



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química

Reacciones de Ciclación Catalizadas por Complejos de oro(I).

Cristina Hernández Díaz

Tesis Doctoral

2016



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química

Reacciones de Ciclación Catalizadas por Complejos de oro(I).

**Memoria presentada para optar al grado de Doctor en
Química por Cristina Hernández Díaz.**



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: REACCIONES DE CICLACIÓN CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE ORO(I)	Inglés: GOLD(I)-CATALYZES CYCLIZATION REACTIONS
2.- Autor	
Nombre: CRISTINA HERNÁNDEZ DÍAZ	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA	
Órgano responsable: QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA	

RESUMEN (en español)

En esta Memoria de investigación se recogen los resultados obtenidos en los estudios sobre la activación electrófila de *N*-sulfonilalenamidas de forma catalítica por complejos de oro(I), catalizadores especialmente activos en reacciones de activación de sistemas insaturados, que ha permitido desarrollar nuevas reacciones de carbociclación intermoleculares tanto en su versión racémica como asimétrica.

En la primera sección de esta memoria se describe la reacción de homodimerización intermolecular [2+2] de *N*-sulfonilalenamidas, para dar lugar a la formación de ciclobutilidenos de manera quimio-, diastereo- y regioselectiva. La alta reactividad de los complejos de oro utilizados permite utilizar bajas cargas del catalizador en condiciones de reacción suaves.

En la segunda sección se describe la reacción de ciclotrimerización [2+2+2] de *N*-sulfonilalenamidas catalizada por complejos de oro(I). Este proceso transcurre de forma quimioselectiva. Además, se ha descrito un proceso de aromatización de los trimeros para dar lugar a los arenos 1,3,5-trisustituídos de manera regioespecífica.

Por último, se presentan los resultados relativos a la primera versión enantioselectiva del proceso de cicloadición [2+2] intermolecular de *N*-sulfonilalenamidas y vinilarenos promovida por especies de Au(I). Este trabajo constituye una primera aproximación prometedora para la síntesis de derivados de ciclobutanos ópticamente activos.

FOR-MAT-VOA-010-BIS



RESUMEN (en Inglés)

This dissertation presents the results obtained in the gold(I) catalytic cyclization of *N*-sulfonylallenamides that results in the development of new intermolecular carbocyclization processes.

The first section of this memory describes the [2+2] intermolecular homodimerization of *N*-sulfonylallenamides with the synthesis of the corresponding cyclobutylidenes. The reaction takes place in effective, quimio-, diastereo- and regioselective manner. Also, the high reactivity of the gold complex allows the use of low amount of the catalyst under mild reaction conditions.

The second section deals with the [2+2+2] chemoselective cyclotrimerization of *N*-sulfonylallenamides. Besides, the cyclohexane derivatives obtained have been successfully converted into 1,3,5-trisubstituted arenes in a regioselective manner.

The last chapter describes the first attempt to achieve a enantioselective version of the [2+2] cycloaddition of *N*-sulfonylallenamides and vinylarenes. The results obtained are highly promising since the chiral cyclobutylidene have been obtained in good yield and high enantiomeric excess.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA

Abreviaturas

Abreviaturas

A

Ac	acetilo
Ar	grupo aromático

B

Binol	1,1'-bi-2-naftol
Bn	bencilo
Bz	benzoilo
^t Bu	<i>tert</i> -butilo

C

°C	grados Celsius
cat	catalizador/catalítico
COD	1,5-ciclooctadieno

D

DCM	diclorometano
DCE	dicloroetano
DMSO	dimetilsulfóxido

E

E	electrofilo
Ent.	entrada
ee	exceso enantiomérico

er relación enantiomérica

eq equivalente(s)

H

h horas

HPLC High-Performance Liquid Chromatography

I

IPr 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ilideno

ⁱPr *iso*-Propilo

J

JohnPhos 2-(di-tert-butilfosfino)bifenilo

M

M metal

Me metil

Mét. método

Min minutos

mmol milimol(es)

mol mol

Ms mesilo (metanosulfonilo)

N

n. d. no determinado

NHC	N-heterocíclico carbeno
NMR	resonancia magnética nuclear
nOE	nuclear Overhauser effect
O	
ORTEP	oak ridge thermal ellipsoid plot
P	
Ph	fenilo
PI	patrón Interno
R	
rdto	rendimiento
T	
t.a.	temperatura ambiente
TLC	thin-layer chromatography
tol	tolueno
TOF	turn over frequency
tol	tolueno
TON	turn over number
tppts	tris(m-sulfonato-fenil)fosfina.
Ts	tosilo (<i>p</i> -toluenosulfonilo)

Índice

Índice

Abreviaturas	xv
Índice	20
Introducción.....	25
A.1. Catálisis homogénea con complejos de oro.....	25
A.1.2. El oro y los efectos relativísticos.....	27
A.1.3. Catalizadores de oro.....	31
A.1.4. Activación de sistemas insaturados mediante complejos de oro: formación de distintos intermedios.....	36
A.2. Características generales y reactividad de los alenos.....	41
A.2.1. Reacciones de adición.....	45
A.2.2. Reacciones de tipo aldólica.....	46
A.2.3. Ciclaciones.....	47
A.2.3.1. Heterociclaciones catalíticas sin implicar metales de transición.....	47
A.2.3.2. Ciclaciones catalizadas por metales de transición.....	48
A.2.4. Cicloadiciones.....	49
Objetivos.....	55
Homodimerización [2+2] de <i>N</i>-sulfonil alenamidas.....	59
H.1. Introducción.....	59
H.1.1. Procesos térmicos de cicloadición [2+2] con participación de alenos: reacciones inter e intramoleculares.....	60
H.1.2. Fotociclaciones [2+2] con participación de alenos.....	66
H.1.3. Cicloadiciones [2+2] catalíticas con participación de alenos: reacciones inter e intramoleculares.....	68
H.1.3.1. Cicloadiciones [2+2] catalizadas por metales de transición.....	68
H.1.3.2. Cicloadiciones [2+2] organocatalizadas.....	72
H.2. Objetivo específico 1.....	75
H.3. Discusión de resultados.....	77
H.3.1. Resultados Iniciales.....	77
H.3.2. Reacción de ciclación [2+2] de alenamidas.....	83
H. 4. Resultados Adicionales.....	87
H.5. Propuesta mecanística.....	89

H.6. Valoración final.....	93
Reacción de ciclotrimerización [2+2+2] de <i>N</i>-sulfonil alenamidas. ..	97
R.1. Introducción.	97
R.1.1. Tipos de cicloadición [2+2+2].....	98
R.1.1.1. Procesos térmicos.	98
R.1.1.2. Procesos catalizados por metales de transición.	99
R.1.1.3. Procesos de cicloadición [2+2+2] con participación de alenos.	103
R.2. Objetivo específico 2.....	111
R.3. Discusión de resultados.....	113
R.3.1. Resultados Iniciales.....	113
R.3.2. Reacción de trimerización [2+2+2] de alenamidas.	122
R.4. Isomerización de los productos de ciclotrimerización [2+2+2] de <i>N</i>-sulfonil alenamidas.	129
R.5. Propuesta mecanística.	131
R.6. Valoración final.....	135
Cicloadición intermolecular [2+2] enantioselectiva de <i>N</i>-sulfonilalenamidas con vinilarenos catalizada por complejos de oro(I). 139	
C.1. Introducción.....	139
C.1.1. Reacciones de cicloadición [2+2] entre olefinas y <i>N</i> -sulfonil alenamidas.	139
C.1.2. Catálisis asimétrica con complejos de oro: Aspectos generales. 142	
C.1.3. Reacciones asimétricas de sistemas insaturados catalizadas por complejos de oro(I).	146
C.1.3.1. Reacciones asimétricas de sistemas insaturados catalizadas por oro(I). 147	
C.1.3.2. Reacciones asimétricas de alenos catalizados por oro(I).	149
C.1.3.3. Cicloadiciones enantioselectivas [2+2] de alenos.	154
C.2. Objetivo específico 3.	159
C.3. Discusión de resultados.....	161
C.3.1. Resultados Iniciales.....	161
C.3.2. Reacción de ciclación [2+2] intermolecular enantioselectiva de alenamidas con vinilarenos.....	171
C.4. Propuesta mecanística.	177
C.5. Valoración final.....	179
Parte Experimental.....	181

Parte experimental.	183
P.E.1. Aspectos generales.....	183
P.E.1.1. Consideraciones generales	183
P.E.1.2. Técnicas Instrumentales	184
P.E.2. Procedimientos experimentales y relación de productos.....	186
P.E.2.1. Sustratos de partida: Síntesis y relación de datos de las <i>N</i> -sulfonilalenamidas.	186
P.E.2.2. Homodimerización [2+2] de <i>N</i> -sulfonil alenamidas y relación de datos: Procedimientos experimentales y relación de datos.	193
P.E.2.3. Reacción de ciclotrimerización [2+2+2] de <i>N</i> -sulfonilalenamidas: Procedimientos experimentales y relación de datos.	201
P.E.2.4. Cicloadición [2+2] intermolecular enantioselectiva de <i>N</i> -sulfonilalenamidas con vinilarenos catalizada por complejos de oro(I): Procedimientos experimentales y relación de datos.	224
Conclusiones	240

Introducción

Introducción

Esta Memoria se centra en el desarrollo de nuevos procesos catalíticos a partir de alenos, en concreto de *N*-sulfonilalenamidas, mediante el empleo de complejos de oro(I). Se detallan procesos de cicloadición [2+2] y [2+2+2] de estos compuestos y una cicloadición [2+2] asimétrica de alenamidas con olefinas ricas en densidad electrónica. La ejecución de estos procesos conlleva la obtención de resultados conceptualmente novedosos y con utilidad práctica.

Sobre esta base, inicialmente, una sección de este capítulo presenta los aspectos generales de la catálisis homogénea con oro y los modos de activación de los sistemas insaturados implicados. Posteriormente, en otra sección adicional se revisan las características generales y la reactividad de los alenos.

A.1. Catálisis homogénea con complejos de oro.

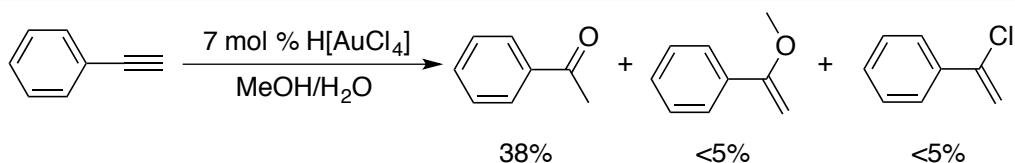
A.1.1. Inicios de la catálisis homogénea con complejos de oro.

El oro es un elemento muy utilizado en los últimos años para sintetizar catalizadores que permiten definir nuevas reacciones catalíticas. Este hecho contrasta con su percepción, durante mucho tiempo, como elemento inactivo con esta finalidad, a pesar de tener capacidad de coordinación y una rica química organometálica.¹

Thomas² y colaboradores mostraron en 1976 el primer ejemplo de aplicación práctica de la catálisis mediante complejos de oro por activación electrófila de sistemas insaturados. El tratamiento de diferentes alquinos con cantidades catalíticas de ácido tetracloroáurico en una mezcla metanol/agua conduce a la formación de las correspondientes cetonas como productos mayoritarios de reacción, junto a pequeñas cantidades de los metil vinil éteres y de los cloruros de vinilo correspondientes (Esquema **A.1**).

¹ a) B. Harmer, H. Schmidbaur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1970**, *9*, 101. b) H. Schmidbaur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1976**, *15*, 728. c) A. Burini, A. A. Mohamed, J. P. Fackler, *Comments Inorg. Chem.*, **2003**, *24*, 253. d) H. Schmidbaur, A. Schier, *Science of Synthesis*, Vol.3 (Ed.: I. A. O'Neil, Thieme, Stuttgart, **2004**, 691. e) M. C. Gimeno, A. Laguna, *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Vol. 5 (Eds.: E. C. Constable, J. R. Dilworth), Elsevier, Oxford, **2004**, 911. *rg.4*

² R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1976**, 1983.

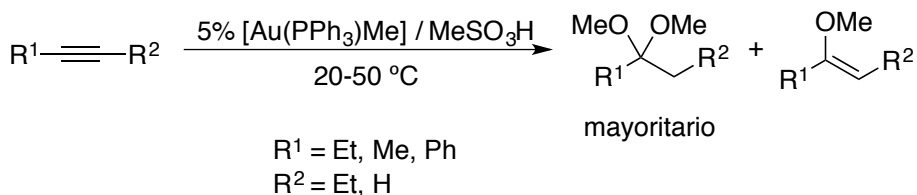


Esquema A.1: Generación de cetonas a partir de alquinos catalizada por Au(III).

Inicialmente, esta transformación se interpretó como una reacción de oxidación llevada a cabo por Au(III) como oxidante y, desafortunadamente, no como una activación catalítica del alquino por dicho metal, por lo que los autores no profundizaron en su estudio.

En general, se considera que el primer trabajo de adición a alquenos empleando catálisis con oro fue descrito por el profesor Utimoto³ en 1987. En este trabajo se describe una hidroaminación intramolecular en la que la fuente de oro utilizada como catalizador es el tetracloroaurato de sodio.

Posteriormente, en 1998 Teles⁴ y colaboradores describieron la primera reacción catalizada por un complejo catiónico de Au(I), en concreto la adición de alcoholes a alquinos catalizada por metil(trifenilfosfina)oro (I) en combinación con ácido metanosulfónico (Esquema A.2).



Esquema A.2: Adición de metanol a alquinos catalizada por Au(I).

En la actualidad, la catálisis homogénea mediante complejos de oro es un campo de investigación vigente y dinámico en el que decenas de grupos⁵ centran sus estudios

³ Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles*, **1987**, 25, 297.

⁴ J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1415.

⁵ a) A. S. K. Hashmi, *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 3180. b) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3410. c) Y. Yamamoto, I. D. Gridnev, N. T. Patil, T. Jin, *Chem. Commun.*, **2009**, 34, 5075. d) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 1657. e) H. Huang, Y. Zhou, H. Liu, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 897. f) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 2448. g) A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 47, 864. h) L. Zhang, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 47, 877. i) Y.-M. Wang, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 47, 889. j) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.*

en transformaciones orgánicas asistidas por este metal noble. La catálisis con oro continúa expandiendo su actividad e incidencia sobre ámbitos diversos relativos a la síntesis orgánica contemporánea, entre las que destacan la síntesis total de moléculas bioactivas⁶, la síntesis asimétrica,⁷ las reacciones de activación C-H⁸ o bien la catálisis fotoredox.⁹

A.1.2. El oro y los efectos relativísticos.

El desarrollo de las aplicaciones en síntesis de la catálisis de oro se vincula a sus propiedades que le dotan de un carácter diferencial frente a otros metales de transición tardíos. La afinidad por los sistemas π , su compatibilidad con numerosos grupos funcionales, la tolerancia al oxígeno, y el empleo catalizadores robustos y disponibles en el mercado son algunas de las características que contribuyen al éxito que los catalizadores, tanto de oro(I) como de oro(III), han alcanzado en síntesis orgánica.

Las características más relevantes de los catalizadores de oro se pueden atribuir a las desviaciones que imponen los efectos relativistas sobre los orbitales del enlace.¹⁰ El

2014, 47, 902. k) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 47, 925. l) B. Ranieri, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 7103. m) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 9028.

⁶ a) S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, D. Huang, B. K. Corkey, R. A. LaLonde, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 5991. b) X. Linghy, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 7671. c) S. Sethofer, S. T. Staben, O. Y. Hung, F. D. Toste, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 4315. d) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 1766. e) F. Ungeheur, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 11387. f) M. Sc. A. Ahlers, Dr. T. de Haro, B. Gabor, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 1406. g) L. López-Suárez, L. Riesgo, F. Bravo, T. T. Ransom, J. A. Beutler, A. M. Echavarren, *Chem. Med. Chem.*, **2016**, 11, 1003. h) M. S. Kirillova, M. E. Muratore, R. Dorel, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 3671. i) B. Ranieri, C. Obradors, M. Mato, A. M. Echavarren, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 1614.

⁷ Revisión: a) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis*, **2011**, 10, 1501. Selección de ejemplos: a) R. L. Lalonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 2452. b) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 2178. c) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 5382. d) R. L. Lalonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 598.

⁸ Revisión: T. De Haro, C. Nevado, *Synthesis*, **2011**, 16, 2530. Selección de ejemplos: a) A. S. K. Hashmi, S. Schäfer, M. Wölfle, C. Diez-Gil, P. Fischer, A. Laguna, M. C. Blanco, M. C. Gimeno, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 6184 b) Y. Horino, T. Yamamoto, K. Ueda, S. Kuroda, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 2809. c) T. de Haro, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 1512. d) P. Moran-Poladura, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 3052.

⁹ a) B. Sahoo, M.N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 5505. b) X. Z. Shu, M. Zhang, Y. He, H. Frei, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 5844.

¹⁰ Revisión: A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 614. Selección de ejemplos: a) P. Pyykkö, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 4412 b) P. Pyykkö, *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, 358, 4113 c) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature*, **2007**, 446, 395. d) P. Pyykkö, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 1967. e) A. Fürstner,

término "efecto relativista" se refiere a los fenómenos que resultan de la necesidad de considerar la velocidad de la partícula significativa con respecto a la velocidad de la luz. Este efecto determina distintas correcciones; así, a medida que la velocidad de los electrones se aproxima a la velocidad de la luz el radio de Bohr disminuye con respecto al del modelo clásico sin correcciones y además los orbitales s y p se contraen mientras que los orbitales d y f se expanden (Figura A.1), resultando en una menor atracción por el núcleo de los electrones correspondientes.

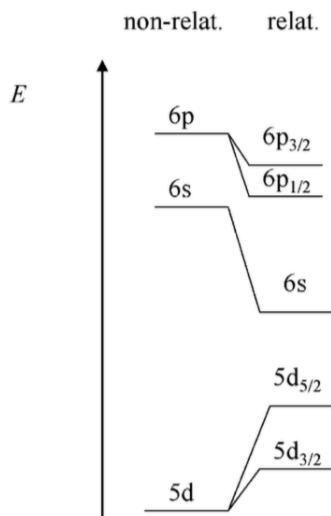


Figura A.1: Niveles energéticos de los orbitales de valencia del oro: no relativístico y relativístico.

Estas características estructurales se traducen en que el átomo de oro presenta un potencial de ionización más elevado si lo comparamos con los elementos de su misma serie (9.22 eV frente a 7.57 para Ag). Además, debido a la contracción de los orbitales 6s y 6p, el oro presenta una elevada electronegatividad comparada con otros metales de transición (2.4 para Au comparada con 1.9 para Ag).¹¹

Dentro de la serie de elementos en la que está incluido, el oro es el elemento que se ve más afectado por el efecto relativista como se puede observar en la Figura A.2.^{10a}

P.W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3410.

¹¹ a) Datos obtenidos en: N.N Greenwood, A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements* (2nd Edition), Elsevier, **1997**. Capítulo 28. Copper, Silver and Gold, Atomic and physical properties of the elements.

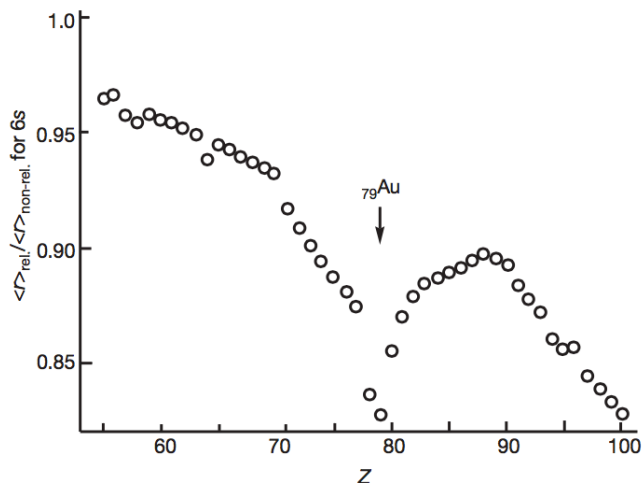


Figura A.2: Contracción de los orbitales 6s.

Para muchas transformaciones las especies de Au(I) catiónicas son mejores ácidos de Lewis que otros metales del grupo 11. Este efecto se debe a que la contracción de los orbitales s y p del oro determina la estabilización del orbital molecular no ocupado de menor energía (LUMO) y se traduce en una acidez de Lewis mayor. Esta característica también se puede interpretar atendiendo al valor de la electronegatividad del oro. La electronegatividad correlaciona directamente con la acidez de Lewis,^{10c} por lo que a mayor electronegatividad mayor acidez de Lewis, siempre que exista una vacante de coordinación con capacidad de aceptar un par de electrones.¹²

Dado que estos ácidos son cationes de gran tamaño y difusos se puede esperar que las interacciones que dominen al unirse a un sistema insaturado sean de tipo orbital,^{10c} en lugar de carácter electrostático. Así, los complejos de oro(I) resultan muy eficaces en la activación de sistemas π , tales como alquinos, alenos, alquenos, y dienos. La quimioselectividad observada puede atribuirse a la discriminación por parte del nucleófilo en la selección de los electrófilos resultantes a partir de los sistemas insaturados coordinados al oro. Además son compatibles con gran número de grupos funcionales.

Los complejos de oro(I) con sustratos insaturados se caracterizan por presentar

¹² Para las correlaciones relacionadas con los elementos de los grupos principales en sus estados superiores de oxidación: I. D. Brown, A. Skowron, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3401.

una baja capacidad de retrodonación¹³ en el enlace Au-sistema π (ver parte B, Figura A.3). Este rasgo estructural refuerza la capacidad de los catalizadores de oro(I) para activar enlaces múltiples de forma electrófila. Por tanto, el enlace Au-sistema π está controlado en mayor medida por la componente σ , siendo muy inferior la contribución π a dicho enlace.

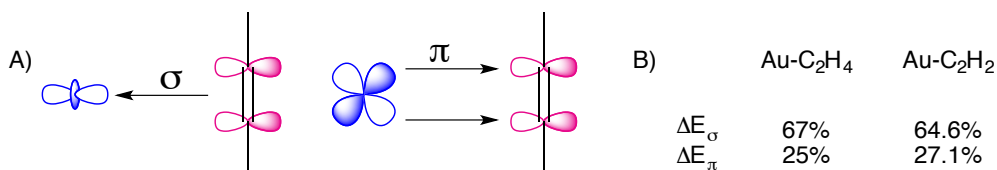
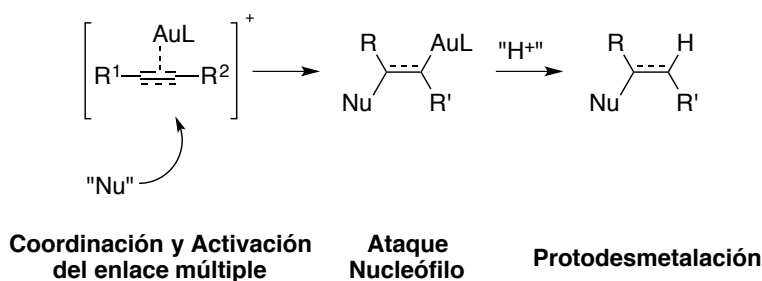


Figura A.3: A) Representación de las interacciones orbitales con significación en el enlace entre un complejo de oro y un sistemas π . B) Contribución de las componentes σ y π al enlace alquino ó alqueno.

En consecuencia, se produce la transferencia neta de densidad de carga desde los sistemas π al centro metálico, efecto responsable de la elevada actividad catalítica de los complejos de Au(I) para propiciar el ataque de nucleófilos a sistemas insaturados, tras la coordinación y activación del enlace múltiple correspondiente. Tras el ataque nucleófilo, las especies resultantes no experimentan procesos de β -eliminación sino procesos de adición de electrófilos, en muchos casos de un protón, proceso que se denomina protodesmetalación, que libera el fragmento orgánico y regenera el complejo Au(I) inicial para volver a iniciar el ciclo catalítico (Esquema A.3).



Esquema A.3: Esquema representativo de la reactividad de complejos de Au(I) con enlaces múltiples.

¹³ a) R. H. Hertwig, W. Koch, D. Schröder, H. Schwarz, J. Hrusak, P. J. Schwerdtfeger, *Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 12253. b) M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. J. Frenking, *Phys. Chem.*, **2004**, *108*, 3134.

La baja repulsión de los electrones en los orbitales difusos 5d proporciona complejos de oro de baja nucleofilia, poco proclives a experimentar adiciones oxidantes. Por ello, en general, los complejos de oro no suelen participar en ciclos de oxidación-reducción, reactividad característica de otros metales de transición. La estabilidad redox de las especies de oro permite una fácil manipulación de los complejos sin la necesidad de excluir el oxígeno en las reacciones en las que participan.

Otra peculiaridad que cabe destacar es el fenómeno de la aurofilia,¹⁴ que consiste en la tendencia a formar enlaces Au-Au, observación experimental que corrobora de nuevo los efectos relativistas. Los orbitales 5d difusos de diferentes átomos de oro pueden interaccionar electrónicamente mediante fuerzas de dispersión de London, lo que promueve la formación de enlaces de Au-Au.

A.1.3. Catalizadores de oro.

Las sales de Au(I) y de Au(III) presentan suficiente actividad para activar enlaces múltiples. Algunas son comerciales, como pueden ser AuCl, AuCl₃ y NaAuCl₄. Las sales de Au(III) se reducen a Au(I)¹⁵ en presencia de sustratos oxidables, por lo que los procesos con estos catalizadores son más complicados. Por otro lado, el AuCl tiende a sufrir procesos de desproporción.¹⁶ Debido a esto, el empleo de ligandos de diferente naturaleza permite obtener complejos de Au(I) más robustos, además de posibilitar patrones de reactividad y selectividad diferentes, en los distintos procesos.

Se han desarrollado complejos de oro con numerosos tipos de ligandos. Con referencia a los ligandos empleados en la síntesis de complejos de oro existe una gran diversidad, entre otros fosfinas, fosfitos, los carbenos de tipo Arduengo (NHCs). Todo ello, se traduce en la obtención de catalizadores con características tanto electrónicas como estéricas bien diferenciadas.

El balance entre la capacidad σ -dadora y π -aceptora del ligando determina que el complejo de oro resultante presente una mayor o menor electrofilia. Así los ligandos

¹⁴ a) H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 1931. b) H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 370.

¹⁵ A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, D. Fischer, J. W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1387.

¹⁶ Revisiones: E. M. W. Janssen, J. C. W. Folmer, G. A. Wiegers, *J. Less-Common Met.*, **1974**, 38, 71. Selección de ejemplos: a) A. Vogler, H. Kundely, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 219, 489. b) T. C. Wabnitz, J. Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 484. c) G. Lemiere, V. Gandon, N. Agenet, J. P. Goddard, A. de Kozak, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7596.

NHCs, que presentan mayor carácter σ -dador y menor capacidad de retrodonación que los ligandos tipo fosfina o fosfito, proporcionan complejos con una menor electrofilia. Por contra, los fosfitos son los ligandos que presentan una mayor electrofilia debido a su capacidad π -aceptora.

Los impedimentos estéricos también tienen un papel importante en las diferentes reacciones catalizadas por los complejos de oro(I). Para racionalizar el efecto estérico asociado a los catalizadores que usan fosfinas como ligando se emplea el ángulo cónico de Tolman (θ) (Figura **A.4**)¹⁷ de forma sistemática.

Cabe destacar que este parámetro es aplicable a las fosfinas y a los fosfitos pero no a los ligandos de tipo NHC. Para poder comparar con el resto de los ligandos de naturaleza diferente los profesores Cavallo y Nolan describieron el porcentaje de volumen enterrado ($\%V_{bur}$).¹⁸ Este parámetro se define como el porcentaje de volumen de una esfera ocupado por un ligando en un complejo metálico y por tanto es específico para cada uno de ellos (Figura **A.4**).

¹⁷ C. A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 313.

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

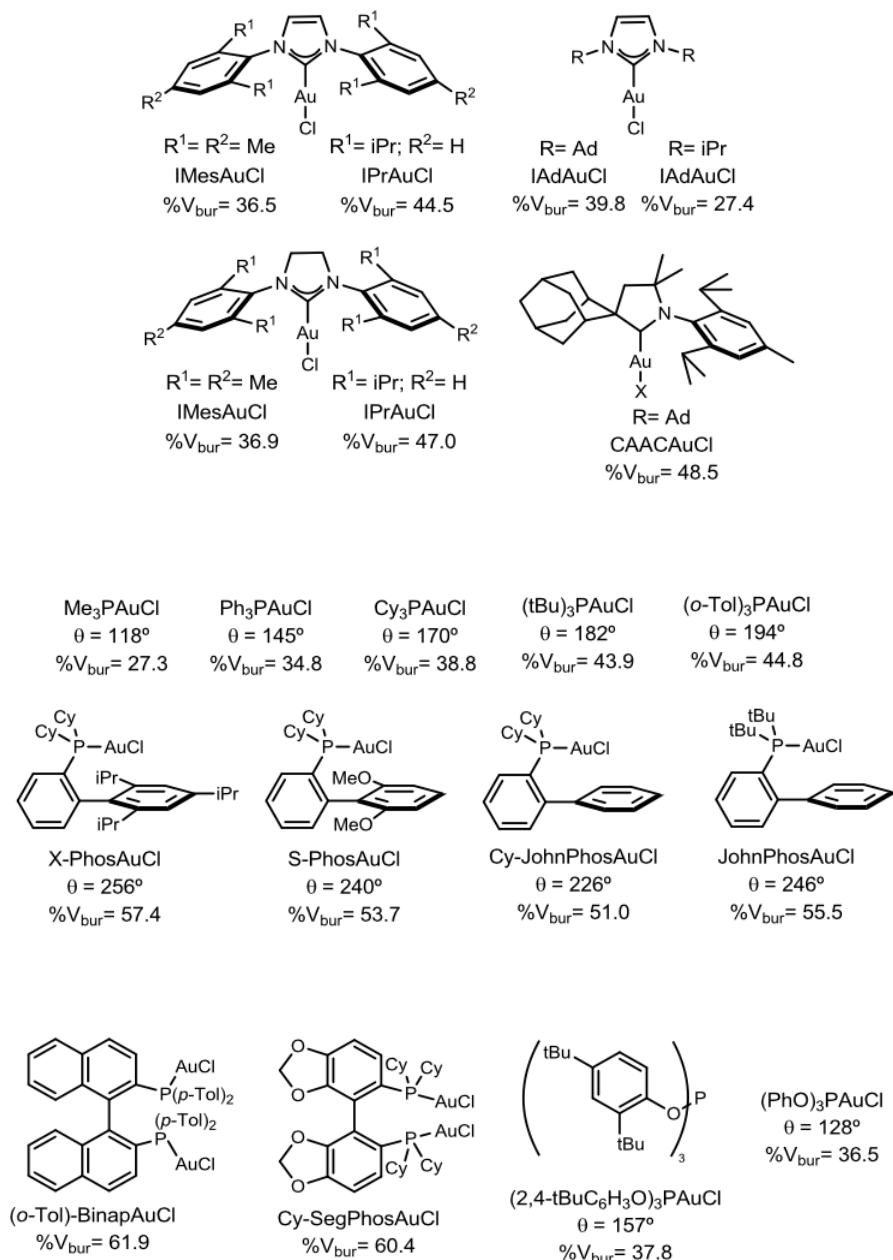
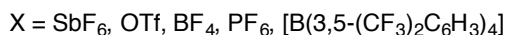
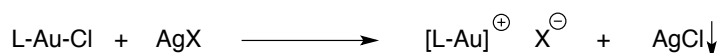


Figura A.4: Tabla de ángulos cónicos de Tolman y porcentajes de volumen enterrado de los distintos complejos de oro(I).

Cabe destacar que los valores calculados de $\%V_{\text{bur}}$ para fosfinas presenta una buena correlación con los valores de ángulo de Tolman. Con este nuevo parámetro, $\%V_{\text{bur}}$, se pueden comparar una variedad mayor de complejos de oro para tener una

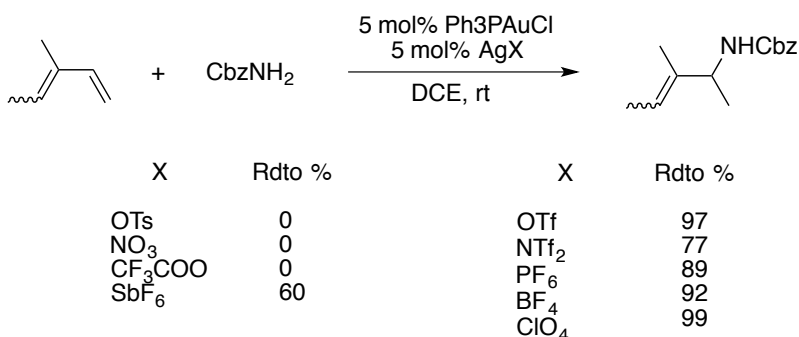
idea de cómo se modifican los impedimentos estéricos en función del ligando que se emplea.

El segundo factor que influye en los procesos catalíticos realizados por complejos de oro es el contraión presente. A partir de un precursor basado en AuX (X=haluro) se modifican con facilidad las características del catalizador, siendo la forma más utilizada para la generación de estas especies catiónicas de Au(I) la abstracción–sustitución del haluro mediante el empleo de una sal de plata con un contraión poco coordinante (Esquema A.4). Las especies generadas son estables en disolución.



Esquema A.4: Generación de las especies catiónicas de Au(I) empleando sales de Ag.

Como se ha mencionado, el contraión puede ejercer un efecto importante en los distintos procesos catalizados por complejos de oro(I). La naturaleza del contraión puede afectar tanto a la eficacia como a la selectividad del proceso catalítico como demuestra el profesor He.¹⁹ En esta transformación, para la reacción de hidroaminación de 1,3-dienos con carbamato de bencilo, se observa un efecto significativo del contraión sobre la eficacia del proceso (Esquema A.5).

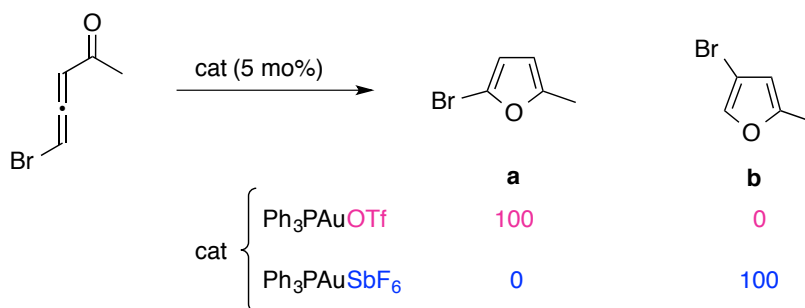


Esquema A.5: Efecto de la sal de plata en la reacción de hidroaminación de 1,3-dienos.

¹⁹ C. Brouwer, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1744. Para otros ejemplos: P. W. Davies, N. Martin, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2293.

En esta reacción el uso de sales de plata con contraiones coordinantes, como OTs, NO₃, CF₃COO, no genera catalizadores de oro activos para catalizar el proceso de hidroaminación. En cambio, contraiones menos coordinantes (SbF₆, OTf, NTf₂, PF₆, BF₄, ClO₄) dan lugar a la formación de los productos deseados con rendimientos que van desde buenos a excelentes.

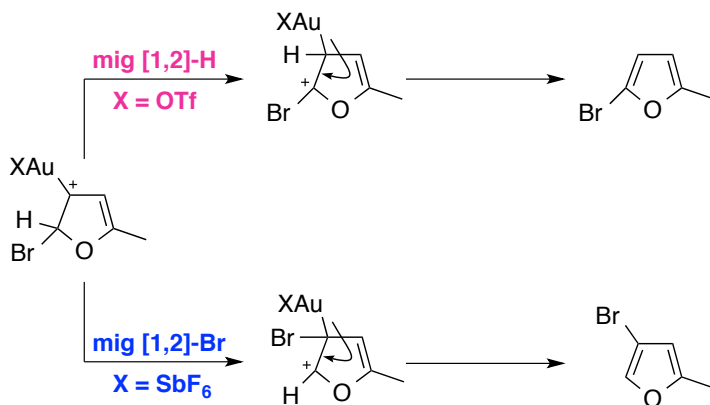
Como ya se ha mencionado, además de la influencia en la eficacia del proceso, la sal de plata añadida también puede afectar a la selectividad. Cuando se lleva a cabo la cicloisomerización de bromo-alenil acetonas empleando catalizadores de oro(I) con distintos contraiones se observa la formación diferencial de 2 ó 3-bromo furanos en función del contraión utilizado (Esquema A.6).²⁰



Esquema A.6: Efecto del contraión en los procesos catalizados por complejos de oro(I).

El autor racionaliza este efecto en función de la basicidad de ambos contraiones. Así, cuando se emplean bases más fuertes como puede ser el OTf⁻, se promueve la migración 1,2- de hidrógeno de tal forma que el producto de la reacción es el 2-bromofurano. En cambio, si se emplean bases más débiles como es el SbF₆⁻, tiene lugar una migración 1,2- de bromo obteniéndose los 3-bromofuranos (Esquema A.7).¹⁹

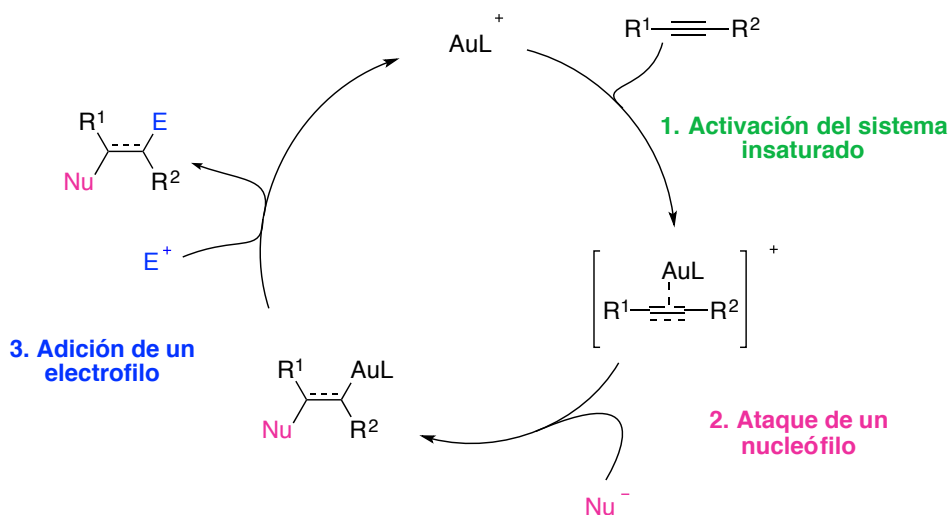
²⁰ a) A. W. Sromek, M. Rubina, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 10500. b) Y. Xia, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, Y. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 6940.



Esquema A.7: Explicación de la formación de 2- ó 3-bromofuranos en función del contraión empleado en el proceso.

A.1.4. Activación de sistemas insaturados mediante complejos de oro: formación de distintos intermedios.

Las reacciones catalizadas por complejos de oro implican varias etapas elementales bien definidos. Así, por ejemplo una gran mayoría de las reacciones de adición de nucleófilos a alquinos (o alquenos) conllevan la activación inicial del enlace múltiple, seguida del ataque posterior del nucleófilo para formar una especie organoaurada. La reacción de dicho intermedio organometálico con un electrófilo, normalmente un protón, conduce al producto final y regenera el catalizador (Esquema A.8).



Esquema A.8: Esquema general del ciclo catalítico para las reacciones de adición de un nucleófilo a un alquino (ó alqueno) catalizadas por complejos de Au(I).

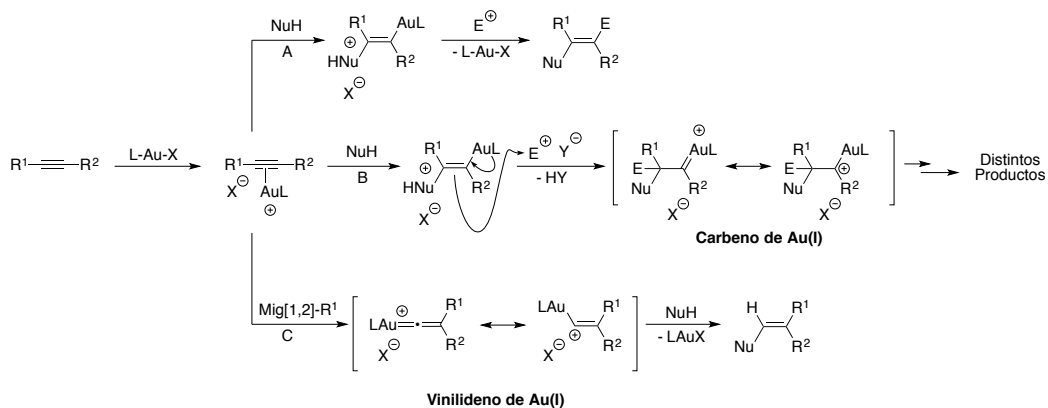
En este punto cabe destacar que la naturaleza de los ligandos influye de forma diferencial en cada una de las etapas del ciclo catalizado por complejos de oro(I). Así, un estudio²¹ demostró que los complejos de Au(I) con ligandos deficientes electrónicamente, como $P(p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4)_3$, son capaces de acelerar tanto la etapa de activación, como el ataque posterior del nucleófilo. De manera contrapuesta, cuando se usan ligandos con mayor carácter dador, como $P(p\text{-OMe-C}_6\text{H}_4)_3$, la velocidad de reacción de la etapa de protodesmetalación es superior a las anteriores.

El esquema mencionado previamente presenta el modo de reacción más típico en el que interviene un catalizador de oro, considerado como “activación convencional de ácido de Lewis” o “activación catiónica” (Ruta A del Esquema A.9). Este mecanismo es responsable de un conjunto amplio de transformaciones sintéticas que ocurren en condiciones de reacción suaves y con selectividad elevada. Este patrón de reactividad del oro se ajusta esencialmente a lo conocido para otros ácidos de Lewis. Una característica diferencial de los complejos de oro respecto a otros ácidos se asocia con su capacidad de retrodonación. Al respecto, el oro puede generar intermedios con naturaleza diferente al anterior, como son los de tipo carbeno²² (ruta B, Esquema A.9)

²¹ W. Wang, G. B. Hammond, F. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 5697.

²² Revisiones: a) Y. Wang, M. E. Muratore, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 7332. b) P. W. Davies, M. Garzón, *A. J. Org. Chem.*, **2015**, *4*, 694. Selección de ejemplos: a) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2402. b) V. Mamane

y vinilideno²³ (ruta C, Esquema A.9).



Esquema A.9: Activación de alquinos por oro(I): evolución directa por activación catiónica (Ruta A) frente a la formación de intermedios tipo carbeno (Ruta B) y vinilideno (Ruta C).

La bibliografía recoge la existencia de un debate inicial²⁴ sobre la naturaleza de la identidad carbeno o catión del intermedio clave implicado en la ruta B. Posteriormente, un estudio pormenorizado puso de manifiesto la enorme influencia que desempeña el ligando auxiliar sobre el átomo de oro para determinar la verdadera naturaleza del intermedio y el ajuste fino de la selectividad de la reacción que dicho modelo continuo y flexible posibilita. Los grupos de los profesores Fürstner²⁵ y Toste²⁶

, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8654. c) M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10858. d) G. Seidel, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4807. e) Y. Wang, P. R. McGonigal, B. Herlé, M. Besora, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 801. f) M. W. Hussong, F. Rominger, P. Krämer, B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 9372. g) C. A. Swift, S. Gronert, *Organometallics*, **2014**, *33*, 7135. h) L. Nunes dos Santos Comprido, J. E. M. N. Klein, G. Knizia, J. Kästner, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10336. i) R. J. Harris, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 6867. j) J. González, J. Santamaría, A. L. Suárez-Sobrino, A. Ballesteros, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 1398.

²³ Revision: A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 864. Selección de ejemplos: a) V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 4556. b) P. Morán-Poladura, S. Suárez-Pantiga, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M. González, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 11. c) L. Ye, Y. Wang, D. H. Aue, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 31. d) A. S. K. Hashmi, M. Wietek, I. Braun, P. Nösel, L. Jongbloed, M. Rudolph, F. Rominguer, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 555. e) P. Morán-Poladura, E. Rubio, J. M. González, *Beilstein. J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 2120. f) I. Braun, A. M. Asiri, A. S. K. Hashmi, *ACS Catalysis*, **2013**, 1902. g) P. Morán-Poladura, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *127*, 3095. h) L. Nunes dos Santos Comprido, J. E. M. N. Klein, G. Knizia, J. Käster, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 2892. i) C. Yu, B. Chen, T. Zhou, Q. Tian, G. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 10903.

²⁴ A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6754

²⁵ a) A. Fürstner, L. Morency, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5030. b) G. Seidel, R. Mynott, A. Fürstner,

dedicaron esfuerzos en este sentido para obtener pruebas que avalan estas propuestas mecanísticas extremas.

Se estableció que la naturaleza de los ligandos anciliares tiene una influencia decisiva en la modulación de la naturaleza de los intermedios de oro resultantes. En este sentido, la naturaleza del sustrato es también crítica ya que tras la complejación se incorpora a la esfera de coordinación del oro. Así, el grupo del profesor Toste ha combinado ambos factores y proporcionado pautas claras para evaluar la identidad de los intermedios implicados.²⁶

En primer lugar, se analizan los sustituyentes del sistema a activar por el catalizador de oro (Figura A.5). En función del carácter electrónico de dichos sustituyentes existen varias situaciones. Para el caso de grupos dadores de electrones (**1** de la Figura A.5), el oro no juega un papel importante en la estabilización de la carga positiva del sistema catiónico. En cambio, si el sistema presenta grupos atractores de electrones (**2**, Figura A.5) la densidad de carga se sitúa sobre el centro metálico dando lugar a la formación de intermedios tipo carbeno. La situación intermedia (**3**, Figura A.5) mostró un sistema con deslocalización en el doble enlace y una mayor densidad de carga en el oro.

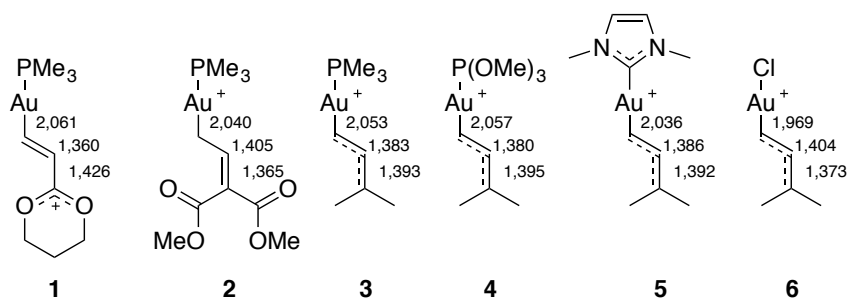


Figura A.5: Distancias de enlace calculadas en carbenos de Au(I) conjugados con distintos sustituyentes y ligandos metálicos.

Por otro lado, la naturaleza del ligando del complejo de oro (**3** a **6**, Figura A.5), también condiciona la naturaleza del posible intermedio de reacción. Así, en las estructuras que presentan un ligando con carácter dador²⁷ se observa una preferencia

Angew. Chem. Int. Ed., **2009**, *48*, 2510.

²⁶ D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard, F. D. Toste, *Nat Chem*, **2009**, *1*, 482.

²⁷ Carácter dador: Cl>NHC>PMe₃>P(OMe)₃

por el intermedio carbénico (estructuras **5** y **6**, Figura **A.5**) mientras que con ligandos menos dadores es más favorable la formación de un intermedio con un mayor carácter de carbocatión (estructuras **3** y **4**, Figura **A.5**)

Sobre la base de la información obtenida, Toste ha propuesto que los carbenos estabilizados por oro son intermedios que presentan una deficiencia electrónica importante sobre el átomo de carbono en posición α . Su estabilización se produce por retrodonación del metal al orbital p vacante de un carbono singulete, en distinta extensión, dependiendo del ligando anciliar unido al oro. En este sentido, se propone que para el enlace L-Au-(sistema π) la componente σ ha de estar formada por una interacción de tipo 3 centros/ 4 electrones. Por otra parte, la componente π del enlace es distinta en función del ligando que presente el metal debido a que los orbitales d del metal pueden interactuar con los orbitales del ligando (Figura **A.6**).

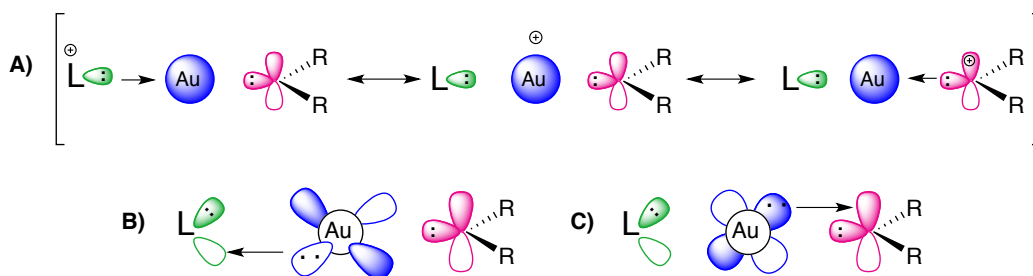


Figura A.6: Representación de las interacciones importantes en los enlaces L-Au-C. A) Componente σ : enlace de 3 centros y 4 electrones. B) Componente π entre L-Au. C) Componente π entre Au-C.

La modificación de los ligandos altera las características de los complejos y, de este modo, la eficacia y selectividad de la transformación. La introducción de modificaciones sobre el sistema catalítico puede influir sobre una o más etapas de la transformación, siendo compleja su identificación en la mayoría de los casos.

A.2. Características generales y reactividad de los alenos.

El grupo funcional aleno se caracteriza por la presencia de tres átomos de carbono con estructura de 1,2-dieno, conteniendo dos orbitales π perpendiculares entre sí y constituyen los cumulenos más sencillos. Este grupo funcional está presente en muchas estructuras de productos naturales y sirve como precursor para la obtención de productos con actividad biológica y de otros con valor industrial.²⁸

La estructura de aleno fue propuesta originalmente en 1885²⁹ y su primera síntesis data de 1887³⁰. Se han descrito diferentes procedimientos sintéticos para su preparación a partir tanto de alquinos como de alquenos, entre las que se incluyen reacciones de adición, eliminación, sustitución y reagrupamiento.³¹

Durante largo tiempo, los alenos se han considerado compuestos muy inestables, por lo que el desarrollo de nuevas reacciones químicas a partir de los mismos ha permanecido latente durante mucho tiempo. En los últimos años, estos compuestos han demostrado tener un gran potencial sintético tanto por su reactividad como por la posibilidad de controlar la selectividad. Esta última puede ser modificada en función de los efectos electrónicos y estéricos, además de por la naturaleza del catalizador empleado en la reacción.

La activación electrófila de los alenos por metales de transición ha sido muy estudiada en los últimos años por diferentes autores.³² La coordinación del centro metálico al aleno puede realizarse de diferentes maneras que pueden clasificarse en dos grandes grupos. Por un lado están aquellas en las que el oro se une mediante un enlace π a cualquiera de los dobles enlaces (estructuras **I**, **II** y **III** del Esquema **A.10**). En función del patrón de sustitución que presente el aleno puede ser que ambos carbonos del doble enlace participen de igual forma en la coordinación al metal o que uno de

²⁸ a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1196. b) Y. Shichao, M. Shengming, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3074. c) P. Rivera-Fuentes, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 2818.

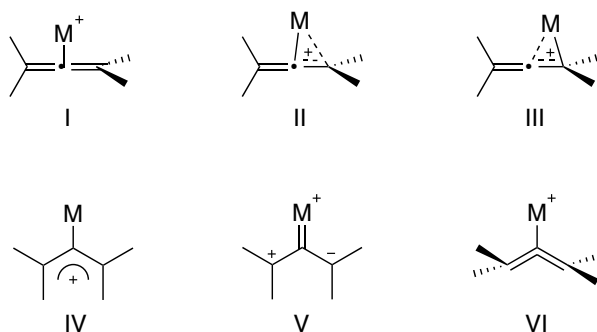
²⁹ J.H. Van´Hoff, *La Chimie dans L´Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1885**.

³⁰ B. S. Burton, H. V. Pechman, *Chem. Ber.*, **1887**, *20*, 145.

³¹ a) *Modern Allene Chemistry* Vol. 1, Eds: N. Krause, A. S., K. Hashmi, Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. b) Y. Shichao, M. Shengming, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 5384.

³² Revisiónes: a) V. Gandon, G. Lemièrre, A. Hours, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7534. b) M. Malacria, L. Fensterbank, V. Gandon, *Activation of Allenes by Gold Complexes: A Theoretical Standpoint*, **2011**, Springer Berlin Heidelberg, Berlín. c) W. Yang, S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 2941.

ellos esté implicado en mayor medida que el otro. Esto ocurre en el caso de que se tengan como sustituyentes grupos electrón atractores, que favorecen la estructura **III**, o electrón dadores que favorecen la estructura **II**. Además en el caso de que uno de los dos dobles enlaces no este sustituido, el centro metálico tendrá una mayor preferencia por este doble enlace (distal).³³ La otra coordinación posible consiste en la unión del centro metálico únicamente al carbono central del aleno (estructuras **IV**, **V** y **VI** del Esquema **A.10**). En este segundo caso existen diferentes formas de enlace con el centro metálico, desde enlace σ a estructuras zwitterónicas.



Esquema A.10: Diferentes modos de coordinación del metal al aleno.

Cuando el aleno es activado por un metal electrófilo, éste presenta una deficiencia electrónica que posibilita el ataque de un nucleófilo. El ataque puede producirse sobre las diferentes posiciones del aleno (alfa, beta o gamma) dependiendo tanto de los sustituyentes que presente el aleno como de la naturaleza del catalizador utilizado en su activación (Figura **A.7**)

³³ a) B. Foxman, D. Marten, A. Rosan, S. Raghu, M. Roseblum, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2160. b) T. J. Brown, A. Sugie, M. G. D. Leed, R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 6959. c) M. T. Quirós, J. Angulo, M. P. Muñoz, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 10222.

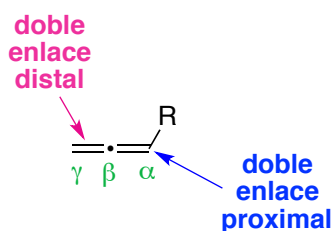
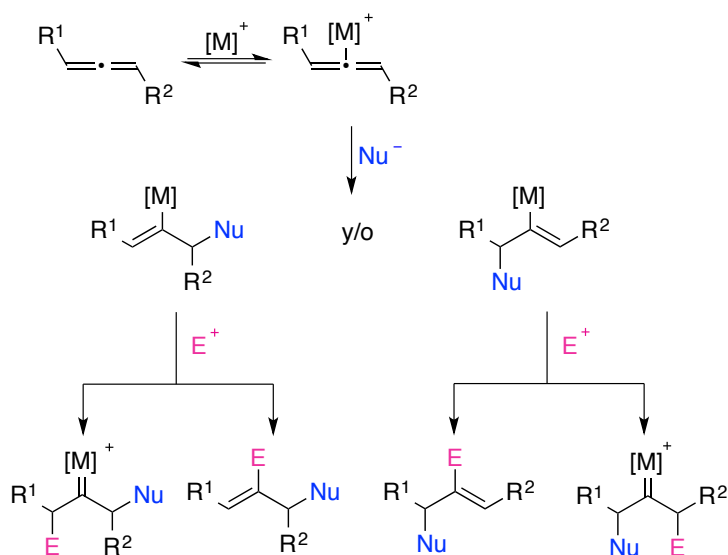


Figura A.7: Esquema de un aleno.

Aunque la adición del nucleófilo a las tres posiciones del aleno es posible, el ataque a las posiciones alfa y gamma es más usual que a la posición beta del mismo. El enlace C-M formado puede evolucionar tras sufrir la adición de un electrófilo bien a dicho enlace o bien al carbono vinílico en posición β con respecto al enlace al centro metálico. En este último caso se generaría un carbeno metálico que evolucionaría en el medio de reacción formando distintos productos (Esquema A.11).



Esquema A.11: Adición catalizada de un nucleófilo y electrófilo a un aleno: vías de evolución documentadas.

El control de la quimio-, regio- y diastereoselectividad es definido en la mayoría de los casos por la naturaleza del sistema catalítico empleado.

Concretamente las alenamidas, que son el centro de estudio de esta tesis, se

sintetizaron y caracterizaron por primera vez hace más de 40 años, en 1967 por el profesor Dickinson.³⁴ Estos compuestos se estudiaron poco hasta el año 1989, momento en el que realmente se incrementó el estudio de los mismos. Esto se debió a que poco después Viehe³⁵ describió las alenaminas. Durante años las segundas recibieron más atención debido a su elevada reactividad frente a electrófilos.

Estos compuestos son interesantes para la preparación de productos naturales o sintéticos nitrogenados. Sin embargo, su elevada reactividad los hace muy sensibles a hidrólisis y hace que tengan gran tendencia a polimerizar, incluso a baja temperatura.

Por este motivo, a mediados de los años 90 empezó a extenderse el uso de las alenamidas. Su gran ventaja radica en que pueden ser utilizadas como equivalentes sintéticos de las alenaminas, pero son más estables y fáciles de manejar.

La capacidad del nitrógeno para ceder su par de electrones hace que las alenamidas posean mayor densidad electrónica que un simple aleno pero no tanto como una alenamina, hecho que se traduce en su activación fácil y convencional mediante distintos electrófilos. La deslocalización del par de electrones del nitrógeno hacia el resto carbonado hace que la adición consecutiva de un electrófilo y un nucleófilo se realice con una gran regioselectividad.

Además de la regioquímica ya mencionada, las alenamidas ofrecen ventajas adicionales sintéticas con relación a otros alenos. La naturaleza trivalente del átomo de nitrógeno permite la inmovilización de una unidad de inducción de quiralidad para generar nuevos estereocentros, la introducción de una unidad de coordinación para proporcionar rigidez conformacional y, por último, una mayor flexibilidad en el diseño de reacciones intramoleculares. Todas estas características han hecho que la comunidad científica preste una mayor atención a estos compuestos.

Estos compuestos pueden sufrir una variedad de reacciones, que incluyen desprotonaciones tanto en la posición α como γ , adición de distintos compuestos, o bien ciclaciones, tanto catalizadas por metales de transición como libres de metal. Además participan en procesos de cicloadición que se revisarán más adelante.

³⁴ W. B. Dickinson, P. C. Lang, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 8, 3035.

³⁵ A. J. Hubert, H. G. Viehe, *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 228.

A.2.1. Reacciones de adición.

Las alenamidas adicionan distintos compuestos en las posiciones susceptibles de ello, como son la posición α y γ . Dependiendo la molécula que se adiciona los procesos reciben un nombre específico. Así, la adición de un alcohol da lugar al proceso de hidroalcoxilación;³⁶ hidroaminación si se adiciona una amina,³⁷ y así sucesivamente dando lugar a procesos de hidroarilación,³⁸ hidroalquenilación,³⁹ hidrociclación,⁴⁰ ciano y boro-acilaciones,⁴¹ hidroestanolaciones⁴² y sililestanilaciones.⁴³

Como se puede observar, las alenamidas son capaces de participar en una gran variedad de reacciones de adición. En relación con los procesos catalizados por complejos de oro(I), un ejemplo se debe al grupo del profesor Kimber^{38c} que fue capaz de realizar el proceso de hidroarilación de dististas alenamidas para la construcción de α -vinil tetrahidro isoquinolinas (Esquema **A.12**).

³⁶ Y. Horino, Y. Takata, K. Hashimoto, S. Kuroda, M. Kimurab, Y. Tamaru, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 4105.

³⁷ Algunos ejemplos de reacciones de hidroaminación: a) S. Radl, L. Kovarova, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1991**, *56*, 2413. b) A. M. Manzo, A. D. Perboni, G. Broggin, M. Rigamonti, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4696. c) G. Broggin, S. Galli, M. Rigamonti, S. Sottocornola, G. Zecchi, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1447. d) A. W. Hill, M. R. J. Elsegood, M. C. Kimber, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5406. e) E. M. Beccalli, G. Broggin, F. Clerici, S. Galli, C. Kammerer, M. Rigamonti, S. Sottocornola, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1563. f) E. M. Beccalli, A. Bernasconi, E. Borsini, G. Broggin, M. Rigamonti, G. Zecchi, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6923. g) G. Broggin, E. Borsini, A. Fasana, G. Poli, F. Liron, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 3617.

³⁸ Ejemplos de reacciones de hidroarilación: a) T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4821. b) M. C. Kimber, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1128. c) S. Singh, M. R. J. Elsegood, M. C. Kimber, *Synlett.*, **2012**, *23*, 565.

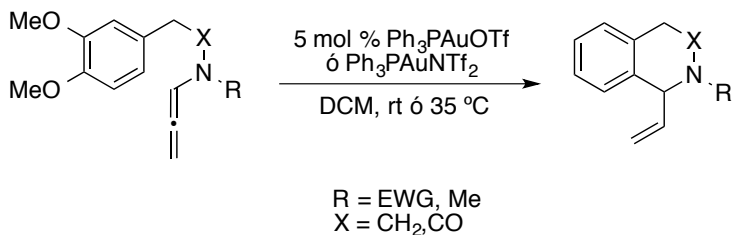
³⁹ S. Oishi, K. Hatano, A. Tsubouchi, T. Takeda, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 11639.

⁴⁰ Y.-K. Wu, T. Niu, F. G. West, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 9186.

⁴¹ Ejemplos de ciano-acilaciones: Y. Hirata, T. Inui, Y. Nakao, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 6624. Ejemplos de boro-acilaciones: A. M. Danowitz, C. E. Taylor, T. M. Shrikian, A. K. Mapp, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2574.

⁴² R. Grigg, J. M. Sansano, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13441.

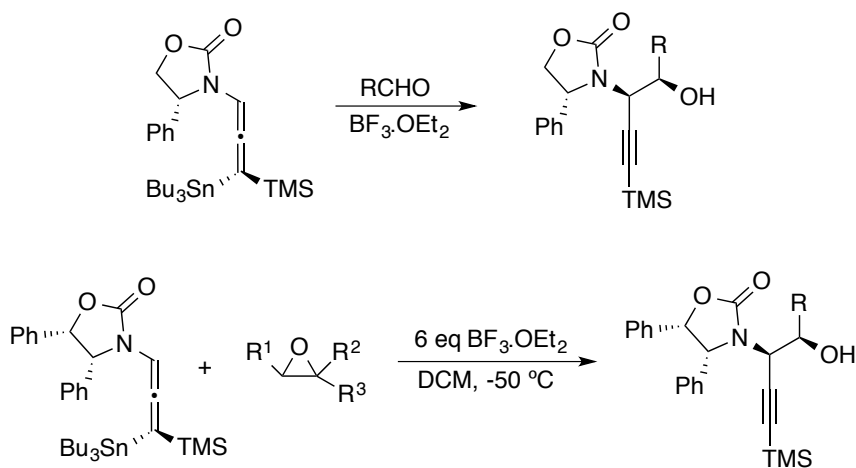
⁴³ R. Kumareswaran, S. Shin, I. Gallou, T. V. Rajanbabu, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7157.



Esquema A.12: Reacción de hidroarilación de alenamidas para preparar α -vinil tetrahydro isoquinolinas

A.2.2. Reacciones de tipo aldólica.

El profesor Hegedus⁴⁴ observó que alenos sustituidos en posición γ por grupos estanilados reaccionan con aldehídos en presencia de un ácido de Lewis obteniendo β -hidroxipropargil amidas con elevada estereoselectividad. La reacción transcurre a través de un estado de transición abierto. Además, en este mismo grupo se observó que la utilización de oxiranos⁴⁵ en lugar de aldehídos da lugar a la obtención de productos similares (Esquema A.13).



Esquema A.13: Formación de β -hidroxipropargil amidas mediante reacción aldólica de alenamidas γ -estanilados

⁴⁴ P. B. D. Ranslow, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 105.

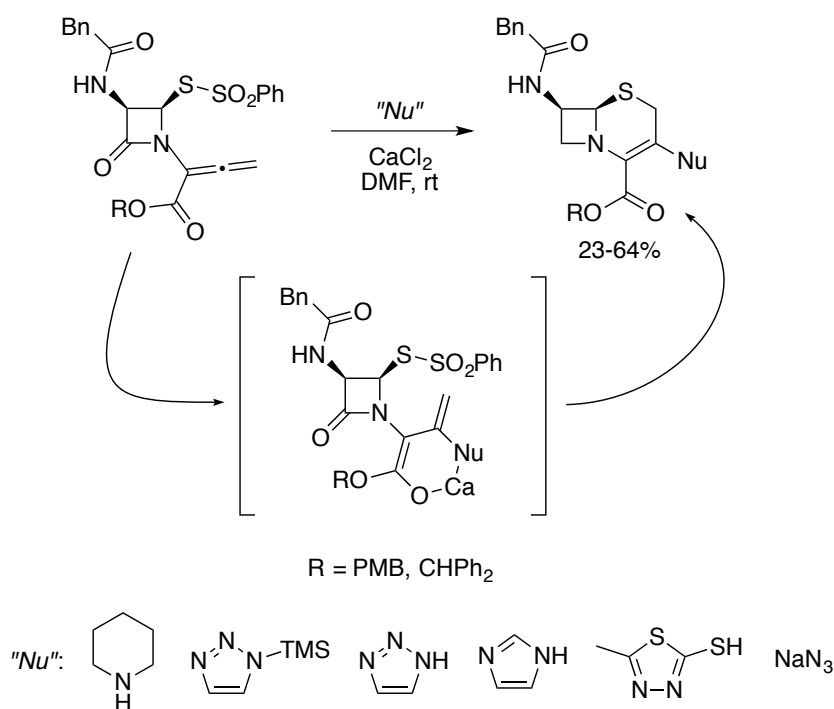
⁴⁵ C. de los Ríos, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 6541.

A.2.3. Ciclaciones.

Existen numerosos ejemplos de ciclaciones de alenaminadas en la bibliografía. Estos procesos pueden estar o no catalizados por metales de transición, además de involucrar la formación de enlaces carbono-heteroátomo o carbono-carbono. En este epígrafe se hace una pequeña revisión de este proceso.

A.2.3.1. Heterociclaciones catalíticas sin implicar metales de transición.

Los profesores Tanaka and Torii⁴⁶ han sido capaces de sintetizar una serie de antibióticos a partir de α -acil- β -lactamas derivadas de alenaminas. El paso clave de esta reacción implica la utilización de cloruro de calcio, que asiste la adición 1,4 del nucleófilo al carbono central del aleno (Esquema A.14).



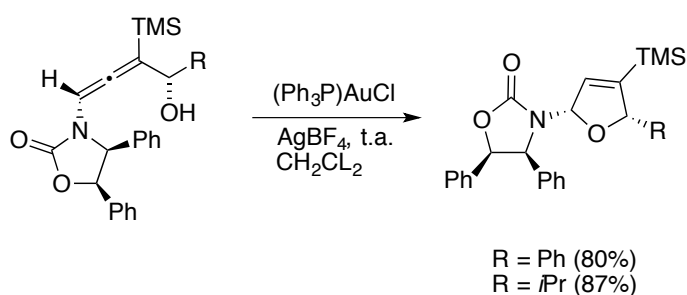
Esquema A.14: Ciclación de α -acil- β -lactamas derivadas de alenaminas.

⁴⁶ H. Tanaka, Y. Kameyama, S. Sumida, T. Yamada, Y. Tokumaru, T. Shiroy, M. Sasaoka, M. Taniguchi, S. Torii, *Synlett*, **1991**, 888.

A.2.3.2. Ciclaciones catalizadas por metales de transición.

Estos compuestos también son capaces de realizar procesos de ciclación como anteriormente se ha mencionado. Muchos de los procesos son catalizados por complejos de metales tales como paladio, rodio u oro. Dado que esta tesis se basa en el uso de catalizadores de complejos de oro (I), se describirán algunos procesos llevados a cabo por este metal.

El grupo del profesor Hegedus⁴⁷ sintetizó cis-dihidrofuranos como un único diastereoisomero a partir de alenamidas quirales γ -sustituidas, empleando un catalizador de oro(I) con un ligando fosfina (Esquema A.15).

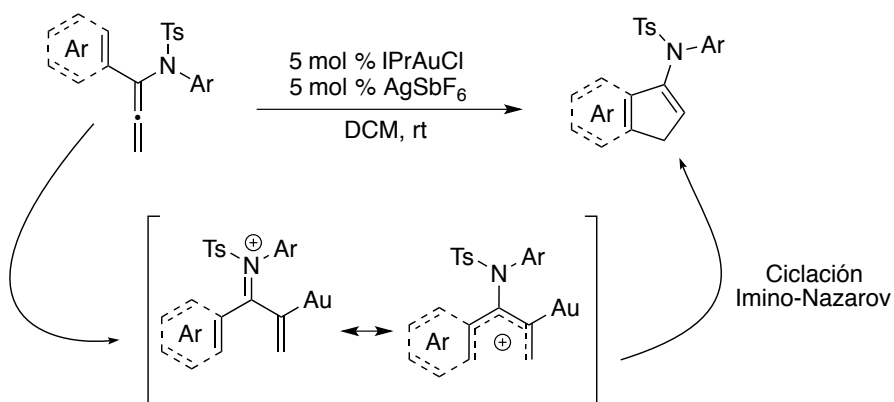


Esquema A.15: Ejemplo de heterociclación empleando catalizadores de oro(I).

Otro ejemplo de esta reactividad fue realizado por el profesor Hsung⁴⁸, que desarrolló el proceso de ciclación imino-Nazarov de α -aril alenamidas. Este es un proceso regioselectivo y conduce a ciclopentanamidas con buen rendimiento (Esquema A.16). En este caso, el catalizador de oro activa al aleno generando un intermedio que podría dar lugar a dos procesos. Por un lado, una ciclación de 6 electrones entre el aleno y el sustituyente del nitrógeno (si el oro está en cis con respecto al anillo Ar) o una ciclación de 4 electrones con el anillo Ar (cuando el oro está en trans con respecto al anillo Ar, intermedio del Esquema A.16). Únicamente se observa el producto derivado de la ciclación de 4 electrones.

⁴⁷ C. J. T.; Hyland, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8658.

⁴⁸ Z. X. Ma, S. He, W. Song, R. P. Hsung, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5736.

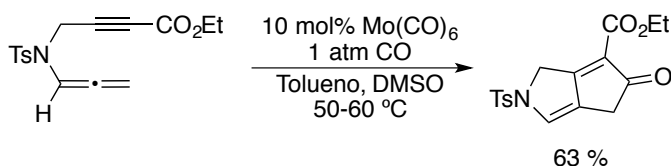


Esquema A.16: Ciclación Imino-Nazarov de alenamidas catalizada por complejos de oro(I) dando lugar a derivados de indeno.

A.2.4. Cicloadiciones.

Las alenamidas experimentan varios tipos de cicloadiciones. Dada la gran variedad, en este apartado se mostrarán algunos de los posibles procedimientos, prestando mayor atención a aquellos catalizados por compuestos de oro(I), si bien hay que decir que otros metales también son capaces de realizar este tipo de reacción. Los procesos de cicloadición [2+2] se revisan en la Sección titulada “Homodimerización [2+2] de *N*-sulfonil alenamidas”, ya que dicho proceso es un objetivo específico de esta tesis.

Las alenamidas del Esquema **A.17** son capaces de sufrir reacciones de cicloadición [2+2+1] para dar lugar a los biciclo correspondientes con rendimientos moderados.⁴⁹

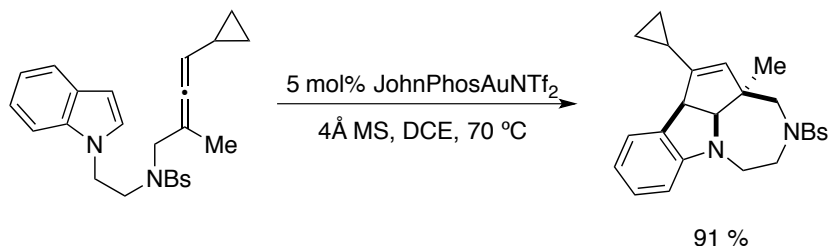


Esquema A.17: Cicloadición [2+2+1] intramolecular de alenamidas.

