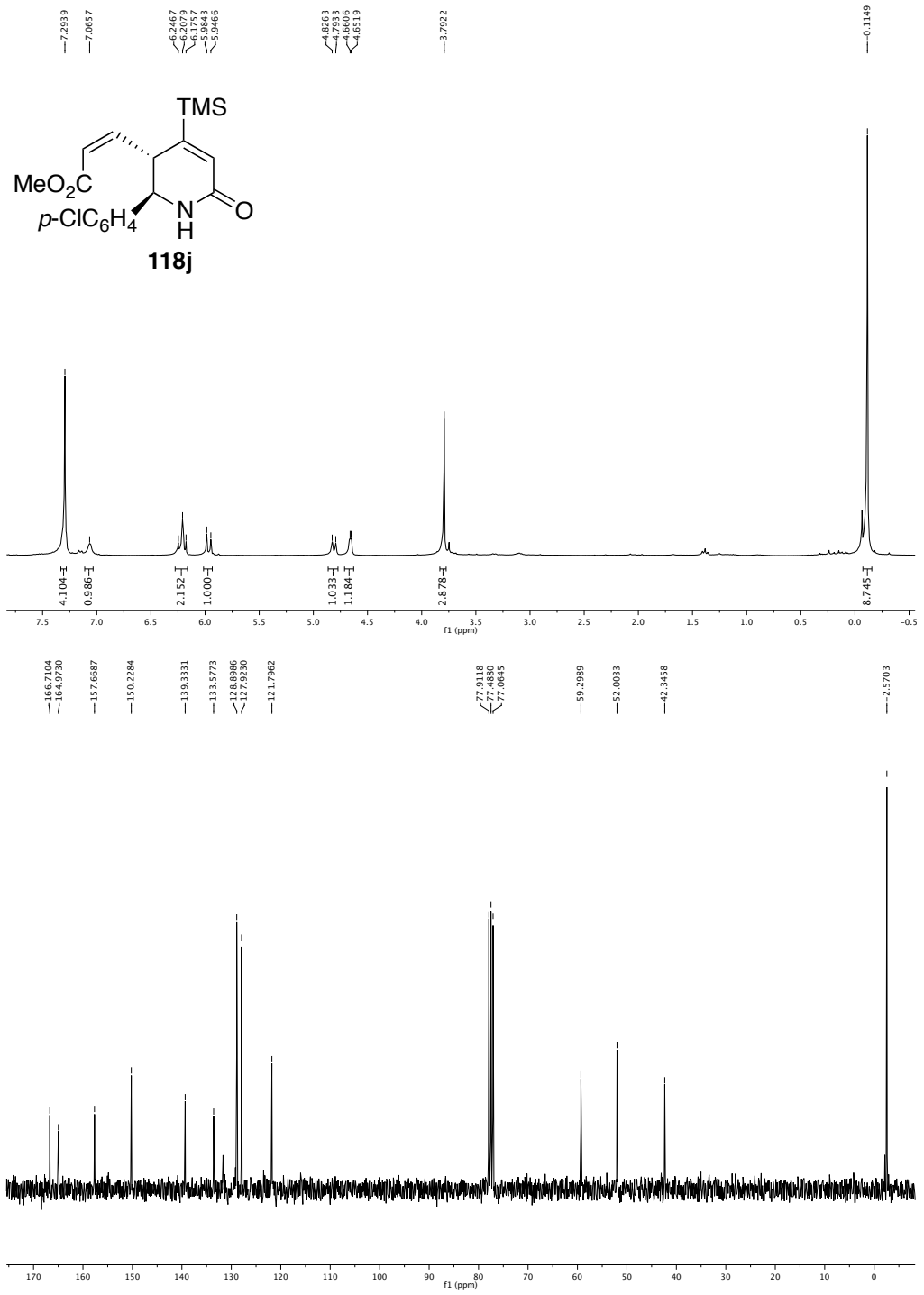
Apéndice I.



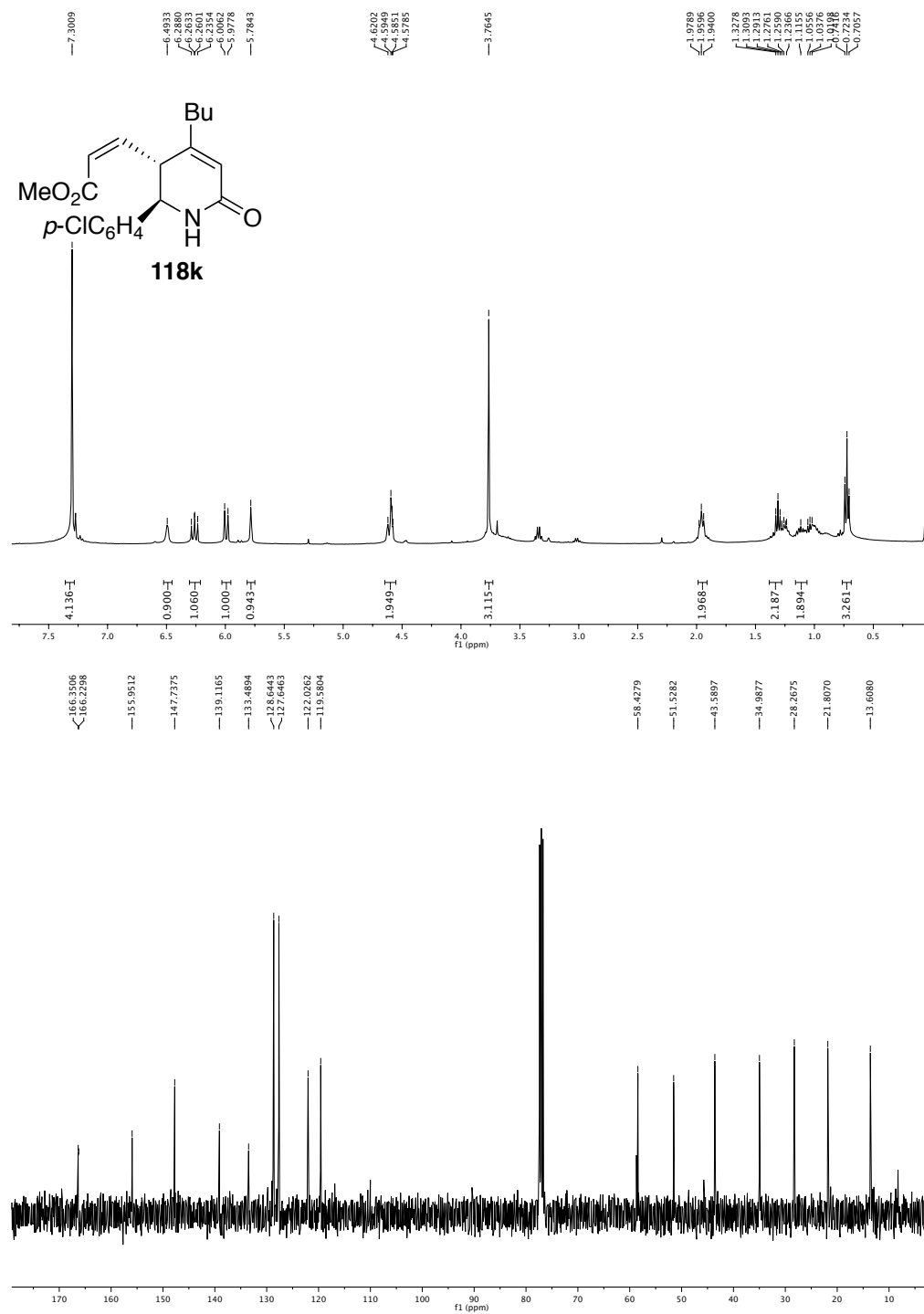


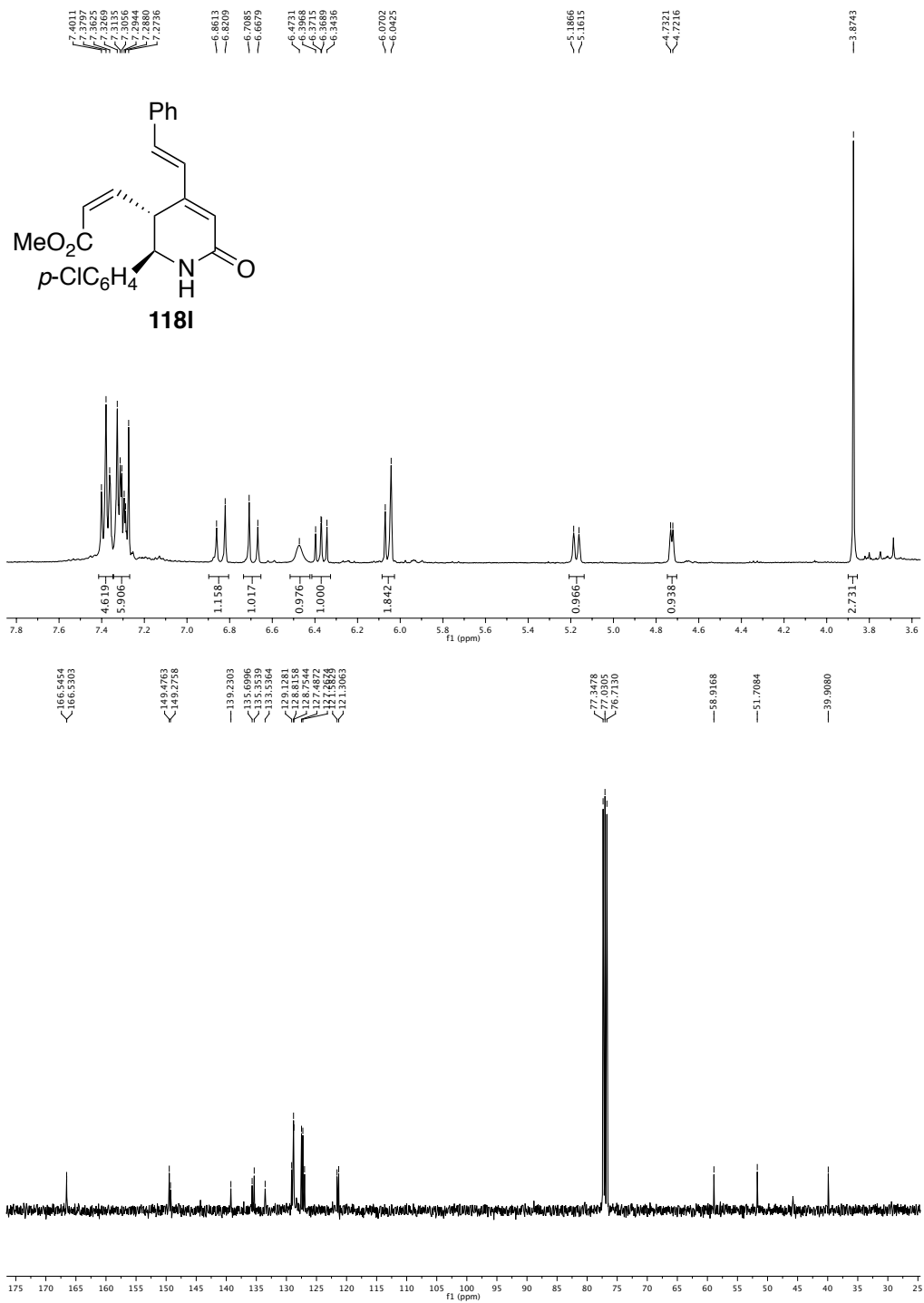
Apéndice I.



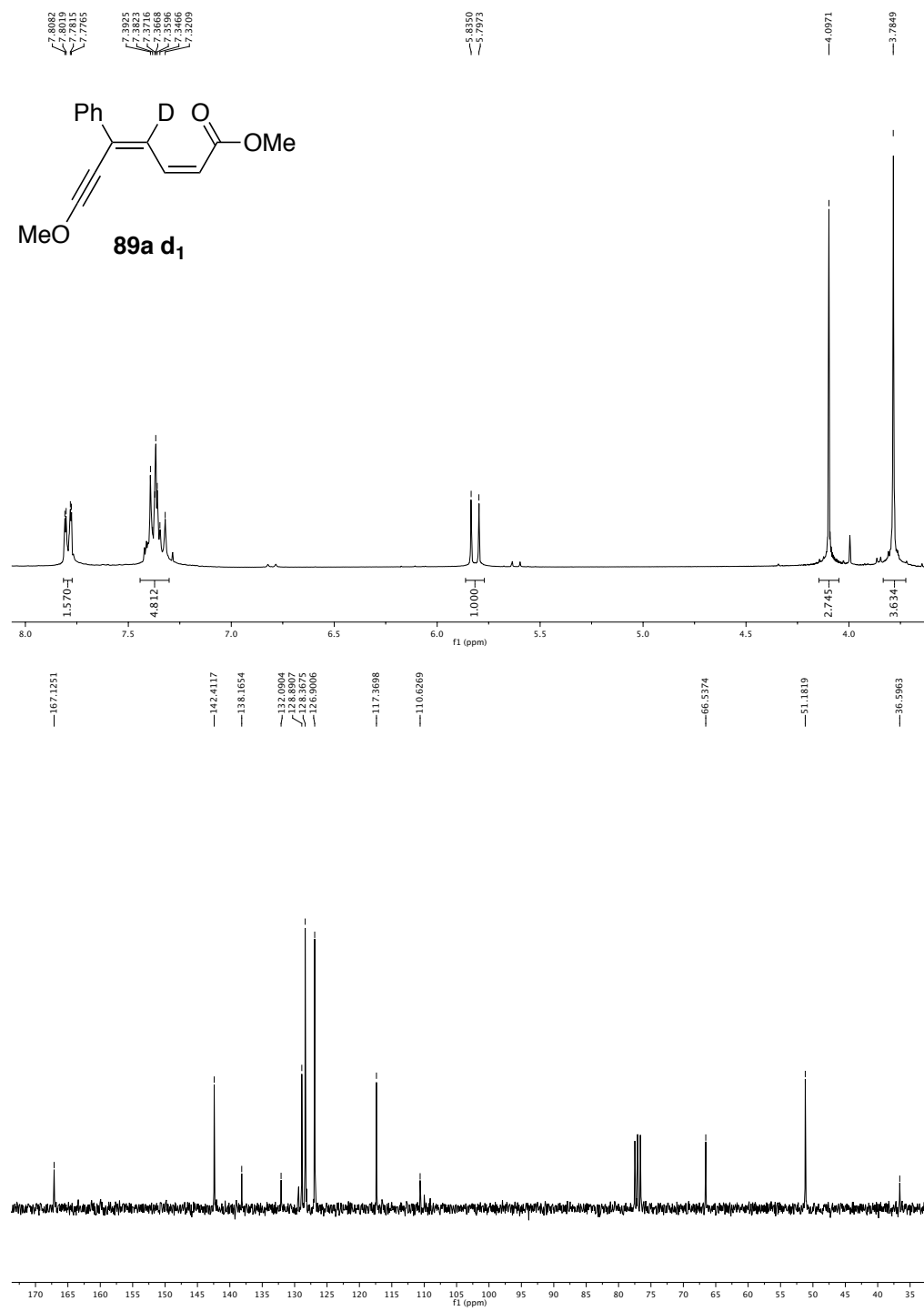


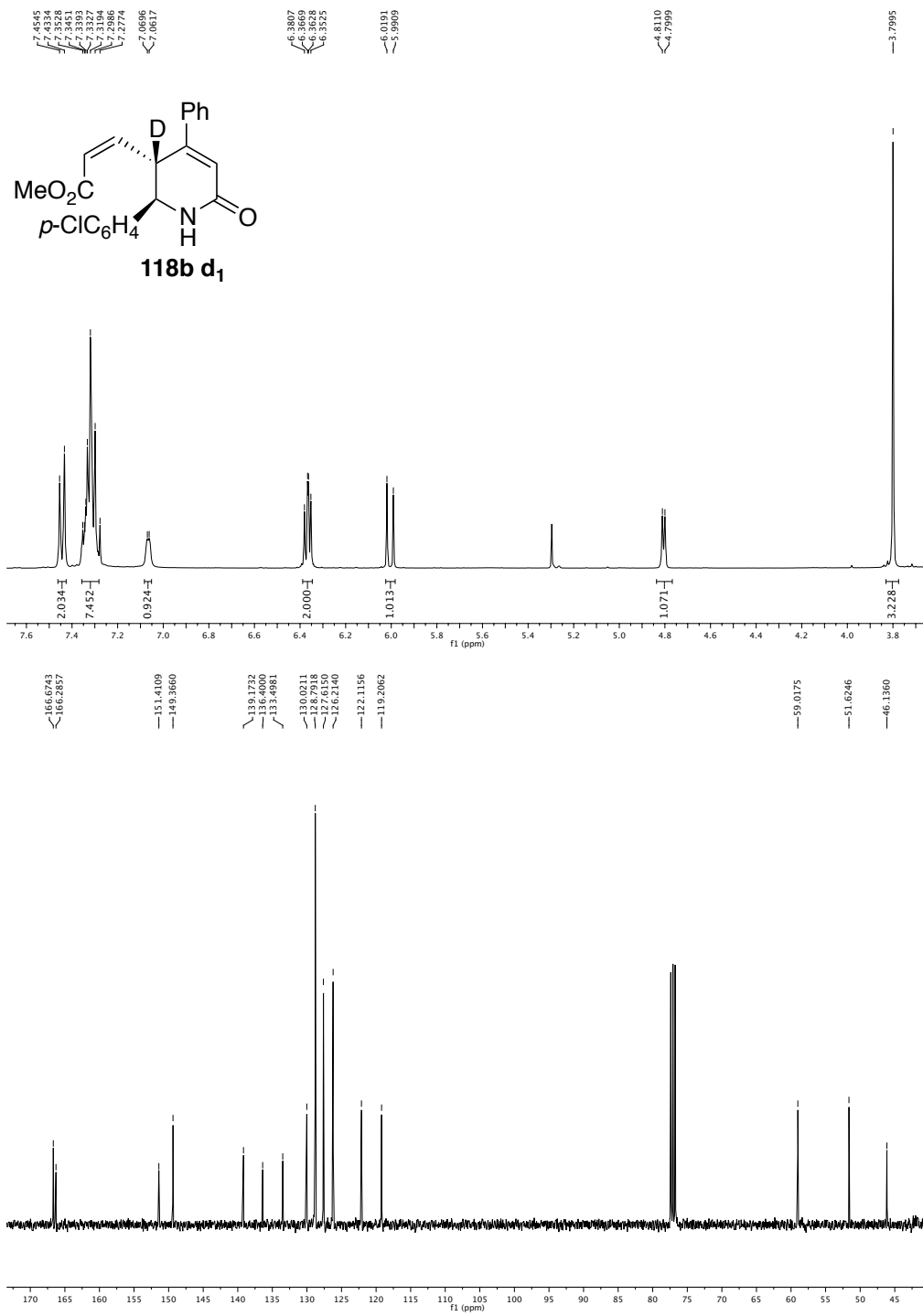
Apêndice I.



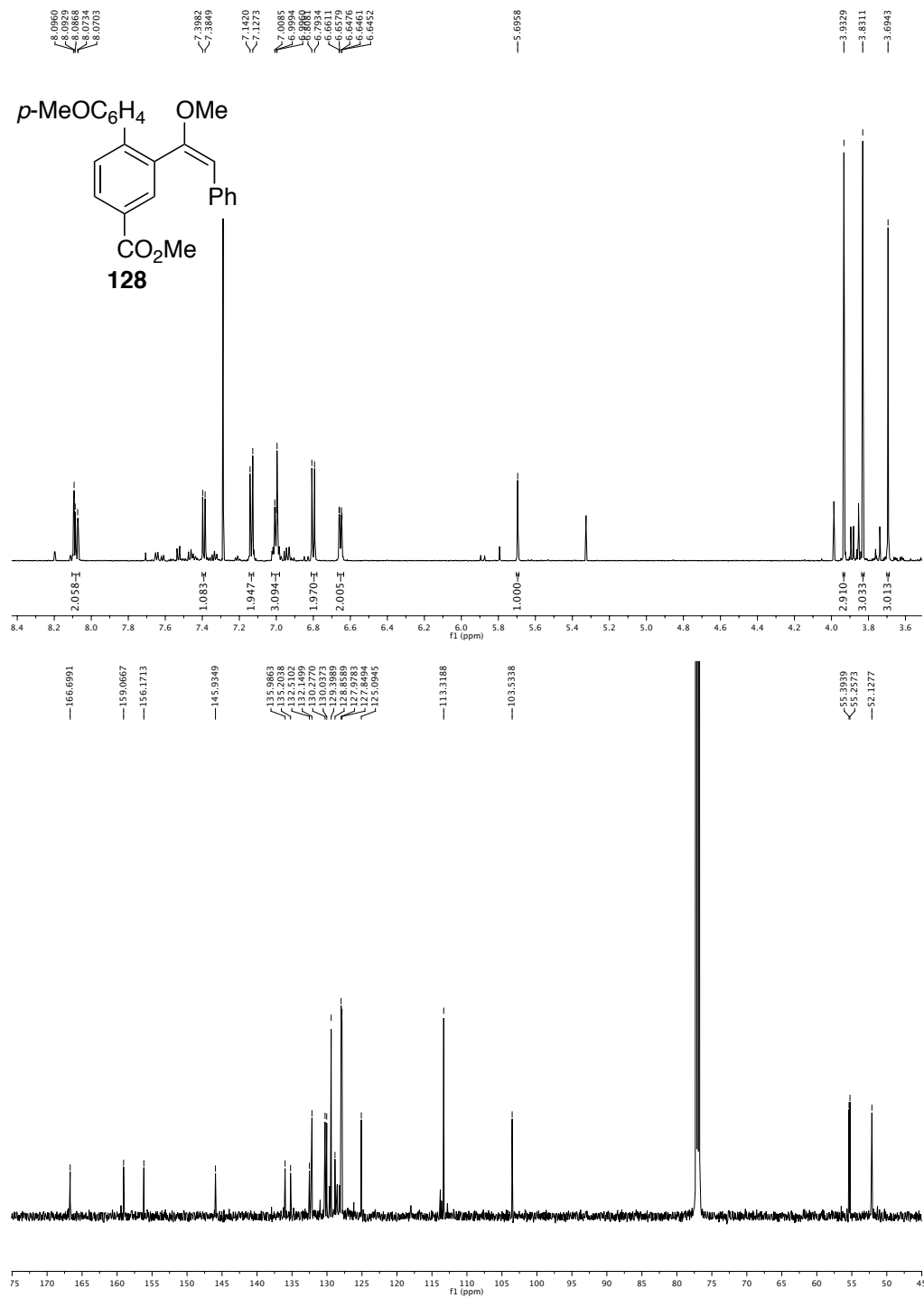


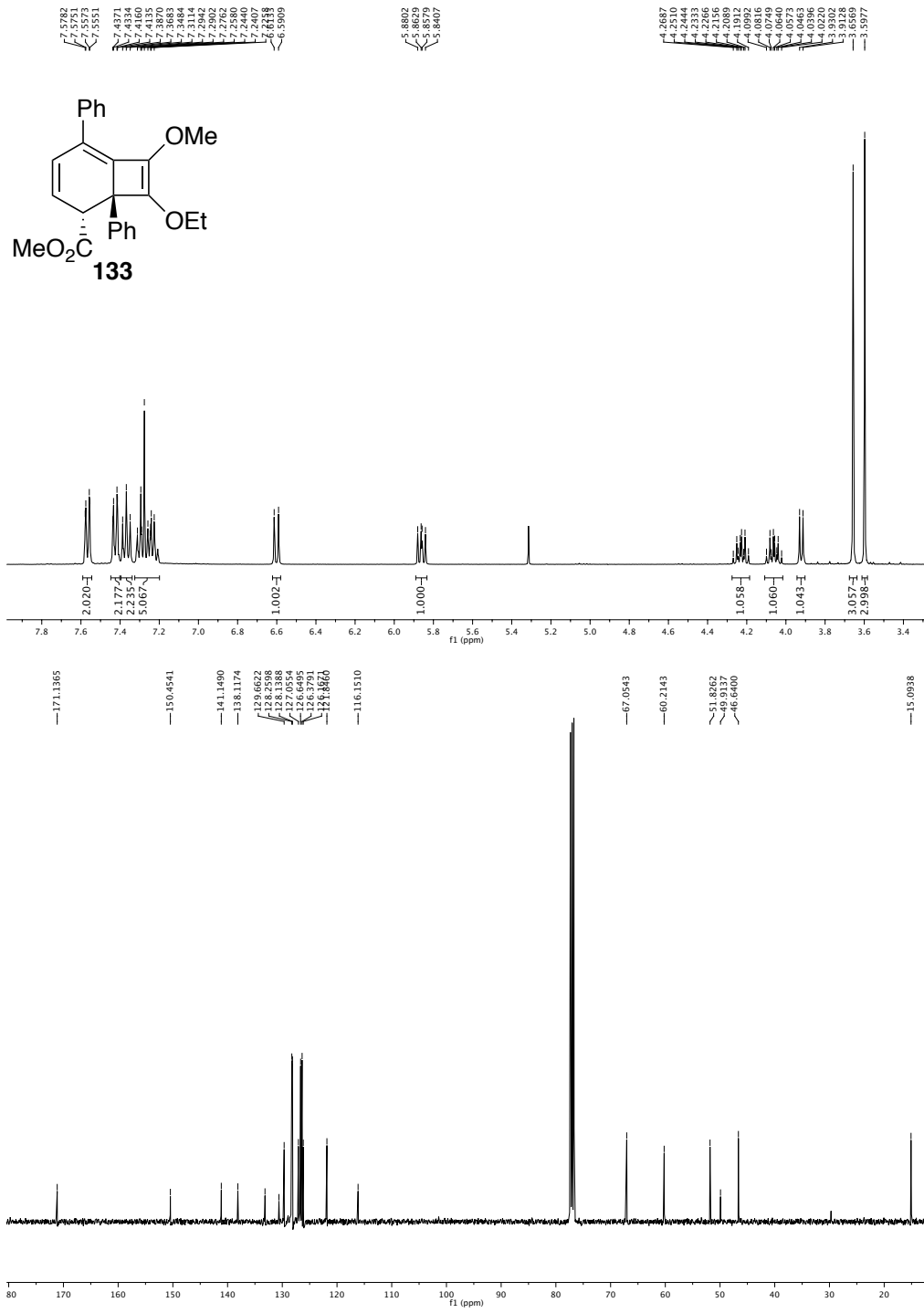
Apéndice I.



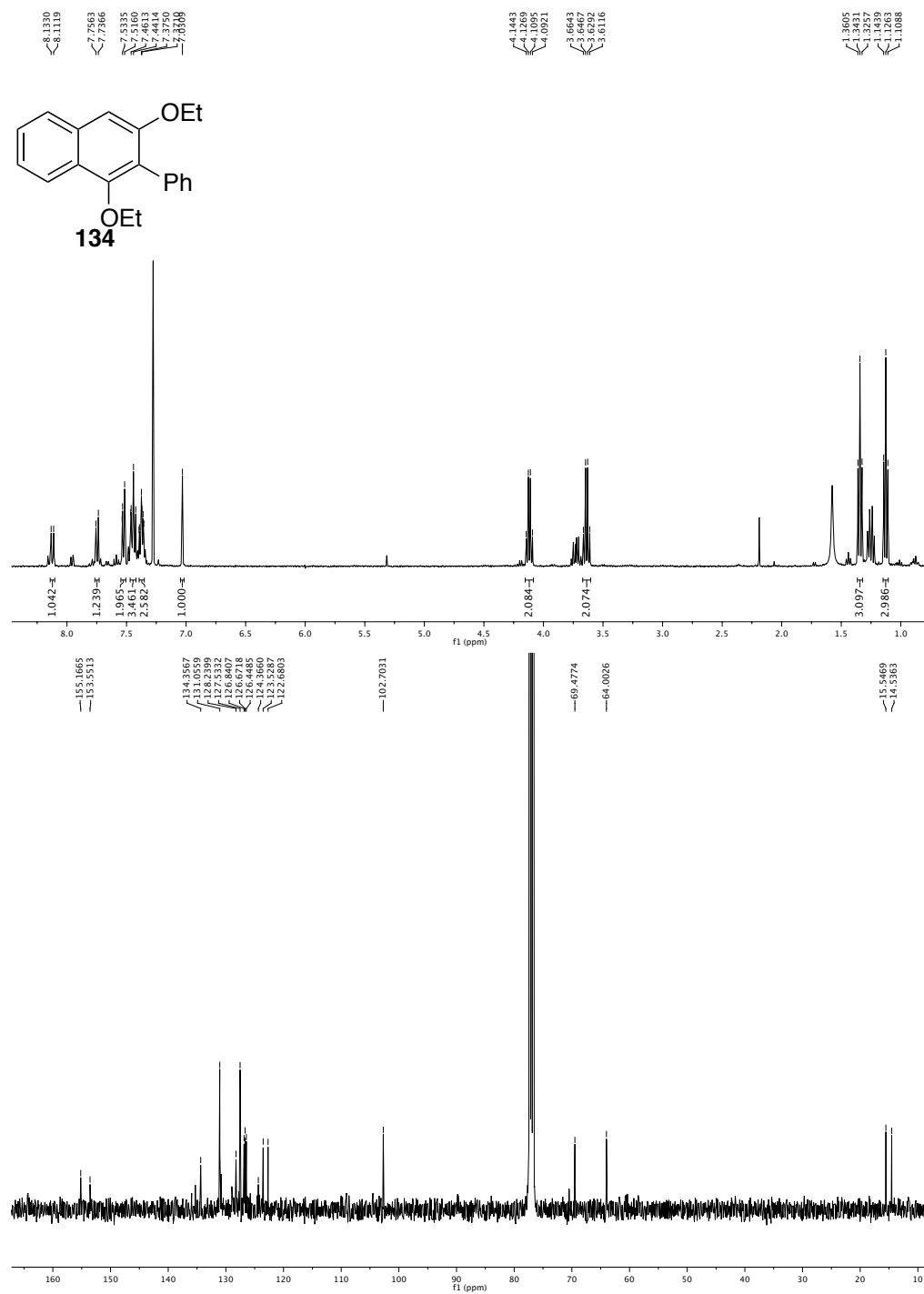


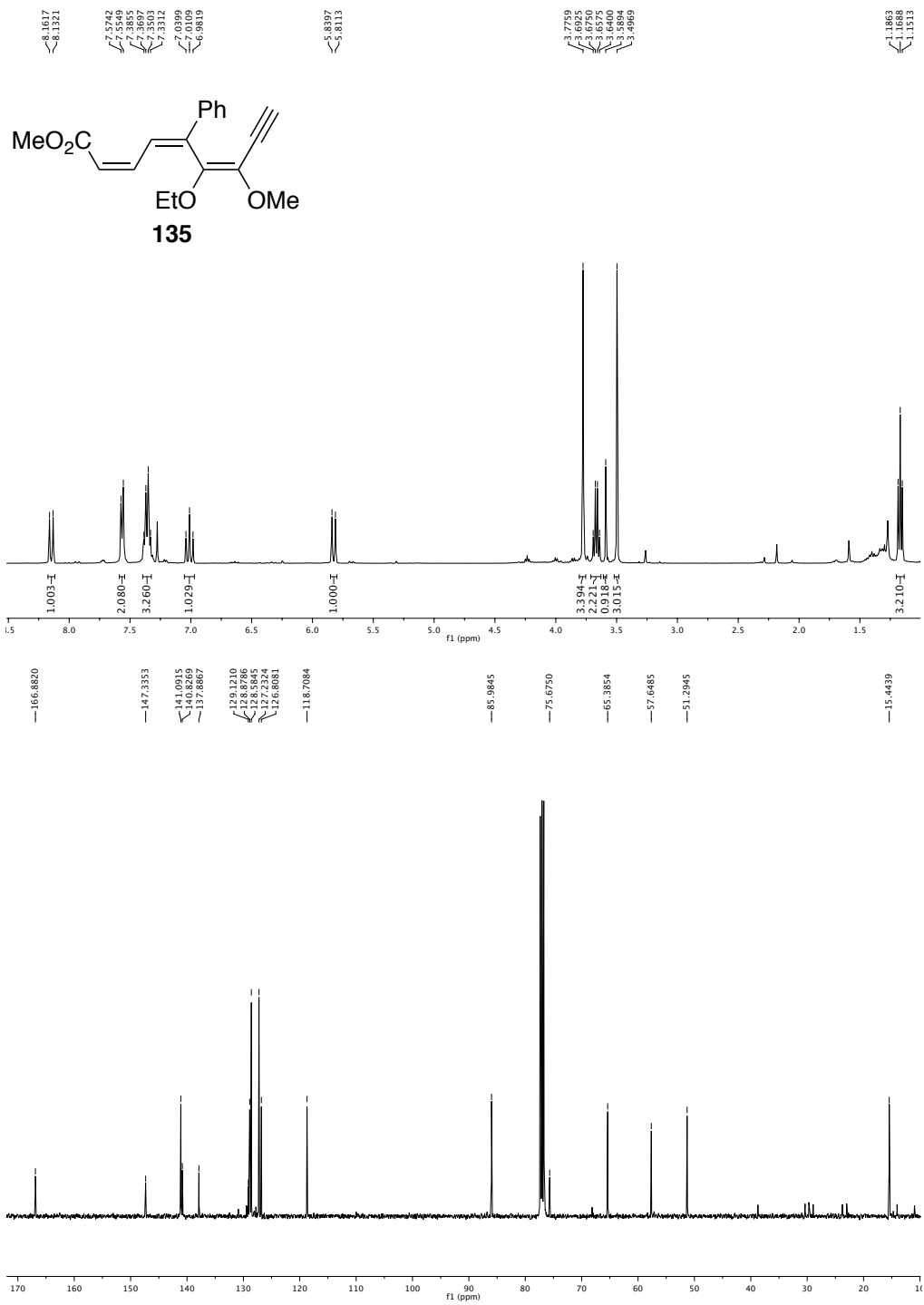
Apêndice I.



