TESE DE DOUTORAMENTO

NUEVAS ESTRATEGIAS SINTÉTICAS BASADAS EN CATÁLISIS DE ORO

David Cagiao Marcote

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN CIENCIA E TECNOLOXÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANO 2021

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DO AUTOR DA TESE

NUEVAS ESTRATEGIAS SINTÉTICAS BASADAS EN CATÁLISIS DE ORO

D. David Cagiao Marcote

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

En Santiago de Compostela, 25 de febrero de 2021

Asdo.: David Cagiao Marcote.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DO DIRECTORES DA TESE

NUEVAS ESTRATEGIAS SINTÉTICAS BASADAS EN CATÁLISIS DE ORO

D./Dna. Jose Luis Mascareñas Cid
D./Dna. Fernando Jose López García

INFORMA/N:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D. ***David Cagiao Marcote****, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.*

En Santiago de Compostela, 25 de febrero de 2021

Asdo Jose Luis Mascareñas Cid

Asdo Fernando Jose López García

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría expresar de todo corazón mi gratitud a mis directores de tesis, José Luis Mascareñas y Fernando López, por haber confiado en mí y haberme permitido desarrollar este trabajo de investigación y por sus consejos brindados a lo largo de esta etapa de formación. Muchas gracias.

Agradezco al programa de "Ayudas de apoyo a la etapa predoctoral" de la Xunta de Galicia (2017/2020) por el apoyo económico otorgado para la realización de esta tesis doctoral y por la estancia de tres meses en Manchester.

I would like to thank Prof. Daniele Leonori for giving me the opportunity of being part of his research group during my stay in the UK and appreciating my work by offering me a postdoctoral position. Also, I would like to thank all the people that I've met during my stay in Manchester, specially Alessandro, Alex L. and Ji-Hye, for all the companionship and constant support during these three months. Worth mentioning Fabio J., for offering me his insights about the labor market in Chemistry.

Todavía recuerdo cuando entré por primera vez en el laboratorio, el nerviosismo por hacer las cosas bien, y de cómo fui ganando confianza, no sólo en la química sino con la gente. Aunque las cosas no funcionasen, quería seguir esforzándome para ver qué era lo que sucedía después. Finalmente, ha sido una experiencia bonita, he sido muy afortunado de conocer gente increíble que se ha esforzado por crear buen ambiente durante toda mi tesis, tanto dentro como fuera del laboratorio, y que ha ayudado a los demás en dar lo mejor de sí mismos.

Ronald, muchas gracias por tu honestidad, tu ayuda, por todos tus consejos, por estar siempre ahí. Me siento muy agradecido de haber compartido estos años contigo. En cierto modo, me sienta mal esta dedicatoria tan corta porque creo que las palabras que uso no hacen justicia a lo mucho que te agradezco el haberte conocido. David, eres unha das mellores persoas que coñecin, tes contribución igual á de Ronald nesta tese. Moito tempo vai pasar ata que coñeza outra persoa da túa talla e co teu sentido do humor vítreo. Tamén quero agradecerche o teu apoio inestimable cando as cousas non foron todo o ben que desexaba. Cibrán, gosto da túa honestidade, da túa compañía e das túas ganas de meterte con Iván, contigo aprendín o valor da amizade. Noe, gracias por tu compañía y amistad, una de esas cosas tan difíciles de encontrar en la gente. Andrés, aprecié mucho las películas y los juegos de mesa, y especialmente gracias por no dejar a nadie detrás. Ricardo, gracias por aguantarme, desde que se fue Ronald, me quedé huérfano. Paolo (¡*hombre pavo*!), una persona íntegra, un gran químico y mejor persona. Xandro, por favor, ponte a trabajar, qué haces mirando esta tesis, venga, ¡vamos! Muchas gracias por tu compañía. Borja, por ser Borja. Iván, por ser Iván, y por ser una parte muy importante de esta tesis. Renata, moitisimo gosto en conocerche, vémonos no II Congreso CIMUS-CIQUS, que se celebrará en Boiro, cando o coronavirus o permita. Julia, Alejandro, espero haber sido un buen profesor.

También agradecer a mis compañeros de P3L3, P3L4 y P3L5: Hélio, Mateo (*tenías razón, pero era joven e inexperto*), Natalia C., Moisés, Ignacio, Suso, Dani, Soraya (*muchas gracias* por la ayuda para depositar esta tesis, y lo siento determinadas cosas), Cézar, Catarina, María Tomás, Jéssica, Marc, Cristian, Karina, Felipe, Edu, Jaime, Andy, Jose M., Joan, y Cristina, con quienes compartí laboratorio, cenas de navidad, comidas de tesis, congresos tróspidos, amigos invisibles y alguna que otra *gran noche* por Santiago.

Parte de este trabajo tampoco sería posible sin la asistencia, paciencia y profesionalidad de María, Adrián, Arcadio, Ramón y Mentxa. También una mención especial a David y a Mónica por el buen café durante todos estos 8 años.

Me gustaría agradecer también a compañeros/as de otros grupos de investigación del CIQUS con los he compartido buenos momentos a lo largo de esta etapa. Miguel, Lara, Rebeca, Natalia, agradezco muchísimo vuestra compañía, las comidas y los cafés, sin ellos la última etapa de mi tesis en el CIQUS hubiera sido mucho más aburrida. También me enseñasteis que no todo lo que viene de Asturias es bueno. María C., tu personalidad y tus galletas son geniales. Sandra, la única persona citada en todas las tesis de P3L3 desde que empecé, siempre echaré de menos las conversaciones, cotilleos y aquellas noches por Santiago.

Agradezco a todos mis compañeros/as de carrera, con los que he podido compartir tantas clases, alguna clase de reenganche, alguna clase de reenganche vestido de traje, prácticas, algún que otro cumpleaños sorpresa (de los que me acordaré siempre), apuntes, nervios previos antes de los exámenes y noches de fiesta, en especial a Sara, Minia, Jessica, Alba, Iris, Darío C., Julio. Desde luego que el tiempo que me pasé en la universidad y fuera de ella fue una experiencia increíble. También un saludo a la gente que conocí durante aquel buen mes de agosto de 2014 en el INIBIC.

Herminio P. F., Inés S. G., Maika P. P. (*tenías algo de razón, pero era joven e inexperto*), gracias por ser *excelentes* profesores.

También me gustaría agradecer enormemente a Laura C., Iván E., Javier C. y David M.. Aunque vuestra perspectiva ahora sea probablemente muy distinta a la que yo recuerdo, y tanto las circunstancias como las amistades cambien con el tiempo, quiero agradeceros vuestra paciencia, vuestra amistad y vuestra comprensión. Y aunque en aquel entonces no me diese cuenta, por juventud, ignorancia o necedad, o por una combinación de las tres, esta vez me gustaría aprovechar esta oportunidad para expresar lo feliz que soy por haber tenido la suerte de conoceros.

Fran, Julián y Jose Julio, por los viejos tiempos.

Obviamente, agradezo á miña familia e especialmente ós meus pais Manuel e Ángela por estar ahí sempre, por aconsellarme e por apoiarme incondicionalmente en todas as decisións que me levaron ata onde estou agora mesmo.

También agradezco a todas las personas a las que no he incluido por un olvido imperdonable, o por falta de espacio. Perdonad la omisión. Y por último a todo aquel que lea esta tesis, por darle la importancia de leerla y apreciarla.

Muchas gracias, de corazón.

Ós meus pais

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Índice

Abreviaturas y acrónimos 15

Nota aclaratoria 17

Introducción general 19

Química orgánica en el siglo XXI 21

1. Catálisis organometálica 22
2. Reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición 25

Características generales y catálisis mediante complejos de oro 29

Cicloadiciones catalizadas por oro 35

1. Cicloadiciones intramoleculares 35
2. Cicloadiciones intermoleculares 40
3. Cicloadiciones multicomponente 44

Objetivos Generales 51

Capítulo I. Síntesis de azabiciclos de tipo tropánico mediante catálisis con complejos de oro 55

Introducción 57

1. Sistemas azacíclicos 57
2. Síntesis de sistemas azabicíclicos mediante catálisis con metales de transición 58
3. Ciclaciones de iminas catalizadas por Au(I) 61
4. Estudios preliminares 68

Objetivo 71

Resultados y discusión 73

5. Estudio metodológico 73
6. Alcance de la cicloadición (2+2+2) catalizada por Au(I) entre alenos y alquenil oximas 80
7. Manipulación de los azabiciclos 91
8. Estudio del mecanismo de reacción 92

Adendum 95

9. Variante con alquenil oximas enlazadas a través del átomo de oxígeno 95

Conclusiones 101

Adendum: Viabilidad de otras cicloadiciones (2+2+2) entre alquenil oximas y otros sustratos insaturados 103

10. Reacciones catalizadas por Au(I) entre alquinos y alquenil oximas 103
11. Reacciones catalizadas por Au(I) entre enalenos y oximas 109

Capítulo II. Activación de complejos de oro mediante el uso de organocatalizadores 113

Introducción ... 115

1. Tácticas para activar catalizadores de oro y catálisis asimétrica ... 115

2. Organocatálisis basada en la coordinación a aniones de catalizadores dadores de enlaces de hidrógeno ... 116

3. Precedentes de la combinación de catálisis de oro con organocatalizadores 120

Objetivo ... 123

Resultados y discusión ... 125

4. Estudio metodológico ... 125

Conclusiones ... 133

Capítulo III. Síntesis de análogos en el anillo ciclopentánico de la (–)-englerina A 135

Introducción ... 137

1. Descubrimiento e importancia de la (–)-englerina A ... 137

2. Síntesis totales de la (–)-englerina A. Acceso a análogos estructurales ... 138

3. Síntesis de la (–)-englerina A en nuestro grupo ... 143

Objetivo ... 147

Resultados y discusión ... 149

4. Estudio metodológico ... 149

Adendum: Estudios biológicos de los análogos obtenidos ... 155

Conclusiones ... 157

Conclusiones Generales ... 159

Parte Experimental ... 163

Procedimientos experimentales generales ... 165

Capítulo I. Síntesis de azabiciclos de tipo tropánico mediante catálisis con complejos de oro 167

Consideraciones generales ... 169

Procedimiento para la síntesis de alenamidas ... 171

Procedimiento para la síntesis de alquenil oximas ... 173

Procedimiento representativo para las reacciones de cicloadición (2+2+2) con el complejo Au1 ... 179

Elaboración sintética de los productos ... 197

Procedimientos relativos al adendum. ... 201

Capítulo II. Activación de complejos de oro mediante organocatalizadores ... 205

Consideraciones generales ... 207

Procedimientos representativos para las reacciones catalizadas por complejos de Au(I) en presencia de organocatalizadores. 209
Capítulo III. Síntesis de análogos en el anillo ciclopentánico de la (–)-englerina .. 213
Consideraciones generales 215
Espectros de RMN 221
Espectros de RMN del Capítulo 1 223
Espectros de RMN del Capítulo 3 275

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Abreviaturas y acrónimos

En esta tesis, las abreviaturas y acrónimos siguen las recomendaciones sugeridas, convenientemente traducidas al castellano, en el documento en línea *Guidelines for authors of the Journal Of Organic Chemistry*,[1] ampliamente usadas en química orgánica y organometálica.

En la siguiente lista detallamos éstas y otras abreviaturas y acrónimos utilizados:

Ac	acetilo (CH_3CO-)
EtOAc	acetato de etilo
aq	disolución acuosa
BARF	tetraquis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato
Bn	bencilo ($PhCH_2$-)
Bz	benzoílo (PhCO-)
ºC	grados centígrados
c	cuadruplete
δ	desplazamiento químico
$CDCl_3$	cloroformo deuterado
CD_2Cl_2	diclorometano deuterado
Cy	Ciclohexil
d	doblete
DCE	1,2-dicloroetano
dc	doble cuadruplete
dd	doble doblete
de	exceso diastereoisomérico
ddd	doble doblete de dobletes
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DHP	3,4-dihidro-*2H*-pirano
DMAP	4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppm	difenilfosfinometano
dr	relación diastereoisomérica
ee	exceso enantiomérico
EMAR	espectrometría de masa de alta resolución
EMBR	espectrometría de masa de baja resolución
ESI	ionización por electrospray
equiv.	equivalentes
hept	heptete
HOMO	orbital molecular ocupado de mayor energía
IPr	1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)-1,3-dihidro-*2H*-imidazol-2-ilideno
IR	Espectroscopía de infrarrojos
J	constante de acoplamiento
JohnPhos	(2-bifenil)di-*ter*-butilfosfina
LUMO	orbital molecular desocupado de menor energía
m	multiplete
MeCN	acetonitrilo
Mes	2,4,6-trimetilfenil
MTBE	*ter*-butil metil éter
NCS	*N*-clorosuccinimida
NMO	*N*-óxido de 4-metilmorfolina
nOe	efecto nuclear Overhauser
Np	naftalenil
NTf_2	*bis*(trifluorometanosulfonil)imida

[1] https://pubs.acs.org/paragonplus/submission/joceah/joceah_abbreviations.pdf

OTf	trifluorometanosulfonato	t	triplete
PCC	clorocromato de piridinio	td	triple doblete
Ph	fenilo	ta	temperatura ambiente
Piv	pivaloílo ($(CH_3)_3CCO$-)	*t*-BuOK	*ter*-butóxido potásico
PMB	*para*-metoxibencilo	TBS	*ter*-butildimetilsilil
q	quintuplete	THF	tetrahidrofurano
RMN	resonancia magnética nuclear	THP	tetrahidropiran-2-ilo
s	singlete	Ts	*para*-toluensulfonilo
SbF_6	hexafluoroantimoniato	4Å MS	tamices moleculares de 4Å
sa	singlete ancho		
sat.	disolución saturada		

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Nota aclaratoria

A lo largo de esta tesis, al usar el término "cicloadiciones" nos basamos en la notación de Huisgen,[2] usando paréntesis, donde los números se refieren a los átomos involucrados en la formación de un anillo (por ejemplo, en la cicloadiciones (4+3), (4+2), (2+2), etc.). Esto difiere de la notación de Woodward-Hoffmann, que utiliza corchetes, donde los números se refieren a los electrones implicados en el proceso de ciclación.[3]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[2] R. Huisgen, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1968**, 7, 321.

[3] a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781; b) J. Limanto, K. S. Khuong, K. N. Houk, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16310.

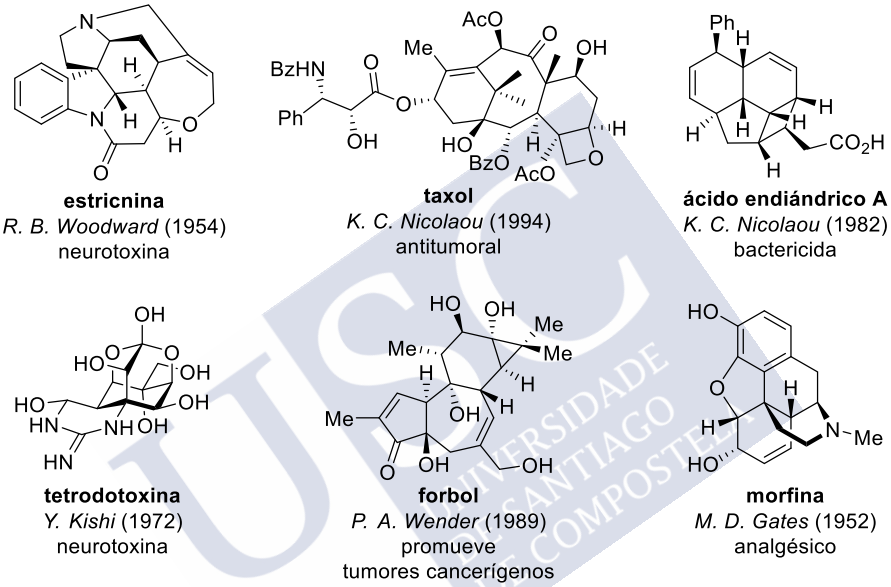
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Introducción general

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Química orgánica en el siglo XXI

El extraordinario progreso de la Química en el último siglo ha contribuido a avanzar en campos muy diversos de la ciencia y ha sido clave en la mejora de nuestra calidad de vida. Una gran parte de estos avances pueden adscribirse al campo de la química sintética. Gracias a ella, se han podido preparar muchos compuestos de gran utilidad en campos tan diversos como la agricultura, medicina o nanotecnología, entre otros. Pero sin duda, aún existen muchos retos por delante. Para obtener nuevos medicamentos, es necesario desarrollar nuevos métodos sintéticos que permitan acceder de una forma rápida y eficiente a una gran variedad de estructuras, y además en cantidad suficiente para así poder evaluar sus propiedades farmacológicas y médicas. Muchos de los productos sintéticos tienen estructuras policíclicas complejas, lo que hace muy difícil su preparación, aunque en las últimas décadas se han realizado avances extraordinarios (Esquema 1).[4]



Esquema 1. Productos naturales bioactivos con estructuras policíclicas.[5]

Muchos de los nuevos retos en síntesis orgánica se centran en la sostenibilidad de los métodos sintéticos. En el pasado, el objetivo fundamental era obtener los productos sintéticos, sin tener en cuenta otras cuestiones importantes como el coste o la sostenibilidad de las reacciones. En la actualidad, los procesos químicos deben operar a altos niveles de eficiencia, con el máximo aprovechamiento de materias primas y la minimización de la producción de residuos.[6] Estos nuevos enfoques de la síntesis moderna se basan en gran medida en el uso de los siguientes conceptos: **economía atómica**,[7] aquella en la que se busca maximizar el número de átomos de los reactivos que se incorporan al producto, y minimizar el número de etapas necesarias; **economía**

[4] a) J. W. Li, J. C. Vaderas, *Science* **2009**, *325*, 161; b) C. A. Kuttruff, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 419.

[5] a) J. J. Li, E. J. Corey, *Total Synthesis of Natural Products: At the Frontiers of Organic Chemistry*, Springer-Verlag, **2012**; b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, **1996**; c) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, **2003**; d) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Classics in Total Synthesis III: Further Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, **2011**.

[6] a) P. A. Wender, B. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197; b) P. A. Wender, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7529; c) P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433; d) T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657; e) T. Hudlicky, M. G. Natchus, *Organic Synthesis: Theory and Applications*, Vol. 2, JAI Press, **1993**.

[7] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471; b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.

redox,[8] aquella que busca reducir o eliminar etapas de oxidación y/o reducción no estratégicas que reducen la eficiencia global de una síntesis, y **economía de etapas**,[9] lo que normalmente se consigue aumentando la complejidad molecular en cada una de las etapas. Todo esto contribuye a la **química verde**,[10] concepto que busca una química menos nociva para las personas y el medio ambiente, y que se consigue mediante principios como la eficiencia energética, la minimización de la polución, el uso de materias primas renovables, reactivos químicos, disolventes y auxiliares benignos, etc. Sin duda, una de las estrategias que mejor encaja con los objetivos de la química verde es la que se basa en el uso de reacciones catalíticas.

1. Catálisis organometálica

Explicado de manera sencilla, un catalizador es una sustancia que permite incrementar la velocidad de la reacción en la que participa sin ser consumido o afectado durante ésta. Un catalizador puede acelerar una reacción varios órdenes de magnitud, permitiendo llevarla a cabo en condiciones mucho más suaves de temperatura y presión. Una representación simplificada de lo que sucede en una reacción bimolecular acelerada por un catalizador se muestra en la Figura 1. Esta reacción comienza mediante la adición de los sustratos **A** y **B** a un catalizador (**Cat**), que promueve la transformación deseada. Se genera el producto **P**, que posteriormente sale del ciclo catalítico, regenerando el catalizador y permitiendo que éste vuelva a participar en siguientes ciclos catalíticos.[11]

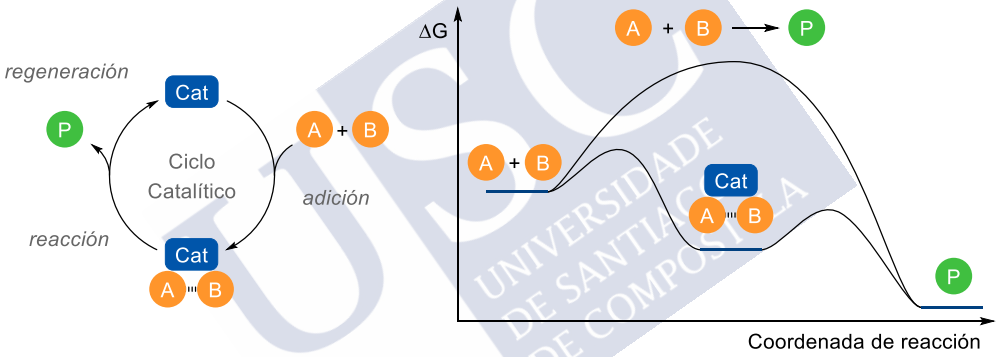


Figura 1. Hipotético ciclo catalítico y perfil de energía potencial para un ejemplo de reacción bimolecular catalizada y sin catalizar.

La catálisis se puede clasificar como heterogénea u homogénea, de acuerdo con la fase en la que se encuentren los sustratos y el catalizador. En la catálisis heterogénea, estos elementos se encuentran en fases distintas; normalmente el catalizador es sólido en todo el ciclo de reacción. Por otro lado, en la catálisis homogénea, reactivos y catalizadores se encuentran en la misma fase, en la mayoría de los casos disueltos en una fase líquida.

La catálisis homogénea puede ser clasificada dependiendo de la naturaleza del catalizador usado. La biocatálisis se sirve de enzimas como catalizadores, la organocatálisis usa moléculas orgánicas, generalmente de bajo peso molecular, y la catálisis organometálica incluye los complejos de metales con ligandos orgánicos. Ésta última es considerada de gran interés debido

[8] N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 2854.

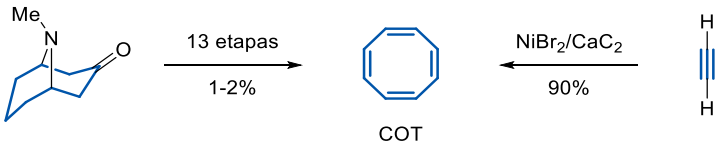
[9] a) P. A. Wender, M. P. Croatt, B. Witulski, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505; b) P. A. Wender, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7529; c) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40; d) P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, *460*,197.

[10] H. C. Erythropel, J. B. Zimmerman, T. M. de Winter, L. Petitjean, F. Melnikov, C. H. Lam, A. W. Lounsbury, K. E. Mellor, N. Z. Janković, Q. Tu, L. N. Pincus, M. M. Falinski, W. Shi, P. Coish, D. L. Plata, P. T. Anastas, *Green Chemistry* **2018**, *20*, 1929.

[11] I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, Wiley-VCH, **2017**.

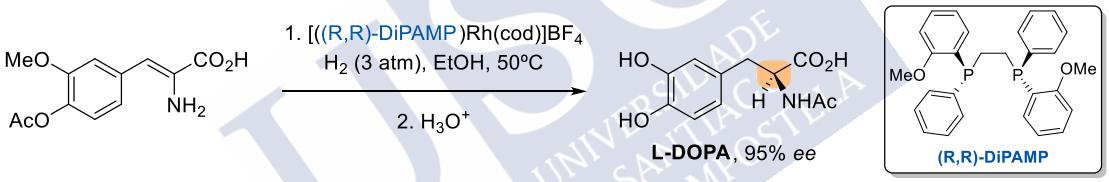
a la gran variedad de metales, en particular de metales de transición, y a las posibilidades de realizar modificaciones de sus propiedades catalíticas mediante el uso de ligandos orgánicos.[12]

El potencial de los complejos de metales de transición se puede ejemplificar fácilmente en la ciclación de Reppe para sintetizar el ciclooctatetraeno (COT). Con anterioridad al descubrimiento de esta reacción, la síntesis del COT necesitaba 13 etapas a partir de la pseudopeletierina, y se lograba con un rendimiento global muy bajo (1-2%). El grupo de Reppe descubrió una ciclación catalizada por níquel que permitió obtener el ciclooctatetraeno con un excelente rendimiento del 90%, en una única etapa a partir de cuatro moléculas de acetileno (Esquema 2).[13]



Esquema 2. Síntesis clásica y síntesis de Reppe del ciclooctatrieno (COT).

La importancia de las transformaciones catalizadas por metales de transición se aprecia fácilmente analizando varios de los últimos premios Nobel de Química: en concreto, William S. Knowles, Ryoji Noyori y K. Barry Sharpless compartieron el premio Nobel en 2001 por su trabajo en oxidaciones e hidrogenaciones catalíticas quirales promovidas por metales de transición.[14] Una de las primeras aplicaciones prácticas de la reducción asimétrica la publicó en 1977 el grupo de Knowles, en la hidrogenación asimétrica de la enamida precursora del L-DOPA usando un catalizador de rodio con la bisfosfina quiral DiPAMP (Esquema 3).



Esquema 3. Primera aplicación industrial de la hidrogenación asimétrica.

Por otra parte, Yves Chauvin, Robert H. Grubbs y Richard R. Schrock recibieron el premio Nobel en 2005 por el desarrollo de la reacción de metátesis de olefinas catalizada por metales de transición.[15] El mecanismo propuesto para esta reacción (Esquema 4) comienza por la cicloadición (2+2) entre un carbeno metálico **I** y una olefina, para dar el metalaciclobutano **II**. Una *retro*-cicloadición (2+2) da lugar a un nuevo carbeno metálico **III,** liberando una olefina en el proceso. Este último carbeno **III** reacciona con otra olefina en un mecanismo análogo (2+2) – *retro*-(2+2), proporcionando el producto final y regenerando un nuevo carbeno metálico que entra de nuevo en el ciclo catalítico. En general, las reacciones de metátesis se clasifican en varios subtipos: la metátesis cruzada (CM), metátesis de apertura de anillo (ROM), metátesis de cierre de anillo (RCM), o la polimerización mediada por metátesis de apertura de anillo (ROMP). Los

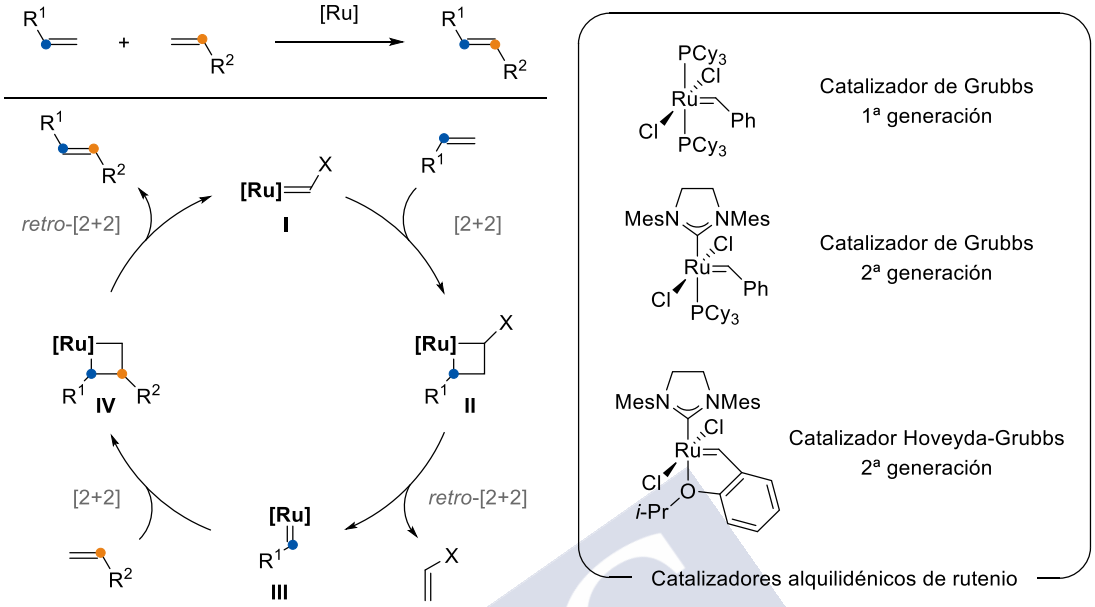
[12] a) K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2002**; b) M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann, *Organocatalysis*, Springer-Verlag, **2008**; c) D. Astruc, *Organometallic Chemistry and Catalysis*, Springer-Verlag, **2007**.

[13] a) R. Willstätter, E. Waser, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1911**, *44*, 3423; b) W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager, T. Toepel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 1.

[14] a) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1999; b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008; c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

[15] a) P. J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Die Makromolekulare Chem.* **1971**, *141*, 161; b) R. H. Grubbs, T. K. Brunck, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2538; c) R. H. Grubbs, P. L. Burk, D. D. Carr, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265; d) R. R. Schrock, P. Meakin, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5288. Para ver revisiones relacionadas: e) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1746; f) R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 158.

complejos alquilidénicos de molibdeno y en particular de rutenio son los más usados como catalizadores. La versatilidad y estabilidad al aire de estos últimos ha estimulado el desarrollo de nuevas generaciones de catalizadores con mayor tolerancia a diversos grupos funcionales.[16]



Esquema 4. Metátesis olefínica, mecanismo y catalizadores representativos.

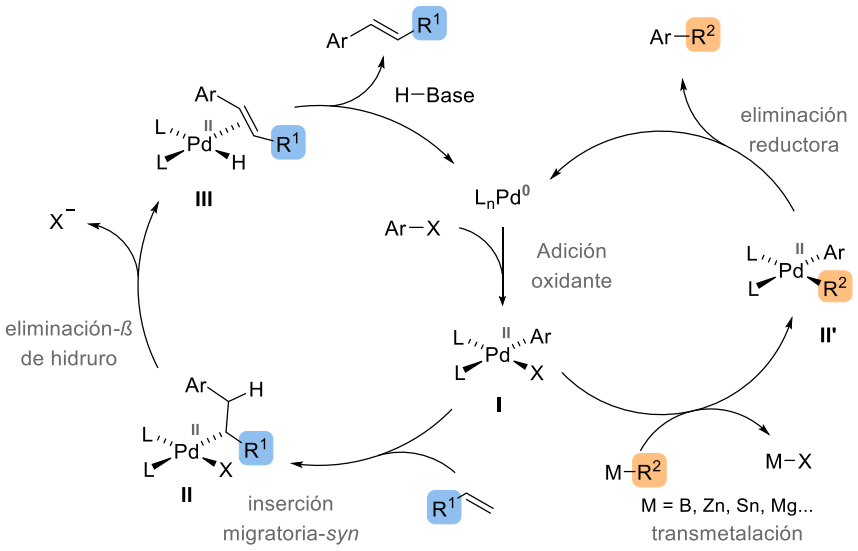
El premio Nobel de 2010 se otorgó a Richard Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por su estudio de los acoplamientos cruzados catalizados por Pd. Esta metodología se descubrió en los años 70, y revolucionó en los años siguientes el campo de la síntesis orgánica al permitir la construcción de enlaces C–C previamente inaccesibles.

El escenario mecanístico general de las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por Pd se ilustra en el Esquema 5. Todas comparten la adición oxidante inicial del haluro o pseudohaluro de arilo a la especie de Pd(0) **I**, con el cual se inicia el ciclo catalítico. Para el acoplamiento de Mizoroki-Heck, la siguiente etapa es la coordinación del alqueno a la especie de Pd(II), e inserción migratoria *syn* (**II**). La última etapa es una eliminación-β de hidruro (**III**), y la regeneración del catalizador (Esquema 5, izquierda).

En el caso de otros acoplamientos cruzados, como los de Negishi o Suzuki-Miyaura, el intermedio **I** sufre una transmetalación con un reactivo organometálico (M-R^2), generando un intermedio de Pd(II) **II'** que incorpora los dos sustratos de acoplamiento. Una eliminación reductora final da lugar a la formación de un enlace C–C, regenerando el catalizador (Esquema 5, derecha).[17]

[16] a) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18; b) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900; c) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592; d) K. C. Nicolaou, P. G Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.

[17] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.



Esquema 5. Mecanismos generales de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd.

2. Reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición

Uno de los desafíos de la química moderna consiste en la síntesis de compuestos de estructura compleja en un número mínimo de etapas a partir de sustancias más simples. Entre el repertorio de transformaciones que permiten un incremento significativo de la complejidad molecular, **los procesos de cicloadición** ocupan un lugar prominente, ya que pueden permitir la conversión de dos o más especies reactivas insaturadas, que pueden pertenecer o no a la misma molécula, en un aducto (poli)cíclico más complejo en el cual hay una reducción neta de la multiplicidad de enlaces.[18] Además, estas reacciones transcurren muchas veces con buenas quimio-, regio- y estereoselectividades y, además, son procesos que suelen transcurrir con buena economía atómica.

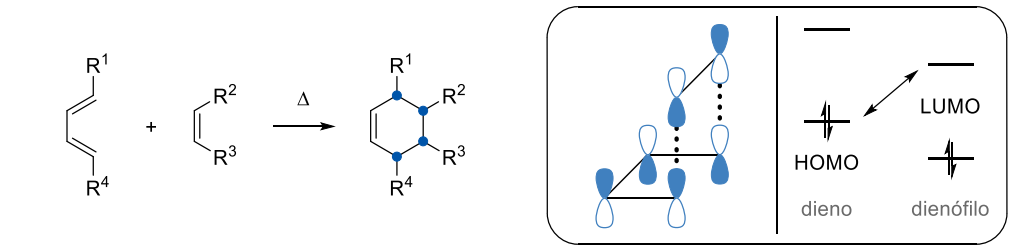
Tanto las reglas de Woodward-Hoffmann como la teoría de orbitales frontera de Fukui describen las cicloadiciones clásicas, clasificándolas como permitidas (si pueden ocurrir térmicamente) o prohibidas (si necesitan condiciones fotoquímicas).[19] Asimismo, predicen la estereoquímica de los cicloaductos resultantes dependiendo de la naturaleza de los grupos funcionales participantes y de las condiciones de reacción usadas.

Una de las cicloadiciones más populares y potentes en términos sintéticos es la cicloadición de Diels-Alder.[20] Esta reacción (4+2) permite la formación de un cicloaducto de seis miembros con hasta 4 centros estereogénicos contiguos. La reacción tiene lugar si hay un solapamiento del HOMO y el LUMO de ambos componentes, y estos orbitales moleculares posean energías similares (Esquema 6).

[18] IUPAC, *Compendium of Chemical Terminology* ("*Gold Book*"), Blackwell Scientific Publications, **1997**.

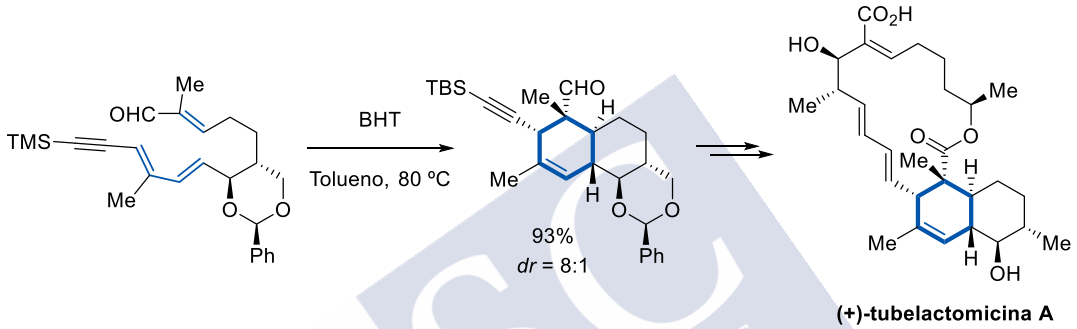
[19] a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395; b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046; c) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511; d) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781; e) S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4693.

[20] a) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98; para revisiones de la reacción de Diels-Alder, ver: b) F. Fringuelli, A. Taticchi, *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*; John Wiley & Sons, **2002**; c) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organic Chemistry*, W. H. Freeman & Co, **1998**.



Esquema 6. Reacción de Diels-Alder, interacción HOMO-LUMO y diagrama energético.

Un ejemplo ilustrativo de la utilidad de la Diels-Alder se encuentra en la síntesis total de la (+)-tubelactomicina A realizada por Tadano y colaboradores (Esquema 7). De manera elegante, los autores llevaron a cabo una reacción de Diels-Alder que permitió la formación del sistema bicíclico 6-6, ensamblando cuatro centros estereogénicos contiguos en un único paso sintético con buen rendimiento y diastereoselectividad.[21]



Esquema 7. Reacción de Diels-Alder clave en la síntesis de la (+)-tubelactomicina A.

Para facilitar que la reacción de Diels-Alder tenga lugar en condiciones suaves, los componentes de la reacción suelen incorporar sustituyentes que donen densidad electrónica (aumenta la energía del HOMO), y sustituyentes que retiren densidad electrónica (disminuye la energía del LUMO). Además, también se suele buscar la activación de al menos uno de los componentes con ácidos de Lewis.[22] A pesar de la utilidad de estas estrategias, la necesidad de activación de los sustratos con sustituyentes específicos limita severamente su aplicación a casos en los que ambos componentes tengan los grupos activantes adecuados.

En este sentido, el uso de metales de transición como catalizadores permite nuevos mecanismos complementarios para las cicloadiciones, evitando las desventajas inherentes que poseen las cicloadiciones clásicas, e incluso permitiendo el desarrollo de nuevas transformaciones nunca observadas.[23]

Un ejemplo característico de cicloadición (4+2) catalizado por metales de transición es el publicado por Livinghouse entre alquinos y dienos en presencia de catalizadores de rodio (Esquema 8, izquierda).[24] El mecanismo propuesto para esta transformación transcurre mediante

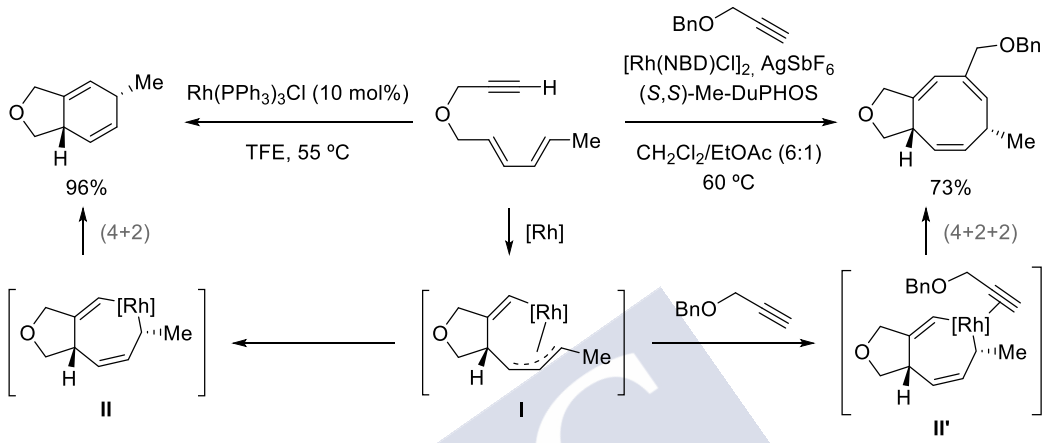
[21] a) T. Motozaki, K. Sawamura, A. Suzuki, K. Yoshida, T. Ueki, A. Ohara, R. Munakata, K. Takao, K. Tadano, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2261; b) T. Motozaki, K. Sawamura, A. Suzuki, K. Yoshida, T. Ueki, A. Ohara, R. Munakata, K. Takao, K. Tadano, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2265; para revisiones de Diels-Alder en síntesis totales, ver: c) K. C. Nicolau, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668; d) K. Takao, R. Munakata, K. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779.

[22] a) P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436; para revisiones de ácidos de Lewis en reacciones Diels-Alder, ver: b) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007; c) H. Yamamoto, *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2000**.

[23] A. C. Jones, J. A. May, R. Sarpong, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2556.

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

la formación de un complejo η^3 de rodio **I**, que evoluciona a través del intermedio metalacíclico **II**, y que produce el biciclo 5-6 final mediante una eliminación reductora, evitando las altas temperaturas necesarias de la Diels-Alder y proporcionando una perfecta diastereoselectividad. Posteriormente, Gilbertson y colaboradores demostraron que, en presencia de un alquino externo y bajo ciertas condiciones de reacción, el intermedio **I** puede evolucionar hacia un segundo rodaciclo **II'** que da lugar al cicloaducto 5-8 en un proceso formal de cicloadición (4+2+2). Se trata por lo tanto de una nueva reacción de cicloadición formal no alcanzable sin la participación del catalizador de rodio (Esquema 8, derecha).[25]



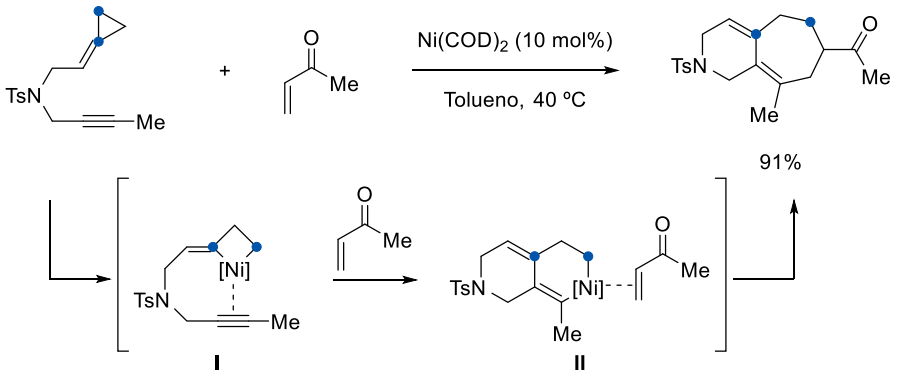
Esquema 8. Cicloadiciones formales (4+2) y (4+2+2) catalizadas por Rh(I).

El potencial sintético de las cicloadiciones catalizadas por metales de transición también se ve reflejado en la posibilidad de usar componentes de tres átomos de carbono (3C). En concreto, nuestro grupo ha investigado el uso de alquilidenociclopropanos como sustratos en cicloadiciones catalizadas por metales de transición, entre ellos, paladio, rodio, rutenio y níquel.[26] En el Esquema 9, se muestra un ejemplo representativo, una cicloadición (3+2+2) catalizada por níquel entre un alquilidenociclopropano y la metil vinil cetona.[27] En presencia de un catalizador de Ni(0), es posible romper el enlace C–C proximal del alquilidenociclopropano para generar un niquelaciclobutano **I**, que evoluciona mediante una inserción migratoria intramolecular del alquino. El intermedio niquelaciclohexénico resultante (**II**) se coordina al alqueno y, después de una inserción migratoria y una eliminación reductora, proporciona el biciclo 6-7 resultado de la cicloadición formal (3+2+2).

[25] S. R. Gilbertson, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8784.

[26] a) A. Delgado, J. R. Rodríguez, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9282; b) F. López, A. Delgado, J. R. Rodríguez, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10262; c) M. Gulías, R. García, A. Delgado, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 384; d) M. Gulías, J. Durán, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026; e) F. Verdugo, L. Villarino, J. Durán, M. Gulías, J. L. Mascareñas, F. López, *ACS Catalysis*, **2018**, *8*, 6100; f) F. Verdugo, E. Da Concepción, R. Rodiño, M. Calvelo, J. L. Mascareñas, F. López, *ACS Catalysis*, **2020**, *10*, 7710.

[27] L. Saya, G. Bhargava, M. A. Navarro, M. Gulías, F. López, I. Fernández, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010***, 49,* 9886.



Esquema 9. Cicloadición formal (3+2+2) catalizada por Ni(0) para dar biciclos 6-7.

Esta cicloadición y otras muchas catalizadas por metales de transición como el paladio, rodio, rutenio, níquel o cobalto, involucran etapas redox (*e.g.* adiciones oxidantes, eliminaciones reductoras) y, como se ha mostrado en el Esquema 8 y el Esquema 9, estas reacciones transcurren mediante la formación de uno o varios metalaciclos intermedios. No obstante, durante las dos últimas décadas, se ha demostrado que metales carbofílicos con elevados potenciales de oxidación, como el platino o el oro, pueden promover cicloadiciones sin la necesidad de involucrar metalaciclos resultados de procesos redox. En la siguiente sección, describimos algunos ejemplos de reacciones catalizadas por estos metales, y relacionados con el tema de esta tesis doctoral.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Características generales y catálisis mediante complejos de oro

Desde antaño, el oro se ha considerado como un metal precioso, siendo además uno de los pocos metales que presenta estado de oxidación (0) estable en la naturaleza. Debido a la concepción de que el oro(0) es un metal químicamente inerte, la catálisis de oro recibió una atención modesta durante el siglo XX. En las dos últimas décadas, el descubrimiento de la reactividad de los complejos de Au(I) y Au(III), y en particular de su capacidad única para actuar como ácidos de Lewis carbofílicos, ha permitido un crecimiento exponencial en el número de reacciones catalíticas descritas con este metal.[28]

Las particularidades más significativas de los catalizadores de oro provienen de los llamados "efectos relativistas", causados por los electrones de los orbitales más externos que se mueven a velocidades cercanas a la de la luz. Este efecto provoca la contracción del orbital 6*s* y en consecuencia los complejos de oro poseen el orbital molecular no ocupado de más baja energía (LUMO) con una energía menor a la que cabría esperar. Esta característica es responsable de la buena acidez-π que presentan los catalizadores de oro, permitiéndoles ser muy eficientes en la activación electrofílica de enlaces múltiples C–C. Por otro lado, los electrones que ocupan el orbital 5*d* están mejor apantallados del núcleo, provocando que este orbital esté expandido y tenga menos tendencia a participar en procesos redox. Aunque otros metales también manifiestan efectos relativistas, éstos son especialmente pronunciados para el oro (Figura 2).[29]

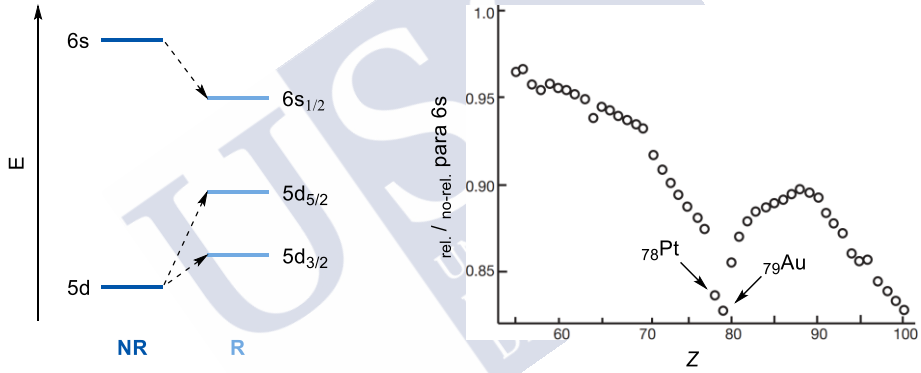


Figura 2. (Izquierda) Energías de los orbitales moleculares para el átomo de Au considerando efectos relativistas (**R**) o sin ellos (**NR**). (Derecha) Dependencia de los efectos relativistas con respecto al número atómico. Adaptado de referencia 29a.

Los complejos de Au(I) tienen preferencia por un número de coordinación 2 y geometría lineal (Figura 3).[30] Por otra parte, el alto potencial redox del átomo de Au(I) dificulta la posibilidad de mecanismos redox comunes para otros metales de transición.

[28] A. S. K. Hashmi, F. D. Toste, *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Wiley-VCH, **2012**.

[29] Para revisiones sobre la reactividad única del oro y platino, ver: a) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395; b) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.

[30] Otros números de coordinación son posibles: M. C. Gimeno, A. Laguna, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 511.

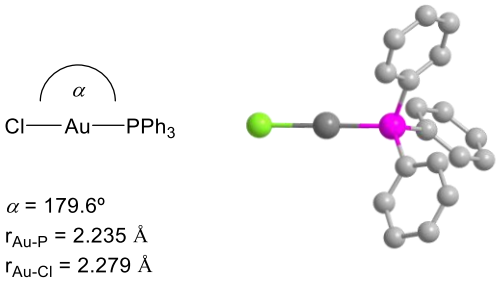
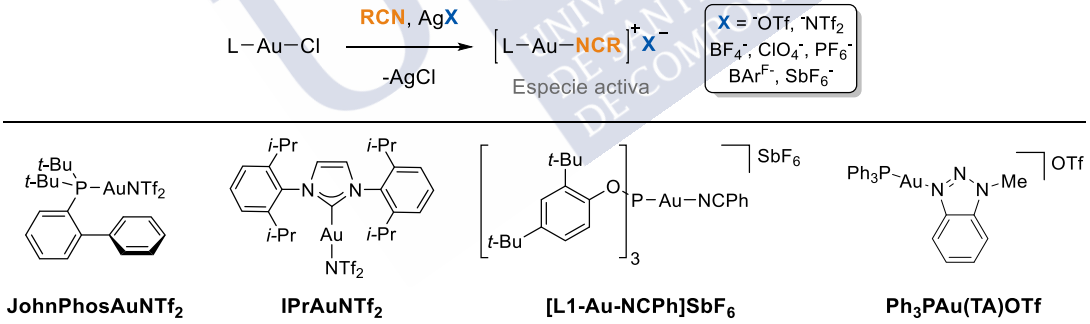


Figura 3. Representación esquemática y cristalográfica del complejo Ph_3PAuCl.[31]

Aunque las sales de oro como AuCl y $AuCl_3$ son capaces de activar sustratos insaturados, los complejos tipo **L**-Au-Cl, donde **L** representa un ligando de tipo fosfina (fosfito o fosforamidita) o carbeno *N*-heterocíclico, son mucho más interesantes debido a la capacidad del ligando para modificar las propiedades estéricas y electrónicas del metal. Sin embargo, para que estos complejos de Au(I) sean activos en catálisis, es necesario abstraer el cloruro generando una posición vacante que posibilite la coordinación de sustratos. Esta posición vacante se consigue mediante el uso de cantidades equimolares de sales de plata (AgX) para generar AgCl y la forma catiónica del catalizador de Au(I). Sin embargo, la imposibilidad para aislar algunos de estos complejos de oro, así como la dificultad para manejar algunas sales de plata, y la interferencia de este tipo de sales en algunas reacciones,[32] estimuló el desarrollo de complejos de oro que no necesitan activación en el medio de reacción. Gagosz y colaboradores encontraron que los complejos L-Au-NTf_2 (donde NTf_2 = bis(trifluorometanosulfonil)imida) son estables al aire y no necesitan activación en el medio de reacción.[33] Finalmente, los grupos de Echavarren y Shi demostraron que el tratamiento de cloruros de oro con sales de plata en presencia de nitrilos o ligandos similares generaban complejos del tipo [L-Au-NCR]X, los cuales también son estables y activos en catálisis (Esquema 10).[34]



Esquema 10. Formación de especies activas de Au(I).

La primera activación catalítica de sistemas insaturados mediada por especies de oro fue descrita por Erdmand y Köthner en 1898.[35] No obstante, el punto de partida del desarrollo de la catálisis con metales carbofílicos fue muy posterior, en 1998, cuando Teles demostró que el catalizador de

[31] N. C. Baenziger, W. E. Bennett, D. M. Soborofe, *Acta Cryst.* **1976**, *B32*, 962.

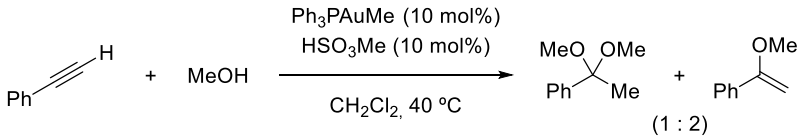
[32] a) C. Nevado, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155; b) A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5782.

[33] N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.

[34] a) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677; b) C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, M. Raducan, P. Pérez-Galán, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721; c) D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012.

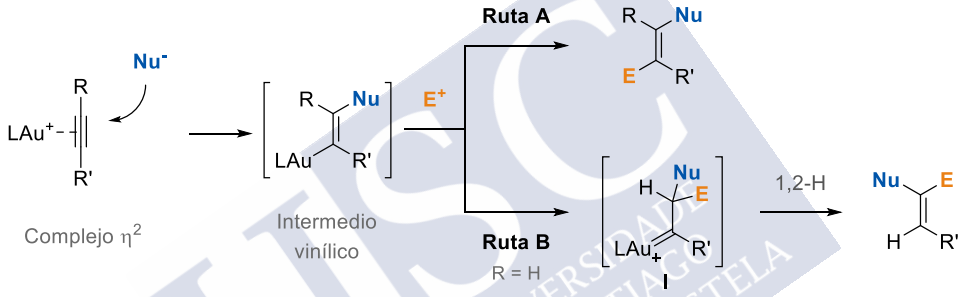
[35] H. Erdmand, P. Köthner, *Anorg. Chem.* **1898**, *18*, 48.

Au(I) resultante de la protonación del complejo Ph_3PAuMe por un ácido fuerte podía activar alquinos para la posterior adición de metanol (Esquema 11).[36]



Esquema 11. Adición de metanol a alquinos catalizada por Au(I).

A raíz de este trabajo y otros posteriores de Echavarren, Hashmi y Toste, se produjo una explosión de publicaciones relacionadas con la activación carbofílica de sustratos insaturados con catalizadores de oro. El escenario mecanístico general en la activación de alquinos comienza con la formación de un complejo η^2 entre el alquino y el complejo de oro. Este alquino activado puede sufrir el ataque de nucleófilos formando intermedios alquenilmetálicos (Esquema 12). Este tipo de intermedios puede evolucionar de dos maneras distintas: en presencia de un electrófilo hacia la formación de productos 1,2-funcionalizados (**Ruta A**), o bien mediante un atrapado *ipso* del electrófilo generando un carbeno de oro (**Ruta B**). Este carbeno puede reaccionar de distintas maneras (como por ejemplo una migración 1,2 de hidrógeno) para dar el producto final.[37]



Esquema 12. Reactividad general de complejos oro-alquino.

En 2009 el grupo de Fürstner analizó mediante RMN, difracción de rayos X y cálculos computacionales, nuevos complejos η^2 entre alquinos y compuestos de oro catalíticamente activos, aportando información sobre el tipo de enlace en este tipo de intermedios (Figura 4).[38]

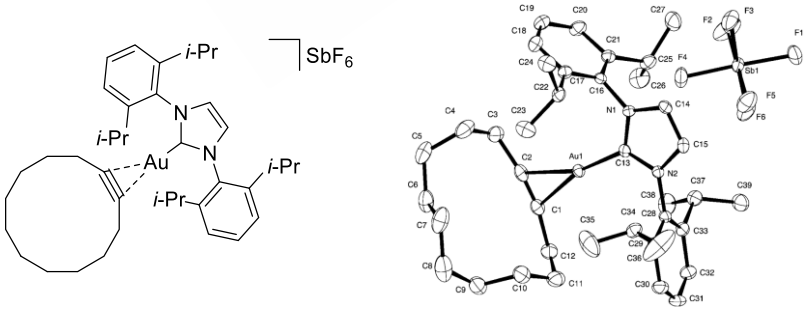


Figura 4. Representación cristalográfica del complejo η^2 IPr-Au-ciclododecino. Adaptado de ref. 38a.

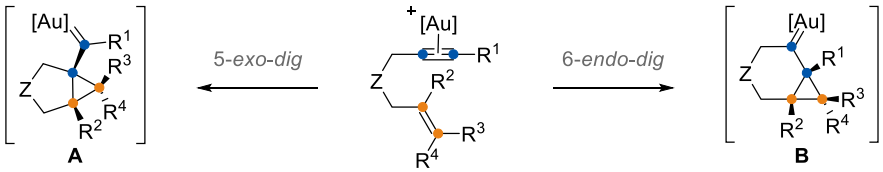
Las cicloisomerizaciones de sistemas enínicos constituyen uno de los ejemplos más ilustrativos del potencial que reside en la activación de alquinos por catalizadores de oro, dando lugar a una

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

[37] A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208.

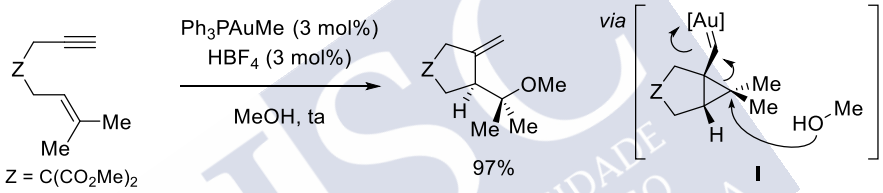
[38] a) S. Flügge, A. Anoop, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8558; para un ejemplo previo de complejo η^2 Au-alquino, ver: b) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2008**, *105*, 2779; para una revisión sobre complejos de oro coordinados a moléculas insaturadas, ver: c) R. E. M. Brooner, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11714.

gran variedad y riqueza de productos de cicloisomerización. En el Esquema 13, se muestra un escenario mecanístico simplificado. El alquino es activado mediante complejación con el catalizador de Au(I), promoviendo la ciclación del alqueno. La ciclación 5-*exo-dig* es más probable al usar alquinos terminales (Esquema 13, **A**), mientras que una ciclación 6-*endo-dig* es más común si el alquino está disustituido (Esquema 13, **B**). No obstante, el tipo de proceso experimentado también depende de otros sustituyentes del enino, así como de las condiciones de reacción y del ligando unido al átomo de oro.[39]



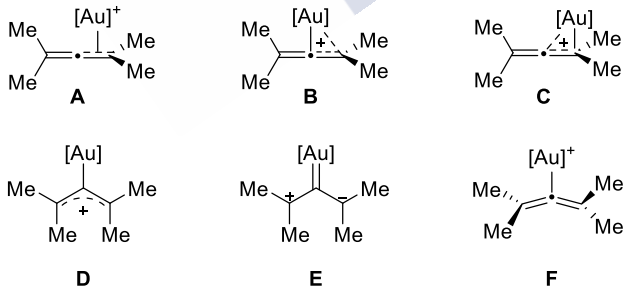
Esquema 13. Intermedios de reacción surgidos de la activación de eninos por catalizadores de oro.

Echavarren publicó en 2006 un ejemplo representativo del atrapado de intermedios ciclopropilcarbénicos (Esquema 14).[40] Tras la formación del correspondiente carbeno de oro de tipo **I**, mediante la coordinación del catalizador activo, el metanol induce la apertura de este intermedio y, tras una protodeauración del alquenil-Au(I) resultante, se forma el producto final, que se obtiene con buen rendimiento.



Esquema 14. Cicloisomerización enínica catalizada por Au(I).

Con respecto a la activación de alenos mediante complejos de oro, en 2008 el grupo de Malacria propuso, en base a cálculos DFT, diversos tipos de intermedios incluyendo complejos η^2 (**A**-**C**) y η^1 (**F**), así como un catión-π plano (**D**) o un carbeno zwitteriónico (**E**) (Esquema 15).[41]



Esquema 15. Modos de coordinación propuestos para complejos Au(I)-alenos.

En muchas reacciones, la identidad de la especie intermedia alénica coordinada al catalizador de oro es desconocida, y sólo en algunos casos existe evidencia computacional y/o experimental que

[39] Para estudios mecanísticos detallados, ver: a) N. Cabello, E. Jiménez-Núñez, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 4217; para revisiones sobre reacciones enínicas de Pt y Au, ver: b) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; c) V. Michelet, P. Y. Toullec, J. P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

[40] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677 (ver *corrigendum* en: *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5088).

[41] V. Gandon, G. Lemière, A. Hours, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7534.

apoye la participación de alguna de las estructuras mencionadas anteriormente. En este sentido, el grupo de Widenhoefer caracterizó complejos catiónicos oro(I)-aleno, tanto en estado sólido (rayos X), como en disolución (RMN), encontrando que este tipo de complejos tienen preferencia por una coordinación η^2 (Figura 5).[42]

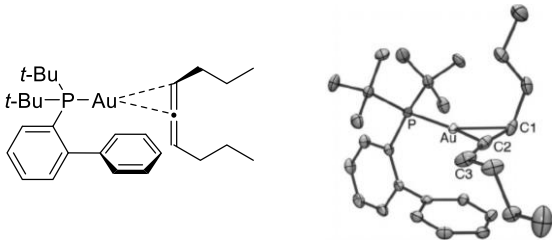
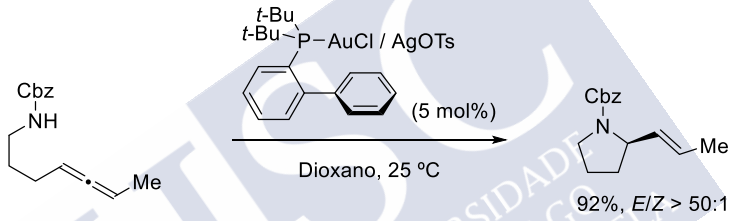


Figura 5. Representación cristalográfica del complejo η^2 JohnPhos-Au-(nona-4,5-dieno). Adaptado de la ref. 42.

Los alenos activados por complejos de Au(I) reaccionan en presencia de distintos tipos de nucleófilos. Así, por ejemplo, existen numerosos casos descritos de reacciones de hidroalcoxilación e hidroaminación, como el ejemplo del Esquema 16 desarrollado por Widenhoefer en 2006. En él, se describe la formación de diversos heterociclos (*e.g.* vinilpirrolidinas) con muy buenos rendimientos y con completa estereoselectividad[43]



Esquema 16. Hidroaminación intramolecular de alenilaminas para dar vinilpirrolidinas.

Los complejos de oro de alquenos y dienos presentan un comportamiento similar al de alquinos y alenos. El grupo de Widenhoefer caracterizó distintos complejos de Au(I) relevantes, alguno de los cuales se muestra en la Figura 6.[44]

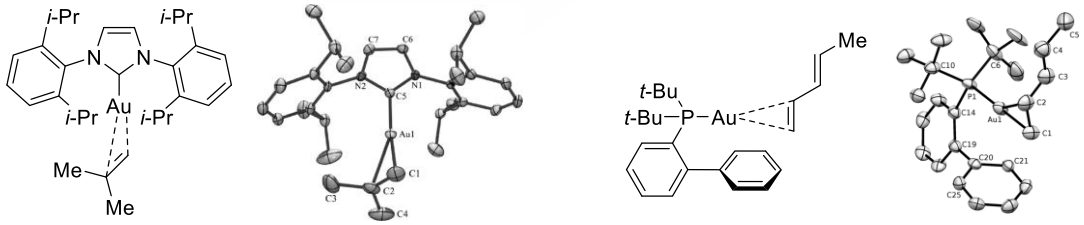


Figura 6. Representación cristalográfica de los complejos η^2 IPrAu-(2-metilpropeno) (izquierda) y JohnPhos-Au-(*trans*-1,3-pentadieno) (derecha). Adaptados de ref 44a y 44c.

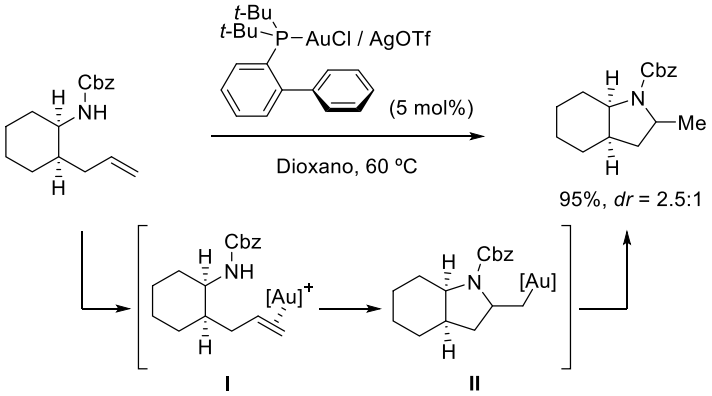
En 2006, Widenhoefer describió un ejemplo elegante de activación de alquenos, consistente en una reacción de hidroaminación intramolecular de alquenil amidas, que proporciona pirrolidinas. La reacción conlleva la activación del alqueno por el catalizador de oro (**I**) y subsiguiente aminación intramolecular (**II**). Una protodemetalación final libera la pirrolidina, que

[42] T. J. Brown, A. Sugie, M. G. D. Leed, R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6959.

[43] Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066.

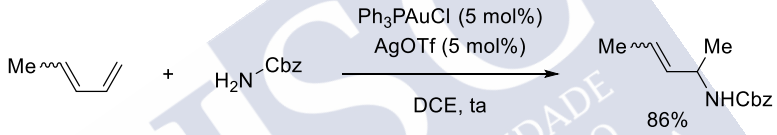
[44] a) T. J. Brown, M. G. Dickens, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6350; b) T. J. Brown, M. G. Dickens, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2009**, 6451; c) R. E. M. Brooner, R. A. Widenhoefer, *Organometallics* **2011**, 30, 3182 (ver *corrigendum* en: *Organometallics* **2012**, *31*, 3456).

generalmente se aísla con excelente rendimiento y diastereoselectividad moderada (Esquema 17).[45]



Esquema 17. Hidroaminación intramolecular de alquenos catalizada por Au(I).

Por otra parte, la hidroaminación intermolecular de 1,3-dienos no activados mostrada en el Esquema 18 es un ejemplo ilustrativo de un método que conlleva la activación de dienos por parte de catalizadores de Au(I). La transformación, promovida por el sistema catalítico generado a partir de $Ph_3PAuCl/AgOTf$, tiene lugar en condiciones suaves de reacción, proporcionando aminas alílicas con total regioselectividad y buen rendimiento.[46]



Esquema 18. Hidroaminación de dienos catalizada por Au(I).

[45] X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747.

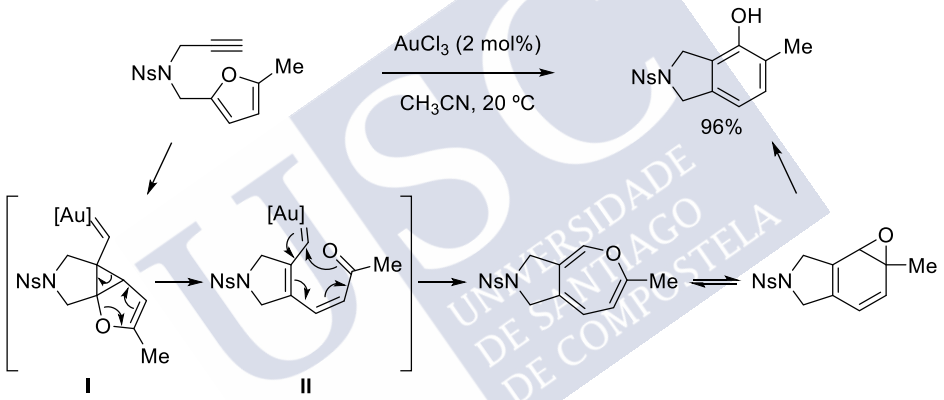
[46] C. Brouwer, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744.

Cicloadiciones catalizadas por oro

Como se ha comentado anteriormente, las cicloadiciones son transformaciones muy interesantes ya que permiten la síntesis rápida y eficiente de moléculas cíclicas complejas a partir de sustratos acíclicos. Como resultado de la expansión de la catálisis de oro, también se desarrollaron nuevos tipos de reacciones de cicloadición basados en catálisis de oro.[47] Al contrario que las reacciones catalizadas por metales de transición como Ru, Rh, Pd, Ni…, las cicloadiciones catalizadas por oro no transcurren a través de especies metalacíclicas intermedias, y permiten el acceso a numerosas estructuras carbocíclicas y heterocíclicas mediante nuevos tipos de mecanismos.

1. Cicloadiciones intramoleculares

En el año 2000, el grupo de Hashmi publicó una de las primeras cicloadiciones formales catalizadas por oro, consistente en una reacción (4+2) de furfuril-alquinos para dar fenoles (Esquema 19). Experimentos mecanísticos, así como el aislamiento de intermedios clave permitieron la elucidación del mecanismo de la reacción, consistente en la activación del alquino y subsiguiente ciclopropanación para dar el carbeno de oro intermedio **I**. Posteriormente la apertura del ciclopropano daría lugar al intermedio acíclico **II**, cuya ciclación y reordenamiento produciría el producto fenólico.[48]



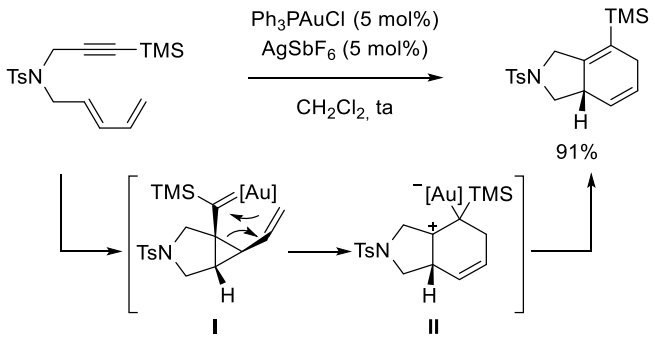
Esquema 19. Síntesis de fenoles catalizada por Au(III).

El grupo de Fürstner descubrió que otros sistemas que incorporan un alquino y un dieno no activado son capaces de reaccionar en una cicloadición formal (4+2) para dar ciclohexadienos no conjugados. Una vez formado el intermedio ciclopropilcarbénico **I**, éste experimenta un reordenamiento para generar el carbocatión **II**, que finalmente evoluciona en una protodemetalación para dar el ciclohexadieno observado (Esquema 20).[49]

[47] a) F. López, J. L. Mascareñas*, Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1075. b) D. Garayalde, C. Nevado, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1462.

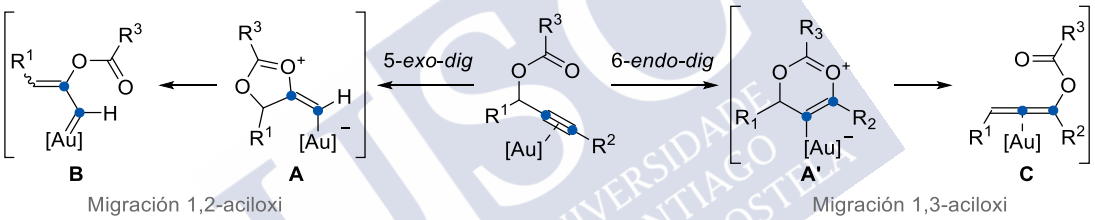
[48] a) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553; b) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *Org. Lett*. **2001**, *3*, 3769; c) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. P. Weyrauch, M. Wölfle, W. Frey, J. W. Bats, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2798; d) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. W. Bats, W. Frey, F. Rominger, T. Oeser, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6672.

[49] a) A. Fürstner, C. C. Stimson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8845; para un estudio mecanístico más detallado, ver: b) S. M. Kim, J. H. Park, Y. K. Chung, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6719; posteriormente Iwasawa y colaboradores reportaron una reacción del mismo tipo, aunque con una propuesta mecanística distinta, ver: c) Kusama, H.; Karibe, Y.; Onizawa, Y.; Iwasawa, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4269.



Esquema 20. Cicloadición formal (4+2) catalizada por Au(I) entre alquinos y dienos.

Los ésteres propargílicos como el mostrado en el Esquema 21 son un tipo especial de alquinos que participan en varias transformaciones divergentes en presencia de catalizadores de oro. Todas estas transformaciones comienzan por el ataque del carbonilo al sistema π del alquino, previa activación por el complejo de oro. Así, mediante una migración 1,2-aciloxi se puede generar el carbeno **B** (5-*exo*-*dig*), mientras que mediante una migración 1,3-aciloxi se generaría el intermedio **A'**, cuya apertura forma la especie alénica **C** (6-*endo*-dig). La regioselectividad del proceso normalmente depende de múltiples factores, como el tipo de complejo de oro, la sustitución del éster propargílico (en particular el tipo de sustituyente R^2), y la temperatura de la reacción.[50]

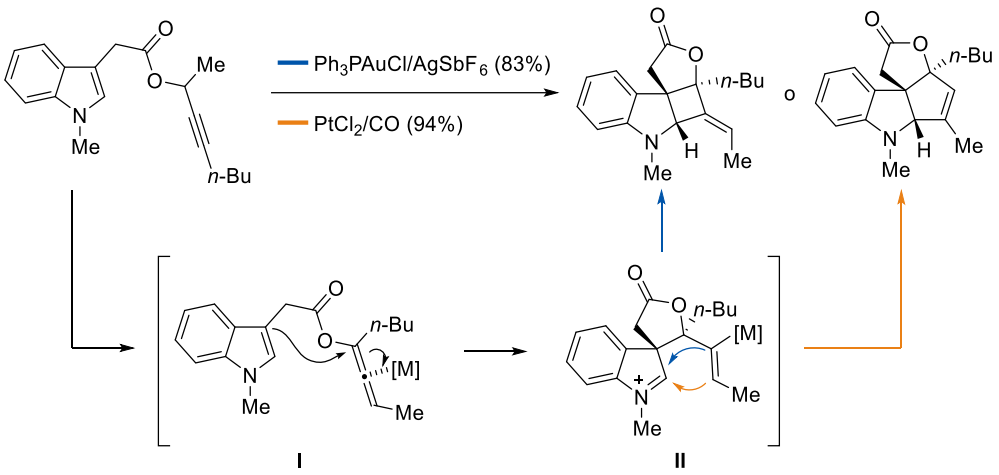


Esquema 21. Reactividad divergente de acetatos propargílicos en presencia de Au(I).

En 2007, Zhang describió una de las primeras transformaciones catalizadas por Au(I) y Pt(II) que involucraban una migración 1,3-aciloxi, generando de manera divergente diferentes estructuras cíclicas. En particular, el tratamiento de ésteres indólicos de propargilo con el sistema catalítico $Ph_3PAuCl/AgSbF_6$ produce un cicloaducto (2+2) altamente funcionalizado. Mecanísticamente, el catalizador de Au(I) se coordina al alquino, provocando una migración 1,3-aciloxi para dar el intermedio alénico de tipo **I**. Éste sufre una adición intramolecular del indol, formando el iminio **II**, y reaccionando con el fragmento vinilmetálico para dar el ciclobutano final (Esquema 22, flecha azul). Alternativamente, el uso de $PtCl_2$ bajo atmósfera de CO promueve un ataque distal del vinilmetal al iminio, generando finalmente el producto ciclopenténico, resultado de una cicloadición formal (3+2) (Esquema 22, flecha naranja).[51]

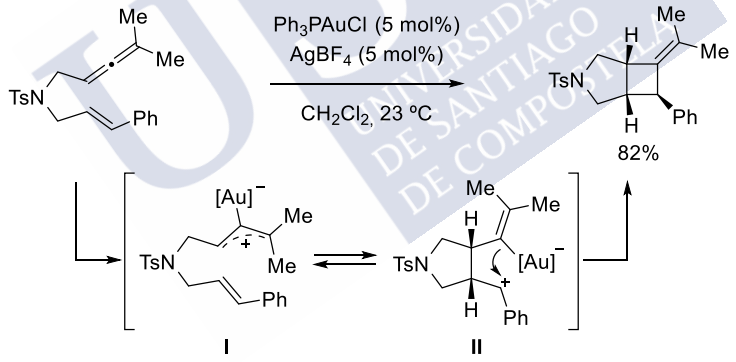
[50] a) S. Wang, G. Zhang, L. Zhang, *Synlett* **2010**, *5*, 692; para una revisión sobre este tipo de transformaciones divergentes, ver: b) R. K. Shiroodi, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4991.

[51] a) L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804; b) G. Zhang, V. J. Catalano, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358.



Esquema 22. Comportamiento divergente de ésteres indólicos de propargilo frente a catalizadores de Pt(II) y Au(I).

Los alenos también pueden experimentar cicloadiciones en presencia de catalizadores de oro para dar sistemas cíclicos interesantes.[52] En concreto, el grupo de Toste describió en 2007 una cicloadición formal (2+2) de 1,6-enalenos para la síntesis de productos bicíclicos fusionados 5-4. Apoyados en estudios mecanísticos basados en el atrapado de intermedios carbocatiónicos con MeOH, los autores propusieron un mecanismo basado en la activación del aleno por el catalizador de oro para generar catión alílico **I**, que posteriormente evoluciona a la especie carbocatiónica **II** mediante adición reversible del alqueno. Esta especie es la que finalmente cicla para dar el biciclo final con la fusión *cis* (Esquema 23).[53]



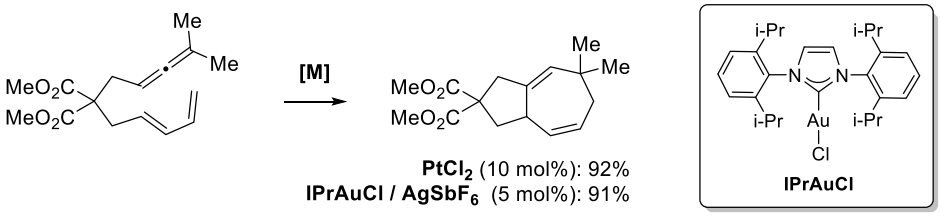
Esquema 23. Cicloadición (2+2) de 1,6-enalenos catalizada por Au(I).

Unos meses más tarde, nuestro grupo demostró la posibilidad de usar alenos como componentes 3C en cicloadiciones intramoleculares (4+3) con dienos. Tanto el complejo $PtCl_2$ como el sistema catalítico IPrAuCl/$AgSbF_6$ son capaces de promover de manera eficiente esta cicloadición formal (4+3), la cual permite obtener sistemas bicíclicos 5-7 con buenos rendimientos (Esquema 24).[54]

[52] Para revisiones sobre cicloadiciones de alenos catalizadas por Au(I), ver: a) F. López, J. L. Mascareñas, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2904; b) J. L. Mascareñas, I. Varela, F. López, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 465.

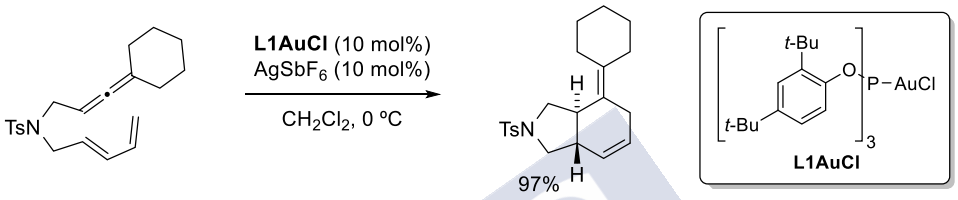
[53] a) M. R. Luzung, P. Mauleón, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402; para un estudio mecanístico de este proceso mediante cálculos DFT, ver: b) A. Z. González, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500.

[54] a) B. Trillo, F. López, M. Gulías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 951; b) B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3336; de manera independiente, Toste y colaboradores llegaron a resultados similares: c) P. Mauleón, R. M. Zeldin, A. Z. González, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348.



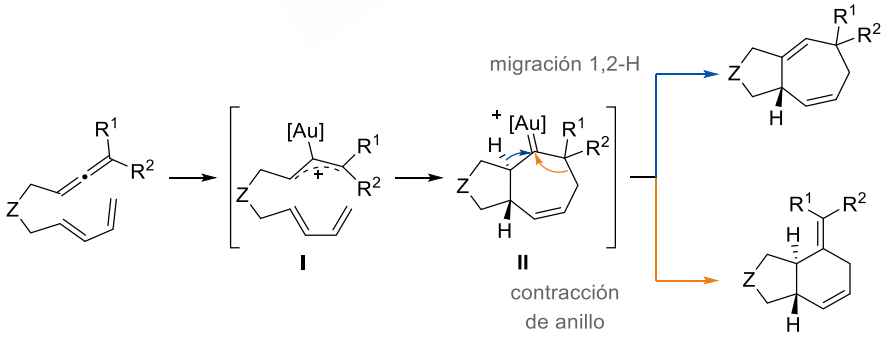
Esquema 24. Cicloadición (4+3) alenodiénica catalizada por Pt(II) y Au(I).

La cicloadición de alenodienos puede generar distintos cicloaductos dependiendo de la sustitución en el aleno y el catalizador usado. La disustitución en la posición distal de los alenos permite obtener, además de los cicloaductos (4+3), los cicloaductos formales (4+2), dependiendo del catalizador utilizado. La selectividad hacia este último cicloaducto aumenta si el catalizador de Au(I) posee un ligando aceptor-π, como el fosfito **L1** (Esquema 25).[55]



Esquema 25. Cicloadición (4+2) alenodiénica catalizada por Au(I).

El escenario mecanístico propuesto, apoyado por cálculos computacionales y datos experimentales, implica la formación de un catión alílico **I** que incorpora el complejo de Au(I) en su posición central. Este intermedio experimenta una cicloadición concertada [4C(4π) + 3C(2π)] con el dieno. El carbeno metálico resultante, de tipo **II**, puede evolucionar de dos maneras distintas dependiendo de la sustitución de sus carbonos adyacentes, del metal usado (Pt o Au) o del ligando unido al metal. Así, el uso de $PtCl_2$ o de complejos de Au(I) unidos a ligandos donadores-σ promueven el desplazamiento 1,2 de hidrógeno, formando el biciclo 5-7, resultado de una cicloadición formal (4+3) (Esquema 26, flecha azul). Por el contrario, el uso de complejos de oro con ligandos aceptores-π, en sistemas provenientes de alenos disustituidos terminalmente, favorecen la contracción del anillo ciclohepténico, dando lugar a biciclos fusionados 5-6, resultado de una cicloadición formal (4+2) (Esquema 26, flecha naranja).

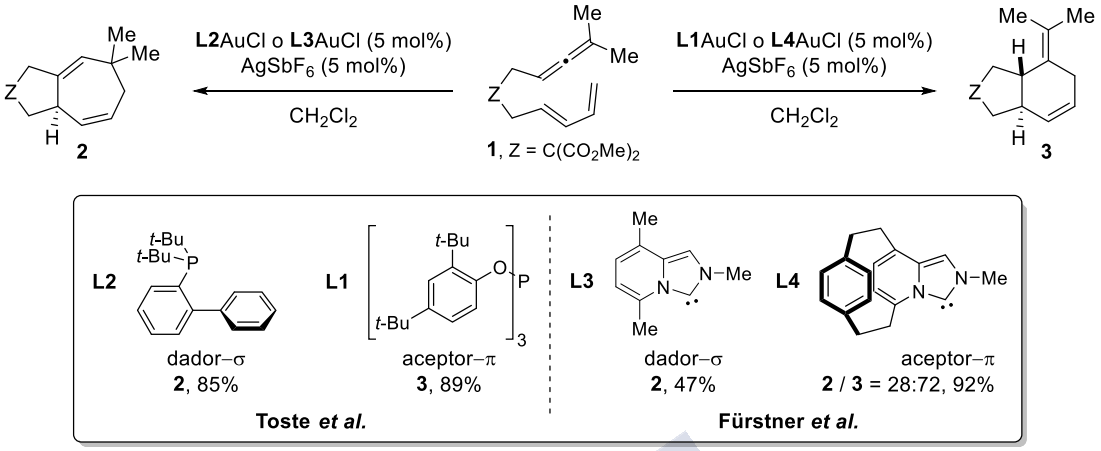


Esquema 26. Mecanismo divergente para las cicloadiciones alenodiénicas (4+3) y (4+2) catalizadas por Au(I).

Tanto el grupo de Toste como el grupo de Fürstner han observado esta misma divergencia al estudiar esta reacción catalizada por complejos de Au(I), llegando a conclusiones similares a las

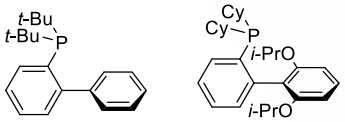
[55] I. Alonso, B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020.

expuestas por nuestro grupo de investigación. Al usar alenos disustituidos del tipo **1** y complejos de oro unidos a ligandos dadores-σ, obtienen el producto **2**, resultado de una cicloadición formal (4+3), mientras que el uso de ligandos aceptores-π, permite el acceso al cicloaducto **3** a través de una cicloadición (4+2) (Esquema 27).[56]



Esquema 27. Correlación entre la distancia Au–Cl y la selectividad en la cicloadición (4+3)/(4+2).

Adicionalmente, el grupo de Toste observó una correlación entre la selectividad (4+3)/(4+2) y la distancia del enlace Au–Cl del complejo que lo promueve. Los autores exponen que la distancia Au–Cl está influenciada por las características estéricas y electrónicas del ligando, encontrando que los complejos con una distancia Au–Cl grande, como el que incorpora el ligando RuPhos (**L7**) (distancia Au–Cl = 2.335 Å), favorecen la cicloadición (4+3). Por otra parte, el uso de complejos con distancias Au–Cl menores, como el que incorpora al fosfito **L1** (distancia Au–Cl = 2.300 Å), favorece el proceso formal (4+2) (Esquema 28). Esta tendencia guarda relación con la naturaleza dadora o aceptora del ligando, pero también está influenciada por motivos estéricos.[57]



Ligando (**L**)	Rdto (%)	Proporción (**4+3**):(**4+2**)	Dist. Au-Cl (Å)
$(ArO)_3P$ (**L1**)	89	1:9.5	2.300
$(p\text{-}FPh)_3P$ (**L5**)	87	1:3.3	2.311
JohnPhos (**L2**)	88	14:1	2.329
RuPhos (**L6**)	94	23:1	2.335

Ar: 2,4-di-*t*-Bu-Ph

Esquema 28. Relación entre la selectividad de la reacción y la distancia de enlace Au–Cl.

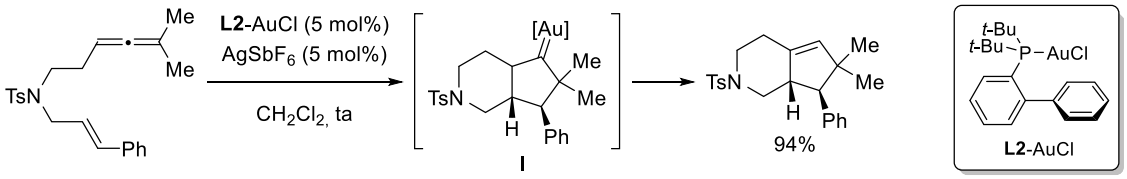
En base a la divergencia (4+3)/(4+2) observada en las cicloadiciones de alenodienos (Esquema 26, página 38) Toste y colaboradores revisaron la cicloadición de alenenenos, para comprobar si las características del ligando podían determinar la formación selectiva de los aductos (3+2) y (2+2) (Esquema 23, página 37). De esta forma, encontraron que el uso de un sistema catalítico como JohnPhosAuCl/$AgSbF_6$ permitía exclusivamente la cicloadición formal (3+2) que proporciona el aducto ciclopenténico (Esquema 29).[58] No obstante, esta divergencia solo se demostró para un precursor que proporciona el sistema bicíclico 6-5 y no para precursores de

[56] a) P. Mauleón, R. M. Zeldin, A. Z. Gonzalez, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348; b) M. Alcarazo, T. Stork, A. Anoop, W. Thiel, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542; para una investigación del mecanismo mediante cálculos DFT ver: c) D. Benitez, E. Tkatchouk, A. Z. Gonzalez, W. A. Goddard, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4798.

[57] A. H. Christian, Z. L. Niemeyer, M. S. Sigman, F. D. Toste, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3973.

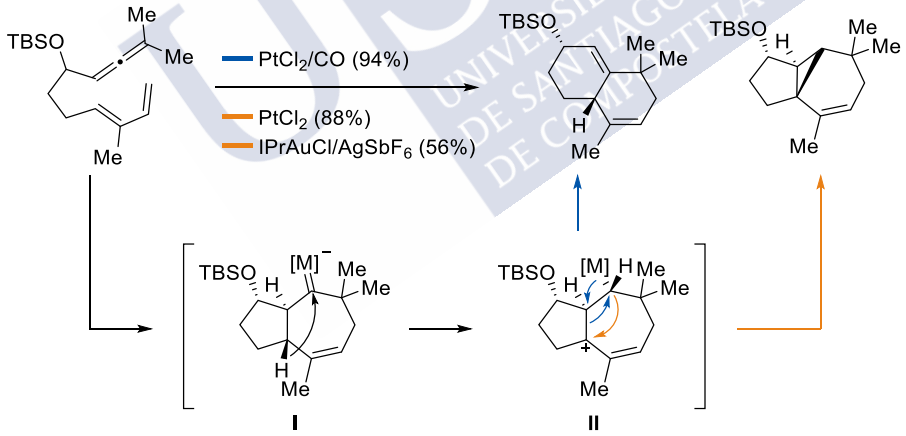
[58] P. Mauleón, R. M. Zeldin, A. Z. Gonzalez, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348.

compuestos bicíclicos 5-5, por lo que la longitud de la cadena de unión entre el aleno y el alqueno parece que influye en la selectividad de la reacción.



Esquema 29. Cicloadición formal (3+2) catalizada por Au(I).

Finalmente, cabe destacar que recientemente nuestro grupo de investigación ha descubierto nuevos procesos divergentes en la cicloadición de 1,7-alenodienos. La presencia de un grupo silil éter en posición α al aleno es determinante para la aparición de nuevos productos de cicloadición: un triciclo ciclopropánico 5-3-6 y un biciclo 6-6. Así, el uso de $PtCl_2$ o del sistema catalítico IPrAuCl/$AgSbF_6$ permite obtener el sistema tricíclico con excelente selectividad, mientras que el uso de $PtCl_2$ en presencia de atmósfera de CO facilita la obtención del biciclo 6-6. El escenario mecanístico común para los catalizadores de Pt(II) y Au(I) comienza por la activación del aleno por el metal, seguido de una cicloadición (4+3) para generar el intermedio carbénico **I**. Los estudios computacionales y experimentales confirman que la presencia del silil éter influye en el equilibrio conformacional del intermedio **I**, favoreciendo la migración de un hidrógeno ciclopentánico para generar un nuevo carbocatión **II**. El uso de $PtCl_2$ bajo atmósfera de CO permite la evolución de este intermedio mediante un mecanismo por etapas para dar el sistema bicíclico 6-6 (Esquema 30, flecha azul), mientras que con $PtCl_2$ o $IPrAu^+$ este intermedio evoluciona mediante una ciclopropanación dando el triciclo ciclopropánico 5-3-6 (Esquema 30, flecha naranja).[59]



Esquema 30. Acceso divergente a cicloaductos 5-3-6 y 6-6 a partir de alenodienos en presencia de complejos de Au(I) y Pt(II).

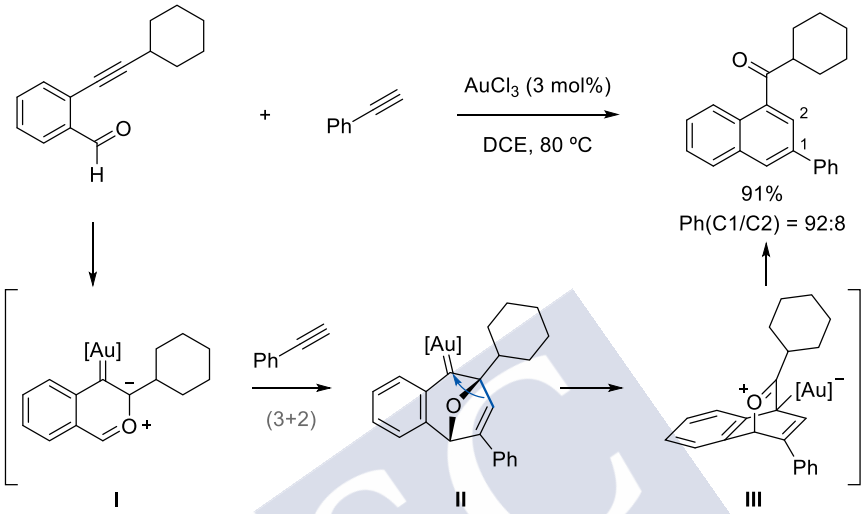
2. Cicloadiciones intermoleculares

Mientras que las cicloadiciones intramoleculares catalizadas por oro han gozado de gran interés para la comunidad científica, las cicloadiciones intermoleculares han sido menos exploradas. Esto puede deberse a la mayor dificultad del proceso desde el punto de vista entrópico, y a las complicaciones derivadas de posibles homodimerizaciones o polimerizaciones.[60]

[59] R. Nelson, M. Calvelo, R. García-Fandiño, A. Lledós, G. Ujaque, J. L. Mascareñas, F. López, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4209.

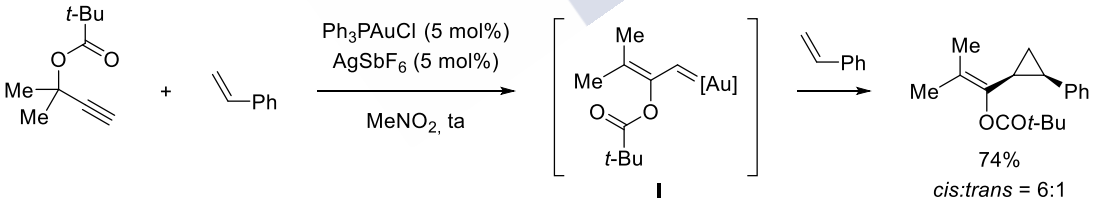
[60] M. E. Muratore, A. Homs, C. Obradors, A. M. Echavarren, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 3066.

El grupo de Yamamoto publicó en 2002 una de las primeras cicloadiciones intermoleculares catalizada por oro, una cicloadición formal (4+2) inducida por $AuCl_3$ entre *o*-alquinilbenzaldehidos y alquinos, que proporciona naftilcetonas con buenos rendimientos y excelentes regioselectividades.[61] Posteriormente, Straub propuso un mecanismo basado en cálculos DFT consistente en una ciclación 6-*endo*-dig para generar el iluro de carbonilo **I**. Este intermedio reacciona con el alquino mediante una cicloadición formal (3+2), para dar el carbeno **II**, que experimenta una migración 1,2-alquílica y una subsiguiente eliminación para dar lugar al producto observado (Esquema 31).[62]



Esquema 31. Cicloadición formal (4+2) catalizada por $AuCl_3$ entre *o*-alquinilbenzaldehidos y alquinos.

Toste y colaboradores demostraron que especies carbénicas de oro originadas a partir de migraciones 1,2-aciloxi de ésteres propargílicos (como las descritas en el Esquema 21, página 36) se pueden usar en reacciones intermoleculares. En 2005 publicaron la ciclopropanación estereoselectiva de olefinas usando ésteres propargílicos y un catalizador de Au(I) como precursores del carbeno de oro **I** (Esquema 32).[63]



Esquema 32. Cicloadición (2+1) formal catalizada por Au(I) entre ésteres propargílicos y alquenos.

En 2010, Echavarren publicó la cicloadición formal (2+2) entre alquinos y alquenos catalizada por un complejo de oro con el ligando *t*-Bu-BrettPhos (Esquema 33, izquierda). La reacción transcurre de manera completamente regioselectiva para dar los correspondientes ciclobutenos, aunque el método está limitado al uso de arilacetilenos (R = H) y alquenos activados electrónicamente.[64] Más recientemente, Zhang demostró que el alcance de esta reacción puede

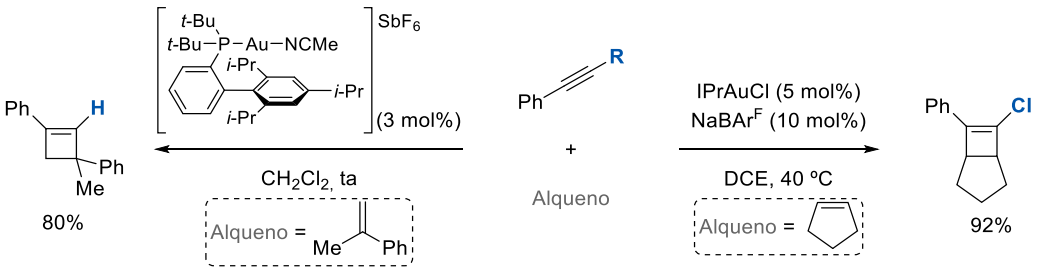
[61] N. Asao, K. Takahashi, S. Lee, T. Kasahara, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650.

[62] B. F. Straub, *Chem. Commun.* **2004**, 1726.

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

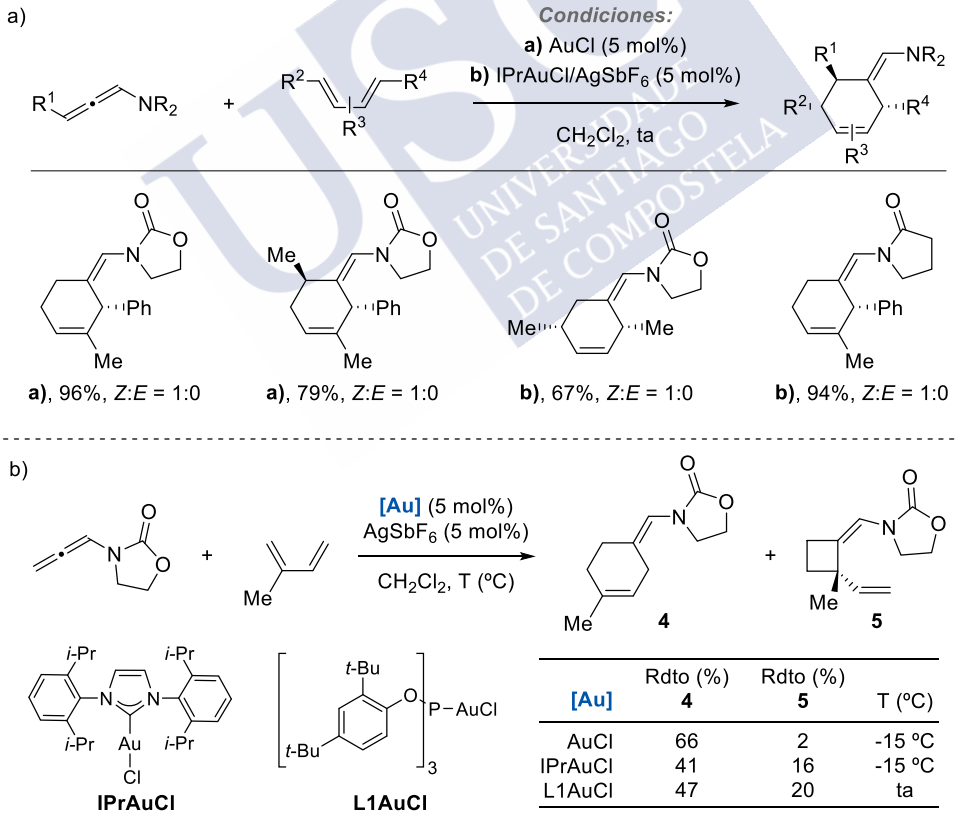
[64] a) V. López-Carrillo, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292; b) M. E. de Orbe, A. M. Echavarren, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2740.

ampliarse si se utilizan cloroalquinos (R = Cl) en lugar de alquinos terminales (Esquema 33, derecha).[65]



Esquema 33. Cicloadición intermolecular (2+2) catalizada por Au(I) entre alquinos y alquenos.

Las especies generadas a partir de alenos también pueden participar en reacciones intermoleculares. En 2011, nuestro grupo de investigación describió la primera cicloadición formal (4+2) entre *N*-alenamidas y dienos para dar productos ciclohexénicos. Complejos de oro neutros (AuCl), o complejos de Au(I) catiónicos (como el formado a partir de IPrAuCl y $AgSbF_6$), son catalizadores competentes para este tipo de cicloadiciones, proporcionando los productos correspondientes con buenos rendimientos y un excelente grado de regio- y estereoselectividad (Esquema 34, a). En algunos casos, se detectó también el producto ciclobutánico **5**, resultado de una cicloadición formal (2+2) entre la *N*-alenamida y el dieno. La formación y cantidad de este subproducto depende del tipo de catalizador y dieno usados (Esquema 34, b).[66]



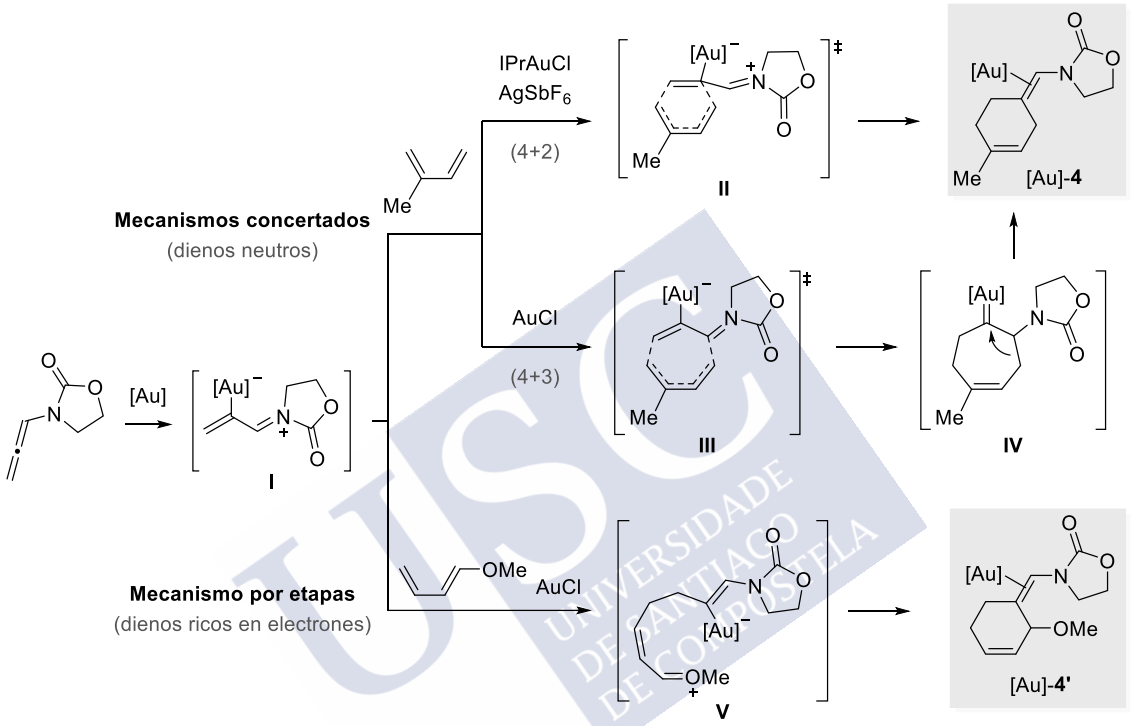
[Au]	Rdto (%) 4	Rdto (%) 5	T (ºC)
AuCl	66	2	-15 ºC
IPrAuCl	41	16	-15 ºC
L1AuCl	47	20	ta

Esquema 34. Cicloadición intermolecular (4+2) catalizada por Au(I) entre alenamidas y 1,3-dienos.

[65] Y. -B. Bai, Z. Luo, Y. Wang, J.-M. Gao, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5860.

[66] a) H. Faustino, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 633; con posterioridad a esta publicación, varios grupos publicaron cicloadiciones (4+2) relacionadas: b) G. Wang, Y. Zou, Z. Li, Q. Wang, A. Goeke, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 550; c) V. Pirovano, L. Decataldo, E. Rossi, R. Vicente, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3594.

Tanto los datos computacionales como experimentales sugieren un escenario mecanístico complejo, en el que influyen tanto las características del complejo metálico usado como del dieno (Esquema 35). La activación inicial de la *N*-alenamida por el catalizador de Au(I) da lugar al intermedio zwitteriónico **I**, común a todos los mecanismos planteados. Cuando se usan dienos neutros en presencia del sistema catalítico IPrAuCl/$AgSbF_6$ tiene lugar un proceso concertado de tipo (4+2) (**II**). En presencia del complejo AuCl, puede ocurrir una cicloadición formal (4+3) concertada (**III**), seguida de una contracción de anillo en el intermedio carbénico resultante (**IV**), para dar el producto ciclohexénico. Sin embargo, si el dieno posee grupos dadores de densidad electrónica, se vería favorecido un mecanismo por etapas a través de intermedios catiónicos estabilizados por esos grupos dadores (**V**).[67]



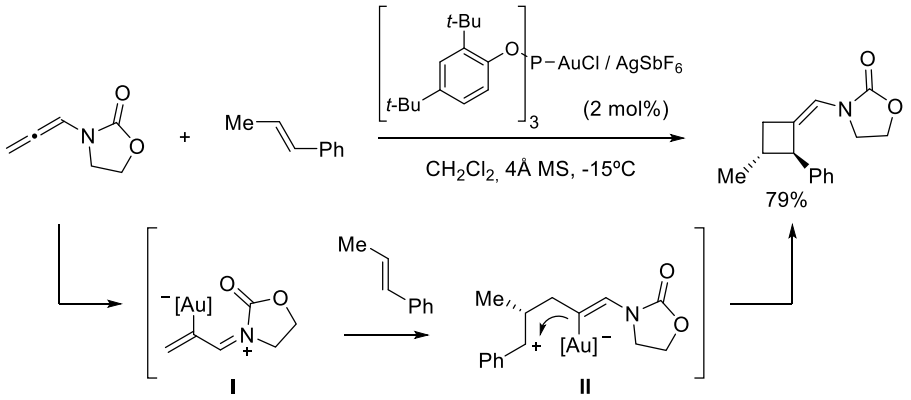
Esquema 35. Escenario mecanístico de la cicloadición (4+2) intermolecular catalizada por Au(I).

La detección de anillos ciclobutánicos como productos secundarios en la cicloadición intermolecular (4+2) llevó a nuestro grupo de investigación a explorar la viabilidad de una cicloadición formal (2+2) entre alenamidas y alquenos, que finalmente se publicó en el año 2012 (Esquema 36).[68] De manera independiente, los grupos de Chen y González también publicaron reacciones similares, utilizando en algunos casos enol éteres como componentes 2C.[69] El mecanismo propuesto en los tres casos se basa en la generación del intermedio zwitteriónico **I** mediante la coordinación del catalizador de Au(I) a la alenamida, seguida de la adición del alqueno a la posición terminal de éste intermedio, para generar el carbocatión acíclico **II**. El ataque del vinil-oro a este centro carbocatiónico proporcionaría el ciclobutano observado experimentalmente.

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

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

[69] a) X.-X. Li, L.-L. Zhu, W. Zhou, Z. Chen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 436; b) S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M. González, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651.

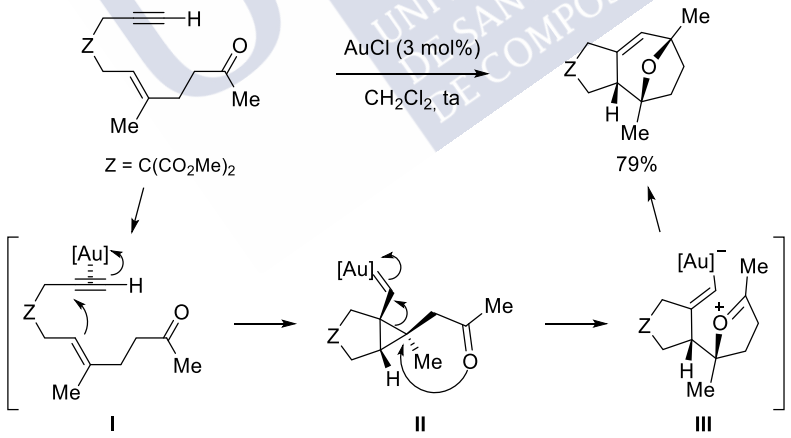


Esquema 36. Cicloadición intermolecular (2+2) catalizada por Au(I) entre alenamidas y alquenos.

3. Cicloadiciones multicomponente

Como se ha indicado anteriormente, gran parte de las cicloadiciones catalizadas por oro transcurren mediante la generación de intermedios catiónicos. En este sentido, la introducción en la reacción de componentes heteroatómicos, capaces de atrapar estas especies reactivas, ha permitido la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos, estructuras presentes en un número muy importante de moléculas bioactivas.

Echavarren y colaboradores descubrieron en el año 2006 que la introducción de un grupo carbonilo en un sistema enínico podía desencadenar una cicloadición formal (2+2+2), produciendo sistemas tricíclicos como el mostrado en el Esquema 37.[70] Según el mecanismo propuesto, el catalizador de oro activaría el alquino **I** y, seguidamente, el carbonilo interceptaría de manera intramolecular el intermedio ciclopropilcarbénico **II** para generar un intermedio oxónico **III.** Una ciclación de tipo Prins en este intermedio daría lugar al producto observado.

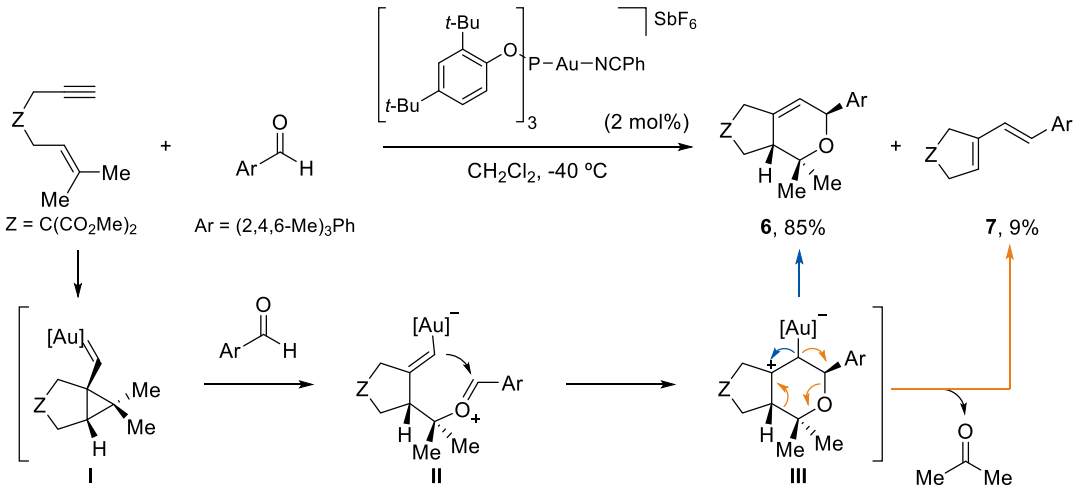


Esquema 37. Ciclación intramolecular de 11-oxo-1,6-eninos catalizada por oro.

Tres años después, el mismo grupo desarrolló una variante intermolecular de esta reacción en el que, a partir de eninos y aldehídos, se obtiene sistemas bicíclicos dihidropiránicos (Esquema 38). El escenario mecanístico propuesto involucra la apertura del ciclopropilcarbeno **I** por ataque del carbonilo para dar un oxonio **II**. Esta especie experimenta una ciclación de tipo Prins para dar el intermedio carbocatiónico **III**. Éste puede evolucionar hacia el producto dihidropiránico **6**

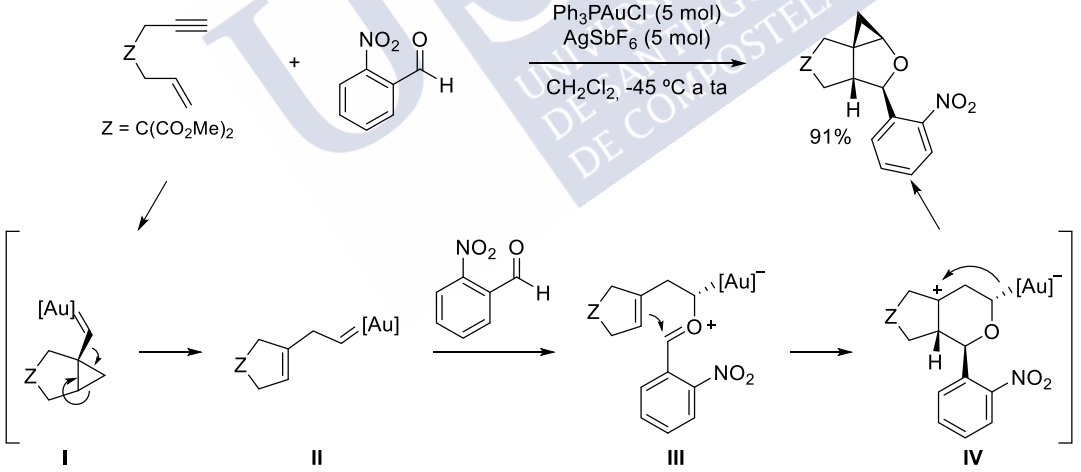
[70] a) E. Jiménez-Núñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452; para ver ejemplos de esta reacción en síntesis total, ver: b) E. Jiménez-Núñez, K. Molawi, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2009**, 7327; c) K. Molawi, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3517.

mediante una eliminación (Esquema 38, flecha azul) o, alternativamente, hacia la formación de un subproducto diénico **7**, resultado de una metátesis formal (Esquema 38, flecha naranja).[71]



Esquema 38. Mecanismo competitivo entre cicloadición formal y metátesis en la reacción de 1,6-eninos y aldehídos en presencia de complejos de Au(I).

Helmchen y colaboradores desarrollaron una reacción intermolecular similar a la descrita anteriormente por Echavarren. En este caso, el uso del complejo de oro con trifenilfosfina, y la ausencia de sustitución en el alqueno determinan que el intermedio ciclopropilcarbénico **I** experimente un reordenamiento intramolecular para dar un carbeno del tipo **II**. El posterior atrapado por el carbonilo y ciclación de tipo Prins da lugar sistemas tricíclicos como el mostrado en el Esquema 39.[72]



Esquema 39. Adición intermolecular de carbonilos a 1,6-eninos catalizada por Au(I).

