



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado en *“Síntesis y Reactividad
Química”*

*Activación Carbofílica de Alenamidas e Inamidas.
Procesos de Cicloadición y Adición Catalizados por
Complejos de Oro (I) y Cationes Sililio*

María de la Paz Yepes García

Tesis Doctoral

2023



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Activación carbófila de alenamidas e inamidas. Procesos de cicloadición y adición catalizados por complejos de oro (I) y cationes sililio	Inglés: Carbophilic activation of allenamides and ynamides. Cycloaddition and addition processes catalyzed by gold(I) complexes and silylium cations
2.- Autor	
Nombre: María de la Paz Yepes García	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado	

RESUMEN (en español)

Esta Memoria se enmarca en el campo de la catálisis mediante especies carbófilas para la activación de enlaces múltiples C-C. Concretamente, en ella se estudia la reactividad de sistemas insaturados electrónicamente ricos mediante la activación catalítica con especies electrófilas metálicas, como complejos de oro (I), o por especies no metálicas como cationes sililio. La Memoria se divide en dos capítulos atendiendo al tipo de sistema insaturado que se estudia.

En el primer capítulo se pone a punto la reacción de ciclotrimerización de tosilenamidas promovida por complejos de oro (I). Esta reacción de ciclotrimerización [2+2+2] genera derivados de 1,3,5-metilenciclohexanos o 1,3,5-arenos trisustituidos con simetría C₃. Estos compuestos presentarían un interés potencial en el campo de la química supramolecular. Con estos estudios se ha mejorado tanto la eficiencia como las condiciones de dicha reacción a través del análisis mecanístico de la misma. Así mismo, se han realizado estudios preliminares que muestran la viabilidad de la reacción de trimerización de tosilenamidas utilizando el catión sililio como agente promotor no metálico. Además, estudios teóricos del mecanismo de la reacción avalan la hipótesis.

En el segundo capítulo se estudia, por primera vez, la activación con cationes sililio de enlaces triples C-C electrónicamente ricos. Se describe así la reacción regio y estereoselectiva de alilsililación de tosilenamidas con alilsilanos y en presencia de cantidades catalíticas de cationes trimetilsililo. El potencial interés sintético de las β-silil-tosilenamidas obtenidas en esta reacción se demuestra a través de diversas transformaciones. Finalmente, se describe el estudio computacional de la reacción que explica el papel del catión sililio como promotor de la transformación, así como la selectividad de ésta.

RESUMEN (en Inglés)

This Dissertation is included in the field of the catalysis for the activation of multiple C-C bonds by carbophilic species. Specifically, it studies the reactivity of electronically rich unsaturated systems by catalytic activation with metallic electrophilic species, such as gold (I) complexes, or by non-metallic species such as silylium cations. The Dissertation is divided into two chapters according to the type of unsaturated system being studied.

In the first chapter, the reaction of cyclotrimerization of tosylallenamides promoted by



Universidad de Oviedo

gold complexes (I) is developed. This cyclotrimerization reaction [2+2+2] generates 1,3,5-methylcyclohexane derivatives as well as 1,3,5-trisubstituted arenes both with C₃ symmetry. These compounds would be of potential interest in the field of supramolecular chemistry. These studies have improved both the efficiency and the conditions of this reaction through the mechanistic analysis. Also, preliminary studies have been carried out that show the feasibility of the trimerization reaction of tosylalenamides using the silylium cation as a non-metallic promoter agent. In addition, theoretical studies of the reaction mechanism support the hypothesis.

The second chapter studies, for the first time, the activation with silylium cations of electronically rich triple C-C bonds. In this manner, the regio and stereoselective allylsilylation reaction of tosylinamides with allylsilans in the presence of catalytic amounts of trimethylsilyl cations is described. The potential synthetic interest of the β -silyl-tosylenamides obtained in this reaction is demonstrated through various transformations. Finally, we describe the computational study of the reaction that explains the role of the silylium cation as promoter of the transformation, as well as its selectivity.

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

RESUMEN EN ESPAÑOL

Esta Memoria se enmarca en el campo de la catálisis mediante especies carbofílicas para la activación de enlaces múltiples C-C. Concretamente, en ella se estudia la reactividad de sistemas insaturados electrónicamente ricos mediante la activación catalítica con especies electrófilas metálicas, como complejos de oro (I), o por especies no metálicas como cationes sililio. La Memoria se divide en dos capítulos atendiendo al tipo de sistema insaturado que se estudia.

En el primer capítulo se pone a punto la reacción de ciclotrimerización de tosilenamidas promovida por complejos de oro (I). Esta reacción de ciclotrimerización [2+2+2] genera derivados de 1,3,5-metilenciclohexanos o 1,3,5-arenos trisustituídos con simetría C₃. Estos compuestos presentarían un interés potencial en el campo de la química supramolecular. Con estos estudios se ha mejorado tanto la eficiencia como las condiciones de dicha reacción a través del análisis mecanístico de la misma. Así mismo, se han realizado estudios preliminares que muestran la viabilidad de la reacción de trimerización de tosilenamidas utilizando el catión sililio como agente promotor no metálico. Además, estudios teóricos del mecanismo de la reacción avalan la hipótesis.

En el segundo capítulo se estudia, por primera vez, la activación con cationes sililio de enlaces triples C-C electrónicamente ricos. Se describe así la reacción regio y estereoselectiva de alilsililación de tosilenamidas con alilsilanos y en presencia de cantidades catalíticas de cationes trimetilsililio. El potencial interés sintético de las β-silil-tosilenamidas obtenidas en esta reacción se demuestra a través de diversas transformaciones. Finalmente, se describe el estudio computacional de la reacción que explica el papel del catión sililio como promotor de la transformación, así como la selectividad de ésta.

RESUMEN EN INGLÉS

This Dissertation is included in the field of the catalysis for the activation of multiple C-C bonds by carbophilic species. Specifically, it studies the reactivity of electronically rich unsaturated systems by catalytic activation with metallic electrophilic species, such as gold (I) complexes, or by non-metallic species such as silylium cations. The Dissertation is divided into two chapters according to the type of unsaturated system being studied.

In the first chapter, the reaction of cyclotrimerization of tosylalenamides promoted by gold complexes (I) is developed. This cyclotrimerization reaction [2+2+2] generates 1,3,5-methylcyclohexane derivatives as well as 1,3,5-trisubstituted arenes both with C₃ symmetry. These compounds would be of potential interest in the field of supramolecular chemistry. These studies have improved both the efficiency and the conditions of this reaction through the mechanistic analysis. Also, preliminary studies have been carried out that show the feasibility of the trimerization reaction of tosylalenamides using the silylium cation as a non-metallic promoter agent. In addition, theoretical studies of the reaction mechanism support the hypothesis.

The second chapter studies, for the first time, the activation with silylium cations of electronically rich triple C-C bonds. In this manner, the regio and stereoselective allylsilylation reaction of tosylinamides with allylsilans in the presence of catalytic amounts of trimethylsilyl cations is described. The potential synthetic interest of the β -silyl-tosylenamides obtained in this reaction is demonstrated through various transformations. Finally, we describe the computational study of the reaction that explains the role of the silylium cation as promoter of the transformation, as well as its selectivity.

La vida no es fácil,
para ninguno de nosotros.
Pero... ¡qué importa!
Hay que perseverar y,
sobre todo, tener confianza en uno mismo.
Hay que sentirse dotado
para realizar alguna cosa y
que esa cosa hay que alcanzarla,
cueste lo que cueste.

Marie Curie

AGRADECIMIENTOS

Parecía que este momento no iba a llegar, pero llegó, después de todos estos años en los que he cambiado tanto personal como profesionalmente, esto es gracias tanto a mis compañeros, como al personal permanente.

En primer lugar, tengo que dar las gracias a mis directores, Alfredo y Ángel, gracias por admitirme en el laboratorio y enseñarme a trabajar en él. No puedo olvidarme de José Manuel, sin ti jamás me hubiese animado a entrar en un laboratorio de investigación, gracias por tus ánimos y por tus consejos.

No puedo dejar pasar el momento de agradecer a mi familia, en especial a mis padres por su paciencia conmigo y su apoyo incondicional. Así mismo tengo que agradecer a mis amigos de toda la vida, en este tiempo hemos viajado e ido de boda, incluso por “streaming”, esos cumpleaños colectivos en la Torre, rallyes, los madrugones del slalom. Hemos crecido y cambiado mucho desde que nos conocimos, pero seguimos siendo amigos. Gracias por estar en los peores momentos.

En este punto me quiero acordar de mis compañeros y amigos del laboratorio, hemos pasado por muchos momentos, es cierto que la tesis es una montaña rusa, nunca sabes si ese día vas a tener el subidón o bronca con casi todo el mundo. No me puedo olvidar de los compañeros que me recibieron en el box 1, Belén, Silvia, Paula, Tati y Berto, me habéis enseñado mucho, por supuesto también están los chicos del box 2 que aunque con un menor contacto en el laboratorio he aprendido mucho de la experiencia. No me puedo olvidar del soplo de aire fresco que fue la llegada de PB, entraste para revolucionar GD y para que no me quedase sola en el box 1, aunque luego fueses el causante de mi traslado al box 3, en esa época post-confinamiento, jeje. Si bien se aprende mucho de los “seniors” tanto compañeros como profesores, también de los “juniors”, nuestros *minions* que llegaron volviéndonos locos por momentos, pero se quedaron en nuestro corazón. Por supuesto, no me puedo olvidar de nuestros vecinos de FA, compartimos reactivos, destiladores, broncas, cafés y ¡¡espichas!!

Quiero recordar al resto de profesores del grupo, todos habéis puesto vuestro granito de arena para que mejore como química, Luis siempre dando buenos consejos desde la sensatez, Santa siempre fijándote en lo que a otros se les escapa, gracias por tus aportaciones en los “Group Meetings”, RV tienes ese humor que te hace llevar esas tardes interminables de invierno y siempre haciéndonos preguntas para saber qué hacemos y recordarnos los conocimientos que tenemos pero que hemos olvidado. Eduardo sin ti habríamos tardado más en resolver los espectros.

Rurri, mi *baby*, mira que me lo hiciste pasar mal cuando no me hacías caso con la limpieza, el orden, guardar los reactivos... Buff, me sacaste de quicio muchas veces, pero siempre aportando humor al asunto, eso sí, ahora que no estoy en el laboratorio ya puedes hacer todas las “Swern” que quieras, ¡mira que olía mal! Cuídame el box eh, ya sabes lo que hay que hacer, los partes de Inycom cada vez que algo se estropea, pedidos lógicos, los postit.

Olaya, qué decirte, hemos pasado por todo, malos momentos, buenos y fantásticos, nos hemos entendido, comprendido y sin ti no sé cómo habría sobrevivido, tuvimos que limpiar el dichoso box 3 a la vuelta del confinamiento, aprendimos la una de la otra y aunque somos muy distintas, hemos sido un apoyo mutuo.

Daritin, llegaste como un huracán, tan grande que eres y tan bueno. Julio, has sido un descubrimiento estos meses, ¡qué humor!

Manu y Lucía gracias por aportar cordura cuando todo se sale de madre, sois quienes calmáis las aguas y quienes hacéis equipo o al menos se ha intentado mucho tiempo. Qué recuerdos de aquellas “cachopadas” departamentales.

Len, nuestra almeriense, tu locura es contagiosa, me encantan tus ganas de vivir y eres mi bio preferida! Sergio no me olvido de ti, nos abriste el biolab al resto del

departamento, eres un encanto. Nicoletta, ha sido todo un placer conocerte, a pesar de las idas y venidas a Italia. Jorge y Noe fuisteis un descubrimiento tardío, llegasteis como un vendaval proponiendo diferentes actividades, espichas, rutas, siempre haciendo grupo.

No me puedo olvidar de nuestros inorgánicos, Marina, Marquinos y Benzi, qué decir, por fin se han unido los dos pasillos del departamento, jeje.

Para el final dejo a los recientes *minions* Angelín, Omarsito, haced caso al Rurri en cuanto a la limpieza y el orden, me ha costado mucho, pero por fin lo entendió, ahora os toca a vosotros. Davidof, tú y yo somos la resistencia, los únicos del grupo del Real Oviedo. Patri, adoro tu locura, es contagiosa, no cambies nunca.

Isabel y Rodolfo, sois nuestro apoyo y profesores al usar los equipos de RMN, siempre dispuestos a enseñarnos a hacer algún ensayo, gracias por los NOE selectivos y por el tubo para hacer los silicios.

No me puedo olvidar de nuestras técnicas, María y Mari Luz me llevo un par de botes de sílica, jeje, gracias por aguantarnos, sé que somos difíciles y a veces pedimos a destiempo los reactivos o que nos rellenen la lechera cuando os vais a ir.

Seguid celebrando espichas, haciendo rutillas y aumentando nuestro conocimiento químico, los medios son los que son, pero aportamos nuestro granito de arena en esta playa inmensa que es la química.

ABREVIATURAS

Å	Armstrong
Ac	Acetilo
Ar	Arilo
BAr ₄ ^{F-}	{[3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃] ₄ B ⁻ }, tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenilo]borato
Bn	Bencilo
°C	Grado Centígrado
cat	Catalizador
Cy	Ciclohexilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCD	Dewar-Chat.Duncanson
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
E / E ⁺	Electrófilo
ee	Exceso Enantiomérico
eq / equiv	Equivalente(s)
EWG	Electron withdrawing group (grupo electrón atractor)
Et	Etilo
Fc	Ferrocenilo
g	Gramo
h	Hora(s)
HexH	Hexano
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (orbital molecular ocupado de mayor energía)
HNTf ₂	Bistriflimida
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno
ⁱ Pr	<i>Iso</i> -propilo
JohnPhos	2-(di- <i>tert</i> -butilfosfino)difenilo
K	Grado Kelvin
Kcal	Kilocaloría
L	Ligando
LG	Leaving Group (grupo saliente)
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (orbital molecular vacío más bajo en energía)
M	Metal / Molaridad
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
min	Minuto(s)
ml	Mililitro
mol	Mol(es)

ABREVIATURAS

<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butilo
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
^t Bu	<i>Tert</i> -butilo
Ter	Terfenilo
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin Layer Chromatography (cromatografía de capa fina)
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo (tosilo)
TMS	Trimetilsilil / tetrametilsilano
TMSNTf ₂	Bistriflimidato de trimetilsililio
TMSOTf	Triflato de trimetilsililio
X	Halógeno

ÍNDICE

<u>INTRODUCCIÓN</u>	003
<u>ANTECEDENTES GENERALES</u>	005
<i>A.1- El Oro</i>	007
A.1.2- Características de los Complejos de Oro	007
A.1.3- Modulación de la Reactividad en Complejos de Oro	008
A.1.4- Activación de Alquinos	010
A.1.5- Ciclaciones Intramoleculares Alqueno-Alquino. Reacciones de Ciclo- Isomerización	013
A.1.6- Cicloadiciones Intermoleculares Alqueno-Alquino	014
A.1.7- Activación de Alenos	015
<i>A.2- El Silicio</i>	018
A.2.1- Características Físico-Químicas de los Compuestos Organosililados	018
A.2.2- Ion Sililio	020
A.2.2.1- Síntesis del Cation Sililio	024
A.2.3- Reactividad de los Cationes Sililio	027
A.2.3.1- Reacciones de tipo Sila-Friedel-Crafts	028
A.2.3.2- Activación Oxofílica	030
A.2.3.3- Reacciones de Activación de Enlaces C-F	034
A.2.3.4- Reacciones de Activación de Enlaces Múltiples C-C	036
<u>OBJETIVOS</u>	041
<u>CAPÍTULO 1: Homocilotrimerizaciones [2+2+2] de Alenamidas</u>	045
<i>C1- Introducción</i>	047
<i>C1.1- Sistemas Alénicos</i>	047
<i>C1.2- Alenamidas</i>	049
C.1.2.1- Reactividad de las Alenamidas	050
C.1.2.1.1- Reacciones de Alenamidas Catalizadas por Complejos de Oro	050
C.1.2.1.2- Activaciones de Alenamidas con Electrófilos no Metálicos	056
C.1.2.1.3- Procesos de Homoacoplamiento de Alenos	057
<i>C1- Parte I- Objetivo Específico</i>	059
<i>C1- Parte I- Discusión de Resultados</i>	061
<i>C1- Parte II- Discusión de Resultados</i>	075
<i>C1- Conclusiones</i>	079
<u>CAPÍTULO 2: Carbosililación de Inamidias con Aliltrimetilsilanos Catalizada por Iones Sililio</u>	081
<i>C2- Introducción</i>	083
<i>C2.1- Alquinos Electrónicamente Ricos</i>	083

C.2.1.2- Reactividad de las Inamidas	085
C2- <i>Objetivo Específico</i>	093
C2- <i>Discusión de Resultados</i>	097
C2- <i>Conclusiones</i>	109
<u>CONCLUSIONES</u>	111
<u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	115
PE- <i>Aspectos Generales</i>	117
PE.1- Consideraciones Generales	117
PE.2- Técnicas Instrumentales.....	117
PE.3- Síntesis de Bis(trifluorometanosulfonil)amida (Bistriflimida, HNTf ₂).....	118
PE.4- Síntesis de Bistriflimidato de Trimetilsililo (TMSNTf ₂).....	118
PE.C1- <i>Procedimientos Experimentales y Relación de Productos</i>	119
PE.C1-1 Síntesis de las Tosilalenamidas	119
PE.C1-2 Síntesis de Trímeros	123
PE.C1-2.1 Datos Espectroscópicos de los Trímeros.....	123
PE.C1-3 Aromatización de Trímeros.....	127
PE.C1-3.1 Datos Espectroscópicos de los Trímeros Aromatizados	127
PE.C1-4 Difracción de Rayos X.....	130
PE.C2- <i>Procedimientos Experimentales y Relación de Productos</i>	131
PE.C2-1 Síntesis de las Tosilnamidas	131
PE.C2-1.1 Datos Espectroscópicos de los Bromo Alquinos	133
PE.C2-1.2 Datos Espectroscópicos de las Tosilnamidas	135
PE.C2-2 Síntesis de los Aril-Aliltrimetilsilanos	136
PE.C2-2.1 Datos Espectroscópicos de los Triflatos de Arilo	137
PE.C2-2.2 Datos Espectroscópicos de los Aril Aliltrimetilsilanos.....	138
PE.C2-3 Síntesis de las β -Silil Enamidas.....	139
PE.C2-3.1 Datos Espectroscópicos de los productos 8	139
PE.C2-4 Derivatizaciones.....	149
PE.C2-4.1 Desililación.....	149
PE.C2-4.2 Acoplamiento de 4-Bromobenzaldehído.....	149
PE.C2-4.3 Ciclación.....	150
PE.C2-5 Difracción de Rayos X.....	151

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El estudio de la activación de enlaces múltiples carbono-carbono catalizado por especies carbofílicas es de plena actualidad. El desarrollo alcanzado en los últimos años con catalizadores basados en metales de transición se está trasladando hacia activantes o catalizadores basados en especies no metálicas.

En esta Memoria se aborda la activación de sistemas insaturados mediante catálisis con complejos de oro (I) y con el catión sililio. La Memoria está estructurada en una primera parte de Antecedentes Generales en la que se expondrán los aspectos más relevantes de la activación carbofílica de sistemas insaturados. En estos Antecedentes se dedica un apartado inicial a las características generales de la catálisis con complejos de oro (I) y con cationes sililio. Posteriormente, en la Introducción de cada capítulo se realiza una revisión bibliográfica de la reactividad general de los sustratos objeto de estudio: alenamidas e inamidas.

La discusión de los resultados obtenidos se estructuran en dos partes:

Capítulo 1: Homociclotrimerización [2+2+2] de Alenamidas.

Capítulo 2: Carbosililación de Inamidas con Aliltrimetilsilanos catalizada por Iones Sililio.

Finalmente, se dedica un apartado a la descripción de los procedimientos experimentales de síntesis y de los datos experimentales de los compuestos obtenidos.

Antecedentes
Generales

ANTECEDENTES GENERALES

A.1- El Oro

El oro es un elemento químico cuyo número atómico es 79, está ubicado en el grupo 11 de la tabla periódica y presenta la siguiente configuración electrónica [Xe] $4f^{14} 5d^{10} 6s^1$.

Es un metal de transición que ha fascinado a las civilizaciones pasadas debido a sus extraordinarias propiedades físicas, su resistencia a la corrosión y su color amarillo brillante.

A.1.2- Características de los Complejos de Oro

La química de los complejos de oro¹ presenta unas características particulares cuando se compara con los complejos de otros metales, esto se puede atribuir a las desviaciones que imponen los efectos relativistas² sobre los orbitales del enlace. La necesidad de tener en cuenta estos efectos, considerando que la velocidad de los electrones se aproxima a la velocidad de la luz, implica unas correcciones que hacen que el radio de Bohr disminuya con respecto al modelo clásico, lo que origina que los orbitales *s* y *p* se contraigan mientras que los orbitales *d* y *f* se expandan. Esto lleva a que el átomo de oro presente un potencial de ionización superior, si se compara con elementos de su misma serie (9.22 eV frente a 7.57 eV para la plata). Como se observa en la Fig. A. 1 estos efectos son más importantes para el platino (Z = 78) y para el oro (Z = 79).

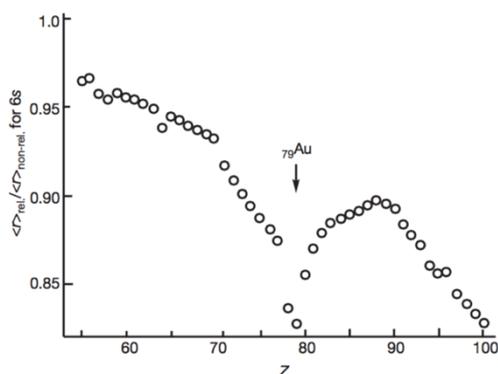


Fig. A. 1- Contracción de los Orbitales 6s

Otra consecuencia interesante de estos efectos es la mayor acidez de Lewis que presentan las especies de oro, ya que la contracción de los orbitales *s* y *p* determina la estabilización del orbital molecular no ocupado (LUMO); esta estabilización confiere a las especies de oro una buena capacidad para coordinarse a sistemas insaturados de tipo π y como consecuencia más relevante la posibilidad de activar enlaces múltiples carbono-carbono.

¹ Revisiones: a) Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994; b) Campeau, D.; León Rayo, D. F.; Mansour, A.; Muratov, K.; Gagosz, F. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8756; c) Shandilya, S.; Gogoi, M. P.; Dutta, S.; Sahoo, A. K. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 4123; d) Kumar, A.; Patil, N. T. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, *10*, 6900; e) Collado, A.; Nelson, D. J.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8559; f) Gatineau, D.; Goddard, J.-F.; Mouriès, Mansuy, V.; Fensterbank, L. *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 892; g) Myroshnychenko, V.; Rodríguez-Fernández, J.; Pastoriza-Santos, I.; Funston, A. M.; Novo, C.; Mulvaney, P.; Liz-Marzám, L. M.; García de Abajo, F. J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1792; h) Hutchings, G. J.; Brust, M.; Schmidbaur, H. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1759; i) Zi, W. Z.; Toste, F. D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567; j) Pyykkö, P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1967; k) Villa, A.; Dimitratos, N.; Chan-Thaw, C. E.; Hammond, C.; Veith, G. M.; Wang, D.; Manzoli, M.; Prati, L.; Hutchings, G. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4953; l) Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776; m) Harris, R. J.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4533; n) Bayrakdar, T. A. C. A.; Scattolin, T.; Ma, X.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 7044; ñ) Engel, S.; Fritz, E.-C.; Ravoo, B. J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2057; o) Zhao, X.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12127; p) Aguilar, E.; Santamaría, J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1513; q) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448

² a) Autschbach, J. J. *Chem. Phys.* **2012**, *136*, 150902; b) Pyykkö, P. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2012**, *63*, 45

En este contexto, los complejos π de oro (I) con alquinos se caracterizan por la baja capacidad de retrodonación del metal al alquino coordinado. En la Fig. A. 2, se representa el modelo de enlace Dewar-Chatt-Duncanson (DCD),³ en el que se tienen en cuenta dos contribuciones fundamentales. Así, se observa un solapamiento entre un orbital π del ligando y un orbital d vacío del oro (M) de geometría adecuada para formar el enlace σ , la otra interacción se origina mediante una retrodonación de densidad electrónica desde un orbital lleno d del metal (oro), a un orbital π^* antienlazante del alquino.

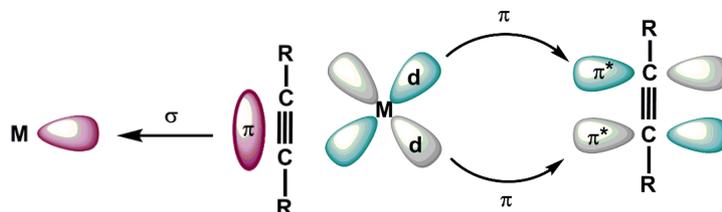


Fig. A. 2 - Modelo de Enlace DCD

Para los complejos de oro es habitual que la donación σ predomine sobre la retrodonación π , lo que produce una inducción de carga positiva en el alquino. Por ello se considera que los alquinos son buenos ligandos σ -dadores.⁴ La coordinación de los alquinos al oro modifica las características electrónicas de aquellos y produce una activación de los mismos, que favorece su reacción con nucleófilos.

A.1.3- Modulación de la Reactividad en Complejos de Oro

En lo referente a la reactividad de los complejos de oro, la elección del ligando juega un papel muy importante en su actividad catalítica. Los aspectos que pueden considerarse como más relevantes en los efectos de los ligandos son:

a) Efectos Electrónicos de Ligando:

Respecto a los ligandos auxiliares empleados con más frecuencia, se han agrupado en tres tipos atendiendo a sus características electrónicas; los de tipo fosfito ($[(RO)_3PAuNTf_2]$), fosfina voluminosa (JohnPhos $AuNTf_2$) y los ligandos de tipo carbeno N -heterocíclico (NHC) (IPr $AuNTf_2$) (Fig. A. 3).⁵

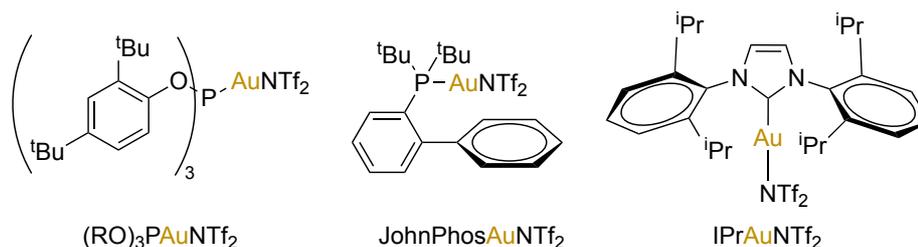


Fig. A. 3 - Tipos de Ligandos Más Frecuentes de Complejos de Oro

Estas familias de ligandos forman enlaces Au-L fuertes, siendo los NHC más dadores que las fosfinas (con algunas excepciones). Las fosfinas son ligandos σ -dadores y π -aceptores; mientras que los NHC, que inicialmente se consideraron como ligandos puros σ -dadores, también son ligandos π -aceptores y π -dadores. En ambos casos, la extensión de las contribuciones π depende de la estructura del ligando y la naturaleza del centro metálico.

³ a) Dewar, M. J. S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, C71; b) Chatt, J.; Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939

⁴ Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 256

⁵ Klahn, P.; Kirsch, S. F. *Chem. Cat. Chem* **2011**, 3, 649

b) Efectos Estéricos: Ángulo de Tolman

Los efectos estéricos son el resultado de fuerzas repulsivas, generalmente interacciones no covalentes entre diferentes partes de la molécula. Para entender el efecto estérico asociado a los catalizadores, que usan fosfinas como ligandos, se emplea el ángulo cónico de Tolman (ϕ)⁶ (Fig. A. 4).

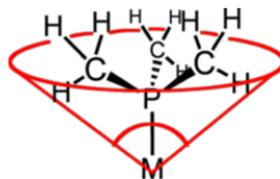


Fig. A. 4 - Representación del Ángulo de Tolman

Como se acaba de mencionar, este parámetro es aplicable a fosfinas y fosfitos, pero no a los ligandos tipo NHC, por ello, para poder comparar con los ligandos con una naturaleza diferente los profesores Cavallo y Nolan describieron el porcentaje de volumen enterrado (% V_{bur}).⁷ Este parámetro mide el porcentaje de volumen de una esfera ocupada por un ligando en un complejo metálico y por tanto es específico para cada uno de ellos.

- c) Efecto del Contraíón: la naturaleza del anión presente en los complejos de oro (I) influye tanto en la selectividad como en la eficacia del proceso catalítico, como demostró el profesor He⁸ en un proceso de hidroaminación de dienos conjugados. Este efecto ha sido tenido en cuenta posteriormente en los estudios de procesos catalizados por complejos de oro.

La complejidad de las transformaciones catalizadas por complejos de oro y su diseño es una tarea aún complicada. A pesar de toda la teoría acerca de los diferentes tipos de ligandos, el proceso de elección del ligando más adecuado para llevar a buen término un proceso catalítico sigue siendo todavía una metodología de tipo ensayo-error.

⁶ Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313

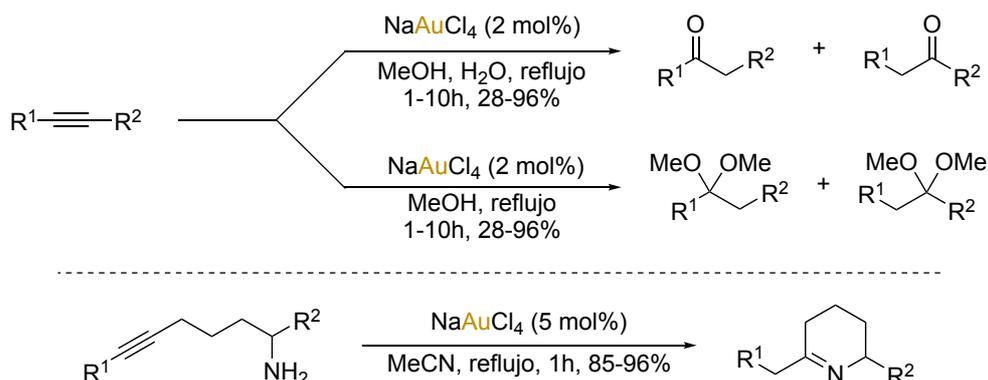
⁷ a) Huang, J.; Schanz, H. J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics*, **1999**, *18*, 2370; b) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics*, **2003**, *22*, 4322; c) Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841

⁸ Brouwer, C.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744

A.1.4- Activación de Alquinos

Teniendo en cuenta que en la Memoria se estudia la reactividad de sistemas acetilénicos y alénicos; esta introducción se centra en una descripción breve de los aspectos generales de la reactividad de estos compuestos en procesos catalizados por sales ó complejos de oro.

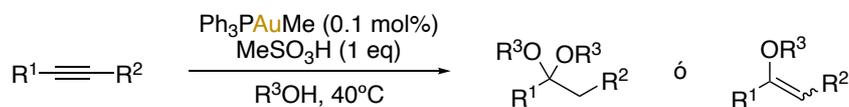
A principios de los años 90 Fukuda y Utimoto⁹ describieron los primeros ejemplos de activación catalítica de triples enlaces carbono-carbono con sales de oro (III). Así, encontraron que la adición de NaAuCl₄ en cantidades catalíticas facilitaba la adición de nucleófilos como el agua, alcoholes o aminas a alquinos (*Esquema A. 1*).



Esquema A. 1 – Adición de Nucleófilos a Alquinos Catalizada por Sales de Oro

Estas sales sencillas como NaAuCl₄, AuCl₃ o AuCl, son suficientes para catalizar algunas adiciones nucleófilas a alquinos, con todo, en su utilización se presentan varios problemas debido a su inestabilidad. Por ejemplo, las sales de oro (III) tienden a reducirse a especies inactivas de Au (0); o el cloruro de oro (I) desproporciona a Au (III) y Au (0). Sin embargo, la presencia de un ligando coordinado al oro (I) [LAuX] puede estabilizar estas especies catiónicas y facilitar su actividad catalítica.

El primer ejemplo del uso de complejos alquilo de oro con ligandos de tipo arsina, fosfina o fosfito, fue descrito por Teles¹⁰ en 1998. Los autores utilizaron ácidos de Brønsted para activar el complejo alquil-oro en procesos de hidroalcoxilación de alquinos para dar lugar a acetales y/o enol éteres con alta eficiencia (*Esquema A. 2*). Esta transformación demostró de nuevo el potencial que poseían los complejos de oro para ser utilizados como catalizadores en la activación de alquinos.

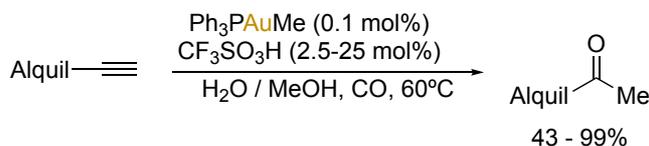


Esquema A. 2 – Hidroalcoxilación de Alquinos Catalizada por Complejos Oro (I)

⁹ a) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729; b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis*, **1991**, *11*, 975

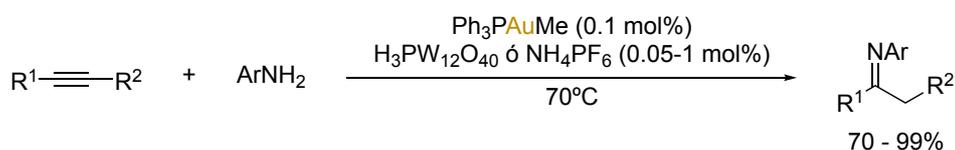
¹⁰ Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415

Posteriormente Hayashi y Tanaka desarrollaron una metodología altamente eficiente para la hidratación de alquinos con el sistema catalítico $\text{Ph}_3\text{PAuMe}/\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$.¹¹ En este caso se observó que la presencia de CO (a 1 atm de presión) evitaba la descomposición de la especie activa de oro, (*Esquema A. 3*).



Esquema A. 3 – Hidratación de Alquinos Catalizados por Complejos de Oro (I)

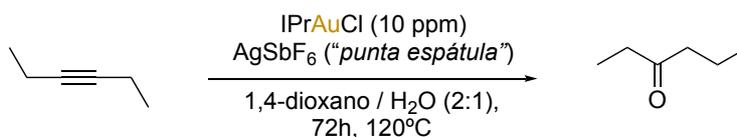
Además, los mismos autores describieron un sistema catalítico similar, basado en la combinación $\text{Ph}_3\text{PAuMe}/\text{H}^+$ para llevar a cabo la primera hidroaminación intermolecular de alquinos internos y terminales sin disolvente y con una baja carga de catalizador (*Esquema A. 4*)¹².



Esquema A. 4 – Hidroaminación de Alquinos Catalizada por Complejos de Oro (I)

Desde entonces, en estas últimas dos décadas, se han desarrollado una gran variedad de reacciones de alquinos catalizadas por complejos de oro con mayor o menor complejidad. Este avance se debe en gran medida al desarrollo de un buen número de ligandos que han permitido modular la reactividad de los complejos de oro y que ha facilitado así su aplicación en síntesis.

Después de los primeros trabajos utilizando trifenilfosfina como ligando del complejo de Au (I) en los procesos de adición de agua, alcoholes y aminas mostrados anteriormente, se han descrito otros sistemas catalíticos eficientes incluyendo los ligandos carbeno *N*-heterocíclicos. Un ejemplo representativo de su utilidad es la hidratación de alquinos descrita por Nolan y colaboradores en 2009.¹³ En este caso los autores describen un ejemplo en el que utilizan partes por millón de catalizador para la hidratación de 3-hexino (*Esquema A. 5*).



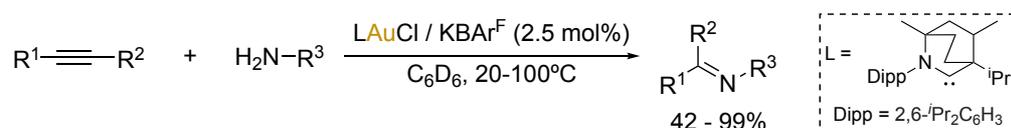
Esquema A. 5 – Hidratación de Alquinos Catalizada por Complejos de Oro-NHC

¹¹ Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563

¹² Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349

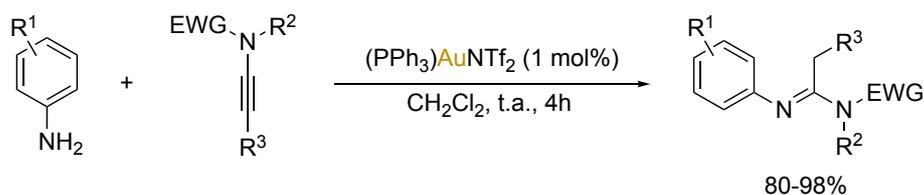
¹³ Marion, N.; Ramón, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448

De igual modo se han puesto a punto hidroaminaciones de alquinos catalizadas por complejos de oro con ligandos NHC. Uno de los últimos ejemplos es el descrito por Bertrand y colaboradores (2020) en el que se realiza un amplio estudio de los ligandos del oro para la optimización de esta reacción (*Esquema A. 6*).¹⁴



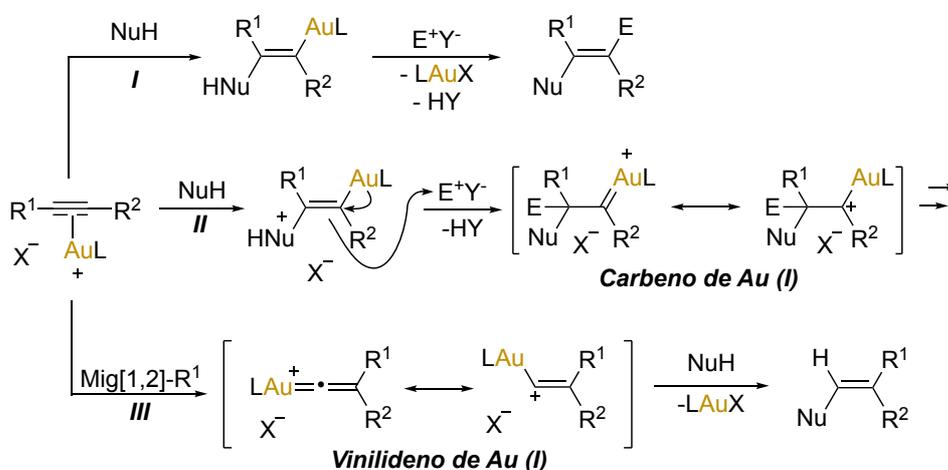
Esquema A. 6 - Hidroaminación de Alquinos con Complejos de Au-NHC

Por otra parte, se han descrito hidroaminaciones catalizadas por complejos de oro en alquinos polarizados. Así, el grupo del Prof. Skrydstrup describió la adición de derivados de anilina a inamidas en condiciones suaves y con buenos rendimientos (*Esquema A. 7*).¹⁵



Esquema A. 7 – Adición de Anilinas a Inamidas Catalizados por Complejos de Au (I)

Para justificar los diferentes modos de reactividad encontrados para los alquinos en procesos catalizados por complejos de oro (I), se han utilizado tres modelos generales de reactividad que se muestran en el *Esquema A. 8*.



Esquema A. 8 – Activación de Alquinos en Presencia de Catalizadores de Oro (I)

En la *ruta I* tras la coordinación del complejo de oro (I) al enlace C≡C se produce el ataque del nucleófilo que da lugar a la formación del correspondiente intermedio *trans*-alquenil-oro.¹⁶ Este intermedio no experimenta procesos de β-eliminación sino que sufre el ataque de un electrófilo al enlace C-Au, liberando el fragmento orgánico y regenerando la especie catalítica. Cuando el electrófilo es un protón el proceso se denomina

¹⁴ Yazdani, S.; Junor, G. P.; Peltier, J. L.; Gembicky, M.; Jazzar, R.; Grotjahn, D. B.; Bertrand, G. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5190

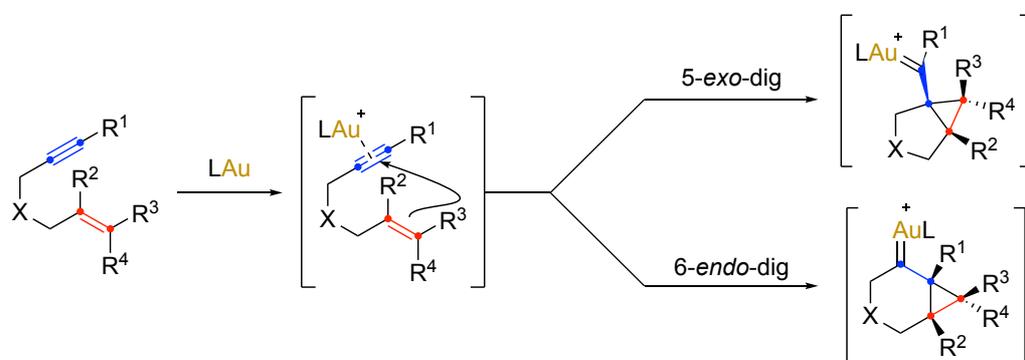
¹⁵ Kramer, S.; Dooleweerd, K.; Lindhardt, A. T.; Rottländer, M.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4208

¹⁶ a) Akana, J. A.; Bhattacharyya, K. X.; Müller, P.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7736; b) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410

protodesmetalación.¹⁷ Por este mecanismo se justifican un conjunto amplio de transformaciones sintéticas que ocurren en condiciones suaves y con una selectividad elevada, (*Esquema A. 8, ruta I*). Por otro lado, la capacidad de retrodonación en los complejos de oro permite generar otro tipo de intermedios, como son los de tipo carbeno¹⁸ (*Esquema A. 8, ruta II*) y los menos estudiados de tipo vinilideno¹⁹ (*Esquema A. 8, ruta III*).

A.1.5- Ciclaciones Intramoleculares Alqueno-Alquino. Reacciones de Cicloisomerización

Pese a que las especies de oro son capaces de coordinarse tanto a alquenos como a alquinos, los complejos π de oro con triples enlaces presentan mayor reactividad, por lo que, en presencia de ambas insaturaciones las especies de oro reaccionan preferentemente con el alquino frente al alqueno. Las reacciones de cicloisomerización de 1,n-eninos son un ejemplo ilustrativo de esta selectividad. En el *Esquema A. 9* se representa la cicloisomerización de 1,6-eninos. Los productos obtenidos se justifican por una activación del alquino para dar lugar a un complejo intermedio η^2 -metal-alquino, tras el ataque nucleófilo intramolecular del alqueno 5-*exo-dig* o 6-*endo-dig* y evolución del nuevo intermedio generado se obtienen los diferentes productos de ciclación.



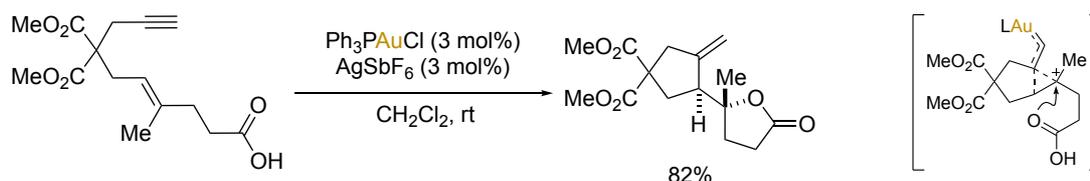
Esquema A. 9 – Cicloisomerización de 1,6-Eninos

¹⁷ a) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208; b) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180; c) Echavarren, A. M.; Nevado, C. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 431; d) Obradors, C; Echavarren, A. M. *Chem Commun.* **2014**, 50, 16

¹⁸ a) Wang, W.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 7332; b) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2402; c) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8654; d) Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10858; e) González, J.; Santamaría, J.; Suárez-Sobrino, A. L.; Ballesteros, A. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1398

¹⁹ a) Hashmi, A. S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 864; b) Morán-Poladura, P.; Suárez-Pantiga, S.; Piedrafira, M.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 11; c) Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 127, 3095

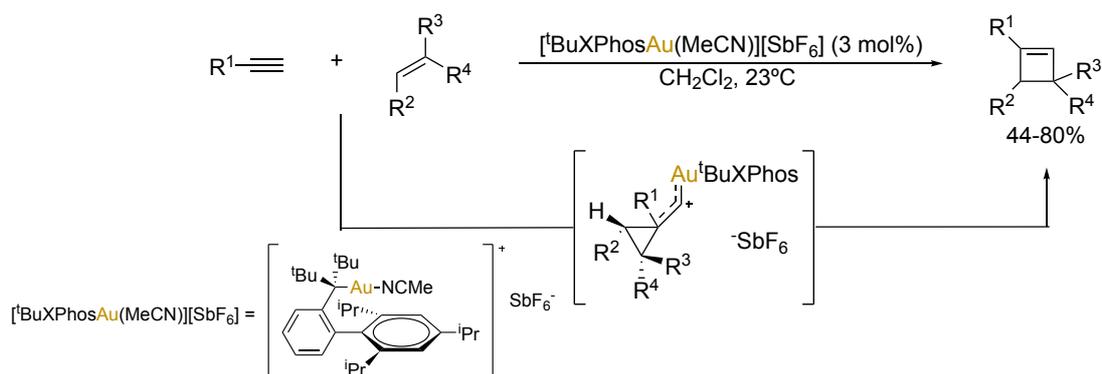
Este tipo de transformación permite el acceso a estructuras policíclicas. Los profesores Echavarren y Fürstner²⁰ han demostrado el potencial sintético de los mismos. Un ejemplo que ilustra esta reactividad se representa en el *Esquema A. 10*.



Esquema A. 10 - Cicloisomerización de Eninos Catalizada por Complejos de Oro (I)

A.1.6- Cicloadiciones Intermoleculares Alqueno-Alquino

La reacción intermolecular entre alquinos y alquenos se ha desarrollado menos que el proceso intramolecular. Esto se debe en parte a los problemas de selectividad que se presentan ya que los productos de la reacción siguen siendo activos frente al catalizador empleado. No obstante, estos problemas han sido superados por el grupo del profesor Echavarren,²¹ que ha descrito una cicloadición [2+2] alquino-alqueno utilizando complejos de oro (I) más selectivos, como son los que poseen fosfinas voluminosas o carbenos NHC como ligandos auxiliares (*Esquema A. 11*). El mecanismo propuesto por los autores para esta síntesis de ciclobutenos está de acuerdo con la formación de un intermedio de tipo ciclopropil carbeno que sufriría una expansión del anillo para dar lugar al producto final y a la regeneración del catalizador.



Esquema A. 11 – Cicloadición Intermolecular Catalítica [2+2] de Alquinos y Alquenos

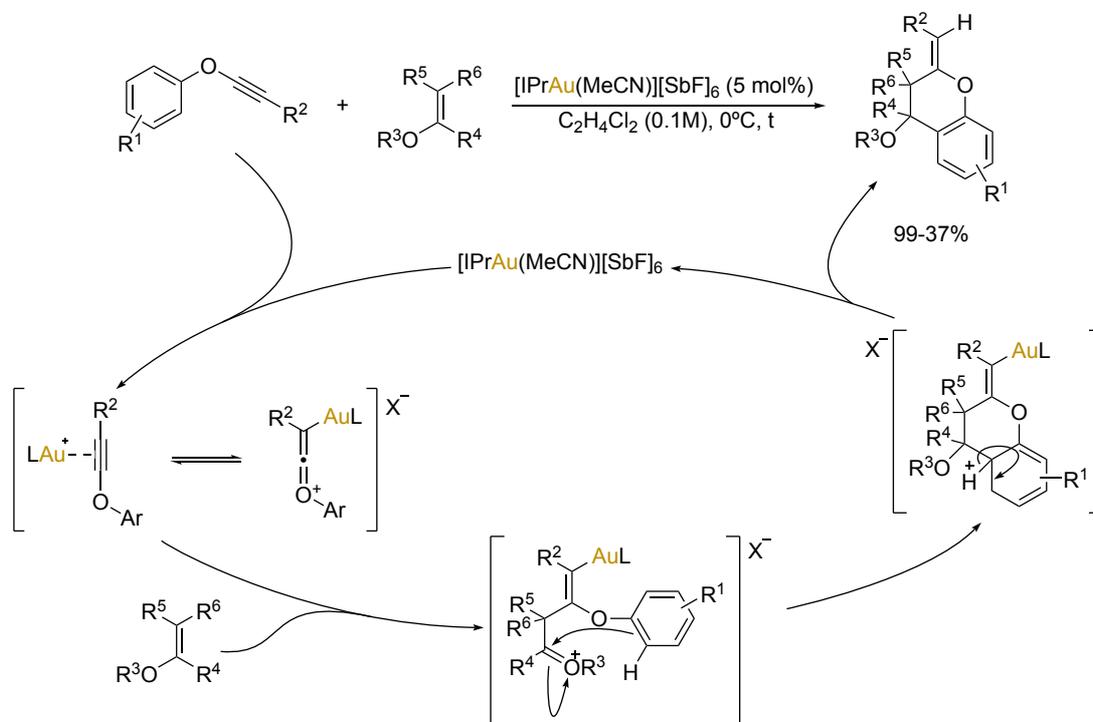
Otro problema que presentan las reacciones intermoleculares catalizadas por complejos de oro proviene de las dificultades en el control tanto de la regio- como la estereoquímica. No obstante, el uso de alquinos electrónicamente polarizados facilita dicho control.²²

²⁰ a) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146; b) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402; c) Ferrer, C.; Raducan, M.; Nevado, C.; Claverie, C. K.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6306; d) Morency, L.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030; e) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1026. Para otras revisiones: f) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028; g) Harris, R. J.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4533; h) Echavarren, A. M.; Muratore, M. E.; López-Carrillo, V.; Escribano-Cuesta, A.; Huguet, N.; Obradors, C. (2017). *Gold-Catalyzed Cyclizations of Alkynes with Alkenes and Arenes. In Organic Reactions*

²¹ López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292

²² a) Yeom, H.-S.; Koo, J.; Park, H.-S.; Wang, Y.; Liang, Y.; Yu, Z.-X.; Shin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 208; b) Bai, Y.-B.; Luo, Z.; Wang, Y.; Gao, J.-M.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 586; c) Dateer, R. B.; Shaibu, B. S.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 113; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 117; d) Zeiler, A.; Ziegler, M. J.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1507

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente una ciclación formal [4+2] de inol éteres con enol éteres (*Esquema A. 12*).²³ En esta reacción, el proceso se iniciaría con la formación de un complejo del inol éter con el oro, éste sería atacado por el enol éter para formar un aducto catiónico; este sistema catiónico experimentaría una reacción de sustitución electrófila aromática intramolecular que justifica la formación de los productos cíclicos finales tras el proceso de protodesauración.



Esquema A. 12 – Reacción [4+2] de Inol Éteres con Enol Éteres

A.1.7- Activación de Alenos

La activación de alquinos y alquenos por complejos de oro (I) se ha extendido también a 1,2-dienos. En este caso, dependiendo de la sustitución del aleno y del tipo de complejo utilizado, se pueden formar especies intermedias de tipo η^2 (*Fig. A. 5*, Intermedio **A**), o de tipo η^1 (*Fig. A. 5*, Intermedios **B**, **C** y **D**), donde el átomo de oro se une al átomo central; estas especies intermedias pueden evolucionar a través de adiciones [1,2] ó [1,3] dependiendo de las características del nucleófilo y del electrófilo.

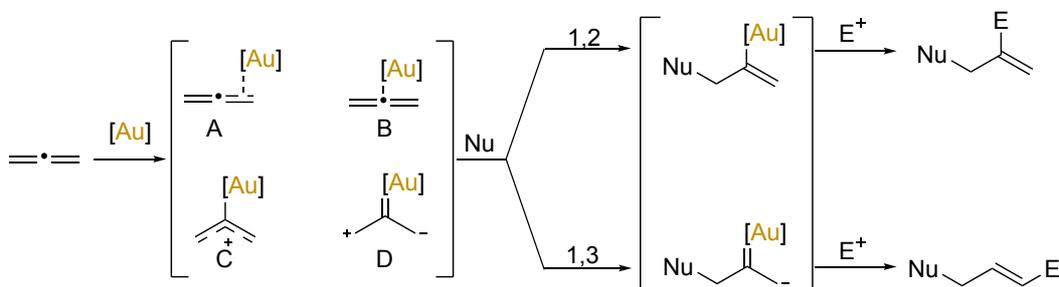
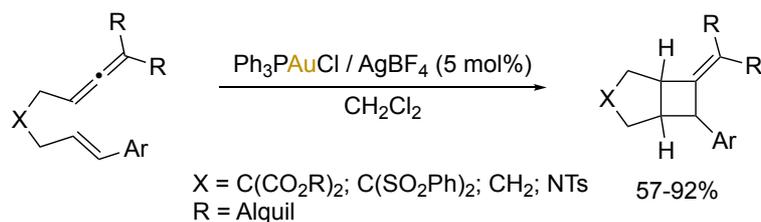


Fig. A. 5- Activación de Alenos con Catalizadores de Oro

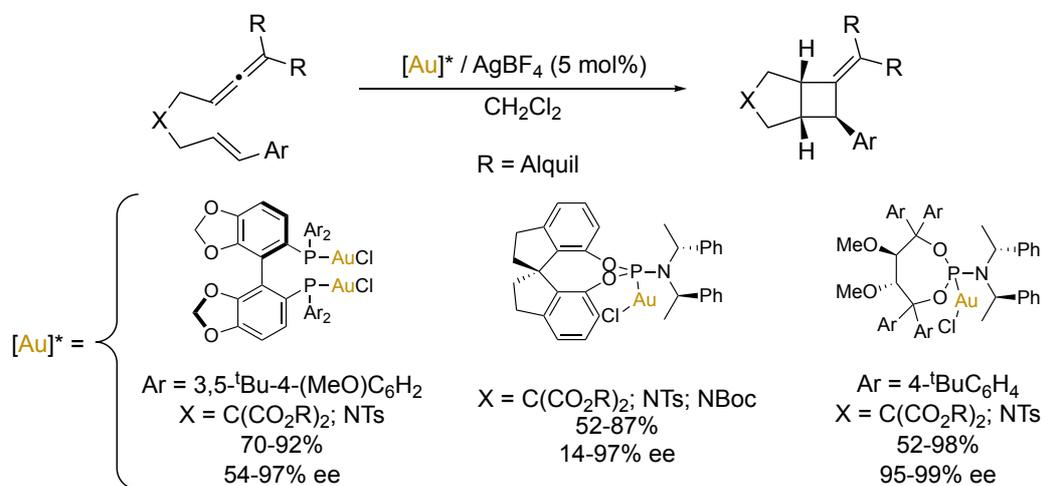
²³ Suárez-Rodríguez, T.; Suárez-Sobrino, A. L.; Ballesteros, A. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 13079

De entre los procesos de cicloisomerización de alenos catalizados por complejos de oro (I), se puede destacar la cicloadición intramolecular [2+2] de aleno-olefina descrita por Toste en 2007 que conduce a derivados de biciclo [3.2.0] heptano (*Esquema A. 13*).²⁴



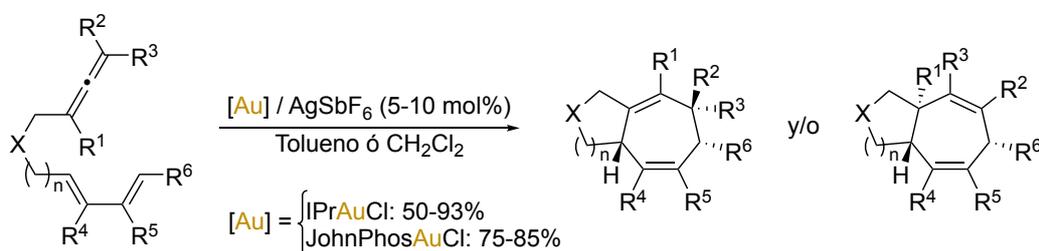
Esquema A. 13 – Cicloadiciones [2+2] Intramoleculares de Alenos

Posteriormente, el mismo grupo de investigación describió en 2011 la versión enantioselectiva del proceso utilizando complejos de oro (I) con ligandos fosfina o fosforamidito quirales. En este proceso se obtuvieron los correspondientes compuestos bicíclicos con buenos excesos enantioméricos (*Esquema A. 14*).²⁵



Esquema A. 14 – Cicloadición [2+2] Enantioselectiva

Además de las ciclaciones intramoleculares [2+2], Toste y colaboradores describieron ciclaciones intramoleculares de tipo [4+2] y [4+3]²⁶ utilizando alenodienos con una estructura adecuada para la ciclación (*Esquema A. 15*).²⁷



Esquema A. 15 – Cicloadición [4+3] de Alenodienos

²⁴ Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402

²⁵ González, A. Z.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500

²⁶ Benitez, D.; Tkatchouk, E.; González, A. Z.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4798

²⁷ Mauleón, P.; Zeldin, R. M.; González, A. Z.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348

En el caso de alenos neutros no se encuentran ejemplos de ciclaciones intermoleculares catalizadas por complejos de oro, en parte debido, a la alta inestabilidad de estos compuestos. Sin embargo, el empleo de alenos polarizados, como por ejemplo las alenamidas, ha permitido llevar a cabo este tipo de reacciones, que se mostrarán en el Capítulo 1 de esta Memoria.

A.2- El Silicio

El silicio está ubicado en el grupo 14 de la tabla periódica con número atómico 14 y presenta la siguiente configuración electrónica $[\text{Ne}] 3s^2 3p^2$. Es el octavo elemento más abundante en la Vía Láctea y el segundo en la corteza terrestre después del oxígeno.²⁸ Se presenta en forma amorfa y cristalizada; el primero es un polvo parduzco, más activo que la variante cristalina, que se presenta en octaedros de color azul grisáceo y brillo metálico.

Sus propiedades son intermedias entre las del carbono y el germanio. En forma cristalina es muy duro y poco soluble. Aunque es un elemento relativamente inerte y resiste la acción de la mayoría de los ácidos, reacciona con los halógenos y bases diluidas.