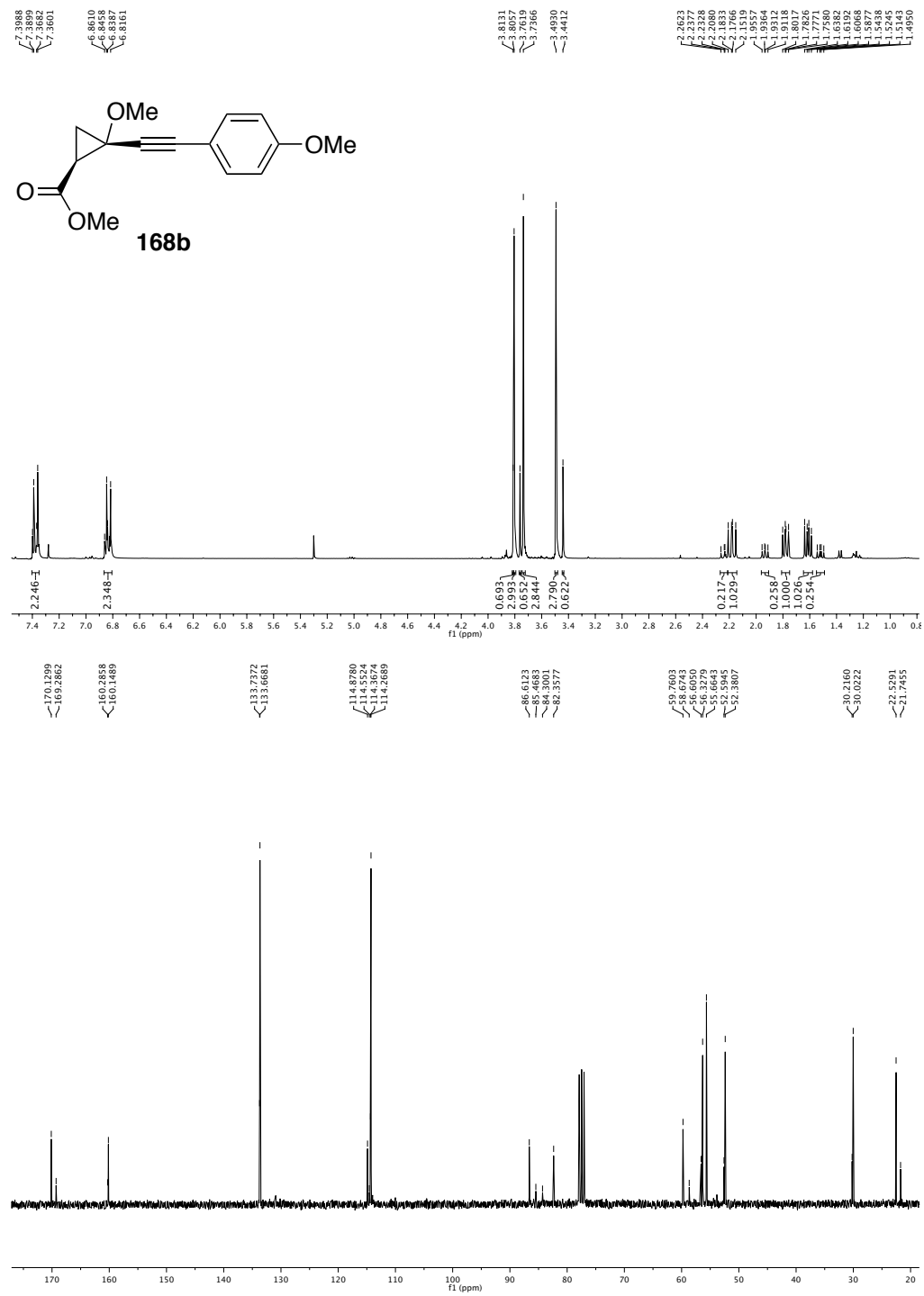


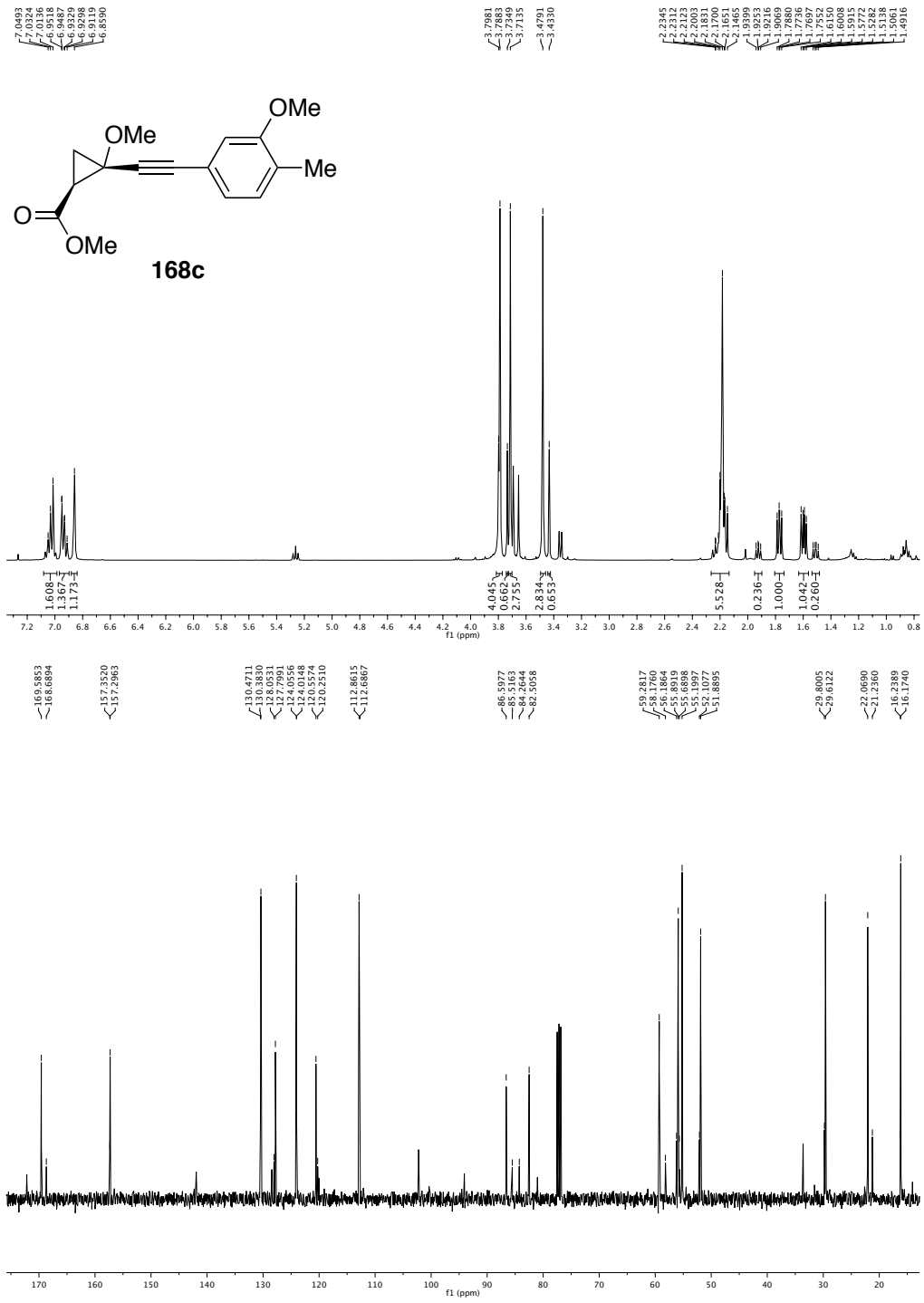
Apêndice I.



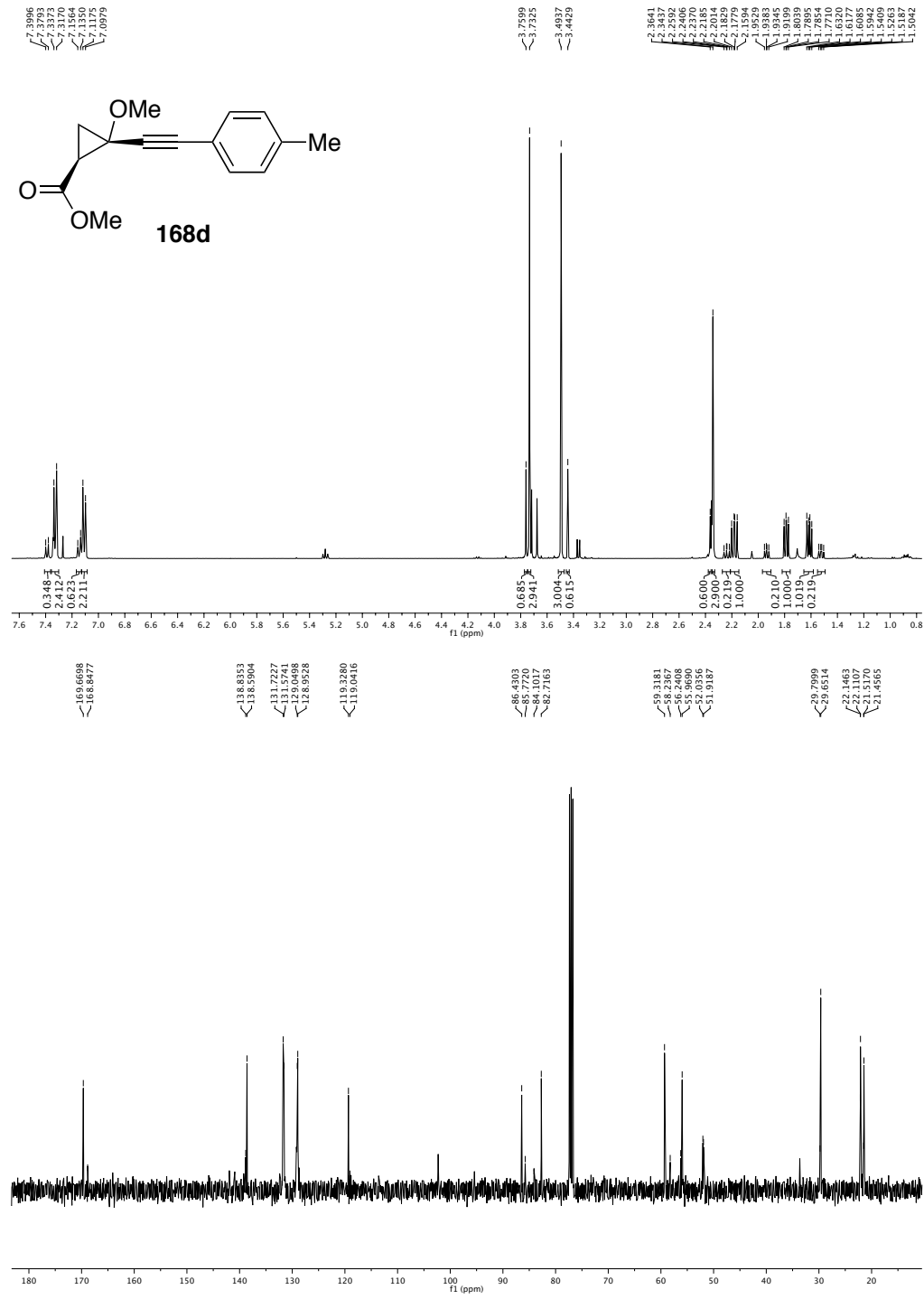


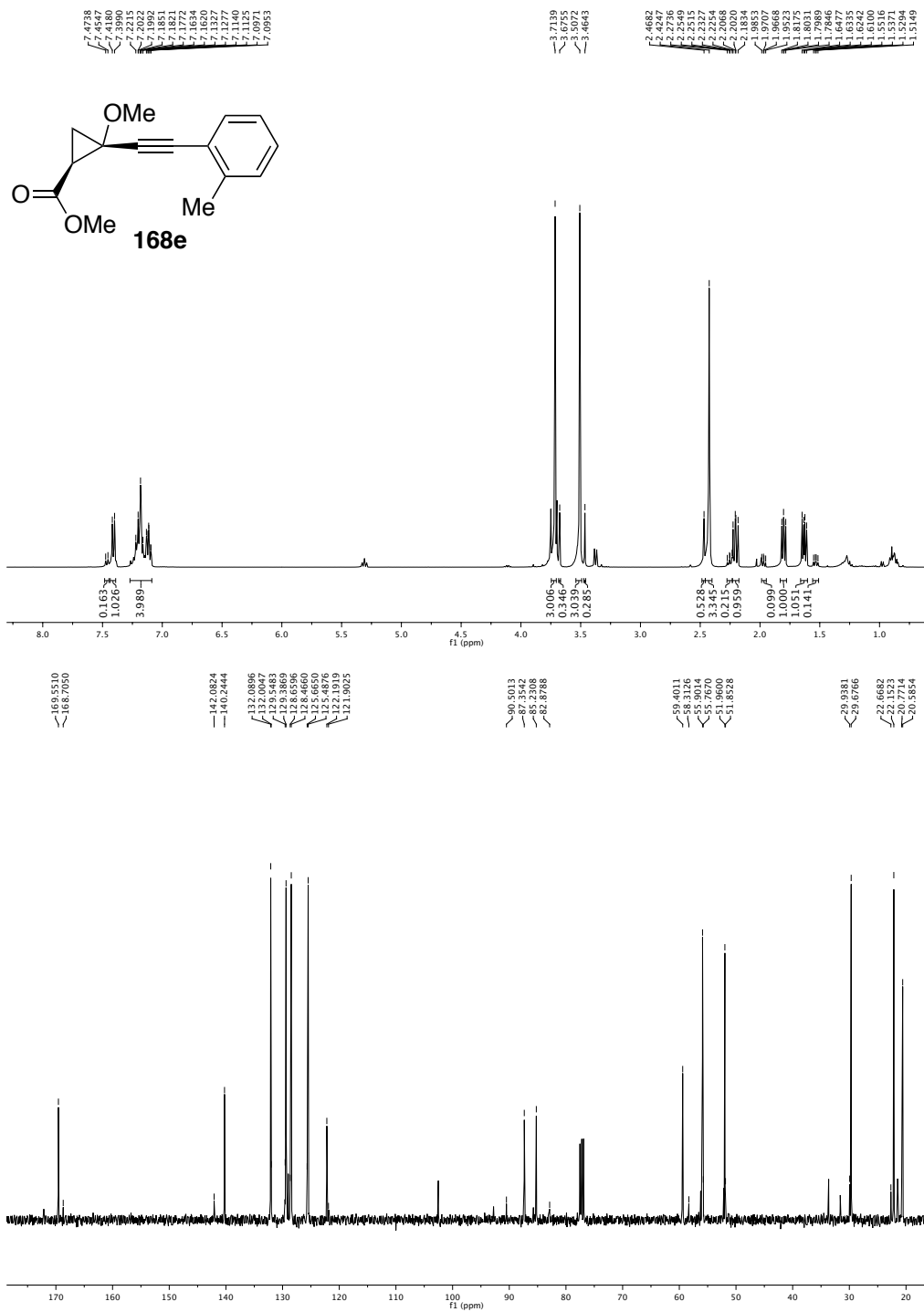
Apêndice I.



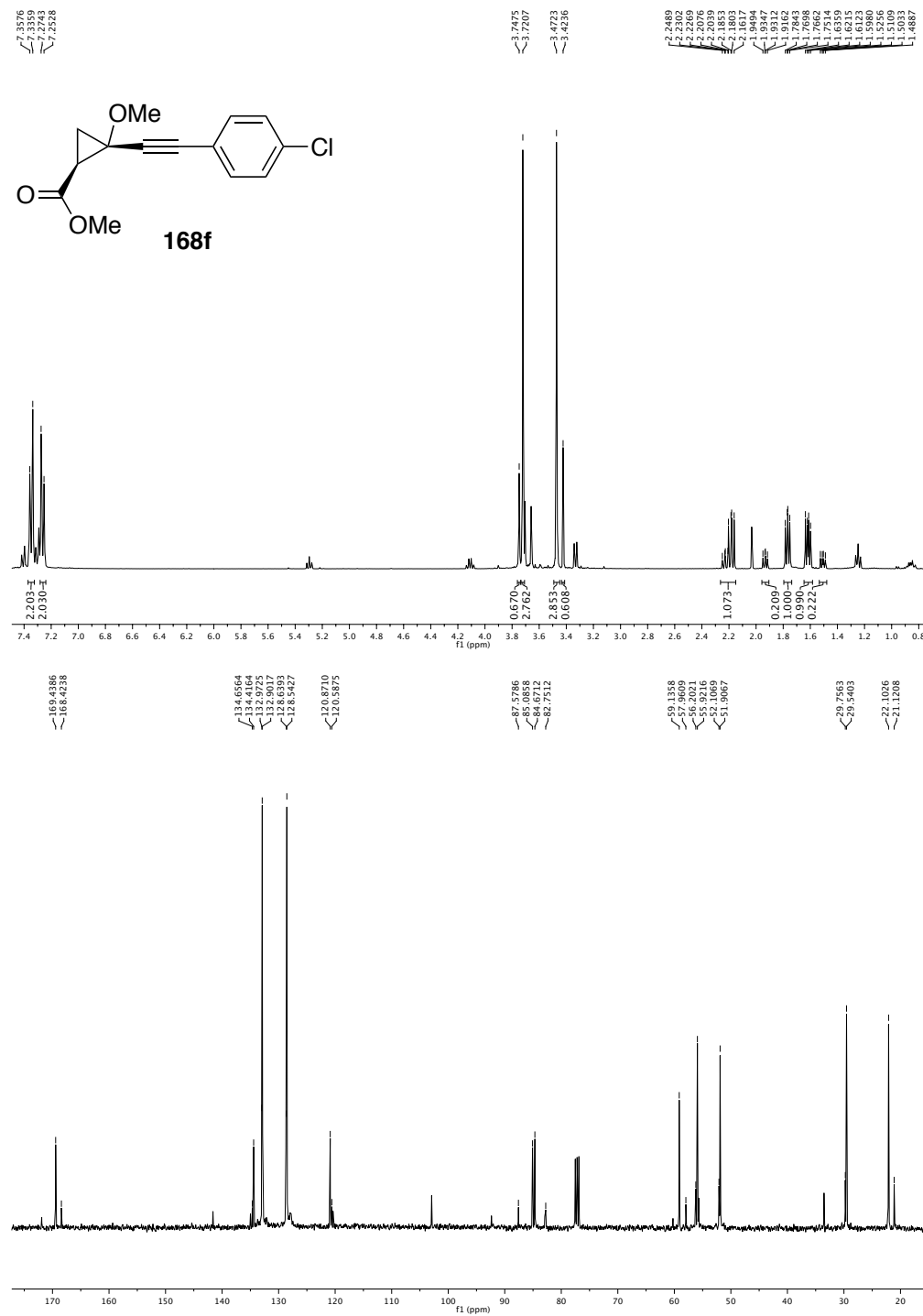


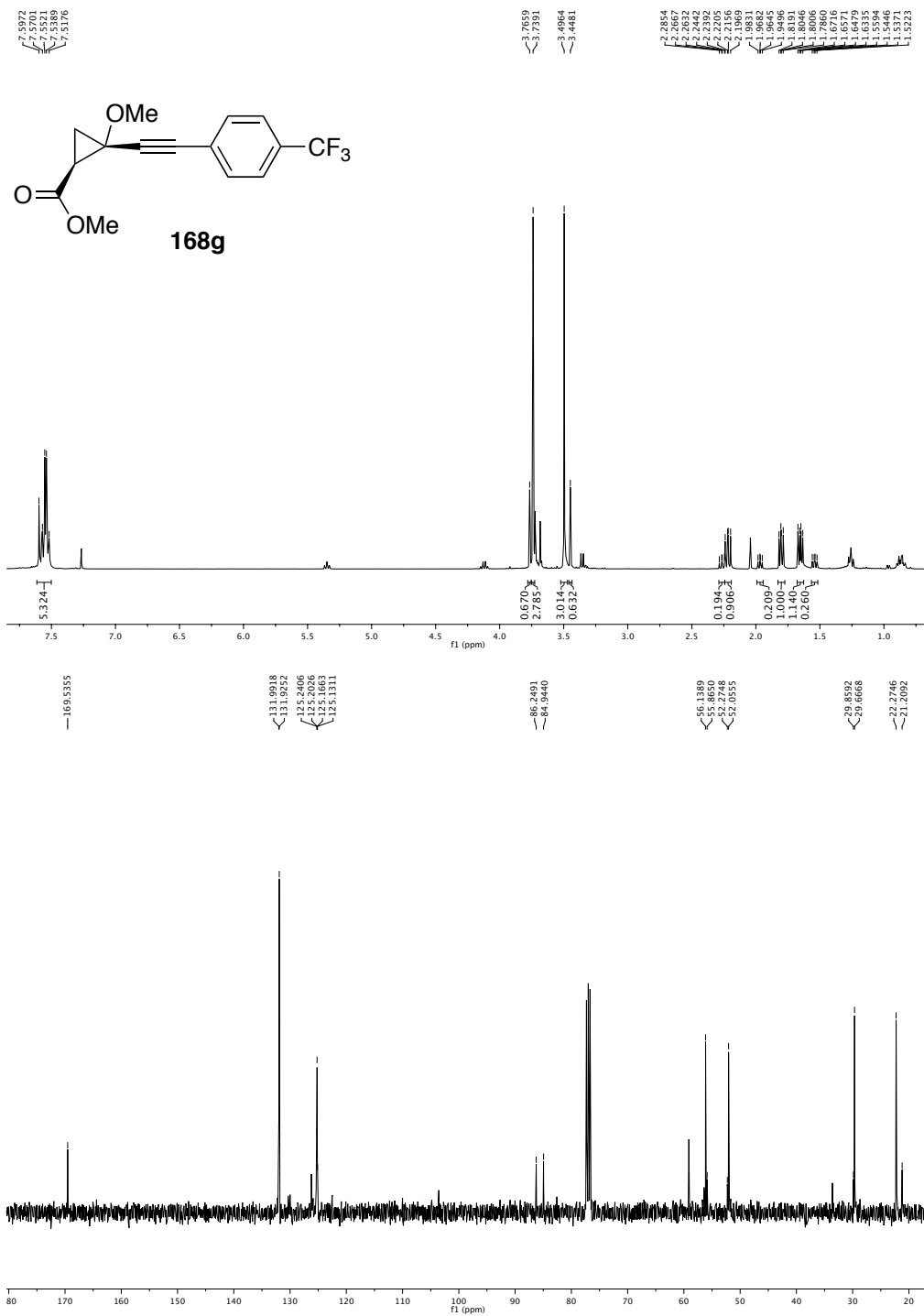
Apêndice I.



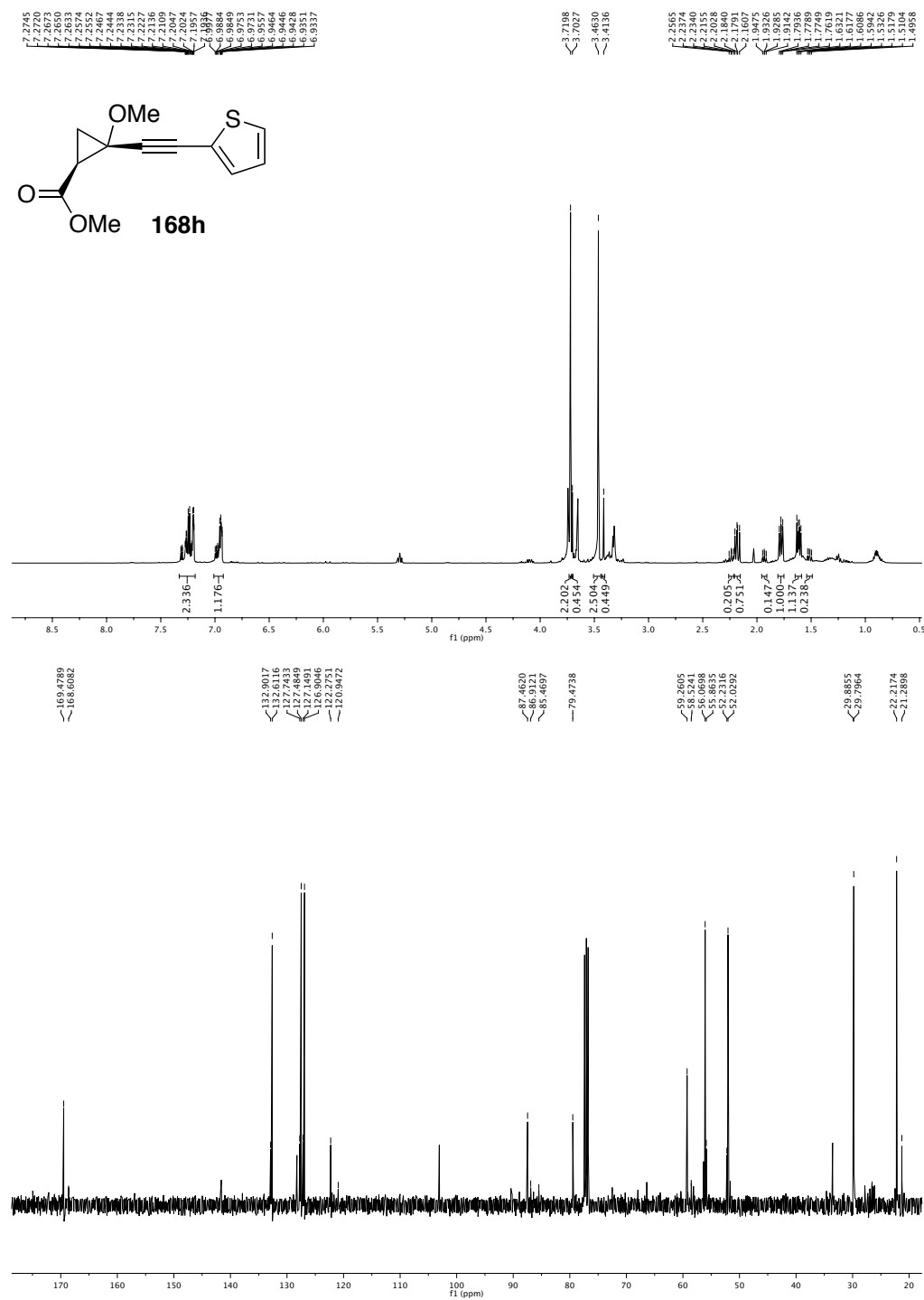


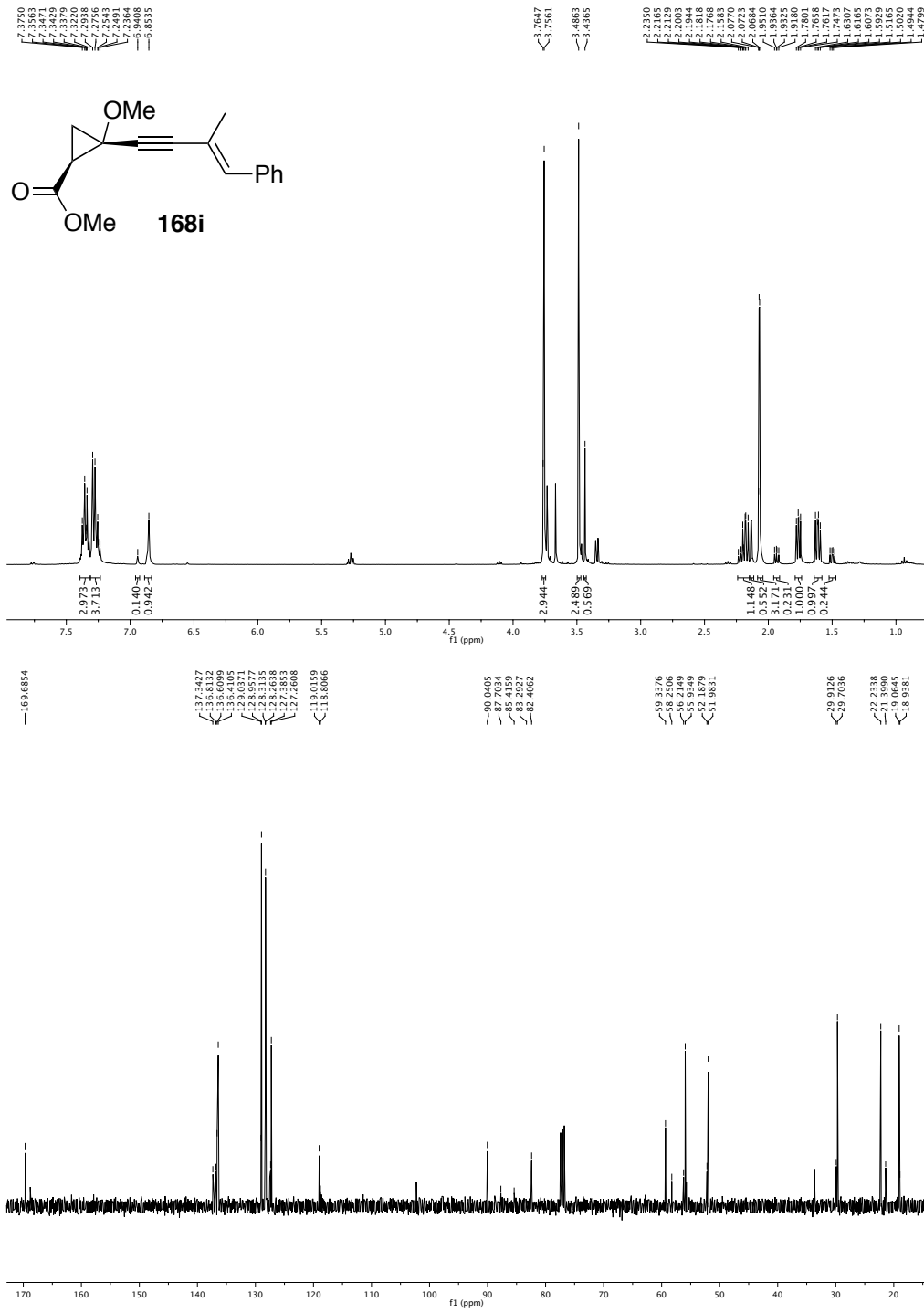
Apêndice I.



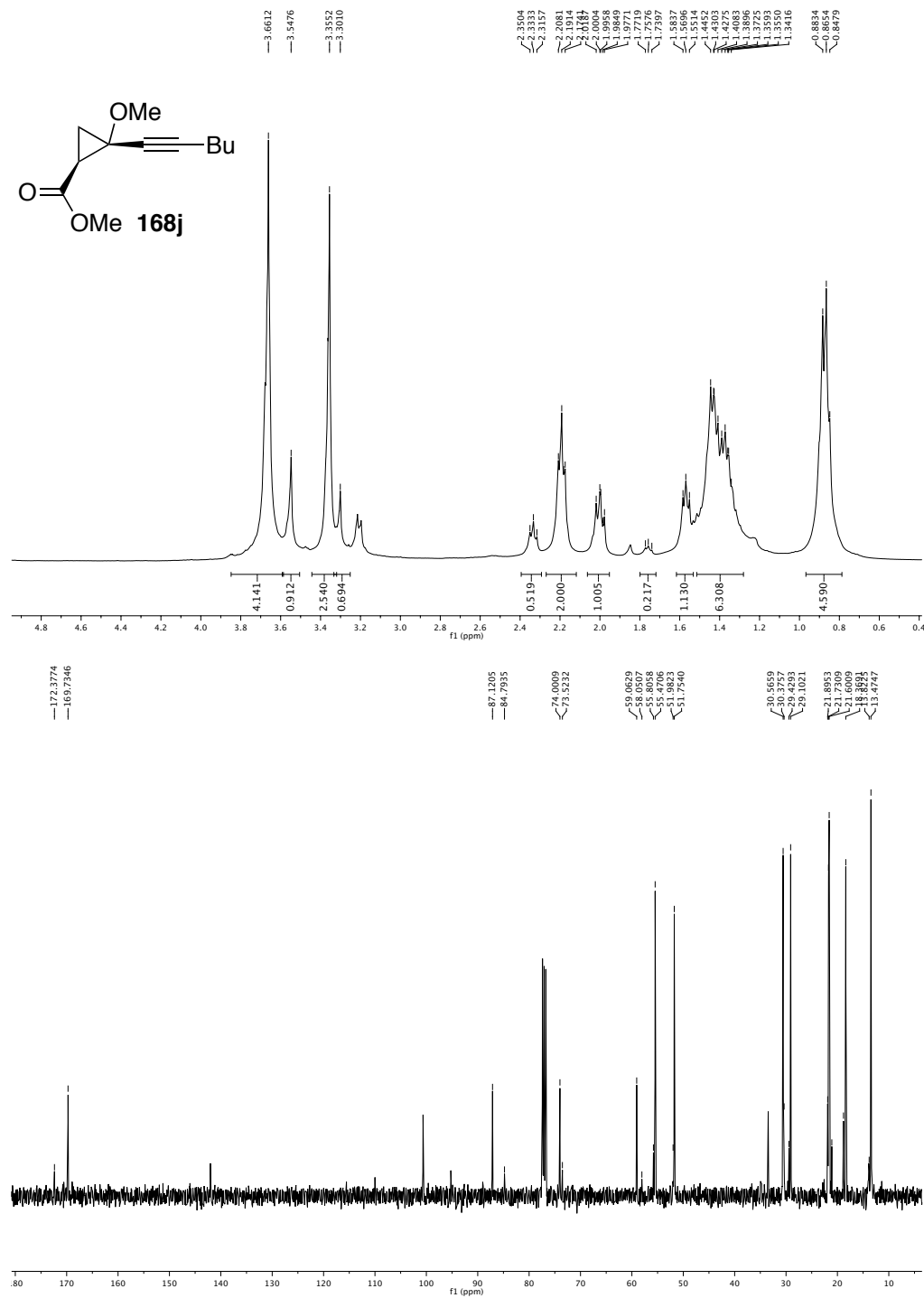


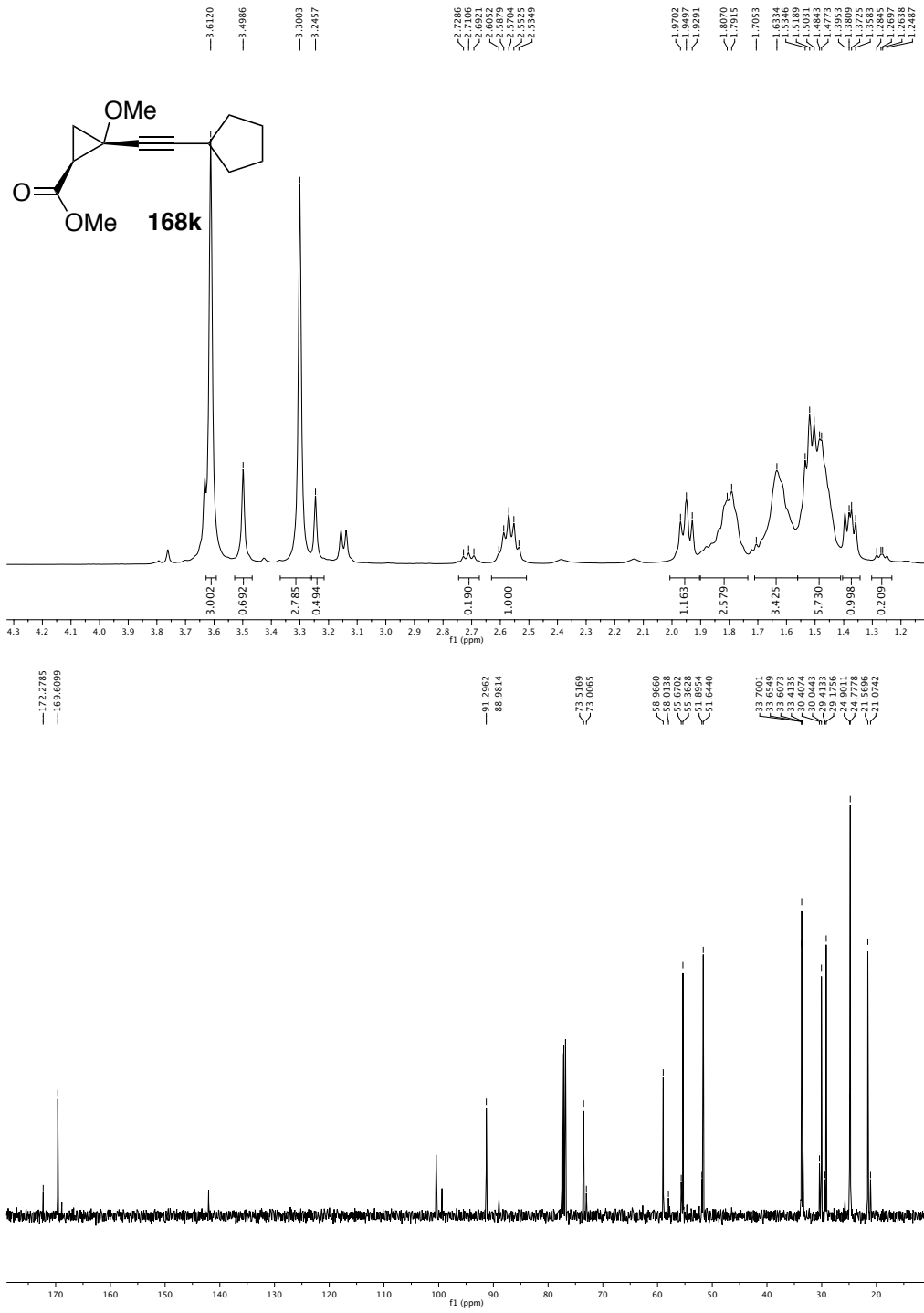
Apêndice I.



