



Facultad de Química – Departamento de Química Orgánica
Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales
Moleculares

Cicloadiciones de sistemas Alénicos catalizadas por complejos de Oro(I)

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

Isaac Alonso Garcia

Santiago de Compostela, abril 2014

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

CERTIFICAN: Que la memoria adjunta, titulada *Cicloadiciones de sistemas Alénicos catalizadas por complejo de Oro(I)*, que para optar al grado de Doctor en Química presenta Don Isaac Alonso Garcia, ha sido realizada bajo nuestra dirección, en los laboratorios del departamento de Química Orgánica y del Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares (CIQUS) de la USC.

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

Y para que así conste, expiden el presente certificado en Santiago de Compostela, a 4 de abril de 2014.

Fdo.: José Luis Mascareñas Cid

Fdo.: Fernando López García

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradezco de todo corazón a mis directores de tesis, José Luis y Fernando, la oportunidad que me han dado para realizar esta tesis bajo su dirección. Su ayuda ha sido vital para poder llevar a cabo este proyecto en mi vida. El entusiasmo y la motivación extra que siempre me han aportado han sido increíbles y espero no olvidarlo en las nuevas etapas. Fer, muchas gracias por haber sido como un padre en el laboratorio.

Quiero agradecer al grupo de Lledós y al grupo de Lassaletta la realización de unas colaboraciones tan productivas. También agradecer a los grupos del proyecto consolidar la posibilidad de haberme permitido conocer e interactuar un poco más dentro del mundo de la química.

Agradecer al profesor Mathias Beller la posibilidad de realizar una estancia predoctoral en su grupo durante un verano.

A los profesores Luis Castedo, Juan Granja, Eugenio Vazquez y a la profesora Conchi Bello les quiero dar las gracias por su cordialidad y sugerencias en los seminarios

A mis compañeros de laboratorio les doy las gracias por todos los momentos vividos junto a ellos dentro y fuera del laboratorio. Bea, gracias por ser una buena amiga y enseñarme en los inicios de la tesis, fuiste como una madre en el laboratorio. Lara, gracias por hacerme reír tantas veces en el laboratorio. Adrian y Marisel, muchas gracias por vuestra ayuda y compañía. Olalla, te doy las gracias por ser mi amiga y una persona tan honrada. Helio..., que decir..., hemos sido compañeros de viaje y me ha encantado, siempre tendrás mi gratitud y amistad, te quiero tío....!!!!. Moi, gracias por tu ayuda, tus ideas y por los momentos distendidos dentro y fuera del Labo. Lucia y Gaurav, gracias por vuestra ayuda durante los principios en el CSIC. Paloma, muchas gracias por los paseos relajantes. Ronald, gracias por tu ayuda en los momentos finales y tu entusiasmo por la química. Juan Duran, muchas gracias por las conversaciones tan interesantes que tuvimos. Noelia Casanova, muchas gracias por tu alegría y simpatía. Noelia Quiñones, muchas gracias por haber hecho de tu estancia aquí una etapa muy bonita. Gracias a Andrés, Ivan, Jaime, David y los chicos nuevos del lado de síntesis por hacer del día a día algo tan agradable. A los chicos de *Bio*, Mateo, Jesus, Cris, Jessica, Borja y Elena..... gracias por ser amigos y unos magníficos compañeros. Al resto de gente del grupo así como a las personas que han realizado estancias en el grupo, muchas gracias por vuestro trabajo.

Jose, gracias por los buenos momentos vividos en Alemania y por tus consejos.

Gracias a los chicos de Juan Granja y Conchi

Quiero agradecer también al resto de amigos, compañeros, colegas del CIQS y de los servicios de RMN el haber podido trabajar con ellos, así como su inestimable ayuda siempre que fue necesaria. Mentxa, muchas gracias por todo.

Son muchas más las personas que han pasado por mi vida en estos años y que han dejado huella, pero una de ellas ha sido siempre más importante que cualquier tesis. Noa, muchas gracias por haber sido parte de mi vida, te quiero.

Por último, muchas gracias a toda mi gran familia, a mis padres y hermanos por estar ahí siempre en los momentos más duros. Gracias papa y mama, a vosotros va dedicado este trabajo.

A mis padres y a mis hermanos

Introducción	13
1. Catálisis Organometálica	17
2. Catálisis Organometálica Asimétrica.....	19
3. Reacciones de Cicloadición	21
Capítulo I. Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I).	25
I.1. Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I).	27
1. Introducción	27
2. Objetivo	53
3. Resultados y discusión.....	55
4. Conclusión	73
5. Anexo	75
Capítulo II. Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] y [4C+3C] Enantioselectivas de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I).	77
II.1. Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] y [4C+3C] Enantioselectivas de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I). ..	79
1. Introducción	79
2. Objetivo	99
3. Resultados y discusión.....	101
4. Conclusión	129
Capítulo III. Reacciones de cicloadición intermoleculares entre alenamidas y oxo-alquenos catalizadas por complejos de Oro(I).....	131
III.1. Reacciones de cicloadición intermoleculares entre alenamidas y oxo-alquenos catalizadas por complejos de Oro(I).	133
1. Introducción	133
2. Objetivo	149
3. Resultados y discusión.....	151
4. Conclusión	161
Parte experimental.....	163

Procedimientos experimentales generales	165
Capítulo I. Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I).....	167
I.1. Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I).	169
1. Preparación de los precursores de cicloadición.....	169
2. Procedimiento general para la cicloadición [4C+2C].....	177
Capítulo II. Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] y [4C+3C] Enantioselectivas de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I).	185
II.1. Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] y [4C+3C] Enantioselectivas de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I)	187
1. Preparación de los precursores de cicloadición.....	187
2. Preparación de los Complejos Quirales de Au(I)	195
3. Procedimiento General para la cicloadición [4C+2C] enantioselectiva con el complejo con (R,R,R)-Au13.....	201
4. Procedimiento General para la cicloadición (4+3) enantioselectiva (R,R,R)-Au13	207
Capítulo III. Reacciones de cicloadición intermoleculares entre alenamidas y oxo-alquenos catalizadas por complejos de Oro(I).....	221
III.1. Reacciones de cicloadición intermoleculares entre alenamidas y oxo-alquenos catalizadas por complejos de Oro(I).....	223
1. Preparación de los precursores de cicloadición.....	223
2. Procedimiento Representativo para la cicloadición con el complejo Au15.	227
3. Procedimiento experimental para la cicloadición enantioselectiva.	235
Espectros seleccionados	241

Abreviaturas y acrónimos

AcOEt	acetato de etilo	g	gramo
Aprox	aproximadamente	h	hora
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo	HMBC	espectroscopía de correlación 2D protón –carbono a larga distancia
c	cuatriplete	HMDS	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
cat.	catalítico	HMQC	espectroscopia de correlación 2D protón-carbono a corta distancia
CDCl ₃	cloroformo deuterado	Hz	hertzio
COSY	espectroscopía de correlación 2D protón-protón	hν	reacción fotoquímica
Cp	ciclopentadienilo	<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -butilo
Cy	ciclohexilo	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propilo
CH ₂ Cl ₂	diclorometano	IQ	ionización química
CH ₃ CN	acetonitrilo	<i>J</i>	constante de acoplamiento
d	doblete	M	molar
dba	dibencilidenacetona	m	multiplete
DFT	teoría funcional de la densidad	m/z	relación entre masa y carga
DHP	3,4-dihidro-2H-pirano	<i>m</i> -CPBA	ácido meta- cloroperbenzoico
DIAD	Diisopropilazodicarboxi-lato	MeOH	metanol
DIBAL-H	hidruro de diisobutil aluminio	mg	miligramo
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina	MHz	megahertzio
DMF	dimetilformamida	min	minuto
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano	mL	mililitro
EDC	etil (diaminpropil) carbodiimida	mM	milimolar
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución	mmol	milimol
EMBR	espectrometría de masas de baja resolución	Ms	metanosulfonilo
equiv.	equivalente	nOe	efecto nuclear Overhauser
ET	estado de transición	°C	grado centígrado
Et	etilo	p.f.	punto de fusión
Et ₂ O	éter dietílico	Pág.	página
Et ₃ N	triethylamina	Pd/C	paladio sobre carbón activo
EtOH	etanol	Ph	fenilo
		ppm	partes por millón

Pr	propilo	<i>t</i> BuOK	<i>tert</i> -butóxido potásico
q	quintuplete	TDA	1 tris-[2-(2-metoxietoxi)-etil]amina
Rdto.	rendimiento	Tf	trifluorometanosulfonilo
RMN	resonancia magnética nuclear	THF	tetrahidrofurano
s	singlete	THP	tetrahidropirano
sat.	disolución saturada	TMS	trimetilsililo
t	triplete	TOPP	tri- <i>orto</i> -fenilfosfito
T ^a	temperatura	Ts	4-toluensulfonilo
ta	temperatura ambiente	μL	microlitro
TBAF	fluoruro de tetrabutil amonio		
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo		

Introducción

Durante los últimos dos siglos la **Química** ha evolucionado hasta ocupar hoy en día un papel fundamental dentro de las ciencias, siendo junto con la física, biología y la medicina, uno de los pilares en los que se ha fundamentado el progreso tecnológico de nuestra sociedad. De hecho, no es posible entender nuestra vida cotidiana sin la presencia de las aplicaciones tecnológicas derivadas de los avances conseguidos en química.

La definición clásica de la química como *“el estudio de la materia y los cambios que experimenta”* podríamos actualizarse al de la *ciencia que estudia las moléculas y los cambios que experimentan*. Una rama fundamental de la química es la **Síntesis Orgánica**, una herramienta fundamental para poder acceder a cantidades apreciables de moléculas, ya sean naturales o no, y posibilitar el estudio de sus propiedades físicas, biológicas e incluso terapéuticas. Por esto, disponer de rutas sintéticas basadas en el diseño y desarrollo de metodologías eficientes, que permitan un acceso rápido y práctico a estructuras moleculares de distinto grado de complejidad estructural, es fundamental para el avance de la ciencia. Muchos de los productos generados a través de la síntesis, como los plásticos, tintes, fármacos, etc.... son claves en el mantenimiento de nuestra calidad de vida.^{1,2}

Muchos productos naturales con algún tipo de actividad farmacológica contienen como elemento estructural clave esqueletos carbonados policíclicos con una estereoquímica específica, y su síntesis suele ser un reto extraordinario (en la **Figura 1** se representan algunos productos naturales con actividades biológicas relevantes). En este contexto, el desarrollo de metodologías sintéticas eficientes y versátiles para obtener dichas estructuras cíclicas y policíclicas de una forma rápida es un objetivo importante en el campo de la síntesis.³

¹ Li, J. W.; Vederas, J. C. *Science* **2009**, 325, 161.

² Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1.

³ (a) Nicolaou, K. C., Sorensen, E. J., *“Classics in Total Synthesis: targets, strategies, methods”* Wiley-VCH.
(b) Nicolaou, K. C., Snyder, S. A., *“Classics in Total Synthesis II: more targets, strategies, methods”* Wiley-VCH.

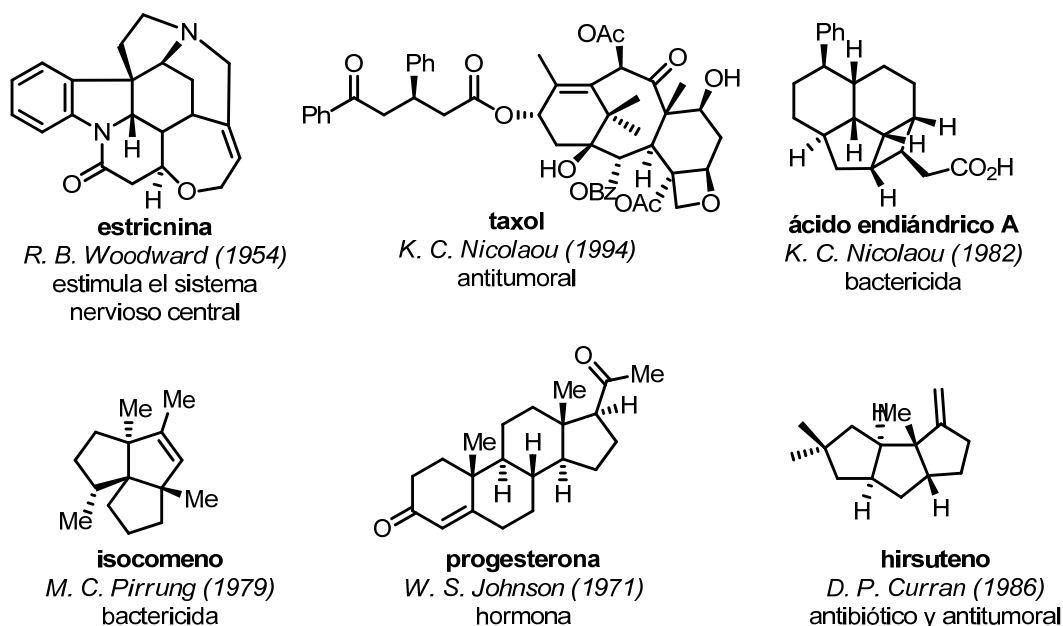


Figura 1. Ejemplos de productos naturales con actividad biológica.

Hace décadas, el objetivo fundamental de los trabajos en síntesis consistía en alcanzar el producto final prácticamente a cualquier coste, empleando en muchos casos rutas lineales, repletas de etapas de protección y desprotección, e intercambio de grupos funcionales. Hoy en día la perspectiva ha cambiado, y el énfasis se sitúa más en la metodología que en el producto. De esta forma, la química sintética moderna, en su búsqueda de la *síntesis ideal*, intenta la obtención del producto en el menor número de etapas, a partir de reactivos comercialmente disponibles y baratos, y con el mejor rendimiento posible. Esta *síntesis ideal* debería ser sencilla, segura, económicamente viable y respetuosa con el medioambiente.⁴

⁴ Wender, P. A.; Miller, B. *Nature* **2009**, 460, 197.

1. Catálisis Organometálica

Como se ha comentado, la química sintética del siglo XXI debe tener muy en cuenta aspectos como la economía y el respeto al medioambiente. De este modo, debe basarse, en la medida de lo posible, en la utilización de transformaciones eficientes en términos de selectividad (quimio-, regio-, diastereo- y enantioselectividad), y de economía. Una reacción química ideal sería aquella en la que el producto es el resultado de una simple adición de los agentes reaccionantes, y donde cualquier otro reactivo se necesite solamente de forma **catalítica**.⁵ Desde sus orígenes, el campo de la catálisis ha experimentado un crecimiento exponencial, y actualmente es raro encontrar alguna ruta sintética en la que al menos no haya una etapa de tipo catalítico.

Se pueden considerar diferentes procesos catalíticos en función de los catalizadores empleados; así se puede hablar de biocatálisis cuando empleamos enzimas,⁶ organocatálisis cuando empleamos pequeñas moléculas orgánicas como por ejemplo la prolina,⁷ catálisis organometálica cuando empleamos complejos metálicos,⁸ e incluso podríamos hablar de nanocatálisis cuando los catalizadores empleados son nanopartículas.⁹ Cada uno de estas propuestas presenta ventajas e inconvenientes, sin embargo, no deben ser juzgadas individualmente sino que deben ser vistas como metodologías complementarias. La **química organometálica** ofrece un potencial enorme para el desarrollo de nuevas transformaciones catalíticas debido al gran número de complejos metálicos susceptibles de ser empleados como catalizadores

Un ejemplo representativo de la potencialidad de los complejos metálicos como catalizadores, es la síntesis de ciclooctatetraeno. Originalmente se preparaba a partir de la 9-azabicyclo[4.2.1]nonan-2-ona y requería más de 10 etapas, para un rendimiento global del 2%. La introducción de una nueva reacción catalizada por un complejo de Ni permitió obtener el producto con un rendimiento superior al 90%, en una única etapa, a partir de cuatro moléculas de acetileno (véase en el Esquema 1).¹⁰

⁵ (a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1. (b) Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chemistry & Industry* **1997**, 19, 765. (c) Wender, P. A.; Miller, B. I. *Organic Synthesis: Theory and Applications*; Hudlicky, T., Ed.; JAI Press: London, **1993**; Vol. 2, 27.

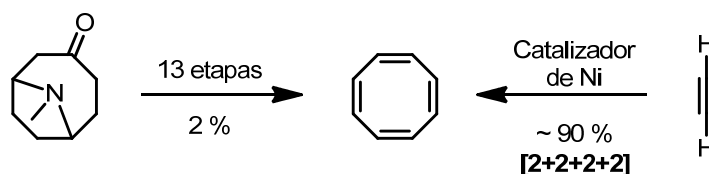
⁶ Drauz, K. & Waldmann, H. "Enzyme Catalysis in Organic Synthesis" Vol. I-III, Wiley-VCH.

⁷ Reetz, M. T., List, B., Jaroch, S., Weinmann, H., "Organocatalysis" Springer-Verlag, Berlin.

⁸ (a) Hegedus, L. S. "Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules", Ed. University Science of Books, **1994**. (b) Crabtree, R. H. "The Organometallic Chemistry of Transition Metals", Ed. Wiley Interscience, **2001**.

⁹ Para interesantes ejemplos de nanocatálisis en síntesis orgánica, ver; (a) Oliver-Meseguer, J.; Cabrero-Antonino, J.R.; Domínguez, I.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Science*, **2012**, 338, 1452. (b) Grirrane, A.; Corma, A.; García, H. *Science* **2008**, 322, 1661. (c) Serna, P.; Corma, A. *Science* **2006**, 313, 332.

¹⁰ (a) Willstätter, R.; Waser, E. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1911**, 44, 3423 (b) Reppe, W.; Schlichting, O.; Klager, K.; Toepel, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 1 (c) Wender, P. A.; Miller, B. L. *Nature* **2009**, 460, 197.



Esquema 1. Comparación de la síntesis clásica del ciclooctatetraeno y su síntesis mediante el empleo de catálisis de Niquel.

Los metales de transición, como consecuencia de su esfera de coordinación, variedad de electronegatividades y potencial para cambiar el estado de oxidación, ofrecen numerosas posibilidades para producir intermedios reactivos bajo condiciones suaves, por lo que son candidatos muy útiles para catalizar transformaciones orgánicas que serían imposibles o muy difíciles de realizar en condiciones térmicas o fotoquímicas.⁸ En el año 2010, la comunidad científica, a través de la academia de ciencias de Suecia ha reconocido la importancia y la contribución de la catálisis organometálica otorgando el premio Nobel a Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por sus trabajos en acoplamientos cruzados catalizados por complejos organometalicos.¹¹

La mayor parte de los avances producidos en los últimos años en el campo de la catálisis con complejos de metales de transición se ha centrado en la utilización de complejos de metales de los grupos 8-10. Sin embargo, más recientemente se ha producido un “boom” en el desarrollo de reacciones catalizadas por complejos de oro o platino, metales que por un tiempo se han considerado inertes.

⁸ a) Hegedus, L. S. “*Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*”, Ed. University Science of Books, **1994**. (b) Crabtree, R. H. “*The Organometallic Chemistry of Transition Metals*”, Ed. Wiley Interscience, **2001**.

¹¹ http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/

2. Catálisis Organometálica Asimétrica

Un número muy importante de productos naturales son quirales ya que no presentan en sus estructuras planos de simetría o centros de inversión. Dicha quiralidad es una propiedad de extrema importancia cuando se trata de moléculas relacionadas con los sistemas biológicos, como el ADN, azúcares o aminoácidos..., los cuales existen de forma natural como un único enantiómero.¹² Los sistemas biológicos (enzimas, proteínas, ác. nucleicos, etc...), habitualmente, reconocen el par de enantiómeros de una molécula quiral como dos sustancias distintas y por tanto originan respuestas distintas para cada uno de ellos. Este hecho se pudo comprobar trágicamente en el caso de la *Talidomida*. La administración de este fármaco como racemato a mujeres embarazadas a mediados del siglo XX provocó la aparición de malformaciones fetales debido a los efectos teratogénicos del enantiómero (S).¹³ En el año 2002, el porcentaje de fármacos quirales alcanzó el 40% del total y desde entonces este mismo ha continuado creciendo. Esto hace que el desarrollo de nuevos procesos enantioselectivos que den acceso a productos bioactivos ópticamente puros sea uno de los retos más importante en síntesis.¹⁴ Particularmente importante es la introducción de asimetría utilizando métodos de catálisis asimétrica.¹⁵ En este contexto, los complejos quirales de metales de transición han jugado y continúan jugando un papel crucial.

El primer proceso enantioselectivo catalizado por un complejo organometálico fue descrito en 1961 y consistió en una polimerización de Ziegler-Natta del benzofurano catalizada por un sistema AlCl_3 /fenilalanina.¹⁶ Posteriormente destacan los procesos de ciclopropanación asimétrica de Noyori y los trabajos sobre hidrogenación asimétrica de Knowles y Kagan.¹⁷ Posteriormente, se produjeron los descubrimientos realizados por Sharpless sobre epoxidación de alcoholes alílicos y dihidroxilación de olefinas, y los descritos por Noyori en hidrogenaciones.¹⁸ La importancia de estos avances fue

¹² (a) "The Origin of Chirality in the Molecules of Life" Guijarro, A.; Yus, M. RSC Publishing (2009). (b) Hein, J. E., Blackmond, D. G., *Accounts of Chem. Res.* **2012**, 45, 2045.

¹³ Noyori, R. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.

¹⁴ *Journal of Health Science*, **2008**, 23. & Chiral Drugs, Wiley-VCH, C. A. Challener, Ed. **2004**.

¹⁵ Para una revisión sobre el uso de catálisis asimétrica en la síntesis de productos naturales ver: Mohr, J.T.; Krout, M. R.; Stoltz, B. M. *Nature*. **2008**, 455, 323.

¹⁶ Natta, G.; Farina, M.; Peraldo, M.; Bressan, G. *Makromol. Chem.*, **1961**, 43, 68.

¹⁷ (a) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 7, 5239. (b) Knowles, K. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.*, **1968**, 1445. (c) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971** 481.

¹⁸ (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974. Jacobsen, E.N.; Marko, I.; Mungall, W.S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968. (b) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5856. (c) Crawley, M. L.; Trost, B. M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

(d) Para una revisión extensa sobre la evolución histórica de la catálisis asimétrica, así como de las diferentes estrategias de inducción asimétrica ver: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. "Comprehensive Asymmetric Catalysis" I-III Springer, **1999** y Suplementos 1-2 Springer, **2004**.

reconocida por la comunidad científica, a través de la Academia de las ciencias Sueca, otorgando a R. Noyori, K. S. Knowles y K. B. Sharpless el premio nobel de química en el año 2001.¹⁹

¹⁹ http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/

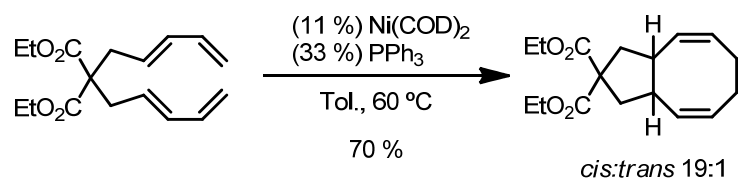
3. Reacciones de Cicloadición

De entre el enorme abanico de metodologías sintéticas, las **reacciones de cicloadición** son de enorme interés sintético, ya que dan lugar a ciclos mediante la formación simultánea de al menos dos enlaces σ en una única etapa y por tanto, ofrecen una oportunidad para la reducción de número de etapas en una ruta sintética.²⁰

Desde el descubrimiento de los procesos [4+2] en 1928 por Otto Diels y Kurt Alder,²¹ la actividad investigadora en este campo ha sido intensa. Los trabajos realizados en los años sesenta por Woodward y Hoffmann sobre las reacciones pericíclicas de cicloadición concertadas marcaron un punto de inflexión en el estudio de los procesos de cicloadición.²² Según los resultados de dichas investigaciones y otras posteriores, para que un proceso de cicloadición concertado se produzca, es necesario que los componentes de la cicloadición presenten una sustitución adecuada, que facilite el solapamiento de los orbitales frontera, en un proceso en el cual se ha de conservar la simetría de los orbitales de los reactivos hacia los productos.²³

En el caso concreto de la reacción [4+2] de Diels-Alder, la reactividad de los componentes involucrados (olefinas, dienos y alquinos) no activados suele ser baja, necesitándose condiciones extremas, o bien métodos especiales para obtener buenos rendimientos y selectividades en el proceso.

En este sentido, los complejos metálicos, a través de la catálisis organometálica, ofrecen nuevas oportunidades para promover reacciones de cicloadición, ya que, gracias a la complejación de los metales a los componentes no activados, se modifica significativamente su reactividad.²⁴ Este potencial de la catálisis metálica se ve reflejado, por ejemplo, en la reacción de cicloadición [4+4] mostrada en el Esquema 2, desarrollada por el grupo de P. Wender, que se lleva a cabo con un catalizador de Ni y no está permitida térmicamente.²⁵



Esquema 2. Reacción de cicloadición [4+4] catalizada por Ni

²⁰ (a) Carruthers, W. "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis"; Pergamon: Oxford, **1990**. (b) Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis"; Wiley-VCH, **2001**.

²¹ http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/

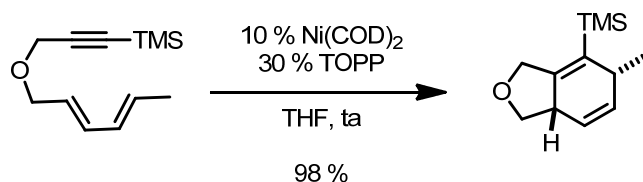
²² (a) Woodward, R.; Hoffmann, R. J. Am. Chem. Soc. **1965**, 87, 395–397. (b) Hoffmann, R.; Woodward, R. J. Am. Chem. Soc. **1965**, 87, 2046. (c) Woodward, R.; Hoffmann, R. J. Am. Chem. Soc. **1965**, 87, 2511.

²³ Fukui, K. Science. **1982**, 218, 747.

²⁴ Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. Chem. Rev. **1996**, 96, 49.

²⁵ a) Wender, P.A.; Ihle, N. C. J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 4678. b) Wender, P.A.; Snapper, M.L. Tetrahedron Lett. **1987**, 28, 2221.

Otro ejemplo de la capacidad de la catálisis organometálica, también descrito por el grupo de Wender, se puede ver en la reacción mostrada en el Esquema 3, en la que se realiza una cicloadición [4+2] de tipo Diels-Alder de forma completamente diastereoselectiva y a temperatura ambiente, utilizando sustratos no activados electrónicamente y, de nuevo usando un catalizador de Ni. En ausencia de éste, es necesario calentar a 150 °C para que la reacción ocurra.²⁶



Esquema 3. Cicloadición [4C+2C] catalizada por Ni

Además de estos ejemplos, se han desarrollado reacciones de cicloadición [2+2], [3+2], [4+2], [4+3], [5+2], etc..., que proporcionan acceso a carbociclos y heterociclos de diferentes tamaños, aunque en la mayoría de los casos los precursores tienen que tener estructuras bastante elaboradas, y el éxito se limita a determinados tipos de sustratos. Existen todavía muchísimos retos y enormes posibilidades en el desarrollo de nuevas reacciones de cicloadición catalizadas por metales. Clásicamente la mayoría de los metales utilizados son derivados de los grupos 8, 9 o 10. El advenimiento de la catálisis por oro, ha permitido el desarrollo de nuevas reacciones de cicloadición basado en nuevas propuestas mecanísticas.²⁷

Particularmente importante es el desarrollo de cicloadiciones que dan lugar a carbociclos de siete miembros, ciclos que forman el elemento estructural clave de muchas sustancias de interés biológico, como puede verse en la Figura 2.

²⁶ Wender, P. A.; Smith, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6432.

²⁷ (a) Trillo, B.; López, F.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J.L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 951. (b) Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J.L., *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3336.

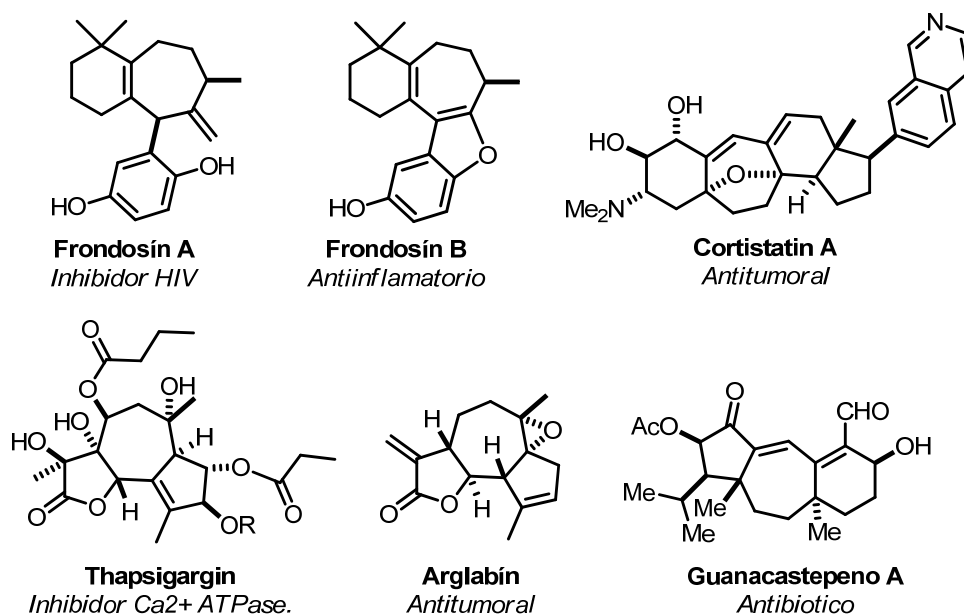


Figura 2. Diferentes productos naturales con propiedades biológicas relevantes que contienen un anillo de siete miembros en su estructura

A pesar de la importancia de muchos de estos compuestos policíclicos y de la necesidad de sintetizar análogos que puedan ser utilizados como sondas biológicas o incluso llegar a ser probados como fármacos, los métodos disponibles en la actualidad para la preparación de ciclos de siete miembros son bastante escasos y suelen ser poco eficientes, generales y prácticos.²⁸

Las cicloadiciones [4+3] de cationes alílicos son una estrategia sintética muy interesante y muy utilizada para acceder a ciclos de siete carbonos, pero hasta el momento, la mayoría de los métodos descritos se basan en procesos no catalíticos, y no asimétricos.²⁹

²⁸ Para revisiones recientes de estrategias de cicloadición que permiten la preparación de anillos de siete miembros, ver: Gulias. M.; López. F.; Mascareñas. J. L. [4 + 3] Cycloadditions, Vol 5, 593, *Comprehensive Organic Synthesis II*, Elsevier **2014**, Ed. Knochel. P.; Molander. G. A.

²⁹ (a) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Org. React.* **1998**, 51, 351. (b) Harmata, M. *Adv. Cycloaddit.* **1997**, 4, 41. (c) Cha, J. K.; Oh, J. *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 217. (d) Harmata, M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 595. (e) Harmata, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2297.

Este trabajo de tesis se desarrolla dentro de este contexto de **química de cicloadiciones, catálisis organometálica, y el desarrollo de nuevos procesos catalíticos enantioselectivos**, utilizando como sistemas catalíticos complejos de oro:

Capítulo I: Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I).

Capítulo II: Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] y [4C+3C] enantioselectivas de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I).

Capítulo III: Reacciones de cicloadición intermoleculares entre alenamidas y oxo-alquenos catalizadas por complejos de Oro(I).

**Capítulo I. Reacciones de cicloadición
intramoleculares [4C+2C] de aleno-dienos
catalizadas por complejos de Oro(I).**

I.1. Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I).

1. Introducción

1.1 Síntesis de carbociclos de seis miembros mediante reacciones de cicloadición [4C+2C] catalizadas por metales de transición

El desarrollo de metodología sintética para la obtención de carbociclos de seis miembros continúa siendo un reto en química orgánica debido a que dicho anillo de seis carbonos es uno de los elementos estructurales clave en muchos productos naturales (Figura 3).

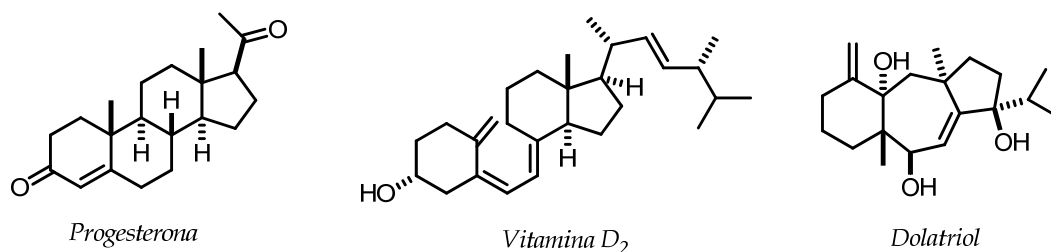


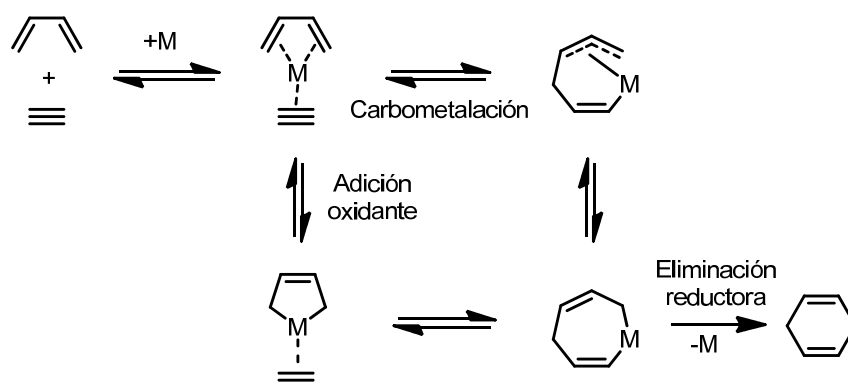
Figura 3. Ejemplos de productos naturales que presentan en su estructura anillos de 6 carbonos.

La ya comentada reacción de cicloadición [4+2] o de Diels-Alder, es una de las herramientas sintéticas clásicas más poderosas para la formación de estos anillos. Dicho potencial, así como la relevancia histórica que ha tenido en síntesis total ha quedado ampliamente demostrada en la síntesis de productos naturales.³⁰ Sin embargo, la obtención de procesos [4+2] efectivos bajo condiciones suaves requiere que los dos componentes de la reacción, el dieno y el dienófilo, presenten propiedades electrónicas complementarias. Este requisito se solventa normalmente con la presencia de grupos dadores o aceptores de densidad electrónica en los componentes de reacción (dieno rico en electrones junto con un dienófilo deficiente es la combinación más empleada, conocida como Diels-Alder de demanda directa). Por el contrario, en algunos casos, se ha demostrado que sustratos no activados electrónicamente y por tanto poco o nada reactivos bajo condiciones térmicas, pueden participar en cicloadiciones [4+2] mediante el uso de catalizadores basados en metales de transición. La mayor parte de los ejemplos

³⁰ (a) Oppolzer, W. *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5; Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A. Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; 315. Para revisiones de aplicaciones de la reacción de Diels-Alder en síntesis total, ver: (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668. (c) Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779.

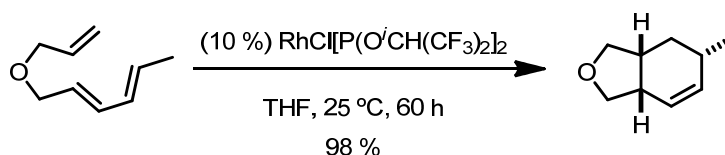
descritos consisten en reacciones de cicloadición entre alquinos (2C) y 1,3-dienos (4C) empleando como catalizadores metálicos complejos de Rh, Ni o Pd fundamentalmente.³¹

En la mayor parte de los casos, estas transformaciones implican la formación de intermedios metalacíclicos resultado de un proceso de adición oxidante o carbometalación. Además, un proceso de eliminación reductora suele cerrar el ciclo catalítico proporcionando los cicloaductos correspondientes y regenerando el catalizador metálico (Esquema 4).³²



Esquema 4. Hipótesis mecanísticas de un cicloadición [4+2] típica catalizada por un metal de transición.

Uno de los primeros ejemplos de estas reacciones lo desarrolló el grupo de Livinghouse en el año 1990. La reacción descrita consiste en una cicloadición intramolecular [4+2] entre dienos y alquinos o alquenos no activados, catalizada por un complejo de Rh(I) que permite la obtención de productos bicíclicos [4.3.0] de forma totalmente diastereoselectiva (Esquema 5).³³



Esquema 5. Reacción de cicloadición intramolecular [4+2] entre sistemas no activados catalizada por un complejo de Rh(I).

³¹ Para ejemplos representativos con 1,3-dienos, ver: (a) Wender, P. A.; Jenkins, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6432. (b) McKinsty, L.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6145. (c) Para ejemplos intermoleculares entre 1,3-dienos y alquinos, ver: (d) Carbonaro, A.; Greco, A.; Dall'Asta, G. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3948. (e) tom Dieck, H.; Diercks, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 778. (f) Hilt, G.; Hess, W.; Harms, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3287. Para ejemplos representativos de reacciones hetero-Diels-Alder, ver: (g) Trost, B. M.; Brown, R. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5877. (h) Koyama, I.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1350.

³² Para ejemplos de estas estrategias de adición oxidante-eliminación reductora con metales de transición, ver: (a) Wender, P. A.; Love, J. A. *In Advances in Cycloaddition*, Vol. 5.; Harmata, M., Ed.; JAI Press: Greenwich, **1999**; 1.

³³ Jolly, R. S.; Luedtke, G.; Sheehan, D.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4965.

Posteriormente, se han descrito nuevas alternativas para desarrollar este tipo de cicloadiciones, no solo para procesos intramoleculares,³⁴ sino también intermoleculares.³⁵

Las reacciones de ciclación o cicloadición catalizadas por metales de transición en las que participa un aleno son muchísimo menos comunes que aquellas en las que participa un alquino, sin embargo, la química de los alenos ha experimentado una notable expansión a lo largo de las últimas décadas.³⁶ El enlace doble C-C de un aleno es del orden de 10 kcal/mol menos estable que el de un alqueno simple lo que le confiere una mayor reactividad. Además, la inherente quiralidad axial ofrece oportunidades para el desarrollo de nuevas transformaciones sintéticas asimétricas. Además el uso de alenos en reacciones de ciclación o cicloadición posibilita que los productos obtenidos presenten un alqueno endo o exocíclico. Ejemplos clásicos de cicloadiciones de alenos incluyen procesos pericíclicos inducidos térmica o fotoquímicamente como reacciones de tipo Diels-Alder, procesos 1,3-dipolares o transformaciones que proceden a través de especies radicalarias.³⁷ Sin embargo en las últimas dos décadas se han descubierto cicloadiciones de alenos catalizadas por metales de transición. Así, el grupo de Wender publicó en 1995 una reacción de cicloadición [4+2] regioselectiva entre un dieno y un aleno. Los autores observaron que en función del catalizador metálico utilizado la regioselectividad del proceso variaba. Mientras que un complejo de Ni(0) provoca la reacción del doble enlace externo del aleno, un complejo de Rh(I) provoca la reacción del doble enlace interno del aleno tal como se representa en el Esquema 6.³⁸

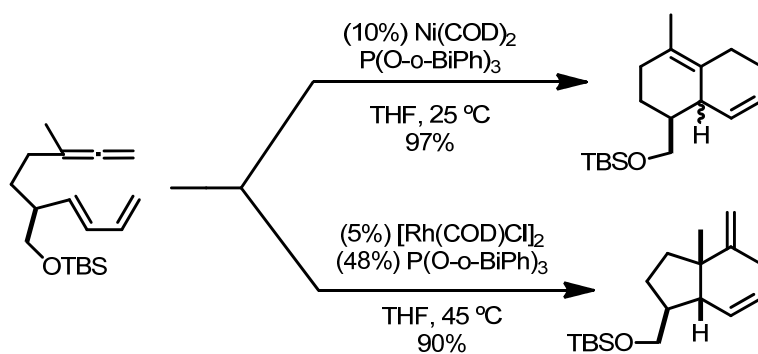
³⁴ Para ejemplos de procesos intramoleculares, ver; (a) Wender, P. A.; Smith, T. E. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 824. (b) Gilbertson, S. R.; Hoge, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2075. (c) Kumar, K.; Jolly, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 3047. (d) Motoda, D.; Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1860.

³⁵ Paik, S. -J.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2045.

³⁶ Para ejemplos de uso de alenos en catálisis con metales de transición, ver; (a) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1679.; (b) Kim, H.; Williams, L.J. *Curr. Opin. Clin. Drug Discovery Dev.* **2008**, 11, 870; (c) Hassan, H. *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 413; (d) Ma, S. *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 91; (e) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2829; (f) Sydnes, L.K. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1133; (g) Zimmer, R.; Dinesh, C.U.; Nandanan, E.; Khan, F.A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3067; (h) Bates, R.W.; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 12; (i) Krause, N.; Hashmi, A. S. K. "Modern Allene Chemistry" Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; (j) Krause, N. "Cumulenes and Allenes in Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations", Thieme, Stuttgart, **2008**.

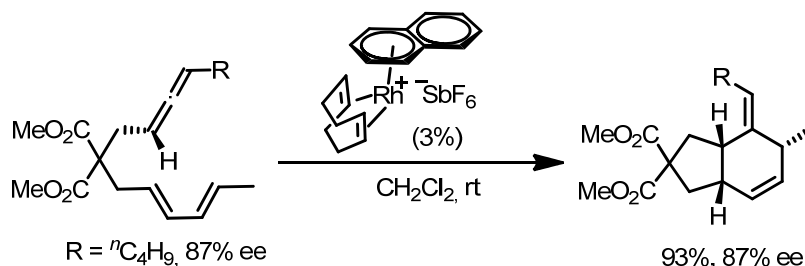
³⁷ Para ejemplos de cicloadiciones de alenos a través de procesos radicalarios, ver; Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 783.

³⁸ Wender, P. A.; Jenkins, T. E.; Suzuki, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1843.



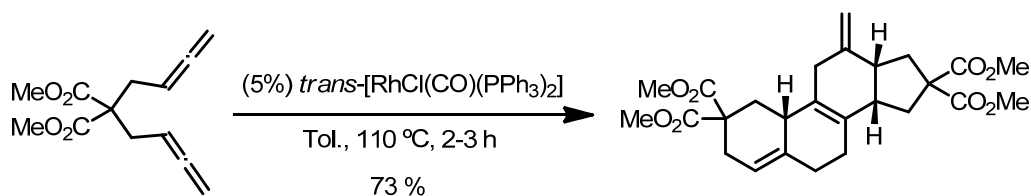
Esquema 6. Reacciones de cicloadición [4+2] catalizadas por Rh o Ni entre dieno y aleno

Más recientemente, en 2005, Trost y colaboradores describieron una reacción [4+2] enantioespecífica con alenodienos. El catalizador de rodio empleado, $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{SbF}_6$, permite obtener los cicloaductos deseados con buenos rendimientos, completa diastereoselectividad e transferencia íntegra de la información quiral (Esquema 7).³⁹



Esquema 7. Cicloadición [4+2] enantioespecífica de alenodienos descrita por Trost.

Durante ese mismo año, Ma describió una reacción en cascada entre bisalenos catalizada también por un complejo de rodio. Los productos estereoideos obtenidos son resultado de condensación de dos moléculas de sustrato, lo que permite obtener un gran incremento de la complejidad estructural en un único paso (Esquema 8).⁴⁰



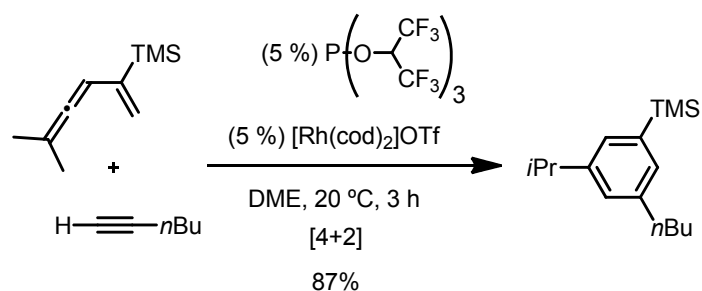
Esquema 8. Cicloadición en cascada de bisalenos descrita por Ma.

También se han descrito diversas transformaciones intermoleculares. Por ejemplo, Murakami describió una cicloadición catalizada por Rh(I) entre vinilalenos y alquenos para producir anillos bencénicos trisustituídos con total regioselectividad y buenos rendimientos (Esquema 9).⁴¹

³⁹ Trost, B. M.; Fandrick, D. R.; Dinh, D. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 14186.

⁴⁰ Ma, S.; Lu, P.; Lu, P.; Hou, H.; Wei, J.; He, Q.; Gu, Z.; Jiang X.; Jin, X. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 5275.

⁴¹ Murakami, M.; Ubukata, M.; Itami, K.; Ito, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2248.



Esquema 9. Ejemplo de cicloadición intermolecular [4+2] entre un vinilaleno y un alquino.

Estos ejemplos previos presentan las características mecánicas comunes derivadas del uso de metales de transición susceptibles de experimentar procesos redox, y por tanto se ha postulado que dichas transformaciones transcurren a través de intermedios metalacíclicos resultado de adiciones oxidantes, para posteriormente originar los productos observados mediante una eliminación reductora (ver página 28, Esquema 4).

1.2 Catálisis organometálica con complejos carbofílicos de Platino y Oro.

En los últimos años, la catálisis homogénea con Pt, y en mayor medida con Au, ha experimentado un crecimiento verdaderamente exponencial.⁴² Aunque las actividades catalíticas del oro habían sido descritas hace más de un siglo con la observación de la formación de acetaldehído a partir de acetileno mediante el uso de cantidades catalíticas de AuCl.⁴³ La utilización de catálisis de oro ha sido muy escasa hasta los últimos años. Una buena parte de la reactividad especial de los complejos oro y platino deriva de los efectos relativistas derivados de su tamaño (Figura 4). La contracción de los orbitales 6s, así como la expansión de los orbitales 5d, consecuencia directa de los efectos relativistas, les confieren atributos especiales. En concreto, la mayor retención de los orbitales 5d, podría estar detrás de la escasa propensión que tienen estos metales para participar en procesos redox, como los vistos para Ru, Rh, Pd o Ni, entre otros. De la misma forma, los efectos relativistas también determinan que estos metales puedan actuar como excelentes ácidos de Lewis blandos, con una baja heterofilia y una alta carbofilia (afinidad por electrófilos blandos como los sistemas π insaturados).⁴⁴

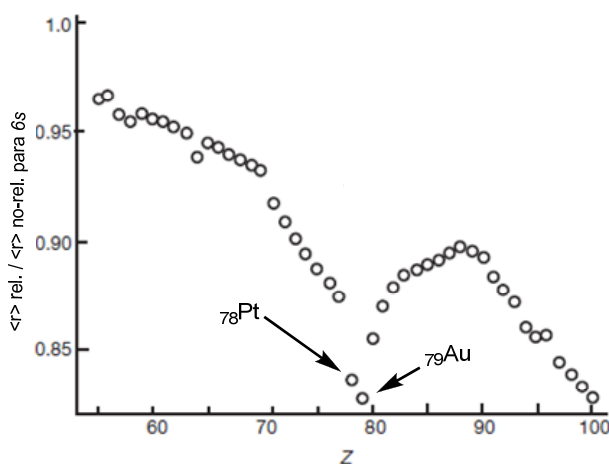


Figura 4. Cálculo de la contracción relativista del orbital 6s. Figura reproducida de la ref. 44a.

Parte de la popularidad de este campo también se debe a la simplicidad asociada al uso de los catalizadores de platino y oro. Inicialmente se utilizaban sales sencillas como AuCl o PtCl₂. Posteriormente, con el fin de mejorar y modular su reactividad, se introdujeron y popularizaron complejos de estos metales, fundamentalmente complejos de Au con ligandos como fosfinas, carbenos N-heterocíclicos, fosfitos o de piridinas. Como resultado, hoy en día hay disponible un gran número de complejos de Au que

⁴² Toste, F. D.; Hashmi, A. K. *“Modern Gold Catalyzed Synthesis”* Wiley **2012**.

⁴³ Para un primer ejemplo en catálisis con oro descrito, ver; Erdmand, H., Köthner, P. *Anorg. Chem.* **1898**, *18*, 48.

⁴⁴ Para revisiones sobre las causas que originan la especial reactividad observada con oro y platino, ver; (a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature*, **2007**, *446*, 395; (b) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.

han permitido un aumento muy notable de las aplicaciones sintéticas de este metal (Figura 5).⁴⁵ Cabe comentar que en una gran parte de las reacciones catalizadas por complejos de oro unidos a átomos de Cl, es necesario utilizar sales de plata para abstraer dicho anión y así generar una vacante en el metal para poder coordinarse al sistema insaturado. Otra opción es preparar complejos con ligandos lábiles como acetonitrilo o triflimida, que se liberan fácilmente en el medio de reacción.⁴⁶

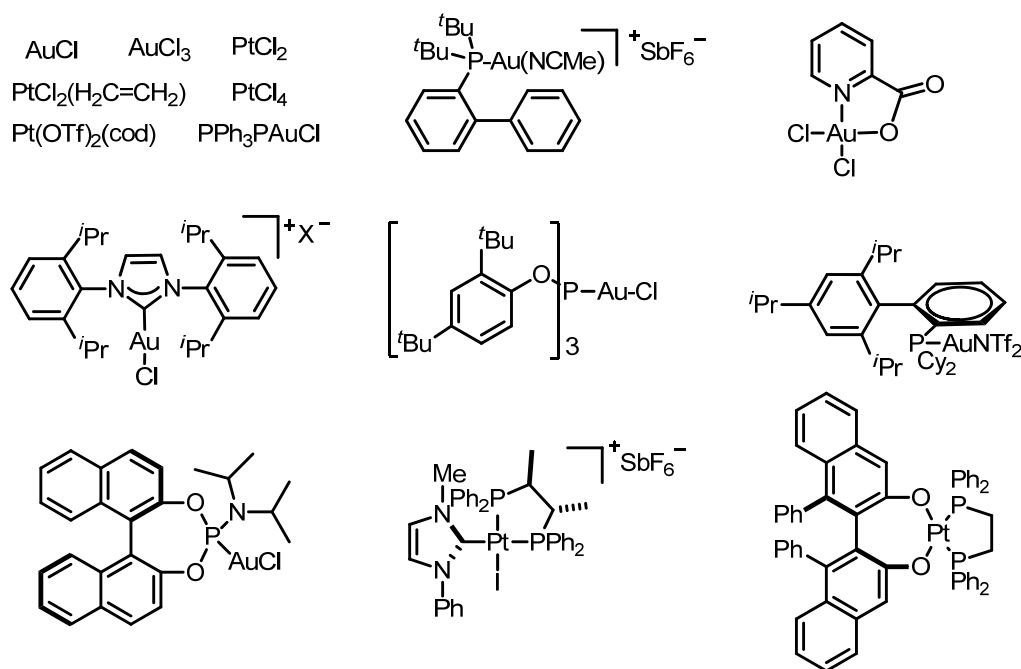


Figura 5. Ejemplos de complejos de oro y platino.

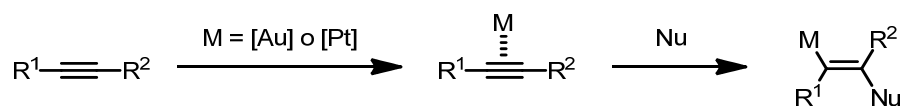
En la última década, la activación de enlaces múltiple C-C mediante catálisis con Pt y Au ha sido una de las áreas de investigación más estudiadas y donde estos catalizadores han mostrado una reactividad y selectividades excelentes.⁴⁷ En este contexto, los alquinos han jugado un papel central en un amplio rango de transformaciones. La mayor parte de las aplicaciones que se han llevado a cabo con estos metales, se basan en la activación del alquino mediante complejación al metal, seguido

⁴⁵ (a) de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics*, **2005**, *24*, 2411. (b) Herrero-Gómez, E.; Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Benet-Buchholz, J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455.

⁴⁶ Una revisión reciente donde encontrar diferentes catalizadores de oro y aplicaciones, ver: Toste, F. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2040.

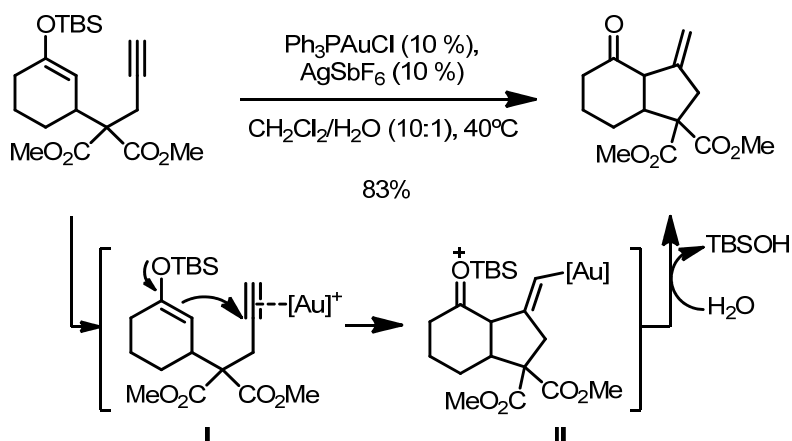
⁴⁷ (a) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.*, **2004**, *37*, 51. (b) Arcadi, A.; Di Giuseppe, S. *Curr. Org. Chem.*, **2004**, *8*, 795. (c) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 387. (d) Hashmi, A. S. K.; Hutching, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7896. (e) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3180. (f) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3239. (g) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4268.

de la adición de un nucleófilo, según el mecanismo general muy simplificado descrito en el Esquema 10.⁴⁸



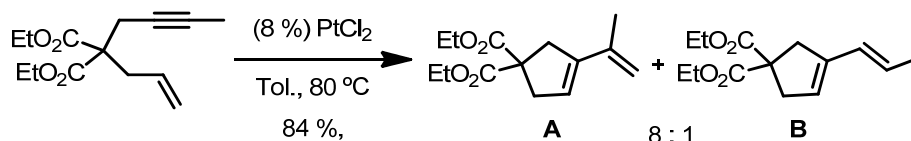
Esquema 10. Activación de alquinos con Au o Pt.

Para ejemplificar este tipo de reactividad se ha seleccionado un caso representativo. En el Esquema 11 se describe un ejemplo de la ciclación de sililenoléteres con alquinos, desarrollada por Toste.⁴⁹ Esta reacción conlleva la activación del alquino, adición para dar el complejo **II**, y protodemetalación.



Esquema 11. Ciclación descrita por el grupo de Toste.

Las reacciones de cicloisomerización de 1,*n*-eninos catalizadas por platino y oro han sido ampliamente estudiadas por varios grupos.⁵⁰ EL grupo de Murai observó la presencia de un producto minoritario con un metilo terminal *trans*, **B**, cuya conectividad no permitía racionalizar su formación a través de procesos de metátesis o procesos alderenicos (Esquema 12).⁵¹



Esquema 12. Ciclación de 1,6-eninos descrita por el grupo de Murai.

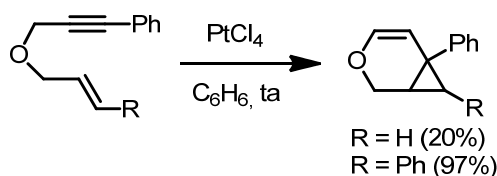
⁴⁸ (a) Hashmi, A. S. K., *Gold Bull.*, **2003**, 36, 3. (b) Jiménez-Nuñez, E.; Echavarren, A. M., *Chem. Commun.*, **2007**, 333. (c) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.*, **2009**, 5075.

⁴⁹ Staben S.T., Kennedy-Smith J.J., Huang D., Corkey B.K., LaLonde R.L., Toste F.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5991.

⁵⁰ Jiménez-Nuñez, E.; Echavarren, A. M., *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3326.

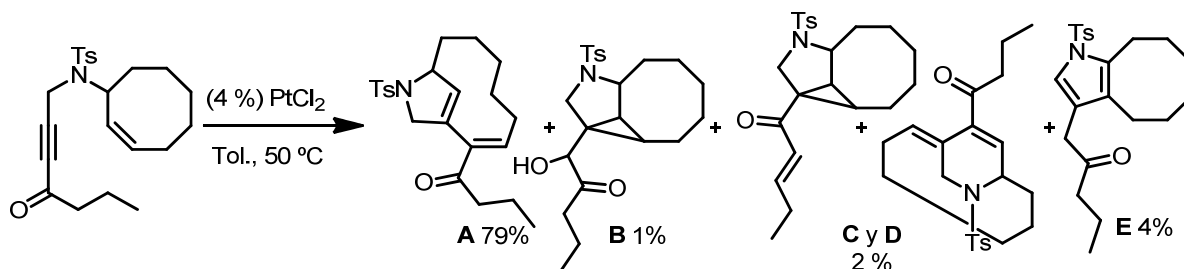
⁵¹ (a) Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S., *Organometallics* **1996**, 15, 901.; (b) para una revisión sobre 1,*n*-eninos en catálisis con metales de transición, ver; Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M., *Chem. Rev.* **2002**, 102, 813.

Además, al mismo tiempo, el grupo de Blum describió la formación de bicíclos [4.1.0] a partir de 1,*n*-eninos empleando PtCl₄. La formación de estos productos ciclopropanicos no podía ser racionalizada mediante mecanismos basados en la formación de intermedios metalacíclicos. Estos resultados sugerían que había que buscar una explicación mecanística alternativa para estos nuevos productos obtenidos mediante catálisis con platino (Esquema 13).⁵²



Esquema 13. bicíclos [4.1.0] descritos por el grupo de Blum.

Fürstner articuló una propuesta mecanística para este tipo de procesos de cicloisomerización de eninos catalizados por platino durante su investigación en la síntesis del alcaloide *Streptorubin*.⁵³ La observación de los productos **A**, **B**, **C**, **D** y **E** les llevó a proponer en estos casos, la existencia de una reactividad análoga a la de los carbocationes no clásicos. Dicha propuesta se vio apoyada por el hecho de que alguna de estas transformaciones podía llevarse a cabo mediante el uso de ácidos de Lewis o incluso mediante catálisis con ácidos de Brönsted (Esquema 14).

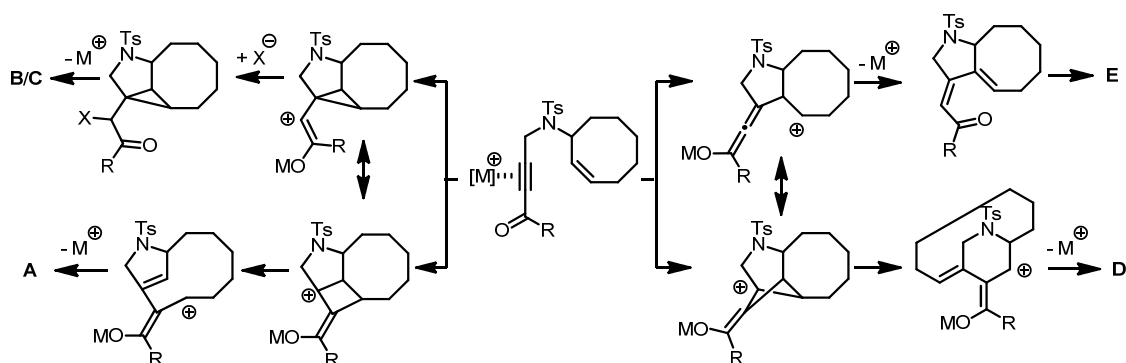


Esquema 14. Relación de productos observada por el grupo Fürstner en la ciclación de 1,6-eninos catalizada por PtCl₂.

El mecanismo propuesto para la formación de los productos observados supone la existencia de intermedios carbocatiónicos en equilibrio entre ellos, que darían como resultado los diferentes productos observados, como puede verse en el Esquema 15.⁵³

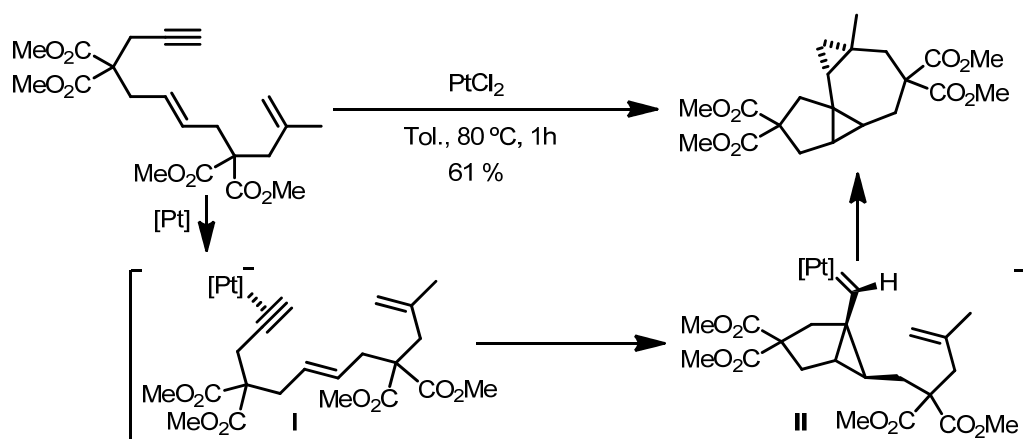
⁵² Blum, J.; Beer-Kraft, H.; Badrieh, Y. J. *Org. Chem.* **1995**, 60, 5567.

⁵³ Fürstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R., J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8305.



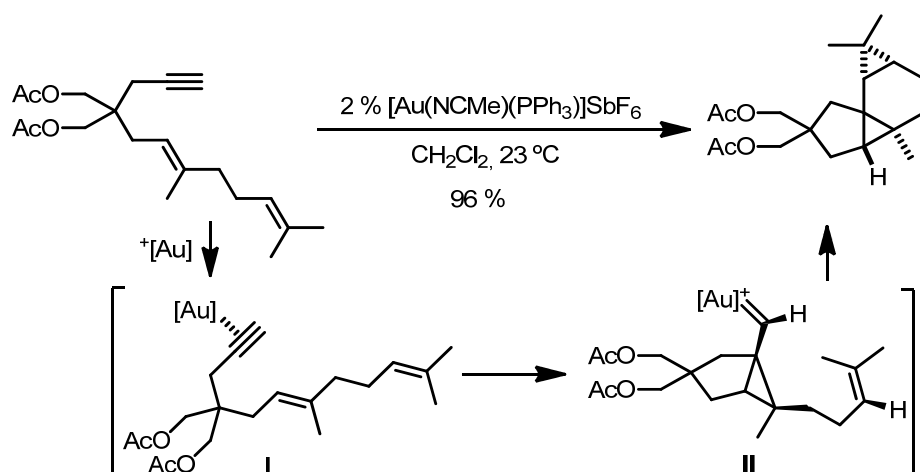
Esquema 15. Mecanismo propuesto por Fürstner para la formación de los productos **A**, **B**, **C**, **D** y **E**.

Por otra parte, en otros casos se han propuesto intermediarios con carácter carbénico. Tal es el caso de las policiclaciones de 1,6-eninos descritas por Murai empleando PtCl_2 (Esquema 16) y Echavarren (Esquema 17) con complejos catiónicos de $\text{Au}(\text{I})$. En estos ejemplos, se han propuesto dos etapas de ciclopropanación donde ambos alquinos terminales actúan formalmente como una especie carbénica que reacciona con los alquenos proporcionando un ciclopropano.⁵⁴



Esquema 16. Policiclación de 1,6-eninos descrita por Murai catalizada por platino.

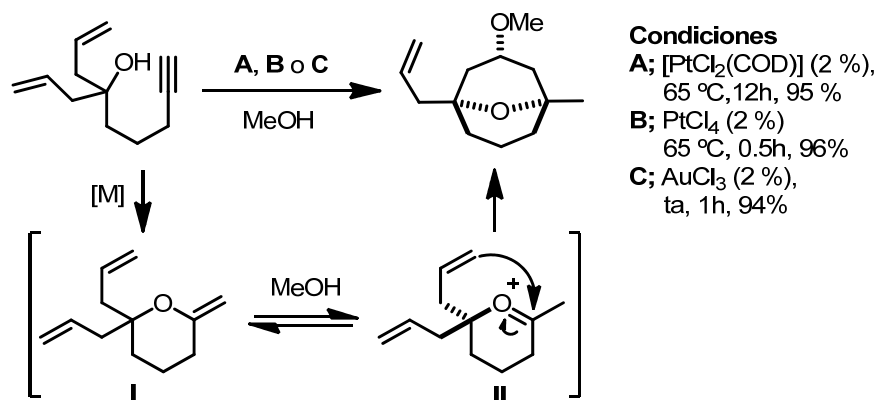
⁵⁴ (a) Chatani, N.; Kataoka, S.; Murai, S.; Furukawa, N.; Seki, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9104. (b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Jiménez-Nuñez, E.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1694.



Esquema 17. Policiclaciones de 1,6-eninos descrita por Echavarren catalizada por oro.

Aunque las primeras investigaciones en estas transformaciones se centraron en el uso de catalizadores de Pt, las sales de Au(I) o Au(III), y más concretamente los complejos catiónicos de Au(I), se han ido convirtiendo en los catalizadores de elección para estos y otros procesos. De hecho, se ha observado en varios casos algunas reacciones catalizadas por sales de platino como PtCl_2 , se realizan de manera más rápida, a temperaturas inferiores y con mayor rendimiento, utilizando complejos catiónicos de oro.⁵⁵

Un caso claro son las hidroalcoxilaciones intramoleculares descritas por Barluenga (Esquema 18). Aunque transcurren a 65 °C usando catálisis de platino, se pueden realizar a temperatura ambiente y con excelente rendimiento utilizando AuCl_3 ⁵⁶



Esquema 18. Reacción de ciclación intramolecular descrita por el grupo del Profesor Barluenga.

La posibilidad de modular la capacidad catalítica de los complejos de Au mediante el uso de diferentes ligandos ha permitido el desarrollo de procesos muy selectivos.⁵⁷ Actualmente existen descritos numerosos complejos de Au en la bibliografía,

⁵⁵ Un ejemplo seleccionado de catálisis con platino que también transcurre bajo catálisis de oro, ver: (a) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8654.

⁵⁶ Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernández, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2091.

⁵⁷ Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351.

como los mostrados previamente en la Figura 5 de la página 34, algunos de los cuales disponibles comercialmente.

La mayor parte de las aplicaciones de catalizadores de Pt y Au se basan en la utilización de especies con triples enlaces C-C. Sin embargo, en los últimos años se han descrito un buen número de procesos que involucran alenos. La coordinación de un metal a un aleno puede dar lugar a través de diferentes tipos de estructuras que, según un estudio computacional reciente de Malacria, se pueden dividir en dos categorías (Figura 6).⁵⁸ Los complejos η^2 de tipo **I** que implican uno de los dos enlaces dobles son la forma más intuitiva. Dependiendo de la sustitución del aleno, la contribución de los dos átomos de carbono a la coordinación puede no ser equivalente dando lugar a las estructuras distorsionadas **I'** y **I''**. La presencia de sustituyentes dadores de electrones estabilizan la forma **I'** y grupos atractores favorecen **I''**. La segunda categoría comprende especies en las que el metal se encuentra coordinado solamente al carbono central del aleno. Junto con los cationes σ **II**, se pueden plantear estructuras alternativas como carbenos zwitteriónicos de tipo **II'** o alenos con torsión con coordinación η^1 , como **II''**.

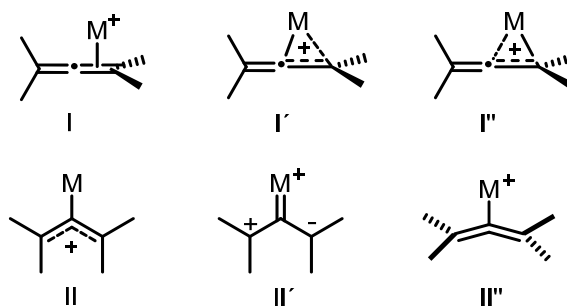


Figura 6. Diferentes tipos de coordinación metal-aleno.

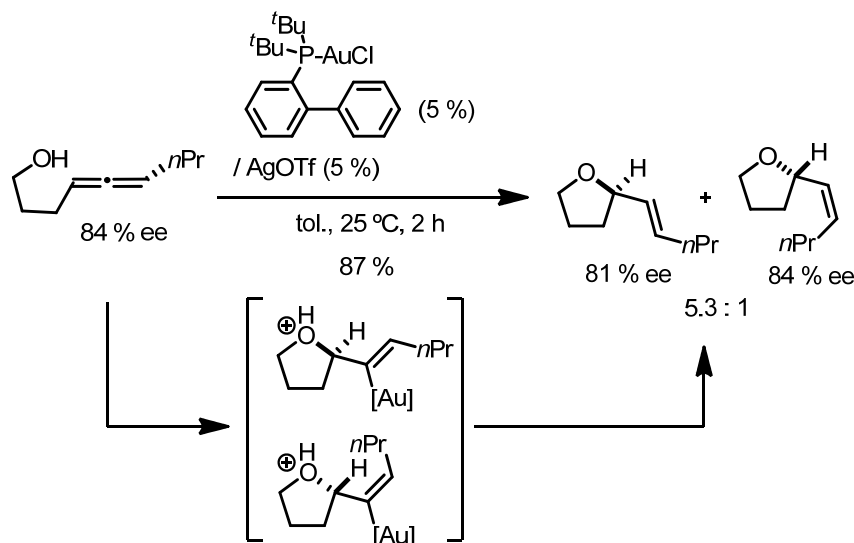
En los últimos años ha crecido enormemente el número de publicaciones sobre el uso de complejos de platino y oro para inducir reacciones de alenos a través de intermedios catiónicos.⁵⁹ Los alenos activados por estos complejos de Au y Pt pueden experimentar el ataque de distintos tipos de nucleófilos, tanto grupos alcohol o agua, como de otros nucleófilos de nitrógeno o incluso carbonados.

El grupo de Widenhofer publicó varios ejemplos en los que se llevan a cabo reacciones de hidroxilación e hidroaminación de alenos catalizadas por complejos de oro. Estas reacciones permiten, por ejemplo, obtener con buenos rendimientos

⁵⁸ Gandon, V.; Lemièrre, G.; Hours, A.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7534.

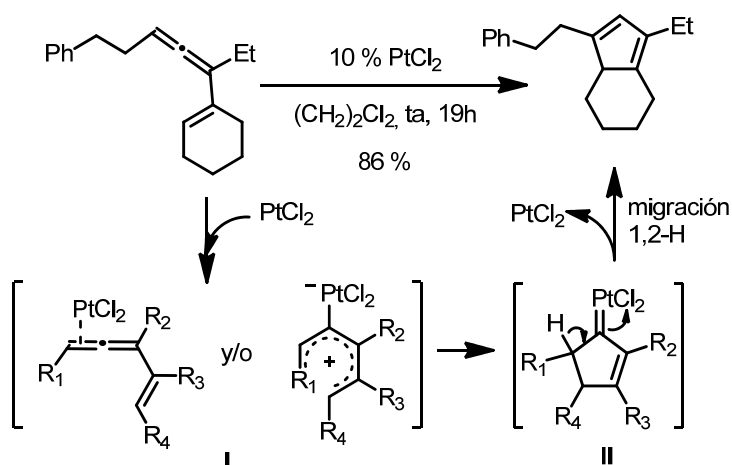
⁵⁹ Para revisiones recientes sobre catálisis con platino y oro, incluyendo reacciones con alenos, ver: (a) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180. (d) Marion, N.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2750. (e) Chianese, A. R.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4042. (f) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2271. (g) Widenhofer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555.

heterociclos que conservan la quiralidad presente en el aleno (Esquema 19; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).⁶⁰



Esquema 19. Hidroalcoxilación de alenos conservando la quiralidad.

Los grupos de Toste e Iwasawa, de forma independiente, desarrollaron una estrategia para la síntesis de ciclopentadienos sustituidos. Estos esqueletos son difíciles de obtener ya que no existen métodos generales para su preparación y también debido a la fácil migración de sus dobles enlaces endocíclicos. El grupo de Iwasawa intentó esta aproximación a partir de 1,2,4-trienos utilizando cloruro de platino (II) como catalizador y de este modo consiguieron obtener una serie de ciclopentadienos como el que se muestra en el Esquema 20.⁶¹ Según el mecanismo propuesto, la complejación del 1,2,4-trieno con la sal de Pt(II) genera un intermediario catiónico pentadienílico de tipo **I** que evoluciona a una especie carbénica **II** a través de una electrociclación 4π de tipo Nazarov. Finalmente, este carbeno de platino **II** experimenta una migración 1,2 de hidrógeno con eliminación de PtCl_2 para dar lugar al producto final y regenerar el catalizador.

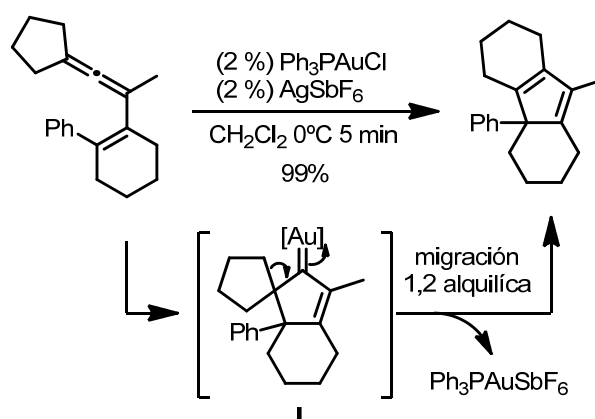


⁶⁰ Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9066.

⁶¹ Funami, H.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 909.

Esquema 20. Reacción tándem ciclación-expansión de anillo catalizada por PtCl₂ a partir de 1,2,4-trienos

De forma simultánea, Toste publicó un trabajo muy similar en el que llevaban a cabo estas mismas ciclaciones utilizando como catalizadores complejos de oro(I).⁶² La reacción con los complejos de oro es más rápida y también puede llevarse a cabo a temperaturas más bajas. Además, permite bajar la carga del catalizador hasta un 2%. Un ejemplo del trabajo realizado por el grupo de Toste se puede ver en el Esquema 21, en donde obtienen un sistema tricíclico con un rendimiento excelente. El ataque nucleófilo sobre el intermedio activado por el complejo de oro da lugar a una nueva entidad, intermedio carbénico de Au intermedio (**I** del Esquema 21), que evoluciona tal como se indica.⁶³



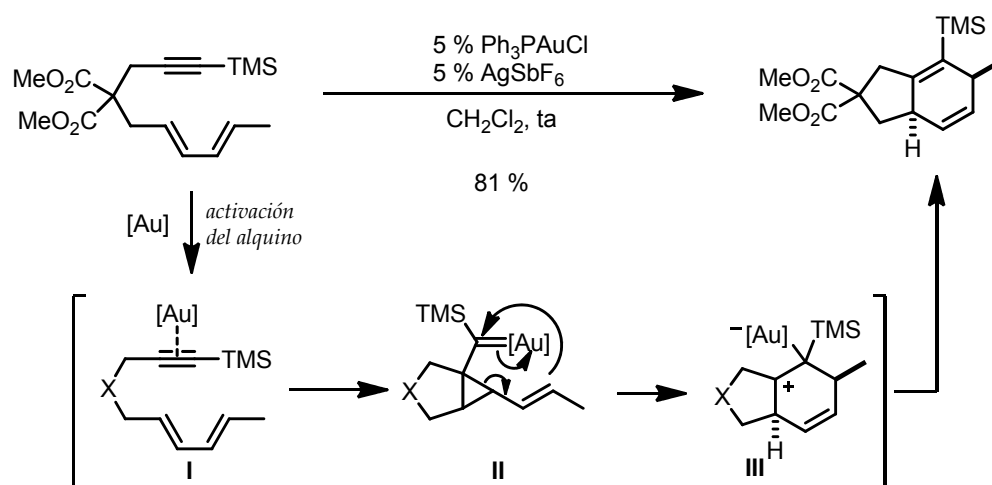
Esquema 21. Ciclación de sistemas 1,2,4-triénicos catalizada por complejos de oro. [Au]= Au⁺-PPh₃

⁶² Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 912.

⁶³ El modo de enlace de estructuras conocidas de este tipo presenta la misma ambigüedad ya que pueden ser formuladas como carbenos o carbocationes unidos a metal. El tipo de enlace ha sido descrito como un medio-doble enlace. Se pueden ver como dos caras de la misma moneda con el propósito de interpretar la reactividad y predecir las estructuras de los posibles productos. Interesantes discusiones sobre esto pueden verse en: (a) Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard III, W. A.; Toste, F. D. *Nature Chemistry*, **2009**, 1, 482. (b) Echavarren, A. M. *Nature Chemistry*, **2009**, 1, 431.

Reacciones de cicloadición catalizadas por Oro.

Un buen número de grupos de investigación ha trabajado intensamente en los últimos años en el diseño y desarrollo de nuevas reacciones de cicloadición inducidas por complejos de Au (I y III).⁶⁴ Como resultado, se han descrito distintos tipos de cicloadiciones para acceder a ciclos de 4, 5, 6 y 7 eslabones. Una de estas es la cicloadición [4+2] intramolecular entre un alquino y un dieno, descrita por el grupo del profesor Fürstner (Esquema 22). Desde un punto de vista mecanístico los autores han propuesto que la reacción transcurre mediante una etapa inicial de activación del alquino provocando una ciclación que genera un ciclopropilcarbeno de tipo **II**.⁶⁵ Esta especie evolucionaría hacia el intermedio **III** para posteriormente generar el producto [4+2] con la resultante regeneración del catalizador metálico.