Los compuestos de silicio constituyen un 28% de la corteza terrestre. En la naturaleza no se encuentra en estado libre sino en forma de dióxido de silicio y de silicatos complejos. Los minerales que contienen silicio constituyen cerca del 40% de todos los minerales comunes, incluyendo más del 90% de los minerales que forman rocas volcánicas. Estas formas cristalinas existentes en la naturaleza son los minerales de cuarzo, cristobalita y tridimita. El dióxido de silicio es el componente principal de la arena. Los silicatos (especialmente los de aluminio, calcio y magnesio) son los componentes principales de las arcillas, el suelo y las rocas en forma de feldespatos, anfíboles, piroxenos, micas y zeolitas, y de piedras semipreciosas como el olivino, granate, zircón, topacio y turmalina.

El silicio tiene nueve isótopos, con número másico entre 25 y 33. El isótopo más abundante es el Si-28 con una abundancia del 92.23%, el Si-29 tiene una abundancia del 4.67% y el Si-30 del 3.1%. Todos ellos son estables.

A.2.1- Características Físico-Químicas de los Compuestos Organo-sililados

El silicio, como el carbono, es capaz de formar cuatro enlaces covalentes mediante hibridación sp^3 . No obstante, la menor capacidad de los orbitales $3p$ para solaparse hace difícil la formación de cadenas de silicio, así como enlaces múltiples Si-Si, ya que resultan muy inestables.²⁹

Para establecer las características principales de los compuestos organosililados tenemos que atender en primer lugar a la naturaleza del enlace C-Si de la que resaltan tres aspectos a tener en cuenta.

Energía de Disociación del Enlace C-Si:

La energía de disociación del enlace carbono-silicio es unos 6 Kcal/mol más baja que el enlace carbono-carbono (sp^3), lo que confiere a los compuestos orgánicos derivados de silicio de una mayor reactividad que los compuestos exclusivamente hidrocarbonados.³⁰

Longitud de Enlace:

La longitud del enlace carbono-silicio es mayor que la del enlace carbono-carbono, al tener que solaparse los orbitales $3sp^3$ del silicio con orbitales $2sp^3$ del carbono. Esto provoca un menor requerimiento estérico para los compuestos organosililados cuando se compara con los equivalentes carbonados.³¹

²⁸ Corey, J. Y. *Organic Silicon Compounds* **1989**, 1, Chapter 1, 2-49

²⁹ Baceiredo, A.; Kato, T. en *Organosilicon Compound*, **2017**. Eds: Lee, V. Y; Elsevier Inc., Amsterdam, 533618

³⁰ Walsh, R. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 246

³¹ Pawlenko, S. in *Organosilicon Chemistry* (**1986**); Eds: Gruyter, Walter. Gruyter & Co.; Berlín, **1986**, 1, 7

Polaridad del Enlace:

El silicio es menos electronegativo que el carbono y que el hidrógeno (en la escala de Pauling: 1.90 frente a 2.55 y 2.2 respectivamente), lo que confiere cierta polaridad a los compuestos organosililados. Esta polaridad se refleja en una mayor electrofilia sobre el átomo de silicio y un comportamiento como nucleófilo en el carbono.

Es precisamente la naturaleza de este enlace carbono-silicio, sobre todo su polaridad, y la presencia de orbitales 3d de baja energía vacíos en el silicio, lo que aporta a los compuestos organosililados unas peculiaridades específicas, que podríamos resumir en tres aspectos:

1- Estabilización de Cargas Cercanas:

“Efecto β estabilizante de carbocationes”. En primer lugar, la presencia de un silicio en posición β supone una estabilización adicional de un carbocatión, mediante hiperconjugación. Esto se consigue si el enlace carbono-silicio puede lograr una disposición trans coplanar que permita un solapamiento entre el orbital molecular σ_{C-Si} y el orbital vacío $2p_z$ del carbocatión. Esta estabilización es más acusada que con restos R carbonados, (Fig. A. 6).

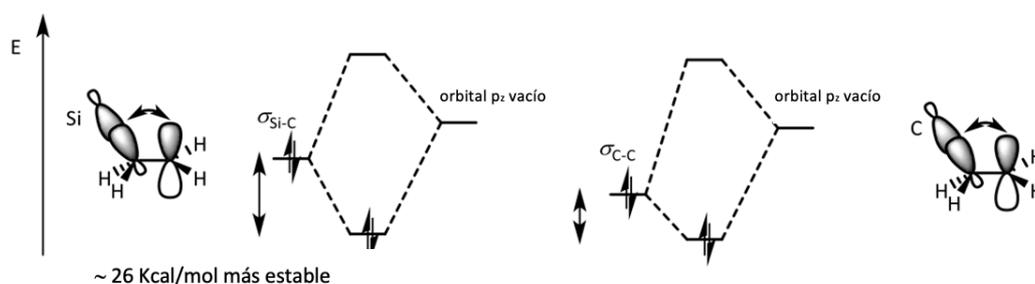


Fig. A. 6 - Comparación de Energía de Estabilización por el Efecto β

“Efecto α Estabilizante de Carboaniones”. Por otra parte, el silicio es capaz de estabilizar una carga negativa en el carbono directamente unido a él (Fig. A. 7). Esto no sólo es debido al efecto inductivo por la polaridad del enlace carbono-silicio (1), sino también al solapamiento de los orbitales sp^3 llenos del carbono con los orbitales 3d vacíos del silicio (2). Un tercer factor sería el solapamiento entre el orbital σ_{C-M} con el σ_{C-Si} antienlazante (3).³²

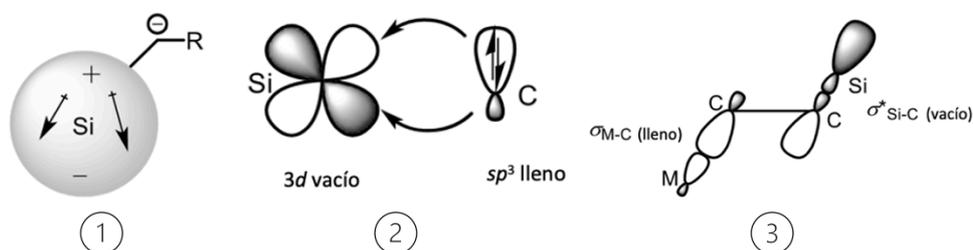


Fig. A. 7 - Efecto α del Silicio

³² Brinkman, E. A.; Berger, S.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8304

2- Afinidad por los Heteroátomos:

Pese a que los enlaces carbono-silicio y silicio-hidrógeno son débiles, los enlaces silicio-heteroátomo son más fuertes que los carbono-heteroátomo debido al solapamiento del orbital $3d$ del silicio con los orbitales $2p$ que contienen los pares de electrones libres de los heteroátomos, esto condiciona el devenir de muchas reacciones donde está presente el silicio (*Tabla A. 1*).

Enlace	Fuerza de Enlace (Kcal/mol)	Longitud de Enlace (Å)
Me ₃ Si-H	90	1.48
Me ₃ Si-CH ₃	65-89	1.85
Me ₃ Si-OMe	108	1.66
Me ₃ Si-F	135	1.57

Tabla A. 1 – Energía de Enlaces y Longitudes Si-X

3- Hipervalencia:

El mayor tamaño de los orbitales $3d$ vacíos permite la expansión del número de coordinación del silicio para formar especies penta- y hexacoordinadas, lo que podría dar lugar a diferentes rutas de reactividad inalcanzables para las especies de carbono.

A.2.2- *Ion Sililio*

Tanto la demostración de la existencia del catión sililio como la de su preparación, ha sido motivo de controversia hasta hace un par de décadas.³³ Es oportuno destacar aquí la diferencia de 100 años entre la descripción del primer carbocatión y el primer catión sililio, a pesar de la posición adyacente del carbono y del silicio en la tabla periódica.³⁴ La razón primordial de esta diferencia es la extrema reactividad del catión sililio que se sustenta en su gran avidez para captar densidad electrónica, comportándose así como ácido de Lewis muy fuerte. Aunque en fase gas se ha demostrado que el catión sililio presenta una mayor estabilidad, debido a la mayor capacidad del átomo de silicio para soportar la carga positiva,³⁵ sin embargo, en fase condensada ocurre justamente lo contrario.

Hay varias razones que explican la mayor inestabilidad del catión sililio (R_3Si^+) frente al ion carbenio (R_3C^+), estas surgen de la menor electronegatividad y el mayor tamaño del átomo de silicio. Por un lado, la polaridad del enlace carbono-silicio, debido a la menor electronegatividad de este último, permite localizar aún más la carga positiva en el átomo de silicio, creando así una mayor avidez por la densidad electrónica (*Fig. A. 8, 1*). Por otro lado, el orbital p vacante del silicio es más grande que el orbital p del carbono (*Fig. A. 8, 2 y 3*) por lo que la cesión de densidad electrónica de los orbitales σ adyacentes es menos eficaz que para el carbono. Además, el enlace carbono-silicio es más largo que el enlace carbono-carbono (*Fig. A. 8, 4*), esto hace que la cesión de densidad de electrones σ al silicio de los enlaces C-Z adyacentes (hiperconjugación) disminuya cuando se compara con el carbocatión. Finalmente, indicar que el mayor tamaño del silicio, le confiere un mayor número de coordinación (hipervalencia), lo que aumenta la inestabilidad del catión sililio.³⁶

³³ a) Reed, C. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 325; b) Corey, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3237; c) Corey, J. Y.; Gust, D.; Mislow, K. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *107*, C7; d) Bickart, P.; Llort, F.; Mislow, K. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *116*, C1

³⁴ Gaspar, P. P. *Science* **2002**, *297*, 785

³⁵ a) Schwarz, H. *In The Chemistry of Organic Silicon Compounds Part I*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; Wiley-Interscience: New York, **1989**. b) Apeloig, Y. *In The Chemistry of Organic Silicon Compounds Part I*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; Wiley-Interscience: New York, **1989**.

³⁶ Hoffmann, S. P.; Kato, T.; Tham, F. S.; Reed, C. A. *Chem. Commun.* **2006**, 767

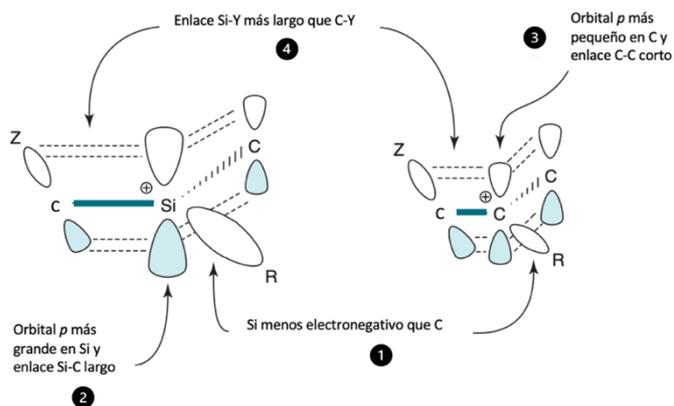


Fig. A. 8 - Estabilización de Iones sililio (R_3Si^+) y Carbocationes (R_3C^+)

Como se ha comentado anteriormente, a pesar de su baja estabilidad en las últimas décadas se han conseguido aislar y caracterizar cationes sililio (R_3Si^+) utilizando distintas estrategias. Estas estrategias se basan fundamentalmente en la elección de sustituyentes R voluminosos y en la presencia de aniones poco coordinantes o de disolventes capaces de dar la carga necesaria para estabilizar el ion sililio aún conservando su naturaleza catiónica. Se adquiere de esta manera un compromiso entre estabilidad y carácter catiónico, el cual reside en tener parcialmente llenos los orbitales 3p del átomo de silicio. Así, se puede hablar de cationes sililio total o parcialmente libres.

El carácter catiónico de la especie sililio se puede cuantificar en función del desplazamiento químico en ^{29}Si -RMN relativo al TMS (Me_4Si). Así, tendremos más carácter catiónico del sililio cuanto más bajo sea el campo al que resuena. Los cationes sililio más libres observados tienen un desplazamiento químico a más de 200 ppm, mientras que los cationes estabilizados por especies ligeramente dadoras de densidad electrónica se encuentran aproximadamente entre 120 y 40 ppm. Por último, los hidruros de sililio con aniones poco coordinantes se encuentran entre 75 y -30ppm. En la Fig. A. 9 se muestran los datos de ^{29}Si -RMN de diferentes sistemas catiónicos centrados en el silicio sustituido $^+SiR_3$ (R = alquilo, Ar = arilo, Fc = ferrocenilo, Ter = terfenilo, X = halógeno, Ter^X = terfenilo halogenado, L = conector). Además, los desplazamientos químicos de ^{29}Si -RMN de los ácidos de Lewis de silicio fuertes con más carácter covalente Me_3SiNTf_2 ($\delta(^{29}Si) = 55,9$ ppm) y Me_3SiOTf ($\delta(^{29}Si) = 43,7$ ppm) están casi en el mismo rango que los de los iones de silaimidazolio tricoordinados altamente estabilizados o los cationes de sililio basados en terfenilo del tipo $[TerSiPh_2]^+$.³⁷

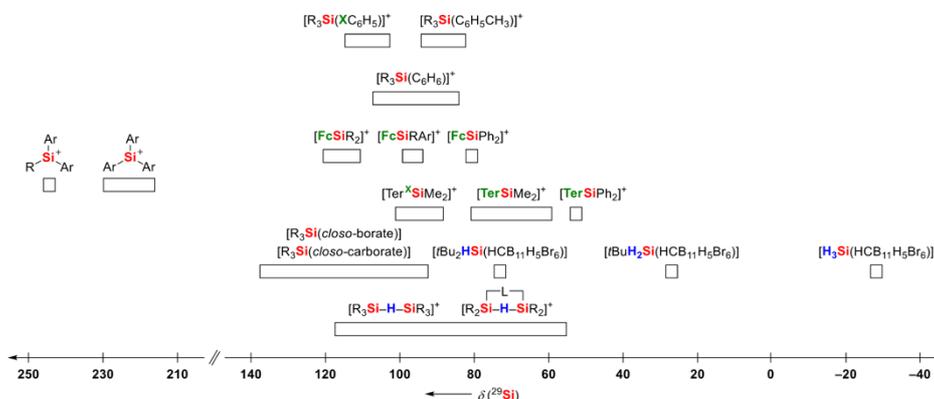


Fig. A. 9 - Desplazamiento Químico Experimental de ^{29}Si -RMN de Cationes Sililio

³⁷ Dilman, A. D.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733

Hay muy pocos ejemplos donde nos podemos encontrar cationes silicio totalmente libres. En estos casos se utilizan sustituyentes de tipo arilo con alta demanda estérica a fin de proteger el orbital $3p$ vacante en el átomo del silicio de ataques nucleófilos por parte del contraión o del disolvente.

El primer ejemplo de catión silicio libre, descrito por Lambert y Reed, fue el trimesilsililio (Mes_3Si^+) (Fig. A. 10).³⁸ Más adelante se han descrito el $((\text{duryl})_3\text{Si}^+)$ ³⁹ y el $((\text{C}_6\text{Me}_5)_3\text{Si}^+)$.⁴⁰ En todos los casos se utilizaron aniones poco coordinantes como de tipo tetraarilborano ($\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$) o carborano ($\text{B}_{12}\text{C}_{12}^{2-}$) (Fig. A. 11). Estos compuestos se han caracterizado por difracción de rayos X.

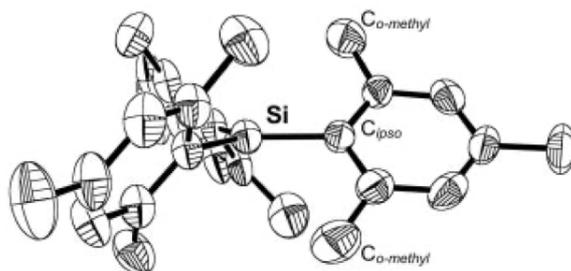


Fig. A. 10 - Estructura ORTEP Catión Mes_3Si^+

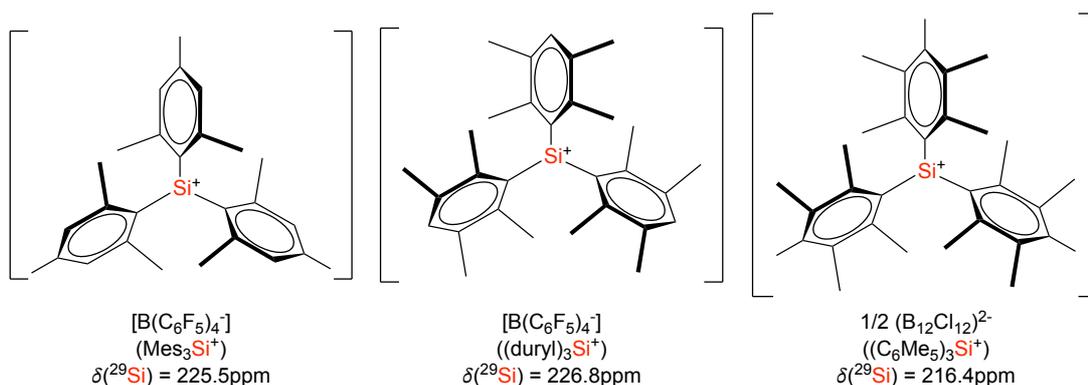


Fig. A. 11 - Cationes Silicio Aislados

Como se ha mencionado anteriormente, para la estabilización de cationes silicio con sustituyentes poco voluminosos es necesario llenar parcialmente el orbital $3d$ del silicio, aportando cierta carga negativa por parte de contraiones o moléculas de disolventes en un grado suficiente para no perder el carácter positivo de la especie silicio. Estas especies dadoras de densidad electrónica podríamos dividir las en especies σ -dadoras o π -dadoras, llegando a formar complejos catiónicos estables, muchos de ellos caracterizados por difracción de rayos X. En este caso, también se hace necesario el empleo de aniones poco coordinantes.

³⁸ Kim, K.-C.; Reed, C. A.; Elliott, D. W.; Mueller, L. J.; Tjam, F.; Lin, L.; Lambert, J. B. *Science* **2002**, 297, 825

³⁹ Lambert, J. B.; Lin, L. J. *Org. Chem.* **2001**, 66, 8537

⁴⁰ Schäfer, A. *Organometallics* **2013**, 32, 4713

En la Fig. A. 12 se recogen algunos ligandos estabilizantes del catión silicio. El primer ejemplo mostrado de ligandos estabilizantes σ -dadores es con dietil éter; en este caso se forma un siloxonio ($[\text{Me}_3\text{Si}(\text{OEt}_2)]^+$).⁴¹ Este compuesto presenta un desplazamiento químico en ^{29}Si -RMN de 66.9 ppm, lo que nos indica una mayor coordinación del éter y pérdida considerable de su carácter positivo. Otros compuestos σ -dadores muy utilizados han sido especies halogenadas,⁴² como es el caso de los bromocarbonos. En este sentido, los carbonos se han usado ampliamente como contraiones por su naturaleza robusta y baja capacidad de coordinación, lo que permite mantener bastante el carácter positivo del silicio, como indica su desplazamiento químico (109.8 ppm). El enlace Si-H de los hidrosilanos también es capaz de estabilizar el catión silicio mediante la agrupación Si-H-Si por solapamiento del lóbulo exterior del orbital $\sigma_{\text{Si-H}}$ con el orbital 3d del silicio catiónico.⁴³ Finalmente, también se pueden lograr estabilizaciones intramoleculares a través de átomos de halógeno o enlaces Si-H dentro de los propios sustituyentes del catión silicio.⁴⁴

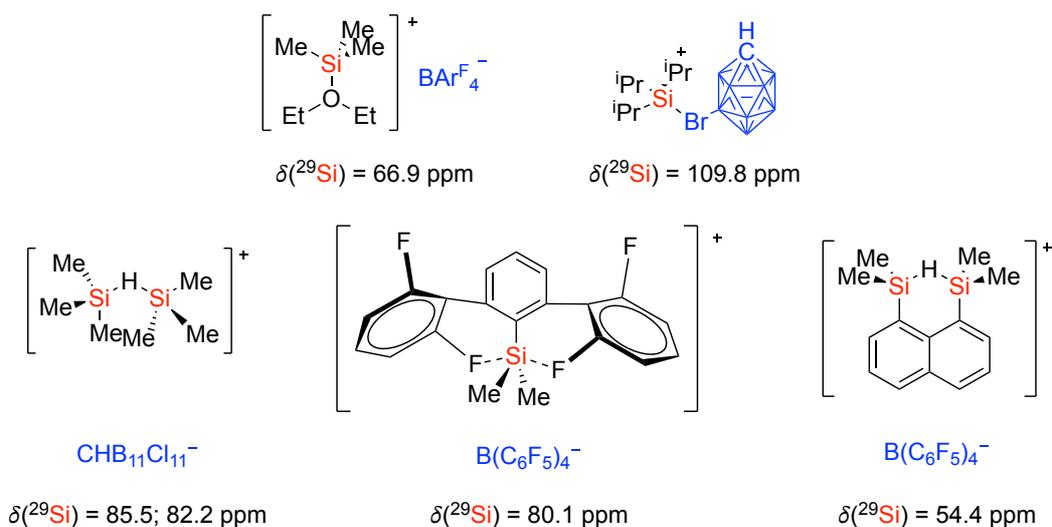


Fig. A. 12 - Cationes Silicio con Ligandos σ -dadores

⁴¹ Kira, M.; Hino, T.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6697

⁴² Reed, C. A.; Xie, Z.; Bau, R.; Benesi, A. *Science* **1993**, *262*, 402

⁴³ Fisher, S. P. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8262

⁴⁴ a) Romanato, P.; Duttwyler, S.; Linden, A.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7828; b) Panisch, R.; Bolte, M.; Müller, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9676

En relación con la estabilización π de cationes sililio, en la Fig. A. 13 se muestran algunos de los ligandos estabilizantes, si bien son menos abundantes, algunos son de los más utilizados, como el complejo de tolueno con catión sililio.⁴⁵ En este caso, la interacción π del ligando tolueno ha sido comprobada mediante resolución de difracción de rayos X del compuesto y cálculos teóricos del mismo que indican la existencia de una interacción débil entre el C_{para} del areno y el silicio con una distancia de 2.18 Å, mayor que el enlace C-Si de 1.85 Å. Adicionalmente, también se ha logrado la estabilización por interacción con anillos de forma intramolecular.⁴⁶ Finalmente, como caso particular se encuentra la estabilización del catión sililio con ferroceno,⁴⁷ la interacción del ligando ferrocenilo con el silicio se establece en dos enlaces de tres centros que incluyen un C del ciclopenteno, el Fe y el Si. El alto desplazamiento en ²⁹Si-RMN a 114.5 ppm indica el carácter más catiónico del complejo ferroceno-sililio.

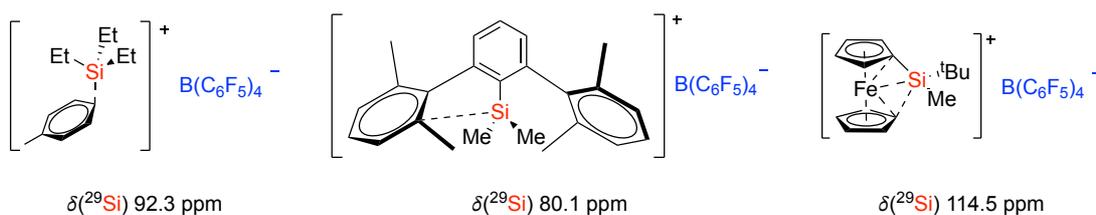
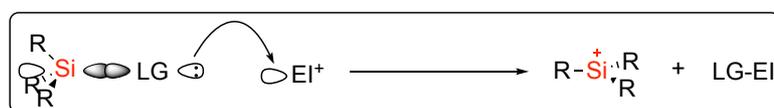


Fig. A. 13 - Cationes Sililio con Ligandos π -dadores

A.2.2.1- Síntesis del Catión Sililio

Los iones de sililio terciario se preparan convencionalmente a partir de silanos tetracoordinados neutros mediante activación electrofílica y eliminación de un sustituyente. El método más utilizado es la abstracción de un grupo saliente no activado (LG⁻) con un electrófilo cargado positivamente (EI⁺), un método que proporciona el ion sililio y una especie LG-EI (Esquema A. 16).



Esquema A. 16 - Esquema General de Abstracción de LG

⁴⁵ Lambert, J. B.; Zhang, S.; Stern, C. L.; Huffman, J. C. *Science* **1993**, 260, 1917

⁴⁶ Duttwyler, S.; Do, Q.-Q.; Linden, A.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1719

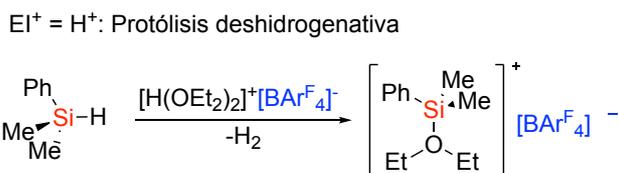
⁴⁷ Klare, H. F. T.; Bergander, K.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9077

La reacción más común en este caso sería la extracción ó abstracción de hidruros ($\text{LG}^- = \text{H}^-$) con iones de carbenio electrofílicos ($\text{EI}^+ = \text{R}_3\text{C}^+$). Este proceso se inspira en la reacción de Bartlett-Condon-Schneider⁴⁸, descrita por primera vez para reacciones de hidrosilanos con $[\text{Ph}_3\text{C}]\text{ClO}_4$. Este proceso se le conoce también como *Reacción de Corey* (1975).⁴⁹ Sin embargo, el ClO_4^- es demasiado nucleofílico y reacciona directamente con el ion silicio formado. Por ello, con el paso de los años, se han utilizado otros aniones poco coordinantes como el $(\text{BAR}^{\text{F}_4})^-$,⁵⁰ esta variación ha permitido tener cationes silicio estables a bajas temperaturas. Posteriormente se han descrito otros contraiones que permiten mantener estable al catión silicio a temperatura ambiente como el $(\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4)^-$ ⁵¹ o derivados de carboranos como el $(\text{CHB}_{11}\text{H}_5\text{Br}_6)^-$,⁵² (Esquema A. 17).



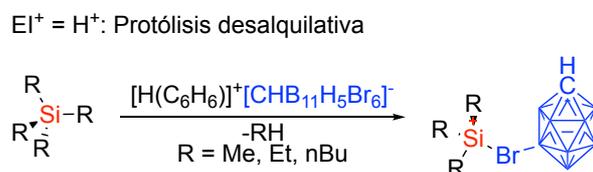
Esquema A. 17 - Cationes Silicio por Abstracción de Hidruro

Además de utilizar el Ph_3C^+ como agente electrófilo, también se puede realizar la extracción de hidruro con un ácido de Brønsted. En el Esquema A. 18 se muestra un ejemplo de esta metodología para la obtención de cationes siloxonio mediante protólisis deshidrogenativa con tetraquis(perfluorofenil)borato de dietiloxonio.⁵³



Esquema A. 18 - Ejemplo de Protólisis Deshidrogenativa

Una alternativa descrita posteriormente, es el uso como grupo saliente de un sustituyente alquilo. Un ejemplo es la reacción de tetraalquilsilanos con el ácido de Reed ($[\text{H}(\text{C}_6\text{H}_6)][\text{CHB}_{11}\text{H}_5\text{Br}_6]$) que da lugar a los correspondientes cationes silicio estabilizados por carboranos (Esquema A. 19).⁵⁴



Esquema A. 19 - Ejemplo de Protólisis Desalquilativa

⁴⁸ Bartlett, P. D.; Condon, F. E.; Schneider, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1994**, *66*, 1531

⁴⁹ a) Corey, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3237; b) Corey, J. Y.; Gust, D.; Mislow, K. J. *Organomet. Chem.* **1975**, *101*, C7; c) Bickart, P.; Llort, F. M.; Mislow, K. J. *Organomet. Chem.* **1976**, *116*, C1

⁵⁰ Kira, M.; Hino, T.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6697

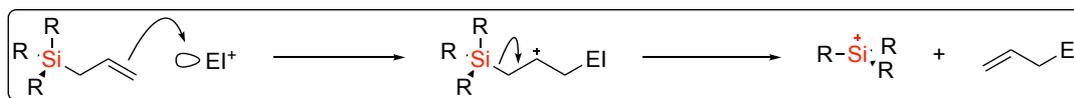
⁵¹ Lambert, J. B.; Zhang, S.; Stern, C. L.; Huffman, J. C. *Science* **1993**, *260*, 1917

⁵² Reed, C. A.; Xie, Z.; Bau, R.; Benesi, A. *Science* **1993**, *262*, 402

⁵³ Chen, Q.-A.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7868

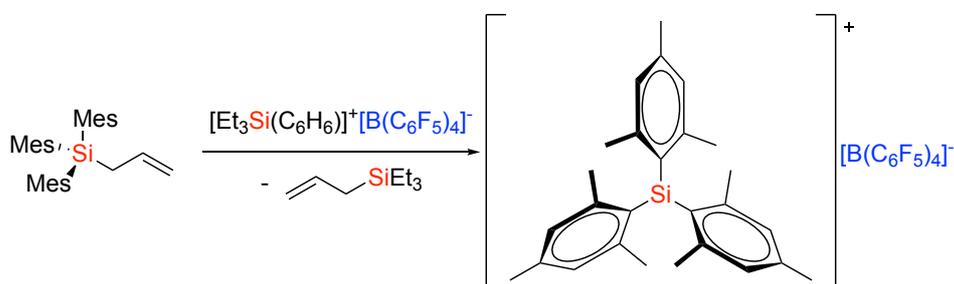
⁵⁴ Wu, Q.; Qu, Z.-W.; Omann, L.; Irran, E.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9176

En este contexto, un método muy utilizado para la obtención de cationes sililio es la abstracción de alilo en aliltrialquilsilanos. El ataque de un electrófilo produce un catión intermedio β -estabilizado por el silicio que evoluciona al ion sililio y al electrófilo alilado, en el *Esquema A. 20* se muestra el esquema general de la reacción.⁵⁵



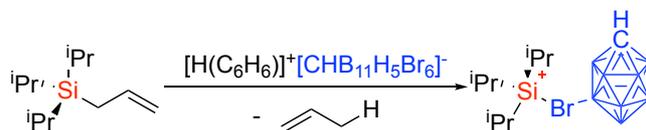
Esquema A. 20 - Esquema General de la Obtención del Catión Sililio mediante Abstracción de Alilo

Esta estrategia ha sido utilizada para la obtención de cationes sililio con alta demanda estérica, aprovechando la mayor accesibilidad del grupo alilo al electrófilo. De esta forma se obtuvo el primer catión sililio aislado y caracterizado mostrado anteriormente, $(\text{Mes}_3\text{Si}^+)$, (*Esquema A. 21*).⁵⁶



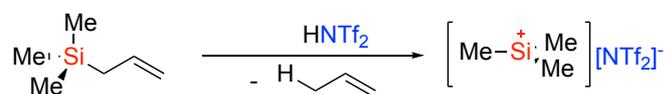
Esquema A. 21 - Síntesis del Catión Mes_3Si^+

Para cationes sililio más sencillos se suelen utilizar ácidos de Brønsted como el ácido de Reed (*Esquema A. 22*).⁵⁴



Esquema A. 22 - Síntesis del Catión Sililio estabilizado con el Ácido de Reed

Otro ejemplo de síntesis de catión sililio mediante abstracción de alilo es la obtención del bistriflimidato de trimetilsililio (TMSNTf_2) a partir de aliltrimetilsilano y bistriflimida (HNTf_2), obteniéndose como subproducto propeno (*Esquema A. 23*).⁵⁷



Esquema A. 23 - Formación del TMSNTf_2

⁵⁵ Lambert, J. B.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 400

⁵⁶ a) Kim, K.-C.; Reed, C. A.; Elliott, D. W.; Mueller, L. J.; Tham, F.; Lin, L.; Lambert, J. B. *Science*, **2002**, *297*, 825; b) Lambert, J. B.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36* (4), 400

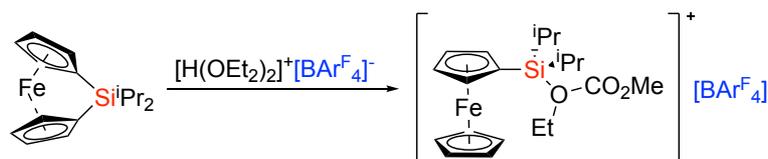
⁵⁷ Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5497

En este contexto, se ha descrito la obtención de iones sililio mediante abstracción de vinilo o arilo en vinilsilanos o arilsilanos por reacción con ácidos de Brønsted voluminosos y poco coordinantes como el que se muestra en el *Esquema A. 24*.⁵⁸



Esquema A. 24 - Abstracción de Vinilo y Arilo

Asimismo, la protólisis desarilativa permite la obtención del catión sililio estabilizado con éter, como la mostrada en el *Esquema A. 25*.⁵⁹



Esquema A. 25 - Síntesis del Catión Sililio Estabilizado con Ferrocenilo

A.2.3- Reactividad de los Cationes Sililio

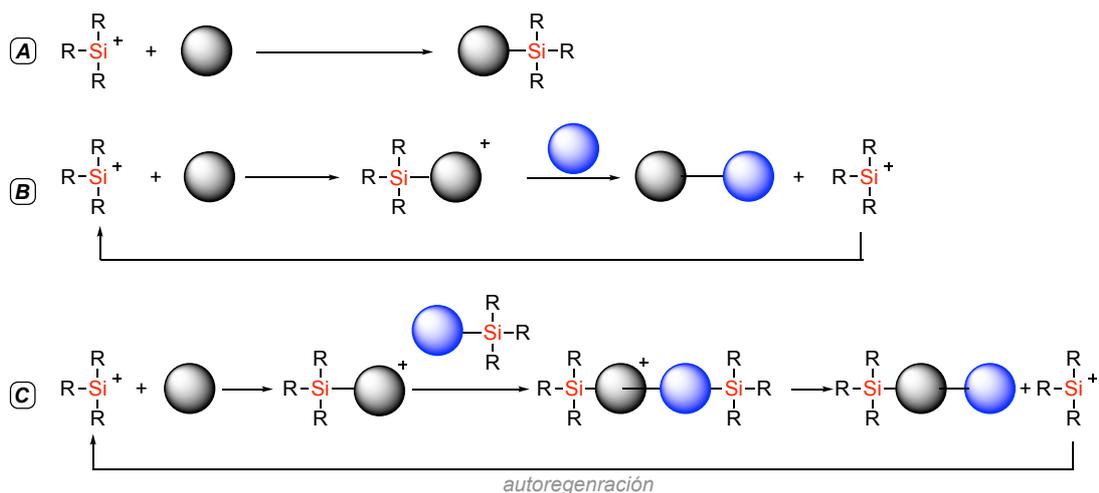
La alta reactividad del catión sililio como ácido de Lewis ha dificultado la posibilidad de encontrar sus aplicaciones en síntesis hasta las últimas décadas. En este sentido, el estudio dedicado por distintos grupos a la generación, aislamiento y caracterización de estas especies a principios de este siglo ha abierto las puertas a nuevos métodos sintéticos que giran alrededor de este potente ácido de Lewis, aplicaciones que van desde reacciones de reducción, hidrolesfluoración o formación de enlaces C-C.⁶⁰

Entre toda esta variedad de reacciones el catión sililio puede ejercer su carácter electrofílico de distintas formas (*Esquema A. 26*). Así, el catión sililio puede actuar como un reactivo electrofílico estequiométrico como en el caso de las reacciones denominadas Sila-Friedel-Crafts (*Esquema A. 26, ruta A*). Por otra parte, el catión sililio puede ser un catalizador real que se recupera intacto después del proceso químico, un ejemplo claro de este tipo de reacciones sería su uso como catalizador en la reacción de Diels-Alder (*Esquema A. 26, ruta B*). Finalmente, el catión sililio puede actuar como facilitador autoregenerable. La especie sililio después de atacar al correspondiente reactivo se consume irreversiblemente, pero se regenera de una segunda fuente durante el curso de la reacción (*Esquema A. 26, ruta C*), este caso es el más frecuente en las transformaciones que interviene el catión sililio. Esto se ve reflejado en las numerosas reacciones descritas recientemente, como la activación de enlaces carbono-flúor, desoxigenación e hidrosililación de carbonilos, reacciones de tipo Mukaiyama o Hosomi-Sakurai, e incluso las que implican la activación de enlaces múltiples carbono-carbono.

⁵⁸ Wu, Q.; Qu, Z.-W.; Omann, L.; Irran, E.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9176

⁵⁹ MacLachlan, M. J.; Bourke, S. C.; Lough, A. J.; Manners, I. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2126

⁶⁰ Revisiones: a) Lambert, J. B.; Kania, L.; Zhang, S. *Chemical Reviews*, **1995**, *95*(5), 1191; b) Rong, G.; Ma, R.; Long, L.; Zhou, C. *Huaxue Tongbao*, **1996**, *3*, 19; c) Kochina, T. A.; Vrazhnov, D. V. *Glass Physics and Chemistry*, **2009**, *35*(4), 443; d) Kochina, T. A.; Voronkov, M. G.; Vrazhnov, D. V.; Zelenin, A. K. *Physical Organic Chemistry*, **2010**, 145; e) Kochina, T. A.; Vrazhnov, D. V.; Ignatyev, I. S.; Sinotova, E. N.; Voronkov, M. G. *J. Org. Chem.*, **2011**, *696*(7), 1331; f) Chojnowski, J.; Stanczyk, W. *Advances in Organometallic Chemistry*, **1990**, *30*, 243; g) Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Dalton T.*, **2010**, *39*, 9176; h) Jutzi, P. *Chemistry - A European Journal*, **2014**, *20*, 9192; i) Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 15490



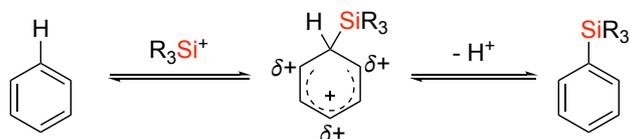
Esquema A. 26 - Reactividad General del Catión Sililio

En los siguientes apartados se describen con más detalle algunos ejemplos de estas reacciones, centrándonos en el papel del catión sililio como electrófilo en cada una de ellas.

A.2.3.1- Reacciones de tipo Sila-Friedel-Crafts

Como se ha mencionado anteriormente, los cationes sililio se han utilizado en cantidades estequiométricas como reactivos electrófilos para la obtención de productos sililados. Un buen ejemplo de ello, son las reacciones de sililación de anillos aromáticos, a través de reacciones de sustitución electrófila aromática.

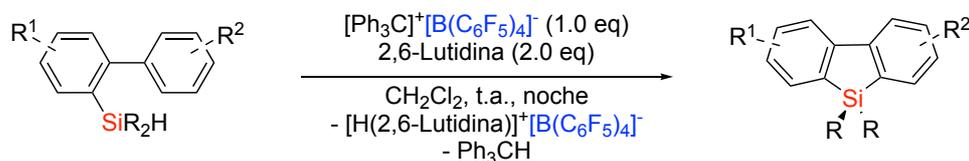
Dada la alta electrofilia del catión sililio y su elevada afinidad por el sistema π del anillo aromático, parece indicar que esta reacción pudiera llevarse a cabo fácilmente (Esquema A. 27). Sin embargo, esta transformación se ha considerado como un reto importante a lo largo de los años debido a la alta posibilidad de protodesililación, de los productos arenosililados que se obtendrían (reacción inversa). De esta manera, el protón que se origina tras la recuperación de la aromaticidad, puede revertir la reacción al protonar de nuevo en la posición *ipso* al producto de reacción, favorecido por la β -estabilización de la carga positiva del intermedio de Wheland. De esta manera se establece un equilibrio que está favorecido hacia los productos de partida. Una estrategia para llevar a cabo esta reacción consistiría en el desplazamiento del equilibrio, que inicialmente está desplazado hacia los productos de partida, retirando los protones del medio, bien por el uso de una base o mediante la formación de hidrógeno (H_2).⁶¹



Esquema A. 27 - Esquema General de una Reacción de Sila-Friedel-Crafts

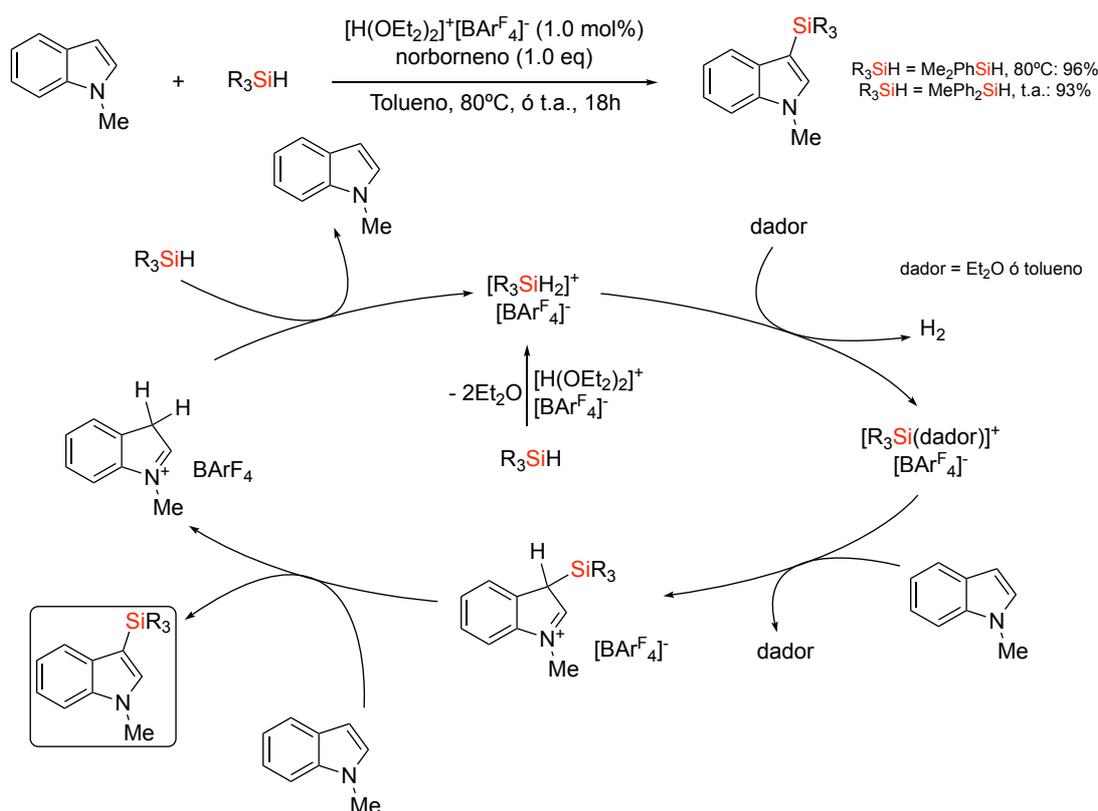
⁶¹ Bähr, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 52

En el siguiente esquema se muestra una síntesis de dibenzosiloles por sustitución electrófila aromática intramolecular en presencia de exceso de base para eliminar los protones del medio de reacción. El catión silicio se genera por abstracción del hidruro con cantidades estequiométricas de $[\text{Ph}_3\text{C}^+][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-]$ (Esquema A. 28).⁶²



Esquema A. 28 - Reacción de Sila-Friedel-Crafts Asistida por una Base

Por otra parte, Oestreich y colaboradores han logrado llevar a cabo la sililación de arenos ricos en densidad electrónica mediante eliminación de hidrógeno utilizando el ácido de Brookhart como activante, un silano como fuente de silicio y norborneno como agente protector para evitar la protodesililación (“proton scavenger”). En el siguiente esquema se muestra, a modo de ejemplo, la sililación de 1-metil-1H-indol en estas condiciones. Según los autores, el proceso se iniciaría con una protonación del silano para generar un silicio pentacoordinado. Este puede perder hidrógeno para dar lugar al ion silicio estabilizado por el disolvente (tolueno, éter). El silicio sería atacado por el indol para dar lugar al intermedio de Wheland que perdería el protón activando un nuevo silano y regenerando un ion silicio (Esquema A. 29).⁶³



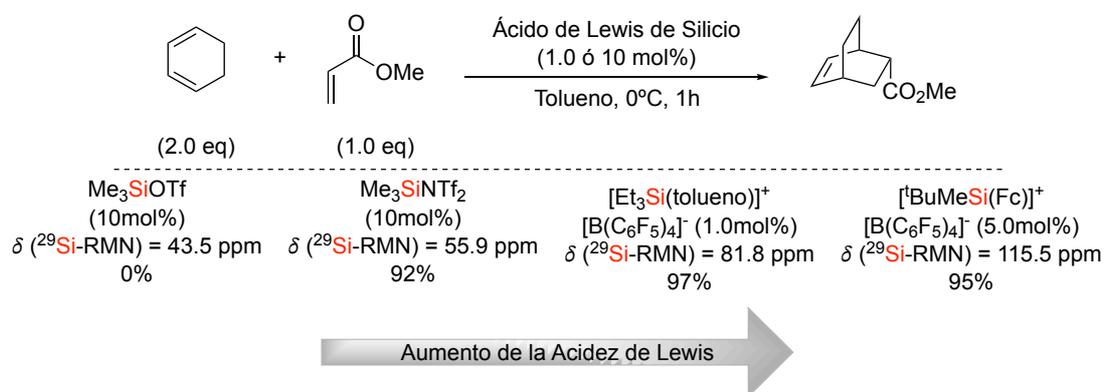
Esquema A. 29 - Sililación de Indoles en Medio Ácido

⁶² Furukawa, S.; Kobayashi, J.; Kawashima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14192

⁶³ Chen, Q.-A.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7868

A.2.3.2- Activación Oxofílica

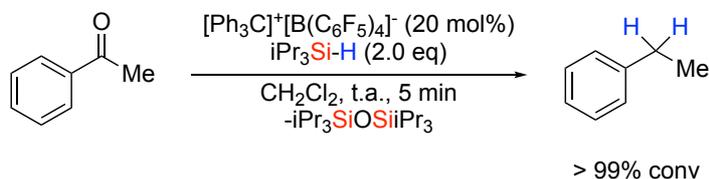
Como ya se ha indicado anteriormente, los ácidos de Lewis basados en silicio se han utilizado en síntesis orgánica desde hace años, siendo la reacción de Diels-Alder una de las más conocidas.⁶⁴ En este sentido, el triflato de trimetilsililio (TMSOTf), ($\delta^{29}\text{Si-RMN} = 43.5$ ppm), es uno de los más empleados; sin embargo, no es lo suficientemente activo para promover la cicloadición de ciclohexan-1,3-dieno y acrilato de metilo (*Esquema A. 30*). Un catalizador activo para esta transformación ha sido el $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$, ($\delta^{29}\text{Si-RMN} = 55.9$ ppm), aunque requiere un 10 mol% de carga para conseguir un rendimiento del 92%.⁶⁵ Por otra parte, el catión sililio estabilizado con tolueno y con un ion menos coordinante ($[\text{Et}_3\text{Si}(\text{tolueno})]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$) permite llegar a un rendimiento del 97% a la misma temperatura, esto está en consonancia con un mayor carácter catiónico como indica el mayor desplazamiento químico ($\delta^{29}\text{Si-RMN} = 81.8$ ppm).⁶⁶ Posteriormente, el diseño del catión sililio estabilizado por ferrocenilo, ($\delta^{29}\text{Si-RMN} = 115.5$ ppm), permitió llevar a cabo la reacción a -78°C con un rendimiento del 95%.⁶⁷



Esquema A. 30 - Ácidos de Lewis de Silicio Neutro e Ionizado en una Reacción de Diels-Alder Representativa

En este tipo de activación encontramos también las reacciones de compuestos carbonílicos facilitadas por el catión sililio con capacidad para autoregenerarse en el mismo proceso.

Así, los grupos de Kira y Piers⁶⁸ han descrito la reacción de desoxigenación de compuestos carbonílicos con hidruro de triisopropilsilano promovida por el catión sililio (*Esquema A. 31*).



Esquema A. 31 - Desoxigenación del Carbonilo Promovida por el Catión Sililio

⁶⁴ a) Oishi, M. en *Lewis Acids in Organic Synthesis* (ed. Yamamoto, H.) 355–393 (Wiley-VCH, **2000**); b) Dilman, A. D.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733; c) Shaykhutdinova, P.; Keess, S.; Oestreich, M. en *Organosilicon Chemistry: Novel Approaches and Reactions* (eds Hiyama, T. & Oestreich, M.) 131–170 (Wiley-VCH, **2019**)

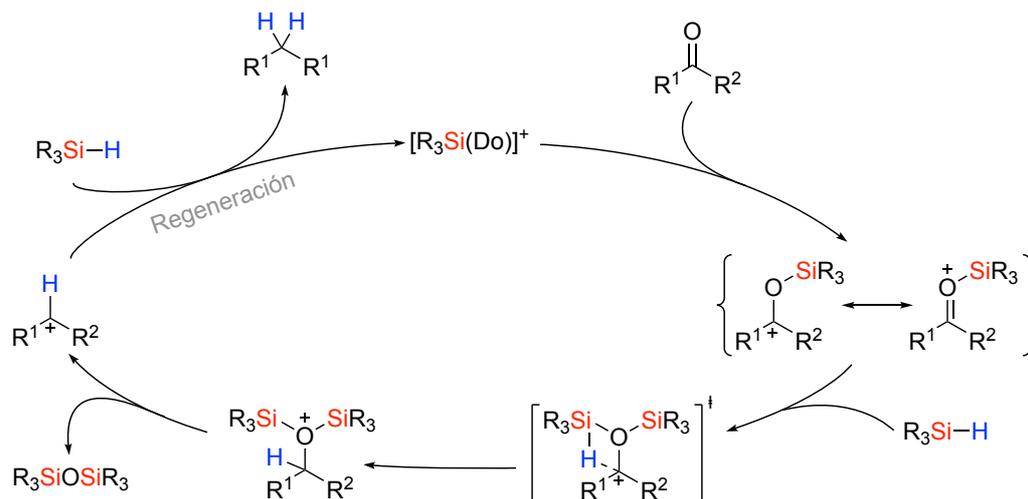
⁶⁵ Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8219

⁶⁶ Hara, K.; Akiyama, R.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5621

⁶⁷ Klare, H. F. T.; Bergander, K.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9077

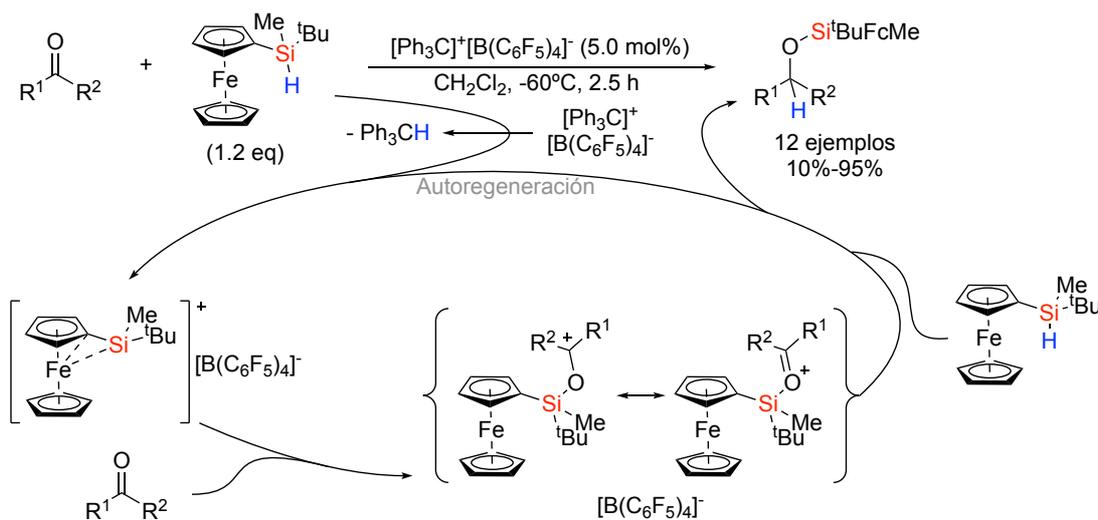
⁶⁸ a) Corey, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3237; b) Kira, M.; Hino, T.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1992**, 555; c) Parks, D. J.; Blackwell, J. M.; Piers, W. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3090

Esta transformación se inicia, según los autores, mediante la formación del ion sililio *“in situ”* por abstracción de hidruro por parte del catión tritilo. El ion sililio se coordina al oxígeno del carbonilo para formar un intermedio sililcarboxonio. Este intermedio se reduce con una molécula de hidrosilano a través de un estado de transición de cuatro centros, formando un ion disiloxonio, que se disocia en disiloxano ($R_3Si-O-SiR_3$) y un carbocatión. La abstracción de hidruro, de una molécula de hidrosilano por el carbocatión permite generar el producto de reducción final y la autoregeneración del catión sililio para cerrar el ciclo catalítico (Esquema A. 32).



Esquema A. 32 - Mecanismo Desoxigenación de Compuestos Carbonílicos

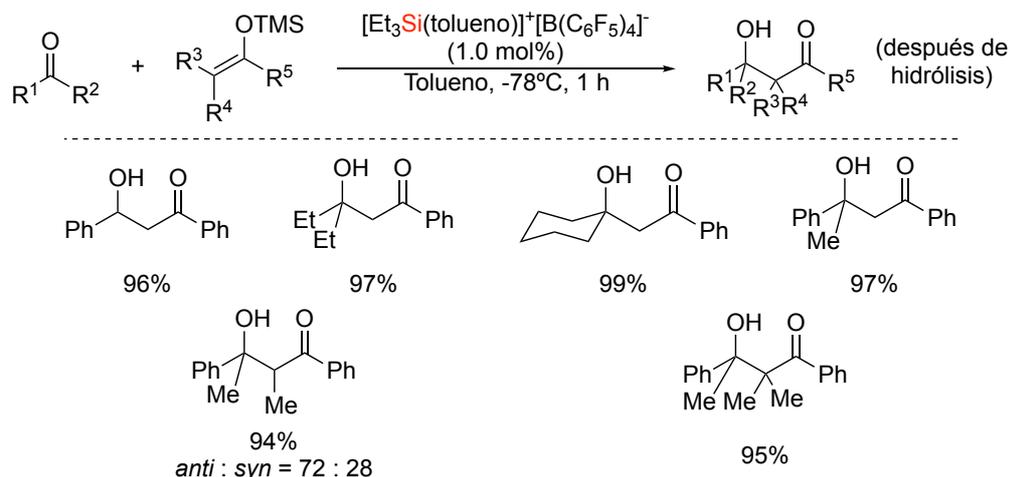
Posteriormente, el grupo del profesor Oestreich ha descrito la reducción parcial del carbonilo a sililéter en lugar de la reducción total descrita en el párrafo anterior (Esquema A. 33). Para alcanzar este objetivo los autores utilizaron un ferrocenilsilano tanto como fuente de hidruro como de catión sililio.⁶⁹ En este caso, la mayor tendencia de este silano a transferir el hidruro y el propio impedimento estérico que posee previene la formación del intermedio disiloxonio, evitando así la segunda entrada del hidruro.



Esquema A. 33 - Hidrosililación Quimioselectiva de Carbonilos

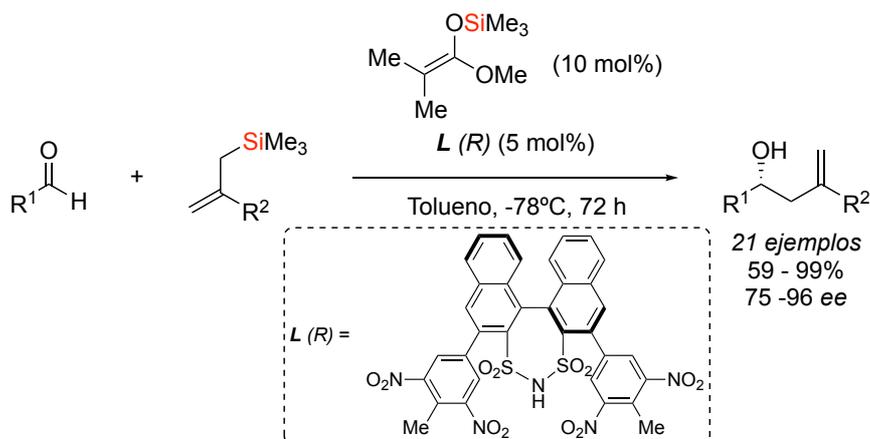
⁶⁹ Mütter, K.; Oestreich, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 334

Una aplicación clásica de la activación con iones sililio son las reacciones de Mukaiyama y de Hosomo-Sakurai. Un ejemplo reciente que demuestra su interés por esta reacción en la preparación de derivados 3-hidroxi-carbonílicos se describe a continuación. Como parte de sus estudios en la aplicación de cationes sililio en catálisis, Sawamura y colaboradores desarrollaron una metodología empleando $[\text{Et}_3\text{Si}(\text{tolueno})]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ para llevar a cabo la reacción de silil enoléteres con carbonilos (*Esquema A. 34*).⁷⁰ Esta reacción muestra una mejora significativa en la activación catalítica cuando se compara con el uso de Me_3SiOTf ó $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$ como catalizadores, este mismo efecto se había observado en la reacción de Diels-Alder catalizada con iones sililio como se mencionó anteriormente.