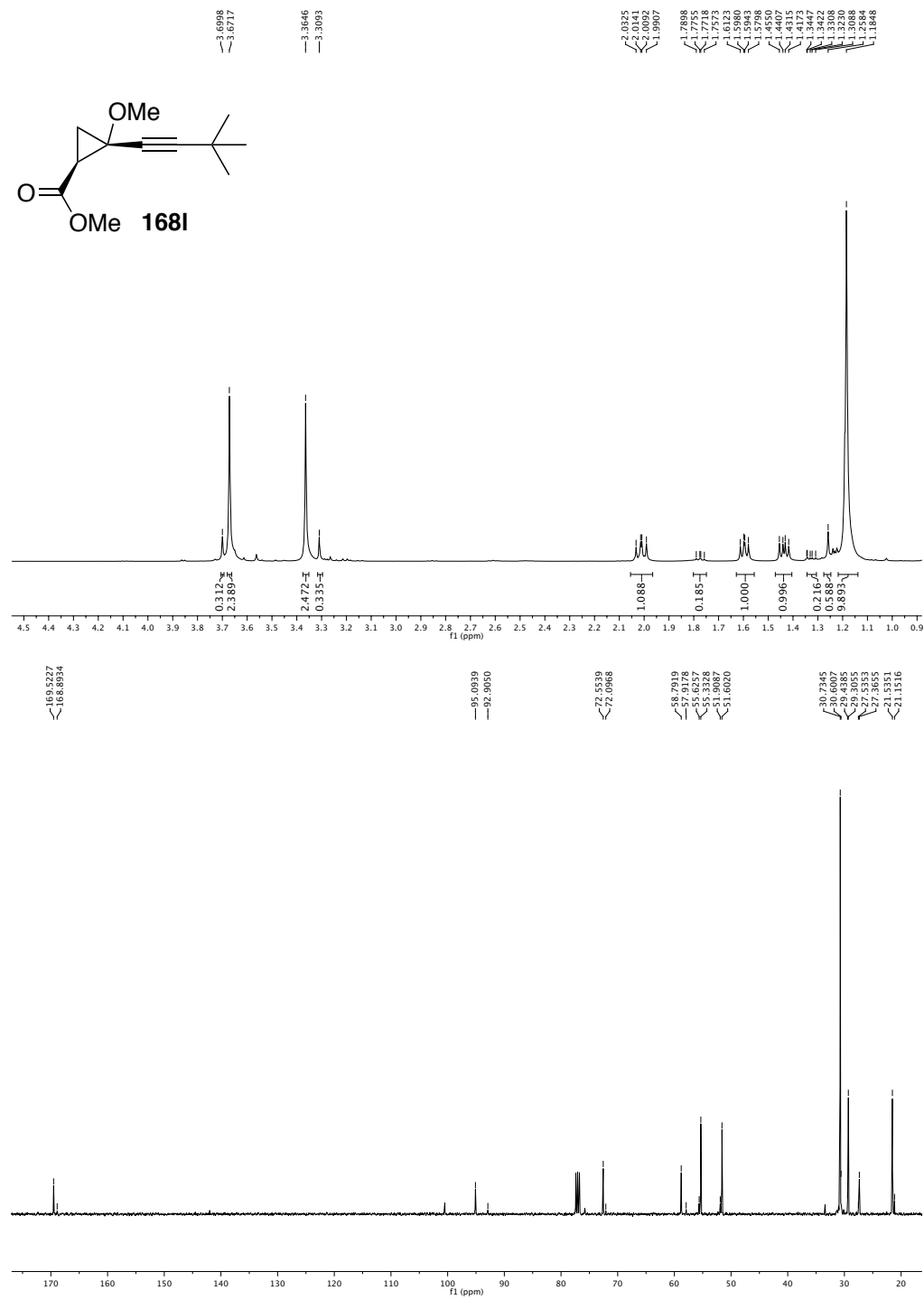


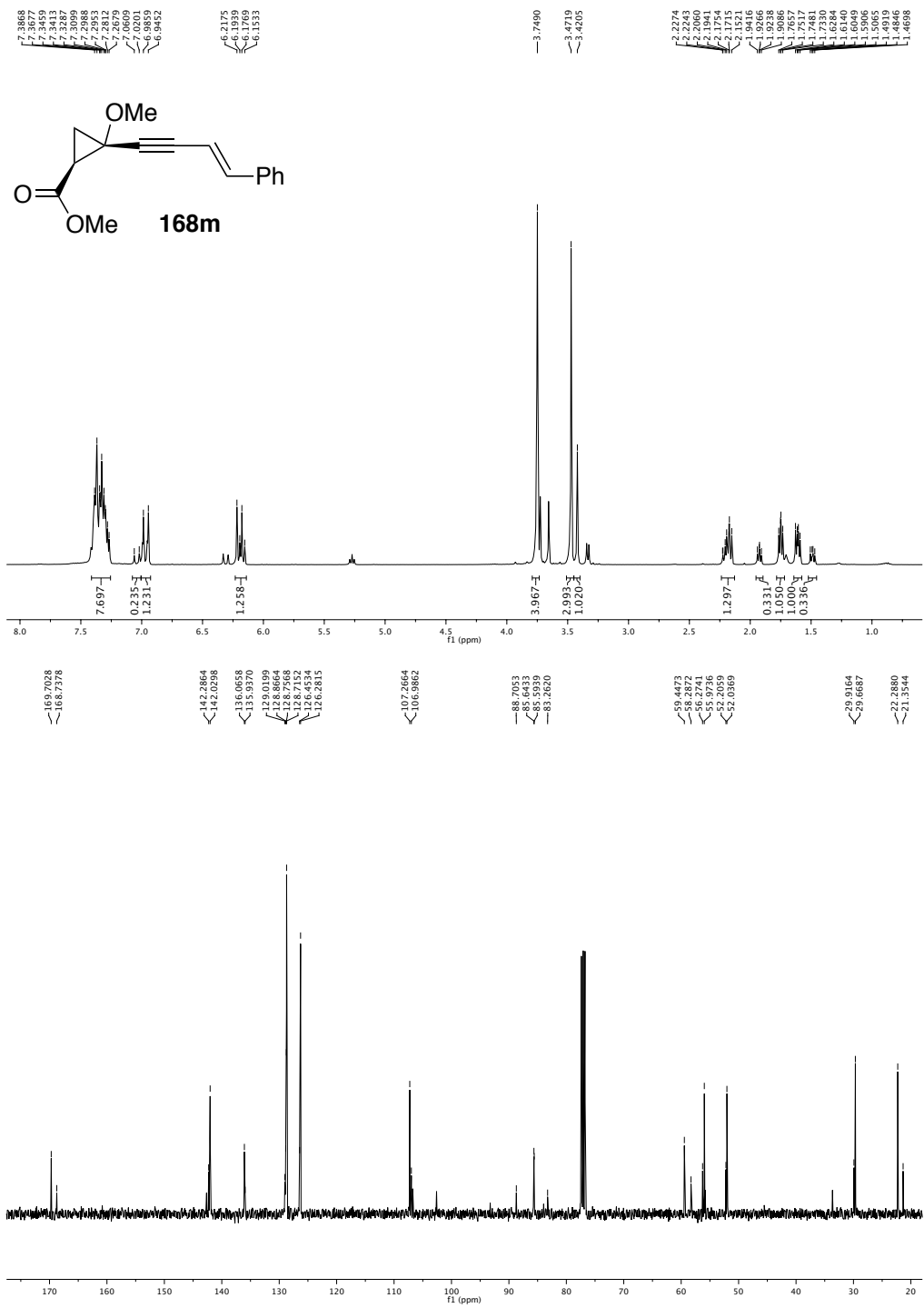
Apéndice I.



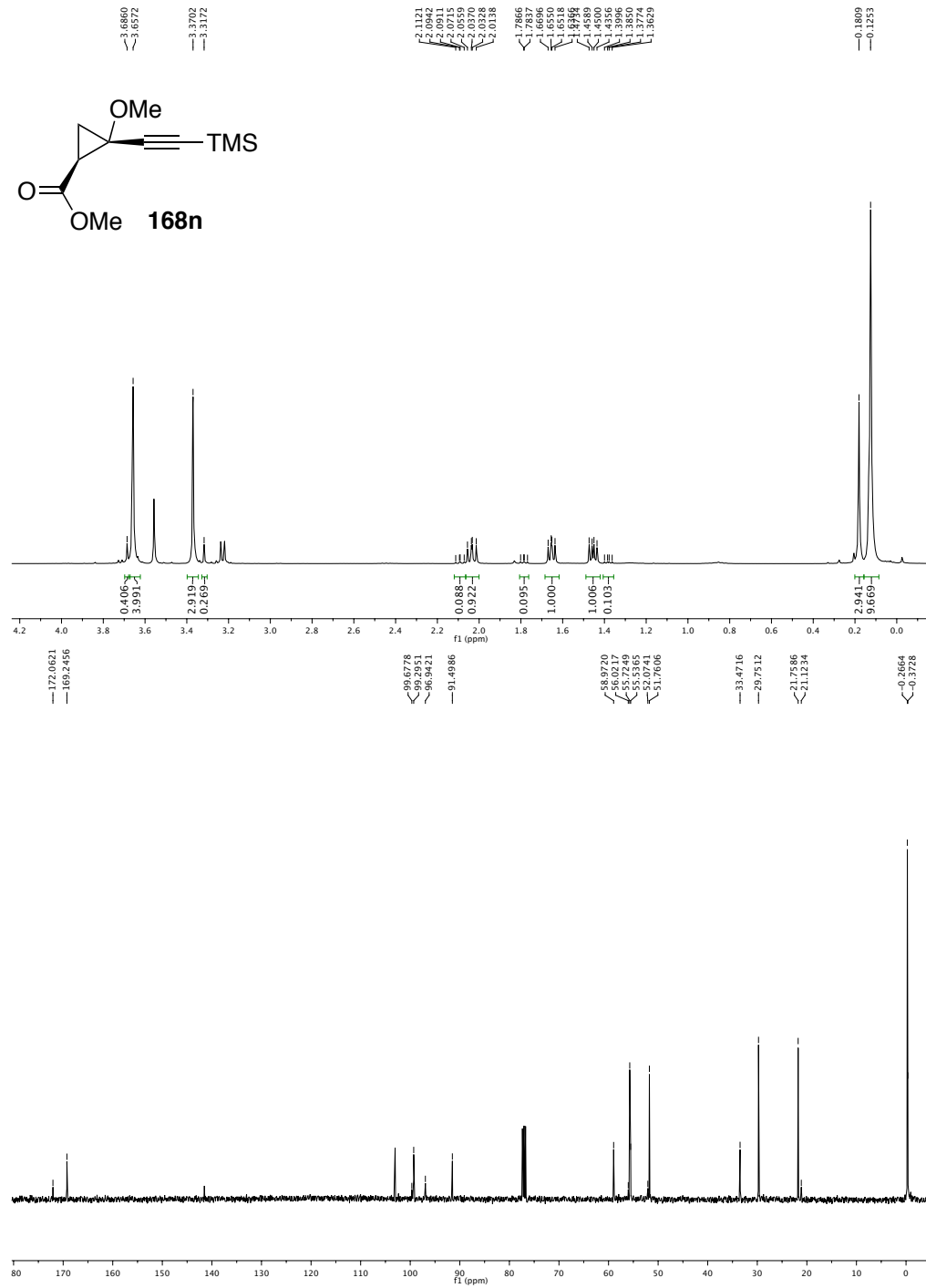


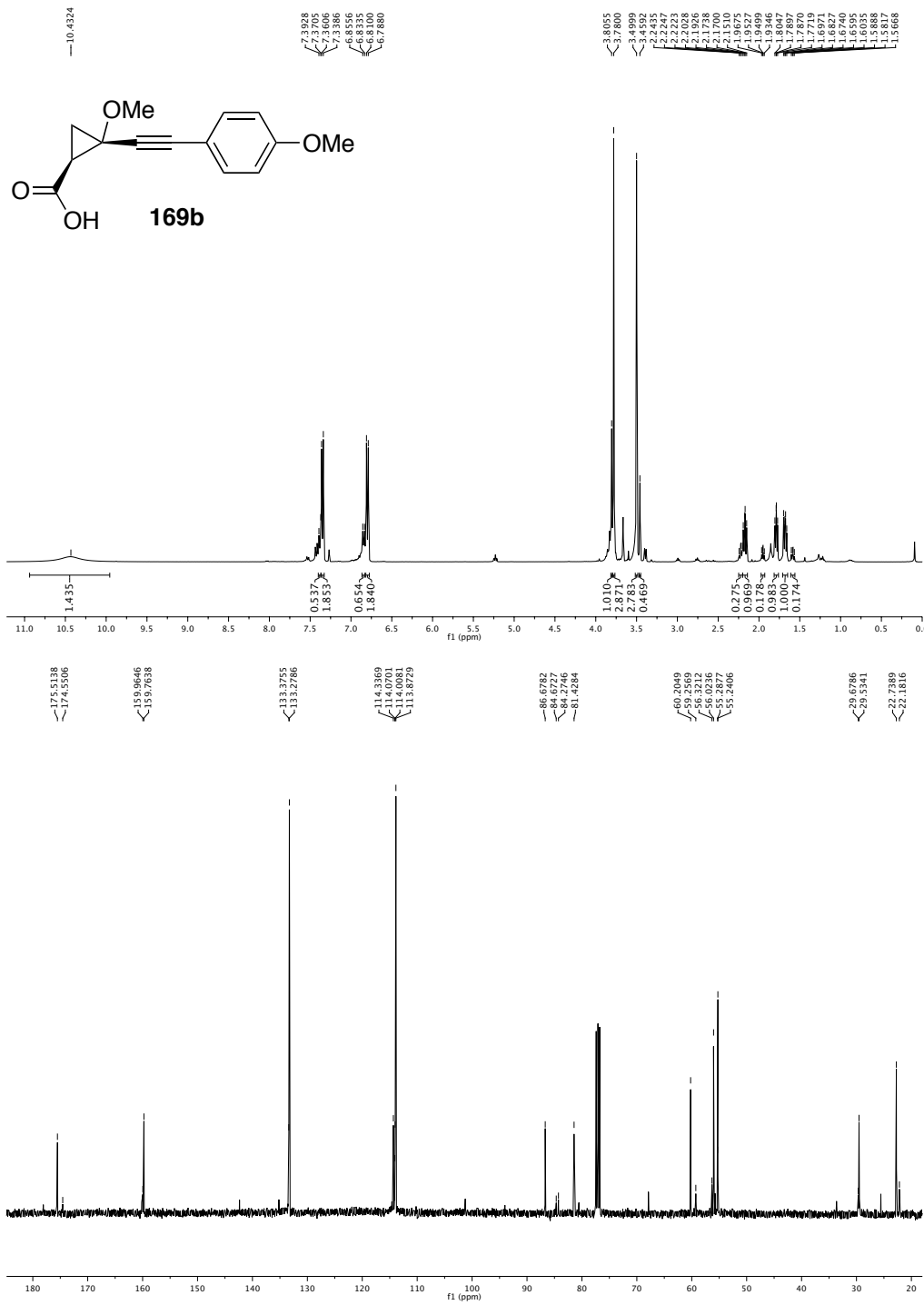
Apêndice I.



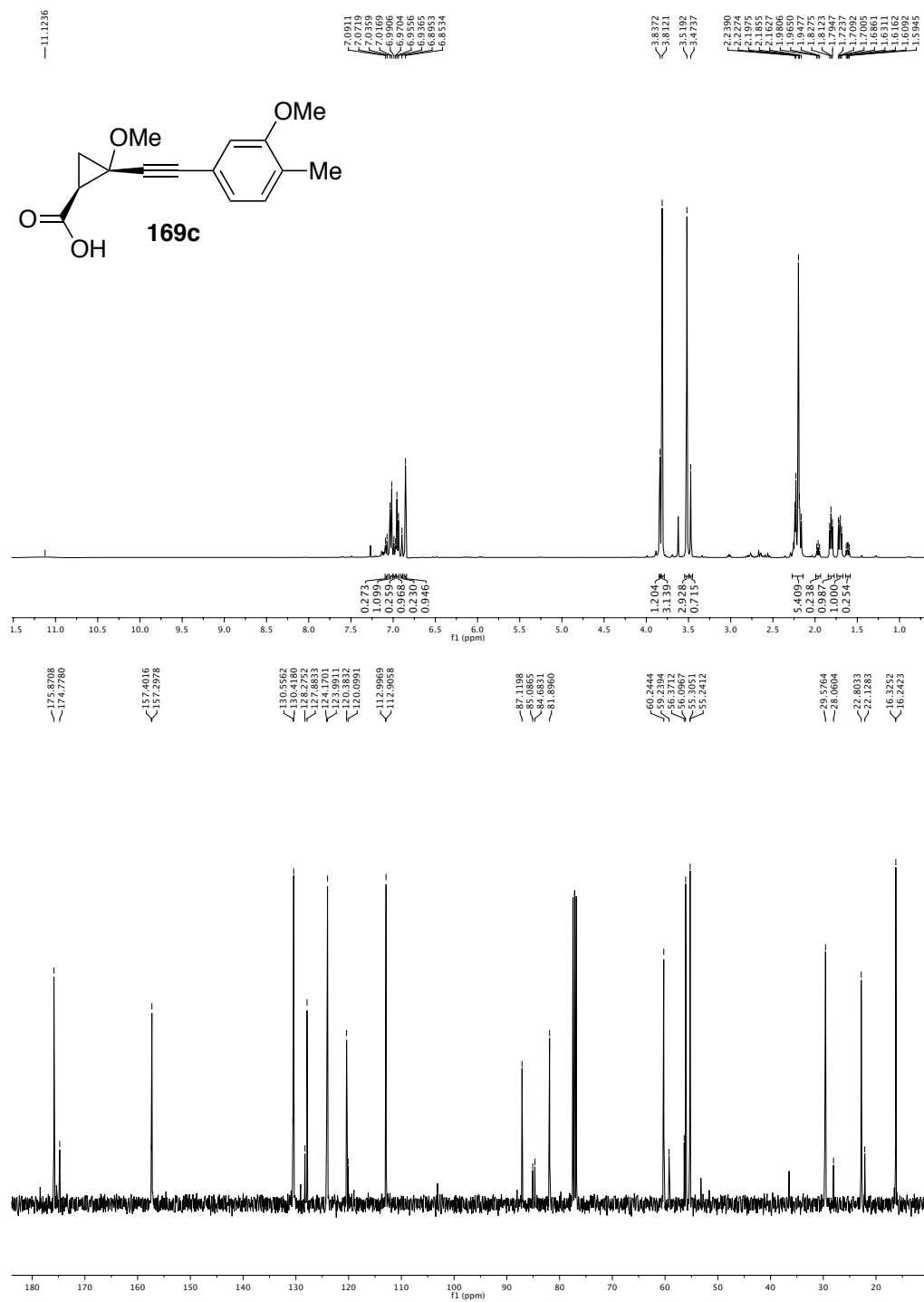


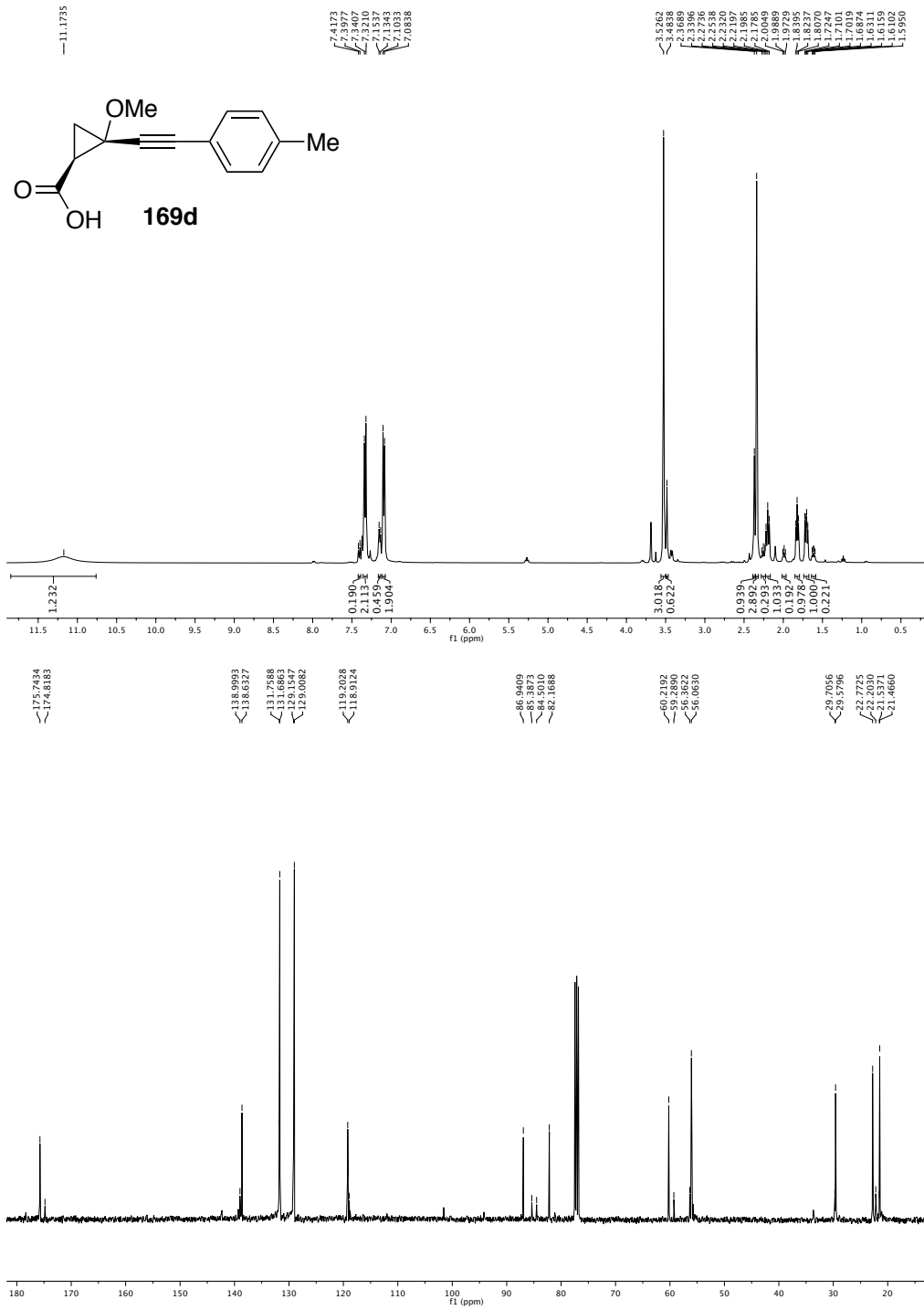
Apêndice I.



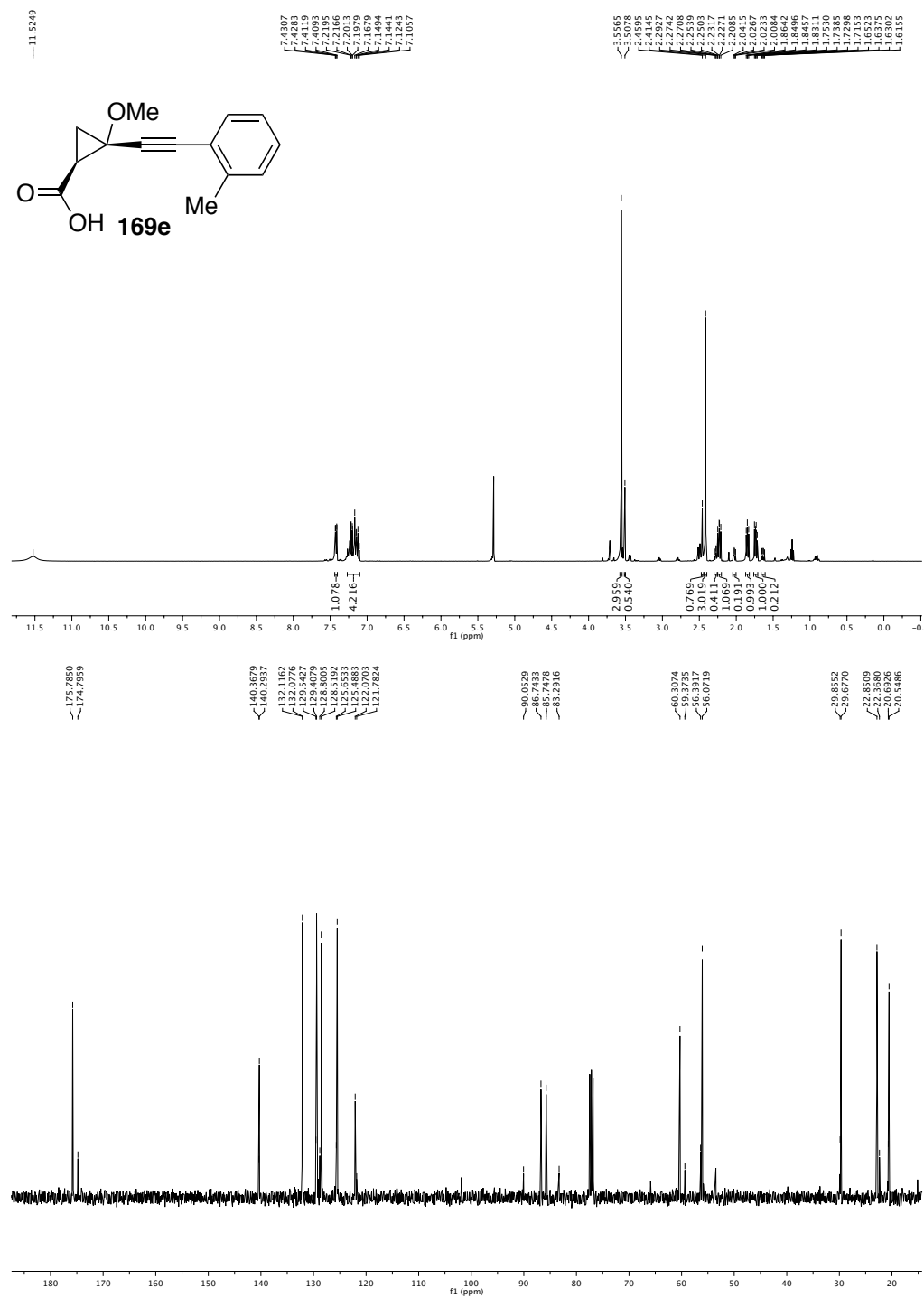


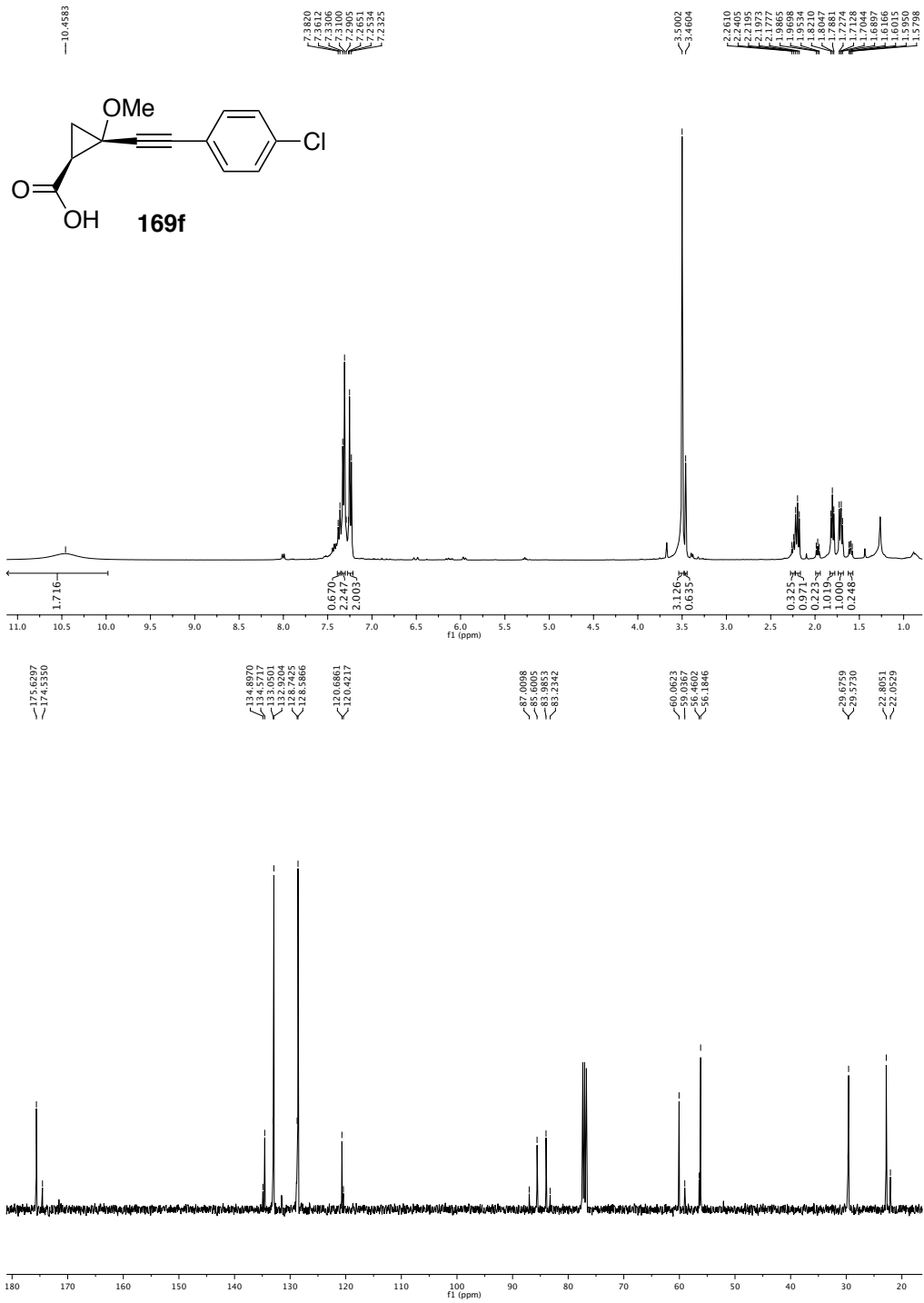
Apêndice I.



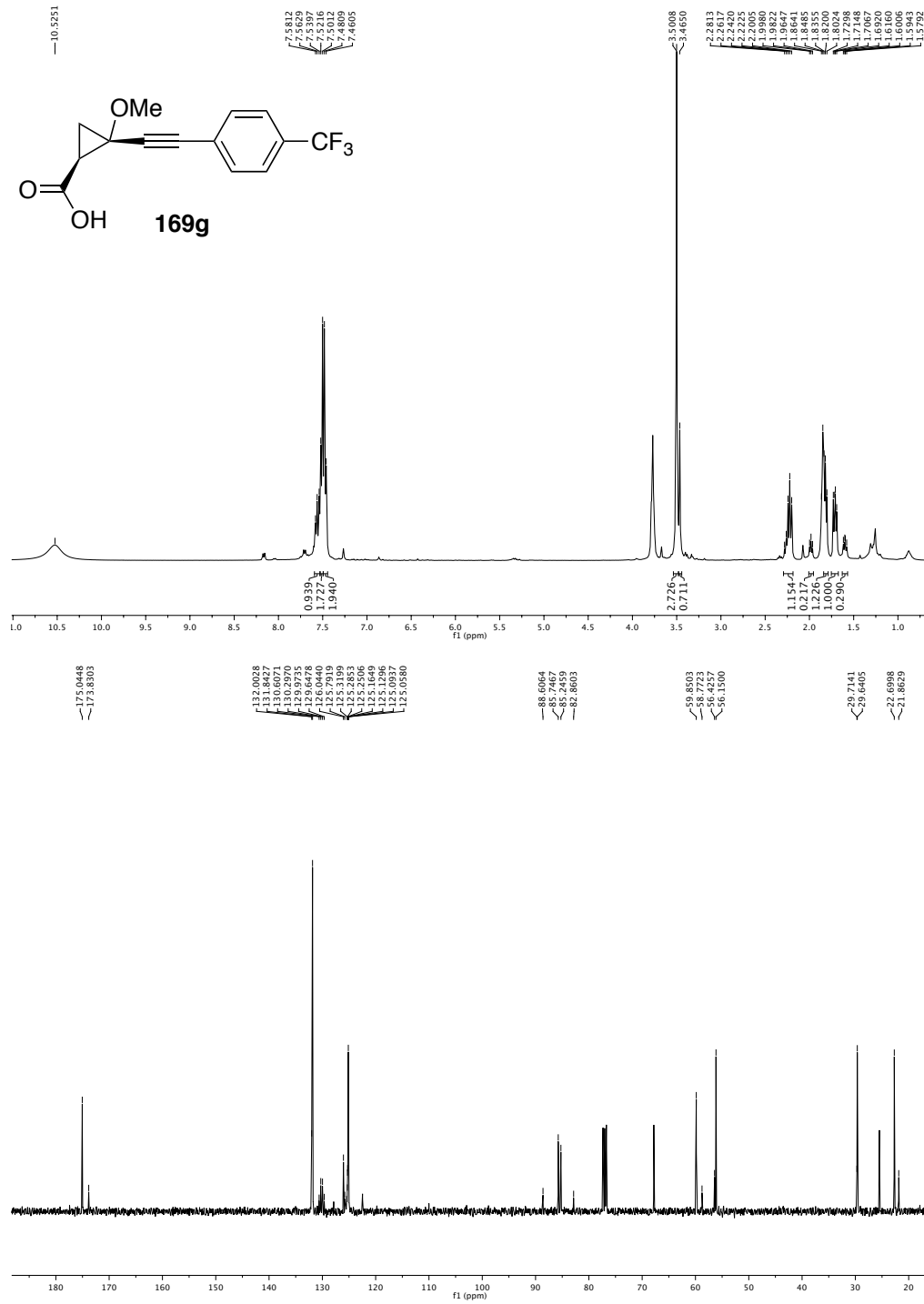


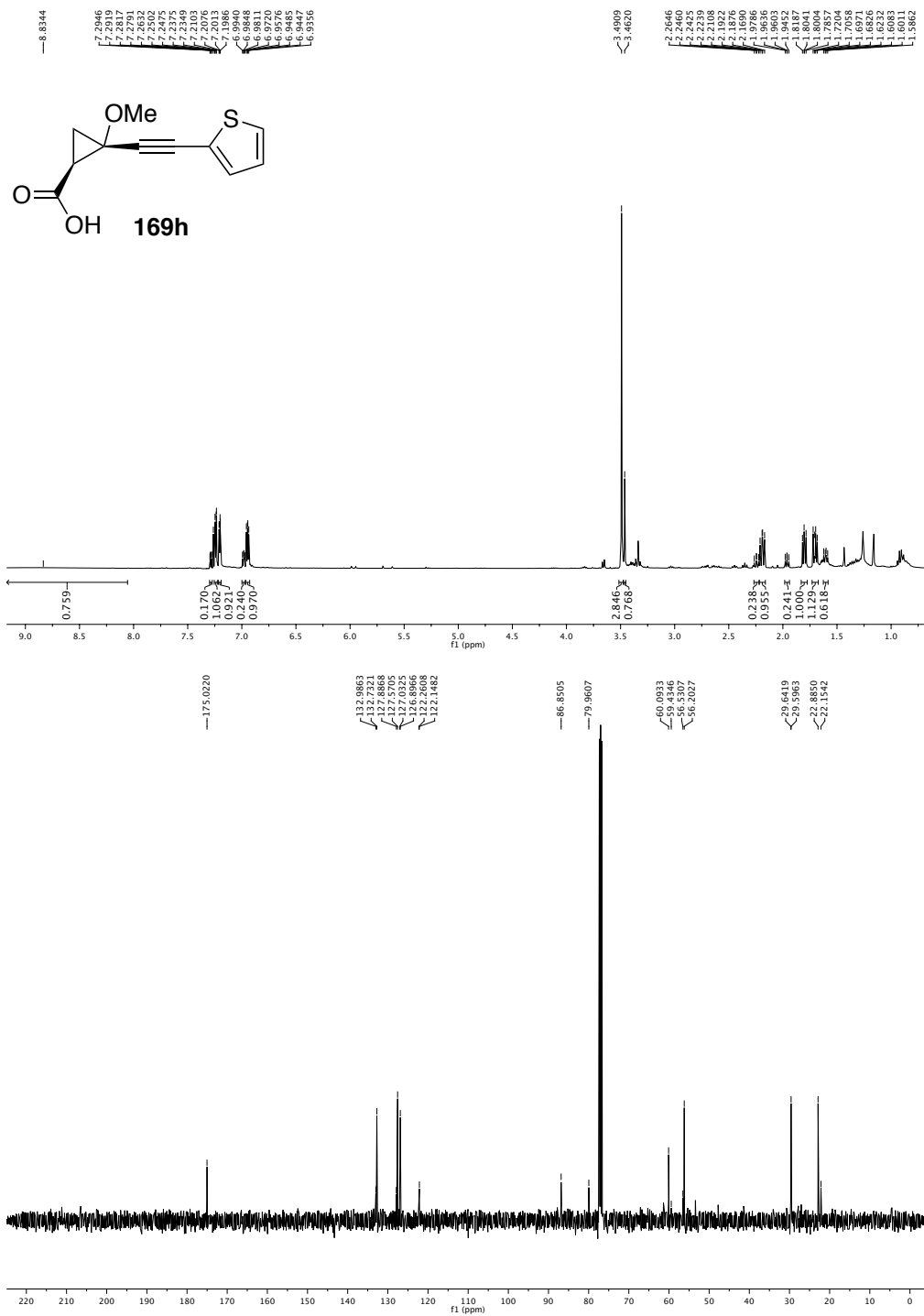
Apêndice I.

