Facultad de Química – Departamento de Química Orgánica

Centro Singular de Investigación en Química Biológica y

Materiales Moleculares

REACCIONES DE CICLOADICIÓN DE SISTEMAS ALÉNICOS CATALIZADAS POR ORO

Memoria que, para optar al grado de Doctor en Química por la Universidad de Santiago de Compostela presenta Paloma Bernal Albert

Santiago de Compostela, Mayo de 2014

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

D. JOSÉ LUIS MASCAREÑAS CID, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y D. FERNANDO J. LÓPEZ GARCÍA, CIENTÍFICO TITULAR DEL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

CERTIFICAN:

Que la memoria adjunta titulada *"Reacciones de Cicloadición de Sistemas Alénicos catalizadas por Oro"*, que, para optar al grado de Doctor en Química, presenta Paloma Bernal Albert, ha sido realizada bajo nuestra dirección, en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica y del Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares (CIQUS) de la USC.

Considerando que constituye trabajo de tesis, autorizan su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste, expiden el presente certificado en Santiago de Compostela, Mayo de 2014.

Fdo. José Luis Mascareñas

Fdo. Fernando J. López

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a mis directores de tesis, José Luis Mascareñas y Fernando López haberme dado la oportunidad de trabajar con ellos y su confianza en que este proyecto se llevase a cabo.

Quiero dar las gracias a los profesores del Departamento de Química Orgánica por su colaboración siempre que ha sido necesario, especialmente al personal de la tercera planta del Ciqus, y en particular al Profesor Juan Granja y a su grupo.

A mis compañeros de laboratorio durante todos estos años, y muy especialmente a Isaac y a Hélio. Deseo a todos la suerte que se merecen.

Gracias Fer, por enseñarme y ayudarme.

A mi antiguo tutor, J. Cristóbal López, por sus consejos y su confianza en mi trabajo, que ha sido fundamental en momentos difíciles.

A mis dos familias, tan distintas y tan importantes.

A mis amigos de siempre, y especialmente a los nuevos, Gustavo, Adrián, Sergio, Xulio…hechos en Santiago, muchos en Facultad de Química, y en especial a Michele y a Ilaria.

A Damián.

Por encima de todo y de todos a mi madre, Nuria, cuyo apoyo y cariño incondicional ha sido fundamental en todas las etapas de mi vida.

Muchas gracias a todos.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

A mi madre, Nuria

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Indice

Abreviaturas y Acrónimos 13

Introducción 15

1. Prólogo 17

2. Catálisis organometálica y química de cicloadiciones 20

2.1 Cicloadiciones Catalizadas por Metales de Transición 20

2.2 Cicloadiciones Catalizadas por Complejos de Oro 24

Capítulo I: Estudios sobre Cicloadiciones Intramoleculares entre Dienos y Derivados Propargílicos 59

Objetivos y Planteamiento 61

Resultados y Discusión 63

Síntesis de los sustratos de tipo A 63

Síntesis de los Sustratos de tipo B 64

Ensayos de Catálisis usando los Sustratos de tipo A 65

Ensayos de Catálisis usando los Sustratos de tipo B 70

Ensayos de Cicloadición de Alenilacetatos 71

Conclusiones 75

Capítulo II: Cicloadiciones Intermoleculares entre Alenamidas e Hidrazonas α,β–insaturadas 77

Introducción 79

1. Importancia de los Ciclobutanos 79

2. Métodos de Síntesis de Ciclobutanos 80

Objetivos y Planteamiento 91

3. Alenamidas: alenos nucleófilos con reactividad controlada 92

4. Hidrazonas en Síntesis Orgánica 104

Resultados y Discusión 108

Síntesis de los Componentes de la Reacción 108

Estudios Preliminares de reactividad en presencia de catalizadores de Au 109

Alcance de la reacción empleando distintas *N,N*-dimetilhidrazonas 112

Propuesta Mecanística 116

Estudios del alcance de la reacción: Influencia del tamaño de la hidrazona. Síntesis y ensayos con diisopropilhidrazonas 118

Estudio de la Estereoespecificidad de la Cicloadición 133

Estudios de una variante asimétrica de la Cicloadición. Síntesis y ensayos con *SAMP*- hidrazonas 135

Estudio de una variante Enantioselectiva de la Cicloadición (2+2) mediante el Empleo de Complejos de Au Quirales 139

Estudios del Alcance de la Reacción: Empleo de otras Alenamidas 141

Ensayos de Manipulación de los Cicloaductos (2+2) 145

Estudios preliminares de cicloadición entre alenamidas e iminas α,β–insaturadas 147

Conclusiones 151

PARTE EXPERIMENTAL 153

Procedimientos experimentales generales 155

Parte Experimental Capítulo I: Estudios en Cicloadiciones (4+3) Catalizadas por Au Empleando Ésteres Propargílicos como Sustitutos de Alenos 157

Síntesis de los Sustratos de Tipo A 157

Síntesis de los Sustratos de Tipo B 160

Procedimiento General para los Ensayos de Catálisis 163

Parte Experimental Capítulo II: Reacciones de Cicloadición (2+2) Intermoleculares de Alenamidas Catalizadas por Au 166

Síntesis de los precursores de la Cicloadición 166

Procedimiento General para la Reacción de Cicloadición (2+2) Catalizada por Au 169

Estudios del alcance de la reacción: Influencia del tamaño de la hidrazona. Síntesis y ensayos con *N,N*-diisopropilhidrazonas 174

Resultados de los ensayos de Cicloadición (2+2) entre la alenamida 101a y la hidrazona 106a 182

Estudios del alcance de la reacción: ensayos de cicloadición entre 101a y 106a empleando otros complejos de Au y Pt 183

Resultados de los ensayos de Cicloadición (2+2) entre la alenamida 101a y las *N,N*-diisopropilhidrazonas 184

Estudio de la Estereoespecificidad de la Cicloadición 191

Estudios de una variante asimétrica de la Cicloadición. Síntesis y ensayos con *SAMP*- hidrazonas 192

Resultados de los ensayos de Cicloadición (2+2) entre la alenamida 101a y las *SAMP*-hidrazonas 194

Estudios del Alcance de la Reacción: Empleo de otras Alenamidas 195

Ensayos de manipulación de los cicloaductos (2+2) 198

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Abreviaturas y Acrónimos

EtOAc	acetato de etilo
Aprox	aproximadamente
^{t}Bu	*tert*-butilo
c	cuatriplete
cat.	catalítico
$CDCl_3$	cloroformo deuterado
Cp	ciclopentadienilo
Cy	ciclohexilo
d	doblete
dba	dibencilidenacetona
DFT	teoría funcional de la densidad
DHP	3,4-dihidro-2H-pirano
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
DIBAL-H	hidruro de diisobutil aluminio
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
EDC	etil (diaminpropil) carbodiimida
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
EMBR	espectrometría de masas de baja resolución
equiv.	equivalente
ET	estado de transición
Et	etilo
g	gramo

h	hora
Hz	hertzio
hν	reacción fotoquímica
^{i}Bu	*iso*-butilo
^{i}Pr	*iso*-propilo
IQ	ionización química
J	constante de acoplamiento
M	molar
m	multiplete
m/z	relación entre masa y carga
m-CPBA	ácido meta- cloroperbenzoico
mg	miligramo
MHz	megahertzio
min	minuto
mL	mililitro
mM	milimolar
mmol	milimol
Ms	metanosulfonilo
nOe	efecto nuclear Overhauser
ºC	grado centígrado
p.f.	punto de fusión
Pág.	página
Pd/C	paladio sobre carbón activo
ppm	partes por millón
q	quintuplete
Rdto.	rendimiento
RMN	resonancia magnética nuclear

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

s	singlete
sat.	disolución saturada
t	triplete
Tª	temperatura
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutil amonio
TBS	*tert*-butildimetilsililo
^{t}BuOK	*tert*-butóxido potásico
TDA	1 tris-[2-(2-metoxietoxi)-etil]amina
Tf	trifluorometanosulfonilo
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TMS	trimetilsililo
Tol.	tolueno
TOPP	tri-*orto*-fenilfosfito
Ts	4-toluensulfonilo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Introducción

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. Prólogo

La química es una de las ramas de la ciencia que más ha contribuido al desarrollo y al progreso social. Es gracias a los avances en química que hoy en día podemos disfrutar de muchos materiales, fármacos, perfumes, pinturas, etc. que contribuyen de forma decisiva a la sociedad del bienestar. A principios del siglo XIX Jöns Jacob Berzelius introdujo el término **"Química Orgánica"**, que englobaba el estudio de compuestos derivados de productos naturales y relacionados con la materia viva, creyendo que poseían una "fuerza vital" que impedía sintetizar un compuesto orgánico a partir de materiales inorgánicos.[1] Con el paso del tiempo esta teoría declinó a medida en que los datos analíticos evidenciaban que las leyes químicas que gobernaban el comportamiento de la materia inorgánica eran también válidas para los compuestos orgánicos. Actualmente sabemos que, más allá de péptidos, glúcidos, enzimas, proteínas y biomoléculas en general, **los compuestos orgánicos forman una parte esencial de nuestras vidas**, y son la razón última por la que existen una gran parte de empresas de base tecnológica centradas en la producción de fármacos o diversos tipos de materiales. Los químicos orgánicos son los responsables del diseño, preparación, manipulación y caracterización de los compuestos orgánicos. Para poder avanzar en los procesos de síntesis de productos orgánicos es fundamental desarrollar nuevas reacciones químicas que permitan construir de forma rápida y eficiente sus esqueletos básicos.[2]

En este sentido, una **reacción química ideal** sería aquella en la que la molécula objetivo se obtuviese en una única operación sintética,[2] a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, con un rendimiento cuantitativo y evitando al máximo la formación de productos secundarios. Para conseguir esta reacción química ideal, los químicos realizamos estudios de reactividad que deben ser planteados en términos de economía atómica (número de átomos de reactivo que se incorporan en el producto),[3] selectividad y sostenibilidad ecológica.[4] Además, uno de los aspectos más importantes a considerar en el desarrollo de

[1]Allinger N.L., Cava M.P., Jongh D.C., Jonhson C.R., Lebel N.A., Stevens C.L. *Organic Chemistry*, Editorial Worth, **1971**.

[2] Wender P. A., Miller B. *Nature* **2009**, *460*, 197.

[2] Gaich T., Baran P. S. *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 4657-4673.

[3] Trost B. T. *Science* **1991**, *254*, 1471.

[4] Anastas P. T., Kirchhoff M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002,** *35*, 686-694.

una reacción química idónea es la posibilidad de **utilizar alguno de los reactivos en cantidades catalíticas**. Los catalizadores disminuyen la energía de activación de una o varias etapas sin consumirse en ellas.[5] La molécula que participa en el proceso catalítico puede de esta forma reaccionar por vías que eran cinéticamente inaccesibles, permitiendo el acceso a nuevas estructuras moleculares y produciendo menos residuos y mejores rendimientos.

La catálisis puede realizarse mediante el empleo de distintas sustancias, como son ácidos y bases simples, enzimas, moléculas orgánicas de pequeño tamaño (organocatálisis), y también mediante el empleo de **complejos metálicos** (catálisis organometálica). De hecho, el auge de la química organometálica de los metales de transición es debido en parte a las enormes posibilidades de los metales para desarrollar procesos de catálisis homogénea en reacciones orgánicas.[6] En este ámbito destacan los metales de transición del bloque d, debido a su capacidad para formar complejos con moléculas orgánicas insaturadas, y proporcionar un amplio rango de números de coordinación y geometrías. Utilizando reactivos basados en metales de transición es posible catalizar transformaciones orgánicas que son imposibles o muy difíciles de realizar en condiciones térmicas o fotoquímicas.

Las **reacciones de cicloadición** son una de las herramientas más versátiles de las que dispone un químico orgánico sintético actualmente para la construcción de sistemas cíclicos. En ellas dos o más fragmentos moleculares, normalmente acíclicos, se combinan para formar un anillo mediante la creación de al menos dos nuevos enlaces.[7] En 1928, Diels y Alder publicaron el descubrimiento de una cicloadición (4+2) entre un dieno y un alqueno. Desde entonces se estudiaron en profundidad las bases de esta cicloadición, sus aplicaciones y limitaciones, y se desarrollaron nuevos tipos de cicloadiciones que permiten acceder a ciclos de otros tamaños de manera rápida y eficiente. Actualmente las reacciones de cicloadición permiten la formación regio-, estéreo- e incluso enantioselectiva de ciclos de diversos tamaños mediante la adición simple de dos o más moléculas, y responden a criterios de eficiencia, versatilidad y economía atómica,[8] permitiendo un gran aumento de la complejidad molecular en una sola etapa de reacción. De hecho, son una de las reacciones más

[5] Carey F. A., Sundberg R. J. *Advanced Organic Chemistry - Part A: Structures and Mechanisms*; Editorial Springer, **2000**.
[6] Sharpe A.G., Housecraft C.E. *Inorganic Chemistry*, Editorial Prentice-Hall, **2008**.
[7] Seyran E. *Química Orgánica, Estructura y Reactividad*, Editorial Reverté , **2000**.
[8] Carruthers W., *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Editorial Pergamon, Oxford, **1990**.

utilizadas desde el punto de vista sintético y también son de las más estudiadas desde el punto de vista teórico y mecanístico.[9]

De forma simplificada, las cicloadiciones se pueden clasificar como procesos prohibidos o permitidos utilizando las reglas de Woodward-Hoffmann[10] y la teoría de orbitales frontera de Fukui.[11] Las que son permitidas pueden, a priori, ocurrir espontáneamente o mediante calentamiento, mientras que las prohibidas necesitan condiciones fotoquímicas, iniciadores radicalarios u otros agentes promotores, como ácidos de Lewis.[12] En la gran mayoría de los casos se requiere la presencia de grupos funcionales que activen los componentes de la reacción aportando o retirando densidad electrónica, facilitando así la transformación. En las últimas dos décadas se ha avanzado notablemente en el desarrollo de cicloadiciones eficaces que transcurran de forma quimio-, regio-, diastereo y enantioselectiva, y, en particular, se ha demostrado que el empleo de catalizadores basados en complejos de metales de transición abre nuevas vias para desarrollar nuevos procesos de cicloadición.[13]

Este trabajo de tesis se ha desarrollado en el contexto del **descubrimiento, estudio y desarrollo de reacciones de cicloadición catalizadas por complejos de metales de transición, principalmente por complejos de Au**.

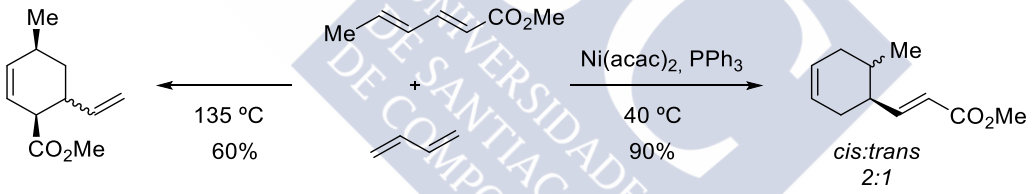
[9] Frühauf H. *Chem. Rev*. **1997,** *97*, 523-596.
[10] Woodward R.B., Hoffmann R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 781-853.
[11] Inagaki S., Fujimoto H., Fukui, K. *J. Am. Chem. Soc*. **1976**, *98*, 4693-4701.
[12] Lautens M., Klute W. *Chem. Rev*. **1996,** 96, 49-92.
[13] Kobayashi S., Jorgensen K.A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis.* Editorial Wiley-VCH, **2001**.

2. Catálisis organometálica y química de cicloadiciones

2.1 Cicloadiciones Catalizadas por Metales de Transición

Las cicloadiciones que implican sistemas insaturados no activados en muchas ocasiones requieren condiciones de reacción extremas o métodos especiales. En este sentido, la utilización de complejos de metales de transición proporciona nuevas oportunidades para desarrollar reacciones de cicloadición no permitidas, o realizar otras permitidas en condiciones más suaves, ya que cuando el metal se coordina al sustrato, éste se polariza temporalmente modificándose significativamente su reactividad.

Uno de los primeros ejemplos que demuestra la posibilidad de desarrollar nuevas cicloadiciones catalizadas por metales de transición lo publicó P.J. Garrat en 1974. En concreto, este grupo demostró la posibilidad de controlar la selectividad de la reacción de cicloadición (4+2) entre butadienos y derivados del éster metílico del ácido sórbico utilizando un complejo de Ni(II). Los ciclohexenos obtenidos en condiciones térmicas a 135 ^{0}C son distintos a los obtenidos en presencia del catalizador a tan solo 40 ^{0}C (Esquema 1).[14]

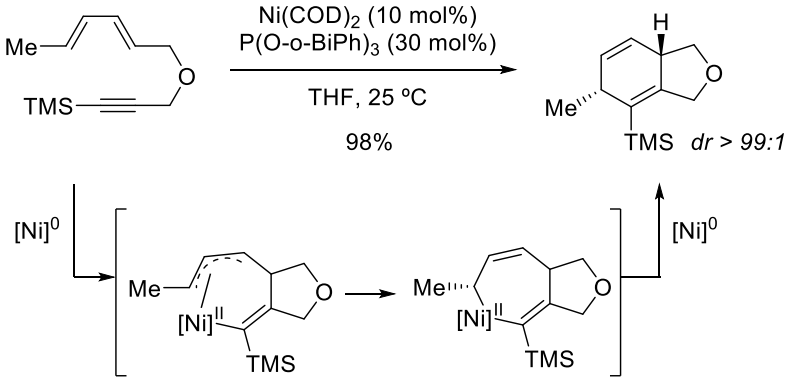


Esquema 1

La catálisis organometálica también puede permitir disminuir la temperatura de cicloadiciones que, aun siendo permitidas por las reglas de simetría, necesitan condiciones extremas para que ocurran. Tal es el caso de las cicloadiciones intramoleculares (4+2) entre alquenos y dienos no activados que se muestran en el Esquema 2. Aunque la reacción puede realizarse a 150 ^{0}C, P.A. Wender demostró que mediante el empleo de un catalizador de Ni(II) puede realizarse a temperatura ambiente.[15] El mecanismo propuesto involucra una carbociclación oxidante y posterior formación de un intermedio niquelaciclohepteno. Finalmente, una eliminación reductora forma el

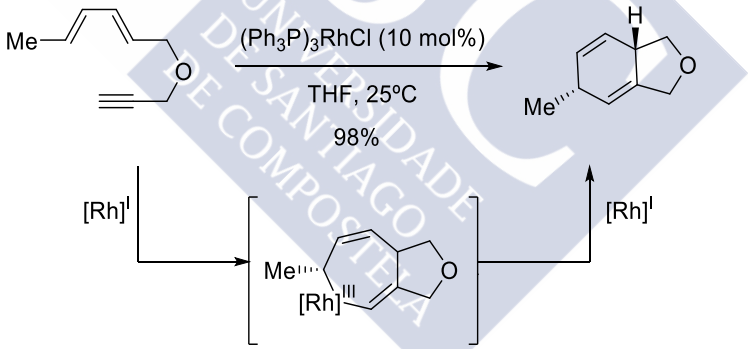
[14] Garratt P. J., Wyatt M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 251.
[15] Wender P. A., Jenkins T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6432-6463.

cicloaducto deseado, que se obtiene con buen rendimiento y excelente diastereoselectividad.



Esquema 2

Un año después T. Livinghouse demostró que utilizando catalizadores de Rh(I) también era posible realizar una cicloadición intramolecular (4+2) equivalente a la descrita por Wender empleando como segundo componente de la reacción alquinos terminales (Esquema 3).[16] La propuesta mecanística también implica una ciclometalación para formar un intermedio rodaciclo que por eliminación reductora proporciona el cicloaducto observado.

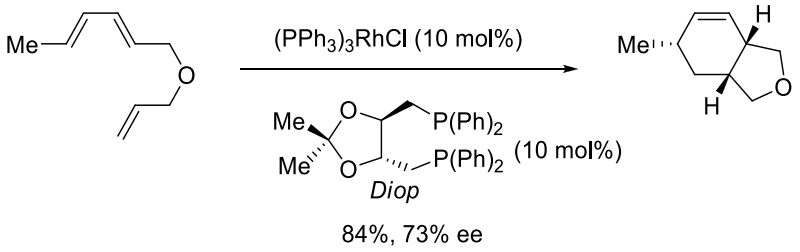


Esquema 3

Otro de los aspectos importantes de la catálisis organometálica en reacciones de cicloadición es la posibilidad de desarrollar variantes enantioselectivas mediante el uso de catalizadores quirales. T. Livinghouse desarrolló uno de los primeros ejemplos, en concreto la variante enantioselectiva de una cicloadición intramolecular (4+2) entre alquenos y dienos catalizada por el complejo de

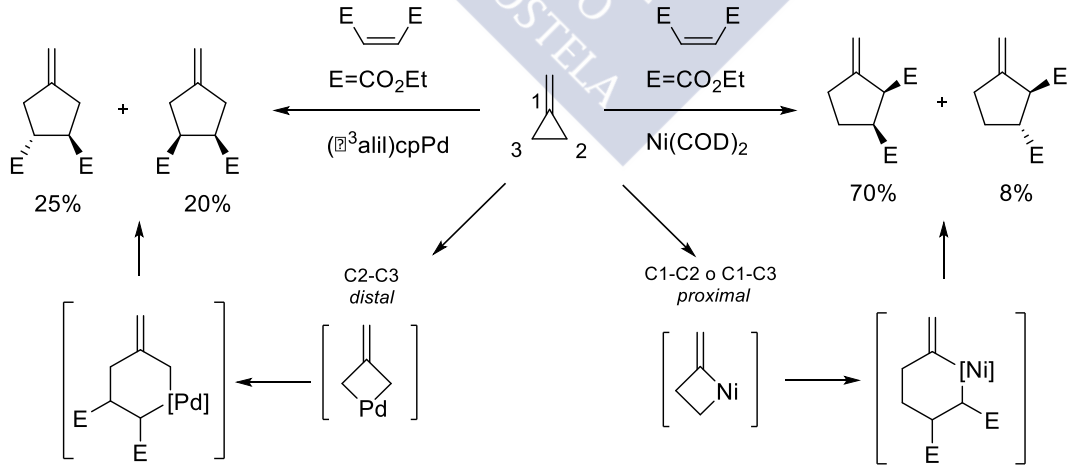
[16] Jolly R. S., Luedtke G., Sheehan D., Livinghouse T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4965-4966.

Wilkinson modificado con una fosfina quiral (*Diop*). Los cicloaductos se obtuvieron con excesos enantioméricos moderados (Esquema 4).[17]



Esquema 4

P. Binger desarrolló una serie de cicloadiciones (3+2) intermoleculares entre metilidenciclopropano y olefinas deficientes en electrones con catalizadores de Ni(II) y Pd(II) para dar metilenciclopentanos 1,2 o 3,4-disustituídos.[18] Como se puede observar en el Esquema 5, se obtienen distintos regioisómeros en función del catalizador empleado, lo que puede explicarse en base a los distintos mecanismos propuestos para las reacciones. En el caso del empleo de alquenos *Z*, utilizando un catalizador de Pd, la primera etapa sería una inserción oxidante del metal en la posición "distal" del ciclopropano, entre los carbonos C2 y C3. Sin embargo, en el caso del empleo de un complejo de Ni, la inserción se produciría en la posición "proximal", entre los carbonos C1 y C2. En ambos casos, el proceso continuaría con una carbometalación del alqueno y finalizaría con una eliminación reductora que daría lugar a la formación de los distintos cicloaductos regioisoméricos.



Esquema 5

[17] McKinstry L., Livinghouse T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50*, 9319-9322.

[18] a) Binger P., Wedemann P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1045-1048. b) Binger P., Buch H. M. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *135*, 77.

Desde los años ochenta se han desarrollado paulatinamente muchos tipos de cicloadiciones para ensamblar ciclos de entre 3 y 6 eslabones promovidas por catalizadores basados en complejos de Ru, Rh, Ir, Pd, Ni, Co y Cu, los cuales tienen gran capacidad para experimentar procesos redox, que son necesarios para la existencia del ciclo catalítico. Tal y como se ha visto en los ejemplos anteriores, en la mayoría de los casos, los mecanismos propuestos por los que transcurren estas reacciones comienzan por una etapa de adición oxidante del metal, lo que conlleva la formación de intermedios metalaciclos que evolucionan al aducto final mediante una etapa de eliminación reductora, en la que se recupera el catalizador en su estado de oxidación inicial. No obstante, en los últimos años se han desarrollado un gran número de cicloadiciones catalizadas por complejos de metales de transición carbofílicos como el Au y el Pt, en las que los intermedios clave no son metalaciclos y, además, el metal no experimenta procesos redox de adición oxidante o eliminación reductora. A continuación describiremos las particularidades que presentan estos complejos metálicos, así como su reactividad general y las cicloadiciones más importantes descritas hasta la fecha que tienen relación con mi trabajo de tesis.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.2 Cicloadiciones Catalizadas por Complejos de Oro

2.2.1 Características Particulares de los Complejos de Oro

Antes de describir con detalle los precedentes de cicloadiciones catalizadas por complejos de Au expondremos las características más particulares de estos complejos y ejemplos muy seleccionados de su reactividad, que ejemplifican la singularidad de estos catalizadores con respecto a otros más estudiados en las últimas décadas, basados en Rh, Ru, Pd o Ni.

La utilización de complejos de Au como catalizadores en síntesis orgánica ha sido muy limitada hasta principios de este siglo, pues era un metal que se consideraba más bien inerte; sin embargo en los últimos años, fundamentalmente desde el año 2004, ha experimentado un avance enorme. Aunque se ha progresado fundamentalmente en el campo de la catálisis homogénea, también se han desarrollado numerosos procesos que implican catálisis heterogénea.[19] En este tipo de catálisis el metal está en forma de "clusters", nanopartículas o unido a un soporte sólido, permitiendo así que el catalizador y los productos estén en fases diferentes.[20]

La distinta reactividad que muestran los complejos de Au con respecto a otros metales de transición tiene su origen en gran parte en el efecto relativista que deriva de su configuración electrónica especial, y que ocasiona la contracción de los orbitales 6s, y la expansión de los orbitales 5d.[21] Uno de los efectos de este hecho es el alto potencial redox de Au(I) a Au(III), de modo que los procesos de cambio de oxidación son mucho más desfavorables que en el caso de otros metales de transición como Pd, Rh, Ru o Ni. Es decir, como consecuencia del este elevado potencial redox, el Au no tiene tendencia a experimentar adiciones oxidantes, eliminaciones reductoras o β-eliminaciones de hidruro. Los efectos relativistas también determinan que estos complejos sean buenos ácidos de Lewis blandos, es decir, tienen una elevada carbofilia o afinidad por electrófilos blandos como los sistemas π. Además, presentan una baja heterofilia, lo que supone una reactividad ortogonal frente a otros metales de transición como el Cu, Ag, Zn, Rh o Ru, que presentan una mayor tendencia a coordinarse con grupos funcionales como carbonilos o iminas.

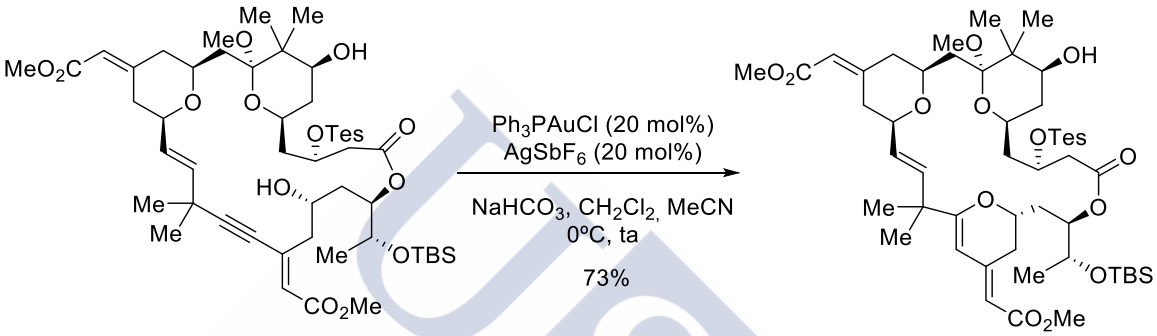
---

[19] Shen H.C. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7847-7870.

[20] Corma A., García H. *Chem.Soc.Rev*. **2008**, 37, 2096-2126.

[21] (a) Toste F.D. *Nature* **2007**, *446*, 395-403. (b) Furstner A., Davies P.W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 3410-3449.

Esta carbofilia explica su potencial para generar y estabilizar intermedios de reacción carbocatiónicos a partir de alquinos, alquenos y alenos en presencia de grupos funcionales con heteroátomos. Un ejemplo muy ilustrativo de la elevada quimioselectividad, alta compatibilidad con muchos grupos funcionales y condiciones suaves de reacción se puede apreciar en la síntesis de la Briostatina 16 desarrollada por B.M Trost (Esquema 6). Una de las etapas clave consiste en una ciclación promovida por la activación selectiva de un alquino por parte de un catalizador de Au(I) en presencia de acetales, alquenos activados e incluso alcoholes desprotegidos.[22]



Esquema 6

Otro aspecto interesante de los catalizadores de Au consiste en la posibilidad de modular sus propiedades a través de los ligandos unidos al metal.[23] El Au(III) posee una configuración electrónica d^8, como la observada en Pt(II), Pd(II) o Rh(I), y su geometría es plano cuadrada. Se coordina preferentemente con átomos como N y O, como vemos en el complejo de Au(III)-Picolinato (**Au1**, Figura 1).[24] El Au(I) tiene una configuración d^{10}, su coordinación está favorecida con bases de Lewis como fosfinas, y tiene preferencia por coordinarse de forma lineal únicamente con dos ligandos con ángulos próximos a 180^0 (Figura 1).[25]

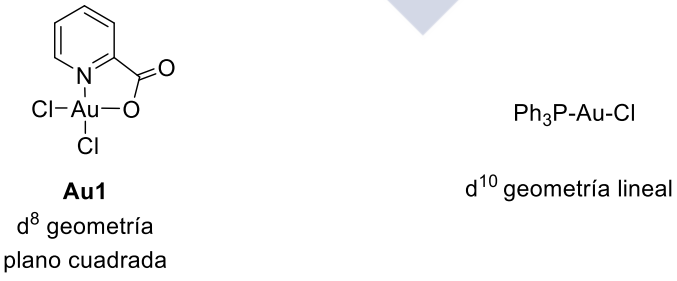
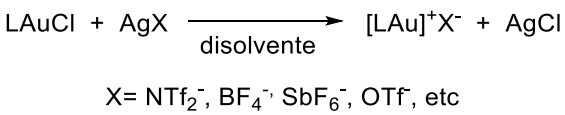


Figura 1

[22] Trost B.M., Dong G. *Nature* **2009**, *456*, 485.
[23] Gorin D., Sherry B.D., Toste F.D. *Chem. Rev*. **2008**, 108, 3351-3378.
[24] Stephen A., Hashmi K., Weyrauch J.P., Rudolph M., Kurpejovic E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545-6547.
[25] Teller H., Susanne F., Goddard R., Fürstner A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949 -1953.

Muchas de las transformaciones que implican la activación de sistemas insaturados sencillos pueden ser catalizadas por sales de Au comerciales como AuCl, $AuCl_3$ o $NaAuCl_4$. Sin embargo, cuando se parte de un sistema más complejo y funcionalizado, los catalizadores más convenientes suelen ser los complejos iónicos de tipo $[L\text{-}Au^+]X^-$, que se pueden formar tal y como se muestra en el Esquema 7, a partir de un complejo tipo LAuCl, por abstracción del anión Cl^-, utilizando un equivalente de una sal de plata (AgX, siendo X^- un anión no coordinante).[26]



Esquema 7

En general estos complejos de Au catiónicos no son estables, con la excepción de los derivados $LAuNTf_2$, formados por tratamiento de la especie genérica LAuCl con $AgNTf_2$. Una alternativa muy útil desarrollada por A.M. Echavarren[27] consiste en preparar estos complejos catiónicos en presencia de MeCN, ya que la coordinación de MeCN al Au estabiliza la sal, permitiendo así su aislamiento y almacenamiento (Esquema 8).

Esquema 8

[26] Pérez-Galán P., López-Carrillo V., Echavarren A.M. *Contributions to Science*, **2010**, *2*, 143-153.

[27] Nieto-Oberhuber C., López S., Muñoz M. P., Cárdenas D. J., Buñuel E., Nevado C., Echavarren A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 6302-6304.

2.2.2 Catálisis homogénea con Au: Reactividad General

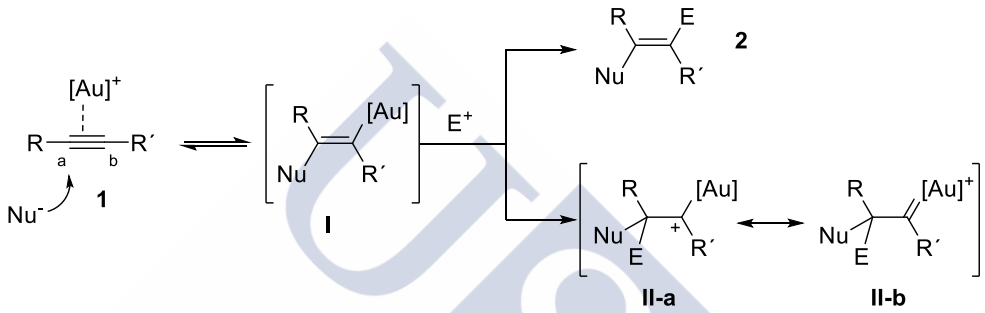
La reactividad de los complejos de Au con sistemas insaturados se fundamenta en la coordinación inicial del metal con el sistema insaturado, que permite un posterior ataque nucleófilo al sistema π. Para la elección del sistema catalítico óptimo hay que considerar, además del estado de oxidación del metal, la naturaleza del ligando unido a éste, es decir, sus propiedades electrónicas y estéricas, y la naturaleza del contraión en el caso de que el complejo metálico utilizado sea catiónico.[28]

Las ciclaciones y cicloisomerizaciones de sistemas π insaturados son los procesos que más se han desarrollado en catálisis homogénea con complejos de Au. Las síntesis de carbo- y heterociclos iniciadas por activación de alquinos, alquenos o alenos con complejos de Au se han convertido en una herramienta muy poderosa desde el punto de vista sintético. A diferencia de las ciclaciones catalizadas por metales como Pd, Rh, Ru o Ni,[12] la activación electrofílica por catalizadores de Au de estos sistemas insaturados suele dar lugar a especies intermedias de tipo carbenoide. Además, dependiendo de la naturaleza de los sustratos implicados pueden producirse procesos en cascada que desencadenan un reordenamiento del esqueleto molecular que puede llegar a ser muy complejo.

Los sustratos más estudiados en catálisis homogénea con complejos de Au son sin duda los alquinos.[29] En general, la interacción entre un complejo metálico y un alquino se puede considerar como una combinación de una interacción σ, formada por un solapamiento del sistema π del alquino con un orbital vacío del metal, y una interacción π resultante de la retrodonación de la densidad electrónica de un orbital lleno del metal hacia un orbital π* del alquino,[23] interacción que depende en gran medida del ligando unido al Au.[30] La pauta más general de reactividad está descrita de forma simplificada en el Esquema 9: el complejo cationico de oro $[Au]^+$ (se usará esta nomenclatura para indicar cualquier complejo de tipo ligando-Au^+) se coordina al enlace múltiple del alquino **1**, lo que genera una deficiencia electrónica, y posteriormente se

[28] Shi X. et al. *J. Am. Chem. Soc*. **2012**, 134, 9012-9019.
[12] Lautens M., Klute W. *Chem. Rev*. **1996,** 96, 49-92.
[29] Jiménez-Nuñez E., Echavarren A.M. *Chem. Rev.* **2008,** *108,* 3326-3350.
[23] Gorin D., Sherry B.D., Toste F.D. *Chem. Rev*. **2008**, 108, 3351-3378.
[30] Benitez D., Shapiro N. D., Tkatchouk E., Wang Y., Goddard III W. A., Toste F.D. *Nature Chem.* **2009,** *1*, 482-486.

produce el ataque de un nucleófilo (Nu^-), sobre el carbono a, generando el intermedio **I**. Este intermedio puede evolucionar capturando un electrófilo (E^+) sobre el carbono b, formándose el compuesto **2**. Alternativamente, si la capacidad de retrodonación del metal es alta, puede entrar el electrófilo en el carbono a, formándose el intermedio **II**, que puede considerarse como un catión estabilizado por el metal, representado como **II-a,** o como un carbenoide metálico, representado como **II-b**.[31] El carácter más o menos acusado de carbeno o carbocatión dependerá del ligando unido al Au y del tipo de sustituyente del carbono b. Este intermedio, a su vez, evolucionará hasta proporcionar el producto final y liberará el catalizador, cerrando el ciclo catalítico.



Esquema 9

Para ejemplificar este tipo de reactividad se han seleccionado algunos casos representativos. En el Esquema 10 se describe un ejemplo de la ciclación de sililenoléteres con alquinos, desarrollada por F.D. Toste.[32] Esta reacción es una herramienta muy poderosa para la formación de sistemas bicíclicos 6,5 a partir de precursores muy sencillos. En este caso el vinil oro de tipo **III** experimenta una protodemetalación, proporcionando el alqueno exo observado.

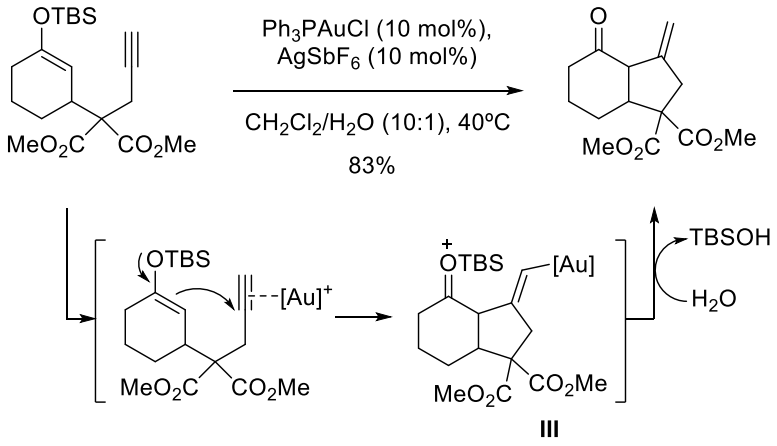
K. Hashmi y colaboradores sintetizaron estructuras tetracíclicas con dos nuevos estereocentros a partir de alquiniléteres, cuyo enlace triple carbono-carbono está muy polarizado (Esquema 11).[33] El grupo furilo y el anillo aromático participan en la formación del producto final.

---

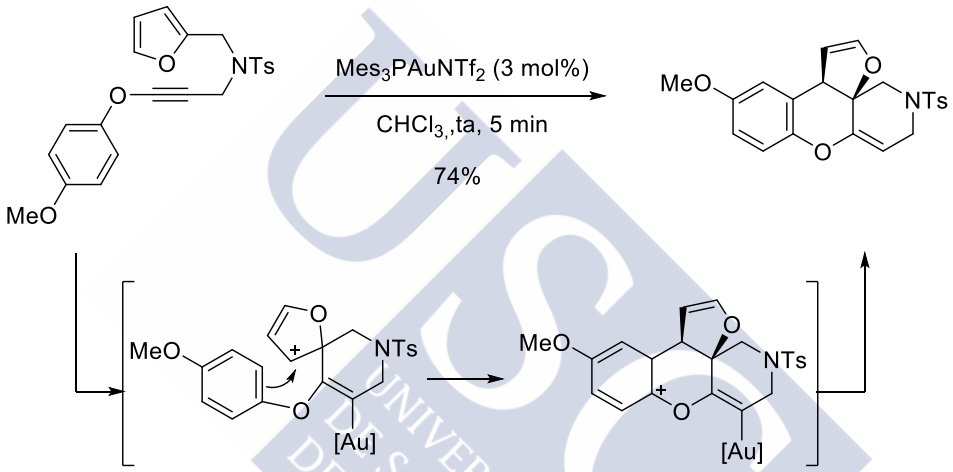
[31] (a) Fürstner A., Morency L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008,** *47,* 5030-5033. (b) Seidel G., Mynott R., Fürstner A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009,** *48,* 2510-2513. (c) Hashmi K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008,** *47,* 6754-6756. (d) Echavarren A.M. *Nature Chem.* **2009,** *1,* 431-433.

[32] Staben S.T., Kennedy-Smith J.J., Huang D., Corkey B.K., LaLonde R.L., Toste F.D. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, 45, 5991-5994.

[33] Hashmi K., Rudolph M., Huck J., Frey W., Bats J.W., Hamzic M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5848-5852.



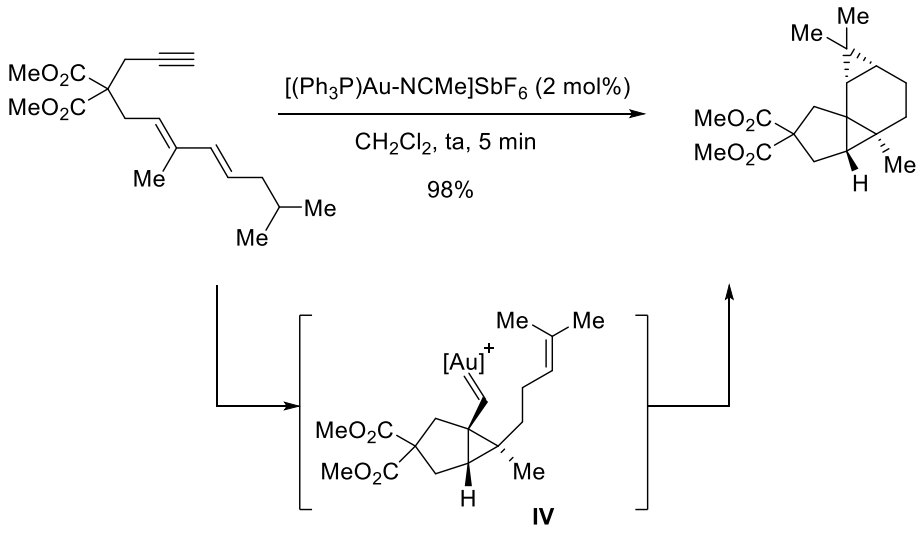
Esquema 10



Esquema 11

El grupo de A.M. Echavarren puso a punto una síntesis de estructuras tetracíclicas presentes en algunos productos naturales relevantes como el Miliol a partir de 1,6-dieninos (Esquema 12). El mecanismo propuesto, avalado por cálculos DFT, implica una doble ciclopropanación, y una de las etapas clave del proceso es la formación del intermedio carbénico **IV**.[34]

[34] Nieto-Oberhuber C., Muñoz M. P., Buñuel, E., Nevado C., Cárdenas D. J., Echavarren A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406.



Esquema 12

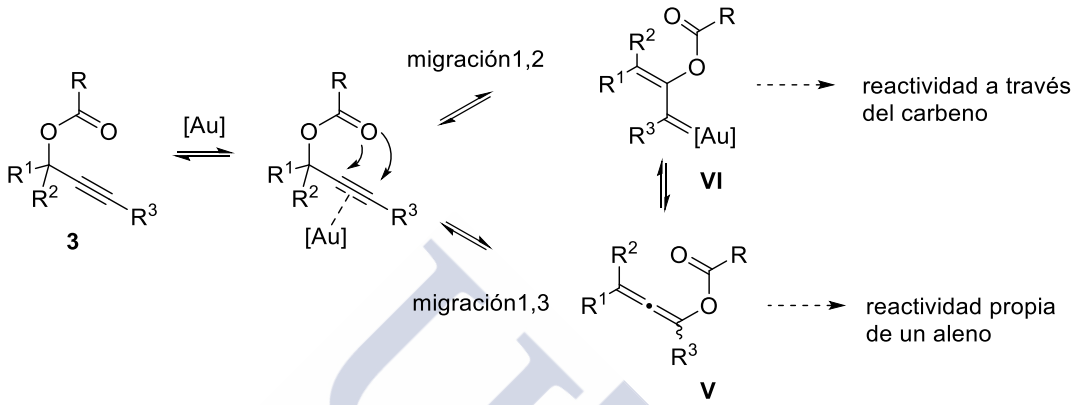
Un caso especial de activación de alquinos que ha acaparado el interés de muchos grupos de investigación es la activación de ésteres propargílicos, debido a que son fácilmente accesibles desde el punto de vista sintético. Los acetatos propargílicos como por ejemplo **3** (Esquema 13)**,** en presencia de ciertos catalizadores de Au, pueden transformarse en derivados alénicos de tipo **V** a través de una migración 1,3 del grupo éster. Alternativamente pueden dar lugar a derivados carbénicos de tipo **VI** a través de una migración 1,2. Aunque este tipo de migraciones 1,2 y 1,3 de sistemas propargílicos ya se había descrito previamente con catalizadores de Pt, Cu, Rh, Ru o Ag,[35] la utilización de catalizadores de Au ha permitido el desarrollo de nuevas reacciones que dan lugar a una gran variedad de productos sintéticamente relevantes.[36] S.P. Nolan, M. Malacria y L. Cavallo, basándose en cálculos DFT y en las evidencias experimentales, propusieron que las especies indicadas en el esquema 13 son fácilmente convertibles entre sí.[37] Los sustituyentes en el sustrato, las

[35] Con Ag: (a) Marion N., Díez-González S., de Fremont P., Noble A., Nolan S.P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 3647-3650 (b) Zhao J., Hughes C.O., Toste F.D., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7436-7437; con Cu: Barluenga J., Riesgo L., Vicente R., López L.A., Tomás *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13528-13529; con Ru: (a) Miki K., Ohe K., Uemura S., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2019-2022 (b) K. Miki, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505-8513 (c) Miki K., Fujita M., Uemura S., Ohe K., *Org. Lett.* **2006**, 8, 1741-1743; con Pt: (a) Hardin R.A., Sarpong R. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4547-4550 (b) Shu X.Z., Ji K.G., Zhao S.C., Zheng Z.J., Chen J., Lu L., Liu X.Y., Liang Y.M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10556-10559 (c) Ke-Gong J.; Xing-Zhong S.; Jin C., Zhao S.C.; Zhao-Jing Z., Liu L., Liang, X.Y., Min Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3919-3922 (d) Cho E.J., Lee D. *Adv. Synth.Catal.* **2008**, *350*, 2719-2723.

[36] Marion N., Nolan S.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750-2752.

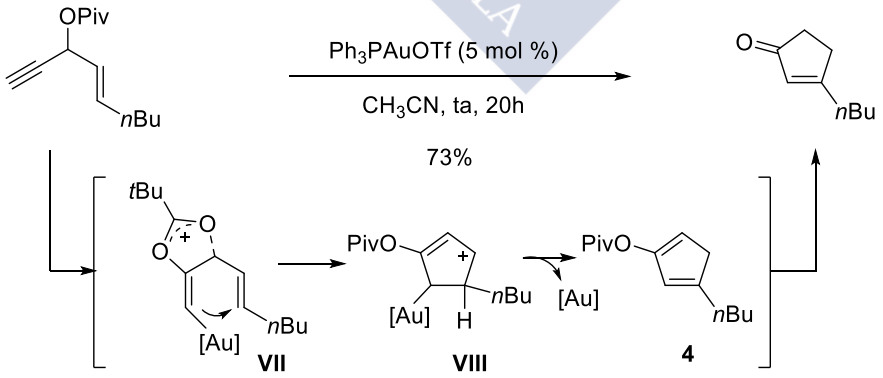
[37] Correa A., Marion N., Fensterbank L., Malacria M., Nolan S.P., Cavallo L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718-721.

condiciones de reacción y el tipo de catalizador utilizado juegan un papel fundamental a la hora de determinar la especie predominante y, por tanto, el producto mayoritario de estas reacciones. Normalmente con alquinos terminales (R^3=H) las migraciones 1,2 están favorecidas, mientras que con alquinos disustituídos (R^3≠H), se observan generalmente migraciones 1,3 para dar acetoxialenos.



Esquema 13

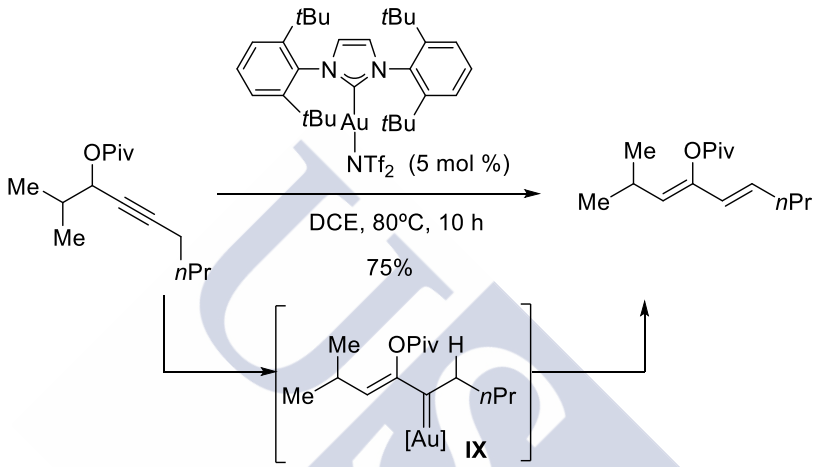
El grupo de Toste demostró que el reordenamiento catalizado por Au(I) de 1-etinil-2-propenilpivaloatos conducía a 2-ciclopentenonas con buenos rendimientos (Esquema 14).[38] Desde el punto de vista mecanístico, los autores propusieron que la reacción se inicia con una migración 1,2 del grupo éster; a continuación, la especie intermedia **VII** experimenta una ciclación que proporciona el intermedio catiónico **VIII**. Finalmente, tras la eliminación del Au, se forma el ciclopentadieno **4**, que se hidroliza a la ciclopentenona observada.



Esquema 14

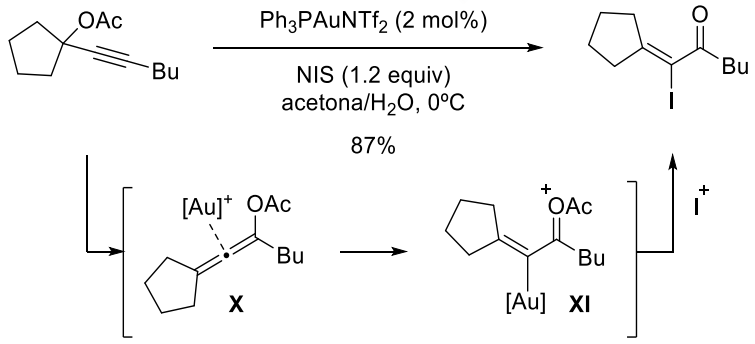
[38] Shi X., Gorin D.J., Toste F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802-5803.

L. Zhang también ha explotado ampliamente la capacidad que tienen los ésteres propargílicos para experimentar migraciones 1,2 y 1,3 inducidas por catalizadores de Au. En uno de sus trabajos describió cómo, a partir de pivaloatos propargílicos, se podían obtener 2-pivaloxi-1,3-dienos con buenos o muy buenos rendimientos (Esquema 15).[39] El proceso transcurre a través de una migración 1,2 del pivaloato que da lugar al intermedio carbénico **IX**, y posteriormente se produce una migración 1,2 de hidrógeno para dar los dienos observados.



Esquema 15

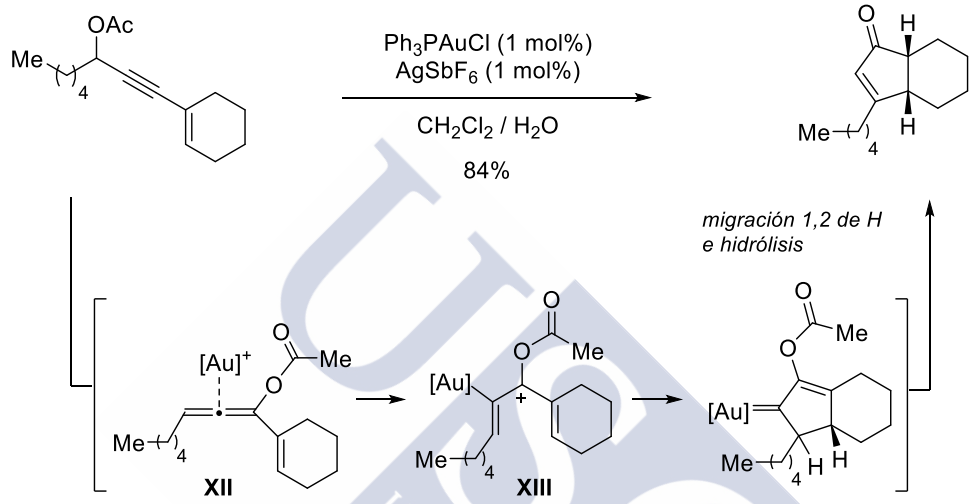
En otro ejemplo desarrollado por el mismo grupo se sintetizaron carbonilos α-iodo,α,β-insaturados a partir de acetatos propargílicos (Esquema 16).[40] En este caso los autores proponen una migración 1,3 catalizada por Au(I) para dar el intermedio alénico **X**. Este aleno es activado por el mismo complejo de Au proporcionando el intermedio **XI**, que es atrapado por la NIS, proporcionando los productos deseados con buenos rendimientos.



Esquema 16

[39] Li G., Zhang G., Zhang L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3740-3741.
[40] Yu M., Zhang G., Zhang L. *Organic Letters* **2007**, 9, 2147-2150.

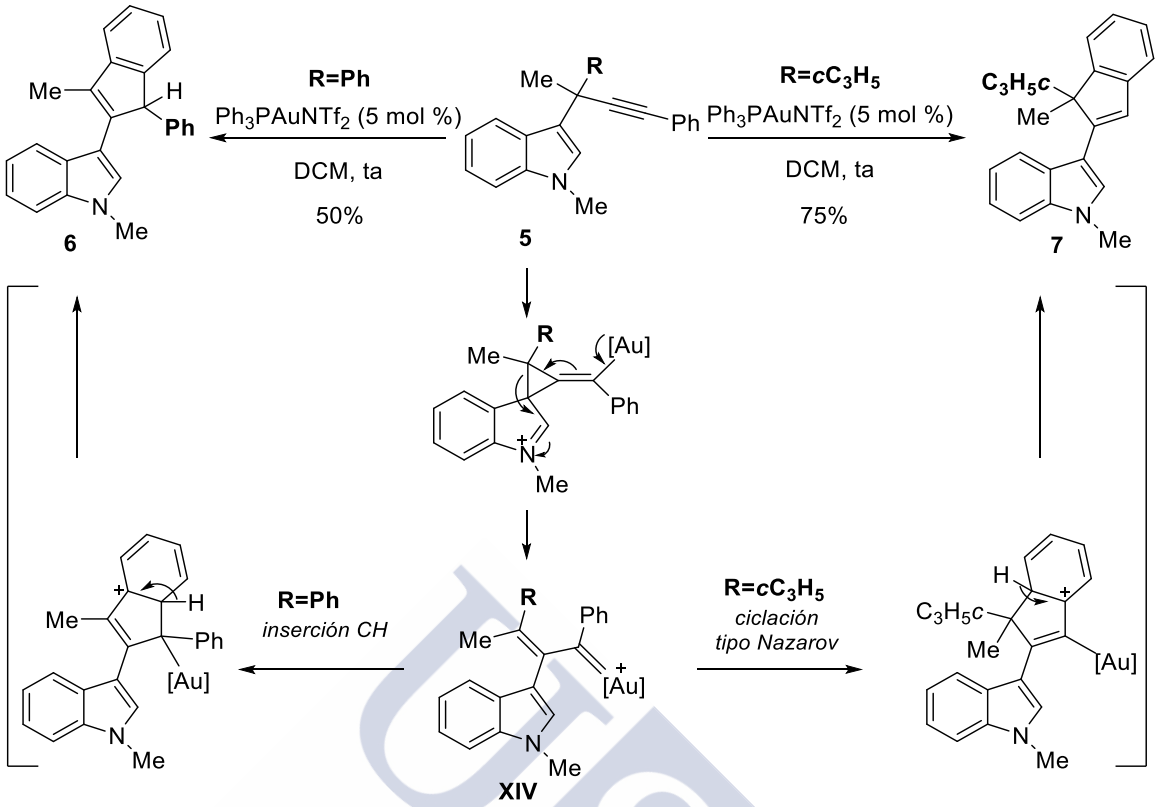
Por último, el mismo grupo desarrolló un método de síntesis de ciclopentenonas a partir de eninilacetatos (Esquema 17).[41] La propuesta mecanística consiste en un proceso tándem, que comienza con una migración 1,3 del grupo acetato para dar el intermedio acetoxialénico **XII**. Este intermedio, en presencia del catalizador de Au, evoluciona al catión pentadienílico **XIII**, que experimenta una ciclación electrocíclica de tipo Nazarov, seguido de una migración 1,2 de hidrógeno. La hidrólisis del enol acetato formado da lugar a la ciclopentenona observada.



Esquema 17

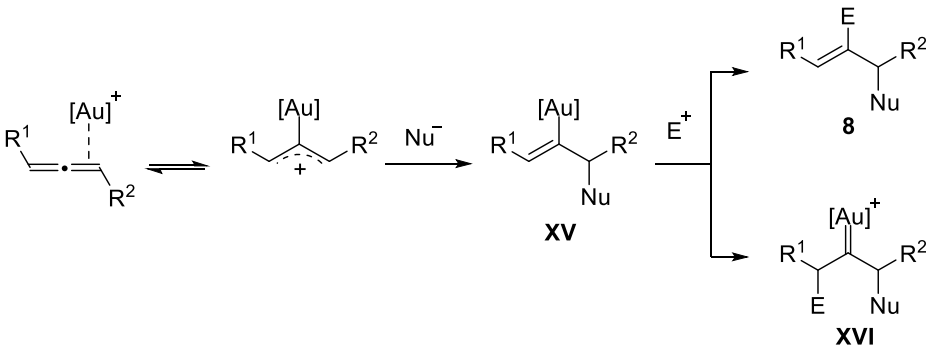
La catálisis con Au también permite la migración de otros grupos en posición propargílica, como por ejemplo los indoles (Esquema 18). En concreto R. Sanz y colaboradores trabajaron con sustratos de tipo **5**, que al ser tratados con catalizadores de Au se transforman en distintos productos en función de la sustitución en la posición propargílica. Así, si R es un grupo fenilo, se obtienen productos de tipo **6**, mientras si R es un sustituyente alquílico se forman los indoles **7**.[42] El mecanismo propuesto comienza por la migración inicial 1,2 del grupo indol que genera el carbenoide de Au intermedio **XIV**. La divergencia en los productos obtenidos puede explicarse a partir de este intermedio, ya que podría evolucionar mediante una inserción C-H para dar el producto **6** o, alternativamente, mediante una ciclación de tipo Nazarov para proporcionar el producto **7**. En ambos casos los productos obtenidos contienen un indeno y conservan el indol en su estructura.

[41] Zhang L., Wang S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1442-1443.
[42] Sanz R., Miguel D., Rodríguez F. *Angew. Chem. Int.* Ed. **2008**, *47*, 7354-7357.



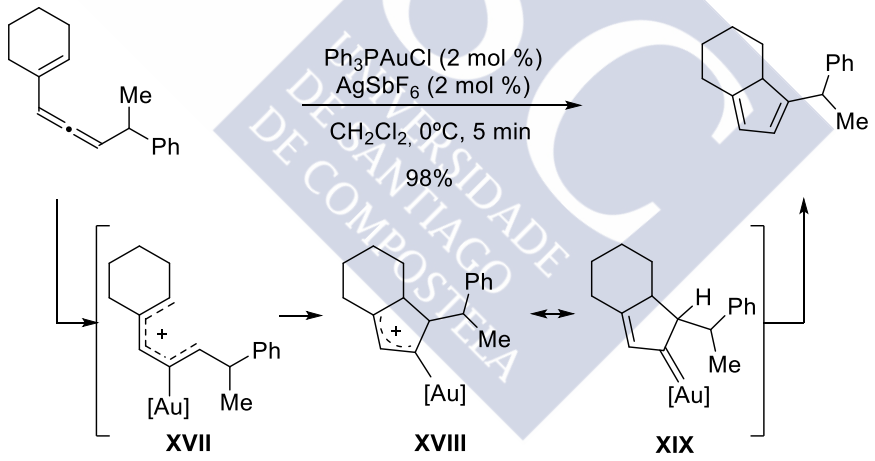
Esquema 18

En general, los alenos son los sistemas insaturados más utilizados en catálisis de Au después de los alquinos. Son energéticamente menos estables que los alquenos, de ahí que sean más susceptibles de ser activados por un electrófilo. Como se muestra en el Esquema 19, el Au(I) y también el Pt(II) se coordinan con uno de los dobles enlaces del aleno, lo que produce una deficiencia electrónica y lo hace susceptible de ser atacado posteriormente por un nucleófilo, generándose el intermedio **XV**. En función de las condiciones de reacción, de los reactivos presentes en el medio y del sistema catalítico empleado, el enlace metal-carbono generado puede evolucionar de distintas formas, por ejemplo adicionando directamente un electrófilo para dar derivados de tipo **8**. Alternativamente, el electrófilo puede adicionarse al carbono en posición β al centro metálico formándose la especie carbenoide **XVI**, que puede a continuación experimentar distintas transformaciones hasta cerrar el ciclo catalítico.



Esquema 19

En 2007, F.D. Toste desarrolló un método de síntesis de ciclopentadienos con una alta sustitución mediante la activación inicial de vinilalenos con Au(I) (Esquema 20). [43] El mecanismo propuesto comienza con la activación del aleno para dar el intermedio catiónico **XVII** que experimenta una carbociclación de tipo Nazarov para dar el intermedio catiónico **XVIII**, que también puede ser interpretado como el carbeno **XIX**. La obtención de un único tipo de ciclopentadienos sugiere que la migración 1,2 de hidrógeno en posición adyacente al carbeno está muy favorecida, derivando en el producto final.



Esquema 20

[43] Lee H.J., Toste F.D. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, 46, 912-914.

2.2.3 Reacciones de Cicloadición Catalizadas por Complejos de Au

Las reacciones de cicloadición también ocupan un papel muy relevante en el contexto de la catálisis con complejos de Au, y han experimentado un crecimiento notable en los últimos años. De hecho, la mayoría de los grupos de investigación citados en el apartado anterior y muchos otros han realizado contribuciones importantes en este tipo de reacciones, proporcionando herramientas muy poderosas para la síntesis de carbo- y heterociclos.[44]

Cicloadiciones iniciadas por Activación de Alquinos

Como ya se ha expuesto anteriormente, los complejos de Au(I y III), y muchas veces también el Pt(II), tienen una gran capacidad para activar alquinos y de esta forma inducir su reactividad por ejemplo promoviendo ataques nucleofílicos sobre estos sistemas insaturados. Ese ataque puede dar lugar a especies intermedias capaces de experimentar procesos de cicloadición.

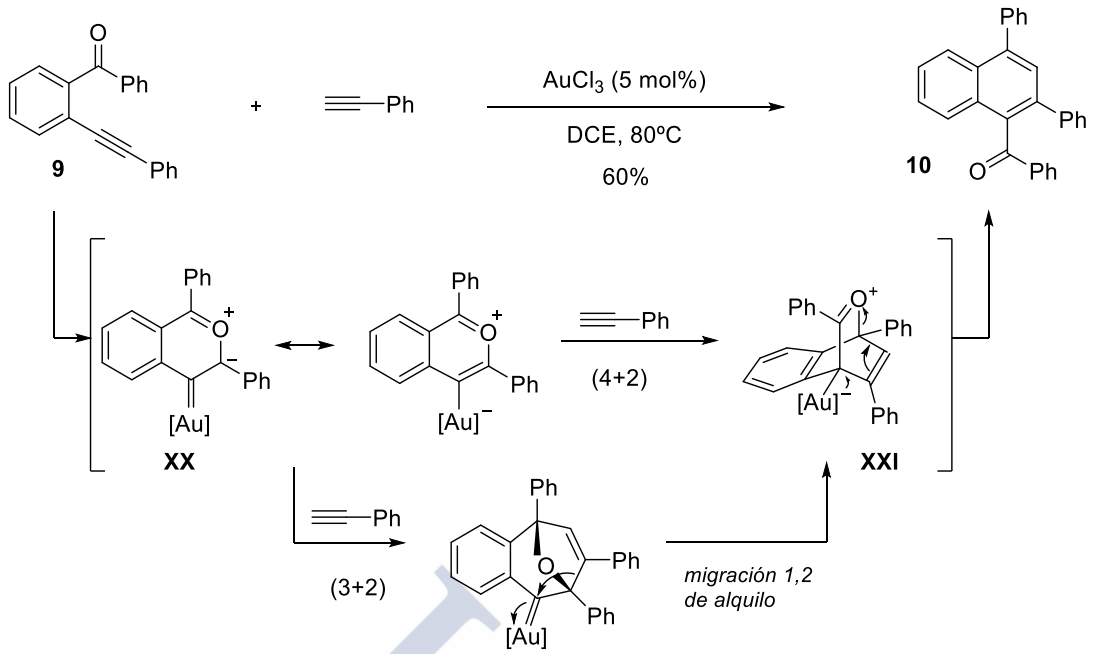
Este es el caso de algunos sistemas de tipo γ-alquinil carbonilo. La activación inicial del alquino seguida de la adición nucleófila del grupo carbonilo, genera un iluro de carbonilo, que puede participar en cicloadiciones con alquinos o alquinos. Por ejemplo, el grupo de Y. Yamamoto sintetizó benzoilnaftalenos de tipo **10** (Esquema 21) mediante una benzoanelación intermolecular catalizada por Au(III) entre sustratos de tipo **9** y alquinos.[45] El mecanismo propuesto inicialmente por los autores comienza por la coordinación del Au al alquino y la formación del iluro de carbonilo **XX**, que experimentaría una cicloadición formal (4+2) intermolecular con el alquino externo. El intermedio **XXI** evolucionaría al producto mediante un proceso de aromatización en el que se regenera el catalizador de Au. No obstante, B.F. Straub propuso una modificación mecanística basándose en cálculos DFT, según la cual el intermedio experimentaría una cicloadición dipolar (3+2) con el alquino, y luego ocurre una migración 1,2 alquílica, que proporciona el intermedio **XXI** propuesto inicialmente por Yamamoto.[46]

---

[44] (a) Lipshutz B.H., Yamamoto Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2795-2796 (b) López F., Mascareñas J.L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1075-1094.

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

[46] Straub B.F. *Chem. Commun*. **2004**, 1726-1728.



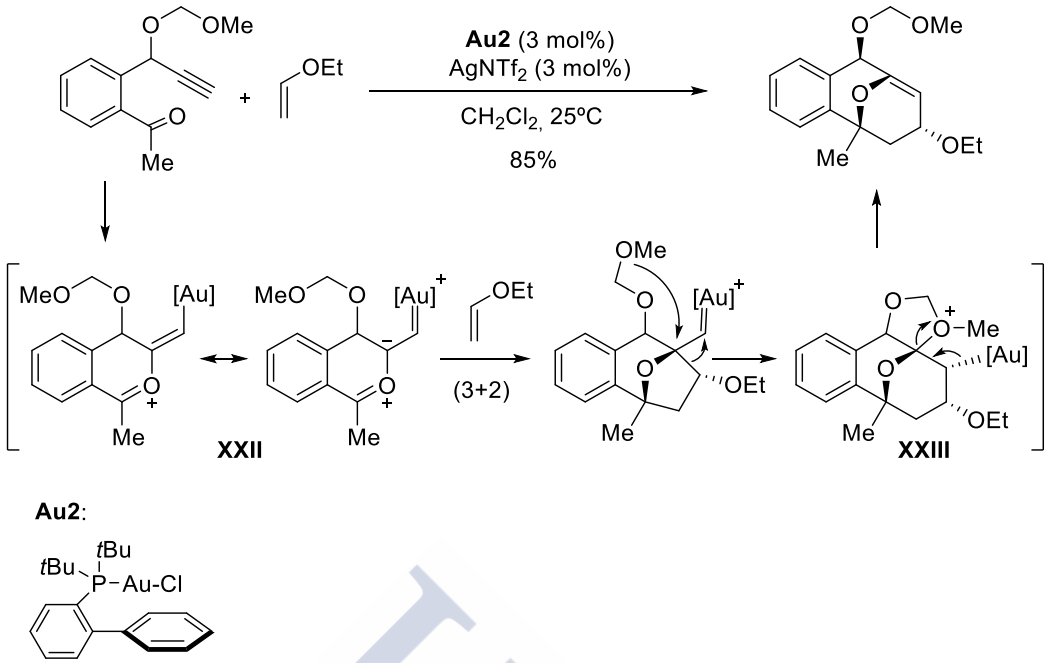
Esquema 21

El grupo de R.S. Liu desarrolló un método de síntesis de 9-oxabiciclo[3.3.1]nona-4,7-dienos a partir de 1-oxo-5-iínos mediante catálisis con el complejo catiónico generado a partir de **Au2**/$AgNTf_2$ (Esquema 22). Desde el punto de vista mecanístico, se propuso la formación del intermedio zwitteriónico **XXII**, que experimenta una cicloadición (3+2) con el viniléter. Después de la cicloadición, una migración 1,2 de alquilo asistida por la presencia de un éter en la posición apropiada generaría el intermedio oxonio **XXIII**, que, mediante una eliminación proporciona el producto observado.[47]

Si en lugar de carbonilos se utilizan iminas, se generan iluros de azometino metálicos que también pueden participar en cicloadiciones (3+2) con alquenos (Esquema 23).[48] En el ejemplo seleccionado, desarrollado por N. Iwasawa, la reacción puede catalizarse por Au(III) y también por Pt(II).

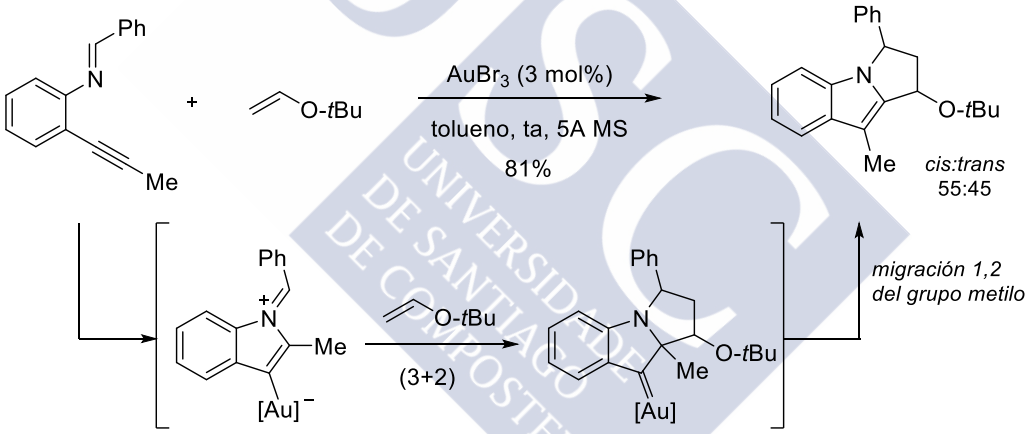
[47] Teng T-M., Das A., Huple D.P., Liu R.S. *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 12565-12567.

[48] (a) Kusama H., Miyashita Y., Takaya J., Iwasawa N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 289-292 (b) Yeom H-S., Lee J-E., Shin S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 7040-7043.



Au2:

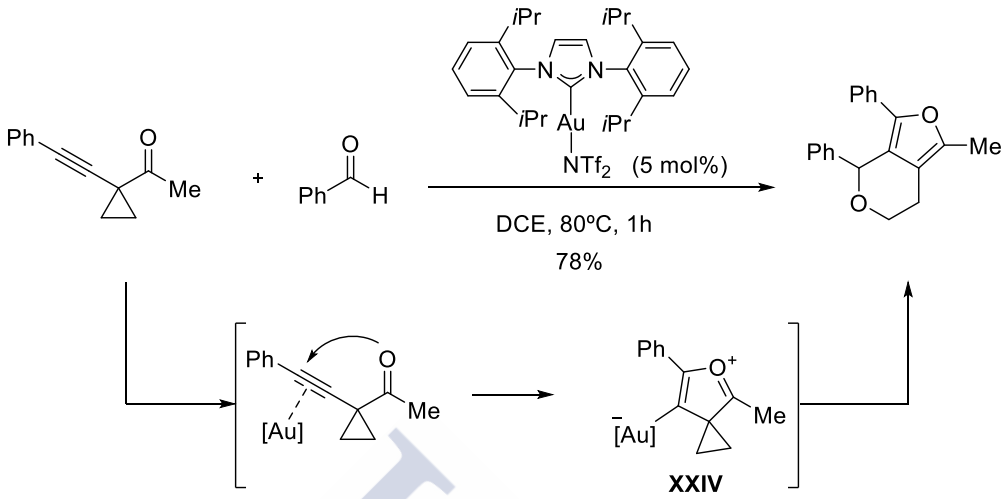
Esquema 22



Esquema 23

El grupo de L. Zhang desarrolló varios métodos en los que se propone como intermedio clave un iluro de carbonilo que contiene un ciclopropano en su estructura. Estas especies dipolares pueden actuar como un dipolo 1,4 en cicloadiciones (4+2). Los productos resultantes se obtienen con buenos rendimientos y selectividades. En el Esquema 24 se detalla cómo partiendo de 1-(1-alquinilciclopropil) cetonas, por activación con Au(I), se forma la especie

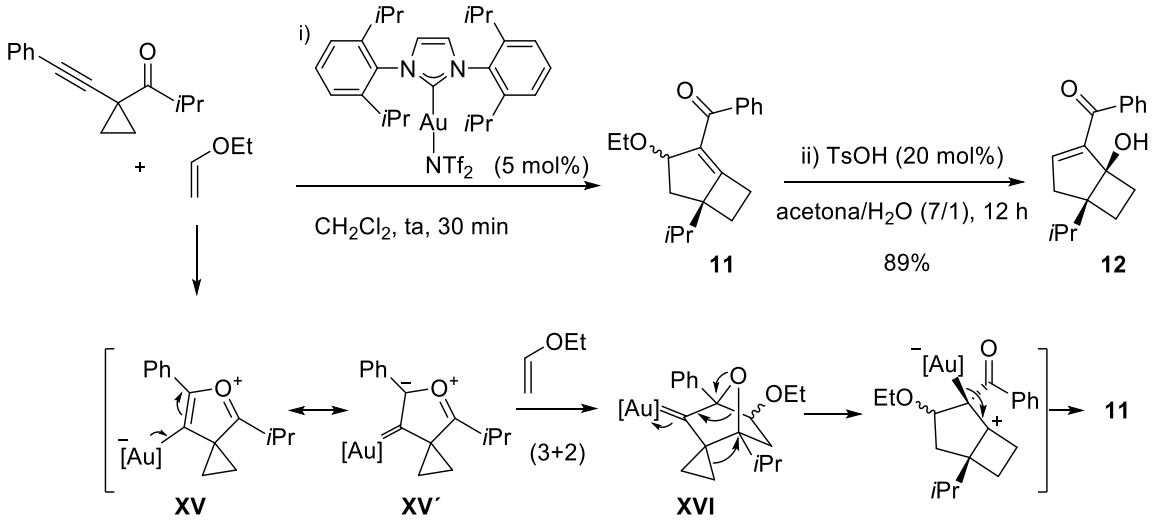
zwitteriónica **XXIV**, que reacciona con un aldehído en una cicloadición formal de tipo (4+2).[49]



Esquema 24

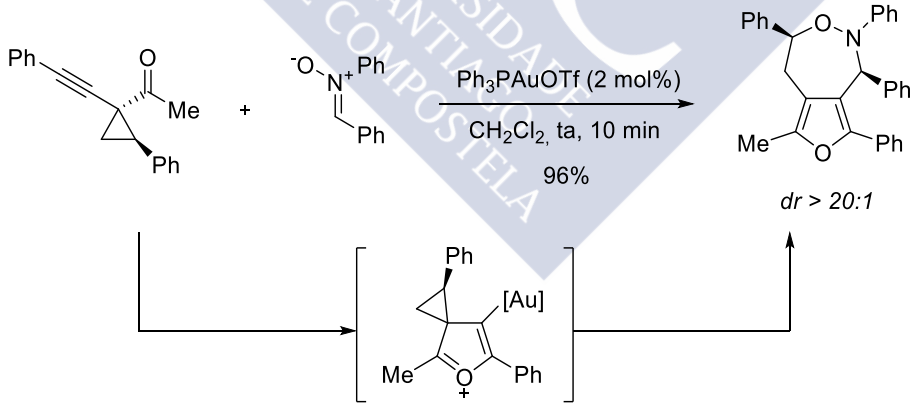
El mismo grupo de investigación demostró que las 1-(1-alquinilciclopropil) cetonas, en presencia de un exceso de enoléter y por activación con el mismo complejo de Au(I), participan en una reacción de cicloadición que proporciona biciclo[3.2.0]heptanos (Esquema 25).[50] El mecanismo propuesto también implica la formación del intermedio dipolar **XV**, pero en este caso se propone que es su forma resonante **XV'**, un iluro de carbonilo que contiene un carbeno de Au(I), la que participa en una cicloadición 1,3-dipolar con el viniléter, formándose el intermedio **XVI**. Una migración 1,2 de alquilo seguida de la expansión del anillo conduce a la formación del [3.2.0]-bicicloheptano **11**. Su tratamiento en medio ácido acuoso da lugar al biciclo final **12**.

[49] Zhang G., Huang X., Li G., Zhang L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1814-1815.
[50] Li G., Huang X., Zhang L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6944-6945.



Esquema 25

Otro tipo de cicloadición catalizada por Au(I) en la que participan las 1-(1-alquinilciclopropil)cetonas la describió en 2010 el grupo de J. Zhang. Estos sustratos participan en cicloadiciones (4+3) intramoleculares con nitronaspara dar oxacepinas bicíclicas que contienen un furano en su estructura (Esquema 26).[51] Posteriormente el mismo grupo desarrolló la variante enantioselectiva de esta cicloadición[52] y descubrió que las 1-(1-alquinilciclopropil)oxiaril cetonas[53] y las 1-(1-alquinilciclopropil) oximas[54] también son sustratos que participan en cicloadiciones (4+3) intramoleculares con nitronas (Figura 2).



Esquema 26

[51] Zhang Y., Liu F., Zhang J. *Chem. Eur. J.* **2010**, **16**, 6146-6150
[52] Zhang Y., Zhang J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4710-4712.
[53] Wang, T.; Zhang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 86-90.
[54] Zhang Y., Zhang J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2556-2560.

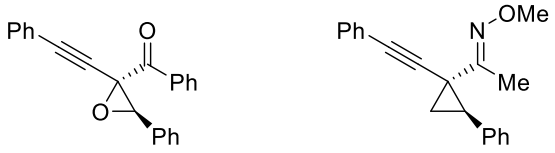
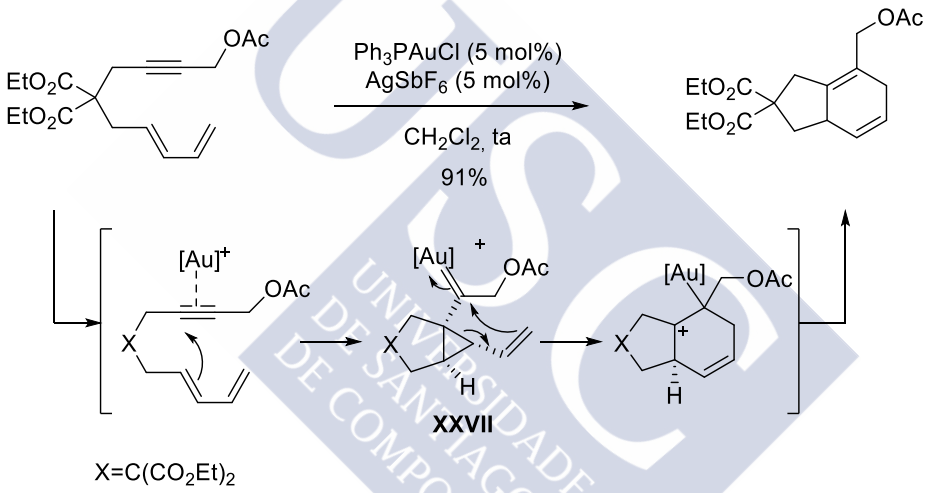


Figura 2

La activación de alquinos con Au también permite promover cicloadiciones intramoleculares (4+2) entre alquinos y dienos no activados. En concreto A. Fürstner demostró la viabilidad de una cicloadición intramolecular catalizada por Au(I) de dieninos como el mostrado en el Esquema 27.[55] Los autores proponen que la activación del alquino promueve una ciclación que genera el vinilciclopropilcarbeno **XXVII**. Este intermedio experimenta un reordenamiento para dar el aducto final.

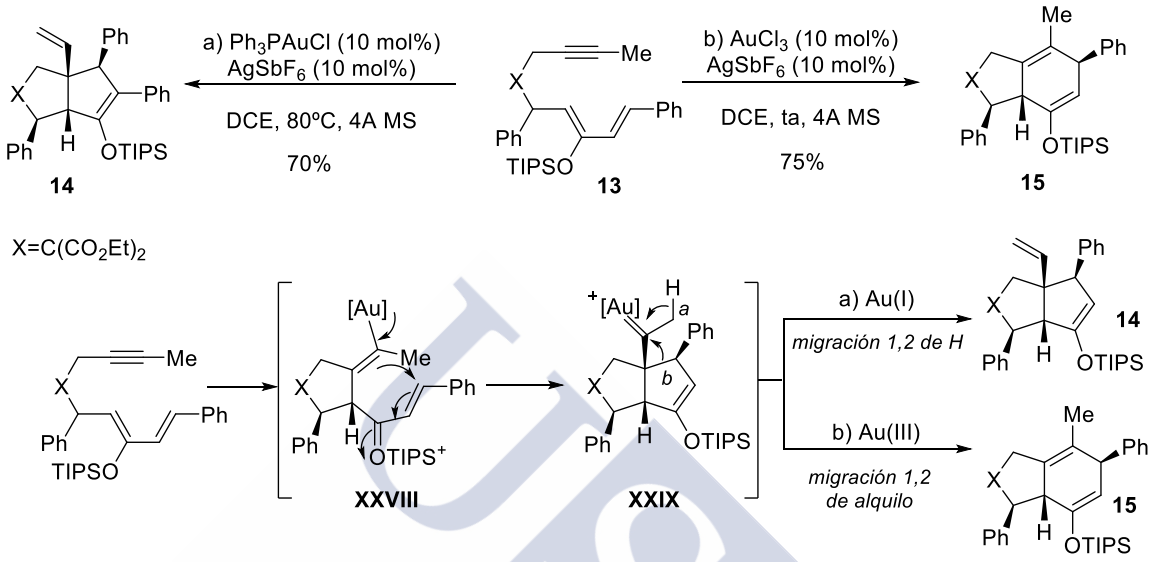


Esquema 27

El grupo de N. Iwasawa desarrolló una cicloadición (4+2) intramolecular catalizada por Au(I) de 3-siloxi-1,3-dien-8-inos como **13** (Esquema 28), que permite la síntesis de biciclo[4.3.0]nonanos de tipo **14**.[56] El mecanismo propuesto comienza con el ataque nucleofílico 5-*exo* del sililenoléter sobre el alquino, previamente activado por el catalizador, formándose el intermedio alquenilmetálico **XXVIII**. A partir de este intermedio se forma el carbeno bicíclico **XXIX** que, tras una migración 1,2 de hidrógeno da lugar al biciclo final **14**. Es interesante resaltar que, partiendo del mismo sustrato, si en lugar de emplear un catalizador de Au(I) se emplea uno de Au(III) la reacción

[55] Furstner A., Stimson C.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8845-8849.
[56] Kusama H., Karibe Y., Onizawa Y., Iwasawa N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4269-4272.

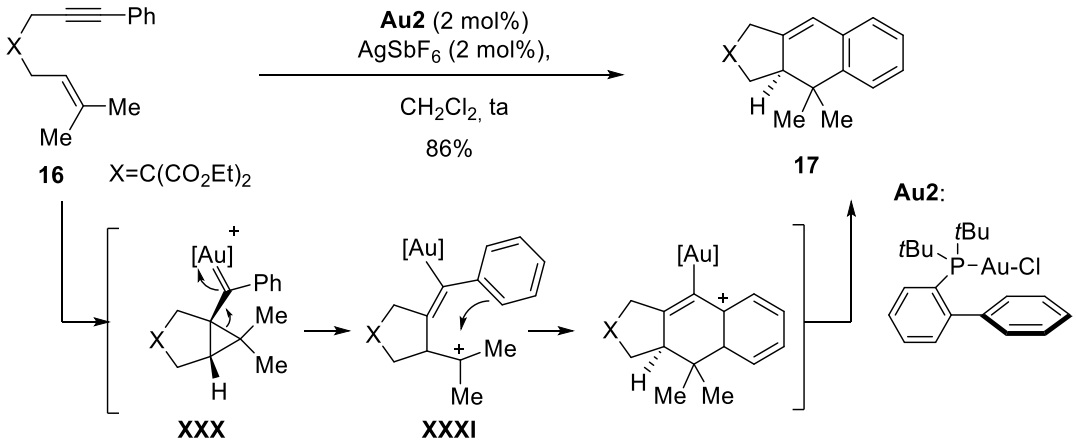
proporciona el biciclo **15**. Los autores proponen que esta vía de reacción alternativa se puede explicar por las características electrónicas del carbeno intermedio común **XXIX**. El empleo de Au(III) aumenta el carácter electrófilo de dicho carbeno, lo que favorece la migración 1,2 de grupo alquilo que conduce al ciclohexadieno **15.**



Esquema 28

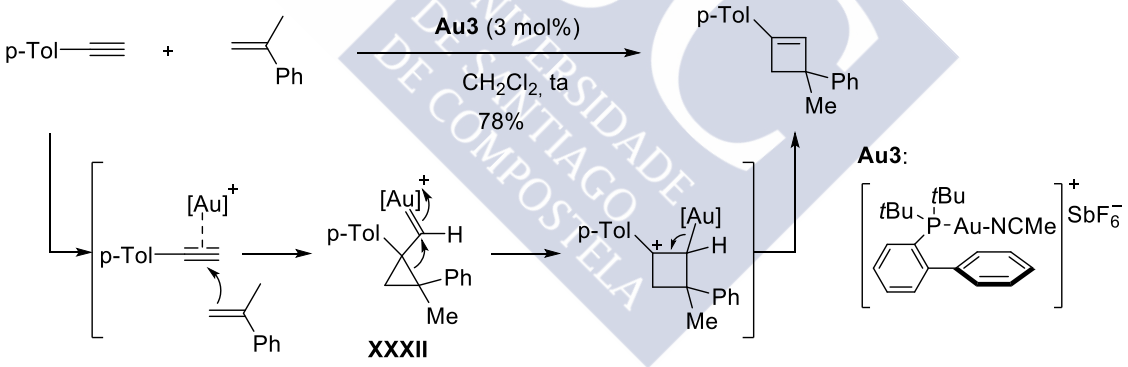
Los alquenos también pueden participar como segundo componente en este tipo de reacciones de cicloadición que comienzan con la activación de un alquino por un complejo de Au. Por ejemplo A.M. Echavarren desarrolló una cicloadición formal (4+2) intramolecular de 1-aril 1,6-eninos como **16** catalizada por **Au2** (Esquema 29), que permite la síntesis de compuestos tricíclicos de tipo **17**.[57] El mecanismo de esta reacción implica la formación del intermedio carbénico tipo **XXX**, que evoluciona mediante la apertura del ciclopropano al intermedio catiónico **XXXI**. Una ciclación de tipo Friedel-Crafts y la regeneración del catalizador completan el ciclo catalítico.

[57] Nieto-Oberhuber C., López S., Echavarren A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178-6179.



Esquema 29

En el año 2010, el grupo de A.M. Echavarren describió una cicloadición (2+2) intermolecular de alquinos y alquenos catalizada por un complejo de Au similar a **Au2**, que contiene la fosfina *Johnphos* pero en su versión estabilizada con acetonitrilo (**Au3**), y permite la síntesis de ciclobutenos (Esquema 30).[58] El mecanismo propuesto implica la formación del intermedio ciclopropilcarbeno **XXXII** similar al descrito en el Esquema 29 que, tras una expansión de anillo y eliminación proporciona el producto de cicloadición (2+2) final.



Esquema 30

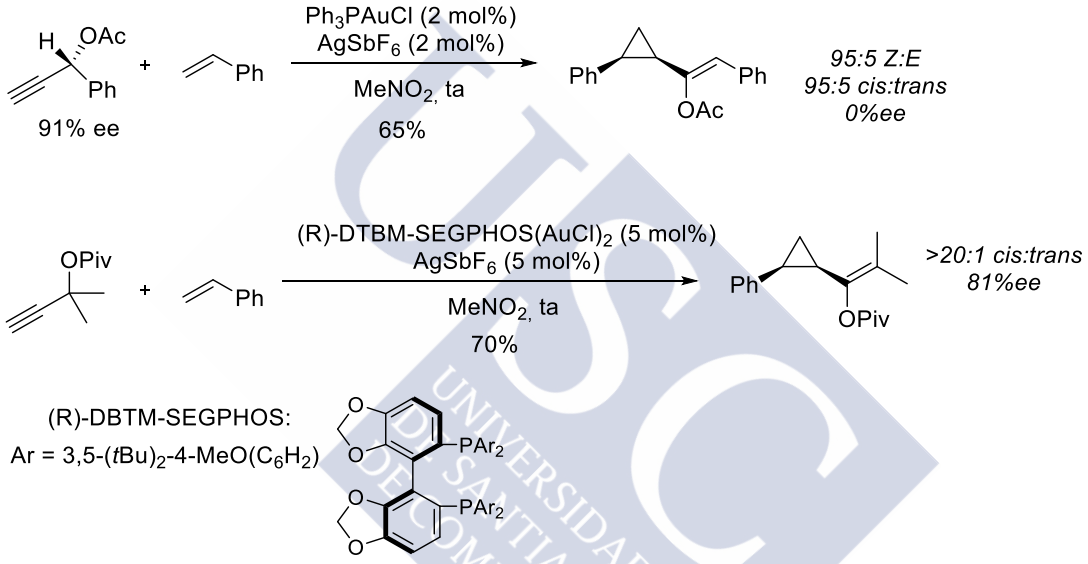
Cicloadiciones iniciadas por Activación de Ésteres Propargílicos

Estas cicloadiciones son un caso especial de activación de alquinos que discutimos por separado debido a su relación con el primer capítulo de esta tesis. Los diversos patrones de reactividad que permite este grupo funcional ya se han esbozado en la pág. 30 (ver Esquema 13), y consisten fundamentalmente en su potencial para que ocurran migraciones 1,2 y 1,3 que generan intermedios

[58] López-Carrillo V., Echavarren A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292-9294.

de tipo carbeno o aleno, respectivamente. Estas especies pueden participar en reacciones de cicloadición, como veremos a continuación.

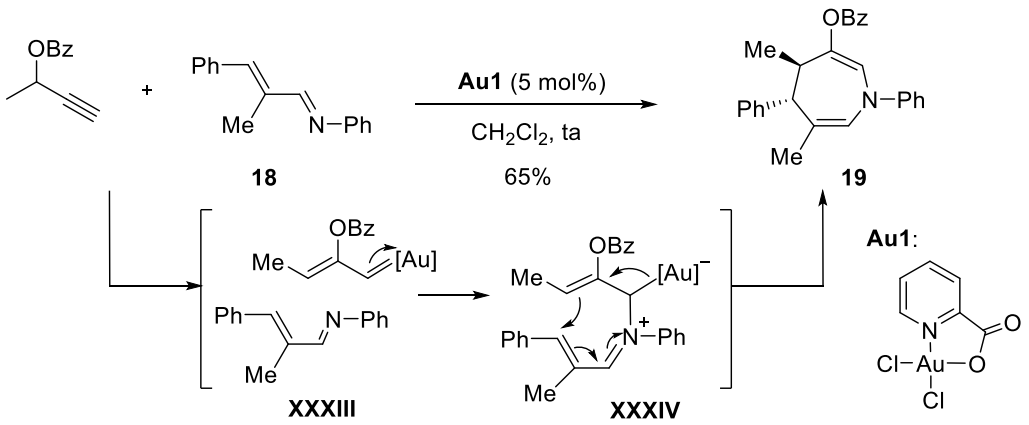
F.D. Toste desarrolló diversas cicloadiciones de este tipo. Un ejemplo es una ciclopropanación del carbeno resultante de la migración 1,2 del acetato propargílico (Esquema 31).[59] El sustituyente del grupo carboxilo, y los ligandos del complejo de Au son determinantes en la estereoquímica de la reacción. No hay transferencia de la quiralidad si se parte de un éster propargílico enantioméricamente enriquecido, lo que implica que la reacción transcurre a través de intermedios aquirales, pero si se utiliza un complejo de Au(I) quiral, se obtienen los ciclopropanos con buenos excesos enantioméricos.