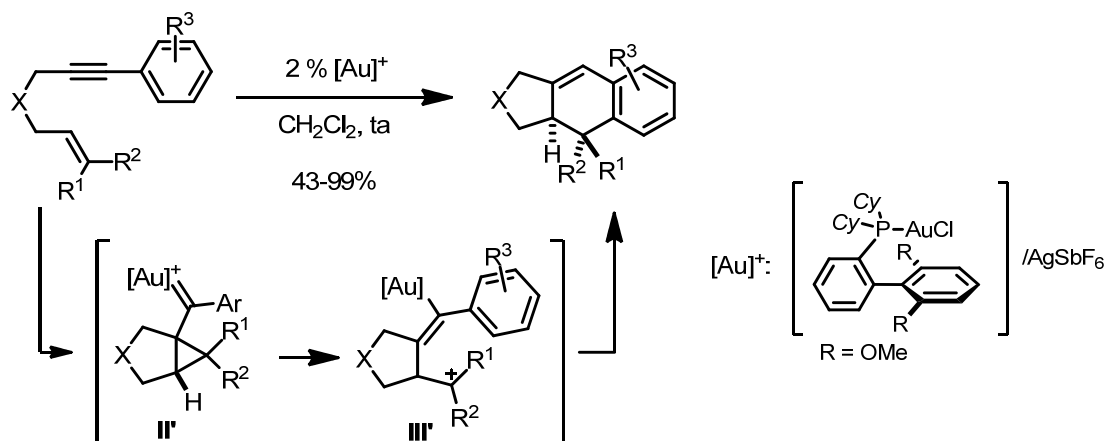
Esquema 22. Reacción de cicloadición [4+2] catalizada por Au. Hipótesis mecanística. [Au] = Au⁺-PPh₃

La utilización de 1-aryl-1,6-eninos también permite la realización de otro tipo de cicloadiciones [4+2] catalizada por complejos de Au(I) catiónicos (Esquema 23). En este caso el intermedio **II'** evoluciona mediante la apertura del ciclopropano para generar el intermedio **III'**. Una posterior ciclación de Friedel-Crafts completa el ciclo catalítico proporcionando los productos tricíclicos con rendimientos de moderados a excelentes.⁶⁶

⁶⁴ Shen, H.C., *Tetrahedron* **2008**, 64, 7847.

⁶⁵ Fürstner, A.; Stimson, C. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8845.

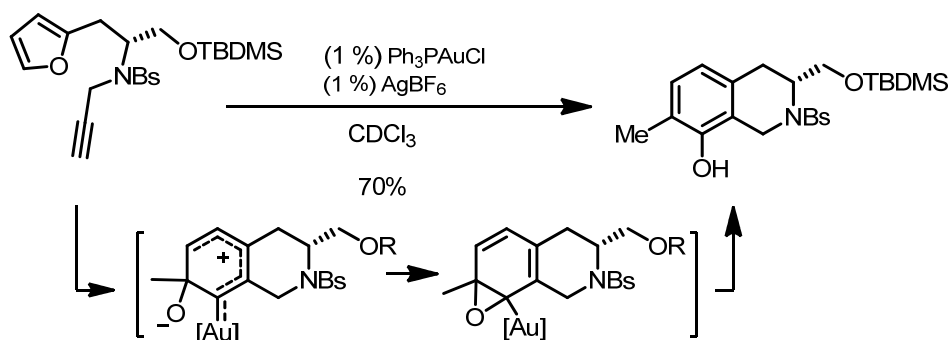
⁶⁶ Nieto-Oberhuber, C.; Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Lauterbach, T.; Rodríguez, C.; López, S.; Bourisou, C.; Rosellón, A.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 269.



R¹ y/o R² = Alquilo, arilo, OR

Esquema 23. Reacción de cicloadición [4+2] catalizada por Au de 1-aril-1,6-eninos.

Hashmi también describió una serie de cicloadiciones [4+2] catalizadas por oro entre alquinos y furanos para dar fenoles.⁶⁷ Los estudios mecanísticos realizados indican la posibilidad de la existencia de óxidos de areno como intermedios clave del proceso (Esquema 24).⁶⁸



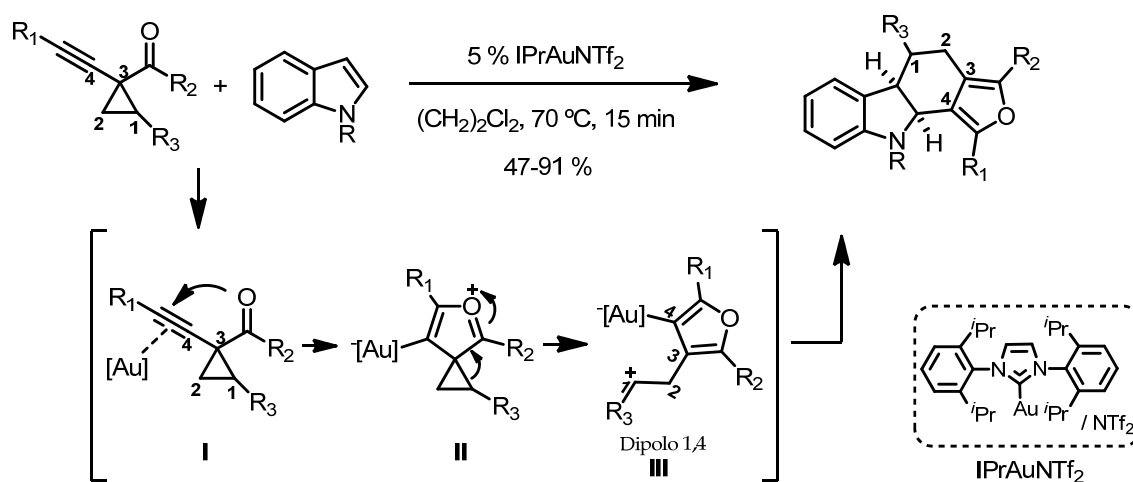
Esquema 24. Reacción de cicloadición [4+2] catalizada por Au descrita por el grupo de Hashmi.

El grupo de L. Zhang demostró que los complejos de Au(I), en este caso con un ligando NHC, son capaces de generar dipolos 1,4 a partir de alquínilciclopropilcetonas. Estos dipolos, en presencia de determinadas olefinas dan lugar a procesos de cicloadición formales de tipo [4+2]. En el Esquema 25 se muestra un ejemplo de estas cicloadiciones utilizando un indol como componente de dos carbonos.⁶⁹

⁶⁷ (a) Hashmi, A. S. K.; Haufe, P.; Schmid, C.; Nass, A. R.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5376; (b) Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3769; (c) Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Kurpejovic, E.; Frost, T. M.; Miehlisch, B.; Frey, W.; Bats, J. W. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5806; (d) Hashmi, A. S. K.; Grundl, L. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6231.

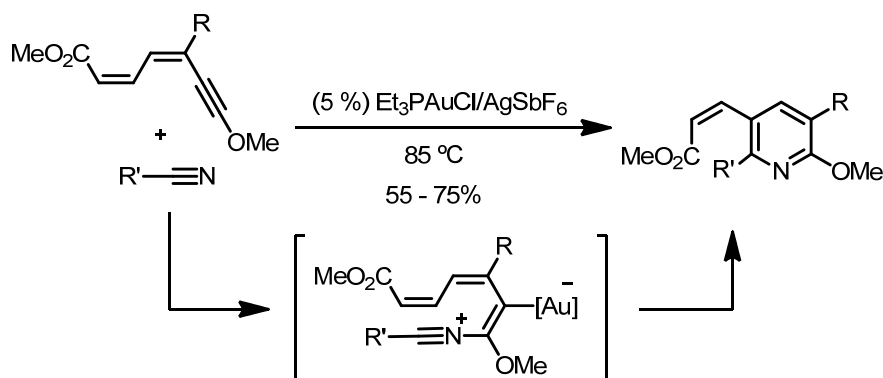
⁶⁸ (a) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Weyrauch, J. P.; Wölflé, M.; Frey, W.; Bats, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 2798. (b) Hashmi, A. S. K.; Ghanbari, M.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8113.

⁶⁹ Zhang, G.; Huang, X.; Li, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1814.



Esquema 25. Reacción de cicloadición [4+2] a través de la formación de un dipolo 1,4 catalizada por oro

También es posible formar heterociclos aromáticos también mediante catálisis con Au(I) a través de procesos [4+2] de tipo hetero-deshidro Diels-Alder. Un ejemplo claro lo describió el grupo del profesor Barluenga. En presencia de catalizadores de oro catiónicos provistos de ligandos fosfina se puede llevar a cabo la reacción [4+2] entre nitrilos y determinados dieninos con grupos alcoxi en la posición 1. De esta forma, es posible el acceso a piridinas altamente funcionalizadas con rendimientos moderados o buenos (Esquema 26).⁷⁰

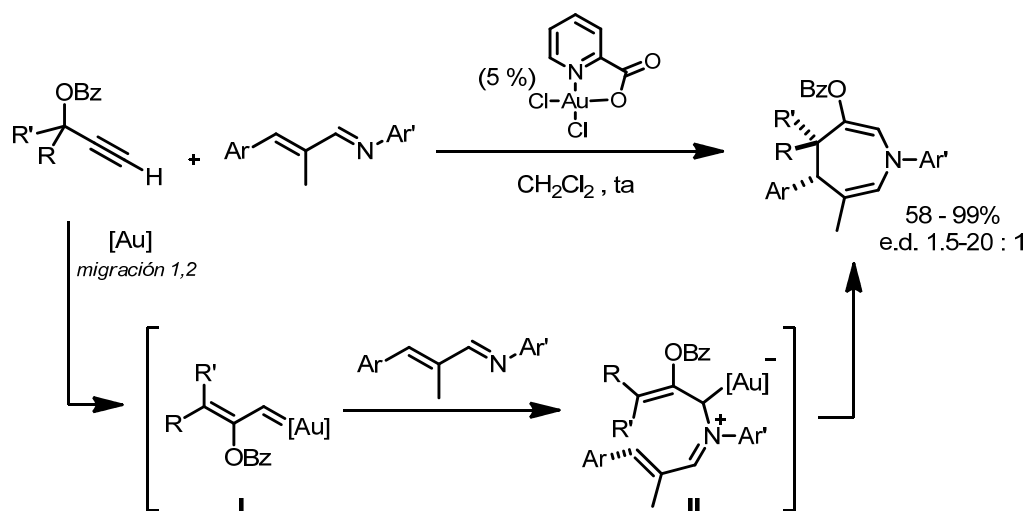


Esquema 26. Reacción de hetero-deshidro Diels-Alder descrita por el grupo del profesor Barluenga.

La síntesis de ciclos de siete eslabones también es posible mediante catálisis de oro. Por ejemplo, Toste describió cicloadiciones catalizadas por oro entre ésteres propargílicos e iminas α,β -insaturadas para dar azepinas con buenos rendimientos y diastereoselectividades (Esquema 27).⁷¹ Las especies carbénicas de tipo I generadas a partir del éster mediante una migración 1,2 del grupo benzoilo, reaccionan con las iminas α,β -insaturadas para originar azepinas en una cicloadición formal [4+3].

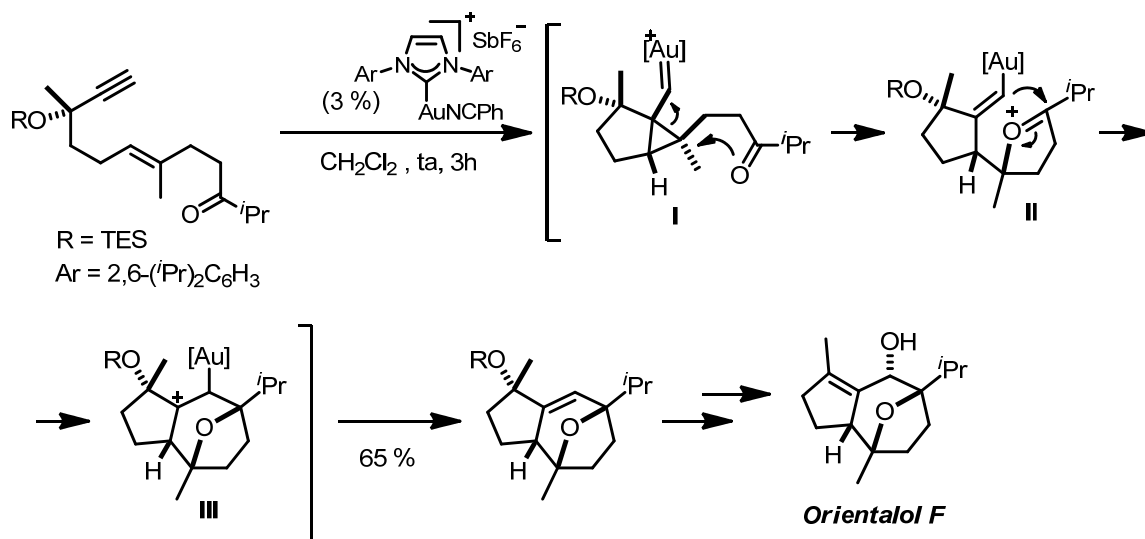
⁷⁰ Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M.A.; García-García, P.; Aguilar, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2764.

⁷¹ Shapiro, N.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244.



Esquema 27. Síntesis de azepinas a partir de ésteres propargílicos descrita por el grupo de Toste.

Por otra parte, Echavarren y colaboradores describieron una cicloadición intramolecular [2+2+2] de 1,6-eninos provistos de un carbonilo en la posición terminal. Los sistemas oxabicyclos resultantes, que contienen un carbociclo de 7 miembros, se pueden transformar en productos naturales de interés biológico como pueden ser la Englerina A o el Orientalol F (Esquema 28).⁷² Desde el punto de vista mecanístico, se ha propuesto que el carbonilo actúa como nucleófilo atacando intramolecularmente al ciclopropilcarbeno de Au generado previamente en la cicloisomerización del enino catalizada por el complejo catiónico de Au(I). Como resultado se genera un catión oxonio que experimenta una ciclación de tipo Prins para cerrar el sistema oxatricíclico.



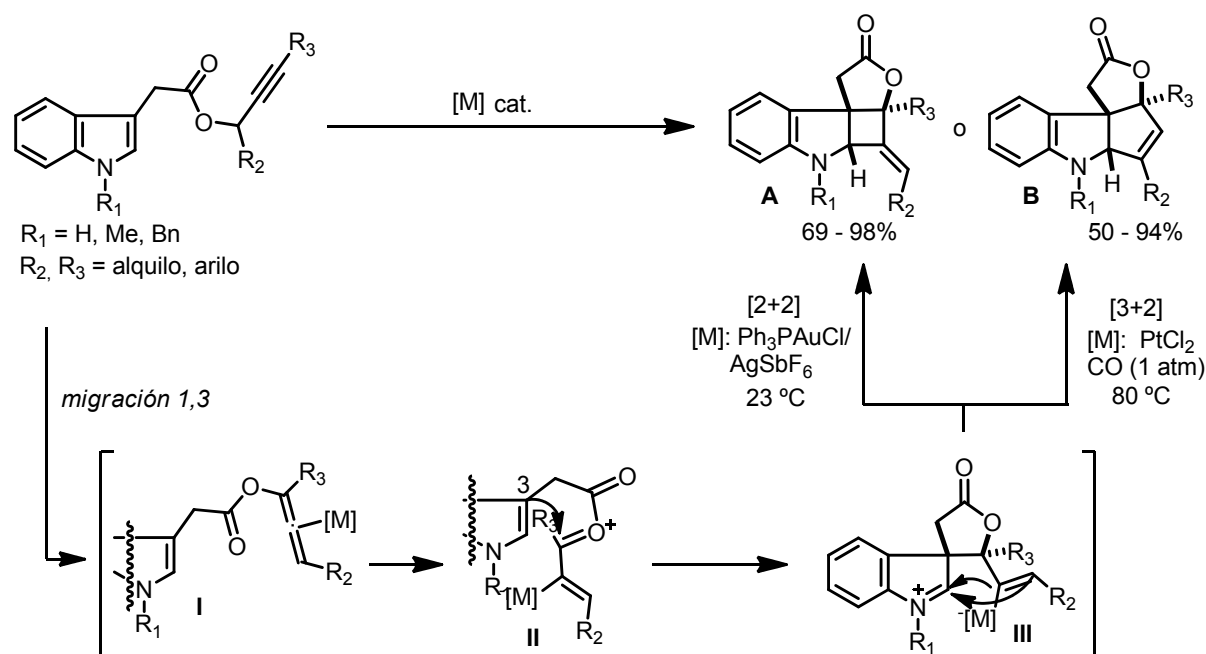
Esquema 28. Síntesis del Orientalol F mediante una reacción de cicloadición [2+2+2].

⁷² (a) Jiménez-Núñez, E.; Claverie, E. K.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5452.; (b) Jiménez-Núñez, E.; Molawi, K.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2009**, 7327. (c) Molawi, K.; Delpont, N.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3517.

Reacciones de cicloadición de alenos catalizadas por Oro.

Todas las cicloadiciones comentadas hasta este momento se inician una activación inicial del alquino presente en la molécula, pero también se han desarrollado cicloadiciones en las que uno de los componentes es un aleno.⁷³

En el ejemplo que se muestra en el Esquema 29 se presenta una reacción llevada a cabo en el grupo de L. Zhang en la que parten de un acetato propargílico que da lugar a un aleno a través de una transposición 3,3 catalizada por el complejo metálico. A continuación, el aleno resultante se activa por el metal para dar una especie catiónica que experimenta una cicloadición [2+2] o [3+2] con el indol dependiendo del sistema catalítico empleado. Así, cuando la reacción se hace con $\text{PtCl}_2(\text{CO})$ se obtiene el producto [3+2] de tipo **B**. Por el contrario, si se utiliza el Ph_3PAu^+ , el intermedio **III** experimenta una ciclación para dar el producto **A**, resultado de una cicloadición formal [2+2].⁷⁴



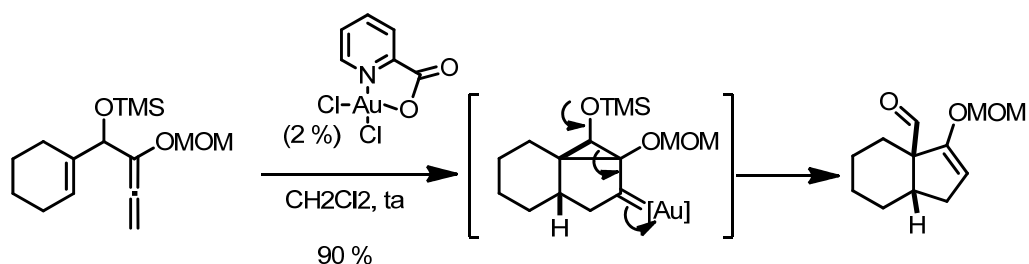
Esquema 29. Cicloadición desarrollada por Zhang, dicotomía [2+2] y [3+2] observada.

El mismo grupo desarrolló una cicloadición [3+2] entre alenileteres (3C) y alquenos (2C), reacción que transcurre con muy buen rendimiento y total diastereoselectividad (Esquema 30). Este trabajo representa uno de los pocos ejemplos que había antes de empezar nuestro trabajo sobre el uso de alenos como componente de 3C en reacciones de cicloadición.⁷⁵

⁷³ Zhang, L.; Wang, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1442.

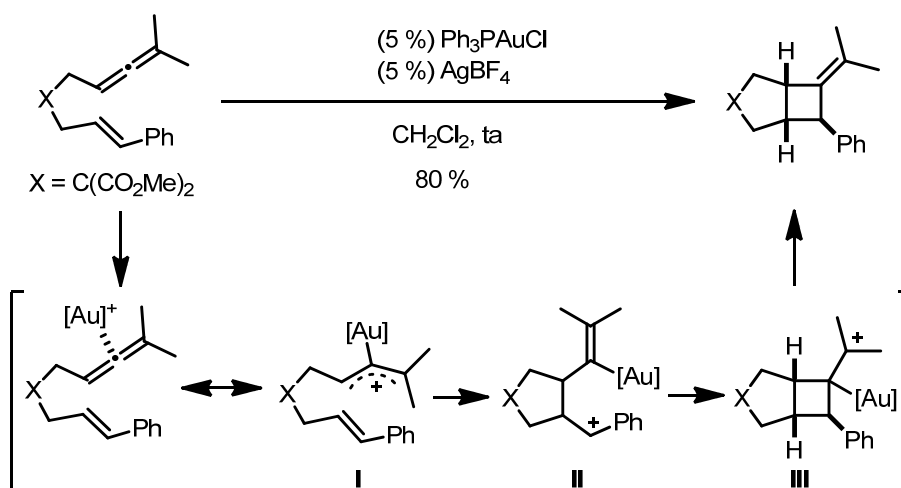
⁷⁴ Zhang, G.; Catalano, V. J.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11358.

⁷⁵ Huang, X.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6398.



Esquema 30. Primera reacción de cicloadición [3+2] entre alenos y alquenos catalizada por oro

El grupo de Toste describió una reacción de cicloadición [2+2] entre alenos y alquenos en la que se obtienen sistemas bicíclicos que incorporan un ciclobutano (Esquema 31).⁷⁶ El mecanismo que proponen para esta cicloadición [2+2] consta de una primera etapa de activación del aleno con el complejo de oro, en equilibrio con una forma resonante tipo catión alílico metálico. A continuación tendría lugar un ataque del alqueno al carbocatión, obteniéndose un intermedio de tipo **II**, con un carbocatión bencílico muy estable. Finalmente, proponen un nuevo ataque nucleofílico sobre este nuevo carbocatión para dar, después de una eliminación del complejo de Au(I), el producto ciclobutánico (Esquema 31).



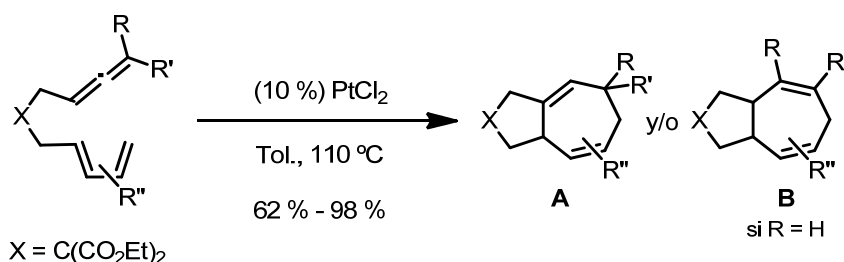
Esquema 31. Cicloadición [2+2] entre alenos y alquenos

Como veremos en el siguiente apartado, nuestro grupo de investigación también desarrolló cicloadiciones catalizadas por oro o platino, en concreto [4+3] entre alenos y dienos. Además también se desarrollaron otras cicloadiciones intermoleculares de tipo [4+2] entre alenamidas y dienos y [2+2] entre alenamidas y alquenos. Estas cicloadiciones intermoleculares se desarrollaron durante el transcurso de esta tesis doctoral y serán tratadas en la introducción del último capítulo de esta memoria.

⁷⁶ Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12402.

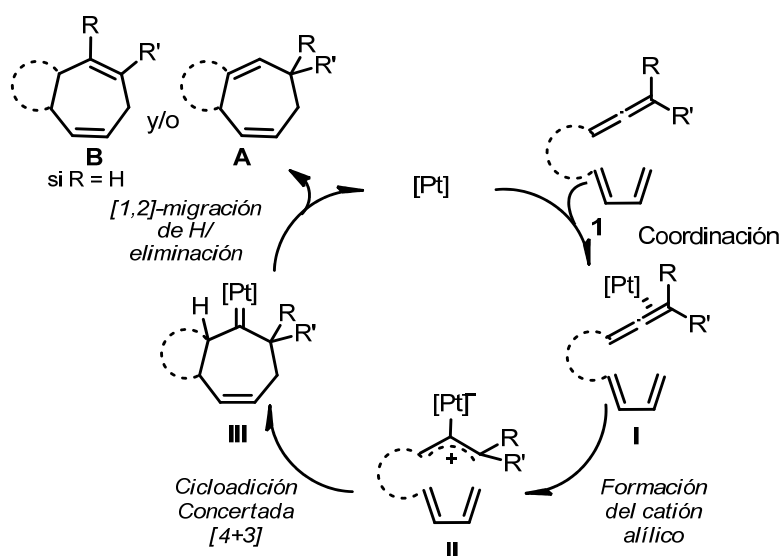
Precedentes de reacciones de cicloadición catalizadas por Pt y Au entre Alenos y dienos.

Nuestro grupo demostró en el 2008 la posibilidad de realizar cicloadiciones [4+3] intramoleculares entre dienos conjugados y alenos empleando PtCl_2 como catalizador.²⁷ Concretamente, en ese trabajo se logró demostrar la posibilidad de usar alenos como precursores de cationes alílicos metálicos que participan en cicloadiciones [4+3] con 1,3-dienos como puede verse en el Esquema 32.⁷⁷



Esquema 32. Reacciones de Cicloadición [4+3] entre alenos y dienos descrita por nuestro grupo.

El mecanismo inicialmente propuesto implica complejación inicial del metal al aleno y formación del catión alílico unido al metal. A continuación tiene lugar una cicloadición $[4\text{C}(4\pi)+3\text{C}(2\pi)]$ concertada con el dieno conjugado. Finalmente, la especie carbénica **III** evoluciona mediante procesos de migración 1,2 de hidrogeno para dar el carbociclo de siete miembros y regenerar el catalizador (Esquema 33).



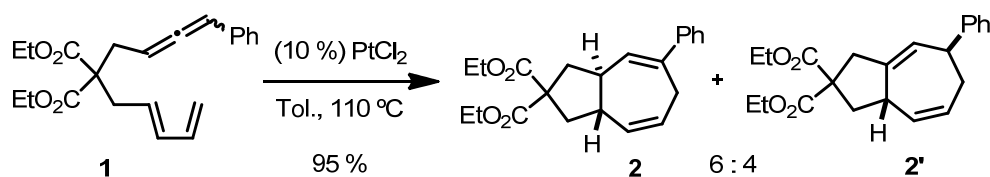
Esquema 33. Hipótesis mecanística propuesta para la cicloadición [4+3] catalizada por PtCl_2 .

La reacción de cicloadición tolera la presencia de sustituyentes de tipo alquilo o arilo en la posición distal del aleno. Cuando el sustituyente es un arilo se observan dos productos regioisomeros **2** y **2'** (Esquema 34), los cuales son el resultado de la migración

^{27a} Trillo, B.; López, F.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J.L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 951.

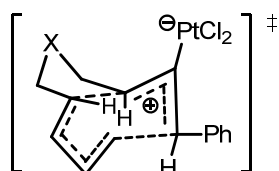
⁷⁷ Ejemplos seleccionados de cicloadiciones (4+3) que impliquen alenos, ver: (a) Xiong, H.; Huang, J.; Ghosh, S. K.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12694; (b) Antoline, J. E.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Song, Z.; Li, G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1275.

de los hidrogenos presentes en los carbonos adyacentes al carbono unido al metal. En los demás casos, se observa exclusivamente el producto de tipo **2'** si el extremo del aleno esta disustituido (R=R'=alquilo) o del tipo **2** si sólo tiene un sustituyente alquilo.



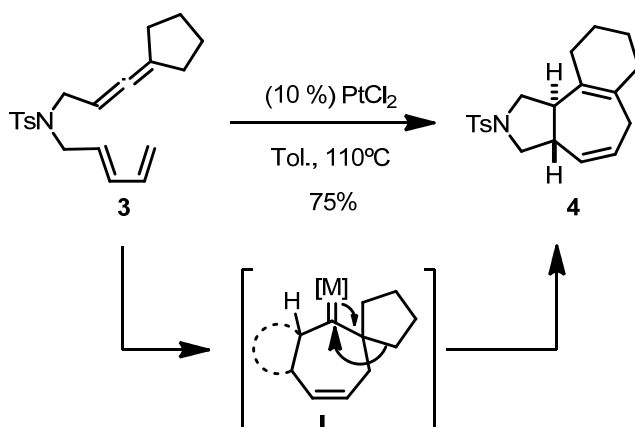
Esquema 34. Ejemplo con presencia de un sustituyente fenilo en la posición terminal del aleno.

Además, en todos los casos los productos de tipo **2** presentaron una estereoquímica *trans* en la fusión de los dos anillos, por lo que se propuso que la cicloadición [4+3] transcurría a través de un estado de transición tipo *exo*, en el que el catión alílico muestra una conformación en W, que determina la estereoquímica de todos los centros estereogénicos generados durante el proceso (Esquema 35).



Esquema 35. Estado de transición tipo *exo* en la cicloadición [4+3].

Además, no sólo es posible emplear sustituyentes acíclicos en la posición terminal del aleno, sino que el proceso funciona bien con un ciclopentilo en esa posición. Así, al tratar el sustrato **3** con un 10 mol % de PtCl₂ en tolueno a reflujo durante 2 horas se obtuvo de forma completamente diastereo- y regioselectiva el compuesto tricíclico **4** con un rendimiento del 75 % (Esquema 36). La formación del producto **4** puede explicarse mediante una migración 1,2 de alquilo sobre el carbeno de platino intermedio de tipo **I**, migración que conlleva la expansión del anillo de cinco eslabones.



Esquema 36. Cicloadición/expansión de anillo del compuesto **6**.

El grupo de Lledós y Ujaque realizó cálculos computacionales preliminares que mostraron que este proceso podría ocurrir más eficientemente empleando sales de oro.

Las barreras energéticas calculadas sobre un sustrato modelo tanto para AuCl como para AuCl₃ fueron más bajas que con PtCl₂ (Figura 7).²⁷

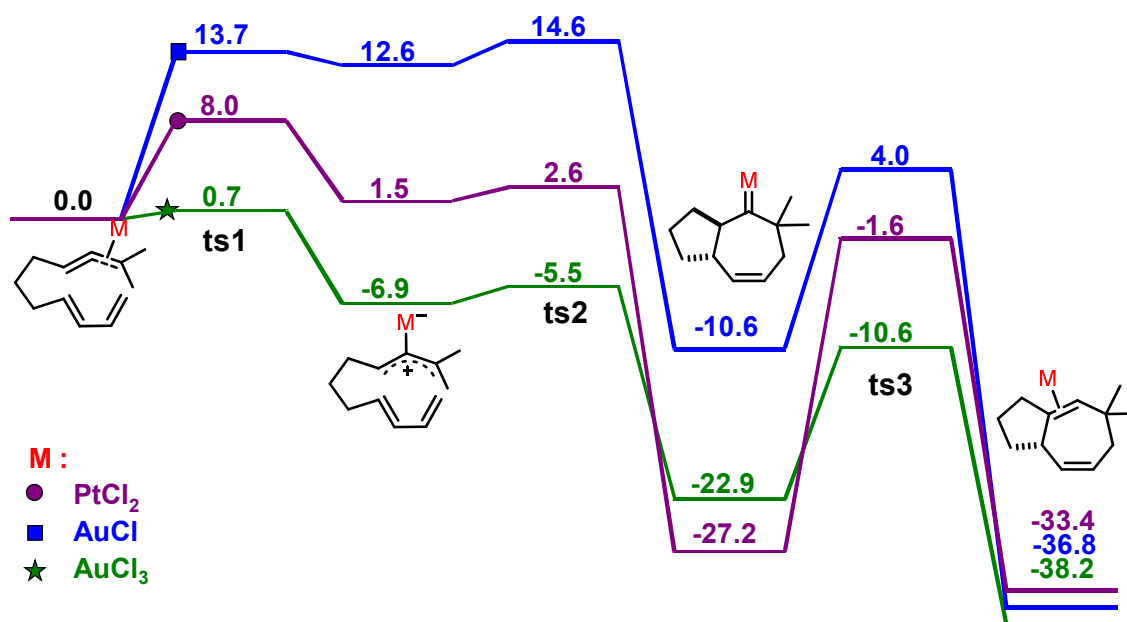
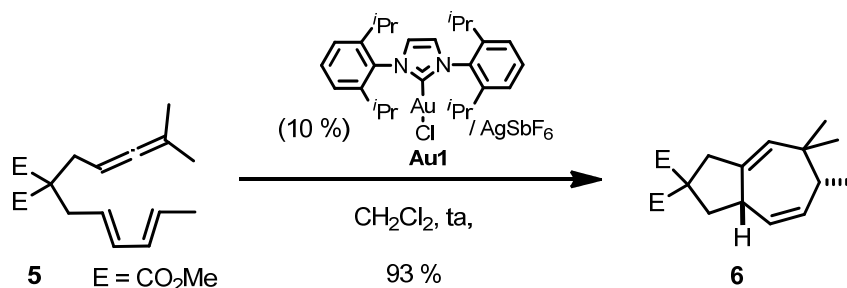


Figura 7. Perfiles energeticos calculados para PtCl₂, AuCl y AuCl₃.

De acuerdo con estos estudios computacionales, en nuestro grupo se comprobó que usando un complejo catiónico de Au(I), **Au1**, que contiene un ligando carbeno N-heterocíclico (IPr), la reacción puede realizarse a temperatura ambiente, empleando CH₂Cl₂ como disolvente (Esquema 37).^{Error! No se encuentra el origen de la referencia..} El producto **6** puede obtenerse con un excelente rendimiento de forma completamente diastereoselectiva.

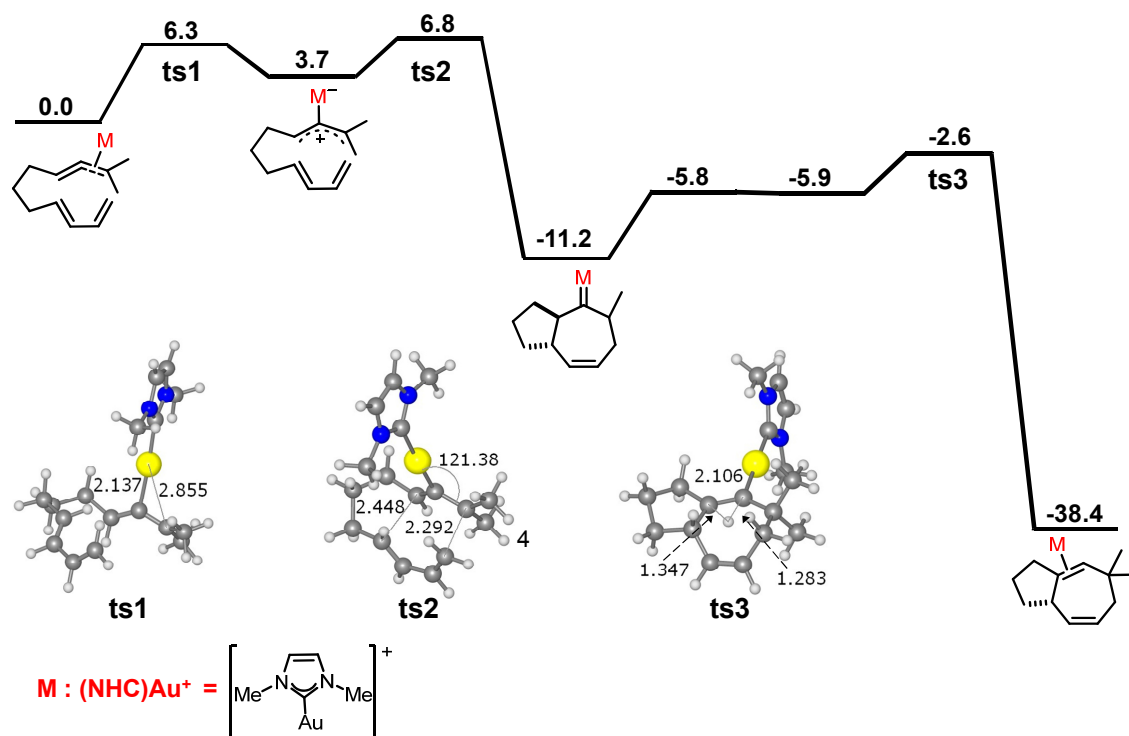


Esquema 37. Cicloadición [4+3] catalizada por un complejo catiónico de Au(I).

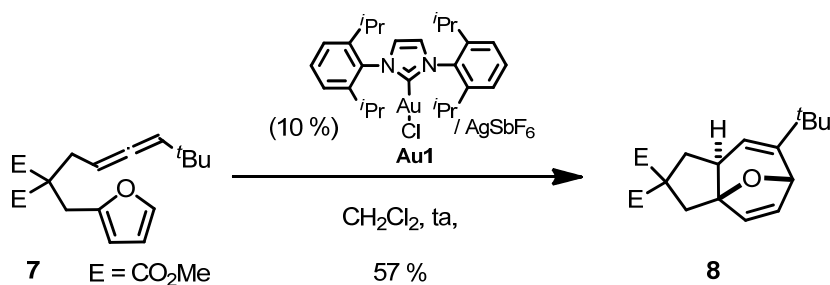
El perfil energético del proceso con este complejo de oro con el ligando carbenico mostró una barrera incluso más baja para la migración 1,2 de hidrogeno, que permite obtener el producto y regenerar el catalizador. Este último paso conlleva un cambio conformacional en el estado de transición (**ts3**), de tal forma que el sustituyente con el complejo de oro pasa de estar en axial a ecuatorial. Este cambio es necesario para que el

^{27b} Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J.L., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3336.

solapamiento entre el orbital p del carbono directamente unido al oro y el enlace sigma del hidrogeno del átomo de carbono adyacente pueda producirse (Figura 8).



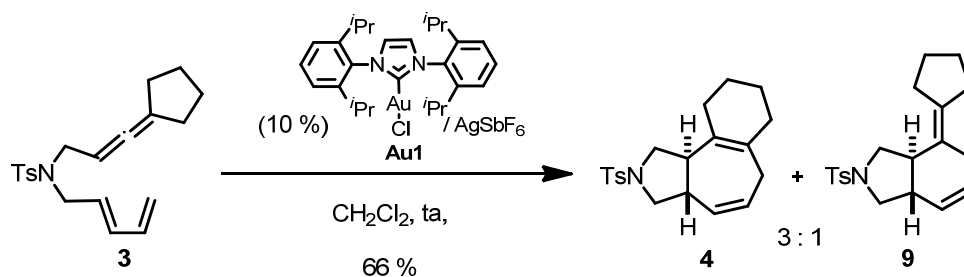
De esta manera, empleando el complejo de oro **Au1**, son factibles las cicloadiciones con furanos, que proporcionan sistemas oxabíciclicos interesantes presentes en numerosos productos naturales.⁷⁸ Estas cicloadiciones no eran eficientes con PtCl₂ debido a la formación de subproductos de tipo Diels-Alder (Esquema 38).



Esquema 38. Cicloadición [4+3] con furanos. Síntesis de estructuras con oxígeno puente.

Curiosamente, cuando el sustrato **3** se trató con **Au1** (10 mol%) se observó, además de la formación del cicloaducto [4+3] esperado, **4**, la aparición de un nuevo cicloaducto de tipo [4+2], **9**, en una proporción 3:1 a favor del al producto [4+3] (Esquema 39). Este nuevo producto se caracterizó por RX confirmando que se trataba de un cicloaducto resultado de una cicloadición [4+2], mostrando también una fusión trans entre los anillos (Figura 9).

⁷⁸ Hartung, I. V.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1934.



Esquema 39. Cicloadición [4+3] y [4+2]. Formación de un nuevo subproducto de cicloadición.

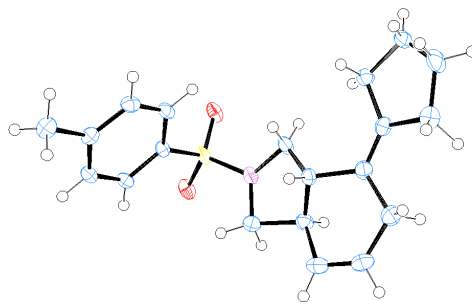
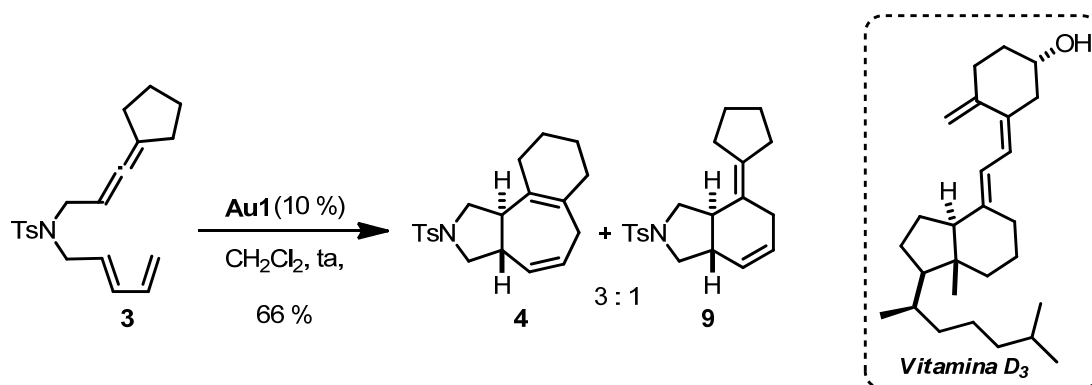


Figura 9. Estructura de rayos X del compuesto **9**.

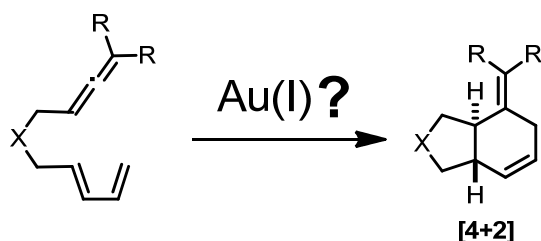
Este nuevo producto es resultado de un proceso catalizado por el complejo **Au1**, ya que no se observó la formación de **9** bajo condiciones térmicas, incluso calentando a 150 °C.

2. Objetivo

Como se ha comentado previamente, la reacción del sustrato **3** con el catalizador de oro [(IPr)AuCl/AgSbF₆] (**Au1**), además del producto de cicloadición [4C+3C] esperado (**4**) también proporciona el cicloaducto [4C+2C], **9** (relación 3 : 1).

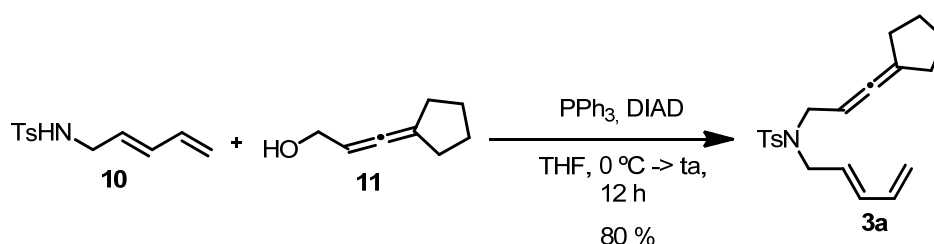


El producto de [4C+2C] proviene de un proceso catalizado por el complejo de oro ya que la reacción no transcurre en condiciones térmicas. Los sistemas bicíclicos 5,6 con fusión *trans* son muy importantes ya que forman parte de un gran número de productos con actividad biológica relevantes, como esteroides o la vitamina D. Por ello, nos planteamos el estudio en profundidad de este nuevo proceso, buscando un catalizador de oro que mejorase la eficiencia de la cicloadición [4+2]. Además, nos planteamos también la realización de un estudio mecanístico del proceso que arrojase luz sobre el mecanismo a través del cual se forma este nuevo cicloaducto y los factores determinantes de la selectividad del proceso.



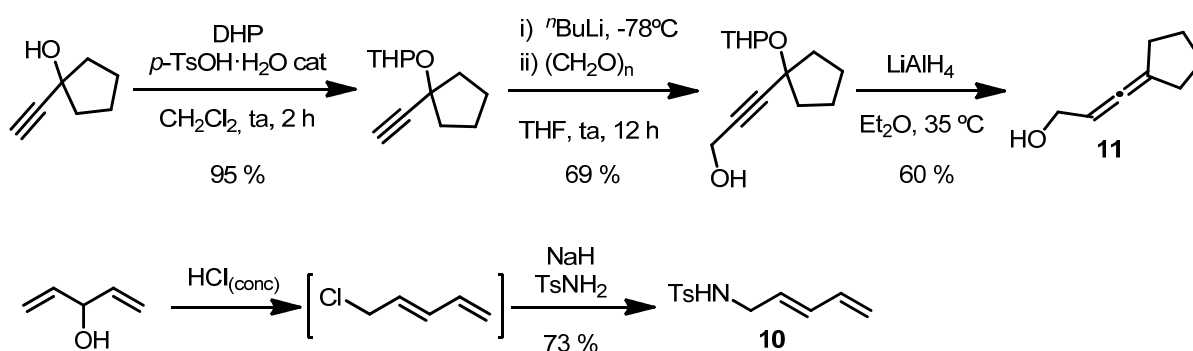
3. Resultados y discusión

Para comenzar con nuestra investigación, seleccionamos por tanto el alenodieno **3a** como sustrato modelo. Este precursor se preparó mediante una reacción de Mitsunobu entre el alcohol alénico **11** y el dieno **10**, obteniéndose con un rendimiento del 80 % (Esquema 40).



Esquema 40. Preparación del sustrato **3a**.

El alcohol alénico 4-ciclopentiliden-2,3-pentadien-1-ol (**11**) se preparó a su vez mediante un procedimiento estándar previamente descrito.⁷⁹ Primero se protegió el alcohol correspondiente (1-ciclopentiliden-3-propin-1-ol, disponible comercialmente) con dihidropirano (DHP) para dar el correspondiente éter de tetrahidropirano (THP). El producto se trató con *n*-BuLi y *p*-formaldehído para dar el alcohol propargílico deseado que se transformó con en el aleno **11** por tratamiento con LiAlH_4 en Et_2O a reflujo. Por otra parte, el dieno **10** se preparó a partir del penta-1,5-dien-3-ol (disponible comercialmente), por tratamiento con HCl_{conc} para dar el cloruro de penta-2,4-dieno. Una reacción de sustitución nucleofílica con tosiamina dio lugar al dieno **10** (Esquema 41).⁸⁰



Esquema 41. Síntesis de **10** y **11**.

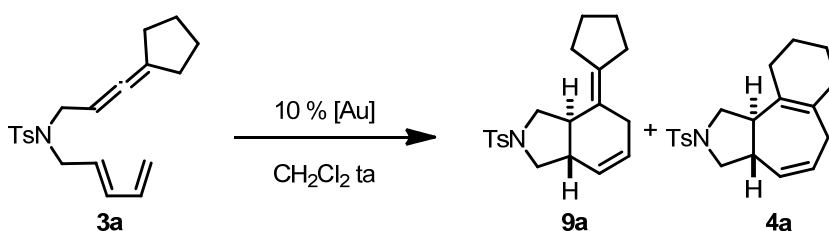
Una vez preparado dicho sustrato, se realizaron los experimentos de cicloadición en presencia de distintos complejos de Au(I) . Como puede observarse en la Tabla 1, el

⁷⁹ El 4-ciclopentiliden-2,3-pentadien-1-ol, **11**, se preparó como está descrito en: Trost, B. M.; Pinkerton, A.; Seidel, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12466.

⁸⁰ Preparado siguiendo el procedimiento descrito en: Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 201.

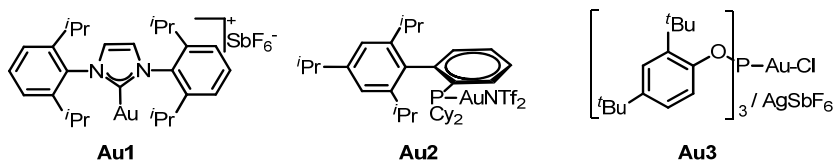
proceso de cicloadición es factible tanto con complejos de Au(I) conteniendo ligandos carbenicos como aquellos que tienen ligandos fosfina y fósfito. Analizando las entradas de 1 a 4, se puede ver que al bajar la capacidad σ -dadora del ligando unido al oro se aumenta la proporción del aducto [4C+2C], que es mayoritario al emplear como ligando la trifenilfosfina. Puede observarse también, comparando las entradas 3 y 4, que el contraión juega un papel menor, muy probablemente debido a pequeñas diferencias en la habilidad coordinante del mismo. Curiosamente, comprobamos que cuando empleábamos complejos de Au(I) muy electrófilos, que presentan fósfitos fuertemente π -aceptores (entradas 5 y 6), la formación del cicloaducto [4C+2C] se producía de forma muy selectiva y completamente estereoselectiva. En particular, cuando empleamos el complejo **Au3** [(ArO)₃PAuCl/AgSbF₆],⁸¹ que presenta un ligando fosfito muy voluminoso, obtuvimos un excelente resultado en cuanto a selectividad y rendimiento del proceso. Además, la selectividad se puede mejorar realizando la reacción a 0 °C, sin observarse una disminución apreciable del rendimiento (entrada 7).

Tabla 1. Cicloadición de **3a** catalizada por oro, [4C+2C] vs [4C+3C].^a



Entrada	[Au] (10 %)	Productos (9a : 4a) ^b	Rdto. Global(%)
1	Au1	1 : 3	66
2	Au2	1 : 1.4	78
3	Ph ₃ PAuNTf ₂	1.9 : 1	71
4	Ph ₃ PAuCl/AgSbF ₆	2.5 : 1	78
5	(PhO) ₃ PAuCl/AgSbF ₆	10 : 1	55
6	Au3	7 : 1	75
7	Au3^c	10 : 1	72

^a [Au] (10 %) en CH₂Cl₂ (0.15 M) a ta durante 3 h salvo que se indique lo contrario. ^b Relación de productos determinada por ¹H-RMN en los crudos de reacción. ^c Reacción a 0°C, 4 h.

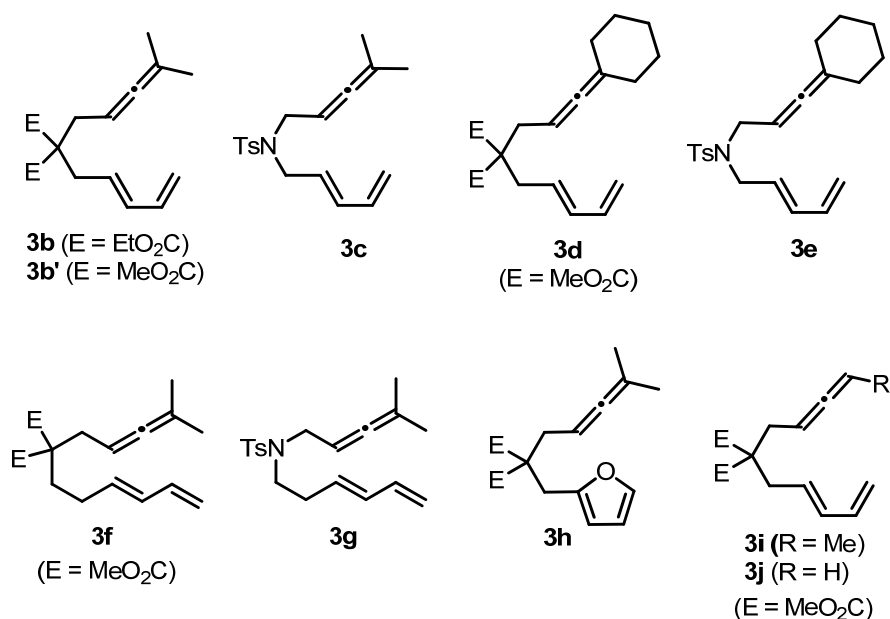


⁸¹ Ar = 2,4-di-*tert*-butylphenyl; Para el primer uso de este complejo de oro en otros procesos catalizados por oro, ver: a) López, S.; Herrero-Gómez, E.; Pérez-Galán, P.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6029. Ver también: b) Gorin, D. J.; Watson, I. D. G.; Toste, F. D. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3736.

Por tanto, estos resultados indican que es posible controlar la formación mayoritaria del producto de cicloadición [4+2] o del [4+3]. Simplemente cambiando el catalizador de oro es posible dirigir la reacción para dar los sistemas bicíclicos 5,6 o 5,7.

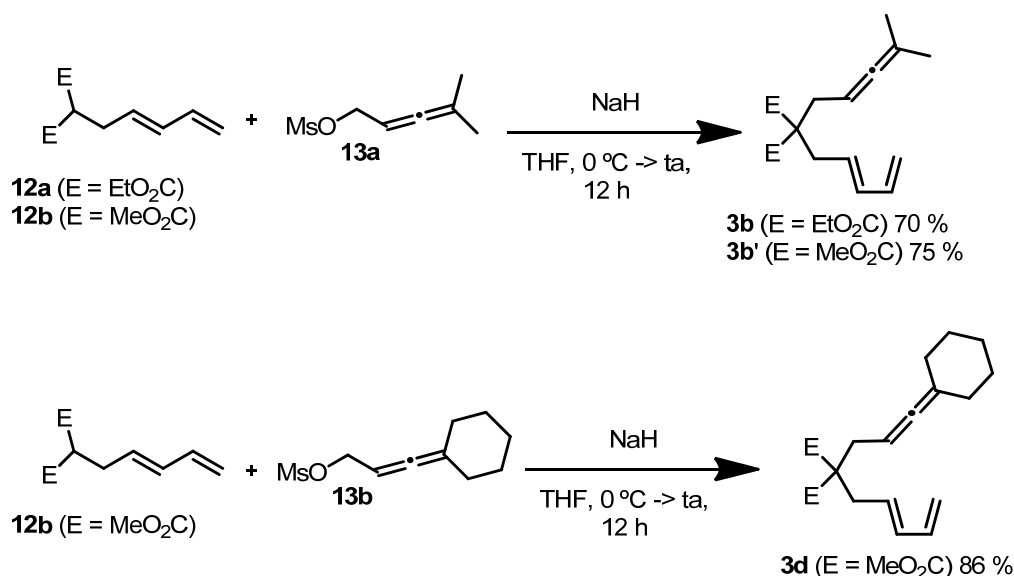
Tras el establecimiento de un protocolo optimizado para la cicloadición [4+2] de **3a** empleando el complejo **Au3**, estudiamos el alcance del proceso. Los sustratos elegidos fueron algunos de los ya empleados anteriormente en el grupo durante el desarrollo de las cicloadiciones [4+3], tales como **3b** y **3b'**, así como otros nuevos. Por ejemplo, aquellos que presentan un N-tosilo en la cadena de unión entre el aleno y el dieno, **3c**, u otro sustituyente cíclico en el extremo del aleno (**3d**). Además, nos pareció interesante sintetizar los sustratos **3f** y **3g**, con un carbono más en la cadena puente para estudiar sus respectivas cicloadiciones [4+2] que podrían proporcionar sistemas bicíclicos 6,6 con fusión *trans*.

También estábamos interesados en probar un alenodieno, **3h**, que incorpora un furano como dieno, lo que nos permitiría acceder a productos con oxígeno puente en su estructura. Finalmente, preparamos los sustratos **3i** y **3j**, que presentan un único sustituyente en la posición terminal del aleno o ninguno, respectivamente, para ver la influencia de la sustitución en esa posición en la cicloadición (Esquema 42).



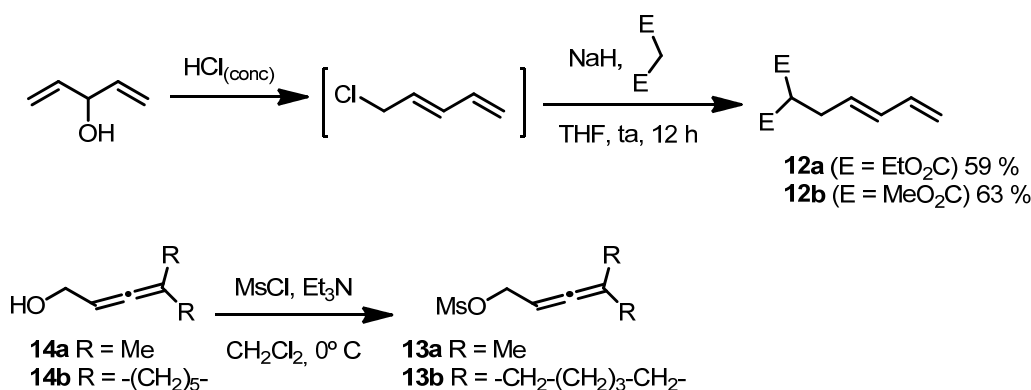
Esquema 42. Alenodienos seleccionados.

Los sustratos **3b** y **3b'** se prepararon mediante la reacción de alquilación **12a** o **12b** con el mesilato **13a** con rendimientos del 70 y 75 %, respectivamente. El alenodieno **3d** se preparó de igual forma con un rendimiento del 86 %, alquilando el dieno **12b** con el mesilato **13b** (Esquema 43).



Esquema 43. Síntesis de los sustratos **3b**, **3b'** y **3d**.

Los dienos **12a** y **12b** se prepararon de forma análoga al dieno **10** empleando los malonatos correspondientes en lugar de N-tosilamina. Los mesilatos **13a** y **13b** se prepararon por tratamiento del alcohol alénico correspondiente, **14a** o **14b**, con cloruro de mesilo (Esquema 44).⁸²

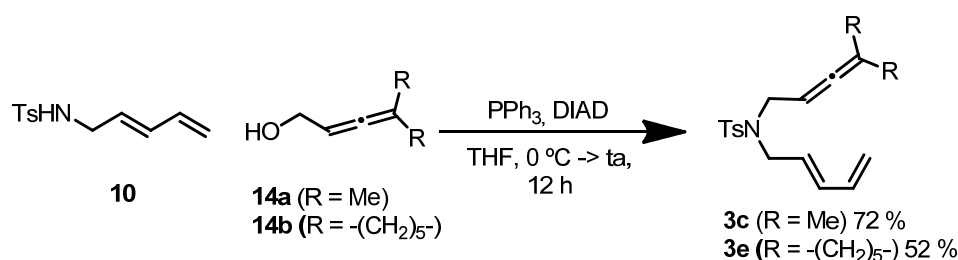


Esquema 44. Síntesis de los dienos **12** y de los mesilatos **13**.

Los compuestos con un grupo N-tosilo en la cadena de unión entre el aleno y el dieno se sintetizaron mediante una reacción de Mitsunobu entre **10** y los correspondientes alcoholes alénicos.⁸³ De esta forma se obtuvieron los productos **3c** y **3e** con un 52 % y un 72 % de rendimiento, respectivamente (Esquema 45).

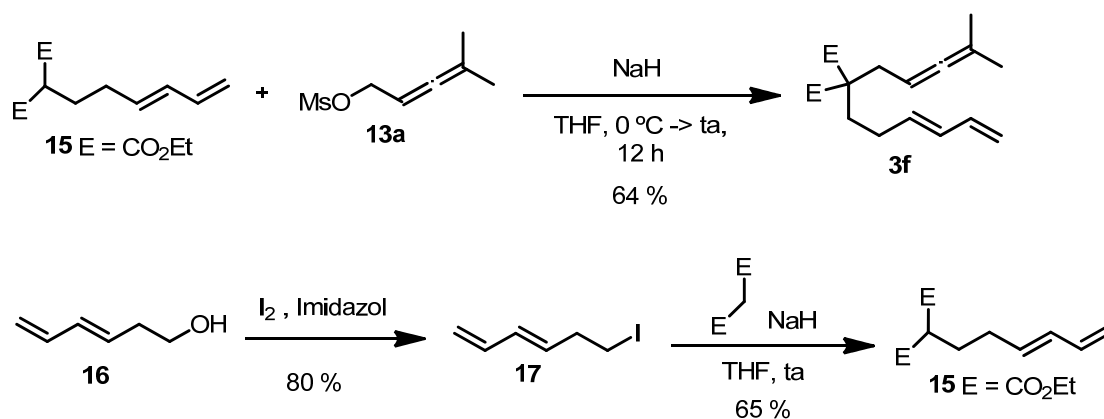
⁸² Para la preparación del mesilato se siguió el procedimiento descrito en: Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5348.

⁸³ Para la síntesis del 3-ciclohexilidenprop-2-en-1-ol, **14b**, ver: Zhang, Z.; Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2887.



Esquema 45. Síntesis de los sustrato **3c** y **3e**.

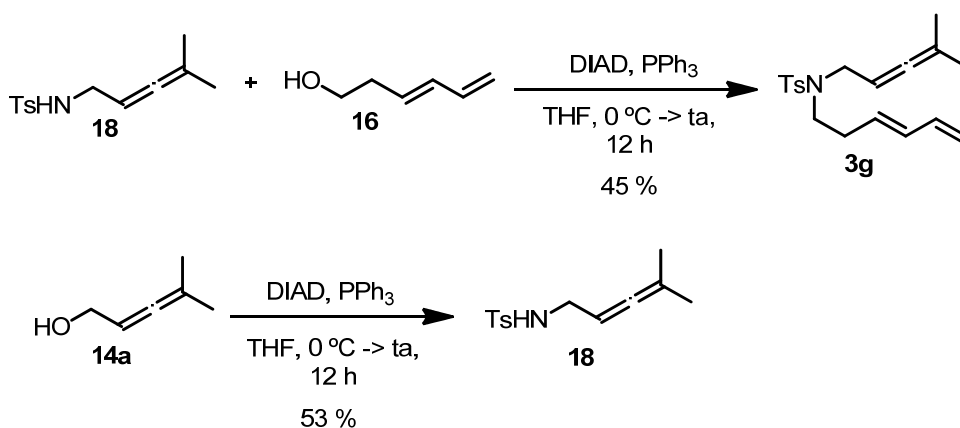
Para la síntesis del sustrato **3f**, que tiene una cadena de unión de cuatro carbonos de longitud seguimos un procedimiento de alquilación análogo al usado en la síntesis de **3b**, acoplando el anión del diéster **15**⁸⁴ con el mesilato **13a**, para dar el sustrato **6f** en un rendimiento del 64 %. El diéster **15** se preparó a partir del alcohol **16** mediante iodación y posterior alquilación con malonato de dietilo (Esquema 46).



Esquema 46. Síntesis de **3f**.

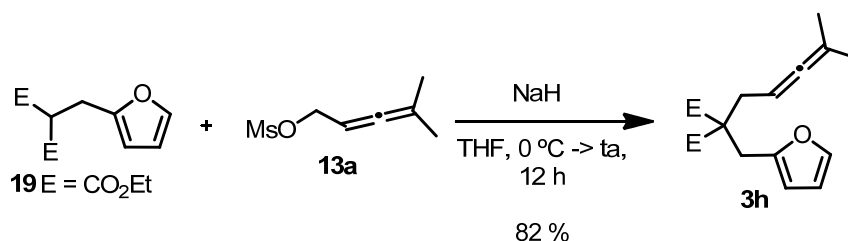
El sustrato análogo a **3f**, con tosilamina en la cadena de unión se sintetizó también mediante una reacción de Mitsunobu entre el alcohol **16** y el aleno **18**, el cual también se preparó a partir del alcohol alénico **14a** (Esquema 47).

⁸⁴ El malonato de (*E*)-dietil 2-(hexa-3,5-dienilo) **20** se preparó mediante una alquilación estándar de dietil malonato con (*E*)-7-iodohepta-1,3-dieno (NaH, THF, ta) como está descrito en: (a) Brodney, M. A.; O'Leary, J. P.; Hansen, J. A.; Giguere, R. J. *Synthetic Commun.* **1995**, 25, 521. (b) Haufe, R.; Jansen, M.; Tobias, K. M.; Winterfeldt, E.; Wray, V. *Chemische Berichte*, **1987**, 120, 2007. (c) Boeckman Jr, R. K.; Demko, D. M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1789.



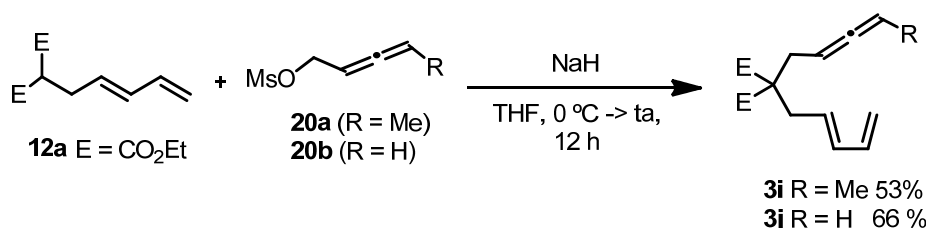
Esquema 47. Síntesis de 3g.

El alenofurano **3h** se sintetizó también mediante una alquilación del malonato **19** con el mesilato **13a**, obteniéndose con un rendimiento del 82% (Esquema 48; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).



Esquema 48. Síntesis de 3h.

Los compuestos **3i** y **3j**, que presentan sólo un metilo (**3i**) o ninguno (**3j**) en la posición terminal del aleno, se sintetizaron de manera análoga mediante la alquilación del dieno **12a** con el mesilato correspondiente (**20a** o **20b**)⁸⁵ (Esquema 49).



Esquema 49. Síntesis de los compuestos **3i** y **3j**.

Como se puede ver en la Tabla 2 (entradas 1-6), (entradas 1-6), el complejo de oro **Au3** resultó ser muy eficaz en las cicloadiciones de los alenodienos disustituídos en la posición terminal del aleno, de tal manera que los cicloaductos [4+2] **9b-9e** se obtuvieron con buenos rendimientos, total diastereoselectividad *trans*, y excelente o total regioselectividad con respecto al cicloaducto [4+3]. Las cicloadiciones se llevaron a cabo

⁸⁵ Los mesilatos **24a** y **24b** se prepararon de igual forma que **17a** y **17b** a partir de los correspondientes alcoholes, Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5348.; Los alcoholes **16a** y **16b** se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito previamente para el alcohol 14, Trost, B. M.; Pinkerton, A.; Seidel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12466.

a 0 °C, aunque cabe resaltar que en algunos casos (entradas 3 y 4) la cicloadición puede producirse a -15 °C en solamente cinco minutos, lo que permite mejorar la selectividad del producto [4+2], obteniéndose los cicloaductos con rendimientos del 85 y 80 % respectivamente. Además, los productos **9c**, **9d** y **9e** se obtuvieron con completa selectividad a favor del aducto [4+2] y rendimientos excelentes (entradas 4-6).

La reacción tolera el aumento de la longitud de la cadena de unión entre el aleno y el dieno en un carbono (sustratos **3f** y **3g**, entradas 7 y 8). De este modo se obtienen sistemas bicíclicos 6,6 con fusión *trans* de forma completamente estereoselectiva. El proceso es muy rápida cuando empleamos un dieno activado, como es el caso del sustrato **3h**, que contiene un furano (entrada 9), la reacción transcurre incluso a -40 °C obteniéndose el producto correspondiente con un rendimiento del 40 %.⁸⁶

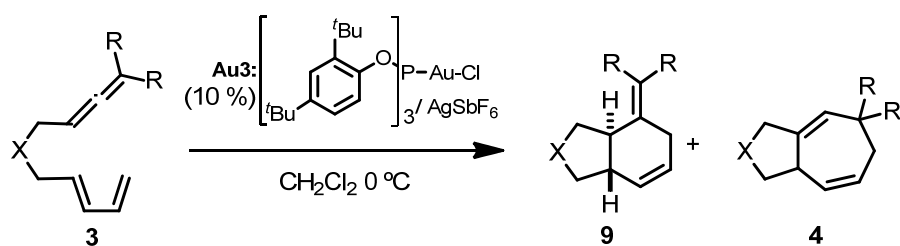
También es resaltable que los alenodienos que incorporan un grupo N-tosilo en la cadena conectora entre el dieno y el aleno, presentan una reactividad análoga a aquellos con esteres geminales (entradas 4, 6 y 8). En todos estos casos el producto deseado se obtiene con buenos rendimientos que oscilaron entre el 80 y el 97 %.

Finalmente, es muy importante resaltar que el éxito de la cicloadición [4+2] está muy ligado a la presencia de un aleno disustituido.. De hecho los sustratos en los que el aleno no presenta ningún sustituyente en su posición distal no reaccionan (entrada 11). Y si están monosustituidos, como en el caso del derivado con un grupo metilo **3i** (entrada 10), se forma una mezcla compleja de productos entre los cuales sólo fue posible identificar un aducto [2+2] similar al previamente descrito por Toste en las cicloadiciones de alenos y alquenos (ver Esquema 31, página 47).⁷⁶

⁸⁶ El bajo rendimiento se debe a la baja estabilidad del producto en el medio de reacción.

⁷⁶ Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12402.

Tabla 2. Cicloadición [4C+2C] de los alenodienos **3b-j**.^a



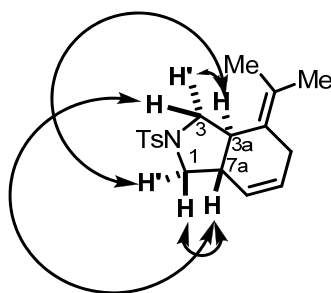
Entrada	Sustrato	Producto 9	9 : 4 ^b	9, rdto.(%)
1	3b , X = C(CO ₂ Et) ₂		10 : 1	9b , 72 %
2	3b' , X = C(CO ₂ Me) ₂		13 : 1	9b' , 79 %
3 ^c	3b'		19 : 1	9b' , 85 %
4 ^c	3c , X = NTs		1 : 0	9c , 80 %
5	3d , X = C(CO ₂ Me) ₂		1 : 0	9d , 91 %
6	3e , X = NTs		1 : 0	9e , 97 %
7	3f , X = C(CO ₂ Et) ₂		1 : 0	9f , 72 %
8	3g , X = NTs		1 : 0	9g , 84 %
9	3h , X = C(CO ₂ Et) ₂		1 : 0	9h , 40 %
10	3i , X = C(CO ₂ Et) ₂		-	21 , 40 % ^e
11	3j , X = C(CO ₂ Et) ₂	-	-	-

^a (ArO)₃AuCl (10%) y AgSbF₆ (10%) en CH₂Cl₂ (0.15 M) a 0 °C durante 1 h salvo que se indique lo contrario. ^b Relación de productos determinada por ¹H-RMN en los crudos de reacción. ^c reacción a -15 °C durante 5 min. ^e (GC)

En cuanto a la asignación estereoquímica, el compuesto **9a** ya estaba perfectamente identificado gracias a la elucidación de su estructura cristalina mediante cristalografía de rayos X (ver Figura 9, página 52). En el caso de **9b** y **9b'** su estereoquímica se determinó de forma inequívoca por RMN. De todos modos, basándonos en los resultados obtenidos con el catalizador **Au3** para **3a**, y, comparando

los datos de RMN de **9b** y **9b'** con aquellos de los mismos con fusión *cis* entre los anillos,³⁹ podemos proponer la fusión *trans* entre los anillos.

La determinación de la estereoquímica de **9c** se llevó a cabo basándonos en experimentos de RMN mono y bidimensionales (COSY, NOESY, HMBC y HMQC), así como en experimentos de nOe. La observación de importantes señales de nOes entre H_{7a}-H₁, H_{7a}-H₃, H_{3a}-H'₃ y H_{3a}-H'₁, así como la ausencia de nOe entre H_{3a} y H_{7a} confirman la fusión *trans* de los anillos (Esquema 50). Además, la comparación de los datos para esta estructura con los del sistema relacionado **9a** también están de acuerdo con esta propuesta.⁸⁷



Esquema 50. NOEs observados en el compuesto **9c**

La estructura y la estereoquímica de **9e** se confirmaron mediante cristalografía de rayos X (Figura 10).⁸⁸

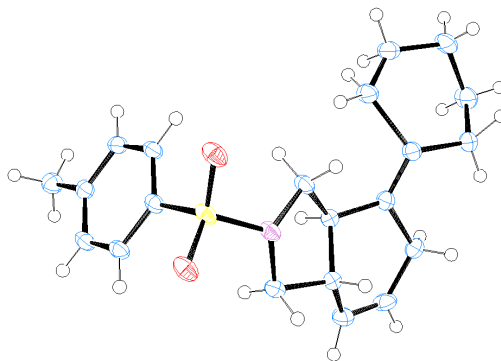


Figura 10. Estructura obtenida mediante difracción de rayos X del compuesto **9e**.

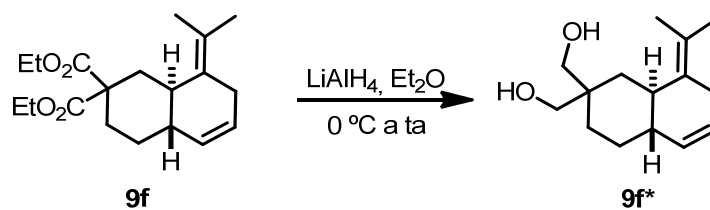
La asignación de la estereoquímica de **9d** se llevó a cabo por comparación de sus datos de RMN con los de los análogos relacionados **9b'** y **9e**.

³⁹ Estos productos se obtuvieron mediante una cicloadición [4+2] catalizada por rodio, ver : Trost, B. M.; Fandrick, D. R.; Dinh, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14186.

⁸⁷ Un sistema muy parecido con la fusión *cis* ha sido publicado con anterioridad y sus datos de RMN son significativamente diferentes, ver: Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Deschamps N. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2459.

⁸⁸ CCDC 725971 contiene los datos cristalográficos suplementarios para **11e**. Estos datos pueden ser obtenidos vía www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

En el caso de **9f** se preparó el diol **9f*** y su estructura se pudo resolver por RX (Esquema 51).⁸⁹



Esquema 51. Reducción del compuesto **9f**.

La estructura y la estereoquímica de **9h** también fueron confirmadas por análisis de RX. Se muestra el resultado en la Figura 11.

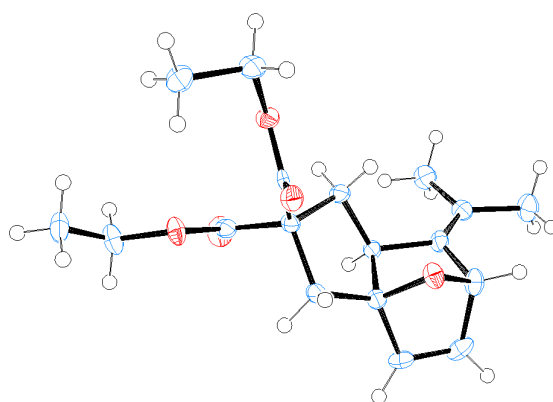
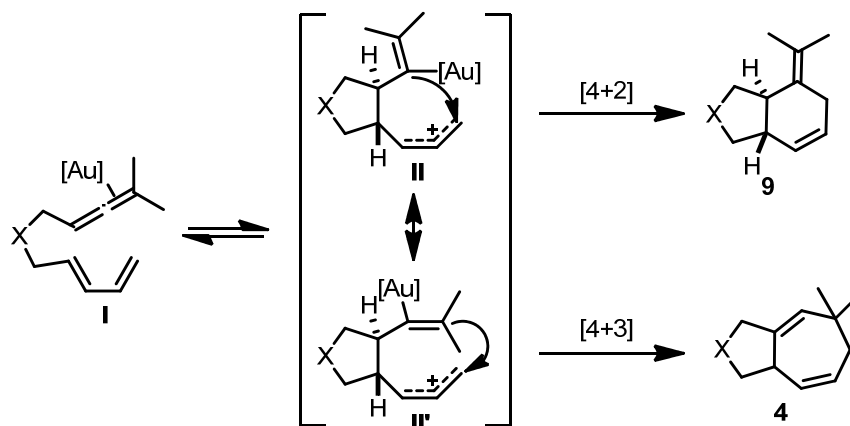


Figura 11. Estructura obtenida mediante difracción de rayos X del compuesto **9h**.

⁸⁹ CCDC 726785 contiene los datos cristalográficos suplementarios para **9e**. Estos datos pueden ser obtenidos vía www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Estudio Mecanístico

En un primer momento nos planteamos como hipótesis mecanística para estas cicloadiciones [4+2] un proceso por etapas consistente en activación del aleno y ciclación para dar un intermedio carbocatiónico tipo **II** (Esquema 52), seguido de cierre del anillo. Si este cierre se produce a través del carbono disustituido, se obtendrían los productos de tipo ciclohepténico. Especies vinil-metal relacionadas con **II** ya se habían postulado como intermedios en reacciones [2+2] y [3+2] de alenos catalizadas por oro y platino (ver Esquema 29, página Esquema 29 y Esquema 31, página 47).⁷⁶



Esquema 52. Mecanismo por etapas a través de un intermedio carbocatiónico

Con el objetivo de corroborar esta hipótesis, intentamos atrapar intermedios de tipo **II** con un nucleófilo externo. En concreto, se hicieron distintos experimentos con el sustrato **3c** en las condiciones de reacción, pero presencia de diferentes cantidades de metanol en el medio. Como se puede ver en la Tabla 3, el tratamiento de **3c** en diclorometano en presencia de cantidades catalíticas del complejo **Au3** y tres equivalentes de MeOH solo condujo a la formación del aducto [4+2] (entrada 1, Tabla 3).

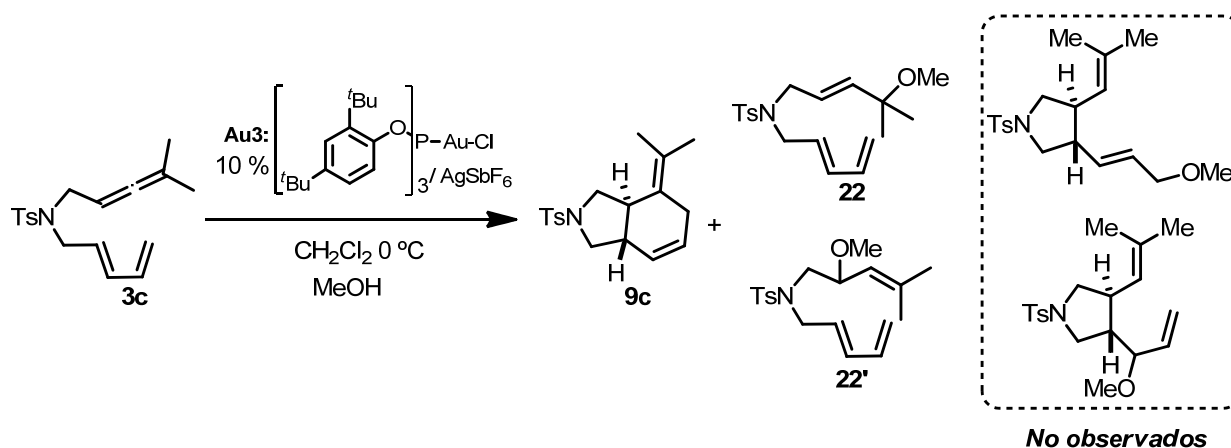
El uso de un disolvente más polar como el nitrometano, que podría estabilizar la presencia de cargas positivas de los intermedios, dio lugar a una mezcla de productos, siendo el aducto [4+2] mayoritario. El otro producto observado, **22**, resultó ser un compuesto lineal resultado de una reacción de hidroalcoxidación del aleno con metanol (entrada 2, Tabla 3), un tipo de proceso observado recientemente por otros grupos en reacciones de alenos con alcoholes.⁹⁰

El incremento de la cantidad del MeOH tampoco proporcionó productos que pudiesen validar el mecanismo catiónico por etapas mostrado en el Esquema 52. De hecho, utilizando MeOH como disolvente solamente se obtuvieron los productos hidroalcoxilados **22** y **22'** en una proporción 8.5 : 1.5 (entrada 3, Tabla 3).

⁷⁶ Cicloadiciones [2C+2C] de alenos catalizadas por oro, ver: Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12402.

⁹⁰ (a) Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2079. Para versiones intramoleculares, ver: (b) Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9066 y referencias allí citadas.