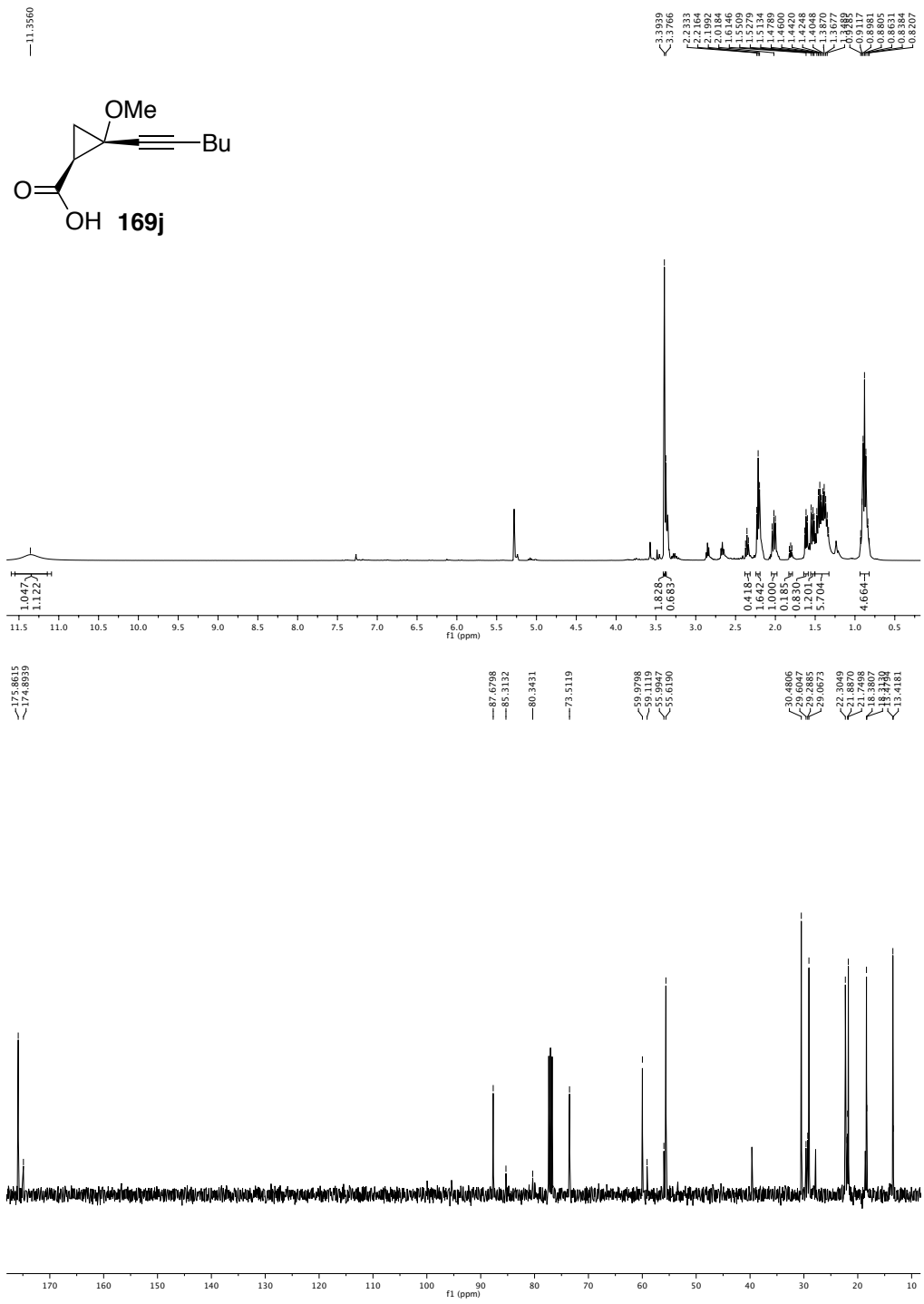




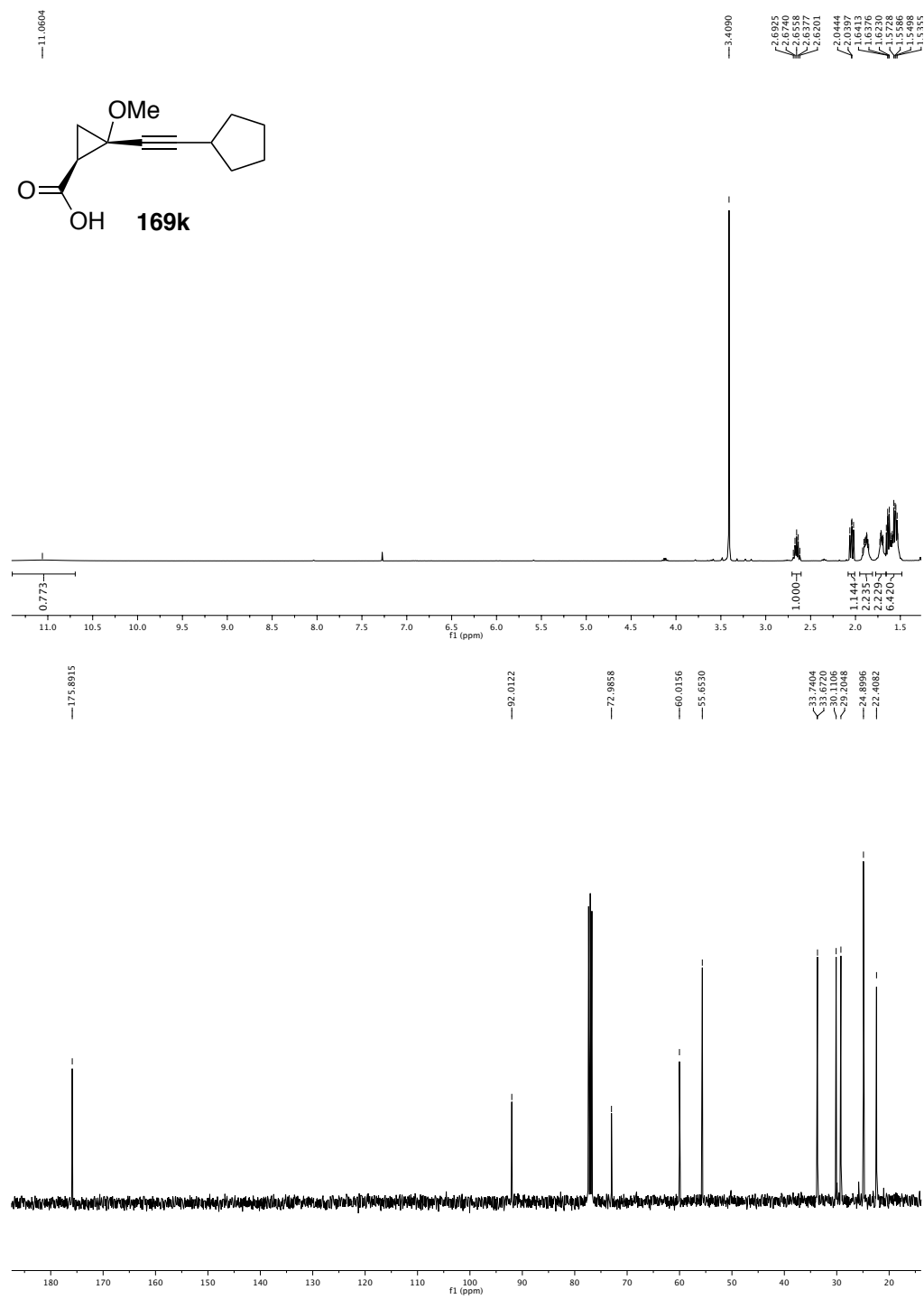
Apêndice I.

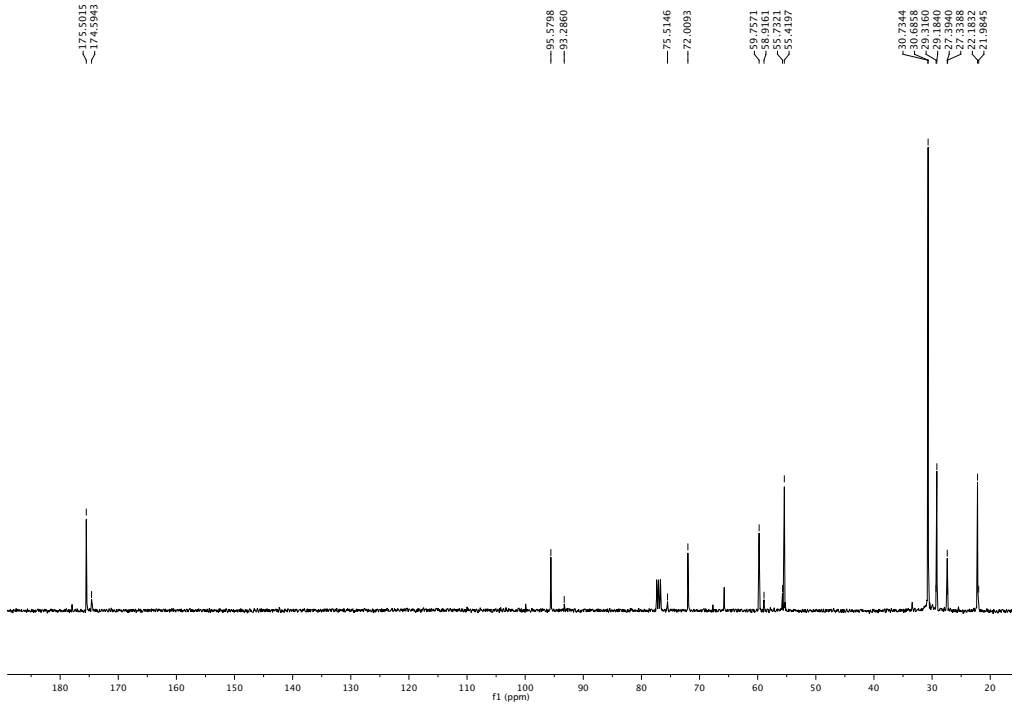
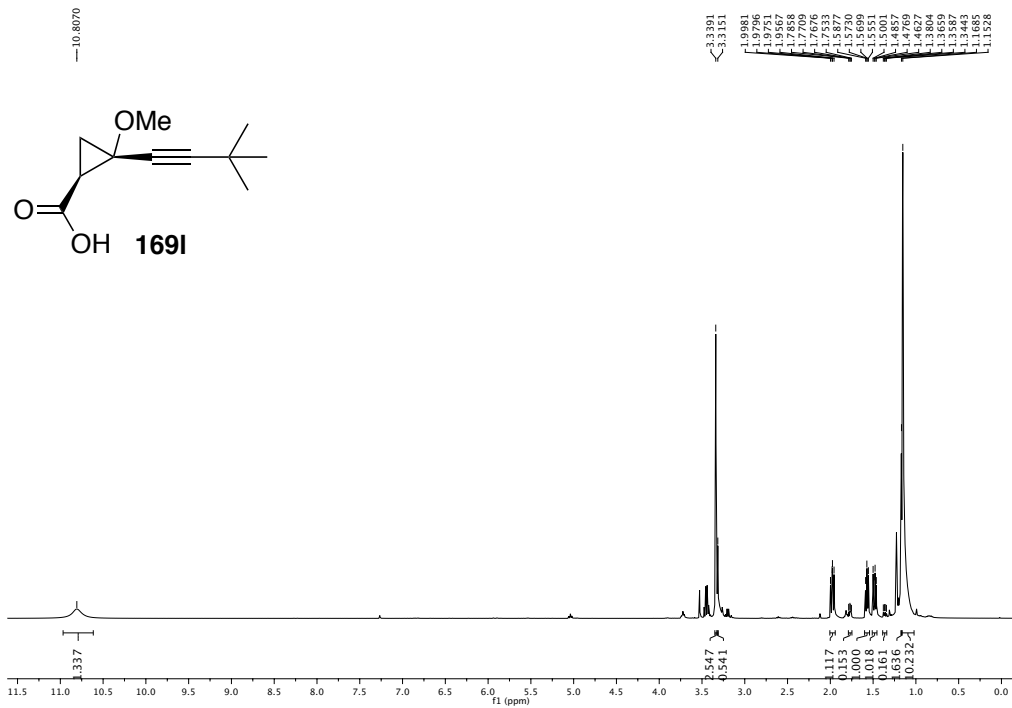




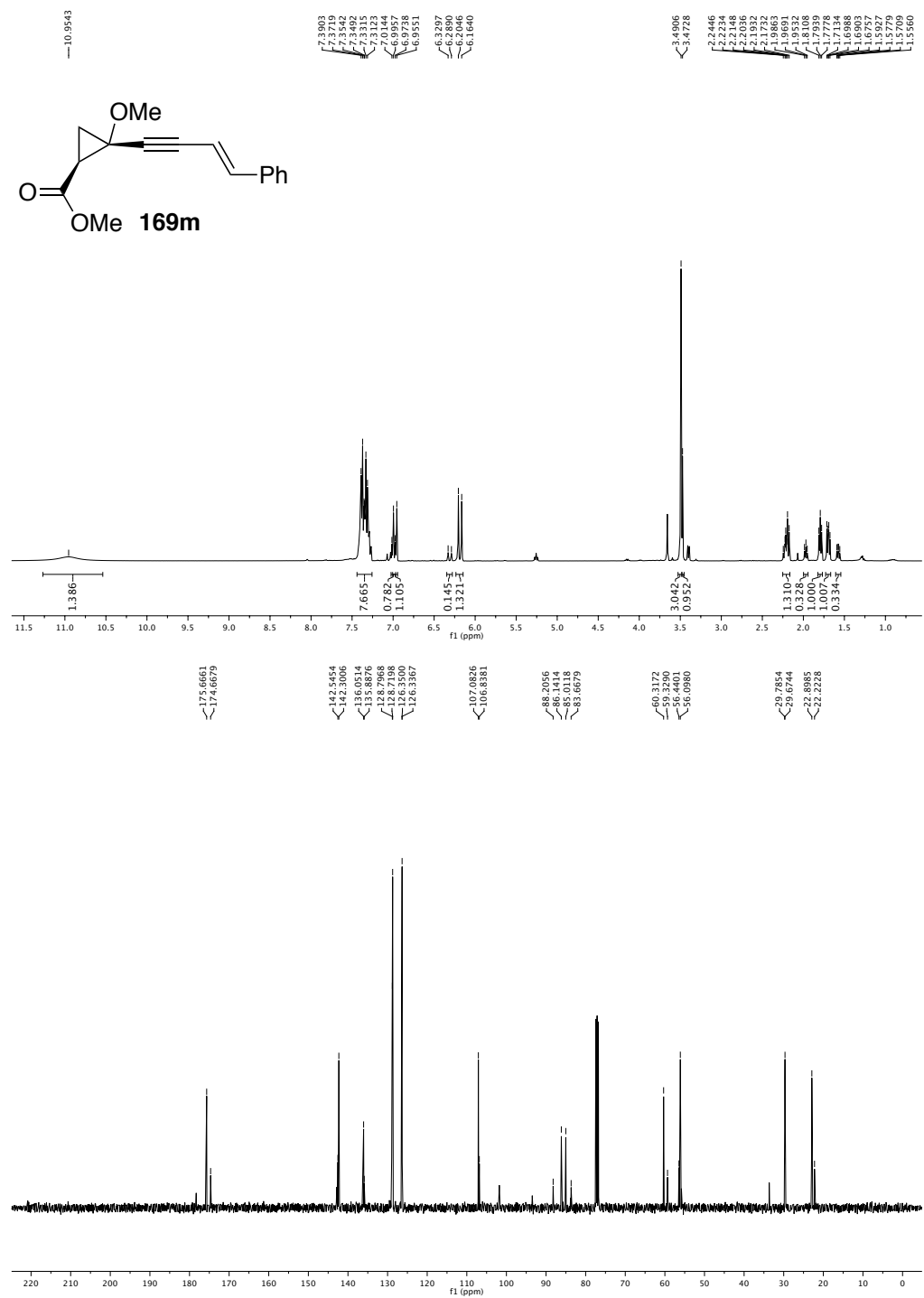


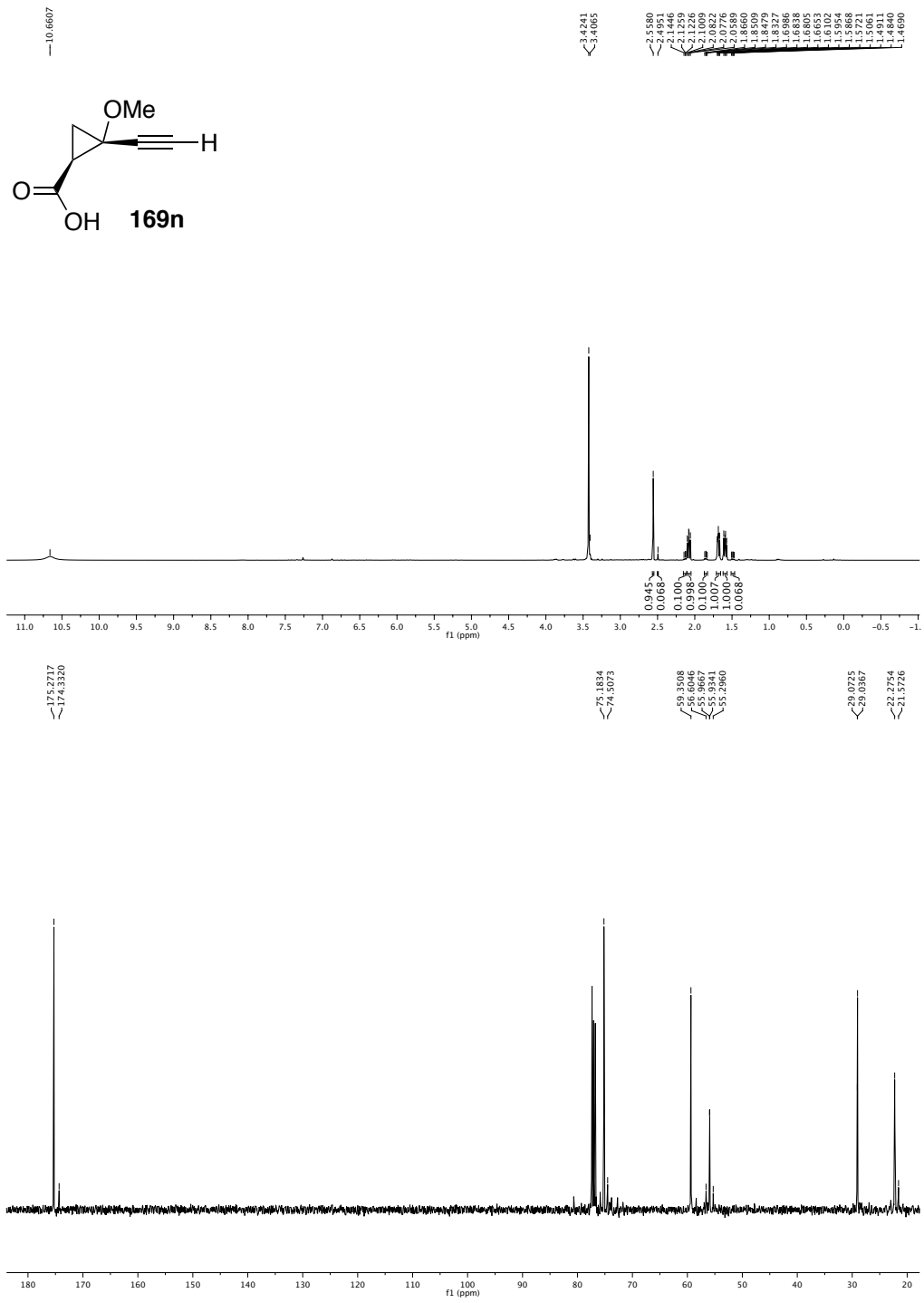
Apêndice I.



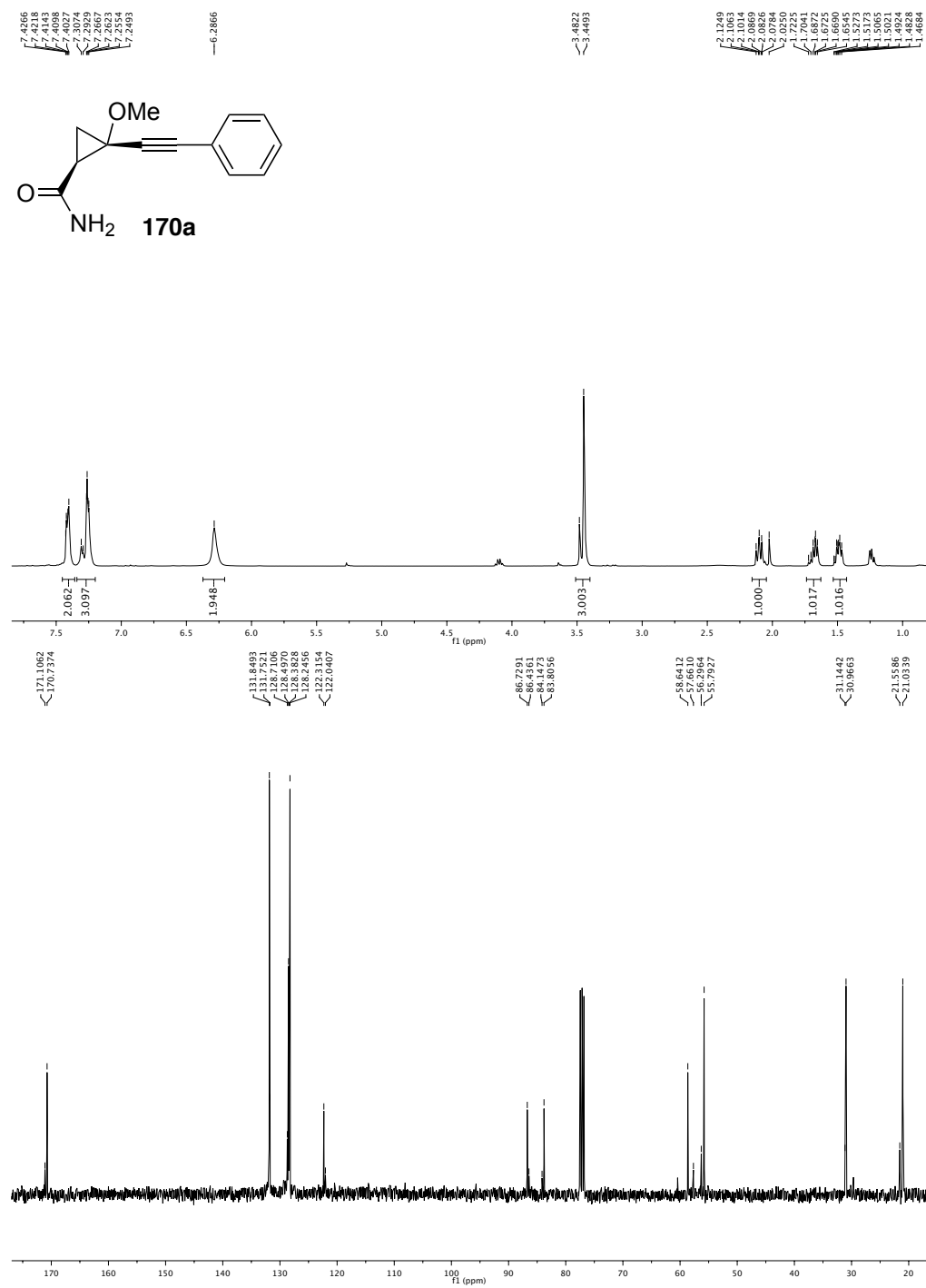


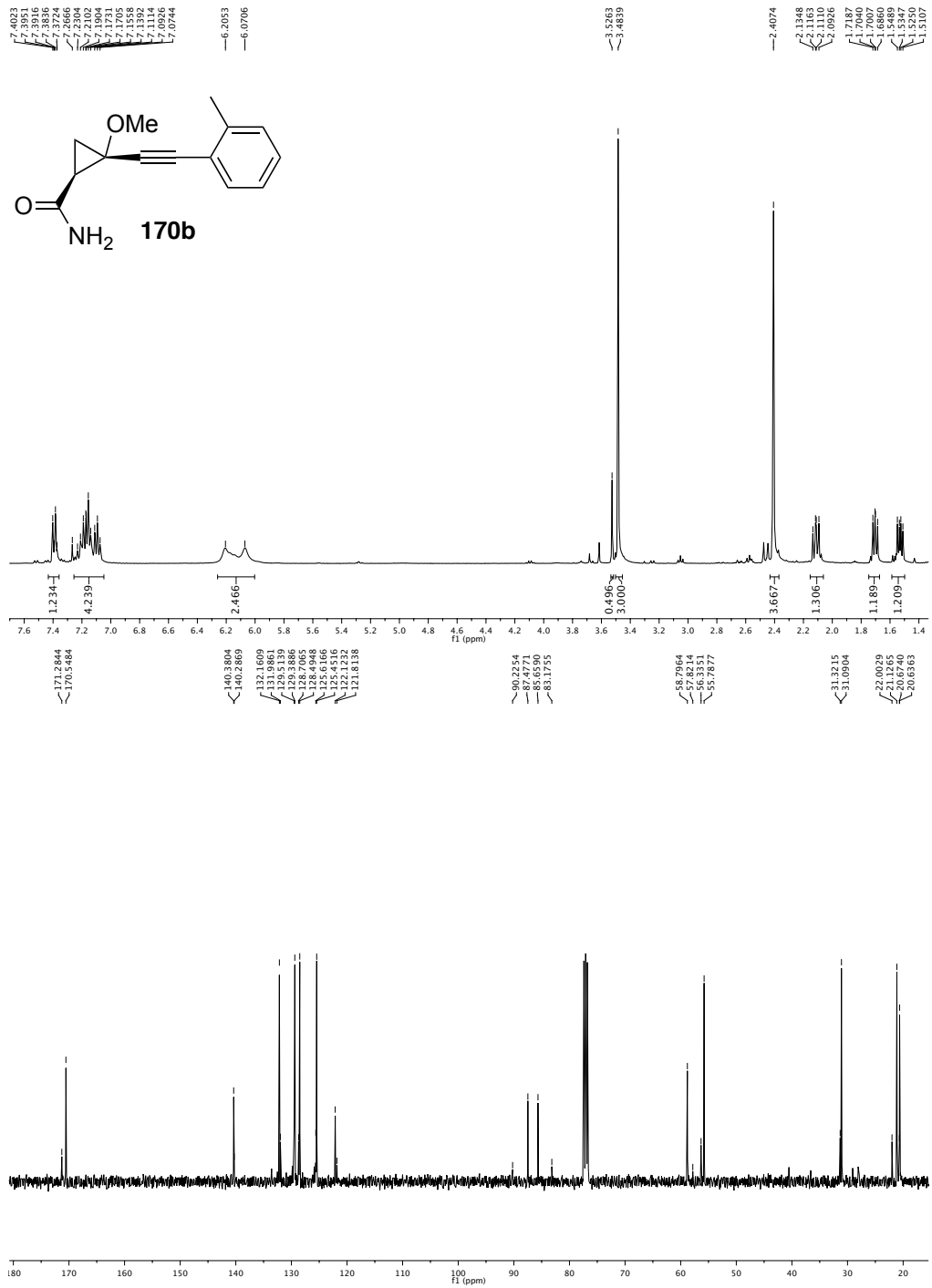
Apêndice I.



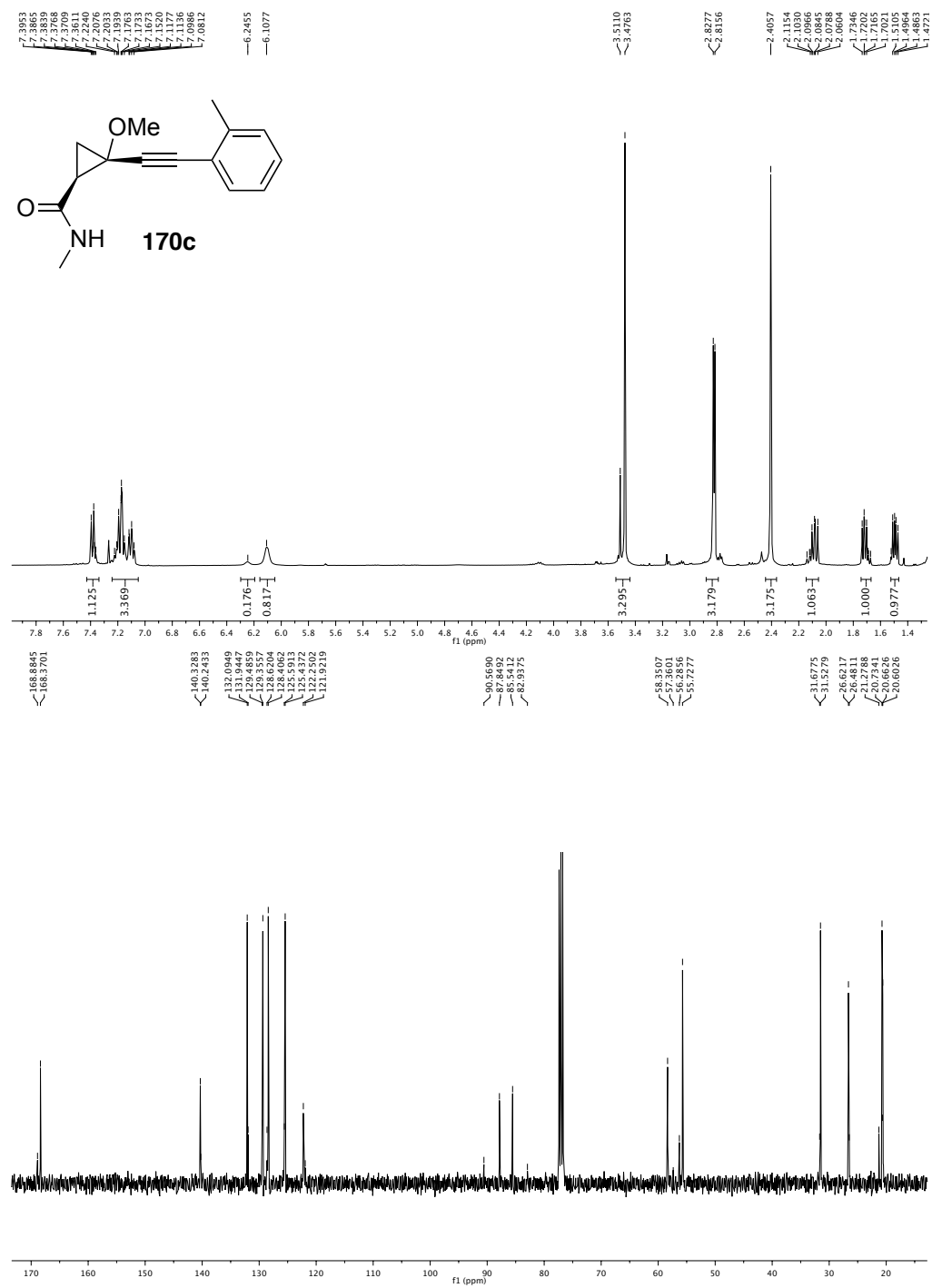


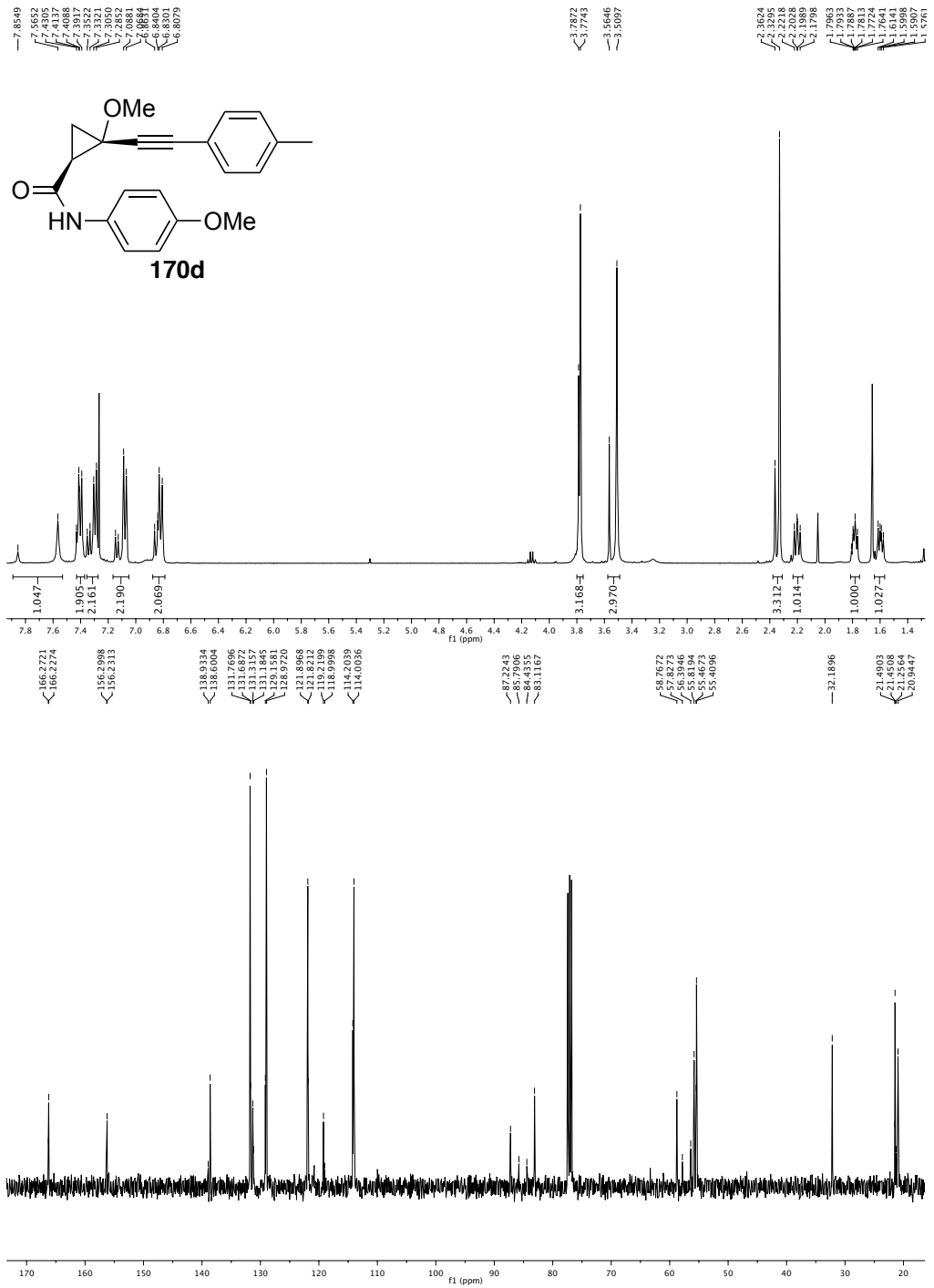
Apêndice I.