Un ejemplo de cicloadición [3+2] de alenos catalizado por complejos de oro es el mostrado en el Esquema **A.18**. De esta forma se sintetizan compuestos

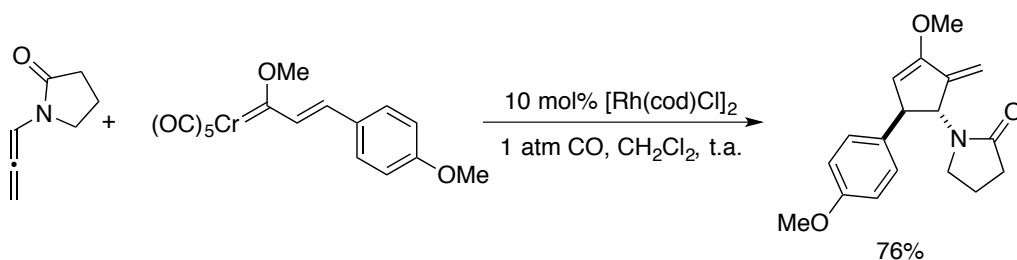
⁴⁹ A. K. Gupta, D. I. Park, C. H. Oh, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 4171.

heteropolicíclicos de manera estereodivergente y regioselectiva, con formación de varios centros quirales contiguos y con buen rendimiento.⁵⁰ Si en lugar de utilizar un catalizador de oro(I) se utiliza un catalizador de platino, la estereoquímica del centro cuaternario formado es la contraria. Además, el empleo de un catalizador de oro con un ligando que presenta características electrónicas diferentes como es el IPr, permite un proceso de cicloadición [2+2] en lugar de la ciclación [3+2] que se muestra en el Esquema A.18.



Esquema A.18: Proceso de cicloadición [3+2] de indolil alenos catalizador por oro(I).

En el año 2006 se desarrolló en nuestro grupo de investigación la cicloadición [3+2] de alenamidas con alquénil carbonos de Fischer (Esquema A.19) para obtener derivados de alquilidenciclopentanona de manera quimio-, regio- y estereoselectiva.⁵¹



Esquema A.19: Reacción de cicloadición [3+2] de alenamidas con carbonos de Fischer catalizada por complejos de rodio.

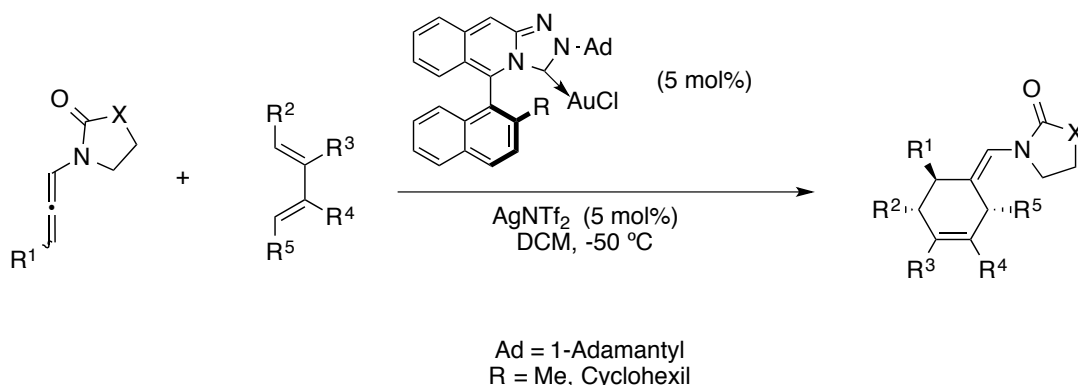
Asimismo, el grupo del profesor Mascareñas⁵² ha sido capaz de sintetizar derivados de ciclohexenos con buen rendimiento y buenos excesos enantioméricos

⁵⁰ L-Y. Mei, Y. Wei, X-Y. Tang, M. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 8131.

⁵¹ J. Barluenga, R. Vicente, L. A. López, M. Tomas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7050.

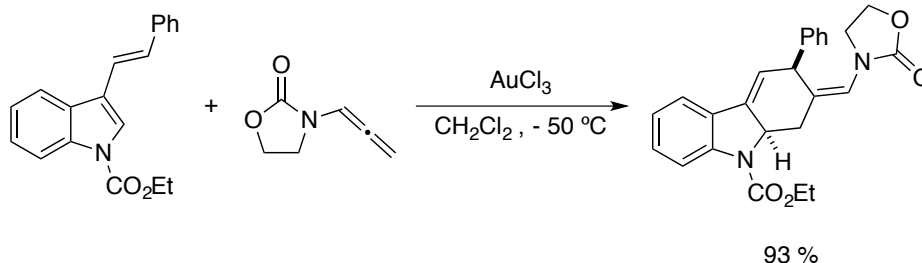
⁵² J. Francos, F. Grande-Carmona, H. Faustino, J. Iglesias-Sigüenza, E. Díez, I. Alonso, R. Fernández, J. M. Lassaletta, F. López, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 14322.

empleando catalizadores quirales de oro(I) (Esquema A.20).



Esquema A.20: Formación de ciclohexenos mediante procesos de cicloadición [4+2] entre alenamida y dienos.

Otro ejemplo de cicloadición [4+2] se realizó en nuestro grupo de investigación en el año 2013 (Esquema A.21).⁵³ Así se sintetizaron tetrahidrocarbazoles a partir de vinil indoles y alenamidas.



Esquema A.21: Síntesis de tetrahidrocarbazoles a partir de alenamidas y vinil indoles mediante catalisis con oro.

Además de todos los tipos de reacciones mencionadas anteriormente, las alenamidas también son capaces de experimentar procesos de metátesis de forma selectiva⁵⁴, ciclaciones radicalarias⁵⁵, electrociclaciones⁵⁶ y ciclaciones de Garratt-

⁵³ V. Pirovano, L. Decataldo, E. Rossi, R. Vicente, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 3594.

⁵⁴ S. S. Kinderman, J. H. Van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. T. Rutjes, *Org. Lett.*, **2001**, **3**, 2045.

⁵⁵ L. Shen, R. P. Hsung, *Org. Lett.*, **2005**, **7**, 775.

Braverman.⁵⁷

A modo de resumen, la catálisis homogénea con complejos de oro(I) es un campo de investigación con gran auge en estos últimos años, que posibilita modos de reactividad distintos a los ofrecidos por otros metales de transición.

Existen una gran variedad de procesos en los que las alenamidas están involucradas obteniéndose compuestos de interés, y desarrollado nuevos procesos catalíticos, en varios de los cuales se han empleado complejos de oro(I). En general, estas reacciones se caracterizan por ser intramoleculares, siendo los procesos intermoleculares menos comunes.

⁵⁶ H. Zhou, Y. Xing, J. Yao, Y. Lu, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 4582.

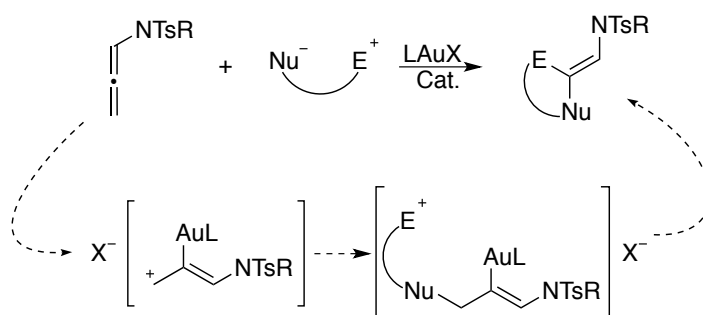
⁵⁷ R. Mukherjee, A. Basak, *Synlett*, **2012**, 23, 877.

Objetivos

Objetivos

Sobre la base de los resultados que recoge la bibliografía y que se han resumido en la Introducción de esta tesis, y teniendo en cuenta la experiencia del grupo en el estudio de la reactividad de alenos frente a catalizadores carbófilos, nos hemos planteado desarrollar nuevas reacciones catalíticas basadas en la activación de estos sistemas insaturados por metales electrófilos. Concretamente, se pretende profundizar en el estudio de la reactividad de *N*-sulfonilalenamidas frente a distintos complejos de oro(I), en procesos intermoleculares.

El denominador común de los procesos objeto de estudio es el empleo productivo de enlaces carbono metal presente en los intermedios reactivos, obtenidos por activación del precursor insaturado, en procesos de formación de enlaces carbono-carbono, tanto de forma racémica como asimétrica.



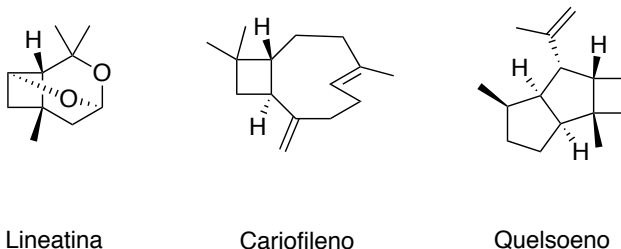
Esquema O.1: Formación de enlaces C-C mediante activación catalítica de alenos con catalizadores de oro(I).

Homodimerización [2+2] de *N*-sulfonil alenamidas

Homodimerización [2+2] de *N*-sulfonil alenamidas.

H.1. Introducción.

Las reacciones de cicloadición [2+2] de alenos originan ciclobutanos, compuestos que muestran interés debido a la prevalencia de dicha subunidad estructural, que está presente en numerosas y variadas estructuras de productos naturales.⁵⁸



Esquema H.1: Ejemplos de productos naturales que presentan en su estructura un anillo de ciclobutano.

Los anillos de ciclobutano tienen también utilidad para la construcción de estructuras más complejas⁵⁹ mediante procesos de fragmentación y de expansión de anillo, tanto para la síntesis de sistemas cíclicos como acíclicos.⁶⁰

Existen diversos procedimientos para la obtención de estos ciclobutanos a partir de alenos.⁶¹ Entre ellos destacan los procesos térmicos y los fotoquímicos.

⁵⁸ a) E. J. Corey, R. N. Mita, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 485. b) E. Piers, A. Orellana, *Synthesis*, **2001**, *14*, 2138. c) R. Alibes, P. De March, M. Figueredo, J. Font, M. Racamonde, T. Parella, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1449. d) B. Basler, S. Brandes, A. Spiegel, T. Bach, *Top. Curr. Chem.*, **2005**, *243*, 1. e) M. Racamonde, R. Alibes, M. Figueredo, J. Font, P. De March, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5944.

⁵⁹ a) J. E. Baldwin, en *Comprehensive Organic Synthesis*, ed. B. M. Trost y I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**, vol. 5, 63. b) M. T. Crimmins, en *Comprehensive Organic Synthesis*, ed. B. M. Trost y I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**, vol. 5, 123. c) *The Chemistry of Cyclobutanes*, ed Z. Rappoport y J. F. Liebman, Wiley, **2005**. d) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1449.

⁶⁰ Revisiones: a) J. C. Namyslo, D. Kaufmann, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1485. b) T. Teisser, T. Saget, D. C. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7740.

⁶¹ a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 783. b) C. Aubert, L. Fensterback, P. García, M. Malacria, A. Simonneau, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1954. c) F. Lopez, J. L. Mascareñas, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *1*, 1075. d) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem.*

Más recientemente, los procesos catalizados por metales de transición han experimentando gran auge.⁶² Además, los procesos de dimerización se caracterizan por presentar una gran economía atómica.

H.1.1. Procesos térmicos de cicloadición [2+2] con participación de alenos: reacciones inter e intramoleculares.

Los procesos térmicos de ciclación [2+2] han sido estudiados en gran profundidad. La reacción concertada está prohibida por las reglas de Woodward-Hoffmann⁶³ y la teoría del orbital frontera de Fukui.⁶⁴

La dimerización de alenos mediante procesos térmicos ha sido bien estudiada⁶⁵ lo que ha permitido racionalizar la base de su reactividad así como la regio- y estereoselectividad observadas, además de establecer los intermedios involucrados en el proceso y su reversibilidad.

Las condiciones experimentales para llevar a cabo este tipo de proceso térmico son exigentes, requiriendo la aplicación de temperatura elevada (por encima de 200 °C) y tiempos de reacción largos para obtener los compuestos deseados. Ello conlleva una disminución de la regio- y estereoespecificidad de la reacción. En algunos casos, el uso de microondas ha mejorado la selectividad del proceso disminuyendo los tiempos de reacción.⁶⁶

Soc. Rev., **2014**, *43*, 3106

⁶² a) S. Saito, K. Hirayama, C. Kabuto, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10776. b) T. Akiyama, K. Daidouji, K. Fuchibe, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3691. c) E. Busterlo, C. Guérot, A. Hercouet, B. Carboni, L. Toupet, P. H. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11582. d) M. R. Luzung, P. Mauleón., F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12402. e) F. Inagaki, S. Naritia, T. Hasegawa, S. Kitagaki, C. Mukai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 2007.

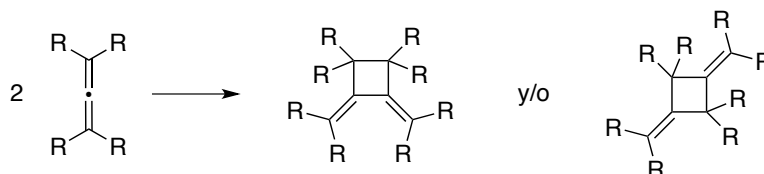
⁶³ a) R. Hoffman, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2046. b) R. B. Woodward, R. Hoffman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 781. c) I. Fleming, *Pericyclic Reactions*, Ed. Oxford Science Publications, **1999**.

⁶⁴ S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4693.

⁶⁵ B: M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, **2014**, *5 epígrafe 5.02*, Elsevier, Oxford

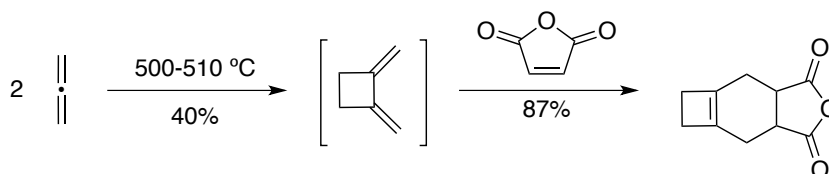
⁶⁶ a) R. S. Varma, *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 193. b) P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225. c) C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250. d) M. Nüchter, B. Ondruscka, W. Bonrath, A. Gum, *Green Chem.*, **2004**, *6*, 128. e) B. A. Roberts, C. R. Strauss, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*, 653. f) N. Hoffmann, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 1052.

En función del patrón de sustitución del aleno empleado, se pueden obtener distintos regioisómeros del ciclobutano. Así, cuando se emplea un aleno simétrico se pueden obtener únicamente dos regioisómeros (esquema H.2).⁶⁷



Esquema H.2: Patrón de sustitución en los procesos de cicloadición [2+2] de alenos simétricos.

Para este tipo de procesos se han documentado ejemplos de los dos patrones de sustitución que se muestra en el esquema anterior (Esquema H.2). No obstante, cuando se hace reaccionar un aleno convencional como el 1,2-propadieno el producto mayoritario es el 1,2-bis(alquiliden)ciclobutano (Esquema H.3).⁶⁵ El dímero obtenido en la reacción de cicloadición [2+2] del 1,2-propadieno reacciona “in situ” con anhídrido maleíco y se obtiene el correspondiente compuesto bicíclico resultante de una reacción posterior Diels-Alder, hecho que avala la estructura del dímero intermedio.

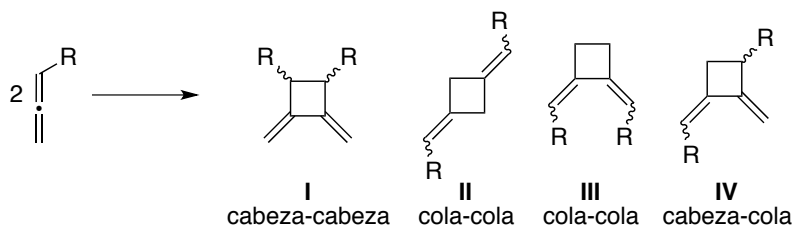


Esquema H.3: Reactividad térmica del 1,2-propadieno.

En el caso de que el aleno no esté sustituido de forma simétrica se puede obtener una mezcla de regioisómeros, cuya composición es función de los distintos dobles enlaces implicados en la reacción. Así, para el caso de alenos

⁶⁷ a) A. T. Bomquist, J. A. Verdol, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 78, 109. b) N. Detzer, A. Roedig, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 5697. c) S. R. Byrn, E. Maverick, O. J. Muscio, Jr. K. N. Trueblood, T. L. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 6680. d) A. J. Brattesani, E. Maverick, O. J. Muscio, Jr. T. L. Jacobs, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 7346.

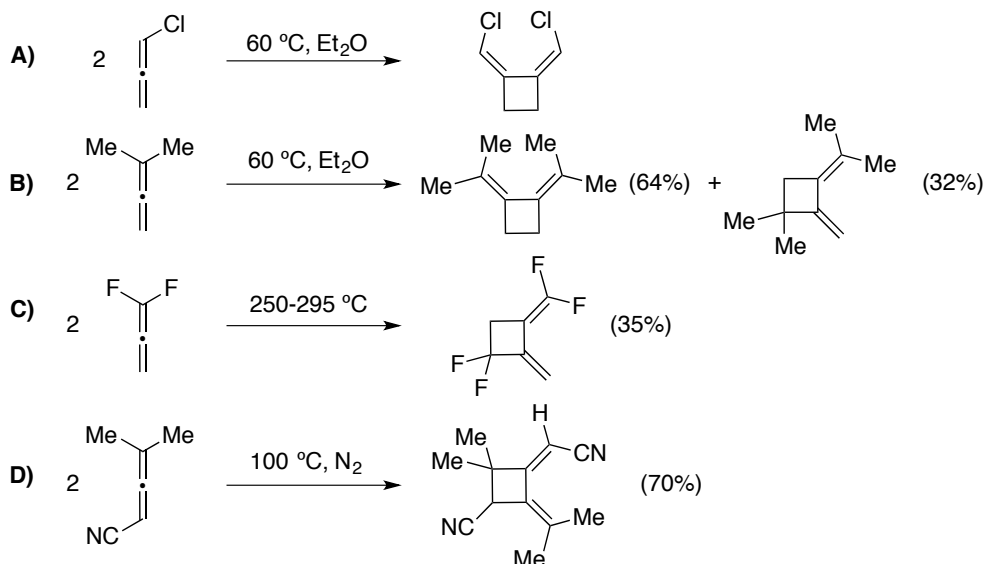
monosustituídos, el producto de dimerización cabeza-cabeza (producto **I** del esquema **H.4**) se obtiene cuando participa el enlace sustituido del aleno (proximal), y el cola-cola (producto **II** y **III** del esquema **H.4**) cuando reacciona el doble enlace no sustituido del aleno (distal). Por último, la formación de los productos cabeza-cola o cola-cabeza se obtienen de la reacción [2+2] del enlace sustituido con el enlace no sustituido o viceversa (producto **IV**, esquema **H.4**).⁶⁸ La isomería *Z/E* de los dobles enlaces presentes en los ciclobutanos complica aún más la mezcla de reacción.



Esquema H.4: Posibles isómeros como resultado de una reacción intermolecular de ciclación [2+2] de alenos monosustituídos.

⁶⁸ J. J. Gajewski, C. N. Shih, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 64.

En el esquema H.5 se muestran distintas reacciones intermoleculares de cicloadición [2+2] de alenos 1-monosustituídos ó 1,1- disustituídos, poniendo de manifiesto las condiciones de reacción y la distinta naturaleza y proporción de los productos formados.⁶⁹



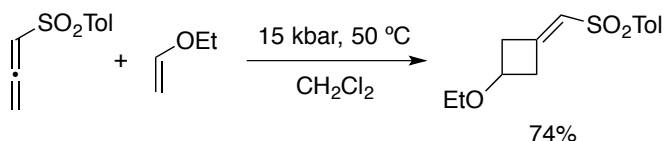
Esquema H.5: Cicloadición térmica [2+2] intermolecular de: A) 1-cloroaleno.^{12a} B) 1,1-dimetilaleno.^{12b} C) 1,1-difluoroaleno.^{12c} D) 3,3-dimetil-1-cianoaleno.^{12d}

También, se han descrito ciclaciones [2+2] inter e intramoleculares implicando una unidad de aleno y una segunda insaturación, bien un alqueno o un alquino.⁷⁰

⁶⁹ a) W. H. Knoth, D. D. Coffman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3873. b) T. L. Jacobs, J. R. McClenon, O. J. Muscio, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6038. c) J. J. Gajewski, W. A. Black, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *11*, 899. d) C. W. N. Crumper, Z. T. Formum, P. M. Greaves, S. R. Landor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 885.

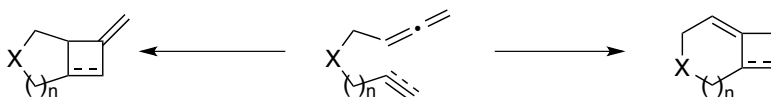
⁷⁰ *Procesos intermoleculares:* a) E. F. Kiefer, M. Y. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4187. b) D. J. Pasto, W. Kong, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4807. c) D. J. Pasto, K. D. Sugi, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3795. d) D. J. Pasto, K. D. Sugi, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1146. e) M. Kimura, Y. Horino, Y. Wakamiya, T. Okajima, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10869. f) M. E. Jung, N. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3529. g) Y. Horino, M. Kimura, S. Tanaka, T. Okajima, Y. Tamaru, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 2419. h) M. E. Jung, N. Nishimura, A. R. Novack, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11206. i) M. E. Jung, A. R. Novack, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8237. *Procesos intramoleculares:* a) A. Padwa, H. Lipka, S. H. Watterson, S. S. Murphree, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6238. b) T. V. Hansen, L. Skattebøl, Y. Strenstrøm, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3461. c) K. M. Brummond, D. Chen, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3473.

En 2003 el grupo del profesor Scheeren describió que la reacción entre enol éteres y 1,2-propadienil sulfonas a presión elevada da lugar a los correspondientes ciclobutilidenos (Esquema H.6).⁷¹



Esquema H.6: Cicloadición térmica [2+2] intermolecular entre alenos y alquenos.

En general, en el caso de las reacciones intramoleculares la regioselectividad depende de los impedimentos estéricos que proporcionan los sustituyentes del aleno o del alqueno/alquino obteniéndose los productos distales o proximales (Esquema H.7).



Esquema H.7: reacción de cicloadición [2+2] intramolecular entre alenos y alquenos o alquinos.

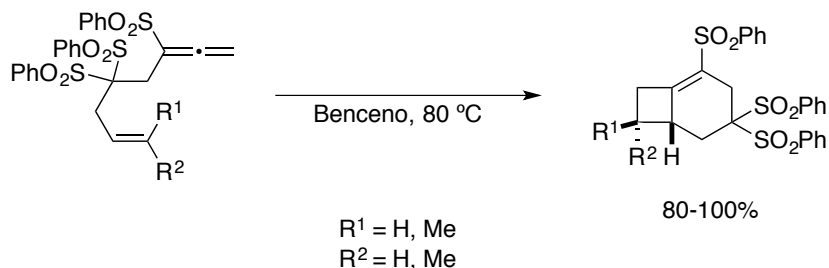
El profesor Padwa⁷² observó que α -alenil sulfonas reaccionan con alquenos internos en procesos intramoleculares por el carbono distal del aleno, el doble enlace menos activado del aleno, al someterlas a temperatura elevada para dar

d) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, M. C. Redondo, M. R. Torres, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 1539. e) H. Ohno, T. Mizutani, Y. Kadoh, A. Aso, K. Miyamura, N. Fujii, T. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4378. f) C. Mukai, Y. Hara, Y. Miyashita, F. Inagaki, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4454. g) X. Jiang, S. Ma, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7589. h) T. V. Ovaska, R. E. Kyne, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 376.

⁷¹ R. W. M. Aben, S. Braverman, H. W. Scheeren, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 894.

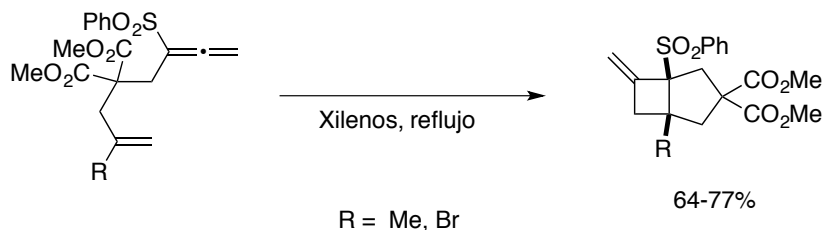
⁷² a) A. Padwa, M. A. Filipkowski, M. Meske, S. H. watterson, Z. Ni, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3776. b) A. Padwa, M. Meske, S. S. Murphree, S. H. watterson, Z. Ni, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7071.

los correspondientes biclos con altos rendimientos y con completa estereoselectividad (Esquema H.8).



Esquema H.8: Cicloadición [2+2] térmica de α -alenil sulfonas.

Cuando se emplean sustratos como los del Esquema H.9, en los que el alqueno es 1,1-disustituido, se observa un cambio en la regioselectividad de los procesos de cicloadición [2+2] térmicos.⁷² Al calentar dichos compuestos en xilenos, la reacción ocurre a través del doble enlace más activado, que se corresponde con el proximal, obteniéndose los correspondientes ciclobutanos.



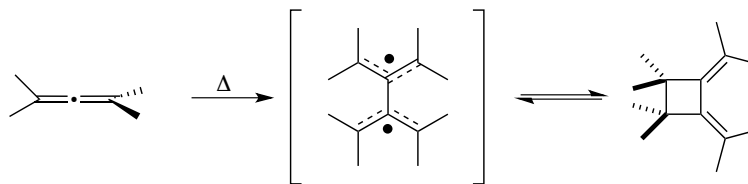
Esquema H.9: Cicloadición [2+2] intramolecular térmica aleno-alqueno.

Se han realizado estudios de efecto isotópico⁷³ de estos procesos que han revelado que no transcurren de manera sincrónica. Como propuesta mecanística⁷⁴

⁷³ a) W. R. Dolbier, S. H. Dai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5028. b) W. R. Dolbier, Jr., S. H. Dai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1774. c) S. H. Dai, W. R. Dolbier, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3946.

⁷⁴ a) T. J. Levek, E. F. Kiefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1875. b) S. L. Skraba, R. P. Jhonson, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 11096.

se ha postulado un intermedio radicalario (Esquema H.10) que al poseer la capacidad de giro posibilita la formación de los distintos regioisómeros.



Esquema H.10: Formación del diradical con capacidad de giro en la dimerización térmica de alenos.

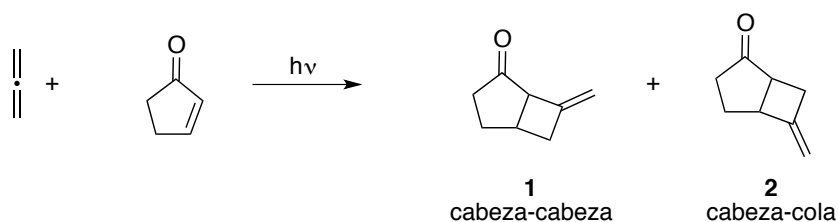
H.1.2. Fotociclaciones [2+2] con participación de alenos.

La reacción [2+2] entre alenos y enonas cíclicas es uno de los procesos fotoquímicos⁷⁵ más utilizados en la síntesis de productos naturales,⁷⁶ y constituye una estrategia útil para la construcción de enlaces carbono-carbono en la elaboración de estructuras policíclicas. Al igual que para los procesos térmicos, se propone un intermedio diradical que permite la obtención de los distintos regioisómeros (Esquema H.11).⁷⁷

⁷⁵ Revisiones de la reacción fotoquímica de cicloadición [2+2]: a) A. A. Fleming, in *Molecular and supramolecular Photochemistry: Synthetic Organic Photochemistry*, ed. A. G. Griesbeck, J. Mattay, Dekker, Nueva York, **2005**, *12*, 141. b) P. Margaretha, in *Molecular and Supramolecular Photochemistry: Synthetic Organic Photochemistry*, ed. A. G. Griesbeck, J. Mattay, Dekker, Nueva York, **2005**, *12*, 211.

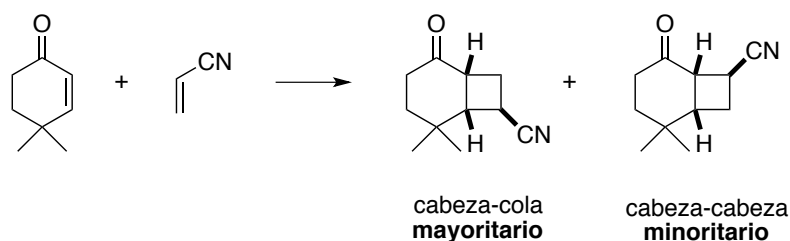
⁷⁶ a) S. W. Baldwin, in *Organic Photochemistry*, ed. A. Padwa, Dekker, Nueva York, **1981**, *5*, 123. b) W. Oppolzer, *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 135. c) A. C. Weedon, in *Synthetic Organic Photochemistry*, ed. W. M. Horspool, Plenum, Nueva York, **1984**, 61. d) D. I. Schuster, in *Chemistry of enones*, ed. S. Patai, Z. Rappoport, Wiley, Nueva York, **1989**, *5*, 623. e) D. de Keukeleire, S. L. He, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 359.

⁷⁷ P. Eaton, *Tetrahedron Lett.*, **1964**, *5*, 3695.



Esquema H.11: Fotociclación de alenos y enonas.

La cicloadición de alenos a 2-ciclopentenonas proporciona los biciclos correspondientes, siendo la regioquímica cabeza-cabeza la mayoritaria (producto **1** en el Esquema H.11).⁷⁷ Este resultado es el contrapuesto al que se obtiene cuando se realiza la reacción entre cicloenonas y alquenos monosustituídos (Esquema H.12).⁷⁸



Esquema H.12: Reacción de cicloadición [2+2] entre cicloenonas y alquenos monosustituídos.

El mecanismo detallado de la reacción y el origen de la regioselectividad del proceso fueron tema de discusión y debate en la comunidad científica.⁷⁹ Varios autores han profundizado en su estudio⁸⁰ comparando con la reacción de cicloadición entre ciclopentenonas y alquenos,⁸¹ utilizando cálculos teóricos.⁸²

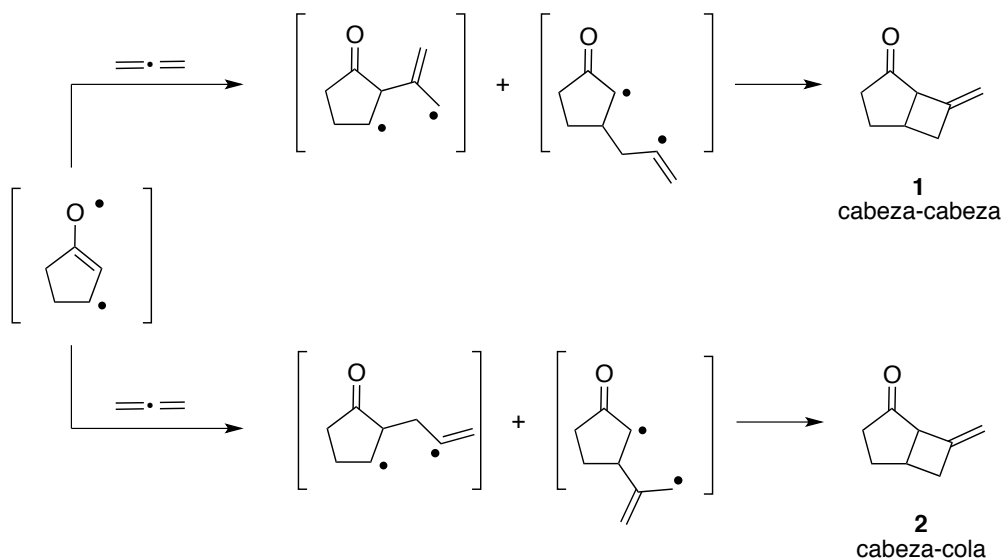
⁷⁸ a) G. V. T. Swapna, A. B. Lakshmi, J. M. Rao, A. C. Kunwar, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1777. b) G. L. Lange, M. G. Organ, M. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4689. c) D. Andrew, D. J. Hastings, D. L. Oldroyd, A. Rudolph, A. C. Weedon, D. F. Wong, B. Zhang, *Pure Appl. Chem.*, **1992**, *64*, 1327.

⁷⁹ a) K. Wiesner, *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1655. b) J. F. Blunt, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4413. c) D. Becker, M. Nagler, Z. Harel, A. Gillon, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2584.

⁸⁰ Estudios de varios autores sobre el mecanismo de reacción entre ciclopentenonas y alenos: a) Y. H. Kang, J. L. Kice, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5373. b) J. L. Kice, Y. H. Kang, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4739. c) D. J. Hastings, D. J. Maradyn, L. K. Sydnes, A. C. Weedon, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2413.

⁸¹ Estudio de varios autores sobre el mecanismo de reacción entre ciclopentenonas y alquenos: a) D. J.

Se asume que la reacción ocurre a través del estado triplete excitado de la enona, a través de un intermedio 1,4-dirradical al que se adiciona el aleno, implicando la posición 2 ó 3 del anillo. La evolución del radical resultante da lugar al ciclobutano observado (Esquema H.13).^{78,79,80,82.}



Esquema H.13: Posibles intermedios de reacción en la fotociclación entre ciclopentenonas y alenos.

H.1.3. Cicloadiciones [2+2] catalíticas con participación de alenos: reacciones inter e intramoleculares.

H.1.3.1. Cicloadiciones [2+2] catalizadas por metales de transición.

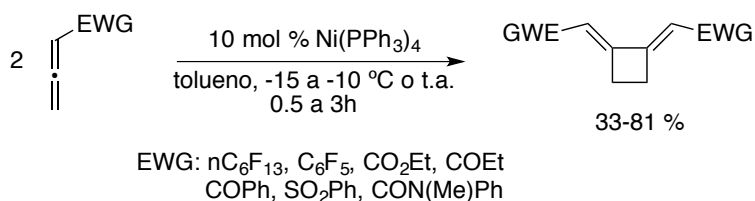
Además de los procesos térmicos y fotoquímicos, los alenos participan en procesos de cicloadición catalizados por metales de transición. En concreto, estos procesos mejoran tanto la eficacia (rendimientos) como la regioselectividad en comparación tanto con los procesos térmicos como los fotoquímicos. Además, el

Hastings, A. C. Weedon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8525. b) D. J. Hastings, A. C. Weedon, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4107. c) D. J. Maradyn, A. C. Weedon, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8107. d) D. Andrew, A. C. Weedon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10870. e) D. J. Maradyn, A. C. Weedon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5359. f) D. Andrew, A. C. Weedon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5647.

⁸² Estudios teóricos de la reacción entre ciclopentenonas y alenos: R. D. J. Froese, G. L. Lange, J. D. Goddard, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 952.

control de la regioselectividad de la reacción es independiente de los efectos electrónicos y estéricos de los sustituyentes presentes en el aleno.

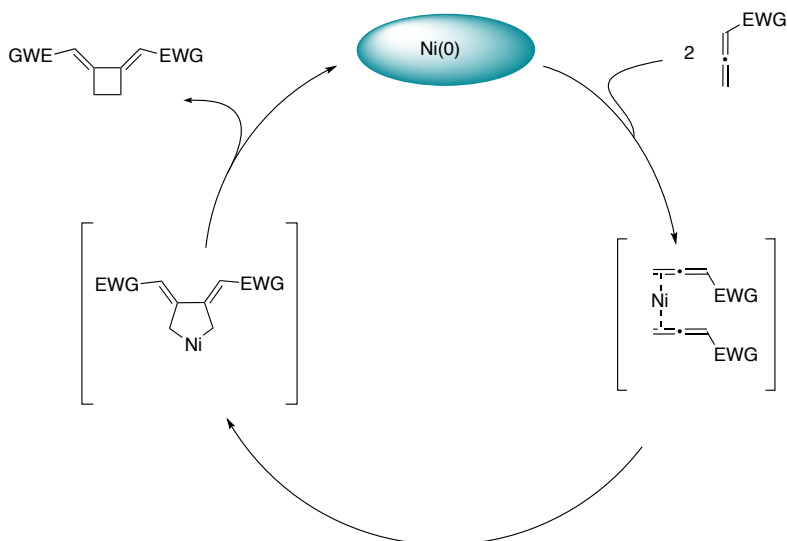
Así, los profesores Saito y Yamamoto⁸³ han descrito la obtención regioselectiva de los productos de ciclodimerización cola-cola de alenos con sustituyentes deficientes electrónicamente empleando catalizadores de níquel (Esquema H.14).



Esquema H.14: Proceso de cicloadición [2+2] catalizado por níquel(0)

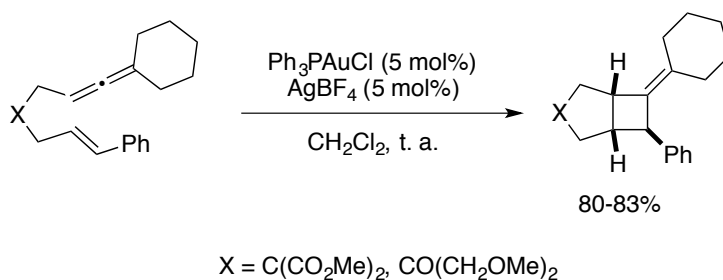
Se debe mencionar que es necesario emplear alenos con sustituyentes electrón-atractores para que se obtengan únicamente estos productos de dimerización. Si se emplean otro tipo de sustituyentes se obtienen productos de oligomerización, en las condiciones de reacción. La reacción requiere el empleo de ligandos monodentados en el níquel. Los autores asumen que en primer lugar el níquel es capaz de coordinar ambos alenos al mismo tiempo para formar después un metalacilo (Esquema H.15). Finalmente, una reacción de eliminación reductora proporciona los cicloaductos observados. El uso de ligandos bidentados inhibe el proceso en mitad del ciclo catalítico.²⁶

⁸³ S. Saito, K. Hirayama, C. Kabuto, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10776.



Esquema H.15: Mecanismo propuesto para la ciclación [2+2] intermolecular catalizada por níquel de alenos con sustituyentes deficientes electrónicamente.

También se ha desarrollado la versión intramolecular de cociclación de alenos con alquenos catalizada por metales de transición. Así, la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular de 1,6-alenos catalizada por complejos de oro(I) proporciona los correspondientes biciclos derivados de la reacción, como se puede ver en el Esquema H.16.⁸⁴

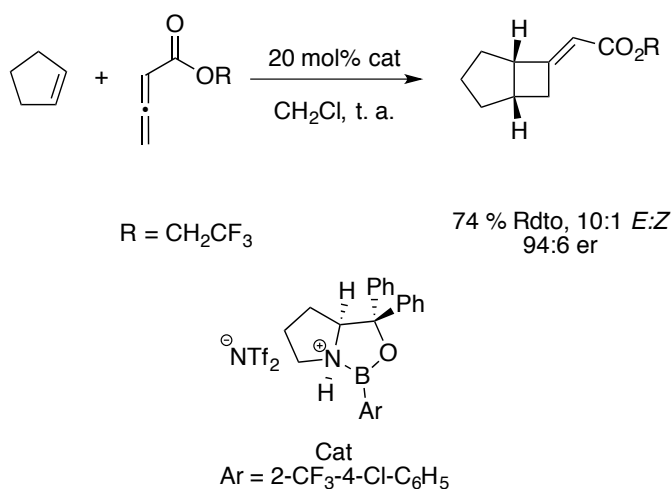


Esquema H.16: Cicloadición [2+2] intramolecular de alenos catalizada por complejos de oro(I).

⁸⁴ M. R. Luzung, P. Mauleón, F. D. Toste, *J. Am. Chem.Soc.*, **2007**, *129*, 12402.

Posteriormente, se publicaron otras versiones en el año 2015 de la reacción de ciclación intramolecular [2+2] de alenos utilizando catalizadores de níquel⁸⁵ ó cobalto.⁸⁶

Un ejemplo de la versión intermolecular del proceso de ciclación entre olefinas y alenos fue desarrollado en el grupo del profesor Brown en el año 2015.⁸⁷ En este caso se emplean alenoatos, que al ser activados por una ácido de Lewis quiral sufren el ataque nucleófilo de la olefina, dando lugar a la formación de los cicloaductos con buenos rendimientos y buena relación enantiomérica (Esquema H.17).



Esquema H.17: Ciclación [2+2] intermolecular entre alenos y olefinas.

El grupo del profesor Hammond⁸⁸ descubrió que usando un catalizador de molibdeno, aleninos como los mostrados en el Esquema H.18, en lugar de experimentar una reacción de cicloadición [2+2+1] con participación del monóxido de carbono, conducen a los ciclobutenos gem-fluorados, lo que supone un cambio

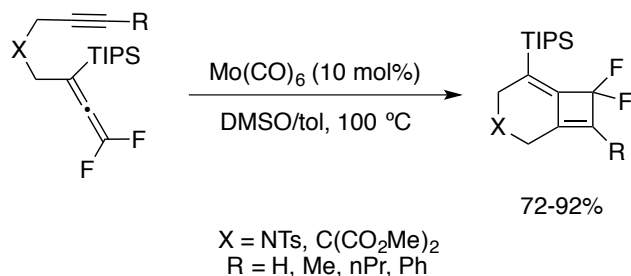
⁸⁵ N. N. Noucti, E. J. Alexanian, *Angew. Chem Int. Ed.*, **2015**, *54*, 5447.

⁸⁶ V. A. Schmidt, J. M. Hoyt, G. W. Margulieux, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 7903.

⁸⁷ M. L. Conner, Y. Xu, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3482.

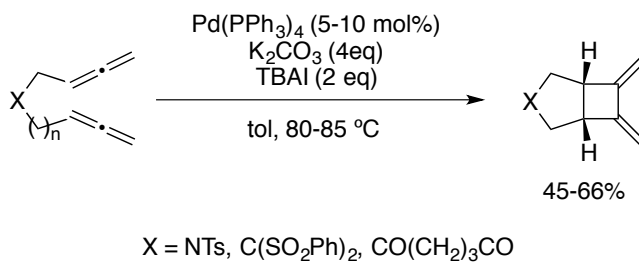
⁸⁸ Q. Shen, G. B. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6534.

en la regioselectividad del proceso. Mecánicamente se podría explicar mediante un proceso de cicloadición [2+2], en el que se produce una eliminación reductora del metalacilo, en lugar de producirse la inserción de una molécula de CO.



Esquema H.18: Cicloadición [2+2] intramolecular de gemdifluoroaleno catalizada por molibdeno.

La cicloadición [2+2] intramolecular de 1,5-dialenos catalizada por complejos de paladio fue documentada por el profesor Ma en 2006.⁸⁹ En este caso, la formación del anillo de cuatro carbonos se ve favorecida por una eliminación reductora debido al ligando yoduro presente en el complejo metálico (Esquema H.19).



Esquema H. 19: Reacción de cicloadición [2+2] intramolecular entre alenos catalizada por paladio.

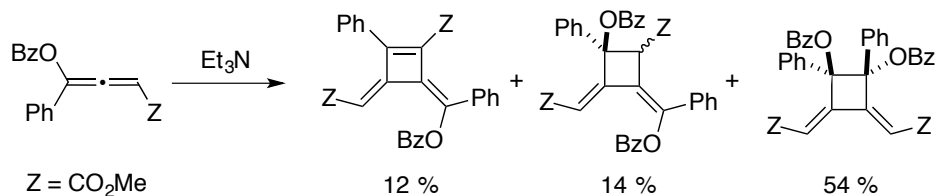
H.1.3.2. Cicloadiciones [2+2] organocatalizadas.

Recientemente, se han desarrollado procesos de dimerización [2+2] de alenos organocatalizados. Así, los profesores Tejedor y García-Tellado⁹⁰ han

⁸⁹ X. Jiang, X. Cheng, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 8009.

⁹⁰ D. Tejedor, G. Mendez-Abt, J. Gonzalez-Platas, M. Ramirez, F. Garcia-Tellado, *Chem. Commun.*,

descrito una dimerización de alenos en presencia de trietilamina que da lugar a distintos dímeros, además de un producto minoritario resultante de un proceso de eliminación (Esquema H.20).



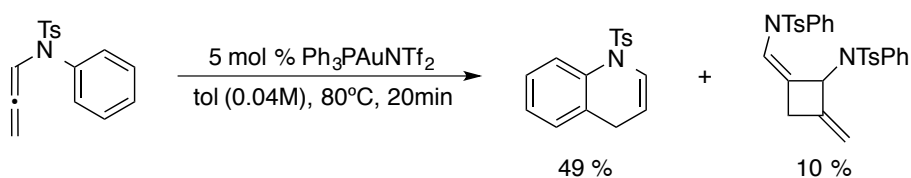
Esquema H.20: Proceso de dimerización [2+2] Organocatalítico.

Como se ha resumido en esta introducción, existen varios procesos de obtención de ciclobutanos. Entre ellos los que presentan unas condiciones de reacción más exigentes son los térmicos, que dan lugar a mezclas de regioisómeros. Además, están los procesos fotoquímicos, con los que las mezclas de dímeros son también muy comunes. Las transformaciones en las que se puede controlar la regioselectividad del proceso parecen ser aquellas que están catalizadas por metales de transición, dando lugar a los productos de cicloadición [2+2] con una gran eficacia.

Hay que remarcar que hasta este momento no se ha observado ningún ejemplo en la bibliografía de procesos intermoleculares de dimerización [2+2] de alenos que tengan como sustituyentes grupos dadores de densidad electrónica. Además, los ejemplos de síntesis de ciclobutanos catalizada por complejos de oro(I) son escasos.

H.2. Objetivo específico 1.

En nuestro grupo de investigación se había llevado a cabo la reacción de hidroarilación catalítica de 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)benceno-sulfonamida. En el transcurso de los estudios iniciales de dicho proyecto se observó que al tratar la 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)benceno-sulfonamida con el catalizador de oro(I) que tiene como ligando trifenilfosfina se obtiene, además del producto de hidroarilación esperado, un segundo producto minoritario que deriva de la homodimerización de la alenamida de partida (Esquema H.21).⁹¹



Esquema H.21: Resultados iniciales de hidrorilación catalítica de la *N*-(propa-1,2-dienil)-*N*-tosilbencenoamina.

Debido al interés de los ciclobutanos y teniendo en cuenta la experiencia que el grupo de investigación acumula en el ámbito de la catálisis con complejos de oro(I), se planteó como objetivo inicial la obtención como producto mayoritario de dicho compuesto de homodimerización, así como abordar el estudio de la generalidad del proceso.

La comparación de estos compuestos con los precedentes de la bibliografía existente hasta el momento, permite identificar la presencia de un patrón de sustitución novedoso que añade interés al estudio del primer proceso catalítico de homodimerización de alenos con sustituyentes dadores de densidad electrónica.

⁹¹ *Tesis Doctoral* de María Piedrafita Monreal, Universidad de Oviedo, Octubre 2010.

H.3. Discusión de resultados.

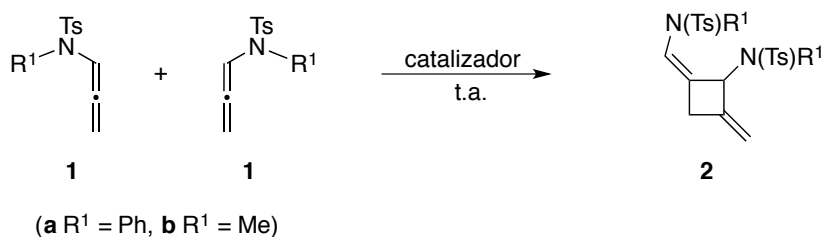
H.3.1. Resultados Iniciales.

Sobre la base de la observación preliminar recogida en la Tesis Doctoral de María Piedrafita, se abordó la investigación en detalle de la reacción de cicloadición [2+2] de *N*-sulfonil-alenamidas catalizada por metales.

En primer lugar se inició la búsqueda de un sistema catalítico que proporcionara el producto de cicloadición deseado con buen rendimiento y quimioselectividad. Así pues, se inició un estudio exploratorio para investigar la actividad y selectividad de varios catalizadores basados en diferentes metales. Se ensayaron distintos catalizadores basados en complejos de oro, junto a otros que implican otros metales, con el objetivo de evaluar y contrastar la idoneidad del proceso mediante activación electrofílica del aleno por el catalizador de oro. Como compuestos modelo para este estudio inicial se seleccionaron dos alenilsulfonamidas con características electrónicas bien diferenciadas como son la 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (**1a**) y la *N*,4-dimetil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (**1b**). El compuesto **1b** es más reactivo que **1a**. Mientras que éste (**1a**), puede experimentar la reacción competitiva de hidroarilación.

Teniendo en cuenta estas premisas, se comenzó el estudio de evaluación del sistema catalítico. Como se puede ver en la Tabla H.1, el empleo de catalizadores de bismuto o platino no es eficaz para realizar el proceso de ciclación [2+2] (entradas 1 y 2 de la Tabla H.1), dando lugar a procesos de descomposición.

Por otra parte, el empleo de los cloruros de Au(I) y Au(III) (entradas 3 y 4 de la Tabla H.1) no es adecuado para catalizar el proceso de homodimerización, descomponiéndose el sustrato de partida, al igual que se observó previamente en el caso del empleo de otros metales.

Tabla H.1: Búsqueda de catalizadores para la cicloadición [2+2] de alenamidas **1**.


Entrada	1 ^[a]	Catalizador (mol%)	Disolvente	Tiempo ^[b]	2 ^[c]
1 ^[d]	1b	Bi(OTf) ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	0.7 h	-
2 ^[d]	1b	PtCl ₂ (5)	CH ₂ Cl ₂	1h	-
3 ^[d]	1b	AuCl (5)	CH ₂ Cl ₂	1.5 h	-
4 ^[d]	1b	AuCl ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	1.5 h	-
5	1b	IPrAuNTf ₂ (5)	CH ₂ Cl ₂	1 h	83
6	1b	JohnPhosAuNTf ₂ (5)	CH ₂ Cl ₂	2 h	70
7	1b	Ph ₃ PAuNTf ₂ (5)	CH ₂ Cl ₂	2 h	53
8	1b	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	CH ₂ Cl ₂	2 h	53
9	1b	(ArO) ₃ PAuCl (5) AgOTs (5)	CH ₂ Cl ₂	3 h	71
10 ^[e]	1b	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	Dioxano	3 h	-
11	1a	IPrAuNTf ₂ (0.5)	CH ₂ Cl ₂	5 h	88
12	1a	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (0.5)	CH ₂ Cl ₂	3 h	61

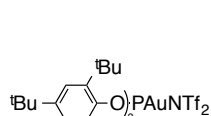
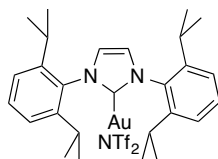
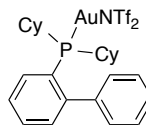
[a] Se utilizan 0.2 mmol de **1** con una concentración de 0.033M.

[b] El tiempo de reacción se basa en la consumición completa de **1**, con seguimiento por TLC. La reacción se detiene por adición de un 10% de PPh₃.

[c] Los rendimientos mostrados en la tabla son aislados tras purificación por columna cromatográfica usando alumina neutra y una mezcla hexano:acetato 5:1 hasta 2:1.

[d] Mezcla de reacción compleja. No se detectan por RMN los compuestos **1** y **2**, aparente descomposición.

[e] Se recupera un 95% de **1**.


 (ArO)₃PAuNTf₂

 IPrAuNTf₂

 JohnPhosAuNTf₂

Como se puede ver en la Tabla **H.1**, de entre los distintos catalizadores ensayados, únicamente los de oro(I) proporcionaron el producto de dimerización con rendimiento de moderado a bueno (entradas 5-12 de la Tabla **H.1**). Cabe destacar que se puede reducir la carga del catalizador por un factor de 10 sin que el proceso se resienta, incluso los rendimientos mejoran levemente, si bien es preciso incrementar levemente el tiempo de reacción (ver entradas 8 y 12 de la Tabla **H.1**). En el caso del empleo del catalizador de fosfito de oro(I) (entradas 8, 9 y 12 de la Tabla **H.1**) aparentemente el catalizador parece ser más activo, observándose que el aleno de partida se consume pero no existe una conversión completa en el producto, y se observan pérdidas de materia. El tiempo requerido para la desaparición completa del aleno de partida no varía significativamente en función de la carga del catalizador fosfito de oro utilizado. En el caso de emplear un ligando más dador, como es el IPr (entradas 5 y 11 de la Tabla **H.1**), la reducción de la carga de catalizador implica un aumento significativo del tiempo de reacción para el consumo de **1a** o **1b** (en concreto 4h). El empleo de tosilato de plata como contraión (entrada 9, Tabla **H.1**) permite obtener el cicloadducto, sin embargo los resultados obtenidos no son reproducibles de forma consistente.

Aunque todos los catalizadores de oro (I) ensayados son capaces de llevar a cabo la transformación, en la mayoría de los casos la reacción requiere de tiempos largos (varias horas) para obtener buen rendimiento del producto. El diferente efecto electrónico que ejercen los distintos ligandos en los complejos de oro no parece mostrar un efecto muy drástico hasta este momento (entradas 5-9, Tabla **H.1**).

Un aspecto a tener en cuenta es el disolvente empleado. Así, cuando se utilizan disolventes polares y poco coordinantes como el diclorometano⁹² (entradas 1-9 y 11-12 de la tabla **H.1**) la reacción finaliza proporcionando el producto buscado con rendimiento de moderado a bueno en función del sistema catalítico empleado. La situación cambia bruscamente cuando se utilizan medios

⁹² *Datos de polaridad y coordinación para el diclorometano*: Polaridad: 0.309. La coordinación del disolvente se mide con el parámetro DN (donor number), cuyo valor para el diclorometano es 1. Datos obtenidos en: a) C. Reichardt, *Solvents and Solvents Effects in Organic Chemistry*, 3rd edition, Wiley-VCH, **2003**, Weinheim. Datos de polaridad obtenidos en epigrafe 7 titulado *Empirical parameters of solvent polarity*, 389. Datos de DN obtenidos en el epigrafe 2.2.6 titulado *Electron-Pair Donor/Electron-Pair Acceptor Interactions (EPD/EPA Interactions)*, 19. b) Y. Marcus, *J. Sol. Chem.*, **1984**, 13, 599.

de reacción menos polares y más coordinantes como el dioxano⁹³ (entrada 10 de la Tabla H.1), en el que el sustrato no evoluciona.

La estructura del producto de homodimerización de la reacción se dilucidó mediante técnicas de resonancia de 1D y 2D dimensiones y se corroboró a través de difracción de rayos X (Figura H.1).

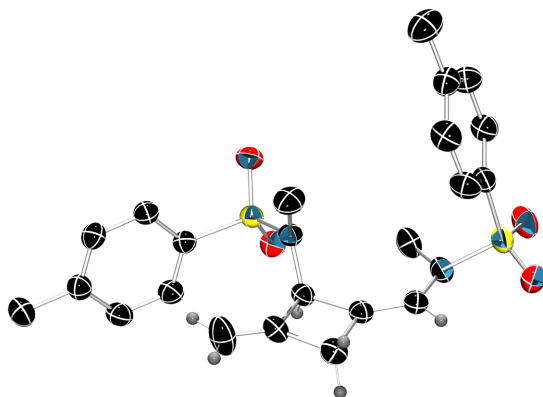


Figura H.1: Ortepe de la estructura del compuesto **2b** obtenido mediante difracción de rayos X.

En la bibliografía existen antecedentes que verifican la interacción entre los complejos de oro(I) y distintos sistemas π .⁹⁴ Así, una vez formado el dímero, el catalizador puede interactuar con alguno de los dobles enlaces presentes en la molécula, provocando reacciones adicionales que podrían dar lugar a una disminución del rendimiento del ciclobutano. En el caso en el que la interacción implique al alqueno conjugado con la *N*-sulfonilalenamida, este fenómeno puede causar la isomerización parcial o total de la estereoquímica *Z* presente en el cicloadducto **2**. En este sentido, se decidió añadir distintas olefinas al medio de

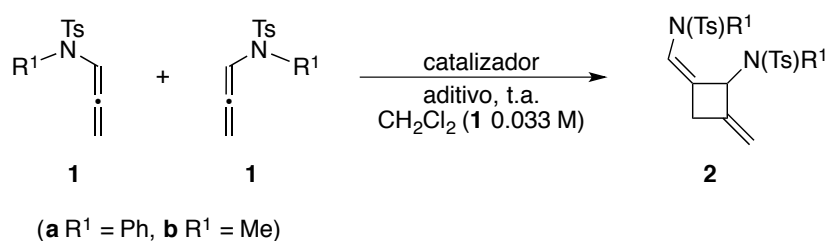
⁹³ Datos de polaridad y coordinación para el dioxano. La polaridad del dioxano es 0.164 y el DN es 14.8. Datos obtenidos en: a) C. Reichardt, *Solvents and Solvents Effects in Organic Chemistry*, 3rd edition, Wiley-VCH, **2003**, Weinheim. Datos de polaridad obtenidos en epigrafe 7 titulado *Empirical parameters of solvent polarity*, 389. Datos de DN obtenidos en el epigrafe 2.2.6 titulado *Electron-Pair Donor/Electron-Pair Acceptor Interactions (EPD/EPA Interactions)*, 19. b) Y. Marcus, *J. Sol. Chem.*, **1984**, *13*, 599.

⁹⁴ a) T. Brown, M. Dickens, R. Widenhoefer, *Chem. Commun.*, **2009**, *42*, 6451. b) T. Brown, M. Dickens, R. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 6350.

reacción para intentar modular la reactividad de los complejos de oro (Tabla H.2).

En línea con estas consideraciones, además del empleo de una olefina como aditivo, la reacción se detiene por adición de trifenilfosfina para evitar la coordinación de los complejos de oro(I) al ciclobutano obtenido y eliminar así tanto el proceso de isomerización del doble enlace como una posible pérdida de materia del cicloadducto **2** obtenido.

Tabla H.2.: Influencia de la adición de una olefina al medio de reacción.



Ent.	1 ^[a]	Catalizador (%)	Olefina (cantidad)	Tiempo ^[b]	2 ^[c]
1	1b	(ArO) ₃ P AuNTf ₂ (0.5)	anhídrido maleíco (1 eq)	0.7 h	48
2	1b	(ArO) ₃ P AuNTf ₂ (0.5)	4-fenil-2 <i>H</i> -cromeno (1 eq)	2 h	67
3	1b	(ArO) ₃ P AuNTf ₂ (0.5)	tri- <i>O</i> -bencil- <i>D</i> -glucal (1 eq)	1.5 h	54
4	1b	(ArO) ₃ P AuNTf ₂ (0.5)	norborneno (1 eq)	1.3 h	78
5	1b	(ArO) ₃ P AuNTf ₂ (0.5)	norborneno (30 mol%)	1	82
6	1b	(ArO) ₃ P AuNTf ₂ (0.5)	norborneno (15 mol%)	0.7	93
7	1b	IPrAuNTf ₂ (0.5)	norborneno (15 mol%)	5	84
8	1b	Johnphos AuNTf ₂ (0.5)	norborneno (15 mol%)	36	67
9	1a	(ArO) ₃ P AuNTf ₂ (0.5)	norborneno (15 mol%)	1	63
10 ^[d]	1a	(ArO) ₃ P AuNTf ₂ (0.5)	norborneno (15 mol%)	0.5	72

[a] Se utilizan 0.2 mmol de **1** y con una concentración de 0.033M.

[b] El tiempo de reacción se basa en la consumición completa de **1**. La reacción se detiene por adición de un 10% de PPh₃.

[c] Los rendimientos mostrados en la tabla son aislados tras columna cromatográfica.

[d] La reacción se realiza a 50 °C utilizando como disolvente DCE y con una concentración de **1** igual a 0.033M.

Como se puede ver en la Tabla H.2, se ha ensayado la influencia de distintas

olefinas sobre la reactividad del sistema catalítico. El empleo de olefinas con sustituyentes atractores de densidad electrónica, como el anhídrido maleico (entrada 1 de la Tabla **H.2**), favorecen que la reacción se complete en un tiempo corto, si bien el rendimiento del producto de homodimerización no se incrementa. Por el contrario, cuando se emplea el 4-fenil-2*H*-cromeno (entrada 2, Tabla **H.2**), el tiempo de reacción se incrementa notoriamente al igual que el rendimiento del producto de homodimerización.

El empleo de olefinas con sustituyentes más dadores de densidad electrónica, como es el tri-*O*-bencil-*D*-glucal (entrada 3 de la Tabla **H.2**), no mejora ninguno de los dos aspectos señalados previamente. El empleo de una olefina neutra con disustitución 1,2-*cis*, como es el norborneno (entradas 4-10 de la Tabla **H.2**), conduce a los mejores resultados. La adición de 1 equivalente de esta olefina permite obtener el producto de homodimerización con buen rendimiento, en un tiempo de reacción razonable (entrada 4, Tabla **H.2**).

La adición de una olefina al medio de reacción mejora los rendimientos del cicloadducto **2** obtenido. Se decide por tanto estudiar tanto la cantidad de olefina añadida (entradas 4-6, Tabla **H.2**) como el efecto del ligando presente en el complejo de oro(I) (entradas 6-8, Tabla **H.2**)

Por un lado, se observa que el empleo de cantidades menores del aditivo proporciona el producto de cicloaddición [2+2] con mejores rendimientos, pasando de moderados a excelentes y requiriendo tiempos de reacción cada vez menores (entradas 4-6, Tabla **H.2**). Así, el empleo de un 15 mol por ciento de norborneno permite obtener el cicloadducto **2** con un rendimiento bueno en un tiempo de reacción corto (entrada 6, Tabla **H.2**).

En lo referente a los ligandos de los complejos de oro(I), se puede observar un comportamiento distinto en función de la naturaleza del mismo para una misma cantidad del aditivo norborneno (entradas 6-8 de la Tabla **H.2**). Así, el empleo de un catalizador como el fosfito de oro(I) es el que mejores resultados muestra en dicho proceso, obteniéndose el producto de reacción con rendimiento excelente, en tiempos de reacción cortos (entradas 4-6 y 9-10 de la Tabla **H.2**). El empleo de otros catalizadores con otros ligandos de características electrónicas diferentes, como son los NHCs (más dadores) o las fosfinas (menor carácter π aceptor), permite catalizar la reacción pero los tiempos de reacción requeridos

son sensiblemente más largos y los rendimientos inferiores al comparar con los resultados obtenidos utilizando fosfito de oro (entradas 7 y 8 de la Tabla **H.2**).

Por último, se analizó el efecto de la alenamida utilizada en la reacción (entradas 6 y 9 de la Tabla **H.2**). Así, cuando se utiliza una alenamida más nucleófila como es el compuesto **1b** (entrada 6, Tabla **H.2**) la reacción tiene lugar con buen rendimiento y en tiempo corto de reacción. En cambio, la reacción no ocurre de manera tan eficiente cuando se emplea la alenamida **1a**, en la que el par de electrones del nitrógeno se deslocaliza de forma adicional en el anillo aromático, disminuyendo su conjugación con el aleno y, por tanto, su nucleofilia (entrada 9, Tabla **H.2**). En este caso, se decidió aumentar la temperatura de reacción. Cuando esta se incrementa a 50 °C, y se utiliza dicloroetano como disolvente, el rendimiento del producto objetivo mejora, en tiempos de reacción razonables (entrada 10, Tabla **H.2**). En este sentido, la temperatura de reacción tiene un efecto importante sobre el control de la formación del cicloadducto **2** para este tipo de sustratos.

Una vez definido el sistema catalítico que proporciona los mejores resultados, teniendo en cuenta tanto el rendimiento como el tiempo de reacción, se procedió a investigar la generalidad del proceso.

A modo de resumen, la reacción de homodimerización [2+2] de alenamidas se lleva a cabo con un catalizador de oro(I) cuyo ligando es el fosfito, con una carga de 0.5 mol por ciento, en presencia de un 15 mol por ciento de norborneno como aditivo y en diclorometano como disolvente a temperatura ambiente, ó en dicloroetano a 50 °C, en función del sustrato **1** empleado.

H.3.2. Reacción de ciclación [2+2] de alenamidas.

Sobre la base de la información obtenida en la evaluación previa del sistema catalítico para la reacción de homodimerización [2+2] de alenamidas se investigó la generalidad de la misma. Así, se sometieron diferentes alenamidas a las condiciones de reacción optimizadas (ver sección previa), y se obtuvieron los ciclobutanos correspondientes que se recogen en la Figura **H.2**.

Se puede observar que la reacción tolera diferentes grupos unidos directamente al átomo de nitrógeno, tanto para la función sulfonilo (sustituyente

R¹ de la alenamida en la Figura H.2) como para el sustituyente R². Comenzando por el sustituyente R¹, el ciclobutano objetivo se obtiene para grupos sulfonilo como son el mesilo (**2g**), o bien un grupo más voluminoso como el tosilo (**2a**) que, además, presenta características electrónicas diferentes.

En cuanto al sustituyente R² del nitrógeno, la reacción tolera grupos alquilo pequeños como el metilo (**2b**) y más voluminosos como pueden ser el bencilo (**2c**) y ciclohexilmetil (**2f**). Además es compatible con la presencia de sustituyentes aromáticos, tanto con grupos atractores de densidad electrónica (**2e**, **2h**, **2j**) como dadores (**2d**, **2i**). Es posible modificar la posición de sustitución aromática del anillo incluyendo, no sólo compuestos con sustitución en la posición *para*, sino también las posiciones 3 y 5 del anillo aromático (**2i**). Por último, hay que destacar que también se puede incorporar como sustituyente en la posición R² del nitrógeno el resto 2-naftilo (**2k**).

Con todo esto se muestra que el proceso es bastante general en lo que se refiere a los sustituyentes sulfonilo en la posición del nitrógeno así como en los restos carbonados del mismo. Además, hay que destacar que la carga del catalizador para llevar a cabo todos estos procesos es tan solo de un 0.5 mol%, hecho poco usual en las reacciones catalizadas por complejos de oro(I).

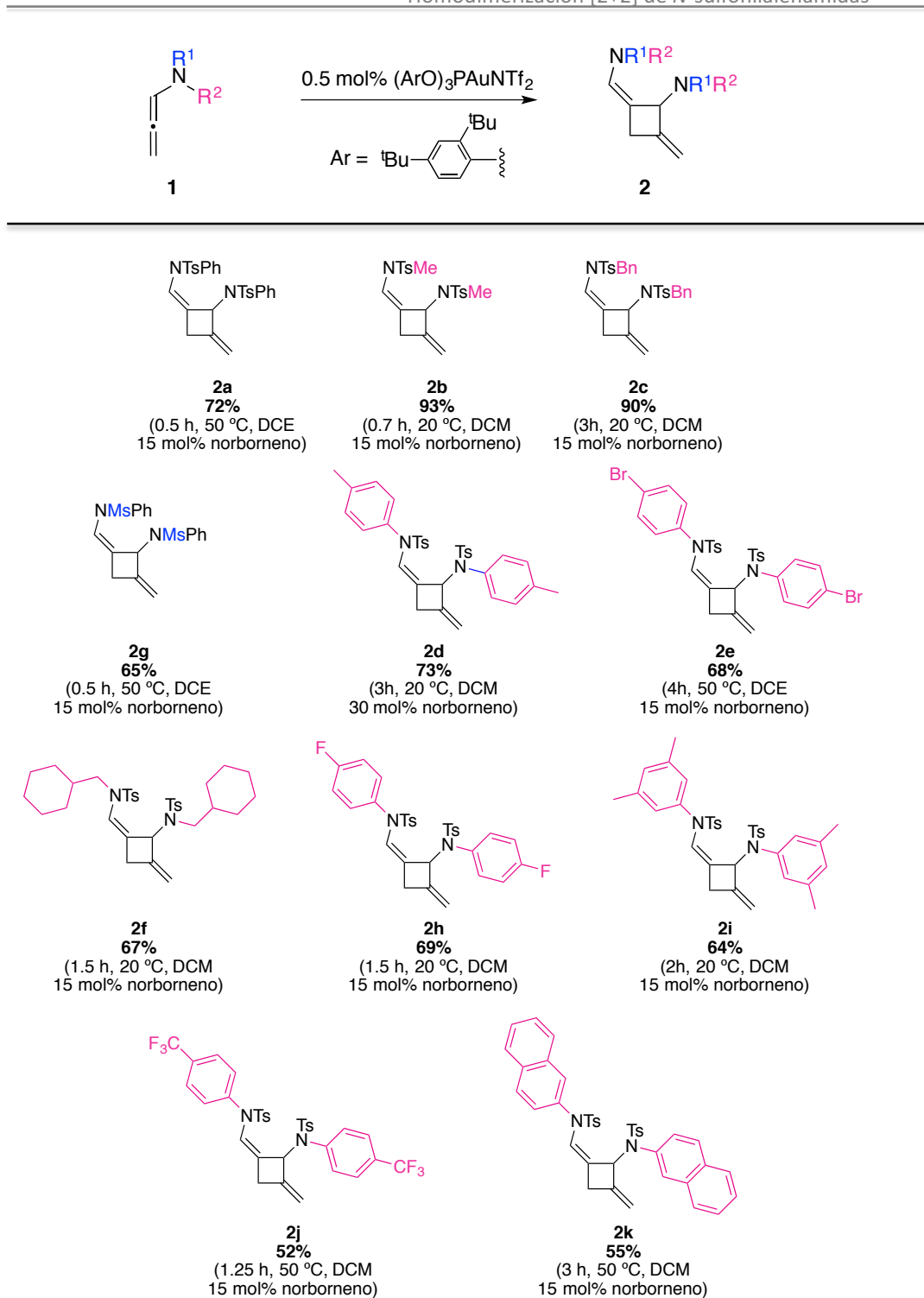


Figura H.2: Reacción de homodimerización [2+2] de alenamidas (escala de 0.2 mmol de aleno).

Como se ha matizado en las notas de la Figura H.2., el estudio se ha realizado empleando una escala pequeña del sustrato **1** (0.2 mmol del aleno **1**). Ello sugiere la pregunta de si el proceso tolera la escala de gramos, por lo que se procedió a explorar su viabilidad empleando tanto la alenamida **1a** como la **1b** (Figura H.3.)

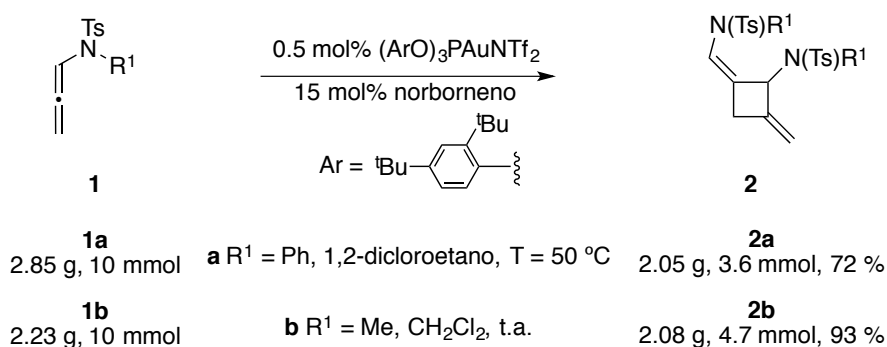


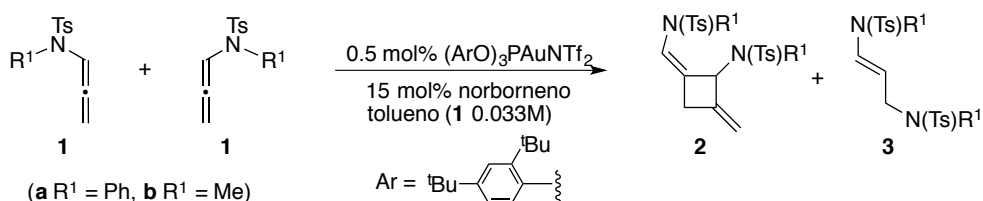
Figura H.3: Escalado de la reacción de cicloadición [2+2] de alenamidas.

Tal y como se muestra en la Figura H.3 el proceso a mayor escala permite obtener los derivados de ciclobutanos con rendimientos comparables, en escala de gramos, en ambos casos.

H. 4. Resultados Adicionales.

Como se ha mencionado en el apartado **H.2** de esta tesis, la Dra. María Piedrafita observó la formación del compuesto de cicloadición [2+2] de forma minoritaria al intentar llevar a cabo el proceso de hidroarilación de la 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (**1a**) en presencia de un 5 mol por ciento del catalizador $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$, utilizando tolueno como disolvente a 80 °C.

Dado este resultado se planteó utilizar el mismo disolvente pero aplicando las condiciones de reacción optimizadas para investigar el posible transcurso diferencial del proceso catalítico (Esquema **H.22**).



Esquema H.22: Reacción de homodimerización en Tolueno como disolvente.

En este caso, además de la obtención del producto de dimerización, también se obtiene un producto secundario (**3**) resultante de la activación del aleno por el complejo de oro y el ataque como nucleófilo de una sulfonamida, siendo R^1 tanto Ph como Me. La formación de la sulfonamida **3** se podría explicar por la ruptura del enlace C-N debido a la presencia de trazas de agua en el medio de reacción. Ambos productos se han obtenido, aislado y se han caracterizado posteriormente por técnicas de RMN mono- y bidimensionales como los compuestos con las estructuras propuestas para **3a** y **3b**.