Esquema 31

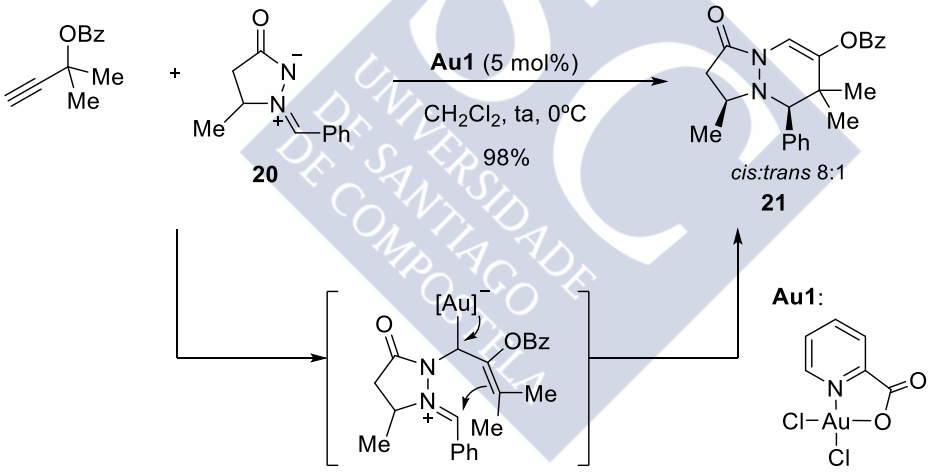
Otro ejemplo desarrollado por el mismo autor es una cicloadición (4+3) entre benzoatos propargílicos e iminas α,β-insaturadas como **18** que proporciona azepinas de tipo **19** con buenos rendimientos y selectividades (Esquema 32).[60] El mecanismo propuesto consta de tres etapas: una primera migración 1,2 del grupo benzoato que genera el carbeno de Au **XXXIII,** la adición nucleofílica de la imina arílica para dar el intermedio **XXXIV** y, finalmente, una ciclación estereoselectiva que da lugar al heterociclo de siete miembros, regenerando el catalizador de Au.

[59] Johansson M.J., Gorin D.J., Staben S. T., Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002-18003.
[60] Shapiro, N. D., Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244-9245.



Esquema 32

Un último ejemplo seleccionado, desarrollado por el mismo grupo de investigación, demuestra que los carbenoides de Au provenientes de la migración 1,2 del grupo éster también participan en cicloadiciones (3+3) catalizadas por Au(III) con iminas de azometino como **20**, permitiendo la síntesis de diazabiciclos de tipo **21** con excelente selectividad y buenos rendimientos (Esquema 33).[61]

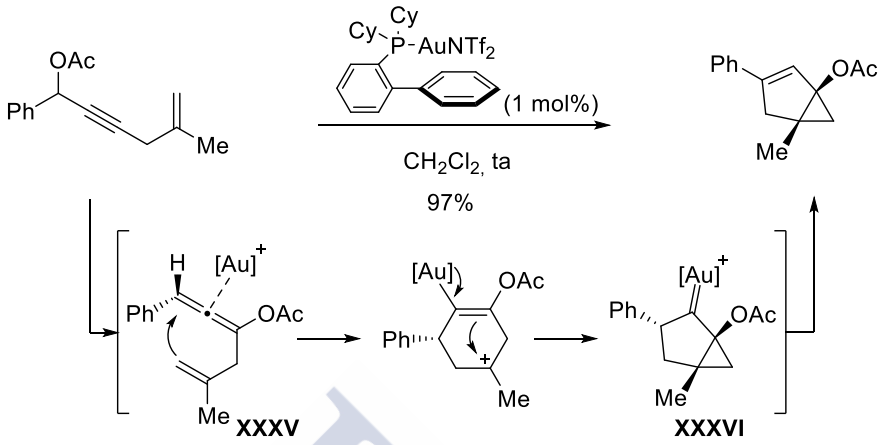


Esquema 33

Por otro lado, los alenil acetatos que provienen de la migración 1,3 de ésteres propargílicos también participan en cicloadiciones catalizadas por Au. El grupo de F. Gagosz desarrolló la cicloisomerización catalizada por Au(I) de eninilacetatos para obtener biciclo[3.1.0]hexenos (Esquema 34).[62] Según la propuesta mecanística, el catalizador induce la migración 1,3 del grupo éster formando el aleniléster intermedio **XXXV**, que experimenta una cicloadición

[61] Shapiro N. D., Shi Y., Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11654-11655.
[62] Buzas, A.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614-12615.

intramolecular (3+2) con el alqueno, para dar el carbeno cíclico **XXXVI**. Éste evoluciona al producto final a través de una migración 1,2 de hidrógeno, proporcionando los productos resultantes de una cicloadición formal (3+2).



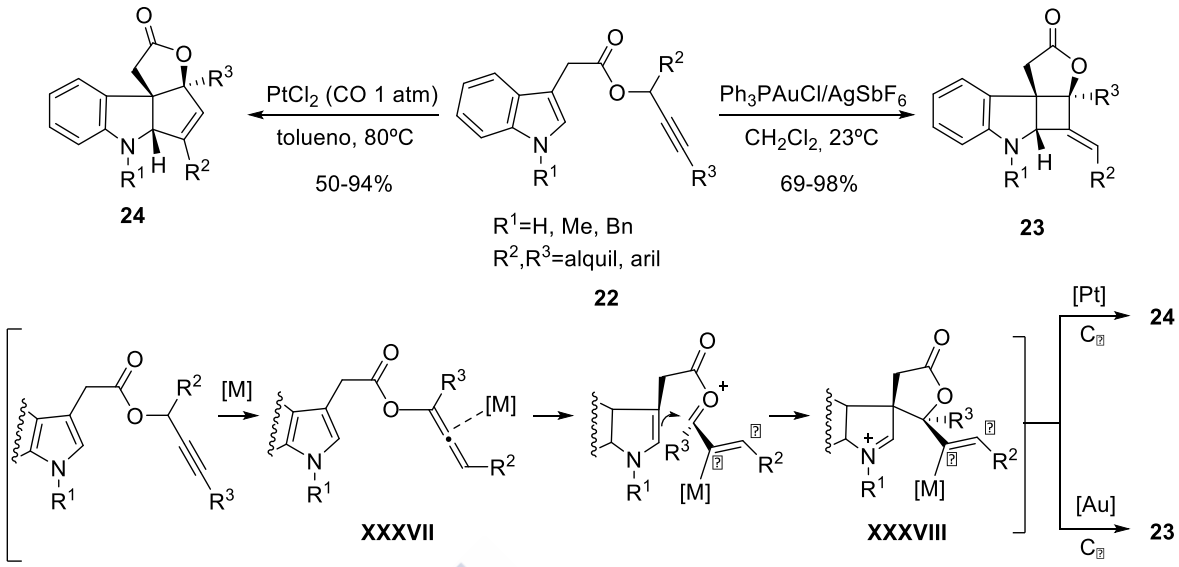
Esquema 34

L. Zhang desarrolló una cicloadición interesante que se basa en la migración 1,3 de acetatos en sistemas propargílicos como **22** (Esquema 35). En este caso, además del Au(I), también el Pt(II) puede inducir dicha migración. La elección del catalizador apropiado puede determinar si el alenilacetato intermedio **XXXVII**, formado en la migración 1,3, participa en la cicloadición como componente 2C o 3C. Si se emplea Au(I), actúa como componente 2C, lo que permite la síntesis de compuestos de tipo **23**, resultado de una cicloadición formal (2+2). Alternativamente, si se emplea Pt(II), actúa como componente 3C, lo que permite el acceso a compuestos de tipo **24**, resultado del proceso (3+2).[63]

El mecanismo de la reacción se estudió mediante cálculos DFT.[64] Los autores proponen que la regioselectividad del proceso de ciclación en la lactona intermedia **XXXVIII**, especie común en ambos procesos, está determinada por las diferencias en las interacciones metal-ligando: en el caso del Pt, los cloruros son fuertemente π-dadores, lo que induce la adición nucleófila intramolecular a través del carbono β para dar el cicloaducto (3+2), mientras que, en el caso del Au, la fosfina, al ser un ligando σ-dador, induce la cicloadición (2+2) a través del carbono α, que ahora es más nucleofílico.

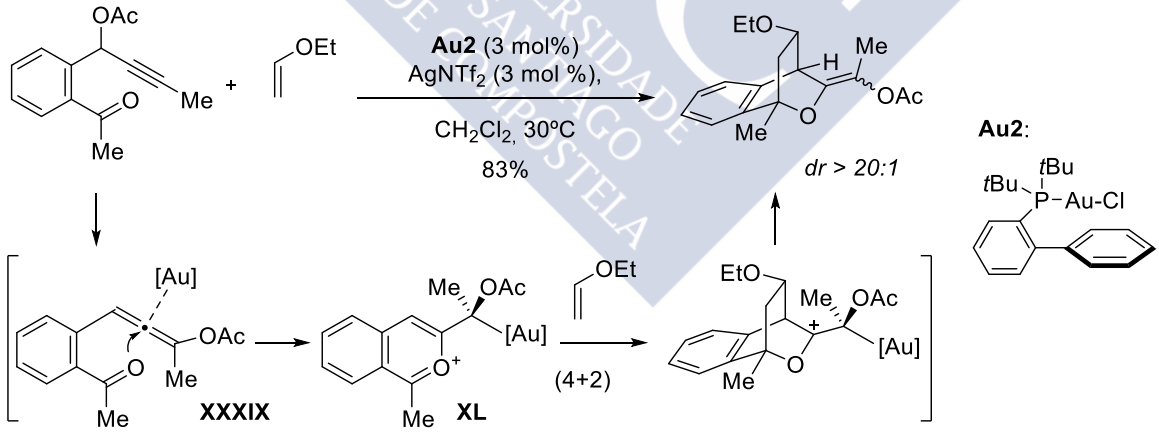
[63] (a) con Au: Zhang L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804-16805 (b) con Pt: Zhang G., Catalano V. J., Zhang L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358-11359.

[64] Liu Y., Zhang D., Bib S., Liu C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 336-343.



Esquema 35

Otro ejemplo de la aplicación sintética de alenilacetatos, descrito por el grupo de R.S. Liu, se muestra en el Esquema 36. Se trata de una cicloadición (4+2) de 1-oxo-4oxi-5-inos catalizada por **Au2** para dar 9-oxabiciclo[3.3.1]nona-4,7-dienos muy sustituídos.[65] El mecanismo propuesto se inicia con una migración 1,3 para dar el alenilléster **XXXIX**. El ataque nucleófilo del carbonilo cetónico proporciona el oxonio cíclico **XL**, que experimentaría la cicloadición (4+2) con el viniléter.

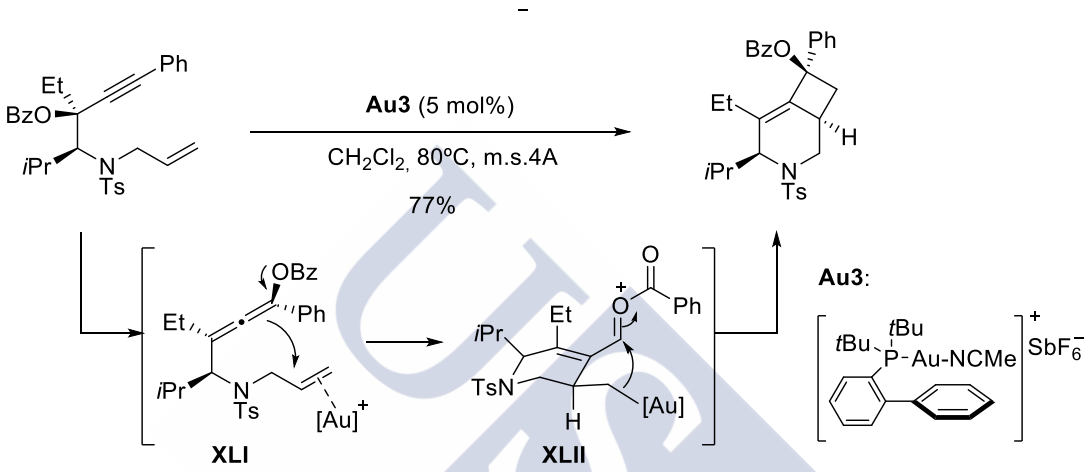


Esquema 36

W.H. Chan desarrolló un ejemplo muy particular de cicloadiciones que involucran alenilacetatos, en concreto una reacción tándem catalizada por **Au3** de 1,7-eninbenzoatos que permite la síntesis de azabiciclo[4.2.0]oct-5-enos de

[65] Teng T-M., Das A., Huple D.B., Liu R-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9298-9300.

forma regioselectiva (Esquema 37). La propuesta mecanística también comienza con una migración 1,3 del grupo benzoato para dar el aleniléster **XLI**. No obstante, en este caso, el impedimento estérico causado por los cuatro sustituyentes del aleno hace que la coordinación del Au(I) al mismo sea muy difícil. En consecuencia, el aleno actúa como nucleófilo formándose el intermedio **XLII**. La adición nucleófila del enlace Au-C sobre el grupo oxonio proporciona el producto final, resultado de una cicloadición formal (2+2), y regenera el catalizador.[66]



Esquema 37

Cicloadiciones iniciadas por Activación de Alenos

La activación selectiva de alenos ya se analizó en el caso especial de alenil ésteres. No obstante, otros alenos más sencillos también pueden participar en reacciones de cicloadición catalizadas por complejos de Au.

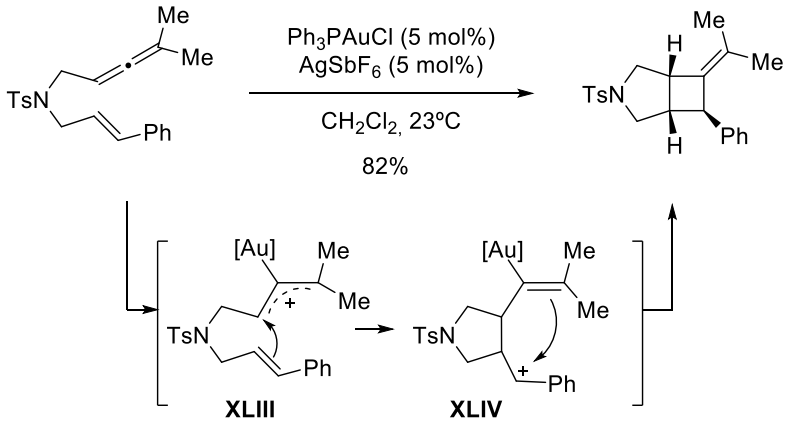
F.D. Toste describió en 2007 una cicloadición intramolecular (2+2) entre alenos y alquenos catalizada por Au(I) (Esquema 38).[67] El mecanismo propuesto comienza por la activación inicial del aleno por el Au(I) para dar un catión alílico metálico de tipo **XLIII**, que es interceptado por el alqueno. El intermedio **XLIV** cicla para formar el producto final tras el proceso de eliminación. Si se utiliza un complejo de Au(I) con un ligando fosfito o fosforamidita quiral, el proceso se puede llevar a cabo de forma enantioselectiva.[68]

---

[66] Rao W., Susanti D., Hong Chan P.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15248-15251.

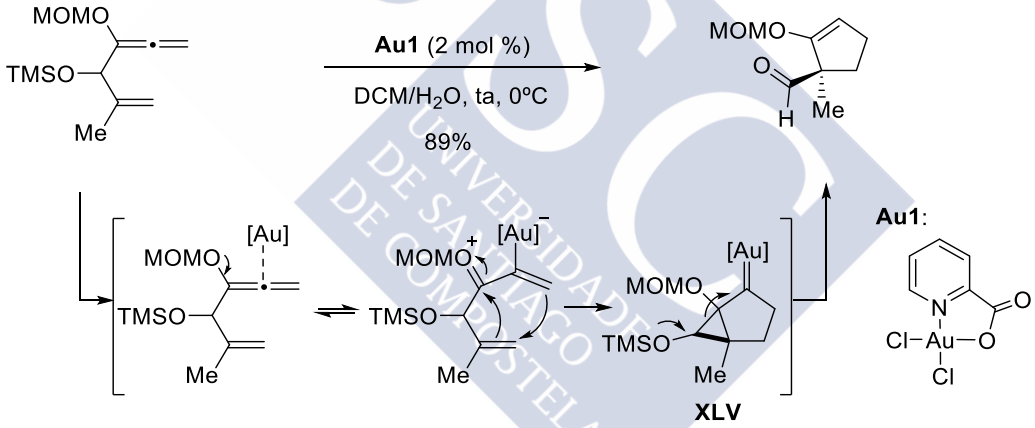
[67] Luzung M. R., Mauleón P., Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402-12403.

[68] (a) Teller H., Flügge S., Goddard R., Fürstner A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949-1953 (b) González A. Z., Benitez D., Tkatchouk E., Goddard W. A. III, Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500-5507.



Esquema 38

En el mismo año, el grupo de L. Zhang desarrolló una reacción intramolecular catalizada por Au(III) entre alenil-éteres y alquenos (Esquema 39).[69] La presencia del sililéter en la posición 3 del sustrato induce la formación del ciclopropilcarbeno **XLV** mediante una cicloadición formal (3+2). La apertura del ciclopropano e hidrólisis del TMS proporcionan el ciclopenteno observado.



Esquema 39

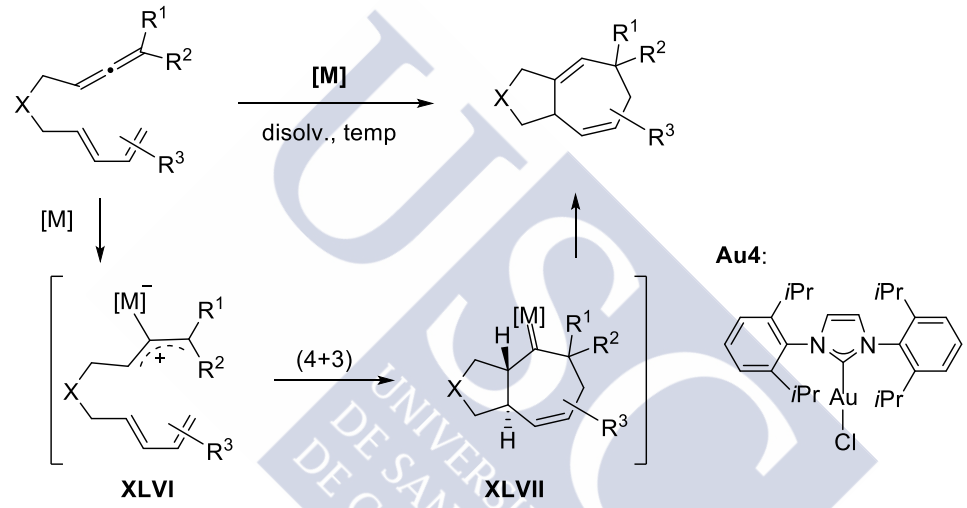
En 2008 nuestro grupo de investigación demostró la posibilidad de desarrollar una cicloadición intramolecular (4+3) catalizada por Pt(II) entre alenos como componentes 3C y 1,3 dienos como componentes 4C (Esquema 40).[70] Además se descubrió que un complejo de Au(I) catiónico con un ligando de tipo carbeno N-heterocíclico (**Au4**) con gran capacidad σ-dadora, era capaz de llevar a cabo la cicloadición en condiciones de reacción más suaves. En ambos casos, el

[69] Huang X., Zhang L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6398-6399.

[70] (a) Trillo B., López F., Gulías M., Castedo L., Mascareñas J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 951-954 (b) Trillo B., López F., Montserrat S., Ujaque G., Castedo L., Lledós A., Mascareñas J. L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3336-3339.

mecanismo propuesto consiste en la activación del aleno por el metal formándose el catión alílico metálico **XLVI**, que experimenta una cicloadición concertada (4π+2π) con el dieno parada dar el carbeno metálico intermedio de tipo **XLVII**. Este carbeno, tras una migración 1,2 de hidrógeno, conduce al heptaciclo final.

F.D. Toste posteriormente demostró que esta cicloadición también podía catalizarse por el complejo **Au2**/$AgSbF_6$.[71] Asimismo, en 2011 nuestro grupo desarrolló una variante enantioselectiva de estas cicloadiciones (4+3) empleando complejos de Au(I) quirales provistos de un ligando fosforamidita (Figura 3).[72]



Esquema 40

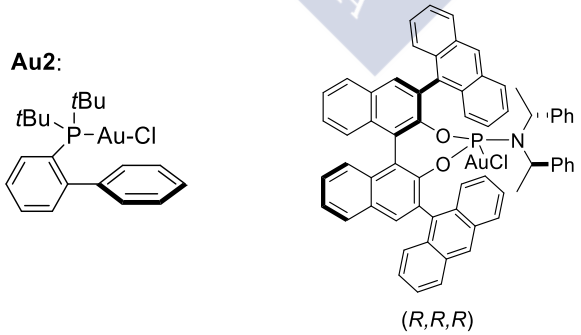
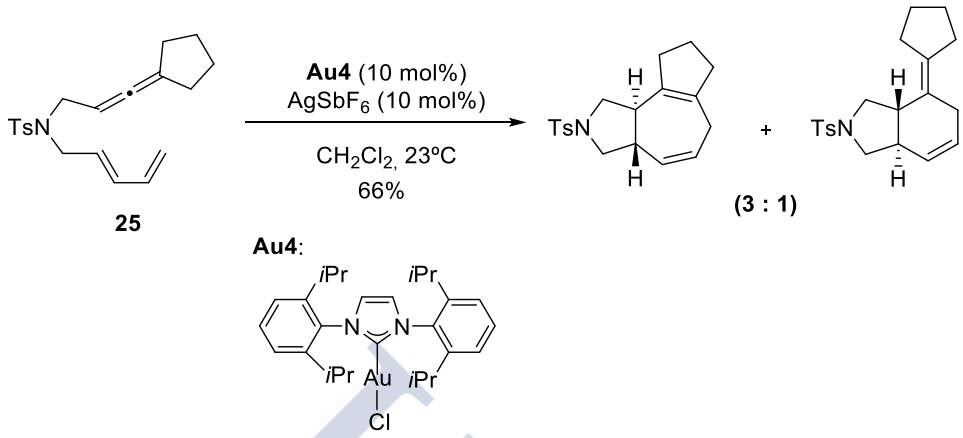


Figura 3

[71] Mauleón P., Zeldin R. M., González A. Z., Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348-6349.
[72] Alonso I., Faustino H., López F., Mascareñas J.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11496-11150.

Durante el estudio sobre esta cicloadición (4+3), con el sustrato **25,** empleando un complejo de Au(I) con el carbeno N-heterocíclico **Au4**, se observó la formación como subproducto de un segundo cicloaducto resultado de una cicloadición formal (4+2) (Esquema 41).



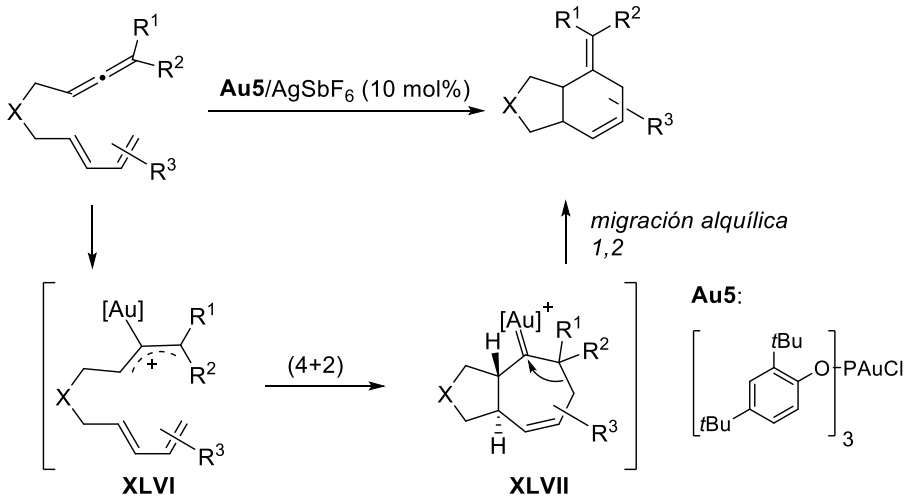
Esquema 41

Investigaciones posteriores permitieron desarrollar esta cicloadición con buenos rendimientos y excelentes selectividades mediante el empleo de un complejo de Au(I) con un fosfito voluminoso (Esquema 42),[73] hecho que también fue constatado por el grupo de Toste.[71]

El mecanismo propuesto para esta cicloadición (4+2) comienza, igual que en las cicloadiciones (4+3), por la activación del aleno por parte del complejo de Au(I) con la consiguiente formación del catión alílico metálico **XLVI** que, tras la cicloadición con el dieno, forma el carbeno metálico **XLVII**, con fusión *trans*. Este intermedio, en vez de evolucionar a través de la migración 1,2 de hidrógeno que llevaría a la formación del heptaciclo, experimenta una migración alquílica 1,2 que conlleva la contracción del cicloheptano al ciclo de seis. Para que ocurra esta migración alquílica se comprobó que es fundamental que el aleno esté disustituído con grupos alquilo en su posición terminal.

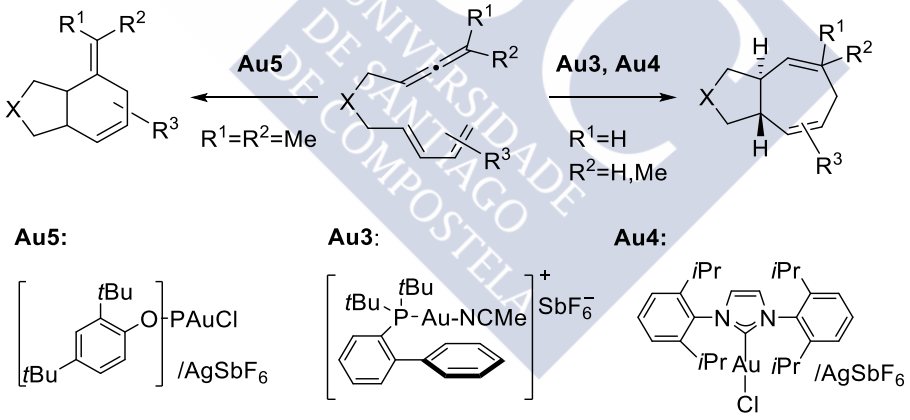
[73] Alonso I., Trillo B., López F., Montserrat S., Ujaque G., Castedo L., Lledós A., Mascareñas J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020-13030.

[71] Mauleón P., Zeldin R. M., González A. Z., Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348-6349.



Esquema 42

Además, los datos teóricos, en consonancia con los datos experimentales, indican que un catalizador de Au(I) con un ligando π-aceptor como **Au5**, y un aleno disustituído en la posición terminal (esquema 43) favorecen el proceso de contracción de anillo (migración 1,2-alquílica). Por otro lado, un ligando σ-dador como en el complejo **Au4** o **Au3**, favorece los procesos de migración 1,2 de hidrógeno.



Esquema 43

La variante enantioselectiva de esta cicloadición (4+2) se desarrolló también en nuestro grupo mediante el empleo de complejos quirales de Au(I) basados en ligandos tipo fosforamidita (Figura 4).[73] Posteriormente, el grupo de Toste desarrolló también la versión enantioselectiva de esta cicloadición pero

[73] Alonso I., Trillo B., López F., Montserrat S., Ujaque G., Castedo L., Lledós A., Mascareñas J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020-13030.

empleando, además de complejos de Au(I) basados en ligandos fosforamidita muy relacionados, otros basados en ligandos fosfito (Figura 5).[74]

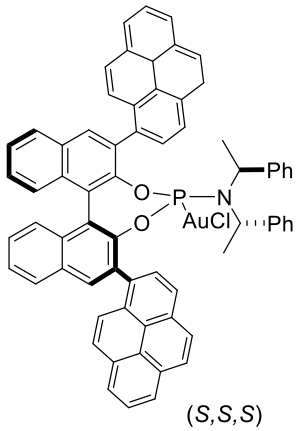


Figura 4

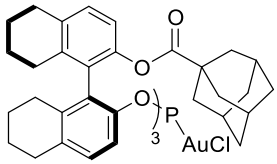
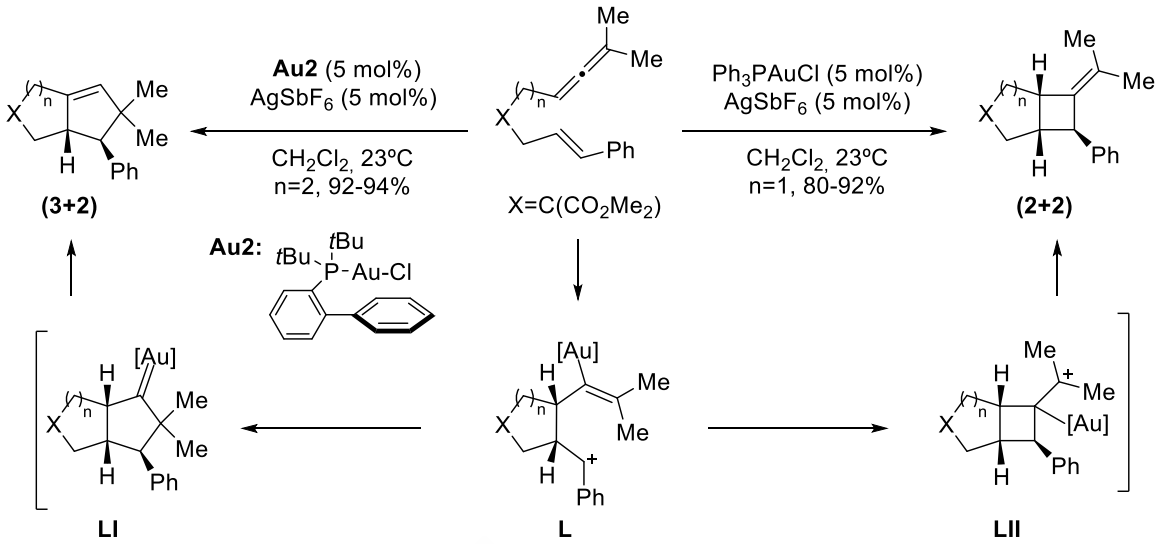


Figura 5

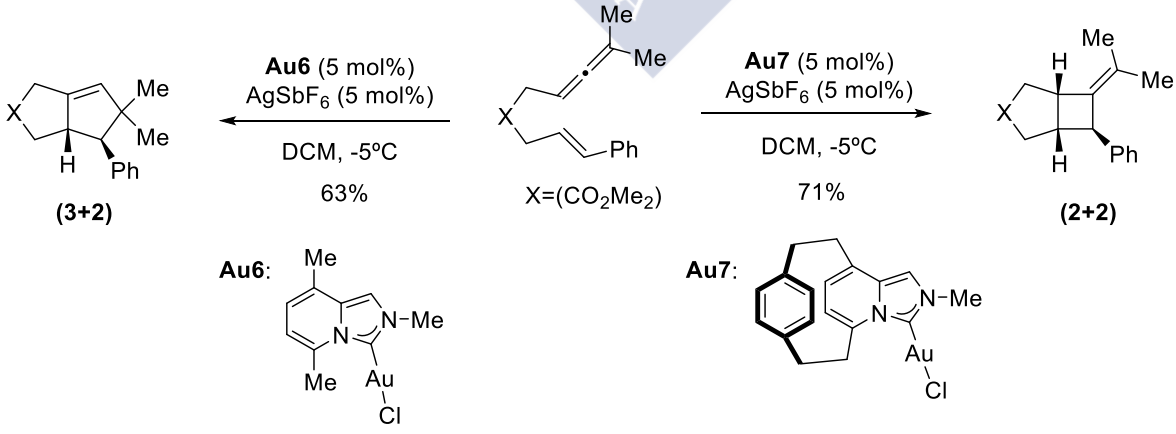
Los grupos de F.D. Toste y A. Furstner también demostraron que, en las cicloadiciones entre alenos y alquenos, los alenos pueden comportarse como sintones de dos o tres átomos de carbono en función del ligando que está unido al complejo de Au(I). En el Esquema 38, página 49, se detalló una cicloadición (2+2) catalizada por una fosfina de Au(I) en la que el aleno participaba como componente 2C.[67] No obstante, se puede favorecer su participación como componente 3C si se emplea otro catalizador de Au(I) con una fosfina voluminosa con más capacidad σ-dadora, como **Au2** (Esquema 44).[71] Los autores proponen el catión bencílico común **L,** que puede evolucionar al carbenoide **LI**, y por migración 1,2 de hidrógeno, derivar en el cicloaducto (3+2) final.

[74] González A. Z., Toste F. D. *Org. Lett.* **2010**, 12, 200-203.
[67] Luzung M. R., Mauleón P., Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402-12403.
[71] Mauleón P., Zeldin R. M., González A. Z., Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348-6349.



Esquema 44

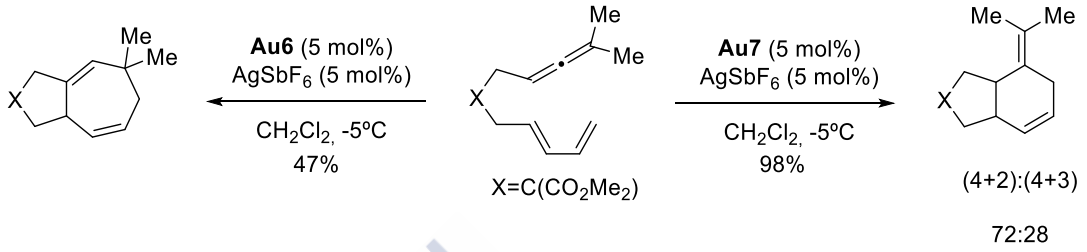
El grupo de A. Furstner estudió la selectividad en las cicloadiciones entre alenos y estirenos empleando complejos de Au con ligandos N-heterocíclicos como **Au6** y **Au7**, ambos con capacidad σ-dadora equivalentes pero diferente capacidad π aceptora (Esquema 45).[75] Mientras que **Au6** favorece la formación del cicloaducto (3+2), **Au7**, con una mayor capacidad π-aceptora, favorece la formación del cicloaducto (2+2). Los autores argumentan que el empleo del complejo **Au6**, con menor capacidad π-aceptora estabiliza en mayor medida el intermedio **LI** (ver esquema 44), que evoluciona al cicloaducto (3+2). Por el contrario, el empleo de **Au7**, más deficiente en electrones, favorece la formación del intermedio **LII**, en el cual el carbono que sostiene la carga positiva no está unido directamente al complejo de Au, lo que conduce a la formación del cicloaducto (2+2).



Esquema 45

[75] Alcarazo M., Stork T., Anoop A., Thiel W., Fürstner A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542-2546.

Además, este tipo de complejos también son capaces de inducir selectividad en las cicloadiciones intramoleculares (4+3) y (4+2) ya descritas entre alenos y dienos (Esquema 46, ver también Esquemas 40 y 42). El empleo del complejo **Au6** conduce a la formación del cicloaducto (4+3), mientras que **Au7**, por su mayor capacidad π-aceptora, favorece la migración 1,2 de alquilo, formándose en mayor proporción el cicloaducto (4+2).

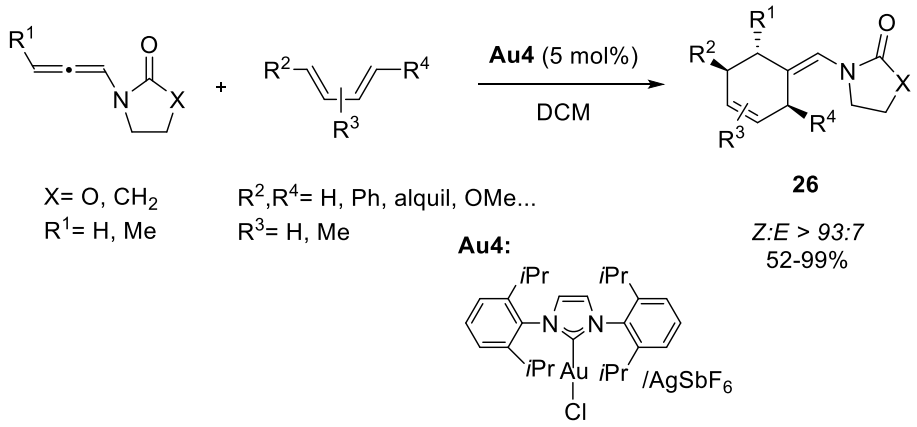


Esquema 46

Las variantes intermoleculares de estas cicloadiciones entre alenos y dienos o alquenos están mucho menos desarrolladas. En 2011 en nuestro grupo de investigación se desarrolló una cicloadición (4+2) intermolecular entre alenos y dienos catalizada por Au(I).[76] En los primeros ensayos de catálisis se probaron alenos con distintas propiedades electrónicas, exclusivamente compuestos por átomos de carbono, por ejemplo 3-metilbuta-1,2-dieno y también alenos con sustituyentes dadores, como 3-metoxi-1,2-dieno, pero en todos los casos se obtuvieron mezclas complejas de productos. Sin embargo, el empleo de una alenoxazolidinona, es decir, un aleno con un grupo oxazolidinona como sustituyente, permitió obtener buenos resultados de los cicloaductos deseados de tipo **26** (Esquema 47). Empleando AuCl o el complejo **Au4** como catalizador, la reacción tiene lugar con buenos rendimientos y alta selectividad entre el aleno y varios dienos conjugados. Otras alenamidas también participaron en la cicloadición para dar los correspondientes cicloaductos con buenos rendimientos. Por otra parte, la variante enantioselectiva de esta cicloadición (4+2) empleando complejos de Au(I) con ligandos quirales (Figura 6) también se ha desarrollado en nuestro grupo de investigación, en colaboración con el grupo de J.M Lassaleta, y ha sido publicada recientemente.[77]

[76] Faustino H., López F., Castedo L., Mascareñas J.L. *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 633-637.

[77] Francos J., Grande-Carmona F., Faustino H., Iglesias-Sigüenza J., Díez E., Alonso I., Fernández R., Lassaletta J.M., López F., Mascareñas J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322-14325.



Esquema 47

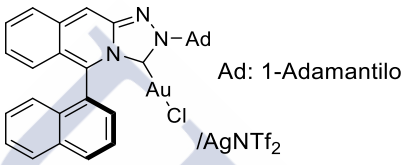
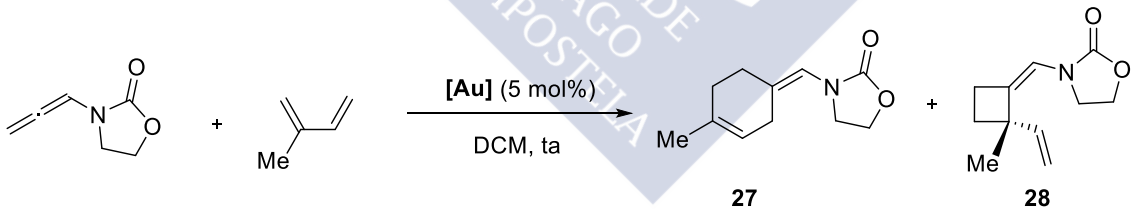


Figura 6

Finalmente, cabe resaltar que, en algunos casos, y dependiendo del catalizador empleado, además del cicloaducto (4+2) tipo **27**, se obtenía como producto secundario un cicloaducto (2+2) tipo **28**, producto de una cicloadición competitiva entre el aleno y uno de los dobles enlaces del dieno (Tabla 1).

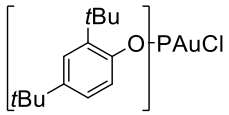
Tabla 1. Resultados de la cicloadición entre alenamidas e isopreno con distintos catalizadores de Au



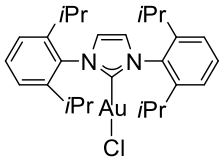
Entrada	**[Au]**	**27** (%)[a],[b]	**28** (%)[a],[b]
1	AuCl	66	2
2	**Au5**/$AgSbF_6$	40	20
3	**Au4**/$AgSbF_6$	41	16

[a]: Rendimiento aislado del compuesto. **[b]**: Proporción *Z:E* > 9:1 calculada en el RMN 1H del crudo de reacción.

Au5:



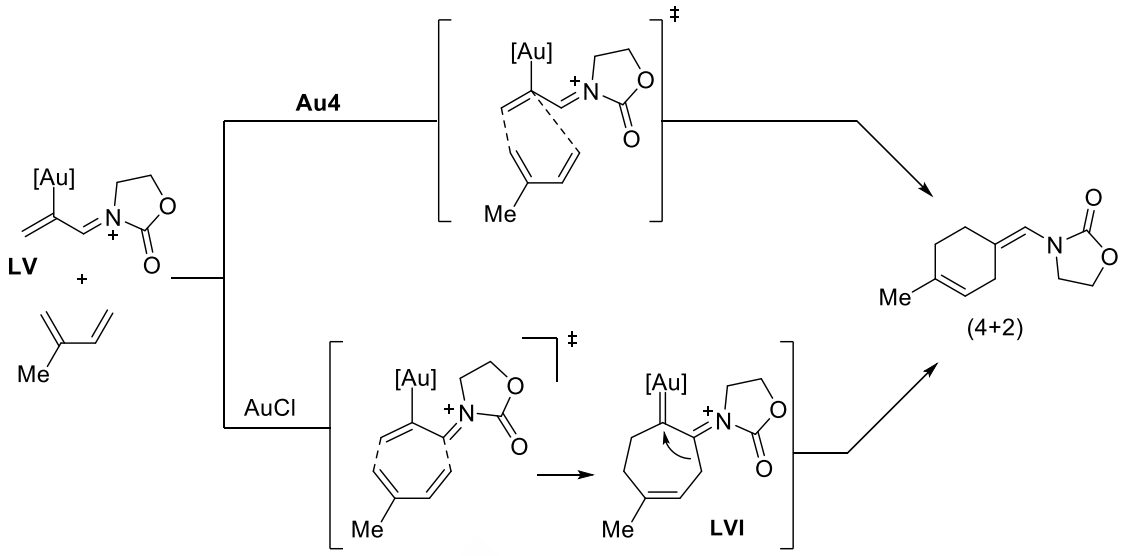
Au4:



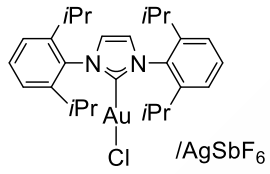
El mecanismo para la formación del cicloaducto (4+2) como producto mayoritario se ha propuesto en base a datos experimentales y cálculos DFT, que también explican la formación del isómero *Z* como producto mayoritario. Se proponen distintas vías en función de las características electrónicas del dieno implicado en la cicloadición y la naturaleza del catalizador empleado.[78] Una característica común para todas las vías es la activación del aleno por el catalizador de Au(I), formándose la especie de Au catiónica alílica **LV**. Si como segundo componente de la reacción se emplea un dieno electrónicamente neutro como el isopreno, el mecanismo difiere según el catalizador empleado (Esquema 48). Si se emplea un complejo de Au catiónico como **Au4** se produciría un proceso (4+2) concertado entre el intermedio **LV** y el dieno. Por otro lado, si se emplea AuCl, los datos teóricos sugieren que la ruta más favorecida es una cicloadición (4+3), que conlleva la formación del intermedio carbénico **LVI**, seguida de una contracción de anillo que proporcionaría el cicloaducto (4+2).

Por último, en el caso del empleo de AuCl y dienos ricos en electrones como el 1-metoxidieno (Esquema 49), los datos teóricos sugieren que la reacción transcurre a través de un mecanismo por etapas a través del oxonio intermedio **LVII**; esta especie acíclica evoluciona para dar el cicloaducto (4+2). Esta via, que transcurre mediante la formación de carbocationes, también explicaría la formación de los cicloaducto (2+2) que se observa en algunos casos.

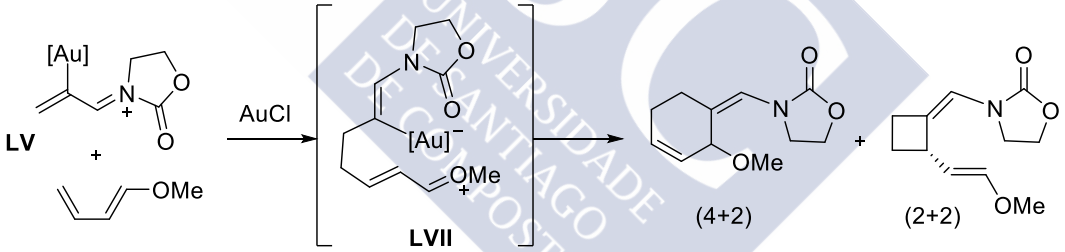
[78] Montserrat S., Faustino H., Lledós A., Mascareñas J.L, López F., Ujaque G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15248-15260.



Au4:



Esquema 48



Esquema 49

Capítulo I: Estudios sobre Cicloadiciones Intramoleculares entre Dienos y Derivados Propargílicos

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Objetivos y Planteamiento

Las cicloadiciones (4+3) entre alenos y dienos catalizadas por Au(I) y Pt(II) desarrolladas en nuestro grupo de investigación representaron una nueva herramienta para la construcción de carbociclos de siete miembros.[70] En estas reacciones es necesario preparar un aleno a partir de otros precursores, en muchos casos de sistemas propargílicos. Sería de interés el desarrollo de una alternativa que permita realizar estas cicloadiciones a partir de de dichos precursores, es decir, sin tener que preparar expresamente los sustratos con el grupo funcional alénico. En concreto, y dado que los ésteres propargílicos pueden experimentar reacciones de migracion 1,3 del grupo éster mediante catálisis con complejos de Au (véase apartado 2.2.3 de la introducción), y proporcionar alenil-acetatos, pensamos que quizás podrían utilizarse como sustratos en el proceso de cicloadición.

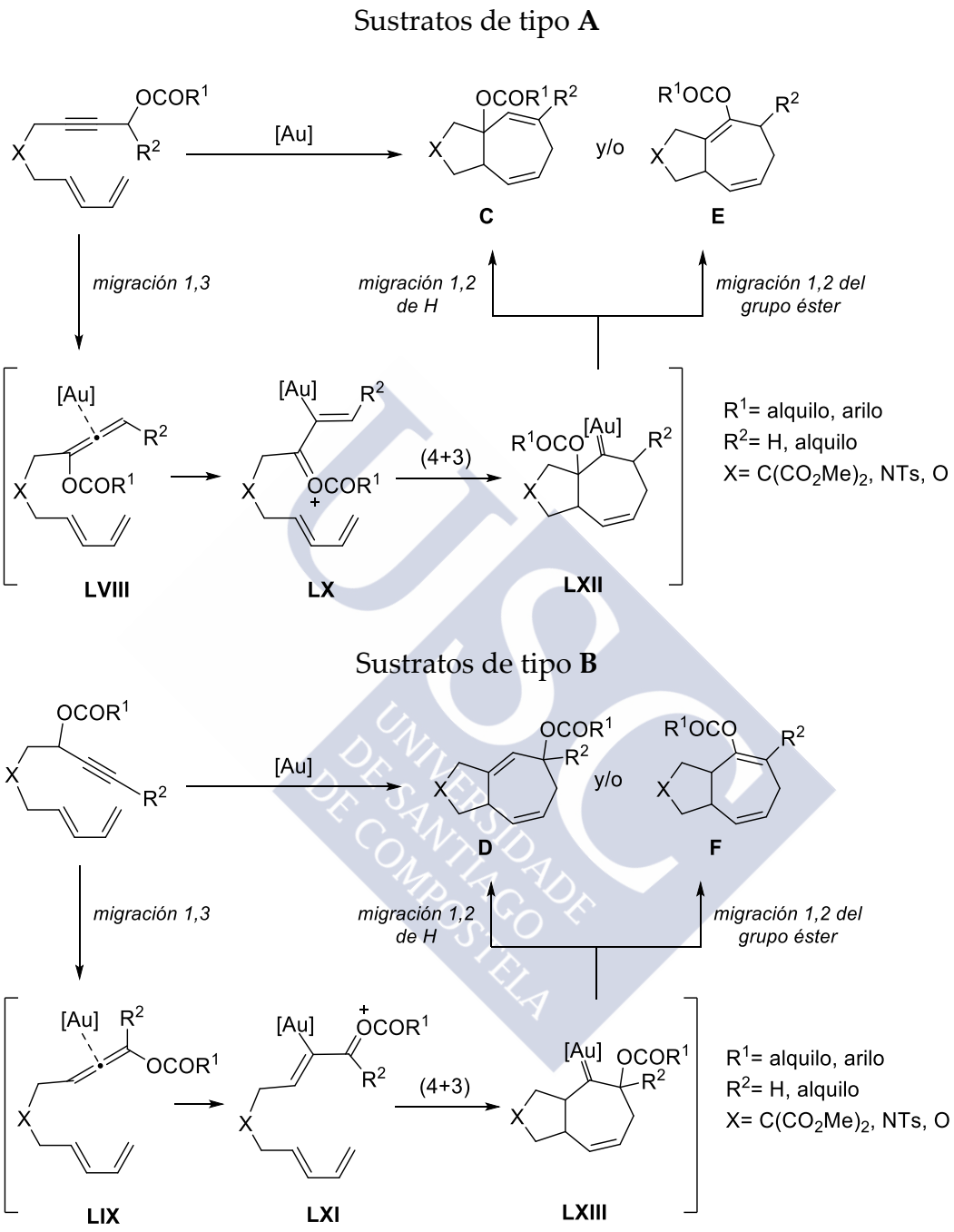
Por ello, mi primer proyecto de tesis consistió en estudiar la viabilidad de utilizar ésteres propargílicos en lugar de alenos como componentes de tres átomos de carbono en reacciones de cicloadiciones (4+3) intramoleculares con dienos, utilizando catálisis de oro.

En concreto nos planteamos la preparación de dos tipos de sustratos regioisoméricos, que clasificaremos como precursores de tipo **A** o de tipo **B** (Esquema 50), y que contienen un éster propargílico unido a un 1,3-dieno. Nuestra hipótesis mecanística se basó en asumir que los ésteres propargílicos podrían transformarse en los alenil-ésteres intermedios **LVIII** y **LIX** en presencia de los complejos catalíticos. Estos alenos podrían ser activados de nuevo por el catalizador de Au, para dar los cationes alílicos **LX** o **LXI**, que podrían participar en una cicloadición (4+3) con el dieno. Esta cicloadición daría lugar a un carbeno metálico heptacíclico de Au (**LXII** y **LXIII**), que debería evolucionar a través de una migración 1,2 de hidrógeno para dar los cicloaductos **C** o **D** respectivamente.[79] No era tampoco descartable una

[70] (a) Trillo B., López F., Gulías M., Castedo L., Mascareñas J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 951-954 (b) Trillo B., López F., Montserrat S., Ujaque G., Castedo L., Lledós A., Mascareñas J. L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3336-3339.

[79] Alternativamente, también podría observarse procesos de contracción de anillo en los intermedios **LXII** y **LXIII**, resultado de una migración 1,2-alquílica en el carbeno.

migración del grupo éster, lo que daría lugar a la formación de los cicloaductos **E** o **F** respectivamente.[80]



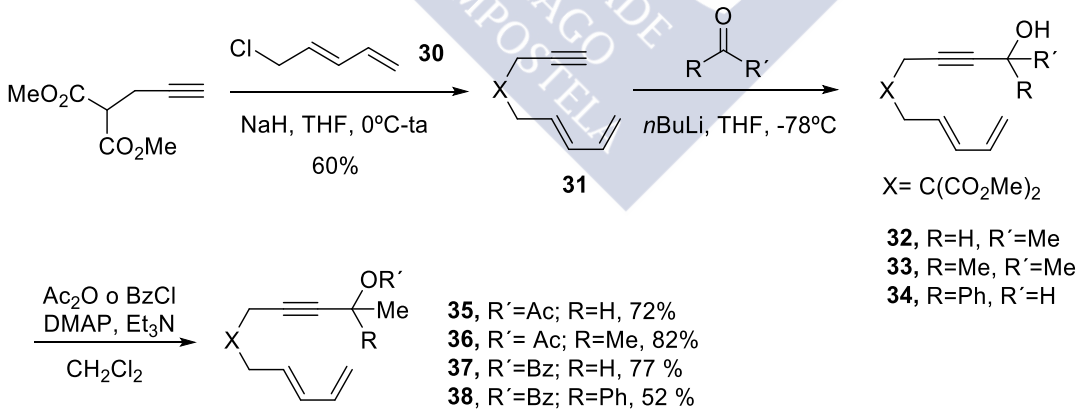
Esquema 50

[80] Para un ejemplo de migraciones 1,2 de grupos acetatos que también evolucionan a través de carbenos de Au ver: Cavallo L., Febsterbank M., Nolan S.P. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 3243-3260.

Resultados y Discusión

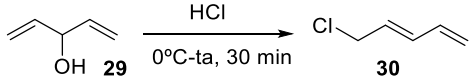
Síntesis de los sustratos de tipo A

El trabajo inicial se centró en la síntesis de los precursores **35**-**38** (Esquema 51) que se caracterizan por tener un grupo acetato o benzoato derivado de un alcohol propargílico secundario (**35**, **37**) o terciario (**36**, **38**). La síntesis de estos sustratos se abordó mediante un proceso de tres etapas consistente en una primera alquilación del 2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo con 5-cloropenta-1,3-dieno (**30**), que a su vez proviene del tratamiento del alcohol comercial **29** con HCl (1 M).[81] De esta forma se obtuvo el dienino **31** con un rendimiento global del 60%. A partir del compuesto **31** se prepararon los alcoholes propargílicos **32**-**34** mediante el tratamiento del alquino con *n*BuLi y la adición del alquiniluro resultante a acetaldehído, acetona y benzaldehído, respectivamente. Los crudos de reacción conteniendo los alcoholes propargílicos se utilizaron sin mayor purificación en las siguientes reacciones de esterificación, para la que se empleó anhídrido acético y/o cloruro de benzoilo, utilizando como base Et_3N y como catalizador DMAP. Los correspondientes ésteres propargílicos **35**-**38**, se obtuvieron con buenos rendimientos globales.



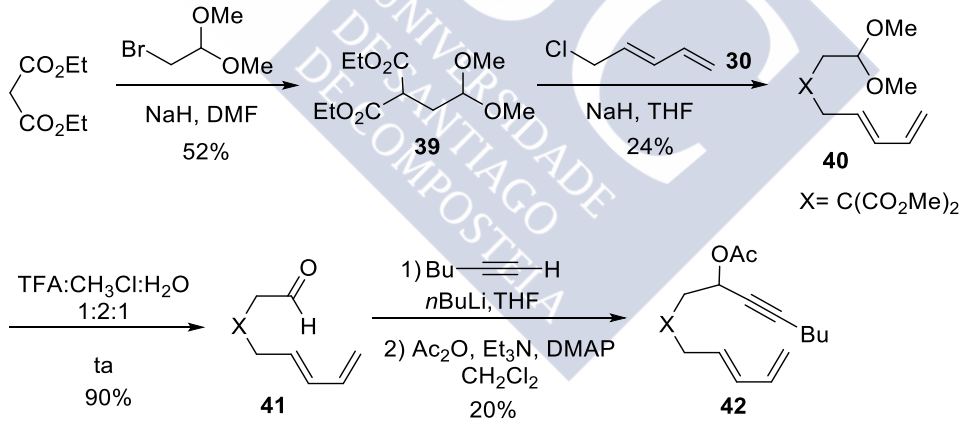
Esquema 51

[81] Kimura M., Ezoe A., Mori M., Tamaru Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 201-209.



Síntesis de los Sustratos de tipo B

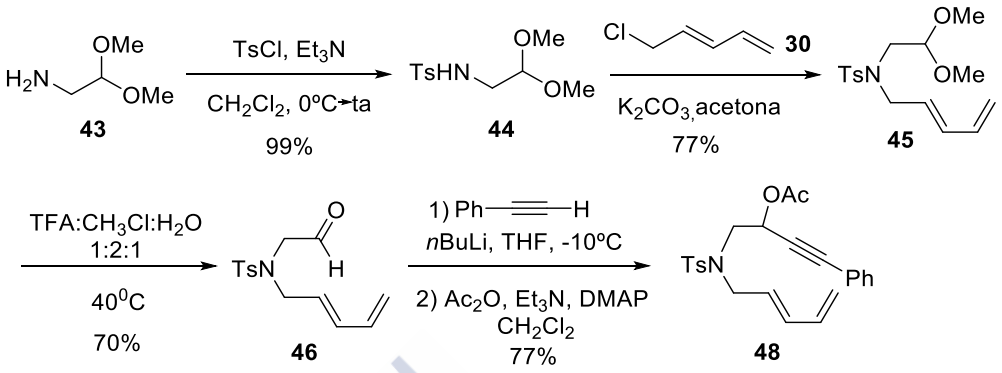
Se escogió como sustrato modelo de tipo **B** el acetato propargílico **42**. Para su preparación se alquiló el malonato de dietilo con 2-bromo-1,1-dimetoxietano, obteniéndose **39** con un 52% de rendimiento (Esquema 52). Se realizó una segunda alquilación del diester resultante con 5-cloropenta-1,3-dieno (**30**), obteniéndose dieno-acetal **40** con un rendimiento del 24%. La hidrólisis en medio ácido del acetal **40** permitió obtener el aldehído **41** con un rendimiento excelente. Desafortunadamente la adición del alquiniluro formado por tratamiento de 1-hexino con *n*BuLi al aldehído **41** no proporcionó el alcohol propargílico deseado, observándose la formación de mezclas complejas de productos, probablemente como consecuencia de la presencia del diéster geminal en posición cercana. La acetilación del crudo de reacción permitió obtener el sustrato **42**, pero con rendimiento muy bajo y contaminado con otros compuestos de polaridad similar, por lo que se planteó una síntesis alternativa de estos derivados de tipo **B** utilizando una tosilamina como grupo de unión entre el dieno y el éster propargílico.



Esquema 52

En el Esquema 53 se describe esta nueva síntesis del sustrato **47**. En primer lugar se realizó la tosilación de la amina comercial **43** obteniéndose el derivado **44** con rendimiento excelente. Este compuesto se alquiló con 5-cloropenta-1,3-dieno (**30**) utilizando como base K_2CO_3, lo que condujo al dieno **45** con un rendimiento del 77%. La hidrólisis en medio ácido del acetal proporcionó el aldehído **46** con un rendimiento del 70%. La adición del alquiniluro de Li formado a partir de fenilacetileno por tratamiento con *n*BuLi sobre este

aldehído dio el correspondiente alcohol propargílico, que se acetiló in situ, sin mayor purificación, siguiendo las condiciones descritas previamente para los sustratos de tipo **A,** obteniéndose **48** con un rendimiento del 77%.



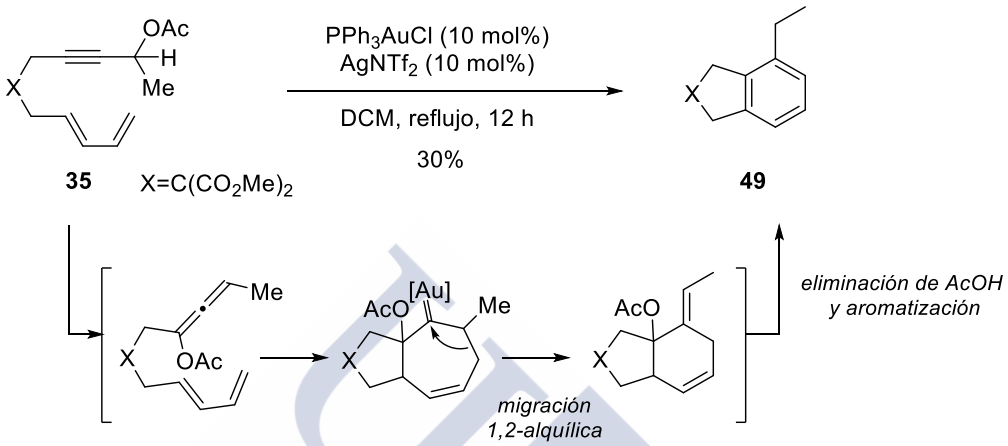
Esquema 53

Ensayos de Catálisis usando los Sustratos de tipo A

En primer lugar se ensayó la reactividad del acetato propargílico **35** en presencia de distintos catalizadores de Au y Pt con el fin de detectar los posibles productos de la cicloadición (4+3) o en su caso de precursores de tipo alenil-éster. En la Tabla 2 se muestra un resumen de los primeros ensayos con diversos complejos de Au y Pt, escogidos en base a los resultados obtenidos en las cicloadiciones (4+3) desarrolladas previamente en el grupo.[70] El empleo de $PtCl_2$ y $PtCl_2$/CO (1 atm) (entradas 1 y 2), no permitió la formación de los productos deseados. En todos los casos solo observamos en la mezcla de reacción (RMN-1H del crudo de reacción) la presencia de sustancia de partida sin reaccionar, y una mezcla compleja de productos difíciles de identificar. La utilización de de AuCl o del sistema catalítico **Au4**/$AgSbF_6$ (entradas 3 y 4), condujo a resultados similares. El empleo del complejo catalítico formado a partir de $PPh_3AuCl/AgNTf_2$ tampoco dio los resultados deseados. En este caso se logró detectar la presencia de pequeña proporción de un compuesto aromático identificado como el producto **49**. Un posible mecanismo para la formación de este compuesto consistiría en una cicloadición (4+2) resultado de una primera cicloadición (4+3), seguida de una migración 1,2-alquílica, a

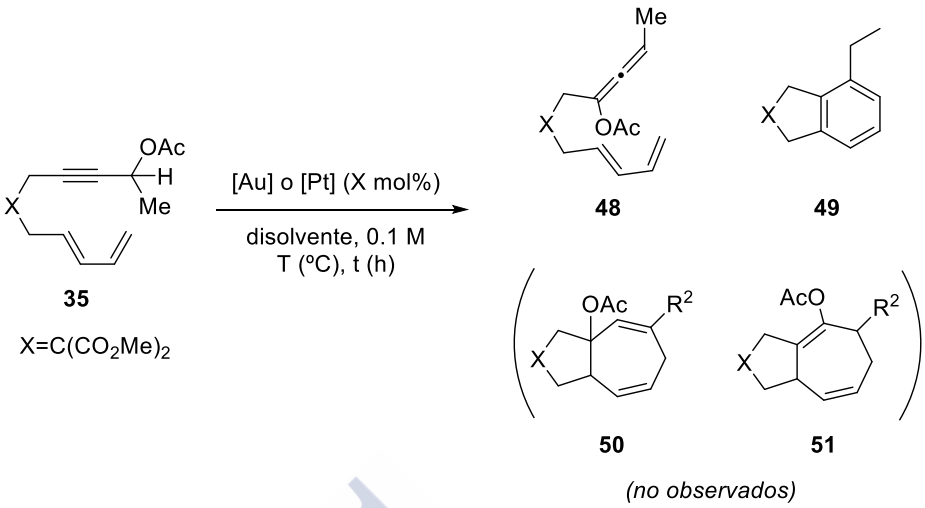
[70] (a) Trillo B., López F., Gulías M., Castedo L., Mascareñas J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 951-954 (b) Trillo B., López F., Montserrat S., Ujaque G., Castedo L., Lledós A., Mascareñas J. L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3336-3339.

continuación eliminación de AcOH y aromatización. El empleo del complejo de Au(III) **Au1** en tolueno humedecido, a reflujo permitió aislar el aleno **48** con un 52% de rendimiento, recuperándose también parte de la sustancia de partida (entrada 6). Desafortunadamente, en todos los casos no se pudo observar la formación de los cicloaductos esperados.



Esquema 54

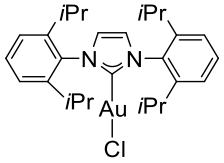
Tabla 2. Resumen de condiciones de reacción y catalizadores ensayados con el sustrato **35**



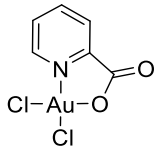
Entrada[a]	[Au] o [Pt]	Disolvente	T (ºC)	t (h)	Prod. (%)[b]
1	$PtCl_2$	Tolueno	80	15	–[c],[d]
2	$PtCl_2$ (CO)	Tolueno	80	18	–[c],[d]
3	AuCl	CH_2Cl_2	ta	18	–[c],[d]
4	**Au4**/$AgSbF_6$	CH_2Cl_2	ta	16	–[c],[d]
5	$PPh_3AuCl/AgNTf_2$	CH_2Cl_2	reflujo	12	**35** (22%)[e], **49** (11%)[f]
6[g]	**Au1**	Tolueno húmedo[h]	reflujo	2	**35** (20%)[e], **48** (52%)

[a] Condiciones: **35** (0.1 M en el disolvente indicado), 5 mol% del complejo de Pt o de Au, a la temperatura y el tiempo indicados. **[b]**: Rendimiento aislado del compuesto entre paréntesis. **[c]**: Observada una mezcla compleja de productos. **[d]**: Detectada la sustancia de partida como compuesto mayoritario en el RMN-1H del crudo de reacción. **[e]**: Recuperado. **[f]**: Rendimiento aproximado, ya que el producto está contaminado con impurezas de similar polaridad. **[g]**: 3.5 mol% de **Au1** **[h]**: Ver *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4907-4914. Resultado de mezclar tolueno y agua (1:1) y hacer la separación en un embudo de decantación.

Au4:



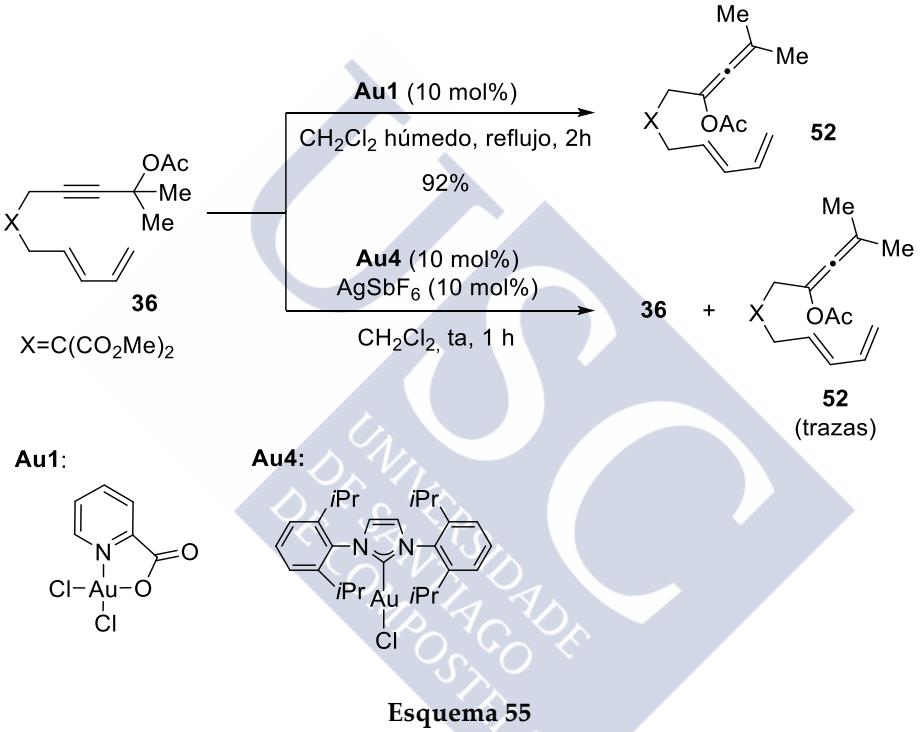
Au1:



En el Esquema 55 se muestran los ensayos más relevantes realizados utilizando como sustrato el acetato terciario **36**. En todas las condiciones ensayadas también observamos la formación de mezclas complejas de reacción y

conversiones incompletas. De hecho en casi todos los casos el sustrato **36** es la especie mayoritaria en el RMN-1H del crudo de reacción.

No obstante, la utilización del catalizador **Au1** en CH_2Cl_2 húmedo permitió aislar el aleno **52** con un 92% de rendimiento en condiciones menos enérgicas que las necesarias para el sustrato **35**, éster propargílico secundario, que requería calentamiento en tolueno a reflujo (Tabla 2, Entrada 6). El empleo de **Au4** permitió también detectar trazas del aleno **52** en el RMN-1H del crudo de reacción, siendo el precursor **36** el compuesto mayoritario de la mezcla.

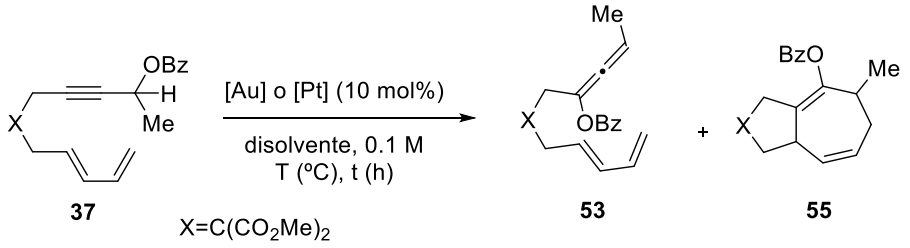


Esquema 55

Los resultados obtenidos con los benzoatos propargílicos **37** y **38** se muestran agrupados en la Tabla 3. El tratamiento de **37** con cantidades catalíticas de $PPh_3AuCl/AgSbF_6$ permitió aislar trazas del aleno **53** (entrada 5)**,** aunque contaminado con subproductos desconocidos de similar polaridad. Cabe destacar que el tratamiento del sustrato **37** con el complejo **Au1**, además de proporcionar trazas del aleno **53** dio lugar a una pequeña cantidad de un producto cuyos datos espectroscópicos coinciden con los esperados para el cicloaducto **55,** producto resultante de una cicloadición (4+3) con migración del grupo benzoato. Aunque su formación es evidente a la vista de los datos de RMN obtenidos, el producto sólo se observó minoritariamente (menos de 5% de

rendimiento), y no pudimos caracterizarlo bien debido a la presencia de subproductos contaminantes de similar polaridad.

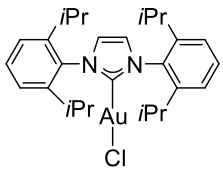
Tabla 3. Resumen de condiciones de reacción y catalizadores ensayados con el sustrato **37**



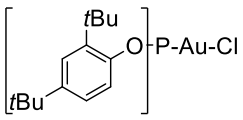
Entrada[a]	[Au] o [Pt]	Disolvente	T (^{0}C)	t (h)	Prod. (%)[b]
1	$PtCl_2$	DCE	reflujo	15	–[c],[d]
2	AuCl	CH_2Cl_2	reflujo	15	–[c],[d]
3	$AuCl_3$	CH_2Cl_2	reflujo	15	–[c],[d]
4	**Au4**/ $AgSbF_6$	CH_2Cl_2	reflujo	16	–[c],[d]
5	$PPh_3AuCl/AgSbF_6$	DCE	ta	20	–[c],[d], **53**[e]
6	**Au5**/$AgSbF_6$	CH_2Cl_2	reflujo	12	–[c],[d]
7	**Au1**	Tolueno húmedo[f]	85	6	**37**[e], **53**[e], **55** (5%)

[a]: Condiciones: **37,** (0.1 M en el disolvente indicado), 10 mol% del complejo de Pt o de Au, a la temperatura y el tiempo indicados. **[b]**: Especies observadas en el RMN-1H del crudo de reacción y/o aisladas. El rendimiento entre paréntesis es aproximado, ya que los productos están contaminados con impurezas de similar polaridad. **[c]**: Observada una mezcla compleja de productos. **[d]**: Detectada la sustancia de partida como compuesto mayoritario en el RMN-1H del crudo de reacción. **[e]:** Detectado en proporción minoritaria (trazas) **[f]:** Ver *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4907-4914. Resultado de mezclar el disolvente orgánico y agua (1:1) y hacer la separación en un embudo de decantación.

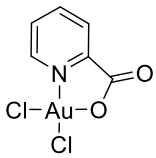
Au4:



Au5:

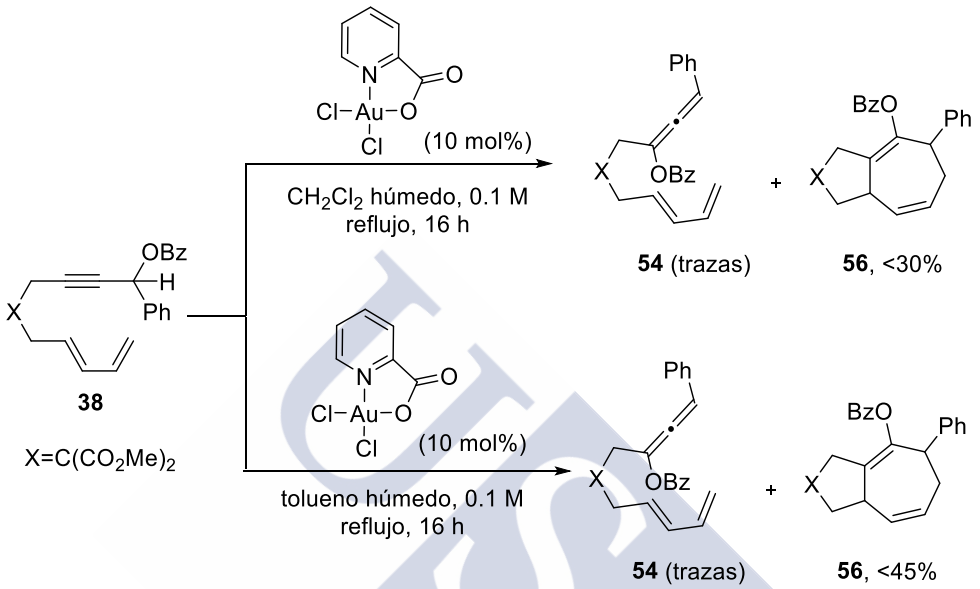


Au1:



A partir del benzoato **38**, usando el complejo **Au1** como catalizador, fue de nuevo posible detectar la formación del aleno **54** y del cicloaducto **56**. Este producto se pudo aislar en un rendimiento mayor que en el caso del obtenido a partir de **37**. Aproximadamente un 30% en el caso del empleo de CH_2Cl_2

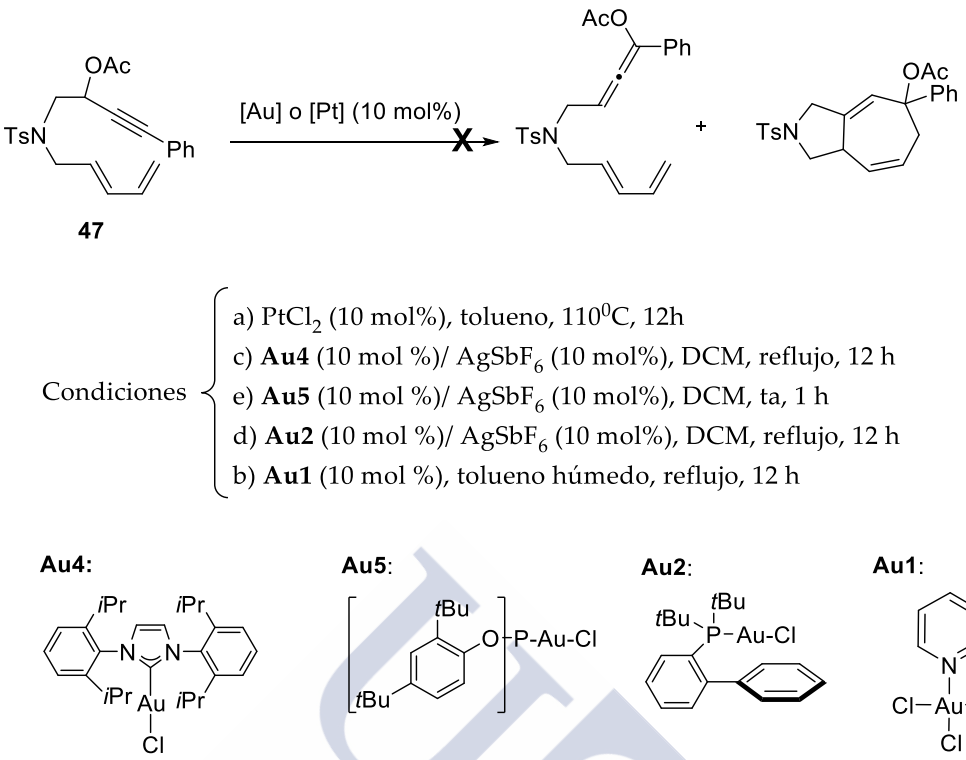
húmedo a reflujo y con un 45% en condiciones similares pero empleando tolueno. No obstante, en ambos casos tampoco fuimos capaces de obtener muestras puras del producto debido a que la reacción la estábamos haciendo en pequeña escala y hay productos que presentan una polaridad similar (Esquema 56).



Esquema 56

Ensayos de Catálisis usando los Sustratos de tipo B

El tratamiento del acetato **47** con diferentes catalizadores, en las condiciones mostradas en el Esquema 57, no dio lugar a los productos esperados, recuperándose en la mayoría de los casos una gran parte del sustrato de partida.



Esquema 57

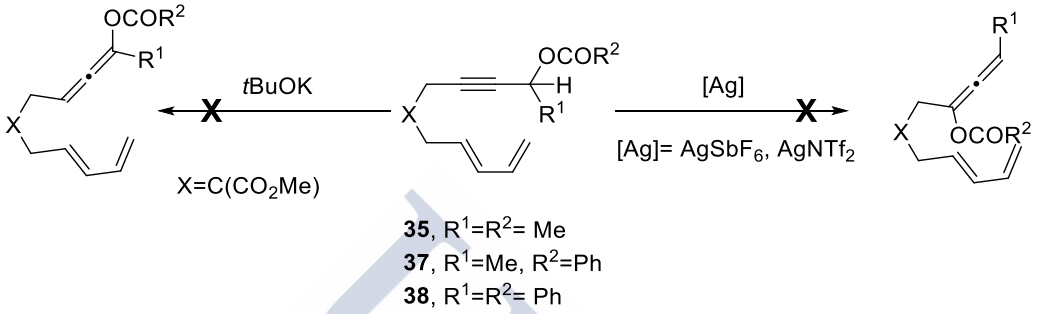
Ensayos de Cicloadición de Alenilacetatos

La falta de éxito en las reacciones de cicloadición anteriores nos llevó a tratar de obtener de forma deliberada los intermedios alenicos que supuestamente deberían formarse inicialmente a partir de los sistemas propargílicos, y a ensayar su posible cicloadición. Como se ha comentado anteriormente, en algún caso sí hemos sido capaces de aislar pequeñas cantidades de los alenos **48** y **52**, pero queríamos comprobar si era posible prepararlos a escala y de forma reproducible usando otras metodologías. Como se comentó en la página 30 (ver Esquema 13) de la introducción de esta memoria, además de los catalizadores de Au, hay otros catalizadores que pueden inducir la migración del éster propargílico para dar los correspondientes alenos, como por ejemplo algunas sales de Ag.[35a] También se demostró que algunas bases como *t*BuOK podrían promover un proceso de isomerización de alquinos a alenos.[82]

[35a] Marion N., Díez-González S., de Fremont P., Noble A., Nolan S.P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 3647-3650.

[82] A.G. Lohse and R.P. Hsung, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3430-3433.

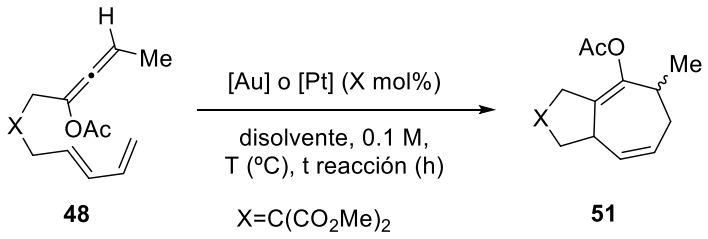
Por elos, los sustratos **35**, **37** y **38** se hicieron reaccionar en presencia de $AgSbF_6$ y $AgNTf_2$ (20 mol%) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 16 horas pero desafortunadamente en ningún caso se observó la formación de los alenos correspondientes, recuperándose el sustrato inicial (Esquema 58). El tratamiento de estos sustratos con *t*BuOK (20 mol%) en THF a 50 ^{0}C, y, en DMF calentando a 100^{0}C tampoco condujo a ningún producto de tipo aciloaxialeno.



Esquema 58

Teniendo en cuenta todos los resultados anteriores, decidimos comprobar si a partir de los intermedios alénicos **48** y **52** obtenidos en las cicloadiciones catalizadas por Au era posible llevar a cabo la etapa de cicloadición (4+3) con rendimientos aceptables. Los resultados obtenidos a partir del aleno **48** se muestran en la Tabla 4. En todos los casos, se identificó en el espectro de RMN-1H del crudo de reacción, el aleno de partida como compuesto mayoritario y una mezcla compleja de productos minoritarios de reacción. .Cabe destacar que el empleo de $AuCl_3$ y **Au1** (Entradas 4 y 8) permitió detectar trazas de lo que podría ser el cicloaducto **51**, consecuencia de la cicloadición (4+3) y posterior migración del grupo acetato.

Tabla 4. Resumen de condiciones de reacción y catalizadores ensayados con el aleno **48**

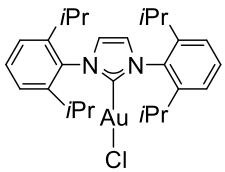


48 **51**

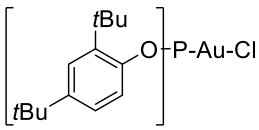
Entrada[a]	[Au] o [Pt]	Disolvente	T (ºC)	t (h)	Prod. (%)[b]
1	$PtCl_2$	Tolueno	reflujo	2	–[c],[d]
2	PPh_3AuNTf_2	DCE	reflujo	16	–[c],[d]
3	AuCl	DCE	reflujo	18	–[c],[d]
4	$AuCl_3$	DCE	60	6	–[c],[d], **59**[e]
5	**Au4**/$AgSbF_6$	DCE	60	12	–[c],[d]
6	**Au5**/$AgSbF_6$	DCM	ta	12	–[c],[d]
7	**Au2**/$AgSbF_6$	DCM	reflujo	24	–[c],[d]
8	**Au1**	Tolueno húmedo[f]	reflujo	6	**48**[e], **51** (17%)[g]

[a] Condiciones: **48** o **52** (0.1 M en el disolvente indicado), 10 mol% del complejo de Pt o de Au, a la temperatura y el tiempo indicados. **[b]**: Especies observadas en el RMN-1H del crudo de reacción y/o aisladas. El rendimiento entre paréntesis es aproximado, ya que los productos están contaminados con impurezas de similar polaridad. **[c]**: Observada una mezcla compleja de productos. **[d]**: Detectada la sustancia de partida como compuesto mayoritario en el RMN-1H del crudo de reacción. **[e]:** Detectado en proporción minoritaria (trazas) **[f]:** Ver *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4907-4914. Resultado de mezclar el disolvente orgánico y agua (1:1) y hacer la separación en un embudo de decantación. **[g]**: Mezcla de diastereoisómeros 1:3.2 en el crudo de reacción. No se pudieron aislar por separado.

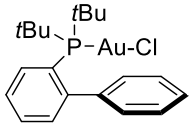
Au4:



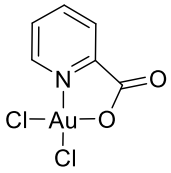
Au5:



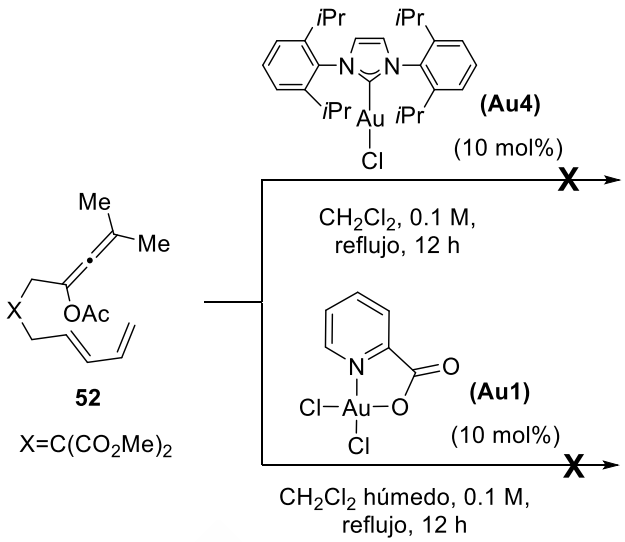
Au2:



Au1:



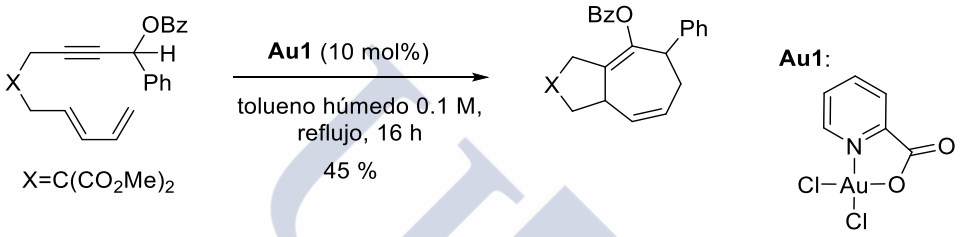
En los ensayos realizados a partir del aleno **52** se observó una mezcla compleja de productos en el RMN-1H del crudo de reacción, en la que el aleno de partida es mayoritario (Esquema 59).


iPr
iPr
N
N
iPr
Au
iPr
Cl
(Au4)
(10 mol%)
Me
Me
X
OAc
52
X=C(CO2Me)2
CH2Cl2, 0.1 M,
reflujo, 12 h
N
O
Cl—Au—O
Cl
(Au1)
(10 mol%)
CH2Cl2 húmedo, 0.1 M,
reflujo, 12 h

Esquema 59

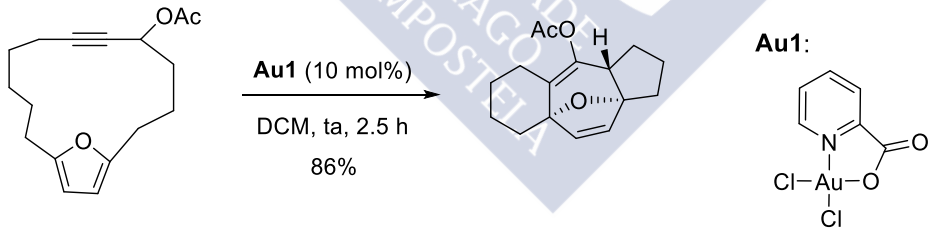
Conclusiones

Aunque en principio parecía bastante factible trasladar la química de cicloadiciones (4+3) entre alenos y dienos catalizada por complejos de oro o platino a los sistemas propargílicos, los resultados no han sido positivos. Solo en el caso del benzoato propargílico **38** pudimos observar la formación de los cicloaductos esperados (Esquema 60). No obstante, el rendimiento es moderado, la reacción proporciona además varios subproductos que dificultan el aislamiento y purificación del producto deseado.



Esquema 60

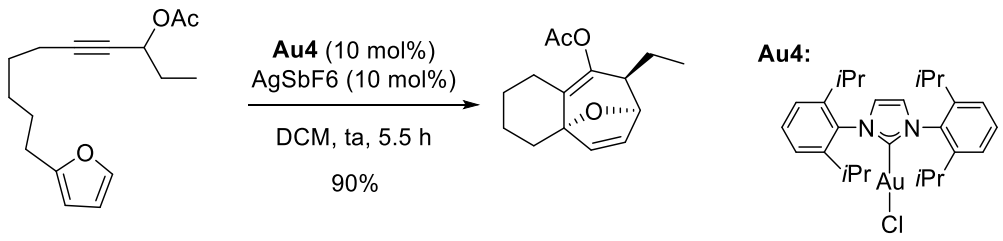
Cabe decir que cuando estábamos desarrollando nuestra investigación en este campo el grupo de Gung publico una reacción transanular catalizada por **Au1** que conlleva una migración 1,3 del grupo éster seguida de una cicloadición (4+3) empleando un furano como dieno (Esquema 61).[83]



Esquema 61

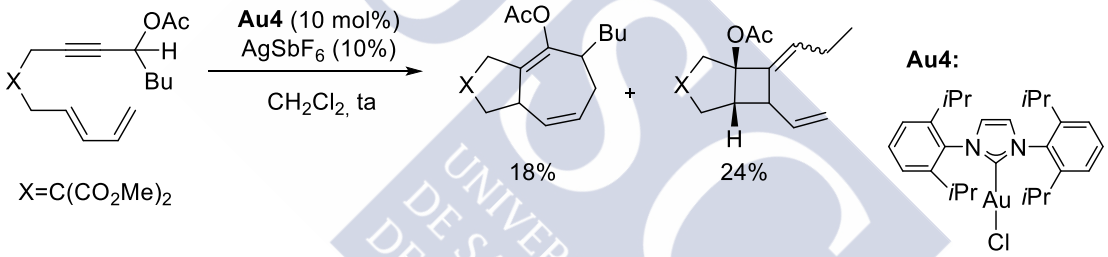
Recientemente el mismo grupo de investigación ha publicado la misma cicloadición, uniendo a través de una cadena el acetato propargílico y el furano, y empleando como catalizador el complejo de Au con un ligando carbénico **Au4** (Esquema 62).[84]

[83] Gung B.W., Craft D.T., Bailey L.N., Kirschbaum K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 639-644.
[84] Gung B.W., Conyers R.C., Wonser J. *Synlett* **2013**, *24*, 1238-1242.



Esquema 62

Sin embargo, y coincidiendo con nuestros resultados, la utilización de dienos acíclicos como componentes 4C conduce a resultados mucho más pobres. En el Esquema 63 se describe el único caso en el que sí consiguen obtener una mezcla del cicloaducto (4+3) y el producto de una cicloadición (2+2), pero con muy bajos rendimientos. Al no aportar los datos de RMN de los mismos en la parte experimental del artículo, no se pudieron comparar sus datos con los obtenidos en las cicloadiciones de **48** con **Au1** (Tabla 4, pág. 73, entrada 8).



Esquema 63

Aunque había perspectivas de que la reacción con los benzoatos podría optimizarse, la implicación del grupo de Gung en esta química, y el hecho de que los resultados en cicloadiciones (2+2) que se describen en el siguiente capítulo tuvieran buenas perspectivas, nos llevó a no profundizar en este proyecto.

Capítulo II: Cicloadiciones Intermoleculares entre Alenamidas e Hidrazonas α,β−insaturadas

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Introducción

1. Importancia de los Ciclobutanos

Los ciclobutanos, compuestos orgánicos que contienen un anillo de cuatro carbonos, forman el elemento estructural básico de numerosos compuestos que existen de forma natural en bacterias, hongos, plantas e invertebrados marinos (Figura 7). También forman parte de la estructura de metabolitos primarios y secundarios, y de aminoácidos, péptidos y nucleótidos.[85] Se ha confirmado que más de 210 compuestos que contienen esta estructura presentan actividad antimicrobiana, antibacteriana y anticancerígena, además de otros tipos de actividades biológicas.[86] Existen productos naturales que tienen los sistemas ciclobutánicos fusionados con otros anillos, tales como la Avicennamina, sin embargo, muchos otros consisten en ciclobutanos monocíclicos con diferentes tipos de sustituciones, y que no son fáciles de construir usando las metodologías disponibles en la actualidad.

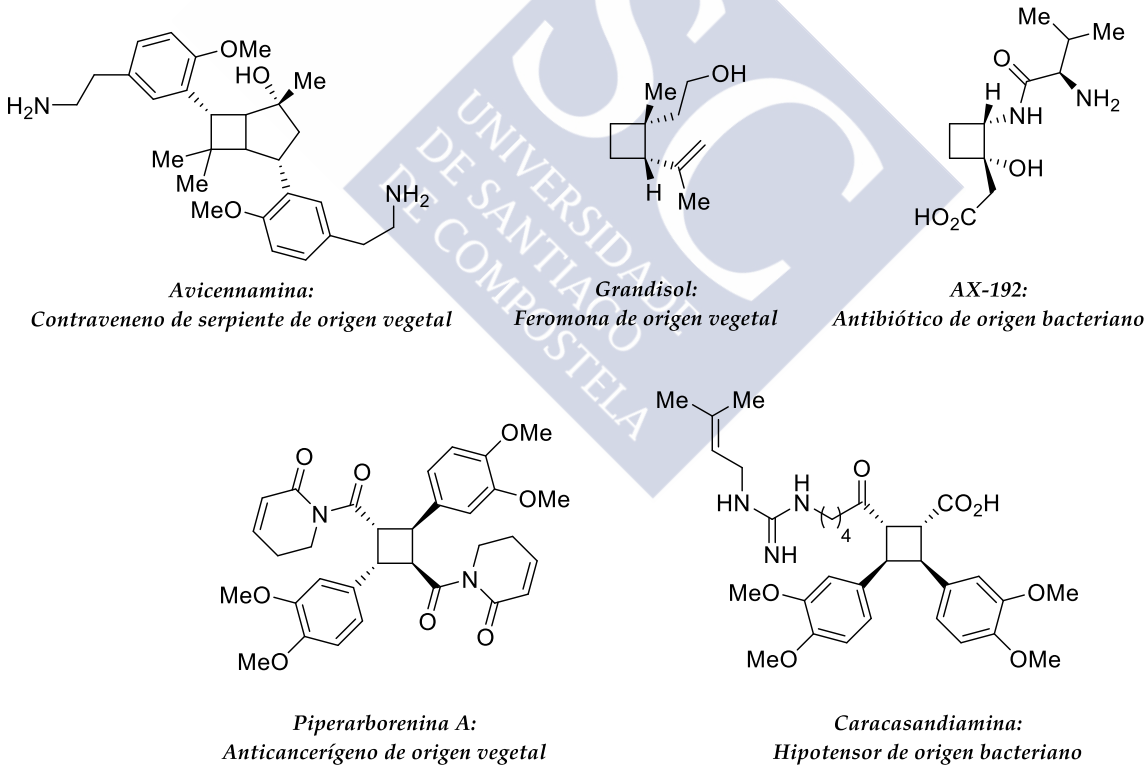


Figura 7

[85](a) Dembitsky V.M *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 1-33 (b) Sergeiko A., Poroikov V.V., Hanu L.O., Dembitsky V.M. *Open Med. Chem. J.* **2008**, *2*, 26-37.

[86] Ortuño R.M. *An. Quím.* **2006**, *102*, 13-20.

Además de su relevancia desde el punto de vista biológico, su importancia en síntesis orgánica también ha aumentado mucho en los últimos 30 años. La diversidad de tipos de reacción en los que participan se debe a la tensión inherente al anillo de cuatro miembros, que contribuye a efectos angulares y torsionales.[87] Los ciclobutanos se han usado como elemento de partida para obtener otros compuestos cíclicos y acíclicos, y sus reacciones sintéticas, incluyendo la catálisis con metales de transición, han permitido el descubrimiento de nuevas y valiosas transformaciones.[88]

2. Métodos de Síntesis de Ciclobutanos

Los principales métodos de síntesis de ciclobutanos están basados en cicloadiciones (2+2), aunque también hay otros métodos menos empleados como son la ciclación de precursores acíclicos y la expansión de anillos ciclopropánicos. A continuación mostraremos alguno de los métodos más relevantes y/o representativos, haciendo especial enfásis en aquellos que implican el uso de alenos como sustratos, debido a su relación con el trabajo que se discute en este capítulo.