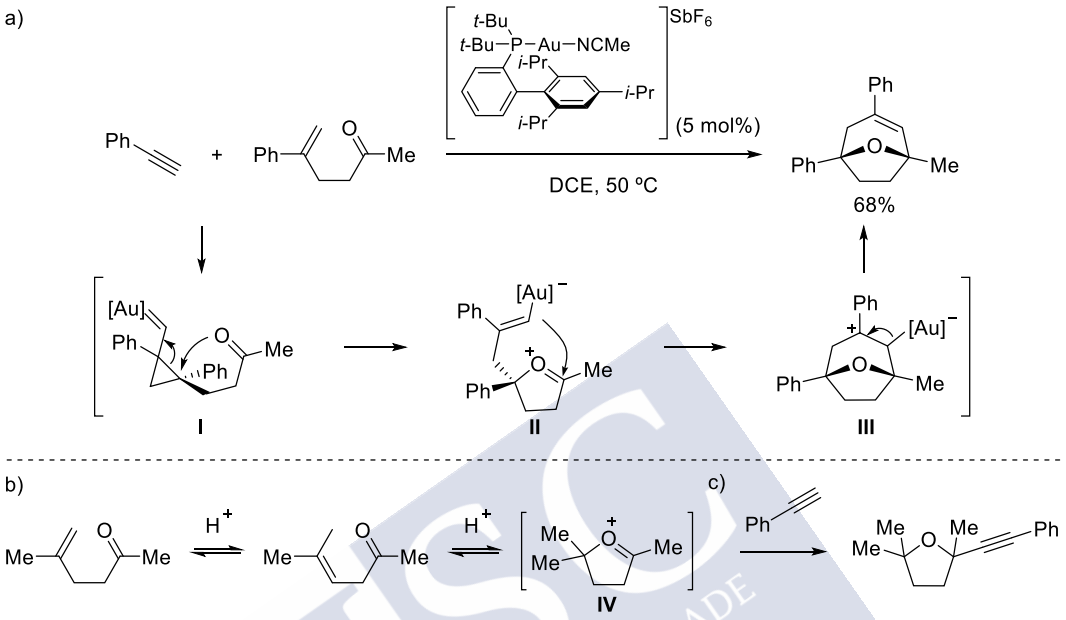
Echavarren publicó en 2013 una cicloadición formal (2+2+2) que proporciona productos oxabicíclicos a partir de un alquino y una alquenil cetona.[73] La reacción, catalizada por un complejo de oro de una fosfina biarílica (tBu-XPhos), procede mediante la apertura intramolecular del ciclopropilcarbeno **I** por el grupo carbonilo, formando el intermedio oxónico

[71] A. Escribano-Cuesta, V. López-Carrillo, D. Janssen, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5646.

[72] a) M. Schelwies, A. L. Dempwolff, F. Rominger, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5598; para un estudio mecanístico de la reacción, ver: b) M. Schelwies, R. Moser, A. L. Dempwolff, F. Rominger, G. Helmchen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10888.

[73] C. Obradors, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3547. Para una cicloadición relacionada, ver: T.-M. Teng, A. Das, D. B. Huple, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12565.

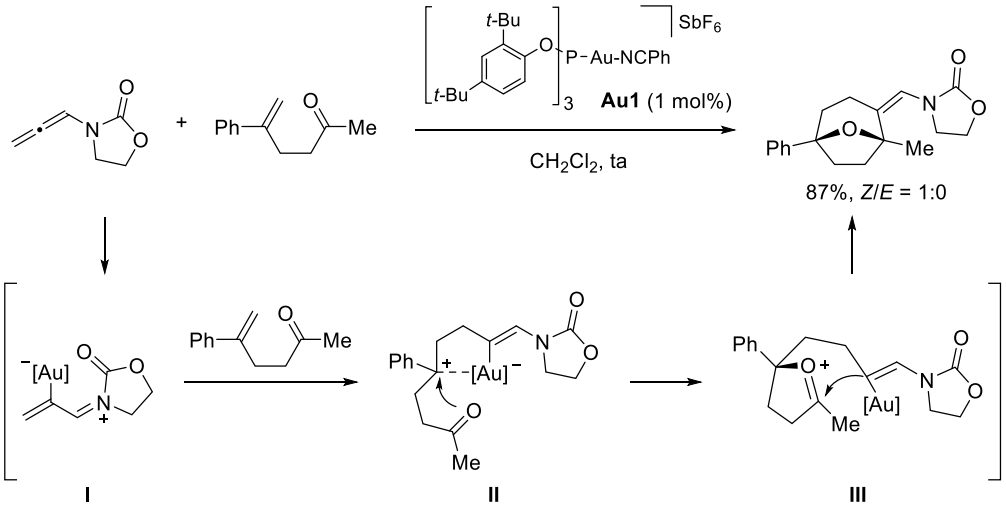
II. Éste evoluciona mediante una ciclación tipo Prins formando el carbocatión bencílico **III** que finalmente proporciona el producto oxabicíclico mediante un proceso de eliminación (Esquema 40, a). Desafortunadamente, en este proceso se generan también productos secundarios de tipo tetrahidrofurano, resultado de la isomerización de la alquenil cetona de partida en el medio de reacción (Esquema 40, b), y posterior adición de fenilacetileno al intermedio oxónico de tipo **IV** (Esquema 40, c). La formación de estos subproductos contribuye de manera negativa al rendimiento de los oxabiciclos.



Esquema 40. Cicloadición formal (2+2+2) catalizada por Au(I) entre alquinos y alquenil cetonas. Mecanismo y productos secundarios detectados.

Paralelamente al descubrimiento de Echavarren, nuestro grupo de investigación publicó la cicloadición (2+2+2) entre alenamidas y alquenil cetonas, catalizada por un catalizador de oro(I) que incorpora un ligando fosfito voluminoso (**Au1**).[74] La propuesta mecanística para la reacción involucra la formación del intermedio zwitteriónico **I**, que es atrapado por el alquenil carbonilo para generar el intermedio carbocatiónico **II**. Este intermedio es interceptado de manera intramolecular por el carbonilo, generando el oxonio **III**, que finalmente experimenta una ciclación tipo Prins para dar el oxabiciclo final (Esquema 41).

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



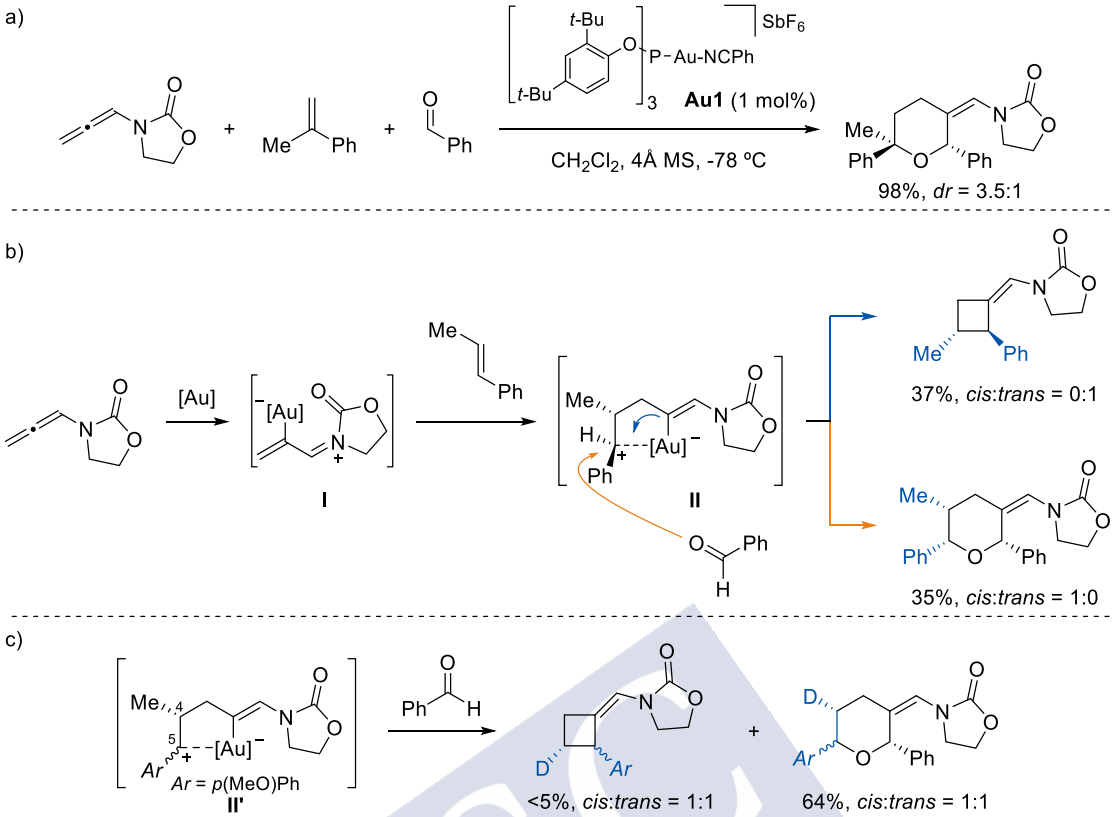
Esquema 41. Cicloadición formal (2+2+2) catalizada por Au(I) entre alenamidas y alquenil carbonilos.

En 2015, nuestro grupo de investigación publicó una variante completamente intermolecular de esta cicloadición (2+2+2) entre alenamidas, alquenos y aldehídos, permitiendo el acceso a tetrahidropiranos *cis*-2,6-disustituidos de manera mayoritaria, y en muy buenos rendimientos (Esquema 42, a). Fue interesante observar que cuando se usó el *trans*-β-metil-estireno como alqueno, también se obtenía el cicloaducto (2+2) con los grupos metilo y fenilo reteniendo la configuración *trans* del alqueno, mientras que en el cicloaducto (2+2+2) estos grupos estaban dispuestos en configuración *cis*. Éste, y otros resultados relacionados, sugieren la existencia de un intermedio carbocatiónico de tipo **II**, que conservaría la información estereoquímica del alqueno gracias a una interacción electrostática entre el carbocatión y el átomo de oro.[75] Posteriormente, este intermedio podría evolucionar al cicloaducto (2+2) con retención de configuración (flecha azul) o, alternativamente, podría experimentar un ataque *anti* por parte del aldehído y posterior ciclación de Prins en el oxonio resultante, para dar el tetrahidropirano con inversión de la configuración en ese centro (flecha naranja) (Esquema 42, b).[76]

Cuando se usa un estireno con una sustitución *p*-OMe en el anillo aromático se genera el intermedio **II'** que, curiosamente, evoluciona para dar los productos tetrahidropiránicos diastereoisoméricos con una relación *cis*/*trans* de 1:1. Este resultado sugiere que la deslocalización del carbocatión a lo largo del anillo aromático, facilitada por el grupo OMe, debilita la interacción entre C5 y el átomo de oro permitiendo la rotación en torno al enlace C4-C5 y finalmente erosionando la estereoespecifidad de la reacción (Esquema 42, c).

[75] Toste propuso por primera vez este tipo de interacción al investigar cicloadiciones (2+2) de alenenos: A. Z. González, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500.

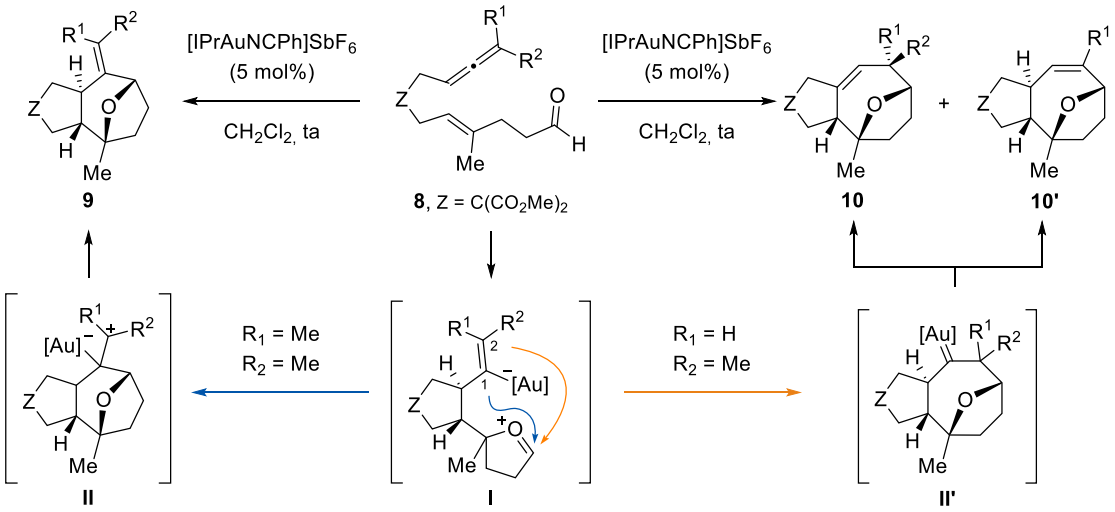
[76] H. Faustino, I. Varela, J. L. Mascareñas, F. López, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2903.



Esquema 42. Cicloadición formal (2+2+2) catalizada por Au(I) entre alenamidas, alquenos y aldehídos.

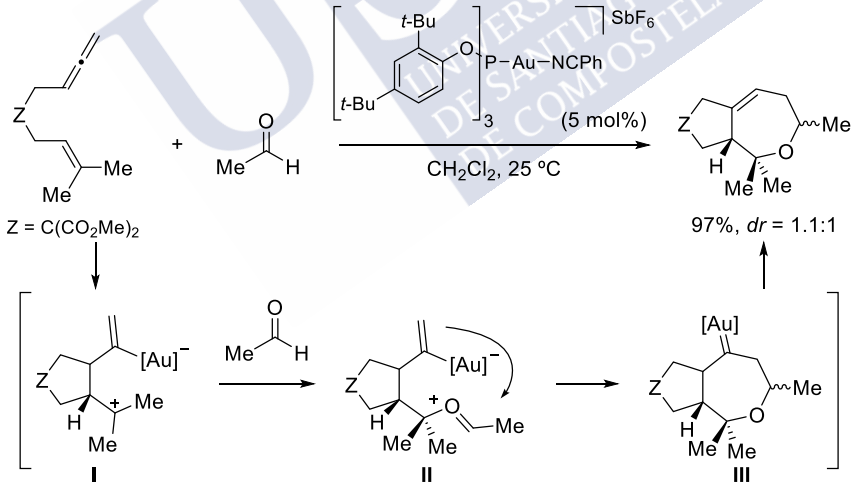
Más tarde, el grupo de Echavarren desarrolló cicloadiciones (2+2+2) totalmente intramoleculares usando un sistema alenodiénico unido a un grupo carbonilo, como el alenodieno **8**, para dar lugar a sistemas oxabicíclicos que incorporan anillos de siete u ocho átomos de carbono (Esquema 43).[77] Los autores proponen que la complejación del catalizador de oro al sustrato produce el intermedio clave **I**. Dependiendo del patrón de sustitución del aleno, este intermedio puede evolucionar mediante dos ciclaciones de tipo Prins distintas, bien reaccionando el vinil-oro a través de C1 (flecha azul, cuando el aleno está disustituido en su posición terminal) para dar oxabiciclos del tipo **9**, o bien a través de C2 (flecha naranja, cuando el aleno no es disustituido), formando un intermedio carbénico **II'**. Éste último, evoluciona a los oxabiciclos isoméricos **10** y **10'** mediante migraciones 1,2 de hidrógeno.

[77] T. Jiménez, J. Carreras, J. Ceccon, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1410.



Esquema 43. Cicloadición formal (2+2+2) intramolecular de 11-oxo-1,7-enalenos catalizada por Au(I) y mecanismo propuesto para la reacción.

En el mismo estudio, los autores desarrollaron cicloadiciones intermoleculares (2+2+2) para dar hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]oxepinas, usando enalenos y aldehídos. En este caso, el enaleno es activado por el catalizador de Au(I), promoviendo la ciclación que genera un carbocatión terciario de tipo **I**. Una posterior adición del aldehído y ciclación de tipo Prins sobre el intermedio oxonio generado (**II**), genera un carbeno de oro **III** que finalmente evoluciona al producto final. La diastereoselectividad de la reacción es normalmente baja. En ninguno de los casos se detectó la presencia de biciclos tipo 5-6, resultados de la ciclación de Prins del intermedio **II** a través del carbono *ipso* del vinil-oro (Esquema 44).



Esquema 44. Cicloadición formal (2+2+2) catalizada por Au(I) entre enalenos y aldehídos.

Como se puede deducir de esta Introducción general, las metodologías relacionadas con el uso de carbonilos están muy bien estudiadas en catálisis de oro y, desde un punto de vista mecanístico, la mayor parte de estos procesos transcurren mediante la generación y posterior atrapado de carbocationes por el oxígeno del carbonilo. Hipotéticamente, la sustitución de estos grupos carbonilo por iminas permitiría la construcción de una gran variedad de esqueletos azacíclicos, que son de enorme relevancia a nivel sintético y biomédico. Sin embargo, el uso de iminas en catálisis de oro es mucho más escaso, y se han publicado muy pocos artículos en este campo.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Objetivos Generales

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Considerando los precedentes en catálisis de oro, así como los desafíos existentes en la química orgánica, expuestos en la introducción general, los objetivos generales de la presente tesis doctoral se encuadran en la síntesis de moléculas con gran potencial bioactivo y en el desarrollo de nuevos métodos catalíticos. De manera específica, nos hemos centrado en:[78]

1. El descubrimiento y desarrollo de una nueva cicloadición (2+2+2) catalizada por oro que nos permita obtener azabiciclos tropánicos de manera sencilla y directa.

2. La activación de diversos complejos de oro mediante organocatalizadores de enlace de hidrógeno, y su aplicación en reacciones previamente desarrolladas. También se explorará el uso de organocatalizadores quirales con el objetivo de inducir asimetría en estas reacciones.

3. La síntesis de nuevos análogos de la (–)-englerina A en el anillo ciclopentánico que pudiesen presentar una mayor potencia y menor toxicidad que el producto natural, y su evaluación biológica.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[78] Para mejorar la comprensión y lectura de esta tesis, el contexto específico y las referencias necesarias se añadirán en el capítulo correspondiente.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Capítulo I. Síntesis de azabiciclos de tipo tropánico mediante catálisis con complejos de oro

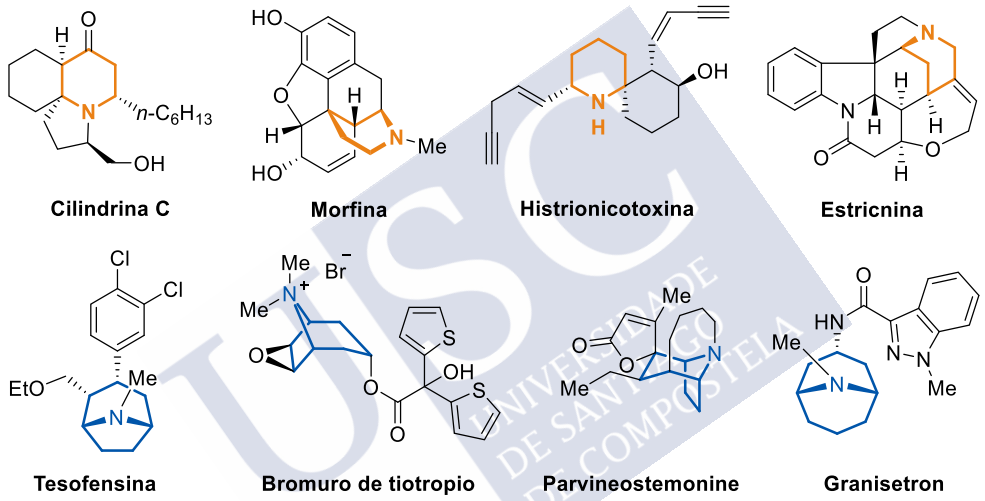
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Introducción

1. Sistemas azacíclicos

Los heterociclos que contienen al menos un átomo de nitrógeno en su estructura constituyen una de las familias de productos más relevantes desde el punto de vista biomédico o farmacológico. De hecho, una proporción muy alta de productos farmacéuticos contienen al menos un anillo heterocíclico nitrogenado en su estructura. La presencia de heteroátomos, cuyos pares electrónicos no enlazantes permiten interacciones con diversas biomoléculas, en conjunción con una forma cíclica que fija su estructura, es esencial para dicha bioactividad.[79]

Entre los distintos tipos de azaciclos presentes en productos biológicamente relevantes destacan tanto las piperidinas como los azabicíclicos de tipo [3.n.1] (donde n = 2 o 3). Se trata de estructuras muy importantes que se encuentran en una gran variedad de productos naturales y en fármacos que se emplean como antihipertensivos, antitumorales, anestésicos o antibióticos, entre otros (Esquema 45).[80]



Esquema 45. Ejemplos de algunas estructuras bioactivas que contienen anillos nitrogenados.

La gran importancia de estos tipos de compuestos ha estimulado en las últimas décadas el desarrollo de una gran variedad de métodos sintéticos para obtener esqueletos piperidínicos y tropánicos. Sin embargo, muchos de ellos son poco eficientes, conllevan muchas etapas y transcurren con baja economía atómica. Por ello, existe un gran interés en inventar métodos eficientes y catalíticos para la síntesis de piperidinas y tropanos altamente funcionalizados. Especialmente relevantes son aquellos que contienen centros cuaternarios, por ejemplo, situados en los carbonos puente. [81]

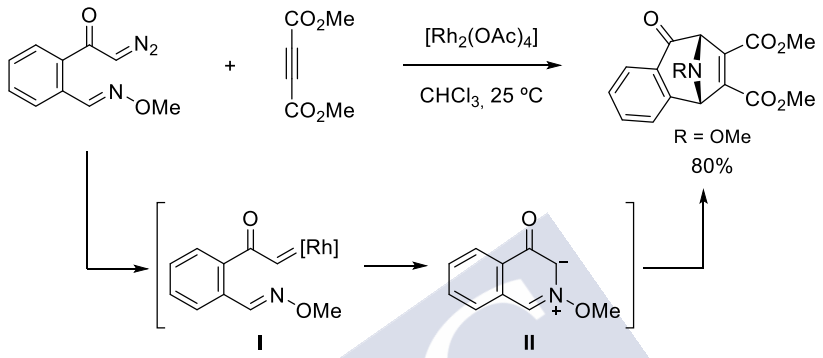
[79] a) D. L. Comins, S. P. Joseph en: *Advances in Nitrogen Heterocycles*, Vol. 2, Ed: C. J. Moody, JAI Press, **1996**; b) T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*, Wiley-VCH, **2013**. c) R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845; d) F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752; e) J. Dinges, C. Lamberth en: *The Significance of Heterocycles for Pharmaceuticals and Agrochemicals*, J. Dinges, C. Lamberth (ed.), *Bioactive Heterocyclic Compound Classes*. Wiley-VCH, **2012**.

[80] a) J. W. Daly, *Cell. Mol. Neurobiol.* **2005**, *25*, 513; b) L. Lohr, *Cancer J.* **2008**, *14*, 85.

[81] a) R. Willstätter, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1901**, *317*, 204; b) R. Robinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, *111*, 762; c) A. J. Humphrey, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 494; d) A. Córdova, S. Lin, A. Tseggai, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1363.

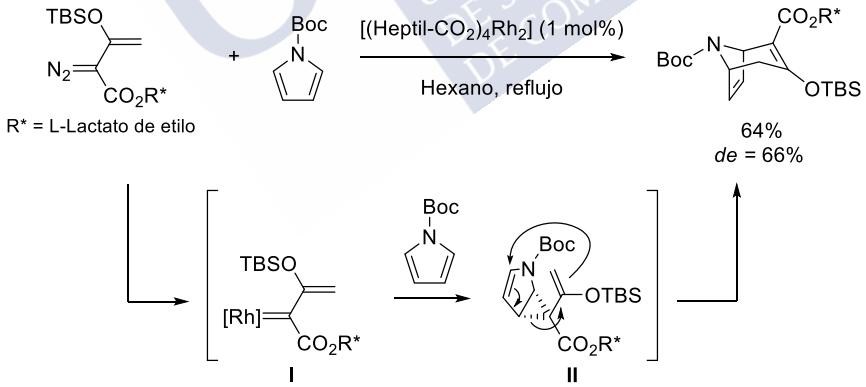
2. Síntesis de sistemas azabicíclicos mediante catálisis con metales de transición

Padwa publicó en 1990 una de las primeras estrategias para acceder a esqueletos tropánicos basada en el uso de la catálisis organometálica. En concreto, demostró que δ-diazo aldoximas pueden reaccionar con alquinos en presencia de catalizadores de rodio para formar azabiciclos de tipo tropano. El mecanismo propuesto involucra la formación de un carbeno de rodio (**I**) que es atrapado intramolecularmente por el éter de oxima, formando un iluro de azometino **II**. Este iluro reacciona con el alquino mediante un proceso de cicloadición (3+2) que proporciona el producto bicíclico (Esquema 46).[82]



Esquema 46. Cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Rh(II) para dar tropanos.

En 1997, Davies y colaboradores descubrieron una reacción catalizada por Rh(II) entre vinildiazocompuestos y pirroles. El mecanismo propuesto comienza mediante la formación de un carbeno de rodio **I**, que ciclopropana el pirrol para formar el intermedio **II**, que finalmente participa en un reordenamiento de Cope para dar azabiciclo[3.2.1]octenos con buenos rendimientos y diastereoselectividades moderadas (Esquema 47).[83]



Esquema 47. Secuencia ciclopropanación/Cope para la síntesis de tropanos.

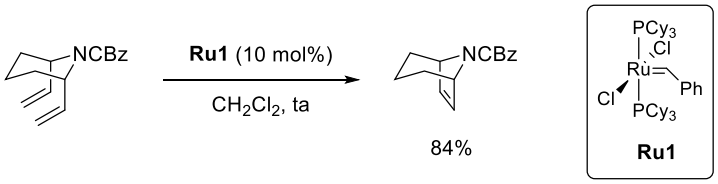
En 2003, Martin aplicó la reacción de metátesis de cierre de anillo para formar núcleos tropánicos, usando para ello el catalizador de Grubbs de primera generación.[84] Los autores fueron capaces de sintetizar el núcleo de compuestos azabiciclo[3.2.1]octano, así como otros análogos

[82] a) A. Padwa, D. C. Dean, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 405; b) A. Padwa, D. C. Dean, M. H. Osterhout. L. Precedo, M. A. Semones, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5347.

[83] a) H. M. L. Davies, J. J. Matasi, L. Mark Hodges, N. J. S. Huby, C. Thornley, N. Kong, J. H. Houser, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1095. Para una versión enantioselectiva de la reacción, ver: b) R. P. Reddy, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10312.

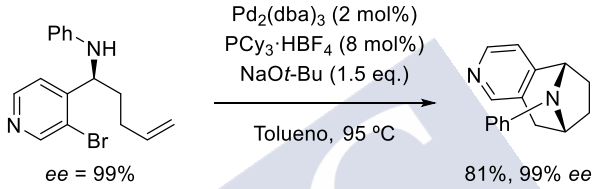
[84] C. E. Neipp, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8867.

[*m*.*n*.1]alcanos, aprovechando la disposición de los sustituyentes en las posiciones 2 y 6 en las acilpiperidinas, los cuales evitan interacciones $A^{1,3}$ con el grupo *N*-acilo y sitúan los sustituyentes olefínicos en una conformación favorable a la metátesis (Esquema 48).



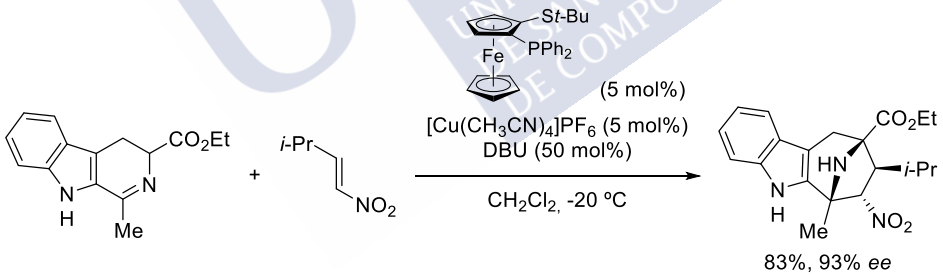
Esquema 48. Metátesis de cierre de anillo para la construcción de esqueletos azabicíclicos.

Posteriormente, Schultz y Wolfe desarrollaron una carboaminación intramolecular de derivados de bencilamina para dar núcleos benzotropánicos. La reacción permite el uso de diversas bencilaminas enantiopuras para dar los correspondientes productos en buenos rendimientos y sin pérdida de actividad óptica (Esquema 49).[85]



Esquema 49. Carboaminación intramolecular de bromoarilos catalizada por Pd.

En 2013, el grupo de Waldmann desarrolló la cicloadición (3+2) enantioselectiva mediada por complejos quirales de Cu(I) entre indol-iminoésteres y nitroalquenos. La reacción, que transcurre bajo condiciones suaves, proporciona tropanos altamente funcionalizados que incorporan centros cuaternarios con excelente enantioselectividad y diastereoselectividad (Esquema 50).[86]



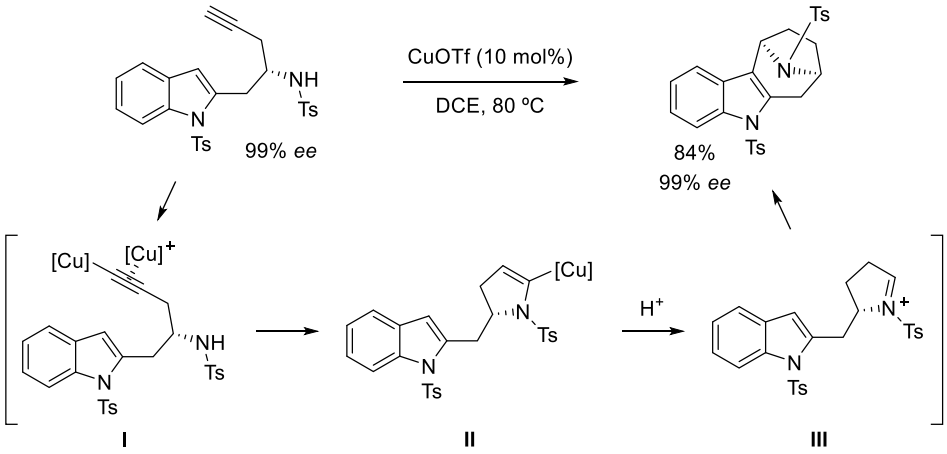
Esquema 50. Cicloadición formal (4+2) catalizada por Cu(I) para dar tropanos.

Con posterioridad a la publicación de nuestro trabajo correspondiente al presente capítulo de tesis, Liu y Ye desarrollaron una cicloisomerización en cascada catalizada por Cu(I) para la síntesis de diversos núcleos azabiciclo[*m*.2.1]alcano, a partir de homopropargil aminas que incorporan un indol, enantioméricamente puras. Datos experimentales sugieren la formación de la especie bimetálica de Cu(I) **I**, que experimenta el ataque de la tosilamida para dar el complejo dihidropirrólico **II**. Los autores argumentan que la formación de un medio ácido durante las primeras etapas de la reacción permite la protodemetalación del intermedio **II** y posterior isomerización al iminio **III**. Este intermedio sufre una reacción de Friedel-Crafts con el indol para

[85] D. M. Schultz, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2962.

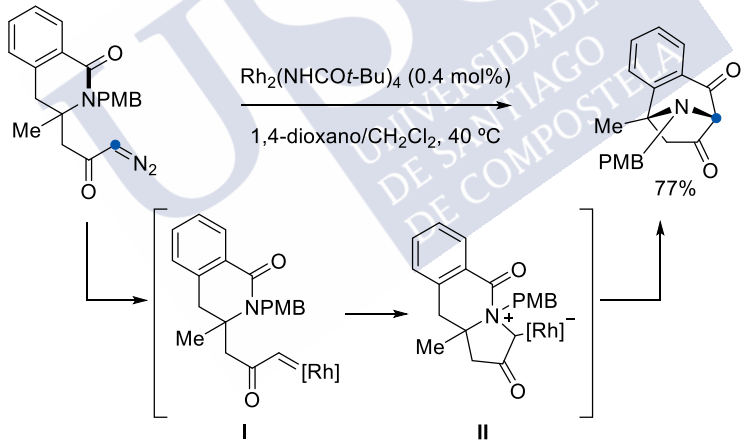
[86] R. Narayan, J. O. Bauer, C. Strohmann, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12892.

dar el tropano final, que se aísla con buenos rendimientos y sin pérdida de exceso enantiomérico (Esquema 51).[87]



Esquema 51. Cicloisomerización catalizada por Cu(I) para dar azabiciclos.

En 2015, Hamada y colaboradores desarrollaron una inserción formal de un carbeno de rodio a un enlace amida para dar diversos esqueletos azabiciclo[*m.n.o*]alcanos. Estudios computacionales y experimentales apoyan la formación del carbeno de rodio **I**, que es atrapado intramolecularmente por la amida, generando el intermedio dipolar **II**. Posteriormente, un reordenamiento 1,2 de Stevens da lugar al azabiciclo final con buenos rendimientos (Esquema 52).[88]



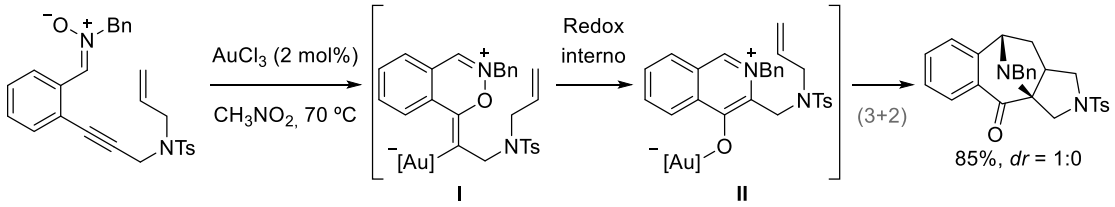
Esquema 52. Inserción formal de un carbeno en una amida catalizada por Rh(II).

Con respecto al uso de catalizadores de oro para acceder a sistemas tropánicos, cabe destacar el ejemplo publicado por Shin en 2008, que describe la formación de tropanos mediada por complejos de Au(III) a partir de la reacción intramolecular entre un enino y una nitrona. La activación del alquino por parte del complejo de oro y subsecuente atrapado por la nitrona genera la especie zwitteriónica **I**, que sufre un reordenamiento redox para generar el dipolo **II**. Éste es

[87] T.-D. Tan, X.-Q. Zhu, H.-Z. Bu, G. Deng, Y.-B. Chen, R.-S. Liu, L.-W Ye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9632.

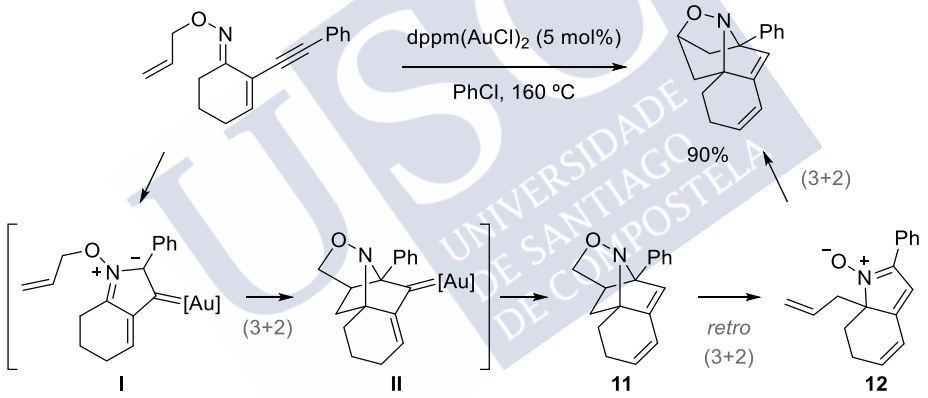
[88] S. Harada, M. Kono, T. Nozaki, Y. Menjo, T. Nemoto, Y. Hamada, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10317.

finalmente atrapado por el alqueno en un proceso de cicloadición (3+2), para generar el compuesto tropánico con un excelente grado de diastereoselectividad (Esquema 53).[89]



Esquema 53. Generación de iluros de azometino y posterior cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Au(I).

Más recientemente, Ueda y colaboradores describieron la generación de iluros de *N*-alcoxiazometino en presencia de catalizadores de Au(I), para construir esqueletos tropánicos, usando como precursores éteres de oxima. Los autores proponen que la reacción comienza con el ataque nucleofílico de la oxima al alquino activado por el complejo de oro, formando una especie zwitteriónica cíclica que incorpora un carbeno de oro (**I**). Esta especie es atrapada intramolecularmente por el éter alílico en una reacción de cicloadición formal (3+2) para dar el intermedio **II**, el cual evoluciona en un proceso de migración de hidrógeno y posterior protodeauración al azabiciclo **11**. Tras un reordenamiento *retro*-(3+2), se obtiene la nitrona **12**, que finalmente evoluciona a través de una nueva cicloadición (3+2) para dar el producto aza-policíclico final (Esquema 54).[90]



Esquema 54. Cicloadición formal catalizada por Au(I) para dar azabiciclos.

3. Ciclaciones de iminas catalizadas por Au(I)

Como se ha indicado previamente, las metodologías relacionadas con iminas en catálisis de oro son poco comunes. Este hecho podría ser debido a la supuesta incompatibilidad entre grupos nitrogenados (iminas y aminas) y catalizadores de Au(I), debido a la afinidad de este metal por bases de Lewis. La complejación con el nitrógeno de la imina podría inhibir la actividad catalítica.

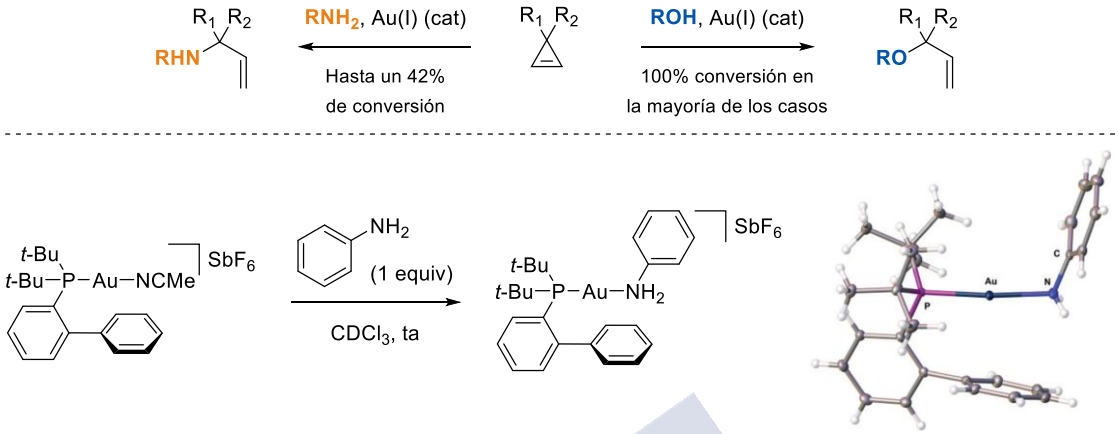
En este contexto es interesante el trabajo del grupo de Lee sobre la apertura de ciclopropenos mediada por complejos de Au(I) usando distintos nucleófilos heteroatómicos.[91] En concreto,

[89] a) H.-S. Yeom, J.-E. Lee, S. Shin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7040; para cicloadiciones con iluros de azometino, ver: b) H. Kusama, Y. Miyashita, J. Takaya, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 289; para otras reacciones intramoleculares redox catalizadas por oro, ver: c) C. A. Witham, P. Mauleón, N. D. Shapiro, B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838; d) G. Li, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5156.

[90] S. Sugita, N. Takeda, N. Tohnai, M. Miyata, O. Miyata, M. Ueda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2469.

[91] a) P. C. Young, S. L. J. Green, G. M. Rosair, A.-L. Lee, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 9645; b) J. T. Bauer, M. S. Hadfield, A.-L. Lee, *Chem. Commun.* **2008**, 6405; c) M. S. Hadfield, J. T. Bauer, P. E. Glen, A.-L. Lee, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4090; d) R. J. Mudd, P. C. Young, J. A. Jordan-Hore, G. M. Rosair, A.-L. Lee, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7633.

observaron que la adición de aminas a ciclopropenos transcurre lentamente, mientras que la reacción análoga de alcoholes transcurre sin problemas (Esquema 55, arriba). La reacción del catalizador de Au(I) con cantidades equimolares de anilina conduce a la formación de un aducto Au-amina, que presenta una actividad catalítica muy reducida en la reacción de hidroaminación (Esquema 55, abajo).[92,93]



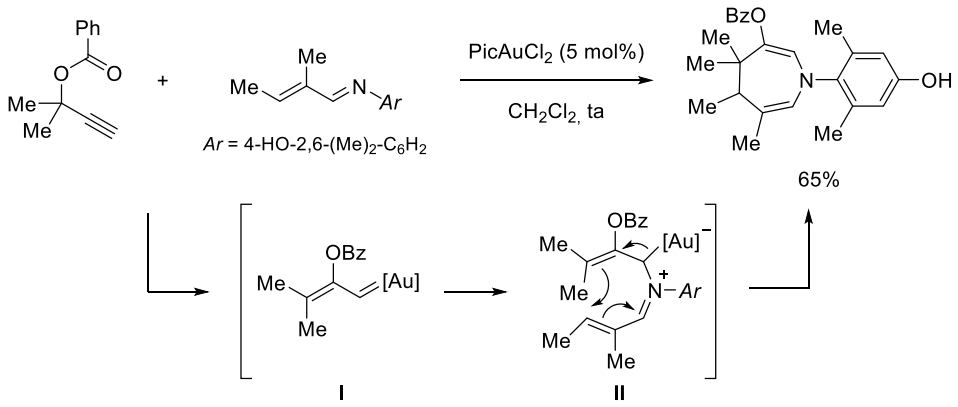
Esquema 55. Apertura de ciclopropenos mediada por Au(I) y formación de un complejo de oro con anilina. Adaptado de ref. 91a.

De todas formas, sí se han descrito algunos casos en los que se compatibiliza la catálisis de oro con compuestos nitrogenados, incluyendo iminas. Así, en el año 2008, el grupo de Toste describió resultados muy interesantes sobre la reacción de iminas α,β-insaturadas con ésteres propargílicos (como las descritas en el Esquema 21, página 36), para formar azepinas (Esquema 56). La hipótesis mecanística planteada para esta reacción involucra el atrapado del intermedio carbénico **I** por la imina a través del ataque nucleofílico del nitrógeno, para dar el intermedio acíclico **II**. La adición intramolecular de la especie alil-Au al iminio α,β-insaturado libera la azepina, que se aísla en general con buenos rendimientos.[94] Cabe destacar que la imina posee un grupo arilo voluminoso, con grupos metilo en las posiciones *orto*, lo que puede ayudar a que no se desactive formando complejos con el catalizador de oro.

[92] Para otros ejemplos de coordinación de grupos nitrogenados con catalizadores de Au(I), ver: a) A. Grohmann, J. Riede, H. Schmidbaur, *Z. Naturforsch*, **1992**, *47b*, 1255; b) J. Vicente, M.-T. Chicote, R. Guerrero, P. G. Jones, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1995**, 1251.

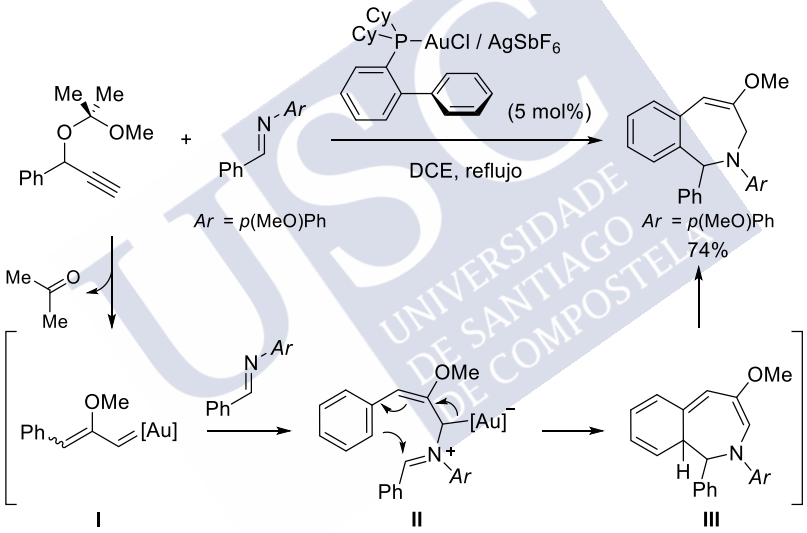
[93] Para ejemplos de reacciones catalizadas por Au(I) involucrando otros grupos nitrogenados, ver: hidroaminaciones: a) K. Wilckens, M. Uhlemann, C. Czekelius, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13323; b) L. Zhang, D. Ye, Y. Zhou, G. Liu, E. Feng, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3671; c) H. Ito, T. Harada, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 951. Para ciclaciones de alquinos con indoles, ver: d) C. Ferrer, C. H. M. Amijs, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358. Para una revisión de síntesis de compuestos tricíclicos nitrogenados catalizadas por oro, ver: e) F. Pan, C. Shu, L.-W. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9456.

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



Esquema 56. Cicloadición (2+1) formal catalizada por Au(I) para dar azepinas.

Fiksdahl desarrolló una cicloadición relacionada entre acetales propargílicos e iminas, promovida por catalizadores de Au(I). Los autores proponen la generación del carbeno **I**, cuyo atrapado por la imina presente en el medio produce el intermedio catiónico **II**. Esta especie sufre un reordenamiento/protodeauración para dar el intermedio **III**, que finalmente rearomatiza hacia el producto azepínico, resultado de una cicloadición formal (5+2) (Esquema 57).[95]



Esquema 57. Cicloadición formal (5+2) catalizada por Au(I) entre acetales propargílicos e iminas.

En 2011, Aguilar y colaboradores descubrieron que, en presencia de catalizadores de Au(I), sistemas 1,3-dien-5-inos y aldiminas participaban en una reacción dehidro-Diels-Alder para dar dihidropiridonas con rendimientos entre moderados y buenos, y con una muy buena regio- y diastereoselectividad (Esquema 58).[96]

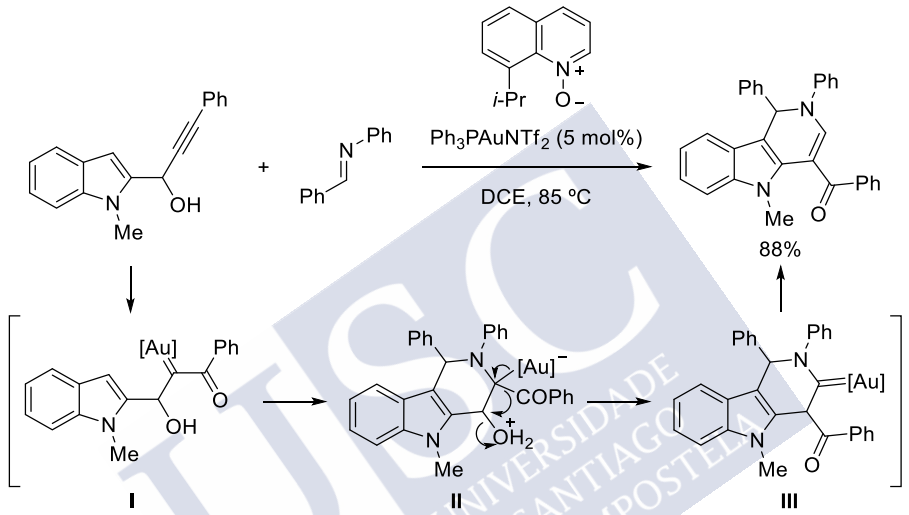
[95] a) N. Iqbal, A. Fiksdahl, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7885; para otra reacción relacionada con reordenamientos catalizados por Au(I) de alcoholes propargílicos e iminas, ver: b) L. Wang, X. Xie, Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13302; para síntesis de azepinas catalizadas por oro, ver: c) H. Liu, X. Li, Z. Chen, W.-X. Hu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5184.

[96] J. M. Fernández-García, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5172.



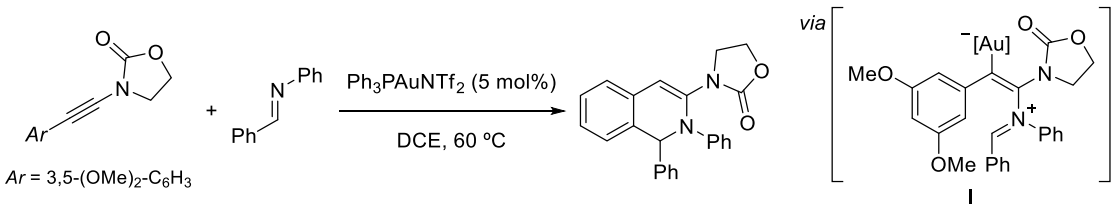
Esquema 58. Cicloadición dehidro-Diels-Alder catalizada por Au(I) para dar dihidropiridonas.

Más adelante, el grupo de Liu investigó la reacción entre alcoholes propargílicos e iminas, para dar sistemas dihidro-γ-carbolinas, en presencia de un óxido de quinolina como oxidante. El mecanismo sugerido comienza con la activación y oxidación del alquino con el óxido de quinolina para dar la especie α-oxocarbénica de oro **I**, cuyo atrapado intermolecular por la imina (**II**) desencadena un reordenamiento 1,2-acilo para dar el intermedio **III**, que evoluciona finalmente hacia la formación del producto esperado (Esquema 59).[97]



Esquema 59. Ciclación catalizada por Au(I) para dar dihidro-γ-carbolinas.

En 2014, Skrydstrup y colaboradores publicaron la formación de dihidroisoquinolinas mediante una cicloadición (4+2) entre inamidas e iminas. Resultados experimentales permitieron a los autores proponer la existencia de la especie **I** como intermedio clave, el cual a través de una reacción de Friedel-Crafts y posterior protodemetalación daría lugar al producto hidroisoquinolínico (Esquema 60). Sin embargo, los autores no descartan otras hipótesis mecanísticas para esta reacción.[98]



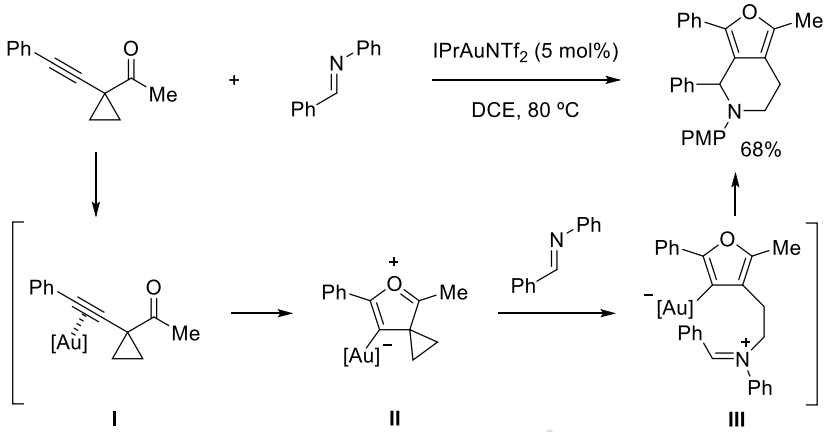
Esquema 60. Cicloadición (2+2) catalizada por Au(I) entre inamidas e iminas.

Los ejemplos de cicloadiciones formales catalizadas por oro basadas en el uso de iminas para dar piperidinas y tropanos son muy poco comunes. En 2008, L. Zhang y colaboradores usaron alquinilciclopropil cetonas e iminas para la construcción de piperidinas. El mecanismo propuesto

[97] L. Wang, X. Xie, Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13302.

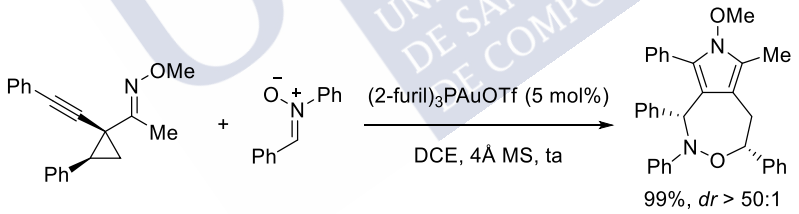
[98] Z. Xin, S. Kramer, J. Overgaard, T. Skrydstrup, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7926.

consiste en la activación del alquino (**I**) y subsecuente cicloisomerización para dar el intermedio reactivo **II**. El ataque nucleófilo de la imina permite la apertura del ciclopropano y concomitante rearomatización formando el furano **III**, que incorpora un iminio. Finalmente, una ciclación sobre este iminio proporcionaría una furilpiperidina que se aísla con buen rendimiento (Esquema 61).[99]



Esquema 61. Cicloadición (4+2) catalizada por oro entre alquinilciclopropil cetonas e iminas.

Posteriormente, J. Zhang y colaboradores describieron el uso de nitronas para el atrapado de dipolos 1,4 generados a partir de éteres de alquinilciclopropil oxima, generando derivados pirrólicos con buenos rendimientos y diastereoselectividades (Esquema 62). Los autores notaron que sólo el isómero *E* del éter de oxima participaba en la reacción, mientras que el isómero *Z* se recuperaba completamente.[100] Cabe destacar que, en este caso, con éteres de oximas, la reacción transcurre a temperatura ambiente, mientras que los casos anteriores en los que se empleaban iminas arílicas es necesario calentar a la temperatura de reflujo del 1,2-dicloroetano (85 ºC) para que el proceso tenga lugar.



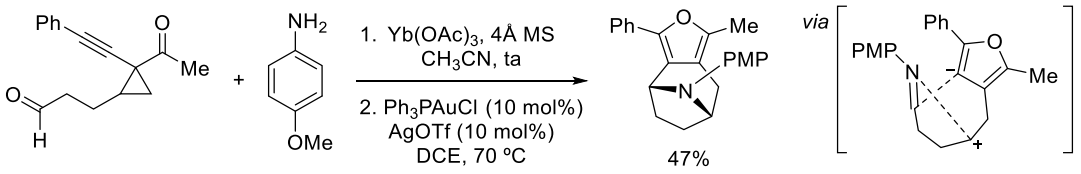
Esquema 62. Reacción dominó catalizada por oro entre alquinilciclopropil oximas y nitronas.

Wang y colaboradores exploraron la reactividad de alquinilciclopropil cetonas relacionadas, que incorporan una cadena con un aldehído alifático en el ciclopropano. La reacción conlleva una primera formación *in situ* de una aldimina que, en la subsiguiente etapa de catálisis, participa en el atrapado de un dipolo 1,4 generado en el medio de reacción (Esquema 63). Este método está restringido al uso de iminas arílicas (derivadas de arilaminas) muy probablemente por la inestabilidad de las iminas alifáticas intermedias, fácilmente tautomerizables a las correspondientes enaminas.[101]

[99] G. Zhang, X. Huang, G. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1814.

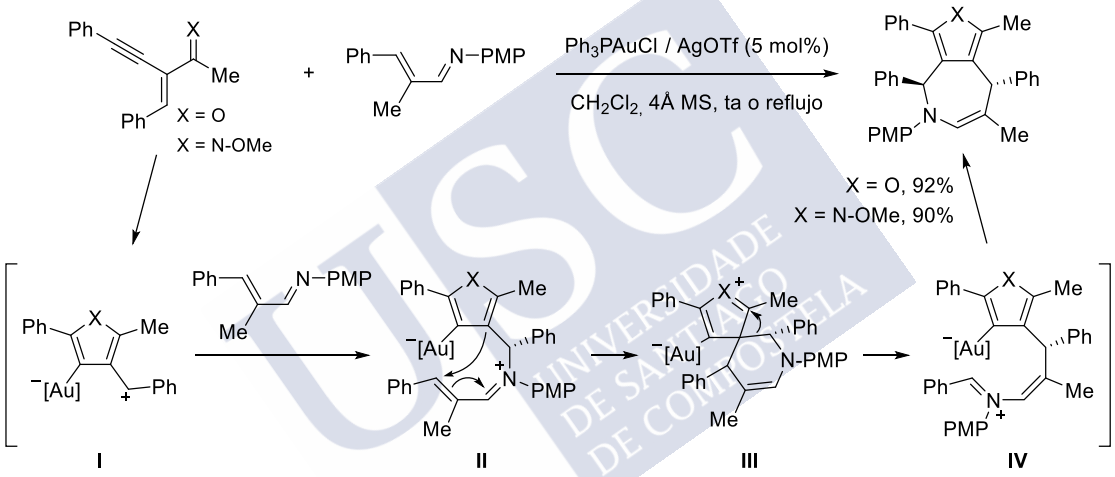
[100] Y. Zhang, J. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2556.

[101] Y. Bai, W. Tao, J. Ren, Z. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4112.



Esquema 63. Cicloadición (4+2) catalizada por oro para sintetizar furiltropanos.

J. Zhang investigó el uso de sistemas relacionados, los α-alquinilvinil carbonilos y sus éteres de oxima derivados (Esquema 64). Estos sistemas, en presencia de catalizadores de Au(I), se transforman en intermedios 1,4-dipolares que pueden participar en distintas reacciones de cicloadición formal por etapas. En concreto, la activación de estos sustratos en presencia de iminas α,β-insaturadas permite el acceso a compuestos furil-azepínicos y pirrolo-azepínicos. El intermedio 1,4-dipolar (**I**), generado mediante la activación del alquinil carbonilo por el complejo de oro(I), es atrapado por la imina generando el intermedio imínico de tipo **II**. Esta especie sufre un reordenamiento (a través del intermedio de tipo espiro **III**) para generar una nueva especie imínica (**IV**) que es atrapada por el vinil-oro para generar los productos heterocíclicos observados, que se aíslan con buenos rendimientos.[102]

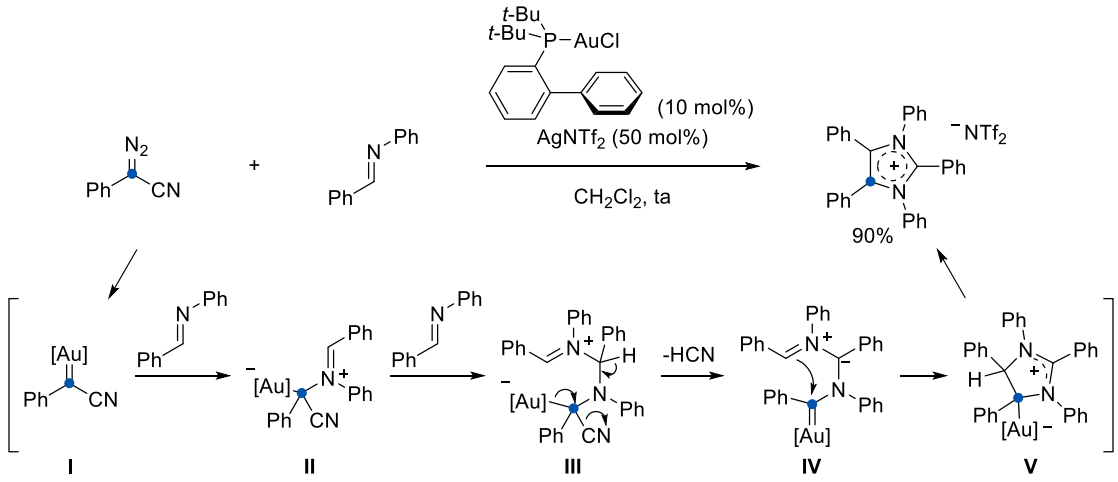


Esquema 64. Reacción dominó catalizada por oro para sintetizar furil/pirrolo-azepinas.

Durante el desarrollo de mi tesis, el grupo de Liu demostró la viabilidad de una cicloadición formal (2+2+1) entre diazonitrilos e iminas para dar sales de imidazolio con buenos rendimientos. Basándose en estudios computacionales, los autores propusieron el ataque nucleofílico de la imina al carbeno de Au(I) (**I**), para generar el iminio **II**. Una segunda unidad de imina se adiciona a este intermedio imínico, dando lugar a un nuevo iminio intermedio de tipo **III**. La expulsión de HCN proporciona un nuevo carbeno de Au(I) **IV**, que experimenta una ciclación para proporcionar finalmente la sal de imidazolio. Dado que en la reacción se genera HCN, es necesario un exceso de $AgNTf_2$ para evitar el envenenamiento del catalizador de Au(I) (Esquema 65).[103]

[102] a) H. Gao, X. Zhao, Y. Yu, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 456; b) M. Zhang, J. Zhang, *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 911.

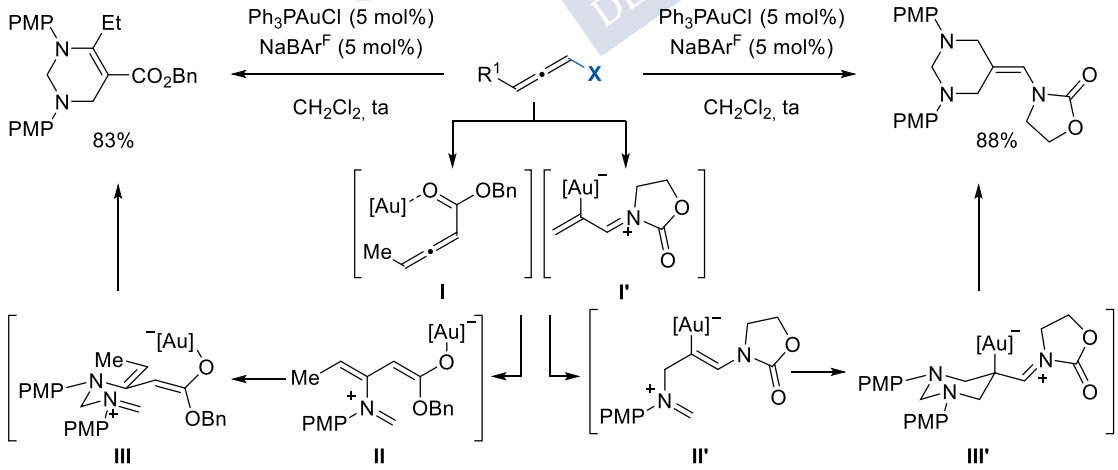
[103] S. K. Pawar, M.-C. Yang, M.-D. Su, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5035.



Esquema 65. Ciclación (2+2+1) catalizada por Au(I) entre diazonitrilos e iminas.

En los últimos años, las triazinas se han usado en distintos trabajos de catálisis de oro como sistemas capaces de generar iminas *in situ*, en presencia de catalizadores de oro.

En 2017, Sun publicó una cicloadición tipo (2+2+2) catalizada por Au(I) entre alenos y triazinas que se comportan en la reacción como aldiminas enmascaradas (un proceso de *retro*-ciclotrimerización). La reacción proporciona productos diazínicos con rendimientos y selectividades muy buenas (Esquema 66). El escenario mecanístico propuesto implica una activación de los alenos diferente según su naturaleza: para alenoatos, la coordinación al éster activa el aleno (**I**), que es atrapado por dos unidades de formaldimina (**II** y **III**), y posteriormente cicla e isomeriza para formar el producto azacíclico final (Esquema 66, izquierda). En el caso de utilizar *N*-alenamidas, la coordinación del catalizador al átomo de carbono central del aleno formaría una especie zwitteriónica (**I'**), que sería atrapada secuencialmente por dos unidades de formaldimina (**II'** y **III'**), generando finalmente el producto diazínico observado (Esquema 66, derecha).[104]

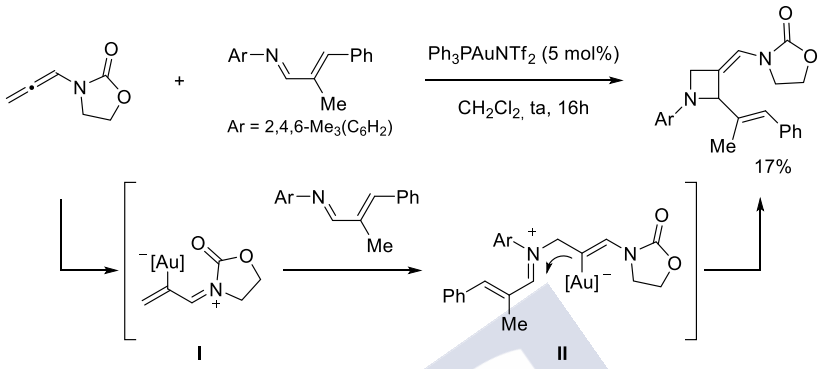


Esquema 66. Cicloadición (2+2+2) catalizada por Au(I) entre alenos y triazinas.

Utilizando como referencia los trabajos de Toste sobre síntesis de azepinas mencionados antes, nuestro grupo de investigación exploró la reactividad de alenamidas con alquenil iminas, en

[104] a) S. Peng, S. Cao, J. Sun, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 524; otras cicloadiciones catalizadas por Au(I) para dar diazinas transcurren mediante mecanismos que involucran triazinas comportándose como componentes 1,3-dipolares: b) C. Zhu, G. Xu, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11867.

presencia de diferentes complejos de oro, con el fin de obtener compuestos azacíclicos. En la mayoría de los casos no observamos resultados reseñables. Solo en la reacción indicada en el Esquema 67 fuimos capaces de detectar un producto interesante, una azetidina, aunque en rendimiento muy bajo. La formación de este producto puede explicarse asumiendo una activación inicial de la alenamida por el catalizador de Au(I) para dar el intermedio **I**, que sería atrapado por la imina (**II**), evolucionando finalmente hacia la formación del cicloaducto (2+2). Desafortunadamente, el proceso no pudo mejorarse, ni extenderse a otras iminas, y por ello los resultados no se publicaron.[105]



Esquema 67. Cicloadición (2+2) catalizada por Au(I) entre una alenamida y una imina α,β-insaturada.

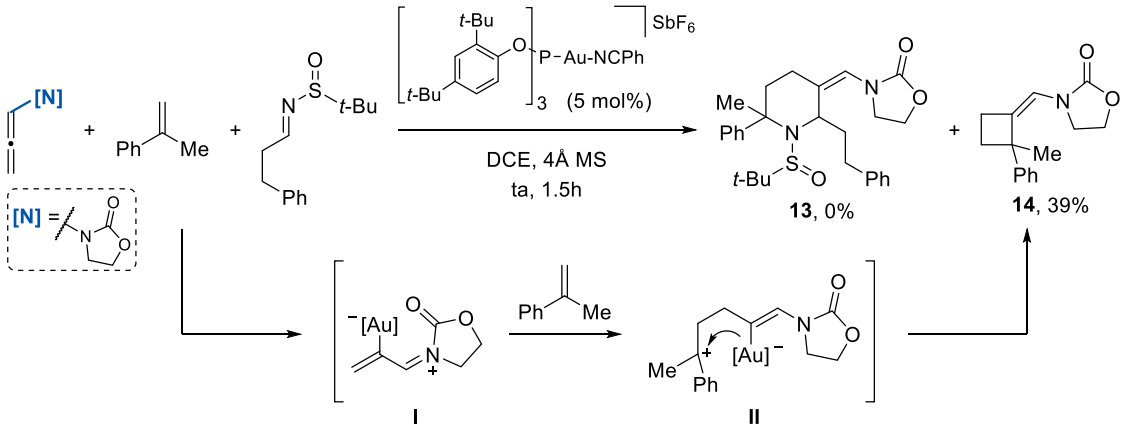
4. Estudios preliminares

Los resultados anteriores confirman la dificultad de usar iminas en reacciones catalizadas por oro, y los escasos precedentes, a pesar del interés en obtener productos azacíclicos.

Durante el desarrollo de mi trabajo de fin de máster,[106] realizamos algunos estudios sobre la viabilidad de usar iminas en procesos de cicloadición (2+2+2) tales como los indicados en el Esquema 68, con el fin de obtener piperidinas, compuestos de gran interés estructural y biológico. Es una reacción similar a la desarrollada por el grupo entre alenos, alquenos y carbonilos (ver Esquema 42, página 48), pero usando iminas. En estos estudios iniciales no observamos la formación de la piperidina **13**, sino el cicloaducto (2+2) **14** formado entre la alenamida y el alqueno. Aunque el resultado no era el pretendido, el hecho de que se obtuviera **14** significaba que el catalizador de Au(I) es activo en el medio de reacción, aunque la imina no participa en el atrapado del carbocatión **II**. En todo caso el rendimiento del proceso es bajo. El Dr. Iván Varela posteriormente obtuvo resultados similares usando diferentes tipos de iminas.

[105] Iván Varela Sandá, *Descubrimiento de métodos catalíticos: heterociclos bioactivos mediante catálisis con oro*, trabajo final de carrera, Universidad de Santiago de Compostela, **2013**.

[106] David Cagiao Marcote, *Estudios en catálisis de oro para sintetizar heterociclos bioactivos de forma rápida y sostenible*, trabajo final de máster, Universidad de Santiago de Compostela, **2015**.



Esquema 68. Intento de cicloadición (2+2+2) entre una alenamida, un alqueno y una imina.

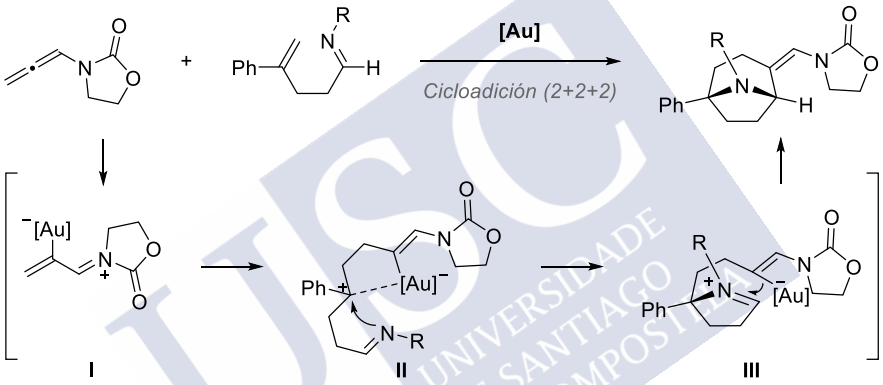
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Objetivo

En base a los precedentes expuestos, la escasez de estudios en reacciones de iminas en presencia de catalizadores de oro, y considerando la importancia de la síntesis de productos azabicíclicos de tipo tropano, especialmente de manera catalítica, nos propusimos como objetivo explorar la viabilidad de procesos catalizados por oro entre alenos, alquenos y derivados imínicos.

La hipótesis mecanística, basada en la propuesta previa para las cicloadiciones entre *N*-alenamidas y alquenil carbonilos (ver Esquema 41, página 47), consistiría en la activación de la alenamida por el catalizador de oro (**I**), seguido del ataque de la olefina para generar el carbocatión **II**. Posteriormente, el par electrónico del nitrógeno atacaría de manera intramolecular este carbocatión para generar el intermedio imínico cíclico **III**, que finalmente colapsaría en una reacción tipo *aza*-Prins para dar el compuesto azabicíclico deseado (Esquema 69). El hecho de que la imina y el alqueno estén unidos a través de una cadena carbonada debería facilitar la participación de la imina en el proceso (2+2+2), minimizando la formación de productos secundarios de cicloadición (2+2) entre la alenamida y el alqueno, análogos a los obtenidos en los ensayos totalmente intermoleculares (Esquema 68, página 69).



Esquema 69. Cicloadición (2+2+2) catalizada por Au(I). Diseño y propuesta mecanística.

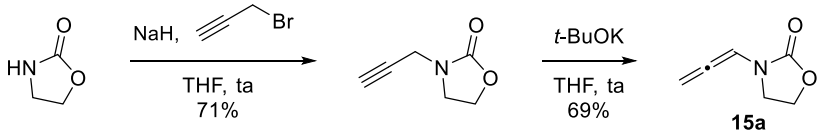
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Resultados y discusión

5. Estudio metodológico

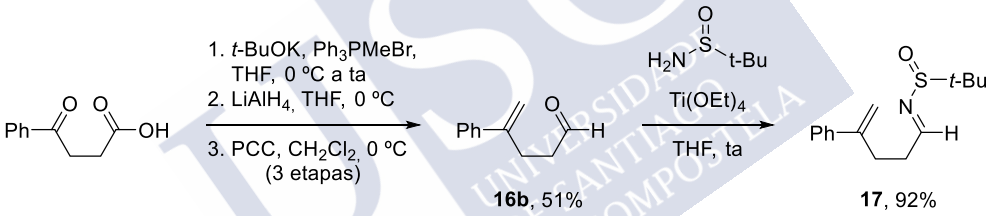
4.1.1. Síntesis de sustratos

Para el estudio de esta nueva reacción, seleccionamos y sintetizamos la alenamida **15a** en dos etapas siguiendo un procedimiento experimental conocido (Esquema 70).[107]



Esquema 70. Síntesis del aleno modelo **15a**.

Como sistema imínico modelo, decidimos preparar una sulfinilimina, debido a su estabilidad y sencillez para purificar en contraste con otros tipos de iminas alifáticas. Para ello, se preparó el precursor **16b** mediante una ruta de 4 etapas: el ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico se sometió a una secuencia de reacciones consistente en una olefinación de Wittig, una reducción con $LiAlH_4$ al correspondiente alcohol y posterior oxidación con PCC, para dar el aldehído **16b** con un rendimiento global del 51%. La condensación de este aldehído y *tert*-butilsulfonamida, en presencia de $Ti(OEt)_4$ proporcionó la imina **17** con un excelente rendimiento del 92% (Esquema 71).



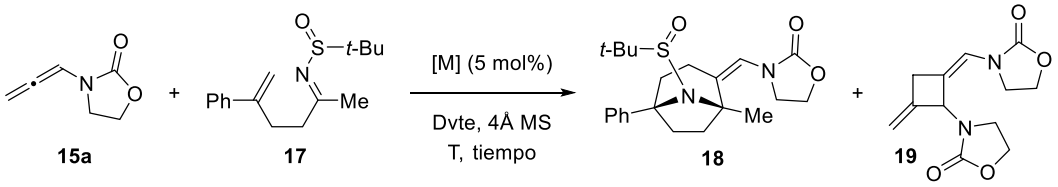
Esquema 71. Síntesis de la sulfinilimina **17**.

4.1.2. Estudios de reactividad iniciales

Primero decidimos probar la imina **17** en estudios preliminares de cicloadición (2+2+2). Como se puede observar en la Tabla 1, al tratar la alenamida **15a** con la alquenil imina **17** y el catalizador **Au1**, no se observó el producto deseado **18** incluso variando el disolvente, la temperatura de reacción o usando un equipo de adición lenta (entradas 1 a 5), y en su lugar se observó conversión parcial de la alenamida de partida y la formación del dímero de alenamida **19**. El uso del catalizador de Au(I) $IPrAuNTf_2$ en diferentes condiciones de reacción (entradas 6 a 8), o un catalizador de Au(III) (entrada 9) condujo a resultados similares. Utilizando como catalizador $PtCl_2$ (entrada 10) no se observó conversión de la alenamida **15a**. Estos resultados negativos en términos de reactividad sugieren que hay coordinación de la imina a los catalizadores de oro, y que esto inhibe la reacción, bien por sustracción del catalizador activo correspondiente o bien ayudando a su descomposición.

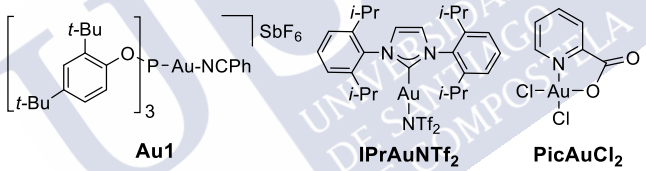
[107] L.-L. Wei, J. A. Mulder, H. Xiong, C. A. Zificsak, C. J. Douglas, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459.

Tabla 1. Reactividad de la alquenil imina **17** frente a catalizadores de Au(I). [a]



Entrada	[M]	Disolvente	T (ºC)	t (h)[b]	**18** (%)	**19** (%)[c]
1[d]	**Au1**	DCE	ta	15	-	-
2	**Au1**	Tolueno	ta	0.08	0	31
3[e]	**Au1**	Tolueno	ta	2	0	32
4[f]	**Au1**	Tolueno	ta	3	0	46
5	**Au1**	Tolueno	85	0.16	0	24
6	$IPrAuNTf_2$	DCE	ta a 85	13	0	8
7	$IPrAuNTf_2$	Tolueno	ta	1	0	45
8	$IPrAuNTf_2$	Tolueno	ta	2	0	10
9	$PicAuCl_2$	DCE	ta a 85	3	0	0
10[d]	$PtCl_2$	DCE	ta a 85	3	-	-

[a]Condiciones de reacción: Alenamida **15a** (1 equiv.), imina **17** (1.5 equiv), [M] (5 mol%), disolvente (0.1 M). [b] Se observó conversión completa de **15a** en el tiempo especificado. [c] Determinado por ^{1}H-RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno. [d] Recuperación completa de las sustancias de partida. [e] Adición lenta de **15a** durante una hora. [f] Adición de 1 equivalente de ácido benzoico.



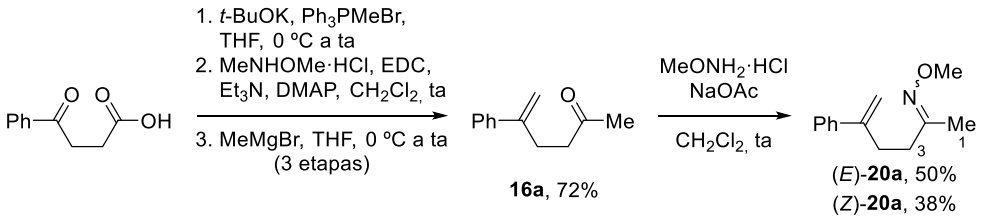
En base a estos resultados preliminares, pensamos que la menor basicidad de Lewis del átomo de nitrógeno de un éter de oxima podría conducir a enlaces N–Au más lábiles y, por lo tanto, favorecer la actividad catalítica de los complejos de oro. Además, los éteres de oxima presentan ventajas adicionales, como una mayor estabilidad a la hidrólisis, incluso en el caso de los formados a partir de sistemas carbonílicos lineales alifáticos, con hidrógenos enolizables, como es el caso del aldehído **16b**. Por otra parte, cabe destacar que ambos isómeros *Z* y *E*, de un éter de oxima son configuracionalmente estables y, a priori, potencialmente accesibles.

Así pues, para valorar la viabilidad de esta hipótesis, preparamos el éter de oxima **20a**, en una ruta de 3 etapas basándose parcialmente en procedimientos previamente descritos.[108] En concreto, partiendo del ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico, se realizó una olefinación de Wittig, seguido de la formación de la amida de Weinreb y posterior adición del magnesiano de metilo para dar la cetona **16a**. La condensación de esta cetona con el clorhidrato de metoxiamina proporcionó el éter de oxima **20a** como mezcla de isómeros *E*/*Z* = 1.3:1, isómeros que se distinguen bien y pueden asignarse correctamente en base a experimentos de ^{13}C-RMN.[109] Ambos isómeros pueden

[108] Se adaptaron los procedimientos experimentales de: H. Faustino, I. Alonso, J. L. Mascareñas, F. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1.

[109] No fue posible determinar la estereoquímica directamente a través de experimentos de nOe, y al ser líquidos no se pudo obtener un cristal para difracción de rayos X. La estereoquímica se determinó por ^{13}C-RMN: el grupo OMe desapantalla los carbonos C1 o C3 dependiendo de si éstos están en disposición *trans* con respecto al -OMe. El

separarse mediante columna cromatográfica, con lo que se pudieron obtener los productos (*E*)-**20a** con un rendimiento del 50% y (*Z*)-**20a** con un rendimiento del 38% (Esquema 72).



Esquema 72. Síntesis de los precursores modelo **20a**.

Pasamos a continuación a estudiar el comportamiento de los éteres de oxima en la catálisis con oro, asumiendo que la menor basicidad del nitrógeno podría contribuir a una coordinación más lábil con los complejos de oro, y así favorecer la presencia de catalizadores activos en el medio. Dado que obtuvimos el éter de oxima como dos isómeros *E* y *Z*, decidimos evaluarlos de manera separada para poder observar si hay diferencia de reactividad entre ambos (Tabla 2). Gratamente, cuando se utilizó el isómero (*E*)-**20a** (1.5 equiv.) en presencia del catalizador **Au1** (5 mol%) y la alenamida **15a** (1 equiv.), se obtuvo el cicloaducto deseado **21aa** con un rendimiento excelente, del 89% (entrada 1). Otros complejos de oro, como $IPrAuNTf_2$, o $PPh_3PAuNTf_2$, no resultaron tan eficientes en esta transformación, dando lugar a productos secundarios. Así, cuando se utilizó el complejo $IPrAuNTf_2$ se obtuvo el producto deseado con un rendimiento menor (60%) y se detectó el cicloaducto (2+2) (2*E*)-**22aa** (5%, entrada 2).[110,111] Por otra parte, usando el complejo $PPh_3PAuNTf_2$ se obtuvo el producto deseado con bajo rendimiento (entrada 3).

Sorprendentemente, usando como precursor el isómero puro (*Z*)-**20a** no se detectó la formación del cicloaducto deseado **21aa**, aislándose en su lugar el cicloaducto (2+2) (2*Z*)-**22aa**,[112] con un rendimiento del 75% (entrada 4).[113]

carbono C3 está desapantallado en el caso del isómero (*E*)-**20a**, y el C1 para el caso del isómero (*Z*)-**20a**. Los datos experimentales están de acuerdo con la bibliografía: M. Kitamura, M. Yoshida, T. Kikuchi, K. Narasaka, *Synthesis* **2003**, *15*, 2415.

[110] La estereoquímica de la *exo*-enamida en este tipo de cicloaductos (2+2) es Z, por analogía con la bibliografía: a) H. Faustino, P. Bernal, L. Castedo, F. López, J. L. Mascareñas, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1658; b) H. Faustino, I. Alonso, J. L. Mascareñas, F. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6526.

[111] Aunque en este caso no fue posible determinar la estereoquímica del éter de oxima de **22aa** por experimentos de ^{1}H-RMN, la comparación de los desplazamientos químicos de ^{1}H-RMN del producto obtenido con los éteres de oxima (*E*)-**20a** y (*Z*)-**20a** permitió determinar que la estereoquímica del éter de oxima es *E*, la misma que la del éter de oxima de partida (*E*)-**20a**.

[112] De la misma manera que con (*E*)-**22aa**, la estereoquímica de (*Z*)-**22aa** se determinó mediante la comparación de los desplazamientos químicos con (*Z*)-**20a**.

[113] Asimismo, al escalar esta reacción se logró aislar un segundo producto de reacción, el producto de hidrofuncionalización (8*Z*)-**23aa** en un rendimiento del 10%, poseyendo también la misma estereoquímica en el éter de oxima que (*Z*)-**22aa**:

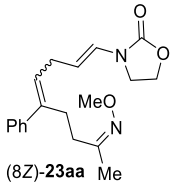
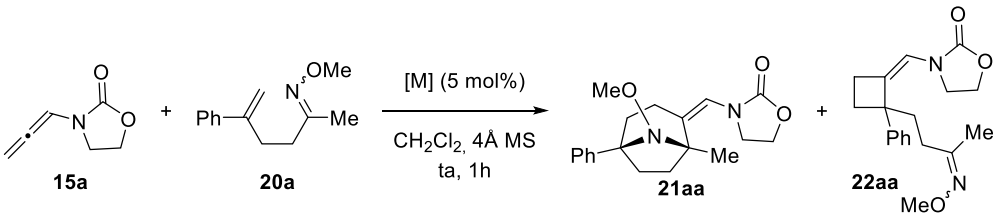
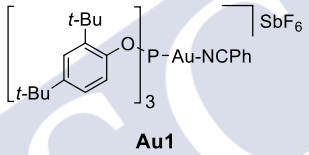


Tabla 2. Reactividad del sustrato modelo **20a** frente a catalizadores de Au(I). [a]



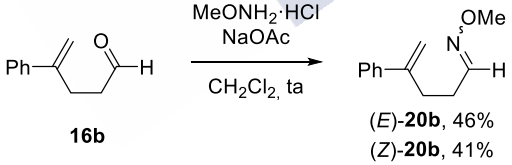
Entrada	[M]	**20a** (*E*/*Z*)	**21aa** (%)[b]	**22aa** (%)[c]
1	**Au1**	1:0	89	0
2	$IPrAuNTf_2$	1:0	60	5[d]
3	$Ph_3PAuNTf_2$	1:0	26	0
4	**Au1**	0:1	0	75[b],[e]

[a] Condiciones de reacción: Alenamida **15a** (1 equiv.), éter de oxima **20a** (1.5 equiv), [M] (5 mol%), CH_2Cl_2 (0.1 M), temperatura ambiente durante una hora. [b] Rendimiento aislado. [c] Determinado por ^{1}H-RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno. [d] Se observó como un único isómero *E*. [e] Aislado como un único isómero *Z* en el éter de oxima.



Au1

Una vez confirmado que los éteres de oxima funcionan, decidimos evaluar la viabilidad de la reacción usando un segundo precursor, de tipo aldoxima. Para ello, se preparó el precursor **20b** a partir del aldehído **16b** (conseguido durante la síntesis de la imina **17**, Esquema 71, página 73), cuya condensación con el clorhidrato de metoxiamina proporcionó una mezcla de isómeros, de los que se pudo aislar el éter de oxima (*E*)-**20b** con un rendimiento del 46% y el éter de oxima (*Z*)-**20b** con un rendimiento del 41% (Esquema 73).



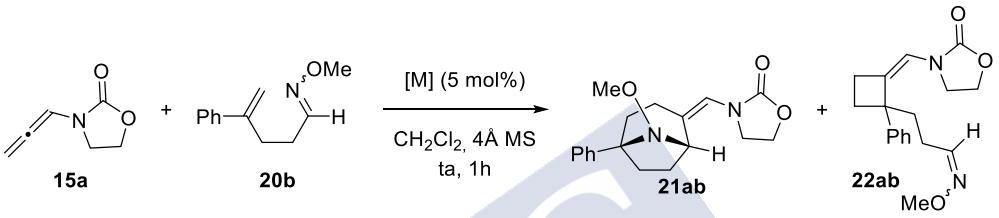
Esquema 73. Síntesis de los precursores **20b**.

Una vez sintetizadas las alquenil oximas (*E*)-**20b** y (*Z*)-**20b**, decidimos estudiar su comportamiento en la reacción catalítica, primero como mezcla de isómeros (Tabla 3). La mezcla 1:1 de ambas aldoximas (1.5 equiv.), en presencia del catalizador **Au1** (5 mol%) y la alenamida **15a** (1 equiv.), proporcionó el cicloaducto **21ab** en un rendimiento prometedor del 35% (entrada 1). El uso del catalizador $IPrAuNTf_2$ mejoró ligeramente el rendimiento de la reacción (45%, entrada 2). En vista de estos resultados, evaluamos la diferencia de reactividad entre los isómeros *E* y *Z* de manera separada. Cuando se utilizó como sustrato el isómero (*E*)-**20b**, en presencia del catalizador **Au1**, se obtuvo el cicloaducto **21ab** con un buen rendimiento del 68% (entrada 3), mientras que el complejo $IPrAuNTf_2$ produjo el cicloaducto con un rendimiento menor (60%), y curiosamente se observó la formación significativa del cicloaducto (2+2) (2*E*)-**22ab** (40%, entrada 4). Catalizadores de oro unidos a ligandos fosfina, como $Ph_3PAuNTf_2$ o **Au2**, resultaron ser menos eficientes en esta transformación (entradas 5 y 6). Por otra parte, usando como sustrato el isómero (*Z*)-**20b**, en presencia del catalizador **Au1**, no se pudo detectar la formación del

cicloaducto **21ab**, y dejándolo reaccionar más tiempo, se observa la degradación de la alenamida de partida (entrada 7).

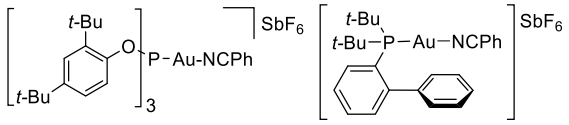
La observación de que el isómero *E* reacciona para dar el producto **21ab**, mientras que el isómero *Z* no proporciona el cicloaducto explicaría el bajo rendimiento observado para **21ab** cuando se usa la mezcla de isómeros de la aldoxima **20b** (entradas 1 y 2), puesto que la cantidad de éter de oxima (*E*)-**20b** en esta mezcla es menor que cuando se usa pura (0.75 equiv. en la mezcla *vs* 1.5 equiv. pura). Usando 3 equiv. de una mezcla *E*/*Z* = 1.1:1 de **20b** [que contiene 1.57 equiv. de (*E*)-**20b**], la reacción proporcionó el cicloaducto esperado **21ab** con un rendimiento inferior (41%) y un tiempo de reacción superior (entrada 8) al conseguido usando (*E*)-**20b** puro (entrada 3). Debido a esto, preferimos en adelante usar los isómeros *E* de las alquenil oxima correspondientes, en lugar de una mezcla de isómeros, siempre que fuese posible.

Tabla 3. Reactividad del sustrato **20b** frente a catalizadores de Au(I). [a]



Entrada	[M]	**20b** (*E*/*Z*)	**21ab** (%)[b]	**22ab** (%)[c]
1	**Au1**	1:1	35	-
2	$IPrAuNTf_2$	1:1	45	10
3	**Au1**	1:0	68	5
4	$IPrAuNTf_2$	1:0	60	40
5	$Ph_3PAuNTf_2$	1:0	55	<5
6[d]	**Au2**	1:0	5	<5
7	**Au1**	0:1	0	-
8[e]	**Au1**	1.1:1	41	<5

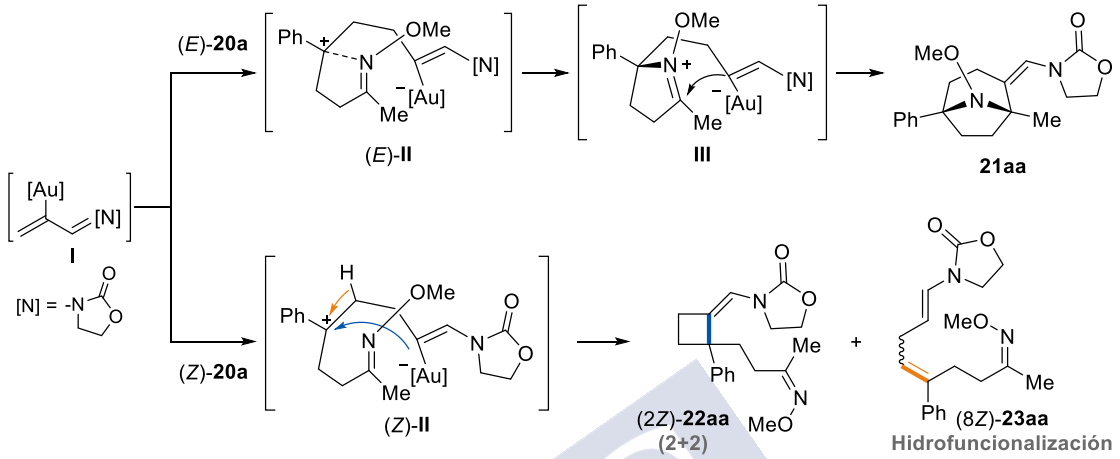
[a] Condiciones de reacción: Alenamida **15a** (1 equiv.), éter de oxima **20b** (1.5 equiv), [M] (5 mol%), CH_2Cl_2 (0.1 M), temperatura ambiente durante una hora. [b] Rendimiento aislado. [c] Determinado por ^{1}H-RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno. [d] Conversión del 50% de la alenamida de partida. [e] Éter de oxima **20b** (3 equiv.) a temperatura ambiente durante dos horas.



Una explicación plausible del distinto comportamiento de los isómeros *E* y *Z*, bajo las mismas condiciones de reacción, estaría relacionada con la influencia de la geometría del éter de oxima, en una de las etapas de la reacción.[114] Así, mientras que la alquenil oxima (*E*)-**20a** (Esquema 74, arriba) sería capaz de atrapar el carbocatión bencílico (*E*)-**II** para generar el intermedio iminio **III**, el éter de oxima (*Z*)-**20a** (Esquema 74, abajo) tiene más dificultades para realizar dicho ataque

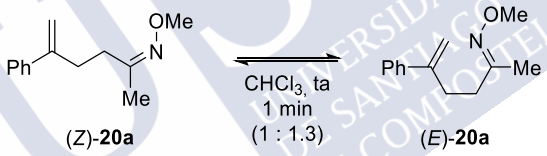
[114] Padwa y colaboradores observaron un fenómeno muy similar en sus cicloadiciones formales de éteres de oxima: a) A. Padwa, D. C. Dean, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 405; b) A. Padwa, D. C. Dean, M. H. Osterhout. L. Precedo, M. A. Semones, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5347.

[(*Z*)-**II**] dado que el par electrónico no enlazante del nitrógeno no posee la orientación esteroelectrónica adecuada para atacar al carbocatión, y el acercamiento de éste generaría una tensión anular muy alta en el correspondiente estado de transición. Esto explicaría que, en su lugar, este intermedio (*Z*)-**II** termine evolucionando hacia la formación de los productos secundarios (2+2) (2*Z*)-**22aa** (flecha azul) y los productos de hidrofuncionalización (8*Z*)-**23aa** (flecha naranja), conservando en ambos casos la estereoquímica *Z* del éter de oxima de partida.



Esquema 74. Propuesta mecanística para la regiodivergencia observada en la reacción.

Fue interesante observar que el isómero (*Z*)-**20a** se puede reciclar mediante equilibración hacia la mezcla de isómeros *E*/*Z* en presencia de cloroformo (Esquema 75). En sólo 1 minuto se obtiene la mezcla termodinámica.



Esquema 75. Reciclado del isómero (*Z*)-**20a**.

4.1.3. Caracterización estructural de los productos

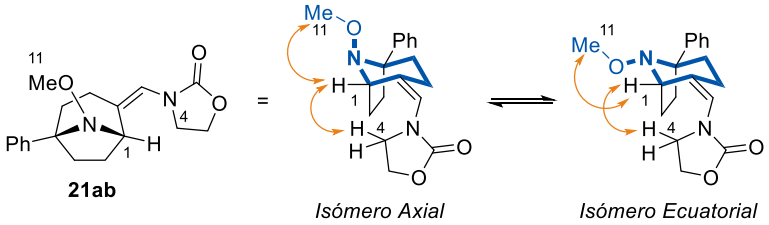
En el azabiciclo **21ab** se observó mediante ^{1}H-RMN una mezcla diastereoisomérica que, inicialmente consideramos que procedía de la isomería *E*/*Z* de la enamida. Para confirmarlo, se realizaron experimentos de nOe selectivos monodimensionales de los isómeros del azabiciclo **21ab**, siendo significativos la observación de nOe de H1 con H4 y H11 en ambos isómeros, lo que sugiere que estos grupos funcionales están próximos entre sí, y por lo tanto, ambos isómeros poseen geometría *Z* en la enamida (Esquema 76).

Por otra parte, los isómeros de **21ab** cristalizaron a partir de una disolución de CH_2Cl_2 / *i*-PrOH. La elucidación de sus estructuras cristalinas mediante cristalografía de rayos-X nos confirmó que ambos isómeros poseen geometría *Z* en la enamida (Figura 7).[115] Ante este hecho, y basándonos en otros trabajos sobre azabiciclos,[116] propusimos que la isomería de este compuesto proviene del grupo metoxiamina, el cual puede estar en disposición axial o ecuatorial si la barrera de inversión

[115] Adicionalmente, la geometría *Z* de la enamida en otros azabiciclos sintetizados se confirmó experimentalmente mediante cristalografía de rayos X en colaboración con el Dr. J. Fernández.

[116] a) T. R. Lamanec, D. R. Bender, A. M. DeMarco, S. Karady, R. A. Reamer, L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1768; b) A. Padwa, D. C. Dean, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 405; c) A. Padwa, D. C. Dean, M. H. Osterhout. L. Precedo, M. A. Semones, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5347.

para el átomo de nitrógeno es lo suficientemente elevada como para que ambos compuestos puedan observarse por ^{1}H-RMN.



Esquema 76. nOe de los cicloaductos isoméricos de **21ab**.

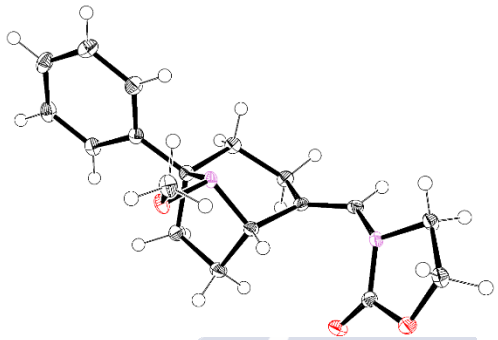


Figura 7. Estructura de rayos X del azabiciclo **21ab**.

Concordando con esta hipótesis, el análisis de la mezcla de isómeros por ^{1}H-RMN reveló que existe entre ellos un equilibrio dinámico, que se ve afectado por el tipo de disolvente, así como por la temperatura de la disolución. Así, tal como se indica en la Tabla 4, la relación de isómeros es distinta en cloroformo y en tolueno. Además, en este último disolvente observamos que la relación 3.1:1 de diastereoisómeros a temperatura ambiente cambia al calentar a 100 ºC, donde se alcanza la coalescencia entre los dos isómeros y, finalmente, al enfriar de nuevo a 25 ºC se recupera la relación diastereoisomérica de 3.1:1.[117]

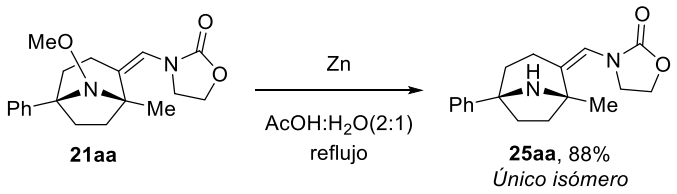
Tabla 4. Estudio de la relación diastereoisomérica por ^{1}H-RMN de **21ab**.

Disolvente	*dr* (25 ºC)	*dr* (100 ºC)
$CDCl_3$	2.5:1	-
Tolueno-d_8	3.1:1	1:0

Adicionalmente, el tratamiento del azabiciclo con zinc metálico y ácido acético permite romper el enlace N-O, proporcionando el tropano **25aa**, que incorpora la enamida con geometría Z, como único producto de reacción (Esquema 77).[118]

[117] Este efecto también se observa para otros azabiciclos similares: T. R. Lamanec, D. R. Bender, A. M. DeMarco, S. Karady, R. A. Reamer, L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1768.

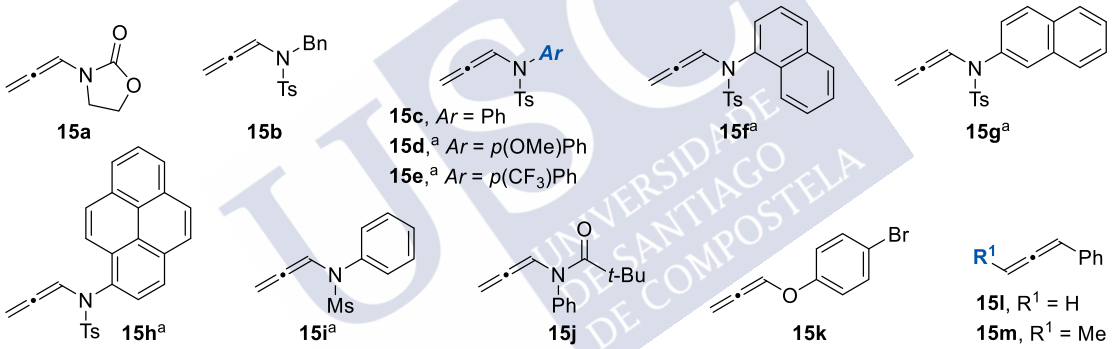
[118] Para una explicación completa sobre los efectos que contribuyen a la aparición de este fenómeno, ver: a) J. M. Lehn, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1970**, *15*, 311; b) S. F. Nelson, J. T. Ippoliti, T. B. Frigo, P. A. Petillo, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1776.



Esquema 77. Derivatización del azabiciclo **21aa** para obtener el tropano **25aa** como un único isómero.

6. Alcance de la cicloadición (2+2+2) catalizada por Au(I) entre alenos y alquenil oximas

Para evaluar el alcance de la reacción procedimos a sintetizar los alenos indicados en la Figura 8. Las alenamidas **15a** y **15b** se han utilizado satisfactoriamente en otros trabajos relacionados de catálisis de oro (I).[119] También se sintetizaron alenamidas con grupos *N*-tosil-arilo y distinta sustitución en la posición *para* del anillo aromático para evaluar la influencia de grupos dadores o atractores de electrones (**15c-15e**), así como alenamidas con distintos sistemas aromáticos en el nitrógeno (**15f-15h**). Estos sustratos podrían ser especialmente relevantes para evaluar procesos enantioselectivos. Por otra parte, el uso de una alenamida con un grupo mesilo (**15i**) también permitiría estudiar la influencia del sustituyente sulfonilo. Finalmente, también decidimos preparar alenos con una carboxiamida (**15j**), un alenil aril éter como **15k**, o alenos no activados con heteroátomos, como **15l** y **15m**.



[a] En colaboración con el Dr. J. Fernández.

Figura 8. Alenos seleccionados.

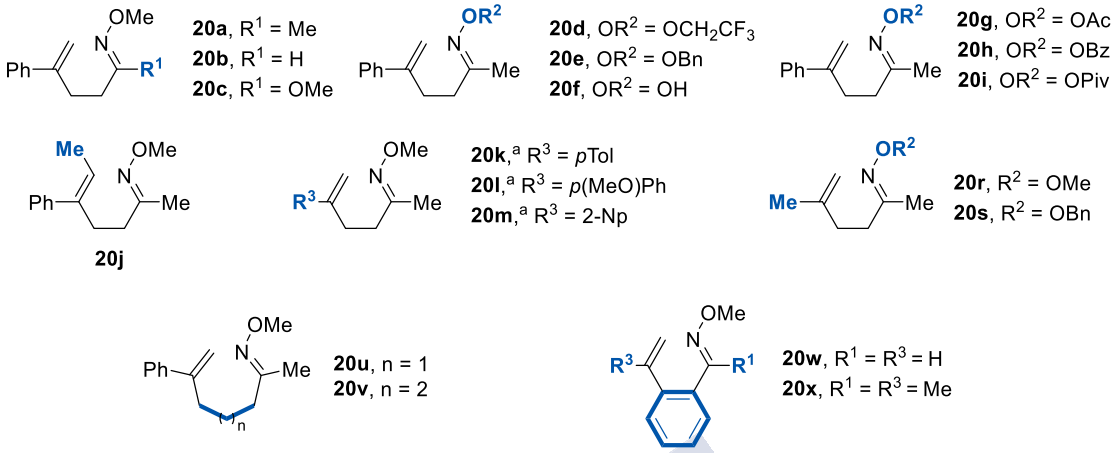
En cuanto a los éteres de alquenil oxima (Figura 9), se abordó la preparación de varios precursores oxima con grupos metoxilo sobre la imina. Salvo que se especifique lo contrario, los procedimientos de síntesis proporcionan mezclas de isómeros *E* y *Z*, pero ambos isómeros se separan mediante cromatografía y el isómero *E* es el mayoritario. Por simplicidad, sólo se detallará el rendimiento aislado del isómero *E*.

Planteamos la preparación de los siguientes éteres de oxima: en primer lugar, la aldoxima y cetoxima ya descritas **20a** y **20b**, y un cetoxamato de metilo (**20c**). Por otra parte, para comparar el impacto de la sustitución en el éter de oxima decidimos preparar éteres de oxima con un grupo CH_2CF_3 (**20d**) y con un grupo bencilo (**20e**). También se sintetizó la oxima **20f** y ésteres de oxima con grupos de distinto volumen estérico, como acetilo (**20g**), benzoílo (**20h**) y pivaloílo (**20i**).

Con el fin de comprobar la influencia del alqueno en la eficiencia de la reacción, también planteamos la síntesis de alquenil oximas con un sustituyente en la posición terminal del alqueno (**20j**), así como otros éteres de oxima con distintos grupos arilo en la posición interna del alqueno (**20k-20m**), o los precursores **20r** y **20s** que tienen un metilo en lugar de un arilo en dicha posición.

[119] J. L. Mascareñas, I. Varela, F. Lopez, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 465.

Todos ellos son particularmente interesantes ya que permitirían la síntesis de sistemas azabicíclicos con carbonos puente cuaternarios. Finalmente, también nos propusimos la síntesis de los sustratos **20u**, **20v**, y las benzoximas **20w** y **20x**, que poseen cadenas carbonadas de distinta naturaleza y longitud.

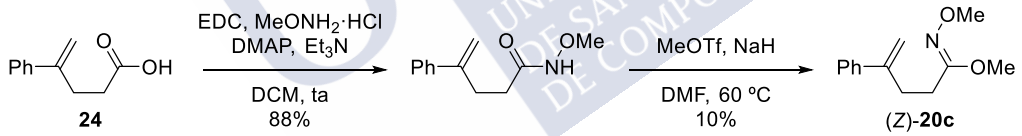


[a] En colaboración con el Dr. J. Fernández.

Figura 9. Alquenil oximas seleccionadas.

6.1. Síntesis de sustratos

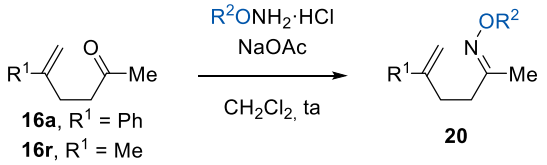
El oxamato **20c** se sintetizó en dos etapas. Partiendo del alquenil ácido **24**, obtenido durante la síntesis de (*E*)-**20a** y (*E*)-**20b**, se formó la amida correspondiente usando EDC como agente acoplante y clorhidrato de metoxiamina, con un rendimiento del 88%. La alquilación de esta amida se llevó a cabo usando MeOTf como agente electrófilo y NaH como base, conduciendo a la oxima deseada (*Z*)-**20c**, que se aisló con un rendimiento del 10% (Esquema 78).[120]



Esquema 78. Síntesis del sustrato (*Z*)-**20c**.

Como se puede ver en el Esquema 79, los éteres de oxima derivados de las cetonas **16a** y **16r** se obtuvieron utilizando el método de condensación con el correspondiente clorhidrato de alcoxiamina, por reacción en medio básico a temperatura ambiente. En concreto, los compuestos **20d**, (*E*)-**20e** y **20f** se prepararon a partir de la cetona **16a** [previamente obtenida durante la síntesis de (*E*)-**20a**], y los compuestos (*E*)-**20r** y (*E*)-**20s** a partir de la cetona **16r** [5-metil-5-hexen-2-ona (R^1 = Me), disponible comercialmente]. Salvo los compuestos **20d** y **20f**, los éteres de oxima se pudieron aislar por columna cromatográfica.

[120] La etapa de metilación también condujo a la formación de trazas de otro producto, presumiblemente (*E*)-**20c**, que fue imposible aislar (<3%). El producto mayoritario de la reacción es la amida de Weinreb de **24** (rendimiento del 83%).

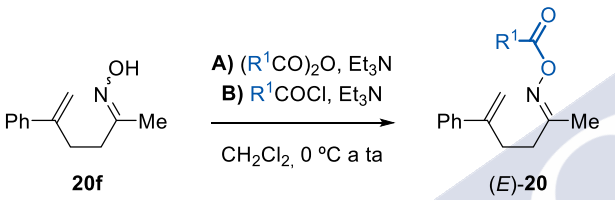


Compuesto	R^1	OR^2	*E*:*Z* mezcla	Rdto (%)
20d*	Ph	OCH_2CF_3	2.1:1	87
(*E*)-**20e**	Ph	OCH_2Ph	1:0	61
20f*	Ph	OH	4.5:1	96
(*E*)-**20r**	Me	OMe	1.4:1	37
(*E*)-**20s**	Me	OCH_2Ph	1:0	53

* Los compuestos **20d** y **20f** no se pudieron separar por columna cromatográfica, por lo que el rendimiento indicado se refiere al de la mezcla *E*:*Z*.

Esquema 79. Síntesis de éteres de oxima.

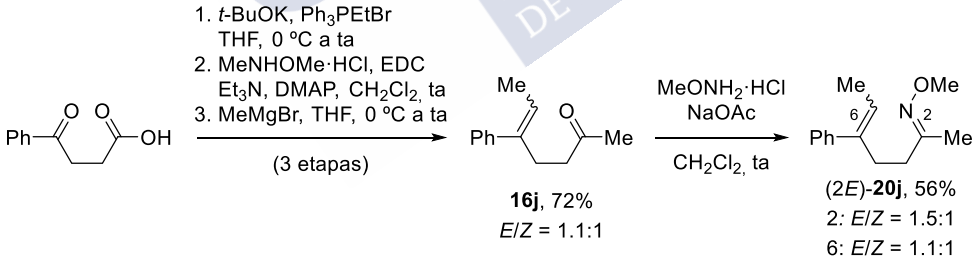
En cuanto a los ésteres de oxima (Esquema 80), la preparación de la acetil oxima (*E*)-**20g** se realizó a partir de la oxima **20f**, tratándola con anhídrido acético en medio básico (procedimiento **A**) (59%). Para la síntesis del éster de benzoílo (*E*)-**20h** y el éster de pivaloílo (*E*)-**20i** se usaron los correspondientes cloruros de acilo (procedimiento **B**), obteniéndose los productos con un 56% y 60% respectivamente.[121]



Compuesto	Proc.	R^1	Rdto (%)
(*E*)-**20g**	**A**	Me	59
(*E*)-**20h**	**B**	Ph	56
(*E*)-**20i**	**B**	*t*-Bu	60

Esquema 80. Síntesis de los ésteres de oxima (*E*)-**20g**, (*E*)-**20h** y (*E*)-**20i**.

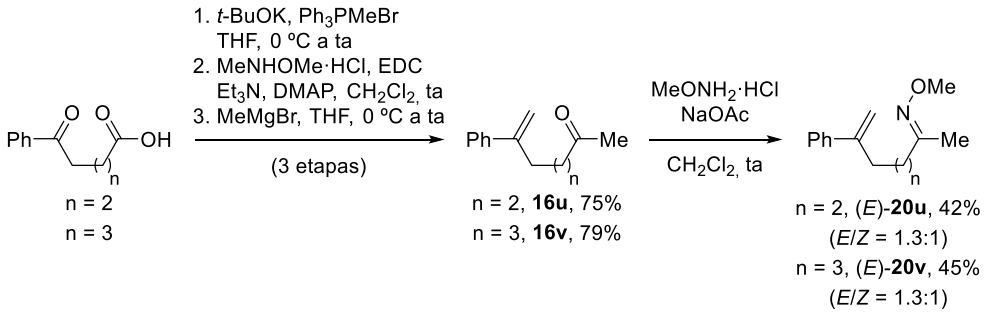
Para conseguir un análogo metilado en la posición externa de la olefina, se usó la misma ruta sintética que la utilizada para el sustrato modelo (*E*)-**20a**, pero usando bromuro de etiltrifenilfosfina en el primer paso. se obtuvo el éter de oxima con una mezcla inseparable de isómeros olefínicos (*E*/*Z* = 1.1:1), y como una mezcla separable de isómeros en el éter de oxima (*E*/*Z* = 1.5:1), del cual se aisló el análogo (2*E*)-**20j** con un rendimiento combinado del 40% (Esquema 81).



Esquema 81. Síntesis del sustrato (2*E*)-**20j**.

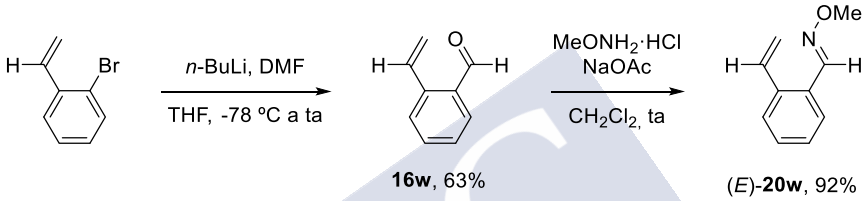
Siguiendo una ruta análoga a la descrita previamente, los éteres de oximas (*E*)-**20u** y (*E*)-**20v**, homólogos de cadena carbonada del sustrato modelo (*E*)-**20a** pero con una cadena de conexión más larga, se sintetizaron partiendo del ácido 5-oxo-5-fenilpentanoico (n = 2) y del ácido 6-oxo-6-fenilhexanoico (n = 3), respectivamente. Así, el éter de oxima (*E*)-**20u** se obtuvo con un rendimiento combinado del 32% (aislada de una mezcla *E*/*Z* = 1.3:1 de éteres de oxima), y el éter de oxima (*E*)-**20v** se consiguió en un rendimiento combinado del 36% (aislada de una mezcla *E*/*Z* = 1.3:1 de éteres de oxima) (Esquema 82).