A lo largo de esta tesis, en un intento de desarrollar nuevas reacciones catalíticas de cociclación, se ha encontrado que al enfrentar las alenamidas a diversos compuestos con moderado carácter nucleófilo, el único proceso que tiene lugar es la cicloadición [2+2] de la alenamida, sin observar producto de cociclación. En la Figura **H.3** se muestran otros compuestos que han actuado como sustratos moduladores de la reactividad de los complejos de oro(I) y que tan solo han proporcionado la formación de los derivados de ciclobutano **2a** y **2b** cuando

se enfrenta a las alenamidas **1a** y **1b**.

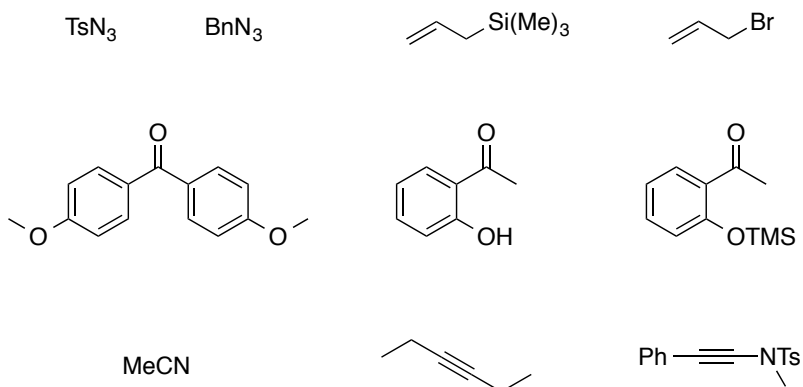
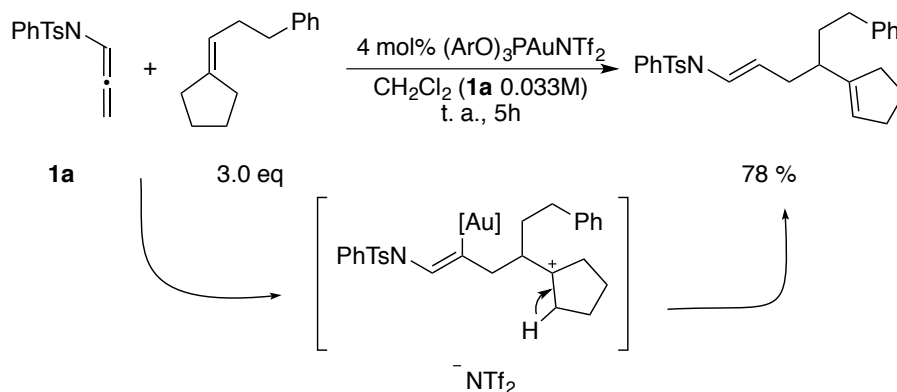


Figura H.4: Nucleofilos empleados en el intento de desarrollar nuevas reacciones catalíticas de ciclación.

H.5. Propuesta mecanística.

Teniendo en cuenta las características electrófilas de los catalizadores de oro(I) y el modo de activación de los alenos, discutido previamente en la sección "Introducción", epígrafe **A.3** de esta tesis, se propone que la formación de los cicloaductos [2+2] transcurre de acuerdo con un mecanismo por pasos como se muestra en la Figura **H.5**.

Entre los hechos experimentales que apoyan que la reacción evoluciona por pasos se encuentra el transcurso de la reacción de cociclación de *N*-sulfonilalenamidas con (3-ciclopentilidenpropil)benceno, catalizado por oro(I) (Esquema **H.23**). Cuando se intentó dicha reacción con el objetivo de obtener el cicloaducto [2+2] se observó la formación alternativa de un producto de cadena abierta.⁹⁵ La activación del aleno por parte del complejo de Au(I) es capaz de promover el ataque de la olefina, que conduciría a un intermedio catiónico. Dicho intermedio en lugar de evolucionar mediante un cierre de anillo, sufre una reacción de eliminación. La posterior protodesmetalación conduce al producto observado.



Esquema H.23: Formación de producto de cadena abierta por reacción de *N*-sulfonilalenamidas con una olefina.

⁹⁵ Tesis Doctoral de Samuel V. Suárez Pantiga, Universidad de Oviedo, Enero 2012.

La estructura del compuesto **2**, la formación del producto **3** y el experimento detallado en el Esquema H.23 son compatibles con la propuesta del mecanismo por pasos detallado en la Figura H.5.

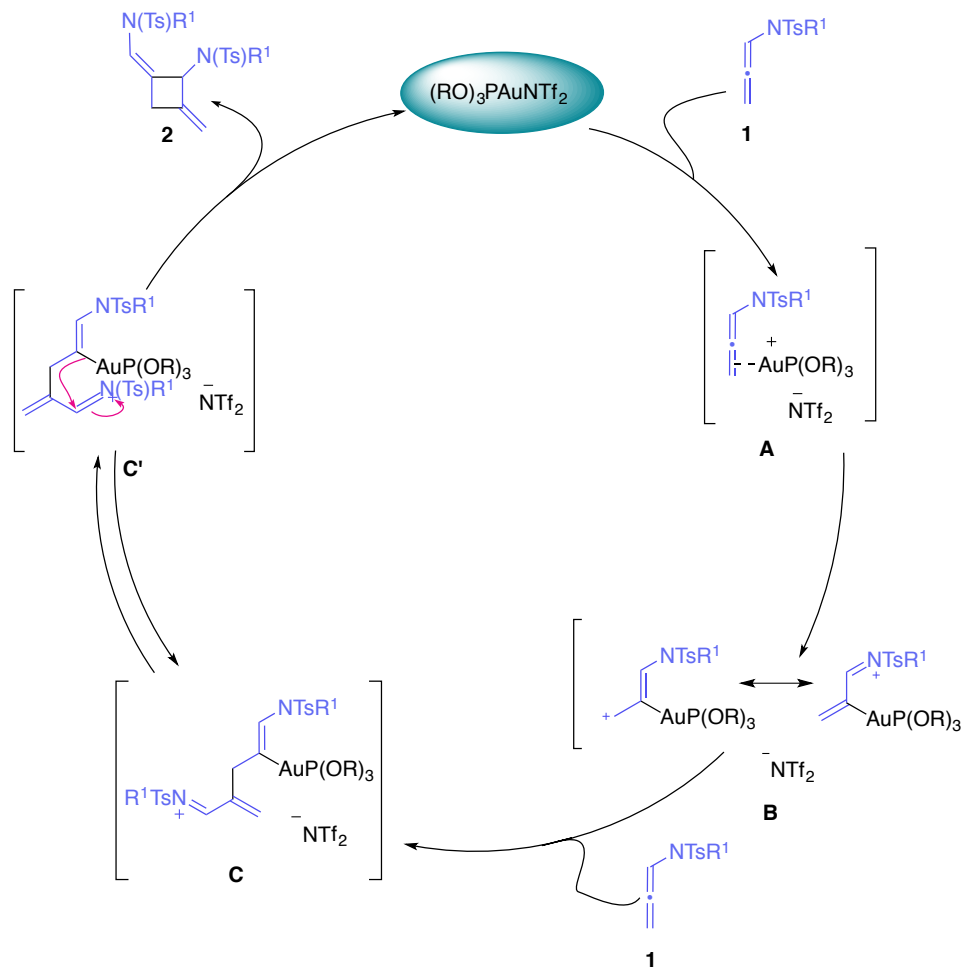


Figura H.5: Propuesta mecanística para el proceso de cicloadición [2+2] de *N*-sulfonyl enamidas catalizado por oro(I).

En primer lugar, una molécula de aleno (**1**) es activada por el catalizador de oro (intermedio **A**). Este intermedio es capaz de evolucionar al intermedio **B**, que puede sufrir el ataque de un nucleófilo, en este caso, una segunda molécula de aleno (**1**) presente en el medio se incorpora al ciclo. El ataque de este a través del carbono central daría lugar al intermedio catiónico **C**, como resultado de la

aproximación energéticamente más favorable del aleno al electrófilo. Se debe prestar atención al distinto comportamiento de ambas moléculas de aleno. Mientras que una actúa, tras ser activada por el complejo de oro, como electrófilo, la otra se incorpora como un nucleófilo. Para obtener el producto de dimerización es necesario que por rotación se equilibre con la conformación **C'**, que muestra mayor congestión estérica. La etapa posterior, el cierre de ciclo da lugar a la formación del producto **2**.

La estereoquímica del doble enlace se determina en la evolución del complejo inicial (intermedio **A** de la Figura H.5) al intermedio **B**. La diferencia de energía entre los estados de transición **I** y **II** (Figura H.6) se invoca para racionalizar la geometría del intermedio **B**. En ambos casos operan interacciones 1,3 pero sus valores son distintos. Cuando la interacción se produce entre el grupo nitrogenado y el hidrógeno (estructura **II**, Figura H.6), esta interacción es mayor, incrementando la correspondiente energía de activación. Por ello, la estructura **I** de la Figura H.6, representa el estado de transición más favorable y define la geometría observada en el doble enlace del producto **2**.

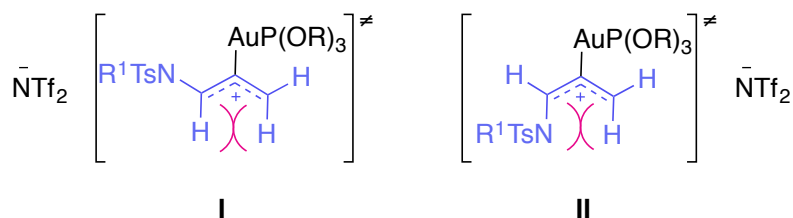


Figura H.6: Justificación de la estereoquímica del doble enlace.

Otro aspecto a tener en cuenta en el proceso de cicloadición [2+2] entre *N*-sulfonilalenamidas es que el ataque de la segunda alenamida al sistema catiónico, puede actuar a través del doble enlace proximal ó del distal (Figura H.7). La aproximación a través del enlace distal implicaría un estado de transición **IV** (Figura H.7), en el que existirían interacciones 1,4 entre el grupo nitrogenado y el complejo de oro. Por otra parte, si participa el enlace proximal, el correspondiente estado de transición **III** (Figura H.7), podría implicar una menor contenido de energía, por lo que su papel es predominante en el ciclo catalítico.

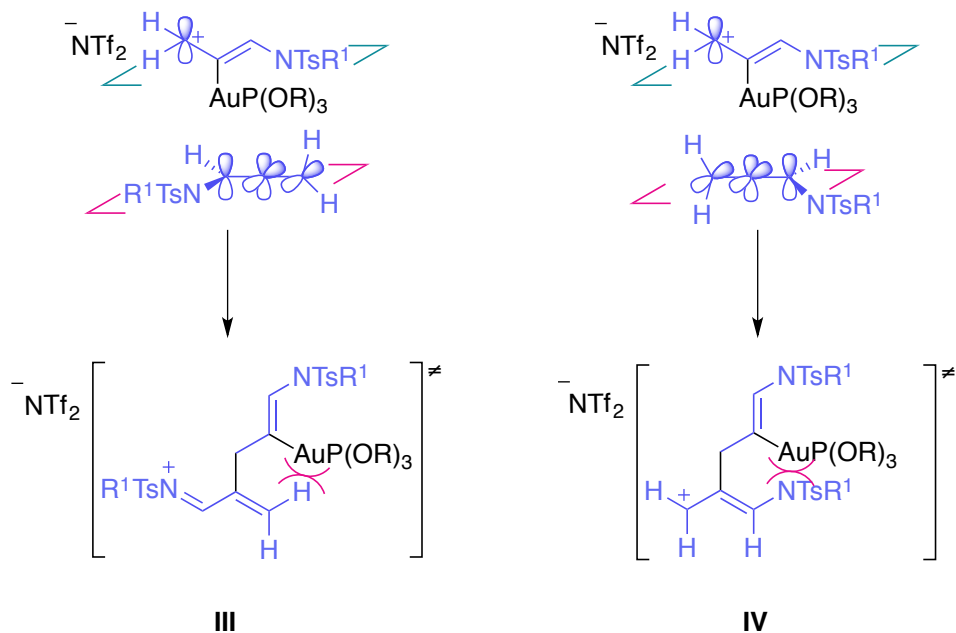
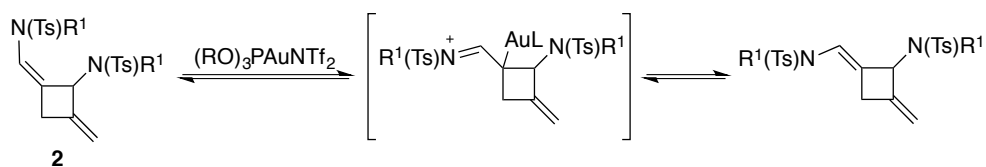


Figura H.7: Modelos de aproximación del aleno **1** al intermedio **B**.

De acuerdo con la naturaleza cinética de esta preferencia, el tratamiento posterior de **2** con el complejo de oro(I), concretamente el cloruro de [tris(2,4-di-tert-butilfenil)fosfito]oro, posibilita la isomerización total del doble enlace exocíclico para dar el producto termodinámico (Esquema **H.24**).



Esquema H.24: Isomerización del doble enlace exocíclico del ciclobutano **2**.

Así, para la reacción de dimerización se asume un mecanismo por pasos en el que las barreras energéticas pueden permitir racionalizar tanto la estereoquímica del doble enlace, como la regioselectividad del proceso.

H.6. Valoración final.

En este apartado se ha estudiado la reacción intermolecular de homodimerización [2+2] de alenamidas promovida por complejos de oro(I) obteniéndose el producto de la cicloadición con buenos rendimientos y de forma quimioselectiva, ya que se evita el posible proceso de competición de hidroarilación (en el caso de utilizar *N*-sulfonilalenamidas con sustituyentes aromáticos en el nitrógeno).

En conjunto, hay que destacar que la transformación tiene lugar de forma regioselectiva en condiciones suaves de reacción, empleando una carga baja de catalizador y una temperatura de reacción no superior a 50 °C. Además, hay que mencionar que se observa un control total de la diastereoselectividad del doble enlace exocíclico en el ciclobutano.

Por todo esto, se trata de una metodología valiosa para la síntesis de derivados de ciclobutanos.

Reacción de ciclotrimerización [2+2+2] de *N*-sulfonil alenamidas.

Reacción de ciclotrimerización [2+2+2] de *N*-sulfonilalenamidas.

R.1. Introducción.

La reacción de cicloadición [2+2+2] catalizada por complejos de metales de transición constituye uno de los métodos más novedosos para la construcción de manera rápida y sencilla de compuestos cíclicos funcionalizados.⁹⁶ El empleo de esta estrategia permite el ahorro en costes, átomos y energía a la vez que en tiempo debido a la formación de varios enlaces en una única reacción. Estos procesos de cicloadición [2+2+2] pueden ocurrir entre alquinos, diinos, alquenos, alenos, iminas, isocianatos, isotiocianatos y dióxido de carbono independientemente o bien combinando sustratos de diferente naturaleza π para sintetizar moléculas cíclicas como benceno, piridinas, piridonas, 1,3-ciclohexadienos, pironas, tiopiridonas y ciclohexanos. Además algunos de estos procesos también se pueden realizar en su versión asimétrica, obteniendo los correspondientes productos de forma enantioselectiva.⁹⁷

⁹⁶ Revisiones de reacciones de cicloadición [2+2+2]: a) A. Lledó, A. Pla-Quintana, A. Roglans, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45, 2010. b) M. Amatore, C. Aubert, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 2,265. c) V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Commun.*, **2006**, 21, 2209. d) P. R. Chopadea, J. Louiea, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 2307. e) S. Kotha, E. Brahmachary, K. Lahiri, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 22, 4741. f) Y. Yamamoto, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 503. g) V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 1699. h) J. A. Varela, C. Saá, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3787. i) M. Malacria, C. Aubert, J.L. Renaud, *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, (Eds.: M. Lautens, B. M. Trost), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2001**, 1, 439. j) V. Gevorgyan, U. Radhakrishnan, A. Takeda, M. Rubina, M. Rubin, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2835 k) S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 2901. l) D. B. Grotjahn, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, (Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, L. Hegedus), Pergamon Press, Oxford, **1995**, 12, 741. m) N. E. Schore, *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon Press, Oxford, **1991**, 5, 1129.

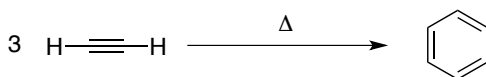
⁹⁷ Referencias seleccionadas: a) T. Shibata, T. Uchiyama, H. Hirashima, K. Endo, *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 597. b) R. K. Friedman, K. M. Oberg, D. M. Dalton, T. Rovis, *Pure Appl. Chem.*, **2010**, 82, 1353. c) P. A. Inglesby, P. A. Evans, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 2791. d) S. Perreault, T. Rovis, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 3149. e) M. Ogasawara, S. Watanabe, *Synthesis*, **2009**, 1761.

R.1.1.1. Tipos de cicloadición [2+2+2].

Existen varios tipos de procesos de cicloadición [2+2+2] como son los procesos térmicos y los catalizados por distintos metales de transición. En este apartado resume brevemente sus características y se muestran algunos ejemplos representativos.

R.1.1.1.1. Procesos térmicos.

La primera reacción de ciclotrimerización térmica fue realizada en el grupo del profesor Berthelot en el año 1866 (Esquema C.1).⁹⁸ Consiste en la ciclación de tres moléculas de acetileno para formar el anillo benceno a altas temperaturas de reacción, concretamente superando los 400 °C.⁹⁹ Esta transformación es exotérmica a temperatura ambiente, y el valor de la entropía es de aproximadamente 6.19 eV.¹⁰⁰



Esquema C.1: Primera reacción de trimerización [2+2+2] térmica de alquinos.

Los procesos de cicloadición [2+2+2] térmicos están permitidos por las reglas de Woodward-Hoffmann.¹⁰¹ Presentan un valor exotérmico y elevado de entalpía¹⁰² que debería favorecer la formación de los productos mediante un control termodinámico. No obstante, varios estudios explican la dificultad cinética

⁹⁸ M. Berthelot, C. R. Hebd, *Seances Acad. Sci.*, **1866**, 62, 905.

⁹⁹ G. M. Badger, G. E. Lewis, I. M. Napier, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2825.

¹⁰⁰ S. W. Benson, *Thermochemical Kinetics*; Wiley-Interscience: New York, **1968**.

¹⁰¹ R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*; Academic Press: New York, **1970**.

¹⁰² a) M. W. Chase, J. R. Davies, D. R. Downey, R. A. Frurip, R. A. McDonald, A. N. Syvervd, *JANAF Thermochemical Tables, Third Ed.*, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1985**, 14, Suppl. 1. b) J. O. Cox, G. Pilcher, *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*; Academic Press: New York, **1970**.

inherente a esta reacción,¹⁰³ prestando atención a que tanto las barreras de entropía asociadas a este proceso como la energía de activación¹⁰⁴ presentan unos valores elevados. Además, se ha encontrado que la estabilización π del estado de transición es débil.¹⁰⁵ Ello se traduce en que estos procesos no ocurren fácilmente, precisando temperaturas de reacción muy elevadas y conduciendo a bajos rendimientos de los productos.

En cuanto al mecanismo de reacción propuesto, se ha observado que un proceso concertado es poco probable debido a las altas barreras energéticas¹⁰⁶ que habría que superar. Así, se sugirió que la reacción tiene lugar por pasos, implicando la formación de un intermedio 1,3-butadieno.¹⁰⁷

Existen pocos ejemplos de reacciones térmicas de trimerización de alquinos en la bibliografía, a pesar del potencial de dicha transformación química.¹⁰⁸ Además del producto de cicloadición objetivo se obtienen otros productos debido a las elevadas temperaturas de reacción requeridas. Este hecho hizo que el estudio de este tipo de reacciones fuese muy limitado hasta la década de 1940 en la que se empezaron a desarrollar procesos catalizados por metales.

R.1.1.2. Procesos catalizados por metales de transición.

El empleo de catalizadores basados en distintos metales de transición permite rebajar tanto los altos valores de entropía como de energía de activación requeridos para los procesos de cicloadición [2+2+2], por coordinación de tres

¹⁰³ a) R. D. Bach, J. W. Wolber, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2837. b) H. N. Houk, R. W. Gandour, N. G. Rondan, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6797.

¹⁰⁴ A. Ioffe, S. Shaik, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1992**, 2101.

¹⁰⁵ P. E. Wagenseller, D. M. Birney, D. Roy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2853.

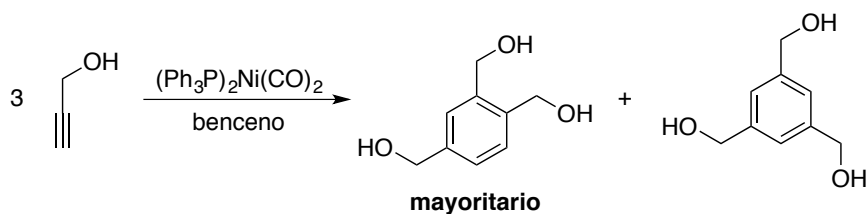
¹⁰⁶ a) W. V. Dower, K. P. C. Vollhardt, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1873. b) R. Diercks, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3150. c) H. Jiao, P. V. R. Schleyer, *J. Phys. Org. Chem.*, **1998**, *11*, 655.

¹⁰⁷ (a) E. K. Fields, S. Meyerson, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *6*, 571. (b) E. K. Fields, S. Meyerson, *In Advances in Physical Organic Chemistry*, Gold, V., Ed.; Academic: New York, **1968**, 6.

¹⁰⁸ a) M. Berthelot, *Liebigs Ann. Chem.*, **1867**, *141*, 173. b) H. G. Viehe, R. Merenyi, J. F. M. Oth, J. R. Senders, P. Valange, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 746. (c) H. G. Viehe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 746. d) A. J. Barkovich, E. S. Strauss, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8321. e) V. Breitkopf, H. Hopf, F. G. Klarner, B. Witulski, B. Zimny, *Liebigs Ann.*, **1995**, 613.

sistemas insaturados al metal. Además, permiten la obtención de los correspondientes trímeros con unos rendimientos superiores en comparación a los procesos térmicos, siendo las condiciones de reacción de estos últimos mucho más drásticas.¹⁰⁹ Se han utilizado una gran variedad de metales¹¹⁰ en los catalizadores empleados en estas reacciones, entre los que se encuentran el níquel, cobalto, rodio, hierro, iridio, circonio, titanio, paladio ó rutenio.

La ciclotrimerización [2+2+2] catalizada por un metal de transición fue descrita en el año 1948 por Reppe (Esquema C.2).¹¹¹ Como contraposición a los procesos térmicos mencionados anteriormente (apartado R.1.1.1 de esta sección) la reacción tiene lugar empleando una menor temperatura (entre 25 y 80 °C) y se obtienen mezclas de regioisómeros. En este caso se propuso un mecanismo de reacción por etapas.



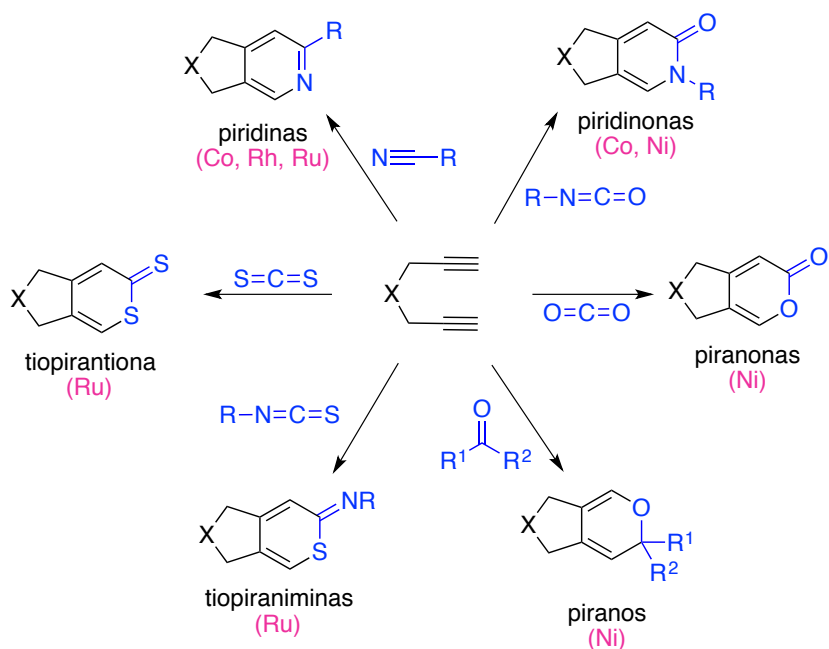
Esquema C.2: Primer ejemplo de trimerización de alquinos catalizada por níquel.

¹⁰⁹ N. E. Schore, In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 5, 1144.

¹¹⁰ a) D. B. Grothahn, *Transition Metal Alkyne Complexes: Transition Metal-Catalyzed Cyclotrimerization*. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Hegedus, L. S., Vol. Ed.; Pergamon: Oxford, U.K., **1995**, 12, 741. b) N. E. Schore, *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 1081. c) S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 2901. d) V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Commun.*, **2006**, 2209. e) P. R. Chopade, J. Louie, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 2307. f) K. Tanaka, *Transition-metal-mediated aromatic ring construction*, Wiley, **2013**.

¹¹¹ W. Reppe, W. J. Schweckendiek, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1948**, 560, 104.

Estos procesos de cicloadición [2+2+2] pueden implicar otro tipo de sistemas insaturados de manera parcialmente intermolecular, utilizando distintos catalizadores metálicos para dar lugar a la formación de diferentes heterociclos como se puede ver en el esquema C.3.¹¹²

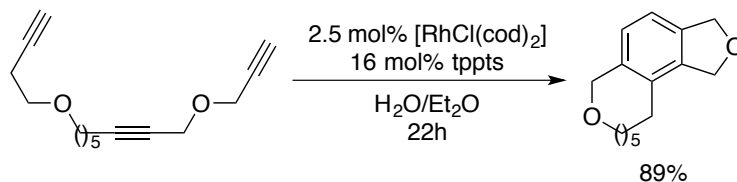


Esquema C.3: Proceso de cociclación [2+2+2] de α,ω -diinos con distintas insaturaciones para generar distintos heterociclos.

El tipo de reacción también puede tener lugar de forma completamente intramolecular. En el Esquema C.4 se muestra un ejemplo,¹¹³ donde un catalizador de Rh es capaz de llevar a cabo dicho proceso obteniéndose el aducto con buen rendimiento.

¹¹² a) Y. Yamamoto, K. Kinpara, T. Saigoku, H. Takagishi, S. Okuda, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 605. b) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 49.

¹¹³ H. Kinoshita, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7784.



Esquema C.4 : Reacción intramolecular de cicloadición [2+2+2] de alquinos catalizada por Rh.

Cuando estos procesos tienen lugar de manera intermolecular se observan problemas tanto de quimio como de regioselectividad, dando lugar a la formación de varios productos de reacción que condicionan la utilidad sintética de dicha estrategia. Estos problemas de quimio- y regio-selectividad, se han tratado de solucionar mediante el uso de algunas técnicas como pueden ser el empleo de compuestos que sirvan de unión entre los distintos alquinos¹¹⁴ o bien mediante el empleo de alquinos soportados en fase sólida.¹¹⁵

En cualquier caso, las reacciones toleran la presencia de otros grupos funcionales y permiten acceder a una gran variedad de heterociclos con rendimientos buenos, por lo que se consideran como una herramienta sintética útil. En este sentido, se han podido establecer una gran variedad de aplicaciones sintéticas como por ejemplo: tanto alcaloides y esteroides¹¹⁶ como aminoácidos y péptidos.¹¹⁷ Por otra parte, también se ha utilizado para preparar compuestos que pueden emplearse como ligandos en complejos metálicos.¹¹⁸

¹¹⁴ G. Chouraqui, M. Petit, C. Aubert, M. Malacria, *Org.Lett.*, **2004**, *6*, 1519.

¹¹⁵ a) R. S. Senaiar, D. D. Young, A. Deiters, *Chem. Commun.*, **2006**, 1313. b) D. D. Young, R. S. Senaiar, A. Deiters, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 5563. c) D. D. Young, A. Deiters, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5187.

¹¹⁶ a) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5253. b) R. Boese, A. P. V. Sickle, K. P. C. Vollhardt, *Synthesis*, **1994**, 1374. c) D. Pérez, B. A. Siesel, M. J. Malaska, E. David, K. P. C. Vollhardt, *Synlett*, **2000**, 306. d) M. J. Eichberg, R. L. Dorta, D. B. Grotjahn, K. Lamottke, M. Schmidt, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9324. e) M. Petit, C. Aubert, M. Malacria, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3937. f) M. Petit, C. Aubert, M. Malacria, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10582.

¹¹⁷ a) S. Kotha, E. Brahmachary, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3561. b) S. Kotha, E. Brahmachary, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 2291. c) S. Kotha, G. Mehta, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 625. d) S. Kotha, A. K. Ghosh, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2931. e) S. Kotha, A. K. Ghosh, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10833.

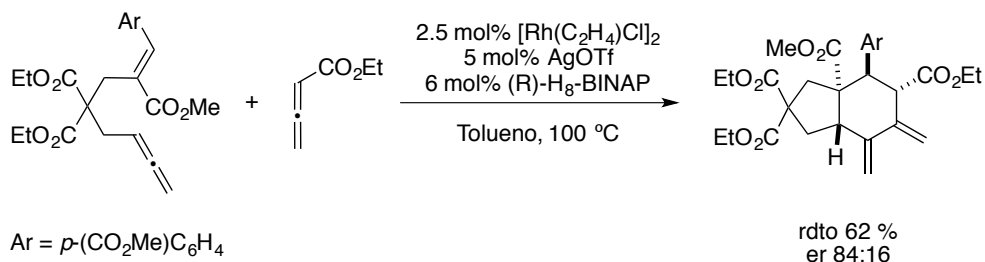
¹¹⁸ a) T. Shibata, K. Tsuchikama, *Chem. Commun.*, **2005**, 6017. b) T. Shibata, K. Tsuchikama, M.

R.1.1.3. Procesos de cicloadición [2+2+2] con participación de alenos.

Se han descrito procesos de cicloadición [2+2+2] que involucran al menos la participación de una unidad de aleno. Dichos procesos están catalizados por complejos de distintos metales de transición. Al igual que para el caso de los alquinos, dicho proceso puede ocurrir tanto de manera inter como intramolecular. En este epígrafe se detallan algunos ejemplos recientes y representativos de este proceso en función del metal empleado para catalizar la reacción.

R.1.1.3.1. Procesos de cicloadición [2+2+2] catalizados por rodio con participación de alenos.

En 2012 se describió la cicloadición [2+2+2] intermolecular enantioselectiva de alenos con alenoatos catalizada por complejos de rodio, obteniendo el correspondiente cicloaducto con un rendimiento moderado y una razonable relación enantiomérica (Esquema C.5).¹¹⁹ La reacción transcurre con elevada regio-, quimio- y diastereoselectividad.



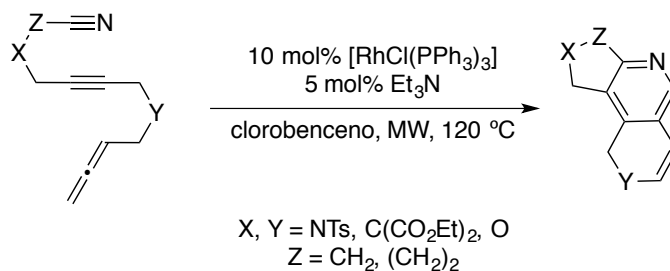
Esquema C.5: Cicloadición [2+2+2] enantioselectiva de alenos con alenoatos catalizada por complejos de rodio.

Recientemente, se ha desarrollado una versión totalmente intramolecular de este proceso catalizado por rodio que involucra aleninonitrilos generando las correspondientes piridinas insaturadas con rendimientos moderados tras una

Otsuka, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 614. c) K. Tanaka, G. Nishida, M. Ogino, M. Hirano, K. Noguchi, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3119. d) B. Heller, A. Gutnov, C. Fischer, H. J. Drexler, A. Spannenberg, D. Redkin, C. Sundermann, B. Sundermann, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 1117.

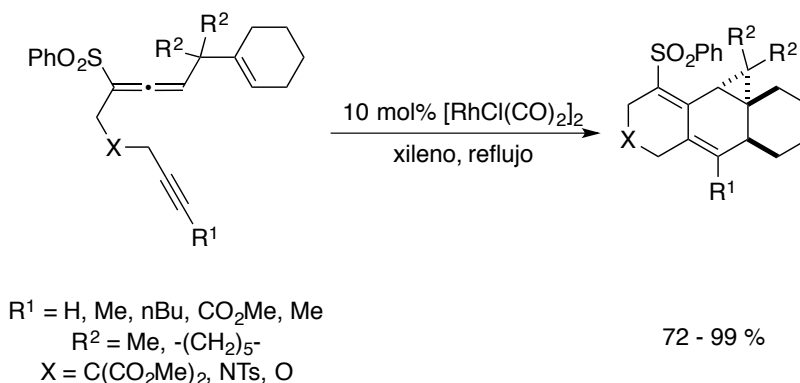
¹¹⁹ a) A. T. Brusoe, R. V. Edwankar, E. J. Alexanian, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 6096. b) A. T. Brusoe, E. J. Alexanian, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6596.

etapa de deshidrogenación (Esquema C.6).¹²⁰ El mismo grupo de investigación realizó un valioso estudio teórico del mecanismo de reacción del proceso de cicloadición [2+2+2] catalizada por rodio de alenos o aleninos.¹²¹



Esquema C.6: Cicloadición [2+2+2] de ciano-ino-alenos catalizada por Rh.

El tratamiento de aleno-alqueno-alquinos con catalizadores de rodio da lugar a la formación de policiclos mediante un proceso intramolecular de cicloadición [2+2+2] (Esquema C.7).¹²² Estos ciclos se obtienen de manera estereoselectiva, con rendimientos de buenos a excelentes.



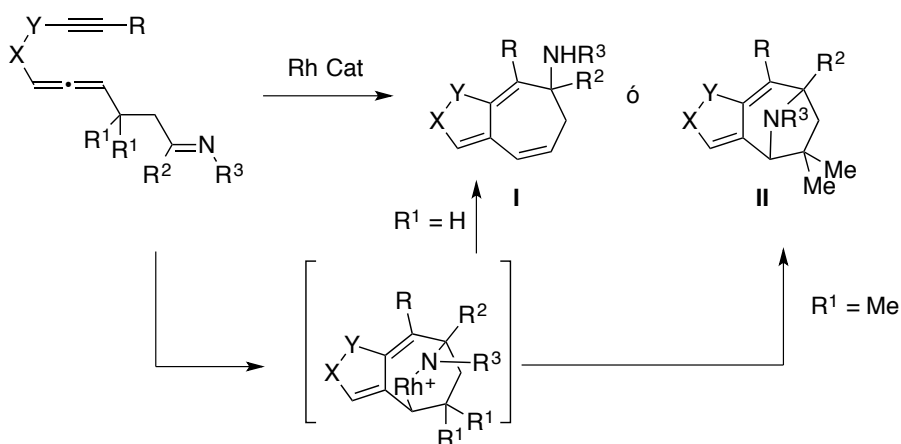
Esquema C.7: Cicloadición [2+2+2] intermolecular de aleno-eno-inos catalizada por rodio.

¹²⁰ E. Haraburda, A. Lledó, A. Roglans, A. Pla-Quintana, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2882.

¹²¹ E. Haraburda, O. Torres, T. Parella, M. Solá, A. Pla-Quintana, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 5034.

¹²² Y. Ohta, S. Yasuda, Yl. Yokogaea, K. Kurokawa, C. Mukai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 1240.

Recientemente, se ha descrito la ciclación intramolecular catalizada por rodio de sistema aleno-alquino-imina.¹²³ La reacción implica la formación de un azarodacilo (Esquema **C.8**). Los sistemas que contienen átomos de hidrógeno en posición α al metal experimentan eliminación reductora para dar los biciclos de estructura **I** del Esquema **C.8**. Por contra, en ausencia de los mismos, la eliminación reductora origina una estructura tricíclica **II**, con formación de un nuevo enlace C-N (Esquema **C.8**). Dicho grupo describió previamente el proceso basado en el empleo de un sustrato que en su estructura presenta un aleno, un alquino y un aldehído.¹²⁴



Esquema C.8: Reacción entre alenos, alquinos e iminas via un proceso de cicloadición [2+2+2].

R.1.1.3.2. Procesos de cicloadición [2+2+2] catalizados por níquel con participación de alenos.

La reacción parcialmente intermolecular entre alenos y alquenos empleando catalizadores de níquel se desarrolló en el año 2013 (Esquema **C.9**).¹²⁵

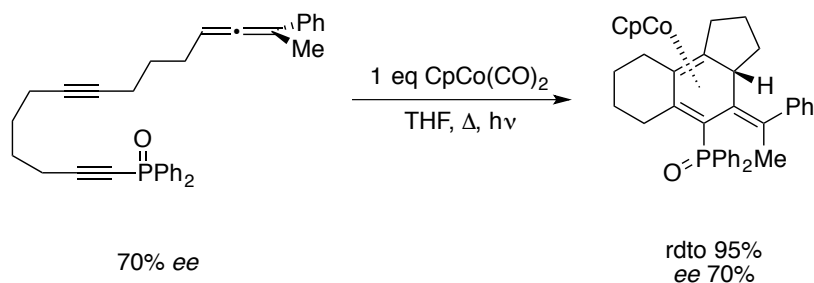
¹²³ Y. Oonishi, Y. Hato, Y. Sato, *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 357, 3033.

¹²⁴ a) Y. Oonishi, T. Yokoe, A. Hosotani, Y. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 1135. b) Y. Oonishi, Y. Kitano, Y. Sato, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7713.

¹²⁵ N. N. Noucti, E. J. Alexanian, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 8424.

R.1.1.3.3. Procesos de cicloadición [2+2+2] catalizados por cobalto con participación de alenos.

Los alenodienos¹²⁷ son capaces de sufrir procesos de cicloadición [2+2+2] intramolecular en presencia de un catalizador de cobalto dando lugar a los correspondientes aductos con un control completo de la regio-, quimio- y diastereoselectividad (Esquema C.11).



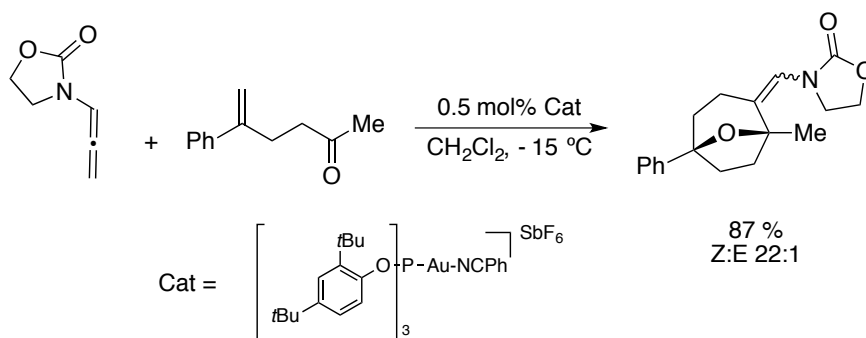
Esquema C.11: Cicloadición [2+2+2] de alenodienos con transferencia de quiralidad.

R.1.1.3.4. Procesos de cicloadición [2+2+2] catalizados por oro(I) con participación de alenos.

Los complejos de oro(I) también son capaces de catalizar este tipo de transformaciones. Así, en el grupo del profesor Mascareñas en el año 2013 se optimizó la reacción entre alenamidas y alquenos con grupos carbonilos remotos obteniendo los biciclos tanto racémicos como quirales con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema C.12).¹²⁸

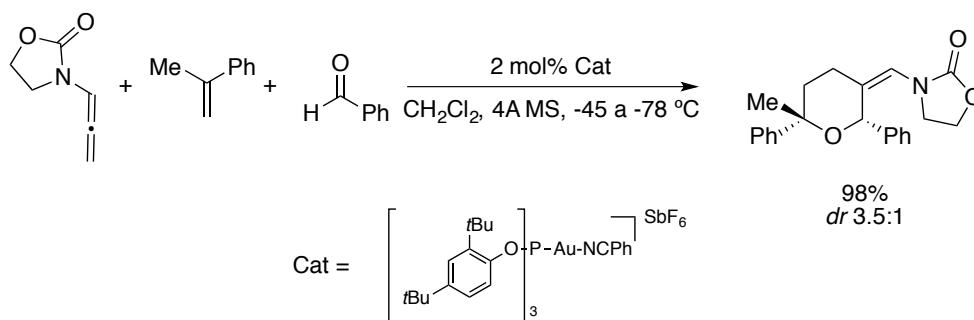
¹²⁷ O. Buisine, C. Aubert, M. Malacria, *Synthesis*, **2000**, 985.

¹²⁸ H. Faustino, I. Alonso, J. L. Mascareñas, F. López, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 6526.



Esquema C.12: Cicloadición entre alenamidas y alquenos con un grupo carbonilo remoto catalizada por complejos de oro(I).

Un ejemplo más de la reacción de cicloadición [2+2+2] catalizado por complejos de oro(I) entre alenamidas, alquenos y aldehídos para dar lugar a tetrahidropiranos fue desarrollado en el año 2015 (Esquema C.13).¹²⁹ Se trata de una reacción intermolecular de tres componentes con insaturaciones π distintas que proporciona tetrahidropiranos 2,6-disustituídos de manera eficiente, estereoselectiva y con economía atómica.



Esquema C.13: Cicloadición [2+2+2] multicomponente catalizada por complejos de oro(I).

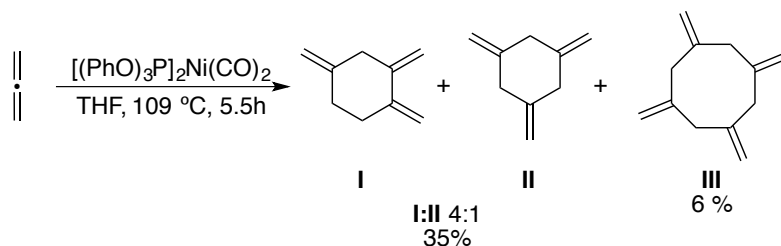
R.1.1.3.5. Procesos de ciclotrimerización [2+2+2] de alenos.

Los procesos de ciclotrimerización de alenos han sido poco estudiados en comparación con la reacción de cicloadición [2+2+2] de alquinos. La bibliografía

¹²⁹ H. Faustino, I. Varela, J. L. Mascareñas, F. López, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 2903.

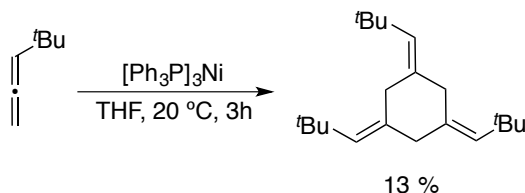
recoge solo observaciones aisladas en relación con esta transformación.

El primer ejemplo de la reacción de ciclotrimerización de alenos fue descrita por Benson y Lyndsey en el año 1959 (Esquema C.14).¹³⁰ El proceso emplea un catalizador de níquel y se observa la formación del trímero correspondiente con un rendimiento modesto y con baja regioselectividad, obteniendo mezclas de los isómeros 1,2,4 y 1,3,5 trimetilenciclohexanos.



Esquema C.14: Reacción de ciclotrimerización catalizada por Ni.

Posteriormente, en 1985 se describió un segundo ejemplo de esta transformación.¹³¹ En este caso se utiliza un aleno monosustituido y un catalizador de níquel alternativo. El rendimiento es muy bajo, pero en este caso, se obtiene únicamente un regioisomero del producto de ciclotrimerización (Esquema C.15).



Esquema C.15: Proceso de ciclotrimerización de alenos monosustituidos.

Como se ha descrito existen procesos de cicloadición [2+2+2] en los que los alenos están involucrados junto a otras insaturaciones para llevar a cabo esta

¹³⁰ R. E. Benson, R. V. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 4247.

¹³¹ D. J. Pasto, N.-Z. Huang, C. W. Eigenbrot, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3160.

reacción. Además, los procesos de ciclotrimerización de alenos han sido estudiados de forma aislada y en pequeña extensión.

Por otro lado, esta química ha sido estudiada con distintos metales de transición, sobre todo con rodio y níquel, pero existe un gran vacío en el caso de que se empleen catalizadores metálicos basado en oro(I).

R.2. Objetivo específico 2.

La introducción de esta sección pone de manifiesto que las reacciones intermoleculares de cicloadición [2+2+2] de alenos han sido poco estudiadas, y concretamente, que el empleo de catalizadores de oro no es muy común en este tipo de procesos. Esta situación es más extrema en lo referente a las reacciones intermoleculares de trimerización.

Sobre la base del mecanismo de reacción del proceso de homodimerización [2+2] de *N*-sulfonil alenamidas y el patrón de sustitución de los ciclobutanos obtenidos y resumidos en la sección previa, se decidió intentar el proceso de ciclotrimerización intermolecular de *N*-sulfonil alenamidas catalizadas por complejos de oro(I) en busca de un nuevo patrón de reactividad para dichos compuestos y de avances en el campo de las reacciones de trimerización de alenos.

La hipótesis sobre la que se sustenta la propuesta se vincula a la barrera para la rotación del enlace sencillo C-C que se debe vencer para dar lugar al cierre de anillo. La posibilidad de utilizar el control sobre la temperatura de reacción y la concentración de los reactivos como recursos sintéticos constituyen una opción atractiva para intentar acceder a un proceso de ciclotrimerización de forma selectiva.

R.3. Discusión de resultados.

R.3.1. Resultados Iniciales.

Sobre la base de los resultados obtenidos en los procesos de homodimerización [2+2] de alenamidas se inició la investigación del proceso de trimerización abordando el estudio de distintos sistemas catalíticos, la determinación de la carga del mismo requerida y de la temperatura del proceso, así como la influencia de la concentración del compuesto **1a** sobre el resultado de la reacción (Tabla **R.1**).

Dado que el proceso de trimerización presenta cierta similitud con el de homodimerización, se decidió comenzar el estudio empleando el catalizador de oro(I) que mostró muy buenos resultados en la obtención de los ciclobutilidenos **2**, concretamente el catalizador de fosfito de oro(I) (entrada 1, Tabla **R.1**). Así, al emplear este catalizador en una concentración mayor que para el proceso de homodimerización se observa además del ciclobutano **2**, la formación de los correspondientes trímeros **4**, **5** y **6**. En las diferentes condiciones ensayadas los productos de ciclotrimerización son minoritarios, al compararlos con el de homodimerización (entradas 2 a 6, Tabla **R.1**).

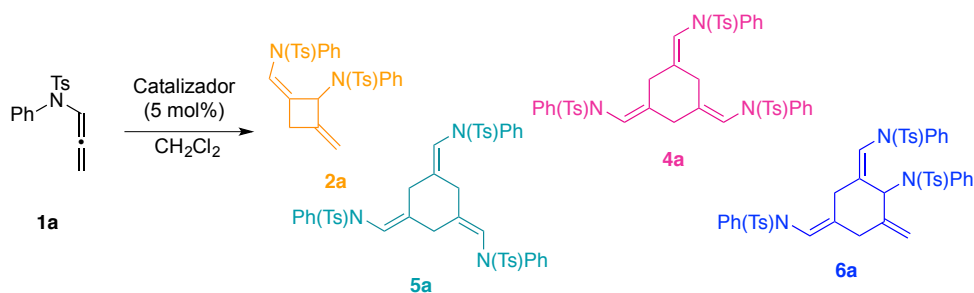
En la medida en que se rebaja la temperatura de reacción se observa que disminuye la formación del producto de dimerización. A -50 °C, empleando una concentración del sustrato **1a** de 0.03M, se forman exclusivamente los trímeros correspondientes, si bien no se obtienen con un buen rendimiento (entradas 7 y 8, Tabla **R.1**). El paso de -50 a -90 °C mejora el rendimiento del proceso de trimerización aunque no muy significativamente (entradas 9 y 10, Tabla **R.1**).

Por otro lado, el aumento de la concentración del sustrato a 0.5 M en combinación con la temperatura de reacción de -90 °C (entrada 11, Tabla **R.1**) permite inhibir el proceso de homodimerización obteniendo únicamente la mezcla de trímeros, con buen rendimiento en un tiempo de reacción corto.

El empleo de otros ligandos en los complejos de oro(I) como son las fosfinas (entradas 12,13 y 15, Tabla **R.1**) posibilita también la obtención de los trímeros. Un aspecto a remarcar es que cuando se emplea como ligando trifenilfosfina (entrada 12, Tabla **R.1**) la reacción tiene lugar con una selectividad similar al fosfito, si bien la conversión no es completa y el tiempo de reacción es más largo.

Por el contrario, el empleo de fosfinas más voluminosas como ligandos (entradas 13 y 15, Tabla **R.1**) permiten obtener los trímeros **4** y **5** con una mayor selectividad hacia el producto de reacción **5**. En este caso, se requiere el aumento de la temperatura de reacción de -90 a -70 °C para que tenga lugar conversión completa del reactivo de partida **1a**. Cuando se emplea este ligando no se observa la formación del trímero **6**, si bien los tiempos de reacción aumentan de forma drástica.

Por último, el uso de ligandos más dados como es el caso del IPr (entrada 14, Tabla **R.1**), no proporciona resultados satisfactorios, recuperando el producto de partida **1a** intacto.

Tabla R.1: Búsqueda de condiciones de reacción para la ciclotrimerización [2+2+2] de alenamidas **1a**.

Ent.	Catalizador (mol%)	1a [M]	T [°C]	t ^[a] [h]	2; 4; 5; 6 ^[b]
1 ^[d]	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.03 ^[c,d]	50 ^[e]	0.5	72; -; -; -
2 ^[d]	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.5 ^[c]	50 ^[e]	0.1	44; 18; 16; -
3 ^[d]	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.5	50 ^[e]	0.6	52; 18; 18; -
4 ^[d]	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.5 ^[c]	20	0.6	16; 24; 32; -
5	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.5	20	0.5	20; 24; 28; -
6	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.03 ^[f]	20	4	37; -; -; -
7	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.03	-50	0.2	-; 20; 23; -
8	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.03 ^[c]	-50	0.2	-; 20; 17; -
9	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.03	-90	1	-; 36; 32; -
10 ^[e]	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.03 ^[c]	-90	1 ^[g]	-; -; -; -
11	(ArO) ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.5	-90	0.25	-; 42; 48; 10
12	Ph ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.4	-90	27	-; 23; 28; -
13	JohnPhosAuNTf ₂ (5)	0.4	-90	96 ^[h]	-; 3; 18; -
14	IPrAuNTf ₂ (5)	0.4	-90	27 ^[i]	-; -; -; -
15	JohnPhosAuNTf ₂ (5)	0.5	-70	96	-; 16; 66; -

[a] Determinado por monitorización de la reacción mediante TLC hasta consumición completas del compuesto **1a**.

[b] Conversion en los productos basado en análisis por espectroscopía de ¹H-RMN del crudo de reacción utilizando como patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno.

- [c] Se añade un 15 mol% de norboneno.
- [d] Se utiliza una carga del catalizador de 0.5 mol%.
- [e] Se utiliza como disolvente el 1,2-dicloroetano.
- [f] Se añade 100 mol% de norboneno.
- [g] El compuesto **1a** se recupera en las condiciones de reacción (88%).
- [h] El compuesto **1a** se recupera en las condiciones de reacción (79%).
- [i] El compuesto **1a** se recupera en las condiciones de reacción (89%).

La estructura del producto de trimerización **5** obtenido en la reacción se dilucidó mediante técnicas de resonancia de una y dos dimensiones (espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en la Figura **C.1**) y se corroboró a través de difracción de rayos X (Figura **C.3**).

Tal y como cabe esperar de una molécula con un eje C_3 de simetría, sus espectros de RMN son muy sencillos. Como señales más representativas se puede destacar que el anillo de ciclohexano solo presenta una señal en ^1H -RMN (2.91 ppm correspondiente al CH_2) y 2 señales en ^{13}C -RMN (34.4 y 134.4 ppm). Así mismo, los CH exocíclicos también dan lugar a una única señal (5.49 pp para ^1H -RMN ; 121.3 ppm para ^{13}C -RMN). Por lo que se refiere a los sustituyentes sobre el nitrógeno, solo se observa un grupo de señales para el resto tosilo y otro para el anillo de benceno (espectros en la Figura **C.1**).

La estructura **5a** se confirmó mediante difracción de rayos X (Figura C.2). En la conformación silla se observa que todos los sustituyentes se orientan hacia el mismo lado, dando lugar a un hueco curvado por los anillos aromáticos que puede tener interés en reconocimiento molecular.

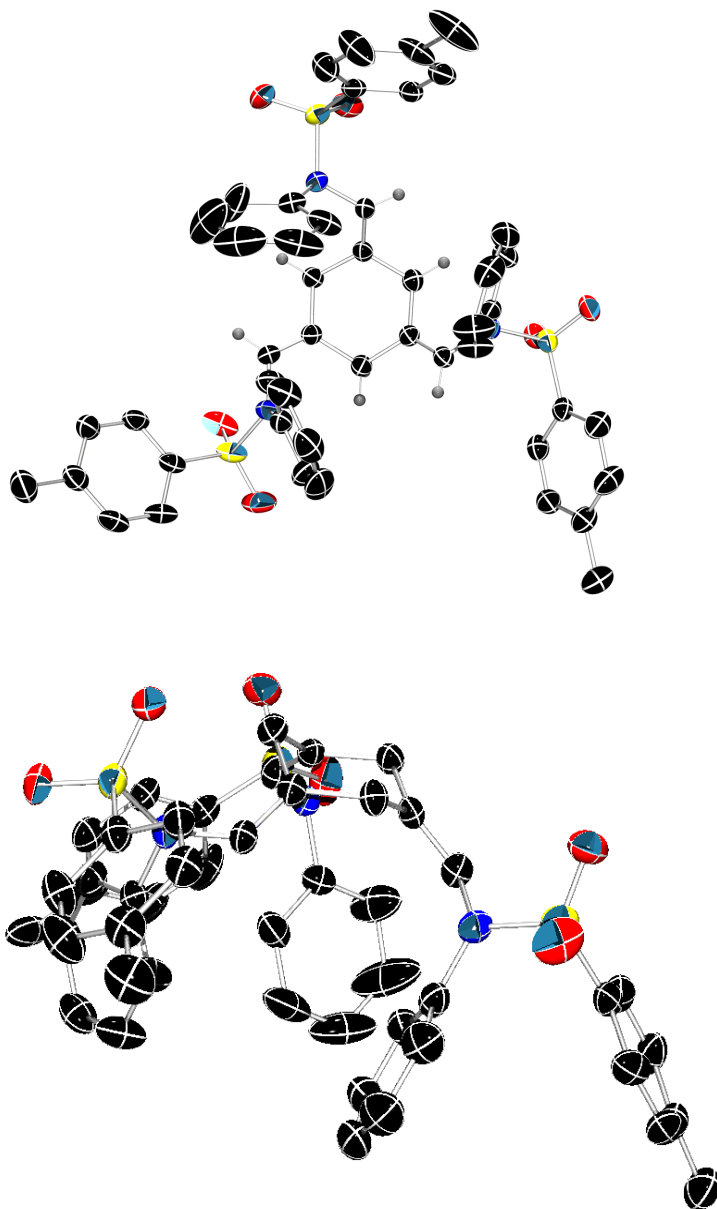


Figura C.2: Ortep de la estructura del compuesto **5a** obtenido mediante técnicas de difracción de rayos X.

La estructura del producto **4a** se dilucidó por técnicas de resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones (espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en la Figura **C.3**)

En este caso, al perderse la simetría, se observan señales diferenciadas en ^1H para los tres CH_2 del ciclohexano (H_b 2.55 ppm; H_d 2.80 ppm; H_f 2.72 ppm) así como para los CH olefínicos (H_a 5.62 ppm; H_c 6.05 ppm; H_e 6.08 ppm). Con el objetivo de asignar la configuración de los dobles enlaces se realizaron diferentes experimentos de nOe selectivo. Los resultados se recogen gráficamente en la Figura **C.4** y se pueden resumir en que uno de los CH_2 (H_f) da nOe con un CH (H_a). Otro CH_2 (H_d) lo da con dos CH (H_c y H_e) mientras que el tercero (H_b) está aislado y no se observa nOe con ningún CH.

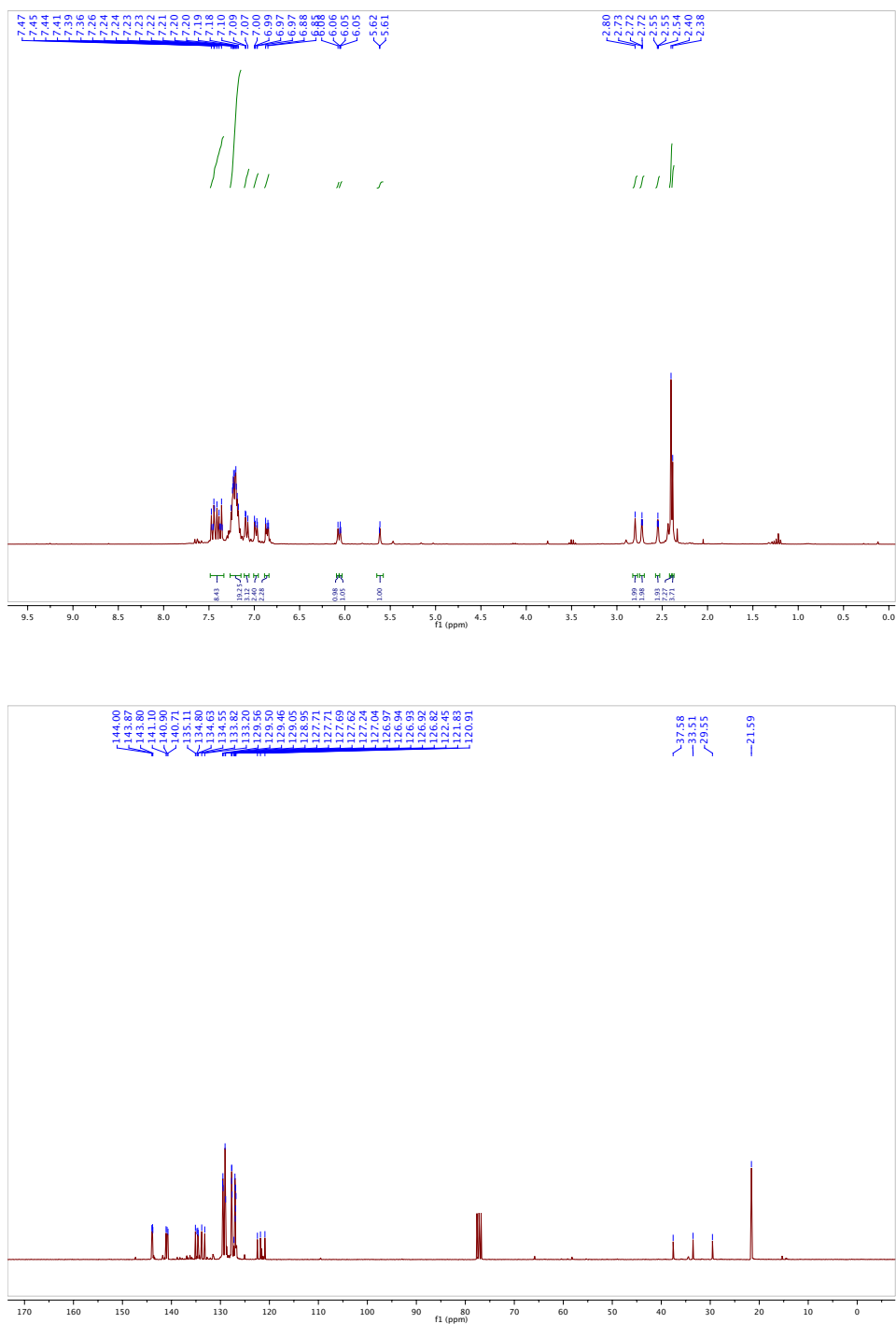


Figura C.3: Espectros de $^1\text{H-NMR}$ y $^{13}\text{C-NMR}$ del compuesto 4a.

Sobre la base de estos resultados, los dobles enlaces de los protones H_a y H_e tienen dos sustituyentes iguales y por lo tanto no corresponde asignar ninguna configuración. Por lo que respecta al doble enlace que soporta al protón H_c , se le puede asignar la configuración *Z* atendiendo a que el nitrógeno unido al mismo tiene preferencia topológica.

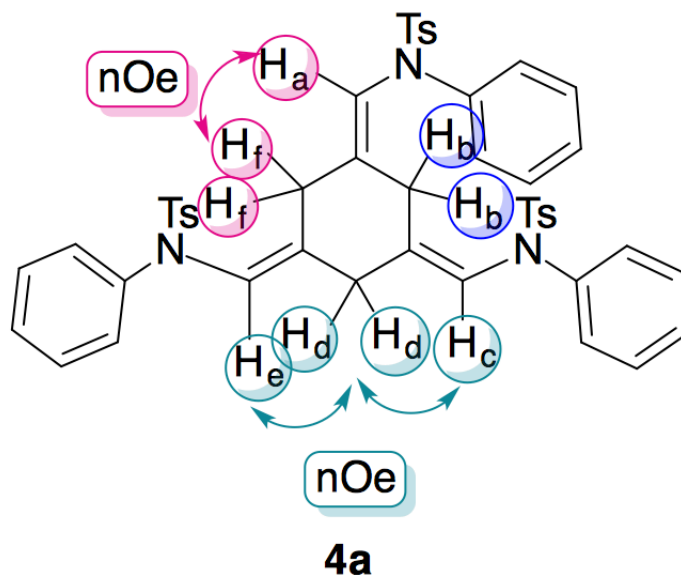
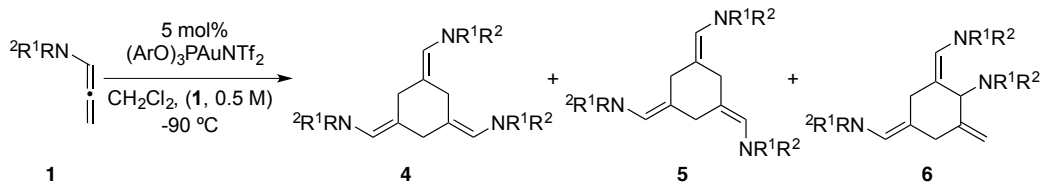


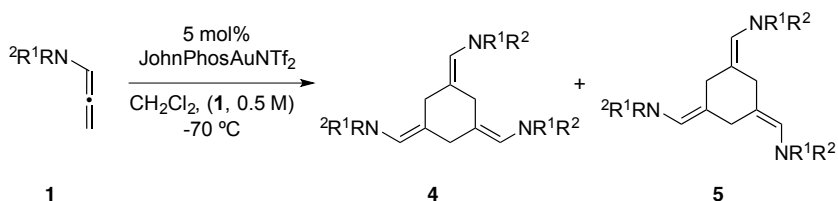
Figura C.4: Determinación de la configuración relativa de **4a** mediante experimentos de ^1H -RMN y $n\text{Oe}$ selectivo.

A modo de resumen, se han desarrollado condiciones óptimizadas de reacción para el proceso de trimerización [2+2+2] de *N*-sulfonilalenamidas. Por un lado, el empleo de un ligando fosfito en el complejo de oro(I), a $-90\text{ }^\circ\text{C}$ en diclorometano da lugar a la formación de los trímeros **4**, **5** y **6**. Estas condiciones de reacción definen el **Método A** (Esquema C.16).



Esquema C.16: Método A para la reacción de trimerización de alenamidas.

De forma alternativa, la formación selectiva de los trímeros se consigue mediante el empleo de JohnPhosAuNTf₂ como catalizador, a -70°C en diclorometano, obteniendo los productos **4** y **5** (Esquema C.17), sin observarse en ningún caso la formación del trímero **6**. Estas condiciones definen el **Método B**.



Esquema C.17: Método B para la reacción de trimerización de alenamidas.

R.3.2. Reacción de trimerización [2+2+2] de alenamidas.

Con el objetivo de comprobar la generalidad del proceso se trataron distintas *N*-sulfonilalenamidas en las condiciones de reacción seleccionadas. Todos los sustratos empleados dieron lugar a los correspondientes trímeros con rendimientos de moderados a buenos. En todos los casos se ensayó la cicloadición aplicando los dos métodos de reacción, observándose que, en función del catalizador empleado, la relación de los productos varía con la naturaleza del ligando del complejo de oro(I) (Figura C.5).

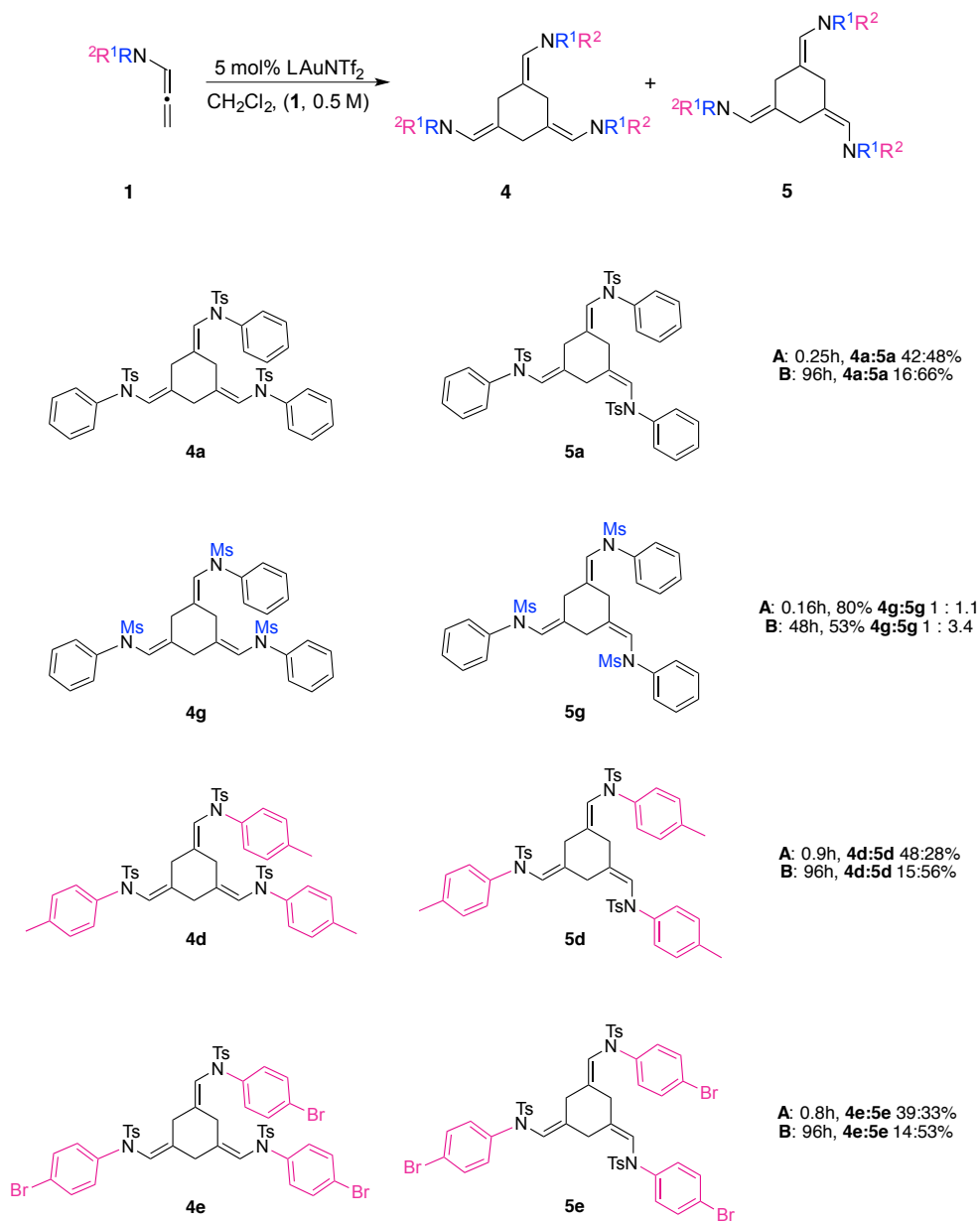


Figura C.5: Trimerización [2+2+2] de alenamidas a escala de 0.5 mmol de aleno.

La reacción tolera diferentes grupos unidos directamente al átomo de nitrógeno, tanto para la función sulfonilo (sustituyente R^1 de la alenamida en la Figura C.5) como para el sustituyente R^2 . Así, en relación con el sustituyente R^1 , la trimerización transcurre de forma satisfactoria para grupos sulfonilo como son el mesilo (**4g** y **5g**), o bien un grupo más voluminoso como el tosilo (**4a** y **5a**) que, además, presenta características electrónicas diferentes.

En cuanto al sustituyente R^2 del nitrógeno, la reacción tolera la presencia de sustituyentes aromáticos, tanto con grupos atractores de densidad electrónica (**4e** y **5e**, **4h** y **5h**) como dadores (**4d** y **5d**, **4i** y **5i**). Es posible modificar la posición de sustitución aromática del anillo incluyendo, no sólo compuestos con sustitución en la posición para, sino también en las posiciones 3 y 5 del anillo aromático (**4l** y **5l**). Por último, también se puede destacar que es posible incorporar como sustituyente en la posición R^2 del nitrógeno el 2-naftilo (**4k** y **5k**), con demanda estérica significativa.

Con todo esto se muestra que el proceso es bastante general en lo que se refiere a los sustituyentes sulfonilo en la posición del nitrógeno, así como en los restos carbonados del mismo. Además, hay que destacar que en función del catalizador seleccionado para llevar a cabo este proceso la relación entre los productos **4** y **5** varía, consiguiendo enriquecer la mezcla en el trímero **5** cuando se emplean las condiciones del método **B**, si bien requiriendo tiempos de reacción significativamente más largos.

Como se ha matizado en las notas de la Figura C.5, el estudio se ha realizado empleando una pequeña escala del sustrato **1a** (0.5mmol del aleno **1a**). Ello sugiere la pregunta de si el proceso es significativamente robusto y tolera la escala de gramos, por lo que se procedió a explorar la viabilidad del mismo empleando como sustrato el aleno **1e** (Figura C.6). Tal y como se muestra en la figura el proceso a mayor escala permite obtener los productos de ciclotrimerización con rendimientos comparables, en escala de gramos.

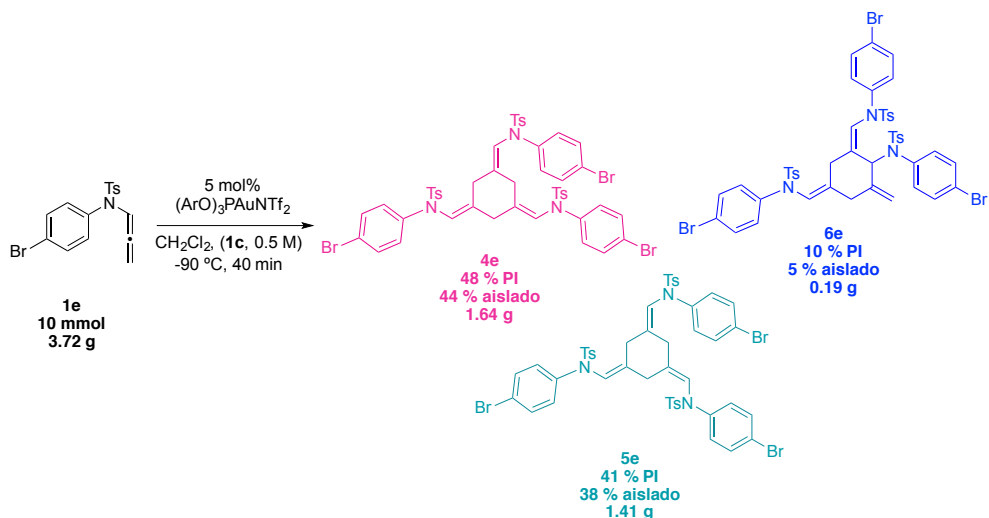
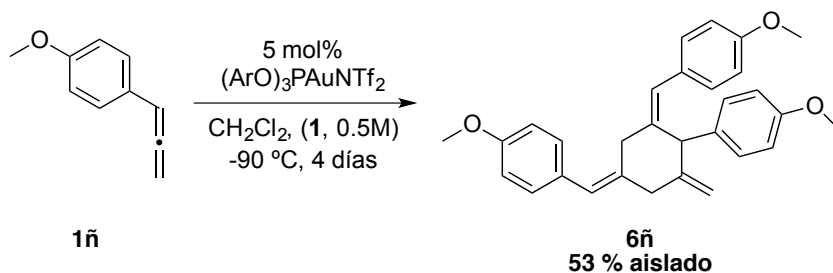


Figura C.6: Escalado de la reacción de cicloadición [2+2+2] de alenamidas.