2.1 Cicloadiciones (2+2)

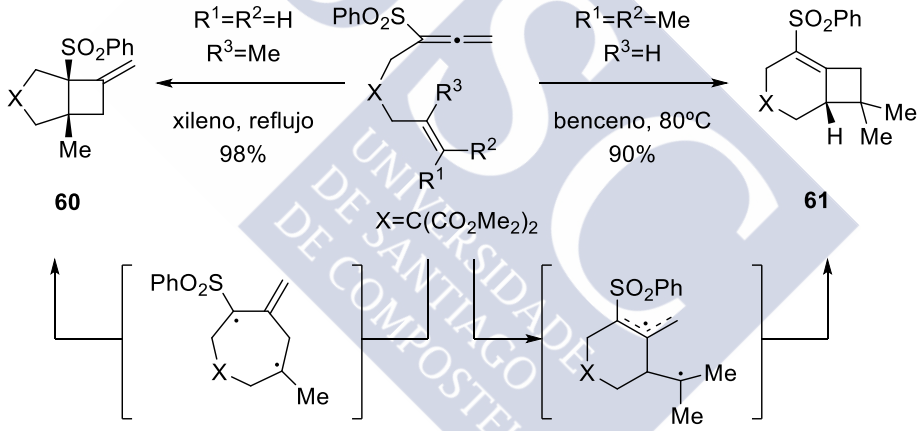
Las cicloadiciones (2+2) entre dos alquenos son el método más conocido para generar ciclobutanos. También se conocen numerosos ejemplos basados en el uso de alenos y alquenos como sustratos de partida.[89] La versión térmica de esta cicloadición no está permitida por las reglas de simetría de los orbitales implicados, y procede vía intermedios de reacción que dificultan una buena selectividad. La versión fotoquímica sí que está permitida desde el punto de vista de la simetría orbitálica, aunque es necesaria la presencia de cromóforos susceptibles de ser activados por las fuentes de radiación convencionales. Por otro lado, alquenos conjugados y enonas, que sí pueden ser activados por fuentes UV convencionales, a menudo sufren problemas, como la pérdida de la información estereoquímica, consecuencia de la formación de intermedios radicalarios. Las cicloadiciones catalíticas ofrecen una buena alternativa para

[87] Ruff E.L., Mladenova G. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 1449-1483.
[88] Namyslo J.C., Kaufmann D.E. *Chem. Rev.* **2003,** *103,* 1485-1537.
[89] Alcaide B., Almendros P., Aragoncillo C. *Chem.Soc.Rev.* **2010**, *39*, 783-816.

solventar éstos y otros problemas, ya que pueden transcurrir de forma selectiva y en condiciones de reacción suaves.[87]

2.1.1 Cicloadiciones (2+2) intramoleculares

A. Padwa fue pionero en el desarrollo de una cicloadición (2+2) intramolecular térmica, empleando alenilsulfonas y alquenos.[90] Su grupo observó que se pueden obtener dos productos regioisoméricos distintos en función de la naturaleza de los sustituyentes en el alqueno de partida (Esquema 64). Si el alqueno no está sustituído en la posición externa, la reacción se produce a través del doble enlace interno del aleno para dar el aducto proximal **60**. Alternativamente, si el alqueno tiene sustituyentes alquílicos en la posición externa, reacciona el doble enlace externo del aleno y se obtiene el aducto distal **61**. Esta regioselectividad puede explicarse considerando que la reacción transcurre mediante la formación de especies biradicalarias, y por ello la selectividad viene determinada por la formación de los radicales más estables.



Esquema 64

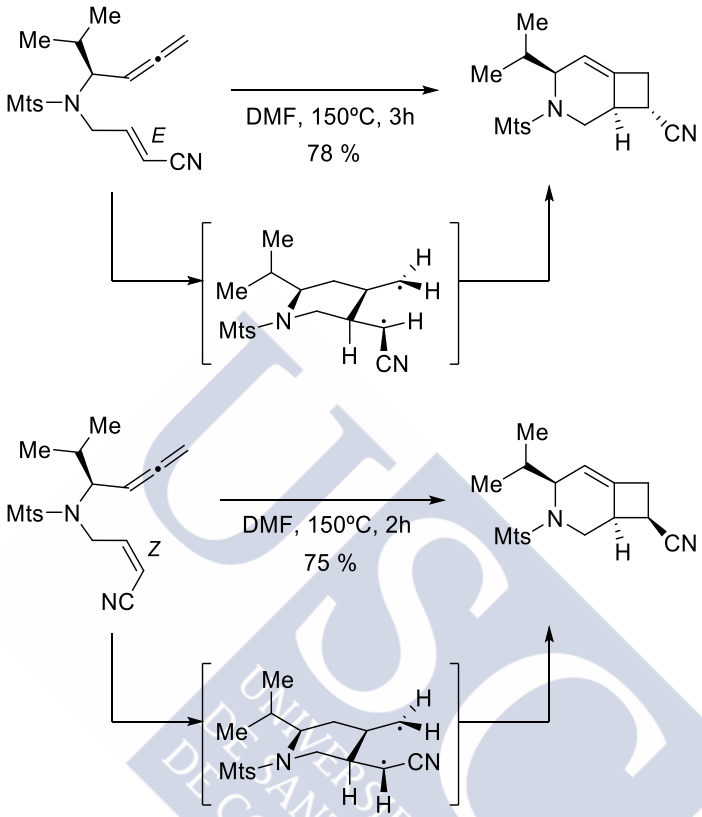
En un trabajo más reciente, el grupo de Tanaka publicó una cicloadición intramolecular (2+2) térmica entre alenos no activados y alquenos deficientes en electrones que permite la síntesis de biciclo[4.2.0]octanos con buenos rendimientos.[91] La reacción de alenos terminales conduce a los cicloaductos de forma estereoselectiva. Además, se observó que en el transcurso de la reacción

[87] Ruff E.L., Mladenova G. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 1449-1483.

[90] (a) Padwa A., Filipkowski M. A., Meske M., Watterson S. H., Ni Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3776-3777 (b) Padwa A., Meske M., Murphree S. S., Watterson S. H., Ni Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7071-7080.

[91] Ohno H., Mizutani T., Kadoh Y., Aso A., Miyamura K., Fujii N., Tanaka T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4378-4389.

se retiene la configuración del alqueno de partida, dato que los autores interpretan proponiendo la formación de especies biradicalarias que conservan la información estereoquímica (Esquema 65).

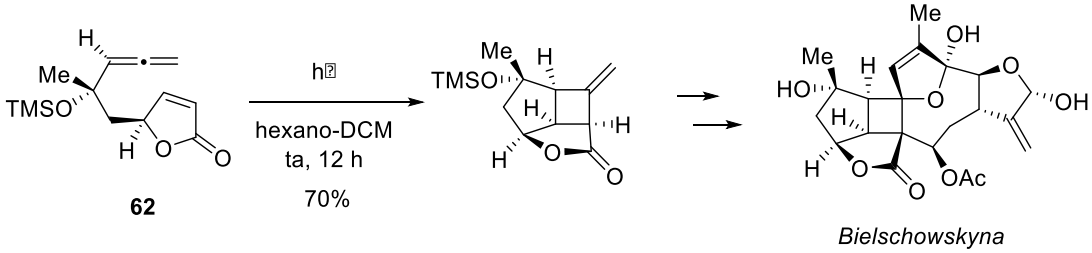


Esquema 65Las cicloadiciones (2+2) fotoquímicas de cetonas o ésteres α,β-insaturados y alquenos ha sido la reacción de formación de sistemas ciclobutánicos más estudiada, tanto desde el punto de vista sintético como mecanístico.[92] En la mayoría de los casos, la reacción transcurre a través de espacies diradicalarias 1,4, que colapsan para dar el ciclobutano. Aunque con esta metodología se evita el uso de reactivos, y por tanto se minimiza el gasto y los problemas de toxicidad, la reacción solo funciona bien con alquenos que presentan determinadas funcionalidades.

Un ejemplo de la utilidad de este tipo de reacciones es la fotocicloadición intramolecular (2+2) del aleneno **62** como paso clave en la síntesis del esqueleto

[92] Hoffmann N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052-1103.

de Bielschowskyna (Esquema 66),[93] un producto natural con actividad anticancerígena.[94]



Esquema 66

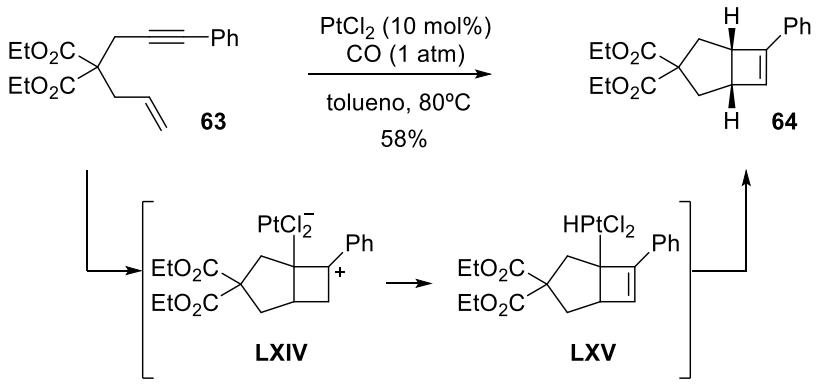
Los alquenos y alenos que no son reactivos en condiciones térmicas pueden experimentar reacciones de cicloadición (2+2) cuando se tratan con determinados catalizadores tales como ácidos de Lewis, ácidos de Bronsted, o catalizadores organometálicos. Estos catalizadores funcionan transformando los sustratos en intermedios reactivos, como metalacicloalcanos o especies catiónicas, que evolucionan para dar los cicloaductos ciclobutánicos. Los catalizadores basados en metales de transición permiten realizar cicloadiciones que de otro modo serían inviables.

Así A. Fürstner y colaboradores demostraron que el tratamiento de eninos como **63** con $PtCl_2$ en atmósfera de CO proporciona sistemas bicíclicos [3.2.0] como **64** con rendimientos moderados y buenos (Esquema 67).[95] La propuesta mecanística comienza por la coordinación del [Pt] con el alquino, seguida de una ciclación que forma el intermedio **LXIV**. A continuación, los autores proponen la formación de un hidruro de alilplatino intermedio **LXV**, que tras experimentar un proceso de eliminación reductora proporciona el ciclobuteno final.

[93] Miaou R., Gramani S. G., Lear M. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1731-1733.

[94] Marrero J., Rodríguez A. D., Baran P., Raptis R. G., Sánchez J. A., Ortega-Barria E., Capson T.L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1661-1664.

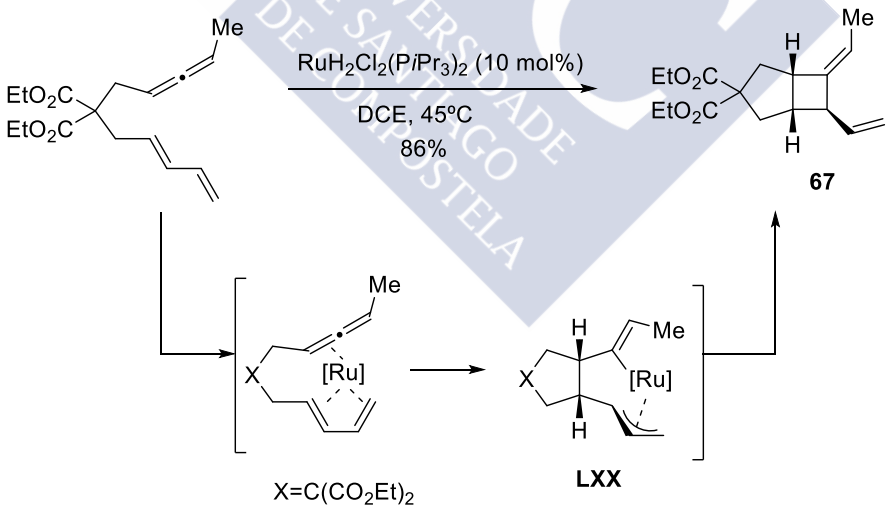
[95] Fürstner A., Davies P.W., Gress T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8244-8245.



Esquema 67

La cicloadición (2+2) intramolecular catalizada por Au(I) entre alenos y alquenos catalizada por Au(I), estudiada por F.D. Toste[67] y A. Fürstner,[65] se ha detallado en página 48.

En 2011 nuestro grupo de investigación, en colaboración con el grupo de M.A. Esteruelas, publicó una cicloadición (2+2) intramolecular entre alenos y dienos catalizada por un complejo de Ru(II) (Esquema 68).[96] De forma resumida el mecanismo propuesto, avalado por cálculos DFT, comienza por la coordinación del metal con el dieno, seguido de una ciclometalación oxidativa para dar el intermedio **LXX**, que experimenta una eliminación reductora y genera el ciclobutano final **67**.



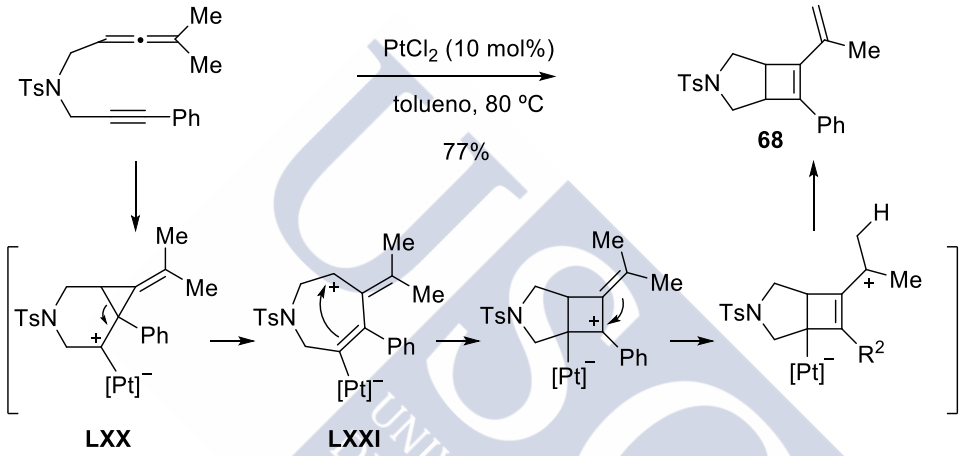
Esquema 68

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

[65] (a) Teller H., Flügge S., Goddard R., Fürstner A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949-1953. (b) González A. Z., Benitez D., Tkatchouk E., Goddard W. A. III, Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500-5507.

[96] Gulías M., Collado A., Trillo B., López F., Oñate E., Esteruelas M.A., Mascareñas J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7660-7663.

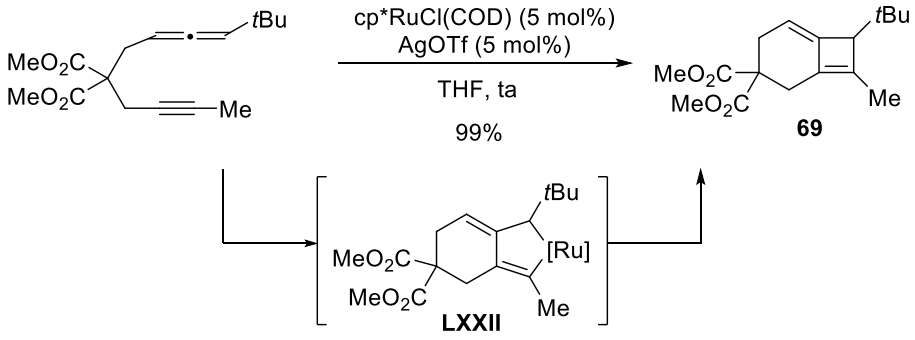
Las cicloadiciones intramoleculares entre alenos y alquinos catalizadas por Pt(II) también han permitido la síntesis de sistemas bicíclicos de tipo **68** que incorporan un ciclobuteno en su estructura. En el Esquema 69 se muestra el ejemplo desarrollado por M. Murakami.[97] El mecanismo propuesto implica la coordinación del metal con el alquino, seguido de una ciclación con el doble enlace interno del aleno para dar el intermedio carbocatiónico **LXX**, que experimenta una migración 1,2 de grupo alquílico para dar el catión heptacíclico **LXXI**. Este intermedio experimenta una serie de reordenamientos, que tras una eliminación reductora y regeneración del catalizador proporcionan el cicloaducto bicíclico final.



Esquema 69

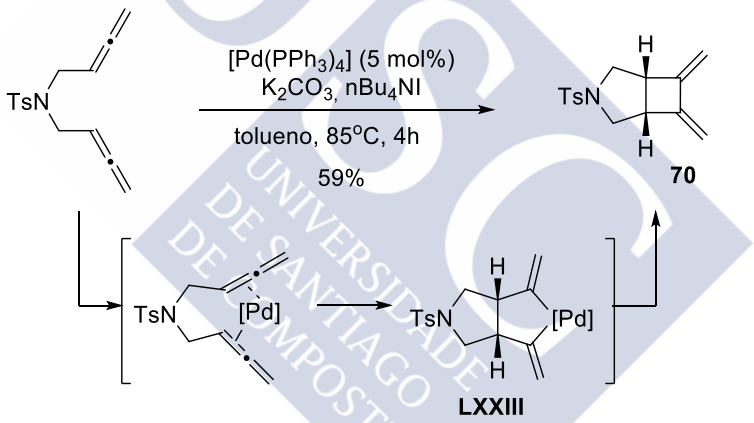
También se han descrito cicloadiciones (2+2) intramoleculares entre alenos y alquinos catalizadas por Ru.[98] En el Esquema 70 se muestra un ejemplo desarrollado por N. Saito, en el que empleando un complejo de Ru(II) se obtienen sistemas bicíclicos [4.2.0] de tipo **69** con buenos rendimientos.[99] El mecanismo transcurre a través del intermedio metalaciclopentenónico **LXXII**, que evoluciona al cicloaducto mediante una eliminación reductora.

[97] Matsuda T., Kadowaki S., Goya T., Murakami M. *Synlett* **2006**, 575-578.
[98] Trost B.M., Frederiksen M.U., Rudd M.T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630-6666.
[99] Saito N., Tanaka Y., Sato Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4124-4126.



Esquema 70

En 2006 el grupo de S. Ma desarrolló una cicloadición intramolecular (2+2) de 1,5-bisalenos catalizada por un complejo de Pd(II), que permite la síntesis de compuestos bicíclicos de tipo **70** que contienen un ciclobutano en su estructura con total diastereoselectividad (Esquema 71). El mecanismo transcurre a través del intermedio metalaciclociclopentánico **LXXIII**, que evoluciona al cicloducto final mediante una eliminación reductora.[100]



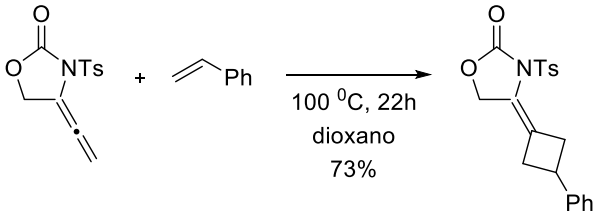
Esquema 71

2.1.1 Cicloadiciones (2+2) intermoleculares

Como se mostró anteriormente existen bastantes ejemplos de reacciones de cicladición intramolecular (2+2), sin embargo, las versiones intermoleculares son más escasas debido a problemas derivados de la competencia de procesos de homo o polimerización. En 2003 Y. Tamaru publicó una cicloadición (2+2) intermolecular térmica de 4-vinilideneoxazolidin-2-onas con alquenos y alquinos. La cicloadición se produce a través del doble enlace externo del aleno y genera (*Z*)-metilenciclobutenos con buenos rendimientos y selectividades

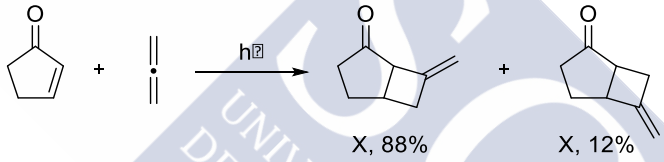
[100] Jiang X., Cheng X., Ma S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8009-8013.

(Esquema 72).[101] No obstante, el método está limitado a alquenos con sustituyentes arílicos o con sustituyentes atractores de electrones, ya que los que poseen cadenas alquílicas no son reactivos, y los sustituyentes donadores derivan en otro tipo de cicloaductos (ver Esquema 85 pág. 95).



Esquema 72

Las cicloadiciones fotoquímicas (2+2) intermoleculares han sido mucho menos explotadas que su versión intramolecular debido principalmente a problemas en la regioquímica del proceso, como consecuencia de la formación de radicales intermedios. J.L. Kice estudió la cicloadición entre alenos y 2-ciclopentenona, obteniéndose el biciclo X como producto mayoritario (Esquema 73).[102]



Esquema 73

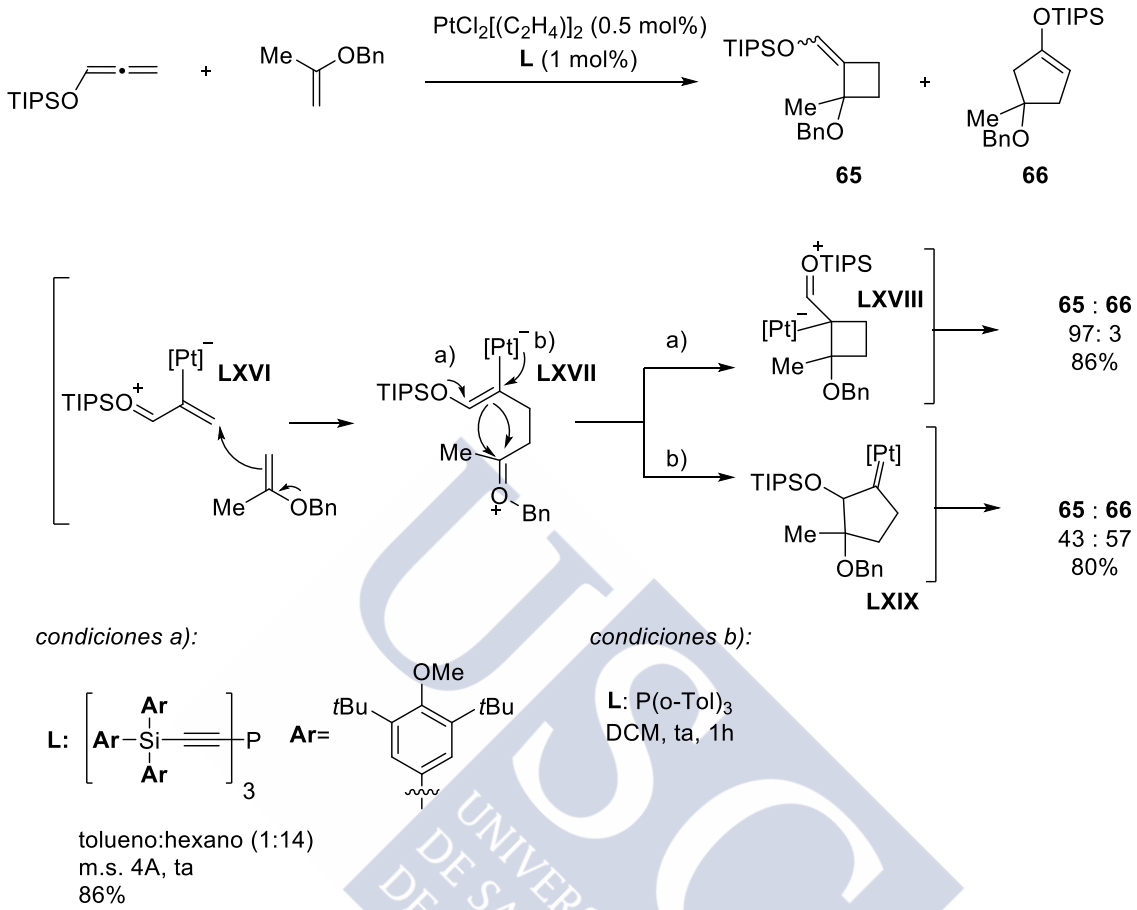
En cuanto a procesos de cicloadición (2+2) intermolecular catalizados por metales de transición existen muy pocos precedentes, y casi limitados al trabajo de N. Iwasawa sobre la reacción entre alenilsililéteres y viniléteres usando catálisis de Pt(II) (Esquema 74).[103] La primera etapa del mecanismo consiste en la activación del aleno por coordinación con el Pt(II), para dar el catión intermedio **LXVI**, que reacciona con el viniléter formando el intermedio zwiteriónico **LXVII**. El ataque del sililenoléter al oxonio da lugar al ciclobutano intermedio **LXVIII** que finalmente genera el cicloaducto (2+2) de tipo **65**. El ligando **L3** voluminoso favorece la conformación favorable para que produzca la cicloadición (2+2) (condiciones a). Sin embargo, cuando el ligando es *p-o*-Tolilfosfina, la reacción transcurre mayoritariamente a través de la formación

[101] Horino Y., Kimura M., Tanaka S., Okajima T., Tamaru Y. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2419-2438.

[102] Kang Y.H., Kice J.L. *Tet. Lett.* **1982**, *23*, 5373–5374.

[103] (a) Ebisawa M., Kusama H., Iwasawa N. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 786-788 (b) Previamente se desarrolló una cicloadición (3+2) catalizada pot Pt(II), ver: Kusama H., Ebisawa M., Funami H., Iwasawa N. *J. Am.Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16352-16353.

del carbenoide **LXIX,** que experimenta una migración 1,2 de H para dar el cicloaducto (3+2) de tipo **66** (condiciones b).



Esquema 75

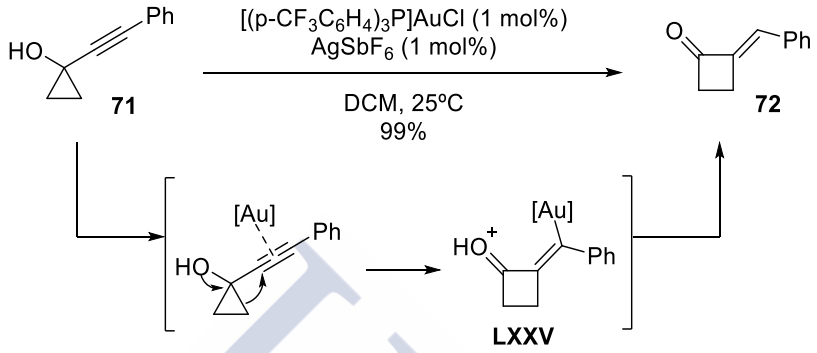
Como se comentó en la página 55 de la introducción, en la reacción de cicloadición (4+2) entre alenamidas y dienos desarrollada en nuestro grupo de investigación,[77] se observó la formación como producto secundario de ciertas proporciones de productos de tipo ciclobutánico (Tabla 1, pág 56). Esta observación sugiere que podría ser viable la formación de sistemas ciclobutánicos por reacción entre este tipo de alenamidas y alquenos.

2.2 Síntesis de Ciclobutanos por Expansión del Anillo de Ciclopropano

La expansión de sistemas ciclopropánicos tensos es otro de los métodos usandos para la síntesis de ciclobutanos, aunque en general es menos directo que las reacciones de cicloadición (2+2). En muchos casos dicha expansión se ha inducido utilizando metales de transición como catalizadores. Por ejemplo, F.D.

[77] Faustino H., López F., Castedo L., Mascareñas J.L. *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 633-637.

Toste publicó en 2005 un método de síntesis de alquilidenciclobutanonas de tipo **72** (Esquema 76) a partir de 1-alquinilciclopropanos como **71**, basado en el uso de complejos de Au con una fosfina triarílica.[104] El mecanismo propuesto consiste en la activación del alquino por el Au(I) y posterior expansión para dar el intermedio **LXXV**, que experimenta una protodemetalación para regenerar el catalizador y proporcionar el producto final con buen rendimiento.

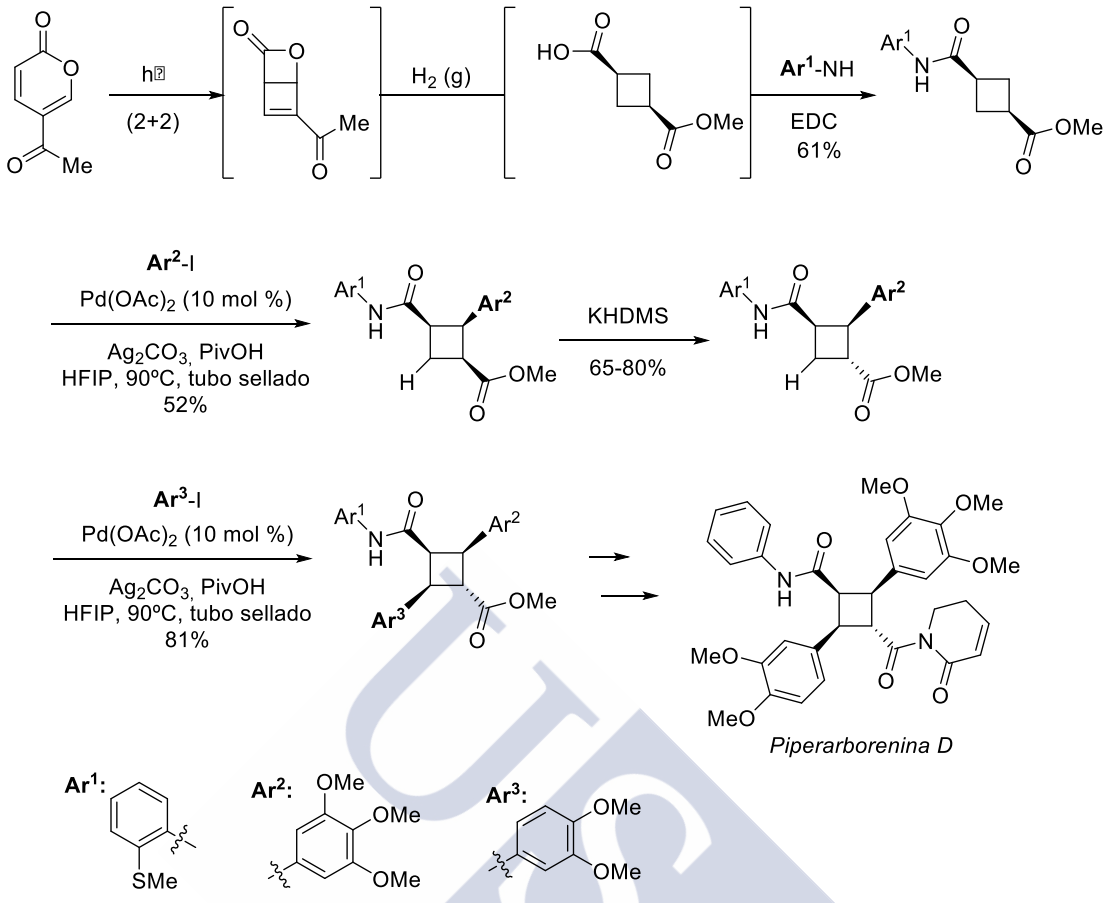


Esquema 76

2.3 Activación C-H en la Síntesis de Ciclobutanos muy funcionalizados

Otro de los problemas de la química de cicloadiciones (2+2) deriva de las dificultades de obtener ciclobutanos con un alto grado de funcionalización, y de la poca versatilidad de los métodos desarrollados. Recientemente P. Baran ha descrito un método interesante para incrementar la funcionalizacíon de los anillos de ciclobutano, método que ha aplicado a la síntesis de Piperarboreninas (Esquema 77)[105] y de la Piperciclobutanamida A.[106] La síntesis de Piperarborenina D implica una doble cis-arilación regiocontrolada de ciclobutanos obtenidos fácilmente a través de una cicloadición (2+2) fotoquímica. La etapa sintética clave consiste en una activación intramolecular C-H catalizada por Pd, dirigida por el grupo amida.

[104] Markham J.P., Staben S.T., Toste F.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9708-9709.
[105] Gutekunst W.R., Baran P.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 19076-19079.
[106] Gutekunst W.R, Gianatassio R., Baran P.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7507-7510.



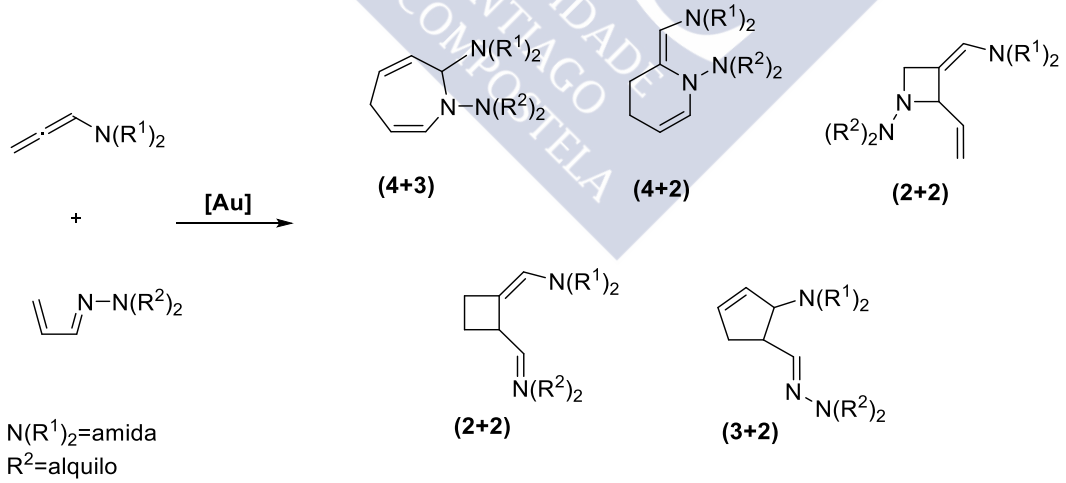
Esquema 77

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Objetivos y Planteamiento

A raíz del descubrimiento en nuestro grupo de que las alenamidas pueden dar lugar a sistemas ciclobutánicos como productos secundarios cuando reaccionan con dienos en presencia de catalizadores de Au (I), y teniendo en cuenta el gran interés que podría tener disponer de metodologías eficientes y versátiles para obtener ciclobutanos monocíclicos, nos propusimos el estudio y desarrollo de nuevas cicloadiciones (2+2) entre alenamidas y alquenos sustituidos.

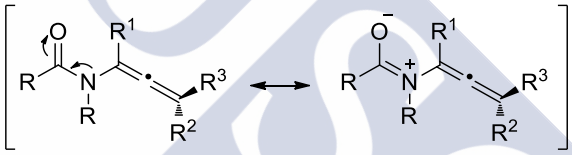
Parte de este estudio, en concreto el correspondiente a la reactividad de arilalquenos y derivados lo llevó a cabo fundamentalmente mi compañero Helio Faustino, aunque he podido colaborar en alguna parte de los experimentos realizados. Mi trabajo se centró fundamentalmente en estudiar el comportamiento de alquenos conjugados e hidrazonas α,β-insaturadas. Además de la nucleofilia que supuestamente introduciría la presencia de la hidrazona sobre el alqueno, la presencia de un nitrógeno podría generar nuevos modos de reacción. Es decir, la obtención de forma alternativa de heterociclos de 7, 6, 5 o 4 (azepinas, hidroazepinas, piperidinas y azetidinas) como los mostrados en el Esquema 78 sería también muy relevante ya que forman parte de un gran número de compuestos interesantes por sus propiedades biológicas y/o farmacológicas.



Esquema 78

3. Alenamidas: alenos nucleófilos con reactividad controlada

Tal como se ha indicado en el apartado anterior, nuestro trabajo se enfocó desde un principio en la utilización de alenamidas como uno de los componentes de la cicloadición. Esto viene derivado de los resultados previos de nuestro grupo y de otros que demuestran que las alenamidas se comportan como alenos nucleofílicos, estables y fácilmente manejables, además de mostrar una reactividad muy interesante en presencia de metales de transición u otros agentes activantes. Mientras que las alenaminas son difíciles de preparar y tienen tendencia a experimentar procesos de hidrólisis o polimerización,[107] las alenamidas, debido a la deslocalización del par libre del nitrógeno a través del grupo amida, pueden manejarse sin problemas (Esquema 79). A través de los sustituyentes del nitrógeno, se puede no solo modular la reactividad sino también introducir quiralidad y en su caso acceder a productos provistos de átomos de nitrógeno.[108]

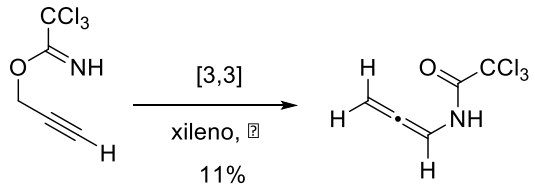


Esquema 79

3.1 Métodos de Síntesis de Alenamidas

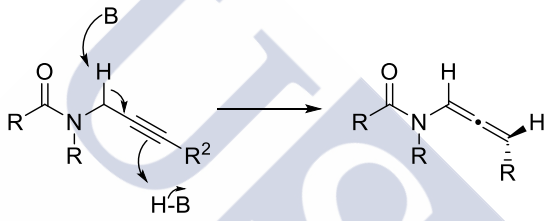
Existen numerosos métodos para preparar alenamidas, entre los cuales hemos seleccionado algunos ejemplos representativos. Una de las opciones se basa en utilizar reordenamientos sigmatrópicos a partir de derivados propargílicos, reordenamientos que pueden inducirse de forma térmica o mediante el uso de catalizadores. Uno de los primeros ejemplos que emplean estos reordenamientos para la síntesis de alenamidas lo describio L.E. Overman, y se basa en una transposición térmica de tricloroacetimidatos propargílicos (Esquema 80).[109]

[107] Wei L.-L., Xiong H., Hsung R. P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 773-782.
[108] Lu T., Lu Z., Ma Z-X., Zhang Y., Hsung R.P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862-4904.
[109] (a) Overman L. E., Charles K. M., Clizbe L. A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 599 (b) Overman L. E., Clizbe L. A., Freerks R. L., Marlowe C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2807.



Esquema 80

Posteriormente otros grupos de investigación desarrollaron métodos para llevar a cabo estas transformaciones usando catalizadores basados en complejos de metales de transición derivados de Pd, Yb, o Au.[110] No obstante, el método más eficiente desde el punto de vista de economía atómica y uno de los más utilizados, se basa en una isomerización de amidas propargílicas inducida por una base (Esquema 81).



Esquema 81

En 1982 A. Padwa publicó la primera síntesis de alenamidas a partir de amidas propargílicas cíclicas, usando NaH como base.[111] Posteriormente, otros grupos de investigación han empleado otras bases como $NaHCO_3$, NaOH, ó TBAF para llevar a cabo transformaciones similares.[112] R.P. Hsung, que ha trabajado intensamente en la química de alenamidas,[113] incluyendo también alenamidas quirales.[114] ha demostrado que el tratamiento de propargilamidas con *t*BuOK permite obtener buenos rendimientos de las alenamidas (Esquema 82). Esta secuencia sintética también se ha realizado con buenos resultados a partir de

[110] (a) Pd: Danowitz A. M., Taylor C. E., Shrikian T. M., Mapp A. K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2574-2577 (b) Yb: Swaminathan S., Narayan K. V. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429. (c) Au: Romero N. A., Klepser B. M., Anderson C. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 874-877.

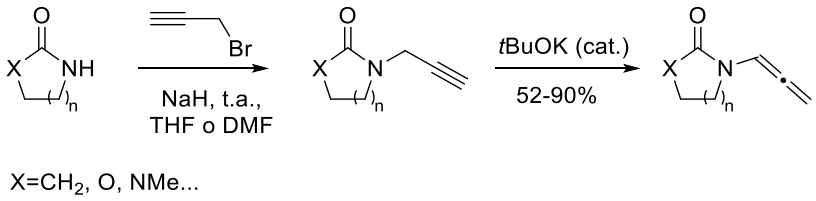
[111] Padwa A., Caruso T., Nahm S., Rodríguez A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2865.

[112] (a) Phadtare S., Zemlicka J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5925-5931(b) Phadtare S., Zemlicka J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3675-3679. (c) Jones B. C. N. M., Silverton J. V., Simons C., Megat, S., Nishimura H., Maeda Y., Mitsuya H., Zemlicka J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1397-1405.

[113] (a) Wei L.-L., Mulder J. A., Xiong H., Zificsak C. A., Douglas C. J., Hsung R. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459-466. (b) Wei L.-L., Xiong H., Douglas C. J., Hsung R. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6903-6907.

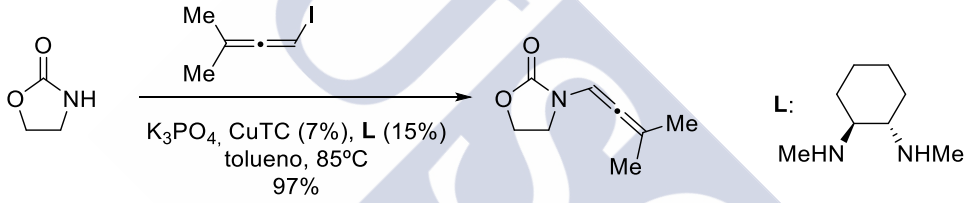
[114] Xiong H., Tracey M. R., Grebe T. P., Mulder J. A., Hsung R. P., Wipf P. *J. Org. Synth.* **2004**, 81, 147.

amidas acíclicas,[115] y para la síntesis de alenamidas más complejas como acridonas [116] o β-lactamas .[117]



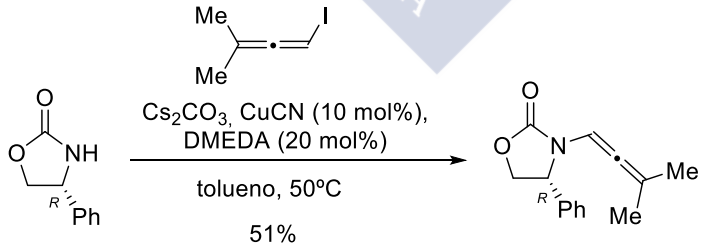
Esquema 82

Otro de los métodos desarrollados recientemente y más utilizados para la síntesis de alenamidas consiste en una N-alenilación catalizada por complejos de Cu(I), entre una amida y un yodo o bromoaleno. En 2005, B. Trost describió el acoplamiento de haluros de aleno con amidas, carbamatos, y derivados de urea empleando CuTC (Tiofen-2-carboxilato de Cu(I)) (Esquema 83).[118]



Esquema 83

R.P. Hsung describió el mismo año un método muy parecido con el mismo tipo de precursores, pero usando una fuente distinta de Cu(I) (en concreto CuCN). Además de alenamidas racémicas, sintetizó alenamidas cuya quiralidad está en el grupo amida, tal y como se muestra en el Esquema 84.[119]



Esquema 84

[115] Kyle A., Li H., Lohse A.G., Hayashi R.,Lu Z., Zhang Y., Hsung R.P. *Chem. Rev.* **2010,** *110,* 5064-5106.

[116] Radl S., Kovarova L., Holubek J., Collect. C. *Chem.Commun.* **1991**, *56*, 439-448.

[117] Fenández I., Monterde M. I., Plumet J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6029-6031.

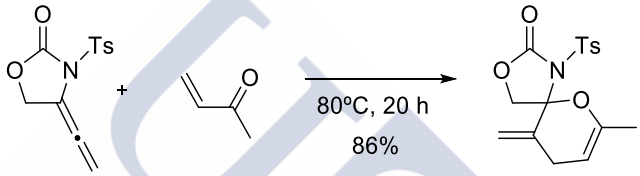
[118] Trost B. M., Stiles D. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2117-2120.

[119] Shen L., Hsung R.P., Zhang Y., Antoline J.E., Zhang J. *Org.Lett.* **2005**, *7*, 3081-3084.

3.2 Reactividad de las Alenamidas en Reacciones de Cicloadición no catalíticas

A pesar de su estabilidad, las alenamidas pueden participar de forma eficiente en un rango amplio de reacciones, incluyendo reacciones de cicloadición.[106]

Como se comentó anteriormente pueden participar en una cicloadición térmica (2+2) con estirenos (Esquema 64, pág. 81). Y. Tamaru también publicó la primera hetero-cicloadición (4+2) térmica de demanda electrónica inversa, entre alenamidas y metilvinilcetona (Esquema 85).[120] En este caso es el doble enlace interno de la alenamida el que participa en la cicloadición, obteniéndose los correspondientes espiro biciclos N,O-acetálicos con buenos rendimientos.

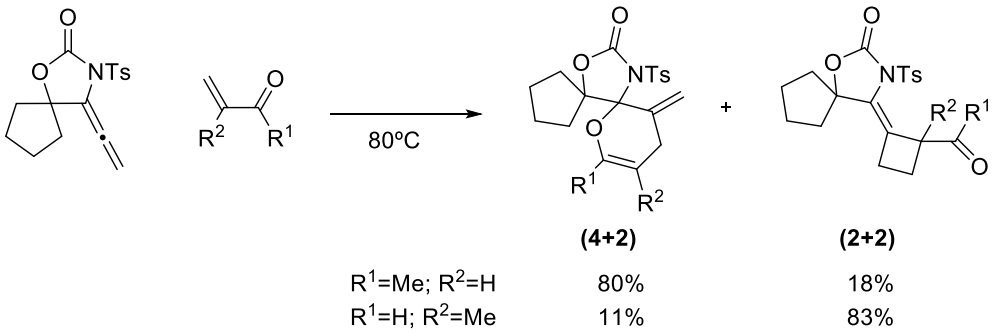


Esquema 85

En 2003 el mismo autor publicó un estudio más completo de la cicloadición térmica entre alenamidas y distintos heterodienos (Esquema 86).[121] Los autores observaron la formación, en distintas proporciones, de cicloaductos (4+2) y (2+2), siendo éstos últimos el resultado de una cicloadición competitiva entre el heterodieno y el doble enlace externo del aleno. Por ejemplo, empleando metilvinilcetona se obtiene como producto mayoritario el cicloaducto (4+2), sin embargo, empleando α–metilmetacroleína el producto ciclobutánico es mayoritario. Los autores proponen que las distintas proporciones de cicloaductos pueden explicarse en base a las características electrónicas del sistema alfa-beta insaturado. El grupo metilo en la metilvinilcetona aumenta la densidad de carga en el oxígeno y promueve la cicloadición (4+2). Sin embargo, el metilo de la α–metilmetacroleína reduce la densidad de carga positiva en el metileno terminal, retardando la cicloadición (4+2) y favoreciendo por tanto la (2+2).

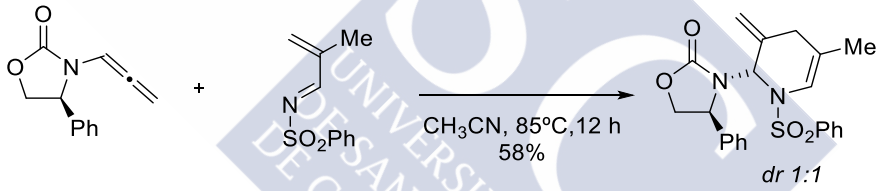
---

[106] Lu T., Lu Z., Ma Z-X., Zhang Y., Hsung R.P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862-4904.
[120] Kimura, M.; Wakamiya, Y.; Horino, Y.; Tamaru, Y. Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 3963-3966.
[121] Horino Y.,Kimura M., Tanaka S., Okajima T., Tamaru Y. *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 2419-2438.



Esquema 86

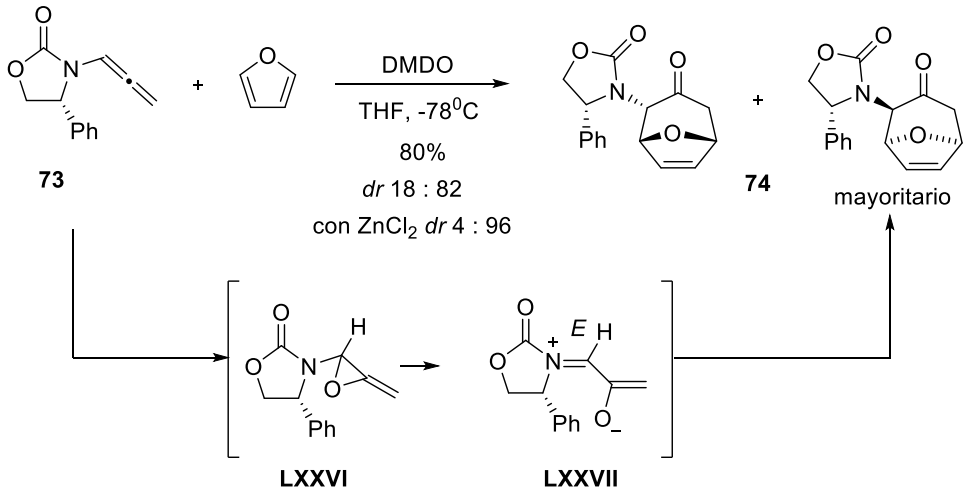
R.P. Hsung también desarrolló una cicloadición (4+2) térmica entre alenamidas quirales y aldehídos α,β-insaturados, obteniéndose los correspondientes cicloaductos con buenos rendimientos y altas selectividades.[122] Otro ejemplo interesante desarrollado por este autor es una reacción aza-(4+2) de demanda electrónica inversa entre alenamidas quirales y 1-azadienos, en este caso N-fenilsulfoniliminas. Los rendimientos y las selectividades en este caso son bajos, pero demuestra la posibilidad de participación de alenamidas quirales en la síntesis de heterociclos (Esquema 87).[123]



Esquema 87

En 2001 el mismo autor publicó una cicloadición (4+3) térmica entre alenamidas quirales como **73** y furanos en presencia de DMDO que proporciona [3.2.1]oxabiciclo-octanos con buenos rendimientos (Esquema 88). El mecanismo propuesto comienza con la epoxidación del doble enlace interno de la alenamida **73**, para dar el alenóxido intermedio **LXXVI**, cuya apertura forma el intermedio oxialílico **LXXVII**, estabilizado por la presencia del grupo amida. Este intermedio reacciona con el furano, obteniéndose como producto mayoritario el cicloaducto **74**.

[122] Wei L.-L., Hsung R. P., Xiong H., Mulder J. A., Nkansah N. T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2145-2148.
[123] Berry C. R., Hsung R. P. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7629-7636.



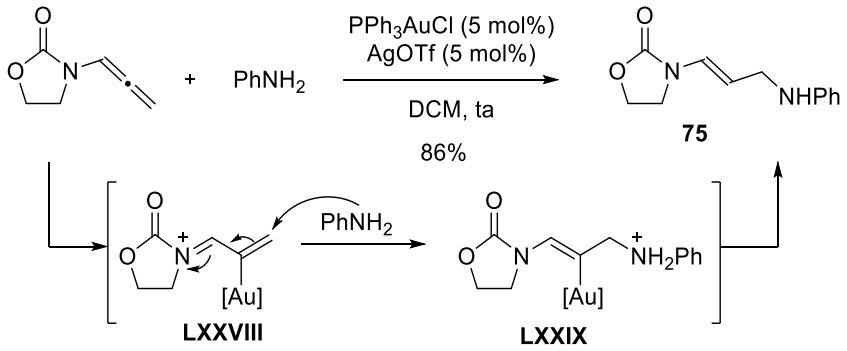
Esquema 88

3.3 Alenamidas en procesos catalíticos inducidos por sales de Oro

Como sería esperable debido al carácter nucleofílico del aleno de las alenamidas, reaccionan fácilmente con complejos de oro electrofílicos, para dar los correspondientes cationes alílicos estabilizados por la presencia del átomo de nitrógeno. M.C. Kimber publicó en 2010 una hidroaminación intermolecular de alenamidas, concretamente entre alenoxazolidinonas y arilaminas, catalizada por un complejo de Au. Este proceso permite la síntesis estereoselectiva de alilamino-*E*-enamidas de tipo **75** (Esquema 90).[124] El mecanismo propuesto comienza con la activación del aleno por el oro catiónico para formar el intermedio **LXXVIII**, que experimenta la adición 1,4 de la amina para dar el intermedio **LXXIX**. Una protodemetalación proporciona el producto final. El mismo grupo de investigación desarrolló hidroarilaciones de alenamidas, que transcurren con un mecanismo equivalente y conducen a la síntesis de las correspondientes enamidas arílicas.[125]

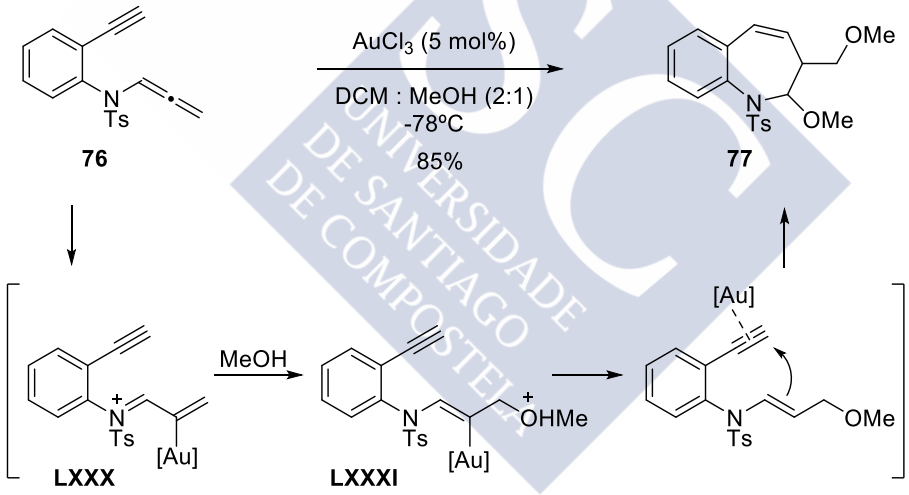
[124] Hill A. W., Elsegood M. R. J., Kimber M. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5406-5409.

[125] (a) Kimber M. C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1128-1131 (b) Singh S., Elsegood M. R. J., Kimber M. C. *Synlett* **2012**, *23*, 565.



Esquema 90

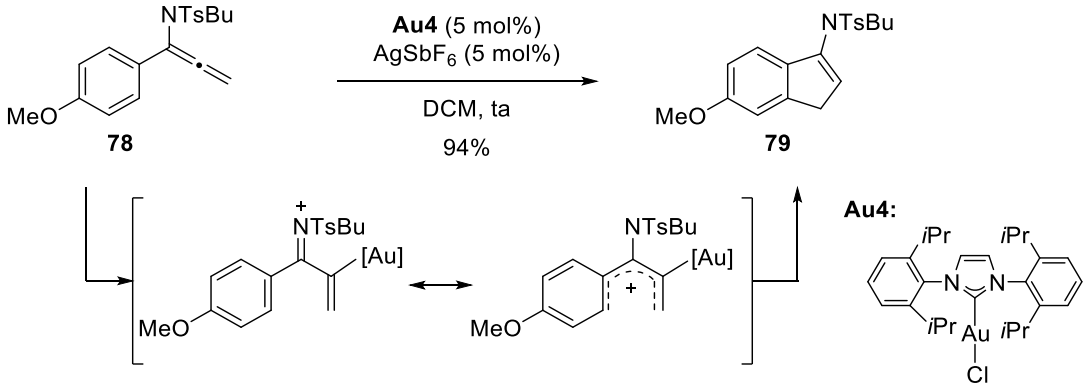
El grupo de J. Pérez-Castells sintetizó benzoazepinas de tipo **77** mediante una ciclación intramolecular de *N*-alenilsulfonamidas y alquinos catalizada por Au(III), en presencia de MeOH (Esquema 91).[126] Los autores proponen que el mecanismo transcurre mediante la activación selectiva del aleno para formar el intermedio catiónico **LXXX**. El ataque del metanol seguido de protodemetalación y cicloisomerización proporciona el producto observado experimentalmente.



Esquema 91

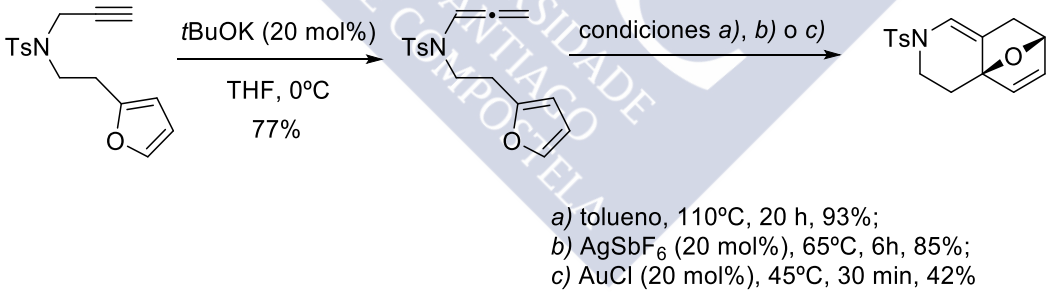
Por último, R.P. Hsung publicó recientemente la síntesis de ciclopentenamidas de tipo **79** a partir de α-arilalenamidas de tipo **78** mediante una ciclación de tipo Nazarov catalizada por **Au4**/$AgSbF_6$ (Esquema 92).[127]

[126] González-Gómez A., Domínguez G., Pérez-Castells J. *Eur. J.Org. Chem.* **2009**, 5057-5062.
[127] Ma Z.-H., He S., Song W., Hsung R.P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5736-5739.



Esquema 92

En cuanto a la participación de alenamidas en reacciones de cicloadición inducidas por metales electrófilicos como el oro, hay muy pocos precedentes. En 2009 el grupo de Hsung describió una reacción de cicloadición (4+2) intramolecular entre alenamidas y 1,3 dienos. Aunque la reacción puede catalizarse por ácidos de Bronsted, sales de Ag(I), Pt(IV) u Au(I), realmente se trata de una reacción de cicloadición clásica [4π+2π], que incluso ocurre de forma térmica (Esquema 93).[128] La secuencia sintética consiste en una reacción tándem que comienza por la isomerización de la propargilamina, seguida del proceso de cicloadición.



Esquema 93

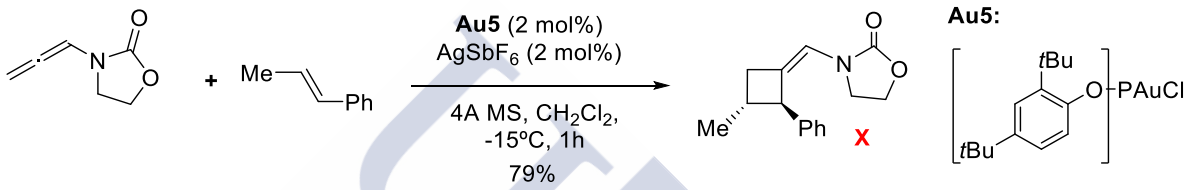
La primera cicloadición catalizada por Au(I) en la que participan las alenamidas la publicó nuestro grupo de investigación en 2010, y se trata de una cicloadición intermolecular con dienos catalizada y ha sido detallada en la pág. 56, Esquema 47 de esta memoria.[77] Como se ha comentado en los objetivos, la obtención de ciclobutanos como productos secundarios en algunos ensayos realizados durante el desarrollo de la cicloadición (4+2) fue determinante para que en el

[128] Lohse A. G., Hsung R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3430-3433.
[77] Faustino H., López F., Castedo L., Mascareñas J.L. *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 633-637.

grupo se explorase la posibilidad de desarrollar nuevos procesos de cicloadición (2+2) entre alenamidas y alquenos.

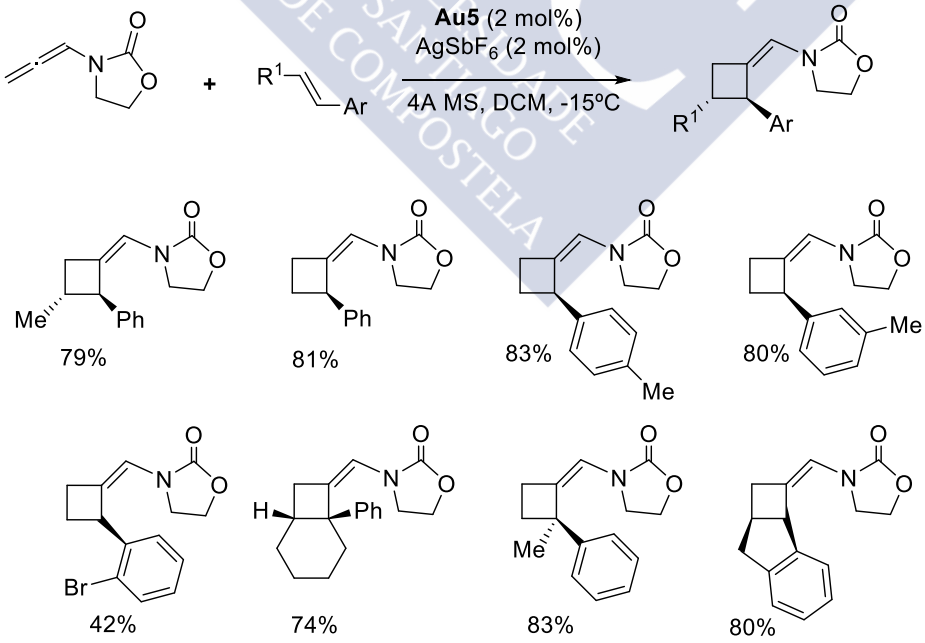
3.4 Cicloadiciones (2+2) entre alenamidas y alquenos

Efectivamente, los primeros ensayos realizados por Helio Faustino en el grupo, demostraron que el tratamiento de la alenoxazolidin-2-ona con 2-metilestireno en CH_2Cl_2 a -15 ^{0}C en presencia de un 5 mol% de distintos complejos de Au (I y III) permitió la síntesis del ciclobutano de forma selectiva. Estos estudios indicaron que el mejor catalizador para inducir el proceso es el fosfito voluminoso **Au5** (Esquema 94).[129]



Esquema 94

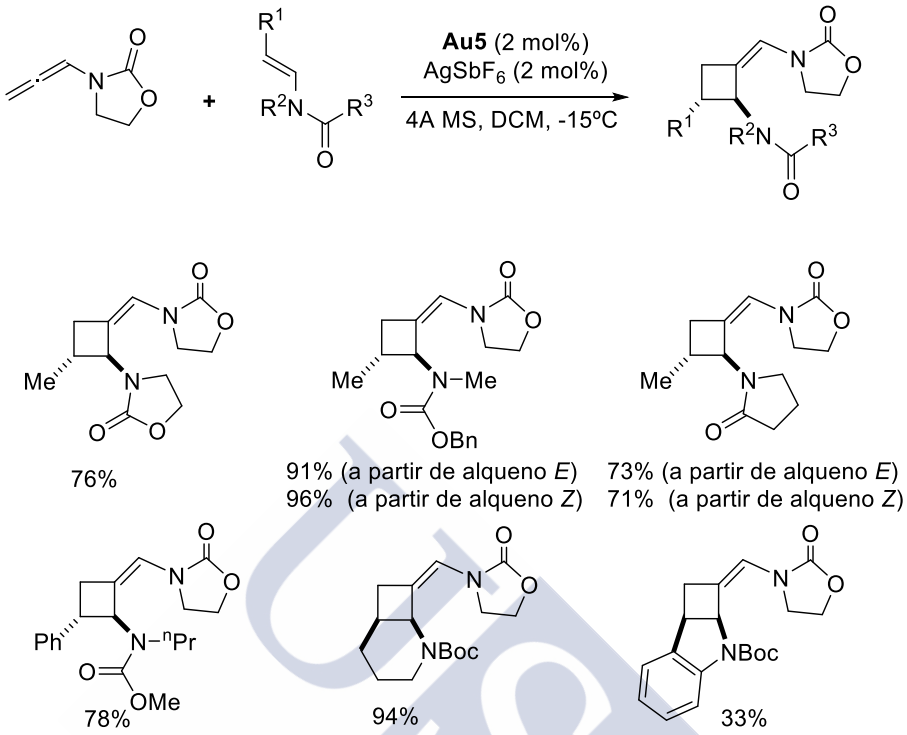
La reacción tiene un alcance notable y puede llevarse a cabo con buenos rendimientos con distintos tipos de estirenos (Esquema 95).



Esquema 95

[129] (a) Faustino H., Bernal-Albert P., Castedo L., López F., Mascareñas J.L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1658-1664

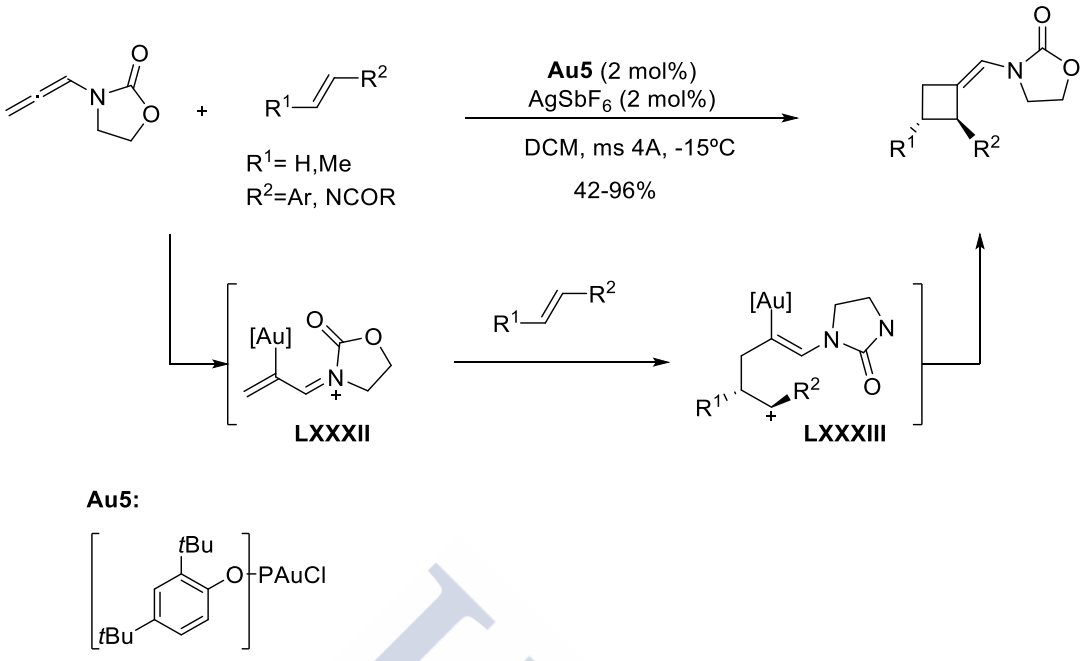
Posteriormente se comprobó que las alenamidas también participan de forma eficiente en la reacción (Esquema 96).



Esquema 96

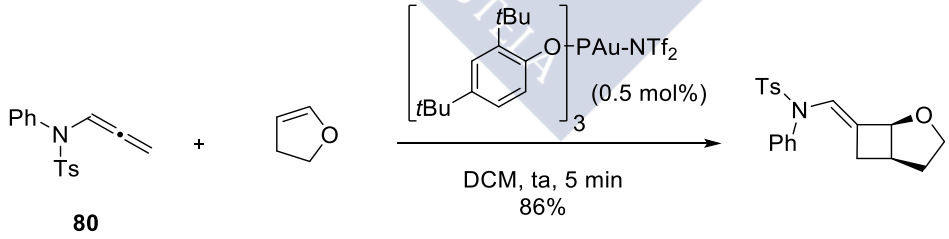
El mecanismo de la reacción consiste en una activación inicial del aleno por parte del complejo de Au para dar el catión alílico intermedio **LXXXII**. A continuación se produce el ataque nucleófilo por parte del alqueno que conduce al intermedio catiónico **LXXXIII** (Esquema 97). Esta etapa es la determinante de la regioselectividad de la reacción, formándose el carbocatión más estable. Además, el libre giro del enlace C-C es la causa de la pérdida de la estereoquímica del alqueno de partida que se observa en algunos casos. [130] Por último, el cierre del ciclo y la regeneración del catalizador forman el ciclobutano final.

[130] Las enamidas Z dan el mismo producto que las E, resultado de la pérdida de la estereoquímica del alqueno (Esquema 97).



Esquema 97

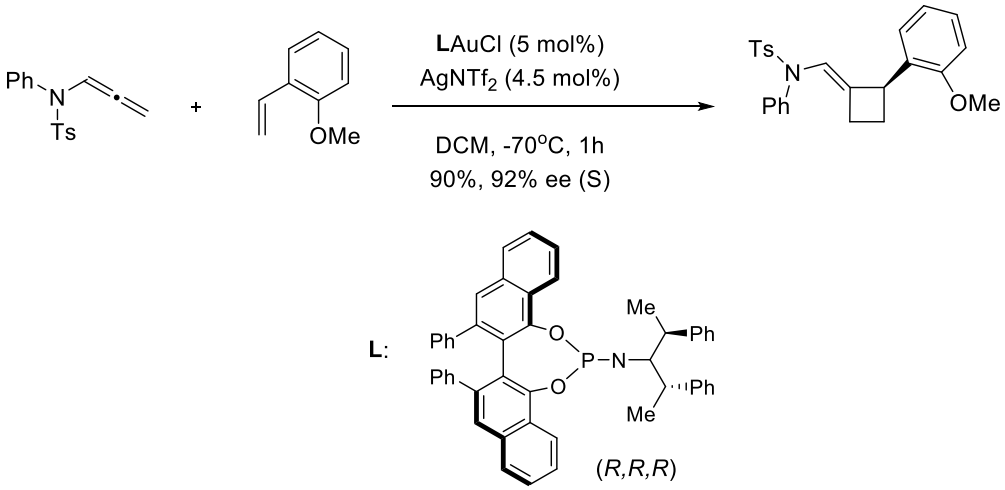
En paralelo con este trabajo y de manera independiente, el grupo de J.M. González en Oviedo desarrolló una cicloadición (2+2) intermolecular entre *N*-alenilsulfonamidas de tipo **80** con alquenos, concretamente enoléteres y estirenos, también catalizada también por un complejo de Au(I) con el fosfito voluminoso **Au5**, pero en su caso empleando triflimida como contraión (Esquema 98).[131] Unos meses después, el mismo grupo de investigación publicó la variante enantioselectiva de esta cicloadición, en la que emplean un complejo Au(I) con una fosforamidita quiral (Esquema 99).[132]



Esquema 98

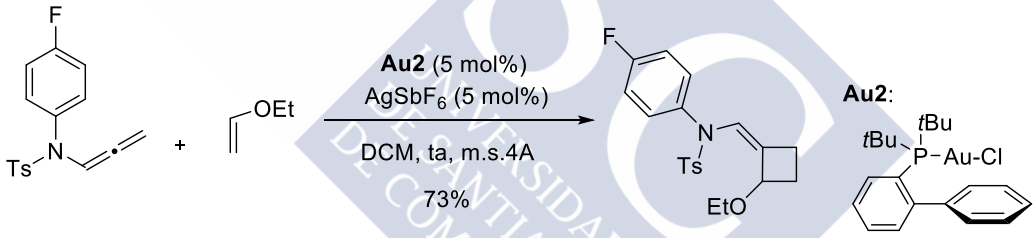
[131] Suárez-Pantiga S., Hernández-Díaz C., Piedrafita M., Rubio E., González J.M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651-1657.

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



Esquema 99

De manera independiente Z. Chen desarrolló las mismas cicloadiciones (2+2) intermoleculares entre alenilsulfonamidas y alquenos como viniléteres y estirenos, en este caso utilizando un complejo de Au con la fosfina voluminosa *Johnphos* **Au2** (Esquema 100).[133] El mecanismo propuesto es similar al publicado por nuestro grupo.

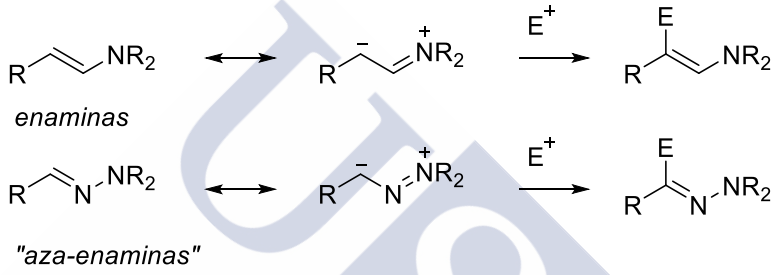


Esquema 100

[133] Li X-X., Zhu L-L.,Zhou W., Chen Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 436-439.

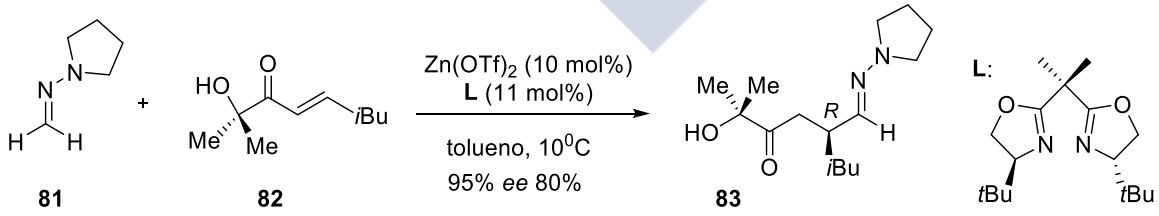
4. Hidrazonas en Síntesis Orgánica

Las *N,N*-dialquilhidrazonas participan en reacciones muy variadas, como son las reacciones radicalarias, pericíclicas u organometálicas, pero su uso en síntesis orgánica ha estado particularmente centrado en su reactividad como equivalentes sintéticos de aldehídos y cetonas.[134] Además, las hidrazonas también permiten sustituciones electrófilas análogas a las de las enaminas, lo que supone una inversión de la reactividad clásica de aldehídos y cetonas. Por ello también reciben el nombre de "azaenaminas" (Esquema 101).[135] Además la ruptura del enlace C=N puede permitir la recuperación del derivado carbonílico y la del N-N puede proporcionar aminas.



Esquema 101

Un ejemplo muy ilustrativo de su potencial como equivalentes sintéticos de un anión acilo fue desarrollado por J.M. Lassaletta en 2007 (Esquema 102).[136] Los autores emplean hidrazonas derivadas de formaldehído como **81**, que reaccionan con α-hidroxi-enonas de tipo **82** activadas por un catalizador de Zn(II) y un ligando quiral para dar productos como **83** con buenos rendimientos y selectividades.



Esquema 102

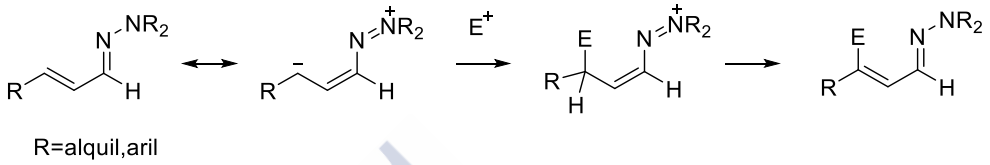
---

[134] Lazny R., Nodzewska A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386-1434.

[135] Brehme R., Enders D., Fernandez R., Lassaletta J.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629-5660.

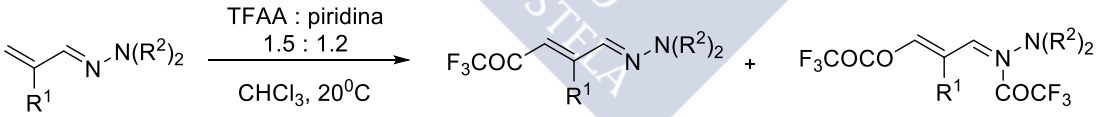
[136] Monge D., Martín-Zamora E., Vázquez J., Alcarazo M., Álvarez E., Fernández R. Lassaletta J.M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2867-2870.

Un tipo de hidrazonas de gran interés en síntesis son las hidrazonas α,β-insaturadas, que se obtienen a partir de los correspondientes aldehídos o cetonas por condensación con *N,N*-dialquilhidrazinas. De nuevo, por analogía con las enaminas, las hidrazonas α,β-insaturadas tienen carácter nucleófilo en la posición β, debido al efecto donador de carga del grupo *N,N*-dialquilo (Esquema 103). Así, pueden incorporar un electrófilo en esa posición, formando inicialmente un intermedio iónico, que tras una deprotonación regenera el alqueno inicial. No obstante, este tipo de reactividad no ha sido muy explotada.



Esquema 103

En 1988 N. Yoshikawa desmostró la posibilidad de incorporar un grupo acilo en la posición β de distintas hidrazonas α,β-insaturadas por tratamiento con TFAA y una base.[137] Como se puede observar en el Esquema 104, los sustituyentes en la cadena alquílica y también los sustituyentes en el grupo *N,N*-dialquilo son determinantes en el resultado de la reacción. Si se emplea la hidrazona **84**, derivada del acrilaldehído, se obtiene un rendimiento bajo del producto **87**, y el producto secundario **90**. Sin embargo, si se usa la hidrazona **85**, con un sustituyente metilo en la posición 2, y también en el caso de la *N,N*-diisopropil hidrazona **86**, los productos secundarios no se observaron.



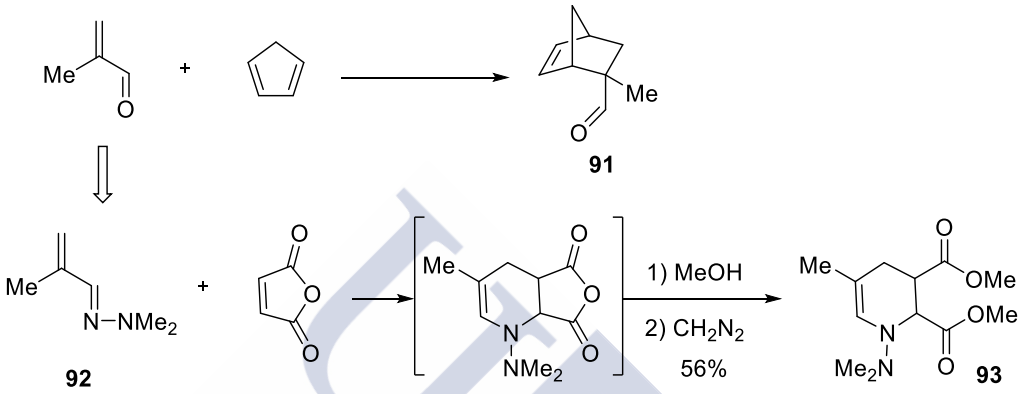
84, R^1=H, R^2=Me	**87**, R^1=H, R^2=Me, 40%	**90**, R^1=H, R^2=Me, 20%
85, R^1=Me, R^2=Me	**88**, R^1=Me, R^2=Me, 86%	-
86, R^1=H, R^2=*i*Pr	**89**, R^1=H, R^2=*i*Pr, 79%	-

Esquema 104

Otro tipo de reactividad más explotada de las hidrazonas α,β-insaturadas consiste en su participación como 1,3-dienos en reacciones Diels-Alder de demanda electrónica normal; es decir, participan en cicloadiciones (4+2) con alquenos deficientes en electrones, y los productos resultantes de esta

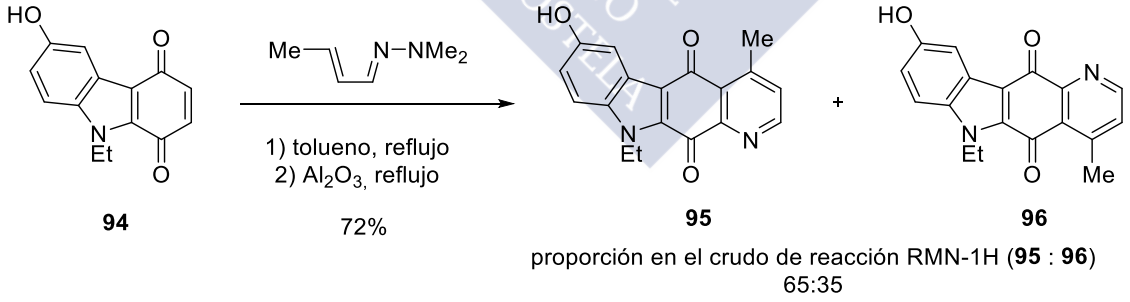
[137] Kamitori Y., Hojo M., Msuda R., Yoshida T., Ohara S., Yamada K., Yoshikawa N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 519-526

cicloadición son *N*-heterociclos de seis eslabones. En el Esquema 105 se muestra un ejemplo en el que se compara su reactividad con la de los aldehídos precursores de éstas. Por ejemplo, el 2-metil-acrilaldehído reacciona como un dienófilo pobre en electrones con el ciclopentadieno, obteniéndose el cicloaducto **91**.[138] Sin embargo la *N,N*-dimetilhidrazona análoga **92** reacciona como dieno rico en electrones con dienófilos como anhídrido maleico para dar, después de su hidrólisis, el compuesto **93**.[139]



Esquema 105

F. Darro publicó en 2003 una serie de cicloadiciones (4+2) en las que participan algunas *N,N*-Dimetilhidrazonas α,β-insaturadas, que permiten la síntesis de un gran número de N-heterociclos policíclicos con interés biológico.[140] Por ejemplo, estos compuestos reaccionan con carbazolquinonas de tipo **94** (Esquema 106), obteniéndose cicloaductos de tipo **95** y **96**, con actividad antitumoral.



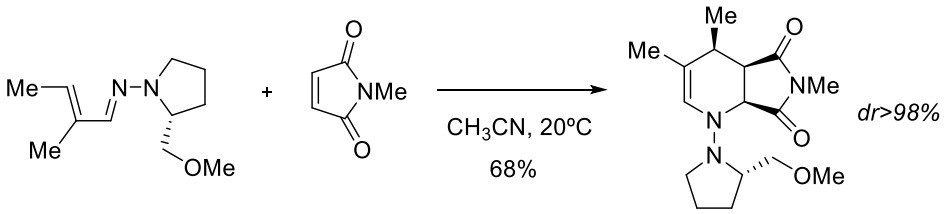
Esquema 106

[138] Brunner H., Henning F., Weber M., Zabel M., Carmona D., Lahoz F. J. *Synthesis* **2003**, 1091-1099.

[139] Serckx-Poncin B., Hesbain-Frisque A.M., Ghosez L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3261-3264.

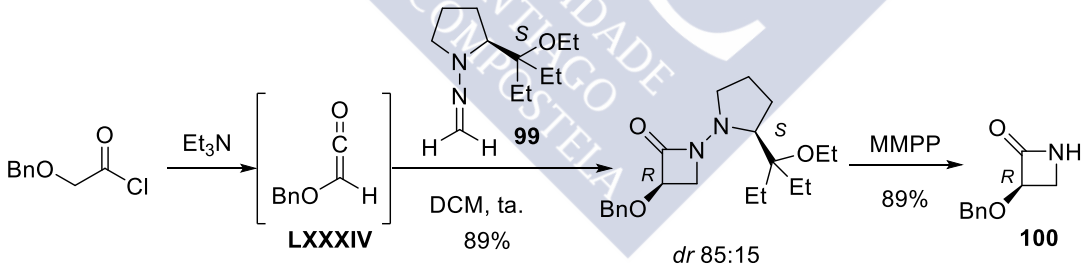
[140] Delfourne E., Kiss R., Le Corre L., Dujols F., Bastide J., Collignon F., Lesur B., Frydman A., Darro F. *J. Med. Chem*. **2003,** *46*, 3536-3545.

Además, a partir de *N,N*-dialquilhidrazonas quirales como las *SAMP* (*S*-Aminometoxipirrolidina) y *RAMP*-hidrazonas (*R*-Aminometoxipirrolidina) se han desarrollado variantes diastereoselectivas de este tipo de cicloadiciones empleando diversos dienófilos, como *N*-metilmaleimida (Esquema 107).[141]



Esquema 107

Otro ejemplo de las cicloadiciones en las que participan las *N,N*-dialquilhidrazonas es la cicloadición (2+2) tipo Staudinger, que consiste en la adición de cetenas a iminas. En este caso las *N,N*-dialquilhidrazonas se consideran *N,N*-amino-iminas sustituídas. Considerando este tipo de reactividad, el grupo de J.M. Lassaletta sintetizó 3-amino β-lactamas enantiopuras en dos pasos (Esquema 108).[142] El primero consiste en preparar *in situ* la cetena **LXXXIV**, que participa en la cicloadición (2+2) con la *SAMP*-hidrazona quiral derivada del formaldehido **99**. El segundo paso es la ruptura oxidativa del enlace N-N de la hidrazida resultante de la etapa anterior, y el resultado son lactamas enantioméricamente puras como **100**.



Esquema 108 Así pues las hidrazonas α,β-insaturadas, en presencia de catalizadores de Au, podrían actuar como sustratos versátiles en presencia de alenamidas.

[141] Beaudegnies R., Ghosez L. *Tetrahedron: Asym*. **1994**, *5*, 557-560.

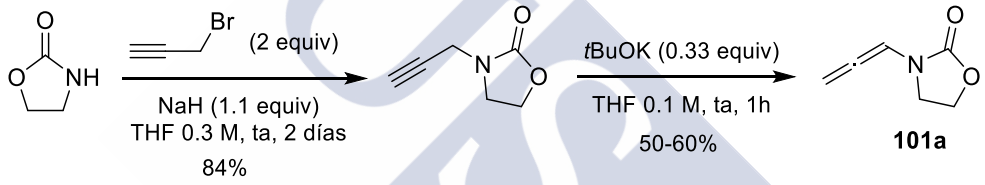
[142] Fernández R., Ferrete A., Lassaletta J. M., Llera J. M., Monge A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2893-2897.

Resultados y Discusión

Como se indicó en el apartado de objetivos y planteamiento, nuestro objetivo inicial estaba enfocado a desarrollar metodología para sintetizar ciclobutanos sustituidos de forma versátil y eficiente, pero también queríamos comprobar la reactividad de las alenamidas con alquenos conjugados e hidrazonas.

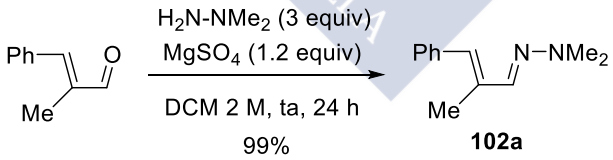
Síntesis de los Componentes de la Reacción

Para ensayar la viabilidad de estas cicloadiciones preparamos la alenoxazolidinona **101a** según el método desarrollado por R.P. Hsung,[143] que consiste en una alquilación de la 1,3-oxazolidin-2-ona con bromuro de propargilo, y una isomerización posterior promovida por *t*BuOK (Esquema 109).[144]



Esquema 109

Como segundo componente de la reacción se preparó la *N,N*-dimetilhidrazona **102a** derivada del α-metilcinamaldehído, por consensación de éste con *N,N*-dimetilhidrazina en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente y en presencia de $MgSO_4$. La hidrazona deseada se aisló con un rendimiento del 74% (Esquema 110).[145]



Esquema 110

[143] Tracey M. R., Grebe T., Mulder J. A., Hsung R. P. *Organic Syntheses*. **2005**, *81*, 147-151

[144] Shen L., Hsung R. P., Zhang Y., Antoline J. E., Zhang X. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3081-3084

[145] (a) Cagnoli R., Ghelfi F., Pagnoni U.M., Parsonsb A.F., Schenetti L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9951-9960 (b) Boudou M., Enders D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9486-9494.

Estudios Preliminares de reactividad en presencia de catalizadores de Au

En primer lugar se hizo un estudio preliminar de la reactividad de la alenoxazolidinona **101a** (1 equiv) y la *N,N*-dimetilhidrazona **101b** (3 equiv).[146] Para ello, estos componentes se trataron con un 5% de distintos complejos de Au, en CH_2Cl_2 y a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la Tabla 5. Los catalizadores ensayados habían sido utilizados previamente en las cicloadiciones (4+3) entre alenos y dienos, como **Au4**, con un ligando carbénico N-heterocíclico (entrada 1), AuCl (entrada 2), **Au5** con un fosfito voluminoso (entrada 3). Además de éstos, también se ensayó el comportamiento de un complejo de Au con una fosfina arílica, PPh_3AuNTf_2 (entrada 4), muy utilizado en otros procesos de catálisis con Au, y el complejo de oro que contiene la fosfina *Johnphos* en su versión estabilizada con MeCN **Au2** (entrada 5). También se ensayó la reacción en presencia de la sal de oro (III) **Au1** (entrada 6).[60]

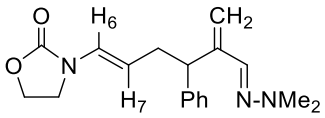
Este análisis inicial nos permitió comprobar que todos ellos, excepto el AuCl, con el que se observó una mezcla compleja de productos en el RMN-1H del crudo de reacción, permitían la formación, en distintas proporciones, de dos productos nuevos. Estos productos se aislaron mediante cromatografía y se identificaron como un cicloaducto (2+2), resultado de una cicloadición entre el doble enlace externo de **101a** y el alqueno de **102a** (**103aa**) y un compuesto acíclico producto de un proceso de hidrofuncionalización del aleno, **104aa**. De entre todos los catalizadores, cabe destacar el comportamiento de PPh_3AuNTf_2 (entrada 4) y **Au2** (entrada 5). El primero permitió obtener de manera exclusiva el producto acíclico **104aa**, mientras que el segundo fue el que generó una mayor proporción de cicloaducto ciclobutánico **103aa**. En estas pruebas iniciales no detectamos en el RMN-1H del crudo de reacción la presencia de productos derivados de hipotéticas cicloadiciones (4+3), (4+2) o (3+2), ni tampoco trazas de otros regio- o esteroisomeros. Los datos obtenidos por RMN del compuesto **104aa** nos permitieron proponer que la estereoquímica del alqueno es Z, en base al valor de la constante de acoplamiento de H6 (J = 14.3 Hz, Figura 8).[147]

---

[146] Estos estudios iniciales se realizaron en colaboración con Ana María Gimeno Cardells.

[60] Shapiro, N. D., Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244-9245

[147] "Determinación Estructural de compuestos orgánicos" Pretsch E., BühlmAN P., Affolter A., Herrera A., Martínez R. Ed. Masson **2003**.

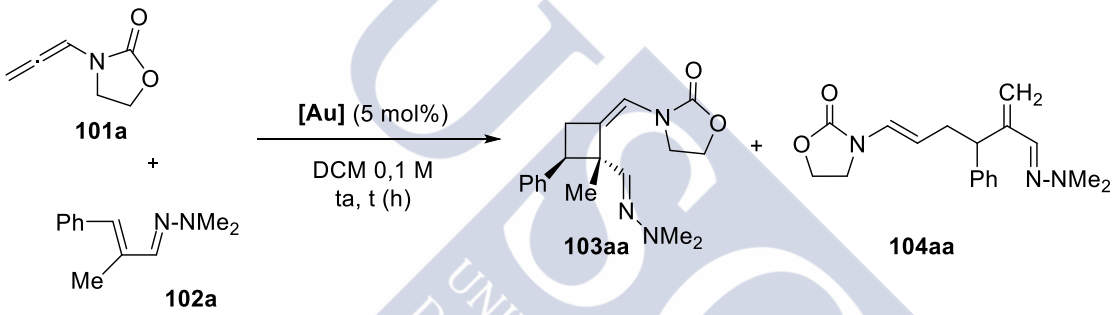


H_6: 6.68 ppm (doblete, J = 14.3 Hz)

Figura 8

La estructura del ciclobutano **103aa** se confirmó mediante estudios de RMN mono y bidimensionales, y por comparación con los datos obtenidos de un análogo (**103ac**, ver Figura 10, pág. 115) del que además de RMN se disponían datos de rayos X. Proponemos que los sustituyentes de la hidrazona están en *cis*, es decir, se mantiene la estereoquímica de la hidrazona de partida, y la estereoquímica *Z* del grupo exoenamida es Z.

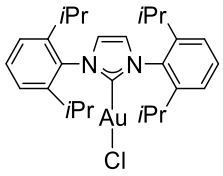
Tabla 5. Estudios preliminares de la cicloadición entre **101a** y **102a** con distintos complejos de Au



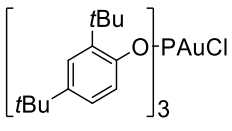
Entrada[a]	**[Au]** (5 mol%)	t (h)	(**103aa** : **104aa**)[b]	Conversión (%)[c]
1	**Au4**/$AgSbF_6$	21	1 : 3.3	30
2	AuCl	4	0[d]	100
3	**Au5**/$AgSbF_6$	22	1 : 15	40
4	PPh_3NAuTf_2	20	0 : 1	56
5	**Au2**	5	2.1 : 1	56
6	**Au1**	22	1 : 3.4	60

[a] Condiciones: **101a** (1 equiv), **102a** (3 equiv), 0.1 M en DCM, 5 mol% de **[Au]**, a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción indicados **[b]**: Proporción calculada en base al RMN-1H del crudo de reacción **[c]**: Interpretada como la relación entre sustancia de partida y producto en el RMN 1H del crudo de reacción **[d]**: Mezcla compleja de productos

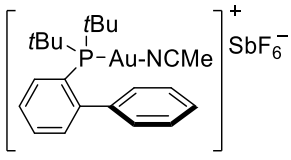
Au4:



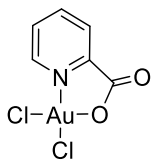
Au5:



Au2:

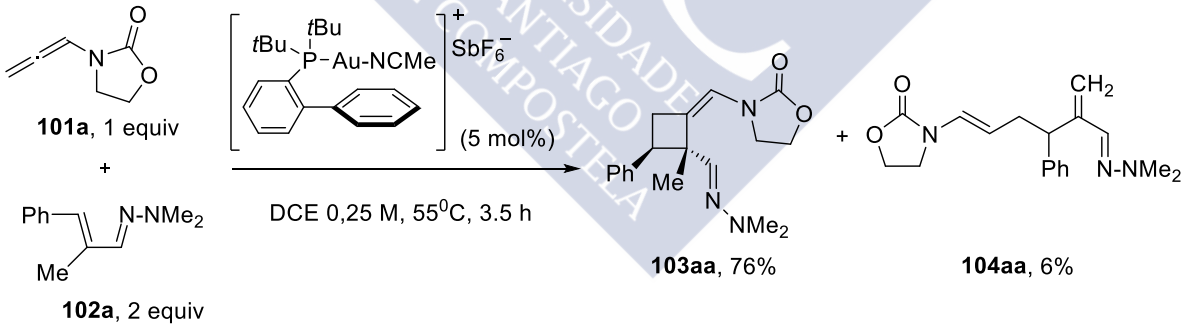


Au1:



Es importante destacar que el ciclobutano **103aa** presenta tres posiciones sustituidas, un centro cuaternario y un patrón de sustitución complementario al obtenido en la cicloadición (2+2) previamente desarrollada en nuestro grupo entre estirenos y enamidas,[130] que necesariamente conducen a ciclobutanos en los que el sustituyente arílico se sitúa en la posición adyacente al grupo exo-enamida (ver Esquema 95, pág. 100). Es decir, la regioselectividad de la reacción viene determinada por la presencia del grupo hidrazona, pues estirenos similares sin ese grupo darían lugar a los regioisómeros.