Tabla 3. Experimentos de atrapado con MeOH. ^a

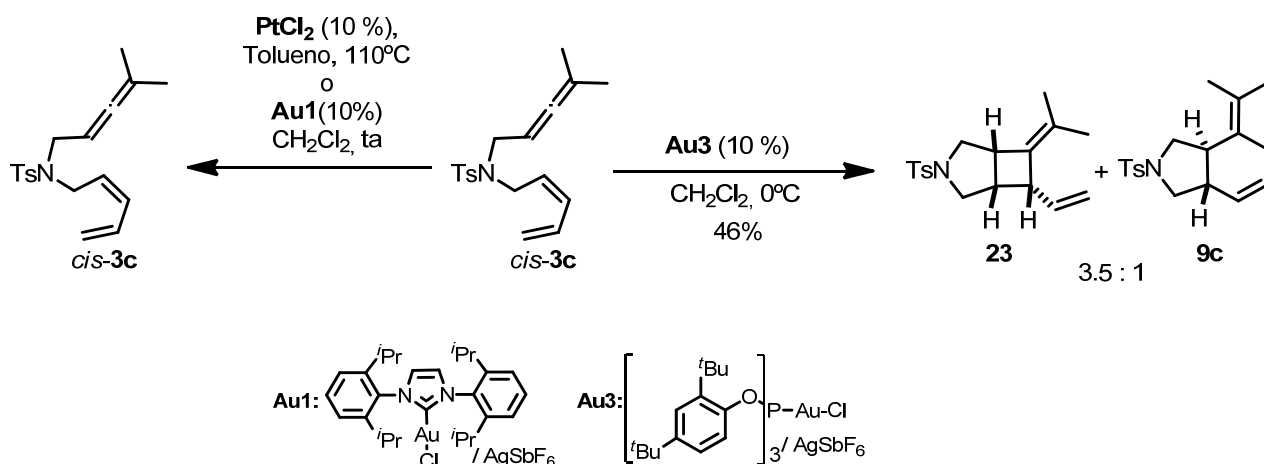


Entrada	Disolvente	MeOH	12c : 22 : 22' ^b
1	CH_2Cl_2	3 equiv	100 : 0 : 0
2	MeNO_2	3 equiv	85 : 15 : 0
3	MeOH	-	0 : 85 : 15

^a Condiciones: **3c** (1 equiv, 0.15 M), **Au3** (10 mol %) y AgSbF_6 (10 mol %) durante 1-3 h en presencia de MeOH. Conversiones > 99%. ^b Relaciones determinadas por ^1H -RMN de los crudos de reacción.

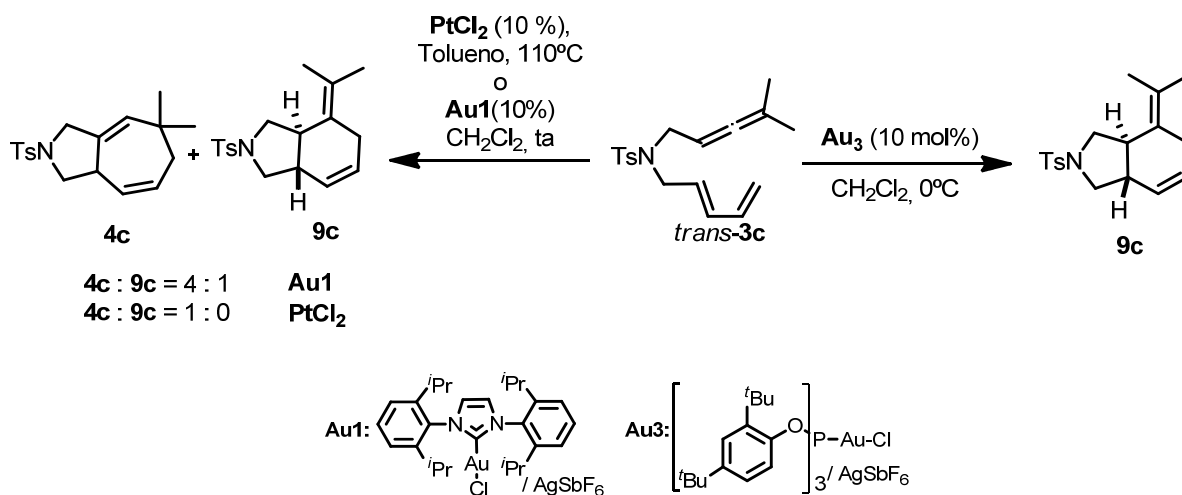
De acuerdo con la hipótesis del Esquema 52, podría esperarse que la reactividad de un isómero del compuesto **3c**, con un dieno provisto de un alqueno interno de estereoquímica *cis*, debiera ser bastante análoga a la del isómero *trans*, de forma que se obtuviesen los mismos productos cuando se les enfrentara a los diferentes catalizadores que promueven estas cicloadiciones. Por ello preparamos el compuesto *cis*-**3c** siguiendo mediante el procedimiento descrito previamente para los sustratos con grupos N-Tosilo en la cadena.⁹¹ El tratamiento de *cis*-**3c** con el catalizador **Au3** proporcionó, después de ocho horas a temperatura ambiente, una mezcla 3.5 : 1 de los aductos [2+2] (**23**) y [4+2] (**11c**) con un rendimiento global del 46 % (Esquema 53). Por otra parte, el sustrato *cis*-**3c** permaneció inalterado tras varias horas de tratamiento con PtCl_2 (110 °C) o con el catalizador **Au1**, que contiene un ligando NHC.

⁹¹ El alenodieno *cis*-**5c** se preparó mediante una reacción de Mitsunobu entre el compuesto **21** y el (Z)-penta-2,4-dien-1-ol, ver: Wender, P. A.; Correa, A. G.; Sato, Y.; Sun, R. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7815. Para la síntesis del (Z)-penta-2,4-dien-1-ol, ver: Sodeoka, M.; Yamada, H.; Shibasaki, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4906.



Esquema 53. Experimentos de Cicloadición del sustrato *cis*-**3c**.

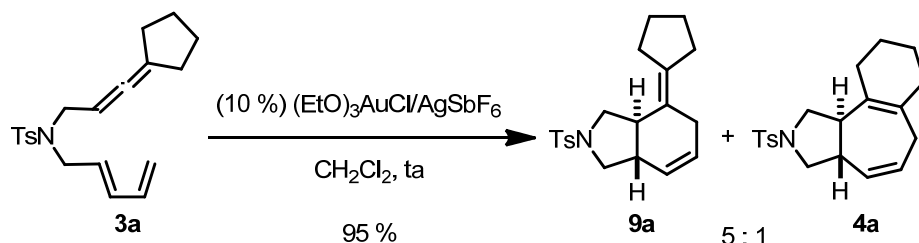
Estos hechos contrastan con los resultados obtenidos cuando se emplea el sustrato *trans*-**3c**, que proporciona mayoritariamente el aducto ciclohepténico [4+3] cuando se hace reaccionar con PtCl_2 o una mezcla de productos [4+3] y [4+2] cuando empleamos el complejo **Au1**, como puede verse en el Esquema 54.



Esquema 54. Experimentos de Cicloadición del sustrato *trans*-**3c**.

Esta diferencia en los resultados ofrecidos por el isómero *cis* y el *trans* parecen descartar la posibilidad de que las cicloadiciones [4+2], promovidas por el complejo **Au3**, ocurriesen a través de un mecanismo catiónico que involucre al intermedio **II** (Esquema 52). Además, la falta de reactividad del sustrato *cis*-**3c** frente a PtCl₂ o frente al complejo **Au1**, sugieren que estos dos sistemas catalíticos no promueven procesos catiónicos como el descrito en el Esquema 52, y por tanto que la formación del aducto [4+2] debía producirse a través de un mecanismo alternativo, probablemente concertado.

Con el fin de obtener mas información sobre el mecanismo de la reacción el grupo de Barcelona realizó algunos cálculos de tipo DFT utilizando como sustrato modelo el compuesto **1b'** y como catalizador [(MeO)₃PAu]⁺.⁹² La validez de este sistema catalítico para el estudio teórico se confirmó experimentalmente realizando la cicloadición del sustrato **3a** en (EtO)₃PAuCl/AgSbF₆ en lugar de **Au3**. La reacción tuvo lugar con una velocidad comparable a la observada en condiciones estándar, proporcionando una mezcla de los productos **9a** y **4a** en una relación 5 : 1 y con un rendimiento global del 95 % (Esquema 55).

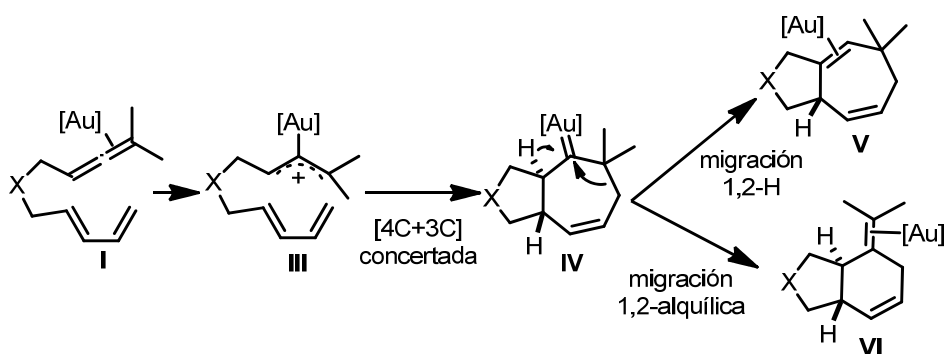


Esquema 55. Cicloadición con (EtO)₃PAuCl/AgSbF₆.

En los cálculos DFT, en primer lugar se trató de localizar la especie **II** (Esquema 52), sin embargo, y a pesar de realizar una exploración intensiva, no se consiguió detectar ninguna especie intermedia relacionada. Además, se descubrió que la activación inicial del aleno por el catalizador fosfito de oro **Au3** genera un catión alílico intermedio que experimenta muy fácilmente la cicloadición concertada [4C+3C] con el dieno, ya que la barrera energética encontrada fue extremadamente baja, de 2,5 Kcal/mol.

Este dato junto con la información experimental mostrada previamente nos llevaron a considerar un escenario mecanístico en el cual el cicloadducto [4C+2C] se generaría después de una cicloadición [4C+3C] concertada que originaría la especie de oro carbenica **IV** (Esquema 56). Curiosamente, los cálculos DFT mostraron que el aducto [4C+2C] podría venir de una contracción de anillo de dicho intermedio cicloheptenil carbénico **IV**. Si en lugar de la contracción del anillo hay una migración 1,2-H se genera el producto ciclohepténico.

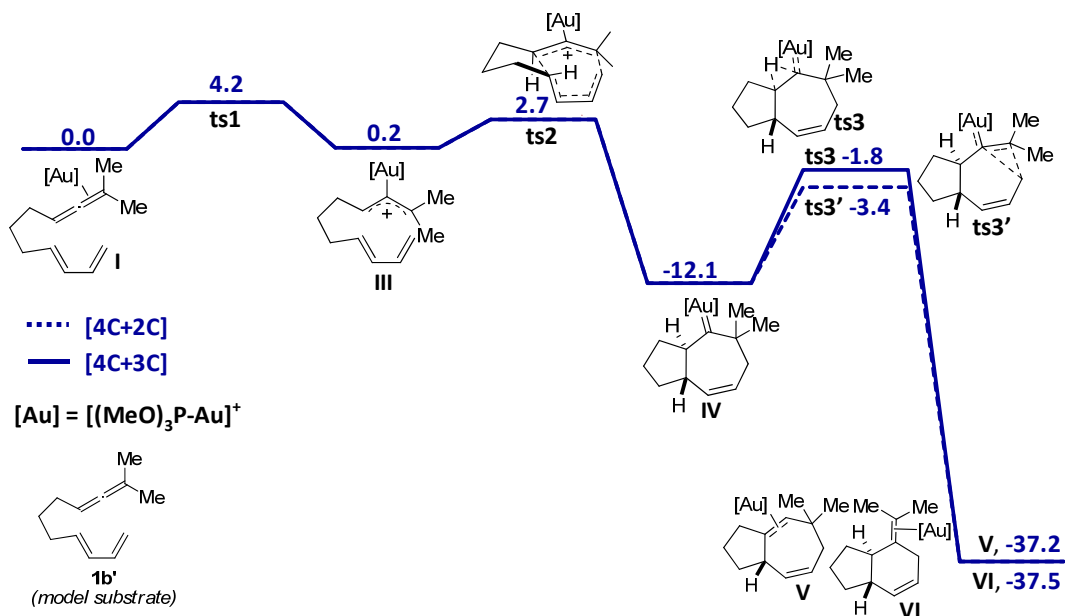
⁹² Investigación que forma parte de la tesis doctoral de Sergi Montserrat realizada en el grupo de Gregori Ujaque y Agustí Lledós, sobre el sustrato modelo **1b'**, usando [(MeO)₃PAu]⁺ como sistema catalítico. Los cálculos DFT se realizaron con el paquete de programas Gaussian03 con un nivel de cálculo B3LYP. Para las optimizaciones de geometría, los elementos de los grupos principales (C, Cl, O, N, P, H) se describieron usando el conjunto de bases 6-31G(d). Para el átomo de oro se utilizó un potencial LANL2DZ.



Esquema 56. Nueva hipótesis para la formación del producto [4C+2C].

Los perfiles energéticos obtenidos para este catalizador se muestran en el Esquema 57. Los dos pasos iniciales son comunes para ambas vías. La barrera de activación para la cicloadición concertada es tan sólo 2.5 kcal/mol para. La especie ciclohepténica de oro, IV, puede evolucionar a través de los dos caminos comentados, migración 1,2 de hidrógeno o contracción de anillo. Se encontraron unas barreras energéticas de 10.3 y 8.7 kcal/mol para la migración de hidrogeno y la contracción anillo, respectivamente (Esquema 57). Lo que sugiere que está favorecida la formación del producto ciclohexénico.

Esta propuesta mecanística es consistente con la necesidad de usar un dieno *trans* para obtener una cicloadición [4C+2C] eficiente, ya que es obligatorio para la formación de IV mediante la cicloadición [4C+3C] concertada. Además, también encaja con la formación exclusiva de los isómeros con fusión *trans* entre los anillos, ya que la etapa en la que se define la estereoquímica es común a ambos procesos (III->IV).



Esquema 57. Perfil Energético de la cicloadición usando [(MeO)₃PAu]⁺.

Las estructuras de los estados de transición se muestran en la Figura 12. Como se puede deducir la formación de los nuevos enlaces σ es mucho más asincrónica que lo observado con otros complejos de oro investigados previamente.²⁷

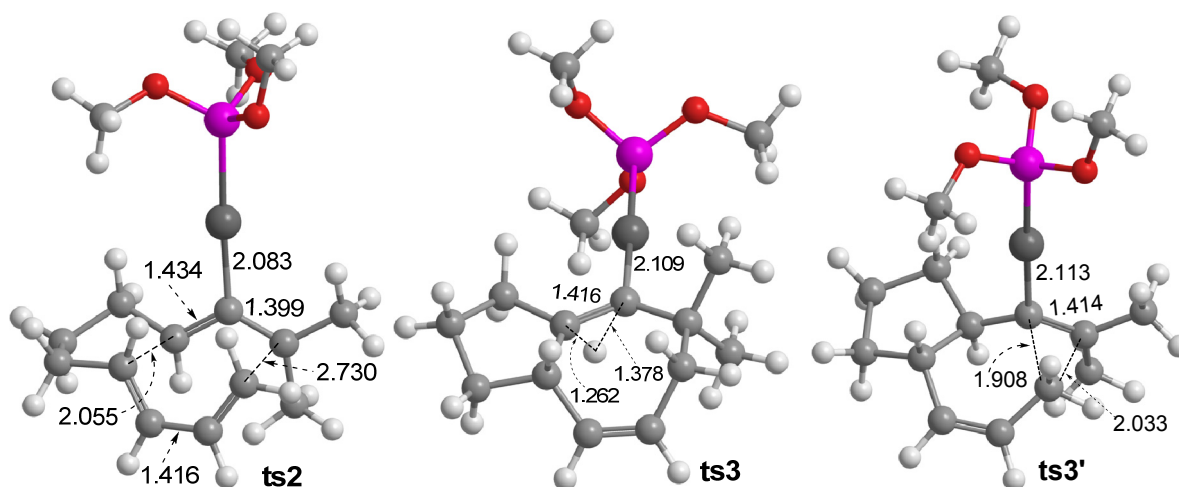
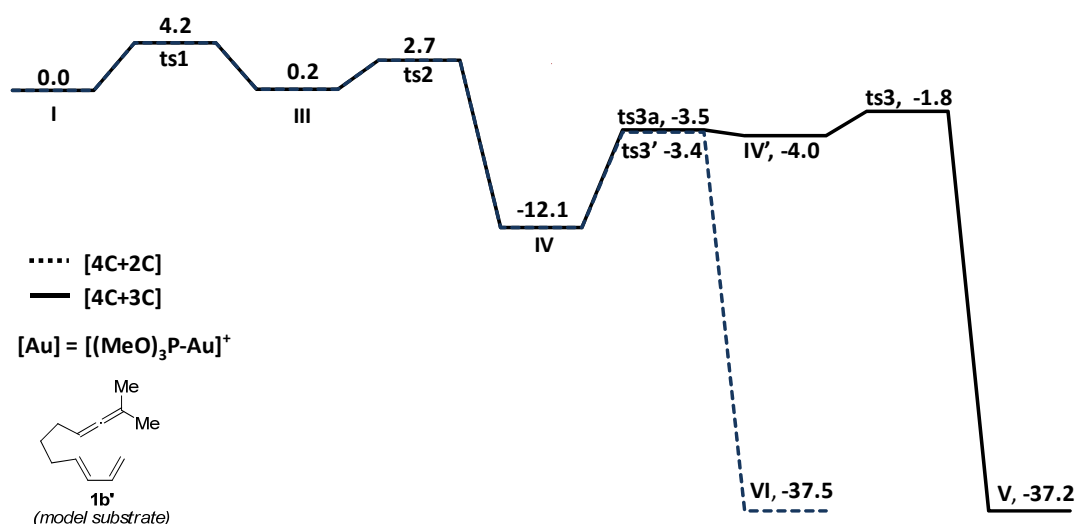


Figura 12. Estructuras calculadas DFT para los estados de transición de la cicloadición concertada (**ts2**), la migración 1,2-H (**ts3**) y la contracción anillo (**ts3'**).

La migración 1,2-H que origina la formación del aducto [4+3] **V** requiere dos etapas. El primero de ellos a través de **ts3a**, tiene una barrera energética de 8,6 Kcal/mol y corresponde al cambio conformacional en el anillo de siete miembros. El sustituyente con el átomo de oro pasa de axial a ecuatorial para que los orbitales tengan una disposición paralela apropiada para la migración del hidrógeno. El intermedio formado **IV'** tiene una energía 8,1 Kcal/mol mayor que **IV**, y la barrera propiamente dicha para la migración de hidrógeno es de 2,2 Kcal/mol (**IV'**→**V** a través de **ts3**) (Esquema 58).



Esquema 58. Perfil energético expandido.

^{27b} Cálculos DFT sobre estos alenodienos cuando se usa el complejo **Au1**, ver: Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J.L, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3336.

Estos datos muestran que las barreras asociadas a cada una de las rutas no son muy diferentes y concuerdan razonablemente bien con los hechos experimentales observados que indican que en las reacciones de cicloadición de sustratos con alenos disustituídos es posible la formación de productos [4C+3C] y [4C+2C]. Además con el ligando fosfito se observa una ligera preferencia por la contracción de anillo, lo que concuerda con los datos experimentales, aunque el fosfito usado en los experimentos es más voluminoso.

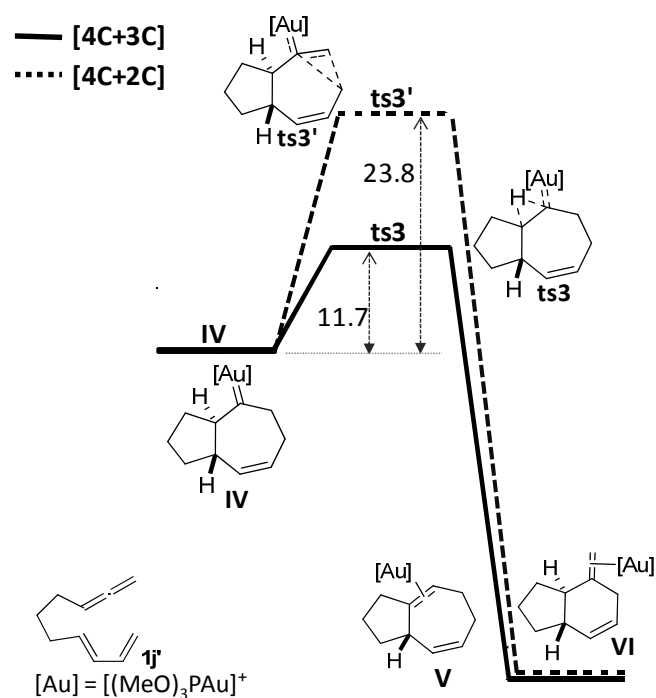
Nuestros colaboradores en química computacional también estudiaron las barreras energéticas de las últimas etapas usando otros complejos de oro, observándose pequeñas diferencias en las dos posibles migraciones (Tabla 4). Esto confirma que ambos procesos son competitivos. Aparentemente, ligandos de tipo π -aceptor como el fosfito favorecen la migración 1,2 alquílica, mientras que ligandos dadores σ como es el caso de los carbenos N-heterocíclicos favorecen la migración 1,2 de hidrógeno. Es interesante por ejemplo comparar las entradas 1 y 4 de la tabla.

Tabla 4. Barreras energéticas calculadas para los pasos de migración competitivos de diferentes compuestos de Au (Kcal/mol).

Entrada	Catalizador	Barrera 1,2-H ($E_{ts3} - E_{IV}$)	Barrera 1,2-Alquílica ($E_{ts3'} - E_{IV}$)	ΔE (Kcal/mol)
1	$[(\text{MeO})_3\text{PAu}]^+$	10.3	8.7	-1.6
2	$[(\text{PH}_3)\text{Au}]^+$	8.1	8.5	0.4
3	AuCl	14.6	17.7	3.1
4	$[(\text{NHC})\text{Au}]^+$	8.7	10.8	2.1

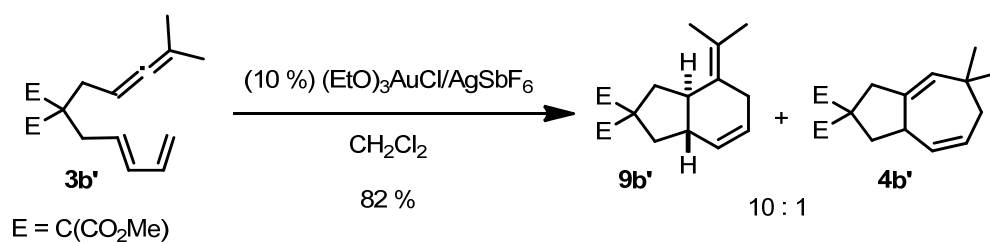
También, de acuerdo con los resultados experimentales (Tabla 1, página 56), los cálculos teóricos confirmaron que la disustitución terminal en el aleno es determinante para la formación del producto [4C+2C]. Los cálculos teóricos llevados a cabo con el sustrato modelo **1j'**, en el que el aleno no está sustituido, reflejaron cualitativamente este hecho (Esquema 59), ya que la barrera energética de la migración alquílica se eleva hasta las 23.8 kcal/mol. Además, en cálculos que se habían realizado previamente, también se había comprobado la necesidad de tener alenos con algún sustituyente para la etapa de cicloadición tenga un coste energético razonable.²⁷

^{27b} Cálculos DFT sobre estos alenodienos cuando se usa el complejo **Au1**, ver: Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J.L, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3336.



Esquema 59. Perfil Energético de la influencia en la sustitución del aleno.

Las razones precisas por las que un ligando π -aceptor en el oro favorece la contracción 1,2 del anillo, mientras que un ligando σ -dador promueve preferentemente migración 1,2 de hidrogeno no son fáciles de identificar. Por otra parte los datos experimentales sugieren que en el proceso de contracción no es relevante el efecto estérico, ya que como muestra el Esquema 60, el producto [4C+2C] continua siendo predominante al emplear un complejo de oro mucho menos impedido estéricamente como el (EtO)₃AuCl/AgSbF₆.



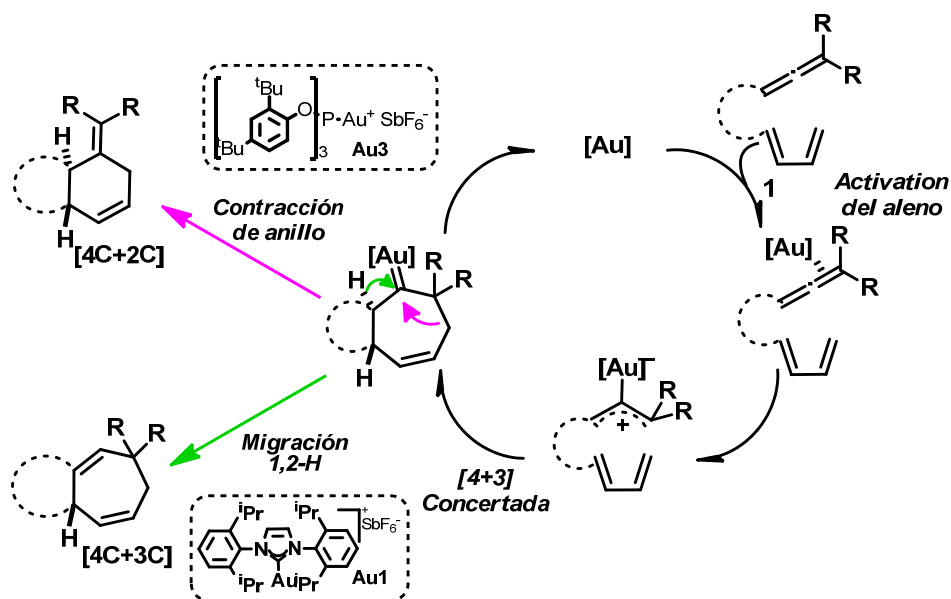
Esquema 60. Cicloadición de 3b' con (EtO)₃AuCl/AgSbF₆.

4. Conclusión

Hemos descubierto una nueva reacción de cicloadición intramolecular [4C+2C] de alenodienos catalizada por Au que tiene lugar eficientemente bajo condiciones suaves, permitiendo obtener productos bicíclicos con potencial interés sintético de forma totalmente estereoselectiva.

Hemos demostrado que las propiedades electrónicas del ligando, en concreto su carácter π -aceptor y/o σ -dador influyen de forma determinante en que se formen productos de cicloadición [4C+2C] o [4C+3C]. Además, hemos realizado un estudio mecanístico combinando datos teóricos (grupo de Barcelona) y experimentales que nos ha permitido proponer un mecanismo para explicar los resultados observados.

En resumen, a partir de un mismo precursor alenodieno disustituido en la posición terminal podemos tener acceso a cicloaductos bicíclicos provistos de un anillo de siete miembros o bicíclicos con una anillo ciclohexénico, dependiendo del complejo de oro al que lo enfrentemos y de las características del sustrato. Con complejos de oro catiónicos provistos de ligandos carbeno N-heterocíclicos, **Au1**, o con PtCl_2 , obtenemos los bicíclicos 5,7 provenientes de la cicloadición [4C+3C]. Sin embargo, con complejos de oro catiónicos con ligandos fosfito como **Au3**, se obtienen bicíclicos 5,6, resultado de una cicloadición formal [4+2].



Esquema 61. Divergencia en la reactividad de alenodienos en función del catalizador de Au

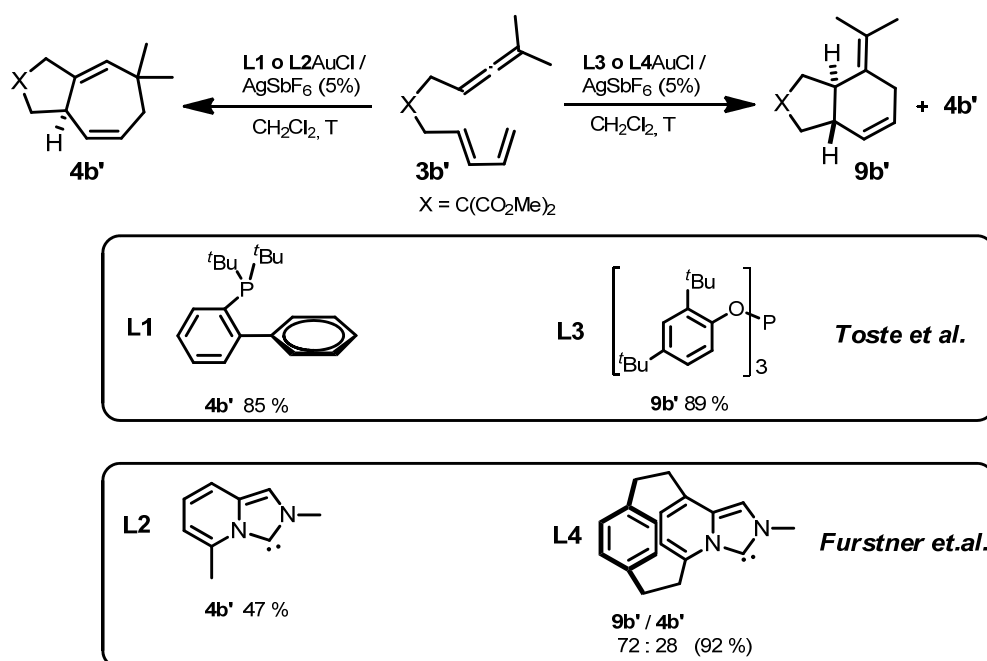
Este capítulo I ha sido publicado como una parte de:

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

5. Anexo

Trabajos relacionados

De forma simultánea y posterior a nuestro trabajo, los grupos de Toste y Fürstner publicaron artículos muy relacionados con nuestros resultados, y en los que asumen nuestra propuesta mecanística.⁹³ En estos trabajos se describen procesos de cicloadición [4C+2C] o [4C+3C] partiendo de alenodienos similares a los mostrados en el presente capítulo, mediante la selección del complejo de Au(I) catiónico apropiado. Se identificaron los ligandos **L3** (Toste) y **L4** (Fürstner) para acceder selectivamente a los aductos [4C+2C]. Mientras que el acceso a los aductos [4C+3C] se produce con la utilización de los ligandos **L1** (Toste, aunque la reacción no es tan selectiva) y **L2** (Fürstner).⁹⁴



Esquema 62. Investigaciones relacionadas de otros grupos.

⁹³ (a) P. Mauleón, R. M. Zeldin, A. Z. González, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6348; (b) Alcarazo, M.; Stork, T.; Anoop, A.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2542.

⁹⁴ (a) Un alenodieno monodeuterado selectivamente en la posición terminal del dieno proporcionó la formación del aducto [4+2] estereoselectivamente, indicando que un posible mecanismo por etapas que implique especies como **II** debería estar descartado, ver: Mauleón, P.; Zeldin, R. M.; González, A. Z.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6348; (b) El grupo de Toste realizó cálculos DFT posteriores, ver: Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Gonzalez, A. Z.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4798.

**Capítulo II. Reacciones de cicloadición
intramoleculares [4C+2C] y [4C+3C]
Enantioselectivas de aleno-dienos catalizadas por
complejos de Oro(I).**

II.1. Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] y [4C+3C] Enantioselectivas de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I).

1. Introducción

Precedentes de cicloadiciones [4C+2C] enantioselectivas catalizadas por metales de transición.

La reacción de cicloadición [4+2] ha sido objeto de estudio en química asimétrica desde hace varias décadas, debido a que ofrece la posibilidad de obtener en un único paso ciclos de seis miembros con hasta cuatro centros estereogénicos. Existe un gran número de ejemplos asimétricos de estas cicloadiciones que utilizan auxiliares quirales en cualquiera de los componentes de reacción.⁹⁵

En 1979 el grupo de Koga describió una reacción de Diels-Alder enantioselectiva catalizada por un ácido de Lewis quiral.⁹⁶ Concretamente un complejo quiral de Aluminio. A partir de este trabajo se han desarrollado un gran número de ácidos de Lewis quirales para llevar a cabo cicloadiciones relacionadas.⁹⁷ Además de Al, otros metales como Cu, B, Ni, Mg, Fe, etc.... en combinación con ligandos quirales como fosfinas, alcoholes o bisoxazolidinonas entre otros han sido empleados satisfactoriamente en las últimas décadas. Sin embargo, la mayor parte de estos trabajos requieren sustratos activados por la presencia de grupos adyacentes a los componentes π , que permitan el anclaje o coordinación del ácido de Lewis. Los ejemplos de reacciones de cicloadición [4+2] enantioselectivas de sistemas no activados son más escasos, debido a la dificultad que representa su baja reactividad. En estos casos, el empleo de complejos de metales de transición que posibiliten mecanismos redox de adición oxidante-eliminación reductora constituye una herramienta alternativa para inducir estos procesos.

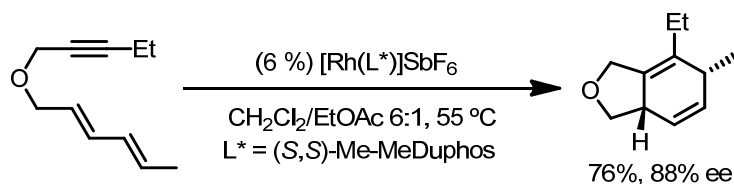
Uno de los primeros ejemplos de este tipo de reacciones lo describió el grupo del Gilbertson empleando un complejo de Rh(I) catiónico que contiene una fosfina quiral,

⁹⁵ Para revisiones generales sobre Diels-Alder asimétricas, ver: (a) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650. (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. (c) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. "Comprehensive Asymmetric Catalysis" I-III Springer, **1999** y Suplementos 1-2 Springer, **2004**.

⁹⁶ (a) Hashimoto, S.; Komesima, N.; Koga, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 437; (b) Takemura, H.; Komesima, N.; Takahashi, I.; Hashimoto, S.; Ikota, N.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5687.

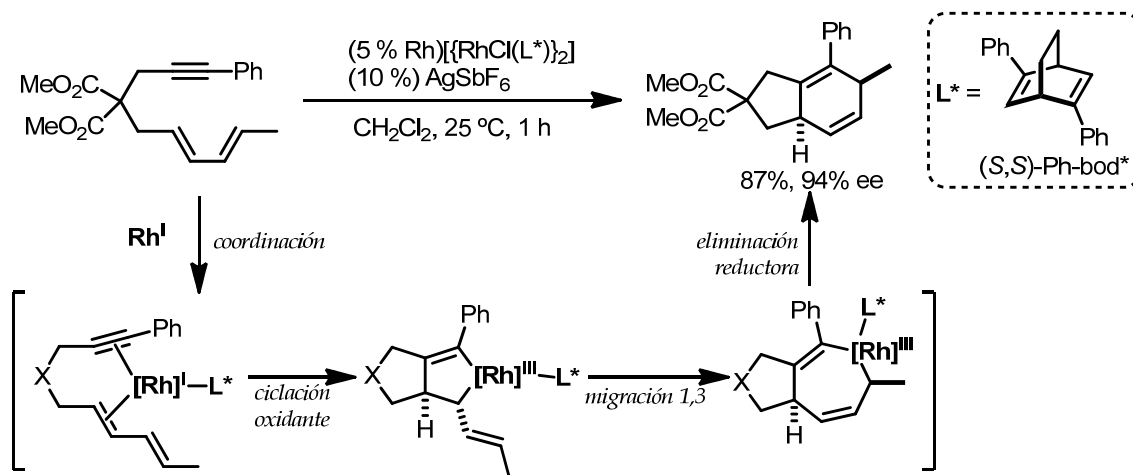
⁹⁷ Para ejemplos recientes seleccionados de Diels-Alder asimétricas catalizadas por ácidos de Lewis quirales, ver: (a) Schotes, C.; Mezzetti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3652. (b) Shibatomi, K.; Futatsugi, K.; Kobayashi, F.; Iwasa, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5625. (c) Liu, D.; Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1498. (d) Payette, J. N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9536, y referencias allí citadas.

concretamente (*S,S*)-Me-MeDuphos. El proceso desarrollado consistió en una reacción intramolecular alquino-dieno que proporcionaba oxabicyclos [4.3.0] con buenos rendimientos y enantioselectividades de hasta un 88% (Esquema 63).⁹⁸



Esquema 63. Cicloadición intramolecular [4+2] asimétrica desarrollada por Gilbertson.

Otro ejemplo representativo, más reciente, lo publicó el grupo de Hayashi en el 2007, al describir la cicloadición intramolecular [4+2] entre un dieno y un alquino se en presencia de un complejo de Rh(I) que incorpora un dieno quirale como ligando.⁹⁹ El mecanismo propuesto consistiría en una primera etapa de complejación del Rh al alquino y al alqueno interno del dieno para posteriormente producirse una ciclación oxidante, la cual proponen como etapa limitante de la velocidad de reacción. Seguidamente, la expansión del anillo mediante una migración 1,3 y posterior eliminación reductora provocarían la regeneración del complejo de Rh(I) y la formación del cicloaducto esperado, de forma enantioselectiva (Esquema 64).



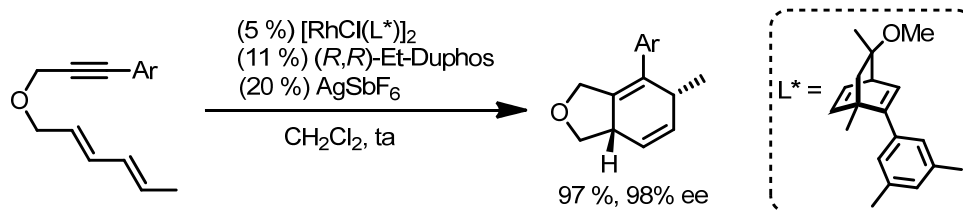
Esquema 64. Cicloadición intramolecular [4+2] Enantioselectiva catalizada por un complejo de Rh quirale

El uso de dienos quirales para inducir asimetría en la reacción de Diels-Alder con sustratos similares no era algo nuevo, pues Mikami había descrito previamente un ejemplo relacionado. En este caso, la obtención de excesos enantioméricos buenos requirió usar una adecuada combinación de ligandos entorno al Rh(I), concretamente un dieno y una fosfina quirale (Esquema 65).¹⁰⁰

⁹⁸ Gilbertson, S.R.; Hoge, G.S.; Genov, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 10077.

⁹⁹ Shintani, R.; Sannohe, Y.; Tsuji, T.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7277.

¹⁰⁰ Aikawa, K.; Akutagawa, S.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 12648.



Esquema 65. Ejemplo descrito por Mikami.

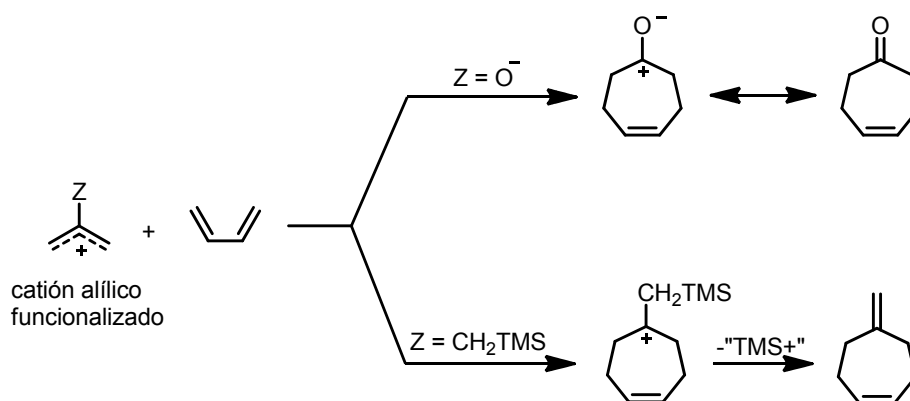
Como se mencionó previamente, durante estos últimos años se han desarrollado diferentes cicloadiciones catalizadas por oro, algunas de ellas de tipo $[4\text{C}+2\text{C}]$.¹⁰¹ Sin embargo, antes del inicio de este trabajo de tesis, no se había descrito ningún ejemplo asimétrico $[4\text{C}+2\text{C}]$ catalizado por oro y además, de entre todos los ejemplos enantioselectivos promovidos por otros metales, no había ningún caso que involucrase a un aleno como componente de dos carbonos.

¹⁰¹ López F.; Mascareñas J. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1075.

Precedentes de Cicloadiciones Asimétricas [4C+3C]

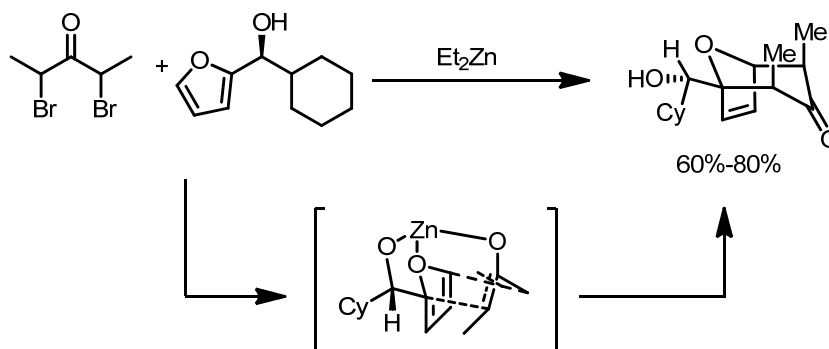
Cicloadiciones asimétrica de cationes alilo

Una aproximación clásica para llevar a cabo estas cicloadiciones se basa en la reacción de dienos y precursores de cationes alílicos heterofuncionalizados, principalmente de oxo- o amino-alil cationes.¹⁰² El proceso genérico de reacción se presenta en el Esquema 66 y consiste en un proceso $[4C(4\pi)+3C(2\pi)]$ permitido por las reglas de simetría.



Esquema 66. Cicloadición [4+3] de cationes alílicos con dienos

En su mayoría, los precedentes asimétricos descritos de cicloadiciones [4+3] entre cationes alílicos y dienos implican reacciones estequiométricas y la utilización de auxiliares quirales.²⁹ En 1996 el grupo de Lautens demostró que ciertos furanos quirales experimentaban cicloadiciones altamente diastereoselectivas con un catión alílico derivado de la α,α' -dibromopentenona.¹⁰³ La diastereoselectividad observada se explicó como resultado de la formación de un quelato entre el zinc y los átomos de oxígeno (Esquema 67).



Esquema 67. Cicloadiciones [4C+3C] desarrolladas por Lautens.

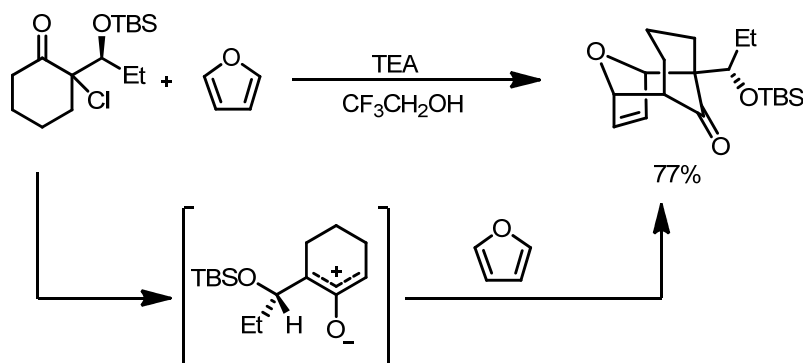
En 1999, Cha y colaboradores propusieron una reacción de cicloadición (4+3) basada en la formación de un catión oxalílico provisto de un centro quiral en la posición

¹⁰² Revisiones recientes sobre cicloadiciones (4+3) entre cationes alílicos y dienos, ver: (a) Harmata, M. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8904. (b) Harmata, M. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8886.

²⁹ Harmata, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2297

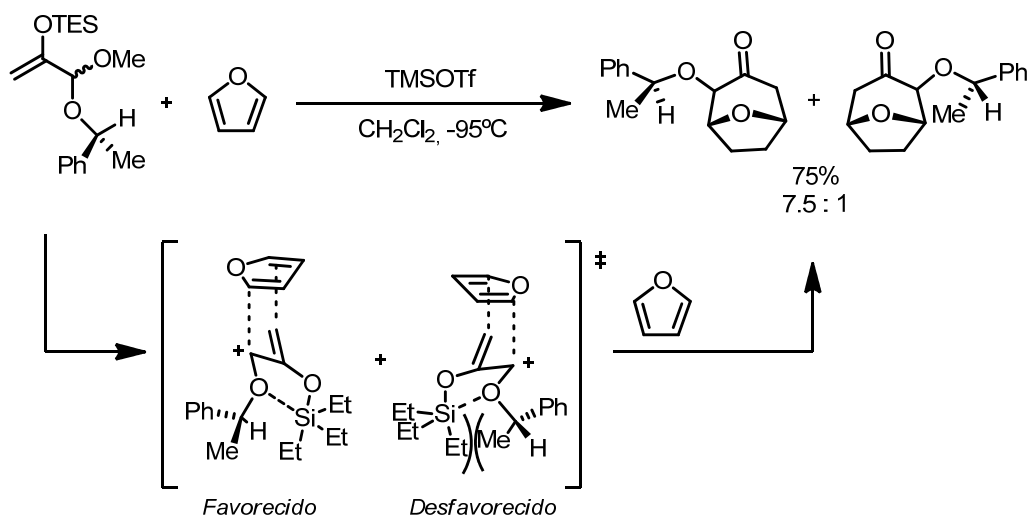
¹⁰³ Lautens, M.; Aspiotis, R.; Colucci, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10930.

adyacente.¹⁰⁴ En el Esquema 68 se puede ver que el tratamiento de un derivado de la ciclohexanona con trietilamina en trifluoroetanol origina catión oxalílico que en presencia de furano, proporciona el aducto [4+3] en un 77 % de rendimiento. La selectividad observada se explica como resultado del ataque del dieno a la cara menos impedida del intermedio a través de un estado de transición *endo*.



Esquema 68. Cicloadiciones [4C+3C] desarrolladas por Cha.

Otros grupos han estudiado planteamientos similares empleando cationes viniloxocarbenio e iones viniliminio quirales. Entre ellos, cabe destacar, el trabajo realizado por los grupos de Harmata y Hoffmann utilizando acetales quirales.¹⁰⁵ Éstos son activados por ácidos de Lewis para formar el catión viniloxocarbenio quiral que reacciona con el furano (Esquema 69).



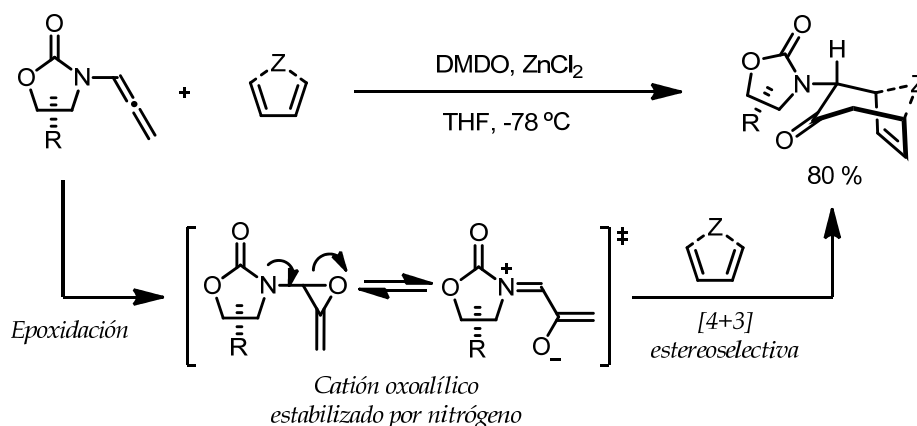
Esquema 69. Cicloadiciones [4C+3C] desarrolladas por Hofmann.

El grupo de Hsung propuso una cicloadición relacionada usando como componente de tres átomos de carbono cationes viniliminio quirales generados a partir de alenamidas enantiomericamente puras mediante una reacción de epoxidación con

¹⁰⁴ Cho, S. Y.; Lee, J. C.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3394.

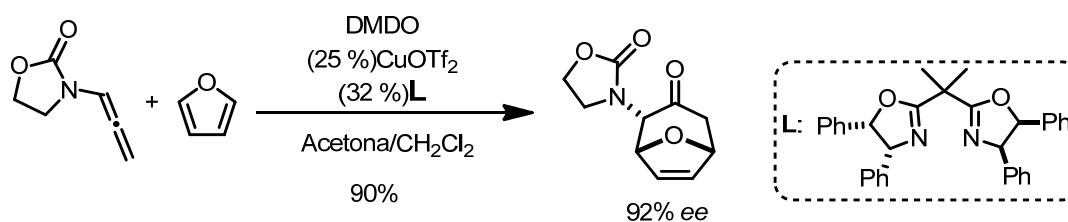
¹⁰⁵ (a) Harmata, M.; Jones, D. E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4885. (b) Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. *R. Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1266.

dimetildioxirano (DMDO) (Esquema 70).¹⁰⁶ Se desarrollaron tanto las cicloadiciones inter- como las intramoleculares.



Esquema 70. Cicloadiciones [4C+3C] desarrolladas por Hsung.

Este mismo grupo desarrolló una variante catalítica asimétrica empleando un complejo organometálico quiral de cobre que contiene un ligando bisoxazolidina. Dicho complejo actúa como un ácido de Lewis fijando la conformación del catión alílico resultado de la oxidación de la alenamida con el DMDO, y bloqueando una de las caras en el estado de transición de la cicloadición (Esquema 71).¹⁰⁷



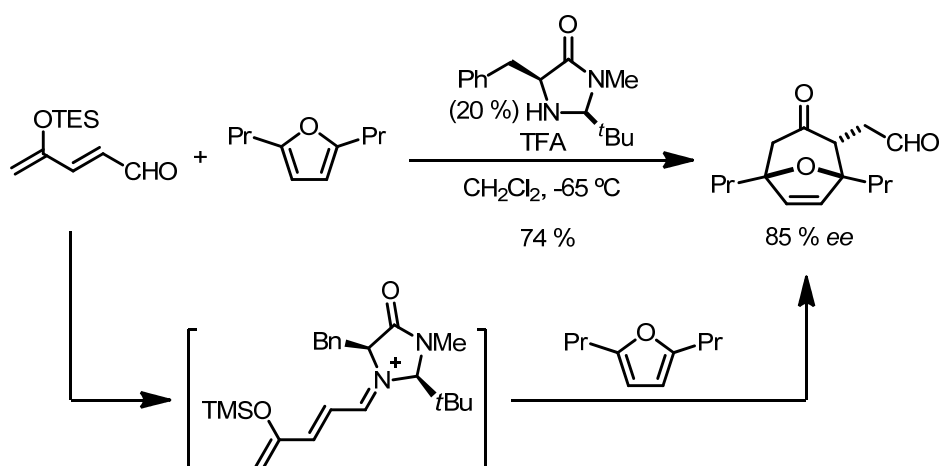
Esquema 71. Cicloadición [4C+3C] asimétrica catalizada por un complejo quiral de cobre.

El único otro ejemplo catalítico y asimétrico presente en la bibliografía lo describió Harmata, y se basa en una organocatálisis con una amina quiral (Esquema 72).¹⁰⁸

¹⁰⁶ Xiong, H.; Hsung, R. P.; Berry, C. R.; Rameshkumar, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7174.

¹⁰⁷ Huang, J.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 50.

¹⁰⁸ Harmata, M.; Ghosh, S. K.; Hong, X.; Wacharasindhu, S.; Kirchhoefer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2058.



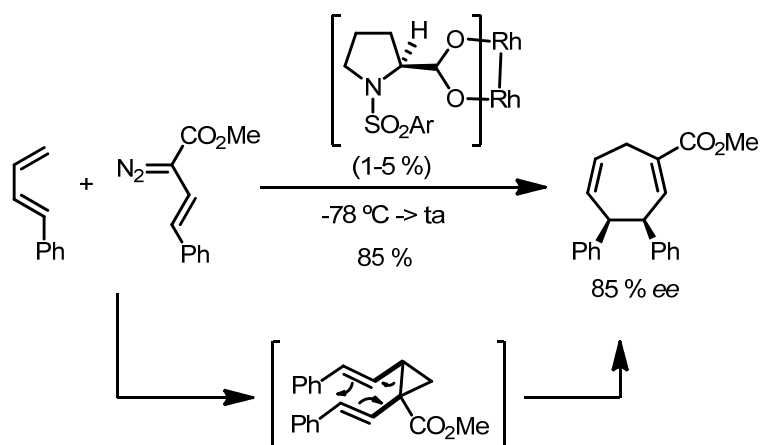
Esquema 72. Uno de los pocos ejemplos de cicloadiciones [4+3] de cationes alílicos catalíticos

Estos dos ejemplos previos representan los únicos ejemplos asimétricos que habían sido descritos en el campo de la catálisis con cationes alílicos y dienos, y presentan un alcance muy limitado.

Otras cicloadiciones enantioselectivas para formar carbociclos de siete miembros.

A pesar de que existe un gran número de compuestos naturales policíclicos que contienen en su núcleo un carbociclo de siete miembros Figura 2 (Introducción general, página 23), existen pocos métodos que permitan acceder a estos ciclos de manera rápida y eficiente. Dentro del campo de las cicloadiciones, además de las [4+3] de cationes alílicos, se han descrito otros tipos de cicloadiciones [4+3], otras [5+2] o las [6+1]. También hay ejemplos multicomponente de tipo [3+2+2], [3+3+1] o [4+2+1]. Sin embargo, los ejemplos catalíticos y asimétricos de estos tipos de procesos son todavía muy escasos.

Para el caso concreto de las cicloadiciones [4+3], existen muy pocos precedentes asimétricos catalizados por metales de transición. Uno de ellos fue publicado por el grupo de Davies en el año 2007.¹⁰⁹ Se trata de una versión enantioselectiva de su reacción de ciclación de dienos con vinilcarbenoides que da lugar a cicloheptadienos con muy buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 73). Aunque formalmente es un reacción [4C+3C] el proceso tiene lugar por etapas, y consiste en una ciclopropanación seguida de un reordenamiento del divinilciclopropano.

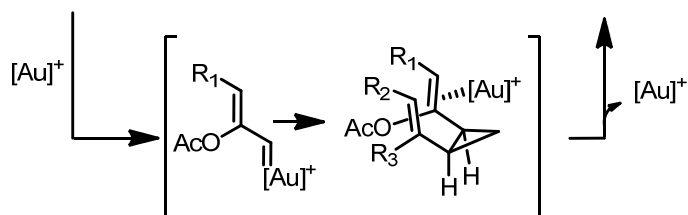
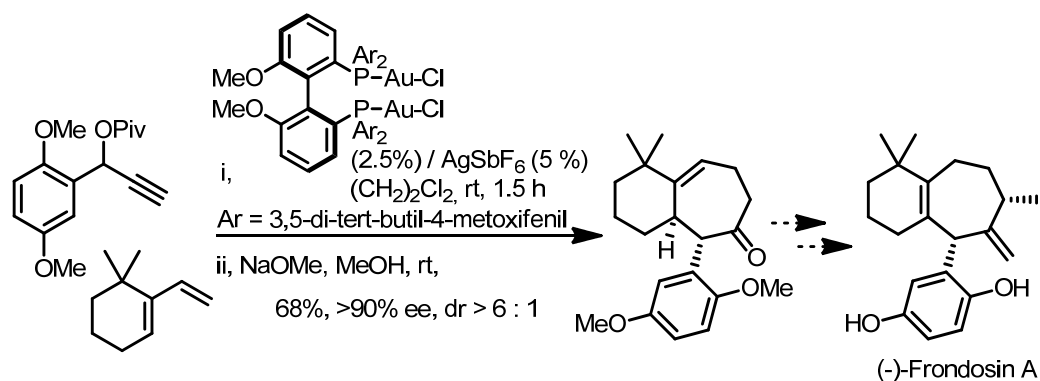


Esquema 73. Cicloadición [4C+3C] catalítica y asimétrica descrita por Davies.

Nevado y colaboradores describieron recientemente un proceso relacionado utilizando vinilcarbenos de oro generados *in situ* a partir de ésteres propargílicos.¹¹⁰ El proceso se aplicó a la síntesis total del Frondosin A (Esquema 74).

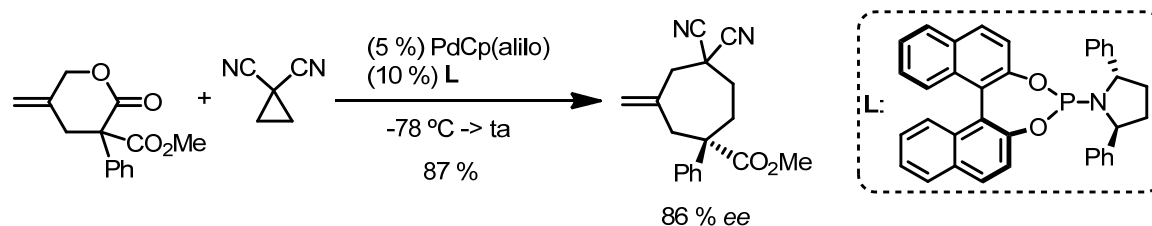
¹⁰⁹ (a) Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10312. (b) Schwartz, B. D.; Denton, J. R.; Lian, Y.; Davies, H. M. L.; Williams, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8329. (c) Davies, H. M. L.; Stafford, D.; Houser, J. H.; Doan, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3326.

¹¹⁰ Garayalde, D.; Kruger, K.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 911.



Esquema 74. Síntesis del Frondosin A desarrollada por Nevado.

Recientemente, Hayashi también describió una versión asimétrica de sus cicloadiciones [4C+3C] descarboxilativas entre metilidenvalerolactonas y 1,1-dicianociclopropanos catalizadas por un complejo de paladio con un ligando quiral de tipo fosforamidito (Esquema 75).¹¹¹

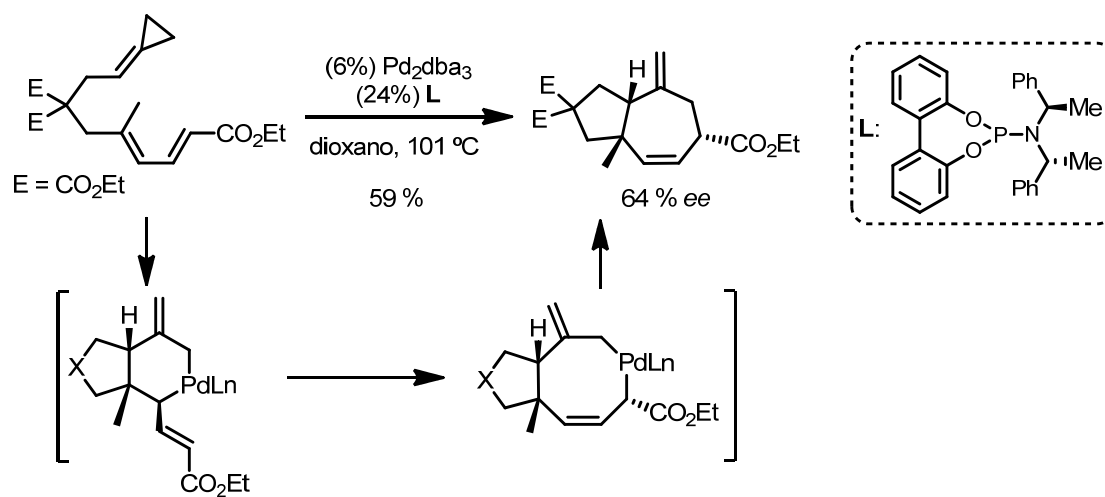


Esquema 75. Cicloadición [4C+3C] catalítica y asimétrica descrita por Hayashi.

Finalmente, nuestro grupo describió en el año 2007 otro ejemplo asimétrico de una cicloadición [4C+3C] catalizada por metales de transición. En concreto en este trabajo se demostró la posibilidad de realizar un proceso intramolecular [4C+3C] catalizado por un complejo de paladio empleando un alquilidenciclopropano como sintón de 3C y un dieno como componente de 4C. El estudio preliminar de una versión asimétrica empleando ligandos quirales de tipo fosforamidito, llevó a la obtención de los aductos con un exceso enantiomérico del 64% (Esquema 76).¹¹²

¹¹¹ Shintani, R.; Murakami, M.; Tsuji, T.; Tanno, H.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5642

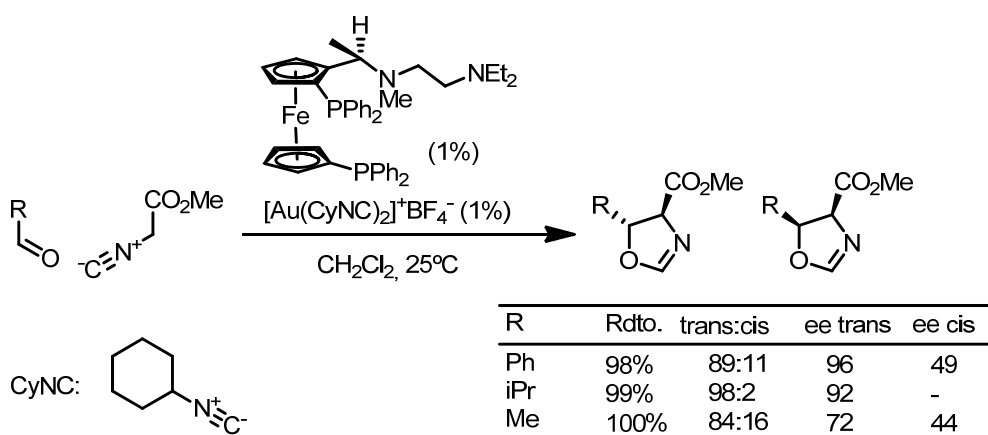
¹¹² Gulías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026.



Esquema 76. Cicloadición intramolecular [4+3] enantioselectiva de alquildiciclopropanos y dienos.

Catálisis Asimétrica con complejos organometálicos de Au(I).¹¹³

El rápido crecimiento del campo de la catálisis con oro ha venido acompañado a su vez, de grandes esfuerzos para el descubrimiento y desarrollo de procesos catalizados por este metal que permitan acceder a los productos de interés de manera enantioselectiva.¹¹⁴ El primer ejemplo de una reacción enantioselectiva catalizada por un complejo de oro lo describió Hayashi en el año 1986. Se trató de una reacción catalizada por un complejo de oro que contenía una ferrocenilfosfina quirál, y que proporcionaba *trans*-oxazolidinas como resultado de una cicloadición dipolar entre nitrilos y aldehídos, con buenas diastereoselectividades y enantioselectividades entre moderadas y excelentes (Esquema 77).^{115, 116} A pesar de su importancia, cabe decir que el oro actúa en este caso como un ácido de Lewis “clásico”, coordinándose a un heteroátomo y activando la cicloadición dipolar.



Esquema 77. Primer ejemplo enantioselectivo en catálisis con oro descrito por Hayashi.

Habría que esperar casi dos décadas para la obtención de nuevos procesos asimétricos catalizados por complejos de oro. Esta escasez de avances significativos en esta área durante tanto tiempo se ha asociado al poco interés que despertaba en general la catálisis de oro. Además, el Au(I) forma complejos lineales dicoordinados, lo que genera una distancia importante entre el sustrato y el ligando quirál, lo que dificulta la transmisión de la información quirál a los productos.

En 2005, Carretero y Echavarren describieron los primeros ejemplos de una reacción enantioselectiva catalizada por un catalizador de oro quirál carbofílico. Se trata de una alcoxiciclación de 1,6-eninos para la obtención de metilenciclopentanos catalizada por un complejo de Au(I). Tras testar diferentes complejos de Au(I) con diferentes ligandos quirales, se encontró que los mejores resultados de enantioselectividad se

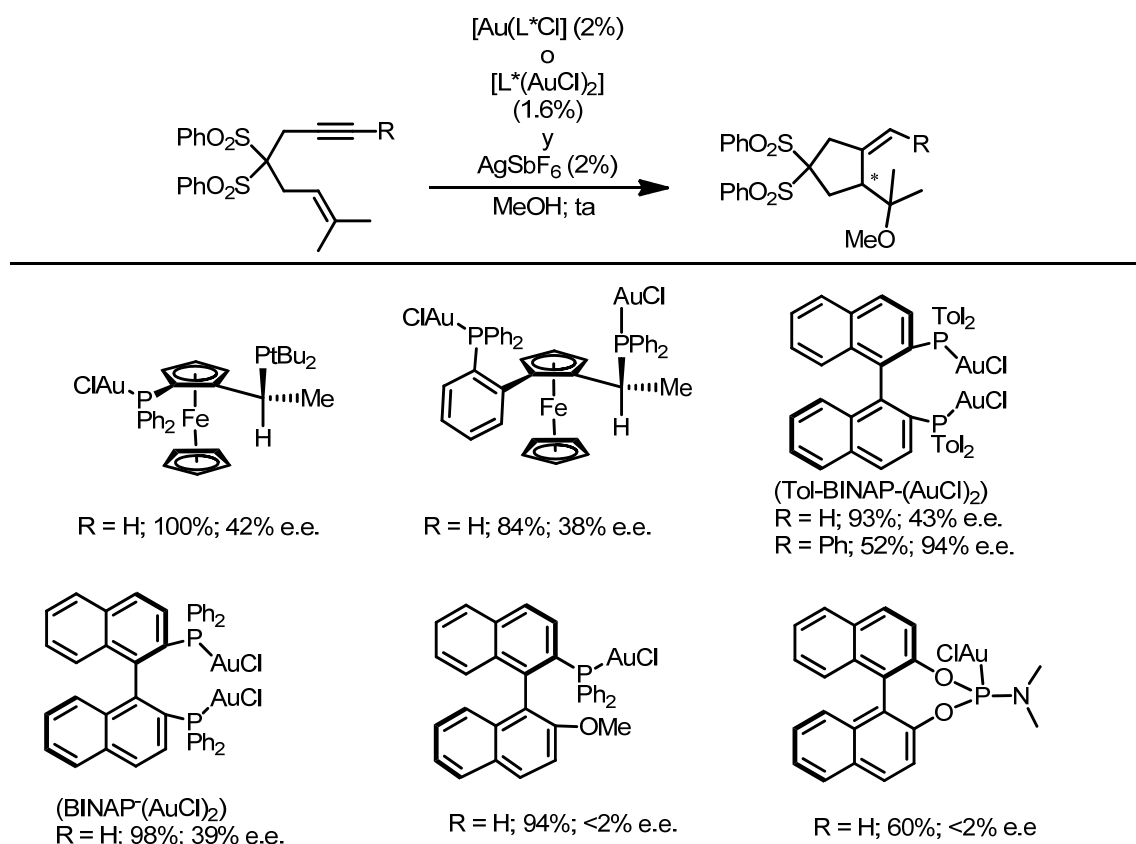
¹¹³ En este apartado de la introducción nos ceñiremos solamente a aquellos ejemplos descritos en la bibliografía antes del inicio de esta tesis doctoral.

¹¹⁴ (a) Wang, Y.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Acc. Chem. Res.*, 2014, 47, 889.

¹¹⁵ Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405–6406.

¹¹⁶ Para revisiones recientes sobre catálisis enantioselectiva con oro, ver: (a) Pradal, A.; Toullec, P.Y.; Michelet, V. *Synthesis*, **2011**, 10, 1501. (b) Sengupta, S.; Shi, X. *ChemCatChem* **2010**, 2, 609. (c) Widenhoefer, R. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5382.

obtenían al emplear un enino que contiene un fenilo en la posición terminal del alquino (R=Ph) y un complejo de Au(I) con la bisfosfina Tol-BINAP (Esquema 78).¹¹⁷



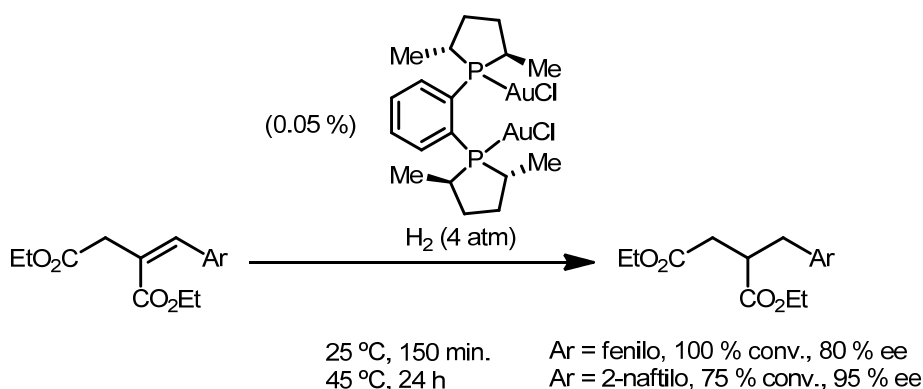
Esquema 78. Ejemplo enantioselectivo descrito por Carretero y Echavarren.

Aunque el método no es eficaz, porque sólo se alcanza un exceso enantiomérico bueno en pocos casos, el trabajo es muy relevante ya que además de representar el primer ejemplo asimétrico de catálisis con Au(I) que implica activación π de un componente insaturado, se sintetizaron por primera vez un gran número de complejos quirales de Au(I).

En ese mismo año, el grupo de Corma descubrió que los complejos quirales de Au(I) también podían emplearse en procesos de hidrogenación de alquenos e iminas con buenos ee's (Esquema 79).¹¹⁸

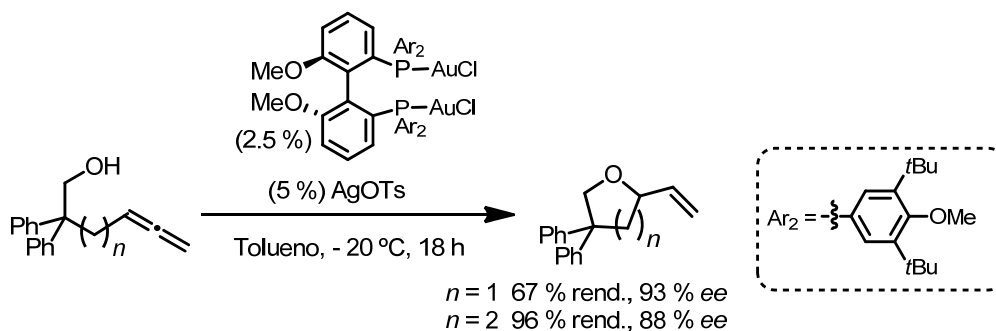
¹¹⁷ Muñoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, 24, 1293.

¹¹⁸ Gonzalez-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sanchez, F. *Chem. Commun.* **2005**, 3451 – 3453.



Esquema 79. Hidrogenación enantioselectiva descrita por el grupo de Corma.

Igual que en los ejemplos racémicos comentados en el primer capítulo de esta tesis, los alenos también han jugado un papel importante en los procesos enantioselectivos catalizados por oro. El grupo del profesor Widenhoefer, por ejemplo, describió hidroalcoxidaciones intramoleculares enantioselectivas de alenos. Los sustratos empleados, γ - y α -hidroxialenos, proporcionaron los correspondientes heterociclos oxigenados con buenos o excelentes ee's cuando se les enfrentó al complejo de Au(I), $[(\text{AuCl})_2\{(\text{S})\text{-DTBM-MeOBIPHEP}\}]$, y AgOTs (Esquema 80).¹¹⁹



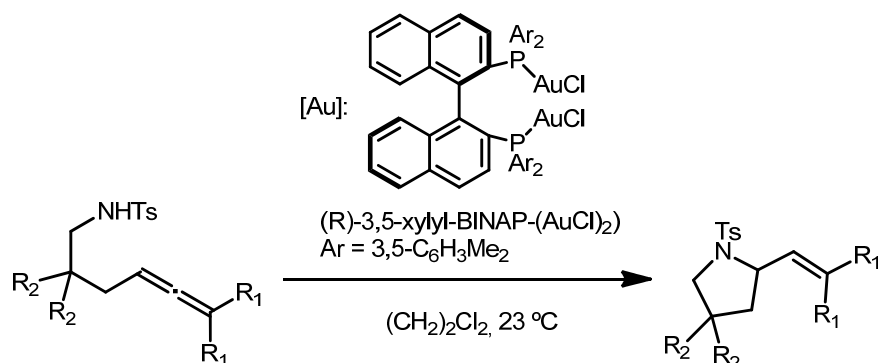
Esquema 80. Hidroalxidación enantioselectiva descrita por el grupo de Widenhoefer.

Por otra parte, Toste también describió un protocolo efectivo para la hidroaminación intramolecular enantioselectiva de alenilsulfonamidas, para dar pirrolidinas con excelentes enantioselectividades y rendimientos (Tabla 5).¹²⁰ En este caso, el sistema catalítico empleado consistió de nuevo en un complejo dinuclear de Au(I) derivado de xylyl-Binap y una sal de plata (AgX) en una proporción 1 : 2 (Tabla 5, entrada 4). Los autores descubrieron un efecto importante del contraion en la enantioselectividad y velocidad de reacción, siendo el *p*-nitrobenzoato el que mejor resultados proporcionó tal y como puede verse en la Tabla 5.

¹¹⁹ Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 283.

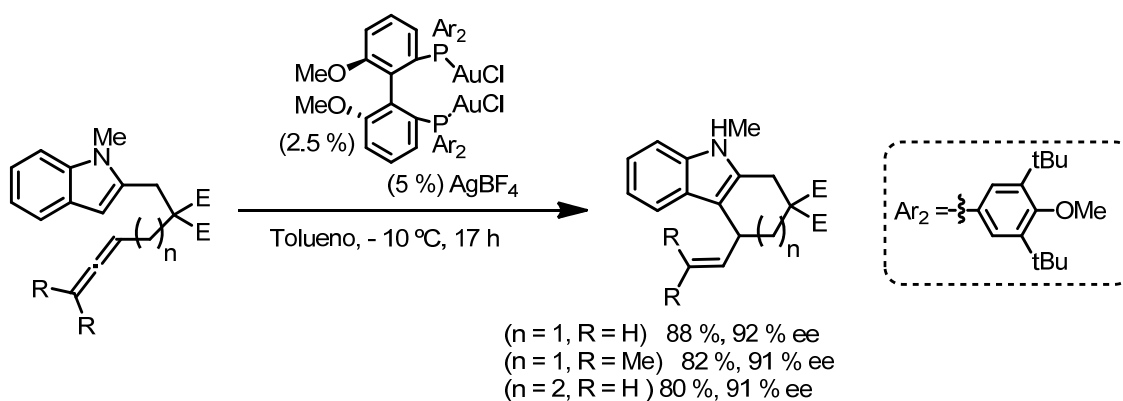
¹²⁰ LaLonde, R.L.; Sherry, B.D.; Kang, E.J.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2452.

Tabla 5. Hidroaminación intramolecular enantioselectiva de alenos descrita por Toste.



Entrada	[Au]	Disolvente	t (h)	R ¹	R ²	Rdto. (%)	ee (%)
1	Au(3 %)/AgBF ₄ (6 %)	DCE	0.5	H	H	80	1
2	Au(3 %)/AgBF ₄ (3 %)	DCE	0.5	H	H	89	51
3	Au(3 %)/AgOPNB(6 %)	DCE	24	H	H	76	98
4	[(AuOPNB) ₂](R)-3,5-xylyl-binap]	DCE	17	H	H	88	98

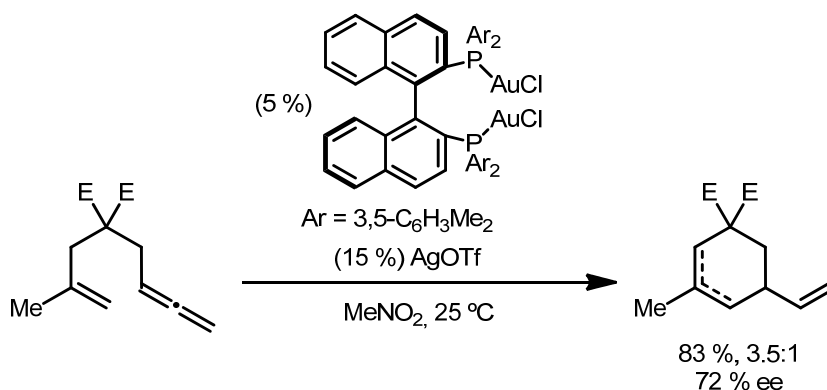
Los grupos de Widenhoefer y Gagné también desarrollaron ejemplos asimétricos de adiciones de nucleófilos de carbono a alenos. Widenhoefer desarrolló un procedimiento de hidroarilación intramolecular enantioselectiva de alenilindoles para obtener derivados cíclicos con valores de ee muy buenos (Esquema 81).¹²¹ Durante esta investigación se observó una fuerte dependencia de los resultados con el tipo de disolvente, contraión y la fosfina empleada. Los mejores resultados se obtuvieron de nuevo cuando se emplea una mezcla 1 : 2 del complejo (S)-DTBM-MeOBIPHEP y una sal de plata, en esta ocasión AgBF₄.



Esquema 81. Hidroarilación intramolecular enantioselectiva de alenilindoles descrita por Widenhoefer.

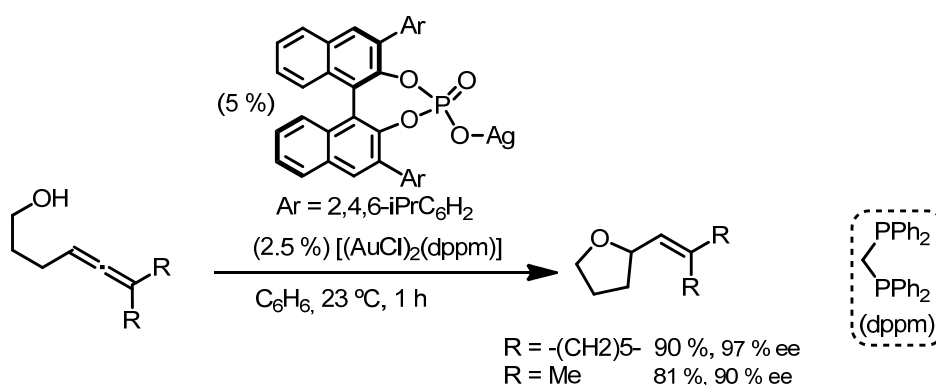
¹²¹ Liu, C.; Widenhoefer, R.A. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1935.