Hasta este momento, siempre se han empleado alenamidas, por lo que es importante conocer si este proceso de trimerización ocurrirá también cuando se empleen alenos convencionales con sustituyentes basados en carbono. Para llevar a cabo este experimento, se decidió utilizar un aleno carbonado que, electrónicamente, mostraría cierto parecido con las alenamidas; por ello se decidió emplear el 4-metoxifenilaleno (**1ñ**) y se investigó su reactividad en las condiciones para ambos métodos (Esquema C.18).



Esquema C.18: Reacción de trimerización [2+2+2] de alenos carbonados empleando el método A.

El resultado que se obtiene es que cuando se emplean las condiciones del

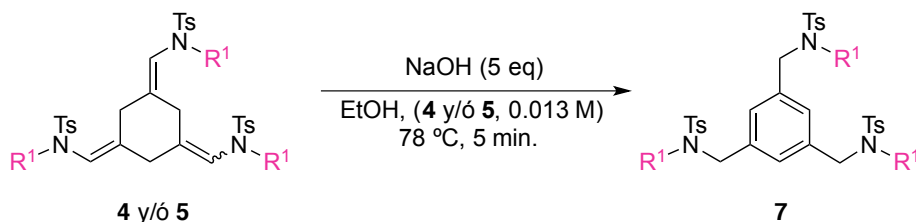
método **A** (Esquema **C.18**), el producto de la reacción es el trímero **6** con un rendimiento moderado, en un tiempo de reacción significativamente largo. Cabe destacar que este compuesto es el producto minoritario cuando se emplean alenamidas como sustratos de partida. Al aplicar las condiciones de reacción del método **B** a este aleno carbonado, no tiene lugar ningún proceso de trimerización, recuperando el sustrato de partida. El comportamiento del aleno en el proceso de ciclotrimerización es positivo, si bien se observa una diferente selectividad al caso en el que se emplean las *N*-sulfonilalenamidas.

R.4. Isomerización de los productos de ciclotrimerización [2+2+2] de *N*-sulfonil alenamidas.

En la reacción de cicloadición [2+2+2] de alenamidas se obtienen mezclas de los productos **4** y **5**, independientemente de los sustituyentes del sustrato. La única variación es la relación entre ambos productos, que se modifica en función del catalizador de oro(I) empleado. En ningún caso fue posible dirigir la reacción hacia la obtención exclusiva de un único producto de reacción.

Un experimento interesante tanto a nivel de corroboración adicional de la asignación estructural del compuesto **4**, como desde un punto de vista preparativo se vincula a la convergencia de **4** y **5** en una única estructura aromática.

Así, se decidió someter tanto la mezcla de los productos **4** y **5**, como cada uno por separado, a distintas condiciones de reacción para conseguir que ambos sustratos se transformen en el mismo compuesto. El tratamiento con hidróxido de sodio en etanol y calor dió lugar al correspondiente compuesto aromático y, derivado de la reacción de isomerización de los dobles enlaces exocíclicos (Esquema **C.19**).



Esquema C.19: Reacción de isomerización los productos de ciclotrimerización de alenamidas: síntesis selectiva de arenos 1,3,5-trisustituídos.

Este proceso se aplica con resultados satisfactorios tanto a las mezclas como a los productos por separado y es compatible con la presencia de sustituyentes aromáticos tanto neutros (**7a**, Figura **C.7**), como con grupos atractores de densidad electrónica (**7e** y **7h**, Figura **C.7**).

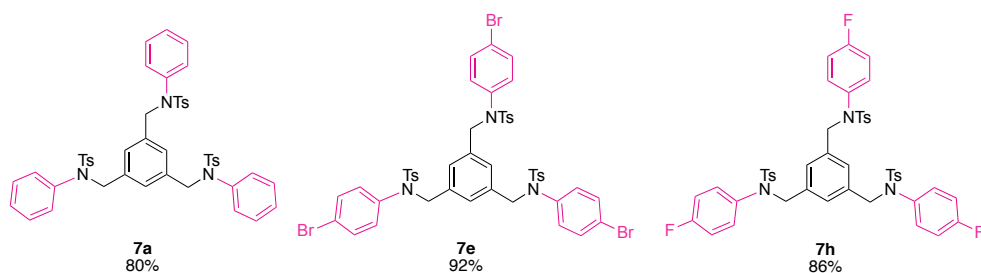
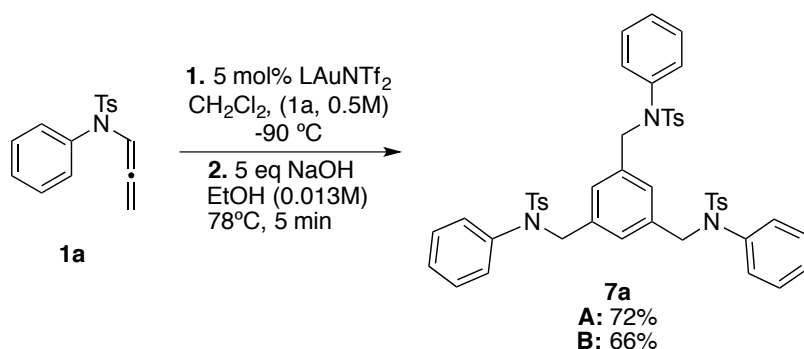


Figura C.7: Sustratos obtenidos por isomerización de los trimeros **4** y/o **5** por calefacción en medio básico.

Por otra parte, otras reacciones de modificación de dichos ciclotrimeros resultaron insatisfactorios.

Desde el punto de vista sintético, dicha operación en dos pasos proporciona una entrada sencilla y selectiva para la síntesis de arenos (Esquema **C.20**). Hay que resaltar que la ciclotrimerización de alquinos conduce usualmente a una mezcla de regioisómeros en la que suele predominar la sustitución 1,2,4 frente a la 1,3,5.



Esquema C.20: Síntesis de arenos 1,3,5-trisustituídos a partir de alenos en dos pasos de reacción.

R.5. Propuesta mecanística.

Teniendo en cuenta las características electrófilas de los catalizadores de oro(I) y el modo de activación de alenos frente a estos reactivos, discutido previamente en la *Introducción* de esta tesis, se propone un mecanismo por pasos para justificar la formación de los productos de ciclotrimerización [2+2+2] de N-sulfonilalenamidas, como se muestra en la Figura C.8. El proceso se inicia de la misma manera que el de homodimerización para generar **A**, isomerización a **B** y posterior incorporación de una segunda molécula de aleno para generar el intermedio **C** (Figura C.8), como consecuencia del ataque resultante de una aproximación un una menor barrera energética. Para que tenga lugar el cierre de ciclo que daría lugar al producto **2**, es necesario que se produzca un giro, como ya se ha discutido en la sección de “Homodimerización [2+2] de N-sulfonilalenamidas”. En este caso, el empleo de temperaturas de reacción suficientemente bajas permite controlar la quimioselectividad de la reacción. La barrera energética asociada al giro requerido para formar el producto **2**, facilita la adición de una tercera molécula de aleno como nucleófilo dando lugar al intermedio **D** (Figura C.8). El empleo de temperaturas de reacción bajas condiciona el giro al tiempo que se minimiza el efecto de la entropía asociada a la incorporación de una tercera molécula de alenamida. En este sentido, la disminución de la temperatura es un sencillo resorte experimental para impedir la rotación implicada en el cierre de anillo de cuatro eslabones, facilitando la incorporación de la tercera unidad de aleno requerida para la formación de los aductos de la reacción de ciclotrimerización. Una vez que formado el intermedio **D**, el cierre cíclico da lugar a la formación de los distintos trímeros obtenidos en el proceso. Si el cierre se produce implicando el átomo de carbono del doble enlace terminal (flechas verdes del intermedio **D** en la Figura C.8) se produce la formación de los trímeros **4** y **5** (mayoritarios en este proceso de trimerización tanto para el ligando fosfito como JohnPhos).

La formación del trímero **6** (compuesto que únicamente se obtiene en el caso de que el ligando presente en el complejo de oro(I) sea el fosfito), requiere que el enlace carbono-Au se una al carbono adyacente al grupo nitrogenado. Para ello es necesario que el intermedio **D** gire y adopte la conformación representada en el intermedio **D'** de la Figura C.8. El hecho de que este compuesto únicamente se forme con el ligando fosfito se podría atribuir a razones estéricas ya que este

ligando presenta un volumen enterrado menor que el JohnPhos. Así, cuando el catalizador utilizado es el de fostito de oro(I) el intermedio **D** de la Figura **C.8** puede girar y dar lugar a la conformación necesaria para el cierre cíclico (intermedio **D'** de la Figura **C.8**) que proporciona el producto **6**. En cambio, cuando se emplea como ligando la fosfina JohnPhos, este giro, debido a las barreras estéricas es energéticamente más costoso, y por tanto, no se observa la formación de dicho aducto, a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La activación electrofílica del aleno por el catalizador de oro definiría la configuración de uno de los dobles enlaces, en línea con lo discutido en la sección "*Homodimerización [2+2] de N-sulfonil alenamidas*". Posteriormente, las barreras asociadas al cierre y la posibilidad de giro en el ion iminio del intermedio **D** posibilita la formación de los estereoisómeros (Z,E) en función de la naturaleza y característica de los ligandos del catalizador de oro(I) empleado.

En un principio, se excluyen procesos de equilibrio entre los trímeros **4** y **5**. Se hicieron varios experimentos de control para evaluar dicha posibilidad. Cuando la mezcla de los trímeros **4** y **5** se vuelve a tratar con oro en las mismas condiciones no se observa ningún cambio en la relación entre ambos productos. Por otro lado, un aspecto a tener en cuenta es si la relación entre los productos es siempre la misma o si varía en función del tiempo. Para ello se hicieron varios experimentos parando las reacciones a distintos tiempos para ambas condiciones de reacción. Se observó que dicha relación no varía. Por tanto, se puede concluir que desde el primer momento se forman en una relación determinada, que se mantiene constante hasta el final del proceso.

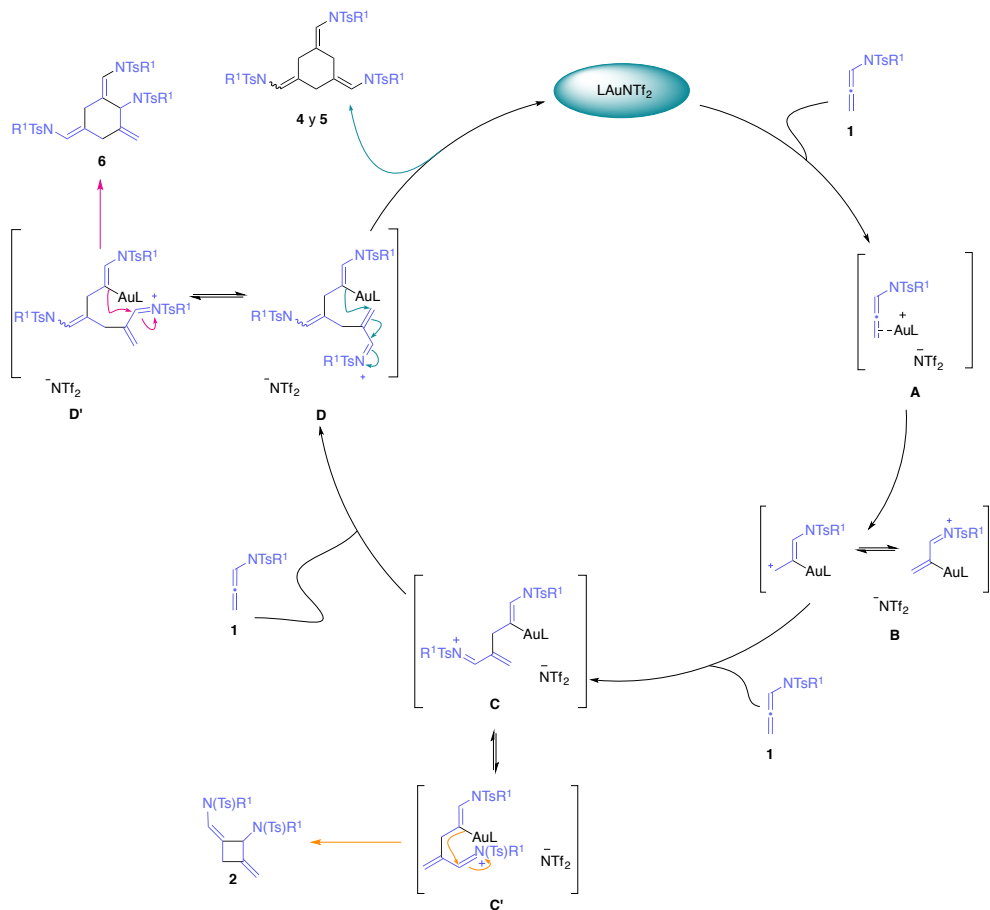


Figura C.8: Propuesta mecanística para el proceso de ciclotrimerización [2+2+2] de las *N*-sulfonilalenamidas catalizado por oro(I).

R.6. Valoración final.

En esta sección se ha mostrado la primera reacción de ciclotrimerización intermolecular [2+2+2] de *N*-sulfonilalenamidas catalizada por complejos de oro(I) obteniendo los correspondientes ciclos con un buen rendimiento. Esta reacción pone de manifiesto el estricto control de la quimioselectividad del proceso que se puede establecer en función de la temperatura y de la concentración del sustrato; de tal manera que dependiendo de estas dos variables, es posible obtener los derivados de ciclobutanos o los ciclohexanos correspondientes a los procesos de homodimerización [2+2] o trimerización [2+2+2] de las alenamidas.

Además, la isomerización de los trímeros obtenidos da lugar a compuestos aromáticos funcionalizados de forma regioespecífica. La selectividad asociada a la secuencia ciclotrimerización-isomerización complementa de forma satisfactoria a aquella a la que se puede acceder mediante la ciclotrimerización catalítica de los sustratos propargílicos relacionados.

En resumen, se ha descrito una ciclotrimerización [2+2+2] intermolecular de alenamidas catalizada por oro(I) que constituye la primera aproximación sistemática a la preparación de ciclohexanos realizada por este procedimiento, teniendo en cuenta que hasta la fecha el proceso de ciclotrimerización intermolecular de alenos contaba exclusivamente con observaciones singulares y aisladas.

**Cicloadición intermolecular [2+2]
enantioselectiva de *N*-sulfonilalenamidas con
vinilarenos catalizada por complejos de oro(I).**

Cicloadición intermolecular [2+2] enantioselectiva de *N*-sulfonilalenamidas con vinilarenos catalizada por complejos de oro(I).

C.1. Introducción.

C.1.1. Reacciones de cicloadición [2+2] entre olefinas y *N*-sulfonilalenamidas.

En la primera sección de esta memoria se ha demostrado que los alenos se transforman en ciclobutanos mediante un proceso de cicloadición [2+2]. Además también son capaces de participar en reacciones de cociclación con otras insaturaciones, como son olefinas y alquinos para generar derivados con estructuras de anillo de cuatro eslabones carbonados.¹³²

Aunque en la sección H.1 de esta tesis ya se revisaron algunos aspectos de las ciclaciones entre alenos y otras insaturaciones, este apartado se centrará en revisar las reacciones de cicloadición [2+2]¹³³ catalizadas por complejos metálicos.

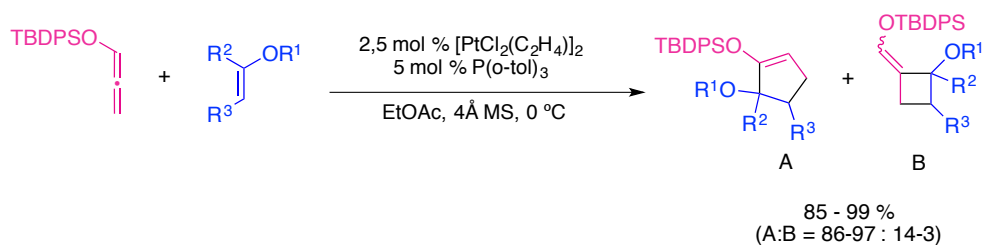
Una de las primeras observaciones que describen la formación de ciclobutanos involucrando dos componentes diferentes, ambos con sustituyentes dadores de densidad electrónica, se debe al profesor Iwasawa.¹³⁴ Así, al intentar desarrollar la reacción de cicloadición [3+2] entre alenos y olefinas, ambos ricos en densidad electrónica, se obtuvo como producto minoritario el cicloaducto derivado de la reacción de cicloadición [2+2] utilizando un catalizador de platino

¹³² Revisiones de la química de alenos: a) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3590. b) F. López, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 418. c) P. Rivera-Fuentes, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 2818. d) S. Yu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3074.

¹³³ Revisiones de reacciones de cicloadición [2+2] con alenos: a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 83. b) Y. Xu, M. L. Conner, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 11918. c) E. Lee-Ruff in *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), Vol. E17e (Ed.: A. De Meijere), Georg Thieme, Stuttgart, **1997**, 141 – 148. Ejemplos recientes: d) Y. Horino, M. Kimura, S. Tanaka, T. Okajima, Y. Tamaru, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 2419. e) K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 3668. f) J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 14604; g) H. Ito, T. Toyoda, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5990. Revisiones de cicloadiciones de alenenos: h) F. López, J. L. Mascareñas, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 1075. Revisión de cicloisomerización de alenenos: i) C. Aubert, L. Fensterbank, P. García, M. Malacria, A. Simonneau, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1954.

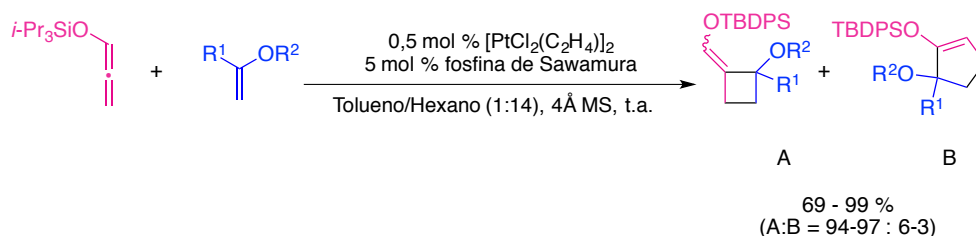
¹³⁴ H. Kusama, M. Ebisawa, H. Funami, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16352.

(producto B del Esquema C.1).



Esquema C.1: Cicloadición de alenos con olefinas catalizada por Pt(II): aductos [3+2].

Para poder obtener como producto mayoritario el derivado de la reacción de cicloadición [2+2] fue preciso modificar el disolvente y la naturaleza de la fosfina empleada como ligando en el complejo de platino (Esquema C.2).¹³⁵

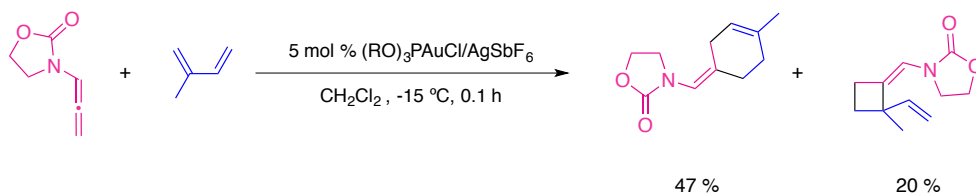


Esquema C.2 : Cicloadición [2+2] entre alenos y olefinas ricos en densidad electrónica catalizada por complejos de platino.

La primera observación de la formación de productos de cicloadición [2+2] de alenos con dienos en una reacción catalizada por complejos de oro se debe al grupo del profesor Mascareñas en el año 2011. Al hacer reaccionar alenaminadas frente a 1,3-dienos se obtuvo mayoritariamente el producto de reacción derivado de la cicloadición [4+3] (Esquema C.3), además del ciclobutano como producto minoritario.¹³⁶

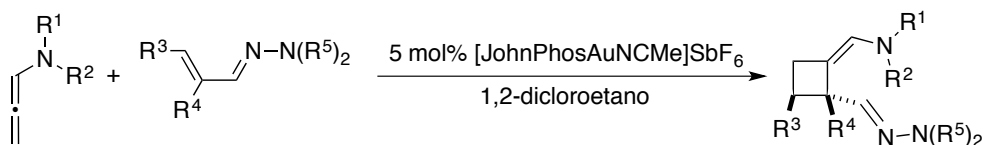
¹³⁵ M. Ebisawa, H. Kusama, N. Iwasawa, *Chem. Lett.*, **2012**, 41, 786.

¹³⁶ Observación inicial de la reacción de cicloadición [2+2] intermolecular catalizada por complejos



Esquema C.3: Primer ejemplo en el que se aísla el producto de cicloadición [2+2] en una reacción catalizada por complejos de oro(I).

Posteriormente, en 2014 se documentó que si al emplear *N,N*-dialquil hidrazonas se obtienen los correspondientes ciclobutanos empleando un catalizador de oro(I), con buen rendimiento y excelente regio- y diastereoselectividad (Esquema C.4).¹³⁷



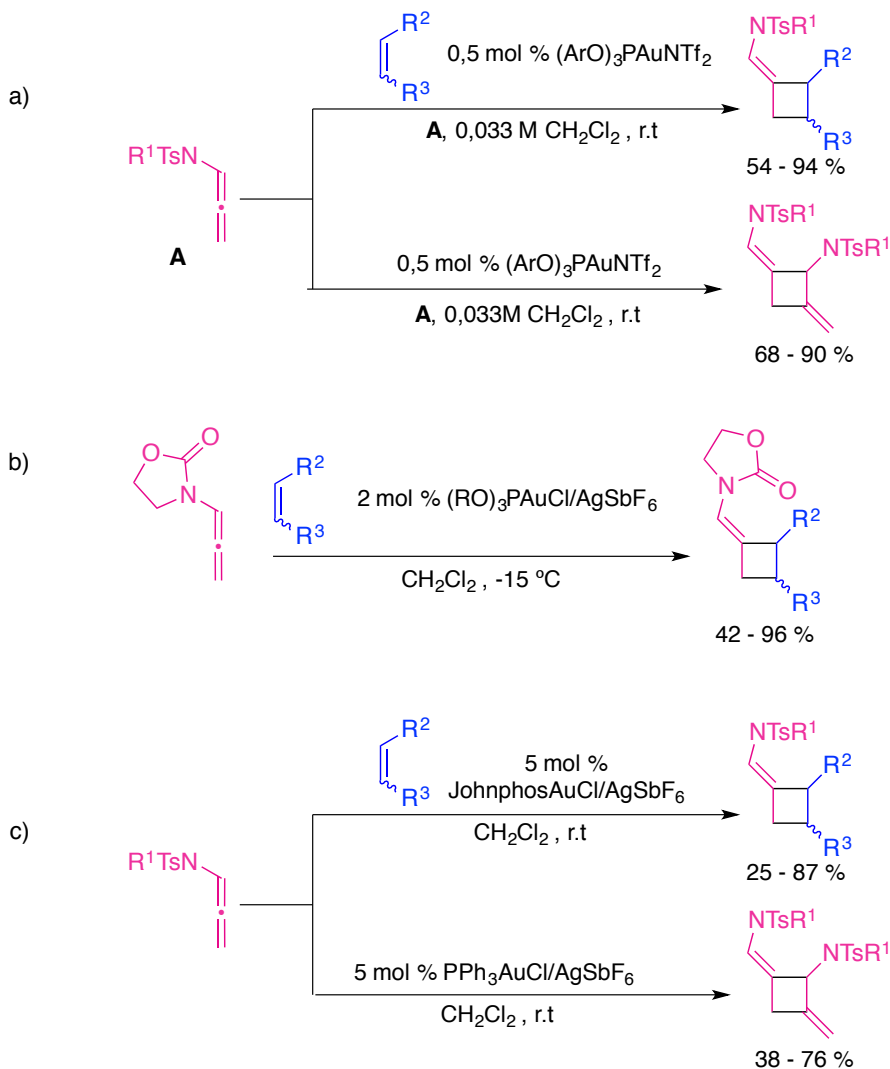
Esquema C.4: Cicloadición [2+2] entre alenos e hidrazonas catalizada por oro.

Previamente, en el año 2012, tres grupos de investigación, entre ellos el nuestro, de manera independiente¹³⁸ y coincidentemente en el tiempo, se desarrolló la reacción de cicloadición [2+2] entre olefinas ricas en densidad electrónica y *N*-sulfonilalenamidas utilizando catalisis de oro (Esquema C.5).

de oro entre alenamidas y 1,3-dienos: H. Faustino, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 633.

¹³⁷ P. Bernal-Albert, H. Faustino, A. Gimeno, G. Asensio, J. L. Mascareñas, F. López, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 6196.

¹³⁸ Reacción intermolecular de cicloadición [2+2] entre alenos y alquenos catalizada por complejos de oro(I): a) S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M. González, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 1651. b) H. Faustino, P. Bernal, L. Castedo, F. López, J. L. Mascareñas, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 1658. c) X.-X. Li, L.-L. Zhu, W. Zhou, Z. Chen, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 436.



Esquema C.5: Reacción de cicloadición [2+2] de alenamidas con alquenos catalizadas por oro(I).

Así, nuestro grupo ha contribuido de forma activa no solo a los avances en la reacción de homodimerización de los alenos mencionados con anterioridad (sección **H.3.2** de esta tesis), sino que también ha conseguido llevar a cabo un proceso de heterocociclación en su versión racémica con buenos rendimientos.

C.1.2. Catálisis asimétrica con complejos de oro: Aspectos generales.

Como se ha mencionado con anterioridad en la introducción de esta

Memoria, la síntesis orgánica basada en la “química de oro” ha experimentado un gran avance en la última década, no solo en las versiones racémicas sino también en las versiones asimétricas de diversos procesos catalizados por complejos de este metal. La capacidad π -aceptora demostrada por los complejos de oro(I) se ha empleado en muchos procesos de química orgánica, así como en las versiones asimétricas de los mismos, proporcionando nuevas rutas de investigación en la funcionalización de los diferentes sistemas π .¹³⁹

Debido a la coordinación lineal del oro con los sistemas reactivos y el modelo de activación π asociado a los catalizadores de oro carbófilicos,¹⁴⁰ los ligandos se sitúan en posiciones remotas del centro reactivo del catalizador (Figura C.1). Esto hace que los procesos ocurran en posiciones alejadas de los centros quirales responsables de la inducción, limitando la eficacia de transferencia de la quiralidad.¹⁴¹

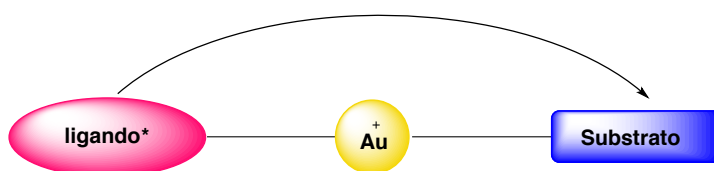


Figura C.1: Modelo de coordinación del oro al sustrato: distancia entre el ligando responsable de la inducción de quiralidad y el sustrato.

Aunque las características geométricas de la coordinación de estos complejos a los sustratos no son la más idóneas para inducir procesos asimétricos, existen ejemplos de reacciones catalizadas por complejos de oro(I) en la bibliografía.¹⁴²

Al igual que para las versiones racémicas de distintos procesos químicos, en las reacciones asimétricas se han empleado un número significativo de

¹³⁹ a) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 2178 b) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5382 c) S. Sen- gupta, X. Shi, *Chem. Cat. Chem.*, **2010**, *2*, 609 d) A. Pradal, P.Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis*, **2011**, 1501 e) N. T. Patil, *Chem. Asian J.*, **2012**, *7*, 2186.

¹⁴⁰ R. A. Windenhofer, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5382.

¹⁴¹ D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature*, **2007**, *446*, 395.

¹⁴² G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science*, **2007**, *317*, 496.

inducción de quiralidad se transmite más fácilmente.

Aunque lo más frecuente es el uso de diferentes ligandos quirales, últimamente es relativamente frecuente el uso de aproximaciones basadas en aniones quirales (Figura C.3), como responsables de la inducción de quiralidad en distintos procesos enantiopuros. El uso de los mismos se ha traducido en la obtención de unos resultados excelentes en la transferencia de enantioselectividad al producto. Existen varios tipos de aniones quirales, robustos y con diferentes propiedades electrónicas. La mayoría de ellos se basan en ligandos de fósforo, tanto ricos en densidad electrónica como deficientes, y en carbenos electrónicamente ricos.

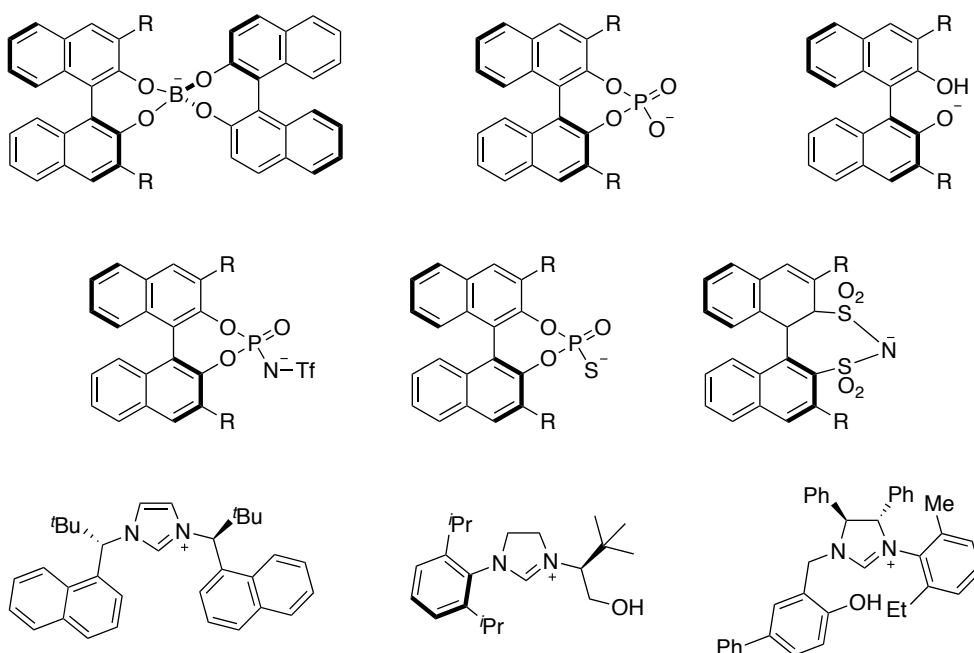


Figura C.3: Ejemplos de aniones quirales utilizados en diferentes catálisis asimétrica.

Esta estrategia se está usando en reacciones de ciclación generando excelentes niveles de quiralidad inducida.^{8c,d,145} La eficacia de esta aproximación se

¹⁴⁵ Revision: R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nature Chemistry*, **2012**, *4*, 603. a) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science*, **2007**, *317*, 496. b) C. H. Cheon, O. Kanno, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 13248.

podría deber a la menor distancia que separa el contra-ión (responsable de la quiralidad) del sustrato (Figura C.4), en comparación con la existente en el caso de utilizar ligandos quirales enantiopuros (Figura C.2).

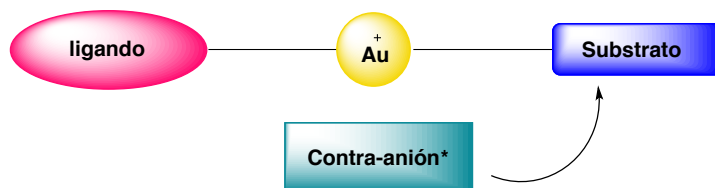


Figura C.4: Efecto de la posición del oro y del contra-ión: transmisión de quiralidad al sustrato activado por oro(I).

Existen ejemplos de reacciones asimétricas catalizadas por complejos de oro(I) que involucran diferentes tipos de sustratos insaturados como son los alquinos, los alenos (las reacciones de estos compuestos se detallaran en el epígrafe C.1.3.2 y C.1.3.3 de esta tesis, ya que son foco de estudio de la misma) y los alquenos.

C.1.3. Reacciones asimétricas de sistemas insaturados catalizadas por complejos de oro(I).

Las reacciones catalizadas por complejos de oro quirales enantiopuros han sido bien estudiadas para diversos sustratos, entre ellos alquinos, alenos y alquenos. Este epígrafe se centra en la revisión de diferentes reacciones asimétricas de alenos catalizadas por compuestos de oro.

En una primera sección se revisan brevemente diferentes reacciones asimétricas de sistemas insaturados. A continuación se revisarán reacciones asimétricas en las que participan alenos, en particular reacciones de adición y cicloadición [4+2]. Los procesos de cicloadición enantioselectiva [2+2] de alenos se verán en otro epígrafe ya que son el objeto de estudio de esta sección.

C.1.3.1. Reacciones asimétricas de sistemas insaturados catalizadas por oro(I).

Como ya se ha mencionado, para abordar la transmisión de quiralidad del catalizador de oro a los distintos sistemas insaturados, además del uso de contraiones quirales enantiopuros, se han desarrollado otras estrategias, usualmente basadas en la síntesis y el uso de nuevos complejos de oro con ligandos quirales. Ello se traduce en el desarrollo de reacciones enantioselectivas catalizadas por complejos de oro, entre las que se incluyen hidrogenaciones, reacciones aldólicas, cicloadiciones 1,3-dipolares y ciclaciones.¹⁴⁶

Uno de los procesos sintéticos más importantes son las cicloadiciones debido a que se obtienen moléculas estructuralmente más complejas a partir de precursores sencillos de forma rápida y eficiente.¹⁴⁷ Además, en general, se trata de procesos que transcurren con altos niveles de regio y estereocontrol. Especialmente relevantes en cuanto a las transformaciones sintéticas son los procesos catalizados por metales de transición.¹⁴⁸ En particular, aquellos que son catalizados por complejos de oro(I) debido a la baja afinidad por el oxígeno y el elevado potencial de oxidación del par oro(I) y oro(III). La catalisis por oro ha demostrado poseer reactividad especial que proporciona reacciones de ciclación de alquinos, alenos y alquenos con gran quimio-, regio- y estereoselectividad.¹⁴⁹

En cuanto al desarrollo histórico, en 1986 se publicó el primer ejemplo de reacción asimétrica catalizado por complejos de oro, descrito por los profesores Hayashi e Ito. Se trata de una reacción aldólica entre isocianoacetatos y β -cetoesteres (Esquema C.6)¹⁵⁰ en la que se obtienen oxazolinas con gran

¹⁴⁶ M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis II: More Methods and Applications; Chapter 26: Asymmetric Gold-Catalyzed Reactions*, **2012**, Wiley-VCH, Alemania.

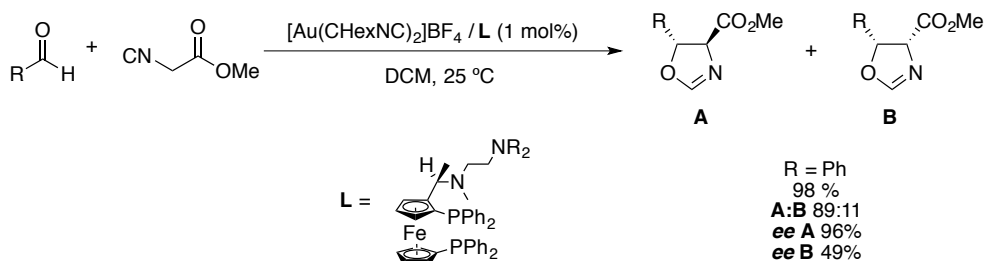
¹⁴⁷ a) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, **1990**. b) S. Kobayashi, K. A. Jorgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**.

¹⁴⁸ a) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 49. b) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 189. c) H. Butenschön, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5287. d) M. Gulias, F. López, J. L. Mascareñas, *Pure Appl. Chem.*, **2011**, *83*, 495. d) P. A. Inglesby, P. A. Evans, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 2791.

¹⁴⁹ a) F. López, J. L. Mascareñas, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 1075. b) H. C. Shen, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7847. c) D. Garayalde, C. Nevado, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 1462.

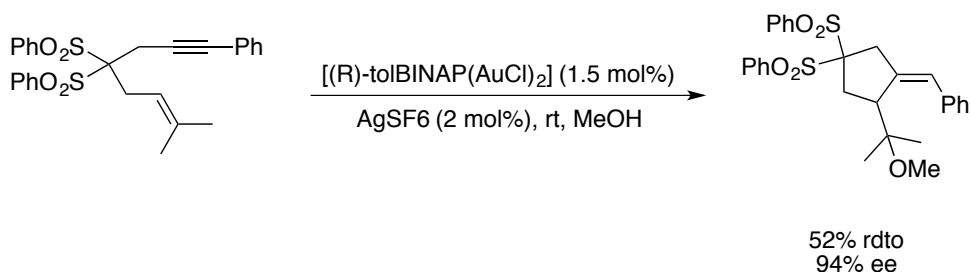
¹⁵⁰ Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6405.

enantioselectividad empleando como ligando quiral enantiopuro derivado del ferrocenil bis(fosfina). Aplicando el mismo tipo de estrategia se pueden obtener imidazolinasa partir de *N*-sulfoniliminas y de isocianoacetatos.¹⁵¹



Esquema C.6: Reacción de isocianoacetatos con β -cetoesteres catalizada por complejos de oro quirales.

Por otra parte, el uso de complejos bidentados de oro permite realizar la alcoxiciclación intramolecular de eninos con buen rendimiento y exceso enantiomérico en este caso específico, siendo los valores de enantioselectividad menores para otros sustratos. (Esquema **C.7**).¹⁵²



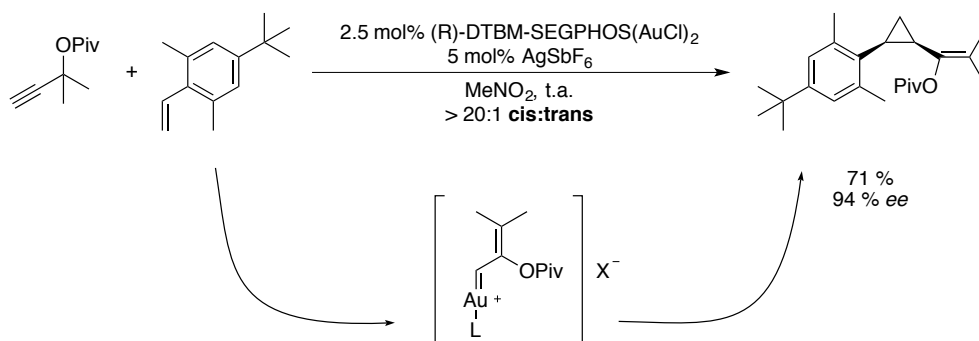
Esquema C.7: Alcoxiciclación de eninos mediante el empleo de catalizadores de oro(I) bidentados.

La reacción entre esteres propargílicos y olefinas catalizada por complejos quirales de oro permite obtener los correspondientes ciclopropanos con una

¹⁵¹ X.T. Zhou, Y. R. Lin, L. X. Dai, J. Sun, L.J. Xia, M.H. Tang, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1331.

¹⁵² M. P. Muñoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics*, **2005**, *24*,1293.

elevada enantioselectividad a través de un intermedio carbeno de oro(I) (Esquema C.8).¹⁵³



Esquema C.8: Reacción asimétrica de ciclopropanación entre ésteres propargílicos y olefinas catalizada por oro(I).

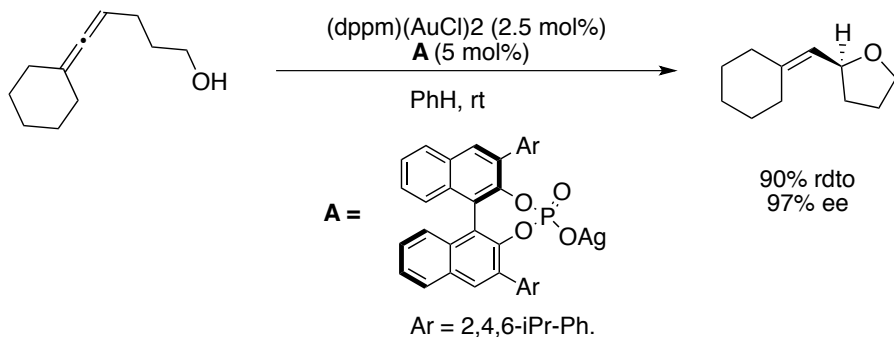
C.1.3.2. Reacciones asimétricas de alenos catalizados por oro(I).

La activación de los enlaces insaturados mediante un catalizador de oro promueve el ataque de un nucleófilo fuera de la esfera de coordinación mediante un mecanismo sin que el nucleófilo y el metal interaccionen previamente.¹⁵⁴ Si el ión involucrado es coordinante, el contraíón del complejo de oro(I) es crucial para el control de la regio- y enantioselectividad del proceso. En 2007, Toste y colaboradores emplearon esta estrategia para llevar a cabo la ciclación de los alenoles que se muestran en el Esquema C.9 y obtener los correspondientes tetrahidrofuranos con buen rendimiento y enantioselectividad.¹⁵⁵

¹⁵³ M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18002.

¹⁵⁴ a) A. Arcadi, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3266. b) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3239. c) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3351. d) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5382. e) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3180. f) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature*, **2007**, *446*, 395. g) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3410. h) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7896.

¹⁵⁵ G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science*, **2007**, *317*, 496.



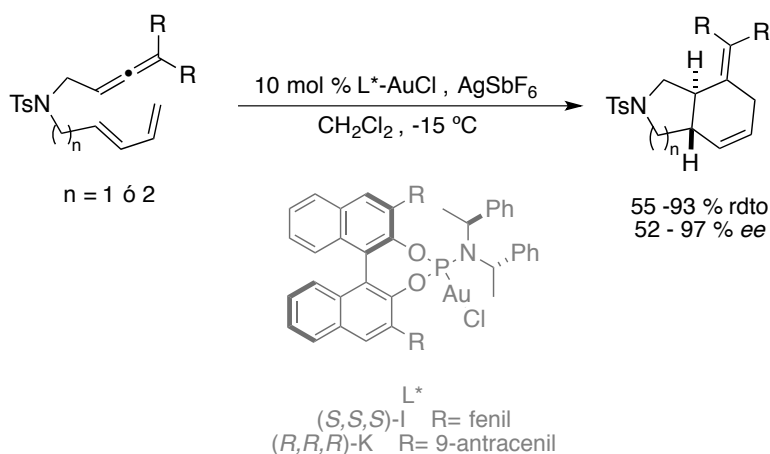
Esquema C.9: Ciclación de alenoles enantioselectiva usando un contra anión quiral.

Widenhoefer en el año 2012 desarrolló la reacción de hidroaminación enantioselectiva intermolecular de alenos catalizada por complejos de oro(I) (Esquema **C.10**)¹⁵⁶ en la que se sintetizaron α -alilaminas a partir de alenos 1,3-disustituidos y carbamatos con buenos rendimientos y valores de exceso enantiomérico. La versión intramolecular de este proceso fue descrita por los profesores Widenhoefer¹⁵⁷ y Toste¹⁵⁸ de forma independiente.

¹⁵⁶ K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5175.

¹⁵⁷ a) H. Li, S. D. Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 316. b) Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2887. c) Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 14148.

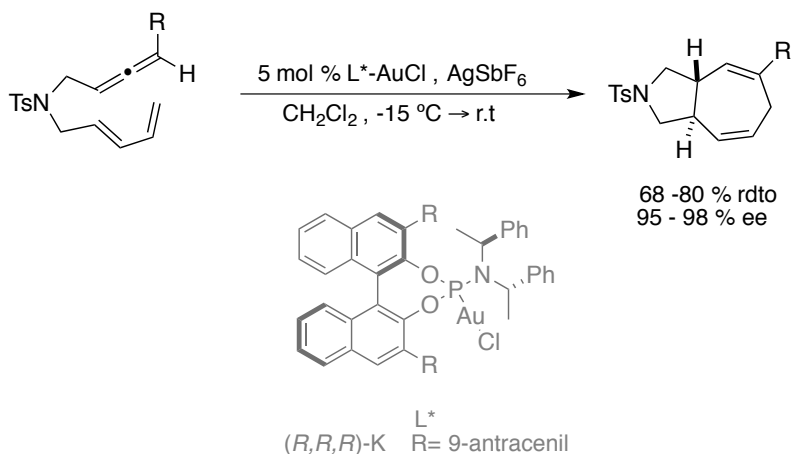
¹⁵⁸ a) R. L. Lalonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 598. b) R. L. Lalonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 2452. c) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science*, **2007**, *317*, 496.



Esquema C.11: Cicloadición intramolecular asimétrica [4+2] de alenodienos catalizada por complejos quirales de oro derivados de ligandos fosoramiditos.

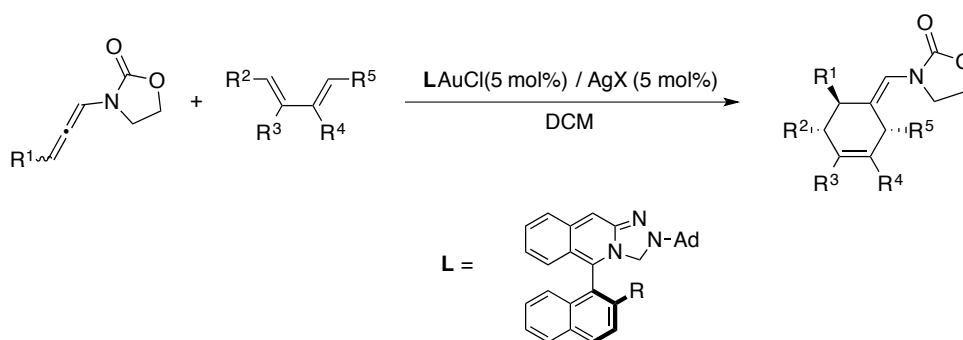
Cuando se emplean como sustratos de partida aleno-dienos, además del proceso de cicloadición [4+2] mostrado anteriormente (Esquema **C.11**), también puede tener lugar el proceso de ciclación [4+3] dependiendo de los sustituyentes que presente el aleno en su carbono γ . Si ambos sustituyentes son un resto alquilo el producto de reacción sería el derivado de la cicloadición [4+2]. Por el contrario, si uno de los sustituyentes es un átomo de hidrógeno, estando los alenos 1,3-disustituidos, el producto mayoritario de reacción es el derivado del proceso de cicloadición [4+3], independientemente del catalizador empleado (Esquema **C.12**).¹⁶⁰ Así, se pueden obtener compuestos bicíclicos de manera sencilla con buen rendimiento, con un completo control de la diastereoselectividad y una excelente enantioselectividad.

¹⁶⁰ Versión racémica del proceso: a) P. Mauleón, R. M. Zeldin, A. Z. González, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 6348. Versión asimétrica del proceso: I. Alonso, H. Faustino, F. López, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11496.



Esquema C.12: Reacción intramolecular asimétrica de ciclación [4+3] de aleno-dienos catalizada por complejos de oro(I).

La versión intermolecular del proceso de cicloadición [4+2] fue realizada en el grupo del profesor Mascareñas en el año 2012 en colaboración con los grupos de los profesores Fernández y Lassaletta (Esquema C.13).¹⁶¹ En este caso, como ligando quiral en el complejo de oro(I) se usó un triazol que forma parte de un sistema rígido con quiralidad axial obteniendo los productos con total regio- y diastereoselectividad, además de una excelente enantioselectividad.



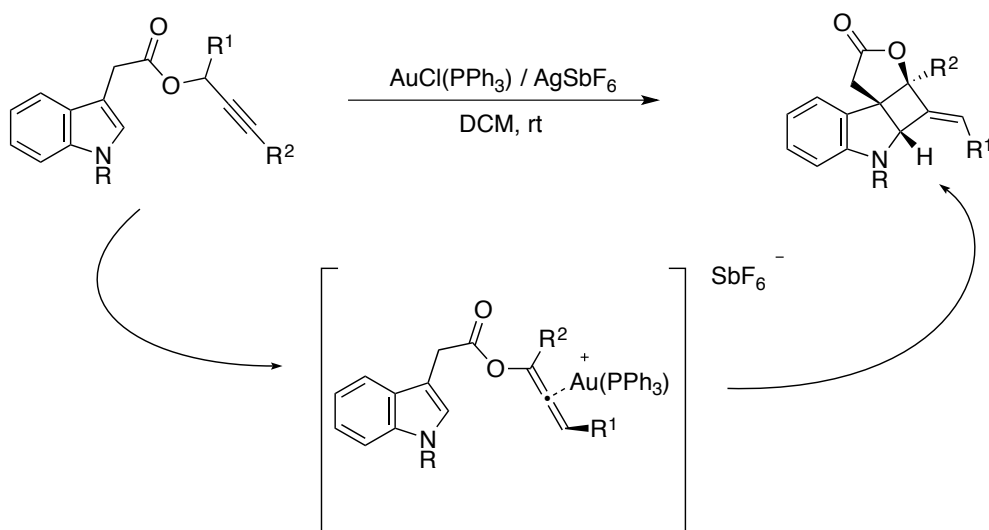
Esquema C.13: Reacción intermolecular de cicloadición [4+2] catalizada por complejos de oro(I).

¹⁶¹ J. Francos, F. Grande-Carmona, H. Faustino, J. Iglesias-Sigüenza, E. Díez, I. Alonso, R. Fernández, J. M. Lassaletta, F. López, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 14322.

C.1.3.3. Cicloadiciones enantioselectivas [2+2] de alenos.

Los ciclobutanos son estructuras que están presentes en muchos compuestos bioactivos¹⁶² y que presentan un tipo de reactividad diferencial¹⁶³ por lo que su obtención de forma enantioselectiva supone un gran avance.

Cuando se tratan los ésteres propargílicos del ácido 3-indolilacético con cantidades catalíticas de un complejo de oro(I)¹⁶⁴ se genera un intermedio aleno capaz de reaccionar con el enlace C2-C3 del indol para dar lugar a ciclobutanos (Esquema C.14). La formación de estos se explica mediante un reagrupamiento [3,3] catalizado por oro(I) seguido de una ciclación [2+2]. Globalmente la transformación muestra la capacidad del catalizador para activar tanto ésteres propargílicos como alenos.



Esquema C.14: Cicloadición intramolecular [2+2] de ésteres propargílicos con el doble enlace C2-C3

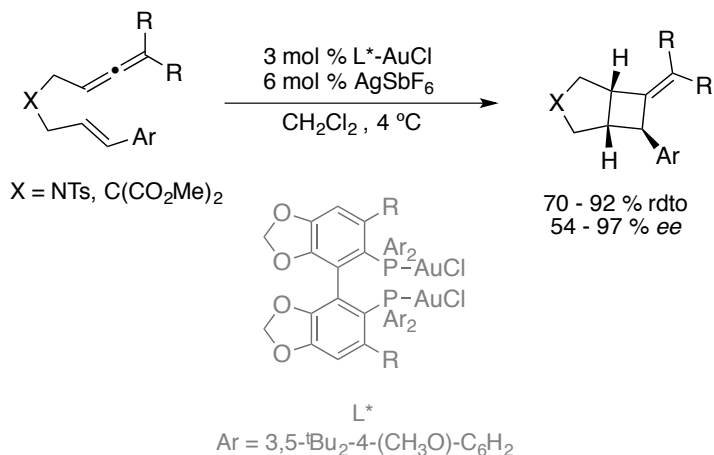
¹⁶² a) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 19076. b) F. Frébault, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 2815.

¹⁶³ Revisiones: a) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1449. b) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1485. c) J. Seiser, T. Saget, D.N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7740. Ejemplos recientes: d) J. Brioché, M. Michalak, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6296. e) A. Ziadi, R. Martin, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1266. f) T. Xu, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 7567.

¹⁶⁴ L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 16804.

del indol catalizado por complejos de oro(I).

En 2004, Toste¹⁶⁵ desarrolló la primera cicloisomerización asimétrica de alenenos¹⁶⁶ para obtener alquiliden-ciclobutanos (Esquema C.15). Los compuestos se obtienen con buen rendimiento y exceso enantiomérico usando catalizadores de oro derivados de biarilfosfinas.



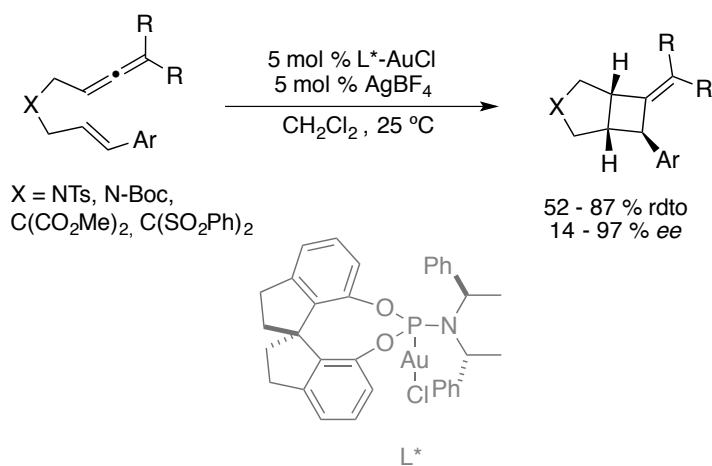
Esquema C.15: Proceso intramolecular de cicloaddición asimétrica [2+2] de alenenos.

Posteriormente, se estableció que si en lugar de emplear dichos catalizadores dinucleares, se utilizan catalizadores monodentados con ligandos de tipo fosforamidito,¹⁶⁷ la reacción [2+2] de estos mismos sustratos también tiene lugar (Esquema C.16). Con este tipo de catalizador es posible aumentar la variedad del sustituyente X del sustrato, obteniéndose una mayor colección de biciclos [3.2.0] quirales con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.

¹⁶⁵ M. R. Luzung, P. Mauleón, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12402.

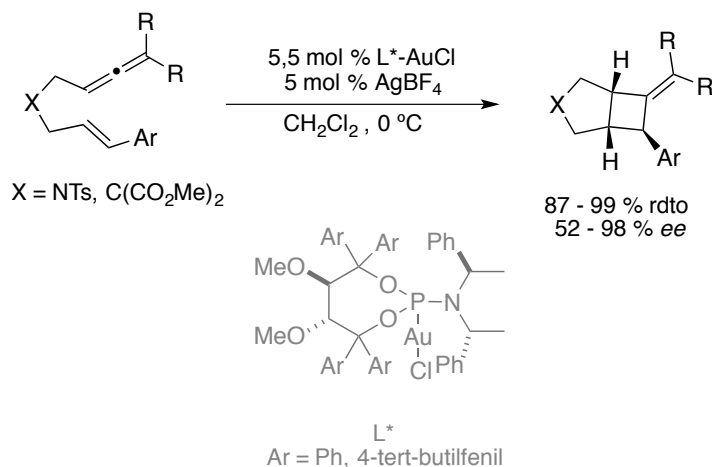
¹⁶⁶ A. Z. González, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 5500.

¹⁶⁷ A. Z. González, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 5500.



Esquema C.16: Proceso asimétrico intermolecular de cicloadición [2+2] de alenos y olefinas catalizado por complejos de oro empleando como ligando un fosforamidito derivado de espiranos.

Otra versión de este mismo proceso es la que se realizó en el grupo del profesor Fürstner (Esquema **C.17**).¹⁶⁸ En este caso, el ligando que se usa es el Taddol.



¹⁶⁸ a) H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1949. b) H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 15331.

Esquema C.17: Proceso asimétrico intermolecular de cicloaddición [2+2] de alenos y olefinas catalizado por complejos de oro empleando como ligando un fosforamidito derivado del Taddol.

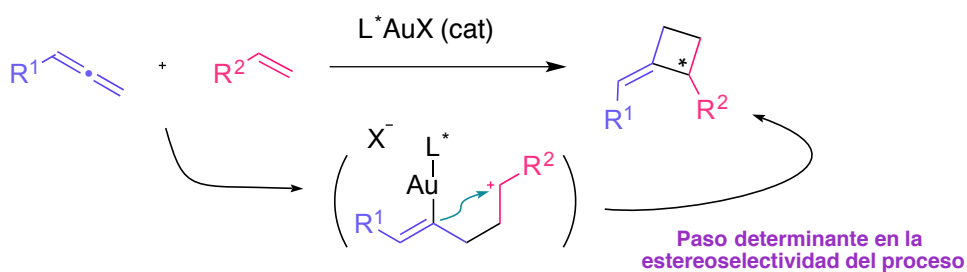
Como se ha podido observar, los antecedentes de la reacción de cicloaddición [2+2] existentes mencionados en esta revisión son procesos intramoleculares. No se han descrito versiones intermoleculares del mismo en la bibliografía.

C.2. Objetivo específico 3.

Los antecedentes bibliográficos mostrados en el epígrafe **C.1.2.1** revelan la ausencia de ejemplos de síntesis de ciclobutanos quirales mediante reacciones intermoleculares de alenos con alquenos hasta este momento.

Por este motivo, se consideró que el desarrollo del proceso de ciclación asimétrico intermolecular para obtener dicho tipo de compuestos es significativo y puede constituir un avance relevante para la obtención de derivados del esqueleto de ciclobutano.

Así, teniendo en cuenta los mecanismos propuestos para justificar tanto la formación de los dímeros [2+2] como de los aductos de ciclación [2+2+2] derivados de alenamidas y detallados en las secciones anteriores (epígrafes **H.5** y **R.5** de esta tesis), se puede asumir que tras la activación del aleno por el catalizador de oro(I) se genera un intermedio catiónico capaz de sufrir el ataque nucleofilo del vinil areno, generando un intermedio como el mostrado en el Esquema **C.18**. En la última etapa, correspondiente al cierre de ciclo, se produciría la inducción de quiralidad siendo el enlace carbono-oro el responsable.

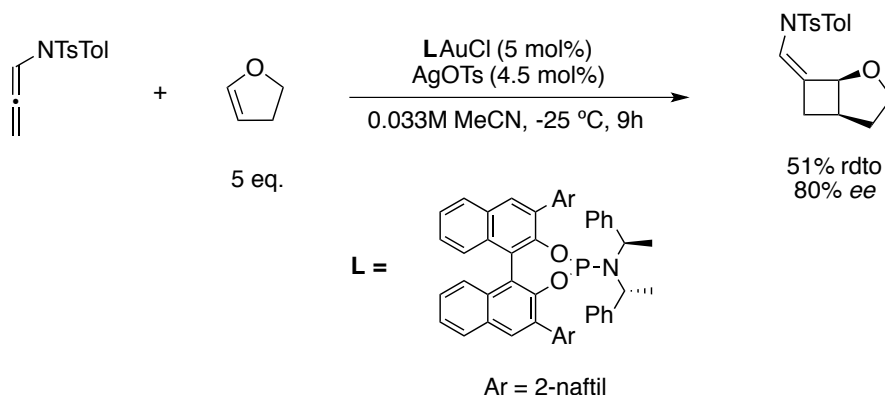


Esquema C.18: Objetivo a desarrollar.

El Dr. Samuel Suárez realizó unos primeros ensayos de esta reacción que se recogen en su tesis.¹⁶⁹ Para realizar este experimento se eligió como sustratos de partida la 4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)-*N*-(*p*-tolil)benzenosulfonamida y como

¹⁶⁹ Tesis Doctoral de Samuel V. Suárez Pantiga, Universidad de Oviedo, Enero 2012.

olefina el 2,3-dihidrofurano. Aplicando las condiciones de reacción mostradas en el Esquema C.19 se consiguió el cicloaducto objetivo con un rendimiento moderado y un buen *ee*.



Esquema C.19: Reacción de cicloadición [2+2] asimétrica intermolecular entre olefinas ricas y *N*-sulfonilalenamidas: estudio inicial.

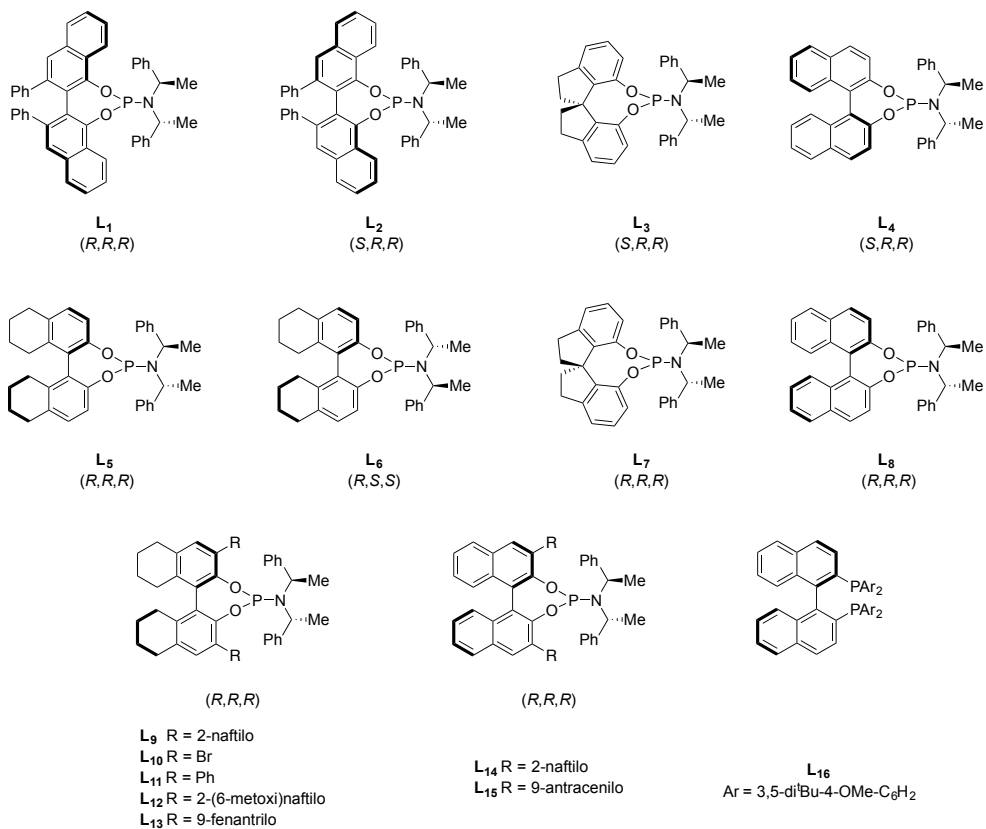
Sobre la base de estos estimulantes resultados, teniendo en cuenta que no existen antecedentes del proceso de cicloadición asimétrico intermolecular [2+2] en la bibliografía se decidió investigar la búsqueda de condiciones experimentales de reacción. Así, se tuvieron en cuenta los siguientes factores: naturaleza de las olefinas empleadas y de los catalizadores de oro, disolventes y temperatura empleada. Todos ellos pueden influir de manera muy significativa tanto en el rendimiento como en los excesos enantioméricos.

C.3. Discusión de resultados.

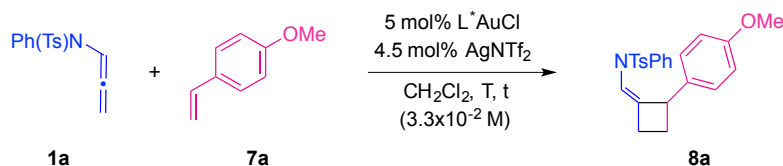
C.3.1. Resultados Iniciales.

Sobre la base del resultado preliminar recogido en la Tesis del Dr. Samuel Suárez, se procedió a investigar en detalle la reacción asimétrica de cicloadición [2+2] entre *N*-sulfonil-alenamidas y olefinas ricas en densidad electrónica.

En primer lugar, se buscó una optimización de las condiciones de reacción prestando atención a varios factores como son la temperatura, la naturaleza del sistema catalítico y la elección del disolvente. Para realizar este estudio se decidió usar como sustratos modelo la 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (**1a**) y el 1-metoxi-4-vinilbenceno (**7a**). La elección de estos sustratos para el estudio se basa en que, en el proceso racémico, mostraron ser los sustratos más reactivos, presentando los valores de TON y TOF más elevados. El estudio comenzó empleando diferentes ligandos quirales para los complejos de oro(I) utilizados como catalizadores, ligandos que presentan características tanto electrónicas como estéricas diferentes (Figura C.5). Como contra-anión, en este primer estudio, se eligió el bis(trifluorometano)sulfonimidato. Con estas especificaciones, se realizaron las correspondientes pruebas, recogándose los resultados en la Tabla C.1.



Esquema C.5: Ligandos utilizados en el estudio de la optimización de las condiciones de la reacción de cicloadición [2+2] asimétrica catalizada por oro(I) entre *N*-sulfonilalenamidas y olefinas ricas en densidad electrónica.

Tabla C.1: Reacción de cicloadición [2+2] asimétrica entre *N*-sulfonilalenamidas y vinilarenos.

Entrada ^[a]	T (°C)	t [h] ^[b]	L*	8a ^[c] [%]	er (R:S) ^[d]
1	-25	30	L16	12	n.d. ^[d]
2	-25	1	L9	93	11:89
3	-25	5	L12	57	14.5:85.5
4	-25	1	L10	88	68.5:31.5
5	-25	1	L13	62	46:54
6	-25	1	L8	91	82.5:17.5
7	-25	1	L14	83	20:80
8	-25	1	L5	92	83:17
9	-25	1	L4	98	9:91
10	-25	1	L7	93	21:79
11	-25	1	L3	93	88.5:11.5
12	-50	1	L4	97	7:93
13	-50	1	L3	98	93:7
14	-50	2	L9	64	10:90
15	-70	1	L4	88	5:95
16	-70	1	L3	96	96.5:3.5
17	-70	2	L6	75	79.5:20.5
18	-70	1	L1	99	92:8
19	-70	1	L2	83	5:95
20	-70	2	L10	83	78:22

- [a] Se utilizan 0.1 mmol de **1a** y 5 eq. de **7a**.
 [b] El tiempo de reacción se basa en la consumición completa de **1**. La reacción se detiene con la adición de un 10% de PPh₃.
 [b] Rendimientos del producto aislado tras purificación por columna en alumina neutra Eluyente mezcla hexano: acetato 5:1 a 2:1.
 [c] Determinado por HPLC. Columna Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 223 nm, n-Hexane: i-PrOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min.
 [d] n. d.: No determinado.

El empleo de complejos de oro(I) con ligandos fosfina (**L16**, entrada 1 de la Tabla **C.1**) no permite obtener el producto objetivo con buen rendimiento. Esto puede deberse a que presentan un carácter menos π aceptor que el resto de ligandos que son de carácter fosforamidito, caracterizados por poseer una gran capacidad π aceptor. Por el contrario, se ha observado que hasta este momento, la mayoría de los complejos de oro(I) estudiados han sido capaces de catalizar la reacción de cicloadición [2+2] entre alenamidas y olefinas a una temperatura de -25 °C, siendo los ligandos **L9**, **L4** y **L3** los que mejor resultados han proporcionado a dicha temperatura.

Cuando se emplean como catalizadores fosforamiditos derivados del binol saturado (ligandos **L9**, **L10**, **L12**, **L13** y **L5**, entradas 1, 3-5, 8 de la Tabla **C.1**) se obtienen resultados muy variables tanto en cuanto a rendimiento como enantioselectividad. Así, si se emplea un ligando derivado del binol saturado sustituido por hidrógeno en las posiciones 3,3' (**L5**, entrada 8 de la Tabla **C.1**) se obtiene el enantiomero *R* mayoritariamente con un rendimiento muy bueno. En cambio, cuando estos ligandos presentan sustituyentes en las posiciones anteriormente mencionadas (**L9**, **L10**, **L12** y **L13**, entradas 1 y 3-5 de la Tabla **C.1**) en general los rendimientos son aceptables aunque la enantioselectividad de la reacción sensiblemente menor. Se obtienen mezclas de los enantiomeros *S* y *R* con la excepción de los catalizadores basados en los ligandos **L9** (entrada 1 de la Tabla **C.1**) y el ligando **L12** (entrada 3 de la Tabla **C.1**). En ambos casos, el rendimiento es excelente y la enantioselectividad elevada mostrando una mayor preferencia por la formación del enantiomero *S* del producto objetivo.

Si se emplean ligandos derivados del binol insaturado (**L8**, **L14**, **L4**, entradas 6-7 y 9 de la Tabla **C.1**) la reacción de cicloadición entre olefinas y alenos ocurre con buen rendimiento y enantioselectividad. Cuando se utiliza el ligando **L8** el enantiómero mayoritario es el *R* mientras que si el complejo metálico tiene

presentes los ligandos **L14** y **L4** el enantiomero *S* es el mayoritario.

Los ligandos de naturaleza diferente al binol como son **L7** y **L3** (entradas 10 y 11 de la Tabla **C.1**) presentan resultados muy interesantes, ya que tanto los rendimientos como las relaciones enantioméricas son esperanzadoras. En el caso de utilizar **L7** (entrada 10 de la Tabla **C.1**), ligando derivado del espirobiindano, se obtiene uno de los enantiómeros, concretamente el *S*. De forma complementaria, cuando se utiliza el enantiómero de este ligando, **L3** (entradas 11 de la Tabla **C.1**), se obtiene el enantiomero alternativo.

A la vista de estos resultados prometedores, se decidió bajar la temperatura de reacción para estudiar el efecto que esta produce, tanto en los rendimientos como en la relación enantiomérica del producto objetivo. Así, a una temperatura de -50 °C se ensayaron dichos ligandos (entradas 12-14 de la Tabla **C.1**), observando que el empleo de aquellos derivados del binol saturado, **L9**, proporcionan el producto objetivo con una relación enantiomérica comparable a la obtenida a una temperatura mayor pero con una disminución considerable en el rendimiento del producto objetivo (comparar entradas 2 y 14 de la Tabla **C.1**). El empleo del complejo metálico que tiene por ligando el binol saturado, **L4**, es capaz de catalizar el proceso obteniéndose el cicloadducto con configuración *S* con un muy buen rendimiento y una notable enantioselectividad, los valores más elevados obtenidos hasta este momento (entrada 12 de la Tabla **C.1**). Para generar de forma selectiva y mayoritaria enantiomero *R* se debe de emplear el ligando derivado del espirobiindano, **L3** (entrada 13 de la Tabla **C.1**).

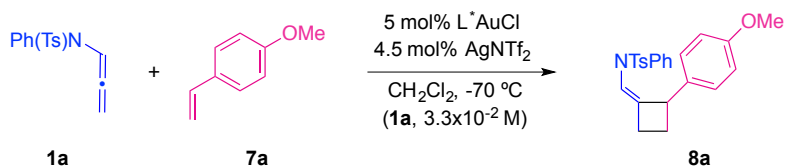
Analizando los datos, se observa que, tal y como se esperaba, el descenso de la temperatura conduce a la obtención del producto objetivo, tanto un enantiómero como el otro, con una mejor relación enantiomérica manteniendo a la vez buenos rendimientos. Por ello, se siguió estudiando este efecto de disminución de temperatura.

A -70 °C se estudiaron los ligandos que habían mostrado mejor resultados a -50 °C (**L4** y **L3**, entradas 15 y 16 de la Tabla **C.1**). Además se probaron otros de naturaleza distinta, derivados del Vanol (**L1** y **L2**, entradas 18 y 19 de la Tabla **C.1**) o con quiralidad en el eje distintas a los utilizados hasta este momento (**L6**, entrada 17 de la Tabla **C.1**) en busca de una mejora de la estereoselectividad.

El empleo del ligando **L4** a -70 °C permitió obtener el cicloadducto con un

mejor exceso enantiomérico, se observó una ligera disminución en el rendimiento (comparar entradas 15 y 12 de la Tabla **C.1**). El empleo del ligando *S*-SIPHOS-PE, **L3**, no solo permitió obtener el producto objetivo con un rendimiento comparable si no con una mayor relación de enantiómeros (comparar entradas 16 y 13 de la Tabla **C.1**). El empleo de ligandos derivados del vanol, como son **L1** y **L2**, permite obtener tanto el enantiómero *R* (entrada 18 de la Tabla **C.1**), como el *S* (entrada 19 de la Tabla **C.1**), de forma selectiva y con buen rendimiento. Por último, el cambio de quiralidad en el eje del ligando derivado del binol saturado, **L6**, no proporcionó resultados satisfactorios (entrada 17 de la Tabla **C.1**).