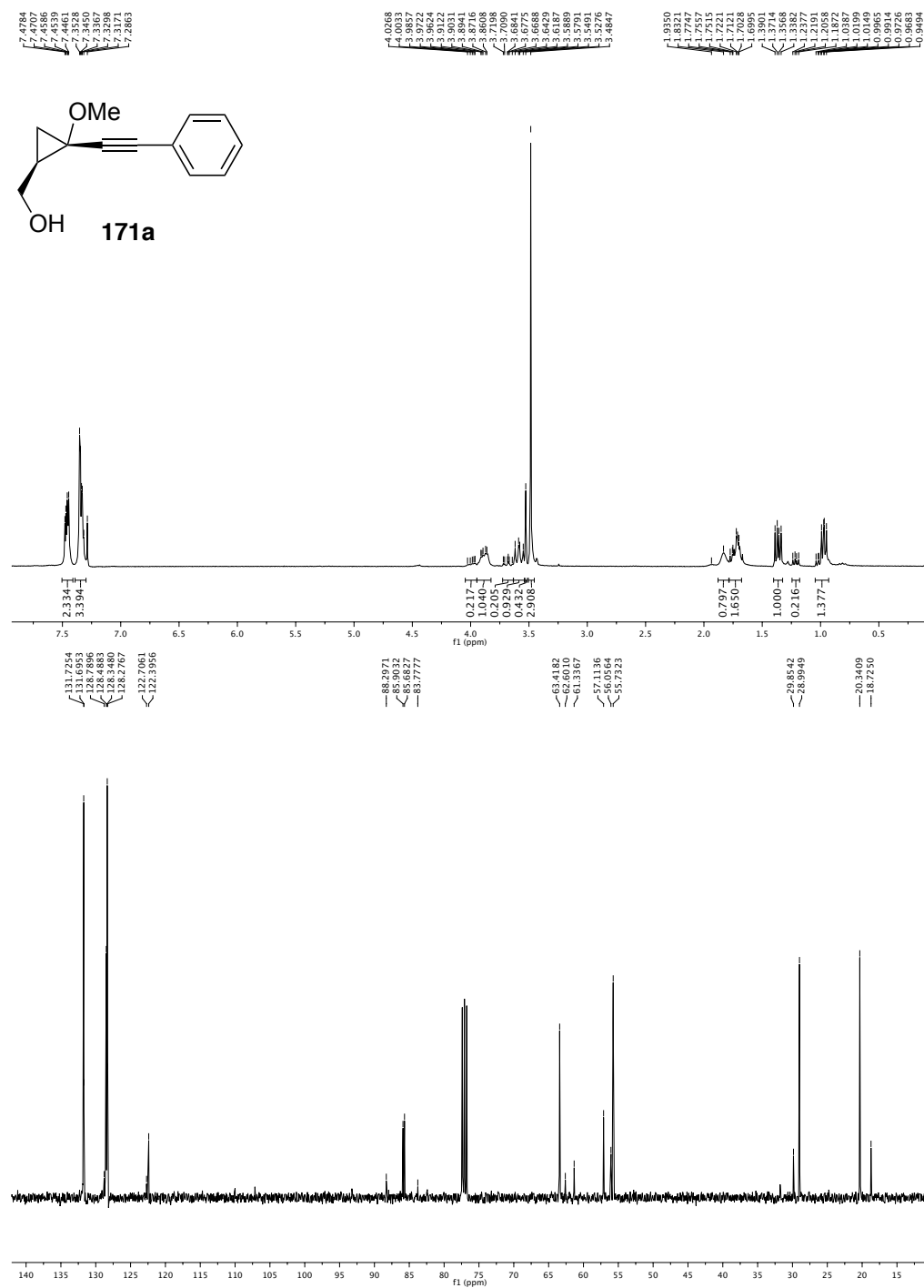


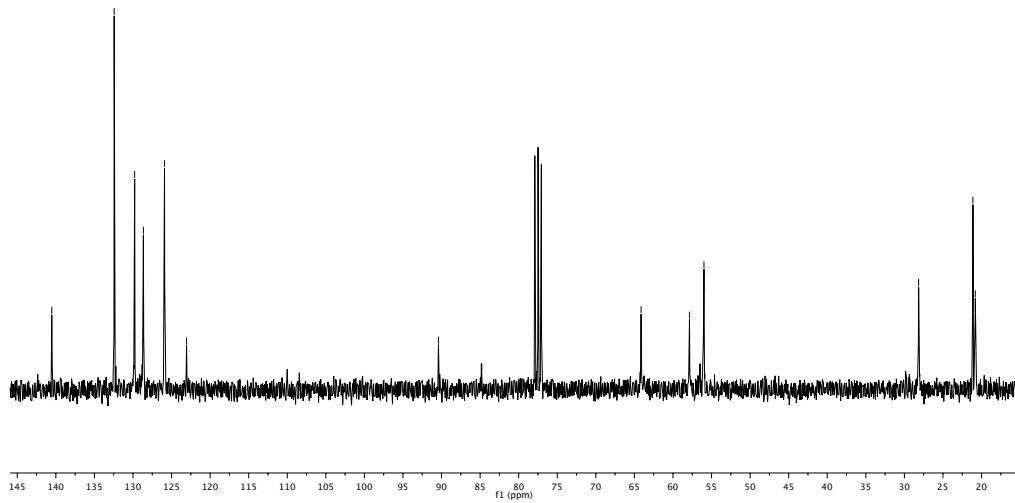
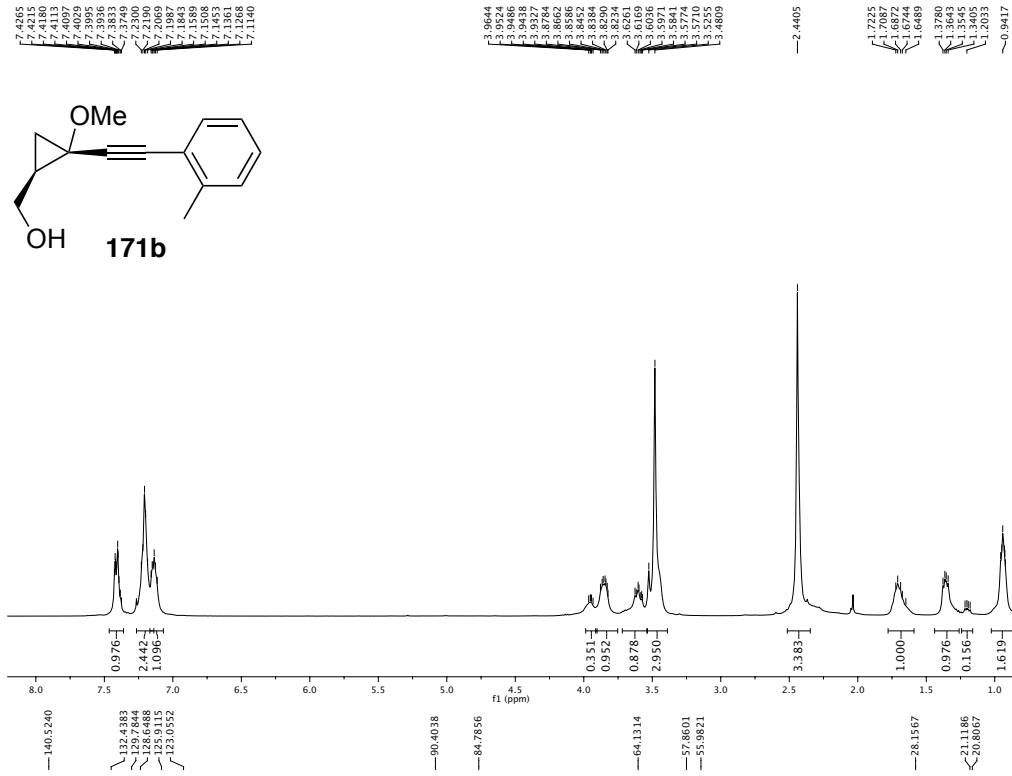
Apêndice I.



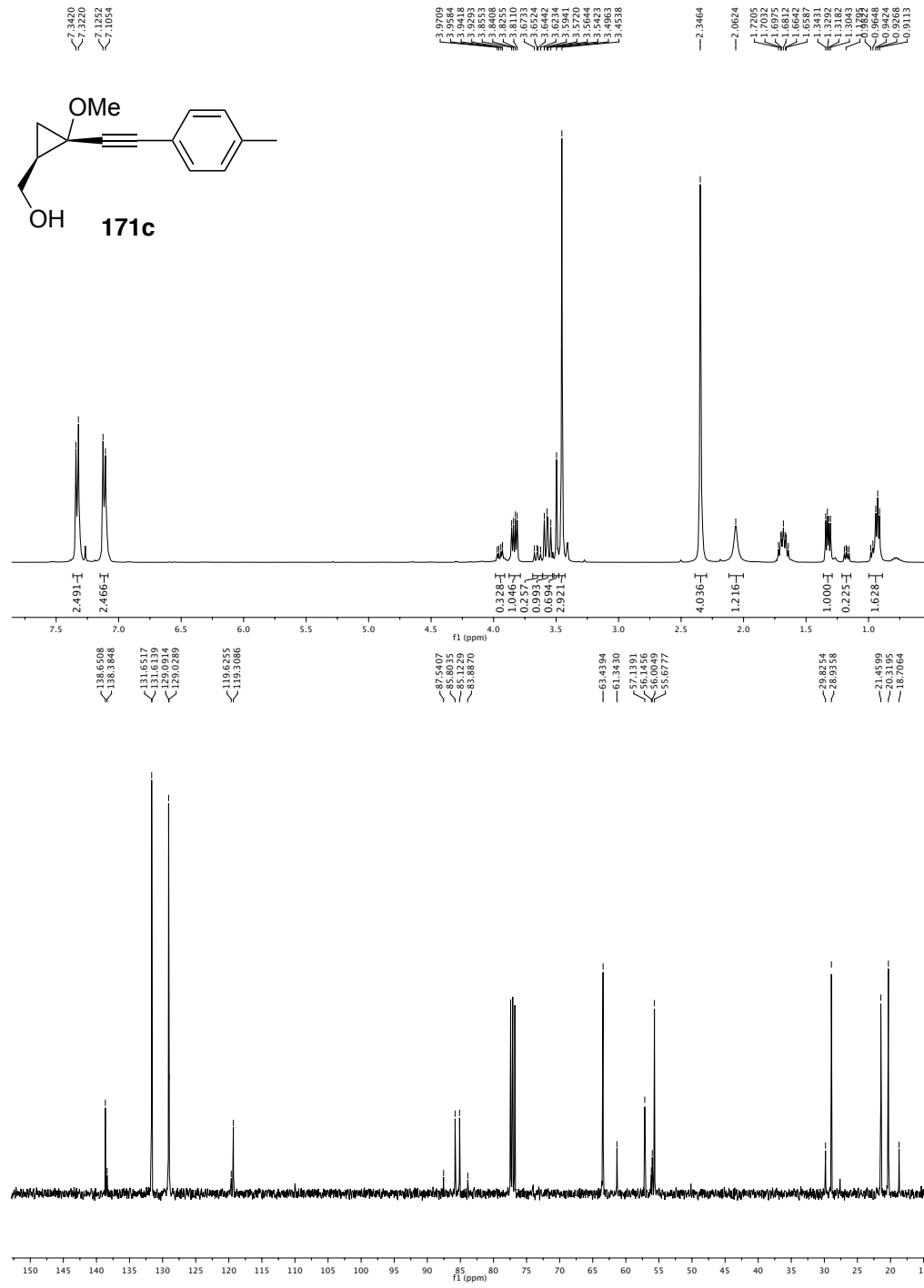


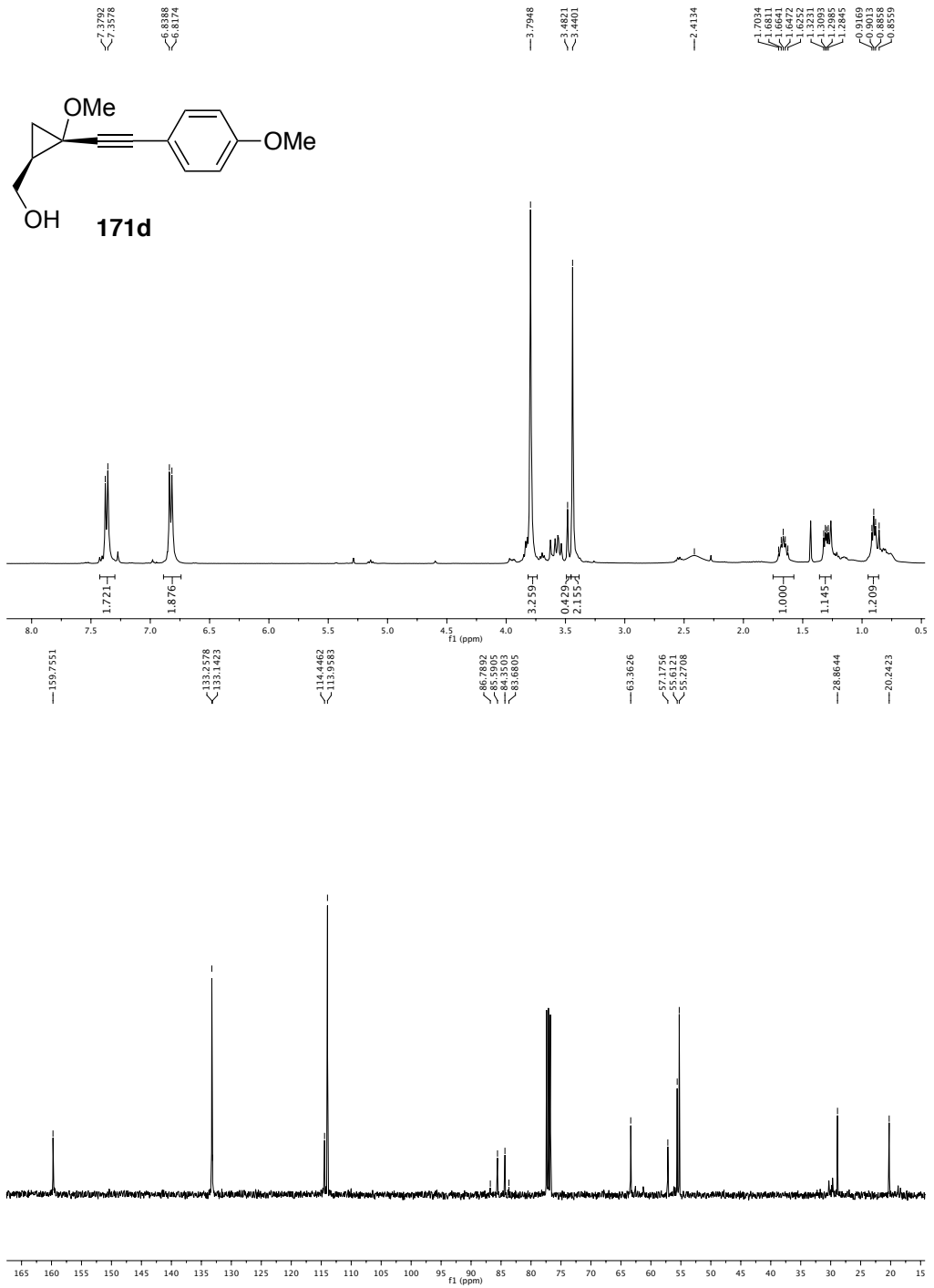
Apêndice I.



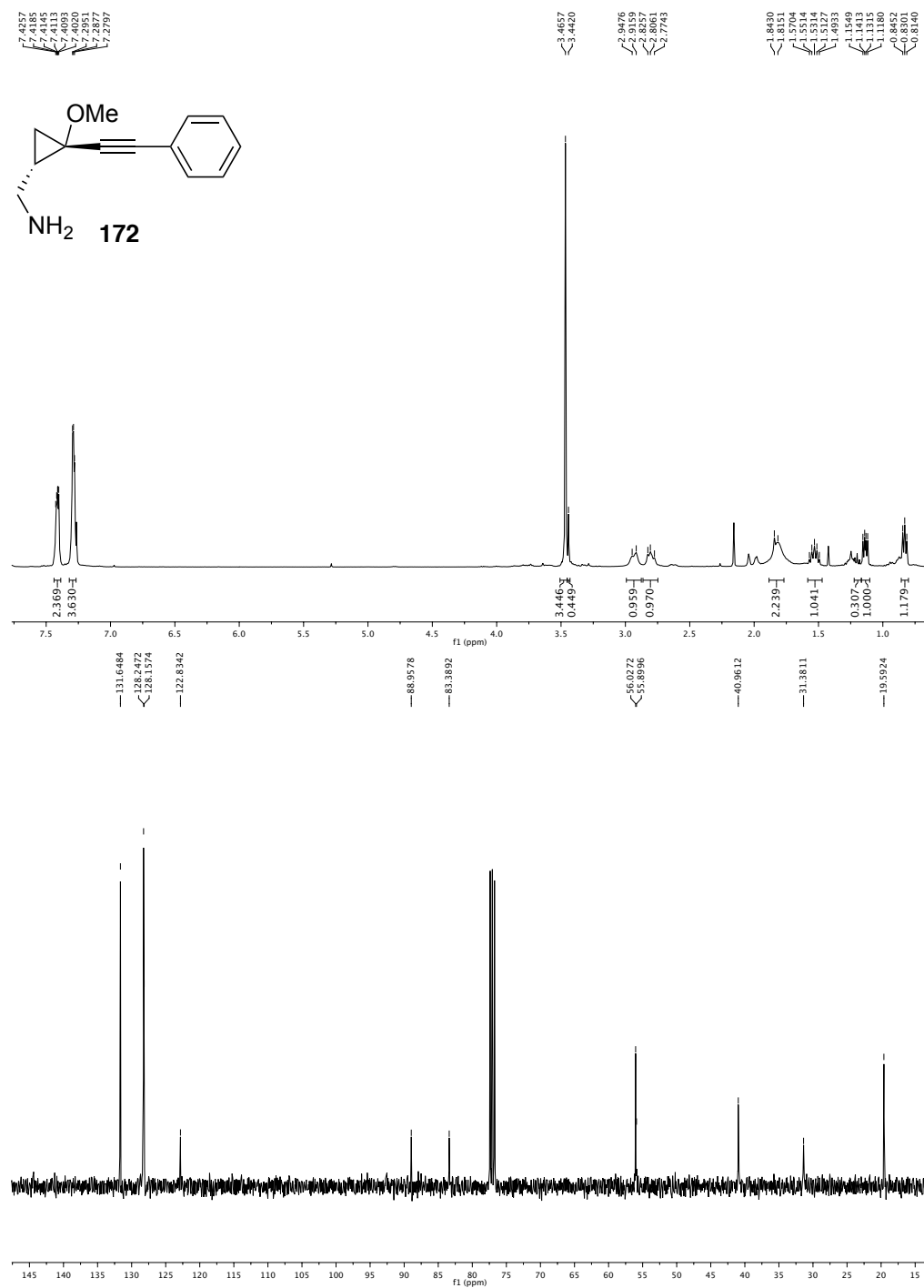


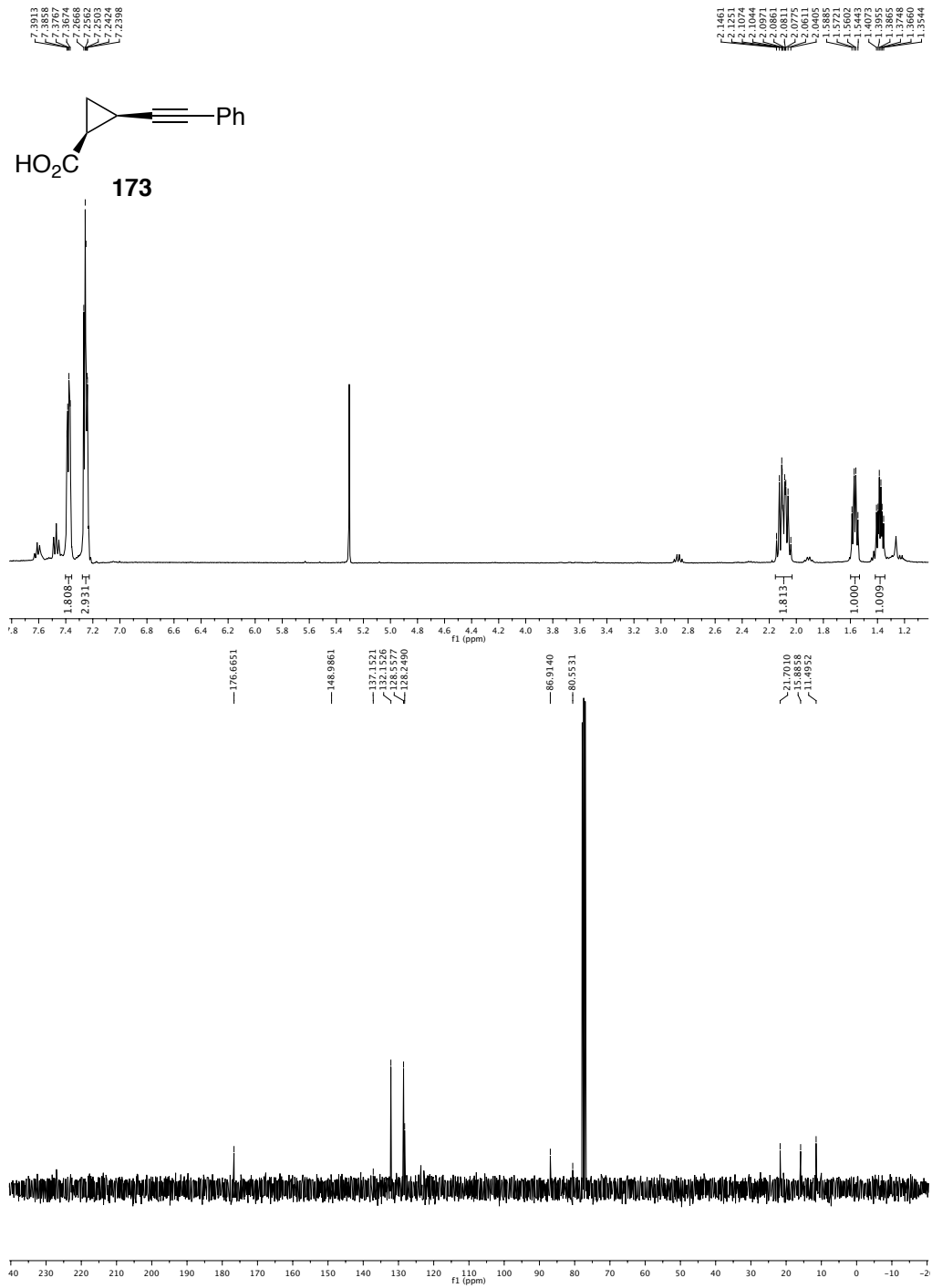
Apéndice I.



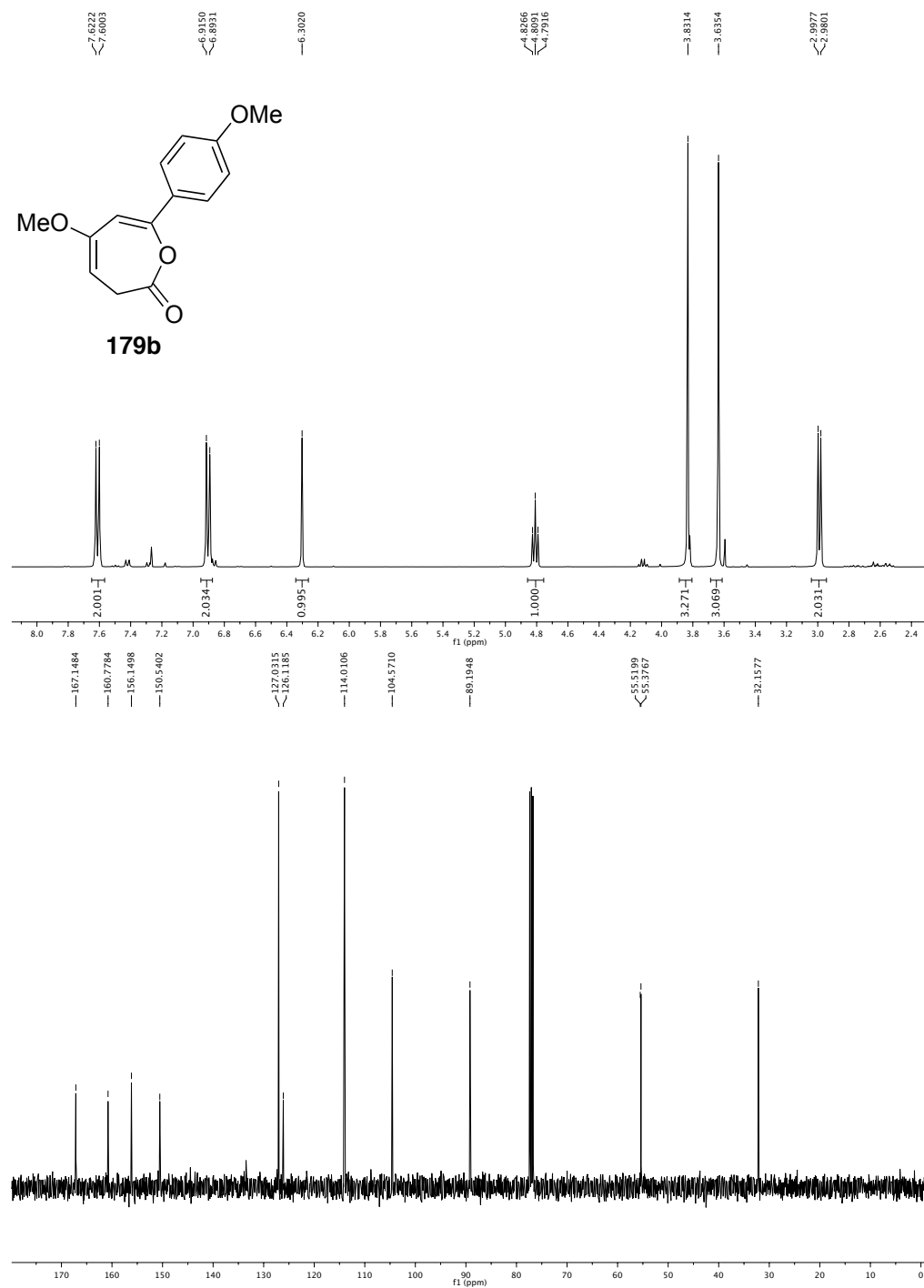


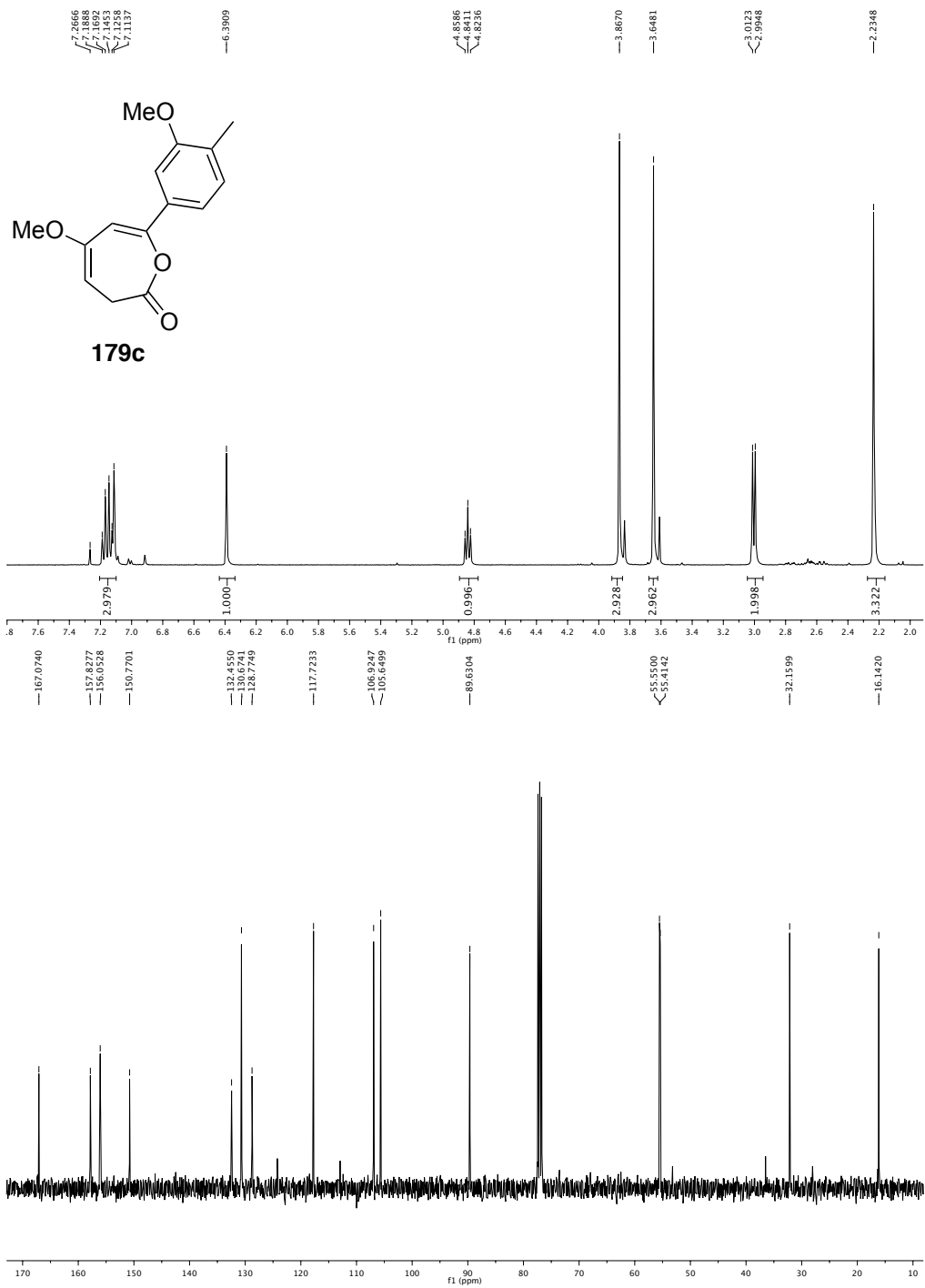
Apêndice I.



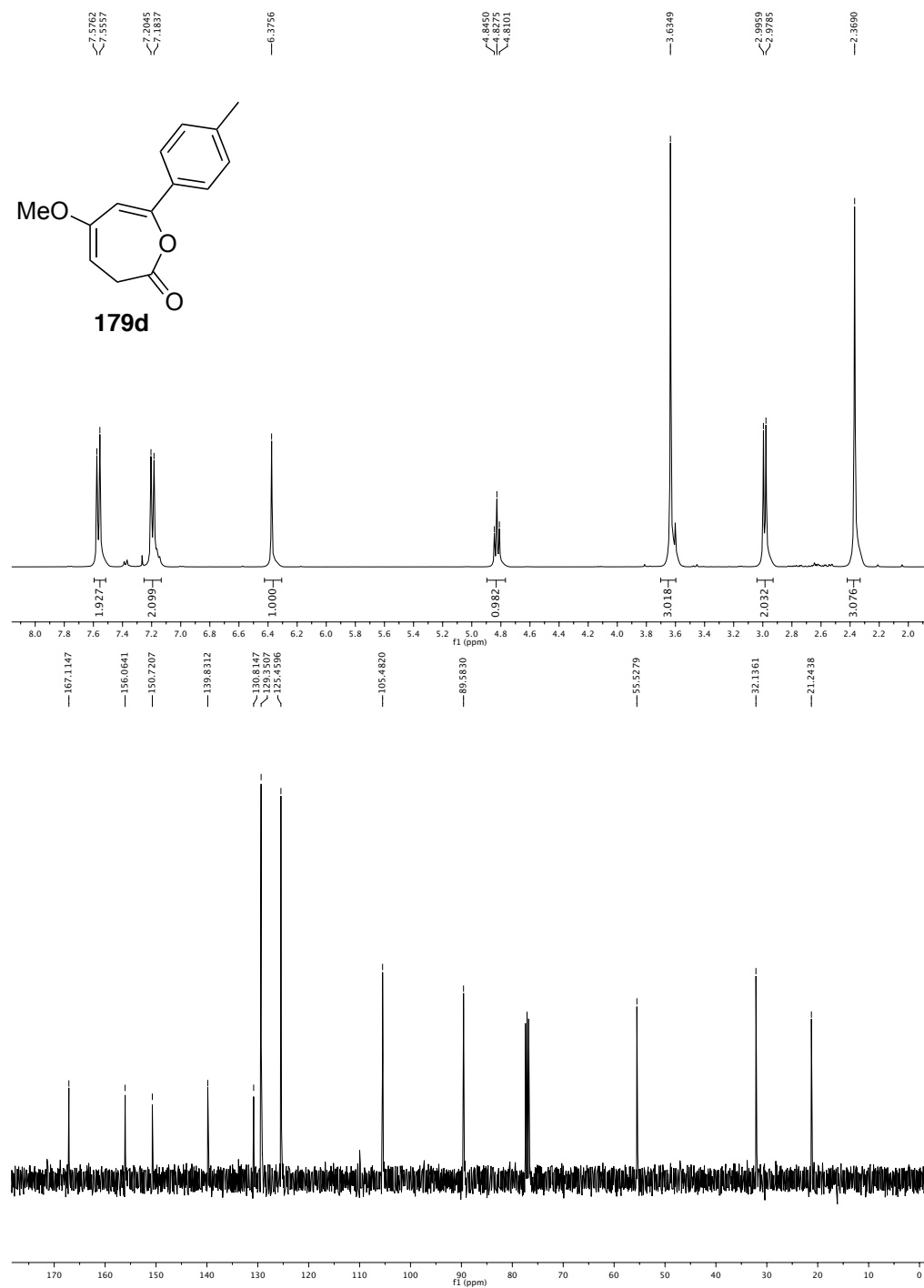


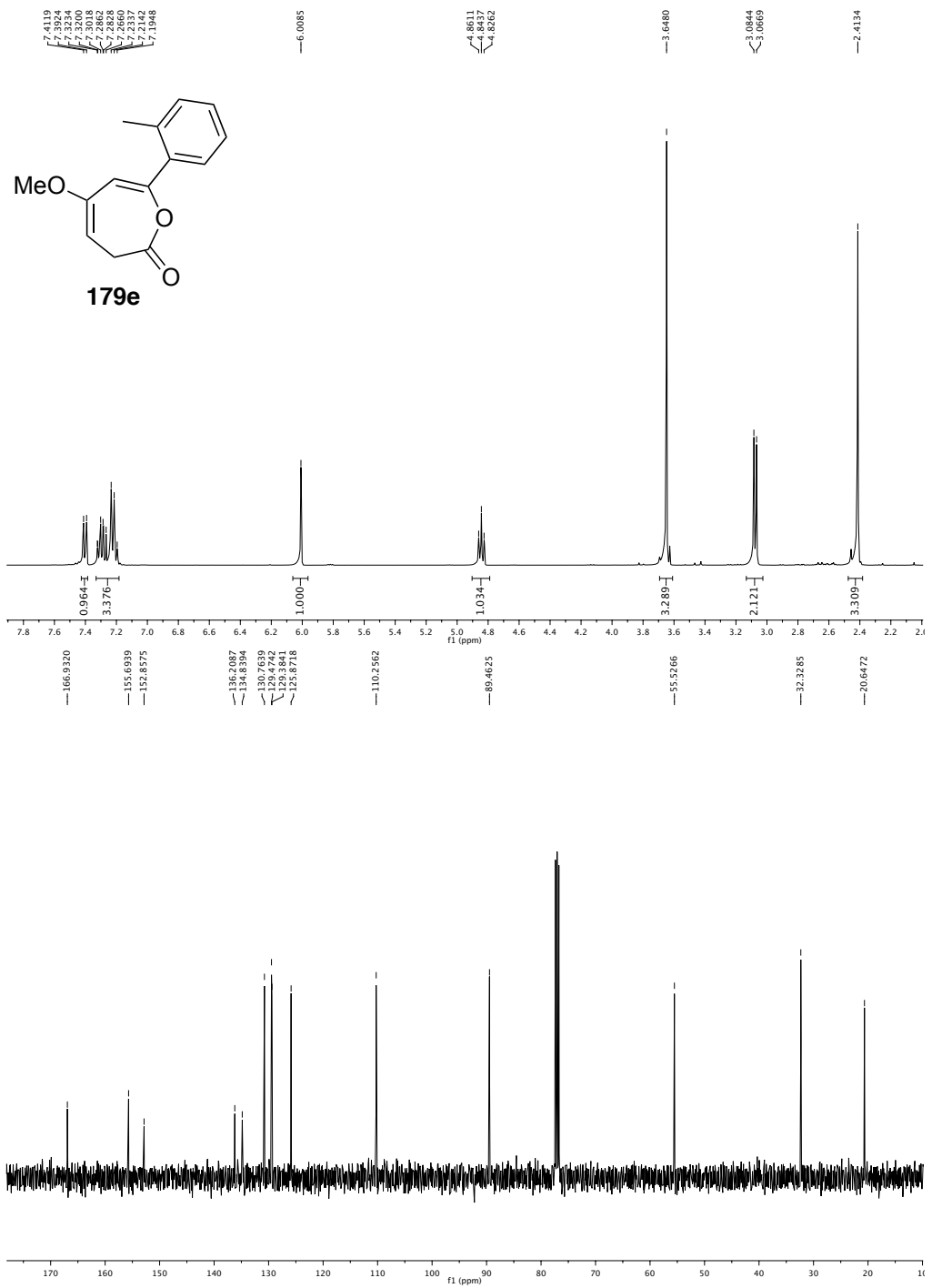
Apêndice I.