Gagné llevó a cabo la cicloisomerización enantioselectiva de γ -alenoenos para dar vinilciclohexenos.¹²² En este caso los mejores excesos enantioméricos, sin llegar a ser excelentes, se obtuvieron al emplear un complejo derivado de Binap (Esquema 82). El análisis mediante rayos X de un cristal del complejo de Au(I), mostró la presencia de interacciones entre las nubes π de los grupos xililo y el átomo de Au, algo similar a lo previamente observado por Carretero y Echavarren.¹¹⁷ Gagné sugirió que este tipo de interacciones podían estar presentes con el complejo en disolución, generando un ambiente quiral efectivo entorno al átomo de oro.



Esquema 82. Cicloisomerización enantioselectiva para la formación de vinilciclohexenos descrita por Gagné.

Los ejemplos antes mencionados de inducción quiral consisten en el uso de la un ligando quiral covalentemente unido al átomo de Au(I). Toste desarrolló una estrategia alternativa basada en el empleo de complejos catiónicos de Au con contraiones quirales. En concreto, utilizó fosfatos de plata quirales provenientes de un binol con sustituyentes arilo en las posiciones 3,3'. Este protocolo fue aplicado con gran éxito en la hidroalcoxidación intramolecular de γ - y δ -hidroxialenos para la formación de heterociclos de oxígeno, como puede verse en el Esquema 83.¹²³



Esquema 83. Ejemplo descrito por Toste con aniones quirales.

¹²² Tarselli, M.A.; Chianese, A.R.; Lee, S.L.; Gagné, M.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6670.

¹¹⁷ Muñoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, 24, 1293.

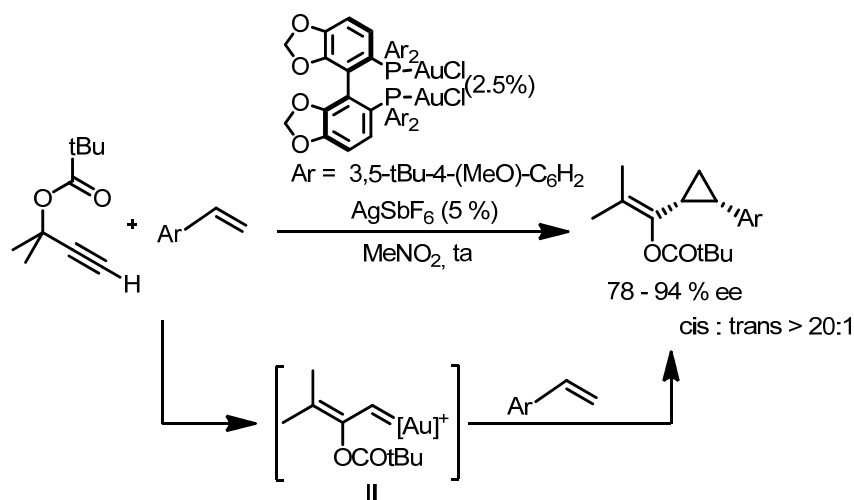
¹²³ Hamilton, G.L.; Kang, E.J.; Mba, M.; Toste, F.D. *Science* **2007**, 317, 496.

Esta estrategia también se aplicó por el mismo grupo a la hidroaminación intramolecular enantioselectiva de alenos, proceso que había sido descrito previamente con complejos de Au(I) quirales (Tabla 5).¹²⁰ Además, en este mismo trabajo se observó que la combinación del ligando quiral de fósforo con el contraión quiral permitía que reacciones análogas de hidroacetoxilación intramolecular de alenos transcurren con muy buenas enantioselectividades.

¹²⁰ LaLonde, R.L.; Sherry, B.D.; Kang, E.J.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2452

Precedentes en Reacciones de Cicloadición Enantioselectivas catalizadas por complejos organometálicos de Au(I).

En el momento de iniciar esta tesis doctoral, se habían descrito muy pocos ejemplos de cicloadiciones catalizadas por complejos de oro quirales. A lo largo de los últimos años se han hecho avances muy significativos aunque el número y tipo de cicloadiciones enantioselectivas es todavía bastante limitado.¹²⁴ En el año 2005, Toste describió uno de los primeros ejemplos asimétricos de cicloadiciones catalíticas con oro, concretamente ciclopropanaciones de olefinas con carbenos de Au(I) generados in situ a partir de ésteres propargílicos.¹²⁵ En este trabajo en particular, que ya fue mencionado en la introducción del capítulo I de esta tesis, los autores demostraron que se podían obtener los ciclopropanos correspondientes con muy buenos ee's utilizando un complejo quiral de Au(I) dinuclear, derivado de DTBM-SEGPHOS. Los mejores niveles de enantioselectividad se obtuvieron cuando el sistema propargílico contiene un sustituyente pivalato, o cuando la olefina presenta sustituyentes aromáticos voluminosos. En todos los casos la reacción proporcionó el producto con isomería *cis* con muy buena diastereoselectividad.



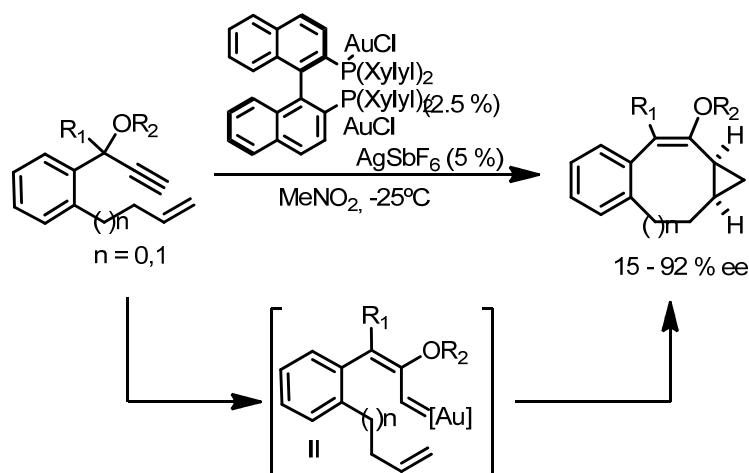
Esquema 84. Ciclopropanación intermolecular enantioselectiva descrita por Toste.

Posteriormente, en el año 2009, este mismo grupo extendió esta ciclopropanación enantioselectiva a una versión intramolecular para la obtención de sistemas policíclicos que incorporan ciclos de siete u ocho miembros.¹²⁶ Curiosamente, el sistema catalítico basado en el ligando SEGPHOS sólo resultó eficiente para la formación de ciclos de siete carbonos, y fue un derivado de BINAP, el Xilil-BINAP(AuCl₂)/AgSbF₆, el que produjo los mejores rendimientos y enantioselectividades en la formación de ciclos de ocho carbonos (Esquema 84).

¹²⁴ Lopez, F.; Mascareñas, J.L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2250.

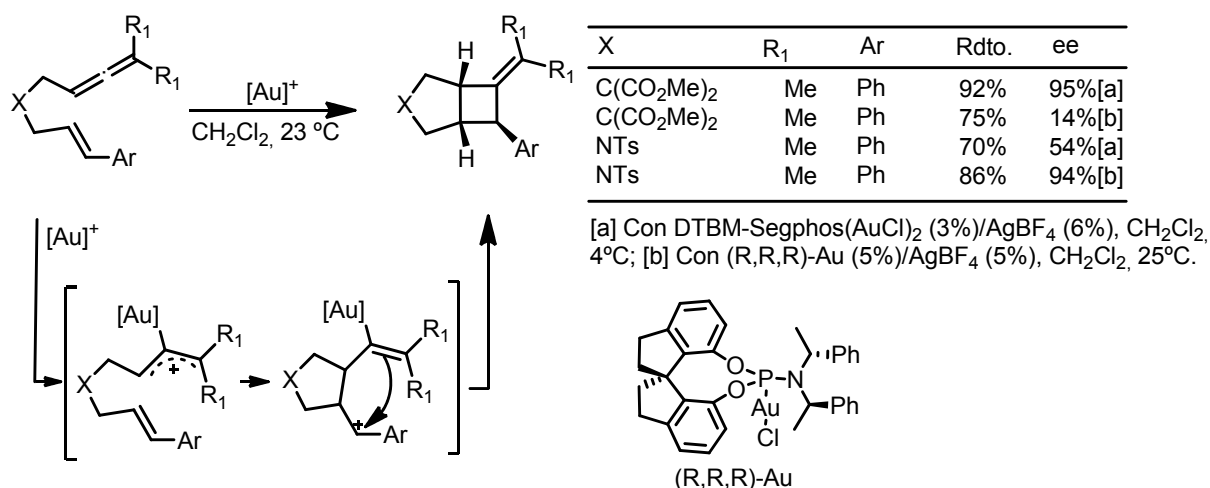
¹²⁵ Johansson, M.J.; Gorin, D.J.; Staben, S.T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18002.

¹²⁶ Watson, I.D.G; Ritter, S.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2056



Esquema 85. Ciclopropanación intramolecular enantioselectiva descrita por Toste.

Mucho más relacionado con esta tesis es el ejemplo de cicloadición [2+2] intramolecular de alenenos (Esquema 86).⁷⁶ Dicho trabajo, cuya parte racémica ya fue comentada previamente (Esquema 31, página 47), representa el único ejemplo enantioselectivo en reacciones de cicloadición con alenos. De nuevo, el complejo quiral de Au(I) derivado de DTBM-SEGPHOS en combinación con AgBF_4 , originó los mejores valores de exceso enantiomérico, siendo todos ellos por encima del 90% en el caso de sustratos con ésteres geminales en la cadena carbonada. La presencia de otra sustitución, como son los grupos N-tosilo, proporcionó peores valores de enantioselectividad en el cicloaducto resultante, limitación que se resolvió en un trabajo reciente mediante el uso de un complejo de oro con un ligando fosforamidito.¹²⁷



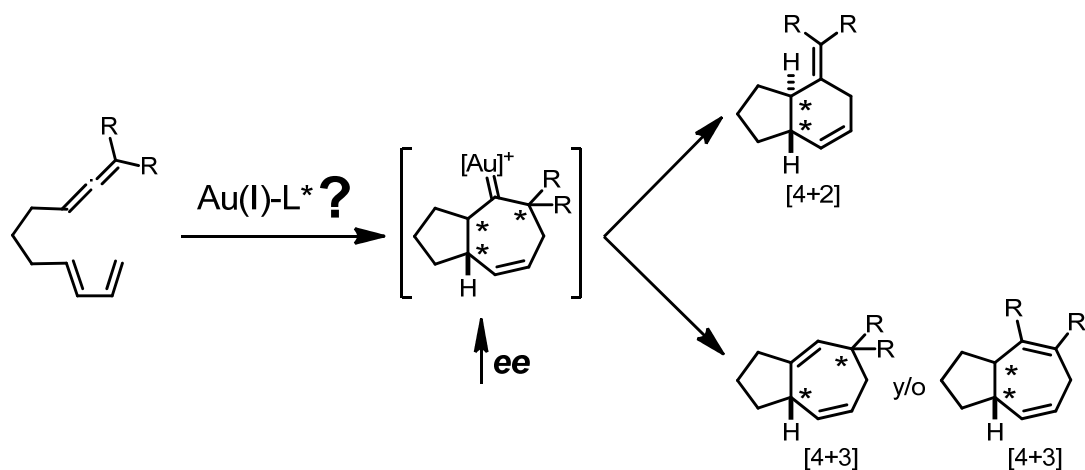
Esquema 86. Cicloadición [2+2] intramolecular enantioselectiva descrita por Toste.

⁷⁶ Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12402

¹²⁷ González, A. Z.; Benítez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5500.

2. Objetivo

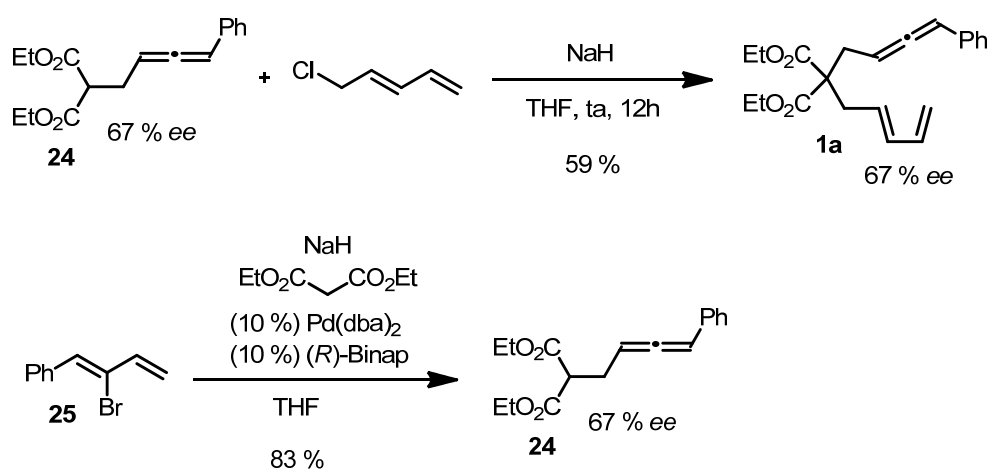
La utilidad y versatilidad de las cicloadiciones [4C+2C] y [4C+3C] de alenodienos catalizadas por oro, que dan lugar a sistemas bicíclicos sintéticamente muy importantes, nos llevó a intentar el desarrollo de versiones enantioselectivas de estos dos procesos. En base al mecanismo propuesto en el capítulo I para estas reacciones, el objetivo consistiría en encontrar un catalizador que permita realizar la cicloadición (4+3) del alenodieno con buen ee y, posteriormente, favorecer exclusivamente el proceso de migración 1,2 de hidrógeno que conduce al aducto bicíclico con un anillo de ciclohepteno o el 1,2-alquílico que proporciona el derivado ciclohexénico.



3. Resultados y discusión

Descubrimiento y desarrollo de nuevos complejos quirales de Au(I) eficientes. Cicloadición (4C+2C) enantioselectiva de Aleno-dienos.

Para la realización del estudio asimétrico decidimos evaluar previamente la influencia de quiralidad del aleno en el proceso de cicloadición. Para ello sintetizamos el aleno-dieno **1a**, pero de forma enantioselectiva siguiendo un proceso descrito por el Hayashi, partiendo del bromuro **24**.¹²⁸ La etapa clave es una alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio entre el malonato de dietilo y el bromuro **28** (Esquema 87).¹²⁹ El ee del aleno **24** se determinó mediante HPLC (condiciones de HPLC: Chiralpak-IA, Hexano/*i*-PrOH (95/5), 1 mL/min) comparando los datos obtenidos frente a un patrón racémico de **24**.

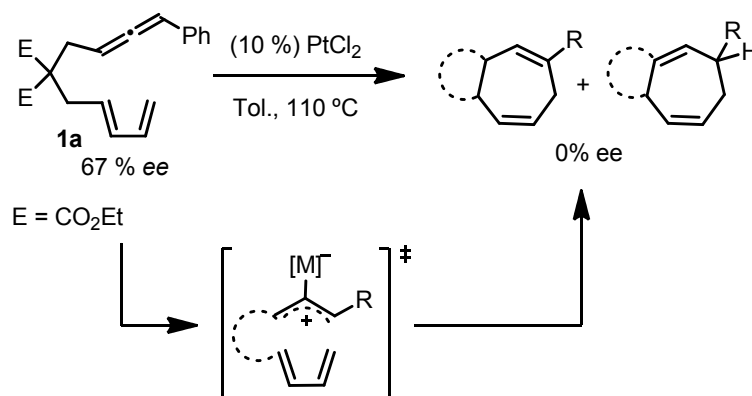


Esquema 87. Síntesis enantioselectiva del sustrato **1a**.

Una vez preparado el sustrato quiral **1a**, que está enriquecido enantioméricamente, ensayamos su cicloadición catalizada por PtCl₂ a 110 °C. El análisis del exceso enantiomérico del producto mediante HPLC de los productos obtenidos (condiciones de HPLC: Chiralcel-OJ, Hexano/*i*-PrOH (98/2), 0.5 mL/min) permitió confirmar que la reacción conlleva la pérdida de actividad óptica (Esquema 88). Esta observación concuerda con la formación de un catión alílico-metálico plano, como el mostrado en el Esquema 35, página 49, y por tanto con la pérdida de la quiralidad del aleno.

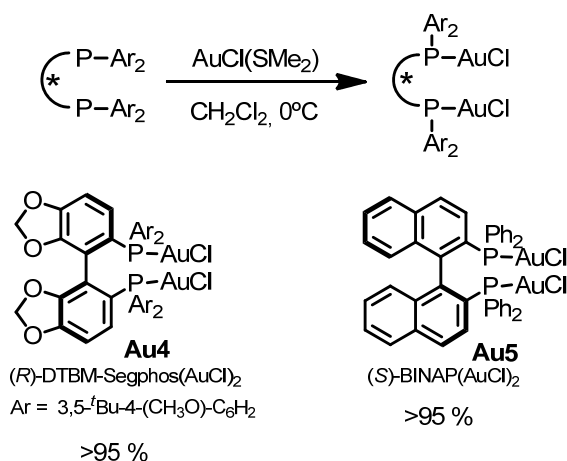
¹²⁸ Masamichi, O.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1042.

¹²⁹ Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2089.



Esquema 88. Ensayo de cicloadición con PtCl_2 del sustrato **1a**.

Además, se comprobó que el tratamiento del mismo sustrato con un 10 mol% de PtCl_2 a temperatura ambiente induce su racemización.²⁷ Teniendo en cuenta estos datos, decidimos investigar el uso de catalizadores de oro provistos de ligandos quirales. Basándonos en los ejemplos descritos en la bibliografía, mostrados en la introducción de este capítulo, inicialmente preparamos y evaluamos complejos de tipo $[(\text{AuX})_2(\text{P}^*-\text{P}^*)]$ (P^*-P^* =bisfosfina quiral) que hasta el momento habían sido los únicos complejos de Au(I) eficientes en la generación de buenos excesos enantioméricos.^{116c} La preparación de dichos complejos se hizo partiendo de las fosfinas enantiopuras disponibles comercialmente por tratamiento con $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$ en diclorometano a 0 °C (Esquema 89).¹³⁰ Los complejos de oro se obtuvieron sencillamente en rendimientos superiores al 95 % tras eliminar el exceso de disolvente. Su utilización se realizó sin posteriores purificaciones.



Esquema 89. Procedimiento general para la síntesis de complejos quirales de Au(I) con ligandos bisfosfina.

Una vez obtenidos dichos complejos, decidimos probarlos en la cicloadición del sustrato modelo **3a**, que ya habíamos empleado en el capítulo I. Este sustrato tiene

^{27b} Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J.L, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3336

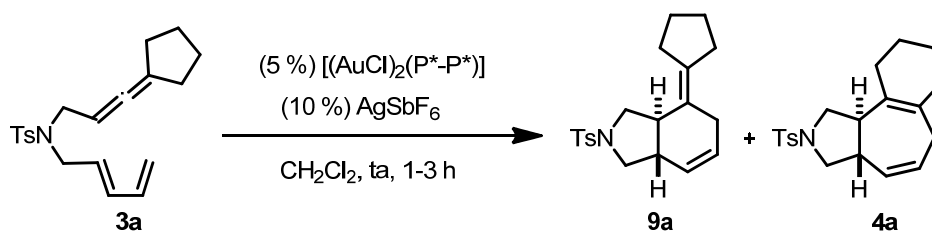
^{116c} Widenhoefer, R. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5382.

¹³⁰ Brandys, M.-C.; Jennings, M. C.; Puddephat, R. J. *Dalton* **2000**, 4601.

tendencia a dar mezclas [4+3]/[4+2] y por tanto, pensamos que si un catalizador es selectivo en esta cicloadición también lo debería ser para un número importante de alenodienos similares. La sal de plata, AgSbF_6 , se eligió en base a los buenos resultados observados con ella en la versión racémica. Los ensayos se realizaron con un 5 mol% del complejo de oro indicado, en CH_2Cl_2 (0,15 mMolar), empleando un 10 mol% de AgSbF_6 para abstraer los átomos de cloro y formar la especie catalítica.

El análisis del crudo de reacción mediante ^1H -NMR mostró conversión total de la sustancia de partida tras 3 h de reacción. Sin embargo el análisis de los productos demostró que consistían en una mezcla de los dos cicloaductos **9a** y **4a** en una proporción 1 : 1.7. En cuanto a la enantioselectividad se pudo comprobar mediante análisis por HPLC quiral que es muy pobre, en torno a un 8 % ee. El complejo **Au5** también proporcionó una mezcla 1 : 1.2 de los productos, incluso con una enantioselectividad más baja. Lo que sí pudo comprobarse, es que ambos productos, tanto el derivado ciclohepténico como el ciclohexénico presentan el mismo ee, lo que está en consonancia con el mecanismo de reacción propuesto en el capítulo I.

Tabla 6. Ensayos de cicloadición Enantioselectiva con catalizadores con ligandos bisfosfina.



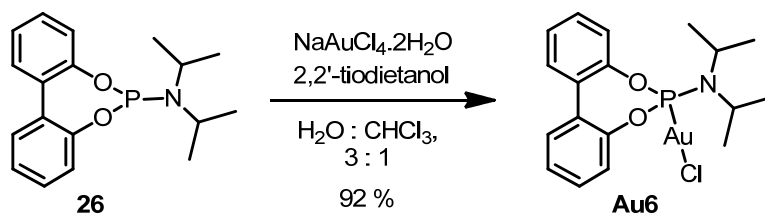
Entrada	$[(\text{AuCl})_2(\text{P-P})]^*$	9a : 4a (ratio) ^a	9a , ee (%) ^b	4a , ee (%) ^b
1	(R)-DTBM-Segphos(AuCl) ₂ (Au4)	1 : 1.7	8	8
2	(S)-BINAP(AuCl) ₂ (Au5)	1 : 1.2	1	1

Conversiones > 99% (^1H -NMR en los crudos).^a Determinado por ^1H -NMR en los crudos de reacción. ^b ee determinado por HPLC (*Chiralcel IA*).

Considerando la alta selectividad a favor del cicloaducto [4+2] que se obtiene con el complejo **Au3**, que tiene un fosfito voluminoso coordinado al oro (Tabla 1), decidimos estudiar el comportamiento de complejos de oro con ligandos de naturaleza electrónica similar a los fósfitos. En particular, la similitud en las características electrónicas entre los fósfitos arílicos y los fosforamiditos sugieren la posibilidad de promover la formación selectiva de los productos [4C+2C] empleando complejos de Au(I) con estos ligandos quirales.¹³¹ Para verificar esta hipótesis, decidimos preparar inicialmente un complejo de Au(I) con un ligando fosforamidito aquiral, **Au6**.

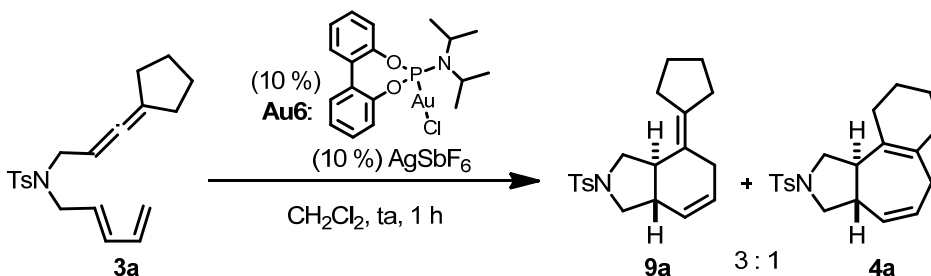
¹³¹ Para una revisión exhaustiva sobre la utilización de fosforamiditos y las posibilidades que ofrecen en catálisis asimétrica, ver; Teichert, J.F.; Feringa, B.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2486.

La síntesis de dicho complejo se realizó de nuevo mediante un proceso previamente descrito en la bibliografía, por tratamiento del ligando con $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 2,2'-tiodietanol en una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ (Esquema 90. Procedimiento general para la síntesis de complejos quirales que contienen ligandos fosforamidito. Esquema 90).¹³² El complejo **Au6** se extrajo de la mezcla acuosa con CHCl_3 y se llevó a sequedad para obtener el producto en un rendimiento del 92 %. La caracterización del complejo se realizó mediante experimentos de RMN (^1H -RMN, ^{13}C -RMN y ^{31}P -RMN) y Masas comparando los datos obtenidos con los compuestos similares descritos en la bibliografía.¹¹⁷



Esquema 90. Procedimiento general para la síntesis de complejos quirales que contienen ligandos fosforamidito.

Al ensayar la cicloadición de **3a** con este complejo **Au6**/ AgSbF_6 , en diclorometano a temperatura ambiente, tras una hora de reacción se observó la conversión total y la formación de una mezcla de los cicloaductos $[4\text{C}+2\text{C}]$ y $[4\text{C}+3\text{C}]$ en una relación 3 : 1. Este resultado demostraba que los fosforamiditos podrían ser ligandos adecuados para inducir la reacción y obtener de forma mayoritaria el producto $[4\text{C}+2\text{C}]$ (Esquema 91).



Esquema 91. Cicloadición de **3a** con el catalizador **Au6**/ AgSbF_6 .

A continuación preparamos los complejos quirales mostrados en la Figura 13, que tienen simetría C_2 , y presentan quiralidad en el grupo binaftílico, en la amina o en ambas unidades. También se preparó el complejo (*S,S*)-**Au10**, análogo a (*S,S*)-**Au8** pero con sustituyentes voluminosos en las posiciones 3 y 3' del bifenol. Consideramos que estos sustituyentes podrían mejorar las enantioselectividades de la reacción reduciendo

¹³² Alder, M. J.; Flower, K. R.; Pritchard, R. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 629, 153.

¹¹⁷ Muñoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, 24, 1293.

la flexibilidad alrededor del átomo de oro y por tanto mejorando la transmisión de la información quiral hacia los nuevos centros estereogénicos.¹³³

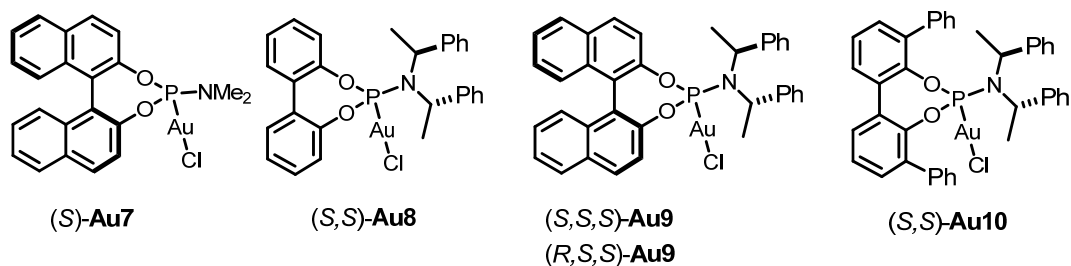
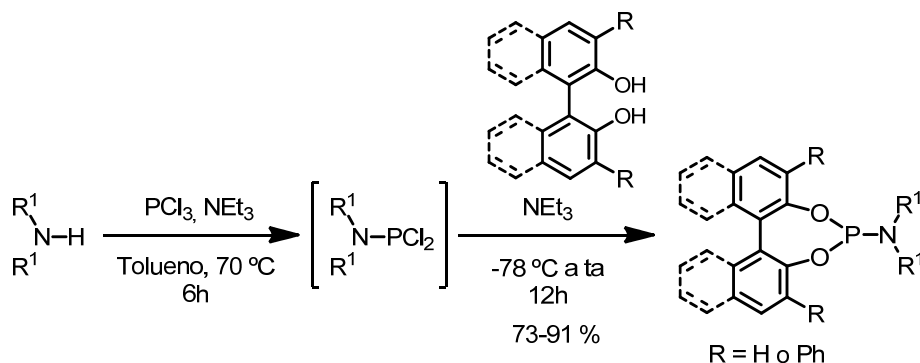


Figura 13. Complejos quirales de Au(I) con ligandos fósforamidito.

La preparación de los ligandos **Au6-10** se realizó en dos etapas, tal como se indica en el Esquema 92. En primer lugar se hace reaccionar la amina con tricloruro de fósforo, y el intermedio resultante se mezcla con el diol correspondiente. La síntesis de los complejos de oro se realizó mediante la metodología anteriormente descrita (Esquema 90) y en todos los casos se realizó de forma eficiente.¹³²



Esquema 92. Síntesis general de los fosforamiditos quirales.

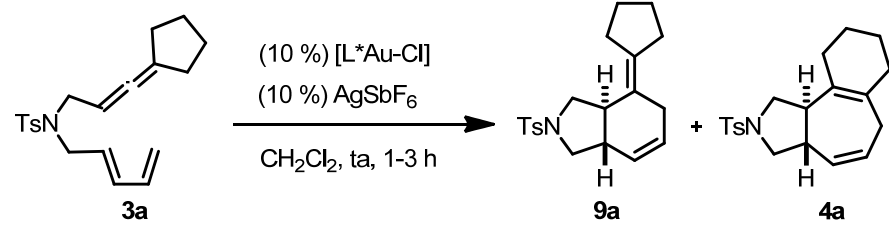
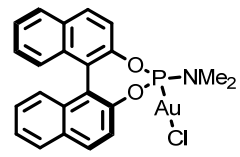
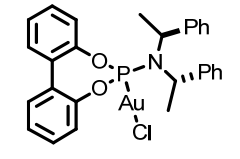
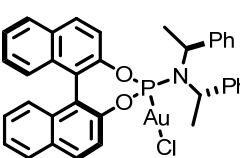
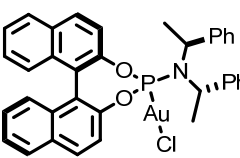
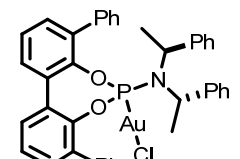
Disponiendo de los complejos de oro se procedió a ensayar su comportamiento como catalizadores en la reacción del sustrato **3a**. En todos los casos se obtuvieron mezclas de los productos esperados **9a** y **4a** (Tabla 7). Se comprobó que como en los casos anteriores, las enantioselectividades son idénticas ($\pm 2\%$) para ambos cicloadductos. Notablemente, el complejo **(S,S,S)-Au9**, que presenta quiralidad axial en la parte binaftilica y quiralidad en la amina, dio lugar a los productos con un ee del 20%. Además se comprobó que la configuración **(S,S,S)** se corresponde con la situación *match* (20% ee, entrada 3) y que el diastereomero **(R,S,S)-Au9** se corresponde con la situación *mismatch* (4% ee, entrada 4). Curiosamente, la reacción con el complejo con fenilos en las posiciones 3,3' del binol, **(S,S)-Au10**, (entrada 5) da lugar a una proporción 4 : 1 de los productos y un

¹³³ La introducción de sustituyentes en las posiciones 3 y 3' de los esqueletos biarílicos de los fosforamiditos había proporcionado excelentes resultados en otros procesos asimétricos catalizados por metales de transición. Para ejemplos representativos, ver: Giacomina, F.; Meetsma, A.; Panella, L.; Lefort, L.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1497.

¹³² Alder, M. J.; Flower, K. R.; Pritchard, R. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 629, 153.

22% ee, un valor significativamente superior al obtenido con su complejo análogo sin fenilos en 3,3' (entradas 2 vs 5).

Tabla 7. Cicloadición enantioselectiva de aleno-dienos. Desarrollo de un catalizador eficiente para el aducto [4+2]

				
Entrada	[Au]	9a : 4a ^a	9a, ee (%) ^b	4a, ee (%) ^b
1	 (S)-Au7	6 : 1	2	1
2	 (S,S)-Au8	3 : 1	4	4
3	 (S,S,S)-Au9	4.5 : 1	20	18
4	 (R,S,S)-Au9	3 : 1	4	6
5	 (S,S)-Au10	4 : 1	22	22

Conversiones > 99% ($^1\text{H-NMR}$ en los crudos).^a Determinado por $^1\text{H-NMR}$ en los crudos de reacción. ^b *ee* determinado por HPLC (*Chiralcel IA*).

Este dato experimental junto con el resultado obtenido con **Au9** parecía indicar que un ligando como (*S,S,S*)-**27** que combina la quiralidad en el binol y amina con la presencia de sustituyente en 3,3' podría ser beneficioso para la mejora de la enantioselectividad (Figura 14).

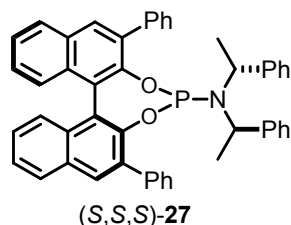
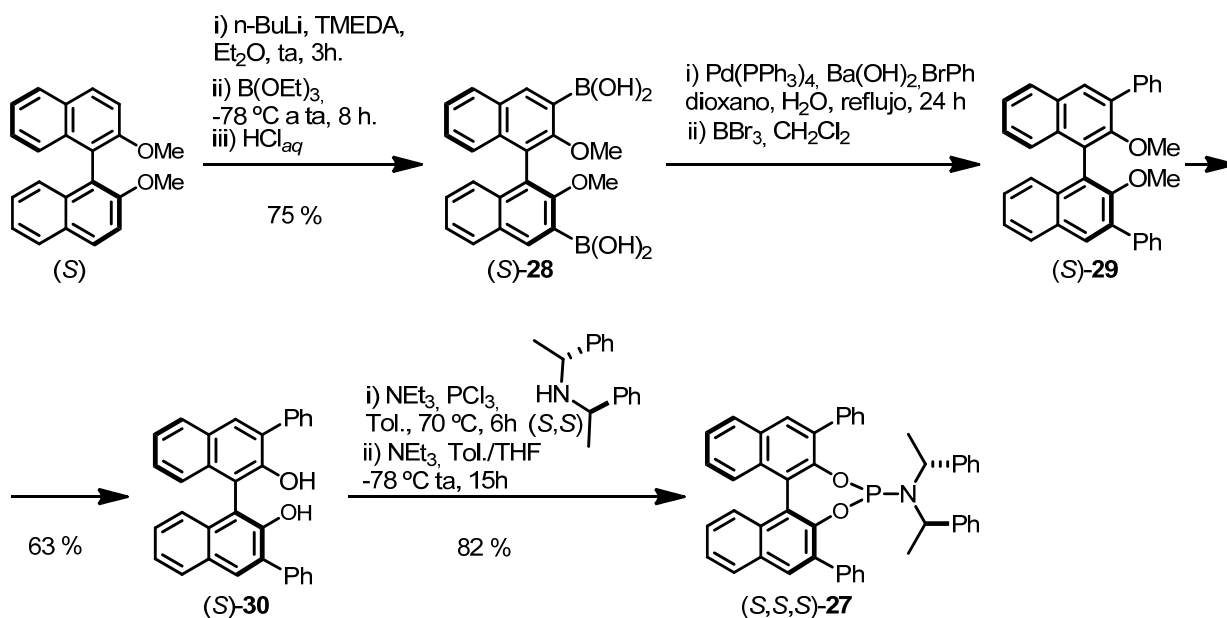


Figura 14. Propuesta nuevo fosforamidito.

La síntesis de este ligando se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en el Esquema 93. Tanto el PCl_3 como las aminas estaban disponibles comercialmente, sin embargo el 3,3'-difenilbinol hubo que sintetizarlo a partir de (*S*)-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftilo.¹³⁴ Se realizó una boración selectiva de las posiciones 3,3' para obtener el diácido borónico **28** con un rendimiento del 75 %. A continuación una reacción de Suzuki con el bromofenilo permitió la introducción de los grupos fenilo. Finalmente se llevó a cabo la reacción de desprotección del diol con BBr_3 , obteniéndose **30** con un rendimiento global del 63 %. Finalmente, se sintetizó el ligando **27** en un rendimiento del 82 % mediante el procedimiento anteriormente mostrado.

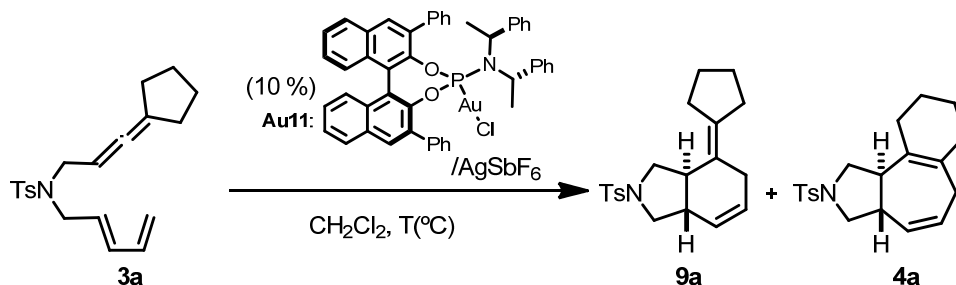


Esquema 93. Síntesis del nuevo ligando.

¹³⁴ (a) Simonsen, K.B.; Gothelf, K.V.; Jørgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7536. (b) Wu, T. R.; Shen, L.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2701.

La síntesis del complejo de oro con el ligando (*S,S,S*)-**27** se realizó mediante la metodología anteriormente descrita (Esquema 90).¹³² La utilización de este nuevo complejo, (*S,S,S*)-**Au11**, junto con la sal de plata, como catalizador en la reacción de cicloadición del sustrato **3a** condujo a la formación mayoritaria del cicloaducto (4+2), y un aumento considerable en el *ee*, hasta un 52 %, como puede verse en la Tabla 8, entrada 1. Lo que representa un 32 % más respecto al análogo sin fenilos en 3,3', (*S,S,S*)-**Au9**, de la Tabla 7, entrada 3. La utilización del diastereomero (*S,R,R*)-**Au11** proporcionó un 14% *ee* y una selectividad menor (4 : 1), por lo que de nuevo se puede decir que genera una situación *mismatch*. Curiosamente, en este caso el enantiomero mayoritario obtenido resultó ser el contrario al obtenido en todos los ensayos previos. Este hecho indica que la quiralidad de la amina es la que dicta la configuración absoluta de los productos. Posteriormente comprobamos que la selectividad de la cicloadición catalizada por el complejo (*S,S,S*)-**Au11** se puede mejorar regulando la temperatura de reacción. Al descender la temperatura hasta -15 °C se produjo un aumento de la quimioselectividad, obteniéndose una relación 8 : 1. Lo más importante fue comprobar que el exceso enantiomérico del cicloaducto **9a** aumento hasta un 74 % (entrada 3, Tabla 8). A -30 °C, el producto **9a** se obtuvo con un rendimiento del 82 % y con una excelente selectividad (14 : 1). La enantioselectividad también mejoró, de tal forma que producto **9a** presentaba un *ee* del 80 % (entrada 4).

Tabla 8. Cicloadición enantioselectiva de **3a** con **Au10**. Influencia de la temperatura.^a



Entrada	T(°C)	9a : 4a (ratio) ^a	9a , Rdto(%)	9a , ee (%)	4a , ee (%)
1	ta	7 : 1	76	52	52
2	ta	4 : 1	75	14 ^b	14 ^b
3	-15 °C	8 : 1	78	74	74
4	-30 °C	14 : 1	82	80	80

^a Los *ee*'s de **9a** son también iguales a los de **4a**. ^b Por HPLC se observó el pico mayoritario opuesto.

Todos estos nuevos resultados obtenidos indicaron que la introducción de sustituyentes en las posiciones 3,3' había sido una estrategia adecuada, de manera que

¹³² Alder, M. J.; Flower, K. R.; Pritchard, R. G. J. *Organomet. Chem.* **2001**, 629, 153.

decidimos sintetizar nuevos complejos con grupos más voluminosos en esas posiciones. Concretamente, el complejo (R,R,R) -**Au12**, que contiene grupos 1-naftilo en las posiciones 3,3' y el complejo (R,R,R) -**Au13**, que contiene grupos 9-antracilo (Figura 15).

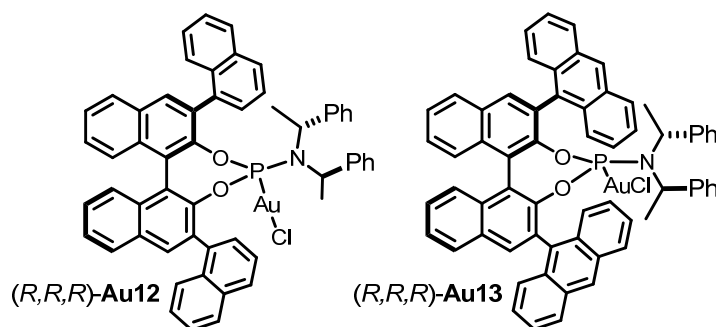
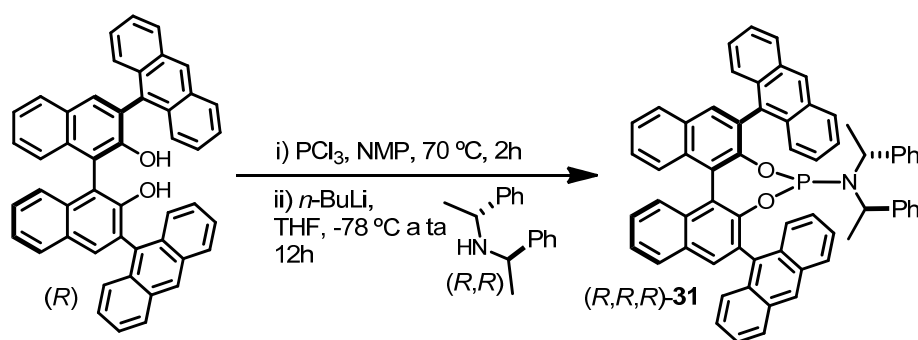


Figura 15. Nuevos complejos quirales de Au(I) con naftilos y antracilos en 3,3'.

El complejo (R,R,R) -**Au12** se sintetizó mediante la metodología descrita para la síntesis del complejo (S,S,S) -**Au11**. La síntesis del complejo (R,R,R) -**Au13** se llevó a cabo de forma análoga partiendo de un binol comercial que ya contiene los grupos antracenilo. Sin embargo, en estos dos casos, la formación del ligando fosforamidito derivado se realizó utilizando una pequeña modificación sobre el procedimiento clásico, que consiste en el tratamiento del binol con tricloruro de fósforo (como disolvente) en presencia de cantidades catalíticas de N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), para posteriormente acoplar la amina quiral (Esquema 94).¹³⁵ La formación del complejo (R,R,R) -**Au13** se realizó mediante el procedimiento descrito previamente en el Esquema 90.



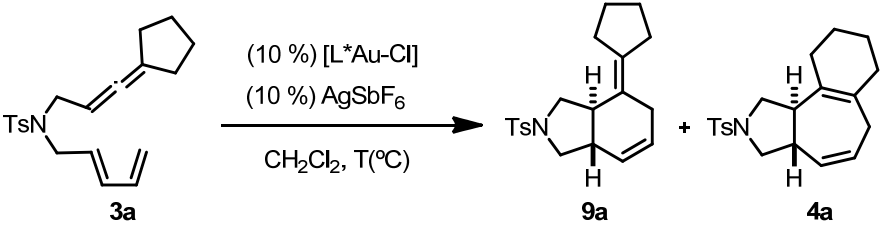
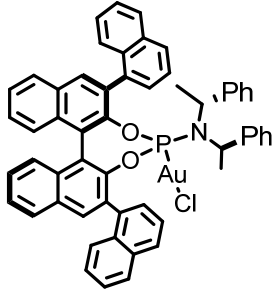
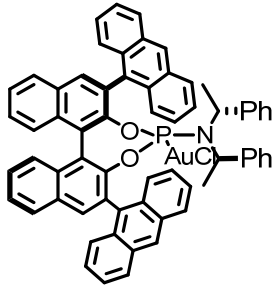
Esquema 94. Síntesis del ligando (R,R,R) -35.

Los nuevos complejos de oro se ensayaron sobre el sustrato modelo **3a**, observándose en ambos casos buenos resultados tanto de quimio- como de enantioselectividad. La utilización del complejo (R,R,R) -**Au12**, que contiene grupos naftilo, permitió obtener el cicloaducto [4C+2C] **9a** con un 73 % de rendimiento y una quimioselectividad similar a la observada con el complejo (S,S,S) -**Au11**, cuando la reacción se llevó a cabo a -15 °C (entrada 3, Tabla 8). Sin embargo, la enantioselectividad se mejoró en un 6 %, alcanzando un 80% de *ee* (entrada 1). Más importante fueron los resultados obtenidos con el complejo análogo con sustituyentes antracilo, (R,R,R) -**Au13**,

¹³⁵ Trost, B. M.; Silverman, S.; Stambuli, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12398.

que resultó ser más efectivo, proporcionando excelentes quimioselectividades y rendimientos del producto [4+2], **3a**, así como enantioselectividades que variaron desde el 84 % a temperatura ambiente, hasta un excelente 91 % cuando el proceso se realiza a -15 °C (Tabla 9, entradas 2 y 3).

Tabla 9. Cicloadición enantioselectiva de aleno-dienos.

				
Entrada	[Au]	T(°C)	9a : 4a (ratio)	9a, ee (%)
1	 (R,R,R)-Au12	-15	8 : 1	80
2	 (R,R,R)-Au13	ta	8 : 1	84
3	(R,R,R)-Au13	-15	16 : 1	91

^a Determinado por ¹H-NMR en los crudos de reacción. ^b ee determinado por HPLC (Chiralcel IA).

Estudio del alcance del complejo del catalizador.

Una vez optimizado el catalizador quiral de Au(I) para la cicloadición [4C+2C], se decidió ensayar los complejos (*S,S,S*)-**Au11** y (*R,R,R*)-**Au13** en las cicloadiciones de otros alenodienos con disustitución terminal en el aleno (Figura 16). En concreto decidimos emplear los sustratos **3c**, **3d** y **3g**, ya preparados previamente para la versión racémica de la cicloadición [4C+2C] descrita en el capítulo I.

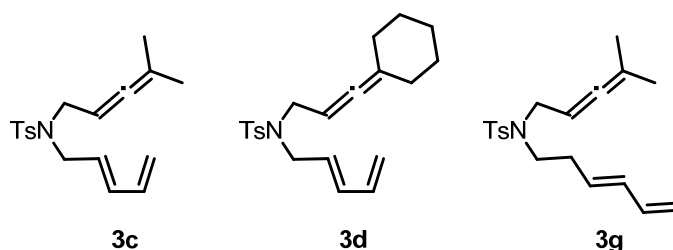
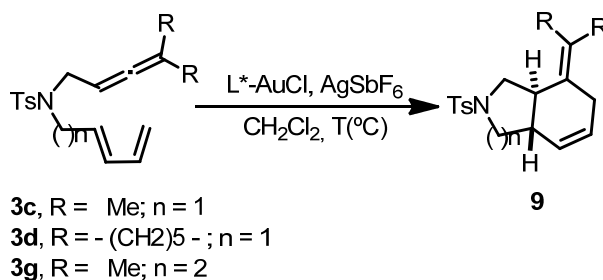


Figura 16. Otros sustratos empleados en la reacción [4C+2C] asimétrica.

Como puede deducirse de la Tabla 10, el complejo de Au cationico generado *in situ* con (*R,R,R*)-**Au13** y AgSbF_6 , es un excelente catalizador y proporciona mejores valores de enantioselectividad que el complejo cationico (*S,S,S*)-**Au11**/ AgSbF_6 con fenilos en las posiciones 3,3'. Los rendimientos y selectividades (quimio- y estereoselectividades) fueron totalmente comparables a las obtenidas previamente con el catalizador racémico **Au3**. Además, los procesos son completamente quimio selectivos a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Las enantioselectividades obtenidas fueron excelentes, rebasando el 90 % y variando desde el 91 % (entrada 6, Tabla 10) hasta un máximo del 97 % observada para el caso del alenodieno **3d** (entrada 5, Tabla 10).

Es interesante destacar el caso del sustrato **3g** que proporciona sistemas bicíclicos 6,6 *trans*-fusionados. El tratamiento de este alenodieno con el catalizador (*S,S,S*)-**Au11**/ AgSbF_6 (10 mol %) proporcionó el correspondiente producto [4+2] con un rendimiento del 55 % y con un 52 % ee (entrada 3, Tabla 10), mientras que la reacción de este mismo sustrato con el catalizador (*R,R,R*)-**Au13**/ AgSbF_6 (10 mol %) proporcionó **9g** con un rendimiento del 90 % y un 91 % ee (entrada 6, Tabla 10).

Tabla 10. Cicloadiciones [4C+2C] de otros sustratos con los complejos (*S,S,S*)-**Au11** y (*R,R,R*)-**Au13**

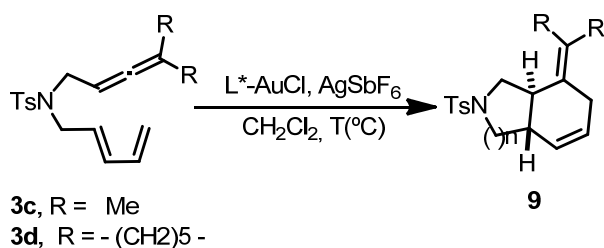


Entrada	3	L*-AuCl	T (°C)	9 : 4 ^b	11, Rdto(%) ^c	9	ee, % ^{d,e}
1	3c	(S,S,S)-Au11	-15	1 : 0	84%	9c	76 (-)
2	3d	(S,S,S)-Au11	-15	1 : 0	70%	9d	86 (-)
3	3g	(S,S,S)-Au11	-15	1 : 0	55%	9g	52 (-)
4	3c	(R,R,R)-Au13	-15	1 : 0	93%	9c	92 (+)
5	3d	(R,R,R)-Au13	-15	1 : 0	88%	9d	97 (+)
6	3g	(R,R,R)-Au13	-15	1 : 0	90%	9g	91 (+)

^a L*-AuCl (S,S,S)-Au11 o (R,R,R)-Au13 (10 mol %) y AgSbF₆ (10 mol %) en CH₂Cl₂ (0.15 M). ^b Determinado por ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^c Rendimientos aislados de 9. ^d Exceso enantiomérico (ee) determinado por HPLC (Chiralcel IA). ^e Rotación óptica, signo entre paréntesis.

A continuación, comprobamos si la carga de catalizador podía reducirse. Así pudimos comprobar que el proceso es factible con apenas un 2 mol % del complejo catiónico (R,R,R)-Au13/AgSbF₆, proporcionando los correspondientes compuestos cíclicos [4+2] sin apenas cambios en sus valores de enantioselectividad (Tabla 11).

Tabla 11. Cicloadición enantioselectiva con un 2 % de catalizador.



Entrada	3	L*-AuCl	Temp. (°C)	9 : 4 ^b	11, Rdto(%) ^c	9	ee, % ^{d,e}
1	3c	(R,R,R)-Au13	-15	1 : 0	87%	9c	92 (+)
2	3d	(R,R,R)-Au13	-15	1 : 0	92%	9d	92 (+)

^a (R,R,R)-Au13 (2 mol %) y AgSbF₆ (2 mol %) en CH₂Cl₂ (0.15 M). ^b Determinado por ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^c Rendimientos aislados de 11. ^d Exceso enantiomérico (ee) determinado por HPLC (Chiralcel IA). ^e Rotación óptica, signo entre paréntesis.

Además, la configuración absoluta del producto 9c, obtenido mediante catálisis con el complejo (S,S,S)-Au11/AgSbF₆ (10 mol %), entrada 1 de la Tabla 10, pudo ser asignada como (3aR,7aS) gracias al análisis cristalográfico de Rayos X del monocristal

obtenido mediante recristalización del producto **9c** en una mezcla de Et₂O y hexano (Figura 17).¹³⁶

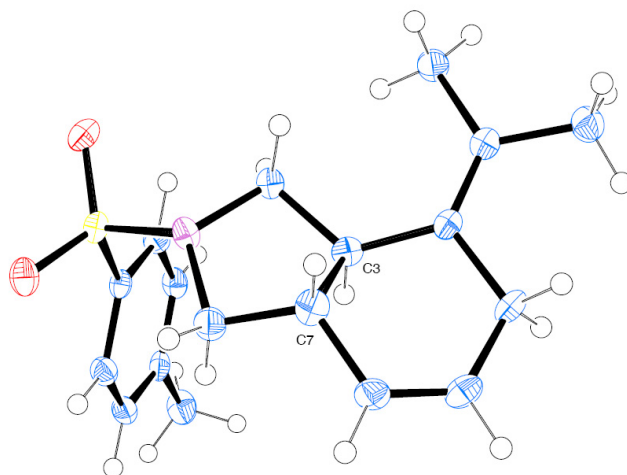


Figura 17. Estructura cristalográfica de Rayos X del producto **9c**. Parametro de Flack= 0.00(8).

¹³⁶ La comparación de los valores de rotación óptica obtenidos y los análisis de HPLC quiral nos permite proponer la misma configuración absoluta para los restantes aductos [4+2] sintetizados mediante catálisis con el complejo (S,S,S)-I. El catalizador (R,R,R)-K proporciona en cada caso, la configuración absoluta opuesta que (S,S,S)-I.

Cicloadición [4C+3C] Asimétrica de Aleno-dienos.

Como se ha comentado en la introducción, existen muy pocos procesos [4C+3C] enantioselectivos catalizados por metales de transición para dar carbociclos de siete miembros enantiopuros. Además, el número de cicloadiciones [5C+2C] o [3C+2C+2C] que permitan complementariamente acceder a estos sistemas también es muy escaso.¹³⁷ Es por ello que el desarrollo de una versión enantioselectiva de las cicloadiciones [4C+3C] sería de gran interés. Durante el desarrollo de los complejos quirales de Au(I) con ligandos fosforamiditos observamos que en los casos en los que el aducto [4C+3C] se formaba, los valores de enantioselectividad de estos eran prácticamente idénticos que los obtenidos en los productos [4C+2C] ($\pm 1-2\%$).

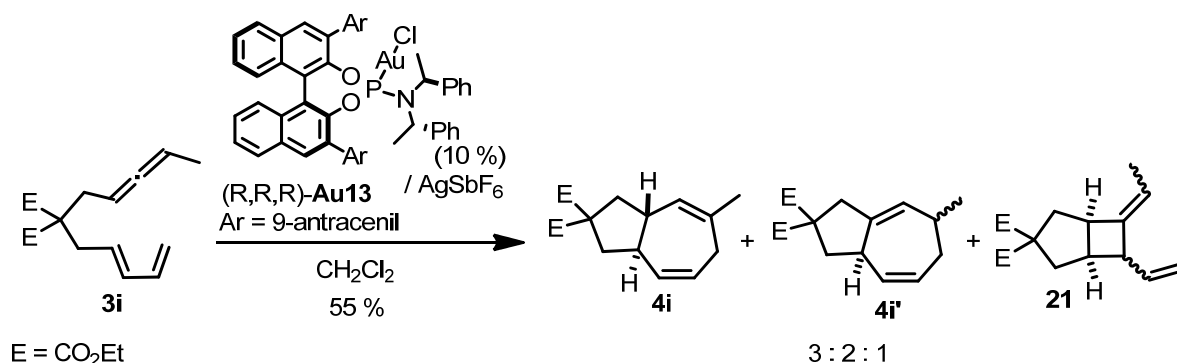
Este dato implica que ambos productos comparten el mismo paso determinante de la asimetría del proceso y un mismo intermedio de reacción, hecho que concuerda con la hipótesis mecanística propuesta previamente. Pero además, este dato sugería la posibilidad de desarrollar una cicloadición [4C+3C] enantioselectiva de alenodienos utilizando los catalizadores con ligandos fosforamidito.

Aunque la presencia de ligandos fuertemente π -aceptores como los fosforamiditos parecen favorecer la formación de los productos [4C+2C], los datos tanto teóricos como experimentales observados muestran que las barreras energéticas de la migración 1,2-alquílica con contracción de anillo, para dar los ciclohexenos, y de la migración 1,2 de hidrogeno, para dar los cicloheptenos, están muy próximas (ver Esquema 57 en página 68). De esta forma, pensamos la desactivación de la ruta que lleva a la contracción de anillo podría permitirnos la obtención de productos [4C+3C] ópticamente activos empleando los complejos quirales de fosforamiditos.

Los resultados obtenidos previamente en el capítulo I indicaban claramente que la reducción del número de sustituyentes alquílicos en la posición terminal del aleno impedía la formación de los cicloaductos [4C+2C]. Por ello, en primer lugar evaluamos el sustrato **3i**, que posee un único metilo en la posición terminal del aleno. Efectivamente, pudimos comprobar que el tratamiento de este sustrato con (*R,R,R*)-**Au13**/AgSbF₆ proporcionaba una mezcla de los cicloaductos deseado [4C+3C], **4i** y **4i'**, en una relación 3 : 2, aunque también se formaba una pequeña cantidad del producto [2C+2C] **21** (Esquema 95). Cabe destacar, que la cicloadición de **6i** catalizada por el complejo derivado del fosfito voluminoso **Au3**, proporcionaba una mezcla compleja de productos de la que sólo se identificó el cicloaducto [2C+2C] (40 % rdt). Por lo tanto parece que el complejo (*R,R,R*)-**Au13** tiene un mejor comportamiento en cuanto a la formación de los productos con los ciclos de siete miembros. Desafortunadamente, tuvimos problemas para determinar la enantioselectividad en los aductos [4C+3C], tanto debido a la

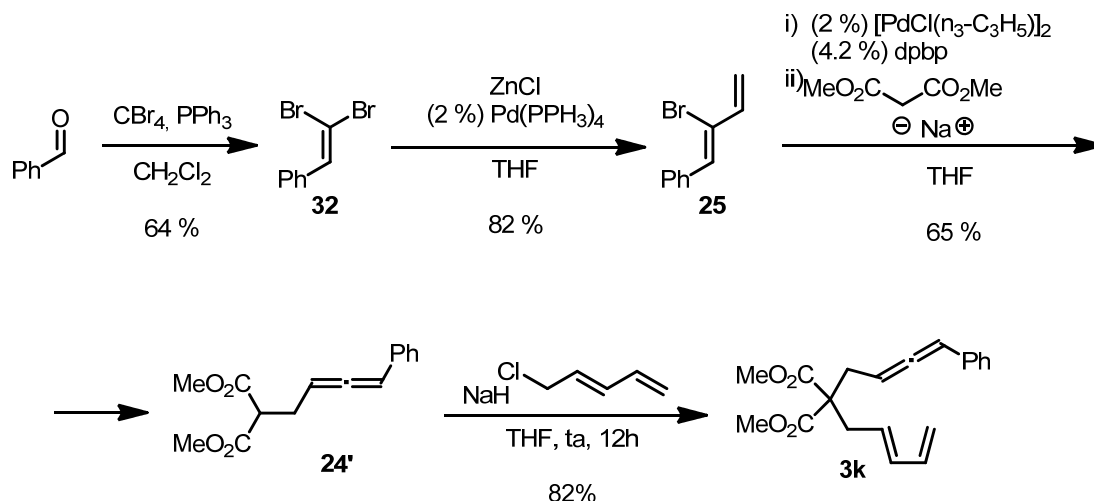
¹³⁷ (a) Wender, P. A. *Tetrahedron*. **1998**, 54, 7203. (b) Wender, P. A.; Haustedt, L. O.; Lim, J.; Love, J. A.; Williams, T. J.; Yoon, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6302. (c) Shintani, R.; Nakatsu, H.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 8692.

dificultad para separar los productos de reacción como a la baja absorbancia en el rango UV utilizados en los análisis de HPLC quiral.



Esquema 95. Cicloadición de **3i** con (R,R,R) -**Au13**/AgSbF₆.

Por lo tanto, decidimos ensayar la reacción con un sustrato que incorporase un grupo que presente una mayor absorbancia en el UV. En concreto, estudiamos el comportamiento del sustrato **3k**, que incorpora un fenilo en la posición terminal del aleno, lo que podría facilitar la detección de los enantiomeros por HPLC. El compuesto **3k** se preparó a partir de benzaldehído según un procedimiento desarrollado por Hayashi que incluye una reacción de Corey-Fuchs y una alquilación alílica catalizada por paladio (Esquema 96).¹³⁸ El aleno resultante **38** se transformó en el sustrato **3k** mediante una alquilación con el 1-cloropenta-2,4-dieno.



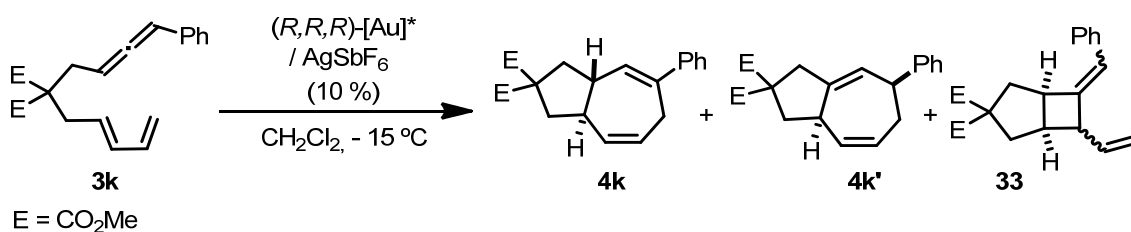
Esquema 96. Síntesis del sustrato **3k**.

Se evaluó la cicloadición de **3k** con algunos de los complejos fosoramidito-oro sintetizados previamente. Como puede verse en la tabla, el complejo catiónico (R,R,R) -**Au13**/AgSbF₆ proporcionó de forma completamente selectiva los cicloaductos [4C+3C] **4k** y **4k'**, con un buen rendimiento global del 74 %. Además, el análisis de la enantioselectividad de esta reacción reveló que **4k** se obtuvo con un *ee* del 87 %,

¹³⁸ Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1042.

confirmando el potencial de este catalizador para inducir elevados niveles de asimetría en estas cicloadiciones [4C+3C] (Tabla 12). El complejo con fenantrilos en las posiciones 3,3' en lugar de antracilos, (*R,R,R*)-**Au14** también originó los aductos **4k** y **4k'** con un muy buen exceso enantiomérico (85 % ee), sin embargo la reacción también produjo una cantidad considerable del aducto [2C+2C], **33** (Tabla 12, entrada 2).¹³⁹ Otros pre-catalizadores como el complejo (*R,R,R*)-**Au11** con fenilos en 3,3' o el complejo (*R,R,R*)-**Au9** sin sustituyentes voluminosos en esas posiciones, proporcionaron buenas selectividades a favor de los productos **4k** y **4k'**, sin embargo como cabía esperar, los valores de enantioselectividad fueron mucho más bajos (Tabla 12, entradas 3 y 4).

Tabla 12. Evaluación de **3K** con los complejos fosforamiditos quirales.^a



Entrada	(<i>R,R,R</i>)-[Au] [*]	t(h)	4 : 4' (ratio) ^b	Rdto (%) ^c	4k , ee (%) ^d
1	 (<i>R,R,R</i>)- Au13	8	4k : 4k' (8:1)	74	87
2	 (<i>R,R,R</i>)- Au14	5	4k : 4k' : 33 (1:1:1)	69 ^e	85

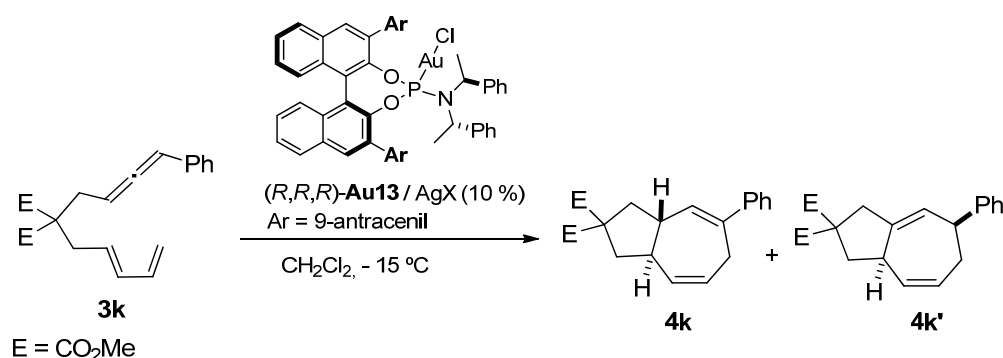
¹³⁹ El complejo (*R,R,R*)-**Au14**, con fenantrilos en las posiciones 3,3' del binol, se sintetizó mediante el procedimiento descrito previamente para (*R,R,R*)-**Au13** (Esquema 94).

3		17	4k:4k' (2:1)	70	13
	(<i>R,R,R</i>)- Au9				
4		5	4k:4k' (4:1)	75	40
	(<i>R,R,R</i>)- Au11				

^a Alenodieno **5k** (1 equiv), AgSbF₆ (10 %) y (*R,R,R*)-[**Au**]* (10 %), en CH₂Cl₂ (0.1 M) a -15°C, la mezcla se agitó hasta alcanzar lentamente temperatura ambiente. ^b Determinado por ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^c Rendimientos combinados de **4k** y **4k'**. ^d ee del producto **4k** determinado por HPLC.

A continuación evaluamos el efecto del tipo de contraíón en la reacción catalizada por (*R,R,R*)-**Au13**, variando la sal de plata usada para generar la especie catiónica activa. A la vista de los datos de la Tabla 13, se puede ver que la naturaleza del contraíón tuvo un efecto pequeño en la enantioselectividad. No obstante, si se observó que la velocidad de la reacción y el rendimiento global eran muy dependientes del contraíón usado. En todos los casos los rendimientos fueron inferiores a los obtenidos cuando se usa SbF₆. En particular, con AgOTs no se observó reactividad alguna, recuperándose la sustancia de partida inalterada tras varios días de reacción (entrada 4, Tabla 13).

Tabla 13. Efecto del contraíón.^a

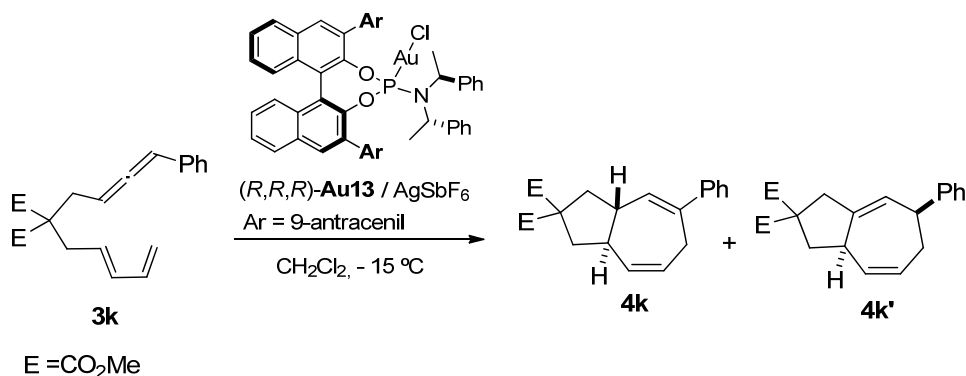


Entrada	AgX	t (h)	4k:4k' (ratio) ^b	rdto (%) ^c	4k , ee (%) ^d
1	AgBF ₄	48	4k:4k' (1:0)	46	81
2	AgNTf ₂	36	4k:4k' (13:1)	64	84
3	AgOTf	35	4k:4k' (15:1)	10	84
4	AgOTs	-	-	-	-

^a Alenodieno **6k** (1 equiv), AgX(10 %) y (*R,R,R*)-[**Au**]* (10 %), en CH₂Cl₂ (0.1 M) a -15°C, la mezcla fue agitada hasta alcanzar lentamente temperatura ambiente. ^b Determinado por ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^c Rendimientos combinados de **4k** y **4k'**. ^d ee del producto **4k** determinado por HPLC.

También pudimos comprobar que es posible reducir la carga catalítica hasta un 5 % o incluso un 2 % sin afectar a la enantioselectividad, aunque en estos casos la transformación requirió tiempos mayores y el rendimiento global sufrió un descenso apreciable (Tabla 14).

Tabla 14. Efecto de la carga catalítica.^a



Entrada	(<i>R,R,R</i>)- Au13 /AgSbF ₆ (%)	t (h)	4k:4k' (ratio) ^b	rdto (%) ^c	4k , ee (%) ^d
1	5 %	11	4k:4k' (9:1)	64	87
2	2 %	14	4k:4k' (9:1)	56	85

^a Alenodieno **6k** (1 equiv), AgSbF₆ (X %) y (*R,R,R*)-[**Au**]* (X %), en CH₂Cl₂ (0.1 M) a -15°C, la mezcla fue agitada hasta alcanzar lentamente temperatura ambiente. ^b Determinado por ¹H-RMN de los crudos de reacción.

^c rendimientos combinados de **7k** y **7k'**. ^d ee del producto **7k** determinado por HPLC.

Una vez establecido un protocolo optimizado empleando el complejo catiónico (*R,R,R*)-**Au13**/AgSbF₆, evaluamos la versatilidad y alcance del proceso. Decidimos estudiar la tolerancia de la reacción a la sustitución sobre el anillo aromático terminal del aleno. Para ello sintetizamos los sustratos **3l** y **3m** (Figura 18) de forma análoga a la síntesis del precursor **3k**, partiendo del correspondiente aldehído (ver Esquema 96).¹²⁹

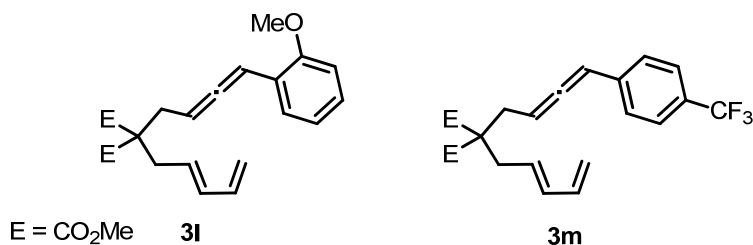


Figura 18. Nuevos sustratos con diferentes grupos aromáticos.

¹²⁹ Preparados en un rendimiento del 59 % para **3l** y del 52 % para el **3m** siguiendo el procedimiento descrito en: Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1042.

Como muestra la Tabla 15, el alenodieno **3l**, con un grupo electro-dador en la posición *orto* del fenilo, también participó en la cicloadición, proporcionando los productos [4C+3C] **4l** y **4l'** en una relación 3.5 : 1, con un rendimiento global del 91 % y un 88 % de *ee*. Por el contrario, la reacción no tolera la presencia de un sustituyente electro-atractor en la posición *para* del anillo aromático, recuperándose la sustancia de partida tras 24 h de reacción.

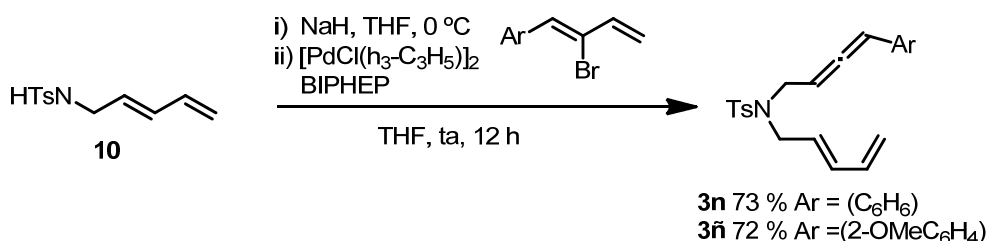
Tabla 15. Efecto de la sustitución aromática.^a

(*R,R,R*)-**Au13** / AgSbF₆
Ar = 9-antracenil
CH₂Cl₂, -15 °C → *ta*

Entrada	Sustrato	R ¹	[Au]/Ag(%)	4 : 4' (ratio) ^b	rdto (%) ^c	4 , <i>ee</i> (%) ^d
1	3l	2-OMeC ₆ H ₄	10 %	4l : 4l' (3.5 : 1)	91	88
2	3m	4-F ₃ CC ₆ H ₄	5 %	-	-	-

^a Alenodieno (1 equiv), AgSbF₆ (X %) y (*R,R,R*)-**Au13** (X %), en CH₂Cl₂ (0.1 M) a -15°C, la mezcla fue agitada hasta alcanzar lentamente temperatura ambiente. ^b Determinado por ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^c rendimiento combinado. ^d *ee* del producto **7l** determinado por HPLC.

También preparamos los sustratos **3n** y **3ñ**, análogos a **3k** y **3l** pero con un grupo NTs en lugar malonato en la cadena de conexión. Se prepararon mediante el mismo procedimiento que los sustratos con esteres geminales, empleando en estos casos, el (*E*)-4-metil-N-(penta-2,4-dien-1-il)benceno sulfonamida como nucleofilo en la reacción de sustitución alílica (Esquema 97).⁸⁰

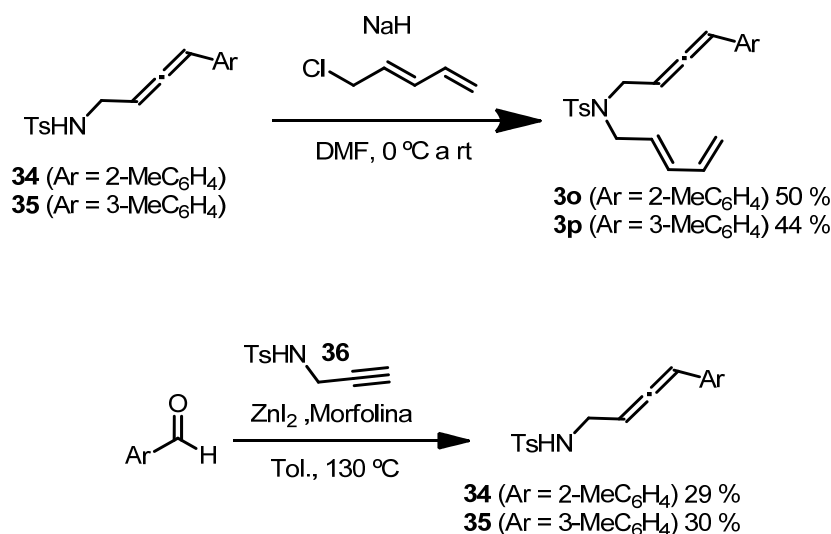


Esquema 97. Síntesis de los sustratos **3n** y **3ñ**.

Sintetizamos además los alenodienos **3o** y **3p** con diferente sustituciones en el anillo aromático además de la presencia del grupo NTs en la cadena conectora. La síntesis de estos compuestos se abordó mediante una nueva metodología descrita por el grupo de Ma para la síntesis de alenos basada en la reacción entre un aldehído y un

⁸⁰ Preparado siguiendo el procedimiento descrito en: Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 201.

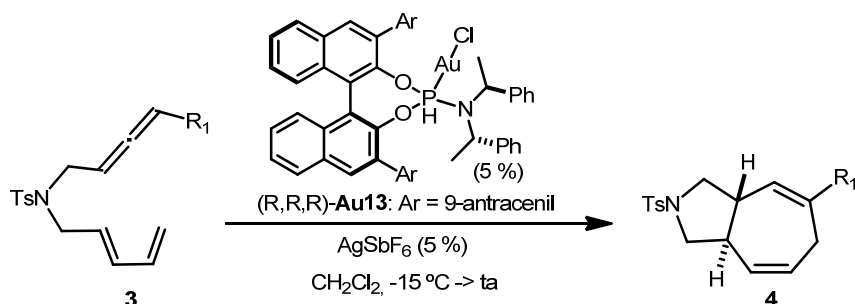
alquino en presencia de ZnI_2 y morfolina.¹⁴⁰ Una posterior adición del anión correspondiente generado con NaH sobre el 5-cloropenta-1,3-dieno generó los alenodienos **3o** y **3p**, que se aislaron con rendimientos moderados.



Esquema 98. Síntesis de los sustratos **3o** y **3p**.

La reacción del sustrato **6n** en presencia del complejo (R,R,R) -**Au13**/ AgSbF_6 (5 %) proporcionó el aducto [4C+3C] deseado **4n**, con un rendimiento del 74 %, observándose una completa regioselectividad y un excelente 95 % ee (Tabla 16, entrada 1). Los derivados orto-metil y meta-metil, **3o** y **3p**, también produjeron los productos (4C+3C) esperados con buenos rendimientos, 64 y 75 % respectivamente, y de nuevo con una excelente enantioselectividad del 95 % (Tabla 16, entradas 2 y 3). La cicloadición del sustrato orto-metoxi sustituido, **3ñ**, proporcionó incluso mejor enantioselectividad, aislándose el producto **4ñ** con un rendimiento del 80 % y un 98 % ee (Tabla 16, entrada 4). En todos los casos se observó exclusivamente el cicloaducto de tipo **4**, resultado de la migración 1,2 del hidrogeno proveniente de la posición distal del aleno.

Tabla 16. Cicloadiciones enantioselectivas de los alenodienos **3n-p**.

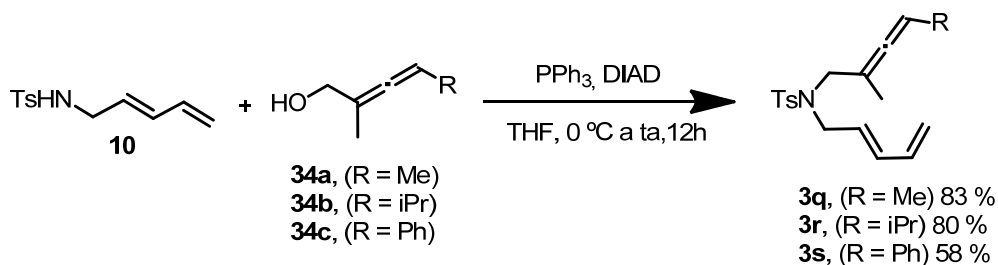


¹⁴⁰ Los alenos **40** y **41** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en: Kuang, J.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1786.

Entrada	3	R ¹	Producto	Rdto (%) ^b	4 , ee (%) ^c
1	3n	C ₆ H ₅	4n	74	95
2	3o	2-MeC ₆ H ₄	4o	68	95
3	3p	3-MeC ₆ H ₄	4p	75	95
4	3ñ	2-OMeC ₆ H ₄	4ñ	80	98

^a Alenodieno (1 equiv), AgSbF₆ (5 %) y (*R,R,R*)-**Au13** (5 %), en CH₂Cl₂ (0.1 M) a -15 °C, la mezcla se agitó hasta alcanzar temperatura ambiente lentamente. ^b Rendimiento combinado. ^c ee de los productos tipo **4** determinado por HPLC

Comparando la reactividad del precursor **3i**, que posee un metilo en la posición terminal del aleno, con la de **3k**, que posee un grupo fenilo, parece claro que este último favorece la formación de productos de cicloadición (4+3) sobre los productos secundarios (2+2). Es probable que esto se deba a que la presencia del grupo fenilo en el catión alílico intermedio lo estabiliza y favorece su cicloadición concertada para dar el intermedio cicloheptenilo con el carbeno de oro, sobre procesos por etapas que son los que pueden justificar la formación de los ciclobutanos. Sobre esta base, pensamos que otra alternativa para estabilizar los cationes alílicos podría consistir en introducir un sustituyente adicional en la posición interna del aleno. Por eso decidimos evaluar el comportamiento de los alenodienos **3q-s**, que incorporan un metilo en dicha posición y un grupo alquilo o fenilo en la posición distal. Estos sustratos se obtuvieron con rendimientos entre moderados y buenos utilizando un acoplamiento de Mitsunobu (Esquema 99).¹⁴¹



Esquema 99. Síntesis de los sustratos **3q**, **3r** y **3s**.