Esquema A. 34 - Reacción de Mukaiyama Catalizada por el Catión Sililio Estabilizado por un Areno

La reacción de Hosomi-Sakurai también se ha estudiado en el ámbito de la química del catión sililio. Así, List y colaboradores describieron una versión enantioselectiva de esta transformación. En este caso, la generación del ion sililio que activa el carbonilo se realiza por tratamiento con un ácido de Brønsted quiral. El sistema catiónico generado en presencia de un anión quiral con elevada demanda estérica y en un medio apolar conlleva interacciones de par iónico importantes que controlan la estereoquímica en el ataque del alilsilano utilizado como nucleófilo. Esta estrategia permite alcanzar buenos excesos enantioméricos en los alcoholes homoalílicos preparados. (*Esquema A. 35*).⁷¹

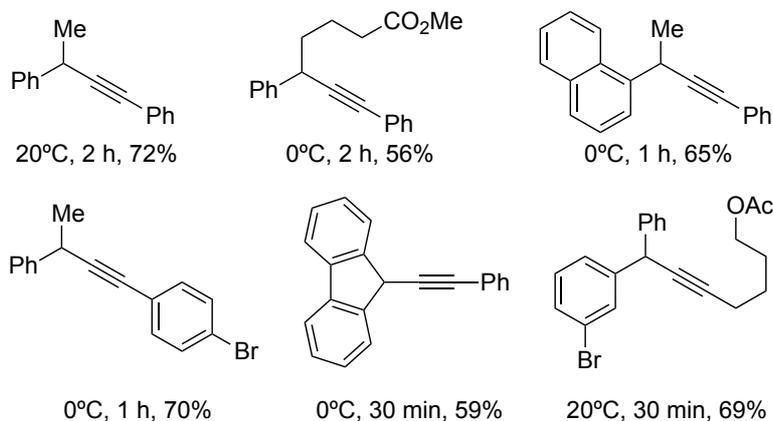
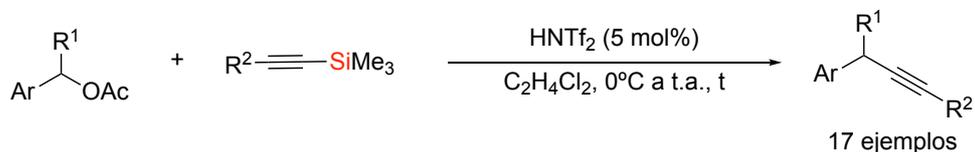


Esquema A. 35 - Reacción de Hosomi-Sakurai Descrita por List

⁷⁰ Hara, K.; Akiyama, R.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5621

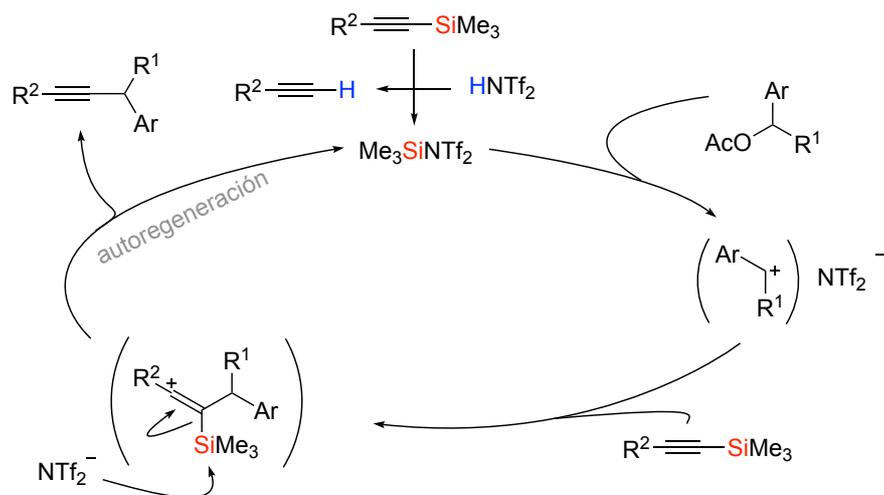
⁷¹ Mahlau, M.; García-García, P.; List, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16283

En este ámbito de activaciones oxofílicas con iones sililio y formación de enlaces C-C se han utilizado otros nucleófilos como los alquínilsilanos. Estos son nucleófilos sililados débiles capaces de reaccionar con electrófilos fuertes, como cationes oxonio o carbocationes. En este contexto, nuestro grupo de investigación ha descrito procesos de alquínilación de éteres bencílicos^{72a} y acetatos propargílicos^{72b} que implican la autoregeneración del catión sililio. En el *Esquema A. 36* se muestra la alquínilación de acetatos bencílicos como ejemplo representativo de estos trabajos.



Esquema A. 36 - Alquínilación de Acetatos Bencílicos

En estos estudios se utilizó ácido bistriflimídico (HNTf₂) como catalizador que genera “*in situ*” el catión sililio por protodesililación del alquínilsilano. Este catión sililio favorece la salida del resto acetoxi del éster, generándose así un carbocatión bencílico intermedio. El ataque nucleófilo de otra molécula de alquínilsilano da lugar a la formación de un enlace C-C y la regeneración del catión sililio para cerrar el ciclo catalítico (*Esquema A. 37*).

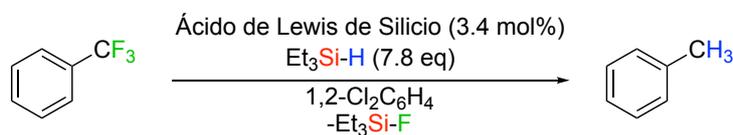


Esquema A. 37 - Mecanismo de la Alquínilación de Acetatos Bencílicos

⁷² a) Rubial, B.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 6194; b) Rubial, B.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 26, e202200051

A.2.3.3- Reacciones de Activación de Enlaces C-F

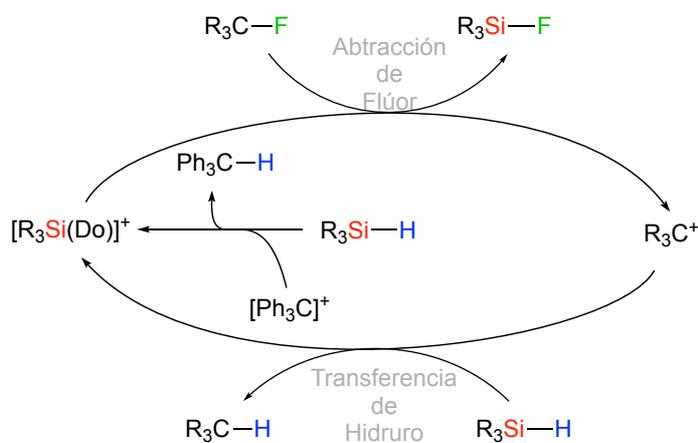
Un aspecto peculiar de los cationes silicio radica en su capacidad para activar uno de los grupos funcionales más fuertes y menos reactivos en química orgánica, como es el enlace carbono-flúor. La mayor energía de enlace silicio-flúor frente al C-F constituye la fuerza termodinámica impulsora de estas transformaciones. En este sentido, la hidrodesfluoración (HDF) de enlace C(sp³)-F descrita por Ozerov es un buen ejemplo de esta peculiaridad (Esquema A. 38).⁷³



Et_3SiOTf	$\text{Et}_3\text{Si-H-B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	$[\text{Et}_3\text{Si}(\text{Do})]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$
110°C, 7 días	60°C, 6 días	22°C, < 2 h
No reacciona	~1% C(sp ³)-F conv	> 99% C(sp ³)-F conv
		TON = 71
		(Do = areno ó hidrosilano)

Esquema A. 38 - Reacción de Hidrodesfluoración Mediada por Silicio

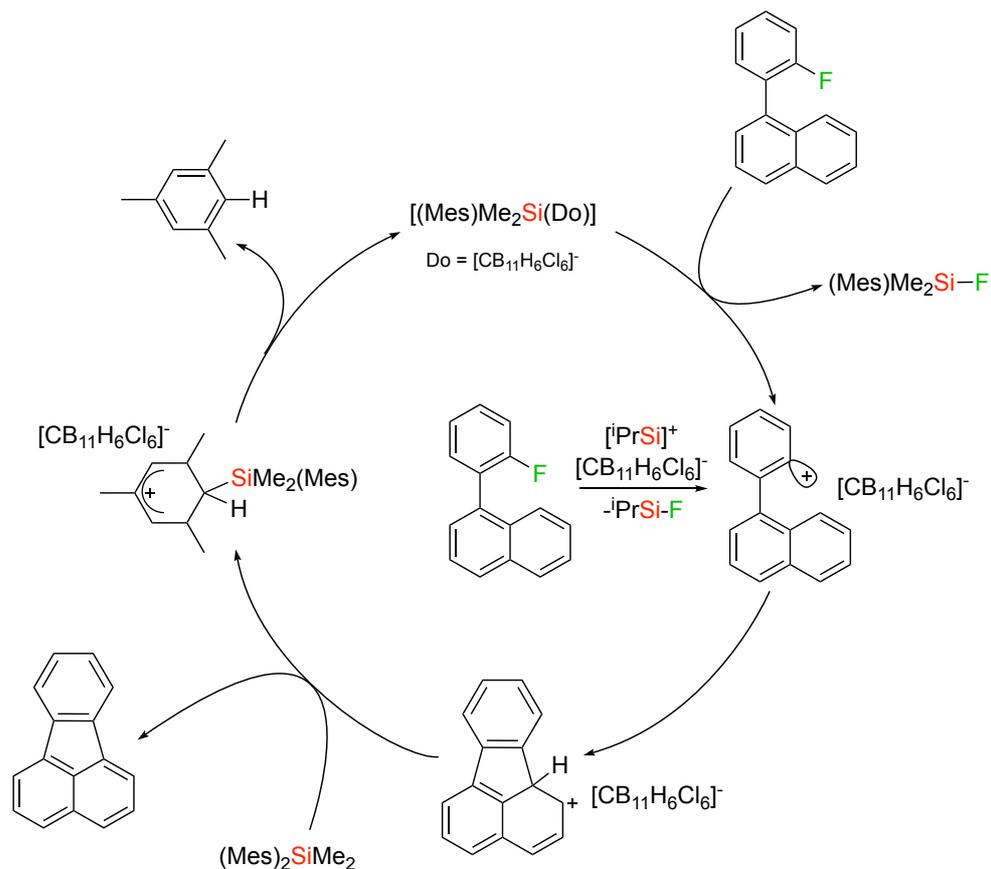
La ruptura del enlace C(sp³)-F se justifica por la formación del fluorosilano y el correspondiente carbocatión. A continuación, la transferencia del hidruro del hidrosilano al carbocatión libera el hidrocarburo y regenera el catión silicio para cerrar el ciclo catalítico (Esquema A. 39).



Esquema A. 39 - Pasos Básicos de la HDF Catalítica Mediante Autoregeneración de Iones Silicio

⁷³ Scott, V. J.; Çelenligil-Çetin, R.; Ozerov, O. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2852

En este contexto, un reto mayor lo constituye la ruptura del enlace C(sp²)-F, debido a la menor estabilidad de los cationes arilo o vinilo que se forman por pérdida de fluoruro. Sin embargo, el uso de iones sililio estabilizados por carboranos ha permitido la activación de este tipo de enlaces. Así, la abstracción de fluoruro en fluoruros de arilo da lugar a un catión arilo (Ar⁺) que se estabiliza por la donación σ de un halógeno del carborano. En el *Esquema A. 40* se muestra el proceso de formación de fluoroanteno iniciado por [iPr₃Si(HCB₁₁H₅Cl₆)].⁷⁴ El catión arilo formado tras la abstracción de fluoruro por parte del catión sililio interviene en una sustitución electrófila aromática intramolecular. El intermedio de Wheland formado se desprotona por la acción del dimesitildimetilsilano ((Mes₂SiMe₂)) para dar el fluoroanteno y generar un catión sililio proveniente de la protodesililación de un resto mesitilo y así cerrar el ciclo catalítico.

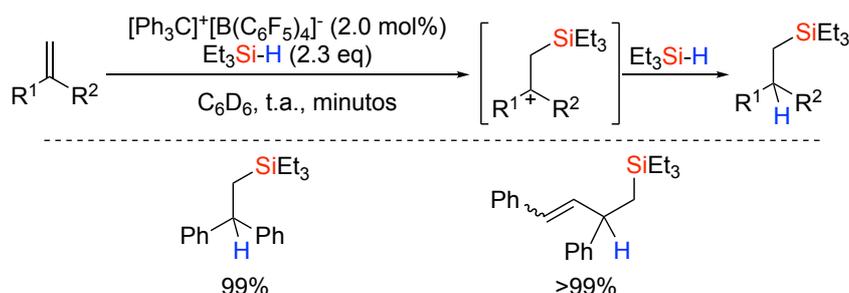


Esquema A. 40 - Ciclo Catalítico de la Arilación Intramolecular a partir de Enlaces C(sp²)-F

⁷⁴ Allemann, O.; Duttwyler, S.; Romanato, P.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S. *Science* **2011**, 332, 574

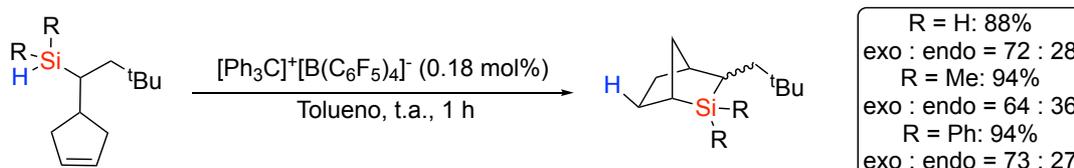
A.2.3.4- Reacciones de Activación de Enlaces Múltiples C-C

Los estudios sobre la reactividad de los cationes sililio también han puesto de manifiesto su predisposición para actuar frente a bases de tipo π carbonadas, manifestando así su naturaleza carbofílica. Los primeros trabajos desarrollados en el grupo del profesor Lambert así lo corroboran al describir la hidrosililación intramolecular de alquenos 1,1-disustituidos con silanos (*Esquema A. 41*).⁷⁵ La activación de la olefina por el ataque del sistema π del catión sililio genera un carbocatión terciario estabilizado por el efecto β del silicio. Este sistema catiónico abstrae el hidruro del silano con regeneración de la especie propagadora.



Esquema A. 41 - Hidrosililación Intermolecular de Alquenos Promovida por Cationes Sililio

La aplicación de la metodología en un proceso intramolecular ha permitido describir la síntesis de derivados bicíclicos de silicio como silanorbornanos (*Esquema A. 42*).⁷⁶

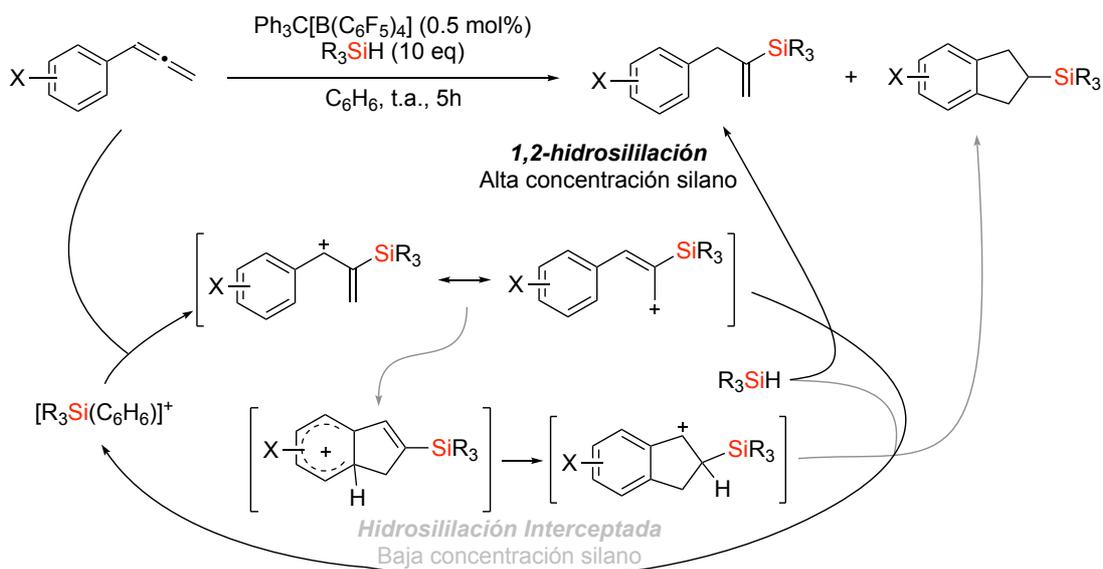


Esquema A. 42 - Hidrosililación Intramolecular de Alquenos Promovida por Iones Sililio

⁷⁵ a) Lambert, J. B.; Zhao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7867; b) Lambert, J. B.; Zhao, Y.; Wu, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2729; c) Lambert, J. B.; Liu, C.; Kouliev, T. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 667

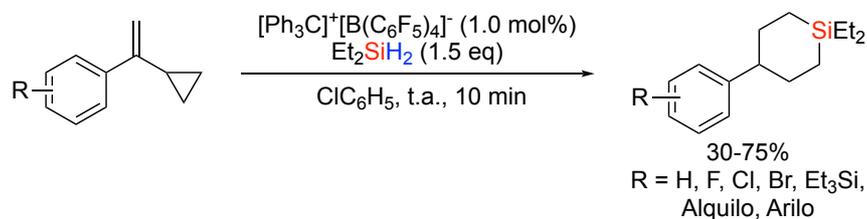
⁷⁶ Steinberger, H.-U.; Bauch, C.; Müller, T.; Auner, N. *Can. J. Chem.* **2003**, *81*, 1223

También, se ha descrito recientemente la hidrosililación intermolecular de alenos (*Esquema A. 43*).⁷⁷ Cabe destacar que esta reacción está en competencia con la ciclación (indano sililado) por sustitución electrófila aromática intramolecular del intermedio tipo catión alilo regenerado.



Esquema A. 43 - Hidrosililación de Alenos

Los cationes sililio también son capaces de promover el reagrupamiento de vinilciclopropanos (VCP). El profesor Oestreich observó que los VCPs sustituidos con arilo experimentan una cicloadición formal [5+1] con hidrosilanos. En el proceso se producía una migración del arilo para dar lugar a los derivados de silaciclohexano aril sustituidos que se muestran en el *Esquema A. 44*.⁷⁸

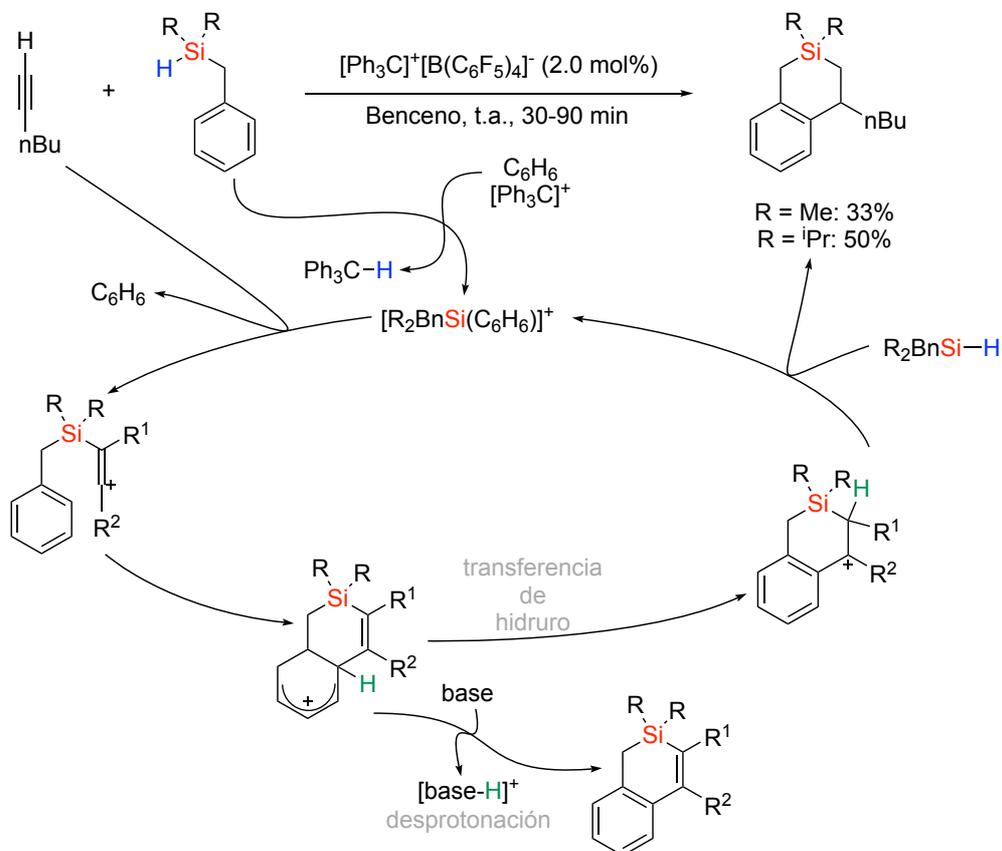


Esquema A. 44 - Cicloadición Formal [5+1] de Vinilciclopropanos

⁷⁷ Rej, S.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1346

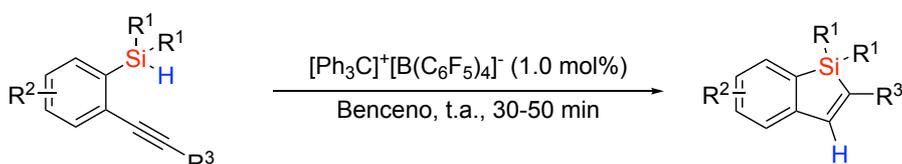
⁷⁸ He, T.; Wang, G.; Bonetti, V.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12186

Aunque son menos los ejemplos, el catión sililio también ha demostrado su capacidad para activar enlaces carbono-carbono triples. De esta manera Kawashima y colaboradores, han descrito la síntesis de silatetralinas a partir de dialquilbencilhidrosilanos. La reacción tendría lugar a través de una hidrosililación intermolecular del alquino seguida de una reacción de Friedel-Crafts intramolecular del intermedio generado (*Esquema A. 45*).⁷⁹



Esquema A. 45 - Hidrosililación de Alquino Intermolecular Catalítica interceptada por el Cierre del Anillo de Friedel-Crafts

Los mismos autores, también han descrito la versión intramolecular a partir de arilhidrosilanos orto-alquínil sustituidos (*Esquema A. 46*).⁸⁰

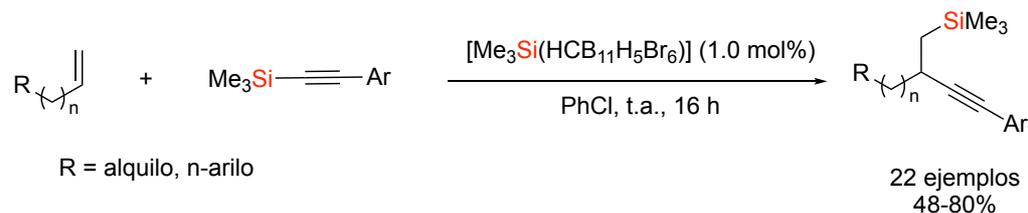


Esquema A. 46 – Hidrosililación Intramolecular de Alquinos Promovida por iones Sililio

⁷⁹ Arii, H.; Kurihara, T.; Mochida, K.; Kawashima, T. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6649

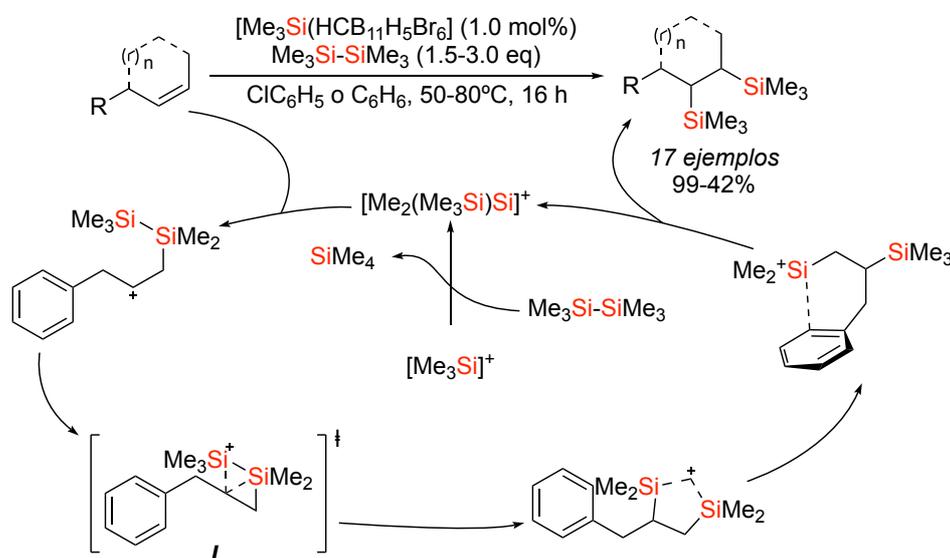
⁸⁰ Arii, H.; Nakabayashi, K.; Mochida, K.; Kawashima, T. *Molecules* **2016**, 21, 999

Recientemente se ha descrito una carbosililación de olefinas terminales con alquiniil silanos. Los rendimientos de estos acoplamientos, que conducen a derivados homopropargílicos sililados, son entre moderados y buenos (*Esquema A. 47*).⁸¹



Esquema A. 47 - Carbosililación de Olefinas Terminales

Además de la activación de olefinas con formación de enlaces C-C y C-Si, el mismo grupo de investigación, ha descrito la 1,2-bisililación catalítica de alquenos no activados con hexametildisilano (*Esquema A. 48*).⁸²



Esquema A. 48 - 1,2-Bisililación Promovida por Iones de Silicio de Alquenos No Activados con Hexametildisilano

El mecanismo de esta difuncionalización del alqueno, se apoya en una investigación experimental y teórica combinada, (*Esquema A. 48*) para el alilbenceno como sustrato.⁸² El ciclo catalítico se inicia con la abstracción de metilo del disilano por el ion sililio estabilizado por el contraanión $[\text{Me}_3\text{Si}(\text{HCB}_{11}\text{H}_5\text{Br}_6)]$. Seguidamente la adición del ion sililio sustituido resultante $[\text{Me}_2(\text{Me}_3\text{Si})\text{Si}]^+$ al alqueno da lugar al ion carbenio. Aunque este ion carbenio está estabilizado por el efecto β -silicio, se produce un rápido desplazamiento 1,3 de sililo para dar la especie con un metilo puente a través del estado de transición *I*. Una mayor reorganización conduce finalmente al ion sililio estabilizado intramolecularmente por el areno, cuya estructura molecular fue confirmada por el análisis de difracción de rayos X. De forma similar a la etapa de iniciación, otra transferencia de metilo desde el disilano al ion sililio estabilizado con areno cierra el ciclo catalítico, dando lugar al producto 1,2-bisililado junto con el ion sililio regenerado.

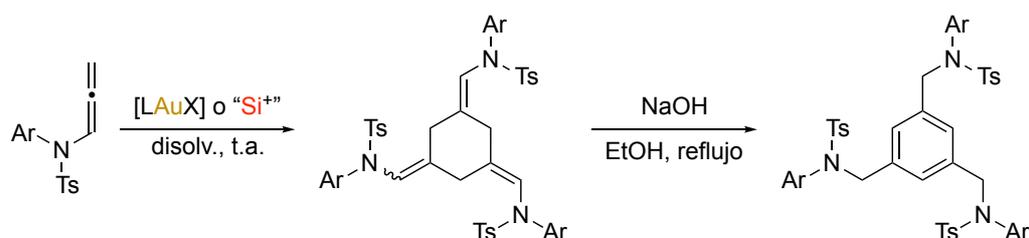
⁸¹ He, T.; Qu, Z.-W.; Klare, H. F. T.; Grimme, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202203347

⁸² Wu, Q.; Roy, A.; Irran, E.; Qu, Z.-W.; Grimme, S.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 17307

OBJETIVOS

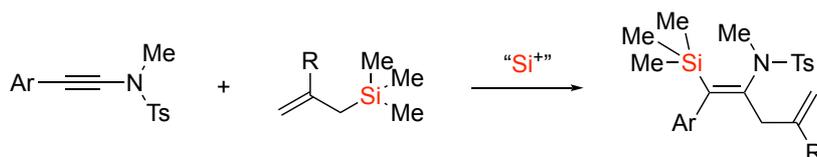
OBJETIVOS

Sobre la base que se recoge en los aspectos generales, y la bibliografía que se resume en ella y teniendo en cuenta la experiencia del grupo en el estudio de la reactividad de las *N*-sulfonilalenamidas frente a catalizadores de oro (I), nos hemos planteado desarrollar una mejora de los procesos de homociclotrimerización [2+2+2] de *N*-sulfonilalenamidas con catalizadores de oro (I). Asimismo, se llevarán a cabo estudios iniciales de estas homociclotrimerizaciones [2+2+2] con un catalizador no metálico, como es el catión trimetilsililio.



Esquema O. 1 – Esquema General de la Ciclotrimerización [2+2+2] de Alenamidas

Posteriormente, con la experiencia obtenida con los cationes sililio se procederá al estudio de la activación de inamidas con cationes sililio en presencia de diferentes derivados de aliltrimetilsilano.



Esquema O. 2 – Esquema General de la Carbosililación de Inamidas

CAPÍTULO 1:
HOMOCICLOTRIMERIZACIONES
[2+2+2] DE ALENAMIDAS

C1-INTRODUCCIÓN

C1.1- Sistemas Alénicos

Los 1,2-dienos se caracterizan por la presencia de tres átomos de carbono acumulados, en los que el átomo central presenta una hibridación sp , mientras que en los de los extremos tienen una hibridación sp^2 . Así, contienen dos orbitales π perpendiculares entre sí y constituyen la estructura de cumuleno más sencilla (Fig. C1. 1).⁸³

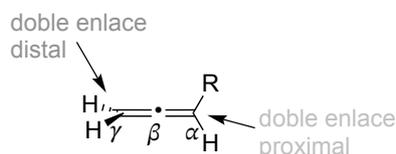


Fig. C1. 1 - Esquema General de un Aleno

Durante un largo periodo de tiempo los alenos fueron considerados una mera curiosidad química debido a su elevada inestabilidad térmica. Sin embargo, a partir de la década de 1940 se describieron métodos eficientes para su síntesis,⁸⁴ y su química se ha ido consolidando hasta llegar a tener un papel importante dentro de la Química Orgánica Sintética.⁸⁵

Una característica de la reactividad de los alenos es la facilidad con la que su naturaleza electrónica puede modificarse en presencia de especies electrofílicas. La estructura de los intermedios generados depende del electrófilo que interactúa con el sistema alénico. Así, intermedios tipo **IV** se proponen para procesos en los que interviene un ácido de Brønsted, mientras que el resto de los intermedios son propios de la activación con ácidos de Lewis. Tras la interacción con los electrófilos, el aleno puede sufrir el ataque de un nucleófilo en distintas posiciones de forma tanto intramolecular como intermolecular (Fig. C1. 2).⁸⁶

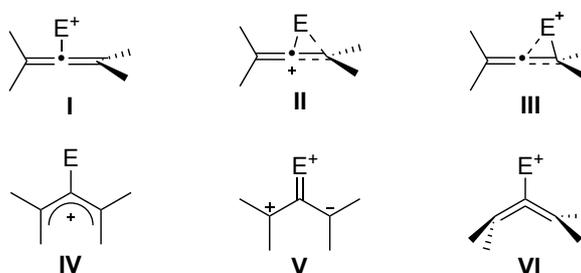


Fig. C1. 2 - Modos de Interacción de Electrúfilos con Alenos

⁸³ Van'Hoff, J. H. *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1885**

⁸⁴ Taylor, D. R. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 317

⁸⁵ Revisiones Alenos: a) Taylor, D. R. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 317; b) Griesbaum, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 933; c) Caserio, M. J. *Selective Organic Transformations* **1970**, *1*, 239; d) Baldwin, J. E.; Fleming, R. H. *Fortschritte der Chemischen Forschung* **1970**, *15* (3), 281; e) Mavrov, M. V.; Kucherov, V. F. *Reaktsii i Metody Issledovaniya Organicheskikh Soedinenii* **1970**, *21*, 90; f) Shaw, B. L.; Stringer, A. J. *Inorganica Chimica Acta, Reviews* **1973**, *7*, 1; g) Atkinson, R. S. *Aliphatic Chemistry* **1974**, *2*, 3; h) Bowden, F. L.; Giles, R. *Coordination Chemistry Reviews* **1976**, *20*, 81; i) Runge, W. *Progress in Physical Organic Chemistry* **1981**, *13*, 315; j) Smadja, W. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 263; k) Pasto, D. J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2805; l) Alexakis, A. *Pure and Applied Chemistry* **1992**, *64*, 387; m) Zimmer, R. *Synthesis* **1993**, *2*, 165; n) Aso, M.; Kanematsu, K. *Trends in Organic Chemistry* **1995**, *5*, 157; o) Bruce, M. I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2797; p) Tius, M. A. *Science of Synthesis* **2007**, *44*, 353; q)

⁸⁶ a) *Modern Allene Chemistry* Vol. 1, Eds: Krause, N.; Hashmi, S. K., Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; b) Shichao, Y.; Shengming, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384

En consonancia con su reactividad, cobra importancia la posibilidad de utilizar alenos directamente sustituidos por heteroátomos como O, S, N, que presentarán una mayor predisposición a ser atacados de forma selectiva por electrófilos. De esta forma, sistemas como aleniléteres,⁸⁷ alenilsulfuros⁸⁸ o alenaminas⁸⁹ se han estudiado en este tipo de reacciones (Fig. C1. 3).



Fig. C1. 3 - Alenos Sustituidos con Heteroátomos

De entre estos sistemas alénicos sustituidos por heteroátomos, las alenaminas fueron los primeros compuestos en ser sintetizados. En 1968 Viehe y colaboradores describieron la primera síntesis de alenaminas en el curso del desarrollo de un método de isomerización de propargilaminas a inaminas (Fig. C1. 4).⁹⁰

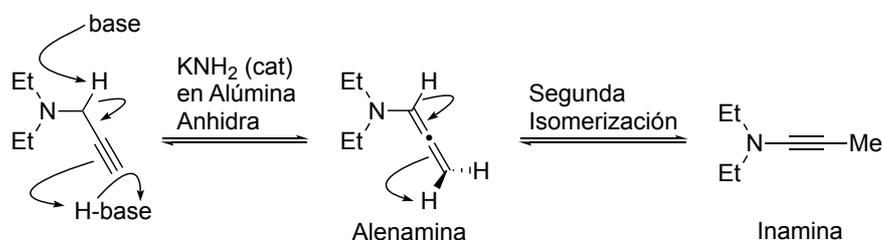


Fig. C1. 4 - Isomerización de Propargilaminas a Inaminas de Viehe

El nitrógeno de las alenaminas y su capacidad de donación π confiere a estos reactivos una tendencia a participar en transformaciones altamente regioselectivas mediante la adición consecutiva de electrófilos y nucleófilos. Así mismo, la trivalencia del nitrógeno ofrece la posibilidad de introducir sustituyentes inductores de quiralidad, así como una mayor flexibilidad para el diseño de procesos intramoleculares. A pesar de todo esto, no ha sido posible desarrollar una química extensa alrededor de las alenaminas, debido a su inestabilidad y las dificultades encontradas en su preparación por a su facilidad para sufrir procesos de hidrólisis y de polimerización.

⁸⁷ a) Brasholz, M.; Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 45; b) Zimmer, R. *Synthesis* **1993**, 165

⁸⁸ Hayashi, Y.; Narasaka, K. *In Advances in Cycloaddition*; Lautens, M., Ed.; JAI Press Ltd.: London, **1997**; 41

⁸⁹ Saalfrank, R. W.; Lurz, C. J. *In Methoden Der Organischen Chemie* (Houben-Weyl); Kropf, H., Schaumann, E., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1993**; 3093

⁹⁰ Hubert, A. J.; Viehe, H. G. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 228

C1.2- Alenamidas

Otros sistemas con un heteroátomo de nitrógeno unido al sistema alénico y con un patrón de reactividad equivalente al de las alenaminas son las alenamidas, aunque estas últimas son menos reactivas. La deslocalización del par libre de electrones del nitrógeno, unido al doble enlace C-C hacia el grupo electrón atractor disminuye, en parte, la capacidad de cesión de densidad electrónica al sistema alénico, confiriendo así una mayor estabilidad pero manteniendo la reactividad propia de la naturaleza electrón-dadora del sustituyente amida (Fig. C1. 5).

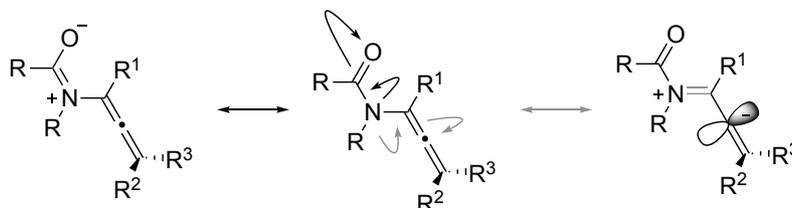
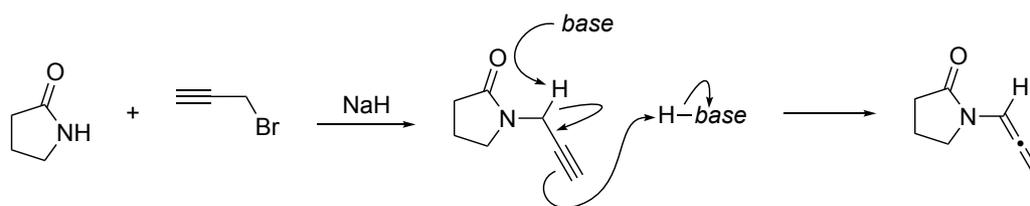


Fig. C1. 5 - Estructuras Resonantes en las Alenamidas

La primera síntesis de una alenamida fue descrita por Dickinson en 1967 a partir de una γ -lactona y bromuro de propargilo en medio básico. El proceso implicaba la *N*-propargilación de la lactona inicial en condiciones básicas, seguida de la isomerización a la alenamida promovida por la base presente en el medio (Esquema C1. 1).⁹¹



Esquema C1. 1 - Metodología de Dickinson para la Síntesis de Alenamidas

Desde entonces, se han desarrollado un buen número de métodos de síntesis de alenamidas conteniendo una gran variedad de grupos amida con diferente capacidad electrón atractor. Esto ha permitido que desde finales de los años 80 las alenamidas se hayan utilizado ampliamente en síntesis orgánica.

⁹¹ Dickinson, W. B.; Lang, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3035

C1.2.1- Reactividad de las Alenamidas

Como se ha mencionado anteriormente, la existencia de un par libre de electrones en el nitrógeno de las alenamidas favorece el ataque electrofílico sobre el átomo central del resto alénico, dando lugar a un intermedio catiónico que puede recibir el ataque nucleófilo bien en la posición α o la posición γ del aleno (Fig. C1. 6).

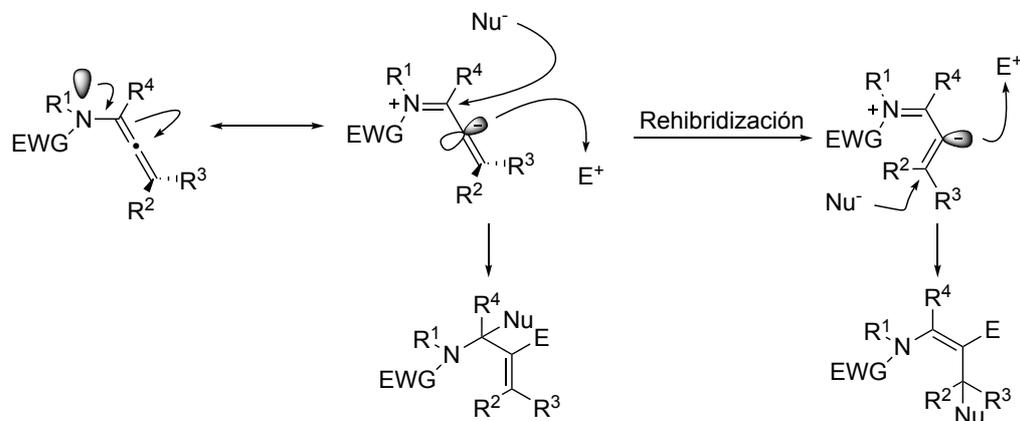


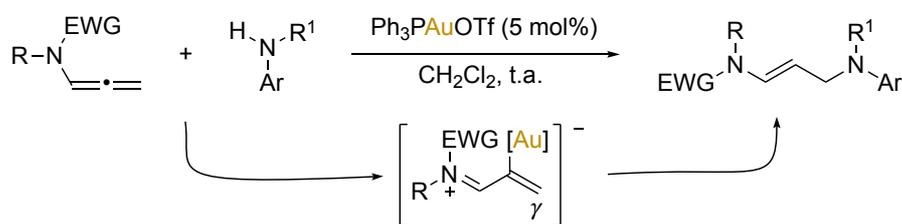
Fig. C1. 6 - Reactividad General de las Alenamidas

Los catalizadores electrofílicos más comunes para la activación de alenamidas han sido ácidos de Lewis y complejos de metales de transición, entre ellos los de oro (I). No obstante, también se han descritos reacciones con catalizadores no metálicos como ácidos de Brønsted o yodo molecular.

En el siguiente apartado, se describirán algunos ejemplos de reacciones de alenamidas catalizadas por complejos de oro para finalizar con algunos ejemplos de activación con un sistema no metálico.

C1.2.1.1- Reacciones de Alenamidas Catalizadas por Complejos de Oro

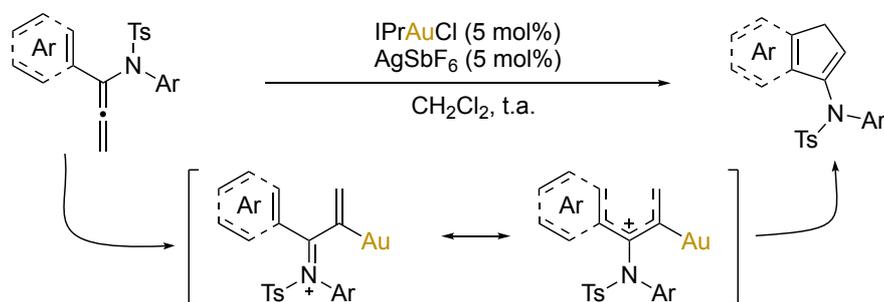
La reacción de hidroaminación intermolecular de alenamidas con anilinas es un ejemplo representativo de una reacción de adición catalizada por complejos de oro. En este proceso totalmente regio- y estereoselectivo se propone el ataque de la amina a la posición γ del intermedio generado tras la activación con el complejo de oro del sistema alénico (Esquema C1. 2).⁹²



Esquema C1. 2 - Hidroaminación Intermolecular de Alenamidas con Anilinas

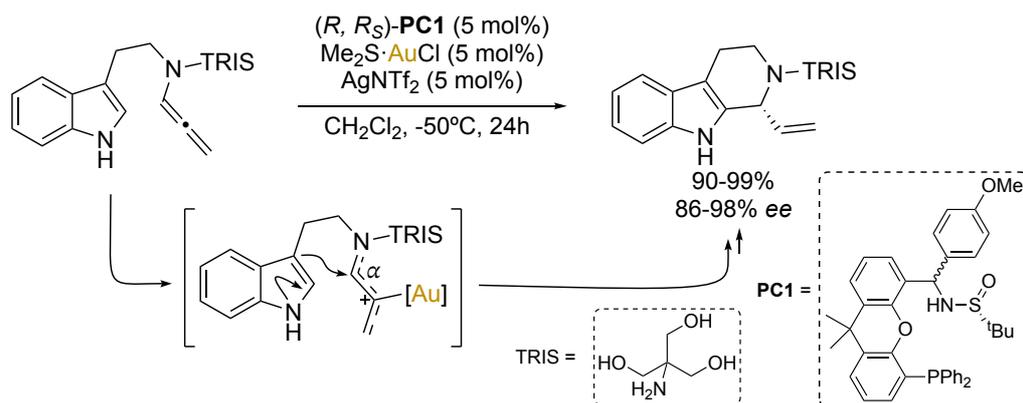
⁹² Hill, A. W.; Elsegood, M. R. J.; Kimber, M. C. J. *Org. Chem.* **2010**, 75, 5406

Las alenamidas 1-aryl o 1-alqueniil sustituidas, pueden dar lugar a derivados de ciclopentadieno a través de una ciclación de tipo Nazarov catalizada por el complejo IPrAuSbF₆; como la descrita por Hsung y colaboradores (*Esquema C1. 3*).⁹³ Los autores proponen la formación de un intermedio catiónico que, tras el proceso de ciclación, justifica la obtención de los derivados ciclopentadienicos que incorporan la función enamida.



Esquema C1. 3 - Ciclación Imino-Nazarov

También se han descrito procesos de ciclación intramoleculares enantioselectivos, utilizando complejos de oro (I) con ligandos quirales. Por ejemplo, Zhang y colaboradores han publicado la ciclación intramolecular de indoles 3-sustituidos con elevados rendimientos y buenos excesos enantioméricos (*Esquema C1. 4*).⁹⁴



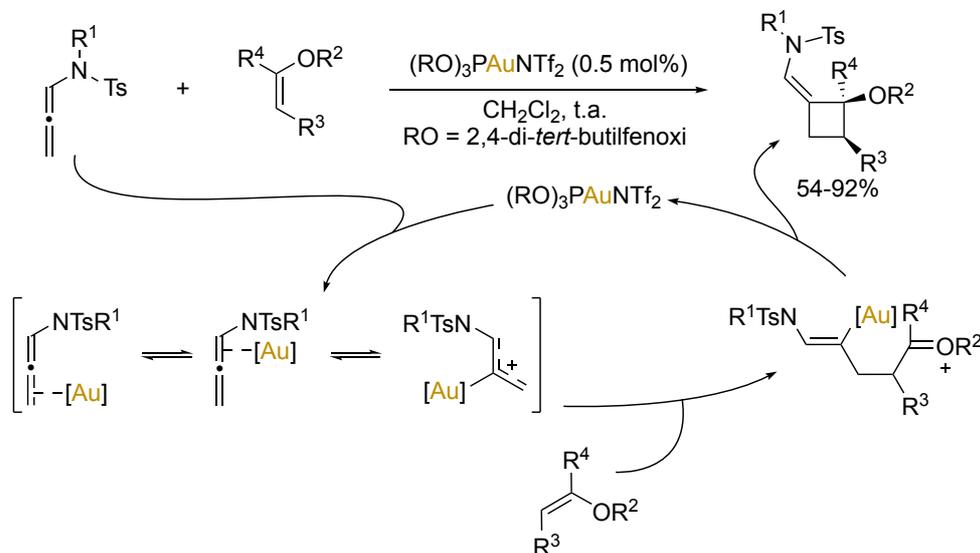
Esquema C1. 4 - Ciclación Asimétrica Intramolecular de Alenamidas

Así mismo, Los complejos de oro (I) son capaces de catalizar un buen número de reacciones de cicloadición de alenamidas en las que éstas actúan como componente 2 π . Así, se han descrito cicloadiciones formales tipo [2+2], [3+2], [4+2], [8+2] y [2+2+2]. Algunos ejemplos de los diferentes tipos de ciclación se describen a continuación.

⁹³ Ma, Z. X.; He, S.; Song, W.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5736

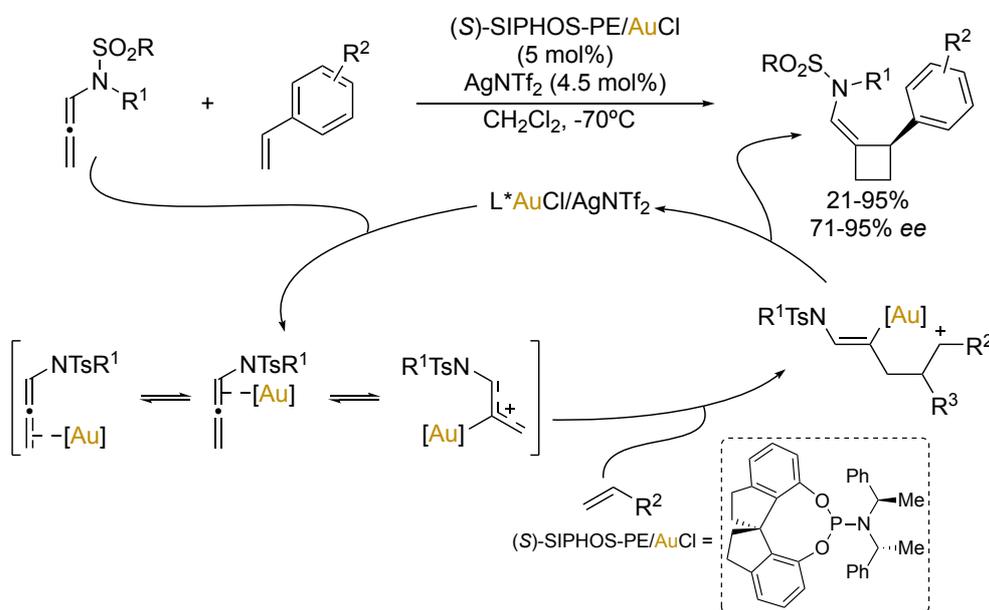
⁹⁴ Wang, Y.; Zhang, P.; Di, X.; Dai, Q.; Zhang, Z.-M.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15905

En este campo, en nuestro grupo de investigación se ha puesto a punto la ciclación [2+2] entre dos sistemas con marcada nucleofilia como son una alenamida y un enoléter. La formación de los cicloaductos se puede explicar mediante la activación previa de la alenamida por el complejo de oro, seguido del ataque nucleofílico del enoléter para dar un intermedio que sufre la ciclación final (*Esquema C1. 5*).⁹⁵



Esquema C1. 5 - Cicloadición [2+2] entre Alenamidas y Enoléteres

Así mismo, se desarrolló en el grupo una ciclación de tipo [2+2] entre alenamidas y derivados de estireno. En este caso, la catálisis cuando se emplearon complejos de oro con ligandos quirales dio lugar a los correspondientes cicloaductos de forma enantioselectiva (*Esquema C1. 6*).⁹⁶

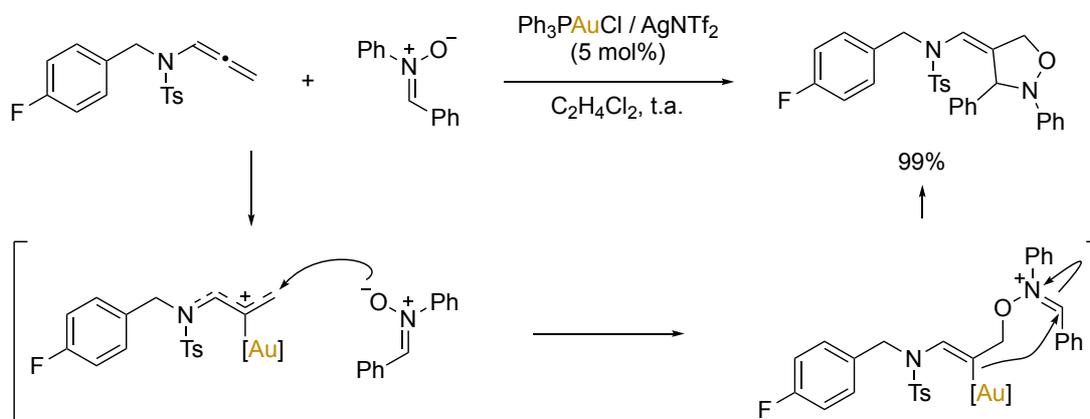


Esquema C1. 6 - Cicloadición [2+2] de Alenamidas con Estirenos

⁹⁵ Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651

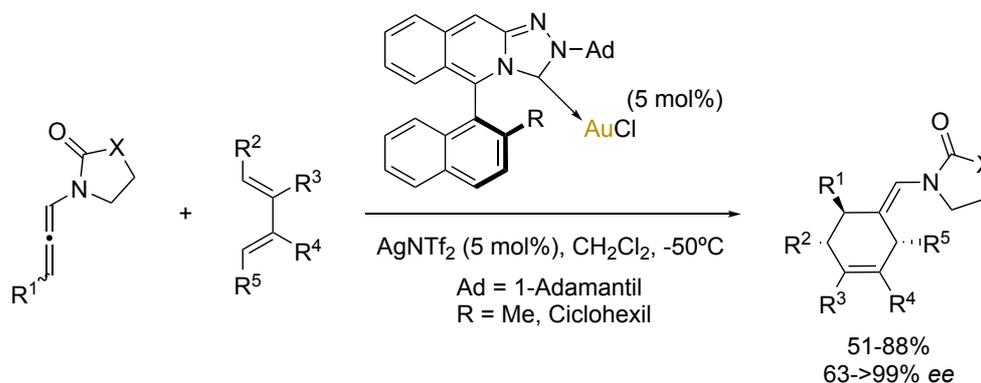
⁹⁶ Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552

Por otro lado, compuestos de naturaleza dipolar como nitronas dan lugar a reacciones de cicloadición de tipo [3+2] con alenamidas en presencia de catalizadores de oro (I). De nuevo, el complejo de oro (I) forma un intermedio catiónico, tras la activación de la alenamida, este intermedio sufre en primera instancia el ataque nucleofílico de la nitrona para producirse a continuación la ciclación final (*Esquema C1. 7*).⁹⁷



Esquema C1. 7 - Cicloadición [3+2] entre Alenamidas y Nitronas

También se han descrito ciclaciones [4+2] de dienos conjugados y alenamidas catalizados por complejos de oro, en este sentido el grupo del profesor Mascareñas ha sintetizado diferentes derivados de ciclohexeno con buenos rendimientos y buenos excesos enantioméricos empleando catalizadores de oro (I) con ligandos quirales (*Esquema C1. 8*).⁹⁸

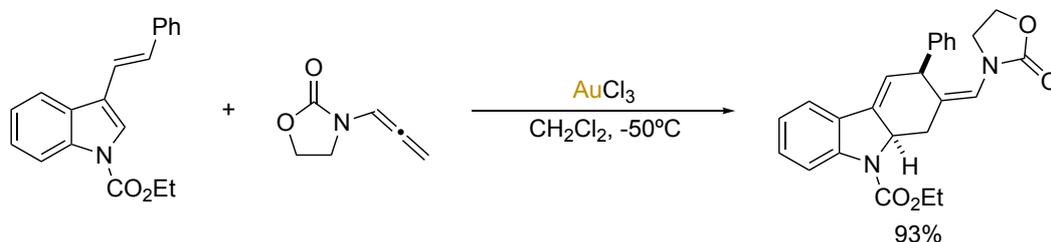


Esquema C1. 8 - Cicloadición Enantioselectiva [4+2] entre 1,3-Dienos y Alenamidas

⁹⁷ Li, G.-H.; Zhou, W.; Li, X.-X.; Bi, Q.-W.; Wang, Z.; Zhao, Z.-G.; Hu, W.-X.; Chen, Z. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4770

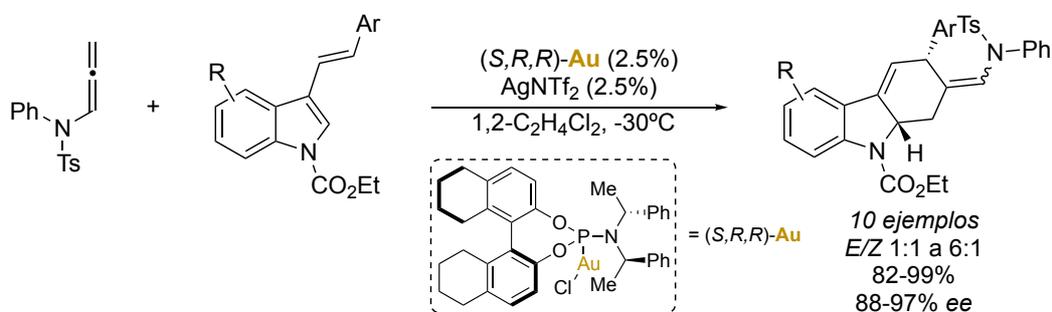
⁹⁸ Francos, J.; Grande-Carmona, F.; Faustino, H.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Alonso, I.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; López, F.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14322

Por otra parte, se ha descrito que los 3-vinilindoles también participan en procesos de cicloadición formal [4+2] con alenamidas catalizados por complejos de oro. Así, en nuestro grupo se describió esta la ciclación de derivados de 2-vinilindoles y alenamidas catalizada por AuCl_3 . El proceso conduce a derivados de carbazol con buenos rendimientos (*Esquema C1. 9*).⁹⁹



Esquema C1. 9 - Ciclación [4+2] de Vinilindoles

La versión enantioselectiva de esta reacción fue descrita posteriormente por Zhang y colaboradores, utilizando un complejo de oro (I) con un ligando quiral (*Esquema C1. 10*).¹⁰⁰

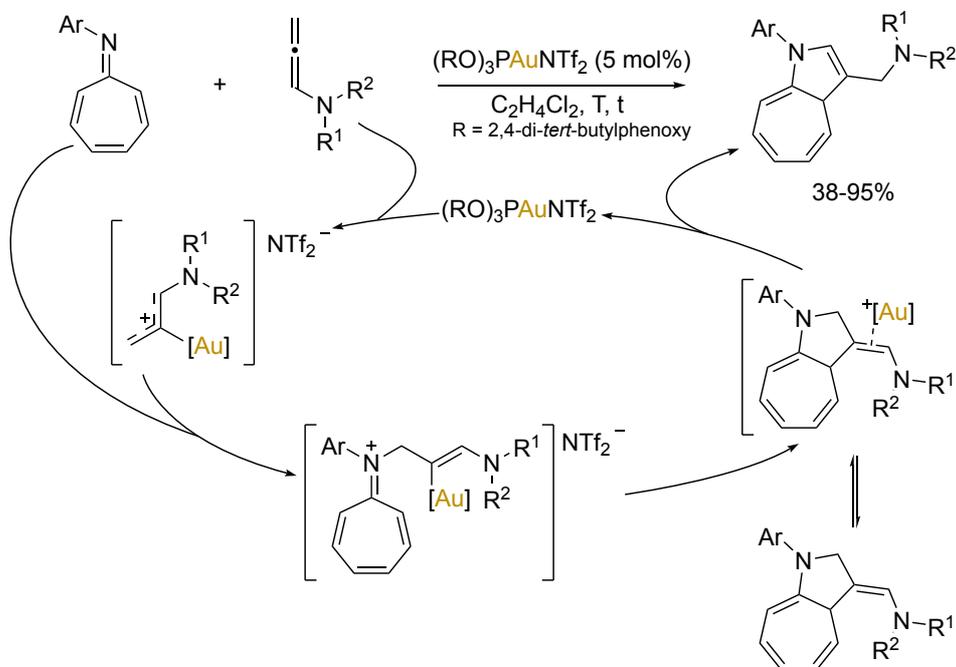


Esquema C1. 10 - Cicloadición [4+2] Enantioselectiva de Alenamidas con 3-Vinilindoles

⁹⁹ Pirovano, V.; Decataldo, L.; Rossi, E.; Vicente, R. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3594