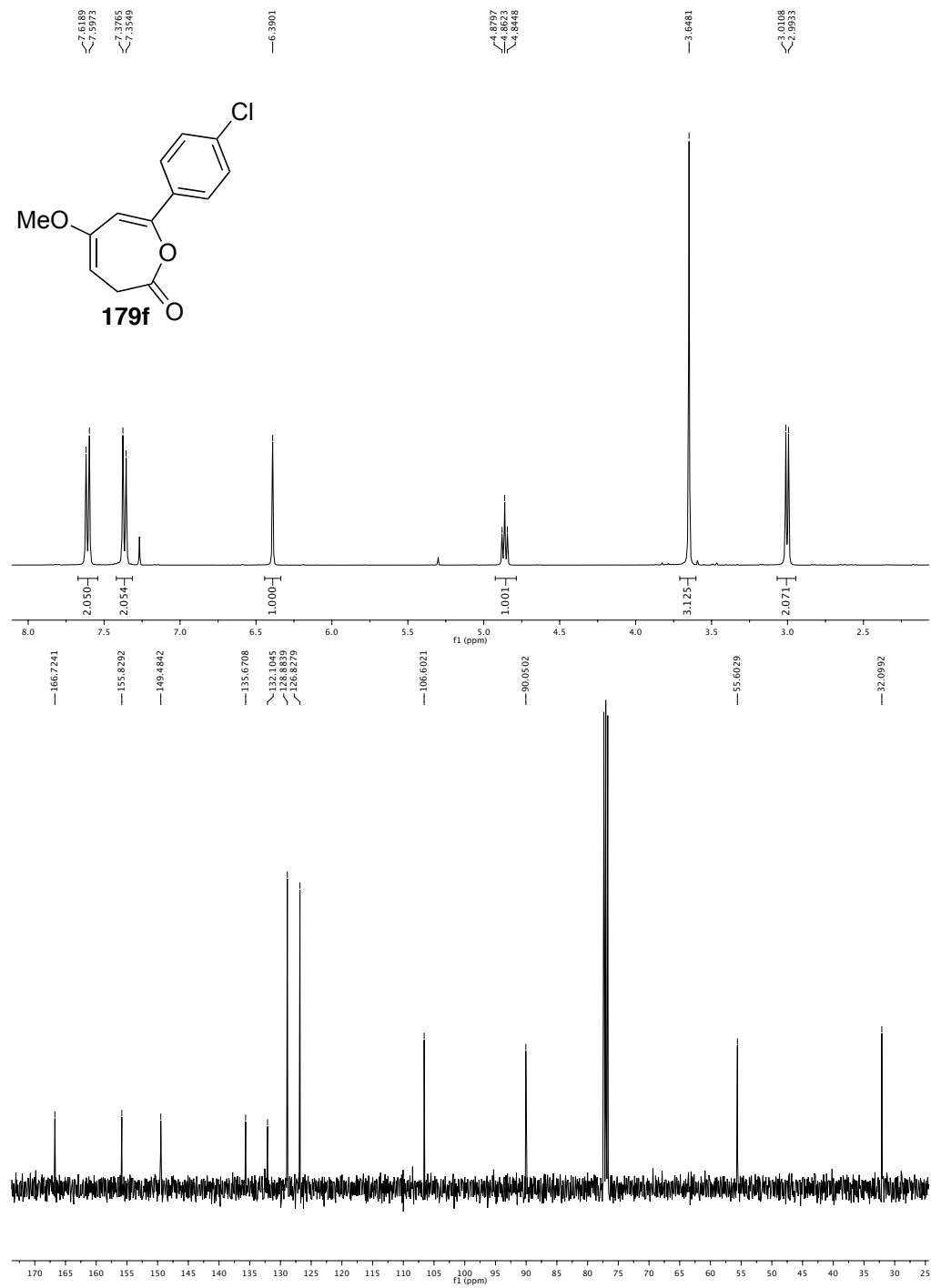


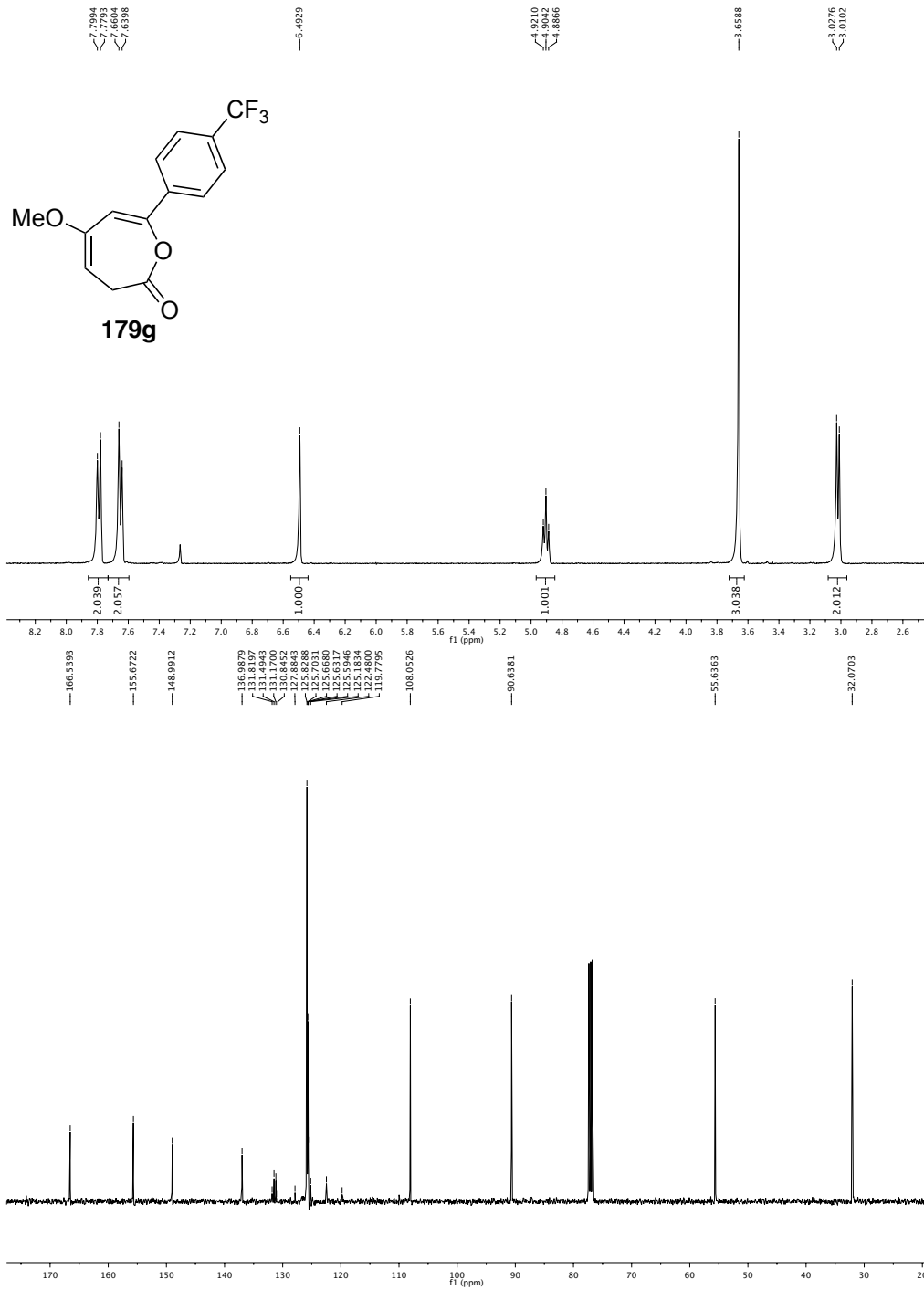
Apéndice I.



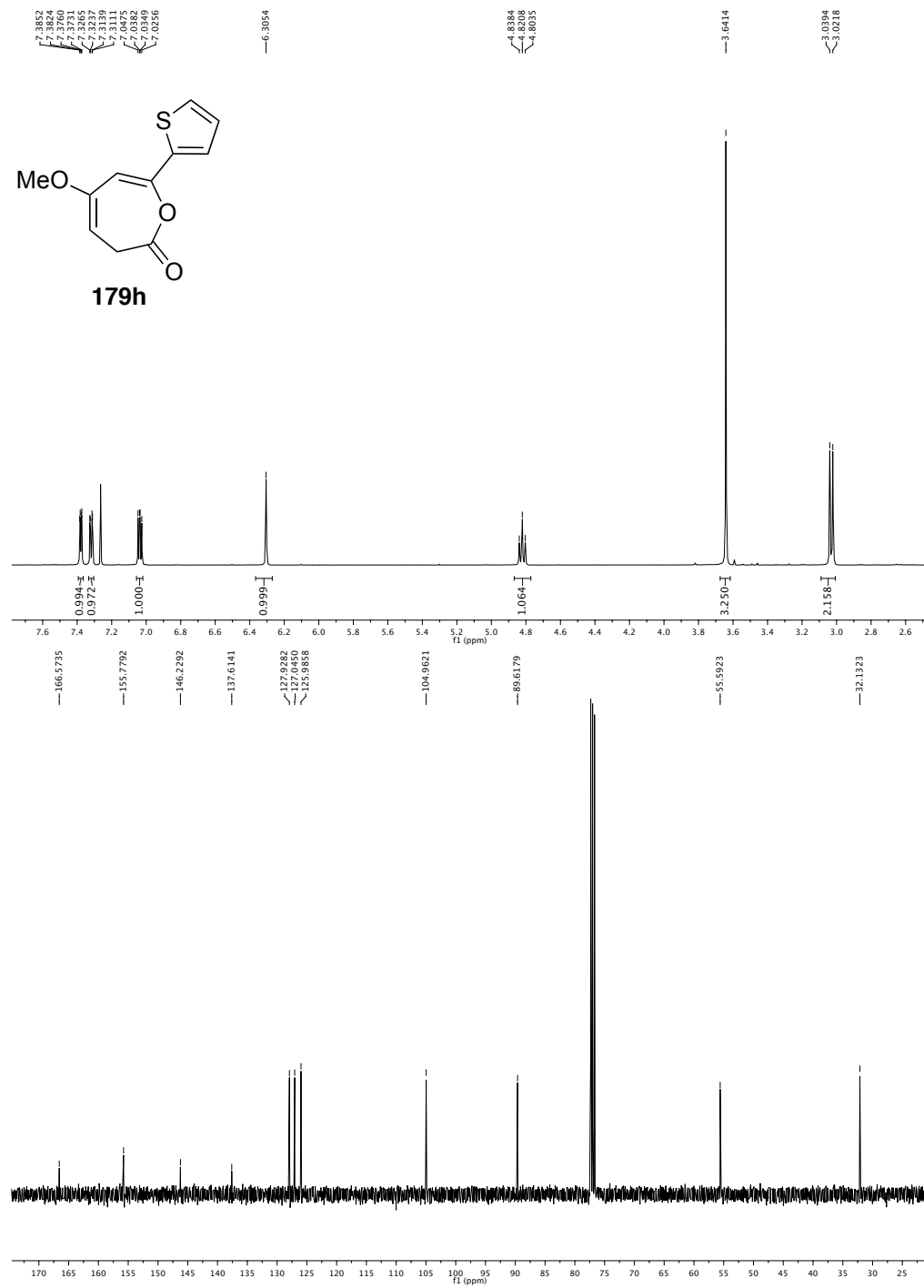


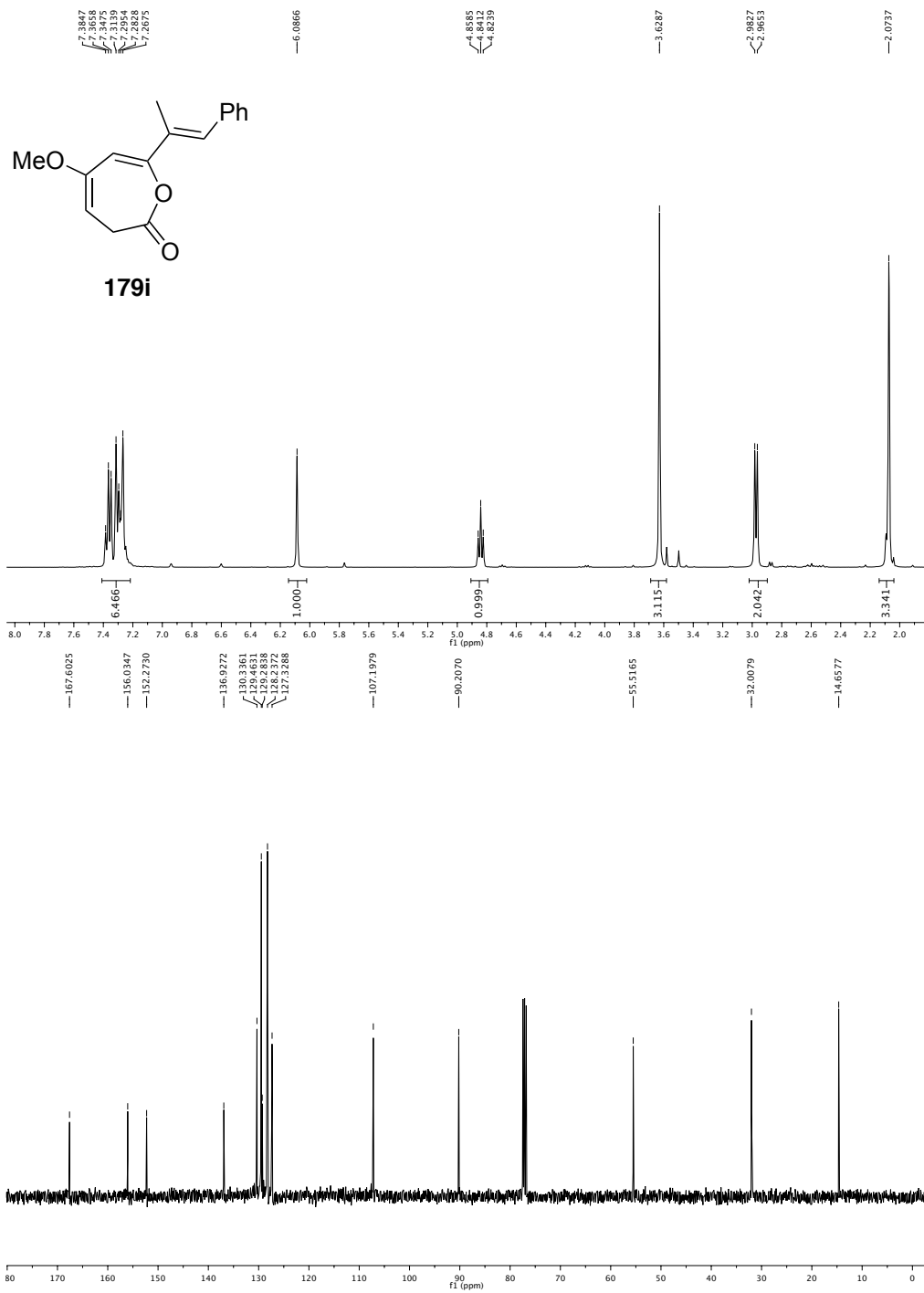
Apêndice I.



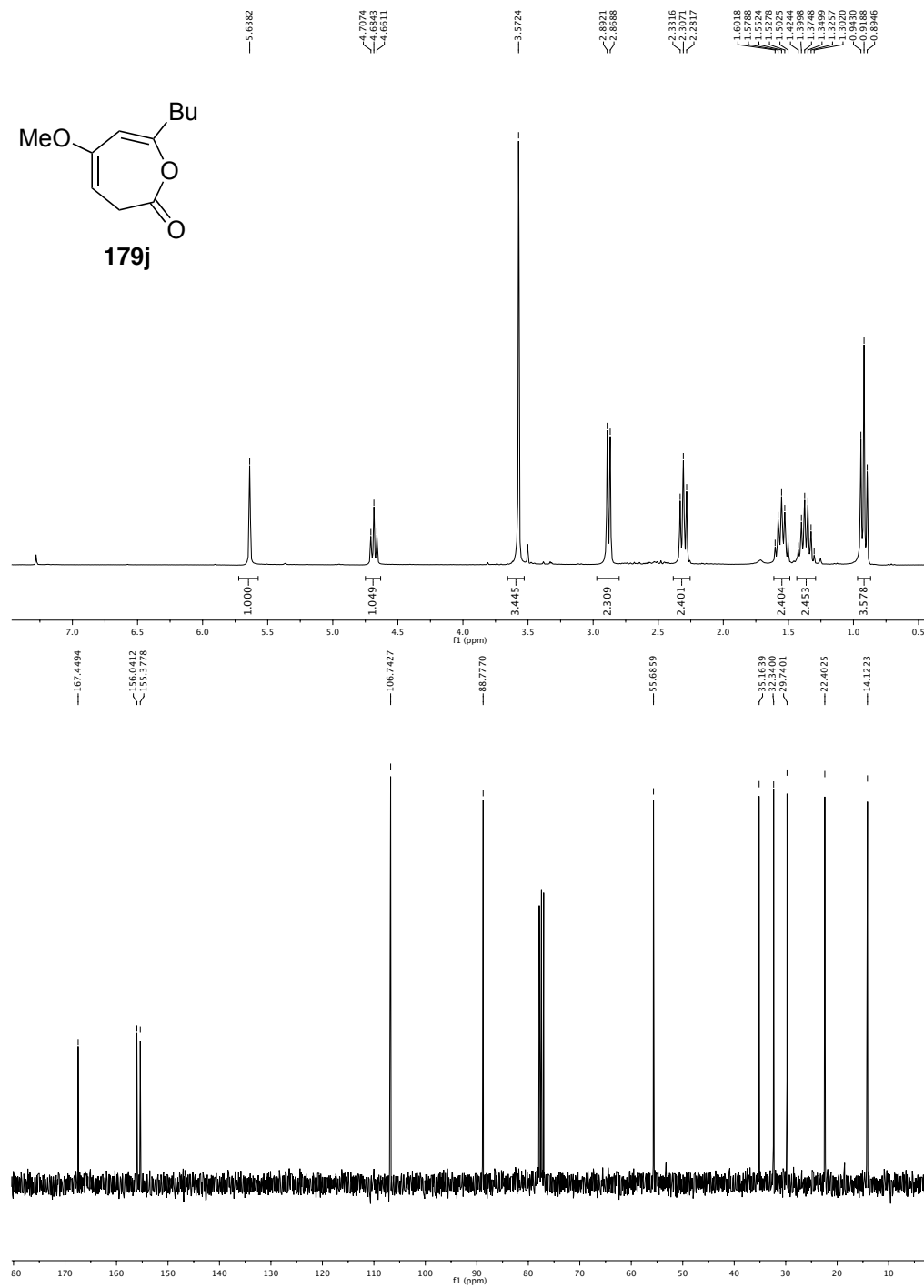


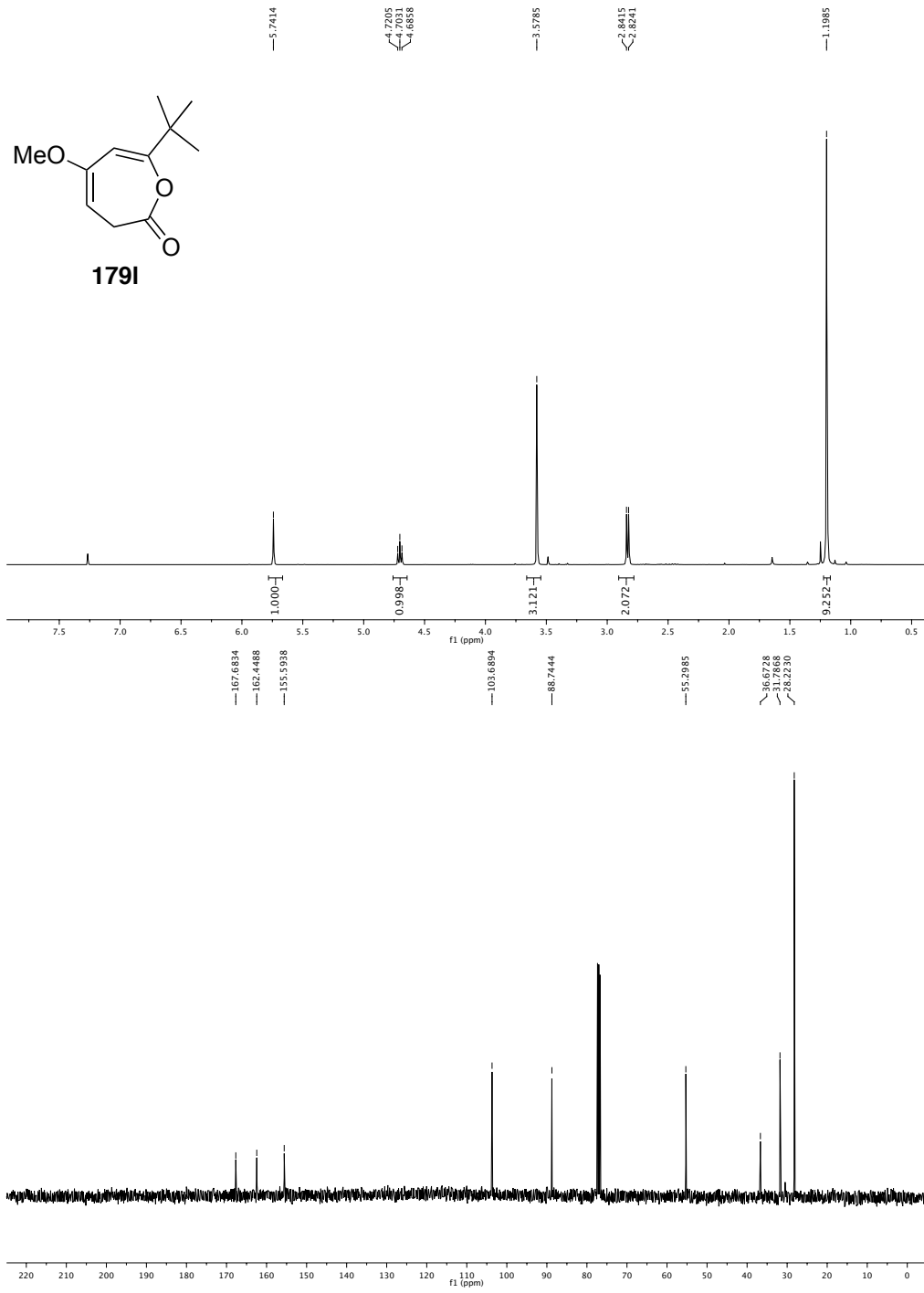
Apêndice I.



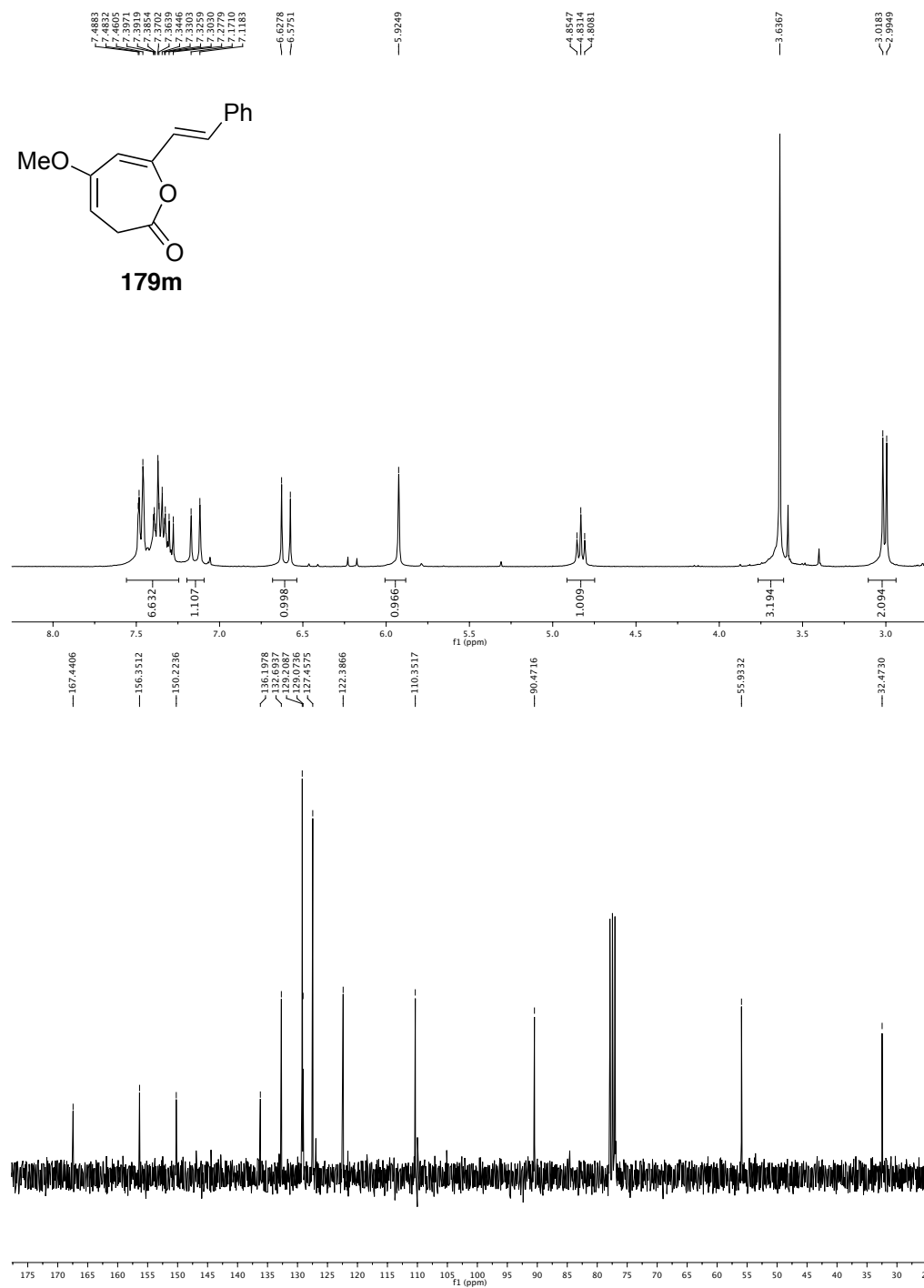


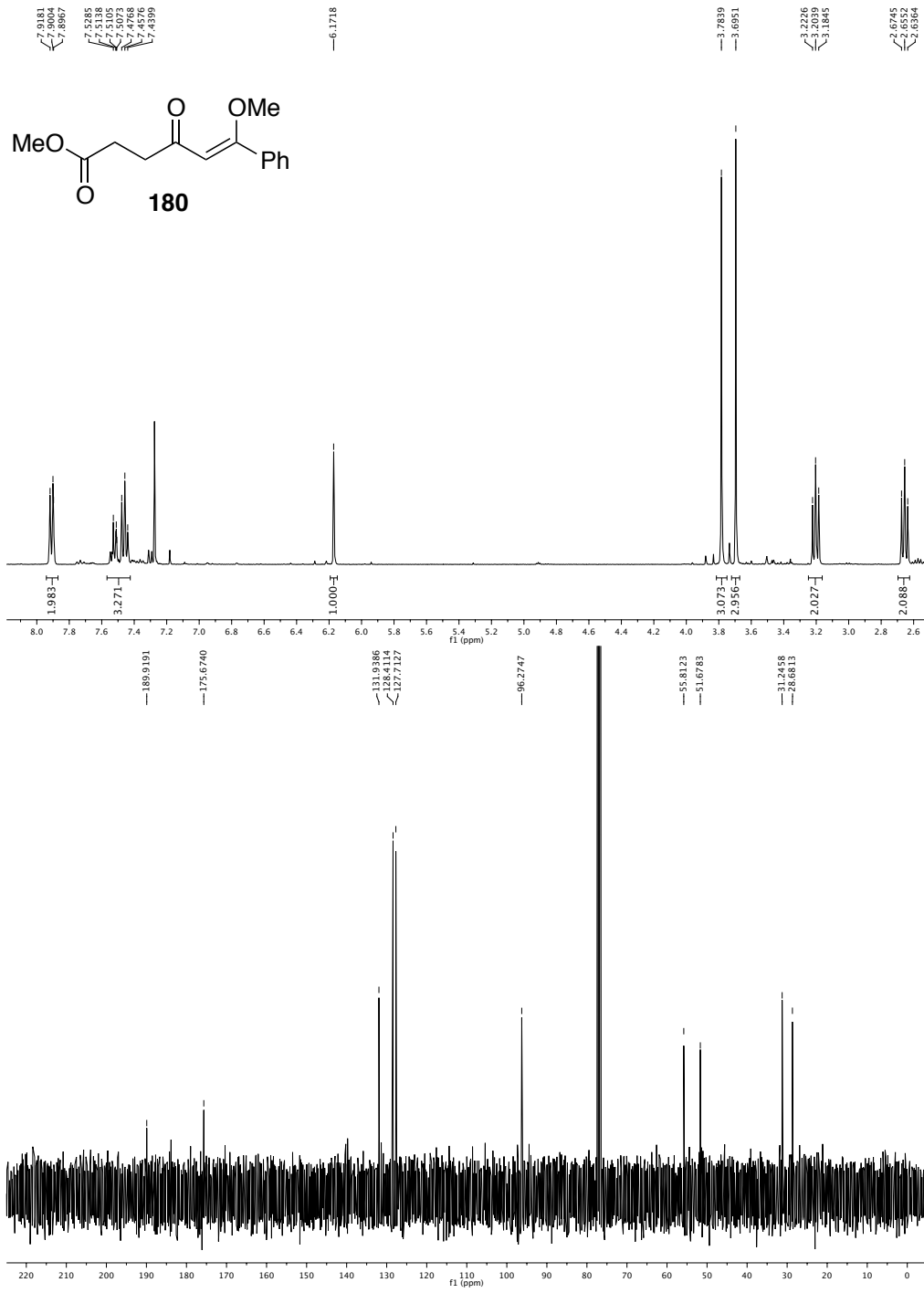
Apêndice I.



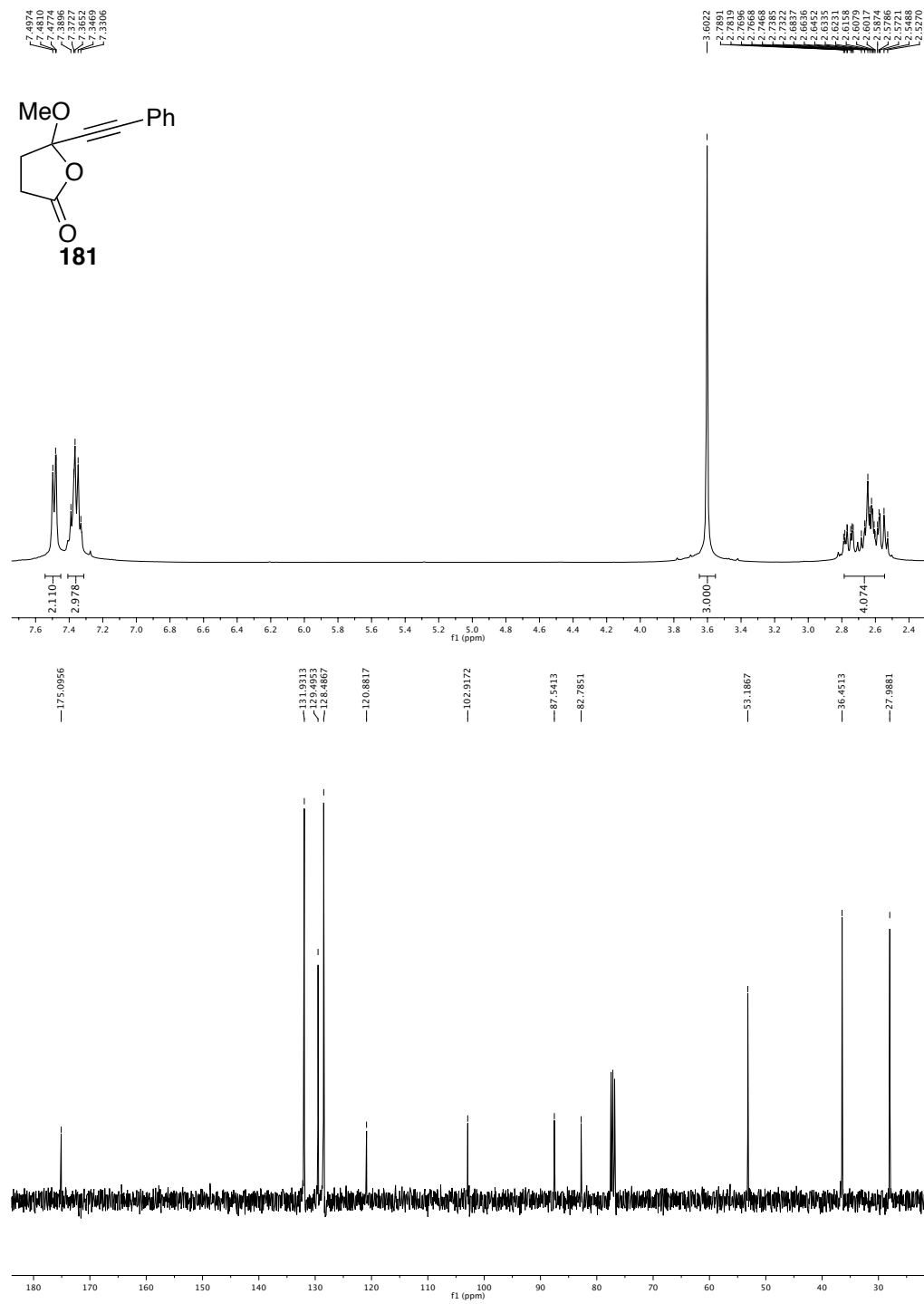


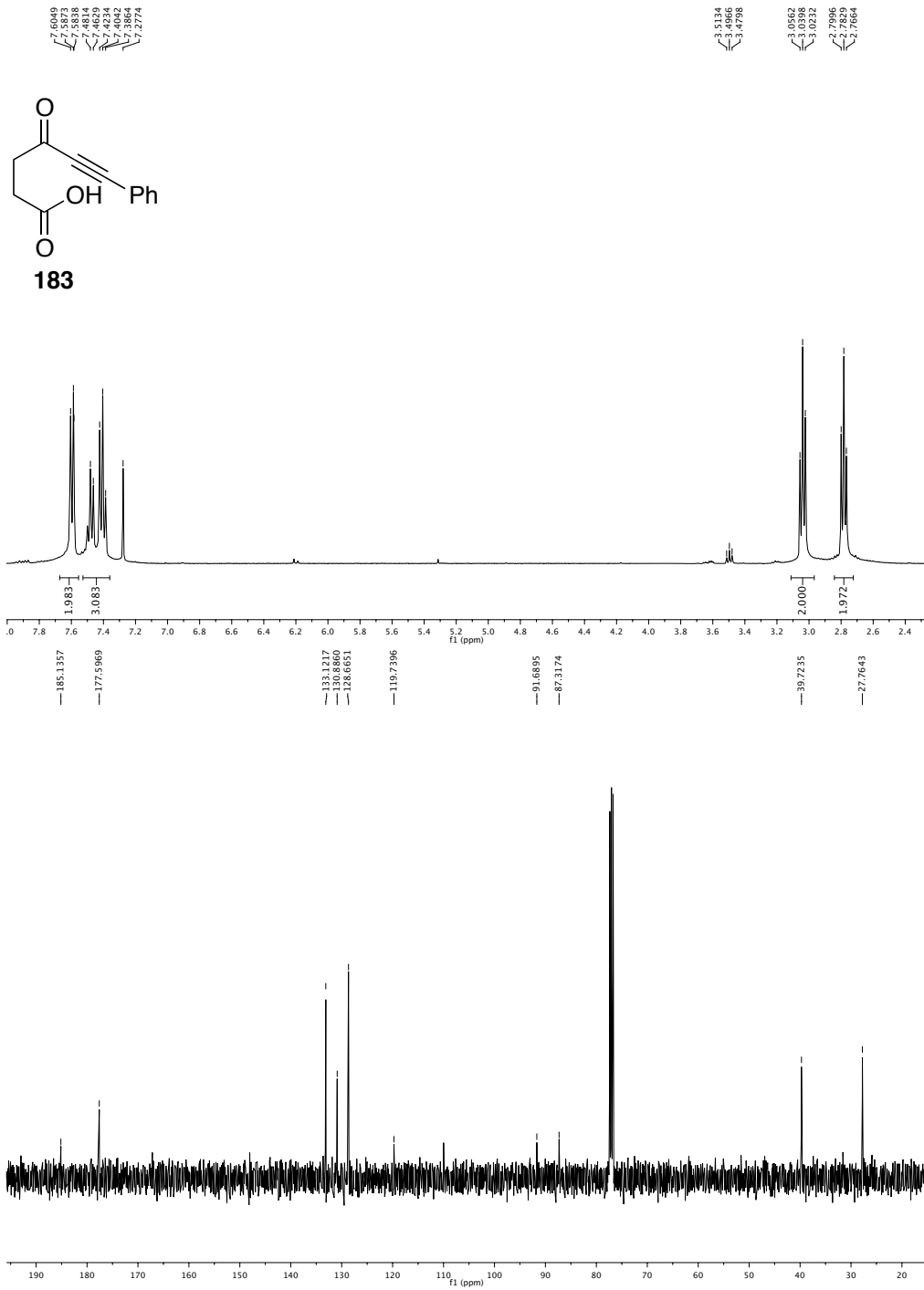
Apêndice I.