[121] Se usó la mezcla de isómeros *E*/*Z* de la oxima **20f** por comodidad porque, aun siendo parcialmente separables por columna cromatográfica, el uso de ambos isómeros por separado termina por dar la formación de una mezcla con la misma relación *E*/*Z* del éster de oxima correspondiente.



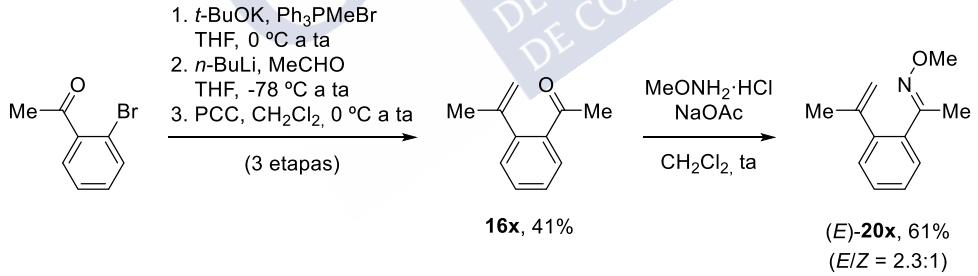
Esquema 82. Síntesis de los sustratos (*E*)-**20u** y (*E*)-**20v**.

Para sintetizar el éter de oxima (*E*)-**20w**, se procedió a la litiación y alquilación con DMF del 2-bromoestireno para producir la cetona **16w**, aislada con un rendimiento del 63%. Este aldehído se condensó con clorhidrato de metoxiamina para dar el éter de oxima (*E*)-**20w** con un rendimiento del 92% (Esquema 83).[122]



Esquema 83. Síntesis del sustrato (*E*)-**20w**.

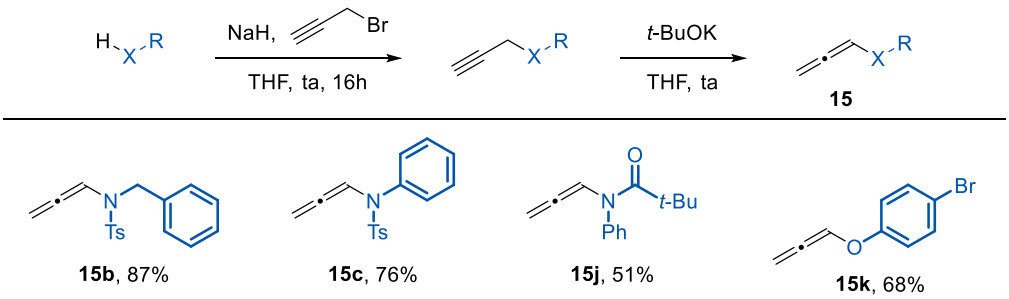
El éter de oxima con una cadena de conexión aromática (*E*)-**20x** se preparó en cuatro etapas. Una reacción de Wittig, litiación y alquilación con acetaldehído, y oxidación con PCC condujo a la cetona **16x** en un rendimiento combinado del 41%. Finalmente, la condensación de esta cetona con clorhidrato de metoxiamina dio una mezcla separable de isómeros (*E*/*Z* = 2.3:1), del cual se pudo separar la alquenil oxima (*E*)-**20x** con un rendimiento del 61% (Esquema 84).



Esquema 84. Síntesis del sustrato (*E*)-**20x**.

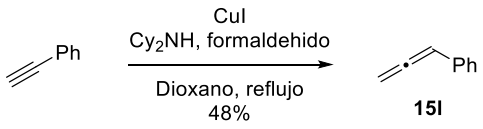
Con respecto a las alenamidas, los derivados *N*-tosilo **15b** y **15c**, y la pivalamida **15j** se sintetizaron aprovechando la misma ruta sintética empleada para la alenamida **15a**, es decir, mediante alquilación de la amida con bromuro de propargilo y posterior isomerización del alquino a alenamida en medio básico. El alenil aril éter **15m** se sintetizó de manera análoga a partir del correspondiente fenol (Esquema 85).

[122] Se observó la formación de trazas del isómero *Z* del éter de oxima en el último paso de la reacción.



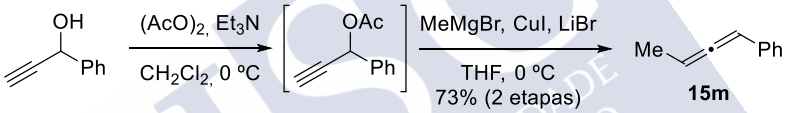
Esquema 85. Síntesis de los alenos **15b**, **15c**, **15j** y **15k**.

El aleno **15l** se sintetizó a partir del fenilacetileno mediante una reacción de Crabbé, obteniéndose con un rendimiento del 48% (Esquema 86).



Esquema 86. Síntesis del aleno **15l**.

El aleno 1,3-disustituido **15m** se sintetizó en dos etapas a partir del 1-fenilpropargil alcohol: acetilación y tratamiento *in situ* con el bromuro de metilmagnesio (73% en dos etapas, Esquema 87).



Esquema 87. Síntesis del aleno **15m**.

6.2. Alcance de la cicloadición (2+2+2)

Una vez preparados los precursores, evaluamos la viabilidad de la cicloadición formal con respecto a los alenos (Esquema 88), utilizando la alquenil cetoxima (*E*)-**20a** como modelo. Como se mencionó anteriormente, usando la alenamida **15a** (1 equiv.), y el éter de oxima (*E*)-**20a** (1.5 equiv.), en presencia del catalizador con un ligando fosfito **Au1** (5 mol%) en CH_2Cl_2 (0.1 M) a temperatura ambiente en una hora, se obtuvo el cicloaducto **21aa** en un excelente rendimiento del 89%.

De manera similar, el uso de la alenamida **15c** que incorpora un grupo funcional tosilo, se obtuvo el cicloaducto esperado **21ca** con un buen rendimiento (64%).[123] Curiosamente, al introducir un grupo dador de electrones *para*-metoxi en el sustituyente arilo (**15d**) observamos un descenso en la eficiencia de la reacción, ya que el cicloaducto **21da** se aisló con un rendimiento del 37%. En esta reacción pudimos detectar productos secundarios resultantes de la polimerización de la alenamida de partida. Por otro lado, la alenamida con el *para*-trifluorometil (**15e**) condujo a conversiones más bajas (51% después de 24 h), formándose el cicloaducto **21ea** con un rendimiento del 36%.

Usando *N*-aril-tosil alenamidas con otros grupos arilo de distinto tamaño observamos que la reacción tiene lugar, pero los rendimientos son generalmente bajos en las condiciones estándar de reacción. Por ejemplo, la alenamidas con un grupo 1-naftilo (**15f**) y 2-naftilo (**15g**),

[123] En los todos los azabiciclos descritos se observó la aparición de señales diastereoisoméricas en los espectros de ^{1}H-RMN, y se atribuyeron a la existencia de un equilibrio dinámico, de manera análoga al descrito para el compuesto **21ab** en la Tabla 4.

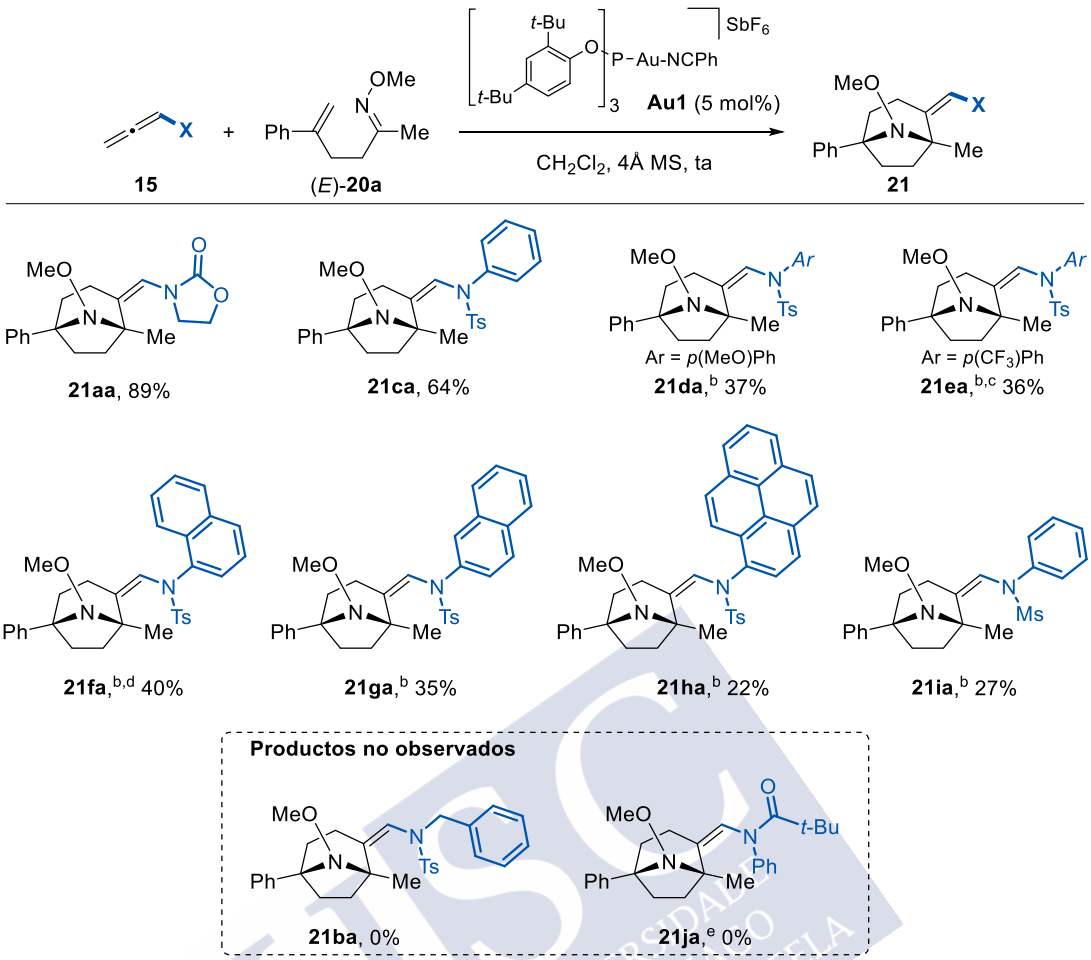
proporcionaron respectivamente los cicloaductos **21fa** y **21ga** con rendimientos del 40% y 35% respectivamente. Por otra parte, la alenamida con un grupo 1-pirenilo (**15h**), dio lugar el azabiciclo **21ha** con un rendimiento bajo, del 22%. En todos estos casos, para que tenga lugar una conversión completa de la alenamida fue necesario usar tiempos de reacción de al menos 3 horas.

Utilizando un grupo mesilo (**15i**) en lugar de tosilo, observamos la formación del cicloaducto **21ia**, pero con un bajo rendimiento del 27% después de observar la conversión completa de la alenamida tras 0.5 horas.

Cambiando el grupo fenilo de la alenamida por un bencilo (**15b**) observamos que no se formaba el cicloaducto deseado **21ba**. Los productos mayoritarios provienen de la polimerización de la alenamida, recuperándose completamente el éter de oxima (*E*)-**20a**, y todo sugiere que se trata de una alenamida demasiado reactiva. Por otro lado, la pivalamida **15j** no participó en la reacción de cicloadición para dar el cicloaducto **21ja**, de nuevo observándose que no había conversión de ninguna de las sustancias de partida.[124]

Como resumen, podemos afirmar que las distintas propiedades electrónicas y estéricas de las alenamidas juegan un rol importante en la eficiencia de la reacción, siendo la alenamida **15a**, que presenta un grupo oxazolidinona, y la *N*-tosil fenil alenamida **15c** las que proporcionan mejores resultados.

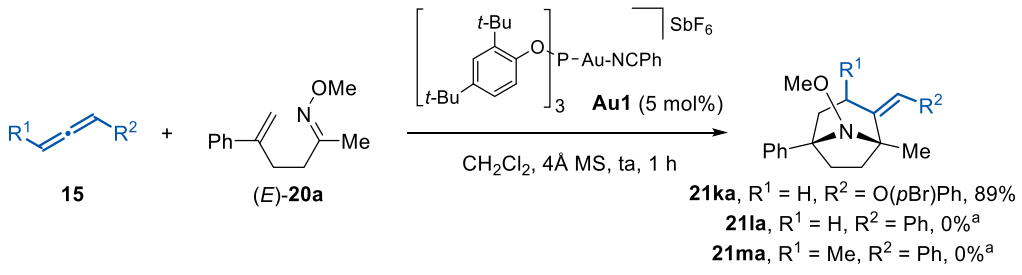
[124] Tampoco se detectó el cicloaducto **21ja** ni conversión de la pivalamida **13j** después de 24 horas de reacción usando DCE como disolvente y aumentando la temperatura de reacción a 85 ºC.



[a] *Condiciones de reacción*: **15** (1 equiv.), (*E*)-**20a** (1.5 equiv.), **Au1** (5 mol%), CH_2Cl_2 [0.1 M], ta. [b] En colaboración con el Dr. J. Fernández. [c] 51% de conversión del aleno **15e**. [d] **Au1** (10 mol%). [e] 0% conversión del aleno **15k**.

Esquema 88. Alcance de la cicloadición con respecto a los alenos **15a-15j**.

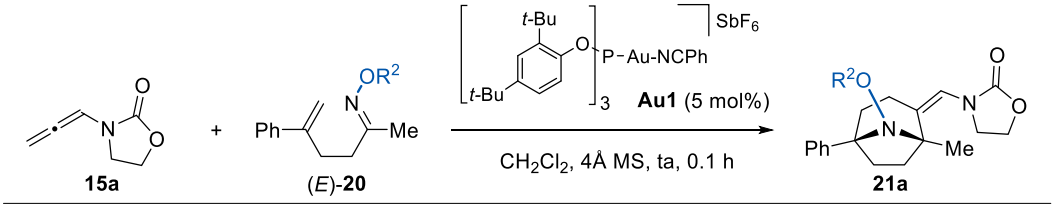
Curiosamente, sí que es posible realizar la reacción de cicloadición usando alenil éteres (Esquema 89). Así, la reacción del alenil éter **15k** (R^1 = H , R^2 = O(*p*Br)Ph) con la alquenil oxima (*E*)-**20a** dio lugar al producto de cicloadición (2+2+2) con un muy buen rendimiento (89%). También investigamos el uso de alenos sin heteroátomos activantes (**15l** y **15m)**, pero en este caso no observamos reactividad, incluso cambiando de disolvente de CH_2Cl_2 a DCE para poder aumentar la temperatura, recuperándose en ambos casos las sustancias de partida. Estos resultados confirman la necesidad de usar grupos funcionales activantes en el aleno.

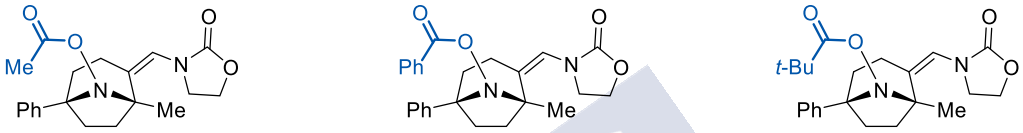


[a] *Condiciones de reacción*: **15** (1 equiv.), (*E*)-**20a** (1.5 equiv.), **Au1** (5 mol%), CH_2Cl_2 [0.1 M], ta. [b] 0% de conversión del aleno de partida.

Esquema 89. Alcance de la cicloadición con respecto a los alenos **15k**, **15l** y **15m**.

Una vez comprobado el alcance de la reacción con respecto a los alenos, pasamos a estudiar otras alquenil oximas, comenzando con los ésteres de oxima (Esquema 90). Los ensayos con la alenamida **15a** y los esteres de oxima (*E*)-**20g**, (*E*)-**20h** y (*E*)-**20i** confirmaron que, en efecto, la cicloadición es compatible con estos ésteres de oxima proporcionando los productos bicíclicos esperados con buenos rendimientos: **21ag** (67%), **21ah**, (75%) y **21ai** (65%). En todos los casos se observó que las reacciones son más rápidas que las análogas con los éteres de oxima [(*E*)-**20a** y (*E*)-**20b**] y, en el caso concreto del derivado acetilo (*E*)-**20g**, la reacción incluso puede transcurrir a -30 ºC.

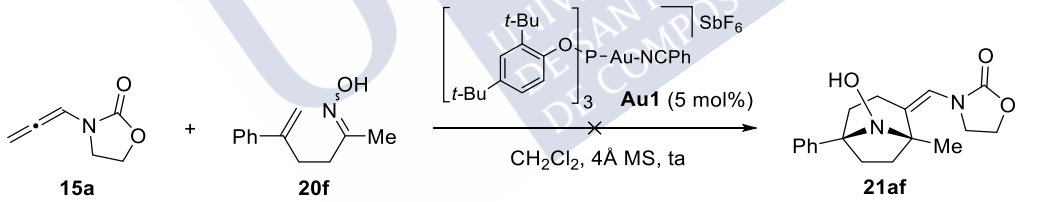




[a] *Condiciones de reacción*: **15a** (1 equiv.), (*E*)-**20** (1.5 equiv.), **Au1** (5 mol%), CH_2Cl_2 [0.1 M], ta.
[b] Reacción a -30 ºC, 1h.

Esquema 90. Alcance de la reacción con ésteres de oxima (*E*)-**20g** – (*E*)-**20i**.

Adicionalmente, también ensayamos si la oxima **20f** podría participar en la reacción de cicloadición. Desafortunadamente, no se observó el cicloaducto **21af** deseado, detectándose la polimerización de la alenamida **15a** y recuperando la totalidad de la oxima **20f** (Esquema 91).



[a] *Condiciones de reacción*: **15a** (1 equiv.), **20f** (1.5 equiv.), **Au1** (5 mol%), CH_2Cl_2 [0.1 M], ta.

Esquema 91. Reacción de cicloadición usando la oxima **20f**.

Seguidamente, evaluamos el alcance de la reacción con respecto a otros éteres de oxima modificados en distintas posiciones (Esquema 92). Como se mencionó anteriormente, el cicloaducto **21aa** y el cicloaducto **21ab**, provenientes de la metil cetoxima (*E*)-**20a** y de la aldoxima (*E*)-**20b**, se obtuvieron con excelentes rendimientos, del 89 y 68% respectivamente. La cicloadición también funciona con el oxamato (*Z*)-**20c**, para dar el derivado azabicíclico esperado **21ac** con un rendimiento del 71%.

No sólo los éteres metílicos de oxima, también otros tipos de éteres de oxima participan en el proceso. Por ello fue posible obtener buenos rendimientos usando el éter trifluorometílico de oxima (**20d**) para dar el producto bicíclico **21ad** (84%), o el éter bencílico de oxima [(*E*)-**20e**] para dar el azabiciclo **21ae** (72%).

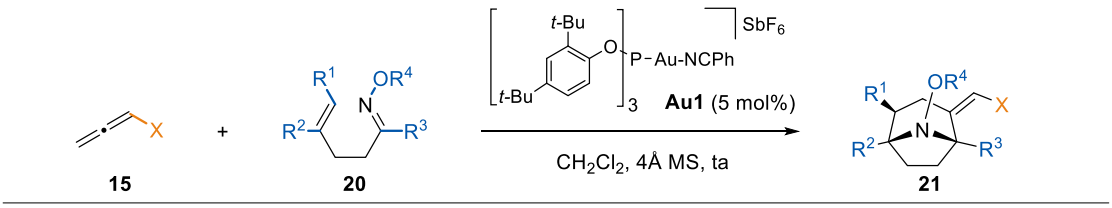
También se evaluó el efecto de introducir un metilo en la posición terminal del alqueno en el sustrato de alquenil oxima. La reacción de **15a** con (2*E*)-**20j** (estereoquímica del alqueno *E*/*Z* = 1.1:1) tuvo lugar de forma eficiente para dar el cicloaducto **21aj** como un único diastereoisómero

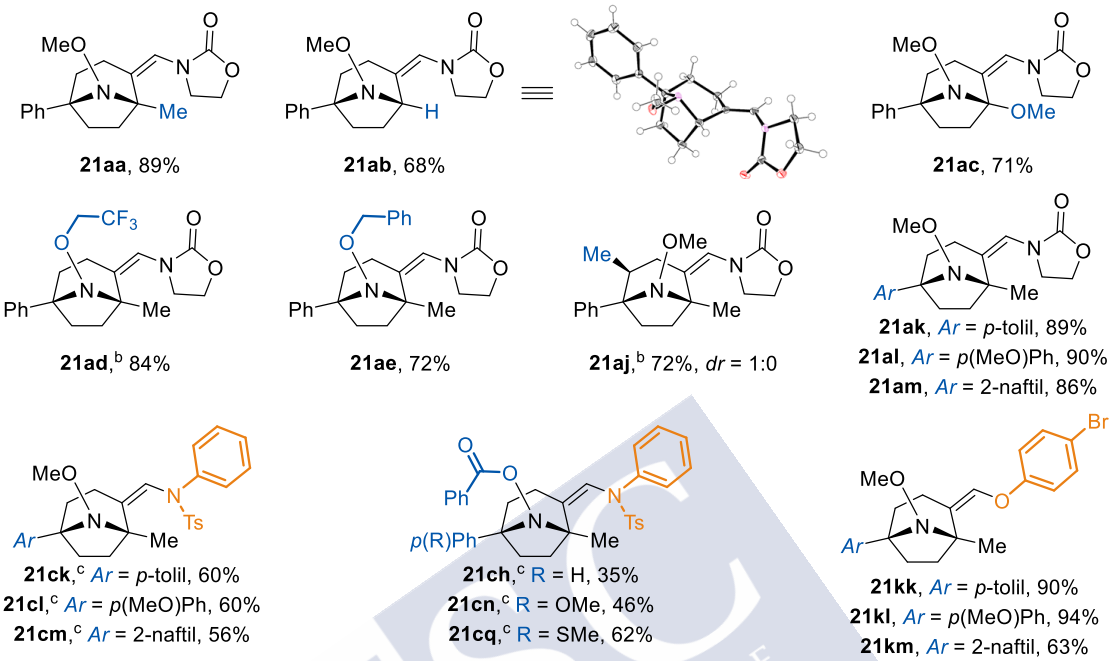
con un rendimiento del 72%.[125] Este proceso de cicloadición genera tres estereocentros de forma completamente diastereoselectiva. La reacción también permite utilizar sustratos con distintos sustituyentes arilo en la posición interna del alqueno. Por ejemplo, la presencia en este anillo aromático en su posición *para* de un metilo [(*E*)-**20k**] o un grupo metoxi [(*E*)-**20l**)], da lugar a los productos **21ak** y **21al** con rendimientos del 89 y 90% respectivamente, mientras que la presencia de un grupo 2-naftilo [(*E*)-**20m**] está igualmente permitida, generándose **21am** con un rendimiento del 86%.

También se hicieron ensayos usando la *N*-tosil-alenamida **15c**, en lugar de la alenamida **15a**, con distintos éteres de oxima. Usando los éteres de oxima con distintos grupos arilo, como *p*-tolilo [(*E*)-**20k**], *p*-metoxifenilo [(*E*)-**20l**] o 2-naftilo [(*E*)-**20m**] se obtuvieron los correspondientes cicloaductos **21ck** (60%), **21cl** (60%) y **21cm** (56%) con rendimientos inferiores a los obtenidos con la alenamida **15a**. El uso de ésteres de oxima con esta misma alenamida condujo a una reducción de la eficiencia de la reacción. Así la reacción entre la *N*-tosil-alenamida **15c** y el éster de oxima (*E*)-**20h** dio el cicloaducto **21ch** con un rendimiento modesto, del 35%. Otros ésteres de oxima con sustituyentes dadores de densidad electrónica en el arilo, como un *p*-MeO [(*E*)-**20n**], o un *p*-SMe [(*E*)-**20q**], proporcionaron los cicloaductos correspondientes con rendimientos superiores (**21cn**, 46%; **21cq**, 62%).

También se ensayaron nuevas reacciones con el alenil éter **15k** que, como en el caso de la oxima modelo, reaccionó de forma muy eficiente. Así, al usar los éteres de oxima (*E*)-**20k** y (*E*)-**20l** se obtuvieron los correspondientes cicloaductos **21kk** (90%), y **21kl** (94%). Por otra parte, el éter de oxima (*E*)-**20m**, que posee un grupo 2-naftilo, dio lugar al cicloaducto **21km** en un rendimiento más moderado, del 63%.

[125] Después de la reacción, la relación de isómeros del éter de oxima era *E*/*Z* = 1:2.5. Este resultado está de acuerdo con resultados reportados para otras cicloadiciones (2+2+2) con carbonilos relacionadas, en las que el isómero *trans* reacciona de manera exclusiva. Para el isómero *cis* de la olefina, el metilo probablemente afecta a la conformación, dificultando la estabilización por resonancia del carbocatión bencílico formado durante la reacción. Ver: H. Faustino, I. Varela, J. L. Mascareñas, F. López, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2903.





[a] *Condiciones de reacción*: **15** (1 equiv.), **20** (1.5 equiv.), **Au1** (5 mol%), CH_2Cl_2 [0.1 M], ta.[b] 3 equiv. alquenil oxima.
[c] En colaboración con el Dr. J. Fernández.

Esquema 92. Alcance de la cicloadición (2+2+2) con respecto a la alquenil oxima.

A continuación, también estudiamos la reacción de alquenil oximas con grupos funcionales distintos a un arilo en la posición interna del alqueno (Esquema 93). Cuando se usaron los éteres de oxima (*E*)-**20r** (R^2 = Me, R^4 = OMe) y (*E*)-**20s** (R^2 = Me, R^4 = OBn), ambos con un metilo en dicha posición del alqueno, usando las condiciones optimizadas de reacción, se obtuvieron los cicloaductos deseados en un 41% en el caso de **21ar**[126] y 25% para **21as**[127].

En vista de los rendimientos obtenidos con la alenamida **15a**, decidimos probar el alenil éter **15k**, que había mostrado una buena reactividad con otras alquenil oximas. Sin embargo, el tratamiento del precursor (*E*)-**20r** con el alenil éter **15k** en las condiciones de reacción no condujo al producto de cicloadición esperado **21kr**, observándose la consumición completa del alenil éter y la recuperación completa del éter de oxima de partida.

Considerando que un grupo de silicio en la posición externa del alqueno podría ser beneficioso, al ayudar a estabilizar la carga positiva generada en su posición β durante el atrapado de la especie derivada de la activación de la alenamida, se preparó y ensayó el precursor (*E*)-**20t**.[128] Desafortunadamente, cuando éste se trató con la alenamida **15a**, en condiciones estándar, no se

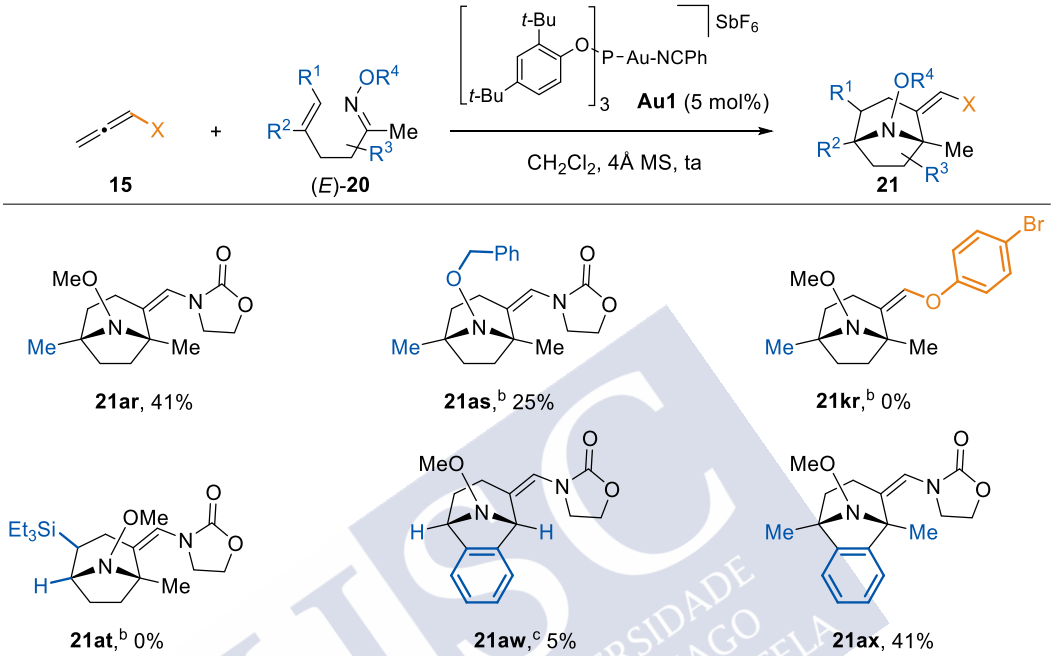
[126] El rendimiento del 41% del cicloaducto **21ar** no pudo ser mejorado después de volver a optimizar las condiciones de reacción, incluyendo otros disolventes (DCE, $CHCl_3$, tolueno, THF, MeCN), adición lenta de la alenamida **15a**, o el uso de otros catalizadores de Au(I), Au(III) y Pt(II).

[127] El rendimiento de este cicloaducto se determinó por ^{1}H-RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno. Debido al bajo rendimiento obtenido, no se aisló.

[128] Para una revisión sobre el efecto que ejerce grupos funcionales de silicio sobre carbocationes vecinos, ver: J. B. Lambert, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2671.

detectó el cicloaducto esperado **21at**, se recuperó completamente el éter de oxima (*E*)-**20t** y sólo se observó la polimerización de la alenamida.

Por último, se hicieron ensayos con alqueniloximas con distintas cadenas de conexión entre al alqueno y la oxima. Las benzoximas (*E*)-**20w** y (*E*)-**20x** participaron en la reacción, pero los rendimientos de los productos fueron bajos [**21aw** (5%) y **21ax** (41%)]. La falta de reactividad de estos sistemas podría estar relacionada por una menor reactividad del alqueno debido a la conjugación con el anillo aromático, aunque las razones últimas no están claras.



[a] *Condiciones de reacción*: **15** (1 equiv.), (*E*)-**20** (1.5 equiv.), **Au1** (5 mol%), CH_2Cl_2 [0.1 M], ta.[b] 100% de conversión del aleno de partida. [c] 95% de conversión del aleno de partida.

Esquema 93. Alcance de la reacción con respecto a otras alquenil oximas.

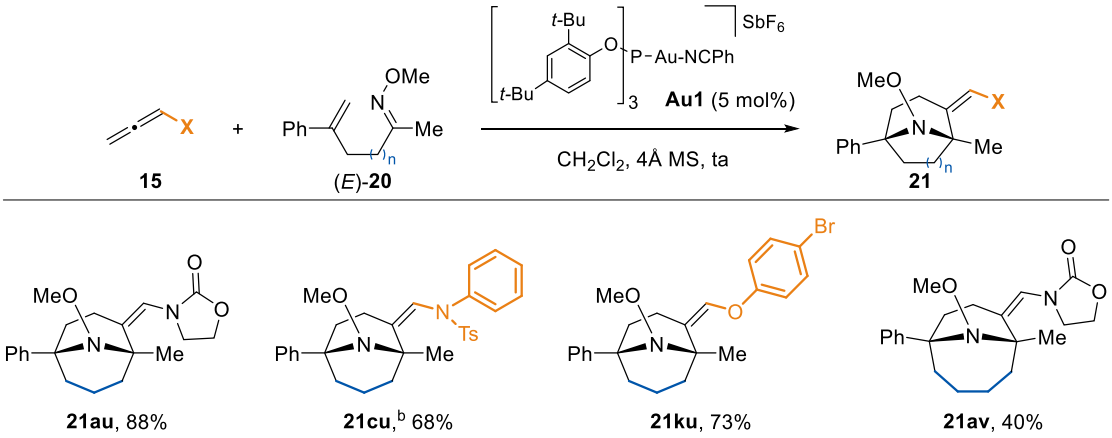
En contraste a estos resultados modestos con la conexión a través del anillo aromático (*orto*), la reacción de cicloadición sí funciona en sustratos en que el alqueno y el éter de oxima están conectados a través de otras cadenas carbonadas (Esquema 94). Así, al usar la alquenil oxima (*E*)-**20u**, que posee una cadena propilo como conector entre el éter de oxima y el alqueno, en presencia de la alenamida **15a** se obtuvo el biciclo[3.3.1]octano **21au** con un buen rendimiento del 88%. Además, el uso de la *N*-tosilfenil-alenamida **15c** con el mismo éter de oxima dio lugar al biciclo **21cu** en un rendimiento del 68%.

Por otra parte, esta transformación no está restringida al uso de alenamidas, sino que el aleniléter **15k** participa en la reacción para dando lugar el aducto **21ku** con un rendimiento del 73%. Finalmente, la cicloadición de la alquenil oxima (*E*)-**20v**, que posee una cadena butilo entre el alqueno y el éter de oxima también dio lugar al azabiciclo carbonado de nueve miembros correspondiente (**21av**), si bien en este caso el rendimiento es menor (40%), observándose la formación de otros productos secundarios.[129, 130]

[129] Entre los productos secundarios detectados se encuentra el producto de cicloadición (2+2) y el producto de hidrofuncionalización, análogos a los mostrados en la Tabla 2, página 66.

[130] Adicionalmente, se observó que la longitud de la cadena influía en el equilibrio dinámico de los tropanos sintetizados. La temperatura de coalescencia (Tc) observada para las señales de ^{1}H-RMN de los isómeros de **21ab** [Tc(tolueno-d8) ≈ 100 ºC], **21au** [Tc($CDCl_3$) ≈ 65 ºC)] y **21av** [Tc($CDCl_3$) ≈ 25 ºC)] disminuye al aumentar el tamaño del cicloaducto.

Estos últimos resultados demuestran una gran versatilidad de la estrategia para obtener distintos tipos de sistemas azabicíclicos. Se trata pues de una estrategia rápida y versátil para obtener azabiciclos tropánicos y diferentes homólogos con anillos carbonados más grandes.

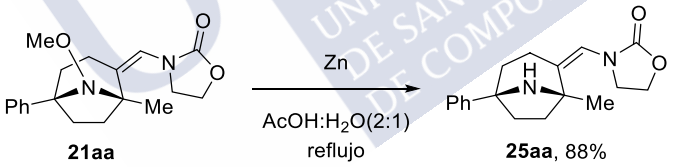


[a] *Condiciones de reacción*: **15** (1 equiv.), (*E*)-**20** (1.5 equiv.), **Au1** (5 mol%), CH_2Cl_2 [0.1 M], ta. [b] **Au1** (10 mol%).

Esquema 94. Alcance de la cicloadición (2+2+2) de alquenil oximas con cadena elongada.

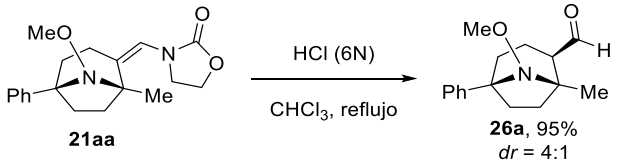
7. Manipulación de los azabiciclos

Un aspecto importante de la metodología tiene que ver con la posibilidad de manipular los cicloaductos de diferentes formas. En primer lugar, era conveniente saber si se podría eliminar el grupo éter del nitrógeno, pues la mayoría de los productos naturales de tipo tropánico presentan la amina desprotegida o en su caso alquilada. Afortunadamente, es posible reducir el enlace N-O de las alcoxiaminas mediante tratamiento del cicloaducto **21aa** con Zn/AcOH para dar la amina correspondiente **25aa** con un rendimiento del 88% (Esquema 95).



Esquema 95. Reducción de la metoxiamina del tropano **21aa**.

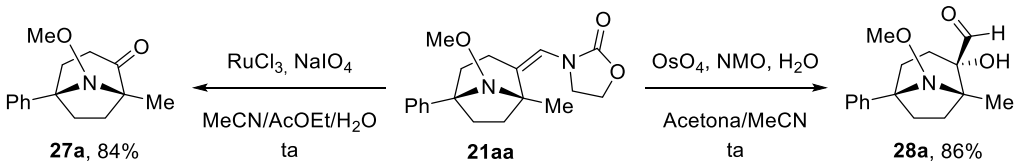
Otro de los elementos manipulables de los cicloaductos es el doble enlace *exo*. Los primeros ensayos ya demostraron que era posible realizar la hidrólisis de la enamida en medio ácido para dar el aldehído **26a** como una mezcla de diastereoisómeros 4:1 en el aldehído y con un rendimiento del 95% (Esquema 96).



Esquema 96. Hidrólisis de la oxazolidinona para dar el aldehído **26a** (se muestra el diastereoisómero mayoritario, determinado por ^{1}H-RMN).

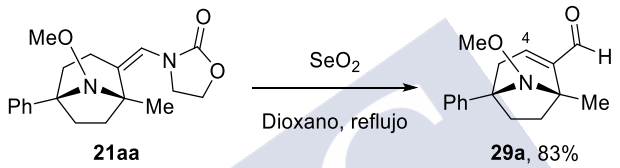
Estas observaciones están de acuerdo con precedentes en la bibliografía: J. M. Lehn, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1970**, *15*, 311.

La enamida también puede manipularse de formas alternativas. Por ejemplo, el tratamiento de **21aa** con $RuCl_3$ y $NaIO_4$ condujo al derivado cetónico **27a**.[131] Asimismo, el tratamiento del cicloaducto con OsO_4 y NMO permitió obtener el α-hidroxialdehído correspondiente **28a** como un único diastereoisómero (Esquema 97).



Esquema 97. Oxidación de la enamida del tropano **21aa**.

Finalmente, mediante el tratamiento del azabiciclo con SeO_2 se obtuvo el aldehído α,β-insaturado **29a** con un rendimiento del 83%. Esta transformación abre las puertas a la introducción de nuevos sustituyentes en la posición C4 del tropano mediante la adición de nucleófilos, por ejemplo, con una reacción de Michael (Esquema 98).



Esquema 98. Formación del aldehído α,β-insaturado **29a**.

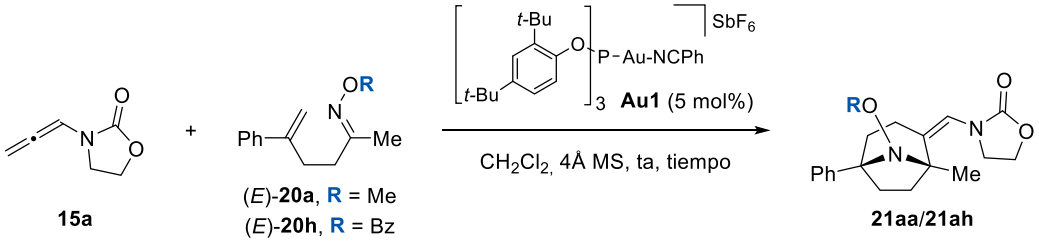
8. Estudio del mecanismo de reacción

Como se ha comentado, y se puede deducir del Esquema 99, las reacciones de cicloadición con los ésteres de oxima (*E*)-**20g-i** son considerablemente más rápidas que las correspondientes análogas con éteres de oxima. Por ejemplo, mientras la cicloadición de la *O*-benzoíl oxima (*E*)-**20h** con la alenamida **15a** en presencia del catalizador **Au1**, la reacción tiene lugar en tan sólo 10 minutos a temperatura ambiente, mientras que la reacción de la *O*-metoxi oxima (*E*)-**20a** requiere cuatro horas para completarse. Este dato parece sugerir que **las características electrónicas de la oxima influyen en la etapa determinante de la velocidad**.

Cuando se trató una mezcla 1:1 de ambas alquenil oximas con la alenamida **15a** (1 equiv.) y el catalizador de oro **Au1** (5 mol%), observamos de forma cualitativa (mediante cromatografía en capa fina) que ambas alquenil oximas se consumían a una velocidad similar y que la reacción global requería 2.5 horas para completarse, proporcionando una mezcla 1:1 de ambos productos. Este resultado es muy interesante, y sugiere que la diferencia de velocidades de reacción entre los ésteres y éteres de alquenil oximas no se debe a su participación en el ciclo catalítico, sino que muy probablemente esté relacionado con la capacidad para coordinarse al complejo de Au(I), e inhibir su actividad catalítica. Así, el éter de oxima, más rico en electrones, se coordinaría de manera más fuerte al complejo de Au(I), disminuyendo la concentración de catalizador activo presente en el medio de reacción. Este hecho repercutiría en que la reacción de la oxima (*E*)-**20a** sea más lenta, requiriendo un tiempo de reacción mayor. Esto explica que, cuando la concentración de catalizador es equivalente para ambas oximas (*e.g.* cuando se usó una mezcla 1:1 de oximas (*E*)-**20a** y (*E*)-**20h**), se observa que la proporción de aductos resultantes es equivalente. Quizás, la menor capacidad del éster de oxima para atrapar de manera intramolecular

[131] Debido a la gran velocidad de la oxidación de la enamida con $RuCl_3/NaIO_4$ (<1 minuto a ta), decidimos realizar esta reacción inmediatamente después de la reacción de cicloadición (2+2+2) para dar **21aa**. Aunque se observó el producto esperado (**27a**, rendimiento del 80% por estándar interno), la purificación se volvió impracticable debido a la aparición de productos secundarios derivados de la oxidación de la alquenil oxima (*E*)-**20a**.

el carbocatión intermedio generado durante la reacción se ve compensada con una ciclación final de tipo *aza*-Prins mucho más eficiente, dada la mayor naturaleza catiónica del correspondiente intermedio oximínico como consecuencia del grupo éster unido al nitrógeno.



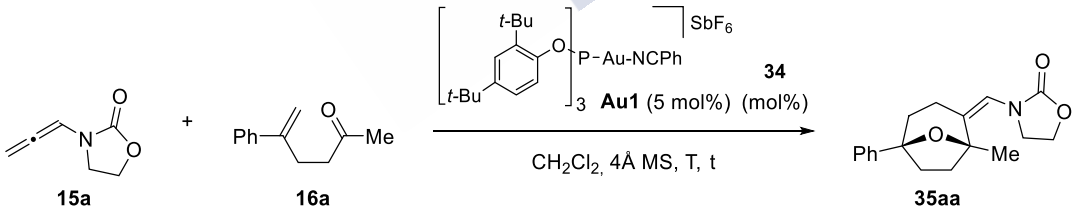
Condiciones de reacción: **15a** (1 equiv.), (*E*)-**20** (1.5 equiv.), **Au1** (5 mol%), CH_2Cl_2 [0.1 M], ta.

(*E*)-**20a**:(*E*)-**20h**[a]	tiempo (h)	**21aa**:**21ah**	Rdto (%)[b]
1 : 0	4	1 : 0	90
0 : 1	0.1	0 : 1	79
1 : 1 [c]	2.5	1 : 1	92

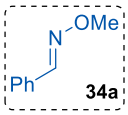
[a] Se usó 1.5 equiv de la oxima (*E*)-**20**, al menos que se indique lo contrario. [b] Determinado por ^{1}H-RMN en el crudo de reacción (con estándar interno). [c] Se usó 2.0 equiv de esta mezcla.

Esquema 99. Estudio de las diferentes velocidades de reacción entre (*E*)-**20a** y (*E*)-**20h**.

Para corroborar el efecto de la coordinación de las oximas al complejo de oro en la velocidad de las reacciones, ensayamos la cicloadición (2+2+2) entre alenamidas y alquenil cetonas[132] en presencia de un éter de oxima externo. En concreto, cuando la reacción entre la alenamida **15a** y la alquenil cetona **16a** se llevó a cabo con un 5 mol% de **Au1**, se observó que la reacción comienza a temperaturas a partir de -45 ºC y se completa a esta temperatura en 4 horas. Sin embargo, cuando realizamos el mismo experimento en presencia de un 30 mol% del éter de oxima **34a**, no se observa conversión de las sustancias de partida de manera significativa hasta alcanzar una temperatura de -12 ºC, necesitándose 6 horas para completarse a esta temperatura. Este dato sugiere que, efectivamente, el éter de oxima se coordina al catalizador de Au(I) disminuyendo la concentración efectiva de catalizador activo en el medio de reacción (Esquema 100), lo cual repercute negativamente en su eficiencia.



[a] *Condiciones de reacción*: **15a** (1 equiv.), **16a** (1.5 equiv.), **Au1** (5 mol%), CH_2Cl_2 [0.1 M].



34 (mol%)	T (ºC)	t(h)	**35aa** (%)
0	-45	4	94
30	-12	6	95

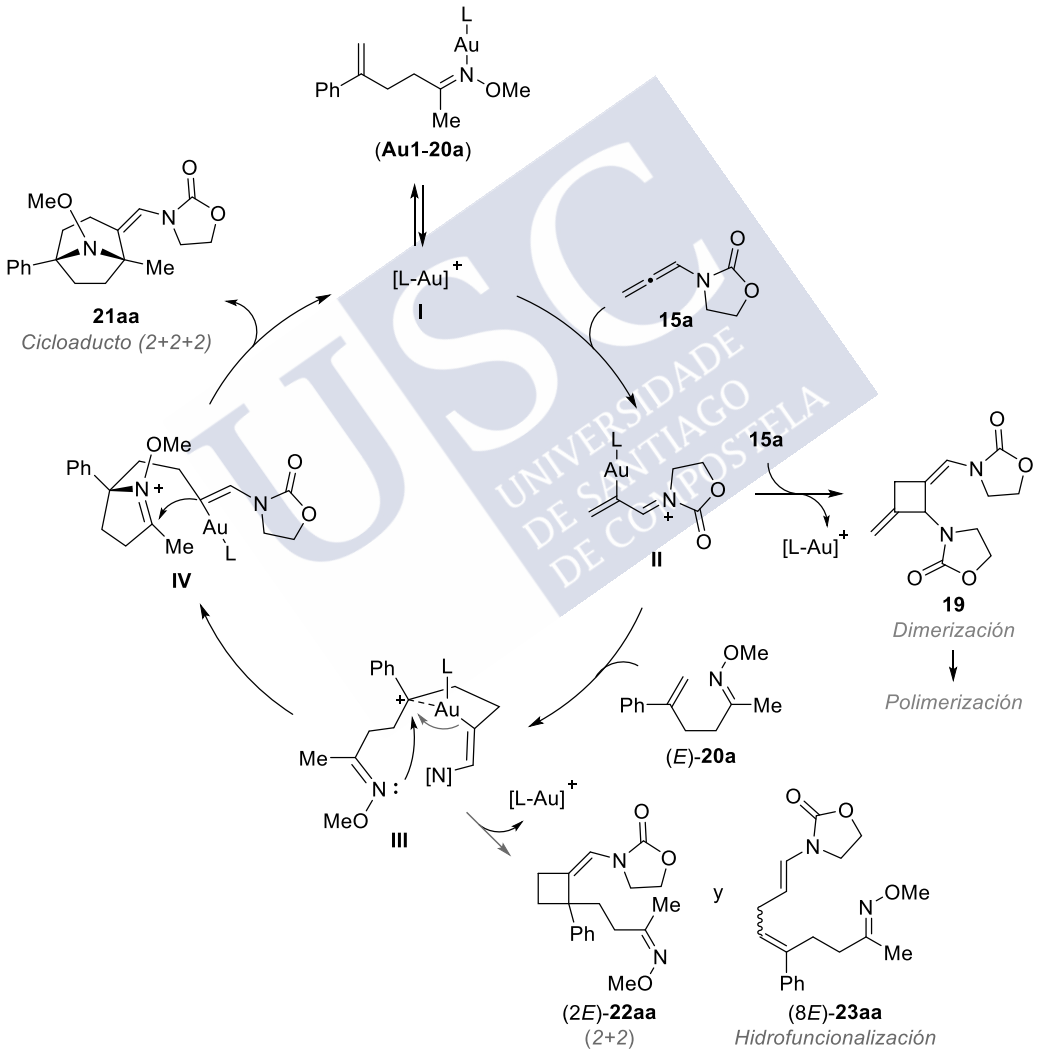
Esquema 100. Efecto de la adición de una oxima en cantidades subestequiométricas en la cicloadición (2+2+2) entre la alenamida **15a** y la alquenil cetona **16a**.

Apoyándonos tanto en la evidencia experimental como en precedentes de reacciones anteriores, proponemos el siguiente escenario mecanístico, ejemplificado para la reacción entre la alenamida **15a** y la alquenil oxima (*E*)-**20a** (Esquema 101). En el medio de reacción, es probable que se forme el complejo (**Au1**-**20a**), que está en equilibrio dinámico con el complejo activo de Au(I) **I**. La activación de la alenamida **15a** por la especie de oro catalíticamente activa permite la

[132] La cicloadición (2+2+2) fue previamente descrita en: H. Faustino, I. Alonso, J. L. Mascareñas, F. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6526.

formación de la especie zwitteriónica **II** que puede ser atacada por la alquenil oxima (*E*)-**20a** para dar lugar al intermedio carbocatiónico **III**. Este intermedio sería rápidamente atrapado de forma intramolecular por el nitrógeno de la oxima, generando el intermedio cíclico **IV**. Finalmente, una ciclación tipo Prins daría lugar el producto tropánico **21aa**, liberando el catalizador.

La formación de los productos secundarios observados se explicaría mediante la evolución de los intermedios propuestos por otras vías de reacción. Por ejemplo, la formación del dímero de alenamida **19** se puede explicar mediante el ataque de una segunda unidad de alenamida **15a** al zwitterión **II**. El propio dímero de alenamida **19** puede seguir reaccionando con otras unidades de alenamida, generando un polímero de alenamida. Este tipo de reacción se observó predominantemente en el uso de alenamidas ricas en electrones. Por otro lado, el ataque competitivo del vinil-oro al carbocatión **III** (flecha gris) permite la formación del ciclobutano (2*E*)-**22aa**, en una cicloadición formal (2+2), o bien una eliminación en el carbocatión y subsecuente protodemetalación para dar el producto de hidrofuncionalización (8*E*)-**23aa**.



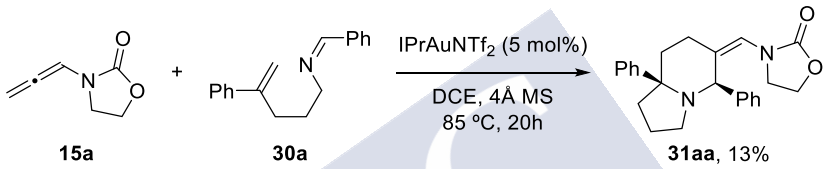
Esquema 101. Propuesta mecanística para la cicloadición formal (2+2+2) (ejemplificado para la reacción entre la alenamida **15a** y la alquenil oxima (*E*)-**20a**).

Adendum

9. Variante con alquenil oximas enlazadas a través del átomo de oxígeno

8.1. Descubrimiento y desarrollo de la reacción

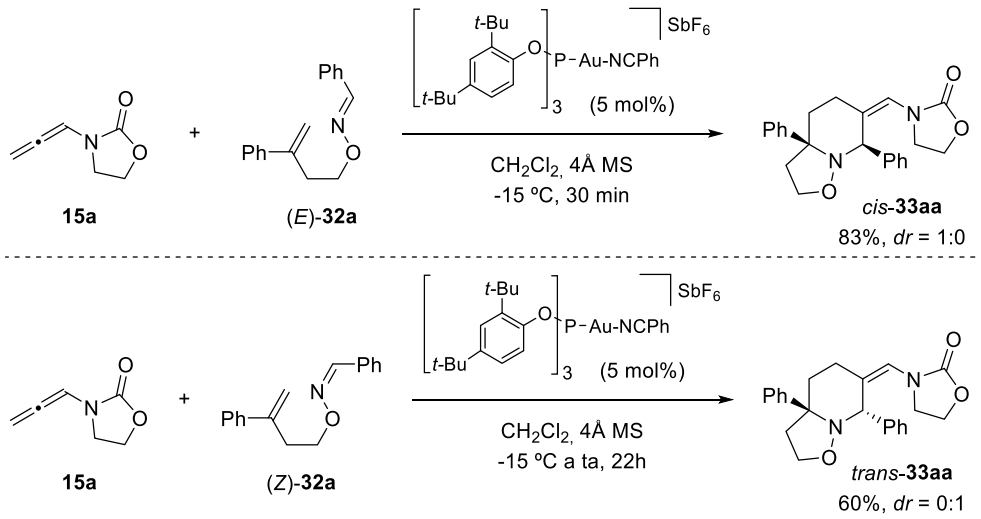
Considerando la gran importancia de la síntesis de azaciclos, especialmente piperidinas, y en relación con el trabajo desarrollado durante este capítulo, mi compañero el Dr. Iván Varela, investigó, paralelamente al desarrollo de este trabajo, nuevos métodos para la síntesis de piperidinas basados en la catálisis de Au(I). En concreto, estudió la viabilidad de una cicloadición (2+2+2) catalizada por Au(I) entre alenamidas e alquenil iminas del tipo **30a**, un proceso que proporcionaría un acceso directo a piperidinas fusionadas como **31aa**. Sin embargo, después de probar distintos catalizadores de Au(I) y diversas condiciones de reacción, en el mejor de los casos el uso de la alenamida **15a** junto con la imina **30a** proporcionó el cicloaducto **31aa** se obtuvo con un rendimiento del 13%, recuperándose gran parte de las sustancias de partida (Esquema 102).



Esquema 102. Cicloadición (2+2+2) catalizada por Au(I) desarrollada por el Dr. Iván Varela.

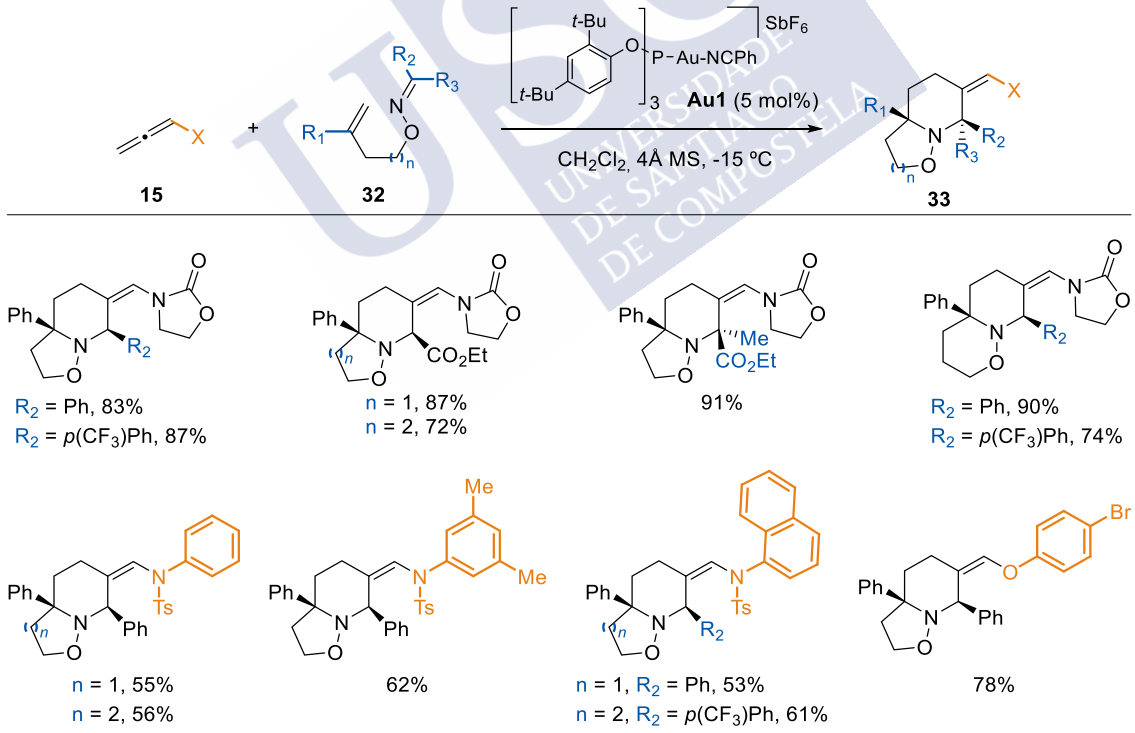
Debido al éxito de la cicloadición (2+2+2) entre alenos y alquenil oximas en presencia de catalizadores de Au(I) previamente expuesta, el Dr. Varela investigó el uso de alquenil oximas del tipo **32a**, como alternativa sintética a las iminas. Afortunadamente, bajo las condiciones óptimas ensayadas anteriormente, en presencia de la alenamida **15a** y el catalizador de oro **Au1**, la alquenil oxima (*E*)-**32a** produce el azaciclo *cis*-**33aa** como un único isómero tras media hora de reacción y en un rendimiento del 83% (Esquema 103, arriba). Curiosamente, el isómero contrario, la alquenil oxima (*Z*)-**32a**, también reaccionó en las mismas condiciones de reacción para dar el cicloaducto *trans*-**33aa** como un único isómero y en un rendimiento del 60%, aunque este caso la reacción es más lenta, y necesita 22 horas (Esquema 103, abajo).[133]

[133] Un estudio mecanístico sobre esta reacción, similar al realizado en el Esquema 99, estableció que la diferencia de reactividad observada entre ambos isómeros de **32a** se debe principalmente a la mayor afinidad de (*Z*)-**32a** por el catalizador de Au(I), reduciendo la concentración efectiva de catalizador activo en el medio de reacción.



Esquema 103. Cicloadición (2+2+2) catalizada por Au(I) desarrollada por el Dr. Iván Varela.

El alcance de la cicloadición demostró ser amplio, permitiendo la síntesis de un gran número de piperidinas del tipo **33** con diversos tipos de sustituyentes, incluyendo diversos grupos funcionales unidos al éter de oxima, la formación de centros cuaternarios en α al nitrógeno, el uso de diversas alenamidas y alenil éteres, así como la formación de anillos fusionados a la piperidina más grandes, todo ello en buenos rendimientos y con diastereoselectividades excelentes (Esquema 104).

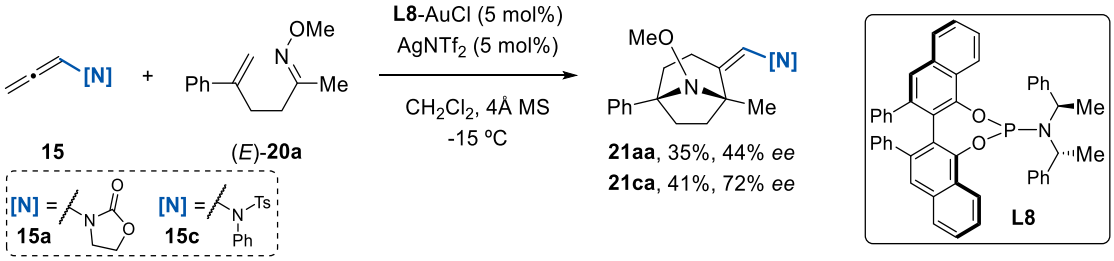


Esquema 104. Alcance de la cicloadición (2+2+2) desarrollada por el Dr. Iván Varela.

8.2. Desarrollo enantioselectivo

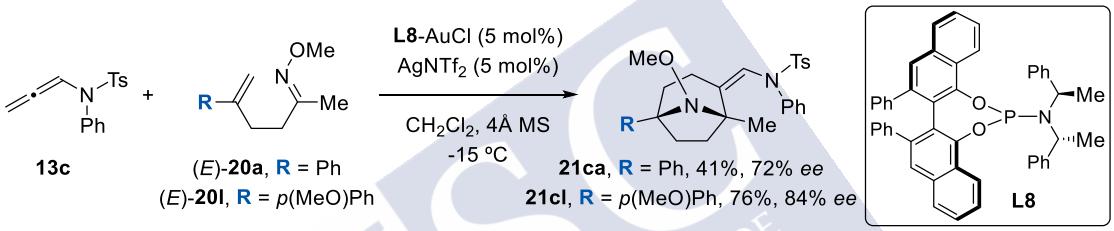
Tomando como base los resultados obtenidos durante mi tesis sobre el comportamiento de alquenil oximas y la reacción para obtener azabiciclos tipo tropano, en colaboración con J. Fernández iniciamos el estudio de la versión asimétrica, usando las alquenil oximas del tipo (*E*)-**20**.

Bajo las condiciones óptimas encontradas, entre las que se encuentra el uso de un catalizador de Au(I) con un ligando fosforamidita (**L8**), se estudió el comportamiento de las diferentes alenamidas mostradas en la Figura 8 (página 80), encontrando que las *N*-tosil alenamidas como **15c** eran las que proporcionaban mejores resultados (Esquema 105).



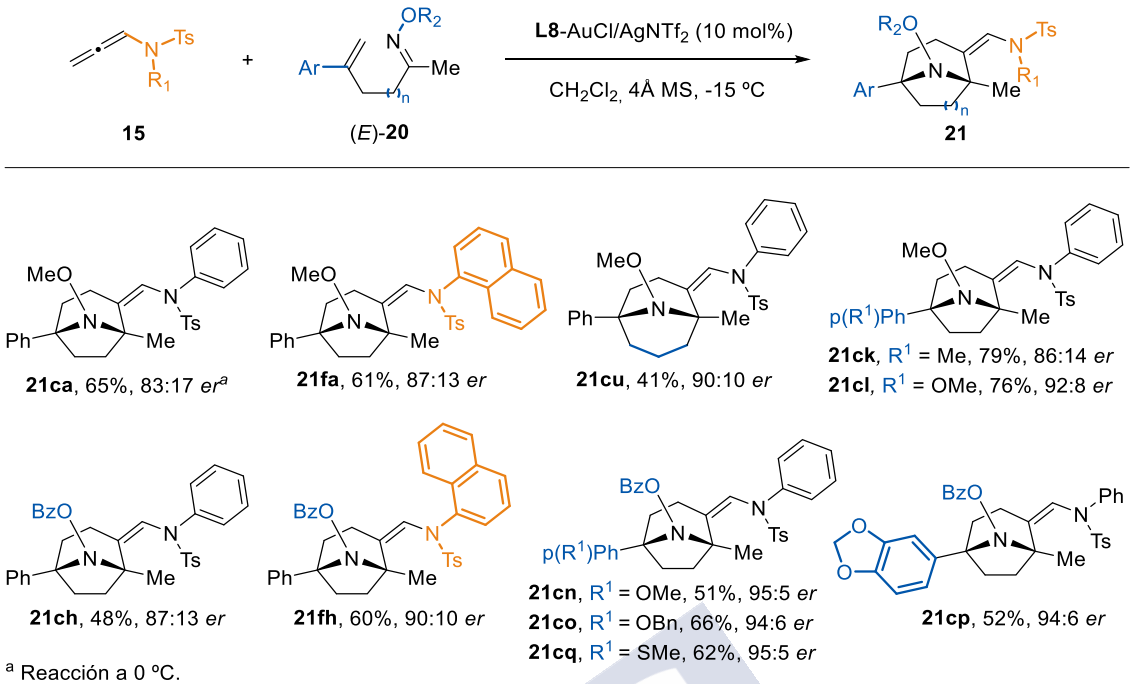
Esquema 105. Comparación de las alenamidas **15a** y **15c** en la versión asimétrica de la cicloadición.

Asimismo, la sustitución en el alqueno también resultó importante en la eficiencia de la reacción. En concreto, la presencia de sustituyentes ricos en electrones mejora tanto el rendimiento como el exceso enantiomérico de los azabiciclos (Esquema 106).



Esquema 106. Comparación de los éteres de oxima (*E*)-**20a** y (*E*)-**20l** en la versión asimétrica de la reacción.

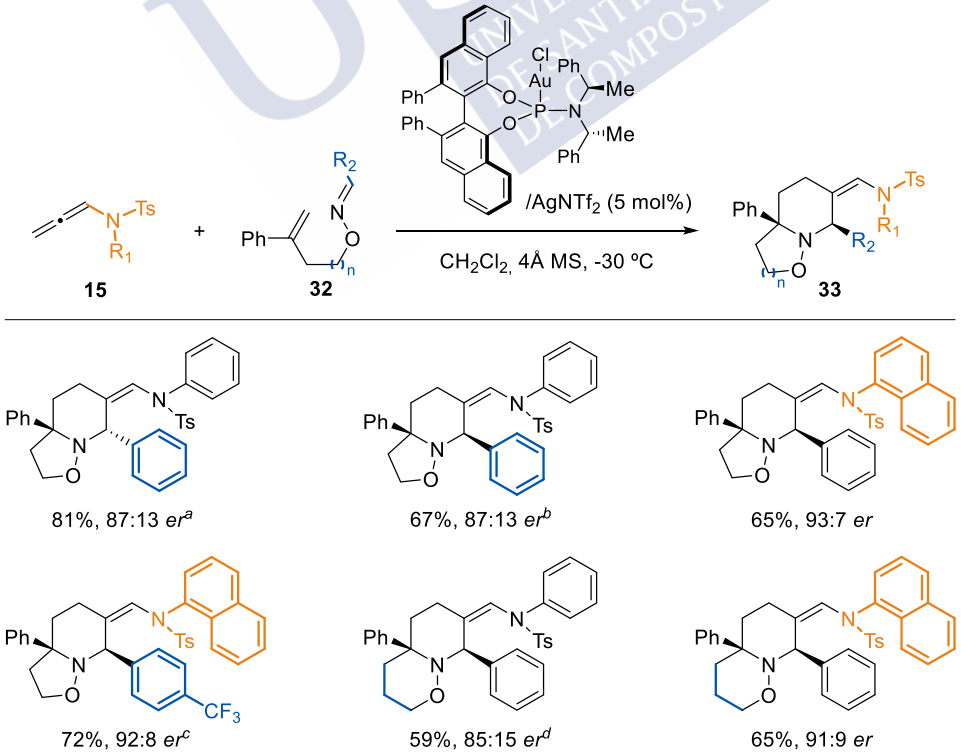
En otros sustratos, el uso del sistema catalítico **L8**-AuCl/$AgNTf_2$ a temperatura ambiente produjo rendimientos comparables a los observados previamente con el catalizador **Au1**, pero para mejorar las enantioselectividades fue necesario llevar a cabo las reacciones a menor temperatura (-15 ºC), por lo que fue necesario una carga catalítica mayor, del 10 mol%, para que los rendimientos se mantuviesen óptimos. En general, la reacción tolera el uso de diferentes sustratos con éteres y ésteres de oxima (Esquema 107).



[a] Reacción a 0 ºC.

Esquema 107. Resumen del alcance de la versión enantioselectiva para los sustratos del tipo (*E*)-**20**.

Curiosamente, el catalizador óptimo para esta reacción de los sustratos del tipo **20** (**L8**-AuCl / $AgNTf_2$ también es capaz de promover la cicloadición enantioselectiva de éteres de oxima de tipo **33**, con enantioselectividades buenas o muy buenas cuando se utiliza la *N*-tosil-fenil alenamida o su variante *N*-tosil-2-nafil alenamida. La cadena que enlaza el alqueno y el éter de oxima también se puede alargar en un metileno extra sin perjudicar la selectividad del proceso (Esquema 108).



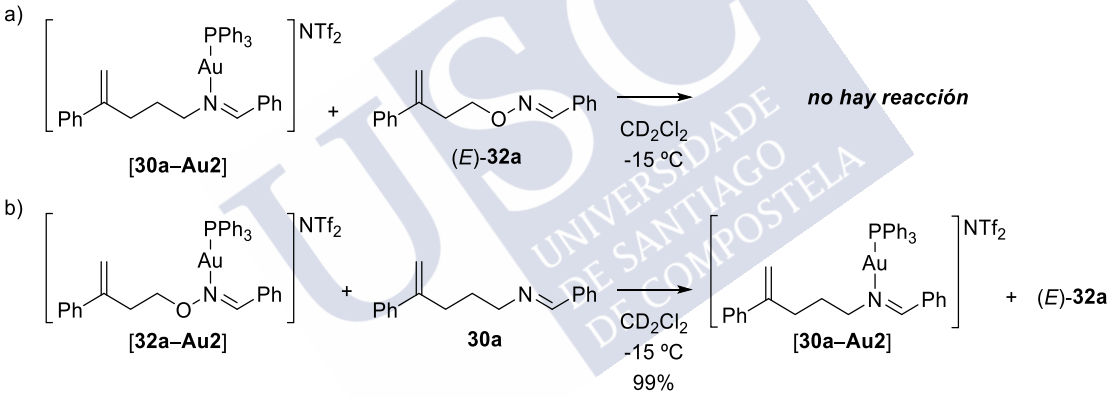
[a] A partir de la alquenil oxima correspondiente (*Z*)-**32.** [b] A partir de la alquenil oxima correspondiente (*E*)-**32.** [c] Reacción a -50 ºC. [d] Reacción a 0 ºC.

Esquema 108. Resumen del alcance de la versión enantioselectiva para los sustratos de tipo **32**.

8.3. Estudios mecanísticos adicionales

En el contexto del desarrollo de la variante de la cicloadición (2+2+2) con alquenil éteres de oxima de tipo **32**, en las que el alqueno está conectado a la oxima a través del oxígeno, también hicimos estudios mecanísticos mediante RMN y ESI-MS, en colaboración con el Dr. Varela. Así, observamos que la mezcla de cantidades estequiométricas de PPh_3AuNTf_2 y la imina **30a** produce una única señal en el espectro de ^{31}P-RMN (δ 29.30 ppm), y la presencia de un único ion molecular de *m/z* = 708.19 por ESI-MS, indicativo de la presencia del complejo [**30a**-**Au2**]. Asimismo, también se observó el desplazamiento a campo bajo del hidrógeno imínico en el espectro de ^{1}H-RMN (Δδ 0.08 ppm a 0 ºC), sin duda asociado a una coordinación del nitrógeno al átomo de Au(I). Del mismo modo, la mezcla del complejo modelo con el éter de oxima (*E*)-**32a** condujo al complejo análogo oxima-Au(I) [**32a**-**Au2**] por ESI-MS y RMN (*m*/*z* 710.29; ^{31}P-RMN δ 28.75 ppm).

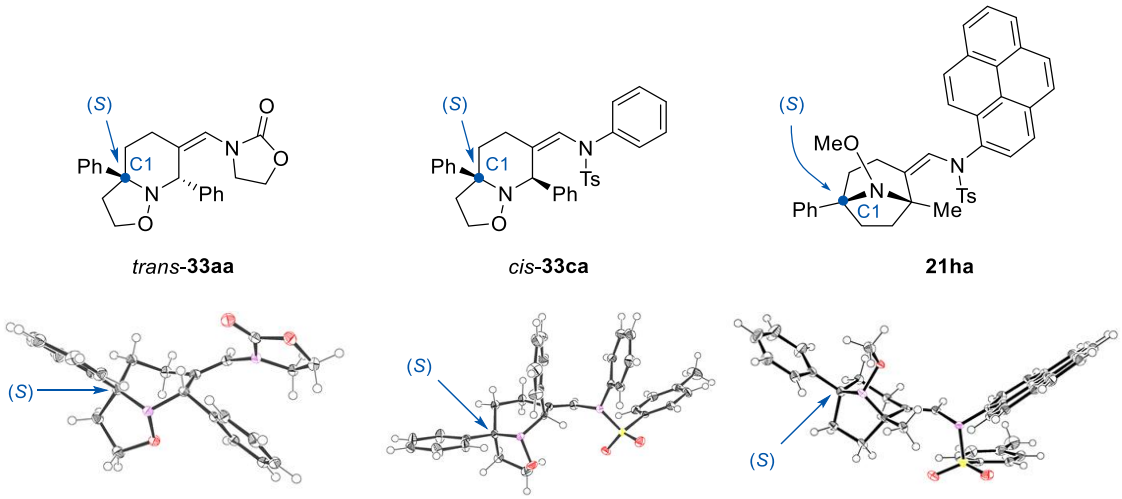
La adición del éter de oxima (*E*)-**32a** al complejo imina-Au(I) [**30a**-**Au2**] a -15 ºC no produjo ningún cambio observable por análisis de RMN y ESI-MS en la mezcla (Esquema 109, a). Sin embargo, la adición de la imina **30a** al complejo oxima-Au(I) [**32a**-**Au2**] indujo la formación cuantitativa del complejo imínico [**30a**-**Au2**] con la subsecuente liberación de la oxima (*E*)-**32a** (Esquema 109, b). De estos datos, se confirmó que la coordinación de la imina al complejo de Au(I) es mucho más fuerte que para su contraparte oxímica, lo que es consistente con la diferencia de reactividades entre alquenil iminas y alquenil oximas observada en esta tesis.



Esquema 109. Estabilidad relativa de complejos de Au(I)-imina y Au(I)-oxima.

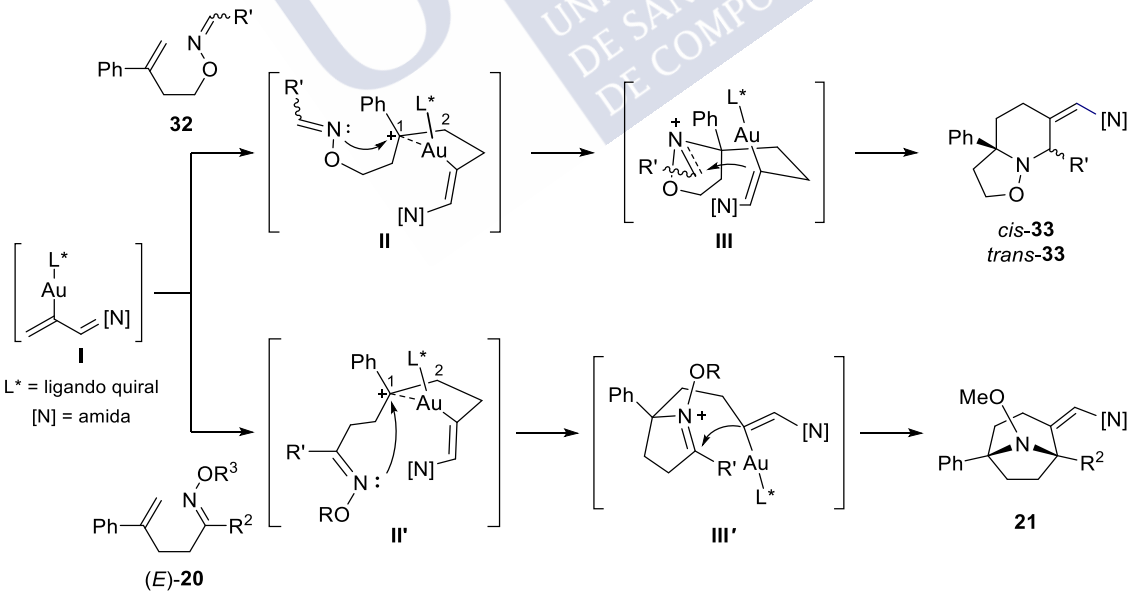
Por otra parte, la caracterización por difracción de rayos X de algunos de los cicloaductos enantioenriquecidos, obtenidos con el catalizador quiral **L8**-AuCl/$AgNTf_2$, también proporcionó información sobre el mecanismo de la reacción. En concreto, el análisis por difracción de rayos X de los compuestos *trans*-**33aa**, *cis*-**33ca** y **21ha**, determinó que estos cicloaductos poseen la misma configuración en el carbono cuaternario C1, implicando que estos dos procesos comparten el mismo paso enantiodeterminante (Esquema 110).[134]

[134] Asimismo, los productos de cicloadición (2+2) tendrían la configuración opuesta en dicho carbono, en base a la bibliografía existente sobre este tipo de procesos asimétricos: S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552.



Esquema 110. Análisis de rayos X de los distintos tipos de cicloaductos nitrogenados.

Así pues, estos resultados derivados del desarrollo de estas dos versiones enantioselectivas nos condujeron a precisar con mayor detalle el esquema mecanístico.[135] La adición del alqueno a la alenamida activada **I** da lugar a los intermedios carbocatiónicos **II** y **II'**, que se comportan como carbocationes configuracionalmente estables, cuya rotación a través del enlace C1-C2 está limitada gracias a una interacción electrostática entre C1 y el átomo de Au(I). Para el caso de los éteres de oxima **32**, la especie imínica **III** se formaría debido a un ataque intramolecular estereoespecífico, y las posterior ciclación aza-Prins daría lugar a las piperidinas *cis*-**33** y *trans*-**33**, ambas con el mismo exceso enantiomérico. De la misma forma para los éteres de oxima del tipo (*E*)-**20**, un atrapado intramolecular estereoespecífico por parte del nitrógeno oxímico (**II'**) y posterior ciclación aza-Prins del intermedio **III'** produce el derivado tropánico **21**, con excesos enantioméricos similares a los conseguidos con las piperidinas *cis*-**33**/*trans*-**33** (Esquema 111).

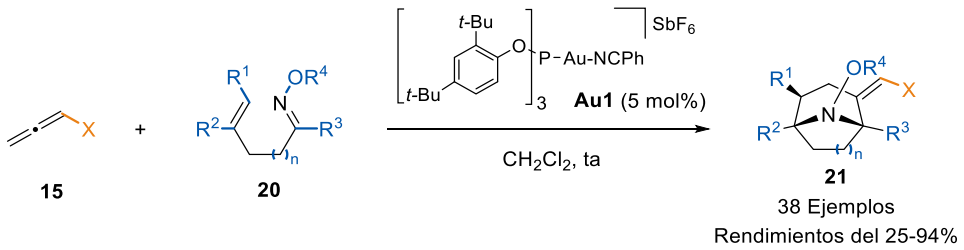


Esquema 111. Hipótesis mecanística sobre la estereoselectividad observada en ambos productos nitrogenados.

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

Conclusiones

Como conclusión, hemos desarrollado una cicloadición formal (2+2+2) catalizada por oro que constituye el primer ejemplo de reacción de cicloadición entre alenos y alquenil oximas (Esquema 112). Esta metodología permite la construcción directa de estructuras azabicíclicas con carbociclos de siete, ocho o nueve miembros y carbonos puente cuaternarios.



Esquema 112. Cicloadición (2+2+2) entre alenos y alquenil oximas catalizada por Au(I).

La eficiencia de la reacción depende de la alquenil oxima. Los mejores rendimientos se observaron cuando el alqueno está sustituido con un grupo arilo rico en electrones. La metodología es muy versátil y permite el acceso a compuestos de tipo tropánico, e incluso a anillos carbonados de ocho y nueve miembros (Figura 10).

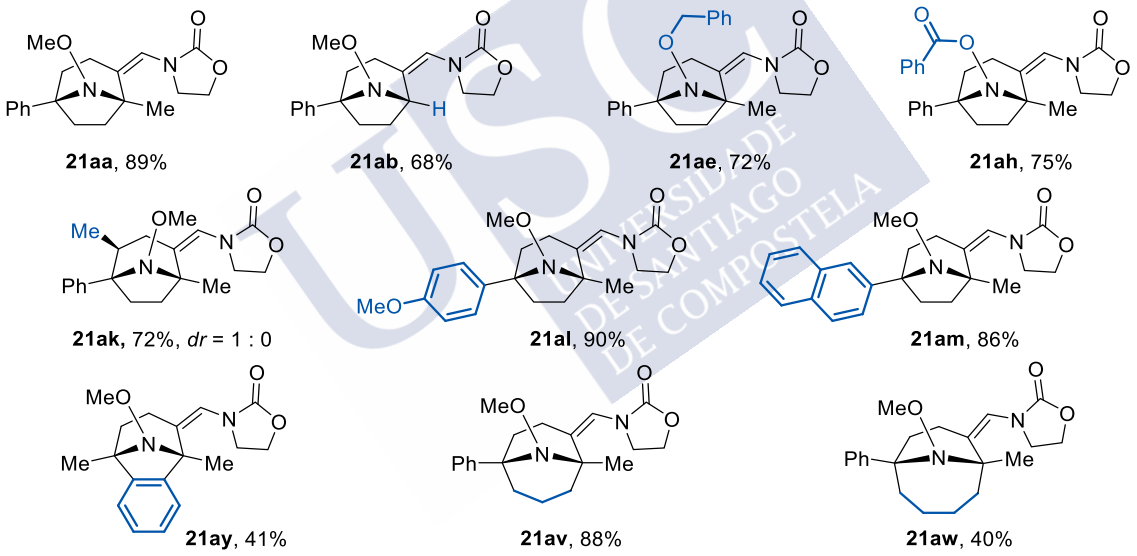


Figura 10. Alcance de la cicloadición (2+2+2) con respecto a alquenil oximas.

La reacción también tolera perfectamente el uso de distintas alenamidas e incluso aleniléteres, permitiendo la construcción de biciclos de siete y ocho miembros (Figura 11).

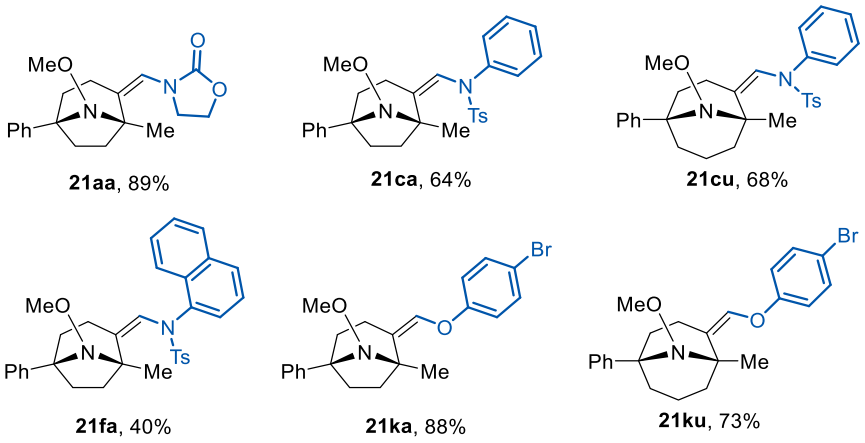


Figura 11. Alcance de la cicloadición (2+2+2) con respecto a alenos.

Adicionalmente, hemos descrito manipulaciones de los productos tropánicos obtenidos. Se ha podido demostrar la funcionalización selectiva de los grupos enamida y metoxiamina, llegando a compuestos con alto valor añadido (Figura 12).

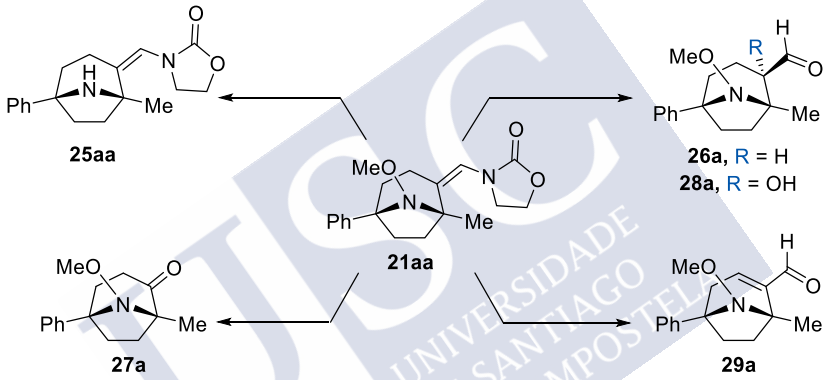


Figura 12. Resumen de la manipulación del producto tropánico **21aa**.

Por último, en colaboración con el Dr. Jaime Fernández, hemos contribuido al estudio del mecanismo de la reacción, así como a desarrollar una versión asimétrica de la misma.

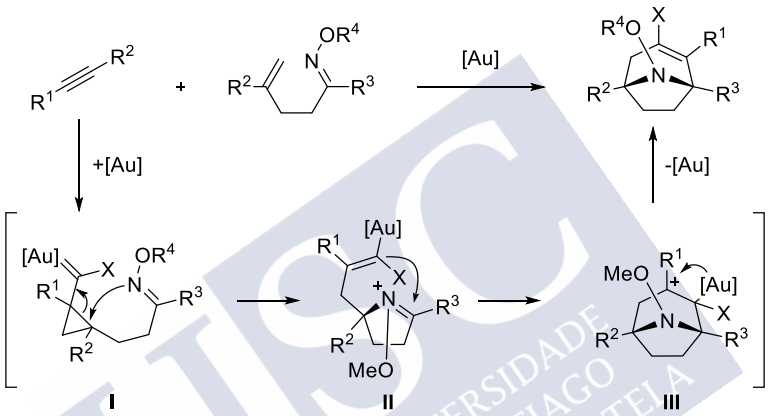
Parte de los resultados de este capítulo han sido publicados en:

D. C. Marcote, I. Varela, J. Fernández-Casado, J. L. Mascareñas, F. López, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16821.

Adendum: Viabilidad de otras cicloadiciones (2+2+2) entre alquenil oximas y otros sustratos insaturados

10. Reacciones catalizadas por Au(I) entre alquinos y alquenil oximas

Los alquinos han sido muy utilizados en química de oro, pues pueden activarse de forma eficiente usando distintos complejos de oro. Por ello, quisimos comprobar si era posible utilizarlos en lugar de las alenamidas como componentes de dos átomos de carbono en nuestras cicloadiciones con las alquenil oximas. Esto podría conducir a estructuras tropánicas altamente funcionalizadas y con insaturaciones en el carbociclo. Idealmente, esta reacción seguiría un mecanismo en el que el catalizador de Au(I) en presencia del alquino y la alquenil oxima generaría el intermedio ciclopropilcarbénico **I**. Este intermedio se abriría de manera intramolecular por el éter de oxima para dar intermedio imínico **II**, que sufriría una ciclación tipo Prins con el vinil-oro (**III**), y finalmente proporcionaría el tropano deseado (Esquema 113).



Esquema 113. Potencial cicloadición (2+2+2) entre alquinos y alquenil oximas.

Para la elección del alquino más apropiado para llevar a cabo estas cicloadiciones, nos fijamos en precedentes sobre otras reacciones de cicloadición con catálisis de oro que emplean distintos tipos de alquinos.

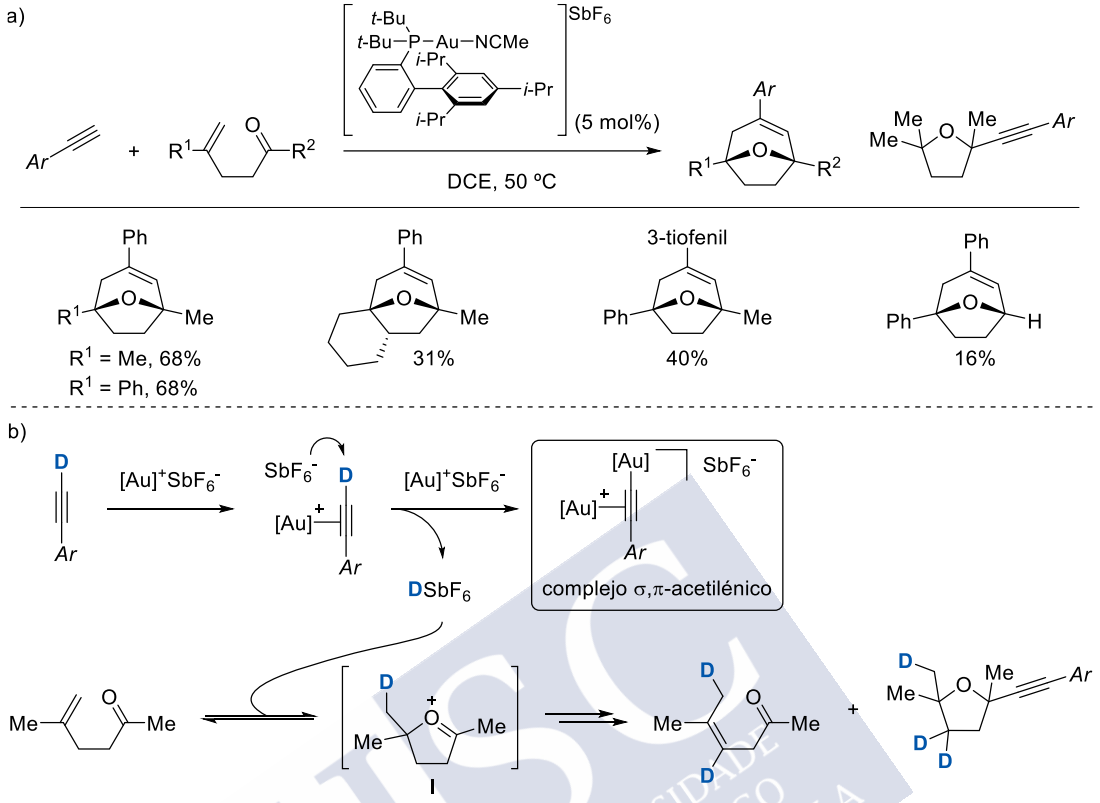
Precedentes de cicloadiciones de alquinos catalizadas por Au(I)

La reacción más similar es la descrita por Echavarren en 2013, en la cual alquinos y alquenil cetonas reaccionan en presencia de catalizadores de Au(I) para dar 8-oxabiciclo[3.2.1]oct-3-enos (ver Esquema 40, página 46). Sin embargo, esta metodología proporciona rendimientos generalmente bajos, productos secundarios y está muy restringida al uso de arilacetilenos, así como el uso de cetonas, ya que los aldehídos conducen a rendimientos todavía menores (Esquema 114, a).

El escenario mecanístico para esta reacción, apoyado por experimentos de deuteración y cálculos DFT, involucra la formación de un complejo σ,π-acetilénico de oro entre dos unidades de catalizador y una de fenilacetileno, acompañado de la formación de un ácido de Brönsted.[136] Los autores aislaron este nuevo complejo σ,π-acetilénico, y posteriormente comprobaron que no es capaz de promover la cicloadición (2+2+2). La posterior adición de $HSbF_6$ reestablece su actividad catalítica. Por otro lado, el medio ácido generado en la reacción es el responsable de la

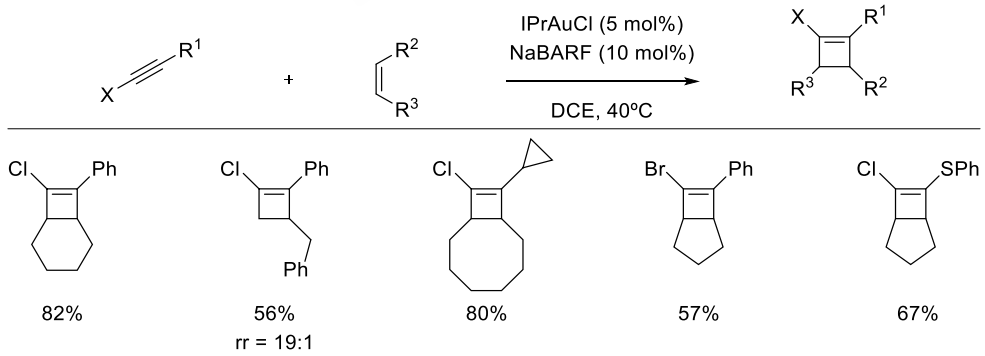
[136] a) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3547; la detección y estudio de otros complejos σ,π-acetilénicos de oro, así como del ácido de Brönsted liberado durante su formación, se puede encontrar en: b) T. J. Brown, R. A. Widenhoefer, *Organometallics* **2011**, *30*, 6003; c) A. Grirrane, H. Garcia, A. Corma, E. Álvarez, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1647; d) A. Gómez-Suárez, S. Dupuy, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 938.

formación del oxonio **I** a partir de la alquenil cetona de partida, que evoluciona hacia los productos secundarios tetrahidrofuránicos y alquenil cetonas isoméricas. Todos estos factores contribuyen decisivamente al bajo rendimiento observado para los cicloaductos (2+2+2) (Esquema 114, b).



Esquema 114. Cicloadición (2+2+2) entre alquinos y alquenil cetonas catalizada por Au(I).

Durante el desarrollo de mi tesis, el grupo de L. Zhang desarrolló una cicloadición (2+2) entre alquenos y diversos haloalquinos, y cuyo mecanismo se ha descrito en la introducción (ver Esquema 33, página 42).[65] Estos haloalquinos no generan medio ácido en presencia de catalizadores de Au(I) y reaccionan eficientemente con alquenos monosustituidos y alquenos no activados, permitiendo la síntesis de ciclobutenos anteriormente inaccesibles bajo catálisis de oro, con muy buenos rendimientos y excelentes regioselectividades (Esquema 115).

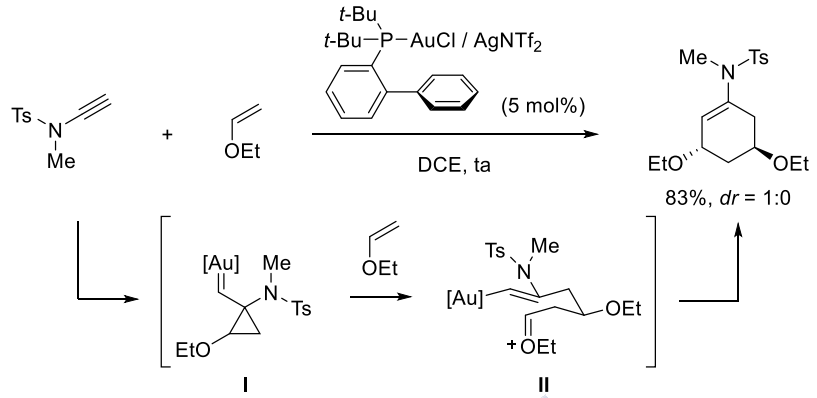


Esquema 115. Cicloadición (2+2) entre cloroalquinos y alquenos.

Por otra parte, en 2012, Liu y colaboradores describieron que, en presencia de catalizadores de Au(I), inamidas y alquenos ricos en electrones participaban en cicloadiciones (2+2+2) para dar

[65] Y. -B. Bai, Z. Luo, Y. Wang, J.-M. Gao, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5860.

sistemas ciclohexénicos con buenos rendimientos y con buenas regio- y diastereoselectividades (Esquema 116). El escenario mecanístico consiste en la formación del intermedio ciclopropilcarbénico **I**, cuya apertura por una segunda unidad de enol éter genera el oxonio **II**. Una subsecuente ciclación y posterior protodemetalación proporciona los productos finales, que se aíslan con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades.[137]

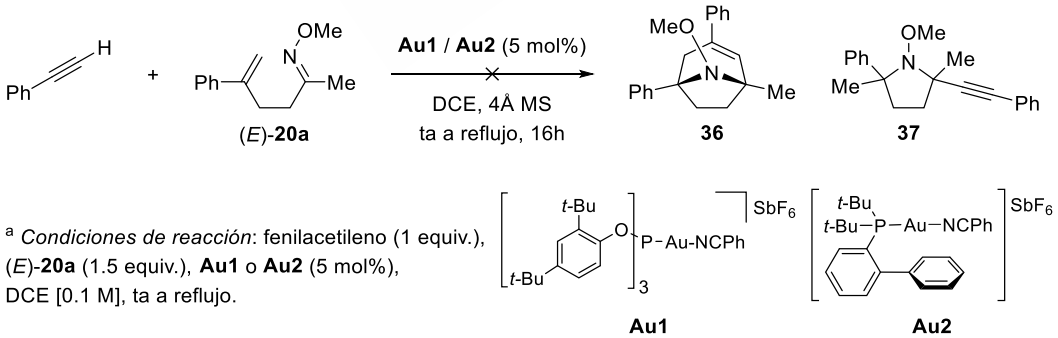


Esquema 116. Cicloadición (2+2+2) catalizada por Au(I) entre inamidas y enol éteres.

En base a estos precedentes, decidimos ensayar la reactividad de las alquenil oximas de tipo **20** con aril acetilenos, haloalquinos e inamidas.

Resultados y discusión

Primero estudiamos el comportamiento de aril acetilenos en las reacciones con los éteres de alquenil oxima, en presencia de catalizadores de Au(I) (Esquema 117). Desafortunadamente, cuando se trató una disolución en dicloroetano de alquenil oxima (*E*)-**20a** (1.5 equiv.) con fenilacetileno (1 equiv.) en presencia del catalizador de oro **Au1** o del catalizador **Au2** (5 mol%), no se apreció la formación de ningún producto y no hay conversión de las sustancias de partida. Tampoco se pudo detectar la presencia del cicloaducto **36** calentando la mezcla, ni tampoco se observó la aparición del producto secundario **37**, análogo nitrogenado del producto previamente observado por Echavarren (Esquema 114, página 104). En ambos casos se recuperaron completamente las sustancias de partida.

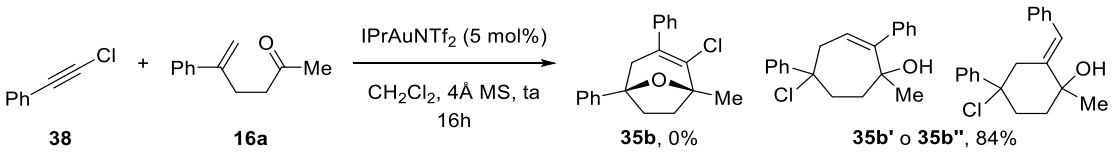


Esquema 117. Estudio preliminar con fenilacetileno y la alquenil oxima (*E*)-**20a** en presencia de complejos de Au(I).

Es posible que la falta de reactividad observada con el fenilacetileno esté asociada a la formación de especies inactivas de Au(I), que inhiban la cicloadición deseada. En concreto, Echavarren y colaboradores previamente habían aislado acetiluros de Au(I), responsables de inhibir la catálisis en reacciones enínicas, y demostrado que esta reactividad se podía recuperar con la adición de un

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

ácido.[138] Por ello, decidimos probar cloroalquinos en lugar de alquinos terminales, como segundo componente de reacción, pues no poseen hidrógenos acetilénicos capaces de interferir en la reacción previamente planteada, y además existía el precedente de L. Zhang, indicado anteriormente. Una primera prueba de reacción entre el cloroalquino **38** y la alquenil cetona **16a** en presencia del catalizador $IPrAuNTf_2$ a temperatura ambiente, no condujo al oxabiciclo **35b**. En su lugar, se observó la formación de un nuevo producto, preliminarmente identificado como uno de los dos compuestos **35b'** o **35b''**, con un rendimiento del 84%. Aunque su estructura no se pudo confirmar por completo,[139] este resultado demuestra que el cloroalquino es capaz de participar en la reacción intermolecular con la alquenil cetona, en presencia de catalizadores de Au(I) (Esquema 118).

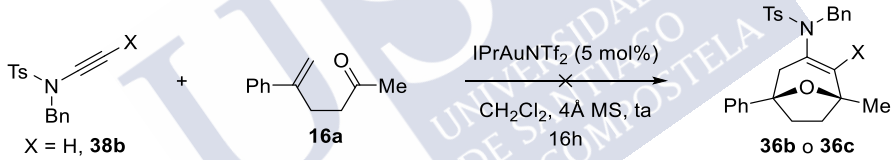


38 **16a** **35b**, 0% **35b'** o **35b''**, 84%

[a] *Condiciones de reacción*: cloroalquino **38** (1 equiv.), **16a** (1.5 equiv.), $IPrAuNTf_2$ (5 mol%), CH_2Cl_2 [0.1 M], ta. Rendimiento determinado por ^{1}H-RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno.

Esquema 118. Estudio preliminar con el cloroalquino **38** y la alquenil cetona **16a** en presencia de $IPrAuNTf_2$.

También probamos el comportamiento de inamidas, como **38b** y **38c**. Usando las condiciones estándar de reacción, la alquenil cetona **16a** y el catalizador $IPrAuNTf_2$, no se observó la presencia de ningún oxabiciclo del tipo **36**, y en su lugar se detectó la polimerización de las inamidas de partida, y en ambos casos se recuperó completamente la cetona **19** (Esquema 119).



[a] *Condiciones de reacción*: inamida (2 equiv.), **16a** (1 equiv.), $IPrAuNTf_2$ (5 mol%), CH_2Cl_2 [0.1 M], ta.

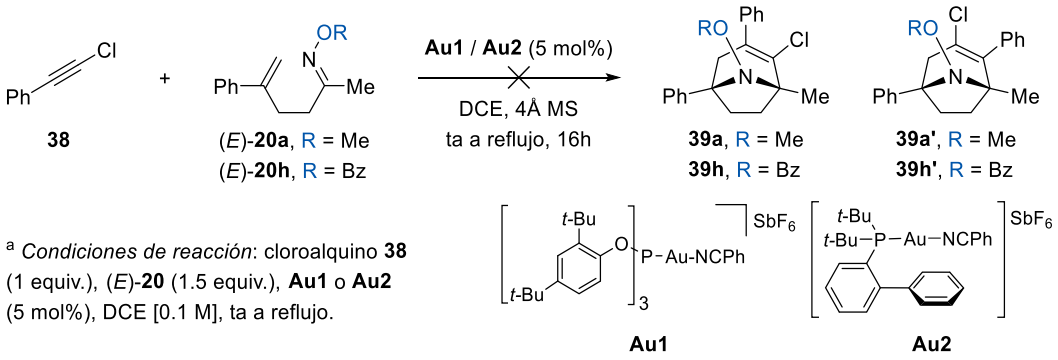
Esquema 119. Estudio preliminar con de distintas inamidas con la alquenil cetona **16a** en presencia de $IPrAuNTf_2$.

Dado que los cloroalquinos del tipo **38** sí eran activos, y daban lugar a cicloaductos con las alquenil cetonas, se estudió su comportamiento con los éteres y ésteres de oxima como segundos componentes de la reacción (Esquema 120). El tratamiento de una disolución en DCE del cloroalquino **38** (1 equiv.) y el éter de oxima (*E*)-**20a** (1.5 equiv.), en presencia del catalizador **Au1** o del catalizador **Au2** (5 mol%) no produjo ninguno de los cicloaductos deseados (**39a** o **39a'**), ni ningún otro relacionado con el producto secundario obtenido con la alquenil cetona (**35b'** o **35b''**). Desafortunadamente, en este caso, se recuperaron las sustancias de partida intactas, incluso después de varias horas calentando a reflujo. La ausencia de reactividad del cloroalquino **38** en presencia del éter de oxima nos hizo pensar que ésta podría deberse a que la coordinación

[138] S. Ferrer, A. M. Echavarren, *Organometallics* **2018**, *37*, 781.

[139] No pudimos purificar completamente el cicloaducto por cromatografía en columna (las impurezas detectadas provienen de productos secundarios derivados del alquino **38**). Sin embargo, las estructuras propuestas están de acuerdo con datos obtenidos de ^{1}H-RMN y espectroscopía de masas, y su formación se explicaría mediante una transposición 1,3 de halógeno previamente descrita en la bibliografía: a) M. Kreuzahler, G. Haberhauer, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8210; b) M. E. de Orbe, M. Zanini, O. Quinonero, A. M. Echavarren, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 7817; c) P. D. García-Fernández, C. Izquierdo, J. Iglesias-Sigüenza, E. Díez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 629; d) P. D. García-Fernandez, J. Iglesias-Sigüenza, P. S. Rivero-Jerez, E. Díez, E. Gomez-Bengoa, R. Fernandez, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16082.

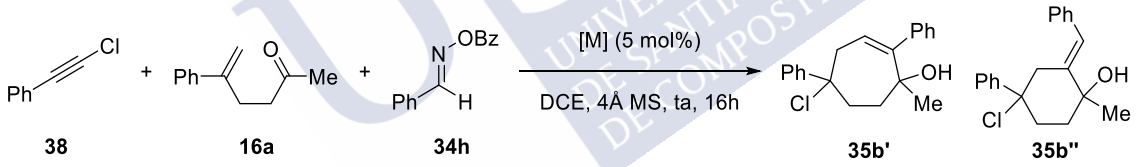
del Au(I)-oxima pudiese inhibir la reacción. Por lo tanto, pasamos a explorar el uso del éster de oxima (*E*)-**20h**, cuya coordinación a los complejos de Au(I) debería ser más débil. Sin embargo, la alquenil oxima (*E*)-**20h** tampoco dio ningún tipo de cicloaducto (**39h** o **39h'**) bajo las mismas condiciones de reacción, y de nuevo se recuperaron los reactivos de partida.[140]



Esquema 120. Estudio preliminar con el cloroalquino **38** y las alquenil oximas (*E*)-**20a** y (*E*)-**20h** en presencia de complejos de Au(I).

Para confirmar que la ausencia de reactividad se debía a la presencia de la oxima, ensayamos la reacción entre el cloroalquino **38** y la alquenil cetona **16a** en presencia del éster de oxima **34h** (Tabla 5). Como se puede observar en la entrada 1, la presencia del catalizador $IPrAuNTf_2$ permite la formación del cicloaducto **35b'**(o **35b''**) con un buen rendimiento del 84%. Sin embargo, la adición de 20 mol% del éster de oxima **34h** disminuye dramáticamente la conversión y el rendimiento de la cicloadición (21%, entrada 2). Se observan resultados más pronunciados al usar el sistema catalítico conformado por IPrAuCl y $NaBAr^F$ (entradas 3 y 4).

Tabla 5. Estudio de la cicloadición (2+2+2) entre cloroalquinos y alquenil cetonas.

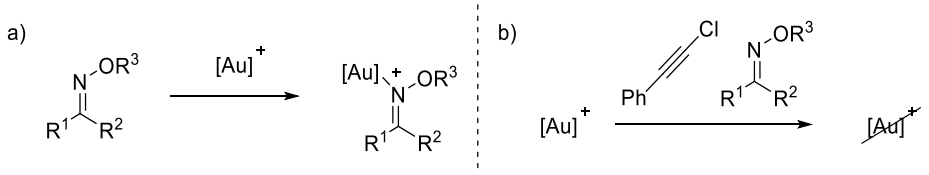


Entrada	[M]	**34h** (mol%)	Conv. (%)	**35b'/35b''** (%)
1	$IPrAuNTf_2$	0	100	84
2	$IPrAuNTf_2$	20	28	21
3	$IPrAuCl/NaBAr^F$	0	100	90
4	$IPrAuCl/NaBAr^F$	20	8	4

[a]Condiciones de reacción: Cloroalquino **38** (1 equiv.), alquenil cetona **16a** (1.5 equiv.), oxima **34h**, [M] (5 mol%), DCE (0.1 M), temperatura ambiente, 16 horas.

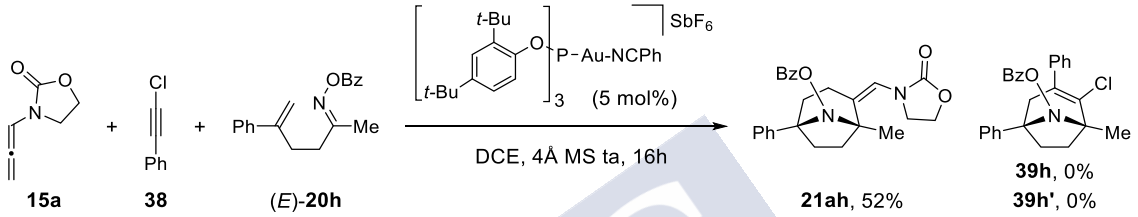
Por lo tanto, la presencia subestequiométrica del éster de oxima **34h** es determinante para observar una drástica bajada de reactividad, aunque la causa final de la inhibición de la reacción era desconocida. Se barajaron dos posibles escenarios: la formación de una interacción Au-oxima que inhibiese la reacción al impedir la coordinación del alquino (Esquema 121, ecuación a), o bien la presencia *simultánea* del cloroalquino y la oxima permitiesen, mediante un mecanismo desconocido, la desactivación/descomposición del catalizador de oro de manera irreversible (Esquema 121, ecuación b).

[140] Adicionalmente, se modificaron las condiciones de reacción usando 3 equivalentes de cloroalquino **38** y 1 equivalente del éster de oxima (*E*)-**20h**, pero de nuevo no se observó conversión de las sustancias de partida.



Esquema 121. Posibles reacciones que conllevasen la desactivación del catalizador de Au.

Para comprobar qué escenario era el correcto, diseñamos un experimento competitivo consistente en la adición de 1 equiv. del cloroalquino **38** a la reacción entre la alenamida **15a** y la alquenil oxima (*E*)-**21h** (Esquema **122**). Al cabo de 16 horas a temperatura ambiente, se observó la conversión completa de la alenamida **15a**, y la aparición del cicloaducto **21ah** en un rendimiento del 52%, mientras que no se observó la formación de ningún cicloaducto que pudiese estar relacionado con la reacción de **38** con (*E*)-**20h**.[141]



[a] *Condiciones de reacción*: alenamida **15a** (1 equiv.), cloroalquino **38** (1 equiv.), (*E*)-**20h** (3 equiv.), **Au1** (5 mol%), DCE [0.1 M], ta.

Esquema 122. Experimento competitivo entre la alenamida **15a** y el cloroalquino **38**.

Estos resultados sugieren que el catalizador de oro se coordina inicialmente a la alquenil oxima, generando un complejo Au-oxima (**I**). Este complejo poseería una coordinación lo suficientemente débil como para ser desplazado por una alenamida, estableciéndose un equilibrio entre Au-alenamida y Au-oxima, que permite que la reacción de cicloadición (2+2+2) entre alenamidas y alquenil oximas para dar derivados tropánicos tenga lugar (Figura 13, izquierda). Por el contrario, el cloroalquino **38** o alquinos terminales no serían capaces de establecer un equilibrio análogo hacia la formación de una especie Au-alquino (**III**), incluso aumentando la temperatura de reacción hasta 85 ºC (Figura 13, derecha), impidiendo su participación en procesos de cicloadición (2+2+2). De todas formas, no se pueden descartar otros escenarios.

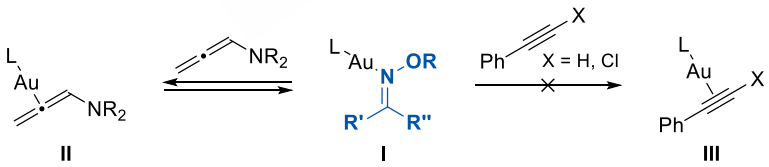


Figura 13. Escenario mecanístico entre complejos L-Au-oxima y sustratos insaturados.

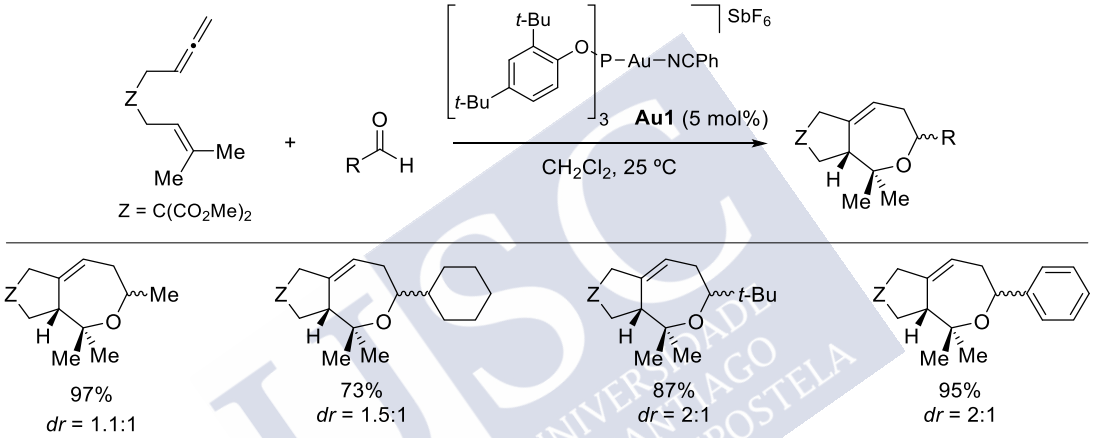
[141] Tampoco se detectó ningún dímero o producto relacionado con la reacción entre la alenamida **15a** y el cloroalquino **38**. Al finalizar la reacción, se observó la presencia de polimerización de la alenamida **15a**.

11. Reacciones catalizadas por Au(I) entre enalenos y oximas

El mecanismo propuesto de la cicloadición (2+2+2) entre alenamidas y alquenil oximas previamente estudiada implica que la reacción transcurre a través de un mecanismo por etapas que implica el atrapado intramolecular de un carbocatión por el nitrógeno de una alquenil oxima. En vista de este hecho, nos preguntamos si podríamos llevar a cabo un proceso por etapas alternativo en el que el aleno está unido al alqueno y la oxima se añade de forma externa.

Precedentes

Como se detalló en el Esquema 44 (página 49), el grupo de Echavarren describió una estrategia formal de cicloadición en tándem consistente en el uso de enalenos y aldehídos en presencia de un catalizador de Au(I) para generar productos tetrahidrooxepínicos. El método sintético tolera distintos sustituyentes alifáticos y aromáticos en el aldehído, y los rendimientos descritos varían desde buenos a excelentes. Sin embargo, el estudio sólo incluye un único enaleno, y la relación diastereoisomérica observada en todos los productos es modesta (Esquema 123).[142]

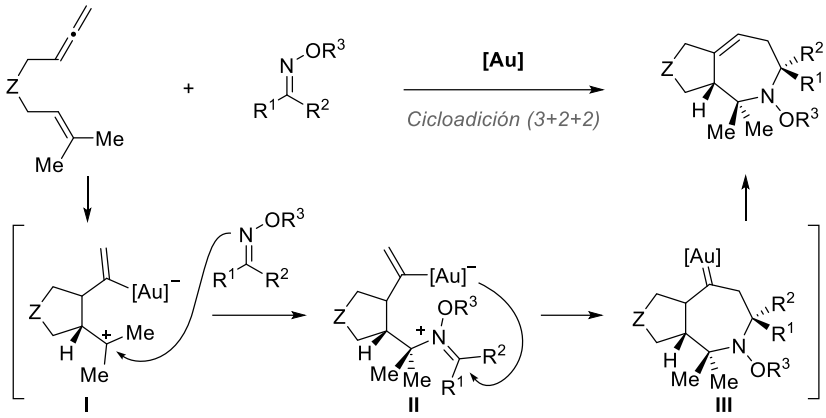


Esquema 123. Alcance de la cicloadición formal (2+2+2) catalizada por Au(I) entre enalenos y aldehídos.