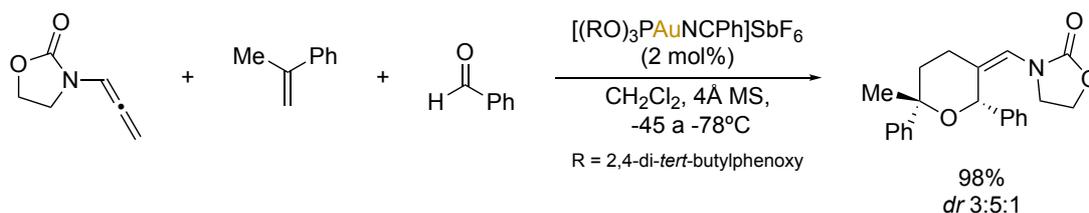
¹⁰⁰ Wang, Y.; Zhang, P.; Liu, Y.; Xia, F.; Zhang, J. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5564

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado ciclaciones de alto orden catalizadas por complejos de oro (I). Así, los 8-aryl-8-azaheptafulvenos sufren una reacción de cicloadición [8+2] con tosilalenamidas en presencia de un complejo de oro (I), siendo el más eficaz el que contiene un ligando tipo fosfito. El aducto final se formaría tras el ataque nucleófilo del azaheptafulveno a la posición γ del sistema alénico activado y seguido de cierre. La isomerización del doble enlace explicaría la formación del producto final (*Esquema C1. 11*).¹⁰¹



Esquema C1. 11 - Cicloadición [8+2] de 8-aryl-8-azaheptafulvenos con Alenamidas

También las alenamidas pueden participar en cicloadiciones de tres componentes. Así, el grupo del profesor Mascareñas ha puesto a punto la cicloadición [2+2+2] de alenamidas, alquenos y aldehídos, catalizada por complejos de oro (I), para dar derivados de tetrahidropirano (*Esquema C1. 12*).¹⁰² El mismo grupo también describió posteriormente la versión enantioselectiva de esta reacción.¹⁰³



Esquema C1. 12 - Cicloadición [2+2+2] Catalizada por Complejos de Oro (I)

¹⁰¹ Suárez-Rodríguez, T.; Suárez-Sobriño, A. L.; Ballesteros, A. *Chem. Eur. J.* **2021**, 7154

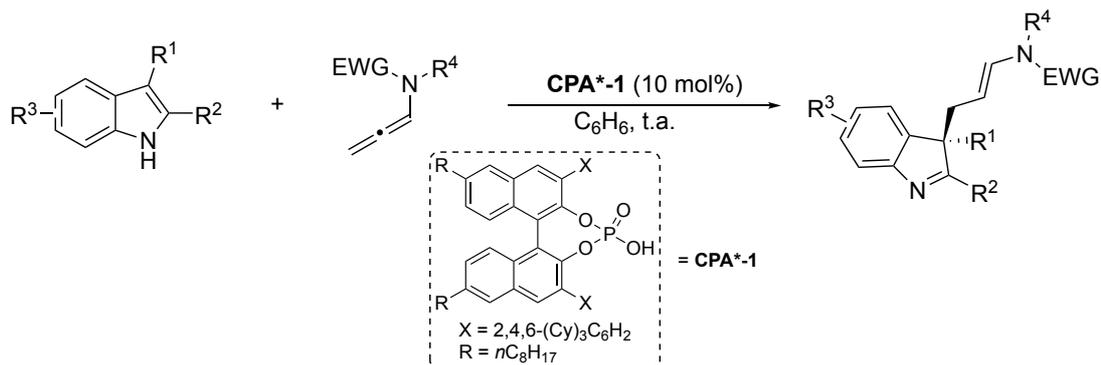
¹⁰² Faustino, H.; Varela, I.; Mascareñas, J. L.; López, F. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2903

¹⁰³ Varela, I.; Faustino, H.; Díez, E.; Iglesias-Sigüenza, J.; GrandeCarmona, F.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Mascareñas, J. L.; López, F. *ACS Catal.* **2017**, 7, 2397

C1.2.1.2- Activaciones de Alenamidas con Electrófilos no Metálicos

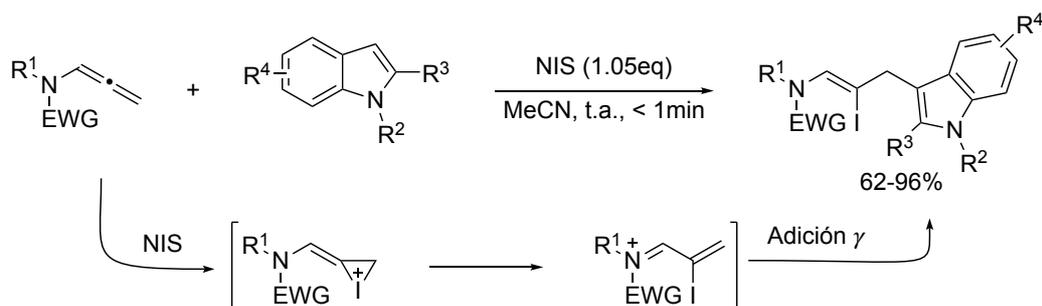
Como se comentó anteriormente, las alenamidas también pueden activarse de forma eficaz mediante otros electrófilos distintos a sales o complejos metálicos.¹⁰⁴

En este sentido, recientemente se han descrito activaciones interesantes utilizando ácidos fosfóricos quirales para catalizar diversas reacciones de adición y ciclación de alenamidas. Así, en 2014, Bandini y colaboradores describieron la desaromatización de derivados de indol catalizada por ácidos fosfóricos derivados de BINOL. La reacción tiene lugar mediante la activación de la alenamida y posterior ataque de un indol 3-sustituido para dar de forma enantioselectiva a derivados de 3*H*-indol con un centro cuaternario (*Esquema C1. 13*).¹⁰⁵



Esquema C1. 13 - Desaromatización Asimétrica de Indoles Catalizada por Ácidos Fosfóricos Quirales

La *N*-yodo succinimida también ha demostrado ser un activante electrófilo eficiente de alenamidas; si bien se utiliza de forma estequiométrica, aporta el valor añadido de conducir a un derivado olefínico yodado. Así se ha descrito la yodofuncionalización de alenamidas con indoles, pirroles o furanos para dar lugar a los correspondientes productos de adición γ , o de adición α cuando se utilizó imidazol como nucleófilo. En el *Esquema C1. 14* se muestra un ejemplo de reactividad con derivados de indol.¹⁰⁶



Esquema C1. 14 - Yodofuncionalización Intermolecular de Alenamidas con Indoles

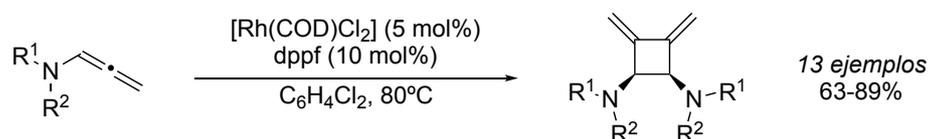
¹⁰⁴ Li, X.; Liu, Y.; Ding, N.; Tan, X.; Zhao, Z. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 36818

¹⁰⁵ Romano, C.; Jia, M. Q.; Monari, M.; Manoni, E.; Bandini, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13854

¹⁰⁶ Li, H. H.; Li, X. X.; Zhao, Z. G.; Ma, T.; Sun, C. Y.; Yang, B. W. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10167

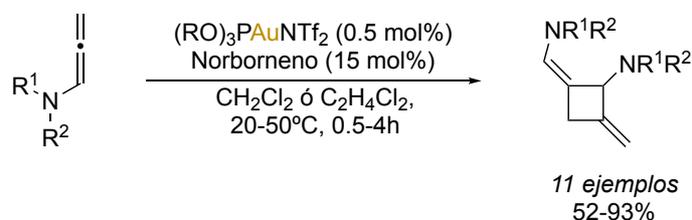
C1.2.1.3- Procesos de Homoacoplamiento de Alenos

Como se ha mostrado en párrafos anteriores, las alenamidas participan en procesos de cicloadición [2+2] con olefinas de distinta naturaleza. Además de estos procesos [2+2], se han descrito condiciones en las que en la cicloadición [2+2] participa únicamente la alenamida. Así, Kang y colaboradores describieron una cicloadición [2+2] de alenamidas catalizada por un complejo de rodio. Según los autores, los cicloaductos obtenidos provienen de un proceso [2+2] cabeza-cabeza y se obtienen con elevada regio- y estereoselectividad (*Esquema C1. 15*).¹⁰⁷



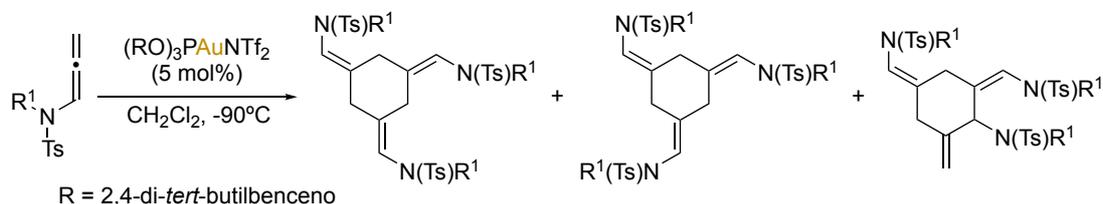
Esquema C1. 15 – Homocicloadición [2+2] de Alenamidas Cabeza-Cabeza

Así mismo, nuestro grupo ha descrito homodimerizaciones de alenamidas catalizadas por complejos oro (I).¹⁰⁸ Los productos obtenidos provienen, en este caso, de una ciclación de tipo cabeza-cola (*Esquema C1. 16*).



Esquema C1. 16 – Homodimerización [2+2] de Alenamidas Cabeza-Cola

En el contexto de la investigación de los procesos [2+2] llevados a cabo en nuestro grupo de investigación, se encontró que en ocasiones aparecía un cicloaducto trímero de las alenamidas de tipo [2+2+2]. Un estudio detallado del proceso nos permitió definir las condiciones adecuadas para llevar a cabo el mismo. Así, se encontró que a temperaturas entre -90°C y -70°C se formaban diferentes regioisómeros derivados de una ciclotrimerización [2+2+2] en presencia de un catalizador de oro (I).¹⁰⁹ En el *Esquema C1. 17* se muestra esta transformación en la que se pueden obtener los diferentes regioisómeros, siendo posible dirigir la reacción hacia uno de ellos, de forma algo más mayoritaria, variando algunos de los parámetros de la reacción.



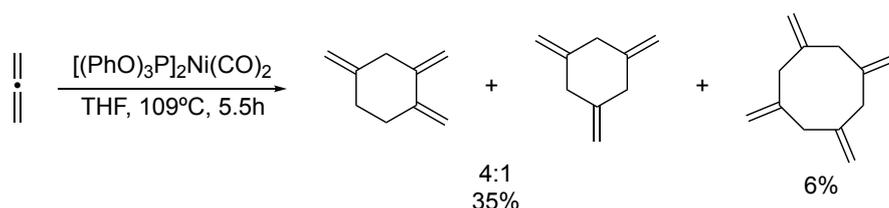
Esquema C1. 17 – Homociclotrimerización [2+2+2] de Alenamidas

¹⁰⁷ Zheng, W.-F.; Bora, P. P.; Sun, G.-J.; Kang, Q. *Organic Letters* **2016**, *18*, 3694

¹⁰⁸ Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651

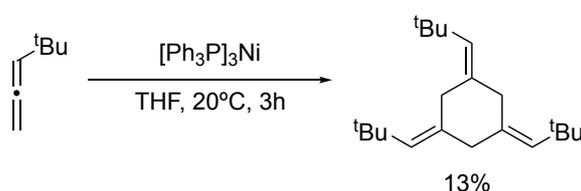
¹⁰⁹ Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 265

Por otra parte, cuando se revisa la literatura, se encuentra que apenas se han descrito unos pocos ejemplos de procesos de ciclotrimerización de alenos. Así, el primer ejemplo fue descrito por Benson y Lyndsey en el año 1959 empleando 1,2-propadieno con un catalizador de níquel para formar una mezcla de trímeros con baja regioselectividad y un rendimiento modesto (*Esquema C1. 18*).¹¹⁰



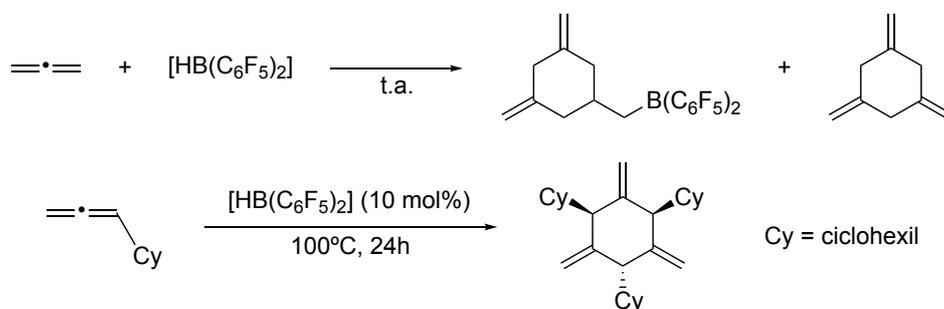
Esquema C1. 18 - Reacción de Ciclotrimerización de 1,2-Propadieno Catalizada por Ni

Posteriormente, utilizando tris(trifenilfosfina)Ni (0) como catalizador se describió la homotrimerización [2+2+2] selectiva cola-cola-cola de alenos monosustituídos con bajo rendimiento (*Esquema C1. 19*).¹¹¹



Esquema C1. 19 - Proceso de Ciclotrimerización de Alenos Monosustituídos

Además, Piers y col. definieron condiciones para llevar a cabo procesos de trimerización/hidroboración de 1,2-propadieno promovida por bis(pentafluorofenil) borano.¹¹² Más recientemente, Erker y col. han descrito la trimerización [2+2+2] cabeza-cabeza-estereoselectiva de alquilalenos con el mismo catalizador (*Esquema C1. 20*).¹¹³



Esquema C1. 20 – Ciclotrimerización de Alenos con Bis(pentafluorofenil) Borano

¹¹⁰ Benson, R. E.; Lindsey, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4247

¹¹¹ Pasto, D. J.; Huang, N.-Z.; Eigenbrot, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3160

¹¹² a) Parks, D.J.; von H. Spence, R. E.; Piers, W. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 809; b) Parks, D.J.; von H. Spence, R. E.; Piers, W. E. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 895; c) Parks, D.J.; Piers, W. E.; Yap, G. P. A. *Organometallics* **1998**, *17*, 5492

¹¹³ Tao, X.; Kehr, G.; Daniliuc, C. G.; Erker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1376

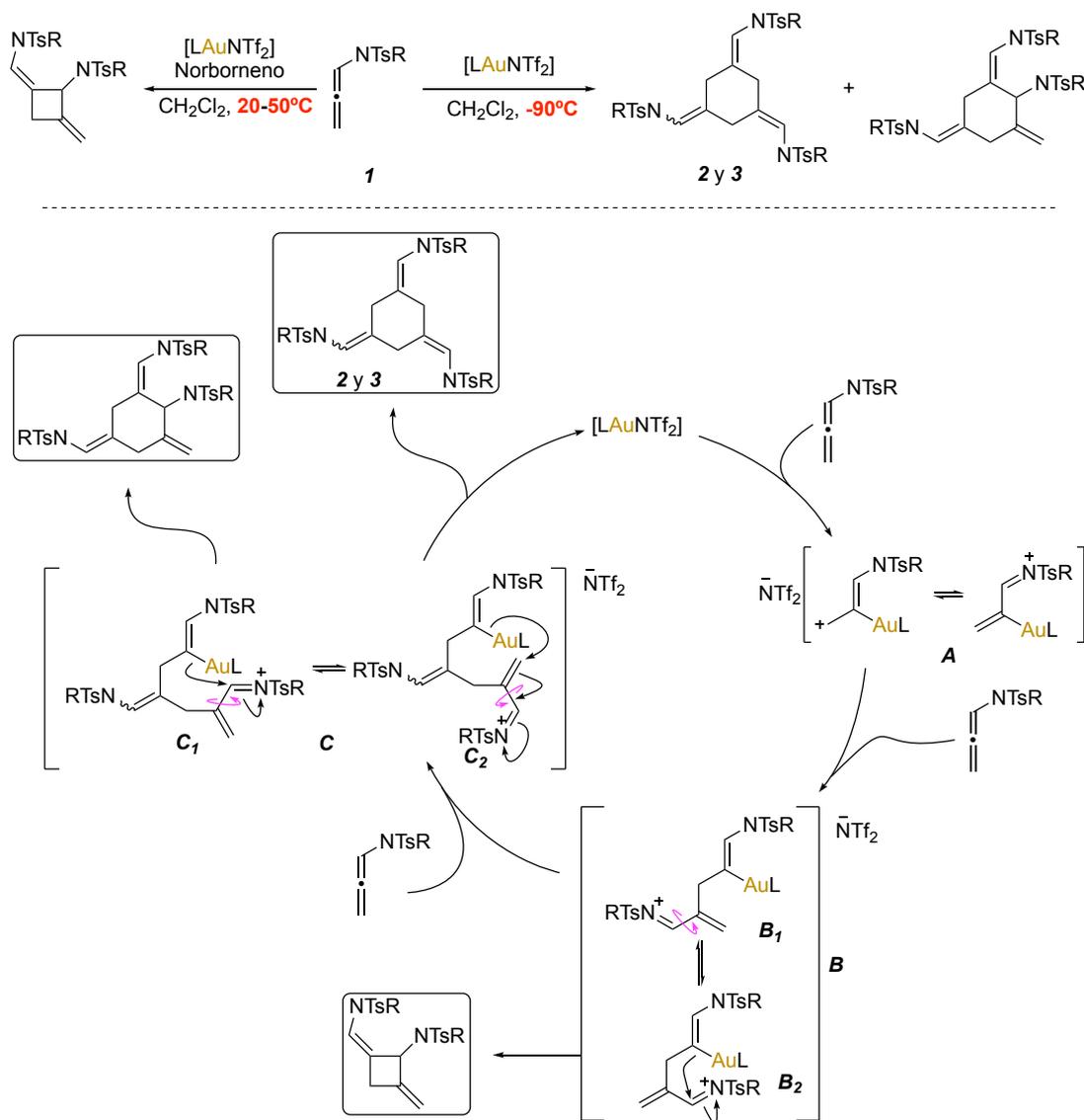
C1-PARTE I- OBJETIVO ESPECÍFICO

Como se ha mostrado en los antecedentes, la reacción de trimerización de tosilalenamidas descrita por nuestro grupo y mostrada en el *Esquema C1. 17*, implica la formación en un solo paso de tres enlaces C-C con formación de alquénil ciclohexanos con simetría C₃; sin embargo, esta reacción requiere unas condiciones de reacción excepcionales (de -90°C a -70°C) y además en algunos casos no resulta eficaz al tener unos rendimientos moderados de mezclas de trímeros regioisómeros y junto a otros productos. Es por ello, por lo que nos decidimos a abordar un estudio más profundo dirigido hacia la búsqueda de condiciones más suaves y eficientes de reacción en la formación de los homotrímeros; además, estas condiciones deben evitar la formación de los homodímeros de las alenamidas que se produce a temperatura ambiente.

C1- PARTE I- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En los Antecedentes de este apartado se han mostrado los procesos de dimerización y trimerización de tosialenamidas catalizadas por complejos de oro (I) descritos por nuestro grupo de investigación.^{108 y 109}

Con el objetivo de dirigir el proceso de homoacoplamiento de las tosialenamidas **1** hacia la formación de los homociclooaductos [2+2+2], y plantear modificaciones racionales tanto en las condiciones de reacción como en los sustratos de partida, es de utilidad el análisis de la propuesta mecanística de esta reacción y que se encuentra representado en el Esquema C1. 21.



Esquema C1. 21 - Propuesta de Mecanismo de las Homociclaciones de Alenamidas

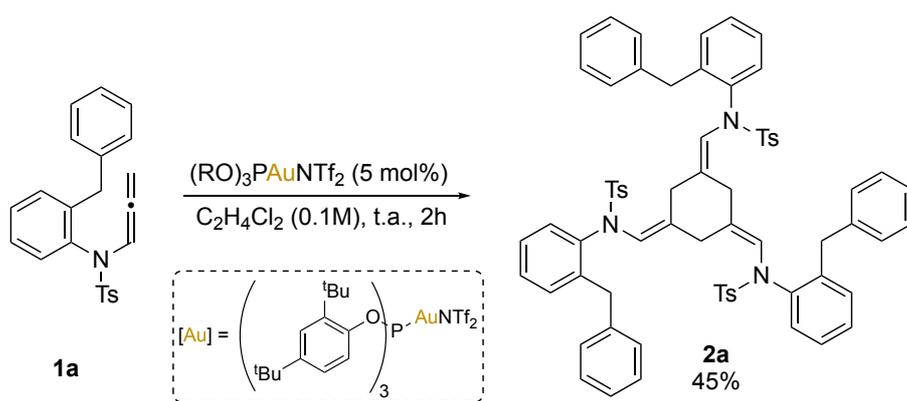
El proceso de dimerización de las tosialenamidas tiene lugar en condiciones suaves, a temperaturas entre 20 y 50°C. En esta transformación, tras la activación de la tosialenamida por el complejo de oro (Esquema C1. 21, intermedio **A**) se produciría el ataque de otra molécula de alenamida al carbono γ que daría lugar al intermedio **B**. Este intermedio se puede representar en forma de dos rotámeros **B₁** y **B₂**. La formación del ciclooaducto [2+2] se justifica por el ataque directo del enlace C-Au al carbono imínico ($C=N^+TsR$) en el rotámero **B₂**. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo a baja temperatura ($-90^\circ C$) los productos de reacción obtenidos son una mezcla de trímeros [2+2+2] de las tosialenamidas. La

obtención de estos últimos derivados de homoacoplamiento se puede justificar atendiendo a los requisitos estereoelectrónicos. Así, para el homodímero es necesaria la rotación hacia **B**₂, debiéndose vencer una barrera energética ya que es el rotámero con mayores interacciones estéricas, esto puede tener lugar a temperatura más elevada, favoreciendo así el proceso intramolecular de ciclación frente al proceso intermolecular de ataque de una nueva alenamida. Sin embargo, a temperaturas más bajas, la rotación sería mucho más lenta, entrando en competencia el ataque nucleófilo de otra alenamida al homodímero abierto **B**₁ para dar el intermedio **C**. El trímero abierto **C**, menos congestionado, podría dar el cierre para producir los trímeros finales.

Teniendo en cuenta los escasos métodos descritos en la literatura para la trimerización de alenos de forma eficaz y los trabajos en esta línea realizados por nuestro grupo de investigación, se decidió continuar con estos estudios de homociclotrimerización de alenamidas. El primer reto que se planteó fue llevar la reacción a condiciones cercanas a la temperatura ambiente, en lugar de los -90°C necesarios para la obtención de los trímeros, como se ha descrito anteriormente.

Considerando el mecanismo por el cual creemos que transcurre la reacción, sería necesario, inicialmente, dificultar la formación del homodímero. Para ello se pensó que un aumento de la demanda estérica en el resto sulfonamida podría dificultar el giro conformacional en el intermedio **B** que puede permitir el cierre al compuesto dímero.

Para abordar esta primera aproximación, se preparó una alenamida que poseyese un sustituyente bencilo en la posición *orto* del fenilo unido al nitrógeno de la tosilalenamida, es decir, se preparó la *N*-(2-bencilfenil)-*N*-tosilalenamida (**1a**).¹¹⁴ Una vez preparada la alenamida **1a**, ésta se trató con 5 mol% del catalizador utilizado en los estudios previos de dimerización y trimerización, es decir, el complejo de oro (I) NTf₂ con el ligando tris(2,4-*tert*-butilfenoxi)metano (fosfito), en 1,2-dicloroetano (DCE) y a temperatura ambiente. La concentración inicial del sustrato de partida fue 0.1M y la mezcla se dejó evolucionar durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo se adicionaron 10 mol% de trifetilfosfina para inactivar el catalizador, se eliminó el disolvente a vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, gradiente desde hexano (HexH) : acetato de etilo (EtOAc) 20:1 hasta 5:1). De la mezcla de reacción se pudo separar un compuesto definido que fue identificado como el trímero **2a** por espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear (RMN) (Esquema C1. 22).



Esquema C1. 22 - Ciclotrimerización de la Alenamida **1a**

¹¹⁴ La alenamida se sintetizó a partir de la correspondiente anilina. Las reacciones se describen en la Parte Experimental y se siguieron las siguientes referencias para obtenerlas: a) Liwosz, T. W.; Chemler, S. R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12771; b) Martín-Matute, B.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5757; c) Ballesteros, A.; Morán-Poladura, P.; González, J. M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2905

En primer lugar, la espectrometría de masas del compuesto aislado **2a** mostró que éste presentaba un peso molecular que correspondía con un trímero de la alenamida (Calculado para $[M+Na^+]$: 1148.3771; encontrado: 1148.3789 con la siguiente fórmula molecular: $C_{69}H_{63}N_3NaO_6S_3$).

El espectro de 1H -RMN del compuesto **2a** en $CDCl_3$ se muestra en la Fig. C1. 7. En el mismo se observa que las señales son muy anchas, lo que supone que las asignaciones y la integración de las mismas no sea precisa.

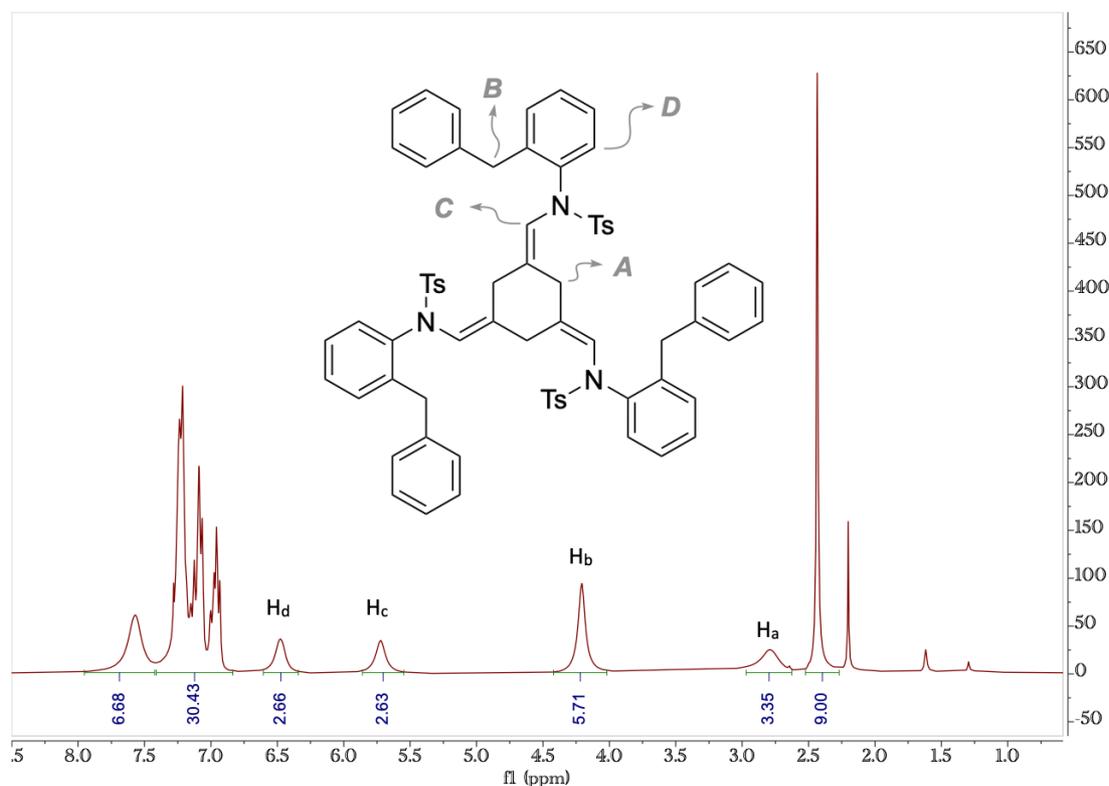


Fig. C1. 7 - 1H -RMN en $CDCl_3$ a 298K, 300 MHz

Las señales más representativas del espectro de 1H -RMN de **2a** son las que se encuentran marcadas en la molécula representada como **A-D**. Así, la señal de los hidrógenos H_a correspondiente al metileno del anillo de trimetilenciclohexano resuenan a 2.79 ppm. Por otro lado, la señal de los hidrógenos del CH_2 dibencílico (H_b) se encuentra a 4.21 ppm, mientras que el hidrógeno enamídico H_c da una única señal a 5.72 ppm. Por último, la señal del hidrógeno en *orto* del anillo aromático unido al nitrógeno (H_d) aparece de nuevo como una singulete ancho que resuena a 6.48 ppm.

Al analizar el espectro de ^{13}C -RMN se encuentran algunas señales anchas y en la asignación se encuentra únicamente un juego de señales que nos indica claramente que se trata de un compuesto simétrico, aunque no se encuentran las señales de un carbono CH y de un carbono. Las señales más representativas del espectro de ^{13}C -RMN mostrado en la Fig. C1. 8 son la del CH_2 del trimetilenciclohexano que resuena a 34.9 ppm, la del carbono bencílico que se encuentra a 37.0 ppm y la del carbono sp^2 enamídico a 122.3 ppm.

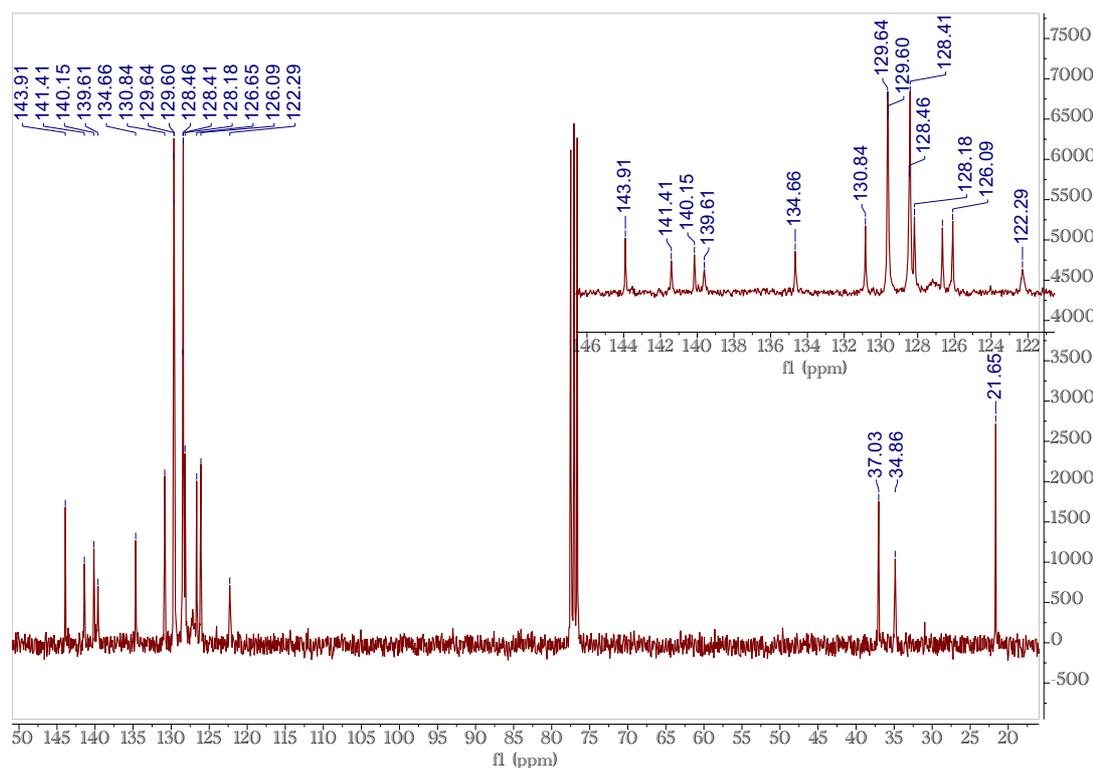


Fig. C1. 8 - ^{13}C -RMN en CDCl_3 a 298K, 75 MHz

A la vista de los espectros tanto de ^1H -RMN como de ^{13}C -RMN con señales muy anchas y con algunas señales que no se encuentran en los mismos, a pesar de la simetría, se decidió llevar a cabo un estudio de RMN a temperatura variable con el fin de salvar las posibles restricciones conformacionales del compuesto **2a**. Para ello se realizaron experimentos de ^1H -RMN a temperatura variable utilizando DMF-d^7 como disolvente (Fig. C1. 9). Al realizar el espectro de ^1H -RMN a temperatura ambiente (298K, 1 de la Fig. C1. 9), las señales son incluso más anchas que en CDCl_3 (Fig. C1. 7), llegando a no distinguirse la señal correspondiente a H_d . Sin embargo, al ir aumentando la temperatura, estas señales se vuelven más agudas y definidas, pudiendo realizar las asignaciones cuando se lleva a cabo el experimento a 353K (6, de la Fig. C1. 9).

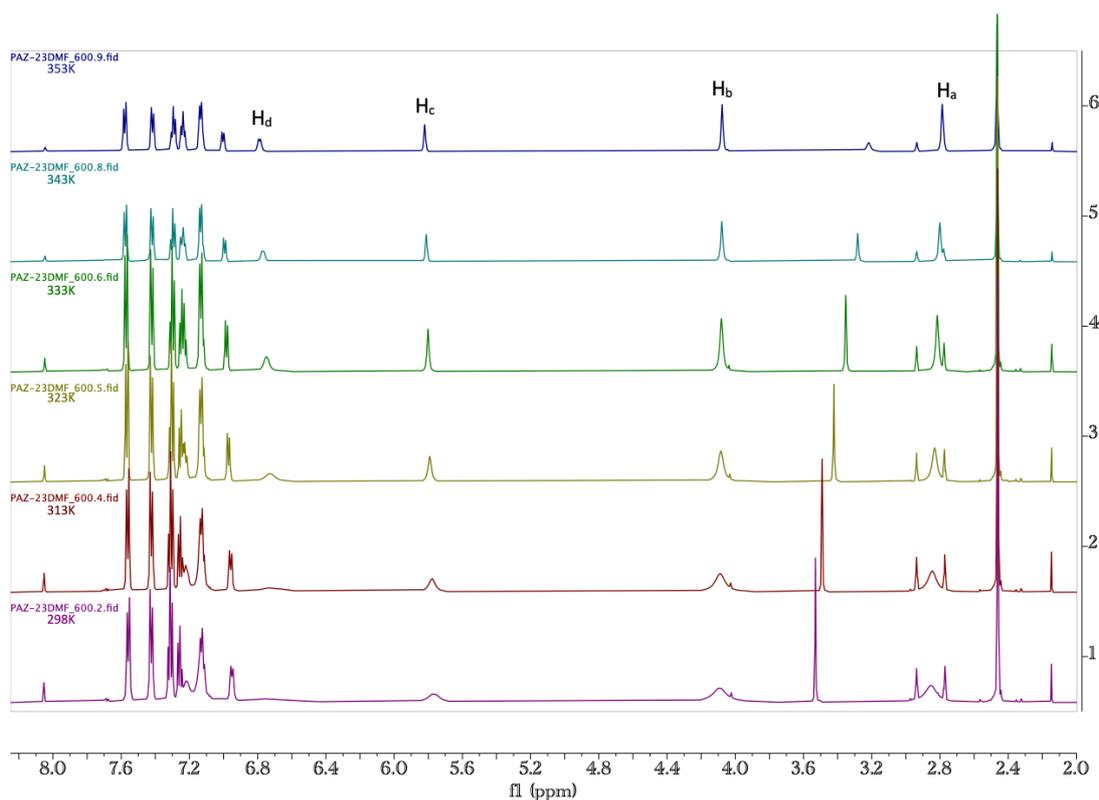


Fig. C1. 9 - Estudio de ^1H -RMN a Temperatura Variable en DMF-d^7 , 600 MHz

Así en la Fig. C1. 10 y Fig. C1. 11 se muestran los espectros de protón y carbono en DMF-d^7 a 353K. En esta ocasión, los desplazamientos más característicos de protón y carbono son 2.78 ppm y 34.2 ppm para el metileno del trimetilenciclohexano (H_a y C_a respectivamente), 4.08 ppm y 37.0 ppm para el CH_2 dibencílico (H_b , C_b), 5.82 ppm y 122.0 ppm para el hidrógeno enamídico (H_c) y su correspondiente carbono; finalmente la señal del hidrógeno en *orto* del anillo aromático unido al nitrógeno se encuentra a 6.79 ppm como un doblete y su carbono resuena 126.2 ppm en estas condiciones. Finalmente, indicar que aunque los espectros han mejorado su resolución a esta temperatura, todavía se encuentran algunas señales anchas que indican algunas dificultades de giro.

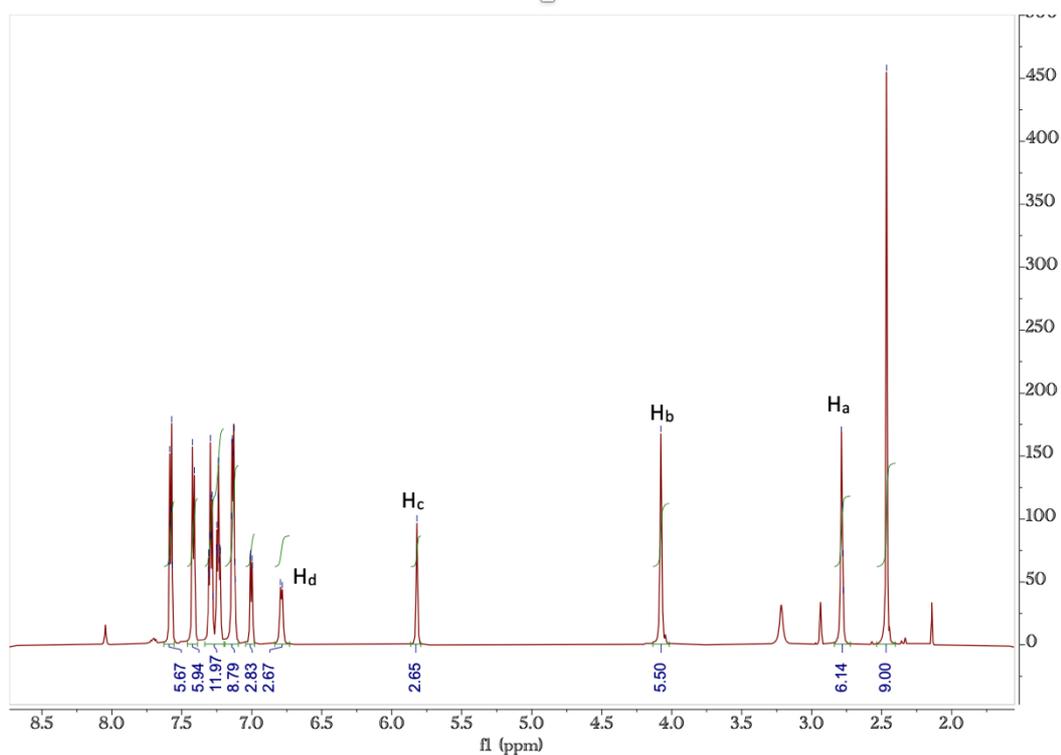


Fig. C1. 10 - ¹H-RMN en DMF-d⁷ a 353K, 600 MHz

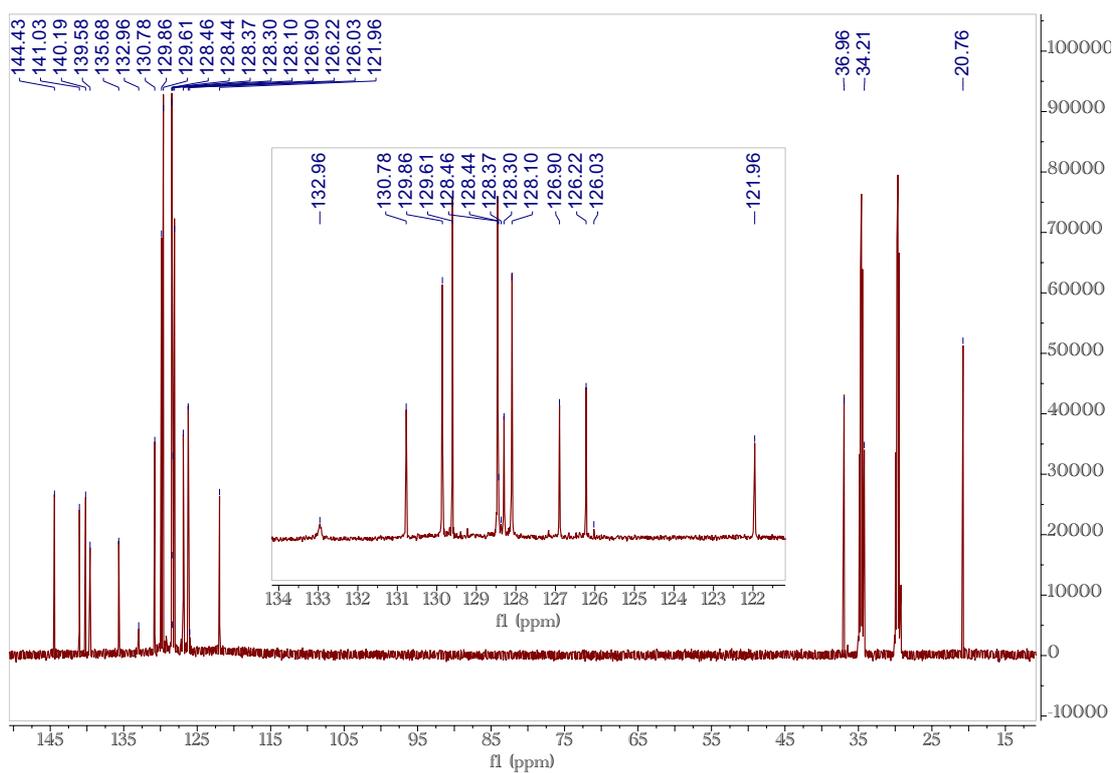
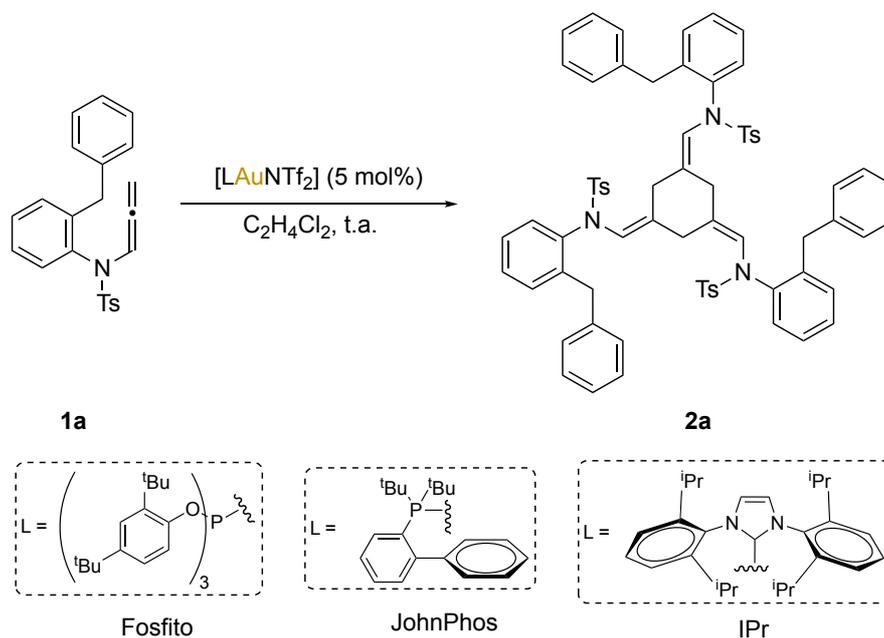


Fig. C1. 11 - ¹³C-RMN en DMF-d⁷ a 353K, 151 MHz

Este resultado nos muestra la viabilidad para llevar a cabo la ciclotrimerización de la alenamida **1a** a temperatura ambiente. Con el fin de mejorar los resultados de esta reacción de trimerización, se estudió el efecto del ligando y la concentración de la reacción. En la *Tabla C1. 1* se resumen los resultados alcanzados.



<i>Entrada</i>	<i>L</i>	<i>Concentración</i>	<i>Rendimiento 2a^a</i>
1	JohnPhos	0.1M	27%
2	IPr	0.1M	-
3	Fosfito	0.1M	45%
4	Fosfito	0.4M	95%

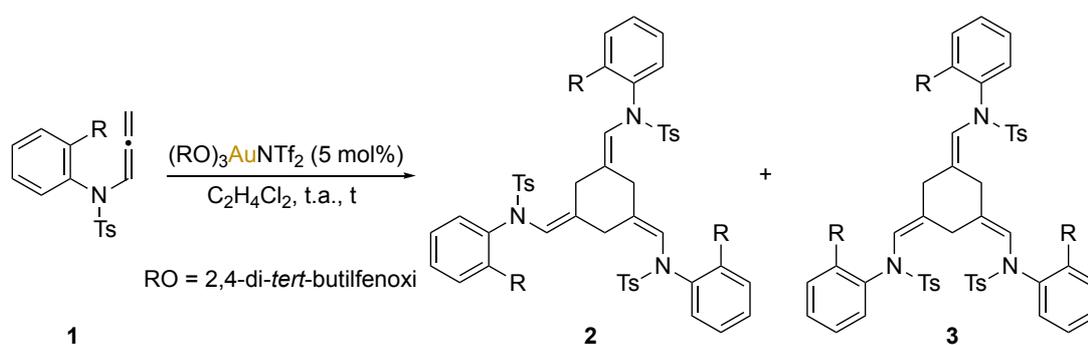
^a Rendimiento producto aislado

Tabla C1. 1 - Elección del catalizador

Como se indica en la *Tabla C1. 1*, el uso de complejos de oro (I) con otros ligandos como JohnPhos o IPr, no produce mejoras en el rendimiento del trímero obtenido. En concreto, para el caso del uso de IPr como ligando de oro (I), el crudo de reacción es una mezcla muy compleja de productos con conversión total de la alenamida **1a** en la que no se pudo identificar la existencia del trímero **2a** ni ningún otro producto definido.

Tras la puesta a punto del proceso de trimerización [2+2+2] de la alenamida **1a**, se continuó este estudio utilizando otras alenamidas con sustituyentes en el arilo unido al nitrógeno que aportaran demanda estérica con sustituciones en posición *orto* (*Tabla C1. 2*). Las condiciones establecidas fueron las descritas anteriormente, es decir, 1,2-dicloroetano como disolvente con una concentración inicial de la alenamida de 0.4M, a temperatura ambiente y usando como catalizador (5 mol%) del complejo de oro (I) con el ligando de tris(2,4-di-*tert*-butil)fosfito.

Inicialmente se examinó el efecto de los halógenos en posición 2 del arilo. En todos estos casos, además de los correspondientes productos de trimerización cola-cola-cola simétricos **2**, se obtuvieron también los estereoisómeros cola-cola-cola no simétricos **3** (*Tabla C1. 2*, entradas 2-4). Los rendimientos globales de estas reacciones de trimerización van de moderados a buenos (10% - 95%), además, en el caso concreto de la *N*-(2-clorofenil)-*N*-tosilalenamida **1b** la reacción se llevó a cabo con una carga de catalizador de 1 mol%.



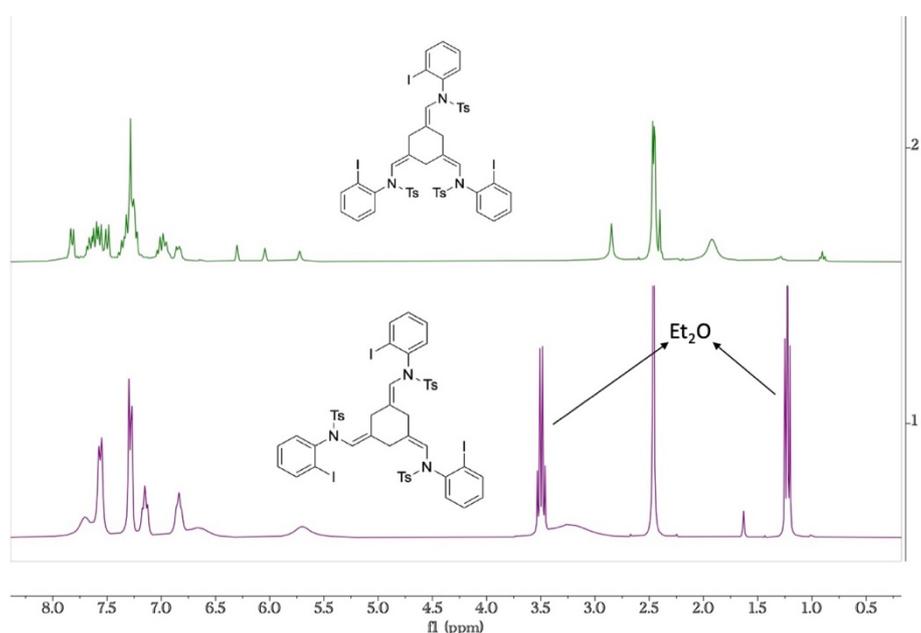
Entrada	R	tiempo	Rendimiento (2:3) ^a
1	CH ₂ Ph	35 min	95% 2a
2 ^b	Cl	3 h	98% (1.5:1) 2b:3b
3	Br	10 min	58% (1:1) 2c:3c
4	I	3 h	55% (1:4) 2d:3d
5	^t Bu	22 h	Mezcla Compleja
6	ⁱ Pr	24 h	Mezcla Compleja

^a Rendimiento de productos aislados
^b 1 mol% de [Au]

Tabla C1. 2 - Trimerización de Alenamidas 1

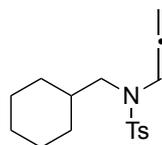
En el caso de los trímeros procedentes de la *N*-(2-bromofenil)-*N*-tosilalenamida (**1c**) y de la *N*-(2-yodofenil)-*N*-tosilalenamida (**1d**), fue posible separar y aislar los correspondientes isómeros simétrico **2** y no simétrico **3** mediante una cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de eluyentes (Hexano:Acetato de etilo; de 20:1 hasta 5:1). Sin embargo, en el caso de los trímeros de la alenamida con el resto 2-clorofenilo **1c** sólo fue posible aislar completamente puro el correspondiente trímero simétrico **2b**, recuperándose el estereoisómero asimétrico **2c** mezclado con el isómero simétrico **2b**.

A continuación, se muestran los espectros de ¹H-RMN de las estructuras tanto simétricas como no simétricas de los trímeros derivados de la alenamida **1d**. Como puede observarse en la Fig. C1. 12 el espectro de ¹H-RMN del trímero simétrico **2d**, es mucho más sencillo que el del trímero no simétrico **3d**, a pesar de la anchura de las señales para los diferentes hidrógenos de la molécula.


 Fig. C1. 12 - Comparativa de ¹H-RMN de los Trímeros Simétrico y No Simétrico a 298K

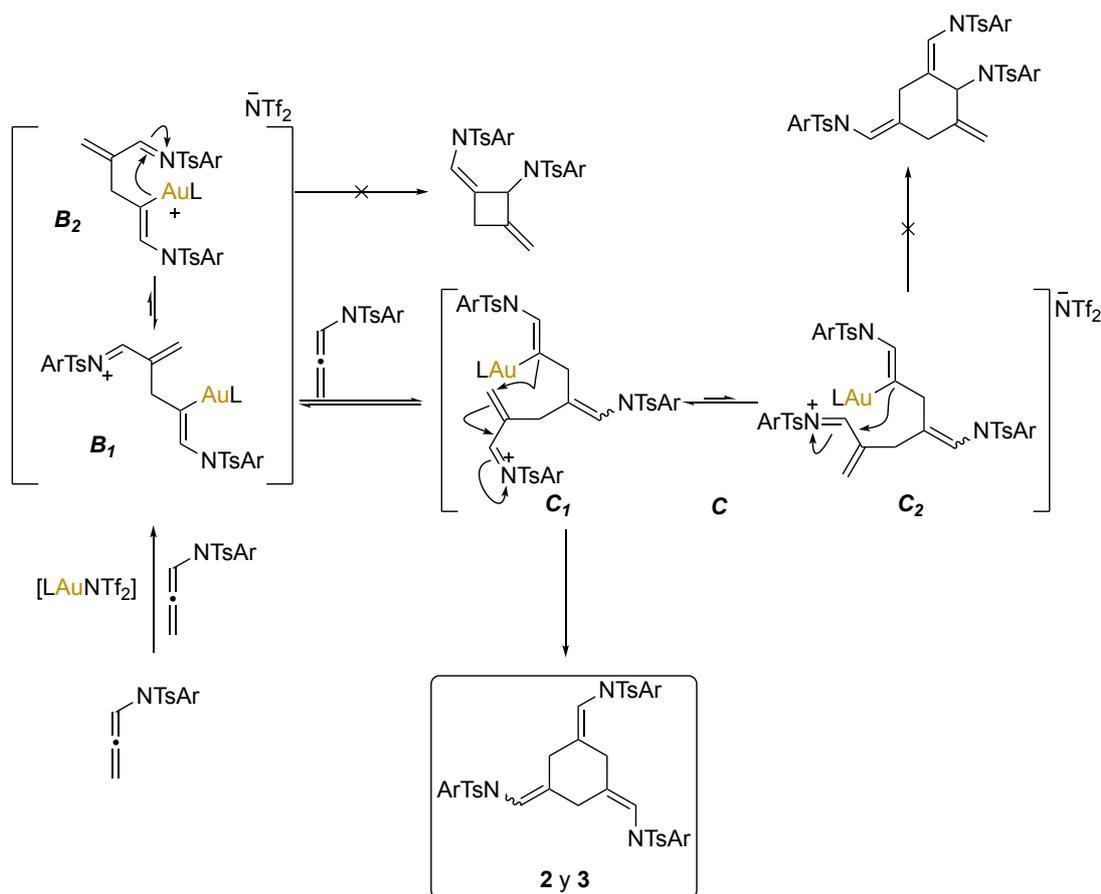
Con el fin de aumentar la demanda estérica de los sustituyentes de la alenamida, se sintetizó la *N*-(2,6-dibromofenil)-*N*-tosilalenamida **1e**; esta fue sometida a las mismas condiciones de reacción que el resto de alenamidas, recuperándose el compuesto de partida inalterado. También se sintetizaron otras alenamidas con alta demanda estérica como la *N*-(2-*tert*-butilfenil)-*N*-tosilalenamida **1f** y la *N*-(2-*iso*-propilfenil)-*N*-tosilalenamida **1g** (Tabla C1. 2, entradas 6 y 7). Cuando se sometieron estas alenamidas, a las condiciones de reacción descritas anteriormente, se produjeron mezclas complejas de compuestos de reacción. De estas mezclas no pudo aislarse ningún compuesto definido cuando se llevaron a cabo las correspondientes cromatografías de columna.

Por último, también se preparó una alenamida con un sustituyente alifático voluminoso, la *N*-(2-metilciclohexil)-*N*-tosilalenamida **1h** (Fig. C1. 13), sin embargo, no hubo reacción cuando se le sometió a las mismas condiciones que las anteriores alenamidas recuperándose el material de partida inalterado.

**1h**Fig. C1. 13 - *N*-(2-metilciclohexil)-*N*-tosilalenamida (**1h**)

Como se comentó anteriormente, la separación de la mezcla de estereoisómeros simétrico y no simétrico de los correspondientes trímeros mediante cromatografía de columna, resultaba un proceso tedioso y muchas veces ineficaz, al no poder obtener totalmente puro el estereoisómero asimétrico **3**. Durante el curso de distintas pruebas de purificación por precipitación se comprobó que al añadir dietil éter a las mezclas de reacción y agitar durante unos minutos se producía la precipitación de un sólido blanco que se identificó como el isómero simétrico **2** puro (Fig. C1. 14). Además, la masa de dicho precipitado correspondía a la mayor parte de la cantidad del isómero en la mezcla de reacción. Al analizar el residuo de las aguas madres, tras evaporación del éter, se observó que el residuo correspondía mayoritariamente al isómero asimétrico del trímero **3** más una pequeña cantidad del compuesto simétrico **2**.

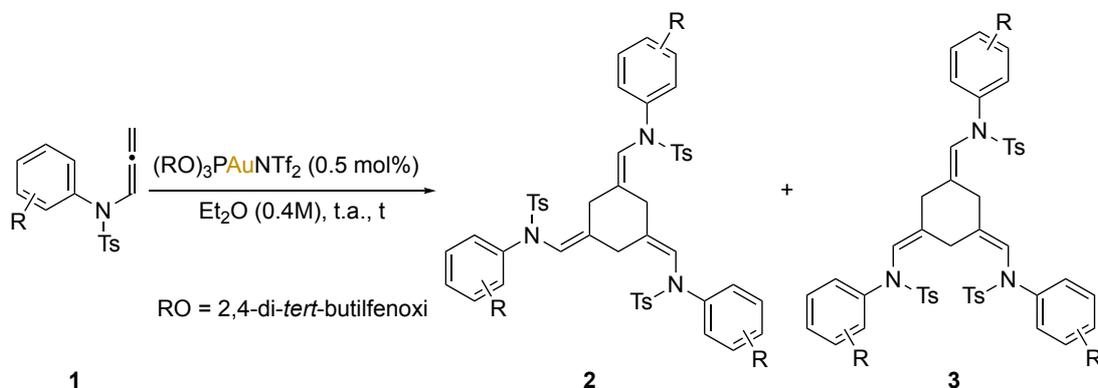
Dada la elevada insolubilidad del isómero simétrico del trímero **2** en éter, nos llevó a plantear realizar las reacciones de trimerización usando este disolvente como medio de reacción. Así, en el caso de que la reacción tuviese lugar, la precipitación del producto de trimerización simétrico serviría como fuerza impulsora para desplazar los equilibrios en competencia de di- y trimerización tal y como se muestra en el siguiente *Esquema C1. 23*. De este modo se podría favorecer la formación del compuesto trímero en condiciones de reacción menos drásticas a las descritas (-90°C a -70°C)¹⁰⁹ y con mayor selectividad y eficacia, incluso utilizando alenamidas con menor demanda estérica.