Como se puede observar en la Tabla **C.1** y a modo de resumen de los ensayos se observa que una reducción de la temperatura de reacción permite obtener el producto objetivo con buen rendimiento y enantioselectividad. En este sentido, llevar a cabo la reacción a -70 °C se muestra como la opción más conveniente para obtener de forma enantioselectiva los derivados de ciclobutano objetivo. Además, los complejos metálicos que mejores resultados muestran son los derivados del ligando Vanol, **L1** y **L2** (entradas 18 y 19 de la Tabla **C.1**), derivados del ligando espirobiindano, **L3** (entrada 16 de la Tabla **C.1**) y derivados del binol insaturado, **L4** (entrada 15 de la Tabla **C.1**) (Figura **C.6**)



Ligando	rdto 8^a	re 8a (R:S)	enantiomero
L4	88	5:95	S
L3	96	96.5:3.5	R
L1	99	92:8	R
L2	83	5:95	S

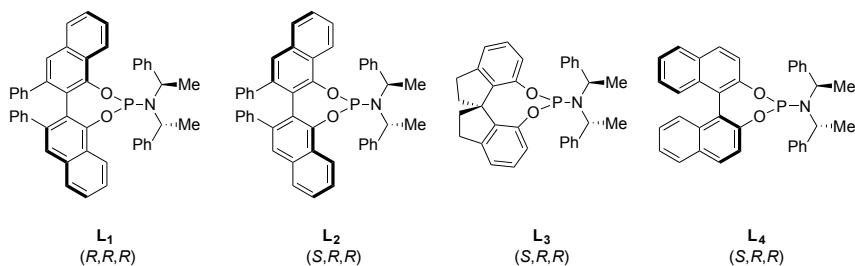
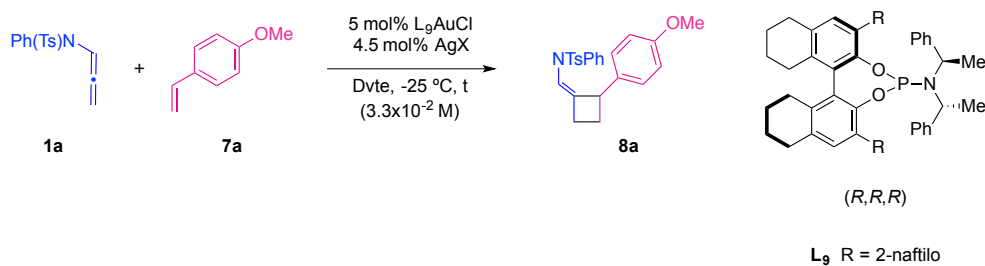


Figura C.6: Resumen de condiciones óptimas para obtener **8a**

Además del estudio del efecto de los ligandos, se realizó un estudio de la influencia tanto del contraíón como de los disolventes empleados en el proceso de cicloaddición [2+2] seleccionando unas condiciones experimentales específicas (-25 °C y el ligando **L9** en la Tabla C.2 y -70 °C y el ligando **L3** en la Tabla C.3).

Así, cuando se utiliza el ligando **L9** a una temperatura de reacción de -25 °C, se observa la formación mayoritaria del enantiomero *S* del producto **8a** de cicloaddición. Los resultados se recogen en la Tabla C.2.

Tabla C.2: Estudio de los disolventes y del contraión empleado en la reacción de cicloadición [2+2] para la obtención selectiva de *S*-**8a**.



Entrada	AgX	Dvte	t [h]	8^{a,b} [%]	er ^c (R:S)
1	AgOTs	CH ₂ Cl ₂	2	57	10:90
2	AgNTf ₂	CH ₂ Cl ₂	1	93	11:89
3	AgNTf ₂	1,2-DCE	1	88	11:89
4	AgNTf ₂	PhCl	1	90	11:89
5	AgNTf ₂	PhMe	2	55	14:86
6	AgNTf ₂	PhF	1	74	14:86
7	AgNTf ₂	THF	1	12	10:90
8	AgNTf ₂	CHCl ₃	1	71	16:84

[a] Se utilizan 0.1 mmol de **1a** y 5 eq. de **7a**.

[b] Rendimientos del producto aislado tras purificación por columna en alumina neutra. Eluyente mezcla hexano: acetato 5:1 a 2:1.

[c] Determinado por HPLC. Columna Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 223 nm, n-Hexane: i-PrOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min.

El empleo de un contraión muy coordinante como es el tosionato (entrada 1 de la Tabla C.2) proporciona el producto objetivo con una relación enantiomérica similar a la que se obtiene con el empleo de bis(trifluorometano)sulfonimidato (entrada 2 de la Tabla C.2) pero el rendimiento es mucho menor. Por este motivo, se decidió confirmar el análisis del efecto del disolvente utilizando el bis(trifluorometano)sulfonimidato como contraión en todos los experimentos.

A la hora de estudiar el disolvente, se eligieron varios con características distintas. En todos ellos la reacción tuvo lugar con una relación de enantiómeros

comparables, dentro de un mismo rango pero con rendimientos muy distintos. El efecto del disolvente sobre el rendimiento del producto, ordenado de menor a mayor es: THF < PhMe < CHCl₃ < PhF < DCE < PhCl < DCM. En principio tratar de correlacionar este hecho se podría atribuir a la polaridad de los mismos. No obstante, si tenemos en cuenta la polaridad relativa,¹⁷⁰ el orden de polaridad sería PhMe (0.099) < PhF < PhCl (0.188) < THF (0.207) < CHCl₃ (0.259) < CH₂Cl₂ (0.309) < 1,2-DCE (0.327), que no coincide con exactitud con el efecto observado del disolvente sobre el rendimiento de la reacción.

Ya que la polaridad no permite racionalizar este efecto, se analizaron otras constantes físicas del disolvente que podrían explicar la mencionada tendencia. Este efecto podría atribuirse a la diferente basicidad de Lewis, cuya medida cuantitativa se expresa como DN ("donor number"). El DN de los disolventes se define como el valor de entalpía negativa para la formación del aducto entre la base de Lewis y ácido de Lewis empleando como estándar el (SbCl₅), en una disolución diluida de un disolvente poco coordinante, concretamente el 1,2-dicloroetano, que se le asigna el valor cero. El DN mide la capacidad del disolvente para solvatar los cationes y el ácido de Lewis, es decir la capacidad de coordinación del disolvente. Así, a un mayor valor de DN, implica una mayor capacidad de coordinación del disolvente. De esta forma el DN para los disolventes utilizados es el siguiente: THF (20) < Tol (0.1[4]¹⁷¹) < CHCl₃ (4) < ClPh ([3.3]³⁸) < FPh (3) < DCM (1) < DCE (0). Este orden teniendo en cuenta que algunos de los disolventes pueden comportarse de manera diferencial con los valores aplicados, coincide en gran medida con el orden para el rendimiento de obtención del producto de cicloadición, en la reacción asimétrica.

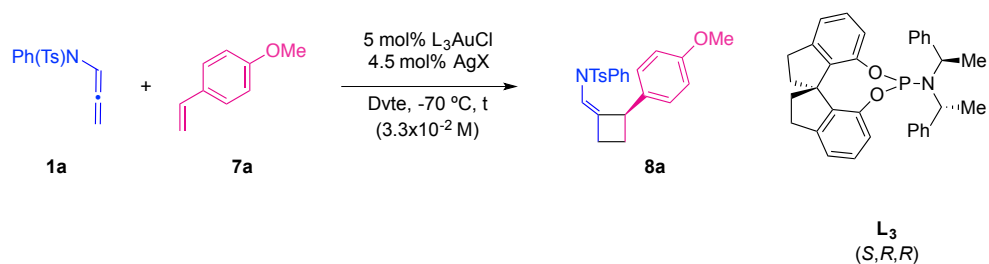
Para obtener el enantiómero *R* de **8a** se debe utilizar el ligando **L3** en el complejo metálico. De idéntica forma se procedió también a hacer un estudio de los disolventes así como del contraión empleados en la reacción de cociclación,

¹⁷⁰ Los valores de la polaridad relativa son normalizados con respecto a las medidas de absorción de los espectros de disolventes extraídos del libro *Solvent Effects in Organic Chemistry*, Christina Reichardt, Wiley-VCH, 3rd ed, 2003.

¹⁷¹ Marcus considera que los valores entre corchetes son menos fiables. Y. J. Marcus, *Sol. Chem.*, **1984**, *13*, 599.

para observar el efecto que producen tanto sobre el rendimiento como la enantioselectividad del proceso (Tabla C.3).

Tabla C.3: Estudio del disolvente y del contraíon empleados en la reacción de ciclación entre olefinas y alenamidas para la obtención selectiva de *R*-**8a**.



Entrada	AgX	Dvte.	t [h]	8 ^{a,b} [%]	ee ^c (R)
1	AgOTs	CH ₂ Cl ₂	48	N. R.	-
2	AgNT ₂	CH ₂ Cl ₂	1	93	93
3	AgNT ₂	THF	48	88	-
4	AgNT ₂	Et ₂ O	48	90	-
5	AgNT ₂	PhMe	3	71	81

[a] Se utilizan 0.1 mmol de **1a** y 5 eq. de **7a**.

[b] Rendimientos del producto aislado tras purificación por columna en alumina neutra. Eluyente mezcla hexano: acetato 5:1 a 2:1.

[c] Determinado por HPLC. Columna Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 223 nm, n-Hexane: i-PrOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min.

En este caso, a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ el empleo de contraíones coordinantes como el tosilato (entrada 1 de la Tabla C.3), hacen que la reacción no tenga lugar. En cambio, al emplear un contraíon menos coordinante, como es el bis(trifluorometano)sulfonimidato (entrada 2 de la Tabla C.3), la reacción transcurre con muy buen rendimiento y enantioselectividad. Por tanto, se corrobora la idoneidad de este contraíon en la reacción de cicloadición [2+2] entre olefinas y alenamidas, independientemente de la naturaleza del ligando presente en el complejo metálico.

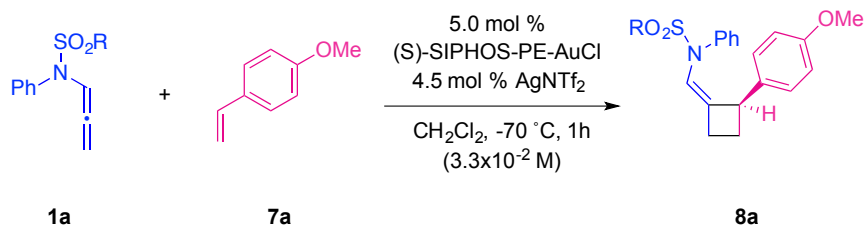
El efecto del disolvente no es tan notorio en el rendimiento como en cuanto al exceso enantiomérico con el que se obtiene producto. Así, únicamente utilizando como disolventes tolueno ó diclorometano se logra inducir quiralidad en el cicloaducto. Esto se explica nuevamente atendiendo a que son los disolventes menos coordinantes (DN: CH₂Cl₂ (1) < PhMe (0.1[4]) < Et₂O (19.2) < THF (20)). En este sentido, en relación con el disolvente, la efectividad de la reacción cuando se emplea el ligando **L3** es la siguiente: PhMe < THF < Et₂O < CH₂Cl₂. Si alternativamente, se considera la polaridad relativa³⁷ el orden de reactividad esperado sería: PhMe (0.099) < Et₂O (0.117) < THF (0.207) < CH₂Cl₂ (0.309). Aunque existe alguna alteración en el caso del éter y del tetrahidrofurano, para los otros dos disolventes coincidiría en gran medida.

Tras todos estos estudios se decidió que las condiciones óptimas de reacción son el empleo de CH₂Cl₂ como disolvente, el uso de una concentración de aleno de 3.3x10⁻² M, y una temperatura de reacción de -70 °C y como sistema catalítico un complejo de oro con los ligandos **L1**, **L2** y **L3** y bis(trifluorometano)sulfonimidato (NTf₂) como contraión.

C.3.2. Reacción de ciclación [2+2] intermolecular enantioselectiva de alenamidas con vinilarenos.

También se analizó el efecto de la sustitución del grupo sulfonilo del nitrógeno (Tabla C.4). Así, se emplearon grupos menos voluminosos como es el mesilo (entrada 2 de la Tabla C.4), obteniéndose el producto objetivo (**8c**) pero con rendimiento y enantioselectividad menor. El empleo de grupos más voluminosos y con diferentes requisitos electrónicos (entradas 3 y 4 de la Tabla C.4) no mejoró los resultados, observándose la formación del cicloaducto con rendimientos aún menores y peor enantioselectividad. Así, se decidió utilizar el tosilo como sustituyente del nitrógeno, ya que es el que mejores resultados proporciona, tanto en rendimiento como en enantioselectividad (entrada 1 de la Tabla C.4).

Tabla C.4: Estudio de la influencia de la naturaleza de la sulfonilalenamina en la reacción de cicloadición [2+2].



Entrada	R	t [h]	8 ^{a,b} [%]	ee ^c (R)
1	4-Me-(C ₆ H ₅)	1	96 (8a)	93
2	Me	1	84(8c)	88
3	4-NO ₂ -(C ₆ H ₅)	21	77(8d)	91
4	2,4,6-(^{<i>i</i>} Pr) ₃ -(C ₆ H ₂)	2	60(8e)	78

[a] Se utilizan 0.1 mmol de **1a** y 5 eq. de **7a**.

[b] Rendimientos del producto aislado tras purificación por columna en alumina neutra. Eluyente mezcla hexano: acetato 5:1 a 2:1.

[c] Determinado por HPLC. Columna Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 223 nm, n-Hexane: i-PrOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min.

Aplicando las condiciones optimizadas, se ha abordado el estudio de la generalidad de la reacción. Los resultados obtenidos se resumen de forma gráfica en la Figura C.7.

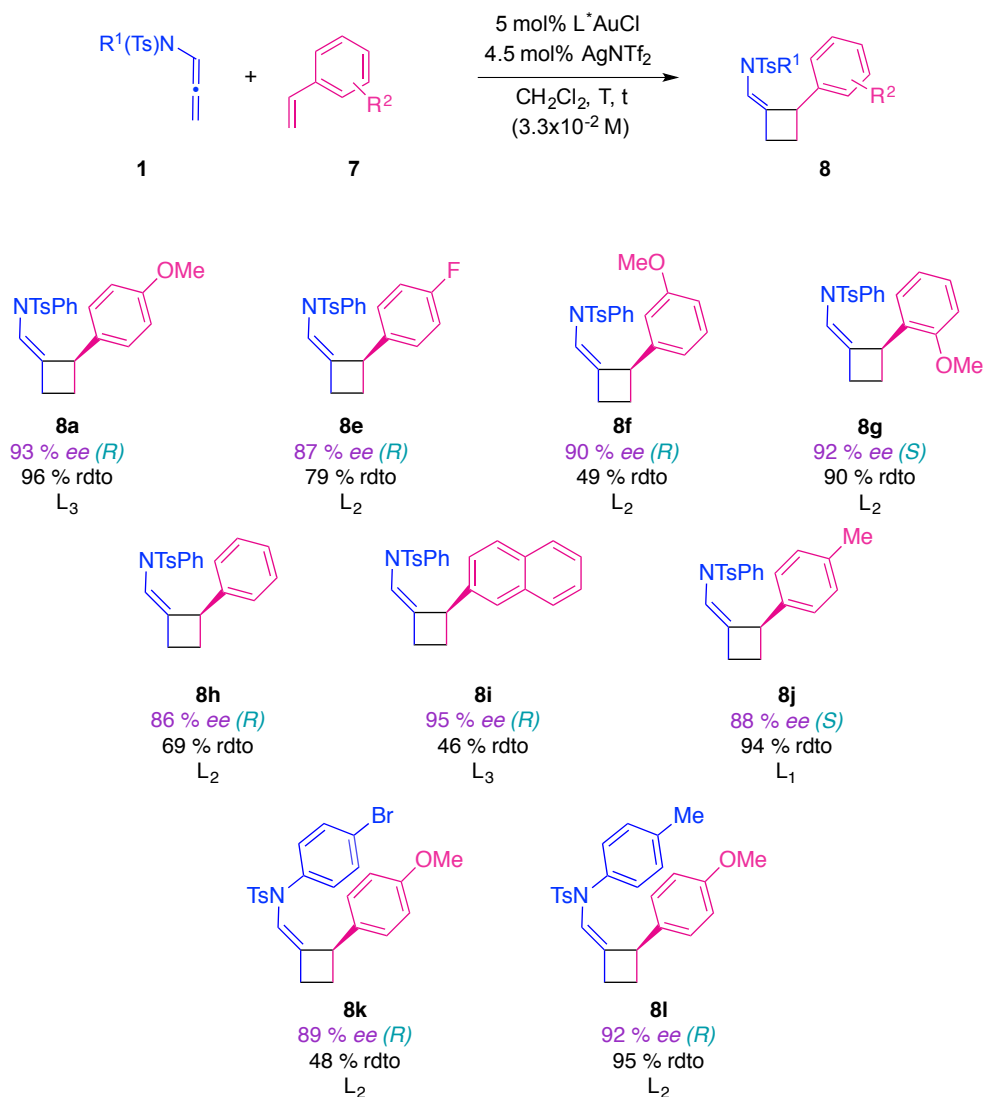


Figura C.7: Reacción de cicloadición [2+2] entre olefinas ricas en densidad electrónica y alenamidas catalizada por complejos de oro(I): generalidad del proceso empleando una escala de 0.1 mmol de **1** y 5 eq. de **7**.

Se ha observado que el proceso es capaz de tolerar sustituyentes con diferentes características electrónicas tanto en el aleno (**8a**, **8k**, **8l**), como en la sustitución de la olefina (**8a**, **8e**, **8h**, **8i**, **8j**). Atendiendo a las características electrónicas de los sustituyentes del grupo aromático de la olefina, la reacción tolera grupos dadores de electrones (**8a**, **8f**, **8g**, **8j**), neutros (**8h**) así como

atractores (**8e**). Además también se pueden emplear como sustituyentes de la olefina grupos más voluminosos como es el 2-naftilo (**8i**), y otros grupos aromáticos con distintos patrones de sustitución (**8a**, **8f**, **8g**).

La estructura del producto de ciclación **8l** entre la alenamida **1d** y la olefina **7a** de la reacción se dilucidó mediante técnicas de resonancia de una y dos dimensiones y se corroboró a través de difracción de rayos X (Figura C.8).

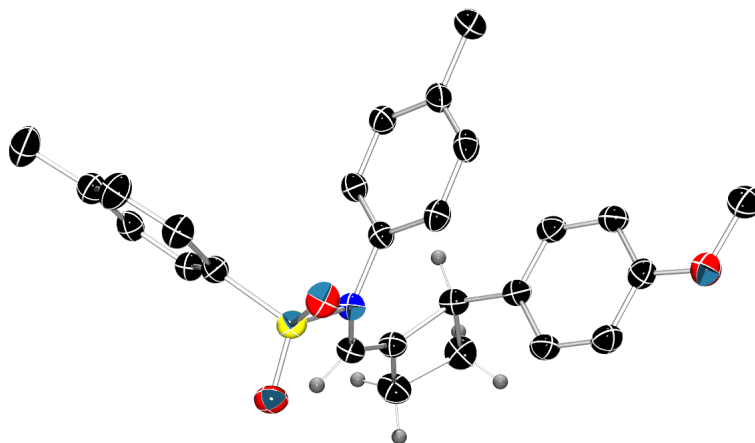
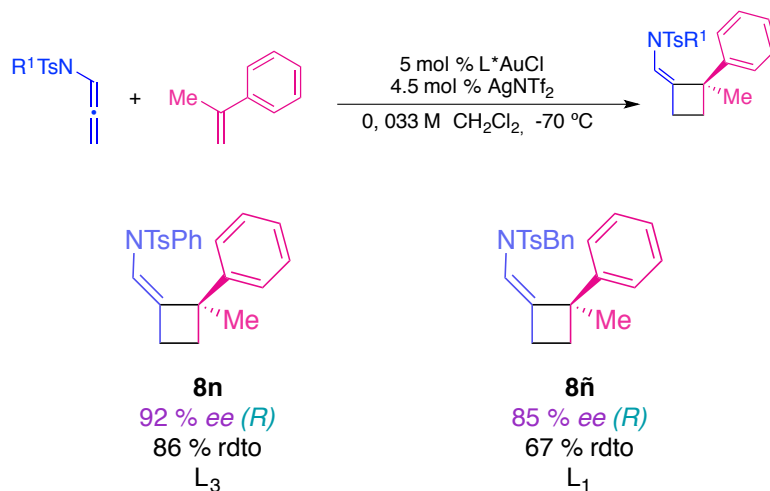


Figura C.8: Ortep de la estructura del compuesto **8l** obtenido mediante técnicas de difracción de rayos X.

Una vez realizada esta observación, se decidió investigar el empleo de olefinas α,α -disustituidas en las condiciones de reacción optimizadas previamente puesto que si la reacción resulta ser viable se obtendrán ciclobutanos quirales con centros cuaternarios. Para este estudio se utilizó el α -metilestireno y las alenamidas de fenilo (**1a**) y bencilo (**1c**) obteniéndose los productos de cicloadición **8n** y **8ñ** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema C.20), constituyendo el primer ejemplo de cicloadición [2+2] asimétrica intermolecular en la que se genera un centro quiral cuaternario.



Esquema C.20: Formación de ciclobutanos con centro quirales cuaternarios.

También en este caso se estudió la viabilidad del proceso a escala multigramo (Figura C.9).

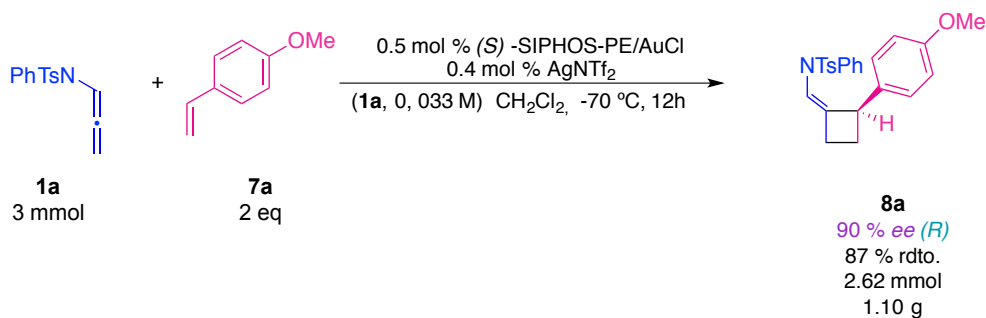


Figura C.9: Escalado de la reacción de cicloadición [2+2] entre alenamidas y olefinas ricas en densidad electrónica.

Tal y como se muestra en la Figura C.9, el proceso se puede realizar a una mayor escala con rendimientos comparables del producto objetivo y unos excesos enantioméricos similares a los obtenidos en una escala más pequeña. Además, en este ejemplo se redujo también la cantidad de olefina añadida al medio de 5 a 2 equivalentes.

C.4. Propuesta mecanística.

Teniendo en cuenta las características electrófilas de los catalizadores de oro(I) y el modo de activación de los alenos, discutido previamente en la introducción de esta Memoria, la formación de los productos de cicloadición [2+2] entre alenamidas y olefinas ricas en densidad electrónica puede transcurrir de acuerdo con el mecanismo propuesto representado en la Figura C.10.

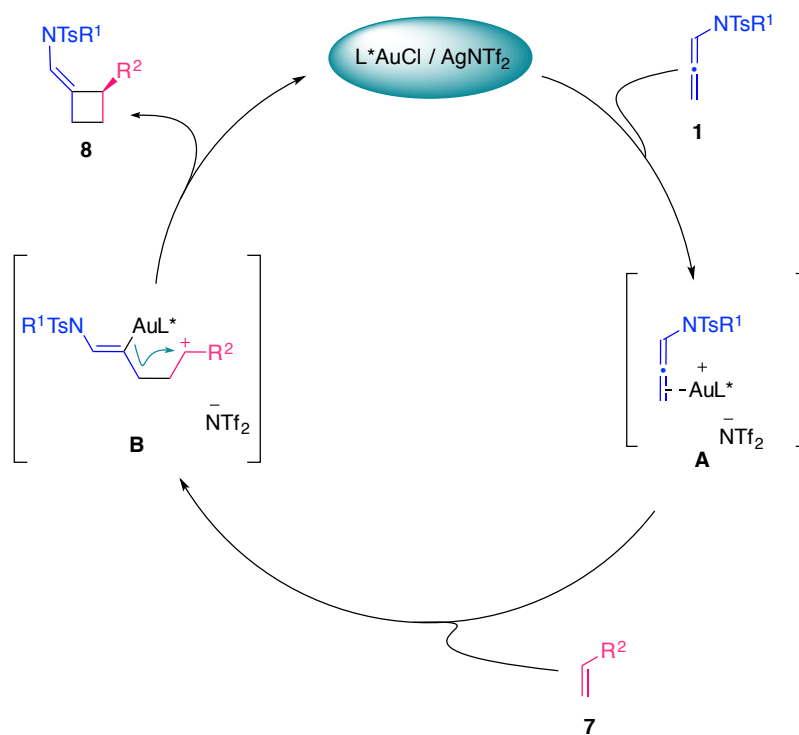


Figura H.10: Propuesta mecanística para el proceso de cicloadición asimétrico intermolecular [2+2] de las *N*-sulfonilalenamidas con vinilarenos.

En primer lugar, una molécula de aleno (**1**) es activada por el catalizador de oro para dar lugar al intermedio **A**. El posterior ataque nucleófilo por parte de la olefina (**7**) daría lugar al intermedio catiónico **B**, que tras el cierre cíclico proporcionaría el producto de cicloadición observado (**8**). Al igual que en el caso de la reacción de homodimerización de alenos hay que destacar que la

estereoquímica del doble enlace puede venir dictada por interacciones 1,3 en el intermedio de reacción **B**, como ya se ha discutido en la sección 1 de esta tesis en el apartado **H.5**.

Al igual que en el resto de las otras secciones se postula un mecanismo por pasos, avalado ya en los epígrafes **H.5** y **R.5** de esta tesis. Es por tanto, en el último paso de reacción, el cierre de ciclo, donde tiene lugar la inducción de quiralidad.

El ataque formal del enlace carbono-oro al centro catiónico resultantes de vinilareno al aleno previamente activado por el catalizador, transcurre bajo el control que impone el ligando quiral enantiopuro (L^*). Este hecho posibilita la enantiodiferenciación observada.

C.5. Valoración final.

En este apartado se ha estudiado la primera versión asimétrica de la reacción intermolecular de cicloadición [2+2] de alenamidas y olefinas, ambos sustratos ricos en densidad electrónica, promovida por complejos de oro(I). El producto de la adición se obtiene con buen rendimiento y exceso enantiomérico.

En conjunto, hay que destacar que la transformación tiene lugar de forma regioselectiva. Además, hay que destacar que se observa un gran control en la diastereoselectividad del doble enlace exocíclico en el ciclobutano. Debido a la alta reactividad demostrada por los compuestos de partida se ha podido realizar el proceso a una temperatura muy baja, permitiendo incrementar la enantioselectividad del proceso. El empleo de ligandos fosforamiditos permite el acceso a los ciclobutanos objetivo con un gran estereocontrol. El proceso es compatible con el empleo de la escala de gramos y posibilita la obtención de centros quirales cuaternarios, de gran interés sintético.

Por todo esto, se trata de una metodología innovadora y valiosa para la síntesis de derivados de ciclobutanos ópticamente activos.

Parte Experimental

Parte experimental.

P.E.1. Aspectos generales

En este capítulo se detallan los aspectos experimentales relacionados con las reacciones químicas descritas en esta Memoria. Inicialmente se comentan las consideraciones generales en cuanto a condiciones de trabajo, reactivos y técnicas analíticas empleadas en la caracterización de los distintos compuestos. Posteriormente se detallan los procedimientos de síntesis de los sustratos de partidas, así como los métodos experimentales para la obtención de los productos finales. De igual modo, se añade en esta sección los datos espectroscópicos relativos a estas sustancias. Finalmente, a modo de anexo, se adjunta una amplia selección de los espectros de RMN.

P.E.1.1. Consideraciones generales

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

Para las purificaciones cromatográficas se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh) y alúmina neutra. La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó en placas de aluminio cubiertas de gel de sílice 60 con indicador F254, que se revelaron mediante exposición de luz ultravioleta o a disoluciones colorantes

como ácido fosfomolíbico¹⁷² o vainillina¹⁷³ con posterior calentamiento. Los disolventes empleados en cromatografía de columna y extracciones se adquirieron comercialmente con grado de pureza analítico y fueron usados sin previa purificación. En cuanto a los disolventes utilizados en las reacciones: tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter etílico y dimetilformamida se secaron a través de un sistema de Innovative Technology provisto de dos columnas de 1m cada una rellenas de alúmina activada. El resto de disolventes se secaron y liberaron de otras posibles impurezas de acuerdo con procedimientos estándar.¹⁷⁴ Los disolventes empleados para el análisis mediante HPLC fueron adquiridos con pureza para tal uso.

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

P.E.1.2. Técnicas Instrumentales

Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se realizaron en los aparatos Bruker AV-300, Bruker DPX-300, Bruker Nav-400 y AV-400. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm (partes por millón) utilizando como referencia interna tetrametilsilano, en algunos de los experimentos de de ¹H-RMN, y referidos a la señal residual del disolvente empleado en el caso de los espectros de ¹³C-RMN y ¹H-RMN. La multiplicada de las señales de ¹³C se ha determinado haciendo uso de experimentos de tipo DEPT. Las constantes de acoplamiento se expresan en Hertzios (Hz). Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuatriplete), qt (quintuplete), hx (sextuplete), m (multiplete).¹⁷⁵

¹⁷² Revelador de ácido fosfomolíbico al 5% V/V en etanol.

¹⁷³

¹⁷⁴ D. D. Perrin, W. L. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, **1988**.

¹⁷⁵ La combinación de estas abreviaturas propociona el resto de las posibles combinaciones,

Los espectros de masas se determinaron en los servicios científico-técnicos de la Universidad de Oviedo, Vigo (CACTI) y Burgos utilizando un espectrómetro Hewlett-Packard 5880 A para los espectros de masas de baja resolución (EMBR), y los espectrómetros Finninghan-Matt 95, o microTOF focus (Bruker Daltonics, Bremen Alemania) o Vg AutoSpec M para obtener los espectros de masas de alta resolución (EMAR). Se utilizaron procedimientos de fragmentación por impacto electrónico (IE, 70 eV) o bombardeo con partículas rápidas utilizando una matriz de alcohol *m*-nitrobencílico (FAB+, MNBA).

Las medidas de rotaciones ópticas se realizaron en un polarímetro automático Autopol IV con lámpara de sodio empleando CH₂Cl₂ como disolvente (c,g/100ml).

Los excesos enantioméricos ó relaciones enantioméricas fueron calculados a partir de los análisis mediante HPLC (Waters 2695 con detector de fotodiodos (Photodiode Array) V-UV 2996 ó 996) por comparación con los auténticos productos racémicos. Se emplean las siguientes columnas con relleno quiral 250x4.6mm: Chiralcel OD-H, Chiralpack ADH, Chiralcel IA y Chiralcel IC.

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

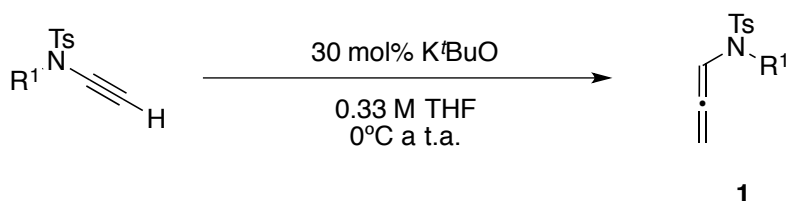
como doblete de dobletes (dd), doblete de tripletes (dt), etc. También se emplean las letras "br" (broad) para indicar señales que son más anchas de lo normal y "ps" (pseudo) cuando las señales no están bien resueltas.

P.E.2. Procedimientos experimentales y relación de productos.

P.E.2.1. Sustratos de partida: Síntesis y relación de datos de las N-sulfonilalenamidas.

P.E.2.1.1. Procedimiento general para la síntesis de N-sulfonilalenamidas.

Las N-tosilalenamidas fueron preparadas mediante una reacción de isomerización de N-tosilpropargilaminas¹⁷⁶ promovida por una base de acuerdo con los procedimientos existentes en la bibliografía (Esquema P.E.1).¹⁷⁷



Esquema P.E. 1: Isomerización de alquinos a N-sulfonilalenamidas.

A una disolución de la N-tosilpropargilamina (5.0 mmol, 1.0 equivalentes) en 15 ml de THF seco bajo atmosfera de N₂ a 0°C se añaden 169 mg de KO^tBu (30 mol%, 1,5 mmol) en porciones. Se deja agitando la reacción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de Et₂O, y se filtra sobre celita. El residuo se lava con dietil éter. A continuación se eliminan disolventes en el rotavapor y el

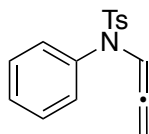
¹⁷⁶ N-tosylpropargylamines were prepared according to previous procedure described in the literature. See for instance: (a) J. Barluenga, M. Trincado, M. Marco-Arias, A. Ballesteros, E. Rubio, J. M. González. *Chem. Commun.* **2005**, 2008; (b) S. Suárez-Pantiga, D. Palomas, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**.

¹⁷⁷ a) A. González-Gómez, L. Añorbe, A. Poblador, G. Domínguez, J. Pérez-Castells. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1370; b) X.-X. Li, L.-L. Zhu, W. Zhou, Z. Chen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 436-439; c) S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M. González, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651-1657; d) S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552-11555 e) H. Xiong, M. R. Tracey, T. P. Grebe, J. A. Mulder, R. P. Hsung, P. Wipf, J. Smotryski, *Org. Synth.* **2005**, *81*, 147.

residuo se purifica por columna cromatográfica en silica gel (Hexano: Et₂O = 5:1), obteniendo las *N*-tosilalenamidas como sólidos blancos o aceites incoloras.

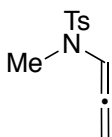
P.E.2.1.2. Relación de datos de *N*-sulfonilalenamidas.

4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (1a).



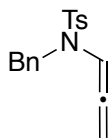
Sólido blanco (94%). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 7.27 (m, 5H), 7.12 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 5.03 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 201.1 (C), 143.9 (C), 137.2 (C), 135.3 (C), 129.6 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 102.4 (CH), 87.5 (CH₂), 21.6 (CH₃). EMAR (EI): calculada para C₁₆H₁₅NO₂S: 285.0824. Encontrada: 285.0819.

N,4-dimetil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (1b)



Sólido blanco (88%). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 201.5 (C), 143.8 (C), 133.4 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 27.4 (CH), 101.7 (CH), 87.7 (CH₂), 33.2 (CH₃), 21.6 (CH₃). HRMS (EI): calculada para C₁₁H₁₃NO₂S: 223.0667. Encontrada: 223.0650.

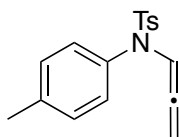
N-benzil-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (1c).



Sólido blanco (88%). ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 201.5 (C), 143.8 (C), 133.4 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 127.4 (CH),

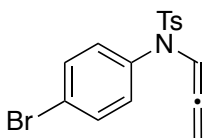
101.7 (CH), 87.7 (CH₂), 33.2 (CH₃), 21.6 (CH₃). **HRMS** (EI): calculada para C₁₇H₁₇NO₂S: 299.0980. Encontrada: 299.0980.

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



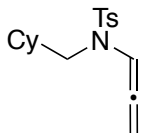
Sólido blanco (92%). **¹H-NMR** (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 201.1 (C), 144.2 (C), 138.9 (C), 135.3 (C), 134.6 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 127.6 (CH), 102.4 (CH), 87.1 (CH₂), 21.3 (CH₃), 20.9 (CH₃). **HRMS** (EI): calculada para C₁₇H₁₇NO₂S: 299.0980. Encontrada: 299.0969.

***N*-(4-bromofenil)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-yl) benceno sulfonamida (1e).**



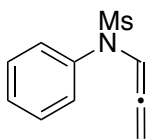
Sólido amarillo (91%). **¹H-NMR** (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 202.3 (C), 143.8 (C), 137.9 (C), 135.1 (C), 132.6 (C), 129.5 (2 CH), 129.2 (2 CH), 124.6 (2 CH), 120.1 (2 CH), 102.4 (CH), 87.3 (CH₂), 21.3 (CH₃). **HRMS** (EI): calculada para C₁₆H₁₄BrNO₂S: 362.9929. Encontrada: 362.9931.

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



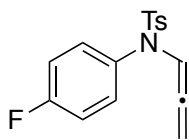
Sólido blanco (59%). $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.81 – 1.55 (m, 6H), 1.31 – 1.09 (m, 3H), 0.98 – 0.81 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 202.0 (C), 143.6 (C), 135.4 (C), 129.8 (2 CH), 127.3 (2 CH), 100.9 (CH), 87.6 (CH₂), 52.7 (CH₂), 36.2 (CH), 30.7 (2 CH₂), 26.6 (CH₂), 26.0 (2 CH₂), 21.7 (CH₃). **HRMS** (EI): calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$: 305.1450. Encontrada: 305.1453.

***N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)metanosulfonamida (1g).**



Sólido blanco (91%). $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.44-7.31 (m, 5 H), 6.97 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.14 (d, 6.8 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 220.9, (C), 137.3 (C), 129.3(CH), 129.2(CH), 128.7(CH), 128.0(CH), 125.4(CH), 101.8(CH), 87.6(CH₂), 38.1. (CH₃). **HRMS** (EI): calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: 209.0510. Encontrada: 209.0509.

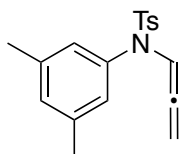
***N*-(4-fluorofenil)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (1h).**



Sólido blanco (93%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 6.6, 0.7 Hz, 4H), 5.06 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 201.2 (C), 162.7 (d, $J^{1}_{\text{C-F}}$ = 248.6 Hz, C), 144.5 (C), 135.4 (C), 133.4 (d, $J^{4}_{\text{C-F}}$ = 2.8 Hz, C), 131.8 (d, $J^{3}_{\text{C-F}}$ = 8.9 Hz, 2 CH),

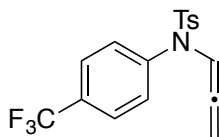
130.0 (2 CH), 128.1 (2 CH), 116.1 (d, $J_{C-F} = 22.8$ Hz, 2 CH), 102.9 (CH), 88.2 (CH₂), 22.0 (CH₃). **¹⁹F-NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -111.98. **HRMS** (EI): calculada para C₁₆H₁₄FNO₂S: 303.0729. Encontrada: 303.0738.

***N*-(3,5-dimetilfenil)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)benzeno-sulfonamida (1i).**



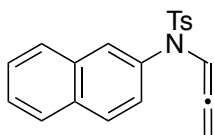
Sólido blanco (91%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.95 (dt, $J = 1.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.66 – 6.51 (m, 2H), 5.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 201.6 (C), 144.2 (C), 138.7 (2 C), 137.4 (C), 135.9 (C), 130.7 (CH), 129.8 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.4 (2 CH), 102.8 (CH), 87.6 (CH₂), 22.0 (CH₃), 21.6 (2 CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para C₁₈H₁₉NO₂S: 313.1136. Encontrada: 313.1133.

4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)benzenesulfonamida (1j)



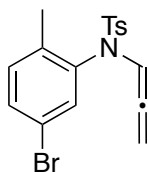
Sólido blanco (93%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.54 (m, 4H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 6.3, 1.1$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 201.2 (C), 144.8 (C), 140.9 (C), 135.1 (C), 130.3 (C), 130.2 (C), 128.0 (3 CH), 126.4 (3 CH), 126.3 (2 CH), 102.3 (CH), 88.5 (CH₂), 22.1 (CH₃). **¹⁹F-NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -62.58. **HRMS** (ESI): calculada para C₁₇H₁₄F₃NO₂S: 353,0697. Encontrada: 353,0693.

4-metil-*N*-(naftalen-2-il)-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (1k)



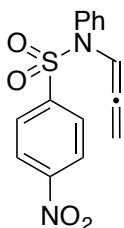
Sólido Blanco (90%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 3H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 201.5 (C), 144.4 (C), 135.8 (C), 135.0 (C), 133.6 (C), 133.3 (C), 130.0 (2 CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (2 CH), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 103.0 (CH), 88.1 (CH₂), 22.0 (CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: 335.0980. Encontrada: 335.0977.

***N*-(5-bromo-2-metilfenil)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il) benceno sulfonamida (1l).**



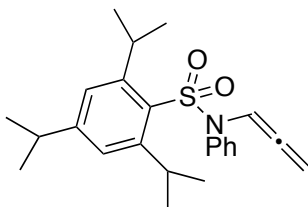
Sólido marron (89%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 201.2 (C), 144.7 (C), 138.8 (C), 137.5 (C), 136.0 (C), 132.8 (CH), 132.6 (CH), 132.4 (CH), 130.1 (2 CH), 128.1 (2 CH), 118.7 (CH), 102.3 (CH), 88.1 (CH₂), 22.1 (CH₃), 18.0 (CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2\text{S}$: 377.0085. Encontrada: 377.0105.

4-metil-*N*-(4-nitrofenil)-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (1m).



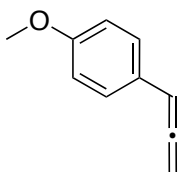
Sólido amarillo (82%). ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.40 – 8.29 (m, 2H), 7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 7.10 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H).; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 201.1 (C), 162.18 (C), 138.9 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 124.6 (CH), 102.1 (CH), 88.5 (s CH₂). HRMS (EI): calculada for C₁₅H₁₂N₂O₄S: 316.0518. Encontrada: 316.0516.

2,4,6-triisopropil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (1n).



Sólido blanco (99%). ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.40 – 8.29 (m, 2H), 7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 7.10 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H).; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 201.1 (C), 162.18 (C), 138.9 (C), , 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 124.6 (CH), 102.1 (CH), 88.5 (s CH₂). HRMS (EI): calculada para C₂₄H₃₁NO₂S: 397.2075. Encontrada: 397.2076

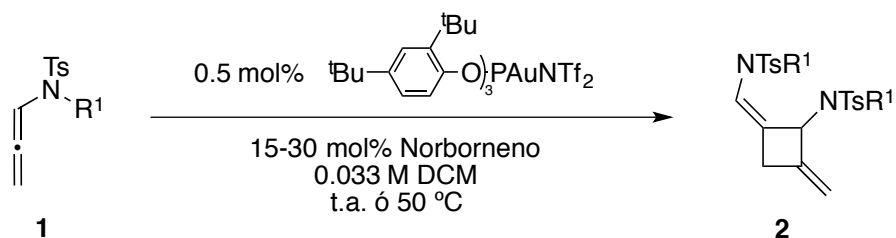
1-metoxi-4-(propa-1,2-dien-1-il)benceno (1ñ).



Aceite amarillo (70%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99 – 6.87 (m, 2H), 6.21 (td, *J* = 6.9, 1.0 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 209.8 (C), 159.2 (C), 128.2 (2 CH), 126.6 (C), 114.8 (2 CH), 93.8 (CH), 79.2 (CH₂), 55.7 (CH₃). HRMS (ESI): calculada para C₁₀H₁₀O: 146.0731. Encontrada: 146.0721.

P.E.2.2. Homodimerización [2+2] de *N*-sulfonil alenamidas y relación de datos: Procedimientos experimentales y relación de datos.

P.E.2.2.1. Procedimiento general para el proceso de homodimerización [2+2] de *N*-sulfonil alenamidas.

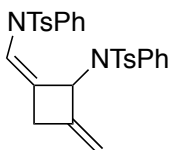


Esquema P.E.2: Síntesis de los aductos de cicloadición [2+2] de *N*-sulfonilalenamidas.

El aleno **1** (0.2 mmol) se disuelve en 5.9 ml de DCM seco bajo atmósfera de argón. A continuación se añaden 100 μ l de una disolución de norborneno (2.8 - 5.6 mg, 0.03 - 0.06 mmol, 15 - 30 mol %) y el catalizador de oro [tris(2,4-di-*tert*butilfenil)fosfito]oro triflimidato (1.1 mg, 0.001 mmol, 0.5 mol %) en DCM seco (previamente preparado disolviendo 11.2 mg del catalizador de oro y 28 -56 mg de norborneno en 1.0 ml de DCM). Una vez que no se observa material de partida (TLC) la reacción se para añadiendo 5.2 mg de PPh₃ (0.02 mmol, 10 mol %). Se eliminan disolventes a vacío y el residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica en alumina neutra utilizando como eluyente hexano:AcOEt 5:1.

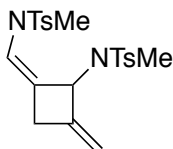
P.E.2.2.2. Relación de datos de los productos finales del proceso de homodimerización [2+2] de *N*-sulfonil alenamidas.

(*Z*)-4-metil-*N*-((2-(4-metil-*N*-fenilfenilsulfonamido)-3-metilenciclobutilideno)metil)-*N*-fenilbencenosulfonamida (2a).



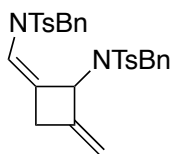
Sólido blanco (hexano: AcOEt 5:1, 0.19) (72%). **p. f.:** 196 – 197.4 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 7.41-7.21 (m, 18 H), 6.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 6.0, 2.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 20.7, 2.1 Hz, 1H), 2.82-2.85 (m, 1H), 2.44 (s, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 146.5 (C), 144.3 (C), 143.4 (C), 138.9 (C), 137.7 (C), 137.2 (C), 134.1 (C), 131.2 (2 CH), 129.4 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.3 (CH), 128.3 (2 CH), 127.8 (2 CH), 127.8 (CH), 127.6 (2 CH), 124.9 (CH), 124.7 (C), 111.9 (CH₂), 63.9 (CH), 35.5 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.2 (CH₃). **HRMS (EI)** calculada para C₃₂H₃₀N₂O₄S₂: 570,1647 . Encontrada: 570,1653.

***Z*-*N*-((2-(*N*,4-dimetilfenilsulfonamido)-3-metilenciclobutilideno)metil)-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida (2b).**



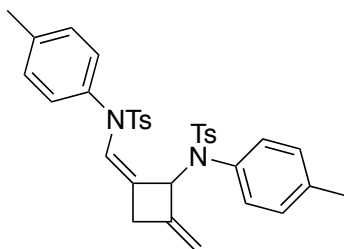
Sólido blanco (hexano: AcOEt 5:1, 0.17) (86%). **p. f.:** 135 – 136.2 °C. **¹H-NMR** (400MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H) 7.69 (d, J = 8.3, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.77 – 5.48 (m, 1H), 4.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 144.1 (C), 143.9 (C), 142.6 (C), 136.8 (C), 134.6 (C), 129.8 (2 CH), 129.8 (2 CH), 127.1 (2 CH), 127.0 (2 CH), 124.3 (CH), 116.1(C), 109.9 (CH₂), 62.4 (CH), 35.0 (CH₃), 35.0 (CH₂), 28.7 (CH₃), 21.3 (CH₃), 21.2 (CH₃). **HRMS (EI)** calculada para C₂₂H₂₆N₂O₄S₂: 446.1334. Encontrada: 446.1331.

(Z)-N-benzil-N-((2-(N-benzil-4-metilfenilsulfonamido)-3-metilenciclobutilideno)metil)-4-metilbencenosulfonamida (2c).



Sólido blanco (hexano: AcOEt 5:1, 0.22) (90%). **p. f.:** 137.4 – 138.8 °C. **¹H-NMR** (400MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34-7.13 (m, 12H), 7.10 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 144.5 (C), 143.9 (C), 143.7 (C), 137.7 (C), 137.1 (C), 136.6 (C), 136.3 (C), 129.68 (2 CH), 129.7 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.9 (2 CH), 127.6 (2 CH), 127.3 (2 CH), 127.3 (2 CH), 127.1 (2 CH), 123.7 (CH), 120.4 (C), 111.1 (CH₂), 62.5 (CH), 50.9 (CH₂), 48.9 (CH₂), 35.7 (CH₂), 21.2 (CH₃), 21.2 (CH₃). **HRMS (EI)** calculada para C₃₄H₃₄N₂O₄S₂: 598.1960. Encontrada: 598.1969.

(Z)-4-metil-N-((2-(4-metil-N-(p-tolil)fenilsulfonamido)-3-metilenciclobutilideno)metil)-N-(p-tolil)bencenosulfonamida (2d).

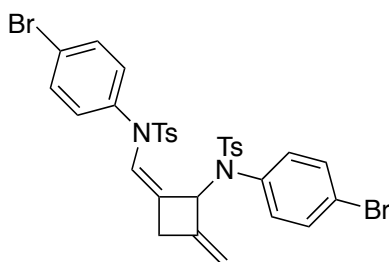


Sólido blanco (hexano: AcOEt 5:1, 0.17) (73%). **p. f.:** 138.1-139.3 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 7.45 – 7.38 (m, 4H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 4H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 6H), 6.36 (dd, J = 4.6, 2.2 Hz, 1H), 5.14 – 5.09 (m, 1H), 5.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 20.6, 2.1 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 146.7 (C), 144.2 (C), 143.4 (C), 138.5 (C), 137.9 (C), 137.7 (C), 136.17 (C), 134.5 (C), 134.3 (C), 131.1 (2 CH), 129.6 (2 CH), 129.4 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.9 (2 CH), 127.7 (2 CH), 124.7 (CH), 124.6 (C)

111.7 (CH₂), 64.0 (CH), 35.6 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.2 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.9(CH₃).

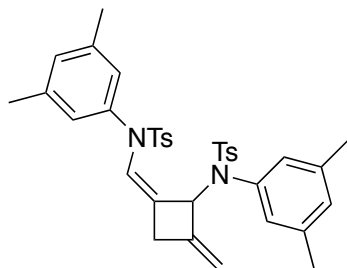
HRMS (EI) calculada para C₃₄H₃₄N₂O₄S₂: 598.1960. Encontrada: 598.1972.

(Z)-N-(4-bromofenil)-N-((2-(N-(4-bromofenil)-4-metilfenilsulfonamido)-3-metilenciclobutilideno)metil)-4-metilbencenosulfonamida (2e).



Sólido blanco (hexano: AcOEt 5:1, 0.17) (68%). **p. f.:** 235.7-237.8 °C. **¹H-NMR** (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.53-7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 4H), 7.29- 7.18 (m, 6H), 7.11-7.07 (m, 4H), 6.35 (d, 2.4 Hz, 1H), 5.12 -4.90 (m, 2H), 4.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.92-2.63 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 145.9 (C), 144.4 (C), 143.5 (C), 137.7 (C), 137.6(C), 135.5 (C), 133.8 (C), 132.5 (CH), 132.2 (CH), 131.8 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 125.1(CH), 124.6(C), 123.1(C), 121.8 (C), 112.6 (CH₂), 63.9 (CH), 35.4 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.5 (CH₃). **HRMS (EI)** calculada para C₃₂H₂₈Br₂N₂O₄S₂: 725,9857. Encontrada: 725,9859.

(Z)-N-(3,5-dimetilfenil)-N-((2-((N-(3,5-dimetilfenil)-4-metilfenil)sulfonamido)-3-metilenciclobutilideno)metil)-4-metilbencenosulfonamida (2i).

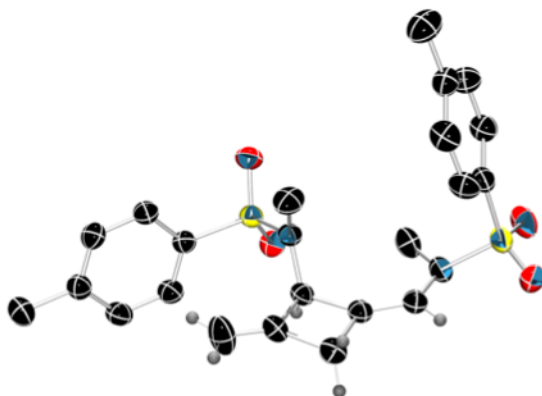


Sólido blanco (hexano: AcOEt 5:1, 0.15) (64%). **p. f.:** 142.3-143.5 °C. **¹H-NMR** (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.49-7.46 (m, 2H), 7.42-7.3 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 4H), 6.99-6.44 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 4H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.97-4.89 (m, 2H), 2.90- 2.81 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.32 (s, 6H), 2.24 (s, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 146.8 (C), 143.7 (C), 142.8 (C), 138.6 (3 C), 138.2 (C), 137.8 (3 C), 136.5 (C), 134.4 (C), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.1 (2 CH), 127.8 (2 CH), 126.4 (2 CH), 124.8 (CH), 111.8 (CH₂), 63.9 (CH), 35.5 (CH₂), 21.6 (2 CH₃), 21.4 (2 CH₃), 21.1 (2 CH₃). **HRMS (EI)** calculada para C₃₆H₃₈N₂O₄S₂: 626,2273. Encontrada: 626,2276.

P.E.2.2.3. Relación de datos de Rayos X de los productos finales del proceso de Homodimerización [2+2] de *N*-sulfonil alenamidas.

Los datos cristalográficos para el compuesto **9b** están recogidos con el número de identificación CCDC 862201. Estos datos pueden ser revisados en el Centro de Datos de Cristalográficos de Cambridge a través www.cam.ac.uk/data_request/cif.

Los datos mas relevantes del cristal y del proceso de refinamientos para **9b** son los siguientes:



9b : formula empírica $C_{22}H_{26}N_2O_4S_2$, peso molecular $M_r = 446.58$, temperatura $T = 299 (1) \text{ K}$, longitud de onda $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$, sistema cristalino, grupo espacial: triclinico, $P-1$, dimensiones de la celda unidad: $a = 7.4180 (50)$, $b = 12.9640 (50)$, $c = 13.4690 (50) \text{ \AA}$, $\alpha = 63.181 (5)$, $\beta = 85.175 (5)$, $\gamma = 83.886 (5)^\circ$, volumen $V = 1148.42 (34) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, densidad calculada $\rho_{\text{calcd}} = 1.29 \text{ g cm}^{-3}$, coeficiente de absorción $\mu = 0.262 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 471.9$, tamaño del cristal : $0.22 \times 0.14 \times 0.12 \text{ mm}$, intervalo de θ : $1.7 - 25.4^\circ$, intervalo de los índices: $-5 \leq h \leq 8$, $-13 \leq k \leq 15$, $-16 \leq l \leq 15$, reflexiones medidas/independientes = $7777/4127$, completitud a $2\theta = 66.92 (98.95 \%)$, corrección de absorción: semi-empírica desde equivalentes, transmisión max. y min. = 1.0000 y

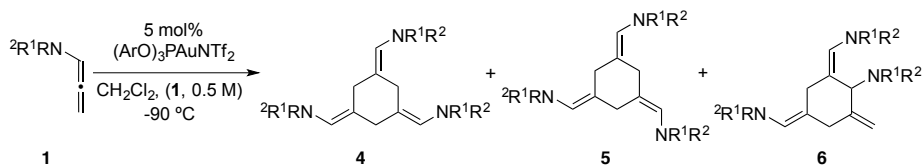
0.7974 , método de refinamiento: matriz completa, mínimo cuadrados en F^2 , datos/restricciones/parámetros = 4127/0/271, bondad del ajuste en F^2 = 16.049, índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]: $R_1 = 0.045$, $wR_2 = 0.133$, índices R (todos los datos): $R_1 = 0.047$, $wR_2 = 0.135$; mayor diferencia del máximo y mínimo = 0.366 and -0.387 e \AA^{-3} .

P.E.2.3. Reacción de ciclotrimerización [2+2+2] de *N*-sulfonilalenamidas: Procedimientos experimentales y relación de datos.

P.E.2.3.1. Procedimiento general para el proceso ciclotrimerización [2+2+2] de *N*-sulfonilalenamidas.

Como se ha recogido en esta Memoria, existen dos métodos diferentes para el procesos de ciclotrimerización [2+2+2] de *N*-sulfonilalenamidas cuyas condiciones ya se han especificado.

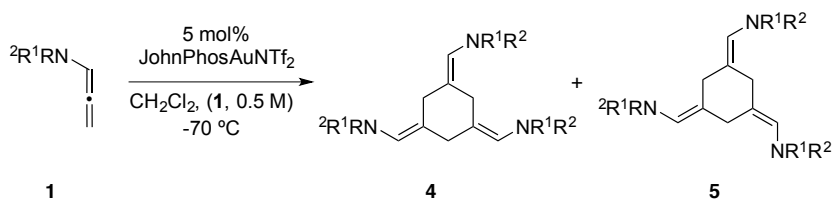
Método A:



Esquema P.E.3: Síntesis de los trimeros de *N*-sulfonilalenamidas empleando fosfito como ligando en los complejos de oro(I).

Se enfría a -70°C una disolución de la *N*- (0.5 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) bajo atmósfera de Argón. A continuación, se añade el catalizador de oro(I) (5 mol%, 0.025 mmol) a la disolución a -70°C . Se agita la reacción a esta temperatura hasta que se observa la consumición completa del sustrato de partida (TLC), la reacción se para por adición de 19.7 mg of PPh_3 (0.075 mmol, 15 mol %). La mezcla se concentra a vacío y el residuo resultante se purifica con columna cromatográfica usando alumina neutra y como eluyentes mezclas Hexano: AcOEt des 10:1 hasta 2:1. Para separar los compuestos **4** y **5** se realizó una precipitación del compuesto **5** en una mezcla $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ó Hexano: AcOEt, mientras que el compuesto **4** es soluble en en esta mezcla de disolventes.

Método B:

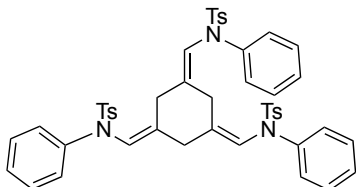


Esquema P.E.4: Síntesis de los trómeros de N-sulfonilalenamidas empleando una fosfina como ligando en los complejos de oro(I).

Se enfría a $-90\text{ }^\circ\text{C}$ una disolución de la N-sulfonilalenamida (0.5 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) bajo atmósfera de Argón. A continuación, se añade el catalizador de oro(I) (5 mol%, 0.025 mmol) a la disolución a $-90\text{ }^\circ\text{C}$. Se agita la reacción a esta temperatura hasta que se observa la consumición completa del sustrato de partida (TLC), la reacción se para por adición de 19.7 mg of PPh_3 (0.075 mmol, 15 mol %). La mezcla se concentra a vacío y el residuo resultante se purifica con columna cromatográfica usando alumina neutra y como eluyentes mezclas Hexano: AcOEt des 10:1 hasta 2:1. Para separar los compuestos **4** y **5** se realizó una precipitación del compuesto **5** en una mezcla $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ó Hexano: AcOEt, mientras que el compuesto **4** es soluble en esta mezcla de disolventes.

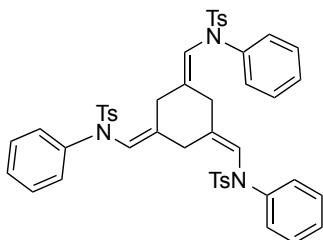
P.E.2.3.2. Relación de datos de los trómeros derivados del proceso de ciclotrimerización [2+2+2] de *N*-sulfonilalenamidas.

(*Z*)-*N,N',N''*-(ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden))tris(4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida) (4a).



Sólido blanco (A: 40% ; B: 16%). **p. f.:** 67.7-69.1 °C. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.33 (m, 8H), 7.26-7.15 (m, 12H), 7.11 – 7.05 (m, 3H), 6.98 (dd, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 2H), 6.91 – 6.81 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.05 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.63-5.60 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 2H), 2.55-2.54 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.38 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (C), 143.9 (C), 143.8 (C), 141.1 (C), 140.9 (C), 140.7 (C), 135.1 (C), 134.8 (C), 134.6 (C), 134.6 (C), 133.8 (C), 133.2 (C), 129.6 (2CH), 129.5 (2CH), 129.5 (2CH), 129.1 (2CH), 129.0 (2CH), 127.7 (2CH), 127.7 (2CH), 127.7 (2CH), 127.6 (2CH), 127.2 (CH), 127.0 (2CH), 127.0 (CH), 126.9 (2CH), 126.9 (CH), 126.8 (2CH), 122.5 (CH), 121.8 (CH), 120.9 (CH), 37.6 (CH₂), 33.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 21.6 (3CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para C₄₈H₄₅N₃O₆S₃: 855.2471. Encontrada: 855.2465.

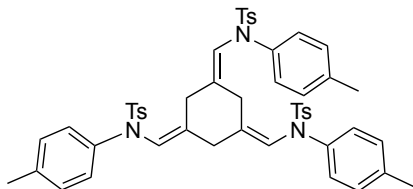
***N,N',N''*-((1*E*,1'*E*,1''*E*)-(ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden))tris(4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida) (5a).**



Sólido blanco (A: 43% ; B: 66%). **p. f.:** 131.6-134.7 °C. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.32 (m, 6H), 7.30 – 7.21 (m, 5H), 7.17 – 7.02 (m, 10H), 6.96 – 6.80 (m, 6H), 5.50-5.49 (m, 3H), 2.91 (t, *J* = 1.4 Hz, 6H), 2.46 (s,

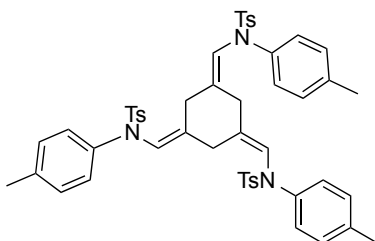
9H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (3C), 141.8 (3C), 136.4 (3C), 134.4 (3C), 129.5 (6CH), 128.7 (6CH), 127.8 (6CH), 126.6 (9CH), 121.3 (3CH), 34.4 (3CH₃), 21.6 (3CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para C₄₈H₄₅N₃O₆S₃: 855.2471. Encontrada: 855.2467. Isolated from the mixture of [2+2+2] products by precipitation in diethyl ether.

(Z)-N,N',N''-(ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden))tris(4-metil-N-(p-tolil)bencenosulfonamida) (4d).



Sólido blanco (A: 48% ; method B: 15%). **p. f.:** 75.5-77.1 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.35 (m, 8H), 7.26 – 7.19 (m, 8H), 7.07-7.02 (m, 2H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 6.83 – 6.71 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.0 (2C), 143.9 (2C), 143.8 (2C), 141.1 (C), 140.9 (C), 140.7 (C), 135.1 (C), 134.8 (C), 134.6 (C), 134.6 (C), 133.8 (C), 133.2 (C), 129.6 (2CH), 129.5 (2CH), 129.5 (2CH), 129.1 (2CH), 129.0 (2CH), 127.7 (2CH), 127.7 (2CH), 127.7 (2CH), 127.6 (2CH), 127.2 (CH), 127.0 (2CH), 127.0 (CH), 126.9 (2CH), 126.9 (CH), 126.8 (2CH), 122.5 (CH), 121.8 (CH), 120.9 (CH), 37.6 (CH_2), 33.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 21. (2 CH_3), 21.1 (CH_3). **HRMS** (ESI): calculada para $\text{C}_{51}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$: 897.2940. Encontrada: 897.2966.

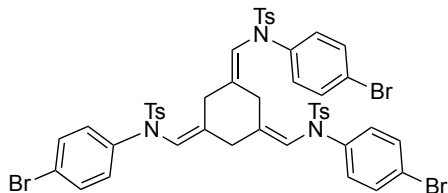
N,N',N''-((1E,1'E,1''E)-ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden))tris(4-metil-N-(p-tolil)bencenosulfonamida) (5d).



Sólido blanco (A: 28% ; B: 56%). **p. f.:** 189.7-191.1 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 6H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 6H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 6H), 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H), 5.54 – 5.29 (m, 3H), 2.89-2.88 (m, 6H), 2.47

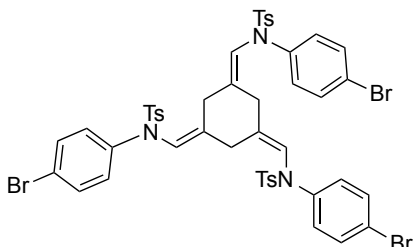
(s, 9H), 2.19 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (C), 143.7 (C), 143.6 (C), 138.4 (C), 138.4 (C), 138.0 (C), 137.0 (C), 136.8 (C), 136.7 (C), 135.0 (C), 134.9 (2C), 134.7 (C), 134.7 (C), 133.3 (C), 129.7 (2 CH), 129.7 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.4 (2 CH), 129.4 (2 CH), 127.8 (4 CH), 127.7 (2 CH), 127.1 (2 CH), 126.9 (2 CH), 126.8 (2 CH), 122.6 (CH), 121.9 (CH), 120.8 (CH), 37.6 (CH₂), 33.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 21.6 (2 CH₃), 21.6 (CH₃), 21.1 (CH₃), 21.1 (CH₃), 21.1 (CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para C₅₁H₅₁N₃O₆S₃: 897.2940. Encontrada: 897.2931.

(Z)-N,N',N''-(ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden))tris(N-(4-bromofenil)-4-metilbencenosulfonamida) (4e).



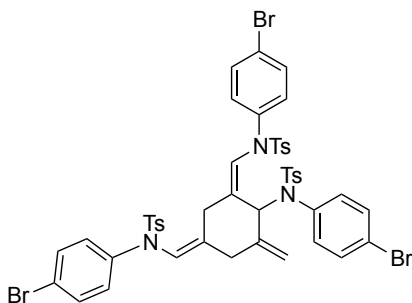
Sólido blanco (A: 39% ; B: 14%). **p. f.:** 78.8-81.3 °C. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 8H), 7.29-7.22 (m, 6H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.05 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.98 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.63 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.71 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 9H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 144.3 (C), 144.2 (C), 144.1 (C), 140.1 (C), 139.9 (C), 139.7 (C), 135.5 (C), 134.5 (C), 134.1 (C), 134.1 (C), 133.5 (C), 132.7 (C), 132.3 (2 CH), 132.3 (2 CH), 132.2 (2 CH), 129.7 (2 CH), 129.7 (2 CH), 129.6 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.0 (2 CH), 127.7 (2 CH), 127.7 (2 CH), 127.6 (2 CH), 122.4 (CH), 121.8 (CH), 120.7 (C), 120.6 (C), 120.6 (CH), 120.5 (C), 37.5 (CH₂), 33.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 21.6 (3 CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para C₄₈H₄₂Br₃N₃O₆S₃: 1088.9786. Encontrada: 1088.9755.

***N,N',N''*-((1*E*,1'*E*,1''*E*)-ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden))tris(*N*-(4-bromofenil)-4-metilbencenosulfonamida) (5e).**



Sólido blanco (A : 33% ; B: 53%). **p. f.:** 116.6-121.6 °C. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 6H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 6H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 6H), 6.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 6H), 5.46 (t, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.95 (t, *J* = 1.3 Hz, 6H), 2.48 (s, 9H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 144.3 (3C), 141.0 (3C), 137.9 (3C), 133.5 (3C), 131.8 (6 CH), 129.7 (6 CH), 128.1 (6 CH), 127.7 (6 CH), 121.0 (3 CH), 120.4 (3C), 34.5 (3CH₂), 21.7 (3 CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para C₄₈H₄₂Br₃N₃O₆S₃: 1088.9786. Encontrada: 1088.9796.

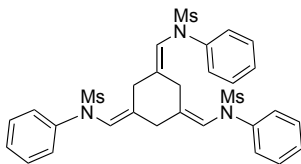
***N,N'*-{(1*Z*,1*E'*)-[2-(*N*-(4-bromofenil)-4-metilfenil)-5-metilenciclohexano-1,3-diilidin]bis(metaniliden)}bis[*N*-(4-bromofenil)-4-metilbencenosulfonamida] (6e).**



Líquido incoloro. A: 5% ; B: 0%. ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.15 – 7.01 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.91 – 6.80 (m, 4H), 6.80 – 6.71 (m, 4H), 6.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.62 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.76 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). ¹³C-NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 145.0 (C), 144.6 (C), 144.5 (C), 144.5 (C), 141.9 (C), 141.3 (C), 141.1 (C), 141.0 (C), 140.8 (C), 137.7 (C), 137.6 (C), 133.8 (C), 133.3 (C), 133.3 (C), 132.3 (C), 132.0 (2 CH), 131.9 (2 CH), 131.7 (2 CH), 131.6 (2 CH), 129.7 (2 CH), 129.6 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.1 (2 CH), 127.8 (2 CH), 127.6 (2 CH), 125.4 (CH), 118.9 (CH), 113.5 (CH₂), 61.4 (CH), 36.9 (CH₂), 31.2 (CH₂), 21.4 (2 CH₃), 21.3 (CH₃). HRMS (ESI): calculada para C₄₈H₄₂Br₃N₃O₆S₃: 1088.9786. Encontrada: 1088.9780.

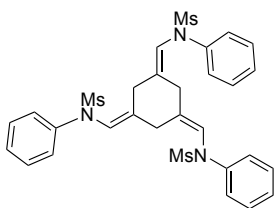
El compuesto **6e** se aisló mediante técnicas de HPLC con una columna semipreparativa utilizando como disolventes hexano:etanol 95:5 con un flujo de 4 ml/min.

(Z)-N,N',N''-(ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden)) tris(N-fenilmetanosulfonamida) (4g).



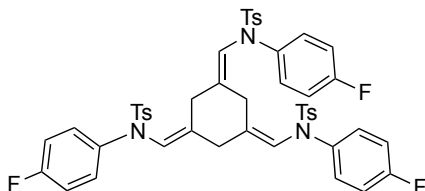
Sólido Blanco. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.33 (m, 5H), 7.31-7.24, (m, 5H), 7.21-7.18 (m, 5H), 6.33(m, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.85 (m,1H), 2.99 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.86 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 141.2 (C), 141.0 (C), 141.0 (C), 135.5 (C), 135.0 (C), 134.4 (C), 130.9 (CH), 130.9 (CH), 129.5 (2 CH), 129.4 (2 CH), 129.3 (2 CH), 129.3 (2 CH), 127.0 (CH), 126.2 (2 CH), 126.0 (2 CH), 121.6 (CH), 121.1 (CH), 121.0 (CH), 37.5 (CH_2), 37.1 (CH_2), 36.8 (CH_2), 34.3 (CH_3), 33.6 (CH_3), 29.4 (CH_3). **HRMS** (ESI): calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$: 627.1531. Encontrada: 627.1539.

N,N',N''-((1E,1'E,1''E)-ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden))tris(N-fenilmetanosulfonamida) (5g).



Sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.30 (m, 15H), 5.73 (m, 3H), 2.83 (s, 9H), 2.69 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 141.2 (3 C), 134.2 (3 C), 134.0 (2 CH), 133.8 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (2 CH), 126.4 (2 CH), 121.9 (3 CH), 37.8 (3 CH_3), 37.7 (3 CH_2). **HRMS** (ESI): calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$: 627.1531. Encontrada: 627.1539.

(Z)-N,N',N''-(ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden))tris(N-(4-fluorofenil)-4-metilbencenosulfonamida) (4h).



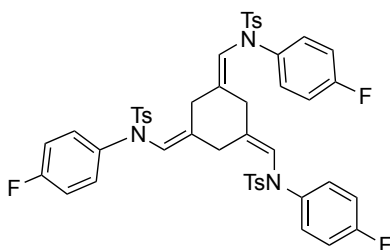
Sólido blanco (A : 37% ; B: 14%).

p. f.: 80.6-81.2 °C. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.39 (m, 4H), 7.38 -7.35 (m, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 4H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 7.06 – 7.01 (m, 2H), 6.99 – 6.95 (m, 4H), 6.94-6.91 (m, 4H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 6.04 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.00 – 5.98 (m, 1H), 5.56 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.43 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.3 (d, $J_{\text{F}}^{19\text{F } 13\text{C}} = 247.7$ Hz, C), 161.2 (d, $J_{\text{F}}^{19\text{F } 13\text{C}} = 247.9$ Hz, C), 161.2 (d, $J_{\text{F}}^{19\text{F } 13\text{C}} = 247.3$ Hz, C), 144.2 (C), 144.1 (C), 144.0 (C), 137.0 (d, $J_{\text{F}}^{19\text{F } 13\text{C}} = 3.2$ Hz, C), 136.8 (d, $J_{\text{F}}^{19\text{F } 13\text{C}} = 3.1$ Hz, C), 136.6 (d, $J_{\text{F}}^{19\text{F } 13\text{C}} = 3.1$ Hz, C), 134.7 (C), 134.4 (C), 134.2 (C), 134.1 (C), 133.9 (C), 132.6 (C), 129.6 (2CH), 129.6 (2CH), 129.5 (2CH), 128.9 (d, $J_{\text{F}}^{19\text{F } 13\text{C}} = 8.8$ Hz, 2CH), 128.8 (d, $J_{\text{F}}^{19\text{F } 13\text{C}} = 8.7$ Hz, 2CH), 128.7 (d, $J_{\text{F}}^{19\text{F } 13\text{C}} = 8.8$ Hz, 2CH), 127.7 (2CH), 127.7 (2CH), 127.6 (2CH), 122.4 (CH), 121.9 (CH), 120.9 (CH), 116.0 (d, $J_{\text{F}}^{19\text{F } 13\text{C}} = 22.8$ Hz, 2CH), 115.9 (d, $J_{\text{F}}^{19\text{F } 13\text{C}} = 22.8$ Hz, 2CH), 115.8 (d, $J_{\text{F}}^{19\text{F } 13\text{C}} = 22.8$ Hz, 2CH), 37.8 (CH₂), 33.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.6 (2CH₃). **¹⁹F-NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -113.57 (F), -113.78 (F), -114.04(F). **HRMS** (ESI): calculada para C₄₈H₄₂F₃N₃O₆S₃: 909.2188. Encontrada: 909.2178.