Teniendo en cuenta la importancia de los ciclobutanos sustituidos en síntesis y la escasez de métodos que hay para obtenerlos (sobre todo con centros cuaternarios), y las excelentes caracteríscas en términos de selectividad de la reacción, decidimos estudiar en mayor profundidad la reacción catalizada por el complejo **Au2**. En las condiciones optimizadas, consistentes en aumentar la temperatura de la reacción hasta los 55 ^{0}C y la molaridad hasta 0.25 M, se podía reducir el tiempo de reacción hasta las 3h 30 min, observándose una conversión del 100% y una proporción **103aa** : **104aa** 4:1, notablemente mejor que en las condiciones anteriores (Tabla 5, entrada 5). Además, la reducción de dos a tres equivalentes de la hidrazona **102a** tampoco afectó al resultado de la reacción. Conseguimos por tanto aislar el ciclobutano deseado **103aa** con un rendimiento del 76% y el producto acíclico **104aa** con un rendimiento del 6% (Esquema 111).



Esquema 111

[130] Faustino H., Bernal P., Castedo L., López F., Mascareñas J.L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1658-1664.

Alcance de la reacción empleando distintas *N,N*-dimetilhidrazonas

Para analizar la importancia de la estructura de la hidrazona en la selectividad de la reacción, se prepararon y ensayaron otras hidrazonas α,β-insaturadas con distintos sustituyentes (**101b-h**, Figura 9). La síntesis de estos compuestos se hizo siguiendo la estrategia anteriormente utilizada para **102a**, es decir, a partir de los correspondientes aldehídos α,β-insaturados y de *N,N*-dimetilhidrazina, todos ellos comerciales. Cabe destacar que al añadir $MgSO_4$ en el medio de reacción se redujeron considerablemente los tiempos de reacción comparados con las primeras reacciones, en las que no se añadió. De esta forma se preparó la hidrazona **102b**, derivada del cinamaldehído; **102c**, derivada del *p*-metoxicinamaldehído, **102d**, con un sustituyente furilo en la posición β y **102e**, con dos sustituyentes metilos. Por otra parte, también se prepararon **102f**, y **102g**, hidrazonas β,β- dialquil y β,β-diaril sustituídas respectivamente y por último **102h**, hidrazona derivada del furan-2-carbaldehído.

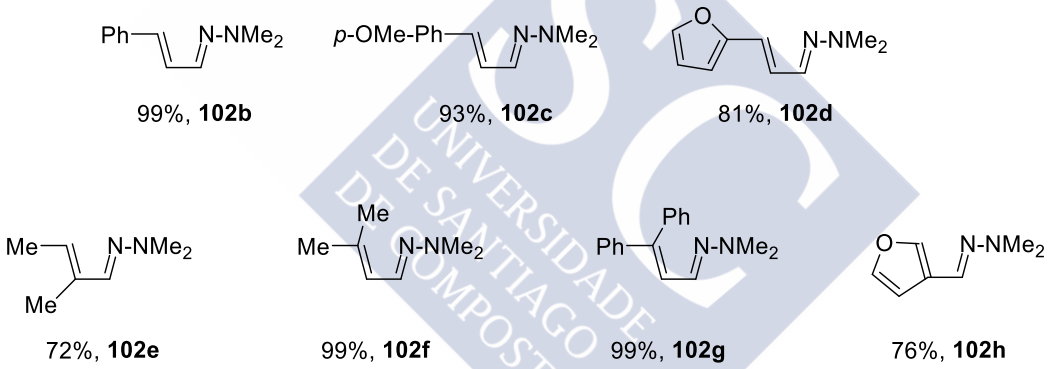
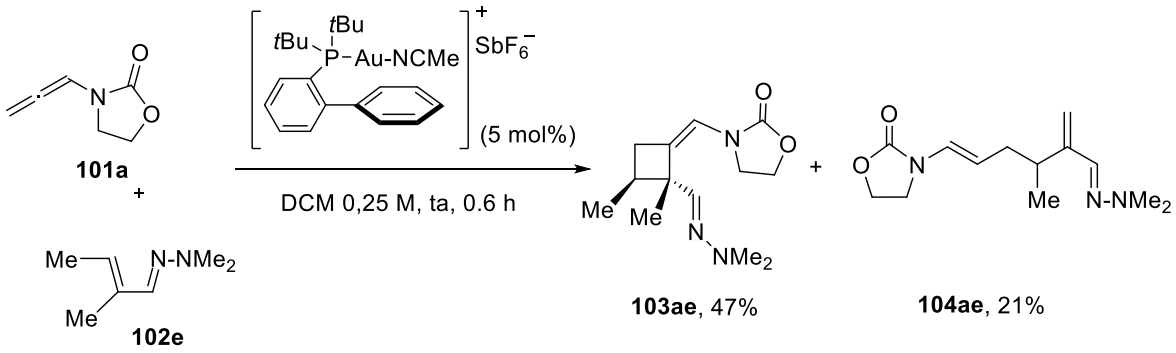
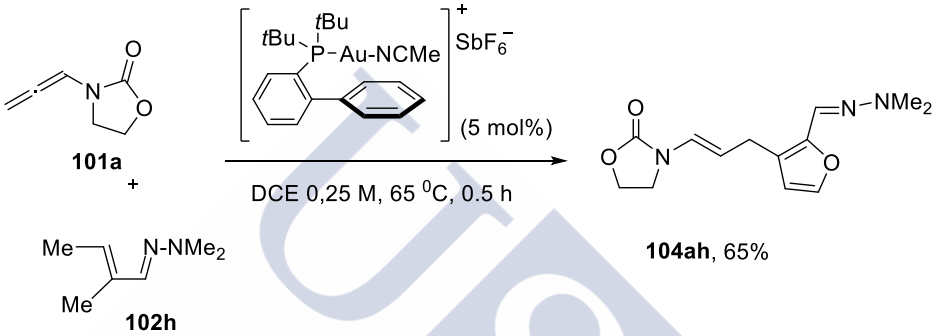


Figura 9

A continuación se ensayaron las hidrazonas **102e** y **102h**, con sustituyentes en la posición alfa, empleando las condiciones de reacción optimizadas para la hidrazona **102a** (Esquema 111, pág. 111). El RMN-1H del crudo de la cicloadición con la hidrazona **102e** (Esquema 112), que presenta dos sustituyentes metilo en el alqueno (alfa y beta) mostraba la presencia de una mezcla de productos, sin embargo se consiguió aislar un 47% del cicloaducto ciclobutánico **103ae**, y un 21% del producto acíclico **104ae.** La hidrazona **102h,** permitió obtener el producto acíclico **104ah** con un 65% de rendimiento.



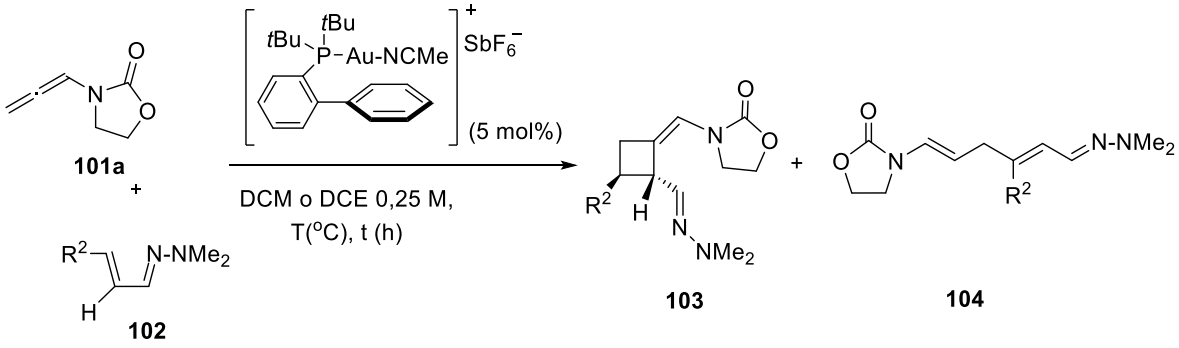
Esquema 112

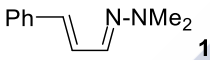
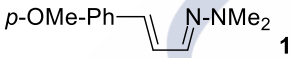
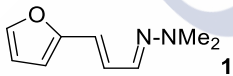


Esquema 113

En el caso de las hidrazonas **102b** y **102c**, con sustituyentes arílicos en la posición β (Tabla 6, entradas 1 y 2), se aislaron los cicloaductos (2+2) correspondientes **103ab** y **103ac** con un rendimiento del 50 y 41% respectivamente, sin detectarse la formación de los productos acíclicos de tipo **104** ni ningún otro producto de heterocicloadición. A pesar de que las conversiones son del 100% no se observó la formación en el RMN 1H del crudo ningún otro subproducto. Además de la cromatografía por columna flash en gel de sílice empleada normalmente también se purificó el crudo de reacción sin filtrar previamente en florisil, desactivando el gel se sílice con un 2% de Et_3N y empleando florisil en lugar de gel de sílice, pero no se consiguió mejorar el rendimiento. La hidrazona **102d** con que presenta un anillo de 2-furano en la posición β, condujo a la formación exclusiva del producto acíclico **104ad** con un 87% de rendimiento (entrada 3).

Tabla 6. Estudio la reactividad de **101a** y las *N,N*-dimetilhidrazonas **102b**, **102c** y **102d**



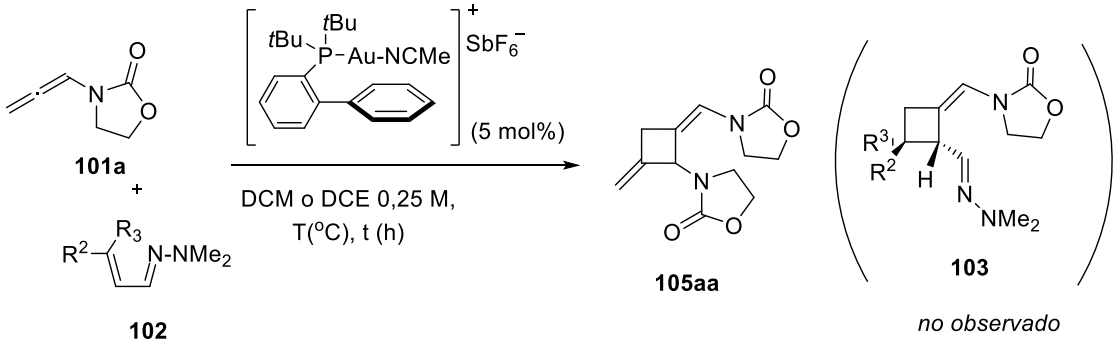
Entrada[a]	Hidrazona, **102**	T (°C)	t (h)	**103** (%)[b]	**104** (%)[b]
1	 **102b**	65	7	**103ab**, 50	**104ab**, 0
2	 **102c**	65	4	**103ac**, 41	**104ac**, 0
3	 **102d**	45	1.5	**103ad**, 0	**104ad**, 87

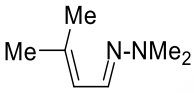
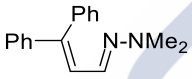
[a] Condiciones: **101a** (1 equiv), **102** (2 equiv), 0.25 M en DCM o DCE, 5 mol% de **Au2**, a la temperatura y el tiempo de reacción indicados. **[b]**: Rendimiento aislado del producto. Las conversiones fueron totales

Por último, en el caso de las hidrazonas β,β- disustituídas **101f** y **101g** (Tabla 7) no se observó ninguno de los productos anteriormente descritos, sino que se recuperó parte del aleno de partida y se aisló un compuesto dimérico **105aa**, producto de un proceso de cicloadición de la alenoxazolidinona **101a** consigo misma. Este subproducto era conocido, ya que había sido aislado previamente en el grupo en el contexto de las cicloadiciones (2+2) de alenamidas y alquenos.[130]

[130] Faustino H., Bernal-Albert P., Castedo L., López F., Mascareñas J.L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1658-1664

Tabla 7. Estudio la reactividad de **101a** y las *N,N*-dimetilhidrazonas **102f** y **102g**



Entrada[a]	Hidrazona, **102**	T (ºC)	t (h)	**103** (%)[b]	**104** (%)[b]
1	 **102f**	65	20	**103af**, 0[c]	**104af**, 0
2	 **102g**	65	20	**103ag**, 0[c]	**104ag**, 0

[a] Condiciones: **101a** (1 equiv), **102** (2 equiv), 0.25 M en DCE, 5 mol% de **Au2**, a la temperatura y el tiempo de reacción indicados. **[b]**: Rendimiento aislado del producto. Las conversiones fueron totales **[c]**: Se detectó el dímero de alenamida **105aa** como producto mayoritario, y parte de **101a** sin reaccionar (RMN 1H del crudo de reacción).

Además de identificar por RMN los nuevos productos obtenidos, cabe resaltar el ciclobutano **103ac** se cristalizó a partir de una mezcla *i*PrOH/hexano, lo que permitió confirmar su estructura mediante difracción de rayos X (Figura 10). Como se puede ver, el grupo hidrazona y el *p*-OMePh están en *trans*, igual que en el alqueno de partida y la geometría de la enamida exo es *Z*.

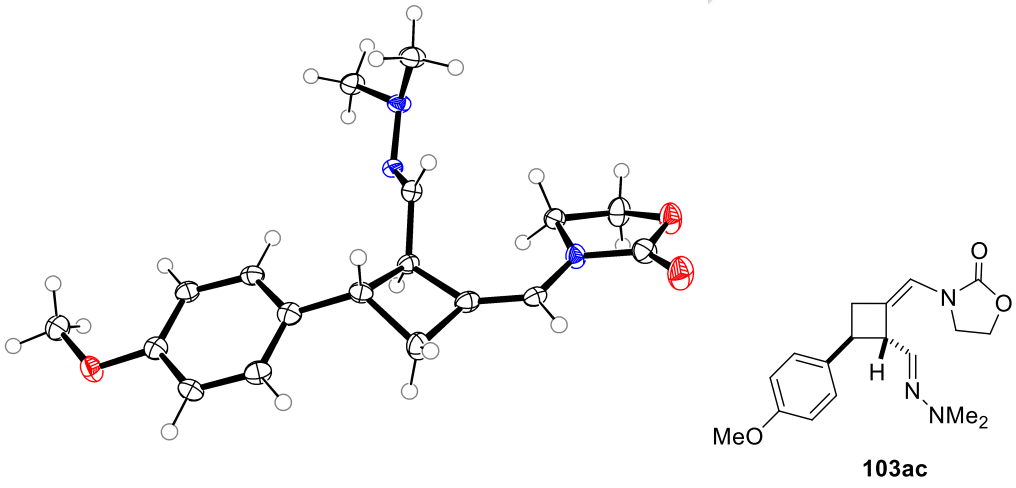
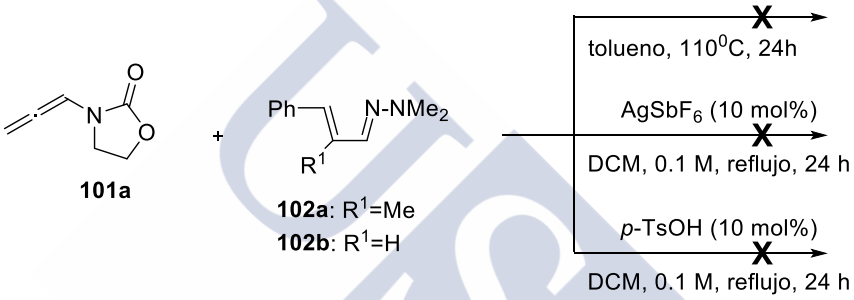


Figura 10

Finalmente se descartó la posibilidad de que estas cicloadiciones pudiesen transcurrir de forma térmica, y para ello se reprodujeron las condiciones de reacción con las hidrazonas **102a** y **102b** (Esquema 112), pero en ausencia de catalizador y calentando en tolueno a 110^{0}C, observándose en el RMN 1H del crudo de reacción los sustratos o pequeñas señales de una mezcla compleja de productos, que no se corresponden con las señales de los productos obtenidos bajo catálisis de Au. También se descartó que la reacción pudiese ser catalizada por ácidos próticos o exclusivamente por la sal de plata,[148] ya que el calentamiento de las hidrazonas **102a** y **102b** en DCM a reflujo en presencia de un 10 mol% de $AgSbF_6$ o *p*-TsOH, no dio lugar a los productos de tipo **103** o **104**.



Esquema 112

Propuesta Mecanística

En base a nuestro conocimiento del mecanismo de las cicloadiciones (4+2) y (2+2) entre alenamidas y dienos o alquenos[79] y teniendo en cuenta la reactividad de las hidrazonas *N,N*-dialquílicas α,β-insaturadas,[135] propusimos el mecanismo preliminar mostrado en el Esquema 113, ejemplificado para la reacción entre **101a** y **102a**, catalizada por un complejo de Au genérico ([Au]).

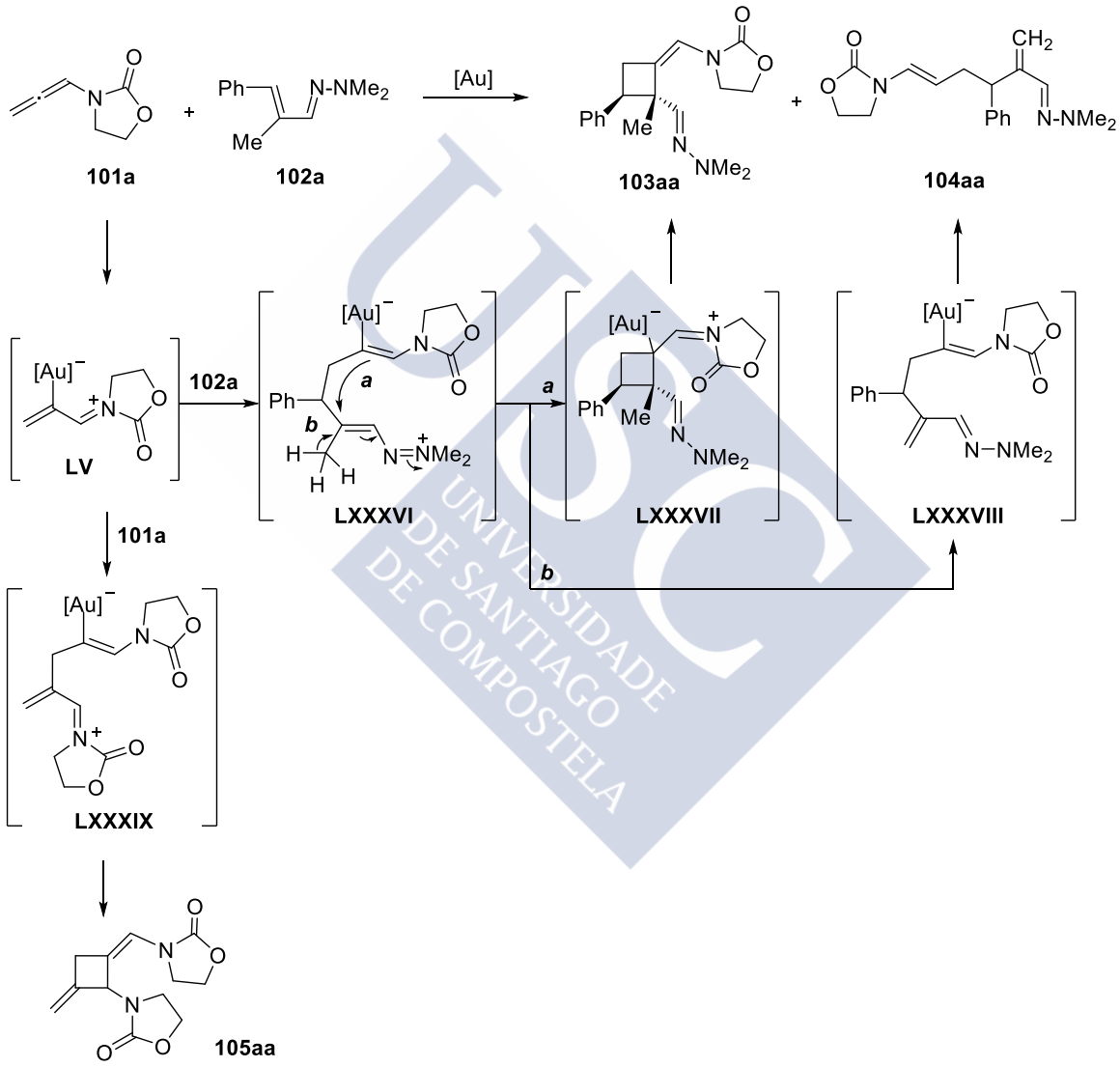
En primer lugar se produciría la coordinación del [Au] con el aleno para formar el intermedio catiónico **LV,** y a continuación se produciría el ataque nucleófilo de **102a** a través de la posición β para formar el intermedio catiónico **LXXXVI**. Posteriormente, si se produce un ataque del vinil oro sobre el Csp^2 tetrasustituído (camino ***a***) se formaría el intermedio **LXXXVII**, que tras la eliminación del catalizador proporcionaría el cicloaducto **103aa**.

[148] Wang D., Cai R., Sharma S., Jirak J.,Thummanapelli S.K., Akhmedov N.G.,Zhang H., Liu X., Petersen J.L., Shi X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012-9019.

[79] Montserrat S., Faustino H., Lledós A., Mascareñas J.L, López F., Ujaque G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15248-15260.

[135] Brehme R., Enders D., Fernandez R., Lassaletta J.M. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5629-5660.

Alternativamente, si a partir del intermedio **LXXXVI** tiene lugar un proceso de eliminación (camino ***b***), se formaría el intermedio **LXXXVIII**, que tras la protodemetalación del catalizador proporcionaría el producto acíclico **104aa**. El mecanismo propuesto para la formación del producto dimérico **105aa** comenzaría también con la formación del intermedio **LV**, pero posteriormente se produciría el ataque nucleófilo del doble enlace interno de una segunda molécula de **101a** para dar el intermedio **LXXXIX**; por último, la ciclación del vinil oro sobre el imonio proporcionaría **105aa**.



Esquema 113

Estudios del alcance de la reacción: Influencia del tamaño de la hidrazona. Síntesis y ensayos con diisopropilhidrazonas

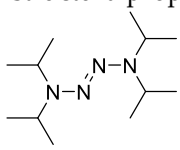
Teniendo en cuenta el resultado obtenido con las *N,N*-dimetilhidrazonas, quisimos ver el efecto de usar hidrazonas con grupos NR_2 más voluminosos. De hecho, estudios previos en el contexto de otras reacciones, como las acilaciones con TFAA (ver Esquema 105, pág 104) muestran que el empleo de hidrazonas más voluminosas mejora la selectividad.

Así pues, preparamos una hidrazona α,β-insaturada con un grupo *N,N*-diisopropilo, por condensación del α-metilcinamaldehído con *N,N*-diisopropilhidrazina. Para la síntesis de la *N,N*-diisopropilhidrazina se siguió la estrategia planteada en el Esquema 114. El producto comercial inicial fue la diisopropilamina, a partir de la cual, por tratamiento en medio ácido con $NaNO_2$ se obtuvo el correspondiente *N*-nitrosoderivado.[149] Éste se redujo con $LiAlH_4$ (condiciones *a*) o con $TiCl_4$ (condiciones *b*)[150] con rendimiento moderado en ambos casos por distintos motivos. En las condiciones *b*, la conversión de la reacción no fue total, quedando nitrosoderivado sin reaccionar. Además aparecía un subproducto de reacción con polaridad similar a la *N,N*-diisopropil hidrazina que dificultaba la purificación del crudo de reacción. Su aislamiento permitió identificarlo como el diazoderivado[151] producto de la oxidación de la *N,N*-diisopropilhidrazina.[152] En las condiciones *a*, por el contrario, se producía una sobrerreducción a la diisopropilamina.[153] La purificación de ésta se realizó en un horno de bolas, que condujo a rendimientos moderados.

[149] Hitchcock S.R., Casper D.M., Vaughn J.F, Finefield J.M., Ferrence G.M., Esken J.M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 714-718.

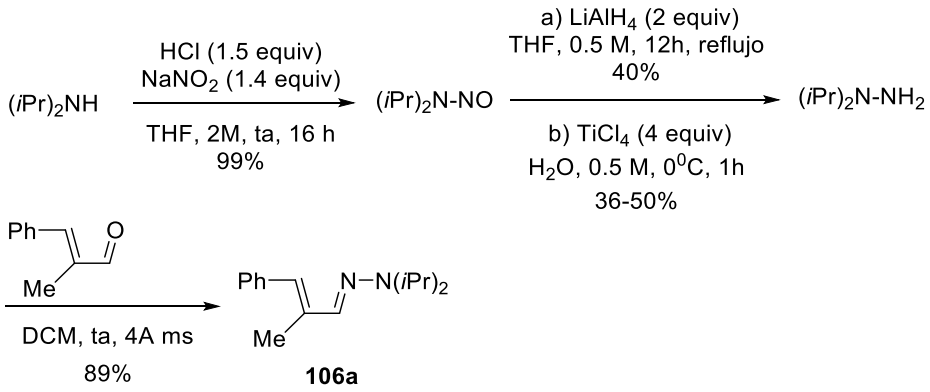
[150] Lunn G., Sansone E.B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3470-3473.

[151] Estructura propuesta para el diazoderivado en base a los datos de RMN y GC-MS:



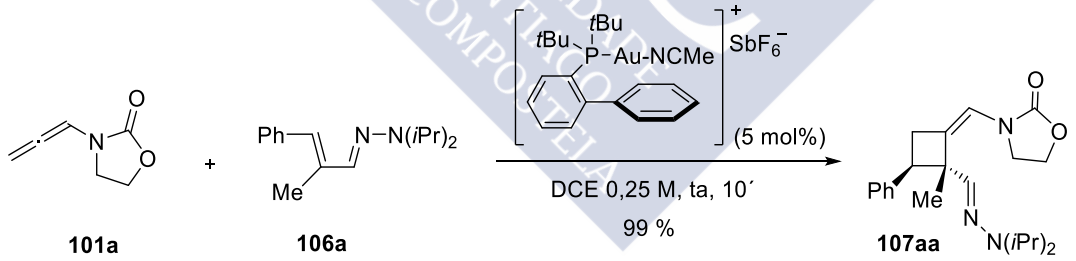
[152] McBride, W.R., Kruse H.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 572-576.

[153] Zhang Y., Tang Q., Luo M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4977.



Esquema 114

Una vez preparada la *N,N*-diisopropilhidrazona α,β-insaturada **106a** se ensayó su cicloadición con la alenamida **101a** (Esquema 115), en las condiciones de reacción previamente optimizadas para su análoga de *N,N*-dimetilo **102a**. Se observó que, a diferencia de la cicloadición con ésta última, que requería el calentamiento a 55^{0}C durante 3 horas y media, la cicloadición de **106a** transcurría a temperatura ambiente, y en tan solo diez minutos se alcanza la conversión total en el cicloaducto **107aa**, que se aisló con un 99% de rendimiento. Además la reacción era totalmente selectiva, sin observarse en el RMN-1H del crudo trazas del subproducto lineal de hidrofuncionalización ni tampoco la presencia de ningún otro cicloaducto proveniente de procesos de cicloadición alternativos de tipo (4+3), (3+2), etc.



Esquema 115

La estereoquímica del cicloaducto **107aa** se resolvió por RMN, pero también pudo confirmarse mediante difracción de rayos X.[154] Como se aprecia en la Figura 11, los grupos Ph y Me están en disposición *cis* y la enamida *exo* tiene configuración *Z*, igual que en la cicloadición de su *N,N*-dimetil análogo.

[154] Cristalizado a partir de una mezcla iPrOH/hexano.

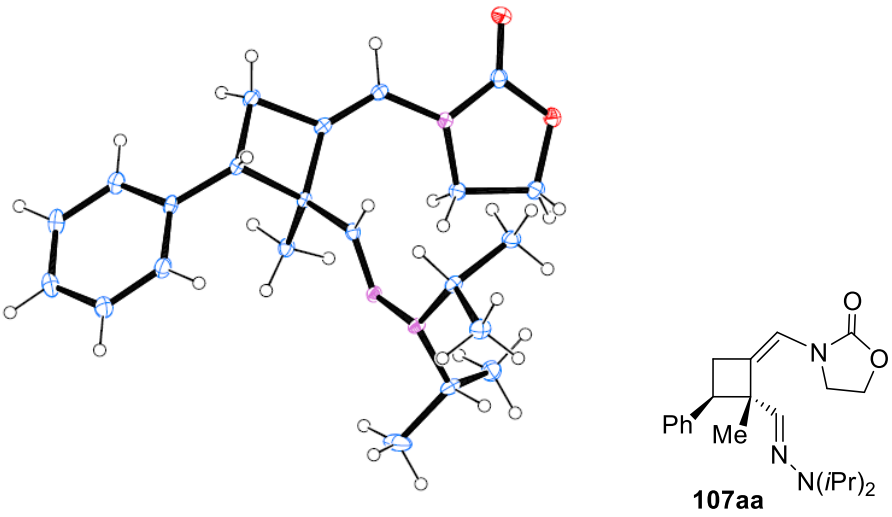
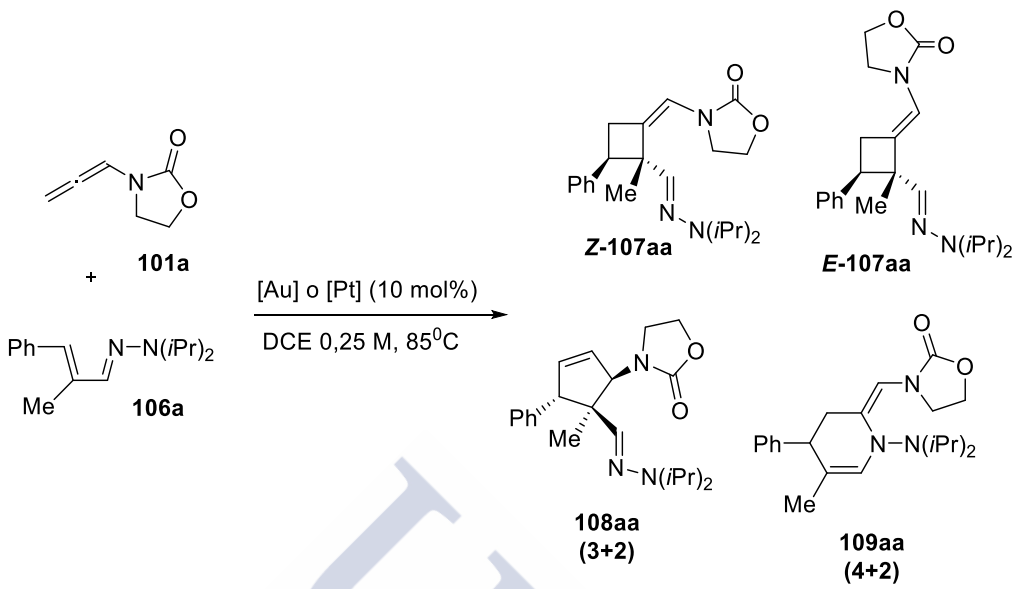


Figura 11

Teniendo en cuenta la excelente reactividad de esta *N,N*-diisopropilhidrazona y para tener más datos acerca del alcance de esta cicloadición catalizada por Au(I), ensayamos otros complejos de Au y de Pt que habían sido efectivos en otros procesos de cicloadición relacionados.[60,63b,77,98b] Los catalizadores ensayados fueron AuCl, **Au1**, $PrCl_2$, $PtBr_2$ y $Pt[(CH_2CH_2)_2Cl]_2$ y los resultados se muestran en la Tabla 8. Los resultados que se muestran corresponden a pruebas realizadas con una carga catalítica del 10%, en DCE y a 85^{0}C, ya que a temperaturas más bajas las velocidades de las reacciones con estos catalizadores fueron muy lentas.

[60] Shapiro, N. D., Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244-9245.
[63b] Zhang G., Catalano V. J., Zhang L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358-11359.
[77] Faustino H., López F., Castedo L., Mascareñas J.L. *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 633-637.
[98b] Kusama H., Ebisawa M., Funami H., Iwasawa N. *J. Am.Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16352-16353.

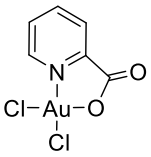
Tabla 8. Resultados de cicloadiciones entre **101a** y **106a** empleando otros complejos de Au y complejos de Pt(II)



Entrada[a]	**[Au]** o **[Pt]**	t (h)	Z-**107aa** : *E*-**107aa** : **108aa** : **109aa**[b]
1	AuCl	6	1 : 5.2 : 0 : 0
2	**Au1**	16	1 : 9.1 : 0 : 0
3	$PtCl_2$	5	0 : 6.9 : 3.1 : 1
4	$PtBr_2$	3	0 : 12.1 : 3.3 : 1
5	$[PtCl_2(C_2H_4)]_2$/ P(*o*-Tol)$_3$	5	0 : 13.4 : 1.1 : 1

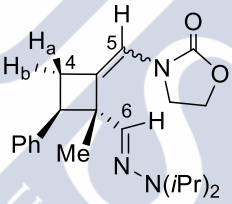
[a] Condiciones: **101a** (1 equiv), **106a** (2 equiv), 0.25 M en DCE, 10 mol% de [Au] o [Pt], a 85⁰C, el tiempo de reacción indicados necesarios para que se consuma **101a [b]**: Proporción calculada en el RMN-1H del crudo de reacción

Au1:



Empleando AuCl (entrada 1), además de obtenerse **107aa**, cicloaducto (2+2) **107aa** cuya configuración en el doble enlace de la enamida es *Z*, se obtuvo como producto mayoritario el cicloaducto (2+2) pero con isomería *E*, en una proporción *Z*-**107aa** : E-**107aa** 1 : 5.2. El empleo de **Au1** (entrada 2) también supuso la obtención como compuesto mayoritario del cicloaducto *E*-**107aa**, en este caso en una proporción *Z*-**107aa** : *E*-**107aa** = 1 : 9.1. Estos dos estereoisómeros se consiguieron aislar por separado y caracterizar por RMN. Las señales más características en RMN-1H (Tabla 9) son las correspondientes al hidrógeno de la hidrazona (H_6) y al hidrógeno del doble enlace de la enamida (H_5). En el caso del cicloaducto ***Z*-107aa**, estas dos señales aparecen más desapantalladas y más separadas entre sí. Además, las señales correspondientes al CH_2 de la posición 4, también aparecen más desapantalladas en ***Z*-107aa**.[155]

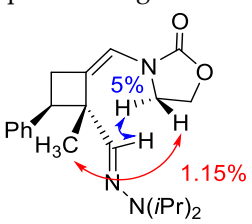
Tabla 9. Desplazamientos Químicos de las señales características de los cicloaductos ***Z*-107aa** y ***E*-107aa**



(δ ppm, multiplicidad)	H6	H5	H4a	H4b
Z-**107aa**	6.81, s	6.38, d	3.14, ddd	2.86, ddd
E-**107aa**	6.58, s	6.01, dd	2.94-2.82, m	2.69, ddd

El empleo de $PtCl_2$ y $PtBr_2$ (Tabla 8, entradas 3 y 4) no dio lugar a la formación de Z-**107aa**, sino que curiosamente en su lugar se observó la formación mayoritaria de *E*-**107aa**, además de una pequeña proporción de dos compuestos nuevos (**108aa** y **109aa**), cuya estructura y estereoquímica confirmamos mediante RMN. El compuesto **108aa** se trata de un producto de una

[155] La ausencia de nOe entre el CH_2 de la oxazolidinona y el H_6 y el Me del grupo hidrazona indicados en la figura en combinación con todos los datos de RMN nos permiten proponer que la configuración del doble enlace exo enamida es E.



cicloadición (3+2) entre los componentes de la reacción, en la que la alenamida participa como componente 3C y la hidrazona como componente 2C (Esquema 106). Aunque este compuesto no se consiguió aislar por separado, sino que se obtuvo mezclado con el cicloaducto ***E*-107aa**, los datos obtenidos mediante RMN nos permitieron proponer su estructura con bastante fiabilidad. Los experimentos nOe confirmaron la disposición de los sustituyentes (Figura 12). Las señales más características del RMN-1H que hemos seleccionado de **108aa** (Figura 12) se corresponden con hidrógeno de la hidrazona (H7), a los dos hidrógenos correspondientes a las posiciones 1 y 5 y a la señal del grupo metilo de la posición 17.

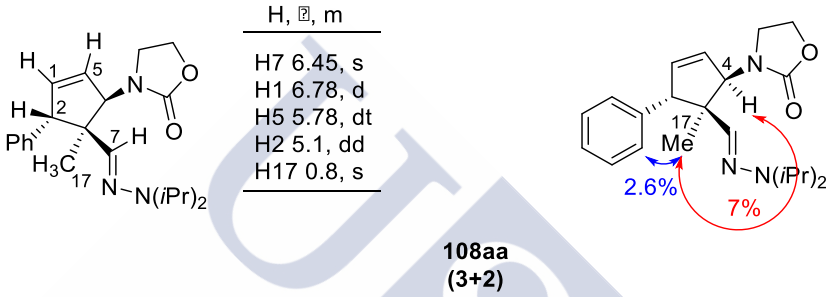


Figura 12

El compuesto **109aa** tampoco se pudo aislar por separado, pero los datos de RMN extraídos de una mezcla de este compuesto con **107aa** parecen indicar que se trata de un producto de cicloadición (4+2) en el que el aleno de nuevo participa como componente 2C pero la hidrazona en este caso participa como componente 4C, de modo que un átomo de nitrógeno queda incluído en el ciclo. En el caso de **109aa** nos parecieron significativas las señales correspondientes al hidrógeno de la enamida (H7), el hidrógeno de la posición 3 y la señal correspondiente al metilo (H21), característica de un metilo en C_{sp2} (Figura 13).

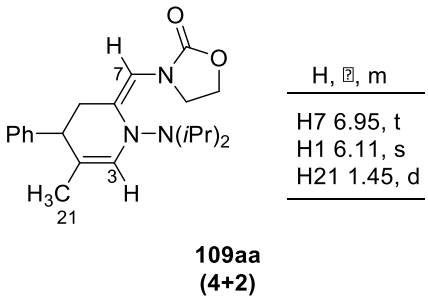
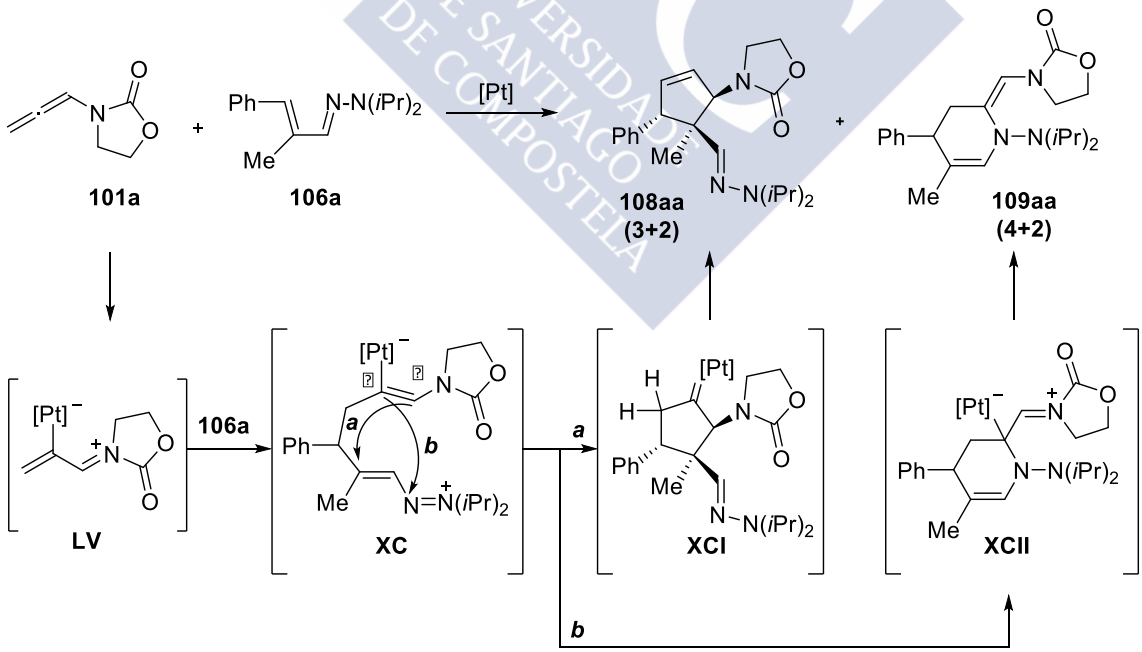


Figura 13

Por último, mediante el empleo del complejo $[PtCl_2(C_2H_4)]_2$ y una fosfina aromática (entrada 5),[98b] también se obtuvo de forma exclusiva el cicloaducto *E*-**107aa**, y de nuevo **108aa** y **109aa** como productos minoritarios, pero en menor proporción que en el caso del empleo de $PtCl_2$ y $PtBr_2$. Por tanto, estos resultados nos indican que el uso de catalizadores de Pt nos permite obtener en lugar del cicloaducto ***Z*-107aa**, su variante en el doble enlace *trans*, ***E*-107aa**. Además con estos catalizadores se pudo obtener pequeñas proporciones de dos nuevos cicloaductos **108aa** y **109aa**, resultado de cicloadiciones (3+2) y hetero-(4+2). Desafortunadamente, todos los intentos para obtener estos nuevos ciclos de manera mayoritaria no dieron resultados.

El mecanismo que proponemos para la formación de estos nuevos compuestos (Esquema 116) comenzaría también con la activación del aleno por el Pt formándose la especie catiónica **LV**, que es interceptada por el ataque nucleófilo de **106a** por la posición β para formar el intermedio **XC**. A partir de este intermedio, si el cierre se produce por ataque del vinilplatino a través del C_β (camino a), se formaría el carbeno **XCI**, que tras una migración 1,2 de hidrógeno proporcionaría **108aa**. Alternativamente, si el ataque se produce al nitrógeno a través del C_α (camino b), se formaría el intermedio **XCII**, que proporcionaría **109aa**.



Esquema 116

[98b] Kusama H., Ebisawa M., Funami H., Iwasawa N. *J. Am.Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16352-16353

A continuación se prepararon distintos tipos de hidrazonas α,β-insaturadas con sustituyentes arílicos de distintas propiedades electrónicas. En concreto se sintetizaron las hidrazonas **106b-g** por condensación del correspondiente aldehído con la *N,N*-diisopropilhidrazina (Figura 14). La hidrazona **106b**, derivada del cinamaldehído; **106c**, con un grupo dador de electrones en el anillo aromático de la posición β; **106d**, con un grupo electro-atractor en la misma posición; **106e**, con un grupo furilo en la posición β; **106f**, con un bromo en la posición α y un fenilo en la posición β y **106g**, con dos grupos fenilo, en α y en β.

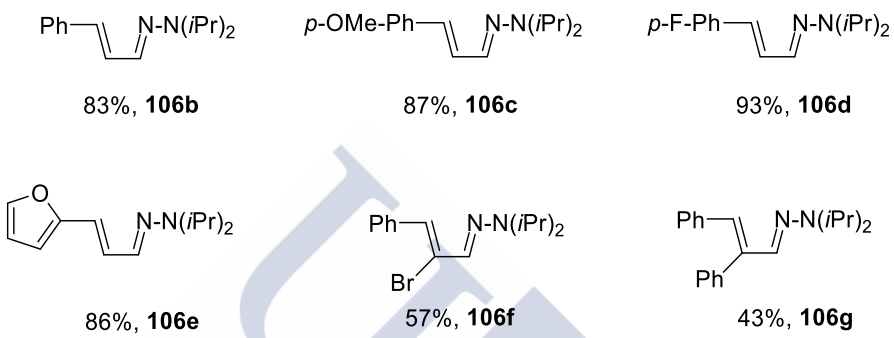
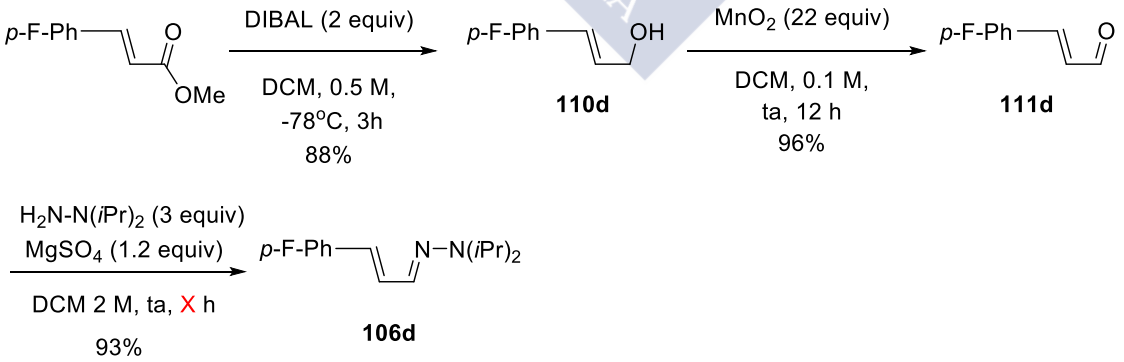


Figura 14

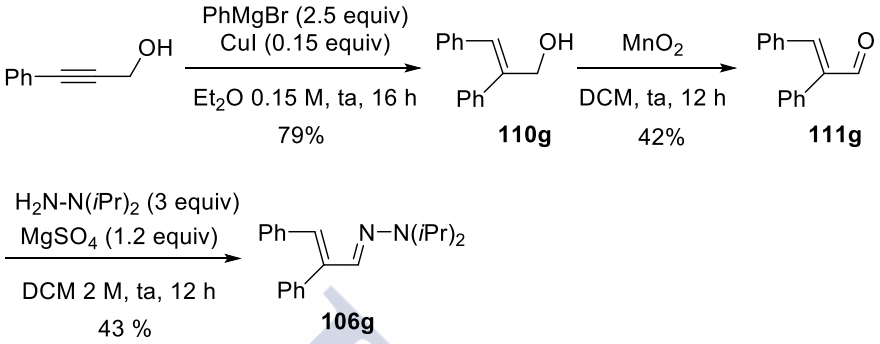
Los aldehídos α,β-insaturados requeridos para preparar las hidrazonas **106b**, **106c**, **106e** y **106f** son comerciales. No obstante, para la hidrazona **106d** resultó necesario preparar su aldehído precursor. Para ello se partió del éster comercial *(E)*-3-(4-Fluorofenil)acrilato de metilo, que se redujo con DIBAL en DCM a -78ºC, proporcionando el alcohol **110d** con buen rendimiento.[156] A continuación **110d** se oxidó con MnO_2 en DCM dando lugar al aldehído **111d** con un 96% de rendimiento (Esquema 117).[157]



Esquema 117

[156] Rai G., Thomas C.J., Leister W., Maloney D.J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1710-1713.
[157] Rosiak A., Frey W., Christoffers J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4044-4054.

Para la síntesis de la hidrazona **106g** se siguió la estrategia de síntesis detallada en el Esquema 118. La primera etapa es la adición del fenilcuprato, formado *in situ* a partir de PhMgBr y CuI, a 3-Fenilprop-2-in-1-ol, para formar el alcohol alílico **110g**, que se aisló con rendimiento del 79%.[158] Este alcohol se oxidó al correspondiente aldehído **111g** con MnO_2.[159]



Esquema 118

Los resultados de los ensayos de las cicloadiciones catalizadas por **Au2** con estas hidrazonas **106b-g**, en las condiciones de reacción optimizadas para la hidrazona **106a** se muestran en la Tabla 10. La hidrazona **106b** (entrada 2) requirió calentar a 55^{0}C durante 90 minutos, y proporcionó el cicloaducto **107aa** con un rendimiento del 62%, y total selectividad a favor del isómero *Z*. Las cicloadiciones con las hidrazonas análogas **106c**, con un grupo dador en la posición *para* y **106d**, con un grupo aceptor en la misma posición también necesitaron temperaturas de 55^{0}C y tiempos de reacción superiores a 2h para alcanzar una conversión del 100%. No obstante, la cicloadición con **106c** proporcionó un rendimiento del 88%, muy superior al obtenido con **106b** o **106d**. En todos los casos, la selectividad a favor del isómero *Z* fue total. Por tanto, estos resultados ponen de manifiesto que la presencia del metilo en la posición α de la hidrazona es importante para su reactividad, ya que en su ausencia se requieren temperaturas y tiempos de reacción superiores. Esta diferencia de reactividad ya se había observado en el caso de las hidrazonas análogas con *N,N*-dimetilo (ver pág. 114, Tabla 6, entradas 1 y 2).

La hidrazona **106e** no dio lugar a ningún producto de reacción, detectándose el dímero **105aa** en el RMN-1H del crudo de reacción; la hidrazona **106f** no es estable en las condiciones de reacción, observándose productos de descomposición por cromatografía de capa fina y en el RMN-1H del crudo de

[158] Duan Z.C., Hu X., Zhang C., Wang D.Y., Yu S.B., Zheng Z. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9191-9194.
[159] Rosiak A., Frey W., Christoffers J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4044-4054.

reacción. Por último, la hidrazona **106g** sí permitió obtener con rendimiento excelente el cicloaducto (2+2), pero en este caso se observó una proporción 1.4 : 1 de estereoisómeros *Z*/*E* en el doble enlace de la enamida. La estructura de los productos obtenidos se confirmó mediante el análisis por RMN y por analogía de sus datos con los de cicloaductos *Z*-**107aa** y *E*-**107aa** (Figura 15).

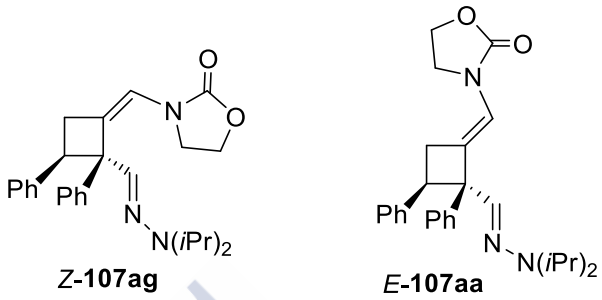
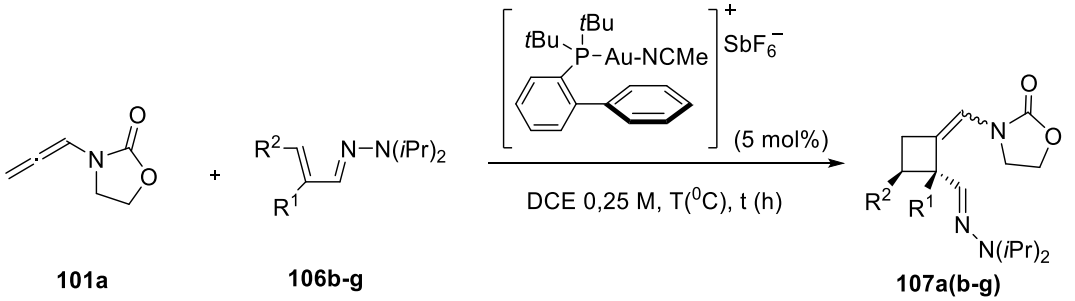
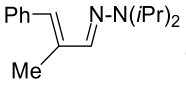
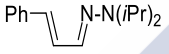
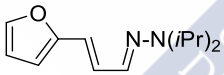
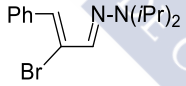
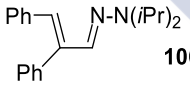


Figura 15

Tabla 10. Resultados de las cicloadiciones catalizadas por **Au2** de **101a** con **106b-g**



Entrada[a]	**106(b-g)** (%)[b]	T (0C)	t (h)	**107a(b-g)** (%)[b]	*Z* : *E*[c]
1	 **106a**	ta	0.6	**107aa**, 99%	100 : 0
2	 **106b**	55	1.5	**107ab**, 62%	100 : 0
3	**106c**	55	2.5	**107ac**, 88%	100 : 0
4	**106d**	55	3.5	**107ad**, 55%	100 : 0
5	 **106e**	65	16	**107ae**, 0%	0[d]
6	 **106f**	ta	0.4	**107af**, 0%	0
7	 **106g**	ta	0.6	**107ag**, 95%	58 : 42[e]

[a] Condiciones: **101a** (1 equiv), **102a-g** (2 equiv), 0.25 M en DCE, 5 mol% de **Au2**, a la temperatura y el tiempo de reacción indicados. **[b]**: Rendimiento aislado del producto entre paréntesis. La conversión fue total **[c]**: Proporción determinada en el RMN-1H del crudo de reacción. **[d]**: Se detectó el dímero de alenamida **105aa** como producto mayoritario en el RMN-1H del crudo de reacción **[e]:** Aunque los isómeros no se pudieron aislar y separar por completo por cromatografía en columna (SiO_2), sí se pudo aislar y caracterizar una pequeña fracción pura de ambos que permitieron su caracterización por separado.

En segundo lugar nos planteamos la síntesis de hidrazonas con sustituyentes alquílicos en la posición β (**106h-k**, Figura 16) incluyendo una hidrazona con un sustituyente metilo en β y fenilo en α (**106l**). Todas se prepararon también por condensación del correspondiente aldehído α,β-insaturado con *N,N*-diisopropilhidrazina. Además de estas hidrazonas nos planteamos la síntesis de **106m**, con un único sustituyente fenilo en α. Los aldehídos **111l** y **111m** se prepararon de forma equivalente a **111g**. La primera etapa es la adición de PhMgBr/CuI a los alcoholes propargílicos comerciales Prop-2-in-1-ol y But-2-in-1-ol, para formar los alcoholes alílicos **110l** y **110m** obtenidos con un 60% y un 52% de rendimiento respectivamente (Esquema 119).[159] Posteriormente estos alcoholes se oxidaron empleando en este caso el reactivo de Dess-Martin,[160] que permitió obtener los aldehídos con rendimientos superiores a los obtenidos previamente con MnO_2. La hidrazona **106l** se preparó a partir de **111l** con un rendimiento del 37%, sin embargo, la síntesis de **106m** a partir de **111m** no fue posible, ya en que las condiciones empleadas para la condensación con la *N,N*-diisopropilhidrazina se observó la formación de un producto inestable que no fue posible purificar.

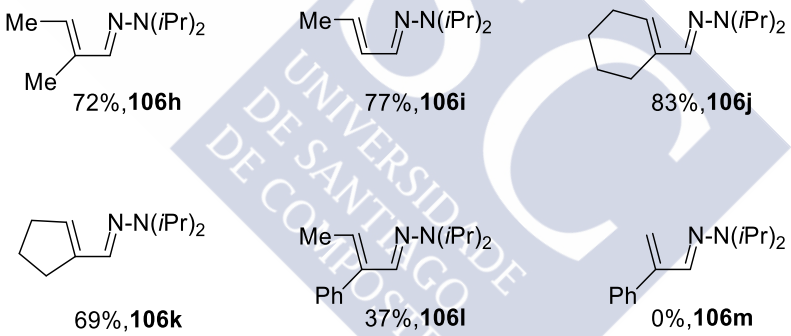
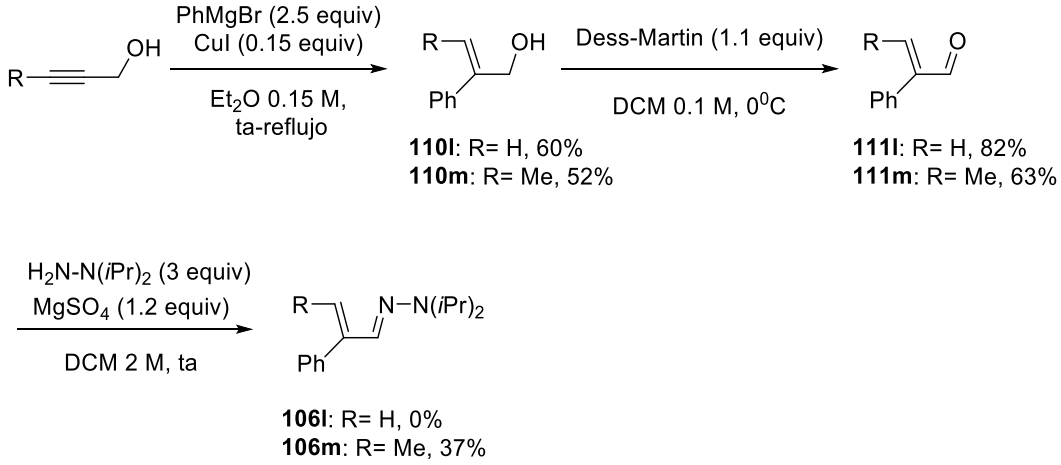


Figura 16

[159] Duan Z.C., Hu X., Zhang C., Wang D.Y., Yu S.B., Zheng Z. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9191-9194.
[160] Fehr C., Magpantay I., Vuagnoux M., Dupau P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1257-1260.



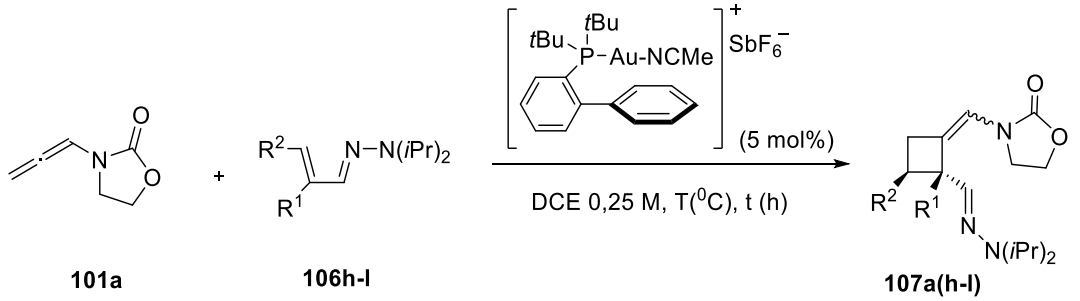
Esquema 119

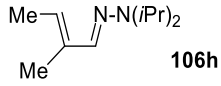
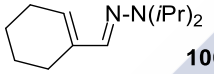
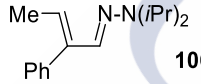
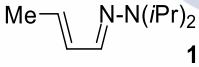
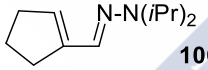
Los aldehídos precursores de las hidrazonas **106h-j** son comerciales, y la síntesis de **106k** se realizó siguiendo la misma secuencia sintética empleada para **106d**, es decir, partiendo del éster comercial, en este caso Ciclopent-1-en-1-carboxilato de etilo, que se redujo con DIBAL en DCM a -78^{0}C, para dar el alcohol **110k** con un rendimiento del 90%. La oxidación al aldehído **111k** se realizó con MnO_2 (85% de rendimiento, ver referencia en parte experimental).

Los resultados de los ensayos de catálisis a partir de estas hidrazonas (**106h-l**) se muestran en la Tabla 12. Las hidrazonas **106h** y **106j** (entradas 1 y 2) permiten obtener los cicloaductos (2+2) con excelentes rendimientos, siendo mayoritario el isómero *Z*. La cicloadición con la hidrazona **106l** (entrada 3), con un sustituyente arílico en la posición α y un metilo en β muestra un resultado equivalente, siendo el ***Z*-107al** el producto mayoritario.

La hidrazona **106i** (entrada 4), sin sustituyente en la posición α, es menos reactiva, por lo que la carga de catalizador aumentó hasta un 10 mol%, y se calentó a 85^{0}C durante 16h, para obtener el cicloaducto **107ai** con un rendimiento del 95%, exclusivamente el isómero *Z*. Esta menor reactividad de las hidrazonas sin sustitución en α, concuerda con los resultados obtenidos con las hidrazonas arílicas (Tabla 8, entradas 1 y 2). Además, en estos casos con sustituyentes alquílicos en β, la ausencia de sustitución en α también parece tener influencia en la proporción de isómeros *Z : E*, ya que éste es el único caso en el que obtiene de forma exclusiva el isómero *Z*. La cicloadición de la hidrazona **106k** no condujo a la formación del cicloaducto (2+2), sino que proporciona el producto acíclico de hidrofuncionalización **104ak** con un 65% de rendimiento.

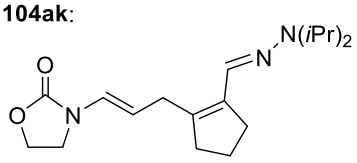
Tabla 12. Resultados de las cicloadiciones catalizadas por **Au2** de **101a** con **106h-l**.



Entrada[a]	**102(h-l)** (%)[b]	T (0C)	t (h)	**107a(h-l)** (%)[b]	*Z* : *E* [c]
1	 **106h**	55	0.6	**107ah**, 87	75 : 25
2	 **106j**	55	0.6	**107aj**, 90	65 : 35
3	 **106l**	55	2	**107al**, 94	63 : 37[d]
4	 **106i**	85	16	**107ai**, 95	100 : 0[e]
5	 **106k**	45	16	**107ak**, 0	0[f]

[a] Condiciones: **101a** (1 equiv), **102a-g** (2 equiv), 0.25 M en DCE, 5 mol% de **Au2**, a la temperatura y el tiempo de reacción indicados. **[b]**: Rendimiento conjunto de los dos isómeros entre paréntesis. La conversión es total **[c]**: Proporción determinada en el RMN-1H del crudo de reacción. Aunque los isómeros no se pudieron aislar y separar por completo por cromatografía en columna (SiO_2), sí se pudo aislar y caracterizar una pequeña fracción pura de ambos que permitieron su caracterización por separado **[d]**: Se aislaron trazas de otro cicloaducto que no se pudo aislar ni caracterizar. **[e]**: 10 mol% de **Au2. [f]**: Aislado **104ak** con un rendimiento del 65%.

104ak:



Por último, nos planteamos la síntesis y el ensayo de las hidrazonas **106n** y **106o**, con un grupo aceptor y dador en la posición β respectivamente (Figura 17). Los aldehídos precursores de estas hidrazonas son comerciales en los dos casos.

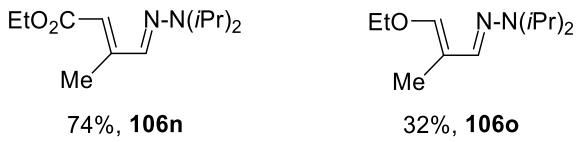
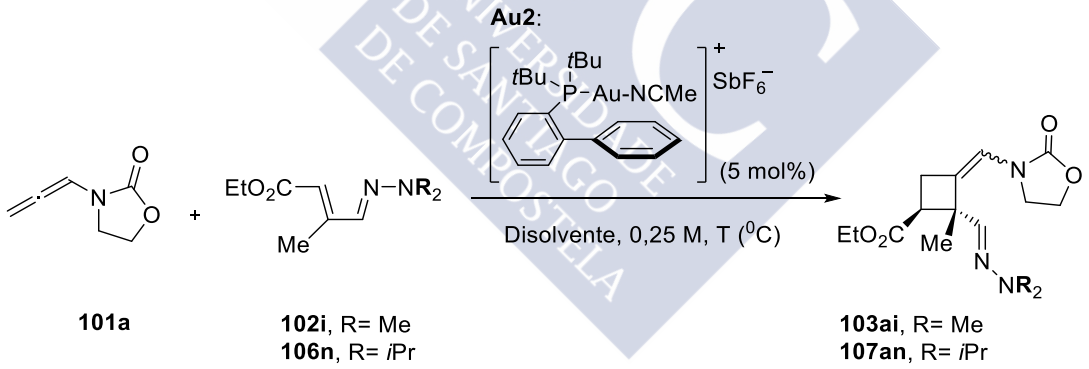


Figura 17

La hidrazona **106o** no fue estable en las condiciones de catálisis, observándose productos de descomposición por cromatografía en capa fina y en el RMN-1H del crudo de reacción. Sin embargo, a partir de **106n** sí se obtuvo el cicloaducto (2+2) con un rendimiento del 83%, observándose en el RMN-1H del crudo de reacción una proporción 70 : 30 de isómeros *Z:E* (Tabla 13). Curiosamente, en la cicloadición de la hidrazona análoga de *N,N*-dimetilo, proporcionó el cicloaducto *Z*-(2+2) con un 63% de rendimiento, en DCM a temperatura ambiente después de 10 minutos.

Tabla 13. Resultados de las cicloadiciones catalizadas por **Au2** de **101a** con **102i** y con **106n**

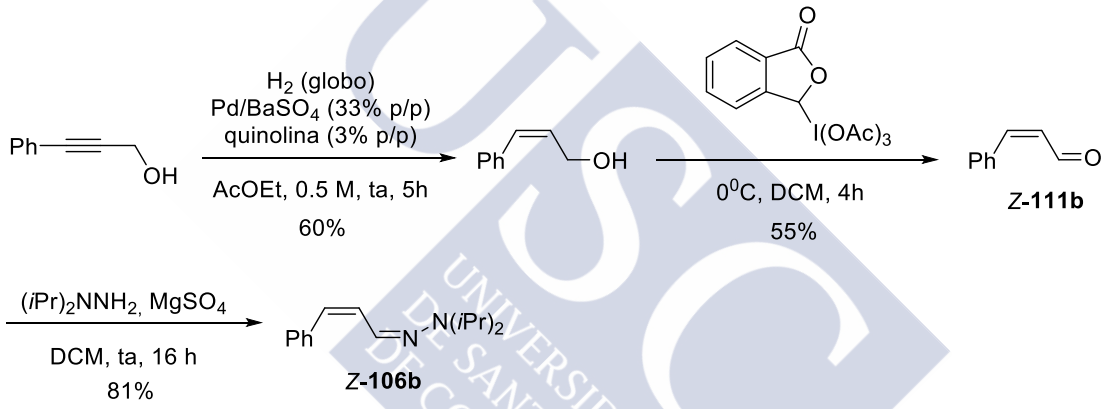


Entrada[a]	R	Disolvente	T (⁰C)	t (h)	**103** (%)[b]	*Z* : *E* [c]
1	*i*Pr, **106n**	DCE	55	0.6	**107an**, 83	70 : 30[d]
2	Me, **102i**	DCM	ta	0.6	**107ai**, 63	100 : 0

[a] Condiciones: **101a** (1 equiv), **102i o 106n** (2 equiv), 5 mol% de **Au2,** 0.25 M en el disolvente, la temperatura, y el tiempo de reacción indicados. **[b]**: Rendimiento conjunto de los dos isómeros entre paréntesis. La conversión es total **[c]**: Proporción determinada en el RMN-1H del crudo de reacción **[d]**: Los isómeros no se pudieron aislar y caracterizar por separado.

Estudio de la Estereoespecificidad de la Cicloadición

En todos los ensayos realizados hasta este punto, solo se habían empleado *E*-hidrazonas y, como hemos visto, los ciclobutanos correspondientes mantenían la configuración del alqueno. Para comprobar si el método era estereoespecífico y conocer más detalles sobre el mecanismo de la cicloadición, decidimos ensayar una hidrazona α,β-insaturada con configuración Z en el doble enlace. En concreto preparamos la hidrazona *Z*-**106b** según el procedimiento mostrado en el Esquema 120. En primer lugar se hidrogenó el 3-Fenilprop-2-in-1-ol, obteniéndose el (*Z*)-3-Fenilprop-2-en-1-ol[161] con un rendimiento del 60%. Este alcohol se oxidó al correspondiente aldehído *Z*-**111b** con el peryodinano Dess-Martin (55% de rendimiento).[162] A partir de este aldehído se preparó la hidrazona según el método empleado anteriormente.



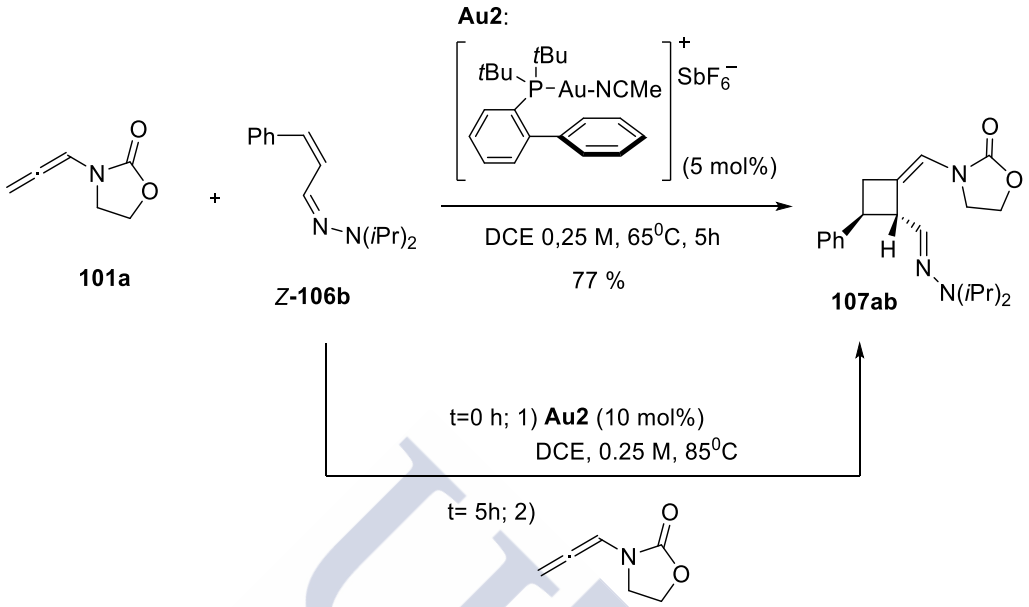
Esquema 120

La cicloadición de **101a** con *Z*-**106b** en las condiciones usadas para **106b**, su análogo con configuración *E* (entrada 2, Tabla 8, pág. 121) proporcionó de nuevo el ciclobutano **107ab** que presenta los sustituyentes del alqueno de la hidrazona en *cis*, con un 77% de rendimiento (Esquema 121). Además, descartamos la posibilidad de que la hidrazona *Z*-**106b** pudiese isomerizar en las condiciones de catálisis (Esquema 112). Para ello, se disolvió en DCE y se calentó a 85⁰C durante 5 horas en presencia de un 10 mol% de **Au2**, y se siguió la reacción por RMN, observándose las señales correspondientes a *Z*-**106b**, sin detectarse ninguna señal correspondiente a *E*-**106b**. Transcurrido ese tiempo se

[161] Pavlakos E., Georgiou T., Tofi M., Montagnon T., Vassilikogiannakis G. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4556-4559.

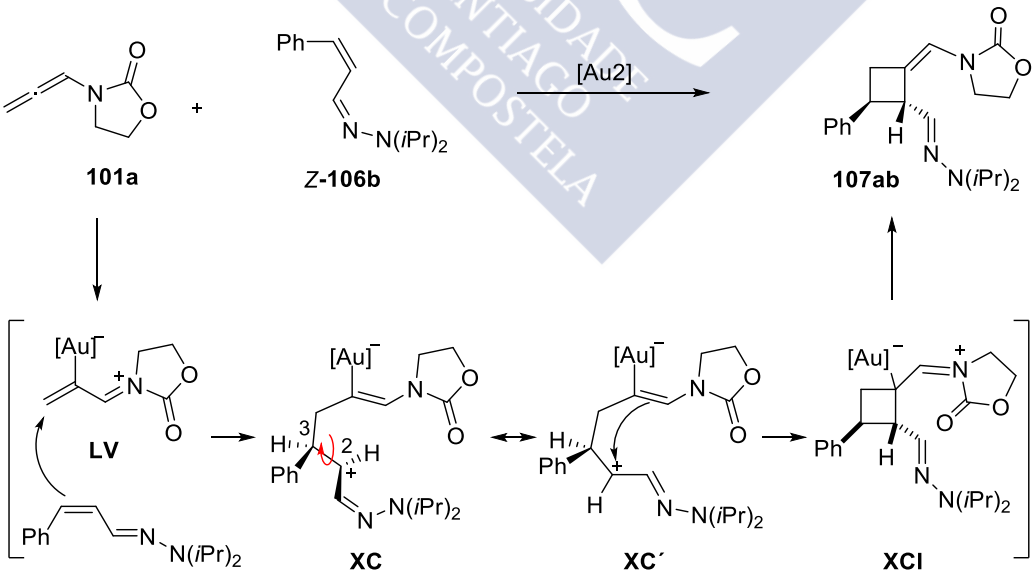
[162] Fehr C., Magpantay I., Vuagnoux M., Dupau P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1257-1260.

añadió **101a**, y cinco horas después se identificaron en el RMN-1H del crudo de reacción las señales correspondientes a **107ab**.



Esquema 121

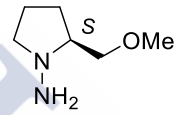
Por tanto, este resultado parece indicar que en alguna de las etapas del mecanismo debe haber una pérdida de la información estereoquímica del alqueno probablemente como consecuencia del libre giro en torno al enlace C2-C3 en el intermedio **XC** (Esquema 122).



Esquema 122

Estudios de una variante asimétrica de la Cicloadición. Síntesis y ensayos con *SAMP*- hidrazonas

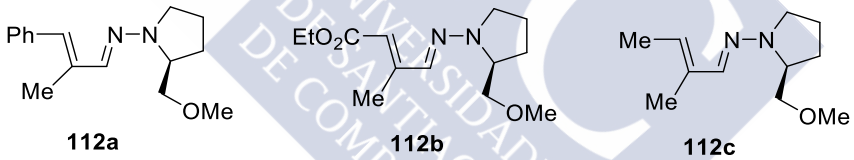
Una vez se había comprobado que la cicloadición (2+2) era viable, procedimos a desarrollar una variante asimétrica. Para ello consideramos la posibilidad de emplear hidrazonas quirales y centramos nuestro interés en las (S)-amino-2-metoxi-metilpirrolidin-hidrazonas, derivadas de (2S)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinamina (Figura 18), porque su aplicación en síntesis asimétrica había sido ampliamente demostrada, existiendo ejemplos de participación de estos derivados en reacciones Diels–Alder.[162]



(2S)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinamina o "*SAMP*"

Figura 18

Se prepararon las hidrazonas derivadas de la (2S)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinamina **112a-c** (Figura 19), por condensación con los correspondientes aldehídos α,β-insaturados, todos ellos comerciales.



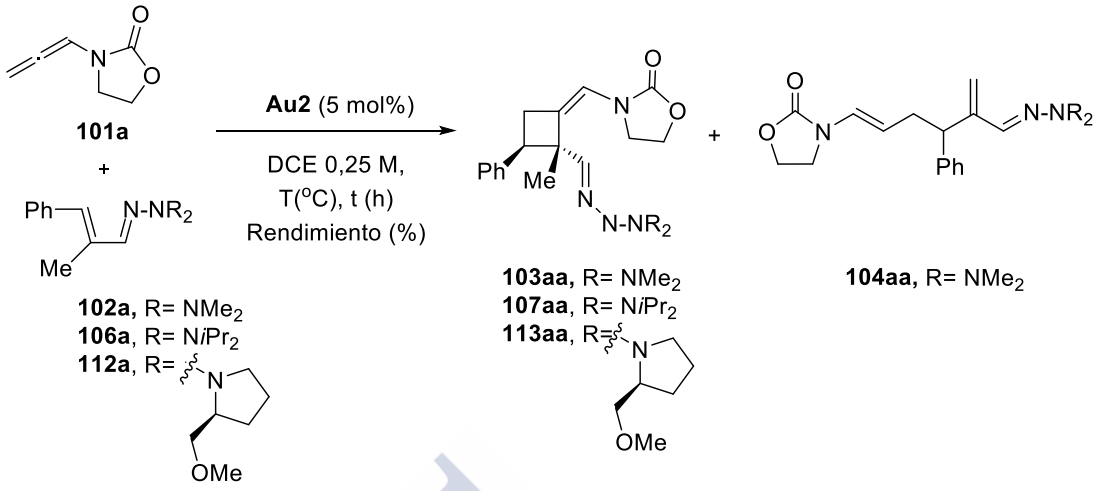
112a **112b** **112c**

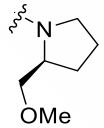
Figura 19

El resultado de la cicloadición de **107a** y **112a** catalizada por **Au2** se muestra en la Tabla 14. Esta hidrazonarequirió el calentamiento a 55^{0}C en DCE durante 1 hora, y dio lugar a la obtención del cicloaducto (2+2) **113aa** con un 85% de rendimiento, es decir, presenta una reactividad intermedia entre su análogo de *N,N*-dimetilo **102a** y de *N,N*-diisopropilo **106a**. Cabe destacar que en este caso no se observó la formación del producto acíclico de tipo **114**, si bien la reacción es moderadamente diastereoselectiva, obteniéndose un exceso diastereoisomérico de 7:3.

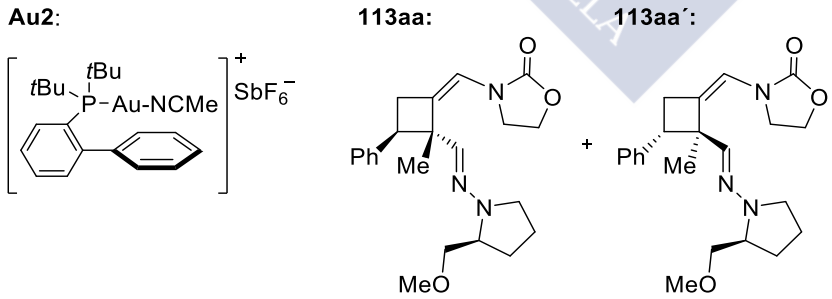
[162] Job A., Janeck C.F., Bettray W., Peters R., Enders D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.

Tabla 14. Resultados de las cicloadiciones catalizadas por **Au2** de **101a** con **102a, 106a** y con **112a**



Entrada[a]	NR_2	T(°C)	t (h)	(2+2) (%)[b]	Producto acíclico[b]	*dr*[c]
1	NMe_2, **102a**	55	3.5	76	16	-
2	$N(iPr)_2$, **106a**	ta	0.6	99	-	-
3	 **112a**	55	1	85	-	7 : 3[d]

[a] Condiciones: **101a** (1 equiv), **102a, 106a o 112a** (2 equiv), 5 mol% de **Au2,** 0.25 M en DCE, a la temperatura, y el tiempo de reacción indicados. **[b]**: Rendimiento aislado entre paréntesis. La conversión es del 100%, no se observó **101a** sin reaccionar en el RMN-1H del crudo de reacción. **[c]**: Proporción determinada en el RMN-1H del crudo de reacción **[d]**: No se pudieron aislar y caracterizar por separado, se desconoce qué diastereoisómero es el mayoritario, ver abajo **113aa** y **113aa´**

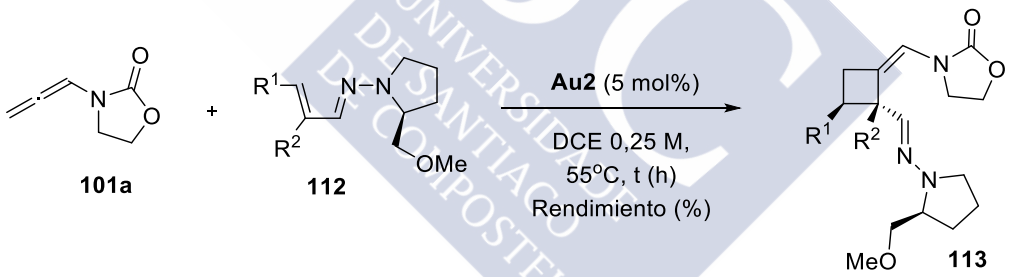


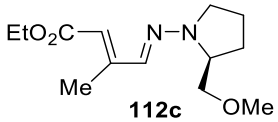
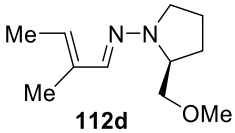
Los resultados de los ensayos de catálisis con las *SAMP*-hidrazonas **112b-d** se muestran en la Tabla 15.

El empleo de las hidrazonas **112b** y de **112c** (entradas 1 y 2) condujo a la formación exclusivamente de los correspondientes cicloaductos (2+2) **112ab** y **112ac** con rendimientos del 54% y 43% respectivamente, observándose una diastereoselectividad moderada en ambos casos. A partir de la hidrazona **112d**, que también permite la obtención del correspondiente cicloducto **112ad** con un 63% de rendimiento y moderada diastereoselectividad, se aisla un 9% del producto acíclico **114ad**. En el caso de la hidrazona homóloga con *N,N*-dimetilo, **102e** (ver pág. X, Tabla 6, entrada 5), el rendimiento del cicloaducto (2+2) **103ae** fue del 47% y del producto acíclico **104ae** del 21%.

En general, con el empleo de SAMP hidrazonas, si bien la formación del cicloaducto (2+2) es moderadamente diastereodelectiva, los tiempos de reacción que requieren estas hidrazonas son menores que en el caso de las hidrazonas análogas de *N,N*-dimetilo, y se observa una mayor selectividad hacia la formación del cicloaducto (2+2) frente al producto acíclico.

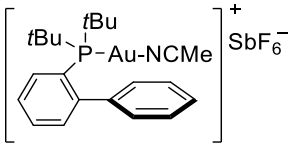
Tabla 15. Resultados de las Cicloadiciones catalizadas por **Au2** de **101a** con **112b-d**



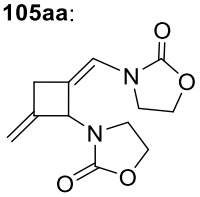
Entrada[a]	Hidrazona, **112**	t (h)	**113** (%)[b]	dr[c]
2	 **112c**	0.6	**113ac**, 43[d]	6 : 4
3	 **112d**	0.6	**113ad**, 63[e]	5.5 : 4.5

[a] Condiciones: **101a** (1 equiv), **112b-d** (2 equiv), 5 mol% de **Au2,** 0.25 M en DCE, a 55ºC, tiempo de reacción indicado **[b]**: Rendimiento aislado entre paréntesis. La conversión es del 100%, no se observó **101a** sin reaccionar en el RMN-1H del crudo de reacción. **[c]**: Proporción determinada en el RMN-1H del crudo de reacción. Los diastereoisómeros no se pudieron aislar y caracterizar por separado **[d]**: Aislado un 49% de **105aa**. **[e]**: Aislado un 9% de **114ad**.

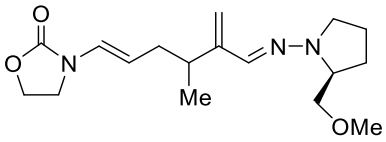
Au2:



105aa:



114ad:



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Estudio de una variante Enantioselectiva de la Cicloadición (2+2) mediante el Empleo de Complejos de Au Quirales

Para el desarrollo de una variante enantioselectiva de la cicloadición (2+2) nos propusimos ensayar complejos de Au quirales que catalizaban las variantes enantioselectivas de las cicloadiciones (4+3) y (4+2) intramoleculares entre alenos y dienos carbonados desarrolladas previamente en nuestro grupo empleando complejos de Au con ligandos quirales de tipo fosforamidita.[72,73] En el caso de la versión enantioselectiva de las cicloadiciones intermoleculares (4+2) entre alenamidas y dienos carbonados se emplearon complejos de Au con ligandos quirales de tipo carbeno *N*-heterocíclico basados en triazoles.[78] Además, como hemos visto en la introducción de este capítulo (ver Esquema 89, pág. X) durante el desarrollo de esta tesis doctoral el grupo de J.M. González desarrolló una variante enantioselectiva de la cicloadición (2+2) entre *N*-alenilsulfonamidas y viniléteres empleando complejos de Au quirales empleando también este tipo de complejos.[131] Los catalizadores ensayados se muestran en la Figura 20.

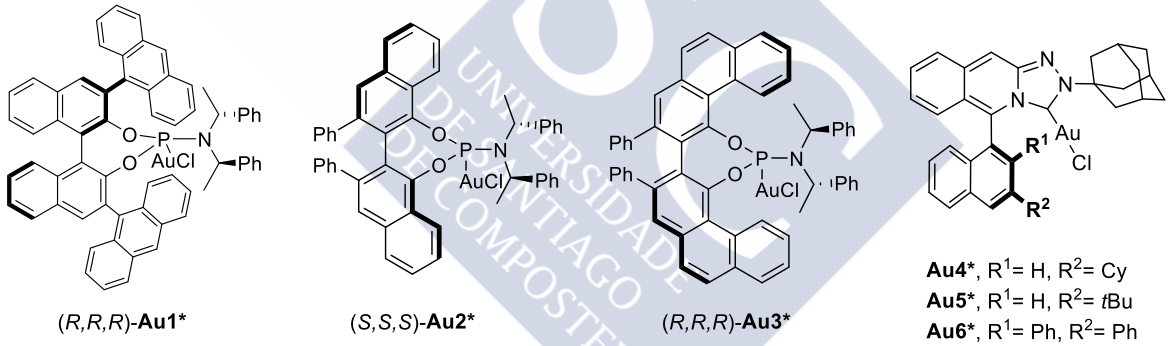


Figura 20

Las pruebas se realizaron con la alenamida **101a** y la N,N-diisopropilhidrazona **106a**, por su excelente reactividad y teniendo en cuenta las condiciones optimizadas para la cicloadición catalizada por **Au2**, es decir, 1 equivalente de **101a**, dos equivalentes de **102a**, 0.25 M en DCM y con una carga catalítica del 4%. Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 16.

---

[72] Alonso I., Faustino H., López F., Mascareñas J.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11496-11150

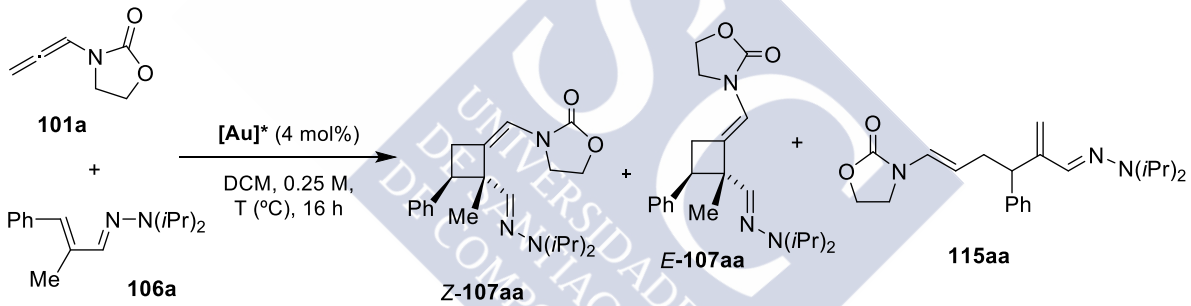
[73] Alonso I., Trillo B., López F., Montserrat S., Ujaque G., Castedo L., Lledós A., Mascareñas J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020-13030.

[78] Francos J., Grande-Carmona F., Faustino H., Iglesias-Sigüenza J., Díez E., Alonso I., Fernández R., Lassaletta J.M., López F., Mascareñas J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322-14325

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

En primer lugar ensayamos los catalizadores basados en fosforamiditas quirales (entradas 1-3); en todos los casos hubo que calentar a 45^{0}C durante toda la noche, y únicamente se consiguió conversión total mediante el empleo de **Au2***. Los RMN-1H del crudo de reacción mostraban una mezcla compleja de productos. Se observó la formación del cicloaducto *Z*-**107aa**, pero no la formación de su análogo *Z*, y también se observó la formación de un producto nuevo, que no se pudo aislar y caracterizar por separado, pero en base a los datos de RMN obtenidos proponemos que es el producto acíclico **115aa**. El empleo de **Au2*** nos permitió aislar *Z*-**107aa**, pero el exceso enantiomérico obtenido fue muy bajo. El empleo del complejo **Au4***, calentando a 45^{0}C durante 4h dio **107aa** en una proporción *Z : E* de la que se pudo aislar el isómero *Z* y medir el exceso enantiomérico, pero también fue bajo (24%). El empleo de **Au5*** y **Au6*** mostraba una mezcla compleja de productos en el RMN-1H del crudo de reacción.

Tabla 16. Resultados de la Cicloadición entre **101a** y **106a** empleando catalizadores de Au quirales.



Entrada[a]	**[Au]***	T (^{0}C)	*Z*: *E*: **115aa**[b]	Conversión (%)[c]	*Z*-**107aa** *ee* (%)[d]
1	Au1*	45	1 : 0 : 1.1	50	-
2	Au2*	45	14 : 0 : 1	100	12
3	Au3*	45	1 : 0 : 2.2	60	-
4[d]	Au4*	45	1 : 1.7 : 0	90	24
5	Au5*	ta	16.7 : 20 : 1	90	-
6	Au6*	ta	25 : 21.3 : 1	90	-

[a] Condiciones: **101a** (1 equiv), **106a** (2 equiv), 4 mol% de **[Au]*,** 0.25 M en DCM, a la temperatura indicada, t de reacción = 16 h **[b]**: Proporción determinada en el RMN-1H del crudo de reacción **[c]**: Entendida como la relación entre sustancia de partida y producto. **[d]**: tiempo de reacción = 4h **[d]**: tras el análisis por HPLC quiral no se pudo determinar el *ee* por la presencia de **115aa**, que tiene con el mismo tiempo de retención que *Z*-**107aa**.

Estudios del Alcance de la Reacción: Empleo de otras Alenamidas

Una vez demostrada la posibilidad de realizar estas cicloadiciones con rendimientos entre moderados y excelentes empleando el aleno **101a**, decidimos llevar a cabo la cicloadición empleando una alenoxazolidinona sustituída en la posición terminal. La importancia de los ciclobutanos con una elevada sustitución, especialmente los que contienen sustituyentes fenilo y un grupo ácido en posición 1,2 o 1,3 de su estructura ha sido ampliamente demostrada.[85b] Por ejemplo, la Incarvilateína es un alcaloide que posee propiedades analgésicas y sedativas (Figura 21).

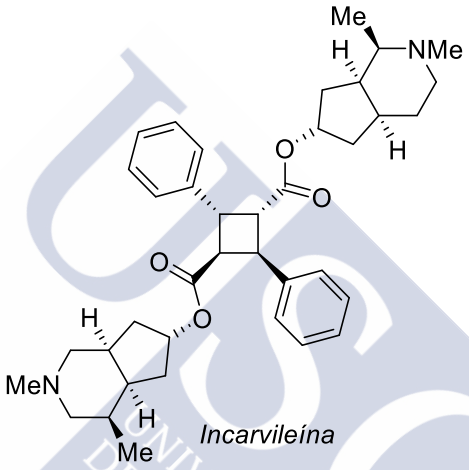
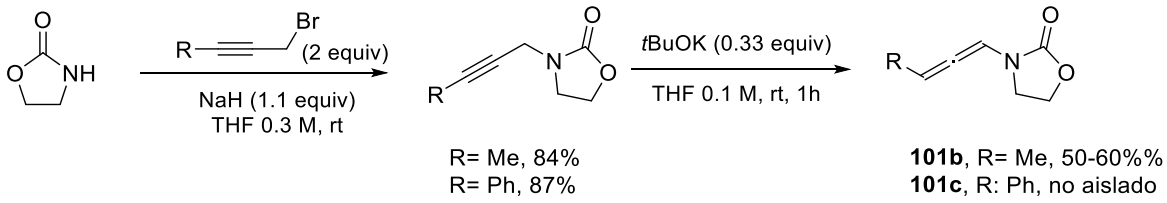


Figura 21

Considerando la importancia de estos compuestos, decidimos ensayar la cicloadición con una alenoxazolidinona sustituída en la posición terminal con un grupo metilo, **101b** (Esquema 113) y con un fenilo, **101c**. Para sintetizar estos alenos se llevó a cabo la misma estrategia de síntesis que para **101a**, pero empleando 1-bromobut-2-ino y 3-fenilprop-2-in-1-ol en lugar de bromuro de propargilo (Esquema 123).

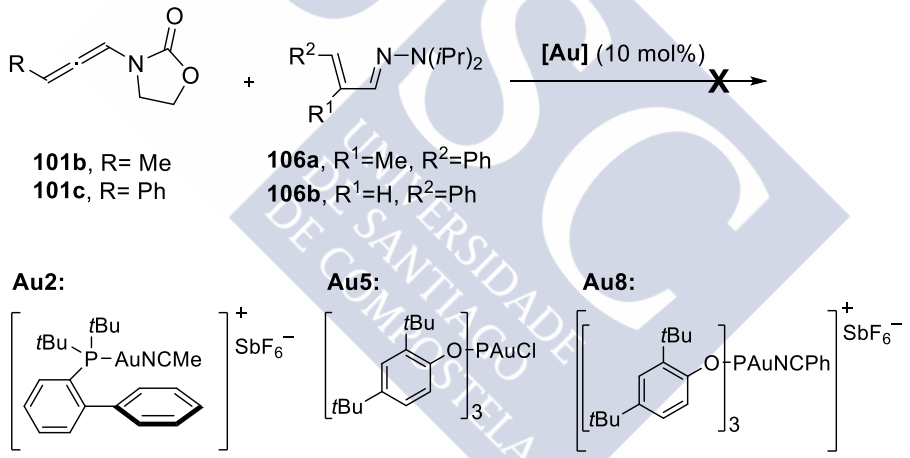


Esquema 123

[85b] Sergeiko A., Poroikov V.V., Hanu L.O., Dembitsky V.M. *Open Med. Chem. J*. **2008**, *2*, 26-37.