Como se puede ver en la Tabla 17, estos sustratos se comportaron de forma excelente en la reacción de cicloadición, y en ningún caso se observó la formación de los aductos [4C+2C] (ver Tabla 2, página 62). El tratamiento del sustrato **3q** bajo condiciones estándar produjo el producto [4C+3C] **4q**, con completa regioselectividad y un 78 % de rendimiento, y con un excelente 95 % ee (Tabla 17). El producto resultante posee un centro cuaternario en la posición de fusión del anillo, un motivo estructural bastante común en muchos productos naturales. El alenodieno **3r**, análogo a **3q** pero con un

¹⁴¹ Los alenos **34a**, **34b** y **34c** se sintetizaron en dos pasos mediante reacción de Wittig y una posterior reducción con DIBAL-H, de acuerdo a: (a) Lang, R. W.; Hansen, H. J. *Helv. Chim. Act.*, 1980, 63, 438 y (b) Trost, B. M.; Fandrick, d. R.; Dinh, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14186.

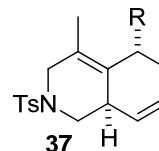
sustituyente alquílico voluminoso en la posición terminal del aleno (iPr), también produjo el aducto deseado con buen rendimiento y de nuevo un 95 % ee (Tabla 17, entrada 2). Curiosamente, el sustrato **3s**, con un fenilo en la posición distal del aleno, además de producir el aducto esperado **4s** con un 98 % ee, dio lugar a un interesante producto bicíclico, **37** con un 86 % de rendimiento global, (Tabla 17, entrada 3).

Tabla 17. Cicloadiciones enantioselectivas de los alenodienos **3q**, **3r** y **3s**.^a

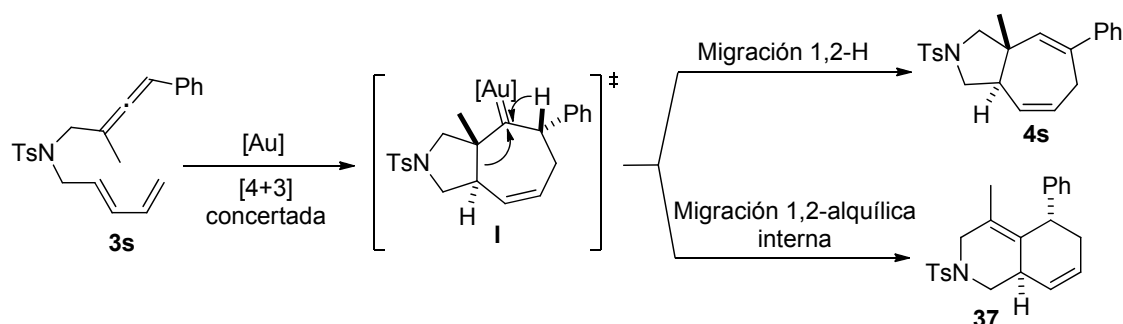
$(R,R,R)\text{-Au13: Ar = 9-antracenill}$
 AgSbF_6 (5 %)
 CH_2Cl_2 , $-15\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{ta}$

Entrada	3	R	4 : 37 (ratio) ^b	yield (%) ^c	4 , ee (%) ^d
1	3q	Me	4q : 37 (1 : 0)	78	95
2	3r	iPr	4r : 37 (1 : 0)	76	95
3	3s	C ₆ H ₅	4s : 37 (4 : 6)	82 ^d	98 ^e

^a Alenodieno (1 equiv), AgSbF₆ (5 %) y (R,R,R)-**Au13** (5 %), en CH₂Cl₂ (0.1 M) a -15°C, la mezcla fue agitada hasta alcanzar lentamente temperatura ambiente. ^b Determinado por ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^c Rendimiento combinado de **4s** y **37**. ^d ee del producto **4s** determinado por HPLC; ee de **37** : 96%.

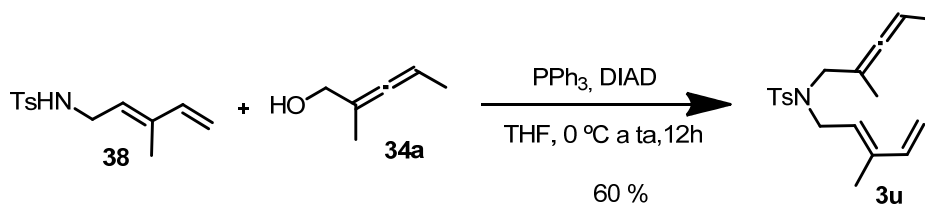


La formación de este nuevo aducto **37** puede explicarse considerando un nuevo tipo de evolución del carbeno intermedio de oro (I), consistente en una migración 1,2 alquílica interna produciendo el cicloaducto **37** (Esquema 100).



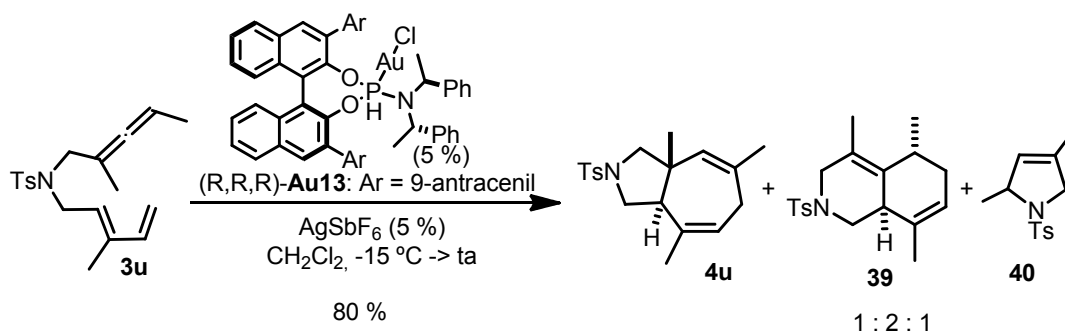
Esquema 100. Propuesta para la formación de **37**.

También evaluamos la cicloadición del sustrato **3u**, que posee un sustituyente metilo en el dieno. Este sustrato se sintetizó con rendimiento del 60% a partir del alcohol **34a** y el dieno **38** (Esquema 101) según el procedimiento previamente descrito (Esquema 40, página 55).



Esquema 101. Síntesis del sustrato **3u**.

Como en el caso anterior, el tratamiento de **3u** con (R,R,R) -**Au13**/AgSbF₆ (5 %) dio lugar, además del producto deseado [4C+3C], al biciclo 6,6 **39**, proveniente del reordenamiento indicado anteriormente. Además, en esta reacción también se observó la formación de un nuevo subproducto, **40**, el cual parece proceder de la ruptura del alenodieno seguido de una hidroaminación intramolecular (Esquema 102).



Esquema 102. Cicloadición enantioselectiva del sustrato **3u**.

A continuación también exploramos la posibilidad de obtener sistemas bicíclicos 6,7 través de las cicloadiciones de los alenodienos **3v** y **3w**, preparados de manera análoga a **3q-u**, pero utilizando el dieno **41**.¹⁴² Como se indica en la tabla 18, la reacción de cicloadición de los alenodienos **3v** y **3w** tuvo lugar de forma eficiente originando los cicloaductos bicíclicos esperados (Tabla 18). El sustrato **3v** dio lugar al producto [4C+3C] esperado **4v** con un rendimiento del 95 % y un excelente 98 % ee (entrada 1). El sustrato **3w** también condujo a la formación mayoritaria del producto esperado **4w**, aunque en este caso se observó una pequeña proporción del producto **9**, proveniente de la transposición interna (Tabla 18, entrada 2). Este producto se obtuvo con una enantioselectividad del 95 %.

¹⁴² Los sustratos **3v** y **3w** se obtuvieron en un rendimiento del 55 % y 60 % respectivamente, mediante una reacción de Mitsunobu idéntica a la usada para los casos de **6q-u**. El dieno **48** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en: Witulski, B.; Lumtscher, J.; Bergstrasser, U. *Synlett*. **2003**, 708.

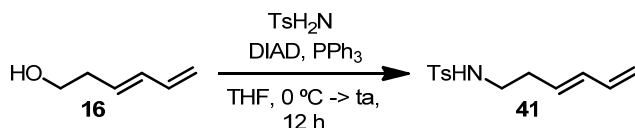
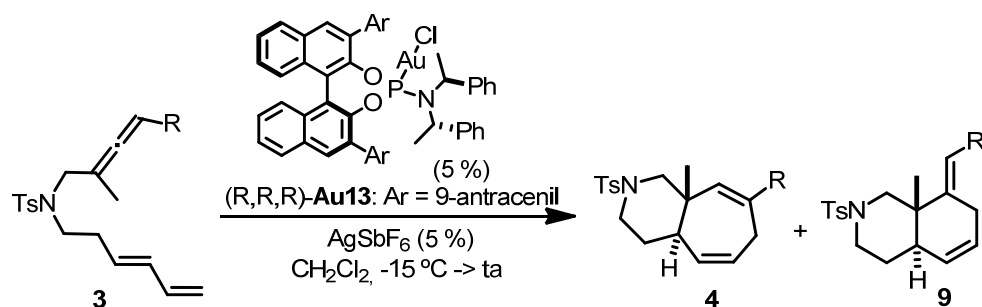


Tabla 18. Cicloadición enantioselectiva de los sustratos **3v** y **3w**.



Entrada	3	R	4 : 9 (ratio) ^b	Rdto (%) ^c	4 , ee (%) ^d
1	3v	Me	4v : 9v (1 : 0)	95	98
2	3w	<i>i</i> Pr	4w : 9w (9 : 1)	95 ⁱ	95

^a Alenodieno (1 equiv), AgSbF₆ (5 %) y (R,R,R)-Au13 (5 %), en CH₂Cl₂ (0.1 M) a -15°C, la mezcla fue agitada hasta alcanzar lentamente temperatura ambiente. ^b Determinado por ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^c rendimiento combinado de **4w** y **9w**. ^d ee del producto tipo **7** determinado por HPLC. ^e Rdto combinado de **4w** and **9w**.

En cuanto a la asignación estereoquímica de los productos, los compuestos análogos a **4i** y **4i'** con ésteres de etilo en vez de metilo habían sido descritos perfectamente en trabajos previos.²⁷ Por tanto, **4i** y **4i'** se identificaron por analogía. La determinación de la estereoquímica de los productos **4l** y **4l'**, en los que el grupo fenilo posee un metoxilo en orto, se llevó a cabo por comparación de sus datos de RMN con los de los análogos relacionados **4i** y **4i'**.

La asignación estereoquímica de **4n** se realizó mediante experimentos de RMN mono y bidimensionales (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). La observación de señales de NOESY entre los hidrogenos H1'-H8a, H3-H3a, H1-H3a y la ausencia de NOESY entre H3a-H8a, H3a-H3' and H3a-H1' es consistente con la fusión *trans* propuesta (Figura 19).

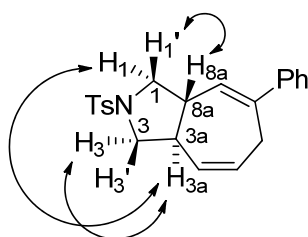


Figura 19. Señales de NOESY observadas para **4n**.

La asignación estereoquímica de **4o** se realizó de forma análoga a **4n** mediante experimentos de mono y bidimensionales de RMN (Figura 20), y por analogía con **4n**.

²⁷ (a) Trillo, B.; López, F.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J.L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 951.; (b) Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J.L., *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3336.

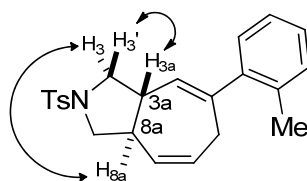


Figura 20. Señales de NOESY observadas para **4o**.

El producto **4p** se asignó mediante comparación con las señales de RMN de los productos **4n** y **4o**. La configuración de **4ñ** también se determinó por RMN, pero además su estructura también se pudo confirmar mediante difracción de Rayos X (Figura 21).¹⁴³

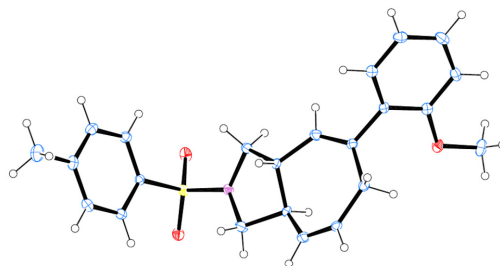


Figura 21. Estructura de Rayos X de **4ñ**.

La estructura del producto **4q**, con un carbono cuaternario en una de las posiciones puente, se confirmó mediante cristalografía de Rayos X, observándose la estereoquímica *trans* de la fusión (Figura 22). Además, se determinó su configuración absoluta (*3aR*, *8aR*).¹⁴⁴

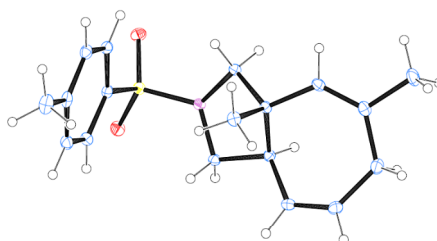


Figura 22. Estructura de Rayos X de **4q**.

La asignación del aducto **4r** se realizó basandonos de nuevo en los datos obtenidos de los espectros de RMN, así como por analogía con el compuesto **4q**. La observación de señales de NOESY entre H1-Me, H3-Me, H3'-H3a, H1'-H3a y la ausencia de señales entre H3a-Me es consistente con la estructura y estereoquímica propuesta (Figura 23). La estructura del cicloaducto **4s** se determinó por comparación con los compuestos **4q** y **4r**.

¹⁴³ CCDC 836785 contiene los datos cristalográficos para esta estructura (**4ñ**). Estos datos pueden ser obtenidos libremente de Cambridge Crystallographic Data Centre a través de www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

¹⁴⁴ CCDC 836784 contiene los datos cristalográficos para esta estructura (**4q**). Estos datos pueden ser obtenidos libremente de Cambridge Crystallographic Data Centre a través de www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

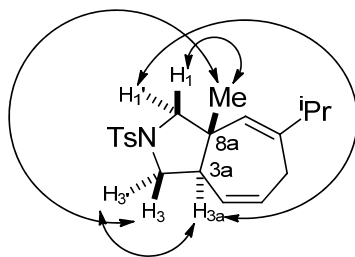


Figura 23. Señales de NOESY observadas para **4r**.

En el caso del nuevo producto [4C+2C] **37**, la observación de señales de NOESY entre H8a y el grupo fenilo, y la ausencia de la misma entre H5 y H8a está en concordancia con nuestra propuesta para este nuevo compuesto. Pero además, El análisis de Rayos X del monocristal obtenido mediante cristalización de una disolución del producto **37** en isopropanol/Hexano, confirmó definitivamente su estructura.¹⁴⁵

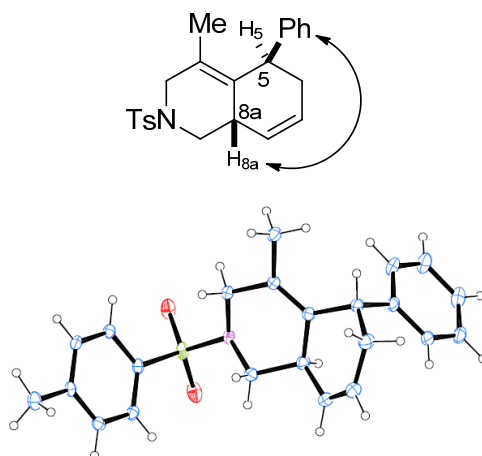


Figura 24. Señales de NOESY observadas y Estructura de Rayos X para el producto **37**.

La estructura del producto **4u** así como su estereoquímica se determinó en base a la comparación de los datos de RMN con el producto **4q**, sin sustitución en el dieno. Asimismo, la estructura del compuesto **39** se determinó por comparación con el producto **37**.

La estructura y asignación estereoquímica del compuesto **4v** se determinó por análisis de Rayos X de un monocristal obtenido de una muestra enantiopura, lo cual también nos permitió proponer la configuración absoluta de **4v**, (*4aR,9aS*) (Figura 25).¹⁴⁶

¹⁴⁵ CCDC 836788 contiene los datos cristalográficos para esta estructura (**37**). Estos datos pueden ser obtenidos libremente de Cambridge Crystallographic Data Centre a través de www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

¹⁴⁶ CCDC 836786 contiene los datos cristalográficos para esta estructura (**4v**). Estos datos pueden ser obtenidos libremente de Cambridge Crystallographic Data Centre a través de www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

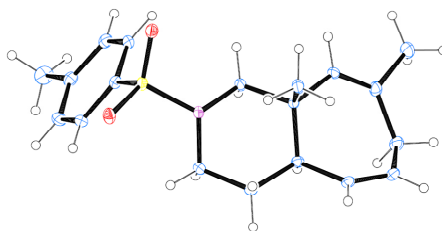


Figura 25. Estructura de Rayos X de **4v**.

La asignación de la estereoquímica del producto **4w** se realizó por analogía con el aducto **4v** y mediante experimentos de RMN bidimensional (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). La observación de señales de NOESY entre H1-Me, H4-Me, H4a-H4', H4a-H3', H4a-H1' y la ausencia de señales entre H4a-Me, H4a-H4, H1'-Me es consistente con la estructura *trans* fusionada propuesta (Figura 26).

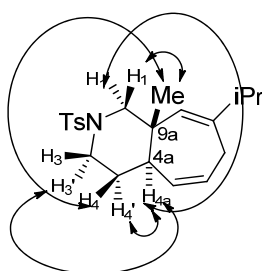


Figura 26. Señales de NOESY observadas para **4w**.

Además, el producto minoritario [4C+2C] **9w** observado en la cicloadición del sustrato **3w** también pudo ser caracterizado y su estructura confirmada mediante el análisis de Rayos X de un monocristal obtenido de una mezcla de productos resultado de la cicloadición racémica del sustrato **3w**, empleando el complejo IPrAuCl/AgSbF₆ (Figura 27).¹⁴⁷

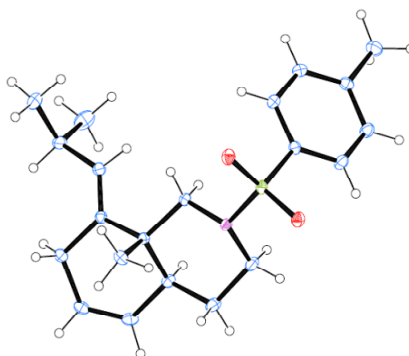
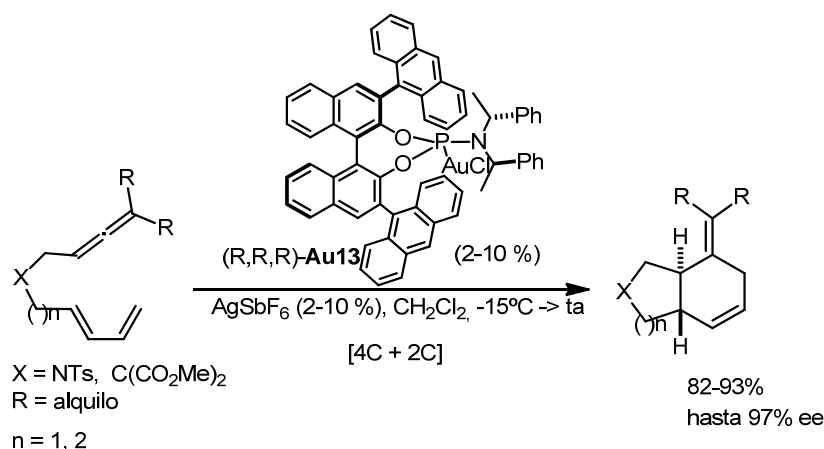


Figura 27. Estructura de Rayos X de **9w**.

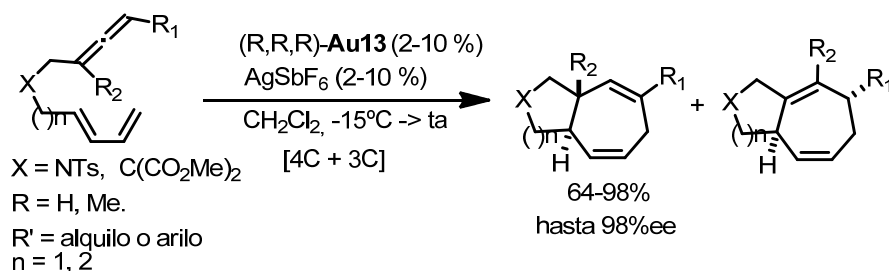
¹⁴⁷ CDC 836787 contiene los datos cristalográficos para esta estructura (**9w**). Estos datos pueden ser obtenidos libremente de Cambridge Crystallographic Data Centre a través de www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

4. Conclusión

Hemos descubierto y desarrollado un complejo quirral de Au(I) mononuclear con un ligando fosforamidito que permite acceder a interesantes biciclos [4.3.0] con excelentes niveles de enantioselectividad mediante una cicloadición formal [4C+2C]. La catálisis asimétrica con este tipo de complejos mononucleares de Au(I), no tenía precedentes hasta la fecha y por tanto nuestro descubrimiento abrió una nueva vía en catálisis asimétrica con Au(I). Además, esta metodología constituye uno de los pocos procesos [4C+2C] catalíticos y asimétricos de sustratos no activados y el primero de este tipo que origina sistemas *trans* bicíclicos 6,6.



Además, también hemos desarrollado un proceso de cicloadición enantioselectiva (4C+3C) que representa uno de los pocos ejemplos asimétricos de cicloadición de este tipo y que permite acceder a interesantes estructuras *trans* fusionadas [5.3.0] y [5.4.0], muy interesante por estar presentes en una amplia variedad de productos naturales.



Este capítulo II ha sido publicado como parte de:

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

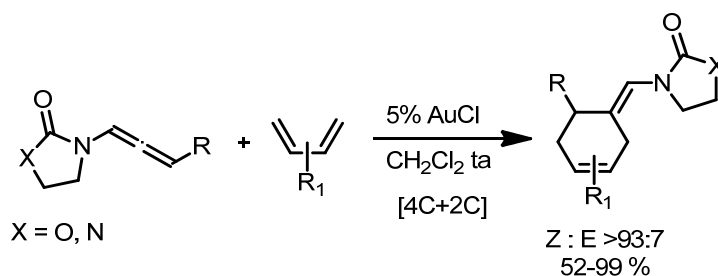
Alonso, I.; Faustino, H.; López, F.; Mascareñas, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11496.

**Capítulo III. Reacciones de cicloadición
intermoleculares entre alenamidas y oxo-alquenos
catalizadas por complejos de Oro(I).**

III.1. Reacciones de cicloadición intermoleculares entre alenamidas y oxo-alquenos catalizadas por complejos de Oro(I).

1. Introducción

Hasta el momento en esta memoria se han discutido reacciones de cicloadición de alenodienos catalizadas por complejos de oro que ocurren de forma intramolecular. En el grupo también se ha investigado el desarrollo de versiones intermoleculares de estas cicloadiciones. Estas investigaciones llevaron al descubrimiento de un nuevo proceso de cicloadición [4C+2C] catalizado por complejos de oro entre dienos y alenamidas (Esquema 103).¹⁴⁸



Esquema 103. Cicloadición intermolecular [4C+2C] de alenamidas desarrollada en el grupo.

Desafortunadamente todos los intentos de realizar cicloadiciones intermoleculares de tipo [4C+3C] para obtener ciclos de siete miembros no tuvieron éxito. Tomado como referencia los descubrimientos asociados al comportamiento de las alenamidas en presencia de catalizadores de oro nos planteamos el estudio de una vía alternativa para obtener carbociclos de siete miembros provistos de un puente de oxígeno. Además esta estrategia también se investigó para poder extenderla a ciclos de mayor tamaño, y el desarrollo de una versión enantioselectiva. En este capítulo describimos parte de los resultados de este trabajo, que se realizó en colaboración con Helio Faustino.

¹⁴⁸ Faustino, H.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 633.

Sistemas carbocíclicos con puente de oxígeno

Los carbociclos de 7, 8 y 9 carbonos con puente oxigenado son una clase importante de compuestos, no sólo porque están presentes en un amplio número de moléculas biológicamente activas como por ejemplo la Englerina A,¹⁴⁹ el Mycoepoxidieno¹⁵⁰ o el Platensimycin,¹⁵¹ sino porque además pueden ser intermedios importantes en la preparación de otros productos naturales mediante la apertura del puente oxigenado (por ejemplo el Dactyolol) o incluso mediante la rotura oxidativa del ciclo carbonado (Figura 28).¹⁵²

Productos naturales o biológicamente activos:

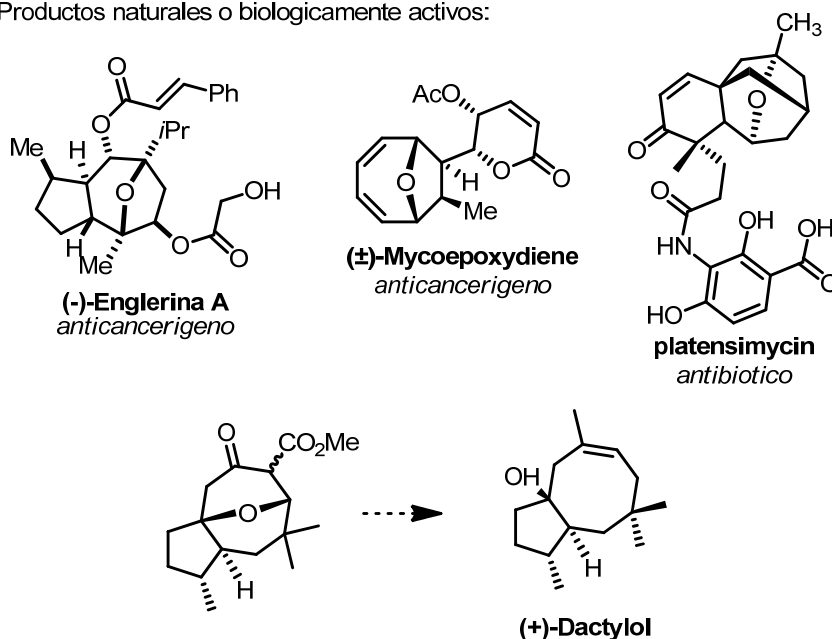


Figura 28. Ejemplos de Compuestos relevantes con puente de oxígeno.

Debido a la relevancia de este tipo de estructuras y a la escasez de métodos verdaderamente eficientes, catalíticos y versátiles para su preparación, es importante implementar nuevos métodos que permitan acceder fácilmente a carbociclos de este tipo. Además, si la estrategia sintética permite acceder a los ciclos de distinto tamaño su versatilidad sería mucho mayor.

¹⁴⁹ Sourbier, C.; Scroggins, B. T.; Ratnayake, R.; Prince, T. L.; Lee, S.; Lee, M.-J.; Nagy, P. L.; Lee, Y. H.; Trepel, J. B.; Beutler, J. A.; Linehan, W. M.; Neckers, L. *Cancer Cell* **2013**, 23, 228.

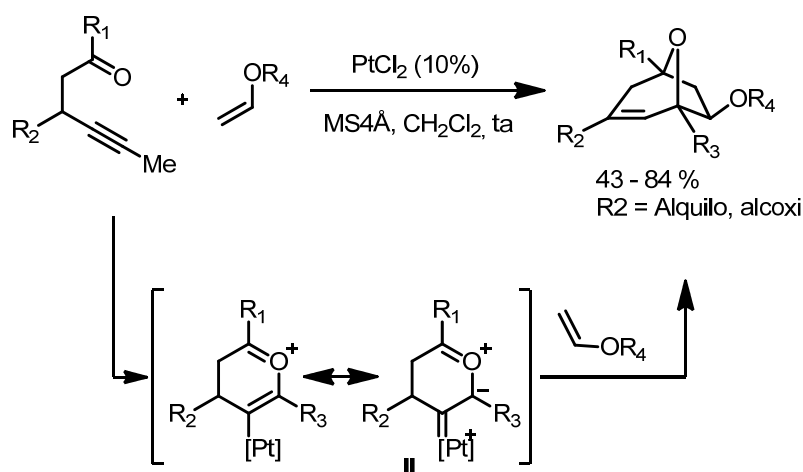
¹⁵⁰ (a) Takao, K.; Watanabe, G.; Yasui, H.; Tadano, K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2941. (b) Wang, J.; Zhao, B.; Zhang, W.; Wu, X.; Wang, R.; Huang, Y.; Chen, D.; Park, K.; Weimer, B. C.; Shen, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7054.

¹⁵¹ Allahverdiyev, A. M.; Bagirova, M.; Abamor, E. S.; Ates, S. C.; Koc, R. C.; Miraloglu, M.; Elcicek, S.; Yaman, S.; Unal, G. *Infect. Drug Resist.* **2013**, 6, 99.

¹⁵² Molander, G. A.; Eastwood, P. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4559.

Precedentes en síntesis de sistemas oxabíciclicos de 7 y 8 átomos de carbono mediante catálisis con Pt y Au.

Aunque actualmente existen distintos métodos catalíticos que permiten acceder a algunas de estas estructuras,¹⁵³ en este apartado nos centraremos solamente en aquellas propuestas y ejemplos catalizados por complejos de platino y oro. En 2008, Iwasawa demostró que era posible obtener 8-oxabíciclo[3.2.1]octanos a partir de γ,δ -alquinonas y alquenos, utilizando catálisis con PtCl_2 . El mecanismo de la reacción conlleva la coordinación del platino al alquino seguido de un ataque intramolecular del carbonilo. De esta forma se genera un iluro de carbonilo estabilizado por el platino, especie que reacciona con alquenos ricos en electrones a través de una cicloadición de tipo dipolar (Esquema 104).¹⁵⁴



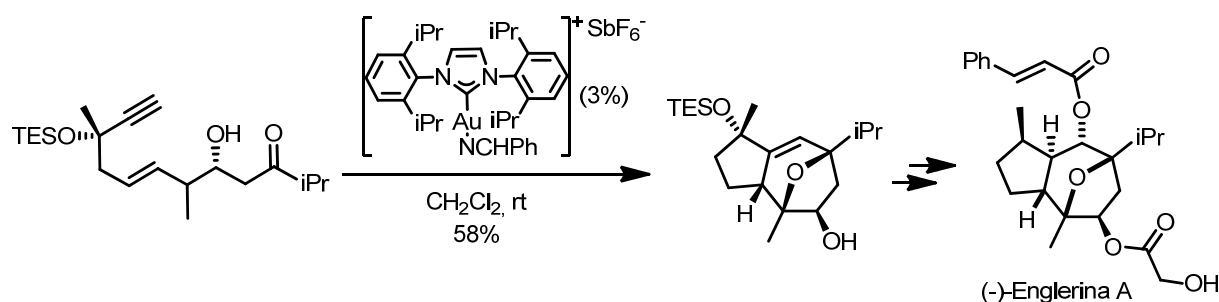
Esquema 104. Ejemplo descrito por Iwasawa.

En 2006 Echavarren describió un método basado en catálisis de oro para acceder a sistemas bicíclicos con un puente de oxígeno en el anillo de siete miembros, en base a una reacción de cicloadición formal $[2\text{C}+2\text{C}+2\text{C}]$ de 1,6-eninos provistos de un carbonilo en la posición terminal. Esta metodología se aplicó en la síntesis total de la Englerinas y otros productos naturales relacionados (Esquema 105).⁷² Estos ejemplos ya se comentaron en la introducción del capítulo I (Esquema 28, página 45).

¹⁵³ (a) Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 603 (b) López, F.; Mascareñas J. L. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2172.

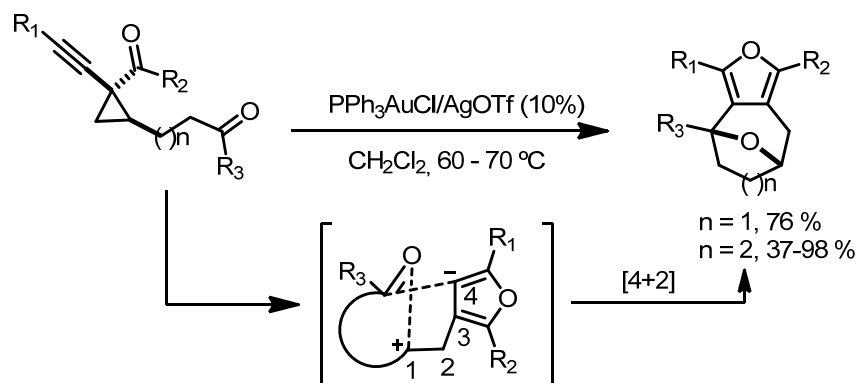
¹⁵⁴ Kusama, H.; Ishida, K.; Funami, H.; Iwasawa, N. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, 47, 4903.

⁷² (a) Jiménez-Núñez, E.; Claverie, E. K.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5452.; (b) Jiménez-Núñez, E.; Molawi, K.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2009**, 7327. (c) Molawi, K.; Delpont, N.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3517.



Esquema 105. Acceso a productos naturales mediante catálisis con oro.

Recientemente, en el año 2012, el grupo de Wang desarrolló una cicloadición intramolecular [4+2] catalizada por $\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{AgOTf}$ entre cetonas alquínilciclopropanicas y compuestos carbonílicos. El método permite la formación de oxabicyclos que contienen anillos de 7 y 8 átomos de carbono.¹⁵⁵ El mecanismo del proceso conlleva la formación de un dipolo 1,4 mediante la apertura del ciclopropano, y su atrapado intramolecular por el grupo carbonilo (Esquema 106).

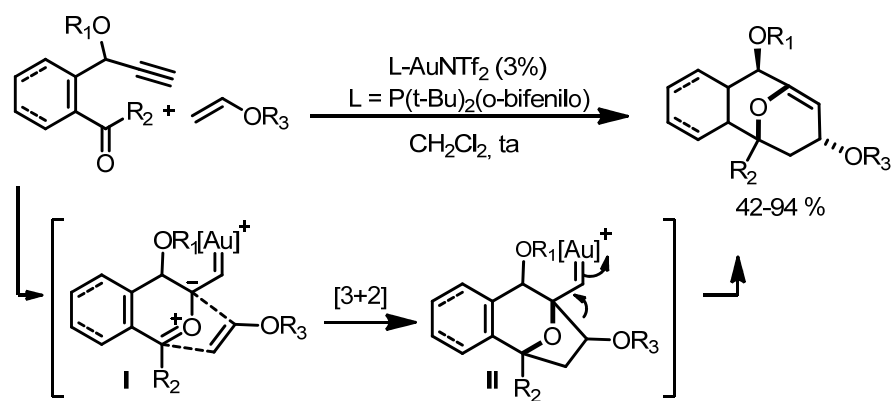


Esquema 106. Síntesis de oxabicyclos de 7 y 8 átomos de carbono descrita por Wang.

El grupo de Liu demostró que era posible obtener 9-oxabicyclo[3.3.1]nonanos, a partir de sistemas alquínilcetonas y enoletes usando catálisis de oro, de acuerdo con el mecanismo indicado en el Esquema 107.¹⁵⁶

¹⁵⁵ Bai, Y.; Tao, J. W.; Ren, J.; Wang, Z. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4112.

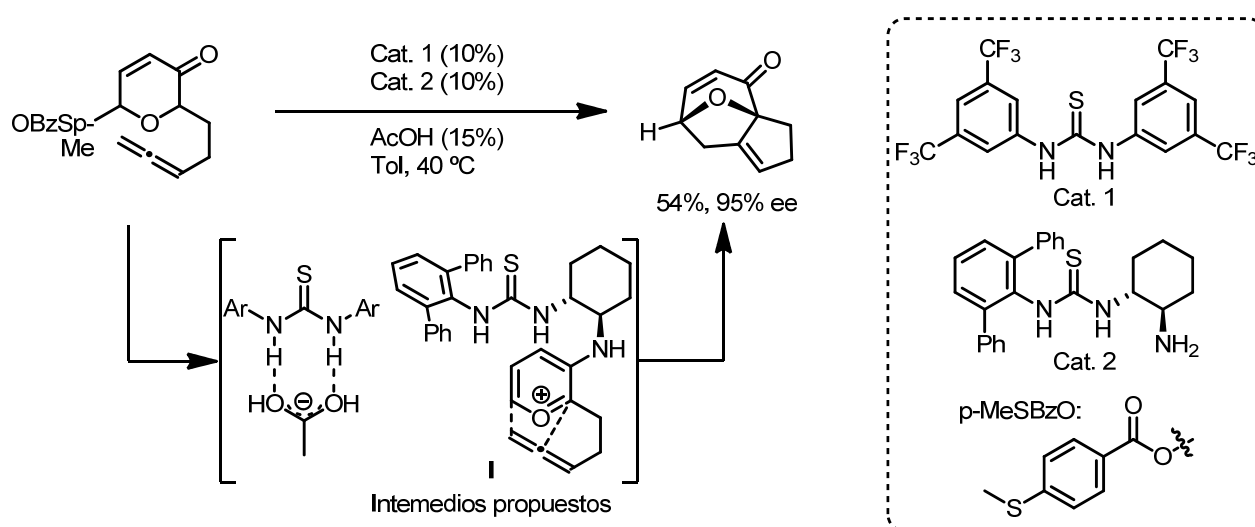
¹⁵⁶ Teng, T.-M.; Das, A.; Hupler, D. B.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12565



Esquema 107. Ejemplo descrito por el grupo de Liu.

Precedentes de síntesis enantioselectivas de sistemas oxabíciclicos que contienen carbociclos de 7 miembros.

A pesar de la importancia que tienen estas estructuras, los ejemplos catalíticos y asimétricos existentes para la formación de carbociclos con puentes oxigenado son escasos. En 2011, Jacobsen describió uno de estos pocos ejemplos, concretamente, una cicloadición [5C+2C] entre acetoxipirranonas y alquenos o alenos para originar 8-oxabíciclos[3.2.1]octanos mediante organocatálisis asimétrica.¹⁵⁷ Se observó un efecto cooperativo beneficioso por el uso como sistema catalítico de dos tioureas, una quiral y otra aquiral. Los autores proponen que la tiourea aquiral (Cat. 1) actúa uniéndose al carboxilato y facilitando la abstracción del benzoato, mientras que el grupo amino de la tiourea quiral (Cat. 2) es el responsable de la formación del óxido de piridinio, especie catalítica que experimenta la cicloadición (Esquema 108).



Esquema 108. Cicloadición [5C+2C] descrita por Jacobsen.

Anteriormente a este trabajo, Harmata había demostrado que era posible obtener sistemas oxbíciclicos similares a través de una cicloadición [4C+3C] entre furanos y cationes quirales alílicos generados a partir de aldehídos α,β -insaturados mediante organocatálisis. Este ejemplo que está catalizado por una amina quiral se comentó previamente en la introducción del capítulo II (Esquema 66, página 81).¹⁰⁸

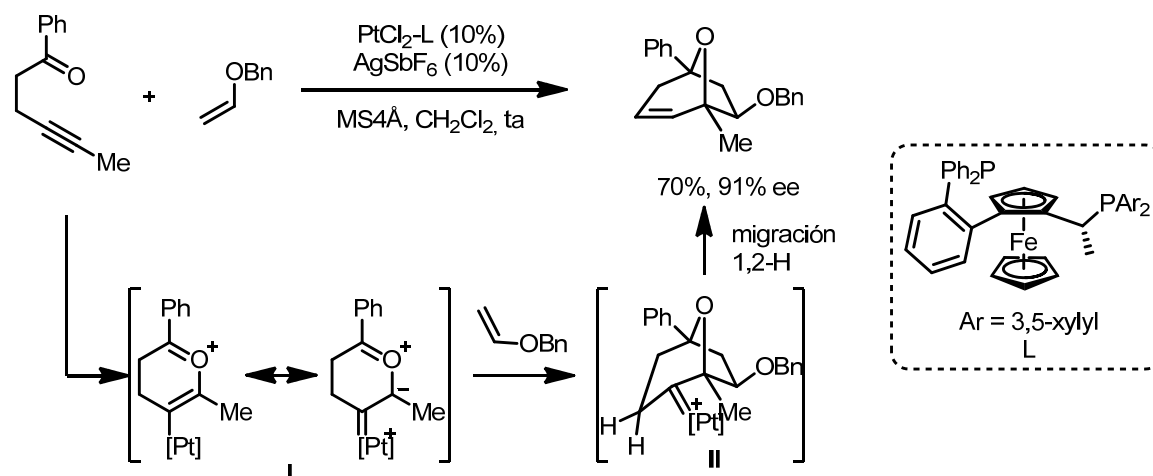
Aunque escasas, también existen propuestas catalíticas y asimétricas empleando metales de transición. Una de ellas la describió Hsung usando alenamidas y furanos en una cicloadición [4C+3C] catalizada por un complejo de cobre. Este ejemplo también se trató previamente (Esquema 70, página 84).

En 2010, Iwasawa describió una versión enantioselectiva de sus cicloadiciones (3+2) entre iluros de carbonilos estabilizados por platino generados a partir de γ,δ -

¹⁵⁷ Burns, N. Z.; Witten, M. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14578.

¹⁰⁸ Harmata, M.; Ghosh, S. K.; Hong, X.; Wacharasindhu, S.; Kirchhoefer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2058.

alquinonas acíclicas y vinil éteres.¹⁵⁸ El complejo catiónico de platino que cataliza el proceso se formó *in situ* por adición de AgSbF₆ sobre el complejo quiral de platino (Esquema 109).



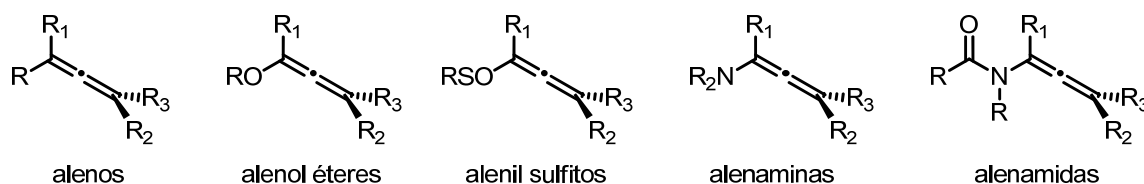
Esquema 109. Ejemplo asimétrico descrito por Iwasawa.

Estos procesos comentados constituyen los únicos ejemplos existentes para la síntesis directa de 8-oxabicyclo[3.2.1]octanos de forma catalítica y asimétrica. Por otra parte, no existen en la bibliografía ejemplos catalíticos y asimétricos que permitan acceder directamente a 9-oxabicyclo[3.3.1]nonanos.

¹⁵⁸ Ishida, K.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8842.

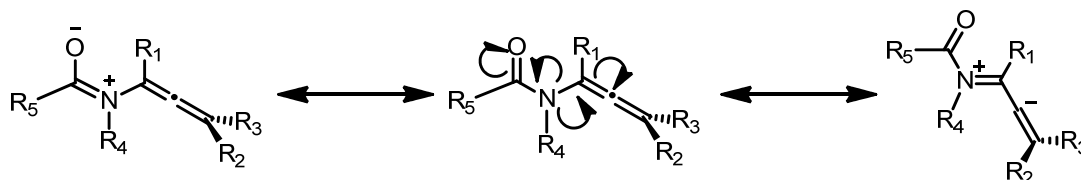
Alenamidas, una clase especial de alenos. Aplicaciones en catálisis por oro

La presencia de sustituyentes no carbonados en los alenos, es decir, heteroátomos, produce la modificación de sus propiedades y por tanto en su reactividad. Concretamente, si se trata de átomos con carácter dador, como el oxígeno, nitrógeno o azufre, el aleno resultante presenta una mayor predisposición a reaccionar con agentes electrófilos.



Esquema 110. Ejemplos de diferentes tipos de alenos con heteroátomos.

De todos estos alenos que contienen un heteroátomo como sustituyente, aquellos cuyo heteroátomo es un nitrógeno, las alenaminas, presentan algunas ventajas respecto a sus análogos de oxígeno y azufre debido a su naturaleza trivalente. Sin embargo, la facilidad para donar su par electrónico al aleno provoca una elevada reactividad haciéndolas altamente sensibles a procesos de hidrólisis y polimerización incluso a bajas temperaturas, y por tanto haciendo su síntesis y manejo experimental algo bastante difícil. En este sentido, las alenamidas representan una alternativa ideal, ya que la deslocalización del par electrónico hacia el sustituyente amida disminuye la habilidad dadora del nitrógeno sobre el aleno, aumentando por tanto la estabilidad de la especie alénica resultante (Esquema 111).¹⁵⁹



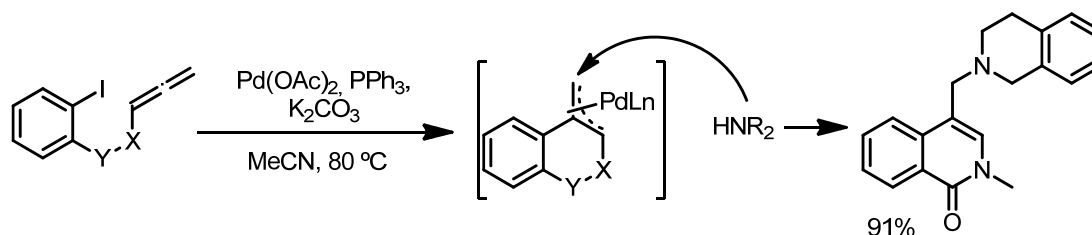
Esquema 111. Formas resonantes de una Alenamida.

Debido a estas propiedades electrónicas interesantes, las alenamidas han encontrado su hueco en el campo de la catálisis con metales de transición.¹⁶⁰ Uno de los primeros ejemplos en esta área lo describió el grupo de Grigg, en una reacción de ciclación/aminación catalizada por un complejo de Pd. El mecanismo de esta transformación se inicia con la formación de una especie de π -alilpaladio, XX, que

¹⁵⁹ Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.-X.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 4862.

¹⁶⁰ Algunos de estos ejemplos catalizados por Ru, Pd o Rh pueden verse en; (a) Skucas, E.; Zbieg, J. R.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5054. (b) Zbieg, J. R.; McInturff, E. L.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2514. (c) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Clerici, F.; Galli, S.; Kammerer, C.; Rigamonti, M.; Sottocornola, S. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1563. (d) Beccalli, E. M.; Bernasconi, A.; Borsini, E.; Broggini, G.; Rigamonti, M.; Zecchi, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6923. (e) Broggini, G.; Borsini, E.; Fasana, A.; Poli, G.; Liron, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3617. (f) Brummond, K. M.; Yan, B. *Synlett* 2008, 2303.

posteriormente sufre el ataque nucleofilo de la amina (Esquema 112).¹⁶¹ Curiosamente, en algunos casos la elección de la base tiene gran influencia en la regioselectividad de la aminación.



Esquema 112. Ciclación/aminación de alenamidas catalizada por Pd descrita por Grigg.

Trabajos posteriores de este y otros grupos profundizaron en el uso de alenamidas en catálisis organometálica con metales de transición.¹⁶²

Las propiedades especiales de las alenamidas también se han utilizado en el campo de la catálisis con Oro.^{163,164} Durante estos últimos años, en nuestro grupo de investigación se han realizado investigaciones en reacciones de cicloadición con alenamidas catalizadas por oro. Concretamente, en el año 2011, nuestro grupo desarrollo un proceso [4C+2C] intermolecular con dienos acíclicos conjugados.¹⁴⁸ El cloruro de Au(I) resultó ser el catalizador que daba mejores resultados en la mayoría de los ejemplos descritos, proporcionando los ciclohexenos correspondientes con buenos o muy buenos rendimientos a temperatura ambiente. Además en aquellos ejemplos en los que el AuCl originó la formación de los cicloaductos en bajo o moderado rendimiento, se pudo obtener una mejora sustancial con el uso del complejo de Au(I) catiónico **Au1**. El proceso es altamente estereoselectivo y regioselectivo, obteniéndose además en todos los casos, muy mayoritariamente o como único aducto, los productos con configuración Z en el doble enlace exo-enamida (Esquema 113).

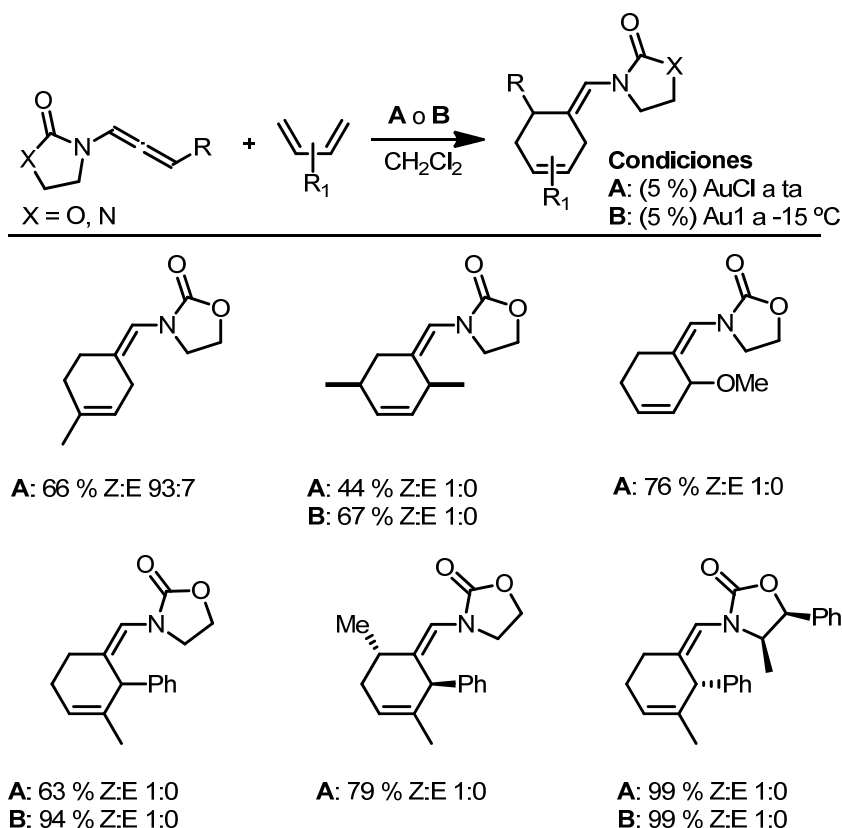
¹⁶¹ Grigg, R.; Sridharan, V.; Xu, L.-H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1903.

¹⁶² (a) Gardiner, M.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Vicker, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 435. (b) Grigg, R.; Sansano, J. M.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Thangavelanthum, R.; Thornton-Pett, M.; Wilson, D. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11803.

¹⁶³ Ejemplos de reacciones de hidroaminación de alenamidas catalizadas por Oro pueden verse en; (a) Manzo, A. M.; Perboni, A. D.; Brogini, G.; Rigamonti, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4696. (b) Hill, A. W.; Elsegood, M. R. J.; Kimber, M. C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5406.

¹⁶⁴ Ejemplos de reacciones de hidroarilación de alenamidas catalizadas por Oro pueden verse en; (a) Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4821. (b) Singh, S.; Elsegood, M.; Kimber, M. *Synlett* **2012**, 23, 565. (c) Kimber, M. C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1128. (d) Ma, Z.-X.; He, S.; Song, W.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5736.

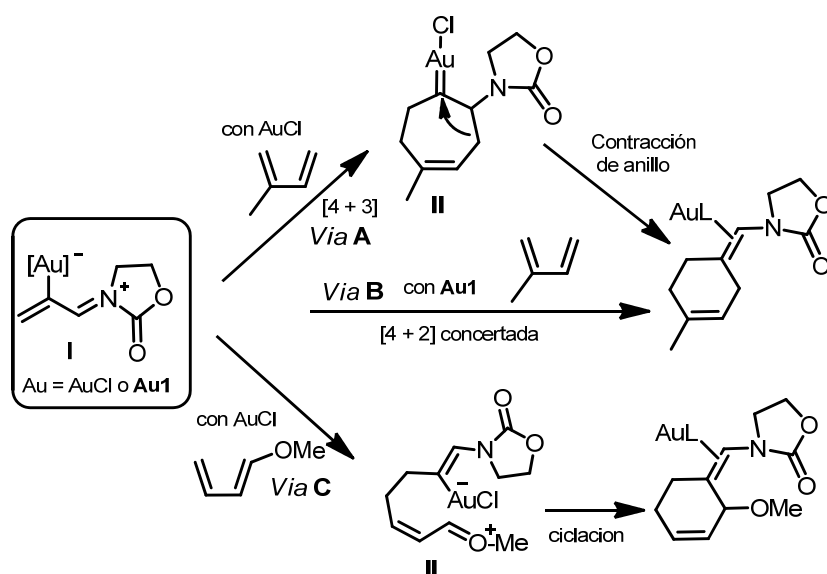
¹⁴⁸ Faustino, H.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 633.



Esquema 113. Cicloadición intermolecular [4C+2C] de alenamidas desarrollada en el grupo.

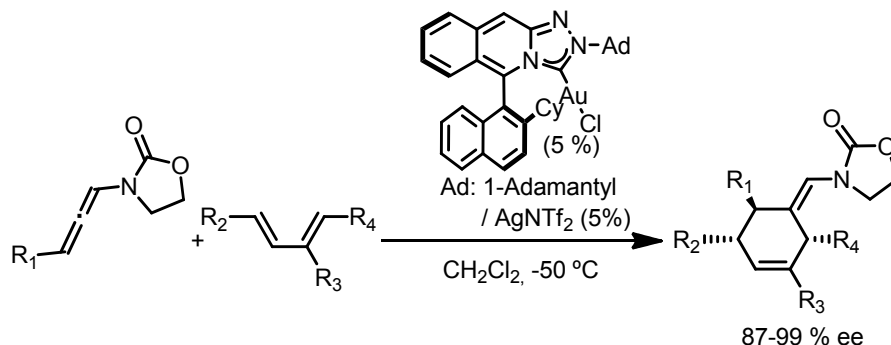
El mecanismo propuesto para esta transformación agrupa tres posibles caminos de reacción dependiendo del tipo de dieno (neutro *vs* rico en electrones) y el tipo de catalizador empleado (AuCl *vs* **Au1**).¹⁶⁵ Los tres caminos de reacción presentan en común la fácil activación de la alenamida para formar el complejo zwitterionico de oro **I**. El producto ciclohexénico se origina mediante una cicloadición [4+2] concertada en el caso de emplear **Au1** y un dieno neutro como el isopreno (*Via A*). Sin embargo, en el caso de emplear AuCl el mecanismo se vuelve más complejo. Los cálculos DFT llevados a cabo sugieren que al emplear un dieno neutro, la formación del producto se origina bien por un proceso [4+2] concertado como en el caso de **Au1**, (*Via A*), o bien a partir de una cicloadición [4+3] concertada seguida de una contracción de anillo (*Via B*). Por otra parte, los cálculos sugieren un mecanismo por etapas al emplear un dieno rico en electrones, como el metoxidieno, con el AuCl (*Via C*) (Esquema 114).

¹⁶⁵ S. Montserrat, H. Faustino, A. Lledós, J. L. Mascareñas, F. López, G. Ujaque, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15248.



Esquema 114. Hipótesis mecanística propuesta para la cicloadición [4C+2C] intermolecular de alenamidas.

Esta cicloadición [4+2] también puede proporcionar los ciclohexenos de forma enantioselectiva si se usa un complejo de oro que tiene un ligando quiral carbénico.¹⁶⁶ El ligando presenta un anillo de triazol incluido en un motivo binaftílico con quiralidad axial. El uso de este complejo permite obtener ciclohexenos ópticamente activos con completa regio- y diastereoselectividad, y además, con enantioselectividades excelentes (Esquema 115).¹⁶⁷

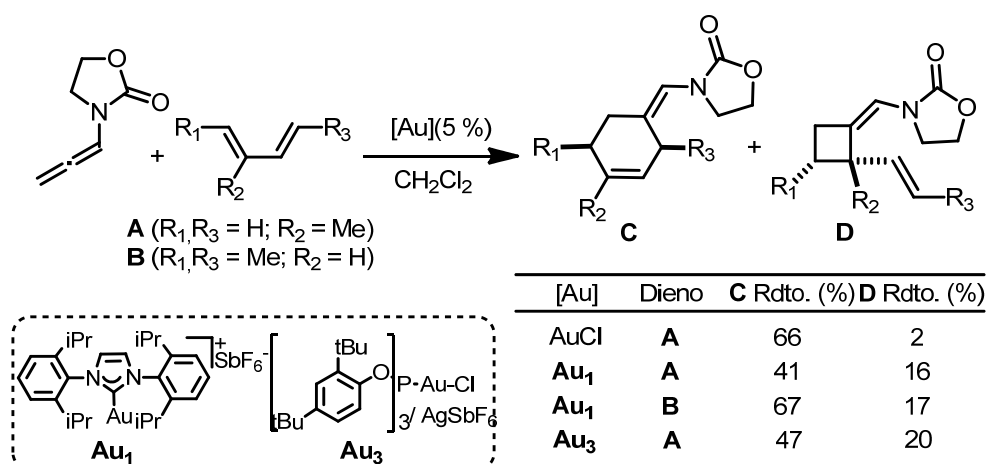


Esquema 115. Cicloadición enantioselectiva [4+2] desarrollada por nuestro grupo.

Durante el estudio de estas cicloadiciones con diversos catalizadores de oro se pudo observar en algunos casos la formación secundaria de un compuesto cíclico resultado de una cicloadición [2C+2C] entre la alenamida y el alqueno más sustituido del dieno (Esquema 116;^{Error! No se encuentra el origen de la referencia.}).

¹⁶⁶ Francos, J.; Grande-Carmona, F.; Faustino, H.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Alonso, I.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; López, F.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322.

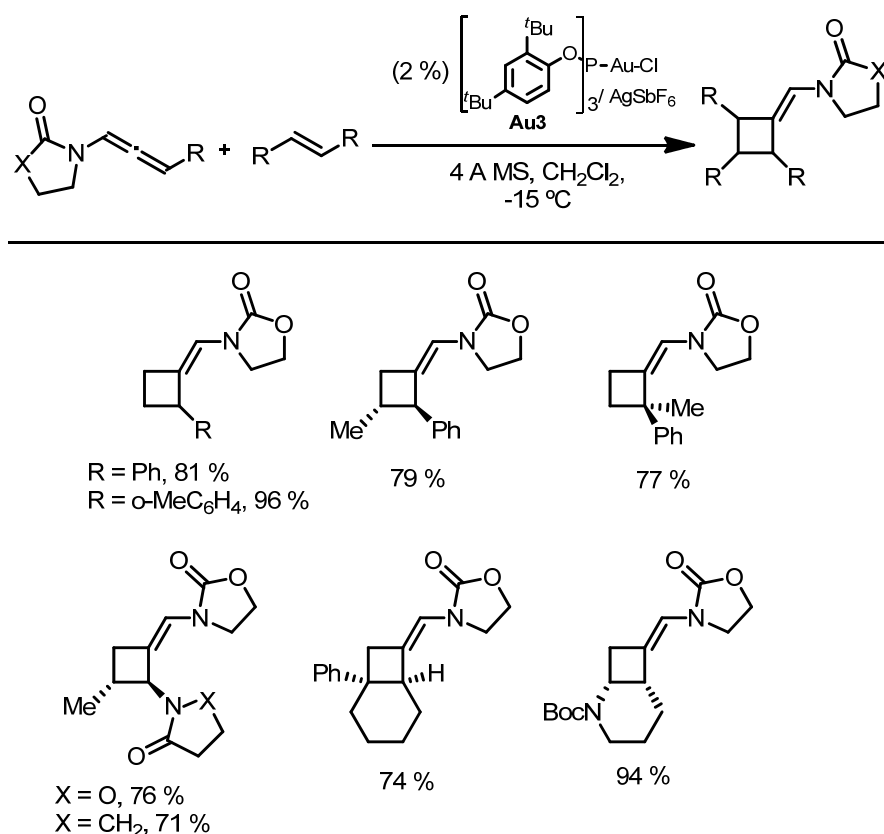
¹⁶⁷ Mi colaboración en este proyecto consistió en la síntesis de los complejos quirales de oro.



Esquema 116. Cicloadición (4C+2C)/(2C+2C) intermolecular de alenamidas.

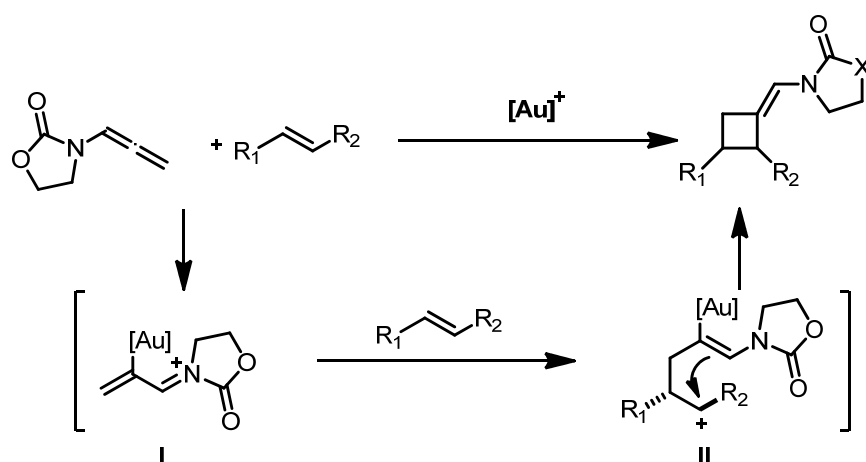
Posteriormente, nuestro grupo demostró la viabilidad de dicho proceso [2C+2C] entre alenamidas y diferentes alquenos, usando como el complejo catalítico fosfito **Au3**, que tiene el ligando fosfito voluminosos. Los diferentes aductos ciclobutánicos se obtienen con elevada regioselectividad y rendimientos buenos o excelentes (Esquema 117).¹⁶⁸

¹⁶⁸ Faustino, H.; Bernal, P.; Castedo, L.; López, F.; Mascareñas *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1658. Otros procesos relacionados (2C+2C) catalizados por Oro entre alenamidas y alquenos pueden verse en; (a) Li, X.-X.; Zhu, L.-L.; Zhou, W.; Chen, Z. *Org. Lett.* 2012, 14, 436. (b) Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J.M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1651. Para ver un proceso (2C+2C) catalizado por Oro entre alquinos y alquenos descrito previamente; López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9292.



Esquema 117. Cicloadición intermolecular (2C+2C) de alenamidas desarrollada en el grupo.

La formación de los ciclobutanos se puede explicar en base a un mecanismo por etapas como el mostrado en el Esquema 118. La activación de la alenamida por el complejo catiónico de oro proporciona la especie **I**, que sufre un ataque intermolecular por parte de la olefina para formar el intermedio **II**. El cierre del anillo se produce a través del ataque intramolecular del vinil oro sobre el carbono carbocationico y la regeneración del catalizador.

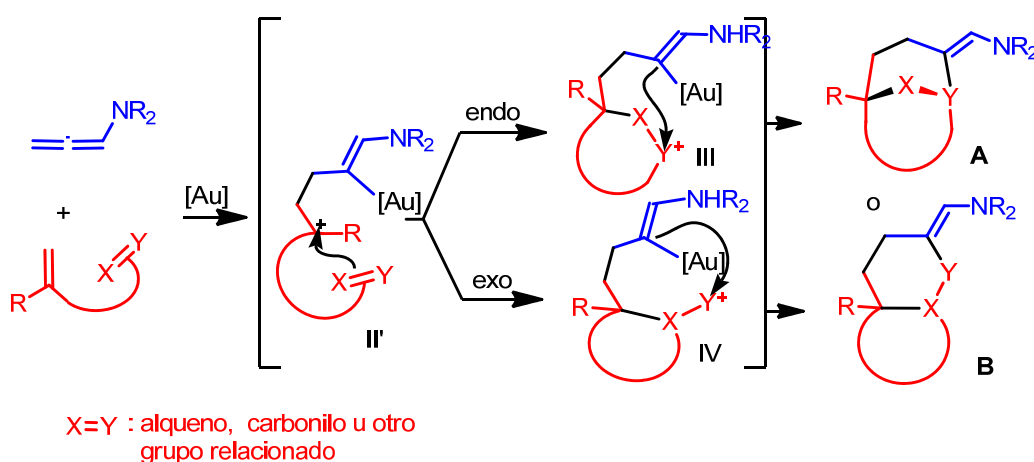


Esquema 118. Mecanismo por etapas propuesto para la cicloadición (2C+2C).

La existencia de estas especies intermedias cationicas intermedias estaría en consonancia con la pérdida de la estereoisomería del alqueno observada en algunos

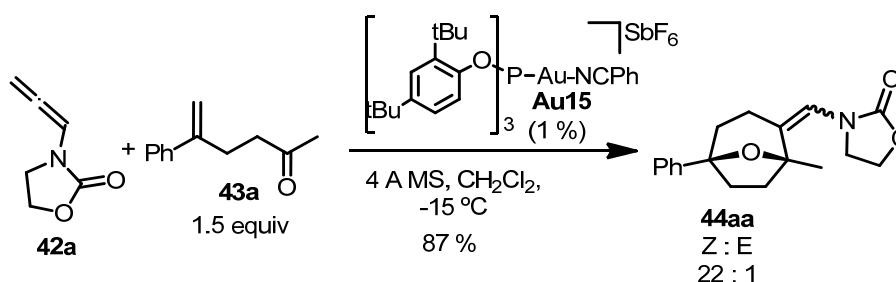
ejemplos, así como la formación en algunos casos de productos de hidrofuncionalización de la alenamida.¹⁶⁹

A la vista de los resultados obtenidos y del mecanismo propuesto para la cicloadición (2C+2C), nos planteamos la posibilidad de interceptar la especie cationica II antes de que se produzca el cierre al ciclobutano, mediante una especie nucleofílica unida al alqueno. En concreto se realizó la propuesta del Esquema 119. El atrapado intramolecular del carbocatión por el grupo X=Y en el intermedio de tipo II', daría lugar a un nuevo carbocation que reaccionaría con el viniloro para dar como especies finales alguno de los biciclos indicados.



Esquema 119. Diseño de un nuevo proceso de cicloadición en cascada.

Sobre la base de esta idea inicial el doctorando Helio Faustino realizó un estudio sobre la viabilidad de este proceso, observando que el uso de un carbonilo unido al alqueno producía selectivamente un compuesto oxabíciclico **44aa**, usando como catalizador el complejo catiónico **Au15** (Esquema 120).



Esquema 120. Formación de oxabíciclos[3.2.1] mediante una cicloadición en cascada catalizada por el complejo **Au3**.

La formación del producto **44aa** se confirmó gracias a la obtención de la estructura de RX (Figura 29).

¹⁶⁹ Para ejemplos de Hidrofuncionalización de alenamidas catalizados por Oro, ver; (a) Hill, A. W.; Elsegood, M. R. J.; Kimber, M. C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5406; (b) Kimber, M. C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1128.

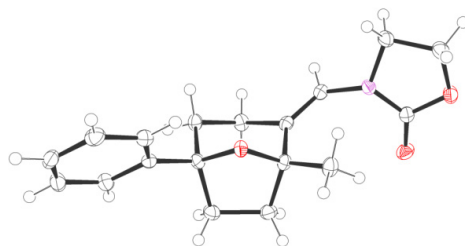
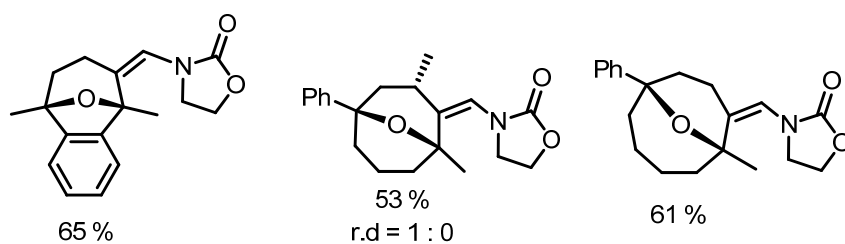


Figura 29. Estructura de RX de **44aa**.

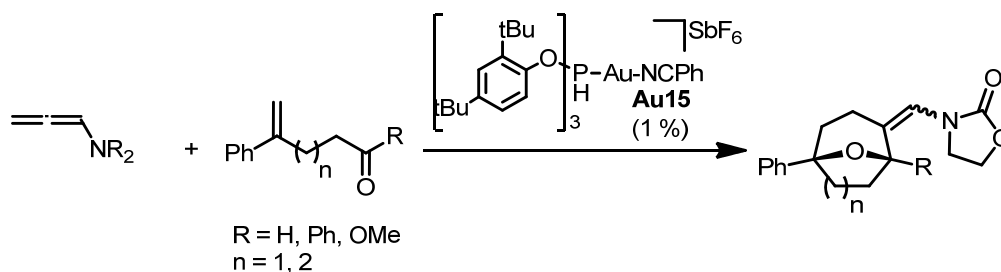
De esta manera, mediante esta estrategia se obtuvieron diferentes anillos de siete, ocho o incluso nueve miembros con oxígeno puente en rendimientos buenos o excelentes (Esquema 121).



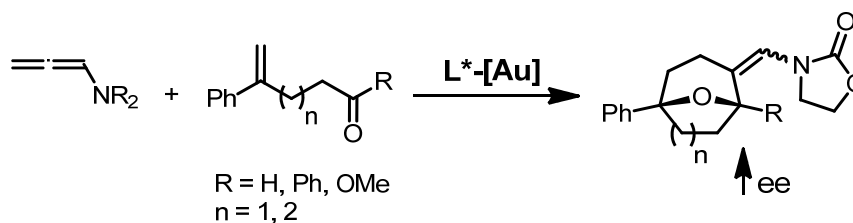
Esquema 121. Alcance de la cicloadición desarrollada en nuestro grupo de investigación.

2. Objetivo¹⁷⁰

En base a estos resultados, decidimos estudiar el alcance sintético del proceso. Concretamente quisimos ver si el proceso era factible al emplear otros grupos carbonílicos y otras alenamidas.



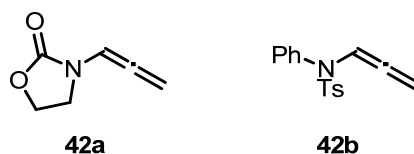
Además, también nos propusimos el desarrollo de una variante enantioselectiva con complejos quirales de Au(I), que nos permitiese obtener los aductos deseados de forma enantiopura.



¹⁷⁰ Este estudio se llevó a cabo en colaboración con el doctorando Helio Faustino.

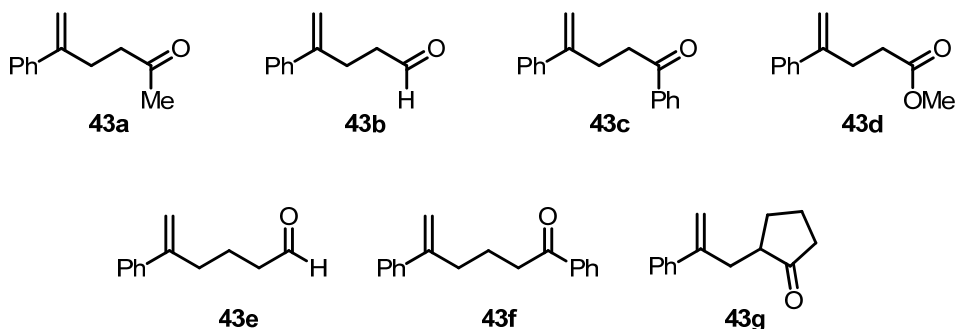
3. Resultados y discusión

Para profundizar en el estudio del alcance de la nueva cicloadición seleccionamos las alenamidas **42a** y **42b** (Esquema 122).



Esquema 122. Alenamidas seleccionadas.

Seleccionamos también el oxoalqueno **43a**, cuya cicloadición ya había sido ensayada frente a la alenamida **42a**, y así evaluar el proceso con la alenamida **42b**. Nos pareció interesante estudiar la variación del grupo carbonilo del oxoalqueno, por lo que elegimos los oxoalquenos **43b-f** con un aldehído, fenilcetona o ester respectivamente. Además, el oxoalqueno **43g**, que contiene una cetona cíclica, se eligió también como sustrato, ya que su posible cicloadición daría origen a la formación de importantes esqueletos bicíclicos 5,7 con un oxígeno puente (Esquema 123).¹⁷¹



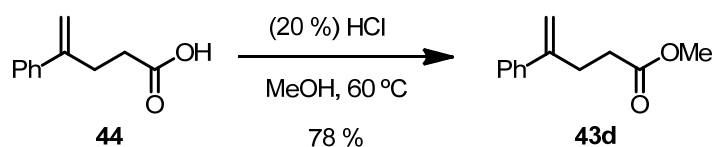
Esquema 123. Oxoalquenos seleccionados.

Las alenamidas **42a** y **42b** se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos previamente en la bibliografía.¹⁷² El oxoalqueno **43d** se preparó con rendimiento del 78 % mediante una reacción de esterificación a partir del ácido 4-fenilpent-4-enoico (Esquema 124).¹⁷³

¹⁷¹ Estructuras similares presentes en importantes productos naturales pueden verse en la Figura 28, página 140.

¹⁷² La 3-(Propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona (**42a**) y la 4-metil-N-fenil-N-(propa-1,2-dien-1-il) benzenosulfonamida (**42b**) fueron preparadas de acuerdo a los procedimientos previamente descritos en Wei, L.; Mulder, J.A.; Zifcsak, C.A.; Douglas, C.J; Hsung, R.P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 459. y González-Gómez, A.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5057 respectivamente.

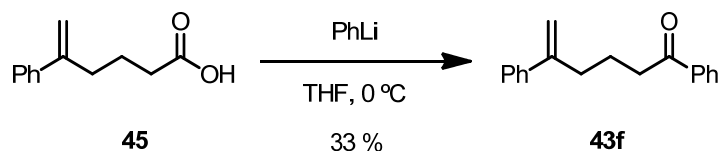
¹⁷³ El ácido 4-fenilpent-4-enoico fue preparado segundo el procedimiento descrito en Takemiya, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6042.



Esquema 124. Síntesis del oxoalqueno **43d**.

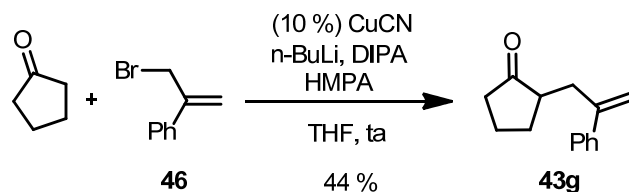
Los oxoalquenos **43a**, **43b** y **43c** eran compuestos conocidos y se prepararon a través de procedimientos experimentales descritos, partiendo igualmente del ácido **44**.^{174,175,176}

El oxoalqueno **43f**, con un carbono más en la cadena carbonada, se preparó de la misma forma que **43c** por reacción del ácido 5-fenilhex-5-enoico **45** con fenillitio, obteniéndose el sustrato deseado en un rendimiento del 33 % (Esquema 125).¹⁷⁷



Esquema 125. Síntesis de **43f**.

Se preparó el oxoalqueno **43e**, partiendo de nuevo del correspondiente ácido 5-fenilhex-5-enoico **4** de la misma forma que el compuesto **43b**.¹⁷⁸ Por último, el sustrato **43g** se preparó en un rendimiento del 44 % mediante una condensación entre el enolato generado a partir de la ciclopentanona y el bromuro **46** (Esquema 126).^{179,180}



Esquema 126. Síntesis de **43g**.

¹⁷⁴ La 5-fenilhex-5-en-2-ona (**43a**) fue sintetizada mediante tratamiento del ácido 4-fenilpent-4-enoico **44** con MeLi segundo el procedimiento descrito en Lee, J.; Son, H.; Park, H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2004**, 25, 1945

¹⁷⁵ El 4-fenilpent-4-enal (**43b**) fue preparado mediante reducción y posterior oxidación del ácido 4-fenilpent-4-enoico **44** según Takemiya, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6042-6043. y Baldwin, J.E.; Burrell, R. C., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3249.

¹⁷⁶ La 1,4-difenilpent-4-en-1-ona (**43c**) fue sintetizada mediante tratamiento del ácido 4-fenilpent-4-enoico **44** con PhLi segundo el procedimiento descrito en Lee, J.; Son, H.; Park, H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2004**, 25, 1945.

¹⁷⁷ El ácido 5-fenilhex-5-enoico **4** fue preparado según el procedimiento descrito en X. Jiang, C. K. Tan, L. Zhou, Y.-Y. Yeung, *Angew. Chem. Int. ed.* **2012**, 51, 7771.

¹⁷⁸ El 5-fenilpent-5-enal fue preparado según el mismo procedimiento que **43b**.

¹⁷⁹ El (3-bromoprop-1-en-2-il)benceno **46** fue preparado de acuerdo a Hirano, K.; Biju, A.T.; Piel, I.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 14190.

¹⁸⁰ La 2-(2-fenilalil)ciclopentanona **43g** fue preparado de acuerdo a un procedimiento modificado, según Lentz, C.M.; Power, G.H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 934.

Una vez sintetizados los sustratos, se llevaron a cabo los ensayos de cicloadición bajo las condiciones de reacción previamente optimizadas, empleando tan sólo un 1 mol % del complejo que contiene un ligando fosfito voluminoso **Au15**.¹⁸¹ Como puede observarse en la Tabla 19, la cicloadición funciona perfectamente cuando empleamos un aldehído (**43b**), una cetona arílica (**43c**) o incluso un éster metílico (**43d**) formándose los correspondientes cicloheptanos con rendimientos de muy buenos a excelentes (entradas 1-3). La obtención de oxabicclos con anillos de ocho miembros también es factible con un aldehído (**43e**) o una cetona arílica (**43f**) (entradas 4 y 5). En todos los casos el producto se obtuvo muy mayoritariamente el producto con estereoquímica Z en el alqueno, con una selectividad mayor que 20 : 1 (sólo se observaron trazas del isómero E en los crudos de reacción).

Tabla 19. Alcance de la cicloadición en cascada entre alenamidas (1) y oxoalquenos (**43**) catalizada por el complejo **Au15**.