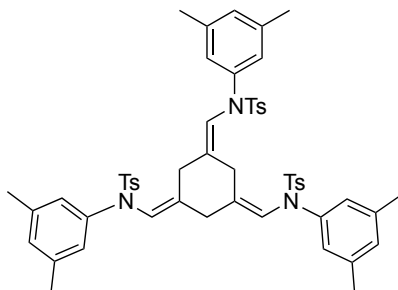
N,N',N''-((1E,1'E,1''E)-ciclohexano-1,3,5-

triilidentris(metanililiden))tris(*N*-(4-fluorofenil)-4-metilbencenosulfonamida) (5h).



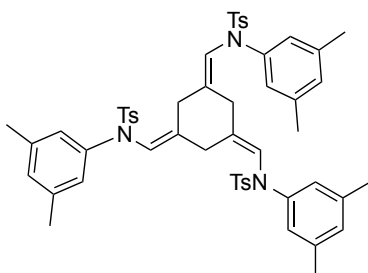
Sólido blanco (A: 40% ; B: 50%). **p. f.:** 125.0-128.4 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 6H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 6H), 6.98 – 6.63 (m, 12H), 5.56 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 2.46 (s, 9H) $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 161.1 (d, $J^{1_{\text{F-C}}} = 247.6$ Hz, 3 C), 144.2 (3 C), 137.6 (d, $J^{4_{\text{F-C}}} = 3.2$ Hz, 3 C), 136.7 (3 C), 133.8 (3 C), 129.6 (6 CH), 128.5 (d, $J^{3_{\text{F-C}}} = 8.6$ Hz, 6 CH), 127.7 (6 CH), 121.3 (2 CH), 115.7 (d, $J^{3_{\text{F-C}}} = 22.7$ Hz, 6 CH), 34.4 (3 CH_2), 21.6 (3 CH_3). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -114.0(F). **HRMS** (ESI): calculada para $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$: 909.2188. Encontrada: 909.2180.

(Z)-N,N',N''-(ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden))tris(N-(3,5-dimetilfenil)-4-metilbencenosulfonamida) (4i).



Sólido blanco (A: 47% ; B: 24%). **p. f.:** 108-109.9 °C. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 4H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 6H), 6.90-6.89 (m, 1H), 6.87-6.86 (m, 1H), 6.83-6.82 (m, 1H), 6.67-6.66 (m, 4H), 6.60 – 6.54 (m, 2H), 6.00 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.92 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.65 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.24 (s, 6H), 2.20 (s, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 143.7 (C), 143.5 (C), 143.5 (C), 140.8 (C), 140.8 (C), 140.4 (C), 138.6 (2C), 138.6 (2C), 138.4 (2C), 136.6 (C), 135.3 (C), 135.2 (C), 134.9 (C), 134.9 (C), 133.5 (C), 129.3 (2CH), 129.2 (2CH), 129.2 (2CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 127.9 (2CH), 127.8 (2CH), 127.8 (2CH), 125.1 (2CH), 124.8 (2CH), 124.6 (2CH), 122.3 (CH), 121.7 (CH), 120.8 (CH), 37.6 (CH₂), 33.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 21.6 (2CH₃), 21.5 (2CH₃), 21.2 (3CH₃), 21.2 (2CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para C₅₄H₅₇N₃O₆S₃: 939.3409. Encontrada: 939.3410.

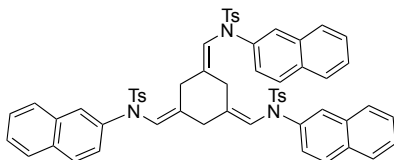
N,N',N''-((1E,1'E,1''E)-ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden))tris(N-(3,5-dimetilfenil)-4-metilbencenosulfonamida) (5i).



Sólido blanco (A: 40% ; B: 46%). **p. f.:** 80.2-81.0. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H), 6.80 (s, 3H), 6.69 – 6.35 (m,

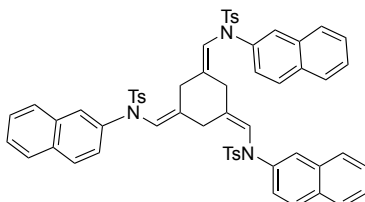
6H), 5.69 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.44 (s, 9H), 2.18 (s, 18H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (3C), 141.3 (3C), 138.5 (6C), 137.4 (3C), 134.7 (3C), 129.3 (6CH), 128.6 (3CH), 127.9 (6CH), 124.2 (6CH), 121.4 (3CH), 34.3 (3CH₂), 21.6 (3CH₃), 21.2 (6CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para C₅₄H₅₇N₃O₆S₃: 939.3409. Encontrada: 939.3407.

(Z)-N,N',N''-(ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililidene))tris(4-metil-N-(naftalen-2-il)bencenosulfonamida) (4k).



Sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.70 (m, 9H), 7.69 - 7.56 (m, 8H), 7.50- 7.44 (m, 3H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 6H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.1 (C), 143.9 (C), 143.7 (C), 138.4 (C), 138.3 (C), 138.1 (C), 135.2 (C), 135.1 (C), 134.7 (C), 134.5 (C), 133.8 (C), 133.7 (C), 133.4 (C), 133.3 (C), 131.9 (C), 131.9 (C), 131.8 (2C), 129.2 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.1 (2 CH), 126.6 (2 CH), 126.4 (2 CH), 126.4 (2 CH), 126.3 (2 CH), 126.3 (2 CH), 126.2 (2 CH), 125.3 (2 CH), 125.2 (2 CH), 125.1 (CH), 124.9 (2 CH), 124.9 (2 CH), 124.6 (2 CH), 122.7 (CH), 121.9 (CH), 121.0 (CH), 37.7 (CH_2), 33.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.6 (2 CH_3). **HRMS** (ESI): calculada para $\text{C}_{60}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$: 1005.2940. Encontrada: 1005.2957.

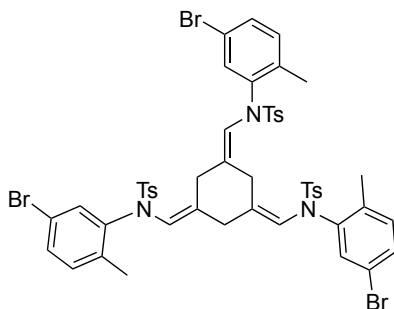
N,N',N''-((1E,1'E,1''E)-ciclohexano-1,3,5-triilidenetris(metanililidene))tris(4-metil-N-(naphthalen-2-yl)benzenesulfonamida) (5k).



Sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.50 (m, 6H), 7.50-7.44 (m, 15 H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 6H), 7.16 - 7.09 (m,

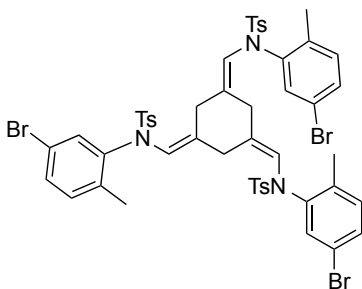
6H), 5.71 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 2.42 (s, 9H).
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (3 C),
139.0 (3 C), 137.4 (3 C), 134.3 (3 C), 133.3 (3
C), 131.8 (3 C), 129.6 (2 CH), 129.5 (6 CH),
129.4 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.0 (2 CH),
127.7 (6 CH), 127.7 (2 CH), 127.6 (3 CH),
126.4 (2 CH), 126.2 (2 CH), 124.7 (2 CH),
124.4 (2 CH), 121.4 (3 CH), 34.4 (3 CH₂),
21.6 (3 CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para
C₆₀H₅₁N₃O₆S₃: 1005.2940. Encontrada:
1005.2957.

(Z)-N,N',N''-(ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden))tris(N-(5-bromo-2-metilfenil)-4-metilbencenosulfonamida) (4I).



Sólido blanco (A: 40% ; B: 42%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.12 (dd, *J* = 5.8 Hz, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 6.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 3H), 6.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.00-5.97 (m, 1H), 5.95-5.92 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 6H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (2 C), 144.3 (2 C), 144.3 (2 C), 140.6 (C), 140.4 (C), 140.2 (C), 140.1 (C), 137.7 (C), 137.5 (C), 137.2 (C), 136.9 (C), 134.7 (C), 134.5 (C), 134.5 (C), 134.3 (C), 132.8 (2 CH), 132.8 (CH), 132.6 (2 CH), 131.3 (CH), 131.2 (2 CH), 131.2 (2 CH), 131.1 (2 CH), 131.0 (4 CH), 130.7 (CH), 128.1 (2 CH), 127.9 (2 CH), 123.0 (CH), 122.1 (CH), 120.6 (CH), 37.9 (CH₂), 33.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 21.7 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.6 (CH₃), 18.7 (CH₃), 18.7 (CH₃), 18.5 (CH₃). HRMS (ESI): calculada para C₅₁H₄₈Br₃N₃O₆S₃ 1131.0255. Encotrada: 1131.0254.

***N,N',N''*-((1*E*,1'*E*,1''*E*)-ciclohexano-1,3,5-triilidentris(metanililiden))tris(*N*-(5-bromo-2-metilfenil)-4-metilbencenosulfonamida) (5I).**



Sólido blanco (A: 44% ; B: 36%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 – 7.48 (m, 8H), 7.3-7.30 (m, 13H), 5.46 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 2.48 (s, 9H), 2.05 (s, 9H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (6 C), 129.7 (6 CH), 129.7 (3 CH), 129.6 (6 CH), 128.0 (6 CH), 121.1 (3 CH), 118.8 (3C), 118.7 (6 C), 118.7 (3 C), 35.1 (3 CH₂), 21.7 (3 CH₃), 18.3 (3 CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para C₅₁H₄₈Br₃N₃O₆S₃ 1131.0255. Encontrada: 1131.0254.

P.E.2.3.3. Relación de datos de Rayos X del trímero 5a derivado del proceso de ciclotrimerización [2+2+2] de *N*-sulfonilalenamidas.

Los datos cristalográficos para el compuesto 4a están recogidos con el número de identificación CCDC 1030493. Estos datos pueden ser revisados en el Centro de Datos de Cristalográficos de Cambridge a través www.cam.ac.uk/data_request/cif.

Los datos mas relevantes del cristal y del proceso de refinamientos para 9b son los siguientes:

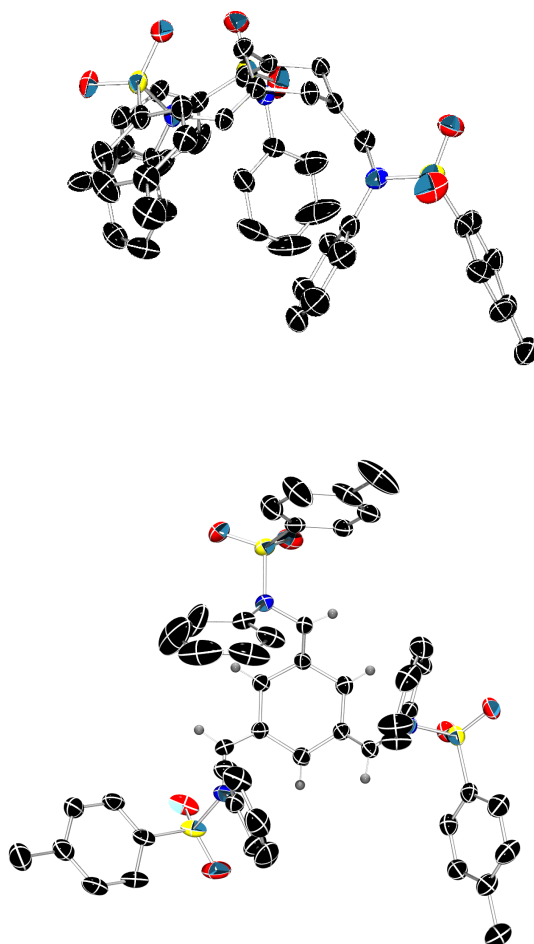
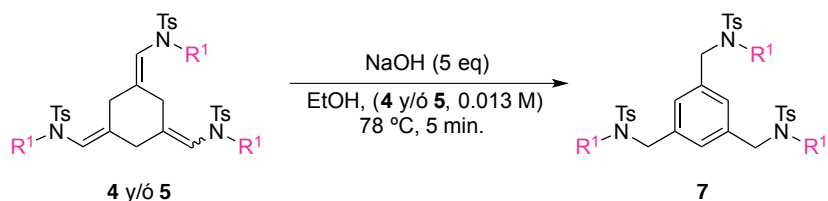


Figura P.E.2: Estructura de rayos X.

4a: Formula empírica $C_{48}H_{45}N_3O_6S_3$, peso molecular $M_r = 856,08$, temperatura $T = 123 (2) \text{ K}$, longitud de onda $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, sistema cristalino, grupo espacial: monoclinico, 'P 21/n', dimensiones de la celda unidad: $a = 16.9443 (3)$, $b = 9.0015 (3)$, $c = 28.4197 (6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.0$, $\beta = 94.324 (2)$, $\gamma = 90.0^\circ$, volumen $V = 4322.35 (9) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, densidad calculada $\rho_{\text{calcd}} = 1.315 \text{ gcm}^{-3}$, coeficiente de absorción $\mu = 0.225 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 1800$ tamaño del cristal : $0.60 \times 0.45 \times 0.40 \text{ mm}$, intervalo de θ : $1.45 - 27.49^\circ$, intervalo de los índices: $-22 \leq h \leq 21$, $0 \leq k \leq 11$, $0 \leq l \leq 36$, reflexiones medidas/independientes = $9857/9857$ [$R_{\text{int}} = 0.0000$], completitud a $2\theta = 27.49 (99.3 \%)$, corrección de absorción: semi-empírica desde equivalentes, transmisión max. and min. = 1.3222 y 0.8034 , método de refinamiento: matriz completa, mínimo cuadrados en F^2 , datos/restricciones/parámetros = $9857/0/544$, bondad del ajuste en $F^2 = 1.037$ índices, R finales [$>2\sigma(I)$]: $R_1 = 0.0543$, $wR_2 = 0.1278$, R índices (todos los datos): $R_1 = 0.0888$, $wR_2 = 0.1486$; mayor diferencia del máximo y mínimo = 0.257 and $-0.327 \text{ e \AA}^{-3}$.

P.E.2.3.4. Procedimiento general para el proceso de aromatización de los trímeros derivados del proceso de ciclotrimerización [2+2+2] de N-sulfonilalenamidas.



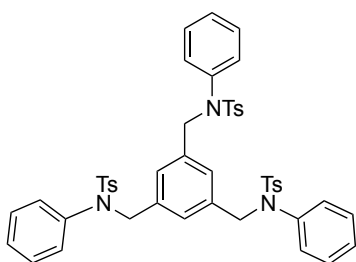
Esquema P.E.5: Aromatización de los productos de ciclotrimerización [2+2+2] de N-sulfonilalenamidas.

Una mezcla de los productos **4** y **5** o bien cada uno de ellos por separado (0.01mmol, 1 eq) se disuelve en etanol. Se añade a dicha mezcla NaOH (0.05 mmol, 5 eq) y se agita a reflujo durante 5 min. La mezcla se extrae con acetate de etilo y se hacen lavados con agua. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por columna cromatográfica en alumina neutral usando como eluyentes mezclas de hexano: AcOEt desde 10:1 hasta 2:1.

P.E.2.3.5. Relación de datos de los arenos 1,3,5-trisustituidos derivados del proceso de aromatización de los trímeros de *N*-sulfonilalenamidas.

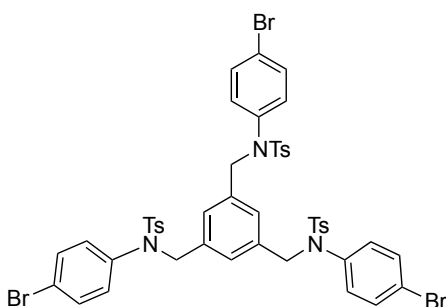
***N,N',N''*-(benceno-1,3,5-triiltris(metilen))tris(4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida)**

(7a).



Aceite incoloro (80%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.46 (m, 6H), 7.29 (m, 6H), 7.23 – 7.08 (m, 9H), 6.94 (s, 3H), 6.74 – 6.65 (m, 6H), 4.52 (s, 6H), 2.47 (s, 9H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (3C), 138.5 (3C), 136.3 (3C), 135.4 (3C), 129.5 (6CH), 128.8 (9 CH), 128.7 (6 CH), 128.2 (3 CH), 127.7 (6 CH), 54.2 (3 CH₂), 21.6 (3 CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para C₄₈H₄₅N₃O₆S₃: 855.2470. Encontrada: 855.2467.

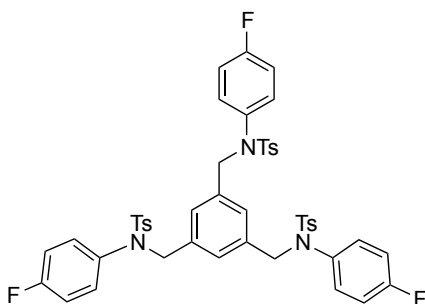
***N,N',N''*-(benceno-1,3,5-triiltris(metilen))tris(*N*-(4-bromofenil)-4-metilbencenosulfonamida) (7e).**



Aceite incoloro (92%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 6H), 7.35 – 7.26 (m, 12H), 6.94 (s, 3H), 6.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 6H), 4.50 (s, 6H), 2.47 (s, 9H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (3 C), 137.7 (3 C), 136.6 (3 C), 135.2 (3 C), 132.4 (6 CH),

130.5 (6 CH), 130.1 (6 CH), 128.8 (3 CH), 128.0 (6 CH), 122.1 (3 C), 54.3 (3 CH₂), 22.0 (3 CH₃). **HRMS** (ESI): calculada para C₄₈H₄₂Br₃N₃O₆S₃: 1088.9786. Encontrada: 1088.9771.

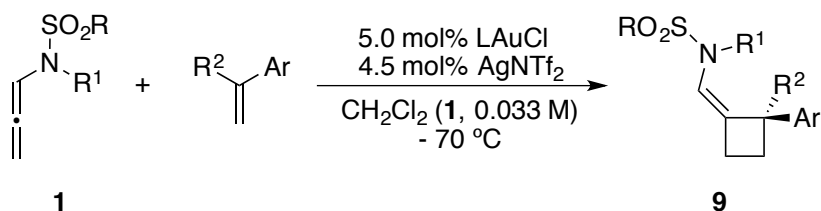
***N,N',N''*-(benceno-1,3,5-triiltris(metilen))tris(*N*-(4-fluorofenil)-4-metilbencenosulfonamida) (7h).**



Aceite incoloro (86%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 6H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H), 6.94 (s, 3H), 6.89 – 6.73 (m, 6H), 6.72 – 6.43 (m, 6H), 4.50 (s, 6H), 2.46 (s, 9H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 161.6 (d, *J*¹_{F-C} = 248.3 Hz, 3 C), 143.9 (3 C), 136.4 (3 C), 134.3 (3C), 134.3 (d, *J*^A_{F-C} = 3.3 Hz, 3 C), 130.4 (d, *J*³_{F-C} = 8.8 Hz, 6 CH), 129.7 (6 CH), 128.4 (3 CH), 127.6 (6 CH), 115.7 (d, *J*²_{F-C} = 22.6 Hz, 6 CH), 54.3 (3 CH₂), 21.6 (3 CH₃). **¹⁹F-RMN** (282 MHz, CDCl₃) δ -112.76 (3F). **HRMS** (ESI): calculada para C₄₈H₄₂F₃N₃O₆S₃: 909.2188. Encontrado: 909.2200.

P.E.2.4. Cicloadición [2+2] intermolecular enantioselectiva de *N*-sulfonilalenamidas con vinilarenos catalizada por complejos de oro(I): Procedimientos experimentales y relación de datos.

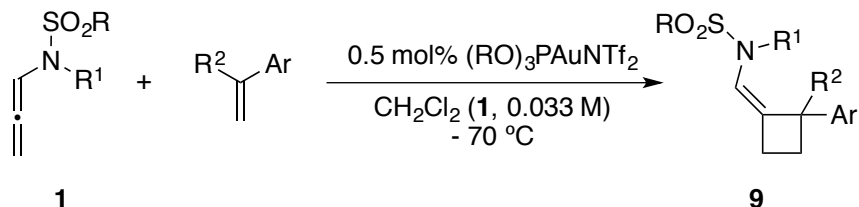
P.E.2.4.1. Procedimiento general para el proceso de cicloadición [2+2] intermolecular enantioselectiva de *N*-sulfonilalenamidas.



Esquema P.E.6: Síntesis de ciclobutilidenos quirales a partir de *N*-sulfonilalenamidas y vinilarenos.

En primer lugar, se enfría a $-90\text{ }^\circ\text{C}$ una suspensión del catalizador quiral enantiopuro de oro (5 mol%, 0.005 mmol) y del triflimidato de plata (1.7 mg, 4.5 mol%) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) bajo atmosfera inerte argón. De forma paralela, se prepara otra disolución del aleno (0.1 mmol, 1.0 equivalentes) y del alqueno (0.5 mmol, 5 equivalentes) en 2 ml de CH_2Cl_2 seco bajo atmósfera de argón. Esta disolución se enfría también $-90\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación, se esta última disolución se añada a la mezcla que contiene el precatalizador de oro y la sal de plata y se mantiene por debajo de los $-80\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez que la adición ha terminado, se deja que la mezcla de reacción alcance una temperatura $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Se deja que la reacción evolucione hasta la consumición completa del reactivo de partida (la reacción se sigue por TLC) y se detiene mediante adición de 3.4 mg de PPh_3 (0.015 mmol, 15 mol %). La mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se purifica por columna cromatográfica en alumina neutral y empleando como eluyentes mezclas hexano:AcOEt desde 20:1 hasta 10:1. El exceso enantiomérico se determina mediante el empleo de un HPLC quiral usando columnas cromatográficas CHIRACEL IC o CHIRALPAK ADH.

P.E.2.4.2. Procedimiento general para el proceso de cicloadición [2+2] intermolecular racémico de *N*-sulfonilalenamidas.

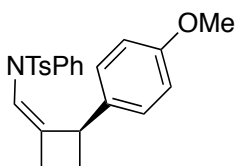


Esquema P.E.7: Síntesis de ciclobutilidenos racémicos a partir de *N*-sulfonilalenamidas y vinilarenos.

El aleno (0.2 mmol) se disuelve en 5.9 ml de CH₂Cl₂ seco a -70 °C bajo atmósfera de argón. A continuación, se añade el alqueno (0.3mmol) y 100 μl de una disolución de [tris(2,4-di-tert -butilfenil)fosfito]oro triflimidato (1.1 mg, 0.001 mmol, 0.5 mol %) en CH₂Cl₂ (previamente preparada disolviendo 11.2 mg del catalizador de oro(I) en 1.0 ml de CH₂Cl₂). Tras la consumición completa del sustrato de partida (TLC, 30 min) la reacción se detiene mediante la adición de 5.2 mg de PPh₃ (0.02 mmol, 10 mol %). La mezcla se concentra a vacío y el residuo se purifica por columna cromatográfica en alumina neutral y empleando como eluyente mezcla de hexano:Et₂O 5:1 hasta hexano:AcOEt 7:1)

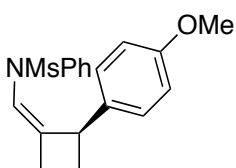
P.E.2.4.3. Relación de datos de los productos finales del proceso de cicloadición [2+2] intermolecular enantioselectiva de *N*-sulfonilalenamidas.

(*R,Z*)-*N*-((2-(4-metoxifenil)ciclobutilidenemetil)-4-metol-*N*-fenilbencenosulfonamida (9a).



Sólido blanco (96%, 93% ee) **p. f.** : 156.8- 158.1°C. El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 223 nm, n-Hexano: i-PrOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min]; tiempos de retención 24.9 min (mayoritario), 33.1 min (minoritario). $[\alpha]_D^{26.9} = 211^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.14 – 6.95 (m, 3H), 6.82 – 6.71 (m, 2H), 6.73 – 6.63 (m, 2H), 6.62 – 6.52 (m, 2H), 6.42 (q, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (ddt, $J = 9.7, 6.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.82 – 2.53 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (dtd, $J = 11.0, 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 1.78 (ddt, $J = 11.1, 9.7, 7.3$ Hz, 1H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.0 (C), 143.6 (C), 139.0 (C), 135.5 (C), 135.3 (C), 133.5 (C), 129.5 (CH), 128.23 (CH), 128.20 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 120.1 (CH), 113.6 (CH), 55.4 (CH₃), 46.83 (CH), 28.49 (CH₂), 26.46 (CH₂), 21.70 (CH₃). **HRMS** (EI): Calculada para C₂₅H₂₅NO₃S: 419.1555. Encontrada: 419.1552.

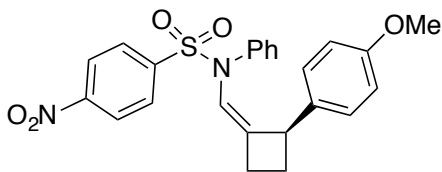
(*R,Z*)-*N*-((2-(4-metoxifenil)ciclobutiliden)metil)-*N*-fenilmetano sulfonamida (8c).



Aceite incoloro, (84%, ee 89%). El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 227 nm, n-Hexano: EtOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min]; tiempos

de retención 19.2 min (mayoritario), 23.2 min (minoritario). $[\alpha]^{26.4}_D = 167^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600MHz, CDCl_3): δ (ppm) = δ 7.24 – 7.08 (m, 3H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (td, $J = 7.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.80 – 2.66 (m, 2H), 2.36 (ddd, $J = 20.6, 9.6, 5.6$ Hz, 1H), 1.87 (ddd, $J = 18.1, 9.9, 7.4$ Hz, 1H).. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 158.5 (C), 139.3 (C), 135.6 (C), 134.8 (C), 129.0 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.3 (CH), 120.0 (CH), 113.9 (2 CH), 55.7 (CH_2), 47.1 (CH_2), 38.3 (CH_2), 28.7 (CH_3), 26.7 (CH_3). **HRMS** (EI): calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: 343.1239. Encontrada: 343.1242.

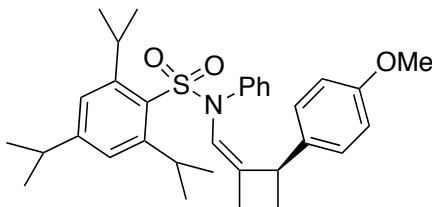
(*R,Z*)-*N*-((2-(4-metoxifenil)ciclobutiliden)metil)-4-nitro-*N*-fenilbencenosulfonamida (8d).



Sólido amarillo (77%, ee 95%)
p. f. : = 181-184 °C. El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 242 nm, n-Hexano: i-PrOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min]; tiempos de retención 46.4 min (mayoritario), 68.3 min (minoritario). $[\alpha]^{28.1}_D = 175^\circ$ (c 0.25, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.36 – 8.20 (m, 2H), 7.80 – 7.63 (m, 2H), 7.23 – 7.04 (m, 3H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 6.75 – 6.67 (m, 2H), 6.61 – 6.52 (m, 2H), 6.38 (q, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.43 (ddt, $J = 9.9, 6.3, 2.6$

Hz, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 1.86 (ddt, $J = 11.2, 9.7, 7.5$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 158.2 (C), 150.2 (C), 143.9 (C), 138.4 (C), 137.1 (C), 134.9 (C), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 124.1 (CH), 119.0 (CH), 113.67 (CH), 55.4 (CH_3), 46.96 (CH), 28.34 (CH_2), 26.55 (CH_2). **HRMS** (EI): calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 450.1249. Encontrada: 450.1247.

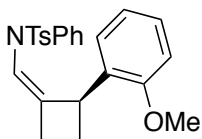
(*R,Z*)-2,4,6-triisopropil-*N*-((2-(4-metoxifenil)ciclobutiliden)metil)-*N*-fenilbencenosulfonamida (8e)



Sólido blanco (69%, ee 79%) **p. f.** : 142.3-145.6 °C. El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 225 nm, n-Hexano: EtOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min]; tiempos de retención 8.9 min (mayoritario), 11.6 min (minoritario). $[\alpha]^{26.9}_{\text{D}} = 108^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.07 – 6.93 (m, 5H), 6.79 – 6.61 (m, 6H), 3.78 – 3.65 (m, 5H), 3.35 (ddt, $J = 9.2, 5.9, 2.8$ Hz, 1H), 2.93 – 2.62 (m, 3H), 2.33 (dtd, $J = 11.0, 9.4, 6.5$ Hz, 1H), 1.72 (ddt, $J = 11.0, 9.9, 6.3$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz,

3H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 157.9 (C), 153.2 (C), 151.5 (C), 138.0 (C), 136.3 (C), 130.1 (C), 129.9 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 123.9 (CH), 119.5 (CH), 113.5 (CH), 55.4 (CH_3), 46.6 (CH), 34.20 (CH), 29.89 (CH), 28.60 (CH_2), 26.81 (CH_2), 25.0 (CH_3), 24.8 (CH_3), 23.7 (CH_3), 23.6 (CH_3). **HRMS** (EI): calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{S}$: 531.2807. Encontrada: 531.2807.

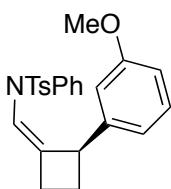
(S,Z)-N-((2-(2-methoxyphenyl)cyclobutylidene)methyl)-4-methyl-N-phenylbenzenesulfonamide (3e)



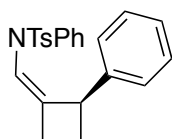
Sóldio blanco (90%, 92% ee). **p. f.:** 167.2- 169.1°C. El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 223 nm, n-Hexano: i-PrOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min]. $[\alpha]_{\text{D}}^{24.1} = 194^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 7.00 – 6.89 (m, 1H), 6.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.66 – 6.53 (m, 2H), 6.48 (q, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.66 (ddt, $J = 9.5, 6.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.85 – 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (dtd, $J = 10.9, 9.5, 5.9$ Hz, 1H), 1.88 – 1.63 (m, 1H).; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = (75 MHz, CDCl_3) δ 156.09 (C), 143.49 (C), 138.58 (C), 135.49 (C), 132.10 (C), 131.05 (C), 129.38 (CH), 128.73 (CH), 128.29 (CH), 127.93 (CH), 127.61 (CH), 126.95 (CH), 126.64 (CH), 120.38 (CH), 119.83 (CH), 109.94 (CH), 55.05 (CH_3), 41.07 (CH), 27.19 (CH_2),

26.35 (CH₂), 21.59 (CH₃ **HRMS** (EI): calculada para C₂₅H₂₅NO₃S: 419.1555. Encontrada: 419.1559.

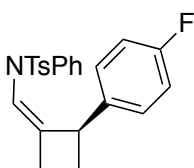
(*R,Z*)-*N*-((2-(3-metoxifenil)ciclobutiliden)metil)-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida (3f).



Aceite incoloro, (49%, ee 90%). El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 220 nm, n-Hexano: i-PrOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min]; tiempos de retención 25.6 min (minoritario), 29.3 min (mayoritario). $[\alpha]_D^{25} = 183^\circ$ (c 0.9, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.15 – 6.97 (m, 4H), 6.70 (ddd, *J* = 8.1, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.64 – 6.56 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (q, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (ddt, *J* = 9.7, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.83 – 2.64 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (dtd, *J* = 11.0, 9.3, 5.8 Hz, 1H), 1.85 (ddt, *J* = 11.1, 9.8, 7.2 Hz, 1H).; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.4 (C), 144.4 (C), 143.5 (C), 138.6 (C), 135.3 (C), 132.4 (C), 129.4 (2 CH), 128.9 (CH), 128.7 (2 CH), 128.1 (2 CH), 127.6 (2 CH), 126.9 (CH), 120.2 (CH), 119.5 (CH), 112.2 (CH), 111.9 (CH), 55.1 (CH₃), 47.5 (CH), 28.1 (CH₂), 26.5 (CH₂), 21.6 (CH₃). **HRMS** (EI): calculada para C₂₅H₂₅NO₃S: 419.1555. Encontrada: 419.1559

(*R,Z*)-4-metil-*N*-fenil-*N*-((2-fenilciclobutiliden)metil) sulfonamida (3g).**benceno**

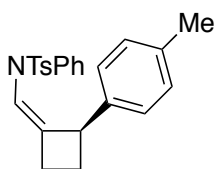
Aceite incoloro. (69%, ee 86%). El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralcel IC, 250 x 4.6 mm; λ 224 nm, n-Hexano: i-PrOH = 90:10, flujo 0.5 mL/min]; tiempos de retención 25.3 min (mayoritario), 28.9 min (minoritario). $[\alpha]_{D}^{26.6} = 246^{\circ}$ (c 0.9, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) = (401 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 6.99 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.85 (dd, $J = 6.6, 2.9$ Hz, 2H), 6.57 – 6.53 (m, 2H), 6.46 (q, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.39 (ddt, $J = 9.6, 6.3, 2.7$ Hz, 0H), 2.83 – 2.62 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 1.83 (ddt, $J = 11.0, 9.8, 7.2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 143.7 (C), 142.9 (C), 138.8 (C), 135.5 (C), 132.7 (C), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.0 (CH), 120.3 (CH), 47.6 (CH), 28.4 (CH_2), 26.6 (CH_2), 21.7 (CH_3). **HRMS** (EI): calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$: 389.1449. Encontrada: 389.1449.

(*R,Z*)-*N*-((2-(4-fluorofenil)ciclobutiliden)metil)-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida (3h)

Aceite incoloro. (79%, ee 87%) El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 222 nm, n-Hexano: EtOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min]; tiempos de retención 10.6 min (mayoritario), 11.2 min (minoritario). $[\alpha]_{D}^{26.7} = 173^{\circ}$ (c 1.0, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.14 – 6.96 (m, 3H), 6.87 – 6.74 (m, 5H), 6.62 – 6.52 (m, 2H), 6.47 (q, $J = 2.2$ Hz,

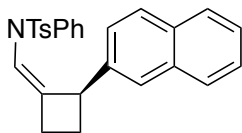
1H), 3.44 – 3.30 (m, 1H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.42 (s, 4H), 2.40 – 2.24 (m, 1H), 1.79 (ddt, $J = 11.2, 9.8, 7.4$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 161.46 (C, $J_{\text{C-F}} = 243.7$ Hz), 143.78 (C), 138.78 (C), 138.72 (C, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz), 135.37 (C), 132.27 (C), 129.52 (CH), 128.64 (CH), 128.59 (CH, $J_{\text{C-F}} = 7.8$ Hz), 128.29 (CH), 127.68 (CH), 127.09 (CH), 120.38 (CH), 114.84 (CH, $J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz), 46.83 (CH), 28.48 (CH_2), 26.47 (CH_2), 21.69 (CH_3). $^{19}\text{F-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -117.5 (m). **HRMS** (EI): calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FNO}_2\text{S}$: 407.1335. Encontrada: 407.1333.

(S,Z)-4-metil-N-fenil-N-((2-(p-tolil)ciclobutiliden)metil)bencenosulfonamida (3i)



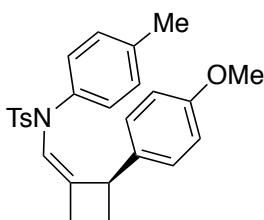
Aceite incoloro (88%, ee 94%) El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 222 nm, n-Hexano: i-PrOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min]; tiempos de retención 18.6 min (minoritario), 29.2 min (mayoritario). $[\alpha]^{24.6}_{\text{D}} = -218^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 – 6.93 (m, 5H), 6.81 – 6.73 (m, 2H), 6.63 – 6.53 (m, 2H), 6.44 (q, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.36 (ddt, $J = 9.5, 6.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.86 – 2.59 (m, 2H), 2.38 (d, $J = 32.0$ Hz, 7H), 1.82 (ddt, $J = 11.1, 9.8, 7.1$ Hz, 1H).. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 143.62 (C), 140.02 (C), 138.97 (C), 135.52 (C), 135.43 (C), 133.62 (C), 129.47 (CH), 128.82 (CH), 128.78 (CH), 128.24 (CH), 127.71 (CH), 127.13 (CH), 127.00 (CH), 120.14 (CH), 47.18 (CH), 28.35 (CH_2), 26.56 (CH_2), 21.69 (CH_3), 21.19 (CH_3). **HRMS** (EI): calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$: 403.1606. Encontrada: 403.1603.

(*R,Z*)-4-metil-*N*-((2-(naftalen-2-il)ciclobutiliden)metil)-*N*-fenilbencenosulfonamida (3j)



Aceite amarillo. (52%, ee 91%). El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 228 nm, n-Hexano: i-PrOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min]; tiempos de retención 41.7 min (mayoritario), 42.2 min (minoritario). $[\alpha]_{24.6}^D = 235^\circ$ (c 1, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.83 – 7.74 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 4H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 7.11 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 6.56 (q, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.54 – 6.49 (m, 2H), 3.56 (ddt, $J = 9.5, 6.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.96 – 2.69 (m, 1H), 2.51 – 2.30 (m, 4H), 1.92 (ddt, $J = 11.1, 9.8, 7.0$ Hz, 1H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.7 (C), 140.5 (C), 138.7 (C), 135.5 (C), 133.5 (C), 132.3 (C), 132.0 (c), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.2(CH), 127.9 (CH), 127.85 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 125.4 (CH), 125.2 (CH), 120.6 (CH), 47.6 (CH), 28.1 (CH₂), 26.7 (CH₂), 21.7 (CH₃). **HRMS** (EI): calculada para C₂₈H₂₅NO₂S: 439.1606. Encontrada: 439.1609.

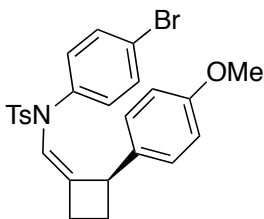
(*R,Z*)-*N*-((2-(4-metoxifenil)ciclobutiliden)metil)-4-metil-*N*-(*p*-tolil)bencenosulfonamida (3k)



Sólido Blanco. (95%, ee 92%). **p. f.:** 172.3-174.6. El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 225 nm, n-Hexano: i-PrOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min]; tiempos de retención 34.9 min (minoritario), 36.4 min (mayoritario)..

$[\alpha]_{D}^{27.8} = 227^{\circ}$ (c 1.0, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 6.83 - 6.78 (m, 4H), 6.72 - 6.69 (m, 2H), 6.47 - 6.42 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (qd, $J = 6.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.82 - 2.60 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 4H), 1.85 - 1.73 (1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 158.3 (C), 143.8 (C), 137.2 (C), 136.5 (C), 135.9 (C), 135.8 (C), 133.1 (C), 129.7 (2 CH), 129.1 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.0 (2 CH), 120.5 (CH), 113.7 (2 CH), 55.7 (CH_3), 47.1 (CH), 28.7 (CH_2), 26.8 (CH_2), 21.9 (CH_3), 21.4 (CH_3). **HRMS** (EI): calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$: 433.1712. Encontrada: 433.1716.

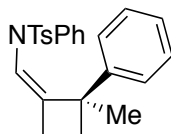
(*R,Z*)-*N*-(4-bromofenil)-*N*-((2-(4-metoxifenil)ciclobutiliden)metil)-4-metilbencenosulfonamida (3I)



Aceite incoloro. (49%, 89% ee) El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm; λ 220nm, n-Hexano: i-PrOH = 95:05, flujo 0.6 mL/min]; tiempos de retención 26.5 min (mayoritario), 29.2 min (minoritario). $[\alpha]_{D}^{27.5} = 209^{\circ}$ (c 1.0, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.56 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.16 - 7.00 (m, 2H), 6.90 - 6.59 (m, 4H), 6.53 - 6.26 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.58 - 3.21 (m, 1H), 2.94 - 2.46 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 1.97 - 1.65 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 158.5 (C), 144.2 (C), 138.2 (C), 135.4 (C), 135.2 (C), 133.5 (C), 131.6 (2 CH), 130.4 (2 CH), 129.9 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.9 (2 CH), 121.1 (C), 119.9 (CH), 113.9 (2 CH), 55.7 (CH_3), 47.3 (CH), 28.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 21.9 (CH_3). **HRMS** (EI): calculada para

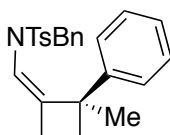
$C_{25}H_{24}BrNO_3S$: 497.0660. Encontrada:
497.0665.

(*R,Z*)-4-metil-*N*-((2-metil-2-fenilciclobutiliden)metil)-*N*-fenilbencenosulfonamida (3m)



Aceite incoloro. (86%, ee 92%). El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralcel IC, 250 x 4.6 mm; λ 205 nm, n-Hexano: i-PrOH = 90:10, flujo 0.5 mL/min]; tiempos de retención 41.9 min (mayoritario), 48.3 min (minoritario). $[\alpha]_{D}^{27.0} = 137^{\circ}$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20 – 7.01 (m, 7H), 6.66 – 6.58 (m, 2H), 6.23 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.84 – 2.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (ddd, $J = 10.9, 9.5, 7.2$ Hz, 1H), 1.98 (ddd, $J = 10.7, 9.4, 6.1$ Hz, 1H), 1.19 (s, 3H).. $^{13}C-NMR$ (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 145.84 (C), 143.76 (C), 143.70 (C), 141.39 (C), 134.52 (C), 129.42 (CH), 128.41 (CH), 128.24 (CH), 128.05 (CH), 127.99 (CH), 127.02 (CH), 126.27 (CH), 125.89 (CH), 119.95 (CH), 51.07 (C), 35.69 (CH_2), 25.33 (CH_2), 24.04 (CH_3), 21.69 (CH_3). **HRMS** (EI): calculada para $C_{25}H_{25}NO_2S$: 403.1606. Encontrada: 403.1603.

(*R,Z*)-*N*-bencil-4-metil-*N*-((2-metil-2-fenilciclobutiliden)metil)bencenosulfonamida (3n)



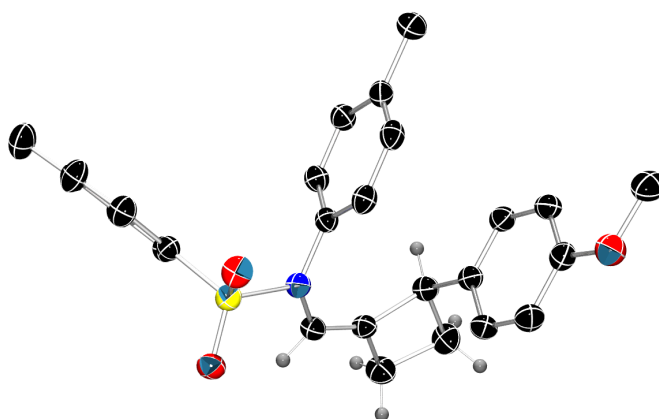
Aceite incoloro. (67%, ee 84%). El exceso enantiomérico ha sido determinado por HPLC. [Chiralcel IC, 250 x 4.6 mm; λ 205 nm, n-Hexano: i-PrOH = 95:05, flujo 0.5 mL/min]; tiempos de retención 46.7 min (mayoritario), 53.3 min (minoritario). $[\alpha]_{D}^{27.0} = 143^{\circ}$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.49 – 7.13 (m, 10H), 7.08 – 6.86 (m, 2H), 6.01 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J =$

16.0 Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.79 – 2.58 (m, 2H), 2.47 (s, 4H), 2.21 – 1.88 (m, 2H), 1.36 (s, 3H). **^{13}C -NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146.54 (C), 143.67 (C), 142.19 (C), 136.96 (C), 136.85 (C), 129.85 (CH), 128.73 (CH), 128.52 (CH), 127.92 (CH), 127.78 (CH), 127.49 (CH), 126.49 (CH), 126.31 (CH), 118.34 (CH), 53.12 (CH_2), 51.56 (C), 35.87 (CH_2), 26.20 (CH_2), 24.98 (CH_3), 21.96 (CH_3). **HRMS** (EI): calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$: 417.1762. Encontrada: 417.1761.

P.E.2.4.4. Relación de datos de Rayos X de los productos finales del proceso de cicloadición [2+2] intermolecular enantioselectiva de *N*-sulfonilalenamidas.

Los datos cristalográficos para el compuesto **3k** están recogidos con el número de identificación CCDC 894272. Estos datos pueden ser revisados en el Centro de Datos de Cristalográficos de Cambridge a través www.cam.ac.uk/data_request/cif.

Los datos mas relevantes del cristal y del proceso de refinamientos para **3k** son los siguientes:



3k: formula empírica $C_{26}H_{27}NO_3S$, masa molecular $M_r = 433.55$, temperatura $T = 123$ (10) K, longitud de onda $\lambda = 1.54184$ Å, sistema cristalino, grupo espacial: ortorombico, 'P 21 21 21', dimensiones de la celda unidad: $a = 8.6269$ (10), $b = 9.767$ (2), $c = 26.3759$ (5) Å, $\alpha = 90.0$, $\beta = 90.0$, $\gamma = 90.0$ °, volumen $V = 2222.41$ (7) Å³, $Z = 4$, densidad calculada $\rho_{\text{calcd}} = 1.296$ gcm⁻³, coeficiente de absorción $\mu = 1.514$ mm⁻¹, $F(000) = 920$ tamaño del cristal : 0.57 x 0.18 x 0.09 mm, intervalo de θ : 3.35 – 74.41 °, intervalo de los índices: $-10 \leq h \leq 10$, $-10 \leq k \leq 11$, $-22 \leq l \leq 32$, reflexiones medidas/independientes = 8347/4313 [$R_{\text{int}} = 0.0238$], completitud a $2\theta = 70.00$ (97 %), corrección de absorción: semi-empírica desde equivalentes,

transmisión max. y min. = 1.00000 and 0.64759 , método de refinamiento:
matriz completa, mínimo cuadrados en F^2 , datos/restricciones/parámetros =
4313/0/283, bondad del ajuste en $F^2 = 1.061$, índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]: $R_1 =$
0.0342, $wR_2 = 0.0849$, índices R (todos los datos): $R_1 = 0.0375$, $wR_2 = 0.0881$;
mayor diferencia del máximo y mínimo= 0.259 and -0.350 e \AA^{-3} .

Conclusiones.

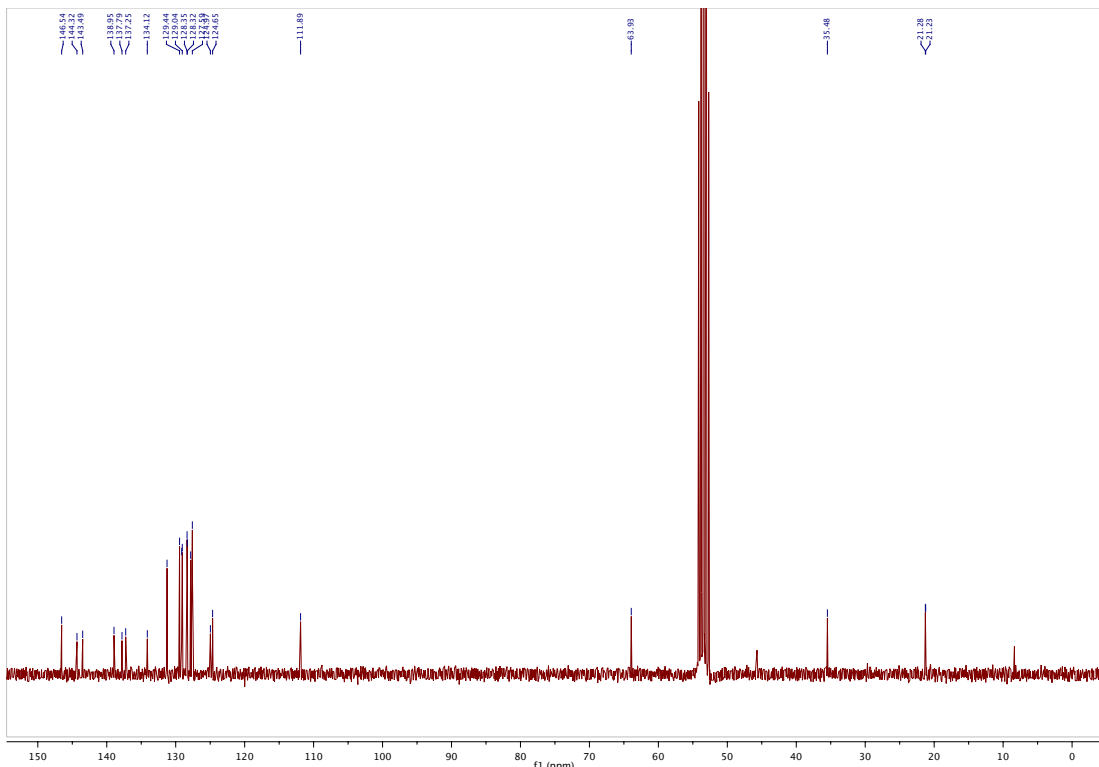
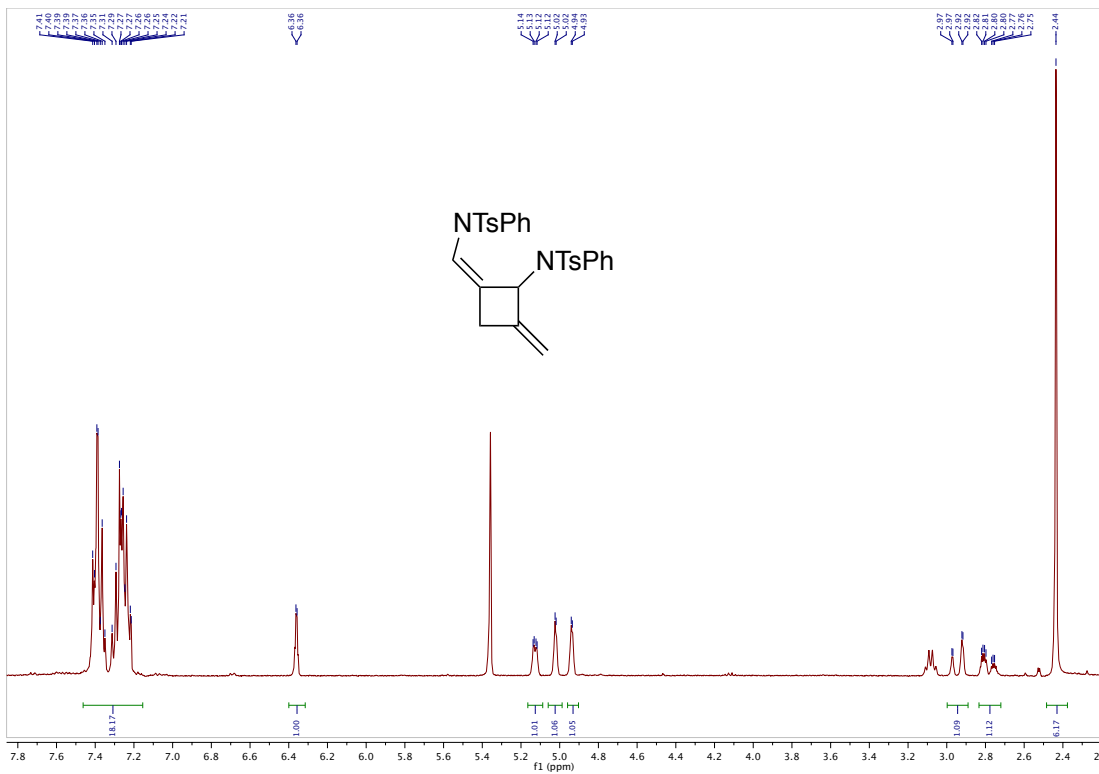
Conclusiones

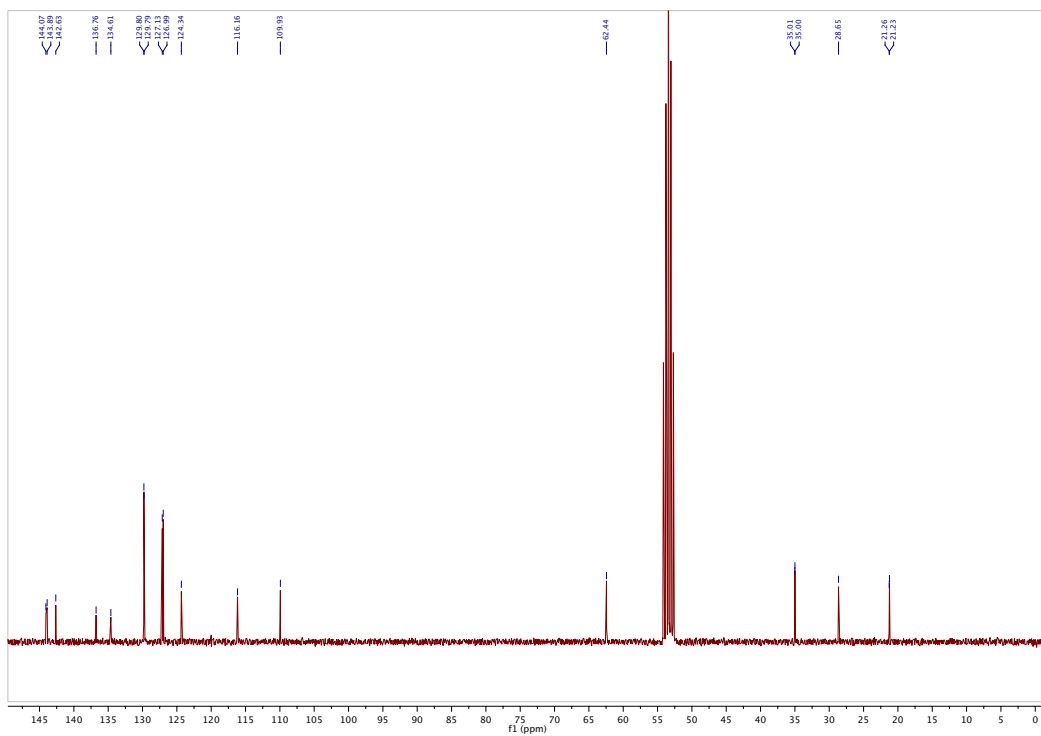
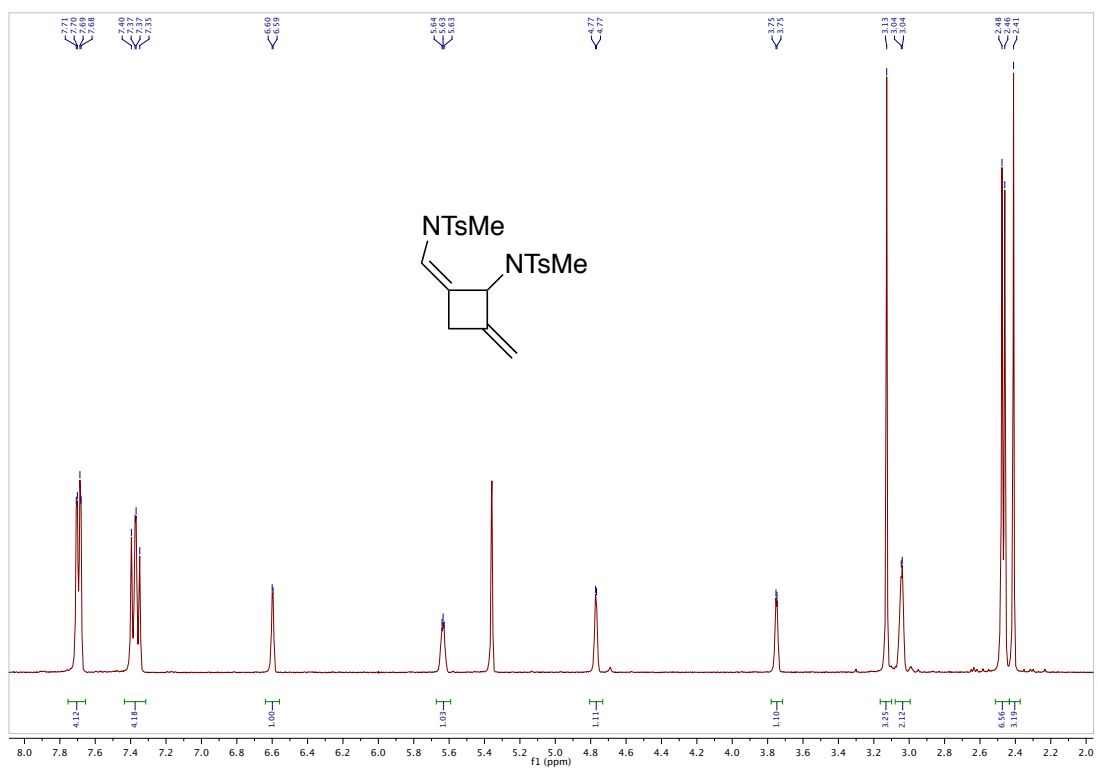
La presente Memoria se ha centrado en el estudio de la reactividad de *N*-sulfonilalenamidas activadas por complejos de oro(I) y ha permitido desarrollar nuevas rutas de preparación de sistemas carbocíclicos.

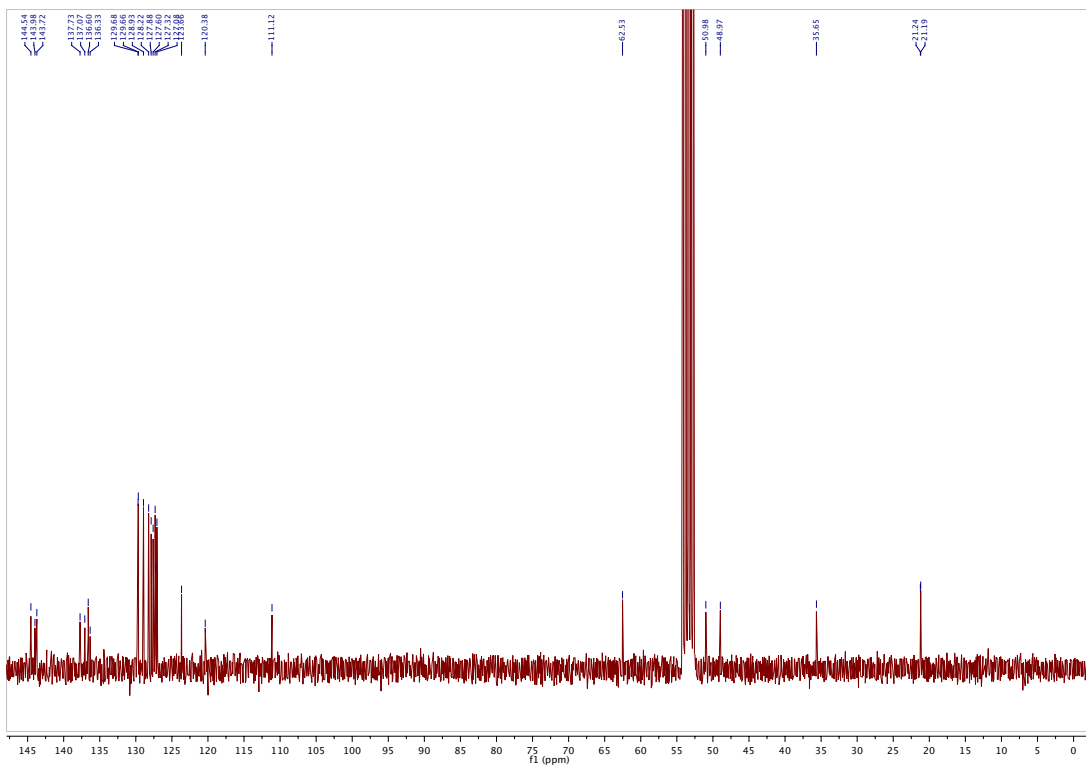
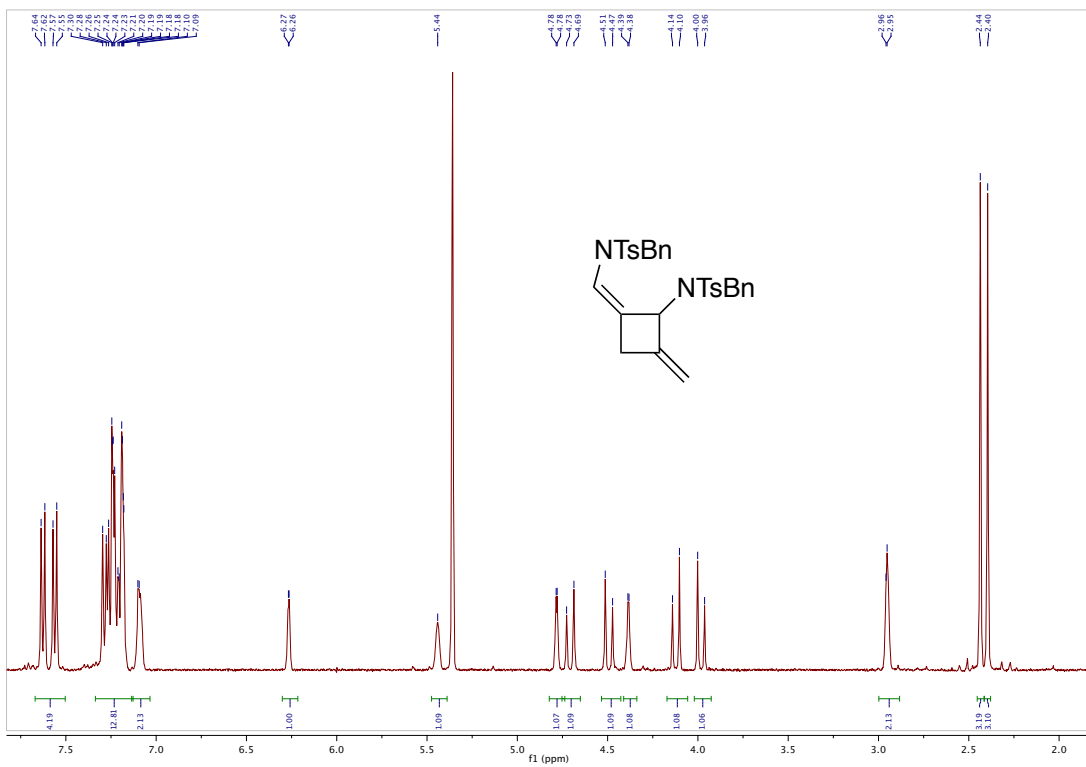
Así, se ha demostrado que diferentes complejos de oro(I) promueven de manera catalítica y eficaz la ciclodimerización [2+2] y ciclotrimerización [2+2+2] de *N*-sulfonilalenamidas dando lugar a la preparación de ciclobutanos y ciclohexanos de forma selectiva. En este último caso, además, se ha conseguido la síntesis de arenos 1,3,5-trisustituídos, compuestos que son minoritarios en los procesos descritos hasta la fecha de ciclotrimerización de alquinos.

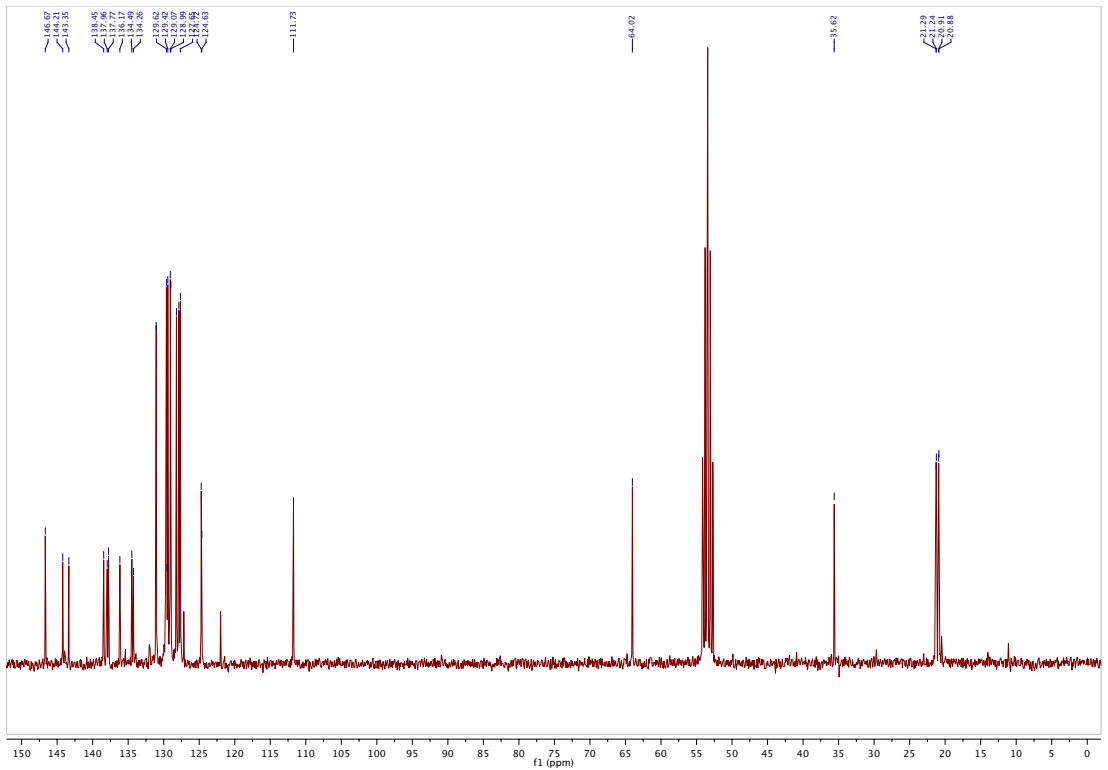
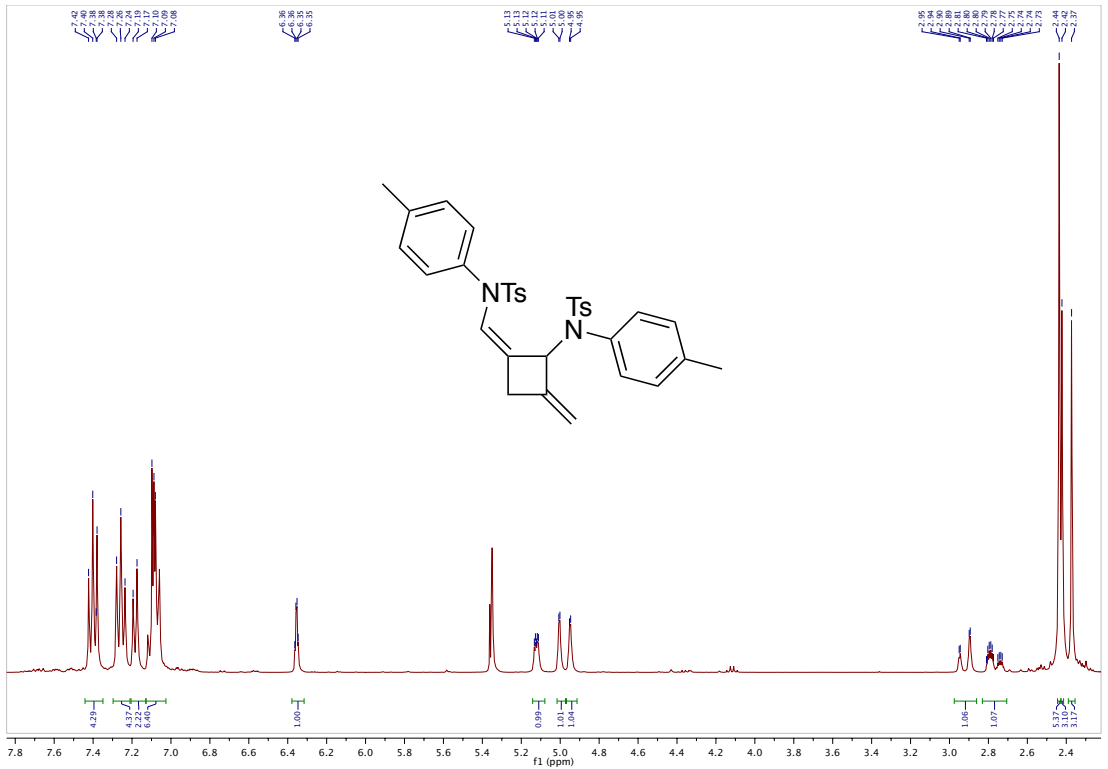
Por último, se ha comprobado que el empleo de catalizadores de oro(I) quirales enantiopuros basados en ligandos de tipo fosforamidito conducen a los correspondientes cicloaductos [2+2] de *N*-sulfonilalenamidas y vinilarenos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.