El aleno **101c** no es estable en las condiciones de purificación empleadas habitualmente, por lo que se empleó directamente el crudo de reacción en los ensayos de catálisis. Se ensayaron las cicloadiciones de los alenos **101b** y **101c** con las hidrazonas **106a** y **106b**, en las condiciones de reacción previamente optimizadas para la cicloadición de **101a**. Desafortunadamente, sólo se observó la presencia de la alenamida y la hidrazona de partida en el RMN 1H del crudo de reacción.

Además de **Au2**, también se probaron en las mismas condiciones otros complejos de Au, como **Au5**/$AgSbF_6$ y **Au4**/$AgNTf_2$ y **Au8** (Esquema 124),[130,131] que catalizaban la cicloadición (2+2) entre **101b** y otros alquenos, incluso cuando la alenamida tiene sustituyentes en la posición terminal, sin embargo, tampoco se consiguieron resultados positivos, observándose en todos los casos la presencia de las sustancias de partida en el RMN 1H del crudo de reacción. Por tanto, estos datos parecen indicar que la presencia de los sustituyentes en la posición terminal de la alenamida no permiten que la cicloadición tenga lugar.



Esquema 124

A continuación ensayamos la cicloadición con una alenilsulfonamida, **116a**. Para ello usamos las *N,N*-diisopropilhidrazonas **106a**, **106b** y **106i**. Para la síntesis de **116a** (Esquema 125)[163] se partió de anilina, que se *N*-alquiló con Bromuro de propargilo, obteniéndose la N-(prop-2-in-1-il)anilina.[164] Ésta se

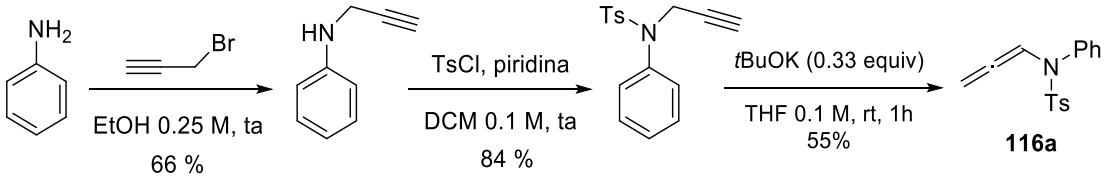
[130] Faustino H., Bernal P., Castedo L., López F., Mascareñas J.L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1658-1664.

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

[163] González-Gómez A., Domínguez G., Pérez-Castells J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5057-5062

[164] Dinges J. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 2011-2029 (son casi 30)

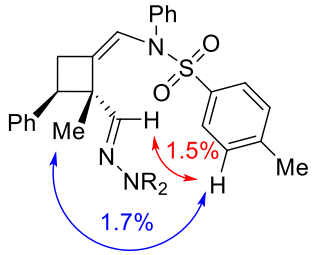
alquiló de nuevo con TsCl en presencia de piridina.[165] A partir de la tosilalenamida resultante se preparó **116a** por isomerización con *t*BuOK, según el método empleado anteriormente para la síntesis de la alenoxazolidina **101a**.



Esquema 125

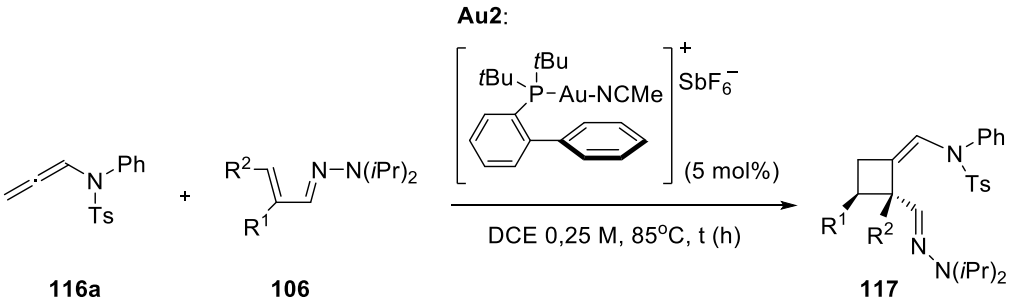
Los resultados obtenidos con **116a** se muestran en la Tabla 17, en la que se puede observar que esta alenamida también participa en las cicloadiciones (2+2), obteniéndose los ciclobutanos correspondientes **117aa** y **117ab** con buenos rendimientos. Curiosamente, se requieren condiciones de reacción más enérgicas que las necesarias para llevar a cabo la cicloadición con **101a**. Por ejemplo, en el caso de la cicloadición de **116a** con **106a** (entrada 1) fue necesario calentar a 85^{0}C (en vez de la temperatura ambiente usada para **101a**). Otro ejemplo ilustrativo de la menor reactividad de **116a** se muestra en su reacción con la hidrazona **106i** (entrada 3), ya que en el RMN 1H del crudo de reacción sólo se observaron señales correspondientes a **116a** y **106i**; sin embargo, el ciclobutano análogo **107ai** sí se consiguió obtener a partir de la alenamida **101a** (Tabla 9, entrada 4, página X).

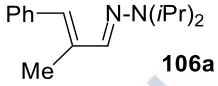
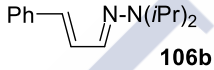
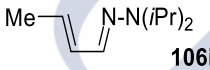
En cualquier caso, podemos concluir que conseguimos aumentar el alcance de la cicloadición empleando la *N*-alenilsulfonamidas **116a**. Además, el análisis por RMN nos permite proponer que, al igual que en el caso de la cicloadición con el aleno **101a**, con **116a** también se retiene la estereoquímica de la hidrazona de partida, dejando los sustituyentes R^1 y R^2 en *cis* y la configuración del doble enlace *exo* es exclusivamente *Z*. En el caso del cicloaducto **117ab**, también confirmamos la estereoquímica mediante experimentos nOe (Figura 23).



[165] Manzo A.M., Perboni A., Broggini G., Rigamonti M. *Synthesis* **2011**, *1*, 127-132

Tabla 17. Resultados de la cicloadición con la *N*-alenilsulfonamida **116a**



Entrada[a]	Hidrazona, **106**	t (h)	Rendimiento (%)[b]
1	 **106a**	0.24	**117aa**, 95%
2	 **106b**	16	**117ab**, 97%
3	 **106i**	16	-[c]

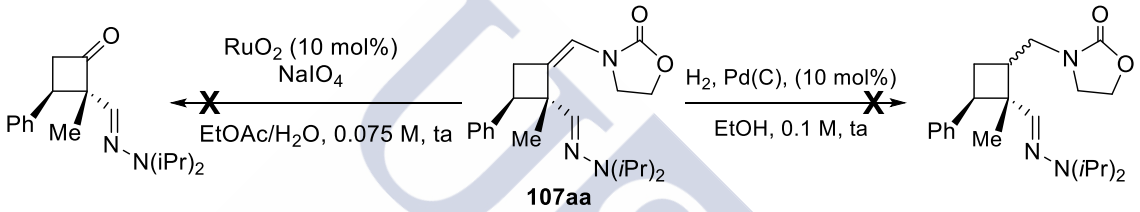
[a] Condiciones: **116a** (1 equiv), **106** (2 equiv), 0.25 M en DCE, 5 mol% de **Au2**, a 85ºC, el tiempo de reacción indicados. **[b]**: Rendimiento aislado del producto entre paréntesis. La conversión es del 100%, no se observó **116a** sin reaccionar en el RMN-1H del crudo de reacción **[c]**: Detectadas las sustancias de partida en el RMN 1H del crudo de reacción.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Ensayos de Manipulación de los Cicloaductos (2+2)

Tras el estudio del alcance de la cicloadición (2+2) y comprobar su versatilidad nos propusimos estudiar posibles modificaciones transformaciones selectivas de los cicloaductos, en particular en sus grupos enamida e hidrazona.

En primer lugar nos planteamos la manipulación del grupo enamina. Se estudió el comportamiento del cicloaducto **103aa** en presencia de H_2 sobre Pd/C. En estas condiciones el RMN 1H del crudo mostraba una mezcla compleja de productos que no se pudieron aislar. También intentamos sin éxito la ruptura oxidativa del enlace enamina con $RuO_2/NaIO_4$,[166] pero el resultado también fue una mezcla compleja de productos (Esquema 126).

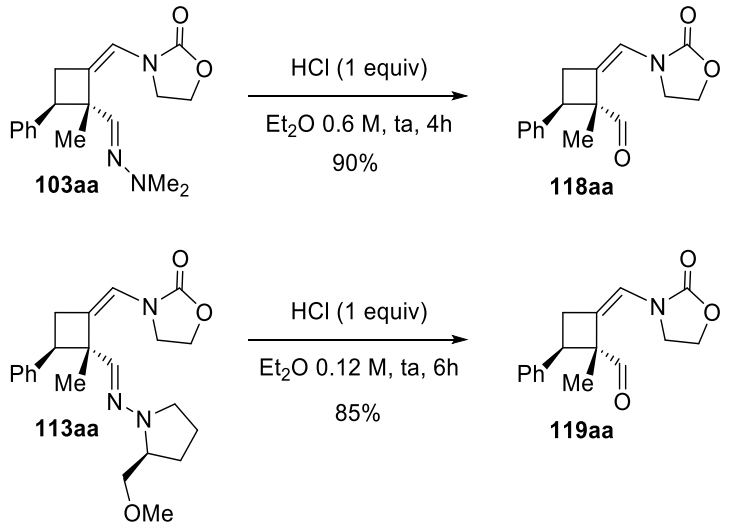


Esquema 126

En segundo lugar intentamos la hidrólisis del grupo hidrazona en medio ácido[167] del cicloaducto **107aa**, pero no fue posible. Sin embargo este procedimiento sí nos permitió hidrolizar los cicloaductos derivados de *N,N*-dimetilo **103aa** y de SAMP **113aa** a los aldehídos correspondientes **118aa** y **119aa** con un 90% y un 85% de rendimiento respectivamente (Esquema 127).

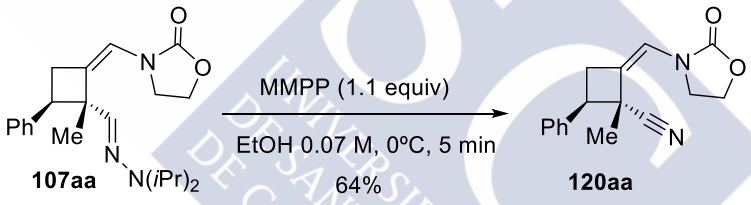
[166] Piperno A., Chiacchio U., Iannazzo D., Giofrè S. V, Romeo G., Romeo R., *J. Org.Chem.* **2007**, *72*, 3958-3960.

[167] (a) Petroski R.J. *Synt. Comm* **2007**, 3841-3854 (b) Enders D., Wortmann L., Peters R. *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 157-169.



Esquema 127

Por último, nos planteamos la transformación del grupo hidrazona en nitrilo. Afortunadamente, en este caso el tratamiento del cicloaducto derivado de *N,N*-diisopropilo **107aa** pudo ser transformado en el nitrilo **120aa** con un 64% de rendimiento por tratamiento con MMPP (Esquema 128).[168]



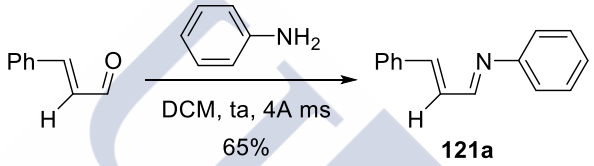
Esquema 128

[168] Carvalho J.F.S., Cruz Silva M.M., Sá e Melo M.L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2773-2781.

Estudios preliminares de cicloadición entre alenamidas e iminas α,β-insaturadas

Teniendo en cuenta los buenos resultados en la cicloadición entre alenamidas e hidrazonas α,β-insaturadas, decidimos estudiar la reactividad de las iminas análogas bajo catálisis de Au, que podían permitir el acceso directo a azaciclobutanos o azetidinas, compuestos que, como hemos visto en la introducción de este capítulo, pág. 91 son interesantes desde el punto de vista sintético y biológico.

En primer lugar preparamos la imina α,β-insaturada **121a**, por condensación del cinamaldehído con anilina (Esquema 129).[169]



Esquema 129

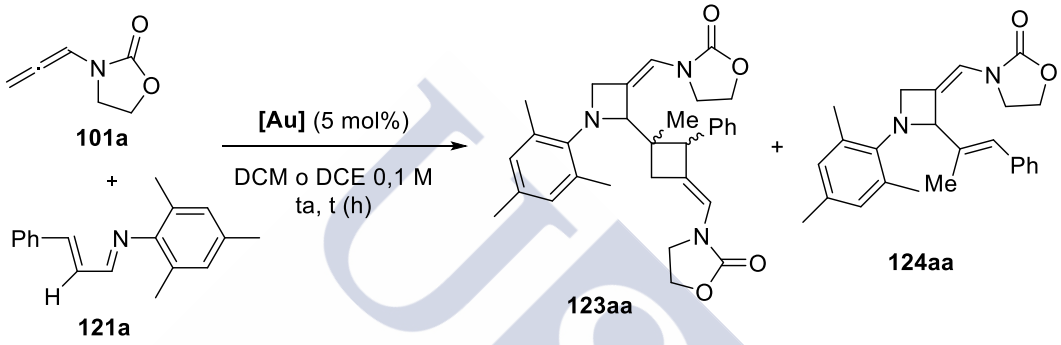
A continuación ensayamos la cicloadición entre la alenamida **101a** y **121a** seleccionando algunos catalizadores que habían sido eficaces en procesos similares. En primer lugar se hizo un estudio preliminar de la reactividad de la alenoxazolidinona **101a** (1 equiv) y la imina α,β-insaturada **121a** (3 equiv).[170] Para ello, estos componentes se trataron con un 5% de Au(I), PPh_3AuNTf_2 y una sal de Au(III), en concreto **Au1**, en CH_2Cl_2 y a temperatura ambiente, que habían sido utilizados previamente en las cicloadiciones (4+3) entre alenos y dienos, pero en ambos casos se observó una mezcla compleja en el RMN-1H del crudo de reacción, sin observarse **101a**. Decidimos entonces aumentar la estabilidad de la imina y preparamos **121b**, que ensayamos de nuevo empleando PPh_3AuNTf_2. En este caso hubo que calentar hasta 45 ^{0}C durante 12 h para que la conversión fuera total, pero también se obtuvo una mezcla compleja de productos. Considerando la influencia de la sustitución en α en el caso de la cicloadición con hidrazonas, sintetizamos **121c**, derivada del metilcinamaldehído. Efectivamente en el caso de las iminas α,β-insaturadas la sustitución en α parece ser clave, ya que al tratar **122a** en presencia de distintos catalizadores de Au (I y III) observamos la formación de dos compuestos

[169] An G., Kim M., Kim J. Y., Rhee H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2183-2186.

[170] Estos estudios iniciales se realizaron en colaboración con Ana María Gimeno Cardells e Iván Varela Sandá.

nuevos, que pudimos aislar y caracterizar por separado. Uno de ellos es **123aa**, producto de una doble cicloadición (2+2), la primera entre el doble enlace externo de **101a** y el alqueno de **122a**, y una segunda cicloadición entre **101a** y el enlace C=N de **122a**. El otro producto identificado es **124aa**, producto de una única cicloadición entre **101a** y el enlace C=N de la imina. Estos productos se obtuvieron en distintas proporciones en función del catalizador utilizado, y los resultados se muestran en la Tabla 18.

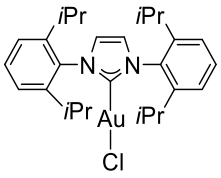
Tabla 18. Estudios preliminares de la cicloadición entre **101a** y **121a** con distintos complejos de Au



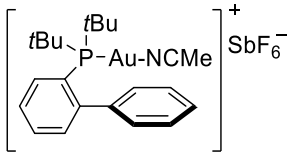
Entrada[a]	**[Au]** (5 mol%)	t (h)	T (^{0}C)	**123aa**[b]	**124aa**[b]
1	**Au4**/$AgSbF_6$	24	85	10	13
2	AuCl[c]	5	85	34	5
3	PPh_3NAuTf_2	6	ta	43	45
4	**Au2**	23	ta	89	11
5	**Au1**	16	45	80	0

[a]: Condiciones: **101a** (1 equiv), **121a** (3 equiv), 0.1 M en DCM, 5 mol% de **[Au]**, a la temperatura y el tiempo de reacción indicados **[b]**: Rendimiento aislado **[c]**: Conversión del X %, interpretada como la relación entre sustancia de partida y producto en el RMN 1H del crudo de reacción **[d]**: Se observó una mezcla compleja de productos en el RMN-1H del crudo de reacción.

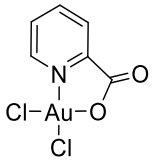
Au4:



Au2:

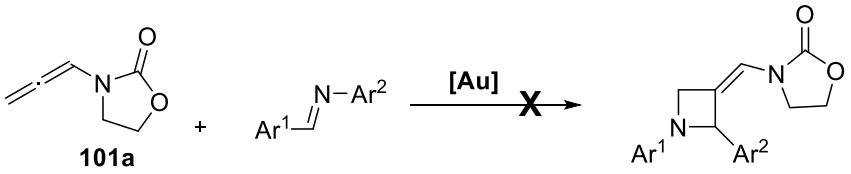


Au1:



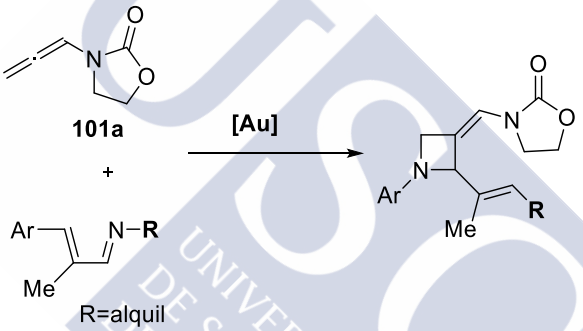
Considerando la importancia de las azetidinas desde el punto de vista sintético y por su importancia biológica, también nos propusimos ensayar la cicloadición entre **101a** e iminas sencillas (Esquema 130), pero los resultados obtenidos hasta

ahora no han sido buenos, observándose en todos los casos mezclas complejas de productos en el RMN 1H del crudo de reacción.



Esquema 130

No obstante, queda por abordar la posibilidad de ensayar iminas α,β-insaturadas pero con un grupo alquílico en la posición β, lo que podría detener el proceso en la primera cicloadición entre el doble enlace externo de **101a** y el enlace C=N de la imina (Esquema 131) proyecto que continuará otro miembro del grupo.

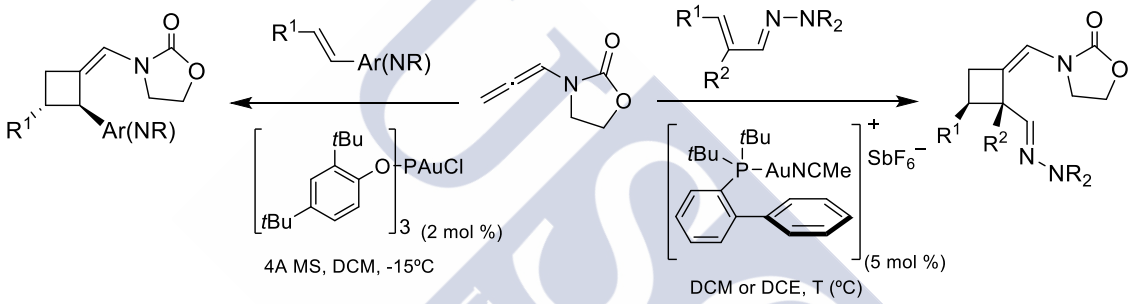


Esquema 131

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Conclusiones

En resumen, hemos desarrollado dos métodos complementarios que permiten la síntesis regio- y estereoselectiva de ciclobutanos con una elevada sustitución, basados en la cicloadición intermolecular (2+2) catalizada por Au(I) entre alenamidas y, por un lado, alquenos de tipo estireno y enamida, empleando como catalizador un complejo de Au(I) basado en un fosfito voluminoso. Por otra parte, el empleo de hidrazonas α,β-insaturadas y un complejo de Au(I) basado en una fosfina voluminosa como *Jonhphos* en su versión estabilizada con MeCN, permite la síntesis de estos ciclobutanos en los que el grupo hidrazona controla la regioquímica del proceso.



USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

PARTE EXPERIMENTAL

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Procedimientos experimentales generales

Todos los disolventes utilizados se destilaron bajo argón y secaron con algún agente apropiado según las indicaciones de Brown[171] o Perrin[172] inmediatamente antes de su uso. El tolueno, y el dioxano se destilaron sobre Na, THF sobre Na/benzofenona, CH_2Cl_2 y Et_3N sobre CaH_2. Los reactivos para síntesis se utilizaron sin previa purificación a menos que se indique lo contrario. Los complejos de oro(I) Cloro[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]oro(I), cloro(trifenilfosfina)oro(I), 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenil-oro(I)-bis(trifluorometanosulfo-nil)imida, bis-(trifluorometanesulfonil)imidato](trifenilfosfina) oro(I), así como las sales de plata se compraron a Aldrich. Los complejos $PtCl_2$, $AuCl_3$, AuCl y $NaAuCl_4$ se compraron a Strem Chemicals.

El material de vidrio utilizado en las reacciones se secó por calentamiento en estufa a 150 ºC durante 4h, seguido de enfriamiento en atmósfera de argón. Las reacciones se llevaron a cabo con disolventes secos y bajo atmósfera de argón a menos que se indique otra cosa. Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de silicona provistos de termómetro de contacto en el baño. Todas las temperaturas se refieren al baño externo.

Las adiciones de disoluciones y disolventes se llevaron a cabo vía jeringa o cánula. Las jeringas utilizadas fueron de plástico (Discardit) y de teflón (Hamilton), con agujas Llorach-Luer.

Para la cromatografía en capa fina se utilizó gel de sílice GF-254 Merck y como reveladores luz UV (254 nm), y revelado al calor de los cromatofolios de capa fina previamente tratados con disolución reveladora de *p*-anisaldehido (2.5 %), AcOH (1 %) y H_2SO_4 (3.4 %) en EtOH del 95 %. Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice Sílicagel 60 de Merck (230-400 mesh) y como eluyente una mezcla de hexano/Et_2O (o EtOAc) en proporción variable en función de la necesidad.

El secado de las disoluciones procedentes de la elaboración de las diversas reacciones se realizó con Na_2SO_4 anhidro o $MgSO_4$ anhidro. Se empleó un rotavapor Büchi para llevar a cabo la evaporación a presión reducida.

---

[171] Brown H. C. *Organic Synthesis Via Boranes*, John Wiley & Sons, 1975.
[172] Perrin, D. D.; Armarego, W. I. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Eds. Pergamon Press, 1988.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros BRUKER WM-250 (250.13 MHz para ^{1}H y 62.89 para ^{13}C), AMX-300 (300.13 MHz para ^{1}H y 75.47 MHz para ^{13}C) y AMX-500 (500.13 MHz para ^{1}H y 125.76 MHz para ^{13}C). Para los espectros de RMN se empleó como disolvente $CDCl_3$ salvo que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hz.

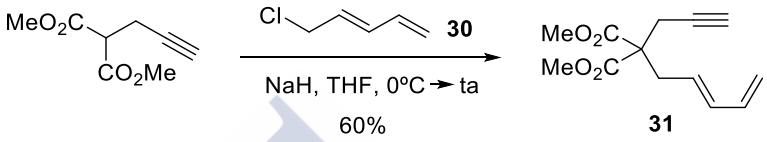
Los espectros de masas se registraron utilizó la técnica de ionización química y, en algunos casos, electrospray. GC-MS se llevó a cabo utilizó Agilent Technologies 6896N, Network GC System, equipado con la columna HP 190915-433 y el detector Agilent 5976 Network Mass Selective Detector en el modo de ionización química, y para los casos ESI-TOF fueron registrados en un BIOTOF II de Bruker. Los espectros de HPLC quiral se llevaron a cabo en un Agilent 1100 equipado con las columnas quirales Chiralpak IA, IB, IC, IA3, OZ-H AY-H.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Parte Experimental Capítulo I: Estudios en Cicloadiciones (4+3) Catalizadas por Au Empleando Ésteres Propargílicos como Sustitutos de Alenos

Síntesis de los Sustratos de Tipo A

Síntesis por etapas de 2-(Penta-2,4-dienil)-2-(prop-2-inil)malonato de Dimetilo (31)



Etapa 1. Síntesis de 5-Cloro-penta-1,3-dieno (**30**)[173]

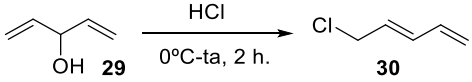
En un matraz de 25 ml se añadió el Penta-1,4-dien-3-ol (53.3 mmol, 4.0 g) y se enfrió a 0 ^{0}C; se añadieron 2.5 equiv. de HCl (10 ml al 37% p/p) y se dejó reaccionando 2 h hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió H_2O (10 ml) y se extrajo con pentano (2 x 30ml). Debido a la alta volatilidad del producto de reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida (350 mmHg) y el crudo se utilizó sin mayor purificación en la siguiente etapa.

Etapa 2. Síntesis de 2-(Penta-2,4-dienil)-2-(prop-2-inil)malonato de Dimetilo (**31**) [174]

En un matraz de 100 ml se preparó una suspensión de NaH (37.3 mmol, 1.34 g) en THF (50 ml); se enfrió a 0^{0}C y se añadió gota a gota el 2-(2-propinil) malonato de dimetilo (35.5 mmol, 2.71 g). Se dejó subir la temperatura hasta alcanzar la ambiente, se añadió **30** (53.25 mmol, 2.05 g) y se dejó reaccionando 1 h. Se eliminó el THF a presión reducida, se añadió H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolventea presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatográfía en columna de gel de sílice (Hexano:EtOAc 95:5), obteniéndose 3.0 g de **31** como aceite transparente (60 % de rendimiento).

---

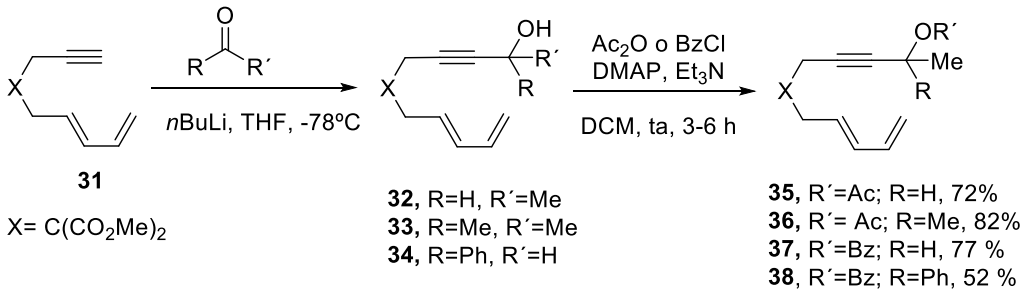
[173] Kimura M., Ezoe A., Mori M., Tamaru Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 201-209



[174] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Harvey D.F., Lund K.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5066-5068

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.34 – 6.08 (m, 2H), 5.53 – 5.40 (m, 1H), 5.19 – 4.98 (m, 2H), 3.73 (s, *J* = 0.9 Hz, 6H), 2.85 – 2.76 (m, 4H), 2.04 – 2.01 (t, J = 2.6 Hz, 1H).

Síntesis de los Ésteres Propargílicos 35, 36, 37 y 38



Síntesis de los Alcoholes 32, 33 y 34. Ejemplificado para la Síntesis de 32[175]

En un matraz de 50 ml se disolvió **31** (2.18 mmol, 514 mg) en THF (20 ml), se enfrió hasta -78ºC y se añadió el *n*BuLi gota a gota (2.62 mmol, 1.05 ml del reactivo comercial, 2.5 M en hexano). Se dejó subir la temperatura hasta alcanzar la ambiente durante 1h. Se añadió Acetaldehído (8.72 mmol, 0.49 ml), y se dejó reaccionando 12 horas. Se añadió NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con Et_2O (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se utilizó sin mayor purificación en la etapa siguiente.

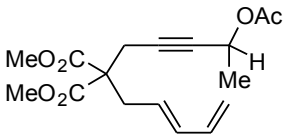
Procedimiento General para la esterificación de los alcoholes 35-38. Ejemplificado para la síntesis de 35[176]

En un matraz de 50 ml se disolvió **32** (1.39 mmol, 0.39 mg) en DCM (25 ml); se añadió la Et_3N (6.95 mmol, 0.95 ml), el Ac_2O (4.87 mmol, 0.46 ml), y por último la DMAP (0.14 mmol, 17.10 mg). Se dejó reaccionando 3 h, se añadió $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con DCM (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatográfía en columna de gel de sílice (Hexano:EtOAc 7:3), obteniéndose 0.39 g de **35** (72 %).

[175] Se siguió el procedimiento descrito en Zhang G., Zhang L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12598-12599

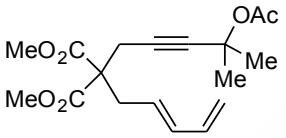
[176] Se siguió el procedimiento descrito en Fransson A.B., Boren L., Pamies O., Baeckvall J., Fransson A.B. *Journal of Organic Chemistry*, **2005**, *70*, 2582-2587

(*E*)-2-(4-Acetoxipent-2-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de dimetilo (**35**)



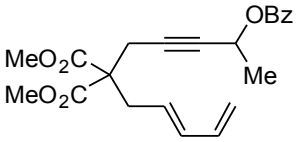
Aceite amarillo. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.24 (dt, *J* = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 15.1, 10.5 Hz, 1H), 5.45 (dt, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 1H), 5.37 – 5.32 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 2.78 – 2.75 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 170.18 (C), 169.94 (C), 136.59 (CH), 135.70 (CH), 127.18 (CH), 116.90 (CH_2), 81.98 (C), 79.67 (C), 60.88 (CH), 57.15 (C), 52.68 (CH_3), 35.47 (CH_2), 22.98 (CH_2), 21.45 (CH_3), 20.96 (CH_3).

(*E*)-2-(4-Acetoxi-4-metilpent-2-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de dimetilo (**36**)



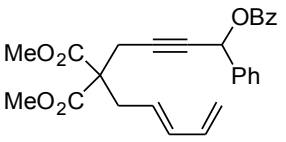
Aceite amarillo. Rendimiento 82%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.30 – 6.05 (m, 2H), 5.43 (dt, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.80 – 2.69 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.56 (s, 6H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.24 (C), 169.19 (C), 136.66 (CH), 135.63 (CH), 127.39 (CH), 116.73 (CH_2), 84.81 (C), 79.10 (C), 71.99 (C), 57.46 (C), 52.75 (CH_3), 35.56 (CH_2), 29.19 (CH_3), 23.15 (CH_2), 22.00 (CH_3).

(*E*)-2-(4-(Benzoiloxi)pent-2-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de dimetilo (**37**)



Aceite amarillo. Rendimiento 77%. RMN **1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 – 7.97 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 6.29 – 6.21 (m, 1H), 6.16 – 6.09 (m, 1H), 5.66 – 5.61 (m, 1H), 5.50 – 5.43 (m, 1H), 5.07 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 2.82 – 2.80 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.05 (C), 165.36 (C), 136.41 (CH), 135.56 (CH), 133.01 (CH), 132.85 (CH), 129.97 (C), 129.63 (CH), 128.29 (CH), 127.03 (CH), 116.73 (CH_2), 82.03 (C), 79.94 (C), 60.97 (CH), 57.18 (C), 52.68 (CH_3), 35.50 (CH_2), 23.03 (CH_2), 21.58 (CH_3).

(E)-2-(4-(Benzoiloxi)-4-fenilbut-2-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de Dimetilo (**38**)

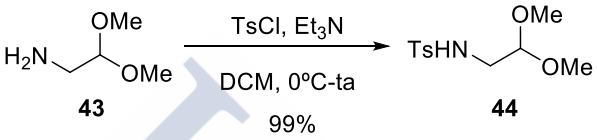


Aceite amarillo. Rendimiento 32%. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.64 – 7.53 (m, 3H), 7.51 – 7.35

(m, 5H), 6.69 (s, 1H), 6.31 – 6.20 (m, 1H), 6.15 – 6.07 (m, 1H), 5.49 (dt, *J* = 15.1, 7.7 Hz, 1H), 5.09 – 4.98 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.93 – 2.90 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H). **RMN 13C** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.17 (C), 170.15(C), 165.41(C), 137.25 (CH), 136.49 (CH), 135.78 (CH), 133.29 (CH), 130.23 (CH), 129.89 (CH), 128.95 (CH), 128.69 (CH), 128.46 (CH), 127.74 (CH), 127.05 (CH), 116.93 (CH_2), 82.90 (C), 80.26 (C), 66.35 (CH), 57.27 (C), 52.84 (CH_3), 35.77 (CH_2), 23.40 (CH_2).

Síntesis de los Sustratos de Tipo B

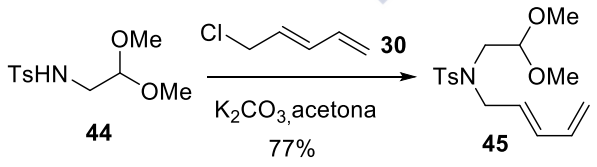
N-(3,3-Dimetoxietil)-4-metilbenzensulfonamida (44)[177]



En un matraz de 50 ml se disolvió **43** (14.9 mmol, 1.63 ml) en DCM (24 ml). Se añadió la Et_3N (19.5 mmol, 2.7 ml) y el TsCl (19.5 mmol, 3.72 g). Se dejó reaccionando 24 h, se añadió H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (2x15 ml). La fases orgánicas combinadas se lavaron con $CuSO_4$ (10 ml), con NaCl (10 ml) y se secaron con Na_2SO_4. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatográfía en columna de gel de sílice (Hexano:EtOAc 8:2), obteniéndose 3.86 g de 44 (99 % de rendimiento).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 4.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 6H), 3.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

Síntesis por etapas de N-(2,2-Dimetoxietil)-4-metil-N-(penta-2,4-dienil)benzensulfonamida (45)



Etapa 1: Se preparó **30** (32.4 mmol, 3.32 g) según el procedimiento descrito anteriormente

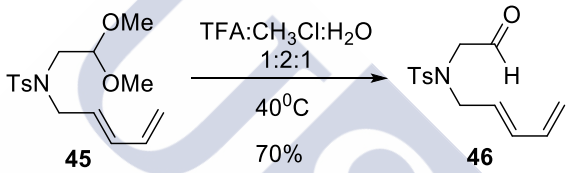
Etapa 2: En un matraz de 100 ml se disolvió **44** (12.80 mmol, 3.86 g) en acetona (30 ml), se añadió el K_2CO_3 (17.7 mmol, 2.27 g) y se dejó 30 min a temperatura

[177] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Vignola N., List B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450-451

ambiente. Se añadió **30** (32.4 mmol, 3.32 g) y se dejó reaccionando 1h. Transcurrido ese tiempo se adicionó NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatográfía en columna de gel de sílice (Hexano:EtOAc 8:2), obteniéndose 3.92 g de **45** (77% de rendimiento).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.60 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.21-5.93 (m, 2H), 5.40-5.26 (m, 1H), 5.10-4.93 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.31-3.27 (m, 6H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

Síntesis de 4-Metil-N-(2-oxoetil)-N-(penta-2,4-dienil)benzensulfonamida (46)[178a,b]

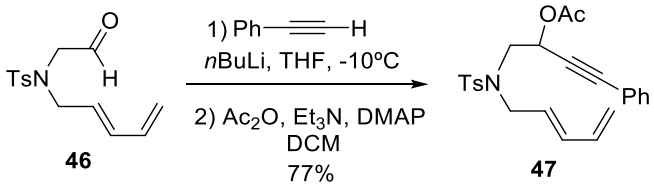


En un matraz de 25 ml se disolvió **45** (1.43 mmol, 486 mg) en $CHCl_3$ (6 ml), se añadieron H_2O (3 ml) y TFA (3 ml) y se calentó durante 2h 30min a 400. Transcurrido ese tiempo se enfrió a 0^0C y se añadió NaHCO (10 ml). Se extrajo con DCM (2x15 ml) y la fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (2x10 ml) y se secaron con Na_2SO_4. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatográfía en columna de gel de sílice (Hexano:EtOAc 8:2), obteniéndose 358 mg de **46** (70 de rendimiento %).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 (s, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.27 – 5.93 (m, 1H), 5.50 – 5.36 (m, 1H), 5.16 – 5.01 (m, 2H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

[178] (a) Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Sato Y., Saito N., Mori M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000,** *122,* 2371-2372 (b) Se siguió el procedimiento descrito en Sato A., Ito H., Taguchi T. *J. Org. Chem.* **2000,** *65,* 918-921

Síntesis por etapas de N-(2-Hidroxi-4-fenilbut-3-in-1-il)-4-metil-N-(penta-2,4-dien-1-il)bencensulfonamida (47)



Etapa 1. Síntesis de (E)-N-(2-Hidroxi-4-fenilbut-3-in-1-il)-4-metil-N-(penta-2,4-dien-1-il)benzensulfonamida

En un matraz de 50 ml se disolvió el Fenilacetileno (0.91 mmol, 0.10 ml) en THF (5 ml) y se enfrió la disolución a -78^{0}C. Se añadió el *n*BuLi (1.04 mmol, 0.45 ml del producto comercial 2.5 M en hexano) gota a gota y se esperó 10 min; se cambió la disolución a un baño de hielo/sal y se dejó 30 min. En otro matraz de 10 ml se disolvió **46** (0.47 mmol, 129.9 mg) en THF (3 ml), y la disolución se enfrió en un baño de hielo/sal. Se añadió esta disolución a la anterior y se dejó reaccionando 30 min. Trancurrido ese tiempo se añadió NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se utilizó sin mayor purificación en la etapa siguiente.

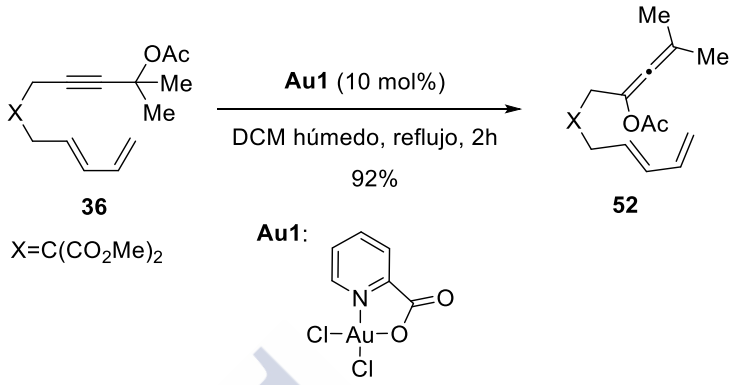
Etapa 2. Síntesis de Acetato de 1-(4-metil-N-(penta-2,4-dienil)fenilsulfonamida)-4-fenil-3-butin-2-ilo (**48**)

Se acetiló directamente el alcohol obtenido en la etapa anterior y se obtuvo **48** (90.7 mg, 77% de rendimiento) según el procedimiento general de esterificación descrito anteriormente.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75-7.70 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 5H), 6.30 – 6.07 (m, 2H), 5.80 – 5.75 (m, 1H), 5.49 – 5.38 (m, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 4.00 – 3.95 (m, 2H), 3.68 – 3.49 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.72 (C), 143.64 (C), 137.11 (C), 135.76 (CH), 135.42 (CH), 132.02 (CH), 129.85 (CH), 129.03 (CH), 128.40 (CH), 127.42 (CH), 127.27 (CH), 121.83 (C), 118.53 (CH_2), 86.88 (C), 84.24 (C), 62.82 (CH), 50.75 (CH_2), 49.83 (CH_2), 21.60 (CH_3), 21.04 (CH_3).

Procedimiento General para los Ensayos de Catálisis

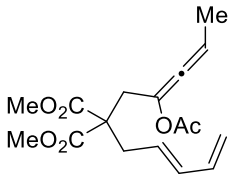
Descrito para la Síntesis del Intermedio Alénico **52** (2-(2-Acetoxi-4-metilpenta-2,3-dienil)-2-(penta-2,4-dienil)malonato de Dimetilo) a partir del sustrato **36**



En un Schlenk de 10 ml se disolvió **36** (40 mg, 0.12 mmol) en DCM húmedo (1.2 ml) y se añadió **Au1** (4.67 mg, 0.012 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró sobre florisil eluyendo con DCM. El filtrado se concentró y el crudo de reacción se purificó en columna de gel de sílice (Hexano: EtOAc 8:2) obteniéndose **52** (36.8 mg, 92% de rendimiento).

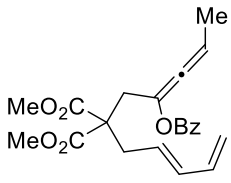
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.31 – 6.13 (m, 1H), 6.02 (dd, *J* = 15.0, 10.5 Hz, 1H), 5.46 (ddd, *J* = 15.1, 9.3, 6.1 Hz, 1H), 5.13 – 4.95 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.16 (s, 2H), 2.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 17.0 Hz, 3H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 200.68 (C), 199.68 (C), 170.58 (C), 148.95 (C), 140.71 (C), 136.35 (CH), 135.63 (CH), 127.80 (CH), 117.00 (CH_2), 55.30 (C), 52.80 (CH_3), 46.72 (CH_2), 36.90 (CH_2), 31.25 (CH_3), 22.99 (CH_3)

2-(2-Acetoxipenta-2,3-dienil)-2-(penta-2,4-dienil)malonato de Dimetilo (**49**)



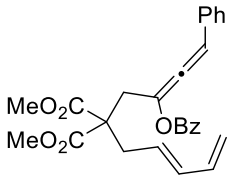
RMN 1H (300 MHz) δ 6.89 – 6.79 (m, 1H), 6.35 – 6.19 (m, 1H), 6.16 – 5.98 (m, 1H), 5.63 – 5.44 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 2.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.94 – 1.88 (m, 3H); **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 202.65 (C), 195.85 (C), 170.81(C), 145.55 (C), 142.14 (CH), 136.43 (CH), 135.69 (CH), 127.91 (CH), 117.18 (CH_2), 55.46 (C), 52.98 (CH_3), 40.94 (CH_2), 36.75 (CH_2), 31.56 (CH_3), 15.68 (CH_3)

2-(2-(Benzoiloxi)penta-2,3-dienil)-2-(penta-2,4-dienil)malonato de Dimetilo (**53**)



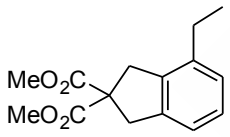
RMN 1H (250 MHz) δ 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.12 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.24 (dt, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 15.0, 10.5 Hz, 1H), 5.45 (dt, *J* = 15.1, 7.7 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.32 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

(E)-2-(2-(Benzoiloxi)-4-fenilbuta-2,3-dien-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de Dimetilo (**54**)



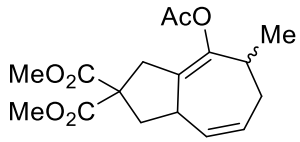
RMN 1H (250 MHz) δ 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 4H), 6.26 – 6.19 (m, 1H), 6.18 – 5.99 (m, 1H), 5.44 – 5.41 (m, 1H), 5.19 – 5.15 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.14 – 4.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.68 – 3.62 (s, 6H), 3.39 – 3.32 (s, 2H).

4-Etil-1,3-dihidro-2H-inden-2,2-dicarboxilato de Dimetilo (**50**)



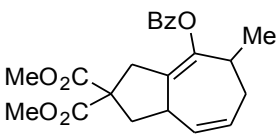
RMN 1H (300 MHz, CDCl3) δ 7.16-7.10 (m, 1H), 7.06- 6.98 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

8-Acetoxi-7-metil-3,3a,6,7-tetrahidroazuleno-2,2(1H)-dicarboxilato de Dimetilo (**59**)



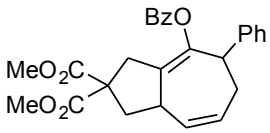
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (400 MHz, $cdcl_3$) δ 5.60 – 5.53 (m, 1H), 5.42 – 5.36 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 2.98 (dd, *J* = 15.0, 1.6 Hz, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.65 (dd, *J* = 14.7, 5.4 Hz, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 0.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN 13C** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.92 (C), 170.67 (C), 127.95 (CH), 127.70 (CH), 55.42 (C), 53.29 (CH_3), 52.78 (CH_3), 45.05 (CH_2), 33.31 (CH), 32.89 (CH_2), 30.00 (CH_2), 29.82 (CH_2), 25.23 (CH), 15.16 (CH_3).

8-(Benzoiloxi)-7-metil-3,3-a,6,7-tetrahidroazuleno-2,2(1H)-dicarboxilato de Dimetilo (**55**)



RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 1.4 Hz, 6H), 3.45 – 3.33 (m, 1H), 3.04 – 2.36 (m, 6H), 2.08 – 1.89 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

8-(Benzoiloxi)-7-fenil-3,3-a,6,7-tetrahidroazuleno-2,2(1H)-dicarboxilato de Dimetilo (**56**)



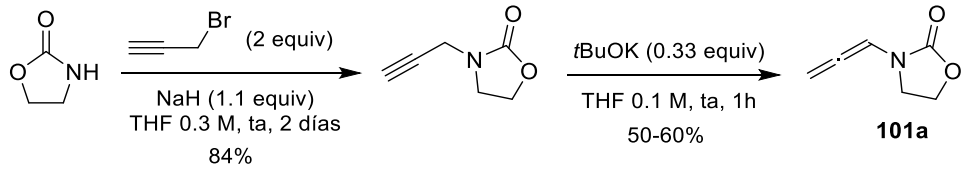
RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 – 7.71 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 4H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 6.00 – 5.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 2.88 – 2.81 (m, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 2H), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 172.00 (C), 171.49 (C), 163.95 (C), 143.77 (C), 142.92 (C), 136.07 (CH), 133.12 (CH), 129.87 (CH), 129.01 (CH), 128.53 (CH), 128.35 (CH), 127.94 (CH), 126.67 (CH), 58.39 (C), 53.08 (CH_3), 45.78 (CH), 40.98 (CH_2), 37.99 (CH_2), 37.91 (CH), 33.54 (CH_2).

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Parte Experimental Capítulo II: Reacciones de Cicloadición (2+2) Intermoleculares de Alenamidas Catalizadas por Au

Síntesis de los precursores de la Cicloadición

Síntesis de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona (101a)



Etapa 1. Alquilación de Oxazolidin-2-ona con Bromuro de Propargilo

Sobre una suspensión de NaH (2.5 g, 63.2 mmol) en THF (190 mL) se añadió en pequeñas porciones la oxazolidin-2-ona (5 g, 57.4 mmol) observándose la aparición de un precipitado. Después de agitar durante 1h, se adicionó con una jeringa el Bromuro de Propargilo (10.2 mL, 115 mmol). La mezcla se agitó dos días a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se eliminó el disolvente y el crudo se diluyó en Et_2O (150 ml) para filtrarlo sobre celita, y se volvió a eliminar el disolvente. El crudo resultante se purificó por cromatográfía en columna de gel de sílice (Hexano:EtOAc 1:1), obteniéndose 6.0 g de 3-(prop-2-in-1-il)oxazolidin-2-ona (84 de rendimiento %).

Etapa 2. Isomerización de 3-(prop-2-in-1-il)oxazolidin-2-ona

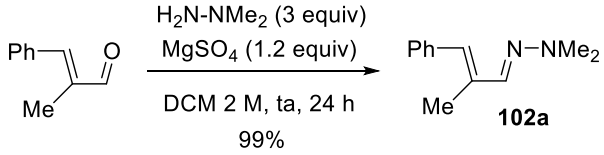
La 3-(prop-2-in-1-il)oxazolidin-2-ona se disolvió en THF (436 ml) y se añadió el tBuOK[179] (1.78 g, 15.8 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se redisolvió en EtOAc (150 ml) y se filtró sobre celita. Se eliminó de nuevo el disolvente y el crudo resultante se purificó por cromatográfica en columna de gel de sílice (Hexano:EtOAc 4:6), obteniéndose 3.0 g de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **101a** (50 de rendimiento %).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.51 (C), 155.37 (C), 97.07 (CH), 87.95 (CH_2), 62.35 (CH_2), 43.19 (CH_2).

[179] secado con pistolete utilizando como agente desecante P_2O_5 a T= 100^0C durante 3h

Procedimiento General para la síntesis de N,N-dialquilhidrazonas

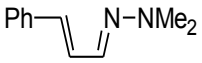
Descrito para la síntesis de (*E*)-1,1-dimetil-2-metil-3-fenilaliliden)hidrazina (**102a**) por condensación de (*E*)-2-metil-cinamaldehído con *N,N*-dimetilhidrazina.



Se disolvió el (*E*)-2-metil-cinamaldehído (0.96 ml, 6.84 mmol) en DCM (3.4 ml) y se añadieron el $MgSO_4$ (0.99 mg, 8.21 mmol) y la *N,N*-dimetilhidrazina (1.56 ml, 20.5 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h. El crudo se filtró, se lavó con NaCl (sat) y se extrajo con DCM (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un crudo aceitoso que se purificó por cromatográfica en columna de gel de sílice (Hexano: EtOAc 8:2) obteniéndose 0.95 g de **102a** (74 de rendimiento %).

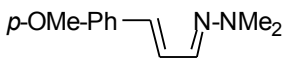
Sólido Amarillo. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.20 (s, *J* = 1.3 Hz, 1H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 139.17 (CH), 139.14 (C), 137.94 (C), 136.41 (CH), 130.66 (CH), 129.14 (CH), 128.24 (CH), 126.49 (CH), 43.09 (CH_3), 13.50 (CH_3). **EMBR** (ESI): 189 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{12}H_{17}N_2$ 189.1386, encontrado 189.1381.

(E)-1,1-dimetil-3-fenilaliliden)hidrazina (**102b**)



Sólido amarillo. Rendimiento 99%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.94 (s, 6H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 137.31 (C), 135.07 (CH), 131.57 (CH), 128.62 (CH), 127.56 (CH), 127.33 (CH), 126.18 (CH), 42.70 (CH_3). **EMBR** (ESI): 175 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{11}H_{15}N_2$ 175.1230, encontrado 175.1228.

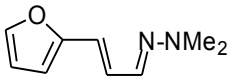
(E)-3-(4-metoxifenil)aliliden)-1,1-dimetilhidrazina (**102c**)



Sólido Amarillo. Rendimiento 93%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 – 7.33 δ 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 16.0, 8.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 6H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159.24 (C), 136.22 (CH), 131.76 (CH), 130.16 (C), 127.54 (CH), 125.57 (CH), 114.20 (CH), 55.35 (CH_3),

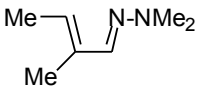
42.94 (CH_3). **EMBR** (ESI): 205 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{12}H_{17}N_2O$ 205.1335, encontrado 205.1335.

(E)-3-(furan-2-il)aliliden)-1,1-dimetilhidrazina (**102d**)



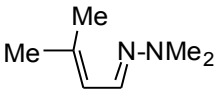
Aceite marrón. Rendimiento 81%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 15.8, 9.2 Hz, 1H), 6.42 – 6.35 (m, 2H), 6.27 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 2.90 (s, 6H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 153.46 (C), 142.15 (CH), 134.61 (CH), 126.31 (CH), 119.21 (CH), 111.68 (CH), 107.91 (CH), 42.79 (CH_3). **EMBR** (ESI): 165 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_9H_{13}N_2O$ 165.1022, encontrado 165.1026.

1,1-dimetil-2-((E)-2-metilbut-2-en-1-iliden)hidrazina (**102e**)



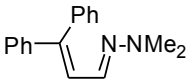
Aceite Amarillo. Rendimiento 72%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (s, 1H), 5.54 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.72 (s, 6H), 1.77 – 1.75 (m, 3H), 1.70 (dd, *J* = 7.0, 0.9 Hz, 3H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 140.24 (CH), 135.24 (C), 126.99 (CH), 43.06 (CH_3), 13.67 (CH_3), 11.27 (CH_3). **EMBR** (ESI): 127 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_7H_{15}N_2$ 127.1230, encontrado 127.1285.

(E)-1,1-dimetil-2-(3-metilbut-2-en-1-iliden)hidrazina (**102f**)



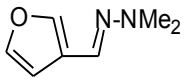
Sólido blanco. Rendimiento 99%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 – 7.00 (m, 1H), 5.85 – 5.77 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 6H), 1.67 – 1.63 (m, 6H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 135.60 (C), 133.79 (CH), 123.35 (CH), 42.66 (CH_3), 25.85 (CH_3), 18.10 (CH_3). **EMBR** (ESI): 127 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_7H_{15}N_2$ 127.1230, encontrado 127.1285.

3,3-difenilaliliden-1,1-dimetilhidrazina (**102g**)



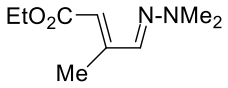
Sólido blanco. Rendimiento 99%. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 6H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 6H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 142.10 (C), 141.90 (C), 139.85 (C), 134.22 (CH), 130.50 (CH), 128.42 (CH), 128.31 (CH), 127.51 (CH), 127.37 (CH), 126.22 (CH), 42.85 (CH_3). **EMBR** (ESI): 251 (M^+ + H) **EMAR** calculado para $C_{17}H_{19}N_2$ 251.1543, encontrado 251.1540.

(Z)-2-(furan-3-ilmetilen)-1,1-dimetilhidrazina (**102h**)



Aceite marrón. Rendimiento 76%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.08 – 7.05 (m, 1H), 6.36 – 6.30 (m, 2H), 2.91 – 2.87 (m, 6H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 152.00 (C), 141.67 (CH), 123.05 (CH), 111.12 (CH), 106.96 (CH), 42.56 (CH_3). **EMBR** (ESI): 139 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_7H_{11}N_2O$ 139.0866, encontrado 139.0871.

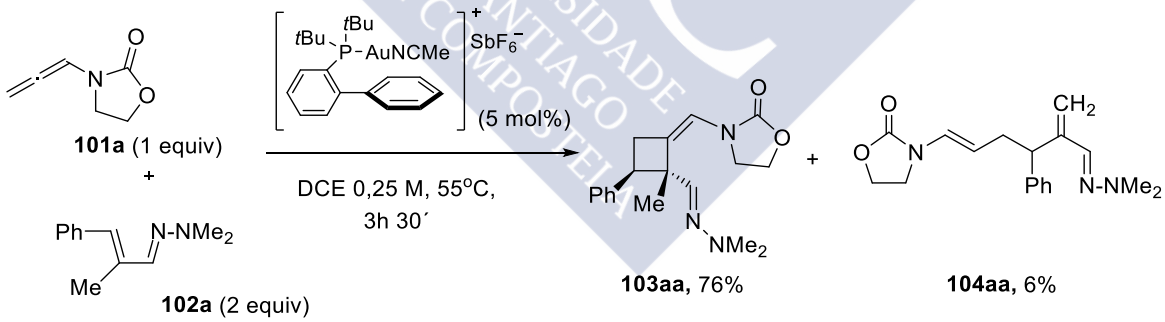
(E)-4-(2,2-dimetilhidrazon)-3-metilbut-2-enoato de Etilo (**102i**)



Aceite Amarillo. Rendimiento 74%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.74 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 2H), 2.94 – 2.88 (m, 6H), 2.29 – 2.24 (m, 3H), 1.23 – 1.17 (m, 3H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 167.29 (C), 153.16 (C), 132.66 (CH), 116.25 (CH), 59.32 (CH_2), 42.30 (CH_3), 14.31 (CH_3), 13.19 (CH_3). **EMBR** (ESI): 185 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_9H_{16}N_2O_2$ 185.1285, encontrado 185.1286.

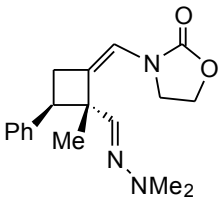
Procedimiento General para la Reacción de Cicloadición (2+2) Catalizada por Au

Descrito para la Reacción de Cicloadición de **101a** con la *N,N*-dimetilhidrazona **102a**



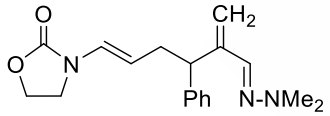
En un Schlenk de 10 ml se disolvió **101a** (40 mg, 0.32 mmol) y **102a** (120 mg, 0.64 mmol) en DCE (1.3 ml), y se añadió **Au2** (12.4 mg, 0.016 mmol). La mezcla se calentó a 55^{0}C durante 3 h y 30 min, se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró sobre florisil eluyendo con DCM. El filtrado se concentró y el crudo de reacción se purificó en columna de gel de sílice (Hexano: EtOAc 7:3) obteniéndose **103aa** (76 mg, 76% de rendimiento) y **104aa** (6 mg, 6% de rendimiento).

3-((Z)-(2-(2,2-dimetillhidrazono)metil)-2-metil-3-fenilciclobutiliden)metil)-oxazolidin-2-ona (**103aa**)



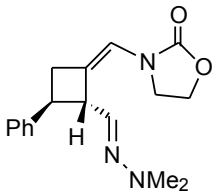
Sólido amarillo. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (c, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.68 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 16.9, 9.0 Hz, 1H), 3.13 – 3.10 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 14.6, 8.8 Hz, 1H), 2.79 (s, 6H), 1.05 (s, 3H). **RMN 13C** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 156.78 (C), 141.58 (CH), 139.19 (C), 128.16 (CH), 127.93 (C), 127.60 (CH), 126.45 (CH), 117.07 (CH), 62.19 (CH_2), 53.42 (C), 46.74 (CH_2), 45.29 (CH), 43.37 (CH_3), 29.35 (CH_2), 18.58 (CH_3). **EMBR** (IQ): 314.1 (M^+ + H, 97), 227.1 (71), 182.0 (45), 126.0 (68). **EMAR** calculado para $C_{18}H_{24}N_3O_2$ 314.1869, encontrado 314.1860.

3-(5-((E)-(2,2-dimetilhidrazon)metil)-4-fenilhexa-1,5-dien-1-il)oxazolidin-2-ona (**104aa**)



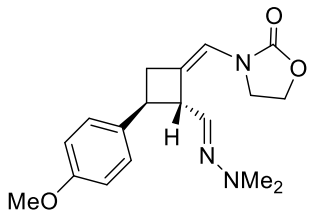
Sólido amarillo. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.27 (m, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.75 (dt, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H). **RMN 13C** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155.39 (C), 148.79 (C), 143.79 (C), 134.93 (CH), 128.30 (CH), 128.06 (CH), 126.01 (CH), 124.71 (CH), 114.29 (CH_2), 109.74 (CH), 62.10 (CH_2), 45.95 (CH), 42.69 (CH_3), 42.58 (CH_2), 34.75 (CH_2). **EMBR** (ESI): 314 (M^+ + H). **EMAR** calculado para $C_{18}H_{24}N_3O_2$ 314.1863, encontrado 314.1875.

3-((Z)-(2-(E)-(2,2-dimetilhidrazon)metil)-3-fenilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (**103ab**)



Aceite amarillo. Rendimiento del 53%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.19 (m, 4H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.33 (c, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.59 (dd, *J* = 16.9, 9.2 Hz, 1H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.80 – 2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 6H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.61 (C), 143.77 (C), 137.81 (CH), 128.53 (CH), 126.58 (CH), 126.52 (CH), 122.12 (C), 118.60 (CH), 62.43 (CH_2), 53.30 (CH), 45.57 (CH_2), 43.18 (CH_3), 41.81 (CH), 34.13 (CH_2). **EMBR** (IQ): 300.1 (M^+ + H, 46), 255.0 (25), 213.1 (44), 126.0 (100), 111.1 (34). **EMAR** calculado para $C_{17}H_{22}N_3O_2$ 300.1712, encontrado 300.1714.

3-((Z)-(2-((E)-(2,2-dimetilhidrazon)metil)-3-(4-metoxifenil)ciclobutiliden)methil)oxazolidin-2-ona (**104ac**)



Sólido amarillo. Rendimiento del 41%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.90 – 6.87 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.44 – 6.41 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 2H), 3.99 – 3.94 (m, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (dd, *J* = 17.0, 9.2 Hz, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 2.85 – 2.80 (m, 1H), 2.79 (s, 6H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.35 (C), 156.68 (C), 138.23 (CH), 135.94 (C), 127.64 (CH), 122.36 (CH), 118.58 (CH), 113.99 (CH), 62.48 (CH_2), 55.43 (CH), 53.61 (CH), 45.66 (CH_2), 43.26 (CH), 41.28 (CH), 34.46 (CH_2). **EMBR** (IQ): 330.1 (M^+ + H, 31), 286.0 (100), 243.1 (69), 198.0 (22), 111.1 (58), 88.0 (96). **EMAR** calculado para $C_{18}H_{24}N_3O_3$ 329.1818, encontrado 330.1819.

La estructura se confirmó mediante cristalografía de rayos X. Como se puede ver en la Figura 1, el grupo hidrazona y el *p*-OMePh están en trans, igual que en el alqueno de la hidrazona de partida.

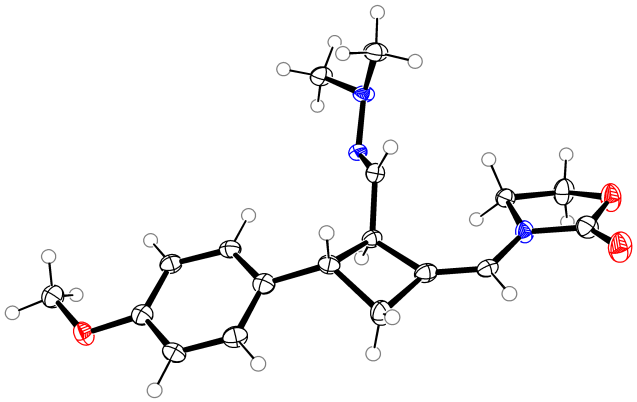
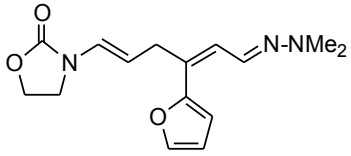


Figura 1

3-((4Z,6E)-6-(2,2-dimetilhidrazon)-4-(furan-2-il)hexa-1,4-dien-1-il)oxazolidin-2-ona (**104ad**)

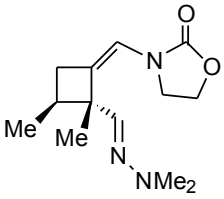


Aceite marrón. Rendimiento del 87%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.80 – 6.72 (m, 2H), 6.32 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.90 (dt, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 4.42 (dt, *J* = 8.2, 6.2 Hz, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 2H), 3.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (s,

6H). **RMN 13C** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155.41 (C), 154.03 (C), 152.38 (C), 134.91 (CH), 125.90 (CH), 125.36 (CH), 119.26 (CH), 109.09 (CH), 107.74 (CH), 106.14 (CH), 62.26 (CH_2), 42.86 (CH_3), 42.61 (CH_2), 29.04 (CH_2).

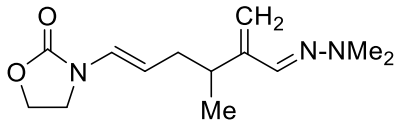
3-((Z)-(2-((E)-(2,2-dimetilhidrazon)metil)-2,3-dimetilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (**103ae**)

La proporción de isómeros Z : E en el crudo es 0.93: 0.07, no obstante, después de purificar el crudo por cromatografía en gel de sílice, se aisló una mezcla de isómeros en proporción *Z : E* 0.82 : 0.18



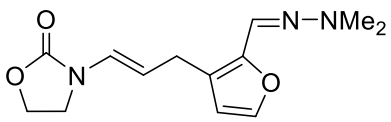
Sólido blanco. Rendimiento del 47%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.70 (s, 0.18H), 6.65 (s, 0.82H), 6.25 (t, *J* = 2.0 Hz, 0.18H), 6.19 (t, *J* = 1.9 Hz, 0.82H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 3.81 – 3.63 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 2.74 (s, 1.08H), 2.72 (s, 4.92H), 2.42 – 2.29 (m, 2H), 1.43 (s, 0.54H), 1.31 (s, 2.46H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.54H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 2.46H). **RMN 13C** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 156.90, 142.47, 129.35, 117.79, 116.60, 62.24, 50.90, 46.80, 43.54, 43.39, 35.74, 33.80, 33.16, 24.53, 17.03, 16.86, 14.94, 13.61. **EMBR** (IQ): 252.1 (M^+ + H, 58), 207.1 (77), 165.1 (96), 126.1 (100), 116.0 (32), 88.1 (83). **EMAR** calculado para $C_{13}H_{22}N_3O_4$ 252.1712 encontrado 251.1710.

3-(5-((E)-(2,2-dimetilhidrazon)metil)-4-metilhexa-1,5-dien-1-il)oxazolidin-2-ona (**104ae**)



Sólido blanco. Rendimiento del 21%. **RMN1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (s, 1H), 6.61 (dd, *J* = 14.3, 1.0 Hz, 1H), 5.08 – 5.04 (m, 2H), 4.80 – 4.73 (m, 1H), 4.43 – 4.37 (m, 3H), 3.67 (dd, *J* = 14.7, 6.1 Hz, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.84 (s, *J* = 0.5 Hz, 7H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.07 (dd, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 3H). **RMN13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.53 (C), 150.89 (C), 136.17 (CH), 124.58 (CH), 113.52 (CH2), 110.05 (CH), 62.19 (CH2), 42.93 (CH3), 42.80 (CH2), 36.32 (CH2), 34.04 (CH), 19.43 (CH3). **EMBR** (IQ): 252.1 (M^+ + H, 75), 207.1 (43), 180.1 (34), 165.1 (31), 126.1 (100), 59.1 (73). **EMAR** calculado para $C_{13}H_{22}N_3O_4$ 252.1712 encontrado 251.1711.

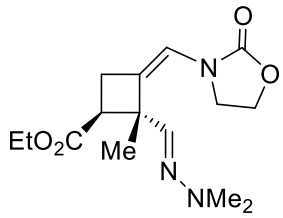
3-(3-(2-((2,2-dimetilhidrazon)metil)furan-3-il)prop-1-en-1-il)oxazolidin-2-ona (**104ah**)



Aceite marrón. Rendimiento del 65%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H),

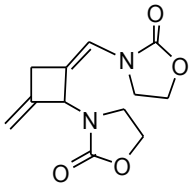
6.26 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.92 (dt, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 4.43 – 4.37 (m, 2H), 3.70 – 3.65 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.92 – 2.90 (m, 6H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.40 (C), 154.07 (C), 151.11 (C), 125.91 (CH), 123.96 (CH), 108.52 (CH), 107.45 (CH), 106.23 (CH), 62.24 (CH_2), 42.88 (CH), 42.60 (CH_2), 28.92 (CH_2). **EMBR** (IQ): 264.0 (M^+ + H, 73), 250.0 (20), 126.0 (22), 88.0 (73). **EMAR** calculado para $C_{13}H_{18}N_3O_3$ 264.1348, encontrado 264.1353.

(Z)-2-(E)-(2,2-dimetilhidrazon)metil)-2-metil-3-((2-oxazolidin-3-il)metilen)ciclobutan-1-carboxilato de etilo (**103ai**)



Aceite Amarillo. Rendimiento del 63% .**RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.66 (s, 1H), 6.29 – 6.27 (m, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 3.83 – 3.77 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.69 – 2.63 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 171.92 (C), 156.72 (C), 139.48 (CH), 126.33 (C), 117.88 (CH), 62.24 (CH_2), 60.70 (CH_2), 52.73 (C), 46.64 (CH_2), 44.45 (CH), 43.24 (CH_3), 27.42 (CH_2), 18.89 (CH_3), 14.56 (CH_3). **EMBR** (IQ): 310 (M^+ + H, 83), 299.1 (35), 223.1 (79), 126.1 (100), 88.0 (56). **EMAR** calculado para $C_{15}H_{24}N_3O_4$ 310.1767 encontrado 310.1768.

(Z)-3-((3-metilen-2-(2-oxooxazolidin-3-il)ciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (**105aa**)[180]

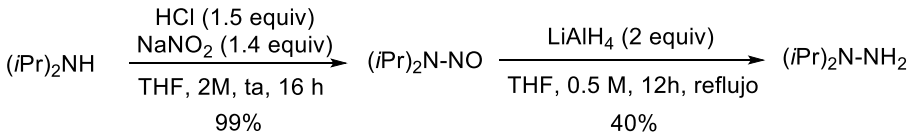


Aceite rosa. **RMN 1H** (250 MHz, CDCl3) δ 6.60 (q, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.61 (dt, *J* = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 5.25–5.05 (m, 2H), 4.44–4.27 (m, 4H), 3.91–3.66 (m, 2H), 3.62 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.48 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.32–3.19 (m, 2H). **13C NMR** (63 MHz, CDCl3) δ 157.60 (C), 156.31 (C), 142.79 (C), 121.22 (CH), 115.60 (C), 111.10 (CH_2), 62.69 (CH_2), 62.43 (CH_2), 58.14 (CH), 43.91 (CH_2), 40.11 (CH_2), 35.45 (CH_2). **EMBR** (CI): 251 (M^+ + H, 52), 207 (9), 180 (15), 166 (31), 164 (63), 88 (100). **EMAR** [M^+ + H]: Calculada para $C_{12}H_{15}N_2O_4$ 251.1032, encontrada 251.1033.

[180] Compuesto previamente descrito en: Faustino H., López F., Castedo L., Mascareñas J.L. *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 633-637

Estudios del alcance de la reacción: Influencia del tamaño de la hidrazona. Síntesis y ensayos con *N,N*-diisopropilhidrazonas

Síntesis de N,N-diisopropilhidrazina



Etapa 1: Síntesis de *N,N*-diisopropilnitrosamina

Se disolvió la Diisopropilamina (13.9 ml, 99.0 mmoles) en THF (100 ml) y se enfrió a 0^0C en un baño de agua/hielo. Se añadió gota a gota el HCl (2.5 M, 60 ml, 148 mmoles) y posteriormente el $NaNO_2$ (9.60 g, 138.0 mmoles) en pequeñas porciones. Se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. A continuación se añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ hasta pH básico. Se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. (400 ml), y se secaron con Na_2SO_4. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose la *N,N*-diisopropilnitrosamina como sólido amarillo (99% de rendimiento, 12.9 g).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 – 4.90 (m, 1H), 4.29 – 4.14 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 50.47 (CH), 44.53 (CH), 23.66 (CH_3), 19.04 (CH_3). **EMBR** (IE): 130 (M^+), 84 (46), 70 (60), 58 (72).

Etapa 2: Reducción de la *N,N*-Diisopropilnitrosamina

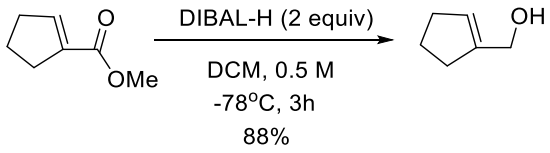
A una suspensión de $LiAlH_4$ (7.78 g, 205 mmoles) en THF (400 ml) se añadió *N,N*-Diisopropilnitrosamina (12.7 g, 98 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12h. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y posteriormente se enfrió en un baño de agua/hielo/sal. Se añadió una disolución de $MgSO_4$ (sat.) y el residuo sólido formado se filtró. El filtrado se extrajo con Et_2O (400 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (sat.), se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó con un horno de bolas proporcionando la *N,N*-Diisopropilhidrazina (4.53 g, 44.8 mmoles) con un 40% de rendimiento.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.98 – 2.84 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 52.25 (CH), 18.61 (CH_3).

Síntesis de los aldehídos α,β-insaturados no comerciales

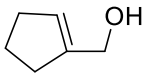
Síntesis de (E)-3-(4-fluorofenil)acrilaldehído (**111d**) y de ciclopent-1-en-1-carbaldehído (**111k**)

Etapa 1. Reducción con DIBAL-H. Ejemplificada para la síntesis de ciclopent-1-en-1-ilmetanol (**110k**)



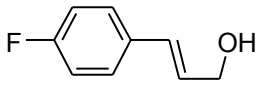
A una disolución de Ciclopent-1-en-1-carboxilato de Etilo (1.01 ml, 7.93 mmol) en DCM (14 ml) enfriada a -78^{0}C se añadió lentamente el DIBAL-H (17.4 ml, 1M en DCM, 17.4 mmol). La mezcla se dejó reaccionando durante 3h hasta que alcanzó la temperatura ambiente. La disolución se enfrió en una baño de agua/hielo/sal y se añadió lentamente $MgSO_4$ (sat.), dejando posteriormente que alcanzase la temperatura ambiente. El sólido blanco formado se filtró y la fase orgánica se extrajo con Et_2O (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (sat.), se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna en gel de sílice (Pentano:Et_2O 7:3), obteniéndose el ciclopent-1-en-1-ilmetanol (0.69 g, 6.98 mmol) con un 88% de rendimiento.

Ciclopent-1-en-1-ilmetanol (**110k**)[181]



Aceite amarillo. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.60 (dt, *J* = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 4H), 1.94 – 1.87 (m, 2H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 144.36 (CH), 125.55 (C), 62.28 (CH_2), 32.65 (CH_2), 32.42 (CH_2), 23.53 (CH_2).

(E)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ol (**110d**)[182]



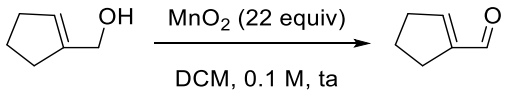
Sólido blanco. Rendimiento del 90% **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.02 – 6.96 (m, 2H), 6.56 (d, *J* =

[181] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Kapat A., Nyfeler E., Giuffredi G.T., Renaud P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17746-17747

[182] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Ambler Brett R., Altman R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5578-5581

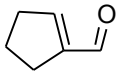
15.9 Hz, 1H), 6.26 (dt, *J* = 15.9, 5.7 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162.43 (d, *J* = 246.9 Hz, C), 132.94 (d, *J* = 3.1 Hz, C), 129.96 (CH), 128.35 (CH), 128.04 (d, *J* = 7.9 Hz), 115.57 (d, *J* = 21.6 Hz), 63.56 (CH_2).

Etapa 2. Oxidación con MnO_2 ejemplificada para la síntesis de Ciclopent-1-en-1-carbaldehído (**111k**)



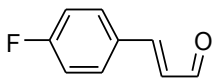
A una disolución de **96** (0.69 g, 6.98 mmoles) en DCM (56 ml) se añadió en porciones el MnO_2 (13.4 g, 154 mmol). La mezcla se dejó reaccionando 5h a temperatura ambiente, y se filtró a vacío con una placa filtrante que contenía una pequeña base de Florisil. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se empleó directamente en la etapa de condensación con la *N,N*-diisopropil hidracina.

Ciclopent-1-en-1-carbaldehído (**111k**)[183]



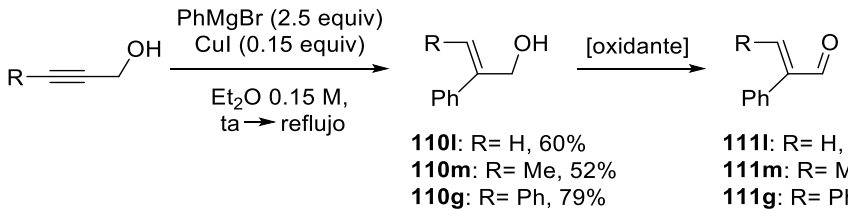
Aceite amarillo. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 6.87 (dt, *J* = 4.2, 2.1 Hz, 1H), 2.67 – 2.48 (m, 4H), 2.07 – 1.93 (m, 2H).

(E)-3-(4-fluorofenil)acrilaldehído (**111d**)[184]



Sólido blanco. Rendimiento del 96%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.65 (ddd, *J* = 16.0, 7.6, 0.6 Hz, 1H).

Síntesis de 2-fenilacrilaldehído (111l), (E)-2-fenilbut-2-enal (111m) y (E)-2,3-difenilacrilaldehído (111g)

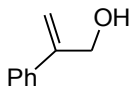


[183] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Baillargeon V.P., Stille J.K. *J. Am. Chem.* **1986**, *3*, 452-461

[184] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Chen H., Jiang H, Cai G., Dong J, Fu W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 992-994

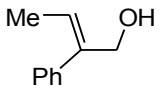
Etapa 1. Adición de PhMgBr/CuI al alcohol propargílico. Ejemplificada para la Síntesis de 2-fenilprop-2-en-1-ol (**110l**)

A una disolución de Bromuro de Fenilmagnesio (14.9 ml, 44.6 mmoles) en Et_2O (100 ml), se añadió Ioduro de cobre (0.51 g, 2.68 mmol) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante media hora. A continuación se añadió lentamente el alcohol propargílico (1.04 ml, 17.84 mmol) disuelto en Et_2O (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Transcurrido ese tiempo se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se añadió lentamente una disolución saturada de NH_4Cl (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna en gel de sílice compactada (Hexano:Et_2O 8:2), obteniéndose 1.44 g de 2-fenilprop-2-en-1-ol (60 % de rendimiento).[185]



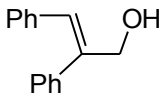
Aceite incoloro. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 5.49 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H).

(E)-2-fenilbut-2-en-1-ol (**110l**)[186]



Aceite incoloro. Rendimiento del 52%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 5.84 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.64 (dd, *J* = 6.9, 0.7 Hz, 3H).

(E)-2,3-difenilprop-2-en-1-ol (**110g**)[187]



Aceite incoloro. Rendimiento del 79%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.21 (m, 3H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.47 (dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 1H).

Etapa 2: Oxidación con el reactivo de Dess-Martin ejemplificada para la síntesis de 2-fenilacrilaldehído (**111g**)

A una disolución de **110g** (0.5 g, 3.73 mmoles) en DCM (3.6 ml) se añadió en porciones el reactivo de Dess-Martin (1.74 g, 4.10 mmol) y la mezcla se dejó

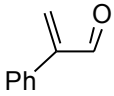
[185] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Sun X., Frimpong K., Tan K.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11841-11843

[186] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Malkov A.V., Czemerys L., Malyshev D.A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3350-3355

[187] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Fujihara T., Xu T., Semba K., Terao J., Tsuji W.T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 523-527

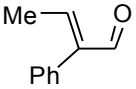
reaccionando 30 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió lentamente una disolución saturada de $NaHCO_3$ (4 ml), otra disolución saturada de $H_2S_2O_3$ (4 ml) y se dejó agitando 15 min. Se extrajo con DCM (2x10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (sat.), se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción conteniendo el aldehído, sin purificación, se empleó directamente en la etapa de condensación con la *N,N*-diisopropilhidracina.

2-fenilacrilaldehído (**111l**)[188]



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 (s, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.57 – 7.29 (m, 2H), 7.19 – 7.08 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.20 (s, 1H).

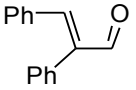
(E)-2-fenilbut-2-enal (**110l**)[189]



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (s, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 4H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.85 (c, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

(E)-2,3-difenilacrilaldehído (**111g**)[190]

En el caso de **111g** como oxidante se empleó MnO_2 y se siguió el procedimiento anteriormente descrito.



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (s, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 5H), 7.32 – 7.17 (m, 9H), 5.29 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H).

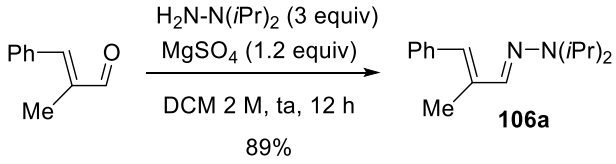
Procedimiento General para la síntesis de N,N-diisopropil-hidrazonas

Para la síntesis de las *N,N*-diisopropilhidrazonas se siguió un procedimiento equivalente al de sus análogos de *N,N*-dimetilo, es decir, por condensación del correspondiente aldehído α,β-insaturado con *N,N*-diisopropilhidrazina en presencia de $MgSO_4$.

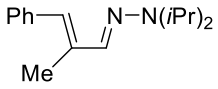
[188] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Barbot F., Miginiac P. *Synthesis* **1983**, *8*, 651-654.

[189] Clincha K., Marqueza C.J., Parrotta M.J., Ramageb R. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 239-258.

[190] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Molander G.A., Fumagalli T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5743-5747.

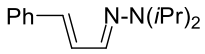


(E)-1,1-diisopropil-2-((E)-2-metil-3-fenilaliliden)hidrazina (**106a**)



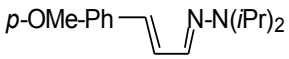
Sólido amarillo. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 – 7.41 (m, 4H), 7.40 – 7.22 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.60 (C), 138.01 (C), 132.34 (CH), 128.96 (CH), 128.12 (CH), 127.44 (CH), 125.83 (CH), 47.47 (CH), 20.97 (CH_3), 13.59 (CH_3).

(E)-1,1-diisopropil-2-((E)-3-fenilaliliden)hidrazina (**106b**)



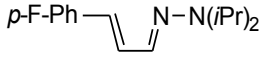
Aceite amarillo. Rendimiento del 83%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 15.9, 8.7 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.01 – 3.83 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 138.20, 132.43, 129.58, 129.52, 128.98, 128.58, 128.15, 127.97, 126.61, 125.93, 77.16, 47.62, 20.95. **EMBR** (IQ): 230; **EMAR** calculado para $C_{15}H_{22}N_2$ 230.1783, encontrado 230.1779.

(E)-1,1-diisopropil-2-((E)-3-(4-metoxifenil)aliliden)hidrazina (**106c**)



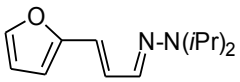
Sólido amarillo. Rendimiento del 87%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 3H), 6.44 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.71 (C), 131.07 (C), 130.48 (CH), 128.02 (CH), 127.62 (CH), 127.16 (CH), 114.15 (CH), 55.38 (CH3), 47.64 (CH), 20.99 (CH3). **EMBR** (ESI): 261 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{16}H_{25}N_2O$ 261.1961, encontrado 261.1957.

(E)-2-((E)-3-(4-fluorofenil)aliliden)-1,1-diisopropilhidrazina (**106d**)



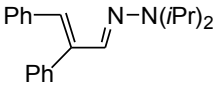
Sólido blanco. Rendimiento del 93%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 – 6.83 (m, 3H), 6.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.85 (hept, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.84 (d, *J* = 245.9 Hz, C), 134.47 (d, *J* = 3.0 Hz, C), 129.44 (d, *J* = 2.0 Hz, CH), 129.34 (CH), 127.32 (d, *J* = 7.7 Hz, CH)), 126.71 (CH) , 115.55 (d, *J* = 21.5 Hz, CH), 47.73 (CH) , 21.01 (CH3).**EMBR** (ESI): 249 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{15}H_{22}N_2F$ 249.1762, encontrado 249.1761.

(E)-2-((E)-3-(furan-2-il)aliliden)-1,1-diisopropilhidrazina (**106e**)



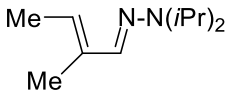
Aceite Marrón. Rendimiento del 86%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 15.8, 9.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154.19 (C), 141.34 (CH), 128.69 (CH), 128.38 (CH), 115.60 (CH), 111.54 (CH), 106.37 (CH), 47.59 (CH), 20.90 (CH3). **EMBR** (ESI): 221 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{13}H_{21}N_2O$ 221.1648, encontrado 221.1643.

(E)-2-((E)-2,3-difenilaliliden)-1,1-diisopropilhidrazina (**106g**)[191]



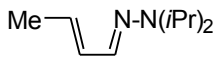
Aceite amarillo. Rendimiento del 43%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 – 7.20 (m, 7H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.81 (hept, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H). **EMBR** (ESI): 307 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{21}H_{27}N_2$ 307.2169, encontrado 307.2178.

(E)-1,1-diisopropil-2-((E)-2-metilbut-2-en-1-iliden)hidrazina (**106h**)



Aceite amarillo. Rendimiento del 72%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (s, 1H), 5.45 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.73 (hept, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.56 (C), 134.39 (CH), 123.53 (CH), 47.14 (CH), 20.74 (CH_3), 13.65 (CH_3), 11.48 (CH_3). **EMBR** (ESI): 183 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{11}H_{23}N_2$ 183.1856, encontrado 183.1853.

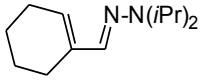
(E)-2-((E)-but-2-en-1-iliden)-1,1-diisopropilhidrazina (**106i**)



Aceite amarillo. Rendimiento del 77%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.30 – 6.18 (m, 1H), 5.71 – 5.56 (m, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 2H), 1.79 (dd, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 131.90 (CH), 131.62 (CH), 126.25 (CH), 47.33 (CH), 20.83 (CH_3), 18.19 (CH_3). **EMBR** (ESI): 169 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{10}H_{21}N_2$ 169.1699, encontrado 169.1697.

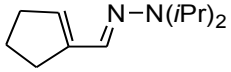
[191] Debido a problemas de inestabilidad el compuesto no se pudo purificar completamente

(E)-2-(ciclohex-1-en-1-ilmetilen)-1,1-diisopropilhidrazina (**106j**)



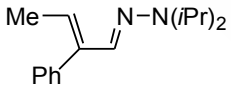
Aceite amarillo. Rendimiento del 83%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (s, 1H), 5.71 – 5.64 (m, 1H), 3.75 (hept, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.30 (m, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 4H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 137.80 (C), 132.76 (CH), 126.13 (CH), 47.09 (CH), 25.85 (CH_2), 24.22 (CH_2), 23.17 (CH_2), 22.67 (CH_2), 20.80 (CH_3). **EMBR** (ESI): 209 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{13}H_{25}N_2$ 209.2012, encontrado 209.2007.

(E)-2-(ciclopent-1-en-1-ilmetilen)-1,1-diisopropilhidrazina (**106k**)



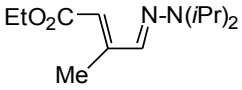
Aceite amarillo. Rendimiento del 69%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 1H), 5.65 – 5.59 (m, 1H), 3.79 (hept, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.61 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 2.51 – 2.39 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 137.78 (C), 134.27 (CH), 127.10 (CH), 47.22 (CH), 37.48 (CH_2), 33.33 (CH_2), 22.54 (CH_2), 20.92 (CH_3). **EMBR** (ESI): 217 (M^+ + Na); **EMAR** calculado para $C_{12}H_{22}N_2$ 217.1675 encontrado 217.1682.

(E)-1,1-diisopropil-2-((E)-2-fenilbut-2-en-1-iliden)hidrazina (**106l**)



Aceite marrón. Rendimiento del 37%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.20 (m, 6H), 5.82 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.87 (CH), 130.41 (CH), 130.21 (CH), 128.30 (CH), 127.27 (CH), 126.26 (CH), 125.93 (CH), 47.38 (CH), 20.86 (CH_3), 19.48 (CH_3). **EMBR** (ESI): 245 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{16}H_{25}N_2$ 245.2012, encontrado 245.2010.

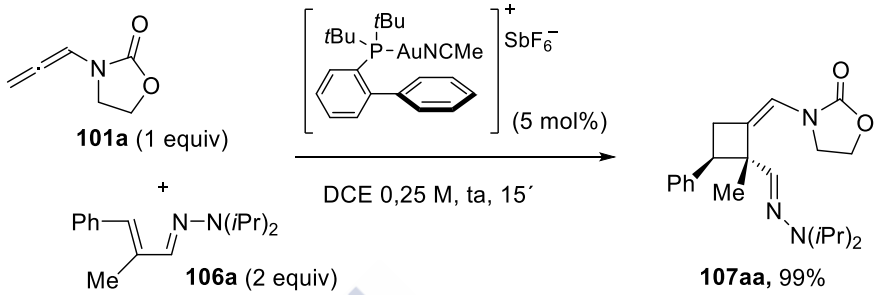
(2E,4E)-4-(2,2-diisopropilhidrazon)-3-metilbut-2-enoato de Etilo (**106n**)



Aceite amarillo. Rendimiento del 74%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.16 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.93 – 3.80 (m, 2H), 2.39 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.02 (C), 155.32 (C), 128.13 (CH), 113.88 (CH), 59.39 (CH), 48.34 (CH_2), 21.09 (CH_3), 14.60 (CH_3), 13.56 (CH_3). **EMBR** (ESI): 241 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{13}H_{25}N_2O_2$ 241.1911, encontrado 241.1910.

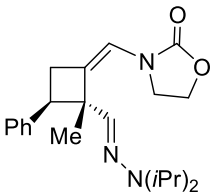
Resultados de los ensayos de Cicloadición (2+2) entre la alenamida 101a y la hidrazona 106a

Procedimiento de la reacción de Cicloadición de **101a** con la *N,N*-diisopropilhidrazona **106a**



En un Schlenk de 10 ml se disolvió **101a** (40 mg, 0.32 mmol) y **106a** (156 mg, 0.64 mmol) en DCE (1.3 ml), y se añadió **Au2** (12.3 mg, 0.016 mmol). La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 10 min y a continuación se filtró sobre florisil eluyendo con DCM. El filtrado se concentró y el crudo de reacción se purificó en columna de gel de sílice (Hexano: EtOAc 7:3) obteniéndose **107aa** (117 mg, 0.32 mmol) con un 99% de rendimiento.

3-((Z)-((2R,3R)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-2-metil-3-fenilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (**107aa**)



Sólido amarillo. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 4.19 (dd, *J* = 17.2, 8.5 Hz, 1H), 3.91 (td, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 14.3, 10.0, 2.5 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 14.3, 8.6, 1.3 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H), 1.08 (s, 3H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.90 (C), 139.73 (C), 133.91 (CH), 129.06 (C), 128.12 (CH), 127.54 (CH), 126.25 (CH), 116.58 (CH), 62.42 (CH_2), 54.47 (C), 47.26 (CH), 46.87 (CH_2), 45.68 (CH), 29.27 (CH_2), 21.31 (CH_3), 20.38 (CH_3), 18.64 (CH_3). **EMBR** (ESI): 370 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{32}N_3O_2$ 370.2489, encontrado 370.2481.

La estructura se confirmó por análisis mediante cristalografía de rayos X (Figura 2).

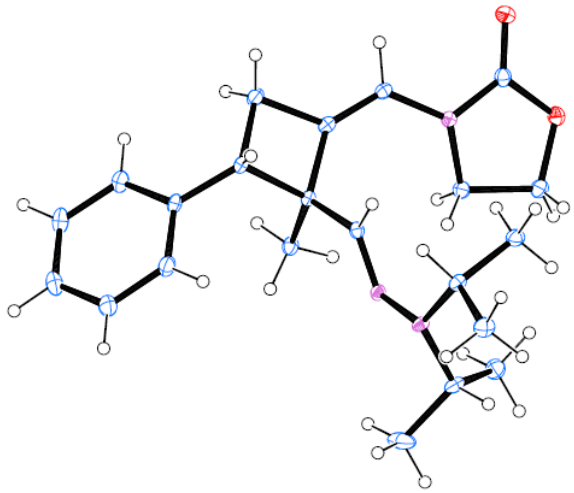


Figura 2

Como se ve en la Figura 3, los grupos Ph y Me están en disposición *cis* y la enamida *exo* tiene configuración *Z*, lo que también se confirmó mediante experimentos nOe entre los hidrógenos de las posiciones C-4 y C-1 y entre C-4 y C-2.

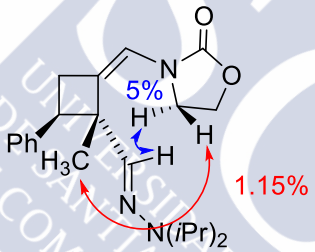
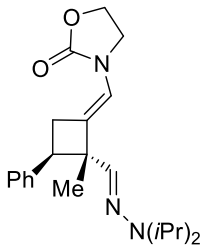


Figura 3

Estudios del alcance de la reacción: ensayos de cicloadición entre 101a y 106a empleando otros complejos de Au y Pt

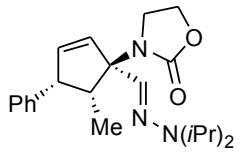
3-((E)-((2R,3R)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-2-metil-3-fenilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (***E*-107aa**)



Sólido amarillo. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 – 7.19 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 6.01 (dd, *J* = 3.0, 2.2 Hz, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 3.86 – 3.67 (m, 5H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 15.8, 7.9, 3.1 Hz, 1H), 1.14 (dd, *J* = 14.2, 6.5 Hz, 12H), 0.97 (s, 3H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.49 (C), 142.59 (C), 140.02 (C), 132.78 (CH), 128.78 (CH), 127.85 (CH), 126.44 (CH), 116.99 (CH), 61.92

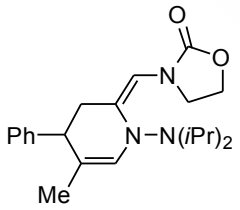
(CH_2), 55.17 (C), 54.70 (CH), 47.22 (CH), 45.86 (CH_2), 32.27 (CH_2), 21.36 (CH_3), 20.65 (CH_3), 17.94 (CH_3). **EMBR** (ESI): 369 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{31}N_3O_2$ 369.2489, encontrado 369.2492.

3-((1R,4R,5R)-1-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-5-metil-4-fenilciclopent-2-en-1-il)oxazolidin-2-ona (**108aa**)



RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.45 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.78 (dt, *J* = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H), 0.80 (s, 3H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 140.08 (CH), 130.32 (CH), 128.78 (CH), 128.72 (CH), 127.80 (CH), 126.60 (CH), 126.39 (CH), 126.25 (CH), 68.86 (CH), 62.17 (CH_2), 52.98 (C), 52.78 (CH), 46.90 (CH), 41.71 (CH_2), 24.42 (CH), 21.03 (CH_3). **EMBR** (ESI): 369 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{31}N_3O_2$ 369.2489, encontrado 369.2486.

(Z)-3-((1-(diisopropilamino)-5-metil-4-fenil-3,4-dihidropiridin-2(1H)-ilidene)metil)oxazolidin-2-ona (**109aa**)

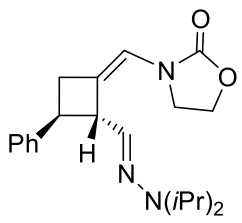


RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.08 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.78 (dt, *J* = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

Resultados de los ensayos de Cicloadición (2+2) entre la alenamida 101a y las *N,N*-diisopropilhidrazonas

El procedimiento seguido para realizar estas cicloadiciones está ejemplificado para la cicloadición de **101a** y **106a**.