Esquema C1. 23 - Propuesta Mecánica para la Trimerización de Alenamidas 1

Para realizar este estudio, inicialmente se eligió la *N*-fenil-*N*-tosilalenamida **1i**, dada su sencillez y menor demanda estérica que las utilizadas previamente. Así la alenamida **1i** se disolvió en dietil éter (0.4M) y mientras esta disolución se agitaba, se adicionó de una vez 5 mol% del complejo de oro (I) con el ligando fosfito utilizado anteriormente. Instantáneamente comenzó a aparecer un sólido blanco, volviéndose la mezcla completamente turbia al cabo de 2 minutos de tiempo de reacción. Tras ese tiempo de reacción, se adicionó 10 mol% de PPh₃ para inactivar el catalizador y detener la transformación. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el análisis del crudo de reacción mediante ¹H-RMN confirmó que dicho crudo se trataba de una mezcla aproximadamente 1:1 de los dos trímeros isómeros **2i** y **3i**. Esta mezcla de reacción fue purificada por cromatografía de columna obteniéndose un 82% de rendimiento de los isómeros **2i** y **3i** (Tabla C1. 3, entrada 1). Es destacable la obtención única de los trímeros en estas condiciones ya que en los estudios anteriores de nuestro laboratorio, utilizando 1,2-dicloroetano como disolvente, y en las mismas condiciones de reacción se obtiene una mayor proporción del compuesto de homodimerización.¹⁰⁹

Por otro lado, el hecho de que la reacción se produjera con tanta facilidad y eficiencia en dietil éter nos permitió reducir la carga de catalizador hasta un 0.5 mol% del de oro (I). Los resultados alcanzados se muestran en la siguiente tabla en la que se indican las relaciones de los trimeros **2:3** obtenidas.



Entrada	R (1)	t	Rendimiento (2:3) ^a
2	H (1i)	2 min	82% (1:1) 2i:3i
3	<i>m</i> -Br (1j)	10 min	70% (2:1) 2j:3j
4	<i>p</i> -F (1k)	15 min	99% (2l)
5	<i>p</i> -Br (1l)	30 min	93% (2m)
6	<i>p</i> -I (1m)	30 min	90% (2n)
7 ^b	<i>o</i> -Cl (1b)	2 min	99% (1:1) 2b:3b
8	<i>o</i> -Br (1c)	1 min	95% (2:1) 2c:3c
9	<i>o</i> -I (1d)	15min	89% (1:1) 2d:3d

^a Rendimientos de productos aislados
^b Reacción llevada a cabo con 2 g (6.25 mmol) de Alenamida **1b**

Tabla C1. 3 - Trimerización de Alenamidas **1** en Dietil éter

Así, con las condiciones de reacción definidas, es decir una concentración inicial de alenamida 0.4 M en dietil éter, 0.5 mol% de catalizador y a temperatura ambiente se emplearon las alenamidas indicadas en la tabla; siendo destacable que en la mayoría de los casos la reacción de trimerización se produce en tiempos muy cortos 2-30 minutos y excelentes rendimientos. Además, en general aumentan las proporciones de los estereoisómeros simétricos **2** cuando se comparan con las reacciones previas llevadas a cabo en 1,2-dicloroetano. Por otra parte, y con el fin de demostrar la eficiencia de la reacción se aumentó la escala de la reacción para la trimerización de *N*-(2-clorofenil)-*N*-tosilalenamida **1b** hasta 6.25 mmol (2 g). En las mismas condiciones de reacción y con la misma carga de catalizador se obtuvo la mezcla de trimeros **2b** y **3b** con un 99% de rendimiento (Tabla C1. 3, entrada 7).

A continuación, se muestra una imagen del aspecto que muestran las reacciones de trimerización de las alenamidas **1** en éter. El sólido que se observa es el trímero simétrico **2**, éste puede filtrarse directamente de la mezcla si la reacción se lleva a cabo con una escala adecuada.

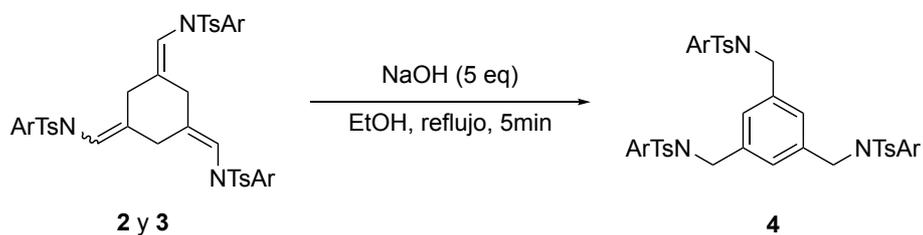


Fig. C1. 14 - Imagen de Reacción de Trimerización de **1** en Et₂O

En análisis, también se ensayaron aquellas alenamidas **1** que no habían dado lugar a reacción en las condiciones previas. Así, se llevó a cabo la reacción con *N*-(2-*tert*-butilfenil)-*N*-tosilalenamida **1f** y *N*-(2-*iso*-propilfenil)-*N*-tosilalenamida **1g** no produciéndose reacción, así mismo, la tosilalenamida con sustituyente alifático en el nitrógeno (ciclohexilmetil) **1h** tampoco se transformó en estas condiciones.

En el trabajo previo del grupo de investigación se describió la reacción de aromatización de anillo central de los derivados de 1,3,5-timetilenciclohexano por tratamiento con base. Por ello se inició el estudio de los procesos de aromatización de algunos de los trímeros sintetizados, tanto puros como de las mezclas de reacción de trimerización tratadas directamente con la base. Otro aspecto relevante de esta reacción de aromatización del anillo central es que permite confirmar una trimerización de tipo cola-cola-cola del sistema alénico; ya que de las mezclas de isómeros obtenidas únicamente conducen a un único compuesto aromático. Por ello, los isómeros presentes en la transformación son estereoisómeros en el enlace doble exocíclico, que al aromatizarse conducen a un compuesto exclusivamente.

Así, los derivados aromáticos **4** se aislaron cuando se trataron los compuestos aislados o los crudos de las reacciones de trimerización con 5 equivalentes de NaOH en etanol a 78°C durante 5 minutos y purificación por columna cromatográfica (SiO₂, HexH:AcOEt (5:1)). En la *Tabla C1. 4* se recogen los ejemplos analizados. En todos ellos se han obtenido buenos rendimientos tras las dos etapas consecutivas de reacción.



Entrada	Ar	Rendimiento 4
1	<i>o</i> -Bn	80% 4a
2	<i>o</i> -F	95% 4n
3	<i>o</i> -Cl	88% 4b
4	<i>o</i> -I	89% 4d
5	<i>m</i> -Br	60% 4j

Tabla C1. 4 - Reacción de Aromatización de trímeros 2 y 3

La identificación de estos nuevos compuestos se llevó a cabo por los métodos habituales. Sin embargo, el análisis de los espectros de RMN del compuesto **4a** presentaron una situación similar a la de su precursor el ciclotrímero **2a** (*Tabla C1. 4*, entrada 1). De nuevo el espectro de ¹H-RMN presenta señales anchas y una elevada complejidad, en lugar de una esperable simplificación. Así, se llevó a cabo un estudio de RMN a temperatura variable para el compuesto **4a** en DMF-d⁷. Se puede observar, que al aumentar la temperatura el espectro se va simplificando, pero ni a 400K se consiguen señales únicas para este compuesto simétrico. Esta complejidad puede estar mostrando la existencia de diferentes isómeros conformacionales para este compuesto.

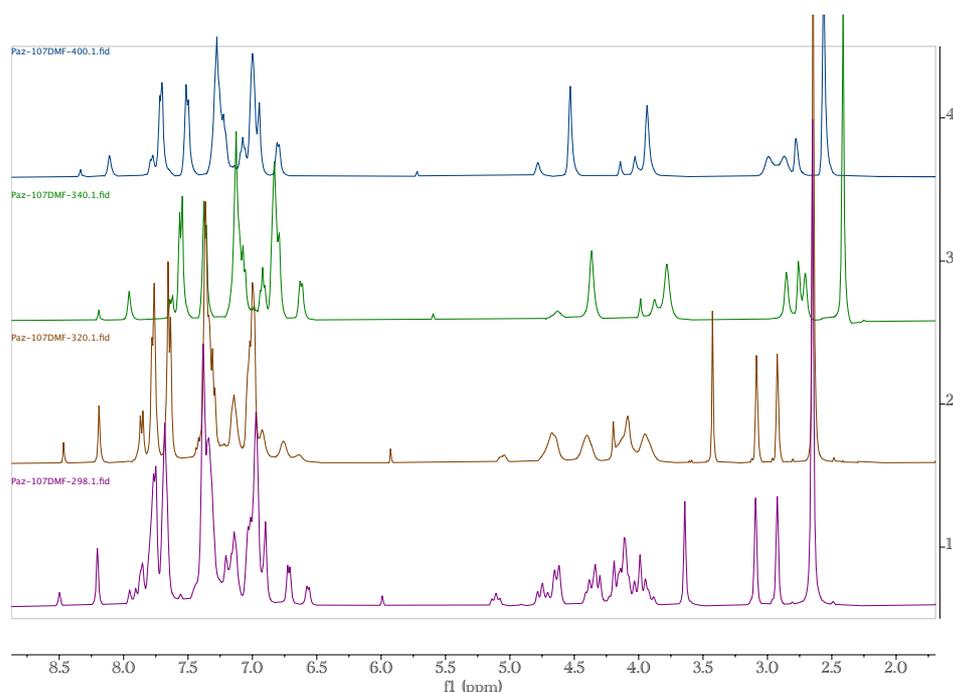
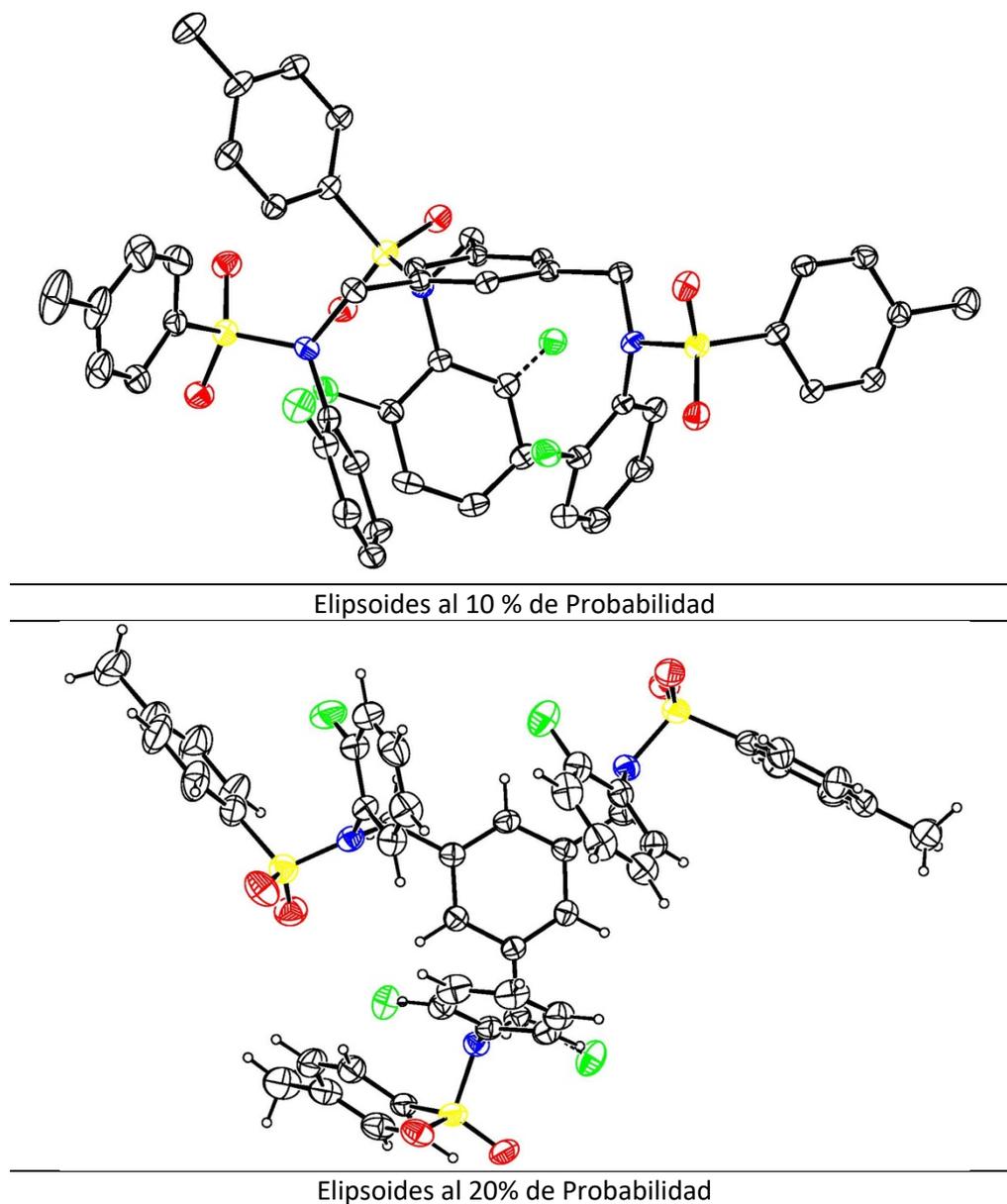


Fig. C1. 15 - Estudio de ¹H-RMN a Temperatura Variable en DMF-d⁷, 400 MHz

El resto de los compuestos **4** se caracterizaron por los métodos habituales. Además, fue posible obtener cristales del compuesto **4n**, válidos difracción de rayos X de monocristal, llevando a cabo una cristalización en etanol. En la Fig. C1. 16 se muestran los diagramas ORTEP de la molécula, Se observa que presenta una geometría con simetría C₃ y la disposición de los restos de 2-fluorofenilo hacia un mismo hemisferio otorgan una forma de cesta o jaula a la molécula. Estas moléculas podrían ser interesantes para estudios en relación con su aplicación en reconocimiento molecular,¹¹⁵ jaulas moleculares¹¹⁶ o química dinámica covalente,¹¹⁷ usando la funcionalización adecuada en los restos arilo del trímero.



Elipsoides al 10% de Probabilidad

Elipsoides al 20% de Probabilidad

Fig. C1. 16 - Estructura ORTEP de **4n**

¹¹⁵ Lee, S.; Yang, A.; MoneypennyIII, T. P.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2182

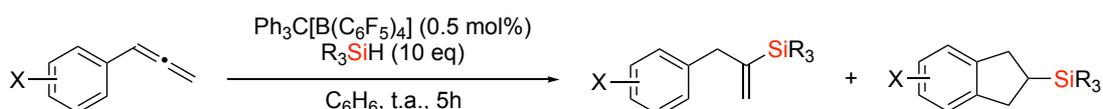
¹¹⁶ a) Ding, H.; Chen, R.; Wang, C.; *Dynamic Covalent Chemistry: Principles, Reaction and Applications* Znag, W.; Jin, Y. Eds, Wiley **2018**; b) Beuerle, F.; Gole, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *57*, 4850

Ejemplos: a) Zhong, Z. L.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *42*, 3005; b) Içli, B.; Chistinat, N.; Tönnemann, J.; Schüttler, C.; Scopellin, R.; Severin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3154

¹¹⁷ a) Schaufelberger, F.; Timmer, T. T.; Ramström, O. *Dynamic Covalent Chemistry*; Zhang, W.; Jin, Y. Eds, Wiley **2018**, pp 1-30; b) Jin, Y.; Denman, R. J.; Zhang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6634; c) Leclaire, P. T. J.; Vial, L.; West, K. R.; Wieter, J. L.; Sanders, J. K. M.; Otto, S. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652

C1- PARTE II- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

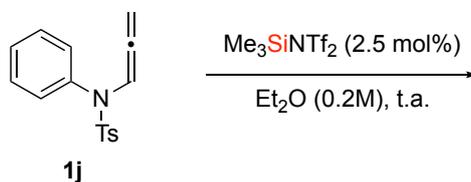
Tras estos estudios de ciclotrimerización de tosilalenamidas con complejos de oro (I), y considerando la escasa bibliografía existente sobre los procesos de homotrimerización de sistemas alénicos con complejos metálicos, o la todavía más escasa con sistemas no metálicos, mostradas en la introducción del capítulo; nos planteamos el estudio de la reactividad de las tosilalenamidas **1** con activantes no metálicos como el catión trimetilsililo. En este contexto, en los Antecedentes Generales de la Memoria se muestra el único ejemplo encontrado en la bibliografía de activación de un sistema alénico con un catión sililio. En este trabajo, el profesor Oestreich y colaboradores han definido condiciones para la hidrosililación o síntesis de derivados de indano sililados a partir de arilalenos mediante la catálisis con el ion sililio. En el *Esquema C1. 24* se muestra esta transformación que también se encuentra en la introducción de la Memoria (*Esquema A. 43*, página 37).¹¹⁸



Esquema C1. 24 - Activación de Alenos con Cationes Sililio

Teniendo en cuenta estos precedentes, nuestra experiencia previa en los estudios con tosilalenamidas, y otros estudios relacionados con la activación de diferentes sistemas con bistriflimidato de trimetilsililo ($\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$),⁷² nos propusimos llevar a cabo un estudio de la activación de las tosilalenamidas **1** con bistriflimidato de trimetilsililo como catalizador electrófilo en lugar de los complejos de oro (I) descritos en este capítulo.

Con este fin, se llevó a cabo la reacción mostrada en el siguiente esquema (*Esquema C1. 25*).



Esquema C1. 25 - Reacción de 1j con Me₃SiNTf₂

¹¹⁸ Rej, S.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1346

En esta primera aproximación se disuelven, en un tubo *falcon* y bajo estricta atmósfera de argón, 0.1 mmol (1 equivalente) de *N*-fenil-*N*-tosilalenamida **1i** en 0.5 ml de Et₂O (0.2 M), tras la disolución completa de **1i** se adiciona Me₃SiNTf₂ (2.5 mol%) en disolución. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se adiciona carbonato de potasio (10 mol%) para inactivar el catalizador. Tras eliminar el disolvente a vacío se analiza el proceso por ¹H-RMN del crudo de reacción (*Esquema C1. 25*). En él se observa una mezcla de compuestos, que tras comparación con los espectros de ¹H-RMN de la alenamida de partida **1i** y del compuesto trímero simétrico **2i**, se encuentran trazas de este último. Al llevar a cabo la reacción en las mismas condiciones durante 6 horas de reacción, la proporción del trímero **2i** aumenta en relación a otros compuestos desconocidos que han disminuido (*Fig. C1. 17*).

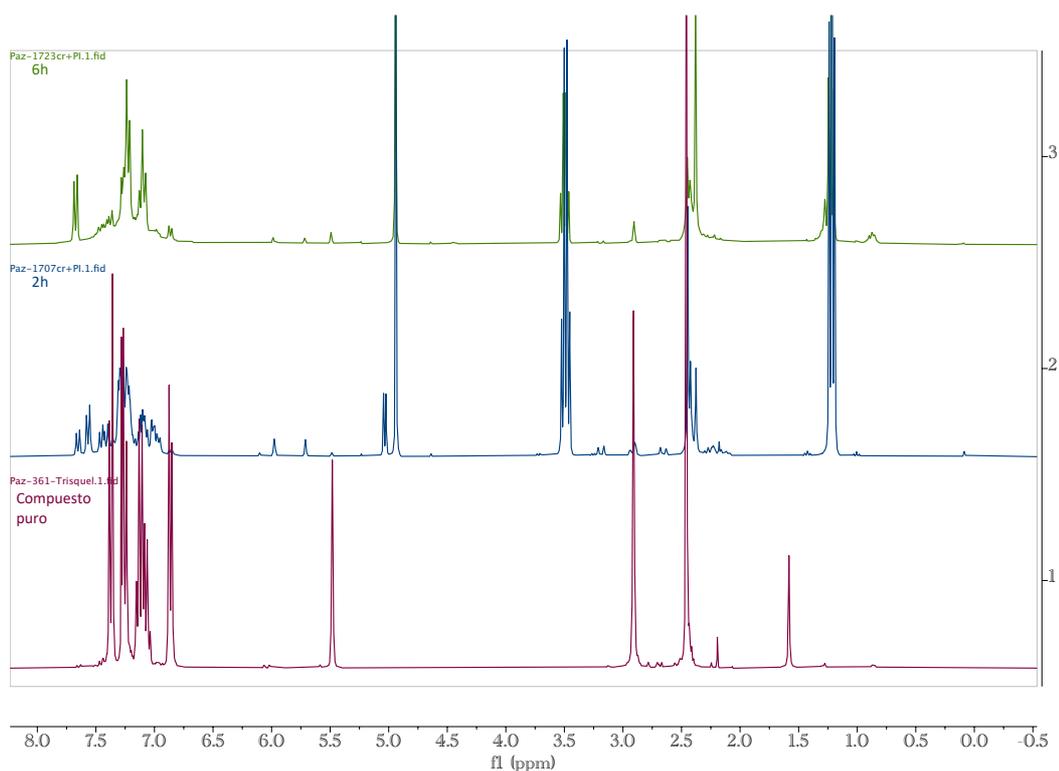


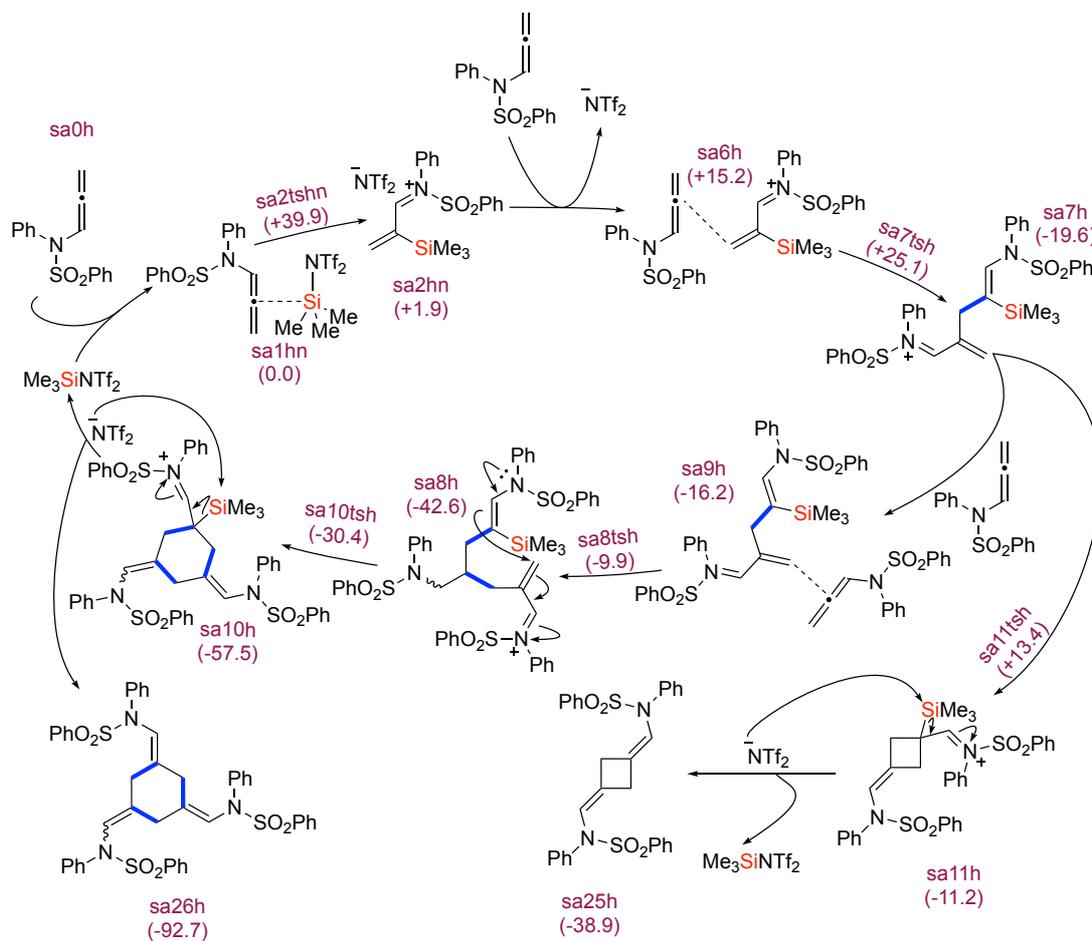
Fig. C1. 17 - Reacción de **1j** Catalizada por Me₃SiNTf₂

Esta primera aproximación parece indicar la posibilidad de llevar a cabo los procesos de trimerización de las tosilalenamidas **1** catalizada por Me₃SiNTf₂. Con el fin de tener más información sobre esta posibilidad, se han llevado a cabo estudios teóricos del mecanismo de esta transformación en colaboración con el profesor Miguel Ángel Rodríguez de la Universidad de La Rioja.

El camino de reacción para la trimerización de alilamida se recoge en el *Esquema C1. 26*. El estudio computacional se ha llevado a cabo al nivel PCM(Et₂O)-M05-2X/6-31G**/M05-2X/6-31G*. Para poder comparar las energías de las distintas especies implicadas en el camino de reacción (ΔG , energías relativas, en kcal/mol), se han incluido los valores de energía de alilamida **sa0h**, Me₃SiNTf₂ y/o del anión NTf₂⁻, según corresponda. Partiendo de alilamida **sa0h** y Me₃SiNTf₂, la optimización de la geometría conduce a un mínimo de coordinación **sa1hn**, que es el compuesto modelo que se va a utilizar como energía de referencia relativa ($\Delta G = 0.0$ kcal/mol). **sa1hn** presenta una distancia C-Si = 5.104 Å y evoluciona a través del estado de transición **sa2tshn** (distancias: C-Si = 2.247 Å y Si-N = 2.332 Å; frecuencia imaginaria = 231.9i), superando una barrera de activación de +39.9 kcal/mol, para obtener el mínimo **sa2hn** ($\Delta G = +1.9$ kcal/mol). La reacción de **sa2hn** con una segunda molécula de alilamida, **sa0h**, provoca el alejamiento del anión NTf₂⁻ y la formación de un nuevo mínimo de coordinación, **sa6h** ($\Delta G = +15.2$ kcal/mol), con una distancia de aproximación C-C = 3.733 Å, que conduce al mínimo **sa7h** ($\Delta G = -19.6$ kcal/mol) al formarse

el nuevo enlace C-C, una vez superado el estado de transición **sa7tsh** ($\Delta G = +25.1$ kcal/mol; distancia C-C = 2.365 Å; frecuencia imaginaria = 281.4i).

A partir de **sa7h** se abren dos posibilidades de reactividad, la formación de un ciclo de cuatro eslabones, **sa25h** ($\Delta G = -39.9$ kcal/mol), o la incorporación de una nueva molécula de alilamida y formación de un ciclo de seis eslabones, **sa26h** ($\Delta G = -92.7$ kcal/mol), siendo este segundo proceso mucho más favorable desde el punto de vista termodinámico. Para la formación del ciclo de cuatro eslabones, el proceso conduce inicialmente a la especie **sa11h** ($\Delta G = -11.2$ kcal/mol), a través del estado de transición **sa11tsh** ($\Delta G = +13.4$ kcal/mol; distancia C-C = 2.205 Å; frecuencia imaginaria = 449,7i). En cuanto a la formación del ciclo de seis eslabones, la incorporación de una tercera molécula de alilamida, **sa0h**, permite obtener el mínimo de coordinación **sa9h** ($\Delta G = -16.2$ kcal/mol; distancia de aproximación C-C = 4.081 Å), que conduce al mínimo **sa8h** ($\Delta G = -42.6$ kcal/mol) al formarse el nuevo enlace C-C, una vez superado el estado de transición **sa8tsh** ($\Delta G = -9.9$ kcal/mol; distancia C-C = 2.234 Å; frecuencia imaginaria = 305.3i). Los valores relativos de energía libre de activación de **sa11tsh** y **sa8tsh** ($\Delta G = +13.4$ y -9.9 kcal/mol, respectivamente) ponen de manifiesto que también es más favorable la formación del ciclo de seis eslabones desde el punto de vista de la cinética de la reacción. Para la formación del ciclo de seis eslabones, **sa8h** evoluciona a **sa10h** ($\Delta G = -57.5$ kcal/mol) a través del estado de transición **sa10tsh** ($\Delta G = -30.4$ kcal/mol; distancia C-C = 2.364 Å; frecuencia imaginaria = 213.6i).



Esquema C1. 26 - Propuesta Mecánica Basada en los Datos Computacionales

C1- CONCLUSIONES

A la vista de todo lo expuesto en este capítulo, se puede decir que se ha logrado realizar la homociclotrimerización de alenamidas [2+2+2] cola-cola-cola mediante catálisis con un complejo de oro (I). La reacción tiene lugar a temperatura ambiente y con buenos rendimientos incluso a escala multigramo.

Además, se ha llevado a cabo la aromatización de los crudos de reacción con mezclas de trímeros, que demuestran la existencia de isómeros en el doble enlace exocíclico al conducir a un único compuesto de aromatización.

Finalmente, se ha comenzado un estudio de la reacción de tosilalenamida con un catalizador no metálico como el catión trimetilsililio. Esta primera aproximación parece indicar la posibilidad de una trimerización cola-cola-cola que ha sido avalada mediante cálculos computacionales.

CAPÍTULO 2:
CARBOSILILACIÓN DE INAMIDAS
CON ALILTRIMETILSILANOS
CATALIZADA POR IONES SILILIO

C2- INTRODUCCIÓN

C2.1- Alquinos Electrónicamente Ricos

La reactividad y su versatilidad de los alquinos hace de estos unos de los grupos funcionales más valorados y utilizados en síntesis orgánica. Además, si incluimos un heteroátomo directamente unido al triple enlace carbono-carbono esa versatilidad se multiplica considerablemente. En concreto, las inaminas a partir de su primera síntesis por Viehe en 1963,¹¹⁹ despertaron un gran interés de cara a su aplicación en síntesis orgánica. Sin embargo, a diferencia de las enaminas, su uso en síntesis ha resultado ser muy limitado debido a las dificultades para su preparación y sobre todo a su inestabilidad.

No obstante, desde hace dos décadas el interés por las inamidas, análogos a las inaminas, ha experimentado un gran avance. La presencia de un grupo electrón-atractor en el nitrógeno permite modular la reactividad de éstas, proporcionando así más estabilidad, pero conservando aún la polarización del triple enlace. Esta polarización aporta a las inamidas una reactividad característica frente a electrófilos (por ejemplo, ácidos de Brønsted o sales y complejos metálicos), basada en una elevada regioselectividad del ataque del electrófilo al triple enlace carbono-carbono. Además, el grupo electrón-atractor puede ser un auxiliar quiral y permitir su uso en síntesis asimétrica. En la Fig. C2. 1 se representan alguna de esas inamidas entre las que podemos incluir derivados de amidas, ureas o uretanos acíclicos, heterociclos como imidazolidinonas, oxalozolidinonas, lactamas, además de sulfonamidas o fosforamidas.

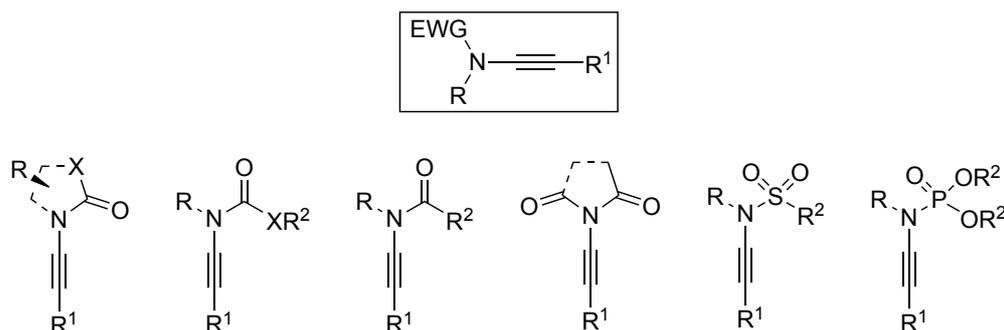


Fig. C2. 1 - Estructura General de las Inamidas

C2.1.1- Síntesis de Inamidas

Un factor importante para el avance de la química de las inamidas en estos años ha sido el desarrollo de métodos prácticos y eficientes de síntesis de estos compuestos desde la primera síntesis descrita por Viehe en 1972.¹²⁰

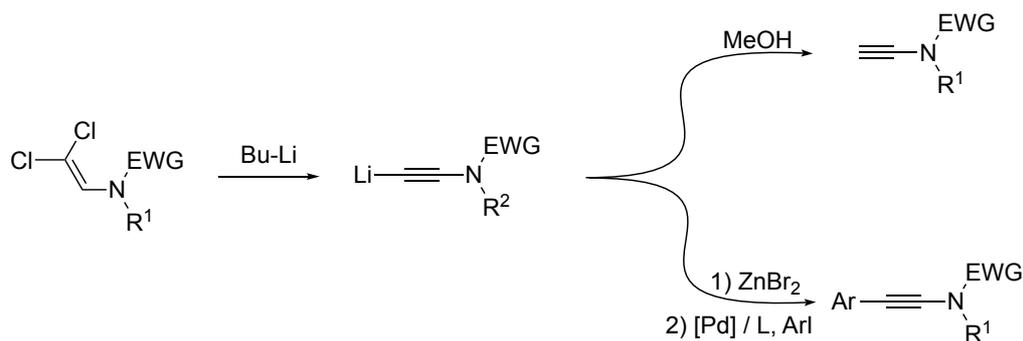
A continuación, se describen algunos de los métodos generales y más utilizados para la preparación de inamidas. Los procesos de eliminación en β,β -dicloro-enamidas han sido útiles para la preparación de inamidas terminales por tratamiento con BuLi a baja temperatura seguido de solvólisis.¹²¹ En este contexto, Saá y colaboradores realizaron una modificación de este procedimiento que permitió la síntesis de inamidas internas a través de un acoplamiento de Negishi. Así, tras el tratamiento de la β,β -dicloroenamida con BuLi adicionaron ZnBr₂ para obtener el correspondiente acetiluro de zinc que por acoplamiento

¹¹⁹ a) Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 477; b) Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 767

¹²⁰ a) Janousek, Z.; Collard, J.; Viehe, H.G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 917; b) Goffin, E.; Legrand, Y.; Viehe, H. G. *Res. Synop.* **1977**, 105

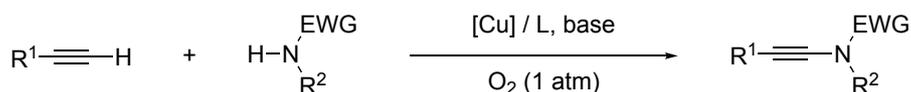
¹²¹ Brüchner, D. *Synlett* **2000**, *10*, 1402

con yoduros de arilo, catalizado por paladio, dio lugar a una extensa familia de inamidas (*Esquema C2. 1*).¹²²



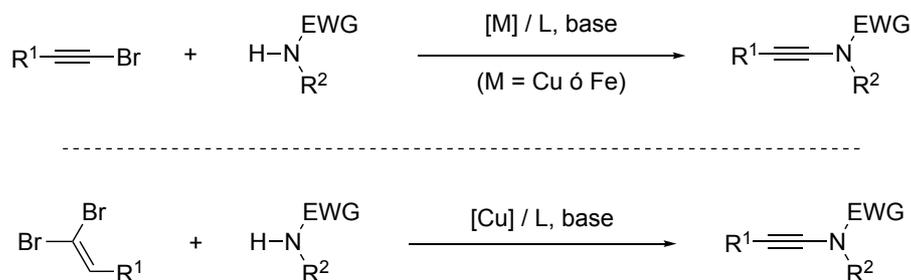
Esquema C2. 1 - Inamidas a partir de Dicloroenamidas

Los procesos de acoplamiento de alquinos, o sus derivados con amidas han permitido acceder a diferentes familias de inamidas. Así, en el siguiente esquema se muestra la preparación de inamidas por acoplamiento oxidativo de alquinos terminales con amidas catalizado por una sal de cobre (II) bajo atmósfera de oxígeno, descrito por Stahl y colaboradores en 2008 (*Esquema C2. 2*).¹²³



Esquema C2. 2 - Síntesis de Inamidas por Acoplamiento Oxidativo

Los bromoalquinos,¹²⁴ o bien sus precursores, 1,1-dibromoolefinas,¹²⁵ se han utilizado como materiales de partida de inamidas en presencia de bases y sales metálicas de cobre o hierro (*Esquema C2. 3*).



Esquema C2. 3 - Síntesis de Inamidas por Acoplamiento de Amidas y Bromoalquinos

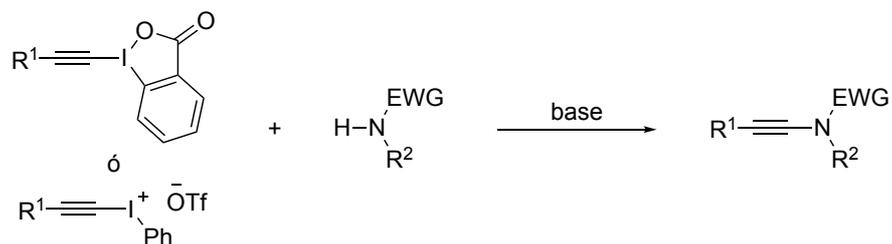
¹²² Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2004**, 2004, 783

¹²³ Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 833

¹²⁴ a) Zhang, X.; Zhang, Y.; Huang, J.; Hsung, R. P.; Kurtz, K. C. M.; Oppenheimer, J.; Petersen, M. E.; Sagamanova, I. K.; Shen, L.; Tracey, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4170; b) Yao, B.; Liang, Z.; Niu, T.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4630

¹²⁵ Coste, A.; Karthikeyan, G.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 4381

Otra vía de acceso a inamidas sustituidas o no sustituidas es la utilización de otros reactivos de alquiniación electrófilos como los derivados de yodo. En el esquema siguiente se muestran dos rutas de acceso a inamidas con derivados de alquinylo yodonio y amidas (Esquema C2. 4).¹²⁶



Esquema C2. 4 - Acoplamiento de Amidas y Sales de Alquini Yodonio

C2.1.2- Reactividad de las Inamidas

El amplio estudio realizado en las dos últimas décadas entorno a la química de las inamidas ha permitido desarrollar un buen número de reacciones y procesos. Con carácter general, la riqueza electrónica del triple enlace carbono-carbono de la inamida debido a la capacidad π dadora del nitrógeno, permite su activación mediante ácidos de Brønsted o metales de transición. Esta activación genera un intermedio catiónico de tipo cetenimida que posibilita el ataque posterior del nucleófilo en la posición α (Fig. C2. 2). Esta regioselectividad α es la más habitual dentro de la química de las inamidas, no obstante, también se han descrito, aunque menos frecuentemente, reacciones “*umpolung*” que implican una adición regioselectiva en β y que se detallará más adelante.

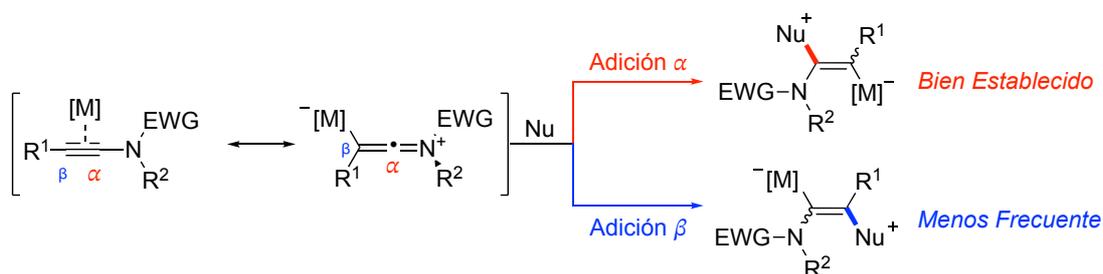
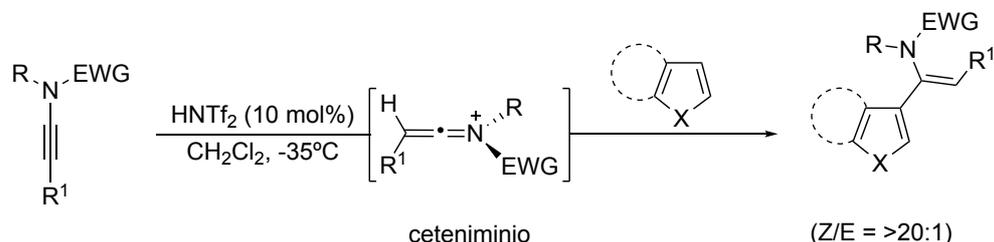


Fig. C2. 2 - Reactividad General de las Inamidas

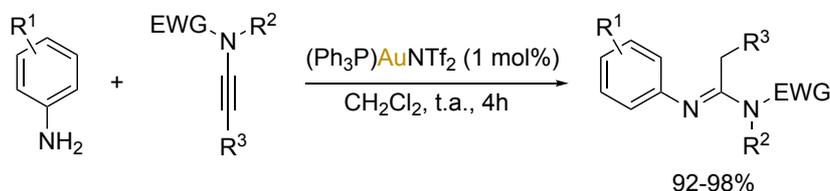
¹²⁶ a) Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 489; b) Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3281; c) Aubineau, T.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3303

Respecto a la reactividad más general por adición en α del nucleófilo, un ejemplo ilustrativo es la reacción de hidroarilación de inamidas favorecida por la presencia de cantidades catalíticas de bistriflimida (HNTf₂) que es el responsable, inicialmente, de formar el intermedio ceteniminio para producirse el ataque del arilo rico en densidad electrónica de forma regio- y estereoselectiva sobre el carbono α (Esquema C2. 5).¹²⁷



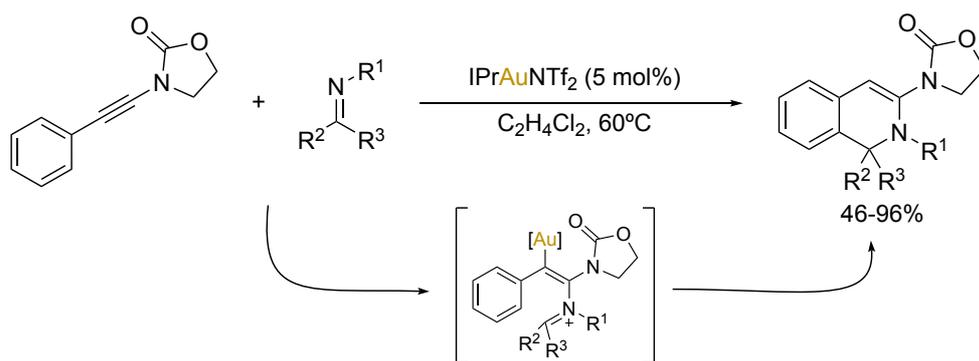
Esquema C2. 5 - Hidroarilación de Inamidas

Los complejos metálicos de Au (I), entre otros, también pueden activar inamidas a través de la formación de un intermedio de tipo cetenimonio para favorecer, seguidamente, la adición de nucleófilos, como por ejemplo anilinas (Esquema C2. 6).¹²⁸



Esquema C2. 6 - Hidroaminación de Inamidas

Por otro lado, la presencia de un reactivo doblemente polarizado frente a inamidas puede dar lugar a reacciones de cicloadición. Un ejemplo de cicloadición formal [4+2] es la reacción de iminas e inamidas para dar dihidroisoquinolinas. De nuevo, la inamida se activa mediante la especie de oro (I), produciéndose el ataque de la imina en la posición α del intermedio cetenimonio, el intermedio así formado sufre una ciclación posterior a través de una reacción tipo Friedel-Crafts para dar lugar al cicloaducto final (Esquema C2. 7).¹²⁹



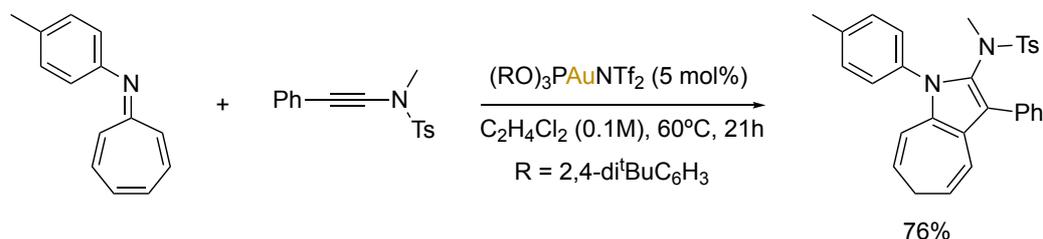
Esquema C2. 7 - Cicloadición [4+2] de Inamidas e Iminas

¹²⁷ a) Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6483; b) Zhang, Y. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3917

¹²⁸ Kramer, S.; Dooleweerd, K.; Lindhart, A. T.; Rottländer, M.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4208

¹²⁹ Xin, Z.; Kramer, S.; Overgaard, J.; Skrydstrup, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 7926

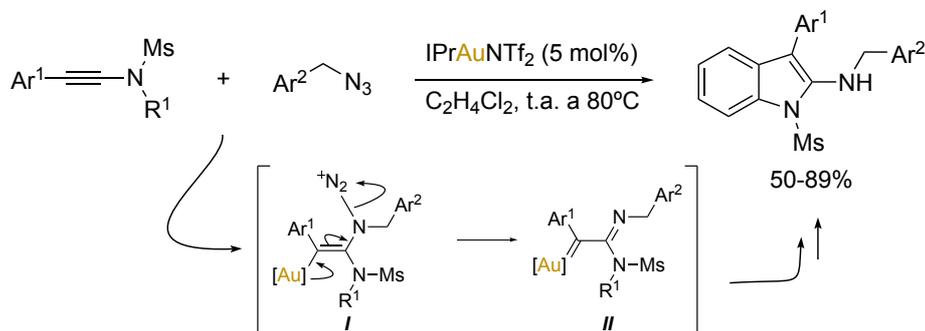
En este campo también se han descrito reacciones de ciclación de alto orden como la ciclación [8+2] de *N*-tosilnamidas con arilazaheptafulvenos para dar derivados de 2-amido-1,6-dihidrociclohepta[*b*]pirrol, desarrollada en nuestro grupo de investigación (*Esquema C2. 8*).¹³⁰



Esquema C2. 8 - Cicloadición [8+2] entre Inamidas y Azaheptafulvenos

En este mismo campo de la catálisis con complejos de oro, se han desarrollado metodologías sintéticas que se justifican a través de la formación de intermedios de tipo carbeno. En este contexto, algunos de los procesos desarrollados han sido los que conducen a intermedios de tipo α -oxocarbeno¹³¹ y α -iminocarbeno¹³² cuando se utilizan nucleófilos que poseen un potencial grupo saliente.

Como ejemplo ilustrativo, se encuentra la reacción de adición de arilazidas a imidas catalizadas por complejos de Au (I). En este caso, tras la adición regioselectiva a la inamida activada por Au (I) (intermedio *I*), se produce la pérdida de nitrógeno que promueve la formación de un α -iminocarbeno como intermedio (*II*), que evoluciona posteriormente a través de una reacción intramolecular de tipo Friedel-Crafts (*Esquema C2. 9*).¹³³



Esquema C2. 9 - Adición de Azidas a Inamidas. Ciclación del Intermedio α -Iminocarbeno de Oro (I)

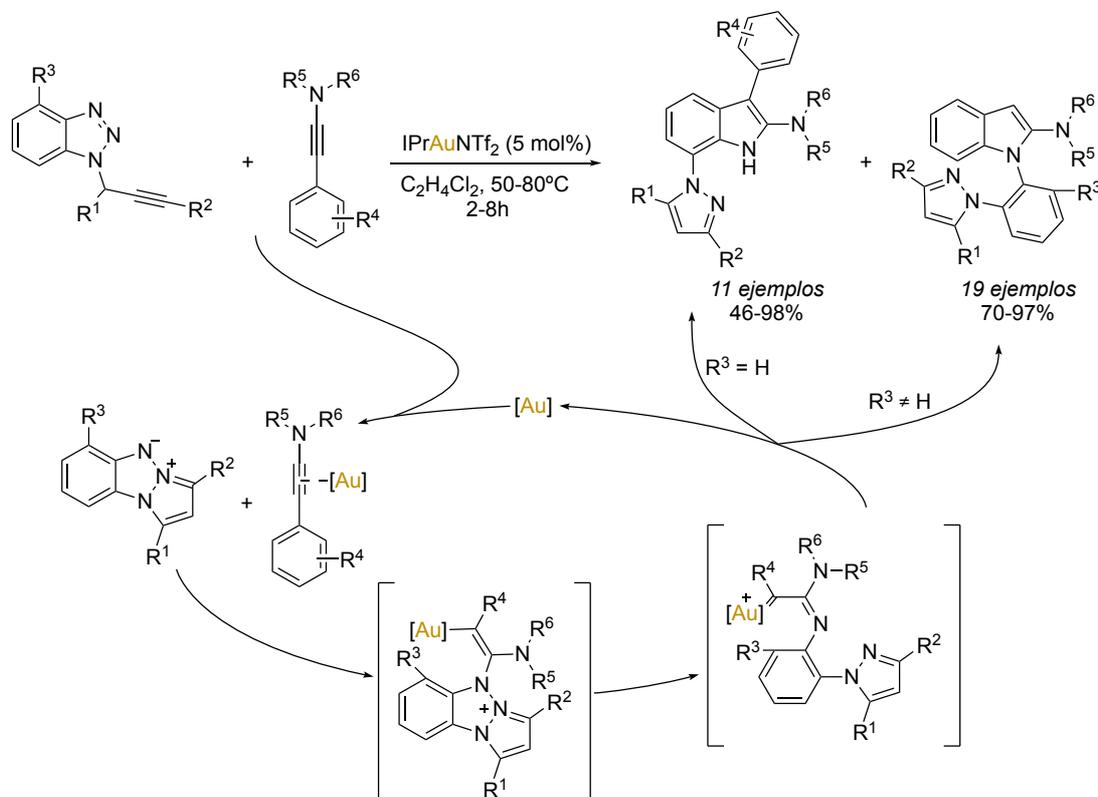
¹³⁰ Suárez-Rodríguez, T.; Suárez-Sobrino, A. L.; Ballesteros, A. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 7154

¹³¹ a) Zhang, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877; b) Yeom, H.-S.; Shin, S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966

¹³² a) Davies, P. W.; Garzón, M. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 694; b) Ye, L.-W.; Zhu, X.-Q.; Sahani, R. L.; Xu, Y.; Qian, P.-C.; Liu, R.-S. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 9039

¹³³ Shu, C.; Wang, Y.-H.; Zhou, B.; Li, X.-L.; Ping, Y.-F.; Lu, X.; Ye, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9567

En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una nueva vía de acceso a intermedios de tipo α -iminocarbenos de oro por reacción de inamidas con triazapentalenos benzofusionados. Estos intermedios evolucionan de diferente forma según sea el patrón de sustitución del derivado triazapentaleno y la inamida. Entre otras transformaciones se han definido condiciones para la síntesis de derivados de 2-amido-7-pirazoil-1*H*-indol ó 1-aril-1*H*-indoles (Esquema C2. 10).¹³⁴



Esquema C2. 10 - Síntesis de Indoles a través de α -Iminocarbenos de Oro

Como se ha mencionado anteriormente (Fig. C2. 2), también se han descrito reacciones de adición a inamidas activadas por electrófilos con una regioselectividad distinta a la convencional, es decir, con una adición del nucleófilo sobre la posición β . Estas reacciones “*umpolung*” obedecen a una serie de particularidades que tienen que ver, bien con la estructura de la inamida o bien por el modo de activación de la misma. De esta manera, si el proceso tiene lugar intramolecularmente, la adición inicial del nucleófilo puede estar dirigida por la tensión que pueda producirse en el cierre (Fig. C2. 3).

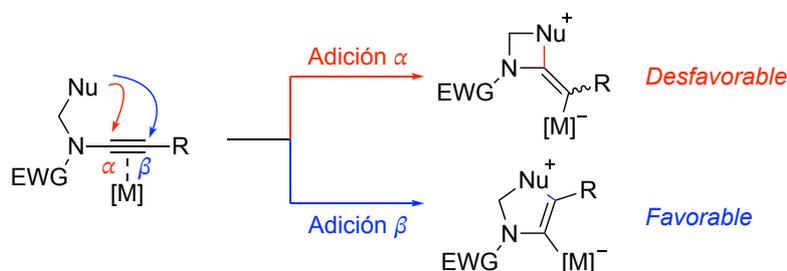
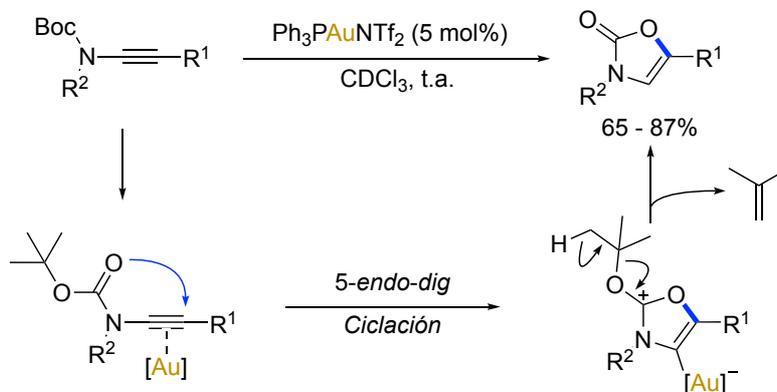


Fig. C2. 3 - Adición Intramolecular del Nucleófilo a Inamidas Activadas

¹³⁴ a) Allegue, D.; González, J.; Fernández, S.; Santamaría, J.; Ballesteros, A. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 748; b) Allegue, D.; Santamaría, J.; Ballesteros, A. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 5272

Un ejemplo de este tipo de adición intramolecular sería la ciclación de inamidas protegidas con *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) catalizada por el complejo $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ descrita por el grupo de Hashmi. En este caso se produce el ataque del oxígeno del carbonilo del grupo Boc sobre el triple enlace activado por oro, a través de una ciclación 5-*endo-dig* más favorecida (*Esquema C2. 11*).¹³⁵



Esquema C2. 11 - Ciclación Intramolecular de Inamidas de Boc

Un segundo caso de reacciones de adición “*umpolung*” serían aquellas en los que se produce la coordinación del metal con el carbonilo o sulfonilo del grupo electrón atractor de la inamida (EWG), así dirigiría al metal a la posición α que promovería el ataque del nucleófilo a la posición β (*Fig. C2. 4*).

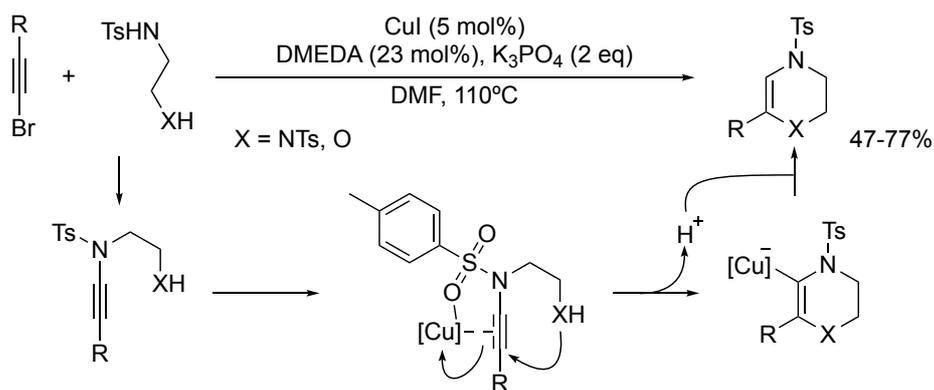


Fig. C2. 4 - Adición a Inamidas Controlada por Quelación del Metal

Un ejemplo interesante de este tipo de reactividad es la β -aminación intramolecular de tosilinamidas descrita por Urabe y colaboradores. En esta transformación se propone inicialmente la formación de una inamida por acoplamiento del bromoalquino con una amida sustituida; tras la formación de la inamida, la coordinación del cobre con el grupo sulfonilo y el triple enlace carbono-carbono se facilitaría la ciclación por ataque a la posición β de la posición nucleófila del sustituyente de la tosilamida utilizada inicialmente (*Esquema C2. 12*).¹³⁶

¹³⁵ Hashmi, A. S. K.; Salathé, R.; Frey, W. *Synlett* **2007**, 2007, 1763

¹³⁶ Fukudome, Y.; Naito, H.; Hata, T.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1820



Esquema C2. 12 - Acoplamiento / Ciclación

En tercer lugar, también se han descrito las adiciones de nucleófilos en posición β a inamidas promovidas por bases en adiciones que pueden clasificarse también dentro de las adiciones de tipo "umpolung" (Fig. C2. 5).

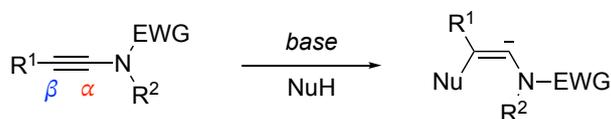
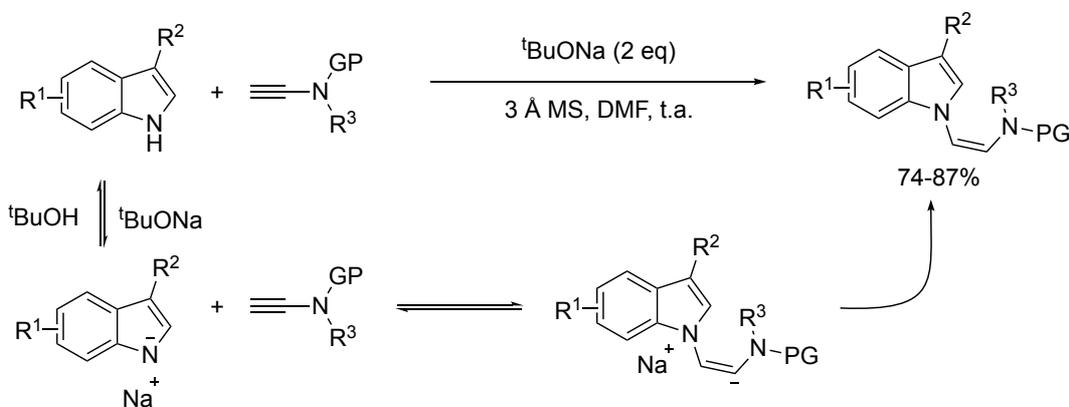


Fig. C2. 5 - Adición Mediada por Base

Un ejemplo de adición en medio básico, es la adición regioselectiva de indoles a inamidas terminales en presencia de exceso de *tert*-butóxido de sodio mostrada en el siguiente esquema (Esquema C2. 13).¹³⁷


 Esquema C2. 13 - β -Adición Intermolecular de Indoles a Inamidas

Finalmente, los procesos de adición que tienen lugar a través de radicales libres en inamidas han sido menos explorados, no obstante, algunos estudios realizados muestran que estos compuestos han resultado ser excelentes aceptores de radicales en la posición β (Fig. C2. 6) para dar lugar a un radical vinílico.