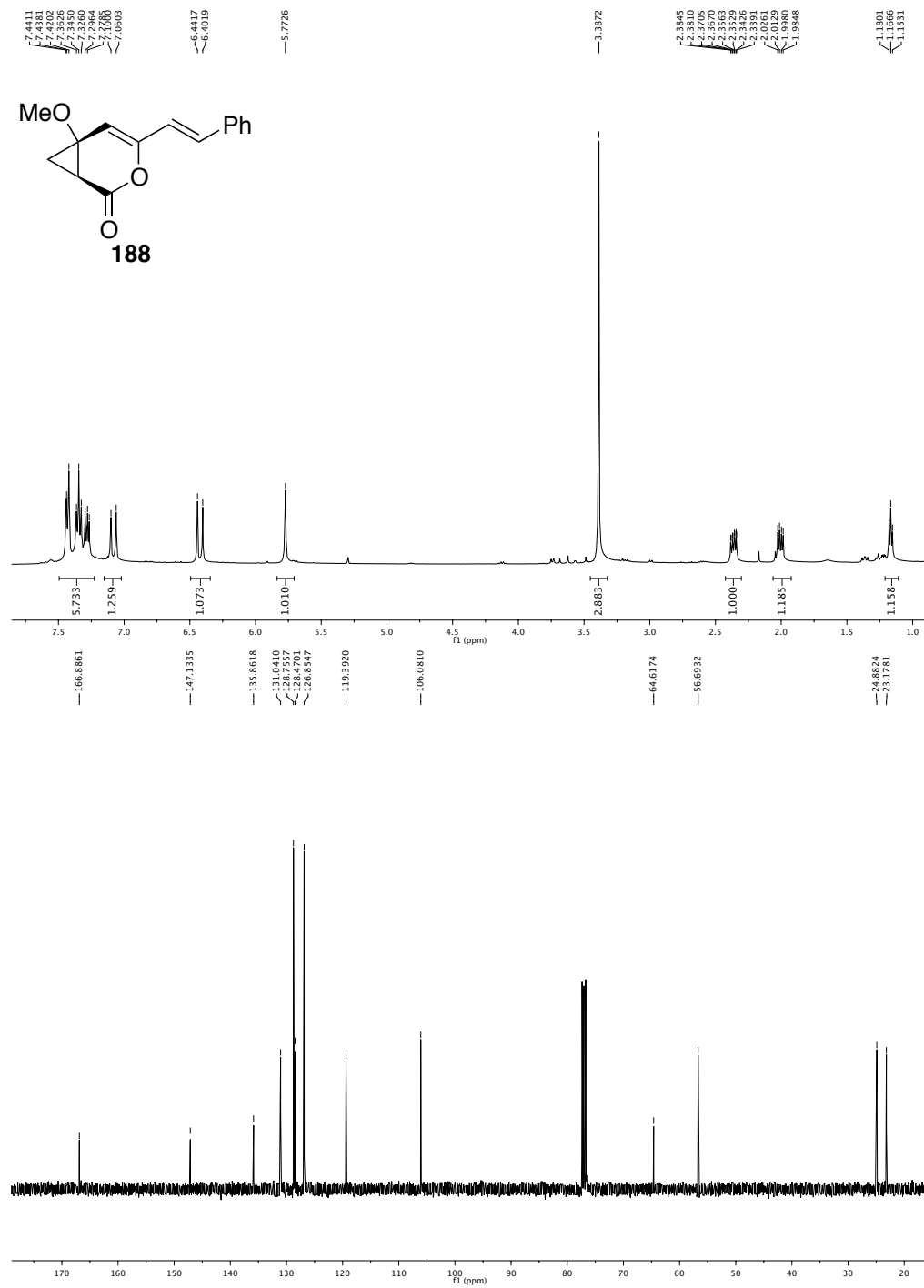


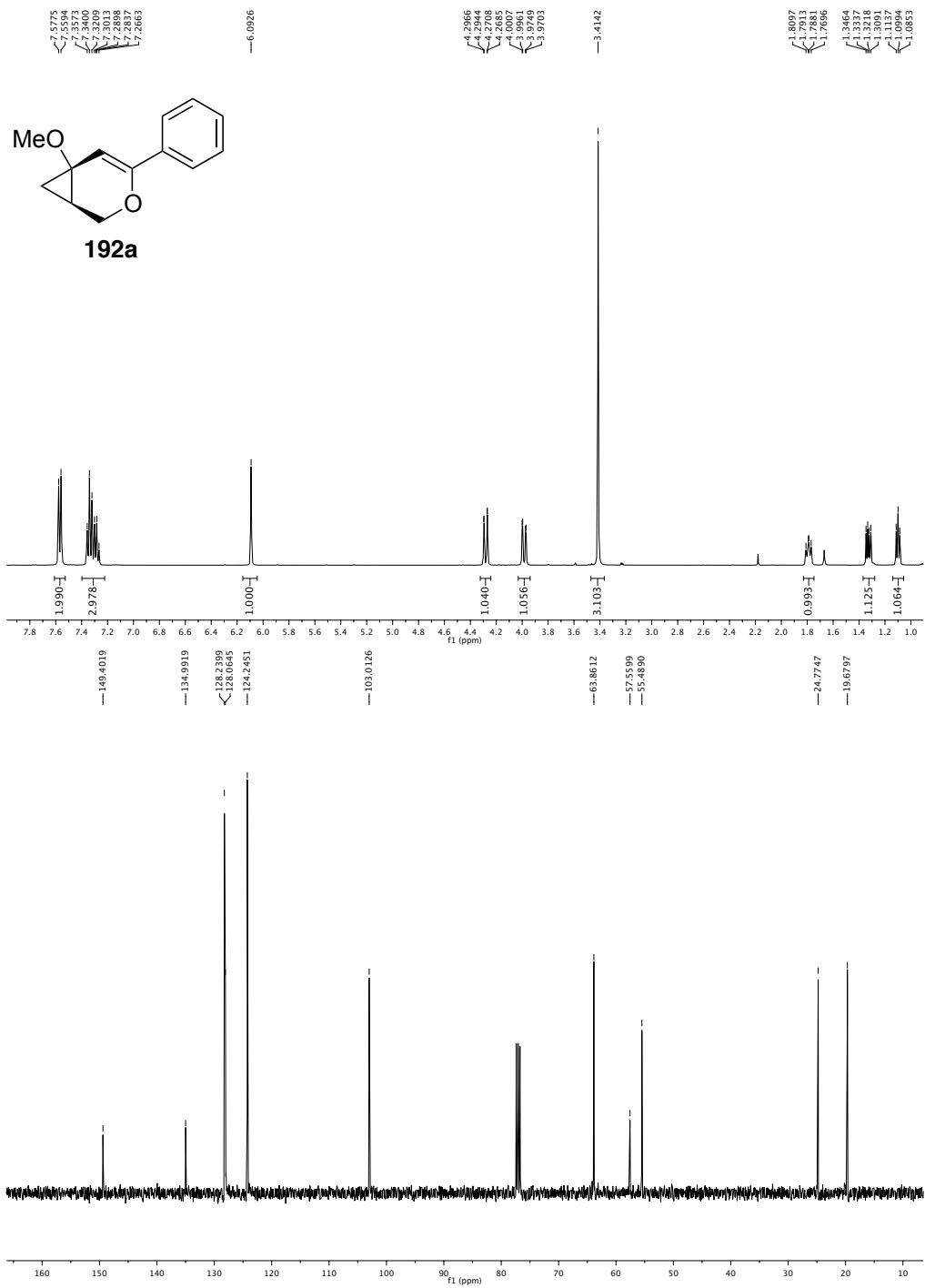
Apêndice I.



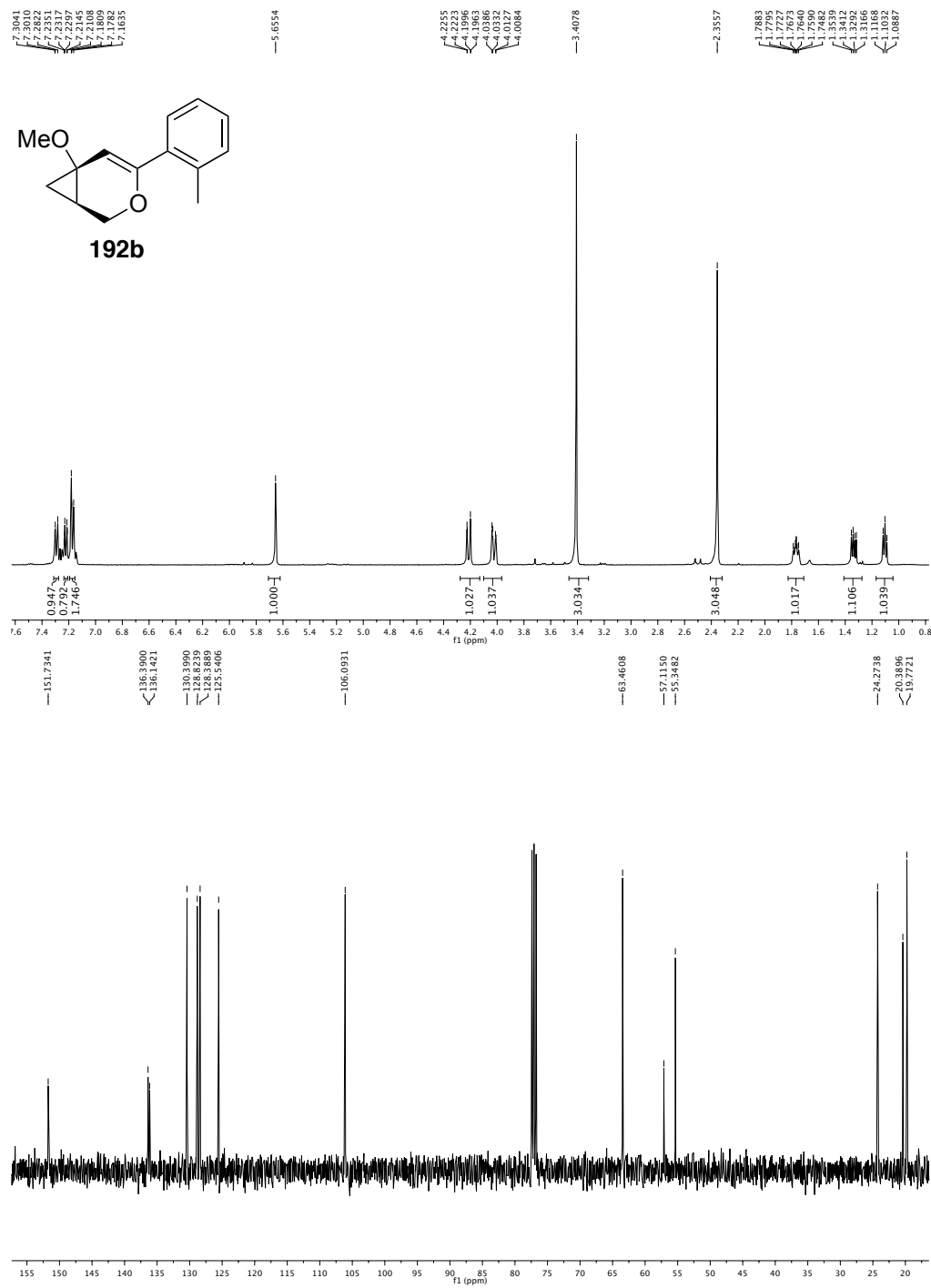


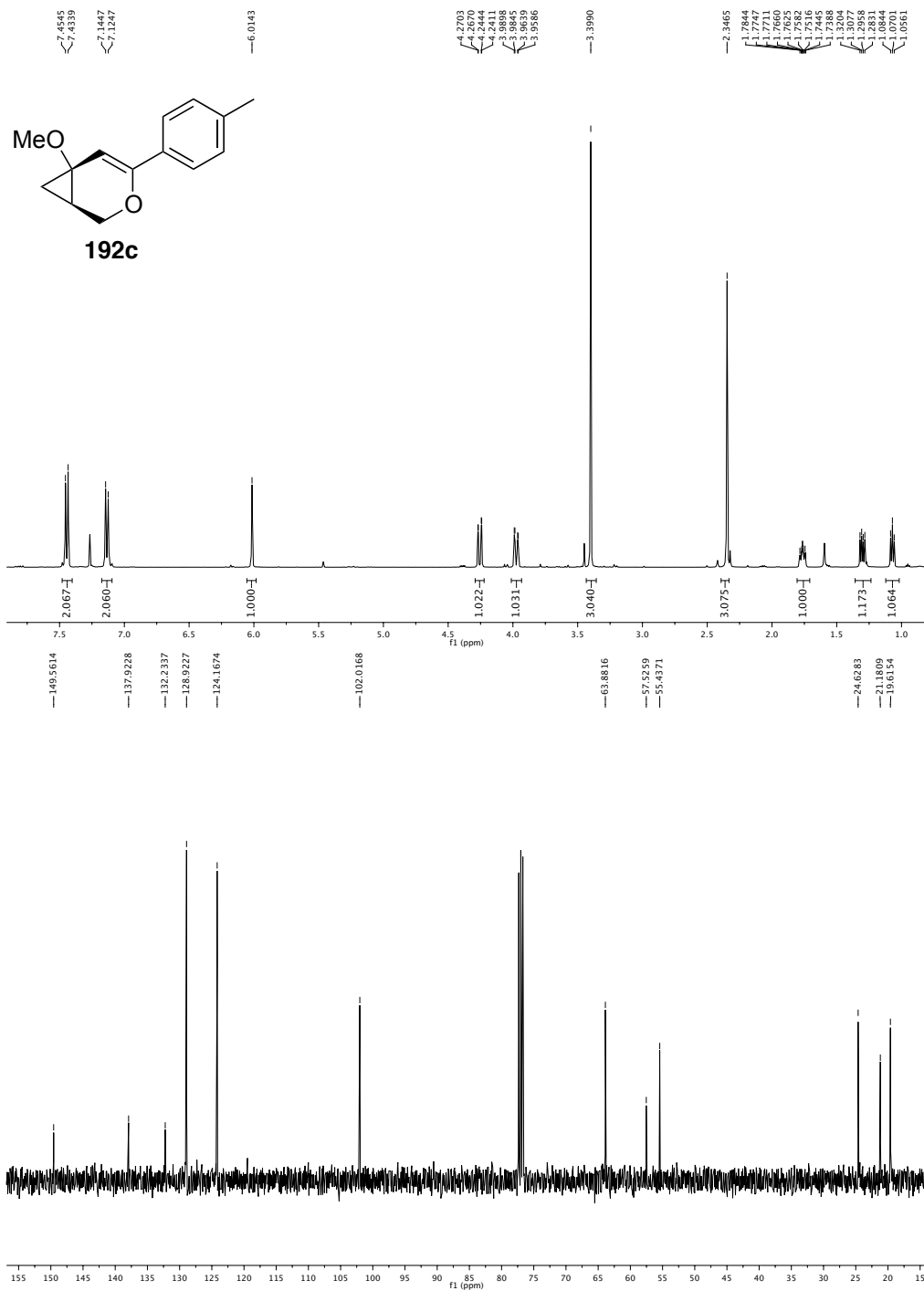
Apêndice I.



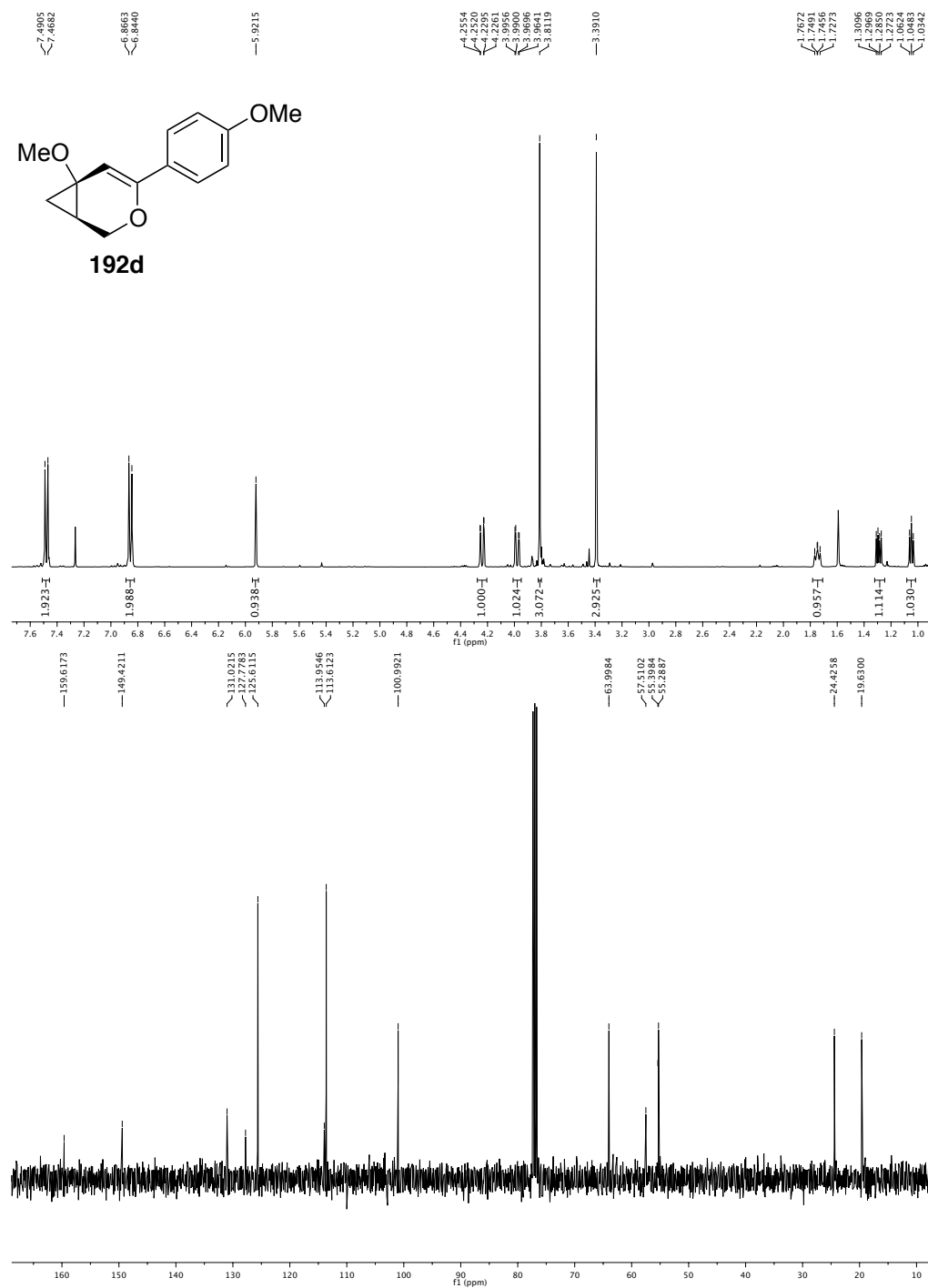


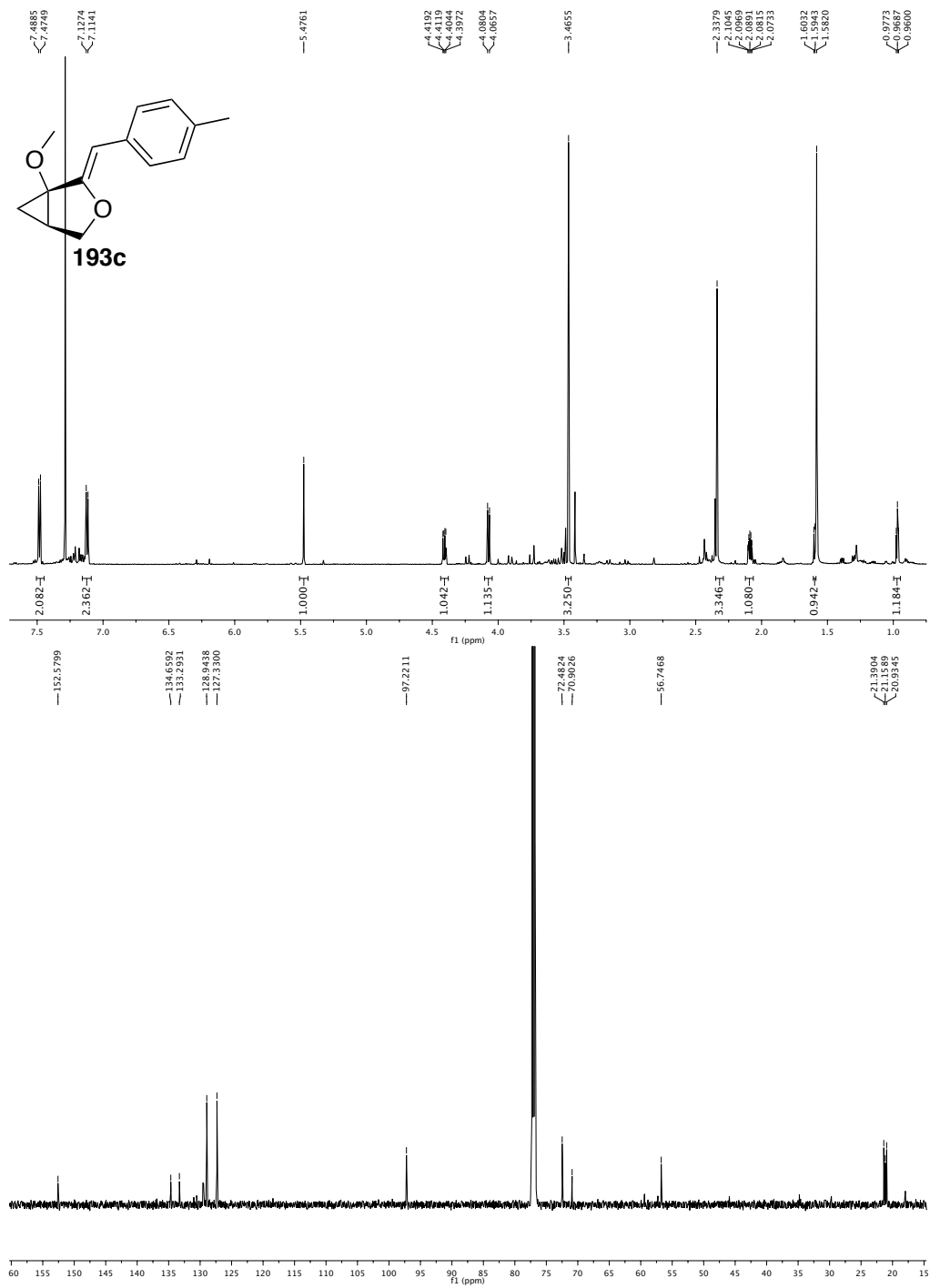
Apêndice I.



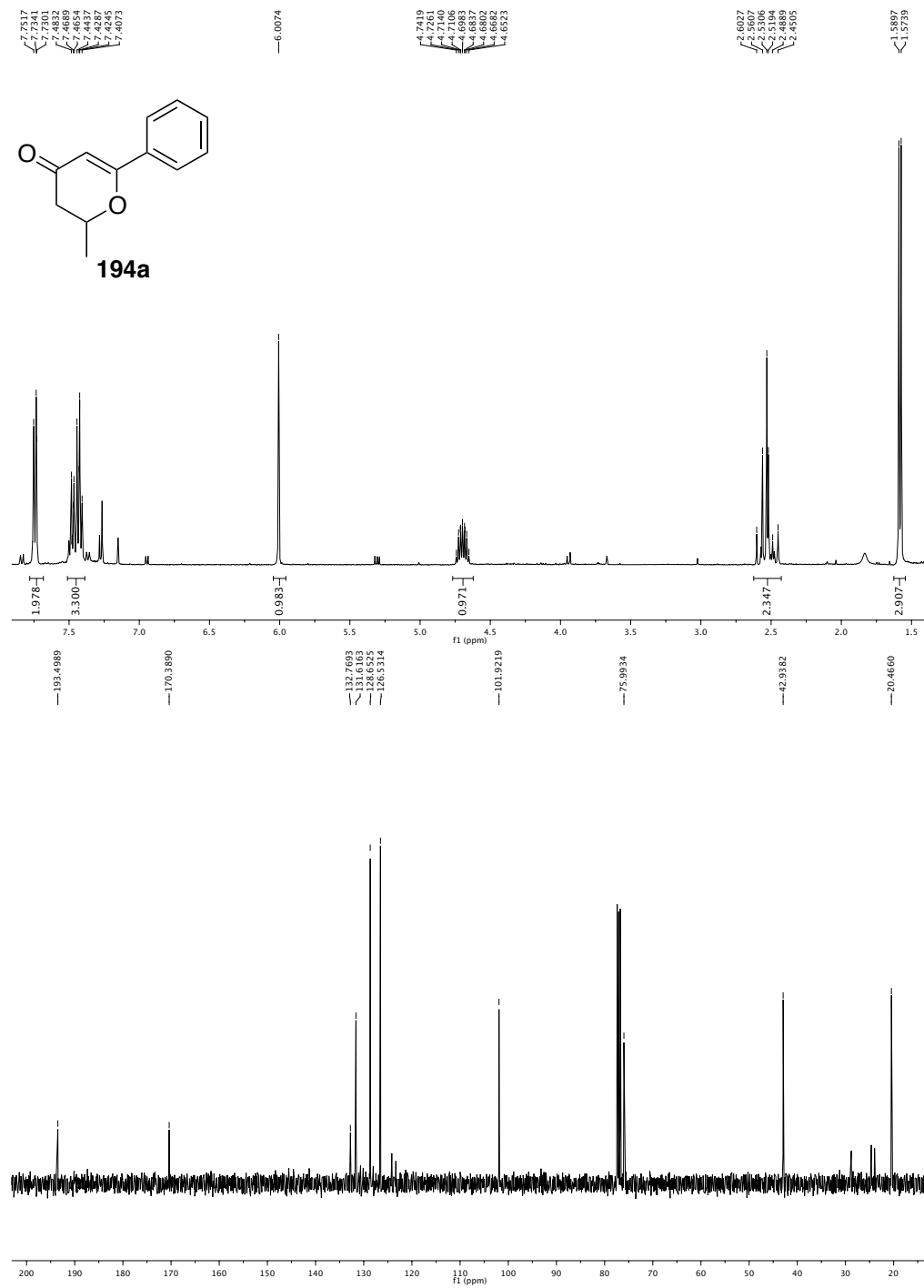


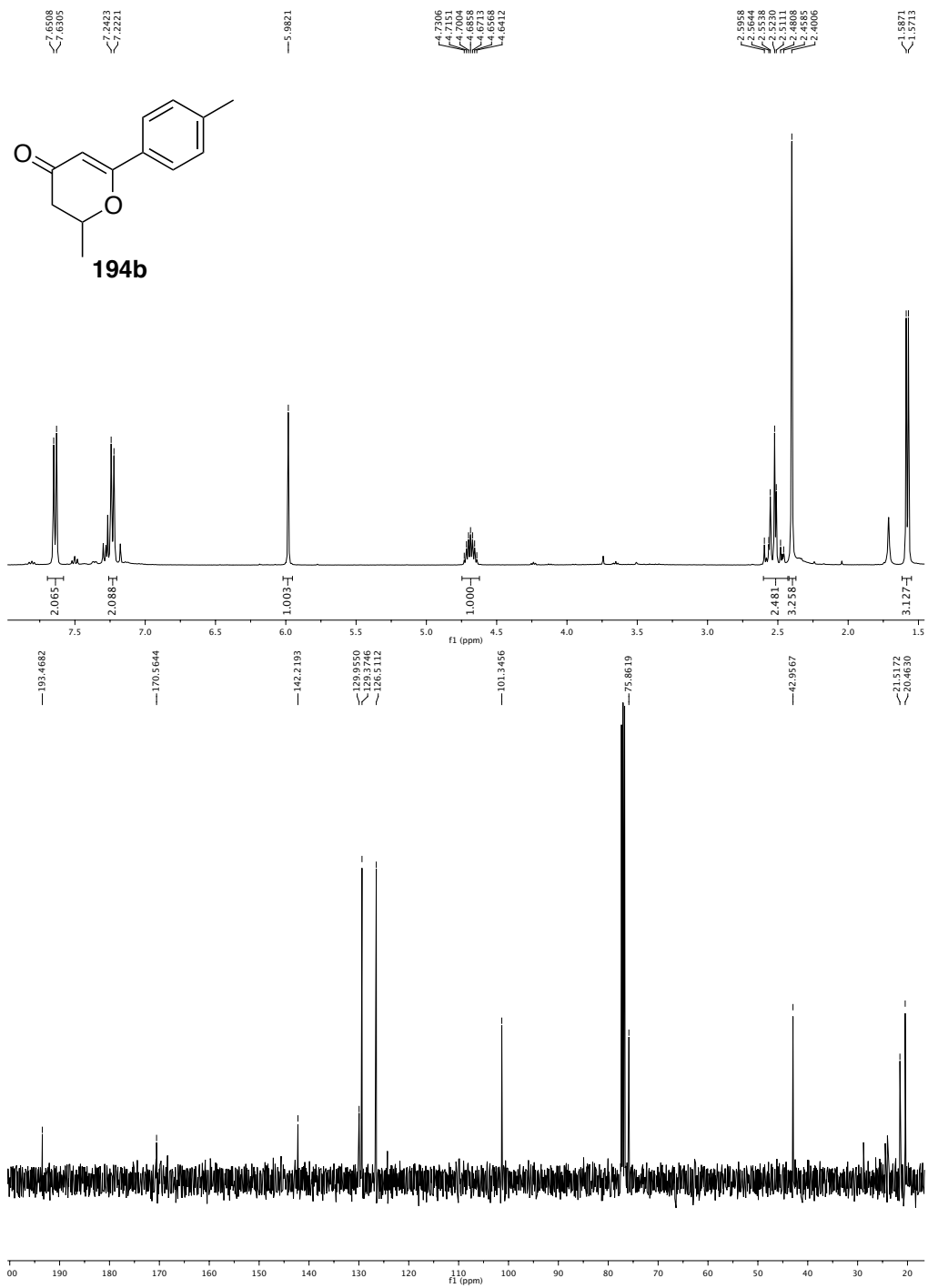
Apêndice I.



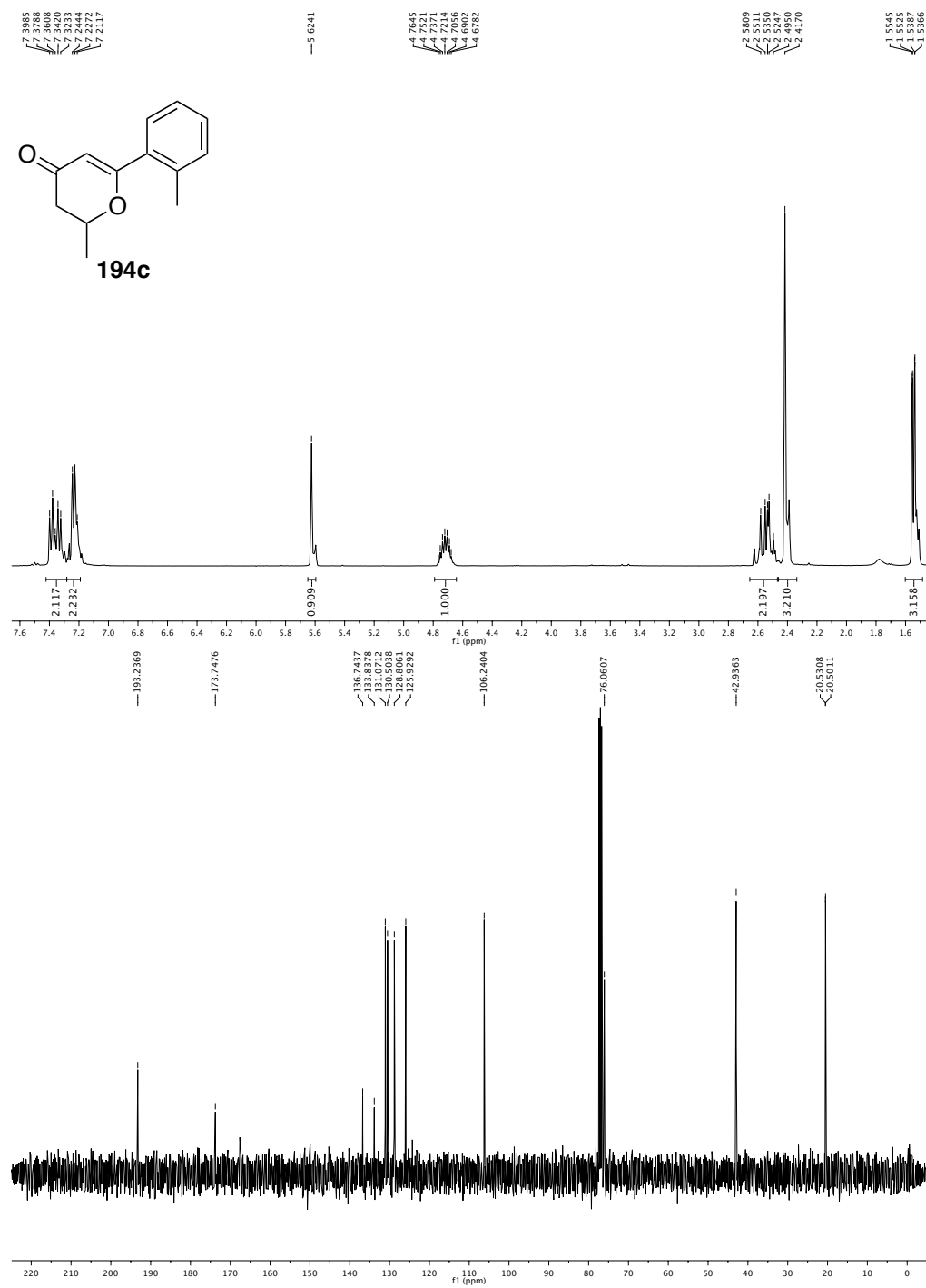


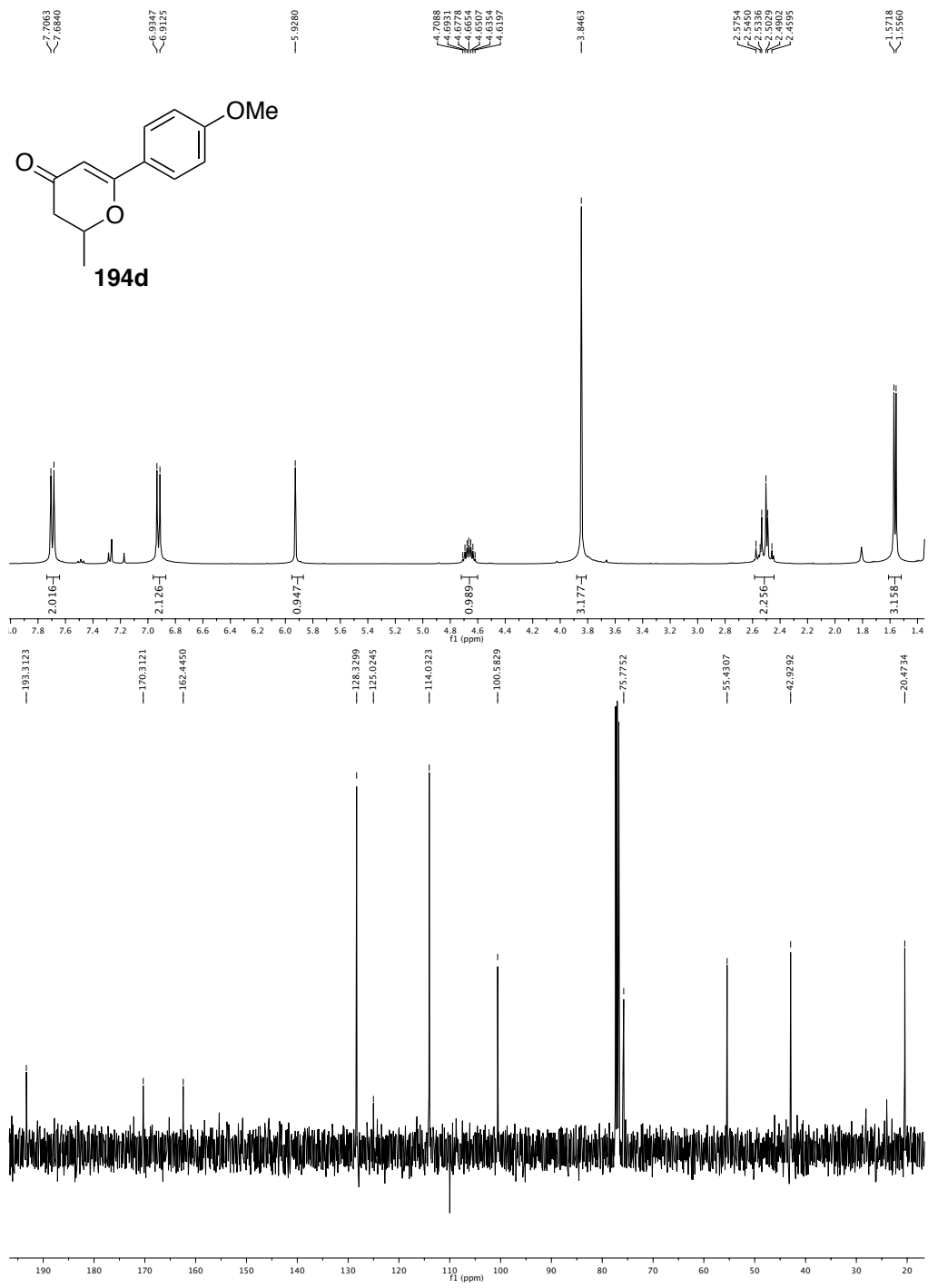
Apêndice I.