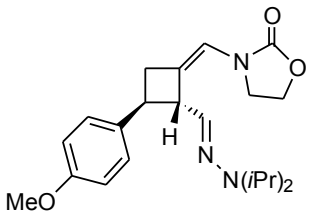
3-((Z)-((2R,3S)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-3-fenilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (Z-**107ab**)



Sólido amarillo. Rendimiento del 62%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 – 7.28 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.40 (c, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.28 (m, 1H), 4.23 – 4.17 (m, 1H), 4.06 (td, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 9.4, 6.4, 2.8 Hz, 1H), 3.73 (hept, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.66 (c, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.51 (dt, *J* = 9.3, 7.1 Hz, 1H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 15.4, 7.4, 2.4 Hz, 1H),

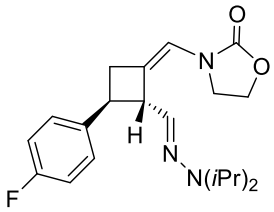
1.11 (t, *J* = 6.7 Hz, 12H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.71 (C), 144.53 (C), 131.12 (CH), 128.49 (CH), 126.52 (CH), 126.30 (CH), 123.51 (C), 118.03 (CH), 62.56 (CH_2), 54.14 (CH), 47.14 (CH), 45.60 (CH_2), 41.84 (CH), 33.73 (CH_2), 20.97 (CH_3), 20.61 (CH_3). **EMBR** (ESI): 356 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{21}H_{30}N_3O_2$ 356.2333, encontrado 356.2335.

3-((Z)-((2R,3S)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-3-(4-metoxifenil)ciclobutyliden)metil)oxazolidin-2-ona (**107ac**)



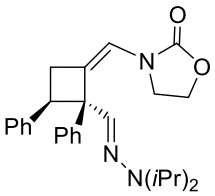
Sólido amarillo. Rendimiento del 88%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ, 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H) , 6.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.30 (td, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 4.19 (c, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.05 (td, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (hept, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.65 (c, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 16.2, 7.1 Hz, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 15.3, 7.4, 2.3 Hz, 1H), 1.12 – 1.07 (m, 12H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.12 (C), 156.68 (C), 136.62 (C), 131.33 (CH), 127.48 (CH), 123.60 (C), 117.95 (CH), 113.86 (CH), 62.54 (CH2), 55.36 (CH_3), 54.35 (CH), 47.12 (CH), 45.59 (CH_2), 41.20 (CH), 33.96 (CH_2), 20.92 (CH_3), 20.58 (CH_3). **EMBR** (ESI): 386 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{32}N_3O_2$ 386.2438, encontrado 386.2437.

3-((Z)-((2R,3S)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-3-(4-fluorofenil)ciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (**107ad**)



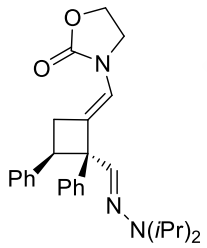
Sólido blanco. Rendimiento del 55%. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.42 (c, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.37 – 4.31 (m, 1H), 4.22 (dd, *J* = 17.2, 8.5 Hz, 1H), 4.06 (td, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.76 (hept, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.69 (c, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 16.2, 7.2 Hz, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 15.4, 7.5, 2.4 Hz, 1H), 1.13 (dd, *J* = 7.9, 6.6 Hz, 12H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 161.50 (d, *J* = 244.2 Hz, C), 156.70 (C), 140.21 (C), 130.69 (CH), 127.96 (d, *J* = 7.8 Hz, CH), 123.25 (C), 118.17 (CH), 115.22 (d, *J* = 21.2 Hz, CH), 62.57 (CH2), 54.42 (CH), 47.16 (CH), 45.65 (CH_2), 41.25 (CH), 33.90 (CH_2), 20.96 (CH_3), 20.63 (CH_3). **EMBR** (ESI): 374 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{21}H_{29}FN_3O_2$ 374.2238, encontrado 374.2242.

3-((Z)-((2S,3R)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-2,3-difenilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (*Z*-**107ag**) [192]



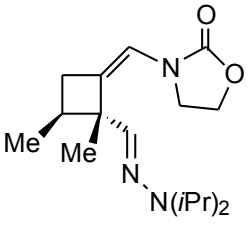
Aceite amarillo. **RMN 1H** (500 MHz, C_6D_6) δ 7.39 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 7.02 – 6.95 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 3.67 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.35 – 3.22 (m, 4H), 3.04 – 2.95 (m, 2H), 2.74 (ddd, *J* = 14.9, 9.1, 1.6 Hz, 1H), 2.58 (td, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). **RMN 13C** (126 MHz, C_6D_6) δ 156.24 (C), 147.34 (C), 140.12 (C), 128.83 (CH), 128.69 (CH), 128.49 (CH), 128.43 (CH), 128.35 (CH), 127.14 (CH), 126.71 (CH), 120.66 (C), 119.36 (CH), 62.22 (C), 61.74 (CH_2), 53.61 (CH), 47.28 (CH), 45.03 (CH_2), 29.76 (CH_2), 21.22 (CH_3), 20.52 (CH_3). **EMBR** (ESI): 432 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{27}H_{34}N_3O_2$ 432.2646, encontrado 432.2655.

3-((E)-((2S,3R)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-2,3-difenylciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (*E*-**107ag**)[193]



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 – 7.01 (m, 8H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 2H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 4.45 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 2H), 3.82 (dq, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 2H), 3.64 (td, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 3.42 (td, *J* = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 3.15 – 2.96 (m, 2H), 1.23 – 1.16 (m, 12H). **EMBR** (ESI): 432 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{27}H_{34}N_3O_2$ 432.2646, encontrado 432.2632.

3-((Z)-((2R,3S)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-2,3-dimetilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (*Z*-**107ah**)[194]



RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.59 (s, 1H), 6.18 – 6.16 (m, 1H), 4.26 (ddd, *J* = 9.0, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 3.86 (td, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 3.68 (dt, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H) , 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159.96 (C), 135.44 (CH), 130.41 (C), 116.16

[192] El rendimiento conjunto de los isómeros *Z* y *E* de **107ag** es del 95%, no obstante, se pudo separar una pequeña fracción prácticamente pura de cada uno de los isómeros, lo que nos permitió caracterizar cada uno de ellos por separado.

[193] Debido a problemas de estabilidad solo se puede describir el RMN-1H

[194] El rendimiento conjunto de los isómeros Z y E de **107ah** es del 87%, no obstante, se pudo separar una pequeña fracción prácticamente pura de cada uno de los isómeros por separado, lo que nos permitió caracterizar cada uno de ellos por separado.

(CH), 62.39 (CH2), 51.96 (C), 47.15 (CH), 46.90 (CH_2), 36.06 (CH), 33.79 (CH_2), 21.00 (CH_3), 20.62 (CH_3), 17.07 (CH_3), 15.04 (CH_3). **EMBR** (ESI): 308 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{17}H_{30}N_3O_2$ 308.2333, encontrado 308.2332.

Como se ve en la Figura 4, los dos grupos Me están en disposición *cis* y la enamida *exo* tiene configuración *Z*, lo que también se confirmó mediante experimentos nOe entre los hidrógenos de las posiciones C-2 y C-6 y entre C-2 y C-4.

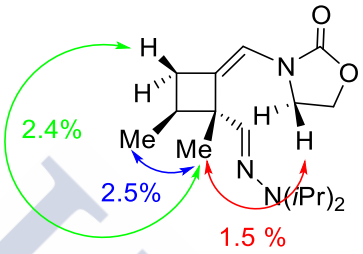
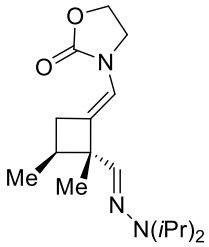


Figura 4

3-((E)-((2R,3S)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-2,3-dimetilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (*E*-**107ah**)



RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.47 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 3H), 2.46 (ddd, *J* = 15.5, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 12H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.5 (C), 143.30 (C), 135.21 (CH), 117.68 (CH), 61.94 (CH2), 53.96 (C), 47.34 (CH), 45.78 (CH_2), 43.53 (CH), 35.90 (CH_2), 21.19 (CH_3), 20.44 (CH_3), 15.91 (CH_3), 13.72 (CH_3). **EMBR** (ESI): 308 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{17}H_{30}N_3O_2$ 308.2333, encontrado 308.2330.

Como se ve en la Figura 5, los experimentos nOe nos permitieron confirmar que los dos grupos Me están en disposición *cis*, pero en este caso no se observó nOe entre el grupo metilo de la posición C-2 y el C-1 de la alenoxazolidinona.

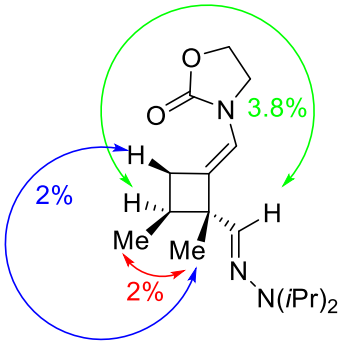
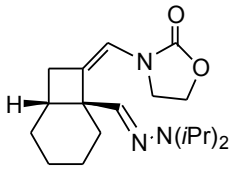


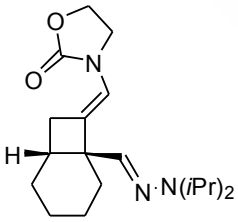
Figura 5

3-((Z)-((6R)-6-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)biciclo[4.2.0]octan-7-iliden)metil)oxazolidin-2-ona (*Z*-**107aj**)[195]



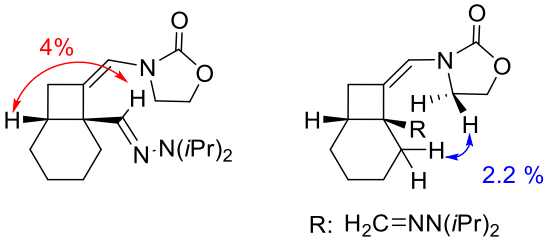
RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.50 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.26 (td, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 4.13 (c, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.85 (td, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 3.70 (hept, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (c, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.47 (ddd, *J* = 14.0, 8.8, 0.7 Hz, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 1.64 – 1.39 (m, 7H), 1.28 – 1.18 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 157.03 (C), 133.41 (CH), 131.89 (C), 115.15 (CH), 62.47 (CH_2), 50.93 (C), 47.19 (CH), 47.11 (CH_2), 36.70 (CH), 29.93 (CH_2), 29.24 (CH_2), 25.33 (CH_2), 21.56 (CH_2), 21.16 (CH_3), 21.08 (CH_2), 20.64 (CH_3). **EMBR** (ESI): 334 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{19}H_{32}N_3O_2$ 334.2489, encontrado 334.2493.

3-((E)-((1S,6R)-6-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)biciclo[4.2.0]octan-7-iliden)metil)oxazolidin-2-ona (*E*-**107aj**)



RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.42 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.28 – 4.16 (m, 2H), 3.85 (ddd, *J* = 9.0, 7.9, 4.7 Hz, 1H), 3.74 – 3.59 (m, 3H), 2.45 – 2.37 (m, 2H), 2.33 – 2.27 (m, 2H), 1.61 – 1.56 (m, 1H), 1.54 – 1.33 (m, 6H), 1.11 – 1.07 (m, 12H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.40 (C), 144.85 (C), 133.64 (CH), 117.41 (CH), 61.92 (CH_2), 52.85 (C), 47.23 (CH), 45.85 (CH_2), 44.63 (CH), 32.21 (CH_2), 30.92 (CH2), 25.96 (CH_2), 21.64 (CH_2), 21.48 (CH_2), 21.13 (CH_3), 20.74 (CH_3).

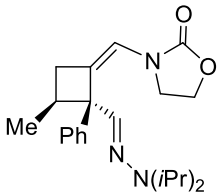
Como se ve en la Figura 6, el grupo hidrazona y el hidrógeno del C-7 están en disposición *cis* y la enamida *exo* tiene configuración *Z*, lo que también se confirmó mediante experimentos nOe entre los hidrógenos de las posiciones C-6 y C-2 y entre C-10 y C-4.



[195] El rendimiento conjunto de los isómeros Z y E de **107aj** es del 90%, no obstante, se pudo separar una pequeña fracción prácticamente pura de cada uno de los isómeros por separado, lo que nos permitió caracterizar cada uno de ellos por separado.

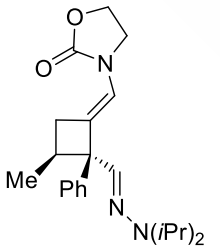
Figura 6

3-((Z)-((2S,3S)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-3-metil-2-fenylciclobutilidene)metil)oxazolidin-2-ona (*Z*-**107al**)[196]



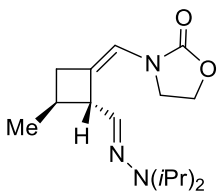
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.53 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.06 – 3.84 (m, 2H), 3.76 (dc, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 2H), 3.60 (hept, *J* = 9.4, 1H), 2.99 – 2.80 (m, 2H), 2.65 – 2.51 (m, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 14.5, 7.8, 2.4 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.72 (C), 147.00 (CH), 128.79 (CH), 128.47 (CH), 126.65 (CH), 126.31 (CH), 123.81 (C), 117.45 (CH), 62.56 (CH_2), 59.64 (C), 47.39 (CH), 45.18 (CH_2), 43.73 (CH), 33.46 (CH_2), 21.53 (CH_3), 20.63 (CH_3), 17.00 (CH_3). **EMBR** (ESI): 369 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{31}N_3O_2$ 369.2489, encontrado 369.2485.

3-((E)-((2S,3S)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-3-metil-2-fenilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (*E*-**107al**)



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 – 7.19 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 6.08 – 6.05 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.77 (dt, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 2H), 3.61 (dd, *J* = 16.4, 8.5 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 17.0, 8.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 16.1, 7.5 Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 15.8, 7.7, 3.1 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 15.8, 9.0, 2.1 Hz, 1H), 1.18 – 1.10 (m, 12H), 0.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.27 (C), 140.32 (C), 132.97 (CH), 128.13 (CH), 126.51 (CH), 119.31 (CH), 62.34 (CH2), 61.97 (C), 47.41 (CH), 46.03 (CH_2), 44.20 (CH), 36.18 (CH_2), 21.10 (CH_3), 20.94 (CH_3), 16.63 (CH_3). **EMBR** (ESI): 370 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{32}N_3O_2$ 370.2489, encontrado 370.2487.

3-((Z)-((2R,3S)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-3-metilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (Z-**107ai**)



RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.27 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.28 (td, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 4.16 (c, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.04 – 3.99 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 3H), 3.37 – 3.31 (m, 1H), 2.88 – 2.81 (m, 1H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 2.18 – 2.12 (m, 1H), 1.18 (dd, *J* =

[196] El rendimiento conjunto de los isómeros Z y E de **107al** es del 94%, no obstante, se pudo separar una pequeña fracción prácticamente pura de cada uno de los isómeros por separado, lo que nos permitió caracterizar cada uno de ellos por separado.

6.8, 2.4 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.53 (C), 133.25 (CH), 123.40 (C), 118.05 (CH), 62.45 (CH_2), 53.35 (CH), 47.07 (CH), 45.28 (CH_2), 34.16 (CH_2), 32.50 (CH), 20.66 (CH_3), 20.65 (CH_3), 20.63 (CH_3). **EMBR** (ESI): 294 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{16}H_{28}N_3O_2$ 294.2176, encontrado 294.2179.

Como se ve en la Figura 7, el grupo hidrazona y el hidrógeno del C-X están en disposición *cis* y la enamida *exo* tiene configuración *Z*, lo que también se confirmó mediante experimentos nOe entre los hidrógenos de las posiciones C-1 y C-2 y entre C-2 y C-3.

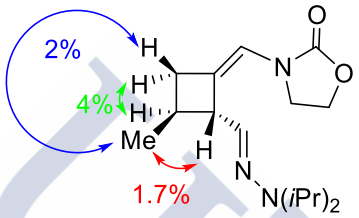
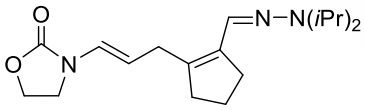


Figura 7

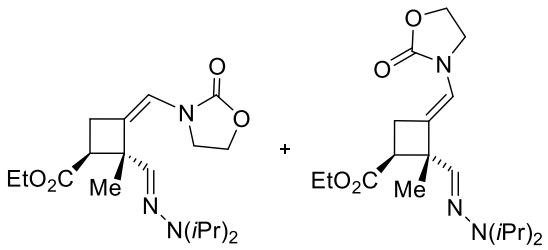
3-(3-(2-((2,2-diisopropilhidrazon)metil)ciclopent-1-en-1-il)prop-1-en-1-il)oxazolidin-2-ona (**104ak**)



RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.80 (dt, *J* = 14.6, 7.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.38 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.69 (dd, *J* = 8.8, 7.4 Hz, 2H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 2.56 (dddd, *J* = 13.7, 7.3, 3.3, 1.1 Hz, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 1.97 (ddd, *J* = 17.1, 12.9, 9.1 Hz, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.64 (C), 155.53 (C), 146.10 (C), 127.09 (CH), 125.67 (CH), 124.38 (CH), 110.45 (CH), 62.18 (CH2), 47.12 (CH), 44.25 (CH), 42.84 (CH2), 33.64 (CH2), 31.46 (CH2), 28.75 (CH2), 21.22 (CH3), 20.96 (CH3). **EMBR** (ESI): 320 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{18}H_{30}N_3O_2$ 320.2333, encontrado 320.2332.

(1S,2R,Z)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-2-metil-3-((2-oxooxazolidin-3-il)metilen)ciclobutan-1-carboxilato de etilo y (1S,2R,E)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-2-metil-3-((2-oxooxazolidin-3-il)metilen)ciclobutan-1-carboxilato de etilo (*Z*-**107an** y *E*-**107an**)[197]

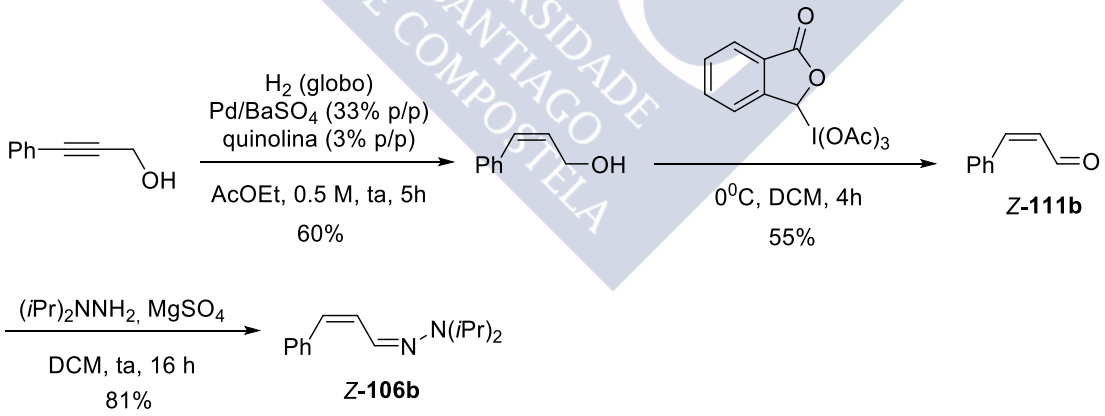
[197] Mezcla inseparable de isómeros *Z* y *E* de **107an**.



RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.60 (s, 0.62H), 6.50 (s, 0.38H), 6.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.62H), 5.76 (dd, *J* = 2.8, 2.2 Hz, 0.38H), 4.32 – 4.03 (m, 4.04H), 3.82 (td, *J* = 9.1, 5.6 Hz, 0.62H), 3.78 – 3.66 (m, 2.8H), 3.56 (dd, *J* = 17.3, 9.1 Hz, 0.62H), 3.32 (dd, *J* = 9.3, 8.6 Hz, 0.38H), 3.18 – 3.07 (m, 1.2H), 2.83 (ddd, *J* = 16.3, 9.6, 2.0 Hz, 0.38H), 2.60 (ddd, *J* = 14.5, 7.9, 1.4 Hz, 0.62H), 2.48 (ddd, *J* = 16.2, 8.3, 3.1 Hz, 0.38H), 1.39 (s, 1.83H), 1.26 (s, 1.12H), 1.24 – 1.18 (m, 3.02H), 1.13 – 1.06 (m, 11.84H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 172.56 (C), 172.00 (C), 156.58 (C), 156.55 (C), 132.74 (CH), 132.03 (CH), 126.85 (C), 117.15 (CH), 115.94 (CH), 62.24 (CH_2), 61.84 (CH_2), 60.31 (CH_2), 60.23 (CH_2), 54.03 (CH), 53.72 (C), 47.20 (CH_2), 47.17 (CH_2), 45.77 (CH_2), 44.73 (CH), 29.61 (CH_2), 27.17 (CH_2), 21.21 (CH_3), 21.13 (CH_3), 20.36 (CH_3), 20.22 (CH_3), 18.69 (CH), 17.73 (CH), 14.38 (CH_3), 14.26 (CH_3).

Estudio de la Estereoespecificidad de la Cicloadición

Sintesis por etapas de 1,1-diisopropil-2-((Z)-3-fenilaliliden)hidrazona (E-106b)



Etapa 1: Hidrogenación de 3-fenilprop-2-in-1-ol[198]

Se disuelve el catalizador de Pd sobre $BaSO_4$ (276 mg, 2.60 mmol) en EtOAc (13 ml) y se añade la quinolina (12 mg, 0.093 mmol). La mezcla se deja agitando 15

[198] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Pavlakos E., Georgiou T., Tofi M., Montagnon T.,Vassilikogiannakis G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4556-4559

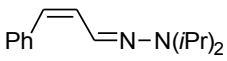
min y transcurrido ese tiempo se añade el 3-fenilprop-2-in-1-ol (0.781 ml, 6.72 mmol). Se purga el matraz con H_2 y se deja reaccionando durante 3h. La reacción se sigue por RMN 1H. El crudo de reacción se filtra sobre celita, que se lava con EtOAc (2 x 5 ml) y se elimina el disolvente del filtrado a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna en gel de sílice (hexano:Et_2O 9:1), obteniéndose 504 mg de (Z)-3-fenilprop-2-en-1-ol (60 % de rendimiento).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.18 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.94 – 5.82 (m, 1H), 4.44 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H).

Etapa 2: Oxidación de (Z)-3-fenilprop-2-en-1-ol

A una disolución de (Z)-3-fenilprop-2-en-1-ol (300 mg, 2.24 mmoles) en DCM (2.5 ml) se añadió en porciones el Dess-Martin (1.04 g, 2.46 mmol) y la mezcla se dejó reaccionando 4 h a temperatura ambiente. Se añadió lentamente una $NaHCO_3$ (sat), después $H_2S_2O_3$ (sat) y se dejó agitando 15 min. Se extrajo con DCM (2x5 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (sat), se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolventea a presión reducida. El crudo de reacción se empleó directamente en la etapa siguiente de condensación con la N,N-diisopropilhidrazina.

1,1-Diisopropil-2-((Z)-3-fenilaliliden)hidrazona (*Z*-**106a**)

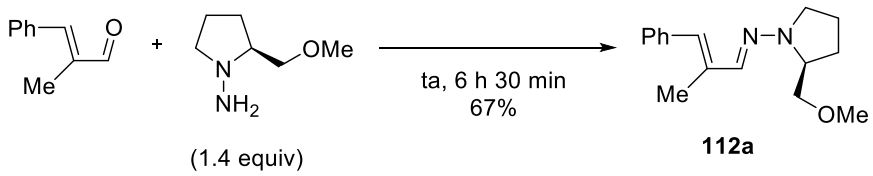


RMN 1H (300 MHz, CDCl3) δ 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 4H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 6.48 – 6.31 (m, 2H), 3.82 (hept, 6.6 Hz, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.64 (C), 130.57 (CH), 128.77 (CH), 128.35 (CH), 126.33 (CH), 126.18 (CH), 124.96 (CH), 47.87 (CH), 21.02 (CH3). **EMBR** (ESI): 231. **EMAR** calculado para $C_{15}H_{23}N_2$ 231.1856, encontrado 231.1847.

Estudios de una variante asimétrica de la Cicloadición. Síntesis y ensayos con *SAMP*- hidrazonas

Procedimiento General para la reacción de síntesis de SAMP-hidrazonas

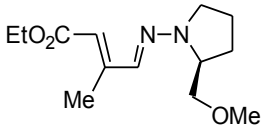
Ejemplificado para la síntesis de (1E,2E)-N-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-imina (**112a**) por condensación de (E)-2-metil-cinamaldehído con *SAMP*-hidrazina.



En un matraz se añadió el (E)-2-metil-cinamaldehído (0.14 ml, 1.03 mmol) y la *SAMP*-hidracina (0.19 ml, 1.44 mmol). La mezcla se agitó durante 6h 30 min. El crudo se lavó con NaCl (sat) y se extrajo con DCM (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un crudo aceitoso que se purificó mediante cromatográfica en columna de gel de sílice (hexano: EtOAc 7:3) obteniéndose 178 mg de **112a** (67 % de rendimiento).

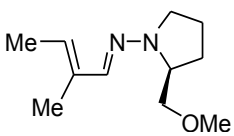
Aceite marrón. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.35 (m, 4H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 16.8, 7.9 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.12 – 1.84 (m, 4H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.61 (CH), 138.11 (C), 136.74 (C), 129.64 (CH), 129.05 (CH), 128.18 (CH), 126.27 (CH), 74.62 (CH_2), 63.19 (CH_3), 59.27 (CH), 49.12 (CH_2), 26.87 (CH_2), 22.28 (CH_2), 13.45 (CH_3). **EMBR** (ESI): 259 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{16}H_{23}N_2O$ 259.1805, encontrado 259.1803.

(2E,4E)-4-(((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)imino)-3-metilbut-2-enoato de etilo (**112c**)



Aceite amarillo. Rendimiento 72%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.78 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 2H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.11 – 2.99 (m, 1H), 2.33 – 2.29 (m, 3H), 2.04 – 1.81 (m, 4H), 1.28 – 1.20 (m, 3H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.56 (C), 153.74 (C), 133.13 (CH), 115.64 (CH), 74.09 (CH2), 62.88 (CH), 59.43 (CH_2), 59.27 (CH_3), 48.18 (CH_2), 26.84 (CH_2), 22.28 (CH2), 14.45 (CH_3), 13.33 (CH_3). **EMBR** (ESI): 255 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{13}H_{23}N_2O_2$ 255.1703, encontrado 255.1692.

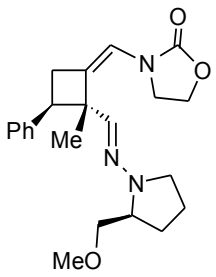
(1E,2E)-N-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-imina (**112d**)



Aceite amarillo. Rendimiento 65%. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (s, 1H), 5.57 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 2H), 3.40 – 3.37 (m, 5H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.00 – 1.84 (m, 4H), 1.83 – 1.81 (m, 3H), 1.76 (dd, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 3H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 140.25 (CH), 135.70 (C), 126.33 (CH), 74.85 (CH2), 63.44 (CH), 59.37 (CH3), 49.65 (CH2), 26.90 (CH2), 22.27 (CH2), 13.90 (CH3), 11.46 (CH3).

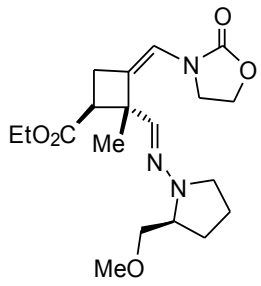
Resultados de los ensayos de Cicloadición (2+2) entre la alenamida 101a y las *SAMP*-hidrazonas

3-((Z)-((2R,3R)-2-((E)-(((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)imino)metil)-2-metil-3-fenilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (**113ab**)



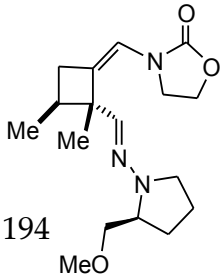
Aceite amarillo. Aislado como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en proporción 7: 3. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 5.4, 3.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.37 – 6.33 (m, 1H), 4.35 – 4.16 (m, 1H), 3.97 – 3.81 (m, 1H), 3.74 – 3.39 (m, 3H), 3.35 (s, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.17 – 3.06 (m, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 2.05 – 1.76 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H). R**MN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 141.36 (CH), 141.00 (CH), 139.37 (C), 128.57 (C), 128.14 (CH), 128.02 (C), 127.90 (C), 127.72 (C), 127.66 (CH), 126.43 (CH), 116.99 (CH), 74.78 (CH_2), 74.55 (CH_2), 63.35 (CH_3), 62.35 (CH_2), 62.21 (CH_2), 59.69 (CH), 53.53 (CH), 53.60 (C), 46.82 (CH_2), 46.79 (CH_2), 45.66, 45.28, 29.33 (CH_2), 29.25 (CH_2), 26.72 (CH_2), 26.55 (CH_2), 22.23 (CH_2), 22.12 (CH_2), 18.88 (CH_3), 18.75 (CH_3). **EMBR** (ESI): 383 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{29}N_3O_3$ 383.2282, encontrado 383.2270.

(1S,2R,Z)-2-((E)-(((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)imino)metil)-2-metil-3-((2-oxazolidin-3-il)metilene)ciclobutan-1-carboxilato de etilo (**77**)



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$), $CDCl_3$) δ 6.66 – 6.60 (m, 1H), 6.30 – 6.26 (m, 1H), 4.33 – 4.10 (m, 5H), 3.92 – 3.81 (m, 1H), 3.60 – 3.47 (m, 2H), 3.44 – 3.38 (m, 2H), 3.37 – 3.28 (m, 5H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 2.84 – 2.76 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 3H), 1.64 (s, 1H), 1.38 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H), 1.29 – 1.21 (m, 4H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 199.44, 172.02, 139.23, 138.69, 117.79, 77.16, 74.78, 74.57, 63.30, 62.32, 62.21, 60.62, 59.39, 59.27, 52.83, 49.79, 49.59, 46.61, 44.78, 44.41, 27.36, 27.24, 26.79, 26.63, 22.27, 22.16, 19.21, 18.98, 14.57.

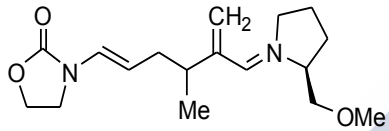
3-((Z)-((2R,3S)-2-((E)-(((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)imino)metil)-2,3-dimetilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (**78**)



RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.67 – 6.59 (m, 1H), 6.20 – 6.18 (m, 1H), 4.32 – 4.16 (m, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 2H), 3.46 – 3.27 (m, 7H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 2.01 –

1.84 (m, 4H), 1.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.85 (C), 142.44 (CH), 141.61 (CH), 129.64 (C), 129.06 (C), 116.48 (CH), 74.87 (CH2), 74.59 (CH2), 63.49 (CH3), 63.35 (CH3), 62.31 (CH2), 62.15 (CH2), 59.32 (CH), 59.21 (CH), 51.07 (C), 50.06 (C), 49.83 (CH2), 46.88 (CH2), 46.73 (CH2), 35.84 (CH), 35.70 (CH), 33.68 (CH2), 26.71 (CH2), 26.58 (CH2), 22.24 (CH2) , 22.19 (CH2), 17.11 (CH3), 14.99 (CH3), 14.92 (CH3). **EMBR** (ESI): 321 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{17}H_{27}N_3O_3$ 321.2125, encontrado 321.2131.

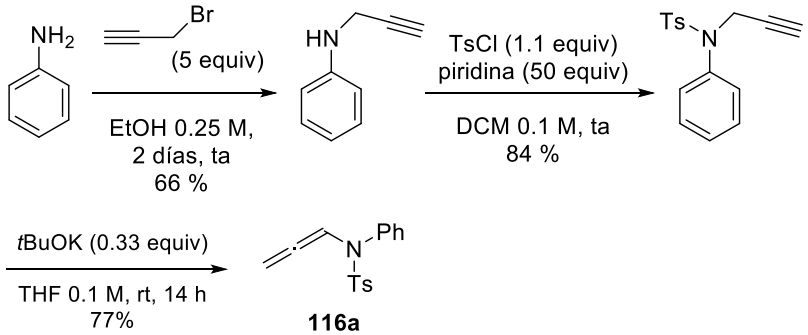
3-(5-((E)-((S)-2-(metoximetil)-1-pirrolidin-1-iliden)metil)-4-metilhexa-1,5-dien-1-il)oxazolidin-2-ona (**79**)



RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.58 (d, *J* = 27.1 Hz, 1H), 5.84 – 5.80 (m, 1H), 4.33 – 4.27 (m, 3H), 3.86 – 3.74 (m, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 3.42 – 3.31 (m, 8H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 5H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.60 (s, 7H), 1.28 (d, *J* = 9.9 Hz, 4H), 1.16 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 0.96 (dd, *J* = 7.0, 4.4 Hz, 4H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 142.99 (C), 142.21 (CH), 142.12 (CH), 118.30 (CH), 117.74 (CH), 74.81 (CH2), 74.70 (CH2), 63.72 (CH), 63.36 (CH), 61.88 (CH2), 59.36 (CH3), 53.41 (CH2), 50.12 (CH2), 49.95 (CH2), 46.26 (CH2), 46.09 (CH2), 43.45 (CH), 43.25 (CH), 35.87 (CH2), 29.85 (CH2), 26.72 (CH2), 26.53 (CH2), 22.08 (CH2), 15.91, 15.85 , 13.69, 13.65. **EMBR** (ESI): 321 (M^+ + H); **EMAR** calculado para $C_{17}H_{27}N_3O_3$ 321.2125, encontrado 321.2128.

Estudios del Alcance de la Reacción: Empleo de otras Alenamidas

Síntesis por etapas de 4-metil-N-fenil-N-(propa-1,2-dien-1-il)bencensulfonamida (116a)



Etapa 1: Alquilación de anilina con bromuro de propargilo

A una disolución de anilina (1.92 ml, 21.02 mmol) en EtOH (8 ml) se añadió con jeringa el bromuro de propargilo (0.47 ml, 4.20 mmol) y la mezcla se dejó reaccionando 2 días temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por columna en gel de sílice (hexano:Et_2O 8:2), obteniéndose 0.364 g de *N*-(prop-2-in-1-il)anilina (66 % de rendimiento).

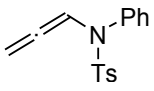
Etapa 2: Tosilación de N-(prop-2-in-1-il)anilina

A una disolución de N-(prop-2-in-1-il)anilina (188 mg, 1.43 mmol) en DCM (1.5 ml) se añadió piridina (0.6 ml, 74.2 mmol) y la mezcla se dejó agitando 20 min a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se añadió TsCl (301 mg, 1.58 mmol) y la mezcla se dejó agitando toda la noche. Se añadió lentamente $NaHCO_3$ (sat), y se extrajo con DCM (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (sat) y secaron sobre Na_2SO_4. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por columna en gel de sílice (hexano:Et_2O 9:1), obteniéndose 344 mg de 4-metil-*N*-fenil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamida (84 % de rendimiento).

Etapa 3: Isomerización de *N*-fenil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamida

Se disolvió la *N*-fenil-N-(prop-2-in-1-il)benzensulfonamida (344 mg, 1.21 mmol) en THF (3.7 ml) y se añadió el *t*BuOK (41 mg, 0.36 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El crudo se diluyó con Et_2O (5 ml) y se filtró sobre celita. Se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatográfica en columna de florisil (hexano:EtOAc 4:6), obteniéndose 265 mg de 4-metil-N-fenil-N-(propa-1,2-dien-1-il)benzensulfonamida (77 % de rendimiento).

4-Metil-N-fenil-N-(propa-1,2-dien-1-il)bencensulfonamida (**116a**)[199]

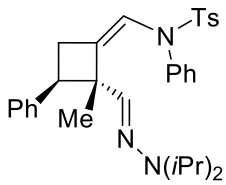


RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23-7.26 (m, 5H), 7.13 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.98-7.01 (m, 2H), 4.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 200.6 (C), 143.7 (C), 136.8 (C), 134.7 (C), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 102.0 (CH), 87.3 (CH_2), 21.2 (CH_3).

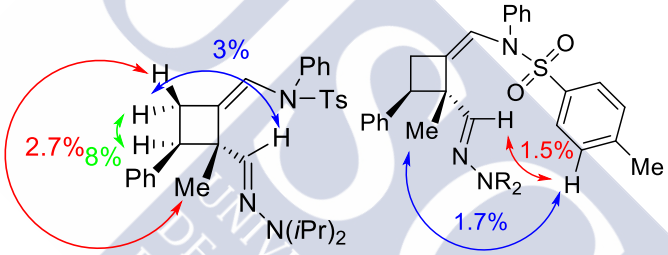
[199] Los datos de RMN coinciden con los descritos previamente por Suárez-Pantiga S., Hernández-Díaz C., Piedrafita M., Rubio E., González J.M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651-1657

Resultados de los ensayos de catálisis con N-alenilsulfonamidas

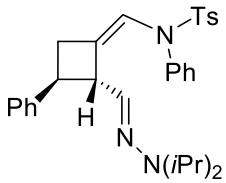
N-((Z)-((2R,3R)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-2-metil-3-fenilciclobutiliden)metil)-4-metil-N-fenilbenzensulfonamida (**117aa**):



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.15 (m, 10H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.19 – 6.16 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.81 – 3.68 (m, 2H), 3.03 (ddd, *J* = 14.6, 9.6, 2.3 Hz, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.44 (s, *J* = 8.1 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.51 (s, 3H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 144.40 (C), 143.69 (C), 142.61 (C), 140.32 (C), 134.34 (C), 133.04 (CH), 129.44 (CH), 128.60 (CH), 127.92 (CH), 127.81 (CH), 127.66 (CH), 126.85 (CH), 125.94 (CH), 119.32 (CH), 55.19 (C), 47.01 (CH), 43.19 (CH), 29.30 (CH_2), 21.68 (CH_3), 21.41 (CH_3), 20.43 (CH_3), 17.01 (CH_3). **EMBR** (ESI): 529. **EMAR** calculado para $C_{32}H_{40}N_3O_2S_2$ 530.2836, encontrado 530.2835.



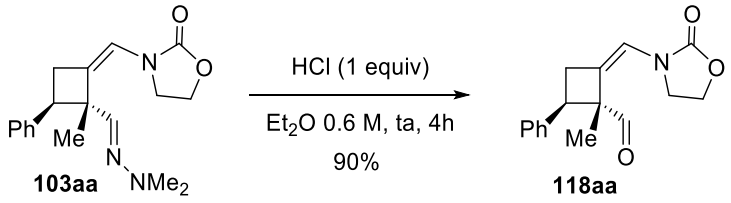
N-((Z)-((2R,3S)-2-((E)-(2,2-diisopropilhidrazon)metil)-3-fenilciclobutiliden)metil)-4-metil-N-fenilbenzensulfonamida (**117ab**)



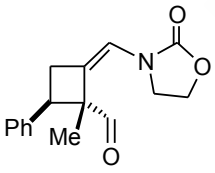
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 – 7.14 (m, 10H), 7.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.37 – 6.32 (m, 1H), 3.79 (c, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 3.12 – 3.00 (m, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 15.0, 8.5, 2.3 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.11 (dd, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 12H), 0.10 (s, 3H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 144.93 (C), 143.76 (C), 140.25 (C), 135.20 (C), 134.12 (C), 129.56 (CH), 128.74 (CH), 128.42 (CH), 128.24 (CH), 128.09 (CH), 127.81 (CH), 127.25 (CH), 126.69 (CH), 125.95 (CH), 119.90 (CH), 54.21 (CH), 46.99 (CH), 39.91 (CH), 33.30 (CH_2), 21.73 (CH_3), 21.20 (CH_3), 20.63 (CH_3). **EMBR** (ESI): 515; **EMAR** calculado para $C_{31}H_{38}N_3O_2S_2$ 516.2679, encontrado 516.2669.

Ensayos de manipulación de los cicloaductos (2+2)

Hidrólisis de 3-((Z)-(2-(2,2-dimetillhidrazono)metil)-2-metil-3-fenilciclobutiliden)metil)-oxazolidin-2-ona (103aa)

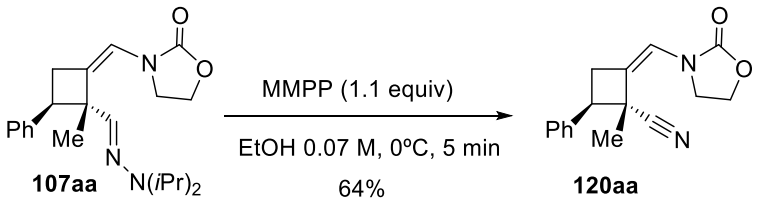


A una disolución de **103aa** (50 mg, 1.37 mmol) en Et_2O (2.3 ml) se añadió HCl 1M (0.16 ml, 1.37 mmol) y la mezcla se dejó agitando 5 min a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se añadió lentamente $NaHCO_3$ (sat), y se extrajo con DCM (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (sat) y secaron sobre Na_2SO_4. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por columna en gel de sílice (hexano:Et_2O 8:2), obteniéndose 39 mg de **118aa** (90 % de rendimiento).



RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.57 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), 3.32 (ddd, *J* = 15.1, 9.1, 2.4 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J* = 15.2, 9.2, 1.6 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H). **RMN 13C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 200.78 (CH), 156.33 (C), 137.49 (C), 128.49 (CH), 127.94 (CH), 127.14 (CH), 119.88 (CH), 119.29 (C), 62.08 (CH_2), 60.65 (C), 45.28 (CH_2), 39.96 (CH), 30.46 (CH_2), 15.81 (CH_3). **EMBR** (ESI): 271 (M^+ + Na); **EMAR** calculado para $C_{16}H_{17}NO_3$ 271.1101, encontrado 271.1094.

Síntesis de (1R,4R,Z)-1-metil-2-((2-oxooxazolidin-3-il)metilen)-4-fenilciclobutan-1-carbonitrilo (120aa)



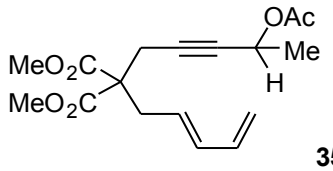
A una disolución de **107aa** (50 mg, 0.14 mmol) en EtOH (2 ml) en un baño de hielo se añadió MMPP (73.6 mg, 1.49 mmol) y la mezcla se dejó agitando 5 min. Transcurrido ese tiempo se añadió lentamente Na_2SO_3 (sat) y se extrajo con DCM (2x5 ml). A continuación las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$

(sat) y NaCl (sat) y se secaron sobre Na_2SO_4. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por columna en gel de sílice (hexano:Et_2O 9:1), obteniéndose 23.24 mg de **120aa** (64 % de rendimiento).

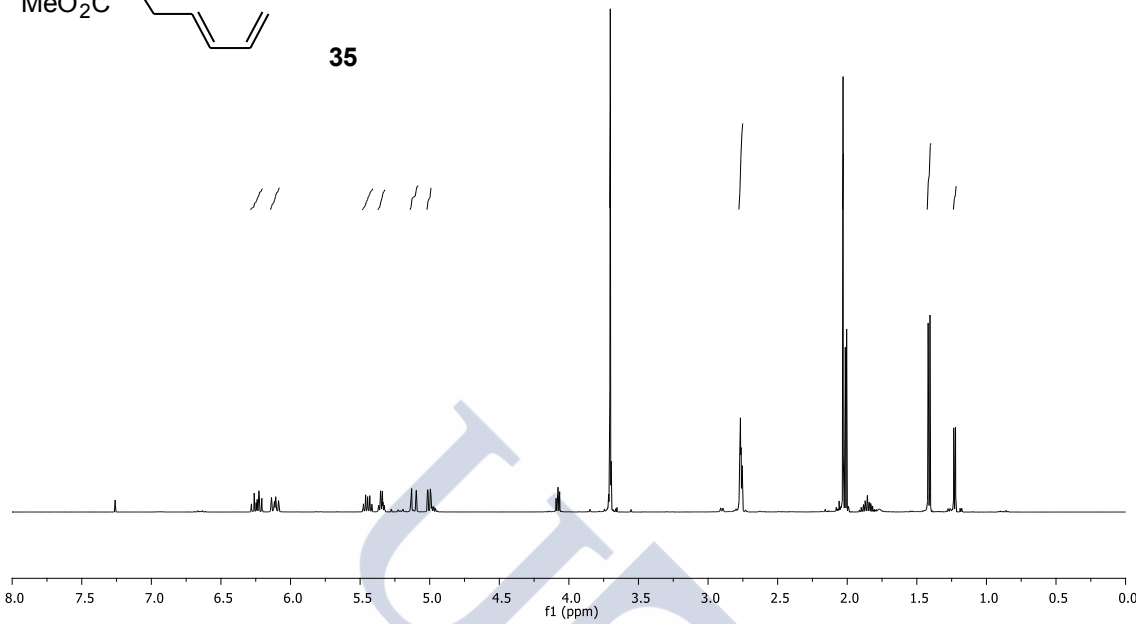
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.31 (m, 3H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.54 (dd, *J* = 5.7, 3.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 2H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.21 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 15.1, 10.0, 2.5 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 15.1, 9.3, 1.6 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H). **RMN 13C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.28 (C), 136.11 (C), 128.81 (CH), 127.94 (CH), 127.88 (CH), 123.97 (C), 119.73 (CH), 117.49 (C), 62.32 (CH_2), 45.61 (CH_2), 45.33 (CH), 40.33 (C), 29.59 (CH_2), 21.42 (CH_3). **EMBR** (ESI): 268 (M^+ + Na). **EMAR** calculado para $C_{16}H_{17}N_2O_2$ 268.1104, encontrado 268.1105.

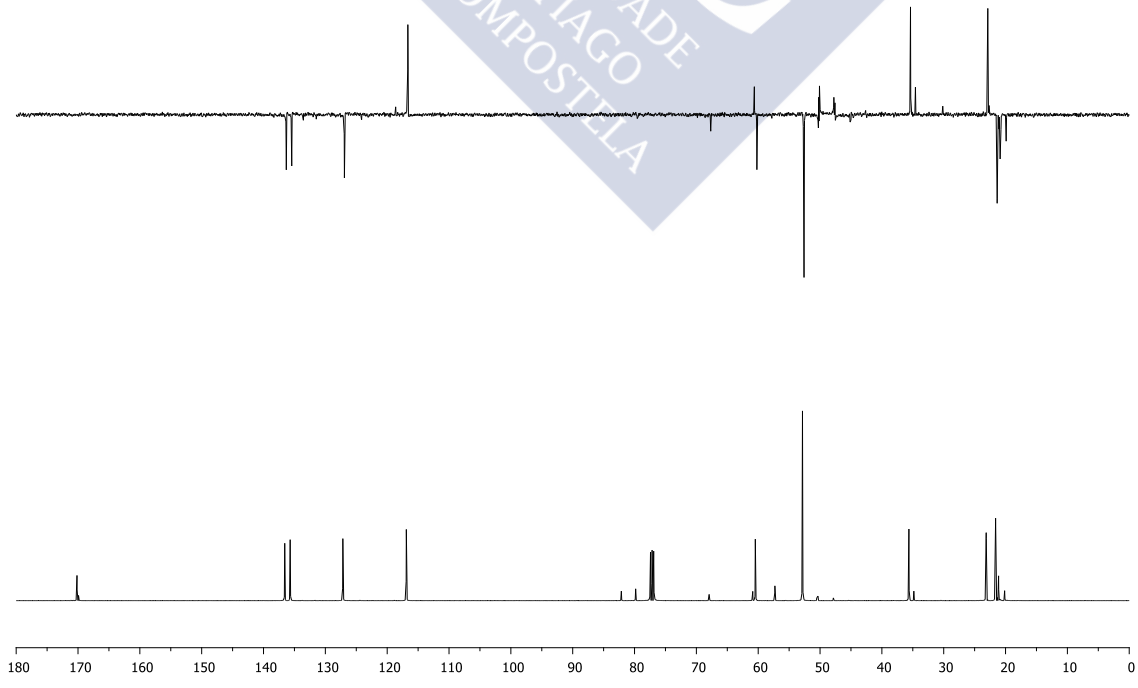
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ESPECTROS

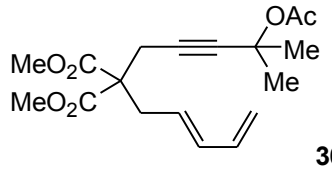


35

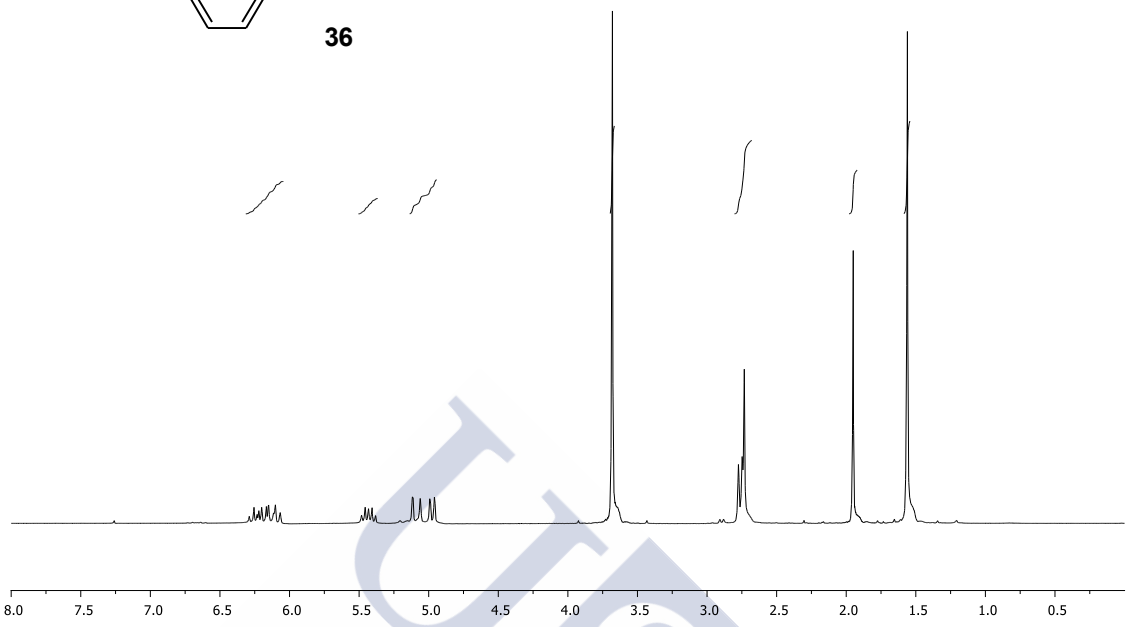


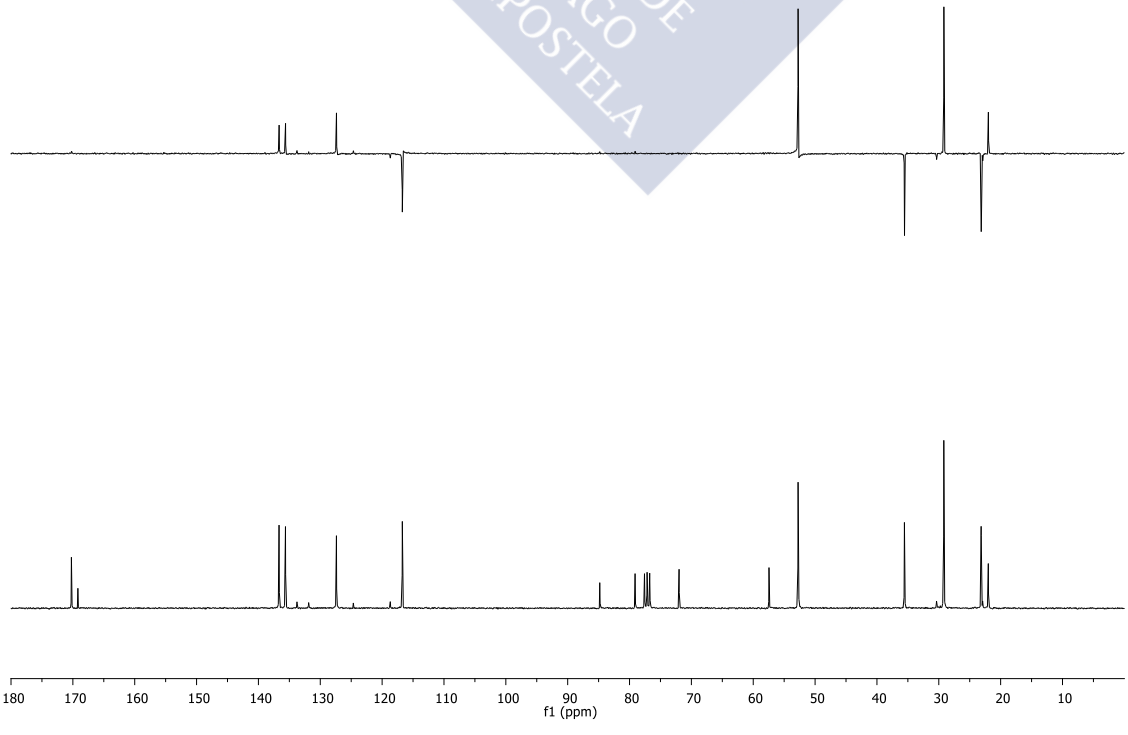


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

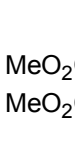


36

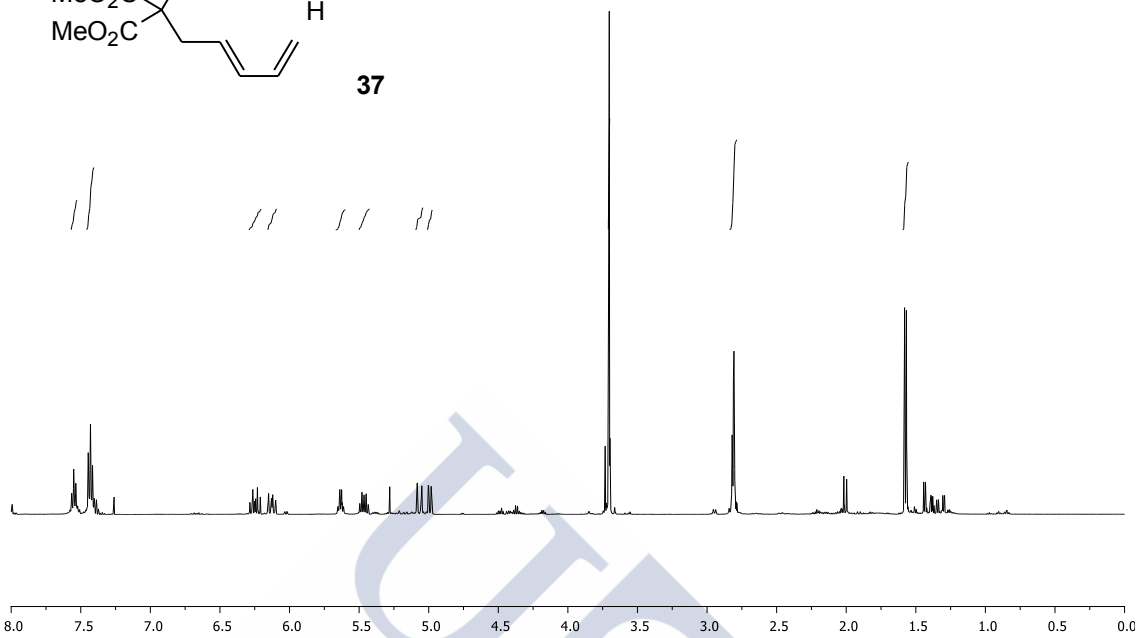


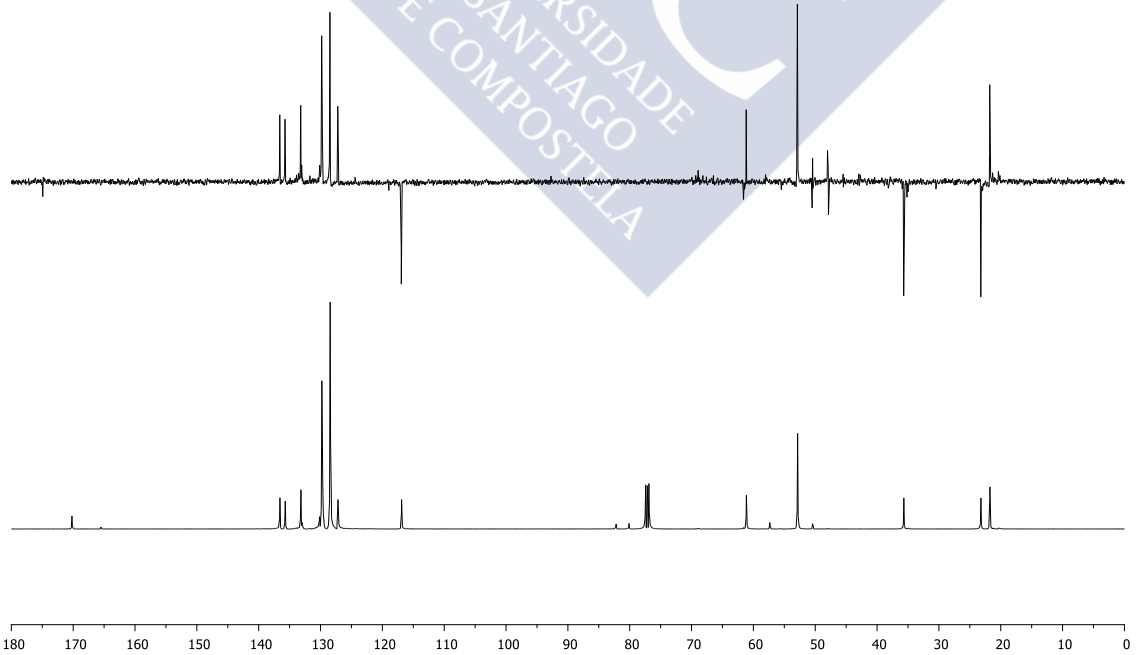


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

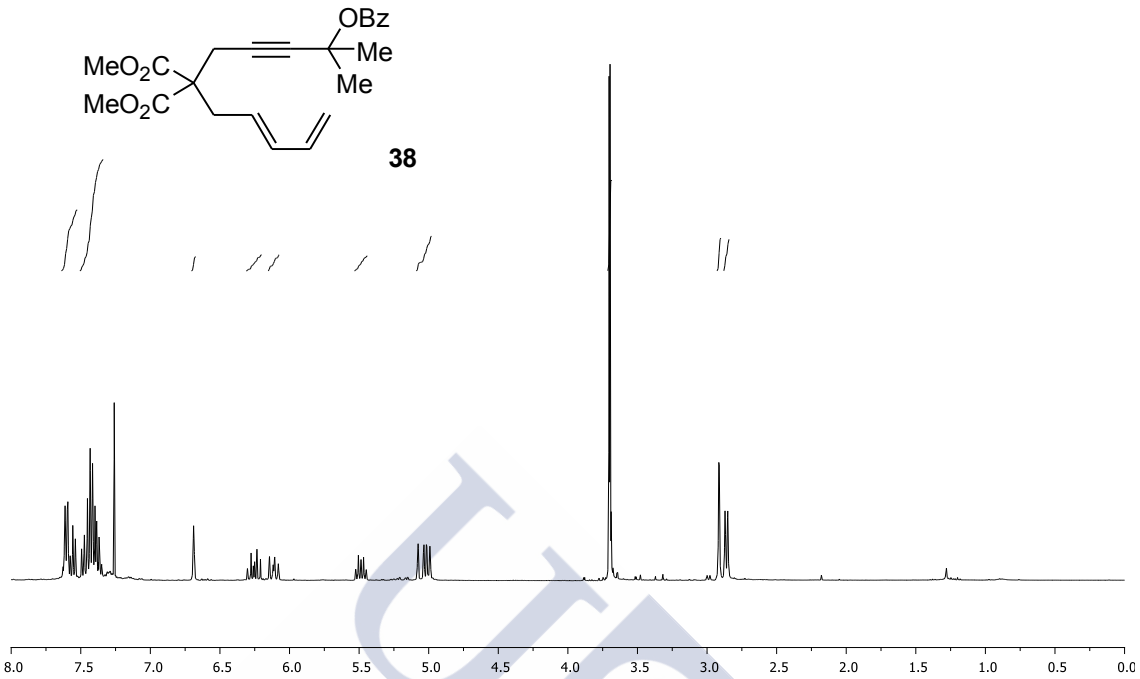


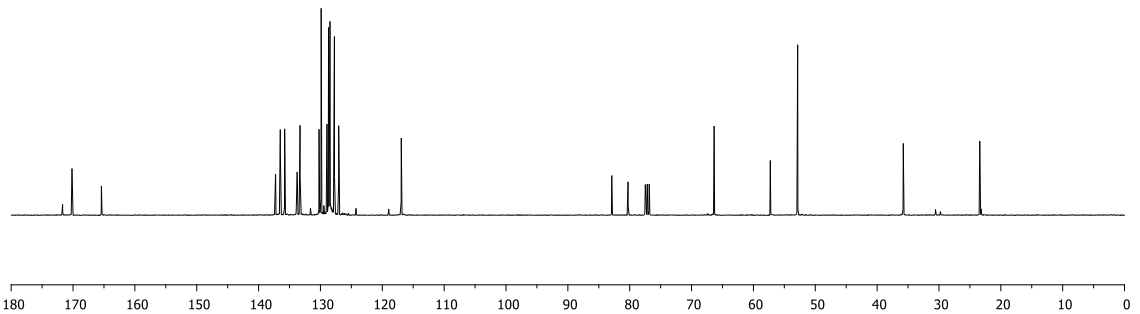
37



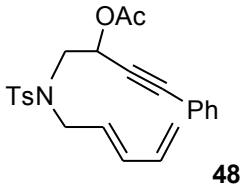


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

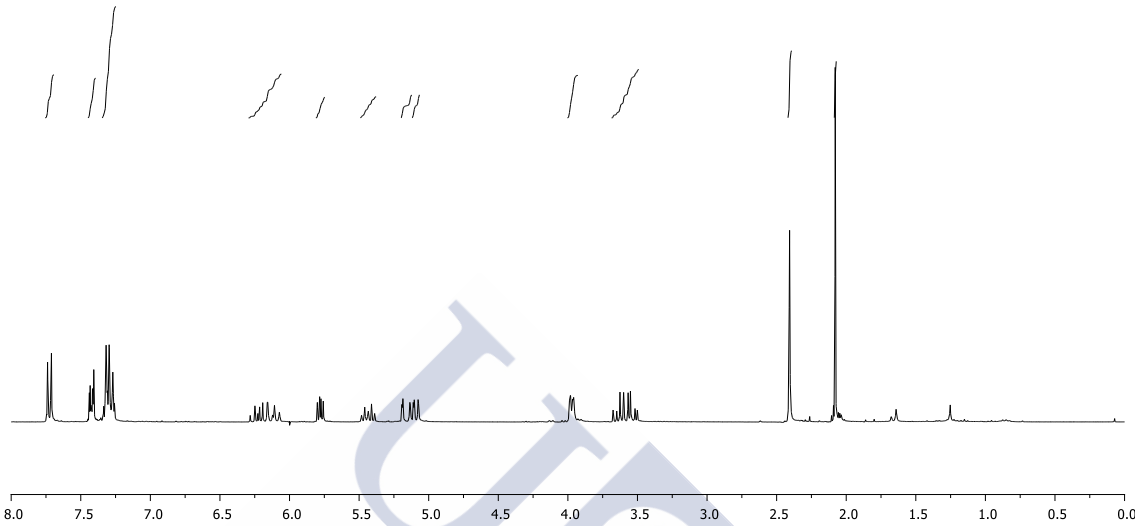


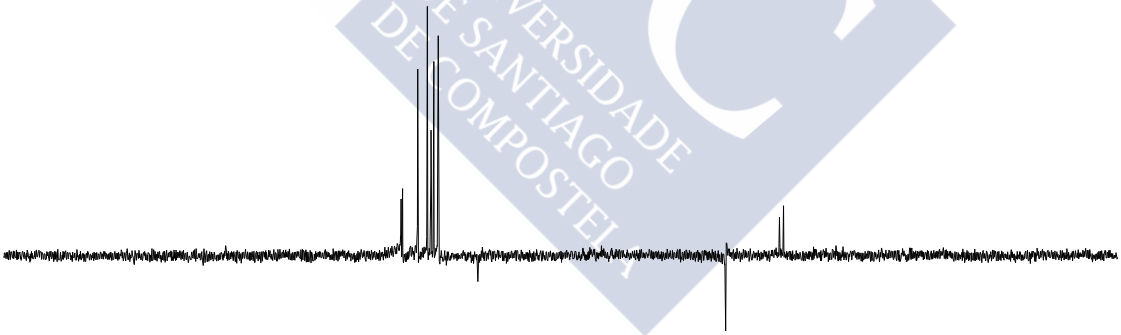


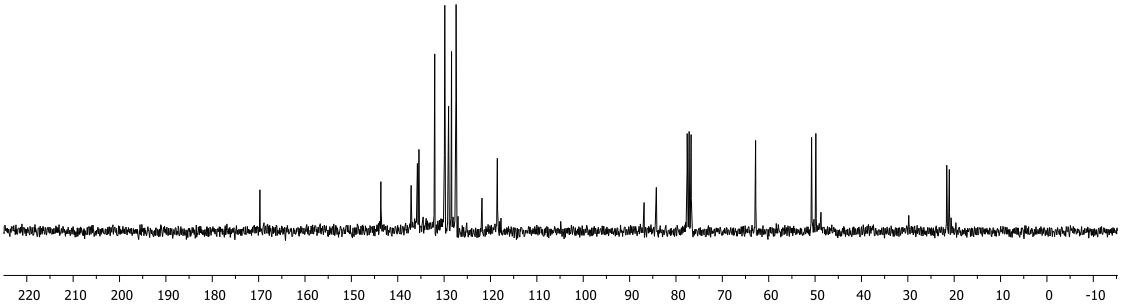
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

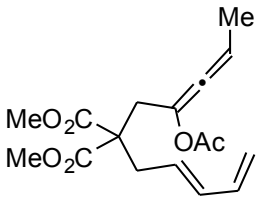

OAc
TsN
Ph

48

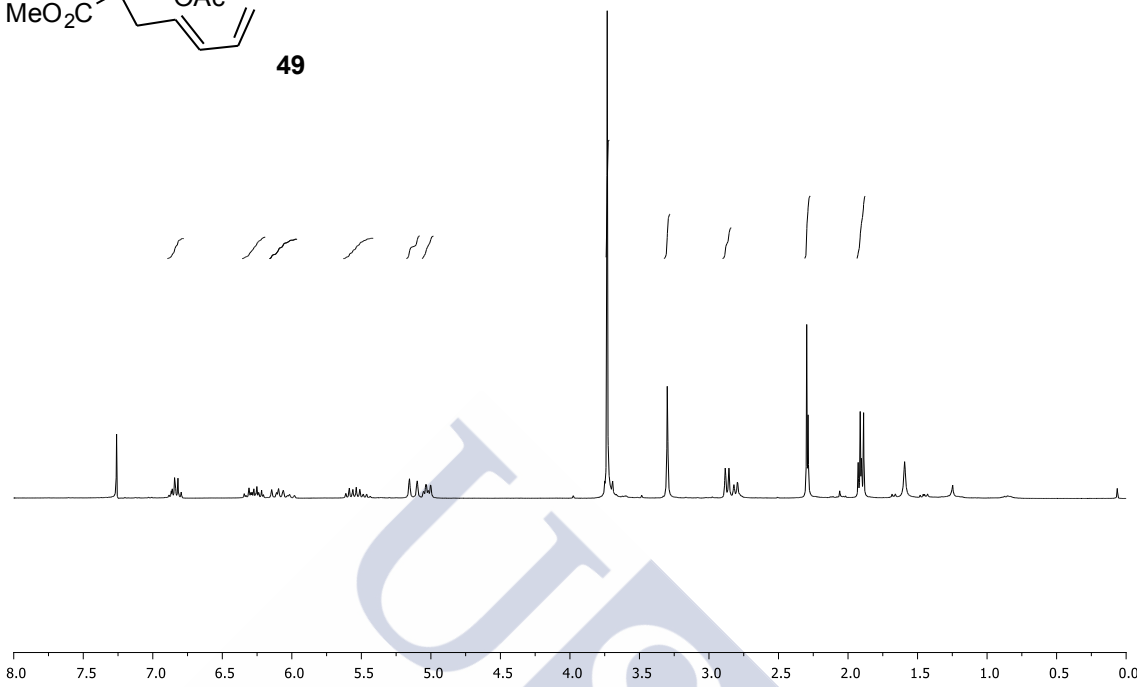

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

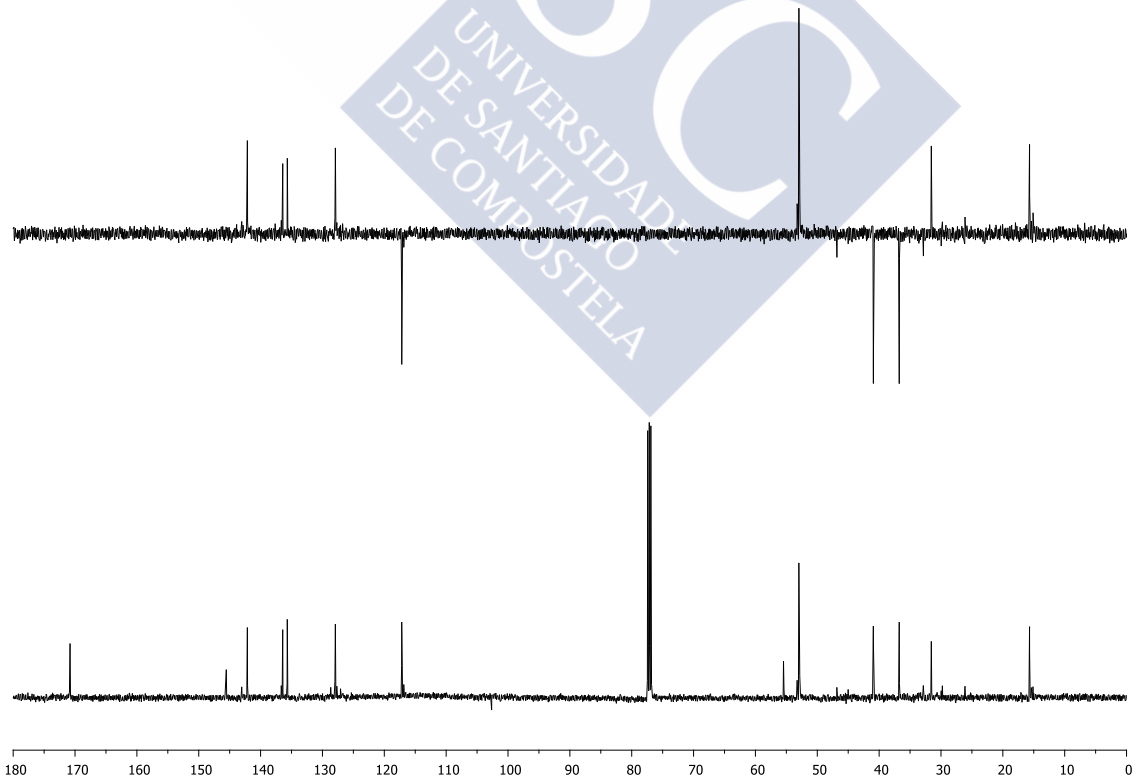



220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10

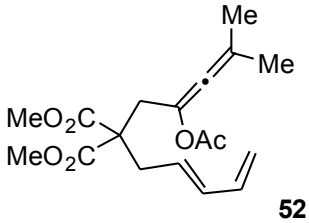


49

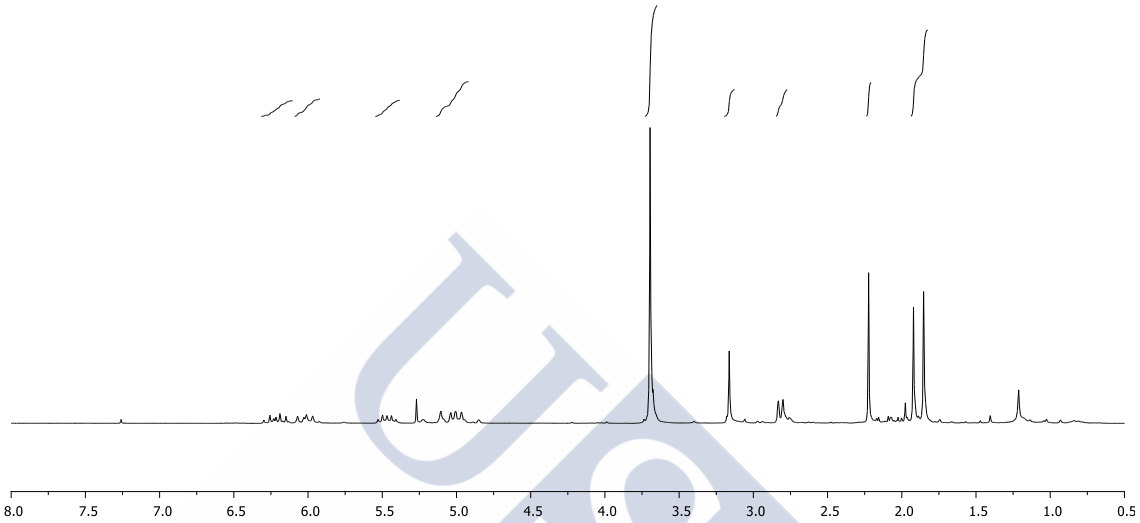


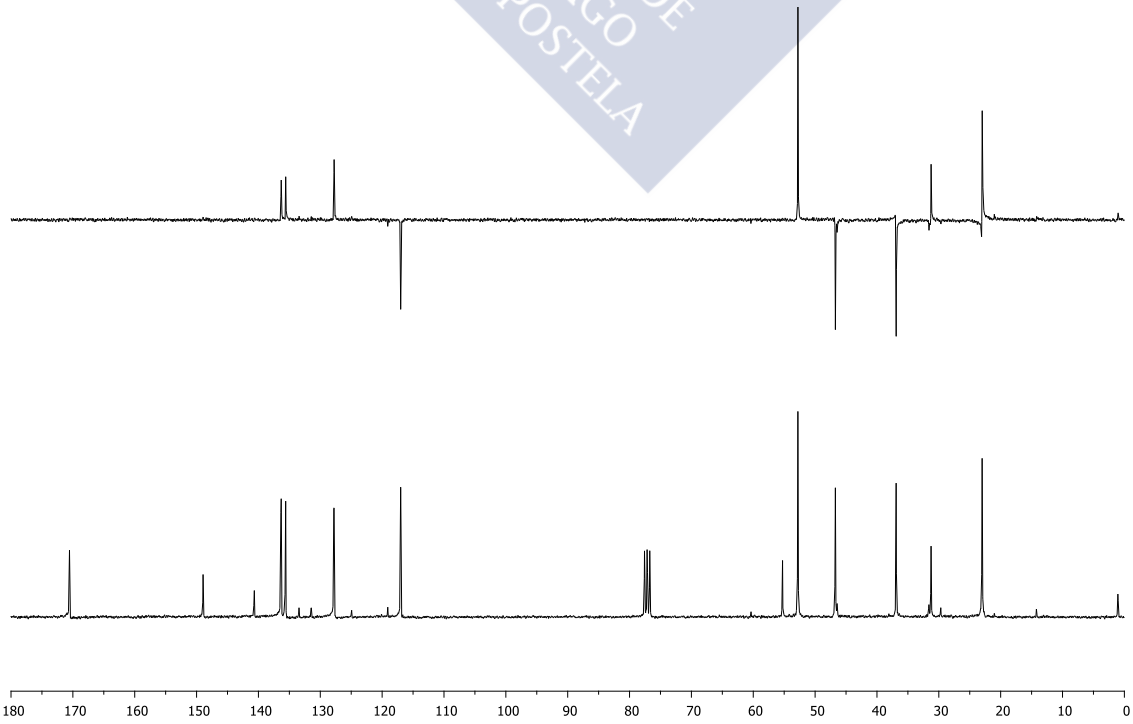


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

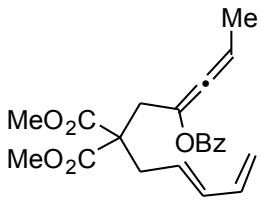


52

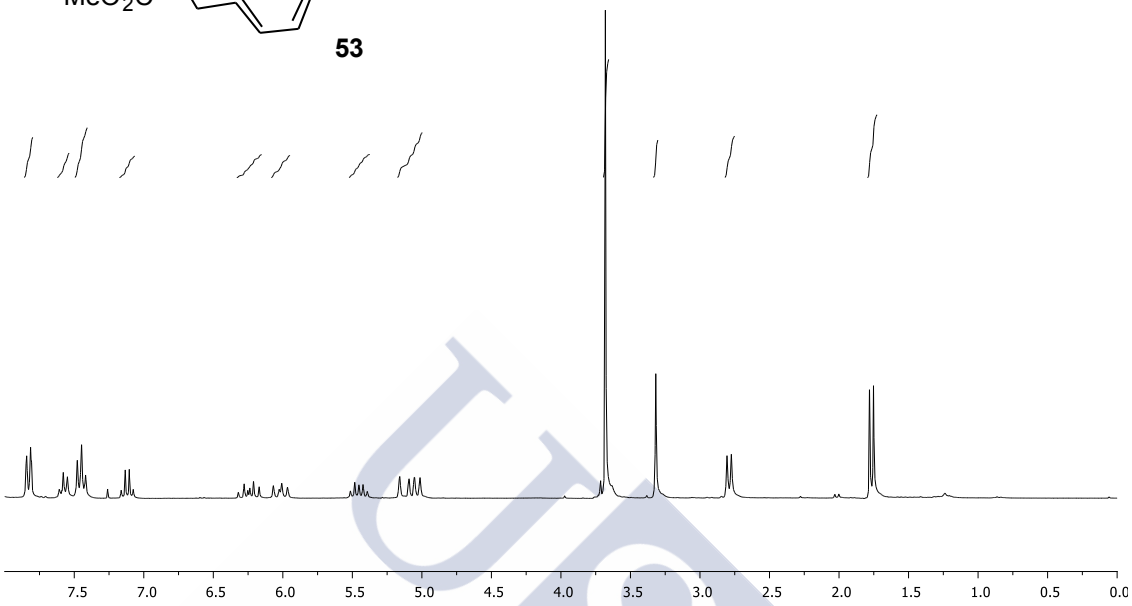




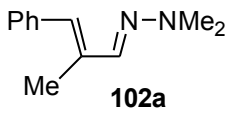
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



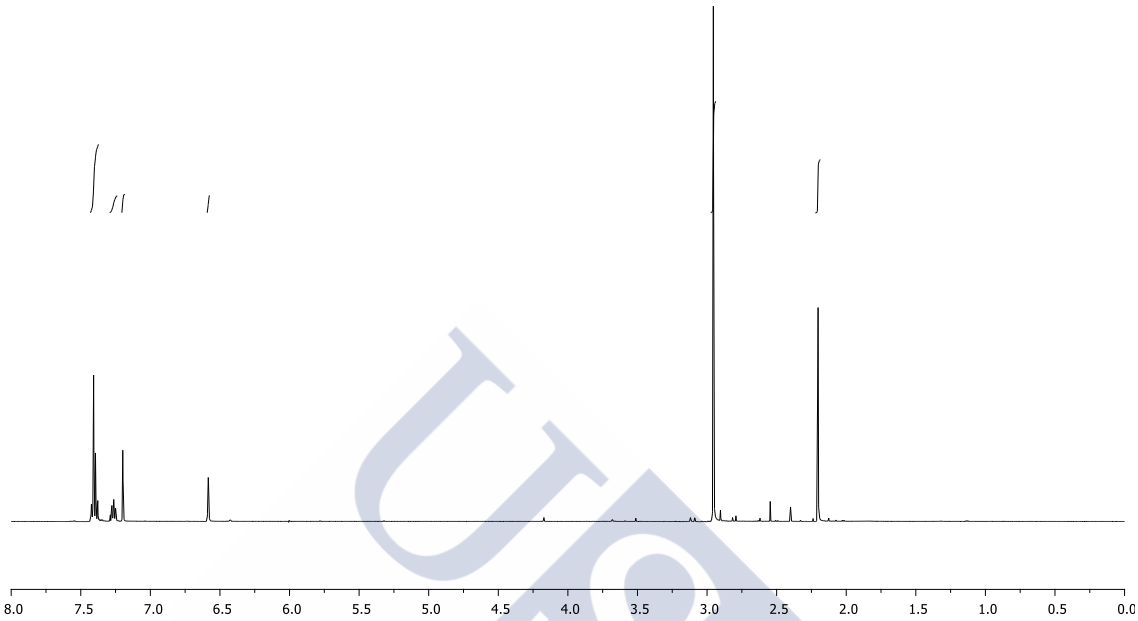
53

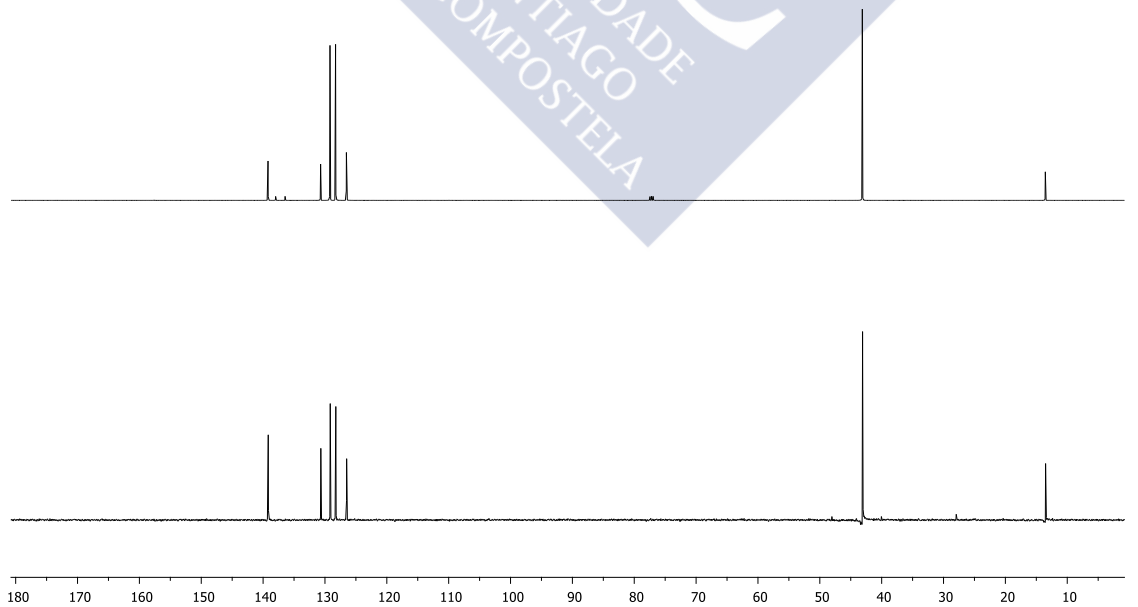


USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

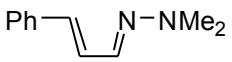


102a

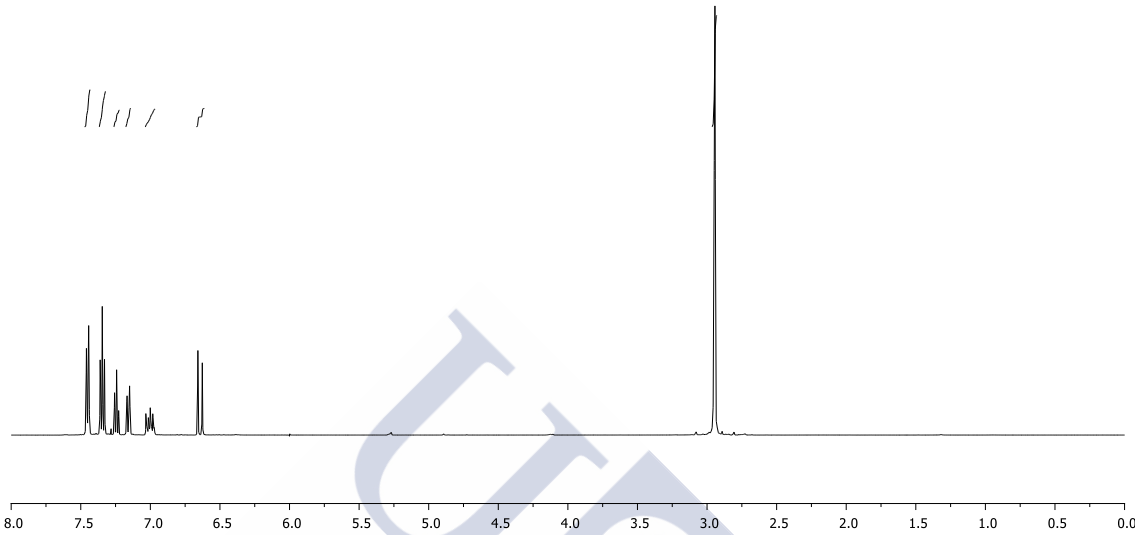


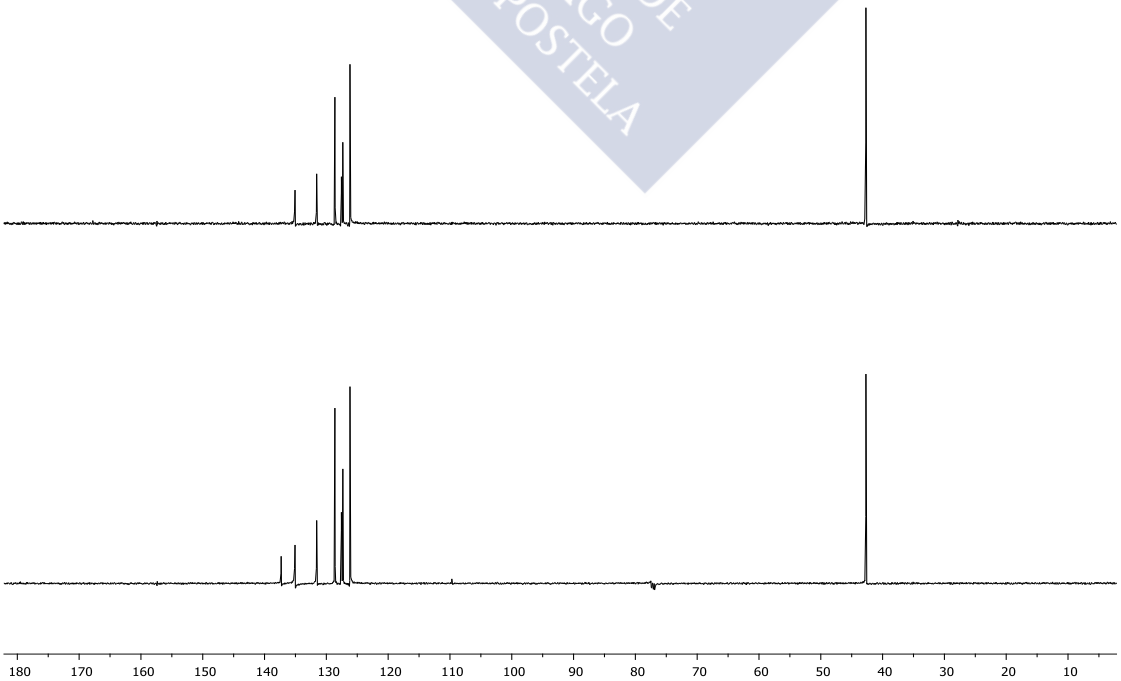


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



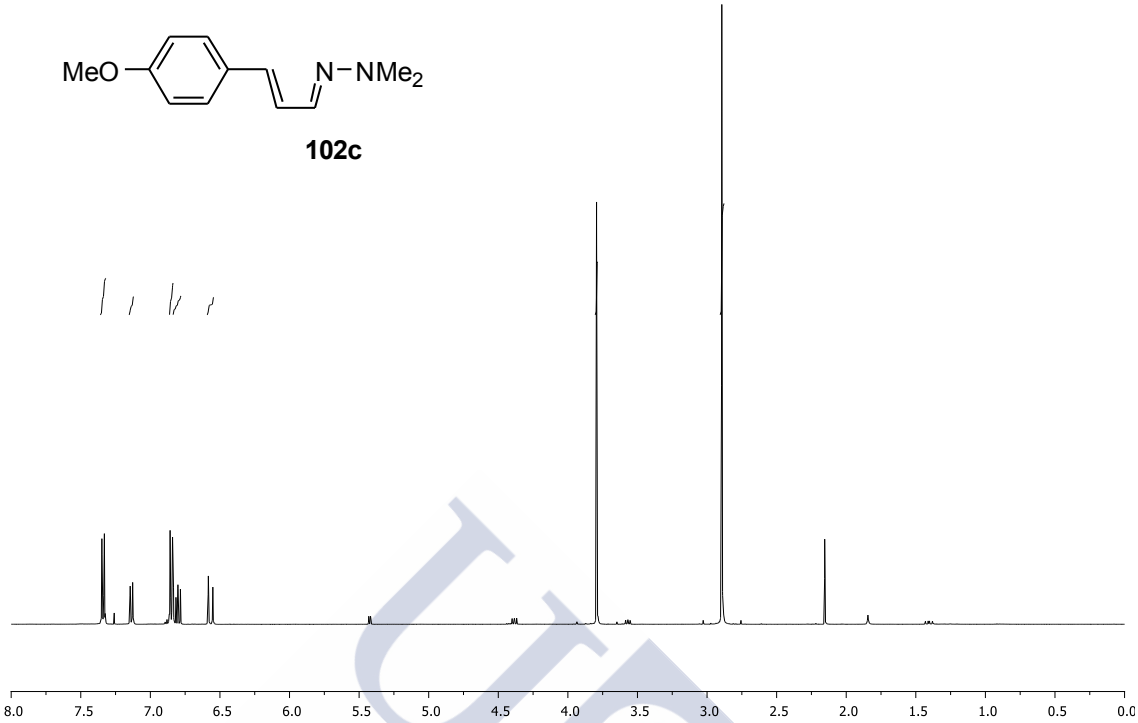
102b

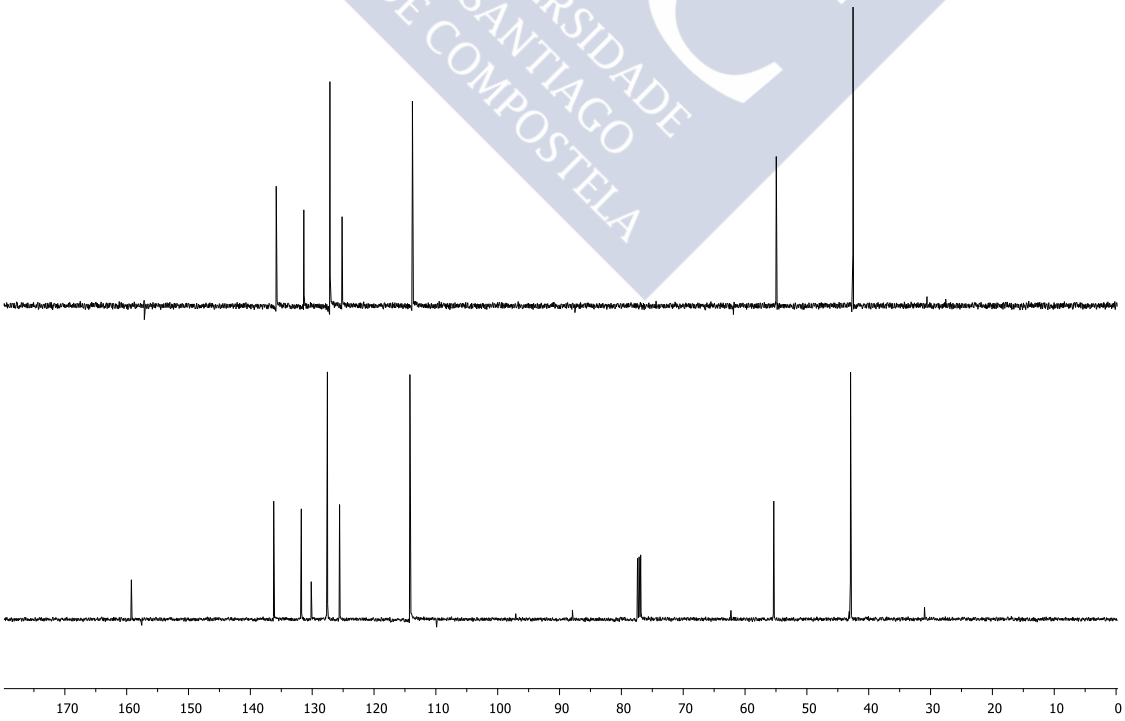




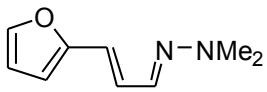
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