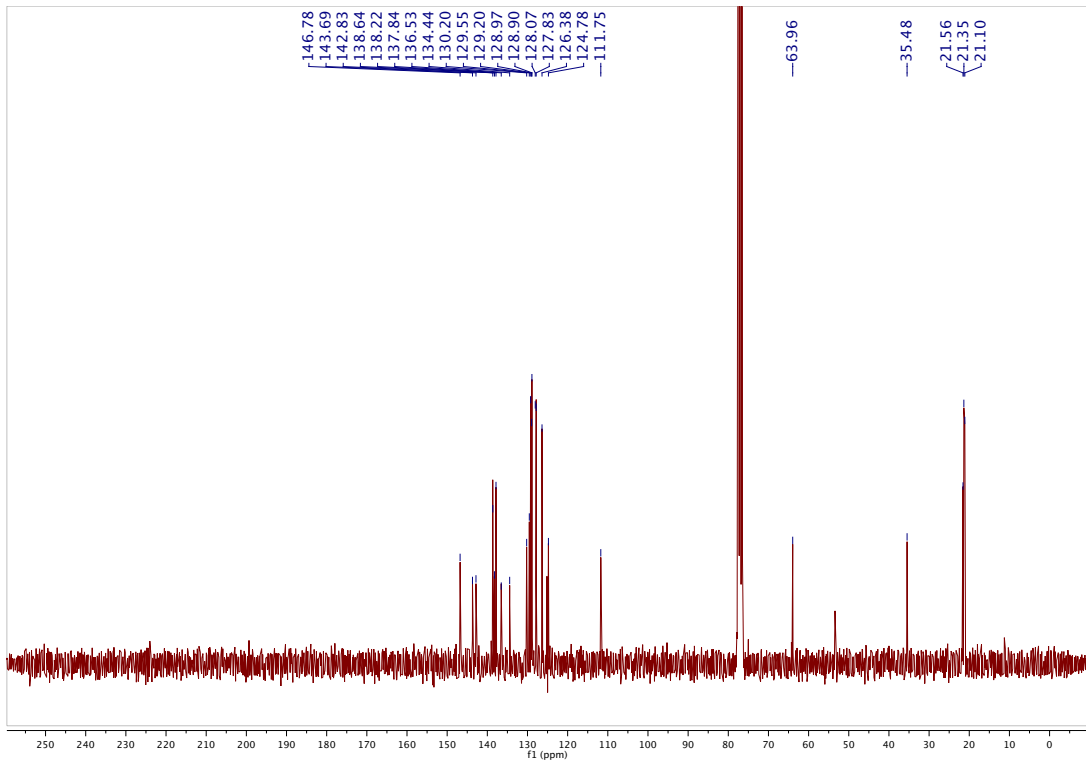
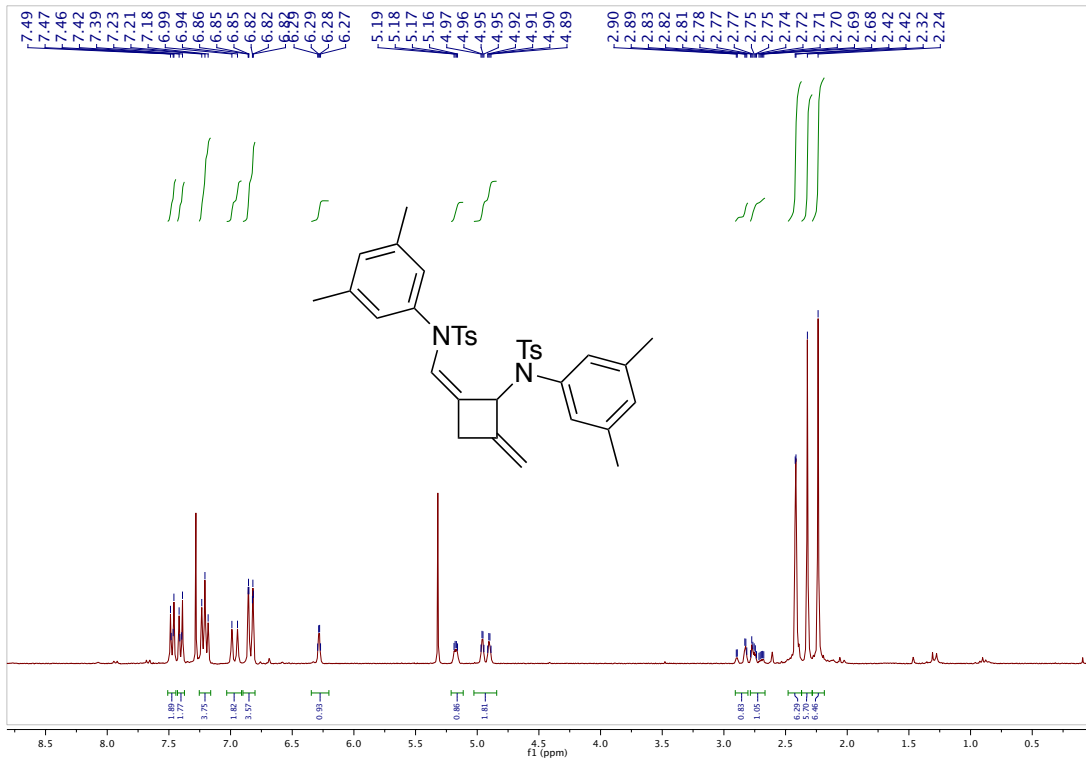
Anexo Espectros

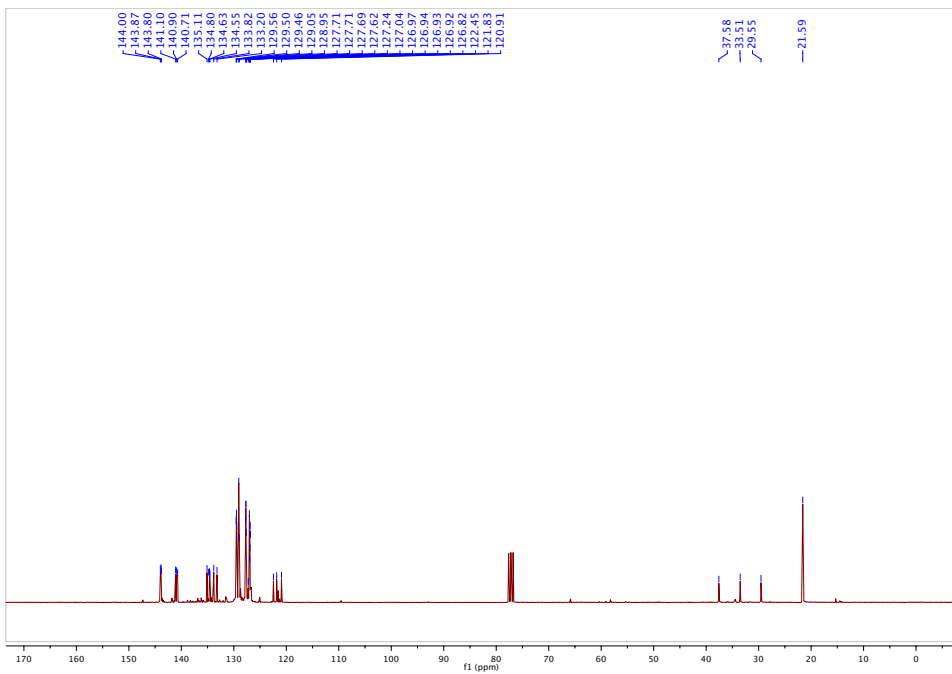
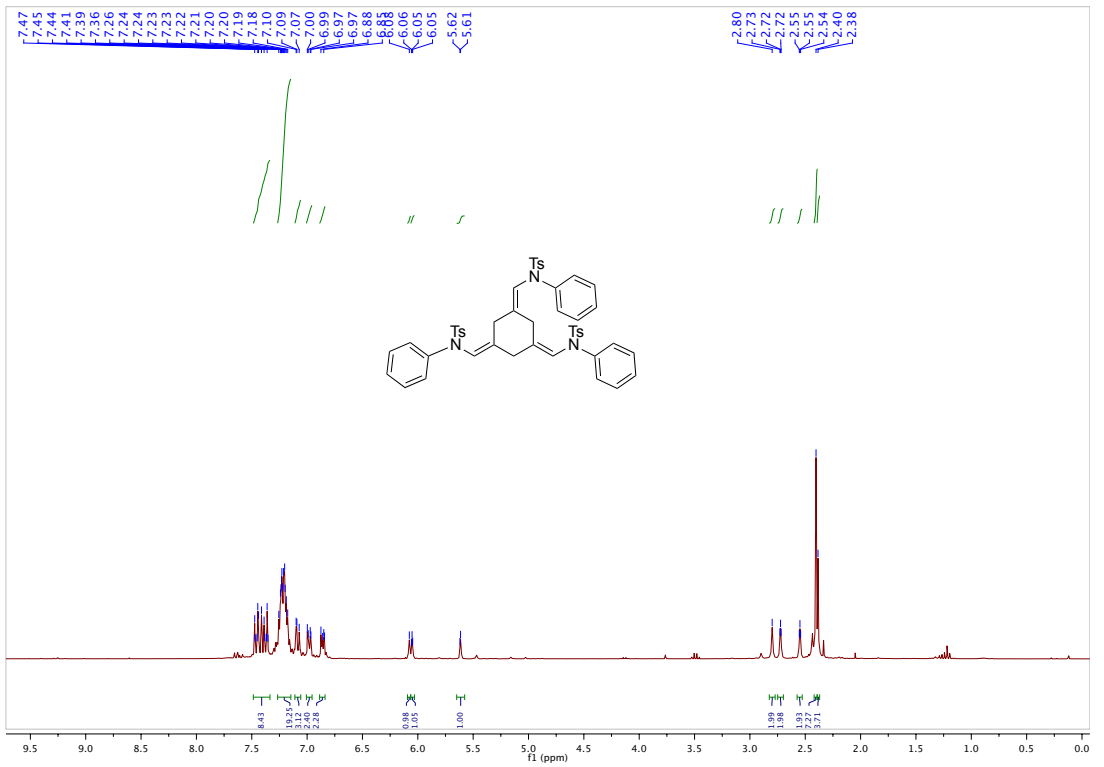


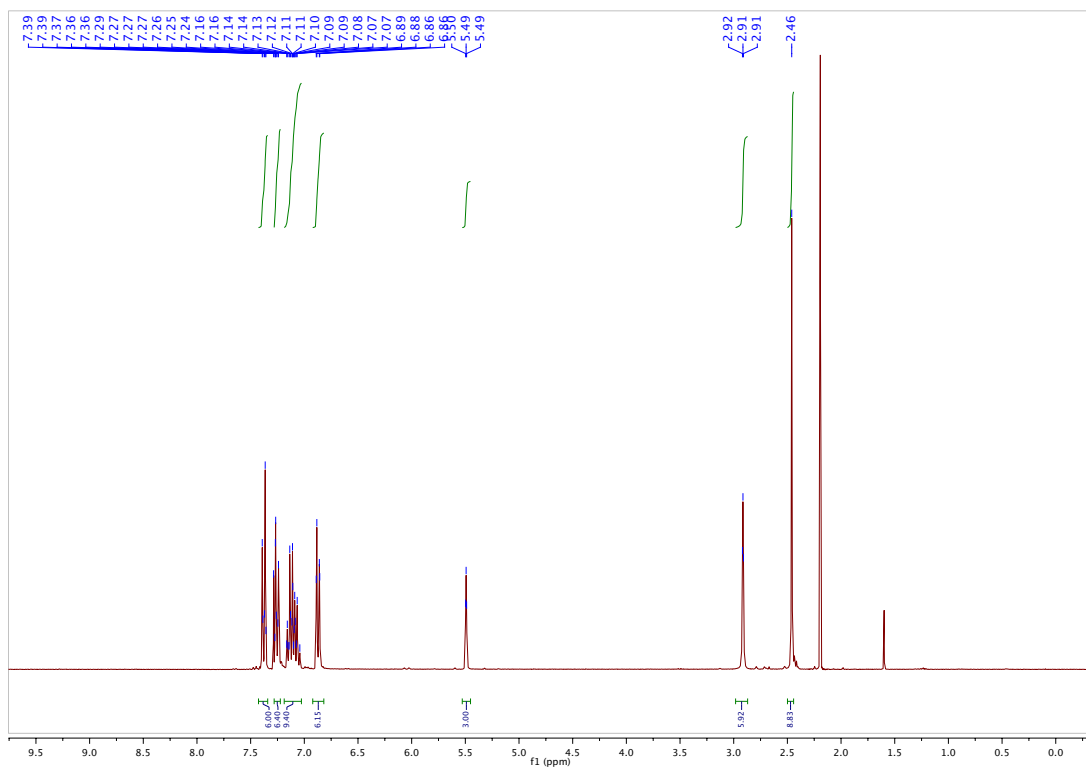
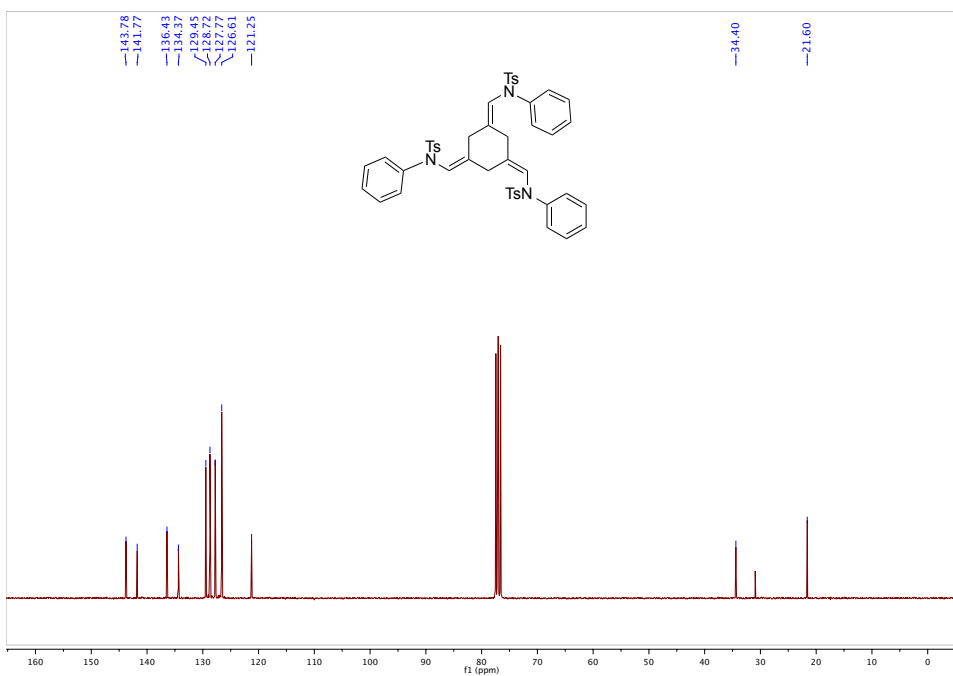


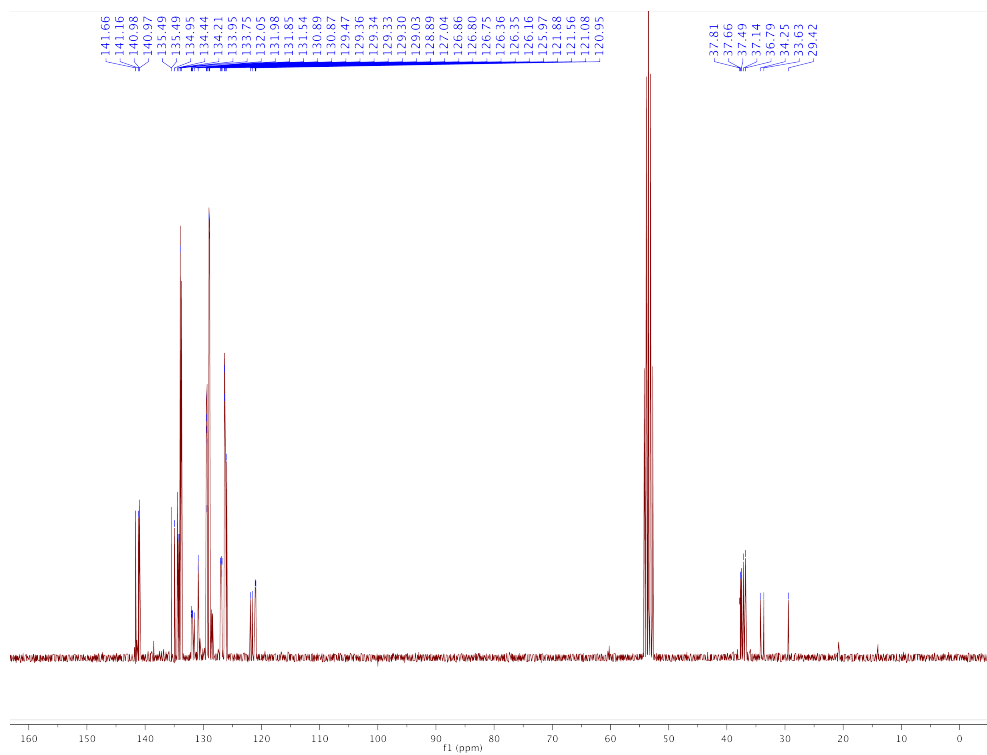
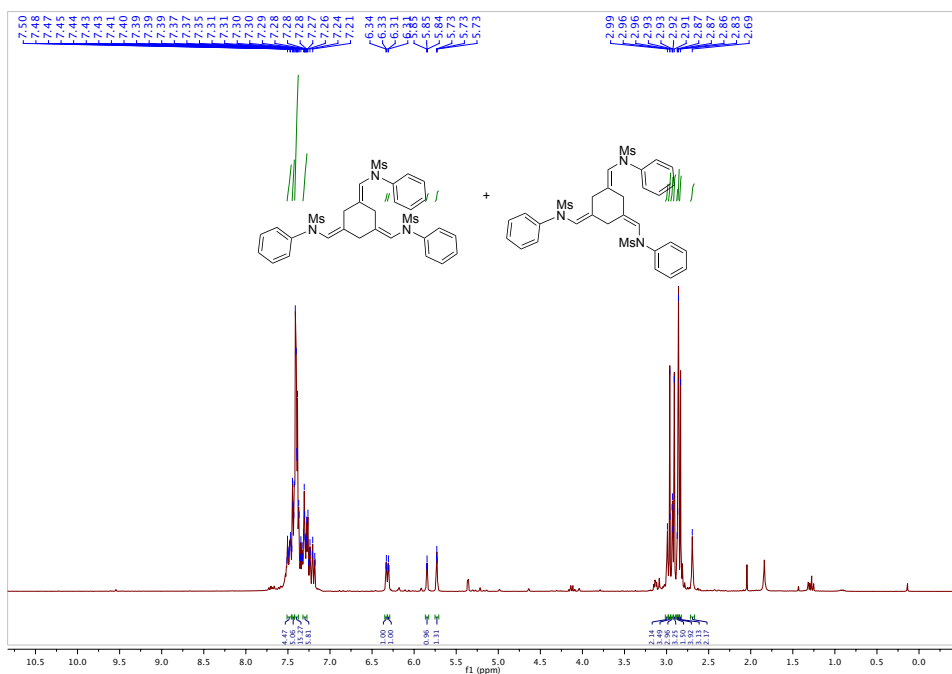


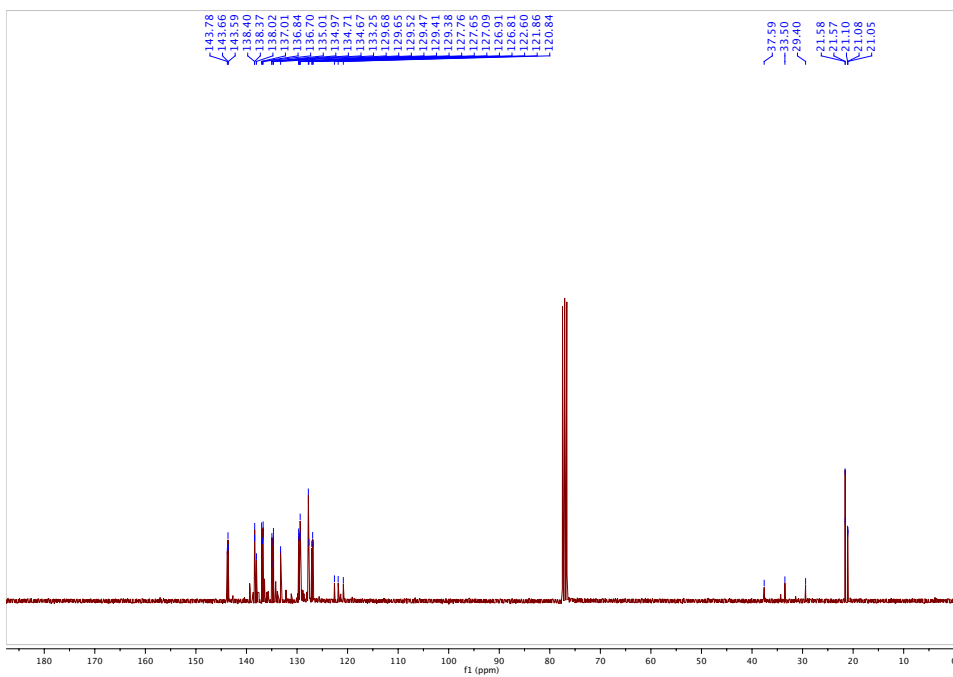
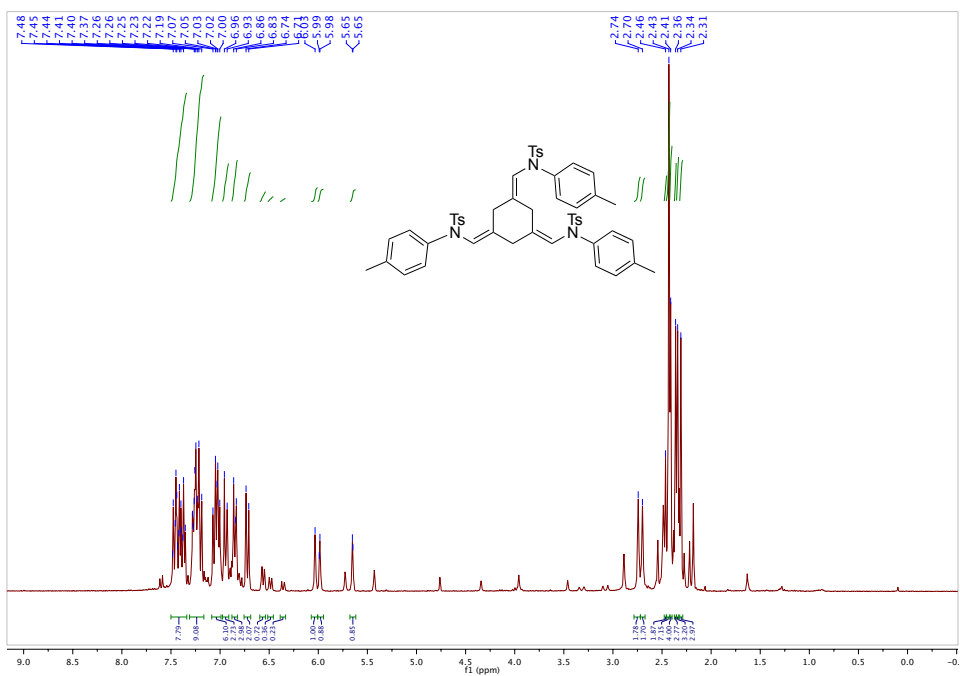


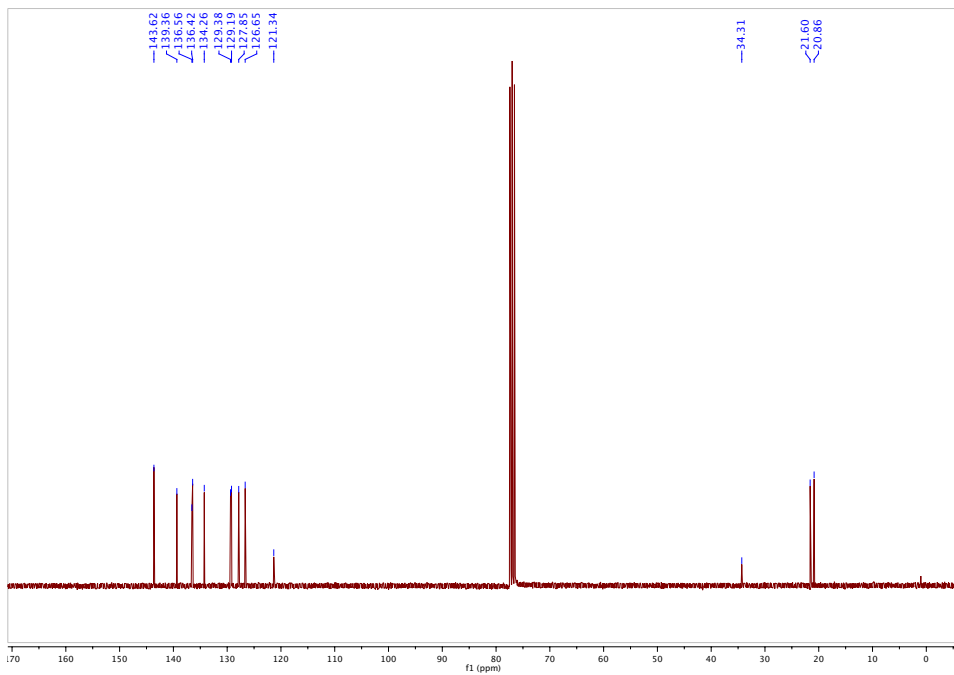
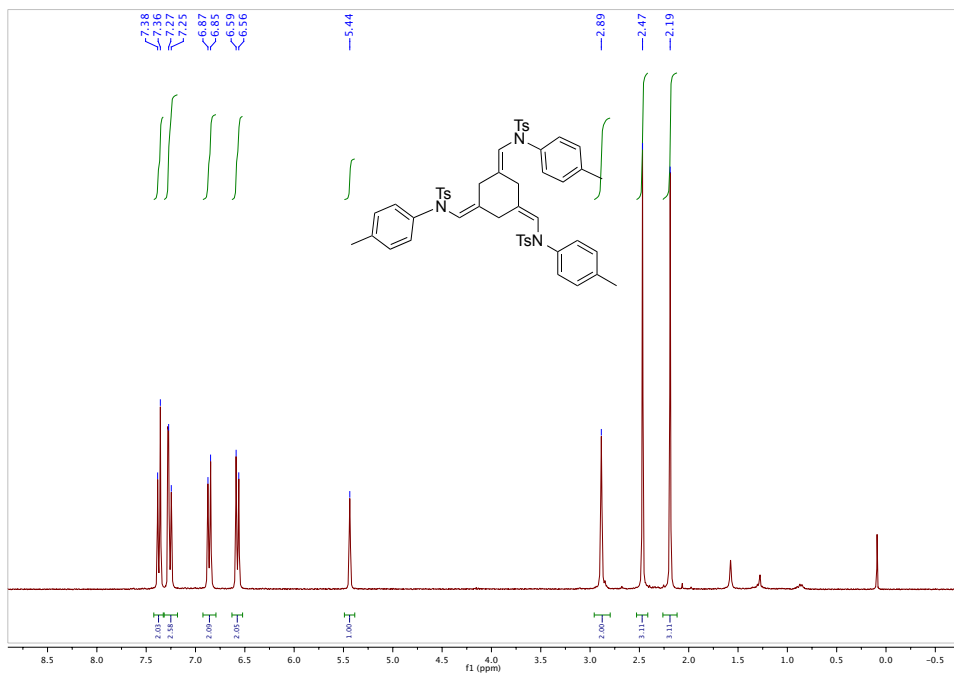


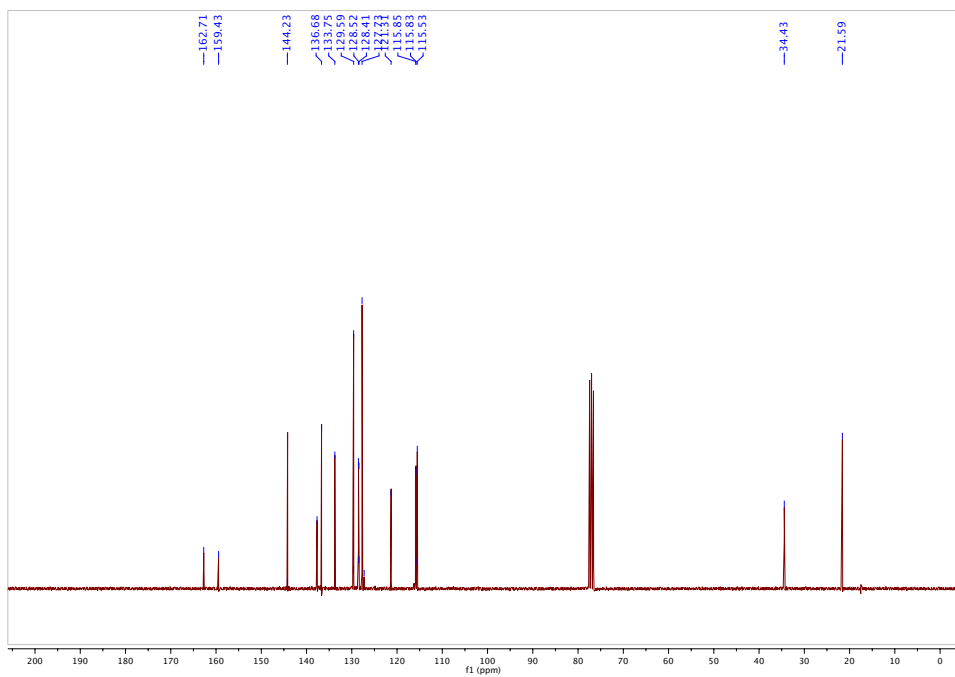
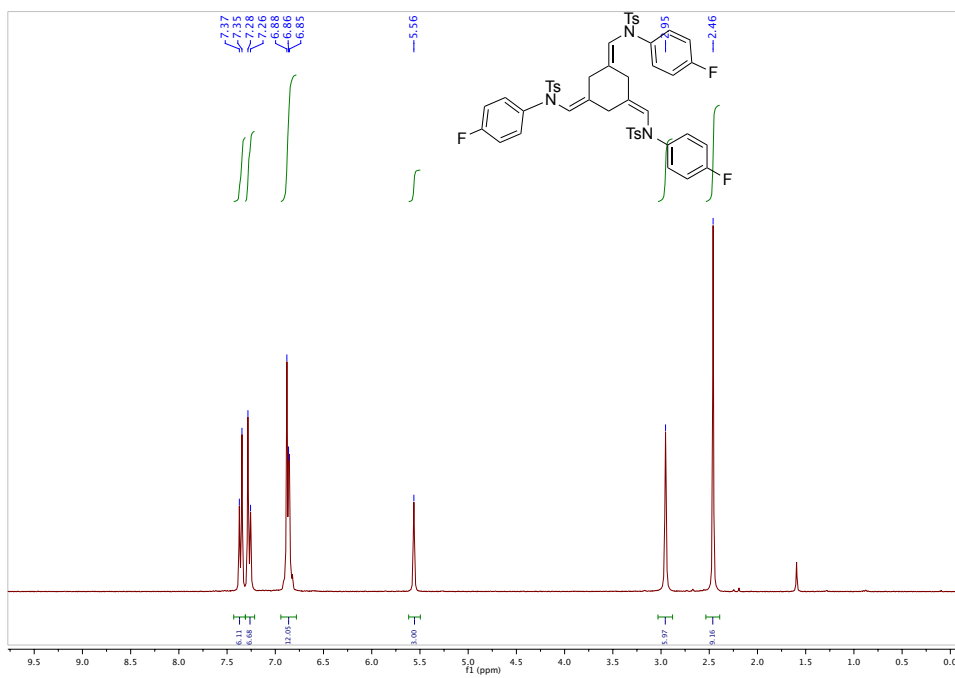


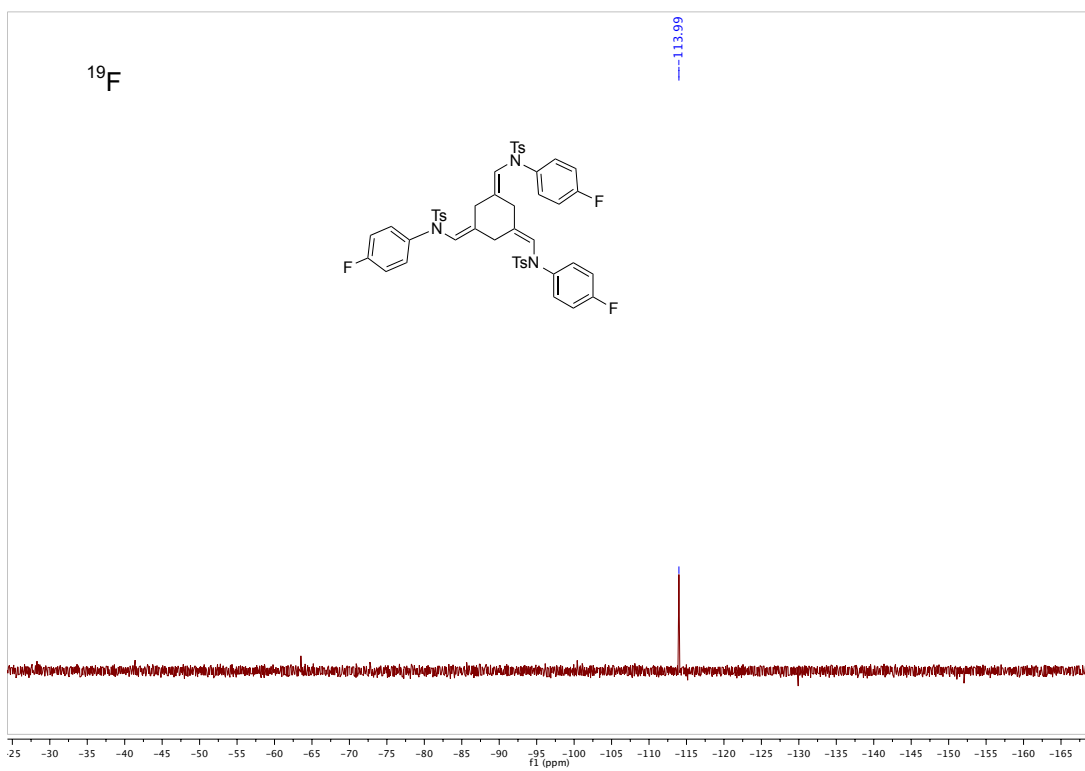


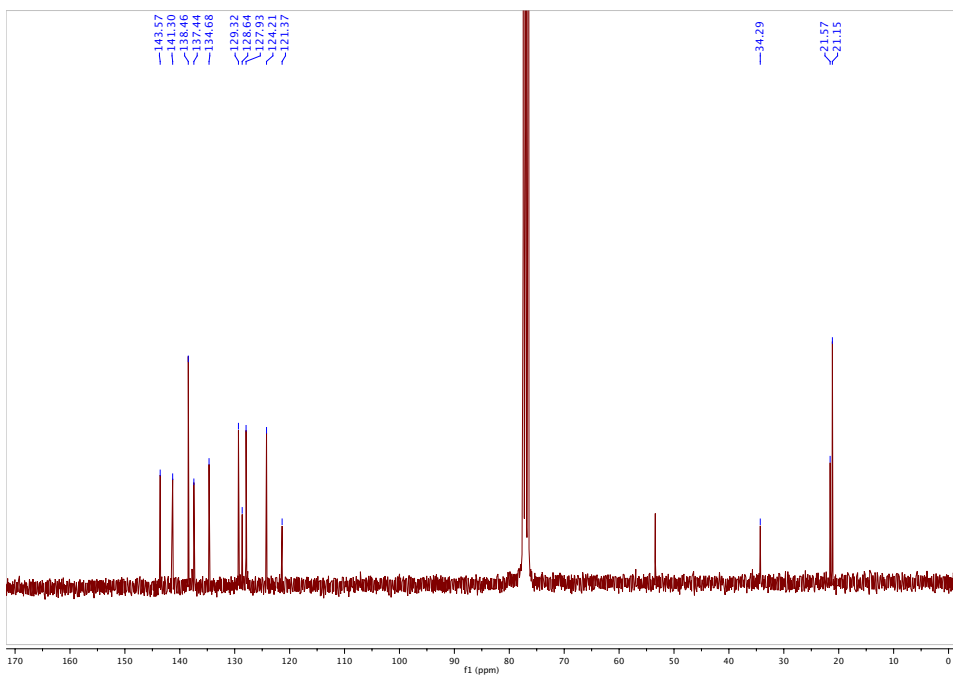
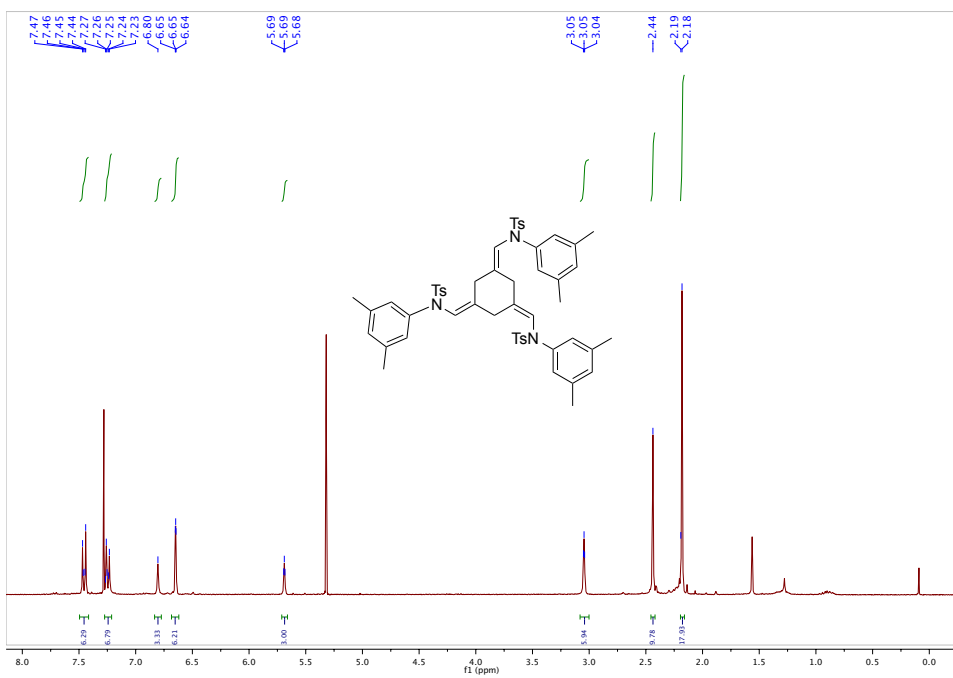


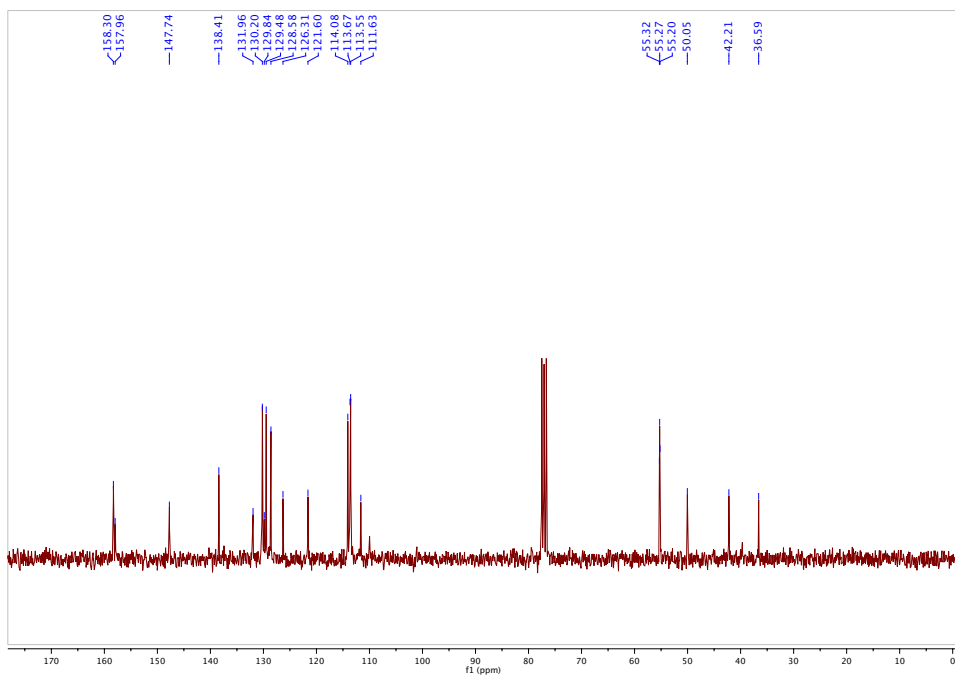
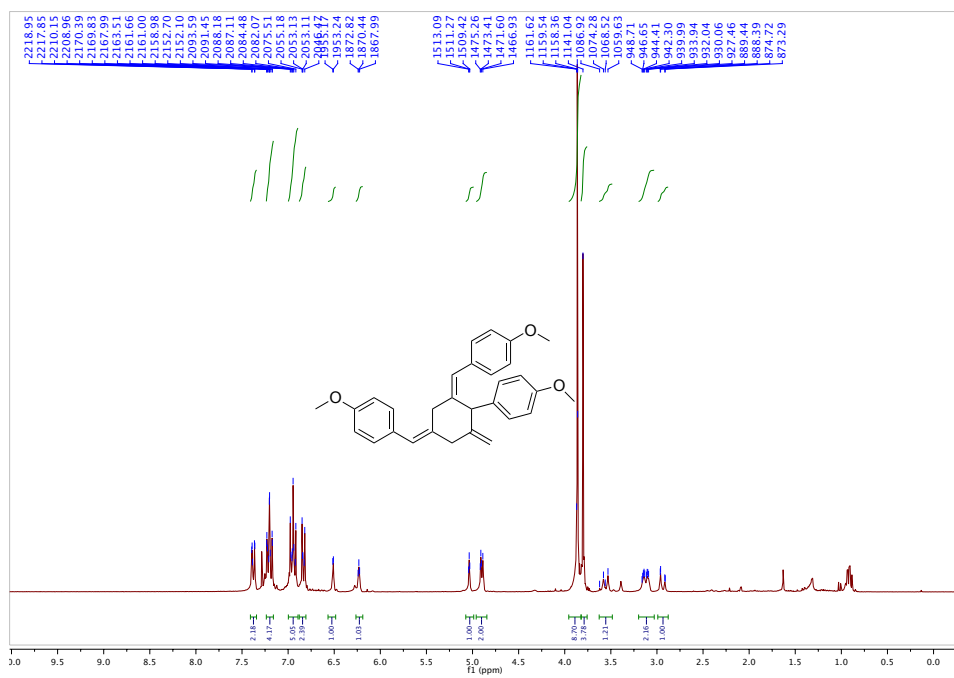


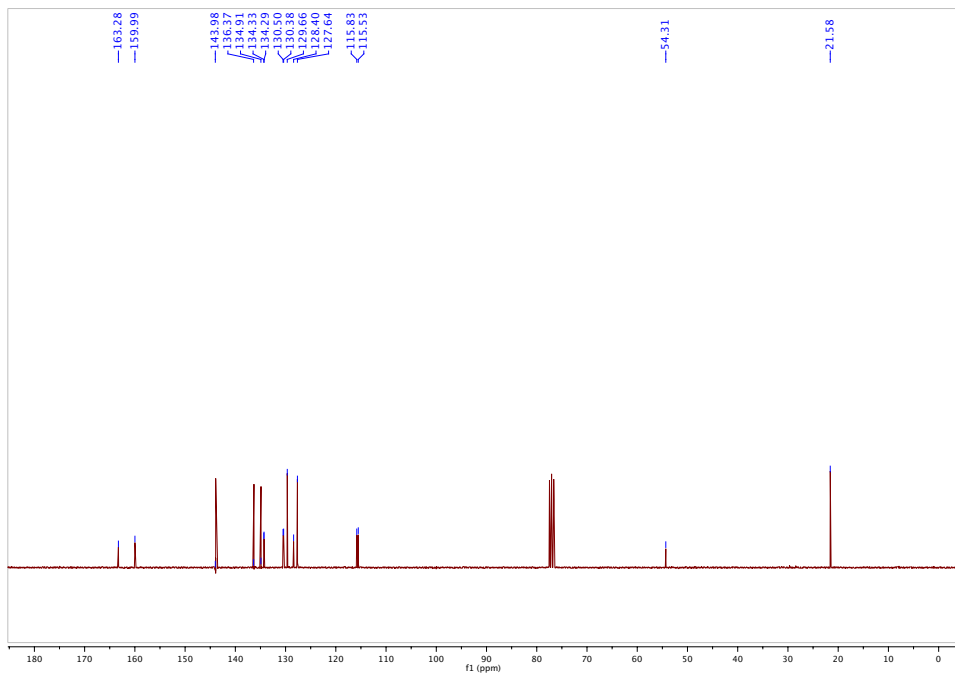
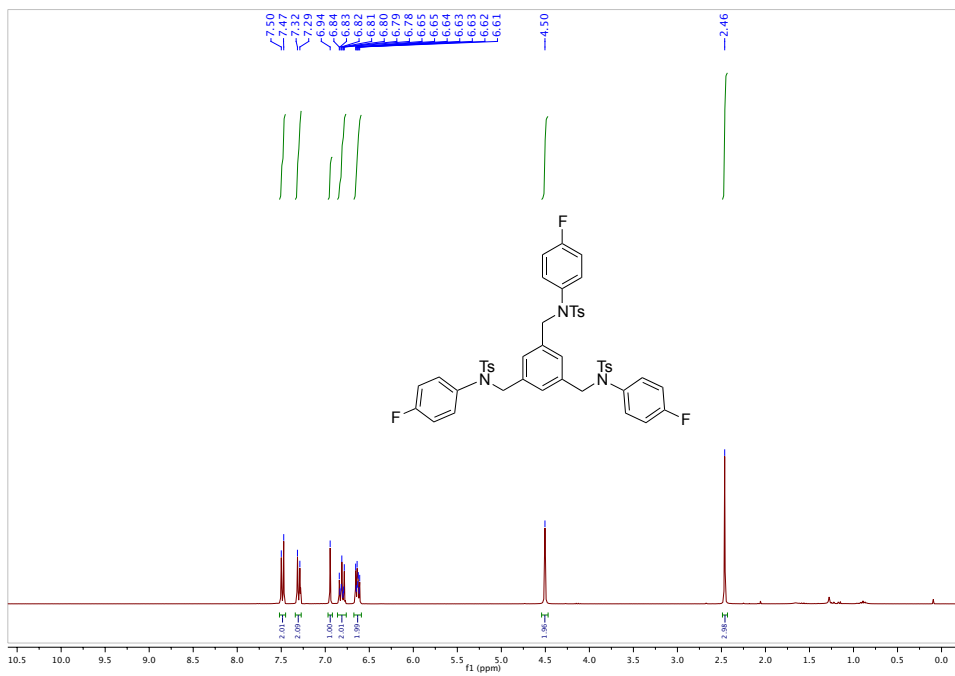


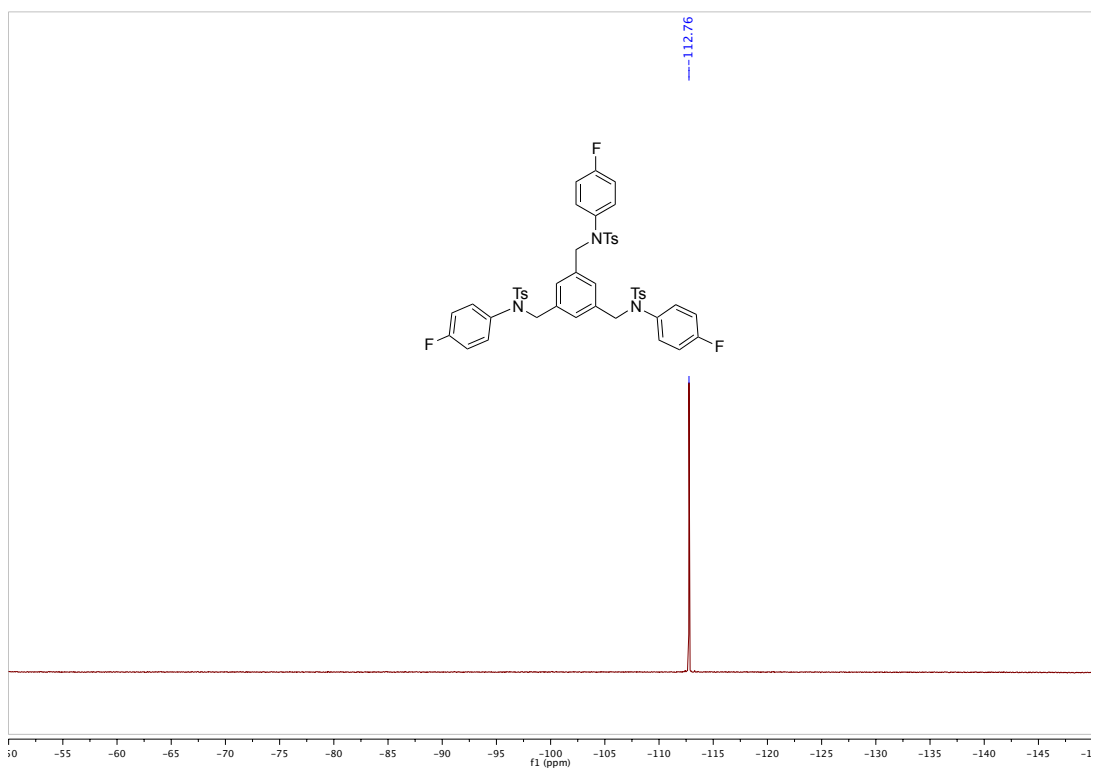


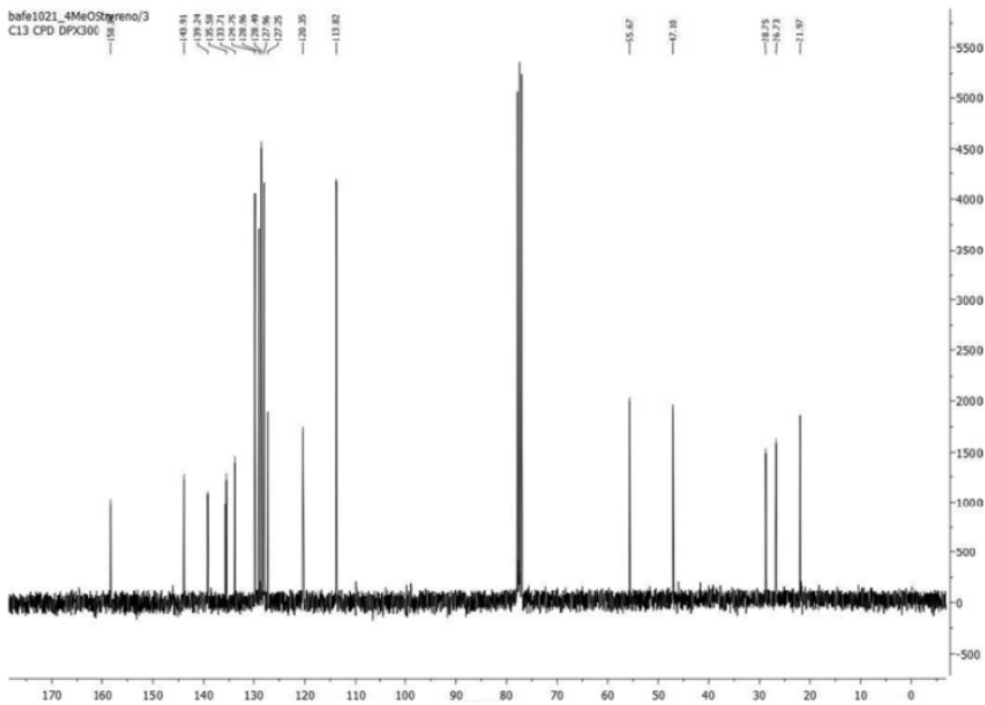
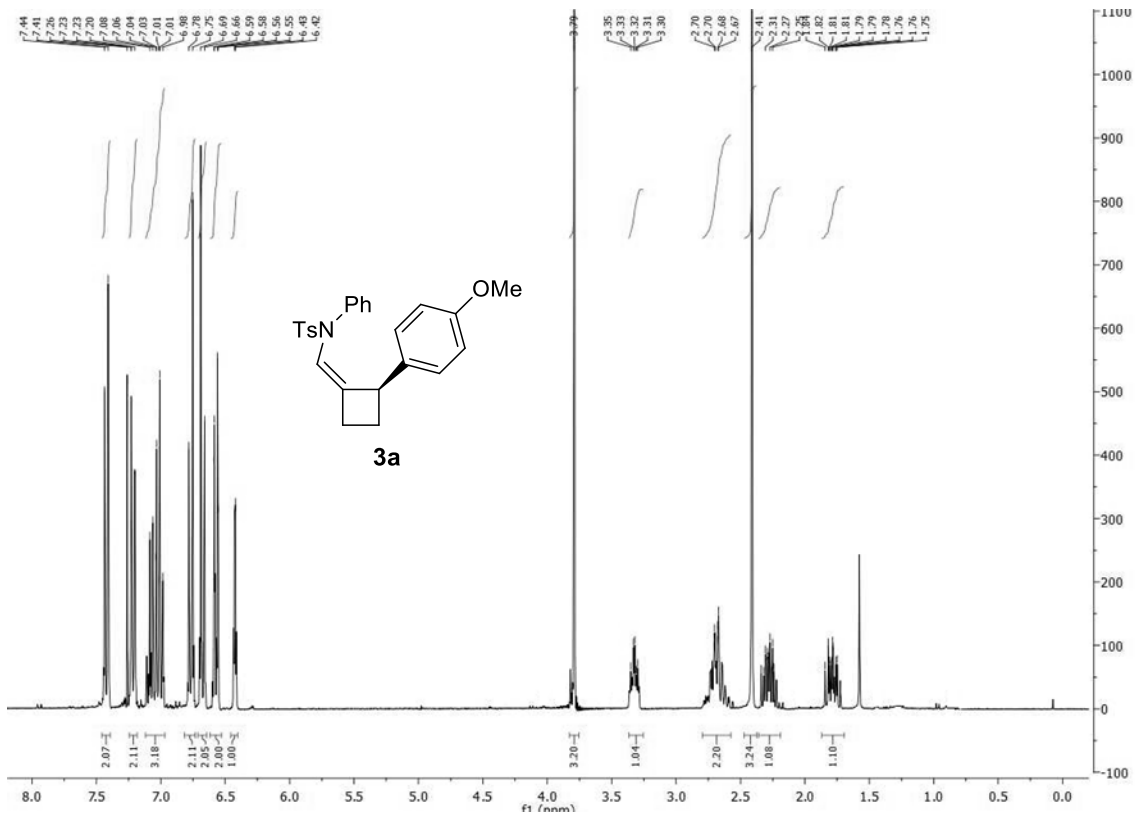


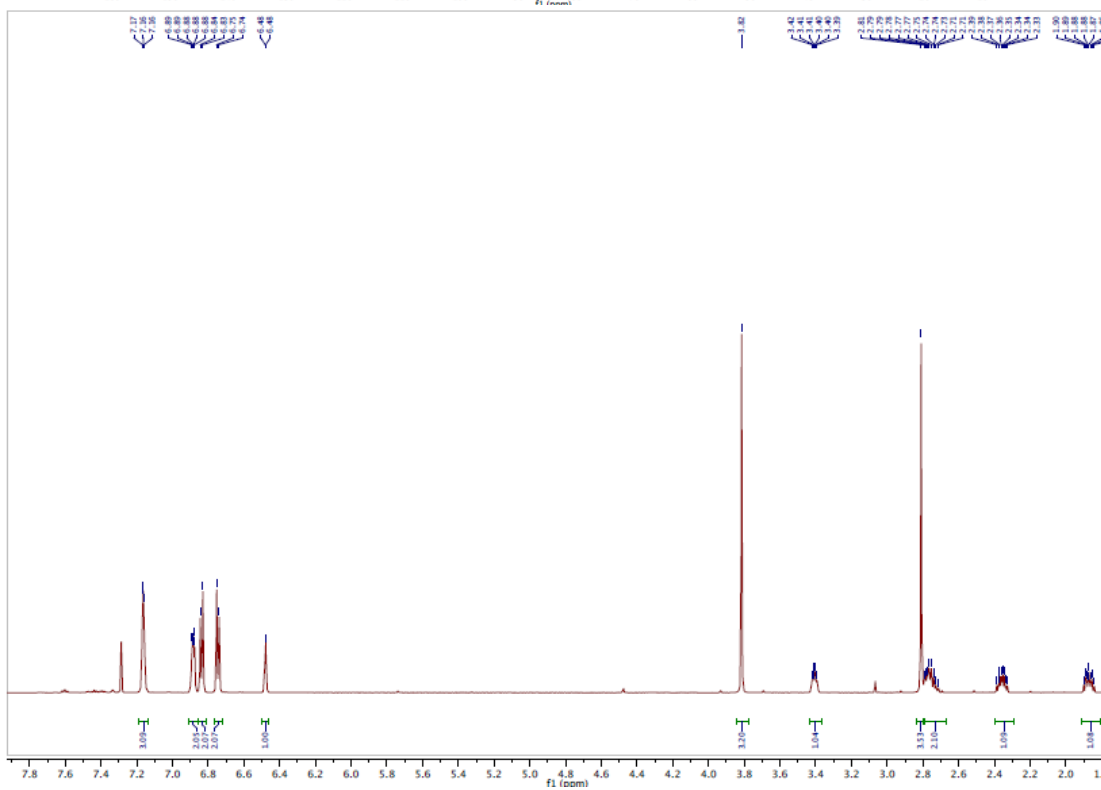
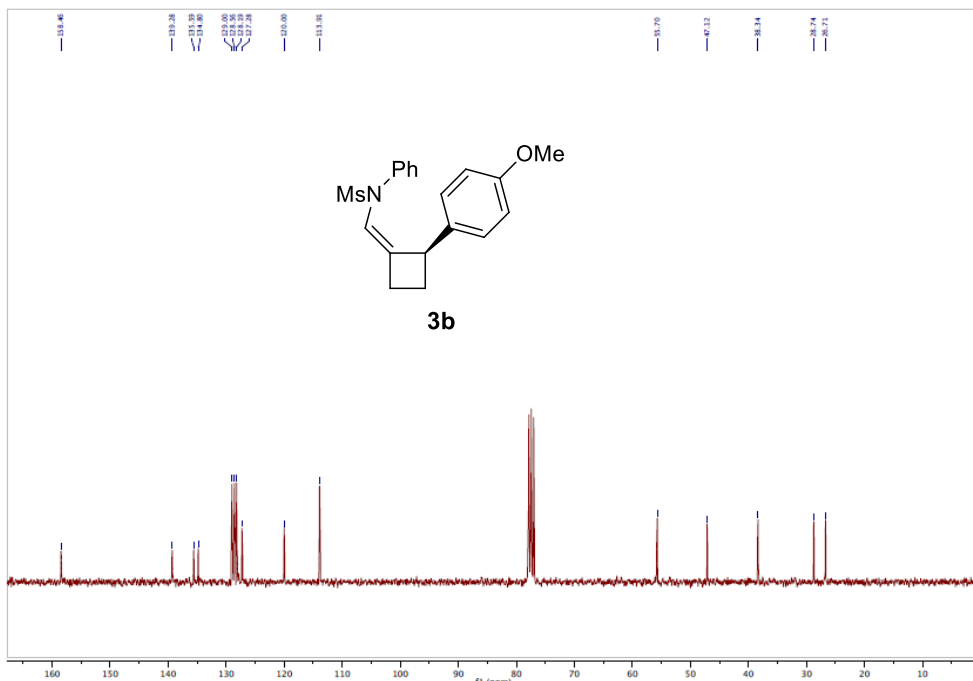


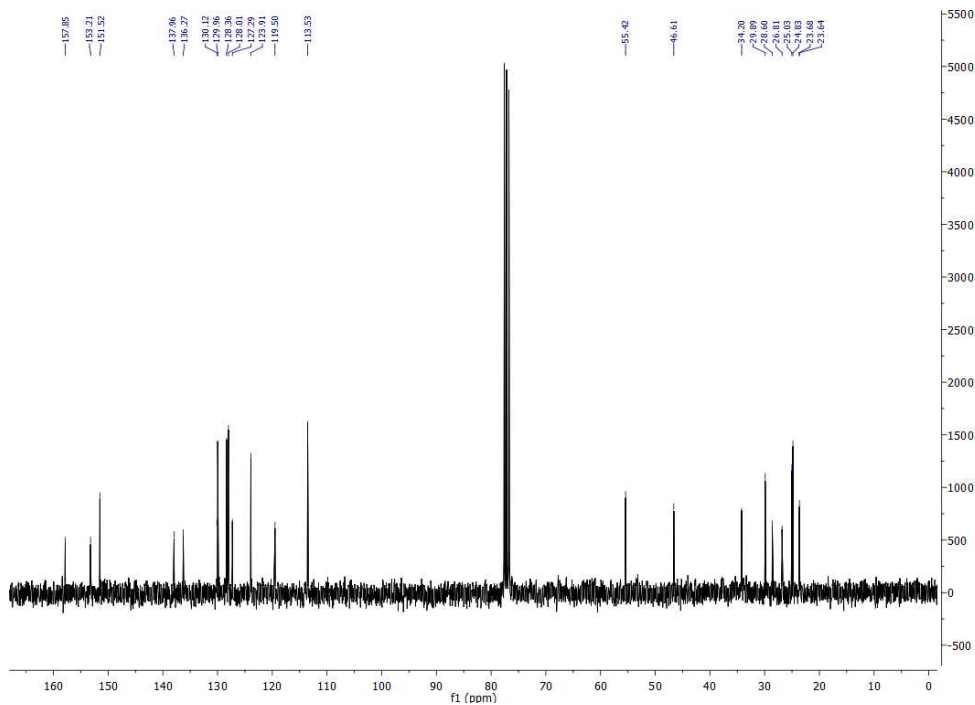
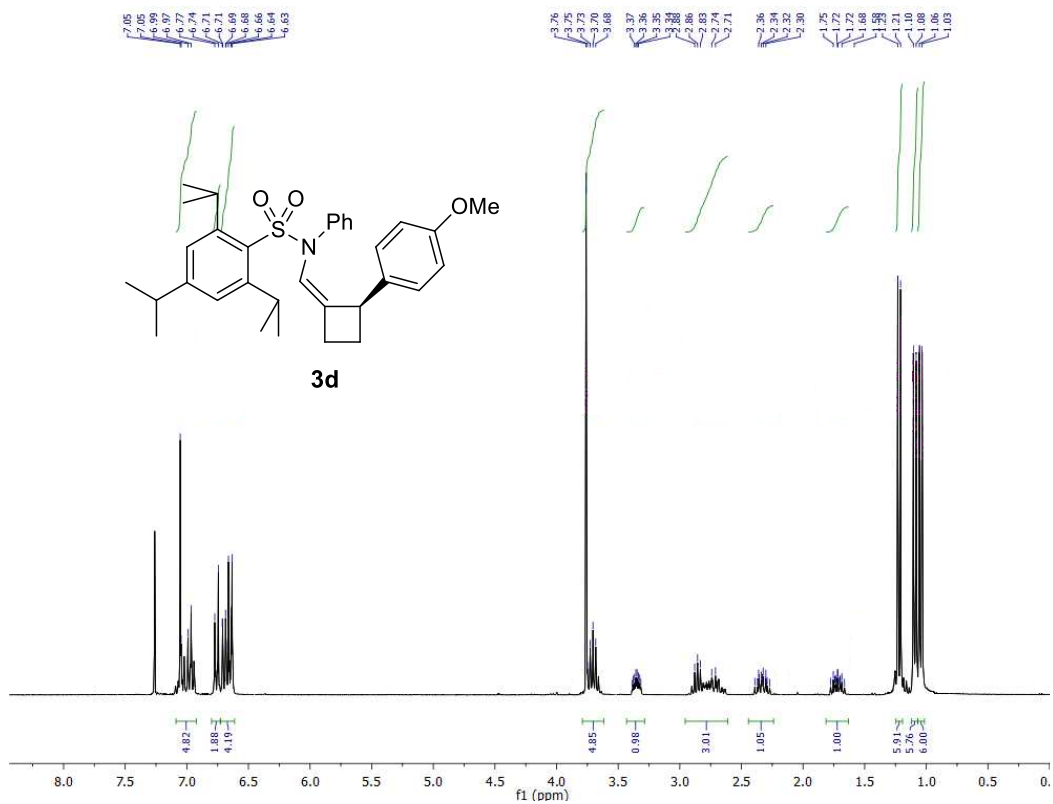


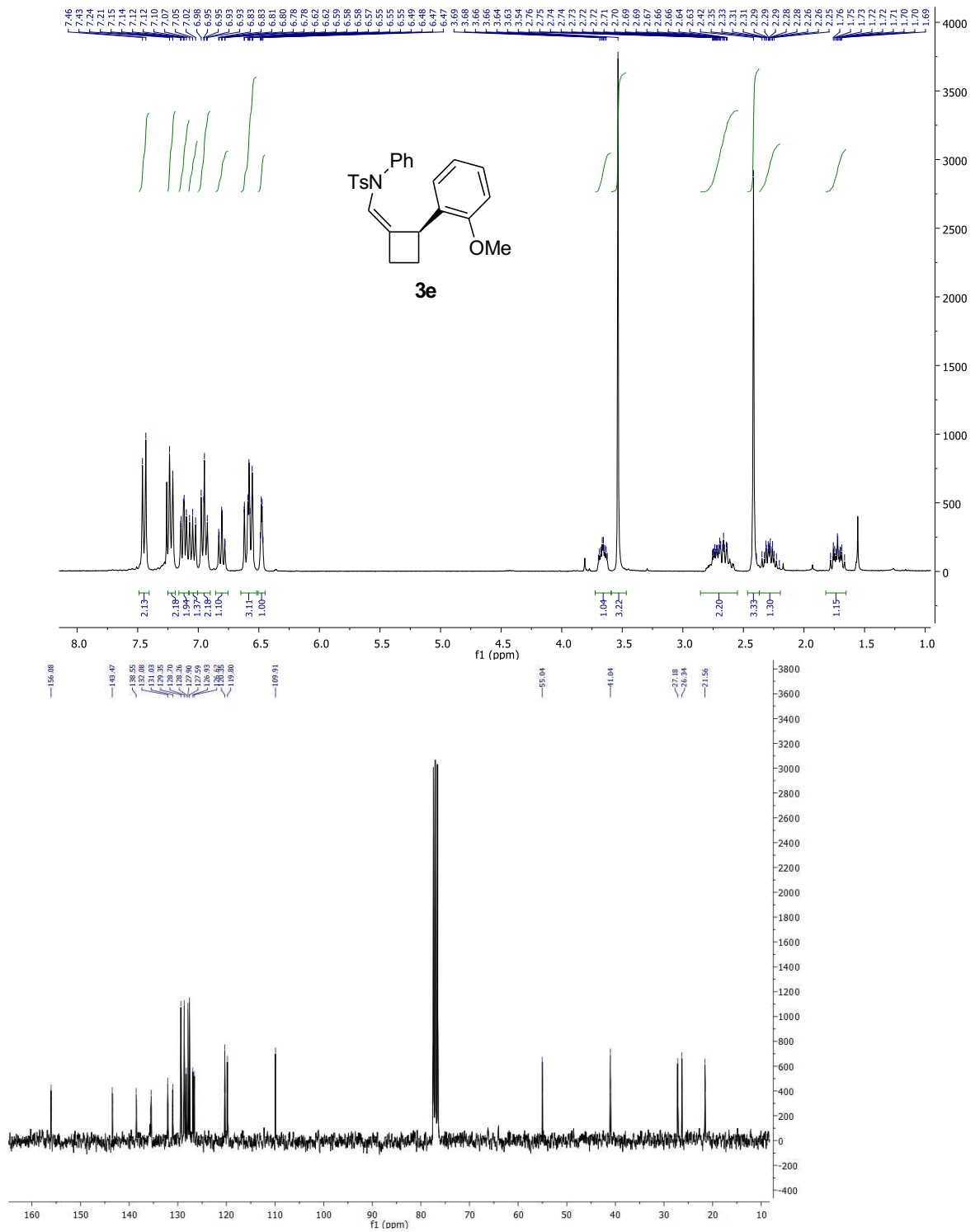


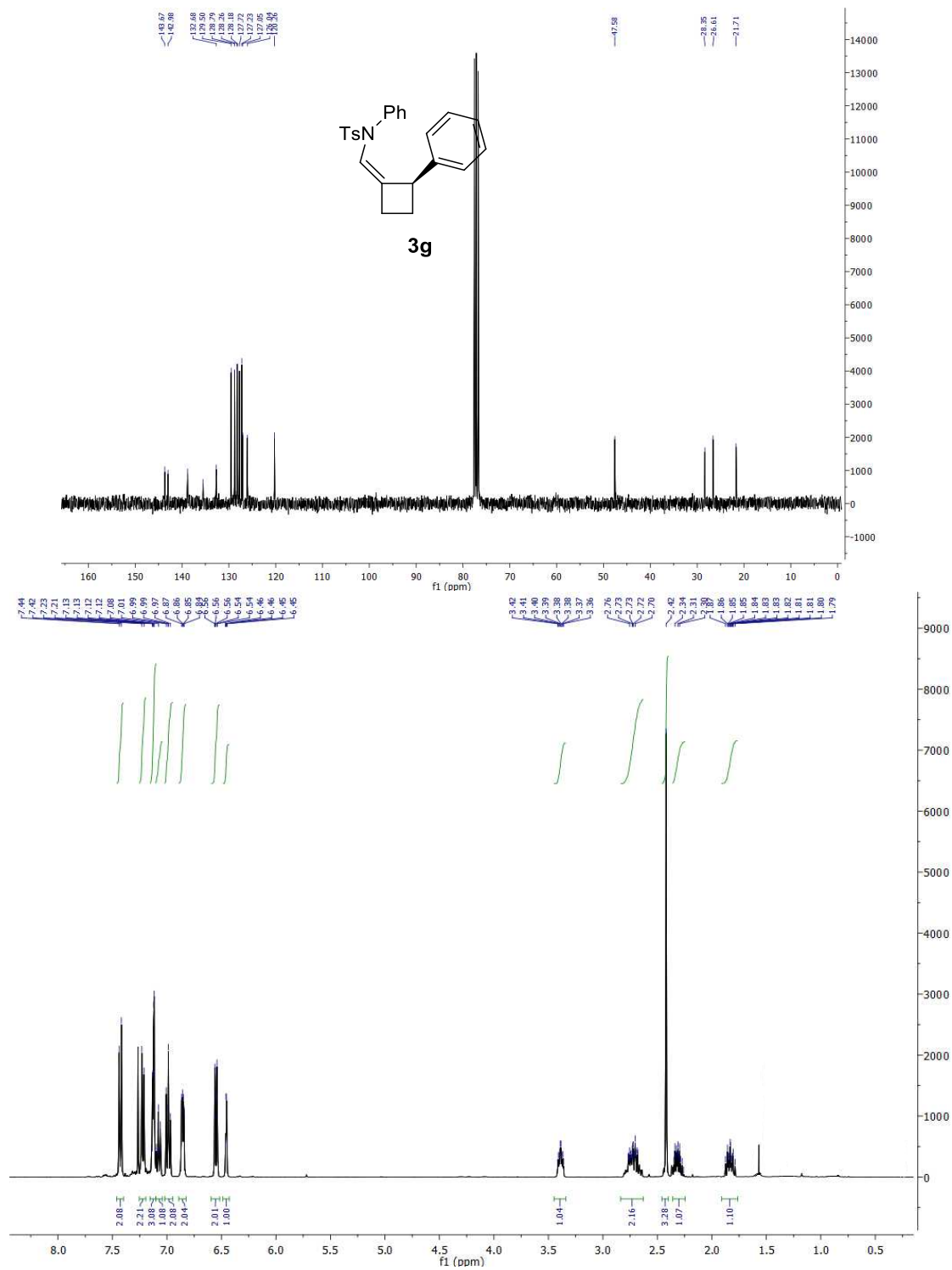


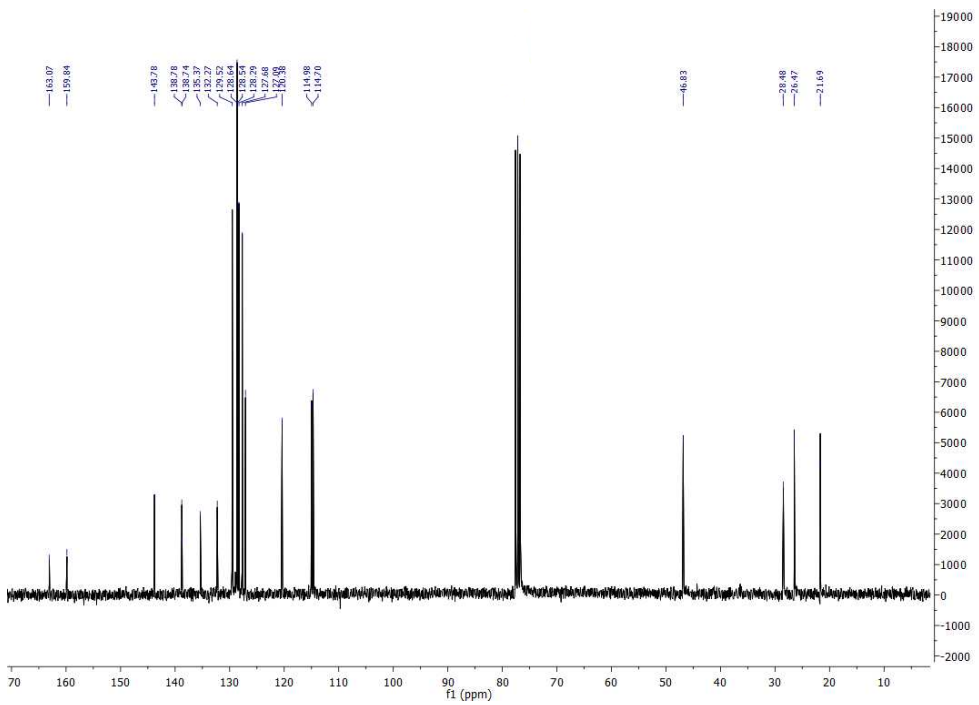
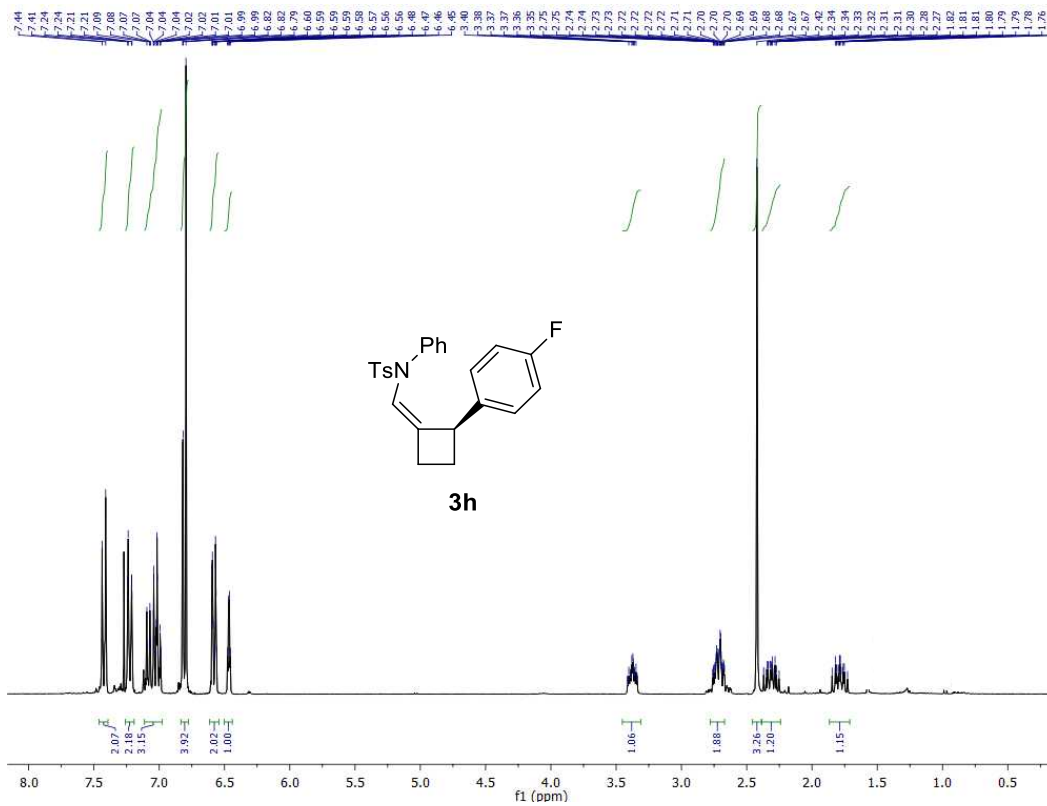