Considerando estos precedentes y nuestro trabajo con los éteres de alqueniloxima descritos anteriormente, nos pareció oportuno ensayar procesos de cicloadición como el indicado en el Esquema 124, pues ello permitiría construir en un solo paso productos tetrahidroazepínicos. De tener éxito, esta estrategia constituiría una metodología directa y sencilla para la obtención de compuestos piperidínicos presentes en un gran número de productos biológicamente activos.[143]

[142] T. Jiménez, J. Carreras, J. Ceccon, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1410.

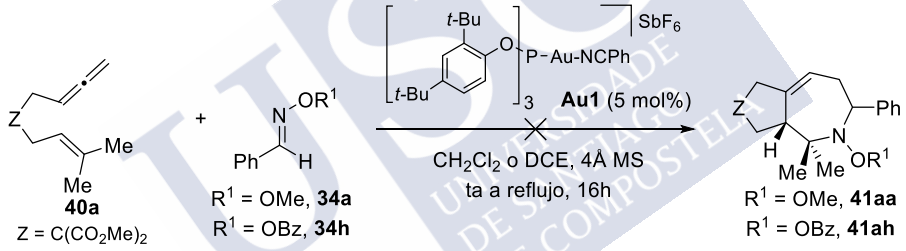
[143] Para revisiones sobre piperidinas, ver: a) S. Laschat, T. Dickner, *Synthesis* **2000**, *13*, 1781; b) F.-X. Felpin, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693; c) M. G. P. Buffat, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701; d) J. Cossy, *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 70; e) C. de Risi, G. Fanton, G. P. Pollini, C. Trapella, F. Valente, V. Zanirato, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 131.



Esquema 124. Mecanismo propuesto para la cicloadición parcialmente intermolecular entre enalenos y oximas catalizada por Au(I).

Ensayos preliminares

En primer lugar, se hizo reaccionar el enaleno **40a**[144] y un éter de oxima (**34a**) o éster de oxima (**34h**), en presencia del catalizador **Au1**. Desafortunadamente, no se observó ningún cicloaducto del tipo **41aa** o **41ah**, y en su lugar se recuperaron las dos sustancias de partida (Esquema 125). La falta de reactividad podría deberse a que el aleno no posee grupos que le aporten una mayor densidad electrónica a su sistema pi, y de esta forma poder desplazar las oximas **34a** y **34h** de su coordinación al complejo de Au(I).



Esquema 125. Estudio de la reacción de cicloadición (3+2+2) entre el enaleno **40a** y las oximas **34a** y **34h**.

Ante este hecho, decidimos probar el enaleno **40b**, que incorpora dos metilos en la posición distal del aleno. Así, la mayor densidad electrónica del aleno le podría permitiría, a priori, coordinarse más eficazmente al catalizador de Au(I) (Tabla 6). Sin embargo, al probar este nuevo enaleno con el éter de oxima **34** (R^1 = Ph, R^2 = OMe) en condiciones estándar, y usando los catalizadores **Au1** e $IPrAuNTf_2$ no se observó la tetrahidroazepina deseada **41** en ninguno de los casos, y en su lugar se observó la formación de un producto de cicloisomerización **42**, así como la recuperación completa del isómero *Z* de la oxima (entradas 1 y 2). El uso de otro éter de oxima con propiedades electrónicas distintas (R^1 = CO_2Et, R^2 = OBn) dio lugar a resultados similares (entradas 3 y 4), aunque la oxima de partida se recuperó en este caso como una mezcla de isómeros.[145]

[144] El enaleno **40a** es conocido, y se sintetizó de acuerdo con la bibliografía: T. Jiménez, J. Carreras, J. Ceccon, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1410.

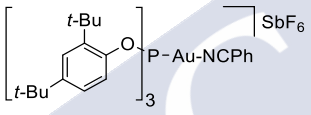
[145] La reacción del enaleno en ausencia de éteres de oxima condujo a la formación de una mezcla compleja de la que no se pudo identificar ningún producto.

Tabla 6. Evaluación de catalizadores y oximas en la cicloadición intermolecular. [a]



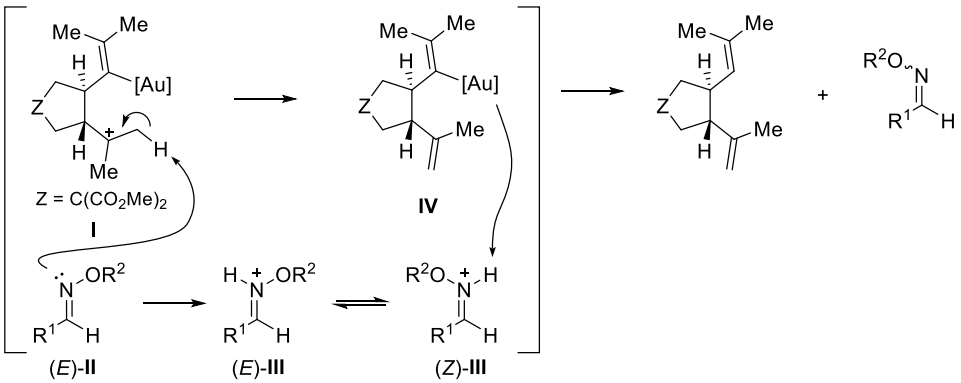
Entrada	R^1	OR^2	[M]	**41** (%)	**42** (%)
1[b]	Ph	OMe	**Au1**	0	43
2[b]	Ph	OMe	$IPrAuNTf_2$	0	55
3[c]	CO_2Et	OBn	**Au1**	0	40
4[c]	CO_2Et	OBn	$IPrAuNTf_2$	0	55

[a] Condiciones de reacción: Enaleno **40b** (1 equiv.), oxima **34** (10 equiv), [M] (5 mol%), DCE (0.1 M), temperatura ambiente, 16 horas. [b] Se recuperó la oxima y su relación de isómeros es *E*:*Z* = 0:1, determinada por ESI-MS. [c] Se recuperaron ambos isómeros de la oxima, aunque no se pudo determinar con exactitud su relación por ESI-MS.



Au1

La isomerización de éteres de oxima se había observado anteriormente durante el desarrollo de la reacción (2+2+2) entre alenos y alquenil oximas, y probablemente es debida a la presencia de trazas de ácido disueltas en disolventes halogenados (ver Esquema 75, página 78). En estas nuevas reacciones se usó dicloroetano destilado, con lo cual era improbable que hubiera dichas trazas de ácido. Considerando la formación del producto de cicloisomerización **42b**, es probable que las oximas **34** puedan estar participando como bases en el medio de reacción, desprotonando el intermedio carbocatiónico **I**. El éter de oxima protonado podría equilibrarse. Lo que explicaría la isomerización observada (Esquema 126).



Esquema 126. Mecanismo propuesto para la isomerización de la oxima y formación del producto.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Capítulo II. Activación de complejos de oro mediante el uso de organocatalizadores

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

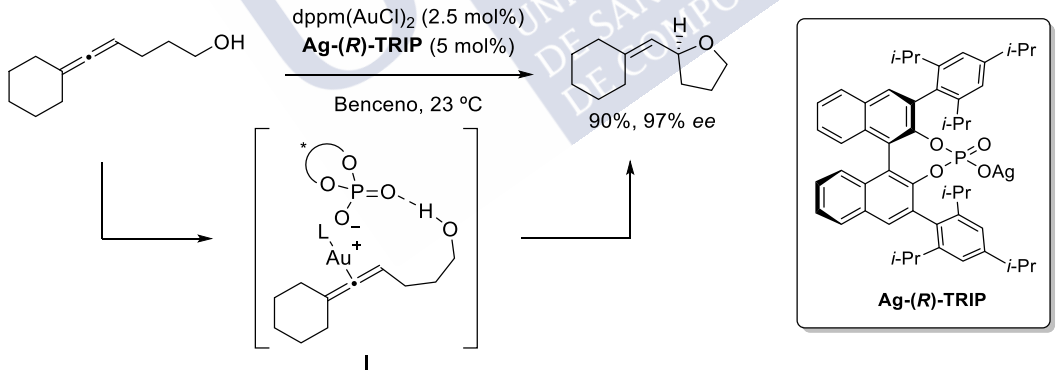
Introducción

1. Tácticas para activar catalizadores de oro y catálisis asimétrica

Como ya se ha comentado anteriormente en la Introducción general, los complejos de oro del tipo L-Au-Cl son normalmente inactivos en catálisis, activándose generalmente mediante el uso de sales de plata, lo que permite generar un intermedio iónico catalíticamente activo del tipo $[L\text{-}Au]^+ X^-$ (ver Esquema 10, página 30).

El desarrollo de catalizadores quirales de oro para reacciones enantioselectivas se ha basado fundamentalmente en el empleo de ligandos quirales (L*) que, unidos covalentemente al oro(I), puedan ejercer una influencia determinante en la creación de centros estereogénicos. Desafortunadamente, la coordinación lineal de los complejos de oro(I) dificulta la estereoinducción por parte de ligandos quirales debido a su lejanía del centro de reacción, por lo que se han planteado estrategias alternativas. Una de las más atractivas, introducida por Toste en el 2007,[146] consiste en la inducción de quiralidad usando un catalizador que incorpora contraión quiral (X^-), en concreto un fosfato quiral derivado del binol. El catalizador activo $[L\text{-}Au]^+(X^*)^-$ se genera mediante la reacción de un complejo L-Au-Cl con el fosfato quiral de plata AgX, liberando AgCl en el medio. El éxito de esta estrategia se basa en la participación de pares iónicos de contacto que puedan trasladar la quiralidad del anión a los centros catalíticos generados.

Basándose en este concepto, Toste y colaboradores desarrollaron exitosamente la versión enantioselectiva de una reacción de hidroalcoxilación de alenos que había sido previamente publicada de manera racémica.[147] El uso de un sistema catalítico conformado por el complejo de oro $dppm(AuCl)_2$ y el fosfato de plata **Ag-(*R*)-TRIP**, permitió la formación de los correspondientes tetrahidrofuranos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 127).



Esquema 127. Hidroalcoxilación enantioselectiva mediada por un contraión quiral.

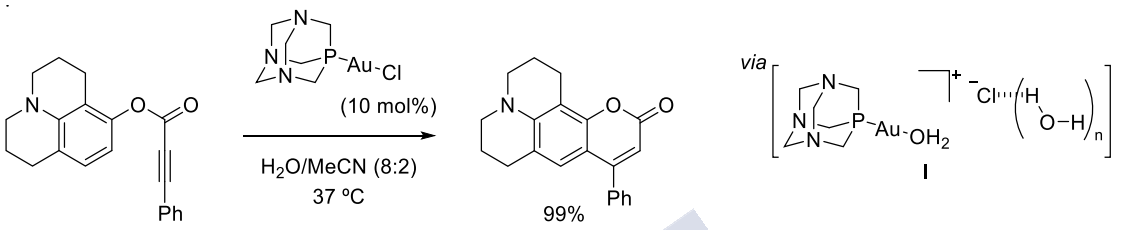
A pesar de la elegancia de esta estrategia, su impacto hasta la fecha no ha sido elevado, ya que se ha aplicado con éxito a un número muy limitado de reacciones catalizadas por oro, y en algunos casos sigue siendo necesaria la presencia de un ligando quiral adicional unido al átomo de oro para obtener excesos enantioméricos altos.[148]

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

[147] Z. Zhang, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 283.

[148] Para otros ejemplos de enantioinducción dirigida por un contraión quiral en catálisis de Au(I), ver: a) R. L. LaLonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598; b) A. K. Mourad, J. Leutzow, C. Czekelius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11149; c) W. Zi, F. Dean Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14447.

En 2018, nuestro grupo de investigación demostró que es posible activar complejos de Au(I) de tipo L-Au-Cl en medio acuoso (agua/acetonitrilo 8:2) de tal manera que una reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos pudiese tener lugar. Estudios mecanísticos realizados mediante RMN y espectroscopía de masas sugirieron la formación de una especie del tipo [L-Au-(OH_2)]$^+$, responsable de la reactividad observada (Esquema 128).[149] Es decir, es probable que la activación se deba a la formación de enlaces de hidrógeno con el ligando cloruro, lo que sugiere que otros sistemas capaces de formar este tipo de enlaces de hidrógeno podría utilizarse para formar las especies catiónicas activas. Sin embargo, hasta la fecha de iniciar este proyecto, no se había demostrado la posibilidad de disociar el enlace Au–Cl de complejos de oro(I) del tipo L-Au-Cl mediante moléculas discretas capaces de establecer enlaces de hidrógeno con el halógeno.



Esquema 128. Activación de un alquino mediante un complejo de Au(I) disuelto en un disolvente acuoso.

No obstante, si existían precedentes en otros ámbitos de la catálisis que demuestran que ciertas moléculas capaces de establecer múltiples enlaces de hidrógeno con halógenos son capaces de facilitar la rotura de enlaces carbono-halógeno, generando de esta manera pares iónicos reactivos. Estas estrategias se han utilizado fundamentalmente en el campo de la organocatálisis asimétrica. En el siguiente apartado, resumimos los ejemplos más representativos que dan pie al objetivo del presente capítulo.

2. Organocatálisis basada en la coordinación a aniones de catalizadores dadores de enlaces de hidrógeno

La organocatálisis es una forma de catálisis consistente en la utilización de catalizadores orgánicos, llamados organocatalizadores, constituidos fundamentalmente por C, H, O, N y ocasionalmente por otros átomos como S o P, pero en ausencia de elementos metálicos. Los organocatalizadores suelen ser compuestos baratos cuando no obtenibles de la naturaleza, y son estables tanto al aire como a la humedad. Durante los últimos años, la organocatálisis asimétrica se ha destacado como un método versátil para la construcción de moléculas quirales de manera altamente enantioselectiva. Existe una gran variedad de modos de activación en organocatálisis, incluyendo entre otros la activación vía especies de tipo enamina (activación del HOMO), iminio (activación del LUMO), la formación de pares iónicos (*e.g.* catálisis por transferencia de fase) o la activación mediante ácidos de Brönsted y dadores de enlaces de hidrógeno. Esta multitud de posibilidades catalíticas ha permitido el diseño de un gran número de reacciones asimétricas,[150] de tal manera que, actualmente la organocatálisis es una de las principales ramas de la síntesis asimétrica, junto con la catálisis metálica y la biocatálisis.[151]

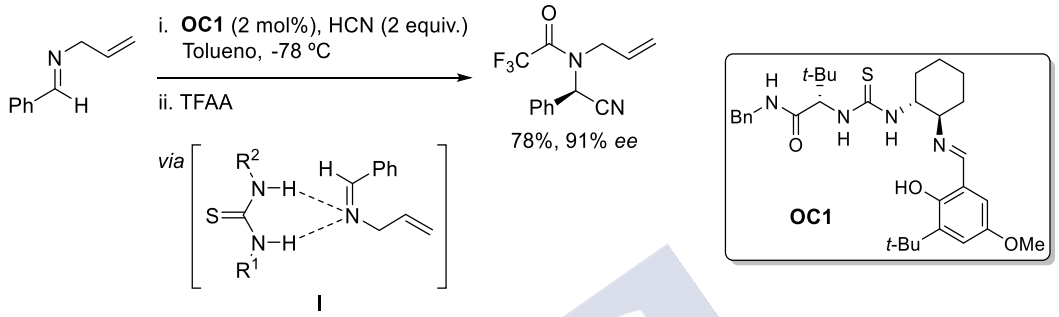
Uno de los modelos de activación más importantes, y que tiene relación con el presente capítulo, consiste en la inducción de reactividad mediante el establecimiento de enlaces de hidrógeno claves entre el organocatalizador y uno de los reactivos.

[149] a) C. Vidal, M. Tomás, P. Destito, F. López, J. L. Mascareñas, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1913; para un estudio sobre las especies de Au(I) que existen en medio acuoso, ver: b) Y. Tang, B. Yu, *RSC Adv*. **2012**, *2*, 12686.

[150] R. R. Torres, *Stereoselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, **2013**.

[151] P. I. Dalko, *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, Wiley-VCH, **2013**.

Jacobsen y colaboradores publicaron en 1998 el primer ejemplo de organocatálisis enantioselectiva utilizando un catalizador que establece enlaces de hidrógeno con el sustrato. En concreto, descubrieron la adición enantioselectiva de cianuros a aldiminas (reacción de Strecker asimétrica) mediante el uso de ureas y tioureas quirales (Esquema 129). Más tarde, en 2002, los mismos autores publicaron sus estudios mecanísticos y cálculos DFT que confirmaron que la formación de dos enlaces de hidrógeno entre la tiourea y la aldimina eran la base de esta catálisis (**I**), siendo cruciales para que la reacción ocurra. Por otro lado, la asociación entre el producto y la tiourea sólo tenía lugar mediante un único enlace débil de hidrógeno, garantizando la liberación de la tiourea y permitiendo su reentrada en el ciclo catalítico.[152]

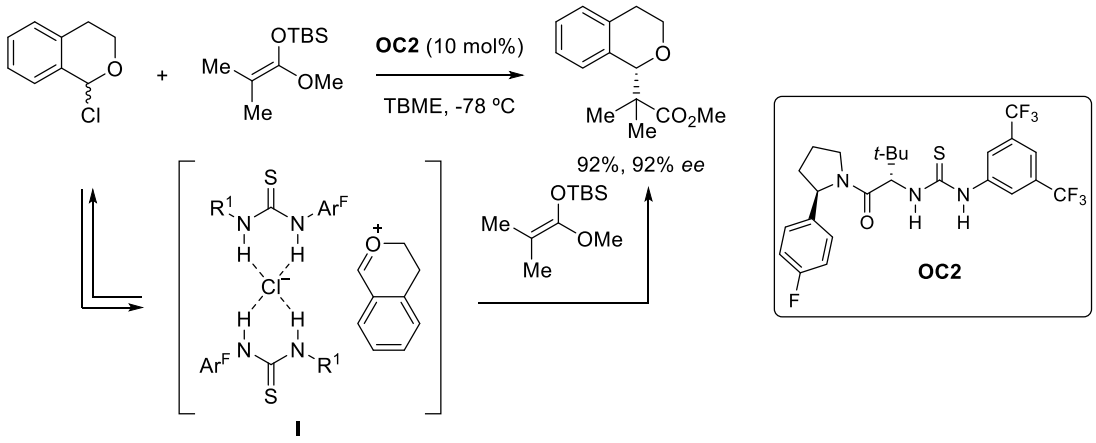


Esquema 129. Reacción de Strecker enantioselectiva catalizada por tioureas.

Más adelante, el mismo grupo demostró que catalizadores similares de tipo tiourea también se podían utilizar para coordinarse a sustratos clorados, de tal manera que se promoviese una rotura de un enlace C–Cl. El ion cloruro resultante permanece coordinado al organocatalizador formando un par iónico de contacto. Este concepto, denominado catálisis de unión a aniones (*anion binding catalysis*, por su nombre en inglés) lo empleó en primer lugar Jacobsen en la sustitución enantioselectiva de 1-cloroisocromanos con *O*-silil acetales de cetena. El mecanismo propuesto involucra la formación reversible del par iónico **I** mediante la abstracción del ion cloruro mediante enlaces de hidrógeno con la tiourea **OC2**. La formación de este complejo quiral tiourea-cloruro genera un ambiente estereodiferenciador en el ion oxocarbenio de tal manera que la adición del silil enol éter al mismo (adición tipo S_N1) ocurre de manera enantioselectiva, generando el producto correspondiente con muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 130).[153]

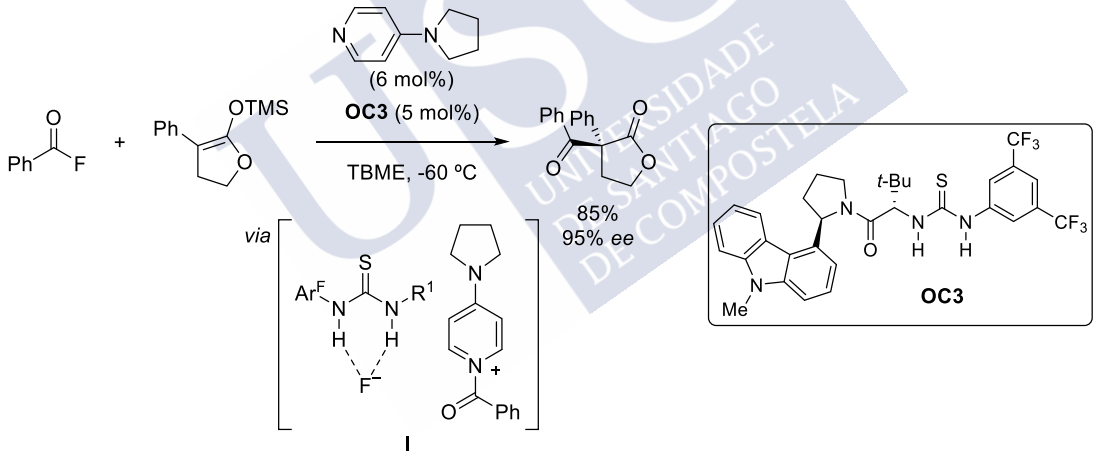
[152] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901; b) A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964; para estudios mecanísticos de la reacción, ver: c) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012; d) S. J. Zuend, M. P. Coughlin, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Nature* **2009**, *461*, 968.

[153] a) S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198; b) D. D. Ford, D. Lehnherr, C. R. Kennedy, E. N. Jacobsen, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4616.



Esquema 130. Adición enantioselectiva a oxocarbenios catalizada por tioureas.

Más tarde, Jacobsen demostró que también es posible la activación de sustratos fluorados. En concreto, el uso de fluoruros de acilo y *O*-silil acetales de cetena, en presencia de tioureas quirales y *para*-dialquilaminopiridinas, permite la formación enantioselectiva de butirolactonas. Los autores proponen la formación en el medio de reacción de un par iónico de tipo **I**, consistente en un catión acilpiridinio y un anión fluoruro, coordinado a la tiourea **OC3** mediante dos enlaces de hidrógeno. La quiralidad de este par iónico de contacto permitiría la adición nucleófila del silil enol éter, produciendo las correspondientes butirolactonas con excelentes excesos enantioméricos (Esquema 131).[154]



Esquema 131. Acilación enantioselectiva de acetales a través de la complejación de aniones fluoruro.

Además de las tioureas, las escuaramidas también son excelentes organocatalizadores para la activación de sustratos mediante el establecimiento de enlaces de hidrógeno con halógenos o grupos salientes similares. Desde su introducción en 2008 por el grupo de Rawal,[155] las escuaramidas han demostrado su capacidad para promover diversas transformaciones asimétricas de manera eficiente.[156]

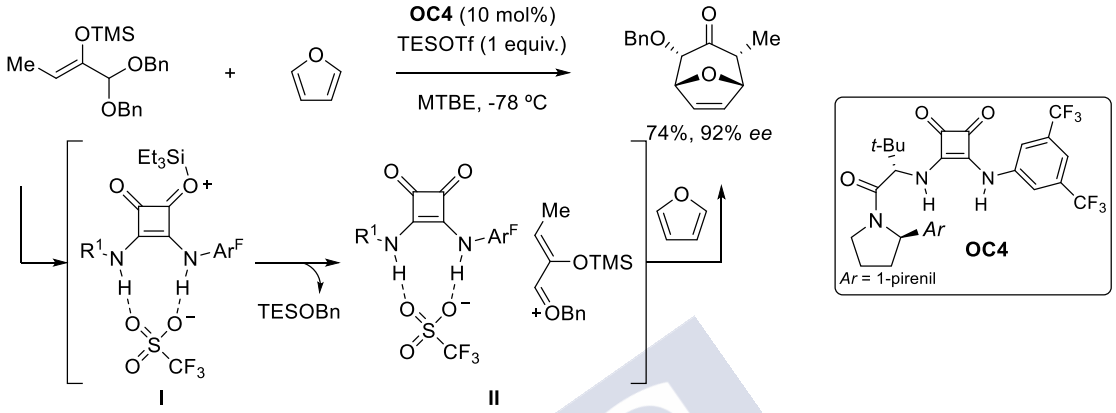
En 2017, el grupo de Jacobsen demostró que la asociación de un triflato de trialquilsililo y una escuaramida quiral producía un ácido de Lewis capaz de activar sustratos menos reactivos. Aprovechando esta nueva reactividad, desarrolló una cicloadición (4+3) entre acetales de enol

[154] J. A. Birrell, J.-N. Desrosiers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13872.

[155] J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.

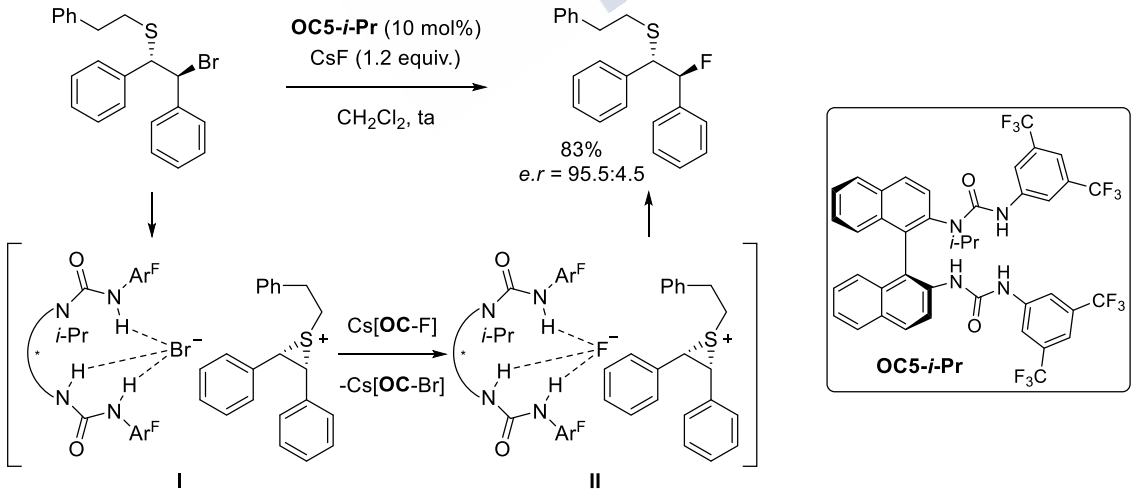
[156] Para revisiones de reacciones organocatalizadas por escuaramidas, ver: a) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890; b) B.-L. Zhao, J.-H. Li, D.-M. Du, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 994.

éteres y furanos de manera enantioselectiva. El mecanismo propuesto, apoyado en estudios experimentales, transcurre mediante la interacción de la tiourea **OC4** con el triflato de trietilsililo, formando un ácido de Lewis basado en una especie catiónica de silicio (TES^+, **I**), que promueve la formación del catión oxocarbénico a partir del acetal de enol éter. El catión oxocarbénico y el complejo triflato-escuaramida constituyen un par iónico de contacto quiral (**II**), que participa en una cicloadición (4+3) asimétrica con furano, para dar el producto oxabicíclico final con excelente exceso enantiomérico (Esquema 132).[157]



Esquema 132. Cicloadición (4+3) enantioselectiva catalizada por escuaramidas.

Otro ejemplo relevante de catálisis enantioselectiva por coordinación de iones lo describió Gouverneur y colaboradores en el año 2018. En concreto, estos autores publicaron el uso de nuevas bis-ureas como organocatalizadores en una fluorinación enantioselectiva bajo condiciones de transferencia de fase. Según los autores, la bis-urea **OC5-*i*-Pr** cumple varios roles importantes en la reacción: se encarga de la formación de un par iónico con un catión sulfonio (**I**) y promueve la solubilización del ion fluoruro, ya que la sal de CsF es insoluble en disolventes orgánicos. El intercambio de iones entre el bromuro y el fluoruro está favorecido por la mayor capacidad de este último para establecer enlaces de hidrógeno y precede al ataque nucleofílico sobre el sulfonio (**II**), generando el producto final con buenas enantioselectividades (Esquema 133).[158]



Esquema 133. Fluorinación enantioselectiva catalizada por bis-ureas.

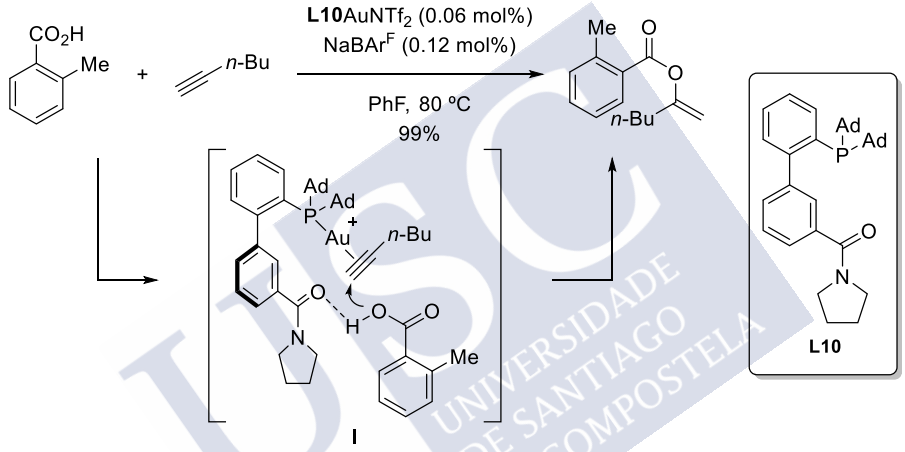
[157] S. M. Banik, A. Levina, A. M. Hyde, E. N. Jacobsen, *Science* **2017**, *358*, 761.

[158] G. Pupo, F. Ibba, D. M. H. Ascough, A. C. Vicini, P. Ricci, K. E. Christensen, L. Pfeifer, J. R. Morphy, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur, *Science* **2018**, *360*, 638.

3. Precedentes de la combinación de catálisis de oro con organocatalizadores

Existen algunos precedentes en los que se ha propuesto la participación de enlaces de hidrógeno en catálisis enantioselectiva con catalizadores de oro, si bien ninguno de ellos se basa en la activación del catalizador mediante la formación de pares iónicos de contacto.

L. Zhang desarrolló catalizadores bifuncionales en los que el establecimiento de un enlace de hidrógeno entre el ligando y uno de los sustratos es clave para obtener la reactividad deseada. Por ejemplo, en 2014 describió una hidroalcoxilación de alquinos con ácidos carboxílicos usando complejos de Au(I) unidos a ligandos bifuncionales con un grupo amida. Los autores demuestran que este tipo de ligandos consiguen una actividad catalítica muy superior en comparación con ligandos que no poseen este tipo de funcionalidad, permitiendo el uso de cantidades del complejo **L10**-Au-NTf_2 del orden de ppm. Estudios mecanísticos basados en cálculos DFT demuestran que la amida participa mediante un enlace de hidrógeno facilitando el ataque del ácido carboxílico al alquino (**I**) (Esquema 134).[159]

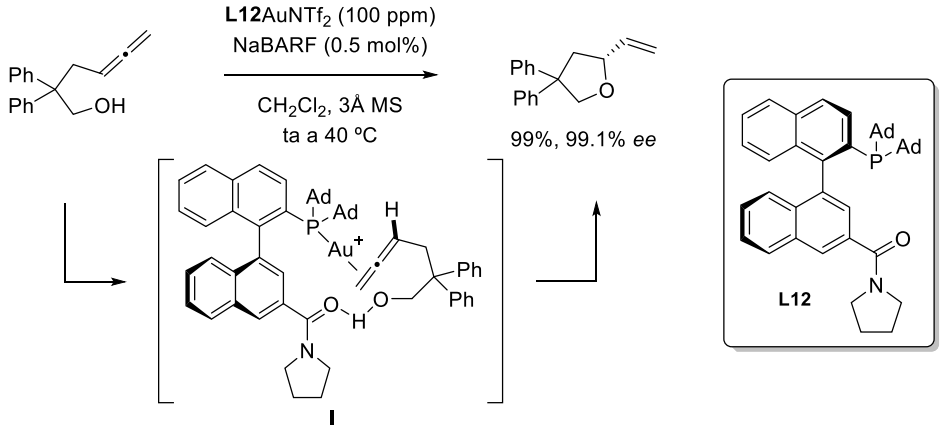


Esquema 134. Uso de un complejo bifuncional en la hidrofuncionalización de alquinos catalizada por Au(I).

Posteriormente, L. Zhang reportó la primera reacción enantioselectiva usando este tipo de ligandos bifuncionales, en concreto, una reacción intramolecular de hidroalcoxilación de alenos. La amida existente en el ligando bifuncional **I** permite dirigir el alcohol y favorece su nucleofilia, permitiendo el uso de cantidades muy pequeñas (ppm) de catalizador, y proporcionando excelentes excesos enantioméricos (Esquema 135).[160]

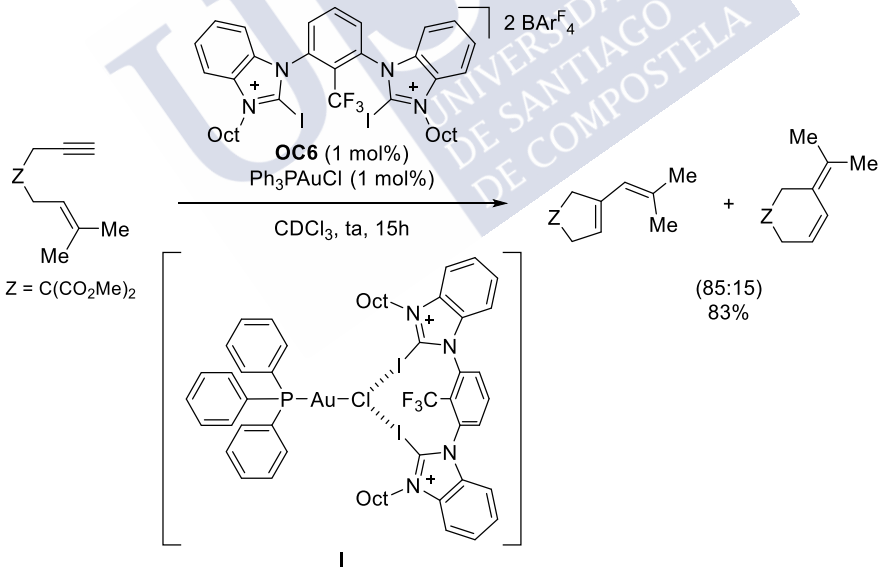
[159] Y. Wang, Z. Wang, Y. Li, G. Wu, Z. Cao, L. Zhang, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3470.

[160] Z. Wang, C. Nicolini, C. Hervieu, Y.-F. Wong, G. Zanoni, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16064.



Esquema 135. Hidroalcoxilación enantioselectiva de alenos catalizada por un complejo de oro bifuncional.

Finalmente, durante los últimos meses de esta tesis, los grupos de investigación de Legault, Kirsch y Huber publicaron conjuntamente el primer ejemplo de activación de enlaces metal–halógeno por organocatalizadores capaces de establecer enlaces de halógeno. En concreto, el complejo de oro PPh_3PAuCl pudo ser activado *in situ* mediante el uso del organocatalizador bis-imidazólico **OC6**, demostrando su actividad catalítica tanto en la cicloisomerización de eninos como en ciclaciones intramoleculares de amidas propargílicas. Experimentos de RMN y estudios DFT sostienen la propuesta mecanística basada en la interacción del organocatalizador **OC6** con el precatalizador PPh_3AuCl a través del átomo de cloro (**I**) (Esquema 136).[161] A pesar de la novedad de este método, cabe destacar que todavía no se ha desarrollado de manera enantioselectiva, con organocatalizadores quirales.



Esquema 136. Uso del organocatalizador **OC6** para la activación de un complejo de Au(I) y posterior cicloisomerización de eninos.

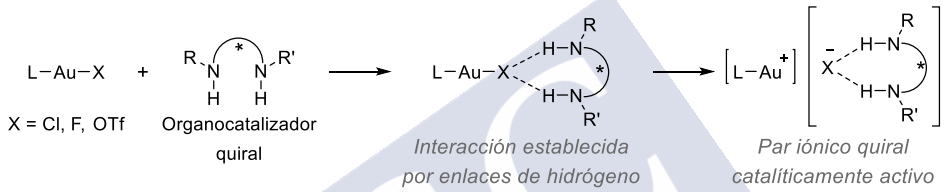
[161] J. Wolf, F. Huber, N. Erochok, F. Heinen, V. Guérin, C. Y. Legault, S. F. Kirsch, S. M. Huber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 16496.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Objetivo

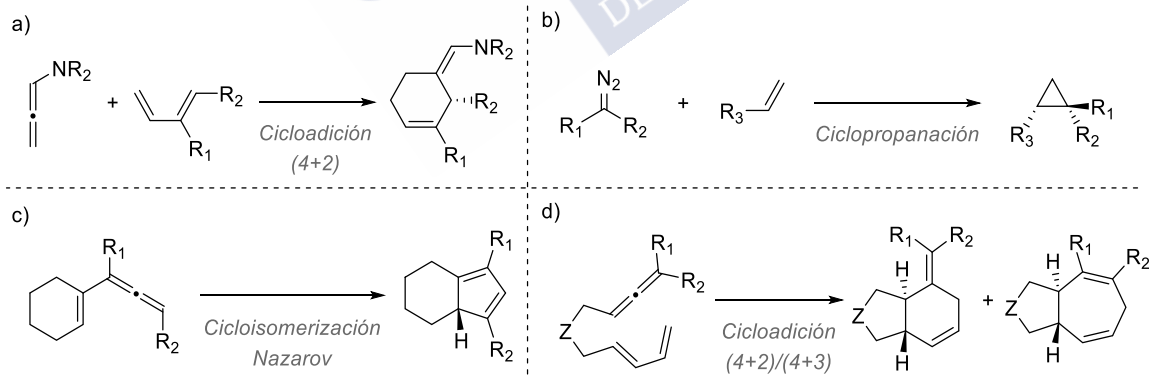
En base a estos precedentes, nos planteamos el desarrollo de un método de activación de complejos de oro de tipo L-Au-Cl y L-Au-F mediante el uso de organocatalizadores ([**OC**]) que establezcan enlaces de hidrógeno con el halógeno del catalizador. Estos enlaces deben ser lo suficientemente fuertes como para provocar la disociación del enlace Au–Cl, generando especies activas de Au(I) de tipo [L-Au]$^+$ [Cl-**OC**]$^-$. De esta forma, no solo se evitaría el uso de sales de plata para activar el complejo L-Au-Cl, sino que en caso de emplear un organocatalizador quiral se generaría un par iónico que podría inducir enantioselectividad en la reacción.

Por otra parte, también ensayaremos la misma estrategia para generar pares iónicos quirales a partir de especies de tipo L-Au-OTf. Si bien estos complejos no necesitan ningún tipo de activación ya que son activos por sí mismos, el uso de un organocatalizador adecuado capaz de establecer enlaces de hidrógeno con el ion triflato, nos permitiría generar *in situ* un par iónico quiral de tipo [L-Au]$^+$[**OC***-OTf]$^-$, de tal manera que éste pueda inducir enantioselectividad (Esquema 137).



Esquema 137. Activación de complejos del tipo L-Au-X mediada por organocatalizadores.

Para comprobar la viabilidad de este concepto, seleccionamos cuatro reacciones modelo catalizadas por Au(I) cuyos mecanismos transcurren mediante la formación de intermedios iónicos y carbénicos. En concreto, seleccionamos una cicloadición (4+2) entre alenos y dienos, una ciclopropanación de alquenos usando diazocompuestos, una cicloisomerización de Nazarov y una cicloadición de alenodienos potencialmente divergente [(4+2) y/o (4+3)] (Esquema 138).



Esquema 138. Reacciones modelo propuestas.

Para abordar estos objetivos será necesario la síntesis de los correspondientes sustratos, así como diversos organocatalizadores que posean quiralidad y estén basados en ureas, tioureas y escuaramidas. Por otra parte, es posible que los complejos del tipo L-Au-F también puedan participar en el proceso mediante la formación de enlaces de hidrógeno con el átomo de flúor, potencialmente más fuertes que con cloruros. Por tanto, también decidimos analizar su síntesis y viabilidad en estas catálisis.

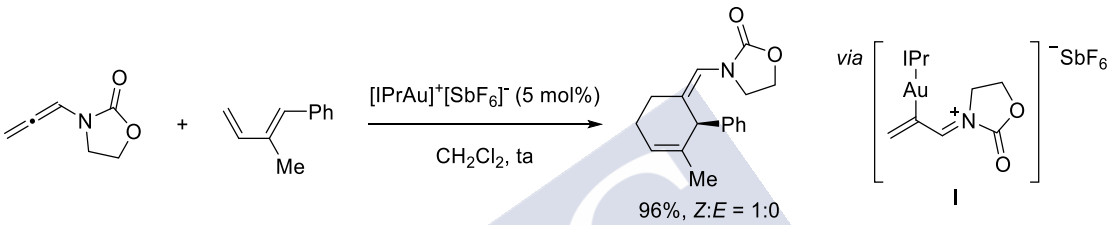
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Resultados y discusión

4. Estudio metodológico

4.1. Cicloadición (4+2) entre alenamidas y dienos

Como se ha comentado anteriormente (ver Esquema 34, página 42), nuestro grupo de investigación desarrolló en 2011 una cicloadición (4+2) intermolecular catalizada por complejos neutros y catiónicos de Au(I) entre alenamidas y dienos para dar ciclohexenos en buenos rendimientos y excelentes regio- y diastereoselectividades. El escenario mecanístico de esta reacción siempre comienza con la formación inicial de un intermedio zwitteriónico **I**. En principio, este intermedio catiónico podría ser capaz de formar un par iónico quiral con un organocatalizador aniónico asimétrico, y con ellos favorecer una reacción enantioselectiva (Esquema 139).



Esquema 139. Cicloadición intermolecular (4+2) catalizada por Au(I) entre alenamidas y dienos.

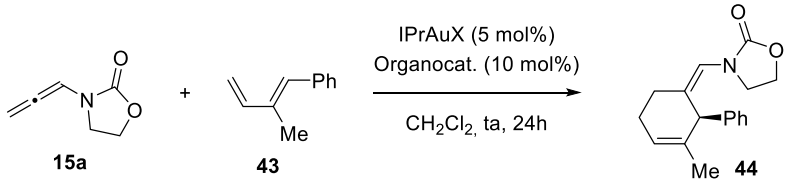
En colaboración con el Dr. Iván Varela, investigamos el uso de organocatalizadores en la cicloadición (4+2) entre la alenamida **15a** y el dieno **43**, en presencia de complejos de Au(I). Como se puede ver en la Tabla 7, en la prueba control con el complejo IPrAuCl sin organocatalizador (entrada 1), no se observó la presencia del cicloaducto **44** como era de esperar. Sin embargo, al añadir un 10 mol% de la escuaramida aquiral **OC7** (entrada 2), una de las más utilizadas en la bibliografía por su gran capacidad para hacer enlaces de hidrógeno fuertes,[162] se apreció un aumento de la conversión de la alenamida **15a** y se detectó el producto **44** con un prometedor rendimiento del 35%. Desafortunadamente, el aumento de la temperatura de reacción a 40 ºC (entrada 3), o la modificación de la molaridad de la reacción (0.2 M, entrada 4) no condujeron a una mejora significativa del rendimiento de **44**; y el aumento de la cantidad catalítica del organocatalizador (50 mol%, entrada 5) condujo a resultados peores. Asimismo, el uso de otros organocatalizadores con esqueletos quirales, como la escuaramida **OC8** y la bis-urea **OC5**[163] (entradas 6 y 7), dio lugar al producto con rendimientos muy inferiores, por debajo del 5%.

Por otra parte, al usar el complejo IPrAuF sin organocatalizador como prueba control, no se detectó el cicloaducto **44** (entrada 8), mientras que la adición de la escuaramida **OC7** condujo el cicloaducto **44** con un rendimiento del 30%, comparable al detectado con IPrAuCl (30% entrada 9 *vs* 35% entrada 2). El uso de la escuaramida quiral **OC8** permitió obtener trazas del producto **44** (entrada 10), y la bis-urea **OC5** proporcionó un rendimiento bajo, del 15% (entrada 11). El bajo rendimiento con **OC8** impidió obtener cantidad suficiente para determinar el exceso enantiomérico en dicha reacción, mientras que con **OC5** resultó ser nulo (entrada 11).

[162] La escuaramida **OC7** se preparó de acuerdo con: N. Busschaert, I. L. Kirby, S. Young, S.J. Coles, P. N. Horton, M. E. Light, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51,* 4426.

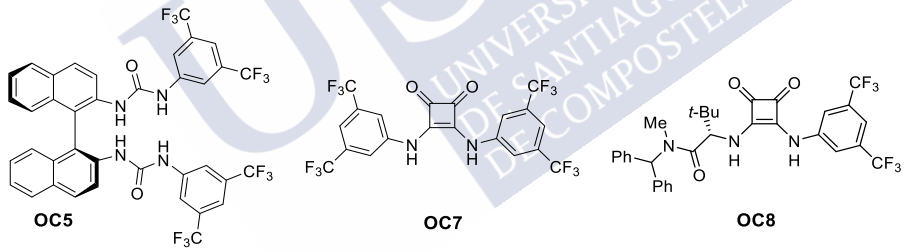
[163] Tanto la escuaramida **OC8** como la bis-urea **OC5** son organocatalizadores sencillos de preparar y que permiten obtener buenos excesos enantioméricos en diversas reacciones organocatalizadas. Se prepararon de acuerdo con: a) S. M. Banik, A. Levina, A. M. Hyde, E. N. Jacobsen, *Science* **2017**, *358*, 761; b) G. Pupo, F. Ibba, D. M. H. Ascough, A. C. Vicini, P. Ricci, K. E. Christensen, L. Pfeifer, J. R. Morphy, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur, *Science* **2018**, *360*, 638.

Tabla 7. Evaluación preliminar del sistema modelo frente a complejos de Au(I). [a]



Entrada	IPrAuX	Organocat.	Conv. (%)[b]	**44** (%)[b]	*ee* (%)
1	IPrAuCl	-	11	0	-
2	IPrAuCl	**OC7**	68	35	-
3[c]	IPrAuCl	**OC7**	60	39	-
4[d]	IPrAuCl	**OC7**	61	32	-
5[e]	IPrAuCl	**OC7**	9	4	-
6	IPrAuCl	**OC8**	15	4	*nd*
7	IPrAuCl	**OC5**	0	0	*nd*
8	IPrAuF	-	14	0	-
9	IPrAuF	**OC7**	64	30	-
10	IPrAuF	**OC8**	18	3	*nd*
11	IPrAuF	**OC5**	33	15	0

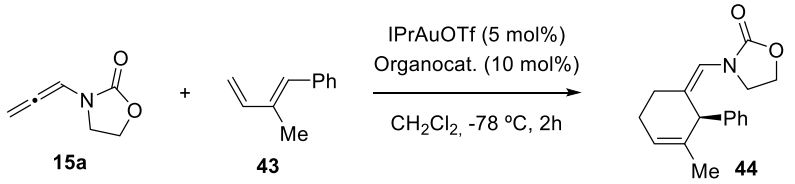
[a]Condiciones de reacción: Alenamida **15a** (1 equiv.), dieno **43** (3 equiv.), IPrAuX (5 mol%), Organocat. (10 mol%), CH_2Cl_2 (0.1 M), temperatura ambiente durante 24 horas. [b] Determinado por ^{1}H-RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno. [c] Temperatura de la reacción 40 ºC. [d] Molaridad de la reacción 0.2 M. [e] Organocat. (50 mol%).



Asimismo, intentamos realizar la cicloadición (4+2) entre la alenamida **15a** y el dieno **43** para dar ciclohexenos del tipo **44** en presencia de un complejo del tipo L-Au-OTf y unos de los organocatalizadores ensayados anteriormente (Tabla 8). Como se ha comentado previamente en los objetivos del capítulo, los complejos L-Au-OTf son activos por sí mismos, y la asociación del contraión $^-$OTf con un organocatalizador podría generar un par iónico quiral, idealmente más activo que el complejo inicial. La prueba control sin organocatalizadores (entrada 1) se realizó a -78 ºC y, a pesar de dicha temperatura, el producto **44** se obtuvo con un rendimiento aceptable del 42% (conversión incompleta del 78%)[164]. Desafortunadamente, cuando la misma reacción se realizó en presencia de la escuaramida **OC7** o de la bis-urea **OC5** se obtuvieron rendimientos ligeramente menores (entrada 2 y entrada 3). El uso de la escuaramida quiral **OC8** proporcionó conversión completa de las sustancias de partida, con un rendimiento del ciclohexeno del 50% (entrada 4), probablemente, resultado de su buena capacidad para complejar iones $^-$OTf. Desafortunadamente, ninguno de estos ensayos condujo al producto con exceso enantiomérico.

[164] En estas condiciones, otros disolventes como Et_2O o tolueno favorecieron de manera exclusiva la formación del dímero de alenamida **16**.

Tabla 8. Evaluación preliminar del sistema modelo frente al complejo de Au(I) IPrAuOTf. [a]



Entrada	Organocat.	Conv. (%)[b]	**37** (%)[b]	*ee* (%)
1	-	78	42	-
2	**OC7**	82	35	-
3	**OC5**	82	33	0
4	**OC8**	100	50	0

[a]Condiciones de reacción: Alenamida **15a** (1 equiv.), dieno **43** (3 equiv.), Organocat. (10 mol%), IPrAuOTf (5 mol%), CH_2Cl_2 (0.1 M), -78 ºC durante 2 horas. [b] Determinado por ^{1}H-RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno.

Por tanto, nuestros datos muestran que **es posible activar el complejo IPrAuCl con una escuaramida de bajo pKa**, como **OC7**. No obstante, el carácter aquiral de este organocatalizador no nos permitió determinar la viabilidad de la estrategia planteada en los objetivos de este capítulo para generar asimetría en la reacción. A este respecto, otros organocatalizadores quirales menos ácidos que **OC7** no proporcionaron activaciones significativas. Finalmente, el uso de IPrAuOTf no dio resultados positivos de asimetría, pero se pudo observar una ligera activación por parte de la escuaramida quiral **OC8**.

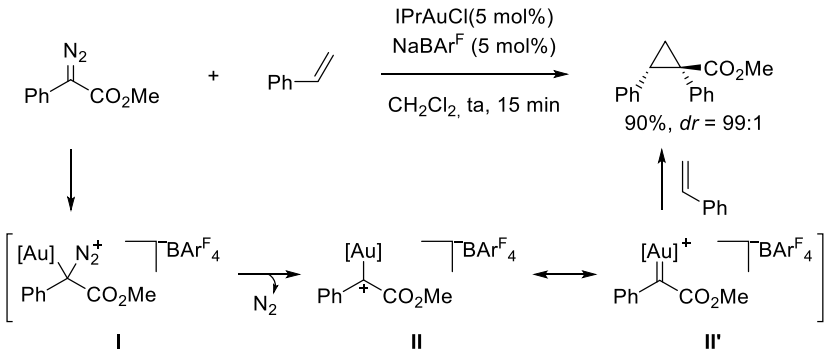
4.2. Ciclopropanación de alquenos mediante el uso de diazocompuestos

Una de las reacciones más directas para la formación de ciclopropanos consiste en la reacción de ciclopropanación de alquenos usando diazocompuestos en presencia de metales de transición. En 2005, Nolan y Pérez reportaron por primera vez la ciclopropanación de alquenos mediante el uso de un catalizador de Au(I), demostrando la gran quimioselectividad del proceso.[165] Posteriormente, Pérez y Echavarren estudiaron los catalizadores óptimos para esta reacción, encontrando que el uso del sistema catalítico IPrAuCl/$NaBAr^F$ mejoraba considerablemente la eficiencia de ésta.[166] Mecanísticamente, estas transformaciones están favorecidas debido a la liberación de N_2, asociada a la descomposición del correspondiente diazocompuesto. En presencia de catalizadores de Au(I), tras la coordinación al diazocompuesto **I**, la liberación de N_2 va acompañada de la formación de una especie metálica que se puede definir por dos formas resonantes que destacan su carácter de especie carbocatiónica **II** y de carbeno metálico **II'** (Esquema 140).[167]

[165] M. R. Fructos, T. R. Belderrain, P. de Frémont, N. M. Scott, S. P. Nolan, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284.

[166] A. Prieto, M. R. Fructos, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, P. Pérez-Galán, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1790.

[167] Para una revisión sobre reacciones de ciclopropanación catalizadas por Au(I), ver: D. Qian, J. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 677.



Esquema 140. Reacción de ciclopropanación de alquenos catalizada por Au(I).

La existencia de estos intermedios catiónicos en las reacciones de ciclopropanación sugiere la posibilidad de formar pares iónicos quirales resultado de la interacción de un dador de enlaces de hidrógeno con un complejo IPrAuCl. De esta forma, los productos ciclopropánicos podrían obtenerse enantioméricamente enriquecidos.

Inicialmente, investigamos la reacción de ciclopropanación entre el diazocompuesto **45** y estireno (**46**) para dar el correspondiente ciclopropano **47** (Tabla 9). En la prueba control usando el complejo IPrAuCl en ausencia del organocatalizador (entrada 1) apenas se detectó el producto **47**. Al añadir la escuaramida **OC7** como organocatalizador, se obtuvo el ciclopropano **47** con un rendimiento del 30% (entrada 2) y usando la urea aquiral **OC9**[168] se obtuvo un 19% de producto (entrada 3). Sin embargo, al cambiar a sus contrapartes quirales, **OC8** y **OC5**, no se detectó el producto y se recuperaron las sustancias de partida (entrada 4 y 5).[169] Ante esta falta de reactividad, supusimos que el complejo IPrAuF podría mejorar estos resultados dada la alta electronegatividad del átomo de flúor. De hecho, se observó conversión y rendimiento marginal en la prueba control (entrada 6) y, sin embargo, la reacción en presencia de la escuaramida **OC7** proporcionó conversión completa y un buen rendimiento del 69% del ciclopropano (entrada 7). Sorprendentemente, la escuaramida quiral **OC8** sólo proporcionó trazas del producto deseado, y no se pudo determinar la enantioselectividad del proceso (entrada 9). El uso de otros organocatalizadores quirales con un esqueleto bis-urea como **OC5** y **OC5-*i*-Pr** permitió la conversión completa de la reacción y buenos rendimientos (77% y 74% respectivamente, entradas 10 y 11), pero desafortunadamente, no se observó enantioselectividad en ninguno de estos dos casos.[170,171]

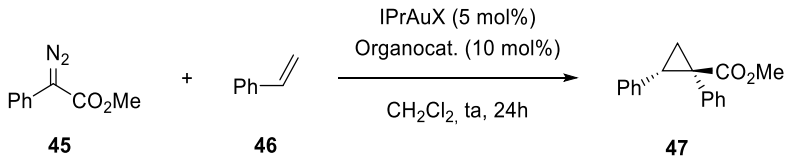
[168] La urea **OC9** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en: G. Pupo, F. Ibba, D. M. H. Ascough, A. C. Vicini, P. Ricci, K. E. Christensen, L. Pfeifer, J. R. Morphy, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur, *Science* **2018**, *360*, 638.

[169] Otras condiciones, como el uso de 5 equivalentes de alqueno, otros disolventes como Et_2O, tolueno o 1,2-diclorobenceno, o los complejos $(ArO)_3PAuCl$ (donde *Ar* = 2,4-diterbutilfenil), tBuXPhosAuCl y Et_3PAuCl reducían enormemente la eficiencia de la reacción.

[170] Intentos para mejorar el rendimiento del proceso, como el uso de un 25 mol% de organocatalizador para las escuaramidas **OC7**, **OC8**, y la bis-urea **OC5** no funcionaron, mientras que el uso de otros disolventes, como tolueno o MTBE impedían la reacción.

[171] Se replicaron las entradas 10 y 11 usando 1,2-difluorobenceno como disolvente (usado previamente con buenos resultados por Gouverneur en ref 158), pero la eficiencia de la reacción fue menor y no se observó exceso enantiomérico en el producto.

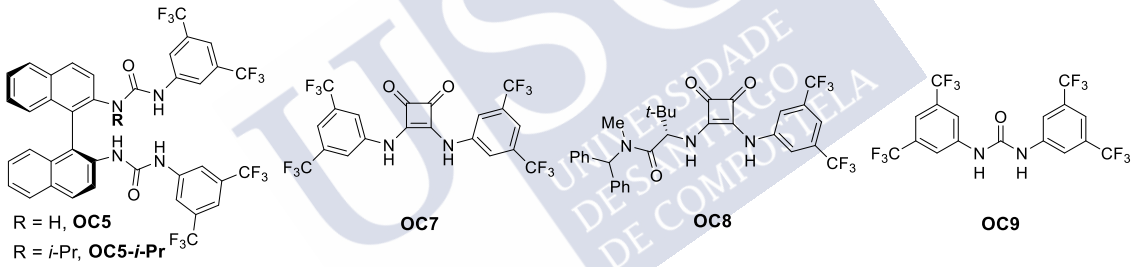
Tabla 9. Evaluación preliminar del sistema modelo frente a complejos de Au(I). [a]



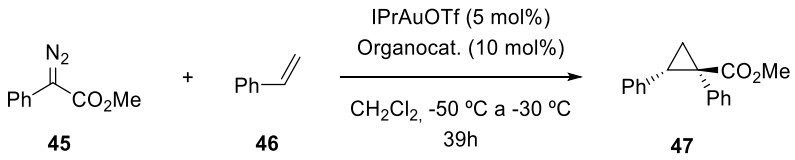
45 **46** **47**

Entrada	IPrAuX	Organocat.	Conv. (%)[b]	**47** (%)[b]	*ee* (%)
1	IPrAuCl	-	4	3	-
2	IPrAuCl	**OC7**	70	30	-
3	IPrAuCl	**OC9**	45	19	0
4	IPrAuCl	**OC8**	0	0	*nd*
5	IPrAuCl	**OC5**	0	0	*nd*
6	IPrAuF	-	10	2	-
7	IPrAuF	**OC7**	100	69	-
9	IPrAuF	**OC8**	5	5	*nd*
10	IPrAuF	**OC5**	100	77	0
11	IPrAuF	**OC5-*i*-Pr**	100	74	0

[a]Condiciones de reacción: Diazocompuesto **45** (1 equiv.), alqueno **46** (1.1 equiv.), IPrAuX (5 mol%), Organocat (10 mol%), CH_2Cl_2 (0.1 M), temperatura ambiente durante 24 horas. [b] Determinado por ^{1}H-RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno.



También investigamos la misma reacción, pero en este caso usando como catalizador el complejo IPrAuOTf y diversos organocatalizadores (Esquema 141). En primer lugar, tratamos de encontrar una temperatura a la cual la reacción control tuviese lugar de manera lenta, con el objetivo de observar una diferencia obvia de reactividad entre la reacción control y las reacciones con distintos organocatalizadores, y por ello, variamos la temperatura de reacción desde -50 ºC hasta observar conversión apreciable de las sustancias de partida (-30 ºC). Desafortunadamente, usando tanto la bis-urea **OC5** como la escuaramida **OC8** no fue posible observar un incremento de la velocidad de reacción o del rendimiento del cicloaducto, ni tampoco enantioinducción en el ciclopropano. Asimismo, el uso de otros disolventes como tolueno, Et_2O o 1,2-diclorobenceno, condujeron a conversiones y rendimientos menores y en ningún caso se detectó enantioinducción.



[a] *Condiciones de reacción*: **45** (1 equiv.), **46** (1 equiv.), IPrAuOTf (5 mol%), Organocat. (10 mol%), CH_2Cl_2 [0.1 M], -50 ºC a -30 ºC.

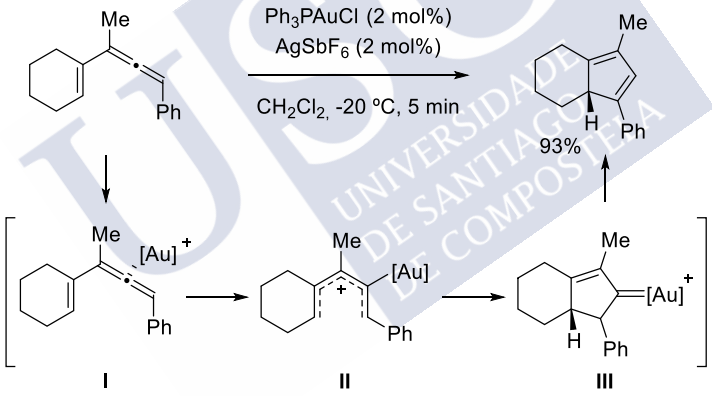
Organocat.	Conv. (%)	**47** (%)	*ee* (%)
-	99	93	-
OC5	99	87	0
OC8	99	90	0

Esquema 141. Reacción de ciclopropanación usando IPrAuOTf y de diversos organocatalizadores.

En conclusión, en la reacción de ciclopropanación se obtuvieron excelentes resultados en la activación del catalizador IPrAuF, pero no se observan excesos enantioméricos en el producto.

4.3. Cicloisomerización de Nazarov de vinil alenos

En 2007, el grupo de Toste publicó un ejemplo pionero de la formación de ciclopentadienos catalizada por complejos de oro. En este trabajo, el uso de un catalizador de Au(I) permite la cicloisomerización de vinil alenos con buenos rendimientos. Experimentos mecanísticos apoyan la complejación del catalizador de Au(I) al vinil aleno **I**, ayudando a la formación de un catión pentadienilo altamente deslocalizado **II**. Este carbocatión sufre una electrociclación para dar el ciclopenteno **III**, que finalmente evoluciona mediante una reorganización 1,2 de hidrógeno, dando el producto ciclopentadiénico final (Esquema 142).[172]



Esquema 142. Cicloisomerización de vinil alenos catalizada por Au(I).

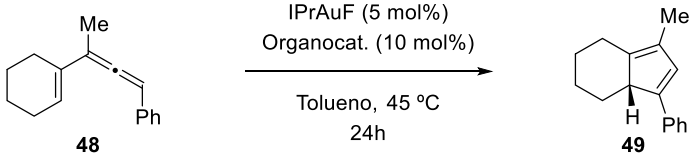
La ausencia de métodos asimétricos para la formación de este tipo de ciclopentadienos representa un incentivo adicional para investigar la viabilidad de usar nuestro concepto en este tipo de reacciones.

Empezamos estudiando la cicloisomerización del vinil aleno **48** en presencia de complejos IPrAuCl e IPrAuF (Tabla 10). Comenzando con el complejo IPrAuCl, sólo se observaron trazas del producto **49** en la reacción control sin organocatalizadores (entrada 1). La adición de la escuaramida **OC7** condujo a una conversión del vinil aleno de partida del 42% y un rendimiento prometedor del 30% (entrada 2), resultados que visiblemente empeoraron al usar la escuaramida quiral **OC8** (entrada 3). Con la bis-urea **OC5** sólo se consiguió un rendimiento del 16% tras 24 horas de reacción (entrada 4). En vista de estos resultados, decidimos estudiar el complejo IPrAuF, cuya reacción control no proporcionó el producto deseado (entrada 5). En este caso, la escuaramida **OC7** proporcionó una conversión mejor, pero un rendimiento igual que al usar IPrAuCl (entrada 6 *vs* entrada 2). Sorprendentemente, el uso de la escuaramida quiral **OC8**

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

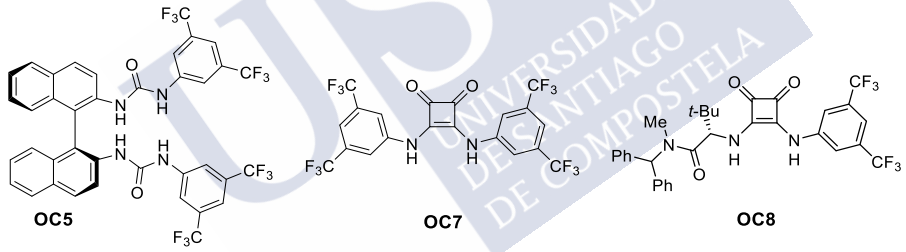
proporcionó conversión completa y un buen rendimiento del 89% (entrada 7). La bis-urea **OC5** llevó a una mejora del rendimiento, del 45% (entrada 8). Desafortunadamente, no se detectó exceso enantiomérico en ninguno de los resultados.[173]

Tabla 10. Reactividad del sustrato modelo frente a catalizadores de Au(I). [a]

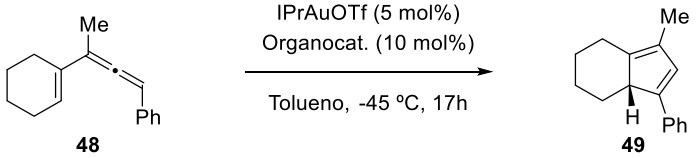


Entrada	IPrAuX	Organocat.	Conv. (%)[b]	**49** (%)[b]	*ee* (%)
1	IPrAuCl	-	2	1	-
2	IPrAuCl	**OC7**	42	30	-
3	IPrAuCl	**OC8**	4	4	*nd*
4	IPrAuCl	**OC5**	30	16	*nd*
5	IPrAuF	-	0	0	-
6	IPrAuF	**OC7**	52	30	-
7	IPrAuF	**OC8**	100	89	0
8	IPrAuF	**OC5**	48	45	0

[a]Condiciones de reacción: vinil aleno **48** (1 equiv.), IPrAuX (5 mol%), Organocat. (10 mol%) tolueno (0.05 M), de 0 ºC a 45 ºC durante 24 horas. [b] Determinado por ^{1}H-RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar interno.



Se procedió también a investigar el catalizador IPrAuOTf en la cicloisomerización del vinil aleno **48** a la menor temperatura posible. En este caso, el resultado de la reacción control fue demasiado bueno, con lo cual no fue posible apreciar la posible influencia del organocatalizador. En consonancia con estos datos, tampoco se observó enantioinducción (Esquema 143).



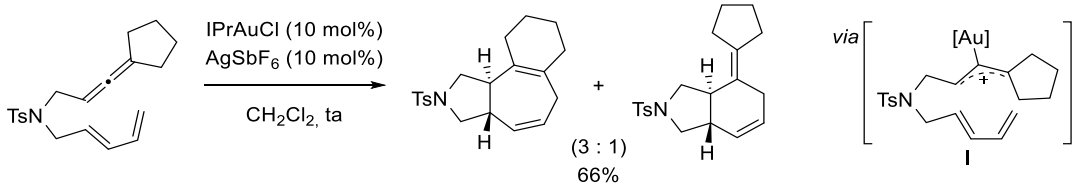
Organocat.	Conv. (%)	**49** (%)
-	88	48
OC5	90	43
OC8	90	42

Esquema 143. Estudio de la reacción de cicloisomerización del vinil aleno **48** usando el complejo IPrAuOTf en presencia de diversos organocatalizadores quirales.

[173] El uso de Et_2O y CH_2Cl_2 como disolventes condujo a rendimientos menores, y en ningún caso se detectó exceso enantiomérico en el producto.

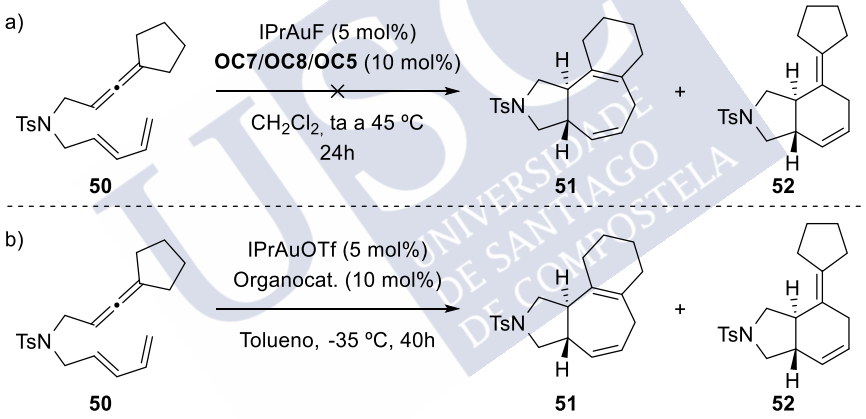
4.4. Cicloadición (4+3)/(4+2) intramolecular de alenodienos

Como se ha visto en la introducción general (ver Esquema 24 y Esquema 25, página 38), nuestro grupo de investigación demostró la posibilidad de usar catalizadores de oro para promover la cicloadición de alenodienos, dando lugar a cicloaductos del tipo 5-7 y 5-6. El mecanismo propuesto incluye la generación del catión alílico **I**, un intermedio adecuado para la formación de un par iónico quiral que pueda dirigir el ataque del dieno (Esquema 144).



Esquema 144. Cicloadición de alenodienos catalizada por Au(I) para dar biciclos 5-7 y 5-6.

Desafortunadamente, el uso combinado del complejo de IPrAuF con diversos organocatalizadores no produjo en ningún caso conversión apreciable de la sustancia de partida **50**, y no se observaron los potenciales cicloaductos **51** o **52** (Esquema 145, a).[174] Con respecto al complejo de IPrAuOTf, el uso de la bis-urea **OC5** produjo resultados similares al arrojado por la prueba control sin organocatalizador, y la escuaramida **OC8** proporcionó un rendimiento inferior.[175] En ningún caso se detectó excesos enantioméricos.



Organocat.	**51** : **52**	Rdto (%)
-	3 : 1	33
OC5	3 : 1	33
OC8	3 : 1	15

Esquema 145. Evaluación de diversos complejos de Au(I) en la cicloadición de alenodienos.

[174] El uso de tolueno produjo el mismo resultado que el reportado para CH_2Cl_2.

[175] También se probaron otros disolventes, como CH_2Cl_2, Et_2O o MTBE, aunque con rendimientos menores.

Conclusiones

En conclusión, hemos demostrado que es posible la activación de fluoruros y cloruros de oro IPrAuF e IPrAuCl, mediante el uso de organocatalizadores capaces de formar enlaces de hidrógeno con los átomos de cloro y flúor. Cuando se estudiaron las reacciones modelo se observaron en todos los casos la aparición de los productos esperados, demostrando que el uso de organocatalizadores es una alternativa al uso de sales de plata. Con el complejo IPrAuF, los resultados llegaron a ser particularmente buenos en la reacción de ciclopropanación (rendimientos entre 69 y 77%, dependiendo del organocatalizador utilizado) y en la cicloisomerización de Nazarov de enalenos (rendimientos entre el 30 y el 89%).

Desafortunadamente, cuando se usaron organocatalizadores quirales, no hemos observado ningún tipo de enantioinducción en los productos esperados de las reacciones modelo, por lo que este aspecto necesita investigarse más a fondo. Para ello, en un futuro se plantea ensayar con más profundidad el empleo otros disolventes y condiciones de reacción; el diseño de otros organocatalizadores con estructuras quirales alternativas y el uso de complejos de oro con mayor solubilidad en disolventes más apolares que el CH_2Cl_2, en los que la formación de pares iónicos de contacto estrecho debería de ser mucho más eficiente.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

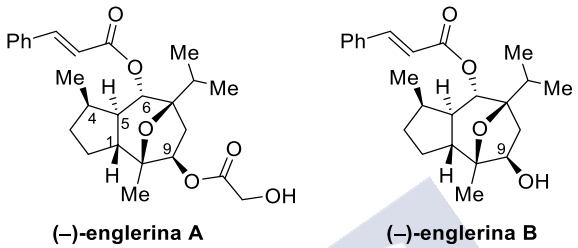
Capítulo III. Síntesis de análogos en el anillo ciclopentánico de la (–)-englerina A

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Introducción

1. Descubrimiento e importancia de la (–)-englerina A

La (–)-englerina A es un sesquiterpeno aislado a partir de los extractos naturales de *Phyllantus engleri*, y del cual se identificó una potencia y selectividad inusual contra un panel de líneas celulares renales cancerosas del NCI (*National Cancer Institute*, por sus siglas en inglés) (Esquema 146).[176] Dado que el cáncer de riñón afecta a miles de personas sólo en Europa,[177] y algunos de los tratamientos existentes son de larga duración y poseen graves efectos secundarios, la existencia una nueva molécula bioactiva con un mecanismo de acción desconocido atrajo la atención de numerosos grupos científicos.



Esquema 146. Estructura de la (–)-englerina A y (–)-englerina B.

La primera síntesis de la englerina A se publicó en 2009 por el grupo de Christmann,[178] estimulando desde entonces la aparición de distintas síntesis con estrategias muy diversas.

En 2015, los grupos de investigación de Waldmann, Beech y Christmann publicaron conjuntamente el descubrimiento de la diana biológica de la (–)-englerina A, los canales de Ca^{2+} de tipo TRPC4 y TRPC5 . En concreto, la englerina A, provoca la activación de los canales TRPC4/5, induciendo un flujo de Ca^{2+} hacia el interior de la célula, despolarizando la membrana y provocando la muerte de la célula cancerosa.[179]

Posteriormente, un grupo de investigación de Novartis confirmó de manera independiente esta hipótesis y comprobó que la exposición *in vivo* a la (–)-englerina A era letal para roedores. Adicionalmente, observaron la formación de edemas pulmonares en los estudios *in vivo*, muy probablemente causada por una permeabilidad vascular descontrolada debida a la activación de los canales TRPC4 a nivel bronquial.[180] En todo caso, el mecanismo de acción y las posibilidades biomédicas aún no se han determinado con certeza y no hay estudios similares sobre el comportamiento de análogos estructurales de la englerina.

Debido al gran interés en las propiedades biológicas de la (–)-englerina A, y que es una molécula a la que se puede acceder sintéticamente, resulta un punto de partida interesante para la síntesis

[176] R. Ratnayake, D. Covell, T. T. Ransom, K. R. Gustafson, J. A. Beutler, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 57.

[177] J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, T. Dyba, G. Randi, M. Bettio, A. Gavin, O. Visser, F. Bray, *Eur. J. Cancer* **2018**, *103*, 356.

[178] M. Willot, L. Radtke, D. Könning, R. Fröhlich, V. Gessner, C. Strohmann, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9105.

[179] Y. Akbulut, H. J. Gaunt, K. Muraki, M. J. Ludlow, M. S. Amer, A. Bruns, N. S. Vasudev, L. Radtke, M. Willot, S. Hahn, T. Seitz, S. Ziegler, M. Christmann, D. J. Beech, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3787.

[180] C. Carson, P. Raman, J. Tullai, L. Xu, M. Henault, E. Thomas, S. Yeola, J. Lao, M. McPate, J. M. Verkuyl, G. Marsh, J. Sarber, A. Amaral, S. Bailey, D. Lubicka, H. Pham, N. Miranda, J. Ding, H. M. Tang, H. Ju, P. Tranter, N. Ji, P. Krastel, R. K. Jain, A. M. Schumacher, J. J. Loureiro, E. George, G. Berellini, N. T. Ross, S. M. Bushell, G. Erdemli, J. M. Solomon, *Plos One* **2015**, *10*, e0127498.

de nuevos análogos estructurales que pudieren tener la selectividad y potencia mostrada por el compuesto natural, sin presentar efectos secundarios.

2. Síntesis totales de la (–)-englerina A. Acceso a análogos estructurales

El gran interés suscitado por las propiedades biológicas de la (–)-englerina A ha estimulado la aparición de más de 15 síntesis totales, algunas de ellas asimétricas. No obstante, solo en algunos casos se demuestra la utilidad de la ruta sintética para poder acceder a nuevos análogos estructurales.[181] Seguidamente, se expondrán los ejemplos más relevantes de las síntesis que también permiten acceder a nuevos análogos estructurales.

La primera síntesis total de la (+)-englerina A se completó en 2009 por el grupo de Christmann, estableciendo la configuración absoluta de este producto natural, en aquel entonces desconocida (Esquema 147, a).[182] Partiendo del producto natural (+)-nepetalactona, que presenta el anillo ciclopentánico ya construido, se genera el dieno clave **56** mediante la oxidación y subsecuente reordenamiento de la sustancia de partida, una reacción de Barbier diastereoselectiva y una posterior manipulación de grupos funcionales que corrige la estereoquímica de C5. La reacción de metátesis de este dieno para dar **57** conduce a la formación del anillo de 7 miembros con un excelente rendimiento del 99%. La desprotección del acetal y posterior introducción del glicolato protegido como éter de silicio (OTBS) permite llegar al intermedio olefínico **58**. Éste se transforma mediante una epoxidación con moderada diastereoselectividad (*dr* = 2.3:1), y el epóxido resultante sufre una transanulación para dar el esqueleto oxatricíclico **59**,[183] con un rendimiento del 90% en dos etapas. Finalmente, la (+)-englerina A se obtiene a través de una esterificación y desprotección del éter de sililo del grupo glicolato. En total, se trata de una síntesis lineal de 15 etapas, basada en la estrategia de "*chiral pool*",[184] y que ocurre con un rendimiento global del 2.4%.

Posteriormente, los autores refinaron la ruta sintética para la obtención de la (–)-englerina A (Esquema 147, b). [185] Usando la misma ruta sintética, los autores explorarían la potencia de análogos que presentan sustituyentes sobre la periferia de los anillos 5-7. Así, aprovechando los dos últimos pasos de la síntesis, instalaron diversos ésteres en las posiciones C6 y C9. Asimismo, mediante el uso de distintos bromuros alílicos en la reacción de Barbier sobre **53** se instalaron de manera sencilla diversos grupos alifáticos en C7. Todo ello permitió concluir que la variación en estas posiciones es importante para la potencia biológica de la (–)-englerina A (Esquema 147, c).[186]

---

[181] Para revisiones, ver: a) Z. Wu, S. Zhao, D. M. Fash, Z. Li, W. J. Chain, J. A. Beutler, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 771; b) R. H. Pouwer, J. A. Richard, C. C. Tseng, D. Y. -K. Chen, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 22; c) W. J. Chain, *Synlett* **2011**, *18*, 2605.

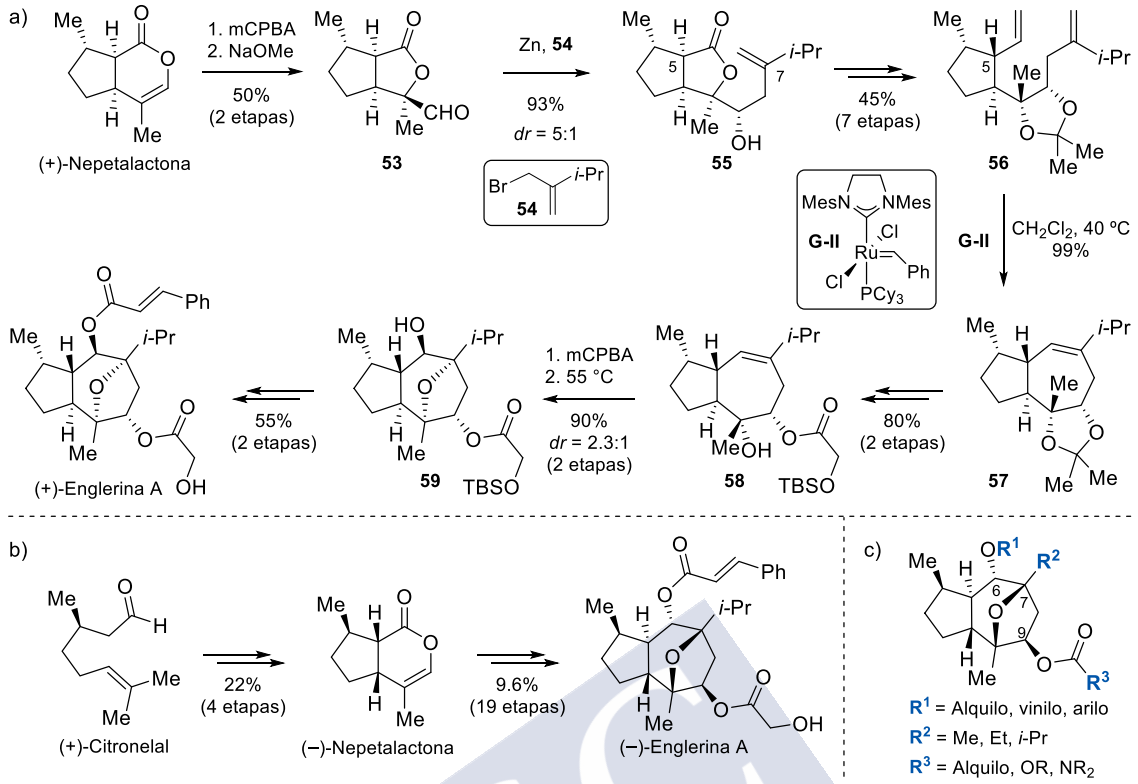
[182] M. Willot, L. Radtke, D. Könning, R. Fröhlich, V. Gessner, C. Strohmann, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9105.

[183] Para una revisión sobre transanillaciones en la síntesis de productos naturales, ver: P. Clarke, A. Reeder, J. Winn, *Synthesis* **2009**, 691.

[184] Para revisiones en las que se usan productos naturales como bloques estructurales (*chiral pool*) para la síntesis de compuestos naturales, ver: a) Z. G. Brill, M. L. Condakes, C. P. Ting, T. J. Maimone, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11753; b) A. Santana, J. M. G. Molinillo, F. A. Macías, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2093; c) T. J. Maimone, P. S. Baran, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 396; d) E. J. Lenardão, G. V. Botteselle, F. de Azambuja, G. Perin, R. G. Jacob, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6671.

[185] Dado que la (–)-nepetalactona necesaria para obtener la (–)-englerina A no es un compuesto natural, los autores la sintetizaron a partir de (+)-citronelal en cuatro etapas, usando un procedimiento previamente descrito en: S. L. Schreiber, H. V. Meyers, K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8274.

[186] L. Radtke, M. Willot, H. Sun, S. Ziegler, S. Sauerland, C. Strohmann, R. Fröhlich, P. Habenberger, H. Waldmann, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3998.



Esquema 147. Ruta sintética utilizada en la síntesis total de la (+)- y (–)-englerina A por Christmann, y tipos de análogos sintetizados.

Echavarren y colaboradores publicaron en 2010 la síntesis total de la (–)-englerina A partiendo del sustrato acíclico geraniol (Esquema 148, a). La síntesis del enino clave **63** se realiza en 8 etapas, incluyendo una epoxidación de Sharpless, que es donde se introduce la enantioselectividad (C4), y una condensación aldólica altamente diastereoselectiva catalizada por la fosforamida quiral **62**, lo que permite establecer el centro quiral en C9.[187] El enino sintetizado cicloisomeriza en presencia de un catalizador de oro, formando la estructura oxatricíclica del compuesto **64** como un único diastereoisómero y presentando 5 de los 7 estereocentros necesarios. Sin embargo, la posterior hidroxilación estereoespecífica de C6 destruye el estereocentro en C4 (**65**), y su restablecimiento implica una posterior hidrogenación con el catalizador de iridio de Pfaltz, que transcurre con un rendimiento cuantitativo, pero sin diastereoselectividad (*dr* = 1:1) para dar **66**. Finalmente, la síntesis total de la (–)-englerina A se completa con cuatro etapas adicionales, para un total de 18 etapas y un rendimiento global del 7%.[188]

Posteriormente, algunos de los intermedios clave de la ruta sintética se utilizaron para sintetizar nuevos análogos, los cuales se probaron en diversas líneas celulares de cáncer renal. En concreto, a partir del intermedio **60**, y mediante la condensación aldólica de Denmark con diversos silil enol éteres, se instalarían diversos grupos funcionales alquílicos y arílicos, consiguiendo análogos en la posición C7. La esterificación del alcohol derivado de **64** aportó nuevos análogos hidroxilados en la posición C4, en lugar de en C6 como se da en la (–)-englerina A. Finalmente, la esterificación del derivado alcohólico de **66** daría lugar a nuevos análogos esterificados en la posición C9.

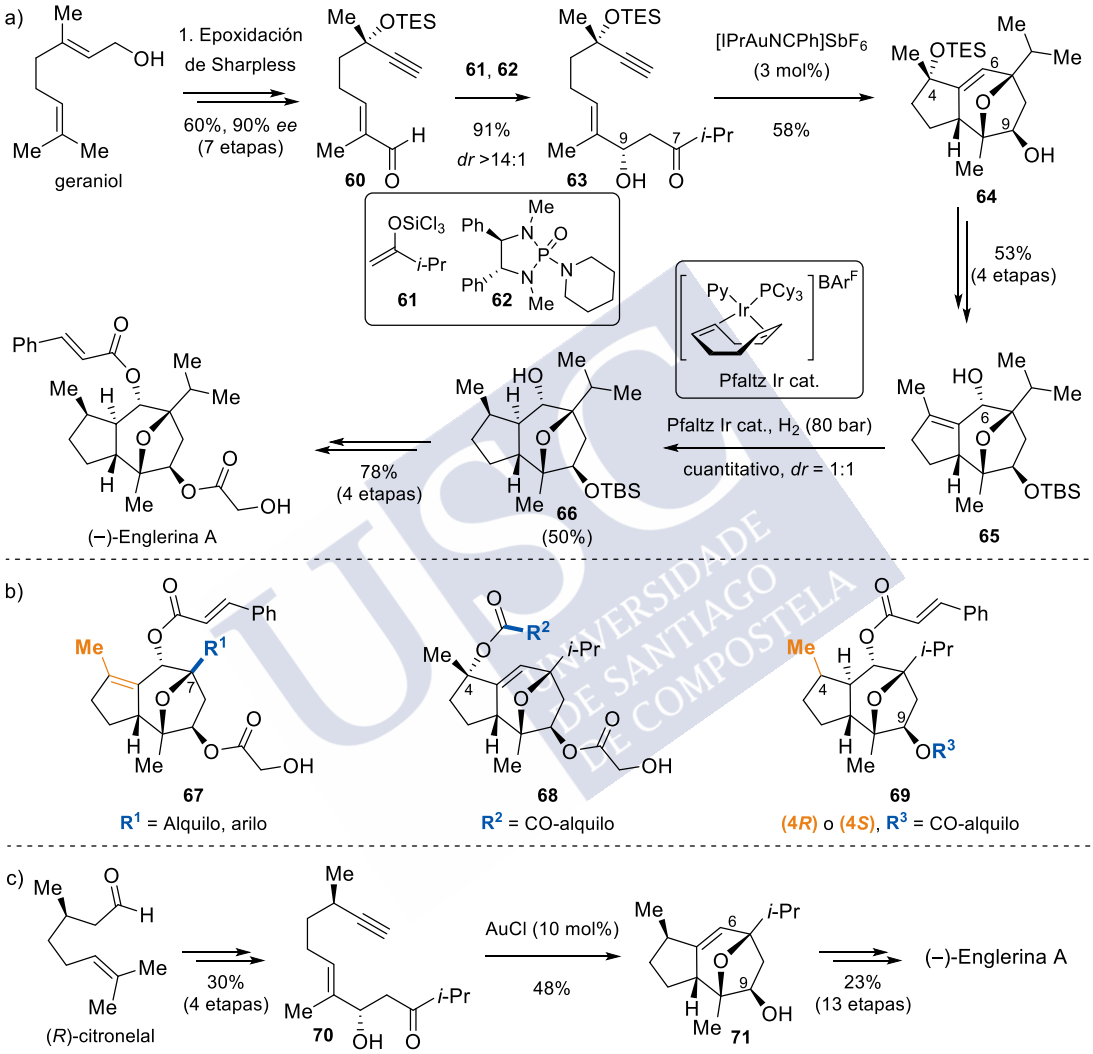
El estudio de los análogos sintetizados frente a la línea celular A498 mostró que la actividad biológica es igual o decrece, pero no de manera significativa en el caso de algunos análogos [GI_{50}

[187] Esta condensación aldólica fue originalmente desarrollada por Denmark en: S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8837.

[188] K. Molawi, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3517.

(–)-englerina A: 10 nM *vs* **67**-(R^1 = Ph): 10 nM *vs* **67**-(R^1 = *i*-Pr): 34 nM]. Cualquier otra modificación evaluada, especialmente para los análogos **68** y (4*S*)-**69**, proporcionó análogos inactivos (Esquema 148, b).[189]

Casi al mismo tiempo, el grupo de Ma desarrolló una estrategia muy similar partiendo del (*R*)-citronelal, generando el enino **70** y utilizando una cicloisomerización catalizada por AuCl para conseguir el núcleo tricíclico de la (–)-englerina A, llegando al producto natural en 17 etapas con un rendimiento global del 7.1% (Esquema 148, c).[190] Sin embargo, este grupo no utilizó esta estrategia sintética para generar nuevos análogos del producto natural.



Esquema 148. Ruta sintética utilizada en la síntesis total de la (–)-englerina A por Echavarren, tipos de análogos sintetizados, y estrategia similar desarrollada por Ma.

También en el año 2010, los grupos de Nicolaou y Chen colaborarían para la construcción de la (±)-englerina A (racémica) en una ruta sintética de 22 etapas y un rendimiento global bajo, del 2% (Esquema 149, a). La síntesis destaca por el uso de una cicloadición dipolar (5+2) entre el iluro de oxidopirilio **74** y acrilato de etilo, permitiendo la formación del fragmento

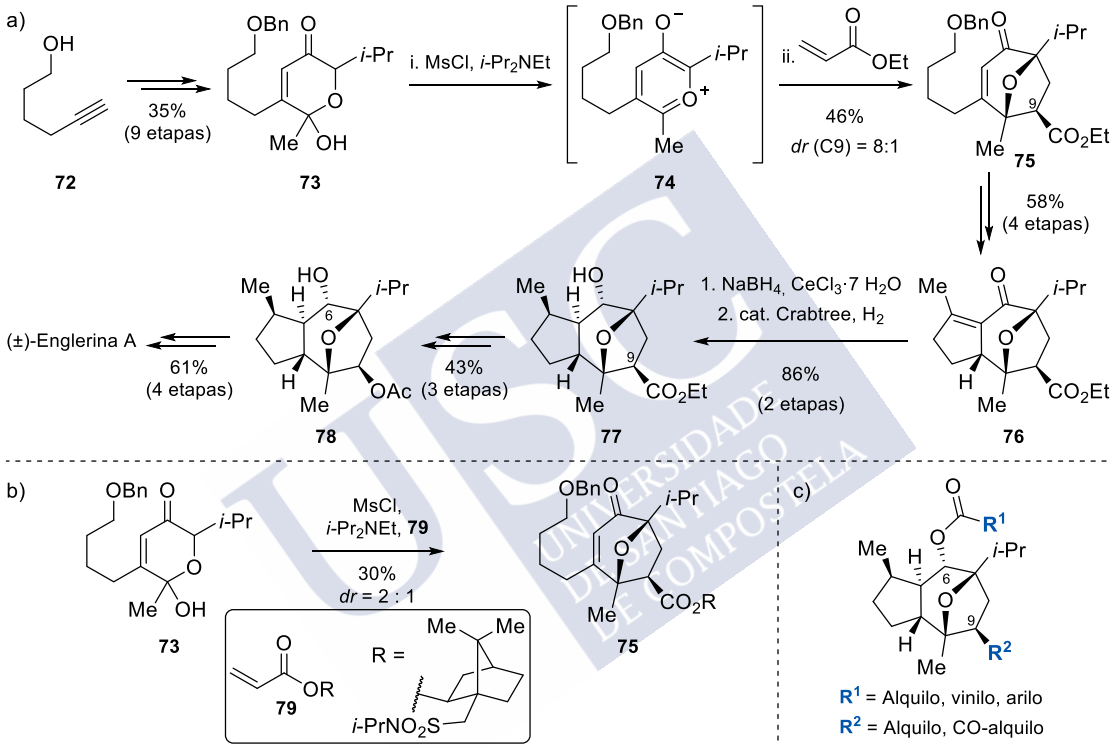
[189] a) L. López-Suárez, L. Riesgo, F. Bravo, T. T. Ransom, J. A. Beutler, A. M. Echavarren, *ChemMedChem* **2016**, *11*, 1003. Con posterioridad, y durante la escritura de esta tesis, se desarrollaron y probaron más análogos de la (–)-englerina A usando esta ruta sintética: b) Z. Wu, J.-S. Suppo, S. Tumova, J. Strope, F. Bravo, M. Moy, E. S. Weinstein, C. J. Peer, W. D. Figg, W. J. Chain, A. M. Echavarren, D. J. Beech, J. A. Beutler, *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 1711.

[190] Q. Zhou, X. Chen, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3513.

oxabiciclo[3.2.1]ciclohepteno **75**. La posterior formación del ciclo de 5 miembros, y subsecuentes reducciones estereoselectivas de Luche y Crabtree permitirían la formación del núcleo oxatricíclico con la estereoquímica correcta.

En el mismo trabajo, demuestran la posibilidad de realizar una cicloadición (5+2) asimétrica al usar el acrilato **79**, que incorpora un auxiliar quiral,[191] llegando al producto cicloheptánico enantioméricamente enriquecido (Esquema 149, b).[192]

Un año después usarían la misma ruta sintética para llegar a análogos racémicos cuyas modificaciones afectan a la periferia de la estructura tricíclica. Por un lado, aprovecharon el precursor **78** para introducir diferentes ésteres en la posición C6, y por otro lado reutilizaron el intermedio **77**, con un éster en la posición C9, para introducir nuevas funcionalidades no naturales (Esquema 149, c).[193]



Esquema 149. Ruta sintética utilizada en la síntesis total de la (±)-englerina A por Nicolaou y Chen, versión asimétrica y tipos de análogos sintetizados.

Otras síntesis totales posteriores también emplearon cicloadiciones para construir el anillo cicloheptánico. En concreto, Sun y Lin emplearon un organocatalizador de McMillan para realizar una cicloadición (4+3) organocatalítica entre el dienal **80** y el furano **81**[194] para llegar al oxabiciclo **82**, aunque con un exceso enantiomérico moderado (Esquema 150, a).[195] Anada y Hashimoto aprovecharon una cicloadición (5+2) asimétrica catalizada por Rh(II) entre el α-diazo-β-cetoéster **84** y etilviniléter para generar el anillo cicloheptánico en excelente exceso enantiomérico

[191] Para una revisión sobre el uso de auxiliares quirales en síntesis de productos naturales, ver: a) M. M. Heravi, V. Zadsirjan, *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 1149; b) M. M. Heravi, V. Zadsirjan, B. Farajpour, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 30498.

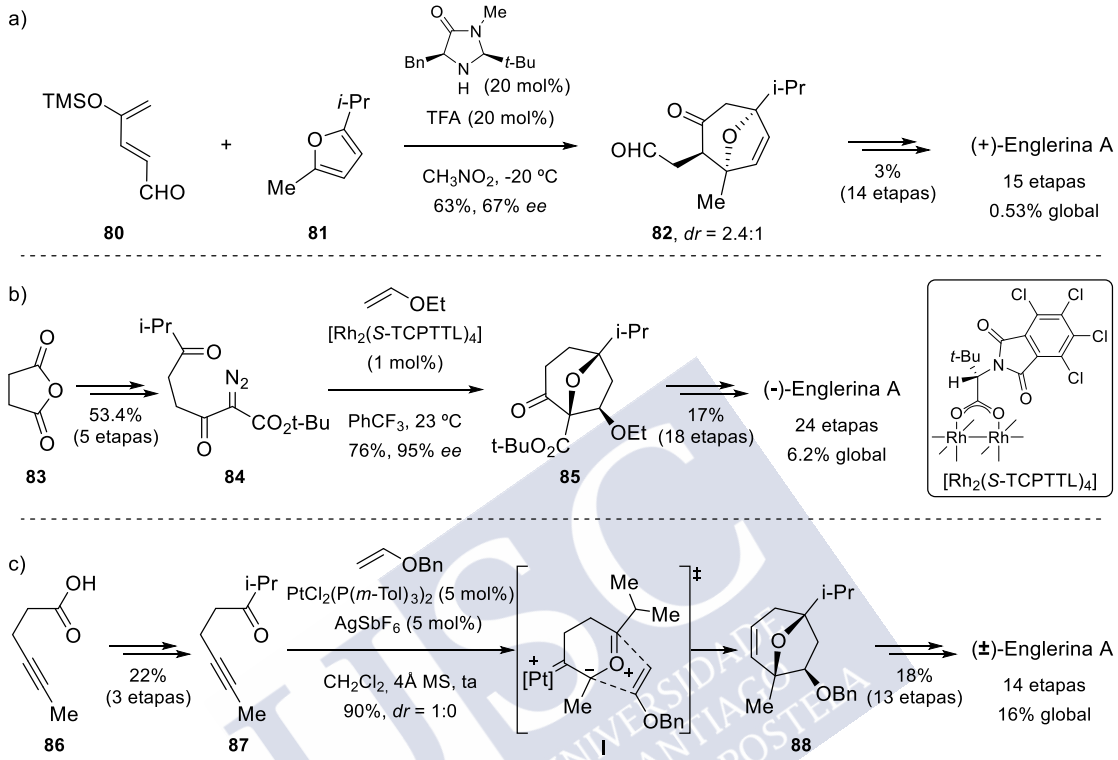
[192] K. C. Nicolaou, Q. Kang, S. Y. Ng, D. Y.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8219.

[193] K. P. Chan, D. Y.-K. Chen, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 420.

[194] La cicloadición (4+3) organocatalítica fue originalmente descrita por Harmata: M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058.

[195] J. Wang, S. G. Chen, B. F. Sun, G. Q. Lin, Y. J. Shang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2539.

(Esquema 150, b).[196] Finalmente, Iwasawa utilizó una cicloadición (3+2) entre la γ,δ-inona **87** y bencilviniléter catalizada por Pt(II),[197] ensamblando directamente el esqueleto 8-oxabiciclo[3.2.1]octano del compuesto **88** en un 90% y como un único isómero (Esquema 150, c).[198] Desafortunadamente, en ninguno de estos tres casos la estrategia sintética se ha utilizado para preparar análogos de la (–)-englerina A, y simplemente se utilizó para demostrar su potencial para acceder al producto natural.



Esquema 150. Síntesis totales de Sun y Lin, Anada y Hashimoto, e Iwasawa.

Chain publicó una de las síntesis de la (–)-englerina A más cortas, en tan solo 8 etapas y de forma convergente, con un rendimiento global del 20% (Esquema 151, a). A partir de la furanona **89** y del enal enantiopuro **90**, que contiene el anillo de 5 miembros preensamblado,[199] realizaron una adición de Michael sintetizando el cetoaldehído **91**, generando en el proceso tres nuevos estereocentros con una diastereoselectividad modesta. La posterior ciclación radicalaria de este cetoaldehído promovida por SmI_2 permite la construcción del anillo oxatricíclico de **92** con 6 de los 7 estereocentros requeridos. La síntesis se completa con 2 etapas en las que se genera el estereocentro en C9 y se introducen los ésteres cinámico y glicólico.[200]

[196] T. Hanari, N. Shimada, Y. Kurosaki, N Thrimurtulu, H. Nambu, M. Anada, S. Hashimoto, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11671.

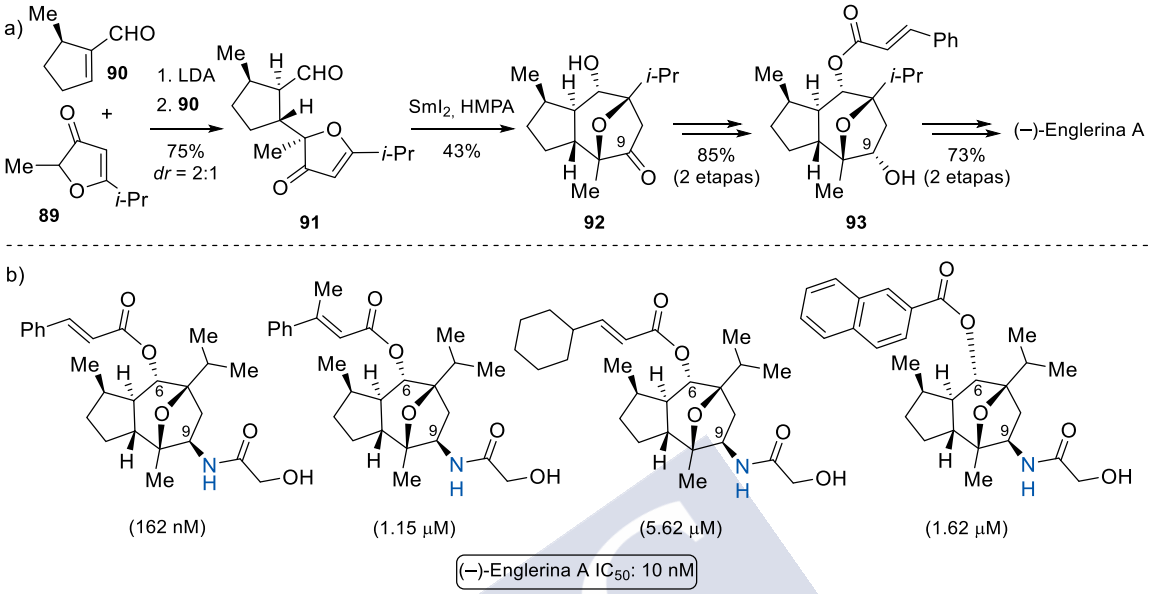
[197] Para antecedentes de esta metodología, desarrollada por el mismo grupo de Iwasawa, ver: a) H. Kusama, K. Ishida, H. Funami, N. Iwasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4903; b) K. Ishida, H. Kusama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8842.

[198] H. Kusama, A. Tazawa, K. Ishida, N. Iwasawa, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 64.

[199] Tanto la furanona **89** como el enal **90** no son compuestos comerciales, pero sus síntesis estaban previamente reportadas. La furanona **89** se sintetizó en 2 etapas y un rendimiento del 64%: a) S. Takano, K. Inomata, K. Samizu, S. Tomita, M. Yanase, M. Suzuki, Y. Iwabuchi, T. Sugihara, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1283. El enal **90** se sintetizó a partir del (+)-citronelal en 2 etapas y un rendimiento del 80%: b) D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2563. Para más detalles, ver: c) W. J. Chain, en: *The Upside of Panic: Developing a Synthesis of Englerin A*. M. Harmata (ed.), *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, Capítulo 3, págs. 79-104. Elsevier **2013**.

[200] Z. Li, M. Nakashige, W. J. Chain, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6553.

Cinco años después, los grupos de Chain y Beutler aprovecharon el compuesto **93** para dar lugar a la síntesis de nuevos análogos amida en C9 estables a la hidrólisis y disponibles por vía oral. No obstante, la actividad citotóxica de este tipo de análogos es muy reducida en comparación con la (–)-englerina A (Esquema 151, b).[201]



Esquema 151. Ruta sintética utilizada en la síntesis total de la (–)-englerina A por Chain, y análogos sintetizados por el grupo.

3. Síntesis de la (–)-englerina A en nuestro grupo

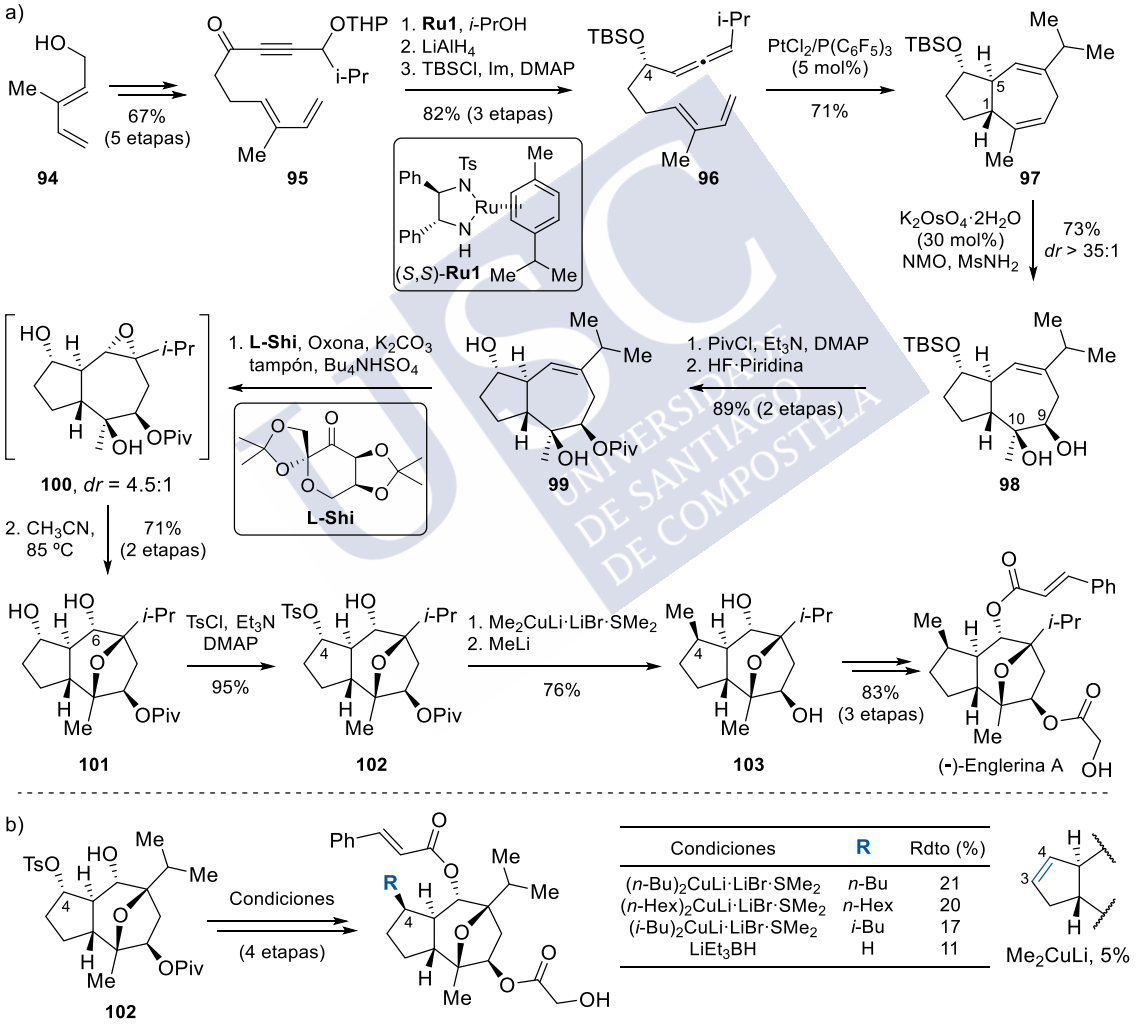
Nuestro grupo de investigación desarrolló una nueva ruta sintética de la (–)-englerina A en 17 etapas y con un rendimiento global del 11% (Esquema 152, a). La ruta comienza mediante la transformación del alcohol diénico **94**[202] a la cetona **95** en cinco etapas con un rendimiento del 67%. Posteriormente, esta cetona propargílica se transformó en el sustrato alenodiénico **96** en tres etapas con un rendimiento del 82%, utilizando para ello una reducción asimétrica de Noyori e introduciendo con total estereoselectividad el centro estereogénico de C4, clave para la construcción del resto de estereocentros. El sistema bicíclico 5-7 de **97** se construyó en un único paso sintético mediante una cicloadición (4+3)del alenodieno **96**, con un rendimiento del 71% y de manera completamente diastereoselectiva, generando dos nuevos estereocentros en C1 y C5. Esta cicloadición se ensayó con varios catalizadores de oro(I) ya que, en base a nuestros precedentes, éstos eran, *a priori*, los más idóneos para lleva a cabo esta transformación. Sin embargo, las condiciones óptimas finalmente encontradas consistieron en la utilización de $PtCl_2$, modificado *in situ* con una fosfina monodentada [3,5-$(CF_3)_2C_6H_3)_3P$]. De esta manera la reacción se pudo realizar en escala multigramo y con un rendimiento bueno y reproducible, del 71%. Para la incorporación estereoselectiva de los dos hidroxilos en C9 y C10, se empleó una dihidroxilación que proporcionó **98** (rendimiento del 73%) de manera regio- y diastereoselectiva. Una manipulación de grupos funcionales en dos etapas (rendimiento del 89%) permitió generar el diol **99**, que se transformó en el epóxido intermedio **100** mediante una epoxidación con el dioxirano

[201] a) D. M. Fash, C. J. Peer, Z. Li, I. J. Talisman, S. Hayavi, F. J. Sulzmaier, J. W. Ramos, C. Sourbier, L. Neckers, W. D. Figg, J. A. Beutler, W. J. Chain, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2641. Con posterioridad, y durante la escritura de esta tesis, se desarrollaron y probaron más análogos de la (–)-englerina A usando esta ruta sintética: b) Z. Wu, J.-S. Suppo, S. Tumova, J. Strope, F. Bravo, M. Moy, E. S. Weinstein, C. J. Peer, W. D. Figg, W. J. Chain, A. M. Echavarren, D. J. Beech, J. A. Beutler, *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 1711.

[202] El alcohol diénico **94** es conocido, y se sintetizó en dos etapas con una modificación del procedimiento descrito en: S. Yildizhan, S. Schulz, *Synlett* **2011**, *19*, 2831.

de Shi (**L-Shi**).[203] Una posterior transanulación generó el esqueleto oxatricíclico de **101**, que se aisló con un rendimiento del 71% (dos etapas). La introducción del grupo metilo en C4 se realizó mediante una tosilación de este diol, que resultó ser totalmente regioselectiva en C4 (**102**) y una posterior reacción de este tosilato con un cuprato de Gillman. Una vez concluida esta sustitución nucleofílica, la adición de MeLi conllevó la desprotección del éster piválico (**103**). Finalmente, la introducción de los ésteres cinámico y glicólico condujo al producto final.[204]

Por otra parte, en este primer trabajo, nuestro grupo demostró que la ruta sintética es útil para acceder a análogos con distintos grupos alquilo en C4, resultado de la adición de distintos cupratos al tosilato **102**. Así, se describió de forma preliminar la síntesis de análogos con grupos *n*-butilo, *n*-hexilo e isobutilo en la posición C4, así como un análogo ciclopenténico en las posiciones C3 y C4, aislado como producto secundario de la eliminación del tosilato. Finalmente, se consiguió la síntesis de un análogo con un hidrógeno en C4, obtenido mediante la reducción del tosilato con $LiEt_3BH$, demostrando la versatilidad de la ruta sintética (Esquema 152, b).



Condiciones	R	Rdto (%)
$(n\text{-Bu})_2CuLi\cdot LiBr\cdot SMe_2$	*n*-Bu	21
$(n\text{-Hex})_2CuLi\cdot LiBr\cdot SMe_2$	*n*-Hex	20
$(i\text{-Bu})_2CuLi\cdot LiBr\cdot SMe_2$	*i*-Bu	17
$LiEt_3BH$	H	11

Esquema 152. Ruta sintética utilizada en la síntesis total de la (–)-englerina A por Mascareñas, y análogos en C4 sintetizados.

[203] El dioxirano comercial **D-Shi** también proporciona mayoritariamente el epóxido con la estereoquímica correcta, aunque en menor rendimiento y diastereoselectividad. El catalizador **L-Shi** se sintetizó a partir de la L-fructosa siguiendo un procedimiento previamente reportado en: M.-X. Zhao, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5377.

[204] R. Nelson, M. Gulías, J. L. Mascareñas, F. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14359.

En resumen, todos los precedentes sobre la síntesis de análogos de la (–)-englerina A se han centrado en el anillo cicloheptánico, y de manera mayoritaria en la modificación de los ésteres glicólico y cinámico, siendo muy pocos los que han reportado alguna modificación en el anillo ciclopentánico.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Objetivo

Como se ha comentado anteriormente, la toxicidad de la (–)-englerina A en ensayos con roedores indica que es necesario encontrar nuevos análogos igual o más potentes, pero con menores efectos secundarios. En este sentido, la síntesis desarrollada en nuestro grupo de investigación está especialmente indicada para obtener análogos en la posición C4 del anillo ciclopentánico. Esta posición es muy difícil de variar usando la mayor parte de las otras rutas sintéticas descritas, especialmente aquellas en las que se parte de un producto natural que incorpora el anillo ciclopentánico preformado con su correspondiente centro quiral (C4). En base a ello, nos planteamos los siguientes objetivos (Figura 14):

1. Introducción de grupos heteroatómicos relevantes, como un alcohol y una amina, en la posición C4.

2. Introducción de distintos grupos alquilo y arilo mediante el uso de acoplamientos cruzados, generando en este caso análogos ciclopenténicos con diversa sustitución en la posición C4.

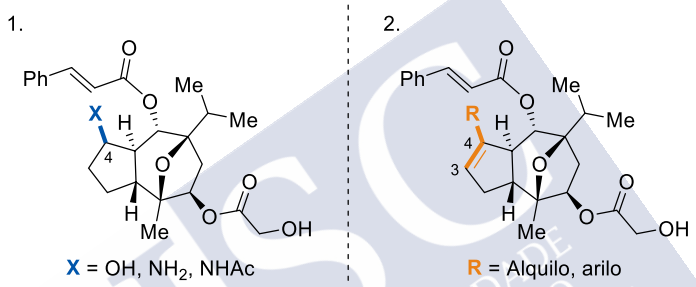


Figura 14. Análogos propuestos en el anillo ciclopentánico.