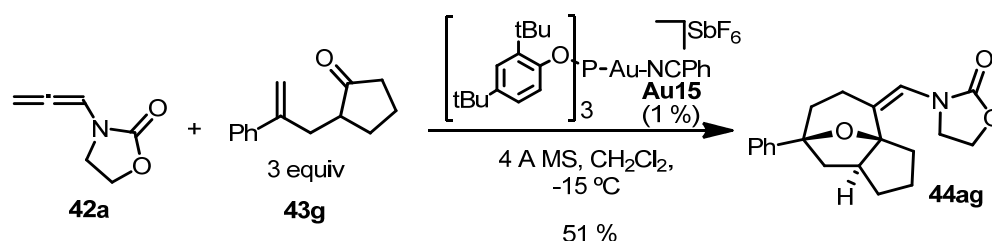
$\text{42a} + \text{43b-f} \xrightarrow[\text{4 A MS, CH}_2\text{Cl}_2, \text{T (}^\circ\text{C)}]{\left[\text{Bu-C}_6\text{H}_4\text{-O-P(Au)-N(C}_6\text{H}_5)_2 \right]_3 \text{SbF}_6, \text{Au15 (1\%)} } \text{44}$

$n = 1, 2$

Entrada	Oxoalqueno (2)	T(°C)	Producto (6)	Rdto. (%)
1		-15		90
2		-15		86
3		-30		75
4		-15		33
5		-15		96

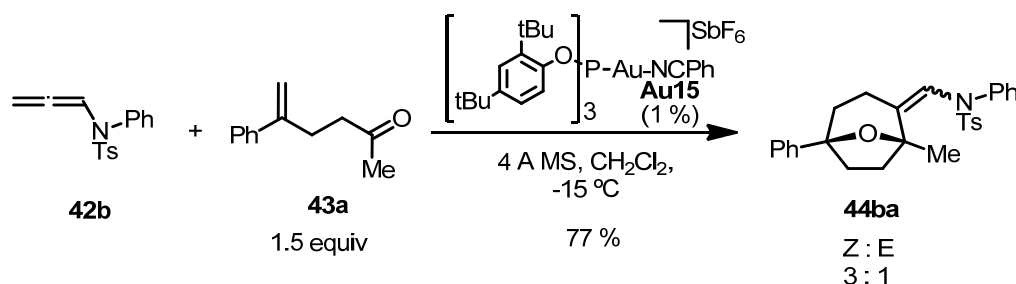
¹⁸¹ El complejo **Au15** fue preparado de acuerdo al procedimiento experimental descrito en; (a) De Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 551.

Cuando se probó la cicloadición de **43g**, que contiene una cetona cíclica, se obtuvo el producto policíclico esperado en un rendimiento moderado (51 %), pero con una diastereoselectividad total (Esquema 127).



Esquema 127. Cicloadición de **43g**.

Además, también comprobamos que el proceso no está restringido a la alenamida **42a**. Como puede observarse en el Esquema 128, el producto cicloheptánico derivado de la alenamida **42b** pudo obtenerse como una mezcla Z : E en una relación 3 : 1 con un rendimiento del 77 %



Esquema 128. Cicloadición con la alenamida **42b**.

La caracterización de los productos se realizó mediante experimentos de RMN mono y bidimensionales, y en algún caso, su estructura se confirmó completamente mediante el aislamiento de un monocristal y resolución de su estructura de rayos X. Ese fue el caso del compuesto **44ag**, cuya estructura se confirmó por difracción de rayos X (Figura 30).¹⁸²

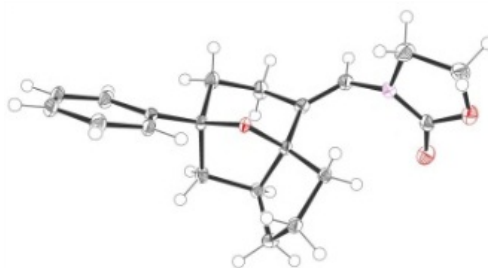


Figura 30. Estructura obtenida mediante difracción de rayos X del compuesto **44ag**.

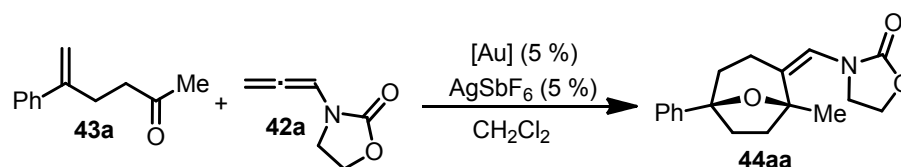
Los demás productos **44ab**, **44ac**, **44ad**, **44ae**, **44af** y **44ba** se caracterizaron mediante comparación de las señales de RMN con compuestos análogos previamente aislados en el grupo.

¹⁸² CCDC 930627 contiene los datos cristalográficos suplementarios para **44ag**. Estos datos pueden ser obtenidos vía www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Desarrollo de una variante enantioselectiva.

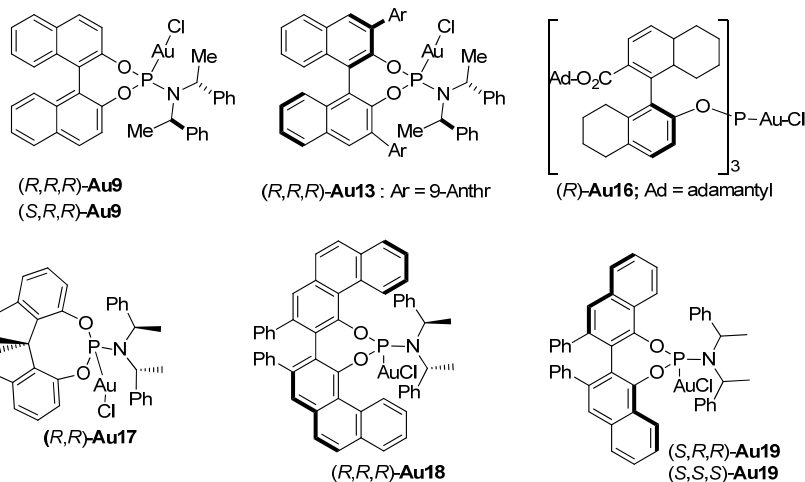
Para el estudio asimétrico evaluamos algunos de los complejos descritos en los capítulos previos en la cicloadición entre la alenamida **43a** y el oxoalqueno **42a** (Tabla 20). Todos estos los complejos proporcionaron el producto cicloheptánico **6aa** con rendimientos que fueron de moderados a muy buenos. Los ee's proporcionados por los complejos de tipo fosforamidito variaron significativamente dependiendo del motivo quiral empleado, obteniéndose un 28 % ee con el complejo (*R,R,R*)-**Au13**, que tiene antracilos en las posiciones 3,3' del binol (entrada 3). Otros complejos quirales con ligandos fosforamidito, (*R*)-**Au16** y (*R,R*)-**Au17**, proporcionaron rendimientos buenos o muy buenos, sin embargo los excesos fueron peores, 10 y 16 % respectivamente (entradas 4 y 5). EL complejo (*R,R,R*)-**Au18**, con un ligando quiral derivado del vapol produjo una mejora de la enantioselectividad, proporcionando el producto con un 32 % ee (entrada 6). EL complejo (*S,S,S*)-**Au19**, que contiene un ligando fosforamidito derivado de vanol, condujo a un 38 % ee (entrada 7). El diastereomero de (*S,S,S*)-**Au19**, el complejo, (*S,R,R*)-**Au19**, con la configuración opuesta del binaftol, produjo un 48 % ee (entrada 8). Cuando ese mismo experimento se realizó a baja temperatura se obtuvo exclusivamente el producto con la estereoquímica *Z* con un exceso enantiomérico del 66 % (entrada 9).

Tabla 20. Ensayos de cicloadición Enantioselectiva con complejos de oro previamente empleados.



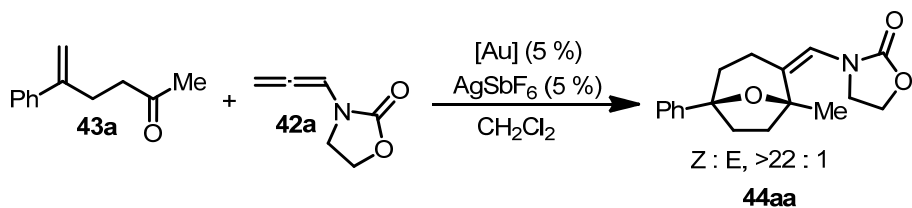
Entrada	[Au]	t (min)	T (°C)	Z : E	Rdto (%)	ee (%)
1	(<i>R,R,R</i>)- Au9	5		19 : 1	75	12
2	(<i>S,R,R</i>)- Au9	10		11 : 1	82	0
3	(<i>R,R,R</i>)- Au13 (1%)	5		>22 : 1	84	28
4	(<i>R</i>)- Au16	5		>22 : 1	60	10
5	(<i>R,R</i>)- Au17	5		>22 : 1	82	16
6	(<i>R,R,R</i>)- Au18	5		>22 : 1	-	32
7	(<i>S,S,S</i>)- Au19	5		>22 : 1	-	38
8	(<i>S,R,R</i>)- Au19	10		>22 : 1	54	48
9	(<i>S,R,R</i>)- Au19	5		1 : 0	63	66

^a Alenamida **1a** adicionada durante 1 h. Reacción a -15°C a menos que se indique otra cosa. Ee's determinados por HPLC ^b Determinado por ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^[c] Alenamida **42a** adicionada en una única porción. ^d 2.5 mol% de [Au]. ^e Reacción a -78°C. ^f AgNTf₂ en lugar de AgSbF₆.

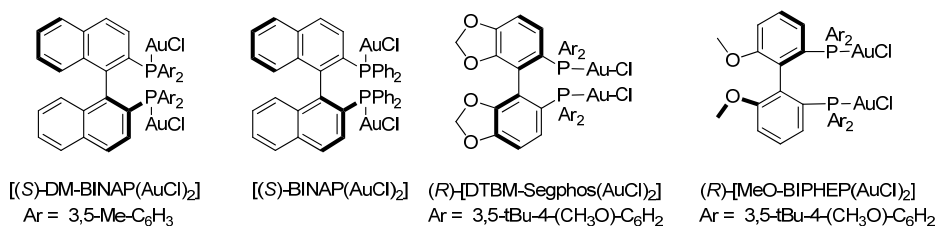


En este punto, también evaluamos complejos quirales con ligandos bisfosfina (Tabla 21). Sin embargo, la mayoría de ellos produjeron bajos ee's o simplemente la formación de racematos (entradas 1, 2 y 4). Sin embargo, el complejo (*R*)-[DTBM-Segphos(AuCl)₂] proporcionó los productos en un rendimiento del 77 % y con un 54 % ee (entrada 3).

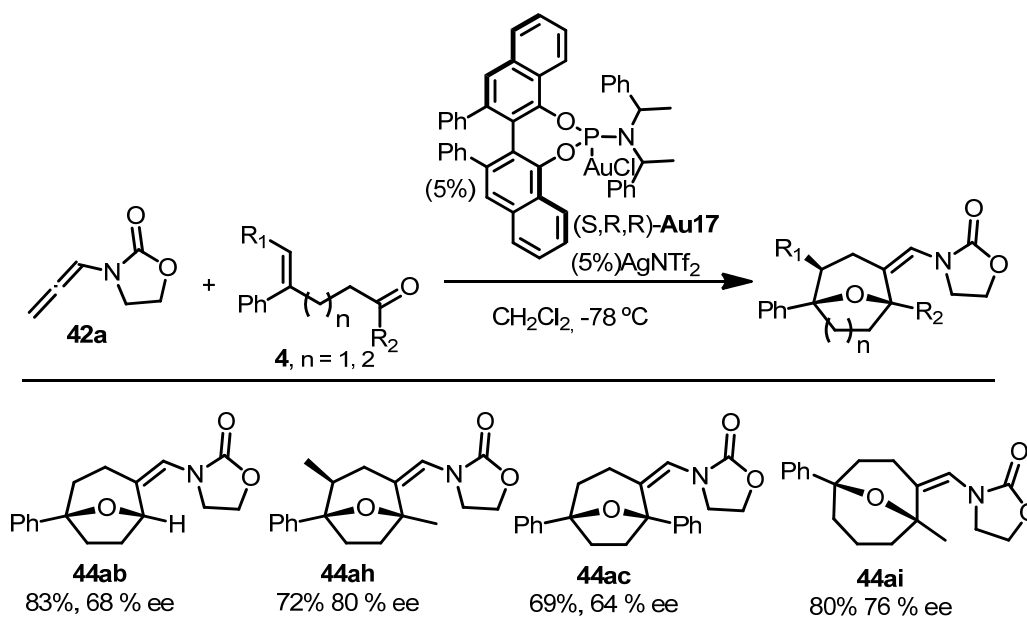
Tabla 21. Ensayos de cicloadición Enantioselectiva con complejos de oro con ligandos bisfosfina.



Entrada	[Au]	t (min)	T (°C)	Rdto (%)	ee (%)
1	(<i>S</i>)-BINAP(AuCl) ₂ (2,5 %)	5		57	10
2	(<i>S</i>)-[DM-BINAP(AuCl) ₂]	30		60	14
3	(<i>R</i>)-[DTBM-Segphos(AuCl) ₂]	5		77	54
4	(<i>R</i>)-[MeO-BIPHEP(AuCl) ₂]	5		71	0



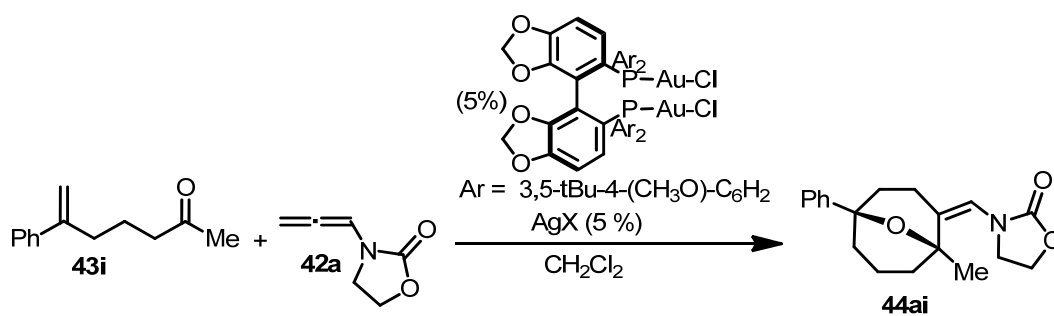
Una vez comprobado que los mejores ee's se obtienen con el complejo de oro derivado de vanol, (*S,R,R*)-**Au17**, decidimos evaluar este complejo sobre otros sustratos y así determinar el alcance del proceso enantioselectivo (Esquema 129). El catalizador (*S,R,R*)-**Au17**/AgNTf₂ proporcionó buenos resultados con otros oxoalquenos, obteniéndose los productos esperados con buen o muy buen rendimiento y con enantioselectividades que variaron entre 64 % y 80 % ee. Cabe resaltar que este complejo también permitió la obtención de un 9-oxabicyclo[3.3.1]nonano, **44ai**, el cual se obtuvo con un 76 % de ee.



Esquema 129. Alcance de la cicloadición enantioselectiva con (*S,R,R*)-**Au17**.

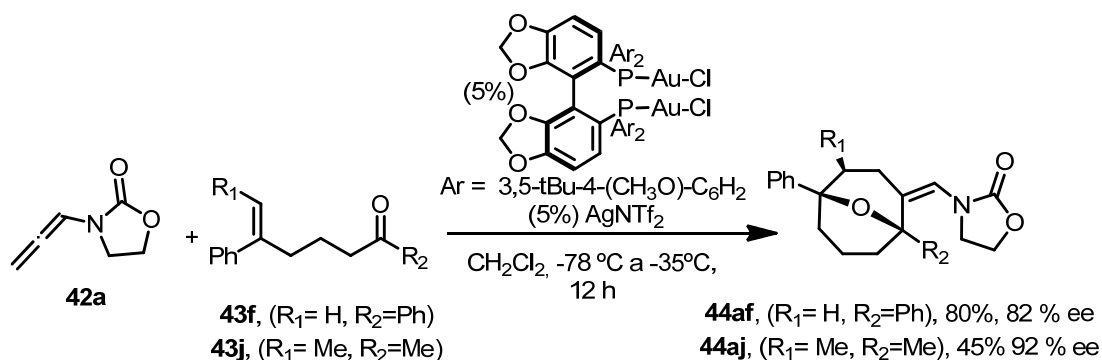
El complejo (R)-[DTBM-Segphos(AuCl)₂] proporcionó un 54% ee en la cicloadición entre **42a** y **43a**, como puede observarse en la entrada 3 de la Tabla 21. Por lo tanto, también decidimos evaluar este complejo sobre otros oxoalquenos. Como puede verse en la Tabla 22, el empleo de este complejo con AgSbF₆ a -30 °C genera el producto deseado con un rendimiento del 76 % y un 80 % ee (entrada 1). Este resultado puede mejorarse hasta un rendimiento del 96% y un 84 % ee si se emplea AgNTf₂ en lugar de AgSbF₆ (entrada 2). Además, bajando la temperatura del proceso es posible alcanzar un 90 % ee (entrada 3).

Tabla 22. Evaluación con (R)-[DTBM-Segphos(AuCl)₂].



Entrada	AgX	T (°C)/ t (min)	44 , Rdto.(%)	ee(%)
1	AgSbF ₆	-30°C / 90min	76	80
2	AgNTf ₂	-30°C / 60min	96	84
3	AgNTf ₂	-78°C-35°C/ 12h	52	90

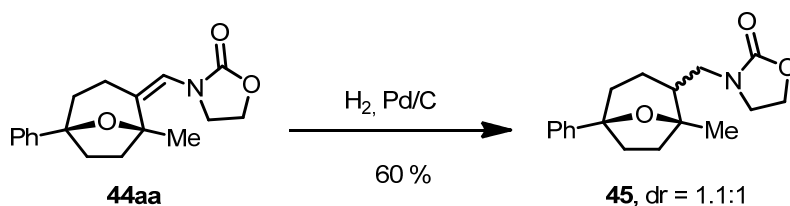
El sistema catalítico (R)-[DTBM-Segphos(AuCl)₂]/AgNTf₂ también dio buenos resultados con los oxoalqueno **43f** y **43j** (Esquema 130). EL producto **44af**, con R² = Ph, se obtuvo en un rendimiento del 80 % y un 82 % ee, mientras que el producto **44aj**, resultado de la cicloadición con el oxoalqueno que contiene un metilo adicional en el alqueno, **43j**, se obtuvo en un rendimiento moderado pero con un excelente ee (Esquema 130).



Esquema 130. Cicloadición de con el complejo(R)-[DTBM-Segphos(AuCl)₂]/AgNTf₂.

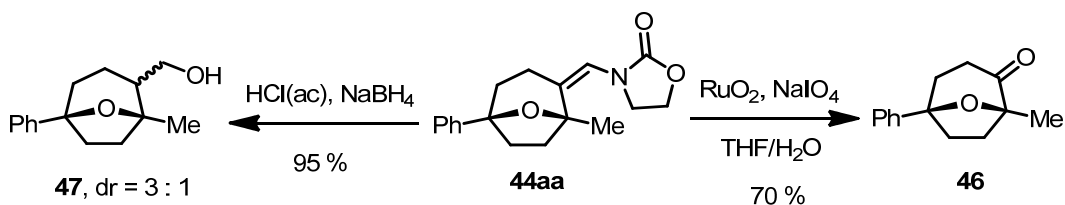
Evaluación de la reactividad química de los productos.

La presencia en los cicloaductos del puente oxigenado y de un grupo *exo*-enamida podrían permitir modificaciones interesantes. Por lo tanto, llevamos a cabo un estudio preliminar sobre la reactividad de los oxabicyclos obtenidos. Para ello, los productos **44aa** y **44ad** se evaluaron frente a diferentes condiciones de reacción. Como puede verse en el Esquema 131, el doble enlace del grupo *exo*-enamida se puede hidrogenar bajo condiciones clásicas, proporcionando el producto **45** como una mezcla 1.1 : 1 de diastereómeros en un rendimiento del 60 % (Esquema 131).



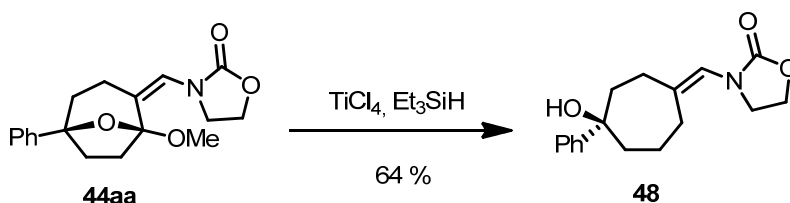
Esquema 131. Hidrogenación del producto **44aa**.

Además, es posible la eliminación de grupo oxazolidinona empleando metodologías sencillas como oxidación o hidrólisis. El compuesto cetónico **46** se puede obtener en un rendimiento del 70 % mediante oxidación con RuO_2 . Por otra parte, el alcohol **47** se puede obtener como una mezcla de diastereoisómeros, 3 : 1, en un rendimiento del 95 % mediante tratamiento en medio ácido y posterior reducción con NaBH_4 (Esquema 132).



Esquema 132. Eliminación del grupo oxazolidinona.

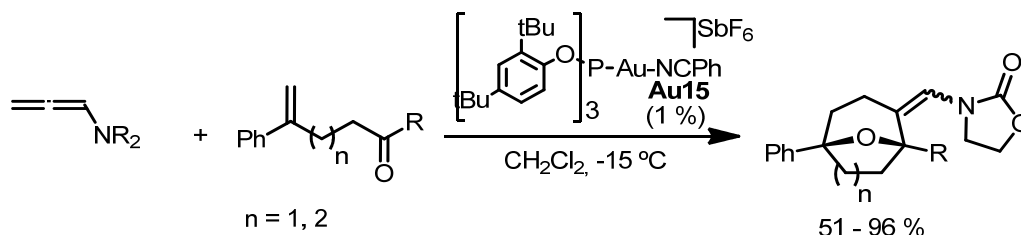
Además, la apertura del puente oxigenado también es factible. El tratamiento de **44aa** con TiCl_4 y Et_3SiH permitió obtener el cicloheptanol **48** en un rendimiento del 64 % (Esquema 133).



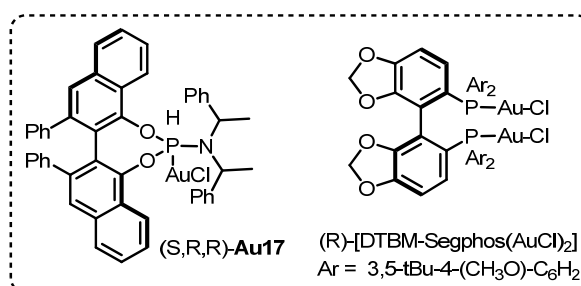
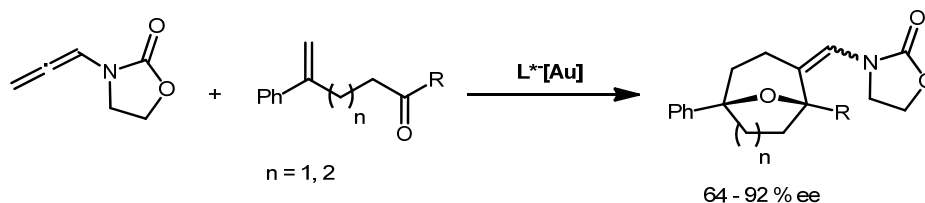
Esquema 133. Apertura del puente oxigenado.

4. Conclusión

Hemos desarrollado una cicloadición intermolecular entre alenamidas y oxoalquenos catalizada por un complejo de oro que transcurre bajo condiciones suaves con solamente un 1 % de catalizador. Esta metodología representa uno de los pocos métodos catalíticos existentes que permiten obtener de forma sencilla 8-oxabicyclo[3.2.1]octanos y 9-oxabicyclo[3.3.1]nonanos en rendimientos muy buenos o excelentes a partir de sustratos sencillos de forma directa.



Además, hemos desarrollado una versión enantioselectiva de este proceso. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando como ligando del oro un complejo fosforamidito derivado de Vanol o un complejo bisfosfina, dependiendo de los sustratos. El estudio descrito constituye uno de los pocos ejemplos de cicloadición catalítica y enantioselectiva para la formación de 8-oxabicyclo[3.2.1]octanos y representa el único ejemplo existente de catálisis asimétrica para la formación de 9-oxabicyclo[3.3.1]nonanos.



Este capítulo **III** ha sido publicado como parte de:

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

Parte experimental

Procedimientos experimentales generales

Todos los disolventes utilizados se destilaron bajo argón y secaron con algún agente apropiado según las indicaciones de Brown¹⁸³ o Perrin¹⁸⁴ inmediatamente antes de su uso. El tolueno, y el dioxano se destilaron sobre Na, THF sobre Na/benzofenona, CH₂Cl₂ y Et₃N sobre CaH₂. Los reactivos para síntesis se utilizaron sin previa purificación a menos que se indique lo contrario. El Pd₂(dba)₃ se obtuvo de Johnson Matthey. Los ligandos quirales (S)-BINAP, (S)-[DM-BINAP], (R)-[DTBM-Segphos], (R)-[MeO-BIPHEP, y los dioles quirales (S) y (R)-Binol (R)-Vapal, (R) y (S)-Vanol, (R)-3,3'-Di(antracen-9-il)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol, (S)-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftilo y AuCl(SMe₂), así como las sales de plata se compraron a Aldrich. Los complejos Cloro[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]oro(I), cloro(trifenilfosfina)oro(I), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil-oro(I)-bis(trifluorometanosulfo-nil)imida, bis-(trifluorometanesulfonil)imidato](trifenilfosfina) oro(I) se compraron a Aldrich. PtCl₂, AuCl₃, AuCl y NaAuCl₄ se compraron a Strem Chemicals.

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

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

Para la cromatografía en capa fina se utilizó gel de sílice GF-254 Merck y como reveladores luz UV (254 nm), y revelado al calor de los cromatofolios de capa fina previamente tratados con disolución reveladora de *p*-anisaldehído (2.5 %), AcOH (1 %) y H₂SO₄ (3.4 %) en EtOH del 95 %. Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice Sílicagel 60 de Merck (230-400 mesh) y como eluyente una mezcla de hexano/Et₂O (o EtOAc) en proporción variable en función de la necesidad.

El secado de las disoluciones procedentes de la elaboración de las diversas reacciones se realizó con Na₂SO₄ anhidro. Se empleó un rotavapor Büchi para llevar a cabo la evaporación a presión reducida.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros BRUKER WM-250 (250.13 MHz para ¹H y 62.89 para ¹³C), AMX-300 (300.13 MHz para ¹H y 75.47 MHz para ¹³C) y AMX-500 (500.13 MHz para ¹H y 125.76 MHz para ¹³C). Para los espectros de RMN se empleó

¹⁸³ Brown H. C. *Organic Synthesis Via Boranes*, John Wiley & Sons, 1975.

¹⁸⁴ Perrin, D. D.; Armarego, W. I. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Eds. Pergamon Press, 1988.

como disolvente CDCl_3 salvo que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hz.

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

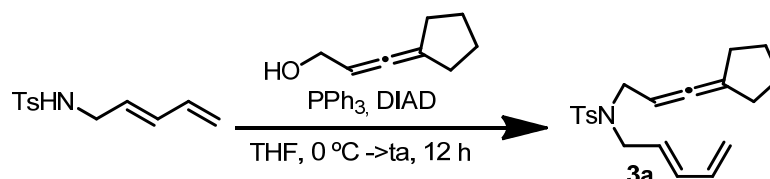
**Capítulo I. Reacciones de cicloadición
intramoleculares [4C+2C] de aleno-dienos
catalizadas por complejos de Oro(I).**

I.1. Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I).

1. Preparación de los precursores de cicloadición

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 3a, trans-3c, cis-3c y 3e (ejemplificado para la preparación de 3a)

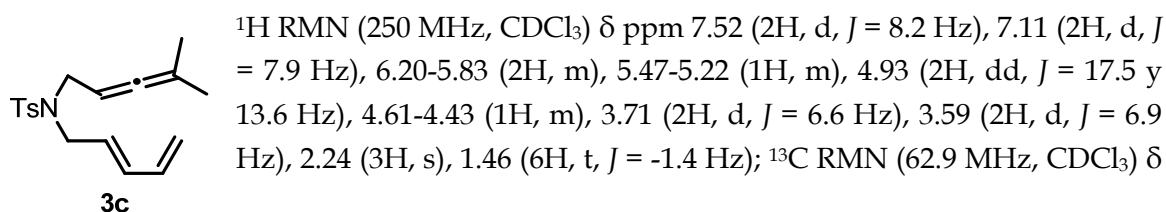
(E)-N-(3-Ciclopentilidenalil)-4-metil-N-(penta-2,4-dienil) bencenosulfonamida (3a)



Sobre una disolución de (E)-4-metil-N-(penta-2,4-dienil) bencenosulfonamida; Error! Marcador no definido. (237 mg, 1.00 mmol) en THF (5 mL) se añadieron PPh₃ (354 mg, 1.35 mmol) y 3-ciclopentilidenprop-2-en-1-ol¹⁴⁵ (113 mg, 1.15 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (266 µL, 1.35 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron dando lugar a un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 % Et₂O / hexano) para dar 275 mg del aleno 3a (80 %).¹⁸⁵ Sólido blanco.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.62-7.58 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.23-5.92 (2H, m), 5.46-5.32 (1H, m), 5.09-4.96 (2H, m), 4.75-4.66 (1H, m), 3.81-3.64 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.22-2.20 (4H, m), 1.57-1.51 (4H, m); ¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 198.5 (C), 142.9 (C), 137.3 (C), 135.7 (CH), 134.4 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (CH), 117.5 (CH₂), 104.9 (C), 86.2 (CH), 47.7 (CH₂), 46.5 (CH₂), 32.5 (CH₂), 30.9 (CH₂), 26.7 (CH₂), 24.8 (CH₂), 21.2 (CH₃).; EMBR (m/z, I): 344 ([M⁺ + 1], 16), 250 (100), 190 (49); EMAR calculado para C₂₀H₂₆NO₂S 344.1684, encontrado 344.1682.

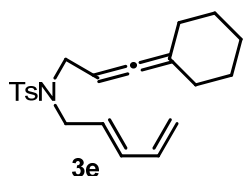
(E)-N-(4-Metilpenta-2,3-dienil)-N-(penta-2,4-dienil) p-toluenosulfonamida (3c)



¹⁴⁵ El 3-ciclopentilidenprop-2-en-1-ol se preparó como está descrito en: Trost, B. M.; Pinkerton, A.; Seidel, M. J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 12466.

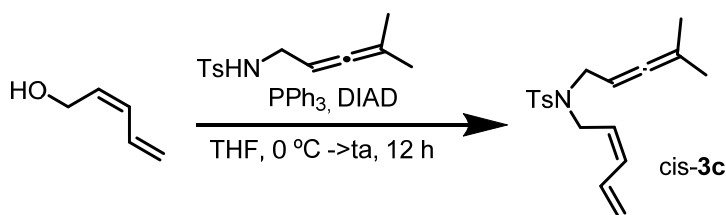
ppm 203.1 (C), 143.0 (C), 137.3 (C), 135.7 (CH), 134.4 (CH), 129.5 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 117.6 (CH₂), 96.5 (C), 84.0 (CH), 47.8 (CH₂), 46.4 (CH₂), 21.3 (CH₃), 20.1 (CH₃). EMBR (*m/z*, *El*): 317 [M⁺], 250 (100), 236, 184, 155, 91. EMAR Calculado para C₁₉H₂₅NO₂S: 317.14495, encontrado 317.14578.

(E)-N-(3-Ciclohexilidenalil)-4-metil-N-(penta-2,4-dienil) bencenosulfonamida (3e)



Aceite incoloro (72 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.27 (1H, dt, *J* = 16.9 y 10.3 Hz), 6.11 (1H, dd, *J* = 15.2 y 10.5 Hz), 5.61 – 5.37 (1H, m), 5.16 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 5.09 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 4.73 (1H, m), 3.91 (2H, d, *J* = 6.7 Hz), 3.80 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 2.43 (3H, s), 2.08 (4H, td, *J* = 5.9 y 1.9 Hz), 1.66 – 1.43 (6H, m). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 200.0 (C), 143.0 (C), 137.7 (C), 135.9 (CH), 134.6 (CH), 129.6 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 117.7 (CH₂), 103.8 (C), 83.9 (CH), 47.8 (CH₂), 46.7 (CH₂), 31.2 (CH₂), 27.2 (CH₂), 25.9 (CH₂), 21.4 (CH₃). EMBR (*m/z*, *El*): 357 [M⁺], 281, 253, 207, 174 (100), 159, 91.

(Z)-4-Metil-N-(4-metilpenta-2,3-dienil)-N-(penta-2,4-dienil)ben-cenosulfonamida (cis-3c).

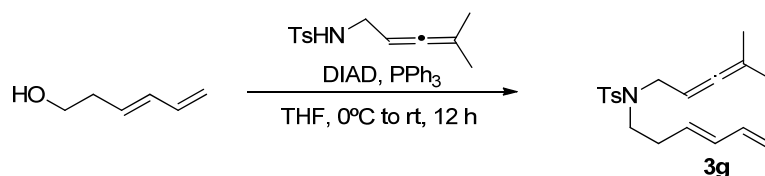


cis-3c se preparó de acuerdo al procedimiento previamente descrito,¹⁸⁶ usando el (Z)-penta-2,4-dien-1-ol,¹⁸⁷ y 4-metil-N-(4-metilpenta-2,3-dienyl)bencenosulfonamida.¹⁸ ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.58-6.42 (m, 1H), 6.01 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.28-5.08 (m, 2H) 4.72-4.66 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (dd, *J* = 2.2 y 6.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.57-1.55 (m, 6H); ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 203.0 (C), 143.1 (C), 137.5 (C), 132.6 (CH), 131.0 (CH), 129.6 (CH), 127.1 (CH), 125.8 (CH), 119.4 (CH₂), 96.9 (C), 84.5 (CH), 46.6 (CH₂), 43.2 (CH₂), 21.5 (CH₃), 20.3 (CH₃). LRMS (*m/z*, *I*): 317, 262, 207, 162, 134, 119, 91.

Procedimiento para la preparación de (E)-N-(3-ciclopentilidenalil)-4-metil-N-(penta-2,4-dienil) bencenosulfonamida (3g)

¹⁸⁶ Wender, P. A.; Correa, A. G.; Sato, Y.; Sun, R. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7815.

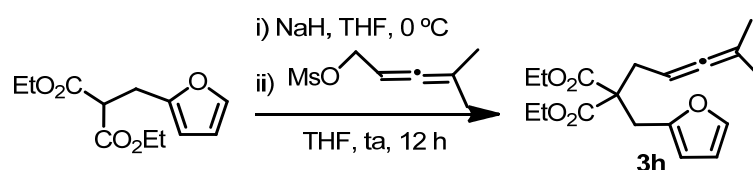
¹⁸⁷ Sodeoka, M.; Yamada, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4906.



Sobre una disolución de PPh_3 (1.07 g, 4.10 mmol), (E)-hexa-3,5-dien-1-ol^{7a} (200 mg, 2.0 mmol) y 4-metil-N-(4-metillpenta-2,3-dienil)bencenosulfonamida¹⁸⁸ (438 mg, 2.4 mmol), en THF (11 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota el diisopropil azidicarboxilato (DIAD) (802 μL , 4.1 mmol). La reacción se dejó bajo agitación hasta temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con Et_2O (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó y filtró. El disolvente se eliminó en el rotavapor y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílica-gel (20% Et_2O /Hexanos) para dar 300 mg del alenodieno **3g** (45 %). ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.27 – 6.18 (m, 1H), 6.05 – 5.99 (m, 1H), 5.57 – 5.50 (m, 1H), 5.07 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.73 – 4.68 (m, 1H), 3.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.23 – 3.17 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34–2.28 (dd, J = 15.0 y 7.3 Hz, 2H), 1.62 (m, 6H). ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 203.3 (C), 143.0 (C), 137.3 (C), 136.7 (CH), 133.0 (CH), 130.5 (CH), 129.6 (CH), 127.1 (CH), 115.8 (CH_2), 96.8 (C), 84.4 (CH), 47.7 (CH_2), 46.1 (CH_2), 31.5 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.3 (CH_3). EMBR (m/z , CI): 332 [$\text{M}^+ + 1$, 33], 263 (28), 171 (49), 124 (100).

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos **3h**, **3b**, **3b'**, **3d**, **3f**, **3i** y **3j** (ejemplificado para la preparación de **3h**)

Preparación de malonato de dietil 2-(furan-2-ilmetil)-2-(4-metilpenta-2,3-dienilo) (**3h**)



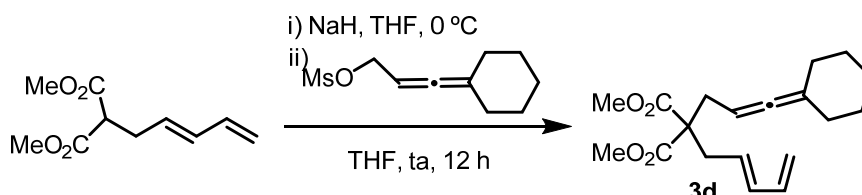
Se añadió gota a gota una disolución de malonato de dietil 2-(furan-2-ilmetilo) (650 mg, 2.72 mmol) en THF (2 mL) sobre una suspensión de NaH (109 mg, 2.72 mmol) en THF (10 mL) previamente enfriada a 0 °C. Después de agitar durante 30 min se adicionó lentamente metanosulfonato de 4-metilpenta-2,3-dienilo (1.06 g, 6 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a ta, se vertió sobre agua y se extrajo con Et_2O (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo

¹⁸⁸ Wender, P. A.; Correa, A. G.; Sato, Y.; Sun, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 7815

aceitoso que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2% Et₂O/hexano) para dar 713 mg del alenodieno **3h**.

Aceite incoloro (82 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.43 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.21 (1H, s), 5.02-4.98 (1H, m), 4.40-4.30 (4H, m), 3.49 (2H, s), 2.65 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.84 (6H, s), 1.45-1.41 (6H, t). ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 203.8 (C), 170.2 8 (C), 150.6 8 (C), 141.6 8 (CH), 110.0 (CH), 108.1 (CH), 94.9 (C), 82.6 (CH), 61.2 (CH₂), 57.5 (C), 32.0 (CH₂), 30.3 (CH₂), 20.3 (CH₃), 13.9 (CH₃). EMBR (*m/z*, *IE*): 320 [M⁺ +1], 321, 275, 247 (100), 191, 147, 119. EMAR Calculado para C₁₈H₂₄O₅: 320.16237, encontrado 320.16334.

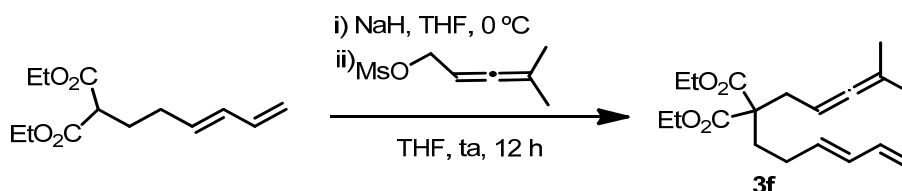
Preparación de (E)- malonato de dimetil 2-(3-ciclohexilidenalil)-2-(penta-2,4-dienilo) (**3d**)



Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente usando (E)-malonato de dimetil 2-(penta-2,4-dienilo) y metanosulfonato de 3-ciclohexilidenalilo.¹⁸⁹

Aceite incoloro (86 %). ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.10 (1H, dt, *J* = 16.6 y 10.2 Hz), 5.92 (1H, dd, *J* = 14.9 y 10.4 Hz), 5.34 (1H, dt, *J* = 15.0 y 7.6 Hz), 5.05-4.85 (2H, m), 4.59 (1H, m), 3.55 (6H, s), 2.52 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 2.42 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 1.94-1.88 (4H, m), 1.42-1.36 (6H, m). ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 200.4 (C), 170.9 (C), 136.5 (CH), 134.8 (CH), 127.8 (CH), 116.2 (CH₂), 102.1 (C), 82.2 (CH), 57.9 (C), 52.2 (CH₃), 35.2 (CH₂), 32.8 (CH₂), 31.3 (CH₂), 27.0 (CH₂), 25.9 (CH₂).

Preparación de (E)-malonato de dimetil 2-(3-ciclohexilidenalil)-2-(penta-2,4-dienilo) (**3f**)

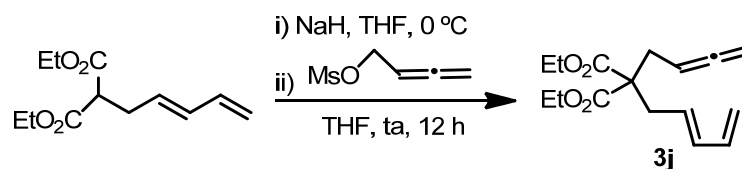


¹⁸⁹ a) El metanosulfonato de 3-ciclohexilidenealilo se preparó a partir del alcohol precursor correspondiente, 3-ciclohexilidenprop-2-en-1-ol. b) Para la síntesis de 3-ciclohexilidenprop-2-en-1-ol, ver: Zhang, Z.; Bender, C. F; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2887.

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente usando (*E*)-malonato de dietil 2-(hexa-3,5-dienilo)¹⁹⁰ y metanosulfonato de 4-metilpenta-2,3-dienilo.

Aceite incoloro (64 %). ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.28 (1H, td, *J* = 16.8 y 10.2 Hz), 6.05 (1H, dd, *J* = 14.9 y 10.5 Hz), 5.65 (1H, td, *J* = 10.8 y 5.7 Hz), 5.09 (1H, dd, *J* = 16.9 y 1.3 Hz), 4.97 (1H, dd, *J* = 10.9 y 1.3 Hz), 4.79-4.68 (1H, m), 4.17 (4H, q, *J* = 7.1 Hz), 2.58 (2H, d, *J* = 7.7 Hz), 2.02 (4H, s), 1.65 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.24 (6H, t, *J* = 7.1 Hz); ¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 203.6 (C), 171.0 (C), 136.9 (CH), 133.7 (CH), 131.3 (CH), 115.1 (CH₂), 94.9 (C), 82.5 (CH), 61.0 (CH₂), 57.1 (C), 32.5 (CH₂), 31.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 20.4 (CH₃), 14.0 (CH₃). EMBR (IE): 320, 240, 173, 127.

(*E*)-Malonato de dietil 2-(buta-2,3-dienil)-2-(penta-2,4-dienilo) (3j)



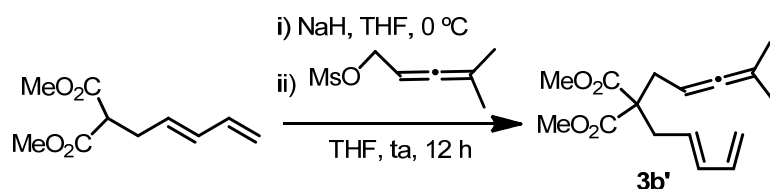
Preparado de acuerdo con el procedimiento experimental descrito anteriormente usando (*E*)-malonato de dietil 2-(penta-2,4-dienilo)¹³⁸ y metanosulfonato de buta-2,3-dienilo.¹⁹¹ Aceite incoloro (66 %).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.33-6.02 (2H, m), 5.56-5.44 (1H, m), 5.12-4.87 (3H, m), 4.66-4.62 (2H, m), 4.16 (4H, q, *J* = 7.1 Hz), 2.68 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.60-2.55 (2H, m), 1.22 (6H, t, *J* = 7.1 Hz); ¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 210 (C), 170.5 (CO), 136.5 (CH), 135.1 (CH), 127.7 (CH), 116.3 (CH₂), 84.1 (CH), 74.5 (CH₂), 61.2 (CH₂), 57.7 (C), 35.5 (CH₂), 31.9 (CH₂), 14.0 (CH₃); EMBR (*m/z*, *I*): 279 ([M⁺+1], 84), 205 (83), 187 (100); EMAR calculado para C₁₆H₂₃O₄ 279.1596, encontrado 279.1597.

Preparación de (*E*)-dimetil 2-(4-metilpenta-2, 3-dienil)-2-(penta-2, 4-dienil) malonato (3b')

¹⁹⁰ El (*E*)-malonato de dietil 2-(hexa-3,5-dienilo) se preparó mediante una alquilación estándar de malonato de dietilo con (*E*)-7-iodohepta-1,3-dieno (NaH, THF, ta) como está descrito en: a) Brodney, M. A.; O'Leary, J. P.; Hansen, J. A.; Giguere, R. J. *Synthetic Commun.* **1995**, 25, 521. b) Haufe, R.; Jansen, M.; Tobias, K. M.; Winterfeldt, E.; Wray, V. *Chemische Berichte*, 1987, 120, 2007. c) Boeckman Jr, R. K.; Demko, D. M. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1789. (*E*)-dietil 2-(hexa-3,5-dienil)malonato: ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.20-6.05 (1H, m), 5.95-5.85 (1H, m), 5.54-5.42 (1H, m), 4.94 (1H, d, *J* = 16.9 Hz), 4.81 (1H, d, *J* = 10.1 Hz) 4.08-3.99 (4H, m), 3.21-3.15 (1H, m), 2.02-1.94 (2H, m), 1.89-1.80 (2H, m), 1.15-1.08 (6H, m); ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.8 (C), 166.1 (C), 136.5 (CH), 132.4 (CH), 132.0 (CH), 115.1 (CH₂), 60.9 (CH₂), 60.8 (CH₂) 50.7 (CH), 29.7 (CH₂), 27.6 (CH₂), 13.6 (CH₃).

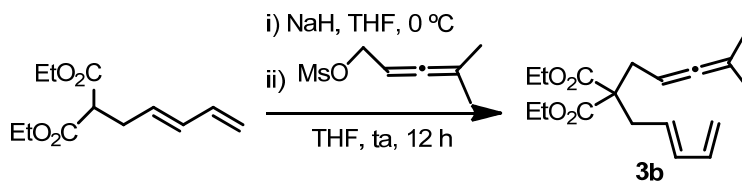
¹⁹¹ Metanosulfonato de buta-2,3-dienilo y su precursor alcohol correspondiente son compuestos conocidos y fueron preparados siguiendo los procedimientos descritos en la referencia **¡Error! Marcador no definido..**



Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito previamente usando (*E*)-malonato de dimetil 2-(penta-2,4-dienilo)¹³⁸ y metanosulfonato de 4-metilpenta-2,3-dienilo.¹⁹² Aceite incoloro (75 %).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.31-6.00 (2H, m), 5.47 (1H, dt, *J* = 15.1 y 7.6 Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 4.97 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 4.80-4.67 (1H, m), 3.68 (6H, s), 2.68 (2H, d, *J* = 7.7 Hz), 2.51 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.63 (3H, s), 1.61 (3H, s); ¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 203.7 (C), 171.0 (CO), 136.5 (CH), 134.9 (CH), 127.9 (CH), 116.3 (CH₂), 95.1 (C), 82.5 (CH), 57.9 (C), 52.3 (CH₃), 35.4 (CH₂), 32.7 (CH₂), 20.4 (CH₃); EMBR (*m/z*, *I*): 279 ([M⁺ + 1], 57), 247 (38), 219 (100); EMAR calculado para C₁₆H₂₃O₄ 279.1596, encontrado 279.1591.

E)-Malonato de dietil 2-(4-metilpenta-2,3-dienil)-2-(penta-2,4-dienilo) (3b)



Preparado de acuerdo con el procedimiento experimental descrito anteriormente usando (*E*)-malonato de dietil 2-(penta-2,4-dienilo)¹³⁸ y metanosulfonato de 4-metilpenta-2,3-dienil.¹⁹³ Aceite incoloro (70 %).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.33-6.18 (1H, m), 6.12-6.02 (1H, m), 5.57-5.45 (1H, m), 5.12-4.96 (2H, m), 4.79-4.70 (1H, m), 4.21-4.10 (4H, m), 2.69 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.53 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.65 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.22 (6H, t, *J* = 7.1 Hz); ¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ

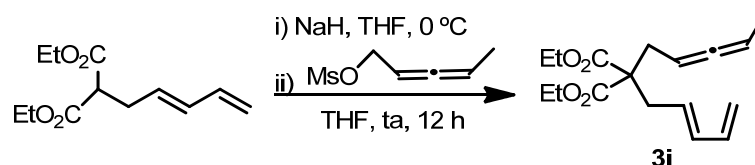
¹³⁸ El (*E*) malonato de dimetil 2-(penta-2,4-dienilo) se preparó según está descrito en: Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 201.

¹⁹² El metanosulfonato de 4-metilpenta-2,3-dienilo y su correspondiente alcohol de partida son compuestos conocidos y se prepararon siguiendo procedimientos previamente descritos. Ver: a) ref **¡Error! Marcador no definido.**; Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348; b) Murakami, M.; Kadowaki, S.; Matsuda, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3953; c) Brandsma, L.; Verkruijsse, H. D. *Synthesis of Acetylenes, Allenes, and Cumulenes*; Elsevier Publishing, Co. New York, 1981; pp 65, 171 y 188.

¹⁹³ Metanosulfonato de 4-metilpenta-2,3-dienilo y su precursor alcohol correspondiente son compuestos conocidos y fueron preparados siguiendo los procedimientos descritos en la referencia **¡Error! Marcador no definido.**

ppm 203.6 (C), 170.7 (CO), 136.6 (CH), 134.9 (CH), 128.1 (CH), 116.2 (CH₂), 95.0 (C), 82.6 (CH), 61.2 (CH₂), 57.8 (C), 35.3 (CH₂), 32.6 (CH₂), 20.4 (CH₃), 14.1 (CH₃); EMBR (*m/z*, *I*): 307 ([M⁺ +1], 8), 233 (100), 159 (44); EMAR calculado para C₁₈H₂₇O₄ 307.1909, encontrado 307.1900.

(E)-Malonato de dietil 2-(penta-2,3-dienil)-2-(penta-2,4-dienilo) (3i)



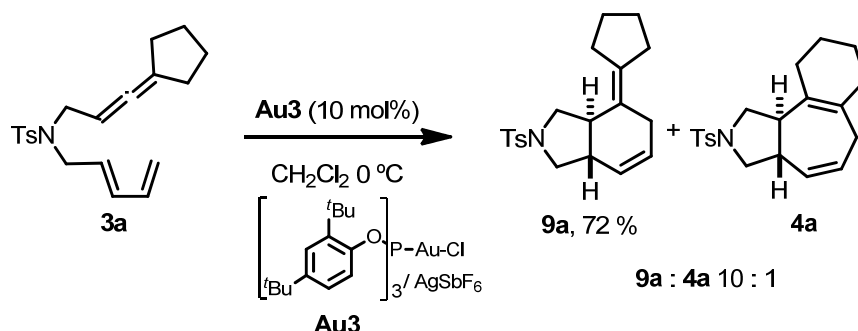
Preparado de acuerdo con el procedimiento experimental descrito anteriormente usando (E) malonato de dietil 2-(penta-2,4-dienilo)¹³⁸ y metanosulfonato de penta-2,3-dienilo. **Error! Marcador no definido.** Aceite incoloro (53 %).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.31-6.18 (1H, m), 6.11-6.02 (1H, m), 5.55-5.45 (1H, m), 5.10-4.95 (3H, m), 4.88-4.82 (1H, m), 4.19-4.11 (4H, m), 2.68 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.56-2.53 (2H, m), 1.62-1.58 (3H, m), 1.24-1.19 (6H, m); ¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 206.6 (C), 170.5 (CO), 136.6 (CH), 134.9 (CH), 127.9 (CH), 116.2 (CH₂), 85.4 (CH), 84.2 (CH), 61.2 (CH₂), 57.7 (C), 35.4 (CH₂), 32.4 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.0 (CH₃); EMBR (*m/z*, *I*): 293 ([M⁺ +1], 44), 219 (100), 145 (71); EMAR calculado para C₁₇H₂₅O₄ 293.1753, encontrado 293.1743.

¹³⁸ (E)-Malonato de dietil 2-(penta-2,4-dienilo) se preparó como se describe en: Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 201.

2. Procedimiento general para la cicloadición [4C+2C]

Ejemplificado para **3a**



Sobre una mezcla del complejo de oro (25.6 mg, 0.029 mmol) y AgSbF₆ (10.0 mg, 0.029 mmol) en CH₂Cl₂ (1.3 ml) a 0 °C, en un Schlenk bajo Argón, se adicionó una disolución del compuesto **3a** (100 mg, 0.291 mmol) en CH₂Cl₂ (0.8 mL). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 3 horas y a continuación se filtró a través de una pipeta con de florisil (eluyendo con Et₂O). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-15% Et₂O/hexano) para dar 72 mg de una mezcla 1:10 de los cicloaductos **4a** y **9a** (72 %, **4a:9a** = 1:10).

(3aR*, 7aS*)-4-Ciclopentiliden-2-tosil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1H-isoindol (**9a**)

Sólido blanco (65 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.71 (2H, s), 3.87 (1H, dd, *J* = 9.4 y 5.8 Hz), 3.63 (1H, dd, *J* = 9.1 y 7.1 Hz), 3.37 (1H, t, *J* = 10.1 Hz), 2.86 (1H, dd, *J* = 10.9 y 9.2 Hz), 2.70 (1H, d, *J* = 21.2 Hz), 2.66 (1H, d, *J* = 21.9 Hz), 2.42 (3H, s), 2.30-2.14 (4H, m), 1.76-1.50 (4H, m); ¹³C RMN (125.8 MHz, CDCl₃) δ ppm 143.2 (C), 136.1 (C), 134.7 (C), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 127.2 (CH), 125.3 (CH), 122.2 (C), 51.3 (CH₂), 50.8 (CH₂), 47.1 (CH), 42.8 (CH), 32.0 (CH₂), 31.6 (CH₂), 30.9 (CH₂), 27.4 (CH₂), 25.8 (CH₂), 21.5 (CH₃). EMBR (*m/z*, *I*): 343 ([M⁺], 9), 188 (97), 154 (29), 91 (100). EMAR Calculado para C₂₀H₂₅NO₂S 316.16060, encontrado 316.16061.

La estructura se confirmó definitivamente por difracción de Rayos-X de de un cristal obtenido a partir de una disolución de **9a** en una mezcla Et₂O / hexano.

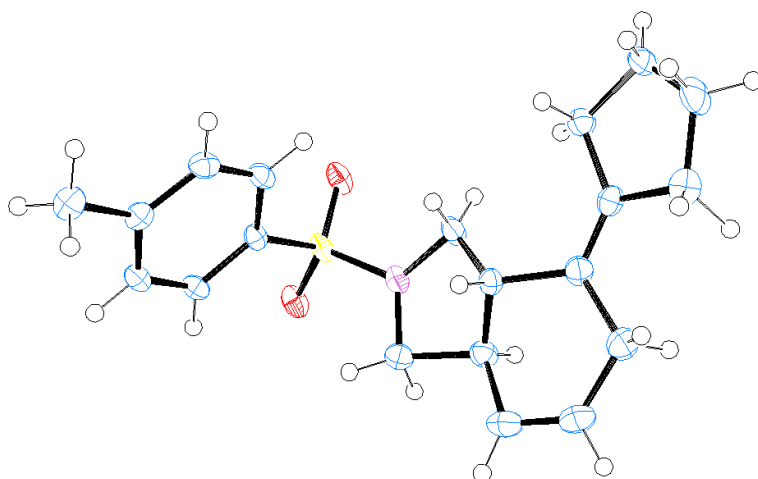
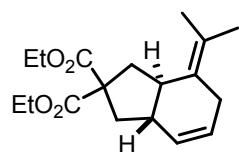


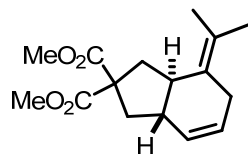
Figura. Estructura cristalina de **9a**.¹⁹⁴

(3aS*, 7aR*)-2,2(6H)-Dicarboxilato de dietil 7-(propan-2-iliden)-3,3a,7,7a-tetrahidro-1H-indeno (9b)¹⁹⁵



Aceite incoloro (72 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.85 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 5.72-5.68 (1H, m), 4.24-4.12 (4H, m), 2.99-2.92 (1H, m), 2.85 (1H, d, *J* = 19.0 Hz), 2.72 (1H, d, *J* = 20.0 Hz), 2.62-2.54 (1H, m), 2.24-2.11 (3H, m), 1.77 (3H, s), 1.71 (1H, t, *J* = 12.0 Hz), 1.63 (3H, s), 1.25-1.22 (6H, m). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.8 (C), 172.7 (C), 129.2 (CH), 127.9 (CH), 123.8 (C), 121.6 (C), 61.4 (CH₂), 58.4 (C), 48.2 (CH), 44.2 (CH), 39.6 (CH₂), 37.3 (CH₂), 31.5 (CH₂), 21.9 (CH₃), 21.8 (CH₃), 14.0 (CH₃). EMBR (*m/z*, *I*): 306 [M⁺], 261, 232, 189, 173 (100), 119.

(3aS*, 7aR*)-2,2(6H)-Dicarboxilato de dimetil 7- (propan-2-iliden)-3,3a,7,7a-tetrahidro-1H-indeno (9b')



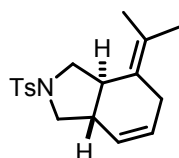
Aceite incoloro (79 % a 0 °C y 85 % a -15 °C). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.84 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 5.72-5.69 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.02-2.96 (1H, m), 2.85 (1H, d, *J* = 19.0 Hz), 2.73 (1H, d, *J* = 20.5 Hz), 2.67-2.64 (1H, m), 2.22-2.16 (3H, m), 1.78 (3H, s), 1.73 (1H, t, *J* = 11.9 Hz), 1.65 (3H, s). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 173.2 (C), 129.1 (CH),

¹⁹⁴ CCDC 711014 contiene los datos cristalográficos suplementarios para **9a**. estos datos se pueden obtener via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

¹⁹⁵ La estereoquímica de **9b** y **9b'** no pudo ser determinado de forma inequívoca por RMN debido a superposición de señales de ¹H. De todos modos, basándonos en los datos de difracción de rayos X de **9a** y comparando los datos de RMN de **9b** y **9b'** con los productos antes descritos relacionados con fusión *cis* de los anillos: Trost, B. M.; Fandrick, D. R.; Dinh, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14186), podemos asignar una fusión *trans* para **9b** y **9b'**.

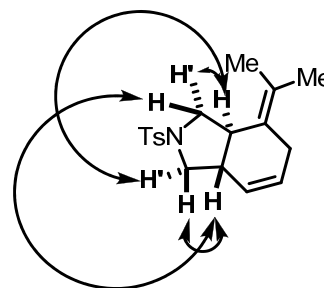
127.9 (CH), 123.9 (C), 121.7 (C) 58.4 (C), 52.7 (CH₃), 48.2 (CH), 44.2 (CH), 39.7 (CH₂), 37.4 (CH₂), 31.5 (CH₂), 21.9 (CH₃), 21.7 (CH₃). **EMBR** (*m/z*, *I*): 278 ([M⁺], 2), 218, 203, 145 (100), 119, 91. **EMAR** Calculado para C₁₆H₂₂O₄ 278.15181, encontrado 278.15241.

(3aR*, 7aS*)-4-(Propan-2-iliden)-2-tosil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1H-isoindol (9c)

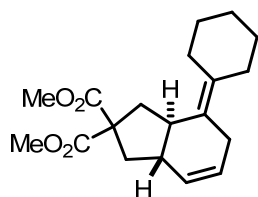


Sólido blanco (80 % a -15 °C). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.78 – 5.68 (2H, m), 3.95 (1H, dd, *J* = 9.3 y 6.3 Hz), 3.62 (1H, dd, *J* = 9.1 y 7.4 Hz), 3.33 (1H, dd, *J* = 11.1 y 9.3 Hz), 2.85 (1H, dt, *J* = 12.0 y 6.0 Hz), 2.83 – 2.65 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.28 – 2.10 (2H, m), 1.64 (3H, d, *J* = 1.6 Hz), 1.60 (3H, s). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 143.2 (C), 134.6 (C), 129.7 (CH), 128.9 (CH), 127.2 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (C), 125.0 (C), 52.1 (CH₂), 50.4 (CH₂), 46.7 (CH), 42.8 (CH), 31.0 (CH₂), 21.7 (CH₃), 21.5 (CH₃). **EMBR** (*m/z*, *I*): 317 [M⁺], 162, 133, 105, 91 (100). **EMAR** Calculado para C₁₈H₂₉O₂S, 317.14495, encontrado 317.14436.

La determinación de la estereoquímica de **9e** se llevó a cabo basándonos en experimentos de RMN de ¹H, ¹³C, DEPT y bidimensionales (COSY, NOESY, HMBC y HMQC), así como en los experimentos de nOe. La observación de nOe entre los protones señalados en la figura confirman la fusión *trans* de los anillos. Además, la comparación de esta estructura con el sistema relacionado **9a** también está de acuerdo con la propuesta estereoquímica.¹⁶⁷



(3aS*, 7aR*)-2,2(6H)-Dicarboxilato de dimetil 7-ciclohexiliden-3,3a,7,7a-tetrahidro-1H-indeno (9d)

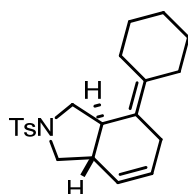


Aceite incoloro (91 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.85 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 5.75-5.73 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.71 (3H, s), 2.97 (1H, dd, *J* = 12.5 y 5.0 Hz), 2.87 (1H, d, *J* = 19.3 Hz), 2.80 (1H, dd, *J* = 19.4 y 4.5 Hz), 2.65 (1H, dd, *J* = 13.0 y 6.6 Hz), 2.28-2.25 (1H, m), 2.22-2.17 (3H, m), 2.13-2.11 (2H, m), 2.09 (1H, t, *J* = 12.2 Hz), 1.73 (1H, t, *J* = 12.5 Hz), 1.54-1.50 (6H, m). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 173.1 (C), 133.4 (C), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 124.6 (C), 58.3 (C), 52.6 (CH₃), 52.6 (CH₃), 47.7 (CH), 44.2 (CH), 39.9 (CH₂), 37.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 31.1 (CH₂), 30.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.9 (CH₂), 26.8 (CH₂). **EMBR** (*m/z*, *I*): 318 [M⁺], 287, 258, 199, 175, 159, 145 (100), 115.

La asignación de la estereoquímica de **9d** se llevó a cabo por comparación de sus datos de RMN con los de los análogos relacionados.

¹⁶⁷ Un sistema muy parecido con la fusión *cis* había sido publicado con anterioridad y sus datos de RMN son significativamente diferentes, ver: Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Deschamps N. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2459.

(3aR*, 7aS*)-4-Ciclohexiliden-2-tosil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1H-isoindol (9e)



Sólido blanco (97 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.66 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.68 (2H, s), 3.90 (1H, dd, J = 9.2 y 6.2 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 9.1 y 7.3 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 10.8 y 9.3 Hz), 2.90-2.63 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.21-2.05 (2H, m), 2.06-1.87 (4H, m), 1.43-1.18 (6H, m). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 143.3 (C), 134.7 (C), 134.4 (C), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 127.3 (CH), 125.7 (CH), 121.6 (C), 52.4 (CH_2), 50.3 (CH_2), 46.5 (CH), 43.0 (CH), 32.0 (CH_2), 31.0 (CH_2), 30.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 27.8 (CH_2), 26.7 (CH_2), 21.5 (CH_3). La estructura y la estereoquímica se confirmaron por análisis mediante cristalografía de rayos X.¹⁹⁶

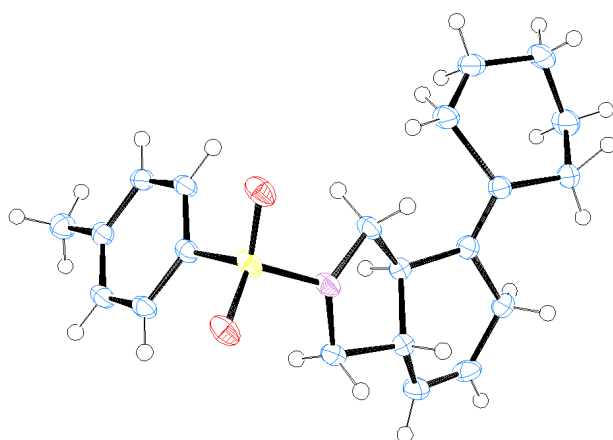
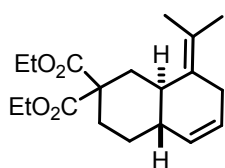


Figura. Estructura cristalina de **9e**.¹⁹⁷

(4aS*, 8aR*)-2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil 8-(propan-2-iliden)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidronaftaleno (9f)



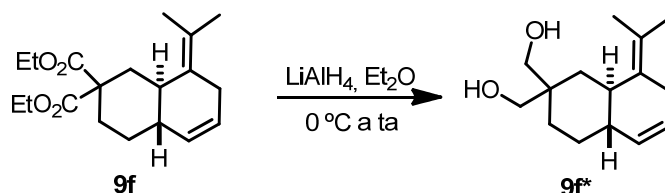
Aceite incoloro (72 %). ^1H RMN (500 MHz, C_6D_6) δ ppm 5.92-5.88 (1H, m), 5.64 (1H, td, J = 2.9 y 8.8 Hz), 4.07-3.87 (4H, m), 3.01 (1H, td, J = 2.3 y 13.3 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 6.7 y 15.4 Hz), 2.70 (1H, ddd, J = 2.5, 5.0 y 12.9 Hz), 2.41 (1H, d, J = 15.4 Hz), 2.22 (1H, t, J = 10.9 Hz), 1.98-1.92 (1H, m), 1.81-1.68 (7H, m), 1.57 (3H, s), 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz); ^{13}C RMN (125.8 MHz, C_6D_6) δ ppm 172.1 (C), 171.1 (C), 133.9 (CH), 131.8 (C), 129.3 (CH), 124.0 (C), 61.1 (CH_2), 56.4 (C), 41.9 (CH), 36.9 (CH_2), 32.2 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.1 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.4 (CH_3), 14.0 (CH_3). **MS** (EI): 320, 277, 231, 203, 173, 129.

¹⁹⁶ CCDC 725971 contiene los datos cristalográficos suplementarios para **65p**. Estos datos pueden ser obtenidos via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

¹⁹⁷ CCDC 711014 contiene los datos cristalográficos suplementarios para **65k**. estos datos se pueden obtener via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

La estructura y estereoquímica de **9f** se confirmaron por difracción de rayos X de un cristal del diol **65q*** obtenido de la reducción de **9f** según el procedimiento descrito a continuación.

Procedimiento para la reducción de **9f**



Sobre una suspensión de LiAlH_4 (28 mg, 0.75 mmol) en Et_2O (5 mL) a 0°C , se añadió una disolución del cicloaducto **9f** (100 mg, 0.31 mmol) en Et_2O (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, permitiendo que alcanzase lentamente temperatura ambiente. La disolución se vertió sobre una disolución saturada de NaCl (10 mL) y se extrajo con Et_2O (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron obteniéndose un crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar **9f*** (44 mg, 60 %, sólido blanco). Este producto se cristalizó a partir de una disolución en Et_2O / hexano (aproximadamente 1:1)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.95-5.87 (1H, m), 5.68 (1H, td, $J = 2.7$ y 8.7 Hz), 3.80 (2H, s), 3.51-3.43 (2H, m), 3.01-2.92 (3H, m), 2.44 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 2.11-2.06 (2H, m), 1.85-1.87 (2H, m), 1.68 (3H, s), 1.65 (3H, s), 1.24-1.07 (4H, m); ^{13}C RMN (62.9 MHz, CDCl_3) δ ppm 133.9 (CH), 131.8 (C), 128.9 (CH), 123.1 (C), 74.3 (CH_2), 66.1 (CH_2), 54.8 (C), 42.9 (CH), 39.9 (CH), 35.2 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.3 (CH_2), 27.6 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.3 (CH_3).

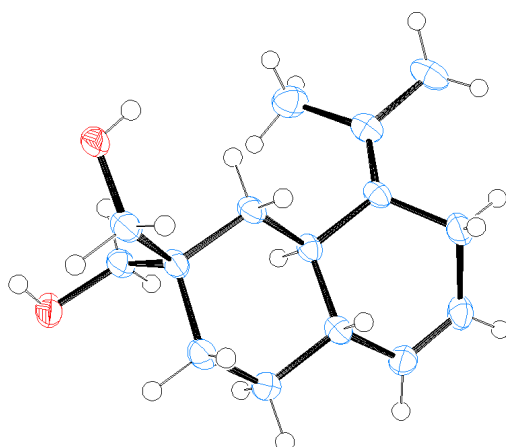
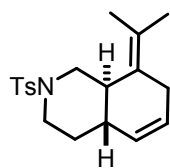


Figura: Estructura cristalina de **9f***.¹⁹⁸

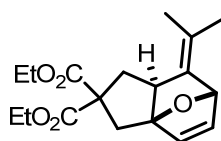
¹⁹⁸ CCDC 726785 contiene los datos cristalográficos suplementarios para **9f***. Estos datos pueden ser obtenidos via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

(4aS*, 8aR*)-8-(Propan-2-iliden)-2-tosil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidroisoquinolina (9g)



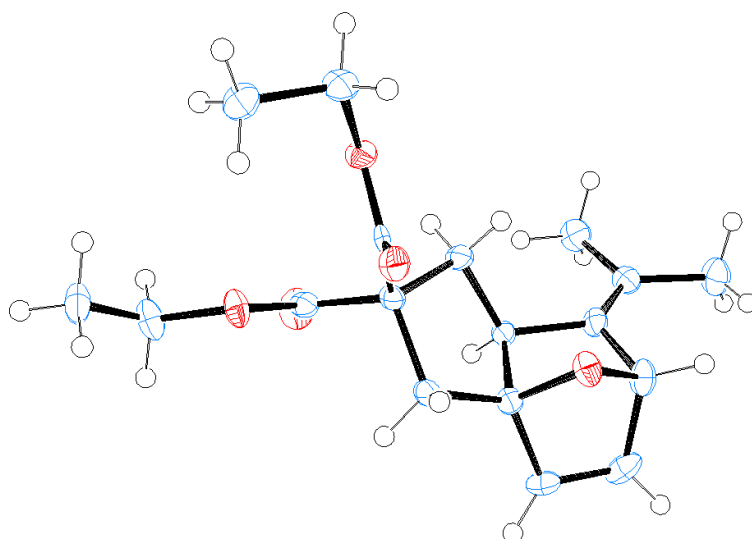
Sólido blanco (84 %). ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.65 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.93-5.85 (1H, m), 5.64 (1H, td, J = 2.6 Hz y 8.7 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.93-3.87 (1H, m), 2.94 (1H, dd, J = 6.2 y 16.1 Hz), 2.42-2.33 (5H, m), 2.23-2.14 (2H, m), 1.92-1.85 (1H, m), 1.72 (3H, s), 1.67-1.59 (5H, m); ^{13}C RMN (62.9 MHz, CDCl_3) δ ppm 143.3 (C), 133.7 (C), 131.9 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 128.0 (C), 127.5 (CH), 125.4 (C), 50.7 (CH_2), 46.7 (CH_2), 44.4 (CH), 40.4 (CH), 30.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 21.9 (CH_3), 21.5 (CH_3).

Cicloaducto 9h



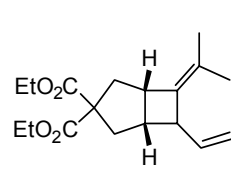
Aceite incoloro (40 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.39 (1H, dd, J = 5.7 y 1.7 Hz), 6.31 (1H, d, J = 5.7 Hz), 5.20 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.26-4.15 (4H, m), 2.85 (1H, d, J = 15.4 Hz), 2.74 (1H, d, J = 15.4 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 13.2 y 7.8 Hz), 2.44-2.36 (1H, m), 2.20 (1H, dd, J = 13.2 y 10.6 Hz), 1.70 (3H, d, J = 0.60 Hz), 1.64 (3H, s), 1.24 (6H, m). ^{13}C RMN δ ppm 172.6 (C), 171.1 (C), 135.6 (CH), 135.2 (CH), 134.5 (C), 124.0 (C), 98.1 (C), 80.9 (CH), 62.6 (C), 61.6 (CH_2), 61.4 (CH_2), 47.6 (CH), 37.9 (CH_2), 36.0 (CH_2), 22.1 (CH_3), 20.2 (CH_3), 13.9 (CH_3).

La estructura y la estereoquímica de **9h** se confirmaron por difracción del rayos X:

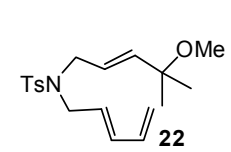


La cicloadición del aleno-furano **3h** debe ser llevada a cabo a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ para intentar impedir en la mayor medida posible la aromatización *in situ* del cicloaducto **9h**, con la perdida concomitante de una molécula de H_2O . Este proceso secundario se vuelve muy importante a temperaturas del orden de $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y mayores. El menor rendimiento observado para esta reacción (en comparación con los otros ejemplos) se debe a una polimerización parcial *in situ* del sustrato **3h**, proceso que se observa incluso a $-50\text{ }^\circ\text{C}$.

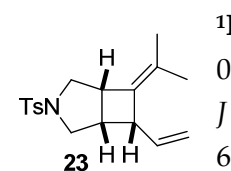
Dicarboxilato de dietil-6-(propan-2-ilideno)-7-vinilbiciclo[3.2.0]heptano (4k).

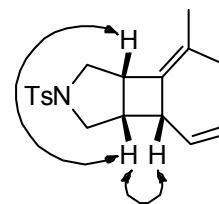
**¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (ddd, *J* = 17.1, 10.1 y 7.1 Hz, 1H), 5.28 (qd, *J* = 6.8 y 4.6 Hz, 1H), 5.04 – 4.87 (m, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 6H), 3.44 – 3.32 (m, 1H), 3.28 – 3.24 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 12.1 y 4.3 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 13.5 y 7.5 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 13.7 y 8.7 Hz, 1H), 1.45 – 1.41 (m, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 172.8, 172.2, 142.2, 139.3, 120.6, 112.8, 62.7, 52.8, 50.0, 44.9, 42.2, 40.1, 39.5, 13.1. **LRMS** (*m/z*, *I*): 306 [M⁺].

***N*-(*E*)-4-Metoxi-4-metilpent-2-enil)-4-metil-*N*-(penta-2,4-dienil)bencenosulfonamida (22)**

**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.23-6.16 (m, 1H), 6.06-6.0 (m, 1H), 5.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.44-5.33 (m, 2H), 5.12 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 143.2 (C), 140.1 (CH), 137.3 (C), 135.7 (CH), 134.6 (CH), 129.7 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 124.3 (CH), 118.0 (CH₂), 74.5 (C), 50.4 (CH₃), 48.7 (CH₂), 48.6 (CH₂), 25.6 (CH₃), 21.5 (CH₃).

(1*S,5*S**)-6-(propan-2-ilideno)-3-tosil-7-vinil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano (23).**

**¹H-NMR** (500 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 0.5 y 7.9 Hz, 2H), 6.21 (td, *J* = 9.6 y 17.1 Hz, 1H), 5.09-5.00 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 6.7 y 9.2 Hz, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); **¹³C-NMR** (125.8 MHz, C₆D₆): δ (ppm) 142.9 (C), 136.2 (CH), 133.1 (C), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 117.4 (CH₂), 53.0 (CH₂), 49.5 (CH₂), 46.7 (CH), 43.7 (CH), 37.9 (CH), 21.1 (CH₃), 18.5 (CH₃), 18.5 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *I*): 317, 222, 162, 91. La asignación estereoquímica de 23 se determinó en base a experimentos de RMN, ¹H, ¹³C, DEPT, nOe, y análisis del 2D-NMR (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). La observación de señales nOe entre H7-H1 y H5-H1, estado acuerdo con la configuración asignada.

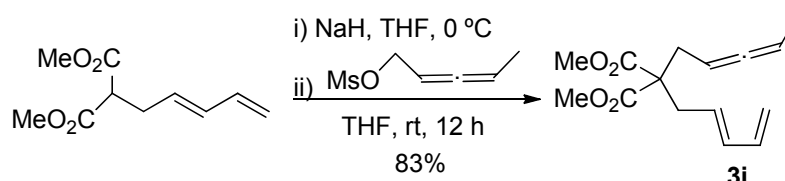


**Capítulo II. Reacciones de cicloadición
intramoleculares [4C+2C] y [4C+3C]
Enantioselectivas de aleno-dienos catalizadas por
complejos de Oro(I).**

II.1. Reacciones de cicloadición intramoleculares [4C+2C] y [4C+3C] Enantioselectivas de aleno-dienos catalizadas por complejos de Oro(I)

1. Preparación de los precursores de cicloadición

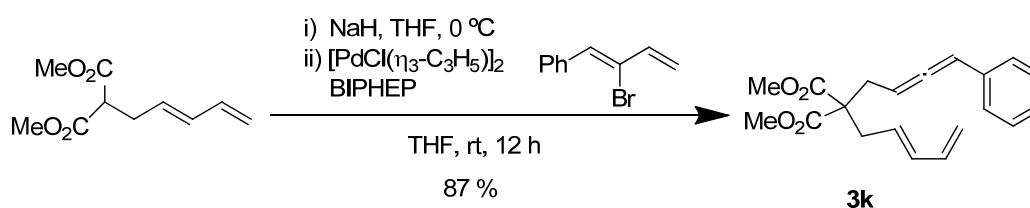
(E)- Malonato de dimetil 2-(penta-2,3-dienil)-2-(penta-2,4-dienilo) (3i)



Preparado de acuerdo al procedimiento descrito para el alenodieno **3h** usado en el capítulo I. (83% rdto). Aceite incoloro. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.26 (dt, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 14.6, 10.5 Hz, 1H), 5.49 (dt, J = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 5.16 – 4.96 (m, 3H), 4.92 – 4.79 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 2.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 2H), 1.61 (dd, J = 7.0, 3.2 Hz, 3H). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 206.7 (C), 171.1 (C), 136.7 (CH), 135.2 (CH), 127.9 (CH), 116.5 (CH₂), 85.7 (CH), 84.2 (CH), 58.1 (C), 52.5 (CH₃), 35.7 (CH₂), 32.6 (CH₂), 14.4 (CH₃). **HRMS** (m/z , ESI) calculada para C₁₅H₂₀NaO₄ [M+Na]⁺ 287.1254, encontrada 287.1252.