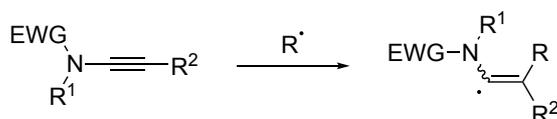
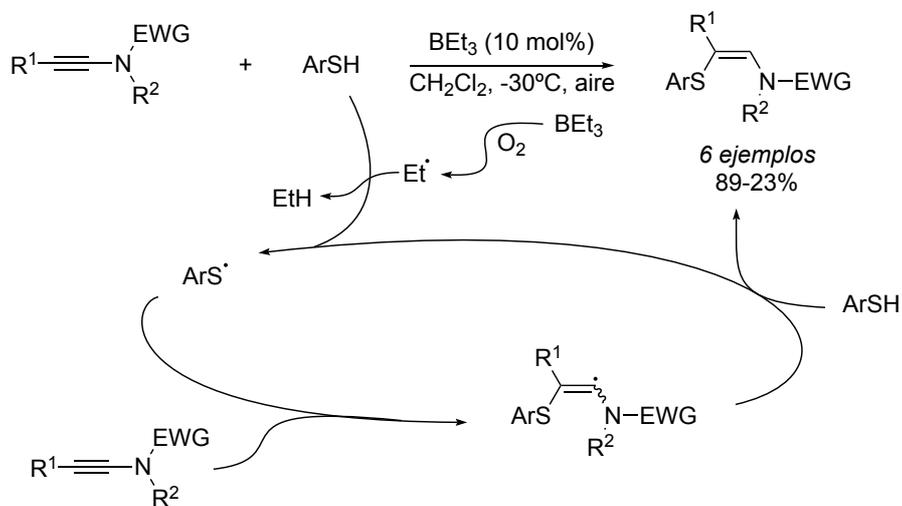


Fig. C2. 6 - Adición a Través de Radicales Libres a Inamidas

¹³⁷ Hentz, A.; Retailleau, P.; Gandon, V.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8333

Un ejemplo de este tipo de reactividad es la adición de tioles a inamidas descrita en 2009 por Oshima y Yorimitsu. En este caso, los autores proponen la adición del tío en β empleando BEt_3 catalítico / aire como sistema iniciador de los radicales tío (Esquema C2. 14).¹³⁸



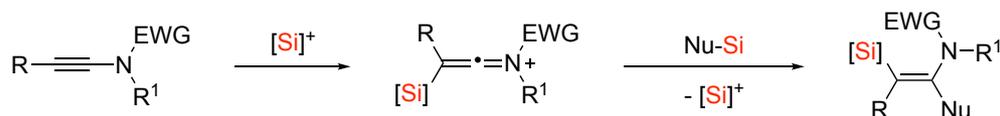
Esquema C2. 14 - Adición de Tioles a Inamidas a través de Radicales

¹³⁸ Sato, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* **2009**, 2009,28

C2- OBJETIVO ESPECÍFICO

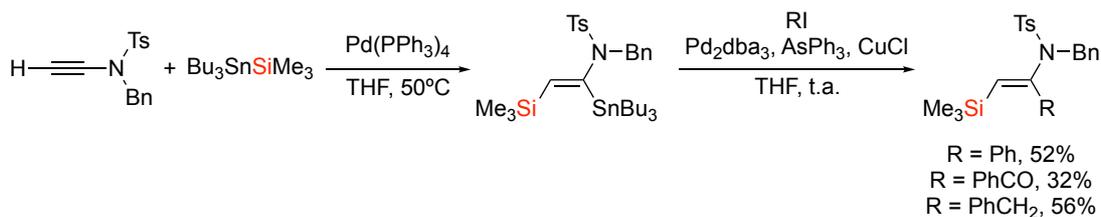
Como se ha descrito en los Aspectos Generales de esta Memoria, el fuerte carácter de ácido de Lewis del catión sililio supone una importante oportunidad para su uso como agente activante en reacciones en las que intervienen sistemas básicos tanto de tipo σ como de tipo π . En estas dos últimas décadas los estudios llevados a cabo sobre las especies catiónicas de silicio han permitido modular su reactividad de manera efectiva para ser usadas como un potente catalizador o iniciador en un buen número de reacciones. Por ejemplo, el catión sililio se ha mostrado como una alternativa a sales metálicas o complejos de metales de transición para la activación de enlaces múltiples carbono-carbono. En este sentido, a pesar de que existe un buen número de ejemplos relacionados con la hidro- y carbosililación de dobles enlaces en las que interviene el catión sililio, sólo se ha descrito hasta la fecha un ejemplo de activación a triples enlaces carbono-carbono (ver *Esquema A.45*, pág. 38).

Teniendo en cuenta la experiencia de nuestro grupo de investigación relacionada con los estudios de reactividad de inamidas como alquinos electrónicamente ricos,¹³⁹ nos pareció interesante ampliar estos estudios a su comportamiento frente a cationes sililio. Además, la sililación de estos compuestos sería una buena vía de entrada a vinilsilanos sustituidos con nitrógeno, moléculas de elevado interés en síntesis orgánica para la preparación de alquenos altamente funcionalizados. En el siguiente esquema se representa una estrategia que posibilitaría este objetivo (*Esquema O. 3*).



Esquema O. 3 - Esquema General

Por otra parte, cuando se analizan las metodologías descritas para “instalar” un grupo sililio en inamidas, se encuentra que el método más utilizado es la α,β -metalsililación de la inamida, seguida del ataque de un electrófilo en la posición que ocupa el metal. Un ejemplo representativo sería la síntesis estereoespecífica de (*E*)- α -estanol- β -silil enamidas catalizada por paladio. Posteriormente, el enlace C-Sn se aprovecha para realizar un acoplamiento con haluros de arilo, bencilo ó benzoilo (*Esquema O. 4*).¹⁴⁰

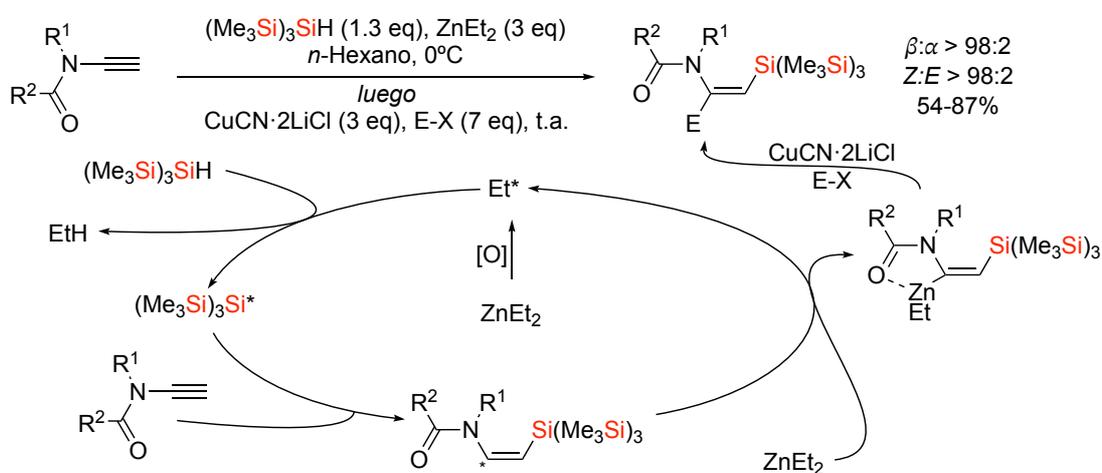


Esquema O. 4 - Silaestanilación de Inamidas

¹³⁹ a) González, J. *Tesis Doctoral* **2017**; b) Suárez, T. *Tesis Doctoral* **2018**; c) Allegue, D. *Tesis Doctoral* **2023**

¹⁴⁰ Timbart, L.; Cintrat, J.-C. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1637

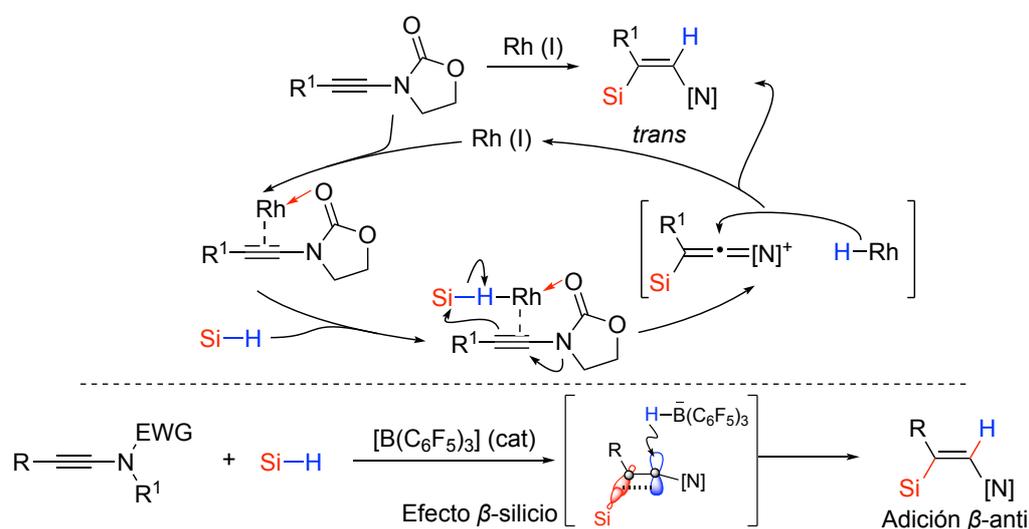
Más recientemente, los profesores Pérez-Luna y Oestreich describieron una sililación, con una excelente estereoselectividad *trans*, utilizando inamidas terminales y un silano en presencia de Et₂Zn. Para terminar el proceso se realiza seguidamente la sustitución "one pot" favorecida por cobre del enlace C(sp²)-Zn por un enlace C-C (Esquema O. 5).¹⁴¹



Esquema O. 5 - Sililzincianación Radicalaria

Aparte de estos dos ejemplos también se han descrito otro tipo de sililmetalaciones de inamidas como sililcupraciones¹⁴² o sililboraciones.¹⁴³

La hidrosililación de inamidas proporciona otra ruta de acceso a β -sililenamidas. Para esta adición se han descrito dos transformaciones altamente estereoselectivas usando catalizadores de rodio¹⁴⁴ o boranos.¹⁴⁵ En ambos casos el catalizador favorece la abstracción de hidruro del silano dando lugar a un ion silicio que forma el intermedio β -sililceteniminio (Esquema O. 6).



Esquema O. 6 - Hidrosililación de Inamidas Catalizadas por Complejos de Rh ó Boranos

¹⁴¹ a) Romain, E.; Fopp, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Oestreich, M.; Pérez-Luna, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11333; b) Fopp, C.; Romain, E.; Isaac, K.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Oestreich, M.; Pérez-Luna, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2054; c) Fopp, C.; Isaac, K.; Romain, E.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Oestreich, M.; Pérez-Luna, A. *Synthesis* **2017**, *49*, 724

¹⁴² Vercruyssen, S.; Jouvin, K.; Riant, O.; Evano, G. *Synthesis* **2016**, *48*, 3373

¹⁴³ Saito, N.; Saito, K.; Sato, H.; Sato, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 853

¹⁴⁴ Zheng, N.; Song, W.; Zhang, T.; Li, M.; Zheng, Y.; Chen, L. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6210

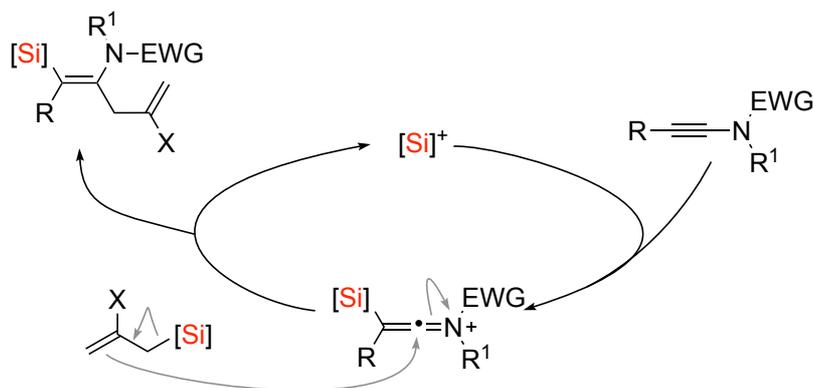
¹⁴⁵ Kim, Y.; Dateer, R. B.; Chang, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 190

Finalmente, cabe destacar un ejemplo reciente de silicianaación de inamidas descrito por el profesor Donnard. El proceso de adición tiene lugar de manera regio- y estereoselectiva promovido por el catalizador de paladio y conduce a dobles enlaces C-C tetrasustituidos altamente funcionalizados (*Esquema O. 7*).¹⁴⁶



Esquema O. 7 - Silicianaación de Inamidas

Teniendo en cuenta estos antecedentes y la capacidad de diferentes ácidos de Lewis para activar enlaces múltiples carbono-carbono en presencia de alilsilanos,¹⁴⁷ se decidió iniciar un estudio del comportamiento de tosilinamidas con alilsilanos en presencia de cationes sililio. La reactividad esperable sería una activación del triple enlace carbono-carbono de la inamida por parte del catión sililio, para dar un intermedio de tipo ceteniminio; éste sería atacado por el derivado del alilsilano para dar lugar al producto de carbosililación con regeneración de la especie de ion sililio promotora del proceso (*Esquema O. 8*).



Esquema O. 8 - Propuesta de Carbosililación de Inamidas

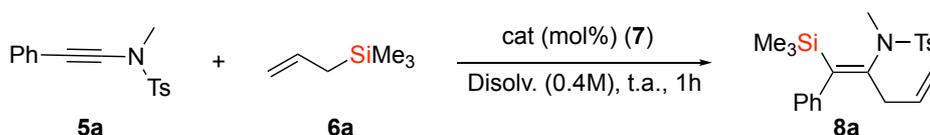
¹⁴⁶ Hansjacob, P.; Leroux, F. R.; Gandon, V.; Donnard, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202200204

¹⁴⁷ a) Motokura, K.; Matsunaga, S.; Miyaji, A.; Sakamoto, Y.; Baba, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1508; b) Imamura, K.-I.; Yoshikawa, E.; Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5339; c) Motokura, K.; Baba, T. *Green Chem.* **2012**, *14*, 565

C2- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Así, el estudio de la reactividad de inamidas frente a alilsilanos catalizado por iones sililio se inició tomando como compuesto modelo la β -fenil-*N*-metil-*N*-tosilnamida **5a** y el aliltrimetilsilano **6a**. Como catalizadores de la reacción se eligieron tanto compuestos sililados derivados de ácidos fuertes como triflato de trimetilsililio y bistriflimidato de trimetilsililio o precursores de ellos como la bistriflimida.¹⁴⁸ Todos estos iniciadores de procesos catalizados por iones sililio ya habían sido utilizados en trabajos previos de nuestro grupo de investigación.¹⁴⁹

De este modo, se inició este estudio llevando a cabo la reacción entre la inamida **5a** y el alilsilano **6a** con diferentes catalizadores, cargas y relaciones molares entre reactivos. Teniendo en cuenta la elevada sensibilidad de los catalizadores a la humedad, las reacciones se llevaron a cabo en estricta atmósfera inerte de argón con reactivos liofilizados o destilados bajo atmósfera de argón. El procedimiento general llevado a cabo fue el que sigue: en primer lugar, se mezclaron bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, dos equivalentes del vinilsilano **6a**, una disolución del iniciador (10 mol%) en 1,2-dicloroetano (DCE) y el resto del disolvente (DCE) hasta la concentración indicada en cada caso. Tras 10 minutos de agitación se adiciona la inamida **5a** (0.1 mmol, 1 equivalente). Después de una hora de reacción se adiciona un exceso de carbonato de potasio (15 mol%) para inactivar el catalizador. A continuación, se eliminó el disolvente y el crudo de reacción se purificó mediante una columna cromatográfica en sílica gel con una mezcla de Hexano:Acetato de etilo 5:1 como eluyente. De este modo se aisló un único producto que se identificó por las técnicas habituales como la α -alil- β -enamida **8a** resultante de la adición regio- y estereoselectiva del silicio a la posición β de la inamida y del resto alilo a la posición α de la misma. Los rendimientos alcanzados en cada uno de los ensayos se recogen en la siguiente tabla.



Entrada	6a (eq)	cat (mol%) 7	Disolvente	Rendimiento 8a ^a
1	2	TMSNTf ₂ (10) 7a	DCE	50%
2	2	HNTf ₂ (10) 7b	DCE	35%
3	2	TMSOTf (10) 7c	DCE	-
4	4	TMSNTf ₂ (10) 7a	DCE	54%
5	4	HNTf ₂ (10) 7b	DCE	65%
6	4	TMSNTf ₂ (5) 7a	DCE	56%
7	4	HNTf ₂ (5) 7b	DCE	66%
8	4	HNTf ₂ (5) 7b	DCM	64%
9	4	HNTf ₂ (5) 7b	Et ₂ O	16%
10	4	HNTf ₂ (5) 7b	Tolueno	28%
11	4	HNTf ₂ (5) 7b	THF	-
12	4	HNTf ₂ (5) 7b	MeCN	-
13 ^b	4	HNTf ₂ (5) 7b	DCE	71%

^a Rendimientos de producto aislado
^b Reacción llevada a cabo con 2 mmol de la inamida **5a**

Tabla C2. 1 - Estudio de Variables de Reacción

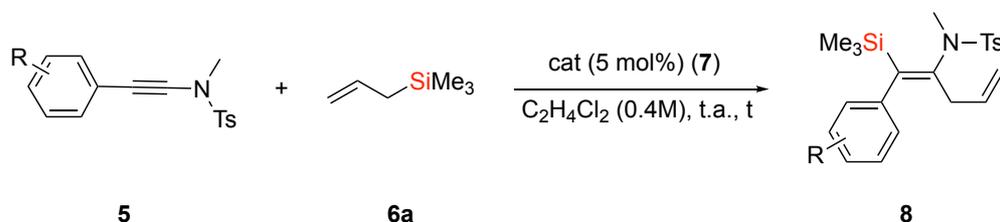
¹⁴⁸ El bistriflimidato de trimetilsililio se genera *in situ* por reacción de aliltrimetilsilano con bistriflimida: Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5497

¹⁴⁹ a) Rubial, B.; Ballesteros, A.; González, J.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6194; b) Rubial, B.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200051

Así el empleo de 10 mol% de TMSNTf₂ con 2 equivalentes de alilsilano en DCE como disolvente, dio un 50% de compuesto **8a** aislado tras cromatografía (entrada 1). Bajo las mismas condiciones y utilizando 10 mol% de HNTf₂ se aisló un 35% de **8a** (entrada 2). Cuando se utilizó un 10 mol% de TMSOTf como catalizador en las mismas condiciones, no se detectó el compuesto **8a** en el crudo de reacción, que resultó ser una mezcla muy compleja (entrada 3). A continuación, se aumentó el número de equivalentes empleados de alilsilano **6a** de 2 a 4, no observándose un aumento en el rendimiento del producto **8a** cuando se empleaba un 10 mol% de TMSNTf₂ (entrada 4); sin embargo, cuando se empleaba un 10 mol% de HNTf₂ el rendimiento aumenta considerablemente hasta un 65% (entrada 5). En las entradas 6 y 7 se disminuyó a un 5 mol% tanto del TMSNTf₂ como del HNTf₂ manteniéndose el resto de variables, siendo los rendimientos similares a los de las entradas 4 y 5. Por último se hicieron distintos ensayos con diferentes disolventes, en todos los casos se emplearon 4 equivalentes de **6a** y 5 mol% de HNTf₂. Cuando se utilizó diclorometano como disolvente el rendimiento fue similar (entrada 8); sin embargo, el uso de dietil éter o tolueno no mejora los rendimientos obtenidos (16% y 28%, entradas 9 y 10). Cuando se usaron THF o acetonitrilo no se aisló ningún producto distinto de la inamida de partida **5a** tras la evaporación del disolvente (entradas 11 y 12). Finalmente, la reacción se escaló a 2 mmol de inamida, utilizando un 5 mol% de HNTf₂ y 4 equivalentes del alilsilano (entrada 13), se obtuvo la enamida **8a** con un rendimiento del 71% ligeramente superior al de la reacción llevada a cabo a escala de 0.1 mmol de inamida (entrada 7).

Este estudio nos permitió elegir las mejores condiciones de todos los ensayos realizados como procedimiento general para analizar el alcance de esta metodología. Así, se tomaron como condiciones estándar la adición bajo atmósfera inerte de una disolución en DCE de un 5 mol% de TMSNTf₂ (*Condiciones A*) o de HNTf₂ (*Condiciones B*) sobre los 4 equivalentes del aliltrimetilsilano seguido de la adición del resto del 1,2-dicloroetano hasta una concentración 0.4 M bajo agitación. Tras de 10 minutos se adiciona la inamida **5** correspondiente (0.1 mmol, 1 equivalente). Los tiempos de cada reacción se establecieron mediante el seguimiento de la evolución de la transformación por cromatografía de capa fina (TLC) hasta la desaparición de la inamida de partida.

En la *Tabla C2. 2* se recogen los resultados de la reacción entre diferentes β -aryl-*N*-metil-*N*-tosilnamidas **5** y aliltrimetilsilano **6a** en las condiciones de reacción A ó B. Así, se comprobó que la reacción tiene lugar con rendimientos de moderados a buenos (51-77%) con todo tipo de sustituyentes en la posición *para* del sustituyente arilo de la inamida. Los sustituyentes en esta posición pueden ser tanto electrón-atractores (*Tabla C2. 2*, R = *p*-F, *p*-Br, *p*-CF₃, entradas 3 a 5), como electrón-dadores (*Tabla C2. 2*, R = Me, OMe, entradas 6 a 8). La reacción también tolera sustituyentes en otras posiciones del arilo (*Tabla C2. 2*, R = *m*-Br, *o*-Br, entradas 9 y 10).



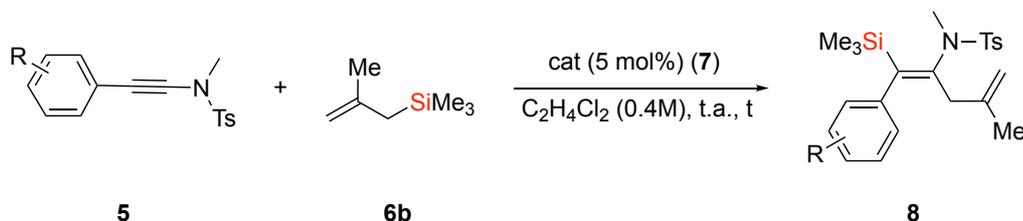
Entrada	R	cat (7)	Tiempo	Rendimiento (8) ^a
1	H	TMSNTf ₂ (7a)	1h	56% (8a)
2	H	HNTf ₂ (7b)	1h	66% (8a)
3	<i>p</i> -F	TMSNTf ₂ (7a)	4h	73% (8b)
4	<i>p</i> -Br	HNTf ₂ (7b)	4h	77% (8c)
5	<i>p</i> -CF ₃	HNTf ₂ (7b)	1h	71% (8d)
6	<i>p</i> -Me	HNTf ₂ (7b)	1h	61% (8e)
7^b	<i>p</i> -OMe	TMSNTf ₂ (7a)	1h	58% (8f)
8^b	<i>p</i> -OMe	HNTf ₂ (7b)	1h	51% (8f)
9	<i>m</i> -Br	HNTf ₂ (7b)	2h	57% (8g)
10	<i>o</i> -Br	HNTf ₂ (7b)	6h	66% (8h)

^a Rendimientos del producto aislado
^b 10 mol% del catalizador y DCE 0.2M

Tabla C2. 2 - Reacción de Inamidas 5 con Aliltrimetilsilano 6a

A continuación, para comprobar la influencia del alilsilano **6** se estudió la reactividad de β -aryl-*N*-metil-*N*-tosilnamidas **5** con alilsilanos sustituidos en posición 2. En la *Tabla C2. 3* se recogen los resultados alcanzados en la reacción de las inamidas **5** con 2-metilaliltrimetilsilano **6b** en las condiciones establecidas anteriormente. En general, los rendimientos de las sililenamidas **8** obtenidas de los diferentes casos analizados en este estudio se incrementan ligeramente respecto a los conseguidos con el aliltrimetilsilano **6a** (*Tabla C2. 2*).

Así, la reacción del metalilsilano con la β -fenil-*N*-metil-*N*-tosilnamida **5a** alcanza rendimientos de alrededor el 80% tanto con TMSNTf₂ como con HNTf₂ (Tabla C2. 3, entradas 1 y 2). La transformación es igualmente eficaz con inamidas que poseen sustituyentes electrón atractores *p*-F (73%) y *p*-Br (75%) en el arilo (Tabla C2. 3, entradas 3 y 4). El proceso también tiene lugar cuando se utiliza la inamida **5I** con un sustituyente fuertemente electrón atractor (*p*-CF₃-C₆H₄; Tabla C2. 3, entrada 5). También se obtienen buenos resultados con sustituyentes en el arilo electrón-dadores como *p*-Me (73% en condiciones A o B) y *p*-MeO (73% en condiciones A y 78% en condiciones B) (Tabla C2. 3, entradas 6 a 9).

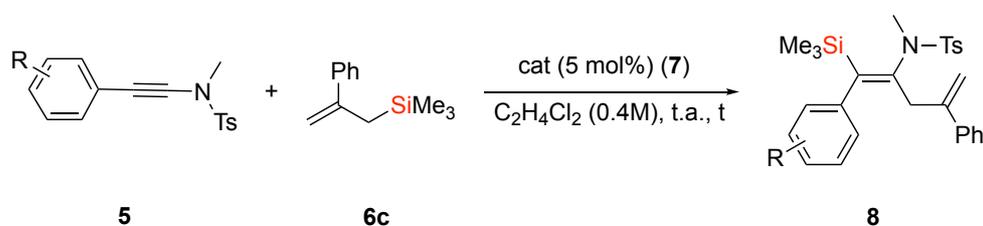


Entrada	R	cat (7)	Tiempo	Rendimiento (8) ^a
1	H	TMSNTf ₂ (7a)	2h	80% (8i)
2	H	HNTf ₂ (7b)	2h	78% (8i)
3	<i>p</i> -F	TMSNTf ₂ (7a)	4h	73% (8j)
4	<i>p</i> -Br	TMSNTf ₂ (7a)	12h	75% (8k)
5	<i>p</i> -CF ₃	HNTf ₂ (7b)	1h	43% (8l)
6	<i>p</i> -Me	TMSNTf ₂ (7a)	2h	73% (8m)
7	<i>p</i> -Me	HNTf ₂ (7b)	2h	73% (8m)
8 ^b	<i>p</i> -OMe	TMSNTf ₂ (7a)	1h	73% (8n)
9 ^b	<i>p</i> -OMe	HNTf ₂ (7b)	1h	78% (8n)

^a Rendimientos del producto aislado
^b 10 mol% del catalizador y DCE 0.2M

Tabla C2. 3 - Reacción de Inamidas **5** con 2-Metil-Aliltrimetilsilano **6b**

Los resultados obtenidos utilizando 2-fenilaliltrimetilsilano **6c** e inamidas **5** se recogen en la Tabla C2. 4. Las condiciones en las que se llevaron a cabo las reacciones fueron las establecidas anteriormente (carga de catalizador, disolvente, concentración) y únicamente hubo que ajustar los tiempos de reacción que, en general, fueron algo más largos. Los rendimientos de los derivados enamídicos **8i-n** obtenidos fueron de buenos a muy buenos (63-98%) no habiendo diferencias sustanciales en el rendimiento de la reacción cuando se utilizó TMSNTf₂ (condiciones A) o HNTf₂ (condiciones B) en los casos ensayados (Tabla C2. 4, entradas 1, 2 y 4, 5). Además, la reacción tolera grupos electrón dadores o atractores en diferentes posiciones del sustituyente aromático del triple enlace C-C de la inamida **5** sin cambios significativos en la eficacia del proceso. Asimismo, es reseñable que el escalado de la reacción utilizando 2 mmol de la inamida **5a** en las condiciones de reacción B permite aislar el producto final **8o** con un 98% de rendimiento.

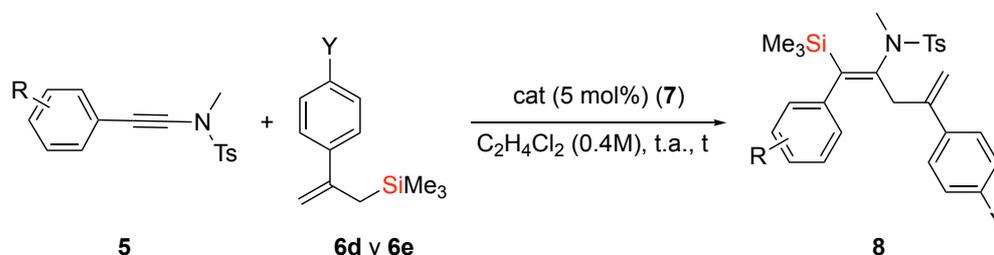


Entrada	R	cat (7)	Tiempo	Rendimiento (8) ^a
1	H	TMSNTf ₂ (7a)	4h	97% (8o)
2 ^b	H	HNTf ₂ (7b)	4h	98% (8o)
3	<i>p</i> -F	HNTf ₂ (7b)	5h	63% (8p)
4	<i>p</i> -Br	TMSNTf ₂ (7a)	4h	81% (8q)
5	<i>p</i> -Br	HNTf ₂ (7b)	4h	79% (8q)
6	<i>p</i> -Me	HNTf ₂ (7b)	4h	71% (8r)
7	<i>m</i> -Br	HNTf ₂ (7b)	5h	70% (8s)
8	<i>m</i> -OMe	HNTf ₂ (7b)	5h	93% (8t)
9	<i>o</i> -Br	HNTf ₂ (7b)	6h	72% (8u)

^a Rendimientos del producto aislado
^b Reacción llevada a cabo con 2 mmol de la inamida 5a

Tabla C2. 4 - Reacción de Inamidas 5 con 2-Fenil-Aliltrimetilsilano 6c

El estudio de la reactividad de inamidas 5 aril-sustituidas en el triple enlace C-C se continuó, esta vez, llevando a cabo la transformación con los 2-aril-alilsilanos 6d (arilo = *p*-Cl-C₆H₄) y 6e (arilo = *p*-^tBu-C₆H₄). Así, se realizaron los ejemplos recogidos en la Tabla C2. 5 en las condiciones descritas anteriormente. Los resultados obtenidos muestran un descenso en los rendimientos si se comparan con los alcanzados con el 2-fenilalilsilano 6c. Sin embargo, la reacción tolera nuevamente grupos electrón dadores y electrón atractores en diferentes posiciones.

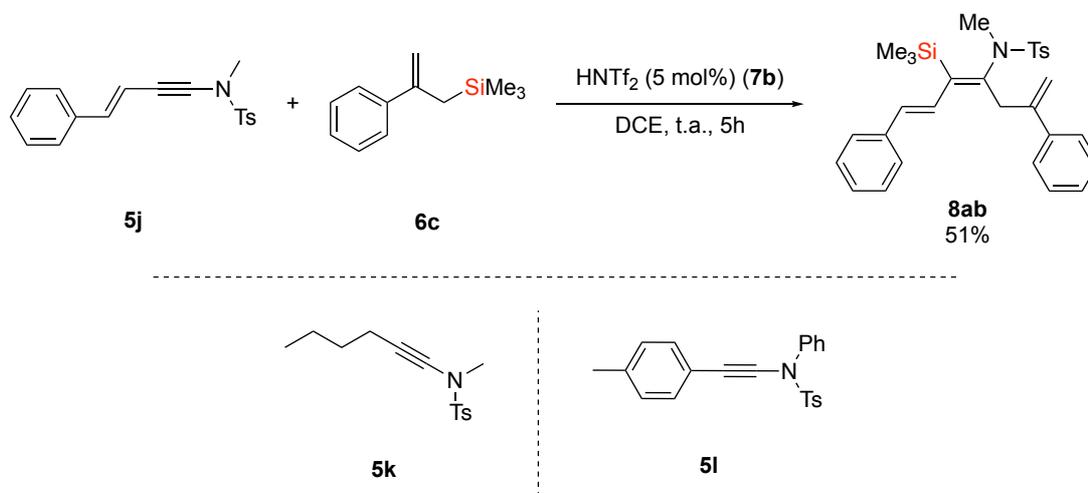


Entrada	R	Y (6)	cat (7)	Tiempo	Rendimiento (8) ^a
1	H	Cl (6d)	TMSNTf ₂ (7a)	4h	65% (8v)
2	H	Cl (6d)	HNTf ₂ (7b)	4h	61% (8v)
3	<i>p</i> -F	Cl (6d)	HNTf ₂ (7b)	5h	55% (8w)
4	<i>p</i> -Br	Cl (6d)	HNTf ₂ (7b)	4h	42% (8x)
5	<i>m</i> -Br	Cl (6d)	HNTf ₂ (7b)	5h	41% (8y)
6	<i>m</i> -OMe	Cl (6d)	HNTf ₂ (7b)	5h	44% (8z)
7	<i>p</i> -Br	^t Bu (6e)	HNTf ₂ (7b)	4h	66% (8aa)

^a Rendimientos del producto aislado

Tabla C2. 5 - Reacción de Inamidas 5 con 2-Aril-Aliltrimetilsilanos 6d y 6e

Finalmente, se realizaron algunos ensayos con otras tosilinamidas **5** que presentan diferentes patrones de sustitución con los alilsilanos **6a** y **6b**. Así, cuando se llevó a cabo la reacción de la inamida **5k**, en la que se ha sustituido el arilo del triple enlace C-C de la inamida por un sustituyente *n*-butilo, condujo a mezclas complejas en las que no se pudieron identificar los productos de adición en el crudo de la reacción. Este hecho podría estar asociado a la existencia de hidrógenos ácidos en el sustituyente alquilo del posible intermedio de reacción de tipo ceteniminio que llevarían a nuevos compuestos. Por otra parte, el empleo de la inamida **5l**, que posee un sustituyente fenilo en el nitrógeno en lugar de metilo, no reaccionó con los alilsilanos **6a** y **6b** usando las mismas condiciones de reacción; en ambos casos se recuperó la inamida de partida inalterada (*Esquema C2. 15*). Por último, el uso de una inamida **5j**, que posee un sustituyente *trans*-cinamilo en el triple enlace C-C, condujo a un 51% del aducto **8ab** con total regio- y estereoselectividad cuando se trató durante 5 horas con el alilsilano **6c** en las condiciones establecidas previamente (*Esquema C2. 15*).



Esquema C2. 15 - Reactividad Inamidas 5j, 5k y 5l

A modo de resumen de los estudios llevados a cabo hasta este momento, destacar que la reacción entre un buen número de tosilinamidas **5** y aliltrimetilsilano, o aliltrimetilsilanos sustituidos en posición 2 (**6**), tiene lugar con rendimientos de buenos a muy buenos en condiciones suaves y tiempos cortos. El proceso se encuentra catalizado por un catión trimetilsililio que proviene de un compuesto estable y aislable como el bistriflimato de trimetilsililio, o bien generado "*in situ*" por reacción del correspondiente alilsilano **6** y bistriflimida (HNTf₂) en cantidades catalíticas.

Como se ha mencionado anteriormente, la determinación estructural de las enamidas **8** se realizó por las técnicas habituales de RMN. Sin embargo, con el fin de confirmar de manera inequívoca tanto la regioquímica como la estereoquímica de los compuestos **8** obtenidos, se llevó a cabo la cristalización de las enamidas **8j** y **8q** en una mezcla de hexano/diclorometano. La resolución de las estructuras por difracción de rayos X de monocristal confirmó tanto la regioquímica, ataque del sililio al carbono β del triple enlace, como la estereoquímica (*Z*) del producto final que proviene de una adición *anti* al triple enlace C-C. En la *Fig. C2. 7* se muestran los diagramas ORTEP de los aductos **8j** y **8q**.

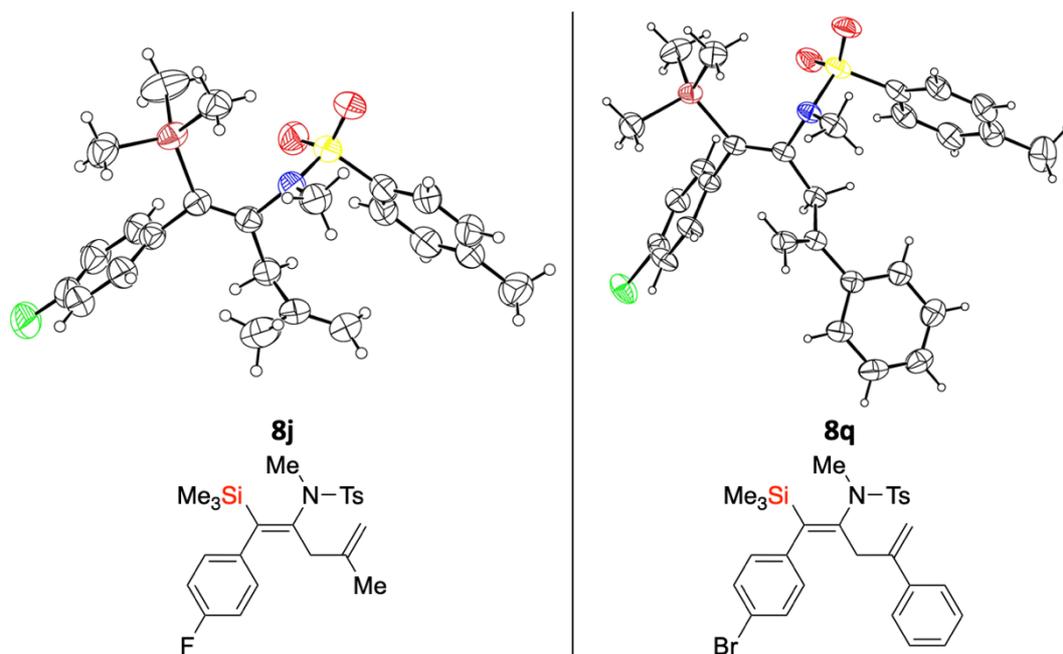
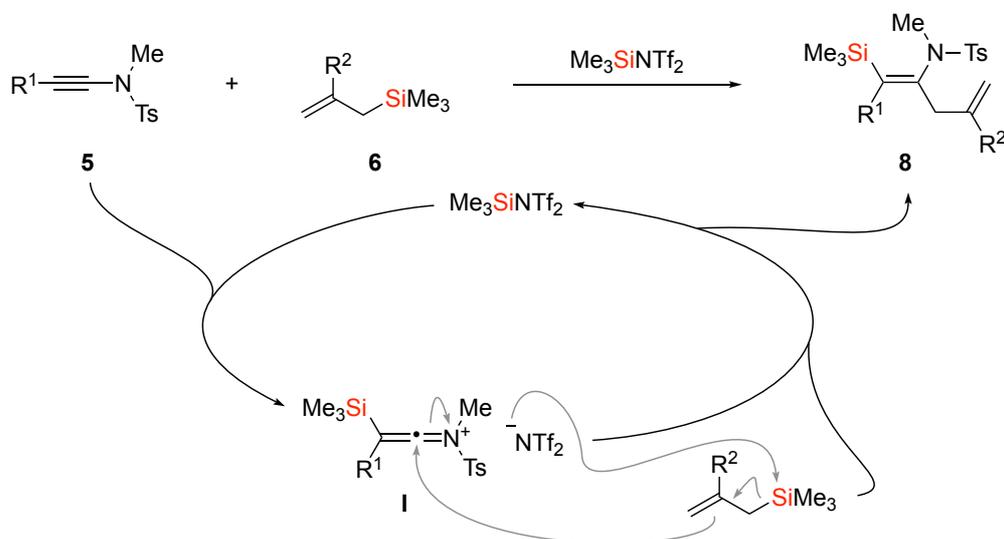


Fig. C2. 7 - Diagramas ORTEP de **8j** y **8q** con Elipsoides al 50% de Probabilidad

Un posible mecanismo que justifique esta reacción de adición de alisilanos a inamidas se representa a continuación (*Esquema C2. 16*). El proceso se iniciaría por el ataque de la inamida **5** al bistriflimidato de trimetilsilillio y formación del intermedio ceteniminio **I**. El alisilano **6** actuaría como nucleófilo sobre el intermedio cationico **I** con formación del producto final y regeneración del catalizador.



Esquema C2. 16 - Propuesta Mecanística

Con el fin de confirmar esta propuesta mecanística y de aportar más información sobre esta activación carbófila del triple enlace carbono-carbono de las inamidas con bistriflimidato de trimetilsilillio, se llevaron a cabo estudios teóricos de la transformación en colaboración con el Profesor Miguel Ángel Rodríguez de la Universidad de la Rioja.

Los cálculos se realizaron a nivel PCM-M05-2X/6-31G*//M05-2X/6-31G* se comenzó con la inamida **5a** y TMSNTf₂ cuya geometría molecular fue optimizada sin ninguna restricción de simetría molecular dando lugar a la estructura **A** (Fig. C2. 8). Este mínimo sitúa la distancia Si-C_{Ph} a 4.065 Å, mientras que la distancia Si-N se mantiene en 1.895 Å. Seguidamente, la aproximación entre el Si y el C_{Ph} (distancia Si-C_{Ph} = 2.195 Å) induce a una elongación entre el Si y el N (distancia Si-N = 2.538 Å), dando lugar al estado de transición **TS1** (+10.3 Kcal/mol) en el que el grupo silicio SiMe₃ es prácticamente plano (ángulo diedro de C-C-C = 165.4°). **TS1** evoluciona a **B** (+6.2 Kcal/mol) con la formación del enlace Si-C_{Ph} (distancia Si-C_{Ph} = 2.058 Å) y ruptura del enlace Si-N (distancia Si-N = 2.906 Å). Como se ve en la Fig. C2. 8, la aproximación *anti* del aliltrimetilsilano (**6a**) a **B** da lugar a un mínimo de coordinación C_{ant} (+0.4 Kcal/mol), con una distancia de 4.093 Å entre el H₂C= y el C_N, la cual se reduce en el estado de transición **TS2_{anti}** (+8.8 Kcal/mol) a 2.048 Å. Este estado de transición **TS2_{anti}** da lugar a otro mínimo **D_{anti}** (-1.2 Kcal/mol), el cual tiene una estructura de ciclopropilo (distancias de enlace H₂C-C_N = 1.592 Å, HC-C_N = 1.565 Å y H₂C-HC = 1.464 Å). Finalmente, el ataque del anión Tf₂N⁻ sobre el átomo de silicio actúa como la fuerza impulsora del proceso, dando directamente a un mínimo de coordinación **E_{anti}** (-41.4 Kcal/mol) formado por la enamida alilsililada **8a** y TMSNTf₂, sin que se haya encontrado otro intermedio.

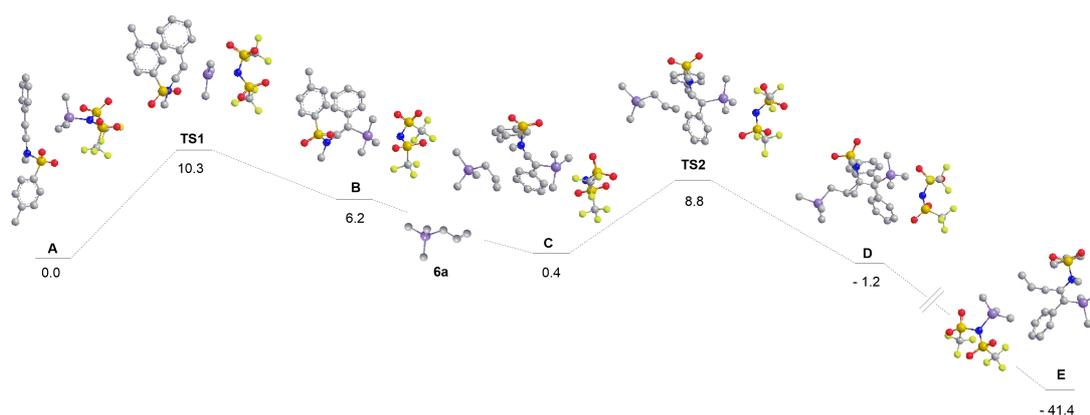


Fig. C2. 8 - Diagrama de Energías Extraído de los Cálculos Computacionales

Por otro lado, también se han realizado cálculos que corresponderían a la formación del estereoisómero **E_{syn}** que se obtendría de una aproximación *syn* del alilsilano al intermedio **B** (Fig. C2. 9). Así, la adición *syn* desde el mínimo de coordinación C_{syn} (+2.1 Kcal/mol) da lugar al mínimo **D_{syn}** (-2.9 Kcal/mol) a través del estado de transición **TS2_{syn}** (+13.6 Kcal/mol), el cual muestra una distancia entre H₂C= y C_N de 2.300 Å.

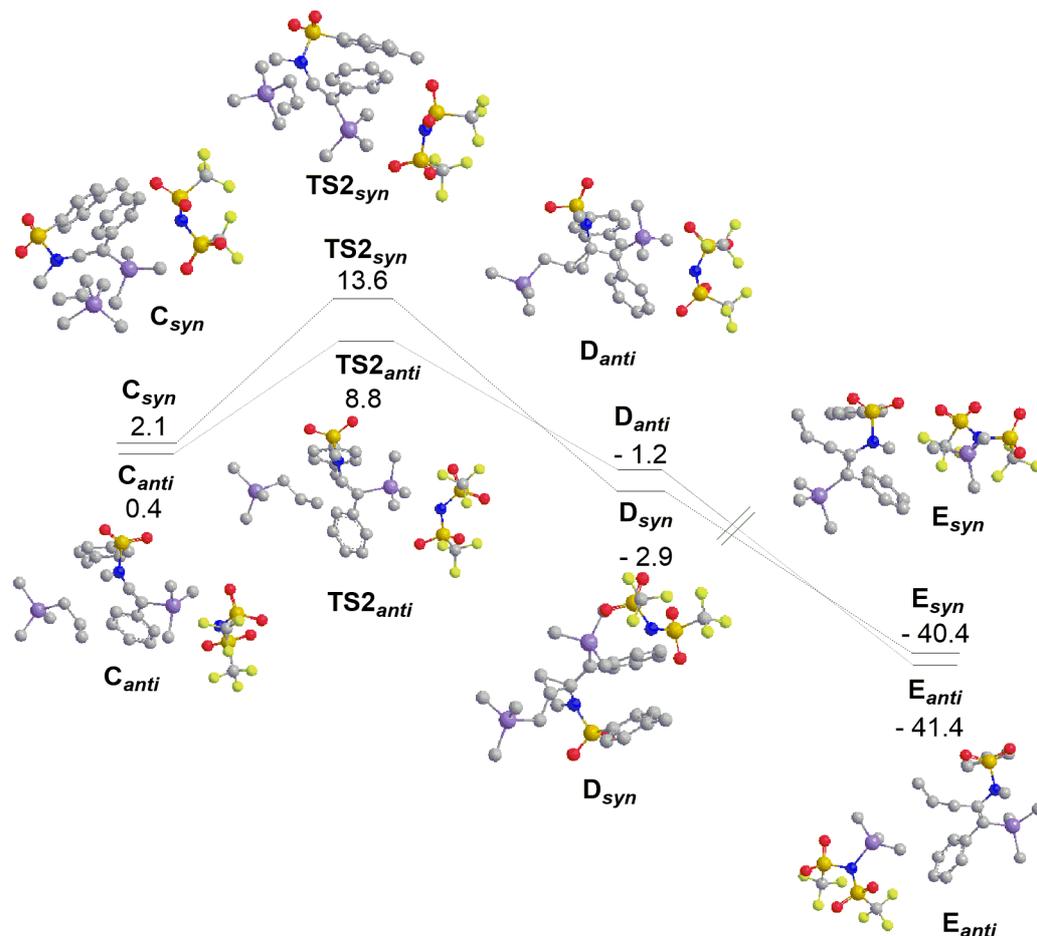


Fig. C2. 9 - Diagrama de Energías del Paso Clave de la Reacción

Esta diferencia de barrera de energía entre $TS2_{anti}$ y $TS2_{syn}$ (4.8 Kcal/mol) podría explicarse por el efecto β del silicio¹⁵⁰ que propicia en el intermedio **B** dos ángulos diedros de 107° (Si-C_{Ph}-C_N) y de 131° (Ph-C_{Ph}-C_N), los cuales impedirían la aproximación *syn* frente a la *anti* y justificaría la estereoquímica de la adición observada en la reacción (Fig. C2. 10).

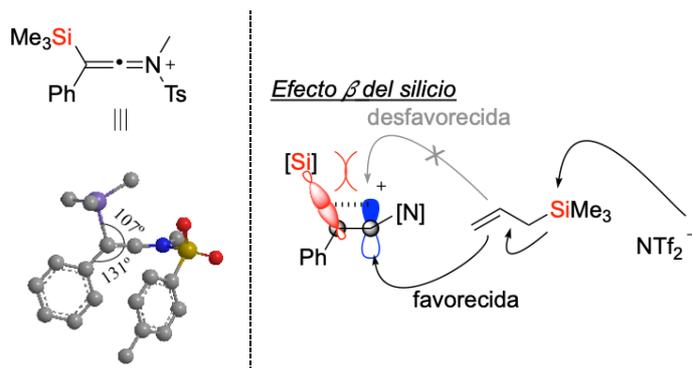
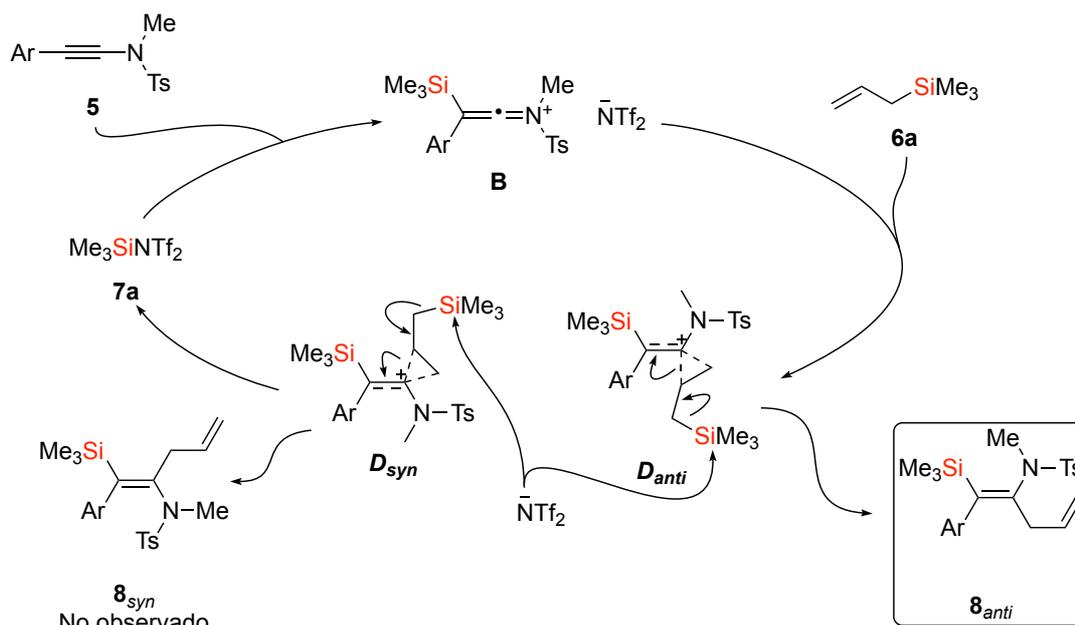


Fig. C2. 10 - Efecto β del silicio

De este modo, y de acuerdo con los cálculos, el proceso global comenzaría con la reacción de la inamida con el Me_3SiNTf_2 para formar el intermedio β -silil cetenimonio **B** y el anión NTf_2^- . Este intermedio **B** recibiría el ataque *anti* del alilsilano sobre el doble enlace C-C para dar lugar al intermedio D_{anti} . Seguidamente, el ataque del anión Tf_2N^- sobre el átomo de

¹⁵⁰ Kim, Y.; Dateer, R. B.; Chang, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 190

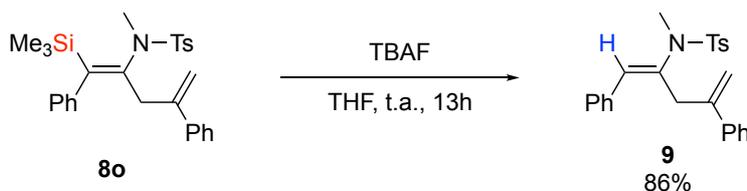
silicio conduciría a la β -sililenamida final y TMSNTf₂ que cerraría el ciclo catalítico (*Esquema C2. 17*).



Esquema C2. 17 - Mecanismo de Reacción de Acuerdo con los Cálculos Teóricos

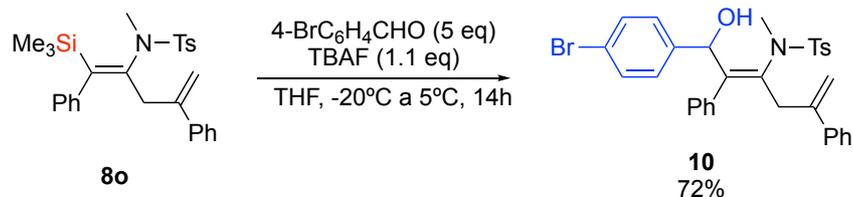
Como ya se ha comentado, las α -alil- β -sililenamidas obtenidas ofrecen interesantes posibilidades sintéticas debido a la alta funcionalización que presentan, pudiendo ser derivadas mediante transformaciones sencillas a otros compuestos de interés desde el punto de vista sintético. Por ese motivo se decidió realizar alguna transformación.

En primer lugar, se llevó a cabo la desililación de la α -alil- β -sililenamida **8o** en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), después de 13 horas de reacción a temperatura ambiente se pudo aislar la correspondiente enamida desililada **9** con un 86% de rendimiento (*Esquema C2. 18*).

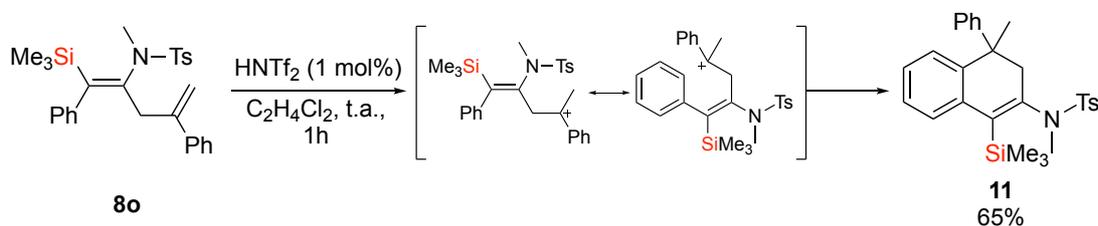


Esquema C2. 18 - Desililación

Por otro lado, si la desililación se lleva a cabo en presencia de un electrófilo carbonado, se puede producir la reacción con formación de un enlace C-C. De esta manera la β -sililenamida **8o** se trató con fluoruro de tetrabutilamonio en THF a -20°C en presencia de 5 equivalentes de 4-bromobenzaldehído, después de 14 horas a 5°C se realizó la extracción con dielil éter, obteniéndose un crudo que fue purificado por cromatografía en columna (SiO₂, HexH:AcOEt 5:1) para dar lugar al producto de acoplamiento **10** con un 72% de rendimiento (*Esquema C2. 19*).

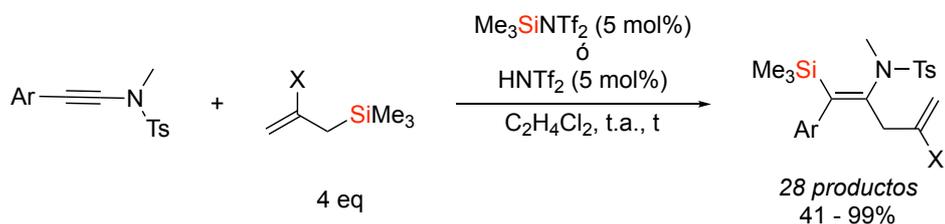
Esquema C2. 19 - Acoplamiento de la β -sililenamida **8o** con 4-bromobenzaldehído

Además, se han podido preparar dihidronaftalenos con un carbono cuaternario por tratamiento de la sililenamida **8o** con bistriflimida (1 mol%) en 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación del crudo de reacción mediante columna cromatográfica (SiO₂, HexH:AcOEt 5:1) condujo al derivado de 1,2-dihidronaftaleno **11** con un 65% de rendimiento. Este compuesto bicíclico provendría de la formación previa de un carbocatión terciario intermedio, tras el ataque electrófilo del protón del ácido a la olefina alílica, seguido de una reacción de sustitución electrófila aromática intramolecular. Cabe destacar el potencial interés de estos sistemas bicíclicos debido a la presencia de un carbono cuaternario y una β -sililenamida en su estructura (Esquema C2. 20).

Esquema C2. 20 - Reacción de Ciclación de **8o** en Presencia de Ácido

C2- CONCLUSIONES

Se ha descrito la síntesis de (*Z*)- α -alil- β -trimetilsililenamidas de forma regio- y estereoselectivas a partir de tosilnamidas en presencia de aliltrimetilsilanos mediante catálisis de iones sililio, con buenos y excelentes rendimientos.