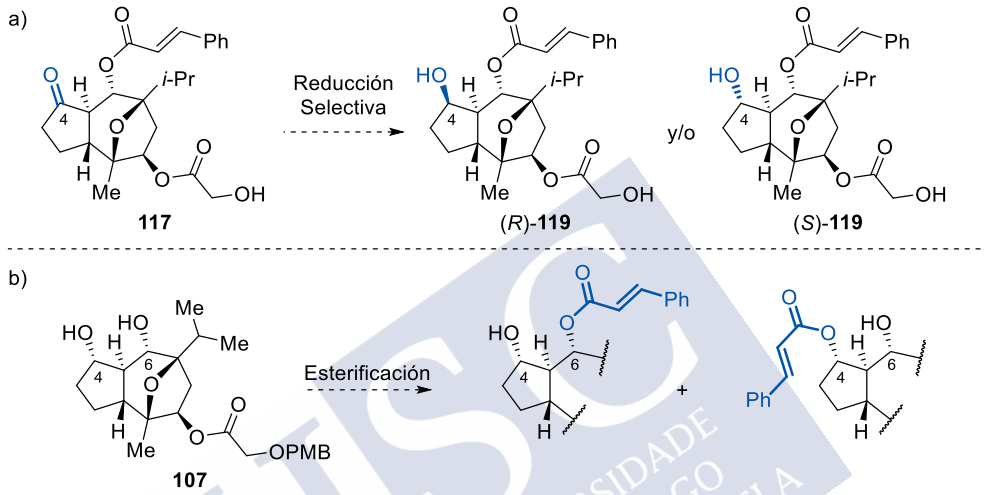
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Resultados y discusión

4. Estudio metodológico

3.1. Síntesis de análogos hidroxilados en C4

Empezamos nuestra investigación proponiendo la síntesis de análogos hidroxilados en la posición C4, (*R*)-**119** y (*S*)-**119**, a partir de precursor cetónico **117** (Esquema 153, a). Otras opciones, como el uso del diol **107** en el que el alcohol C4-OH está ya instalado en el esqueleto oxatricíclico, se descartaron debido a que el hidroxilo en C6 está más impedido estéricamente y, por lo tanto, no sería posible incorporar el éster cinámico en dicha posición sin esterificar también el hidroxilo en C4 (Esquema 153, b).



Esquema 153. Esquema sintético para la obtención de análogos hidroxilados en la posición C4.

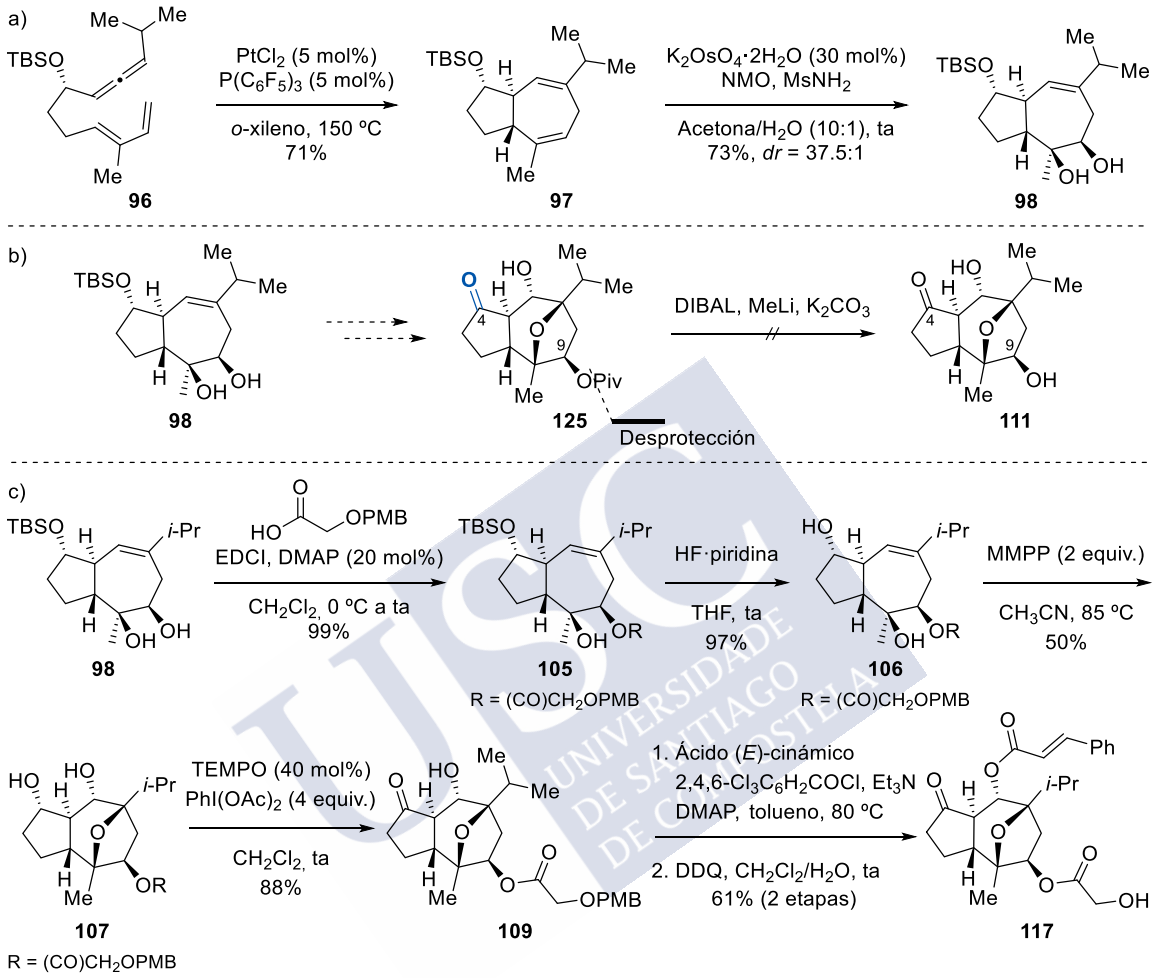
Comenzamos con el alenodieno **96**, cuya cicloadición mediada por el sistema catalítico $PtCl_2/P(C_6F_5)_3$ proporcionó el cicloaducto **97**, y su posterior dihidroxilación generó el diol **98** según el procedimiento empleado para la síntesis asimétrica de la (–)-englerina A desarrollado en nuestro grupo (Esquema 154, a).[205] Para la obtención del precursor cetónico **117**, en colaboración con el Dr. Ronald Nelson, se utilizó una modificación de la ruta sintética que hemos usado en el grupo para la síntesis de la (–)-englerina A.[206] Esta nueva ruta sintética está motivada por la dificultad de desproteger el éster piválico situado en C9 sin afectar a la cetona en C4 en el compuesto **125**, previamente descrito durante la tesis por mi compañero el Dr. Ronald Nelson. Por ello, preferimos partir directamente de un precursor con el éster glicólico protegido con OPMB para evitar este problema (Esquema 154, b). Este éster glicólico, había resultado ser incompatible con la adición de cupratos de Gillman al tosilato C4 (síntesis de **103** y análogos a partir de **102**, Esquema 152, página 144), pero en este caso, razonamos que la reducción de la cetona en C4 no debería de comprometer su estabilidad.

El diol **98** anteriormente obtenido se esterificó con el ácido glicólico protegido para dar el éster **105** en un rendimiento del 99%. La posterior desprotección del alcohol en C4 con HF·piridina dio el diol **106**, con un excelente rendimiento del 97%, y su transanulación mediada por monoperoxiftalato de magnesio (MMPP) proporcionó el oxatriciclo **107** en un 50% de

[205] R. Nelson, M. Gulías, J. L. Mascareñas, F. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14359.

[206] Ronald Nelson González, *Cicloadiciones de sistemas alenodiénicos catalizadas por complejos de Oro y Platino. Aplicación en la síntesis total de la Englerina A*, tesis doctoral, Universidad de Santiago de Compostela, **2017**.

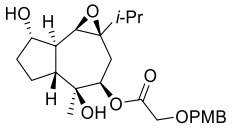
rendimiento.[207] Gratamente, el tratamiento de **107** con TEMPO/PhI(OAc)$_2$ permitió llevar a cabo una oxidación selectiva del hidroxilo en C4 para obtener la cetona **109** con un rendimiento excelente del 88%. Finalmente, una secuencia de esterificación en C6 con el ácido (*E*)-cinámico y posterior desprotección del éster OPMB glicólico (rendimiento combinado del 61%, similar al obtenido en la síntesis de la englerina A para estas dos etapas) condujo a la cetona deseada, **117** (Esquema 154, c).[208]



Esquema 154. Síntesis del intermedio **98**, problema de quimioselectividad en la desprotección del éster piválico, y nueva ruta sintética realizada para la síntesis de **117**.

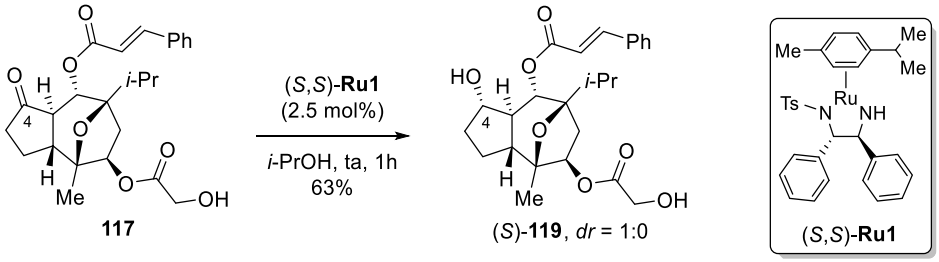
Para la obtención del análogo hidroxilado, nuestra primera opción fue usar una reducción asimétrica de la cetona **117** para intentar conseguir ambos alcoholes diastereoisoméricos de

[207] Era necesario sintetizar el reactivo **L-Shi**, no comercial, para realizar la reacción de epoxidación/transanulación, por lo que, por comodidad, se usó el reactivo MMPP, cuya reacción no es diastereoselectiva pero proporciona un rendimiento cuantitativo de la mezcla. Adicionalmente, se aisló el siguiente compuesto en un 48% de rendimiento, resultado de la epoxidación por la cara incorrecta del alqueno:



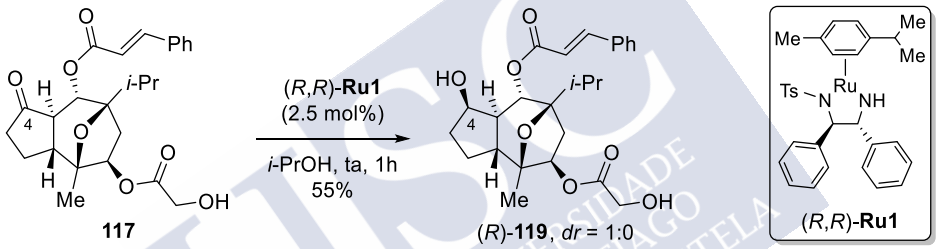
[208] El uso del éster piválico en C9 en la ruta sintética de la (–)-englerina A es debido a que es un grupo funcional que mejora la selectividad de la etapa de epoxidación/transanulación, y que no interfiere con el reactivo de Gillman en la introducción de grupos alquílicos en C4. Para más detalles, ver: Ronald Nelson González, *Cicloadiciones de sistemas alenodiénicos catalizadas por complejos de Oro y Platino. Aplicación en la síntesis total de la Englerina A*, tesis doctoral, Universidad de Santiago de Compostela, **2017**.

manera selectiva. Existen numerosas opciones para realizar una reducción asimétrica,[209] pero debido a los excelentes resultados obtenidos con el complejo de Noyori (*S*,*S*)-**Ru1** en la síntesis de la (–)-englerina A (ver Esquema 152, página 144), decidimos realizar esta reducción usando estas condiciones. Así, el tratamiento de la cetona **117** en presencia del complejo (*S*,*S*)-**Ru1** proporcionó el análogo (*S*)-**119** con un rendimiento del 63% y como un único diastereoisómero (Esquema 155).



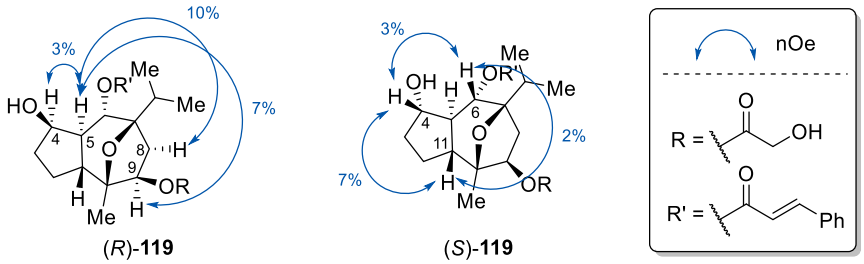
Esquema 155. Síntesis del análogo (*S*)-**119**.

Gratamente, el uso del catalizador enantiomérico (*R*,*R*)-**Ru1** proporcionó limpiamente el análogo (*R*)-**119** a partir de la cetona **117**, como un único diastereoisómero, y en un rendimiento del 55% (Esquema 156).[210]



Esquema 156. Síntesis del análogo (*R*)-**119**.

La configuración relativa de los compuestos (*R*)-**119** y (*S*)-**119** se elucidó mediante experimentos de RMN (nOe y NOESY), así como de la comparación de estos datos con los de la (–)-englerina A. En el caso de (*R*)-**119**, la estereoquímica del alcohol en la cara superior del compuesto tricíclico se confirmó mediante la aparición de correlaciones entre H4-H5, H5-H8 y H5-H9. Por otro lado, el alcohol (*S*)-**119** presenta las correlaciones H4-H6, H4-H11 y H6-H11, que corroboran la posición del alcohol en la cara inferior del ciclopentano (Esquema 157).



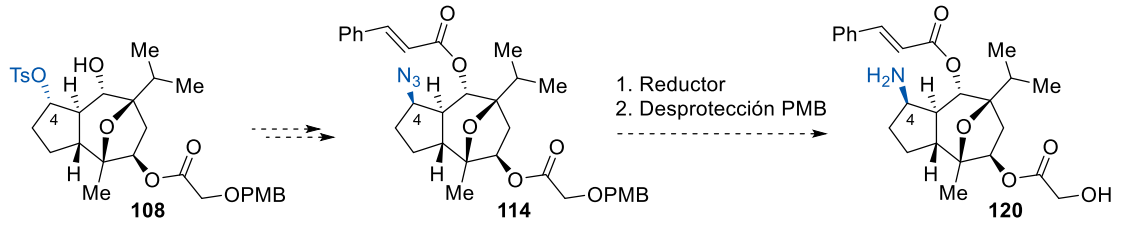
Esquema 157. Experimentos de nOe relevantes en las estructuras de los alcoholes (*R*)-**119** y (*S*)-**119**.

[209] R. E. Gawley, J. Aubé, *Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier, **2012**.

[210] En la síntesis de ambos compuestos hidroxilados (*R*)-**119** y (*S*)-**119**, se observó por cromatografía en capa fina la descomposición de la cetona de partida.

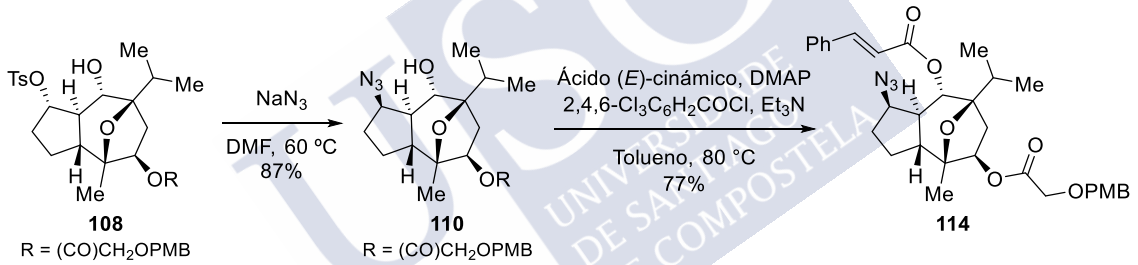
3.2. Síntesis de análogos nitrogenados en C4

Seguidamente, planeamos la obtención de un análogo con un grupo amina en la posición C4 (**120**) y, para ello, planteamos la síntesis y posterior reducción de la azida **114**, utilizando para ello una sustitución tipo S_N2 sobre el tosilato **108** para incorporar la azida, introducción del éster cinámico, y finalmente reducción de la azida obtenida y posterior desprotección del grupo OPMB para dar el análogo amina **120** en 2 etapas. Igual que en el caso anterior, se decidió realizar la síntesis de ésta utilizando un grupo protector OPMB en el éster glicólico, ya que no se espera que éste sea inestable en las condiciones del desplazamiento del tosilato **108** con NaN_3 (Esquema 158).



Esquema 158. Esquema sintético para la obtención del análogo amina **120**.

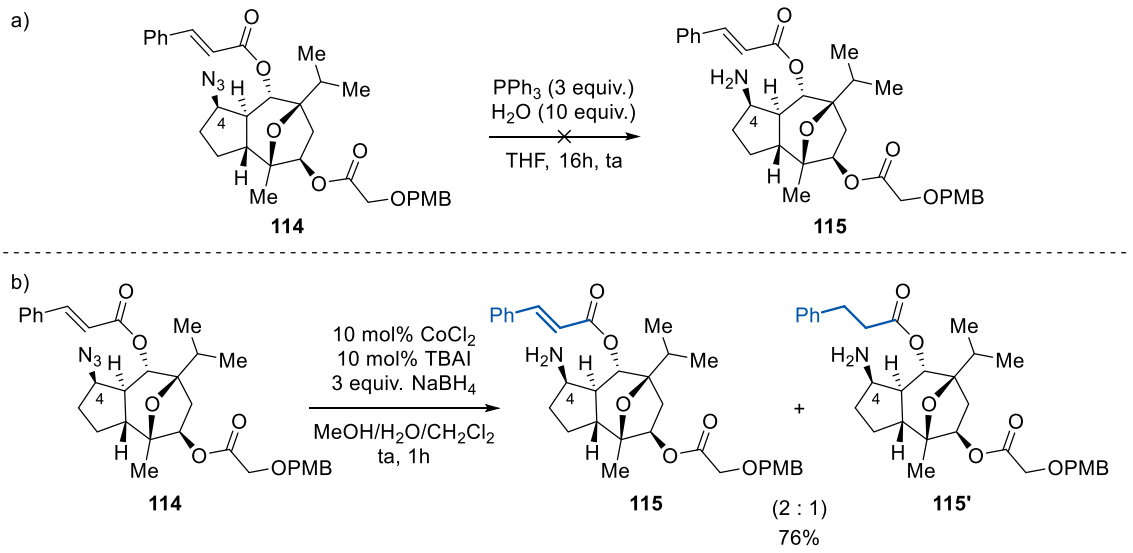
Para la síntesis del análogo azida **114** se partió del tosilato **108**, cuya reacción con NaN_3 produjo el compuesto **110** con un rendimiento del 87% y con inversión de configuración. La azida **110** se esterificó con ácido (*E*)-cinámico y se eliminó el fragmento OPMB con DDQ para dar el precursor **114** en un rendimiento del 77% (Esquema 159).



Esquema 159. Obtención del precursor **114**.

Inicialmente, para realizar la reducción de la azida **114** de manera quimioselectiva con respecto al éster cinamilo, nos decantamos por la reacción de Staudinger. Sin embargo, el tratamiento del intermedio azida **114** en presencia de trifenilfosfina proporcionó una mezcla compleja de productos, en los que no se pudo identificar señales correspondientes a la amina **115**. Únicamente la desaparición de las señales olefínicas del grupo cinamilo nos indicó que el éster cinámico pudo reaccionar en el medio de reacción (Esquema 160, a). Como alternativa, decidimos probar una reducción de azidas mediada por complejos de cobalto, que había demostrado una perfecta quimioselectividad para compuestos con el mismo tipo de grupos funcionales.[211] Desafortunadamente, el tratamiento de la azida **114** en presencia de cantidades catalíticas de $CoCl_2$, produjo una mezcla en la que, además de la detección de la amina deseada **115**, el análisis de RMN indicó la reducción del éster cinámico para dar el compuesto **115'**, produciendo una mezcla de aminas que no fue posible separar por columna cromatográfica (Esquema 160, b).

[211] Verónica Prado López, *Inhibitors of the Shikimate Kinase Enzyme for the Treatment of Bacterial Infections: Design, Synthesis and Biological Evaluation*, tesis doctoral, Universidad de Santiago de Compostela, **2016**.

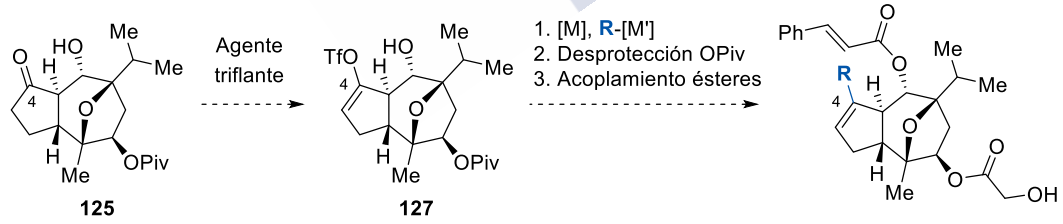


Esquema 160. Intentos de desprotección de la azida **114**.

En este punto de la síntesis, consideramos el reciclaje de los compuestos **115** y **115'**, mediante la reducción del éster cinámico al alcohol correspondiente, y posterior esterificación de nuevo para eliminar el éster cinámico reducido. Sin embargo, la reducción de los ésteres resultó poco práctica al no ser posible una reducción selectiva. En vista de estas dificultades, decidimos abandonar la síntesis de la amina **120**.

3.3. Síntesis del triflato 127

Además de la síntesis de análogos hidroxilados, la existencia de un precursor con una funcionalidad cetona en C4 como **125** sería un punto de partida ideal para la síntesis de otros nuevos análogos interesantes. En concreto, la transformación adecuada de este grupo funcional hacia un vinil triflato como **127** podría permitirnos, mediante reacciones de acoplamiento cruzado, acceder fácilmente a una gran variedad de análogos con grupos arilo, alquenilo o alquilo en la posición C4 (Esquema 161).[212]

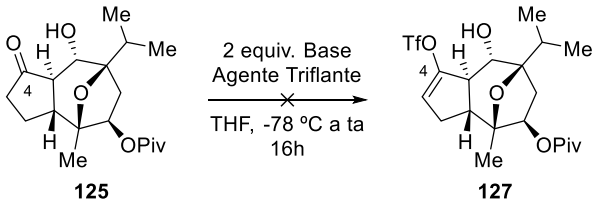


Esquema 161. Escenario sintético para la síntesis de análogos ciclopenténicos con diferente sustitución en C4.

Para la síntesis del precursor triflato **127**, comenzamos con la triflación de la cetona **125** usando LDA como base (Tabla 11, entrada 1). Desafortunadamente, el uso del reactivo de Comins sólo condujo a un 58% de conversión, y la formación de una mezcla compleja, en la cual no se pudo observar ningún tipo de señal olefínica correspondiente a la formación de un vinil triflato. Temiendo que la reacción no funcionase debido a la calidad del LDA comercial, procedimos a sintetizar la base *in situ*, sin embargo, la reacción no condujo a ningún producto identificable usando el reactivo de Comins o $PhNTf_2$ como agentes triflantes (entradas 2 y 3), y en su lugar recuperándose parcialmente la cetona **125** de partida. Esos trabajos están todavía en progreso.

[212] J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysis: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Ltd. **2000**.

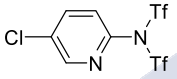
Tabla 11. Evaluación de la reactividad de la cetona **125**.



125 **127**

Entrada	Base	Agente Triflante	Conv. (%)	**127** (%)[c]
1	**LDA**	Comins	58	0
2	**LDA**[b]	Comins	75	0
3	**LDA**[b]	$PhNTf_2$	77	0

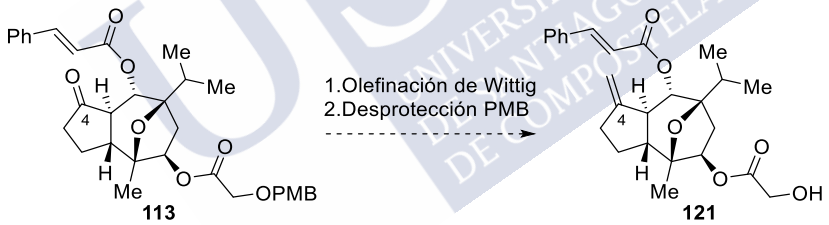
[a]Condiciones de reacción: Cetona **125** (1 equiv.), LDA (2 equiv.), agente triflante (2 equiv.), THF (0.4 M), -78 ºC a temperatura ambiente, 16 horas. [b] Preparado *in situ* a partir de DIPA y *n*-BuLi en cantidades equimolares.



Comins

3.3. Síntesis de un análogo olefínico en C4

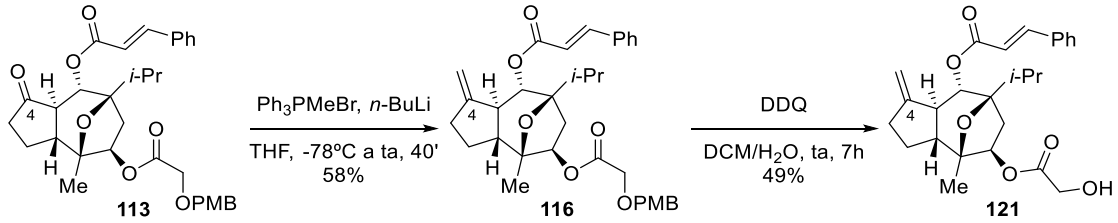
Finalmente, la presencia de la funcionalidad cetona en C4 nos proporcionaría una entrada directa hacia la formación de un análogo olefínico en C4. Partiendo del precursor **113**, nos planteamos realizar una olefinación de Wittig y posterior desprotección del grupo OPMB para llegar al análogo olefínico **121** (Esquema 162).



113 **121**

Esquema 162. Esquema sintético para la obtención del análogo olefinado **121** en C4.

La olefinación de Wittig sobre la cetona **113** proporcionó la olefina **116** con un rendimiento del 58%. La posterior desprotección del fragmento OPMB se realizó en presencia de DDQ para dar finalmente el análogo olefínico **121** con un rendimiento del 49% (Esquema 163).



113 **116** **121**

Esquema 163. Síntesis del análogo olefínico **121**.

Adendum: Estudios biológicos de los análogos obtenidos

Iniciamos una colaboración con el profesor M. Zhu, de la Universidad de Texas, para determinar la actividad biológica de los análogos sintetizados, así como el análogo cetona (**117**), el análogo azida (**118**) y el análogo dansilo (**122**) sintetizados en colaboración con el Dr. Ronald Nelson (Figura 15).

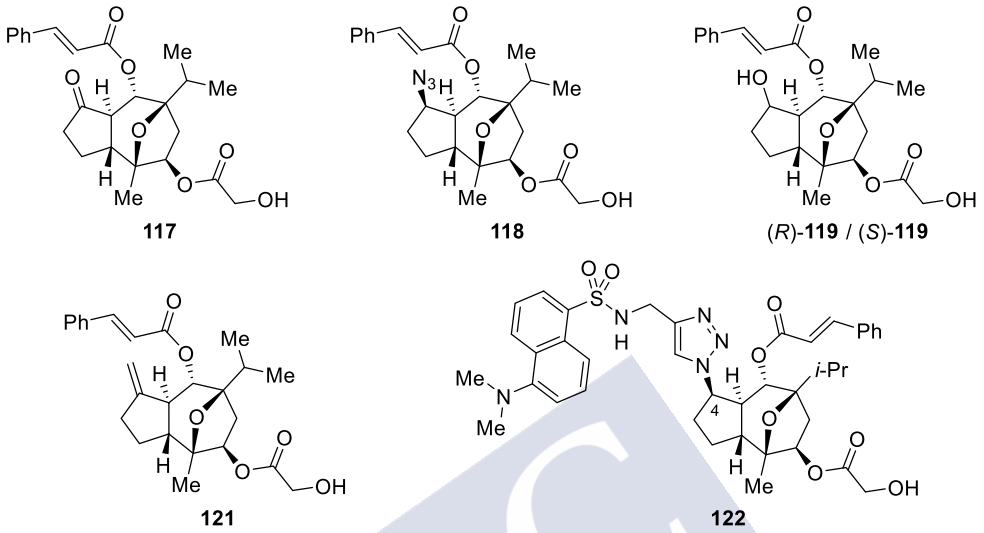


Figura 15. Análogos investigados en este estudio.

Realizaron el estudio con células HEK 293, las cuales expresan TRCP4β de roedor, y en las cuales se determinó el EC_{50} en un estudio dosis-respuesta (Figura 16). Como se puede observar, los análogos que presentan un oxígeno en la posición C4, como **117** (C4 = cetona), (*R*)-**119** (C4 = alcohol) y (*S*)-**119** (C4 = alcohol) presentan una potencia inferior a la (–)-englerina A. Resulta interesante observar que la estereoquímica del grupo hidroxilo en los análogos (*R*)-**119 y** (*S*)-**119** influye decisivamente en la potencia observada para ambos compuestos. Gratamente, el análogo **118** (C4 = azida) presenta una potencia superior a la determinada para la (–)-englerina A. Por otro lado, el análogo **121** (C4 = alqueno) es menos activo que la (–)-englerina A, pero posee una potencia superior en comparación con el análogo cetónico **117** (155,5 nM para **121** *vs* 612,8 nM para **117**). Finalmente, no se observó ningún tipo de actividad apreciable para el compuesto **122** (C4 = dansilo).

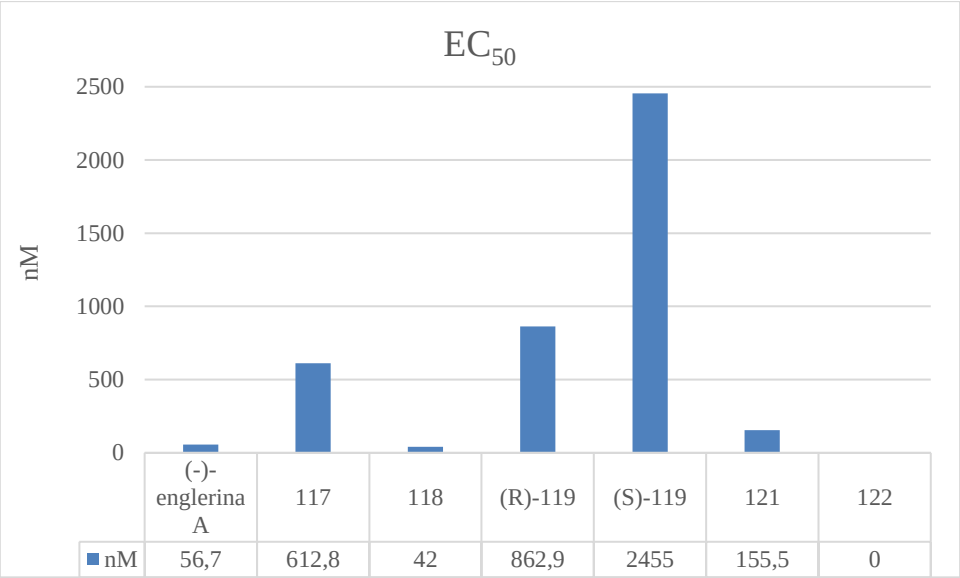


Figura 16. EC_{50} para los análogos en HEK 293.

Conclusiones

Como conclusión, hemos demostrado la versatilidad de la ruta sintética de la (–)-englerina A al usarla para sintetizar nuevos análogos de la (–)-englerina A en la posición C4. En concreto, se ha llevado a cabo la síntesis de tres nuevos análogos, entre los que se incluyen dos análogos hidroxilados en la posición C4, (*R*)-**119** y (*S*)-**119**, y otro con un doble enlace exo **121** (Figura 17).

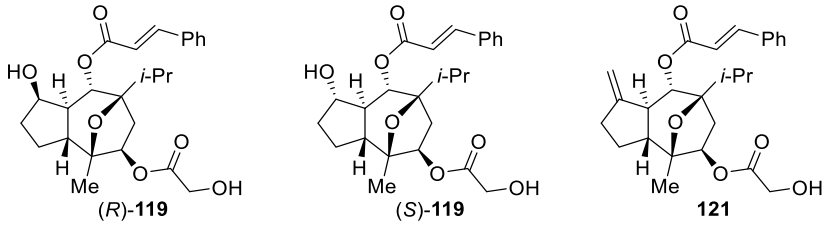


Figura 17. Estructura de los análogos sintetizados.

En colaboración con el grupo de Zhu, se están realizando estudios biológicos, De ellos se puede deducir que la introducción de un grupo oxígeno en la posición C4 en el esqueleto de la (–)-englerina A resulta contraproducente para la actividad de los correspondientes análogos. Sólo el el análogo **118**, sintetizado en colaboración con el Dr. Ronald Nelson y que posee una azida, presenta una potencia superior a la determinada para la (–)-englerina A, mientras que de los análogos sintetizados, sólo el análogo **121**, que posee una olefina, presenta propiedades similares al producto natural.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Conclusiones Generales

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Como conclusiones generales de esta tesis doctoral:

1. Hemos demostrado la viabilidad de una cicloadición formal (2+2+2) entre alenos y alquenil oximas catalizada por oro. La reacción provee una manera directa para sintetizar azabiciclos de tipo tropánico de siete, ocho y hasta nueve miembros, moléculas con gran potencial bioactivo. Sin embargo, no fue posible extender este tipo de reactividad hacia alquinos o sistemas enalénicos.

2. Hemos demostrado la viabilidad de la activación de los fluoruros y cloruros de oro IPrAuF e IPrAuCl usando organocatalizadores capaces de formar enlaces de hidrógeno con los átomos de cloro y flúor, y su aplicación en cuatro reacciones catalizadas por oro. Además, es necesario una mayor investigación para lograr inducir asimetría usando organocatalizadores quirales.

3. Se ha llevado a cabo la síntesis de tres nuevos análogos de la (–)-englerina A y se ha comparado su actividad biológica junto a la (–)-englerina A y otros dos análogos. Sólo dos análogos presentan una actividad comparable a la del producto natural.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Parte Experimental

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Procedimientos experimentales generales

Los disolventes se obtuvieron comercialmente secos o se destilaron bajo argón y secaron con algún agente desecante apropiado según las indicaciones de Perrin[213] inmediatamente antes de su uso. El dioxano, THF, tolueno y *o*-xileno se destilaron sobre Na/benzofenona; $CHCl_3$, CH_2Cl_2, pirrolidina, diisopropilamina, etildiisopropilamina y Et_3N sobre CaH_2.

Todos los reactivos para síntesis, a menos que se especifique lo contrario, se compraron de Aldrich, Alfa Aesar, Abcr, Fluorochem, Strem Chemicals o TCI y se utilizaron sin previa purificación.

El material de vidrio utilizado en las reacciones se secó por calentamiento seguido de enfriamiento en atmósfera de argón. Las reacciones se llevaron a cabo con disolventes secos y bajo atmósfera de argón. 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. Para reacciones a bajas temperaturas se utilizaron baños de hielo (0 ºC), hielo/NaCl (-15 ºC), hielo seco/acetona (-78 ºC) o con un enfriador de inmersión Thermo Fisher Scientific EK90 (-78 a 0 ºC). La abreviatura "ta" se refiere a reacciones llevadas a cabo aproximadamente a una temperatura de 23 °C. La abreviatura “4Å MS” se refiere a reacciones realizadas con 25 mg de tamices moleculares de 4Å en forma de esferas de la marca comercial Aldrich, que se introdujeron en el material de vidrio previo al secado por calentamiento y enfriamiento a vacío. 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. Las adiciones lentas se realizaron con una bomba de adición controlada HARVARD-Apparatus Pump-11.

Para la cromatografía en capa fina se utilizaron cromatofolios de gel de sílice tipo F254 Merck y revelados con luz UV (254 nm y 360 nm) y luego revelado al calor de los cromatofolios previamente tratados con disolución reveladora de *p*-anisaldehído, $KMnO_4$, ninhidrina o nitrato cérico amónico. Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60 (40-63 µm), salvo que se indique lo contrario, y como eluyente una mezcla de hexano (o pentano)/Et_2O (o EtOAc) en proporción variable en función de la necesidad.

Las disoluciones procedentes de la elaboración de las diversas reacciones se secaron con Na_2SO_4 anhidro y la evaporación a presión reducida se realizó con un rotavapor Büchi.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros VARIAN Mercury-300 (300.13 MHz para ^1H y 75.47 MHz para ^{13}C) VARIAN innova-400 (399.97 MHz para ^1H y 100.58 MHz para ^{13}C) y VARIAN innova-500 o BRUKER DRX-500 (500.13 MHz para ^1H 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. Para la determinación del rendimiento por patrón interno por ^1H-RMN se utilizó 1,3,5-trimetoxibenceno. Los tipos de carbonos y la asignación estructural se determinó mediante ^{13}C-DEPT-135 y experimentos bidimensionales (HSQC o HMQC, HMBC o 1D-nOe). Todos los espectros se analizaron con el software de procesamiento MestreNova© (www.mestrelab.com).

Los espectros de masas de baja resolución se registraron utilizando la técnica de ionización química mediante cromatografía de gases utilizando un cromatógrafo 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. Para ionización por

[213] D. D. Perrin, W. I. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Eds. Pergamon Press, **1988**.

electrospray se utilizó un UHPLC-Masas con detector IT-MS Bruker AmaZon SL. GC-MS. Los espectros de masas de alta resolución se llevaron a cabo en la unidad de Masas del edificio CACTUS de la Universidad de Santiago de Compostela utilizando un equipo BRUKER ESI-TOF BIOTOF II.

El exceso enantiomérico se determinó con un cromatógrafo de gases Agilent GC system 6890N equipado con una columna analítica Chiraldex G-TA 30m x 0.25mm.

Los espectros de infrarrojo (FT-IR) se obtuvieron en un detector PerkinElmer FT-IR Spectrometer Spectrum Two.

Los experimentos de difracción de rayos X se llevaron a cabo en la unidad de rayos X del edificio CACTUS de la Universidad de Santiago de Compostela, o en la unidad de rayos X del edificio CACTI en la Universidad de Vigo. CCDC-1868628 – 1868637 contiene los datos cristalográficos de los compuestos relevantes al Capítulo 1 de esta tesis, y se pueden obtener en la página web www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Capítulo I. Síntesis de azabiciclos de tipo tropánico mediante catálisis con complejos de oro

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Consideraciones generales

El complejo de oro **Au1** es conocido y se sintetizó de acuerdo con un procedimiento existente.[214]

Las alenamidas 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona (**15a**), *N*-bencil-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (**15b**), 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (**15c**) y *N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)pivalamida (**15j**) son compuestos conocidos y se sintetizaron de acuerdo a procedimientos existentes.[215]

El alenil éter 1-bromo-4-(propa-1,2-dien-1-iloxi)benceno (**15k**) es un compuesto conocido, y se sintetizó de acuerdo con un procedimiento existente.[216]

Los alenos propa-1,2-dien-1-ilbenceno (**15l**) y buta-1,2-dien-1-ilbenceno (**15m**) son compuestos conocidos y se sintetizaron adaptando procedimientos existentes.[217]

Las cetonas y aldehídos 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**), 4-fenilpent-4-enal (**16b**), 5-fenilhept-5-en-2-ona (**16j**), (*E*)-6-(trietilsilil)hex-5-en-2-ona (**16t**), 6-fenilhept-6-en-2-ona (**16u**), 7-feniloct-7-en-2-ona (**16v**), 2-vinilbenzaldehido (**16w**) y 1-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)etan-1-ona (**16x**) son compuestos conocidos y se sintetizaron adaptando procedimientos existentes.[218]

La imina (*E*)-2-metil-*N*-(4-fenilpent-4-enil)propano-2-sulfinamida (**17**) es un compuesto conocido y se sintetizó adaptando un procedimiento ya existente.[219]

El compuesto (*Z*)-3-((3-metilen-2-(2-oxooxazolidin-3-il)ciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (**19**) es un compuesto conocido en la literatura.[220]

Los siguientes compuestos se sintetizaron en colaboración con el Dr. J. Fernández:[221]

- La alenamidas: *N*-(4-metoxifenil)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (**15d**), 4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (**15e**), 4-metil-*N*-(naftalen-1-il)-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (**15f**), 4-metil-*N*-(naftalen-2-il)-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (**15g**), *N*-(4,5a[1]-

[214] C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, M. Raducan, P. Pérez-Galán, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721.

[215] Para **15a**, ver: a) L.-L. Wei, J. A. Mulder, H. Xiong, C. A. Zificsak, C. J. Douglas, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459; para **15b** y **13c**, ver: b) S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M. González, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651; para **13j**, ver: c) X. Yang, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2653.

[216] R. Ocello, A. De Nisi, M. Jia, Q.-Q. Yang, M. Monari, P. Giacinto, A. Bottoni, G. P. Miscione, M. Bandini, *Chem Eur. J.* **2015**, *21*, 18445.

[217] Para **15l**, ver: a) J. Kuang, S. Ma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763; para **15m**, ver: b) N. Casanova, K. P. Del Rio, R. García-Fandiño, J. L. Mascareñas, M. Gulías, *ACS Catal.* **2016**, 6, 3349.

[218] Para **16a**, **16b**, **16j**, **16u** y **19v**, ver: a) A. Takemiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6042; la reacción de hidrosililación del precursor inicial de **16t** está adaptado de: b) L. N. Lewis, K. G. Sy, G. L. Bryant, Jr., P. E. Donahue, *Organometallics* **1991**, *10*, 3750; para **19w** y **19x**, ver: c) B. Inci, P.-N. Cheng, K. Beljanski, J. S. Moore, *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 935.

[219] Imina previamente descrita en: a) David Cagiao Marcote, *Estudios en catálisis de oro para sintetizar heterociclos bioactivos de forma rápida y sostenible*, trabajo final de máster, Universidad de Santiago de Compostela, **2015**; b) Procedimiento de formación de la imina adaptado de: G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.

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

[221] Para las alenamidas **15d**-**15h**, alquenil oximas (*E*)-**20k**-(*E*)-**20m**, y cicloaductos **21ch**, **21ck**-**21cm**, **21da**, **21ea**, **21fa**, **21fv**, **21ga** y **21ha**, ver: a) Jaime Fernández Casado, *Gold(I)-catalyzed enantioselective addition and cycloaddition reactions*, tesis doctoral, Universidad de Santiago de Compostela, **2018**; para las alquenil oximas (*E*)-**20n**-(*E*)-**20q** y cicloaductos **21cn**-**21cq**, ver: b) D. C. Marcote, I. Varela, J. Fernández-Casado, J. L. Mascareñas, F. López, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16821.

dihidropiren-1-il)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida (**15h**), y *N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)metanosulfonamida (**15i**).

- Las alquenil oximas: *O*-metil oxima de (*E*)-5-(*p*-tolil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20k**, *O*-metil oxima de (*E*)-5-(4-metoxifenil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20l**, *O*-metil oxima de (*E*)-5-(naftalen-2-il)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20m**, *O*-benzoíl oxima de (*E*)-5-(4-metoxifenil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20n**, *O*-benzoíl oxima de (*E*)-5-(4-(benciloxi)fenil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20o**, *O*-benzoíl oxima de (*E*)-5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20p**, *O*-benzoíl oxima de (*E*)-5-(4-(metiltio)fenil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20q**.

- Los azabiciclos: benzoato de (*Z*)-1-metil-2-(((4-metil-*N*-fenilfenil)sulfonamido)metilen)-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo (**21ch**), (*Z*)-*N*-((8-metoxi-1-metil-5-(*p*-tolil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida (**21ck**), (*Z*)-*N*-((8-metoxi-5-(4-metoxifenil)-1-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida (**21cl**), (*Z*)-*N*-((8-metoxi-1-metil-5-(naftalen-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida (**21cm**), benzoato de (*Z*)-5-(4-metoxifenil)-1-metil-2-(((4-metil-*N*-fenilfenil)sulfonamido)metilen)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo (**21cn**), benzoato de (*Z*)-5-(4-(benciloxi)fenil)-1-metil-2-(((4-metil-*N*-fenilfenil)sulfonamido)metilen)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo (**21co**), benzoato de (*Z*)-5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-1-metil-2-(((4-metil-*N*-fenilfenil)sulfonamido)metilen)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo (**21cp**), benzoato de (*Z*)-1-metil-2-(((4-metil-*N*-fenilfenil)sulfonamido)metilen)-5-(4-(metiltio)fenil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo (**21cq**), (*Z*)-*N*-((8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-*N*-(4-metoxifenil)-4-metilbencenosulfonamida (**21da**), (*Z*)-*N*-((8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (**21ea**), (*Z*)-*N*-((8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-(naftalen-1-il)bencenosulfonamida (**21fa**), (*Z*)-*N*-((9-metoxi-1-metil-5-fenil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-(naftalen-1-il)bencenosulfonamida (**21fv**), (*Z*)-*N*-((8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-(naftalen-2-il)bencenosulfonamida (**21ga**), (*Z*)-*N*-((8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-(piren-1-il)bencenosulfonamida (**21ha**) y (*Z*)-*N*-((8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-*N*-fenilmetanosulfonamida (**21ia**).

El éter de oxima *O*-metil oxima de (*E*)-benzaldehído (**34a**) y el éster de oxima *O*-benzoíl oxima de (*E*)-benzaldehído (**34h**) están descritos en la literatura.[222]

El oxabiciclo 3-((*Z*)-((1S*,5S*)-1-metil-5-fenil-8-oxabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona (**35aa**) es un compuesto previamente descrito en la literatura.[223]

Los enalenos 2-(buta-2,3-dien-1-il)-2-(3-metilbut-2-en-1-il)malonato de dimetilo (**40a**) y 2-(3-metilbut-2-en-1-il)-2-(4-metilpenta-2,3-dien-1-il)malonato de dimetilo (**40b**) son compuestos conocidos y descritos en la literatura.[224]

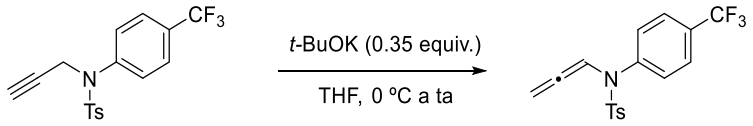
[222] Para **34a**: a) V. S. Thirunavukkarasu, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9462; para **34h**: b) T.-S. Jeonga, M. J. Kim, H. Yu, K. S. Kim, J.-K. Choi, S.-S. Kim, W. S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1525.

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

[224] T. Jiménez, J. Carreras, J. Ceccon, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1410.

Procedimiento para la síntesis de alenamidas

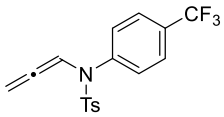
Procedimiento para la síntesis de alenamidas (ejemplificado para la síntesis de 15e).



15e

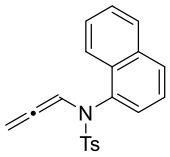
A una disolución de 4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (1.05 g, 2.98 mmol, 1.0 equiv.) en tetrahidrofurano (9 mL) a 0 ºC se añadió *t*-BuOK (100 mg, 1.04 mmol, 0.35 equiv.). La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se agitó hasta que el producto de partida se consumió. La mezcla se diluyó con 20 mL de Et_2O y se filtró sobre celita. El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 20% Et_2O/hexano) para dar 4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida **15e** (536 mg, rendimiento del 51%).

4-Metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida 15e



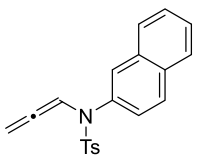
Rendimiento del 51%. Sólido amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 – 7.46 (m, 4H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 2.44 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 200.98 (C), 144.53 (C), 140.68 (C), 134.92 (C), 130.57 (d, *J* = 32.7 Hz, C), 129.95 (CH), 129.88 (CH), 127.74 (CH), 126.03 (q, *J* = 3.7 Hz, CH), 123.82 (q, *J* = 272.4 Hz, C), 101.96 (CH), 88.15 (CH_2), 21.72 (CH_3). **^{19}F-RMN** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.72 (s, 3F). **EMBR** (*m/z*, ESI): 354.08 $[M+1]^+$, 155.01. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{17}H_{15}F_3NO_2S$: 354.0770, encontrado 354.0771.

4-Metil-*N*-(naftalen-1-il)-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida, 15f



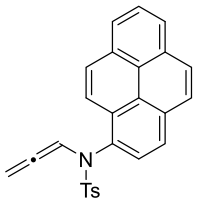
Rendimiento del 51%. Sólido amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 – 8.01 (m, 1H), 7.90 – 7.78 (m, 2H), 7.74 – 7.61 (m, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.22 (m, 4H), 6.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 10.1, 6.2 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 10.1, 6.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.37 (C), 144.11 (C), 135.88 (C), 134.68 (C), 133.98 (C), 132.23 (C), 129.78 (CH), 129.63 (CH), 128.12 (CH), 128.02 (CH), 127.45 (CH), 127.00 (CH), 126.57 (CH), 124.79 (CH), 123.91 (CH), 103.17 (CH), 87.54 (CH_2), 21.79 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 358.08 $[M+Na]^+$, 336.10 $[M+1]^+$, 180.08. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{20}H_{18}NO_2S$: 336.1053, encontrado 336.1052.

4-Metil-*N*-(naftalen-2-il)-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida, 15g



Rendimiento del 61%. Sólido amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 2.45 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.14 (C), 144.11 (C), 135.37 (C), 134.64 (C), 133.24 (C), 132.99 (C), 129.68 (CH), 128.99 (CH), 128.60 (CH), 128.30 (CH), 127.83 (CH), 127.74 (CH), 126.95 (CH), 126.87 (CH), 126.43 (CH), 102.66 (CH), 87.81 (CH_2), 21.73 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 358.08 $[M+Na]^+$, 180.08. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{20}H_{17}NNaO_2S$: 358.0872, encontrado 358.0873.

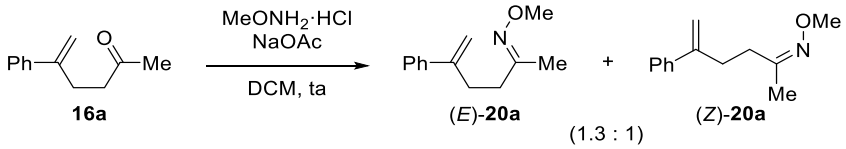
4-Metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)-*N*-(piren-1-il)bencenosulfonamida, 15h



Rendimiento del 23%. Sólido amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 8.16 – 8.05 (m, 2H), 8.06 – 7.95 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 3H), 4.89 (dd, *J* = 10.1, 6.3 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 10.0, 6.2 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.26 (C), 144.19 (C), 135.87 (C), 131.78 (C), 130.99 (C), 130.95 (C), 130.74 (C), 130.58 (C), 129.83 (CH), 128.58 (CH), 128.54 (CH), 128.03 (CH), 127.45 (C), 127.20 (CH), 127.05 (CH), 126.41 (CH), 125.88 (CH), 125.82 (CH), 124.46 (C), 124.39 (CH), 123.08 (CH), 103.82 (CH), 87.77 (CH_2), 21.75 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 254.09. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{26}H_{19}NNaO_2S$: 432.1029, encontrado 432.1029.

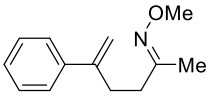
Procedimiento para la síntesis de alquenil oximas

Procedimiento para la síntesis de éteres de alquenil oximas (ejemplificado para la síntesis de 20a).[225]



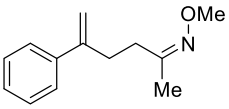
A una disolución de 5-fenilhex-5-en-2-ona **16a** (1.0 g, 5.74 mmol, 1.0 equiv.) en CH_2Cl_2 (14 mL) a temperatura ambiente se añadió sucesivamente clorhidrato de metoxiamina (719 mg, 8.6 mmol, 1.0 equiv.) y NaOAc (942 mg, 11.48 mmol, 2.0 equiv.). La mezcla resultante se agitó vigorosamente hasta que el producto de partida se consumió. Se agregó $NaHCO_{3(sat.)}$ (20 mL) a la disolución y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0.5% EtOAc/hexano) para dar la *O*-metil oxima (*E*)-**20a** (588 mg, rendimiento del 50%) y la *O*-metil oxima (*Z*)-**20a** (441 mg, rendimiento del 38%).

_O_-Metil oxima de (_E_)-5-fenihex-5-en-2-ona, (_E_)-20a



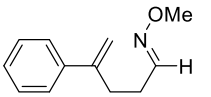
Rendimiento del 50%. Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 – 7.28 (m, 5H), 5.29 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.83 – 2.62 (m, 2H), 2.44 – 2.21 (m, 2H), 1.83 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.96 (C), 147.65 (C), 140.98 (C), 128.43 (CH), 127.56 (CH), 126.19 (CH), 112.87 (CH_2), 61.20 (CH_3), 34.99 (CH_2), 32.34 (CH_2), 14.21 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 204.14 $[M+1]^+$, 172.11, 158.01, 142.08. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{13}H_{18}NO$: 204.1383, encontrado 204.1384. **IR** (cm^{-1}) *ν*: 2937, 1628, 1494, 1442, 1055.

_O_-Metil oxima de (_Z_)-5-fenihex-5-en-2-ona, (_Z_)-20a



Rendimiento del 38%. Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 3H), 5.23 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 1.73 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 157.82 (C), 148.17 (C), 141.24 (C), 128.85 (CH), 128.06 (CH), 126.56 (CH), 112.82 (CH_2), 61.42 (CH_3), 31.46 (CH_2), 28.88 (CH_2), 20.30 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 204.14 $[M+1]^+$, 172.11, 158.01. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{13}H_{18}NO$: 204.1383, encontrado 204.1384.

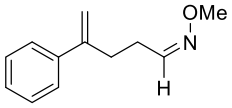
_O_-Metil oxima de (_E_)-4-fenilpent-4-enal, (_E_)-20b



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-fenilpent-4-enal (**16b**) en lugar de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**), y obtenido como una mezcla de isómeros en un rendimiento del 87% y un ratio *E*/*Z* = 1.1:1. El isómero *E* se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0.2% EtOAc/hexano) en un rendimiento del 46%. Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, Tolueno-d_8) δ 7.19 – 6.98 (m, 6H), 5.14 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.47 – 2.33 (m, 2H), 2.21 – 1.93 (m, 2H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, Tolueno-d_8) δ 149.06 (CH), 147.56 (C), 141.08 (C), 128.54 (CH), 127.66 (CH), 126.34 (CH), 112.66 (CH_2), 61.03 (CH_3), 32.40 (CH_2), 28.49 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 190.12 $[M+1]^+$, 155.06, 143.08, 128.06. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{12}H_{16}NO$: 190.1226, encontrado 190.1227.

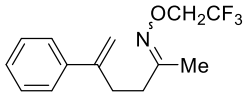
[225] Procedimiento adaptado de: P. J. Hamzik, A.-S. Goutierre, T. Sakai, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12975.

_O_-Metil oxima de (_Z_)-4-fenilpent-4-enal, (_Z_)-20b



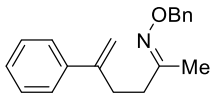
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-fenilpent-4-enal (**16b**) en lugar de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**), y obtenido como una mezcla de isómeros en un rendimiento del 87% y un ratio *E*/*Z* = 1.1:1. El isómero *Z* se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0.2% EtOAc/hexano) en un rendimiento del 41%. Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, acetona-d_6) δ 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.24 (m, 3H), 6.68 (t, *J* = 5.3 Hz, 3H), 5.34 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 2H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, acetona-d_6) δ 151.02 (CH), 148.38 (C), 141.45 (C), 129.23 (CH), 128.43 (CH), 126.89 (CH), 113.06 (CH_2), 61.63 (CH_3), 32.15 (CH_2), 24.92 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 190.12 $[M+1]^+$, 158.10, 143.09, 128.06. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{12}H_{16}NO$: 190.1226, encontrado 190.1225.

_O_-(2,2,2-Trifluoroetil) oxima de 5-fenilhex-5-en-2-ona, 20d



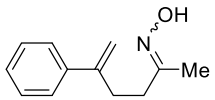
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**) y utilizando clorhidrato de O-(2,2,2-trifluoroetil)hidroxilamina en lugar de clorhidrato de metoxiamina y obtenido como una mezcla de isómeros en un rendimiento del 87% y un ratio *E*/*Z* = 2.1:1. Purificado como mezcla *E*/*Z* mediante cromatografía en columna (SiO_2, 1.5% EtOAc/hexano). Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.12 (m, 5H), 5.24 (s, 0.32H), 5.20 (s, 0.68H), 5.04 – 4.99 (m, 1H), 4.28 (c, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 0.64H), 2.29 – 2.19 (m, 1.36H), 1.77 (s, 2.04H), 1.75 (s, 0.96H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.31 (C), 159.57 (C), 147.30 (C), 147.10 (C), 140.79 (C), 140.37 (C), 128.38 (CH), 127.61 (CH), 127.54 (CH), 126.11 (CH), 126.00 (CH), 123.89 (c, *J* = 280.3 Hz) (C), 112.95 (CH_2), 112.87 (CH_2), 70.32 (c, *J* = 33.5 Hz) (CH_2), 34.54 (CH_2), 31.84 (CH_2), 30.95 (CH_2), 28.88 (CH_2), 19.94 (CH_3), 14.39 (CH_3). **^{19}F-RMN** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -74.00 – -74.23 (m). **EMBR** (*m/z*, ESI): 272.13 $[M+1]^+$, 158.10, 129.07, 117.07. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{14}H_{17}F_3NO$: 272.1257, encontrado 272.1256. **IR** (cm^{-1}) ν: 2955, 1630, 1495, 1151, 1094.

_O_-Bencil oxima de (_E_)-5-fenilhex-5-en-2-ona, (_E_)-20e



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**) y utilizando clorhidrato de O-bencilhidroxilamina en lugar de clorhidrato de metoxiamina. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0.5% EtOAc/hexano). Rendimiento del 61%. Aceite incoloro. **^{1}H-RMN** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.46 – 7.24 (m, 10H), 5.29 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 2H), 1.89 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.80 (C), 148.21 (C), 141.44 (C), 139.30 (C), 128.86 (CH), 128.79 (CH), 128.43 (CH), 128.07 (CH), 128.00 (CH), 126.66 (CH), 113.14 (CH_2), 75.72 (CH_2), 35.29 (CH_2), 32.53 (CH_2), 14.68 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 280.17 $[M+1]^+$, 157.11, 131.09, 91.06. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{19}H_{22}NO$: 280.1696, encontrado 280.1696.

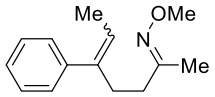
Oxima de 5-fenilhex-5-en-2-ona, 20f



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**) y utilizando clorhidrato de hidroxilamina en lugar de clorhidrato de metoxiamina y obtenido como una mezcla de isómeros en un ratio *E*/*Z* = 4.5:1. Purificado como mezcla *E*/*Z* mediante cromatografía en columna (SiO_2, 30% EtOAc/hexano). Rendimiento del 96%. Sólido amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (sa, 1H), 7.52 – 7.26 (m, 5H), 5.37 (s, 0.18H), 5.34 (s, 0.82H), 5.17 – 5.15 (m, 0.18H), 5.14 – 5.12 (m, 0.82H), 2.81 – 2.71 (m, 2H), 2.65 – 2.53 (m, 0.36H), 2.47 – 2.34 (m, 1.64H), 1.93 (s, 2.46H), 1.91 (s, 0.54H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.89 (C), 157.56 (C), 147.01 (C), 140.35 (C),

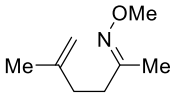
140.30 (C), 128.07 (CH), 127.21 (CH), 125.77 (CH), 125.70 (CH), 112.49 (CH_2), 112.28 (CH_2), 34.49 (CH_2), 31.76 (CH_2), 30.30 (CH_2), 27.76 (CH_2), 19.65 (CH_3), 13.59 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 190.12 $[M+1]^+$, 172.11, 157.10, 142.08. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{12}H_{16}NO$: 190.1226, encontrado 190.1226.

***O*-Metil oxima de (*2E*)-5-fenilhept-5-en-2-ona, (2*E*)-20j**



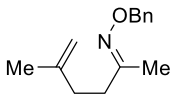
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de una mezcla de isómeros de 5-fenilhept-5-en-2-ona (**16j**) (relación *E*/*Z* en la posición 5 = 1.1:1) en lugar de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**) y obtenido como una mezcla de isómeros en un rendimiento del 94% y un ratio *2E*/*2Z* = 1.5:1; ratio *5E*/*5Z* = 1.1:1. El isómero *2E* puro se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 1.5% EtOAc/hexano) en un rendimiento del 56% (ratio 5*E*/5*Z* = 1.1:1). Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 – 7.01 (m, 5H), 5.82 (c, *J* = 6.9 Hz, 0.52H), 5.63 (c, *J* = 6.8 Hz, 0.48H), 3.87 (s, 1.56H), 3.85 (s, 1.44H), 2.81 – 2.73 (m, 1.04H), 2.65 – 2.53 (m, 0.96H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 3H), 1.80 (s, 1.44H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.56H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.94 (C), 156.82 (C), 142.70 (C), 140.61 (C), 140.37 (C), 139.83 (C), 128.54 (CH), 128.23 (CH), 128.07 (CH), 126.59 (CH), 126.52 (CH), 126.23 (CH), 123.55 (CH), 121.90 (CH), 61.01 (CH_3), 60.96 (CH_3), 36.05 (CH_2), 34.95 (CH_2), 34.68 (CH_2), 26.58 (CH_2), 14.62 (CH_3), 14.19 (CH_3), 14.11 (CH_3), 13.89 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 218.15 $[M+1]^+$, 186.13, 172.11, 158.10. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{14}H_{20}NO$: 218.1539, encontrado 218.1538. **IR** (cm^{-1}) *ν*: 2935, 1645, 1595, 1490, 1059.

***O*-Metil oxima de (*E*)-5-metilhex-5-en-2-ona, (*E*)-20r**



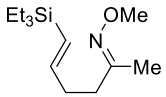
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 5-metilhex-5-en-2-ona en lugar de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**) y obtenido como una mezcla de isómeros en un rendimiento del 64% y un ratio *E*/*Z* = 1.4:1. El isómero *E* se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0.5% Et_2O/pentano) en un rendimiento del 37%. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.73 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.26 – 2.16 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.30 (C), 144.75 (C), 110.59 (CH_2), 61.16 (CH_3), 34.66 (CH_2), 34.33 (CH_2), 22.41 (CH_3), 13.87 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 142.12 $[M+1]^+$, 130.02, 109.03, 103.07. **EMAR-ESI** Calculado para $C_8H_{16}NO$: 142.1226, encontrado 142.1226.

***O*-Bencil oxima de (*E*)-5-metilhex-5-en-2-ona, (*E*)-20s**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 5-metilhex-5-en-2-ona en lugar de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**). Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 1% Et_2O/hexano). Rendimiento del 53%. Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, acetona-d_6) δ 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.33 – 2.27 (m, 2H), 2.25 – 2.19 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, acetona-d_6) δ 157.57 (C), 145.69 (C), 139.86 (C), 129.01 (CH), 128.58 (CH), 128.20 (CH), 110.93 (CH_2), 75.74 (CH_2), 34.94 (CH_2), 34.63 (CH_2), 22.35 (CH_3), 14.08 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 218.15 $[M+1]^+$, 91.05. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{14}H_{20}NO$: 218.1540, encontrado 218.1539.

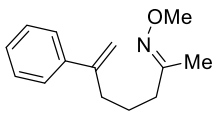
***O*-Metil oxima de (2*E*,5*E*)-6-(trietilsilil)hex-5-en-2-ona, (*E*)-20t**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de (*E*)-6-(trietilsilil)hex-5-en-2-ona (**16t**) en lugar de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**) y obtenido como una mezcla de isómeros en un rendimiento del 82% y un ratio *E*/*Z* = 1.5:1. El isómero *E* se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0.5% Et_2O/hexano) en un rendimiento del 49%. Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, acetona-d_6) δ 6.10 (dt, *J* = 18.7,

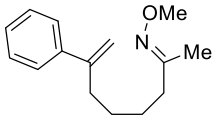
6.0 Hz, 1H), 5.62 (dt, *J* = 18.6, 1.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.40 – 2.21 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.57 (c, *J* = 7.9 Hz, 6H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, acetona-d_6) δ 156.55 (C), 148.34 (CH), 61.17 (CH_3), 35.55 (CH_2), 34.35 (CH_2), 13.86 (CH_3), 7.64 (CH_3), 4.09 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 242.19 $[M+1]^+$, 133.11, 115.10, 87.06. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{13}H_{28}NOSi$: 242.1933, encontrado 242.1935.

***O*-Metil oxima de (*E*)-6-fenilhept-6-en-2-ona, (*E*)-20u**



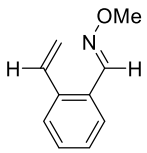
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 6-fenilhept-6-en-2-ona (**16u**) en lugar de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**) y obtenido como una mezcla de isómeros en un rendimiento del 72% y un ratio *E*/*Z* = 1.3:1. El isómero *E* se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 1% EtOAc/hexano) en un rendimiento del 42%. Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.66 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.06 (C), 147.84 (C), 140.93 (C), 128.25 (CH), 127.34 (CH), 126.05 (CH), 112.62 (CH_2), 61.00 (CH_3), 35.33 (CH_2), 34.74 (CH_2), 25.02 (CH_2), 13.75 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 218.15 $[M+1]^+$, 143.08, 131.09, 116.06. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{14}H_{20}NO$: 218.1539, encontrado 218.1539. **IR** (cm^{-1}) ν: 2938, 1625, 1490, 1441, 1048.

***O*-Metil oxima de (*E*)-7-feniloct-7-en-2-ona, (*E*)-20v**



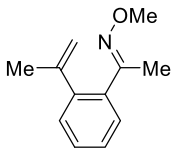
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 7-feniloct-7-en-2-ona (**16v**) en lugar de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**) y obtenido como una mezcla de isómeros en un rendimiento del 70% y un ratio *E*/*Z* = 1.3:1. El isómero *E* se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 1% EtOAc/hexano) en un rendimiento del 45%. Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.12 (m, 3H), 5.17 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.54 – 1.27 (m, 4H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 157.80 (C), 149.04 (C), 141.73 (C), 128.81 (CH), 127.88 (CH), 126.63 (CH), 112.61 (CH_2), 61.39 (CH_3), 35.98 (CH_2), 35.48 (CH_2), 28.30 (CH_2), 26.52 (CH_2), 13.95 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 232.17 $[M+1]^+$, 200.14, 145.10, 105.07. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{15}H_{22}NO$: 232.1696, encontrado 232.1695.

***O*-Metil oxima de (*E*)-2-vinilbenzaldehido, (*E*)-20w**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 2-vinilbenzaldehido (**16w**) en lugar de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**). Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 5% Et_2O/pentano). Rendimiento del 92%. Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, acetona-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 17.3, 11.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 17.4, 1.2 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.0, 1.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, acetona-d_6) δ 147.56 (CH), 138.00 (C), 134.91 (CH), 130.60 (CH), 130.26 (C), 128.67 (CH), 127.76 (CH), 127.44 (CH), 117.85 (CH_2), 62.15 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 162.09 $[M+1]^+$, 130.07. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{10}H_{12}NO$: 162.0912, encontrado 162.0913.

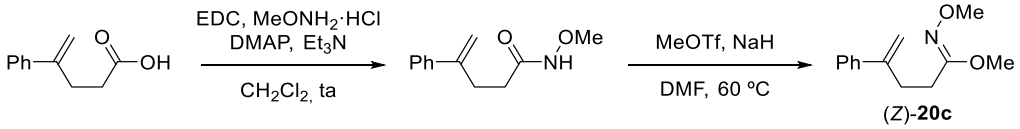
***O*-Metil oxima de (*E*)-1-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)etan-1-ona, (*E*)-20x**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 1-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)etan-1-ona (**16x**) en lugar de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**16a**) y obtenido como una mezcla de isómeros en un rendimiento del 87% y un ratio *E*/*Z* = 2.3:1. El isómero *E* se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 1.5% EtOAc/hexano) en un rendimiento del 61%. Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 – 7.01 (m, 4H), 5.05 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.98 (s, 3H),

1.96 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.94 (C), 144.83 (C), 142.24 (C), 136.06 (C), 128.92 (CH), 128.48 (CH), 128.32 (CH), 127.11 (CH), 116.40 (CH_2), 61.62 (CH_3), 23.96 (CH_3), 16.36 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 190.12 $[M+1]^+$, 176.11, 158.10, 144.09. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{12}H_{16}NO$: 190.1226, encontrado 190.1226. **IR** (cm^{-1}) ν: 2935, 1640, 1438, 1364, 1049.

Procedimiento para la síntesis de (*Z*)-*N*-metoxi-4-fenilpent-4-enimidato de metilo (*Z*)-20c

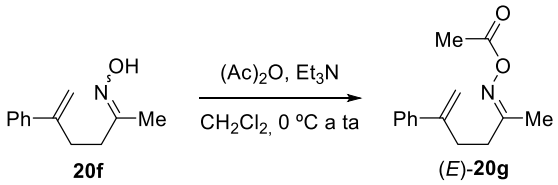


(*Z*)-**20c**

A una disolución de EDC·HCl (3.26 g, 17 mmol, 1.5 equiv.) en CH_2Cl_2 (114 mL) a 0 ºC se añadió ácido 4-fenilpent-4-enoico (2.0 g, 11.35 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla se agitó durante 10 minutos y DMAP (139 mg, 1.13 mmol, 0.1 equiv.), clorhidrato de metoxiamina (1.14 g, 13.6 mmol, 1.2 equiv.) y Et_3N (3.95 mL, 28.4 mmol, 2.5 equiv.) se agregaron sucesivamente. La mezcla se agitó hasta que las sustancias de partida se consumieron. Se adicionó $NH_4Cl_{(sat.)}$ (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 50 a 70% EtOAc/hexano) para dar el *N*-metoxi-4-fenilpent-4-enamida (2.04 g, rendimiento del 88%). Sólido blanco. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (sa, 1H), 7.39 – 7.06 (m, 5H), 5.20 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.20 (sa, 2H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.34 (C), 146.79 (C), 140.37 (C), 128.46 (CH), 127.68 (CH), 126.11 (CH), 113.18 (CH_2), 64.14 (CH_3), 31.97 (CH_2), 30.79 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 206.12 $[M+1]^+$, 131.09, 117.07, 103.05. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{12}H_{16}NO_2$: 206.1176, encontrado 206.1177. **IR** (cm^{-1}) ν: 3155, 2970, 1660, 1642, 1071.

A una disolución de *N*-metoxi-4-fenilpent-4-enamida (750 mg, 3.6 mmol, 1.0 equiv.) en DMF (34 mL) a temperatura ambiente, NaH (pureza del 60%, 146 mg, 3.6 mmol, 1.0 equiv.) y MeOTf (0.6 mL, 4.0 mmol, 1.1 equiv.) se adicionaron secuencialmente. La reacción se calentó a 60 ºC y se agitó a esa temperatura durante 1 hora. La mezcla se diluyó con H_2O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 30% EtOAc/hexano) para dar el (*Z*)-*N*-metoxi-4-fenilpent-4-enimidato de metilo (*Z*)-**20c** (76 mg, rendimiento del 10%). Aceite incoloro. **^{1}H-RMN** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.25 (m, 3H), 5.35 (s, 1H), 5.17 – 4.96 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.86 – 2.69 (m, 2H), 2.54 (m, 2H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 165.04 (C), 148.05 (C), 141.32 (C), 128.86 (CH), 128.06 (CH), 126.64 (CH), 112.91 (CH_2), 61.94 (CH_3), 54.46 (CH_3), 31.24 (CH_2), 27.13 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 220.13 $[M+1]^+$, 209.02, 187.04, 173.10. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{13}H_{18}NO_4$: 220.1332, encontrado 220.1332.

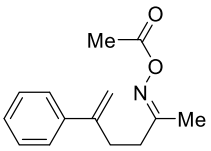
Procedimiento para la síntesis de ésteres de oxima (ejemplificado para la síntesis de (*E*)-20g)



20f (*E*)-**20g**

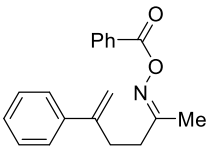
A una disolución de oxima de 5-fenilhex-5-en-2-ona (**20f**, *E*/*Z* = 4.5:1; 0.3 g, 1.59 mmol, 1.0 equiv.) en CH_2Cl_2 (16 mL) a 0 ºC se adicionó secuencialmente Et_3N (0.66 mL, 4.76 mmol, 3.0 equiv.) y anhídrido acético (0.29 mL, 3.1 mmol, 2.0 equiv.). La mezcla resultante se agitó vigorosamente hasta que el producto de partida se consumió. Se agregó $NaHCO_{3(sat.)}$ (20 mL) a la disolución y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 6% EtOAc/hexano) para dar la *O*-acetil oxima de (*E*)-5-fenihex-5-en-2-ona (*E*)-**20g** (214.6 mg, 59%).

_O_-Acetil oxima de (_E_)-5-fenilhex-5-en-2-ona, (_E_)-20g



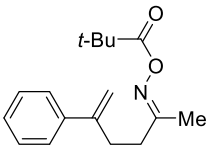
Rendimiento del 59%. Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 – 7.19 (m, 5H), 5.29 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.84 – 2.66 (m, 2H), 2.59 – 2.39 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.95 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.80 (C), 165.74 (C), 146.95 (C), 140.50 (C), 128.40 (CH), 127.61 (CH), 126.09 (CH), 113.22 (CH_2), 34.82 (CH_2), 31.94 (CH_2), 19.66 (CH_3), 15.62 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 254.11 $[M+Na]^+$, 172.11, 131.09, 103.06. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{14}H_{17}NNaO_2$: 254.1151, encontrado 254.1150.

_O_-Benzoíl oxima de (_E_)-5-fenilhex-5-en-2-ona, (_E_)-20h



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de cloruro de benzoílo (1.5 equiv), Et_3N (10 equiv.) y $CHCl_3$ como disolvente. El isómero *E* (*E*-**20h**) se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 6% EtOAc/hexano) en un rendimiento del 56%. Sólido blanco. **^{1}H-RMN** (300 MHz, tolueno-d_8) δ 8.23 – 7.89 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.04 (m, 6H), 5.22 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 1.54 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, tolueno-d_8) δ 165.62 (C), 162.90 (C), 147.76 (C), 141.13 (C), 132.77 (CH), 130.47 (C), 129.74 (CH), 128.63 (CH), 128.55 (CH), 127.74 (CH), 126.48 (CH), 112.92 (CH_2), 35.12 (CH_2), 31.73 (CH_2), 15.27 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 316.13 $[M+Na]^+$, 172.11, 131.09, 103.06. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{19}H_{19}NNaO_2$: 316.1308, encontrado 316.1307.

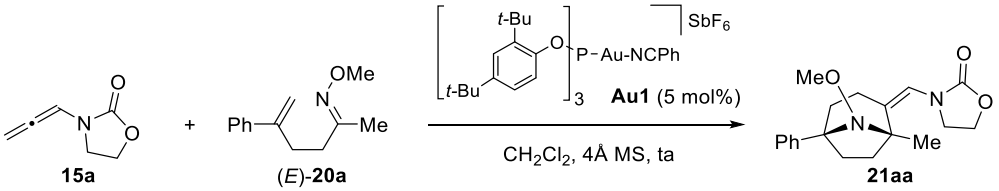
_O_-Pivaloíl oxima de (_E_)-5-fenilhex-5-en-2-ona, (_E_)-20i



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de cloruro de pivaloílo (1.5 equiv.), Et_3N (10 equiv.) y $CHCl_3$ como disolvente. El isómero *E* (*E*)-**20i** se purificó mediante cromatografía en columna. Aceite amarillo. **^{1}H-RMN** (300 MHz, tolueno-d_8) δ 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.16 – 7.05 (m, 3H), 5.20 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.19 (s, 9H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, tolueno-d_8) δ 173.54 (C), 164.98 (C), 147.80 (C), 141.12 (C), 128.59 (CH), 127.70 (CH), 126.46 (CH), 112.83 (CH_2), 38.73 (C), 35.12 (CH_2), 31.67 (CH_2), 27.36 (CH_3), 15.05 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 296.16 $[M+Na]^+$, 131.09, 116.06, 103.05. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{17}H_{23}NNaO_2$: 296.1621, encontrado 296.1621.

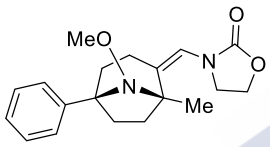
Procedimiento representativo para las reacciones de cicloadición (2+2+2) con el complejo Au1

Procedimiento representativo para la cicloadición formal (2 + 2 + 2) entre alenos y (*E*)-alquenil oximas (ejemplificado para la síntesis de 21aa).



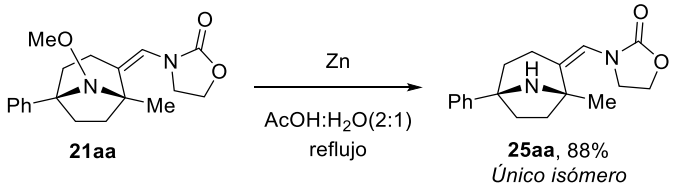
A una disolución de **Au1** (4.7 mg, 4x10^{-3} mmol) en CH_2Cl_2 (0.8 mL) a temperatura ambiente se añadió *O*-Metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a** (24.4 mg, 0.12 mmol, 1.5 equiv.) y 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a** (10 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.) sucesivamente. La mezcla resultante se agitó hasta que las sustancias de partida se consumieron. La reacción se filtró sobre un cartucho de florisil, se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 70% EtOAc/hexano) para dar el correspondiente azabiciclo **21aa** (23.4 mg, rendimiento del 89%).

3-((*Z*)-((1*S,5*S**)-8-Metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 21aa**



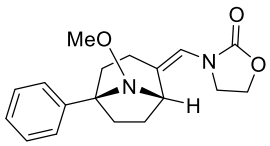
Rendimiento del 89%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 60% EtOAc/hexano), **21aa** se aisló como una mezcla 16:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos del *N*-invertómero mayoritario deducido de esta mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.31 – 7.10 (m, 3H), 5.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.38 – 4.16 (m, 2H), 3.69 – 3.46 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.63 – 2.36 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.10 – 1.69 (m, 5H), 1.56 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.86 (C), 145.62 (C), 144.33 (C), 127.83 (CH), 126.86 (CH), 126.74 (CH), 117.73 (CH), 67.40 (C), 66.84 (C), 63.59 (CH_3), 62.09 (CH_2), 48.34 (CH_2), 35.04 (CH_2), 33.89 (CH_2), 28.73 (CH_2), 27.76 (CH_2), 24.04 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 329.19 $[M+1]^+$, 282.15, 195.12, 167.09. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{19}H_{25}N_2O_3$: 329.1860, encontrado 329.1860. **IR** (cm^{-1}) ν: 2940, 1750, 1660, 1447, 1039.

Adicionalmente, una derivatización basada en la rotura del enlace N-O del éter de oxima proporcionó el tropano deseado como un único isómero, corroborando que la mezcla de diastereoisómeros observada por ^{1}H-RMN se corresponde a la presencia de *N*-invertómeros (Esquema 164).



Esquema 164. Reducción de la metoxiamina para dar el tropano correspondiente.

3-((*Z*)-((1*S,5*S**)-8-Metoxi-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 21ab**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-4-fenilpent-4-enal (*E*)-**20b** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 68%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 60% EtOAc/hexano), **21ab** se aisló como una mezcla 2.6:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 – 7.51 (m, 0.56H), 7.48 – 7.43 (m, 1.56H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 2.16H), 7.25 – 7.21 (m, 0.72H), 6.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 0.28H), 5.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 0.72H), 4.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.72H), 4.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.28H), 4.47 – 4.38 (m, 2H), 4.07 – 3.97 (m, 1.44H), 3.87 – 3.76 (m, 0.56H), 3.43 (s, 2.16H), 3.35 (s, 0.84H), 2.68 – 2.57 (m, 0.28H), 2.52 – 2.28 (m, 2.28H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.15 – 1.97 (m, 1.44H), 1.96 – 1.75 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 1H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.29 (C), 145.82 (C), 145.23 (C), 131.91 (C), 130.22 (C), 128.11 (CH), 128.07 (CH), 126.71 (CH), 126.50 (CH), 126.30 (CH), 118.18 (CH), 116.63 (CH), 75.83 (C), 66.43 (C), 64.03 (CH), 62.35 (CH_2), 62.26 (CH_2), 60.68 (CH_3), 59.93 (CH_3), 58.23 (CH), 47.30 (CH_2), 46.86 (CH_2), 42.30 (CH_2), 35.20 (CH_2), 31.24 (CH_2), 29.61 (CH_2), 28.68 (CH_2), 25.87 (CH_2), 25.12 (CH_2), 24.32 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 315.17 $[M+1]^+$, 181.10, 197.12. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{18}H_{23}N_2O_3$: 315.1703, encontrado 315.1702. **IR** (cm^{-1}) ν: 2935, 1747, 1682, 1412, 1043.

Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 2H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.52 – 2.28 (m, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.15 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 1.75 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 1H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.29 (C), 145.23 (C), 130.22 (C), 128.11 (CH), 126.71 (CH), 126.50 (CH), 116.63 (CH), 75.83 (C), 64.03 (CH), 62.35 (CH_2), 59.93 (CH_3), 46.86 (CH_2), 42.30 (CH_2), 31.24 (CH_2), 28.68 (CH_2), 25.87 (CH_2). La estereoquímica relativa de **21ab** se determinó mediante experimentos de nOe y difracción de rayos X (Figura 18 y Figura 19).

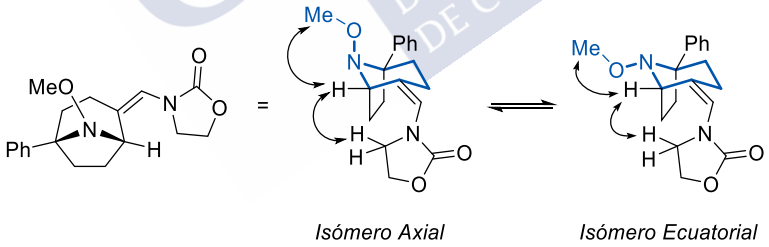


Figura 18. Experimentos de nOe para determinar la estructura relativa de **21ab**.

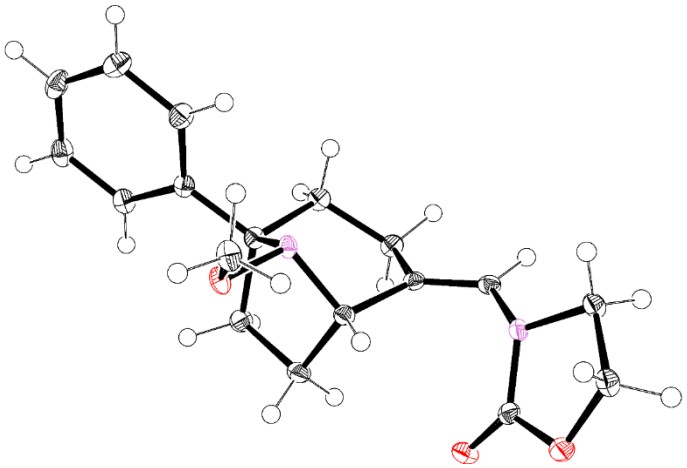


Figura 19. Análisis de difracción de rayos X de **21ab**.

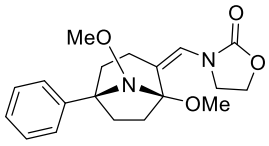
Estudios de RMN a diferentes temperaturas

Estudios de ^{1}H-RMN revelaron que la mezcla existe como un equilibrio dinámico dependiente del disolvente usado. Además, cuando la mezcla de isómeros se calentó en tolueno-d_8, observamos cambios tanto en el desplazamiento químico como en la relación de isómeros. La coalescencia entre los isómeros se consigue por debajo de 100 ºC (Tabla 12).

Tabla 12. Estudio de la relación diastereoisomérica por ^{1}H-RMN.

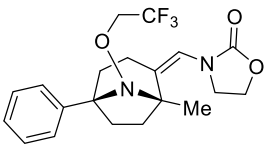
Disolvente	*dr* (25 ºC)	*dr* (100 ºC)
$CDCl_3$	2.5:1	-
Tolueno-d_8	3.1:1	1:0

3-((*Z*)-((1*R**,5*S**)-1,8-Dimetoxi-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 21ac



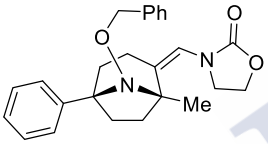
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de (*Z*)-*N*-metoxi-4-fenilpent-4-enimidato de metilo (*Z*)-**20c** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 71%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 50% EtOAc/hexano), **21ac** se aisló como una mezcla 2.3:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 – 7.50 (m, 2H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 6.38 (s, 0.3H), 6.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 0.7H), 4.47 – 4.27 (m, 1H), 4.23 – 4.07 (m, 1H), 3.97 – 3.76 (m, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.55 (s, 0.9H), 3.49 (s, 2.1H), 3.36 (s, 0.9H), 3.31 (s, 2.1H), 2.79 – 1.78 (m, 8H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.65 (C), 145.98 (C), 144.94 (C), 131.17 (C), 128.08 (CH), 127.06 (CH), 126.85 (CH), 126.60 (CH), 126.29 (CH), 119.28 (CH), 117.88 (CH), 98.10 (C), 95.79 (C), 67.06 (C), 66.07 (C), 63.03 (CH_2), 62.21 (CH_3), 61.93 (CH_3), 49.76 (CH_3), 49.07 (CH_3), 48.93 (CH_2), 46.86 (CH_2), 33.13 (CH_2), 32.82 (CH_2), 29.73 (CH_2), 28.42 (CH_2), 28.32 (CH_2), 26.29 (CH_2), 21.90 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 367.16 $[M+Na]^+$, 313.15, 142.98, 114.97. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{19}H_{24}N_2NaO_4$: 367.1628, encontrado 367.1626.

3-((*Z*)-((1*S,5*S**)-1-Metil-5-fenil-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2 iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 21ad**



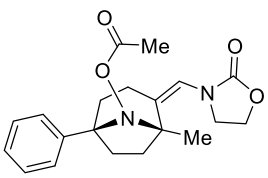
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-(2,2,2-trifluoroetil) oxima de 5-fenilhex-5-en-2-ona **20d** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 84%. [Nota: la reacción se llevó a cabo usando 3 equivalentes de una mezcla de isómeros 2.1:1 de la oxima **20d**]. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 50% EtOAc/hexano), **21ad** se aisló como una mezcla 18:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.36 – 4.18 (m, 2H), 3.74 (dc, *J* = 11.8, 9.0 Hz, 1H), 3.65 – 3.45 (m, 2H), 3.31 (dc, *J* = 11.8, 9.1 Hz, 1H), 2.64 – 2.44 (m, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 2.11 – 1.72 (m, 5H), 1.58 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.80 (C), 144.47 (C), 142.84 (C), 128.06 (CH), 127.18 (CH), 126.78 (CH), 123.09 (c, *J* = 278.9 Hz, C), 118.26 (CH), 72.15 (c, *J* = 32.4 Hz, CH_2), 67.59 (C), 67.25 (C), 62.08 (CH_2), 47.69 (CH_2), 34.75 (CH_2), 33.78 (CH_2), 28.19 (CH_2), 27.63 (CH_2), 23.29 (CH_3). **^{19}F-RMN** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -73.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1F), -73.58 (t, *J* = 9.0 Hz, 18F). **EMBR** (*m/z*, ESI): 397.17 $[M+1]^+$, 297.16, 282.15, 195.12. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{20}H_{24}F_3N_2O_3$: 397.1734, encontrado 397.1733. **IR** (cm^{-1}) ν: 2945, 1752, 1660, 1267, 1066.

3-((*Z*)-((1*S,5*S**)-8-(Benciloxi)-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 21ae**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-bencil oxima de (*E*)-5-fenilhex-5-en-2-ona (*E*)-**20e** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 72%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 60% EtOAc/hexano), **21ae** se aisló como un único *N*-invertómero. Sólido blanco. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.05 (m, 3H), 3.39 (c, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.21 (td, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 2.63 – 2.45 (m, 2H), 2.31 – 2.14 (m, 1H), 2.14 – 1.64 (m, 5H), 1.53 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.91 (C), 145.50 (C), 144.47 (C), 137.89 (C), 128.52 (CH), 128.10 (CH), 127.96 (CH), 127.64 (CH), 127.17 (CH), 126.96 (CH), 117.68 (CH), 77.95 (CH_2), 67.39 (C), 67.17 (C), 62.11 (CH_2), 48.01 (CH_2), 35.17 (CH_2), 34.14 (CH_2), 28.94 (CH_2), 28.01 (CH_2), 24.00 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 405.22 $[M+1]^+$, 297.16, 282.15, 195.12. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{25}H_{29}N_2O_3$: 405.2173, encontrado 405.2175. **IR** (cm^{-1}) ν: 2930, 1660, 1751, 1447, 1037.

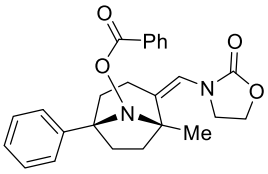
Acetato de (1*S,5*S**,*Z*)-1-Metil-2-((2-oxooxazolidin-3-il)metilen)-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo, 21ag**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-acetil oxima de (*E*)-5-fenilhex-5-en-2-ona (*E*)-**20g** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 67%. [Nota: La reacción se llevó a cabo a -30 ºC; se puede llevar a cabo a temperatura ambiente con un rendimiento del 62%]. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 60% EtOAc/hexano), **21ag** se aisló como una mezcla 3:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 1.56H), 7.40 – 7.25 (m, 2.44H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 5.74 – 5.61 (m, 1H), 4.40 – 4.22 (m, 2H), 3.89 (td, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 0.22H), 3.74 – 3.42 (m, 1.78H), 2.79 – 1.90 (m, 8H), 1.88 (s, 3H), 1.59 (s, 0.66H), 1.56 (s, 2.34H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 171.34 (C),

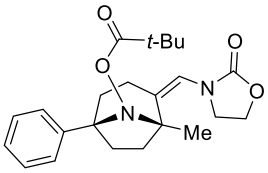
170.56 (C), 158.30 (C), 158.09 (C), 145.62 (C), 145.01 (C), 144.00 (C), 143.24 (C), 128.61 (CH), 127.25 (CH), 126.98 (CH), 126.49 (CH), 126.24 (CH), 119.32 (CH), 118.71 (CH), 77.93 (C), 74.61 (C), 69.04 (C), 68.32 (C), 63.05 (CH_2), 62.60 (CH_2), 48.84 (CH_2), 48.53 (CH_2), 42.91 (CH_2), 38.25 (CH_2), 35.16 (CH_2), 34.27 (CH_2), 33.71 (CH_2), 30.40 (CH_2), 29.18 (CH_2), 28.11 (CH_2), 23.70 (CH_3), 20.07 (CH_3), 19.83 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 379.16 $[M+Na]^+$, 297.16, 210.13, 193.10. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{20}H_{24}N_2NaO_4$: 379.1628, encontrado 379.1627.

Benzoato de (1*S,5*S**,*Z*)-1-Metil-2-((2-oxooxazolidin-3-il)metilen)-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo, 21ah**



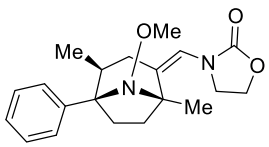
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-benzoíl oxima de (*E*)-5-fenilhex-5-en-2-ona (*E*)-**20h** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 75%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 60% EtOAc/hexano), **21ah** se aisló como una mezcla 3:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1.44H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1.66H), 7.57 – 7.48 (m, 1.24H), 7.49 – 7.33 (m, 2.25H), 7.34 – 7.20 (m, 2.33H), 7.22 – 7.08 (m, 1H), 5.77 (s, 0.76H), 5.74 (s, 0.24H), 4.45 – 4.27 (m, 0.52H), 4.27 – 4.05 (m, 1.76H), 4.09 – 3.94 (m, 0.24H), 3.72 (c, *J* = 9.2 Hz, 0.24H), 3.46 (c, *J* = 8.8 Hz, 0.76H), 3.17 (td, *J* = 8.6, 5.1 Hz, 0.76H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.62 – 2.45 (m, 2H), 2.41 – 1.95 (m, 5H), 1.86 – 1.73 (m, 0.26H), 1.65 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 165.98 (C), 165.62 (C), 158.06 (C), 145.58 (C), 145.00 (C), 143.84 (C), 143.33 (C), 133.58 (CH), 133.30 (CH), 129.99 (CH), 129.88 (CH), 129.56 (CH), 128.92 (CH), 128.81 (CH), 128.65 (CH), 128.60 (CH), 127.26 (CH), 127.01 (CH), 126.47 (CH), 126.20 (CH), 119.44 (CH), 119.04 (CH), 78.46 (C), 75.10 (C), 69.53 (C), 68.85 (C), 63.12 (CH_2), 62.51 (CH_2), 48.95 (CH_2), 48.36 (CH_2), 43.05 (CH_2), 38.49 (CH_2), 35.50 (CH_2), 34.15 (CH_2), 34.04 (CH_2), 30.83 (CH_2), 29.25 (CH_2), 28.29 (CH_2), 23.72 (CH_3), 20.29 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 441.18 $[M+Na]^+$, 297.16, 210.13, 172.11. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{25}H_{26}N_2NaO_4$: 441.1785, encontrado 441.1783.

Pivalato de (1*S,5*S**,*Z*)-1-Metil-2-((2-oxooxazolidin-3-il)metilen)-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo, 21ai**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-pivaloíl oxima de (*E*)-5-fenilhex-5-en-2-ona (*E*)-**20i** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 65%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 60% EtOAc/hexano), **21ai** se aisló como una mezcla 1.1:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 5.72 (s, 0.45H), 5.67 (s, 0.55H), 4.45 – 4.25 (m, 2H), 4.12 – 4.02 (m, 0.45H), 3.77 – 3.57 (m, 1H), 3.48 (td, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 0.55H), 2.82 – 2.21 (m, 3.3H), 2.21 – 1.78 (m, 4.3H), 1.77 – 1.67 (m, 0.55H), 1.61 (s, 1.65H), 1.58 (s, 1.35H), 0.95 (s, 5H), 0.77 (s, 4H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.00 (C), 176.61 (C), 158.36 (C), 157.94 (C), 144.83 (C), 144.48 (C), 143.78 (C), 143.35 (C), 128.30 (CH), 128.19 (CH), 126.96 (CH), 126.81 (CH), 126.29 (CH), 125.96 (CH), 118.34 (CH), 77.83 (C), 74.05 (C), 68.56 (C), 67.44 (C), 62.70 (CH_2), 61.95 (CH_2), 48.54 (CH_2), 48.01 (CH_2), 42.36 (CH_2), 38.68 (C), 38.64 (C), 38.05 (CH_2), 34.59 (CH_2), 33.56 (CH_2), 33.34 (CH_2), 29.65 (CH_2), 28.93 (CH_2), 27.55 (CH_2), 27.17 (CH_3), 26.77 (CH_3), 23.32 (CH_3), 19.72 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 421.21 $[M+Na]^+$, 320.15, 297.16, 210.13. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{23}H_{30}N_2NaO_4$: 421.2098, encontrado 421.2101.

3-((*Z*)-((1*S,4*S**,5*R*)-8-Metoxi-1,4-dimetil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 21aj**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-metil oxima de (*2E*)-5-fenilhept-5-en-2-ona (*2E*)-**20j** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 72%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 40% EtOAc/hexano), **21aj** se aisló como una mezcla 2.6:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 0.56H), 7.38 – 7.27 (m, 3.72H), 7.24 – 7.18 (m, 0.72H), 5.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.28H), 5.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 0.72H), 4.45 – 4.33 (m, 2H), 3.84 (c, *J* = 7.7 Hz, 0.72H), 3.75 – 3.63 (m, 1.28H), 3.59 (s, 2.16H), 3.58 (s, 0.84H), 2.93 (ddd, *J* = 14.5, 6.9, 2.1 Hz, 0.28H), 2.70 (ddd, *J* = 13.3, 6.0, 1.6 Hz, 0.72H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 0.72H), 2.11 – 1.75 (m, 4.28H), 1.74 (s, 2.16H), 1.68 (s, 0.84H), 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.84H), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 2.16H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.99 (C), 145.50 (C), 144.97 (C), 143.94 (C), 143.48 (C), 128.05 (CH), 127.86 (CH), 127.28 (CH), 126.91 (CH), 126.24 (CH), 125.98 (CH), 118.77 (CH), 117.77 (CH), 80.03 (C), 75.12 (C), 70.19 (C), 67.64 (C), 63.64 (CH_3), 63.27 (CH_3), 62.32 (CH_2), 62.23 (CH_2), 48.84 (CH_2), 48.46 (CH_2), 43.06 (CH), 38.84 (CH_2), 38.52 (CH), 37.04 (CH_2), 36.93 (CH_2), 36.32 (CH_2), 35.96 (CH_2), 33.95 (CH_2), 24.01 (CH_3), 20.25 (CH_3), 19.15 (CH_3), 15.81 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 343.20 $[M+1]^+$, 225.15, 209.13, 196.11. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{20}H_{27}N_2O_3$: 343.2016, encontrado 343.2018. **IR** (cm^{-1}) ν: 2925, 1752, 1660, 1422, 1039.

Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 5.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.45 – 4.33 (m, 2H), 3.84 (c, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.75 – 3.63 (m, 1 H), 3.59 (s, 3H), 2.70 (ddd, *J* = 13.3, 6.0, 1.6 Hz, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.11 – 1.75 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.99 (C), 144.97 (C), 143.94 (C), 127.86 (CH), 127.28 (CH), 125.98 (CH), 117.77 (CH), 80.03 (C), 75.12 (C), 63.27 (CH_3), 62.32 (CH_2), 48.46 (CH_2), 43.06 (CH), 38.52 (CH), 37.04 (CH_2), 36.93 (CH_2), 36.32 (CH_2), 20.25 (CH_3), 15.81 (CH_3).

La estereoquímica relativa de **21aj s**e determinó mediante experimentos de nOe, en el que el isómero minoritario sitúa el grupo "OMe" en disposición axial (Figura 20).

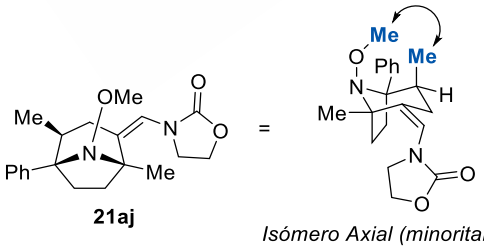
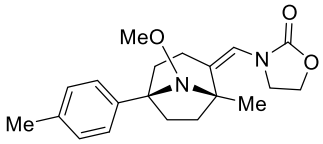


Figura 20. nOe's significativos observados para el isómero minoritario (*N*-invertómero) de **21aj**.

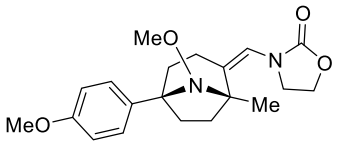
(3-((*Z*)-((1*S,5*S**)-8-Metoxi-1-metil-5-(p-tolil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 21ak**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-5-(*p*-tolil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20k** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 89%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 60% EtOAc/hexano), **21ak** se aisló como una mezcla 19:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.72 – 5.67 (s, 1H), 4.44 – 4.27 (m, 2H), 3.76 – 3.55 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.71 – 2.42 (m, 2H),

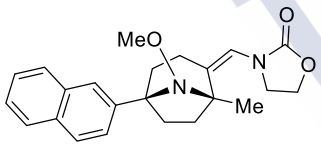
2.33 (s, 3H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.17 – 1.69 (m, 5H), 1.63 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.92 (C), 144.53 (C), 142.61 (C), 136.32 (C), 128.59 (CH), 126.81 (CH), 117.66 (CH), 67.36 (C), 66.64 (C), 63.69 (CH_3), 62.12 (CH_2), 48.39 (CH_2), 35.02 (CH_2), 33.89 (CH_2), 28.86 (CH_2), 27.83 (CH_2), 24.09 (CH_3), 21.11 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 343.20 $[M+1]^+$, 296.16, 209.13, 171.12. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{20}H_{27}N_2O_3$: 343.2016, encontrado 343.2017. **IR** (cm^{-1}) ν: 2935, 1750, 1660, 1421, 1040.

3-((*Z*)-((1*S,5*S**)-8-Metoxi-5-(4-metoxifenil)-1-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 21al**



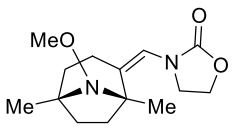
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-5-(4-metoxifenil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20l** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 90%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 60% EtOAc/hexano), **21al** se aisló como una mezcla 23:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.68 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.23 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 – 3.52 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.72 – 2.41 (m, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.21 – 1.67 (m, 5H), 1.62 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.39 (C), 157.93 (C), 144.46 (C), 137.62 (C), 128.05 (CH), 117.67 (CH), 113.14 (CH), 67.25 (C), 66.37 (C), 63.69 (CH_3), 62.13 (CH_2), 55.32 (CH_3), 48.40 (CH_2), 34.83 (CH_2), 33.84 (CH_2), 28.99 (CH_2), 27.86 (CH_2), 24.08 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 359.20 $[M+1]^+$, 312.16, 225.13, 187.11. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{20}H_{27}N_2O_4$: 359.1965, encontrado 359.1967. **IR** (cm^{-1}) ν: 2930, 1750, 1660, 1610, 1039.

3-((*Z*)-((1*S,5*S**)-8-Metoxi-1-metil-5-(naftalen-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 21am**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-metil oxima de (E)-5-(naftalen-2-il)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20m** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 86%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 60% EtOAc/hexano), **4an** se aisló como una mezcla 22:1 de invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 4H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 5.77 – 5.69 (m, 1H), 4.43 – 4.29 (m, 2H), 3.76 – 3.56 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.77 – 2.56 (m, 2H), 2.47 – 2.31 (m, 1H), 2.25 – 1.82 (m, 5H), 1.68 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.93 (C), 144.36 (C), 143.05 (C), 133.07 (C), 132.52 (C), 128.20 (CH), 127.50 (CH), 127.44 (CH), 126.01 (CH), 125.96 (CH), 125.86 (CH), 125.17 (CH), 117.85 (CH), 67.52 (C), 66.91 (C), 63.67 (CH_3), 62.14 (CH_2), 48.37 (CH_2), 34.91 (CH_2), 34.02 (CH_2), 28.73 (CH_2), 27.80 (CH_2), 24.09 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 379.20 $[M+1]^+$, 332.16, 245.13, 207.11. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{23}H_{27}N_2O_3$: 379.2016, encontrado 379.2012. **IR** (cm^{-1}) ν: 2930, 1749, 1660, 1480, 1040.

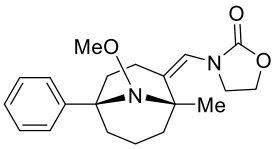
3-((*Z*)-((1*S,5*S**)-8-Metoxi-1,5-dimetil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 21ar**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-5-metilhex-5-en-2-ona (*E*)-**20r** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 41%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 70% EtOAc/hexano), **21ar** se aisló como una mezcla 20:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.62 (s,

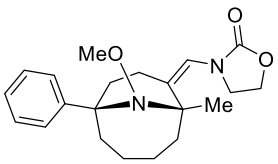
1H), 4.44 – 4.26 (m, 2H), 3.76 – 3.54 (m, 5H), 2.55 – 2.34 (m, 1H), 2.17 – 1.83 (m, 3H), 1.75 – 1.57 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.95 (C), 144.57 (C), 117.63 (CH), 66.99 (C), 64.29 (CH_3), 63.03 (C), 62.14 (CH_2), 48.51 (CH_2), 33.38 (CH_2), 32.04 (CH_2), 31.52 (CH_2), 28.18 (CH_2), 25.68 (CH_3), 24.06 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 267.17 $[M+H]^+$, 220.13, 133.10, 105.07. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{14}H_{23}N_2O_3$: 267.1703, encontrado 267.1704. **IR** (cm^{-1}) ν: 2935, 1738, 1660, 1351, 1044.

3-((*Z*)-((1*S,5*R**)-9-Metoxi-1-metil-5-fenil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 21au**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-6-fenilhept-6-en-2-ona (*E*)-**20u** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 88%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 60% EtOAc/hexano), **21au** se aisló como una mezcla 1.5:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.8H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1.2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 5.66 (s, 0.4H), 5.60 (s, 0.6H), 4.41 – 4.31 (m, 2H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 3.15 (s, 1.2H), 2.99 – 2.92 (m, 0.4H), 2.91 (s, 1.8H), 2.87 – 2.73 (m, 1H), 2.72 – 2.64 (m, 0.4H), 2.39 (td, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 0.6H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.06 (dd, *J* = 13.1, 3.6 Hz, 0.8H), 1.96 – 1.74 (m, 3.2H), 1.74 – 1.61 (m, 1.4H), 1.58 (s, 1.2H), 1.49 – 1.43 (m, 1.2H), 1.41 (s, 1.8H). **^{13}C-RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 158.71 (C), 158.16 (C), 152.05 (C), 150.69 (C), 147.56 (C), 127.66 (CH), 127.61 (CH), 127.05 (CH), 126.59 (CH), 126.39 (CH), 118.55 (CH), 116.88 (CH), 64.30 (CH_3), 64.17 (C), 63.87 (CH_3), 62.97 (C), 62.38 (CH_2), 62.18 (CH_2), 60.74 (C), 48.69 (CH_2), 48.26 (CH_2), 43.36 (CH_2), 38.88 (CH_2), 37.30 (CH_2), 28.95 (CH_2), 28.06 (CH_2), 27.80 (CH_2), 27.12 (CH_2), 26.91 (CH_2), 25.85 (CH_3), 19.74 (CH_2), 17.80 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 343.20 $[M+H]^+$, 311.18, 270.13, 209.13. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{20}H_{27}N_2O_3$: 343.2016, encontrado 343.2016.

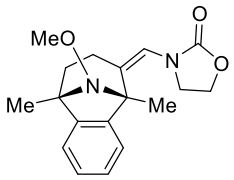
3-((*Z*)-((1*R,6*S**)-10-Metoxi-6-metil-1-fenil-10-azabiciclo[4.3.1]decan-7-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 21av**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-7-feniloct-7-en-2-ona (*E*)-**20v** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**, y obtenido en un rendimiento del 40%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 20% EtOAc/hexano) [Nota: en este caso, no se observó la existencia de *N*-invertómeros, puesto que la temperatura de coalescencia es muy próxima a la temperatura ambiente]. Sólido blanco. **^{1}H-RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.63 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.25 (sa, 3H), 2.70 (sa, 1H), 2.64 – 2.49 (sa, 2H), 2.38 – 2.23 (sa, 1H), 2.15 – 1.94 (m, 3H), 1.94 – 1.82 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.54 – 1.31 (m, 3H). **^{13}C-RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.48 (C), 149.75 (C), 146.91 (C), 127.61 (CH), 125.97 (CH), 125.97 (CH), 116.70 (CH), 67.14 (C), 65.63 (C), 64.91 (CH_3), 62.32 (CH_2), 48.42 (CH_2), 40.57 (CH_2), 38.92 (CH_2), 31.25 (CH_2), 29.85 (CH_2), 26.82 (CH_2), 23.59 (CH_3), 20.62 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 357.22 $[M+1]^+$, 325.19, 310.18, 270.18. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{21}H_{29}N_2O_3$: 357.2173, encontrado 357.2170. **IR** (cm^{-1}) ν: 2923, 1751, 1655, 1275, 1036.

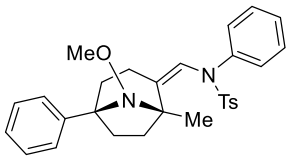
3-((*Z*)-((5*S,9*S**)-10-Metoxi-5,9-dimetil-5,7,8,9-tetrahidro-6H-5,9-epiminobenzo[7]anulen-6-iliden)metil) oxazolidin-2-ona, 21ax**

Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-1-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)etan-1-ona (*E*)-**20x** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-



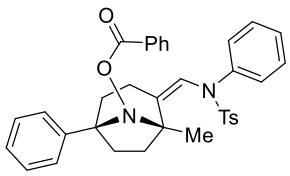
20a, y obtenido en un rendimiento del 41%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 50% EtOAc/hexano), **21ax** se aisló como una mezcla 21:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.14 (m, 4H), 7.08 – 6.95 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64 – 3.47 (m, 2H), 2.15 (td, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 14.9, 6.4 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.66 – 1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.04 (C), 142.80 (C), 142.60 (C), 141.41 (C), 128.18 (CH), 128.10 (CH), 121.79 (CH), 120.24 (CH), 118.84 (CH), 70.30 (C), 66.67 (C), 64.85 (CH_3), 62.17 (CH_2), 48.48 (CH_2), 29.81 (CH_2), 27.84 (CH_2), 22.02 (CH_3), 20.50 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 315.17 $[M+1]^+$, 269.13, 196.11, 145.09. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{18}H_{23}N_2O_3$: 315.1703, encontrado 315.1702. **IR** (cm^{-1}) *ν*: 1748, 1420, 1369, 1189, 1040.

_N_-((_Z_)-((1_S_*,5_S_*)-8-Metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-_N_-fenilbencenosulfonamida, 21ca



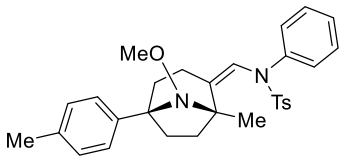
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **15c** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y obtenido en un rendimiento del 64%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21ca** se aisló como una mezcla 13:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.66 – 2.50 (m, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.04 – 1.68 (m, 5H), 1.75 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 146.01 (C), 145.83 (C), 143.83 (C), 142.74 (C), 134.12 (C), 129.49 (CH), 128.70 (CH), 128.15 (CH), 127.92 (CH), 126.83 (CH), 126.74 (CH), 125.90 (CH), 125.05 (CH), 120.01 (CH), 67.67 (C), 67.02 (C), 63.09 (CH_3), 35.16 (CH_2), 33.92 (CH_2), 29.10 (CH_2), 28.27 (CH_2), 25.84 (CH_3), 21.58 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 511.21 $[M+Na]^+$, 325.18, 286.18, 165.13. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{29}H_{32}N_2NaO_3S$: 511.2026, encontrado 511.2028. **IR** (cm^{-1}) *ν*: 2940, 1600, 1490, 1450, 1089.

Benzoato de (1_S_*,5_S_*,_Z_)-1-metil-2-(((4-metil-_N_-fenilfenil)sulfonamido)metilen)-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo, 21ch



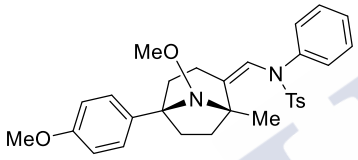
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **15c** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y a partir de *O*-benzoíl oxima de (*E*)-5-fenilhex-5-en-2-ona (*E*)-**20h** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**. Obtenido en un rendimiento del 35%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21ch** se aisló como una mezcla 15:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 – 7.45 (m, 4H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.08 (m, 7H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 6.89 – 6.71 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 2.95 – 2.79 (m, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.28 – 1.97 (m, 5H), 1.90 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.28 (C), 144.39 (C), 144.37 (C), 144.35 (C), 143.80 (C), 141.81 (C), 133.72 (C), 132.40 (CH), 129.38 (CH), 129.32 (CH), 128.55 (CH), 128.29 (CH), 128.13 (CH), 127.99 (CH), 126.84 (CH), 126.17 (CH), 125.64 (CH), 124.93 (CH), 120.98 (CH), 68.97 (C), 68.75 (C), 35.15 (CH_2), 33.71 (CH_2), 30.68 (CH_2), 28.39 (CH_2), 25.36 (CH_3), 21.70 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 601.2 $[M+Na]^+$, 457.2, 273.1. . **EMAR-ESI** Calculado para $C_{35}H_{35}N_2O_4S$: 579.2312, encontrado 579.2313.