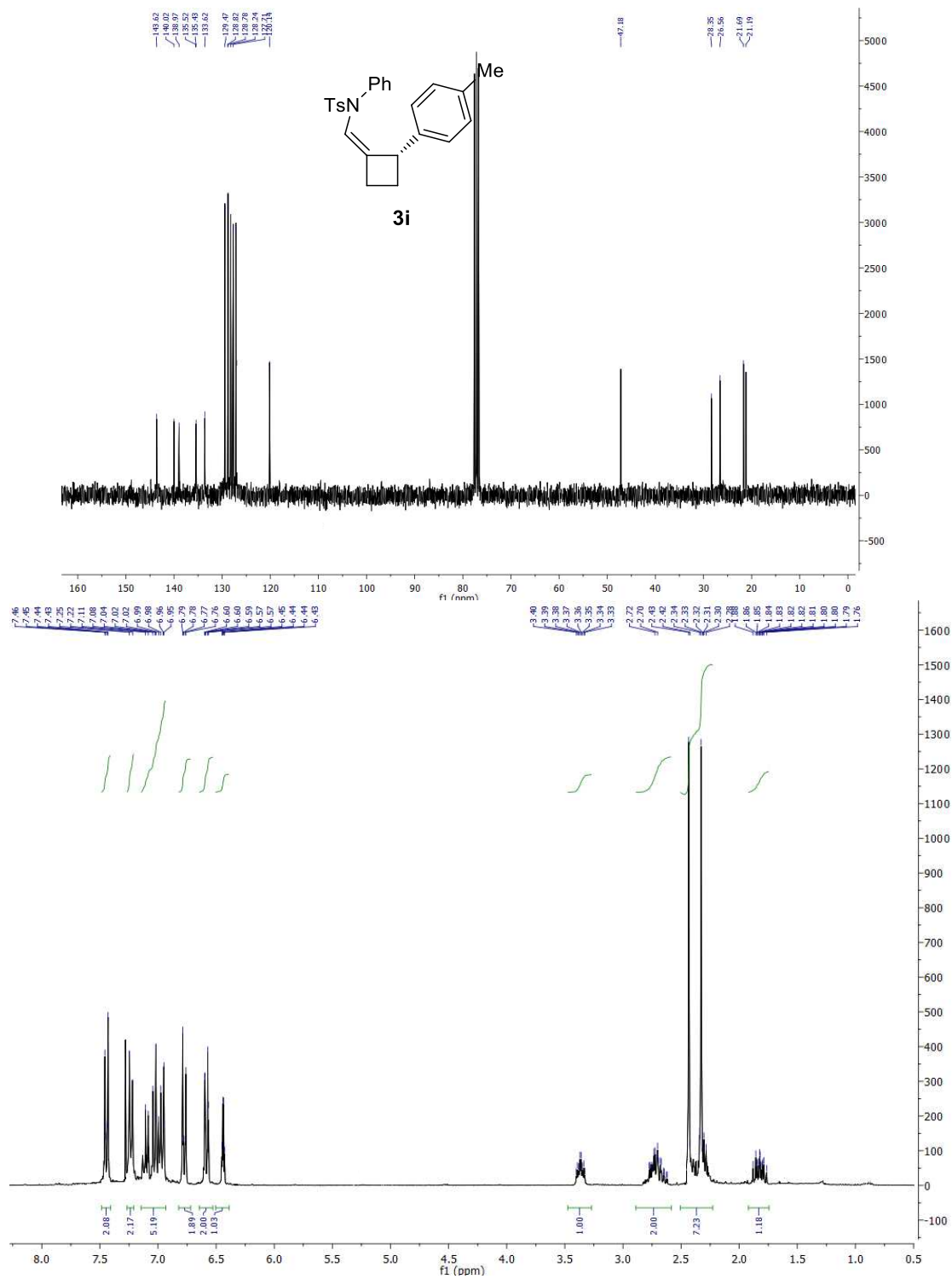


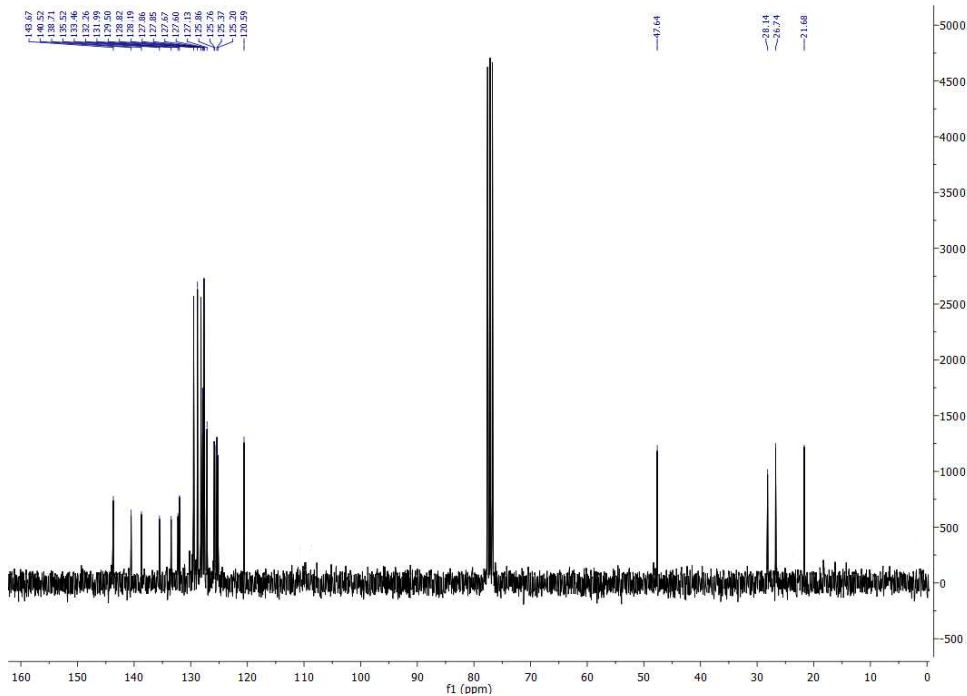
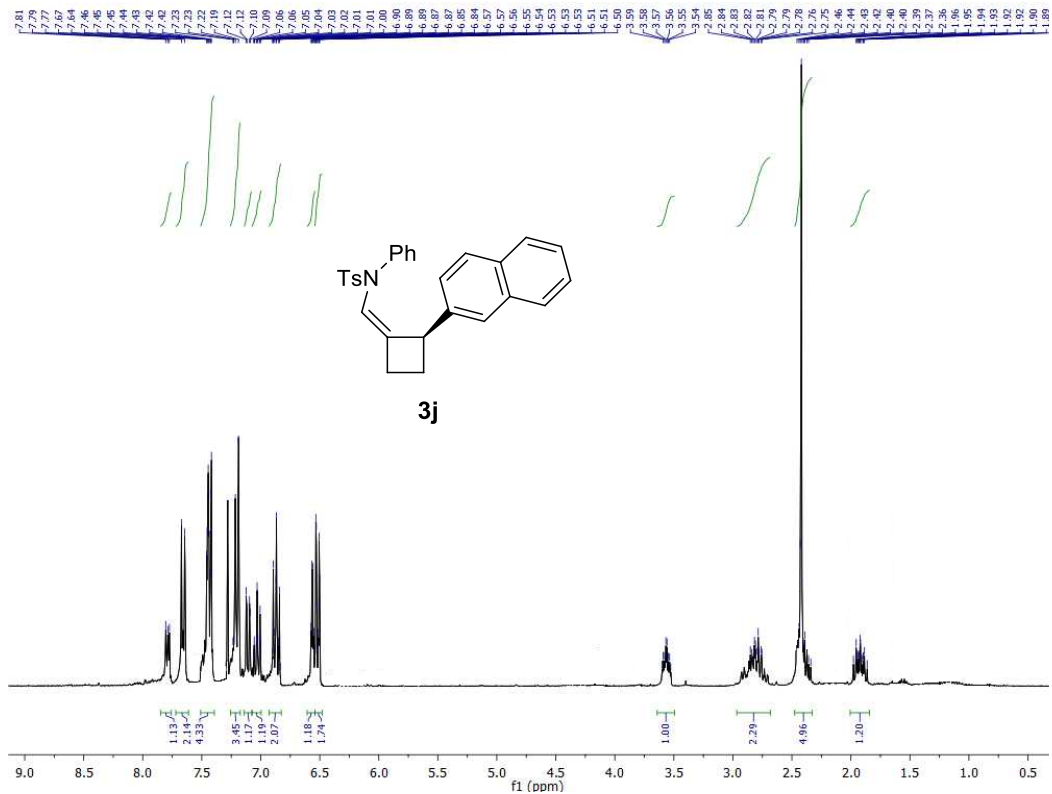


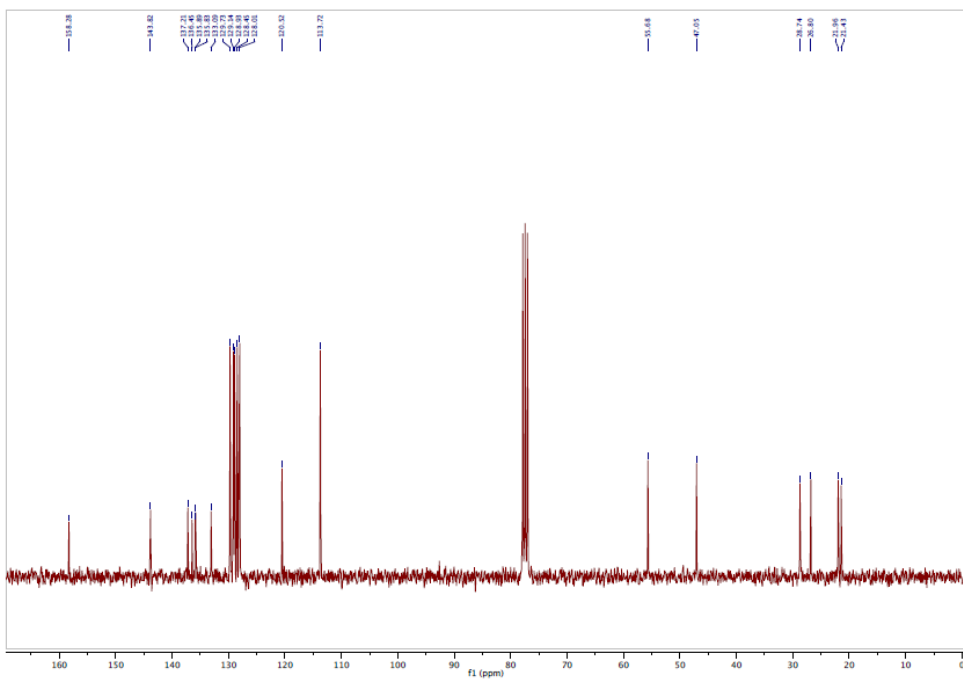
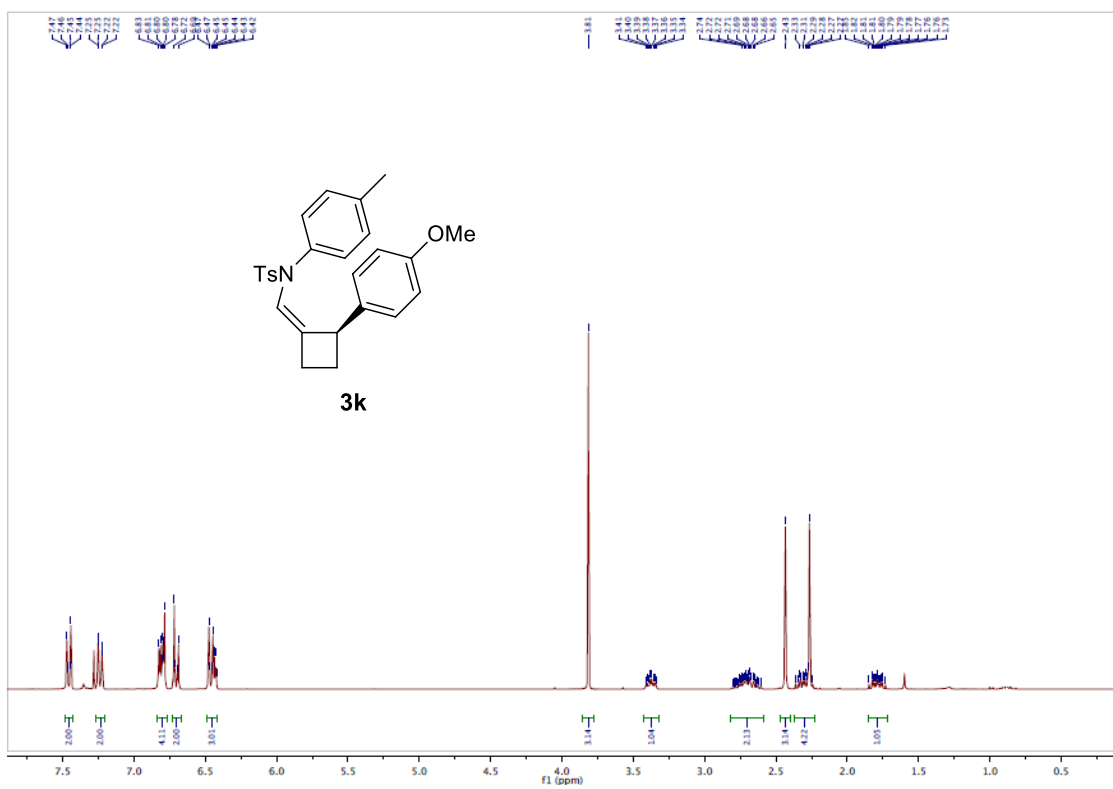


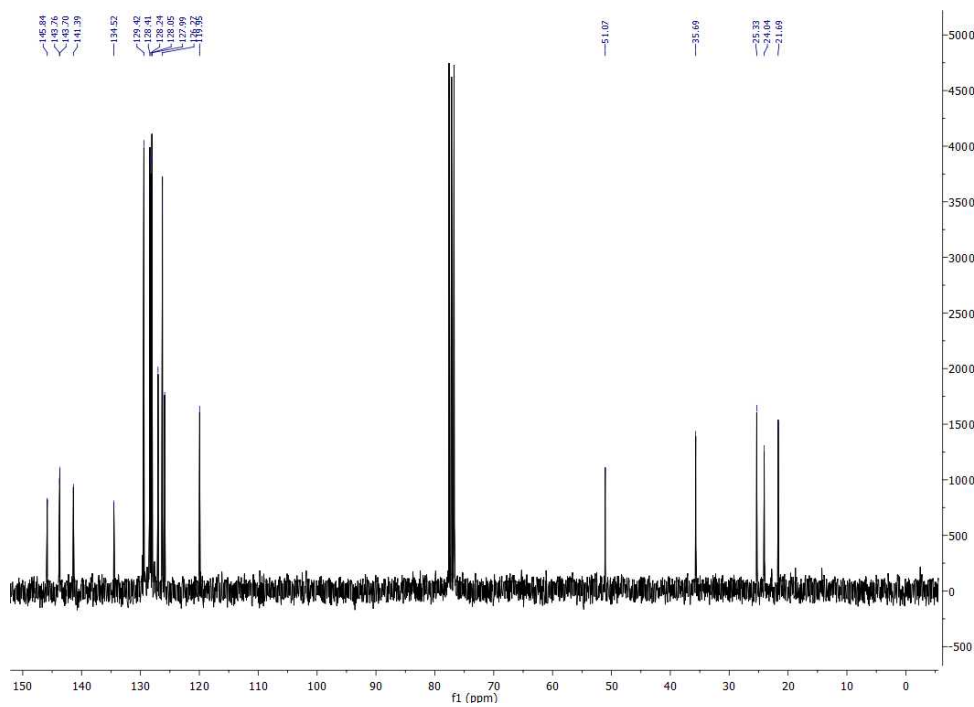
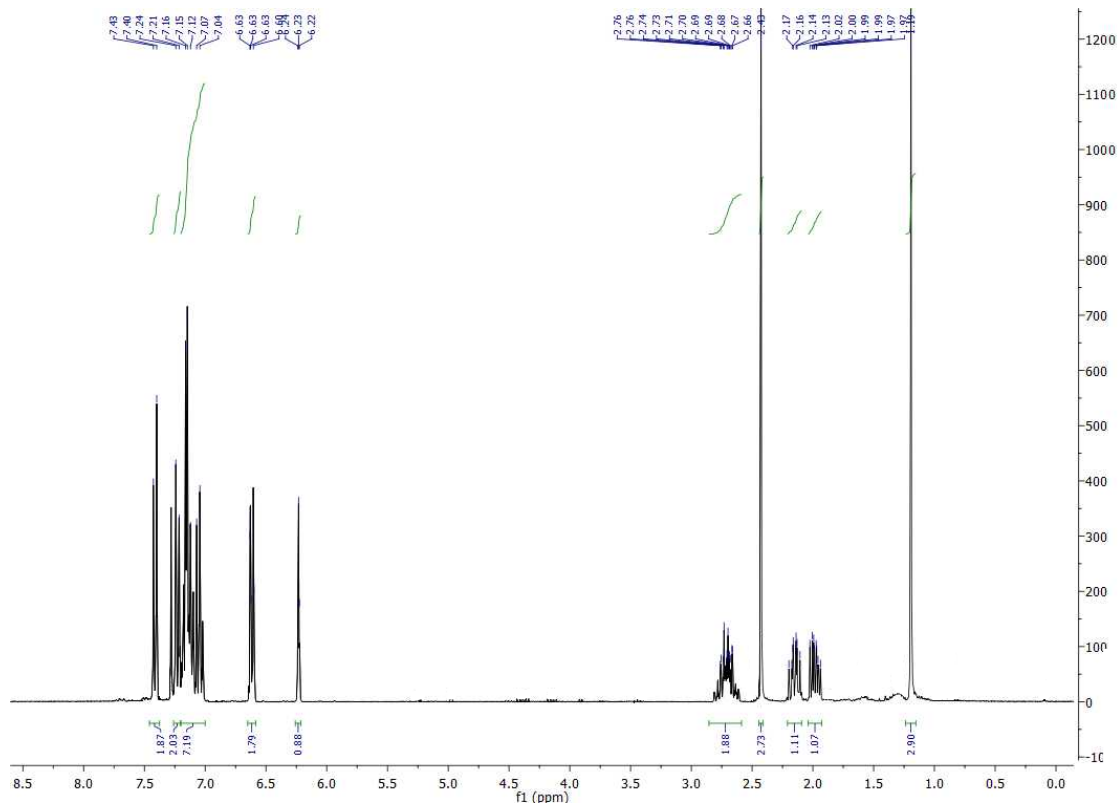


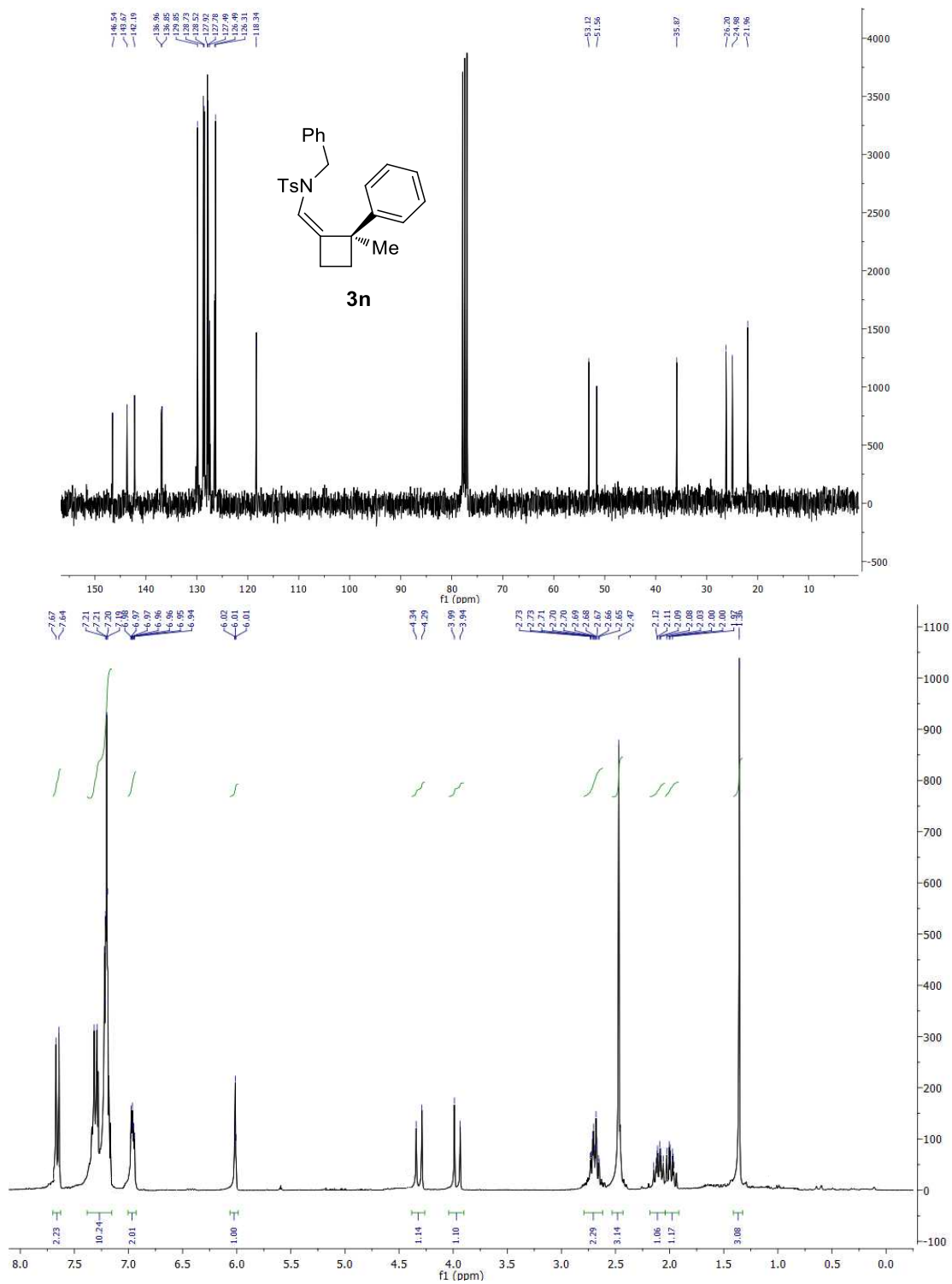








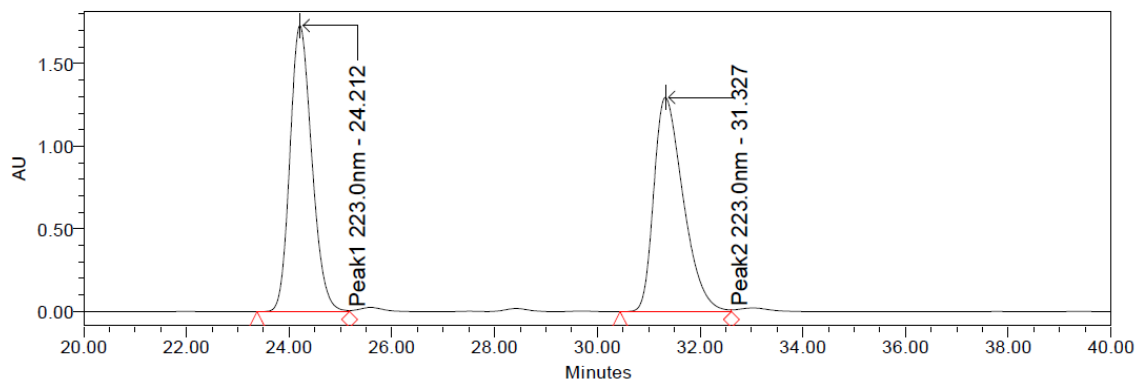




Anexo Cromatograma de HPLC

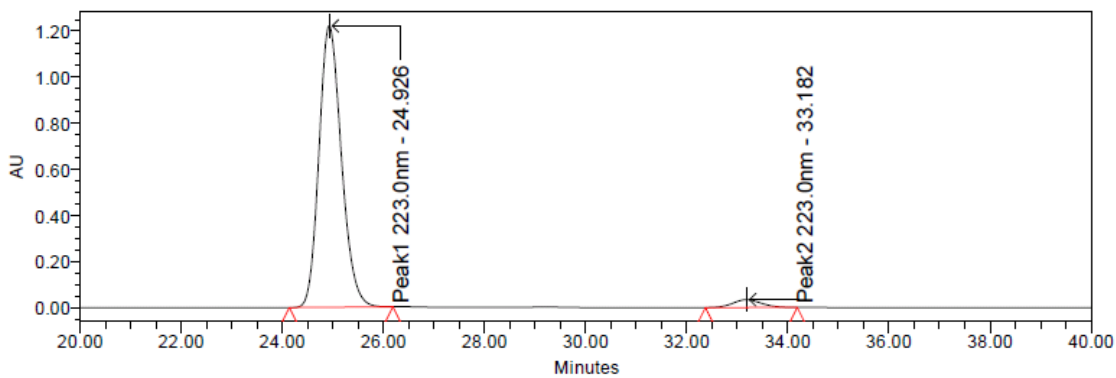
(*R,Z*)-*N*-((2-(4-methoxyphenyl)cyclobutylidene)methyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (3a)

CHIRALPAK ADH n-Hexane : IPrOH 95; flow 0.6 ml/min (λ 223 nm)



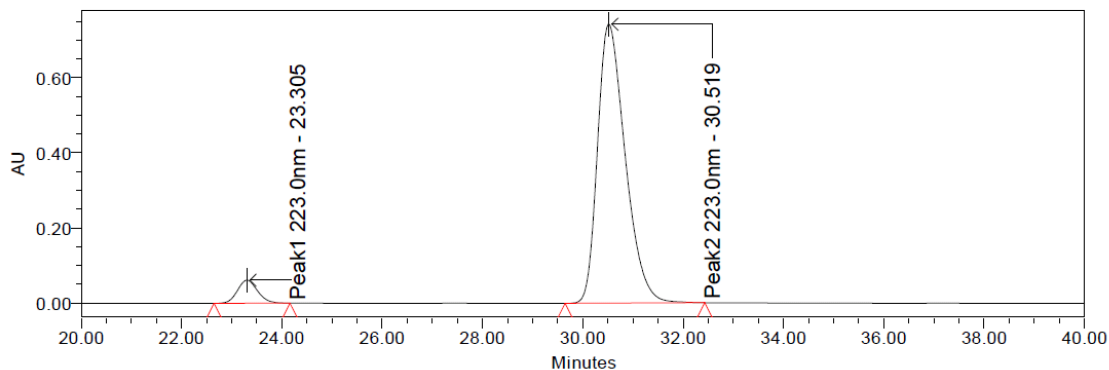
Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 223.0nm	24.212	51269763	1730699	49.90
2	Peak2 223.0nm	31.327	51485329	1295699	50.10



Peak Results

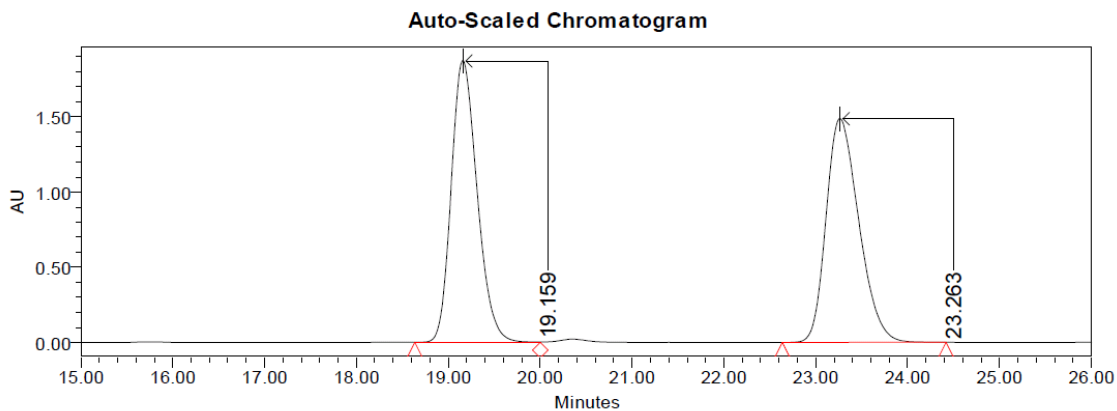
	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 223.0nm	24.926	37717029	1223043	96.64
2	Peak2 223.0nm	33.182	1312158	33687	3.36



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 223.0nm	23.305	1711889	61530	5.66
2	Peak2 223.0nm	30.519	28545683	743575	94.34

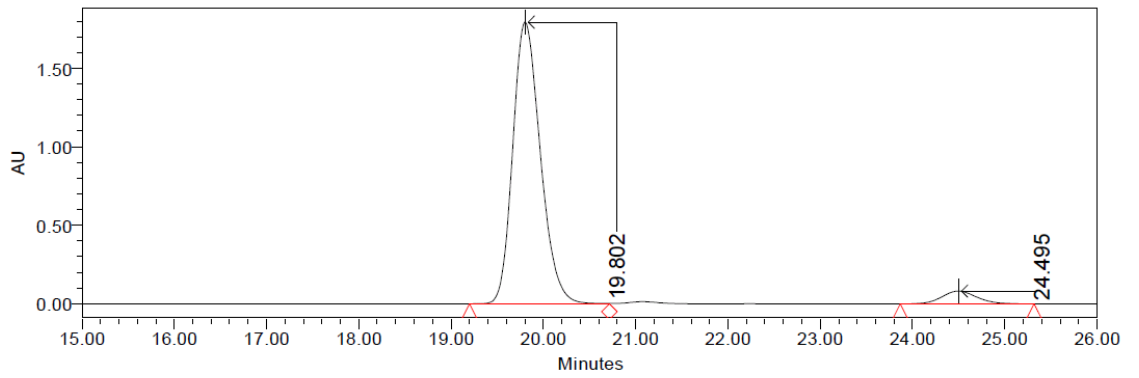
(*R,Z*)-*N*-((2-(4-methoxyphenyl)cyclobutylidene)methyl)-*N*-phenylmethanesulfonamide (3b).



CHIRALPAK ADH n-Hexane : EtOH 95; flow 0.6 ml/min (λ 227 nm)

Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1		19.159	36745902	1874536	49.93
2		23.263	36842007	1488520	50.07



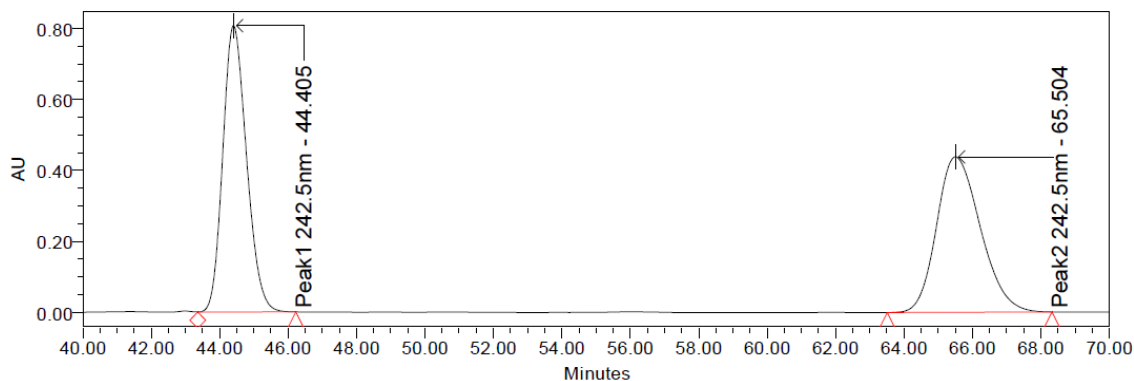
Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1		19.802	37276555	1795063	94.66
2		24.495	2102170	81048	5.34

(*R,Z*)-*N*-((2-(4-methoxyphenyl)cyclobutylidene)methyl)-4-nitro-*N*-phenylbenzenesulfonamide (3c).

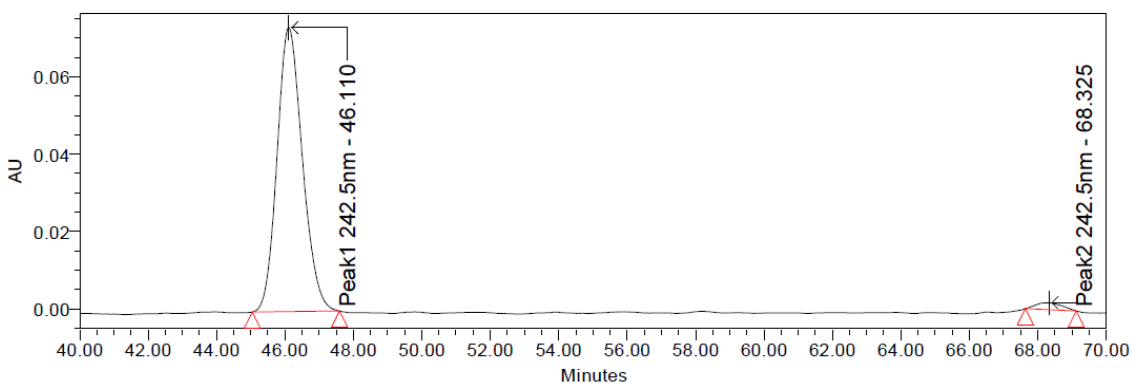
CHIRALPAK ADH n-Hexane : IPrOH 95; flow 0.6 ml/min (λ 242.5 nm)

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 242.5nm	44.405	38849230	806246	49.95
2	Peak2 242.5nm	65.504	38921803	437593	50.05

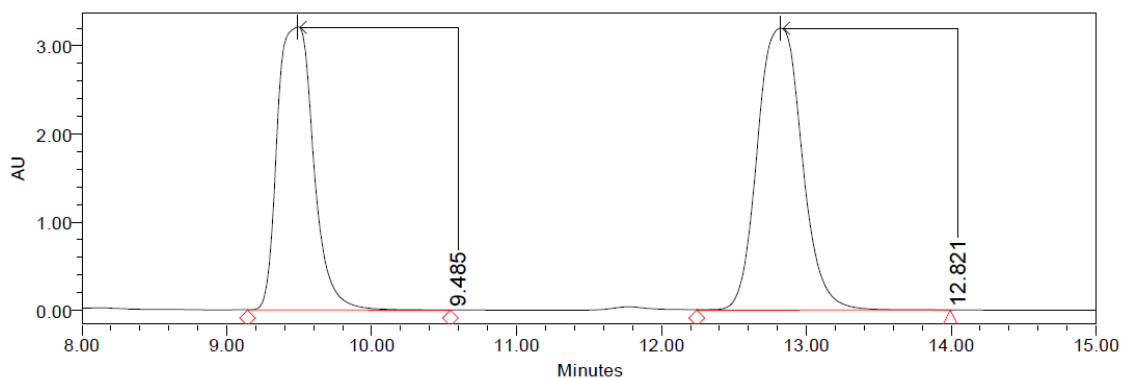


Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 242.5nm	46.110	3775754	73391	97.59
2	Peak2 242.5nm	68.325	93239	1764	2.41

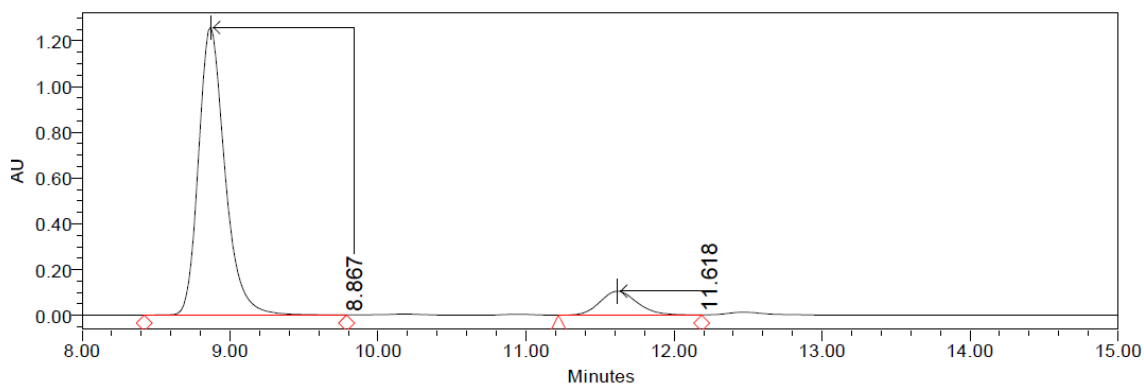
(*R,Z*)-2,4,6-triisopropyl-*N*-((2-(4-methoxyphenyl)cyclobutylidene)methyl)-*N*-phenylbenzenesulfonamide (3d).

CHIRALPAK ADH n-Hexane : EtOH 95;, flow 0.6 ml/min (λ 225 nm)



Peak Results

Name	RT	Area	Height	% Area
1	9.485	65711217	3219095	49.02
2	12.821	68322857	3200699	50.98

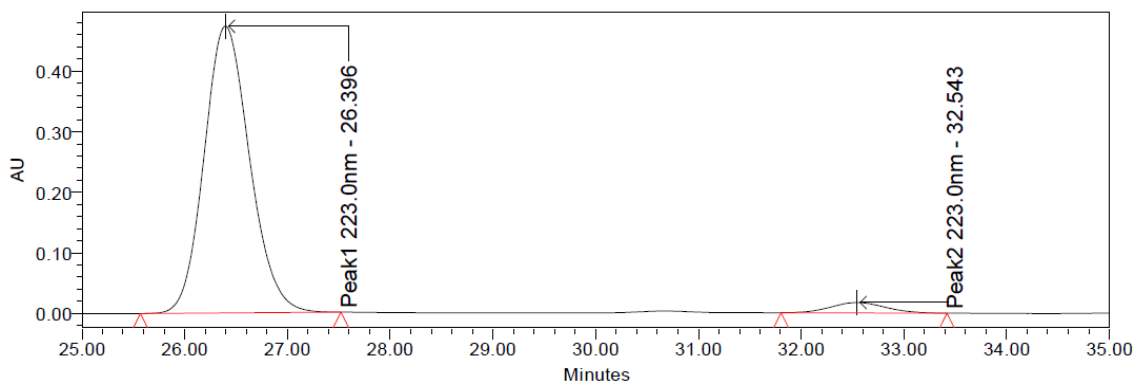
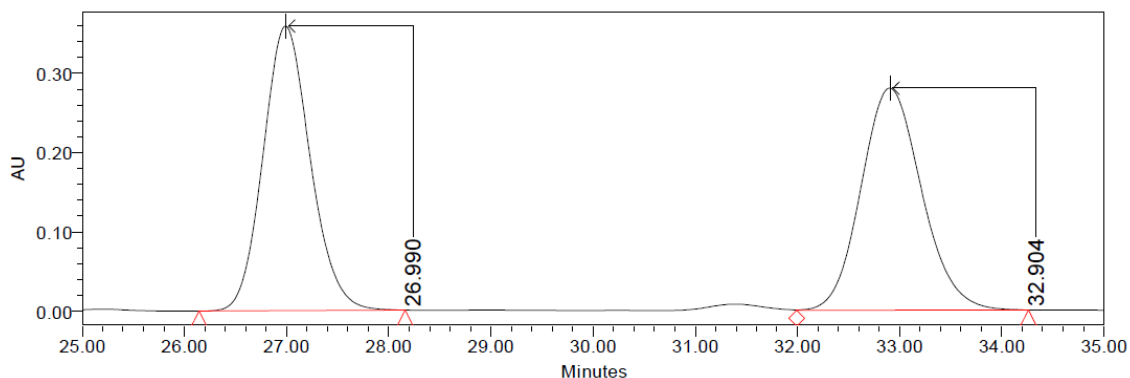


Peak Results

Name	RT	Area	Height	% Area
1	8.867	15585832	1259885	89.52
2	11.618	1824750	104393	10.48

(S,Z)-N-((2-(2-methoxyphenyl)cyclobutylidene)methyl)-4-methyl-N-phenylbenzenesulfonamide (3e)

CHIRALPAK ADH n-Hexane : IPrOH 95:5, flow 0.6 ml/min (λ 223 nm)

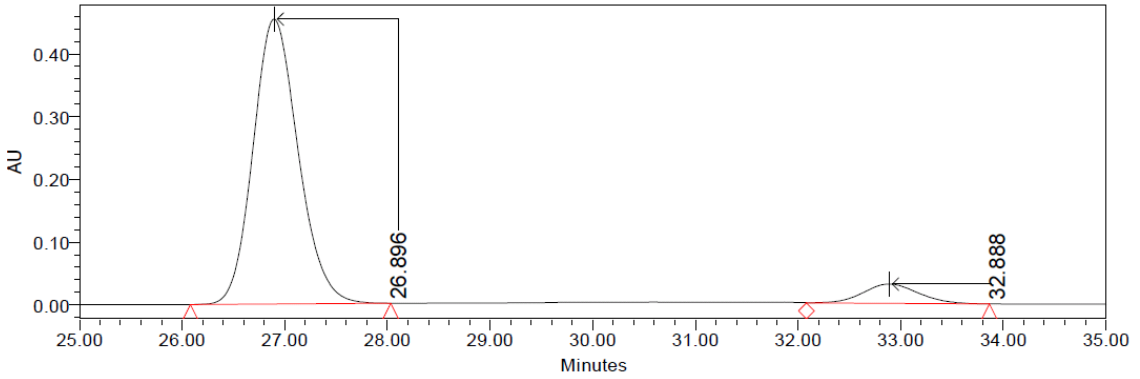


Peak Results

Name	RT	Area	Height	% Area
1	26.990	11530015	359161	50.02
2	32.904	11521163	280221	49.98

Peak Results

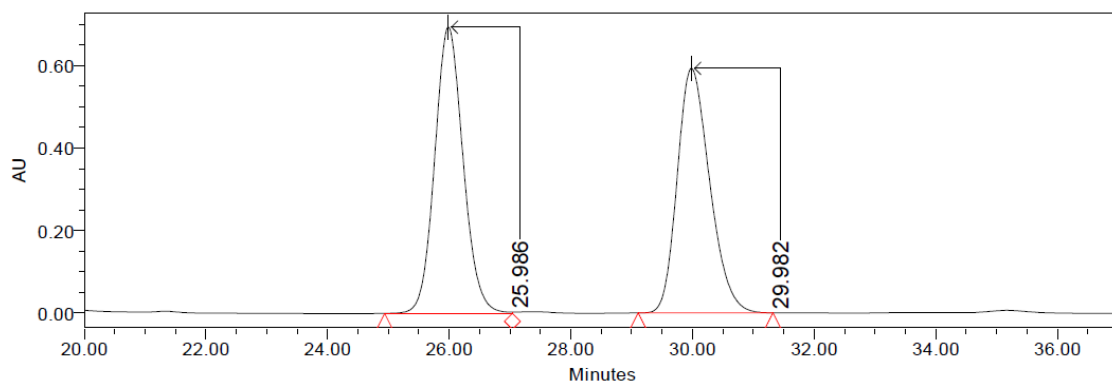
	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 223.0nm	26.396	14598570	473753	95.87
2	Peak2 223.0nm	32.543	629472	17120	4.13



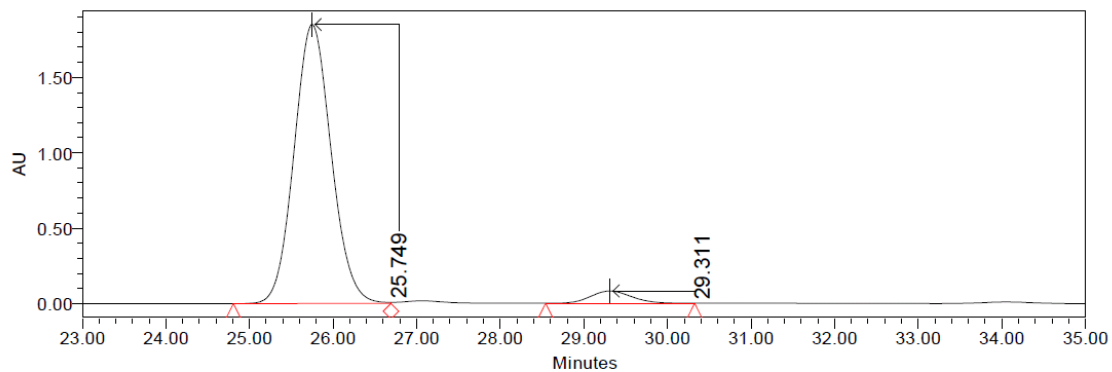
Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1		26.896	13887564	454336	92.29
2		32.888	1160017	30855	7.71

(*R,Z*)-*N*-((2-(3-methoxyphenyl)cyclobutylidene)methyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (3f)



CHIRALPAK ADH *n*-Hexane : *i*PrOH 95; , flow 0.6 ml/min (λ 220 nm)

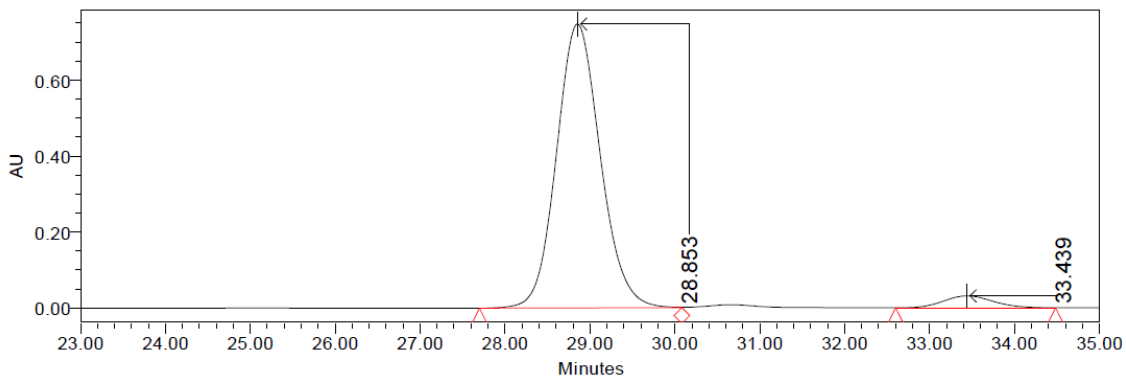


Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1		26.990	11530015	359161	50.02
2		31.204	11521163	280221	49.98

Peak Results

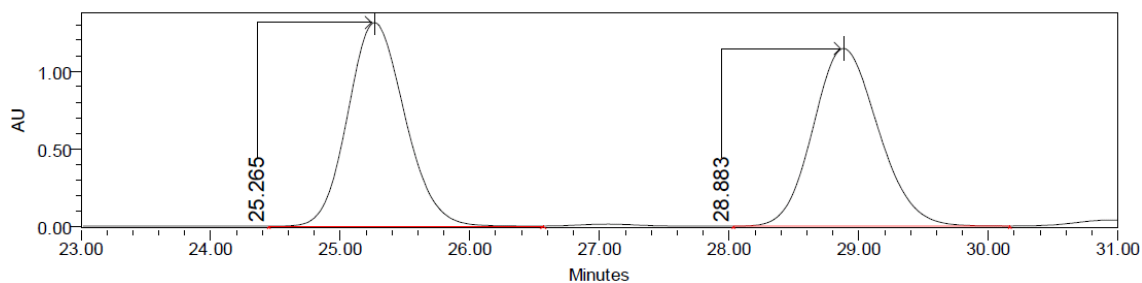
Name	RT	Area	Height	% Area
1	25.749	57260636	1851076	95.38
2	29.311	2772984	81699	4.62



Peak Results

Name	RT	Area	Height	% Area
1	28.853	26806401	747128	95.44
2	33.439	1280642	31427	4.56

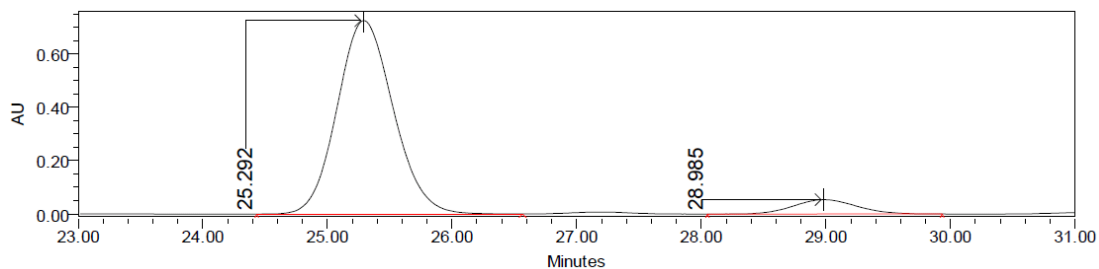
(R,Z)-4-methyl-N-phenyl-N-((2-phenylcyclobutylidene)methyl)benzenesulfonamide (3g)



CHIRALCEL IC n-Hexane : IPrOH 90:10, flow 0.5 ml/min (λ 224nm)

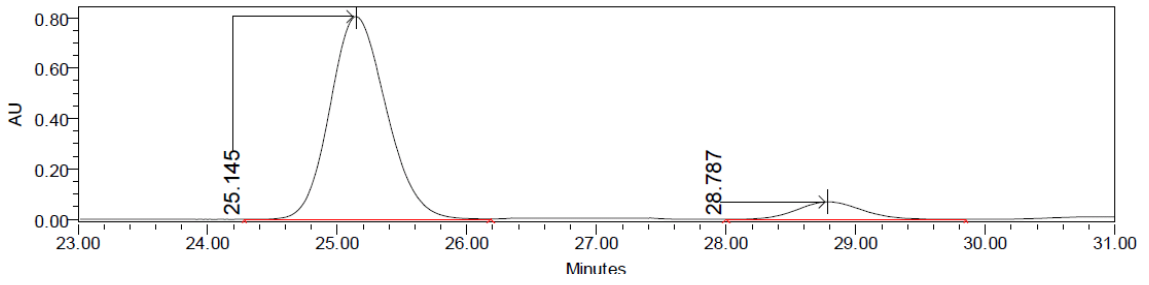
Peak Results

	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	25.265	40108870	50.02	25.265
2	28.883	40068944	49.98	28.883



	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	25.292	25053918	92.93	25.292
2	28.985	1907309	7.07	28.985

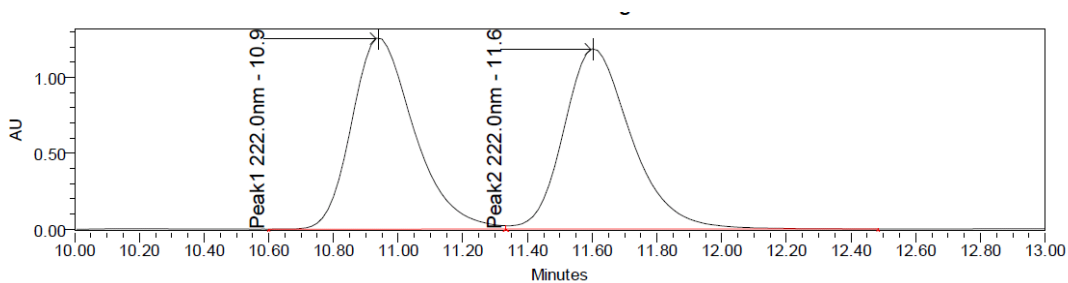
Peak Results



Peak Results

	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	25.145	24330119	91.08	25.145
2	28.787	2383674	8.92	28.787

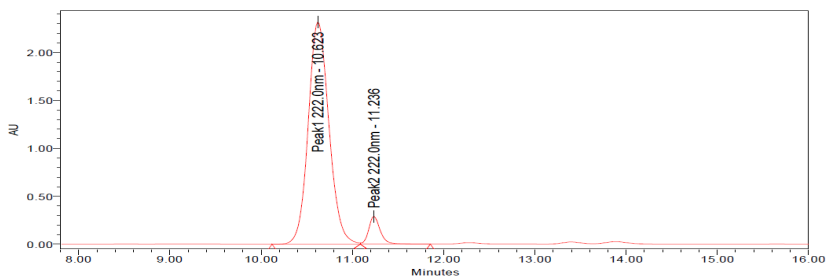
(*R,Z*)-*N*-((2-(4-fluorophenyl)cyclobutylidene)methyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (3h)



CHIRALPAK ADH *n*-Hexane : EtOH 95:05, flow 0.6 ml/min (λ 222nm)

Peak Results

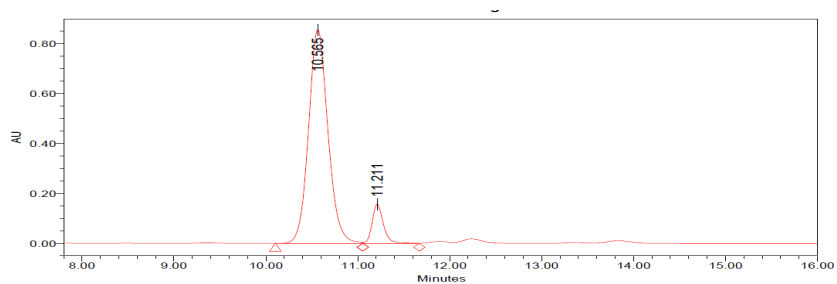
	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	10.940	16959227	49.60	10.940
2	11.604	17233099	50.40	11.604



Peak Results

	RT	Area	% Area	Height
1	10.623	36520798	93.54	2320075
2	11.236	2521557	6.46	290229

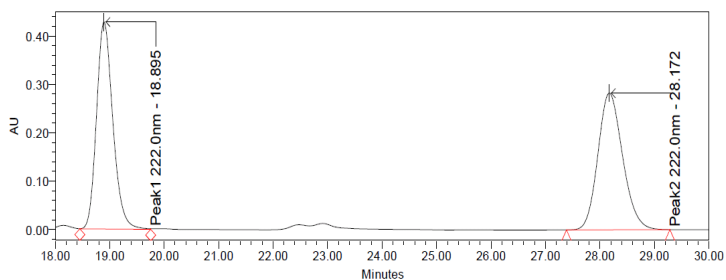
Peak Results



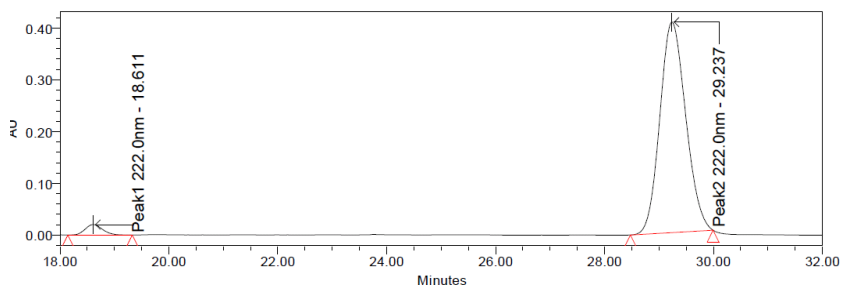
Peak Results

	RT	Area	% Area	Height
1	10.196	27961298	92.96	2028962
2	11.026	2117860	7.04	289871

***R,Z*- N-((2-(4-methylphenyl)cyclobutylidene)methyl)-*N*-phenyl-4-methylbenzenesulfonamide (3i)**

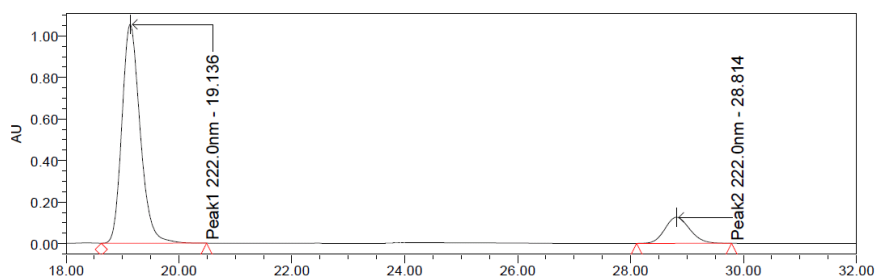


CHIRALPAK ADH *n*-Hexane : *i*PrOH 95:05, flow 0.6 ml/min (λ 222 nm)



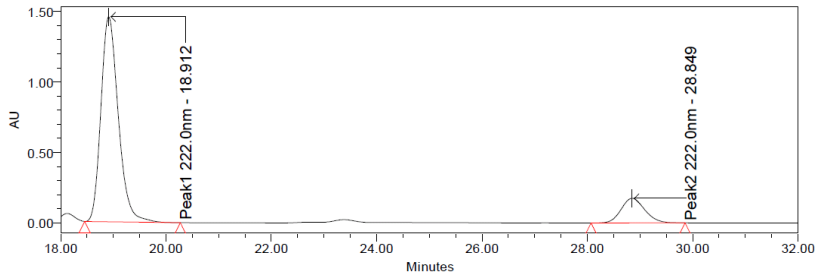
Peak Results

RT	Area	Height	% Area
18.895	8936839	428806	50.05
28.172	8917778	283045	49.95



Peak Results

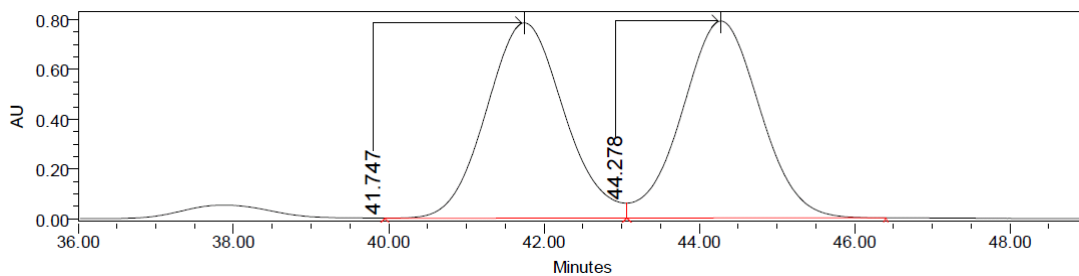
	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 222.0nm	19.136	23700127	1055511	86.09
2	Peak2 222.0nm	28.814	3829263	125626	13.91



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 222.0nm	18.912	33355150	1454880	86.01
2	Peak2 222.0nm	28.849	5423477	174467	13.99

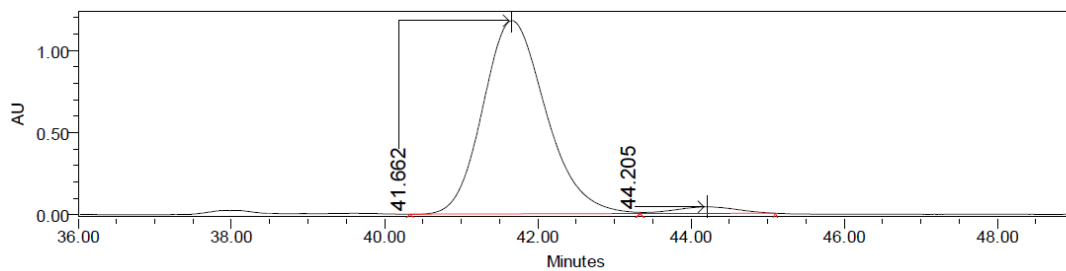
(*R,Z*)-4-methyl-*N*-((2-(naphthalen-2-yl)cyclobutylidene)methyl)-*N*-phenylbenzenesulfonamide (3j)



CHIRALCEL IC n-Hexane : IPrOH 95:05, flow 0.6 ml/min (λ 228 nm)

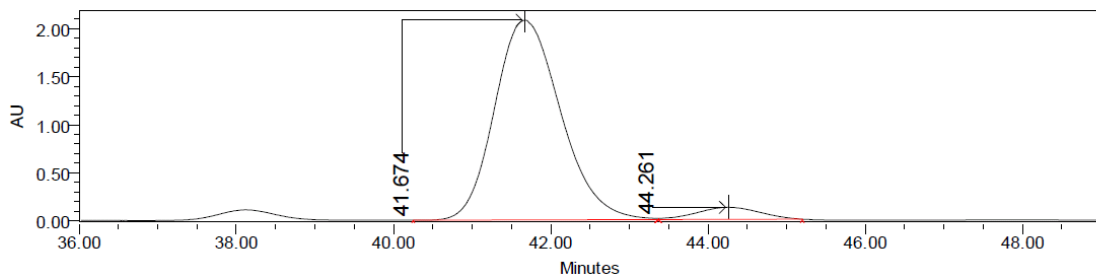
Peak Results

	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	41.747	54659699	49.80	41.747
2	44.278	55109310	50.20	44.278



Peak Results

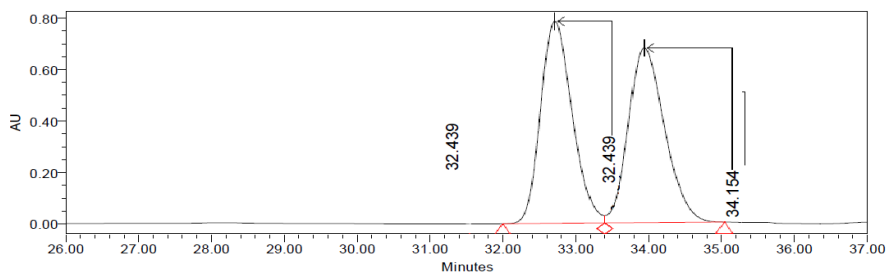
	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	41.662	67039211	96.76	41.662
2	44.205	2243478	3.24	44.205



Peak Results

	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	41.674	121394172	94.54	41.674
2	44.261	7009770	5.46	44.261

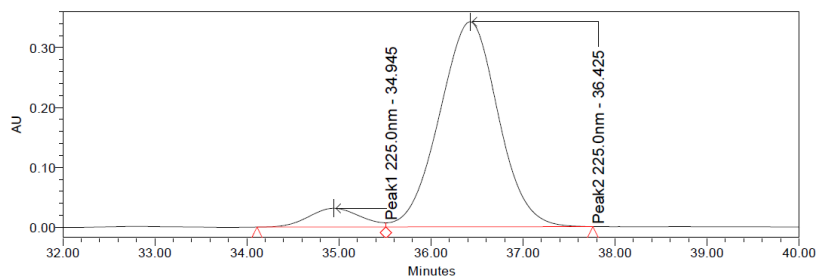
(*R,Z*)-*N*-(4-methylphenyl)-*N*-((2-(4-methoxyphenyl)cyclobutylidene)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3I)



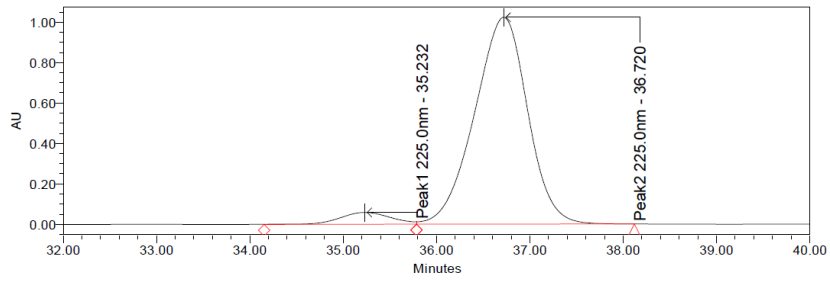
CHIRALPAK ADH n-Hexane : IPrOH 95:05, flow 0.6 ml/min (λ 225 nm)

Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	32.439	36532357	779710	50.37
2	34.154	35993368	493498	49.63



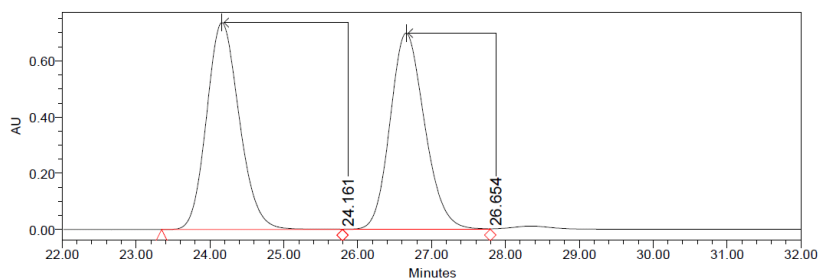
	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 225.0nm	34.945	3147119	31230	4.09
2	Peak2 225.0nm	36.425	73849524	342684	95.91



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 225.0nm	35.232	2228060	58850	5.22
2	Peak2 225.0nm	36.720	40474552	1023668	94.78

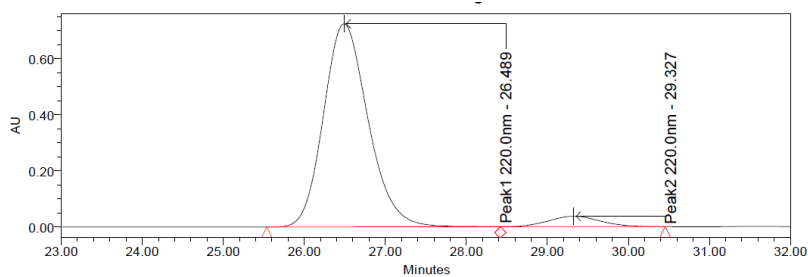
(*R,Z*)-*N*-(4-bromophenyl)-*N*-((2-(4-methoxyphenyl)cyclobutylidene)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3l)



CHIRALPAK ADH *n*-Hexane : *i*PrOH 95:05, flow 0.6 ml/min (λ 220 nm)

Peak Results

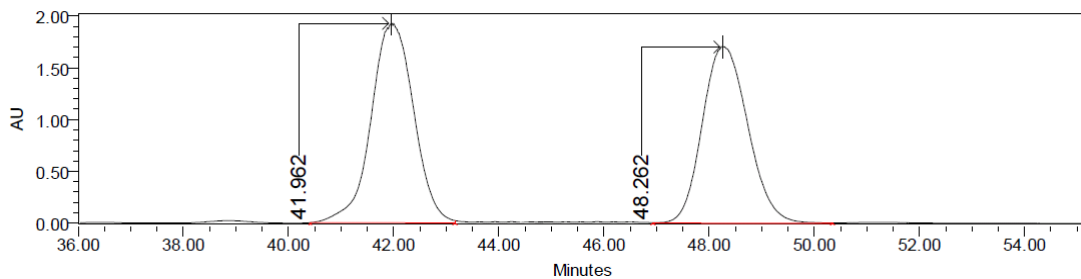
	Name	RT	Area	Height	% Area
1		24.161	22673528	736495	49.97
2		26.654	22705070	698523	50.03



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 220.0nm	26.489	27716894	723779	94.29
2	Peak2 220.0nm	29.327	1679592	37465	5.71

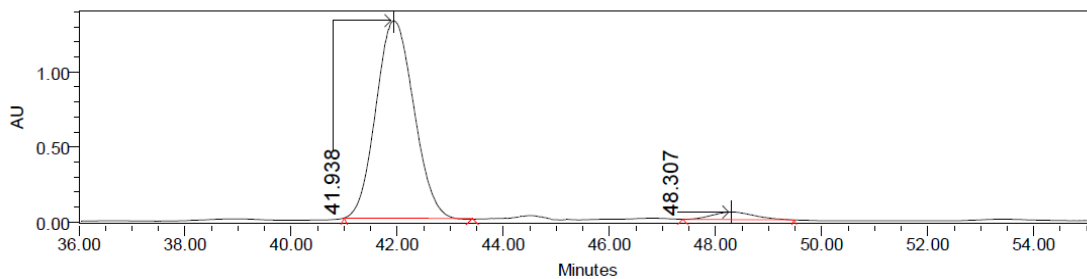
(*R,Z*)-*N*-((2-(4-methoxyphenyl)cyclobutylidene)methyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (3m)



CHIRACEL IC n-Hexane : IPrOH 90:10, flow 0.5 ml/min (λ 205 nm)

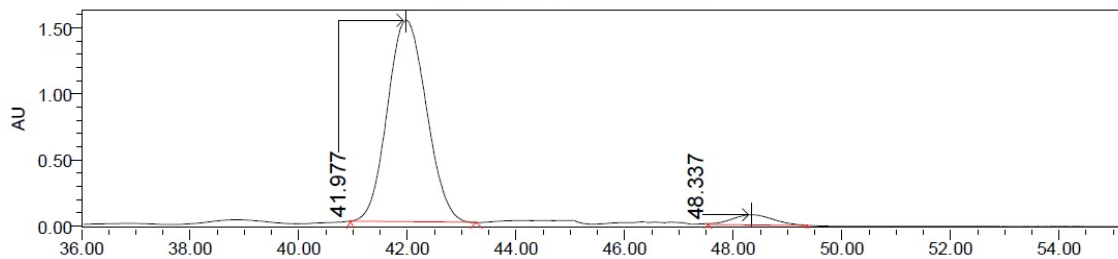
Peak Results

	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	41.962	108408407	51.40	41.962
2	48.262	102496044	48.60	48.262



Peak Results

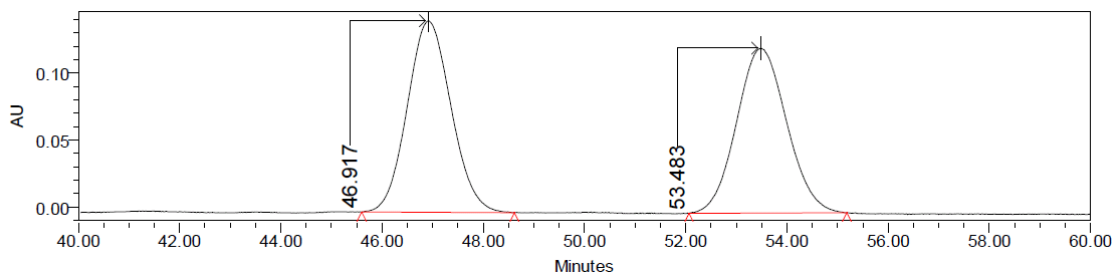
	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	41.938	65272046	95.84	41.938
2	48.307	2832139	4.16	48.307



Peak Results

	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	41.977	76106510	94.98	41.977
2	48.337	4026554	5.02	48.337

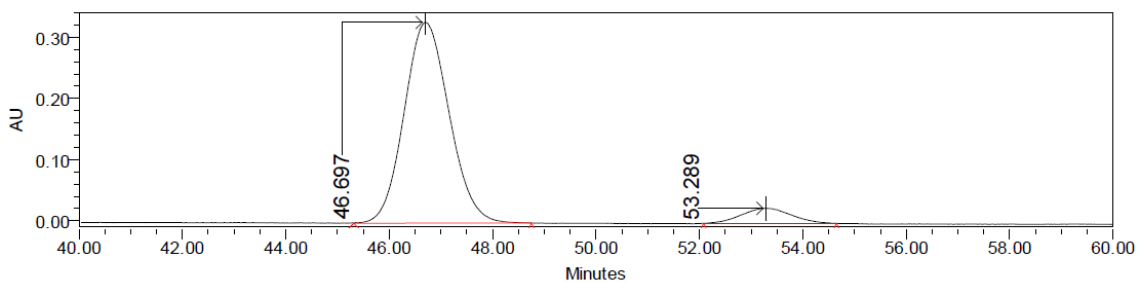
(*R,Z*)-*N*-((2-(4-methoxyphenyl)cyclobutylidene)methyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (3n)



CHIRACEL IC n-Hexane : IPrOH 95:05, flow 0.5 ml/min (λ 205 nm)

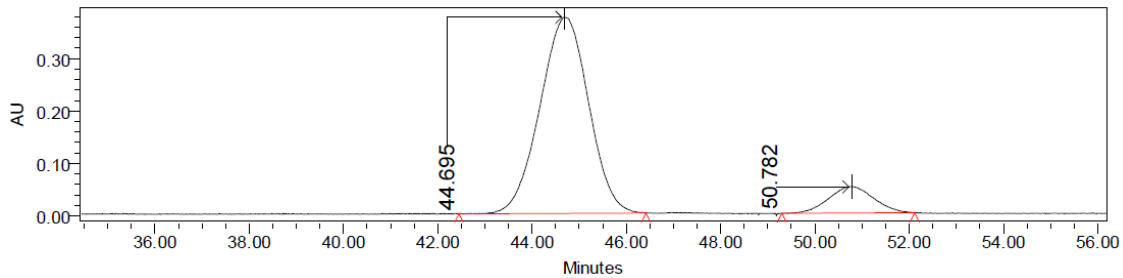
Peak Results

	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	46.917	8595827	50.47	46.917
2	53.483	8436357	49.53	53.483



Peak Results

	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	46.697	19896024	92.44	46.697
2	53.289	1627508	7.56	53.289



Peak Results

	RT	Area	% Area	Retention Time (min)
1	44.695	27435456	90.98	44.695
2	50.782	2721269	9.02	50.782