Esquema C2. 21 - Carbosililación de Inamidas con Aliltrimetilsilanos Mediante Catálisis de Iones Sililio

Además, se han realizado cálculos teóricos del mecanismo de la reacción, en colaboración con el profesor Miguel Ángel Rodríguez de la Universidad de la Rioja. Asimismo, se realizaron estudios de RMN y difracción de rayos X de los productos sililenamídicos obtenidos. Por último, se demostró su utilidad mediante diversas derivatizaciones.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El primer objetivo de la memoria está relacionado con los procesos de homoacoplamiento de tosilalenamidas. En este sentido, se ha puesto a punto la reacción de ciclotrimerización de tosilalenamidas promovida por complejos de oro (I). Tras el análisis mecanístico de la reacción se ha mejorado la eficiencia, la selectividad y las condiciones de reacción respecto a las descritas anteriormente, atendiendo a las restricciones estéricas de los sustituyentes de las alenamidas y al uso de otros disolventes.

En este mismo campo, y de cara a confirmar la capacidad del catión sililio como alternativa a complejos metálicos en la activación de enlaces dobles Carbono-Carbono se han realizado estudios preliminares que muestran la viabilidad de la reacción de ciclotrimerización de tosilalenamidas promovida por el catión trimetilsililio en lugar de los complejos de oro (I). Estudios teóricos del mecanismo de esta reacción avalan estos resultados.

De cara a demostrar la capacidad del catión trimetilsililio para activar enlaces triples Carbono-Carbono se ha estudiado la reacción de adición de derivados de alilsilanos a estos sistemas. Así, se ha descrito la reacción de adición regio y estereoselectiva de alilsilanos a tosilinamidas promovida por cantidades catalíticas del catión trimetilsililio. Por otro lado, se ha demostrado la utilidad sintética de las β -sililenamidas obtenidas en esta reacción a través de diversas transformaciones.

Además, se han llevado a cabo estudios computacionales de la reacción anterior que demuestran el papel del catión sililio como agente electrófilo activante del triple enlace Carbono-Carbono de las inamidas. Así mismo estos estudios avalan la completa regio y estereoselectividad de la transformación.

PARTE EXPERIMENTAL

PE- ASPECTOS GENERALES

En este apartado se describen los aspectos experimentales relacionados con las reacciones químicas descritas a lo largo de la Memoria. Para los sustratos de partida y productos finales se sigue un esquema general en el que se detallan las condiciones de trabajo, reactivos, técnicas analíticas empleadas y datos espectroscópicos relativos a las sustancias descritas. La descripción de los compuestos se realiza en orden numérico.

A continuación, habrá un anexo con los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y los cálculos computacionales realizados por el profesor Miguel Ángel Rodríguez de la Universidad de La Rioja (Beronia cluster).

PE.1- Consideraciones Generales

Las reacciones descritas en los apartados de discusión de resultados de esta Memoria se realizaron bajo atmósfera inerte de argón (99,999%), o bien en atmósfera de nitrógeno (99,99%). El material de vidrio se secó y se evacuó previamente a su uso. Las mezclas refrigerantes empleadas para las reacciones a 0°C se prepararon con agua y hielo. Cuando se requirió calefacción, las reacciones se dispusieron en baños de aceite mineral sobre placas calefactoras con control de temperatura mediante 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 de termómetros de contacto.

Para las purificaciones cromatográficas se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh). La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó en placas de aluminio cubiertas de gel de sílice 60 con indicador F254, que se revelaron mediante exposición de la luz ultravioleta o a disoluciones colorantes como permanganato,¹⁵¹ *p*-anisaldehído¹⁵² o ácido fosfomolibdico¹⁵³ con posterior calentamiento. En cuanto a los disolventes utilizados en las reacciones: tolueno y acetonitrilo se secaron a través de un sistema de Innovative Technology provisto de dos columnas de 1 m cada una, rellenas de alúmina activada. El resto de disolventes se secaron y se liberaron de otras posibles impurezas de acuerdo con el procedimiento estándar.¹⁵⁴

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

PE.2- Técnicas Instrumentales

Los experimentos de RMN se realizaron en equipos Bruker AV-300, Bruker DPX-300 y Bruker AV-400 y Nav-400. Los desplazamientos químicos (δ) está expresados en partes por millón (ppm) referidos a la señal residual del disolvente empleado en el caso de los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN. La multiplicidad 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, m = multiplete.

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

¹⁵¹¹⁵¹ Revelador de una disolución de 3 g de KMnO₄ y 10g de K₂CO₃ en 300mL de H₂O

¹⁵² Revelador de una disolución de 4mL de *p*-anisaldehído, 5mL de ácido sulfúrico, 2 mL de ácido acético y 150 mL de etanol

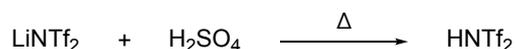
¹⁵³ Revelador de ácido fosfomolibdico al 5% en p/v en etanol

¹⁵⁴ D.D. Perrin, W. L. Armarego, Purification of Laboratory Chemicals, Pergamon Press: Oxford, 1988

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

Las mediciones de los cristales se realizaron en un difractor Oxford Difraccion Xcalibur Nova.

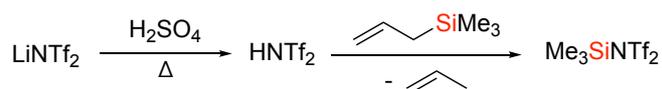
PE.3- Síntesis de Bis(trifluorometanosulfonil)amida (Bistriflimida, HNTf₂)



Esquema PE. 1 - Síntesis de la Bistriflimida

En un matraz de dos bocas, previamente evacuado, y bajo atmósfera de Ar se adicionan a temperatura ambiente bistriflimidato de litio (LiNTf₂) (2.8 g, 10 mmol, 1 eq) y ácido sulfúrico concentrado (20 ml). El matraz se equipa con un sistema de destilación sin refrigerante y calienta a presión reducida, en un baño a 100°C. Cuando la temperatura del baño está por encima de 80°C se observa la aparición de un sólido en la T de destilación. Ese sólido es bistriflimida, que debe ser sublimada (pistola de decapado) para que condense en el matraz colector refrigerado con un baño de hielo-agua. De este modo se obtiene la bistriflimida pura como un sólido blanco.

PE.4- Síntesis del Bistriflimidato de Trimetilsililio (TMSNTf₂)¹⁵⁵



Esquema PE. 2 - Síntesis del Bistriflimidato de Trimetilsililio

Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de HNTf₂, en el que previamente se ha pesado el matraz colector provisto de un tapón de vidrio bajo atmósfera inerte, se pesa la bistriflimida obtenida (1 eq) y se adiciona bajo atmósfera de argón aliltrimetilsilano (2 eq). La mezcla se agita durante 5 minutos y transcurrido este tiempo se destila a presión reducida (temperatura del baño 140°C, vacío 0.0044 mbar). De este modo se obtiene un líquido incoloro que debe mantenerse refrigerado en la oscuridad y bajo atmósfera inerte durante cortos periodos de tiempo.

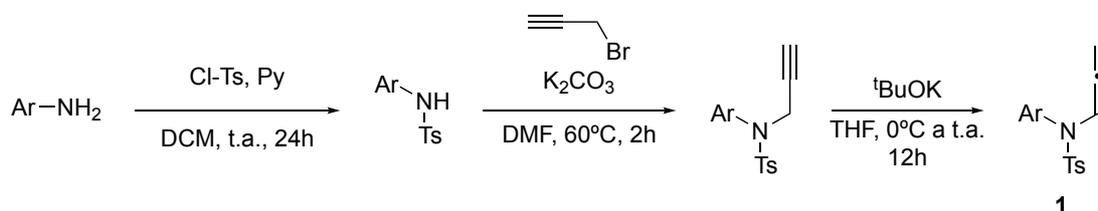
Habitualmente se han utilizado disoluciones valoradas recientemente preparadas (12 horas) en los procesos catalíticos.

¹⁵⁵ Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5497

PE.C1- PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y RELACIÓN DE PRODUCTOS

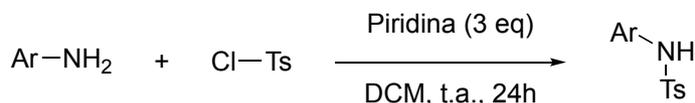
PE.C1-1 Síntesis de las Tosilalenamidas

En el siguiente esquema se representa el procedimiento general de la síntesis de alenamidas.¹⁵⁶



Esquema PE.C1- 1 - Esquema General de la Síntesis de las Tosilalenamidas

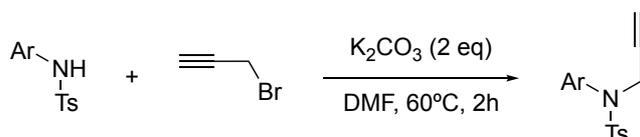
Síntesis Tosilanilinas: Partiendo de las anilinas se obtienen las anilinas tosiladas de acuerdo con el siguiente esquema.



Esquema PE.C1- 2 - Síntesis de las Anilinas Tosiladas

En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelve la anilina (20 mmol, 1 eq), cloruro de tosilo (4.2 g, 22 mmol, 1.1 eq) y piridina (4.9 ml, 60 mmol, 3 eq) en diclorometano seco (40 ml, 0.5M) y se deja a temperatura ambiente durante un día. Se añaden 40 ml de agua y la mezcla obtenida se extrae en diclorometano (20 ml x 3). El extracto orgánico se lava con salmuera (30 ml x 5). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración del sólido, se elimina el disolvente en el rotavapor. Se sigue con el siguiente paso por obtener el suficiente grado de pureza.

Síntesis de N-tosilpropargilaminas: Para la obtención de las N-tosilpropargilaminas se siguió el procedimiento mostrado en el siguiente esquema.



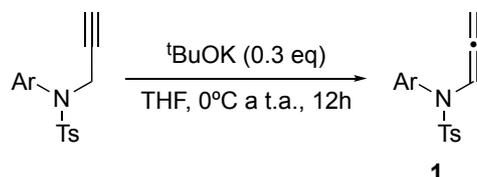
Esquema PE.C1- 3 - Síntesis de las N-Tosilpropargilaminas

En un matraz de una boca se disuelve la anilina tosilada (1 eq), obtenida anteriormente, el carbonato de potasio (2 eq) en dimetilformamida (1M) y el bromuro de propargilo (2 eq), esta mezcla se calienta a 60°C durante 2 horas. Pasado este tiempo se enfría a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtra a través de celita, utilizando dietil éter como arrastre. La disolución obtenida se extrae con una disolución 1M de ácido clorhídrico (20 ml) y con dietil éter (20 ml x 2). El extracto orgánico se lava con salmuera (40 ml x 5). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración del sólido, se elimina

¹⁵⁶ a) Liwosz, T. W.; Chemler, S. R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12771; b) Martín-Matute, B.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5757; c) Ballesteros, A.; Morán-Poladura, P.; González, J. M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2905

el disolvente en el rotavapor. Al tener un alto grado de pureza se continúa con la siguiente reacción sin una purificación específica.

Síntesis de Tosilalenamidas: en el siguiente esquema se muestra la isomerización de las *N*-tosilpropargilaminas a *N*-tosilalenamidas.

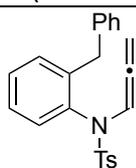


Esquema PE.C1- 4 - Síntesis de *N*-Tosilalenamidas

En un matraz de dos bocas y bajo atmósfera inerte se disuelve la *N*-tosilpropargilamina (1 eq) en tetrahidrofurano (THF) (0.25M), se lleva a 0°C y se añade en porciones *tert*-butóxido de potasio (0.3 eq) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado el tiempo de reacción se adicionan 10 ml de dietil éter y se filtra a través de celita con dietil éter. Se elimina el disolvente en el rotavapor y se purifica el residuo obtenido mediante una columna cromatográfica en sílica gel, utilizando como eluyente la mezcla Hexano:Acetato de etilo (5:1). Se obtienen sólidos blancos.

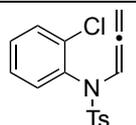
PE-C1-1.2- Datos Espectroscópicos de las *N*-Tosilalenamidas

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



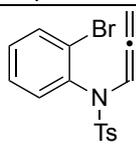
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.40 – 7.17 (m, 9H), 7.14 – 6.99 (m, 2H), 6.48 (dd, *J*=7.9, 1.3, 1H), 5.00 – 4.80 (m, 2H), 4.33 (d, *J*=15.6, 1H), 4.01 (d, *J*=15.6, 1H), 2.49 (s, 3H)

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



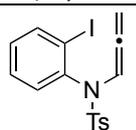
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.44 (dd, *J*=8.0, 1.6, 1H), 7.38 – 7.16 (m, 4H), 7.11 (t, *J*=6.2, 1H), 7.01 (dd, *J*=7.9, 1.8, 1H), 5.05 (d, *J*=6.2, 2H), 2.47 (s, 3H)

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



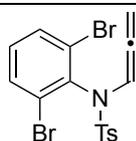
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.44 – 7.26 (m, 4H), 7.15 (t, *J*=6.2, 1H), 7.08 – 6.91 (m, 1H), 5.25-4.90 (m, 2H), 2.52 (s, 3H)

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



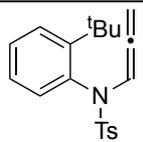
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.93 (dd, *J*=8.0, 1.6, 1H), 7.71 (d, *J*=8.0, 2H), 7.39 – 7.18 (m, 3H), 7.15 – 6.99 (m, 2H), 6.80 (dd, *J*=7.8, 1.6, 1H), 5.03 (dd, *J*=13.0, 6.4, 2H), 2.48 (s, 3H)

N-(2,6-dibromofenil)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **1e**



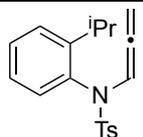
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 8.09 – 7.98 (m, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.61 (d, *J*=8.1, 2H), 7.41 – 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.03 (m, 1H), 4.56 (d, *J*=1.9, 2H), 2.46 (s, 3H)

N-(2- *tert* -butilfenil)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **1f**



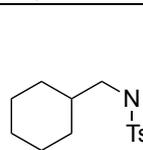
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.71 (d, *J*=8.3, 2H), 7.57 (dd, *J*=8.4, 1.4, 1H), 7.36 (d, *J*=8.0, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=6.1, 1H), 6.96 (t, *J*=7.6, 1H), 6.25 (dd, *J*=8.0, 1.5, 1H), 4.96 (dd, *J*=6.2, 4.6, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)

N-(2- *iso* -propilfenil)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **1g**



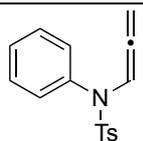
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (d, *J*=8.3, 2H), 7.40 - 7.22 (m, 4H), 7.20 (t, *J*=6.2, 1H), 6.99 (td, *J*=7.5, 1.8, 1H), 6.44 (dd, *J*=7.9, 1.4, 1H), 4.97 (d, *J*=6.2, 2H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.58 (s, 2H), 1.28 (d, *J*=7.1, 3H), 1.14 (d, *J*=7.1, 3H)

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



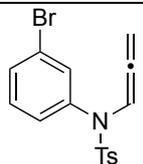
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 4.75 - 4.60 (m, 2H), 2.76 (d, *J*=6.7, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.78 - 1.55 (m, 5H), 1.50 - 1.29 (m, 1H), 1.24 – 1.12 (m, 3H), 0.96 - 0.71 (m, 2H)

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



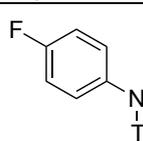
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 5H), 7.13 (t, *J*=6.3, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 5.05 (d, *J*=6.3, 2H), 2.46 (s, 3H)

N-(3-bromofenil)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **1j**



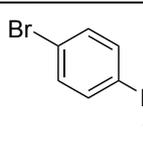
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.46 (ddd, *J*=8.1, 2.1, 1.1, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 7.07 (t, *J*=6.3, 1H), 6.98 (ddd, *J*=8.0, 2.1, 1.1, 1H), 5.09 (d, *J*=6.2, 2H), 2.47 (s, 3H)

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



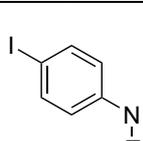
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.57 (d, *J*=8.0, 2H), 7.28 (d, *J*=8.0, 2H), 7.13 (t, *J*=6.3, 1H), 6.99 (d, *J*=6.6, 4H), 5.06 (d, *J*=6.3, 2H), 2.47 (s, 3H)

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



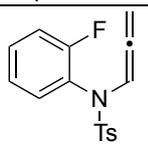
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.11 (t, *J*=6.2, 1H), 6.96 – 6.81 (m, 2H), 5.08 (d, *J*=6.2, 2H), 2.47 (s, 3H)

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



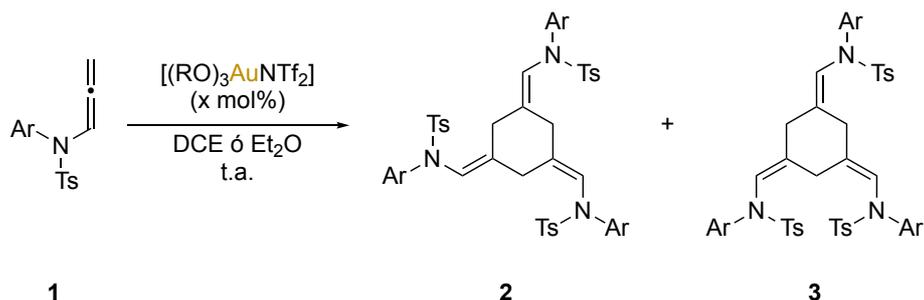
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.71 – 7.53 (m, 4H), 7.30 (d, *J*=8.1, 2H), 7.09 (t, *J*=6.3, 1H), 6.85 – 6.71 (m, 2H), 5.07 (d, *J*=6.3, 2H), 2.46 (s, 3H)
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 200.8 (C), 144.2 (C), 138.1 (CH), 137.0 (C), 134.9 (C), 131.4 (CH), 129.7 (CH), 127.7 (CH), 102.1 (CH), 94.5 (C), 88.0 (CH₂), 21.7 (CH₃)

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



¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7.73 – 6.95 (m, 9H), 5.09 (d, *J*=6.2, 2H), 2.46 (s, 3H)

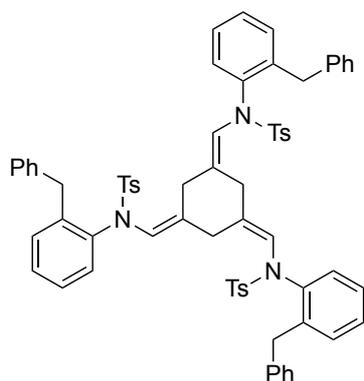
PE.C1-2 Síntesis de Trímeros



Esquema PE.C1- 5 - Síntesis General Trímeros

En un tubo de carrusel bajo atmósfera inerte se disolvió la *N*-tosilalenamida **1** (1 mmol, 1 eq), en el disolvente (1,2-dicloroetano ó dietil éter) (2.5 ml, 0.4M) y se añade el catalizador de oro (56.2 mg, 5 mol% ó 5.6 mg, 0.5 mol%). Se sigue la reacción por TLC y una vez que se ha consumido la alenamida de partida se adiciona trifenilfosfina (10 mol%), se elimina el disolvente a vacío y se purifica mediante una columna cromatográfica en sílica gel, utilizando como eluyente la mezcla Hexano:Acetato de etilo en gradiente desde 20:1 a 5:1. Si la reacción tuvo lugar en dietil éter, antes de añadir la trifenilfosfina se filtra el precipitado y se realiza el mismo procedimiento descrito con la disolución obtenida.

PE.C1-2.1 Datos Espectroscópicos de los Trímeros

 Trímero Simétrico **2a**


Sólido blanco

 $P_f = 187-190^\circ\text{C}$ (descomposición)

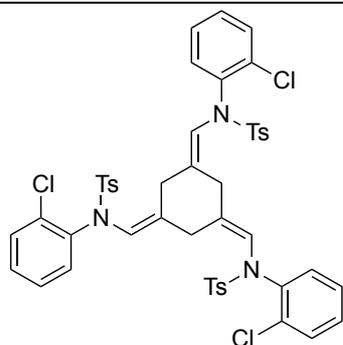
Rendimiento:
Fórmula Molecular: $\text{C}_{69}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$
Peso Molecular: 1126.62

HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 1148.3771

Encontrada: 1148.3789

 $^1\text{H-RMN}$ (600MHz, DMF-d_7 , 80°C) $\delta = 7.58$ (dt, $J=8.9$, 2.4, 6H), 7.42 (d, $J=8.0$, 6H), 7.35 – 7.21 (m, 12H), 7.17 – 7.12 (m, 9H), 7.05 – 6.99 (m, 3H), 6.79 (d, $J=7.9$, 3H), 5.82 (s, 3H), 4.08 (s, 6H), 2.78 (d, $J=3.7$, 6H), 2.47 (s, 9H)

 $^{13}\text{C-RMN}$ (151 MHz, DMF-d_7 , 80°C) $\delta = 144.4$ (C), 141.0 (C), 140.2 (C), 139.6 (C), 135.7 (C), 133.0 (C), 130.8 (CH), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 126.2 (CH), 122.0 (CH), 37.0 (CH_2), 34.2 (CH_2), 20.8 (CH_3)

 Trímero Simétrico **2b**


Sólido blanco

 $P_f = 125-127^\circ\text{C}$ (descomposición)

Rendimiento:
Fórmula Molecular: $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$
Peso Molecular: 959.41

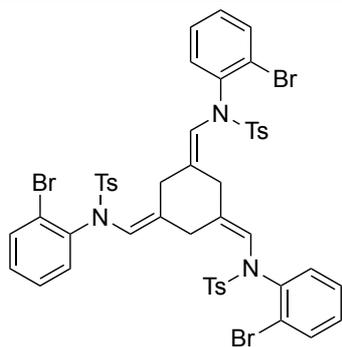
HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 980.1194

Encontrada: 980.1173

 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.85 - 6.73$ (m, 24H), 6.91-6.82 (m, 3H), 5.61 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 2.47 (s, 9H)

 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.0$ (C), 138.2 (C), 137.1 (C), 135.1 (C), 134.1 (C), 130.7 (CH), 130.1 (CH), 129.6 (CH), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 127.1 (CH), 120.7 (CH), 34.7 (CH_2), 21.7 (CH_3)

Trímero Simétrico **2c**



Sólido blanco

$P_f = 139-141^\circ\text{C}$ (descomposición)

Rendimiento:

Fórmula Molecular: $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$

Peso Molecular: 1092.77

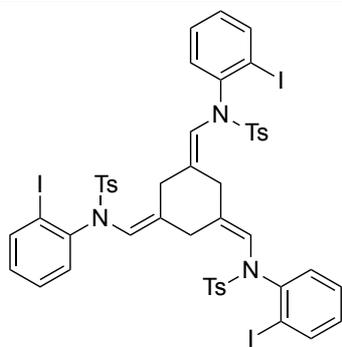
HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 1111.9678

Encontrada: 1111.9643

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7,52-7,59$ (m, 6H); 7,25-7,38 (m, 9H); 7,09-7,19 (m, 3H); 6,95-7,06 (m, 3H); 6,71-6,91 (m, 3H); 5,52-5,74 (m, 3H); 2,91-3,35 (m, 6H); 2,46 (s, 9H)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.1$ (C), 139.8 (C), 136.0 (C), 134.9 (C), 134.0 (CH), 130.1 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 124.6 (C), 120.9 (CH), 35.0 (CH_2), 21.7 (CH_3)

Trímero Simétrico **2d**



Sólido blanco

$P_f = 140-145^\circ\text{C}$ (descomposición)

Rendimiento:

Fórmula Molecular: $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$

Peso Molecular: 1233.77

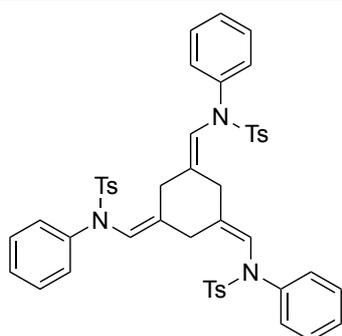
HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 1255.9262

Encontrada: 1255.9241

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.86 - 7.46$ (m, 9H), 7.35 - 7.23 (m, 6H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 6.92 - 6.47 (m, 6H), 5.70 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 2.46 (s, 9H)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.2$ (C), 143.2 (C), 140.5 (CH), 134.6 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (C), 128.5 (CH), 121.4 (CH), 35.6 (CH_2), 21.7 (CH_3)

Trímero Simétrico **2i**



Sólido blanco

$P_f = 131-134^\circ\text{C}$ (descomposición)

Rendimiento:

Fórmula Molecular: $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$

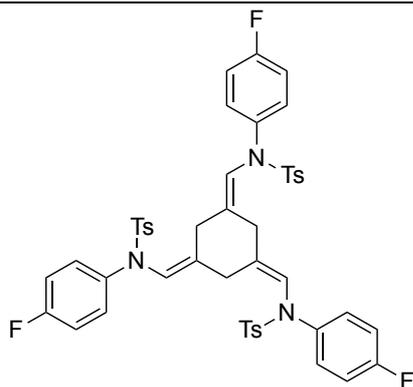
Peso Molecular: 856.08

HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 878.2363

Encontrada: 878.2362

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.45 - 7.32$ (m, 6H), 7.30 - 7.21 (m, 5H), 7.17 - 7.02 (m, 10H), 6.96 - 6.80 (m, 6H), 5.48 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 2.46 (s, 9H)

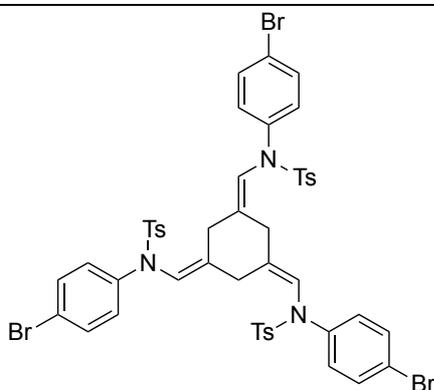
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 143.8$ (C), 141.8 (C), 136.4 (C), 134.4 (C), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (CH), 121.3 (CH), 34.4 (CH_2), 21.6 (CH_3)

Trímero Simétrico **2k**

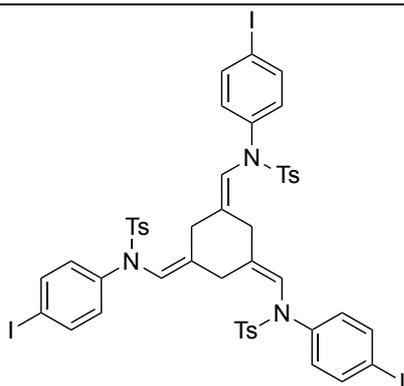
Sólido blanco

 $P_f = 125-128^\circ\text{C}$ (descomposición)**Rendimiento:****Fórmula Molecular:** $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$ **Peso Molecular:** 910.05**HRMS (ESI):** Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 932.2080

Encontrada: 932.2069

 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.36$ (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) **$^{13}\text{C-RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.2$ (C), 137.6 (d, $J^4_{\text{F-C}}=3.2$, C), 136.7 (C), 133.8 (C), 129.6 (CH), 128.5 (d, $J^3_{\text{F-C}}=8.6$, CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 121.3 (CH), 115.7 (d, $J^3_{\text{F-C}}=22.7$, CH), 34.4 (CH_2), 21.6 (CH_3)Trímero Simétrico **2l**

Sólido blanco

 $P_f = 116-121^\circ\text{C}$ (descomposición)**Rendimiento:****Fórmula Molecular:** $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$ **Peso Molecular:** 1092.77 **$^1\text{H-RMN}$** (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.49 - 7.17$ (m, 25H), 6.63 (d, $J=8.7$, 6H), 5.46 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.48 (s, 9H) **$^{13}\text{C-RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 141.0$ (C), 137.9 (C), 133.5 (C), 131.8 (CH), 129.7 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 121.0 (CH), 34.5 (CH_2), 21.7 (CH_3)Trímero Simétrico **2m**

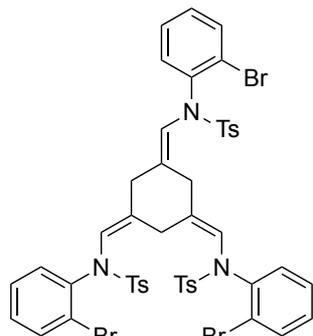
Sólido blanco

 $P_f = 150-153^\circ\text{C}$ (descomposición)**Rendimiento:****Fórmula Molecular:** $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$ **Peso Molecular:** 1233.77**HRMS (ESI):** Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 1255.9267

Encontrada: 1255.9272

 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.46 - 7.22$ (m, 18H), 6.44 (d, $J=8.2$, 6H), 5.41 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 2.49 (s, 9H) **$^{13}\text{C-RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.3$ (C), 141.8 (C), 138.2 (C), 137.8 (CH), 133.4 (C), 129.8 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 120.9 (CH), 91.7 (C), 34.5 (CH_2), 21.8 (CH_3)

Trímero No Simétrico **3c**



Sólido blanco

$P_f = 142-144^\circ\text{C}$ (descomposición)

Rendimiento:

Fórmula Molecular: $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$

Peso Molecular: 1092.77

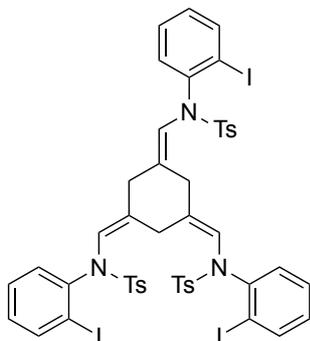
HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 1111.9678

Encontrada: 1111.9643

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.35-7.08$ (m, 24H), 6.20 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.96-2.65 (m, 6H), 2.49-2.42 (m, 9H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.3$ (C), 144.2 (C), 144.1 (C), 144.0 (C), 139.3 (C), 139.1 (C), 138.8 (C), 135.9 (C), 135.6 (C), 135.2 (C), 134.7 (C), 134.5 (C), 134.2 (CH), 134.0 (CH), 133.9 (CH), 133.6 (CH), 132.2 (CH), 132.0 (CH), 131.2 (CH), 130.7 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 124.4 (C), 124.0 (C), 123.4 (CH), 122.2 (CH), 121.4 (CH), 120.3 (CH), 37.3 (CH_2), 33.6 (CH_2), 29.9 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 15.1 (CH_3)

Trímero No Simétrico **3d**



Sólido blanco

$P_f = 139-142^\circ\text{C}$ (descomposición)

Rendimiento:

Fórmula Molecular: $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$

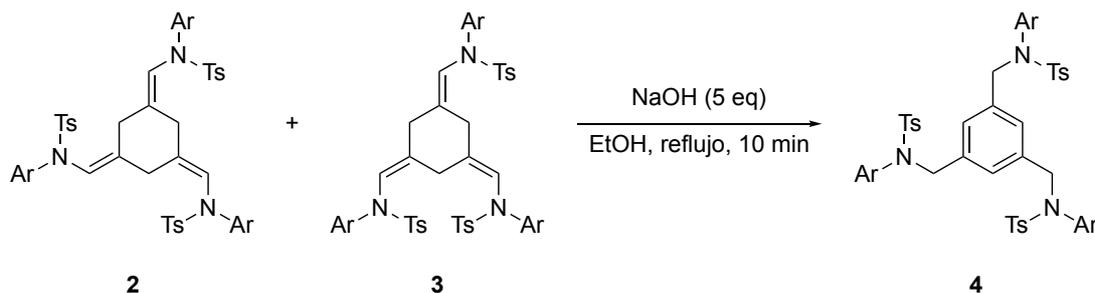
Peso Molecular: 1233.77

HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 1255.9262

Encontrada: 1255.9241

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.90 - 6.77$ (m, 24H), 6.04 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

PE.C1-3 Aromatización de Trímeros



Esquema PE.C1- 6 - Esquema General de la Aromatización de los Ciclotrímeros

En un matraz de una boca, provisto con un refrigerante, se añade el ciclotrímero (**2a**) ó la mezcla de ciclotrímeros (**2b y 3b, 2c y 3c, 2d y 3d, 2k y 3k, 2l y 3l**) (1 mmol), hidróxido de sodio (5 eq) y etanol 0.013M y se lleva a reflujo durante 10 minutos. Pasado ese tiempo se deja enfriar y se elimina a vacío el etanol. A continuación, se realiza una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (30 ml x 3) y agua. El extracto orgánico se lava con agua (30 ml x 3). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración del sólido, se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica por columna cromatográfica en sílica gel, utilizando como eluyente la mezcla Hexano:Acetato de etilo (5:1).

PE.C1-3.1 Datos Espectroscópicos de los Trímeros Aromatizados

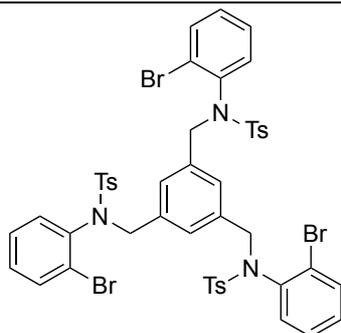
 Trímero Aromático **4a**

	Sólido blanco $P_f = 155-157^\circ\text{C}$ (descomposición) Rendimiento: Fórmula Molecular: $\text{C}_{69}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$ Peso Molecular: 1126.46 HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 1148.3771 Encontrada: 1148.3731 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMF-d_7 , 400K) $\delta = 7.72 - 6.25$ (m, 44H), 4.92 – 3.45 (m, 10H), 2.49 (d, $J=6.2$, 9H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) Rotámero Mayoritario: $\delta = 143.7$ (C), 142.1 (C), 140.5 (C), 137.1 (C), 136.4 (C), 135.7 (C), 131.0 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.6 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 54.9 (CH_2), 36.3 (CH_2), 21.6 (CH_3)	

 Trímero Aromático **4b**

	Sólido blanco $P_f = 158-159^\circ\text{C}$ (descomposición) Rendimiento: Fórmula Molecular: $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$ Peso Molecular: 959.41 HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 980.1161 Encontrada: 980.1194 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.60$ (d, $J=7.9$, 6H), 7.29 (d, $J=7.3$, 6H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 7.11 - 7.03 (m, 3H), 6.95 (s, 3H), 6.87 - 6.68 (m, 3H), 4.69 – 4.45 (m, 6H), 2.47 (s, 9H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 143.7$ (C), 136.7 (C), 136.0 (C), 135.6 (C), 134.7 (C), 132.8 (CH), 130.6 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 53.9 (CH_2), 21.6 (CH_3)	

Trímero Aromático 4c



Sólido blanco

$P_f = 162-165^\circ\text{C}$ (descomposición)

Rendimiento:

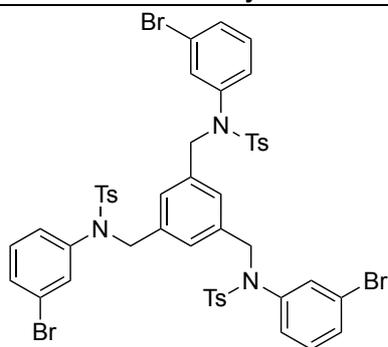
Fórmula Molecular: $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$

Peso Molecular: 1092.77

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.70 - 6.88$ (m, 26H), 6.88 - 6.64 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.74 (d, $J=14.4$, 2H), 4.56 (d, $J=2.5$, 4H), 2.45 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 143.8$, 137.3, 136.6, 136.6, 135.8, 133.9, 133.0, 132.6, 129.9 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 125.3 (CH), 119.6 (CH), 54.2 (CH_2), 21.6 (CH_3)

Trímero Aromático 4j



Sólido blanco

$P_f = 158-159^\circ\text{C}$ (descomposición)

Rendimiento:

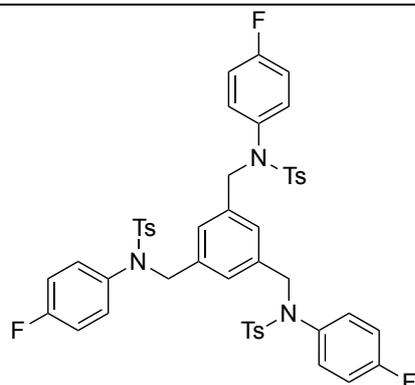
Fórmula Molecular: $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$

Peso Molecular: 1092.77

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.56 - 7.43$ (d, $J=8.0$, 6H), 7.37 - 7.28 (m, 9H), 7.10 - 6.89 (m, 9H), 6.69 (d, $J=8.1$, 3H), 4.51 (s, 6H), 2.48 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.1$ (C), 140.0 (C), 136.3 (C), 134.8 (C), 131.4 (CH), 131.0 (CH), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 122.0 (CH), 54.0 (CH_2), 21.6 (CH_3)

Trímero Aromático 4k



Sólido blanco

$P_f = 153-157^\circ\text{C}$ (descomposición)

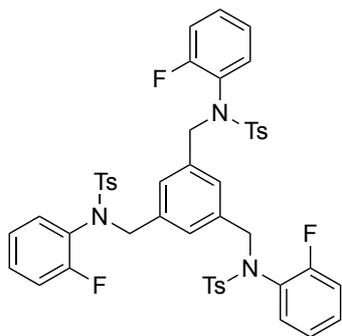
Rendimiento:

Fórmula Molecular: $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$

Peso Molecular: 910.05

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.49$ (d, $J=8.3$, 6H), 7.30 (d, $J=8.2$, 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)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 161.6$ (d, $J^1_{\text{F-C}}=248.3$, C), 143.9 (C), 136.4 (C), 134.9 (C), 134.3 (d, $J^4_{\text{F-C}}=3.3$, C), 130.4 (d, $J^3_{\text{F-C}}=8.8$, CH), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 115.7 (d, $J^2_{\text{F-C}}=22.6$, CH), 54.3 (CH_2), 21.6 (CH_3)

Trímero Aromático **4n**

Sólido blanco

 $P_f = 152-154^\circ\text{C}$ (descomposición)**Rendimiento:****Fórmula Molecular:** $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$ **Peso Molecular:** 910.05**HRMS (ESI):** Calculada para $[\text{M}+\text{K}^+]$: 948.1819

Encontrada: 948.1810

 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.57$ (d, $J=7.9$ 6H), 7.30 (d, $J=7.3$, 6H), $7.24 - 7.13$ (m, 3H), $7.00 - 6.87$ (m, 9H), $6.86 - 6.73$ (m, 3H), 4.54 (s, 6H), 2.47 (s, 9H) **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 163.7$ (d, $J^2_{\text{F-C}}=246.2$, C), 143.9 (d, $J^3_{\text{F-C}}=8.3$, C), 136.2 (C), 136.0 (C), 135.2 (C), 132.6 (CH), 129.8 (d, $J^3_{\text{F-C}}=8.3$, CH), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 124.2 (CH), 116.6 (CH), 53.7 (CH_2), 21.6 (CH_3)

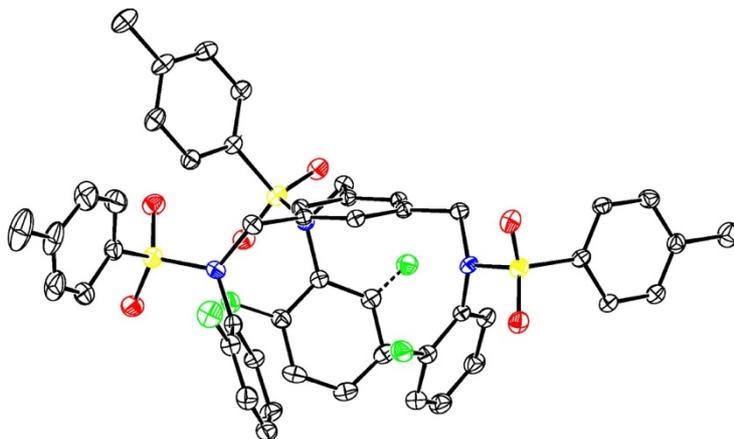
PE.C1-4 Difracción de Rayos X

Método de Crecimiento de los Cristales:

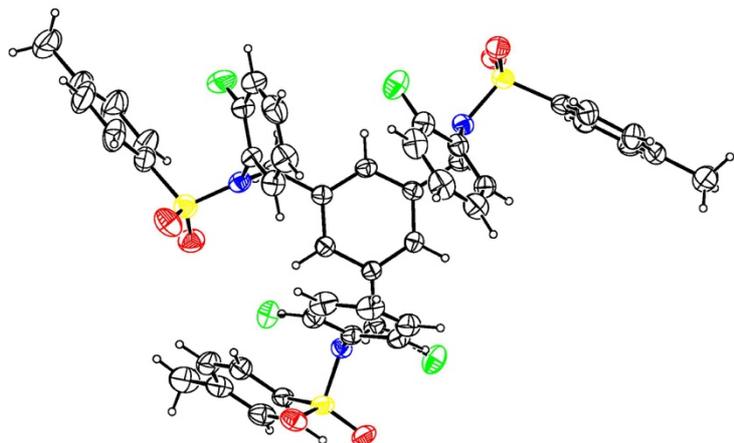
Los cristales de **4n** válidos para un análisis de difracción de Rayos X fueron obtenidos mediante recristalización en etanol.

Datos Cristalográficos:

4n: *N,N',N''*-(benceno-1,3,5-triiltris-(metilene))tris(*N*-2-fluorofenil)-4-metilbenceno-sulfonamida



ORTEP 10% de Probabilidad



ORTEP 20% de Probabilidad

Esquema PE.C1- 7 - Diferentes Vistas de las Estructuras ORTEP del Producto 4n

Fórmula empírica: C₄₈H₄₂F₃N₃O₆S₃, **Peso molecular** = 910.02, T = 293 (2) K, λ = 1.5418 Å

Sistema cristalino: triclinico. **Grupo espacial:** P-1

Dimensiones de la celda unidad: a = 9.4414 (15), b = 15.0550 (2), c = 17.8131 (14) Å, α = 98.646 (9), β = 105.150 (1), γ = 104.410 (13)°, **Volumen** = 2303.446 (14) Å³, Z = 2, ρ_{calcd} = 1.312 Mgm⁻³, μ = 2.005 mm⁻¹, F(000) = 948, **tamaño del cristal:** 0.245 x 0.056 x 0.023 mm, **θ range data collection:** 3.114–69.616°, **index ranges:** -11 ≤ h ≤ 11, -17 ≤ k ≤ 18, -15 ≤ l ≤ 21, **reflections collected/unique** = 20739/870

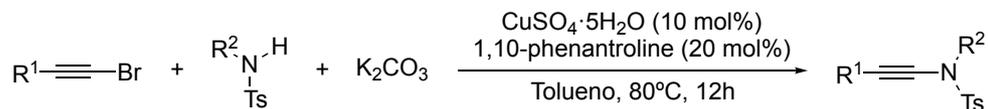
[R_{int} = 0.1422, **completeness to 2θ** = 70.000 (96.9%), **absortion correction:** gaussian, **max. and min. transmisión** = 1.000 y 0.584, **refinement method:** full matrix least-squares on F², **data/restraints/parameters** = 8470/0/579; **Goodness-of-fit on F²** = 0.946; **Final R indices** [I > 2σ(I)]: R₁ = 0.0777, wR₂ = 0.1646, **R indices (all data):** R₁ = 0.1747, wR₂ = 0.2347; **Largest difference peak and hole** = 0.348 y -0.318 eÅ⁻³.

Existe un desorden en la posición de uno de los flúor en la posición *orto* de un resto fenilo, localizándose en dos posiciones con ocupaciones del 62% y 38% respectivamente.

PE.C2- PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y RELACIÓN DE PRODUCTOS

PE.C2-1 Síntesis de las Tosilnamidas

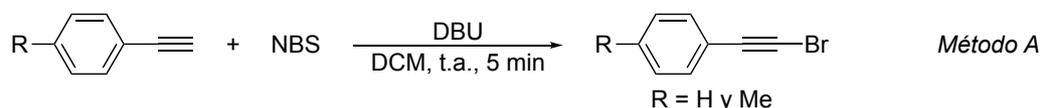
En el siguiente esquema se representa el procedimiento general de la síntesis de tosilnamidas.¹⁵⁷ En esta ruta de síntesis son necesarios los bromoalquinos cuya síntesis se describe previamente a la de las tosilnamidas.



Esquema PE.C2- 1 - Esquema General de la Síntesis de Inamidas

En la literatura se encuentran descritos diversos métodos de síntesis de bromoalquinos. A continuación, se pormenorizan los procedimientos utilizados en esta Tesis.

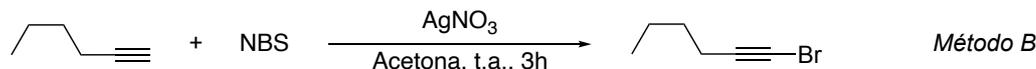
*Método A:*¹⁵⁸ a partir de alquinos terminales aromáticos.



Esquema PE.C2- 2 - Método A de Síntesis de Bromo Alquinos

En un matraz de dos bocas bajo atmósfera inerte se disuelve el acetileno (20 mmol, 1 eq) y *N*-bromosuccinimida (NBS) (3.9 g, 22 mmol, 1.1 eq) en diclorometano (40 ml, 0.5M), por último se adiciona la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (3.3 ml, 22 mmol, 1.1 eq) y se deja reaccionar 5 minutos. A continuación, se añaden 40 ml de agua y la mezcla se extrae con diclorometano (20 ml x 3). El extracto orgánico se lava con salmuera (20 ml x 3). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración del sólido, se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo se purifica mediante una filtración en columna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano como eluyente.

*Método B:*¹⁵⁹ Este método es válido para todos los acetilenos, pero en nuestro caso se utilizó para el 1-hexino.



Esquema PE.C2- 3- Método B de Síntesis de Bromo Alquinos

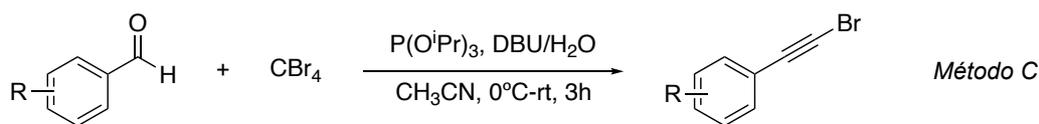
En un matraz de dos bocas bajo atmósfera inerte y en ausencia de luz se adiciona la NBS (4.3 g, 24 mmol, 1.2 eq) en acetona (100 ml, 0.2M) y se adiciona el 1-hexino (2.3 ml, 20 mmol, 1 eq), por último, se añade el nitrato de plata (204 mg, 1.2 mmol, 0.06 eq). La reacción se deja reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se adicionan 100ml de agua. La mezcla resultante se extrae con dietil éter (50ml x 3), el extracto orgánico se lava con salmuera (30 ml x 3). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración del sólido, se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo se purifica mediante una filtración en columna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano como eluyente.

¹⁵⁷ Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera E. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151

¹⁵⁸ Li, M.; Zhao, B.; Liang, F. Jin, L.-Y. *RSC. Adv.* **2014**, *4*, 30046

¹⁵⁹ Nishikawa, T.; Shibuya, S.; Hosokawa, S.; Isobe, M. *Synlett* **1994**, *7*, 485

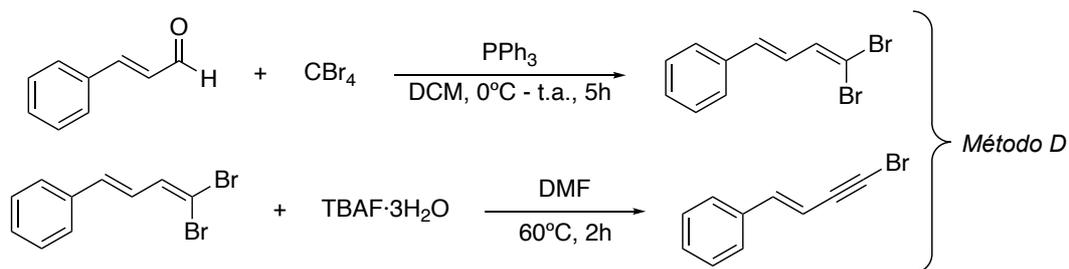
Método C:¹⁶⁰ Este método es una reacción de tipo Corey-Fuchs. A partir de aldehídos se obtienen los bromoalquinos.



Esquema PE.C2- 4 - Método C de Síntesis de Bromo Alquinos

En un matraz de dos bocas bajo atmósfera inerte de Ar y en ausencia de luz se disuelve el aldehído (20 mmol, 1 eq) y el tetrabromometano (9.5 g, 30 mmol, 1.5 eq) en acetonitrilo (40 ml, 0.5M) y se lleva a 0°C, se añade el trisopropil fosfito gota a gota (10 ml, 40 mmol, 2 eq), se deja reaccionar durante 10 minutos y se añade la DBU (12 ml, 80 mmol, 4 eq) gota a gota. Se lleva a temperatura ambiente y se deja reaccionar 30 minutos. Se añade agua (20 ml) y se deja reaccionando durante 3 horas. Pasado el tiempo de reacción se adicionan 15 ml de agua. Se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo (20 ml, 3) y se lava la capa orgánica con salmuera (30 ml x 3). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración del sólido, se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo se purifica mediante una filtración en columna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano como eluyente.

Método D:^{161,162} Este método es una excepción al *Método C*, ya que aunque se parte de un aldehído, en este caso no es un aldehído aromático, sino que es el cinamaldehído. Para obtener el bromoalquino del cinamaldehído es necesario obtener el producto dibromado para luego llegar al producto deseado.



Esquema PE.C2- 5 - Método D de Síntesis de Bromo Alquinos

En un matraz de dos bocas llevado a atmósfera de Ar se disuelve el cinamaldehído (1.3 ml, 10 mmol, 1 eq) y tetrabromometano (6.6 g, 20 mmol, 2 eq) en diclorometano (25 ml, 0.4M) y se lleva a 0°C, a continuación, se añade en porciones trifenílfosfina (10.5 g, 40 mmol, 4 eq) y se deja durante 5 horas dentro del baño mientras sube lentamente la temperatura. Al cabo del tiempo se adiciona dietil éter (100 ml, 0.1M) y se filtra en un "pad" de sílica gel. El disolvente se concentra a vacío. El producto se purifica por columna cromatográfica con hexano como eluyente, obteniéndose la dibromoolefina.

Una vez que tenemos la dibromo olefina (1 eq), ésta se disuelve en un matraz bajo atmósfera inerte en dimetilformamida (DMF) (0.2M) y fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (TBAF) (5 eq), se lleva a 60°C durante 2 horas. Pasado este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye con abundante dietil éter. La mezcla de reacción se extrae con dietil éter (2 veces) y se lavan las fases orgánicas con salmuera (5 veces), La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración del sólido, se elimina el disolvente

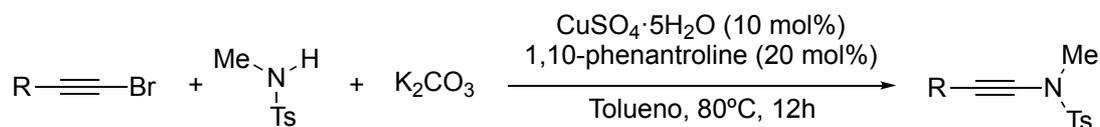
¹⁶⁰ Thummala, Y.; Karunakar, G. V.; Doddi, V. R. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 611

¹⁶¹ Chen, X. Y.; Wang, L.; Frings, M.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2014**, *16* (14), 3796

¹⁶² Feng, Y.-S.; Xu, Z.-Q.; Mao, L.; Zhang, F.-F.; Xu, H.-J. *Org. Lett.* **2013**, *15* (7), 1472

en el rotavapor y el residuo se purifica mediante una filtración en columna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano como eluyente.

Una vez que se han sintetizado los bromo alquinos se puede realizar el acoplamiento con las amidas tosiladas para la obtención de las inamidas (*Esquema PE.C2- 6*).



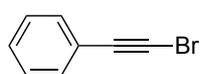
Esquema PE.C2- 6 - Síntesis de Inamidas

En un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte de Ar se adicionan por este orden *N*-metil-*p*-toluenosulfonamida (12 mmol, 1.2 eq), carbonato de potasio 15 mmol, (2.5 eq), sulfato de cobre pentahidratado (1 mmol, 0.1 eq) y 1,10-fenantrolina (2 mmol, 0.2 eq). A continuación se añade el tolueno (10 ml, 1M) y por último el bromoalquino (10 mmol, 1 eq) obtenido por alguno de los métodos anteriores. Se lleva la reacción a 80°C y se deja 12 horas. Pasado el tiempo se deja enfriar y se filtra en placa a través de celita utilizando acetato de etilo como eluyente. El disolvente se concentra a vacío para obtener el crudo de reacción que se purifica por columna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluyente una mezcla Hexano:Acetato de etilo (5:1).

Existe una excepción a este procedimiento de síntesis de inamidas y es el de la síntesis de la inamida con un sustituyente fenilo en la amida, la reacción es idéntica, salvo que se utiliza la *N*-fenil-*p*-toluenosulfonamida, que en nuestro caso la sintetizamos nosotros a partir de la anilina (Ver *Esquema PE.C1- 2*).