(*Z*)-*N*-(((1*S,5*S**)-8-metoxi-1-metil-5-(*p*-tolil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida, 21ck**



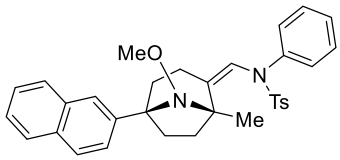
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **15c** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y a partir de a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-5-(*p*-tolil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20k** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**. Obtenido en un rendimiento del 60%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21ck** se aisló como una mezcla 14:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.21 – 7.11 (m, 6H), 7.10 – 6.98 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.65 – 2.47 (m, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.06 – 1.64 (m, 5H), 1.74 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.81 (C), 143.70 (C), 142.84 (C), 142.61 (C), 136.15 (C), 133.99 (C), 129.40 (CH), 128.61 (CH), 128.55 (CH), 128.06 (CH), 126.65 (CH), 125.82 (CH), 124.99 (CH), 119.84 (CH), 67.63 (C), 66.81 (C), 63.16 (CH_3), 35.20 (CH_2), 33.98 (CH_2), 29.27 (CH_2), 28.40 (CH_2), 25.96 (CH_3), 21.71 (CH_3), 21.12 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 525.2 $[M+Na]^+$, 503.2 $[M+1]^+$, 300.2, 209.1, 196.1. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{30}H_{35}N_2O_3S$: 503.2363, encontrado 503.2362.

(*Z*)-*N*-(((1*S,5*S**)-8-metoxi-5-(4-metoxifenil)-1-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida, 21cl**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **15c** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y a partir de a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-5-(4-metoxifenil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20l** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**. Obtenido en un rendimiento del 60%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21cl** se aisló como una mezcla 15:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 – 7.40 (m, 4H), 7.33 – 7.21 (m, 6H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 2.55 – 2.47 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.47 – 2.31 (m, 1H), 2.17 – 1.73 (m, 5H), 1.84 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.34 (C), 145.68 (C), 143.70 (C), 142.65 (C), 137.86 (C), 134.08 (C), 129.40 (CH), 128.61 (CH), 128.08 (CH), 127.90 (CH), 125.81 (CH), 124.98 (CH), 119.92 (CH), 113.15 (CH), 67.60 (C), 66.60 (C), 63.18 (CH_3), 55.33 (CH_3), 35.02 (CH_2), 33.93 (CH_2), 29.41 (CH_2), 28.43 (CH_2), 25.91 (CH_3), 21.70 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 541.2 $[M+Na]^+$, 519.2 $[M+1]^+$, 472.2, 316.2, 289.1, 225.1. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{30}H_{35}N_2O_4S$: 519.2312, encontrado 519.2310.

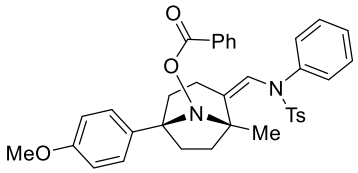
(*Z*)-*N*-(((1*S,5*S**)8-metoxi-1-metil-5-(naftalen-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida, 21cm**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **15c** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y a partir de a partir de *O*-metil oxima de (E)-5-(naftalen-2-il)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20m** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**. Obtenido en un rendimiento del 56%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21cm** se aisló como una mezcla 14:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H),

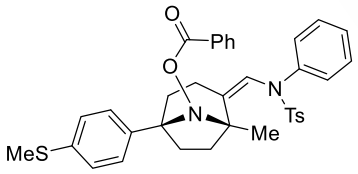
7.21 – 7.11 (m, 6H), 7.13 – 6.99 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.71 – 2.46 (m, 2H), 2.43 – 2.24 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.14 – 1.72 (m, 5H), 1.79 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.67 (C), 143.73 (C), 143.25 (C), 142.63 (C), 134.08 (C), 133.11 (C), 132.52 (C), 129.43 (CH), 128.64 (CH), 128.23 (CH), 128.17 (CH), 128.09 (CH), 127.51 (CH), 127.41 (CH), 125.90 (CH), 125.86 (CH), 125.75 (CH), 125.06 (CH), 124.98 (CH), 120.09 (CH), 67.85 (C), 67.12 (C), 63.17 (CH_3), 35.09 (CH_2), 34.13 (CH_2), 29.16 (CH_2), 28.38 (CH_2), 25.92 (CH_3), 21.71 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 561.2 $[M+Na]^+$, 539.2 $[M+1]^+$, 353.2, 337.2, 245.1. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{33}H_{35}N_2O_3S$: 539.2363, encontrado 539.2366.

Benzoato de (1*S,5*S**,*Z*)-5-(4-metoxifenil)-1-metil-2-(((4-metil-*N*-fenilfenil)sulfonamido)metilen)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo, 21cn**



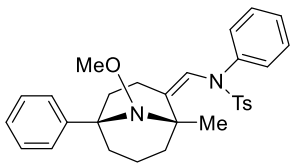
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **15c** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y a partir de *O*-benzoíl oxima de (*E*)-5-(4-metoxifenil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20n** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**. Obtenido en un rendimiento del 46%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21cn** se aisló como una mezcla 15:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 – 7.41 (m, 4H), 7.40 – 7.30 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 6.86 – 6.72 (m, 5H), 5.93 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.98 – 2.70 (m, 1H), 2.58 – 2.35 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 – 1.95 (m, 5H), 1.88 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.30 (C), 158.35 (C), 144.41 (C), 143.81 (C), 141.79 (C), 136.39 (C), 133.64 (C), 132.39 (CH), 129.38 (CH), 129.30 (C), 128.54 (CH), 128.11 (CH), 127.98 (CH), 126.90 (CH), 126.16 (CH), 124.93 (CH), 120.87 (CH), 113.52 (CH), 68.49 (C), 68.47 (C), 55.22 (CH_3), 35.17 (CH_2), 33.66 (CH_2), 30.67 (CH_2), 28.39 (CH_2), 25.32 (CH_3), 21.69 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 609.24 $[M+1]^+$, 487.21. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{36}H_{37}N_2O_5S$: 609.2418, encontrado 609.2414.

Benzoato de (1*S,5*S**,*Z*)-1-metil-2-(((4-metil-*N*-fenilfenil)sulfonamido)metilen)-5-(4-(metiltio)fenil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo, 21cq**



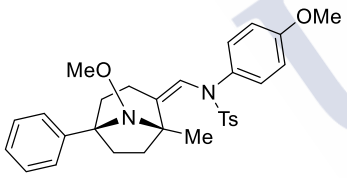
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **15c** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y a partir de *O*-benzoíl oxima de (*E*)-5-(4-(metiltio)fenil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20q** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**. Obtenido en un rendimiento del 62%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21cq** se aisló como una mezcla 20:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 – 7.42 (m, 4H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 7.23 – 7.08 (m, 6H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 6.88 – 6.72 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 2.94 – 2.75 (m, 1H), 2.58 – 2.31 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.23 – 1.98 (m, 5H), 1.89 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, CDCl3) δ 165.43 (C), 144.39 (C), 143.94 (C), 141.93 (C), 141.45 (C), 136.73 (C), 133.82 (C), 133.32 (C), 132.56 (CH), 132.23 (CH), 129.48 (CH), 128.66 (CH), 128.22 (CH), 128.11 (CH), 127.06 (CH), 126.60 (CH), 126.37 (CH), 126.28 (CH), 125.01 (CH), 121.97 (CH), 121.11 (CH), 68.64 (C), 68.63 (C), 35.10 (CH_2), 33.60 (CH_2), 30.43 (CH_2), 28.23 (CH_2), 25.21 (CH_3), 21.58 (CH_3), 15.75 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 625.22 $[M+1]^+$, 503.18, 415.21, 348.16. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{36}H_{37}N_2O_4S_2$: 625.2189, encontrado 625.2192.

_N_-((_Z_)-((1_S_*,5_R_*)-9-Metoxi-1-metil-5-fenil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-2-iliden)metil)-4-metil-_N_-fenilbencenosulfonamida, 21cu



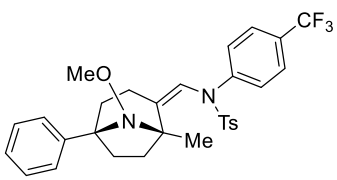
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-metil-*N*-fenil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **15c** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-6-fenilhept-6-en-2-ona (*E*)-**20u** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**. Obtenido en un rendimiento del 68%. [Nota: la reacción se llevó a cabo usando un 10 mol% de catalizador]. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 5% EtOAc/hexano), **21cu** se aisló como una mezcla 2:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 – 7.63 (m, 0.66H), 7.60 – 7.51 (m, 1.33H), 7.38 – 7.15 (m, 12H), 5.86 (s, 0.33H), 5.82 (s, 0.66H), 3.08 (s, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 0.33H), 2.39 (s, 3H), 2.51 – 2.19 (m, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 0.66H), 1.99 – 1.67 (m, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.65 – 1.23 (m, 3H), 1.31 (s, 2H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151.00 (C), 150.46 (C), 148.91 (C), 148.56 (C), 143.96 (C), 143.87 (C), 142.94 (C), 142.91 (C), 133.02 (C), 132.61 (C), 129.32 (CH), 128.76 (CH), 128.74 (CH), 128.42 (CH), 128.33 (CH), 127.61 (CH), 127.10 (CH), 126.58 (CH), 126.56 (CH), 126.34 (CH), 126.28 (CH), 125.59 (CH), 125.40 (CH), 119.81 (CH), 118.31 (CH), 65.26 (C), 64.46 (C), 64.15 (CH_3), 63.77 (CH_3), 63.29 (C), 60.62 (C), 44.05 (CH_2), 38.77 (CH_2), 37.30 (CH_2), 28.92 (CH_2), 28.55 (CH_2), 27.86 (CH_2), 27.22 (CH_2), 27.00 (CH_3), 26.92 (CH_2), 25.22 (CH_3), 21.70 (CH_3), 19.18 (CH_2), 17.59 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 525.2 $[M+Na]^+$, 317.2, 224.1, 170.1. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{30}H_{35}N_2O_3S$: 503.2363, encontrado 503.2360. **IR** (cm^{-1}) ν: 2925, 1595, 1485, 1450, 1039.

_N_-((_Z_)-((1_S_*,5_S_*)-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-_N_-(4-metoxyfenil)-4-metilbencenosulfonamida, 21da



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de *N*-(4-metoxifenil)-4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **15d** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y obtenido en un rendimiento del 37%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21da** se aisló como una mezcla 13:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.08 (m, 5H), 7.07 – 6.95 (m, 2H), 6.80 – 6.63 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.64 – 2.46 (m, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 2.04 – 1.67 (m, 5H), 1.80 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.85 (C), 145.90 (C), 145.03 (C), 143.61 (C), 135.54 (C), 133.73 (C), 129.36 (CH), 128.25 (CH), 127.84 (CH), 126.91 (CH), 126.77 (CH), 126.66 (CH), 120.41 (CH), 113.85 (CH), 67.77 (C), 67.04 (C), 63.23 (CH_3), 55.52 (CH_3), 35.21 (CH_2), 34.02 (CH_2), 29.15 (CH_2), 28.32 (CH_2), 26.05 (CH_3), 21.72 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 541.2 $[M+Na]^+$, 519.2 $[M+1]^+$, 472.2, 333.2, 317.2. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{30}H_{35}N_2O_4S$: 519.2312, encontrado 519.2314.

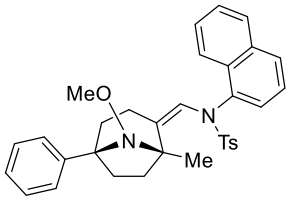
_N_-((_Z_)-((1_S_*,5_S_*)-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-_N_-(4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida, 21ea



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-metil-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida **15e** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y obtenido en un rendimiento del 36%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21ea** se aisló como una mezcla 14:1 de *N*-invertómeros.

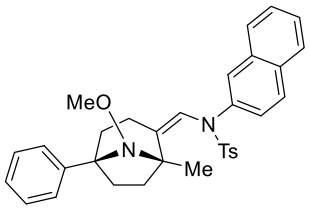
Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 – 7.34 (m, 8H), 7.26 – 7.10 (m, 5H), 5.74 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 2.53 – 2.37 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.08 – 1.69 (m, 5H), 1.66 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 147.42 (C), 145.65 (C), 145.48 (C), 144.29 (C), 134.03 (C), 129.72 (CH), 127.89 (CH), 127.86 (CH), 126.81 (CH), 126.79 (CH), 125.62 (q, *J* = 3.8 Hz, CH), 123.85 (CH), 118.92 (CH), 67.68 (C), 67.08 (C), 63.14 (CH_3), 35.23 (CH_2), 34.00 (CH_2), 29.29 (CH_2), 28.47 (CH_2), 25.65 (CH_3), 21.73 (CH_3). **^{19}F-RMN** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.35 (s, 3F). **EMBR** (*m/z*, ESI): 579.2 $[M+Na]^+$, 557.2 $[M+1]^+$, 510.2, 371.2, 354.1. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{30}H_{31}F_3N_2NaO_3S$: 579.1900, encontrado 579.1897.

***N*-((*Z*)-((1*S**,5*S**)-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-(naftalen-1-il)bencenosulfonamida, 21fa**



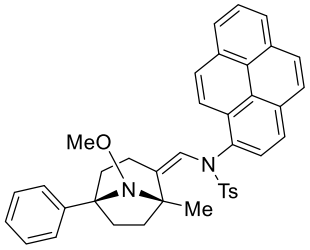
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-metil-*N*-(naftalen-1-il)-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **15f** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y obtenido en un rendimiento del 40%. [Nota: la reacción se llevó a cabo usando un 10 mol% de catalizador]. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21fa** se aisló como una mezcla 8:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 2H), 7.52 – 7.31 (m, 6H), 7.27 – 7.06 (m, 6H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.67 – 2.49 (m, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33 – 2.19 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.00 – 1.73 (m, 5H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 146.05 (C), 144.17 (C), 144.02 (C), 139.77 (C), 134.93 (C), 132.49 (C), 131.85 (C), 129.29 (CH), 129.24 (CH), 128.20 (CH), 127.90 (CH), 127.84 (CH), 126.75 (CH), 126.65 (CH), 126.27 (CH), 126.24 (CH), 125.87 (CH), 124.77 (CH), 124.25 (CH), 122.32 (CH), 67.58 (C), 66.77 (C), 63.32 (CH_3), 35.32 (CH_2), 33.73 (CH_2), 29.00 (CH_2), 28.84 (CH_2), 27.09 (CH_3), 21.78 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 561.2 $[M+Na]^+$, 539.2 $[M+1]^+$, 353.2, 337.2, 253.1. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{33}H_{34}N_2NaO_3S$: 561.2182, encontrado 561.2180.

***N*-((*Z*)-((1*S**,5*S**)-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-*N*-(naftalen-2-il)bencenosulfonamida, 21ga**



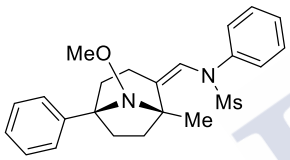
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 4-metil-*N*-(naftalen-2-il)-*N*-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **15g** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y obtenido en un rendimiento del 35%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21ga** se aisló como una mezcla 12:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 – 7.47 (m, 4H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 4H), 7.15 – 7.06 (m, 3H), 7.06 – 6.98 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.58 – 2.24 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.94 – 1.58 (m, 5H), 1.69 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.99 (C), 145.84 (C), 143.78 (C), 140.19 (C), 134.10 (C), 133.43 (C), 131.41 (C), 129.46 (CH), 128.31 (CH), 128.10 (CH), 128.07 (CH), 127.83 (CH), 127.56 (CH), 126.75 (CH), 126.66 (CH), 126.30 (CH), 125.84 (CH), 123.64 (CH), 122.70 (CH), 119.96 (CH), 67.77 (C), 67.09 (C), 63.15 (CH_3), 35.25 (CH_2), 34.02 (CH_2), 29.22 (CH_2), 28.42 (CH_2), 26.00 (CH_3), 21.69 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 561.2 $[M+Na]^+$, 539.2 $[M+1]^+$, 492.2, 353.2, 337.2. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{33}H_{35}N_2O_3S$: 539.2363, encontrado 539.2363.

_N_-((_Z_)-((1_S_*,5_S_*)-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-4-metil-_N_-(piren-1-il)bencenosulfonamida, 21ha



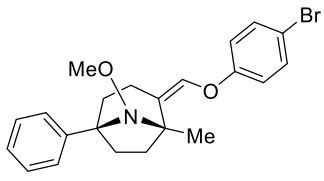
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de _N_-(4,5a[1]-dihidropiren-1-il)-4-metil-_N_-(propa-1,2-dien-1-il)bencenosulfonamida **15h** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y obtenido en un rendimiento del 22%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21ha** se aisló como una mezcla 10:1 de _N_-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, _J_ = 9.3 Hz, 1H), 8.29 – 7.89 (m, 7H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.11 (m, 8H), 6.19 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.83 – 2.57 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.55 – 2.32 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.13 – 1.76 (m, 5H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.89 (C), 144.21 (C), 144.15 (C), 136.70 (C), 132.51 (C), 131.23 (C), 131.09 (C), 130.52 (C), 129.50 (C), 129.47 (C), 129.39 (CH), 129.24 (CH), 128.14 (CH), 127.83 (CH), 127.26 (CH), 127.01 (CH), 126.74 (CH), 126.67 (CH), 126.38 (CH), 125.86 (C), 125.51 (CH), 124.53 (CH), 124.51 (CH), 124.06 (CH), 122.47 (CH), 67.56 (C), 66.83 (C), 63.26 (CH_3), 35.24 (CH_2), 33.76 (CH_2), 29.09 (CH_2), 28.99 (CH_2), 27.06 (CH_3), 21.81 (CH_3). **EMBR** (_m/z_, ESI): 651.5 $[M+K]^+$, 613.2 $[M+1]^+$, 457.2, 327.1, 296.1. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{39}H_{37}N_2O_3S$: 613.2519, encontrado 613.2519.

_N_-((_Z_)-((1_S_*,5_S_*)-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)-_N_-fenilmetanosulfonamida, 21ia



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de _N_-fenil-_N_-(propa-1,2-dien-1-il)metanosulfonamida **15i** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y obtenido en un rendimiento del 27%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano), **21ia** se aisló como una mezcla 12:1 de _N_-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN del isómero mayoritario deducidos de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.30 – 7.05 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.66 – 2.44 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.04 – 1.68 (m, 5H), 1.65 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 146.74 (C), 145.71 (C), 142.23 (C), 129.10 (CH), 127.88 (CH), 126.80 (CH), 125.51 (CH), 123.45 (CH), 119.28 (CH), 67.64 (C), 67.11 (C), 63.21 (CH_3), 36.19 (CH_3), 35.24 (CH_2), 34.03 (CH_2), 29.16 (CH_2), 28.41 (CH_2), 25.66 (CH_3). **EMBR** (_m/z_, ESI): 325.2, 286.2, 196.1, 165.1. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{23}H_{29}N_2O_3S$: 413.1893, encontrado 413.1898.

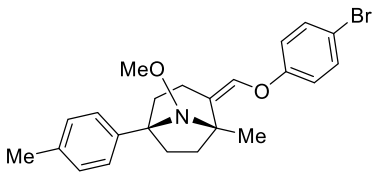
(1_S_*,5_S_*,_Z_)-2-((4-Bromofenoxi)metilen)-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octano, 21ka



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 1-bromo-4-(propa-1,2-dien-1-iloxi)benceno **15k** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y obtenido en un rendimiento del 89%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0.5% EtOAc/hexano), **21ka** se aisló como una mezcla 5:1 de _N_-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, _J_ = 8.3 Hz, 1.7H), 7.53 (d, _J_ = 7.9 Hz, 0.3H), 7.46 – 7.20 (m, 5H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 6.21 (s, 0.85H), 6.14 (s, 0.15H), 3.41 (s, 0.45H), 3.29 – 3.22 (m, 2.55H), 2.79 – 2.64 (m, 0.3H), 2.62 – 2.44 (m, 1.7H), 2.40 – 1.77 (m, 6H), 1.66 (s, 2.55H), 1.46 (s, 0.45H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.84 (C), 146.12 (C), 134.57 (CH), 133.56 (CH), 132.57 (CH), 132.43 (CH), 127.94 (CH), 127.87 (CH), 126.93 (CH), 126.78 (CH),

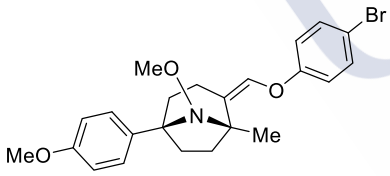
126.71 (CH), 126.36 (CH), 124.35 (CH), 124.29 (CH), 118.13 (CH), 118.09 (CH), 114.93 (C), 114.49 (C), 73.76 (C), 67.13 (C), 66.83 (C), 63.60 (CH_3), 62.64 (CH_3), 42.55 (CH_2), 37.54 (CH_2), 34.97 (CH_2), 34.50 (CH_2), 32.72 (CH_2), 28.69 (CH_2), 26.03 (CH_2), 25.53 (CH_3), 25.12 (CH_2), 21.48 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 414.11 $[M+1]^+$, 416.10 $[M+1]^+$, 369.07. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{22}H_{25}{}^{79}BrNO_2$: 414.1063, encontrado 414.1064.

(1*S,5*S**,*Z*)-2-((4-Bromofenoxi)metilen)-8-metoxi-1-metil-5-(*p*-tolil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano, 21kk**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 1-bromo-4-(propa-1,2-dien-1-iloxi)benceno **15k** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y a partir de a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-5-(*p*-tolil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20k** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**. Obtenido en un rendimiento del 90%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0.5% EtOAc/hexano), **21kk** se aisló como una mezcla 6.1:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 – 7.48 (m, 1.72H), 7.43 – 7.36 (m, 2.14H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2.14H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 1.2 Hz, 0.86H), 6.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 0.14H), 3.39 (s, 0.42H), 3.25 (s, 2.58H), 2.73 – 2.62 (m, 0.28H), 2.57 – 2.44 (m, 1.72H), 2.35 – 2.32 (m, 3H), 2.32 – 2.20 (m, 1.14H), 2.13 – 1.77 (m, 5.30H), 1.64 (s, 2.58H). **^{13}C-RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.86 (C), 149.82 (C), 143.11 (C), 136.23 (C), 134.51 (CH), 132.43 (CH), 128.63 (CH), 126.84 (CH), 118.10 (CH), 114.49 (C), 66.92 (C), 66.78 (C), 63.64 (CH_3), 34.93 (CH_2), 34.48 (CH_2), 28.77 (CH_2), 25.56 (CH_3), 25.17 (CH_2), 21.16 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 428.12 $[M+1]^+$, 430.12 $[M+1]^+$, 383.08, 381.08. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{23}H_{27}BrNO_2$: 428.1220, encontrado 428.1217. **IR** (cm^{-1}) ν: 2930, 1670, 1585, 1483, 1043.

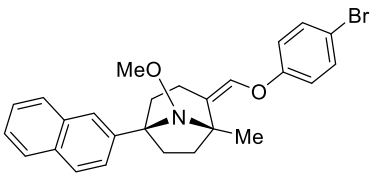
(1*S,5*S**,*Z*)-2-((4-Bromofenoxi)metilen)-8-metoxi-5-(4-metoxifenil)-1-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octano, 21kl**



Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 1-bromo-4-(propa-1,2-dien-1-iloxi)benceno **15k** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y a partir de a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-5-(4-metoxifenil)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20l** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**. Obtenido en un rendimiento del 94%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0.5% EtOAc/hexano), **21kl** se aisló como una mezcla 6:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1.7H), 7.48 – 7.35 (m, 2.45H), 6.95 – 6.83 (m, 3.85H) , 6.20 (s, 0.85H), 6.13 (s, 0.15H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (s, 0.45H), 3.24 (s, 2.55H), 2.75 – 2.59 (m, 0.15H), 2.58 – 2.40 (m, 1.85H), 2.37 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 1.73 (m, 5.45H), 1.64 (s, 2.55H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.35 (C), 156.84 (C), 138.12 (C), 134.50 (CH), 132.42 (CH), 128.07 (CH), 124.34 (C), 118.09 (CH), 114.46 (C), 113.15 (CH), 66.63 (C), 66.61 (C), 63.64 (CH_3), 55.34 (CH_3), 34.71 (CH_2), 34.40 (CH_2), 28.86 (CH_2), 25.54 (CH_3), 25.17 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 444.12 $[M+1]^+$, 446.11 $[M+1]^+$, 399.08, 397.08. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{23}H_{27}BrNO_3$: 444.1169, encontrado 444.1169. **IR** (cm^{-1}) ν: 2930, 1670, 1610, 1580, 1041.

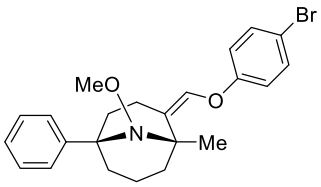
(1*S,5*S**,*Z*)-2-((4-Bromofenoxi)metilen)-8-metoxi-1-metil-5-(naftalen-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano, 21km**

Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 1-bromo-4-(propa-1,2-dien-1-iloxi)benceno **15k** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y a partir de a partir de *O*-metil oxima de (E)-5-(naftalen-2-il)hex-5-en-2-ona (*E*)-**20m** en lugar de *O*-metil oxima de



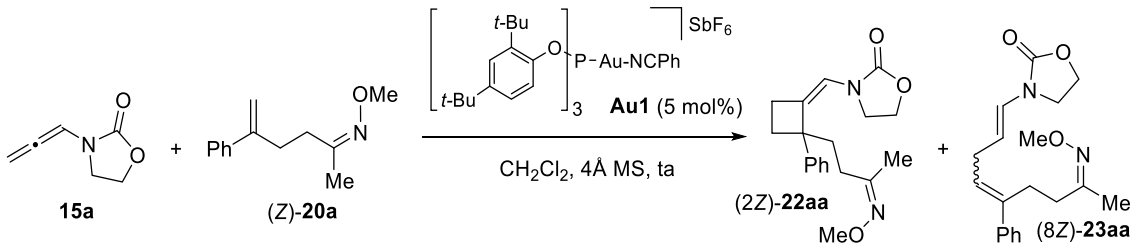
(*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**. Obtenido en un rendimiento del 63%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0.5% EtOAc/hexano), **21km** se aisló como una mezcla 6:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.85H), 7.90 – 7.77 (m, 4.3H), 7.51 – 7.35 (m, 3.85H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.24 (s, 0.85H), 6.17 (s, 0.15H), 3.40 (s, 0.45H), 3.22 (s, 2.55H), 2.92 – 2.77 (m, 0.15H), 2.75 – 2.48 (m, 1.7H), 2.47 – 1.85 (m, 6.05H), 1.83 (s, 0.45H), 1.69 (s, 2.55H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.85 (C), 143.53 (C), 134.68 (CH), 133.15 (C), 132.61 (CH), 132.55 (C), 132.45 (CH), 128.25 (CH), 127.54 (CH), 127.41 (CH), 126.10 (CH), 125.93 (CH), 125.81 (CH), 125.21 (CH), 124.30 (C), 118.12 (CH), 114.53 (C), 67.18 (C), 66.91 (C), 63.65 (CH_3), 34.84 (CH_2), 34.62 (CH_2), 28.63 (CH_2), 25.55 (CH_3), 25.14 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 464.12 $[M+1]^+$, 466.12 $[M+1]^+$, 417.09, 415.21. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{26}H_{27}BrNO_2$: 464.1220, encontrado 464.1220.

(1*S,5*R**,*Z*)-2-((4-Bromofenoxi)metilen)-9-metoxi-1-metil-5-fenil-9-azabiciclo[3.3.1]nonano, 21ku**



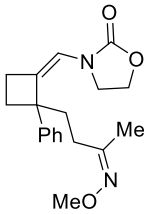
Preparado usando el procedimiento anteriormente descrito a partir de 1-bromo-4-(propa-1,2-dien-1-iloxi)benceno **15k** en lugar de 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a**, y a partir de a partir de *O*-metil oxima de (*E*)-6-fenilhept-6-en-2-ona (*E*)-**20u** en lugar de *O*-metil oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20a**. Obtenido en un rendimiento del 73%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 1% EtOAc/hexano), **21ku** se aisló como una mezcla 3:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.5H), 7.58 – 7.48 (m, 1.75H), 7.38 – 7.21 (m, 3.75H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 6.12 (s, 0.25H), 6.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.75H), 3.09 (s, 0.75H), 2.84 (s, 2.25H), 2.82 – 2.67 (m, 1H), 2.42 – 2.07 (m, 2H), 1.95 – 1.44 (m, 7H), 1.37 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.61 (C), 151.14 (C), 133.75 (CH), 132.61 (CH), 132.28 (CH), 130.06 (C), 127.64 (CH), 127.29 (CH), 126.71 (CH), 126.28 (CH), 117.92 (CH), 114.76 (C), 64.19 (CH_3), 63.76 (CH_3), 63.08 (C), 60.90 (C), 38.43 (CH_2), 38.18 (CH_2), 29.86 (CH_2), 29.17 (CH_2), 27.01 (CH_2), 26.53 (CH_2), 25.68 (CH_3), 24.80 (CH_3), 24.69 (CH_2), 23.80 (CH_2), 19.19 (CH_2), 17.96 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 428.12 $[M+1]^+$, 430.12 $[M+1]^+$, 294.03, 292.03. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{23}H_{27}{}^{79}BrNO_2$: 428.1220, encontrado 428.1219. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{23}H_{27}{}^{81}BrNO_2$: 430.1200, encontrado 430.1197.

Procedimiento para la reacción de la *O*-Metil oxima de (*Z*)-5-fenihex-5-en-2-ona.



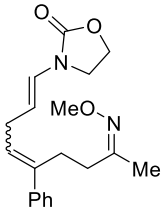
A una disolución de **[Au1]** (9.5 mg, 8x10^{-3} mmol) en CH_2Cl_2 (1.6 mL) a temperatura ambiente, se adicionó *O*-Metil oxima de (*Z*)-5-fenilhex-2-ona (*Z*)-**20a** (48.7 mg, 0.24 mmol) y 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a** (20 mg, 0.16 mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó hasta que las sustancias de partida se consumieron. La reacción se filtró sobre un cartucho de florisil, se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3-((*Z*)-(2-((*Z*)-3-(Metoximino)butil)-2-fenilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona (2*Z*)-**22aa** (39.3 mg, rendimiento del 75%) y 3-((1*E*, 8*Z*)-8-(metoximino)-5-fenilnona-1,4-dien-1-il)oxazolidin-2-ona (8*Z*)-**23aa** (5.4 mg, rendimiento del 10%).

3-((*Z*)-(2-((*Z*)-3-(Metoximino)butil)-2-fenilciclobutiliden)metil)oxazolidin-2-ona, (2*Z*)-22aa



Rendimiento del 75%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 20% EtOAc/hexano). Aceite incoloro. **^{1}H-RMN** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.19 – 3.96 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (c, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.11 (c, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.82 – 2.56 (m, 3H), 2.54 – 1.94 (m, 5H), 1.92 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 158.29 (C), 148.74 (C), 129.11 (CH), 126.85 (CH), 126.24 (CH), 118.92 (CH), 62.59 (CH_2), 61.51 (CH_3), 45.34 (CH_2), 35.02 (CH_2), 33.03 (CH_2), 26.52 (CH_2), 25.03 (CH_2), 20.58 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 329.19 [M+1]$^+$, 297.16, 210.13, 126.06. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{19}H_{25}N_2O_3$: 329.1860, encontrado 329.1861.

3-((1*E*, 8*Z*)-8-(Metoximino)-5-fenilnona-1,4-dien-1-il)oxazolidin-2-ona, (8*Z*)-23aa

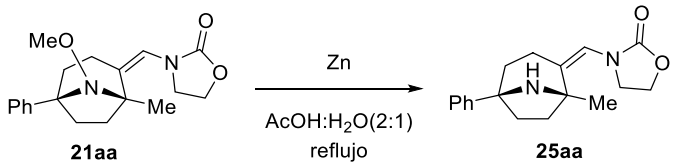


Rendimiento del 10%. Purificado mediante cromatografía en columna (SiO_2, 20% EtOAc/hexano). Aceite incoloro. **^{1}H-RMN** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.45 – 7.18 (m, 5H), 6.54 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.75 (dt, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.11 (c, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 142.66, 128.82, 127.48, 127.06, 124.78, 123.16, 110.57, 62.77, 61.58, 43.02, 30.93, 29.39, 29.27, 20.08. **EMBR** (*m/z*, ESI): 329.19 [M+1]$^+$ 298.17, 242.16, 210.13. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{19}H_{25}N_2O_3$: 329.1860, encontrado 329.1859.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

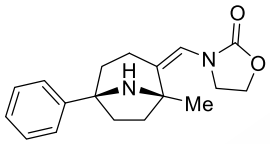
Elaboración sintética de los productos

Procedimiento para la rotura del enlace *N-O*



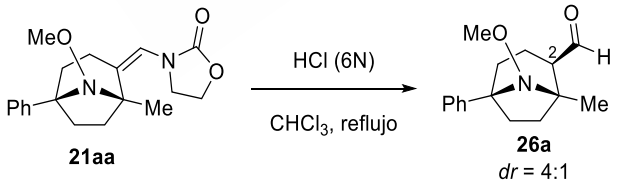
A una mezcla de AcOH (1.45 mL) y H_2O (0.73 mL) a temperatura ambiente se le añadió sucesivamente 3-((*Z*)-((1*S*,5*S*)-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona **21aa** (25.0 mg, 0.08 mmol) y Zn (498 mg, 7.61 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo hasta que las sustancias de partida se consumieron. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y las sales de Zn se filtraron y lavaron con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disoluciones saturadas de $NaHCO_{3(aq)}$ y $NaCl_{(aq)}$, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 10% MeOH/CH_2Cl_2) para dar el tropano correspondiente **25aa** (20.0 mg, rendimiento del 88%).

3-((*Z*)-((1*S,5*S**)-1-Metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 25aa**



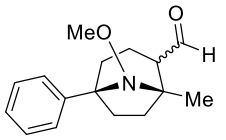
Rendimiento del 88%. Sólido blanco. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 – 7.11 (m, 5H), 5.43 (s, 1H), 4.43 – 4.19 (m, 2H), 3.77 – 3.51 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.08 (m, 4H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.91 – 1.74 (m, 2H), 1.65 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.89 (C), 146.71 (C), 145.47 (C), 128.27 (CH), 126.53 (CH), 125.12 (CH), 114.50 (CH), 66.22 (C), 63.56 (C), 62.06 (CH_2), 47.67 (CH_2), 42.47 (CH_2), 38.95 (CH_2), 36.74 (CH_2), 28.94 (CH_2), 24.61 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 299.17 $[M+1]^+$, 195.12, 167.09. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{18}H_{23}N_2O_2$: 299.1754, encontrado 299.1754.

Procedimiento para la hidrólisis de la enamida exo.



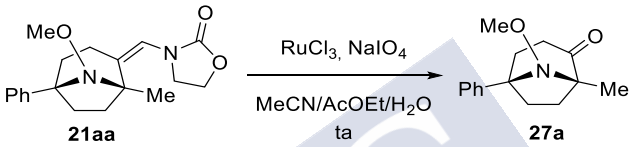
A una disolución de 3-((*Z*)-((1*S*,5*S*)-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona **21aa** (25.0 mg, 0.08 mmol) en $CHCl_3$ (1.6 mL) a temperatura ambiente se adicionó $HCl_{(aq)}$ (6N) (1.37 mL, 8.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo toda la noche. Después de ese tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una disolución saturada de $Na_2CO_{3(aq)}$ hasta neutralizarla. Después de extraer con CH_2Cl_2 las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 5% EtOAc/hexano) para dar el aldehído correspondiente **26a** (18.7 mg, rendimiento del 95% como una mezcla 4:1 de diastereoisómeros en C2).

(1*S,5*S**)-8-Metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carbaldehido, 26a**



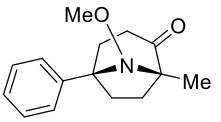
Rendimiento del 95%. **26a** se aisló como una mezcla 4:1 de diastereoisómeros en C2. Sólido blanco. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.8H), 9.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 0.2H), 7.66 – 7.55 (m, 1.6H), 7.51 – 7.41 (m, 0.4H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 3.37 (s, 0.6H), 3.28 (s, 2.4H), 3.18 – 3.07 (m, 0.8H), 2.81 – 2.58 (m, 0.4H), 2.46 – 2.31 (m, 0.8H), 2.13 – 1.52 (m, 6H), 1.50 (s, 0.6H), 1.47 (s, 2.4H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 205.72 (CH), 202.91 (CH), 145.93 (C), 127.97 (CH), 127.89 (CH), 126.86 (CH), 126.82 (CH), 126.72 (CH), 126.49 (CH), 66.69 (C), 65.10 (C), 63.51 (CH_3), 62.80 (CH_3), 58.48 (CH), 49.73 (CH), 40.86 (CH_2), 34.51 (CH_2), 32.43 (CH_2), 31.31 (CH_2), 28.45 (CH_2), 25.18 (CH_3), 25.03 (CH_2), 21.12 (CH_3), 19.86 (CH_2), 18.53 (CH_2). **EMBR** (*m/z*, ESI): 260.16 $[M+1]^+$, 158.10, 143.09, 129.07. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{16}H_{22}NO_2$: 260.1645, encontrado 260.1643.

Procedimiento para la eliminación oxidativa de la enamida exo.



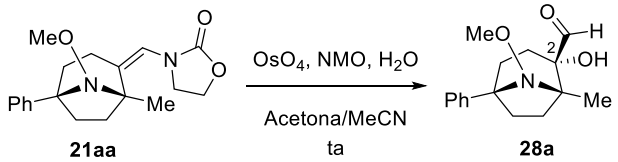
A una disolución de $RuCl_3$ (0.8 mg, $4x10^{-3}$ mmol, 5 mol%) en una mezcla de acetonitrilo (0.6 mL) y H_2O (0.5 mL) a temperatura ambiente se añadió $NaIO_4$ (57 mg, 0.26 mmol). La disolución se agitó durante 20 minutos y una disolución de 3-((*Z*)-((1*S*,5*S*)-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona **21aa** (25 mg, 0.076 mmol) en EtOAc (0.6 mL) se adicionó lentamente. Después de agitar 5 minutos, se añadió $MgSO_4$ y la mezcla final se filtró y concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 10% EtOAc/hexano) para dar la cetona correspondiente 27**a** (16.0 mg, rendimiento del 84%).

(1*S,5*R**)-8-Metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-ona, 27a**



Rendimiento del 84%. **27a** se aisló como una mezcla 9:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 – 7.60 (m, 1.8H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 3.39 (s, 0.3H), 3.31 (s, 2.7H), 2.93 (c, *J* = 11.1 Hz, 0.9H), 2.70 – 2.28 (m, 3.6H), 2.28 – 2.15 (m, 1.7H), 2.02 – 1.73 (m, 1.8H), 1.50 – 1.44 (m, 0.3H), 1.42 – 1.36 (m, 2.7H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 212.84 (C), 145.18 (C), 128.13 (CH), 127.01 (CH), 126.65 (CH), 72.53 (C), 66.75 (C), 63.76 (CH_3), 35.35 (CH_2), 33.52 (CH_2), 30.73 (CH_2), 30.61 (CH_2), 19.39 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 246.15 [M+1]+, 158.10, 143.08, 129.07. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{15}H_{20}NO_2$: 246.1489, encontrado 246.1487.

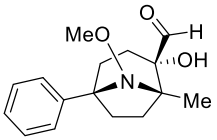
Procedimiento para la dihidroxilación de la enamida exo.



A una disolución de 3-((*Z*)-((1*S*,5*S*)-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona **21aa** (51 mg, 0.155 mmol) en una mezcla de acetona (0.3 mL) y acetonitrilo (0.3 mL) se añadieron secuencialmente NMO (46.9 mg, 0.4 mmol), H_2O (0.3 mL) y $OsO_{4(aq)}$ (0.1 mL, 0.01 mmol, disolución 0.1M acuosa). Después de agitar durante 1 hora, la

reacción se paró mediante adición de una disolución saturada de $NaS_2O_{3(aq)}$ (10 mL) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. La fase orgánica se extrajo con CH_2Cl_2, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 10% EtOAc/hexano) para dar el α-hidroxialdehído correspondiente **28a** (37.0 mg, rendimiento del 86% como una mezcla 1:0 de diastereoisómeros en C2).

(1*S,2*S**,5*R**)-2-Hidroxi-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2-carbaldehido, 28a**



Rendimiento del 86%. **28a** se aisló como un único diastereoisómero en C2 y como una mezcla 9:1 de *N*-invertómeros. Sólido blanco. Datos de RMN de la mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.29 (s, 0.6H), 9.79 (s, 0.4H), 7.62 – 7.50 (m, 0.8H), 7.46 – 7.40 (m, 1.2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 3.60 (sa, 0.6H), 3.55 (sa, 0.4H), 3.27 (s, 1.8H), 3.17 (s, 1.2H), 2.70 – 2.53 (m, 1H), 2.23 – 1.72 (m, 6H), 1.66 – 1.51 (m, 1H), 1.18 (s, 1.8H), 1.12 (s, 1.2H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 206.17 (CH), 202.96 (CH), 144.94 (C), 128.10 (CH), 128.02 (CH), 127.08 (CH), 126.96 (CH), 126.79 (CH), 126.71 (CH), 80.27 (C), 78.95 (C), 76.98 (C), 76.58 (C), 71.91 (C), 66.11 (C), 63.50 (CH_3), 62.70 (CH_3), 38.26 (CH_2), 34.56 (CH_2), 31.85 (CH_2), 31.71 (CH_2), 29.09 (CH_2), 28.58 (CH_2), 27.58 (CH_2), 26.35 (CH_2), 19.56 (CH_3), 16.64 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 276.16 [M+1]+, 158.10, 143.09, 129.07. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{16}H_{22}NO_3$: 276.1594, encontrado 276.1592. La estereoquímica relativa de **28a** se determinó mediante experimentos de nOe (Figura 21).

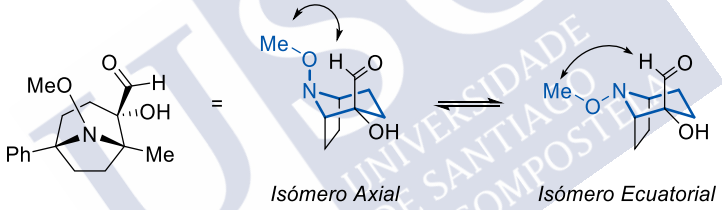
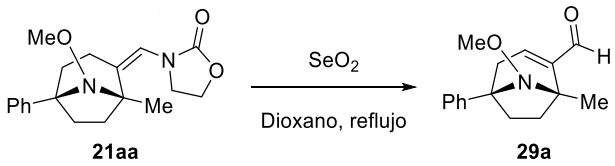


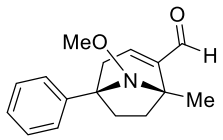
Figura 21. nOe de los cicloaductos isoméricos de **28a**. Los sustituyentes fenilo y el metilo se omitieron por claridad.

Procedimiento para la oxidación de la enamida exo.



A una disolución de 3-((Z)-((1S,5S)-8-metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-iliden)metil)oxazolidin-2-ona **21aa** (15 mg, 0.046 mmol) en dioxano (0.2 mL) a temperatura ambiente en un tubo sellado se adicionó SeO_2 (12.7 mg, 0.114 mmol). El tubo se selló, y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 18 horas. Después de ese tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre Celita. La fase orgánica resultante se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 20% EtOAc/hexano) para dar el aldehído α-β insaturado correspondiente **29a** (9.8 mg, rendimiento del 83%).

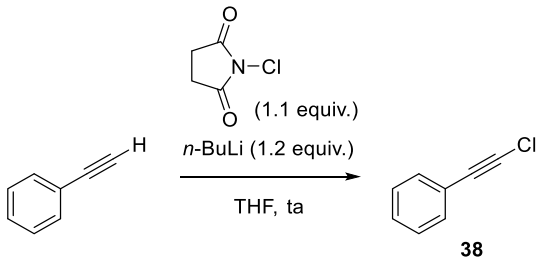
((1*S,5*R**)-8-Metoxi-1-metil-5-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-2-carbaldehido, 29a**



Rendimiento del 83%. **29a** se aisló como como una mezcla 20:1 de *N*-invertómeros. Aceite amarillo. Datos del *N*-invertómero mayoritario deducido de esta mezcla: **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (s, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 6.86 (dd, *J* = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 19.1, 4.7 Hz, 1H), 1.92 – 1.72 (m, 4H), 1.64 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.37 (CH), 149.99 (CH), 146.35 (C), 144.48 (C), 128.21 (CH), 127.01 (CH), 126.29 (CH), 65.78 (C), 64.98 (C), 63.52 (CH3), 38.09 (CH_2), 36.38 (CH_2), 34.73 (CH_2), 20.61 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 258.15 $[M+1]^+$, 211.11, 119.07. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{16}H_{20}NO_3$: 258.1489, encontrado 258.1488.

Procedimientos relativos al adendum.

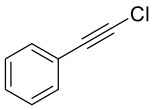
Procedimiento para la formación del cloroalquino 38.



38

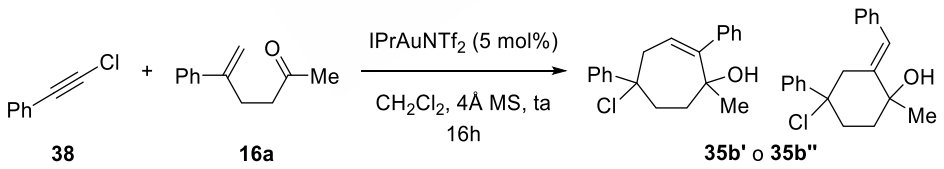
A una disolución de fenilacetileno (380 mg, 3.7 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (7.4 mL) a -78 ºC se añadió gota a gota durante 5 minutos *n*-BuLi (1.8 mL, 2.5 M, 4.5 mmol, 1.2 equiv.), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una disolución en tetrahidrofurano (10.6 mL) de N-succinimida (547 mg, 4.1 mmol), se agitó la mezcla durante 20 minutos y se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. La reacción se paró con una disolución acuosa de $NH_4Cl_{(sat)}$. La fase acuosa se extrajo tres veces con Et_2O, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 5% Et_2O/pentano) para dar el producto **38** (501 mg, rendimiento del 98%).

(Cloroetinil)benceno, 38



Rendimiento del 98%. Líquido transparente. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.[226] **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 1H). **EMBR** (*m/z*, ESI): 137.04 $[M+1]^+$.

Procedimiento representativo para las cicloadiciones entre alquinos o cloroalquinos y alquenil carbonilos o alquenil oximas (ejemplificado para el cloroalquino 38 y el alquenil carbonilo 16a).

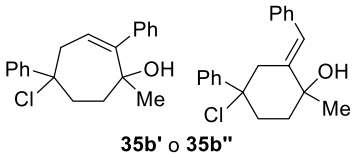


38 **16a** **35b'** o **35b"**

A una disolución de $IPrAuNTf_2$ (4.3 mg, $5x10^{-3}$ mmol) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente se añadió 5-fenilhex-5-en-2-ona **16a** (26.1 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) y (cloroetinil)benceno **38** (13.7 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) sucesivamente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas. La reacción se filtró sobre un cartucho de florisil, se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 5% EtOAc/hexano) para dar un producto impuro **35b'** o **35b''** (26 mg, rendimiento del 84%).

[226] Y. -B. Bai, Z. Luo, Y. Wang, J.-M. Gao, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5860.

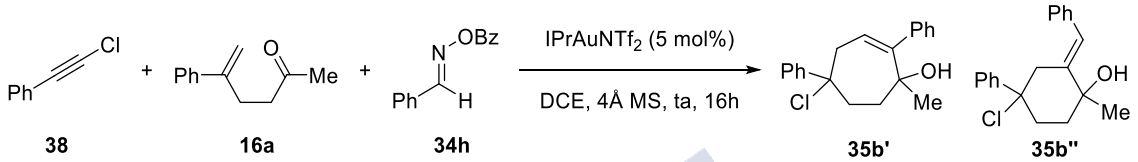
35b' o 35b''



35b' o **35b''**

Rendimiento del 84%. Se aisló impuro como un sólido blanco. **^{1}H-RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 8H), 6.00 – 5.95 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.72 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.23 (s, 3H). **^{13}C-RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 152.50, 140.63, 137.13, 133.60, 127.62, 127.29, 127.17, 125.75, 125.65, 124.03, 121.99, 106.31, 81.30, 39.14, 33.16, 23.60, 23.48.

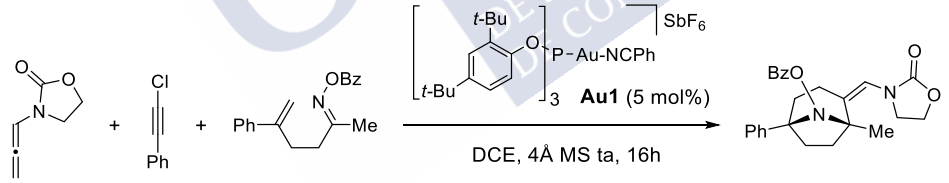
Procedimiento representativo para las cicloadiciones entre el cloroalquino 38, el alquenil carbonilo 16a y el éster de oxima 34h.



38 **16a** **34h** **35b'** **35b''**

A una disolución de $IPrAuNTf_2$ (4.3 mg, $5x10^{-3}$ mmol) en dicloroetano (1 mL) a temperatura ambiente se añadió O-benzoil oxima de (*E*)-benzaldehido **34h** (4.5 mg, $2x10^{-3}$ mmol, 20 mol%), 5-fenilhex-5-en-2-ona **16a** (26.1 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) y (cloroetinil)benceno **38** (13.7 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) sucesivamente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas. La reacción se filtró sobre un cartucho de florisil, se concentró a vacío para dar un residuo que analizó por ^{1}H-RMN usando un estándar interno de 1,3,5-trimetoxibenceno para determinar el rendimiento del producto **35b'** o **35b''** (rendimiento del 21%).

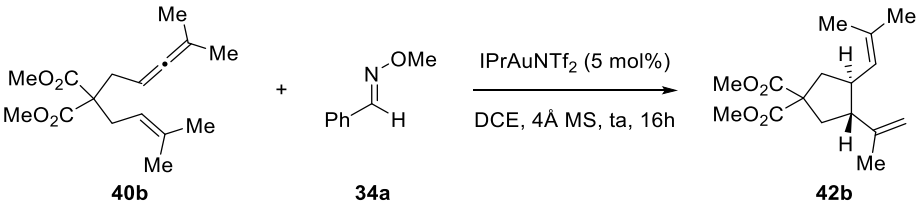
Procedimiento para la prueba mecanística realizada entre el cloroalquino 38, la alenamida 15a y alquenil oxima (*E*)-20h en presencia del catalizador Au1.



15a **38** (*E*)-**20h** **21ah**, 52%

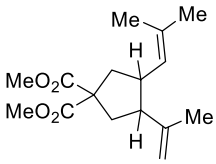
A una disolución de *O*-benzoíl oxima de (*E*)-5-fenilhex-2-ona (*E*)-**20h** (70.4 mg, 0.24 mmol, 3 equiv.) en dicloroetano (1 mL) se añadió (cloroetinil)benceno **15a** (11 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.), 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a** (10 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.) y **Au1** (4.7 mg, $4x10^{-3}$ mmol) sucesivamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas. La reacción se filtró sobre un cartucho de florisil, se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 70% EtOAc/hexano) para dar el correspondiente azabiciclo **21ah** (17.5 mg, rendimiento del 52%).

Procedimiento para la formación del producto de cicloisomerización 42b.



A una disolución de $IPrAuNTf_2$ (4.3 mg, $5x10^{-3}$ mmol) en dicloroetano (1 mL) a temperatura ambiente se añadió *O*-Metil oxima de (*E*)-benzaldehído **34a** (135 mg, 1 mmol, 10 equiv.) y 2-(3-metilbut-2-en-1-il)-2-(4-metilpenta-2,3-dien-1-il)malonato de dimetilo **40b** (28 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) sucesivamente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas. La reacción se filtró sobre un cartucho de florisil, se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 4% EtOAc/hexano) para dar el producto **42b** (15.5 mg, rendimiento del 55%).

3-(2-metilprop-1-en-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (42b)



Rendimiento del 55%. Sólido blanco. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.78 – 4.64 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.78 - 2.61 (m, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 13.2, 7.5, 2.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.24 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.84 (dd, *J* = 13.5, 10.9 Hz, 1H), 1.66 (s, 6H), 1.60 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.09 (C), 144.85 (C), 132.97 (C), 126.46 (CH), 111.23 (CH_2), 57.96 (C), 53.30 (CH), 52.68 (CH), 42.59 (CH_3), 40.86 (CH_2), 39.18 (CH_2), 25.69 (CH_3), 19.90 (CH_3), 18.18 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 281.17 $[M+1]^+$. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{16}H_{25}O_4$: 281.1676, encontrado 281.1677.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Capítulo II. Activación de complejos de oro mediante organocatalizadores

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Consideraciones generales

Los complejos de Au(I) IPrAuF e IPrAuOTf son conocidos y se sintetizaron de acuerdo con procedimientos existentes.[227]

Los organocatalizadores **OC5**, **OC5-i-Pr**, **OC7**-**OC9** son compuestos conocidos y se sintetizaron de acuerdo con procedimientos existentes.[228]

El diazocompuesto 2-diazo-2-fenilacetato de metilo (**45**), el vinil aleno (3-(ciclohex-1-en-1-il)buta-1,2-dien-1-il)benceno (**48**) y el alenodieno (*E*)-*N*-(3-ciclopentilidenalil)-4-metil-*N*-(penta-2,4-dien-1-il)bencenosulfonamida (**50**) son compuestos conocidos y se sintetizaron de acuerdo a procedimientos existentes.[229]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[227] Para el complejo IPrAuF, ver: a) F. Nahraa, S. R. Patrick, A. Collado, S. P.Nolan, *Polyhedron* **2014**, *84*, 59; b) F. Nahra, S. R. Patrick, D. Bello, M. Brill, A. Obled, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, D. O'Hagan, S. P. Nolan, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 240; para el complejo IPrAuOTf, ver: c) R. J. Harris, R. G. Carden, A. N. Duncan, R. A. Widenhoefer, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8941.

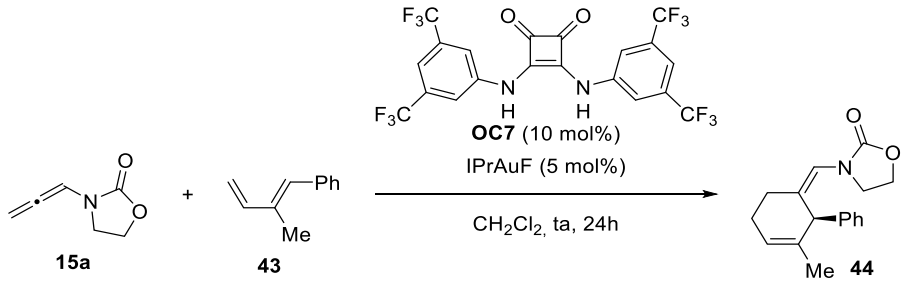
[228] Para **OC5, OC5-*i*Pr** y **OC9**, ver: a) G. Pupo, F. Ibba, D. M. H. Ascough, A. C. Vicini, P. Ricci, K. E. Christensen, L. Pfeifer, J. R. Morphy, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur, *Science* **2018**, *360*, 638; para **OC7**, ver: b) N. Busschaert, I. L. Kirby, S. Young, S.J. Coles, P. N. Horton, M. E. Light, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51,* 4426; para **OC8**, ver: c) S. M. Banik, A. Levina, A. M. Hyde, E. N. Jacobsen, *Science* **2017**, *358*, 761.

[229] Para **45**, ver: a) T. C. Maier, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594; para **48**, ver: b) J. H. Lee, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 912; para **50**, ver: c) B. Trillo, F. López, M. Gulías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 951.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

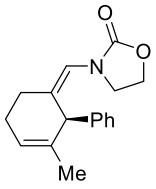
Procedimientos representativos para las reacciones catalizadas por complejos de Au(I) en presencia de organocatalizadores.

Procedimiento representativo para la cicloadición (4+2) entre la alenamida 15a y el dieno 43 (ejemplificado para el uso del complejo IPrAuF).



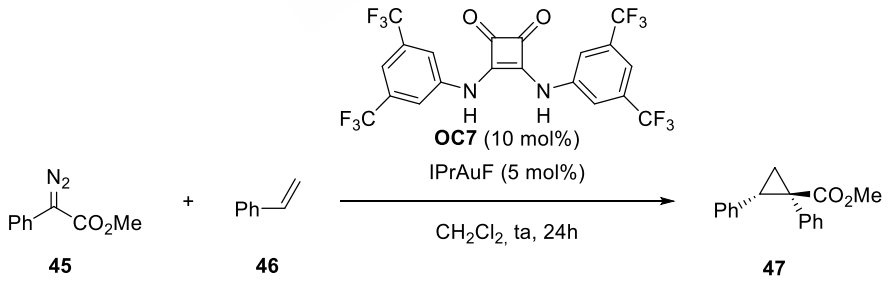
A una disolución de IPrAuF (1.5 mg, $3x10^{-3}$ mmol) en diclorometano (0.5 mL) a temperatura ambiente se añadió la escuaramida **OC7** (2.7 mg, $5x10^{-3}$ mmol), (*E*)-(2-metilbuta-1,3-dien-1-il)benceno **43** (16 μg, 0.15 mmol) y 3-(propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona **15a** (6.3 mg, 0.05 mmol) sucesivamente. La mezcla resultante se agitó durante 24 horas. La reacción se filtró sobre un cartucho de florisil, se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 85% Et_2O/hexano) para dar el cicloaducto **44** (4.1 mg, rendimiento del 30%).

(*R*,Z*)-3-((6-Metil-3,4-dihidro-[1,1'-bifenil]-2(1H)-iliden)metil)oxazolidin-2-ona, 44



Rendimiento del 30%. Sólido blanco. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.[230] **^{1}H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.11 (td, J = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 4.14 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.67 (dt, J = 16.7, 8.3 Hz, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 2.16 – 2.11 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.50 (s, 3H).

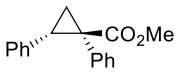
Procedimiento representativo para la ciclopropanación del alqueno 46 (ejemplificado para el uso del complejo IPrAuF).



A una disolución de IPrAuF (3.0 mg, $5x10^{-3}$ mmol) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente se añadió la escuaramida **OC7** (6.2 mg, 0.01 mmol), estireno **46** (13 μL, 0.11 mmol) y 2-diazo-2-fenilacetato de metilo **45** (17.6 mg, 0.1 mmol) sucesivamente. La mezcla resultante se agitó durante 24 horas. La reacción se filtró sobre un cartucho de florisil, se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 5% AcOEt/hexano) para dar el producto **47** (17.3 mg, rendimiento del 69%).

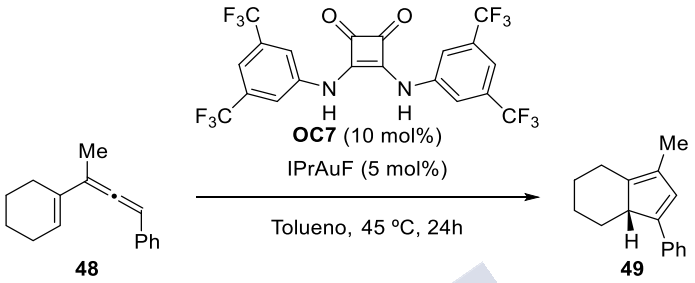
[230] H. Faustino, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 633.

metil (1*R,2*S**)-1,2-difenilciclopropanicarboxilato, 47**



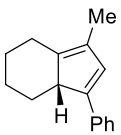
Rendimiento del 69%. Sólido blanco. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.[231] **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 – 7.13 (m, 3H), 7.10 – 7.01 (m, 5H), 6.79 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 9.1, 7.5 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H).

Procedimiento representativo para la cicloisomerización del enaleno 48 (ejemplificado para el uso del complejo IPrAuF).



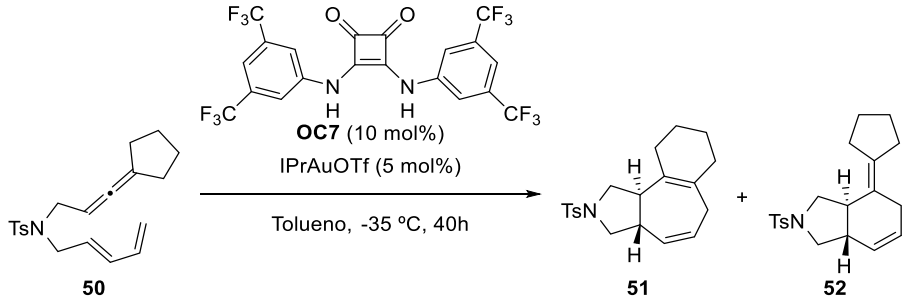
A una disolución de IPrAuF (1.5 mg, $3x10^{-3}$ mmol) en tolueno (1 mL) se añadió la escuaramida **OC7** (2.7 mg, $5x10^{-3}$ mmol) y (3-(ciclohex-1-en-1-il)buta-1,2-dien-1-il)benceno **48** (10.5 mg, 0.05 mmol) sucesivamente. La mezcla resultante se agitó a 45 ºC durante 24 horas. La reacción se filtró sobre un cartucho de florisil, se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 100% hexano) para dar el producto **49** (3.1 mg, rendimiento del 30%).

(*R)-1-metil-3-fenil-3a,5,6,7-tetrahidro-4H-indeno, 49**



Rendimiento del 30%. Líquido transparente. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.[232] **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.08 (dd, J = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.91 (t, J = 1.5 Hz, 3H), 1.86 – 1.74 (m, 1H), 1.54 – 1.45 (m, 1H), 1.31 – 1.07 (m, 1H), 0.81 (ddd, J = 25.9, 12.9, 3.5 Hz, 1H).

Procedimiento representativo para la cicloadición del alenodieno 50 (ejemplificado para el uso del complejo IPrAuF).



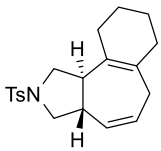
A una disolución de IPrAuOTf (1.8 mg, $3x10^{-3}$ mmol) en tolueno (0.5 mL) a – 35 ºC se añadió la escuaramida **OC7** (2.7 mg, $5x10^{-3}$ mmol) y (*E*)-*N*-(3-ciclopentilidenalil)-4-metil-*N*-(penta-2,4-dien-1-il)bencenosulfonamida **50** (17.2 mg, 0.05 mmol) sucesivamente. La mezcla resultante se

[231] R. Sambasivan, Z. T. Ball, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8568.

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

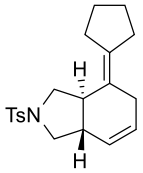
agitó durante 24 horas. La reacción se filtró sobre un cartucho de florisil, se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 10% EtOAc/hexano) para dar los productos **51** y **52** (5.6 mg, rendimiento del 33%). [233]

(3a*S*,10b*R***)-2-tosil-1,2,3,3a,6,7,8,9,10,10b-decahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-c]pirrol, 51**



Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.69 – 5.60 (m, 1H), 5.47 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.60 (ddd, J = 9.5, 7.9, 5.2 Hz, 2H), 3.21 (dd, J = 11.2, 9.7 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 11.0, 9.5 Hz, 1H), 2.86 (sa, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.62 – 2.47 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.93 – 1.88 (m, 3H), 1.74 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.51– 1.47 (m, 4H).

(3A*r*,7a*S***)-4-ciclopentiliden-2-tosil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1H-isoindol, 52**



Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura. **^{1}H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.88 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 3.40 – 3.36 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 10.9, 9.2 Hz, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 – 2.15 (m, 4H), 1.75 – 1.50 (m, 4H).

[233] Para **51**, ver: a) B. Trillo, F. López, M. Gulías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 951; para **52** ver: b) I. Alonso, B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

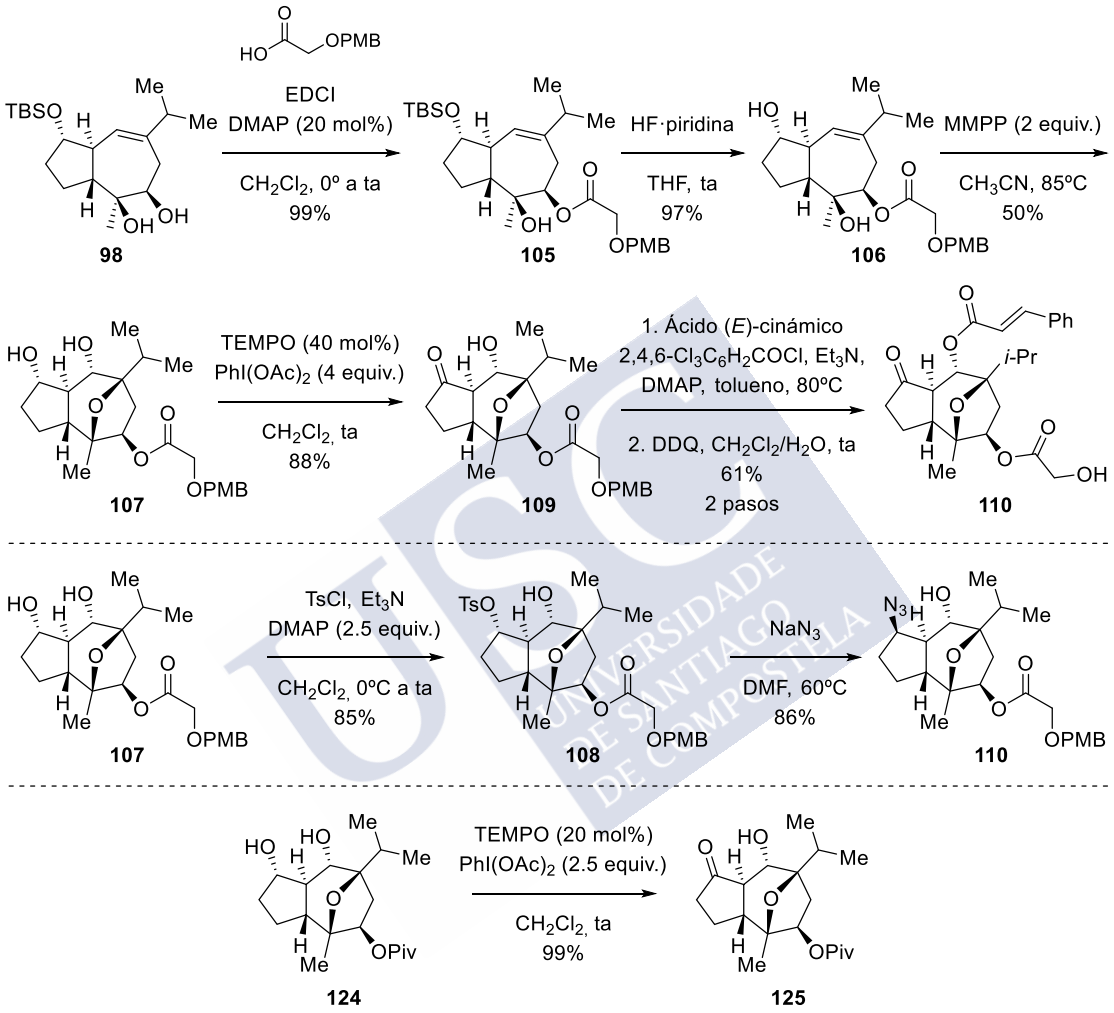
Capítulo III. Síntesis de análogos en el anillo ciclopentánico de la (–)-englerina

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Consideraciones generales

Los complejos (*S,S*)-**Ru1** y (*R,R*)-**Ru1** se sintetizaron de acuerdo con procedimientos existentes.[234]

Las rutas sintéticas para llegar a los precursores de los análogos sintetizados en este capítulo están previamente descritas en la bibliografía.[235] Por comodidad, se detallarán algunos pasos sintéticos utilizados para llegar a los compuestos clave del presente capítulo (Esquema 165).



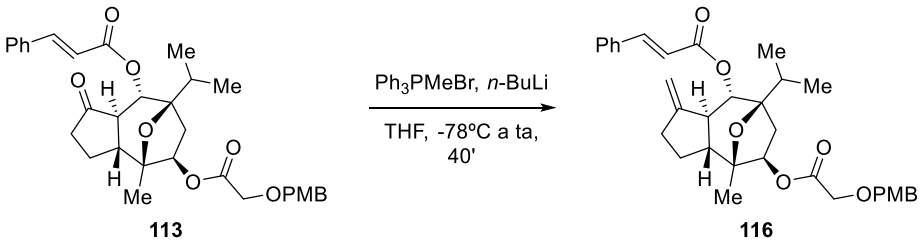
Esquema 165. Rutas sintéticas usadas para la síntesis de los intermedios de este capítulo.

[234] K-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 285.

[235] a) R. Nelson, M. Gulías, J. L. Mascareñas, F. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14359; b) Ronald Nelson González, Cicloadiciones de sistemas alenodiénicos catalizadas por complejos de Oro y Platino. Aplicación en la síntesis total de la Englerina A, tesis doctoral, Universidad de Santiago de Compostela, **2017**.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

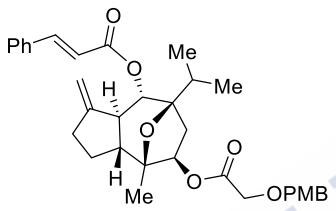
Síntesis del compuesto 116.



113 **116**

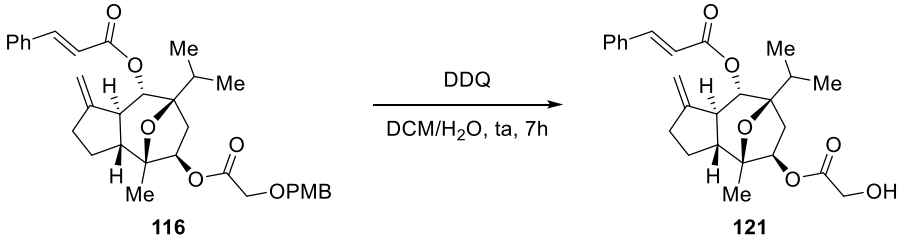
Sobre una suspensión de Ph_3PMeBr (101.6 mg, 0.28 mmol, 4.0 equiv.) en THF (1.5 mL) a -78 ºC se añadió lentamente *n*-BuLi (2.5M en hexano, 105 µL, 0.26 mmol, 3.7 equiv.). La mezcla se dejó llevar a 0 ºC y se agitó durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo, se adicionó una disolución de la cetona **113** (40.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv.) en THF (1.5 mL). La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo añadiendo 3 mL de $NH_4Cl_{(sat.)}$ y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 30% EtOAc/hexano) para dar el alqueno **116** (23.2 mg, rendimiento del 58%).

Compuesto 116



Rendimiento del 58%. Sólido blanco. $[\alpha]_D^{21.9}$ = 2.47 (*c* 0.97, $CHCl_3$). **^{1}H-RMN** (500 MHz, $CHCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 6.92 – 6.87 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 4.79 (c, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.74 (c, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.70 (dd, *J* = 14.6, 7.9 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.15 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 3H), 1.61 (ddd, *J* = 13.6, 12.5, 6.1 Hz, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 – 0.80 (m, 2H). **^{13}C-RMN** (126 MHz, $CHCl_3$) δ 170.41 (C), 166.22 (C), 159.71 (C), 149.57 (C), 145.77 (CH), 134.38 (C), 130.64 (CH), 129.92 (2xCH), 129.24 (C), 129.07 (CH), 128.35 (CH), 117.99 (CH), 114.08 (CH), 104.73 (CH_2), 85.89 (C), 84.20 (C), 75.64 (CH), 73.20 (CH_2), 72.37 (CH), 66.95 (CH_2), 55.45 (CH_3), 51.91 (CH), 47.72 (CH), 40.11 (CH_2), 32.45 (CH), 29.98 (CH_2), 24.43 (CH_2), 18.59 (CH_3), 18.27 (CH_3), 17.53 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 583.27 $[M+Na]^+$, 561.28 $[M+1]^+$, 495.23, 413.23. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{34}H_{41}O_7$: 561.2847, encontrado 561.2846.

Síntesis del alqueno 121.

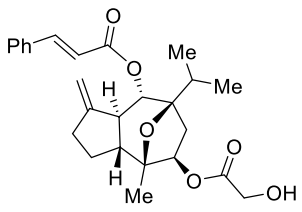


116 **121**

A una disolución del diéster **116** (11.0 mg, $2x10^{-3}$ mmol, 1.0 equiv.) en CH_2Cl_2 (0.2 mL) a temperatura ambiente se añadió DDQ (22.3 mg, $9.8x10^{-3}$ mmol, 5.0 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 7 horas. Finalizada la reacción, se lavó con $NaHCO_{3(sat.)}$ (2 mL), y se particionó con EtOAc (40 mL) y H_2O (5 mL). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_{3(sat.)}$ (5 mL), H_2O (5 mL) y $NaCl_{(sat.)}$ (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se

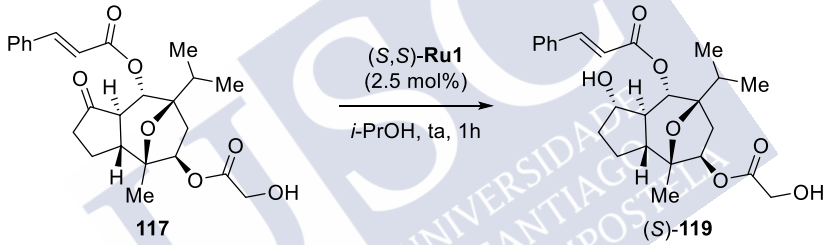
purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 10% EtOAc/hexano) para dar el análogo **121** (4.2 mg, rendimiento del 49%).

Análogo 121



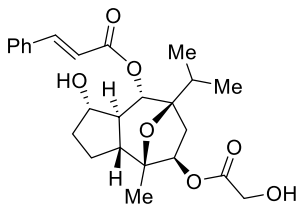
Rendimiento del 49%. Sólido blanco. $[\alpha]_D^{21.8}$ = -15.72 (*c* 0.3818, $CHCl_3$). **^{1}H-RMN** (500 MHz, $CHCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 6.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 4.79 (c, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.75 (c, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.71 (dd, *J* = 14.6, 7.9 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 3H), 1.65 – 1.60 (m, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C-RMN** (126 MHz, $CHCl_3$) δ 173.22 (C), 166.21 (C), 149.41 (C), 145.85 (CH), 134.36 (C), 130.67 (CH), 129.08 (CH), 128.35 (CH), 117.93 (CH), 104.84 (CH_2), 85.95 (C), 84.17 (C), 76.55 (CH), 72.27 (CH), 60.79 (CH_2), 51.83 (CH), 47.72 (CH), 40.07 (CH_2), 32.47 (CH), 29.97 (CH_2), 24.44 (CH_2), 18.51 (CH_3), 18.26 (CH_3), 17.50 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 463.21 $[M+Na]^+$, 441.23 $[M+1]^+$, 365.21, 282.28. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{26}H_{33}O_6$: 441.2272, encontrado 441.2273.

Procedimiento para la síntesis de los alcoholes (*R*)-119 y (*S*)-119 (ejemplificado para la síntesis de (*S*)-119).



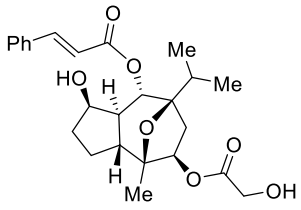
A una disolución de (*S,S*)-**Ru1** (0.3 mg, $4.5x10^{-4}$ mmol, 2.5 mol%) en *i*-PrOH (0.36 mL) a temperatura ambiente se añadió la cetona **117** (8.0 mg, $1.8x10^{-2}$ mmol, 1.0 equiv.) disuelta en *i*-PrOH (0.1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Después de ese tiempo, la mezcla se diluyó en EtOAc y se filtró sobre un cartucho de florisil, se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 50% EtOAc/hexano) para dar el alcohol (*S*)-**119** (4.8 mg, rendimiento del 63%).

Análogo (*S*)-119



Rendimiento del 63%. Sólido blanco. $[\alpha]_D^{20.2}$ = -2.125 (*c* 0.43, $CHCl_3$). **^{1}H-RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 6.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 3H), 2.71 (dd, *J* = 14.6, 7.9 Hz, 1H), 2.37 (sa, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.96 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 14.6, 2.6 Hz, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.64 – 1.44 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C-RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 173.14 (C), 168.03 (C), 146.23 (CH), 134.21 (C), 130.80 (CH), 129.08 (CH), 128.41 (CH), 117.65 (CH), 85.28 (C), 84.44 (C), 76.33 (CH), 75.94 (CH), 74.74 (CH), 60.76 (CH_2), 50.23 (CH), 48.41 (CH), 40.26 (CH_2), 32.49 (CH), 30.96 (CH_2), 23.10 (CH_2), 18.31 (CH_3), 18.30 (CH_3), 17.23 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 467.20 $[M+Na]^+$, 445.22 $[M+1]^+$, 273.07, 221.15. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{25}H_{33}O_7$: 445.2221, encontrado 445.2223.

Análogo (*R*)-119



Se usó (*R*,*R*)-**Ru1** como catalizador. Rendimiento del 55%. Sólido blanco. $[\alpha]_D^{20.0}$ = -4.04 (*c* 0.44, $CHCl_3$). **^{1}H-RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 6.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.08 (dd, *J* = 6.1, 3.8 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 14.7, 7.8 Hz, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 3H), 1.87 (dd, *J* = 14.7, 2.7 Hz, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.73 – 1.65 (m, 1H), 1.25 – 1.23 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.22 – 1.16 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C-RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 173.22 (C), 167.95 (C), 146.72 (CH), 134.07 (C), 131.00 (CH), 129.16 (CH), 128.45 (CH), 117.07 (CH), 84.91 (C), 84.82 (C), 76.42 (CH), 71.65 (CH), 69.93 (CH), 60.79 (CH_2), 50.19 (CH), 46.99 (CH), 40.49 (CH_2), 32.94 (CH), 31.37 (CH_2), 24.32 (CH_2), 18.92 (CH_3), 18.35 (CH_3), 17.30 (CH_3). **EMBR** (*m/z*, ESI): 467.21 $[M+Na]^+$, 445.22 $[M+1]^+$, 297.17, 221.15. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{25}H_{33}O_7$: 445.2221, encontrado 445.2219.

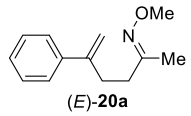
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

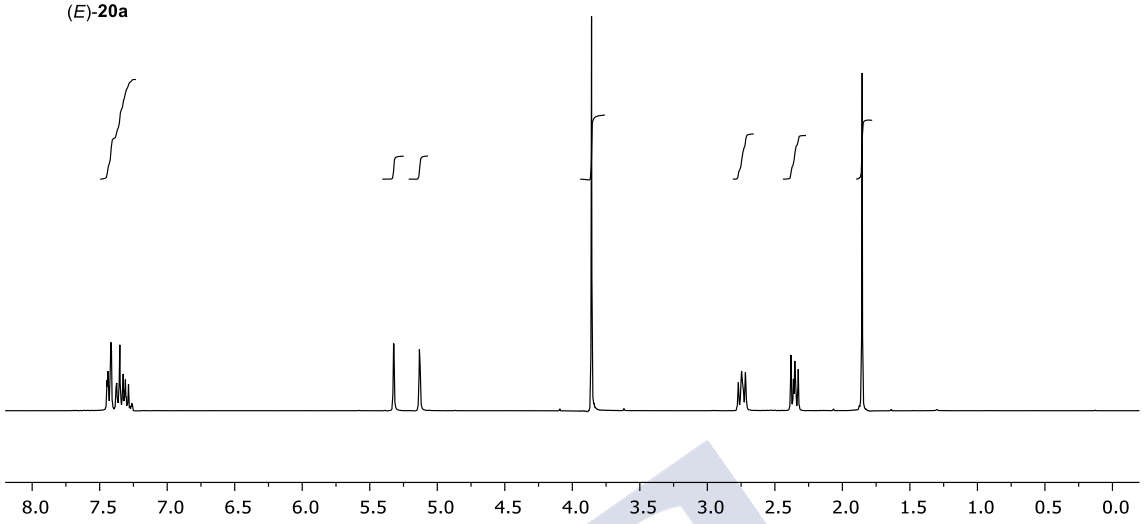
Espectros de RMN

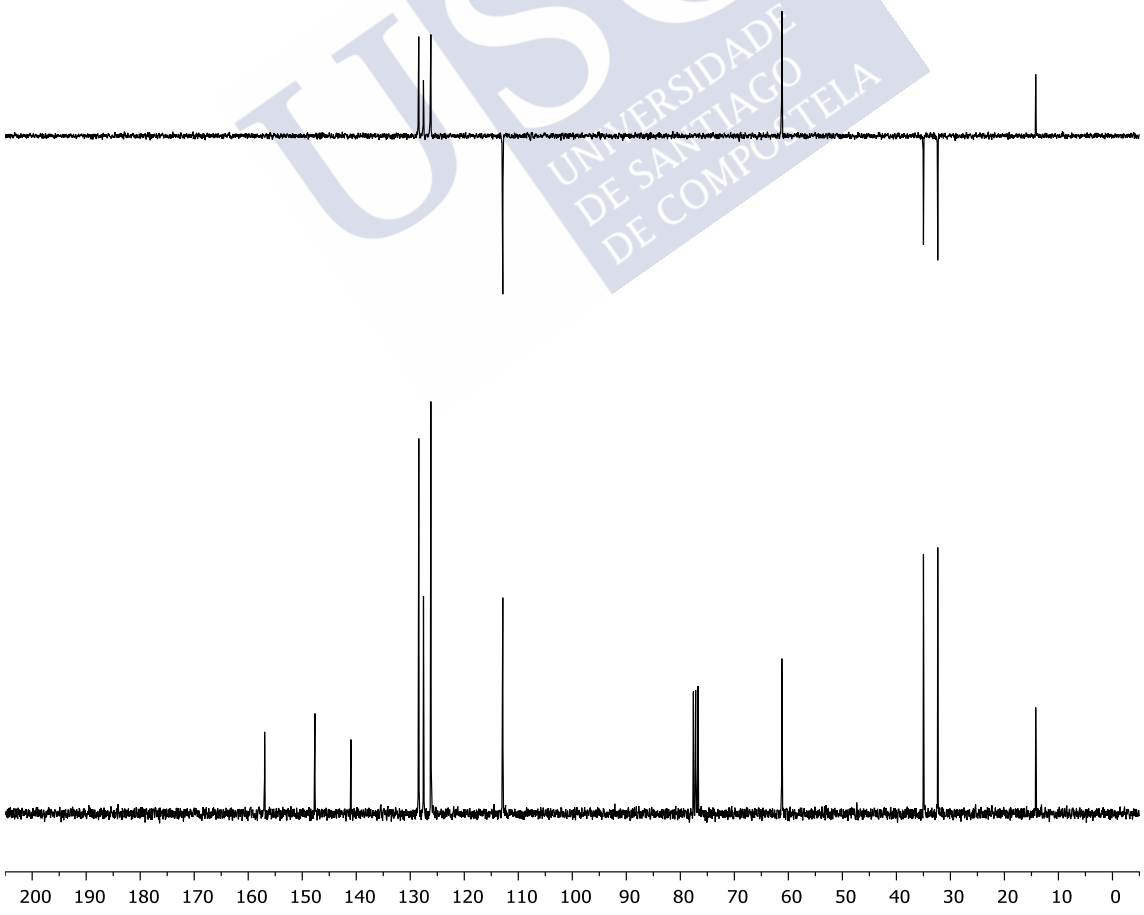
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Espectros de RMN del Capítulo 1

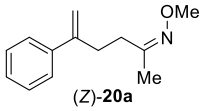


(*E*)-**20a**

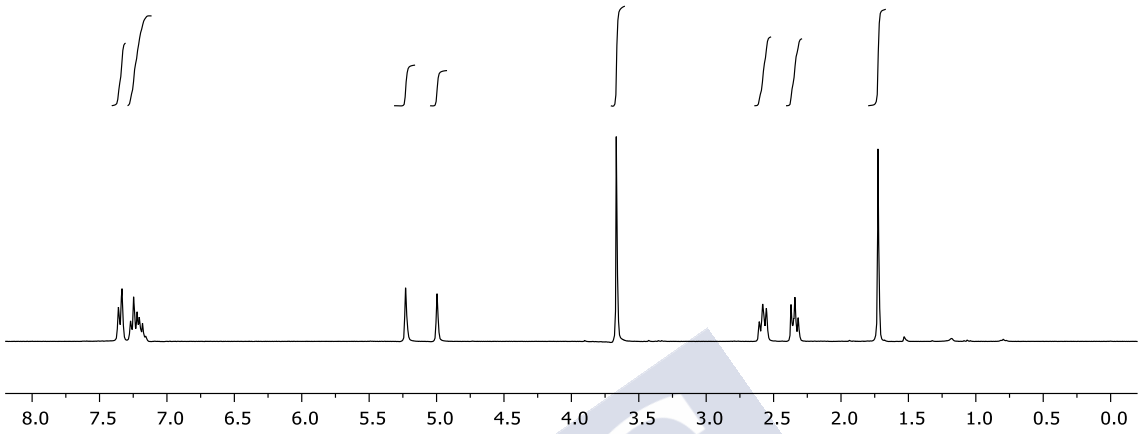


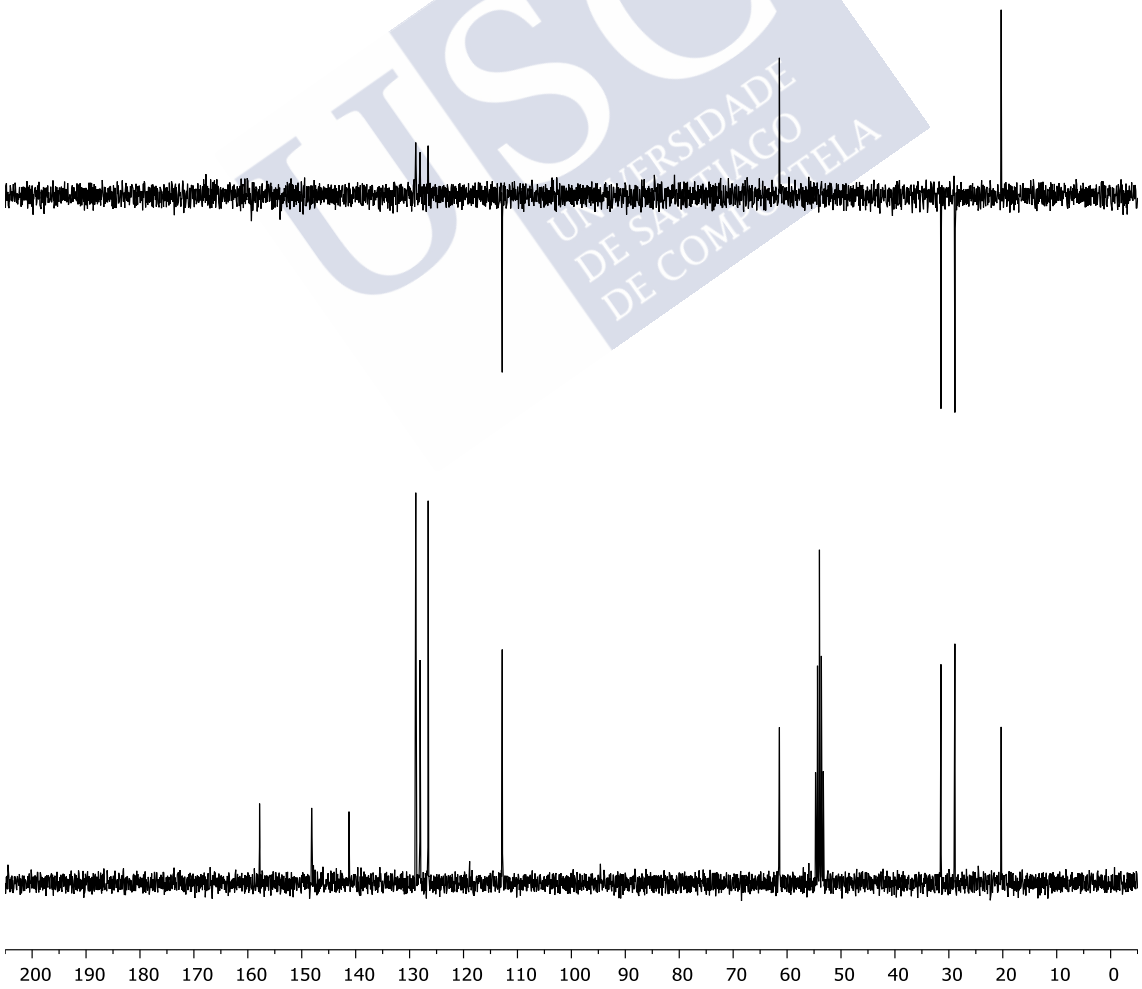


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

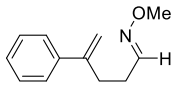


(Z)-**20a**

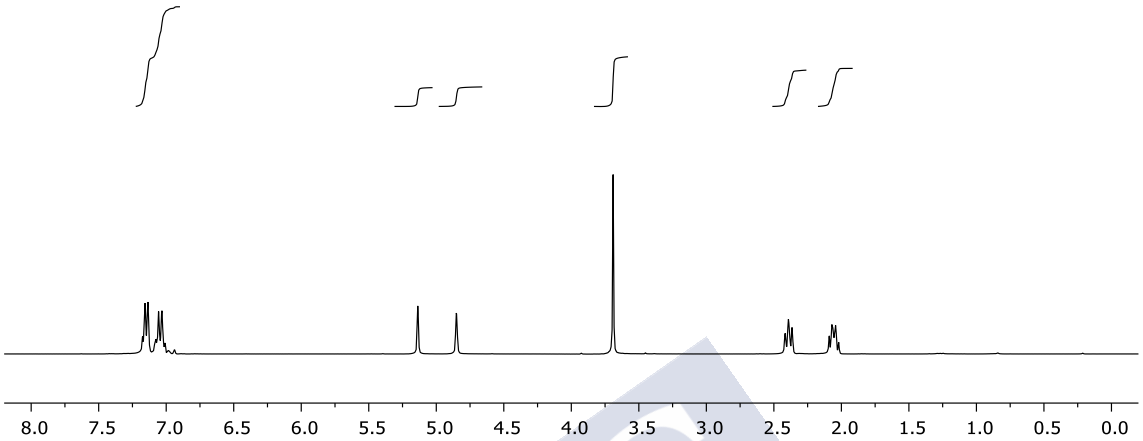


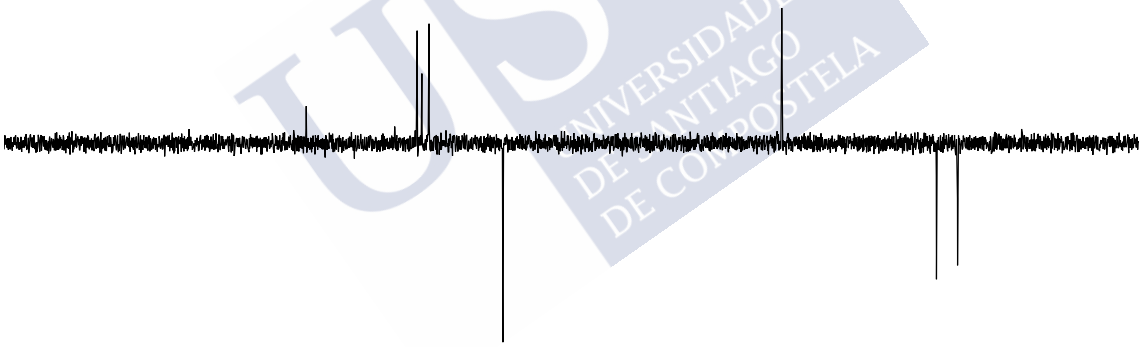


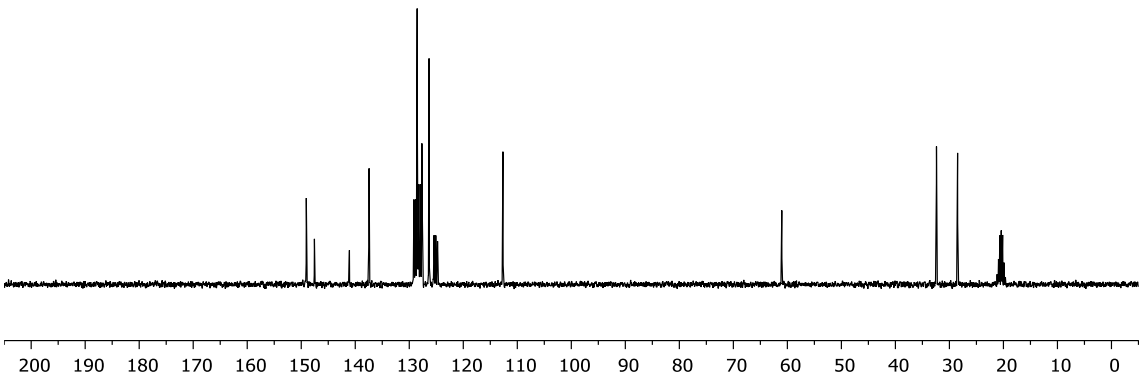
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

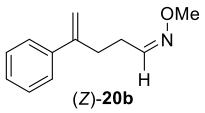

OMe
N
H

(*E*)-**20b**

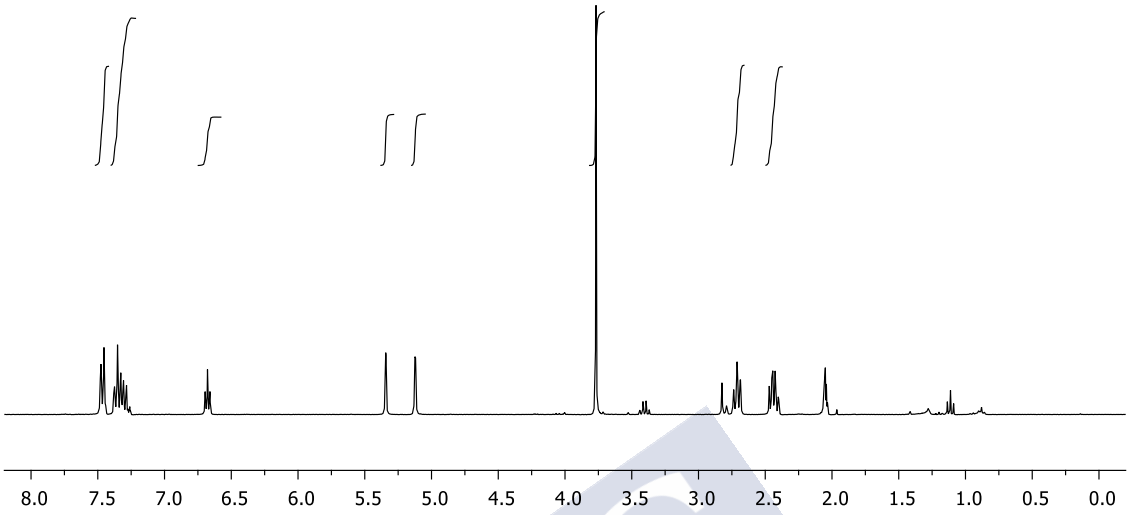

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

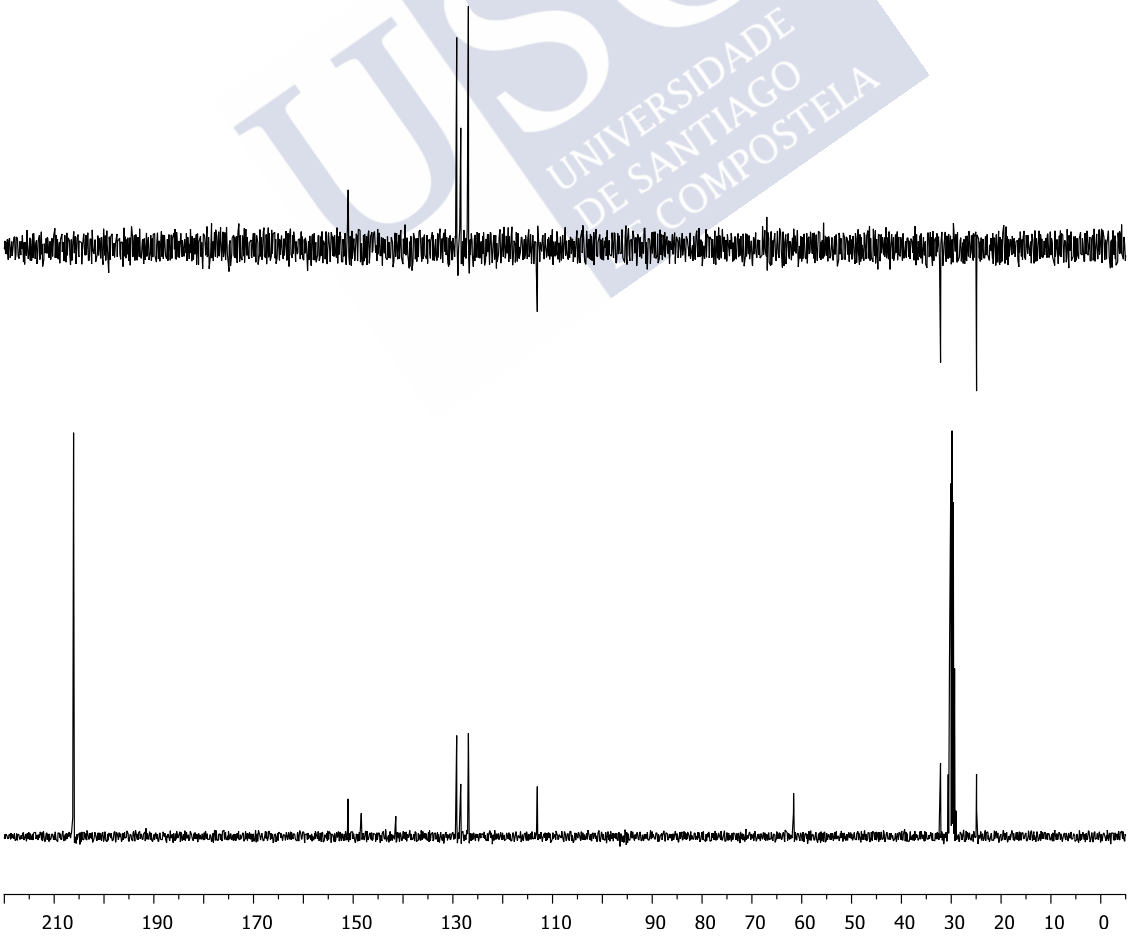



200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

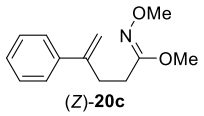


(Z)-**20b**

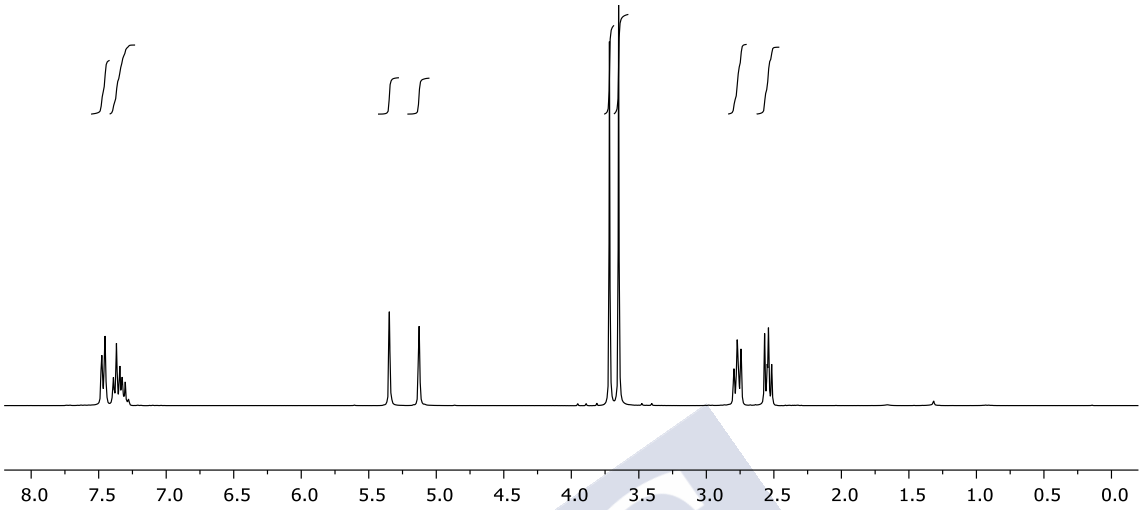


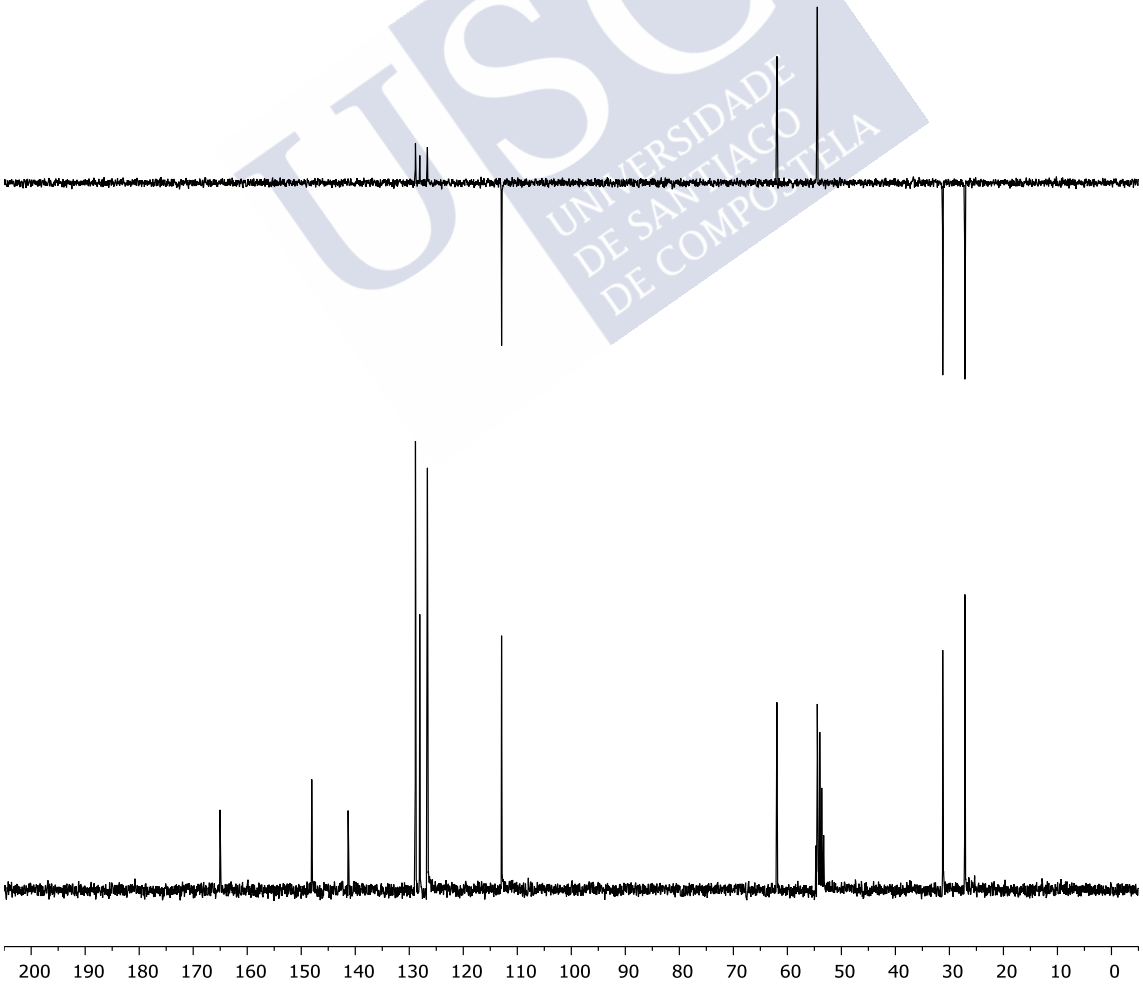


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

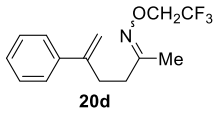


(*Z*)-**20c**

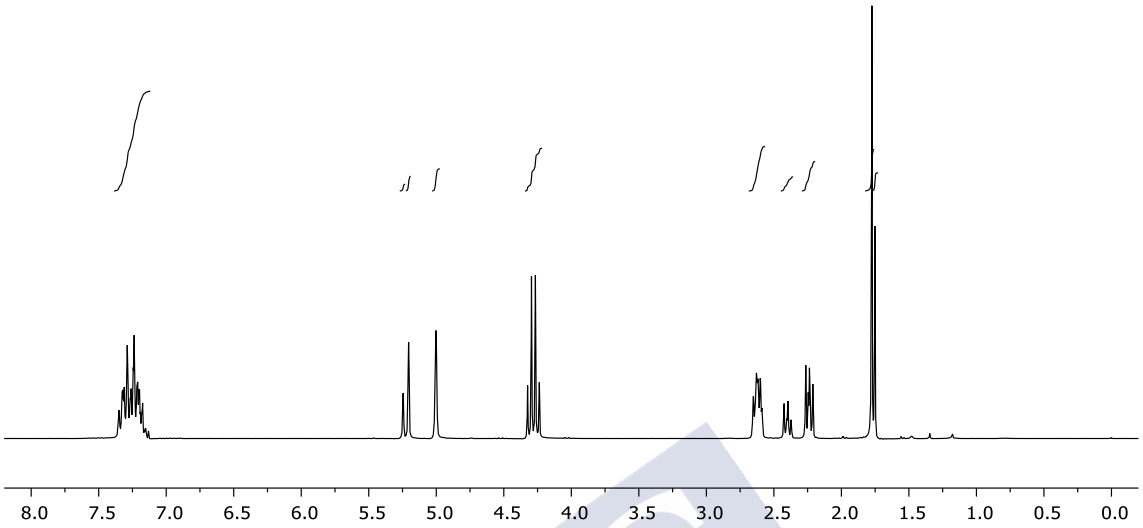


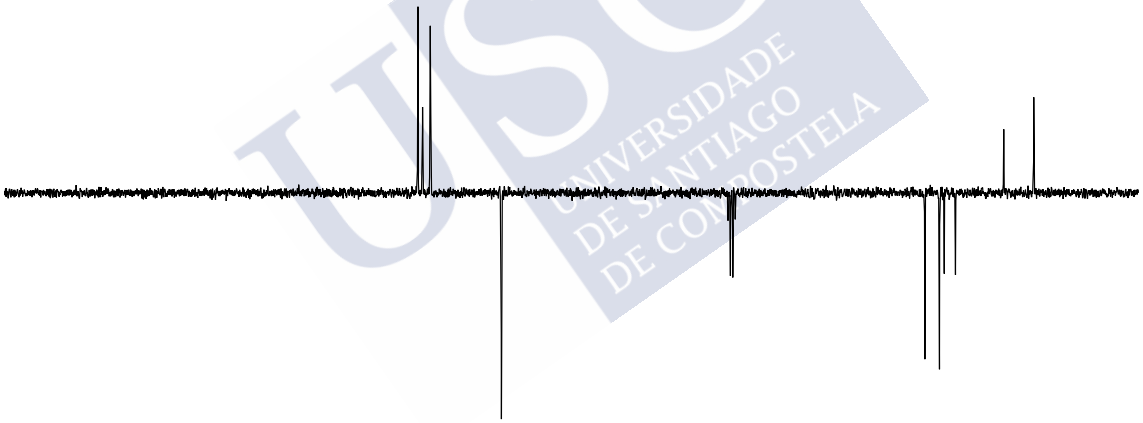


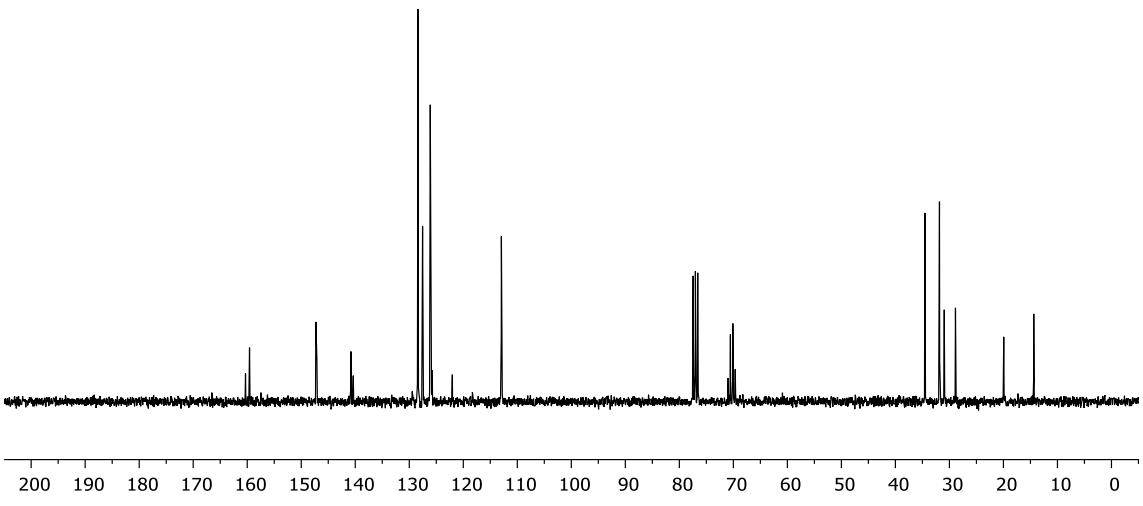
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

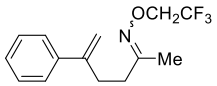

OCH2CF3
N
Me

20d

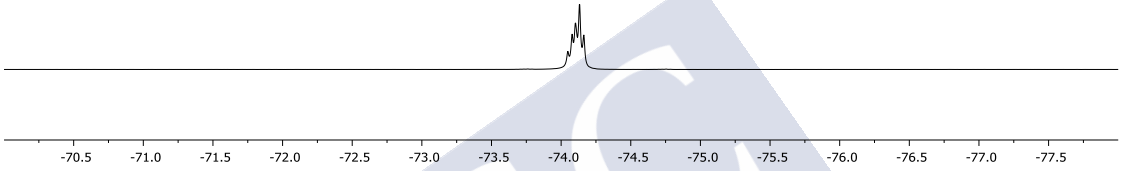

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0



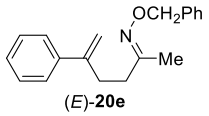

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0



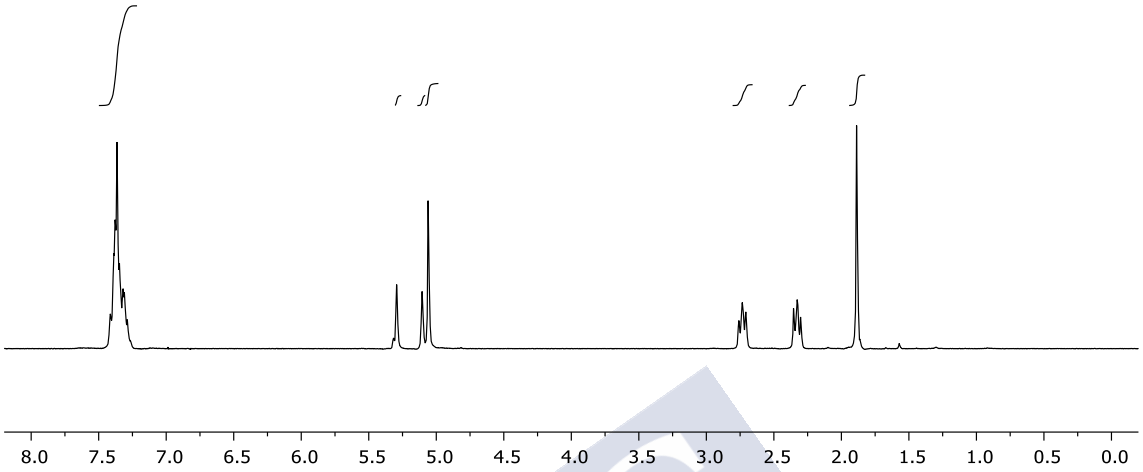
20d

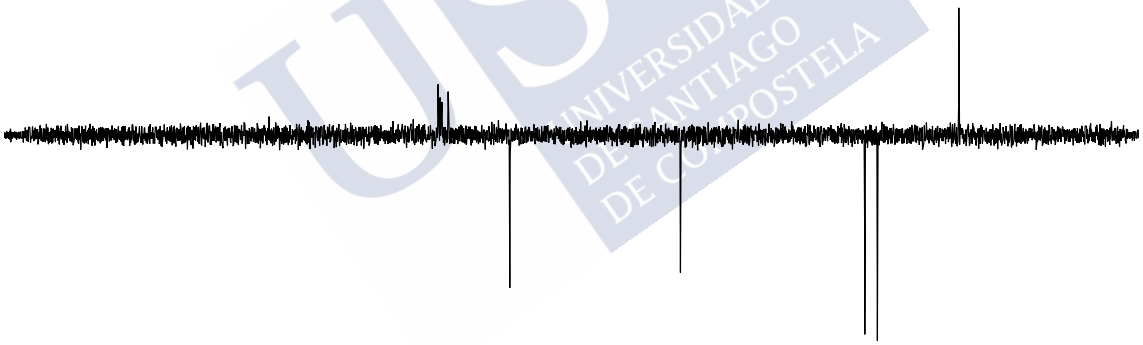


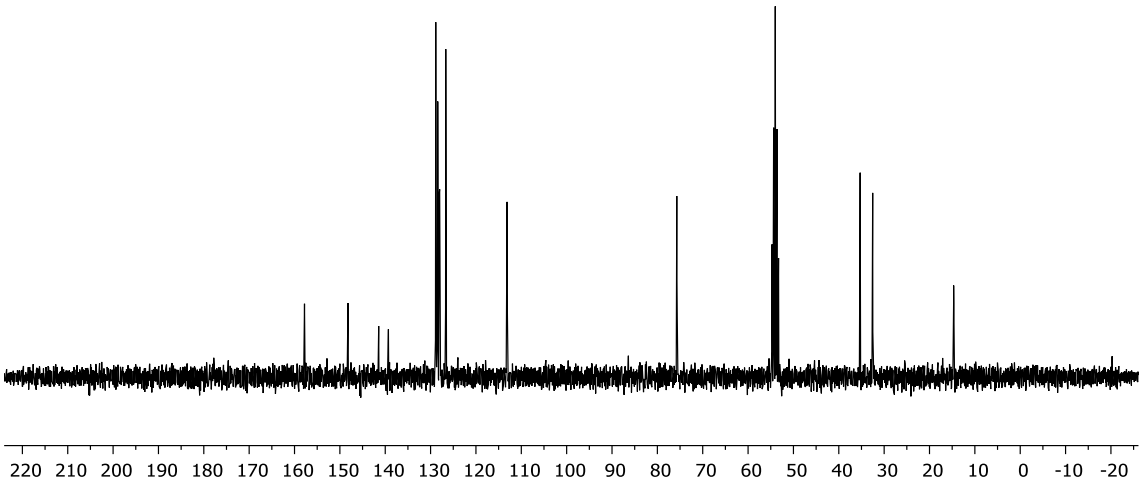
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