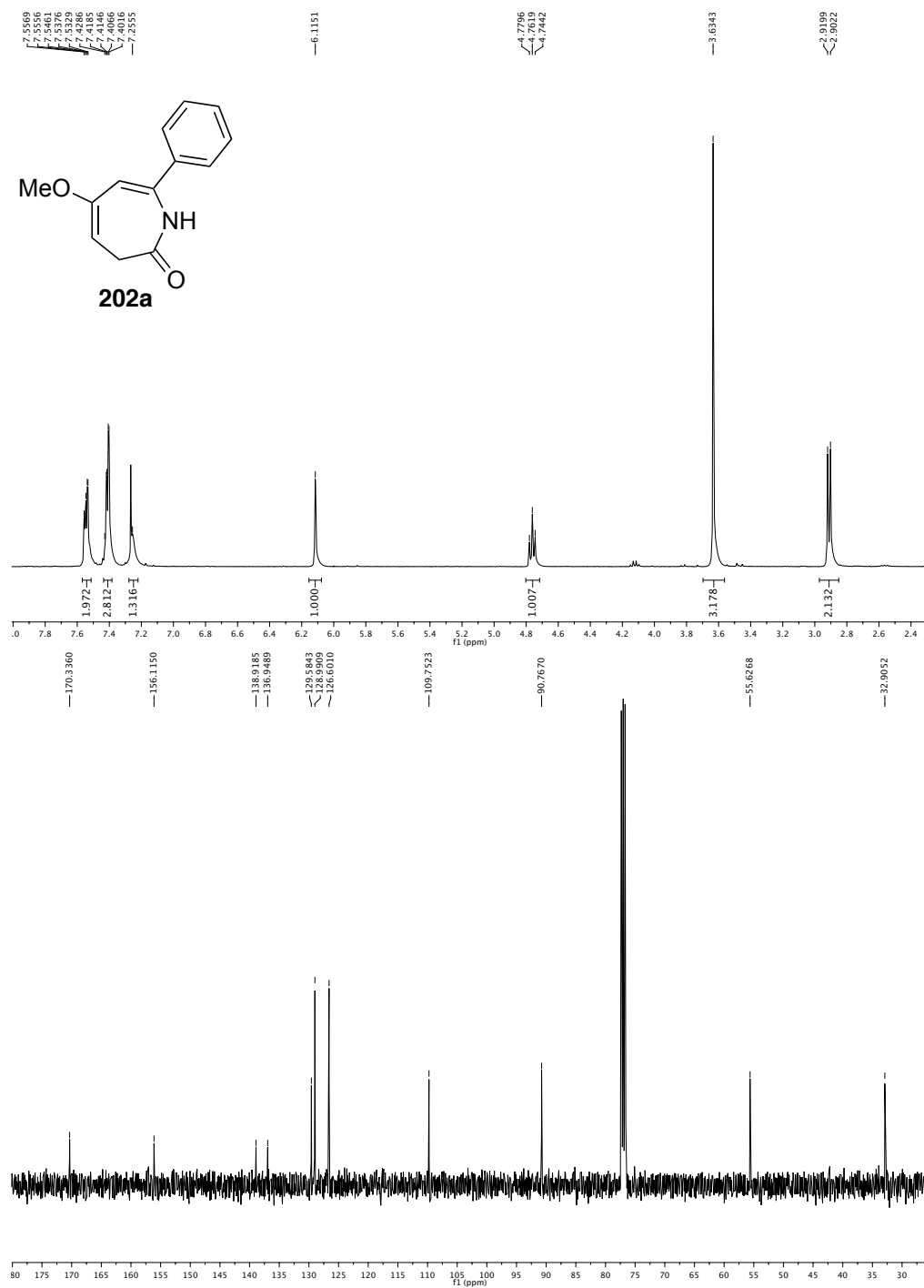


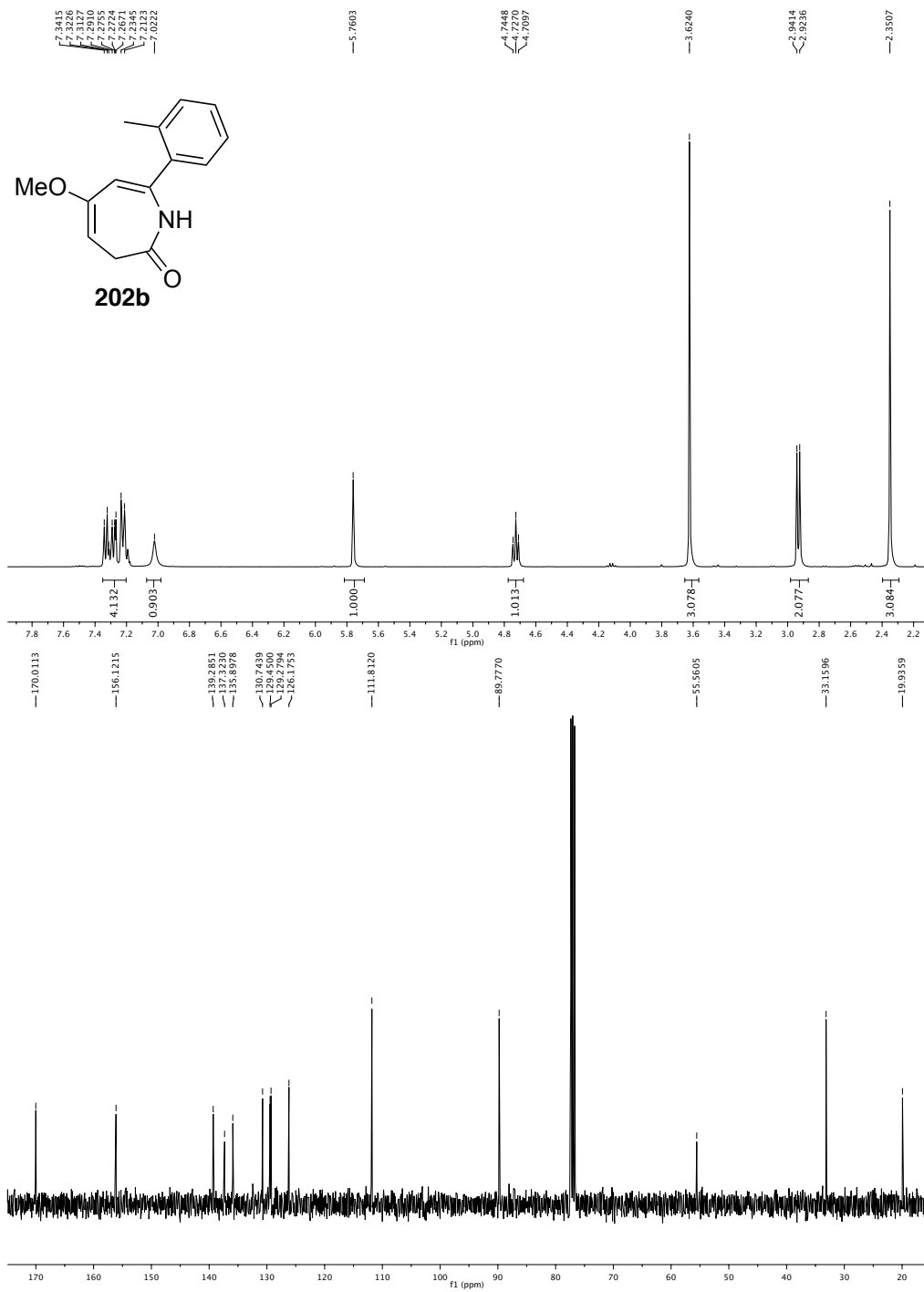
Apêndice I.



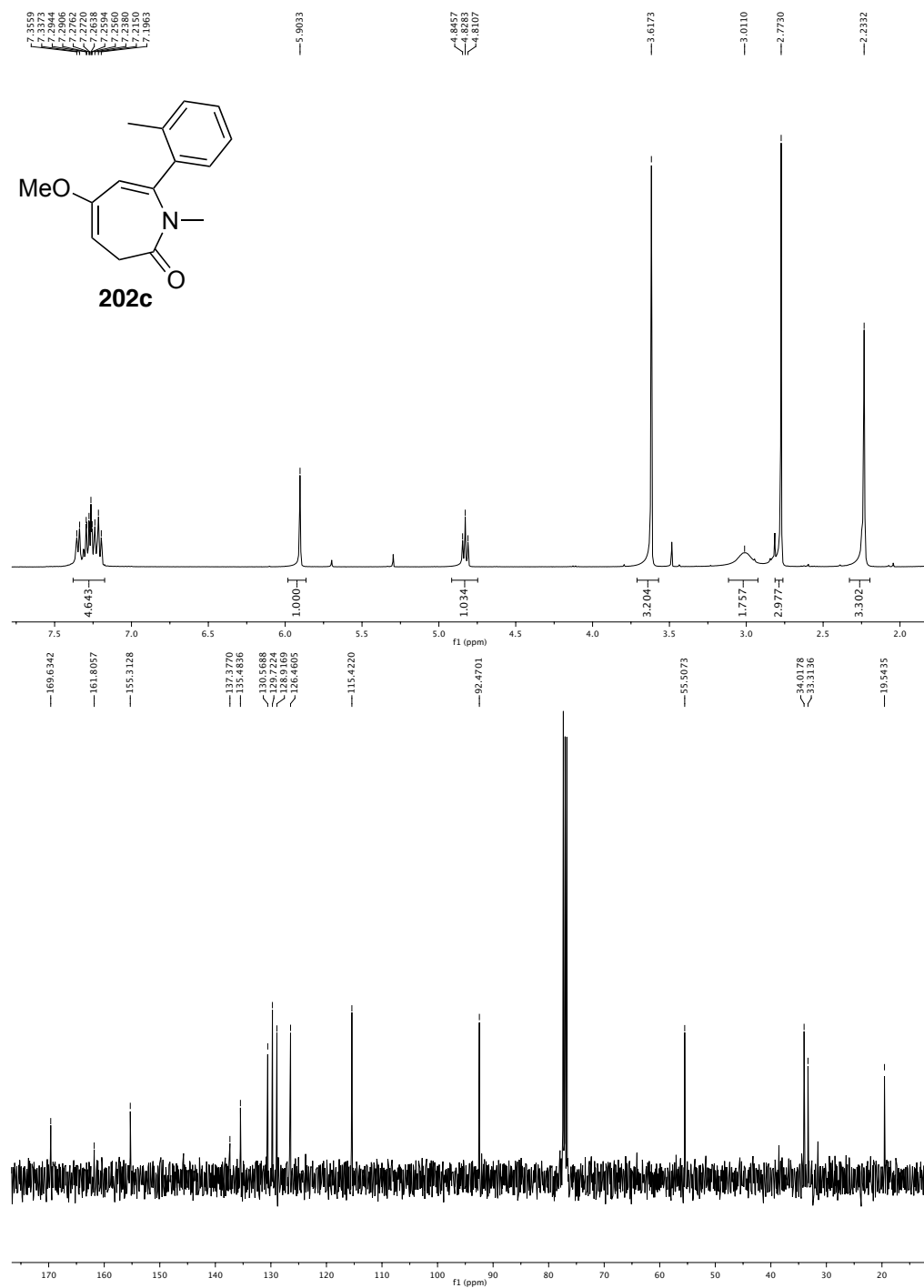


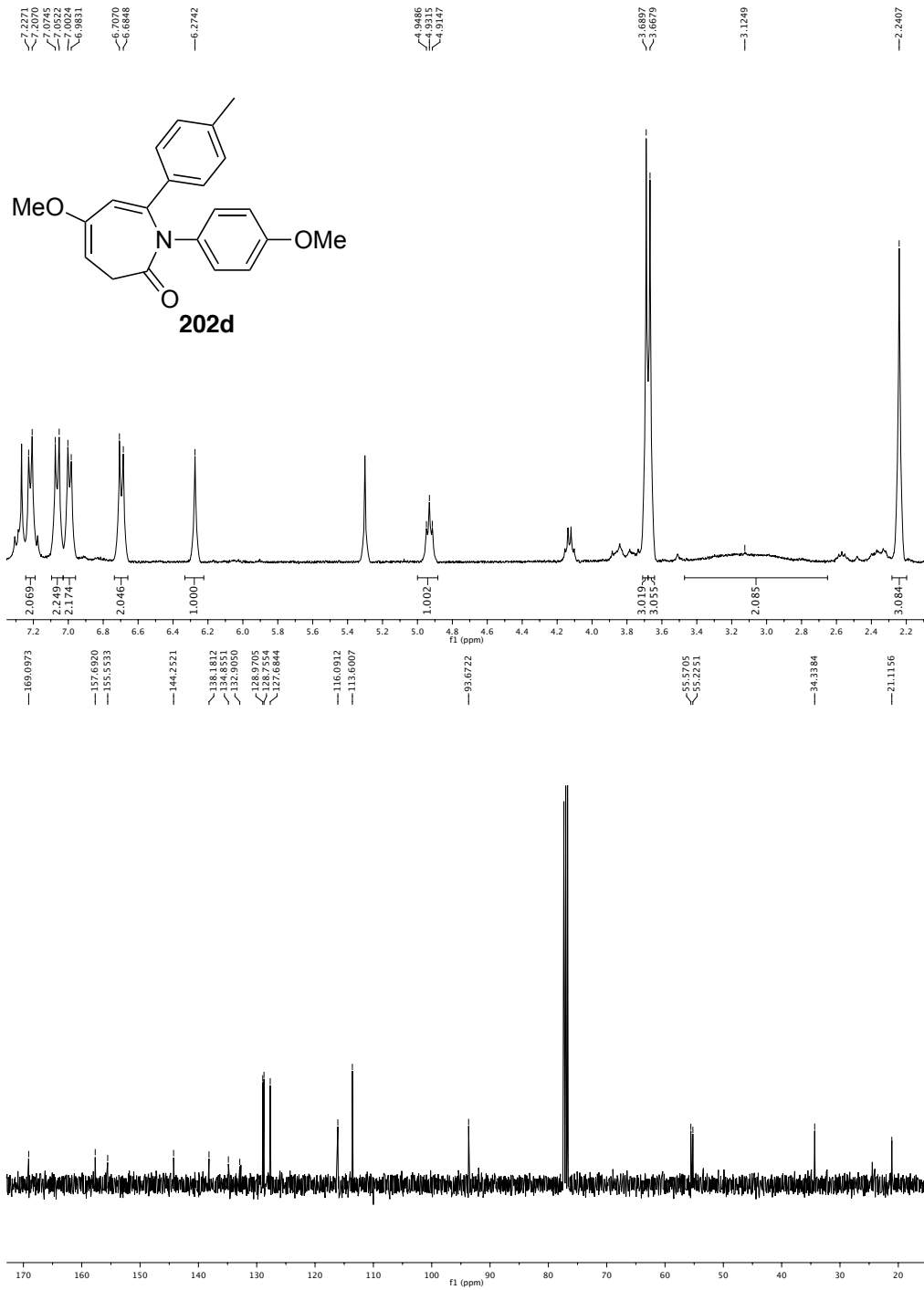
Apêndice I.



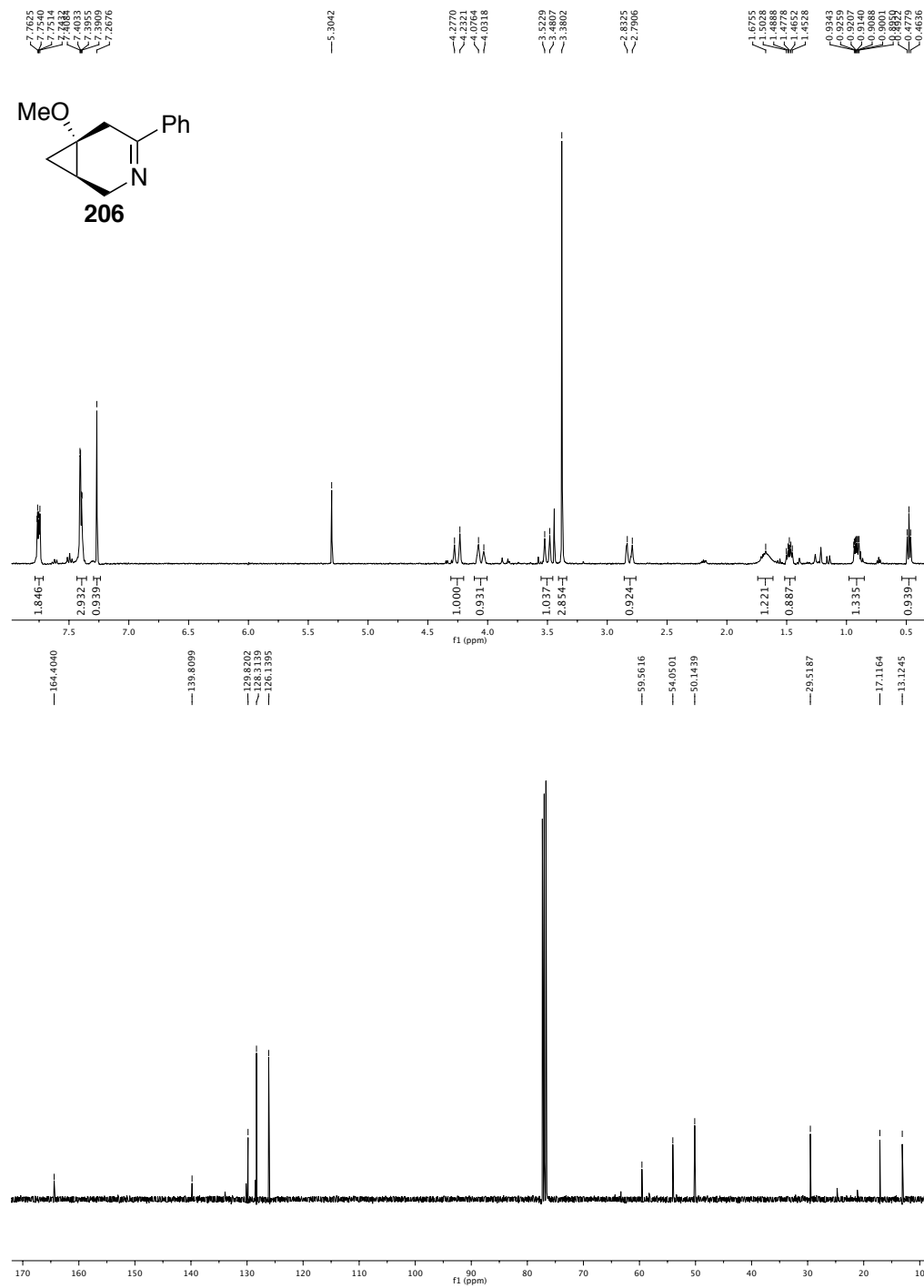


Apêndice I.

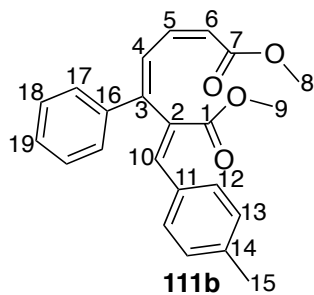




Apêndice I.

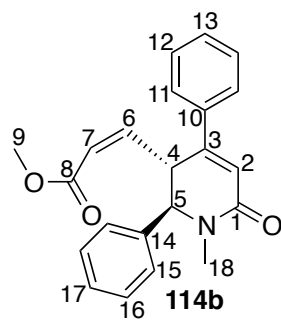


APÉNDICE 2. TABLAS CON RMN 2D.



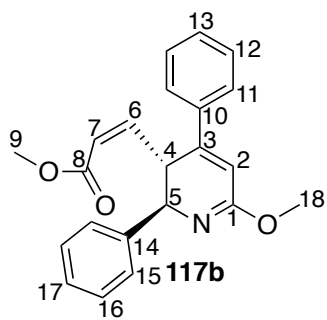
400 MHz (CDCl₃)

	¹³ C RMN	DEPT	¹ H RMN	COSY	HMBC	NOESY
1	167.2	C				
2	127.4	C				
3	145.1	C				
4	124.5	CH	8.91 (d, J=11.6 Hz, 1H)	5	2, 16, 17	5, 17
5	140.8	CH	6.92 (t, J= 11.6 Hz, 1H)		3, 7	
6	118.8	CH	5.66 (d, J= 11.6 Hz)	5	4, 7	5
7	166.4	C				
8	50.5	CH ₃	3.43 (s, 3H)		7	
9	51.8	CH ₃	3.41 (s, 3H)		1	
10	142.8	CH	8.43 (s, 1H)		1, 2, 3, 12	17
11	131.4	C				
12	130.6	CH	7.49 (d, J= 8.0 Hz, 1H)	13	12, 14	
13	129.5	CH	6.74 (d, J= 8 Hz, 2H)	2	11, 13, 15	15
14	140.1	C		4, 6		4, 6
15	20.9	CH ₃	1.93 (s, 3H)		13, 14	13
16	138.4	C				
17	126.8	CH	7.86 (d, J= 8 Hz, 1H)	18	3, 17, 19	10
18	129.0	CH	7.15 (m, 2H)	17	16, 18	
19	128.9	CH	7.15 (m, 1H)		17	



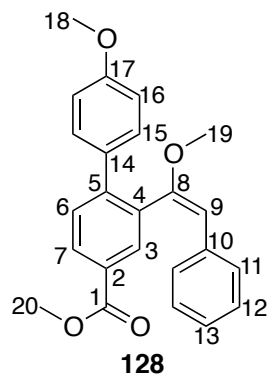
400 MHz (C₆D₆)

	¹³ C RMN	DEPT	¹ H RMN	COSY	HMBC	NOESY
1	164.1	C				
2	120.6	CH	6.72 (s, 1H)		4, 6, 10	11
3	148.2	C				
4	43.0	CH	5.40 (d, J= 9.7 Hz, 1H)	5, 6	2, 10	5, 11, 15
5	66.9	CH	4.51 (s, 1H)	4	1, 3, 6, 15, 18	4, 15, 18
6	150.3	CH	6.01 (dd, J= 11.2, 9.7 Hz, 1H)	4, 7	3, 8	4
7	121.3	CH	5.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H)	4, 6	8	
8	166.2	C				
9	50.9	CH ₃	3.44 (s, 3H)		8	
10	136.7	C				
11	126.0	CH	7.34-7.28 (m, 2H)	12	3, 13	2, 4
12	128.7	CH	7.00-6.94 (m, 2H)	11	10	
13	129.5	CH	7.00-6.94 (m, 1H)	11	12	
14	137.7	C				
15	127.9	CH	7.39 (d, J= 8.4 Hz, 2H)	16	5, 17	4, 5, 18
16	129.0	CH	7.13 (d, J= 8.4 Hz, 2H)	15	14	
17	133.6	C				
18	33.3	CH ₃	2.93 (s, 3H)		1	



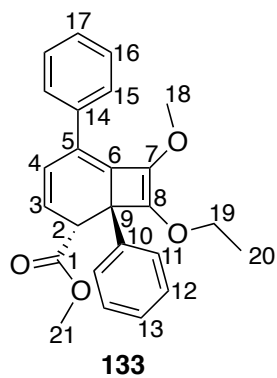
400 MHz (CDCl₃)

	¹³ C RMN	DEPT	¹ H RMN	COSY	HMBC	NOESY
1	162.7	C				
2	113.3	CH	6.32 (s, 1H)		4, 6, 10	13
3	149.4	C				
4	41.3	CH	5.18 (d, J= 10.4 Hz, 1H)	6	2, 6, 7, 10, 14	6, 13
5	63.6	CH	5.11 (s, 1H)		1, 3, 6, 14, 15	12
6	151.2	CH	6.25 (dd, J= 11.2, 10.4 Hz, 1H)	4, 7	3, 8	4, 7
7	121.1	CH	5.92 (d, J= 11.2 Hz, 1H)	6	4, 8	6
8	166.4	C				
9	51.4	CH ₃	3.79 (s, 3 H)		8	
10	136.8	C				
11	125.9	CH	7.30-7.38 (m, 2H)	7, 12	3, 13	2, 4
12	128.7	CH	7.34- 7.30 (m, 2H)	13	10	
13	129.6	CH	7.40-7.38 (m, 1H)	13	11, 12	
14	139.7	C				
15	128.3	CH	7.34-7.30 (m, 2H)	16	5, 17	4
16	128.3	CH	7.28-7.24 (m, 2H)	15	14, 17	
17	132.6	C				
18	52.9	CH ₃	3.91 (s, 3H)		1	



600 MHz (CDCl₃)

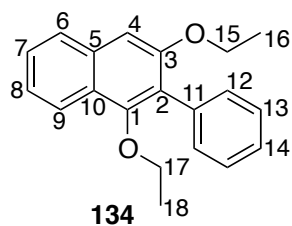
	¹³ C RMN	DEPT	¹ H RMN	COSY	HMBC	NOESY
1	166.7	C				
2	128.8	C				
3	132.1	CH	8.08 (d, J= 1.8 Hz, 1H)	6	1, 5, 7, 8	20
4	135.2	C				
5	145.9	C				
6	130.3	CH	7.38 (d, J= 8.0 Hz, 1H)	7	2, 3, 4, 14	15
7	130.0	CH	8.07 (dd, J= 8.0, 1.9 Hz, 1H)	3, 6	1, 3, 5	20
8	156.1	C				
9	103.5	CH	5.69 (s, 1H)		4, 8, 11	11, 15, 19
10	135.9	C				
11	128.0	CH	6.65 (m, 2H)	12		9, 12, 15
12	127.8	CH	7.00 (m, 2H)	11	12, 10	11
13	125.1	CH	7.00 (m, 1H)	12	11	
14	132.5	C				
15	129.4	CH	7.13 (d J= 8.8Hz, 3H)	16	5, 15, 17	6, 9, 11, 20
16	113.3	CH	6.79 (d, J= 8.8 Hz, 2H)	15	14, 16, 17	18
17	159.1	C				
18	55.2	CH ₃	3.83 (s, 3H)		17	16
19	55.4	CH ₃	3.69 (s, 3H)		8, 9	9, 15
20	52.1	CH ₃	3.93 (s, 3H)		1	3, 7



400 MHz (CDCl₃)

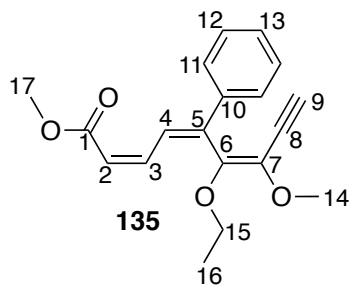
¹³ C						
RMN	DEPT	¹ H RMN	COSY	HMBC	NOESY	
1	171.1	C				
2	46.6	CH	3.95 (d, J= 6.8 Hz 1H)	3	1, 3, 4, 6, 9 10	3,11
3	121.8	CH	5.85 (dd, J= 8.8, 6.8 Hz, 1H)	2, 4	1, 2, 5, 6, 8, 9, 13	4
4	129.7	CH	6.60 (d, J= 8.8 Hz, 1H)	3	1, 2, 3, 5, 6, 7, 14	15
5	116.1	C				
6	133.1	C				
7	130.0	C				
8	150.5	C				
9	49.9	C				
10	141.1	C				
11	128.3	CH	136 (m, 2H)	12, 13	9, 11, 13	2
12	128.1	CH	7.29 (m, 2H)	11, 13	10, 12	
13	127.1	CH	7.24 (m, 1H)	11, 12	11	
14	138.1	C				
15	126.1	CH	7.24 (m, 1 H)	16, 17	5, 15, 17	4,18
16	128.3	CH	7.36 (m, 1H)	15, 17	14, 16	
17	126.2	CH	7.56 (m, 2H)	15,16	15	
18	60.4	CH ₃	3.60 (s, 3H)		7	15
19	67.1	CH ₂	4.23 (m, 1H), 4.06 (m, 1H)	21	8, 20	
20	15.1	CH ₃	1.27 (t, J= 7.2, 3H)	19	19	19
21	51.8	CH ₃	3.66 (s, 3H)		1	

Apêndice 2.



400 MHz (CDCl₃)

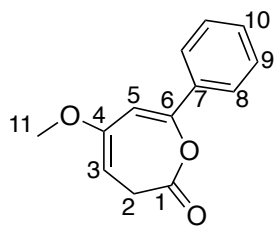
	¹³ C RMN	DEPT	¹ H RMN	COSY	HMBC	NOESY
1	153.5	C				
2	124.3	C				
3	155.2	C				
4	102.7	CH	7.03 (s, 1H)		2, 6, 10	6, 15
5	134.3	C				
6	126.4	CH	7.74 (d, J= 7.9 Hz, 1H)	7	4, 8, 10	4
7	126.7	CH	7.44 (m, 1H)	6, 8	5, 9	
8	123.5	CH	7.37 (m, 1H)	7, 8	6, 10	17
9	122.7	CH	8.12 (d, J= 8.4 HZ, 1H)	8	1, 5, 7	
10	124.3	C				
11	134.3	C				
12	131.1	CH	7.53 (m, 2H)	13, 14	2, 12, 14	17
13	127.5	CH	7.44 (m, 2H)	12, 14	11, 13	
14	126.8	CH	7.37 (m, 2H)	13, 14	12	
15	64.0	CH ₂	4.11 (c, J=7.0 Hz, 2H)	16	3, 16	
16	14.5	CH ₃	1.34 (t, J= 7.0 HZ, 3H)	15	15	
17	69.5	CH ₂	3.64 (c, J= 7.1 Hz, 2H)	18	1, 18	8, 12
18	15.5	CH ₃	1.12 (t, J= 7.1 HZ, 3H)	17	17	



400 MHz (CDCl₃)

	¹³ C RMN	DEPT	¹ H RMN	COSY	HMBC	NOESY
1	166.8	C				
2	118.7	CH	5.83 (d, <i>J</i>= 11.6 Hz, 1H)	3	1, 4	
3	141.1	CH	7.01 (t, <i>J</i>= 11.6 Hz, 1H)	2, 4	1, 5	15
4	126.8	CH	8.15 (d, <i>J</i>= 11.6 Hz, 1H)	3	2, 3, 6, 10	11
5	140.8	C				
6	147.3	C				
7	129.1	C				
8	75.7	C				
9	86.0	CH	3.59 (s, 1H)		6	
10	137.8	C				
11	128.6	CH	7.56 (m, 2H)	12, 13	5, 11, 13	4
12	126.2	CH	7.37 (m, 3H)	12, 14	10, 12	
13	128.8	CH	7.37 (m, 3H)	13, 14	11	
14	57.6	CH ₃	3.50 (s, 3 H)		7	
15	65.4	CH ₂	3.67 (c, <i>J</i>= 7.0 Hz, 2H)	16	6, 16	3
16	15.5	CH ₃	1.17 (t, <i>J</i>= 7.0 Hz, 3H)	15	15	
17	51.3	CH ₃	3.78 (s, 3H)		1	

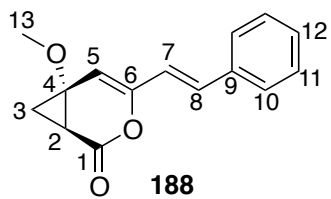
Apéndice 2.



179a

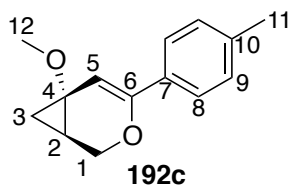
400 MHz (CDCl₃)

	¹³ C RMN	DEPT	¹ H RMN	COSY	HMBC	NOESY
1	166.9	C				
2	32.0	CH				
3		CH				
4		CH				
5		C				
6		C				
7		C				
8		C				
9		CH				
10		C				
11		CH				



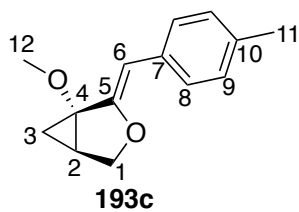
400 MHz (CDCl₃)

	¹³ C RMN	DEPT	¹ H RMN	COSY	HMBC	NOESY
1	166.9	C				
2	23.2	CH ₂	1.17 (t, J= 5.4, 1H), 2.01 (dd, J= 11.2, 5.4, 1H)	2, 3	1, 3, 4, 5	
3	24.9	CH	2.36 (ddd, J= 11.2, 5.4, 1.4, 1H)	2, 5	2,4	
4	64.6	C				
5	106.1	CH	5.77 (s, 1H)		3, 6, 7	7, 13
6	147.1	C				
7	119.4	CH	6.42 (d, J= 15.9, 1H)	7	1, 5, 6, 8, 9,	5, 10
8	131.0	CH	7.08 (d, J= 15.9, 1H)	8	5, 6, 7,9, 10	10
9	135.9	C				
10	126.9	CH	7.44-727 (m, 2H)	11, 12	8, 10, 12	7, 8
11	128.8	CH	7.44-727 (m, 2H)	10, 12	9, 11	
12	128.5	CH	7.44-727 (m, 1H)	10, 11	10	
13	56.7	CH ₃	3.39 (s, 3H)		4	5



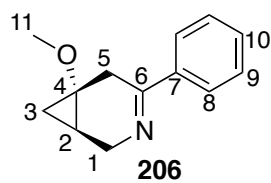
400 MHz (CDCl₃)

	¹³ C RMN	DEPT	¹ H RMN	COSY	HMBC	NOESY
1	63.9	CH ₂	3.97 (dd, <i>J</i>= 10.4, 2.1, 1H), 4.26 (dd, <i>J</i>= 10.4, 1.3, 1H)	1, 2	2, 3, 4, 6	
2	24.6	CH	1.82 – 1.73 (m, 1H)	1, 3	3, 4, 5	
3	19.6	CH ₂	1.07 (t, <i>J</i>= 5.7, 1H), 1.30 (dd, <i>J</i>= 9.9, 5.1, 1H)	2	1, 2, 4, 5	
4	57.5	C				
5	102.0	CH	6.01 (s, 1H)		2, 3	8, 12
6	149.6	C				
7	132.2	C				
8	124.2	CH	7.44 (d, <i>J</i>= 8.2, 2H)	9	6, 8, 10	5
9	128.9	CH	7.13 (d, <i>J</i>= 8.0, 2H)	8	7, 9, 11	
10	137.9	C			8	
11	21.3	CH ₃	2.35 (s, 3 H)		9	
12	55.4	CH ₃	3.40 (s, 3H)		4	5



400 MHz (CDCl₃)

	¹³ C RMN	DEPT	¹ H RMN	COSY	HMBC	NOESY
1	72.5	CH ₂	4.07 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, J= 8.8, 4.3 Hz, 1H)	1, 2	2, 3, 4, 5	2
2	21.4	CH	2.09 (ddd, J= 9.3, 5.4, 4.3 Hz, 1H),	1, 3	5	1
3	20.9	CH ₂	0.97 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 1.60 (dd, J= 9.3, 5.4 Hz, 1H)	2, 3	1, 4, 5	
4	70.9	C				
5	152.6	C				
6	97.2	CH	5.48 (s, 1H)		4, 8	8, 12
7	133.3	C				
8	127.3	CH	7.48 (d, J= 8.1 Hz, 2H)	9	6, 8, 10	6
9	128.9	CH	7.12 (d, J=8.1, 2H)	8	7, 9, 11	
10	134.7	C				
11	21.2	CH ₃	2.34 (s, 3H)		9, 10	
12	56.8	CH ₃	3.47 (s, 3H)		4	6



400 MHz (CDCl₃)

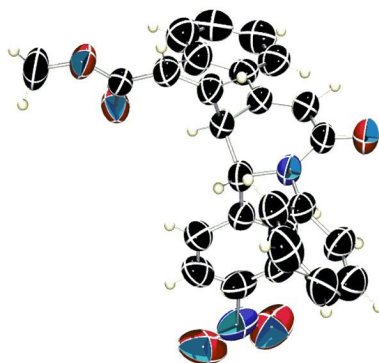
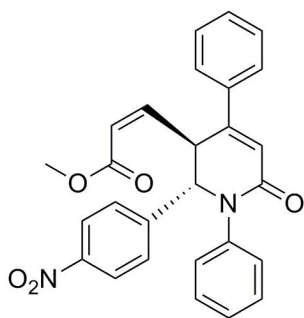
	¹³ C RMN	DEPT	¹ H RMN	COSY	HMBC	NOESY
1	50.1	CH ₂	4.05 (d, <i>J</i>= 18.0, 1H), 4.25 (d, <i>J</i>= 18.0, 1H)	1	3, 4, 6	3
2	17.1	CH	1.52 – 1.44 (m, 1H)	1, 3	3, 4, 5	
3	13.1	CH ₂	0.48 (t, <i>J</i>= 5.5, 1H), 0.92 (ddd, <i>J</i>= 10.3, 5.5, 2.1, 1H)	2, 3	1, 5	1, 5
4	56.6	C				
5	29.5	CH	2.81 (d, <i>J</i>= 16.8, 1H), 3.50 (d, <i>J</i>= 16.8, 1H)	5	2, 3, 7	3, 8
6	164.4	C				
7	139.8	C				
8	126.1	CH	7.77 – 7.74 (m, 2H)	9, 10	6, 8, 10	5
9	128.3	CH	7.41 – 7.39 (m, 2H)	8, 10	7, 9	
10	129.8	CH	7.41 – 7.39 (m, 1H)	8, 9	8	
11	54.1	CH ₃	3.38 (s, 3 H)			

**APÉNDICE 3. VALORES DE J PARA LOS
COMPUESTOS 114 Y 117.**

Entrada	Compuesto	$^3J_{\text{H}(2)\text{-H}(3)}$ (Hz)	$^3J_{\text{H}(6)\text{-NH}}$ (Hz)
1	114a-e, g-j	ca. 0.0	
2	114f	0.9	
3	117a-d,f	ca. 0.0	ca. 0.0
4	117e	ca. 0.0	3.8
5	117g	ca. 0.0	4.6
6	117h	ca. 0.0	2.3
7	117i	ca. 0.0	2.9
8	117j	ca. 0.0	2.6
9	117k	ca. 0.0	n.d. ^a
10	117l	ca. 0.0	4.2

^an.d. = No determinada (debido a señal superpuesta).

**APÉNDICE 4. DATOS DE RAYOS-X DEL
COMPUESTO 114C.**



114c

Formula molecular: C₂₇H₂₂N₂O₅

Color: Incoloro

Disolventes de cristalización: CH₂Cl₂ / hexano

Temperatura de recogida de datos: 293 K

Tamaño del cristal: 0.26x0.05x0.02

Resolución (Å): 0.83

I/σ: 20

Anchura (°/imagen): 1

Tiempo de exposición (s/imagen):

Bajo ángulo: 5

Alto ángulo: 5

Celda unidad:

a= 9.860 α= 81.39

b=13.424 β= 89.39

c=18.050 γ=79.39

Sistema cristalina / Red de Bravais: Triclínico