Procedimiento para la síntesis de los sustratos 3k, 3l, 3n, y 3ñ (Ejemplificado para 3k)

(E)-Malonato de Dimetil 2-(penta-2,4-dienil)-2-4-fenilbuta-2,3-dienilo) (3k)

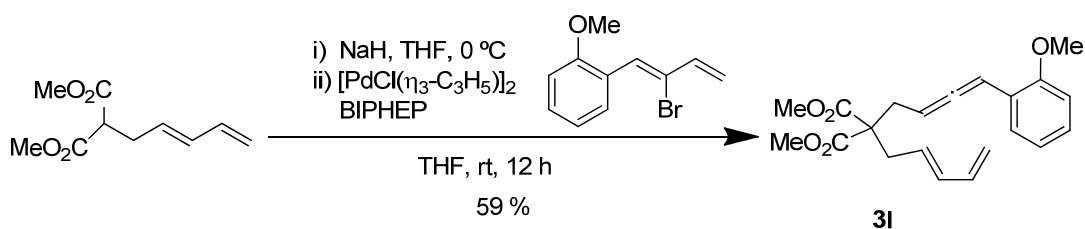


Sobre una suspensión de NaH (88 mg, 2.19 mmol) en THF (10 mL) se adicionó gota a gota el (E)-malonato de dimetil-2-(penta-2,4-dienilo) **Error! Marcador no definido.** (395 mg, 2.00 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos. A continuación se añadió via cannula una disolución de 2,2'-bis(difenilfosfino)bifenilo (BIPHEP, 104 mg, 0.20 mmol), cloruro de bis-alilpaladio dimero (36.5 mg, 0.10 mmol) y el (Z)-(2-bromobuta-1,3-dienil)benceno¹⁹⁹ (500 mg, 2.39 mmol) en THF (10 mL). La mezcla

¹⁹⁹ Preparado siguiendo el procedimiento descrito en: Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1042.

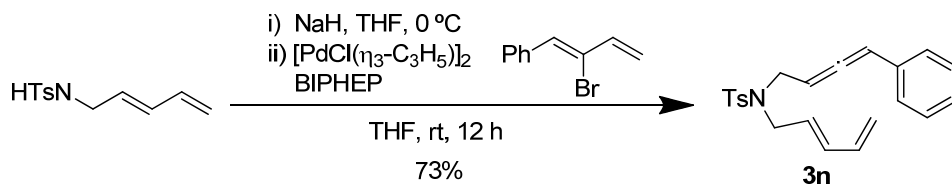
resultante se agitó toda la noche, se filtró sobre alumina, se lavó con Et₂O y se concentró para dar un crudo naranja, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (3% Et₂O/Hexano) para dar 556 mg del producto **3k** (87%) Aceite amarillo. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31-7.16 (m, 5H), 6.32-6.03 (m, 3H), 5.58-5.37 (m, 2H), 5.08-4.96 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 7.9, 2.4 Hz, 2H); ¹³C-RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 206.6 (C), 170.6 (C), 136.3 (CH), 135.1 (CH), 133.8 (C), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 116.3 (CH₂), 94.5 (CH), 88.7 (CH), 57.7 (C), 52.2 (CH₃), 35.6 (CH₂), 32.2 (CH₂); LRMS(*m/z*, *I*): 327 ([M⁺ +1], 71), 267 (100), 207 (42); HRMS: calculada para C₂₀H₂₃O₄ 327.1596, encontrada 327.1599.

(E)-Malonato de dimetil 2-(4-(2-metoxifenil)buta-2,3-dienil)-2-(penta-2,4-dienilo) (3l)⁴



Preparado de acuerdo al procedimiento previamente descrito a partir del (E)-malonato de dimetil-2-(penta-2,4-dienil); **Error! Marcador no definido.** y el (Z)-1-(2-bromobuta-1,3-dienil)-2-metoxibenceno **199** (59%). Aceite amarillo. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.88 – 6.67 (m, 2H), 6.50 – 6.42 (m, 1H), 6.25 – 5.89 (m, 2H), 5.50 – 5.33 (m, 1H), 5.26 (dd, *J* = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.62 (dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 2H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 207.7 (C), 171.4 (C), 156.3 (C), 136.9 (CH), 135.7 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 122.8 (C), 121.1 (CH), 117.0 (CH₂), 111.2 (CH), 89.0 (CH), 88.5 (CH), 58.3 (C), 55.8 (CH₃), 52.9 (CH₃), 36.2 (CH₂), 32.9 (CH₂); LRMS(*m/z*, *I*): 297,1 (100), 121(81), 325,1(45), 265,1(45), 357,1([M⁺ +1], 37), 237,1(34); HRMS: calculada para C₂₁H₂₅O₅ 357.171, encontrada 357.170.

(E)-4-Metil-N-(penta-2,4-dien-1-il)-N-(4-fenilbuta-2,3-dien-1-il)bencenosulfonamida (3n).

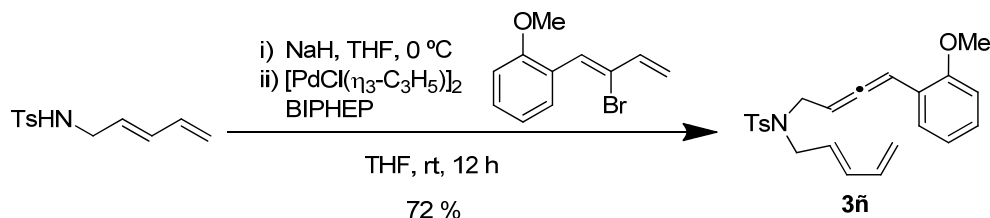


Preparado de acuerdo al procedimiento previamente descrito a partir del (E)-4-metil-N-(penta-2,4-dien-1-il)bencenosulfonamida²⁰⁰ y el ((Z)-1-(2-bromobuta-1,3-dienil)benceno. (73% Aceite amarillo. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 – 7.15 (m, 7H), 6.27 – 5.94 (m, 3H), 5.53 – 5.26 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.01 – 3.80 (m, 4H), 2.40 (s, 3H). ¹³C-RMN(63 MHz, CDCl₃) δ 206.1 (C), 143.2 (C), 137.2 (C),

²⁰⁰ Preparado de acuerdo al procedimiento descrito en: M. Kimura, A. Ezoe, M. Mori, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 201.

135.6 (CH), 134.9 (CH), 133.3 (C), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 117.9 (CH₂), 95.8 (CH), 90.3 (CH), 48.3 (CH₂), 45.6 (CH₂), 21.4 (CH₃). LRMS (*m/z*, *I*): 366([M⁺ +1], 35), 149 (100), 177 (94), 73 (93), 76 (77). HMRS: calculada para C₂₂H₂₉NaO₂S 388.1340, encontrada 388.1342.

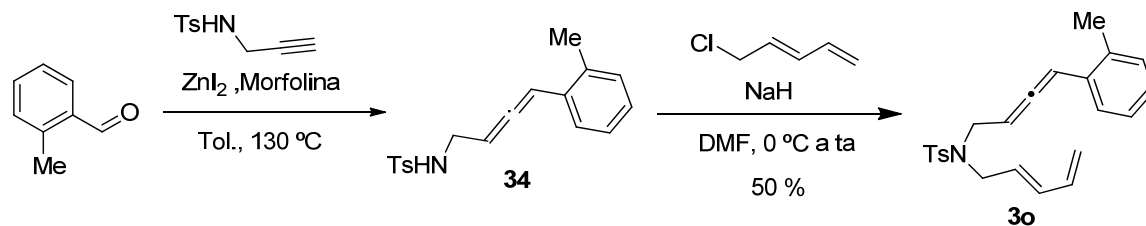
(E)-N-(4-(2-Metoxifenil)buta-2,3-dien-1-il)-4-metil-N-(penta-2,4-dien-1-il)bencenosulfonamida (3ñ).



Preparado de acuerdo al procedimiento previamente descrito a partir del (E)-4-metil-N-(penta-2,4-dien-1-il)bencenosulfonamida y el (Z)-1-(2-bromobuta-1,3-dienil)-2-metoxibenceno. (72%). Aceite amarillo. **¹H-RMN**(250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 – 7.14 (m, 4H), 6.95 – 6.80 (m, 2H), 6.53 (dt, *J* = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 6.30 – 5.95 (m, 2H), 5.55 – 5.40 (m, 1H), 5.30 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); **¹³C-RMN** (63 MHz, CDCl₃) δ 206.8 (C), 156.0 (C), 143.2 (C), 137.4 (C), 135.8 (CH), 135.0 (CH), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 121.8 (C), 120.7 (CH), 117.9 (CH₂), 110.9 (CH), 89.9 (CH), 89.4 (CH), 55.4 (CH₃), 48.2 (CH₂), 45.8 (CH₂), 21.5 (CH₃). LRMS (*m/z*, *I*): 396 ([M⁺ +1], 40), 177 (100), 149 (71), 121 (14), 93 (35), 57 (65). HRMS: [M+1] Calculada para C₂₃H₂₆NO₃S 396.1653, encontrada 396.1633.

Procedimiento para la preparación de los sustratos 3o y 3p (ejemplificado para la preparación de 3o).

(E)-4-Metil-N-(penta-2,4-dien-1-il)-N-(4-(o-tolil)buta-2,3-dien-1-il)bencenosulfonamida (3o).



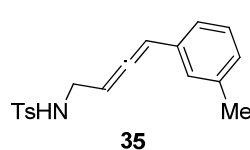
El 4-Metil-N-(4-(o-tolil)buta-2,3-dien-1-il)bencenosulfonamida (**34**), se preparó siguiendo un procedimiento desarrollado por Ma.²⁰¹ Aceite amarillo (29%). **¹H-RMN**(250 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 6.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 6.28 – 6.16 (m, 1H), 5.34 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.23 – 5.08 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 5.4, 2.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). **¹³C-RMN** (63 MHz, CDCl₃) δ 205.4 (C), 143.3 (C), 136.9 (C), 135.0 (C), 131.4 (C), 130.4 (CH), 129.6 (CH), 127.3 (CH), 27.2 (CH), 127.0 (CH), 126.0 (CH), 94.6

²⁰¹ J. Kuang, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1786.

(CH), 90.9 (CH), 41.8 (CH₂), 21.4 (CH₃), 19.7 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *I*): 4 ([M⁺ +1], 37), 143 (100), 270 (95), 154 (81), 269 (70), 183 (54); **HRMS** [M+1] Calculada para C₁₈H₂₀NO₂S, 314.1209, encontrada 314.1215.

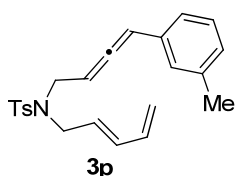
Sobre una suspensión de NaH (67.0 mg, 1.68 mmol) en DMF (39 ml) a 0 °C se adicionó 4-metil-N-(4-(*o*-tolil)buta-2,3-dien-1-il)benzenosulfonamida (**34**) (500 mg, 1.60 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se adicionó gota a gota el (*E*)-5-cloropenta-1,3-dieno **200** (491 mg, 4.79 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche y se vertió posteriormente sobre agua. El crudo se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL) y las fases orgánicas se secaron y filtraron. El disolvente se eliminó en el rotavapor obteniéndose un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (5-8% Et₂O /hexano) para dar **3o** como un aceite amarillo (300 mg, 50%). **¹H-RMN**(250 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 6.95 (m, 3H), 6.27 – 6.18 (m, 1H), 6.16 – 6.03 (m, 1H), 6.00 – 5.83 (m, 1H), 5.46 – 5.30 (m, 1H), 5.24 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.93 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.93 – 3.70 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). **¹³C-RMN** (63 MHz, CDCl₃) δ 207.1 (C), 143.4 (C), 137.5 (C), 135.9 (CH), 135.1 (CH), 131.8 (C), 130.6 (CH), 129.8 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 118.1 (CH₂), 93.3 (CH), 89.6 (CH), 48.6 (CH₂), 45.9 (CH₂), 21.6 (CH₃), 19.8 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *I*): 380 ([M⁺+1], 100), 67 (66), 224 (47), 184 (44), 250 (36). **HRMS** [M+1] Calculada para C₂₃H₂₆NO₂S 380.1684, encontrada 380.1681.

4-Metil-N-(4-(*m*-tolil)buta-2,3-dien-1-il)benzenosulfonamida (**35**).



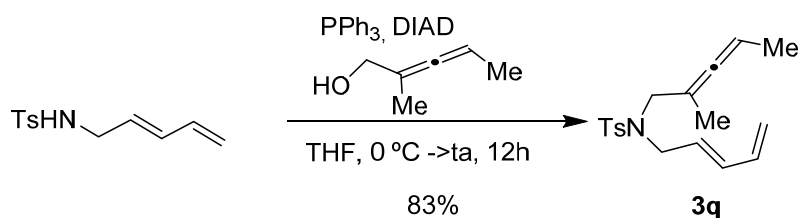
Aceite marrón (30%) **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H), 6.22 – 6.13 (m, 1H), 5.52 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.70 (td, *J* = 5.9, 3.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); **¹³C-RMN** (63 MHz, CDCl₃) δ 204.5 (C), 143.4 (C), 138.2 (C), 136.8 (C), 133.0 (C), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 124.0 (CH), 97.6 (CH), 91.7 (CH), 41.6 (CH₂), 21.4 (CH₃), 21.2 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *I*): 314 [M⁺ +1, 51], 119 (100), 204 (89), 90 (88), 270 (76), 372 (58) **HRMS** [M+1] Calculada para C₁₈H₂₀NO₂S 314.1215, encontrada 314.1211.

(*E*)-4-Metil-N-(penta-2,4-dien-1-il)-N-(4-(*m*-tolil)buta-2,3-dien-1-il)benzenosulfonamida (**3p**).



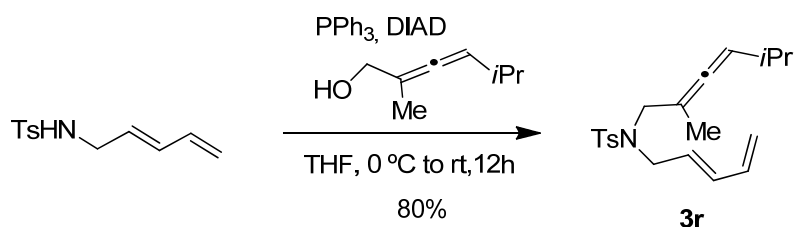
Aceite amarillo (44%) **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 3H), 6.30 – 6.17 (m, 1H), 6.15 – 5.98 (m, 2H), 5.55 – 5.42 (m, 1H), 5.35 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.14 – 4.99 (m, 2H), 4.09 – 3.80 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). **¹³C-RMN**(63 MHz, CDCl₃) δ 206.3 (C), 143.2 (C), 138.2 (C), 137.3 (C), 135.7 (CH), 134.9 (CH), 133.3 (C), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 124.0 (CH), 118.0 (CH₂), 95.9 (CH), 90.3 (CH), 48.4 (CH₂), 45.7 (CH₂), 21.4 (CH₃), 21.3 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *I*): 380 [M⁺+1, 100], 224 (58), 155 (40), 184 (37), 67 (34) **HRMS** [M+1] Calculada para C₂₃H₂₆NO₂S 380.1684, encontrada 380.1679.

(*E*)-4-Metil-N-(2-metilpenta-2,3-dien-1-il)-N-(penta-2,4-dien-1-il)bence nosulfonamida (**3q**).



El sustrato **3q** se preparó siguiendo el procedimiento usado par la síntesis de los compuestos **3a**, **3c** y **3e** (capítulo I) mediante una reacción de Misunobu entre el 2-metilpenta-2,3-dien-1-ol²⁰² y la (*E*)-4-metil-N-(penta-2,4-dienil) bencenosulfonamida **200** (83%). Aceite incoloro. **¹H-RMN**(250 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.29 – 5.91 (m, 2H), 5.47 – 5.26 (m, 1H), 5.14 – 4.96 (m, 2H), 4.99 – 4.82 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ 204.2 (C), 143.5 (C), 137.9 (C), 136.3 (CH), 135.2 (CH), 129.9 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 118.1 (CH₂), 94.4 (C), 86.2 (CH), 51.1 (CH₂), 48.6 (CH₂), 21.8 (CH₃), 16.8 (CH₃), 14.8 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *I*): 318 [*M*⁺+1, 41], 250 (65), 96 (55), 81 (42), 67 (100), 55 (52). **HRMS**: [*M*+1]; Calculada para: C₁₈H₂₄NO₂S, 318.1528 encontrada 318.1531.

(*E*)-N-(2,5-Dimetilhexa-2,3-dien-1-il)-4-metil-N-(penta-2,4-dien-1-il) bencenesulfonamida (**3r**).

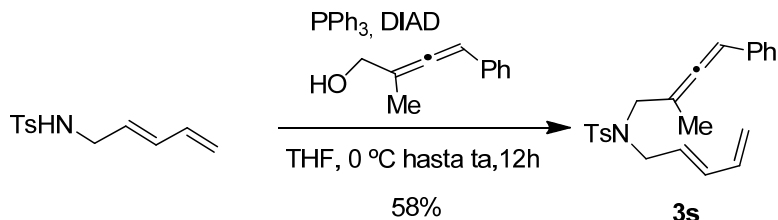


El sustrato **3r** se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para la síntesis de los compuestos **3a**, **3c** y **3e** (capítulo I), mediante una reacción de Misunobu entre el 2,5-dimetilhexa-2,3-dien-1-ol y la (*E*)-4-metil-N-(penta-2,4-dienil) bencenosulfonamida Aceite incoloro (80%). **¹H-RMN**(300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.18 – 5.91 (m, 2H), 5.39 – 5.24 (m, 1H), 5.11 – 4.85 (m, 3H), 3.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (dq, *J* = 14.2, 2.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (dq, *J* = 12.9, 6.7 Hz, 1H), 1.57 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 0.88 (dd, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 201.3 (C), 143.0 (C), 137.5 (C), 135.8 (CH), 134.7 (CH), 129.4 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 117.6 (CH₂), 98.8 (CH), 95.7 (C), 50.7 (CH₂), 48.0 (CH₂), 28.2 (CH), 22.5 (CH₃), 22.4 (CH₃), 21.3 (CH₃),

²⁰² 2-Metilpenta-2,3-dien-1-ol se sintetizó a partir de cloruro de propionilo mediante reacción de Wittig y una posterior reducción con DIBAL-H, de acuerdo a: (a) R. W. Lang, H. J. Hansen, *Helv. Chim. Act.*, **1980**, 63, 438 y (b) B. M. Trost, D. R. Fandrick, D. C. Dinh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14186.

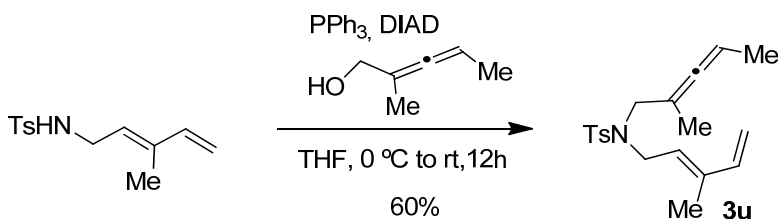
16.5 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *I*): 346 ([M⁺ +1], 7), 57 (100), 71 (87), 85 (70), 109 (62). **HRMS**: calculada para C₂₀H₂₈NO₂S 346.1841, encontrada 346.1840.

(E)-4-Metil-N-(2-metil-4-fenilbuta-2,3-dien-1-il)-N-(penta-2,4-dien-1-il)bencenosulfonamida (3s).



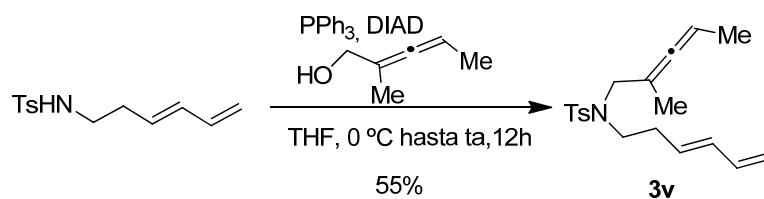
El sustrato **3q** se preparó siguiendo el procedimiento usado par la síntesis de los compuestos **3a**, **3c** y **3e** (capítulo I) mediante una reacción de Misunobu entre el 2-metil-4-fenilbuta-2,3-dien-1-ol y la (E)-4-metil-N-(penta-2,4-dienil) bencenosulfonamida. Aceite amarillo (58%). **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 – 7.01 (m, 7H), 6.14 – 5.80 (m, 3H), 5.37 – 5.17 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.86 – 3.70 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H). **¹³C-RMN** (63 MHz, CDCl₃) δ 203.8 (C), 143.0 (C), 137.2 (C), 135.6 (CH), 134.9 (CH), 134.3 (C), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 117.8 (CH₂), 99.0 (C), 94.8 (CH), 49.9 (CH₂), 48.3 (CH₂), 21.3 (CH₃), 16.0 (CH₃). **LRMS** (*m/z*): 380 [M⁺+1,92], 155 (100), 379 (99), 125 (84). **HRMS** [M+1] Calculada para C₂₃H₂₆NO₂S 380.1684, encontrada 380.1686.

(E)-4-Metil-N-(2-metilpenta-2,3-dien-1-il)-N-(3-metilpenta-2,4-dien-1-il)bencenosulfonamida (3u)



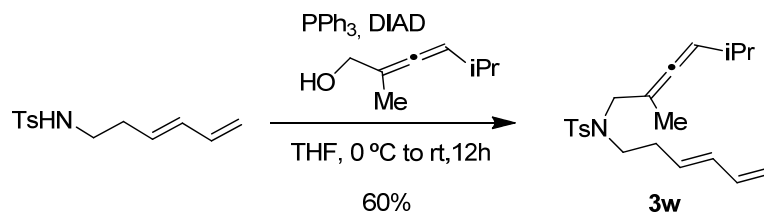
El sustrato **3q** se preparó siguiendo el procedimiento usado par la síntesis de los compuestos **3a**, **3c** y **3e** (capítulo I) mediante una reacción de Misunobu. Aceite amarillo (60%). **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.13 (dd, *J* = 17.4, 10.7 Hz, 1H), 5.26 – 4.99 (m, 2H), 4.95 – 4.85 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.76 – 3.51 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C-RMN** (63 MHz, CDCl₃) δ = 203.5 (C), 143.0 (C), 140.5 (CH), 137.4 (C), 136.9 (C), 129.5 (CH), 127.2 (CH), 126.1 (CH), 112.7 (CH₂), 94.4 (C), 86.0 (CH), 51.0 (CH₂), 44.4 (CH₂), 21.5 (CH₃), 16.5 (CH₃), 14.4 (CH₃), 11.6 (CH₃).

(E)-N-(Hexa-3,5-dien-1-il)-4-metil-N-(2-metilpenta-2,3-dien-1-il)bencenosulfonamida (3v).



El sustrato **3s** se preparó siguiendo el procedimiento usado por la síntesis de los compuestos **3a**, **3c** y **3e** (capítulo I) mediante una reacción de Misunobu entre el 2-metilpenta-2,3-dien-1-ol y la (*E*)-4-metil-N-(hexa-3,5-dienil) bencenosulfonamida. (55% rdt). Aceite incoloro. **¹H-RMN**(250 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.15 (dt, *J* = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 15.2, 10.4 Hz, 1H), 5.52 – 5.35 (m, 1H), 5.07 – 4.80 (m, 3H), 3.65 (dd, *J* = 4.1, 1.9 Hz, 2H), 3.17 – 3.00 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (dd, *J* = 15.1, 7.2 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ 203.8 (C), 143.0 (C), 137.1 (C), 136.7 (CH), 132.9 (CH), 130.7 (CH), 129.5 (CH), 127.0 (CH), 115.8 (CH₂), 94.3 (C), 85.7 (CH), 52.2 (CH₂), 46.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 21.4 (CH₃), 16.4 (CH₃), 14.4 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *I*): 332 [*M*⁺+1, 46], 264 (100), 108 (82), 252 (59), 81 (57), 155 (48), 176 (44), 240 (43), 91 (25); **HRMS** [*M*+1] Calculada para C₁₉H₂₆NO₂S 332.1684, encontrada 332.1687.

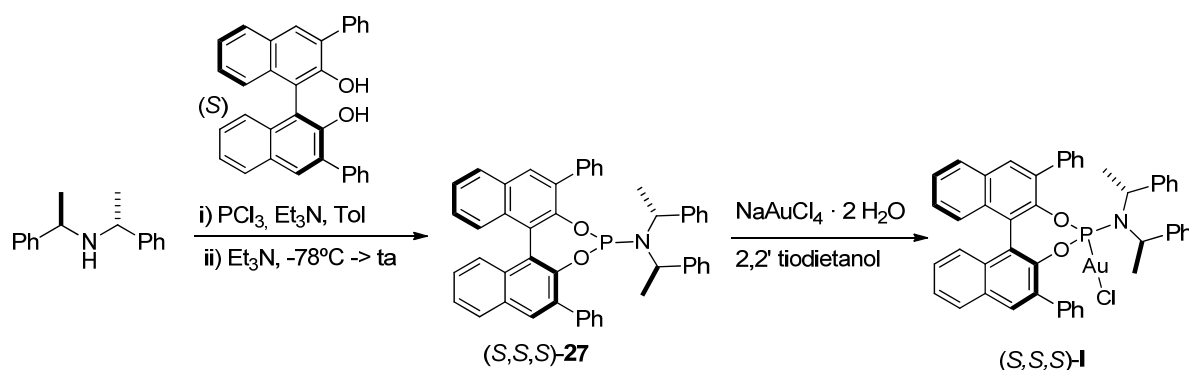
(*E*)-N-(2,5-Dimetilhexa-2,3-dien-1-il)-N-(hexa-3,5-dien-1-il)-4-metilbencenosulfonamida (4w).



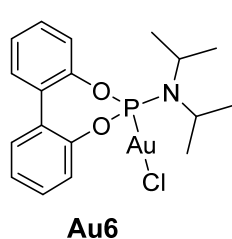
El sustrato **4w** se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado en la síntesis de los compuestos **3a**, **3c** y **3e** usados en el capítulo I mediante una reacción de Misunobu entre el 2,5-dimetilhexa-2,3-dien-1-ol, y la (*E*)-4-metil-N-(hexa-3,5-dienil) bencenosulfonamida. (60% rdt). Aceite incoloro. **¹H-RMN**(250 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.14 (dt, *J* = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 15.2, 10.4 Hz, 1H), 5.49 – 5.34 (m, 1H), 5.05 – 4.84 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.29 – 2.09 (m, 3H), 1.59 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). **¹³C-NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ 201.3 (C), 143.0(C), 137.2 (C), 136.7 (CH), 132.9 (CH), 130.6 (CH), 129.5 (CH), 127.0 (CH), 115.7 (CH₂), 98.7 (CH), 96.1 (C), 52.3 (CH₂), 46.7 (CH₂), 31.4 (CH₂), 28.1 (CH), 22.5 (CH₃), 22.5 (CH₃), 21.4 (CH₃), 16.5 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *I*): 360 [*M*⁺+1, 40], 292 (100), 264 (97), 252 (25), 240 (31), 204 (24), 184 (19), 154 (31), 136 (49), 109 (97), 81 (26). **HRMS** [*M*+1] Calculada para C₂₁H₃₀NO₂S 360.1997, encontrada 360.2006.

2. Preparación de los Complejos Quirales de Au(I)

Preparación de los complejos de oro quirales con ligandos fosforamidito **Au6-Au16**, a partir del binol correspondiente ejemplificada para (S,S,S)-**Au11**.²⁰³



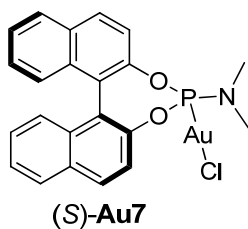
Sobre una disolución de PCl_3 (0.072 mL, 0.823 mmol) y Et_3N (0.146 mL, 1.049 mmol) en tolueno (3.5 mL) a temperatura ambiente, se adicionó gota a gota la (S)- bis(S)-1-feniletil)amina (0.183 mL, 0.807 mmol) y la mezcla se agito a 70°C durante 3 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió Et_3N (0.251 mL, 1.80 mmol). Se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una disolución del binol (0.354 g, 0.807 mmol) en tolueno (3.5 mL). La reacción se dejó agitando durante la noche hasta alcanzar lentamente la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en el rotavapor y el crudo de color amarillo se purificó mediante cromatografía en columna (15-30% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexano}$) para dar el fosforamidito (S,S,S)-**27** (0.460 g, 82%, sólido blanco). La transformación del ligando en el complejo (S,S,S)-**Au11** se realizó mediante un procedimiento previamente descrito para complejos de este tipo.²⁰⁴ (S,S,S)-**Au11** (91%), **¹H-NMR** (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.14-7.96 (m, 4H), 7.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.63-7.03 (m, 20H), 6.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 4.71-4.57 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 6H) **³¹P-NMR** (121.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 126.83.



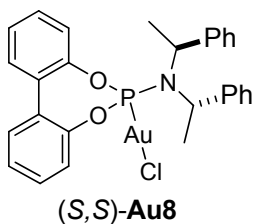
¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.10-6.98 (m, 2H), 3.80-3.62 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6.9$, 12H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 152.8, 148.9, 148.8, 131.4, 130.2, 130.0, 129.4, 129.0, 126.3, 124.7, 121.8, 121.8, 121.4, 116.7, 47.6, 47.5, 23.7, 23.7. **³¹P-NMR** (121.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 124.57. mp 137°C .

²⁰³ Los ligandos de los complejos de oro **Au6-11** eran compuestos conocidos, para más detalles ver: Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Lefort, L.; De Vries, J. G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1267

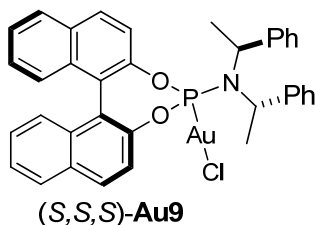
²⁰⁴ El complejo de oro se preparó siguiendo el procedimiento descrito en: Alder, M. J.; Flower, K. R.; Pritchard, R. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 629, 153.



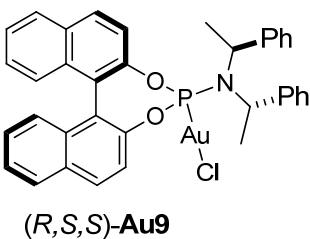
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.08-7.88 (4H, m), 7.59-7.19 (8H, m), 2.72 (6H, d, J = 12.1). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 147.5, 147.3, 146.5, 146.4, 132.2, 132.1, 131.9, 131.6, 131.4, 131.2, 128.6, 128.5, 128.3, 127.3, 126.9, 126.8, 126.8, 125.9, 125.8, 124.1, 123.9, 122.4, 122.0, 120.8, 120.2, 117.7, 37.4, 37.2. **³¹P-NMR** (121.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 126.78. mp > 200 °C.



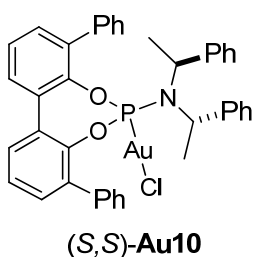
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.58-7.52 (2H, m), 7.46-7.32 (5H, m), 7.28-7.24 (8H, m), 7.21-7.16 (5H, m), 4.95-4.75 (2H, m), 1.86 (6H, d, J = 7.12) **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 149.7, 149.5, 148.3, 148.2, 140.6, 140.5, 130.5, 130.3, 130.2, 130.0, 129.6, 129.2, 128.5, 128.0, 127.9, 126.8, 126.2, 122.6, 122.6, 121.5, 121.4, 53.8, 53.7, 21.2, 21.1. **³¹P-NMR** (121.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 126.11. mp > 200 °C.



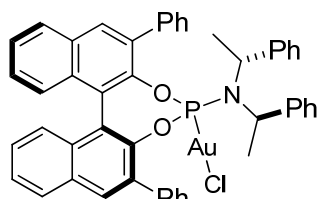
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.06-7.92 (m, 4H), 7.51-7.21 (m, 18H), 4.97-4.88 (m, 2H), 1.71 (d, J = 7.10 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 148.1, 147.9, 147.0, 146.9, 140.4, 140.3, 132.4, 132.3, 131.9, 131.7, 131.1, 130.7, 128.6, 128.2, 128.2, 128.0, 127.7, 127.2, 126.9, 126.7, 125.8, 125.7, 122.8, 122.8, 121.4, 121.2, 121.0, 54.8, 54.7, 21.4, 21.3. **³¹P-NMR** (121.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 129.38. [α]_D²³ = + 118 (c 0.72, CHCl₃). mp 134 °C.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 – 7.80 (m, 4H), 7.46 – 6.95 (m, 18H), 4.68 – 4.57 (s, 2H), 1.75 (d, J = 7.1, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz,) δ 148.1, 147.9, 147.0, 147.0, 140.6, 140.6, 132.4, 132.3, 132.0, 131.8, 131.2, 130.7, 128.7, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.2, 126.8, 126.8, 126.7, 125.8, 125.7, 122.8, 122.7, 121.4, 121.2, 120.5, 53.8, 53.7, 21.0. **³¹P NMR** (121 MHz) δ 126.74. [α]_D²³ = - 217 (c 0.52, CHCl₃). mp 122 °C.

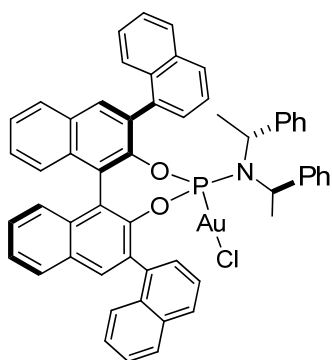


¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.62-7.05 (m, 22 H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 4.58-4.48 (m, 2H), 1.10 (d, J = 7.2 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 140.8, 140.7, 140.6, 136.5, 136.4, 134.3, 134.2, 133.8, 131.6, 130.2, 130.1, 130.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.5, 126.3, 126.1, 53.6, 53.5, 20.0. **³¹P-NMR** (121.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 125.1. [α]_D²³ = - 43 (c 0.58, CHCl₃). mp 95°C.



(S,R,R)-Au11

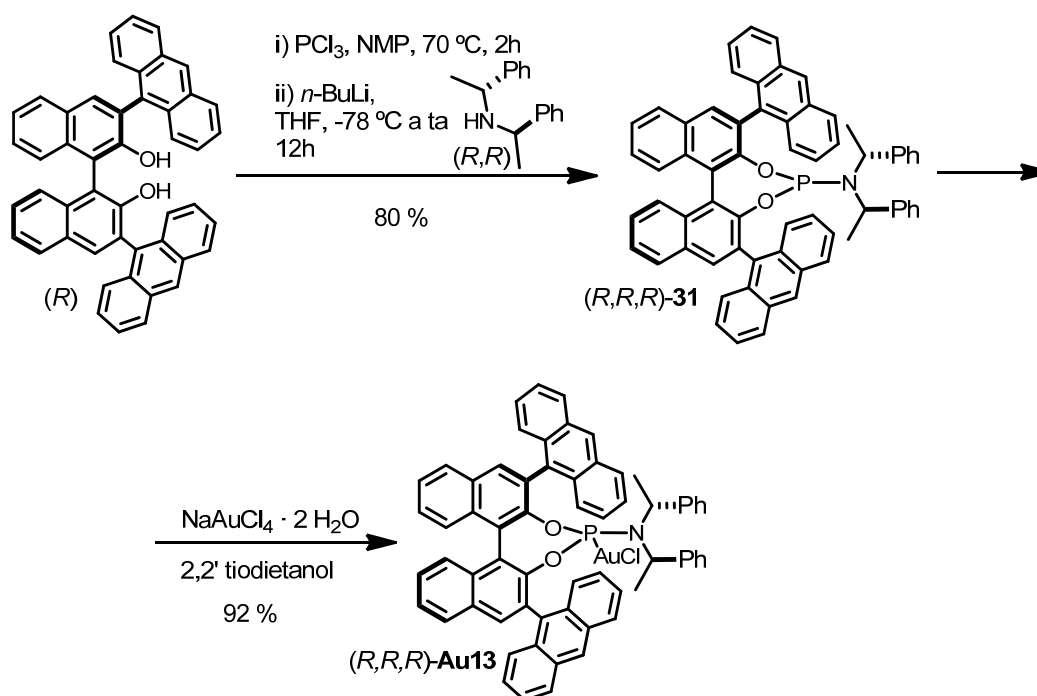
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 8.05 – 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.99 – 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90– 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.67 – 7.64 (m, 2H), 7.58 – 7.37 (m, 10H), 7.33 – 7.13 (m, 4H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 6.81 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7.0, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 145.5, 145.4, 144.8, 144.8, 140.8, 140.8, 136.6, 136.3, 134.7, 134.6, 133.1, 132.3, 132.0, 131.9, 131.8, 131.1, 131.0, 130.8, 130.5, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 127.4, 127.3, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 126.2, 126.1, 124.0, 123.1, 53.4, 53.3, 20.2. **³¹P-NMR** (121.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 123.51. mp > 171 °C.



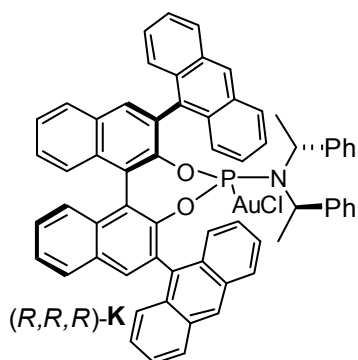
(R,R,R)-Au12

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 – 7.86 (m, 8H), 7.77 (d, J = 8.5, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 7H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.02 (t, J = 7.4, 2H), 6.76 (t, J = 7.8, 4H), 6.39 (d, J = 7.6, 4H), 4.42 (dq, J = 14.3 y 7.1 Hz, 2H), 0.89 (dd, J = 14.6 y 9.8 Hz, 6H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ 146.90, 146.64, 144.97, 144.87, 139.96, 139.89, 134.69, 134.64, 134.38, 133.64, 133.43, 133.06, 132.77, 132.56, 132.43, 132.17, 132.02, 131.82, 131.51, 130.90, 130.70, 129.30, 128.78, 128.65, 128.37, 128.28, 128.05, 127.78, 127.63, 127.54, 127.25, 126.80, 126.62, 126.37, 126.33, 126.24, 126.13, 126.01, 124.32, 124.25, 122.11, 55.06, 54.89, 19.71. **³¹P-NMR** (121.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 126.950. ESI-MS (CH₃CN, MeOH, TFA) : 1046.2 [M⁺ + Na: (C₅₆H₄₂AuClNO₂PPNa)], 100, 988.4 [M⁺ - Cl: (C₅₆H₄₂AuNO₂P)], 50. [α]_D²³ = - 108 (c 0.84, CHCl₃). mp 145 °C.

Procedimiento para la Síntesis de (R,R,R)-Au13.



El ligando (R,R,R)-31 se preparó a partir del binol comercial, (R)-3,3'-di(antracen-9-il)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol siguiendo un procedimiento descrito por Trost.²⁰⁵ PCl_3 (4 mL, 45,7 mmol) se añadió a un Shlenck previamente cargado con (1R,3R)-3,3'-di(antracen-9-il)-1,1'-binaftil-2,2'-diol (200 mg, 0,313 mmol) y N-Metilpirrolidin-1-ona (NMP, 0,030 μL , 0,313 μmol). La disolución amarilla resultante se puso abajo agitación a 70°C durante 1 h. Tras alcanzar temperatura ambiente, se eliminó el PCl_3 mediante vacío y el residuo resultante se lavó bajo argón con tolueno (3x3mL) para eliminar el exceso de PCl_3 . La espuma de color amarilla obtenida se disolvió bajo argón en THF (4 mL) y se enfrió a -78°C . Simultáneamente en otro Shlenck se adicionó gota a gota $n\text{-BuLi}$ (0,266 mL, 0,625 mmol) sobre una disolución de (R)-bis((R)-1-feniletíl)amina (143 μL , 0,625 mmol) en THF (4 mL). A continuación la disolución resultante se enfrió a -78°C y se adicionó vía canula gota a gota sobre la disolución del binol. La mezcla resultante se dejó alcanzar



temperatura ambiente durante la noche, el disolvente se eliminó en el rotavapor y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (5-10 % CH_2Cl_2 , 5-10 % EtOAc en Hexano) para dar el compuesto (R,R,R)-31 (223 mg, 0,250 mmol). Sólido amarillo, 80%. La transformación del ligando en el complejo de oro se realizó mediante un procedimiento previamente descrito para complejos de este tipo.²⁰⁶ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 – 8.00 (m,

²⁰⁵ Trost, B. M.; Silverman, S.; Stambuli, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12398.

²⁰⁶ El complejo de oro se preparó siguiendo el procedimiento descrito en: Alder, M. J.; Flower, K. R.; Pritchard, R. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 629, 153.

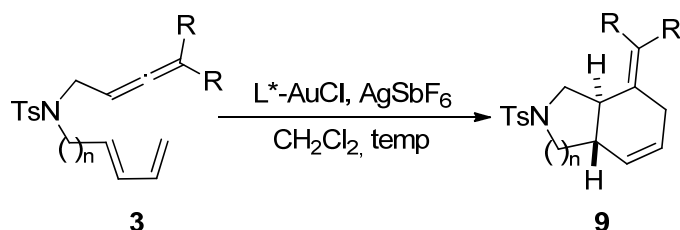
5H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.79 – 7.39 (m, 13 H), 7.35 (dd, $J = 11.4$ y 4.0 Hz, 1H), 7.14 – 6.99 (m, 2H), 6.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.51 (t, $J = 7.8$, 4H), 5.56 (d, $J = 7.7$, 4H), 3.89 – 3.59 (m, 2H), 0.22 (d, $J = 7.1$, 6H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 139.3, 139.2, 135.9, 134.9, 133.9, 133.8, 132.1, 132.0, 131.4, 131.4, 131.0, 130.8, 130.6, 130.5, 130.5, 130.1, 129.0, 128.9, 128.67, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.6, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 126.7, 126.4, 126.3, 126.2, 126.1, 125.9, 125.7, 125.3, 124.6, 53.6, 53.5, 19.8. **^{31}P -NMR** (121.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 124.148. **ESI-MS** (CH_3CN , MeOH, TFA) : 1146.3 [$\text{M}^+ + \text{Na}$: ($\text{C}_{64}\text{H}_{46}\text{AuClNO}_2\text{PNa}$)], 51, 1088.3 [$\text{M}^+ - \text{Cl}$: ($\text{C}_{64}\text{H}_{46}\text{AuNO}_2\text{P}$)], 100. $[\alpha]_{\text{D}23} = -67.9$ (c 0.43, CHCl_3). mp 159 °C.

3. Procedimiento General para la cicloadición [4C+2C] enantioselectiva con el complejo con (R,R,R)-Au13

Ejemplificada para la cicloadición de **3a**

Una disolución del alenodieno **3a** (100 mg, 0.291 mmol) en CH₂Cl₂ (0.8 mL) se añadió sobre una suspensión de [(R,R,R)-**Au13**] (6.55 mg, 5.82 %mol o 2 mol%) y AgSbF₆ (2.0 mg, 5.82 %mol o 2 mol%) en CH₂Cl₂ (1.2 mL) en un Schlenk bajo argón a -15 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 3 h (seguimiento por *tlc*) y se filtró sobre florisil lavando con Et₂O. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (10-15% Et₂O/Hexano) para proporcionar 87 mg del cicloaducto puro **9a** (87%). El exceso enantiomérico del 92% se determinó mediante análisis por HPLC provisto de un detector DAD y con una columna quiral Chiralcel IA (0.5 mL/min, Hexano : *i*-PrOH = 99 : 1)..

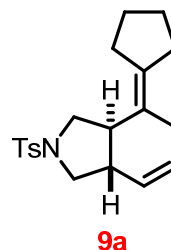
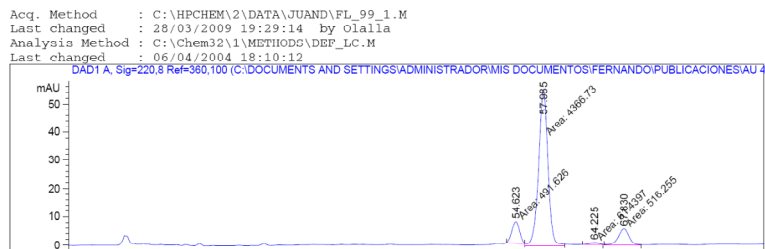
Tabla 23. Cicloadición [4+2] enantioselectiva con de los sustratos **3a**, **3c**, **3d** y **3g** con (S,S,S)-**Au11** y (R,R,R)-**Au13**.



Entrada	3	L*-AuCl	Temp. (°C)	rdto	9	ee, (%)
1	3a	(S,S,S)- Au11	- 30	82%	9a	80 (-)
2	3c	(S,S,S)- Au11	- 15	84%	9c	76 (-)
3	3d	(S,S,S)- Au11	- 15	70%	9d	86 (-)
4	3g	(S,S,S)- Au11	- 15	55%	9g	52 (-)
5	3a	(R,R,R)- Au13	- 15	82%	9a	91 (+)
6	3c	(R,R,R)- Au13	- 15	93%	9c	92 (+)
7	3d	(R,R,R)- Au13	- 15	88%	9d	97 (+)
8	3g	(R,R,R)- Au13	- 15	90%	9g	91 (+)
9	3a	(R,R,R)- Au13	- 15	87%	9a	92 (+)
10	3c	(R,R,R)- Au13	- 15	92%	9c	92 (+)

Cromatogramas Tabla 23.

Tabla 23, entrada 1. Reacción a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ con (*S,S,S*)-**1**. **9a**: 80% ee. **4a**: 80% ee. Tiempos de retención, **9a**: 54.6 y 57.9 min; **4a**: 64.2 y 67.8 min.



rac-**9c**: Muestra racemica comparativa. Condiciones experimentales de HPLC: Chiralpak IA, Hexano/*i*PrOH = 99 : 1, 0.5 mL/min. Tiempos de retención, 49.8 y 54.4 min

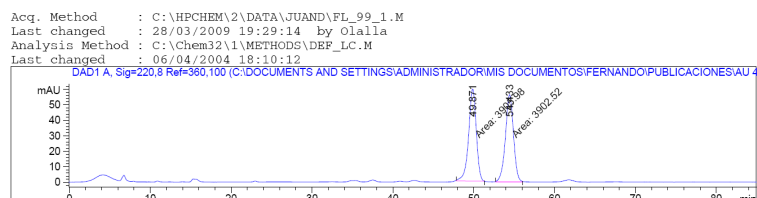
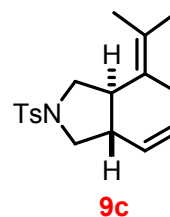
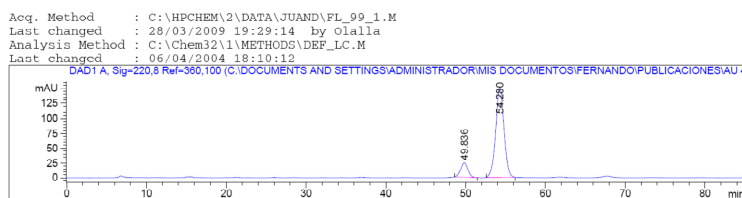


Tabla 23, entrada 2. **9c**, 76 % ee (reacción a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ con (*S,S,S*)-**1**)



rac-**9d** Muestra racemica comparativa. Condiciones experimentales de HPLC: Chiralpak IA, Hexano/*i*PrOH = 99.5 : 0.5, 0.5 mL/min. Tiempos de retención, 63.0 y 65.9 min.

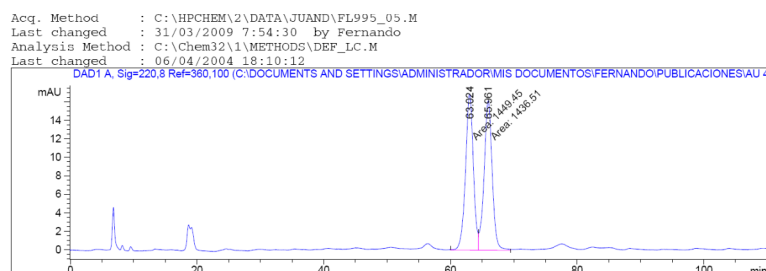
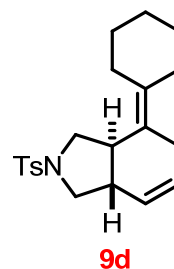
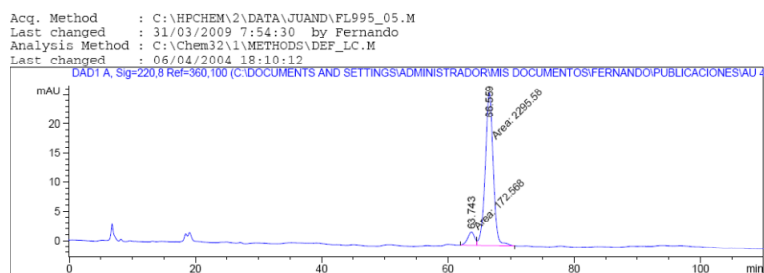


Tabla 23, entrada 3. **9d**, 86% ee (reacción a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ con (*S,S,S*)-**Au11**):



rac-9g: Muestra racemica comparativa. Condiciones experimentales de HPLC: Chiralpak IA, Hexano/iPrOH = 99.5 : 0.5, 0.5 mL/min. Tiempos de retención, 49.8 y 52.2 min.

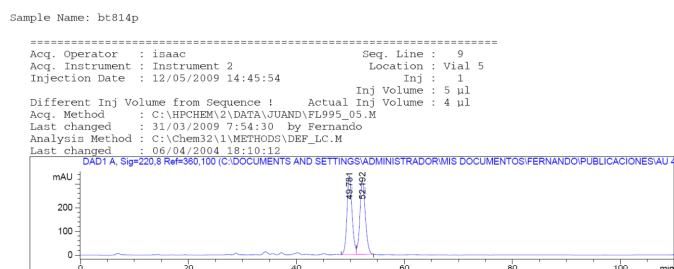


Tabla 23, entrada 4. 9g, 52% ee (reacción a -15 °C con (S,S,S)-Au11):

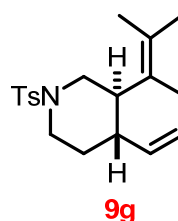
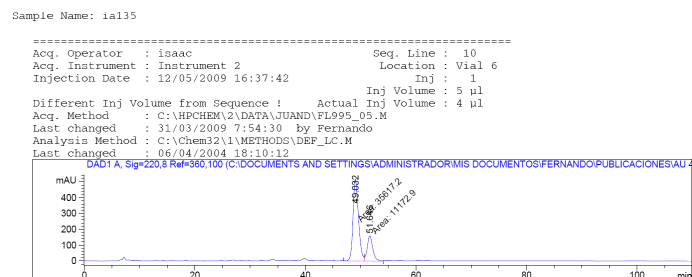


Tabla 23, entrada 5. 9a, 91% ee (reacción a -15 °C con (R,R,R)-Au13)

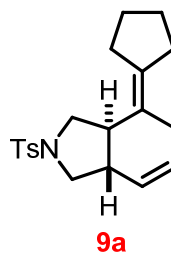
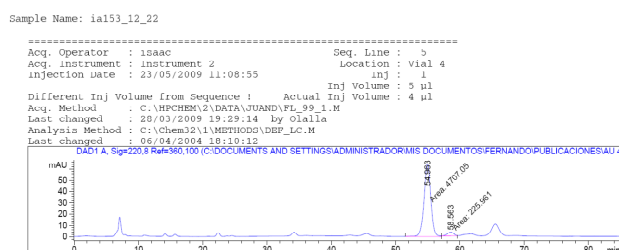


Tabla 23, entrada 6. 9c, 92% ee (reacción a -15 °C con (R,R,R)-Au13)

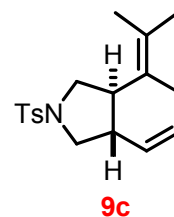
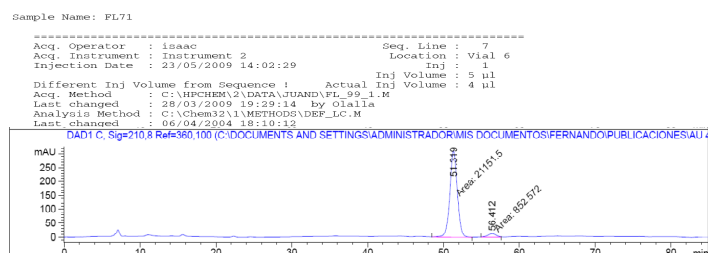
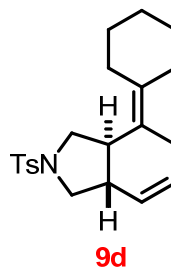
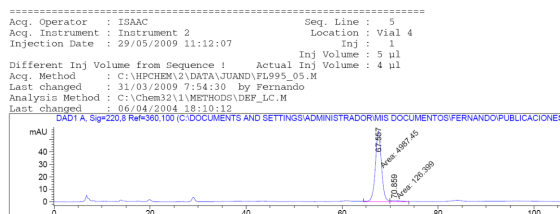


Tabla 23, entrada 7. 9d. 97% ee (reacción a -15 °C con(R,R,R)-Au13).

Sample Name: ia154_12_22



rac-9d:Muestra racemica comparativa

Sample Name: FL29

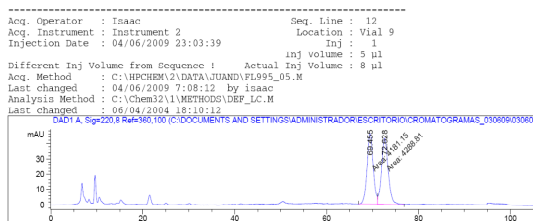
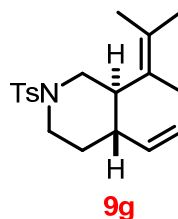
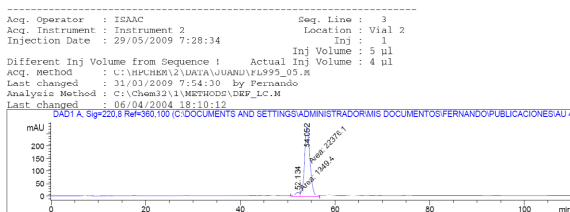


Tabla 23, entrada 8. 9g. 91% ee (reacción a -15 °C con(R,R,R)-Au13)

Sample Name: ia155_14_22



9g Muestra racemica comparativa

Sample Name: bt814p

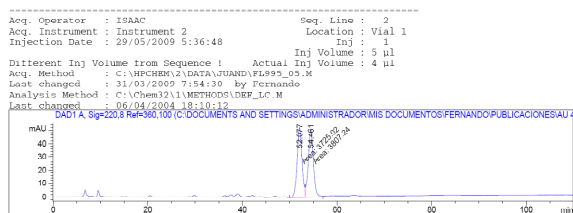


Tabla 23, entrada 9. 9a. 92% ee (reacción a -15 °C con(R,R,R)-Au13)

Sample Name: ia161

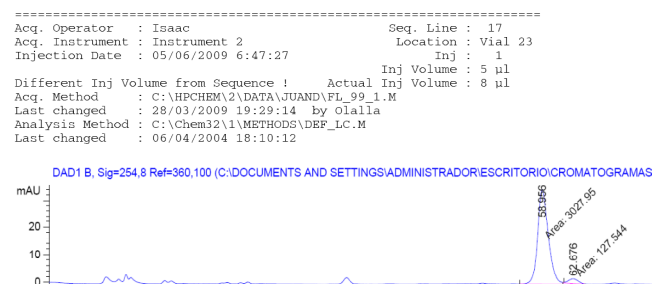
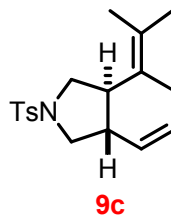
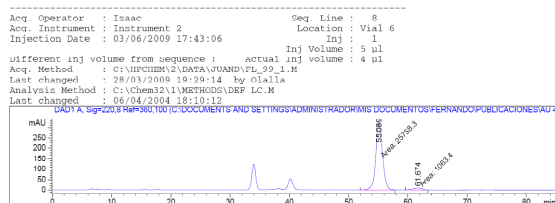


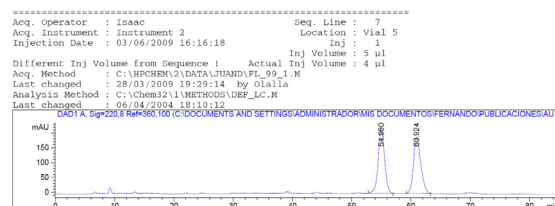
Tabla 23, entrada 10. 9c. 92% ee (reacción a -15 °C con(R,R,R)-Au13)

Sample Name: ial59cr



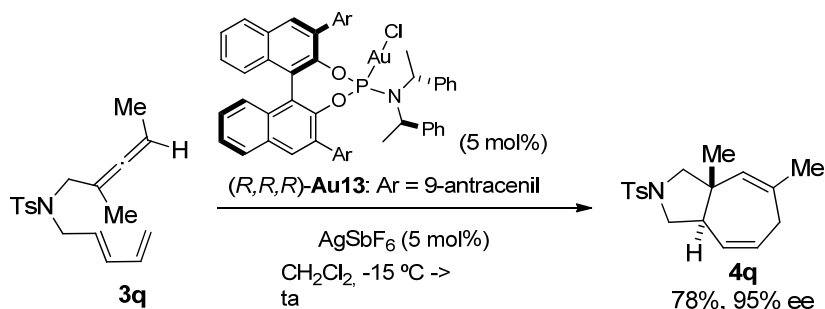
***rac*-9c: Muestra racemica comparativa**

Sample Name: ia69



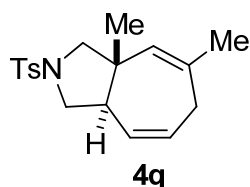
4. Procedimiento General para la cicloadición (4+3) enantioselectiva (R,R,R)-Au13

(Ejemplificado para **3q**)



Una solución del compuesto **3q** (100 mg, 0.32 mmol) en CH_3I_2 (0.8 mL) se añadió sobre una suspensión de [(R,R,R)]-**Au13** (17.7 mg, 0.016 mmol) y AgSbF_6 (5.4 mg, 0.016 mmol) en CH_2Cl_2 (1.2 ml) contenida en un Schlenk bajo argón, a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se dejó agityo hasta alcanzar temperatura ambiente y desaparición de la sustancia de partida (seguida fácilmente por *tlc*). La mezcla se filtró a través de florisil lavado con Et_2O , y la disolución resultante se concentró en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de silica-gel (5-10% Et_2O /Hexanos) para proporcionar 78 mg del cicloaducto **4q** como un sólido blanco (78%). El exceso enantiomérico se analizó mediante HPLC con columna Chiralpak IA (0.5 ml/min, hexano : *i*-PrOH = 99 : 1), mostrando un 95% ee.

(3aR,8aR)-3a,5-Dimetil-2-tosil-1,2,3,3a,6,8a-hexahidrociclohepta[c]pyrrol (**4q**).



sólido blanco (78% , 95% ee). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 2H), 5.67 – 5.56 (m, 1H), 5.41 (dt, $J = 10.7, 3.5\text{ Hz}$, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.60 (t, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 3.32 (d, $J = 9.1\text{ Hz}$, 1H), 3.10 (dd, $J = 11.8, 9.4\text{ Hz}$, 1H), 3.00 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 2H), 2.65 (dd, $J = 21.4, 6.5\text{ Hz}$, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 143.3 (C), 134.6 (C), 132.7 (C), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 60.7 (CH_2), 51.7 (CH_2), 45.4 (CH), 43.8 (C), 35.5 (CH_2), 27.2 (CH_3), 21.7 (CH_3), 20.4 (CH_3). **LRMS** (m/z , CI): 318 [M^{++1} , 23], 252 (27), 177 (49), 149 (56), 93 (100), 57 (99). **HRMS** [M^{+1}] Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}$ 318.1528; encontrada 318.1522. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = + 50(c\ 1.3\ \text{CHCl}_3)$. HPLC condiciones experimentales:²⁰⁷ Chiralpak IA, (0.5 ml/min, hexano : *i*-PrOH = 99 : 1)

La estructura del producto **4q**, con un carbono cuaternario en una de las posiciones puente, se confirmó mediante cristalografía de Rayos X, observándose la estereoquímica

²⁰⁷ Se preparó una mezcla racémica de siguiendo las condiciones de reacción descritas en: B. Trillo, F. López, M. Gulías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 951

trans de la fusión (Figura 22). Además, se determinó su configuración absoluta (3*aR*, 8*aR*).²⁰⁸

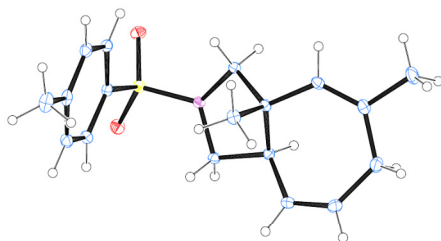
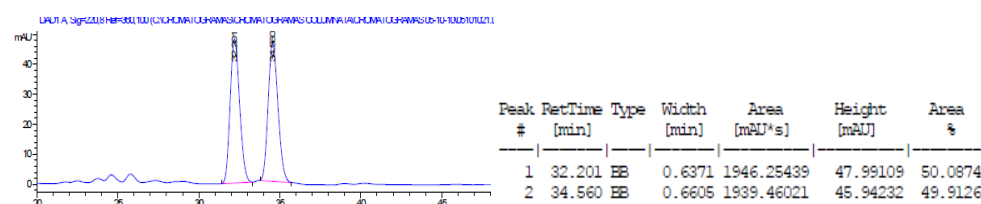


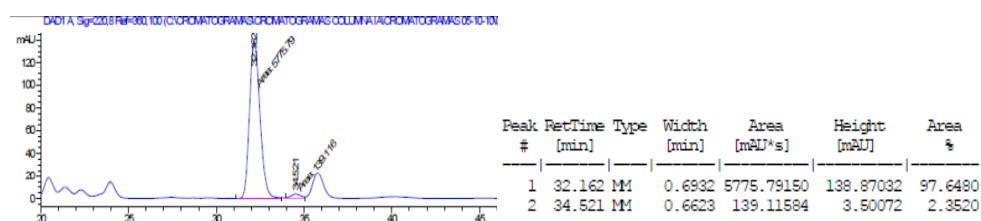
Figura 31. Estructura de Rayos X de 4q.

Cromatogramas de HPLC de 4q.

Muestra racémica de 4q

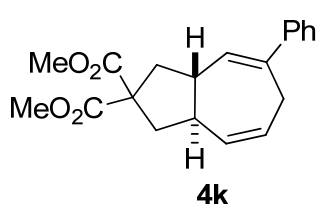


Muestra enantioenriquecida de 4q. (95.3% ee).



Dicarbóxilato de (3*aR*,8*aS*)-Dimetil 5-fenil-1,3,3*a*,8*a*-tetrahidroazuleno-2,2(6H) (4k).

Aceite amarillo (64% Combinado de una mezcla 9 : 1 de 4k y 4k')²⁰⁹. ¹H-RMN (500 MHz,



CDCl₃) δ ppm 7.23-7.12 (5H, m), 5.86 (1H, dd, *J* = 4.5, 2.2 Hz), 5.70-5.61 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.52-3.45 (1H, m), 3.14 (1H, dd, *J* = 18.9, 6.0 Hz), 2.93-2.86 (1H, m), 2.79 (1H, dd, *J* = 13.3, 7.4 Hz), 2.70 (1H, dd, *J* = 13.2, 7.3 Hz), 2.57-2.50 (1H, m), 2.06 (1H, dd, *J* = 13.2, 12.1 Hz), 1.94 (1H, t, *J* = 12.9 Hz);

¹³C-RMN (125.8 MHz, CDCl₃) δ ppm 173.4 (C), 143.9 (C), 140.7 (C), 131.6 (CH), 130.4 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 57.6 (C), 52.8 (CH₃), 43.6 (CH), 43.5 (CH), 40.9 (CH₂), 40.9 (CH₂), 32.3 (CH₂); LRMS (*m/z*, *I*): 327 ([M⁺ + 1], 56), 295 (96), 267 (100); HRMS [M+1] calculada para C₂₀H₂₃O₄ 327.1596, encontrada 327.1592. [α]_D²³ = + 7 (c 1.1 CHCl₃).

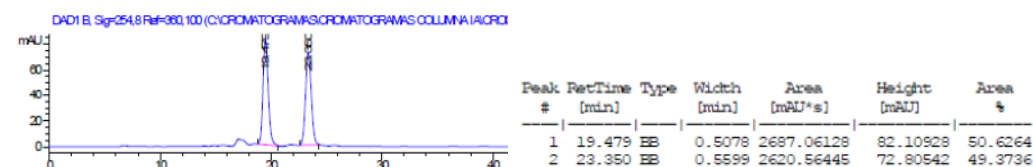
²⁰⁸ CCDC 836784 contiene los datos cristalográficos para esta estructura (4q). Estos datos pueden ser obtenidos libremente de Cambridge Crystallographic Data Centre a través de www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

²⁰⁹ 4k y 4k' eran conocidos y habían sido descritos previamente en: B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, A. Lledós, L. Castedo, J. L. Mascareñas *Chem Eur. J.* **2009**, *15*, 3336. No pudieron separarse completamente por columna.

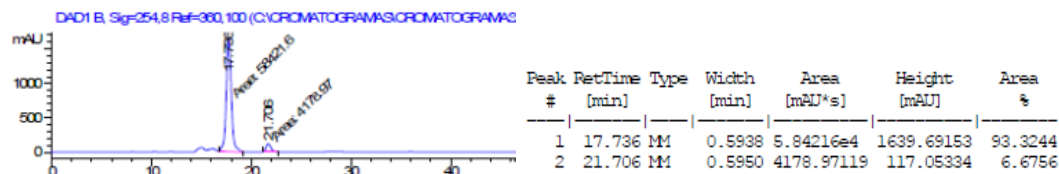
Cromatogramas de HPLC de **4k**.

Condiciones HPLC: Chiralpak IA, Hexano/*i*PrOH = 99 / 1, 0.5 mL/min.

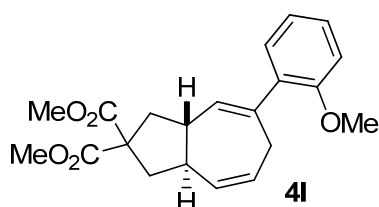
Muestra racémica de **4k**.²¹⁰



Muestra enantioenriquecida de **4k** (86.6% ee).



Dicarboxilato de (3*a*S,8*a*R)-Dimetil-5-(2-metoxifenil)-1,3,3*a*,8*a*-tetrahidro azuleno-2,2(6*H*) (**4l**).



Aceite incoloro. (91%) combinado de una mezcla 3.5:1 de **4l** y **4l'**: **4l**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (td, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 5.74 (dd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.64 – 5.58 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.40 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 18.9, 6.2 Hz, 1H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 24.7, 13.2, 7.3 Hz, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.09 – 1.89 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.0 (C), 172.0 (C), 155.3 (C), 139.4 (C), 133.0 (C), 130.3 (CH), 129.9 (CH), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 125.5 (CH), 119.4 (CH), 109.7 (CH), 56.6 (C), 54.4 (CH₃), 51.7 (CH₃), 42.6 (CH), 42.4 (CH), 39.9 (CH₂), 39.8 (CH₂), 32.0 (CH₂). LRMS (*m/z*, *I*): 357 [M⁺+1, 13], 297 (40), 121 (54), 57 (100), 55 (90). HRMS [M+1] Calculada para C₂₁H₂₅O₅ 357.1702, encontrada 357.1694. [α]_D²³ = - 27 (c 7.0 CHCl₃).

Análisis estereoquímico de **4l**.

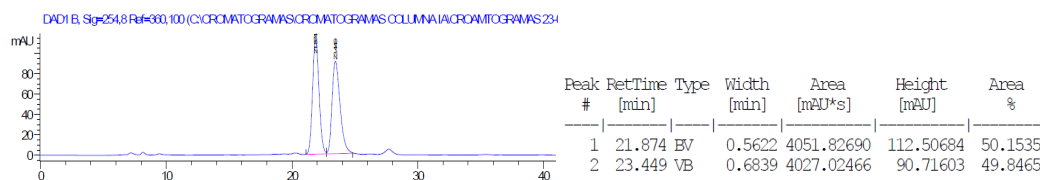
El análisis estereoquímico de **4l** se realizó por analogía con **4k**.

Cromatogramas de HPLC de 4l. Condiciones experimentales de HPLC: Chiralpak IA, Hexano/*i*-PrOH = 99.5/0.5, 0.5 mL/min.

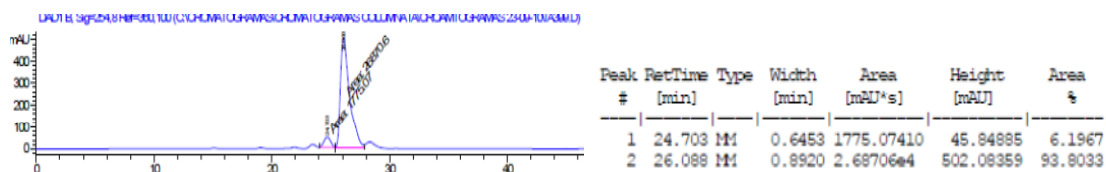
Muestra racémica de **4l**.²¹¹

²¹⁰ Se preparó una mezcla racémica en un rendimiento del 90 % según condiciones descritas en: B. Trillo, F. López, M. Gulías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 951.

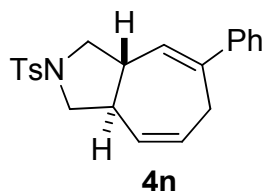
²¹¹ Se preparó una muestra racémica de acuerdo al procedimiento descrito en: B. Trillo, F. López, M. Gulías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 951



Muestra enantioenriquecida de **4l** (87.8% ee).



(3aR,8aR)-5-fenil-2-tosil-1,2,3,3a,6,8a-hexahidrociclohepta[c]pirrol (**4n**).



74% . ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 – 6.86 (m, 7H), 5.79 (s, 1H), 5.70 – 5.63 (m, 1H), 5.57 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 3.17 – 3.11 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 10.8, 9.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 11.3, 9.6 Hz, 1H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.64 – 2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (C), 143.3 (C), 141.8 (C), 134.2 (C), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 53.4 (CH₂), 53.3 (CH₂), 42.6 (CH), 42.4 (CH), 32.7 (CH₂), 21.5 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *I*): 366 ([M+1], 100), 210 (63), 181 (36), 167 (27), 155 (22), 91 (49). **HRMS** [M+1] Calculada para C₂₂H₂₄NO₂S, 366.1528 encontrada 366.1529. [α]_D²³ = + 41(c 3.5 CHCl₃).

Análisis estereoquímico de **4n**.

La asignación estereoquímica de **4n** se realizó mediante experimentos de RMN mono y bidimensionales (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). La observación de señales de NOESY entre los hidrogenos H1'-H8a, H3-H3a, H1-H3a y la ausencia de NOESY entre H3a-H8a, H3a-H3' y H3a-H1' es consistente con la fusión *trans* propuesta (Figura 19).

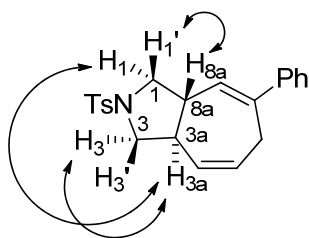
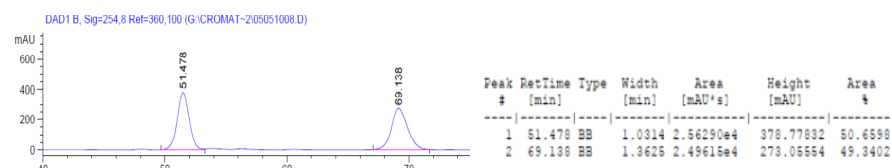


Figura 32. Señales de NOESY observadas para **4n**.

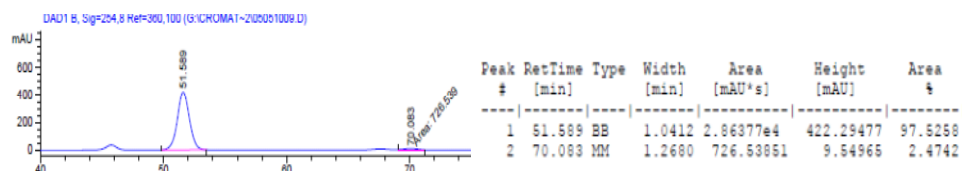
Cromatogramas de HPLC de **4n**.

Condiciones de HPLC: Chiralpak IA, Hexano/*i*PrOH = 97 / 3, 0.5 mL/min.

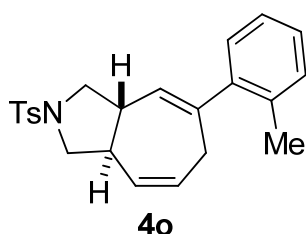
Muestra racémica de **4n**.²¹²



Muestra enantioenriquecida de **4n** (95% ee).



(3a*R*,8a*R*)-5-(*o*-Tolil)-2-tosil-1,2,3,3a,6,8a-hexahidrociclohepta[c]pirrol (**4o**).



68% ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.68 – 5.59 (m, 2H), 5.50 (dd, *J* = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 2H), 3.32 (d, *J* = 19.7 Hz, 1H), 3.10 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 11.3, 9.6 Hz, 1H), 2.95 – 2.89 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 19.4, 5.0 Hz, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.2 (C), 143.4 (C), 142.8 (C), 134.6 (C), 134.3 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 53.3 (CH₂), 53.3 (CH₂), 42.7 (CH), 42.4 (CH), 34.5 (CH₂), 21.5 (CH₃), 19.9 (CH₃). LRMS (*m/z*, *I*): 380 ([M+ +1], 100), 224 (41), 208 (24), 195 (14), 93 (14). HRMS calculada para C₂₃H₂₆NO₂S 380.1684, encontrada 380.1680. [α]_D²³ = - 4 (c 0.7 CHCl₃).

Análisis estereoquímico de **4o**.

La asignación estereoquímica de **4o** se realizó de forma análoga a **4n** mediante experimentos de mono y bidimensionales de RMN (Figura 20), y por analogía con **4n**.

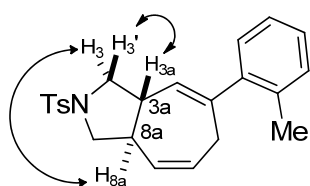


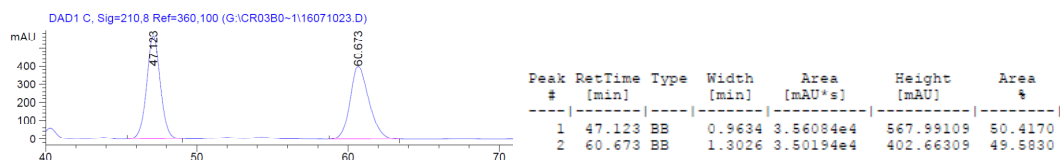
Figura 33. Señales de NOESY observadas para **4o**.

Cromatogramas de HPLC de **4o**.

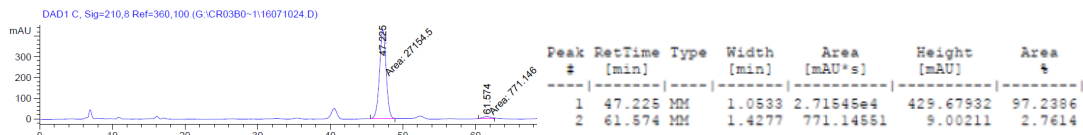
Condiciones experimentales de HPLC: Chiralpak IA, Hexano / *i*PrOH = 98 / 2, 0.5 mL/min.

Muestra racémica de **4o**.²¹³

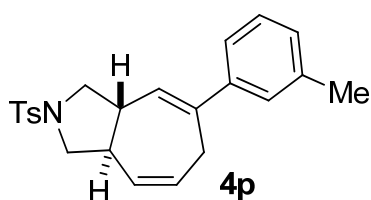
²¹² Una muestra racémica se preparó siguiendo el procedimiento descrito en: B. Trillo, F. López, M. Gulías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 951.



Muestra enantioenriquecida de **4o** (94.53% ee).



(3*aR*,8*aR*)-5-(*m*-Tolil)-2-tosil-1,2,3,3*a*,6,8*a*-hexahidrociclohepta[c]pirrol (**4p**).



75% . $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 5.78 (dd, $J = 4.3, 2.2$ Hz, 1H), 5.73 – 5.63 (m, 1H), 5.57 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.81 – 3.65 (m, 2H), 3.44 (d, $J = 19.6$ Hz, 1H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 3.06 – 2.85 (m, 2H), 2.66 – 2.51 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 143.3 (C), 143.3 (C), 141.9 (C), 137.8 (C), 134.2 (C), 129.7 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 122.9 (CH), 53.3 (CH_2), 53.3 (CH_2), 42.5 (CH), 42.4 (CH), 32.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.4 (CH_3). **LRMS** (m/z , I): 380 ($[\text{M}^+ + 1]$, 16), 304 (70), 177 (99), 149 (100), 71 (42). **HRMS** calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$ 380.1684, encontrada 380.1682. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +27$ (c 4.8 CHCl_3).

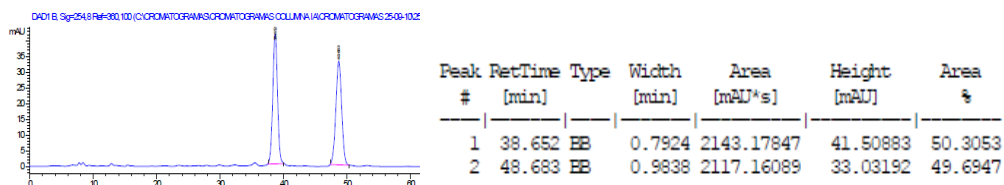
Análisis estereoquímico de 4p.

La asignación estereoquímica de **4p** se determinó por analogía con **4o**.

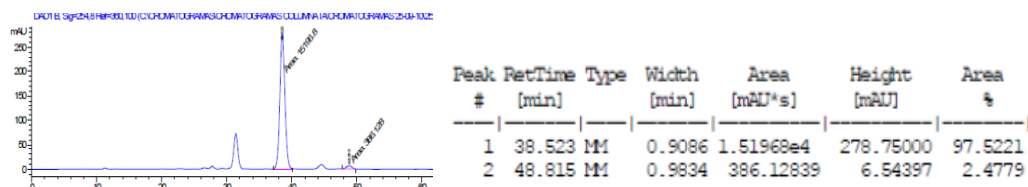
Cromatogramas de HPLC de 4p.