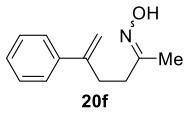

OCH2Ph
N
Me

(*E*)-**20e**

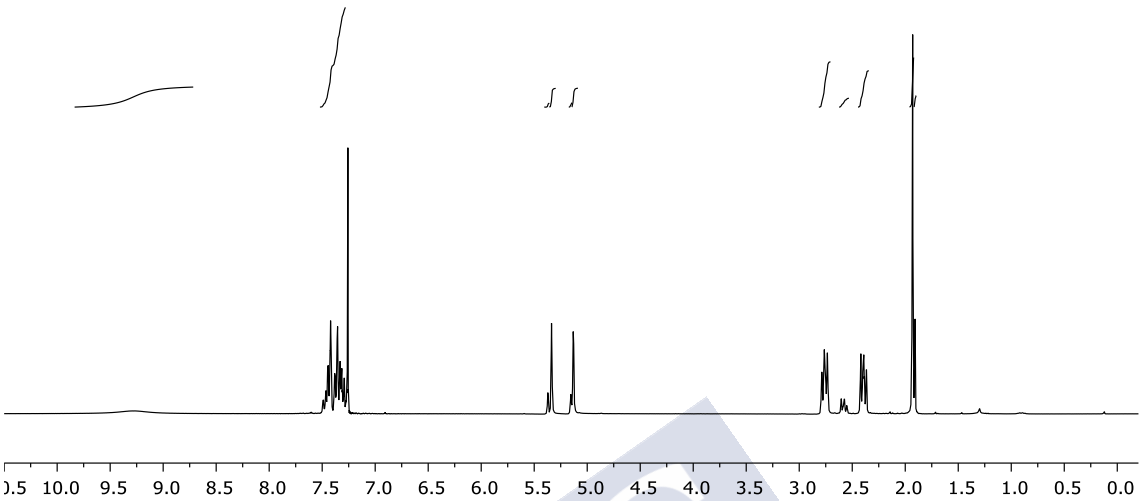

8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0

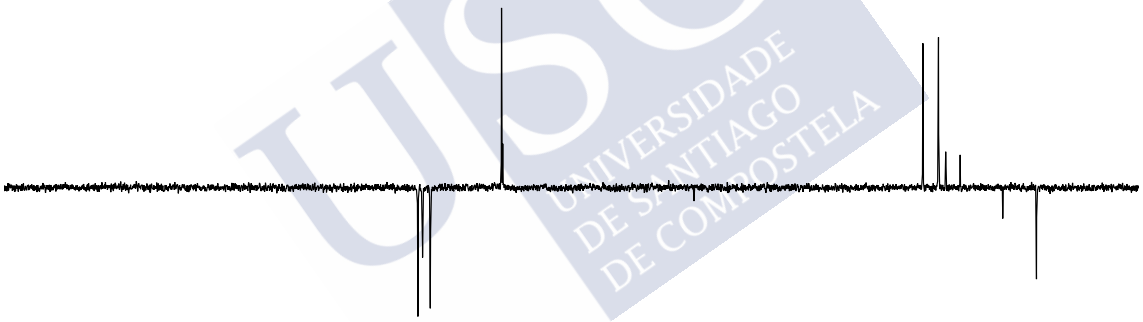


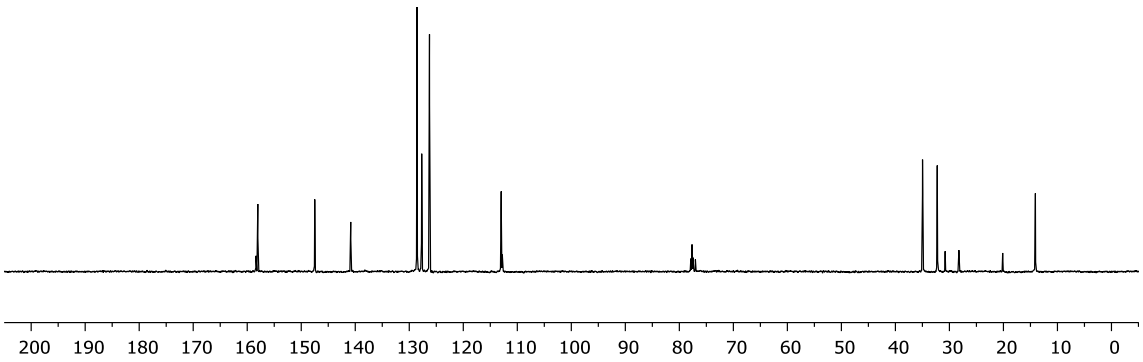

220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20



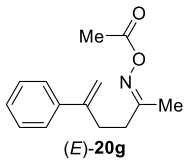
20f



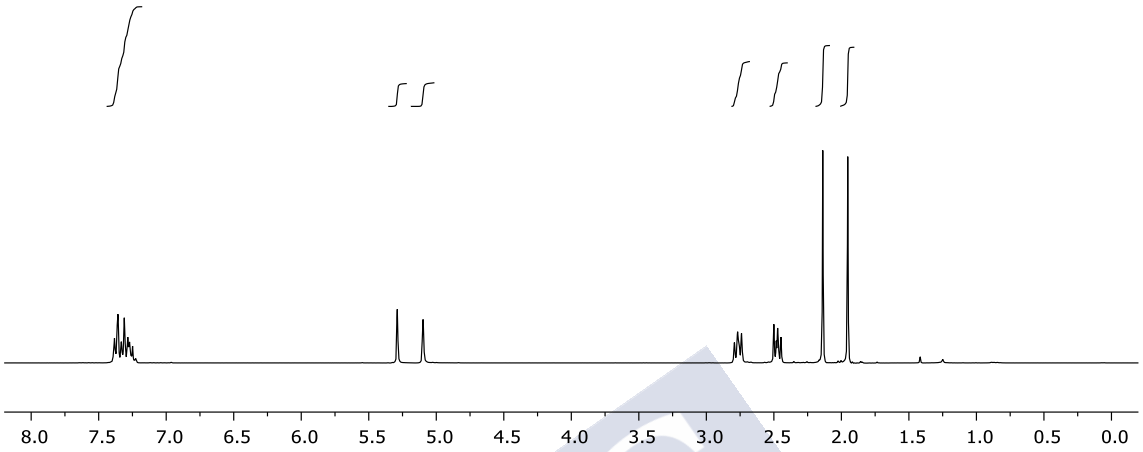


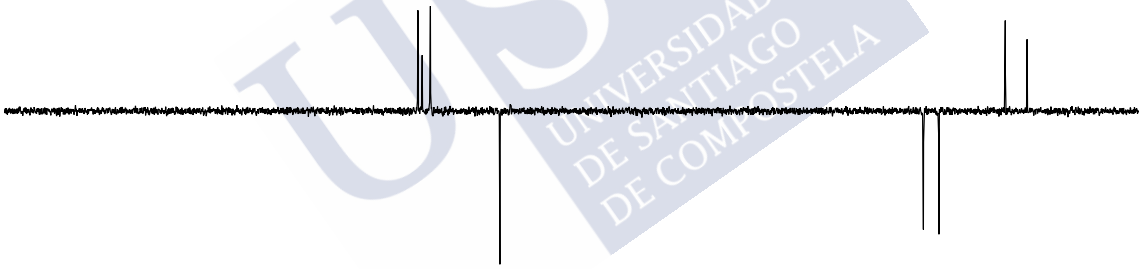


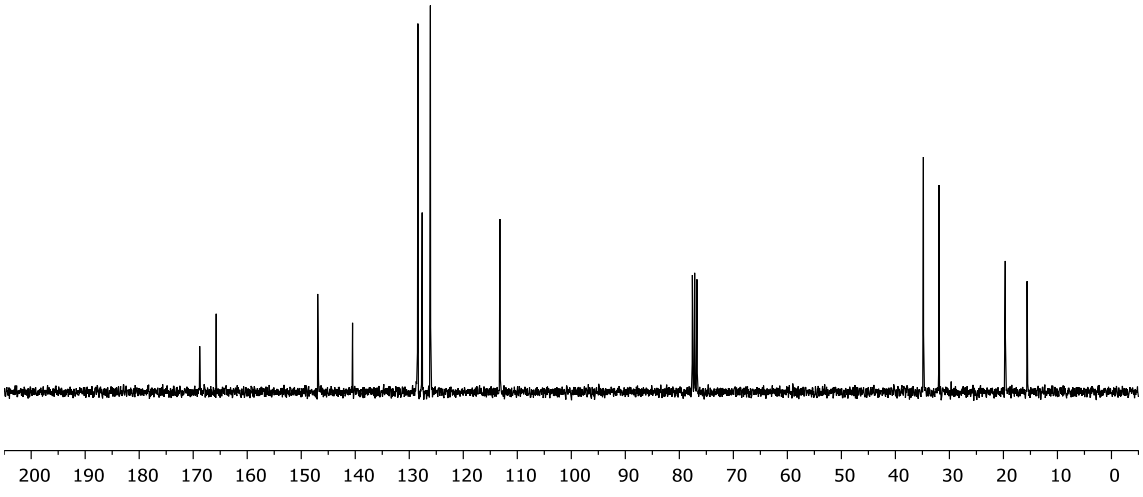
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

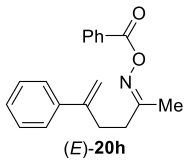

Me
O
O
N
Me

(*E*)-**20g**

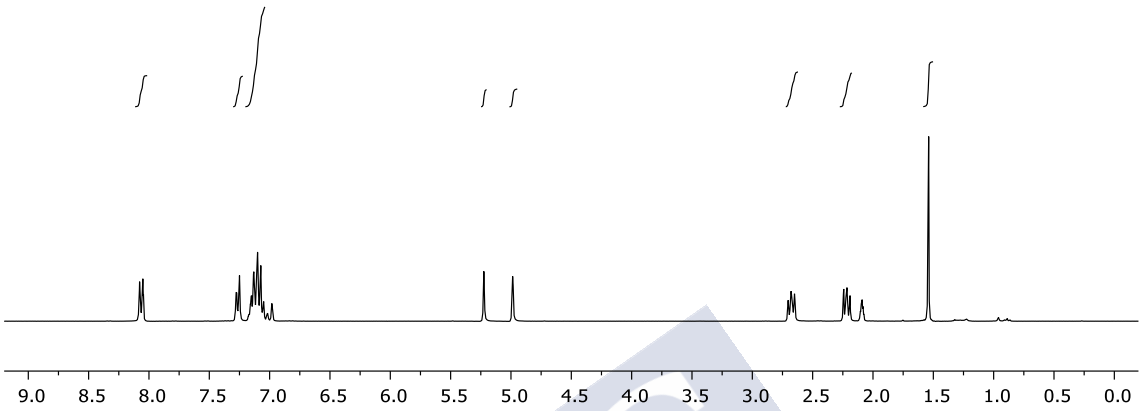

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

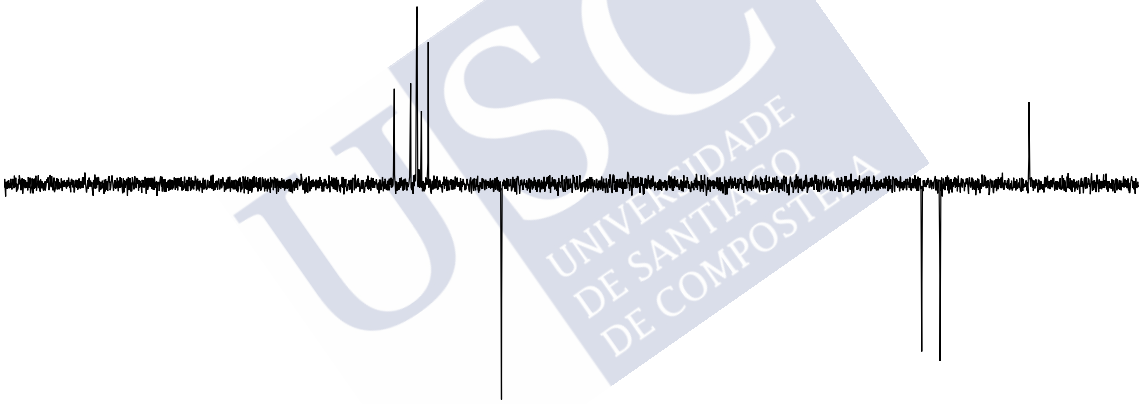


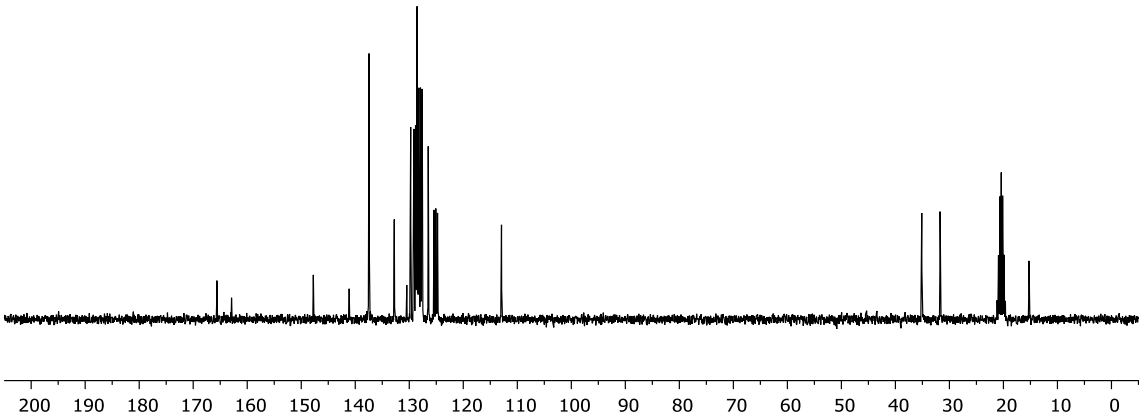

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0



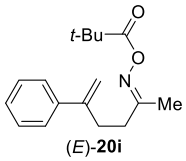
(*E*)-**20h**



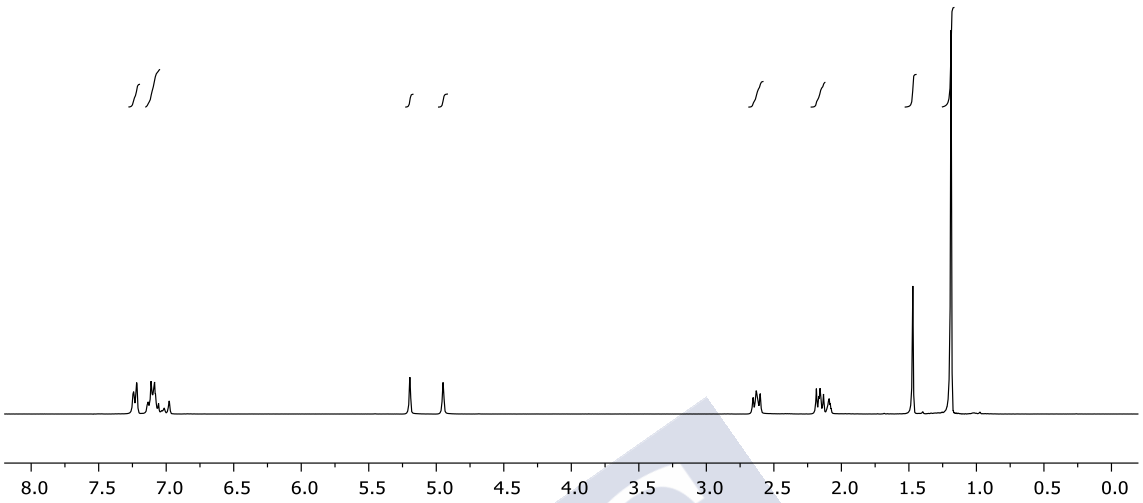


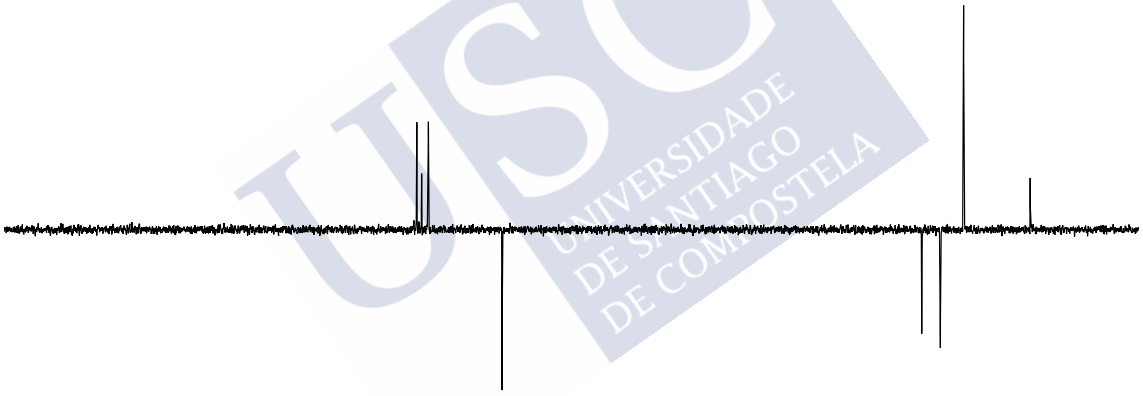


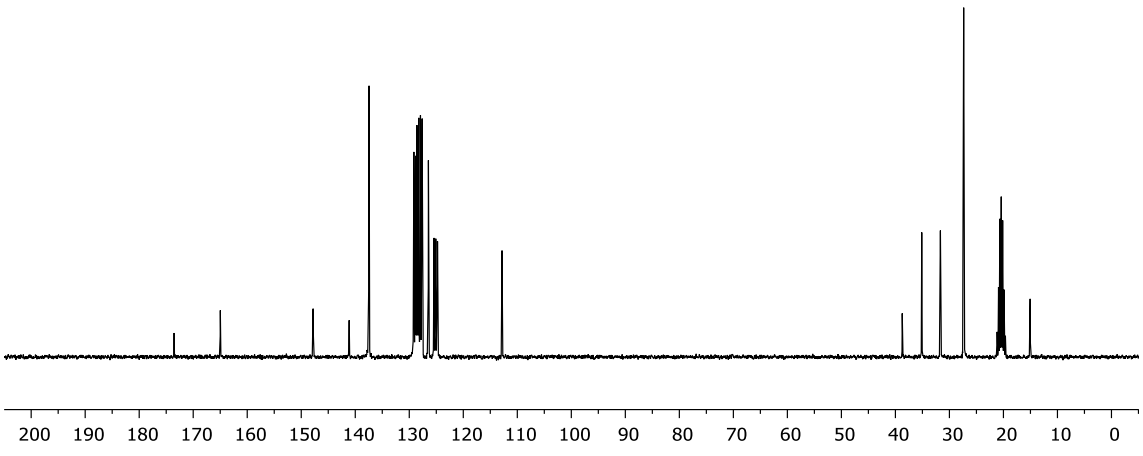
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

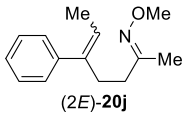

t-Bu
O
O
N
Me

(*E*)-**20i**

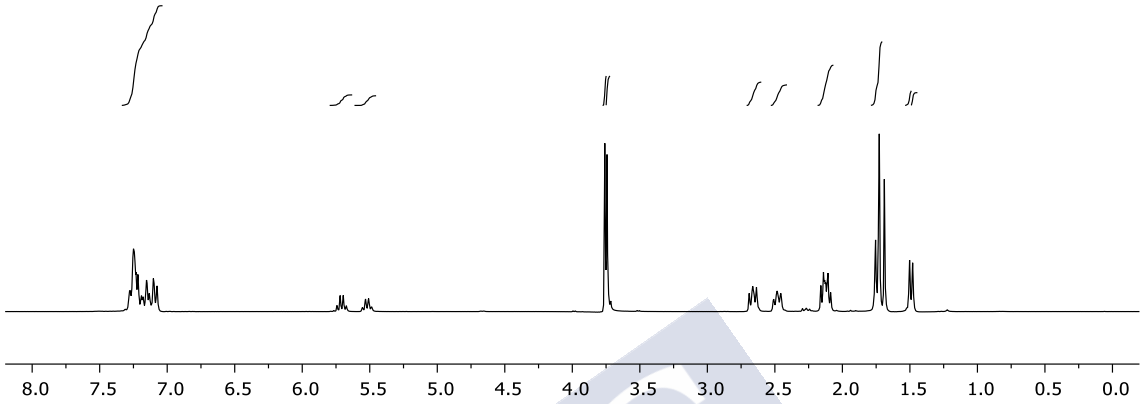

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

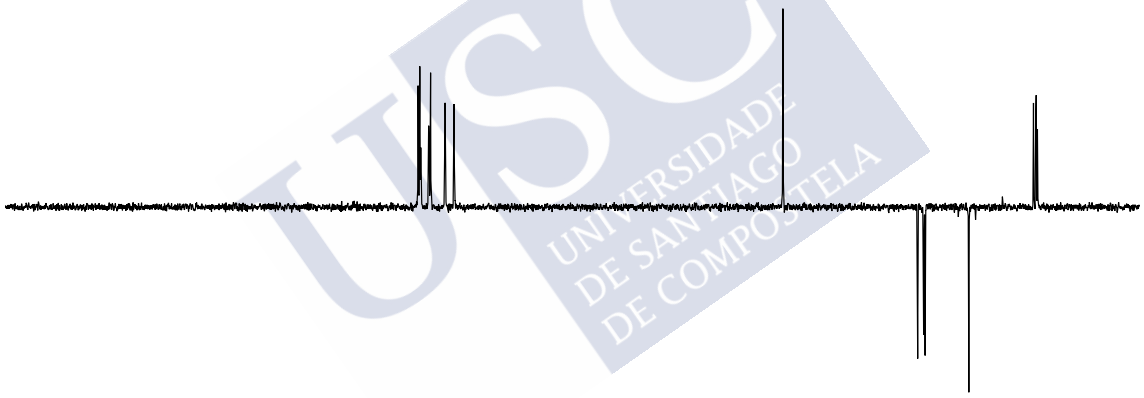


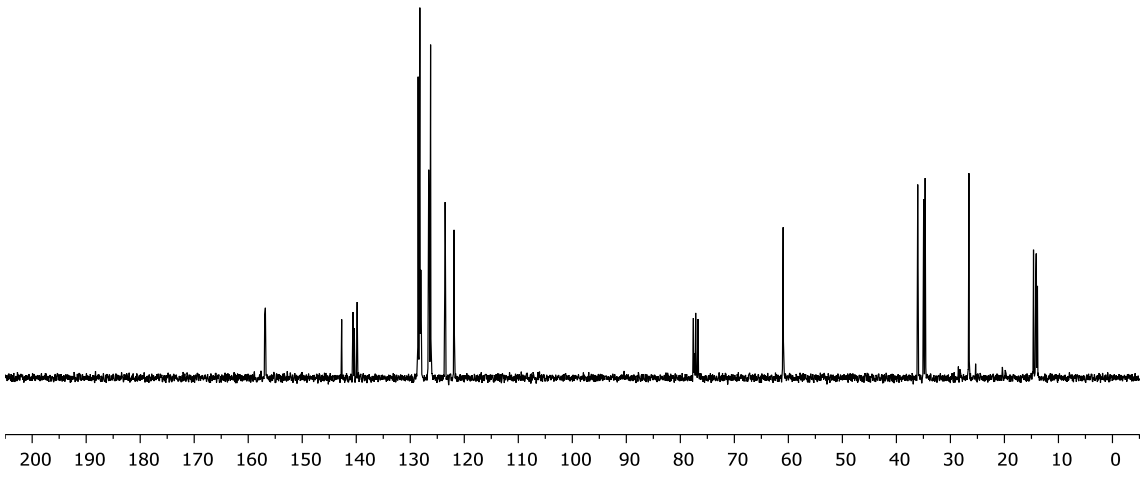

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0



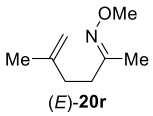
(2*E*)-**20j**



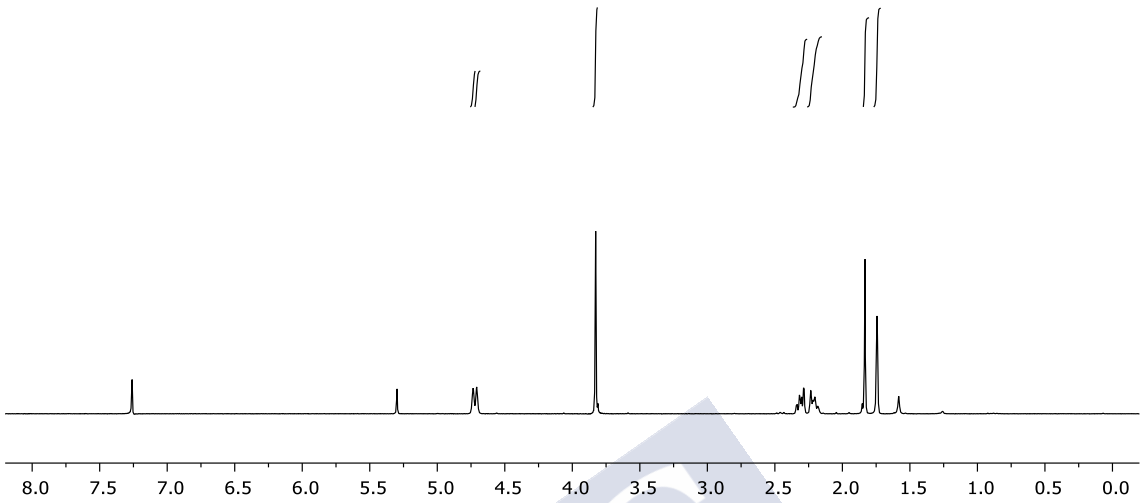




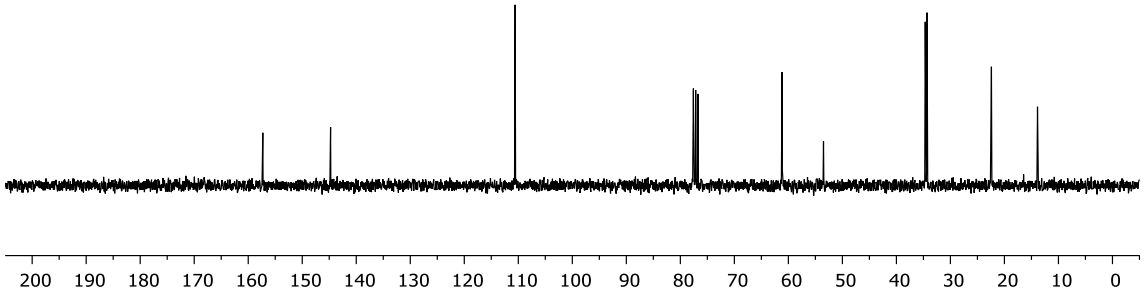
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

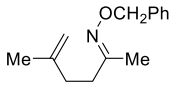

OMe
N
Me
Me

(*E*)-**20r**

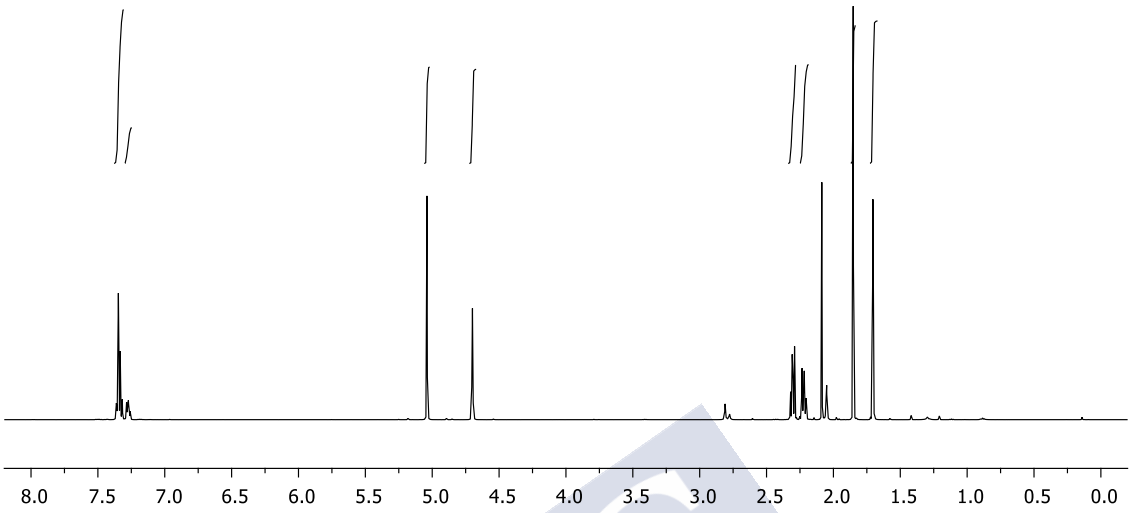

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

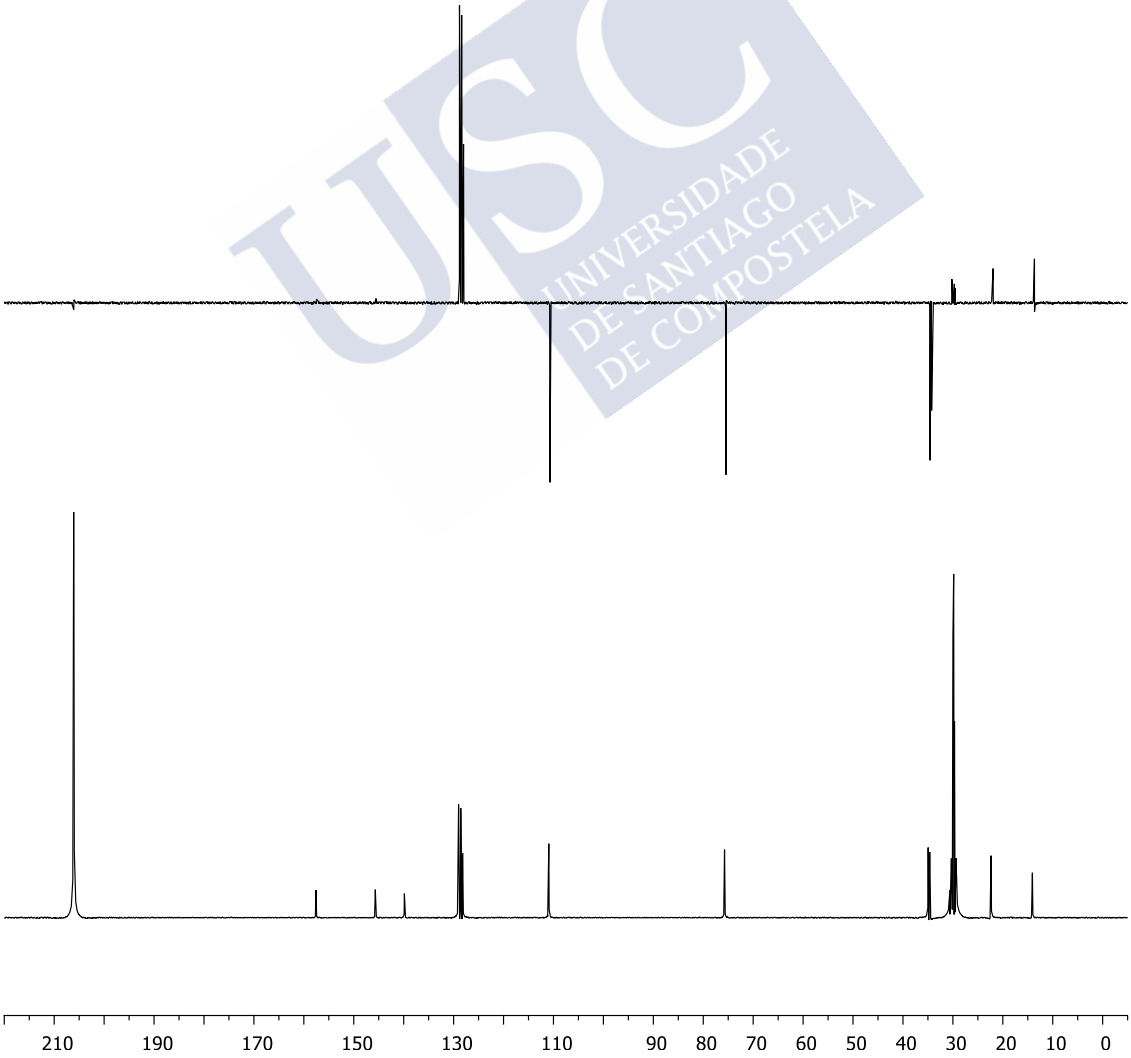



200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

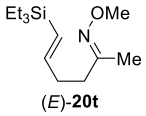


(*E*)-**20s**

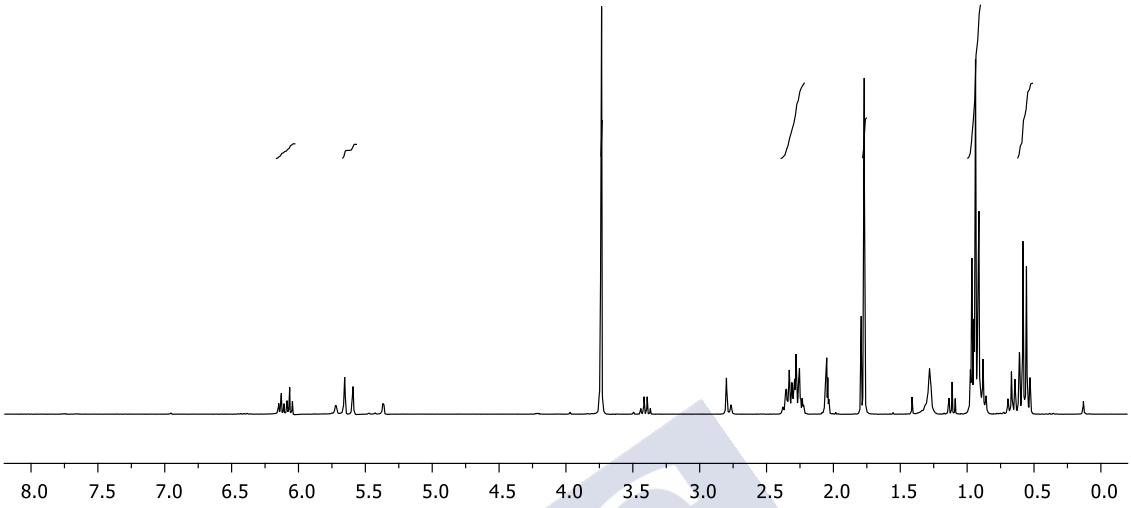




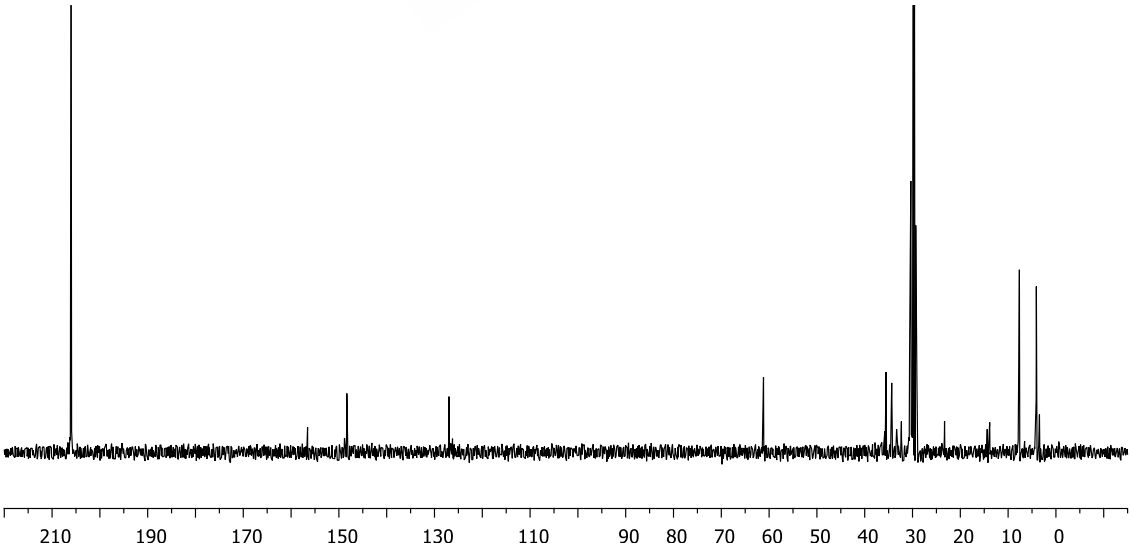
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

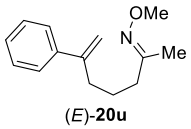

Et3Si
OMe
N
Me

(*E*)-**20t**

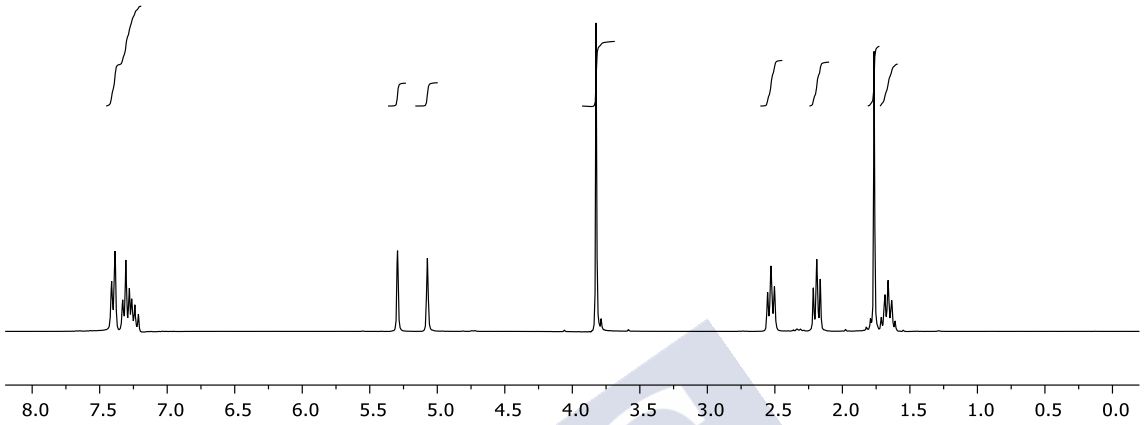

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

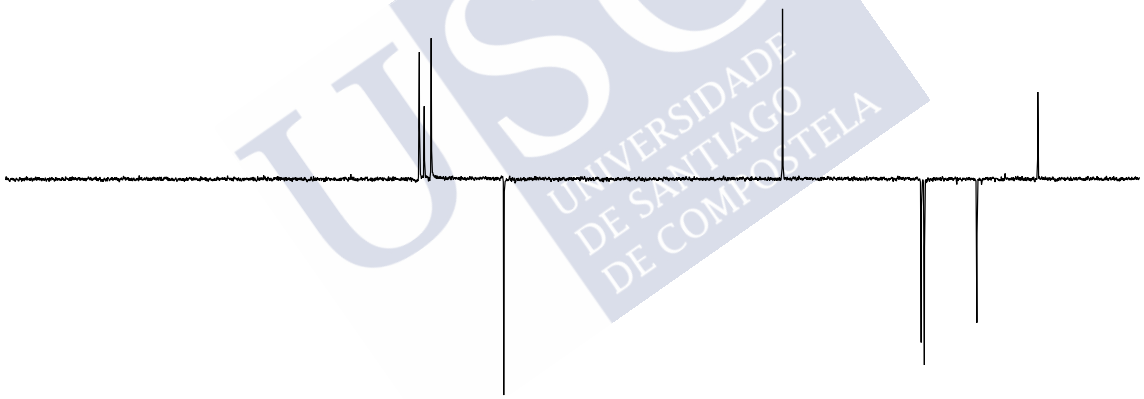


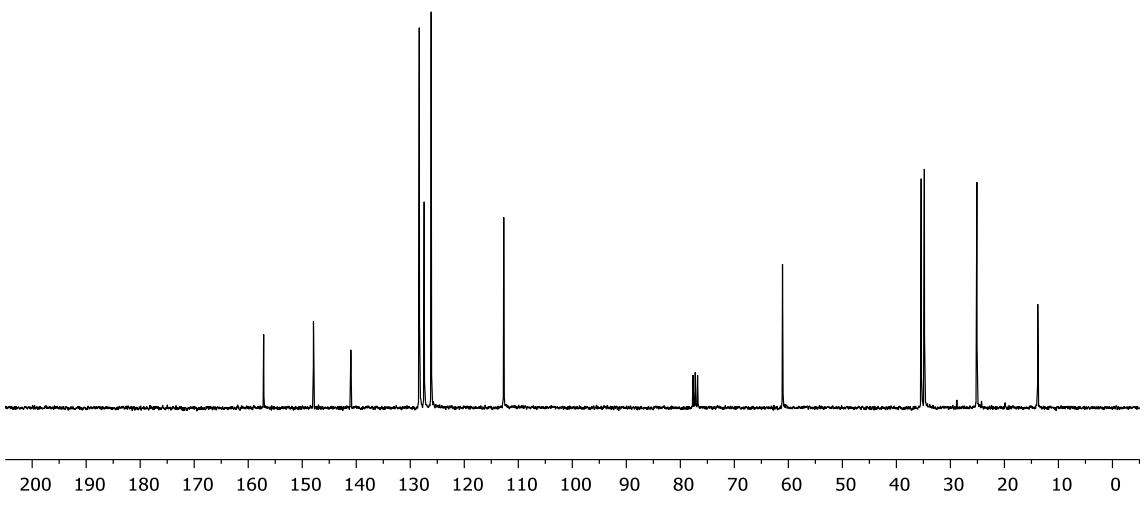

210
190
170
150
130
110
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

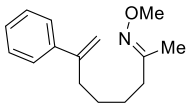

OMe
N
Me

(*E*)-**20u**

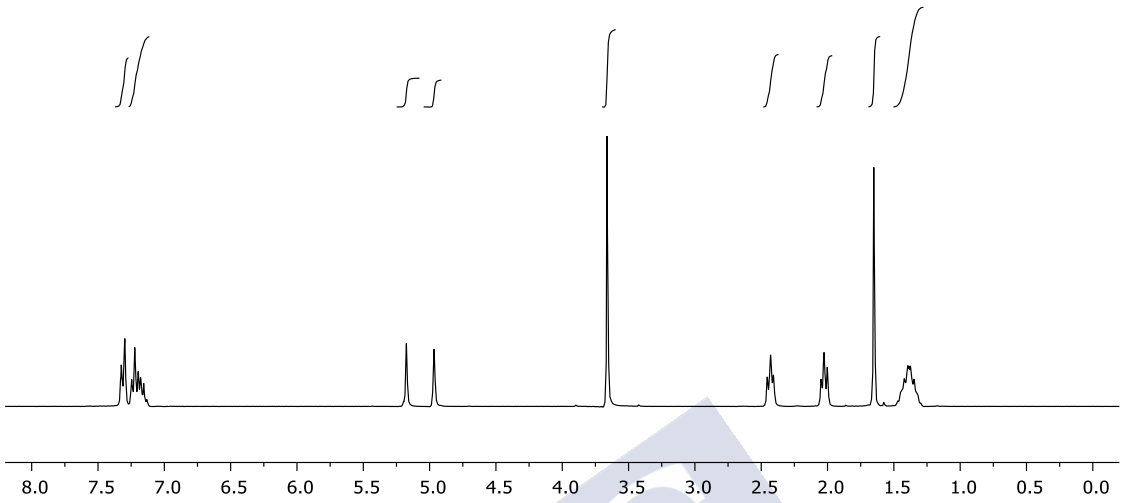

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

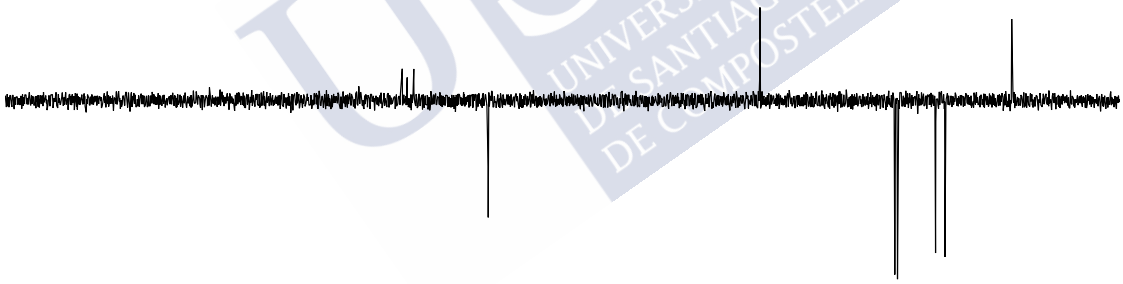


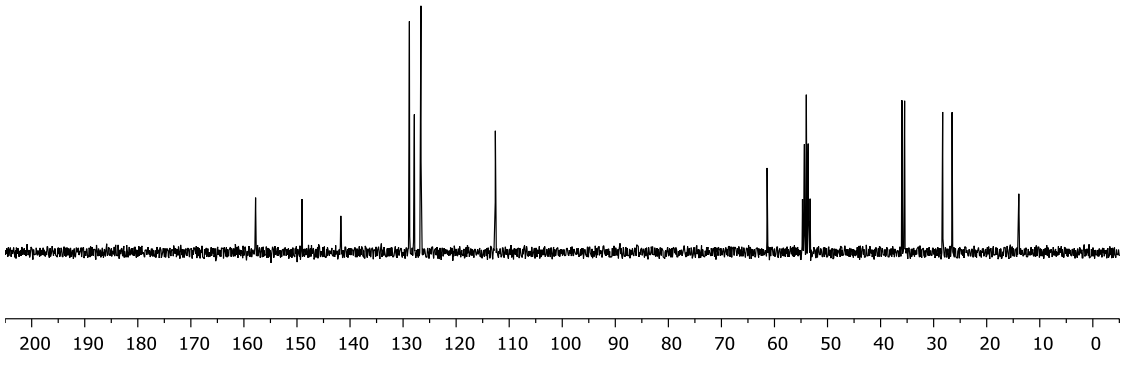

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0



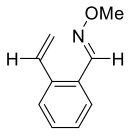
(*E*)-**20v**



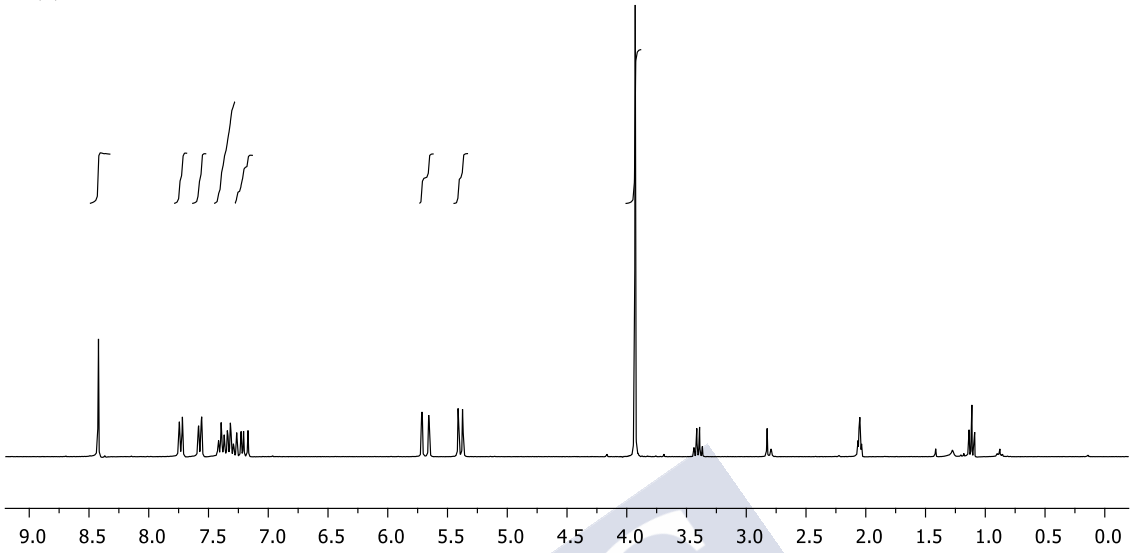


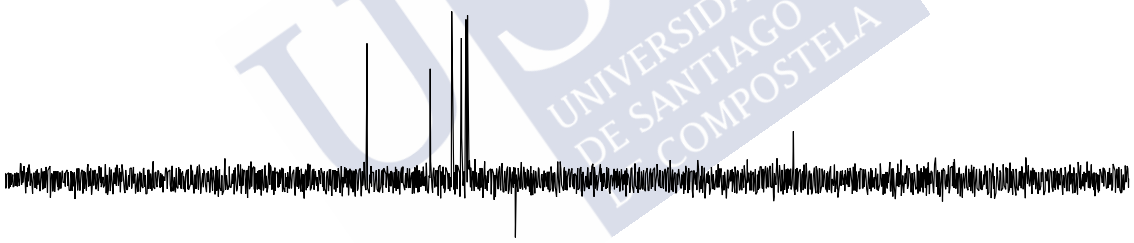


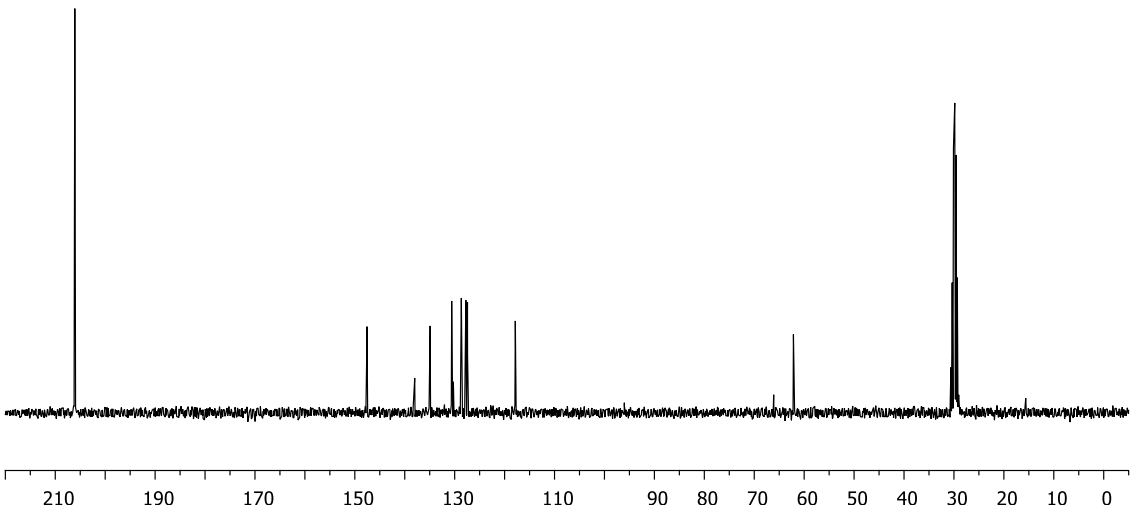
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

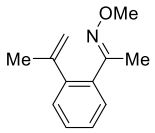

OMe
N
H
H

(*E*)-**20w**

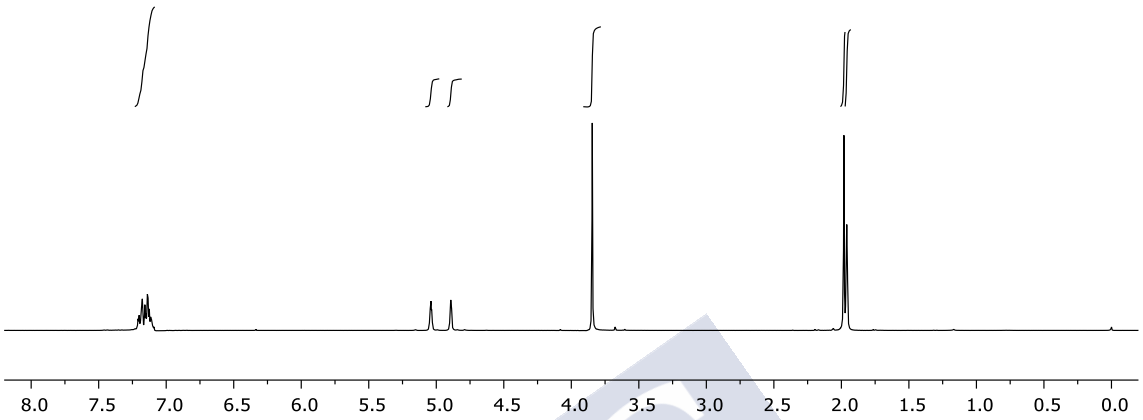

9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

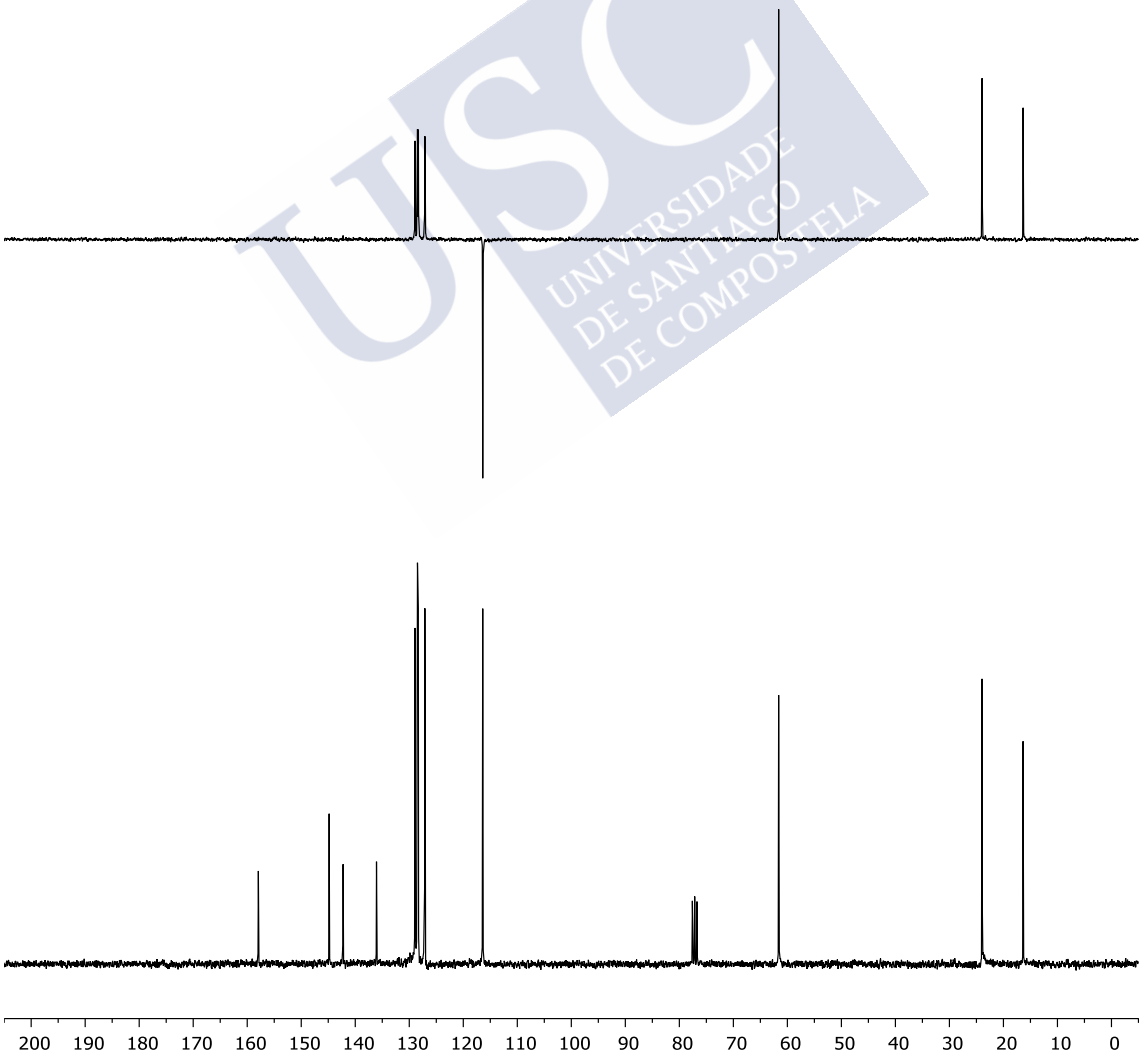



210
190
170
150
130
110
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

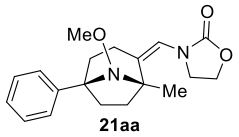


(*E*)-**20x**

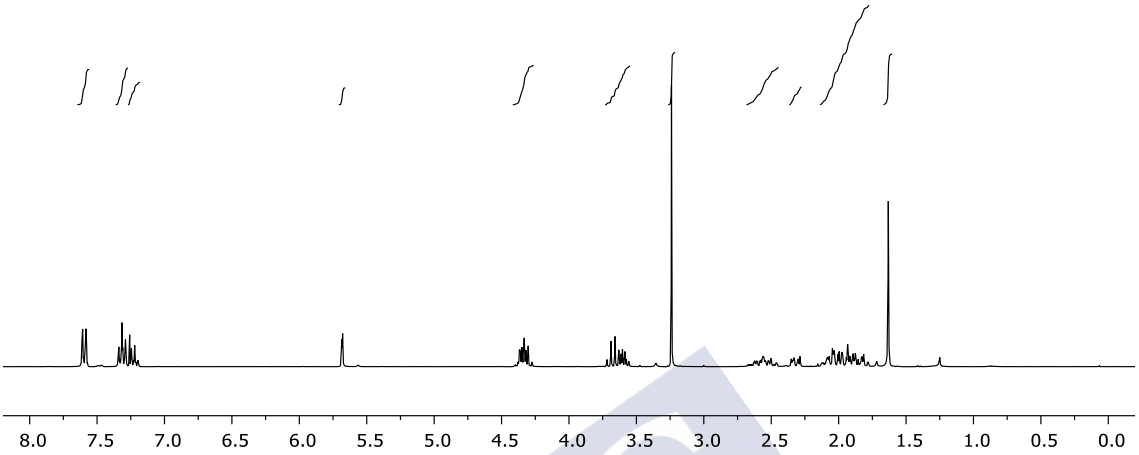


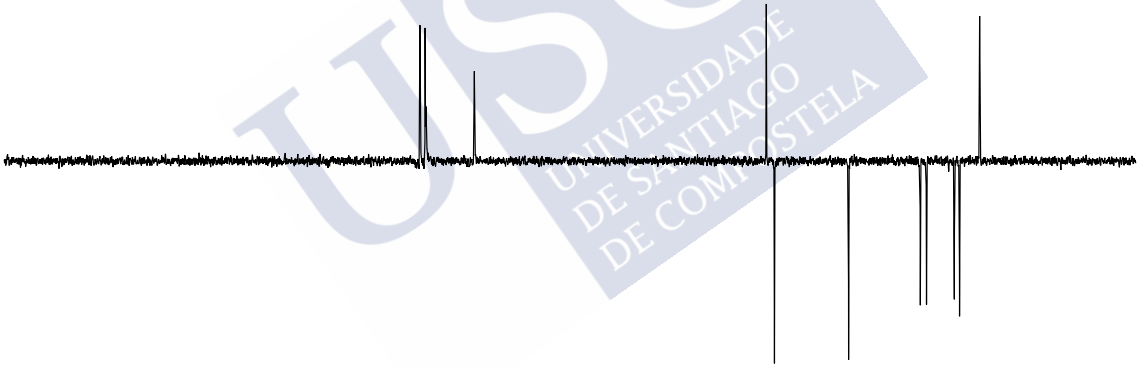


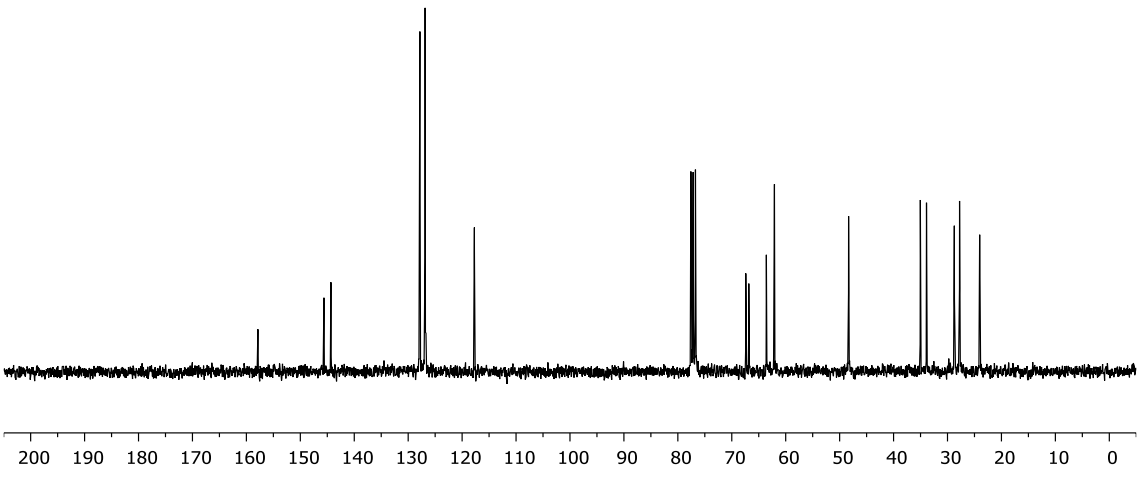
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

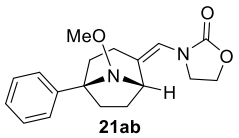

MeO
O
N
O
N
Me

21aa

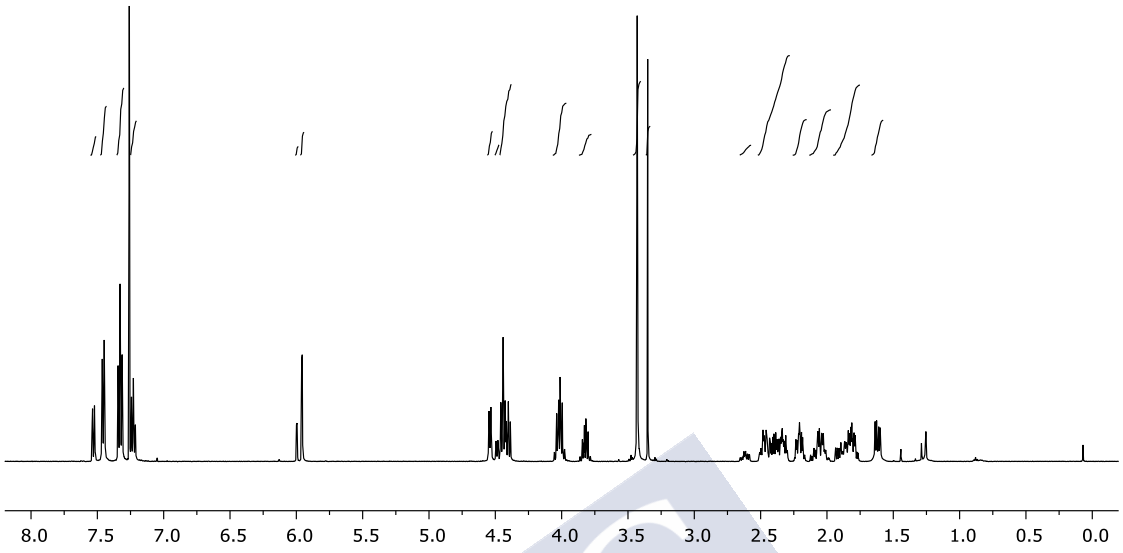

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

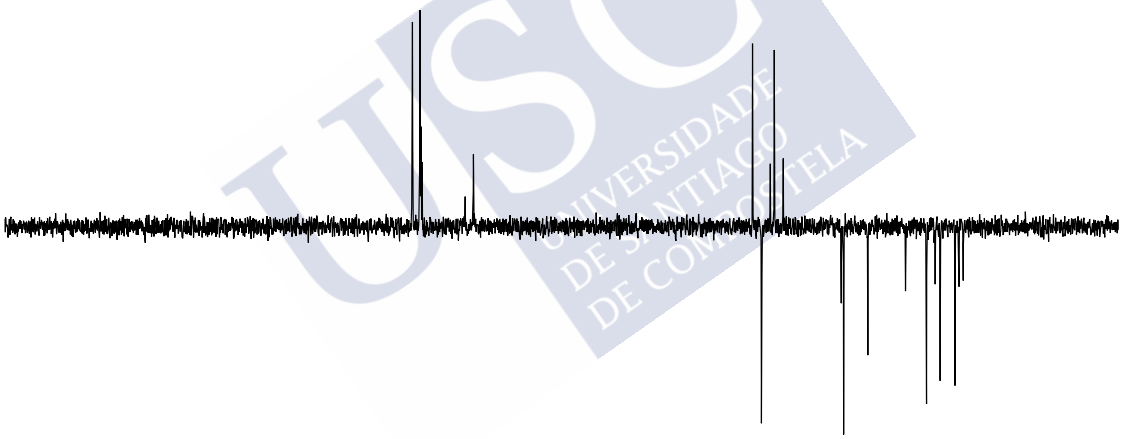


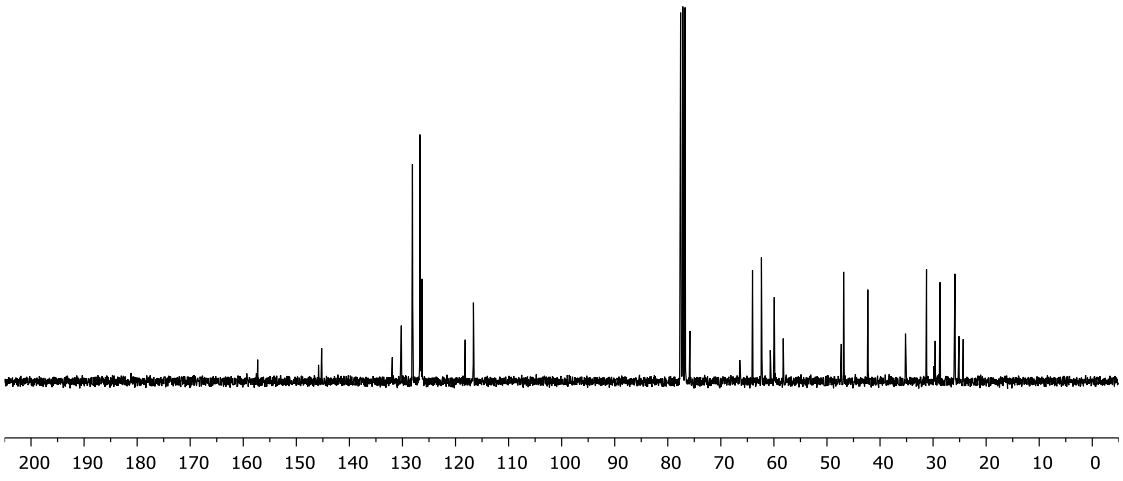

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

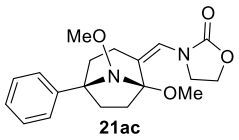

MeO
O
N
O
N
H

21ab

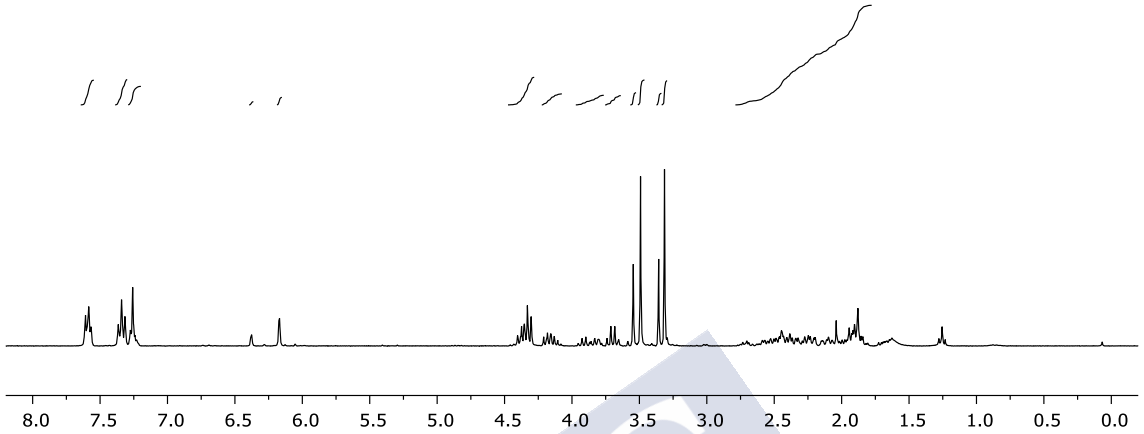

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

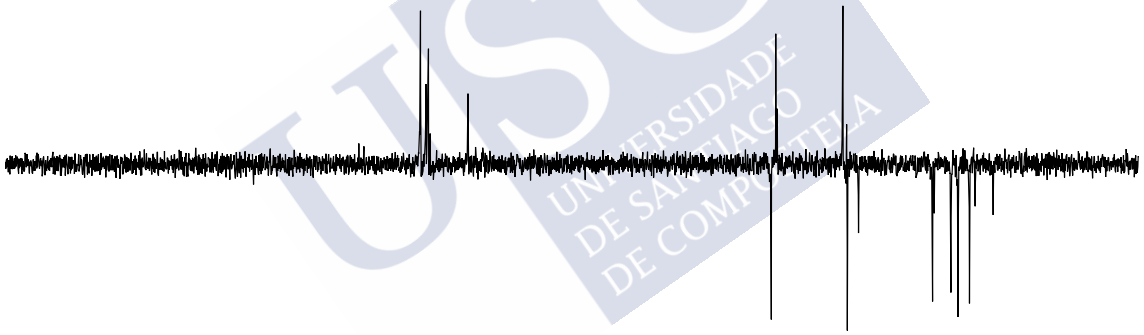


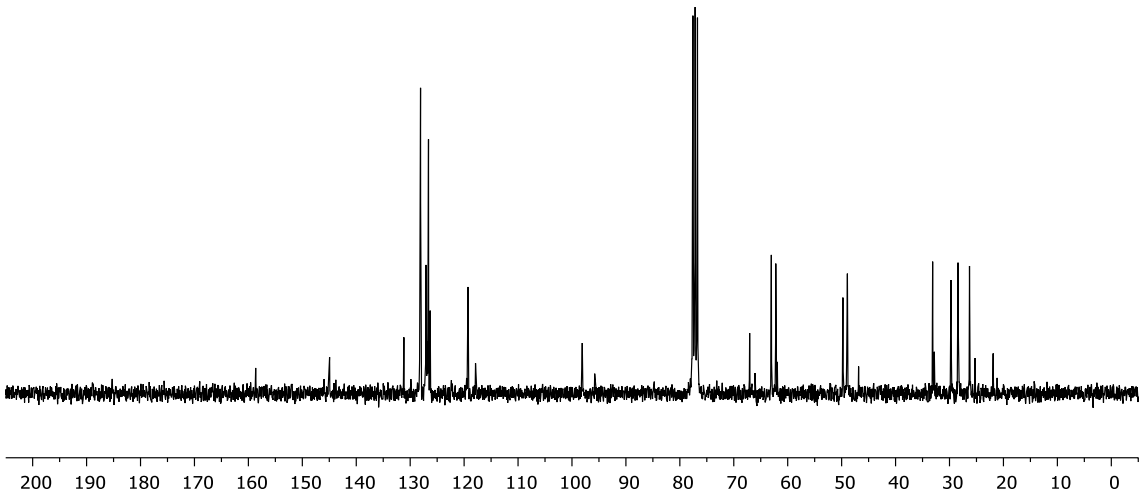

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

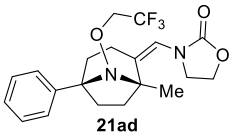

MeO
O
N
O
N
OMe

21ac

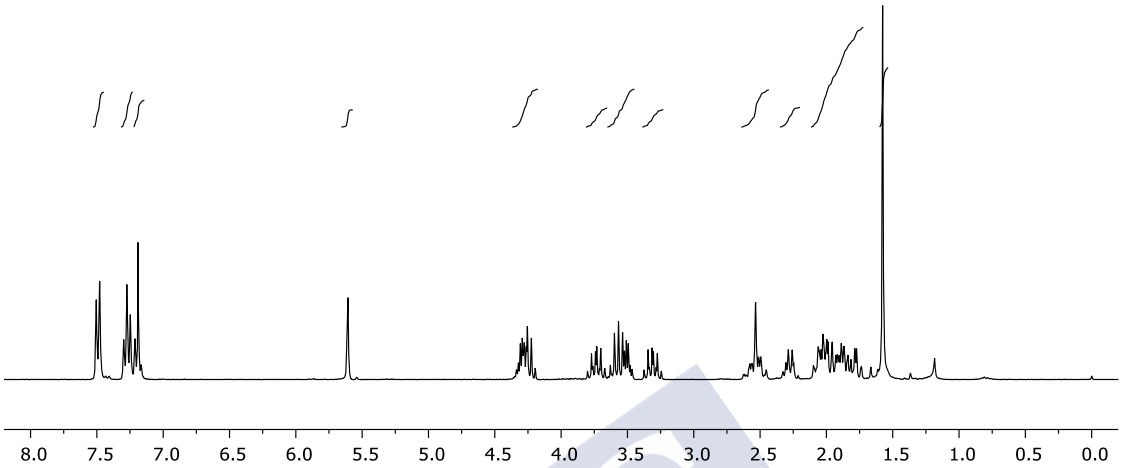

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

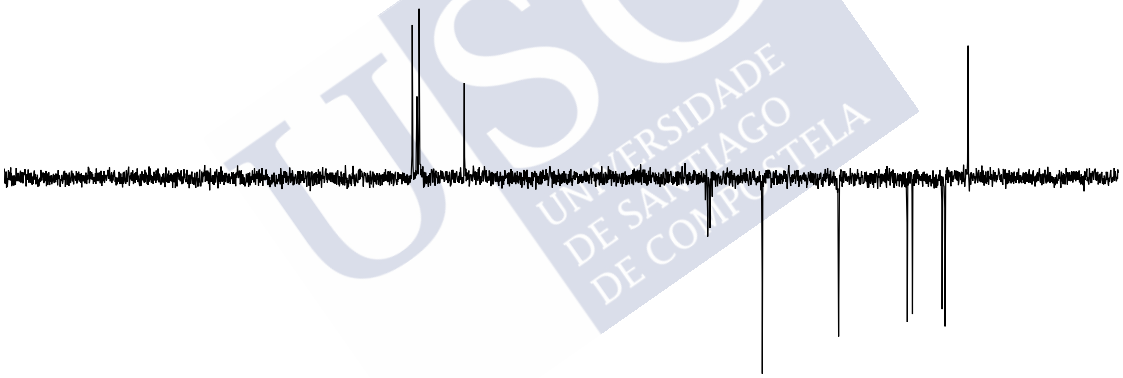


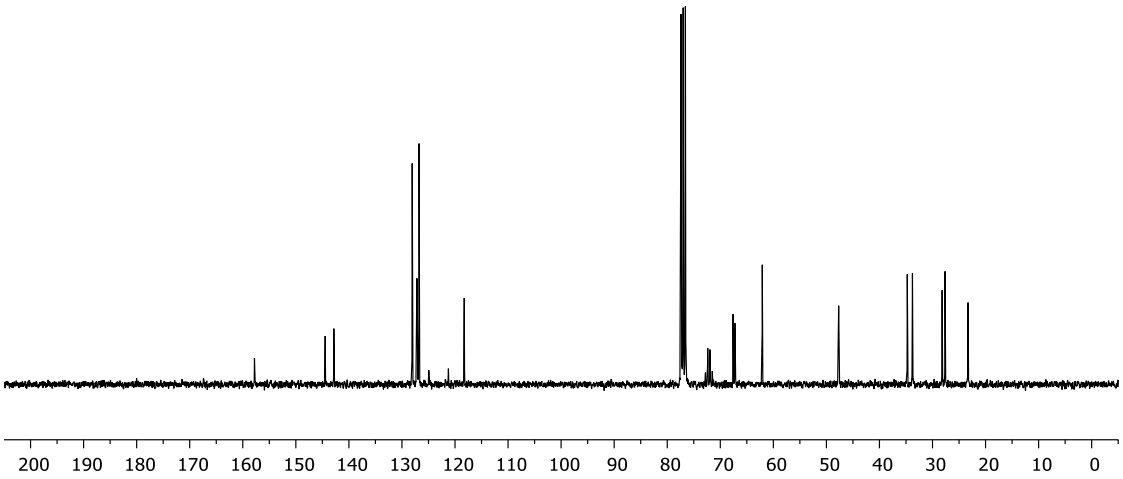

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

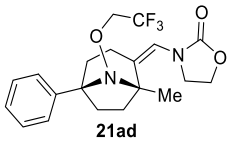

CF3
O
O
N
O
N
Me

21ad

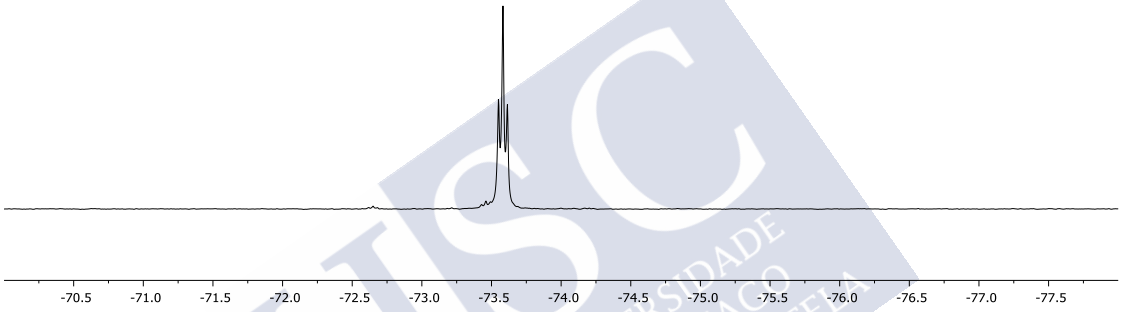

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0



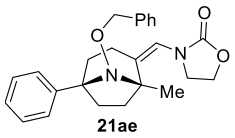

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0



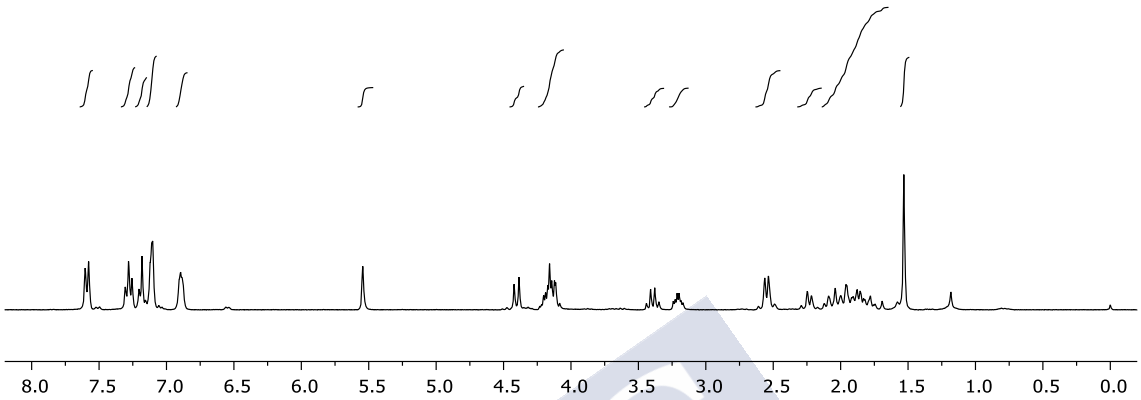
21ad

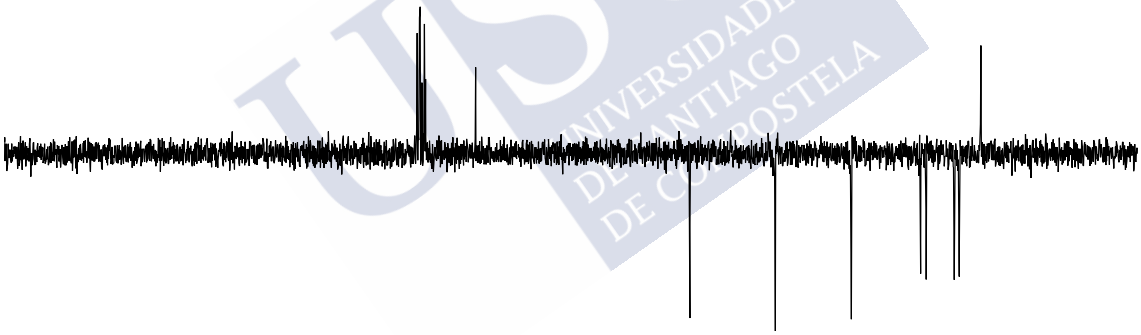


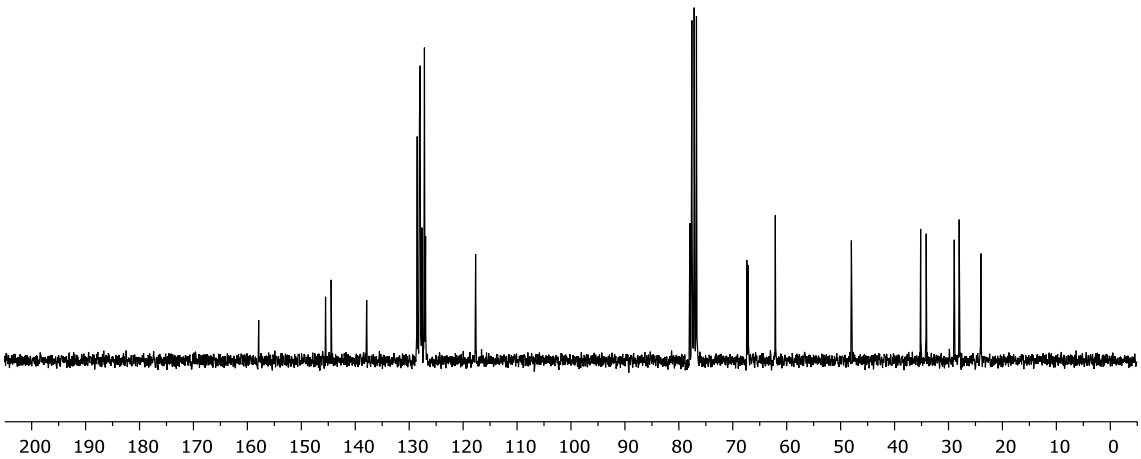
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

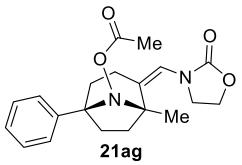

Ph
O
N
O
N
Me

21ae

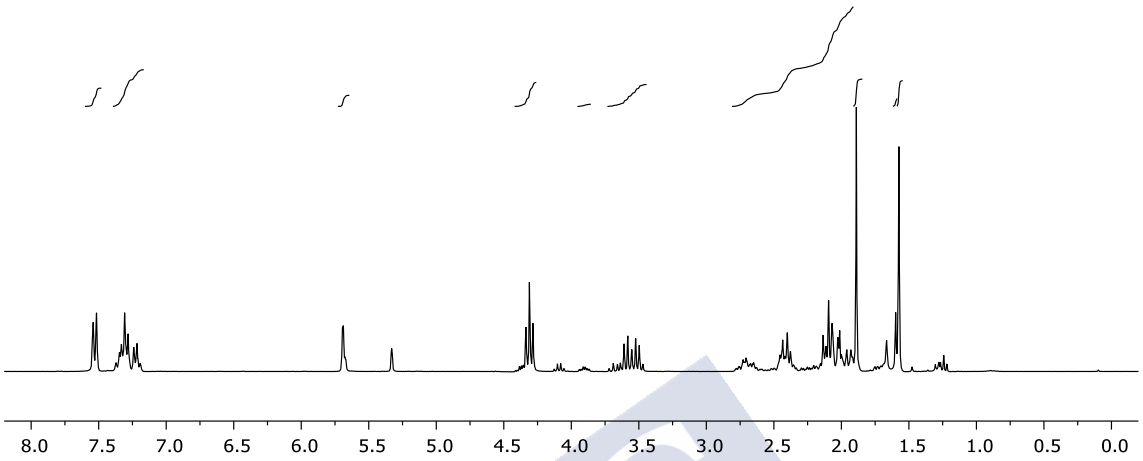

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

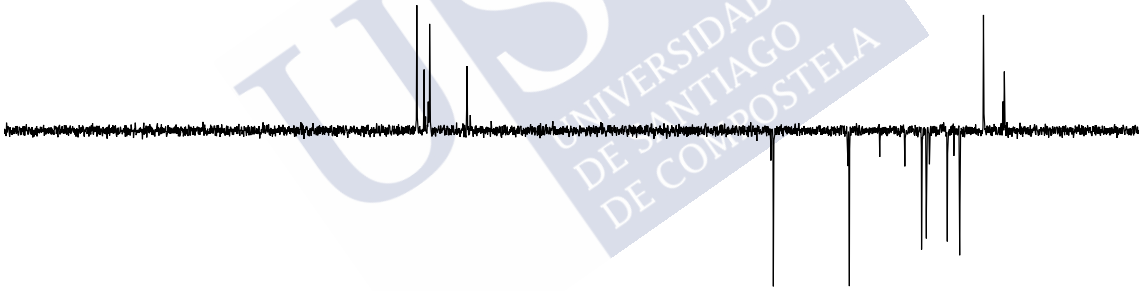


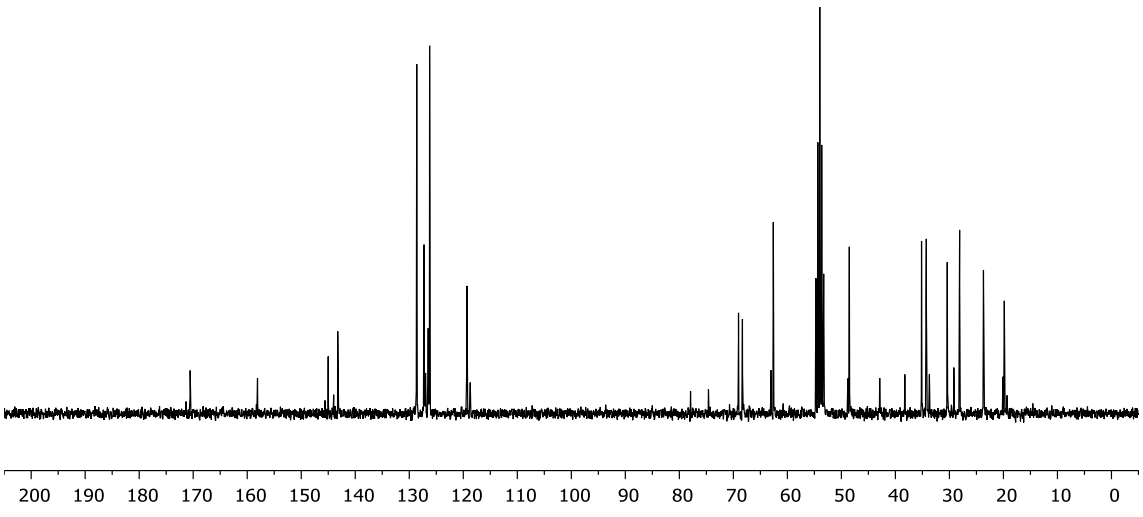

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

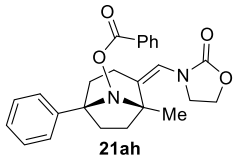

O
Me
O
O
N
O
N
Me

21ag

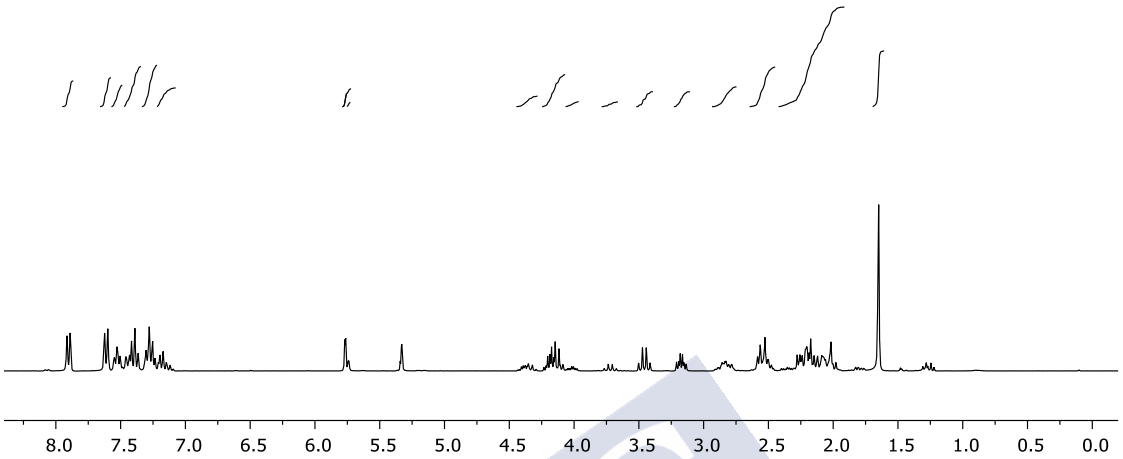

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

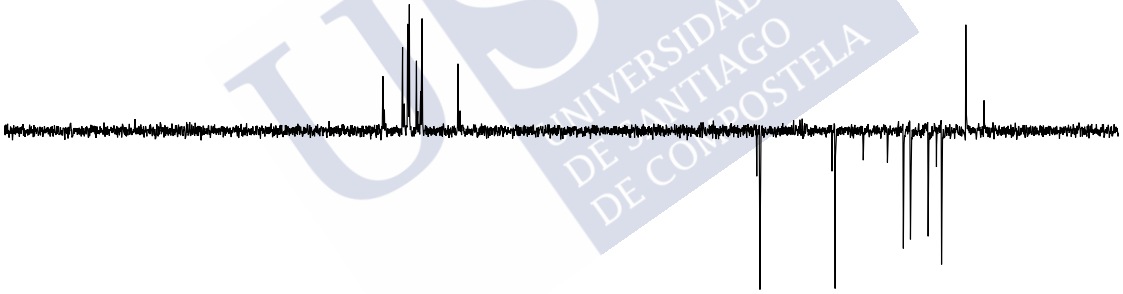


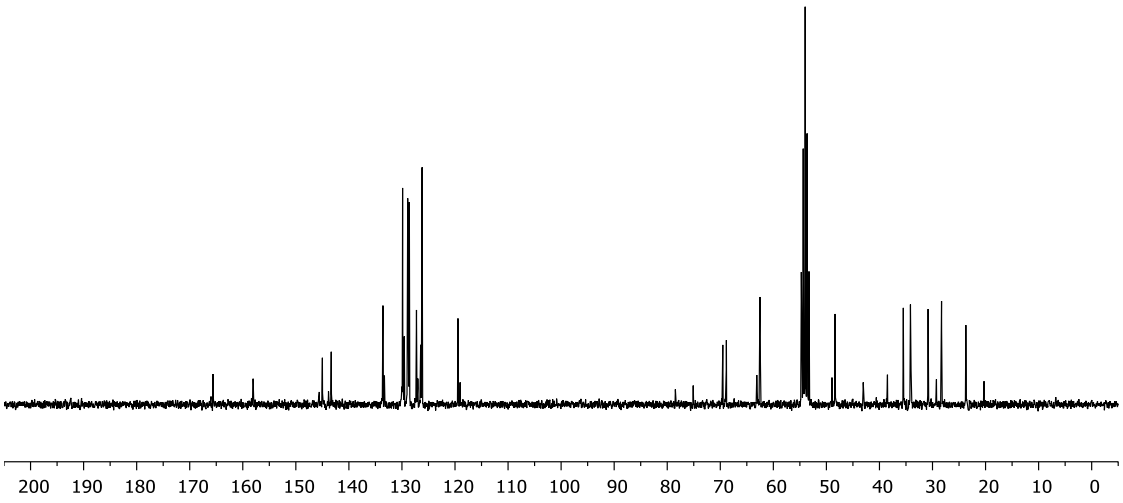

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

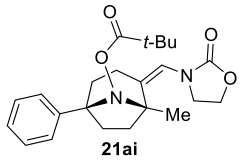

O
Ph
O
O
N
O
N
Me

21ah

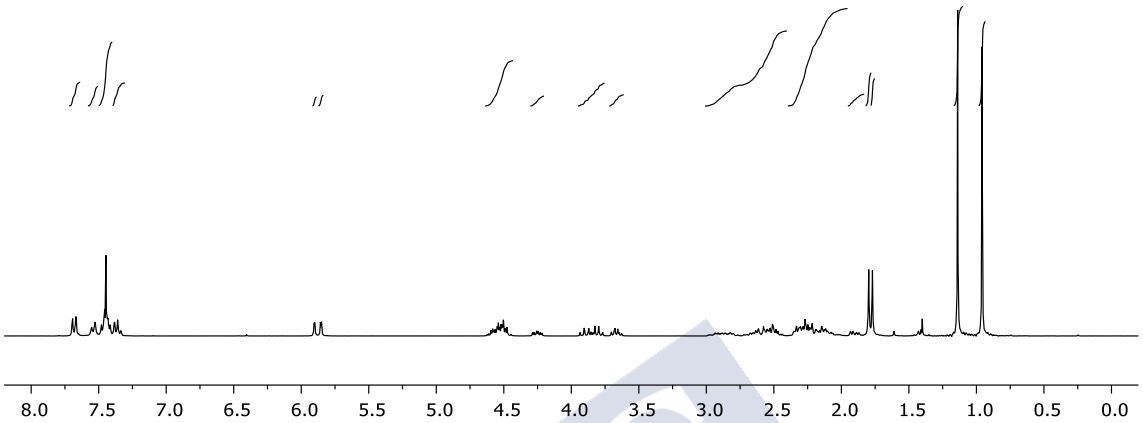

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

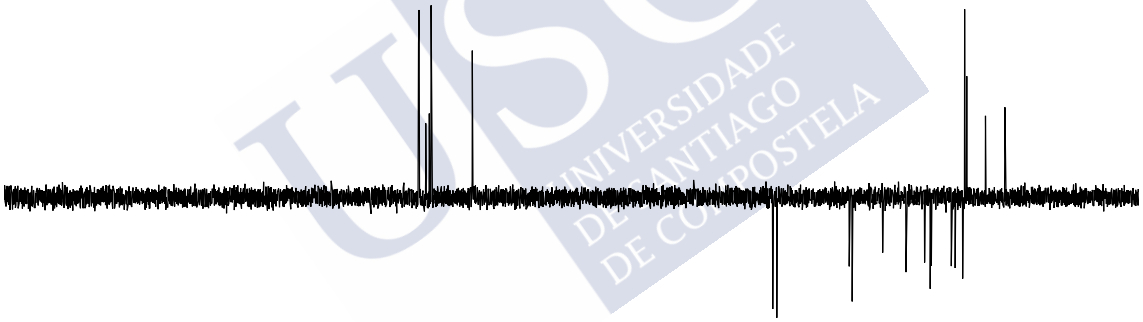


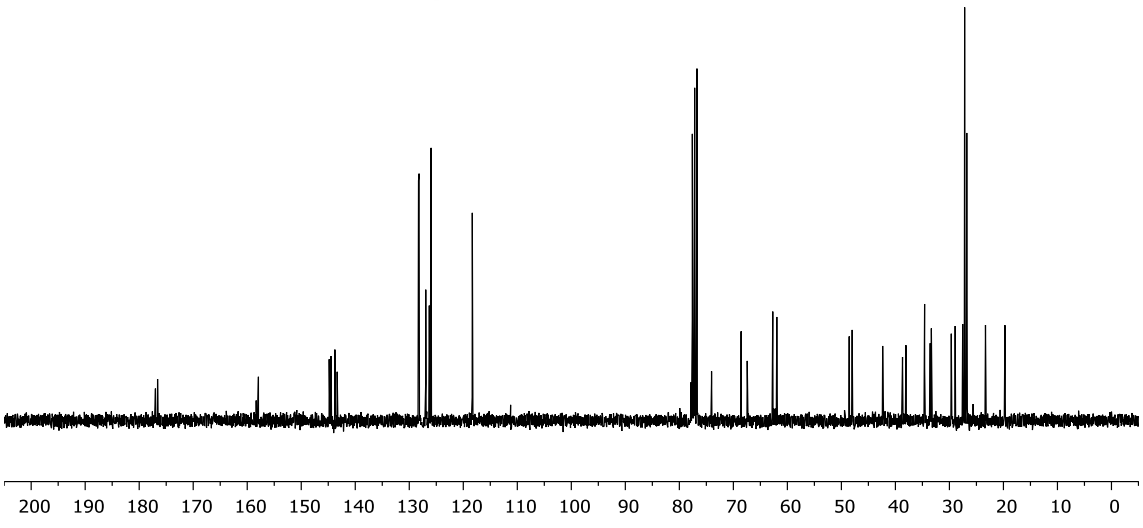

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0



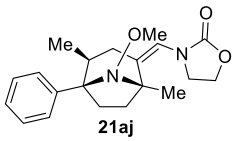
21ai



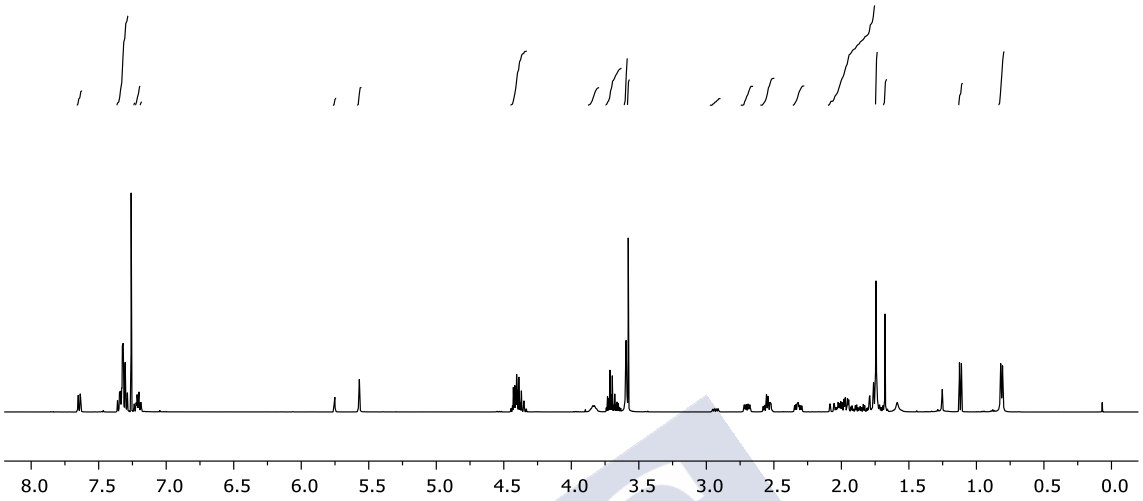


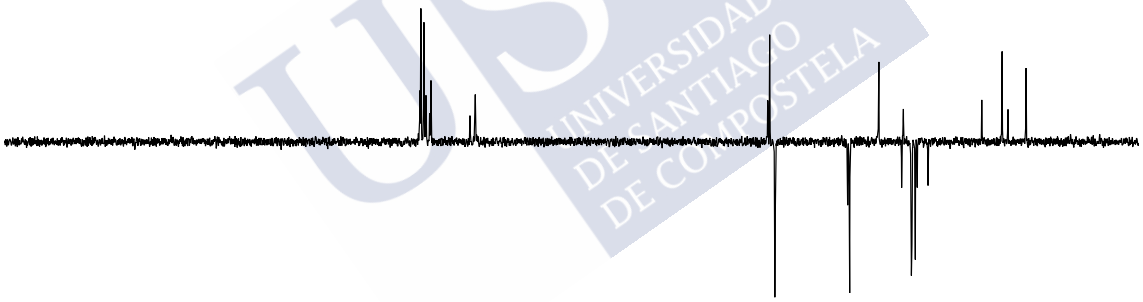


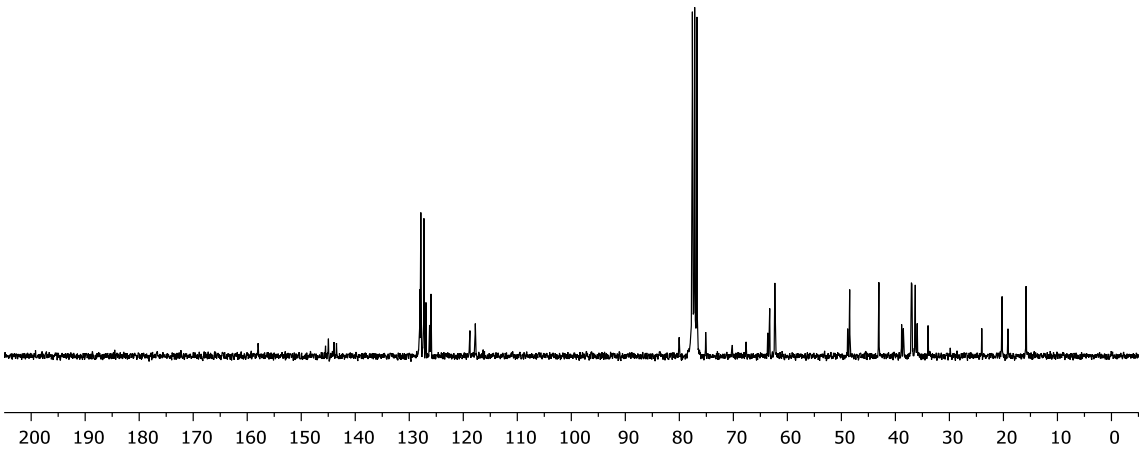
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



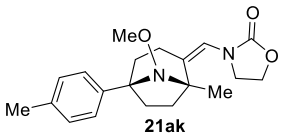
21aj



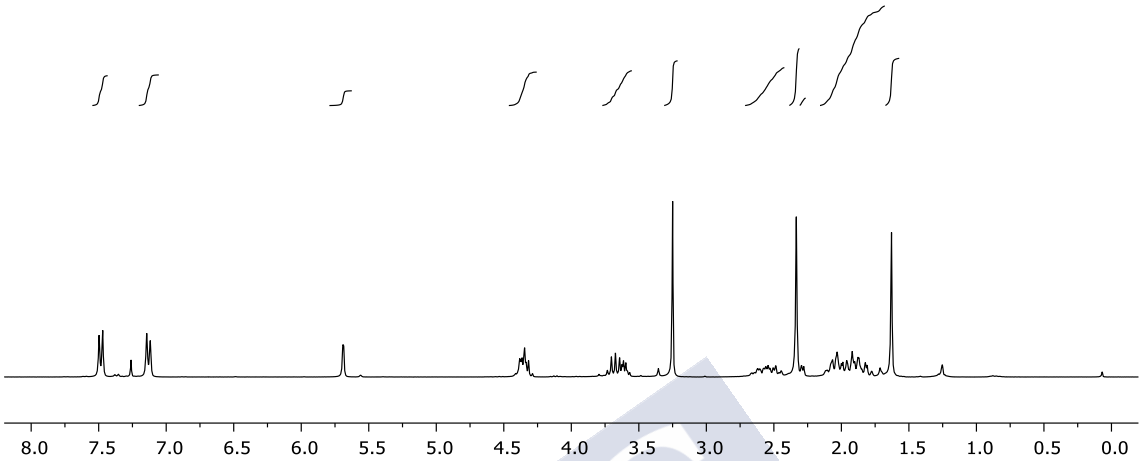


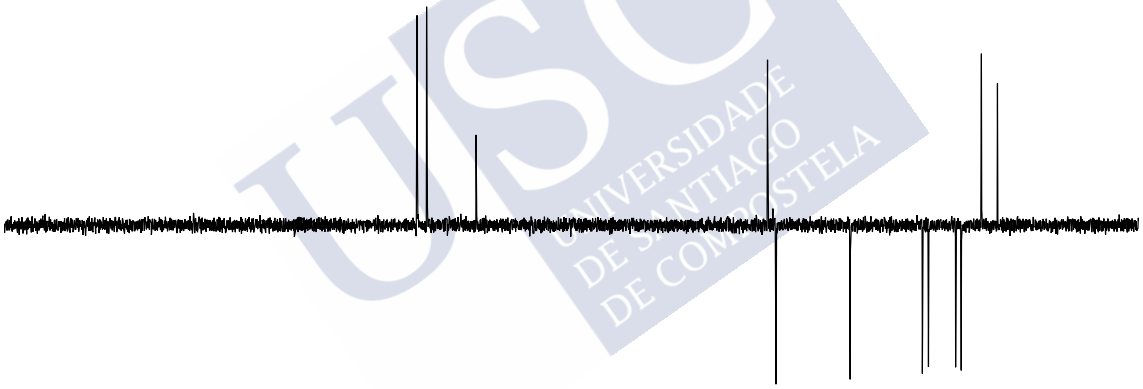


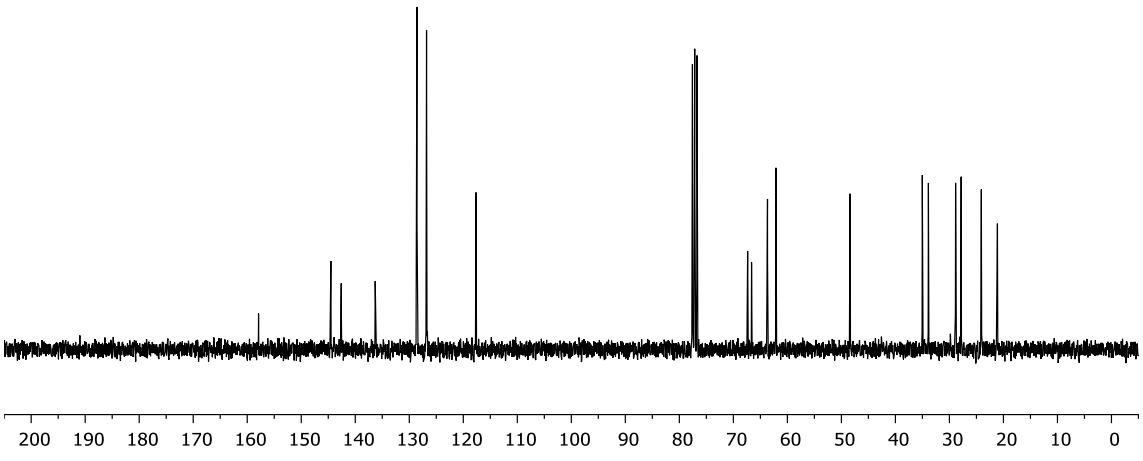
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