102c

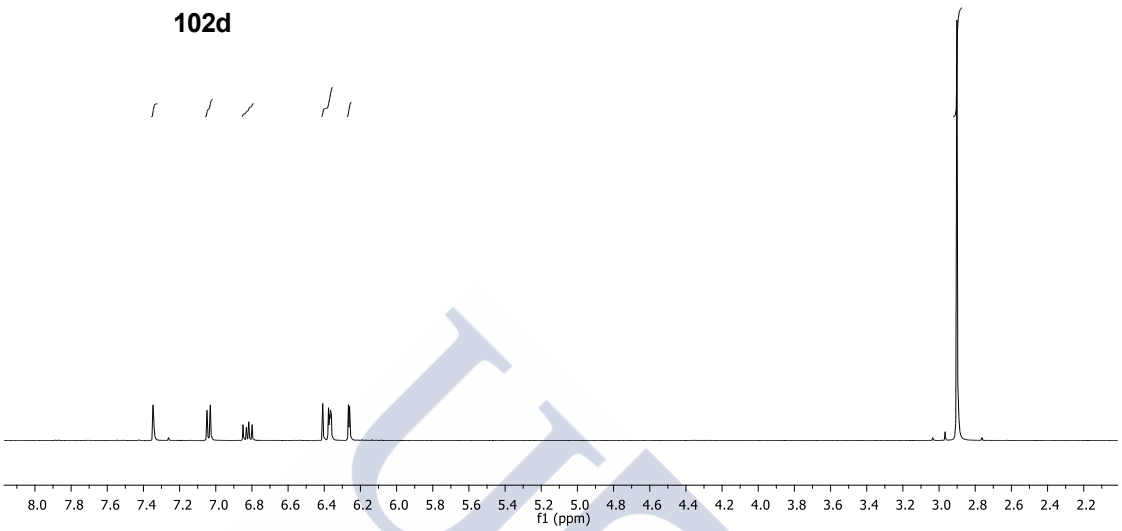


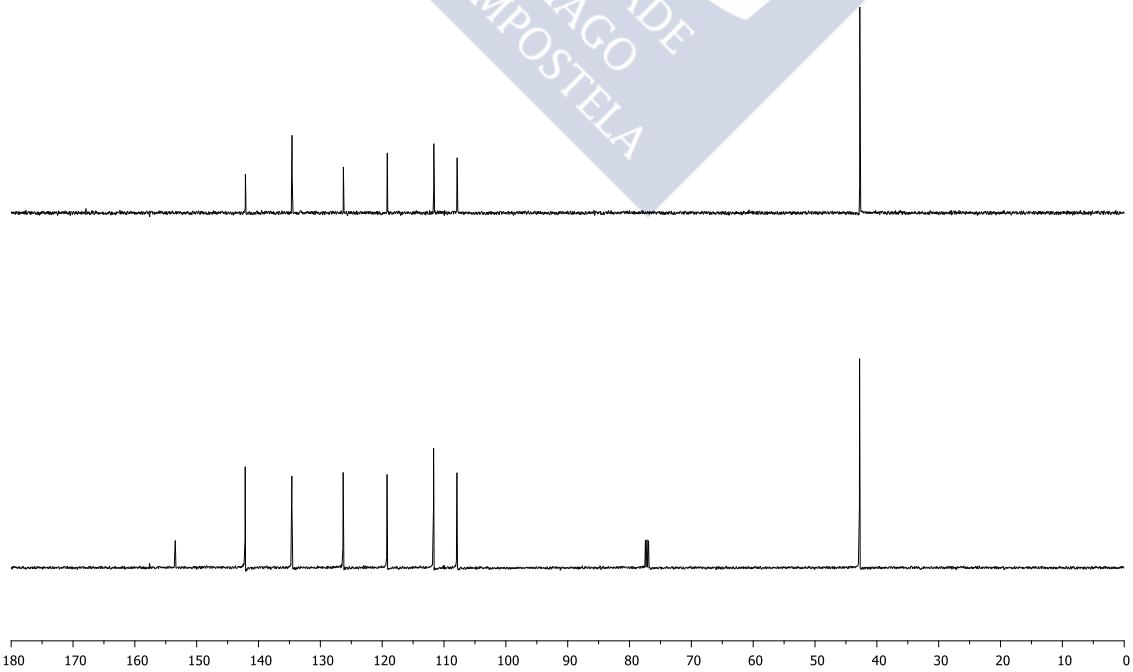


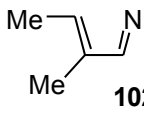
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


O
N
NMe2

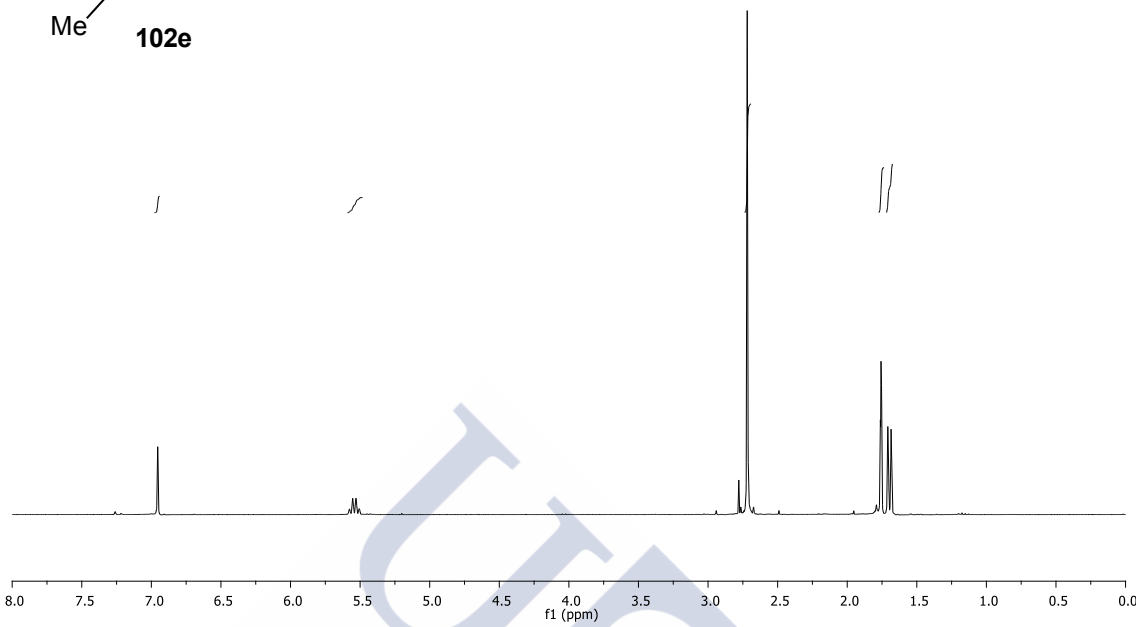
102d

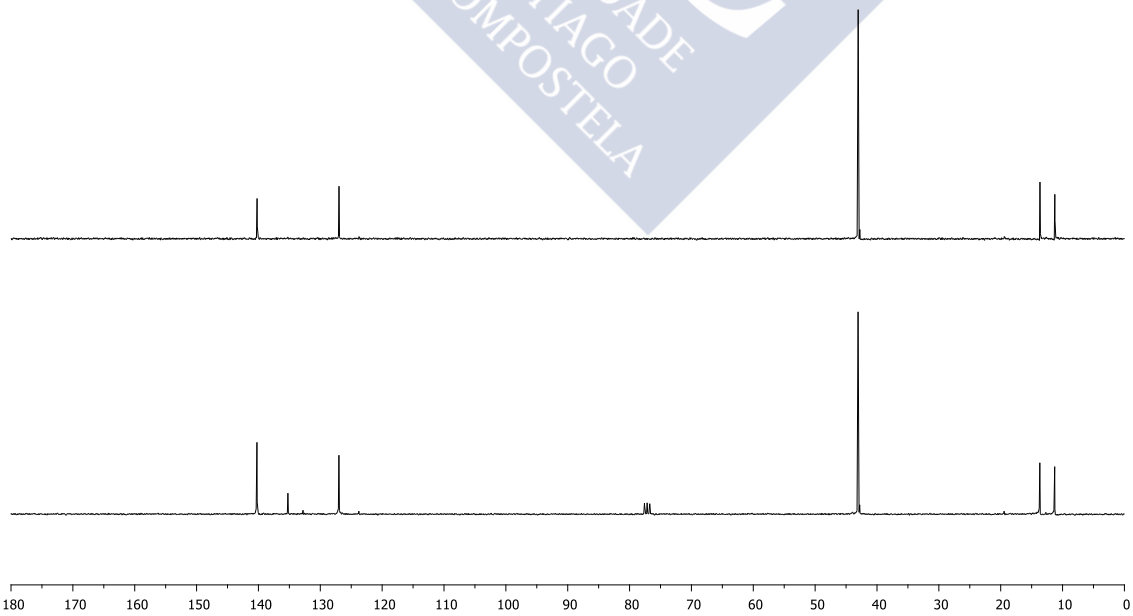

8.0 7.8 7.6 7.4 7.2 7.0 6.8 6.6 6.4 6.2 6.0 5.8 5.6 5.4 5.2 5.0 4.8 4.6 4.4 4.2 4.0 3.8 3.6 3.4 3.2 3.0 2.8 2.6 2.4 2.2
f1 (ppm)


180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0

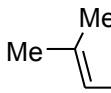


102e

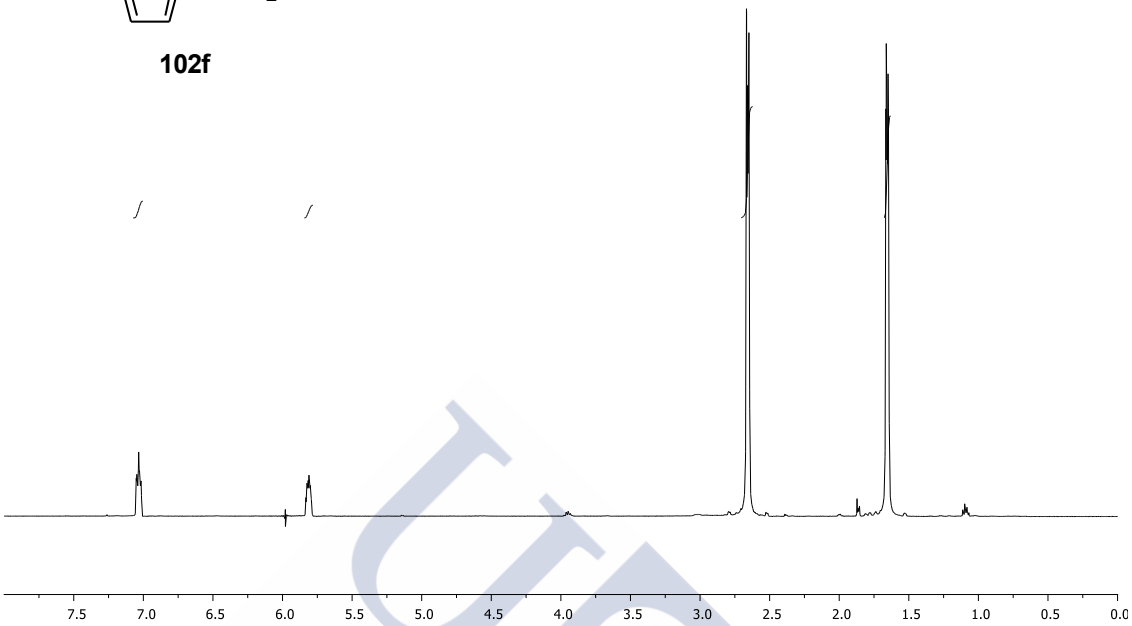


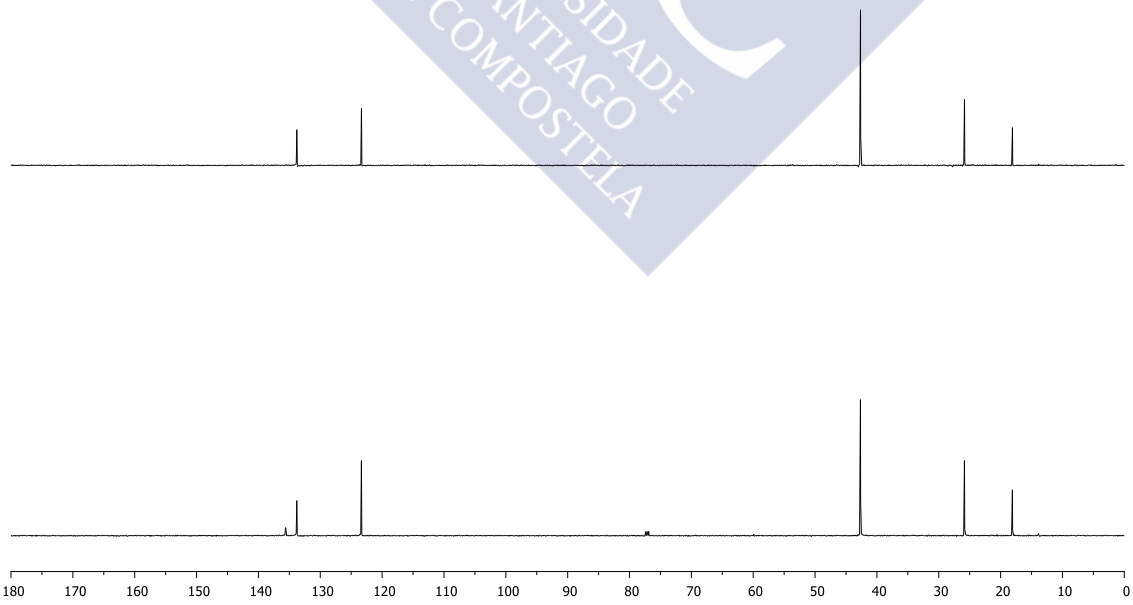


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

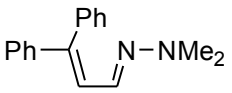


102f

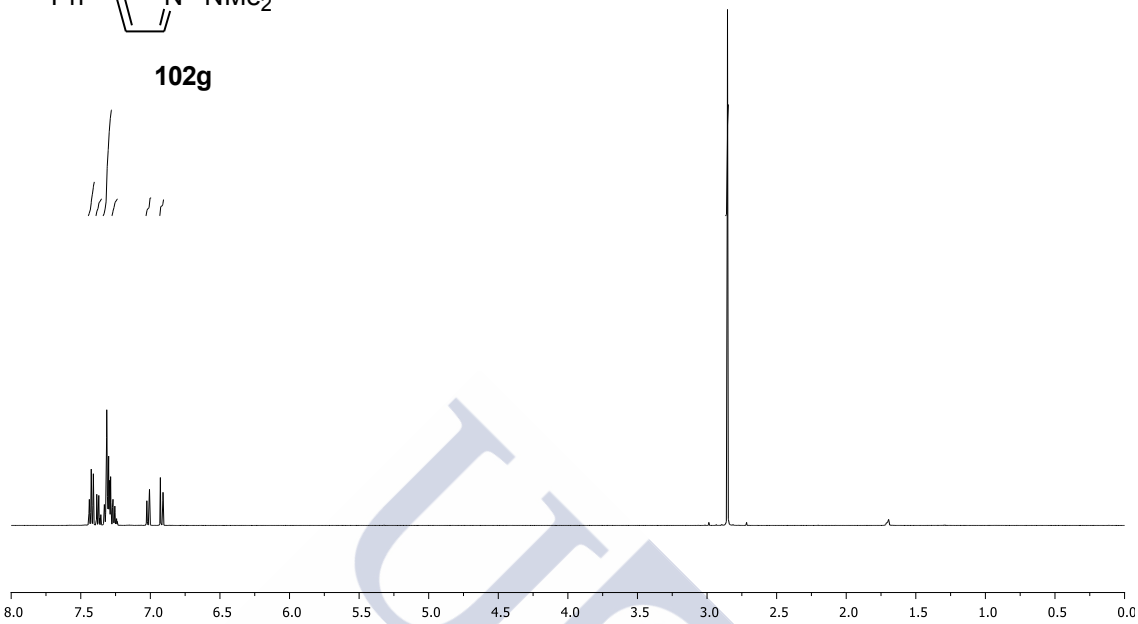


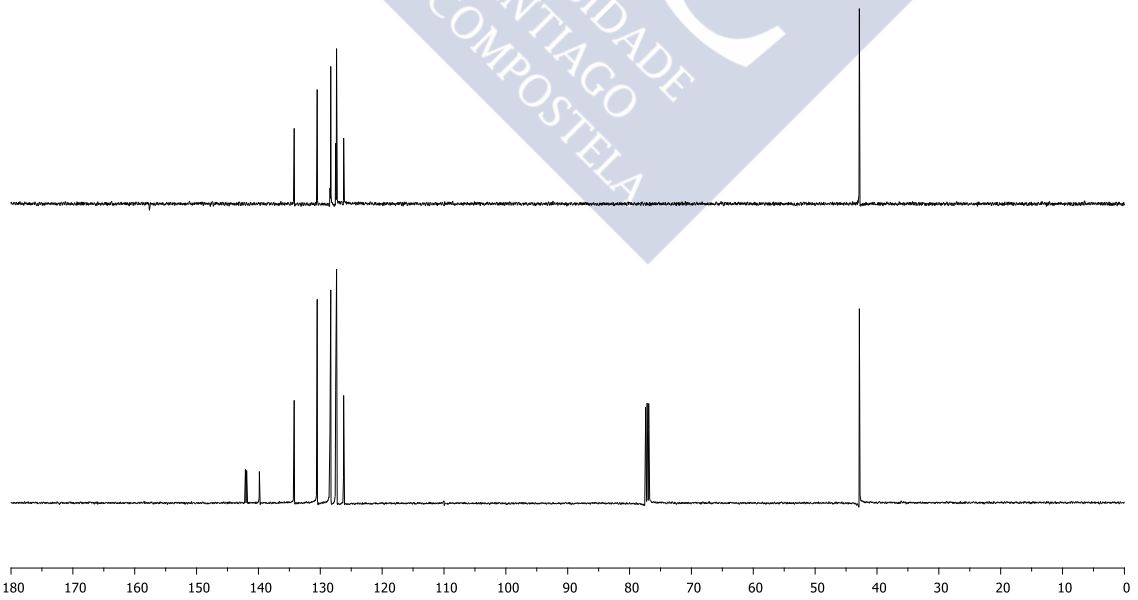


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

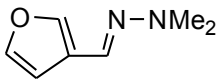


102g

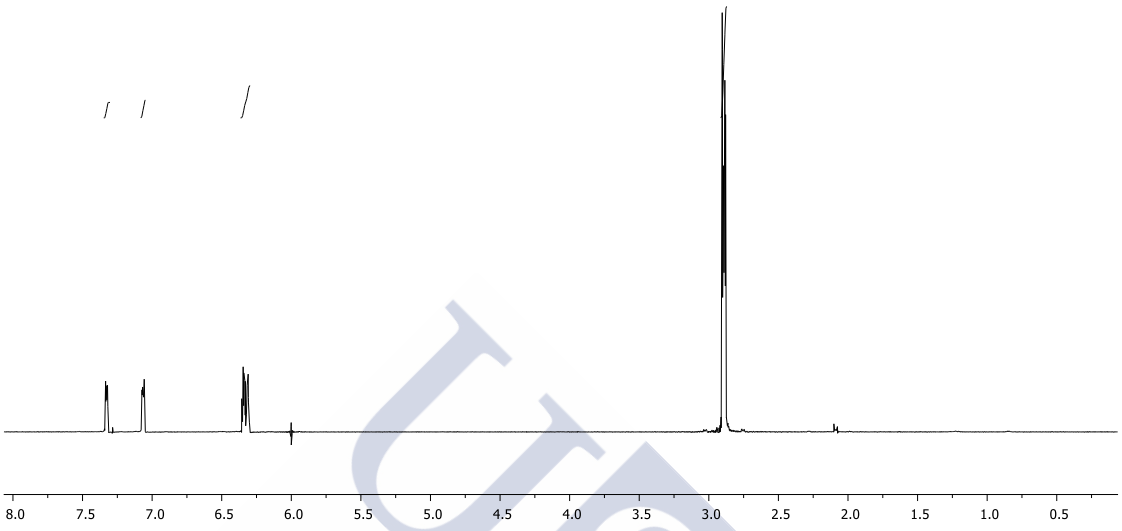


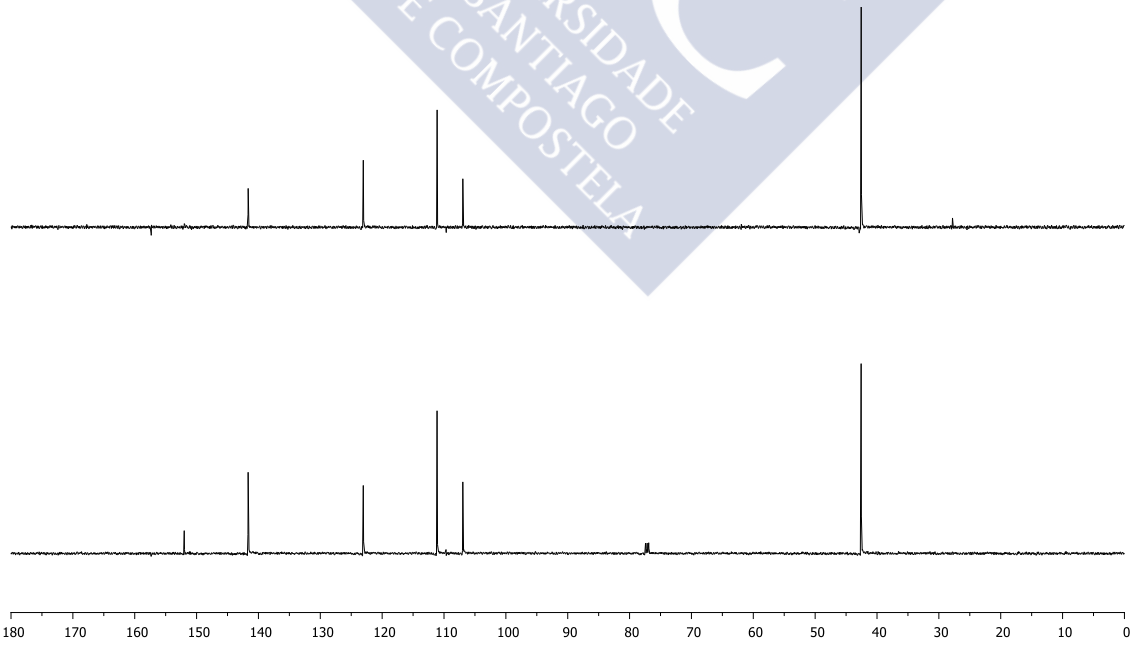


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

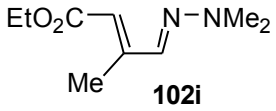


102h

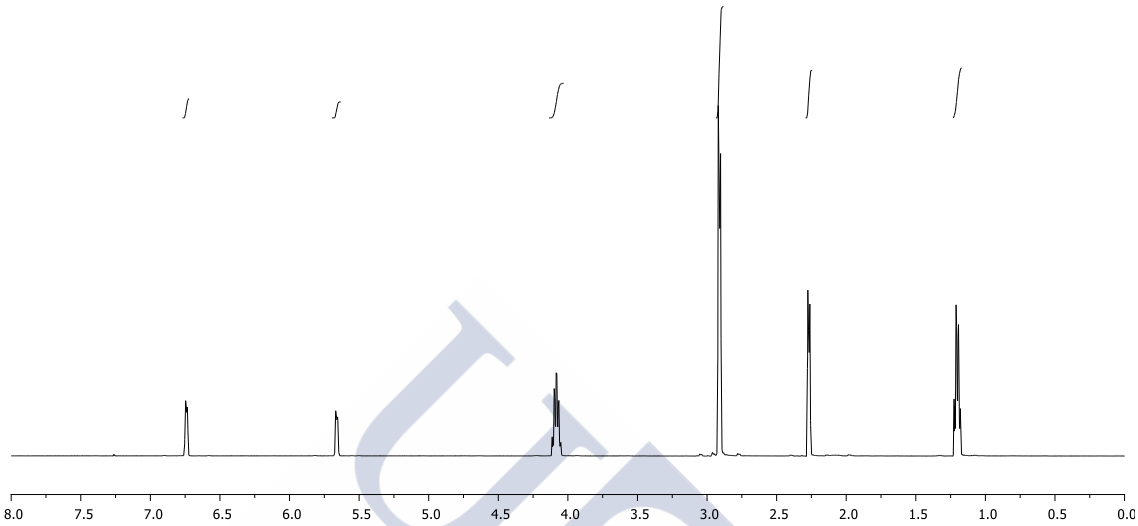


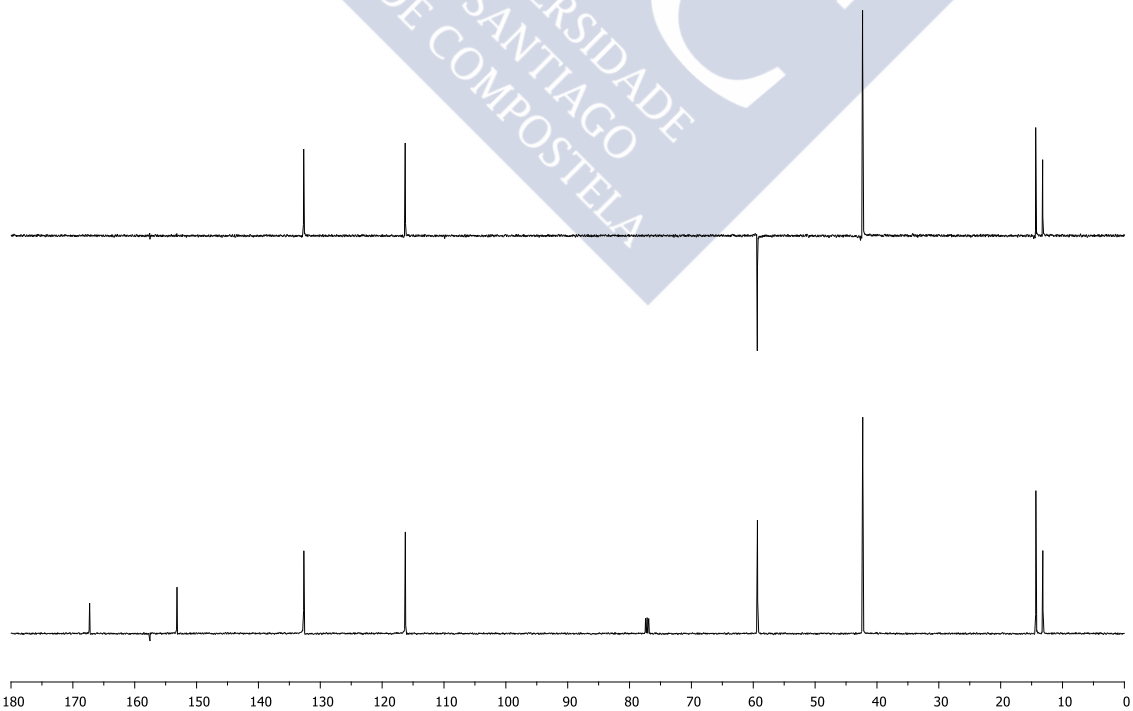


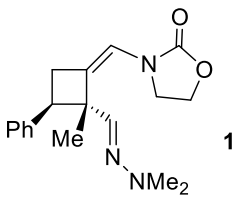
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


EtO2C
N−NMe2
Me

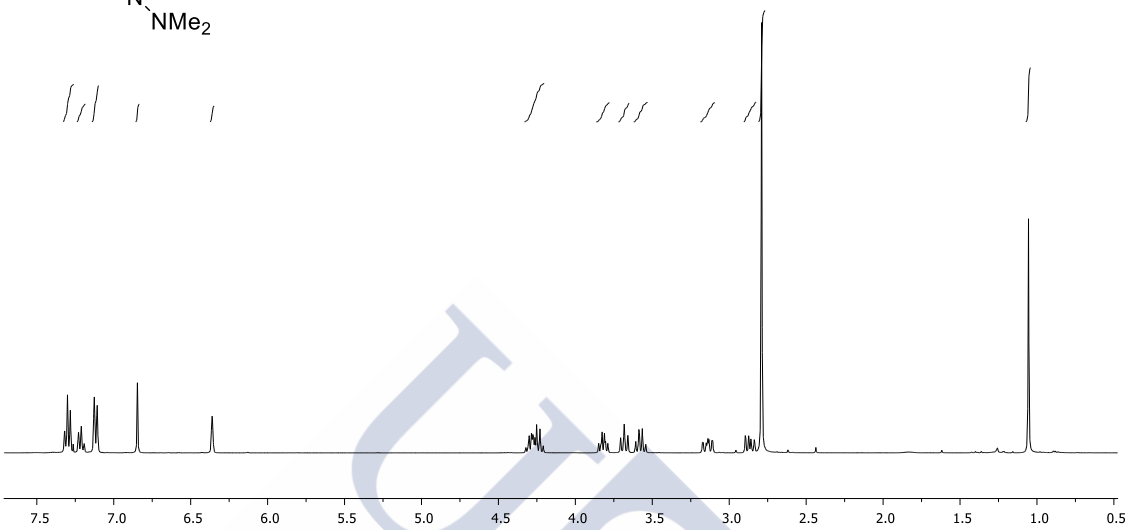
102i

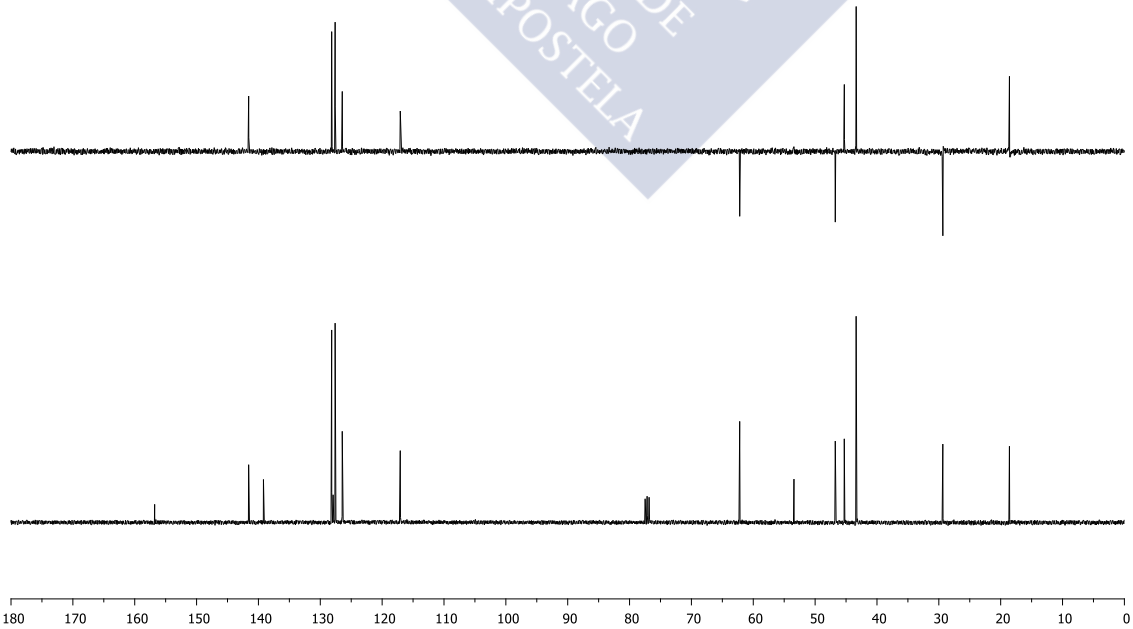

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0


180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

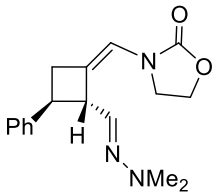


103aa

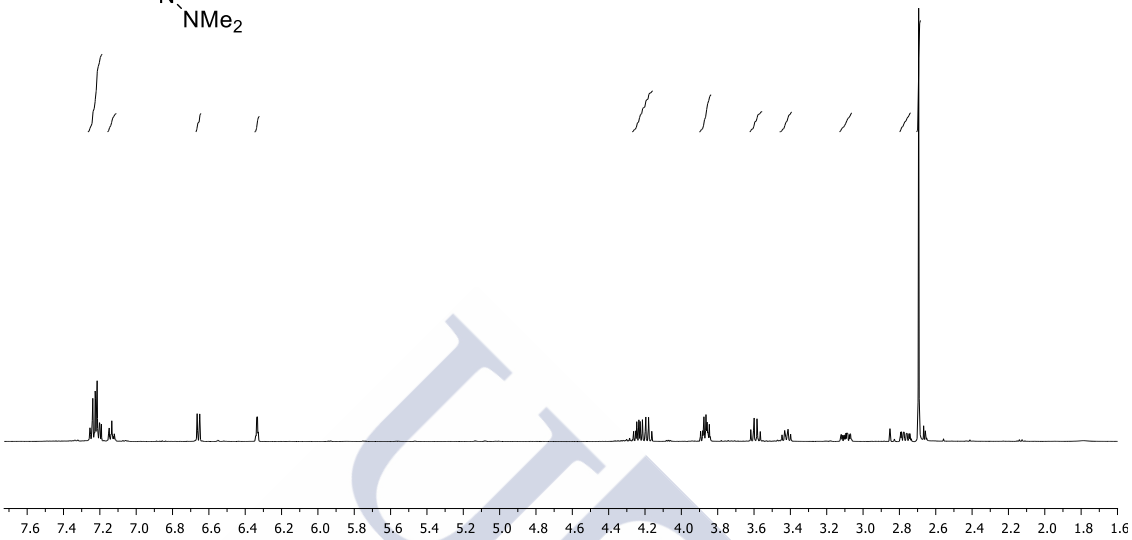


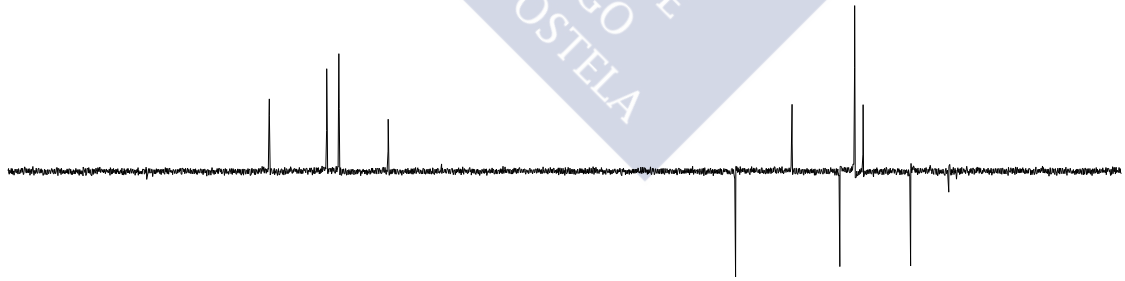


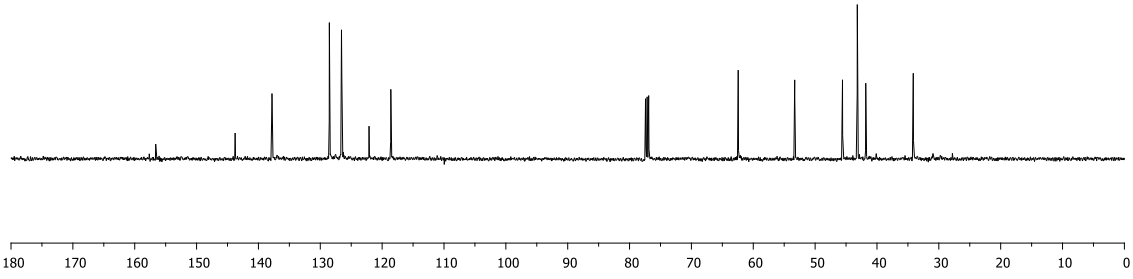
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



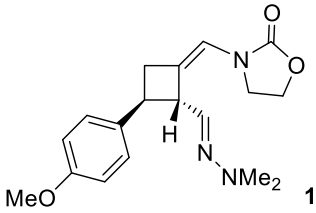
103ab



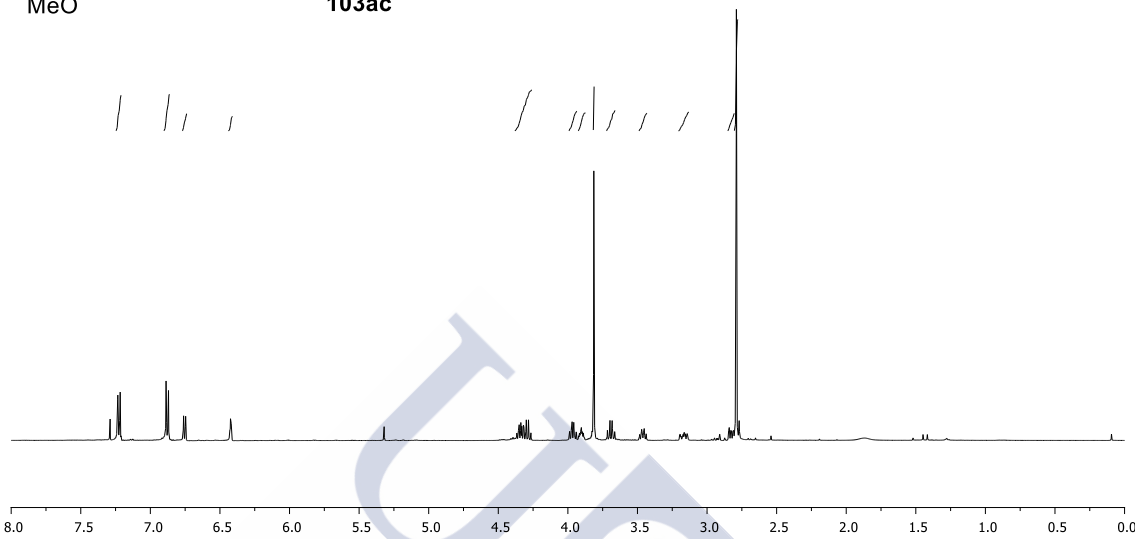


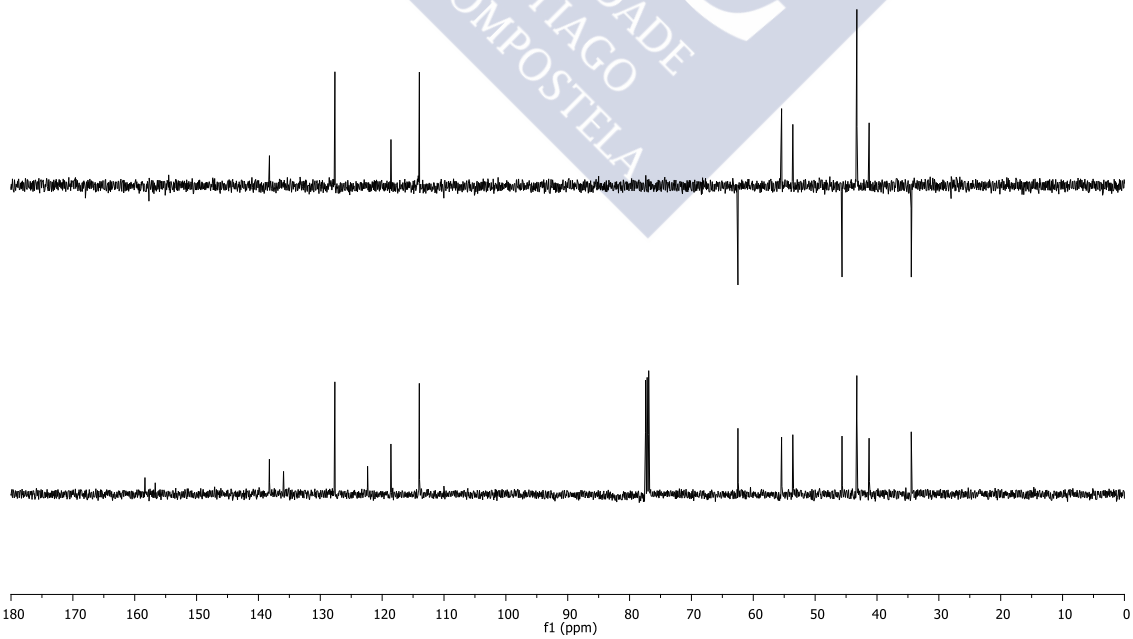


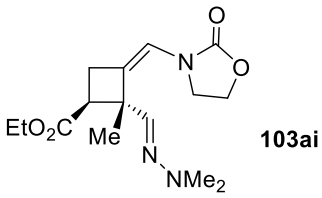
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


O
N
O
H
N
NMe2
MeO

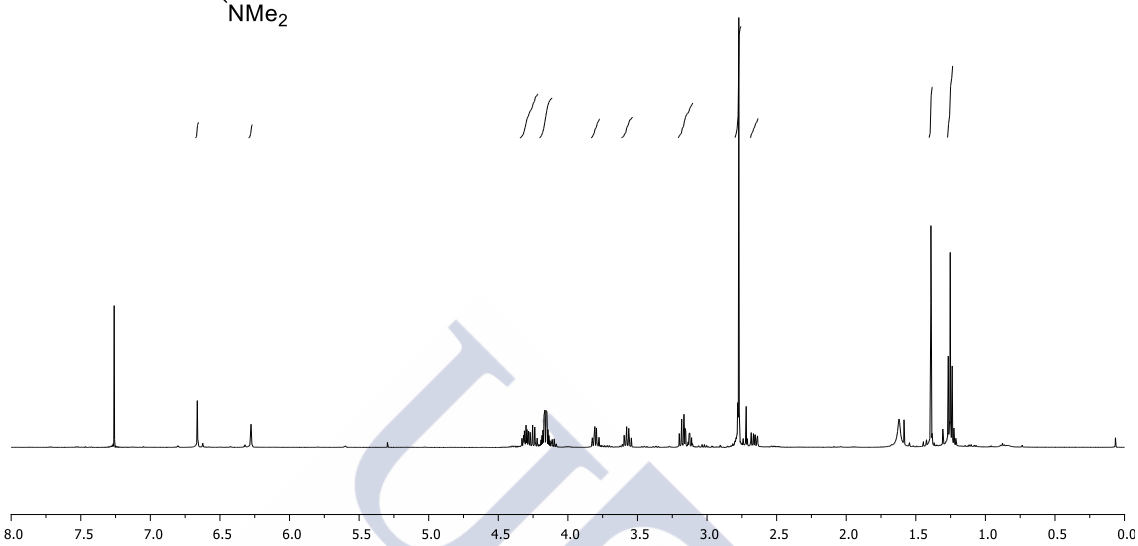
103ac

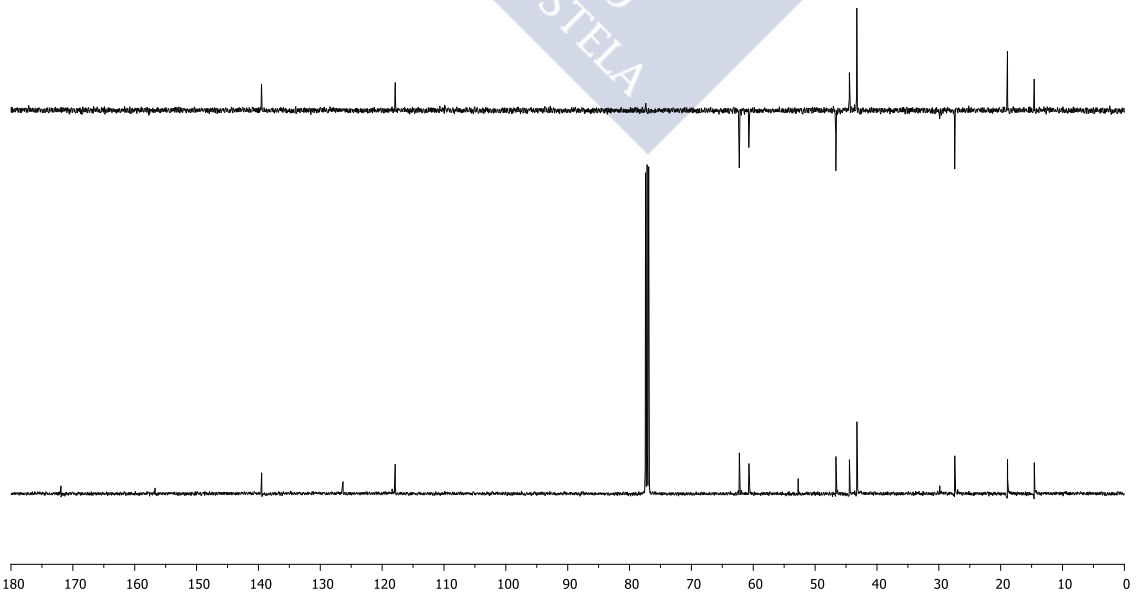

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0


180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

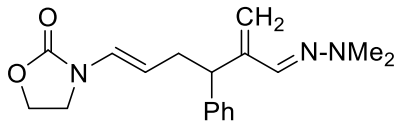


103ai

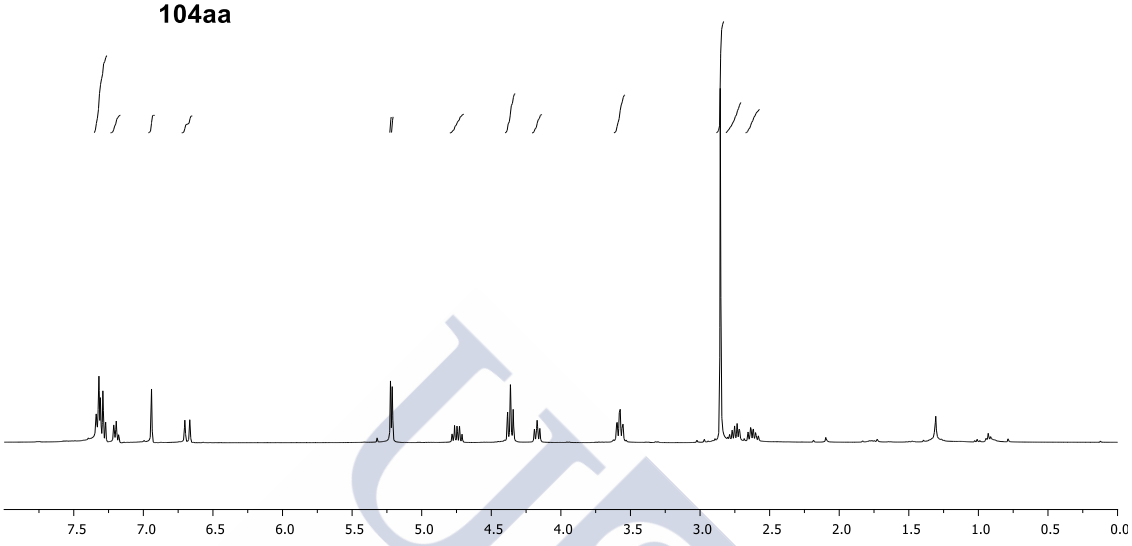


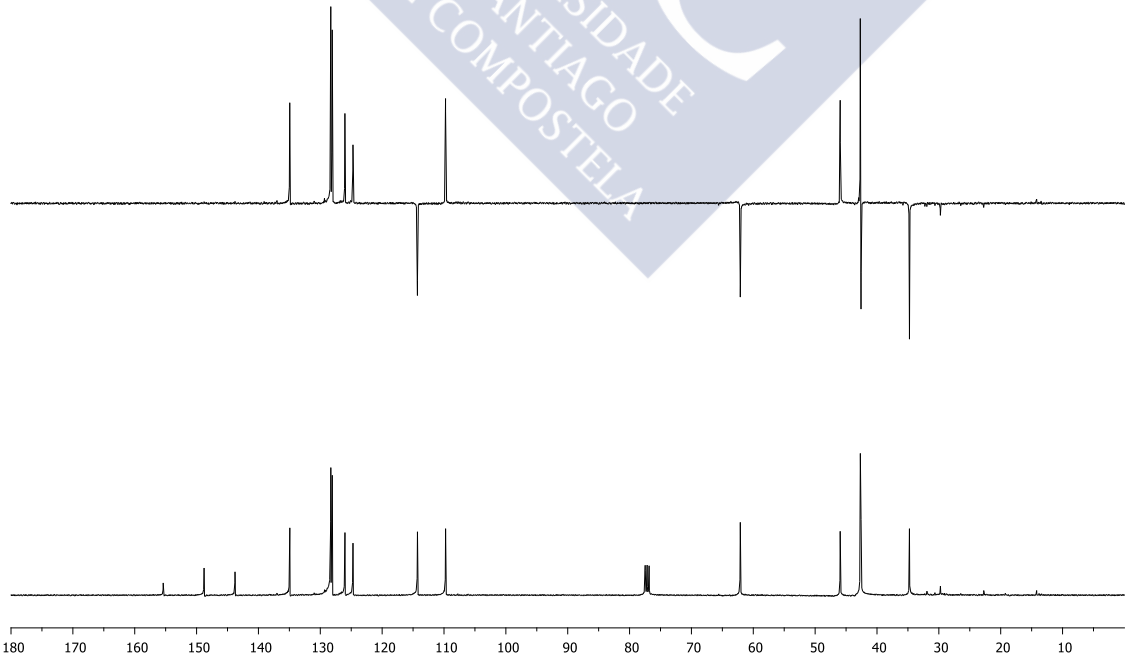


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

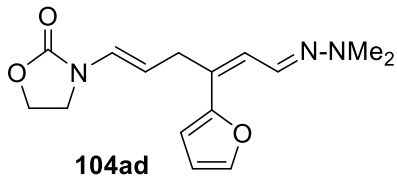


104aa

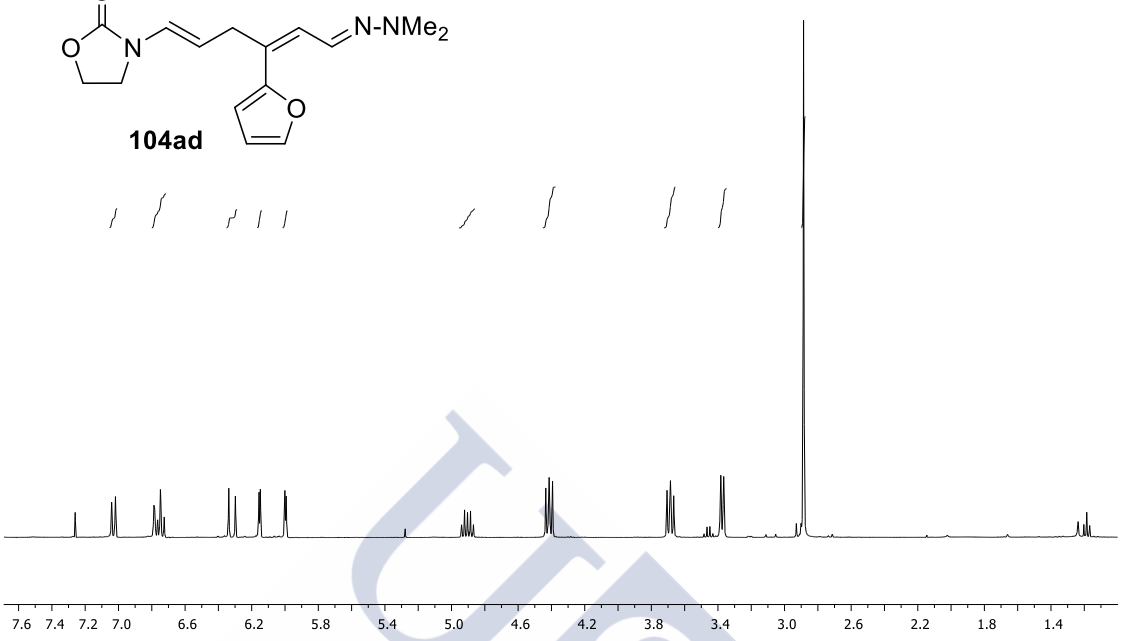


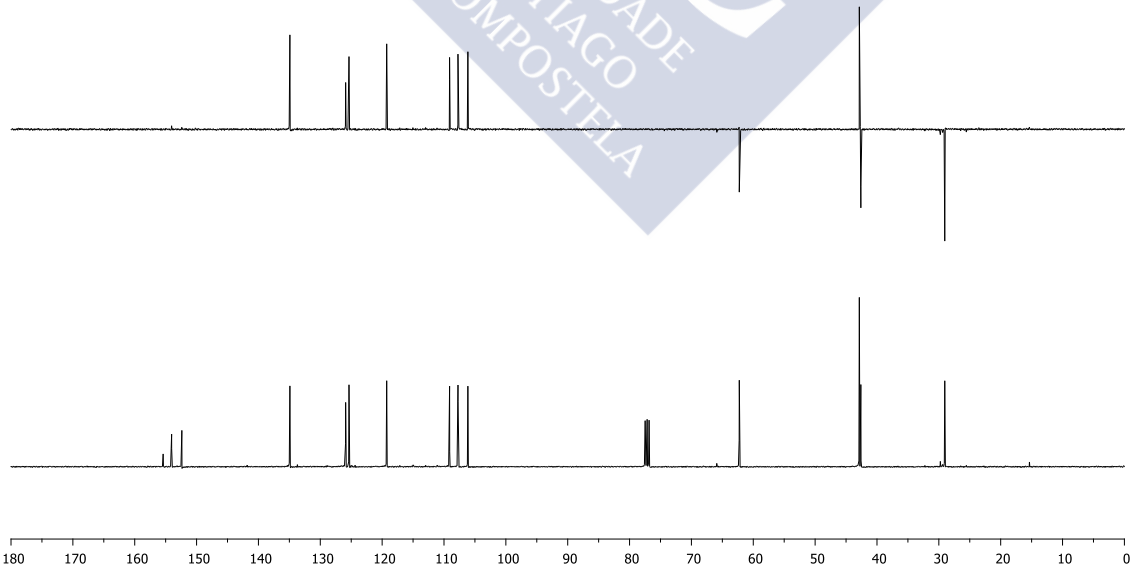


USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

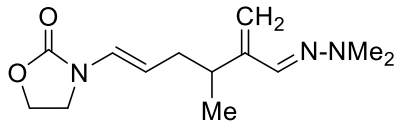


104ad

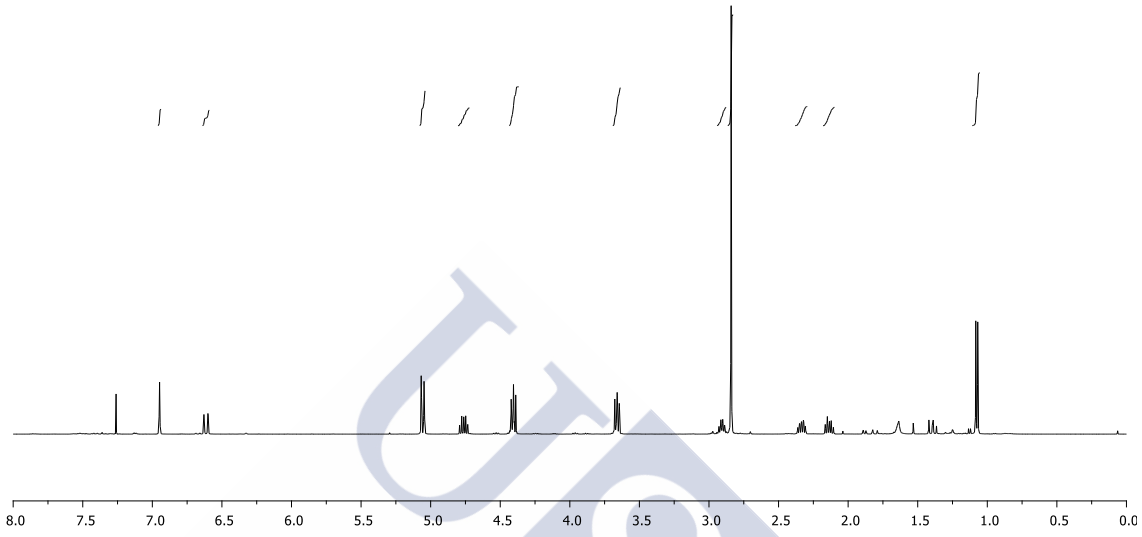


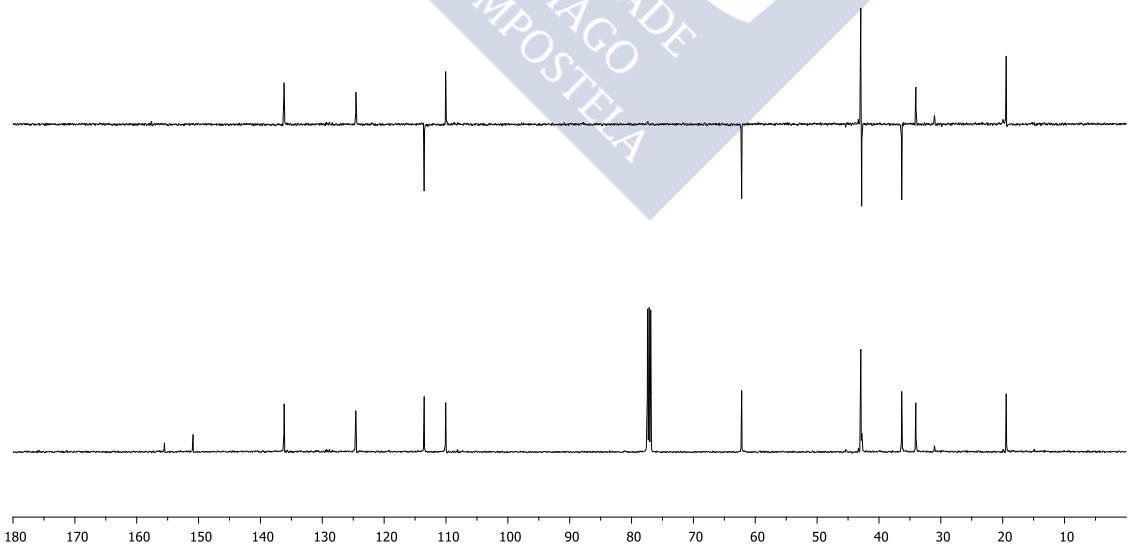


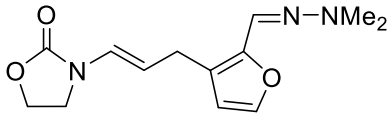
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


O
CH2
O
N
N-NMe2
Me

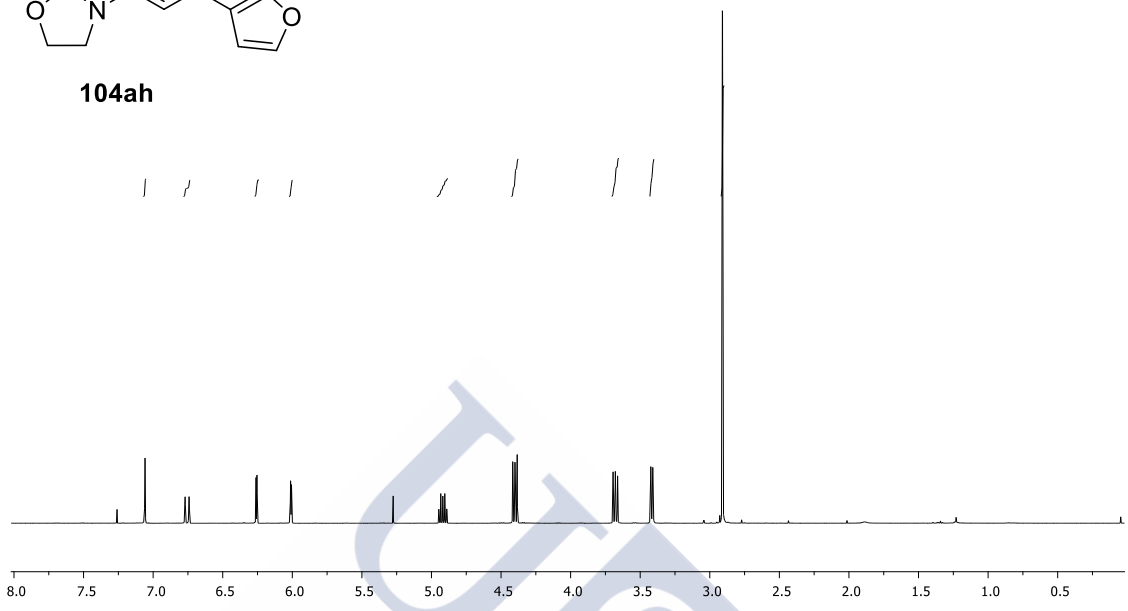
104ae

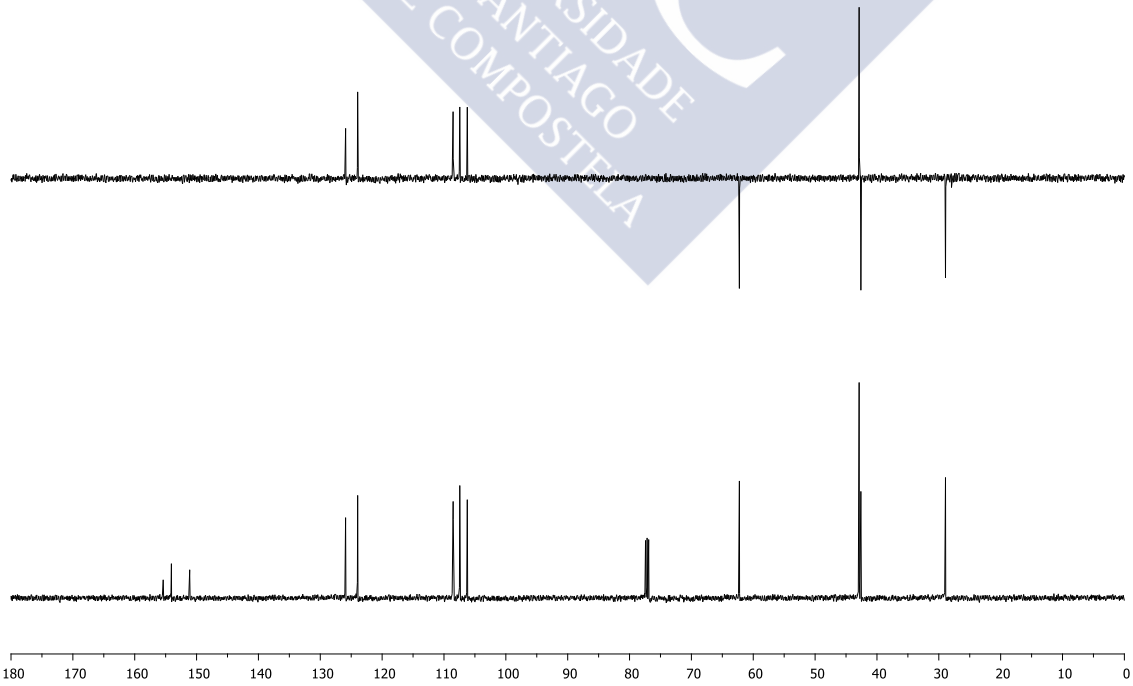

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0


180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

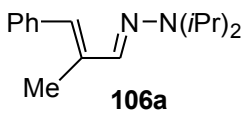


104ah

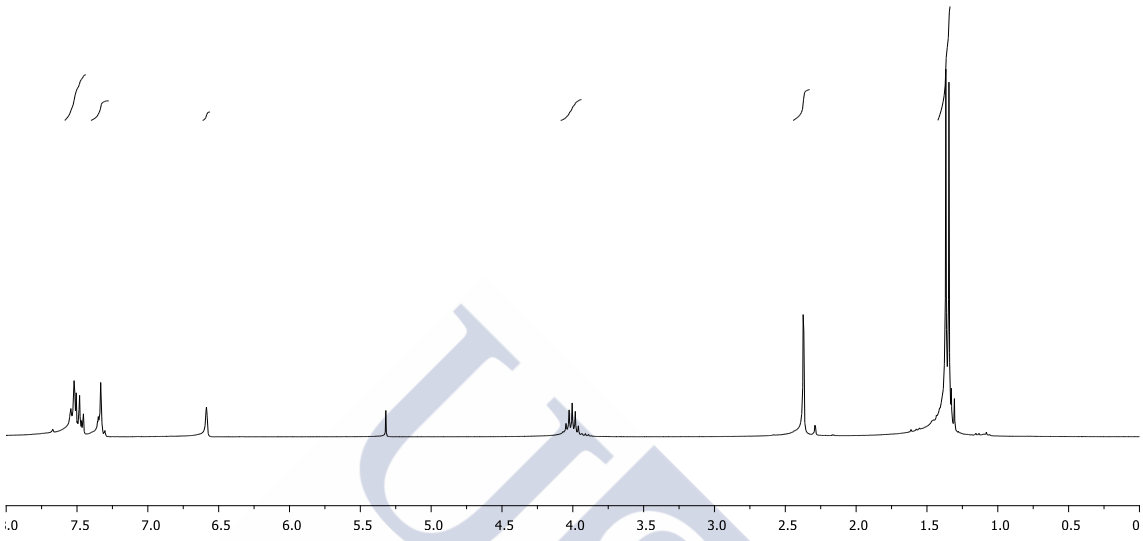


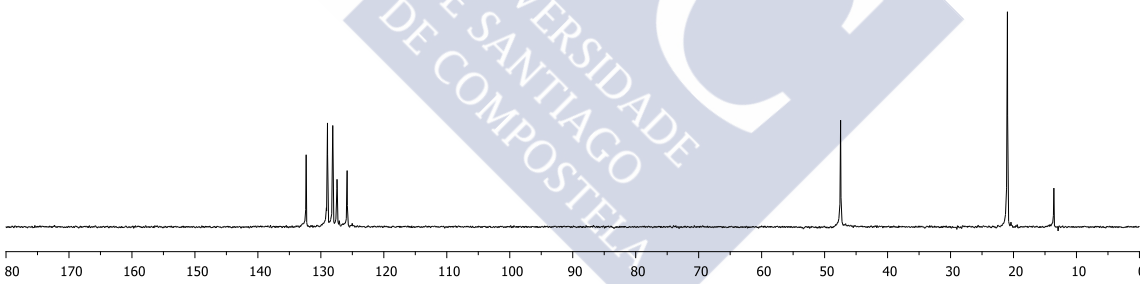


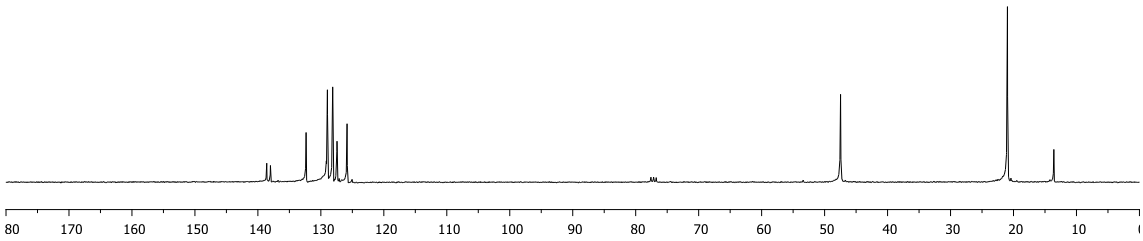
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

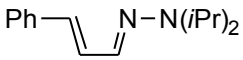

Ph
N−N(iPr)2
Me

106a

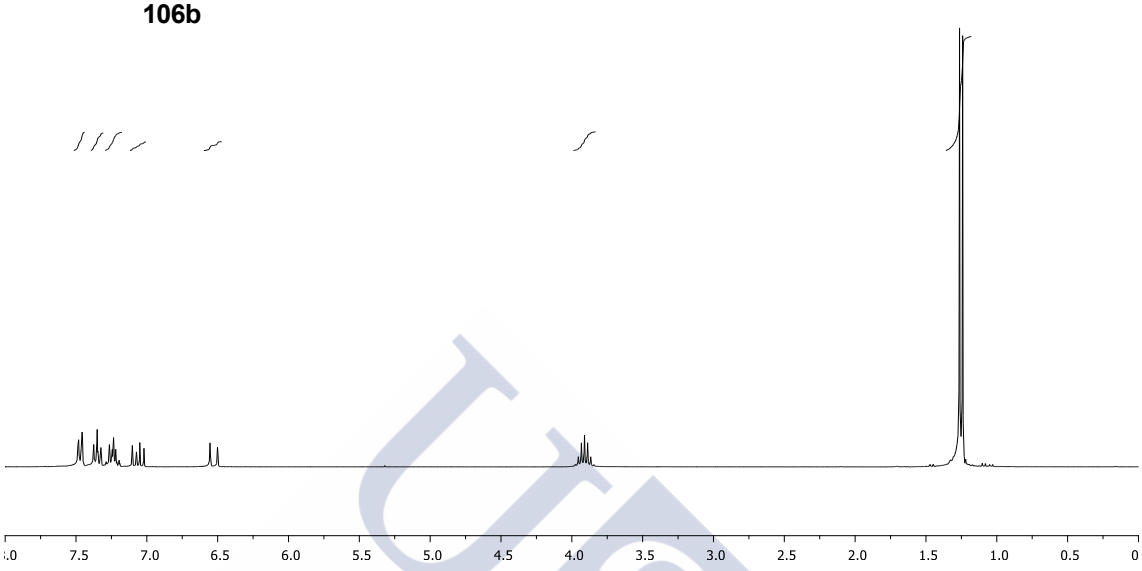

7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5


170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

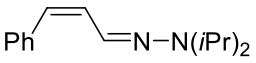

170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10



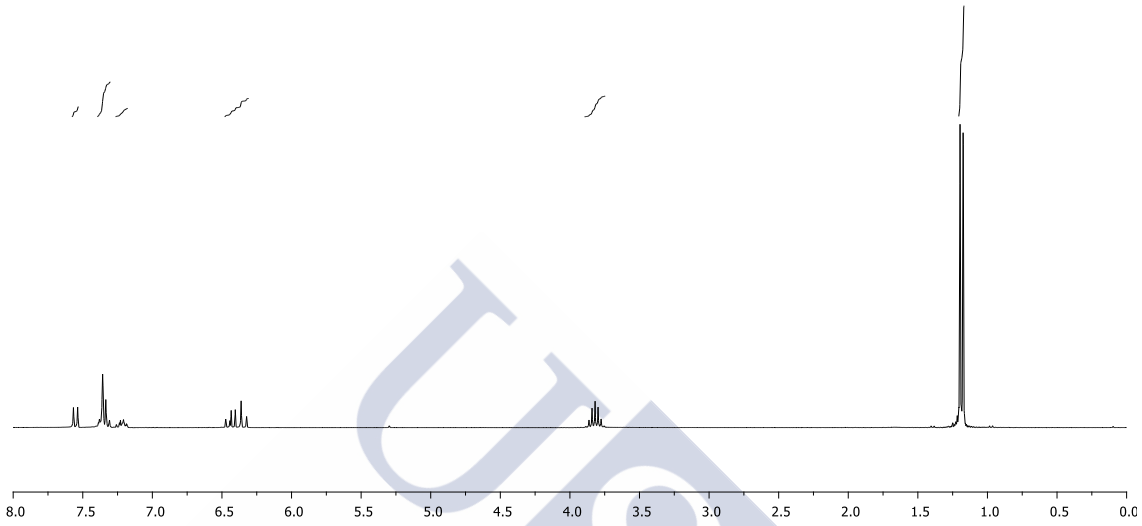
106b

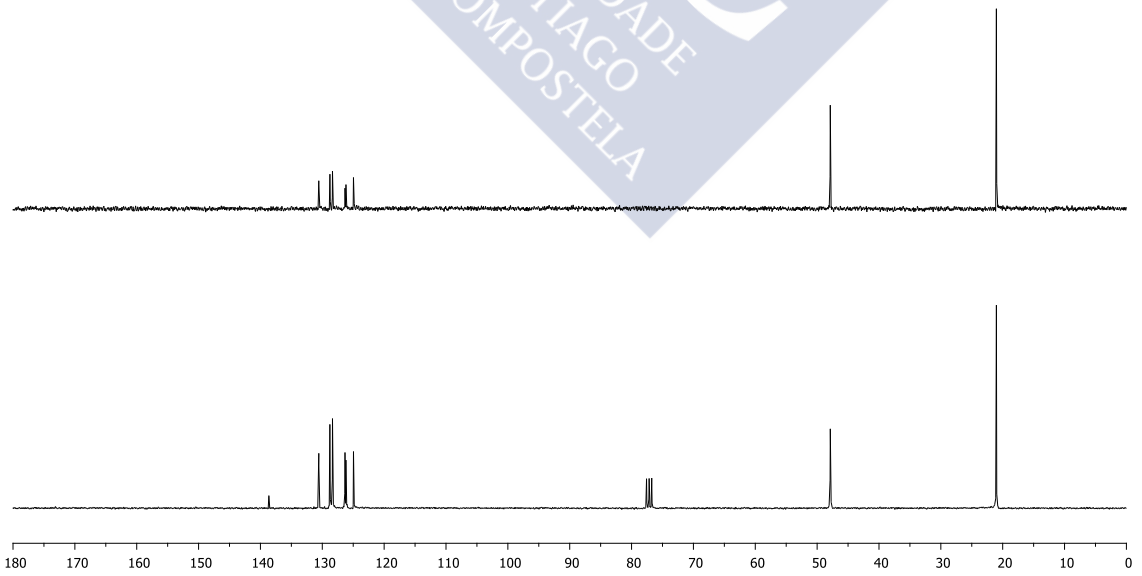


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

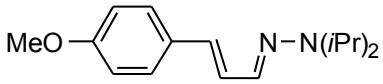


***Z*-106b**

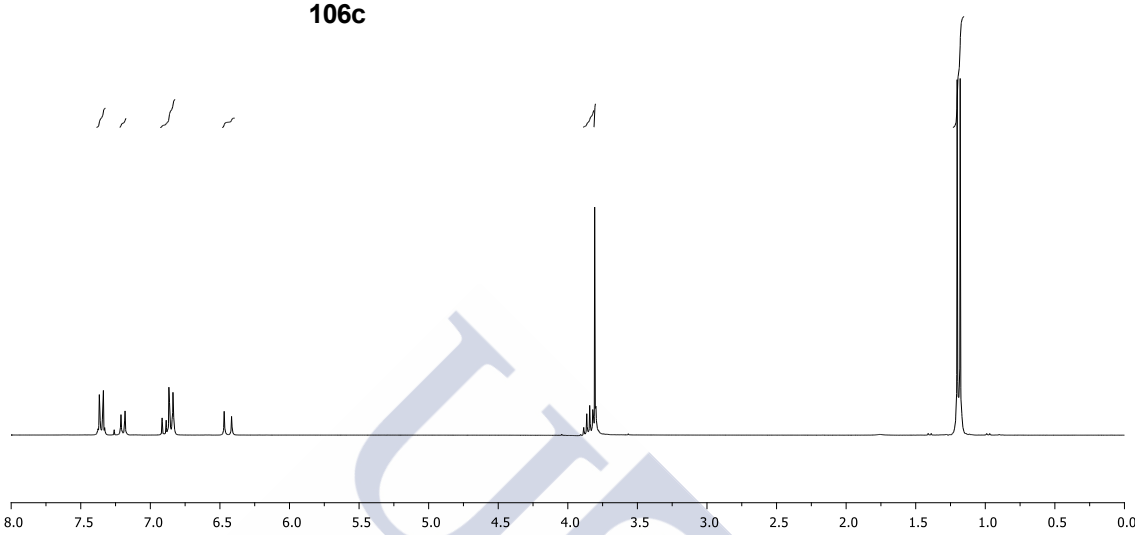


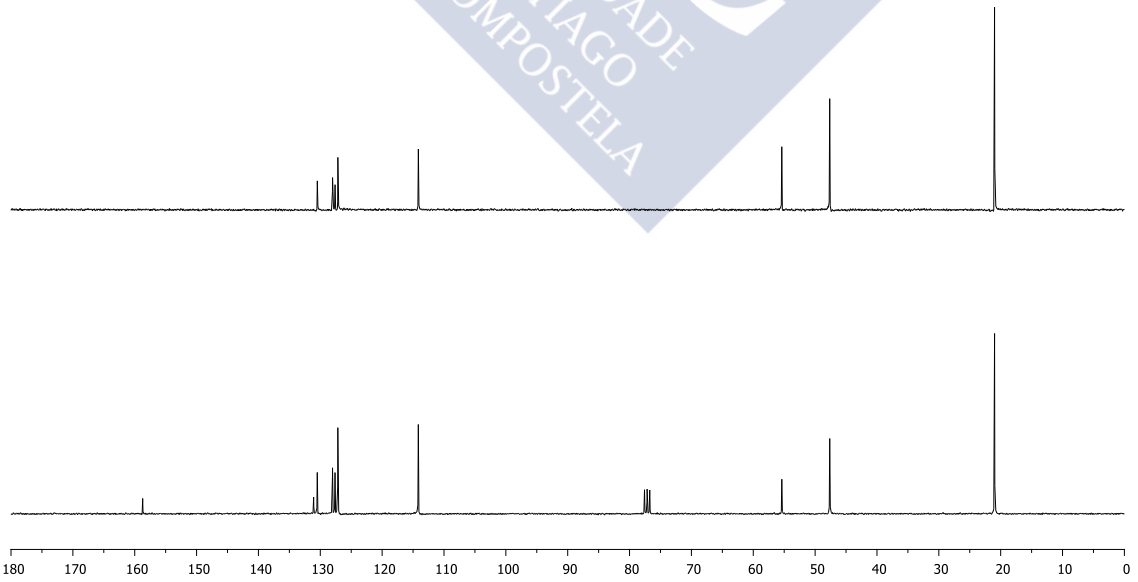


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

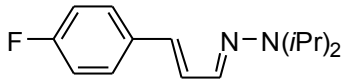


106c

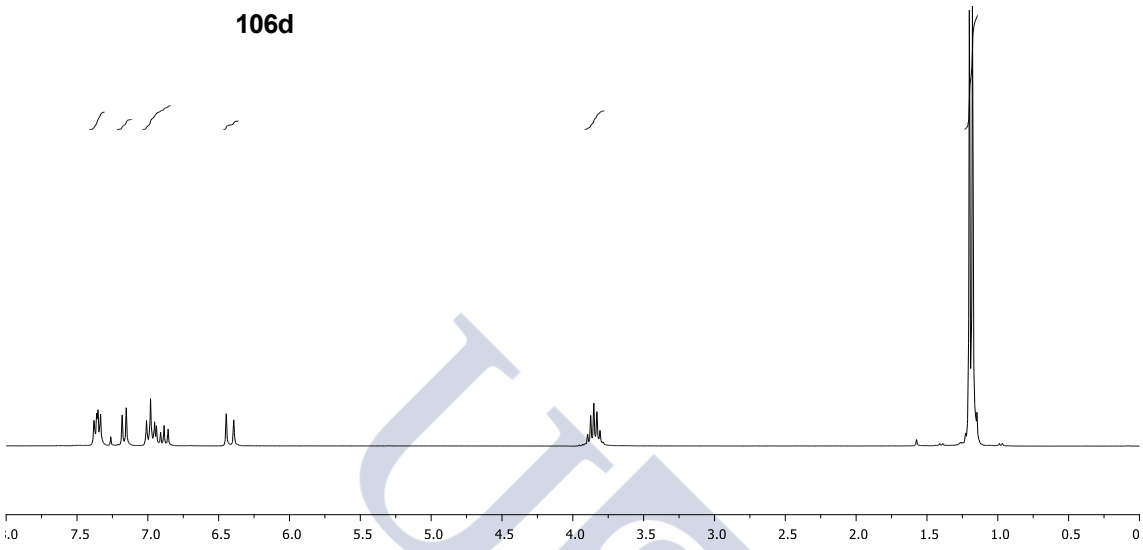


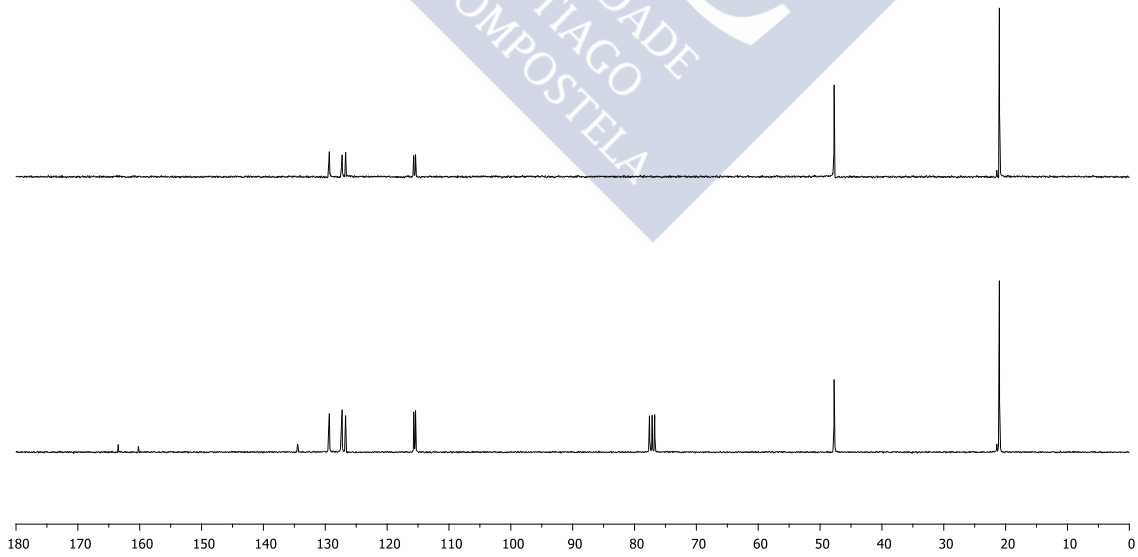


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

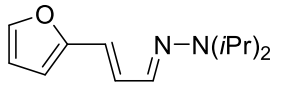


106d

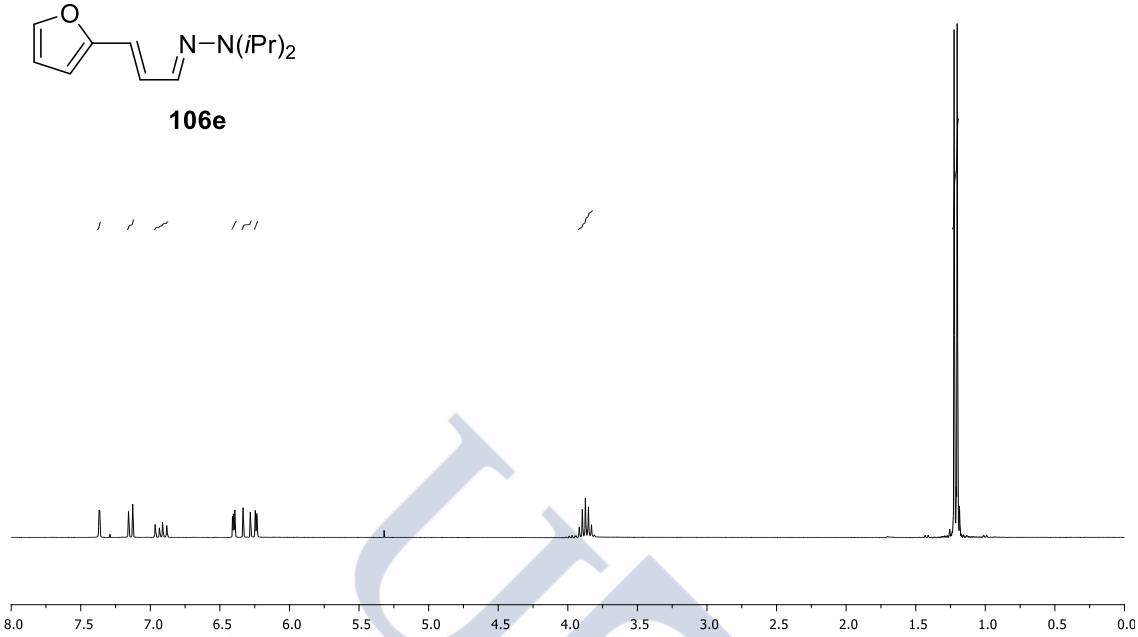


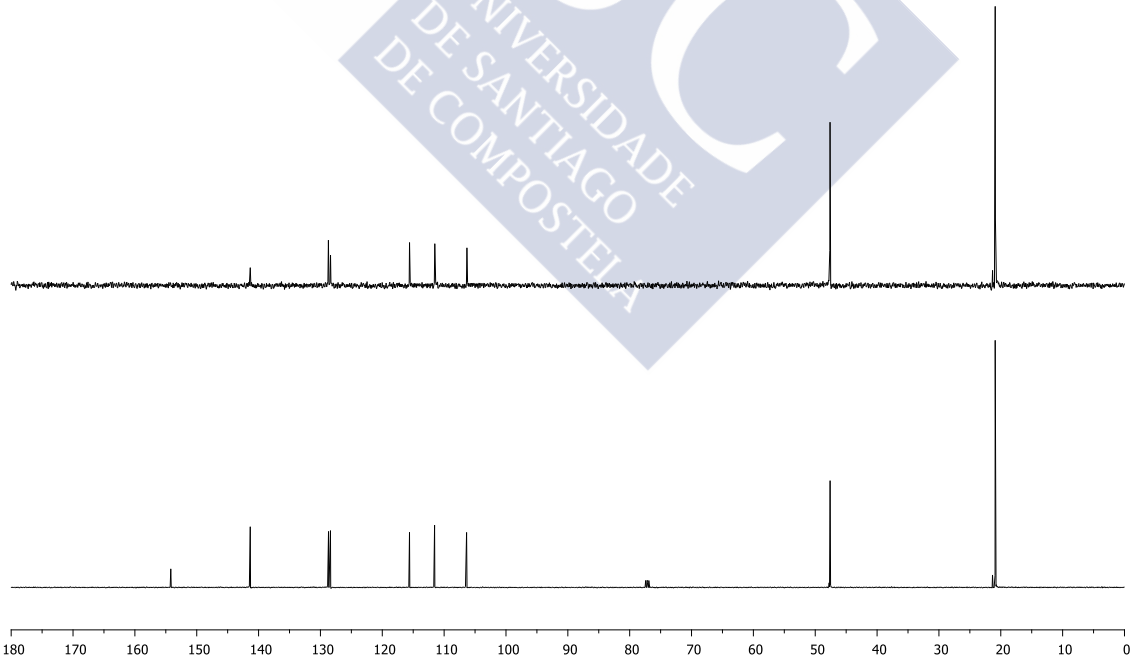


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

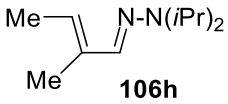


106e

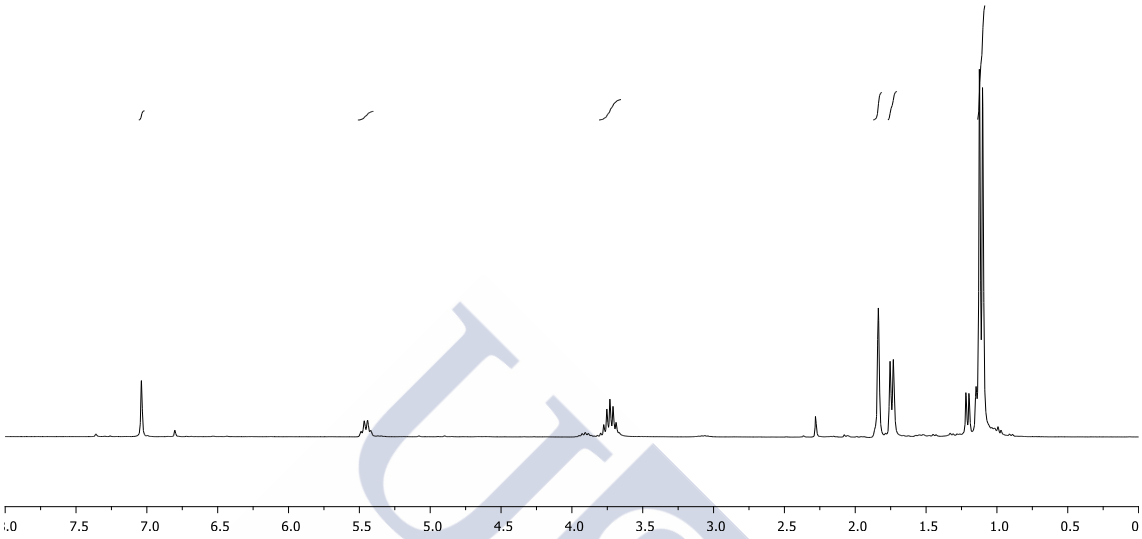


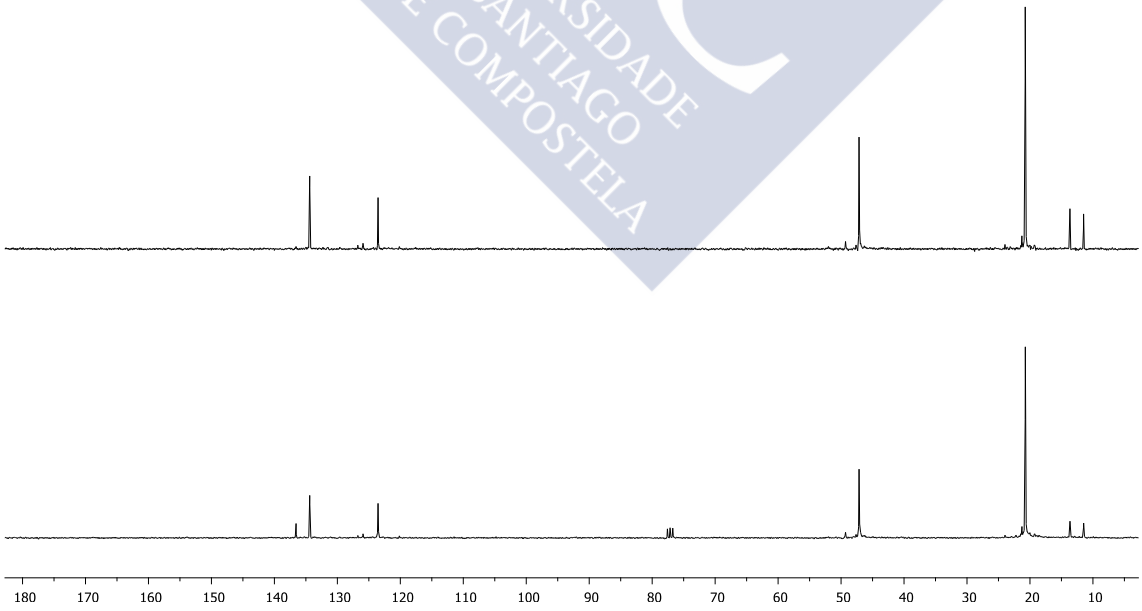


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

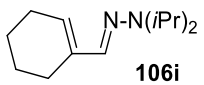


106h

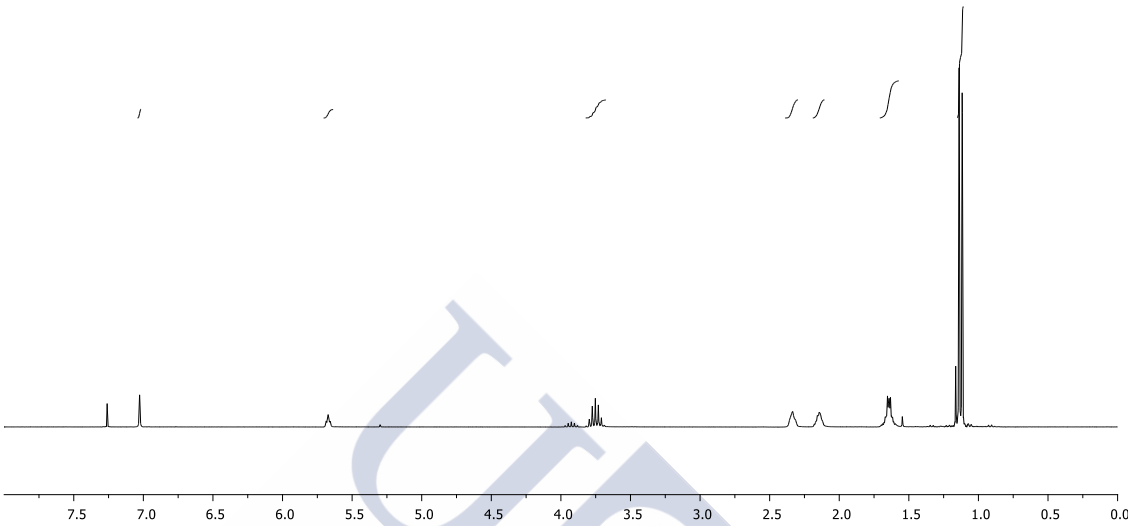


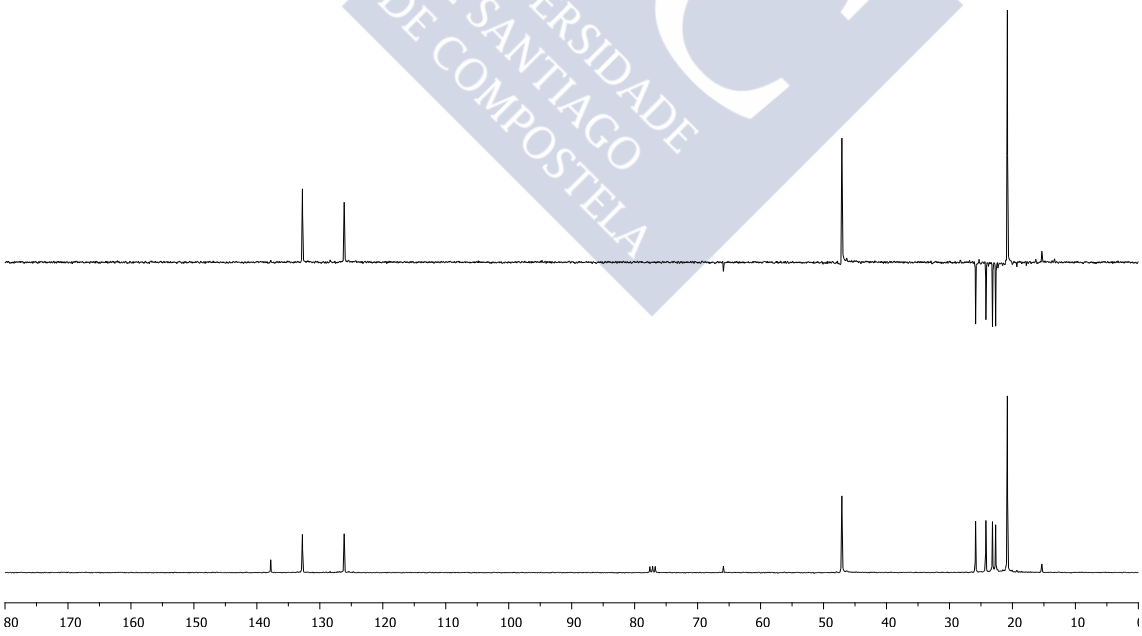


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



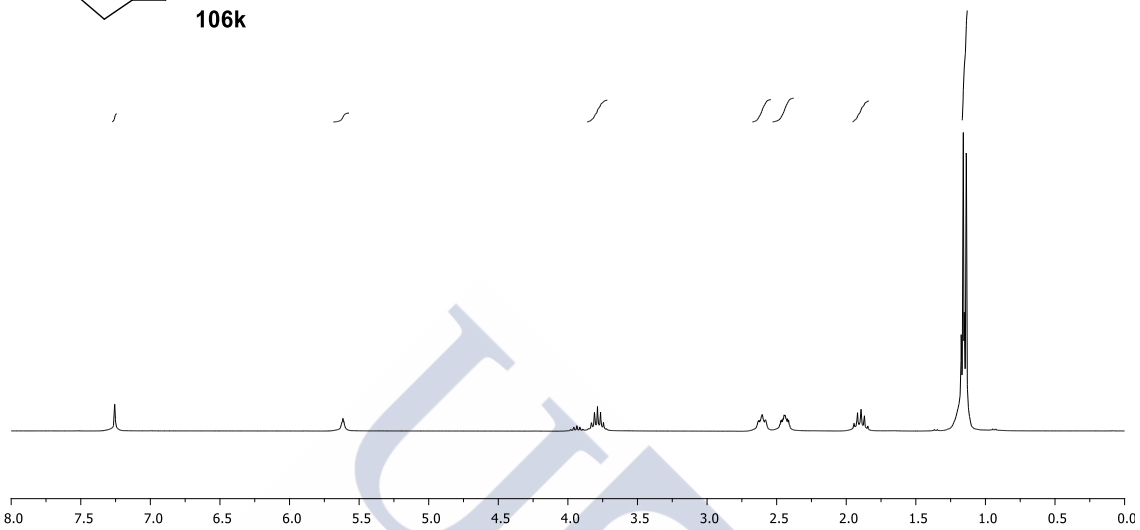
106i

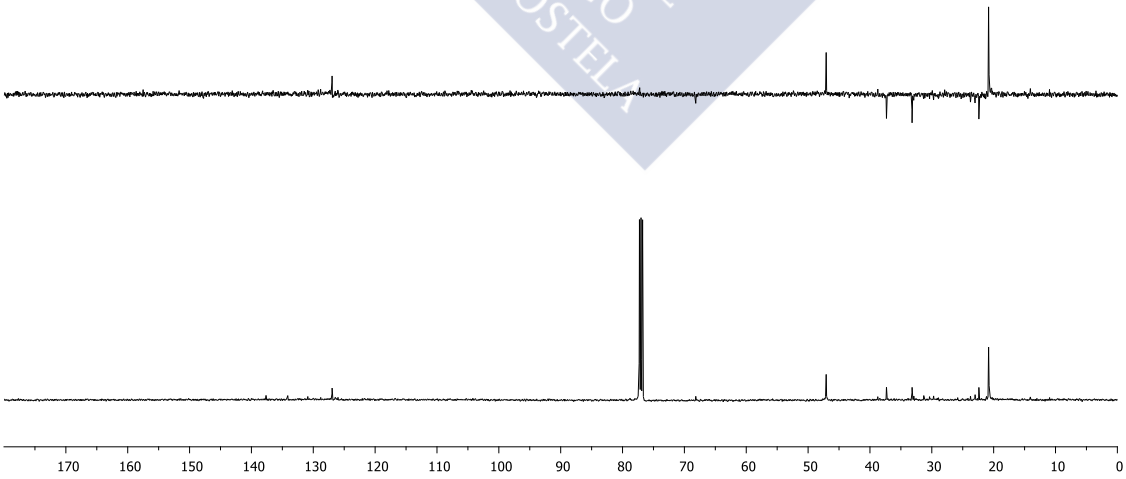




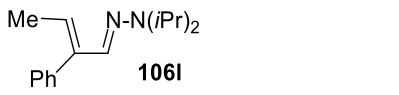
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