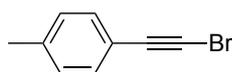
PE-C2-1.1- Datos Espectroscópicos de los Bromo Alquinos

(Bromoetil)benzeno (*método A*)¹⁶³



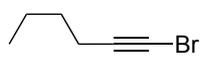
Rendimiento: 99%
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 – 7.19 (m, 5H)

1-(bromoetil)-4-metilbenzeno (*método A*)¹⁶⁴



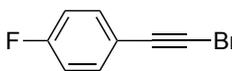
Rendimiento: 99%
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.40 (d, *J*=8.1, 3H), 7.16 (d, *J*=7.9, 3H), 2.39 (s, 3H)

1-bromohex-1-ino (*método B*)¹⁶⁵



Rendimiento: 89%
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.20 (t, *J*=6.8, 2H), 1.58 – 1.26 (m, 4H), 0.90 (t, *J*=7.2, 4H)

1-(bromoetil)-4-fluorobenceno (*método C*)¹⁶⁶



Rendimiento: 96%
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.92 – 6.52 (m, 4H)

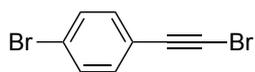
¹⁶³ Truchet, R. *Annali di Chimica Applicata* **1931**, 16, 309

¹⁶⁴ Wilson, C. J.; Wenzke, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 2025

¹⁶⁵ Pflaum, D. J.; Wenzke, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1106

¹⁶⁶ Ustynyuk, N. A.; Vinogradova, V. N.; Korneva, V. N.; Kravtsov, D. N.; Andrianov, V. G.; Struchkov, Yu. T. *J. Org. Chem.* **1984**, 277, 285

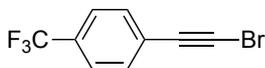
1-(bromoetil)-4-bromobenceno (método C)¹⁶⁷



Rendimiento: 97%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H)

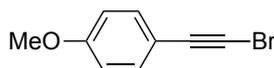
1-(bromoetil)-4-(trifluorometil)benceno (método C)¹⁶⁸



Rendimiento: 91%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.58 (d, J=2.0, 4H)

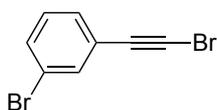
1-(bromoetil)-4-metoxibenceno (método C)¹⁶⁹



Rendimiento: 78%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.61 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 6.98 – 6.81 (m, 2H), 3.84 (d, J=4.5, 3H)

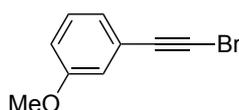
1-bromo-3-(bromoetil)benceno (método C)¹⁷⁰



Rendimiento: 99%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.62 (t, J=1.8, 1H), 7.56 – 7.33 (m, 2H), 7.19 (t, J=7.9, 1H)

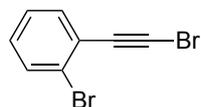
1-(bromoetil)-3-metoxibenceno (método C)¹⁷¹



Rendimiento: 75%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 – 7.18 (m, 1H), 7.06 (dt, J=7.6, 1.2, 1H), 6.99 (t, J=2.0, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H)

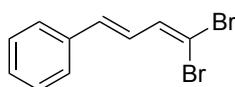
1-bromo-2-metoxibenceno (método C)¹⁷²



Rendimiento: 90%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.68 – 7.45 (m, 2H), 7.34 – 7.15 (m, 2H)

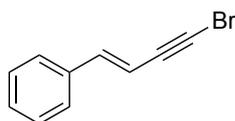
(E)-(4,4-dibromobuta-1,3-dien-1-il)benceno (método D)¹⁶²



Rendimiento: 89%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.59 – 7.24 (m, 5H), 7.13 (d, J=9.2, 1H), 6.90 – 6.66 (m, 2H)

(E)-(4-bromobut-1-en-3-in-1-il)benceno¹⁶²



Rendimiento: 77%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.50 – 7.26 (m, 5H), 7.03 (d, J=16.3, 1H), 6.15 (d, J=16.3, 1H)

¹⁶⁷ Reimer, M.; Tobin, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2490

¹⁶⁸ Negishi, E.; Hata, M.; Zu, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3687

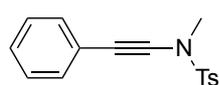
¹⁶⁹ Grignard, V.; Perrichon, H. *Annali di Chimica Applicata* **1926**, *5*, 5

¹⁷⁰ Besselievre, F.; Piquel, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9553

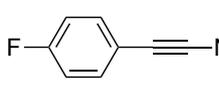
¹⁷¹ Verploegh, M. C.; Donk, L.; Bos, H. J. T.; Drenth, W. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1971**, *90*, 765

¹⁷² Shastin, A. V.; Korotchenko, V. N.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **2001**, *14*, 2081

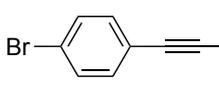
PE-C2-1.2- Datos Espectroscópicos de las Tosilnamidas

 N,4-dimetil-N-(feniletinil)bencenosulfonamida **5a**¹⁷³


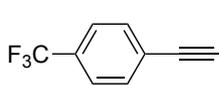
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.87 (d, *J*=8.2, 2H), 7.45–7.25 (m, 7H), 3.18 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

 N-((4-fluorofenil)etinil)-N,4-dimetilbencenosulfonamida **5b**¹⁷⁴


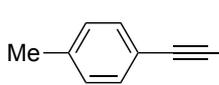
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.75 (d, *J*=8.3, 2H), 7.37–7.23 (m, 4H), 6.97–6.83 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

 N-((4-bromofenil)etinil)-N,4-dimetilbencenosulfonamida **5c**¹⁷⁴


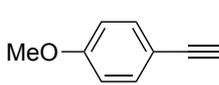
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (d, *J*=8.2, 2H), 7.48–7.35 (m, 4H), 7.30–7.17 (d, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)

 N,4-dimetil-N-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)bencenosulfonamida **5d**¹⁷⁵


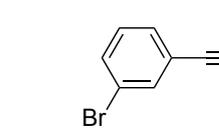
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 (d, *J*=8.3, 2H), 7.56 (d, *J*=8.1, 2H), 7.46 (d, *J*=8.1, 2H), 7.40 (d, *J*=7.9, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)

 N,4-dimetil-N-(p-toliletinil)bencenosulfonamida **5e**¹⁷⁴


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 (d, *J*=8.3, 2H), 7.39 (d, *J*=7.9, 2H), 7.28 (d, *J*=8.0, 2H), 7.12 (d, *J*=7.8, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

 N-((4-metoxifenil)etinil)-N,4-dimetilbencenosulfonamida **5f**¹⁷⁴


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=7.9, 2H), 7.33 (d, *J*=8.8, 2H), 6.84, (d, *J*=8.7, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)

 N-((3-bromofenil)etinil)-N,4-dimetilbencenosulfonamida **5g**¹⁷⁶


Fórmula Molecular: C₁₆H₁₄BrNO₂S

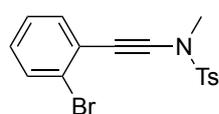
Molecular Weight: 364.26

HRMS (ESI): Calculada para [M+Na⁺]: 385.9821

Encontrada: 385.9824

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (d, *J*=8.4, 2H), 7.50 (t, *J*=1.8, 1H), 7.46–7.36 (m, 3H), 7.30 (d, *J*=7.8, 1H), 7.17 (t, *J*=7.9, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 145.1 (C), 133.8 (CH), 133.1 (C), 130.9 (C), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 127.8 (CH), 124.8 (C), 122.1 (C), 85.3 (C), 67.9 (C), 39.2 (CH₃), 21.7 (CH₃)

 N-((2-bromofenil)etinil)-N,4-dimetilbencenosulfonamida **5h**¹⁷⁷


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.92 (d, *J*=8.1, 2H), 7.56 (d, *J*=7.8, 1H), 7.46–7.34 (m, 3H), 7.32–7.21 (m, 1H), 7.19–7.09 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

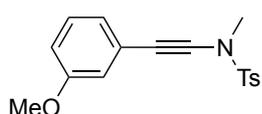
¹⁷³ Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 823

¹⁷⁴ Zeng, X.; Tu, Y.; Zhang, Z.; You, C.; Wu, J.; Ye, Z.; Zhao, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4458

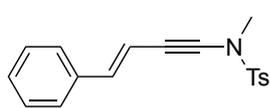
¹⁷⁵ Wang, F.; Huang, Y.; Jing, J.; Wang, F.; Li, X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2531

¹⁷⁶ Luo, W-F.; Ye, L-W.; Li, L.; Qian, P.-C. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 5032

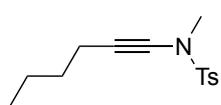
¹⁷⁷ Xu, W.; Chen, Y.; Wang, A.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7613

N-((3-metoxifenil)etnil)-N,4-dimetilbencenosulfonamida **5i**¹⁷⁸


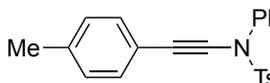
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 (d, *J*=8.3, 2H), 7.39 (d, *J*=7.9, 2H), 7.22 (t, *J*=7.9, 1H), 6.97 (d, *J*=7.5, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.89–6.83 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

 (E)-N,4-dimetil-N-(4-fenilbut-3-en-1-in-1-il)bencenosulfonamida **5j**¹⁷⁹


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (d, *J*=8.2, 2H), 7.42–7.23 (m, 7H), 6.86 (d, *J*=16.2, 1H), 6.24 (d, *J*= 6.2, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)

 N-(hex-1-in-1-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida **5k**¹⁸⁰


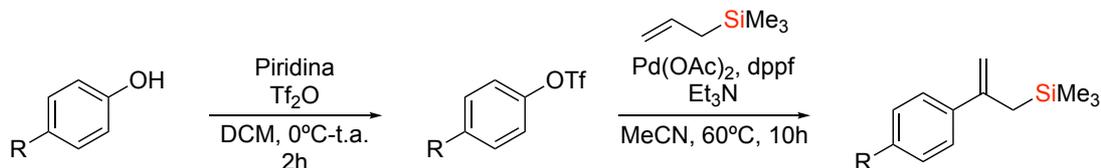
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (d, *J*=8.3, 2H), 7.35 (d, *J*=8.0, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (t, *J*=6.7, 2H), 1.53–1.29 (m, 4H), 0.89 (t, *J*=7.2, 3H)

 4-metil-N-fenil-N-(p-toliletinil)bencenosulfonamida **5l**¹⁸¹


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.64 (d, *J*=8.2, 2H), 7.44 – 7.24 (m, 10H), 7.13 (d, *J*=7.8, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 144.9 (C), 138.2 (C), 133.0 (C), 131.5 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (C), 126.3 (CH), 21.7 (CH₃), 21.5 (CH₃)

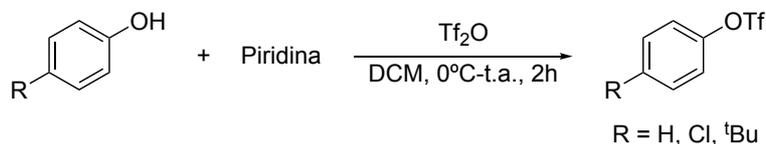
PE.C2-2 Síntesis de los Aril-Aliltrimetilsilanos

Se han empleado diversos aliltrimetilsilanos, dos de ellos son comerciales, aliltrimetilsilano (**6a**) y metaliltrimetilsilano (**6b**), los arilaliltrimetilsilanos empleados fueron sintetizados mediante la siguiente reacción general (Esquema PE.C2- 7).¹⁸²



Esquema PE.C2- 7 - Síntesis General de los Aliltrimetilsilanos

Síntesis del triflato de arilo a partir del correspondiente alcohol.



Esquema PE.C2- 8 - Síntesis de los Triflatos

¹⁷⁸ Zhao, X.; Song, X.; Jin, H.; Zeng, Z.; Wang, Q.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2720

¹⁷⁹ Gawade, S. A.; Huple, D. B.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2978

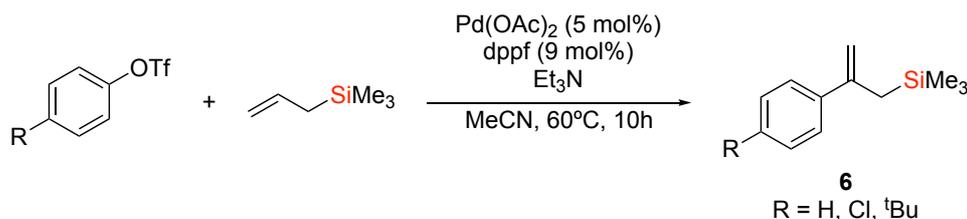
¹⁸⁰ Saito, N.; Saito, K.; Shiro, M.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2718

¹⁸¹ Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saa, C. *Synlett* **2004**, *5*, 783

¹⁸² Shimizu, R.; Egami, H.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4577

En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de Ar, se disuelve el alcohol (10 mmol, 1eq) y la piridina (1.6 ml, 20 mmol, 2eq) en diclorometano (13 ml, 0.75M) y se deja enfriar a 0°C. A continuación se adiciona el anhídrido triflico (1.9 ml, 11.2 mmol, 1.12 eq) gota a gota. Terminada la adición se lleva la reacción a temperatura ambiente y se deja agitando durante 2 horas. Finalizado el tiempo de reacción se adicionan 10 ml de una disolución de NH₄Cl saturada, la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (15 ml x 3) y se lavan las fases orgánicas con salmuera (20 ml x 5), La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración del sólido, se elimina el disolvente en el rotavapor. El crudo es de pureza suficiente para utilizar directamente en el siguiente paso de reacción.

El siguiente paso de reacción se muestra en el esquema, consiste en el acoplamiento del aliltrimetilsilano con el ariltriflato.

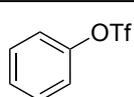


Esquema PE.C2- 9 - Síntesis de los Aril Aliltrimetilsilanos

En un matraz bajo atmósfera inerte de Ar se disuelve el triflato (13 mmol, 1eq) obtenido en el paso anterior en acetonitrilo (52 ml, 0.25M) y se añade por este orden el acetato de paladio (146 mg, 0.65 mmol, 0.05eq), 1,1'-ferrocenodiil-bis(difenilfosfina) (dppe) (650 mg, 1.17 mmol, 0.09eq), trietilamina destilada (3.6 ml, 3.6M) y por último el aliltrimetilsilano destilado (10 ml, 65 mmol, 5 eq), se lleva a 60°C y se deja agitando durante 10 horas. Pasado este tiempo se deja enfriar y una vez que llega a temperatura ambiente se adicionan 20 ml de agua y 40 ml de dietil éter. La mezcla se extrae con dietil éter (30 ml x 3) y se lava la capa orgánica con salmuera (30 ml x 5). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración del sólido, se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo se purifica mediante una filtración en columna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluyente la mezcla Hexano:Acetato de etilo (10:1). Se realiza una destilación a vacío como segunda purificación.

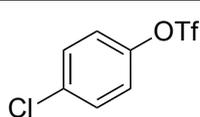
PE-C2-2.1- Datos Espectroscópicos de los Triflatos de Arilo¹⁸³

Fenil trifluorometanosulfonato¹⁸⁴



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.59 – 7.24 (m, 5H)
¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -72.9

4-Clorofenil trifluorometanosulfonato¹⁸⁴

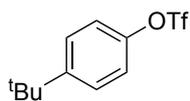


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.53 – 7.39 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 2H)

¹⁸³ Los espectros tienen disolvente porque los triflatos son muy volátiles y sino se perderían

¹⁸⁴ Effenberger, F.; Mack, K. E. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 45, 3947

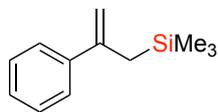
4-(*tert*-butil)fenil trifluorometanosulfonato¹⁸⁵



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 2H)

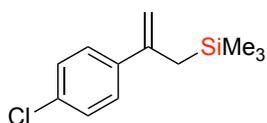
PE-C2-3.2- Datos Espectroscópicos de los Aril Aliltrimetilsilanos

Trimetil(2-fenilalil)silano **6c**¹⁸⁶



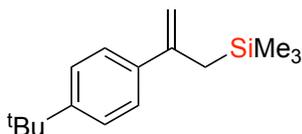
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.48-7.41 (m, 5H), 7.38-7.26 (m, 4H), 5.16 (brds, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.05 (s, 2H), – 0.07 (s, 9H)
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 146.8 (C), 142.9 (C), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 126.5 (CH), 110.2 (CH₂), 26.3 (CH₂), – 1.3 (CH₃)

(2-(4-clorofenil)alil)trimetilsilano **6d**¹⁸⁷



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.35 (d, *J*=8.5, 2H), 7.28 (d, *J*=8.6, 2H), 5.13 (brds, 1H), 4.89 (brds, 1H), 2.00 (s, 2H), – 0.08 (s, 3H)
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 145.5 (C), 141.2 (C), 137.9 (C), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 110.6 (CH₂), 21.0 (CH₂), – 1.4 (CH₃)

(2-(4-(*tert*-butil)fenil)alil)trimetilsilano **6e**¹⁸⁷



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.41-7.25 (m, 4H), 5.15 (brds, 1H), 4.85 (brds, 1H), 2.79-2.60 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.33 (s, 3H), – 0.06 (s, 3H)
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 150.3 (C), 146.3 (C), 139.8 (C), 126.0 (CH), 125.0 (CH), 109.4 (CH₂), 34.6 (C), 31.5 (CH₃), 26.1 (CH₂), – 1.2 (CH₃)

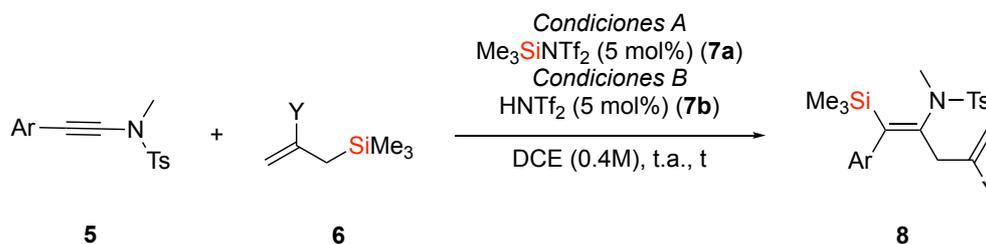
¹⁸⁵ Larhed, M.; Andersson, C. M.; Hallberg, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50*, 285

¹⁸⁶ Shimizu, R.; Egami, H.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4577

¹⁸⁷ Hou, Z.-L.; Yang, F.; Zhou, Z.; Ao, Y.-F.; Yao, B. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4557

PE.C2-3 Síntesis de las β -Silil Enamidas

Una vez que se han sintetizado las inamidas, los aliltrimetilsilanos y los catalizadores, estos se almacenan en matraces schlenks en atmósfera inerte de Ar y en ausencia de luz.


 Esquema PE.C2- 10 - Síntesis de las β -Sililenamidas

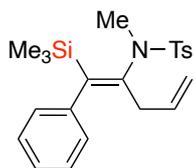
En un tubo de carrusel bajo atmósfera inerte de Ar se adicionan el alilsilano (0.4 mmol, 4eq) y una disolución 1M del catalizador en 1,2-dicloroetano (5 mol%), TMSNTf₂ (*método A*) ó HNTf₂ (*método B*), a continuación, se añade el resto del 1,2-dicloroetano (0.25 ml, 0.4M en total), se deja 10 minutos agitando y se añade la inamida (0.1 mmol, 1 eq). Se sigue la reacción por TLC hasta completa desaparición de la inamida. Se adiciona carbonato de potasio (10 mol%) y se elimina el disolvente a vacío. Se purifica mediante columna cromatográfica en sílica gel, utilizando como eluyente la mezcla Hexano:Acetato de Etilo (5:1).

Escalado 8a: se utilizaron las mismas condiciones descritas siguiéndose el *método B* pero las cantidades utilizadas son las siguientes inamida **5a** 2 mmol (570 mg), de aliltrimetilsilano **6a** 8 mmol (1.3 ml), HNTf₂ (5 mol%) y de 1,2-dicloroetano (5 ml, 0.4M). Se obtuvieron 568 mg de **8a** (71%).

Escalado 8o: se utilizaron las mismas condiciones descritas siguiéndose el *método B* pero las cantidades utilizadas son las siguientes inamida **5a** 2 mmol (570 mg), de aliltrimetilsilano **6c** 8 mmol (1.7 ml), HNTf₂ (5 mol%) y de 1,2-dicloroetano (5 ml, 0.4M). Se obtuvieron 942 mg de **8o** (99%).

PE.C2-3.1- Datos Espectroscópicos de los Productos 8

Enamida 8a (1 h)



Sólido blanco

 $P_f = 67-69^\circ\text{C}$
Rendimiento: A: 56%; B: 66%

Fórmula Molecular: C₂₂H₂₉NO₂SSi

Peso Molecular: 399,62

HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 400.1761

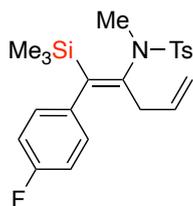
Encontrada: 400.1773

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.88-7.65$ (m, 2H), $7.38-7.26$ (m, 4H), $7.23-7.18$ (m, 1H), $7.08-6.88$ (m, 2H), $5.52-5.22$ (m, 1H), 4.66 (dd, $J=10.0, 1.7$, 1H), 4.30 (dd, $J=17.0, 1.7$, 1H), 3.10 (s, 3H), $2.79-2.60$ (m, 1H), 2.44 (s, 3H), $2.34-2.16$ (m, 1H), 0.19 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 148.9$ (C), 145.6 (C), 143.3 (C), 141.9 (C), 136.8 (C), 136.0 (CH), 129.5 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 125.8 (CH), 116.1 (CH₂), 39.2 (CH₃), 36.6 (CH₂), 21.5 (CH₃), -0.3 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = -6.0$

Enamida 8b (4 h)



Sólido blanco
P_f = 84-86°C
Rendimiento: A: 73%
Fórmula Molecular: C₂₂H₂₈FNO₂SSi
Peso Molecular: 417.61
HRMS (ESI): Calculada para [M+Na⁺]: 440.1486
 Encontrada: 440.1489

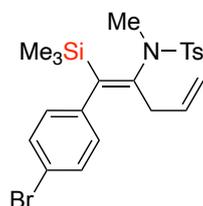
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.76 (d, J=8.2, 2H), 7.33 (d, J=7.3, 2H), 7.12–6.81 (m, 4H), 5.47–5.24 (m, 1H), 4.67 (dd, J=10.0, 1.3, 1H), 4.32 (dd, J=17.0, 1.3, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.75–2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33–2.13 (m, 1H), 0.18 (s, 9 H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 161.3 (C, d, J = 244.2 Hz), 148.2 (C), 146.1 (C), 143.4 (C), 137.6 (C, d, J = 3.0 Hz), 136.6 (C), 135.7 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH, d, J = 7.7 Hz), 127.9 (CH), 116.3 (CH₂), 115.0 (CH, d, J = 21.4 Hz), 39.0 (CH₃), 36.5 (CH₂), 21.5 (CH₃), – 0.3 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = – 6.0

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = – 117.3

Enamida 8c (4 h)



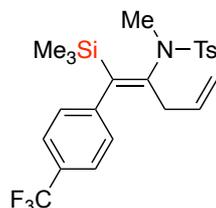
Sólido blanco
P_f = 98-100°C
Rendimiento: B: 77%
Fórmula Molecular: C₂₂H₂₈BrNO₂SSi
Peso Molecular: 478.52
HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 478.0872
 Encontrada: 478.0866

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.76 (d, J=8.0, 2H), 7.44 (d, J=8.0, 2H), 7.33 (d, J=8.0, 2H), 6.95–6.80 (m, 2H), 5.45–5.20 (m, 1H), 4.60 (dd, J=10.1, 1.6, 1H), 4.33 (dd, J=17.0, 1.6, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.75–2.55 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33–2.10 (m, 1H), 0.18 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 147.9 (C), 147.6 (C), 145.9 (C), 143.4 (C), 140.9 (C), 135.6 (CH), 131.2 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 127.9 (CH), 119.8 (C), 116.4 (CH₂), 38.9 (CH₃), 36.5 (CH₂), 21.5 (CH₃), – 0.3 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = – 6.0

Enamida 8d (4 h)



Sólido blanco
P_f = 84-86°C
Rendimiento: B: 71%
Fórmula Molecular: C₂₃H₂₈F₃NO₂SSi
Peso Molecular: 467.62
HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 468.1635
 Encontrada: 468.1644

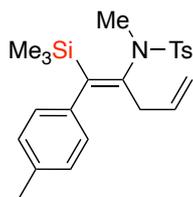
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (d, J=8.2, 2H), 7.58 (d, J=7.9, 2H), 7.34 (d, J=8.0, 2H), 7.23–7.02 (m, 2H), 5.43–5.25 (m, 1H), 4.69 (dd, J=10.1, 1.6, 1H), 4.33 (dd, J=17.0, 1.6, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.69–2.51 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36–2.15 (m, 1H), 0.19 (s, 9 H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 148.1 (C), 145.9 (C), 145.8 (C), 143.5 (C), 136.5 (C), 135.4 (CH), 129.7 (CH), 128.2 (C, q, J = 32.6 Hz), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 125.0 (CH), 124.3 (C, q, J = 270 Hz), 116.6 (CH₂), 38.9 (CH₃), 36.6 (CH₂), 21.5 (CH₃), – 0.3 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = – 5.6

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = – 62.3

Enamida 8e (1 h)



Sólido blanco

 $P_f = 90-92^\circ\text{C}$ **Rendimiento:** B: 61%**Fórmula Molecular:** $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{SSi}$ **Peso Molecular:** 413.65**HRMS (ESI):** Calculada para $[\text{M}+\text{H}^+]$: 414.1918

Encontrada: 414.1924

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.79$ (d, $J=8.2$, 2H), 7.33 (d, $J=7.9$, 2H), 7.13 (d, $J=7.6$, 2H), 6.89 (d, $J=7.5$, 2H), 6.51–5.27 (m, 1H), 4.66 (d, $J=10.0$, 1H), 4.31 (d, $J=17.0$, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.88–2.64 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37–2.16 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.20 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 148.7$ (C), 145.6 (C), 143.3 (C), 138.9 (C), 136.8 (C), 136.2 (CH), 135.2 (C), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 116.1 (CH_2), 39.2 (CH_3), 36.6 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.1, (CH_3), –0.2 (CH_3)

$^{29}\text{Si-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = -6.3$

Enamida 8f (1 h, DCE 0.2M, $[\text{Si}]^+$ 10 mol%)

Aceite

Rendimiento: A: 58%; B: 51%**Fórmula Molecular:** $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{SSi}$ **Peso Molecular:** 429.65**HRMS (ESI):** Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 452.1686

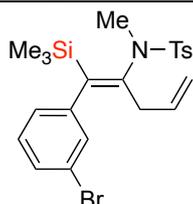
Encontrada: 452.1690

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.77$ (d, $J=8.3$, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$, 2H), 6.98–6.85 (m, 4H), 5.57–5.30 (m, 1H), 4.65 (dd, $J=10.0$, 1.6, 1H), 4.30 (dd, $J=17.0$, 1.6, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.83–2.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30–2.13 (m, 1H), 0.17 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 157.7$ (C), 148.4 (C), 145.9 (C), 143.3 (C), 136.8 (C), 136.1 (CH), 134.1 (C), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 116.0 (CH_2), 113.5 (CH), 55.2 (CH_3), 39.1 (CH_3), 36.5 (CH_2), 21.5 (CH_3), –0.3 (CH_3)

$^{29}\text{Si-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = -6.2$

Enamida 8g (2 h)



Aceite

Rendimiento: B: 57%**Fórmula Molecular:** $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrNO}_2\text{SSi}$ **Peso Molecular:** 478.52**HRMS (ESI):** Calculada para $[\text{M}+\text{H}^+]$: 478.0866

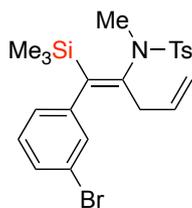
Encontrada: 478.0875

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.77$ (d, $J=8.3$, 2H), 7.39–7.30 (m, 3H), 7.26–7.06 (m, 2H), 7.03–6.83 (m, 1H), 5.48–5.22 (m, 1H), 4.70 (d, $J=10.1$, 1H), 4.31 (d, $J=16.9$, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.75–2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37–2.17 (m, 1H), 0.19 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 147.7$ (C), 146.2 (C), 144.1 (C), 143.4 (C), 136.5 (C), 135.4 (CH), 130.4 (CH), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 126.3 (CH), 122.1 (C), 116.5 (CH_2), 39.0 (CH_3), 36.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), –0.3 (CH_3)

$^{29}\text{Si-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = -5.7$

Enamida 8h (6 h)



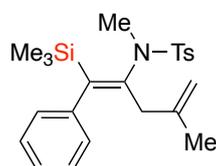
Sólido blanco
 P_f = 84-86°C
Rendimiento: B: 66%
Fórmula Molecular: C₂₂H₂₈BrNO₂SSi
Peso Molecular: 478.52
HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 478.0866
 Encontrada: 478.0864

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.82 (d, J=8.0, 2H), 7.64–7.49 (m, 1H), 7.40–7.20 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.0, 2H), 7.19–6.95 (m, 2H), 5.66–5.23 (m, 1H), 4.59 (d, J=10.0, 1H), 4.16 (brd, J=16.9, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.74-2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 0.21 (s, 9 H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 147.6 (C), 143.4 (C), 142.7 (C), 136.6 (C), 134.7 (CH), 132.6 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 122.7 (C), 116.7 (CH₂), 39.9 (CH₃), 37.7 (CH₂), 21.5 (CH₃), -0.2 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = -6.2

Enamida 8i (2 h)



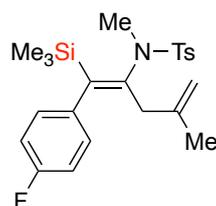
Sólido blanco
 P_f = 118-119°C
Rendimiento: A: 80%; B: 78%
Fórmula Molecular: C₂₃H₃₁NO₂SSi
Peso Molecular: 413.65
HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 414.1918
 Encontrada: 414.1925

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.79 (d, J=8.2, 2H), 7.37–7.24 (m, 4H), 7.23–7.15 (m, 1H), 7.06–6.95 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.74–2.54 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37–2.19 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.19 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 149.9 (C), 144.6 (C), 143.3 (C), 142.5 (C), 142.0 (C), 137.3 (C), 129.5 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 125.7 (CH), 116.1 (CH₂), 39.8 (CH₂), 38.6 (CH₃), 22.4 (CH₃), 21.5 (CH₃), -0.2 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = -6.1

Enamida 8j (4 h)



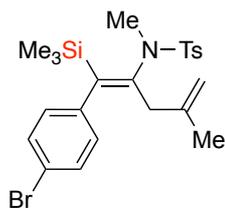
Sólido blanco
 P_f = 128-129°C
Rendimiento: A: 73%
Fórmula Molecular: C₂₃H₃₀FNO₂SSi
Peso Molecular: 431.64
HRMS (ESI): Calculada para [M+Na⁺]: 454.1643
 Encontrada: 454.1645

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (d, J=8.4, 2H), 7.34 (d, J=7.0, 2H), 7.07–6.89 (m, 4H), 4.46 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.70–2.41 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.32–2.13 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 0.19 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 161.2 (d, J=244.3, C), 149.1 (C), 145.2 (C), 143.3 (C), 142.3 (C), 137.7 (d, J=3.4, C), 137.1 (C), 129.5 (CH), 129.1 (d, J=7.7, CH), 127.9 (CH), 114.8 (CH, d, J = 21.1Hz), 112.6 (CH₂), 39.7 (CH₂), 38.3 (CH₃), 22.4 (CH₃), 21.5 (CH₃), -0.3 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = -5.9

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -117.4

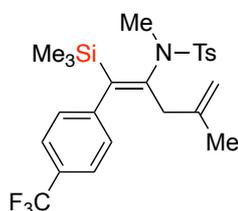
Enamida 8k (12 h)

Sólido blanco
 P_f = 105-106°C
Rendimiento: A: 75%
Fórmula Molecular: C₂₃H₃₀BrNO₂SSi
Peso Molecular: 492.55
HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 492.1023
 Encontrada: 492.1030

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.76 (d, J=8.3, 2H), 7.42 (d, J=8.5, 2H), 7.33 (d, J=9.1, 2H), 6.69 (d, J=7.6, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.68–2.49 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.34–2.10 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 0.19 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 148.8 (C), 144.8 (C), 143.3 (C), 142.2 (C), 140.9 (C), 136.9 (C), 131.0 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 127.8 (CH), 119.7 (C), 112.7 (CH₂), 39.7 (CH₂), 38.2 (CH₃), 22.4 (CH₃), 21.5 (CH₃), – 0.3 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = – 5.9

Enamida 8l (1 h)

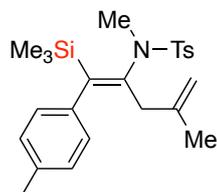
Sólido blanco
 P_f = 111-113°C
Rendimiento: B: 42%
Fórmula Molecular: C₂₄H₃₀F₃NO₂SSi
Peso Molecular: 481.65
HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 482.1791
 Encontrada: 482.1893

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (d, J=8.0, 2H), 7.56 (d, J=7.9, 2H), 7.33 (d, J=7.9, 2H), 7.14 (d, J=7.6, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.61–2.38 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.34–2.15 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.20 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 149.1 (C), 146.0 (C), 144.9 (C), 143.4 (C), 142.1 (C), 136.9 (C), 129.6 (CH), 128.1 (C, q, J = 32.2 Hz), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 124.9 (CH), 124.3 (C, q, J = 270.2 Hz), 112.8 (CH₂), 39.8 (CH₂), 38.2 (CH₃), 22.4 (CH₃), 21.5 (CH₃), – 0.3 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = – 5.9

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = – 62.3

Enamida 8m (2 h)

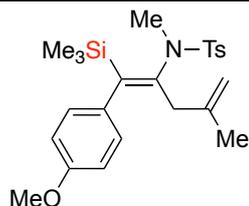
Sólido blanco
 P_f = 97-99°C
Rendimiento: A y B: 73%
Fórmula Molecular: C₂₄H₃₃NO₂SSi
Peso Molecular: 427.68
HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 428.2074
 Encontrada: 428.2080

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.70 (d, J=8.3, 2H), 7.32 (d, J=8.1, 2H), 7.10 (d, J=7.6, 2H), 6.90 (d, J=7.6, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.80–2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30–2.19 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.20 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 149.7 (C), 144.6 (C), 143.0 (C), 142.5 (C), 138.8 (C), 137.3 (C), 135.0 (C), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 112.5 (CH₂), 39.7 (CH₂), 38.5 (CH₃), 22.3 (CH₃), 21.4 (CH₃), 21.0 (CH₃), – 0.3 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = – 6.4

Enamida 8n (1 h, DCE 0.2M, [Si]⁺ 10 mol%)



Aceite

Rendimiento: A: 73%; B: 78%

Fórmula Molecular: C₂₄H₃₃NO₃SSi

Peso Molecular: 443.68

HRMS (ESI): Calculada para [M+Na⁺]: 466.1843

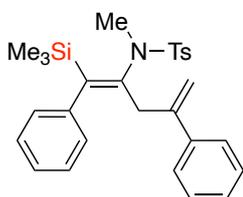
Encontrada: 466.1841

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 (d, J=8.3, 2H), 7.32 (d, J=7.9, 2H), 6.91 (d, J=8.1, 2H), 6.84 (d, J=9.0, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.75–2.58 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.34–2.14 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.19 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 157.7 (C), 149.5 (C), 145.0 (C), 143.1 (C), 142.6 (C), 137.3 (C), 134.2 (C), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 113.3 (CH), 112.5 (CH₂), 55.1 (CH₃), 39.7 (CH₂), 36.5 (CH₃), 22.4 (CH₃), 21.5 (CH₃), -0.2 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = -6.2

Enamida 8o (4 h)



Sólido blanco

P_f = 100-101°C

Rendimiento: A: 97%; B: 98%

Fórmula Molecular: C₂₈H₃₃NO₂SSi

Peso Molecular: 475.72

HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 476.2074

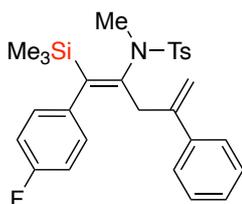
Encontrada: 476.2071

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (d, J=8.0, 2H), 7.46–6.88 (m, 10H), 6.85–6.67 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.20-2.94 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.69–2.47 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.20 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 150.8 (C), 144.1 (C), 143.6 (C), 143.3 (C), 141.7 (C), 141.0 (C), 136.8 (C), 129.6 (CH), 127.9 (CH), 127.85 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 114.4 (CH₂), 38.6 (CH₃), 36.9 (CH₂), 21.5 (CH₃), -0.2 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = -5.7

Enamida 8p (5 h)



Sólido blanco

P_f = 137-138°C

Rendimiento: B: 63%

Fórmula Molecular: C₂₈H₃₂FNO₂SSi

Peso Molecular: 493.71

HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 494.1980

Encontrada: 494.1979

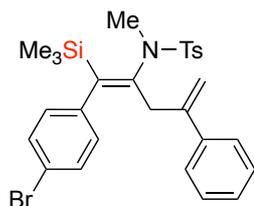
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (d, J=8.2, 2H), 7.30 (d, J=7.9, 2H), 7.22–7.10 (m, 3H), 7.07–6.88 (m, 4H), 6.85–6.71 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.14–2.95 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.71–2.48 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.19 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 161.3 (d, J=244.3, C), 149.9 (C), 145.0 (C), 144.2 (C), 143.4 (C), 140.9 (C), 137.4 (d, J=3.4, C), 136.7 (C), 129.6 (CH), 129.1 (d, J=7.7, CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 125.8 (CH), 114.8 (d, J=21.1, CH), 114.4 (CH₂), 38.4 (CH₃), 36.8 (CH₂), 21.5 (CH₃), -0.2 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = -5.6

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -117.4

Enamida 8q (4 h)



Sólido blanco

 $P_f = 134-135^\circ\text{C}$

Rendimiento: A: 81%; B: 79%

Fórmula Molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrNO}_2\text{SSi}$

Peso Molecular: 554.62

HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 576.0999

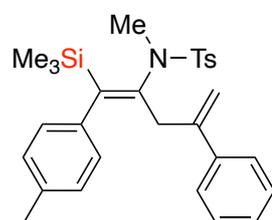
Encontrada: 576.1008

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.75$ (d, $J=8.2$, 2H), 7.42 (d, $J=8.0$, 2H), 7.29 (d, $J=6.9$, 2H), 7.24–7.08 (m, 3H), 6.97–6.83 (m, 2H), 6.77 (d, $J=6.7$, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.15–2.89 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.68–2.47 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.20 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 149.8$ (C), 145.0 (C), 144.0 (C), 143.4 (C), 140.8 (C), 140.7 (C), 136.6 (C), 131.0 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 125.8 (CH), 120.0 (C), 114.4 (CH_2), 38.4 (CH_3), 36.9 (CH_2), 21.5 (CH_3), -0.2 (CH_3)

$^{29}\text{Si-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = -5.6$

Enamida 8r (4 h)



Sólido blanco

 $P_f = 132-134^\circ\text{C}$

Rendimiento: B: 71%

Fórmula Molecular: $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{SSi}$

Peso Molecular: 489.75

HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 512.2059

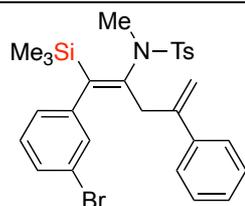
Encontrada: 512.2069

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.77$ (d, $J=8.1$, 2H), 7.28 (d, $J=8.1$, 2H), 7.23–7.06 (m, 5H), 6.98–6.87 (m, 2H), 6.80 (d, $J=6.1$, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.23–3.05 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.69–2.48 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 0.21 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 150.7$ (C), 145.1 (C), 143.6 (C), 143.2 (C), 140.9 (C), 138.6 (C), 136.8 (C), 135.4 (C), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 125.9 (CH), 114.3 (CH_2), 38.6 (CH_3), 36.8 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.1 (CH_3), -0.1 (CH_3)

$^{29}\text{Si-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = -5.9$

Enamida 8s (5 h)



Aceite

Rendimiento: B: 70%

Fórmula Molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrNO}_2\text{SSi}$

Peso Molecular: 554.62

HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 576.0999

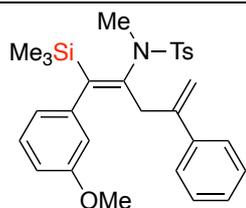
Encontrada: 576.1014

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.77$ (d, $J=8.2$, 2H), 7.39–7.26 (m, 4H), 7.23–7.12 (m, 4H), 7.00–6.87 (m, 1H), 6.83–6.71 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.17–2.87 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.72–2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.20 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 149.5$ (C), 145.1 (C), 144.5 (C), 143.9 (C), 143.4 (C), 140.8 (C), 136.7 (C), 130.5 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 121.9 (C), 114.7 (CH_2), 38.6 (CH_3), 37.2 (CH_2), 21.5 (CH_3), -0.2 (CH_3)

$^{29}\text{Si-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = -5.3$

Enamida 8t (5 h)



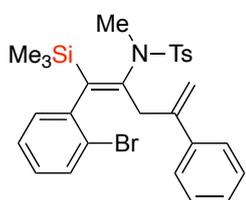
Aceite
Rendimiento: B: 93%
Fórmula Molecular: C₂₉H₃₅NO₃SSi
Peso Molecular: 505.75
HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 506.2180
 Encontrada: 506.2196

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (d, J=8.3, 2H), 7.37–7.09 (m, 7H), 6.93–6.74 (m, 3H), 6.70–6.59 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24–3.00 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.76–2.50 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.22 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 159.1 (C), 150.5 (C), 145.3 (C), 143.7 (C), 143.3 (C), 143.2 (C), 140.9 (C), 136.8 (C), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 125.9 (CH), 120.2 (CH), 114.5 (CH₂), 113.4 (CH), 111.3 (CH), 55.2 (CH₃), 38.7 (CH₃), 37.0 (CH₂), 21.5 (CH₃), – 0.1 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = – 5.8

Enamida 8u (6 h)



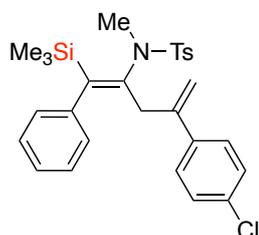
Sólido blanco
P_f = 110-112°C
Rendimiento: B: 72%
Fórmula Molecular: C₂₈H₃₂BrNO₂SSi
Peso Molecular: 554.62
HRMS (ESI): Calculada para [M+Na⁺]: 576.0999
 Encontrada: 576.1016

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ = 7.73 (d, J=7.9, 2H), 7.59 (d, J=7.9, 1H), 7.39–7.23 (m, 3H), 7.21–6.97 (m, 5H), 6.78–6.62 (m, 2H), 3.67–3.43 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.97–2.63 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 0.16 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO, 383K) δ = 147.5 (C), 146.0 (C), 142.8 (C), 142.5 (C), 140.8 (C), 140.3 (C), 136.2 (C), 131.7 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 124.7 (CH), 121.6 (C), 114.2 (CH₂), 38.4 (CH₃), 37.2 (CH₂), 20.0 (CH₃), – 0.7 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = – 4.8

Enamida 8v (4 h)



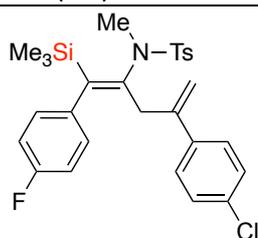
Sólido blanco
P_f = 106-108°C
Rendimiento: A: 65%; B: 61%
Fórmula Molecular: C₂₈H₃₂ClNO₂SSi
Peso Molecular: 510.16
HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 510.1684
 Encontrada: 510.1691

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.75 (d, J=7.9, 2H), 7.35–7.15 (m, 5H), 7.10 (d, J=8.4, 2H), 7.05–6.93 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.5, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.26–2.88 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.70–2.48 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.20 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 151.0 (C), 144.2 (C), 143.8 (C), 143.5 (C), 141.8 (C), 139.6 (C), 137.0 (C), 133.2 (C), 129.7 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 126.1 (CH), 115.2 (CH₂), 39.0 (CH₃), 37.1 (CH₂), 21.6 (CH₃), – 0.1 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = – 5.7

Enamida 8w (5 h)



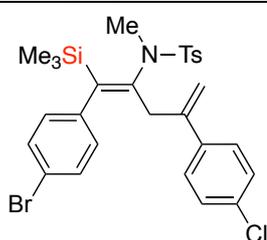
Sólido blanco
 $P_f = 124-126^\circ\text{C}$
Rendimiento: B: 55%
Fórmula Molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClFNO}_2\text{SSi}$
Peso Molecular: 528.15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.74$ (d, $J=7.8$, 2H), 7.28–7.22 (m, 2H), 7.17–6.85 (m, 6H), 7.07–6.88 (m, 4H), 6.70 (d, $J=8.5$, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.19–2.89 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.75–2.48 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.19 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 161.3$ (d, $J=244.1$, C), 150.1 (C), 144.2 (C), 144.0 (C), 143.4 (C), 139.3 (C), 137.4 (d, $J=3.5$, C), 136.7 (C), 133.2 (C), 129.6 (CH), 129.1 (d, $J=7.6$, CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 115.0 (CH 2), 114.9 (d, $J=21.5$, CH), 38.7 (CH₂), 36.8 (CH₃), 21.5 (CH₃), -0.2 (CH₃)

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -116.8$

Enamida 8x (4 h)

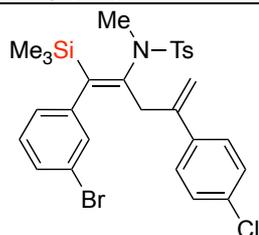


Sólido blanco
 $P_f = 113-115^\circ\text{C}$
Rendimiento: B: 42%
Fórmula Molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BrClNO}_2\text{SSi}$
Peso Molecular: 589.06
HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{H}^+]$: 588.0789
 Encontrada: 588.0788

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.73$ (d, $J=8.2$, 2H), 7.42 (d, $J=8.1$, 2H), 7.27 (d, $J=8.0$, 2H), 7.12 (d, $J=8.5$, 2H), 6.95–6.81 (m, 2H), 6.70 (d, $J=8.6$, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.15–2.94 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.70–2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.20 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 149.9$ (C), 144.0 (C), 143.9 (C), 143.5 (C), 140.6 (C), 139.2 (C), 136.6 (C), 133.3 (CH), 131.1 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 120.0 (C), 115.0 (CH₂), 38.7 (CH₃), 36.9 (CH₂), 21.5 (CH₃), -0.2 (CH₃)

Enamida 8y (5 h)

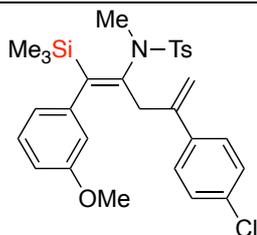


Aceite
Rendimiento: B: 41%
Fórmula Molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BrClNO}_2\text{SSi}$
Peso Molecular: 589.06
HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{H}^+]$: 588.0789
 Encontrada: 588.0794

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.75$ (d, $J=8.1$, 2H), 7.39–7.25 (m, 3H), 7.23–7.09 (m, 4H), 6.99–6.86 (m, 1H), 6.71 (d, $J=8.5$, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.12–2.93 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.76–2.53 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 0.20 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 149.6$ (C), 144.5 (C), 144.0 (C), 143.8 (C), 143.5 (C), 139.2 (C), 136.7 (C), 133.3 (C), 130.5 (CH), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 122.0 (C), 115.4 (CH₂), 38.9 (CH₃), 37.2 (CH₂), 21.5 (CH₃), -0.2 (CH₃)

Enamida 8z (5 h)



Aceite

Rendimiento: B: 44%

Fórmula Molecular: C₂₉H₃₄ClNO₃SSi

Peso Molecular: 540.19

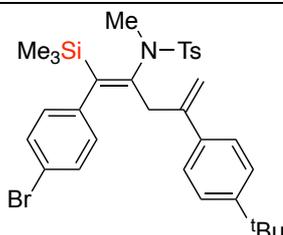
HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 540.1790

Encontrada: 540.1797

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.74 (d, J=8.2, 2H), 7.35–7.05 (m, 5H), 6.89–6.29 (m, 5H), 5.09 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.27–2.96 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.76–2.50 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.20 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 159.1 (C), 150.5 (C), 144.2 (C), 143.7 (C), 143.3 (C), 143.1 (C), 139.4 (C), 136.9 (C), 133.1 (C), 129.6 (CH), 129.0 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 120.2 (CH), 115.1 (CH 2), 113.5 (CH), 111.3 (CH), 55.2 (CH₃), 39.1 (CH₃), 37.0 (CH₂), 21.5 (CH₃), - 0.1 (CH₃)

Enamida 8aa (4 h)



Aceite

Rendimiento: B: 66%

Fórmula Molecular: C₃₂H₄₀BrNO₂SSi

Peso Molecular: 610.73

HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 610.1805

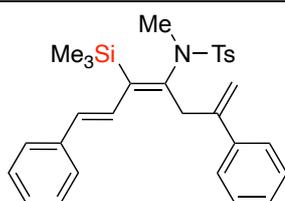
Encontrada: 610.1822

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (d, J=7.9, 2H), 7.40 (d, J=8.0, 2H), 7.31 (d, J=8.0, 2H), 7.18 (d, J=8.0, 2H), 7.01-6.82 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.0, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.11-2.79 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.62-2.36 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 0.20 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 150.6 (C), 149.8 (C), 144.6 (C), 143.8 (C), 143.4 (C), 140.7 (C), 137.7 (C), 136.5 (C), 131.0 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 127.8 (CH), 125.0 (CH), 124.9 (CH), 119.9 (C), 113.5 (CH₂), 38.1 (CH₃), 36.6 (CH₂), 34.4 (C), 31.2 (CH₃), 21.5 (CH₃), - 0.2 (CH₃)

²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = - 5.6

Enamida 8ab (5 h)



Aceite

Rendimiento: B: 51%

Fórmula Molecular: C₃₀H₃₅NO₂SSi

Peso Molecular: 501.76

HRMS (ESI): Calculada para [M+H⁺]: 502.2231

Encontrada: 502.2239

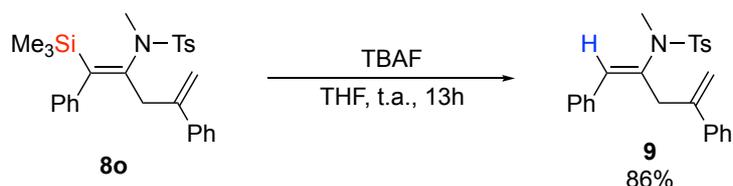
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.75 (d, J=8.0, 2H), 7.36–7.18 (m, 10H), 7.10–6.99 (m, 2H), 6.79 (d, J=16.6, 1H), 6.56 (d, J=16.6, 1H), 5.35 (d, J=1.6, 1H), 4.96 (d, J=1.6, 1H), 3.56–3.39 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.54–2.34 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.40 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 146.1 (C), 143.9 (C), 143.4 (C), 142.9 (C), 140.9 (C), 137.6 (C), 136.3 (C), 131.8 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (CH), 113.6 (CH₂), 37.0 (CH₃), 35.7 (CH₂), 21.5 (CH₃), - 0.9 (CH₃)

PE.C2-4 Derivatizaciones

Todas las derivatizaciones se realizaron con la β -silil enamida **8o**.

PE.C2-4.1- Desililación



Esquema PE.C2- 11 - Desililación

En un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte de Ar se disolvió la β -silil enamida **8o** (25 mg, 0.05 mmol, 1 eq) en THF (0.5 ml, 0.1M) y se añadieron moléculas sieves. A continuación, se añadió gota a gota una disolución 1M de TBAF en THF (100 μ l, 0.1 mmol, 2 eq) y se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0.5 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con dietil éter (10 ml x 3). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración del sólido, se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo se purifica mediante una filtración en columna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluyente la mezcla Hexano:Acetato de etilo (5:1).

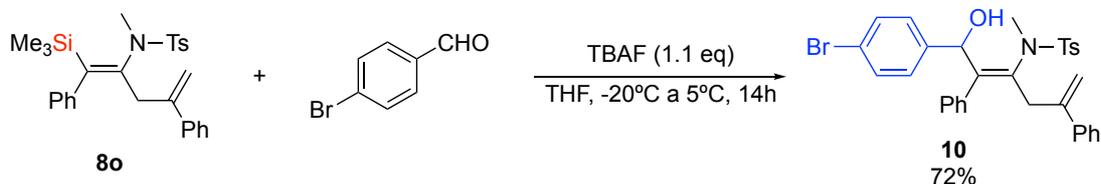
 Enamida **9**

	Aceite Rendimiento: 86% Fórmula Molecular: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$ Peso Molecular: 403.54 HRMS (ESI): Calculada para $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 426.1504 Encontrada: 426.1511
--	--

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.74 (d, $J=8.0$, 2H), 7.42–7.10 (m, 12H), 5.60 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.29 (s 1H), 3.86 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 144.7 (C), 143.5 (C), 141.6 (C), 140.7 (C), 135.3 (C), 133.4 (C), 130.2 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.3 (CH), 114.9 (CH_2), 39.2 (CH_3), 39.0 (CH_2), 21.6 (CH_3)

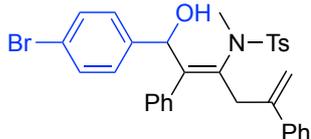
PE.C2-4.2- Acoplamiento de 4-Bromobenzaldehído



Esquema PE.C2- 12 - Adición del 4-Bromobenzaldehído

En un matraz de dos bocas bajo atmósfera inerte de Ar y provisto de moléculas sieves, se disuelve la β -silil enamida **8o** (67mg, 0.14 mmol, 1 eq) y el 4-bromobenzaldehído (130 mg, 0.7 mmol, 3 eq) en THF (0.8 ml, 0.175M) y se llevó a -20°C , a continuación, se añadió gota a gota una disolución 1M de TBAF en THF (150 μ l, 0.15 mmol, 1.1 eq). Se calentó a temperatura ambiente y se dejó toda la noche. Se añadieron 0.5 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con dietil éter (10 ml x 3). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración del sólido, se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo se purifica mediante una filtración en columna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluyente la mezcla Hexano:Acetato de etilo (5:1).

10



Aceite

Rendimiento: 72%

Fórmula Molecular: C₃₂H₃₀BrNO₃S

Peso Molecular: 588.56

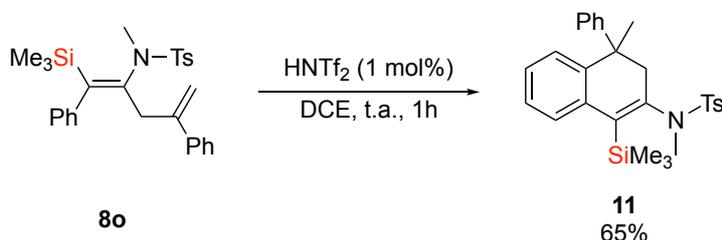
HRMS (ESI): Calculada para [M+Na⁺]: 610.1022

Encontrada: 610.1041

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 338K) δ = 7.90–7.76 (m, 2H), 7.43–7.09 (m, 11H), 7.03–6.71 (m, 5H), 6.18 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.16–3.07 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.77–2.63 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 148.5 (C), 144.7 (C), 144.1 (C), 140.2 (C), 139.8 (C), 136.1 (C), 130.9 (CH), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 125.9 (CH), 120.8 (C), 114.7 (CH₂), 72.1 (CH), 37.7 (CH₃), 36.5 (CH₂), 21.6 (CH₃)

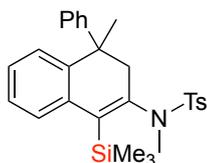
PE.C2-4.3- Ciclación



Esquema PE.C2- 13 - Ciclación

En un tubo de carrusel bajo atmósfera inerte de Ar se adicionó la disolución de HNTf₂ 1M en 1,2-dicloroetano (1 mol%) y a continuación el resto del disolvente, en total (0.25 ml, 0.4M). A continuación, se disolvió la β-silil enamida **8o** (48 mg, 0.1 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Pasado ese tiempo se adicionó K₂CO₃ (10 mol%) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó mediante columna cromatográfica en sílica gel, utilizando como eluyente la mezcla Hexano:Acetato de etilo (5:1).

11



Sólido blanco

P_{fus} = 88-89°C

Rendimiento: 66%

Fórmula Molecular: C₂₈H₃₃NO₂SSi

Peso Molecular: 475.72

HRMS (ESI): Calculada para [M+Na⁺]: 498.1893

Encontrada: 498.1901

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.68 (d, J=7.9, 2H), 7.59–7.47 (m, 1H), 7.45–7.06 (m, 8H), 6.94–6.73 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (d, J=16.0, 1H), 1.96 (d, J=16.0, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.30 (s, 9H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 146.1 (C), 144.2 (C), 143.4 (C), 140.7 (C), 140.2 (C), 138.6 (C), 136.4 (C), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 125.2 (CH), 42.1 (C), 40.8 (CH₂), 35.9 (CH₃), 27.7 (CH₃), 21.6 (CH₃), –1.34 (CH₃)

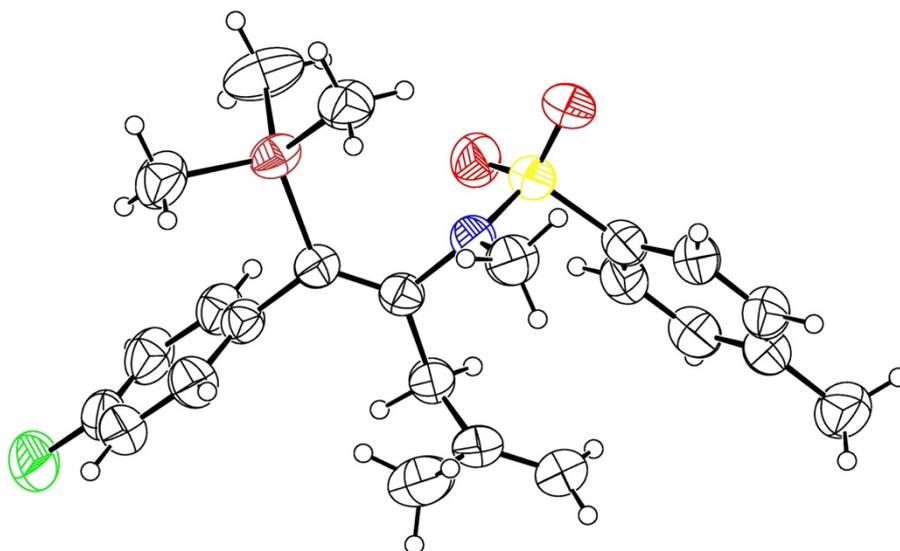
²⁹Si-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = -5.7

PE.C2-5 Difracción de Rayos X**Método de Crecimiento de los Cristales:**

Los cristales de **8j** y **8q** válidos para un análisis de difracción de Rayos X fueron obtenidos mediante evaporación lenta de una disolución concentrada de los correspondientes compuestos en *n*-hexano.

Datos Cristalográficos:

8j: (Z)-N-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-1-(trimetilsilil)penta-1,4-dien-2-il)-N, 4-dimetilbencenosulfonamida



Esquema PE.C2- 14 - Nivel de Probabilidad Elipsoide al 50%

Fórmula empírica: C₂₃H₃₀FNO₂SSi, Peso molecular = 431.63, T = 293 (2) K, λ = 1.5418 Å

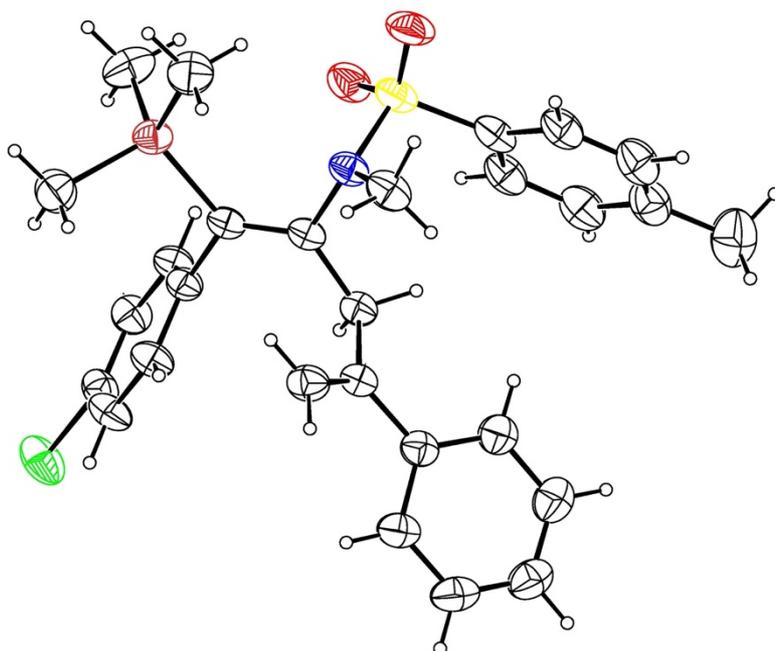
Sistema cristalino: ortorrómbico. Grupo espacial: Pbc_a

Dimensiones de la celda unidad: a = 15.1534 (2), b = 10.7992 (2), c = 29.3469 (5) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90.000$ (0)°, Volumen = 4802.46 (12) Å³, $Z = 8$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.194$ Mgm⁻³, $\mu = 1.883$ mm⁻¹, F(000) = 1840, tamaño del cristal: 0.475 x 0.226 x 0.118 mm, θ range data collection: 4.094–69.694°, index ranges: $-18 \leq h \leq 18$, $-12 \leq k \leq 12$, $-35 \leq l \leq 31$, reflections collected/unique = 13362/4456

[$R_{\text{int}} = 0.0223$, completeness to 2θ = 68.133 (99.6%), absortion correction: gaussian, max. and min. transmisión = 1.000 y 0.442, refinement method: full matrix least-squares on F², data/restraints/parameters = 4456/0/262; Goodness-of-fit on F² = 1.037; Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]: $R_1 = 0.0448$, $wR_2 = 0.1311$, R indices (all data): $R_1 = 0.0514$, $wR_2 = 0.1400$; Largest difference peak and hole = 0.253 y -0.301 eÅ⁻³.

CCDC: 2193410

8q: (Z)-N-(1-(4-bromofenil)-4-fenil-1-(trimetilsilil)penta-1,4-dien-2-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida



Esquema PE.C2- 15 - Nivel de Probabilidad Elipsoide al 50%

Fórmula empírica: C₂₈H₃₂BrNO₂Si, Peso molecular = 554.60, T = 293 (2) K, λ = 1.5418 Å

Sistema cristalino: monoclinico; Grupo espacial: P2₁/c,

Dimensiones de la celda unidad: a = 9.8894 (2), b = 16.9643 (5), c = 17.0928 (5) Å, β = 94.308 (2)°, Volumen = 2859.50 (13) Å³, Z = 4, ρ_{calcd} = 1.288 Mg m⁻³, μ = 3.207 mm⁻¹, F(000) = 1152,

tamaño del cristal: 0.241 x 0.194 x 0.086 mm, θ range data collection: 3.676–69.694°, index ranges: -11 ≤ h ≤ 10, -18 ≤ k ≤ 20, -20 ≤ l ≤ 15, reflections collected/unique = 13932/5304

[R_{int} = 0.0410, completeness to 2θ = 68.133 (99.8%), absortion correction: gaussian, max. and min. transmisión = 1.000 y 0.673, refinement method: full matrix least-squares on F², data/restraints/parameters = 5304/0/309: Goodness-of-fit on F² = 1.045; Final R indices [I > 2σ (I)]: R₁ = 0.0484, wR₂ = 0.1372, R indices (all data): R₁ = 0.0636, wR₂ = 0.1548; Largest difference peak and hole = 0.591 y -0.396 eÅ⁻³.

CCDC: 2193409