Condiciones de HPLC: Chiralpak IA, Hexano / *i*PrOH = 95 / 5, 0.5 mL/min.

Muestra racemica de **4p**.

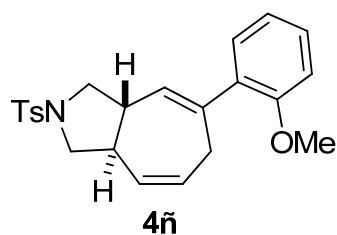


Muestra enantioenriquecida de **4p** (95% ee).



(3*aR*,8*aR*)-5-(2-Metoxifenil)-2-tosil-1,2,3,3*a*,6,8*a*-hexahidrociclohepta [c]pirrol (**4ñ**).

²¹³ Una muestra racémica se preparó en un 46 % de rendimiento (no optimizado) siguiendo el procedimiento descrito en: B. Trillo, F. López, M. Gullías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 951



80% . $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 14.3, 7.8 Hz, 2H), 5.69 – 5.58 (m, 2H), 5.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.82 – 3.64 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 3.07 – 2.85 (m, 3H), 2.72 – 2.54 (m, 1H), 2.44 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156.2 (C), 143.3 (C), 141.7 (C), 134.3 (C), 133.3 (C), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 120.5 (CH), 110.6 (CH), 55.4 (CH₃), 53.3 (CH₂), 53.2 (CH₂), 42.4 (CH), 42.4 (CH), 33.3 (CH₂), 30.3 (CH₃) 21.5 (CH₃). **LRMS** (m/z , I): 396 ([M⁺, +1], 13), 220 (84), 205 (85), 177 (98), 149 (100), 57 (65). **HRMS** [M+1]: calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$ 396.1633, encontrada 396.1632. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ = - 4 (c 0.7 CHCl_3).

Análisis estereoquímico de 4ñ.

La configuración de **4ñ** también se determinó por RMN, pero además su estructura también se pudo confirmar mediante difracción de Rayos X de monocristal (Figura 21).²¹⁴

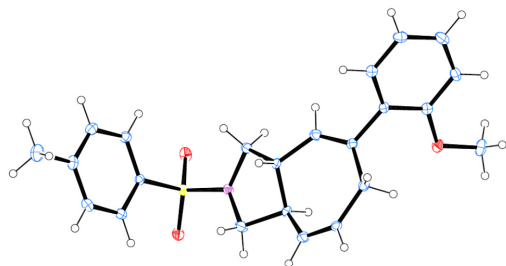
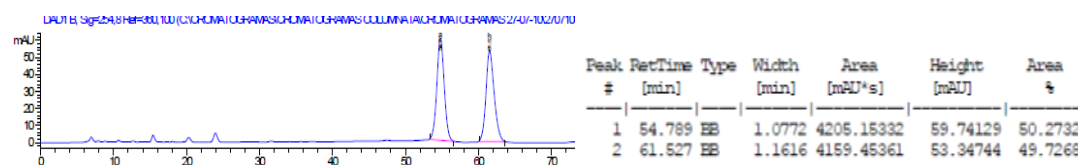


Figura 34. Estructura de Rayos X de 4ñ.

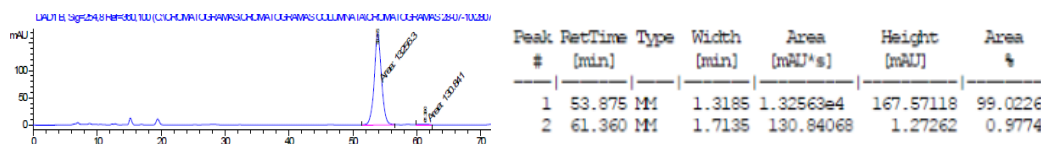
Cromatogramas de HPLC de 4ñ.

Condiciones experimentales de HPLC: Chiralpak IA, Hexano / *i*PrOH = 97 / 3, 0.5 mL/min.

Muestra racémica de **4ñ**.²¹⁵



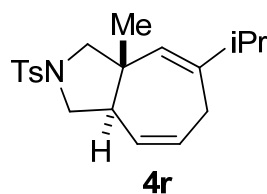
Muestra enantioenriquecida de **4ñ** (98% ee).



²¹⁴ CCDC 836785 contiene los datos cristalográficos para esta estructura (**4ñ**). Estos datos pueden ser obtenidos libremente de Cambridge Crystallographic Data Centre a través de www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

²¹⁵ Una muestra racémica se preparó siguiendo el procedimiento descrito en: B. Trillo, F. López, M. Gulías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 951.

(3*aR*,8*aR*)-5-Isopropil-3*a*-metil-2-tosil-1,2,3,3*a*,6,8*a*-hexahidrociclohepta[c]pirrol (4r**).**



76% . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.69 – 5.63 (m, 1H), 5.42 (dt, J = 6.5, 3.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.59 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 11.7, 9.5 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 2H), 2.66 (dd, J = 20.4, 6.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.1 (C), 142.1 (C), 134.6 (C), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 60.5 (CH_2), 51.3 (CH_2), 45.0 (CH), 43.3 (C), 37.6 (CH), 31.0 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 19.9 (CH_3). LRMS (m/z , CI): 346 [$M^+ + 1$, 9], 177 (100), 149 (91), 99 (45), 85 (64), 57 (90). HRMS [$M + 1$] Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{S}$ 346.1841, encontrada 346.1845. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ = + 48 (c 4.1 CHCl_3).

Análisis estereoquímico de **4r.**

La asignación del aducto **4r** se realizó basyenos de nuevo en los datos obtenidos de los espectros de RMN, así como por analogía con el compuesto **4q**. La observación de señales de NOESY entre H1-Me, H3-Me, H3'-H3a, H1'-H3a y la ausencia de señales entre H3a-Me es consistente con la estructura y estereoquímica propuesta (Figura 23).

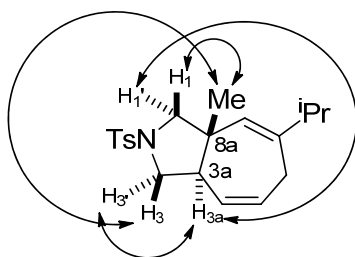
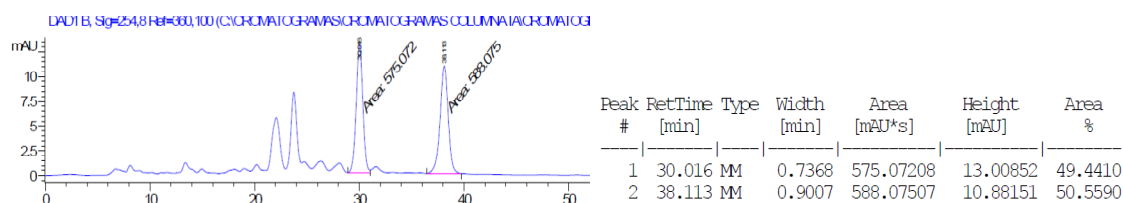


Figura 35. Señales de NOESY observadas para **4r**

Cromatogramas de HPLC de **4r.**

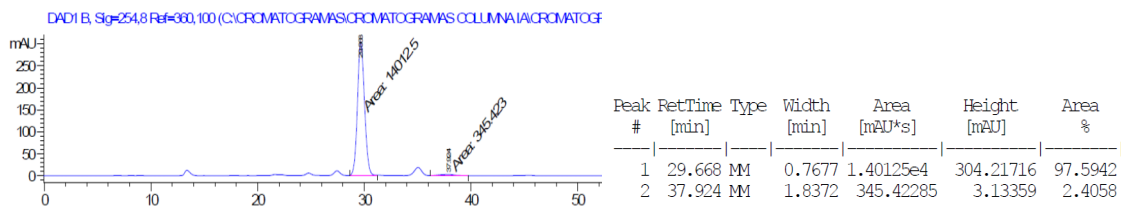
Condiciones experimentales de HPLC: Chiralpak IA, Hexano / *i*PrOH = 98 / 2, 0.5 mL/min.

Muestra racémica de **4r**.²¹⁶

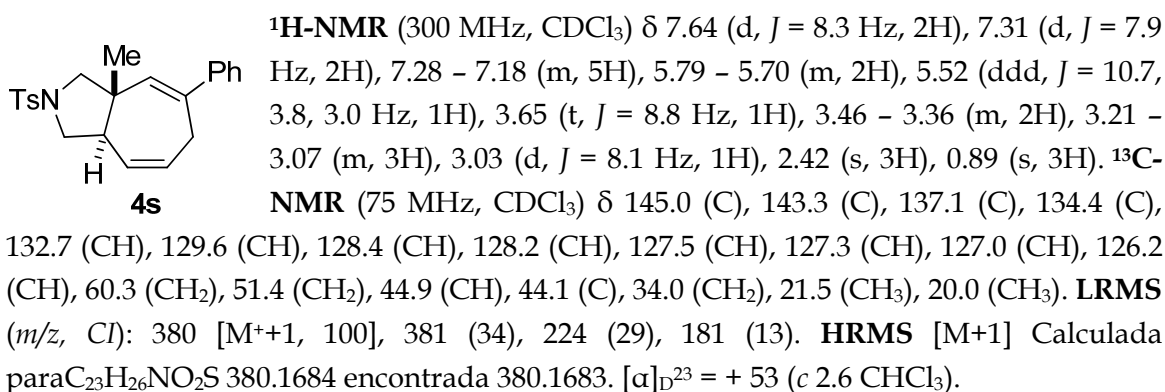


Muestra enantioenriquecida de **4r** (95.2% ee).

²¹⁶ Una muestra racémica se preparó en un siguiendo el procedimiento descrito en: B. Trillo, F. López, M. Gulías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 951



(3aR,8aR)-3a-Metil-5-phenil-2-tosil-1,2,3,3a,6,8a-hexahidrociclohepta[c]pirrol (4s).



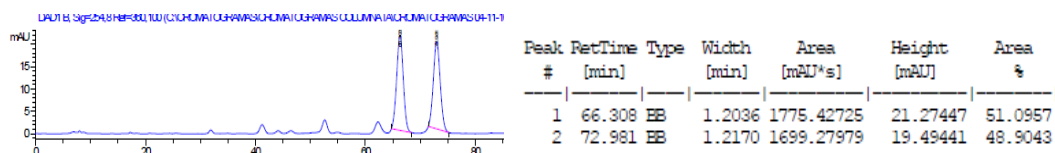
Análisis estereoquímico de 4s.

La asignación estereoquímica de **4s** se determinó por analogía de los compuestos **4q** y **4r**.

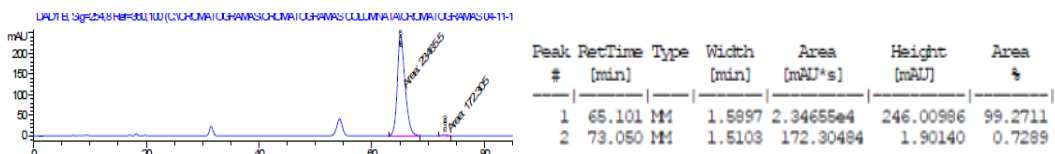
Cromatogramas de HPLC de 4s.

Condiciones experimentales de HPLC: Chiralpak IA, Hexano / *i*PrOH = 98 / 2, 0.5 mL/min.

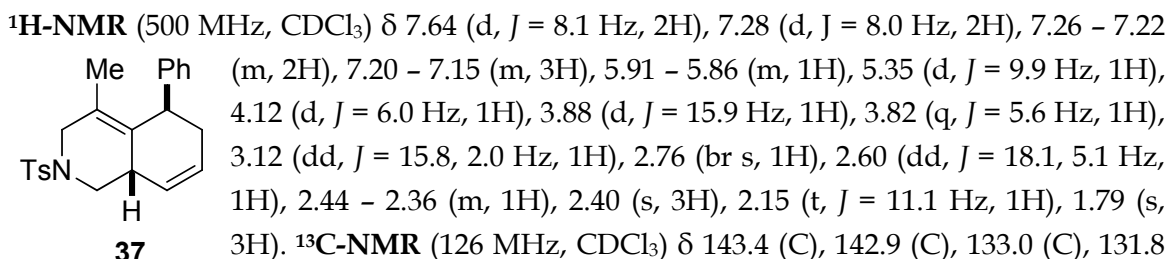
Muestra racémica de **4s**.



Muestra enantioenriquecida de **4s** (98% ee).



(5R,8aS)-4-Metil-5-phenil-2-tosil-1,2,3,5,6,8a-hexahidroisquinolina (37).



(C), 129.6 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.0 (CH), 121.5 (C), 49.6 (CH₂), 48.0 (CH₂), 38.3 (CH), 33.4 (CH), 29.6 (CH₂), 21.5 (CH₃), 15.9 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *CI*): 380 [*M*⁺+1, 100], 224 (27), 381 (26), 408 (10). **HRMS** [*M*+1] Calculada para C₂₃H₂₆NO₂S 380.1684, encontrada 380.1696. [α]_D²³ = - 109(*c* 3.2 CHCl₃).

Análisis estereoquímico de 37.

la observación de señales de NOESY entre H8a y el grupo fenilo, y la ausencia de la misma entre H5 y H8a está en concordancia con nuestra propuesta para este nuevo compuesto. Pero además, El análisis de Rayos X del monocristal obtenido mediante cristalización de una disolución del producto **37** en isopropanol/Hexano, confirmó definitivamente su estructura.²¹⁷

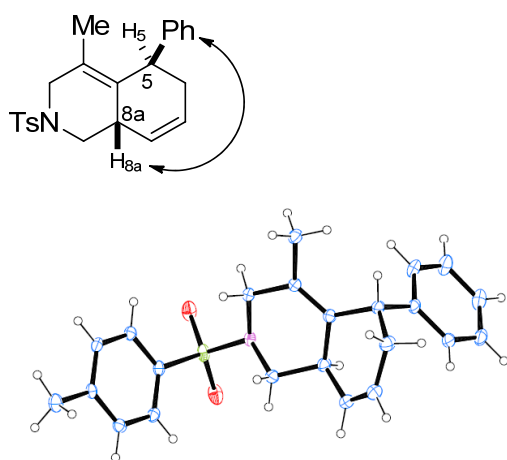
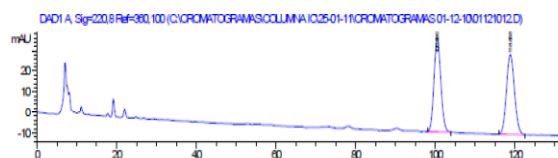


Figura 36. Señales de NOESY observadas y Estructura de Rayos X para el producto **37**

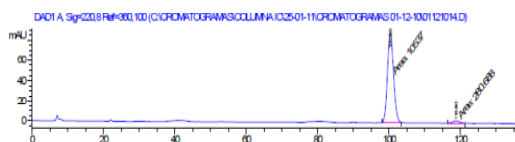
Cromatogramas de HPLC de 37.

Condiciones de HPLC: Chiralpak IC, Hexano/*i*PrOH = 95/5, 0.5 mL/min.

Muestra racemica de **37**.

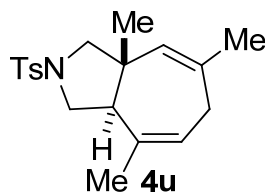


Enantioselective sample of **37**



(3a*R*,8a*R*)-3a,5,8-Trimetil-2-tosil-1,2,3,3a,6,8a-hexahidrociclohepta[c]pirrol (4u)

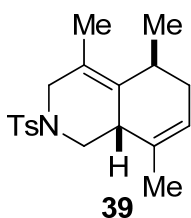
²¹⁷ CCDC 836788 contiene los datos cristalográficos para esta estructura (**37**). Estos datos pueden ser obtenidos libremente de Cambridge Crystallographic Data Centre a través de www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.



Aceite incoloro. 93% ee.(80% Combinado de **4u**, **39** y **40**) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 3.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 2.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (dd, J = 19.6, 7.7 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 143.2 (C), 134.9 (C), 134.5 (C), 132.3 (C), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 123.5 (CH), 60.0 (CH_2), 49.0 (CH_2), 46.7 (CH), 43.4 (C), 33.0(CH_2), 27.2 (CH_3), 22.3 (CH_3), 21.5 (CH_3), 20.1 (CH_3).

La estructura del producto **4u** así como su estereoquímica se determinó en base a la comparación de los datos de RMN con el producto **4q**, sin sustitución en el dieno.

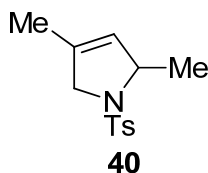
(5S,8aS)-4,5-Dimetil-2-tosil-1,2,3,5,6,8a-hexahidroisoquinolina (39)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 11.1, 5.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 2H), 2.90 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 17.2, 5.7 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

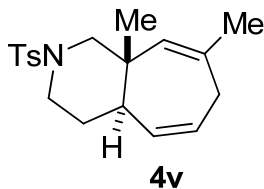
la estructura del compuesto **39** se determinó por comparación con el producto **37**.

2,4-Dimethyl-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole (40)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 5.20 (d, J = 32.3 Hz, 1H), 4.47 (brs, 1H), 4.05 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.67 (m, 3H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 143.2 (C), 134.9 (C), 133.3 (C), 129.6 (CH), 127.4 (CH), 125.5 (CH), 63.4 (CH_2), 58.3 (CH), 22.9 (CH_3), 21.5 (CH_3), 13.9 (CH_3).

(4aR,9aS)-8,9a-Dimetil-2-tosil-2,3,4,4a,7,9a-hexahidro-1H-ciclohepta[c] piridina (4v).



95% ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.75 – 5.68 (m, 1H), 5.34 – 5.28 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.34 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 20.0, 7.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.13 (td, J = 12.3, 3.0 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.76 (qd, J = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.62– 1.54 (m, 1H), 1.07 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.3 (C), 134.2 (CH), 133.3 (C), 133.1 (C), 132.2 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 57.3 (CH_2), 46.4 (CH_2), 41.1 (CH), 37.4 (C), 33.0 (CH_2), 27.8 (CH_3), 27.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 18.3 (CH_3). **LRMS** (m/z , CI): 332 [$M^+ + 1$, 100], 224 (12), 198 (5), **HRMS** [$M + 1$] Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$: 332.1684, encontrada 332.1689. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ = + 78 (c 2.4 CHCl_3).

Análisis estereoquímico de 4v.

La estructura y asignación estereoquímica del compuesto **4v** se determinó por análisis de Rayos X de un monocristal obtenido de una muestra enantiopura, lo cual también nos permitió proponer la configuración absoluta de **4v**, (4*aR*,9*aS*) (Figura 25).²¹⁸

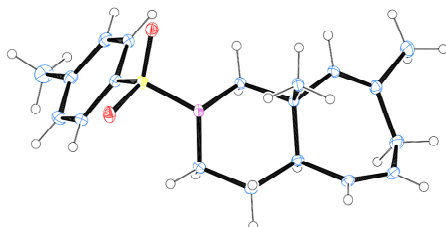
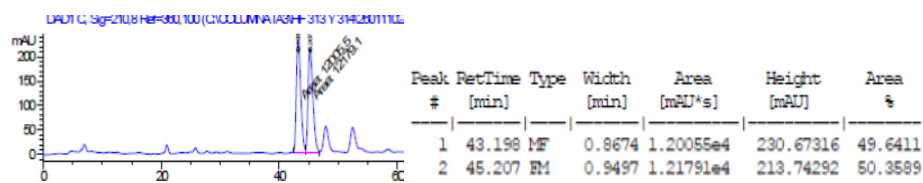


Figura 37. Estructura de Rayos X de **4v**.

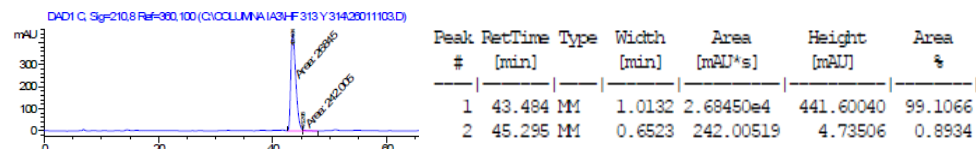
Cromatogramas de HPLC de 4v.

Condiciones de HPLC: Chiralpak IA3, Hexano/*i*PrOH = 98 / 2, 0.5 mL/min.

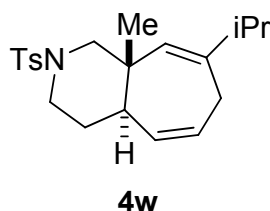
Muestra racémica de **4v**.²¹⁹



Muestra enantioenriquecida de **4v** (98.2% ee).



(4*aR*,9*aS*)-8-isopropil-9*a*-metil-2-tosil-2,3,4,4*a*,7,9*a*-hexahidro-1*H*-ciclo hepta[c]piridina (**4w**).



95% ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 0.5 Hz, 2H), 5.79 – 5.72 (m, 1H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 11.2, 1.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 18.7, 1.5 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H),

²¹⁸ CCDC 836786 contiene los datos cristalográficos para esta estructura (**4v**). Estos datos pueden ser obtenidos libremente de Cambridge Crystallographic Data Centre a través de www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

²¹⁹ Una muestra racémica se preparó en un 62 % de rendimiento (no optimizado) siguiendo el procedimiento descrito en: B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3336.

2.39 – 2.33 (m, 1H), 2.16 (td, $J = 12.6, 3.0$ Hz, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 2.01 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.77 (dq, $J = 13.0, 4.6$ Hz, 1H), 1.60 – 1.55 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.2 (C), 142.8 (C), 134.0 (CH), 133.4 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 127.6 (CH), 57.2 (CH_2), 46.4 (CH_2), 40.9 (CH), 38.4 (CH), 37.1 (C), 28.5 (CH_2), 27.6 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 21.3 (CH_3), 18.2 (CH_3). LRMS (m/z , CI): 360 [$\text{M}^+ + 1$, 40], 292 (100), 264 (97), 136 (49), 240 (31), 252 (25), 204 (24), 184 (19) HRMS [$\text{M} + 1$] Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{S}$ 360.1997, encontrada 360.2006. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +85$ (c 2.0 CHCl_3).

Análisis estereoquímico de **4w**.

La asignación de la estereoquímica del producto **4w** se realizó por analogía con el aducto **4v** y mediante experimentos de RMN bidimensional (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). La observación de señales de NOESY entre H1-Me, H4-Me, H4a-H4', H4a-H3', H4a-H1' y la ausencia de señales entre H4a-Me, H4a-H4, H1'-Me es consistente con la estructura *trans* fusionada propuesta (Figura 26).

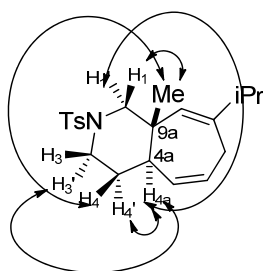
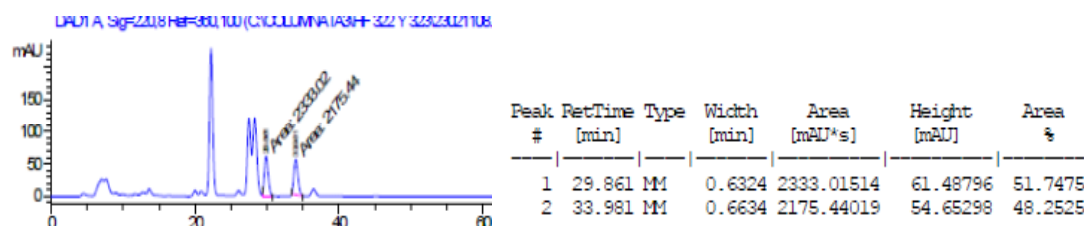


Figura 38. Señales de NOESY observadas para **4w**.

Cromatogramas de HPLC de **4w**.²²⁰

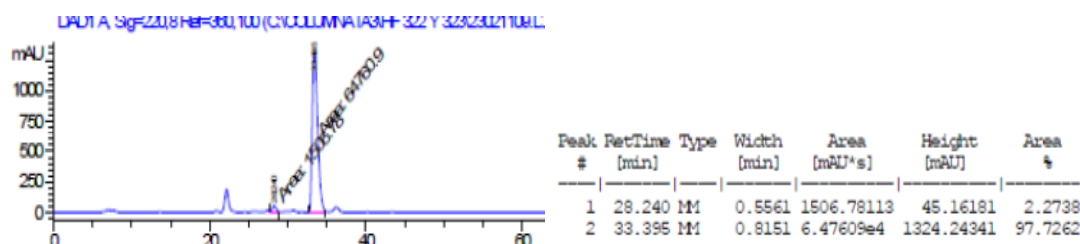
Condiciones experimentales de HPLC: Chiralpak IA3, Hexano / *i*PrOH = 98 / 2, 0.5 mL/min.

Muestra racémica de **4w**.

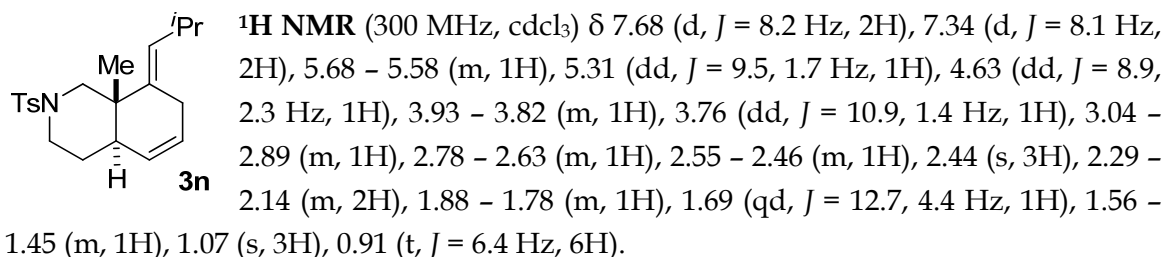


Muestra enantioenriquecida de **4w** (95.4% ee).

²²⁰ Una muestra racémica se preparó usando $\text{IPrAuCl}/\text{AgSbF}_6$ siguiendo el procedimiento descrito en: B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3336.



(4aR,8aS,E)-8a-metil-8-(2-metilpropilideno)-2-tosil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidroisoquinolina (9w)



Análisis estereoquímico de 9w.

su estructura confirmada mediante el análisis de Rayos X de un monocristal obtenido de una mezcla de productos resultado de la cicloadición racémica del sustrato **3w**, empleo el complejo $\text{IPrAuCl}/\text{AgSbF}_6$ (Figura 27).²²¹

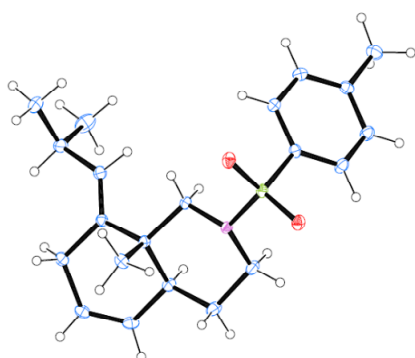


Figura 39. Estructura de Rayos X de **9w**.

²²¹ CDC 836787 contiene los datos cristalográficos para esta estructura (9w). Estos datos pueden ser obtenidos libremente de Cambridge Crystallographic Data Centre a través de www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

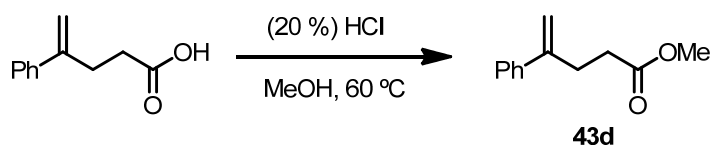
**Capítulo III. Reacciones de cicloadición
intermoleculares entre alenamidas y oxo-alquenos
catalizadas por complejos de Oro(I).**

III.1. Reacciones de cicloadición intermoleculares entre alenamidas y oxo-alquenos catalizadas por complejos de Oro(I).

1. Preparación de los precursores de cicloadición

La 3-(Propa-1,2-dien-1-il)oxazolidin-2-ona, **42a**, y la 4-Metil-N-fenil-N-(propa-1,2-dien-1-il) bencenosulfonamida, **43k**, se prepararon de acuerdo a los procedimientos previamente descritos en la bibliografía.²²² Los oxoalquenos **43a**, **43b** y **43c** eran compuestos conocidos y se prepararon a través de procedimientos experimentales descritos, partiendo igualmente del ácido 4-fenilpent-4-enoico **44**.^{223,224,225} El 5-fenilpent-5-enal **43e** es un compuesto descrito y se preparó según el mismo procedimiento que **43b**.²²⁶

4-Fenilpent-4-enoato de metilo (**43d**)



Sobre una disolución de ácido 4-fenilpent-4-enoico²²⁷ (500 mg, 2.84 mmol) en metanol (12 mL) se adicionó HCl(Conc) (46.6 μ l, 0.57 mmol). La mezcla resultante se dejó bajo agitación a 60 °C durante la noche. El disolvente se eliminó en el rotavapor y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica-gel (5% Et₂O/Hexanos) para dar 420 mg del producto **43c** (78 %). Aceite incoloro. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.06 (m, 5H), 5.17 (s, 1H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 9.3, 7.7 Hz, 2H), 2.34 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 2H). ¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 173.2 (C), 146.7 (C), 140.3 (C), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 125.9 (CH), 112.6 (CH₂), 51.3 (CH₃), 32.9 (CH₂), 30.3 (CH₂). LRMS (m/z , ESI): 159.08 [M+OMe], 131.08 [M+CO₄ve].

²²² (a) Wei, L.; Mulder, J.A.; Zifcsak, C.A.; Douglas, C.J.; Hsung, R.P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 459. (b) González-Gómez, A.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5057.

²²³ La 5-fenilhex-5-en-2-ona **43a** se sintetizó mediante tratamiento del ácido 4-fenilpent-4-enoico **44** con MeLi segundo el procedimiento descrito en Lee, J.; Son, H.; Park, H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2004**, 25, 1945

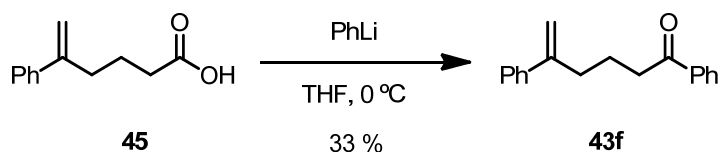
²²⁴ El 4-fenilpent-4-enal **43b** se preparó mediante reducción y posterior oxidación del ácido 4-fenilpent-4-enoico **44** según Takemiya, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6042. y Baldwin, J.E.; Burrell, R. C., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3249.

²²⁵ La 1,4-difenilpent-4-en-1-ona **43c** se sintetizó mediante tratamiento del ácido 4-fenilpent-4-enoico **44** con PhLi segundo el procedimiento descrito en Lee, J.; Son, H.; Park, H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2004**, 25, 1945.

²²⁶ Bergmeier, S. C., *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1462

²²⁷ El ácido 4-fenilpent-4-enoico se preparó segundo el procedimiento descrito en Takemiya, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6042

1,5-Difenilhex-5-en-1-ona (43f)²²⁸



Sólido amarillo. ¹H-RMN(300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.56 – 7.36 (m, 5H), 7.35 – 7.19 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.90 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H). ¹³C-RMN(75 MHz, CDCl₃) 200.1 (C), 147.8 (C), 140.8 (C), 137.0 (C), 132.9 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 126.1 (CH), 112.9 (CH₂), 37.7 (CH₂), 34.6 (CH₂), 22.7 (CH₂). LRMS (*m/z*, *El*): 250 [M⁺, 58], 250 (58), 232 (65), 206 (21), 145 (24), 130 (82), 120 (94), 105 (100), 91 (64), 77 (98). HRMS [M⁺], Calculada para C₁₈H₁₈O: 250.1358, encontrada 250.1360.

6-Fenilhept-6-en-2-ona (43i)²²⁹

Aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.45 – 7.20 (m, 5H), 5.30 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.74 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 208.5 (C), 147.5 (C), 140.6 (C), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 125.9 (CH), 112.6 (CH₂), 42.6 (CH₂), 34.2 (CH₂), 29.7 (CH₃), 22.0 (CH₂). LRMS (*m/z*, *El*): 188 [M⁺, 98], 170 (53), 145 (73), 129 (99), 118 (80), 115 (100), 103 (57), 91 (84), 77 (63). HRMS [M⁺], Calculada para C₁₃H₁₆O: 188.1201, encontrada 188.1200.

6-Phenylhept-6-en-2-one (4p) (*E:Z* = 1:1)²³⁰

Colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 5.78 (q, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 5.55 (qt, *J* = 6.7, 1.0 Hz, 0.5H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 3H), 2.05 (s, 1.5H), 2.04 (s, 1.5H), 1.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H), 1.70 – 1.50 (m, 3.5H). ¹³C NMR (75 MHz,

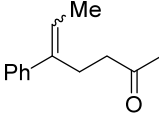
²²⁸ Preparado a partir del ácido 5-fenilhex-5-enoico y PhLi en un rendimiento del 33% de acuerdo al procedimiento descrito en: Lee, J.; Son, H.; Park, H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2004**, 25, 1945.

²²⁹ Preparado a partir del ácido 5-Fenilhex-5-enoico y MeLi en un rendimiento del 72% usando el procedimiento descrito en; Lee, J.; Son, H.; Park, H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2004**, 25, 1945.; 5-Fenilhex-5-enoico es un compuesto conocido, sus datos de RMN están de acuerdo con los descritos en: (a) Karila, D.; Leman, L.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5830–5833; b) X. Jiang, C. K. Tan, L. Zhou, Y.-Y. Yeung, *Angew. Chem. Int. ed.* **2012**, 51, 7771–7775.

²³⁰ Prepared from 5-phenylhept-5-enoic acid and MeLi in 72% yield, according to the procedure reported in ref. **Error! Marcador no definido.** See also ref. 229. 5-Phenylhept-5-enoic acid (*E:Z* = 1:1) was prepared from 5-oxo-5-phenylpentanoic acid and ethyltriphenylphosphonium bromide in 97% yield according to the procedure reported in ref. **Error! Marcador no definido.** 5-Phenylhept-5-enoic acid (*E:Z* = 1:1): Colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 11.67 (brs, 1.0H), 7.41 – 7.24 (m, 3.0H), 7.30 – 7.14 (m, 1.0H), 7.19 – 7.08 (m, 1.0H), 5.80 (q, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 5.57 (q, *J* = 6.8 Hz, 0.5H), 2.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1.0H), 2.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1.0H), 2.32 (td, *J* = 7.5, 4.3 Hz, 2.0H), 1.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H), 1.75 – 1.59 (m, 2.0H), 1.57 (dt, *J* = 6.9, 0.9 Hz, 1.5H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 180.4 (C), 180.3 (C), 142.7 (C), 140.3 (C), 139.6 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 126.5 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 123.8 (CH), 122.2 (CH), 38.2 (CH₂), 33.4 (CH₂), 33.2 (CH₂), 28.3 (CH₂), 23.1 (CH₂), 22.9 (CH₂), 14.6 (CH₃), 14.1 (CH₃). LRMS (*m/z*, *ESI*): 205.12 (M+H)⁺, 187.11, 143.09, 117.07, 91.05. HRMS Calculated for C₁₃H₁₇O₂: 205.1223, found 205.1218.

CDCl₃) 208.6 (C), 208.4 (C), 142.7 (C), 140.6 (C), 140.3 (C), 139.9 (C), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.3 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 123.3 (CH), 121.7 (CH), 42.6 (CH₂), 38.1 (CH₂), 29.6 (CH₃), 28.1 (CH₂), 22.2 (CH₂), 22.1 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.0 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *ESI*): 225.13 (M+Na)⁺, 185.13, 145.10, 117.07. **HRMS** Calculada para C₁₄H₁₈NaO: 225.1250, encontrada 225.1248.

5-Phenylhept-5-en-2-one (*E:Z* = 1.3:1)²³¹

 Aceite incoloro. **¹H-RMN**(300 MHz, CDCl₃) 7.47 – 7.18 (m, 4.13H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.87H), 5.76 (q, *J* = 6.9 Hz, 0.57H), 5.58 (q, *J* = 6.8 Hz, 0.43H), 2.79 (t, *J* = 7.8 Hz, 1.13H), 2.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 0.87H), 2.42 (q, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.05 (s, 1.7H), 2.04 (s, 1.3H), 1.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.7H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.3H). **¹³C-RMN**(75 MHz, CDCl₃) 208.0 (C), 142.2 (C), 139.9 (C), 139.9 (C), 139.1 (C), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.5 (CH), 126.5 (CH), 126.0 (CH), 123.5 (CH), 121.8 (CH), 42.2 (CH₂), 41.9 (CH₂), 33.0 (CH₂), 29.7 (CH₃), 29.7 (CH₃), 23.2 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.9 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *ESI*): 211.11 (M+Na)⁺, 171.1, 131.1, 105.1, 91.1. **HRMS** Calculada para C₁₃H₁₆NaO: 211.1093, encontrada 211.1091.

²³¹ Preparado a partir del ácido 4-fenilhex-4-enoico y MeLi en un rendimiento del 38% (*E:Z* = 1.1:1). De acuerdo al procedimiento descrito en: Lee, J.; Son, H.; Park, H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2004**, 25, 1945. El ácido 4-fenilhex-4-enoico (*E:Z* = 1.1:1) se preparó a partir del bromuro de etiltriphenilfosfonio y el ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico en un rendimiento del 86% usando el procedimiento descrito en Lee, J.; Son, H.; Park, H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2004**, 25, 1945.

ácido 4-fenilhex-4-enoico (*E:Z* = 1.1:1)

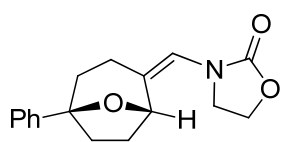
Polvo blanco. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) 11.4 (bs, 1H), 7.71 – 7.10 (m, 5H), 5.85 (q, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 5.67 (q, *J* = 6.8 Hz, 0.5H), 2.96 – 2.88 (m, 1H), 2.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 1.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) 179.9 (C), 179.8 (C), 142.0 (C), 139.8 (C), 139.5 (C), 138.6 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 126.7 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 124.3 (CH), 122.4 (CH), 34.0 (CH₂), 33.1 (CH₂), 32.8 (CH₂), 24.4 (CH₂), 14.6 (CH₃), 14.0 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, *ESI*): 191.11 (M+H)⁺, 201.05, 159.05, 131.09, 105.04. **HRMS** Calculada para C₁₂H₁₅O₂: 191.1067, encontrada 191.1061.

2. Procedimiento Representativo para la cicloadición con el complejo Au15.

(Ejemplificada entre 42a y 43b).

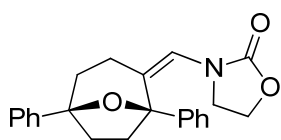
Sobre una solución del complejo **Au15** (19.2 mg, 0.016 mmol) en CH₂Cl₂ (10.0 mL) a -15 °C en un Schlenk purgado que contiene 200 mg de 4Å MS se añadieron el 4-fenilpent-4-enal (**43b**, 416 mg, 2.40 mmol) y la 3-(propa-1,2-dienil)oxazolidin-2-ona (**42a**, 200 mg, 1.60 mmol). La mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 5 minutos (el progreso de la reacción se siguió fácilmente por *tlc*) y se filtró a través de florisil lavando con Et₂O. El disolvente se eliminó en el rotavapor y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de silica-gel (Hexano/EtOAc, 10-50%) para dar 416 mg de (Z)-**44ab** (90 %).

3-((Z)-((1S*,5S*)-5-Fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ilideno)metil)oxazolidin-2-ona ((Z)-**44ab**)



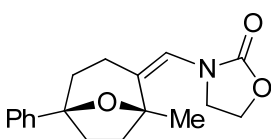
Sólido blanco. 90% . **¹H-RMN**(300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.19 (m, 4H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 5.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.39 – 4.27 (m, 2H), 3.90 – 3.70 (m, 2H), 2.65 – 2.48 (m, 1H), 2.38 – 2.13 (m, 3H), 2.06 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.72 (m, 2H). **¹³C-RMN**(75 MHz, CDCl₃) δ 157.2 (C), 146.1 (C), 130.6 (C), 128.1 (CH), 126.7 (CH), 124.4 (CH), 115.7 (CH), 83.9 (C), 74.2 (CH), 62.0 (CH₂), 46.8 (CH₂), 40.2 (CH₂), 35.1 (CH₂), 30.4 (CH₂), 25.2 (CH₂). **LRMS** (*m/z*, *ESI*): 308.1(M+Na)⁺, 268.1, 181.1, 100 . **HRMS** Calculada para C₁₇H₁₉NNaO₃, 308.1257, encontrada 308.1257.

3-((Z)-((1R*,5S*)-1,5-Difenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ilideneo)metil)oxazolidin-2-ona ((Z)-**44ac**)



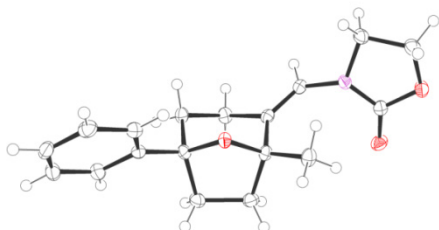
Sólido blanco. 86% . **¹H-RMN**(300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.55 (m, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.41 – 7.26 (m, 5H), 7.29 – 7.17 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.28 – 3.07 (m, 2H), 2.92 – 2.70 (m, 2H), 2.70–2.58 (m, 1H), 2.54 – 2.41 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 2.23–1.94 (m, 3H). **¹³C-RMN**(75 MHz, CDCl₃) δ 156.6 (C), 146.1 (C), 144.5 (C), 143.9 (C), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 125.9 (CH), 124.3 (CH), 115.7 (CH), 85.1 (C), 83.9 (C), 61.8 (CH₂), 46.8 (CH₂), 39.7 (CH₂), 37.8 (CH₂), 36.6 (CH₂), 27.7 (CH₂). **LRMS** (*ESI*): 362.1(M+Na)⁺, 384.1, 344.1, 179. **HRMS** Calculada para C₂₃H₂₄NO₃, 362.1751, encontrada 362.1745.

3-((Z)-((1S*,5S*)-1-Metil-5-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ilideno)metil)oxazolidin-2-ona ((Z)-**44aa**)



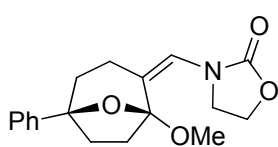
Sólido blanco, 87% . **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.15 (m, 5H), 5.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.54 – 4.27 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.78 – 2.55 (m, 1H), 2.44 – 2.24 (m, 3H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.80 (m, 3H), 1.72 (s, 3H). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ 157.5 (C), 146.4 (C), 143.7 (C), 128.0 (CH), 126.5 (CH), 124.2 (CH), 114.8 (CH), 83.7 (C),

82.52 (C), 61.9 (CH₂), 47.4 (CH₂), 39.0 (CH₂), 38.4 (CH₂), 37.2 (CH₂), 27.2 (CH₂), 23.8 (CH₃).
LRMS (*m/z*, *CI*): 300 [*M*⁺ +1, 10], 282 (91), 256 (23), 212 (42), 195 (100), 169 (24), 88 (14).
HRMS [*M*⁺ +1], calculada para C₁₈H₂₂NO₃: 300.1600, encontrada 300.1605. La estructura de (Z)-**44aa** se confirmó por RX.



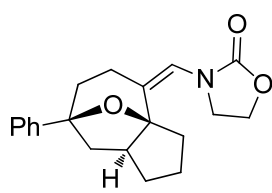
Estructura de RX de (Z)-**44aa**²³²

3-((Z)-((1S*,5S*)-1-Metoxi-5-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ilideno)metil)oxazolidin-2-ona ((Z)-44ad**)**



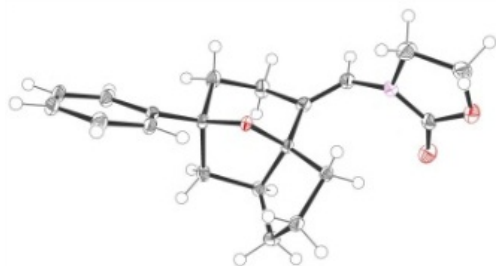
Sólido blanco. 75% **1H-RMN**(300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.22 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.71 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.52 - 2.35 (m, 2H), 2.23 - 1.96 (m, 4H), 1.91 - 1.79 (m, 2H). **13C-RMN**(75 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (C), 146.6 (C), 128.5 (C), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 124 (CH), 117.2 (CH), 107.2 (C), 82.5 (C), 62.7 (CH₂), 51.3 (CH₃), 47.2 (CH₂), 38.8 (CH₂), 36.2 (CH₂), 34.7 (CH₂), 28.1 (CH₂). **LRMS** (*m/z*, *ESI*): 338.1 [*M*+Na]⁺, 316.1, 298.1, 266.1, 240.1, 211.1, 126. **HRMS** (*m/z*, *ESI*) calculada para C₁₈H₂₁NNaO₄ [*M*+Na]⁺ 338.1363, encontrada 338.1367.

3-((Z)-((3aS*,7S*)-7-Fenilhexahidro-1H-3a,7-epoxiazulen-4(5H)-ilideno)metil)oxazolidin-2-ona ((Z)-44ag**)**



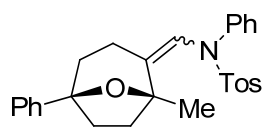
Sólido blanco. 51% . **1H-RMN**(250 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.06 (m, 5H), 5.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.20 (m, 2H), 3.77 - 3.48 (m, 2H), 2.76 - 2.44 (m, 3H), 2.27 (ddd, *J* = 14.8, 6.2, 1.9 Hz, 1H), 2.14 - 1.51 (m, 8H), 1.29 (dd, *J* = 11.8, 5.6 Hz, 1H). **13C-RMN**(63 MHz, CDCl₃) δ 158.2 (C), 146 (C), 143.1 (C), 128.2 (CH), 126.8 (CH), 124.4 (CH), 114.9 (CH), 93.1 (C), 84.9 (C), 62.3 (CH₂), 48.5 (CH₂), 48.4 (CH₂), 48 (CH), 39.3 (CH₂), 34 (CH₂), 33.9 (CH₂), 28.9 (CH₂), 24.9 (CH₂). **LRMS** (*m/z*, *ESI*) 348.1 [*M*+Na]⁺, 308.1, 221.1, 193.1, 126, 100, **HRMS** (*m/z*, *ESI*) calculada para C₂₀H_{29w}NaO₃ [*M*+Na]⁺ 348.1570, encontrada 348.1577. La estructura de **44aa** se confirmó por difracción de RX.

²³² CCDC 917326 (**44aa**) contiene los datos cristalográficos para esta estructura y puede obtenerse via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.



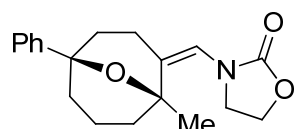
Estructura de RX de **44ag**.²³³

4-Metil-N-(((1S,5S)-1-metil-5-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ilideno)metil)-N-fenilbencenosulfonamida (44ba) (Z:E = 2.6:1)



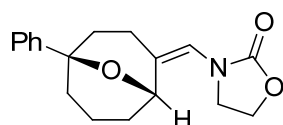
¹H-RMN(300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 6.99 (m, 13H), 6.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.72H), 5.62 - 5.58 (m, 0.28H), 2.68 - 2.44 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26 - 1.66 (m, 7H), 1.52 (s, 3H). **¹³C-RMN**(75 MHz, CDCl₃) δ 146.7 (C), 146.4 (C), 146.2 (C), 143.7 (C), 141.8 (C), 141.5 (C), 141.4 (C), 134.8 (C), 133.5 (C), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.5 (CH), 125.4 (CH), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 118.5 (CH), 117.1 (CH), 84.1 (C), 83.3 (C), 82.9 (C), 81.3 (C), 39.0 (CH₂), 38.7 (CH₂), 38.4 (CH₂), 37.9 (CH₂), 37.7 (CH₂), 36.5 (CH₂), 27.4 (CH₂), 25.3 (CH₃), 22.9 (CH₃), 21.7 (CH₂), 21.5 (CH₃). **LRMS** (*m/z*, ESI): 460.1[M+Na]⁺, 442.1, 287.1, 260, 195.1, 155, **HRMS** (*m/z*, ESI) calculada para C₂₈H₃₀NO₃S [M+Na]⁺ 460.1941, encontrada 460.1928.

3-((Z)-((1S*,5R*)-1-Metil-5-fenil-9-oxabicyclo[3.3.1]nonan-2-ilideno) metil)oxazolidin-2-ona ((Z)-44ai)



Sólido blanco. 88% . **¹H-RMN**(300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.69 - 3.48 (m, 2H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 3H). **¹³C-RMN**(75 MHz, CDCl₃) δ 158.5 (C), 151.2 (C), 151.0 (C), 128.0 (CH), 126.1 (CH), 123.6 (CH), 116.1 (CH), 75.2 (C), 73.2 (C), 62.2 (CH₂), 48.4 (CH₂), 37.9 (CH₂), 35.4 (CH₂), 34.6 (CH₂), 27.9 (CH₃), 26.6 (CH₂), 17.9 (CH₂). **LRMS** (*m/z*, ESI): 336.16 (M+Na)⁺, 296.17, 209.14, 171.12, 105.05. **HRMS** Calculada para C₁₉H₂₉NaO₃: 336.1570, encontrada 336.1582.

3-((Z)-((1S*,5R*)-5-Fenil-9-oxabicyclo[3.3.1]nonan-2-ilideno)metil) oxazolidin-2-ona ((Z)-44ae)

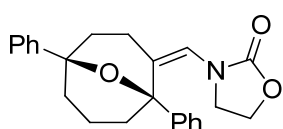


Sólido blanco. 31% . **¹H-RMN**(300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.4

²³³ CCDC 930627 (**6ah**) contains the crystallographic data for this paper, which can be obtained from the CCDC via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

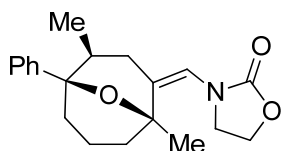
Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.50 – 4.34 (m, 2H), 3.88 – 3.73 (m, 1H), 3.71 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.75 – 2.59 (m, 1H), 2.52 – 2.33 (m, 1H), 2.24 – 1.91 (m, 5H), 1.88 – 1.65 (m, 3H). **¹³C-RMN**(75 MHz, CDCl₃) 150.2 (C), 132.3 (C), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 123.5 (CH), 116.9 (CH), 72.3 (C), 69.3 (CH), 62.2 (CH₂), 46.2 (CH₂), 37.2 (CH₂), 36.2 (CH₂), 28.2 (CH₂), 27.5 (CH₂), 18.3 (CH₂). **LRMS** (m/z , ESI): 300.16 (M+H)⁺, 282.15, 195.12, 157.10, 126.06. **HRMS** Calculada para C₁₈H₂₄O₃: 300.1594, encontrada 300.1594.

3-((Z)-((1R*,5R*)-1,5-Difenil-9-oxabicyclo[3.3.1]nonan-2-ilideno)metil) oxazolidin-2-ona ((Z)-44ag)



Sólido blanco. 96% **¹H-RMN**(250 MHz, CDCl₃) δ 7.65 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.00 (m, 8H), 5.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.03 (td, $J = 8.8$, 2.6 Hz, 1H), 3.86 (dt, $J = 10.8$, 8.4 Hz, 1H), 2.86 (dt, $J = 10.8$, 8.8 Hz, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 2.50 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 2.26 – 2.02 (m, 3H), 2.01 – 1.69 (m, 4H), 1.63 – 1.46 (m, 1H). **¹³C-RMN**(63 MHz, CDCl₃) δ 158.4 (C), 150.8 (C), 149.5 (C), 145.8 (C), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 123.7 (CH), 117.5 (CH), 77.3 (C), 73.9 (C), 62.5 (CH₂), 46.5 (CH₂), 37.9 (CH₂), 34.3 (CH₂), 32.2 (CH₂), 27.8 (CH₂), 17.5 (CH₂). **LRMS** (m/z , ESI): 398.17 (M+Na)⁺, 358.18, 271.15, 243.12, 167.09, 126.06. **HRMS** Calculada para C₂₄H₂₅NNaO₃: 398.1727, encontrada 398.1742.

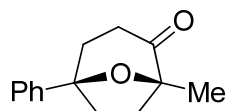
3-((Z)-((1S*,4S*,5R*)-1,4-Dimethyl-5-phenyl-9-oxabicyclo[3.3.1]nonan-2-ylidene)methyl)oxazolidin-2-one ((Z)-44aj).



Sólido blanco. 57% , dr =1:0. **¹H-RMN**(300MHz, CDCl₃) 7.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 1H), 5.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.70 – 3.46 (m, 2H), 2.28 (td, $J = 12.7$, 2.1 Hz, 1H), 2.15 – 1.87 (m, 5H), 1.80 – 1.62 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 0.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). **¹³C-RMN**(75 MHz, CDCl₃) 158.4 (C), 151.3 (C), 146.2 (C), 127.5 (CH), 126.4 (CH), 125.2 (CH), 116.0 (CH), 76.7 (C), 74.7 (C), 62.2 (CH₂), 48.4 (CH₂), 36.7 (CH), 36.2 (CH₂), 35.3 (CH₂), 35.2 (CH₂), 28.0 (CH₃), 20.0 (CH₃), 17.6 (CH₂). **LRMS** (m/z , ESI): 328.19 (M+H)⁺, 223.15, 181.10, 157.10, 119.09, 100.04. **HRMS** Calculada para C₂₀H₂₆NO₃: 328.1907, encontrada 328.1911.

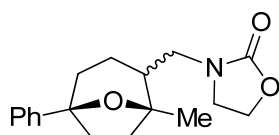
Derivatización de los Oxabíciclos. Procedimientos experimentales para la síntesis de los compuestos 45, 46, 47 y 48.

(1S*,5R*)-1-Metil-5-fenil-8-oxabíciclo[3.2.1]octan-2-ona (46)²³⁴



Sobre una disolución de NaIO_4 (74 mg, 0.35 mmol) en H_2O (1.5 mL) se añadió el óxido de rutenio (IV) hidratado (2.3 mg, 0.015 mmol). La mezcla resultante amarilla-verdosa se agitó durante 30 min. Una disolución de **44aa** (45 mg, 0.15 mmol) en EtOAc (0.7 mL) se adicionó en una porción. Después de 10 min, tras el cambio de color de la mezcla resultante, se le adicionó una segunda porción de NaIO_4 (74 mg, 0.35 mmol). Tras 5 min la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celita. La fase orgánica se lavó con $\text{NaHSO}_3(\text{sat})$ y el precipitado resultante se filtró sobre celita. Se secó la fase orgánica con sal muera y NaSO_4 y se eliminó el exceso de disolvente en el rotavapor. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílica-gel (hexano/EtOAc) para dar 1-Metil-5-fenil-8-oxabíciclo[3.2.1]octan-2-ona **46** (70%). **¹H-RMN**(250 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.12 (m, 5H), 2.73 – 2.35 (m, 3H), 2.34 – 2.14 (m, 3H), 2.13 – 1.80 (m, 2H), 1.39 (s, 3H). **¹³C-RMN**(63 MHz, CDCl_3) δ 208.1 (C), 145.2 (C), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 124.4 (CH), 86.1 (C), 84.0 (C), 40.2 (CH_2), 36.4 (CH_2), 35.8 (CH_2), 33.3 (CH_2), 19.2 (CH_3). **LRMS** (m/z, ESI): 338.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 289, 271, 199.1, 181.1, 155, **HRMS** (m/z, ESI) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 239.1043, encontrada 239.1034.

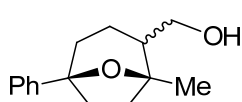
3-(((1S*,5S*)-1-Metil-5-fenil-8-oxabíciclo[3.2.1]octan-2-il)metil)oxazolidin-2-ona (r.d = 1.1 : 1) (**45**)



Una suspensión de (Z)-3-(((1-metil-5-fenil-8-oxabíciclo[3.2.1]octan-2-ilideno)methyl)oxazolidin-2-ono **44aa** (50 mg, 0.17 mmol) y Pd/C (10% wt, 17 mg) en EtOH (1.6 mL) se agitó vigorosamente bajo H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró a través de celita lavando con EtOH. Se eliminó el disolvente en el rotavapor y el crudo se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica-gel (Hexano/ EtOAc 20-60%) para dar 30 mg del 3-Metil-5-fenil-8-oxabíciclo[3.2.1]octan-2-il)metil)oxazolidin-2-ona **45** (r.d = 1.1:1, 60%). Sólido blanco **¹H-RMN**(300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.11 (m, 5H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 3.71 – 3.20 (m, 3H), 3.17 – 3.12 (m, 1H), 2.22 – 1.78 (m, 5H), 1.76 – 1.44 (m, 4H), 1.34 (s, 3H). **¹³C-RMN**(75 MHz, CDCl_3) δ 158.8 (C), 146.7 (C), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 85.2 (C), 83.9 (C), 82.5 (C), 81.5 (C), 61.7 (CH_2), 46.5 (CH_2), 45.6 (CH_2), 44.8 (CH_2), 43.4 (CH_2), 42.7 (CH_3), 39.8 (CH_3), 39.1 (CH_2), 38.3 (CH_2), 37.1 (CH_2), 36.5 (CH_2), 33.7 (CH_2), 32.4 (CH_2), 25.1 (CH_3), 24.7 (CH_3), 23.7 (CH_2), 20.6 (CH_2). **LRMS** (m/z, ESI): 302.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 324.1, 284.1, 197.1, 169.1, 100, **HRMS** (m/z, ESI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 302.1751, encontrada 302.1755.

²³⁴ Procedimiento descrito en: A. Piperno, U. Chiacchio, D. Iannazzo, S. V Giofrè, G. Romeo, R. Romeo, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3958.

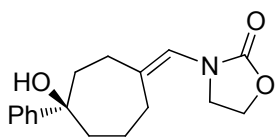
((1S*,5S*)-1-Methyl-5-phenyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)methanol (47)(dr = 2.6 : 1)



Sobre una disolución de (Z)-3-((1-metil-5-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ilideno)metil)oxazolidin-2-ona **44aa** (50 mg, 0.167 mmol) en CHCl₃ (3.6 mL) se añadió HCl (6N) (3 mL, 18 mmol).

La mezcla se agitó a 61 °C durante la noche. Tras enfriarse, se añadió NaHCO₃ saturada hasta neutralización. Los productos se extrajeron con CH₂Cl₂, se secaron con NaSO₄ y la disolución resultante se filtró. El exceso de disolvente se eliminó en el rotavapor proporcionando una mezcla cruda de (1-metil-5-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-carbaldehído; r. d = 2.7:1) que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación.²³⁵ La mezcla se disolvió en MeOH (3 mL) y se le añadió NaBH₄ (9.7 mg, 0.42 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 5 min, el proceso se paró con la adición de acetona. Se añadió H₂O y la mezcla resultante se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó con NaSO₄ y el exceso de disolventes se eliminaron en el rotavapor para proporcionar un crudo de reacción (r. d = 2.6:1) que se purificó mediante cromatografía en columna de sílica-gel (Hexano/EtOAc). Se obtuvo el 1-metil-5-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-il)metanol (37 mg, 0.159 mmol) como una mezcla de diastereoisómeros (r. d = 2.6:1) (**47** : **47'**) en un rendimiento del 95%. Sólido blanco. **¹H-RMN**(250 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.27 (m, 2.00H), 7.31 – 7.17 (m, 2.00H), 7.21 – 7.06 (m, 1.00H), 4.10 – 3.93 (m, 0.28H), 3.74 (dd, J = 10.9, 3.3 Hz, 0.28H), 3.63 (dd, J = 10.8, 5.0 Hz, 0.72H), 3.31 (dd, J = 10.8, 7.2 Hz, 0.72H), 2.24 – 1.43 (m, 9.00H), 1.41 (s, 0.84H), 1.34 (s, 2.16H). **¹³C-RMN**(63 MHz, CDCl₃) δ 146.8 (C, **47**), 146.6 (C, **47'**), 128.1 (CH, **47'**), 128.0 (CH, **47**), 126.6 (CH, **47'**), 126.4 (CH, **47**), 124.4 (CH, **47**), 124.4 (CH, **47'**), 85.1 (C, **47'**), 83.7 (C, **47**), 83.0 (C, **47'**), 82.6 (C, **47**), 64.8 (CH₂, **47'**), 64.5 (CH₂, **47**), 47.0 (CH, **47**), 42.2 (CH, 10ab'), 38.5 (CH₂, **47'**), 38.1 (CH₂, **47**), 37.2 (CH₂, **47**), 36.4 (CH₂, **47'**), 35.6 (CH₂, **47'**), 33.0 (CH₂, **47**), 25.4 (CH₃, **47**), 24.6 (CH₃, **47'**), 22.8 (CH₂, **47**), 22.7 (CH₂, **47'**). **LRMS** (m/z, ESI): 255.1[M+Na]⁺, 215.1, 197, 155. **HRMS** (m/z, ESI) calculada para C₁₅H₂₀NaO₂ [M+Na]⁺ 255.1356, encontrada 255.1363.

(E)-3-((4-Hydroxy-4-phenylcycloheptylidene)methyl)oxazolidin-2-one (48)²³⁶



TiCl₄ (0.48 mL, 0.48 mmol, 1M en CH₂Cl₂) se adicionó lentamente sobre una disolución de (Z)-3-((1-metoxi-5-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ilideno)metil)oxazolidin-2-ona **44ad** (50 mg, 0.16 mmol) y Et₃SiH (0.20 mL, 1.27 mmol) en CH₂Cl₂ (1.6 mL)

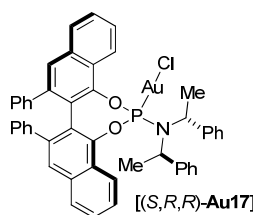
²³⁵ Este intermedio también puede purificarse por columna (85 %) Aceite incoloro. **(1-Metil-5-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-carbaldehído.** **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (d, J = 3.3 Hz, 0.26 H), 9.80 (d, J = 2.2 Hz, 0.74 H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 1.00 H), 2.78 – 2.64 (m, 0.74 H), 2.38 – 2.19 (m, 1.26 H), 2.20 – 1.63 (m, 7H), 1.58 (s, 2.22 H), 1.56 (s, 0.78 H). **¹³C NMR** (75 MHz, cdcl₃) δ 205.6 (C), 203.2 (C), 146.3 (C), 146.2 (C), 128.1 (CH), 126.7 (CH), 124.4 (CH), 124.4 (CH), 85.2 (C), 84.1 (C), 81.0 (C), 57.5 (CH), 54.0 (CH), 38.2 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.8 (CH₂), 36.2 (CH₂), 35.2 (CH₂), 33.7 (CH₂), 25.5 (CH₃), 25.0 (CH₃), 20.7 (CH₂), 19.4 (CH₂). **LRMS** (m/z, ESI): 253.12 (M+Na)⁺, 213.13, 195.12, 155.09, 129.07, 91.05. **HRMS** Calculada para C₁₅H₁₈NaO₂: 253.1199, encontrada 253.1192.

²³⁶ Procedimiento descrito en: S. Xing, Y. Li, Z. Li, C. Liu, J. Ren, Z. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12605–12609.

a -70 °C, bajo atmósfera de argón. La reacción se agito a esa temperatura durante 2h y se le añadió $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ (1.5 mL) y Et_2O (3 mL) a esa temperatura. La mezcla resultante se agitó durante la noche hasta alcanzar temperatura ambiente. La fase orgánica se separó extrayendo con Et_2O (3 x 3 mL). Tras juntar todas las fases orgánicas se lavaron con salmuera (5 mL), y se secó con Na_2SO_4 . El exceso de disolvente se eliminó en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en silica-gel (Hexanos/ EtOAc 10-90%). El (*E*)-3-((4-hidroxy-4-fenilcicloheptilideno)metil)oxazolidin-2-ona **48** (29 mg, 0.10 mmol) se obtuvo en un rendimiento del 64 %. Sólido blanco. **^1H -RMN**(250 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.60 (m, 2H), 2.63 - 2.15 (m, 5H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.95 - 1.60 (m, 5H). **^{13}C -RMN**(63 MHz, CDCl_3) δ 157.5 (C), 150.4 (C), 137.6 (C), 128.3 (CH), 126.7 (CH), 124.3 (CH), 118.6 (CH), 75.7 (C), 62.3 (CH_2), 46.6 (CH_2), 42.6 (CH_2), 39.9 (CH_2), 34.4 (CH_2), 24 (CH_2), 22.6 (CH_2). **LRMS** (m/z , ESI): 310.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 270.1, 183.1, 155, **HRMS** (m/z , ESI) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 310.1414, encontrada 310.1408.

Estudio Enantioselectivo

Complejo quirál (*S,R,R*)-Au17



Preparado de acuerdo al procedimiento descrito en la bibliografía.²³⁷

sólido amarillento. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 16.1, 8.0 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 4H), 7.35 - 7.25 (m, 6H), 7.19 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.82 - 4.61 (m, 2H), 1.67 (brs, 6H). **^{13}C NMR** (63 MHz, CDCl_3) δ 146.7, 146.5, 144.7, 144.6, 141.1, 140.6, 140.0, 139.6, 134.4, 134.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 126.8, 126.5, 126.2, 125.8, 125.7, 125.4, 123.6, 123.6, 122.6, 122.1, 122.0, 121.8, 54.3 (CH), 21.0 (CH_3). **^{31}P NMR** (202 MHz, CDCl_3) δ 127.9.

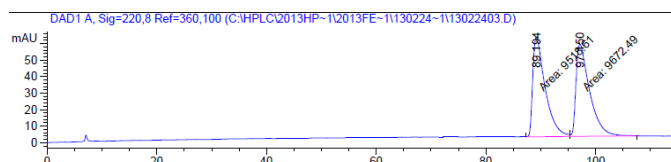
²³⁷ A. Z. González, D. Benítez, E. Tkatchouk, W. a Goddard, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 5500.

3. Procedimiento experimental para la cicloadición enantioselectiva.

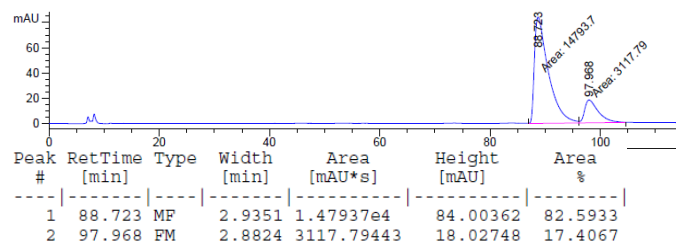
(Ejemplificado para la reacción entre **42a** y **43a** con (*S,R,R*)-**Au17**)

En un Schlenk previamente purgado y que contiene 200 mg de 4Å MS se añadió (*S,R,R*)-**Au17** (7.4 mg, 8.0 µmol), AgSbF₆ (3.1 mg, 8.0 µmol) y 5-fenilhex-5-en-2-ona (41.9 mg, 0.240 mmol), en CH₂Cl₂ (1.6 ml) a -78 °C. A continuación se añadió la 3-(propa-1,2-dienil)oxazolidin-2-ona (**42a**, 20 mg, 0.160 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos (el progreso de la reacción se siguió fácilmente por tlc) y se filtró a través de florisil lavando con Et₂O. El disolvente se eliminó en el rotavapor proporcionando una mezcla cruda de (E:Z = 1:0), que se purificó mediante cromatografía en columna de silica-gel (Hexanes/EtOAc 10-50%) para dar 30.0 mg de (Z)-3-((1-metil-5-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ilideno)metil)oxazolidin-2-ona **44aa** (63 % yield). El exceso enantiomérico se midió por HPLC con una columna Chiralpak IB a temperatura ambiente, (Hexano - iPrOH = 95:5, 0.5 ml/min).

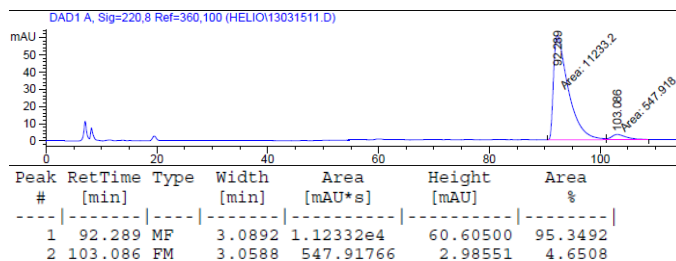
Mezcla racémica (Z)-**44aa**, Chiralpak IB



Muestra enantioenriquecida, 66 % ee.



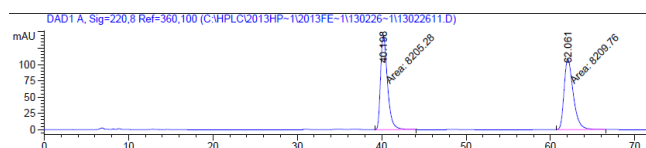
Este producto se pudo recrystalizar [(Z)-**44aa** (63% , 66 % ee)] mediante redisolución en iPrOH bajo calentamiento. Tras enfriarse durante la noche, la disolución se decantó y filtró. El filtrado se concentró para dar una muestra pura con un 90 % ee (38 %)



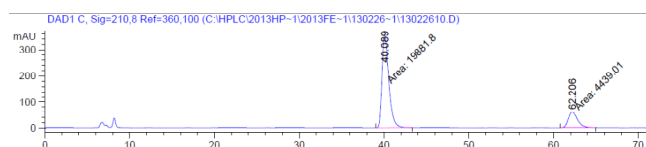
(Z)-3-((1,5-difenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ilideno)methyl)oxazolidin-2-ona (Z)-**44ah**

Enantioselectividad determinada mediante HPLC con columna quiral Chiralpak IA3 a temperatura ambiente (Hexano - iPrOH = 90:10, 0.5 ml/min).

Muestra racémica de (Z)-**44ac** , Chiralpak IA3



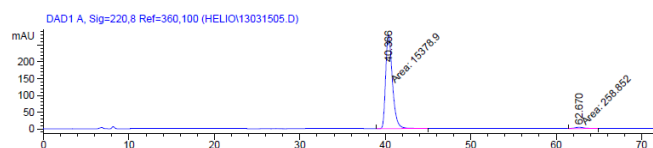
Muestra enantioenriquecida, 64 % ee



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	40.089	MM	0.9378	1.98818e4	353.33252	81.7481
2	62.206	MM	1.2499	4439.00879	59.19135	18.2519

Totals : 2.43209e4 412.52386

Este producto se pudo recrystalizar [(Z)-**44ac** (69% yield, er = 82:18)] mediante redisolución en iPrOH bajo calentamiento. Tras enfriarse durante la noche, la disolución se decanta y filtró. El filtrado se concentró para dar una muestra pura con un 96 % ee

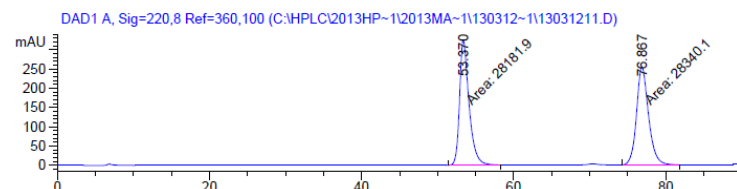


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	40.366	MM	0.9135	1.53789e4	280.58377	98.3447
2	62.670	MM	1.2280	258.85168	3.51310	1.6553

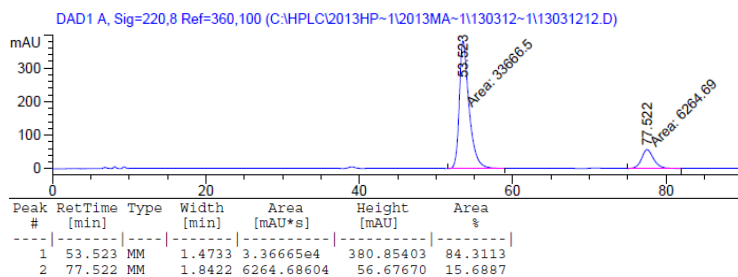
3-((Z)-((1S,5S)-5-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ilideno)metil)oxazolidin-2-ona (Z)-44ab****

Enantioselectividad determinada mediante HPLC con columna quiral Chiralpak IA a temperatura ambiente (Hexano - iPrOH = 90:10, 0.5 ml/min).

Muestra racémica de (Z)-**44ab** , Chiralpak IA



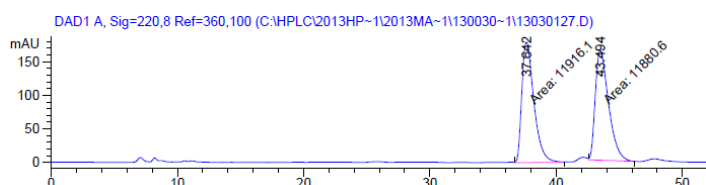
Muestra enantioenriquecida de (Z)-**44ab**, 68 % ee



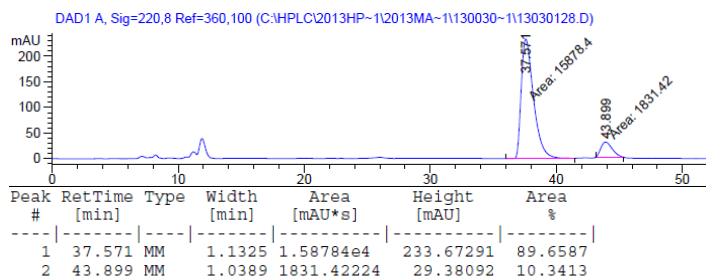
(Z)-3-((1,4-Dimetil-5-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ilideno)metil)oxazolidin-2-ona (Z)-44ah

Enantioselectividad determinada mediante HPLC con columna quiral Chiralpak IB a temperatura ambiente (Hexano - iPrOH = 90:10, 0.5 ml/min).

Muestra racémica de (Z)- 44ah, , Chiralpak IB



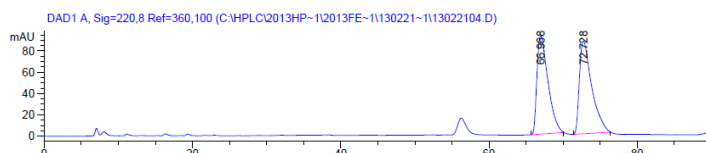
Muestra enantioenriquecida de 44ah r. d = 1:0, 80 % ee



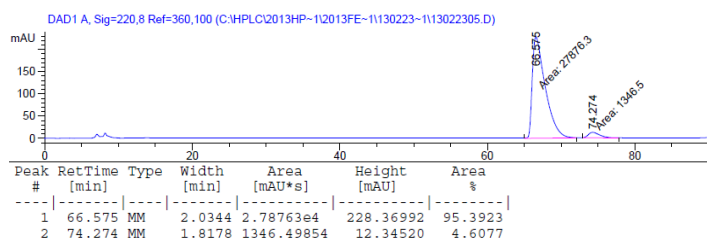
(Z)-3-((1-Metil-5-fenil-9-oxabicyclo[3.3.1]nonan-2-ilideno)metil)oxazolidin-2-ona (Z)-44ai

Enantioselectividad determinada mediante HPLC con columna quiral Chiralpak IB a temperatura ambiente (Hexano - iPrOH = 95:5, 0.5 ml/min)

Muestra racémica de (Z)-44ai, , Chiralpak IB



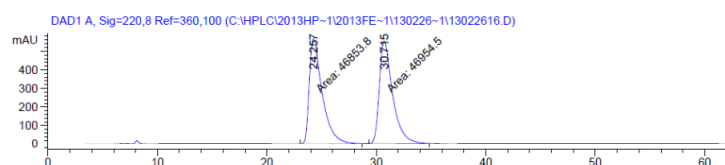
Muestra enantioenriquecida de (Z)-44ai, 90 % ee



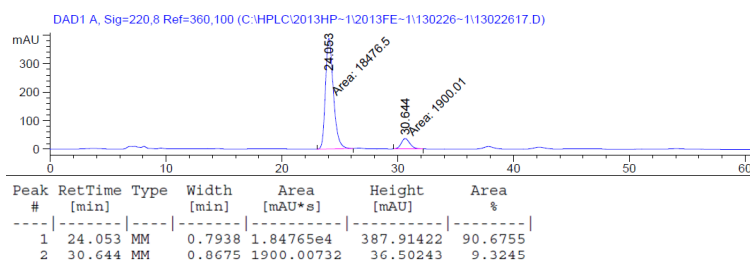
(Z)-3-((1,5-difenil-9-oxabicyclo[3.3.1]nonan-2-ilideno)metil)oxazolidin-2-on (Z)-44af

Enantioselectividad determinada mediante HPLC con columna quiral Chiralpak IA a temperatura ambiente (Hexane - iPrOH = 90:10, 0.5 ml/min).

Muestra racémica de (Z)-44af, Chiralpak IA



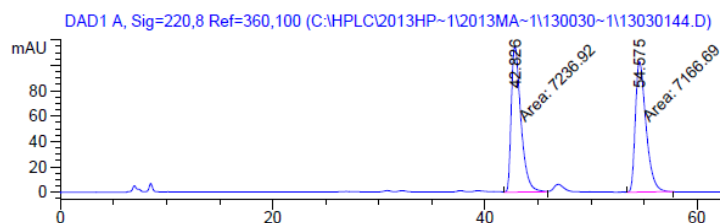
Muestra enantioenriquecida de (Z)-44af 82 % ee



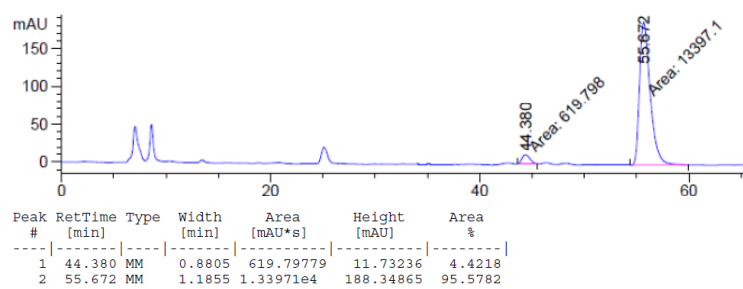
3-(Z)-1,4-Dimethyl-5-phenyl-9-oxabicyclo[3.3.1]nonan-2-ylidene)methyl)oxazolidin-2-one (Z)-44aj

Enantioselectividad determinada mediante HPLC con columna quiral Chiralpak IA3 a temperatura ambiente (Hexano - iPrOH = 95:5, 0.5 ml/min).

Muestra racémica de (Z)-44aj, Chiralpak IA3



Muestra enantioenriquecida de (Z)-44aj, 92 % ee



Espectros seleccionados