106k

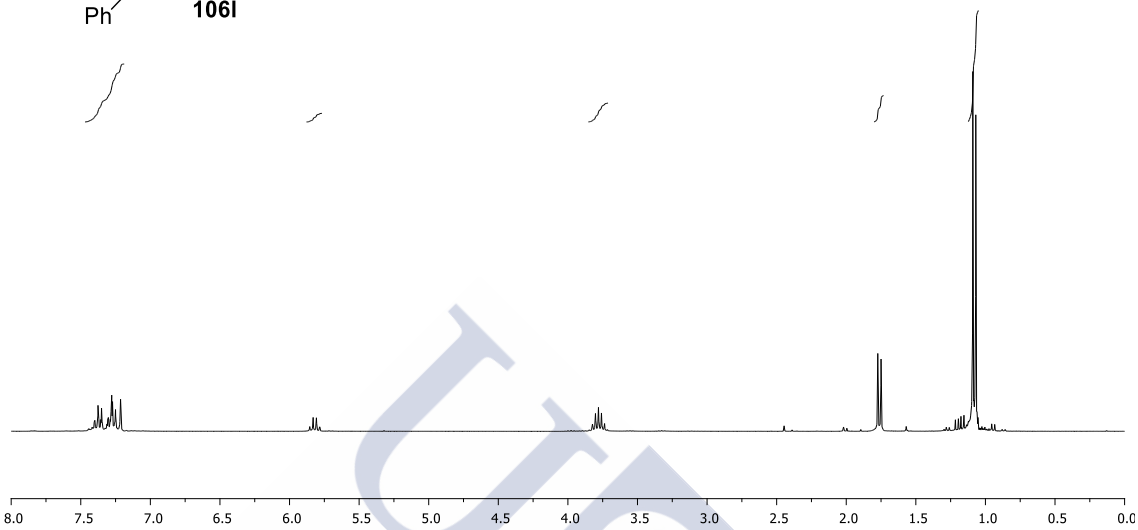


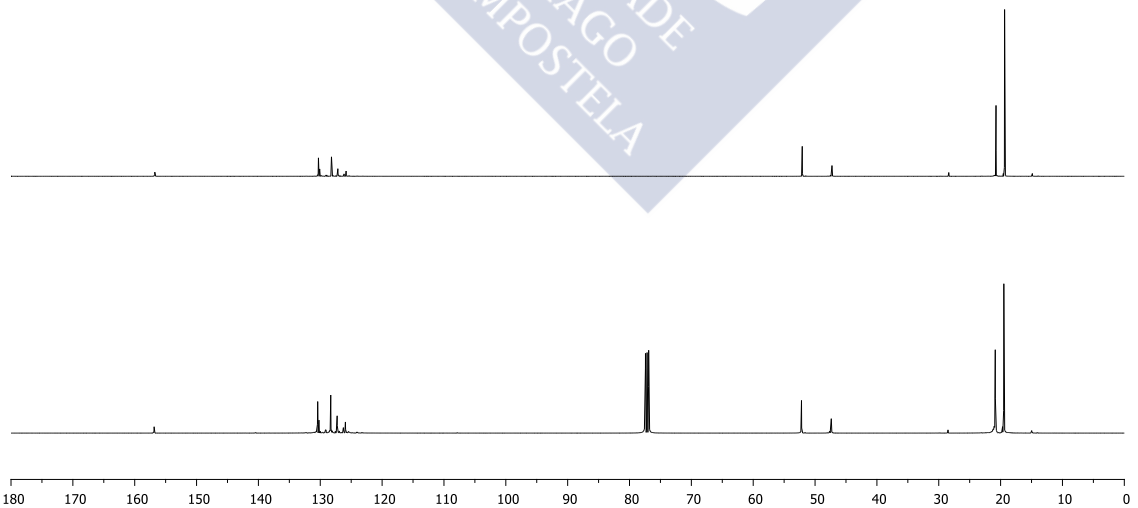


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

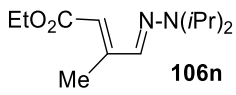


106l

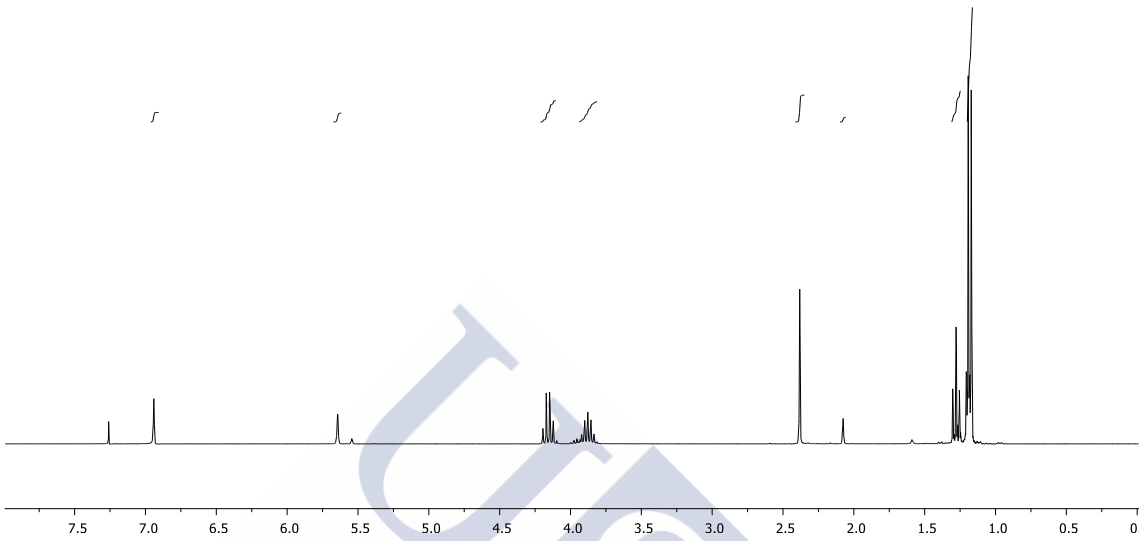


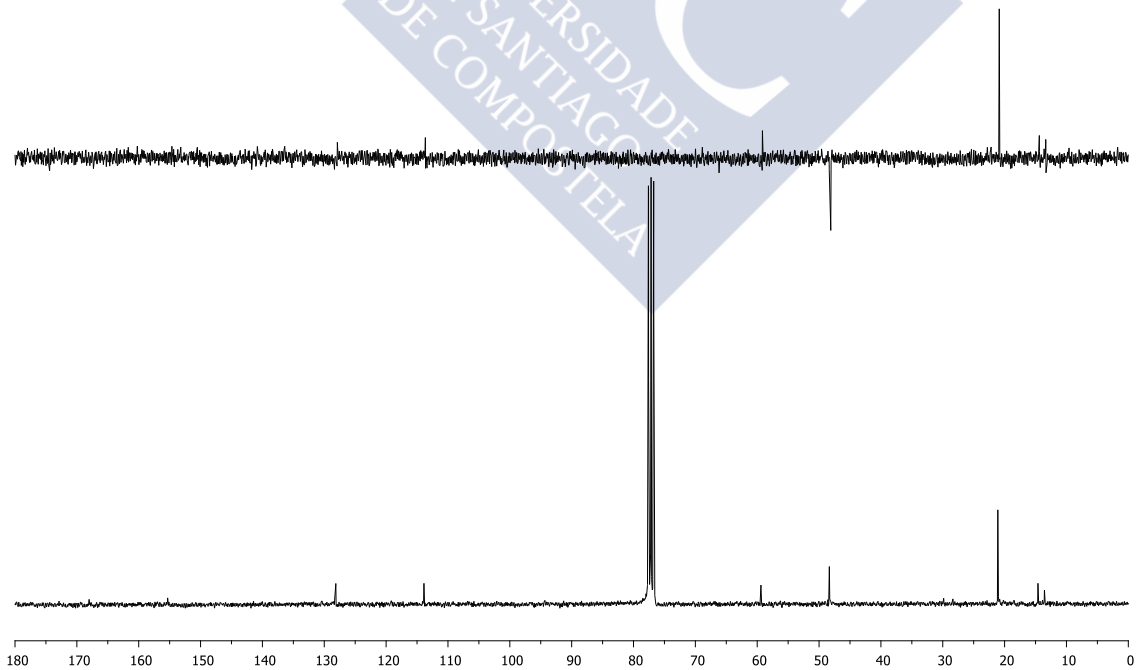


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

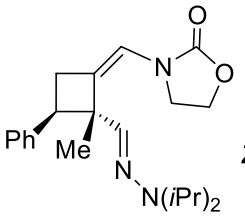


106n

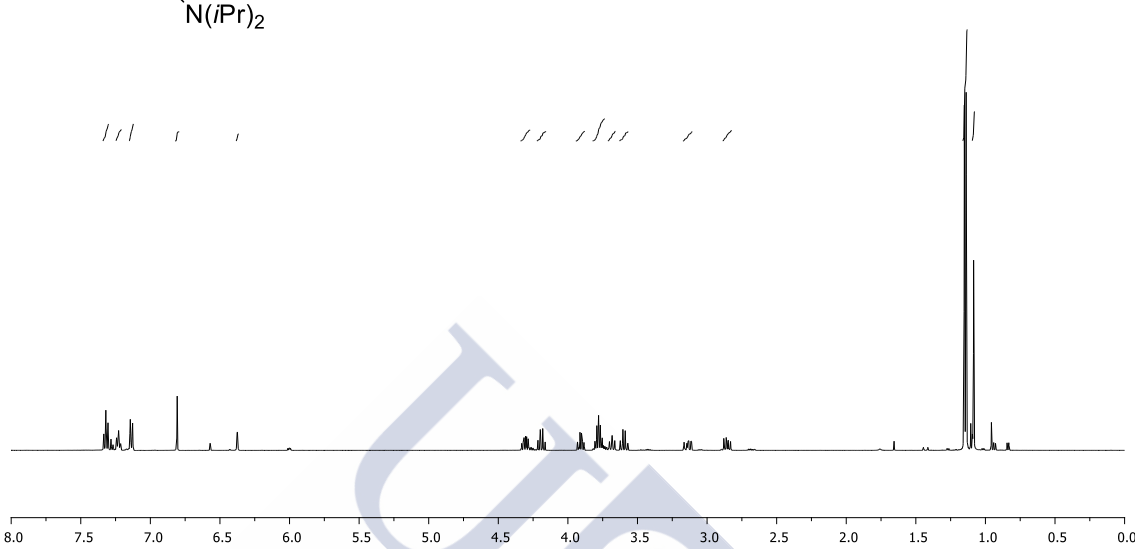


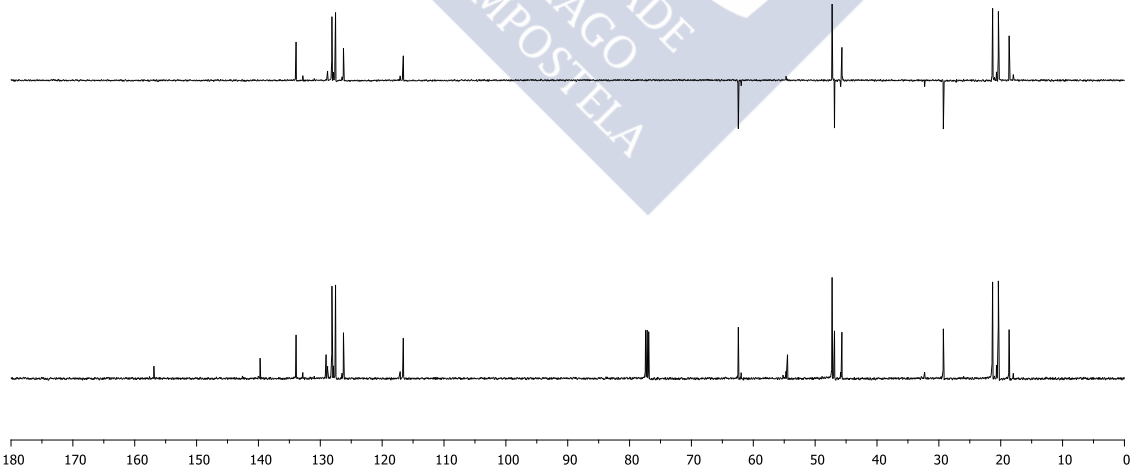


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

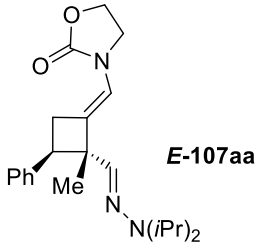


***Z*-107aa**

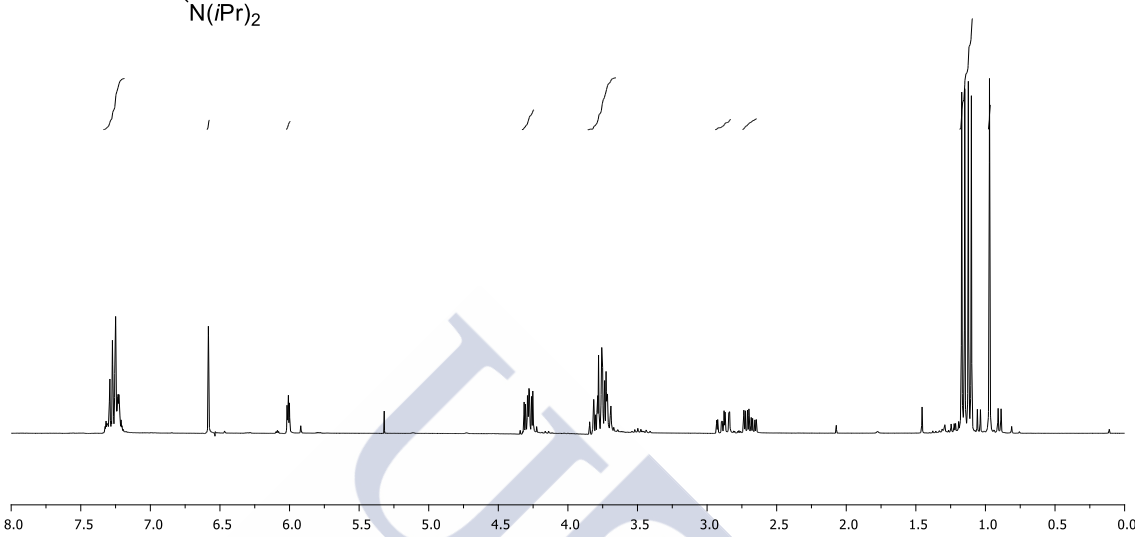


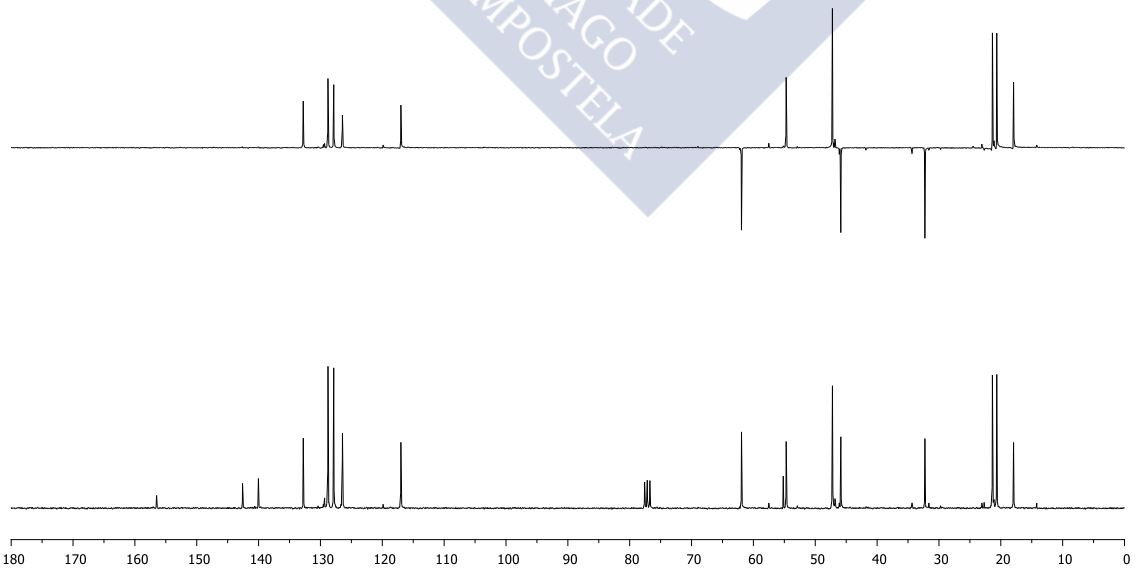


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

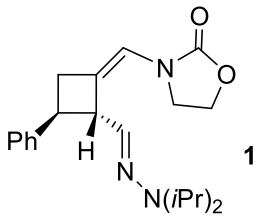


***E*-107aa**

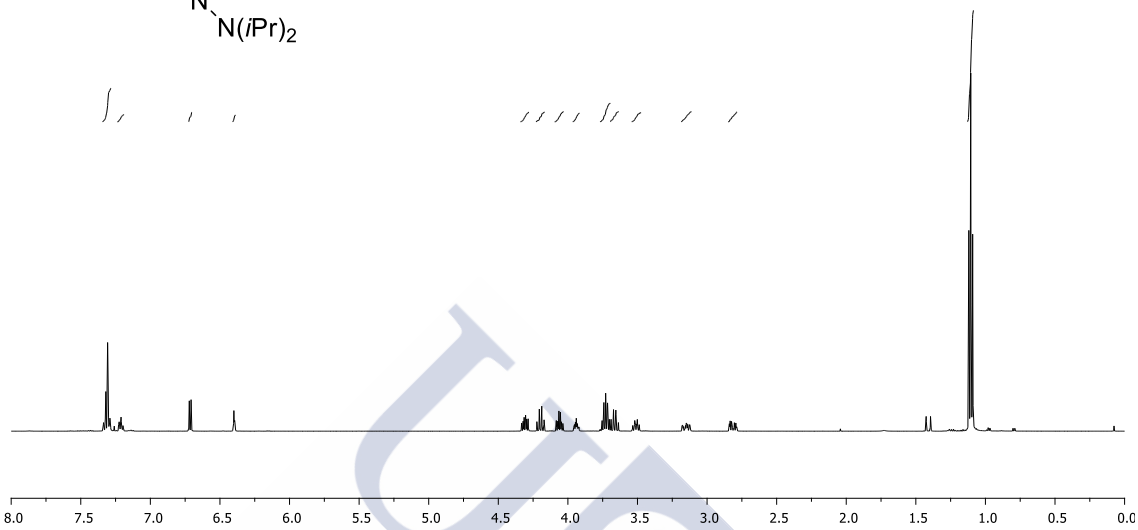


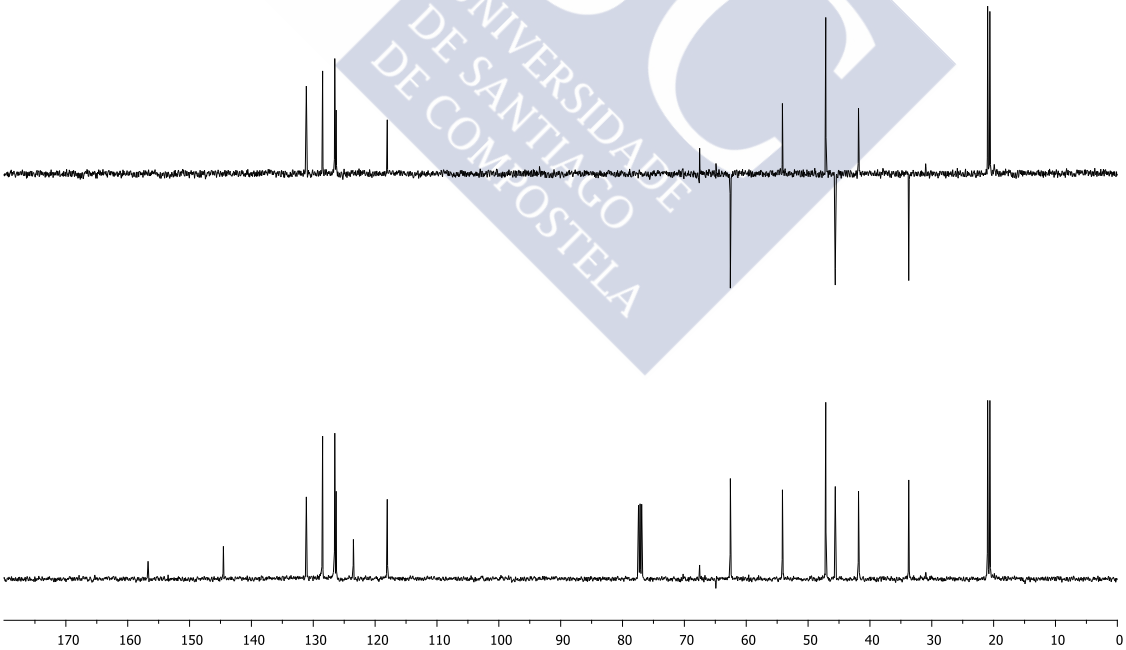


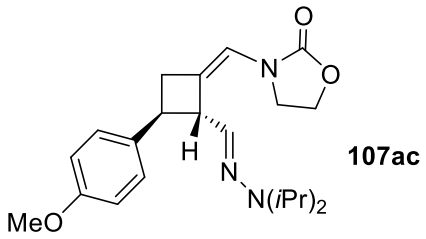
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


O
N
O
Ph
H
N
N(iPr)2

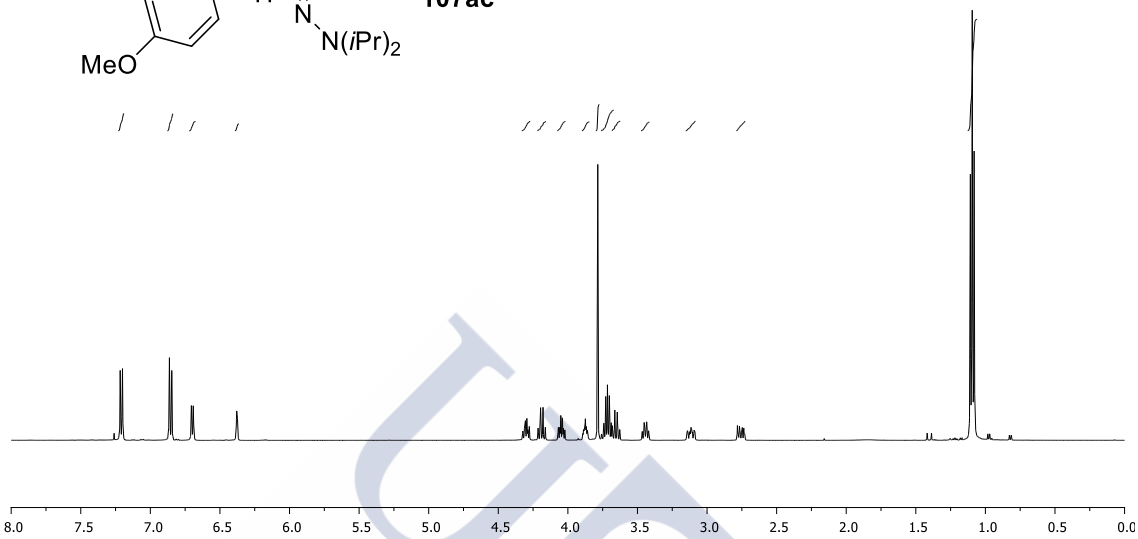
107ab

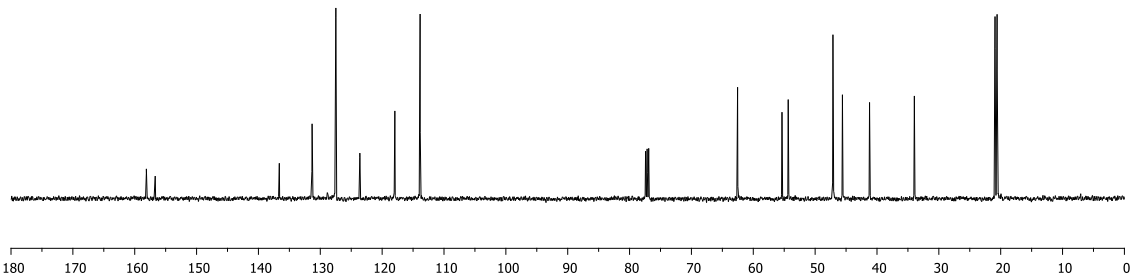

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0


170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

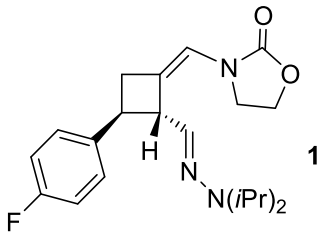


107ac

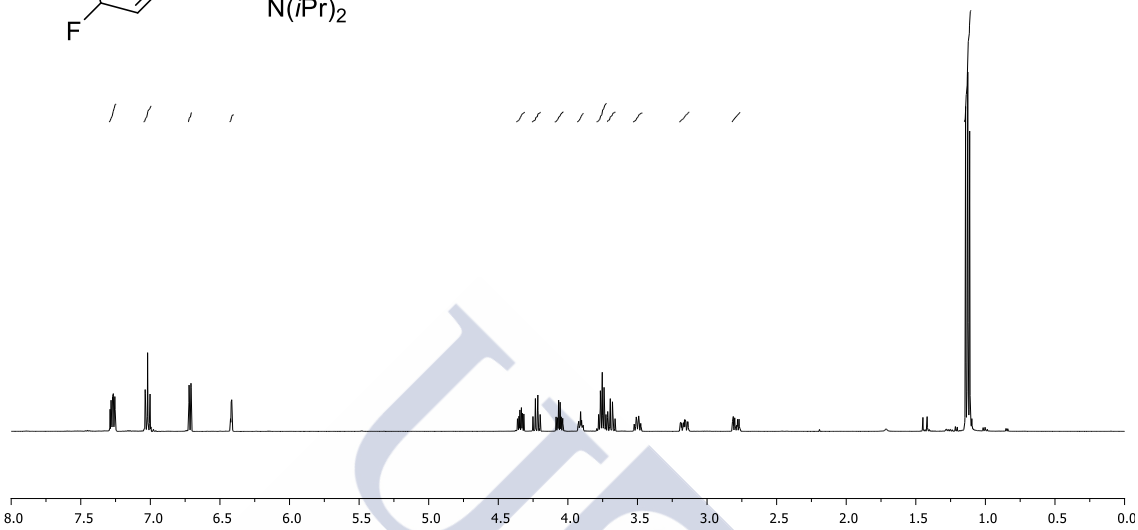


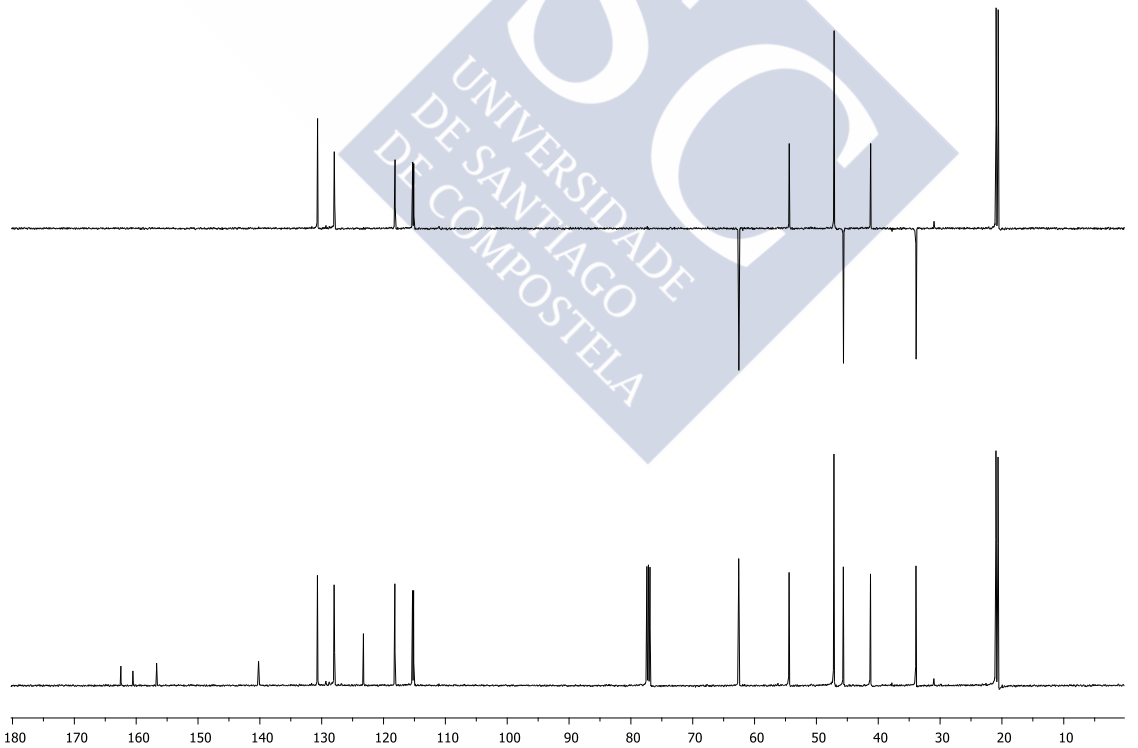


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

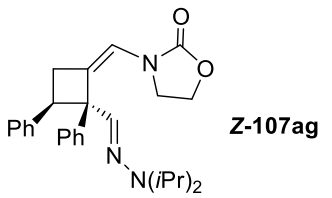


107ad

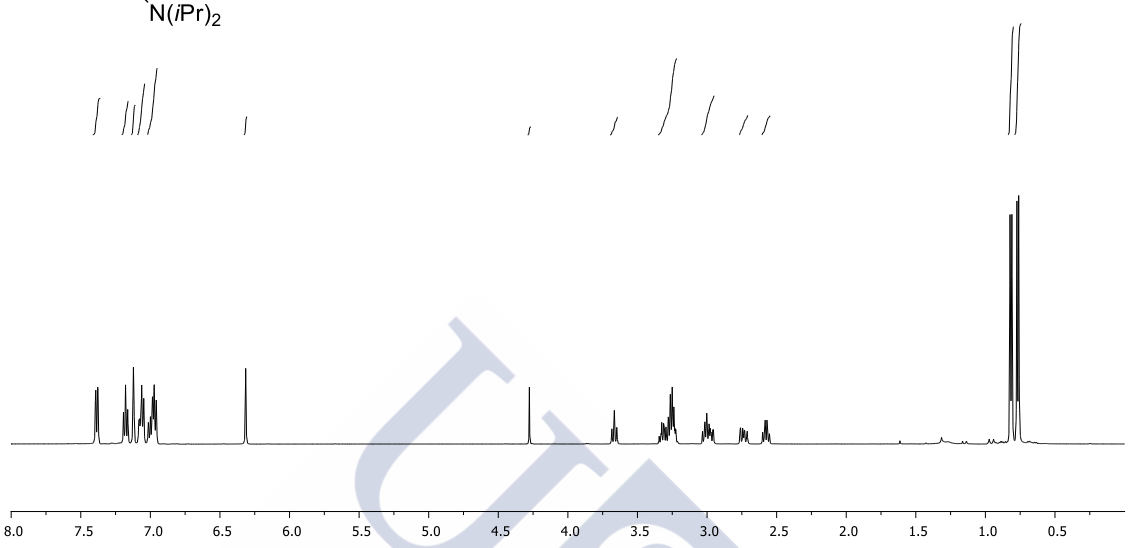


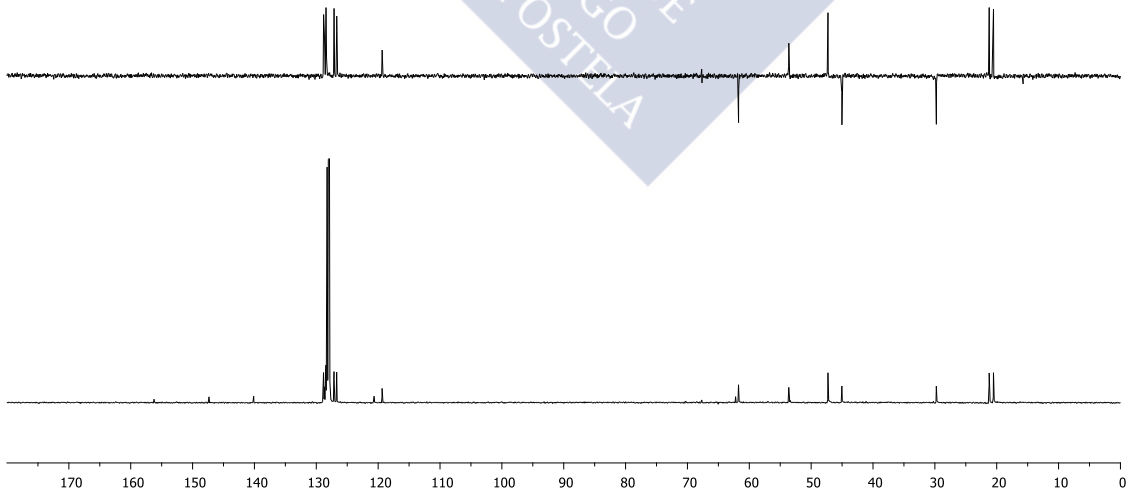


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

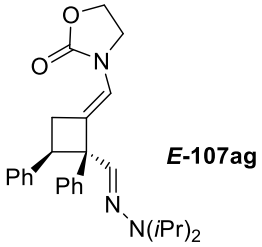


***Z*-107ag**

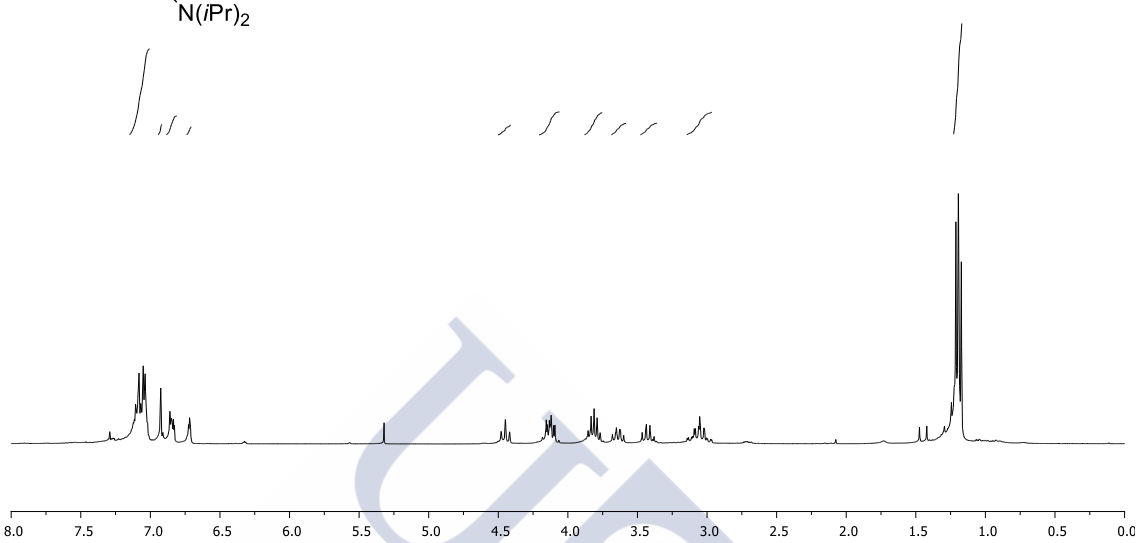




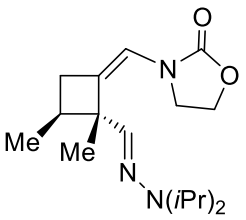
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



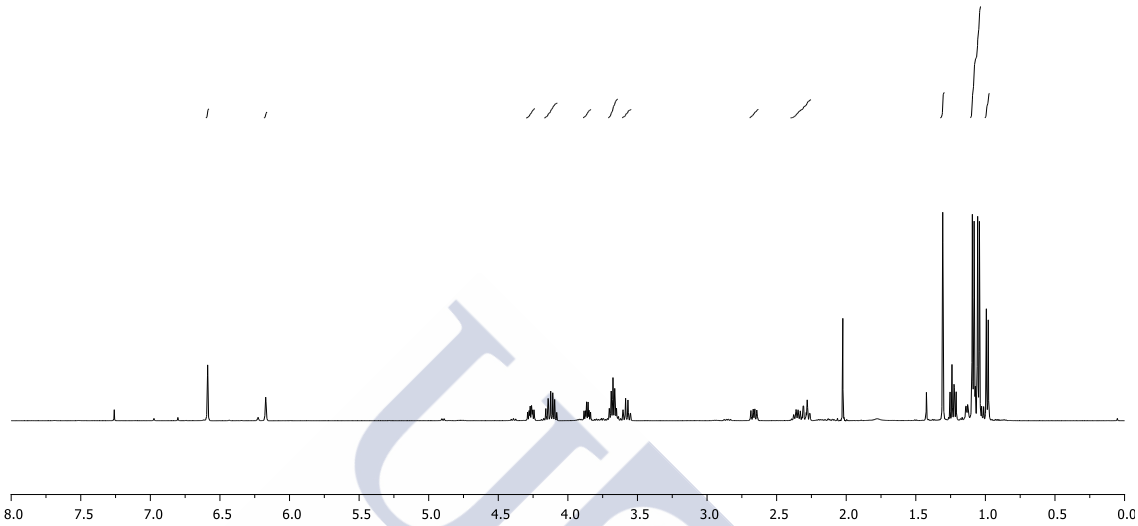
***E*-107ag**

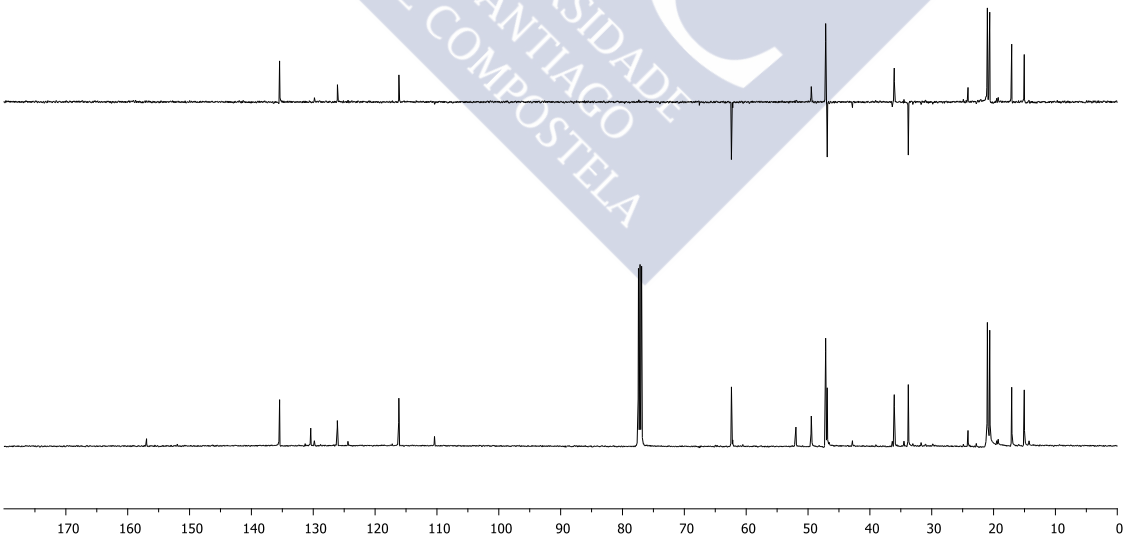


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

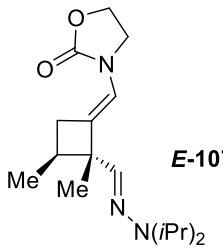


***Z*-107ah**

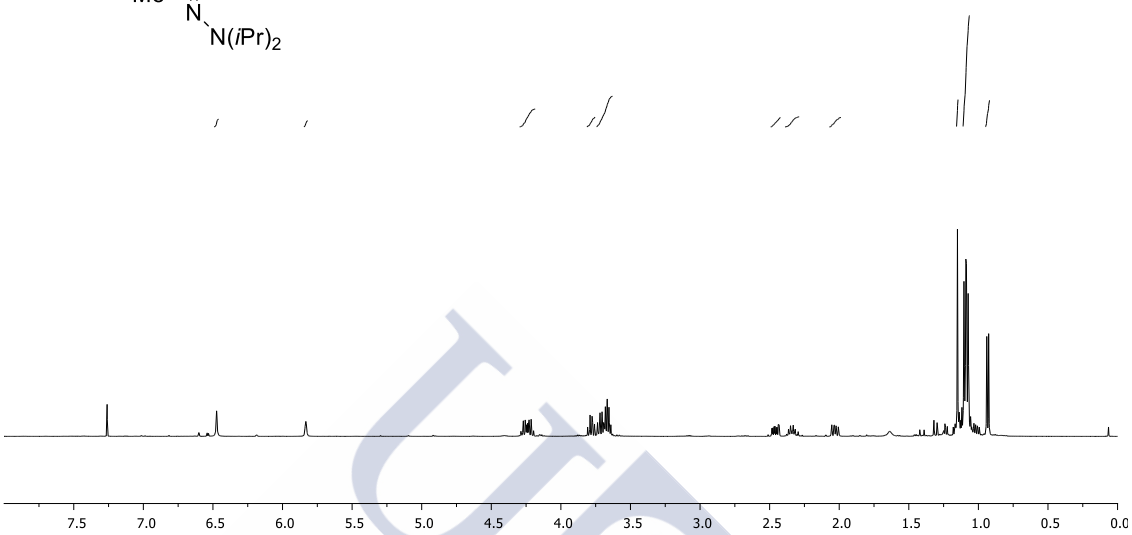


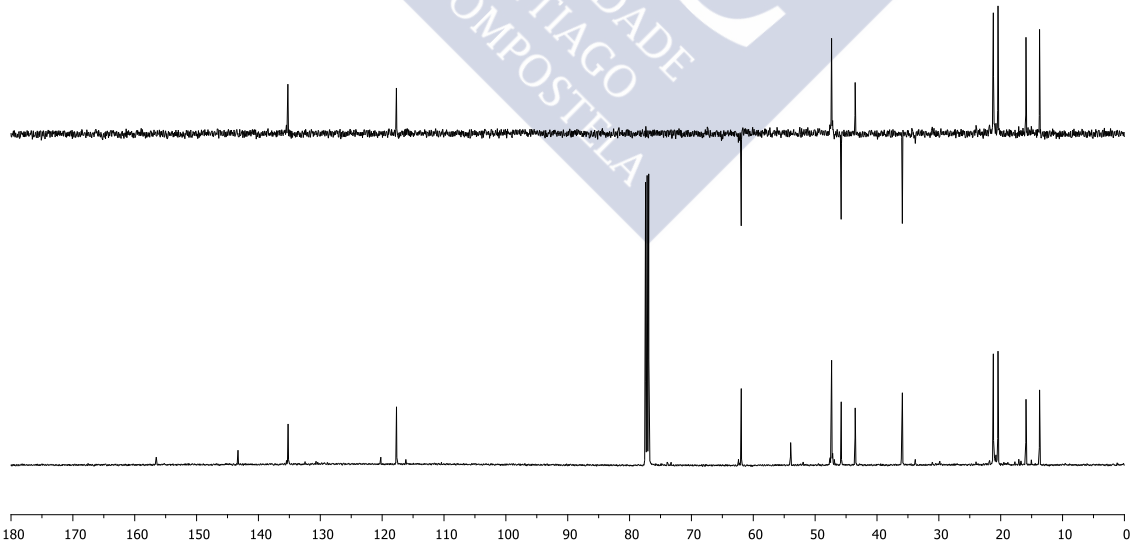


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

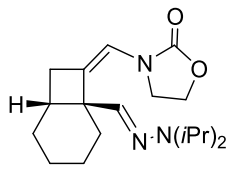


***E*-107ah**

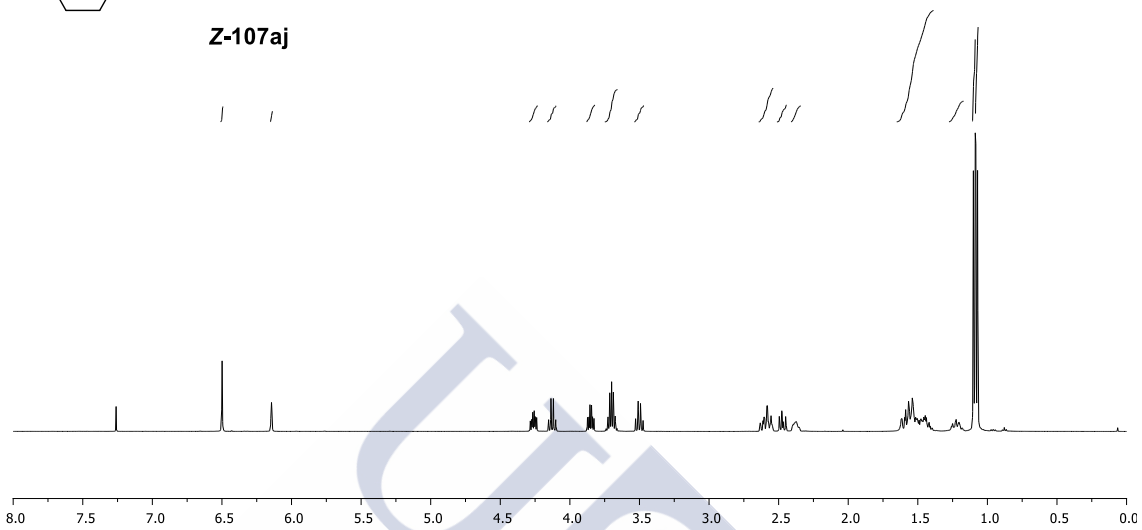


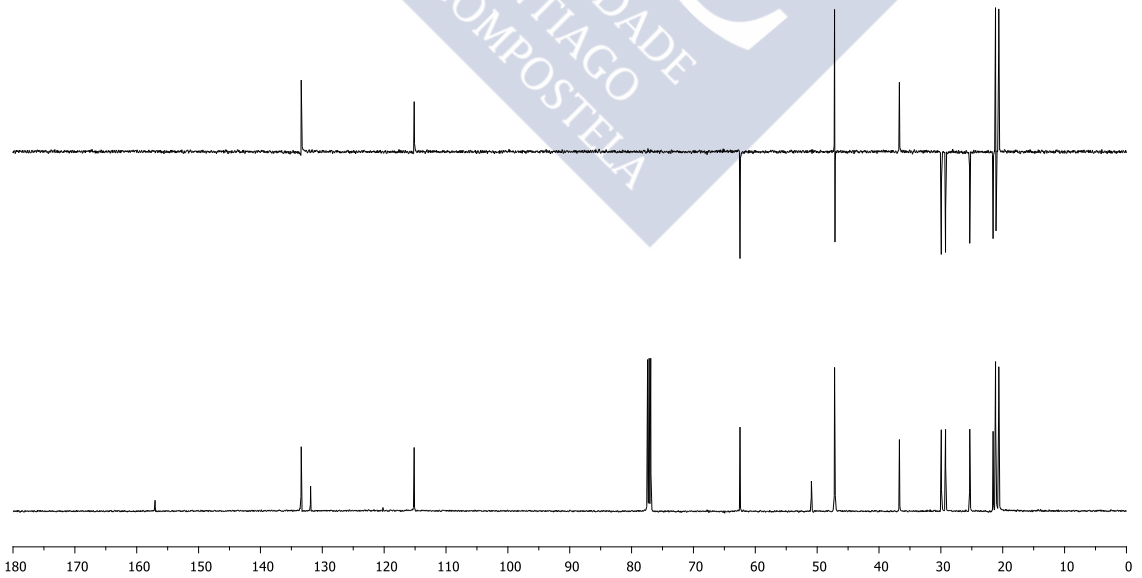


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

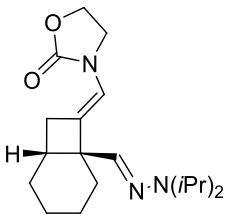


***Z*-107aj**

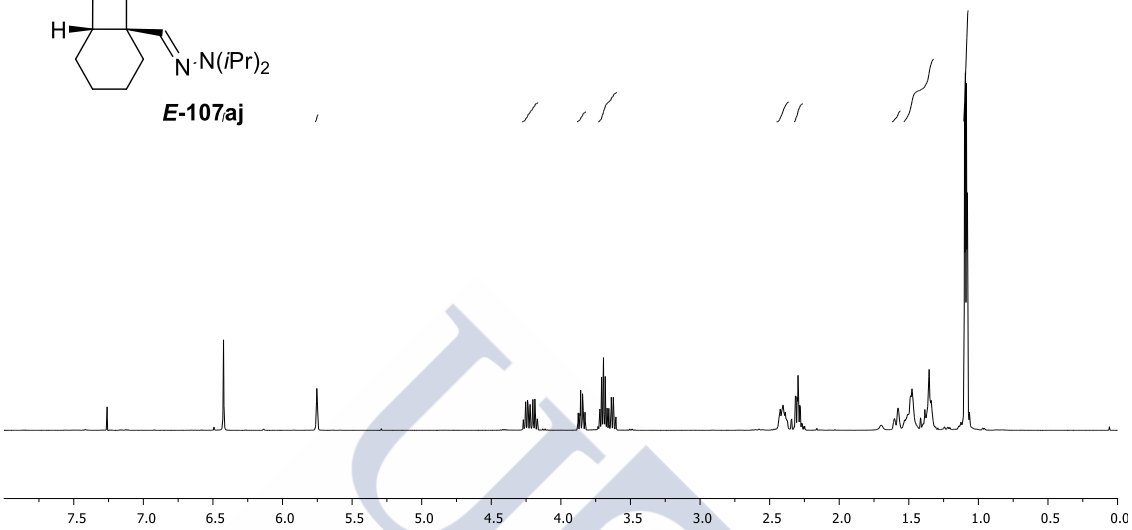


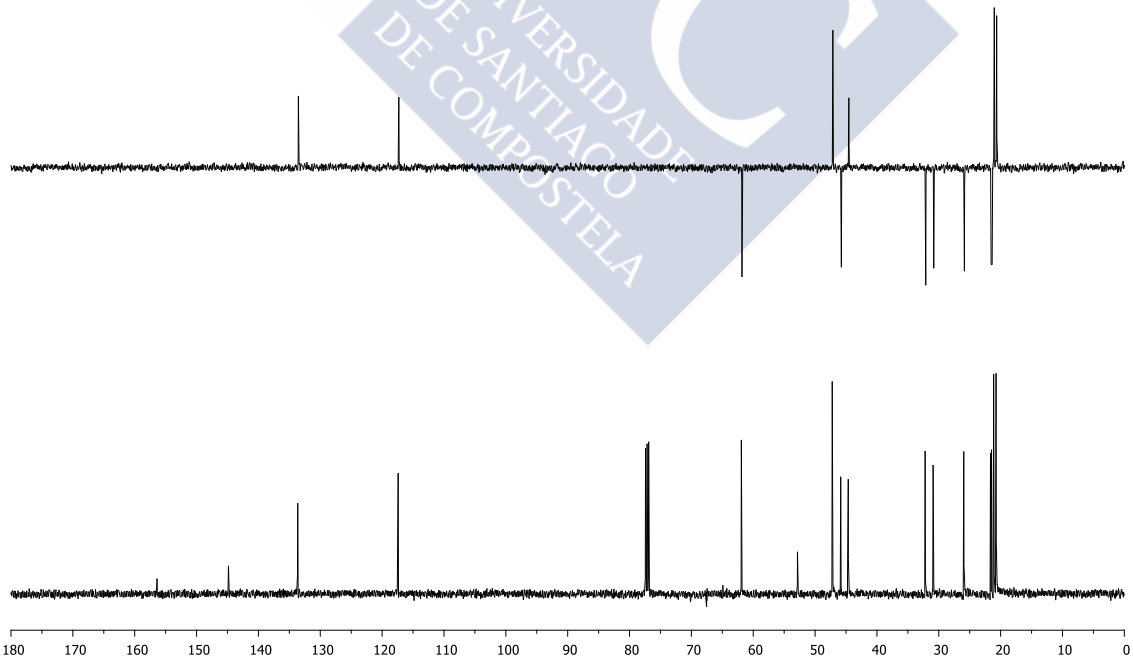


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

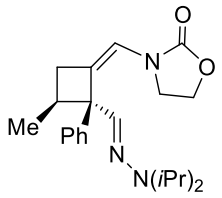


***E*-107aj**

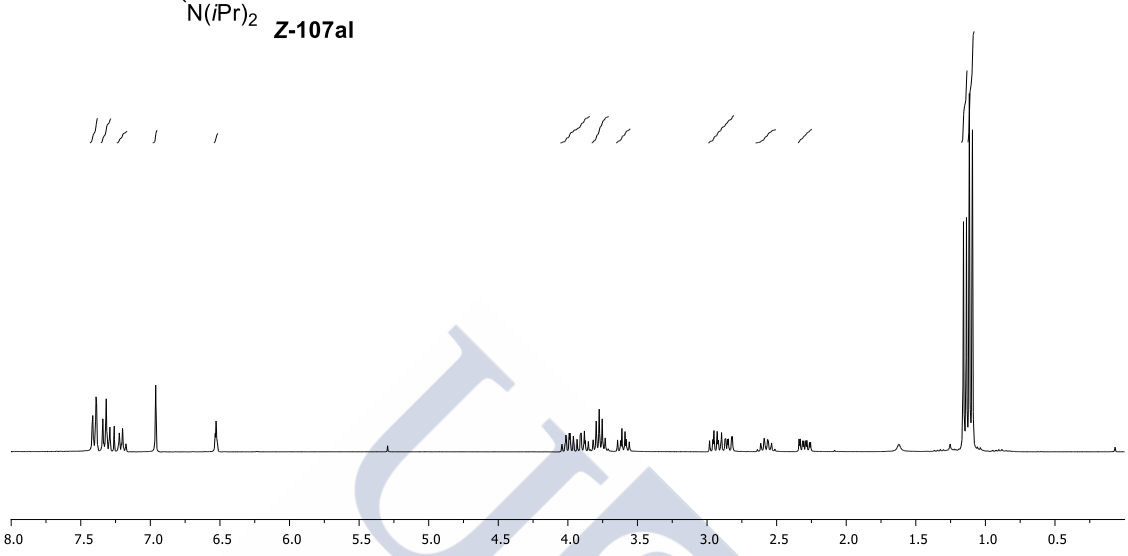


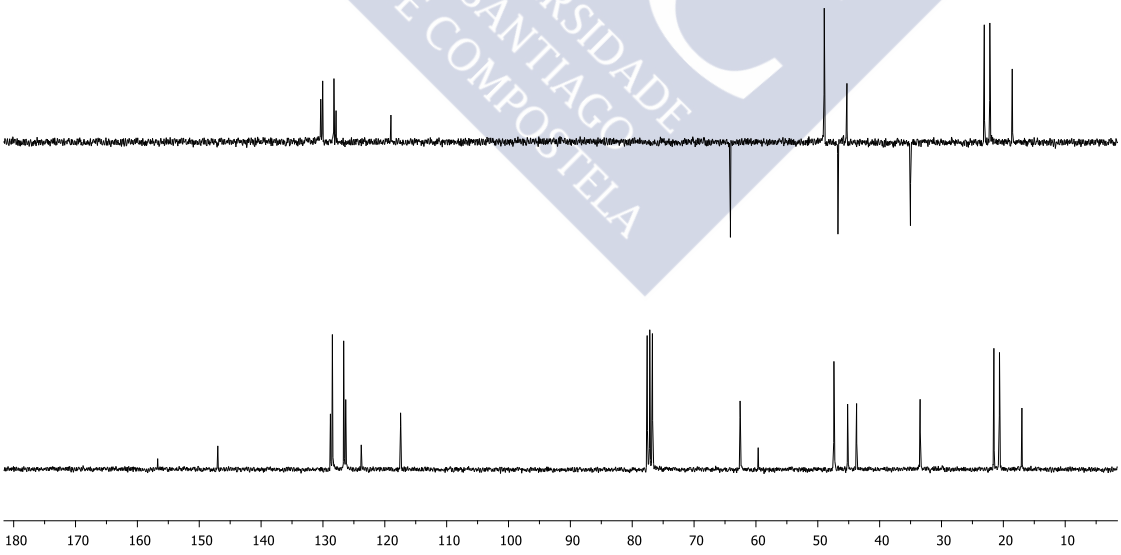


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

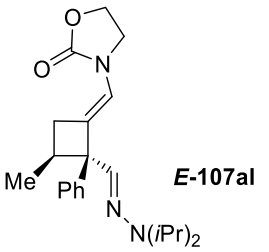


***Z*-107al**

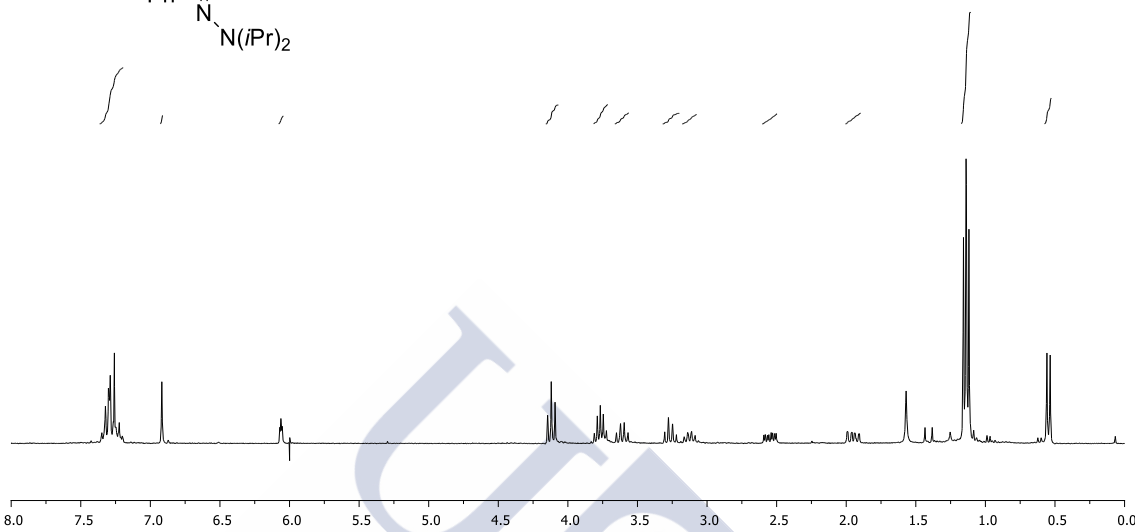


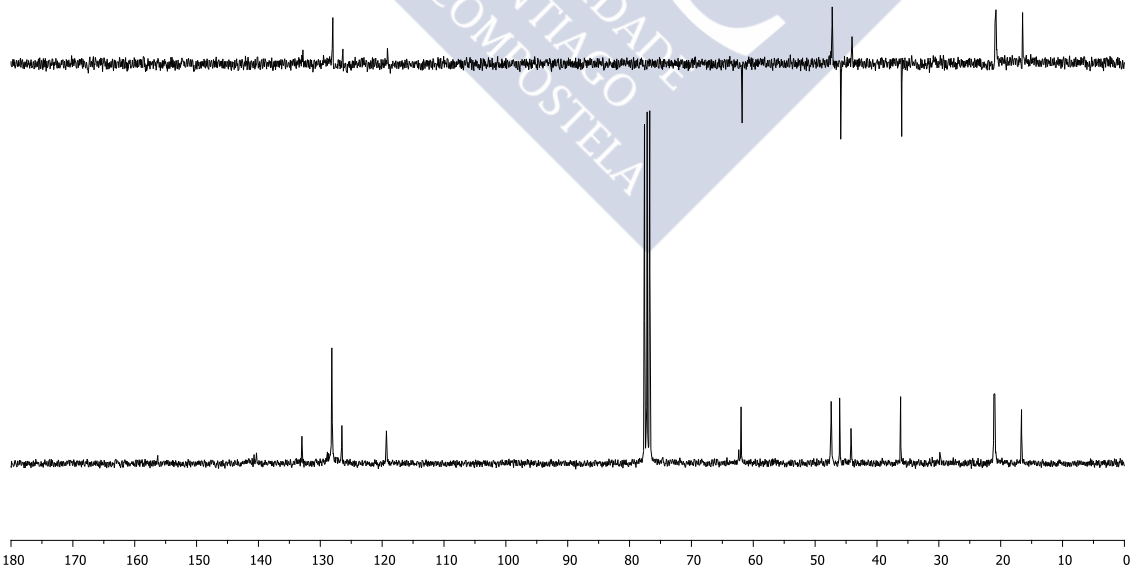


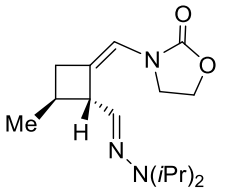
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


O
O
N
Me
Ph
N
N(iPr)2

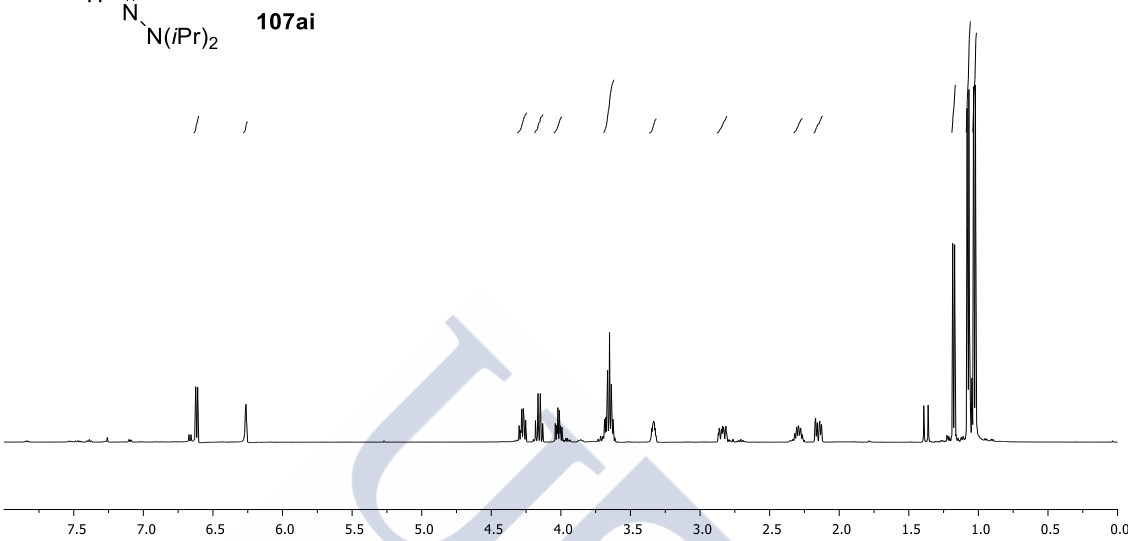
***E*-107al**

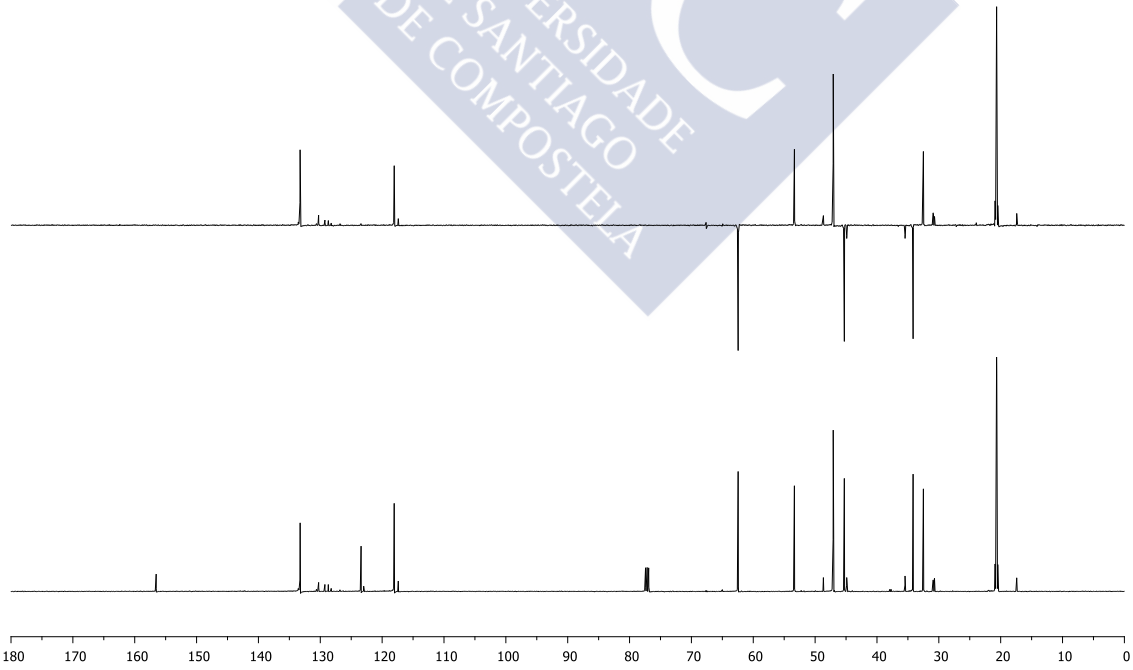

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0


180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

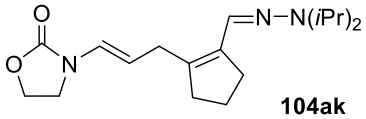


107ai

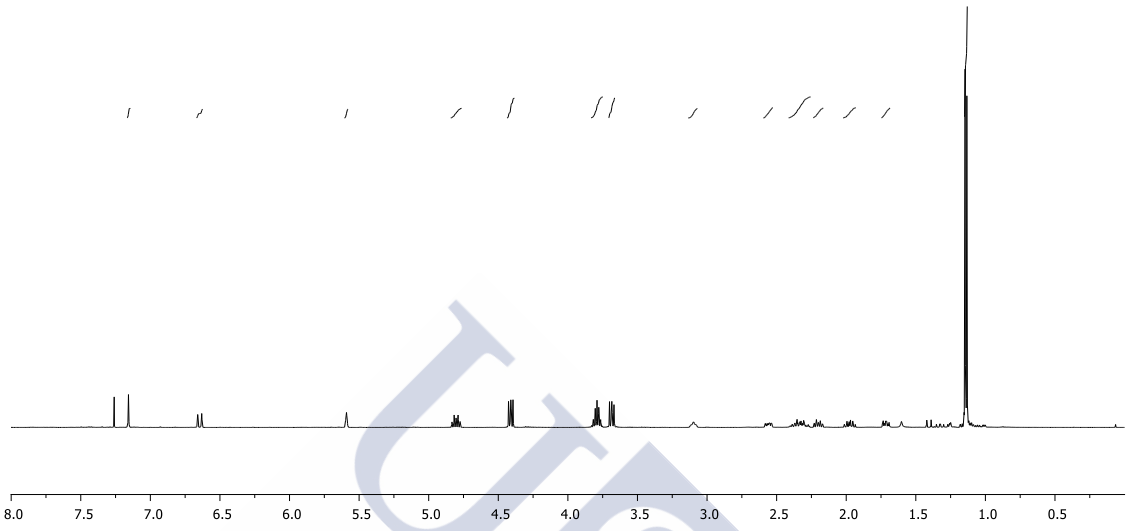


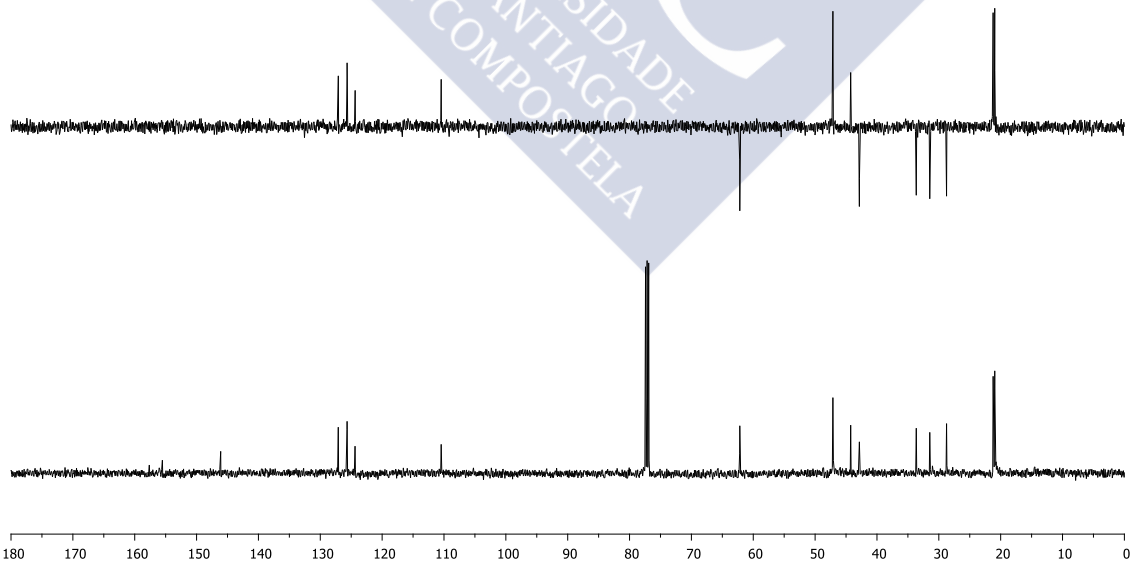


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

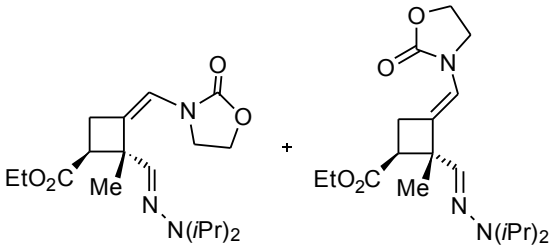


104ak

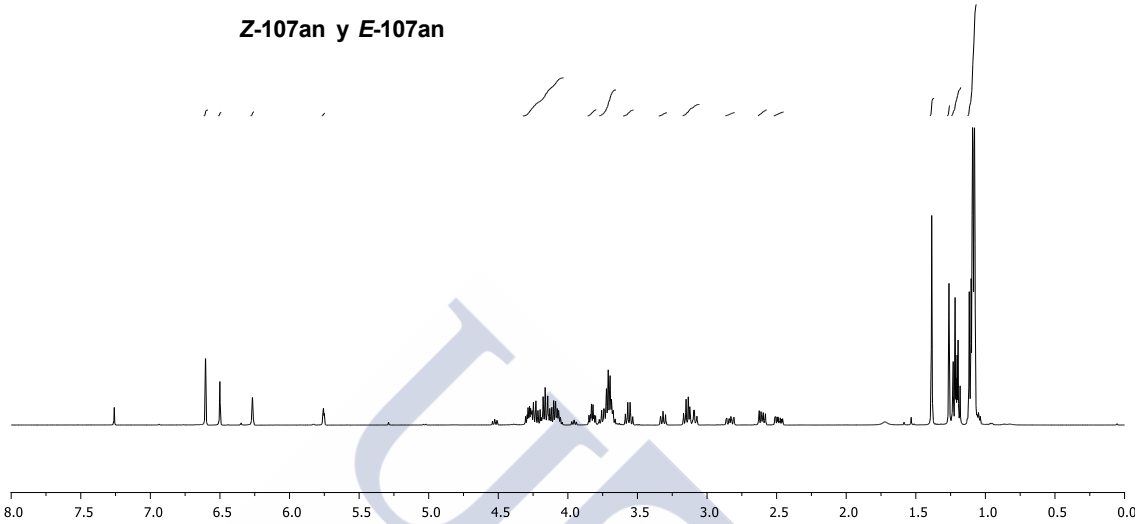


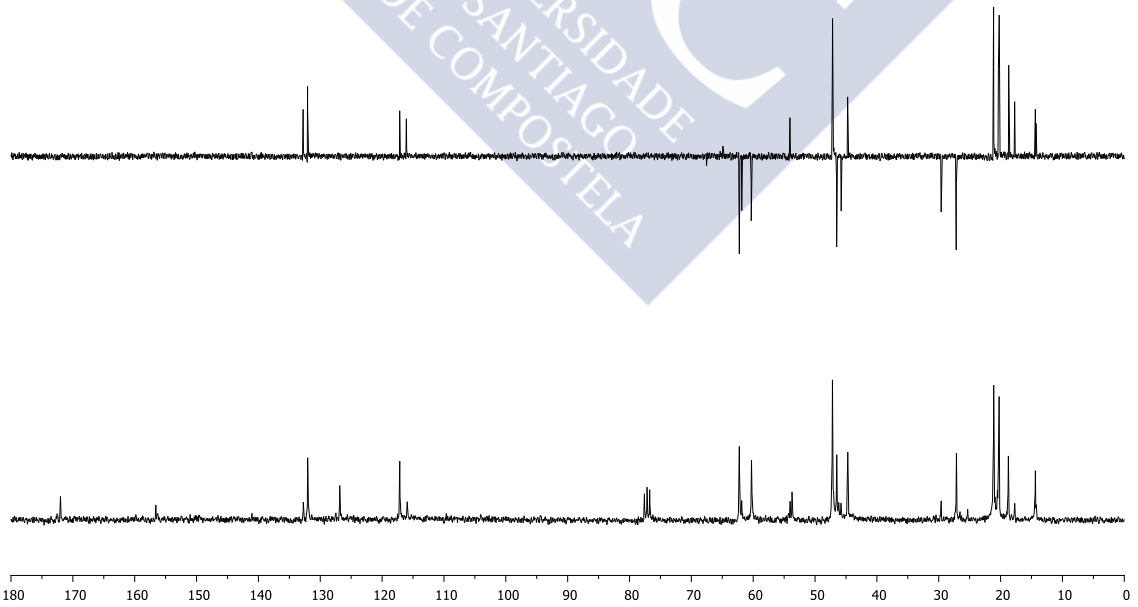


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

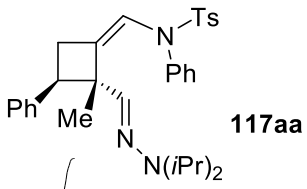


***Z*-107an y *E*-107an**

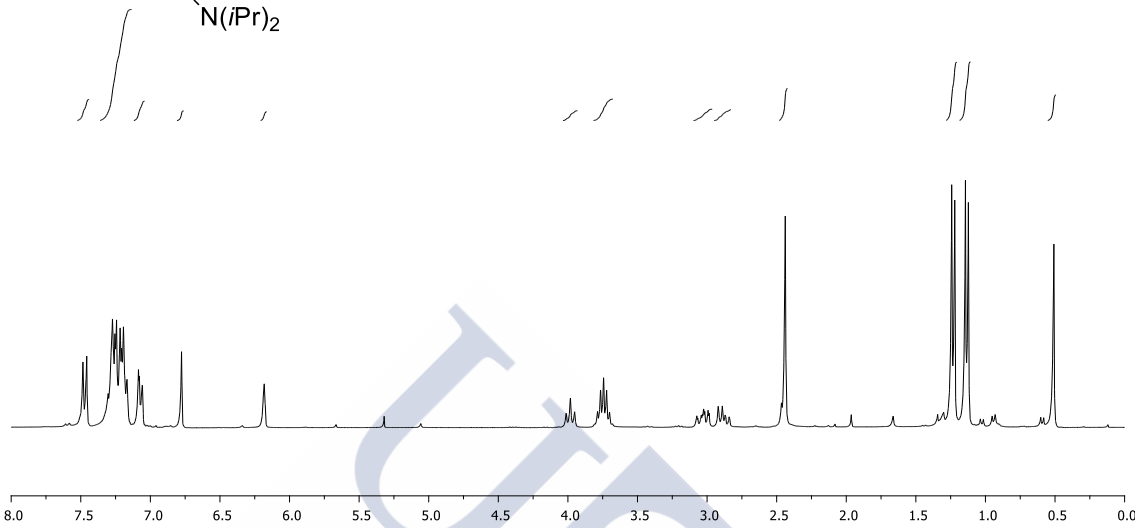


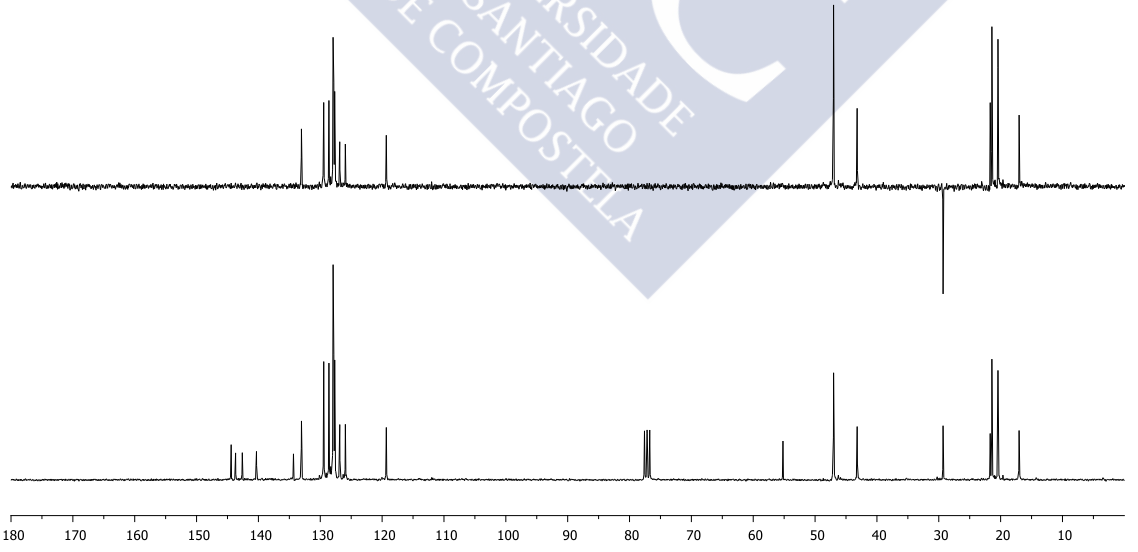


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

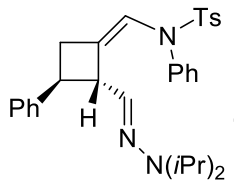


117aa

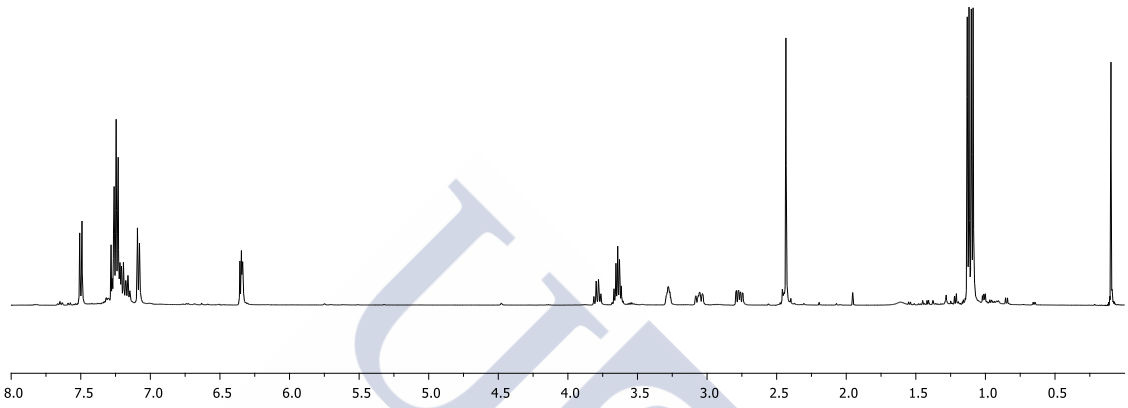


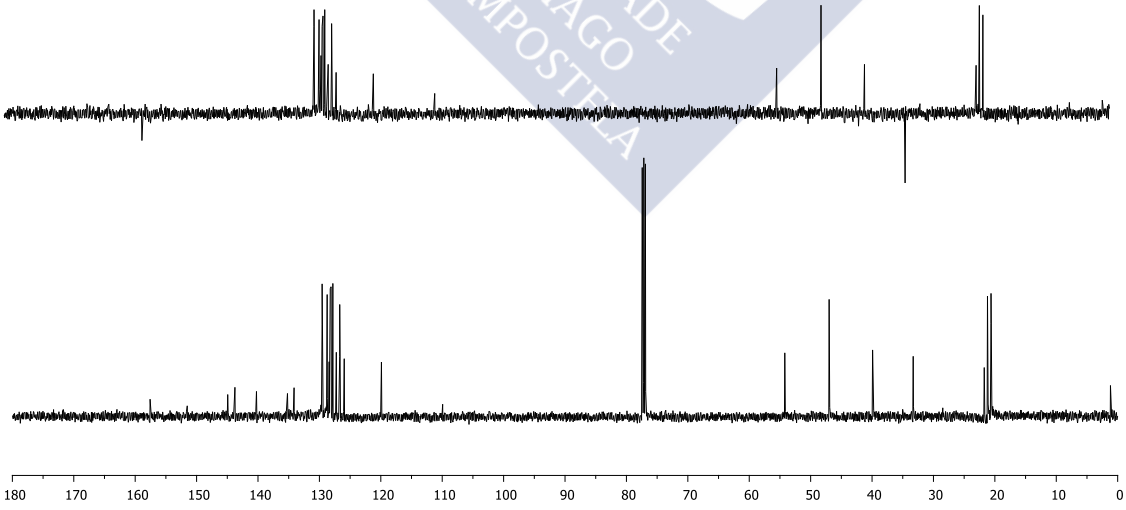


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

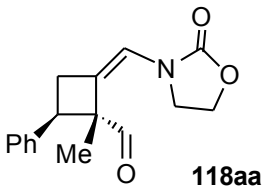


117ab

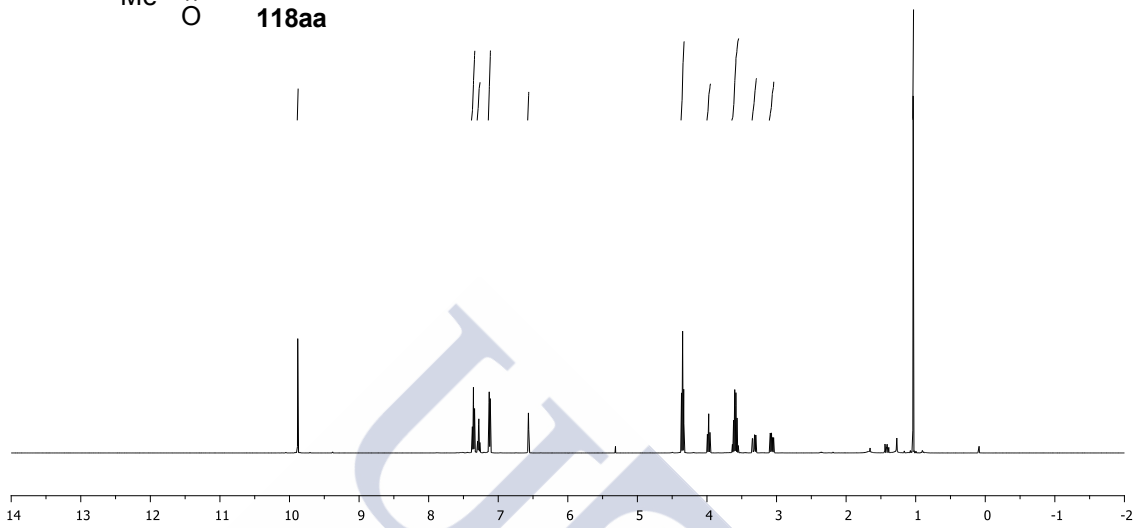


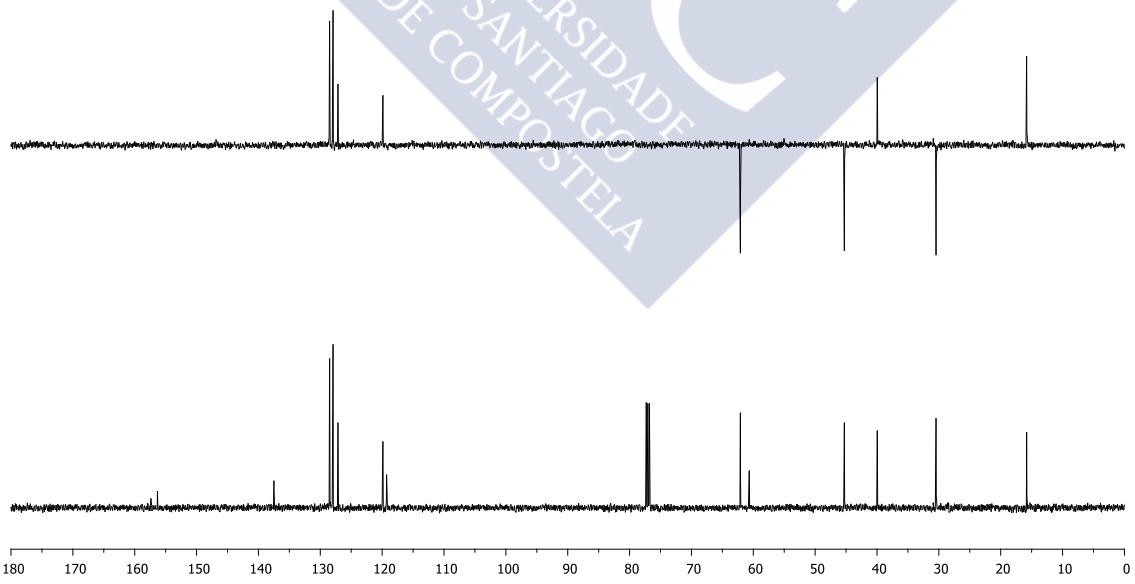


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

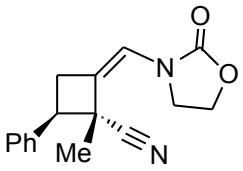


118aa

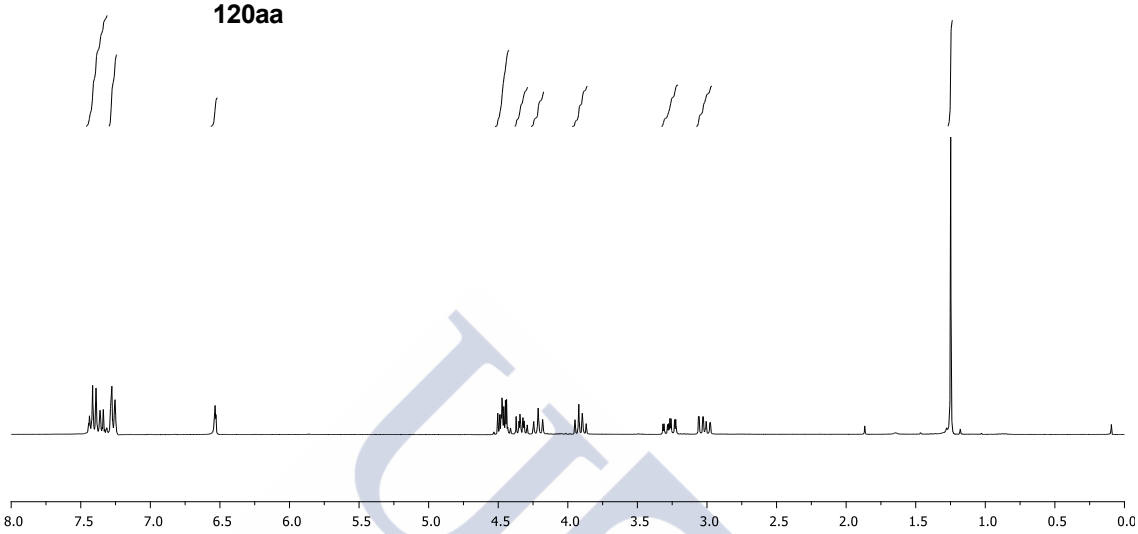


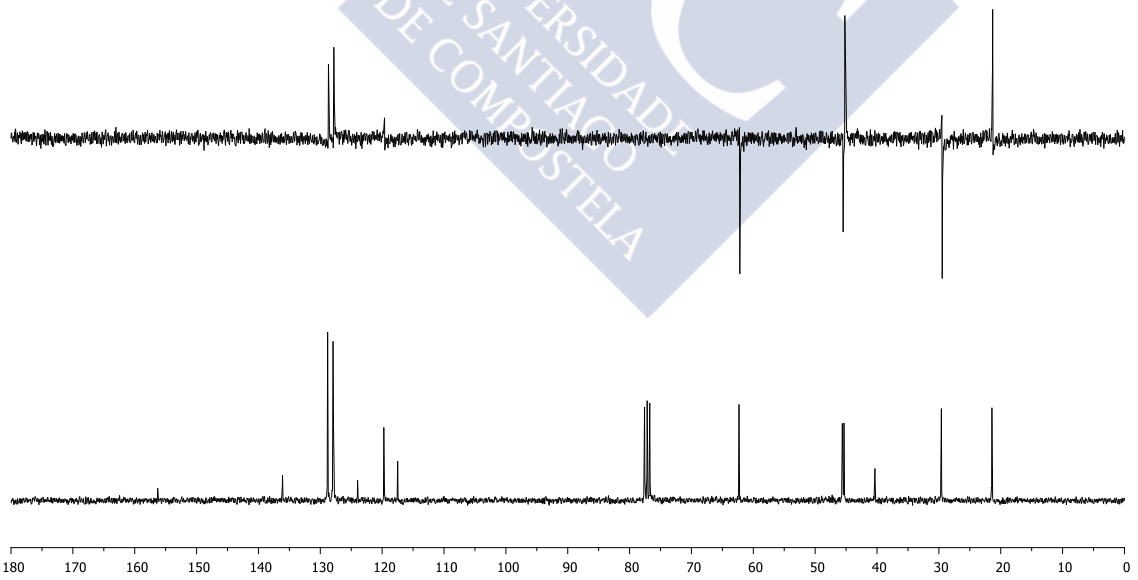


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


O
N
O
Ph
Me
N

120aa


8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0


180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0