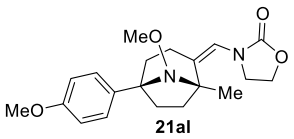

MeO
O
N
O
N
Me
Me

21ak

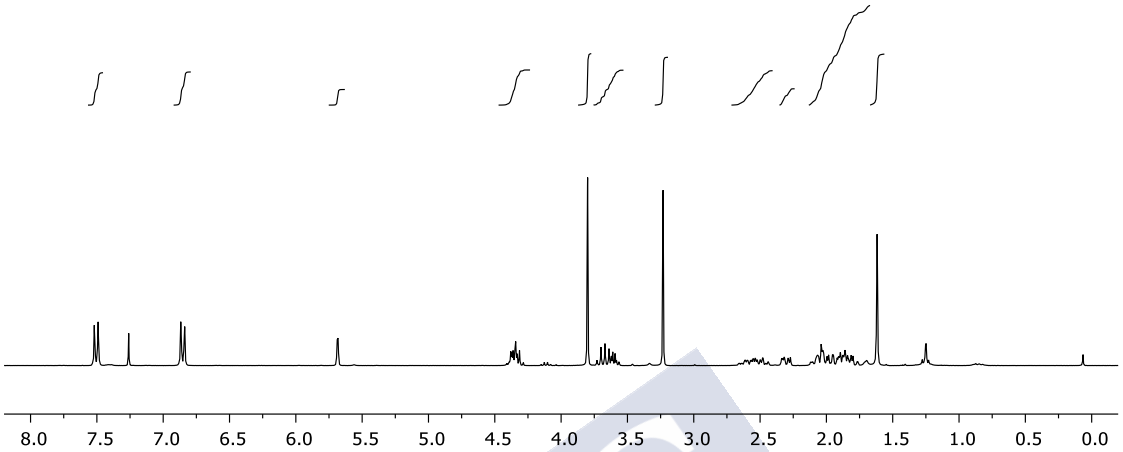

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

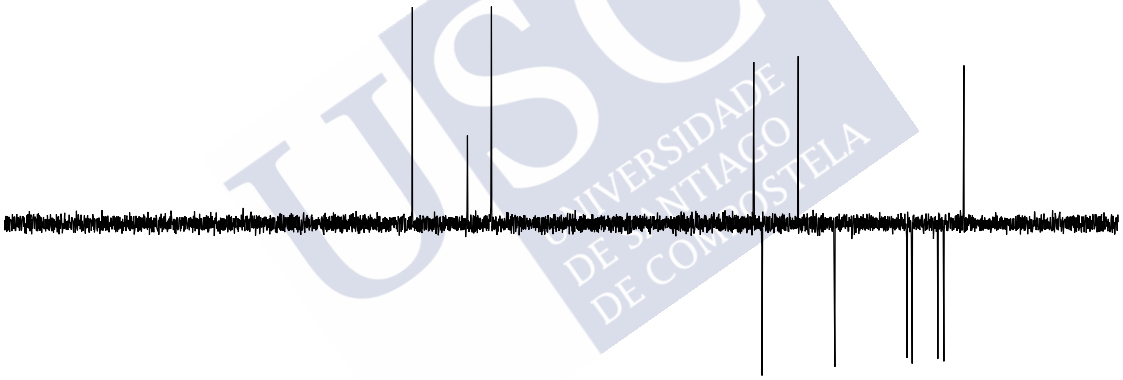


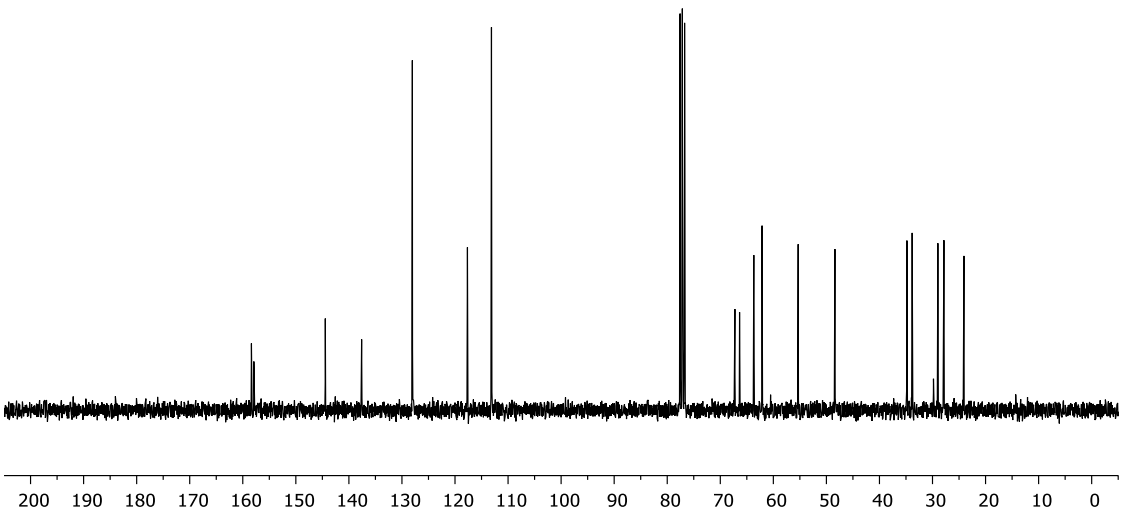

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

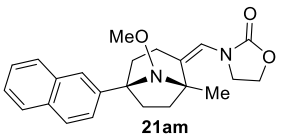

MeO
O
N
O
N
Me
MeO

21al

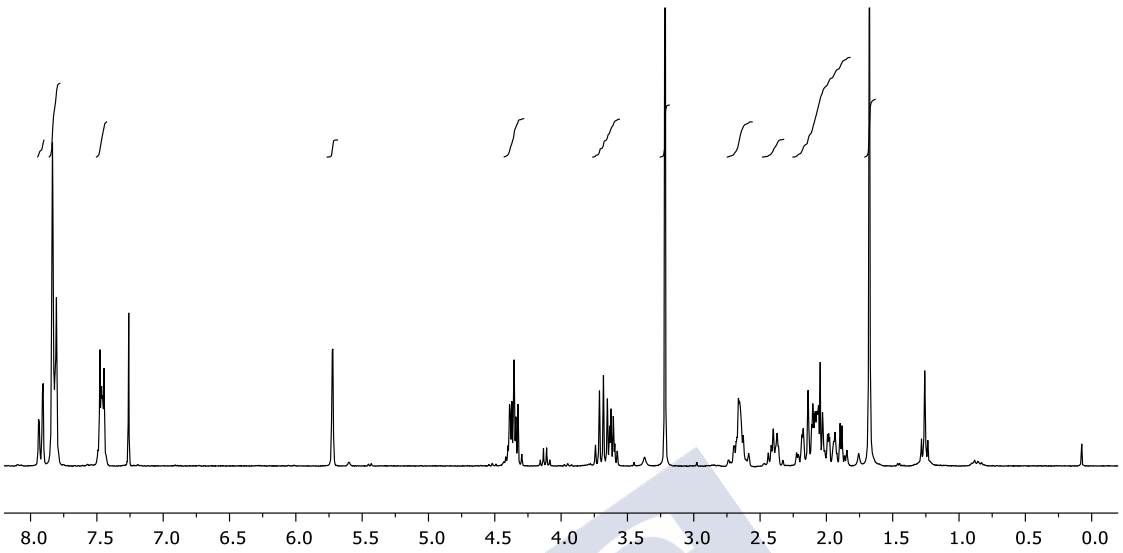

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0



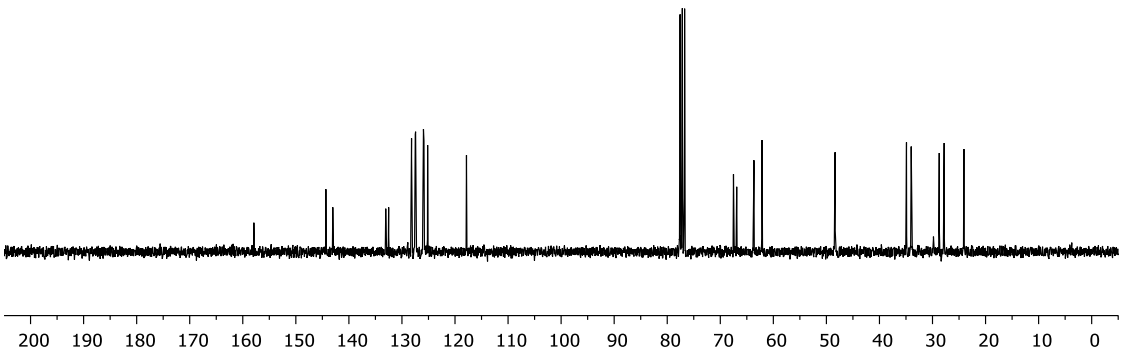

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

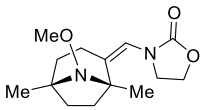

MeO
N
O
N
O
Me

21am

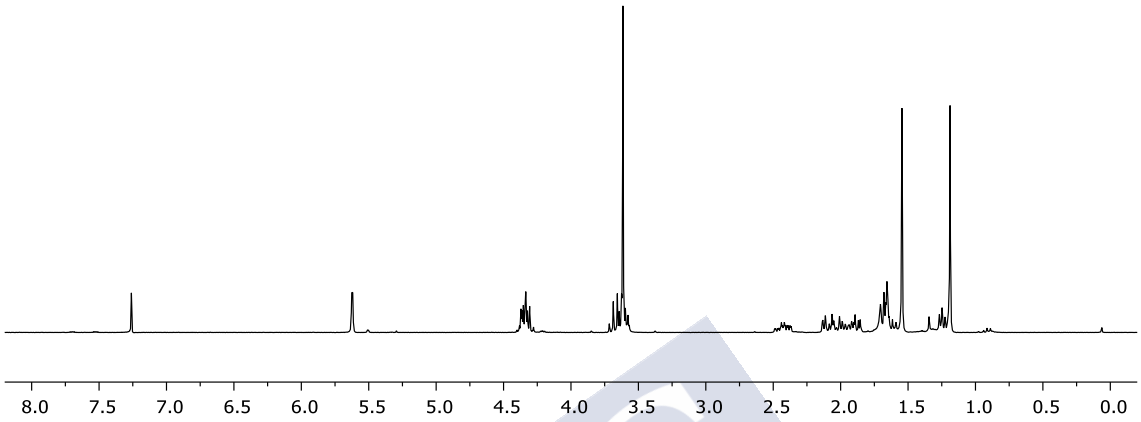

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

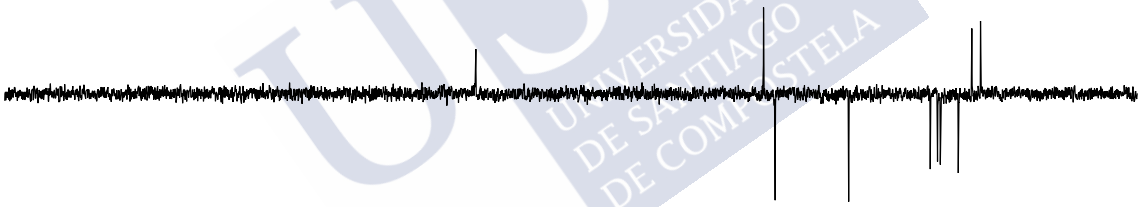


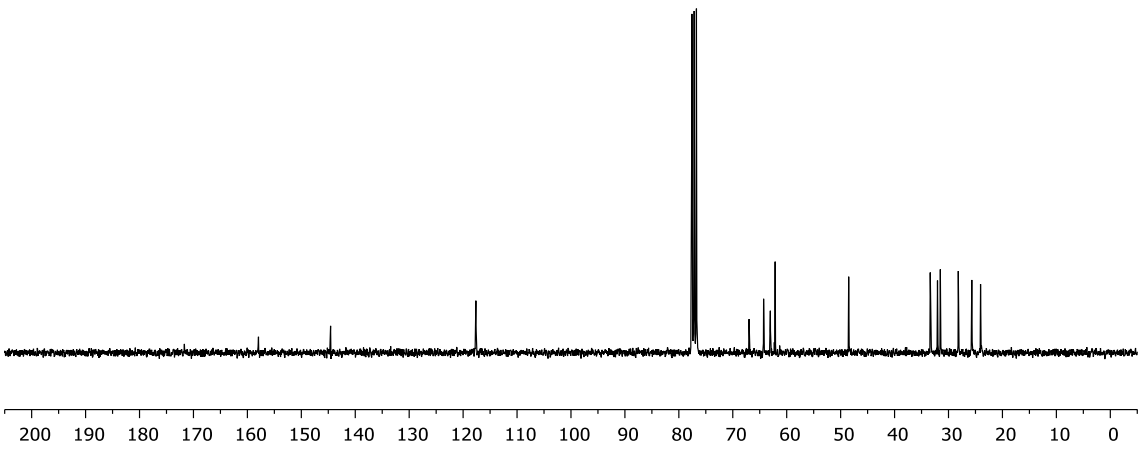

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

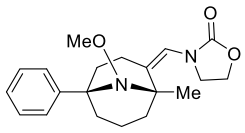

MeO
O
N
O
N
Me
Me

21ar

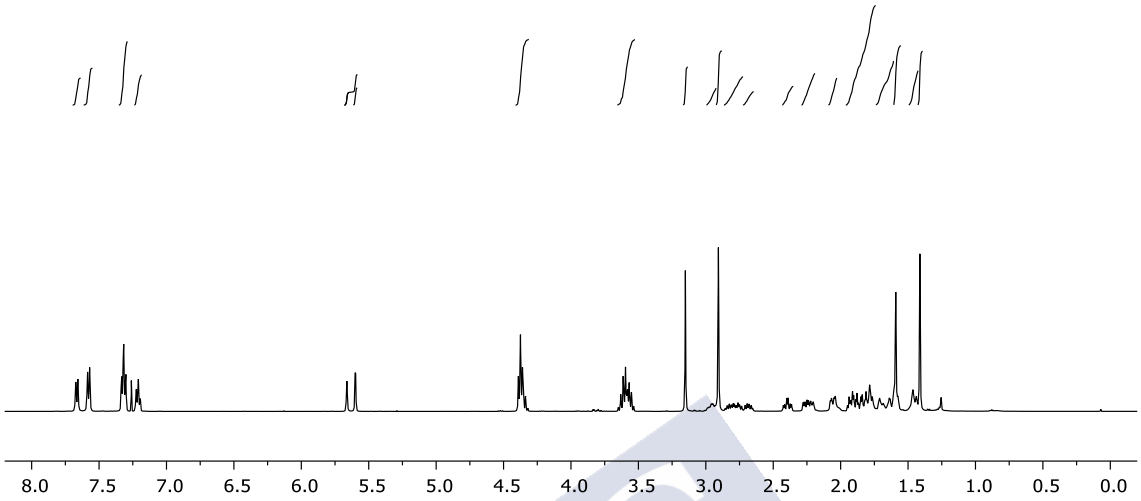

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

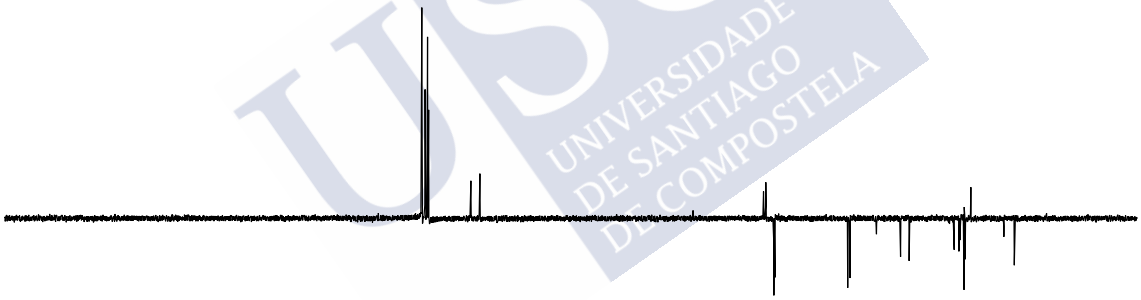


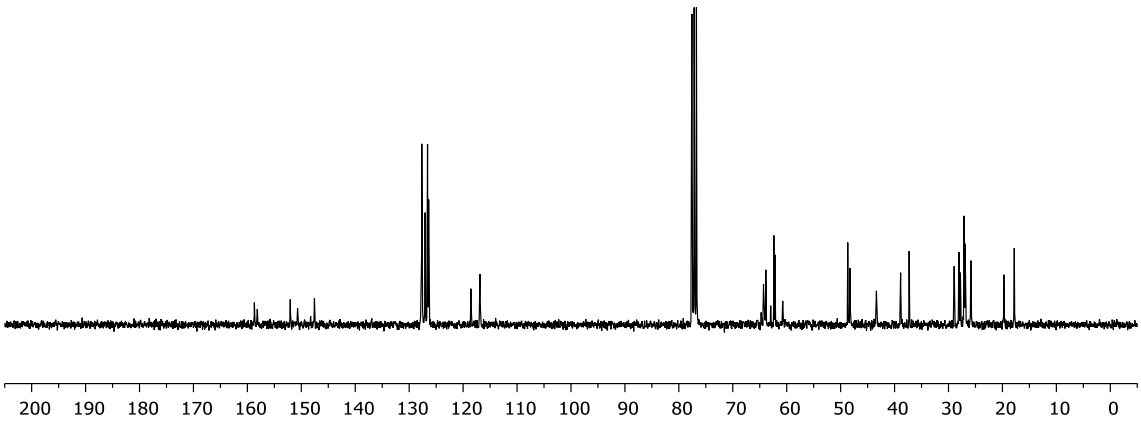

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0



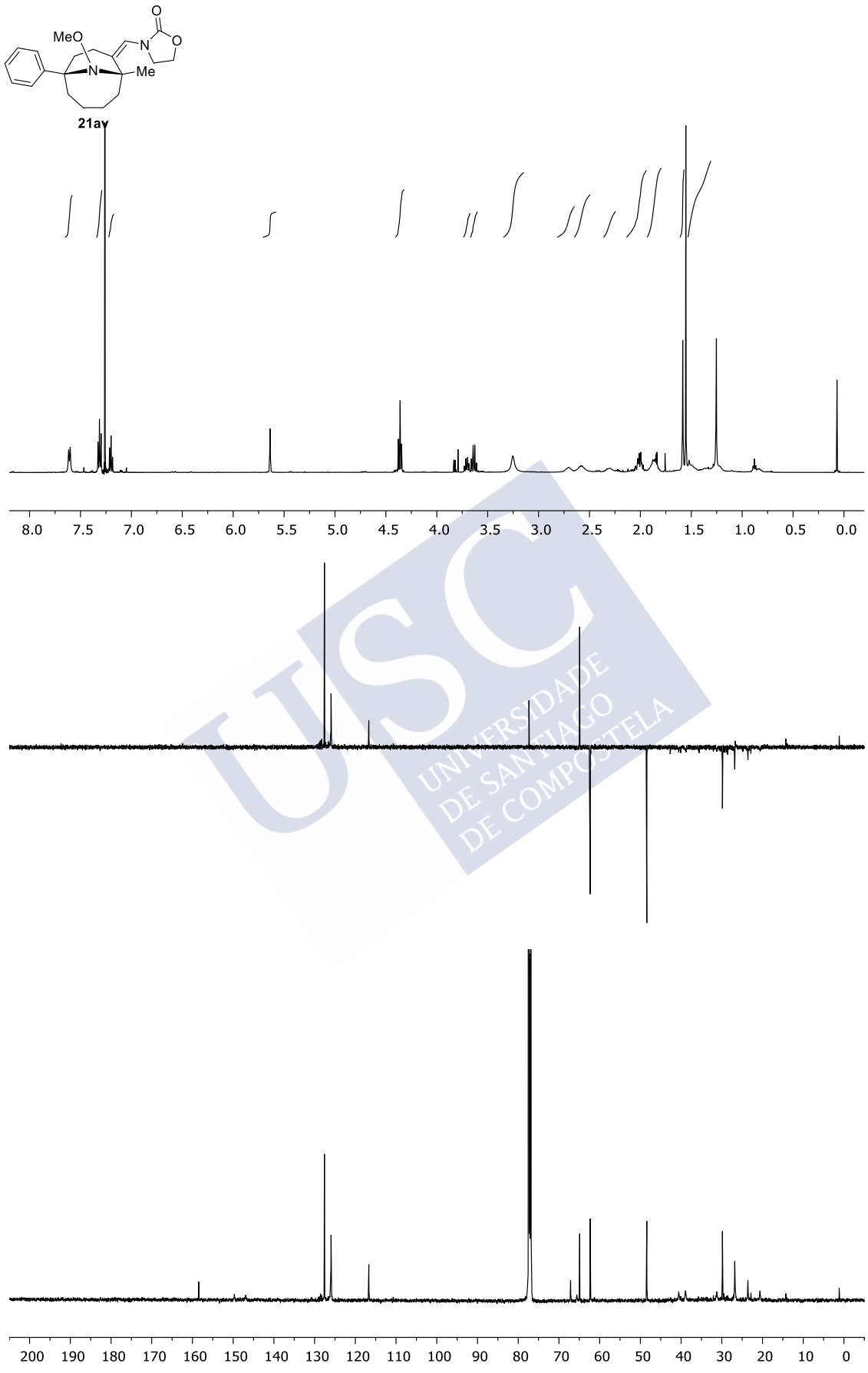
21au



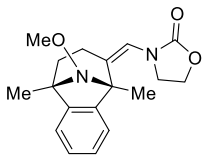




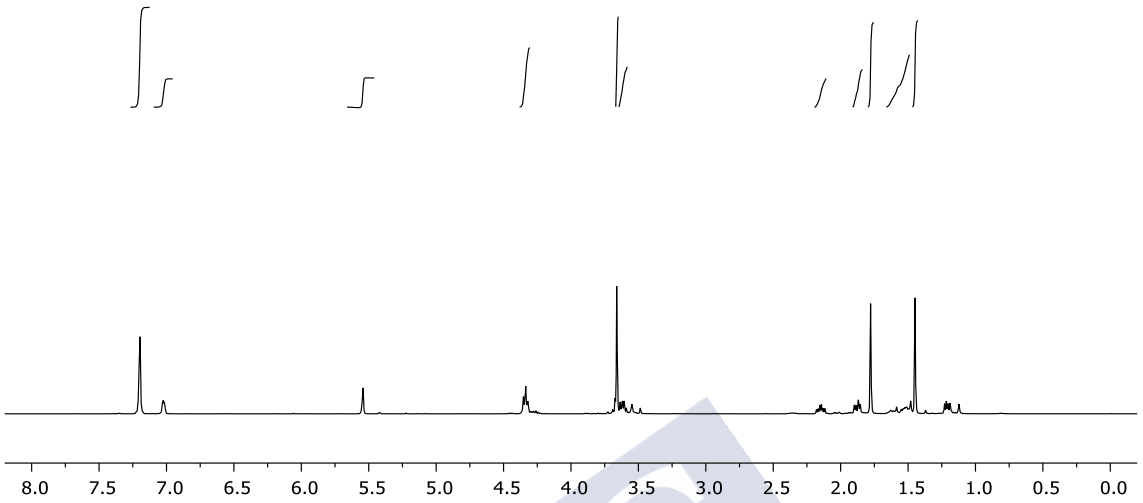
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



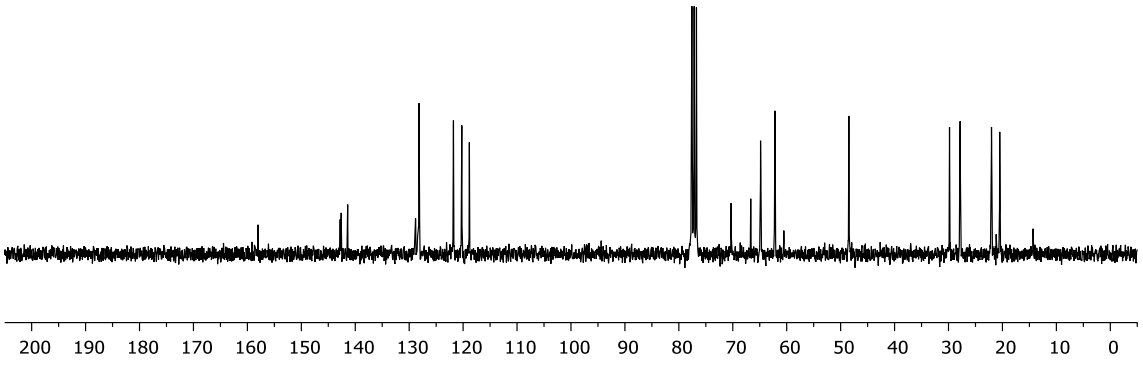
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



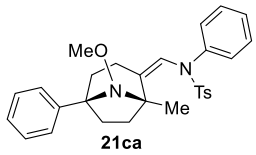
21ax



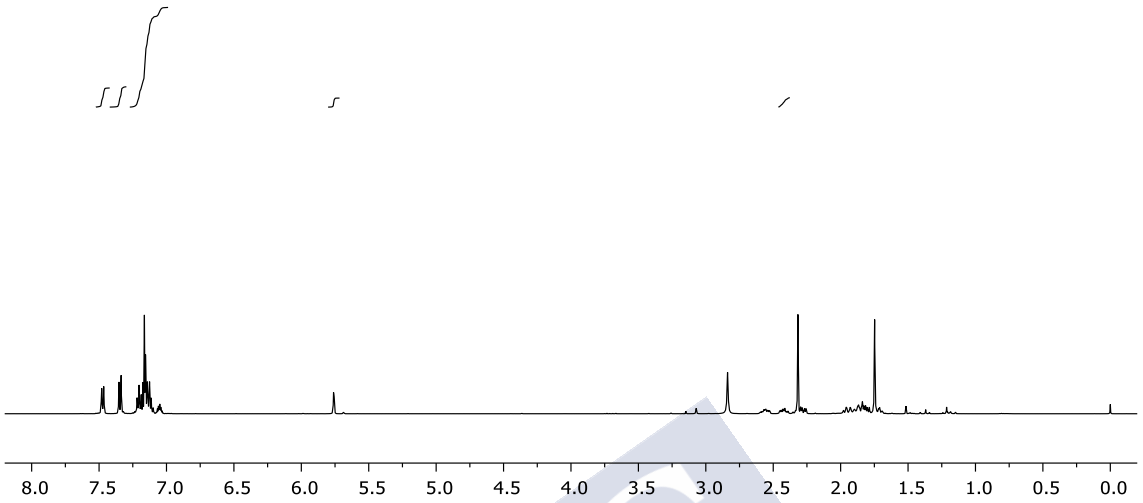


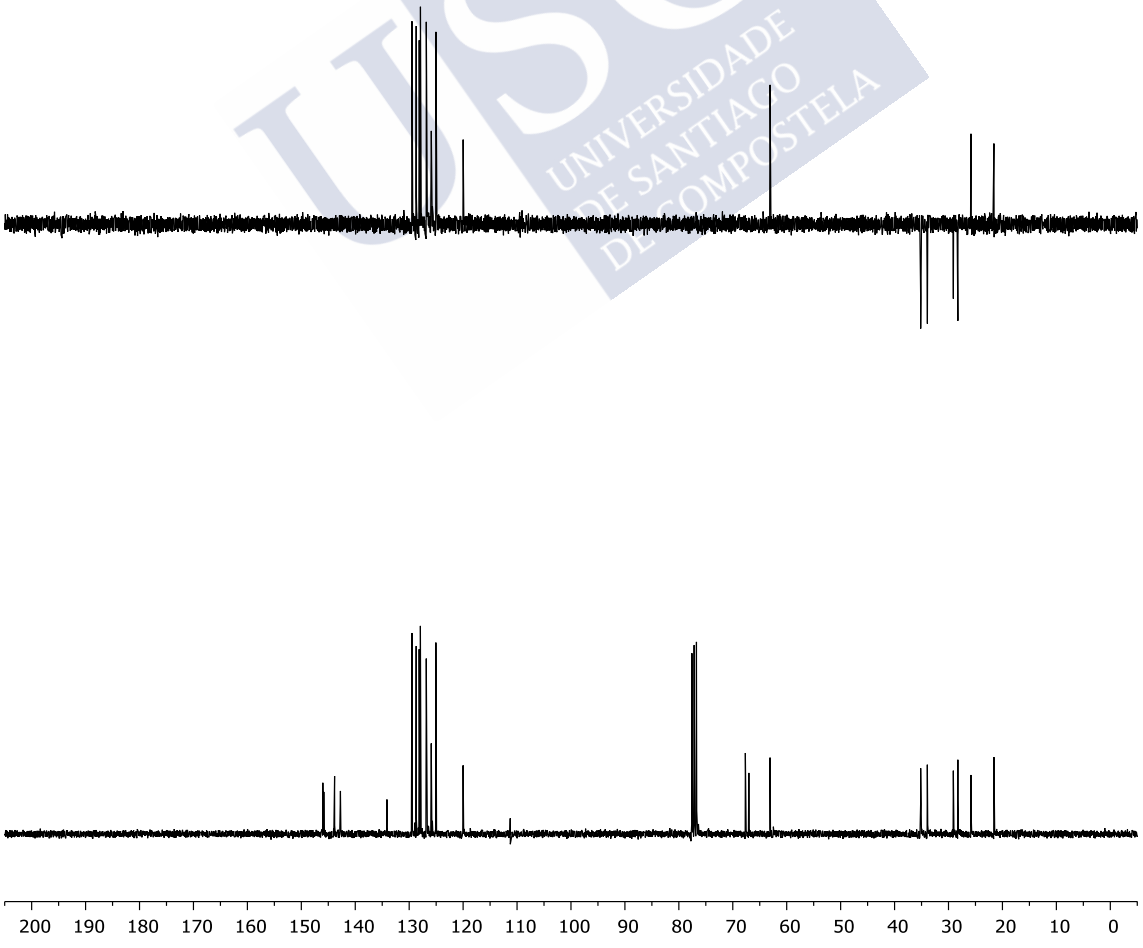


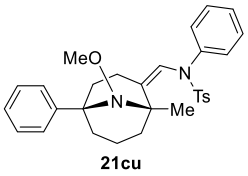
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


MeO
N
Ts
N
Me

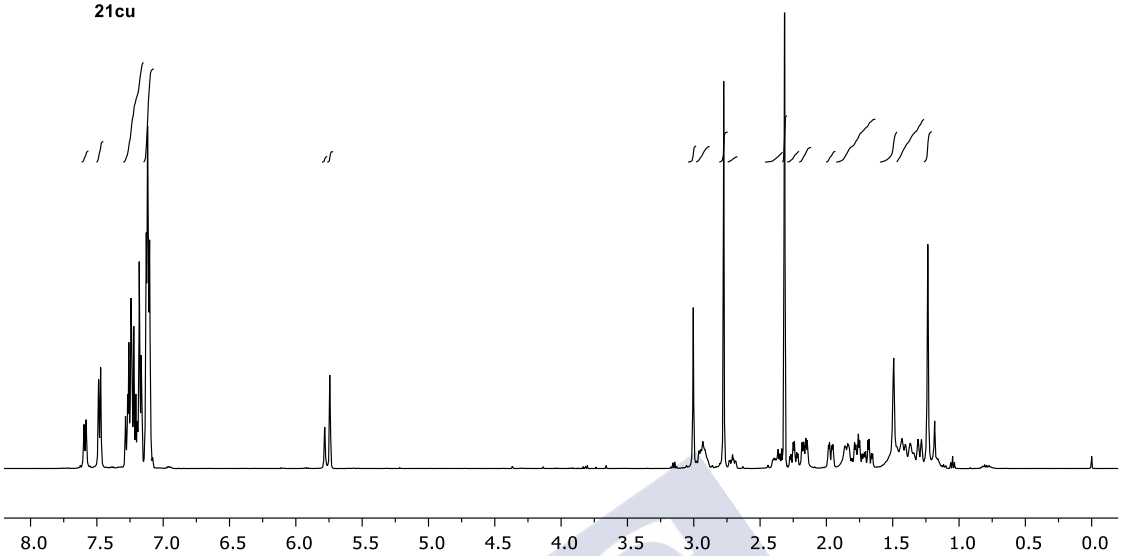
21ca

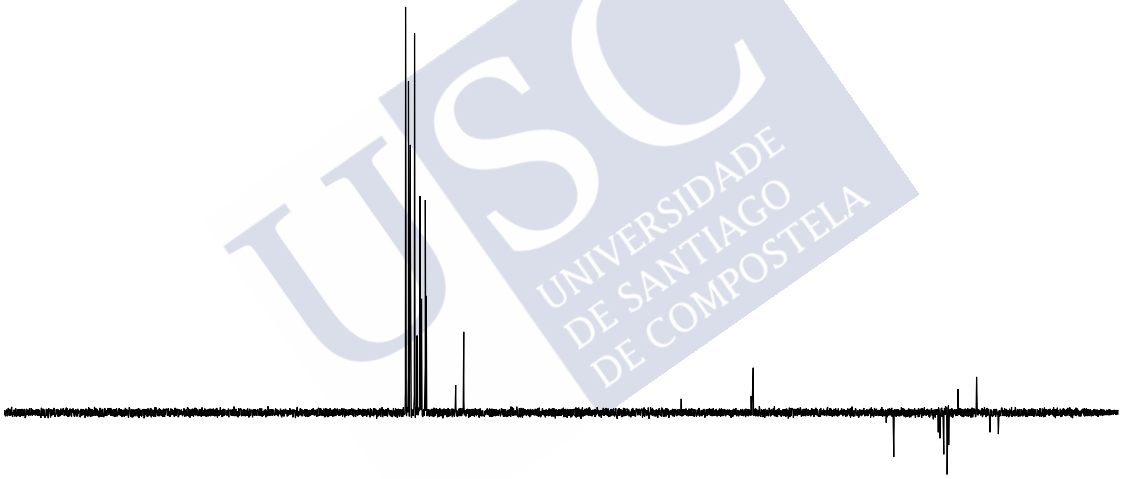

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

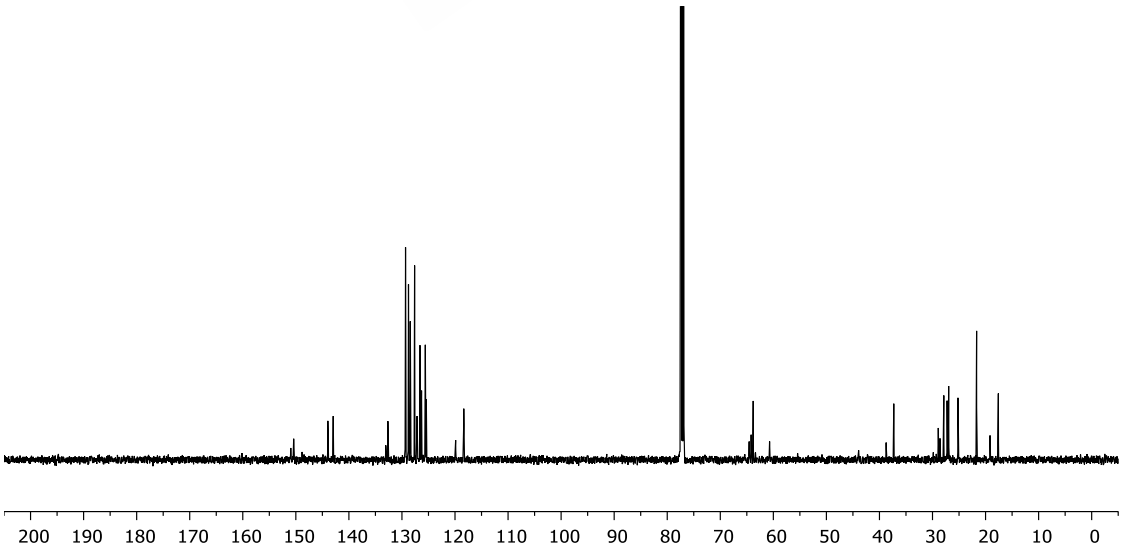

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

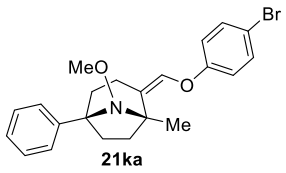

MeO
N
Ts
N
Me

21cu

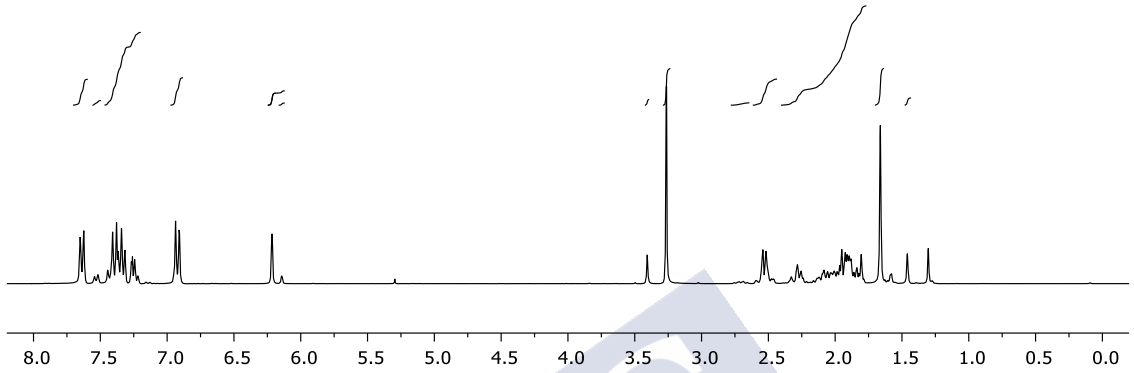

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

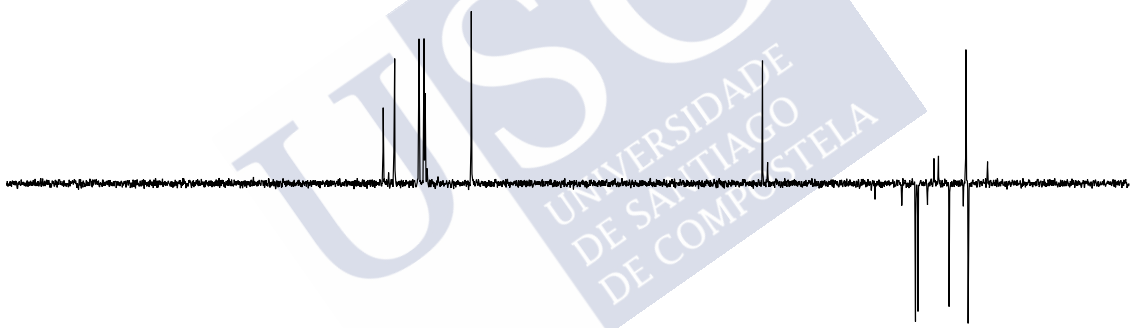


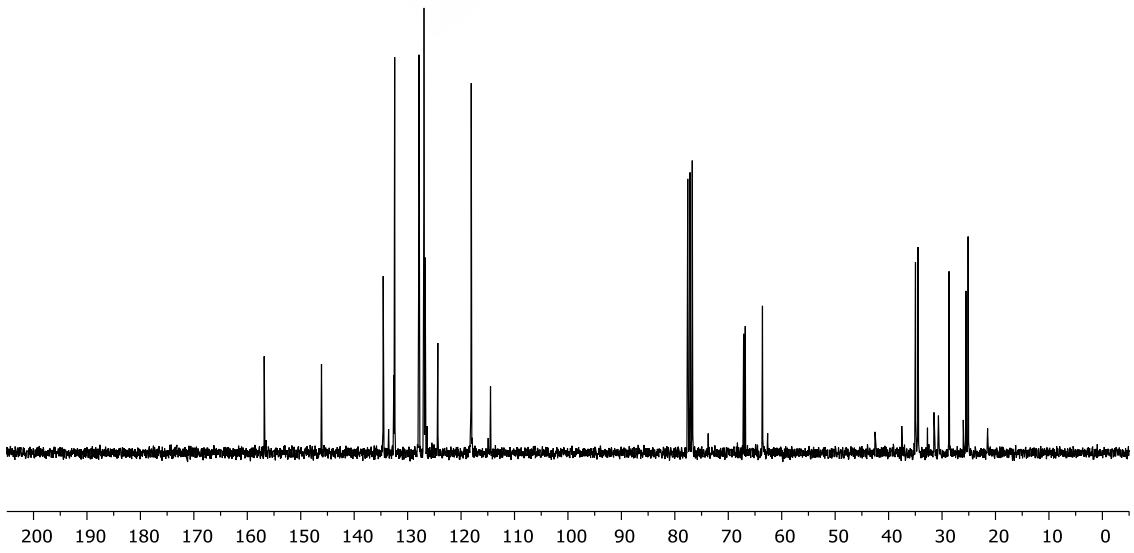

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

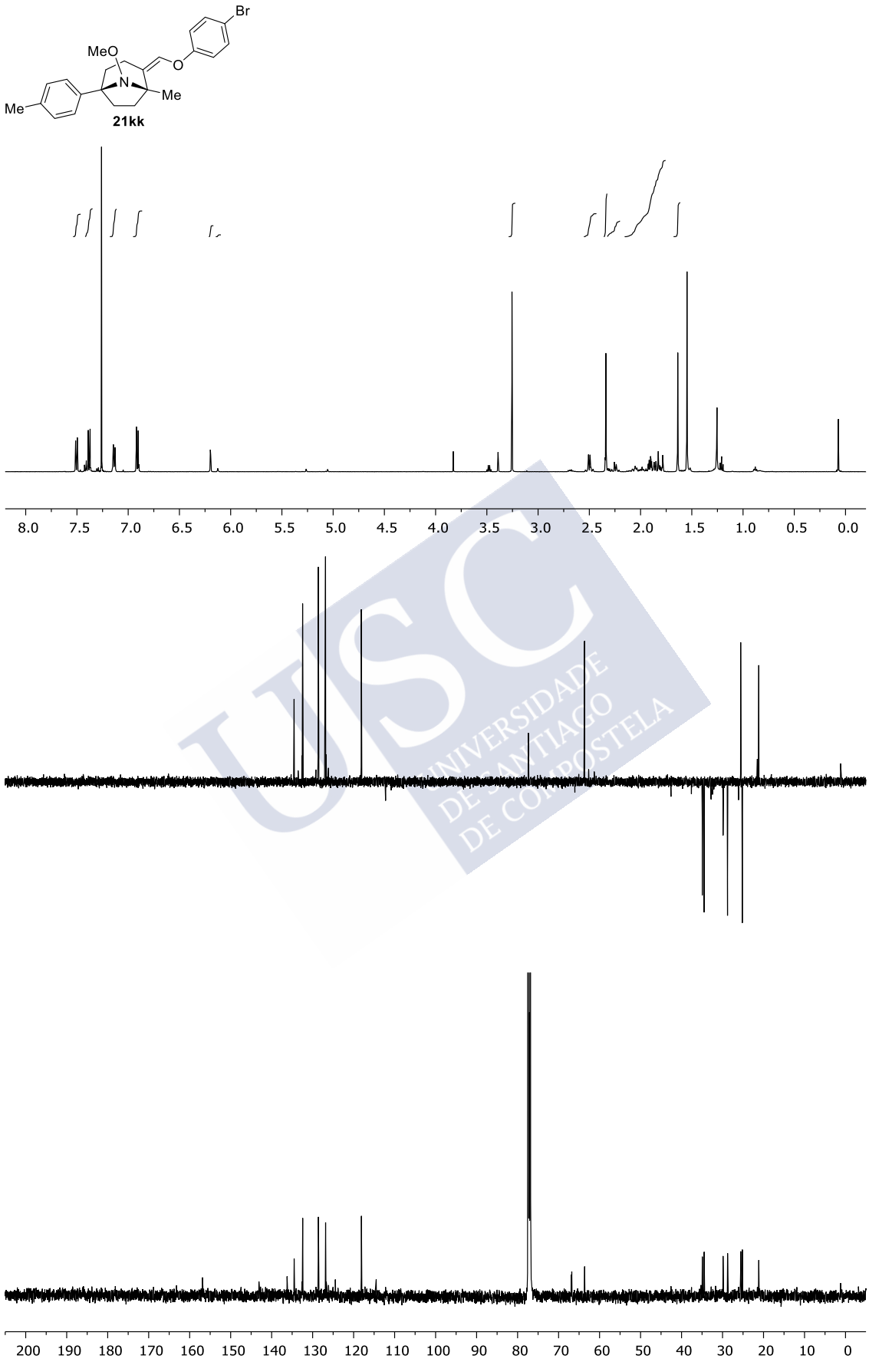

Br
MeO
O
N
Me

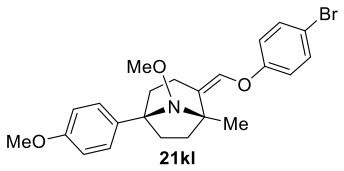
21ka


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

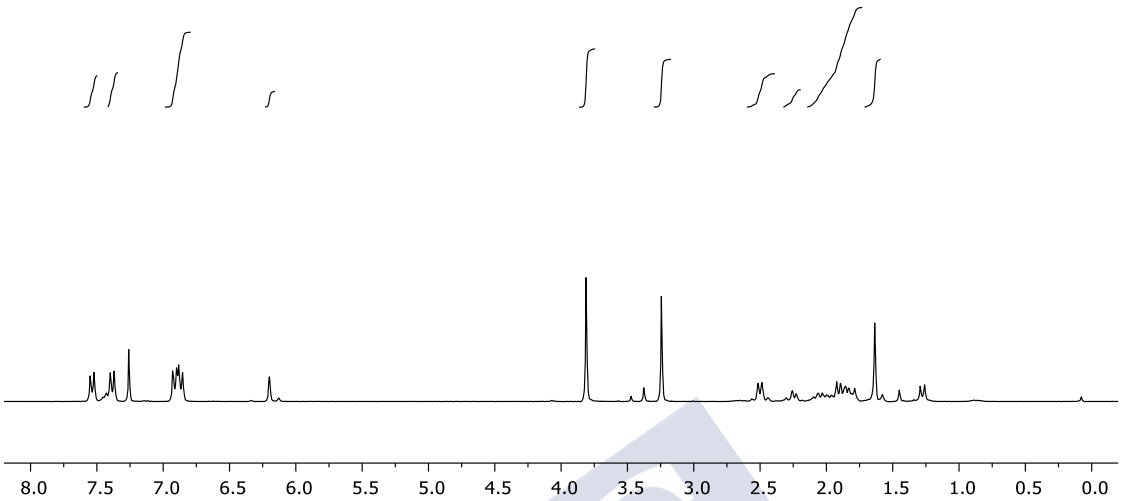


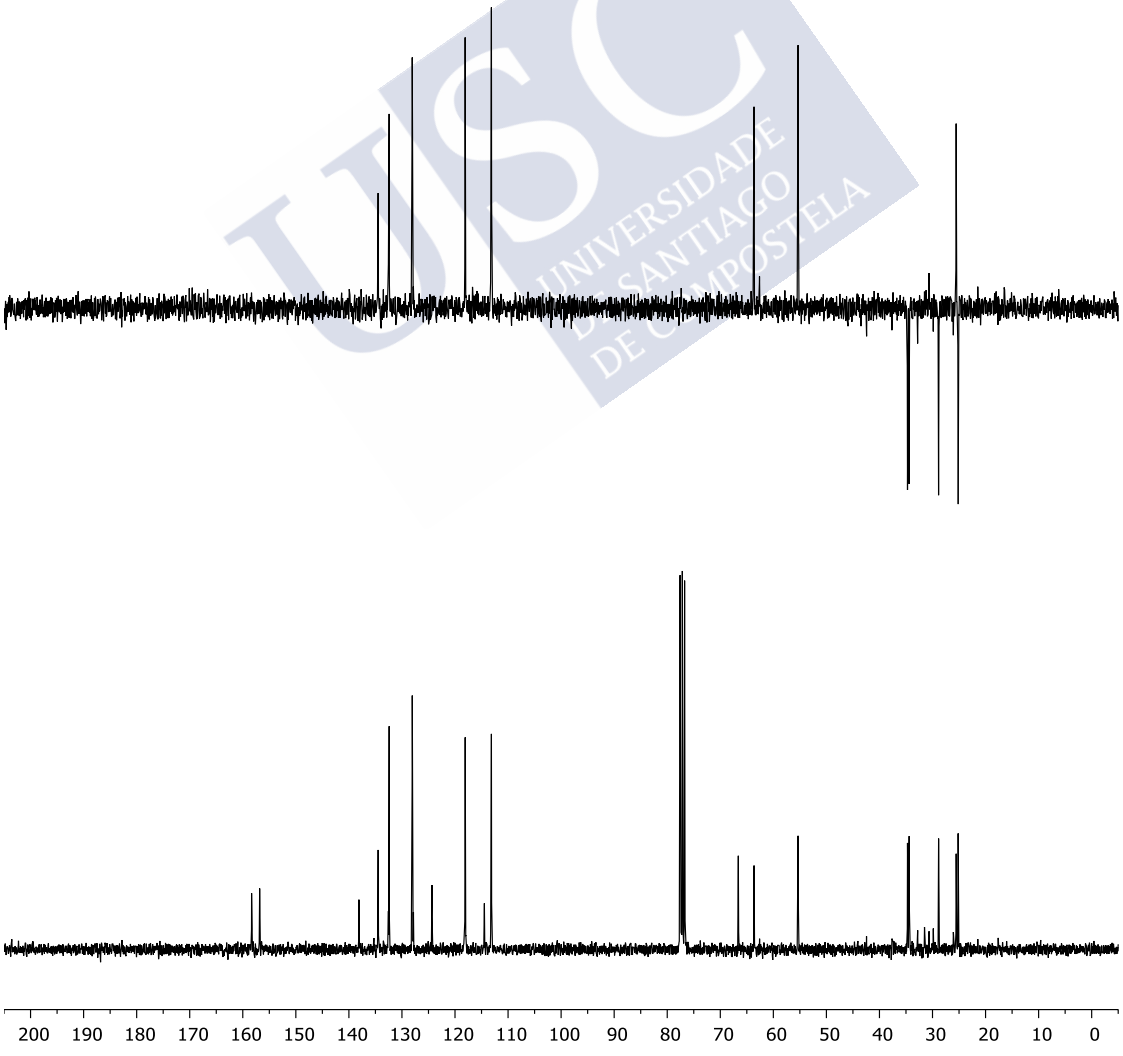

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

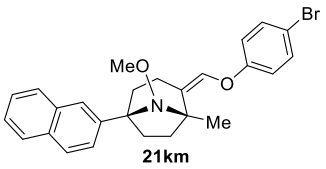

Br
MeO
O
N
Me
Me
21kk
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0


Br
MeO
O
N
Me
MeO

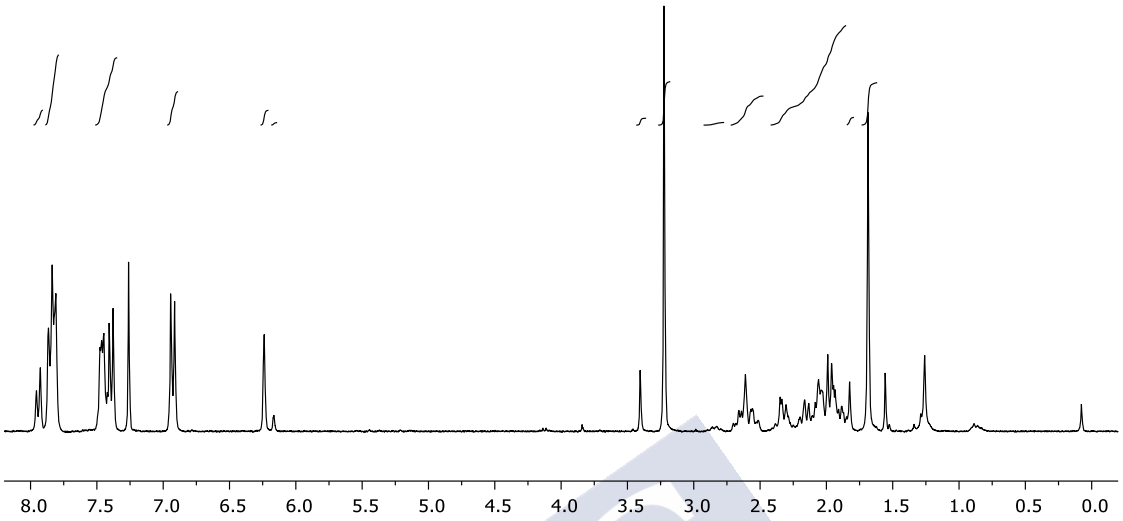
21kl

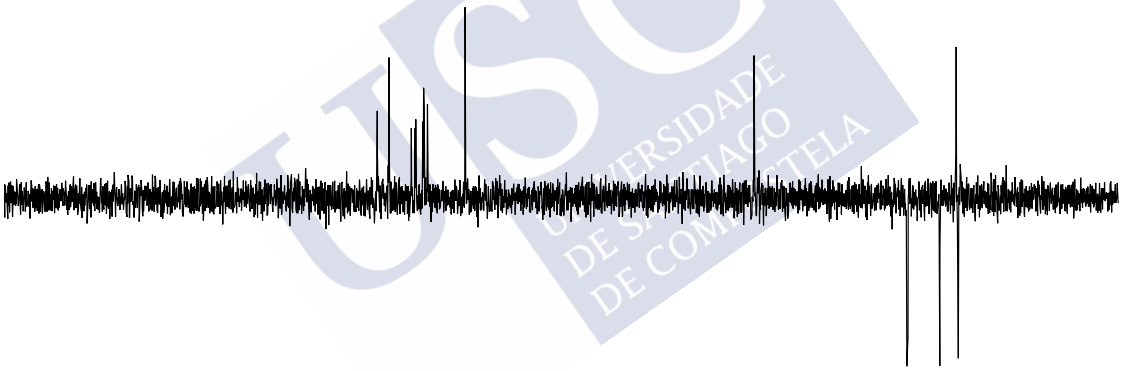

8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0

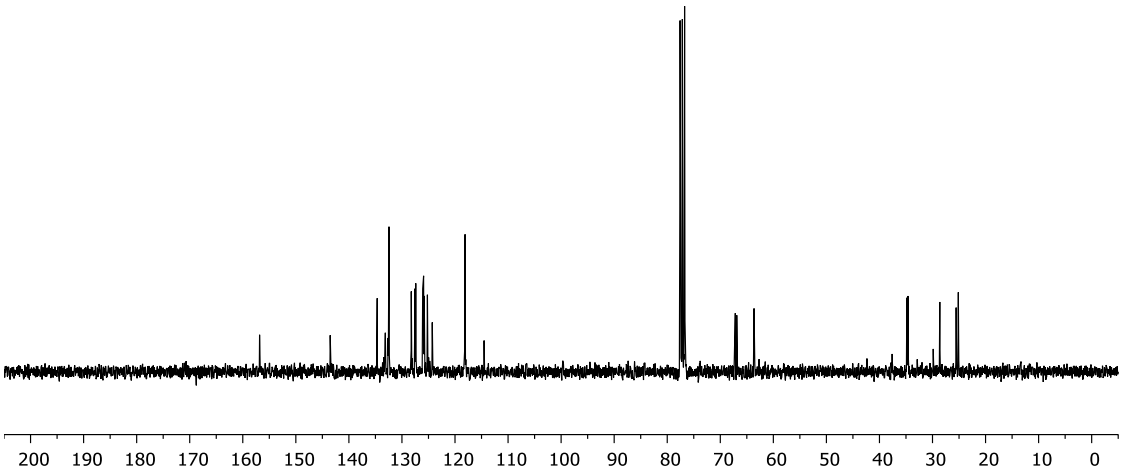

200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0

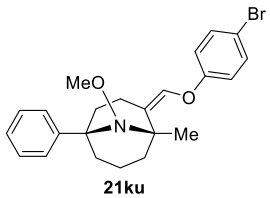

Br
MeO
O
N
Me

21km

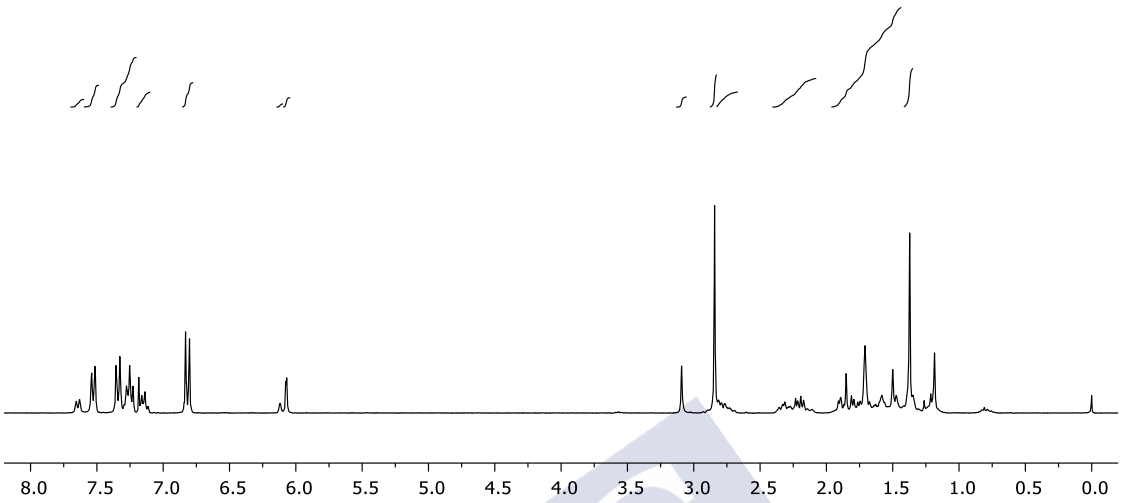

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

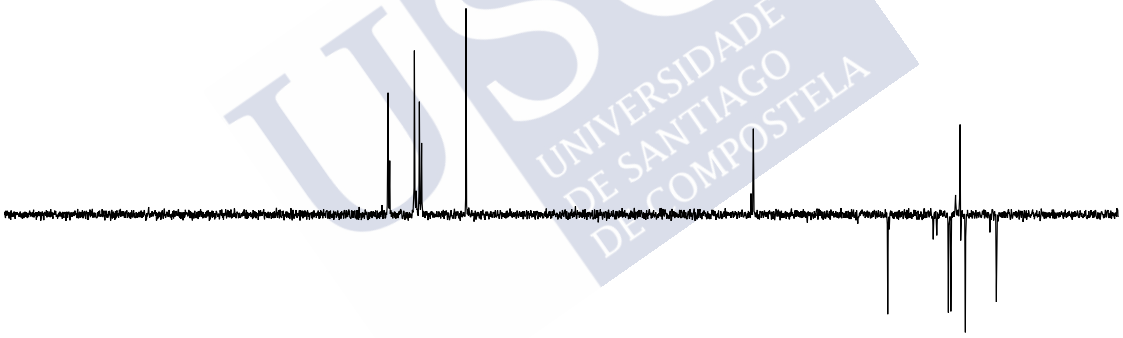


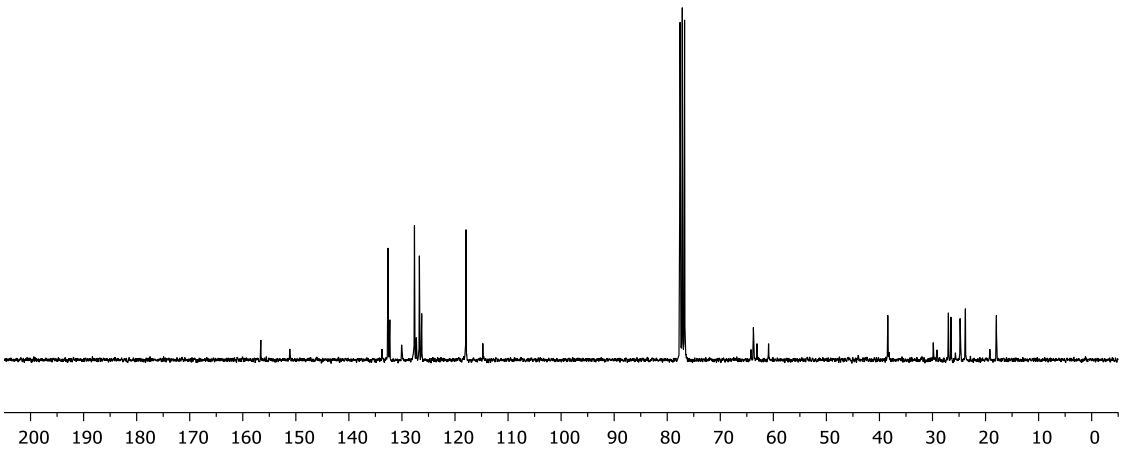

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0



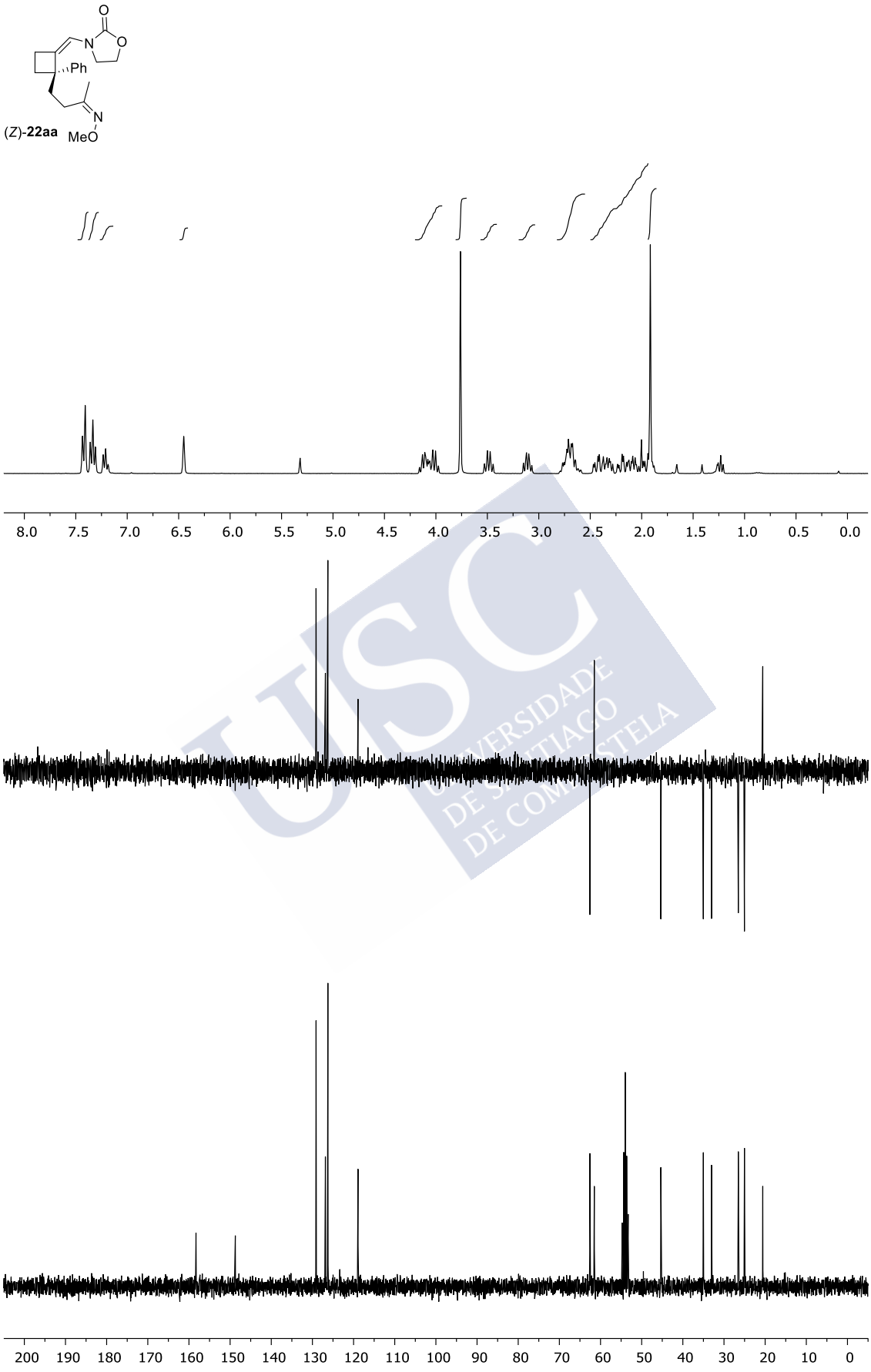
21ku

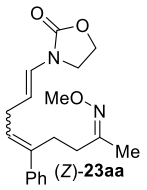




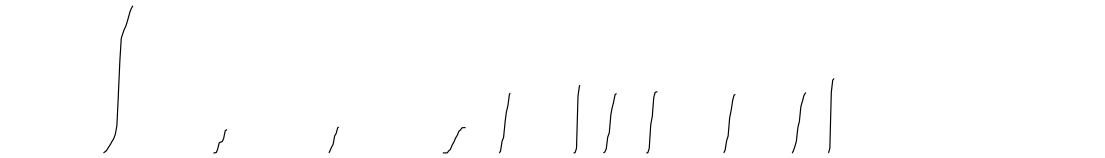


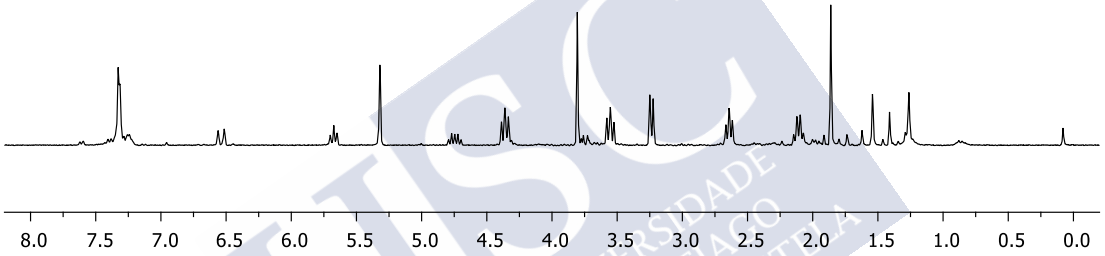
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

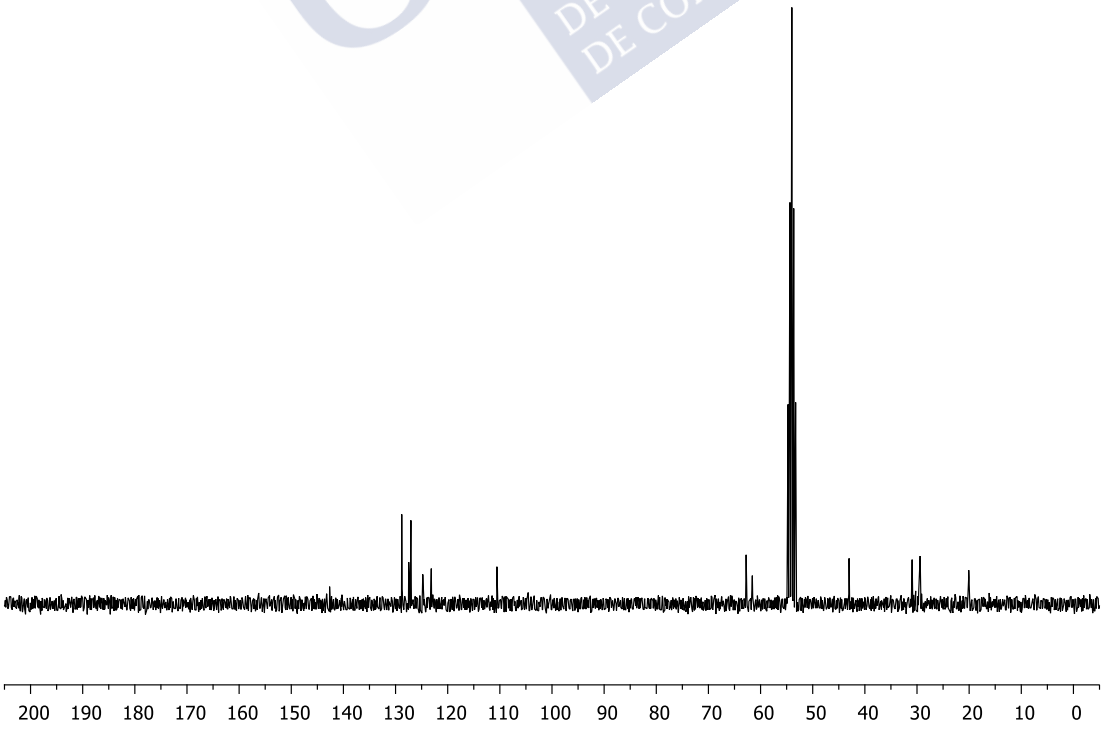

O
N
O
Ph
N
MeO
(Z)-22aa
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0



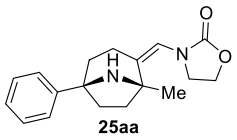
(Z)-**23aa**



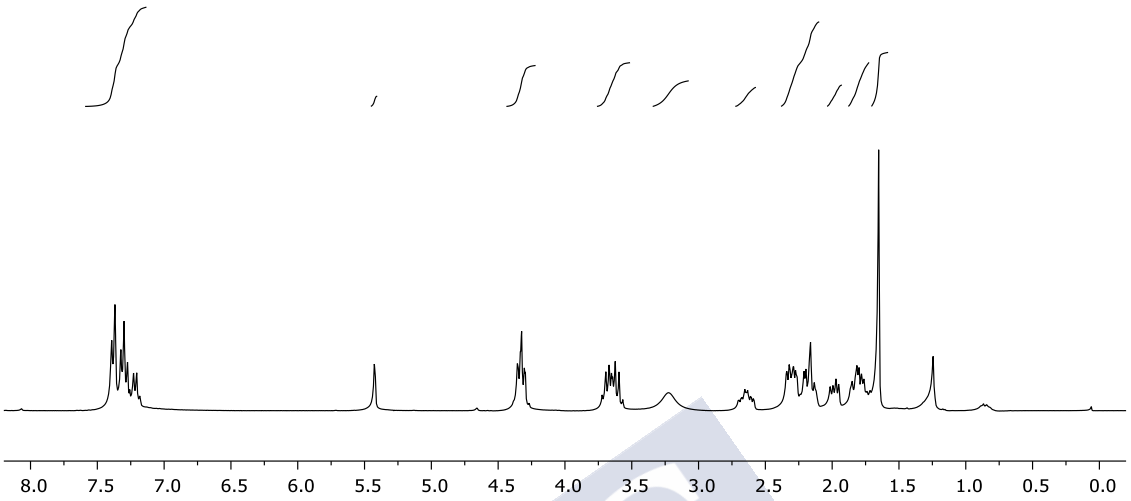


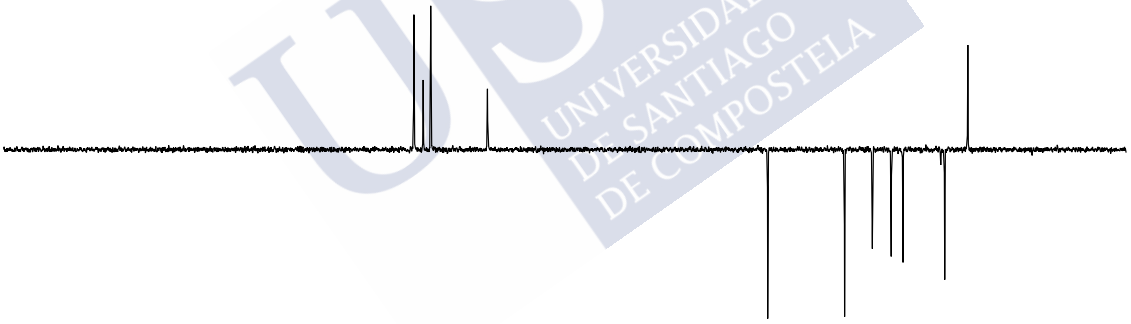


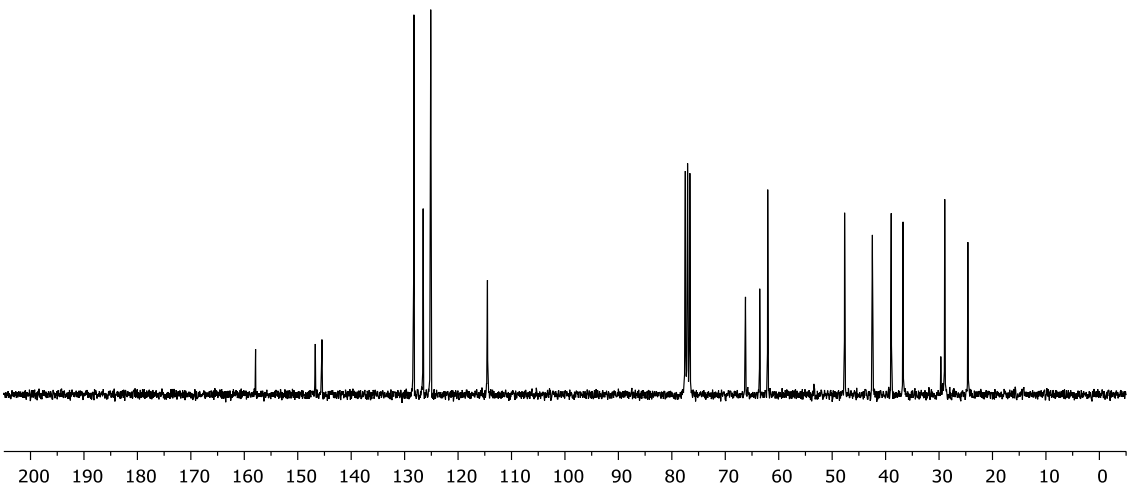
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

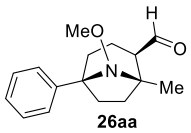

O
N
O
H
N
Me

25aa

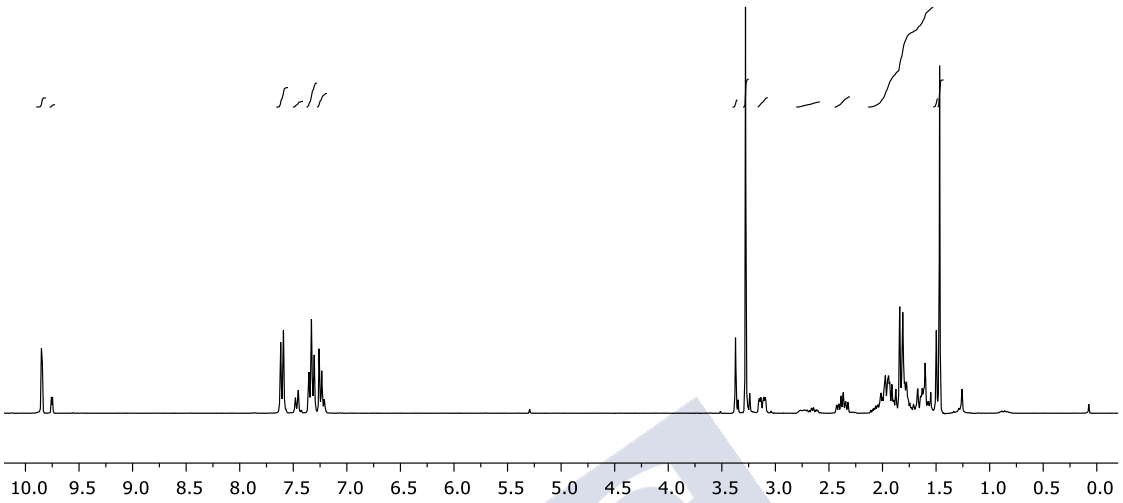

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

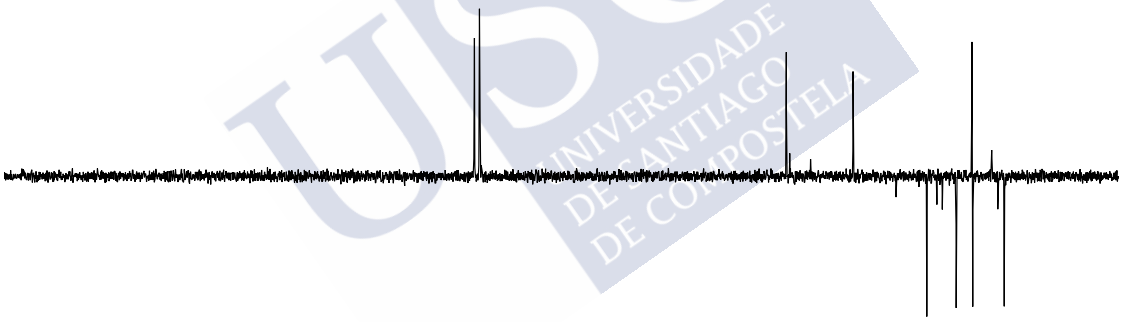


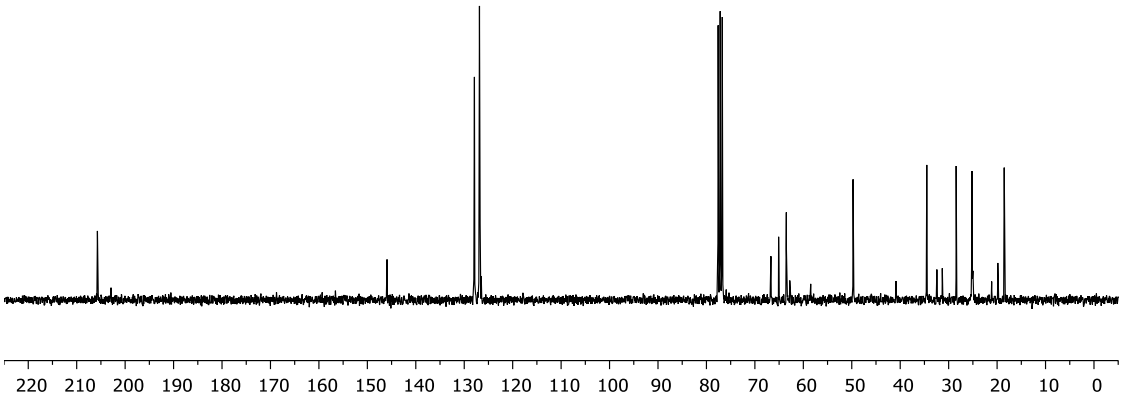

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

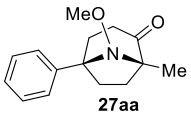

MeO
H
O
N
Me

26aa

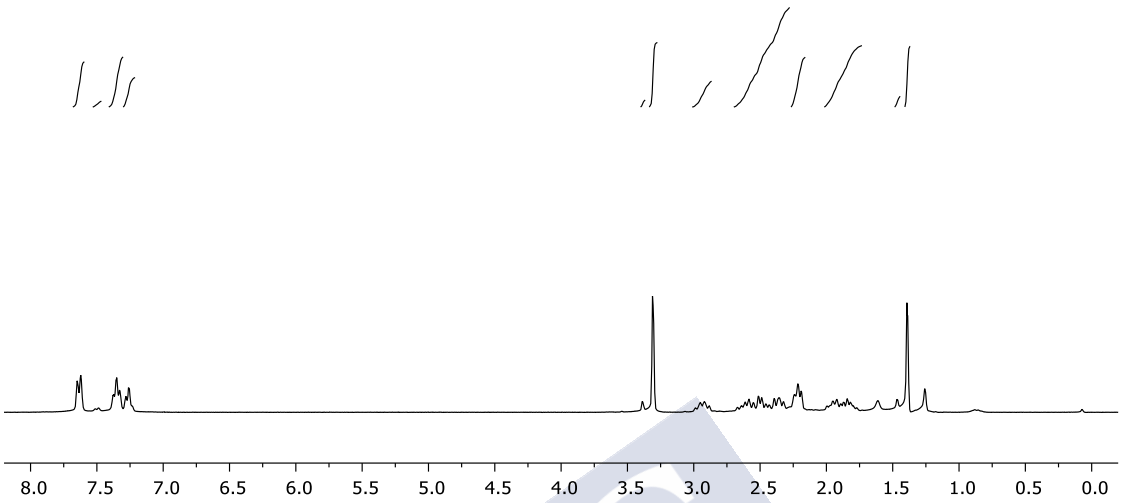

10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0

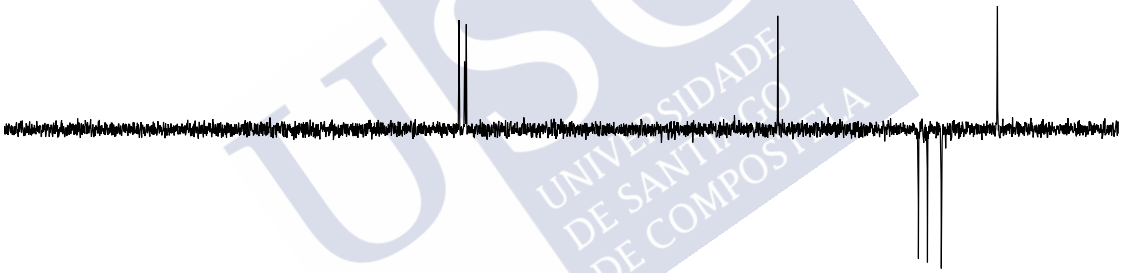


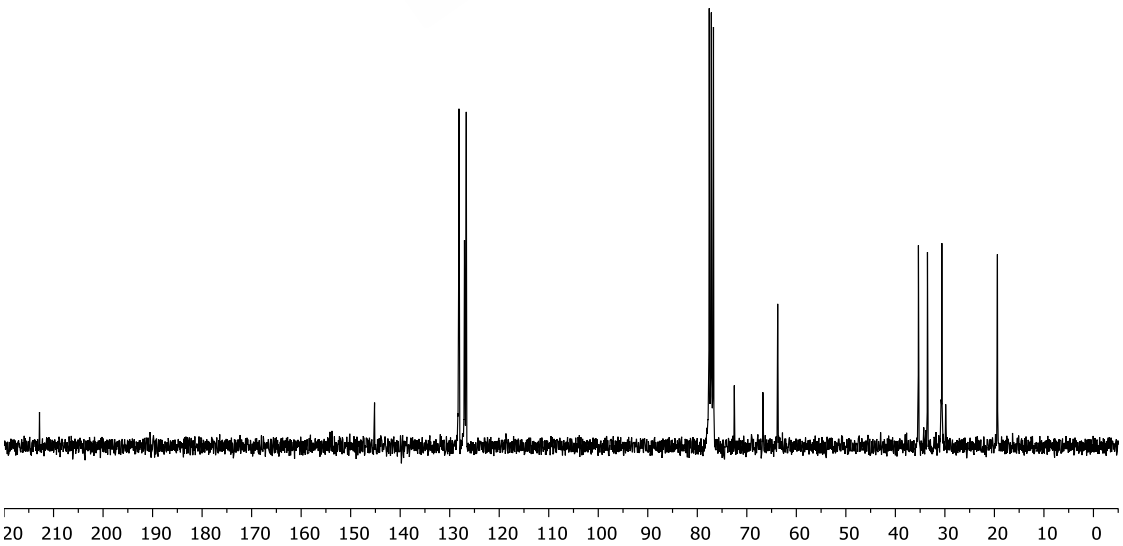

220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0

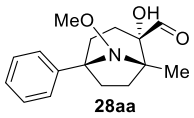

MeO
O
N
Me

27aa

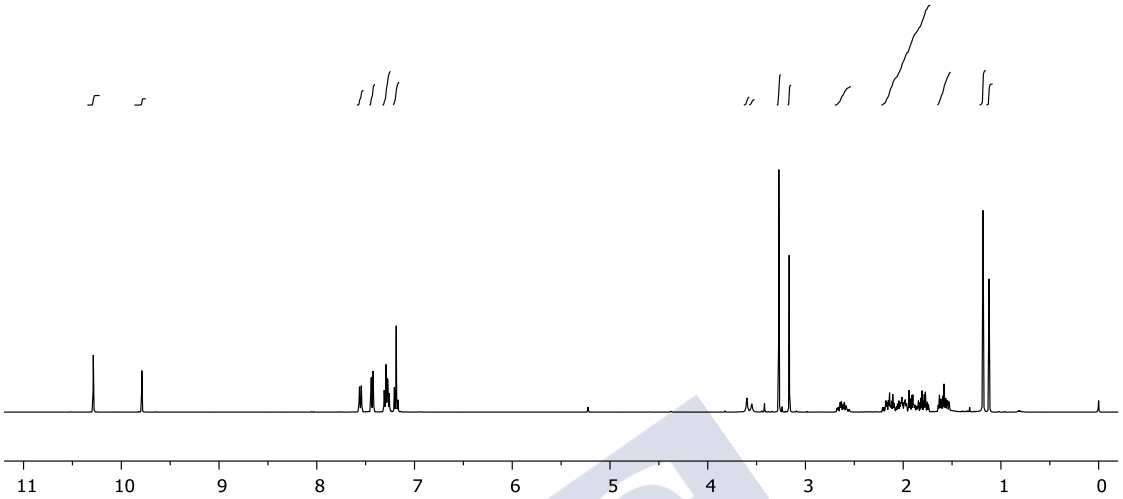

8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0

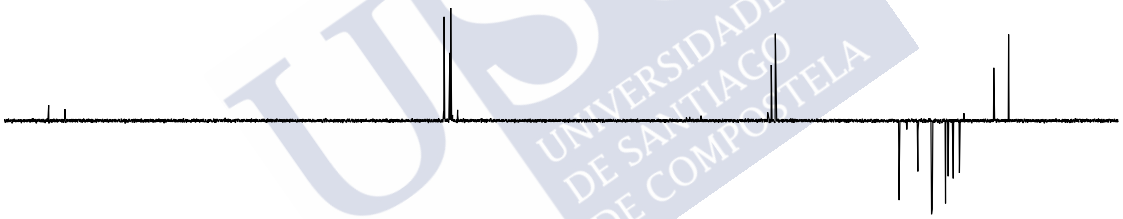


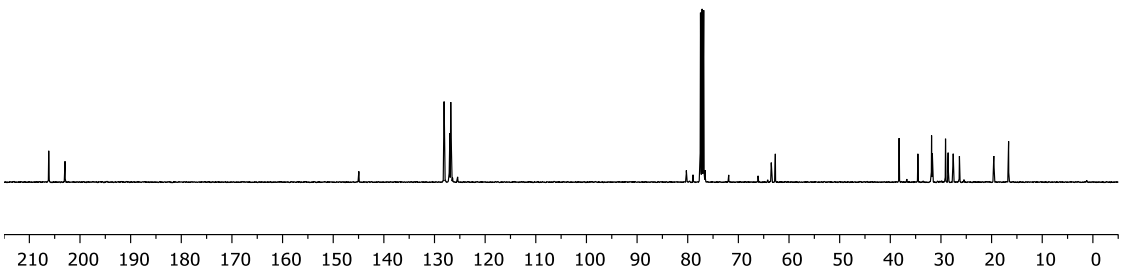

220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0



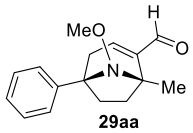
28aa



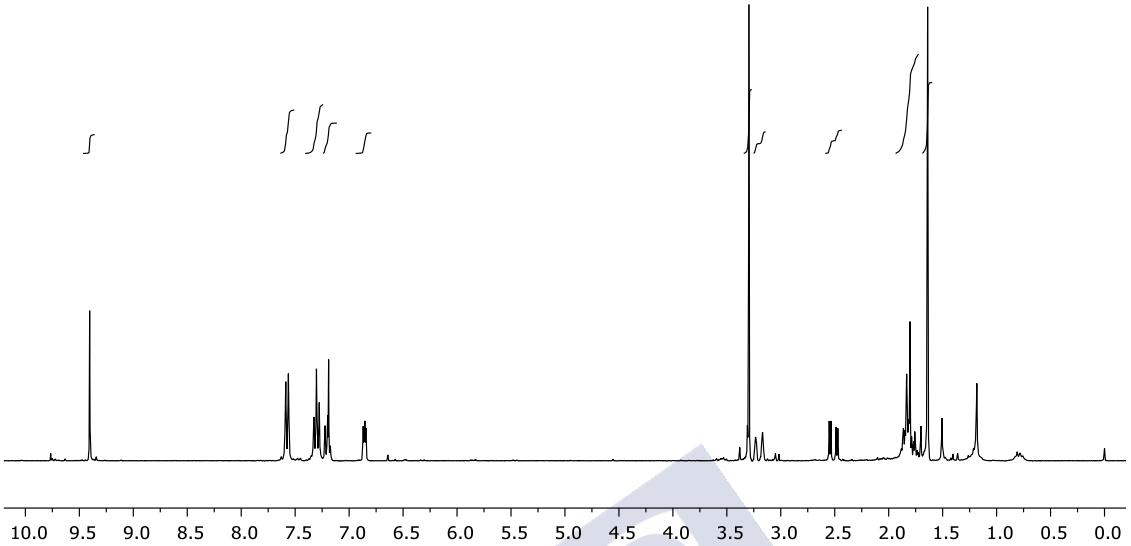


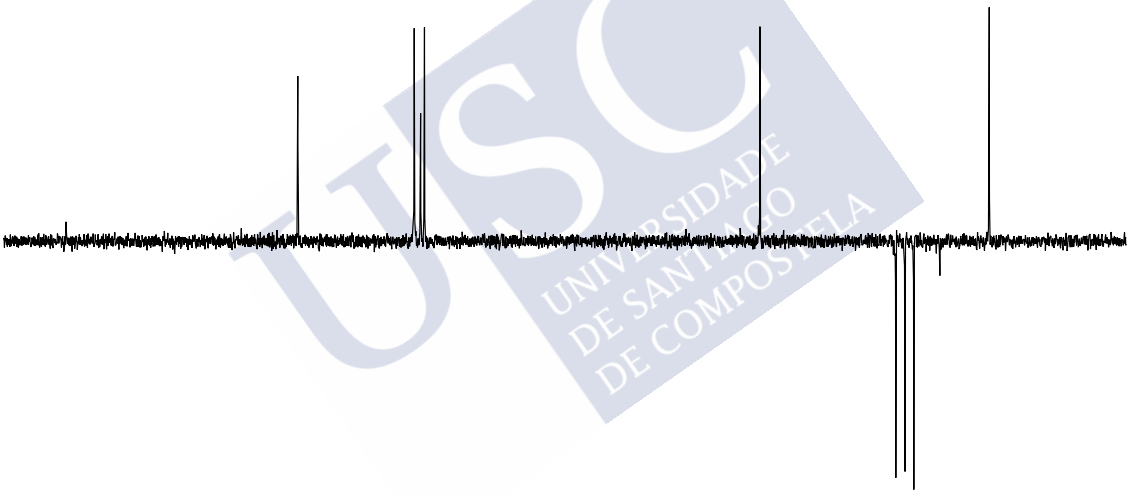


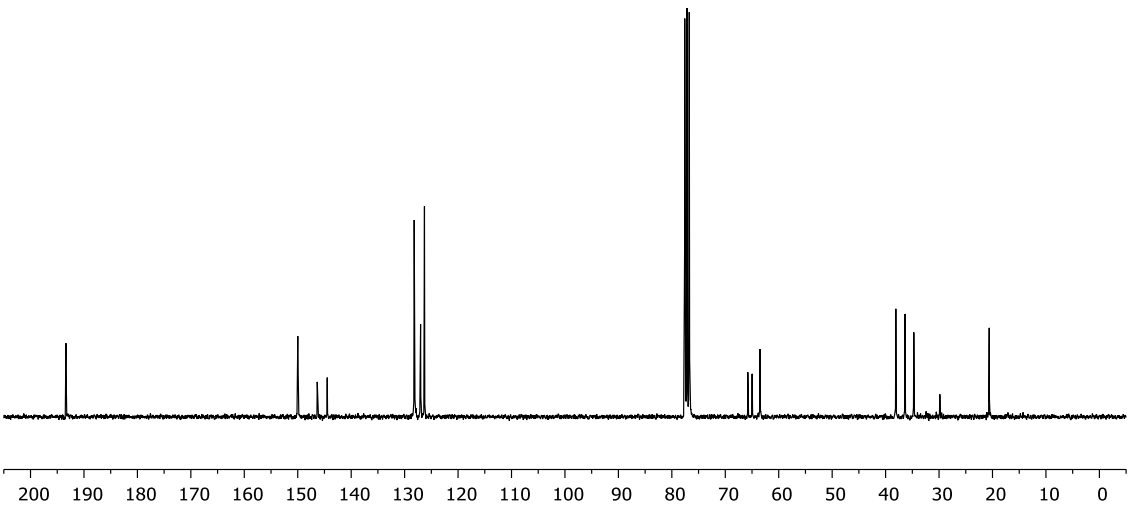
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

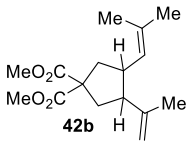

MeO
H
O
N
Me

29aa

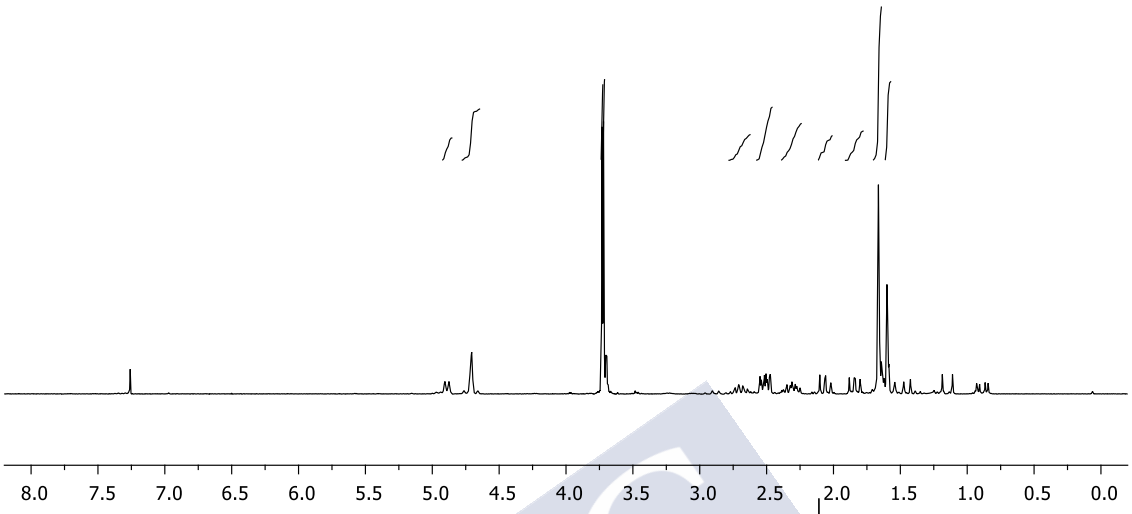

10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0

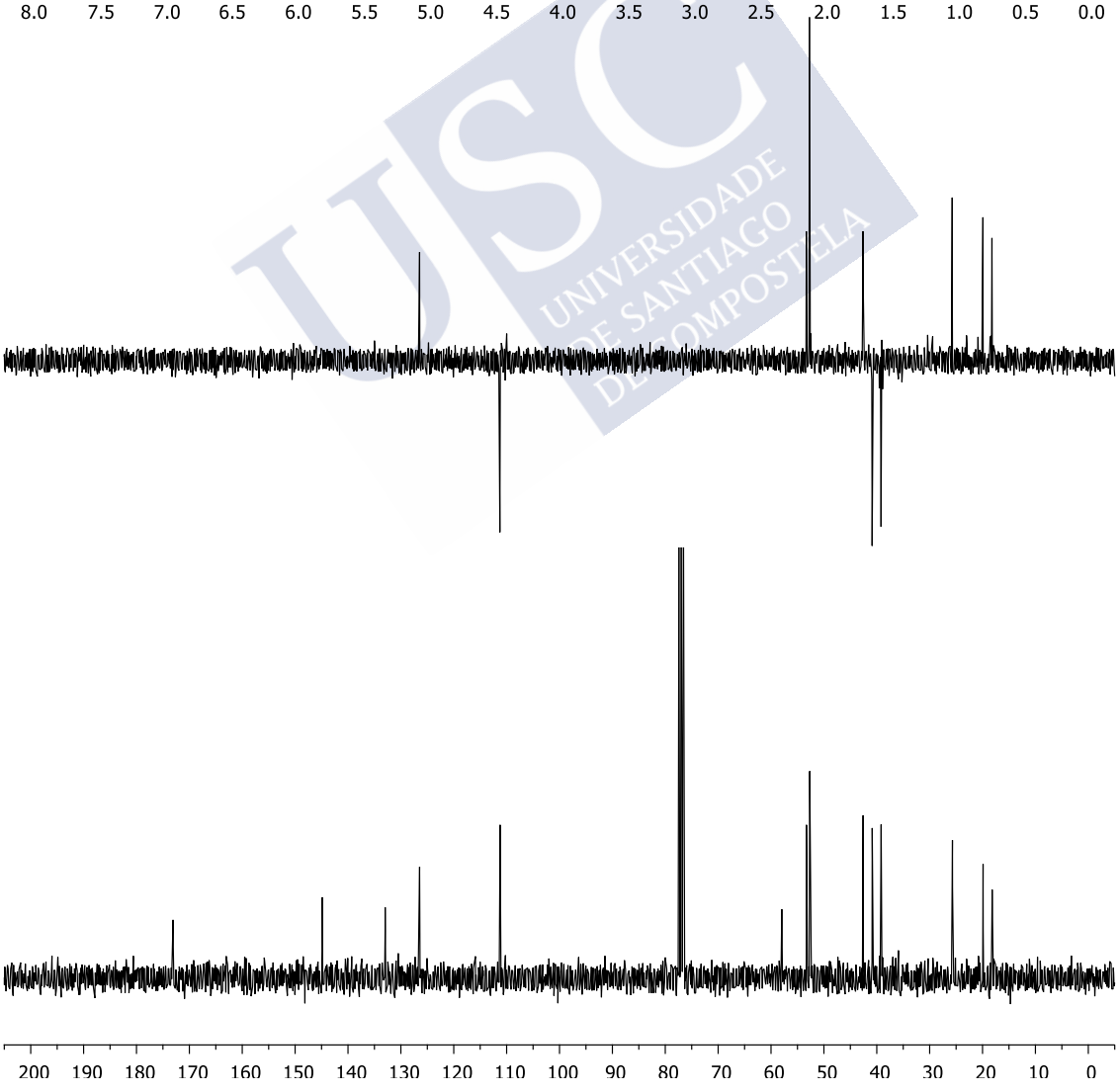



200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0

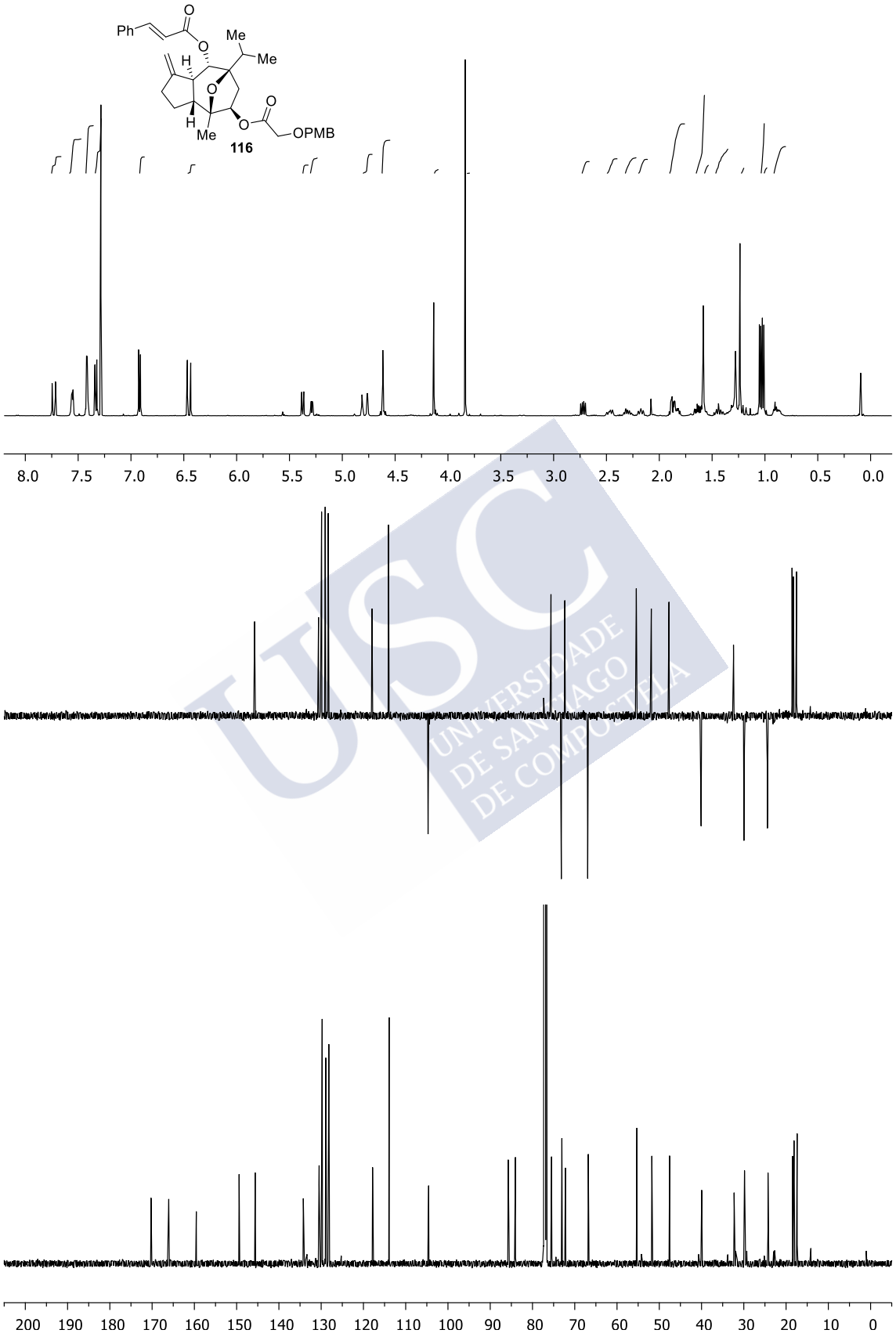


42b

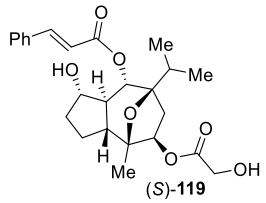




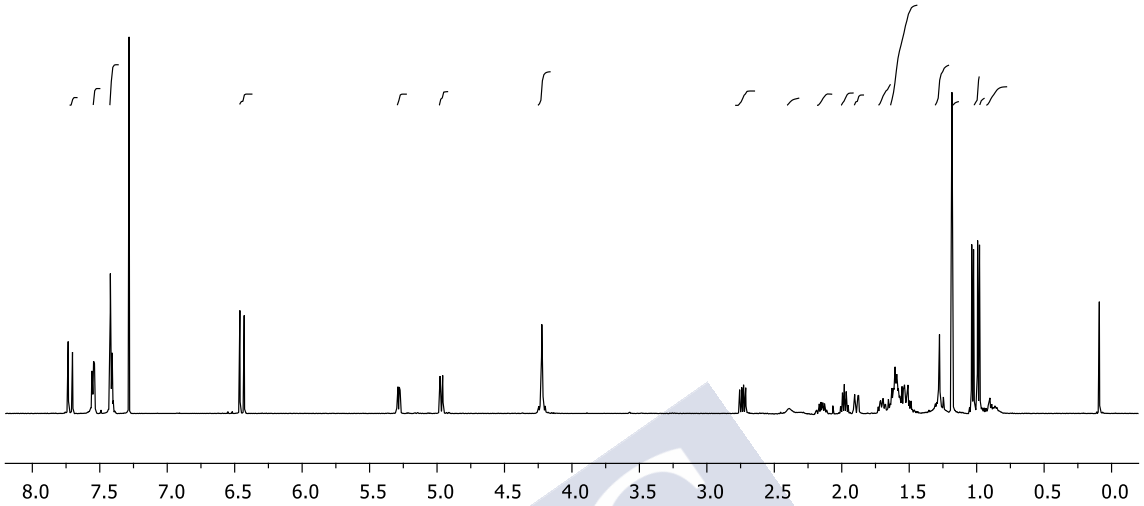
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

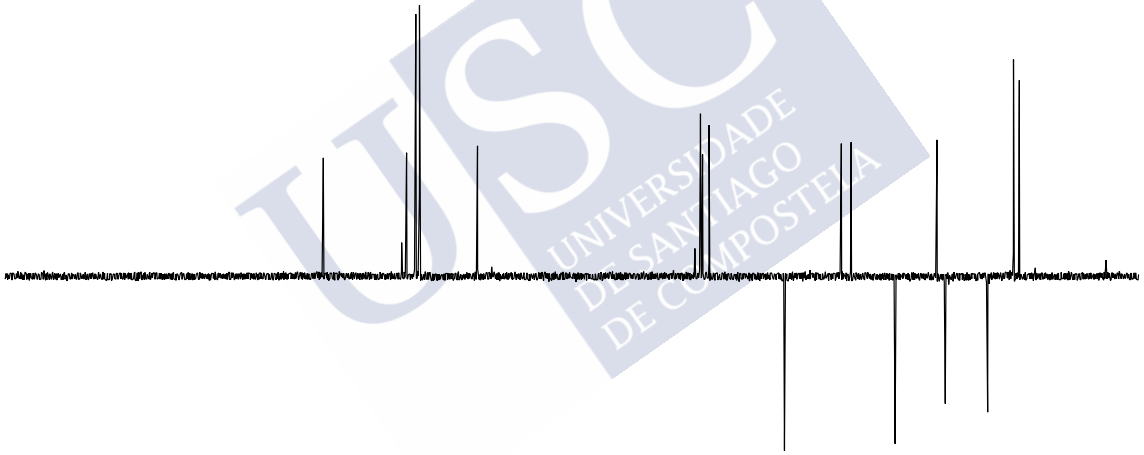


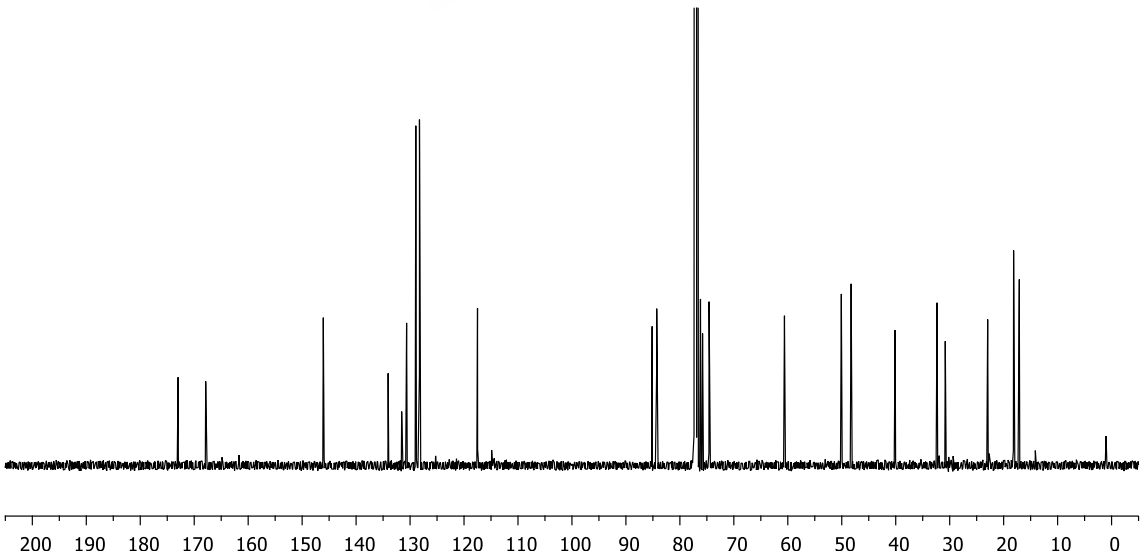
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



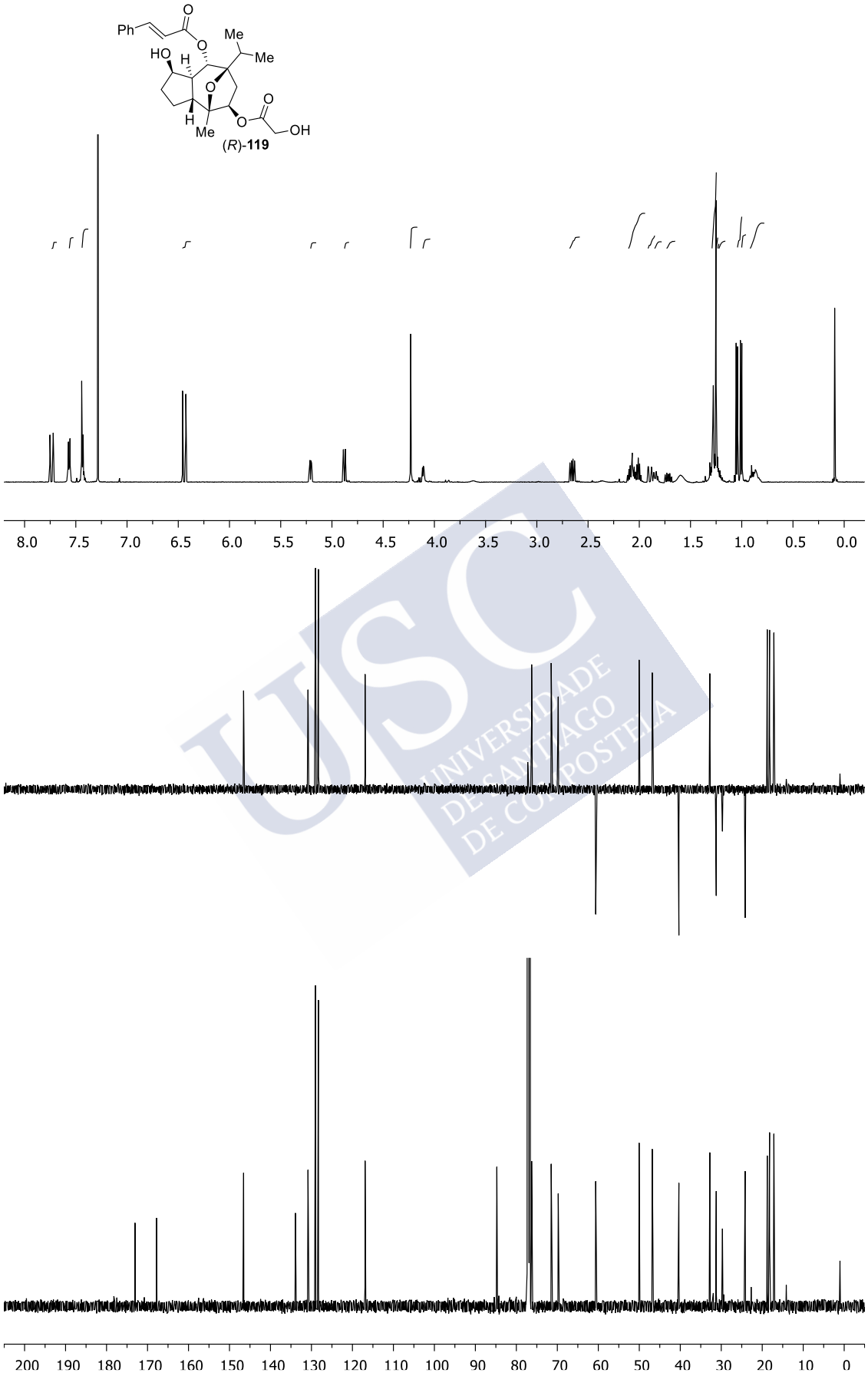
(*S*)-**119**

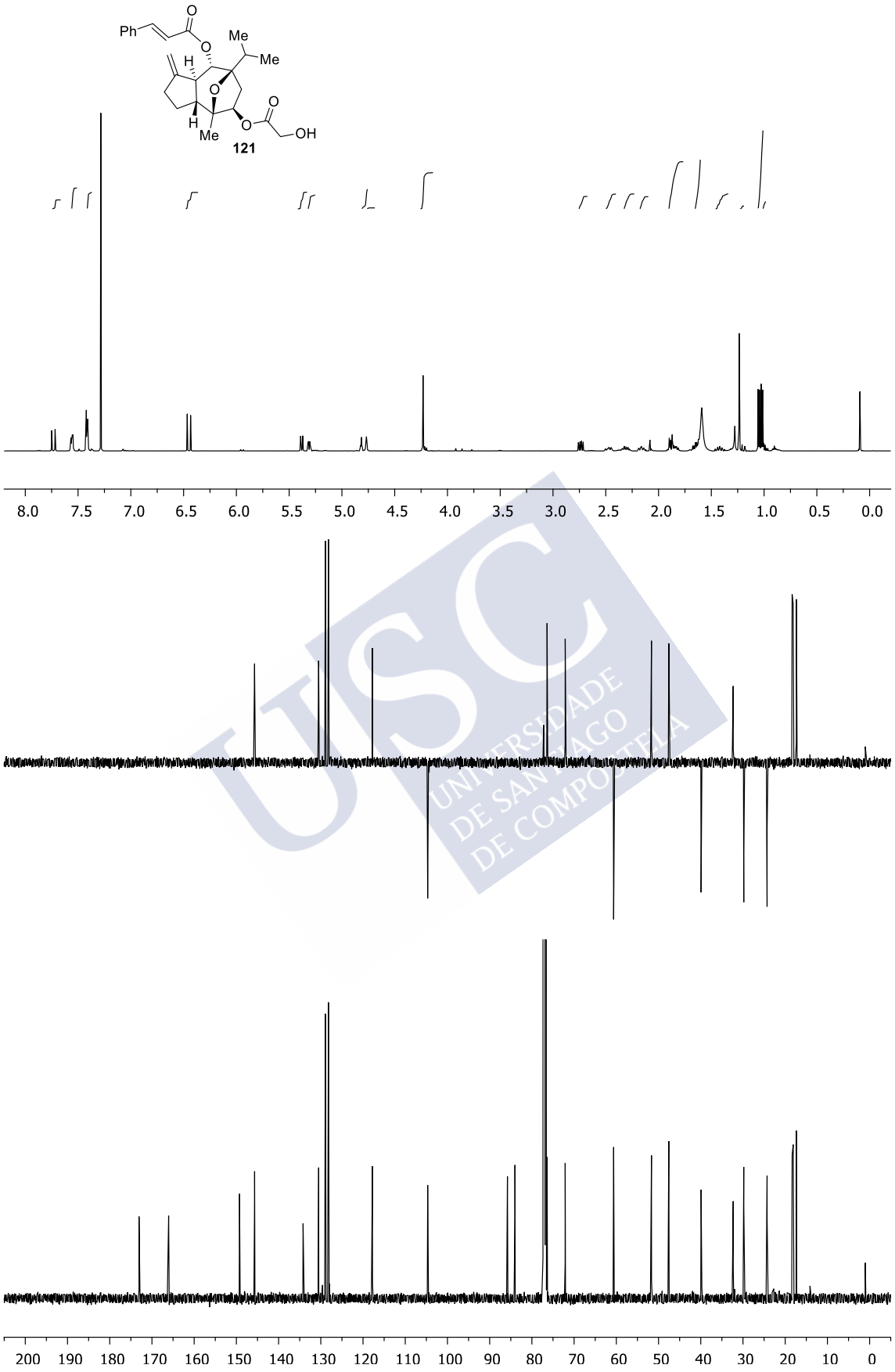




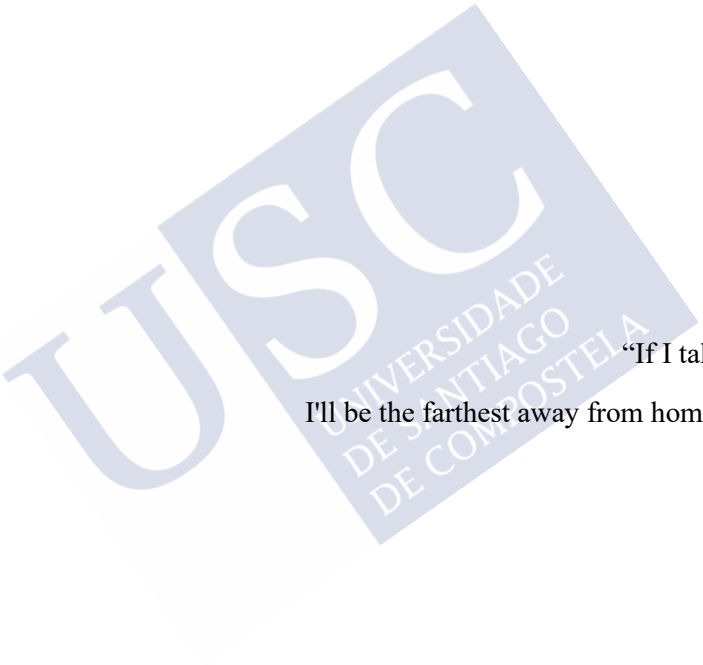


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


Ph
O
O
Me
Me
HO
H
O
H
Me
O
O
OH
(R)-119
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
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



“If I take one more step,

I'll be the farthest away from home I've ever been.”

(Sam – *LOTR*)